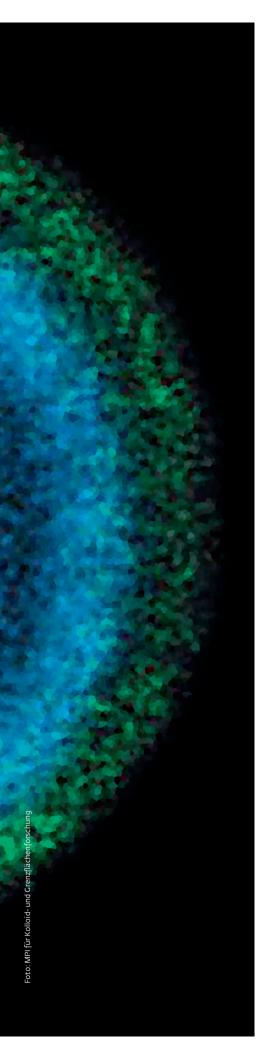


Wirkstoffe einer Chemotherapie, Mittel zum Korrosionsschutz oder Vitamine: Substanzen in winzige Container zu packen, sie an ein Ziel nach Wunsch – bei Bedarf auch im menschlichen Körper – zu verfrachten und dort zu entladen wäre für viele Anwendungen interessant.

Helmuth Möhwald und seine Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenz-flächenforschung entwickeln die Methoden, die das möglich machen.



#### TEXT REBECCA WINKELS

chon eine Zugfahrt von Berlin nach Potsdam verläuft nur reibungslos, weil der Transport gut organisiert ist: Der Zug rollt in den Berliner Hauptbahnhof ein, die Reisenden öffnen die Türen und strömen hinein, während die Ansage "Bitte einsteigen!" ertönt. Durch ein ziemlich unüberschaubares Schienennetz findet der Zug nun zielsicher den Weg zum Bahnhof Potsdam. Dort öffnen sich erneut die Türen, und eine Automatenstimme bittet die Fahrgäste freundlich, den Zug zu verlassen. Wie aufwendig es ist, ein solch alltägliches Transportsystem zu planen und zu betreiben, merken die Passagiere vor allem, wenn es nicht funktioniert: Geeignete Plätze und Mechanismen für den Ein- und Ausstieg müssen ebenso geschaffen werden wie ein Transportweg und die Steuerung, die einen Zug an den richtigen Ort führt.

Nicht weniger kompliziert ist ein Transportsystem, das einen viel kleineren Ort als einen Bahnhof ansteuern soll, um dort eine Fracht im Nanomaßstab auszuliefern. Potsdam, genauer gesagt: Potsdam-Golm ist genau das richtige Reiseziel, um zu erfahren, wie das funktioniert. Denn am dortigen Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung entwickeln Helmuth Möhwald und seine Kollegen bereits seit über 20 Jahren Mikro- und Nanokapseln, die genau das können. Die Wissenschaftler untersuchen, wie Mikround Nanotransportsysteme beschaffen

Matroschka-Kapsel: Mehrere unterschiedlich gefärbte Hohlkugeln, die sich umeinanderschließen, können verschiedene Stoffe aufnehmen.

sein müssen, um beispielsweise pharmazeutische Stoffe im Körper gezielt an den Ort zu bringen, an dem sie wirken sollen, und sie dort freizusetzen.

Dies könnte unter anderem einen Ausweg aus dem Dilemma eröffnen, vor dem Ärzte stehen, wenn sie eine Krebserkrankung mit einer Chemotherapie bekämpfen müssen: Die giftigen Substanzen hemmen nicht nur das Wachstum der Tumorzellen, sondern schädigen auch das gesunde Gewebe. Wirkstoffe erst exakt am Krankheitsherd freizusetzen bietet sich als Lösung für dieses Problem an. Außerdem sollten Medikamente bei vielen Krankheiten über eine längere Zeit wirken. Transportkapseln, wie sie die Golmer Forscher entwickeln, können Wirkstoffe langsam freisetzen und so eine Krankheit dauerhaft bekämpfen.

### **EIN EINFACHES PRINZIP MIT** VIELFÄLTIGEM NUTZEN

Auch außerhalb der Pharmazeutik wären Mikro- und Nanocontainer für den Stofftransport nützlich. Sie könnten beim Korrosionsschutz, in der Biochemie, bei Oberflächenbeschichtungen und in der Mikromechanik zum Einsatz kommen. "Die flexiblen Anwendungsmöglichkeiten machen die Entwicklung ganz besonders attraktiv", sagt Helmuth Möhwald, der seit 1993 Direktor am Max-Planck-Institut ist und seitdem auch die Arbeitsgruppe "Grenzflächen" leitet: "Aus einem einfachen Prinzip kann man so vielfältigen Nutzen erzielen und Lösungen für die verschiedensten Probleme finden."

"Wir sind heute prinzipiell in der Lage, aus Polymeren Container herzustellen, die nur wenige Hundert Nanometer groß sind und jeden Wirkstoff an fast ieden Ort im Körper schleusen und dort freisetzen können. Es ist schwierig, alle erforderlichen Eigenschaften gleichzeitig zu realisieren", sagt Möhwald. "Dass wir das nun beherrschen, ist ein riesiger Fortschritt im Vergleich zu den Anfängen der Forschungen hier in Golm."

Anfangs untersuchten er und seine Kollegen chemische, biologische und physikalische Vorgänge, die sich an Grenzflächen zwischen biologischen Membranen und deren gasförmiger oder flüssiger Umgebung abspielen. Biologische Membranen bestehen aus einer Doppelschicht, die sich aus Fettmolekülen, Proteinen und Mehrfachzuckern zusammensetzt. Um ihre Eigenschaften besser studieren zu können, betrachten die Forscher als Modell eine Hälfte der Membran, die sie zunächst mit einzelnen Molekülen beschichteten. Die so entstandenen Monoschichten auf einer Oberfläche ermöglichten es ihnen, die Eigenschaften biologischer Membranen besser zu verstehen und die Wechselwirkungen zwischen Grenzflächen und ihrer Umgebung zu untersuchen. Dabei stand die Phospholipid-Monoschicht im Vordergrund, die sich durch eine besondere Domänenstruktur und viele verschiedene Phasen auszeichnet. Der Zustand der Monoschicht variiert zwischen fest und flüssig, wenn diese mit anbindenden Proteinen, DNA-Strängen oder anderen Biomolekülen wechselwirkt.

Auf den Erkenntnissen dieser Untersuchungen bauen die Potsdamer Wissenschaftler auf, wenn sie organische Multischichten aus negativ und positiv geladenen Polymeren entwickeln, die einfacher herzustellen und zu handhaben sind als etwa Lipidmembranen. Da-

Tatiana Kolesnikova bereitet den Prozess vor, in dem mit fluoreszierenden Molekülen versehene Mehrfachzucker in die Polymerkapseln geschleust werden (links). Die Eigenschaften der Kapselwände, etwa deren Dicke und Rauheit, untersucht sie mit einem Rasterkraftmikroskop (rechts). Bevor sie das Gerät startet, schließt sie den Deckel der mit Schaumstoff ausgekleideten Box, um die empfindliche Messung vor Erschütterungen zu schützen.

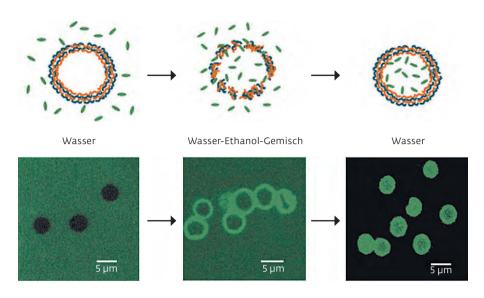
bei nutzen sie die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlich geladenen Molekülen aus: Sie tauchen ein Material mit einer negativ geladenen Oberfläche in eine Lösung mit positiv geladenen Molekülen, sodass sich diese auf der Oberfläche absetzen. So entsteht eine etwa einen Nanometer dicke, positiv geladene Schicht aus genau einer Moleküllage. "Das ist ein Beispiel für Selbstorganisation, bei der wir nur die Wechselwirkungen der Moleküle untereinander ausnutzen und die einzelnen Schichten sich sozusagen selbst gegeneinander abgrenzen", sagt Helmuth Möhwald.

### MANCHE FRACHT BRAUCHT EINE **BESONDERE LOGISTIK**

Im nächsten Schritt bindet die Oberfläche nun negativ geladene Moleküle. Auf diese Weise können die Forscher beliebig viele, abwechselnd positiv und negativ geladene Schichten übereinanderlegen, und zwar sowohl auf einer ebenen Fläche als auch um ein Teilchen, das für einen Transport verpackt werden soll. Die Größe und die Form der Vehikel hängen dann vom eingehüllten Material ab und lassen sich für jeden Stoff eigens festlegen.

Nicht jede Fracht kann jedoch so einfach verpackt werden. In solch einem Fall setzen die Potsdamer Wissenschaftler auf eine andere logistische Lösung. Ändern sie nämlich die Bedingungen wie etwa die Temperatur, die Konzentration und den pH-Wert in der Polymerlösung geschickt, können sie den Kern auflösen, und es bilden sich Hohlkugeln mit den Ausmaßen der Matrizen. Auf diese Weise ein Transportmittel für medizinische Wirkstoffe zu schaffen entpuppt sich dabei manchmal als besondere Herausforderung. Denn für den Wirkstofftransport eignen sich oft nur Nanokapseln, da nur sehr kleine Container die Zellmembran passieren können. Polymervehikel zu produzieren, die kleiner als 100 Nanometer sind, ist allerdings diffizil, da solch winzige Hohlkugeln sich leicht zu einem unbrauchbaren Konglomerat zusammenballen. Das verhindern die Forscher, indem sie mit stärker verdünnten Lösungen arbeiten, in denen die fertigen Hohlkugeln sich kaum noch begegnen. "Letztlich ist das

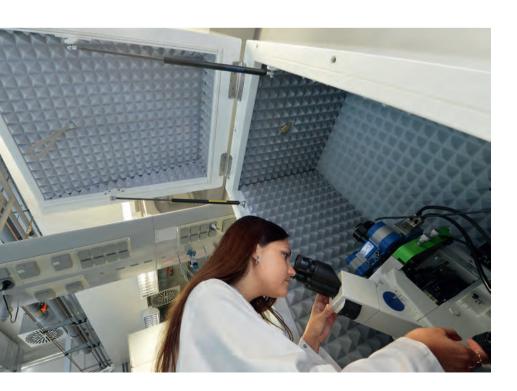




Verpackungskunst im Reagenzglas: Ein Mechanismus, um Substanzen in die Mikro- und Nanosphären zu schleusen, setzt auf einen Effekt des Lösemittels. In Wasser hält die Kapselwand dicht (links), in einem Wasser-Ethanol-Gemisch wird sie durchlässig – die grün leuchtende Testladung dringt in die Hohlkugeln ein. In Wasser schließt sich die Polymerwand wieder.

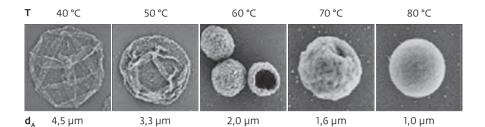
aufwendiger als die Herstellung größerer Vehikel, aber auch dafür haben wir verschiedene Methoden gefunden", so Helmuth Möhwald.

In die Container, die so entstehen. müssen medizinische Wirkstoffe oder andere Substanzen nachträglich eingeschleust werden. Vergleichbar mit der Tür eines Zuges, die sich für den Einstieg öffnet und während der Fahrt geschlossen bleibt, soll eine Kapsel den Wirkstoff aufnehmen und erst an ihrem Wirkort wieder freigeben. Zu diesem Zweck konstruieren die Forscher die Kapselwand so, dass sie bei Bedarf durchlässig wird. Wie die Potsdamer Wissenschaftler herausgefunden haben, lassen sich die Dicke und die Dichte der Kapselwand und somit ihre Durchlässigkeit bereits durch Änderungen der Temperatur und des Salzgehaltes der Lösung kontrollieren.



Erhöhen die Materialwissenschaftler etwa die Temperatur, bewegen sich die molekularen Bausteine der Kapselwand stärker, die Hülle weicht auf. Das kann zwei genau entgegengesetzte Wirkungen haben: Der Container schrumpft, oder er schwillt an. Ziehen sich die Hohlkugeln zusammen, lösen sich die Bindungen zwischen den verschieden geladenen Polymerschichten auf, ihre Bestandteile vermischen sich und fließen ineinander. So wird die Wand dicker und dichter und schließt den Wirkstoff im Inneren ein. Geraten die Schichten in Bewegung, kann das aber auch den genau gegenteiligen Effekt haben. Wenn sich die unterschiedlich geladenen Schichten nämlich voneinander trennen, neutralisieren sie sich nicht länger gegenseitig. Die gleich geladenen Teilchen einer einzelnen Lage spüren sich dann stärker - sie stoßen sich ab und streben auseinander. In der Folge bläht sich die Polymerwand auf, sie wird dünner und durchlässiger.

Um die Wand wieder zu verschließen, neutralisieren die Forscher die elektrischen Ladungen mit einem Salz und verdichten so die Wand. "So lässt sich die Wandpermeabilität gezielt und reversibel steuern", sagt Tatiana Kolesnikova, Postdoc am Golmer Max-Planck-Institut. "Wir können also entscheiden, wann Wirkstoffe durch die Kapselwand hindurchgelangen." Nach diesem Prinzip beladen sie und ihre Kollegen die Kugeln nicht nur mit Wirk-



Schrumpfkur mit Hitze: Wenn die Temperatur steigt, ziehen sich Polymerkapseln zusammen. Ihre Wände versteifen sich dabei, und die Kugeln bleiben auch unter dem Rasterelektronenmikroskop in Form.

stoffen, sie setzen die Substanzen auf diese Weise auch dort frei, wo sie benötigt werden.

Aber nicht nur über die Temperatur lässt sich die Permeabilität kontrollieren, sondern auch über eine Änderung des pH-Wertes. In Krebszellen beispielsweise liegt der pH-Wert unter dem von gesundem Gewebe. Dringt eine mit einem Zellgift beladene Kapsel in eine Krebszelle ein, wird ihre Wand daher durchlässiger, und der Wirkstoff entweicht. "Einen ähnlichen Mechanismus können wir auch beim Korrosionsschutz nutzen. Denn in der Nähe des Korrosionsflecks herrscht ein anderer pH-Wert als im unbeschädigten Material", erläutert Möhwald.

Um Wirkstoffe möglichst genau und konzentriert an einem bestimmten Ort im Körper zu entladen, braucht der Container jedoch regelrechte Türen, die sich von außen öffnen lassen. Auch dafür findet sich im Chemiebaukasten der Max-Planck-Forscher etwas Passendes: Moleküle oder Nanopartikel, die sich in die Hülle einbauen lassen und als Türöffner wirken. Spicken die Wissenschaftler die Kapselwand etwa mit Goldpartikeln, können sie die Wand punktgenau mit einem infraroten Lichtreiz öffnen: Die Goldteilchen heizen sich im Infrarotlicht auf und erwärmen ihre Umgebung, sodass die Ladung genau an dieser Stelle durch die Hülle entweicht. "Auch mit Ultraschall,

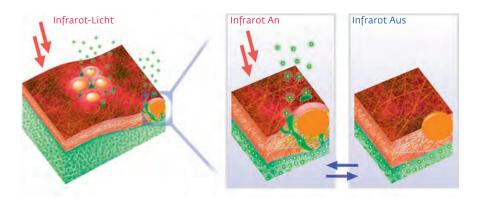
Mikrowellen oder chemischen Reaktionen, bei denen das Polymer zum Beispiel enzymatisch abgebaut wird, können wir die Stoffe gezielt freisetzen", sagt Kolesnikova. Entsprechende Bausteine, die sich in die Vehikelhülle integrieren lassen und die Container über diese Mechanismen öffnen, haben die Forscher in Potsdam ebenfalls entwickelt.

### AN KALKMATRIZEN ENTSTEHEN MULTIFUNKTIONELLE KAPSELN

Aus welchen Partikeln die Forscher die Hülle aufbauen und in welcher Größe sie die Nanokapseln konstruieren, hängt von dem Wirkstoff ab, den sie transportieren wollen. Goldteilchen, die Infrarotlicht absorbieren, sind jedoch gerade für medizinische Anwendungen besonders interessant, weil Strahlung dieser Wellenlänge bis zu einen Zentimeter tief ins Gewebe eindringt und die Partikel Licht etwa eine Million Mal besser absorbieren als Farbstoffmoleküle. "So können wir in einer Zelle gezielt eine Kapsel auswählen, die zu einem genau festgelegten Zeitpunkt einen Wirkstoff abgibt. Wir können gleichzeitig oder nacheinander sogar verschiedene Wirkstoffe freisetzen", so Möhwald.

Um verschiedene Bausteine mit unterschiedlichen Funktionen in Hohlkugeln einzubauen und dabei Container in einer exakten Größe herzustellen, haben die Potsdamer Forscher erst kürzlich eine elegante Methode präsentiert.

Luken in der Kapsel: Die kugelförmig dargestellten Goldpartikel in der Polymerhülle dienen als Antennen für besonders gewebeverträgliches Infrarotlicht, welches das Edelmetall aufheizt. Dabei schmilzt die Kapselwand in der direkten Umgebung der Teilchen, sodass die grün fluoreszierenden Partikel freigesetzt werden. Sobald der Lichtstrahl abgeschaltet wird, schließt die Wand sich wieder.





Konstrukteur der Nanotransporter: Helmuth Möhwald hat mit seinen Mitarbeitern eine breite Palette an Methoden entwickelt, um Polymerkapseln mit verschiedenen Funktionen auszustatten. Das Poster und die Bildschirme im Hintergrund zeigen mit Rasterkraftmikroskopen erstellte Bilder von Oberflächen etwa der Kapselwände.

Sie nutzen dazu Calciumcarbonat-, also Kalkkügelchen als Matrizen. Mit den Nanopartikeln, die am Ende die Hülle bilden und dabei verschiedene Funktionen übernehmen, sowie der Fracht der Transportcontainer beladen sie zunächst die Poren der Kalkpartikel. Danach mischen sie die gefüllten Kalkkugeln in eine Lösung kurzer Aminosäureketten oder anderer Polymere. Wie Fäden legen sich die Moleküle in die Poren und um die gefüllten Kalkkugeln und werden mit einem weiteren Protein- oder Polymerbaustein zu einem dichten Gespinst vernetzt. Wenn die Forscher nun den Kalk mit einer Säure entfernen, formen die Nanopartikel in der Hülle aus Protein- oder Polymerfäden von selbst Hohlkugeln und nehmen dabei exakt die Größe der Kalkkugeln an.

"Diese Methode ist leichter zu kontrollieren, schneller umsetzbar und kostengünstiger als bisherige Techniken, mit denen sich derartige Container herstellen lassen", sagt Möhwald. Und wenn es um Vehikel für eine medizinische Fracht geht, dann erweist sich auch die Proteinhülle als äußerst nützlich. Denn sie begrenzt nicht nur die Größe der Hohlkugeln, sie sorgt außerdem dafür, dass die Container nicht verklumpen, und macht sie biokompatibel. Das Proteingeflecht verhindert etwa, dass die Kolloidsphären im stark salzhaltigen Milieu des Körpers instabil werden.

#### SIGNALPEPTIDE WIRKEN WIE INTERAKTIVE ADRESSZETTEL

Egal, nach welcher Bauanleitung die Forscher Mikro- und Nanocontainer für einen medizinischen Einsatz zusammenbauen, sie müssen für die Hülle immer Materialien wählen, die keine Immunreaktion provozieren, damit die Abwehrzellen des Körpers die Wirkstoffvehikel nicht vor deren Ziel abfangen. Oder die Materialwissenschaftler gestalten die Container so, dass diese den Fresszellen des Immunsystems entkommen können. Lange und dünne Container etwa sind für Makrophagen, die jegliche Eindringlinge und Fremdkörper im Organismus beseitigen, schlechter zu packen.

Einen Wirkstoffcontainer am Immunsystem vorbeischleusen und gezielt entladen zu können hilft jedoch nur, wenn der Transport auch den Weg zum Ziel findet. Was beim Auto das Navigationsgerät übernimmt, erledigen bei den Wirkstoffcontainern Signalpeptide, die wie interaktive Adresszettel wirken: an die Polymerhülle gekoppelte Anhängsel, die nur zu Rezeptoren auf der Zielzelle passen. Sie dirigieren die Kapsel dorthin, weil sie so lange durch den Körper wandern, bis ihre Adressanhängsel an den passenden Rezeptoren der Zielzelle andocken.

Die Palette der Methoden, um Mikro- und Nanocontainer mit diversen Eigenschaften maßzuschneidern, haben Helmuth Möhwald und seine Kollegen in jahrelanger Forschungsarbeit entwickelt. "Es braucht eigentlich nur eine Idee für eine bestimmte Eigenschaft der Container, und dann können wir fast alles machen", sagt Tatiana Kolesnikova.

Um jedoch eine detaillierte Bauanleitung für die pharmazeutische Praxis formulieren zu können, müssen die Methoden für jeden konkreten Fall optimiert werden. Denn der Anforderungskatalog für die Kapseln ergibt sich erst aus der zu befördernden Substanz und dem Ziel und Zweck im Körper. Sie dürfen nicht zu groß sein, müssen sich an die biochemischen Gegebenheiten am Wirkort anpassen und sollen am Ziel eine ideale Konzentration des Wirkstoffs erzeugen. Nach dem genauen Design der Container richtet sich wiederum die Technik, mit der die Kapseln hergestellt werden. "Das ist einer der Gründe, warum die industrielle Anwendung noch stockt. Die Methoden müssen für bestimmte Wirkstoffe stark spezialisiert werden", erklärt Helmuth Möhwald. "Das ist aufwendig und teuer, aber aus wissenschaftlicher Sicht möglich."

# KOLLOIDSPHÄREN ALS VENTILE IN MIKROPUMPEN

Einsetzen ließen sich Kapseln, wie sie die Golmer Forscher entwickelt haben. jedenfalls nicht nur, um Krankheiten zu bekämpfen. Möhwald sieht vielmehr eine ganze Reihe sehr konkreter und sehr unterschiedlicher Einsatzmöglichkeiten, beispielsweise in Nahrungsergänzungsmitteln. So sollen Vitamingetränke Vitamine in hoher Konzentration enthalten und dabei möglichst klar bleiben. "Es soll lecker aussehen und effektiv sein", sagt Möhwald. "Genau das könnten wir erreichen, wenn wir die Vitamine hochkonzentriert in farblose Nanokapseln verpacken."

Zudem könnten die Hohlkugeln als Bestandteil von Autolackierungen nützlich sein. Denn viele der derzeit zum Korrosionsschutz eingesetzten Substanzen, wie etwa Chrom-6-Verbindungen, schaden der Gesundheit und müssen ersetzt werden. Die unschädlichen Wirkstoffe stören jedoch den Beschichtungsprozess und werden leicht aus der Beschichtung herausgelöst. Daher entwickeln die Wissenschaftler momentan Kapseln, die gesundheitsverträgliche alternative Wirkstoffe einschließen und diese nur bei Bedarf freisetzen.

Mit der Funktion als Container für zu verkapselnde Substanzen erschöpfen sich die Anwendungsmöglichkeiten der Hohlkugeln jedoch nicht. Die Kolloidsphären eignen sich auch als mikromechanische Bauteile, etwa als durch die Salzkonzentration gesteuerte Ventile in Mikropumpen. Denn bei einem hohen Salzgehalt in ihrer Umgebung bläht sich eine Hohlkugel auf und kann einen Kanal verstopfen. Sinkt die Salzkonzentration, schrumpft sie und gibt den Kanal wieder frei. "Unser modulares Konzept ließe sich also in vielen Bereichen anwenden", so Möhwald.

Vor allem in der Medizin reicht es jedoch nicht, wenn die Mikro- oder Nanotransporter zuverlässig alle nötigen Funktionen ausüben. Eine Chance auf dem Arzneimittelmarkt haben sie nur, wenn sie anwenderfreundlich sind und von den Patienten auch angenommen werden. So scheiterte der Vertrieb eines Insulinpräparats, das Diabetiker inhalieren konnten, vor einigen Jahren daran, dass die Leute das Medikament weiterhin lieber spritzten. Ob das an mangelndem Vertrauen in eine neue Technik lag oder an anderen Gründen, ist nicht klar. Doch das Beispiel zeigt, wie schwer der Schritt für eine aus wissenschaftlicher Sicht erfolgreiche Methode in die Praxis sein kann. Für die Grundlagenforscher sei die Mission daher noch nicht beendet, so Helmuth Möhwald: "Wir sehen unsere Aufgabe darin, Möglichkeiten der Anwendung aufzuzeigen, und hoffen, dass wir zumindest für einfache Anwendungen den praktischen Nutzen beweisen und industrielle Partner davon überzeugen können."

#### **AUF DEN PUNKT GEBRACHT**

- · Nano- und Mikrokapseln, die Wirkstoffe einschließen, lassen sich aus vielfältigen Materialien herstellen und mit unterschiedlichen Funktionen ausstatten.
- Die Kolloidsphären eignen sich als Container für medizinische Wirkstoffe etwa einer Chemotherapie, aber auch für den Korrosionsschutz oder als mikromechanische Bauteile.
- Für konkrete Anwendungen müssen die Kapseln und die Methoden ihrer Herstellung jeweils optimiert werden - die Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Kolloid- und Grenzflächenforschung haben dafür eine breite Palette von Möglichkeiten geschaffen.

## **GLOSSAR**

Kolloide: Bis zu etwa einem Mikrometer große Teilchen etwa aus einem Polymer oder Tröpfchen, die fein verteilt in einem anderen Medium, meist einer Flüssigkeit, vorliegen.

Permeabilität: Durchlässigkeit.

Phase: Bereich mit homogener chemischer Zusammensetzung und gleichen physikalischen Eigenschaften. Dampf über Wasser und über Wasser geschichtetes Öl bilden jeweils ein Zwei-Phasen-System.

