

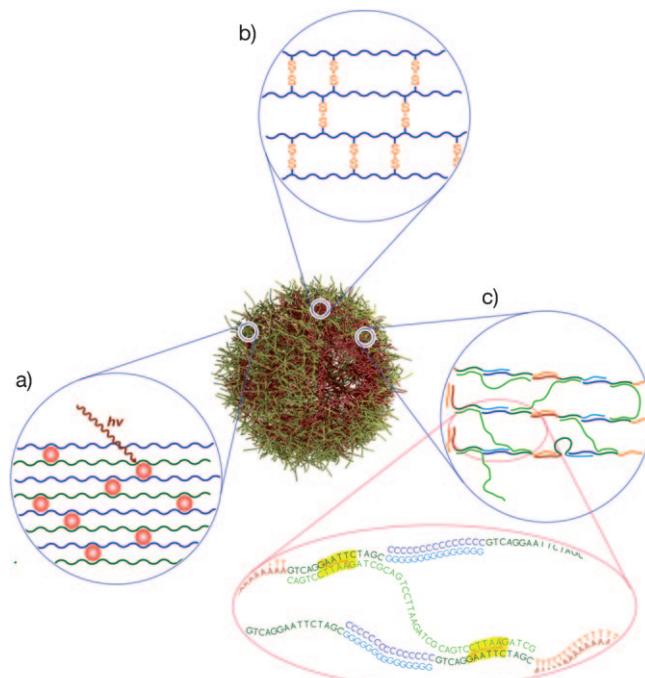
Gesteuerte Freisetzung von verkapselten Materialien**

Angus P. R. Johnston, Georgina K. Such und Frank Caruso*

Polymerträger · Kapseln · Gesteuerte Freisetzung · Partikel · Polymere · Verkapselung

Die Verkapselung von Materialien in Polymerträgern ist für Entwicklungen in den Bereichen Wirkstoff-Freisetzung, Biosensoren, Katalyse und Mikroreaktoren bedeutsam. Es gibt diverse Techniken zur Herstellung von Polymerträgern, darunter Selbstorganisations- (z.B. Polymermicellen^[1a] und Polymersomen^[1b]) und Templat-Techniken (z.B. Layer-by-Layer(LbL)-Kapseln,^[2a,b] polymerisierte Emulsionströpfchen^[2c] und Partikel aus lithografisch erzeugten Nanoabdrücken^[2d]). Ebenso wichtig wie die Entwicklung effektiver Verkapselungstechniken ist die Steuerbarkeit der Freisetzung des eingeschlossenen Inhalts. Es gibt zwei allgemeine Klassen von Mechanismen, um die Freisetzung auszulösen: solche, bei denen ein externer Reiz angewendet wird, und solche, bei denen durch eine Veränderung in der lokalen (d.h. chemischen) Umgebung eine Veränderung der Durchlässigkeit der Trägersubstanz induziert und damit die eingeschlossene Fracht freigesetzt wird.

Ein klarer Vorteil des externen Reizes ist, dass die Ladungsfreisetzung mit einem räumlichen Abstand und zeitlich gesteuert erfolgen kann. Intensiv eingesetzt wird Strahlung im Nah-Infrarot(NIR)-Bereich, weil dieser externe Reiz konzentriert auf einer definierten Fläche angewendet werden kann und so die örtlich begrenzte Freisetzung von einzelnen Kapseln ermöglicht (Schema 1a). Da Gewebe im Wellenlängenbereich zwischen 800 und 1200 nm praktisch nicht absorbiert, ist der Einsatz von NIR-Strahlung besonders für biomedizinische Anwendungen von Bedeutung.^[3] Diverse Materialien mit einstellbaren Absorptionseigenschaften (z. B. Gold und Silber) können NIR-Strahlung effektiv absorbieren, was eine erhebliche, örtlich begrenzte Erwärmung zur Folge hat. So führt die NIR-Bestrahlung von LbL-Polymer-Kapseln, die Gold-Nanopartikel enthalten,^[4] zu einer Aufheizung ($> 600^{\circ}\text{C}$ ^[4a]) und Zerstörung der Kapseln. Die Fracht der Kapseln und die umgebenden Zellen werden dadurch aber nicht signifikant beeinflusst. Eingeschlossene Peptide, Proteine und Modellwirkstoffe wurden bereits mithilfe dieser Methode freigesetzt. Dies kann sowohl auf einer größeren Fläche ($> 1 \text{ cm}^2$)^[4a,b] geschehen – wofür man einen diffusen



Schema 1. Beispiele für die Freisetzung von in Polymerträger eingeschlossenen Materialien. Auslöser: a) Licht (Nanopartikel, die NIR-Strahlung absorbieren), b) Redoxpotential (Spaltung von Disulfid-Bindungen) und c) Enzyme (enzymatische Spaltung)

Laserstrahl einsetzt – als auch auf eine einzelne Kapsel innerhalb einer Zelle begrenzt sein.^[4c] Es wurde gezeigt, dass eine Freisetzung durch Bestrahlung im NIR-Bereich auch in kleinerem Maßstab, und zwar aus polymerumhüllten Goldkäfigen, erreicht werden kann.^[4d] Bei Verwendung des temperaturempfindlichen Polymers Poly-*N*-isopropylacrylamid (PNIPAM) erfolgt die Freisetzung durch eine Konformationsänderung des Polymers beim Erwärmen. Eine weitere Materialklasse, die NIR-Licht absorbieren kann, sind die Kohlenstoff-Nanoröhren (carbon nanotubes, CNTs). Fréchet und Mitarbeiter zeigten vor kurzem, dass CNTs in Mikrokapseln eingeschlossen werden können, indem ein Emulsionströpfchen *in situ* vernetzt wird.^[2c] Diese flüssigkeitsgefüllten Polymerkapseln wurden zusätzlich mit einer Anzahl von kleineren Molekülen wie Reaktionssubstraten oder Gelierungskatalysatoren beladen. Die Kapseln barsten bei NIR-Bestrahlung, und die Freisetzung konnte durch die Reaktion der zuvor eingeschlossenen Substanzen mit anderen kleinen

[*] Dr. A. P. R. Johnston, Dr. G. K. Such, Prof. F. Caruso

Centre for Nanoscience and Nanotechnology

Department of Chemical and Biomolecular Engineering
The University of Melbourne, Victoria, 3010 (Australien)

Fax: (+ 61) 3-8344-4153

E-Mail: fcaruso@unimelb.edu.au

[**] F.C., A.P.R.J. und G.K.S. danken dem Australian Research Council für die Förderung.

Molekülen in Lösung verfolgt werden. Auch UV-Strahlung wurde eingesetzt, um eingeschlossene Materialien aus Polymer-Mikrokapseln, die Nanopartikel enthalten (TiO_2), freizusetzen.^[5] Diese Methode wird wahrscheinlich in erster Linie im Kosmetik- und Agrarbereich Anwendung finden.

Von großem Interesse für therapeutische Ansätze ist die Freisetzung der Kapselfracht durch einen inhärenten biologischen Reiz. Als Auslöser für die Freisetzung aus Polymerträgerstoffen sind unter anderem pH- und Temperaturänderungen weit verbreitet. Diese Ansätze wurden bereits in einer Reihe von Übersichtsartikeln umfassend behandelt.^[6] Es gibt allerdings auch eine Anzahl von bedeutsamen Arbeiten, die sich mit anderen intrinsischen Reizen^[7] beschäftigen, darunter Änderungen im Redoxpotential (Thiol-Disulfid-Austausch; Schema 1b),^[8,9] ein enzymatischer Abbau (Schema 1c)^[10,11] und ein durch spezifische Metaboliten ausgelöster Abbau.^[12]

Es kann wünschenswert sein, dass die Freisetzung der Fracht außerhalb der Zelle stattfindet. Dies ist für die Behandlung bestimmter Krankheiten wie Diabetes bedeutsam, wo die Lieferung der benötigten Insulinmenge von der Glucosekonzentration im Blut abhängt.^[12] LbL-Kapseln mit einer einstellbaren Permeabilität wurden entwickelt, die Glucose-Oxidase und Katalase enthalten und damit auf Glucose ansprechen – ein ideales System für die gesteuerte Freisetzung von Insulin.^[12a] Die Durchlässigkeit steigt bei sinkendem pH-Wert, der wiederum von der durch Glucose-Oxidase katalysierten Umwandlung von Glucose in Gluconsäure und Wasserstoffperoxid beeinflusst wird. Ein weiteres durch Glucose steuerbares System beruht auf Glucose-Oxidase, die in oxidationsempfindlichen Polymersomen eingeschlossen ist.^[12b] In Gegenwart von Glucose werden die Polymersome destabilisiert, was der Bildung von Wasserstoffperoxid durch das Glucose-Oxidase/Glucose/Sauerstoff-System geschuldet ist.

Beim Transport von Wirkstoffen es ist häufig erwünscht, dass die Kapseln für die Freisetzung des Wirkstoffs in die Zellen gelangen. Dafür nutzt man den Umstand, dass sich das Redoxpotential innerhalb der Zelle von dem ihrer Umgebung unterscheidet. Hierfür ist der Thiol-Disulfid-Austausch interessant: Die Disulfid-Bindungen der Kapsel sind stabil, während diese sich in der oxidierenden Umgebung außerhalb der Zelle befindet, werden aber in der reduzierenden Umgebung innerhalb der Zelle gespalten und setzen so die Fracht frei. Disulfid-Bindungen werden zur Stabilisierung verschiedener Polymerkapseln eingesetzt, z. B. bei vernetzten Micellen,^[8a-c] Polymersomen^[8d] und LbL-Kapseln.^[9] Freigesetzte Substanzen sind beispielsweise Nucleinsäuren, Peptide und Krebstherapeutika. So zersetzen sich Micellen mit Disulfid-stabilisierten Kernen, wenn sie in die Zelle aufgenommen werden.^[8a,b] Micellen aus Polyethylenglycol(PEG)/Poly-aspartamid, die spaltbare PEG-Ketten enthalten, ermöglichen den Transport von Substanzen wie Plasmid-DNA.^[8c] Thiol-modifizierte Polymethacrylsäure-LbL-Kapseln zeigen maßgeschneiderte Zersetzungseigenschaften unter simulierten Zellplasma-Bedingungen.^[9c] Sie können eine Immunreaktionen auslösende Fracht sowohl *in vitro*^[9d] als auch *in vivo* freisetzen.^[9e]

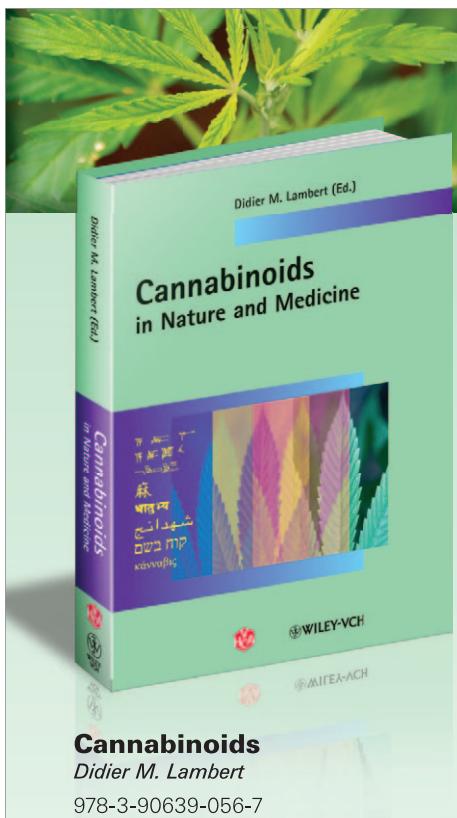
Polymerträger können auch so entworfen werden, dass sie durch Enzyme zersetzt werden.^[10,11] Erreicht wird dies durch die Verwendung abbaubarer Polymere. Kapseln, die aus natürlich vorkommenden Polymeren wie Polypeptiden oder Zuckern bestehen, sind aufgrund von allgegenwärtigen Peptidasen und Carbohydrazasen recht anfällig für einen unspezifischen Abbau.^[10] Man kann jedoch Kapseln auch dergestalt konstruieren, dass sie sich nur in Gegenwart bestimmter Enzyme, die ein spezifischeres Substrat haben, zersetzen.^[11] So werden DNA-Kapseln aus LbL-Bausteinen von Restriktionsenzymen abgebaut, die eine bestimmte DNA-Sequenz erkennen.^[11a] Weiterhin wurden durch Nanoprägelithografie Polymerträger hergestellt, die durch das lysosomale Enzym Kathepsin zerstört werden. Dabei wirkt das Enzym speziell auf eine Peptidsequenz ein, die mit modifiziertem PEG vernetzt ist, wodurch Proteine und Plasmide aus den Kapseln freigesetzt werden können.^[11b]

Die genannten Beispiele illustrieren die aktuellen Fortschritte, die bei der gezielten Freigabe verkapselter Stoffe aus Polymerträgern erzielt wurden. Die meisten Studien zum Thema haben sich bisher mit dem Design dieser Mechanismen und mit Machbarkeitsstudien beschäftigt. Eine der Herausforderungen besteht darin, die Geschwindigkeit der Freisetzung so zu steuern, dass diese in einem biologisch relevanten Zeitfenster stattfindet. Für die kommenden Jahre erwarten wir, dass das Anwendungsspektrum steuerbarer Trägersysteme deutlich erweitert werden wird (auf fortgeschrittene Katalyseanwendungen, Reaktionen in Mikroreaktoren sowie *In-vivo*-Systeme für Therapieanwendungen).

Eingegangen am 4. Dezember 2009
Online veröffentlicht am 4. März 2010

- [1] a) K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *47*, 113; b) D. E. Discher, F. Ahmed, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2006**, *8*, 323.
- [2] a) F. Caruso, R. A. Caruso, H. Möhwald, *Science* **1998**, *282*, 1111; b) E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davis, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2201; c) S. J. Pastine, D. Okawa, A. Zettl, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13586; d) J. P. Rolland, B. W. Maynor, L. E. Euliss, A. E. Exner, G. M. Denison, J. M. DeSimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10096.
- [3] A. Vogel, V. Venugopalan, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 577.
- [4] a) B. Radt, T. Smith, F. Caruso, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 2184; b) A. S. Angelatos, B. Radt, F. Caruso, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 3071; c) A. G. Skirtach, A. M. Javier, O. Kreft, K. Köhler, A. P. Alberola, H. Möhwald, W. J. Parak, G. B. Sukhorukov, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4612; d) M. S. Yavuz, Y. Cheng, J. Chen, C. M. Cobley, Q. Zhang, M. Rycenga, J. Xie, C. Kim, K. H. Song, A. G. Schwartz, L. V. Wang, Y Xia, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 935.
- [5] K. Katagiri, K. Koumoto, S. Iseya, A. Matsuda, M. Sakai, F. Caruso, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 195.
- [6] a) R. K. O'Reilly, J. Du, *Soft Matter* **2009**, *5*, 3544; b) B. G. De Geest, N. N. Sander, G. B. Sukhorukov, J. Demeester, S. C. De Smedt, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 636; c) H. Wei, S. X. Cheng, X. Z. Zhang, *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 893.
- [7] D. Roy, J. N. Cambre, B. S. Sumerlin, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 278.
- [8] a) J. Hao, M. Kwissa, B. Pulendran, N. Murthy, *Int. J. Nanomed.* **2006**, *1*, 97; b) L. Zhang, W. Liu, L. Lin, D. Chen, M. H. Stenzel,

- Biomacromolecules* **2008**, *9*, 3321; c) S. Takae, K. Miyata, M. Oba, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Itaka, Y. Yamasaki, H. Koyama, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6001; d) S. Cerritelli, D. Velluto, J. A. Hubbell, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1966.
- [9] a) A. N. Zelikin, J. F. Quinn, F. Caruso, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 27; b) K. R. Kinnane, G. K. Such, G. Antequera-Garcia, Y. Yan, S. J. Dodds, L. M. Liz-Marzan, F. Caruso, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 2839; c) A. L. Becker, A. N. Zelikin, A. P. R. Johnston, F. Caruso, *Langmuir* **2009**, *25*, 14079; d) R. De Rose, A. N. Zelikin, A. P. R. Johnston, A. Sexton, S.-F. Chong, C. Cortez, W. Mulholland, F. Caruso, S. J. Kent, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 4698; e) A. Sexton, P. G. Whitney, S.-F. Chong, A. N. Zelikin, A. P. R. Johnston, R. De Rose, A. G. Brooks, F. Caruso, S. J. Kent, *ACS Nano* **2009**, *3*, 3391.
- [10] a) D. Quong, J. N. Yeo, R. J. Neufeld, *J. Microencapsulation* **1999**, *16*, 73; b) B. G. De Geest, R. E. Vandebroucke, A. M. Guenther, G. B. Sukhorukov, W. E. Hennink, N. N. Sanders, J. Demeester, S. C. De Smedt, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1005; c) Y. Itoh, M. Matsusaki, T. Kida, M. Akashi, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2715.
- [11] a) A. P. R. Johnston, L. Lee, Y. Wang, F. Caruso, *Small* **2009**, *5*, 1418; b) L. C. Glangchai, M. Caldorera-Moore, L. Shi, K. Roy, *J. Controlled Release* **2008**, *125*, 263.
- [12] a) W. Qi, X. H. Yan, J. B. Fei, A. H. Wang, Y. Cui, J. B. Li, *Biomaterials* **2009**, *30*, 2799; b) A. Napoli, M. J. Boerakker, N. Tirelli, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, J. A. Hubbell, *Langmuir* **2004**, *20*, 3487.



The history and chemistry of one of mankind's oldest drugs in one comprehensive volume

Cannabinoids in Nature and Medicine, a major new handbook of the latest research on cannabis from VHCA, provides a comprehensive look at the chemistry and medicinal properties of Cannabis through the ages. A journey over 5,000 years covering evolution, history, cultural practice to the molecular biology, drug discovery and design, and toxicological studies, this volume takes current thinking and research on this remarkable plant from anthropology and botany of *Cannabis sativa* to the molecular biology of cannabinoid receptors.

The book is neatly divided into two parts. The first part, 'The Phytocannabinoids: The Long Journey from the Plant to the Humans', focuses on *Cannabis sativa* and its active ingredients, with chapters covering major research into the active ingredients and therapeutic applications of the plant, and developments in its medicinal chemistry from drug discovery to toxicology and clinical applications.

The second part is entitled 'The Endocannabinoid System: The Short Journey from the Humans to the Plants' and follows developments from the discovery of the endocannabinoids in 1992 to their isolation, elucidation of their biosynthetic pathways, biochemistry, molecular biology and genetic variation. Contributions include some of the major recent scientific discoveries in the field, focusing on both the applications in pharmaceutical medicine and on the evolutionary biology.

48353904_hu

 **WILEY**
www.wiley.com

 VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA