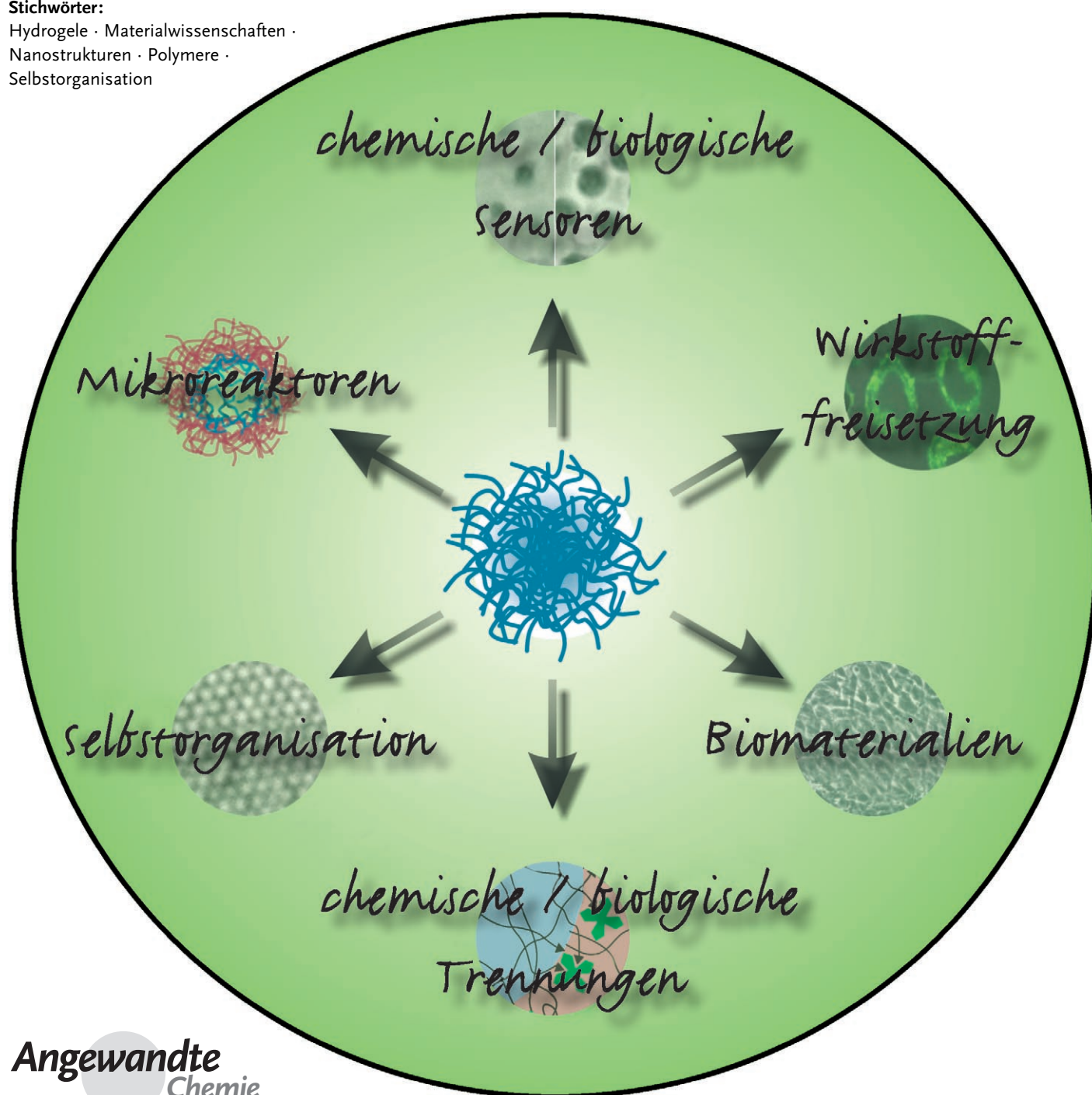


Weiche Nanotechnologie mit weichen Nanopartikeln

Satish Nayak und L. Andrew Lyon*

Stichwörter:

Hydrogele · Materialwissenschaften ·
Nanostrukturen · Polymere ·
Selbstorganisation



Die materialwissenschaftliche Forschung der letzten zehn Jahre hat sich in steigendem Maße der Untersuchung nanoskaliger Materialien zugewendet. Heute sind die Nanowissenschaften ein multidisziplinäres Fach, und ein grundlegendes Verständnis von optischen, elektrischen, magnetischen und mechanischen Eigenschaften von Nanostrukturen stellt die Entwicklung neuer funktionaler Materialien für eine Vielzahl von Anwendungen in Aussicht. Die Bandbreite ist extrem groß, und viele Arbeiten konzentrieren sich auf „harte“ Materialien wie Fullerene, Kohlenstoff-Nanoröhren, Metalle, Halbleiter und organische oder anorganische Dielektrika. Hinzugekommen sind zwischenzeitlich auch weiche Materialien, vor allem leitende oder emittierende Polymere für Elektronikanwendungen auf Kunststoffbasis („Plastic Electronics“). Das Interesse an diesem etablierten Gebiet der Nanotechnologie hält weiterhin an, darüber hinaus werden aber auch zunehmend neue Klassen von weichen Nanomaterialien aus konventionellen Polymerstrukturen entwickelt. Insbesondere erscheinen nanostrukturierte Hydrogele als vielversprechende Materialien für vielfältige Anwendungen in der Biotechnologie, und der Bedarf an hochentwickelten Materialien wird in der Postgenom-Ära weiter steigen. Dieser Aufsatz beschreibt einige der neuesten Fortschritte bei der Anwendung quellbarer Gelnetzwerke in der Nanotechnologie.

1. Einführung

Schon die ersten Wissenschaftler, die sich mit synthetischen oder natürlichen Polymeren beschäftigten, betrieben in gewisser Hinsicht Nanotechnologie, denn sie untersuchten Strukturen mit räumlichen Abmessungen von wenigen Nanometern bis zu vielen Mikrometern. Ähnliches ließe sich über die Molekularbiologie sagen, denn auch die Abmessungen von Peptiden, Proteinen und Oligonucleotiden liegen im Nanometerbereich. Der Nanometermaßstab besaß also bereits in den Anfängen der makromolekularen Chemie seine Relevanz. Viele Nanotechnologen definieren den nanoskaligen Bereich als denjenigen Bereich, in dem Abweichungen vom normalen makroskopischen Verhalten auftreten (Quanten-Confinement, dipolare Plasmonenoszillationen, Quantenleitfähigkeit etc.). Die ersten Polymerwissenschaftler könnten dieses Konzept begrüßt haben, denn auch sie versuchten zu verstehen, warum sich bestimmte Gebilde aus niedermolekularen Einheiten völlig anders verhalten als ihre isolierten molekularen Vorstufen. Tatsächlich könnte man Polymere als die ersten synthetischen Materialien betrachten, bei denen die Abmessungen das chemisch-physikalische Verhalten bestimmen.

Wie können wir nun in der modernen Nanotechnologie polymere Nanomaterialien definieren, wenn die meisten Polymerketten bereits Nanometerabmessungen haben? Wir könnten versuchen, das obige Konzept des unterschiedlichen Verhaltens auf eine bestimmte physikalische Eigenschaft des Polymers anzuwenden. Das heißt, wir müssten für ein bestimmtes Material den Punkt definieren, an dem eine Verringerung der Größe zu einer Diskontinuität in einer be-

Aus dem Inhalt

1. Einführung	7863
2. Synthese von Hydrogel-Nanopartikeln	7869
3. Hydrogelpartikel in der Nanotechnologie	7874
4. Zusammenfassung und Ausblick	7883

stimmten physikalischen Eigenschaft führt. Allerdings verlieren die meisten Skalengesetze für das Verhalten von Polymerlösungen ihre Gültigkeit, wenn die Polymerlänge den Bereich der Persistenzlänge der Kette erreicht, also an dem Punkt, an dem die Lösungen anfangen, ein „molekulares“ Verhalten anstelle eines „makromole-

kularen“ Verhaltens zu zeigen. Da viele der erwünschten Eigenschaften eines Polymers an diesem Punkt verschwinden, scheint dies kein geeignetes Konzept zur Definition einer Nanotechnologie auf Polymerbasis zu sein, zumindest wenn es um funktionelle Materialien gehen soll. Möglicherweise kann daher der redundante Begriff der „polymeren Nanomaterialien“ gar nicht streng definiert werden. Mit dieser Prämisse ist es das Ziel dieses Aufsatzes, die aktuelle Forschung im Bereich der polymeren Hydrogelpartikel darzustellen, bei denen die spezifische Organisation der Polymere im Nanomaßstab zu neuartigen Eigenschaften führt, die nicht mit einfachen Polymerlösungen zu erreichen sind. Als diskrete Strukturen schließen polymere Partikel die Lücke zwischen den traditionellen Gebieten der Nanotechnologie und der weichen Materialien, wobei die Beschäftigung mit Hydrogelen aus der wachsenden Bedeutung hydrophiler Polymere für die Biotechnologie resultiert.

1.1. Definition von Hydrogelen

Gele sind nur schwer als ein bestimmter Materialzustand zu definieren, denn sie kombinieren die Eigenschaften von Festkörpern und Flüssigkeiten. Sie besitzen strukturelle In-

[*] Dr. S. Nayak, Prof. L. A. Lyon
Georgia Institute of Technology
School of Chemistry and Biochemistry
Atlanta, GA 30332-0400 (USA)
Fax: (+1) 404-894-7452
E-mail: lyon@chemistry.gatech.edu

tegrität und fließen kaum, wenn sie aus ihrem Behälter entnommen werden, weisen allerdings für Moleküle, die beträchtlich kleiner als die Gelporen sind, das Transportvermögen einer Flüssigkeit auf. Hydrogele sind Gele, die in wässriger Umgebung stark aufquellen, und sie bestehen typischerweise aus hydrophilen organischen Polymerkomponenten, die durch kovalente oder nichtkovalente Wechselwirkungen vernetzt sind.^[1–3] Die Vernetzung sorgt für die räumliche Stabilität, während der hohe Solvensanteil zu den fluidähnlichen Transporteigenschaften führt. Die besonderen physikalischen Eigenschaften, die aus diesem ungewöhnlichen Materialzustand resultieren, machen Hydrogele zu idealen Kandidaten für eine Reihe von Anwendungen. Vermutlich am häufigsten ist die einfache Verwendung als superabsorbierende Materialien, vor allem zur Absorption von Wasser. Vielfach werden auch weit komplexere, hochfunktionelle Polymerarchitekturen erzeugt, die unter anderem in der In-vivo-Diagnostik, dem Wirkstoff- und Gentransport, der chemischen Trennung, als chemische und biologische Sensoren sowie als optische Materialien eingesetzt werden. Derartige Materialien können hinsichtlich Biokompatibilität, biologischer Abbaubarkeit, Verkapselung, Bioerkennung, umgebungsgesteuerter Wirkstoffabgabe oder gelenkter Selbstorganisation gezielt hergestellt werden. Wir beschreiben in diesem Aufsatz die vielfältigen Synthesemethoden für nanostrukturierte Hydrogelmaterien. Beispielsweise wurden große Fortschritte beim Aufbau räumlich stabiler micellarer Partikel aus amphiphilen Blockcopolymeren erzielt. Darüber hinaus betrachten wir die Möglichkeiten stimuliresponsiver Materialien. Denkbar wäre ein Hydrogelpartikel, das ein pharmakologisch aktives Protein verkapselt und abschirmt, aber wieder freisetzt, wenn das Partikel einen bestimmten Krankheitszustand registriert.

1.2. Klassifizierung von Hydrogelen

Es gibt viele Möglichkeiten, Hydrogele zu klassifizieren, in diesem Aufsatz werden wir aber hauptsächlich die Klassifizierung nach der Art der Vernetzung gebrauchen. Die Vernetzungen tragen wesentlich zur Stabilität der Netzwerkstruktur der Hydrogele bei und verhindern, dass sich die hydrophilen Ketten auflösen. Basierend auf dem Typ der Vernetzung unterscheidet man zwei Klassen von Hydro-

gelen.^[4] Detaillierte Ausführungen über nichtkristalline Polymernetzwerke sind in einem exzellenten Aufsatz von Dušek und Prins zu finden.^[5]

1.2.1. Physikalisch vernetzte Hydrogele

Zu dieser Gruppe gehören synthetische und natürliche Hydrogele; ihre Eigenschaften haben zum Konzept der reversiblen oder abbaubaren Hydrogele geführt, die einen Phasenübergang von einer dreidimensional stabilen Struktur zu einer Polymerlösung durchlaufen. Häufig werden physikalisch vernetzte Hydrogele zur Verkapselung von Proteinen,^[6] Zellen^[7] und Wirkstoffen^[8] verwendet, die dann durch die Auflösung der Hydrogelstruktur freigesetzt werden. Die Vernetzungen in dieser Hydrogelklasse beruhen auf nichtkovalenten attraktiven Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten (Abbildung 1), wobei es sich meist um hydrophobe Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken oder ionische Wechselwirkungen handelt.

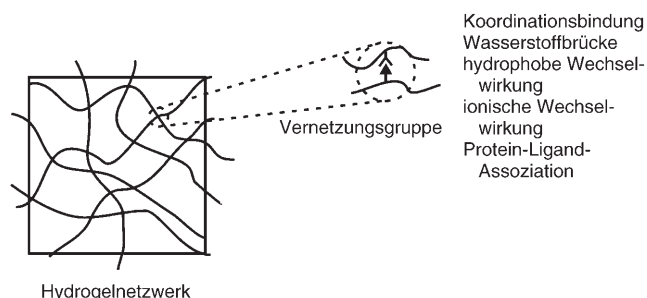
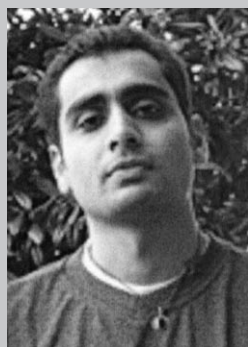
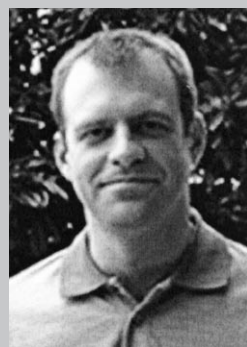


Abbildung 1. Physikalische Vernetzung in Hydrogelen durch nichtkovalente Wechselwirkungen.

Alginat ist ein Polysaccharid aus Mannuronsäure und Gluconsäure, das mit divalenten Calciumionen vernetzt werden kann.^[4,9] Das Hydrogel kann anschließend mit einem chelatisierenden Agens, das die Calciumionen bindet, wieder aufgelöst werden. Alginat-Hydrogele wurden zur Verkapselung von Proteinen und auch als Matrix für Zellen verwendet, wobei das verkapselnde Gel oft Wachstum und Proliferation der Zellen zulässt. Ein weiteres Beispiel für Vernetzung durch ionische Wechselwirkungen ist Dextran, das selbst zwar keine geladenen Gruppen enthält, aber in Gegenwart von Kali-



Satish Nayak erwarb seinen BSc in Chemie vom Ramnarain Ruia College, Mumbai, und seinen MSc in Analytischer Chemie am Institute of Science, Mumbai. Im Jahr 2000 begann er seine Doktorarbeit über die Synthese und Charakterisierung von Hydrogel-Nanopartikeln am Georgia Institute of Technology unter der Anleitung von Prof. L. Andrew Lyon, die er 2004 erfolgreich abschloss. Gegenwärtig ist er Postdoc an der University of Chicago.



Andrew Lyon promovierte 1996 an der Northwestern University unter der Anleitung von Prof. Joseph T. Hupp und war Postdoc bei Prof. Michael J. Natan an der Penn State. 1999 begann er seine Laufbahn am Georgia Institute of Technology und wurde dort im Jahr 2003 zum Associate Professor ernannt. Seine Forschungsinteressen umfassen das Design von stimuliresponsiven Hydrogel-Nanopartikeln und den Aufbau von Strukturen höherer Ordnung wie photonischen Kristallen. Er erhielt u. a. den NSF CAREER Award, den Beckman Young Investigator Award, den Research Corporation Research Innovation Award und den Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award.

umionen Hydrogele bildet. Die Vernetzung beruht darauf, dass der Ionenradius der Kaliumionen genau in den Hohlraum passt, der von sechs Sauerstoffatomen gebildet wird, die sich in Glucose-Einheiten auf drei benachbarten Polymerketten befinden.^[10]

Nichtkovalente Vernetzungen können auch in Mischungen und Durchdringungsnetzwerken zweier Polymere gebildet werden. Beispielsweise bilden Poly(acrylsäure) und Poly(methacrylsäure) Wasserstoffbrücken mit Poly(ethylenglycol), sodass Hydrogele entstehen. Die Wasserstoffbrücke bildet sich zwischen dem Sauerstoff des Polyethylenglycols und der Carboxygruppe der Polysäuren, wobei die Säuregruppen protoniert vorliegen müssen; die Hydrogelbildung ist deshalb pH-abhängig.^[11,12] Auch Oligonucleotide wurden zur Herstellung von Hydrogelen verwendet. Nagahara et al. verknüpften wasserlösliche Poly(*N,N*-dimethylacrylamid-*co-N*-acryloylsuccinimid)-Einheiten mit Einzelstrang-DNA.^[13] Bei Raumtemperatur und in Gegenwart komplementärer DNA bilden sich Hydrogele, die sich bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes der DNA wieder auflösen.

1.2.2. Chemisch vernetzte Hydrogele

Chemisch vernetzte Hydrogele sind normalerweise stabiler als die physikalisch vernetzten, da die Vernetzung durch kovalente Bindungen zustande kommt.^[4] Diese Hydrogele haben eine dauerhafte Struktur, es sei denn, in das Netzwerk wurden absichtlich Bindungen mit geringer chemischer Stabilität eingebaut.

Chemisch vernetzte Gele werden gewöhnlich durch Polymerisation von Monomeren in Gegenwart von vernetzenden Substanzen hergestellt. Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) ist ein gut untersuchtes Hydrogel-bildendes Polymer. Es wird normalerweise durch Polymerisation von 2-Hydroxyethylmethacrylat ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) mit Ethylenglycoldimethacrylat ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2$) als Vernetzungsmittel hergestellt. Dabei bestimmt die eingesetzte Menge des Vernetzungsmittels einige physikalische Eigenschaften des Hydrogels, z. B. die Quellungskapazität.^[4] Hydrogele können auch durch Vernetzungen der funktionellen Gruppen, die sich auf den Polymerhauptketten befinden, hergestellt werden. Polymere, die Hydroxy-, Amin- oder Hydrazidgruppen enthalten, lassen sich mit Glutaraldehyd vernetzen, das mit diesen funktionellen Gruppen kovalente Bindungen eingeht.^[4,14,15]

Zur Herstellung von vernetzten Hydrogelen wurden auch Enzyme verwendet. In einem interessanten Beispiel setzten Sperinde et al. Tetrahydroxy-PEG ein (PEG = Polyethylenglycol), das mit Glutaminylgruppen funktionalisiert wurde. In Gegenwart von Poly(lysin-*co*-phenylalanin) und des Enzyms Transglutaminase bildet dieses Polymer Hydrogele, wobei das Enzym die Bildung einer Amidbindung zwischen der γ -Carboxyamidgruppe des PEG-Glutaminyl-Polymers und der ϵ -Aminogruppe des Lysins katalysiert.^[16,17]

1.2.3. Andere Klassifizierungen

Hydrogele lassen sich nach ihrer Größe in Makrogele und Mikrogele einteilen. Makrogele^[18–20] sind makroskopische

Gele mit Größen im Millimeterbereich oder darüber, Mikrogele^[21,22] sind kolloidal stabile Hydrogele mit einer Größe von einigen Dutzend Nanometern bis zu mehreren Mikrometern. Staudinger veröffentlichte 1935 den wohl ersten Bericht über eine Mikrogelsynthese,^[23] sodass der Nanometerbereich hier schon seit langem ein Thema ist. Angesichts der aktuellen Bedeutung dieser Materialien und des anhaltenden Interesses an allem, was mit „Nano“ zusammenhängt, werden Mikrogele oder Hydrogel-Nanopartikel das zentrale Thema dieses Aufsatzes sein.

Hydrogele kann man ferner in stimuliresponsive oder nichtresponsive Gele einteilen. Nichtresponsive Gele sind ihrem Namen entsprechend lediglich Materialien, die bei Wasseradsorption aufquellen. Stimuliresponsive Gele wurden dagegen auch als „smarte“ Materialien bezeichnet, denn sie reagieren mit einem veränderten Quellverhalten auf kleine Änderungen in ihrer Umgebung.^[24,25] Diese Hydrogele können so synthetisiert werden, dass sie auf die Temperatur,^[19] den pH-Wert,^[22,26] die Ionenstärke^[27–29] sowie auf Licht,^[30–34] elektrische Felder^[35] und die Gegenwart von Biomolekülen^[36–40] reagieren. Das Reaktionsverhalten der Hydrogele richtet sich dabei nach der Art des bei der Herstellung verwendeten Polymers und/oder nach den Modifizierungen, die nach der Polymerisation vorgenommen wurden.

1.3. Stimuliresponsive Polymere

Die Verwendung von stimuliresponsiven Polymeren bei der Herstellung von Hydrogelen hat zu vielen interessanten Anwendungen geführt; in diesem Abschnitt werden wir einige Beispiele beschreiben. Eines der am besten untersuchten stimuliresponsiven Polymere ist Poly(*N*-isopropylacrylamid) (pNIPAm), das aus dem Monomer *N*-Isopropylacrylamid ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$) hergestellt wird. Um das Verständnis der folgenden Ausführungen zu erleichtern – und auch weil der größte Teil unserer eigenen Arbeiten mit pNIPAm befasst ist –, wollen wir kurz etwas näher auf dieses Polymer eingehen. Für eine tiefergehende Darstellung wird auf den sehr umfassenden Aufsatz von Schild verwiesen.^[41]

Eine der ersten Untersuchungen der Lösungseigenschaften von pNIPAm stammt von Heskins et al.,^[42] die beobachteten, dass der Phasenübergang von pNIPAm endotherm und entropiegesteuert erfolgt. Aufgrund dieses überraschenden thermischen Verhaltens in wässriger Umgebung wurde pNIPAm häufig zur Herstellung von responsiven Hydrogelen verwendet. Wie bei den meisten olefinischen Monomeren lässt sich pNIPAm durch eine Vielzahl von Techniken synthetisieren: Redox-Initiierung, Initiierung durch freie Radikale, ionische Initiierung und auch Strahlungsinitiierung.^[41] Durch Copolymerisation oder nachträgliche Modifizierung wurden verschiedene funktionelle Gruppen in das Polymer integriert, sodass multiresponsive und multifunktionelle Polymere erhalten wurden.

Das Verhalten eines beliebigen Polymers in einem Solvens wird durch das Verhältnis zwischen den Solvens-Solvens-, den Solvens-Polymer- und den Polymer-Polymer-Wechselwirkungen bestimmt. Bei stimuliresponsiven Polymeren lässt

sich die Solvation „schalten“, indem man eine dieser Wechselwirkungen verstärkt oder eine andere abschwächt. Abbildung 2 stellt dieses Konzept schematisch dar. Im Fall von pNIPAm bilden sich über die Amidseitenketten Was-

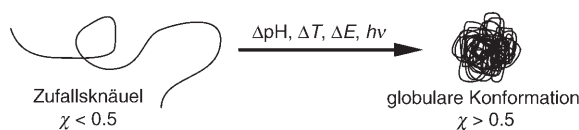


Abbildung 2. Phasenübergang eines stimuliempfindlichen Polymers. Der Phasenübergang erfolgt aufgrund einer Löslichkeitsänderung und kann, abhängig von der Polymerzusammensetzung, durch Faktoren wie pH-Wert, Temperatur, elektrisches Feld und Licht ausgelöst werden.

serstoffbrücken zu den Wassermolekülen. Andererseits induziert die Isopropylgruppe auf der Seitenkette eine hydrophobe Struktur im Wasser. Diese induzierte Struktur führt über den hydrophoben Effekt zu entropiegesteuerten Polymer-Polymer-Wechselwirkungen.^[41] Unter den Bedingungen, bei denen pNIPAm als Zufallsknäuel vorliegt, sind die Solvens-Polymer-Wechselwirkungen stärker als die Polymer-Polymer-Wechselwirkungen. Bei höheren Temperaturen lösen sich die Wasserstoffbrücken zu den Wassermolekülen, was zur entropisch begünstigten Freisetzung des gebundenen und strukturierten Wassers und zur Bildung einer globularen Polymerkonformation führt. Nun sind die hydrophoben Polymer-Polymer-Wechselwirkungen stärker als die Polymer-Solvens-Wechselwirkungen, und es kommt zu einer Phasenseparation des Polymers. Die Temperatur, bei der diese Phasenseparation auftritt, wird als untere kritische Lösungstemperatur (lower critical solution temperature, LCST) bezeichnet. Dieses Verhalten macht pNIPAm zu einem sehr vielversprechenden Kandidaten für die Herstellung von stimuliempfindlichen Hydrogelen. Allerdings sollte man beachten, dass zur Beschreibung des LCST-Verhaltens mehr Faktoren als nur die hydrophilen und hydrophoben Beiträge der Seitenketten zur Polymersolvatation betrachtet werden müssen. So hat z.B. das aus *N*-Isopropylmethacrylamid ($H_2C=C(CH_3)CONHCH(CH_3)_2$) synthetisierte Polymer,^[43–48] das sich von pNIPAm nur durch eine einzelne Methylgruppe unterscheidet, in Wasser eine höhere LCST. Dies legt nahe, dass dieses Polymer trotz eines größeren organischen Anteils hydrophiler ist. Offenbar geht diese „erhöhte Hydrophilie“ nicht auf eine höhere Polarität des Polymers zurück, sondern auf eine geringere Kettenflexibilität, die den Entropieanteil der freien Mischungsenthalpie ändert und so die LCST erhöht.

Das LCST-Verhalten von pNIPAm wurde unter anderem mit UV/Vis-Spektroskopie, Differentialkalorimetrie (DSC), Lichtstreuung, Viskosimetrie und Fluoreszenzspektroskopie untersucht.^[49–57] Wu et al. haben den Phasenübergang von pNIPAm ausführlich untersucht; sie fanden, dass kein einfacher Übergang erster Ordnung vorliegt, d.h., das Polymer wechselt nicht direkt von einem Zufallsknäuel zu einem globularen Zustand, vielmehr treten weitere, thermodyna-

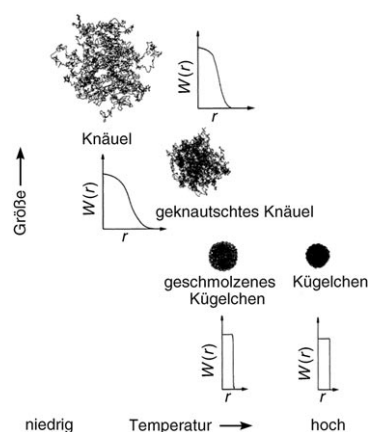


Abbildung 3. Die thermodynamisch stabilen Zustände und die dazugehörigen radialen Kettedichteverteilungen während des Phasenübergangs von pNIPAm. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [58], Copyright 1998 American Chemical Society.

misch stabile intermediäre Strukturen auf (Abbildung 3).^[52, 54, 58]

Es gibt andere Gruppen von thermoresponsiven Polymeren, die eine obere kritische Lösungstemperatur (upper critical solution temperature, UCST) aufweisen. In diesem Fall sorgen inter- oder intramolekulare Wechselwirkungen für eine Phasenseparation des Polymers bei niedrigen Temperaturen, bei höheren Temperaturen verschwinden diese Wechselwirkungen und das Polymer löst sich oder quillt auf. Meist handelt es sich bei diesen Wechselwirkungen um Wasserstoffbrücken oder elektrostatische Wechselwirkungen. Ein Beispiel ist das von Laschewsky und Mitarbeitern synthetisierte Blockcopolymer aus pNIPAm und 3-[*N*-(3-Methacrylamidpropyl)-*N,N*-dimethyl]ammoniopropan-sulfonat (SPP), das sowohl eine LCST als auch eine UCST aufweist.^[59] Das pNIPAm-Segment führt über den oben beschriebenen Mechanismus zur Temperaturresponsivität. Auf der anderen Seite hat SPP polyampholytische Eigenschaften und bildet bei niedrigen Temperaturen starke elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den gegensätzlich geladenen Anteilen der Polymere, die bei hohen Temperaturen verschwinden.

Diese Kenntnisse der Polymersolvatation machten sich Irie und Mitarbeiter bei der Synthese photoresponsiver Polymere zunutze, indem sie Azobenzolseitenketten in pNIPAm integrierten.^[60] Es ist bekannt, dass Azobenzol bei UV-Bestrahlung eine *trans-cis*-Isomerisierung eingehen; diese Umwandlung ist durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht oder durch thermische Relaxation umkehrbar. Außerdem hängt das Dipolmoment und damit die Hydrophilie von Azobenzol vom Isomerisierungszustand ab. Daher konnte die Phasenumwandlungstemperatur von pNIPAm verändert werden, indem eine Isomerisierung der Azobenzolseitenketten induziert und so die freie Mischungsenthalpie moduliert wurde. Abbildung 4 zeigt die Transmissionsänderung von Poly-[*N*-isopropylacrylamid-*co-N*-(4-phenylazophenyl)acrylamid] als Funktion der Temperatur vor und während der Bestrahlung mit UV-Licht.

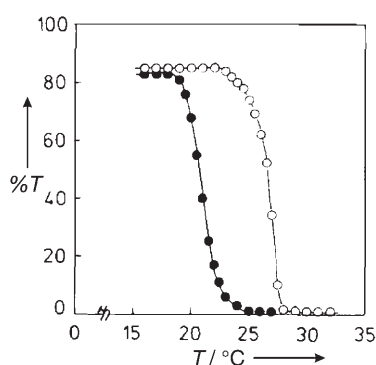


Abbildung 4. Temperaturabhängigkeit der Transmission eines photoresponsiven Polymers vor (●) und während (○) der Bestrahlung mit UV-Licht. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [60].

1.4. Quelleigenschaften von Hydrogelen

Die Eigenschaften von Hydrogelen hängen von der Art der bei der Synthese verwendeten Monomere ab. Bei den aus pNIPAm hergestellten Hydrogelen übernehmen die Gele die thermoresponsiven Eigenschaften der Ausgangspolymere. Diese Hydrogele zeigen eine Volumenphasenübergangstemperatur (volume phase transition temperature, VPTT),^[61] die ungefähr bei der LCST von pNIPAm liegt. Bei Temperaturen oberhalb der VPTT wechselt das Hydrogel von einem gequollenen (hydrophilen) Zustand zu einem kompakten (relativ hydrophoben) Zustand. Die VPTT der Gele hängt unter anderem von der Dichte der Vernetzungen, dem Hydrophobie/Hydrophilie-Verhältnis, der Ionenstärke und der Zusammensetzung des Solvens ab. Dementsprechend zeigen Hydrogele, die aus titrierbaren ionischen Monomeren hergestellt wurden, ein pH-abhängiges Quellverhalten. Die am häufigsten verwendeten ionischen Monomere sind Acrylsäure und Methacrylsäure. Bei pH-Werten oberhalb des pK_a -Wertes des Säure-Comonomers quillt das Gel aufgrund von repulsiven Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den geladenen Monomereinheiten und der günstigeren Solvatisierung des deprotonierten Monomers durch das Solvens. Das Gleichgewichtsquellvolumen des Gels ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen dem osmotischen Druck des Polymernetzwerks, der durch die Polymer-Solvens-Wechselwirkungen bestimmt wird, und der Elastizität des Netzwerks.^[5]

In bahnbrechenden Studien zeigten Tanaka und Mitarbeiter, dass ionische thermoresponsive Gele bei Erwärmung einen diskontinuierlichen Übergang eingehen, während bei nichtionischen Gelen die Umwandlung kontinuierlich verläuft. Sie wiesen außerdem nach, dass die Schrumpfungsgeschwindigkeit des Gels umgekehrt proportional zum Quadrat seiner kleinsten Abmessung ist.^[20,35,62–64] Yan und Hoffmann machten sich das Verhalten der Diffusionslänge zunutze und zeigten, dass die Polymerisation von pNIPAm-Gelen bei Temperaturen oberhalb der LCST des Polymers zu größeren Porengrößen und damit zu höheren Quellgeschwindigkeiten führt.^[65] Eine Aufzählung aller Eigenschaften von Hydro-

gelen würde über den Rahmen dieses Aufsatzes hinausgehen; wir haben uns daher auf einige wichtige Eigenschaften beschränkt, von denen einige weitere noch in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.

Das oben beschriebene Quellverhalten von Hydrogelen hat zu einigen interessanten Anwendungen geführt. So wurden thermoresponsive pNIPAm-Gele zur Steuerung der Aktivität von Enzymen verwendet. Park und Hoffman wiesen nach, dass sich die Diffusion eines Substrates zu einem Enzym, das in einem Gel immobilisiert ist, durch die temperaturabhängige Änderung der Porengröße des Gels regulieren lässt. Auf diese Weise konnten sie ein Enzym temperaturgesteuert an- oder abschalten.^[66] Kim und Healy synthetisierten pNIPAm-Gele mit Peptid-Vernetzungen. Diese Gele lassen sich als Nachbildung der extrazellulären Matrix verwenden; das Peptid kann durch eine Metalloproteinase gespalten werden, was zur Erosion des Gels führt. Dieser Prozess ist in Abbildung 5 dargestellt.^[67]

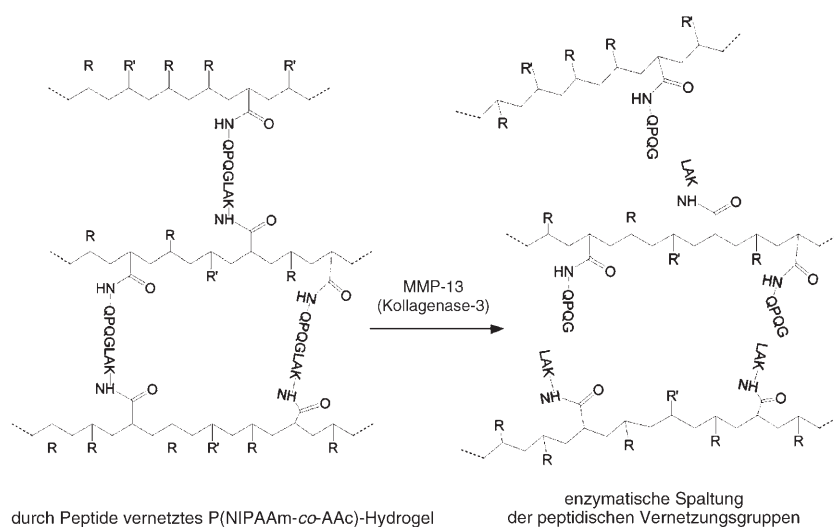


Abbildung 5. Abbau eines peptidvernetzten Hydrogels durch das Enzym MMP-13 (Kollagenase-3). Die Buchstaben entsprechen den Einzelbuchstabencodes der Aminosäuren. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [67], Copyright 2003 American Chemical Society.

1.5. Mikrogele und Nanogegele

Aus Hydrogelen hergestellte kolloidal stabile Partikel, auch als Mikro- oder Nanogegele bezeichnet, weisen ähnliche Eigenschaften wie die entsprechenden Makrogele auf. So zeigt z. B. ein pNIPAm-Mikrogele ebenso wie das Makrogele eine VPTT in der Nähe der LCST des Polymers.^[68,69] Zusätzlich zeigen Mikrogele Eigenschaften kolloidaler Dispersionen, z. B. Zeta-Potentiale,^[69–71] und können auch geordnete kolloidale Phasen bilden.^[72–75]

Einige sehr wichtige Untersuchungen befassten sich mit den Unterschieden im Phasenverhalten von Makro- und Mikrogele. Beispielsweise wiesen Wu et al. nach, dass die VPTT der Mikrogele geringfügig oberhalb der LCST von pNIPAm liegt (Abbildung 6), und dass die Übergangsregion weniger scharf als die der Makrogele ist.^[76] Die Ursache für diesen kontinuierlichen Übergang liegt in der stärker ausgeprägten Heterogenität der Subkettenlängen bei Mikrogele.

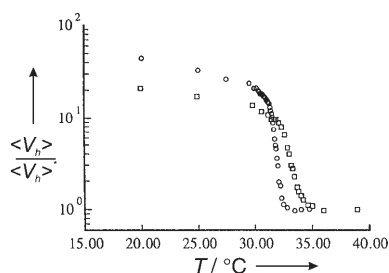


Abbildung 6. Schrupfungsverhältnis von linearen pNIPAm-Ketten (○) und vernetzten Mikrogelen (□) in Wasser. Wegen der Heterogenität der Vernetzungen weisen die Mikrogel einen breiteren Phasenübergang auf als die linearen pNIPAm-Ketten. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [76], Copyright 1997 American Chemical Society.

Bei $T > \text{VPTT}$ kontrahieren die Regionen der Mikrogel-partikel mit längeren Subketten bei niedrigeren Temperaturen als die Regionen mit kürzeren Subketten. Im Falle eines Mikrogels kann man daher den beobachteten Phasenübergang als eine Überlagerung der Phasenübergänge der Subnetzwerke der Partikel betrachten. Mithilfe von Fluoreszenzsonden, mit denen sich Vernetzungsgradienten detektieren lassen, haben wir dieses Verhalten auch bei Mikrogelen mit Kern-Schale-Struktur beobachtet.^[77]

pNIPAm-Mikrogel zeigen ein interessantes Verhalten in gemischten Solventien aufgrund der Cononsolvens-Eigenschaften (d.h. der nichtlinearen Abhängigkeit der Solvation vom Volumenanteil des Solvens) von pNIPAm.^[78] So nimmt z.B. die LCST von linearem pNIPAm mit zunehmender Methanolkonzentration ab, bis ein Wert von 55 % erreicht ist, ab dem die LCST steil ansteigt.^[79] Der gleiche Effekt wurde von McPhee et al. bei Mikrogelen beobachtet.^[80] Das Cononsolvens-Verhalten wird durch Clathratbildung erklärt. Cosolventien wie Wasser und Methanol bilden Clathratstrukturen, die mit pNIPAm um die Wassermoleküle konkurrieren, die das Polymer hydratisieren. Es kommt zu einem Schrumpfen des Polymers, da Wassermoleküle durch die anderen Solventien aus dem Inneren des Gels entfernt werden.

In einer ähnlichen Studie untersuchten Daly und Saunders den Einfluss von Elektrolyten auf die Stabilität von Mikrogelen. Sie beobachteten bei einer bestimmten Temperatur eine Ausflockung der Partikel bei höherer Ionenstärke. Auch die Quellfähigkeit der Partikel hängt von der Ionenstärke des Salzes und seiner Position in der Hoffmeister-Reihe ab, die sich auf den Einfluss der Ionen auf die Aktivität des Wassers bezieht.^[70] Eine interessante Studie von Greinert und Richtering befasste sich mit der Modulation von polyelektrolytischen pNIPAm-Mikrogelen durch Adsorption gegensätzlich geladener Polyelektrolyte in Lösung.^[81] Die Ladungskompensation und der Brückeneffekt der Polyelektrolytadsorption haben einen erheblichen Einfluss auf das LCST-Verhalten der Mikrogel. Diese Untersuchungen könnten zum Verständnis des Quellverhaltens beitragen, das bei den mikrogelbasierten Polyelektrolytmultischichten beobachtet wird,^[82–85] die in Abschnitt 3.1 diskutiert werden.

Die elektrophoretische Mobilität von geladenen Partikeln ist vielfach gemessen worden. In einer der ersten Arbeiten untersuchten Pelton et al. das elektrokinetische Verhalten

von pNIPAm-Mikrogelen als Funktion von Temperatur und Salzkonzentration.^[86] Bei $T < \text{VPTT}$ betrug die Mobilität wegen der geringen Ladungsdichte auf den Partikeln nahezu null, stieg aber bei $T > \text{VPTT}$ steil an. Dieses Verhalten wurde auf einen Anstieg der Ladungsdichte auf den kleineren geschrumpften Partikeln zurückgeführt. Da die Ladung pro Partikel konstant ist, haben geschrumpfte Partikel eine höhere Ladungsdichte als gequollene Partikel. In einer ähnlichen Untersuchung beobachteten Daly und Saunders, dass der Anstieg der elektrophoretischen Mobilität etwa 5–6 K oberhalb der VPTT einsetzte; als Erklärung wurde ein dreistufiger Phasenübergang der Mikrogel vorgeschlagen (Abbildung 7).^[70]

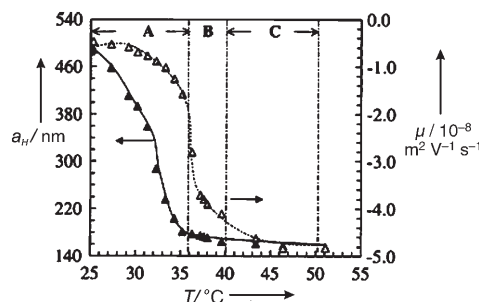


Abbildung 7. Temperaturabhängigkeit der elektrophoretischen Mobilität (Δ) und des hydrodynamischen Radius (▲) von pNIPAm-Mikrogelen. Die Bereiche A, B und C entsprechen den drei Stufen der Partikelkontraktion. Abdruck aus Lit. [70] mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

Tenside können einen überraschenden Einfluss auf das Quellverhalten von pNIPAm-Mikrogelen haben. Tam et al. fanden, dass die Mikrogel in Gegenwart von anionischen Tensiden aufquellen^[87] und erklärten dieses Verhalten mit der Wechselwirkung zwischen der hydrophoben Tensidkette und dem Polymernetzwerk. Allerdings wurde dieser Effekt in Gegenwart eines kationischen Tensids mit der gleichen Kettenlänge nicht beobachtet. Wu et al. führten ähnliche Untersuchungen durch und beobachteten mit NMR-Spektroskopie, dass die anionischen Tenside bei Konzentrationen unterhalb der kritischen Micellkonzentration (CMC) aufgrund einer höheren effektiven Konzentration im Polymernetzwerk Micellen bildeten.^[88] Die kationischen Tenside bildeten selbst bei sehr hohen Konzentrationen keine Micellen im Polymernetzwerk und daher wurde kein Aufquellen der Mikrogel beobachtet.

Die Kenntnis der Struktur von Hydrogel-Nanopartikeln ist eine wesentliche Voraussetzung für das Verständnis des detaillierten Phasenumwandlungsverhaltens, des Materialtransportverhaltens und der kolloidalen Stabilität. Eine sehr häufig eingesetzte Methode zur Strukturanalyse von Hydrogel-Nanopartikeln ist die Lichtstreuung. Sowohl dynamische als auch statische Lichtstreuungsmessungen wurden beschrieben; sie zählen zu den Standardmethoden der Partikelcharakterisierung.^[69,76,89–91] Es gibt aber noch andere Techniken, die sogar einen noch besseren Einblick in die Struktur von Mikrogelen bieten. Guillermo et al. bestimmten mit NMR-Spektroskopie die Verteilung der Vernetzung in-

nerhalb von Mikrogelpartikeln und bestätigten, dass die Partikel eine heterogene Struktur haben, wobei die Peripherie weniger dicht vernetzt ist als das Partikelinnere.^[92] Saunders setzte in einer ähnlichen Untersuchung Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS) ein, um die strukturellen Details von pNIPAm-Mikrogelen zu bestimmen, die durch tensidfreie Polymerisation synthetisiert wurden.^[93] Auch diese Untersuchung ergab, dass Mikrogele, die durch Fällungspolymerisation hergestellt wurden, eine heterogene Struktur aufweisen, wobei in diesem Fall eine dünne Schicht von nur lose vernetzten Ketten an der Partikelperipherie gefunden wurde. Woodward et al. verwendeten DSC, um den Einfluss der Dichte der Vernetzungen auf den Phasenübergang der Partikel zu bestimmen. Mit zunehmender Vernetzungsdichte beobachteten sie eine allgemeine Abnahme der Phasenübergangsenthalpie.^[94] Zusätzlich zur DSC verwendeten sie Spin-Echo-NMR-Spektroskopie mit gepulsten Feldgradienten (pulsed gradient spin echo, PGSE), um im Partikel die Mobilität des Solvens als Funktion der Vernetzungsdichte zu bestimmen; sie fanden, dass die Diffusion des Solvens mit zunehmender Vernetzungsdichte, die offenbar zu einer größeren Steifigkeit der Partikel führt, reduziert wird. Abbil-

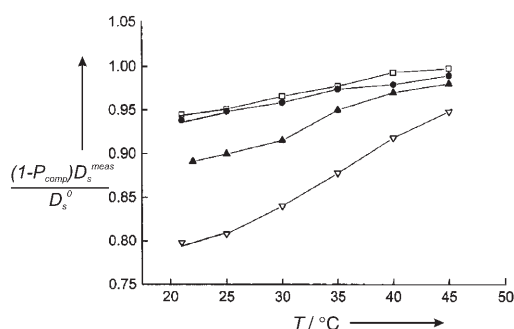


Abbildung 8. Temperaturabhängigkeit des relativen Diffusionskoeffizienten von Wasser im Polymernetzwerk von vernetzten pNIPAm-Mikrogelen; der Vernetzungsgrad beträgt 0,25 % (□), 0,5 % (●), 5 % (▲) und 30 % (▽). Mit ansteigender Vernetzungsdichte nimmt der Diffusionskoeffizient von Wasser im Partikel ab. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [94], Copyright 2003 American Chemical Society.

dung 8 zeigt, wie sich der mit PGSE-NMR gemessene relative Diffusionskoeffizient von Wasser in den Mikrogelen in Proben mit unterschiedlicher Vernetzungsdichte ändert.

Senff et al. verwendeten Rheometrie, um das Phasenverhalten von Mikrogelen aufzuklären und die effektive „Weichheit“ von Mikrogelpartikeln zu bestimmen.^[73,95,96] Auch diese Arbeitsgruppe führte Untersuchungen zur Bestimmung der internen Struktur von Mikrogelen durch.^[97,98] Dabei bestätigte sich erneut, dass die Vernetzungsdichte im Zentrum der Partikel am höchsten ist und zur Oberfläche hin allmählich abnimmt. Sie beobachteten auch, dass die interne Struktur der Mikrogele von der Art der Synthese abhängt. Eine „Semibatch“-Reaktion (die Reaktanten werden nach und nach über einen bestimmten Zeitraum zusammengegeben) ergab eine homogenere Morphologie als eine einfache Batch-Reaktion, bei der alle Reaktanten zu Beginn zusam-

mengegeben werden. Dieser Effekt wurde dem Umstand zugeschrieben, dass der Vernetzer am Beginn einer Batch-Reaktion mit einer höheren Geschwindigkeit in das Polymer eingebaut wird. Ein ähnliches Verhalten wurde auch von Pelton beobachtet.^[68,99]

2. Synthese von Hydrogel-Nanopartikeln

Es gibt zahlreiche Ansätze zur Synthese von Hydrogel-Nanopartikeln. In diesem Abschnitt werden wir einige der häufig verwendeten Methoden diskutieren, wobei das eingesetzte Syntheseverfahren normalerweise von der erwünschten Anwendung oder der Art der geplanten Untersuchung bestimmt wird.

2.1. Emulsions- und Fällungspolymerisation

Tensidfreie Emulsionspolymerisation (surfactant free emulsion polymerization, SFEP), oder Fällungspolymerisation, ist das am häufigsten verwendete Verfahren zur Synthese von thermoresponsiven Hydrogelpartikeln. Über die erste Synthese eines pNIPAm-Mikrogels mit dieser Methode wurde 1986 berichtet,^[68,100] wenngleich das Verfahren offenbar schon 1978 erstmals von Philip Chibante genutzt wurde. Bei sorgfältiger Durchführung lassen sich mit dieser Methode Partikel mit einer sehr engen Größenverteilung erhalten. Gemäß dem Verfahrensprotokoll werden alle Komponenten – Monomere, NIPAm und das Vernetzungsmittel (meist *N,N'*-Methylenbisacrylamid (BIS)) – in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit N_2 gereinigt und auf eine Temperatur oberhalb der LCST von pNIPAm erhitzt (normalerweise um 70 °C), anschließend wird ein Initiator wie Ammoniumpersulfat (APS) oder Kaliumpersulfat (KPS) zugesetzt.

Bei dieser Synthesemethode bilden sich die Mikrogele über homogene Keimbildung. Aus zwei Gründen wird die Polymerisation bei hohen Temperaturen durchgeführt: Zunächst müssen Sulfatradikale gebildet werden, die die Polymerisation initiieren. Nach der Initiierung werden dann NIPAm-Monomere von den Sulfatradikalen angegriffen, und es kommt zu Radikalübertragung und Kettenwachstum. Sobald die Kette eine kritische Länge erreicht, verknäuelte sie sich und bildet ein Vorstufenpartikel. Die Partikelbildung setzt ein, weil die Polymerisationstemperatur höher als die LCST des Polymers ist (daher die Bezeichnung Fällungspolymerisation). Die Vorstufenpartikel wachsen durch Aggregation mit anderen, bereits gebildeten Vorstufenpartikeln, durch Einfangen wachsender Oligoradikale und durch Monomeraddition. Die vom Initiator eingebrachte Ladung stabilisiert die Mikrogele, sobald sie eine kritische Größe erreicht haben. Abbildung 9 zeigt den vorgeschlagenen Mechanismus der Fällungspolymerisation.

Die Methode lässt sich sehr gut einsetzen, um die Partikelgröße zu steuern. Um z.B. kleinere Mikrogele zu synthetisieren, müssen die Vorstufenpartikel in einem früheren Stadium der Reaktion stabilisiert werden. Da die Initiatorfragmente nicht genug Ladung liefern, um kleine Vorstufenpartikel zu stabilisieren, kann ein ionisches Tensid zugesetzt

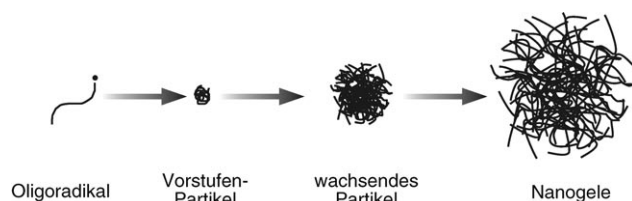


Abbildung 9. Fällungspolymerisation von kolloidalen Mikro- oder Nanogelen aus phasenseparierenden Polymeren.

werden, um die kolloidale Stabilität früher in der Reaktion zu erreichen. Auf ähnliche Weise lassen sich größere Partikel erhalten, indem die Tensidkonzentration verringert wird.

Fällungspolymerisation kann auch verwendet werden, um Comonomere in das Mikrogel einzubauen. Einige Arbeitsgruppen, und auch wir selbst, copolymerisierten ionische Monomere mit pNIPAm, um pH-responsive Mikrogel herzustellen.^[22, 29, 101–105] Wir haben auch das hydrophobe Comonomer *N*-tert-Butylacrylamid (TBA, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHC}(\text{CH}_3)_3$) copolymerisiert und so pH- und temperaturresponsive Mikrogel erhalten; diese Partikel zeigen Phasenübergänge bei niedrigeren Temperaturen wegen der erhöhten Hydrophobie des Gels, wobei die Steuerung der VPTT durch den pH-Wert beibehalten bleibt.^[105] Mit dieser Methode lassen sich auf ähnliche Weise auch andere Funktionalitäten durch Copolymerisation in die Partikel einbauen.

Die Anwesenheit eines Vernetzungsmittels ist eine wesentliche Voraussetzung, um die Auflösung des Polymerpartikels bei einer Abkühlung unter die LCST zu verhindern. Allerdings haben Gao und Friskin berichtet, dass sich pNIPAm-Mikrogel auch ohne Vernetzungsmittel durch Fällungspolymerisation herstellen lassen.^[106, 107]

Sie erklärten dies mit einer „Selbstvernetzung“ der pNIPAm-Ketten durch eine Kettentransferreaktion, die an einer von zwei möglichen Stellen (oder auch an beiden) stattfindet: über das Wasserstoffatom am tertiären Kohlenstoffatom der Isopropylgruppe oder über das Wasserstoffatom am tertiären Kohlenstoffatom der Hauptkette. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei einer Fällungspolymerisation die Dichte der Vernetzungen höher sein kann, als man aufgrund der Menge des bei der Reaktion eingesetzten Vernetzers erwarten würde.

Fällungspolymerisation hat einige Nachteile. Die Methode kann nur

bei Materialien eingesetzt werden, die bei hohen Temperaturen stabil sind; biologische Makromoleküle lassen sich daher nicht verwenden. Auch ist die Methode am besten für hydrophobe Materialien geeignet, da diese leicht an das kontrahierte Vorstufenpartikel binden. Ein hydrophiles Comonomer lässt sich nur bis zu einem bestimmten Anteil einbauen. Geht man über diesen Anteil hinaus, wird das wachsende Oligomer zu hydrophil, und die Kontraktion wird ineffizient. Dies führt zu einer sehr polydispersen Mikrogeldispersion oder auch zum völligen Ausbleiben der Partikelbildung.

Um diese Nachteile zu vermeiden, wird oft die inverse Mikroemulsionspolymerisation eingesetzt. Bei dieser Methode wird eine wässrige Lösung aller Monomere zu einer geeigneten Menge von Öl und Tensid gegeben und dann durch Rühren eine thermodynamisch stabile Mikroemulsion erzeugt. Der Polymerisationsinitiator kann sich in der wässrigen Phase oder der Ölphase befinden. Diese Methode wurde eingesetzt, um Hydrogelpartikel mit einem hohen Anteil ionischer Monomere zu synthetisieren; Neyret und Vincent verwendeten die Mikroemulsionspolymerisation, um zwitterionische pNIPAm-Mikrogel herzustellen.^[108] Dabei setzten sie einen UV-aktivierten Photoinitiator ein, der in der organischen Phase gelöst war. McAllister et al. verwendeten das gleiche Verfahren, um ein hoch kationisch geladenes Hydrogel zu synthetisieren. Diese Partikel konnten an DNA binden und lassen sich möglicherweise zum Gentransport einsetzen.^[109] Bei einer anderen, der Mikroemulsionspolymerisation ähnlichen Methode zur Synthese von Mikrogelen werden mit Lipiden Liposome hergestellt, in denen dann die Partikel gebildet werden. Kazakov et al. haben gezeigt, dass

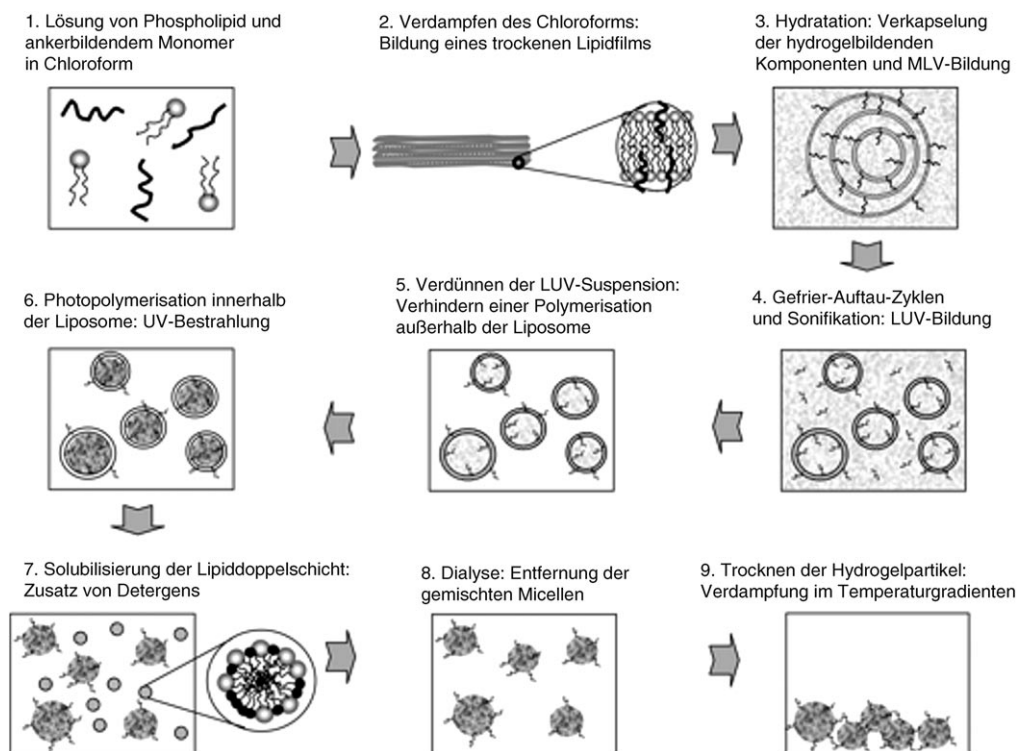


Abbildung 10. Synthese von Hydrogelpartikeln in Liposomen. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [110]. Copyright 2003 American Chemical Society.

sich Liposome als „Nanoreaktoren“ einsetzen lassen, in denen Mikrogele polymerisiert werden.^[110] Abbildung 10 illustriert die allgemeine Vorgehensweise.

2.2. Materialien mit Kern-Schale-Struktur

Kern-Schale-Hydrogelpartikel lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: 1) Partikel, bei denen die Schale, aber nicht der Kern aus Hydrogelmaterial besteht, und 2) Partikel, bei denen sowohl der Kern als auch die Schale aus hydrogelähnlichem Material besteht. In der ersten Gruppe ist der Kern normalerweise aus einem festen Material wie Polystyrol, Kieselgel oder Gold-Nanopartikeln aufgebaut. Dingemans et al. synthetisierten mit SFEP einen Polystyrolkern mit einem kleinen Anteil NIPAm als Comonomer.^[111] Die Polystyrol-*co*-pNIPAm-Partikel wurden durch die Sulfatgruppen des Initiators stabilisiert. Diese Kerne wurden dann als Keime zur Polymerisation einer vernetzten pNIPAm-Schale verwendet. Die Synthese der Schale wurde bei 80 °C durchgeführt, was zu einem Kernpartikel mit einer kontrahierten pNIPAm-reichen Peripherie führte, auf der in Lösung polymerisiertes pNIPAm durch Fällungspolymerisation aggregierte. Xiao et al. synthetisierten ähnliche Partikel mit pNIPAm-Ketten, die auf den Polystyrolkern gepfropft wurden, sodass ein „haariges“ Partikel entstand.^[112]

In einem anderen Beispiel wurden von Zha et al. Kieselgelpartikel, die nach der Stöber-Methode^[113] hergestellt wurden, als Material für den Kern verwendet.^[114] Durch eine Silankupplung wurden Vinylgruppen auf der Oberfläche der Kerne angebracht. Diese Partikel wurden dann als Keime zur Fällungspolymerisation von pNIPAm eingesetzt, wodurch Partikel mit Kieselgel-Kern und pNIPAm-Schale erhalten wurden. Dieser Ansatz ermöglichte auch die Synthese leerer pNIPAm-Kapseln, indem das Kieselgel mit HF aufgelöst wurde. Auf ähnliche Weise synthetisierten Kim und Lee mit SFEP Partikel mit Gold-Kern und pNIPAm-Schale. Die Größe der mit Citrat stabilisierten Gold-Nanopartikel betrug etwa 60 nm. Die Gold-Nanopartikel wurden mit Ölsäure behandelt, wodurch während der SFEP die Anbindung der pNIPAm-Hydrogelschale an den Gold-Kern unterstützt wurde.^[115]

Bei der zweiten Art von Kern-Schale-Materialien befindet sich Hydrogel sowohl im Kern als auch in der Schale. Unsere Arbeitsgruppe berichtete erstmals über die Synthese derartiger Hydrogelpartikel durch eine zweistufige Fällungspolymerisation.^[22] Bei dieser Methode wird eine Polymer-schale, die in Struktur oder Funktionalität entweder dem Kern gleicht oder von ihm verschieden ist, an vorab gebildete Kernpartikel gebunden, sodass sich die radiale Verteilung der funktionellen Gruppen im Partikel steuern lässt. Bei einer typischen Synthese werden die vorab gebildeten pNIPAm-Kernpartikel auf etwa 70 °C erhitzt, dann wird die Lösung mit dem Schalen-Monomer zugegeben und die Polymerisation initiiert. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird die Mischung abgekühlt und filtriert. Diese Methode liefert Partikel mit Kern-Schale-Struktur, ohne dass die Polydispersität steigt, denn alle in Lösung gebildeten Oligomere präzipitieren auf vorab gebildeten Kern-Partikeln.

Wichtige Parameter wie die Konzentration der Kerne, des Initiators, des Tensids und der Schalen-Monomere müssen kontrolliert werden, um eine heterogene Keimbildung zu vermeiden. Der Mechanismus dieser Reaktion ähnelt in gewisser Weise dem für die Kern-Mikrogele. Da die Reaktionstemperatur beträchtlich über der VPTT liegt, befinden sich die Partikel im kontrahierten Zustand. Sie sind daher hydrophob und neigen dazu, die wachsenden Oligomere zu binden, wodurch sich die Schale bildet.

Kern-Schale-Partikel, die auf diese Weise hergestellt wurden, können sehr interessante Eigenschaften haben.^[21, 43, 44, 77, 116–119] Da die Schale auch mit anderen Comonomeren synthetisiert werden kann als der Kern, können die Partikel bei Temperaturänderung mehrfache Phasenübergänge aufweisen.^[22, 43, 44] Abhängig von der Vernetzungsdichte der Schale kann darüber hinaus eine Kompression oder „Schrumpfverpackung“ des Kerns beobachtet werden, die auf einem Vernetzungsgradienten in der Schale beruht.^[116, 117, 119]

Wir haben mit dieser Methode auch leere Hydrogelkapseln synthetisiert (Abbildung 11).^[120] Dazu wird der Kern mit

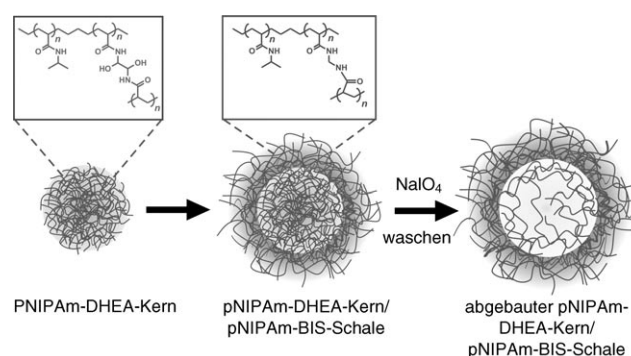


Abbildung 11. Herstellung thermoresponsiver holler Mikrogele durch Oxidation der Vernetzungseinheiten im Kern. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [120].

einem abbaubaren, die Schale aber mit einem stabilen Vernetzungsreagens hergestellt. Das von uns verwendete abbaubare Vernetzungsreagens enthält ein vicinales Diol, das mit einem stöchiometrischen Zusatz von Periodat zerlegt werden kann. Nach dem Abbau des Kerns wurden die Partikel intensiv durch Zentrifugation gereinigt; die hohle Struktur wurde mit DLS und Fluoreszenzspektroskopie nachgewiesen. Berndt und Richtering synthetisierten ebenfalls Kern-Schale-Partikel mit zwei unterschiedlichen Polymeren in Kern und Schale.^[43] In diesem Fall bestand der Kern aus pNIPAm und die Schale aus Poly(*N*-isopropylmethacrylamid) (pNIPMAm), dessen LCST bei 45 °C liegt. Sie untersuchten die Thermoresponsivität dieser Partikel und fanden, ähnlich wie in früheren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe, dass zwei Phasenübergänge auftreten, die den LCSTs der beiden Polymere entsprechen (Abbildung 12).

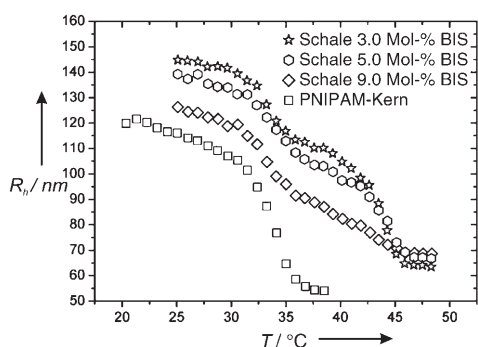


Abbildung 12. Temperaturabhängigkeit des hydrodynamischen Radius von Mikrogelen mit pNIPAM-Kern und pNIPAM-Schale bei unterschiedlichen Vernetzungskonzentrationen. Die Probe mit 3.0 Mol-% BIS zeigt deutlich, dass das Partikel zwei Phasenübergänge durchläuft, wobei der erste der LCST von pNIPAM entspricht und der zweite der LCST von pNIPAM. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [43], Copyright 2003 American Chemical Society.

2.3. Blockcopolymermicellen

Die Fähigkeit von Blockcopolymeren, durch Selbstorganisation Micellen zu bilden, kann zur Herstellung von Hydrogel-Nanopartikeln genutzt werden.^[121] Meist bestehen Blockcopolymere wie Tenside aus einem hydrophoben und einem hydrophilen Block und können, abhängig von der Polarität des Solvens und der Konzentration der Polymere, sphärische Micellen bilden. In hydrophilen Solventien bildet der hydrophobe Block den Kern, während der hydrophile Block in Kontakt mit dem Solvens ist.

In manchen Fällen können diese Micellen vernetzt werden und stabile Nanopartikel bilden. Ein Beispiel sind die von Zhu und Napper aus pNIPAM-*b*-PEO (PEO = Poly(ethylenoxid)) hergestellten Mikrogele.^[122,123] Zuerst wurde das Blockcopolymer mithilfe des Cer-Ionen-Redoxsystems in Salpetersäure bei 50°C synthetisiert, danach folgte die Addition des Vernetzungsmittels BIS und die Bildung der vernetzten Mikrogele. Die Autoren beobachteten, dass die mit DLS gemessene Größe der Mikrogele von der Konzentration von NIPAM und PEO und auch von der Aufheizgeschwindigkeit während der Polymerisation abhing.

In der Arbeitsgruppe Wooley wurden vernetzte Blockcopolymermicellen, so genannte „schalenvernetzte Knödel“ (shell cross-linked knedels, SCKs), ausführlich untersucht.^[121,124-137] Die Größe der SCKs liegt im Bereich von 5 bis 200 nm. Sie werden aus amphiphilen Blockcopolymeren hergestellt, die durch Selbstorganisation polymere Micellen bilden. Die Micellen werden zusätzlich durch Vernetzung der funktionellen Gruppen der Seitenketten in der Schale der Micellen stabilisiert (Abbildung 13). Die ersten SCKs wurden aus einem Blockcopolymer aus Polystyrol und Poly(4-vinylpyridin) hergestellt.^[124] Vor der Bildung der Micellen durch Selbstorganisation wurde das Pyridylstickstoffatom mit *p*-Chlormethylstyrol quaternisiert, um dem Polymer eine hydrophile Komponente zu geben. Nach der Micellenbildung wurde der Styrolanteil in der Schale polymerisiert, sodass eine vernetzte Struktur entstand. Über die Länge der hyd-

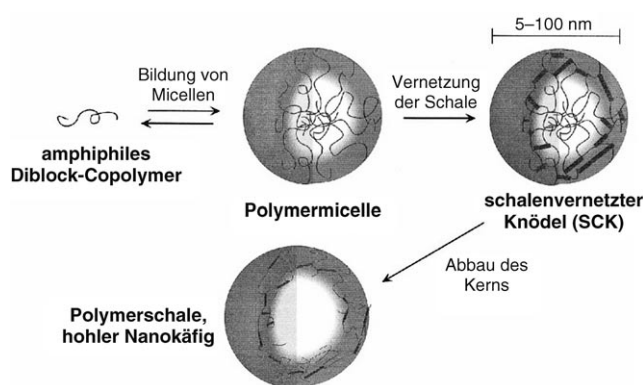


Abbildung 13. Allgemeiner Synthesansatz zur Herstellung von SCK-Nanopartikeln. Hohle Partikel werden durch den Abbau des Kerns erhalten. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [131].

rophilen und hydrophoben Blöcke können die Abmessungen und Topologien der Partikel beeinflusst werden.

Ebenfalls Wooley und Mitarbeiter synthetisierten mit Hydrogel beschichtete Partikel. Dazu wurde ein Copolymer aus Polystyrol-*b*-poly(acrylsäure) eingesetzt, das durch Selbstorganisation Micellen mit einem Polystyrolkern und einer Acrylsäureschale bildete.^[137] Die Acrylsäuregruppen wurden dann mit bifunktionalen Aminen vernetzt. Auch SCKs mit abbaubaren Kernen wurden synthetisiert. In einem Beispiel wurden Poly(ϵ -caprolacton)-*b*-poly(acrylsäure)-Copolymere eingesetzt, die Micellen mit einem Caprolactonkern und einer Acrylsäureschale bildeten. Mit den oben beschriebenen Methoden wurde die Schale vernetzt und danach der Kern der erhaltenen SCKs durch saure oder basische Hydrolyse aufgelöst.^[130] In einem zweiten Beispiel wurde Poly(isopren-*b*-acrylsäure) eingesetzt, um hohle SCKs herzustellen.^[126] Die Micellen aus diesem Polymer enthalten Isoprengruppen im Kern und Säuregruppen in der Schale. Die Säuregruppen wurden durch Amidierung vernetzt und der Kern durch Isopren-Oxidation aufgelöst, sodass hohle Kapseln erhalten wurden. Ebenfalls berichtet wurde über die Synthese eines insgesamt hydrophilen und pH-responsiven SCK.^[134] Das Polymer war Poly(acrylsäure)-*b*-poly(methylacrylat), das Micellen mit einer Acrylsäureschale und einem Methylmethacrylatkern bildet. Nach der Vernetzung der Schale wurde der Kern mit LiOH hydrolysiert; LiOH wandelt die Acrylat- in Säuregruppen um, wodurch das gesamte Partikel hydrophil wird. Die pH-Responsivität des SCK beruht auf den Säuregruppen im Kern und in der Schale.

Akiyoshi et al. fanden, dass Polysaccharide, die partiell mit hydrophoben Gruppen wie Cholesterin versehen wurden, in Wasser Nanopartikel bilden.^[138] Die Größe dieser Partikel liegt normalerweise im Bereich von 20 bis 30 nm, wobei mit Größenausschlusschromatographie, DLS und TEM eine hervorragende Monodispersität nachgewiesen wurde. Diese Partikel sind keine echten Blockcopolymermicellen, mit diesen aber eng verwandt, da ähnliche Assoziationskräfte wirken. Erstmals wurden derartige Partikel 1993 synthetisiert, wobei ein hydrophobisiertes Pullulan mit 1.6 Cholesteringruppen pro 100 Glucoseeinheiten eingesetzt wurde,^[138] das durch intermolekulare Aggregation Nanopartikel bildete.

Man kann diese Nanopartikel als Hydrogele ansehen, in denen die Assoziation der hydrophoben Gruppen zur Vernetzung führt. Die Größe der Partikel lässt sich über die Zahl der hydrophoben Gruppen und die Struktur der Polymere steuern. Es wurden auch thermoresponsive Pullulanpartikel durch den Einbau von pNIPAm hergestellt. Diese Partikel können Makromoleküle wie Proteine binden und im Netzwerk immobilisieren.^[139-142] Die Selbstorganisation der Partikel kann molekular (Assoziation von hydrophoben Gruppen), im Nanobereich (Assoziation von hydrophobisierten Polymeren) und im makroskopischen Bereich (Assoziation von Nanopartikeln) kontrolliert werden. Diese hierarchische Pullulan-Aggregation ist in Abbildung 14 verdeutlicht.

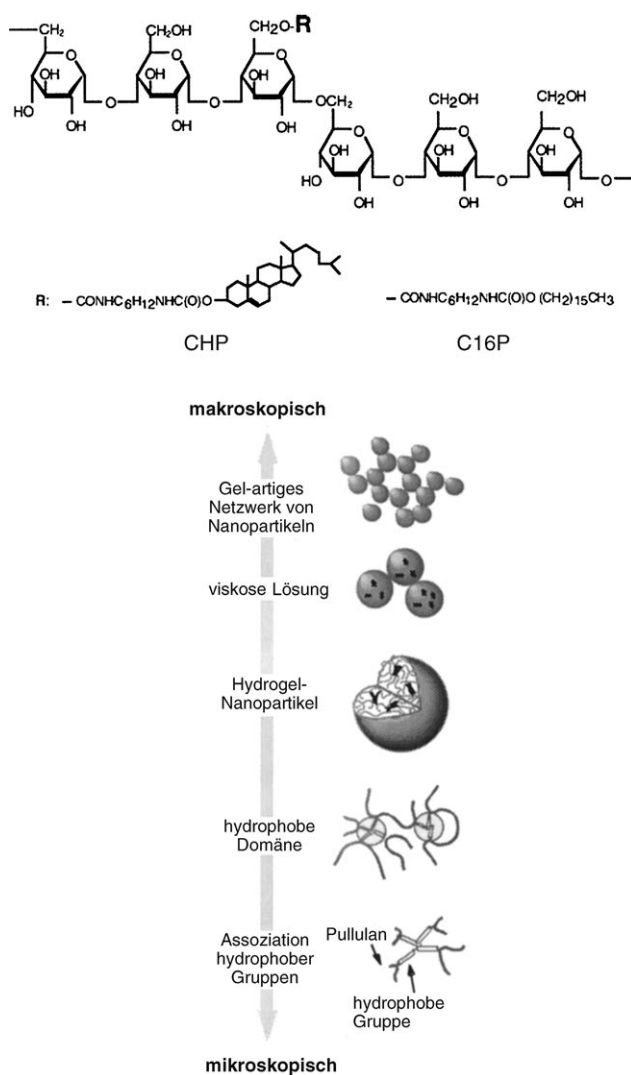


Abbildung 14. Chemische Struktur und hierarchische Selbstorganisation von hydrophobisch modifiziertem Pullulan. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [142], Copyright 2002 American Chemical Society.

2.4. Modifizierung von Hydrogelen nach der Polymerisation

In einigen Fällen können nicht alle erwünschten funktionellen Gruppen während der Polymerisation in das Hydrogel

eingebaut werden. Dies kann verschiedene Ursachen haben: Manche funktionellen Gruppen sind während der Polymerisation nicht stabil, oder die Moleküle sind nicht polymerisierbar. Dies trifft auf die meisten biomolekularen Strukturen zu, die zu Hybridgelen umgesetzt werden sollen. Um eine weitere Funktionalisierung solcher Hydrogele zu ermöglichen, wird meist eine geringe Menge eines Comonomers mit einer sauren oder basischen Gruppe copolymerisiert. Diese funktionellen Gruppen dienen dann zur Bindung von Molekülen, die nicht direkt während der Polymerisation eingebaut werden können. Mit dieser speziellen Synthesemethode lässt sich eine große Vielfalt von Partikeln herstellen, von denen wir nur eine Auswahl in diesem Aufsatz beschreiben. Durch Modifizierung nach der Polymerisation haben wir photoresponsive Mikrogele hergestellt.^[143] Dazu wurde ein Amin-Comonomer in den pNIPAm-Mikrogele copolymerisiert. Diese Amingruppe wurde dann verwendet, um Malachitgrünisothiocyanat an die Mikrogele zu binden. Malachitgrün ist ein bekannter „Temperatursprung-Farbstoff“, der durch strahlungslose Relaxation Licht ($\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 620 \text{ nm}$) in thermische Energie umwandelt. Da das Polymer thermoresponsiv ist, schrumpfen die Mikrogele bei Bestrahlung mit einem HeNe-Laser. Das Schrumpfungsverhalten der photoresponsiven Mikrogele ist abhängig von der Farbstoffkonzentration: Bei der gleichen Lichtintensität schrumpfen Mikrogele mit einer höheren Malachitgrünkonzentration in einem größeren Umfang als Mikrogele mit einer geringeren Farbstoffkonzentration.

Kawaguchi und Mitarbeiter setzten Modifizierungen nach der Polymerisation ein, um Partikel mit vielfältigen Funktionen herzustellen.^[144] Beispielsweise erzeugten sie tetrafunktionale Partikel, indem sie zuerst normale Mikrogele mit Acrylamid, BIS, Methacrylsäure und *p*-Nitrophenylacrylat als Comonomere herstellten. Die auf diese Weise eingeführte Esterseitenkette kann hydrolysiert werden, sodass Partikel mit Säuregruppen erhalten werden. Oder man kann amphotere Partikel erzeugen, indem nach der Hydrolyse mit Ethylendiamin umgesetzt wird. Die Säuregruppen wurden auch mit langkettigen Alkylaminen verknüpft, sodass hydrophobe Partikel entstanden. Schließlich wurden durch Anknüpfen von IgG (Immunglobulin G) an die Säuregruppen auch biofunktionalisierte Mikrogele hergestellt. Dieses spezielle Beispiel verdeutlicht, dass Modifikationen nach der Polymerisation zu einer enormen Vielseitigkeit an Funktionen und Strukturen von Mikrogele führen können.

Ein weiteres interessantes System sind Mikrogele, an die pNIPAm-Ketten mit terminalen Carboxygruppen gepfropft wurden. Einige der Carboxygruppen wurden mit dem Enzym Trypsin verknüpft, sodass Partikel mit zwei Arten von pNIPAm-Ketten (mit und ohne Trypsin) auf der Oberfläche erhalten wurden. Die beiden Ketten zeigten überraschenderweise unterschiedliche Phasenübergangstemperaturen. Die freien Ketten kontrahieren bei einer tieferen Temperatur als die mit Trypsin konjugierten Ketten, sodass das Enzym frei zugänglich für sein Substrat wurde. Mit dieser einfachen Anordnung konnte daher die Enzymaktivität über die Temperatur gesteuert werden (Abbildung 15).^[145]

Delair et al. beschrieben die Immobilisierung von DNA auf Mikrogele durch eine Modifizierung nach der Polyme-

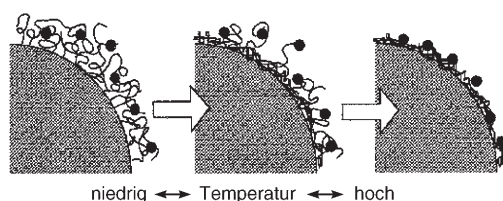


Abbildung 15. Oberfläche eines Partikels, an das zwei Arten von pNIPAm-Ketten gebunden wurden (gefüllte Kreise entsprechen dem Enzym Trypsin), bei verschiedenen Temperaturen. Durch die Phasenübergänge lässt sich die Enzymaktivität thermisch modulieren. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [145].

risation. Dazu wurden pNIPAm-Mikrogele mit einem Amin-Comonomer synthetisiert. Einzelstrang-DNA mit einer Aminogruppe am 5'-Ende reagierte mit 1,4-Phenylendiisocyanat im Verhältnis 1:2, sodass die eine Hälfte der Isocyanatgruppen an die DNA gebunden wurde, während die zweite Hälfte frei blieb. Nach einer Reinigung wurde die DNA mit den pNIPAm-Mikrogelen verknüpft, indem die freien Isocyanatgruppen mit den Aminogruppen auf der Oberfläche der Partikel reagierten. Die DNA-Partikel konnten dann zur Detektion viraler DNA und zum Aufbau zweidimensionaler Anordnungen auf planaren Substraten verwendet werden.^[146]

Modifizierung nach der Polymerisation ermöglicht nicht nur den Einbau von Biomolekülen, sondern auch das Anknüpfen synthetischer Polymerketten. Hu et al. synthetisierten pNIPAm-Mikrogele und kuppelten dann durch reversiblen Additions-Fragmentierungs-Kettentransfer (RAFT) pNIPAm-Ketten an diese Partikel.^[147] Mithilfe dieser Partikel untersuchten sie das thermische Verhalten des angeknüpften Polymers. In einem anderen Beispiel verknüpften Hu und Wu Mikrogelpartikel mit PEO-Ketten. Sie beobachteten, dass die hydrophilen PEO-Ketten eine gestreckte Konformation annehmen, wenn sich die Partikelgröße infolge einer Temperaturerhöhung verringerte.^[148]

3. Hydrogelpartikel in der Nanotechnologie

Die im vorigen Abschnitt beschriebenen Synthesemethoden ebneten den Weg für den Einsatz von Hydrogel-Nanopartikeln und Mikropartikeln in komplexen biotechnologischen und nanotechnologischen Anwendungen. Im Folgenden beschreiben wir einige dieser Anwendungen, wobei wir besonders die Systeme hervorheben wollen, bei denen die Möglichkeit, synthetisch und topologisch komplexe Hydrogele herzustellen, zu einer erfolgreichen Integration in hochentwickelte Nanosysteme geführt hat.

3.1. Wirkstoff- und Gentransport

In jüngster Zeit wurden erhebliche Anstrengungen zur Entwicklung von kolloidalen Wirkstofftransportern unternommen. Dabei steht die Überlegung im Hintergrund, als Wirkstofftransporter Partikel einzusetzen, die die Fähigkeit zum Targeting haben, d.h. bestimmte Wirkorte gezielt an-

steuern; indem der Wirkstoff direkt an der Krankheitsstelle freigesetzt wird, soll die therapeutische Wirkung erhöht werden, während gleichzeitig die systemischen Nebenwirkungen des Wirkstoffs reduziert werden sollen. Ein idealer Wirkstofftransporter sollte den Wirkstoff nur zu Krankheitsstellen transportieren und ihn nur dort freisetzen, er sollte keine Immunreaktion auslösen und er sollte abbaubar sein, wobei keine toxischen Abbauprodukte entstehen dürfen.^[149]

Die am häufigsten untersuchten Transporter sind Liposome und Polymer-Nanopartikel. Liposom-Wirkstofftransporter wurden intensiv untersucht; gegenwärtig sind bereits einige Liposompräparate auf dem Markt erhältlich, während sich viele weitere in der Entwicklung befinden. Ein wesentlicher Nachteil der Liposome ist der Wirkstoffverlust. Da Liposome nur eine einfache Lipiddoppelschicht als Abgrenzung haben, kann ihre Leistung durch passive Diffusion des Wirkstoffs durch die Lipidschicht beeinträchtigt werden.^[150]

Die am häufigsten untersuchten Polymerpartikel bestehen aus Poly(milchsäure-co-glycolsäure) (PLGA).^[151] Ein großer Vorteil dieses Materials ist die Bildung ausschließlich nichttoxischer Abbauprodukte, die vom Körper über die Nieren ausgeschieden werden können. Allerdings gibt es zahlreiche Nachteile, denn das Polymer ist sehr hydrophob, immunogen und wird zu sauren Produkten abgebaut. Die Acidifizierung beim Abbau des Polymers kann unspezifische Entzündungsreaktionen hervorrufen, die sich sehr nachteilig auf Anwendungen mit gelenktem Wirkstofftransport auswirken können. Als eine sicherere Alternative zu viralen Vektoren wurden nichtvirale Gentransportsysteme vorgeschlagen, da sie eine geringere Immunreaktion des Wirtes zur Folge haben. Verschiedene kationische Polymere wie Polyethylenimin, Polyamidoamin und Polylysin wurden als nichtvirale Gentransporter verwendet, allerdings zeigt keines von ihnen die für den In-vivo-Einsatz erforderliche Biokompatibilität.^[152] Hydrogel-Nanopartikel wurden dagegen viel seltener untersucht, obwohl sie eine potenziell wertvolle Klasse von Materialien für den Wirkstoff- und Gentransport sind. Im Folgenden beschreiben wir einige aktuelle Ansätze für den Einsatz von Hydrogel-Nanopartikeln in Wirkstofftransportsystemen.

Bei einem Versuch, natürliche Polymere als Transporter einzusetzen, verwendeten Wang und Wu Agarose-Gelpartikel zum Proteintransport.^[153] Ovalbumin wurde als Modellprotein in sphärischen Agarose-Gelpartikeln mit Durchmessern von etwa 500 nm verkapselt. Die mit dem Protein beladenen Partikel gaben Ovalbumin temperaturabhängig wieder ab, wobei die Geschwindigkeit der Proteinfreisetzung bei höheren Temperaturen stieg. Der Grund dafür liegt in der größeren Quellfähigkeit von Agarose bei höheren Temperaturen, die zu einem besseren Materialtransport führt.

Ein weiteres Beispiel für einen Proteintransport stammt von Li et al.,^[154] die Hydrogel-Nanopartikel aus Poly(vinylalkohol) einsetzten. Diese Partikel wurden mit einer Emulsionstechnik ohne Beteiligung eines Vernetzungsmittels hergestellt. Als Modellprotein wurde Rinderserumalbumin (BSA) während der Partikelherstellung verkapselt. Ebenso wie bei dem vorhergehenden Beispiel stieg die Geschwindigkeit der BSA-Freisetzung mit steigender Temperatur. Die

Autoren begründeten dieses Verhalten mit der Abnahme der Vernetzungsdichte im Polymernetzwerk bei höheren Temperaturen, wodurch das Gel durchlässiger für den BSA-Transport wird. Mit dieser Methode konnte BSA über einen Zeitraum von etwa 30 h freigesetzt werden.

Kim et al. stellten biologisch abbaubare Hydrogel-Nanopartikel her, wobei sie Glycidylmethacrylatdextran als Hauptcomonomer und Dimethacrylat-poly(ethylenglycol) als kovalentes Vernetzungsreagens verwendeten.^[155] Die Partikel wurden durch Polymerisation mit freien Radikalen hergestellt und mit dem hydrophoben Wirkstoff Clonazepam beladen. Die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung hing sowohl vom pH-Wert als auch von der Konzentration des Enzyms Dextranase ab, das die Dextraneinheiten abbaute und so die Partikel erodierte.

Na und Bae verwendeten Hydrogelpartikel, die sich durch Selbstorganisation aus Pullulanacetat und Sulfonamidverbindungen bildeten, um die Freisetzung des Wirkstoffs Adriamycin zu untersuchen.^[156] Dabei war ein pH-responsives Polymer in die Pullulan-Einheiten integriert, das die Partikel bei $\text{pH} < 7$ schrumpfen und aggregieren ließ. Durch das Schrumpfen der Partikel wurde der Wirkstoff in das umgebende Medium freigesetzt.

Ein interessantes Beispiel für eine gesteuerte Wirkstofffreisetzung aus einem Mikrogel beschrieben Needham et al.,^[157] die Methacrylsäuremikrogele mit Durchmessern von ca. $6.5 \mu\text{m}$ zur Wirkstoffverkapselung und -freisetzung verwendeten. Die Partikelgrößen liegen zwar deutlich im Mikrometerbereich, das Konzept könnte aber auf den Nanometerbereich übertragen werden. Unter Bedingungen, bei denen die Partikel deprotoniert vorliegen und sich daher (wegen der Coulomb-Abstoßung zwischen den negativ geladenen Molekülbereichen) im gequollenen Zustand befinden, konnten sie mit dem Antitumorstoff Doxorubicin beladen werden. Bei einer Herabsetzung des pH-Wertes unter den pK_a -Wert der Säure kontrahierten die Partikel und wurden anschließend mit einer Lipiddoppelschicht beschichtet, um die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Polymer zu unterbinden. Diese lipidbeschichteten Partikel wurden dann in einem Medium mit $\text{pH} > \text{pK}_a$ suspendiert. Überraschenderweise wurde kein Quellen des Gels und damit auch keine Wirkstofffreisetzung beobachtet. Um den Wirkstoff freizusetzen, wurde die Lipiddoppelschicht elektromechanisch mit einer Serie von Spannungspulsen zerstört, sodass das Gel aufquellen konnte. Auf diese Weise wurde demonstriert, wie der Wirkstoff geschützt und bei Bedarf mithilfe eines subtilen Impulses freigesetzt werden kann. Abbildung 16 illustriert das Konzept.

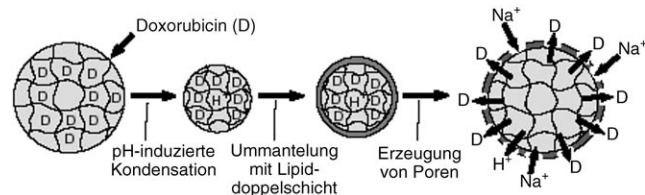


Abbildung 16. Beladung von lipidbeschichteten Mikrogelen mit Doxorubicin und Freisetzung. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [157], Copyright 1998 Macmillan Magazines Limited.

Ein ähnliches Beispiel wurde durch Moore und Mitarbeiter beschrieben, deren Polymersystem zwar ebenfalls nicht im Nanometerbereich liegt, aber ein interessantes Konzept bietet.^[158] Ein pH-responsives Gel mit den Komponenten 2-Hydroxyethylmethacrylat, Acrylsäure und Ethylenglycoldimethacrylat wurde in zylindrischer Form photopolymerisiert. An die Oberfläche des Gels wurde dann Palmitoylchlorid kovalent gebunden. Durch diese Modifizierung entstand eine Ionenbarriere, die das pH-responsive Gel selbst bei hohen pH-Werten im kontrahierten Zustand hielt. Erst bei Zerstörung der Barriere mit einem Tensid ging das Gel in den gequollenen Zustand über (Abbildung 17). Ähnlich wie

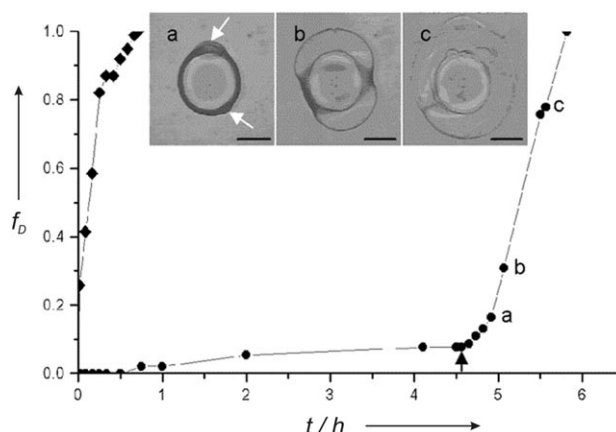


Abbildung 17. Ein lipidmodifiziertes pH-responsives Gel (●) ist in einer Pufferlösung von pH 12 für eine beträchtliche Zeitdauer stabil, während das nichtmodifizierte Gel sofort quillt (◆). Die Photographien zeigen die Wirkung von Natriumdodecylsulfat (SDS) auf das modifizierte Gel in der Pufferlösung. Die Pfeile markieren die Stellen, an denen zuerst Instabilitäten auftreten; der Quellvorgang setzt sich von dort aus fort. Die Skalierung ist $250 \mu\text{m}$. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [158], Copyright 2001 American Chemical Society.

eine Zellmembran kann die Fettsäureschicht einen steilen chemischen Gradienten aufrechterhalten. Damit zeigt sich eine Möglichkeit auf, ausgeprägte Nichtgleichgewichtssysteme aus geschickt konstruierten Nanomaterialien zu erhalten.

Neben diesen einfachen Systemen, bei denen die kontrollierte Freisetzung aus Hydrogelpartikeln ex vivo erfolgt, wurden auch In-vivo-Anwendungen untersucht. Beispielsweise verwendeten Hsiue et al. pNIPAm-Nanopartikel zum Wirkstofftransport im Okularbereich.^[159] Zwei Systeme mit unterschiedlicher Zusammensetzung wurden eingesetzt; das erste bestand aus einer Lösung mit linearem pNIPAm, das zweite war eine Mischung aus linearem pNIPAm und pNIPAm-Partikeln. Die Wirkstofftransport- und Cytotoxizitätsstudien wurden an Kaninchen durchgeführt, wobei der Wirkstoff Epinephrin, der den Augeninnendruck vermindert, durch beide Systeme verabreicht wurde. Bei dem linearen pNIPAm-System wurde eine Verminderung des Augeninnendrucks für etwa 24 h beobachtet, wogegen das gemischte System den therapeutischen Effekt für etwa 32 h aufrechterhielt. Entsprechende Systeme sind daher für die Behandlung von Glaukomen interessant.

Wie oben erwähnt, sollte ein idealer Wirkstofftransporter keine Immunantwort im Wirt induzieren. Im Allgemeinen macht man hierzu die Partikeloberfläche hydrophil, sodass die Opsonisation (adhäsionsunterstützte Phagozytose) durch Makrophagen erschwert wird.^[160] Gaur et al. synthetisierten z. B. vernetzte Hydrogel-Nanopartikel von etwa 100 nm Durchmesser aus Poly(vinylpyrrolidin).^[161] Durch Anbindung von Poloxameren und Poloxaminen (Polyethylenglycol/Polypropylenglycol-Blockcopolymeren) wurde die Oberfläche dieser Partikel hydrophilisiert. In-vivo-Untersuchungen an Mäusen ergaben, dass weniger als 1 % einer verabreichten Dosis von den Makrophagen in der Leber aufgehalten wird; selbst 8 h nach der Injektion zirkulierten noch 5–10 % der Partikel im Gefäßsystem. Die erhöhte Zirkulationszeit und die ausbleibende Anreicherung in der Leber könnte die Verwendung dieser Partikel zum Wirkstofftransport ermöglichen. Es wurde auch beobachtet, dass eine Erhöhung der Größe und des hydrophoben Charakters zu einer erhöhten Aufnahme im Retikuloendothelialsystem führt. Dies legt nahe, dass beide Faktoren die Fähigkeit des Immunsystems, diese Partikel als Fremdkörper zu erkennen, beeinflussen.

Eine wichtige Eigenschaft eines Wirkstofftransporters ist die Fähigkeit zum Targeting, d. h. zur gezielten Ansteuerung und Bindung an bestimmte Strukturen. Damit lassen sich das Aufnahmevermögen und die Verweildauer an der Krankheitsstelle erhöhen. Wir haben ein Kern-Schale-Mikrogel aus pNIPAm mit einem Folsäure-Marker hergestellt, das gezielt an Tumorzellen bindet.^[162] Folsäure ist ein gebräuchlicher Ligand für das Targeting von Tumorzellen, da die meisten Tumoren verstärkt Folat-rezeptoren exprimieren. In unserem Beispiel wurde der pNIPAm-Kern der Hydrogelpartikel mit einem Fluoreszenz-Marker versehen, und die pNIPAm-Schale enthielt einen kleinen Anteil eines Comonomers mit einer primären Aminfunktion. Um einen Targeting-Liganden auf der Oberfläche der Partikel zu lokalisieren, wurde Folsäure kovalent an die Amingruppen der Hydrogelschale gebunden. Bei Inkubation dieser Partikel mit verstärkt Folat-rezeptoren exprimierenden Tumorzellen wurden die Hydrogel-Nanopartikel durch rezeptorvermittelte Endocytose in die Zellen eingeschleust (Abbildung 18). Wir haben auch beobachtet, dass die Partikel oberhalb der Phasenübergangstemperatur thermische Cytotoxizität aufweisen. Die genaue Ursache für diesen Effekt ist nicht bekannt, denkbar wäre das Auftreten von intrazellulärer Aggregation und Proteinadsorption auf den kontrahierten hydrophoben pNIPAm-Partikeln. Da diese Partikel ihre Thermoresponsivität im Cytosol offenbar beibehalten, könnten sie möglicherweise zur thermisch ausgelösten Freisetzung von chemotherapeutischen Wirkstoffen eingesetzt werden; dieses Transportsystem würde dann sowohl die Fähigkeit zum Targeting als auch zur kontrollierten Freisetzung aufweisen.

In einem anderen Beispiel setzten Choi et al. pNIPAm-Mikrogele zum Targeting von Leberzellen ein.^[163] Sie verwendeten mit Fluorescein gekennzeichnete Mikrogele aus pNIPAm-co-Acrylsäure; die Targeting-Komponente war in diesem Fall Galactose, ein Ligand für Asialoglycoproteine. Über diese Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung wurden die galactosylierten Mikrogele in die Zellen eingeschleust. Da diese Partikel thermoresponsiv sind, wurde die Partikelauflösung

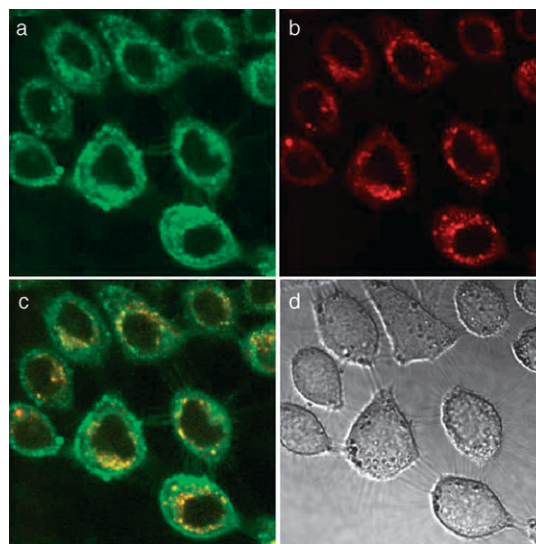


Abbildung 18. Konfokale Mikroskopbilder von HeLa-Zellen, die mit Folat-modifizierten Nanopartikeln inkubiert wurden. a) Kanal für die grün fluoreszierenden Partikel, b) Kanal für LysoTracker-Rot, c) Überlagerung der beiden Kanäle, d) Durchlichtbild der Zellen. Die Experimente wurden in Zusammenarbeit mit Jean Chmielewski an der Purdue University durchgeführt.

nahme auch in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht. Eine Temperaturerhöhung führte zu einer erhöhten Aufnahmeeffizienz, was damit begründet wurde, dass kleinere Partikel besser aufgenommen werden. Daneben könnte auch eine Zunahme des hydrophoben Charakters der Partikel eine Rolle spielen. Wooley und Mitarbeiter untersuchten SCKs mit Targeting-Liganden wie Folsäure, Integrinen und Peptiden.^[164–166] Es wurde gezeigt, dass Nanopartikel, die mit einer kurzen Peptidkette aus dem Proteintransduktionsbereich von HIV verknüpft wurden, zum Targeting von CHO- und HeLa-Zellen eingesetzt werden können.

Ebenfalls untersucht wurden aus synthetischen und viralen Komponenten zusammengesetzte Systeme. Jana et al. stellten z. B. Polyvinylpyrrolidon-Nanopartikel her und verkapselten sie in einer modifizierten Schale des Sendai-Virus, die nur die Fusionsproteine enthielt.^[167] Diese Partikel wurden mit humanen Hepatoblastomzellen inkubiert; mit Fluoreszenzspektroskopie wurde dann nachgewiesen, dass die Polymerpartikel von den Zellen aufgenommen wurden. Na et al. setzten durch Selbstorganisation hergestellte Polysaccharidpartikel aus Curdlan zum Targeting ein.^[168] Curdlan wurde mit einem carboxylierten Sulfonylharnstoffderivat hydrophobisiert. Als Targeting-Ligand wurde Lactobionsäure verwendet, die an HepG2-Zellen bindet. Erwartungsgemäß war das Aufnahmevermögen für Partikel, die gezielt an HepG2-Zellen binden konnten, signifikant höher als für Partikel ohne Lactobionsäure-Liganden.

Vielfach wurden kationische Polymere wie Chitosan zum Gentransport eingesetzt. Chitosan ist ein natürliches kationisches Polysaccharid aus D-Glucosamin und N-Acetyl-D-glucosamin. Es ist biokompatibel, nicht-immunogen und abbaubar und eignet sich daher potenziell als Transporter. In Gegenwart von Polyanionen kann Chitosan durch komplexe Koazervation Hydrogel-Nanopartikel bilden. So wurden z. B.

Nanopartikel aus Chitosan und DNA häufig als mögliche Gentransportsysteme untersucht.^[152] Auch Targeting-Komponenten wie Transferrin wurden an diese Partikel gebunden, um die Aufnahme durch Zellen zu vermitteln; zur Untersuchung der kontrollierten Freisetzung wurden Wirkstoffe wie Chloroquin in diesen Partikeln verkapselt. Mitra et al. verkapselten Doxorubicin, einen hoch toxischen chemotherapeutischen Wirkstoff, mit Chitosan.^[169] Dazu wurde zuerst Doxorubicin mit Dextran verknüpft, und anschließende Zumischung von Chitosan führte zur Partikelbildung. In-vivo-Untersuchungen ergaben, dass das Chitosan-Wirkstoffsystem länger im Blut zirkulierte und effizienter die Tumorgroße reduzierte als der freie Wirkstoff.

Wir haben eine Technik zur Herstellung von dünnen Mikrogelfilmen entwickelt, die als Implantateinheiten zur Wirkstofffreisetzung verwendet werden können.^[85] Die Filme wurden durch einen bekannten Ansatz mit schichtweiser Adsorption geladener Mikrogele auf einem Substrat hergestellt.^[170] Die Mikrogele in diesen Filmen behalten ihre pH- und thermoresponsiven Eigenschaften bei.^[83,85] In einem Beispiel haben wir vor der Filmbildung die Mikrogele mit Insulin beladen.^[82] Die Filme setzten Insulin frei, wenn sie auf eine Temperatur oberhalb der Mikrogel-VPTT erwärmt wurden. Abbildung 19 zeigt, dass die Freisetzung durch al-

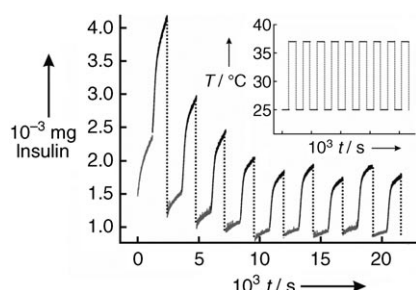


Abbildung 19. Insulinabgabe während der thermischen Modulation eines aus 30 Schichten aufgebauten Mikrogelfilms. Der Einschub zeigt die Temperatur-Zeit-Kurve der Temperaturmodulation (die x-Achse ist identisch mit der des größeren Diagramms).

ternierende Heiz- und Kühlzyklen thermisch moduliert werden kann. Diese Filme erwiesen sich auch über längere Zeiträume kontinuierlicher thermischer Zyklen als sehr stabil. Zusätzlich zur Freisetzung von Makromolekülen wurden die Filme auch zur Freisetzung kleiner Wirkstoffmoleküle wie Doxorubicin eingesetzt.^[84] Anders als im Fall von Insulin wurden dabei die Filme zuerst hergestellt und dann durch thermische Modulation mit Doxorubicin beladen. Diese mit Doxorubicin beladenen Filme ergaben ähnliche Resultate, wobei das Schrumpfen des Films eine Wirkstofffreisetzung über viele thermische Zyklen zur Folge hatte. Diese ersten Experimente liefern die Basis für die Entwicklung von Systemen, die therapeutische Wirkstoffe pulsartig abgeben, wenn sie durch ein externes Signal angestoßen werden.

3.2. Verkapselung und Mikroreaktoren

Wegen ihres großen internen freien Volumens und ihrer hohen Hydrophilie können Hydrogele zur Verkapselung

verschiedenster Spezies wie DNA, RNA, niedermolekulare Verbindungen und Proteine eingesetzt werden. Wie in Abschnitt 3.1 diskutiert, kann das Hydrogel-Netzwerk diese Spezies nach der Verkapselung abschirmen oder kontrolliert freisetzen. Im Folgenden diskutieren wir die Verkapselung durch Mikrogele für andere Anwendungen als den Wirkstofftransport.

Die Transportgeschwindigkeit von niedermolekularen Verbindungen in Hydrogelen hängt von der Porengröße ab, wobei größere Poren die Diffusion der Moleküle im Gel erleichtern. Thermoresponsive Mikrogele zeigen eine temperaturabhängige Diffusion. Bei $T < VPTT$ werden höhere Diffusionsgeschwindigkeiten beobachtet als bei $T > VPTT$, denn die Porengröße des Polymernetzwerks nimmt bei höheren Temperaturen ab. Die Ladung auf dem Polymernetzwerk ist ebenfalls ein wichtiger Parameter; Moleküle, die eine zum Polymer entgegengesetzte Ladung aufweisen, lassen sich leichter verkapseln. Zudem verstärkt ein hydrophobes Polymernetzwerk die Verkapselung einer hydrophoben Komponente.

Akiyoshi et al. verwendeten Pullulane, die mit Cholesterin verknüpft wurden, zur Verkapselung von Proteinen und Peptiden, darunter Insulin. Dabei wiesen sie mithilfe von Circular dichroismus (CD)-Spektroskopie nach, dass die Konformation des Makromoleküls erhalten blieb.^[139,140] Es wurde keine spontane Freisetzung von Insulin aus dem Nanopartikel beobachtet, was auf eine sehr starke Komplexbildung durch das makromolekulare System schließen lässt. Während freies Insulin bei Erwärmung aggregierte, war das verkapselte Protein gegen Aggregation geschützt. Ebenfalls untersucht wurde die Stabilität von Insulin gegen den Abbau durch α -Chymotrypsin. Der Pullulan-Insulin-Komplex war erheblich stabiler als freies Insulin, weshalb dieses System zum Schutz bestimmter Spezies eingesetzt werden könnte. In ähnlicher Weise wurden Pullulane als molekulare Chaperone für ein Enzym eingesetzt.^[141] Carboanhydrase B, die bei hohen Temperaturen denaturiert und aggregiert, wurde in ihrem denaturierten Zustand mit den Pullulanen komplexiert. Der Komplex wurde abgekühlt und das Enzym wieder aus den Partikeln freigesetzt. Dabei wurde beobachtet, dass das Enzym in seine native Konformation zurückkehrte und erneut aktiv wurde.

Auch SCKs wurden zur Verkapselung und Freisetzung verschiedener Komponenten verwendet. Murthy et al. synthetisierten einen SCK aus Polystyrol-*b*-poly(acrylsäure) mit einer thermisch instabilen Verknüpfung zwischen Kern und Schale.^[136] Nach der Bildung der Partikel durch Selbstorganisation und der Vernetzung der Schale wurden sie auf 125°C erhitzt, wobei die Bindung zwischen dem Polystyrolblock und dem Poly(acrylsäure)block gespalten wurde. In Abhängigkeit von der Vernetzungsdichte der Schale wurde die Freisetzung der hydrophoben Polystyrolketten untersucht, wobei Partikel mit stärker vernetzten Schalen eine geringere Menge des hydrophoben Polymers abgaben. In einer weiteren Studie wurden SCK-Partikel aus Poly(ϵ -caprolacton)-*b*-poly(acrylsäure) hergestellt.^[129] Poly(ϵ -caprolacton) ist ein halbkristallines Polymer mit einer lamellaren Gitterstruktur. Es wurde beobachtet, dass der Kern bei Raumtemperatur kristallisierte und dadurch das Partikel zwang, eine Scheibenform anzu-

nehmen, die mit AFM nachgewiesen wurde. Wenn die Partikel über den Schmelzpunkt des Kristalls erhitzt wurden, kehrten sie wieder zur sphärischen Form zurück. Mithilfe dieses Systems war es daher möglich, die Kristallisation von Poly(ϵ -caprolacton) in einem räumlich beschränkten System zu untersuchen. SCKs wurden auch zur Verkapselung von DNA eingesetzt, wodurch die DNA gegen den Abbau durch Enzyme geschützt wurde.^[171]

Weiche Nanomaterialien können als „Reaktionsgefäße“ verwendet werden, die das Volumen, in dem eine bestimmte Reaktion stattfindet, kontrollieren. Liu et al. setzten durch Selbstorganisation hergestellte Triblockcopolymere (schalenvernetzte Micellen, shell cross-linked micelles) zur Herstellung von Gold-Nanopartikeln ein.^[172] Sie verwendeten ein Blockcopolymer aus Poly(ethylenoxid)-*b*-poly(glycerinmonomethacrylat)-*b*-poly(diethylamin)ethylmethacrylat (PEO-GMA-DEA) sowie ein zweites Polymer, in dem der mittlere Block durch Hydroxyethylmethacrylat ersetzt war (PEO-HEMA-DEA). Diese Triblockcopolymere bildeten „zwiebelartige“ Micellen, bei denen der Kern aus DEA, die mittlere Schale aus HEMA/GMA und die äußere Schale aus PEO besteht. Die mittlere Schale wurde nach der Micellbildung mit Divinylsulfon vernetzt, um die Struktur zu stabilisieren. Das DEA im Kern wurde zunächst mit HAuCl_4 protoniert, worauf das Au^{III} mit NaBH_4 in situ zu Au^0 reduziert wurde. Die mittlere Größe der so hergestellten Gold-Nanopartikel betrug 1–5 nm. Die Partikel waren nicht sehr monodispers, da in jedem „Nanoreaktor“ mehrere Gold-Partikel gebildet wurden und auch die Größe nicht kontrolliert werden konnte. Ein wichtiger Vorteil dieser Methode besteht darin, dass wegen der vernetzten Schale die Abmessungen der Nanoreaktoren während der Reduktionsreaktion erhalten bleiben. Zhang et al. synthetisierten ebenfalls anorganische Nanopartikel in Mikrogele aus pNIPAm-*co*-Acrylsäure-*co*-2-hydroxyethylacrylat, das mit BIS vernetzt wurde.^[173] Nach der Deprotonierung der Säuregruppen bei hohem pH-Wert wurden – je nach gewünschtem Nanopartikel – unterschiedliche Vorstufen-Kationen in die Mikrogele eingeführt. Drei Arten von Nanopartikeln wurden in der Mikrogelmatrix synthetisiert: CdS (Zugabe einer Na_2S -Lösung zu einer Cd^{2+} /Mikrogel-Lösung), Ag (Reduktion einer Ag^+ /Mikrogel-Lösung mit NaBH_4) und Fe_3O_4 (Oxidation einer wässrigen Fe^{2+} /Mikrogel-Lösung mit NaNO_2). Ein sehr wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen besteht darin, dass die Größe und Polydispersität der Nanopartikel über die Zusammensetzung und Struktur der Mikrogele gesteuert werden konnte.

3.3. Analytische Anwendungen

Die Möglichkeit, vielfältige responsive Hydrogelstrukturen zu synthetisieren, macht diese Systeme für die Anwendung als chemische und biologische Sensoren interessant. Die ersten Hydrogel-Nanopartikel, die als Sensor eingesetzt wurden, waren pH-responsive Partikel. Bei der einfachsten Herstellungsmethode wird eine pH-responsive Komponente, z. B. eine schwache Säure, innerhalb des Polymernetzwerks copolymerisiert. Bei niedrigen pH-Werten sind die Säuregruppen protoniert, und die Partikel liegen in einem kontra-

hierten Zustand vor. Dagegen sind bei höheren pH-Werten die Säuregruppen deprotoniert, sodass wegen der Coulomb-Abstoßung zwischen den negativ geladenen Gruppen und der Verringerung der freien Mischungsenthalpie mit Wasser die Partikel eine gequollene Struktur annehmen. Auf eine ähnliche Weise reagieren geladene Mikrogele auf die Ionenstärke. Dabei neutralisieren die entgegengesetzt geladenen Ionen die Ladung des Gels und bringen es dadurch zum Schrumpfen. Ähnliche Ansätze führten zur Herstellung von vernetzten Blockcopolymermicellen mit pH-responsiven Eigenschaften.

Zwar scheint sich diese Vorgehensweise zu einer allgemeinen Methode erweitern zu lassen, die die Herstellung von Hydrogel-Nanopartikeln ermöglicht, die ihre Umgebung „wahrnehmen“, Forschungen in diese Richtung wurden bislang aber kaum angestellt. Einige erste Beispiele liegen allerdings vor. So haben wir gezeigt, dass Hydrogelmikrostrukturen so modifiziert werden können, dass sie auf die Bindung von Proteinen ansprechen, vorausgesetzt, die entsprechende Wechselwirkung ist multivalent und führt zu einer Verstärkung der Vernetzung des Mikrogeles.^[40] Dieser Ansatz kann auf die Herstellung reversibler Biosensoren ausgedehnt werden, die auf Antikörper-Antigen-Austausch oder konkurrierender Bindung basieren. Ein neues Konzept zum Aufbau von Glucose-Sensoren beruht auf Kern-Schale-Mikrogele, bei denen der Quellvorgang auf die Schale beschränkt ist.^[174] Offenkundig gibt es zahlreiche Möglichkeiten zur Herstellung neuer bioresponsiver Strukturen. Die gegenwärtigen Forschungen, die darauf abzielen, die Komplexität der Architektur von Hydrogel-Nanopartikeln zu erweitern, lassen in naher Zukunft weitere Fortschritte in diesem Bereich erwarten.

Zusätzlich zu diesen Anwendungen wurden Mikrogele für die Trennung von Proteinen in komplexen Medien eingesetzt. Kawaguchi et al. zeigten, dass eine Proteintrennung mit thermoresponsiven Mikrogele möglich ist.^[145] Sie verwendeten normale pNIPAm-Mikrogele und beobachteten, dass bei $T > \text{VPTT}$ eine größere Proteinmenge von den Partikeln gebunden wird als bei $T < \text{VPTT}$. Die höhere Proteinadsorption bei $T > \text{VPTT}$ wurde auf die hydrophobe Wechselwirkung zwischen dem Protein und dem dehydratisierten Polymer zurückgeführt. Elaissari et al. machten sich Coulomb-Wechselwirkungen zunutze und setzten kationisch geladene pNIPAm-Mikrogele zur Extraktion von RNA ein. Dabei wurde beobachtet, dass die Wechselwirkung zwischen den kationischen Partikeln und der negativ geladenen RNA abnahm, wenn der pH-Wert, die Ionenstärke oder die Temperatur erhöht wurde; dies zeigt, dass die Adsorption hauptsächlich von elektrostatischen Wechselwirkungen bestimmt wird.^[175] In einer Untersuchung zur Immunseparation synthetisierten Kondo et al. Mikrogele aus Poly(Styrol/NIPAm/Glycidylmethacrylat). Diese Partikel waren so beschaffen, dass sie bei hoher Temperatur und hoher Ionenstärke ausflockten. Über das Glycidylmethacrylat-Comonomer wurde BSA an die Partikel konjugiert. Die so präparierten Partikel konnten dann zur Immunseparation von anti-BSA aus dem Serum eingesetzt werden. Nach der Inkubation mit dem Serum wurden die Partikel durch Fällung abgetrennt.^[176] In ähnlicher Weise wurden Magnetit enthaltende

Partikel zur Trennung und Reinigung eingesetzt, wobei die Partikel mithilfe eines magnetischen Feldes gesammelt wurden.^[177]

Mit stimuliresponsiven Mikrogelen können Anwendungen realisiert werden, bei denen der Verteilungskoeffizient eines gelösten Stoffes über einen weiten Bereich eingestellt werden kann. Beispielsweise haben Kanzawa und Mitarbeiter die thermoresponsiven Eigenschaften von pNIPAm in der Chromatographie genutzt, um eine Vielfalt von Verbindungen wie Steroide, Peptide und Proteine zu trennen. Ihr System bestand aus Kieselgelpartikeln, an die pNIPAm gebunden wurde. Derartige Partikel weisen interessante Eigenschaften als stationäre Phase in der Chromatographie auf, denn der Verteilungskoeffizient einer gelösten Komponente zwischen mobiler und stationärer Phase sollte stark temperaturabhängig sein. Unterhalb der LCST von pNIPAm würde man erwarten, dass sich die Partikel wie eine normale hydrophile Chromatographiephase verhalten, während sich die Partikel oberhalb der LCST wie eine hydrophobe inverse Phase verhalten sollten.

Die relative Hydrophobie des Polymers und die LCST lassen sich durch Einbau anderer Copolymere verändern. Abbildung 20 zeigt Chromatogramme der Trennung von Steroiden bei vier Hydrophobiegraden der stationären Phase. Mit dieser Methode konnte die Zahl der theoretischen Böden für die Trennung einer Vielzahl von Verbindungen erhöht werden, indem anstelle der sonst üblichen Gradienten in der Solvenszusammensetzung mit Temperaturgradienten gearbeitet wurde.^[178–180] Doherty et al. haben Nanogele in der Kapillarelektrophorese (CE) zur Trennung von DNA verwendet.^[181,182] Gegenwärtig wird CE häufig in der DNA-Hochleistungssequenzierung eingesetzt, wobei meist Polyacrylamidlösungen als Siebmatrix verwendet werden. Im Falle von Nanogel-basierten Matrices wurde die inverse Emulsionspolymerisation eingesetzt, um Materialien mit der gewünschten Größe und Vernetzungsdichte zu synthetisieren. Die Partikel wurden aus Acrylamid und einem kleinen Anteil BIS hergestellt, wobei gering vernetzte Systeme erhalten wurden. Diese Nanogele wurden dann sowohl in der konventionellen Kapillarelektrophorese als auch in der chipbasierten Elektrophorese eingesetzt; in beiden Fällen wurden bessere Selektivität und größere Leselängen für Einzelstrang-DNA erhalten als bei konventionellen Matrices.

Hydrogel-Nanopartikel wurden auch in Experimenten mit molekular geprägten Polymeren (MIPs, molecularly imprinted polymers) eingesetzt. Das Funktionsprinzip der MIPs beruht auf einem Templateffekt aufgrund von Form und molekularer Erkennung. Bei einer Polymerisation in Gegenwart von Templatmolekülen sollte das Templat dem Polymer seine Form einprägen, sodass ein Hohlraum entsteht, der für die Bindung dieses Moleküls optimiert ist. Nach der Entfernung des Templates sollte der Hohlraum seine Form beibehalten und so in der Lage sein, dieses spezielle Molekül oder ähnliche Moleküle in einer komplexen Mischung zu erkennen und zu binden. Ye et al. haben Hydrogel-Nanopartikel in Gegenwart von Theophyllin und 17- β -Estradiol synthetisiert. Die Templatmoleküle wurden in der Mischung von Methacrylsäure und Trimethylolpropantrimethacrylat ($[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2]_3\text{CC}_2\text{H}_5$) gelöst, dann wurde entwe-

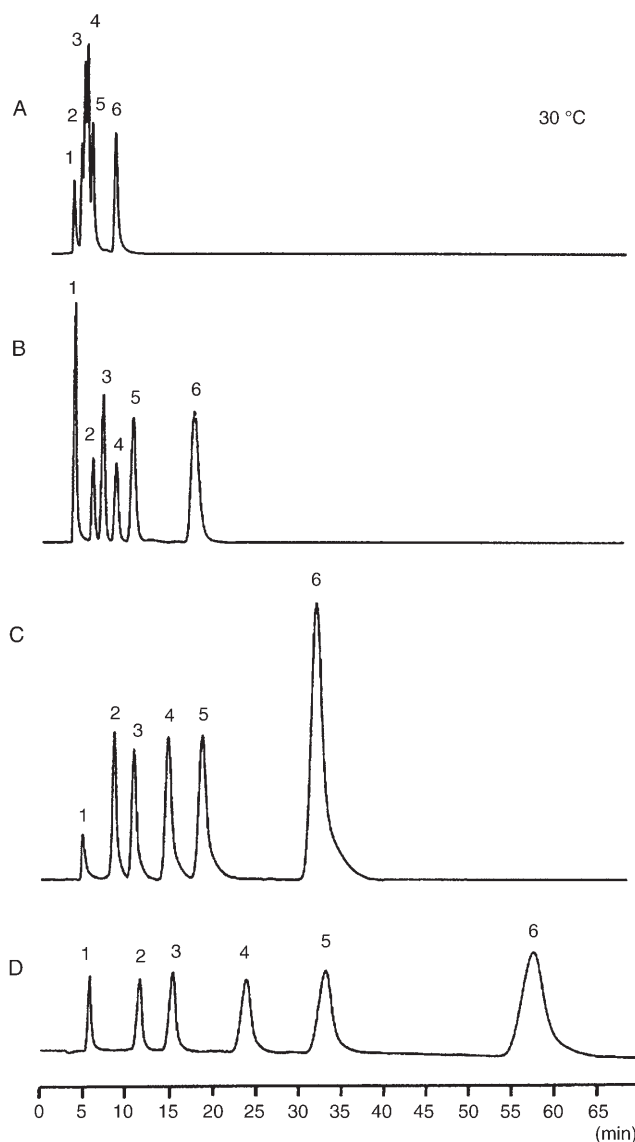


Abbildung 20. Trennung von Steroidmischungen mit einer HPLC-Säule, die mit Hydrogelpartikeln mit thermisch steuerbarer Hydrophobie beladen wurde. Die Hydrophobie der Partikel nimmt von A nach D zu. Die Chromatogramme belegen, dass eine höhere Hydrophobie zu einer besseren Trennung führt (mit der hier verwendeten mobilen Phase). Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [178], Copyright 1997 American Chemical Society.

der thermisch oder mit UV-Strahlung die Polymerisation ausgelöst. In diesen Untersuchungen wurde die Radio-ligandbindungsanalyse verwendet, um die Empfindlichkeit und Selektivität der Bindung der Analyten zu bestimmen.^[183] Konkurrierende Bindungsexperimente ergaben eine hohe Selektivität für die Analyten.

In Studien zur Kopplung von responsiven Mikrogelstrukturen mit einer einfachen optischen Abfragemöglichkeit haben wir eine Methode zur Herstellung von dynamisch anpassbaren Mikrolinsen entwickelt, die auf Licht, Temperatur, pH-Wert und Proteinbindung reagieren.^[40,184–186] Dazu wurden große ($> 1 \mu\text{m}$) Partikel aus pNIPAm-co-Acrylsäure

synthetisiert und durch elektrostatische Wechselwirkungen an eine Glasoberfläche gebunden. Die weichen Mikrogele nehmen bei der Bindung an das Glas eine plankonvexe oder hemisphärische Form an. Aufgrund des zweifachen Antwortvermögens dieses einfachen Polymers lässt sich der Brechungsindex der Mikrogele über die Temperatur und den pH-Wert steuern. Dabei hat der kontrahierte Zustand der Gele einen höheren Brechungsindex, beim Quellen der Mikrogele wird der Brechungsindex dagegen kleiner. Wegen der besonderen Form der Mikrogele verhalten sich die Partikel wie plankonvexe Linsen, und ihre Abbildungsleistung lässt sich mit einem einfachen optischen Mikroskop überprüfen (Abbildung 21).

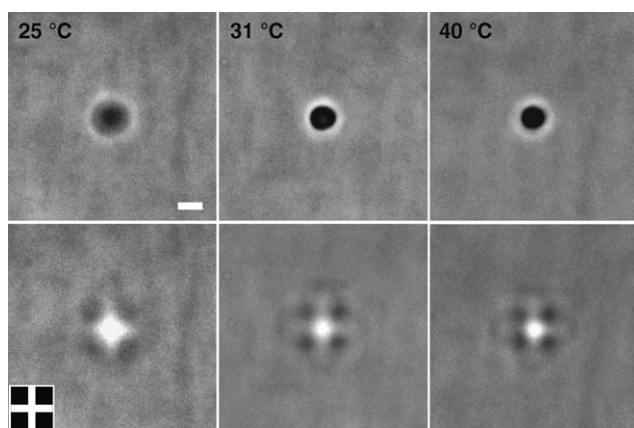


Abbildung 21. DIC-Mikroskopbilder (oben, DIC: differentieller Interferenzkontrast) von Mikrogelelementen auf einem Glassubstrat. Durch die Wirkung des Mikrogeles als Mikrolinse wird ein Kreuzmuster projiziert (unten). Bei Temperaturerhöhung nimmt wegen der gleichzeitigen Schrumpfung des Gels die Bildqualität zu. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [186], Copyright 2004 American Chemical Society.

Neben diesen Systemen haben wir auch Mikrolinsen hergestellt, die auf Licht reagieren.^[184] Bei diesem Experiment wurden vor der Bindung der Mikrogele zuerst Gold-Nanopartikel auf die Oberfläche aufgebracht. Es ist bekannt, dass sich Gold-Nanopartikel als lokale Wärmequelle einsetzen lassen, wenn man ihre Oberflächenplasmonen mit einem frequenzverdoppelten Nd:YAG-Laser anregt. Wir beobachteten, dass nur die Region, die vom Laser belichtet wurde, den Phasenübergang durchlief (aufgrund der lokalen Erwärmung durch die Gold-Nanopartikelschicht) und daher schärfere Bilder projizierte. Die Bildqualität wurde auch durch die Leistung des Lasers, die Umgebungstemperatur und den pH-Wert der Lösung beeinflusst (Abbildung 22). Schließlich zeigen Mikrolinsen mit oberflächenlokalisierten Liganden auch eine erhebliche Veränderung ihrer Brennweite, wenn Proteine an die Liganden binden, vorausgesetzt, die Protein-Ligand-Wechselwirkung ist multivalent.^[40] Diese Technik zur Herstellung von Mikrolinsen ist kostengünstig und einfach; sie stellt eine Methode zur Verfügung, um einzelne Transduktionselemente abzufragen, und ist daher für optische und sensorische Anwendungen interessant.

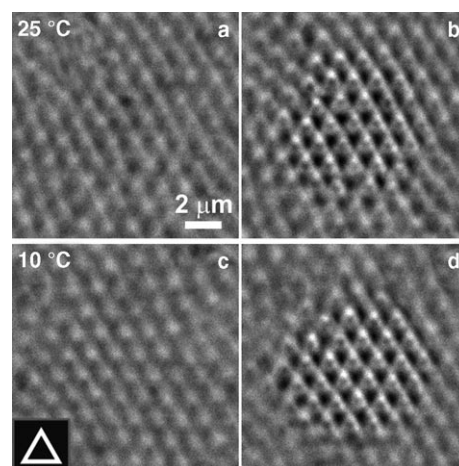


Abbildung 22. Photoschaltverhalten eines Mikrolinsenarrays bei 25 °C (a und b) und bei 10 °C (c und d) bei unterschiedlicher Laserleistung. In den Fällen b und d ist die Laserleistung hoch genug, um die Partikel schrumpfen zu lassen und so die Fokussierleistung der Mikrolinsen zu erhöhen.^[184]

3.4. Biomaterialien

Die vielleicht allgemeinste Definition von Biomaterialien geht auf die National Institutes of Health Consensus Development Conference zurück: „[ein Biomaterial ist] jede Substanz (Wirkstoffe ausgenommen) oder Kombination von Substanzen, synthetischen oder natürlichen Ursprungs, die beliebig lange als Ganzes oder als Teil eines Systems dazu verwendet werden kann, ein beliebiges Gewebe, Organ oder eine beliebige Funktion des Körpers zu behandeln, zu vermehren oder zu ersetzen.“^[187] Forschung im Bereich der Biomaterialien zielt häufig auf die Entwicklung von Systemen ab, die eine bessere Biokompatibilität aufweisen, um z. B. ein Implantat oder chirurgisches System für den Körper besser verträglich zu machen. Im Fall der Hydrogele wurde viel Aufwand darauf verwendet, die Oberfläche von Implantaten oder Systemen mit Polymeren oder Makrogele zu beschichten. Mit dem Aufkommen von responsiven Hydrogelen begannen viele Forscher, an der Entwicklung von „smarten Biomaterialien“ zu arbeiten, die eine Veränderung in ihrer Umgebung wahrnehmen und in einer festgelegten Weise darauf reagieren können. In diesem Kapitel beschreiben wir einige dieser Beispiele, wobei wir uns speziell auf Hydrogel-Nanopartikel konzentrieren.

Die Wechselwirkung zwischen Proteinen und Hydrogelen wurde intensiv von Kawaguchi und Mitarbeitern erforscht.^[145, 188, 189] Unter anderem wurden der Einfluss der Temperatur auf die nichtspezifische Adsorption von Proteinen an thermoresponsive Mikrogele sowie die Aktivität von kovalent an Mikrogele gebundenen Enzymen untersucht. In einem Beispiel wurde Trypsinperoxidase an pNIPAm-Mikrogele konjugiert und die Aktivität als Funktion der Temperatur bestimmt.^[190] Mit steigender Temperatur nahm die Enzymaktivität ab. Die Ursache dafür ist die Verkleinerung der Porengröße, die zu einer Abnahme der Diffusionsgeschwindigkeit des Substrats zum Enzym führt. Ein verwandtes System, bei dem eine niedermolekulare Verbindung (Ubi-

quinon) an die Partikeloberfläche gebunden war, wies eine ähnliche Temperaturabhängigkeit auf.

Duracher et al. untersuchten die Adsorption des HIV-1-Capsidproteins p24 auf Partikeln mit einem Polystyrol-Kern und einer pNIPAm-Schale.^[191] Wie durch zahlreiche Studien vorhergesagt, fand bei Temperaturen oberhalb der VPTT von pNIPAm eine verstärkte Adsorption aufgrund der hydrophoben Wechselwirkungen statt. Urakami et al. untersuchten die Phagozytose von Gelpartikeln aus Polystyrol-co-polyacrylamid als Funktion des hydrophoben Charakters. Mit steigendem Polystyrolgehalt der Partikel wurde eine erhöhte Phagozytose durch Granulocyten beobachtet, vermutlich wegen der zunehmenden hydrophoben Assoziation mit dem Granulocyten.^[192] In ähnlichen Untersuchungen setzten Kimhi und Bianco-Peled isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) ein, um die Adsorption niedermolekularer Verbindungen (Asparaginsäure und Valin) auf pNIPAm-Mikrogelen als Funktion der Temperatur zu untersuchen.^[193] Sie beobachteten, dass Asparaginsäure bei 25 °C durch Bildung von Wasserstoffbrücken fest an die Polymerpartikel bindet. Im Fall von Valin entstand bei 37 °C eine feste Bindung durch den hydrophoben Effekt.

Biokatalytische Systeme können auch in sehr komplexe Architekturen integriert werden. Ogawa et al. haben z.B. pNIPAm-Mikrogele synthetisiert, die eine Vinylimidazol-Seitenkette enthalten, sodass das Quellverhalten der Gele über den pH-Wert gesteuert werden kann.^[38] Das Enzym Urease, das die Hydrolyse von Harnstoff zu Ammoniak katalysiert, kann nun physikalisch in die Partikel eingeschlossen werden. Wenn das Enzym Ammoniak produziert, steigt der lokale pH-Wert. Somit kommt es in Gegenwart von Harnstoff zu einem Schrumpfen der Partikel wegen des pH-Anstiegs und der damit verbundenen Deprotonierung der Imidazoleinheit. Bei Entfernung des Substrats quellen die Partikel zu ihrer ursprünglichen Größe auf, da der lokale pH-Wert wieder den pH-Wert der umgebenden Lösung annimmt. Die Partikel wurden in eine Membran integriert, um eine mögliche Anwendung als biomechanisches System aufzuzeigen. Die Permeabilität der Membran nahm zu, wenn Harnstoff in einem der Solvensreservoirs gelöst wurde und dadurch die Partikel schrumpften.

Ein wichtiger Aspekt bei vielen implantierten Biomaterialien ist die Fähigkeit von Zellen, auf der Materialoberfläche zu adsorbieren und zu wachsen. Selbst Materialien mit niedrigen Oberflächenenergien, die eine geringe Neigung zu unspezifischer Proteinadsorption aufweisen, sammeln in Zellkulturen oder nach der Implantation mit der Zeit Verunreinigungen an. Eine Einschätzung dieses Verhaltens von Biomaterialien ist ebenso wichtig wie die Entwicklung neuer Strategien für das Zellwachstum auf synthetischen Oberflächen. Kawaguchi und Mitarbeiter haben hierzu die Bindung von Zellen an thermoresponsive Partikel auf einer festen Oberfläche untersucht.^[145] Sie arrangierten pNIPAm-Mikropartikel auf einem Substrat zu einem zweidimensionalen Array, auf das das Zellkulturmedium aufgebracht wurde. Die Zellen produzierten bei 37 °C mehr reaktive

Sauerstoffspezies als bei 25 °C; dies zeigt, dass die Zellen bei der höheren Temperatur einem größeren mechanischen Stress ausgesetzt sind, vermutlich wegen der festeren Bindung bei $T > VPTT$. Außerdem wurde bei einer Erwärmung von 25 °C auf 37 °C eine größere Menge an reaktiven Sauerstoffspezies produziert als bei einer einfachen Inkubation bei 37 °C. Dieses Verhalten wurde auf den Stimulus zurückgeführt, den der dynamische Schrumpfvorgang erzeugt. Neben diesem System wurde auch ein Ligand-Rezeptor-System eingesetzt, um den Einfluss von mechanischem Stress auf die Zellen zu untersuchen.^[145]

Unsere Arbeitsgruppe stellte Partikel her, bei denen die Adsorption von Proteinen durch PEG vermindert wurde.^[194] Hierzu verwendeten wir Partikel mit pNIPAm-Kern und pNIPAm-Schale; durch Copolymerisation mit PEG-Monomethacrylat wurde PEG entweder mit dem Kern oder der Schale verknüpft. In beiden Fällen wurde eine Verringerung der Proteinadsorption beobachtet. Mit NMR-Spektroskopie und Proteinadsorptionsmessungen stellten wir ferner fest, dass sich die PEG-Ketten bei hohen Temperaturen an der Partikeloberfläche absondern, sodass die Proteinadsorption wegen der Hydrophilie des Polymers reduziert wird. Auch bei den Partikeln, bei denen PEG mit dem Kern verknüpft wurde, können die PEG-Ketten die Schale durchdringen und sich an der Oberfläche anreichern und so die Oberflächenenergie der kontrahierten Partikel verringern.

Als ein weiteres Beispiel für Partikel mit Kern-Schale-Struktur für Biomaterialanwendungen haben wir ein System präpariert, bei dem die Schale als Barriere zwischen einem gelösten Protein und einem unter der Schale verborgenen, im Kern lokalisierten Liganden wirkt.^[195] Dazu haben wir einen mit Biotin verknüpften Kern synthetisiert und mit einer Schale versehen, die abbaubare Vernetzungen enthält. Die Vernetzungsdichte ist zunächst so hoch, dass die Porengröße kleiner als das Protein Avidin ist. Wenn die Vernetzungen abgebaut werden, nimmt die mittlere Porengröße zu und ermöglicht die Permeation von Avidin zum Kern, wo es an Biotin binden kann (Abbildung 23). Wir stellten fest, dass die Permeation von der Proteingröße abhängt, d. h., bei größeren Proteinen müssen mehr Vernetzungen abgebaut werden, um eine Bindung zu ermöglichen. Diese Systeme sind aufgrund ihrer topologischen Komplexität interessant und dienen außerdem als Modell für Partikel, die als Antwort auf ein chemisches oder biologisches Signal, das die Vernetzungen in der

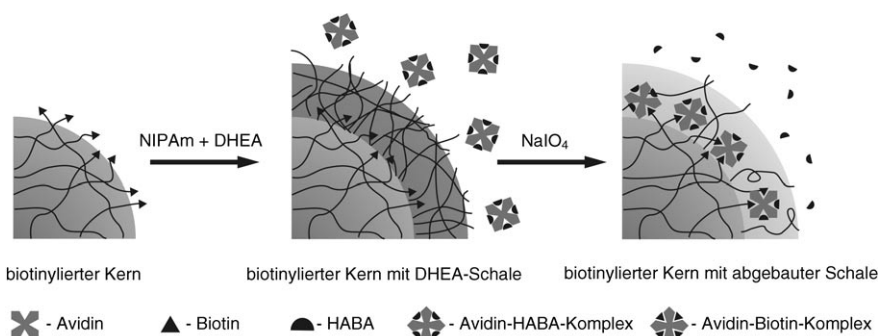


Abbildung 23. Prinzip der permeationsselektiven Kern-Schale-Mikrogele. Die Permeation des Proteins durch die Schale der Partikel ist abhängig von der Vernetzungsdichte in der Schale.^[195]

Schale unterbricht, eine bestimmte Funktionalität an der Oberfläche aktivieren können.

3.5. Kolloidale Aggregate

Eine der erstaunlichsten Fähigkeiten monodisperser kolloidaler Systeme besteht darin, thermodynamisch stabile, geordnete und periodische Phasen zu bilden.^[196] Die häufigste dieser Phasen, die meist im natürlichen Opal beobachtet wird, hat ein kubisches Kristallgitter.^[197,198] Mögliche Anwendungen finden synthetische kolloidale Kristalle in der diffraktiven Optik, speziell im Bereich der photonischen Kristalle.^[199] Üblicherweise werden harte Kugelpartikel wie Kieselgel oder Polystyrolkugeln zur Herstellung synthetischer Kristalle verwendet, in jüngster Zeit wurden aber verstärkt Anstrengungen unternommen, Kristalle aus weichen kolloidalen Partikeln herzustellen; Grund hierfür ist ihr interessantes Phasenverhalten und die Möglichkeit, dynamisch anpassbare Systeme zu realisieren.^[72–75, 200–202]

Die Möglichkeit, Mikrogelpartikel als kolloidale Modellsysteme zu verwenden, ist besonders interessant.^[69, 203–205] Mikrogelphasendiagramme wurden ausführlich von Richter und Mitarbeitern untersucht, die nachwiesen, dass bei hohen Partikelkonzentrationen Abweichungen vom Verhalten harter Kugeln auftreten können.^[73, 98, 203, 206, 207] Darüber hinaus ermöglichten Neutronenstreuungsexperimente die Aufklärung der Struktur der Mikrogelnetzwerke und des Zusammenhangs zwischen der Struktur und dem beobachteten Phasenverhalten.^[207] Andere Arbeitsgruppen untersuchten mit Computersimulationen, wie die „Weichheit“ der Partikel das effektive Wechselwirkungspotential und das resultierende Phasendiagramm von Mikrogelen^[205, 208, 209] und Sternpolymeren^[210–214] beeinflusst. Ein wichtiges Ergebnis dieser Rechnungen ist, dass weiche Kolloide ein sehr vielfältiges Phasenverhalten aufweisen können,^[205, 209, 211, 212] im Unterschied zu den Strukturen, die bei harten Kugeln beobachtet werden.^[215]

Unsere Arbeitsgruppe hat sich vielfach mit Systemen aus weichen Kugeln beschäftigt, wobei wir Methoden zur Herstellung kolloidaler Kristalle aus thermoresponsiven Hydrogelpartikeln entwickelt haben. Bezüglich einer ausführlichen Diskussion verweisen wir auf einen aktuellen Aufsatz zu diesem Thema.^[200] Einer der besonderen Vorteile bei der Verwendung von thermoresponsiven Partikeln besteht darin, dass der Volumenphasenübergang die Modifikation von Strukturen ermöglicht, die mit drastischen Methoden wie Zentrifugation erhalten wurden.^[72] Auf diese Weise lassen sich Kristalle viel schneller herstellen als durch die langsame Sedimentation von kolloidalen harten Kugeln. Die thermoresponsiven Eigenschaften der Partikel wurden auch dazu genutzt, das Bragg-Maximum der Kristalle einzustellen; dies kann sowohl dynamisch als auch durch die Steuerung der Temperatur während der Zentrifugation realisiert werden.^[216]

Wir haben außerdem das Phasenverhalten von Kristallen untersucht, die ungewöhnliche, schwach attraktive Wechselwirkungen aufweisen.^[217] Dazu wurden Partikel aus pNIPAm-co-Acrylsäure synthetisiert und zu Kristallen mit unterschiedlichen Volumenbrüchen zusammengesetzt. Wegen der

weichen Beschaffenheit der Partikel konnte das System überladen werden, sodass effektive Volumenbrüche über 100 % erhalten wurden. Auch bei sehr niedrigen Volumenbrüchen waren die Kristalle stabil und schmolzen nicht. Ursache hierfür sind anziehende Mehrkörperwechselwirkungen wie Dipol-Dipol- und Ion-Dipol-Wechselwirkungen. Abbildung 24 zeigt solche Kristalle in unterschiedlichen Wachstumsstadien.

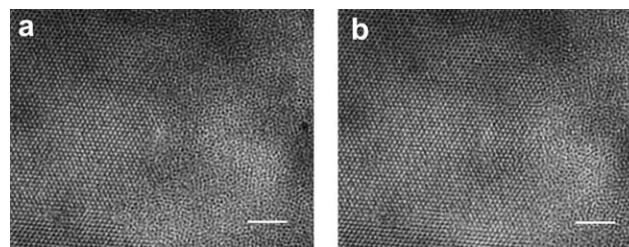


Abbildung 24. DIC-Mikroskopbilder des Wachstumsprozesses von Kolloidkristallen aus Hydrogelen mit schwach attraktiven Wechselwirkungen. Der effektive Volumenbruch der Partikel beträgt ca. 40 %. Die Bilder (a) und (b) wurden in einem zeitlichen Abstand von 5 Minuten aufgenommen; das fortschreitende Kristallwachstum lässt sich an der größeren Ausdehnung der kristallinen Region in Bild (b) ablesen. Skalierung 20 μm . Das Phasenverhalten dieser Kristalle wird in Lit. [217] beschrieben. Wir danken Saet Byul Debord für die Bilder.

Wir haben zusammengesetzte kolloidale Kristalle hergestellt, indem wir Gold-Nanopartikel zur Photostrukturierung in das System integrierten.^[218] Mit einem frequenzverdoppelten Nd/YAG-Laser ($\lambda = 532 \text{ nm}$) wurde das System optisch erwärmt. Durch Regulieren der Laserleistung und Belichtungszeiten konnten auf diese Weise kristalline Regionen in einen ungeordneten, glasartigen Zustand überführt werden und umgekehrt. Mit dieser Technik war es auch möglich, mit dem Laser direkt Strukturen in das Kristallsystem zu schreiben.^[219]

Asher und Mitarbeiter haben aus Hydrogelen polymerisierte kolloidale Kristallarrays für eine Reihe von Anwendungen hergestellt. In einem Beispiel kristallisierten sie Polystyrolkugeln und polymerisierten das System mit pNIPAm.^[201] Damit gelang eine thermische Steuerung der Bragg-Diffraktion, da die thermoresponsiven Eigenschaften der Polymerketten eine Regulierung des Abstands zwischen den Partikeln und somit des Bragg-Maximums ermöglichen. Solche Systeme wurden zum Nachweis von Analyten eingesetzt; dabei reagiert das Polymer, das die Partikel verbindet, auf den Analyten, sodass sich die Gitterkonstante in Gegenwart des Analyten ändert.^[220] Beispielsweise wurden Borsäuregruppen als Glucose-Sensor in das Kristallarray eingebaut.^[221]

Hu et al. stellten ein weiteres Beispiel polymerisierter kolloidaler Kristallstrukturen vor.^[74] Sie synthetisierten zwei Arten von pNIPAm-Mikrogelen, eine mit Acrylsäure- und eine mit 2-Hydroxyethylacrylat-Einheiten. Die Partikel bildeten durch Selbstorganisation Kristalle und wurden dann mit kleinen Vernetzungsmolekülen kovalent verbunden. Dazu wurde Epichlorhydrin für die Acrylsäurepartikel und Divinylsulfon für die 2-Hydroxyethylacrylatpartikel verwendet. Diese Systeme wiesen irisierende Farbmuster auf, wo-

durch die kristalline Struktur der Phasen nachgewiesen wurde. Die Farbe der Kristalle konnte über die Temperatur oder ein elektrisches Feld gesteuert werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Bis vor wenigen Jahren verstand man unter Nanotechnologie ausschließlich Anwendungen von harten Materialien, aber diese Sichtweise hat sich mit der zunehmenden Verwendung von polymeren Materialien als Komponenten in Nanosystemen geändert. In diesem Aufsatz haben wir unterschiedliche Arten von Hydrogel-Nanopartikeln und ihre Anwendungen in der Nanotechnologie diskutiert. Die wachsenden Forschungsaktivitäten in diesem Bereich belegen deutlich, dass weiche Materialien für sich genommen, aber auch als Bindeglied zwischen konventionellen Nanostrukturen und biologischen Systemen ein großes Anwendungspotenzial aufweisen. So könnten z.B. Gele, die auf eine Änderung in ihrer Umgebung reagieren, für Strukturen eingesetzt werden, die echtes bioresponsives Verhalten aufweisen und so eine Beeinflussung natürlicher Systeme ermöglichen.

Trotz der bereits intensiven Forschungen in diesem Bereich dürfte das Potenzial dieser Systeme noch längst nicht ausgeschöpft sein. Neue Möglichkeiten bieten sich in hochentwickelten Syntheseansätzen für komplexe Hydrogel-Nanomaterialien, sowohl bei der Kolloidsynthese (z.B. für die Größen- und Formsteuerung) als auch bei neuen Chemoligationstechniken für die gesteuerte Biokonjugatsynthese. Diese Arbeiten sollten ein rationales Design multifunktionaler Architekturen ermöglichen und dazu führen, dass gegenwärtige Anwendungen verbessert und Hydrogele in neuen Bereichen eingesetzt werden. Bei den von uns und anderen Arbeitsgruppen untersuchten Kern-Schale-Partikeln haben wir gerade erst begonnen, mögliche Anwendungen zu erkennen. Die ersten Untersuchungen der genauen Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion von Hydrogelpartikeln führen gegenwärtig zur Herstellung von einfachen anwendungsorientierten Nanomaterialien. Diese Untersuchungen belegen, dass Anwendungen prinzipiell realisierbar sind, und die Ergebnisse können wiederum als Richtschnur für die Entwicklung von Materialien der zweiten Generation dienen. Gleichzeitig wird es zunehmend wichtiger, detailliert die cytotoxischen, immunogenen und pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Materialien zu untersuchen, wenn sie in biotechnologischen Anwendungen eingesetzt werden sollen. Schließlich ist eine grundlegende Zusammenarbeit von Chemikern, Biochemikern, Ingenieuren und Medizinern notwendig, um Design, Synthese und Test von Strukturen zu ermöglichen, die tatsächlich in klinischen Anwendungen eingesetzt werden können; entsprechende Anwendungen sind z.B. Wirkstofftransportsysteme, implantierbare Biomaterialien, Biosensoren und Biotests sowie Chemotherapiesysteme mit Targeting-Fähigkeit.

Eingegangen am 15. April 2005

Online veröffentlicht am 11. November 2005

Übersetzt von Dr. Christian Bahr, Schildow

- [1] S. H. Gehrke, *Adv. Polym. Sci.* **1993**, *110*, 82.
- [2] A. S. Hoffman, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 3.
- [3] K. Yeomans, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2.
- [4] W. E. Hennink, C. F. van Nostrum, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 13.
- [5] K. Dusek, W. Prins, *Fortschr. Hochpolym.-Forsch.* **1969**, *6*, 1.
- [6] W. R. Gombotz, S. Wee, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1998**, *31*, 267.
- [7] M. F. A. Goosen, G. M. O'Shea, H. M. Gharapetian, S. Chou, A. M. Sun, *Biotechnol. Bioeng.* **1985**, *27*, 146.
- [8] M. P. Lutolf, G. P. Raebler, A. H. Zisch, N. Tirelli, J. A. Hubbell, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 888.
- [9] P. Gacesa, *Carbohydr. Polym.* **1988**, *8*, 161.
- [10] T. Watanabe, A. Ohtsuka, N. Murase, P. Barth, K. Gersonde, *Magn. Reson. Med.* **1996**, *35*, 697.
- [11] D. England, N. J. Crowther, C. J. Butler, *Eur. Polym. J.* **1994**, *30*, 767.
- [12] A. M. Mathur, K. F. Hammonds, J. Klier, A. B. Scranton, *J. Controlled Release* **1998**, *54*, 177.
- [13] S. Nagahara, T. Matsuda, *Polym. Gels Netw.* **1996**, *4*, 111.
- [14] W. S. Dai, T. A. Barbari, *J. Membr. Sci.* **2000**, *171*, 79.
- [15] N. A. Peppas, R. E. Benner, Jr., *Biomaterials* **1980**, *1*, 158.
- [16] J. J. Sperinde, L. G. Griffith, *Macromolecules* **1997**, *30*, 5255.
- [17] J. J. Sperinde, L. G. Griffith, *Macromolecules* **2000**, *33*, 5476.
- [18] Y. Li, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 5161.
- [19] Y. Li, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 1365.
- [20] T. Tanaka, *Phys. A* **1986**, *140*, 261.
- [21] D. Gan, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7511.
- [22] C. D. Jones, L. A. Lyon, *Macromolecules* **2000**, *33*, 8301.
- [23] H. Staudinger, E. Husemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1935**, *68*, 1618.
- [24] T. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* **1978**, *40*, 820.
- [25] K. Dusek, K. Patterson, *J. Poly. Sci. Poly. Phys. Ed.* **1968**, *6*, 1209.
- [26] J. Moselhy, X. Y. Wu, R. Nicholov, K. Kodaria, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2000**, *11*, 123.
- [27] D. Duracher, F. Sauzedde, A. Elaissari, A. Perrin, C. Pichot, *Colloid Polym. Sci.* **1998**, *276*, 219.
- [28] D. Duracher, F. Sauzedde, A. Elaissari, C. Pichot, L. Nabzar, *Colloid Polym. Sci.* **1998**, *276*, 920.
- [29] M. J. Snowden, B. Z. Chowdhry, B. Vincent, G. E. Morris, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1996**, *92*, 5013.
- [30] S. R. Sershen, S. L. Westcott, N. J. Halas, J. L. West, *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *51*, 293.
- [31] S. R. Sershen, S. L. Westcott, N. J. Halas, J. L. West, *Appl. Phys. Lett.* **2002**, *80*, 4609.
- [32] S. R. Sershen, S. L. Westcott, J. L. West, N. J. Halas, *Appl. Phys. B* **2001**, *73*, 379.
- [33] A. Suzuki, T. Ishii, Y. Maruyama, *J. Appl. Phys.* **1996**, *80*, 131.
- [34] A. Suzuki, T. Tanaka, *Nature* **1990**, *346*, 345.
- [35] T. Tanaka, I. Nishio, S. T. Sun, S. Ueno-Nishio, *Science* **1982**, *218*, 467.
- [36] T. Miyata, N. Asami, T. Urugami, *Nature* **1999**, *399*, 766.
- [37] K. Ogawa, A. Nakayama, E. Kokufuta, *Langmuir* **2003**, *19*, 3178.
- [38] K. Ogawa, B. Wang, E. Kokufuta, *Langmuir* **2001**, *17*, 4704.
- [39] Y. Ogawa, K. Ogawa, B. Wang, E. Kokufuta, *Langmuir* **2001**, *17*, 2670.
- [40] J. Kim, S. Nayak, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9588.
- [41] H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163.
- [42] M. Heskins, J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1968**, *2*, 1441.
- [43] I. Berndt, W. Richtering, *Macromolecules* **2003**, *36*, 8780.
- [44] I. Berndt, J. S. Pedersen, W. Richtering, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9372.
- [45] A. Matsumoto, S. Ikeda, A. Harada, K. Kataoka, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1410.

- [46] D. Duracher, A. Elaissari, F. Mallet, C. Pichot, *Macromol. Symp.* **2000**, 150, 297.
- [47] D. Duracher, A. Elaissari, C. Pichot, *Colloid Polym. Sci.* **1999**, 277, 905.
- [48] D. Duracher, A. Elaissari, C. Pichot, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1999**, 37, 1823.
- [49] F. M. Winnik, *Macromolecules* **1990**, 23, 1647.
- [50] F. M. Winnik, *Langmuir* **1990**, 6, 522.
- [51] F. M. Winnik, *Macromolecules* **1990**, 23, 233.
- [52] C. Wu, *Polymer* **1998**, 39, 4609.
- [53] C. Wu, X. Qiu, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, 80, 620.
- [54] C. Wu, X. Wang, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, 80, 4092.
- [55] C. Wu, S. Zhou, *Macromolecules* **1995**, 28, 8381.
- [56] C. Wu, S. Zhou, *Macromolecules* **1995**, 28, 5388.
- [57] C. Wu, S. Zhou, *Macromolecules* **1996**, 29, 1574.
- [58] X. Wang, X. Qiu, C. Wu, *Macromolecules* **1998**, 31, 2972.
- [59] M. Arotcarena, B. Heise, S. Ishaya, A. Laschewsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3787.
- [60] D. Kungwachakun, M. Irie, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1988**, 9, 243.
- [61] M. Shibayama, T. Tanaka, *Adv. Polym. Sci.* **1993**, 109, 1.
- [62] T. Tanaka, D. J. Fillmore, *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 1214.
- [63] T. Tanaka, D. J. Fillmore, S.-T. Sun, I. Nishio, G. Swislow, A. Shah, *Phys. Rev. Lett.* **1980**, 45, 1636.
- [64] T. Tanaka, C. Wang, V. Pande, A. Y. Grosberg, A. English, S. Masamune, H. Gold, R. Levy, K. King, *Faraday Discuss.* **1995**, 101, 201.
- [65] Q. Yan, A. S. Hoffman, *Polymer* **1995**, 36, 887.
- [66] T. G. Park, A. S. Hoffman, *J. Biomed. Mater. Res.* **1990**, 24, 21.
- [67] S. Kim, K. E. Healy, *Biomacromolecules* **2003**, 4, 1214.
- [68] R. Pelton, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2000**, 85, 1.
- [69] B. R. Saunders, B. Vincent, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, 80, 1.
- [70] E. Daly, B. R. Saunders, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 3187.
- [71] H. Ohshima, K. Makino, T. Kato, K. Fujimoto, T. Kondo, H. Kawaguchi, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 159, 512.
- [72] J. D. Debord, L. A. Lyon, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 6327.
- [73] H. Senff, W. Richtering, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 1705.
- [74] Z. Hu, X. Lu, J. Gao, *Adv. Mater.* **2001**, 13, 1708.
- [75] T. Hellweg, C. D. Dewhurst, E. Bruckner, K. Kratz, W. Eimer, *Colloid Polym. Sci.* **2000**, 278, 972.
- [76] C. Wu, S. Zhou, *Macromolecules* **1997**, 30, 574.
- [77] D. Gan, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8203.
- [78] H. M. Crowther, B. Vincent, *Colloid Polym. Sci.* **1998**, 276, 46.
- [79] F. M. Winnik, H. Ringsdorf, J. Venzmer, *Macromolecules* **1990**, 23, 2415.
- [80] W. McPhee, K. C. Tam, R. Pelton, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 156, 24.
- [81] N. Greinert, W. Richtering, *Colloid Polym. Sci.* **2004**, 282, 1146.
- [82] C. M. Nolan, M. J. Serpe, L. A. Lyon, *Biomacromolecules* **2004**, 5, 1940.
- [83] M. Serpe, L. A. Lyon, *Chem. Mater.* **2004**, 16, 4373.
- [84] M. J. Serpe, K. A. Yarmey, C. M. Nolan, L. A. Lyon, *Biomacromolecules* **2004**, 5, 408.
- [85] M. J. Serpe, C. D. Jones, L. A. Lyon, *Langmuir* **2003**, 19, 8759.
- [86] R. H. Pelton, H. M. Pelton, A. Morphesis, R. L. Rowell, *Langmuir* **1989**, 5, 816.
- [87] K. C. Tam, S. Ragaram, R. H. Pelton, *Langmuir* **1994**, 10, 418.
- [88] Y. Gao, S. C. F. Au-Yeung, S. Zhou, C. Wu, *J. Macromol. Sci. Phys.* **1997**, 36, 417.
- [89] C. Wu, S. Zhou, *J. Macromol. Sci. Phys.* **1997**, 36, 345.
- [90] Y. D. Yi, K. S. Oh, Y. C. Bae, *Polymer* **1997**, 38, 3471.
- [91] I. Varga, T. Gilanyi, R. Meszaros, G. Filipcsei, M. Zrinyi, *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 9071.
- [92] A. Guillermo, J. P. C. Addad, J. P. Bazile, D. Duracher, A. Elaissari, C. Pichot, *J. Polym. Sci. Part B* **2000**, 38, 889.
- [93] B. R. Saunders, *Langmuir* **2004**, 20, 3925.
- [94] N. C. Woodward, B. Z. Chowdhry, M. J. Snowden, S. A. Leharne, P. C. Griffiths, A. L. Winnington, *Langmuir* **2003**, 19, 3202.
- [95] H. Senff, W. Richtering, *Colloid Polym. Sci.* **2000**, 278, 830.
- [96] H. Senff, W. Richtering, C. Norhausen, A. Weiss, M. Ballauff, *Langmuir* **1999**, 15, 102.
- [97] S. Meyer, W. Richtering, *Macromolecules* **2005**, 38, 1517.
- [98] M. Stieger, W. Richtering, J. S. Pedersen, P. Lindner, *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 6197.
- [99] X. Wu, R. H. Pelton, A. E. Hamielec, D. R. Woods, W. McPhee, *Colloid Polym. Sci.* **1994**, 272, 467.
- [100] R. H. Pelton, P. Chibante, *Colloids Surf.* **1986**, 20, 247.
- [101] S. Zhou, B. Chu, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 1364.
- [102] K. Kratz, T. Hellweg, W. Eimer, *Ber. Bunsen-Ges.* **1998**, 102, 1603.
- [103] H. Suzuki, B. Wang, R. Yoshida, E. Kokufuta, *Langmuir* **1999**, 15, 4283.
- [104] K. Kratz, T. Hellweg, W. Eimer, *Colloids Surf. A* **2000**, 170, 137.
- [105] J. D. Debord, L. A. Lyon, *Langmuir* **2003**, 19, 7662.
- [106] J. Gao, B. J. Frisken, *Langmuir* **2003**, 19, 5212.
- [107] J. Gao, B. J. Frisken, *Langmuir* **2003**, 19, 5217.
- [108] S. Neyret, B. Vincent, *Polymer* **1997**, 38, 6129.
- [109] K. McAllister, P. Sazani, M. Adam, M. J. Cho, M. Rubinstein, R. J. Samulski, J. M. DeSimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15198.
- [110] S. Kazakov, M. Kaholek, D. Kudasheva, I. Teraoka, M. K. Cowman, K. Levon, *Langmuir* **2003**, 19, 8086.
- [111] N. Dingenouts, S. Seelenmeyer, I. Deike, S. Rosenfeldt, M. Ballau, P. Lindner, T. Narayanan, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 1169.
- [112] X. C. Xiao, L. Y. Chu, W. M. Chen, S. Wang, R. Xie, *Langmuir* **2004**, 20, 5247.
- [113] W. Stober, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, 26, 62.
- [114] L. Zha, Y. Zhang, W. Yang, S. Fu, *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1090.
- [115] J. H. Kim, T. R. Lee, *Chem. Mater.* **2004**, 16, 3647.
- [116] C. D. Jones, L. A. Lyon, *Langmuir* **2003**, 19, 4544.
- [117] C. D. Jones, L. A. Lyon, *Macromolecules* **2003**, 36, 1988.
- [118] D. Gan, L. A. Lyon, *Anal. Chim. Acta* **2003**, 496, 53.
- [119] C. D. Jones, J. G. McGrath, L. A. Lyon, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 12652.
- [120] S. Nayak, D. Gan, M. J. Serpe, L. A. Lyon, *Small* **2005**, 1, 416.
- [121] K. L. Wooley, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1397.
- [122] P. W. Zhu, D. H. Napper, *Macromolecules* **1999**, 32, 2068.
- [123] P. W. Zhu, D. H. Napper, *Langmuir* **2000**, 16, 8543.
- [124] K. B. Thurmond II, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7239.
- [125] K. B. Thurmond II, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6656.
- [126] H. Huang, E. E. Remsen, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3805.
- [127] H. Huang, K. L. Wooley, E. E. Remsen, *Chem. Commun.* **1998**, 1415.
- [128] E. E. Remsen, K. B. Thurmond II, K. L. Wooley, *Macromolecules* **1999**, 32, 3685.
- [129] Q. Zhang, C. G. Clark, Jr., M. Wang, E. E. Remsen, K. L. Wooley, *Nano Lett.* **2002**, 2, 1051.
- [130] Q. Zhang, E. E. Remsen, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3642.
- [131] K. L. Wooley, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, 38, 1397.
- [132] J. Liu, Q. Zhang, E. E. Remsen, K. L. Wooley, *Biomacromolecules* **2001**, 2, 362.
- [133] Q. Ma, E. E. Remsen, C. G. Clark, Jr., T. Kowalewski, K. L. Wooley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 5058.
- [134] Q. Ma, E. E. Remsen, T. Kowalewski, J. Schaefer, K. L. Wooley, *Nano Lett.* **2001**, 1, 651.

- [135] Q. Ma, E. E. Remsen, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4627.
- [136] K. Shanmugananda Murthy, Q. Ma, C. G. Clark, Jr., E. E. Remsen, K. L. Wooley, *Chem. Commun.* **2001**, 773.
- [137] H. Huang, T. Kowalewski, E. E. Remsen, R. Gertzmann, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11 653.
- [138] K. Akiyoshi, S. Deguchi, N. Moriguchi, S. Yamaguchi, J. Sunamoto, *Macromolecules* **1993**, 26, 3062.
- [139] K. Akiyoshi, S. Kobayashi, S. Shichibe, D. Mix, M. Baudys, S. Wan Kim, J. Sunamoto, *J. Controlled Release* **1998**, 54, 313.
- [140] K. Akiyoshi, T. Nishikawa, S. Shichibe, J. Sunamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 707.
- [141] K. Akiyoshi, Y. Sasaki, J. Sunamoto, *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 321.
- [142] K. Kuroda, K. Fujimoto, J. Sunamoto, K. Akiyoshi, *Langmuir* **2002**, 18, 3780.
- [143] S. Nayak, L. A. Lyon, *Chem. Mater.* **2004**, 16, 2623.
- [144] M. Kashiwabara, K. Fujimoto, H. Kawaguchi, *Colloid Polym. Sci.* **1995**, 273, 339.
- [145] H. Kawaguchi, K. Kisara, T. Takahashi, K. Achiha, M. Yasui, K. Fujimoto, *Macromol. Symp.* **2000**, 151, 591.
- [146] T. Delair, F. Meunier, A. Elaissari, M.-H. Charles, C. Pichot, *Colloids Surf. A* **1999**, 153, 341.
- [147] T. J. Hu, Y. Z. You, C. Y. Pan, C. Wu, *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 6659.
- [148] T. Hu, C. Wu, *Macromolecules* **2001**, 34, 6802.
- [149] F. Marcucci, F. Lefoulon, *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 219.
- [150] G. Barratt, *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, 60, 21.
- [151] S. Hirose, B. G. Muller, R. C. Mulligan, R. Langer, *J. Controlled Release* **2001**, 70, 231.
- [152] H. Q. Mao, K. Roy, V. L. Troung-Le, K. A. Janes, K. Y. Lin, Y. Wang, J. T. August, K. W. Leong, *J. Controlled Release* **2001**, 70, 399.
- [153] N. Wang, X. S. Wu, *Pharm. Dev. Technol.* **1997**, 2, 135.
- [154] J. K. Li, N. Wang, X. S. Wu, *J. Controlled Release* **1998**, 56, 117.
- [155] I. S. Kim, Y. I. Jeong, S. H. Kim, *Int. J. Pharm.* **2000**, 205, 109.
- [156] K. Na, Y. H. Bae, *Pharm. Res.* **2002**, 19, 681.
- [157] P. F. Kiser, G. Wilson, D. Needham, *Nature* **1998**, 394, 459.
- [158] M. L. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12921.
- [159] G.-H. Hsiue, S.-h. Hsu, C.-C. Yang, S.-H. Lee, I. K. Yang, *Biomaterials* **2001**, 22, 457.
- [160] P. K. Ghosh, *Indian J. Biochem. Biophys.* **2000**, 37, 273.
- [161] U. Gaur, S. K. Sahoo, T. K. De, P. C. Ghosh, A. Maitra, P. K. Ghosh, *Int. J. Pharm.* **2000**, 202, 1.
- [162] S. Nayak, H. Lee, J. Chmielewski, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10258.
- [163] S. H. Choi, J. J. Yoon, T. G. Park, *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, 251, 57.
- [164] M. L. Becker, E. E. Remsen, D. Pan, K. L. Wooley, *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 699.
- [165] M. L. Becker, L. O. Bailey, K. L. Wooley, *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 710.
- [166] D. Pan, J. L. Turner, K. L. Wooley, *Chem. Commun.* **2003**, 2400.
- [167] S. S. Jana, D. J. Bharali, P. Mani, A. Maitra, C. M. Gupta, D. P. Sarkar, *FEBS Lett.* **2002**, 515, 184.
- [168] K. Na, K. H. Park, S. W. Kim, Y. H. Bae, *J. Controlled Release* **2000**, 69, 225.
- [169] S. Mitra, U. Gaur, P. C. Ghosh, A. N. Maitra, *J. Controlled Release* **2001**, 74, 317.
- [170] G. Decher, M. Eckle, J. Schmitt, B. Struth, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1998**, 3, 32.
- [171] K. B. Thurmond II, E. E. Remsen, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *Nucleic Acids Res.* **1999**, 27, 2966.
- [172] S. Liu, J. V. M. Weaver, M. Save, S. P. Armes, *Langmuir* **2002**, 18, 8350.
- [173] J. G. Zhang, S. Q. Xu, E. Kumacheva, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7908.
- [174] V. Ravaine, **2005**, persönliche Mitteilung.
- [175] A. Elaissari, L. Holt, F. Meunier, C. Voisset, C. Pichot, B. Mandrand, C. Mabilat, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1999**, 10, 403.
- [176] A. Kondo, T. Kaneko, K. Higashitani, *Biotechnol. Bioeng.* **1994**, 44, 1.
- [177] A. Kondo, H. Kamura, K. Higashitani, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1994**, 41, 99.
- [178] H. Kanazawa, Y. Kashiwase, K. Yamamoto, Y. Matsushima, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 823.
- [179] H. Kanazawa, T. Sunamoto, E. Ayano, Y. Matsushima, A. Kikuchi, T. Okano, *Anal. Sci.* **2002**, 18, 45.
- [180] H. Kanazawa, K. Yamamoto, Y. Kashiwase, Y. Matsushima, N. Takai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1997**, 15, 1545.
- [181] E. A. S. Doherty, C. W. Kan, B. M. Paegel, S. H. I. Yeung, S. T. Cao, R. A. Mathies, A. E. Barron, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 5249.
- [182] E. A. S. Doherty, C. W. Kan, A. E. Barron, *Electrophoresis* **2003**, 24, 4170.
- [183] L. Ye, P. A. G. Cormack, K. Mosbach, *Anal. Commun.* **1999**, 36, 35.
- [184] J. Kim, M. J. Serpe, L. A. Lyon, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1333.
- [185] M. J. Serpe, J. Kim, L. A. Lyon, *Adv. Mater.* **2004**, 16, 184.
- [186] J. Kim, M. J. Serpe, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9512.
- [187] *Contemporary Biomaterials: Material and Host Response, Clinical Applications, New Technology and Legal Aspects* (Hrsg.: J. W. Boretos, M. Eden), Noyes, Park Ridge, **1984**, S. 232.
- [188] H. Kawaguchi, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, 25, 1171.
- [189] H. Kawaguchi, K. Fujimoto, Y. Mizuhara, *Colloid Polym. Sci.* **1992**, 270, 53.
- [190] T. Shiroya, N. Tamura, M. Yasui, K. Fujimoto, H. Kawaguchi, *Colloids Surf. B* **1995**, 4, 267.
- [191] D. Duracher, A. Elaissari, F. Mallet, C. Pichot, *Langmuir* **2000**, 16, 9002.
- [192] Y. Urakami, Y. Kasuya, K. Fujimoto, M. Miyamoto, H. Kawaguchi, *Colloids Surf. B* **1994**, 3, 183.
- [193] O. Kimhi, H. Bianco-Peled, *Langmuir* **2002**, 18, 8587.
- [194] D. Gan, L. A. Lyon, *Macromolecules* **2002**, 35, 9634.
- [195] S. Nayak, L. A. Lyon, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6706.
- [196] A. D. Dinsmore, J. C. Crocker, A. G. Yodh, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1998**, 3, 5.
- [197] M. J. Murray, J. V. Sanders, *Philos. Mag. A* **1980**, 42, 721.
- [198] J. V. Sanders, *Philos. Mag. A* **1980**, 42, 705.
- [199] J. D. Joannopoulos, R. D. Meade, J. N. Winn, *Photonic Crystals: Molding the Flow of Light*, Princeton University Press, Princeton, **1995**.
- [200] L. A. Lyon, J. D. Debord, S. B. Debord, C. D. Jones, J. G. McGrath, M. J. Serpe, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 19099.
- [201] J. M. Weissman, H. B. Sunkara, A. S. Tse, S. A. Asher, *Science* **1996**, 274, 959.
- [202] S. Xu, J. Zhang, C. Paquet, Y. Lin, E. Kumacheva, *Adv. Funct. Mater.* **2003**, 13, 468.
- [203] S. Pyett, W. Richtering, *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 034709/1.
- [204] E. Bartsch, M. Antonietti, W. Schupp, H. Sillescu, *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 3950.
- [205] D. Gottwald, C. N. Likos, G. Kahl, H. Lowen, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, 92, 068301.
- [206] H. Senff, W. Richtering, *Colloid Polym. Sci.* **2000**, 278, 830.
- [207] M. Stieger, J. S. Pedersen, P. Lindner, W. Richtering, *Langmuir* **2004**, 20, 7283.
- [208] C. N. Likos, N. Hoffmann, H. Lowen, A. A. Louis, *J. Phys. Condens. Matter* **2002**, 14, 7681.
- [209] D. Gottwald, C. N. Likos, G. Kahl, H. Lowen, *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 074903.

- [210] C. N. Likos, H. Lowen, M. Watzlawek, B. Abbas, O. Jucknischke, J. Allgaier, D. Richter, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 4450.
- [211] M. Watzlawek, H. Lowen, C. N. Likos, *J. Phys. Condens. Matter* **1998**, *10*, 8189.
- [212] M. Watzlawek, C. N. Likos, H. Lowen, *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *82*, 5289.
- [213] J. Stellbrink, J. Allgaier, M. Monkenbusch, D. Richter, A. Lang, C. N. Likos, M. Watzlawek, H. Lowen, G. Ehlers, P. Schleger, *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2000**, *115*, 88.
- [214] N. Hoffmann, C. N. Likos, H. Lowen, *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 7009.
- [215] P. N. Pusey, W. van Megan, *Nature* **1986**, *320*, 340.
- [216] J. D. Debord, S. Eustis, S. B. Debord, M. T. Lofye, L. A. Lyon, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 658.
- [217] S. B. Debord, L. A. Lyon, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 2927.
- [218] C. D. Jones, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 460.
- [219] C. D. Jones, M. J. Serpe, L. Schroeder, L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5292.
- [220] S. A. Asher, A. C. Sharma, A. V. Goponenko, M. M. Ward, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 1676.
- [221] S. A. Asher, V. L. Alexeev, A. V. Goponenko, A. C. Sharma, I. K. Lednev, C. S. Wilcox, D. N. Finegold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3322.

Quality counts...

The best of chemistry every week

Wiley-VCH
P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany
Phone +49 (0) 6201-606-400
Fax +49 (0) 6201-606-184
e-mail: angewandte@wiley-vch.de
www.angewandte.org

Angewandte Chemie International Edition is a journal of the GDCh, the German Chemical Society

GDCh

WILEY-VCH

12180404_gu