

Abschlussbericht für die Max-Buchner Forschungsstiftung

Kennziffer: 2764

Antragsteller: Prof. Dr. rer. nat. habil. Sabine Enders

Einrichtung: TU Berlin, Fachgebiet: Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik

Adresse: TU-Berlin, TK7, Straße des 17. Juli 135, 10623 Berlin

E-Mail: Sabine.Enders@tu-berlin.de

Wissenschaftlicher Mitarbeiterin: Dipl.-Ing. Katja Poschlad

Stipendiat: Daniel Althans

Experimentelle Untersuchungen des Quellverhaltens von Hydrogelen in biologischen Flüssigkeiten

Abstrakt:

In diesem Projekt wurde experimentell der Einfluss von in Wasser gelösten Zusatzstoffen (z.B. biologische Flüssigkeiten, Wirkstoff Vitamin C) auf das Quellverhalten von Poly(N-Isopropylacrylamid) Hydrogelen untersucht. Die Anwesenheit von Zusatzstoffen führen zu einem geringen Quellgrad und zu einer Verschiebung der Phasenumwandlungstemperatur zu tieferen Temperaturen, wobei die Zusatzstoffe im Hydrogel aufgenommen werden.

Ein Gel ist ein physikalisch oder chemisch verknüpftes dreidimensionales, makroskopisches Netzwerk aus Polymerketten. Hydrogele nehmen auf Grund hydrophiler Seitenketten beim quellen um ein Vielfaches ihres Eigenvolumens Wasser und darin gelöste Substanzen auf. Dieser Effekt bildet die Grundlage für die Entwicklung von Wirkstofffreisetzungssystemen in der Pharmazie oder in der kosmetischen Industrie^{1,2}. Der Quellgrad und die damit verbundene Solubilisierungskapazität hängt einerseits von den Eigenschaften des Polymernetzwerkes und andererseits von den thermodynamischen Umgebungsbedingungen (Temperatur, pH-Wert Aktivität der gelösten Substanzen) ab. Bei der Entwicklung von Wirkstoffformulierungen geht man üblicherweise von den Quelleigenschaften des Polymers in reinem Wasser aus. Das bedeutet, dass die Aktivität der sonstigen in Wasser gelösten Stoffe (z.B. Salz, Zucker) vernachlässigt wird. Aus diesem Widerspruch leitet sich das Ziel dieses Forschungsprojektes ab. Im Rahmen dieses Projektes soll der Einfluss der sonstigen Stoffe, die in der wässrigen Phase gelöst sind, auf das Quellverhalten und die Beladungskapazität experimentell untersucht werden. Für diese Untersuchung werden die in der Pharmazie üblicher sogenannten biologischen Flüssigkeiten (Salzlösung, Zuckerlösung, synthetischer Urin) verwendet. Während der Einfluss von Salzen auf das Quellgleichgewicht in der Literatur^{3,4,5,6} schon untersucht wurde, stehen für die anderen Stoffe unseres Wissens keine experimentellen Daten zur Verfügung. Die Hydrogele (PNIPAM) wurden auf Basis von N- Isopropylacrylamid (NIPAM) durch radikalische Polymerisation in Anwesenheit eines Vernetzers (N,N'-methylenbisacrylamid) hergestellt. Das Hydrogel ist durch den Massenanteil der Gelmatrix ($\xi_{GM}=8\%$), den Massenanteil des Polymerisationsinitiators ($\xi_{Start}=0,01\%$) und den Vernetzeranteil ($y_{Ver}=1\%$) charakterisiert. Als pharmazeutisch wirksamer Stoff diente exemplarisch Vitamin C.

Zunächst wurde das Quellverhalten in Abhängigkeit der Temperatur bei zwei verschiedenen Vernetzergraden in reinem Wasser experimentell untersucht (Abbildung 1), wobei die Bestimmung des Quellgrades gravimetrisch erfolgte. Im Bereich hoher Temperaturen liegt das Gel im gequollenen Zustand vor. Die Charakteristik des Quellvorgangs ist eng mit den Eigenschaften der Mischungslücke (LLE), die sich im System unvernetztes Polymer + Wasser ausbildet, verbunden. Lineare unvernetzte Polymere basierend auf NIPAM zeigen in Wasser eine Mischungslücke mit einem unteren kritischen Punkt (Lower Critical Solution Temperature (LCST))^{7,8,9,10}. Demzufolge nimmt der Quellgrad mit der Temperatur generell ab, und zeigt bei etwa 33°C einen Phasenwechsel in den geschrumpften Zustand (Abbildung 1). Sowohl der Quellgrad als auch die Phasenübergangstemperatur hängen von der Vernetzerkonzentration während der Polymerisation ab, da mit Erhöhung des Vernetzeranteils die Konzentration der Vernetzungspunkte im Netzwerk zunimmt und somit auch die Dichte des polymeren Netzwerks. Dies führt wiederum zu einer Verringerung der Elastizität des Netzwerks.

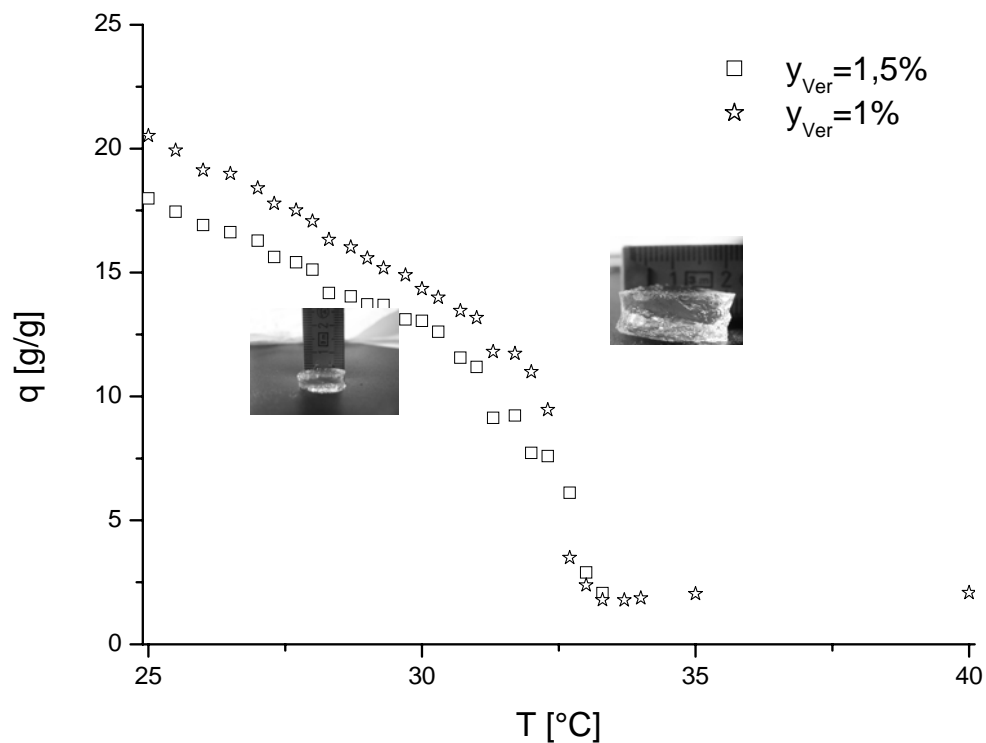


Abbildung 1: Quellung in reinem Wasser als Funktion der Temperatur.

Existieren neben Wasser, auch andere Stoffe in der umgebenden wässrigen Phase, wird die Quellung zudem durch die Charaktere der vorliegenden Stoffe beeinflusst. In den folgenden Abbildungen sind die experimentellen Daten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Zusatzstoffe dargestellt. Die Abbildung 2 zeigt den Einfluss der biologischen Flüssigkeiten auf die Temperaturabhängigkeit des Quellverhaltens des Hydrogels.

Unabhängig von der Art des Zusatzstoffes nimmt der Quellgrad im gequollen Zustand deutlich ab und die Phasenumwandlungstemperatur verschiebt sich zu tieferen Temperaturen. Jedoch hängt die Größe dieser Effekte von der Art der Zusatzstoffe ab. Der osmotische Druck der Salzlösung und der osmotische Druck des synthetischen Urins entsprechen etwa dem physiologischen osmotischen Druck. Vitamin C verschiebt auch die Trübungstemperatur im System Vitamin C + Wasser + unvernetztes Polymer zu niedrigeren Temperaturen¹¹. Ein

wesentlicher Vorteil von Hydrogelen, die auf NIPAM aufgebaut sind, besteht darin, dass die Umwandlungstemperatur, die für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung entscheidend ist, in der Nähe der Körpertemperatur liegt. Durch die Verschiebung der Umwandlungstemperatur müssen in realen Wirkstoffformulierungen Gegenmaßnahmen (z.B. Anpassung der Netzwerkparameter) ergriffen werden.

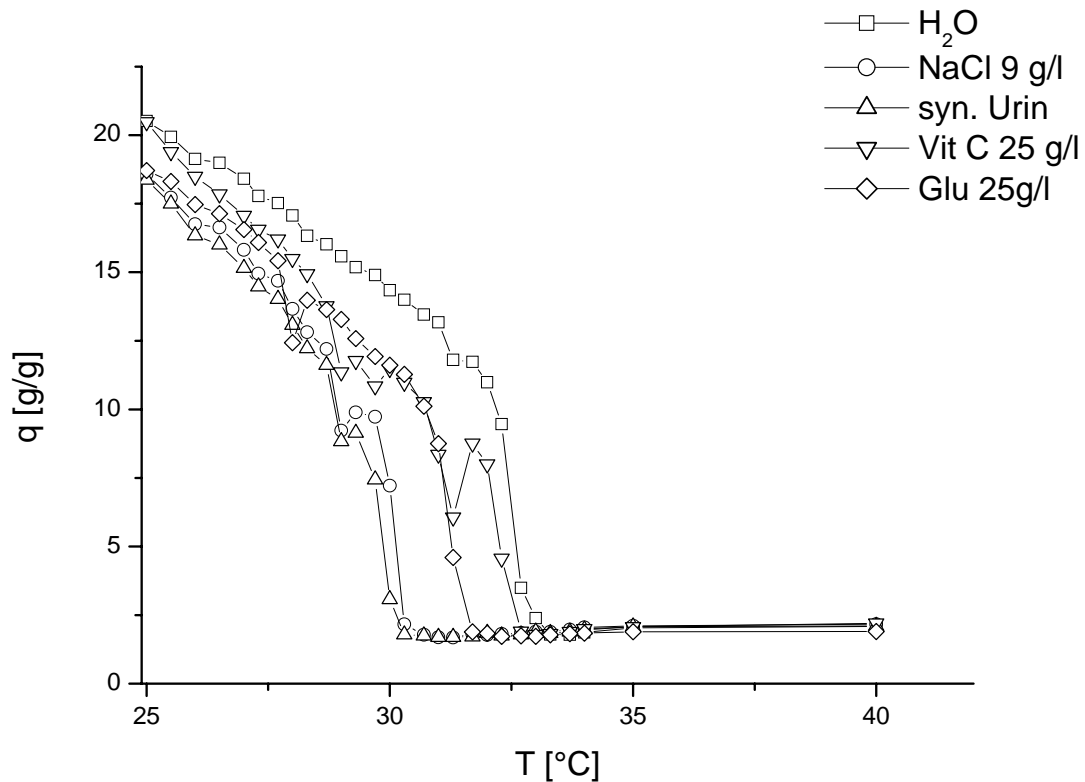


Abbildung 2: Quellung in biologischen Flüssigkeiten als Funktion der Temperatur.

Die Abbildung 3 zeigt, dass nicht nur die in der Lösung vorhandenen Stoffe das Quellgleichgewicht beeinflussen, sondern auch der Wirkstoff selbst. Bei der Anwesenheit von Wirkstoffen sind auch die Hystereseffekte, die üblicherweise im Bereich des Phasenwechsels auftreten, deutlich stärker ausgeprägt im Vergleich zu den Experimenten, die in reinem Wasser durchgeführt wurden.

In der Abbildung 4 ist das Quellverhalten von NIPAM-Hydrogelen in wässrigen Lösungen, die unterschiedliche Glucosekonzentrationen enthalten, dargestellt. Bei gleicher Konzentration wird das Quellverhalten bei Anwesenheit von Glucose (Abbildung 4) deutlich stärker beeinflusst, als bei Anwesenheit des Wirkstoffes Vitamin C (Abbildung 3). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass nicht die Konzentration der anwesenden Stoffe, sondern auch deren Aktivität einen entscheidenden Einfluss auf das Quellverhalten hat.

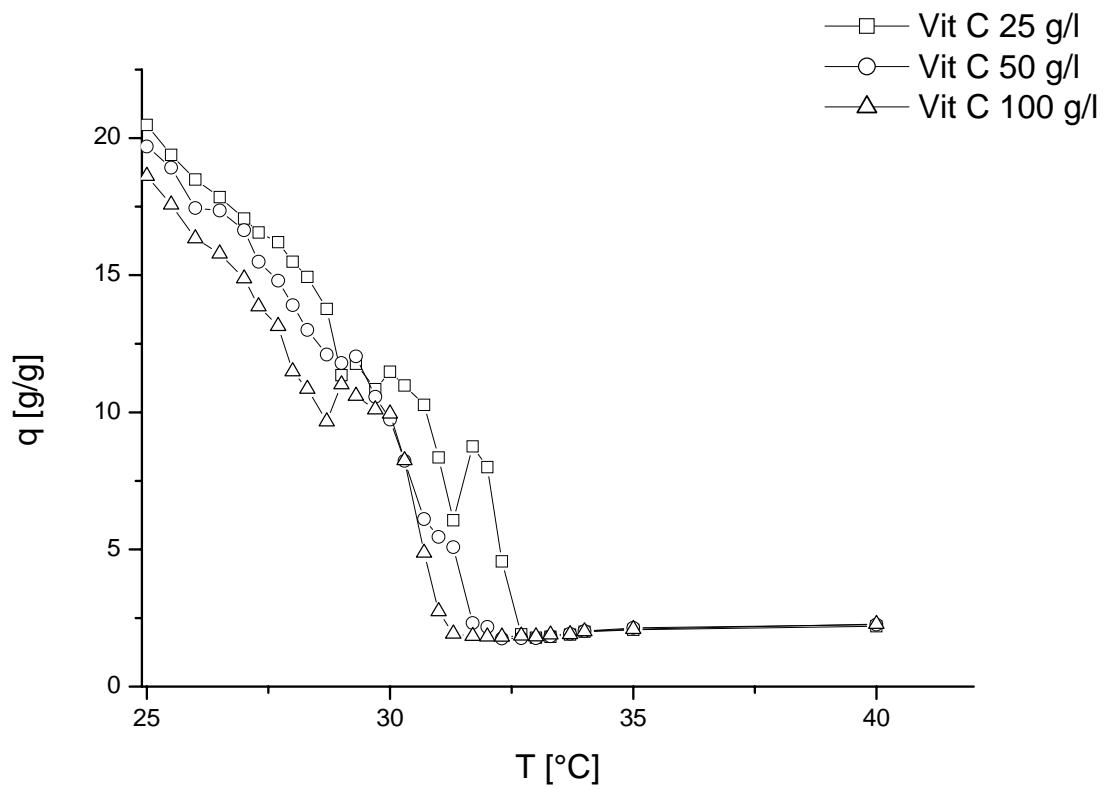


Abbildung 3: Quellung bei unterschiedlichen Wirkstoffgehalten in Wasser.

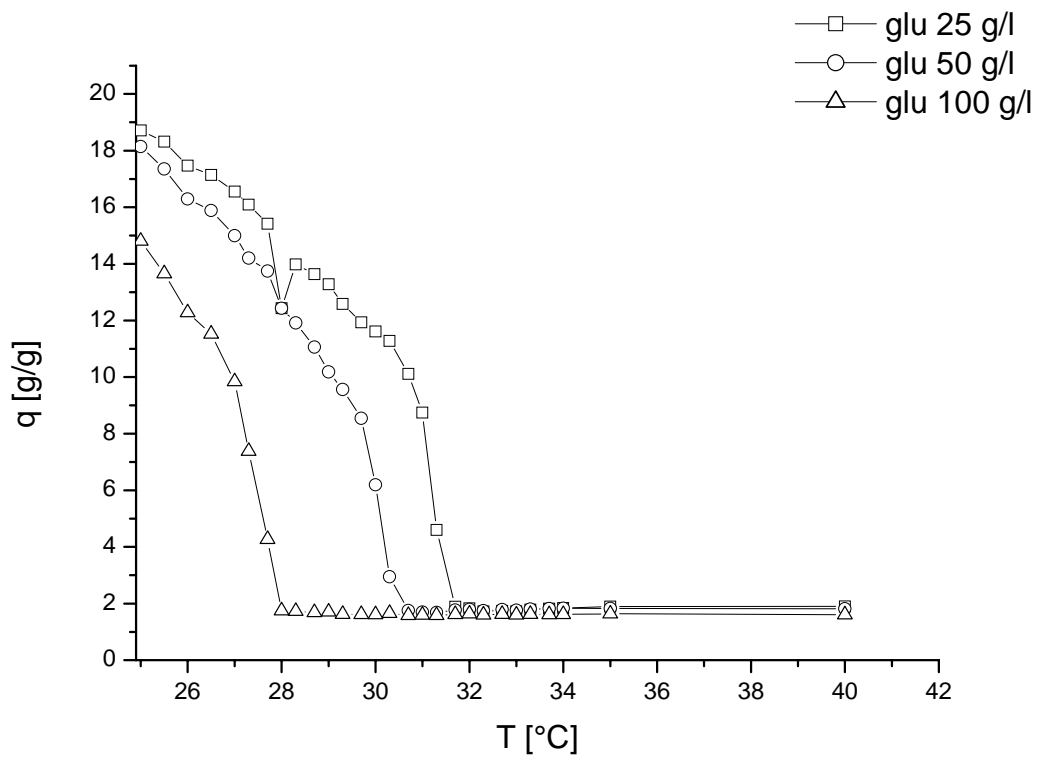


Abbildung 4: Quellung in wässrigen Glucoselösungen als Funktion der Temperatur.

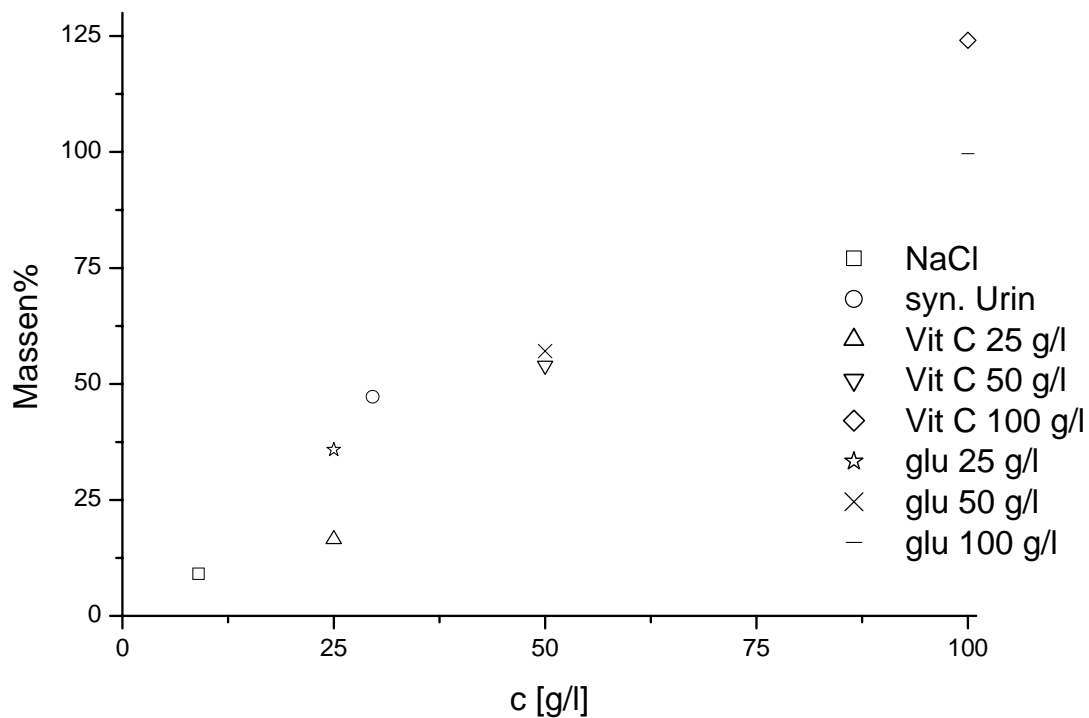


Abbildung 5: Massenaufnahme als Funktion der Konzentration bei 25°C.

Bei 25°C liegt das Gel unter den gegebenen Bedingungen sowohl in reinem Wasser (Abbildung 1) als bei der Anwesenheit von Zusatzstoffen (Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4) im gequollenen Zustand vor. Für die Entwicklung von Wirkstoffformulierungen stellt sich die Frage, inwieweit die Zusatzstoffe im Hydrogel aufgenommen werden. Die experimentellen Daten bzgl. der Masseaufnahme der Zusatzstoffe sind in der Abbildung 5 bei 25°C dargestellt. Mit steigender Konzentration der Zusatzstoffe und der damit einhergehende Veränderung der Wasseraktivität kann auch zu einem Phasenwechsel von gequollen in den geschrumpften Zustand unter isothermen Bedingungen erfolgen. Bei Konzentrationen die unterhalb dieses Phasenüberganges liegen, nimmt die Konzentration im Hydrogel nahezu linear zu, und erreicht ein Maximum nahe an der Umwandlungskonzentration.

Zusammenfassung

Die experimentellen Untersuchungen haben ergeben, dass im Vergleich zum Quellverhalten von Hydrogelen in Wasser, die Quellung bei Anwesenheit von Zusatzstoffen mit steigender Stoffkonzentration der Zusatzstoffe der Quellgrad im gequollenen Zustand abnimmt und sich die Umwandlungstemperatur vom gequollenen in den geschrumpften Zustand zu tieferen Temperaturen verschiebt. Die Größe des Einflusses auf beide Größen hängt vom betrachteten Stoffsystem ab. Der Einfluss der Zusatzstoffe auf das Quellverhalten bewirkt auch, dass die Zusatzstoffe im Gel aufgenommen werden und im Falle von pharmazeutischen Anwendungen im Körper wieder frei gesetzt werden können. Anhand dieser experimentellen Ergebnisse muss geschlussfolgert werden, dass die Anwesenheit von Zusatzstoffen das Quellverhalten signifikant beeinflusst und dass dieser Einfluss bei der Entwicklung von Wirkstoffformulierungen berücksichtigt werden muss.

Veröffentlichungen, die partiell Ergebnisse dieses Projektes enthalten

K. Poschlad, S. Enders, "Phase- and Swelling Behavior of Aqueous Solutions Containing Poly (N-isopropylacrylamide)", J. Chem. Thermodynamics 43 (2011) 262-269.

K. Poschlad, S. Enders, "Phase- and Swelling Behavior of Aqueous Solutions Containing Poly (N-isopropylacrylamide) and Vitamin C", Fluid Phase Equilibria, doi:10.1016/j.fluid.2010.08.25

D. Althans, S. Enders, "Quellung von Hydrogelen in biologischen Flüssigkeiten", CIT 82 (2010) 1374-5.

D. Althans, P. Schrader, S. Enders, Solubilisation of quercetin: hyperbranched polymers and hydrogels- a comparison. Macromolecules in Vorbereitung

Tagungsbeiträge, die partiell die Ergebnisse dieses Projektes enthalten

K. Poschlad, S. Enders, Modelling of Hydrogel Swelling, Molecular Modeling and Simulation for Industrial Applications, Würzburg (Germany) 22.-23.03.2010

K. Poschlad, S. Enders, Application of Hydrogels for Vitamin Delivery, 20th International Conference on Chemical Thermodynamics, Warsaw (Poland) 3.-8.08.2008.

K. Poschlad , S. Enders, Hydrogele als Wirkstoffträger am Beispiel von Ascorbinsäure, "Thermodynamik-Kolloquium" und "Ingenieurdaten", Erlangen (Deutschland) 24.-26.09.2008.

D. Athans, K. Poschlad, S. Enders, 34. Einfluss der Ionenstärke auf das Quellverhalten von nicht-ionischen Hydrogelen, VDI Thermodynamik – Kolloquium, Berlin (Deutschland) 5.-7.10.2009.

K. Poschlad, D. Althans and S. Enders, Hydrogels as Drug Delivery Systems, Twelfth International Conference on Properties and Phase Equilibria for Product and Process Design, Suzhou (China) 17.-21.05.2010.

Daniel Althans, Sabine Enders, Quellung von Hydrogelen in biologischen Flüssigkeiten. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen und ProcessNet-Jahrestagung 2010, Aachen (Germany) 21.-23.09.2010.

D. Althans, S. Enders, Einsatz von Hydrogelen im Fermentationsprozess, Process-Net Thermodynamik - Kolloquium und Ingenieurdaten 2010, Bayreuth (Deutschland) 4.-6.10.2010.

K. Poschlad, D. Althans, S. Enders, Vorhersage der Beladung von Hydrogelen, Process-Net Thermodynamik - Kolloquium und Ingenieurdaten 2010, Bayreuth (Deutschland) 4.-6.10.2010.

D. Althans, S. Enders, Experimental analysis of application of hydrogels in fermentation process, Workshop der Heraeus-Stiftung zum Thema "Biothermodynamics of Metabolic and Ecological Networks", Bad Honnef (Deutschland) 12.-14.01.2011.

Referenzen

- ¹ A. Peppas, *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* 2 (1997) 531-537.
- ² N.A. Peppas, A.R. Khare, *Adv. Drug Delivery Rev.* 11 (1993) 1-35.
- ³ H. Inomata, S. Goto, K. Otake, S. Saito, *Langmuir* 8 (1992) 687-690.
- ⁴ C.M. Burba, S. Carter, K.J. Meyer, C.V. Rice, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 10399-10404.
- ⁵ T.G. Park, A.S. Hoffmann, *Macromolecules* 26 (1993) 5045-5048.
- ⁶ D. Dhara, P.R. Chatterji, *Polymer* 41 (2000) 6133-6143.
- ⁷ Y. Hirokawa, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 6379-6380.
- ⁸ R. Gomes de Azevedo, L.P.N. Rebelo, A.M. Ramos, J. Szydlowski, H.C. de Sousa, J. Klein, *Fluid Phase Equilib.* 185 (2001) 189-98.
- ⁹ L.P.N. Rebelo, Z.P. Visak, H.C. de Sousa, J. Szydlowski, R. Gomes de Azevedo, A.M. Ramos, V. Najdanovic-Visak, M. Nunes da Ponte, J. Klein, *Macromolecules* 35 (2002) 1887-1895.
- ¹⁰ F. Afroze, E. Nies, H. Berghmans, *J. Mol. Struct.* 554 (2000) 55-68.
- ¹¹ K. Poschlad, S. Enders, *Fluid Phase Equilibria*, doi:10.1016/j.fluid.2010.08.25.