

Nanopartikelgeschosse durch explodierende Polyelektrolytkapseln

Lars Dähne*

Hydrogele · Layer-by-Layer-Technik · Nanopartikel · Polyelektrolytkapseln

In der Natur gibt es etliche Beispiele einer explosionsartigen Öffnung von Kapselgefäß, um Samen oder Abwehrstoffe möglichst weit in die Umgebung zu verteilen. Gut bekannt aus der Flora ist das Drüsige Springkraut (*Impatiens glandulifera*), das bei leichter Berührung die reifen Samen bis zu 7 m weit schleudert.^[1] Während der Reifung steigt der Zellinnendruck massiv an, sodass schon eine leichte Berührung genügt, um die Kapsel zu „sprengen“. In der Fauna nutzt z. B. der Bombardierkäfer (*Brachininae*) eine durch katalytische Reaktion mit Wasserstoffperoxid ausgelöste Explosion, um Gift auf seine Feinde zu schleudern, und zwar bis zu einer Entfernung, die dem 15fachen seiner Körpergröße entspricht.^[2]

Kürzlich ist nun De Geest et al. die Entwicklung mikroskopisch kleiner Kapseln gelungen, die nach einem vergleichbaren Mechanismus Nanopartikel mit hoher Geschwindigkeit in die Umgebung schießen können.^[3] Wie von den Autoren angedeutet, könnten diese winzigen Geschosse helfen, schwerlösliche Medikamente in einem Krebsgeschwür oder in Organen breiter als bisher zu verteilen und dadurch eine gleichmäßigere Wirkung zu erzielen. De Geest et al. füllten leicht zersetzbare Polymere und Nanopartikel in mikrometergroße Kapseln; deren Wände wurden anschließend durch Vernetzung mechanisch stabilisiert sowie für größere Moleküle undurchlässig gemacht, wogegen OH⁻-Ionen noch passieren können (Abbildung 1). Eine Verschiebung des pH-Wertes führt zur schnellen Zersetzung des Polymers unter Bildung einer Vielzahl von kleineren und zum Teil hochgeladenen Bruchstücken, die die Wand nicht durchdringen können, einen hohen osmotischen Druck erzeugen und die Kapsel innerhalb weniger Sekunden zur Explosion bringen. Die 200 nm großen Partikel aus dem Inneren werden dabei bis zu 400 µm weit in die Umgebung geschleudert. Die Durchschnittsgeschwindigkeit der Nanogeschosse ist etwa 800-mal höher als bei der normalen Brownschen Diffusion, was eine noch weitaus höhere Anfangsgeschwindigkeit bedeutet.

Die Herstellung der explosiven Kapseln gelang mithilfe der Layer-by-Layer(LbL)-Technik, die 1991 von Hong und

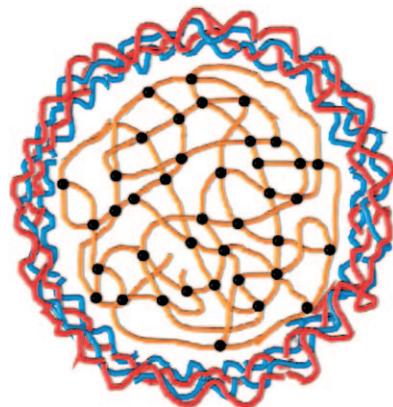


Abbildung 1. Aufbau der explodierenden Kapseln: Im Inneren befinden sich ein pH-empfindliches Hydrogel (orange) und Nanopartikel (schwarz); die Hülle besteht aus LbL-Polyelektrolytschichten, die zusätzlich kovalent vernetzt sind.^[3]

Decher entwickelt wurde.^[4] Dabei werden abwechselnd Polyalanionen und Polyanionen auf Oberflächen abgeschieden, wobei sich das Zetapotential (Oberflächenladung) nach jeder Schicht umkehrt (Abbildung 2). Die Schichtdicke ist durch die Ladung limitiert und beträgt bei einfachen Polyelektrolyten mit linearem Wachstum 1–3 nm pro Schicht.^[5] Obwohl die Polymere nur durch elektrostatische Wechselwirkungen zusammengehalten werden, führt die hohe Zahl von Ladungen pro Polymer zu außerordentlich robusten Filmen, die auch bei hohen Ionenstärken und in einem breiten pH-Be-

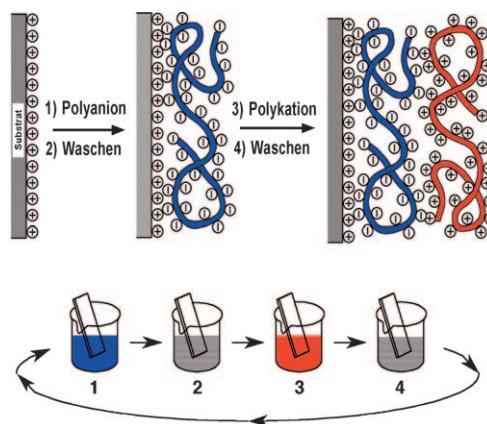


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Layer-by-Layer-Technik.^[4]

[*] Dr. habil. L. Dähne
Surflay Nanotec GmbH
Schwarzschildstraße 7b, 12489 Berlin (Deutschland)
E-Mail: l.daehne@surflay.com
Homepage: <http://www.surflay.com>

reich stabil sind.^[4] Eine bemerkenswerte Erweiterung dieser Technik gelang 1998 Donath et al.: Sie realisierten die LbL-Abscheidung auf kolloidalen Teilchen mit anschließender Auflösung des Templaats unter Bildung hohler Kapseln.^[6] Damit war der Weg frei für eine Reihe interessanter Entwicklungen bei der Wirkstoffverkapselung und einer verzögerten oder gezielt ausgelösten Freisetzung von Medikamenten oder anderen Materialien.^[7] Meilensteine auf diesem Gebiet waren eine verzögerte Freisetzung niedermolekularer Substanzen durch eine Zunahme der Schichtzahl,^[7,8] das Schalten der Kapselpermeabilität durch die Ionenstärke^[9] oder den pH-Wert^[10] sowie eine Herabsetzung der Kapselpermeabilität entweder durch Erwärmen auf über 60°C^[11] oder durch Vernetzung der Wandpolymere.^[12] Eine gezielte Freisetzung von Materialien aus solchen Kapseln kann durch selektiven Energieeintrag in die Kapselwand durch Laseranregung und Zweiphotonenabsorption von Goldnanopartikeln induziert werden.^[13] Zu erwähnen sind auch Arbeiten, in denen die Kapseln mit hochenergetischer Laserbestrahlung zur Explosion gebracht wurden.^[14] Ebenso wurden Wege zur Befüllung der LbL-Kapseln mit Makromolekülen entwickelt, wie „kontrollierte Präzipitation“ der Moleküle auf dem Templat vor der LbL-Beschichtung^[15] oder eine „Schiff-in-der-Flasche“-Polymerisation in den Kapseln^[16] oder über die Befüllung mesoporöser Template.^[17] Auch die Beladung von Kapseln mit Nanopartikeln wurde bereits realisiert.^[18]

Für die hier beschriebene Explosion sind Wände aus LbL-Schichten mechanisch jedoch zu dehnbar. So zeigten mit Polystyrolsulfonat (PSS) gefüllte Kapseln wegen des osmotischen Drucks in Wasser ein sehr starkes Quellen bis zum 4-fachen ihres ursprünglichen Durchmessers,^[16] was auf eine außerordentliche Dehnfähigkeit der elektrostatisch vernetzten Polymere schließen lässt. Systematische Untersuchungen zum viskoelastischen Verhalten von LbL-Filmen^[19] zeigten ein rein plastisches Verhalten mit einem hohen Dehnungspotential der Schichten. Durch Vernetzung der Polymere konnten jedoch deutlich festere Wände mit einem elastischen Verhalten erreicht werden.^[12,19]

Diese Befunde machten sich De Geest et al. für die explodierenden Kapseln zunutze. Sie synthetisierten 150 µm große Kugeln (übliche LbL-Kapseltemplate haben hingegen Größen von 200 nm bis 10 µm) aus einem leicht hydrolysierbaren Mikrogel mit Dextransmolekülen, die über Esterbindungen mit Polymethacrylat vernetzt wurden. Zusätzlich wurden kationische Dimethylaminoethylgruppen in dem Gel angebracht, um einerseits mit Fluorescein markierte Polystyrol-Nanopartikel mit einem Durchmesser von 200 nm zu fixieren und andererseits eine LbL-Beschichtung mit negativ geladenem PSS zu ermöglichen. Diese Template wurden mit einer LbL-Kapsel aus PSS und einem kationischen Polydiazoniumsalz umhüllt. Bei UV-Bestrahlung wurde der LbL-Film durch das Polydiazoniumsalz vernetzt,^[12] wodurch die mechanische Festigkeit erhöht und die Permeabilität herabgesetzt wurde.

Die explosionsartige Freisetzung der Nanopartikel gelang durch Verschiebung des pH-Wertes auf 13–14 infolge der Zugabe einer 1M NaOH-Lösung. Bei diesem pH-Wert wird das Templat sehr schnell hydrolysiert, wodurch eine Vielzahl von Dextransmolekülen mit einem Molekulargewicht von

20 kD sowie hochgeladenes Polymethacrylatpolymer entstehen (Abbildung 3). Beide Bruchstückarten erzeugen einen hohen osmotischen Druck, wobei das Dextran durch die hohe

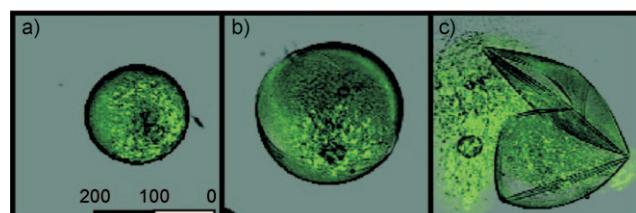


Abbildung 3. Explodierende Kapsel a) vor und b) unmittelbar nach Änderung des pH-Wertes; c) 10 s später.^[3] Deutlich ist die Wolke der herauschießenden fluoreszierenden Nanopartikel zu erkennen.

Molekulzahl und das Polymethacrylat durch die hohe Zahl der Gegenionen wirken. Zwar ist das Dextran laut den Autoren wesentlich für den Aufbau des Explosionsdruckes, das Polymethacrylat trägt allerdings etwa doppelt so viel dazu bei.

Obwohl eine Nutzung der Explosionskapseln für die oben genannten pharmazeutischen Gebiete von den Autoren bereits angekündigt wurde, wird es bis zur ersten In-vivo-Applikation noch ein weiter Weg sein. Zunächst einmal werden hier zulassungstechnische Probleme zu überwinden sein, und darüber hinaus müssen Template entwickelt werden, die sich bereits bei physiologischem pH-Wert rasch zersetzen. Leider geben die Autoren keine Auskunft darüber, ob bei einer langsamen Hydrolyse bei pH 7.4 nach längerer Zeit eine ähnliche Explosion erfolgt oder ob bei einem langsamen Anstieg des Druckes die Moleküle aus der Kapsel entweichen oder sich die LbL-Schicht stärker dehnt – beides würde eine Explosion verhindern.

Das Prinzip der explodierenden Polyelektrolytkapseln kann auch eine wesentliche Rolle bei nichtpharmazeutischen Anwendungen spielen, z.B. für eine effiziente Verteilung von Komponenten in Mischprozessen, beispielsweise von Härtern in Monomermaterialien, von Katalysatoren in viskosen Medien oder von Wirkstoffen (Düngemitteln, Herbiziden, Pestiziden) in Pflanzen, Böden usw. Allerdings wäre auch hierfür ein Verfahren zu entwickeln, das nicht auf der basischen Hydrolyse von Estergruppen beruht. Denkbar wäre die Herstellung von Templayen auf der Basis von Wasserstoffbrücken, z.B. aus Polymethacrylsäure und Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylcaprolactam bei pH 2, die sich dann bei pH > 6 augenblicklich unter Aufbau eines ähnlichen osmotischen Druckes zersetzen.^[20] Eine andere Möglichkeit bieten Ampholyte (z.B. Proteine), die am isoelektrischen Punkt unlösliche Partikel bilden und durch Protonierung/Deprotonierung hohe osmotische Drücke realisieren können.^[21] Eine Weiterentwicklung der hier vorgestellten Kapseln lässt auf jeden Fall für die nahe Zukunft eine Reihe weiterer interessanter Einsatzmöglichkeiten in der Nanotechnologie erwarten.

Online veröffentlicht am 16. April 2009

-
- [1] M. Zimmermann, *Naturlexikon 2008*, in <http://www.natur-lexikon.com>; I. Kowarik in *Biologische Invasionen. Neophyten und Neozoen in Mitteleuropa*, Ulmer, Stuttgart, **2003**, ISBN 3-8001-3924-3.
- [2] H. Schildknecht, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 1–7; A. McInstosh, N. Beheshti, *Phys. World* **2008**, *22/4*, 29–31.
- [3] B. G. De Geest, M. J. McShane, J. Demeester, S. C. De Smedt, W. E. Hennink, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14480–14482.
- [4] G. Decher, J. D. Hong, *Thin Solid Films* **1992**, *210*, 831–835; G. Decher, *Science* **1997**, *277*, 1232–1237.
- [5] J. M. Garza, P. Schaaf, S. Muller, V. Ball, J.-F. Stoltz, J.-C. Voegel, P. Lavalle, *Langmuir* **2004**, *20*, 7298–7302.
- [6] E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davis, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2323–2327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2201–2205.
- [7] C. S. Peyratout, L. Dähne, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3850–3872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3762–3783.
- [8] A. A. Antipov, G. B. Sukhorukov, E. Donath, H. Möhwald, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2281–2284.
- [9] G. Ibarz, L. Dähne, E. Donath, H. Möhwald, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 1324–1327.
- [10] A. A. Antipov, G. B. Sukhorukov, S. Leporatti, I. L. Radtchenko, E. Donath, H. Möhwald, *Colloids Surf. A* **2002**, *198*, 535–541.
- [11] a) G. Ibarz, L. Dähne, E. Donath, H. Möhwald, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4059–4062; b) C. Déjugnat, K. Köhler, M. Dubois, G. B. Sukhorukov, H. Möhwald, T. Zemb, P. Guttmann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1331–1336.
- [12] H. G. Zhu, M. J. McShane, *Langmuir* **2005**, *21*, 424–430.
- [13] B. Radt., T. Smith, F. Caruso, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 2184–2189.
- [14] A. G. Skirtach, J. A. Muñoz, O. Kreft, K. Köhler, A. Piera Alberola, H. Möhwald, W. J. Parak, G. B. Sukhorukov, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4728–4733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4612–4617.
- [15] I. L. Radtchenko, G. B. Sukhorukov, S. Leporatti, G. B. Khomutov, E. Donath, H. Möhwald, *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, *230*, 272–280.
- [16] L. Dähne, S. Leporatti, E. Donath, H. Möhwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5431–5436.
- [17] Y. J. Wang, F. Caruso, *Chem. Commun.* **2004**, 1528–1534; L. Dähne, B. Baude, DE102004013637A1, **2004**.
- [18] N. Gaponik, I. L. Radtchenko, G. B. Sukhorukov, H. Weller, A. L. Rogach, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 879–882.
- [19] F. Dubreuil, N. Elsner, A. Fery, *Eur. Phys. J. E* **2003**, *12*, 215–221.
- [20] V. Kozlovskaya, S. Ok, A. Sousa, M. Libera, S. A. Sukhishvili, *Macromolecules* **2003**, *36*, 8590–8592.
- [21] F. Caruso, D. Trau, H. Möhwald, R. Renneberg, *Langmuir* **2000**, *16*, 1485–1489.