

Supramolekulare Aggregate auf Basis dendritischer Multischalenarchitekturen als universelle Nanotransporter**

Michał R. Radowski, Anuj Shukla, Hans von Berlepsch, Christoph Böttcher, Guillaume Pickaert, Heinz Rehage und Rainer Haag*

Die Entwicklung von Nanokompartimenten für die homogene Komplexierung und Solubilisierung aktiver Agentien ist ein ungelöstes Problem in zahlreichen Anwendungen, z. B. in der Katalyse, beim Wirkstofftransport, oder bei der Stabilisierung von Druckertinten. Supramolekulare Transportsysteme können in zwei Klassen eingeteilt werden:^[1] 1) physikalische Aggregate amphiphiler Moleküle,^[2–4] wie Vesikel oder Micellen, und 2) kovalent verknüpfte molekulare Strukturen, die so genannten unimolekularen Transportsysteme.^[5,6] Ein grundsätzliches Problem dieser Nanotransportsysteme ist ihre eingeschränkte Kompatibilität mit Lösungsmitteln und polymeren Umgebungen. Sie können entweder unpolare Moleküle in wässriger Umgebung^[7,8] oder, wenn das System auf einer invertierten micellaren Struktur basiert, polare Moleküle in einer hydrophoben Umgebung, z. B. ein organisches Medium, transportieren.^[9,10] Darum kann die Entwicklung von Nanotransportern, die mit unterschiedlichen Umgebungen kompatibel sind, viele Löslichkeits- und Stabilitätsprobleme aktiver Wirkstoffe lösen.

Hier beschreiben wir die Synthese und Eigenschaften neuer Kern-Schale-Architekturen, die aus einem hyperverzweigten polymeren Kern bestehen, der von einer zweilagigen Schale umgeben ist. Dieses System kann eine Vielzahl von unpolaren bis ionischen Substanzen einschließen und sie in sehr unterschiedlichen Umgebungen transportieren, einschließlich unpolaren und polaren organischen, genauso wie wässrigen Lösungsmittel. Im Unterschied zu bereits existierenden micellaren Systemen^[2,8,10] bilden diese neuen Archi-

tekturen die Struktur eines Liposoms auf unimolekularer Ebene nach (Abbildung 1). Liposomen bilden sich üblicher-

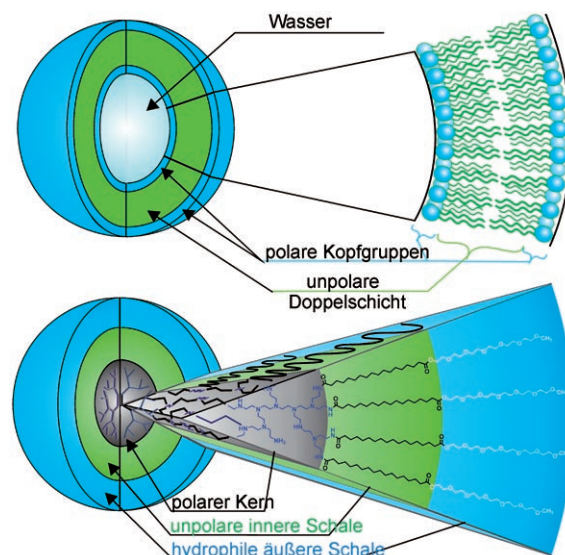


Abbildung 1. Aufbau einer typischen Liposomstruktur (oben) und der dendritischen Multischalenarchitektur (unten).

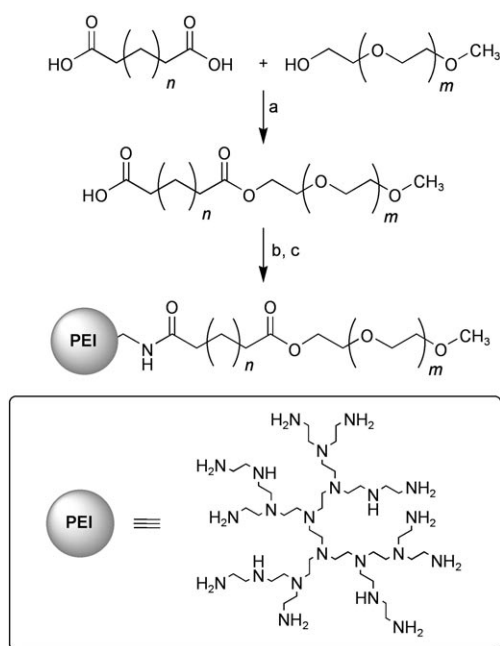
weise durch Selbstorganisation amphiphiler Moleküle, z. B. Phospholipide, zu zweilagigen Vesikeln, die in ihrem wässrigen Innenraum polare chemische Substanzen lösen können.^[4] In der zweilagigen hydrophoben Wand des Liposoms können zudem unpolare Gastmoleküle eingeschlossen werden.^[11] Von der Entwicklung einer analogen unimolekularen Architektur mit einer hydrophoben mittleren Schicht, die von zwei hydrophilen Bereichen flankiert wird, erwarten wir ein Transportverhalten, das dem von Liposomen ähnelt, diese aber bezüglich Stabilität übertrifft.

Zur Herstellung solcher dendritischer Multischalenarchitekturen (Abbildung 1) wurde eine effiziente dreistufige Synthese entwickelt (Schema 1).^[12] Die hierbei eingesetzten, kommerziell erhältlichen Bausteine – hochverzweigtes Poly(ethylenimin) (PEI), Dicarbonsäuren und monomethyliertes Poly(ethylenglycol) (mPEG) – wurden durch ein modulares Verfahren verknüpft. Um die Rolle jeder einzelnen Domäne (Kern, innere Schale, äußere Schale) zu verstehen, haben wir diese unabhängig voneinander variiert. Als Kernmoleküle wurden zwei Poly(ethylenimine) unterschiedlicher Molekulargewichte ($M_n = 3600 \text{ g mol}^{-1}$, $PD = 1.4$; $M_n = 10500 \text{ g mol}^{-1}$, $PD = 2.0$) gewählt. Diese hochverzweigten Kerne wurden in unterschiedlichen Funktionalisierungsgra-

[*] M. R. Radowski, Dr. G. Pickaert, Prof. Dr. R. Haag
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-838-53357
E-Mail: haag@chemie.fu-berlin.de
Dr. A. Shukla, Prof. Dr. H. Rehage
Lehrstuhl für Physikalische Chemie II
Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
Dr. H. von Berlepsch, Dr. C. Böttcher
Forschungszentrum für Elektronenmikroskopie
Freie Universität Berlin
Fabeckstraße 36a, 14195 Berlin (Deutschland)

[**] R.H. dankt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für den Nachwuchspreis Nanotechnologie (03X5501A), und M.R. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Synthese dendritischer Multischalenarchitekturen: $\text{PEI}_x(\text{C}_{n+4}\text{mPEG}_{m+1})_{\text{DF}}$, $^{[13]}$ $n=2, 8, 14$; $m \approx 5, 9, 13$. a) PTSA, Toluol, Rückfluss, 24 h, 70–85%; b) *N*-Hydroxysuccinimid, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), THF, 0°C, 24 h, 93–97%; c) PEI, MeOH, RT, 24 h, 70–80% (50–65% nach drei Stufen). Die abgebildete hochverzweigte PEI-Struktur stellt nur einen kleinen idealisierten Teil des tatsächlichen Polymers dar.

den (70–100%) mit den linearen amphiphilen Bausteinen durch Amidbindungen verknüpft.^[13] Als amphiphile Bausteine dienen Dicarbonsäuren (C_6 , C_{12} oder C_{18}), verbunden mit Polyethylenglycolmonomethylethern (mPEGs mit durchschnittlich 6, 10 oder 14 Glycoleinheiten). Die terminalen mPEG-Ketten fungieren als äußere polare Schale, die für eine gute Löslichkeit sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln und einen hohen Grad an Biokompatibilität sorgt.^[14] Die mittlere Schicht aus aliphatischen Ketten wurde für die Wechselwirkung mit hydrophoben Gastmolekülen in der liposomartigen Struktur eingeführt, während der polare Kern und die äußere polare Schale eine geeignete Umgebung für den Einschluss polarer Gastmoleküle bieten. Dieses modulare Verfahren ermöglicht ein Maximum an struktureller Flexibilität und erleichtert zudem das Upscaling des Prozesses. Die durchschnittlichen Molekulargewichte (M_n) der dendritischen Multischalenarchitekturen können zwischen 10 000 und 85 000 g mol^{-1} eingestellt werden, was einem theoretischen Teilchendurchmesser von 3 bis 7 nm entspricht.

Die vielseitigen Transporteigenschaften dieser dendritischen Multischalenarchitekturen wurden durch die Verwendung von vier verschiedenen Gastmolekülen in einem weiten Polaritätsbereich der Lösungsmittel (Wasser, Ethanol, Chloroform und Toluol) nachgewiesen. Als Beispiele für hydrophobe Farb- und Wirkstoffe haben wir den Calcium-Antagonisten Nimodipin ($M=418.4 \text{ g mol}^{-1}$; Abbildung 2a) und β -Carotin ($M=536.9 \text{ g mol}^{-1}$) gewählt. Als Vertreter der polaren Gastmoleküle dienten Kongorot ($M=696.7 \text{ g mol}^{-1}$;

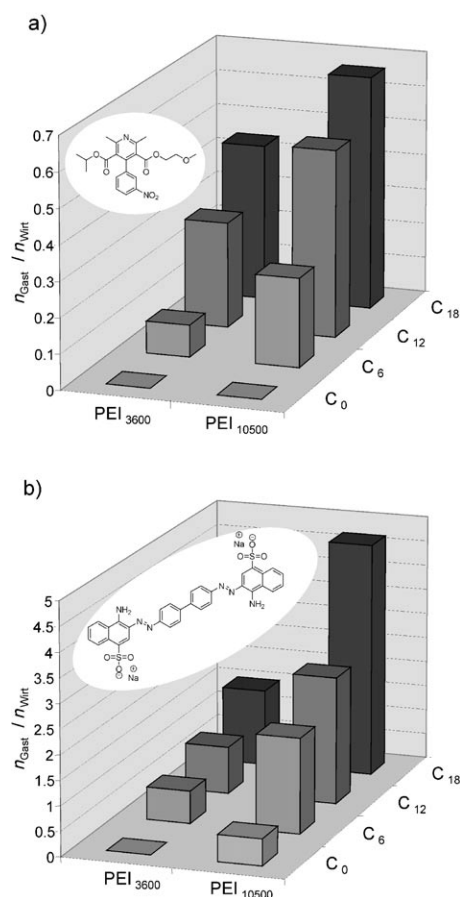


Abbildung 2. Transport-Struktur-Beziehung: Abhängigkeit des Transportverhaltens von der Kerngröße und dem Durchmesser der unpolaren inneren Schale (Transportverhältnis $n_{\text{Gast}}/n_{\text{Wirt}}$) für a) Nimodipin und b) Kongorot mit $\text{PEI}_x(\text{C}_y\text{mPEG}_6)_{0.9}$ -Polymeren ($x=3600, 10500$; $y=0, 6, 12, 18$). Ohne Nanotransporter (Blindprobe) wurde kein Transport von Nimodipin ($<0.1 \text{ mg L}^{-1}$) und Kongorot detektiert. Zur besseren Übersicht sind die Fehlerbalken der UV-Messungen nicht gezeigt. Die Abweichungen liegen im Bereich von $\pm 10\%$.

Abbildung 2b) und Vitamin-B₆-monohydrochlorid ($M=206.5 \text{ g mol}^{-1}$). Es wurden noch weitere hydrophobe und hydrophile Gastmoleküle wie Vitamin A, Vitamin D₃, Vitamin B₂ sowie der Farbstoff Bengalrosa verkapselt und analysiert. Trotz ihrer sehr unterschiedlichen Polaritäten und Strukturen konnten alle Gastmoleküle problemlos mithilfe von $\text{PEI}_{3600}(\text{C}_{18}\text{mPEG}_6)_{0.7}$ als dendritischem Multischalennanotransporter in allen genannten Lösungsmitteln gelöst werden, in denen sie unter normalen Umständen unlöslich sind.^[12]

Weiterhin wurden die quantitativen Struktur-Transport-Beziehungen untersucht. Während die Größe der biokompatiblen mPEG-Schale nur einen geringen Einfluss auf die Transportkapazität hat (Verhältnis $n_{\text{Gast}}/n_{\text{Wirt}}$ steigt um den Faktor 1.5 zwischen mPEG₆ und mPEG₁₄), haben die Größe des polaren Kerns und die Kettenlänge der unpolaren inneren Schale einen signifikanten Einfluss auf den Transport hydrophiler und hydrophober Gastmoleküle. Der Einfluss des Kerns und der inneren Schalen kann sehr eindrucksvoll anhand des hydrophoben Wirkstoffs Nimodipin in Wasser (Abbildung 2a) und des polaren Farbstoffs Kongorot in

Chloroform (Abbildung 2b) nachgewiesen werden. Der Einschluss polarer Moleküle, z. B. Kongorot, wurde durch die Vergrößerung des Kerns von $\text{PEI}_x\text{-(C}_{18}\text{mPEG)}_{0.9}$ deutlich verbessert. Das Transportverhältnis $n_{\text{Gast}}/n_{\text{Wirt}}$ erhöhte sich von 1.5:1 für PEI_{3600} auf 4.7:1 für PEI_{10500} . Dieser Effekt ist weniger deutlich, aber immer noch signifikant (bis zu einem Faktor von zwei) beim Transport unpolare Gastmoleküle wie Nimodipin und β -Carotin. Für den Einschluss von unpolare Molekülen spielt aber vor allem die hydrophobe innere Schale die entscheidende Rolle. Ohne die aliphatische innere Schale konnte keinerlei Transport von Nimodipin (Abbildung 2a) beobachtet werden. Der Einschluss von Nimodipin erhöht sich mit der Länge des unpolaren Bereiches (C_6 bis C_{18}) um den Faktor drei. Überraschenderweise spielt dieses unpolare Segment auch für den Transport polarer Gastmoleküle eine wichtige Rolle, was daraus geschlossen werden kann, dass die Transportkapazität für Kongorot mit wachsender Länge der unpolaren Kette (C_6 bis C_{18}) um den Faktor zwei zunimmt (Abbildung 2b). Diese universellen Transporteigenschaften für hydrophile und hydrophobe Gastmoleküle, sowohl in polaren als auch unpolaren Lösungsmitteln, wurden – soweit uns bekannt ist – bisher für kein anderes Nanotransportsystem beobachtet. Das System kann ohne weitere Optimierung universell eingesetzt werden und könnte viele derzeitige Probleme von Nanokompartimenten und der Solubilisierung aktiver Agentien beheben.

Um die Prinzipien dieses universellen Transportverhaltens besser zu verstehen, haben wir die strukturellen Aspekte der Standard-Multischalennanotransporter, $\text{PEI}_{3600}\text{-(C}_{18}\text{mPEG)}_{0.7}$, in Lösung mit und ohne Gastmoleküle mit drei unabhängigen experimentellen Methoden untersucht: Messung der Oberflächenspannung, dynamische Lichtstreuung (DLS) und CryoTEM. Zunächst wurden die Aggregations-eigenschaften der Nanotransporter über einen weiten Konzentrationsbereich von 0.002 g L^{-1} ($1.1 \times 10^{-7} \text{ M}$) bis 4.0 g L^{-1} ($2.2 \times 10^{-4} \text{ M}$) durch Messung der Oberflächenspannung analysiert. Diese Messungen wurden in einer Hängender-Tropfen-Apparatur durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Oberflächenspannung linear mit dem Logarithmus der Polymerkonzentration abfällt und oberhalb einer charakteristischen Konzentration von 0.1 g L^{-1} in einen Sättigungsbereich mündet, vergleichbar einer Gibbs'schen Adsorptionsisotherme (Abbildung 3). Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die dendritischen Multischalenarchitekturen wie amphiphile Verbindungen verhalten. Neben der Oberflächenaktivität konnten wir auch eine kritische Aggregationskonzentration (CAC, critical aggregation concentration) aus dem Schnittpunkt beider Geraden in Abbildung 3 bestimmen. Ab einer charakteristischen Konzentration von 0.1 g L^{-1} (für alle untersuchten Polymere) bleibt die Oberflächenspannung fast konstant. Dieser Wert entspricht einer molaren Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-5} M , die von der molaren Masse des jeweiligen Multischalenpolymers abhängt. In Analogie zur kritischen Micellenbildungskonzentration (CMC, critical micelle concentration) von Tensidlösungen können wir schlussfolgern, dass in der Lösung eine Aggregation von individu-

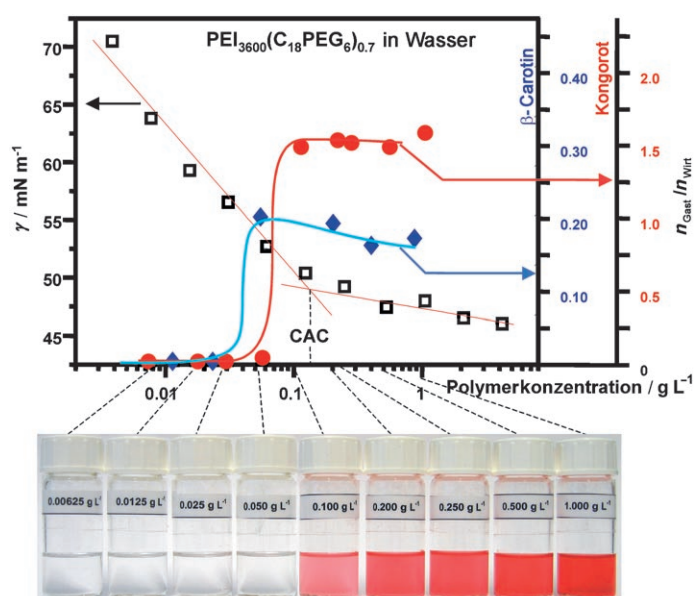


Abbildung 3. Oberflächenspannung γ als Funktion der Konzentration des Standard-Multischalennanotransporters $\text{PEI}_{3600}(\text{C}_{18}\text{mPEG})_{0.7}$ (\square , linke Skala). Die Daten ermöglichen eine Abschätzung des CAC-Wertes ($\text{CAC} = 0.12 \text{ g L}^{-1}$, $6.5 \times 10^{-6} \text{ M}$). Die Abhängigkeiten der Transportkapazität von der Polymerkonzentration für β -Carotin (blaue \blacklozenge) in Wasser und für Kongorot (rote \bullet) in Chloroform sind in den beiden rechten Skalen als Verhältnis $n_{\text{Gast}}/n_{\text{Wirt}}$ angegeben. Der Einschub visualisiert den Transport von Kongorot bei unterschiedlichen Polymerkonzentrationen.

ellen dendritischen Multischalenarchitekturen („Unimeren“) stattfindet. Der extrem kleine CAC-Wert lässt auf eine hohe Stabilität der supramolekularen Aggregate schließen. Das steht im Gegensatz zum klassischen Bild von dendritischen Kern-Schale-Architekturen, die als unimolekulare Transporter wirken.^[1,9] Des Weiteren ist die gemessene CAC signifikant kleiner als die CMC von typischen ionischen Tensiden, z. B. Kaliumoctadecanoat ($\text{CMC} = 4.0 \times 10^{-4} \text{ M}$)^[15] oder nichtionischen Tensiden, z. B. Alkyl-mPEGs (CMC im Bereich von 10^{-3} bis 10^{-5} M)^[16] und vielen anderen Blockcopolymersmicellen, z. B. Pluronics (PPO-*b*-mPEG: CMC im Bereich von 10^{-4} bis 10^{-6} M).

Um dieses Aggregationsphänomen im Detail zu verstehen, wurden die Transportkapazitäten für Kongorot in Chloroform und von β -Carotin in Wasser als Funktion der Polymerkonzentration untersucht (Abbildung 3). Die Experimente mit Kongorot in Chloroform bestätigten, dass nur dann ein Transport stattfindet, wenn eine Konzentrationsschwelle von 0.1 g L^{-1} überschritten wird. Der Einschluss des Farbstoffs in das Polymer kann durch die begleitende Farbänderung direkt beobachtet werden (Einschub in Abbildung 3). Bei einer Konzentration von 0.1 g L^{-1} ($6.0 \times 10^{-6} \text{ M}$) betrug das Transportverhältnis $n_{\text{Gast}}/n_{\text{Wirt}}$ 1.5:1. Dieser Wert variiert nur wenig bei Erhöhung der Polymerkonzentration auf bis zu 1.0 g L^{-1} ($2.5 \times 10^{-5} \text{ M}$). Für unpolare Moleküle wie β -Carotin wurde ein ähnliches Transportverhalten beobachtet (Abbildung 3). Die sprunghaften Änderungen der Transportkapazitäten von polaren und unpolaren Gastmolekülen in Wasser und organischen Lösungsmitteln in der Nähe der CAC stützen den Befund, dass die dendritischen Multischa-

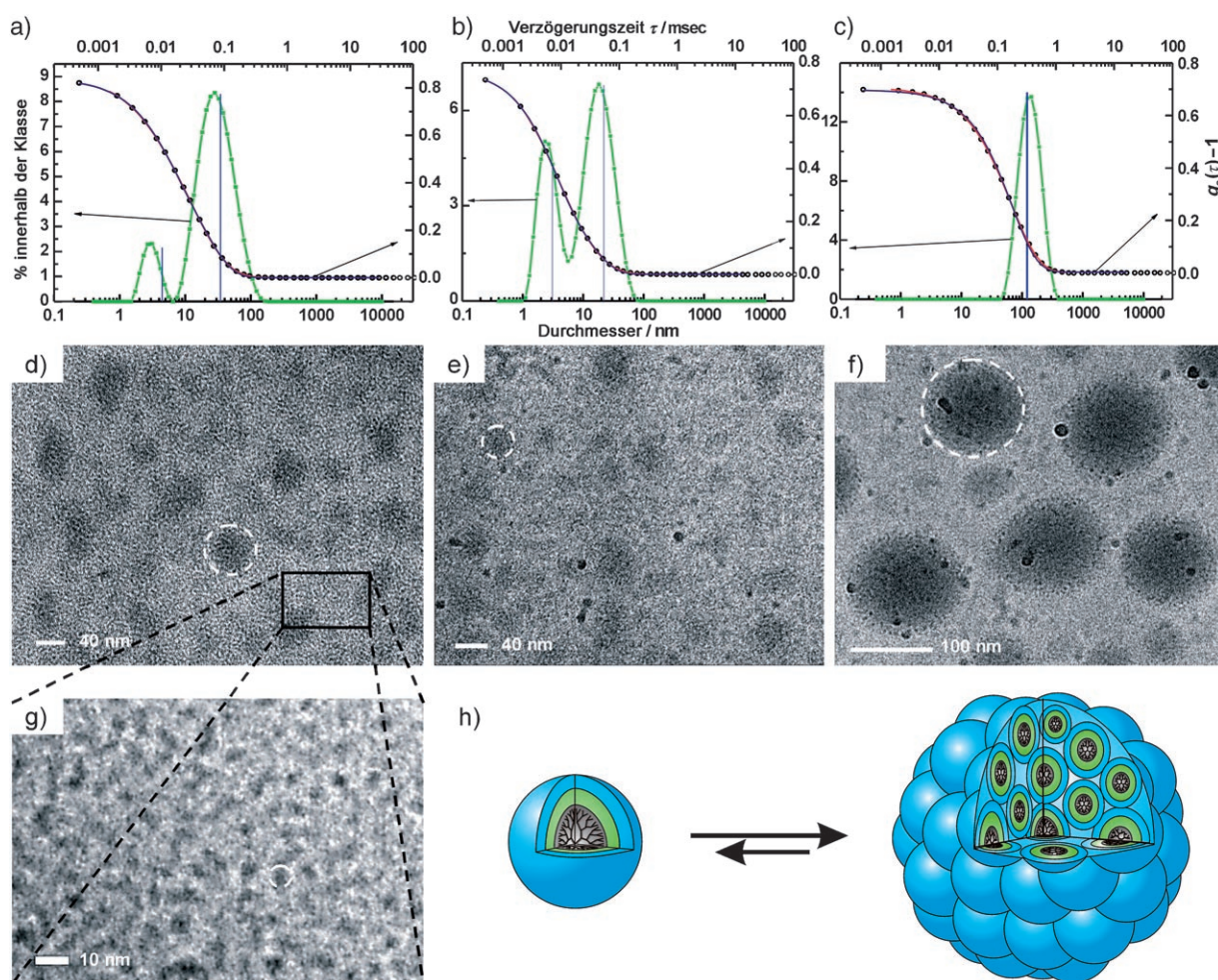


Abbildung 4. Die Größe der unimolekularen Multischalenarchitekturen, $\text{PEI}_{3600}(\text{C}_{18}\text{mPEG}_6)_{0.7}$, und ihrer Aggregate wurde durch DLS- (a–c; Intensitätskorrelationsfunktionen) und CryoTEM-Messungen (d–g; Transmissionselektronenmikroskopie) bestimmt. a) Für das reine Polymer wurden die Durchmesser der Aggregate mit DLS zu 34.9 nm (mithilfe der Laplace-Inversion, grüne Kurve) oder 34.6 nm (biexponentielle Funktion, blaue Kurve) bestimmt. b) Für die Größen der Polymeraggregate mit eingeschlossenem Nimodipin wurden 21.9 nm oder 23.2 nm erhalten. c) Die Durchmesser der β -Carotin-Polymeraggregate wurden zu 144 nm oder 121 nm bestimmt. Neben den Aggregaten wurden auch die „Unimere“ mit DLS untersucht, und der Durchmesser wurde zu ca. 5 nm bestimmt (a, b). Wegen der großen Ausdehnung der β -Carotin-Polymeraggregate war eine Detektion der Unimere in diesem Fall nicht möglich. Alle Ergebnisse der DLS wurden durch CryoTEM-Messungen (d–g) bestätigt. Die Größe der Unimere wurde zu ca. 5 nm bestimmt. d) Die Aggregatdurchmesser der reinen Multischalennanotransporter lagen im Bereich von 30 bis 50 nm. e) Nach Einschluss von Nimodipin änderte sich der Durchmesser auf 20 bis 30 nm. f) Einschluss von β -Carotin vergrößerte die Aggregate auf 110 bis 130 nm. g) Vergrößerter Ausschnitt aus (d). h) Modell eines Unimers (links) und supramolekularen Aggregats (rechts). Die Konzentration aller mit CryoTEM und DLS analysierten Proben betrug 1.0 g L^{-1} Polymer in reinem Wasser ($6 \times 10^{-5} \text{ M}$).

lenarchitekturen nicht als unimolekulare Transporter agieren. Stattdessen legen die Messergebnisse nahe, dass supramolekulare Aggregate für die Transportfähigkeiten der Multischalenarchitekturen ausschlaggebend sind.

Diese Hypothese haben wir durch DLS-Experimente bestätigt (Abbildung 4 a–c). DLS-Messungen oberhalb der CAC^[17] wurden für $\text{PEI}_{3600}(\text{C}_{18}\text{mPEG}_7)_{0.7}$ in einem Konzentrationsbereich von 0.5 bis 10.0 g L^{-1} (3.0×10^{-5} bis $5.7 \times 10^{-4} \text{ M}$) durchgeführt. Unter Verwendung eines biexponentiellen Modells für die Datenauswertung erhielten wir Durchmesser von durchschnittlich 5 nm (Unimer) und 35 nm (Aggregat). Molecular Modeling^[18] der unimolekularen dendritischen Multischalenarchitektur, $\text{PEI}_{3600}(\text{C}_{18}\text{mPEG}_6)_{0.7}$, in einer periodischen Wasserbox ergab einen typischen Durch-

messer von ungefähr 6 nm, der gut mit dem experimentell erhaltenen Wert übereinstimmt.^[12]

Bei den DLS-Messungen in Chloroform ist die Streuintensität der Aggregate kleiner als in Wasser, was an der Ähnlichkeit der Brechungsindizes von mPEG und Chloroform liegt (überlappende Lösungsmittelbedingungen). Darum sind mPEG-Ketten in Chloroform nicht detektierbar, was dazu führt, dass die Aggregate (ca. 30 nm) 15 % kleiner erscheinen, als in Wasser (ca. 35 nm; Abbildung 4 a). Nach dem Einschluss von Gastmolekülen konnte eine drastische Änderung der Größe der supramolekularen Aggregate beobachtet werden. Es ist überraschend, dass die Größenänderung nicht von der Polarität des Lösungsmittels und der Art der Gastmoleküle, sondern eher von der Geometrie letzterer

abhängig ist. Durch den Einschluss linearer Moleküle (Kongorot, β -Carotin) ändert sich der Partikeldurchmesser von 35 nm auf ca. 120 nm sowohl in Wasser als auch in Chloroform (Abbildung 4c). Für die eher globulären Moleküle Nimodipin und Vitamin B₆ wird der gegensätzliche Effekt beobachtet, und man erhält Aggregate mit einem Durchmesser von ca. 20 nm in beiden Lösungsmitteln (Abbildung 4b). Das könnte daran liegen, dass diese Moleküle sich bevorzugt an der Partikelgrenzfläche aufhalten und als „Cotenside“ wirken, die die Grenzflächenspannung reduzieren und somit die Bildung größerer Aggregate verhindern. Im Unterschied dazu können lineare Gastmoleküle wegen ihrer ausgedehnten Geometrie (Kongorot,^[19] β -Carotin) als nichtkovalente Linker zwischen den Aggregatkomponenten wirken. Alle genannten supramolekularen Aggregate sind sehr stabil und waren auch nach mehr als einem Jahr noch in der ursprünglichen Lösung nachweisbar. Sie überstehen Filtrationen genauso wie Größenausschlusschromatographie.^[12]

Die direkte strukturelle Analyse der supramolekularen Aggregate wurde durch CryoTEM-Messungen^[20] von PEI₃₆₀₀(C₁₈mPEG₇)_{0,7} bei einer Konzentration von 1.0 g L⁻¹ durchgeführt. Diese Konzentration liegt deutlich über der CAC (Abbildung 4d–g). Die CryoTEM-Aufnahmen zeigen, dass die dendritischen Multischalenarchitekturen in Wasser zwei coexistierende Arten von Objekten bilden: zum einen kleine Partikel mit einem Durchmesser von 4 bis 6 nm, der sehr gut der berechneten Größe eines normalen unimolekularen Nanotransporters entspricht,^[12] und zum anderen größere sphärische Aggregate mit Durchmessern im Bereich von 30 bis 50 nm (Abbildung 4d). In Gegenwart von Nimodipin als Gastmolekül lassen die CryoTEM-Messungen eine typische Aggregatgröße von 25 bis 30 nm erkennen (Abbildung 4e), während mit β -Carotin die Aggregatgröße drastisch auf Durchmesser von 120 bis 140 nm ansteigt (Abbildung 4f). Interessanterweise zeigen die Aufnahmen eine erkennbare körnige Feinstruktur und einen hohen Kontrast für die größeren Aggregate. Die ultrastrukturellen Merkmale weichen grundlegend von den CryoTEM-Aufnahmen von Liposomen und Micellen ab,^[21] was vermuten lässt, dass die Aggregate tatsächlich aus einer großen Zahl von „elementaren“ unimolekularen Spezies bestehen. Weiterhin kann beobachtet werden, dass in den Bereichen, in denen die Teilchen nicht aggregiert, sondern dicht gepackt sind (Abbildung 4g), der typische Abstand zwischen den Teilchen nie unter 8 bis 9 nm liegt. Dieses Ergebnis ist ein indirektes Anzeichen dafür, dass die äußere Schale der Teilchen, die in den CryoTEM-Aufnahmen nicht sichtbar ist, eine dichtere Packung verhindert. Das kann dadurch bestätigt werden, dass man die supramolekularen Aggregate in eine Matrix aus Schwermetallsalz (Uranylacetat) einbettet, das üblicherweise für Hochkontrastaufnahmen in TEM eingesetzt wird. Der tatsächliche Durchmesser der Partikel wird sichtbar und beläuft sich auf den erwarteten Wert von 8 bis 9 nm.^[12] Auch bezüglich der offensichtlichen Fähigkeit der Gastmoleküle, die Größe der Aggregate zu steuern, stimmen die CryoTEM-Messungen mit den DLS-Daten überein (Abbildung 4a–c). Wir vermuten, dass der Selbstorganisationsprozess von der Gegenwart langer aliphatischer Ketten in der Molekülstruktur abhängt. Wie in Abbildung 2 gezeigt, können nur Poly-

mere mit unpolaren Bereichen effizient beide Arten von Gastmolekülen, polare und unpolare, transportieren. Daraus folgt, dass intra- und intermolekulare Wechselwirkungen zwischen aliphatischen Ketten die Bildung und Stabilisierung von Aggregaten in Lösung ermöglichen. Zusätzlich könnte die Gegenwart von Polyethylenglycolketten auch eine wichtige Rolle^[22] bei der Stabilisierung dieser Aggregate spielen.

Die hier beschriebenen neuartigen supramolekularen Aggregate unterscheiden sich strukturell und bezüglich ihres Transportverhalten grundlegend von bisher bekannten einfachen Tensidmicellen und unimolekularen Transportsystemen.^[5,9,23] Die oben beschriebenen DLS- und TEM-Experimente belegen eindeutig, dass die Multischalennanotransporter sich selbsttätig zu supramolekularen Aggregaten zusammenschließen, sobald ihre Konzentration eine klar definierte Schwelle (CAC) überschreitet. Weiterhin agiert nur dieser neue Typ von supramolekularen Aggregaten als Transporter für Gastmoleküle und nicht das zugrunde liegende unimolekulare System. Überraschenderweise können die Multischalennanotransporter nicht nur polare und unpolare Gastmoleküle einschließen, sondern sie können sich auch an verschiedenste Polaritäten der Umgebung, von Toluol bis Wasser, anpassen. Basierend auf diesen universellen Transporteigenschaften verhalten sie sich wie „chemische Chamäleons“. Diese neuen universellen Nanotransportsysteme können vielseitig für den Transport von Gastmolekülen wie Wirkstoffen, Farbstoffen, toxischen Verbindungen, Stabilisatoren, Metallnanopartikeln und Fluoreszenzmarkern eingesetzt werden und sind deshalb interessant für eine Vielzahl von biomedizinischen und technologischen Anwendungen.

Eingegangen am 15. September 2006

Stichwörter: Dendritische Polymere · Kern-Schale-Strukturen · Nanomaterialien · Supramolekulare Chemie · Wirkstofftransport

- [1] R. Haag, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 280–284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 278–282.
- [2] a) K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *47*, 113–131; b) D. E. Discher, A. Eisenberg, *Science* **2002**, *297*, 967–973.
- [3] N. Nishiyama, K. Kataoka, *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *193*, 67–101.
- [4] a) D. D. Lasic, D. Needham, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2601–2628; b) D. C. Drummond, M. Zignani, J.-C. Leroux, *Prog. Lipid Res.* **2000**, *39*, 409–460.
- [5] a) M. M. Conn, J. J. Rebek, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668; b) M. W. P. L. Baars, E. W. Meijer, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *210*, 131–182.
- [6] a) C. C. Lee, J. A. MacKay, J. M. J. Fréchet, F. C. Szoka, Jr., *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1517–1526; b) U. Gupta, H. B. Agashe, A. Asthana, N. K. Jain, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 649–658.
- [7] a) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1207–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1178–1180; b) G. Chen, Z. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2662–2663.
- [8] R. Savic, L. Luo, A. Eisenberg, D. Maysinger, *Science* **2003**, *300*, 615–618.
- [9] J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226–1229.
- [10] a) S. Stevelmans, J. C. M. van Hest, J. F. G. A. Jansen, D. A. F. J. van Boxtel, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer,

- J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7398–7399; b) M. Krämer, J.-F. Stumbé, H. Türk, S. Krause, A. Komp, L. Delineau, S. Prokhorova, H. Kautz, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4426–4431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4252–4256.
- [11] A. W. K. Ng, K. M. Wasan, G. Lopez-Berestein, *Methods Enzymol.* **2005**, *391*, 304–313.
- [12] Nähere Angaben bezüglich Materialien, Synthese und Methoden finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [13] Für die Nomenklatur der Standardpolymere haben wir folgende Abkürzung verwendet: PEI₃₆₀₀(C₁₈mPEG₆)_{0.7}, wobei die Zahlen das Molekulargewicht M_n des Kerns, die Länge der Kohlenstoffkette der inneren Schale, die Zahl der Glycoleinheiten in der äußeren PEG-Schale und den Funktionalisierungsgrad der terminalen NH₂-Gruppen angeben.
- [14] a) J. M. Harris, R. B. Chess, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 214–221; b) T. So, H.-O. Ito, Y. Tsujihata, M. Hirata, T. Ueda, T. Imoto, *Protein Eng.* **1999**, *8*, 701–705.
- [15] K. Shinoda, *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 1439–1441.
- [16] I. Reif, M. Mulqueen, D. Blankschtein, *Langmuir* **2001**, *17*, 5801–5812.
- [17] Die Größe der Unimere unterhalb der CAC konnte nicht ermittelt werden, da die geringe Streuintensität eine verlässliche Abschätzung verhindert.
- [18] Methode: HyperChem Ver. 6.0 (Hypercube, Inc., USA).
- [19] M. Shibayama, F. Ikkai, R. Moriwaki, S. Nomura, *Macromolecules* **1994**, *27*, 1738–1743.
- [20] M. Adrian, J. Dubochet, J. Lepault, A. W. McDowell, *Nature* **1984**, *308*, 32–36.
- [21] G. A. F. von Tilborg, W. J. M. Mulder, N. Deckers, G. Storm, C. P. M. Reutelingsperger, G. J. Strijkers, K. Nicolay, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 741–749.
- [22] D. Yan, Y. Zhou, J. Hou, *Science* **2004**, *303*, 65–67.
- [23] M. W. P. L. Baars, R. Kleppinger, M. H. J. Koch, S.-L. Yeu, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1341–1344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1285–1288.