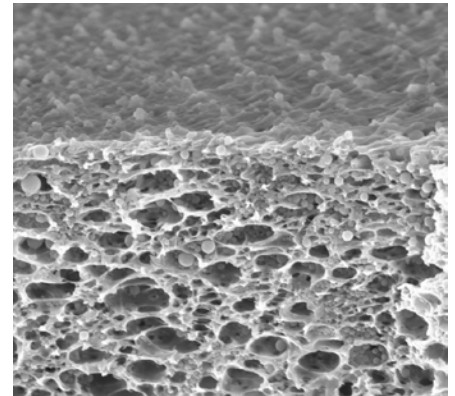
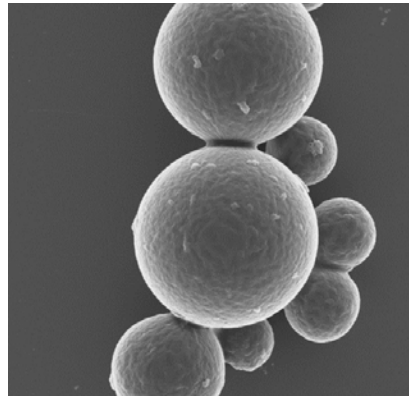
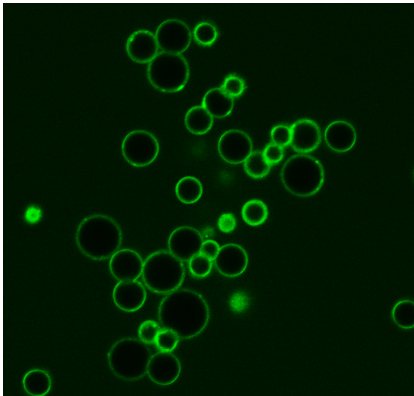

NANOCYTES[®] Herstellung anorganischer und organischer Partikelkerne mit funktioneller Schale:

2. Anwendung in Chemie und Verfahrenstechnologie

Dr. Achim Weber

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

Workshop „NANOPARTIKEL - EINSATZ IN DER MEDIZIN, CHEMIE UND VERFAHRENSTECHNIK“, materials valley, Hanau, 21.02.2013



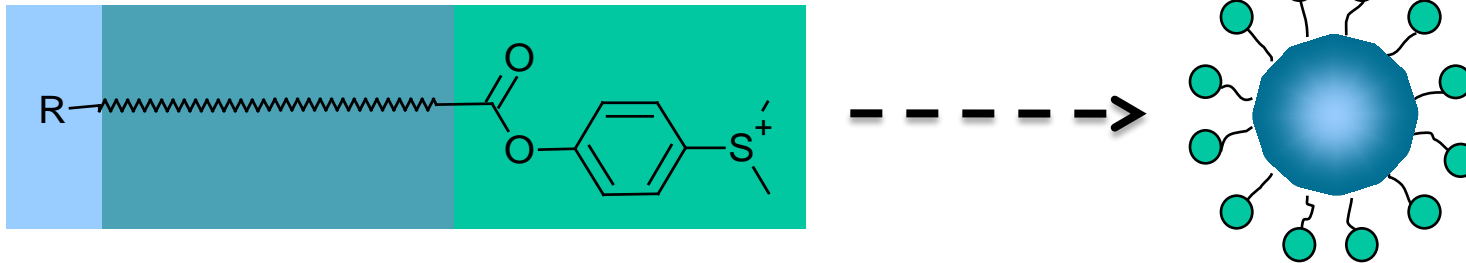
Gliederung

- Sensortechnologie: Oberflächenvergrößerung durch besseres Oberflächen zu Volumenverhältnis
 - Bereitstellung spezifischer Oberflächen
 - Enzymanbindung

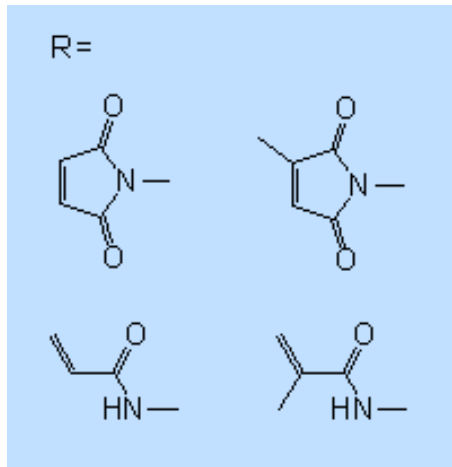
- Nanopartikel zur An- und Abreicherung
 - Spezifische polymere Adsorber
 - Beispiel: Tocopherol aus Raps
 - Beispiel: Wasserreinigung

NANOCYTES[®] - Surfmer Nanopartikel, organische Kerne

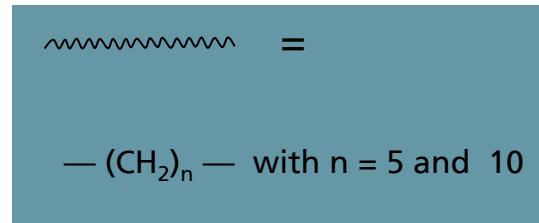
NANOCYTES[®]-Technologie für die Herstellung von funktionalen Nanopartikeln



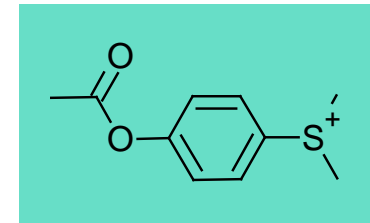
polymerisierbare Gruppe



Spacer



Aktivester

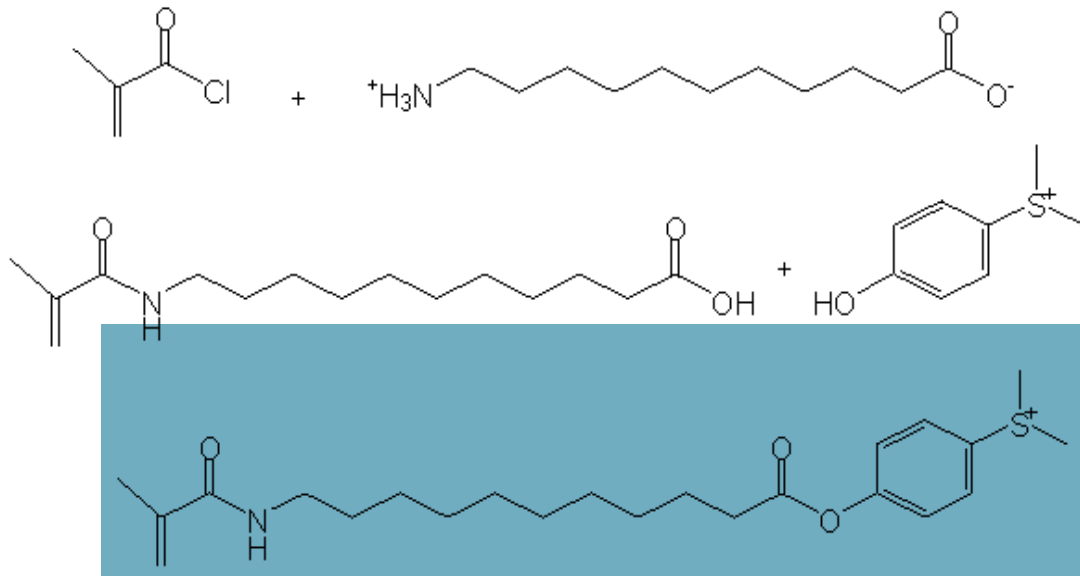


Herold et al. *Polym. Prepr.* **2002**, 43-2, 1003-1004.
Tovar et al. *Chem. Ing. Tech.* **2002**, 74, 717.
Herold et al. *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, 204, 770-778.
Herold et al. *Macromol Rap. Comm.* **2004**, 25, F16-F17.
Weber et al. *Thermo. Chim. Acta* **2004**, 415, 69-74.

Activester funktionalisierte Surfmere

Synthese der Surfmere:

- p-(11(methacrylamido)undecanoyloxy)phenyldimethylsulfoniummethylsulfat) (MUPDS)



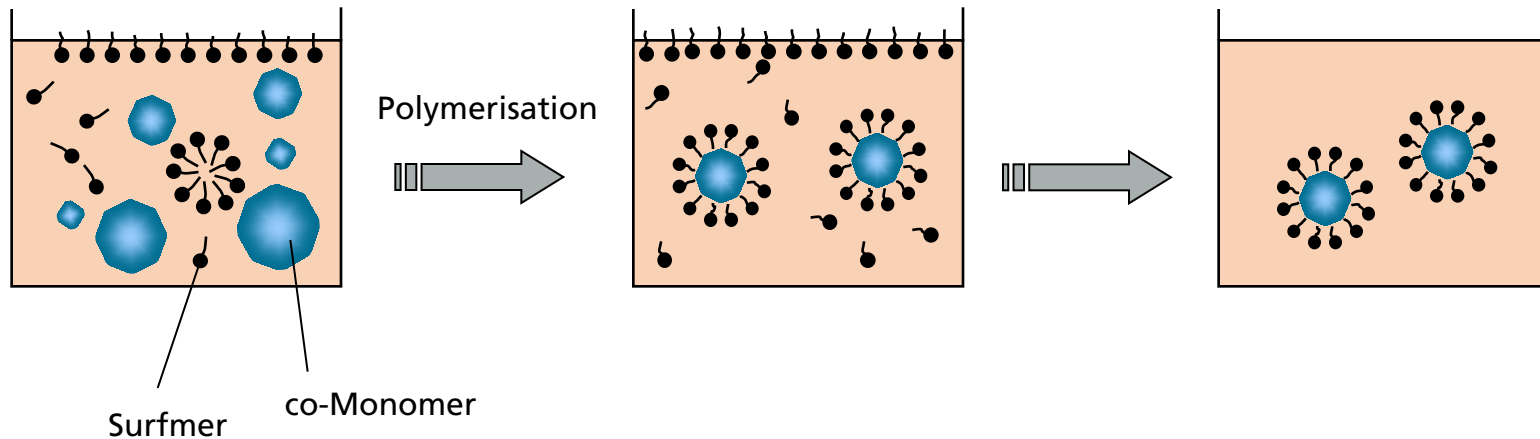
1. NaOH / H₂O
2. HCl
3. extraction with AcOEt

1. DCC / acetonitrile
2. wash with ether
3. recryst. in AcOEt

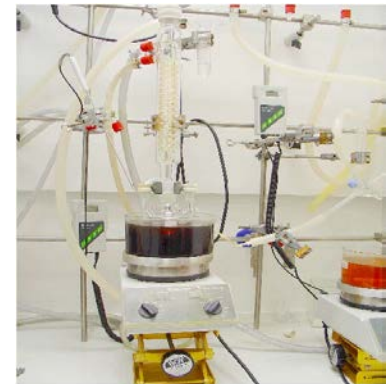
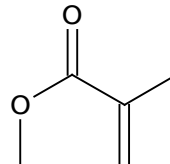
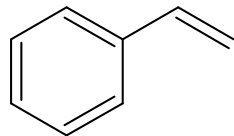
Ausbeute:
~55%

NANOCYTES[®] - Surfmer Nanopartikel

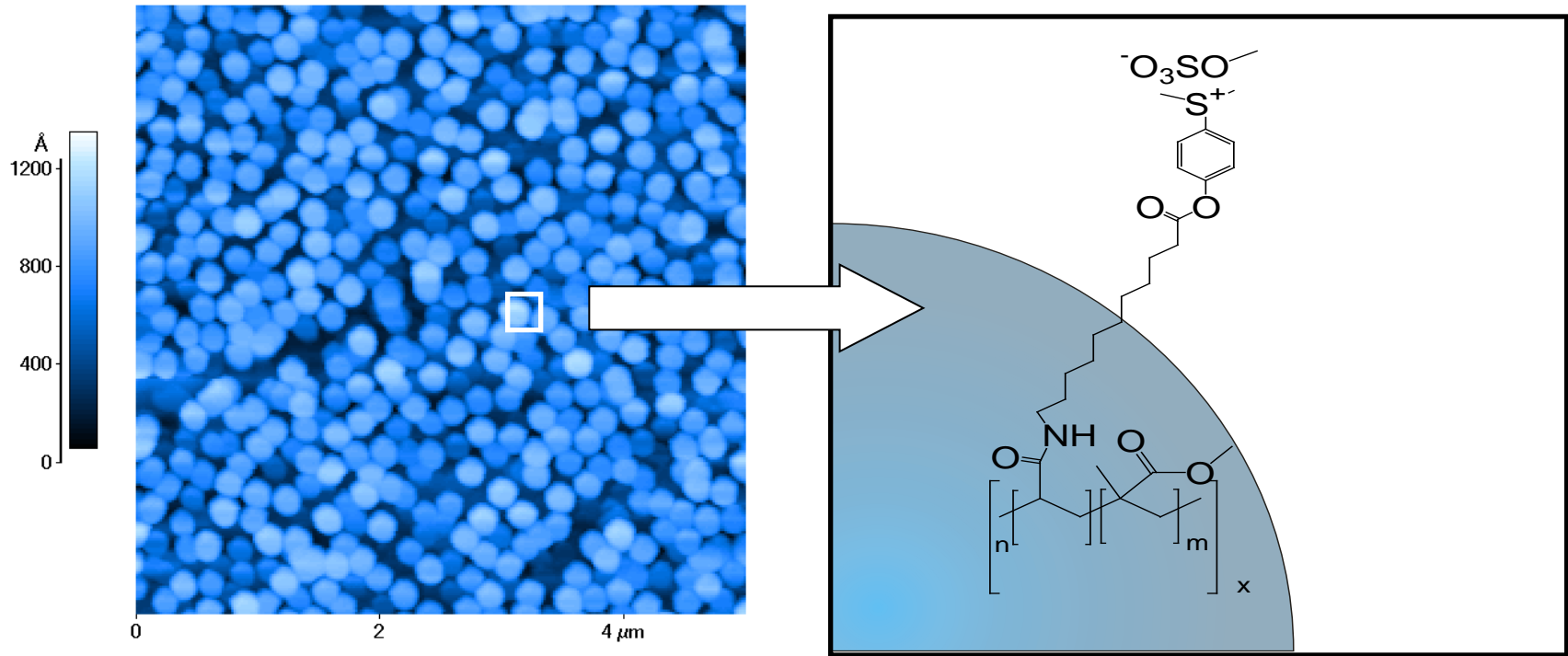
Emulsionspolymerisation – Wasser als Lösemittel



- Surfmer reagiert als Monomer und Tensid
- Co-Monomere, z.B. Styrol und Methylmethacrylat (MMA)



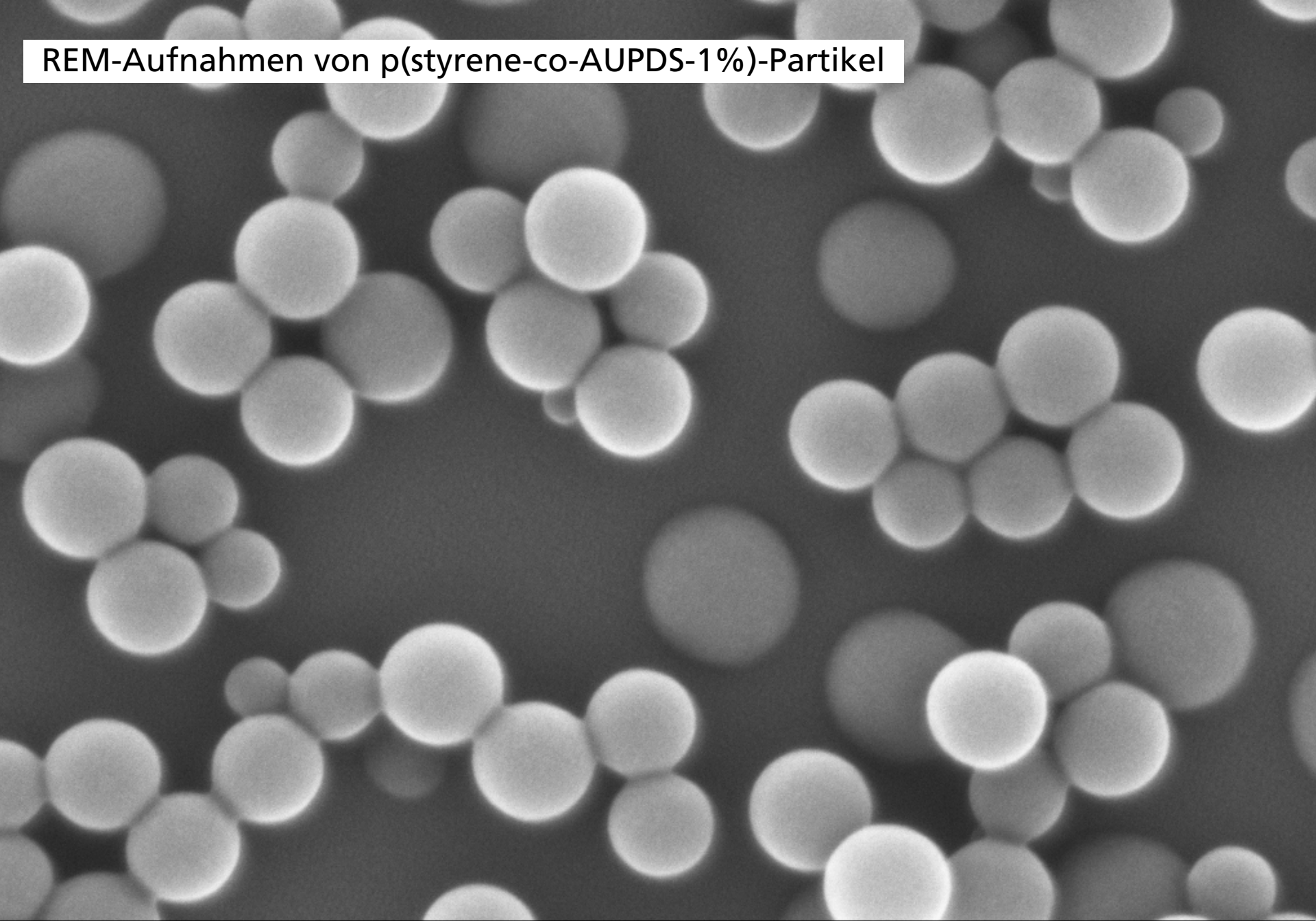
NANOCYTES[®] - Surfmer Nanopartikel



p(MMA-co-AUPDS)-Partikel
ζ-Potential = $23,3 \pm 0,8$ mV
Aktivester: $72,6 \pm 2,5$ μmol / g

Weber, A. et al.. *Thermochimica Acta* **2004**, 415, 69-74.

REM-Aufnahmen von p(styrene-co-AUPDS-1%)-Partikel



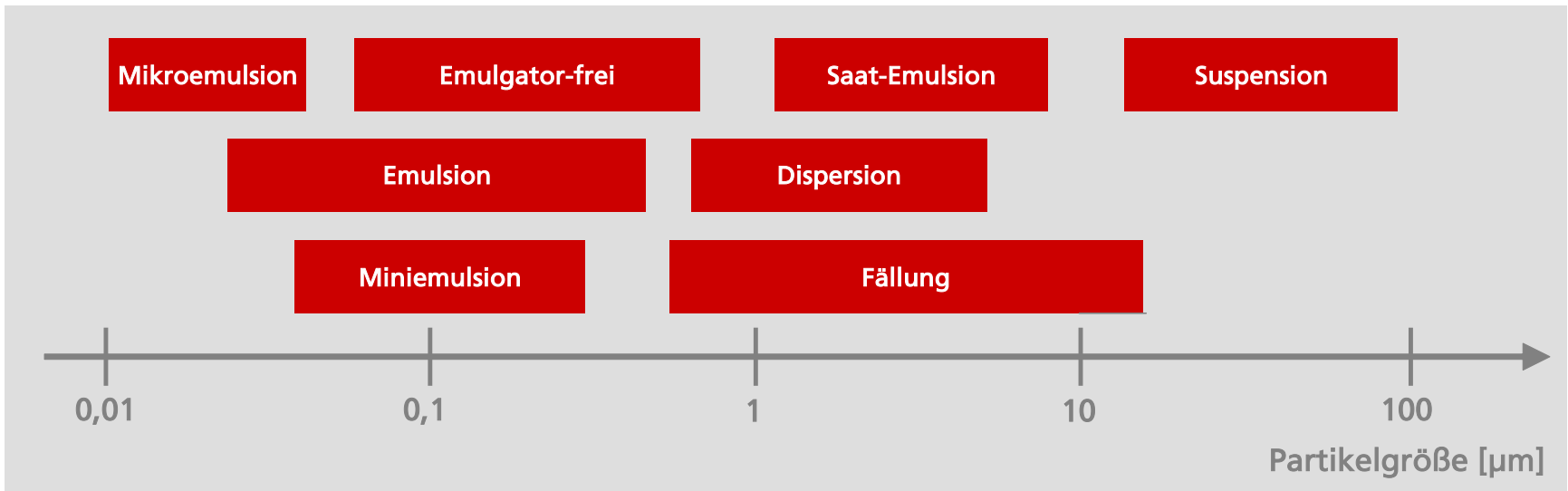
Fraunhofer IGB Detektor = InLens
Signal B = InLens
LEO 1530VP Signal Anteil A = 1,000

Hochsp. = 5,00 kV
Vergrößerung = 250,00 KX
Arbeitsabstand = 4 mm

100nm

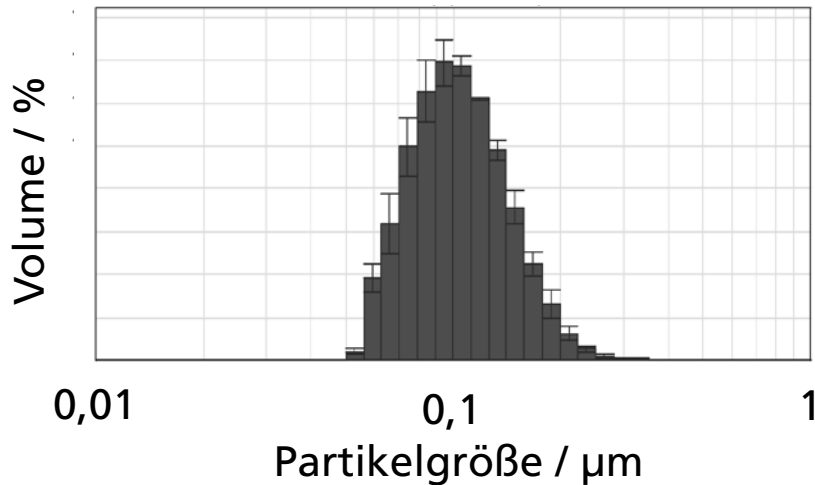


H366
Sur 02



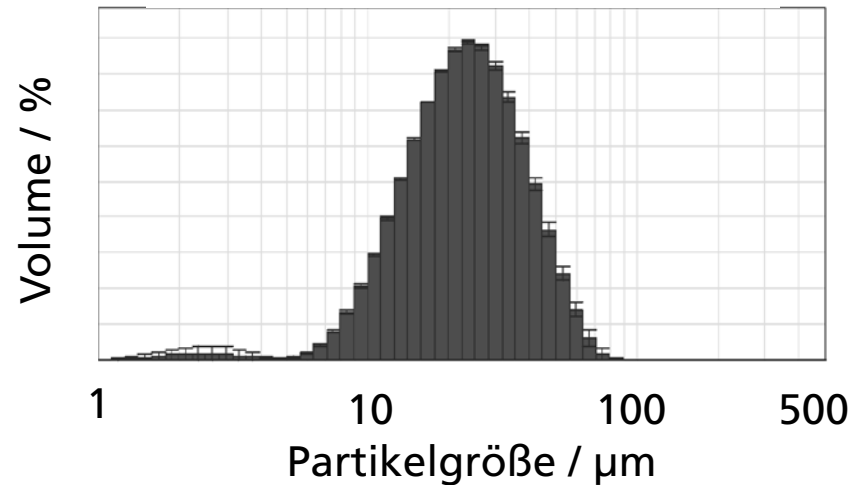
Emulsionspolymerisation

Methylmethacrylat
(1 wt.% AUPDS Surfmer)

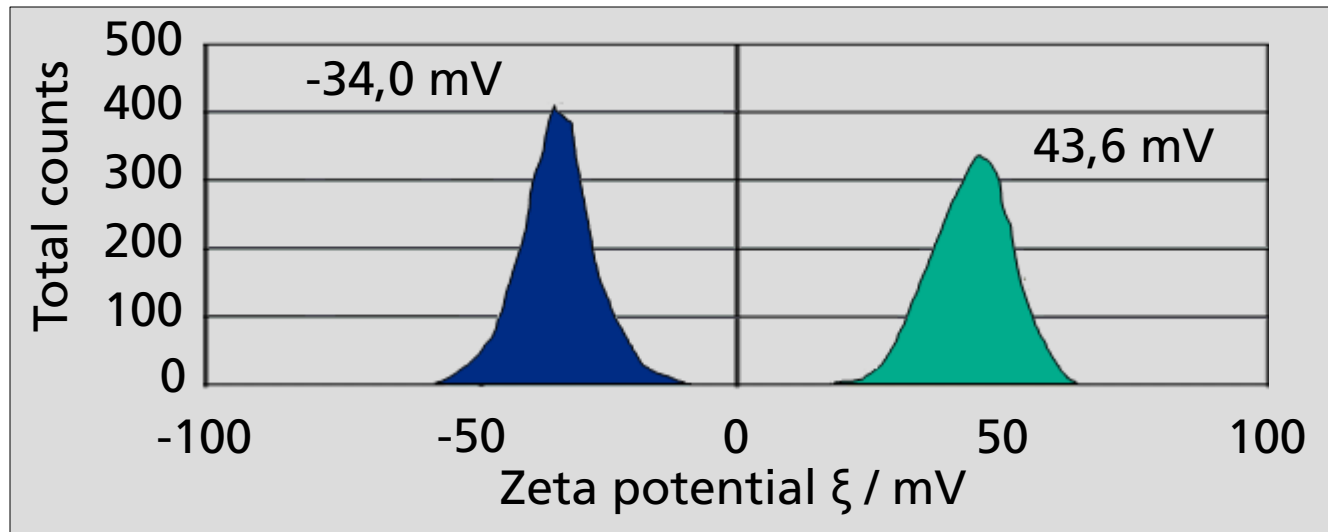
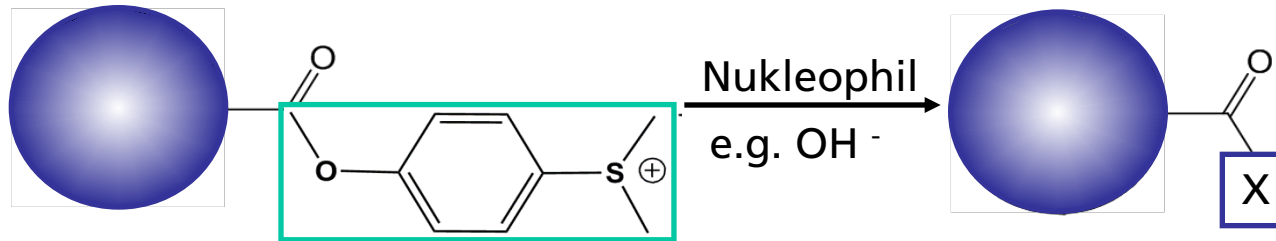


Suspensionspolymerisation

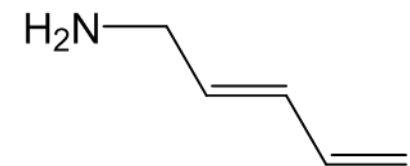
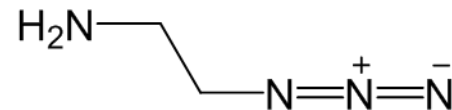
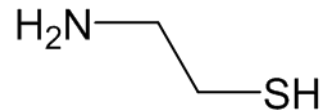
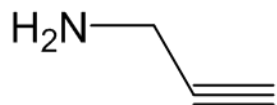
Methylmethacrylat
(1 wt.% AHPDS Surfmer)



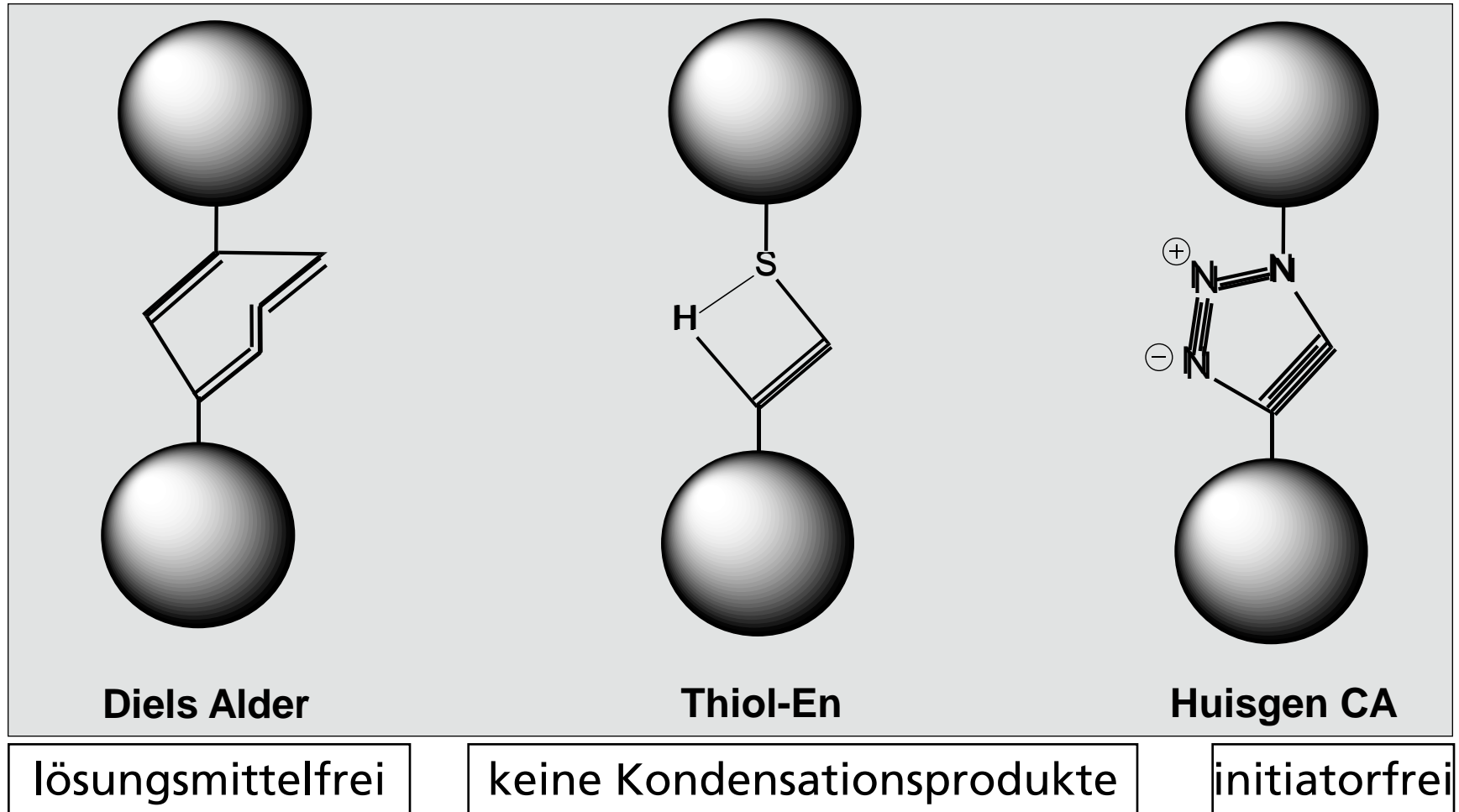
Einführung von Klickfunktionen



Funktionale Nucleophile für Klick-Reaktionen:

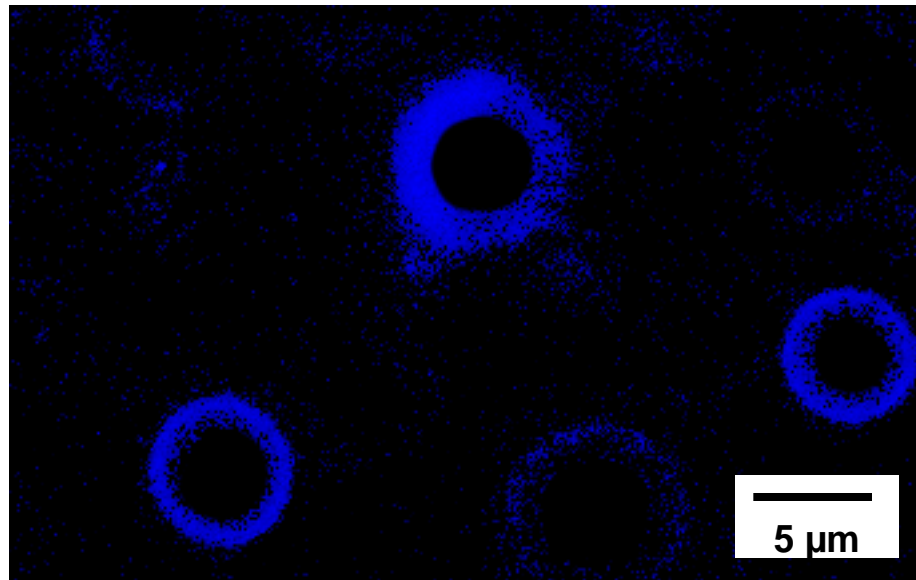
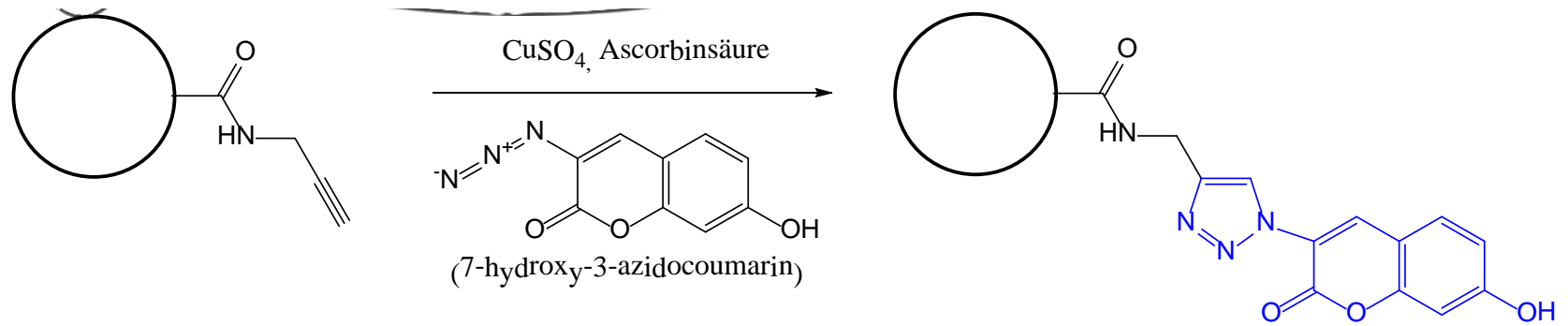


Partikel- oder Oberflächenfixierung – Klick-Chemie



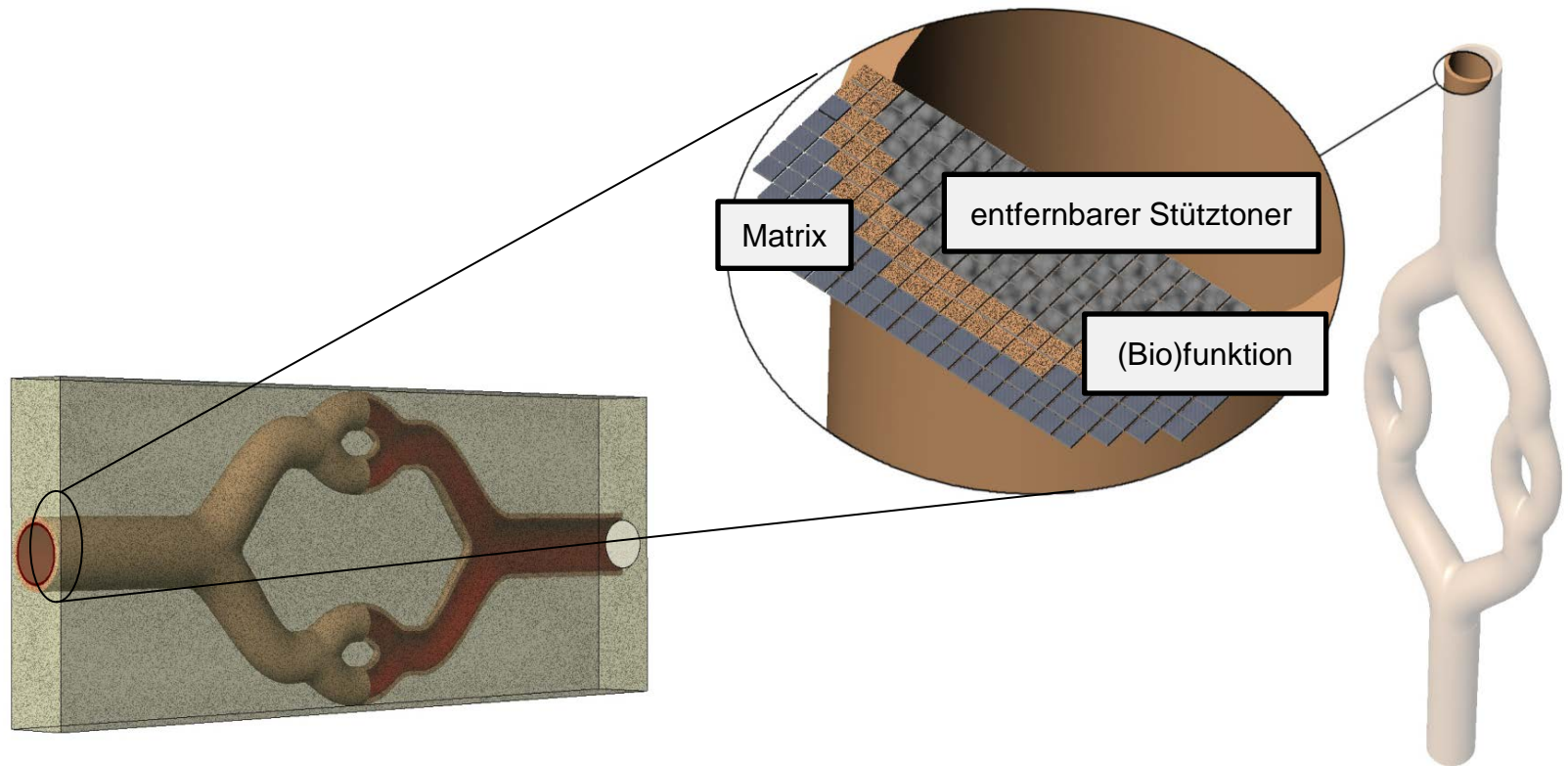
PCT/EP2011/004508

Polymerpartikel – Klick-Chemie



Speyerer, C. et al., *Journal of Colloid and Interface Science* **2013**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2013.02.003>

3D-Druck – Tissue Engineering



Multikomponenten-Druck notwendig

3D-Druck – Multikomponenten

Inkjet-Druck



hp-ink-cartridges.org

- + vielfältige Anwendungsgebiete (2D- / 3D-Druck)
- geringer Feststoffanteil
- Verstopfen der Düsen

Elektrophotographie ("Laserdruck")

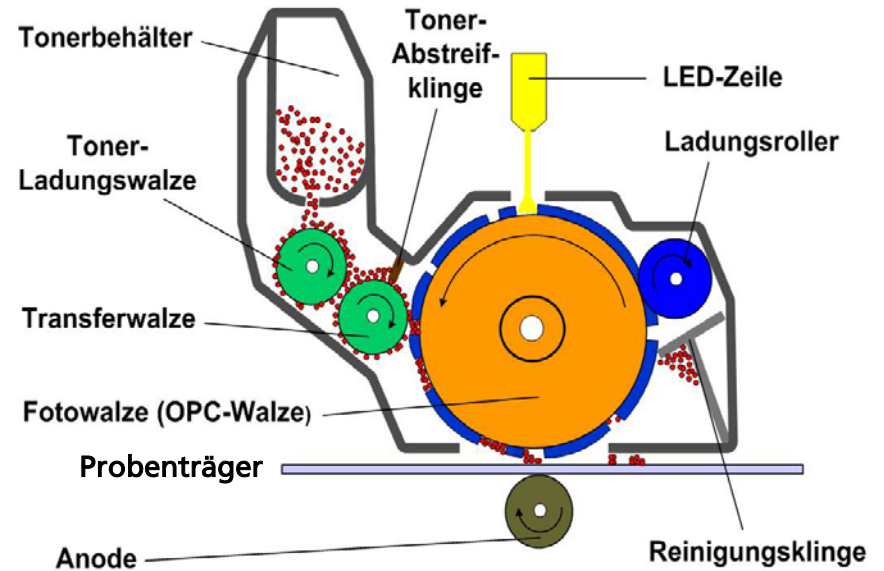
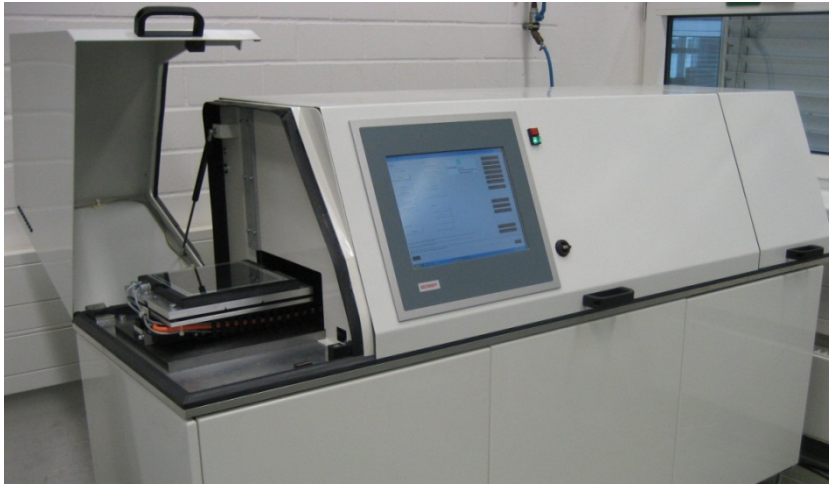


www.buy-laser-printer.net

- zurzeit auf Schriftdruck beschränkt
- + hoher Feststoffanteil
- + wartungsfrei

Borchers, K. et al. *Nanotech* **2008**, 1, 428-430.

3D-Druck – Druckeraufbau

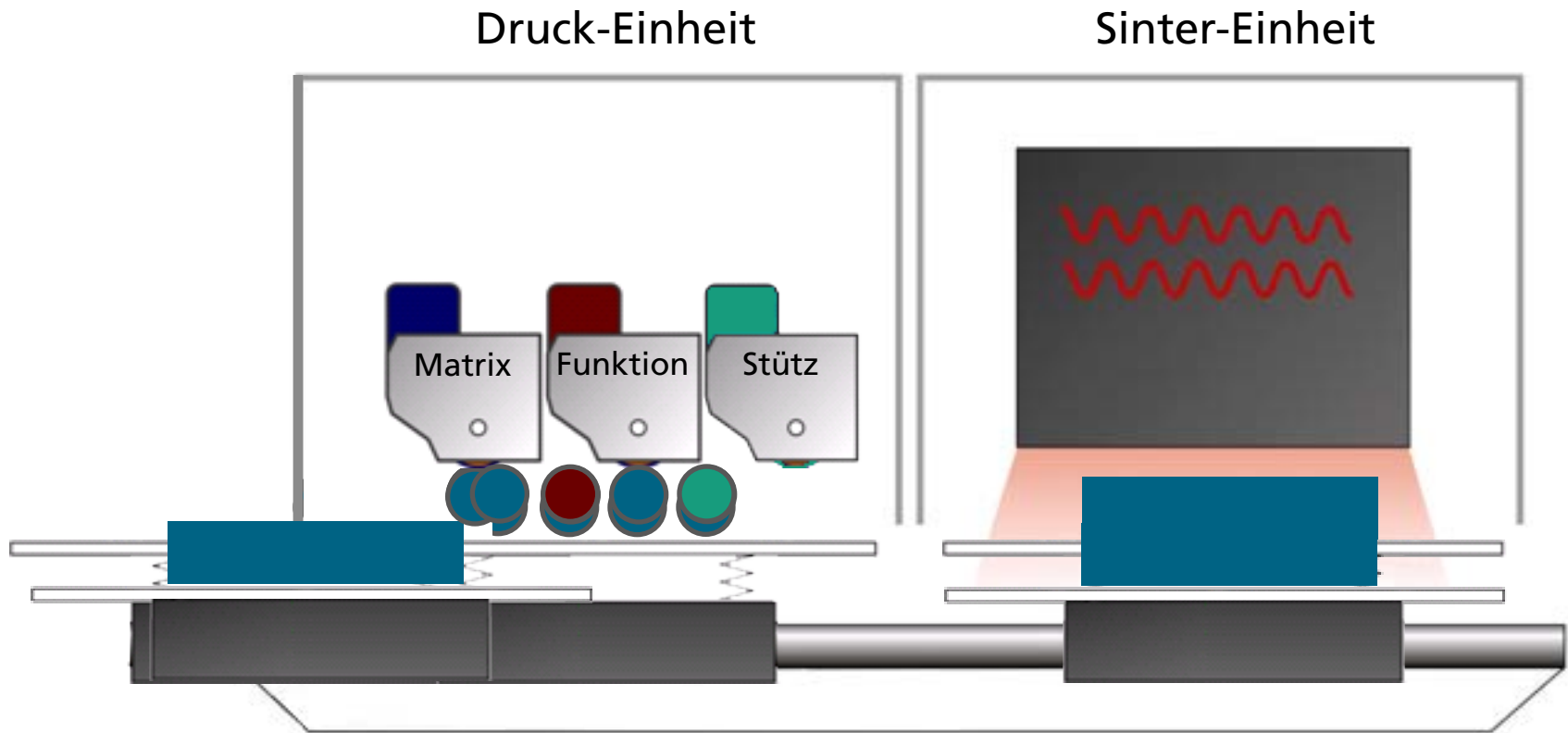


elektrostatische Übertragung des Tonerpulvers



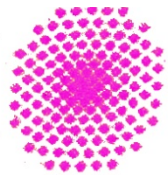
trockener Druckprozess auf Glassubstrat

3D-Druck – Schichtaufbau



3D-Druck mit verschiedenen Komponenten möglich

Acrylat-Toner – Druckversuche



University of Stuttgart
Institute for Interfacial Engineering



Fraunhofer
IGB



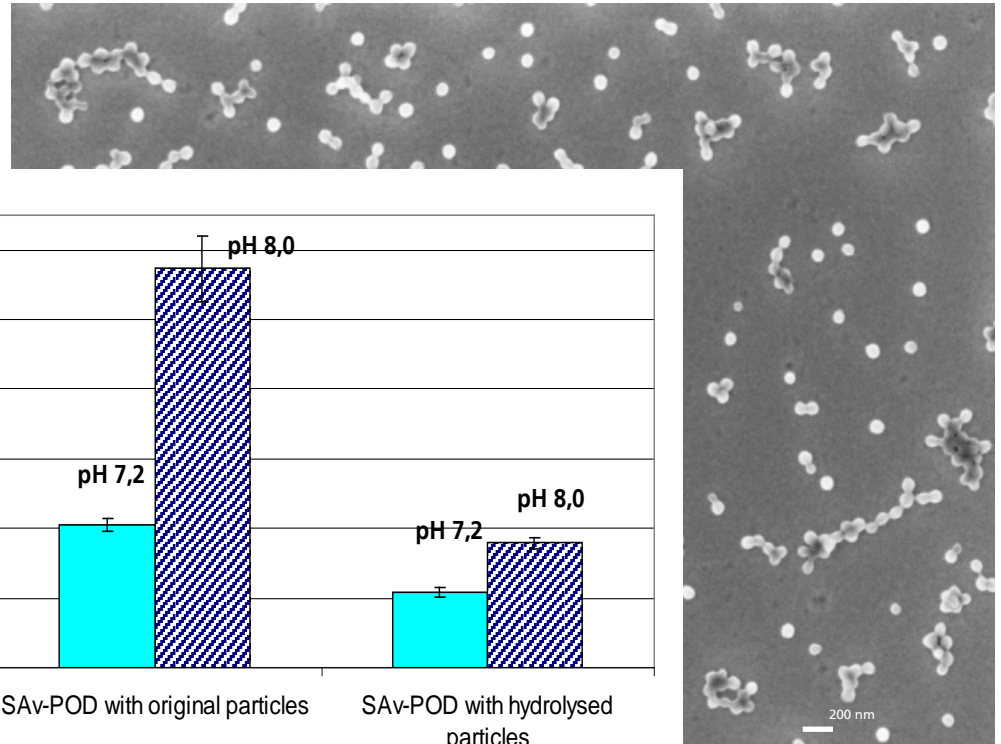
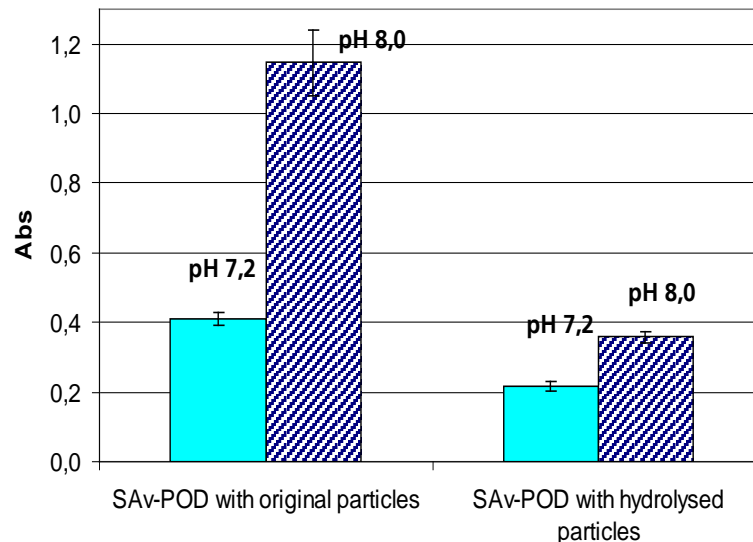
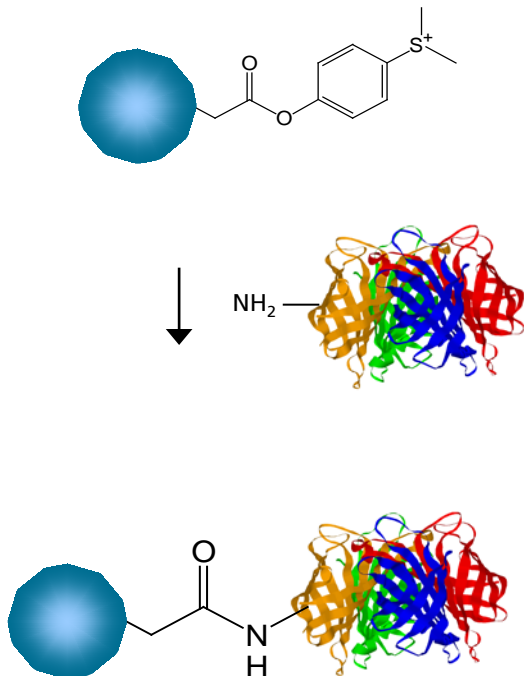
Gliederung

- Sensortechnologie: Oberflächenvergrößerung durch besseres Oberflächen zu Volumenverhältnis
 - Bereitstellung spezifischer Oberflächen
 - **Enzymanbindung**
- Nanopartikel zur An- und Abreicherung
 - Spezifische polymere Adsorber
 - Beispiel: Tocopherol aus Raps
 - Beispiel: Wasserreinigung

NANOCYTES[®] - Surfmer Nanopartikel, Enzymanbindung

Surfmer-Technologie zur Anbindung von Biomolekülen

Immobilisierung von Streptavidinperoxidase auf
p(MMA-co-AUPDS-1%)-Partikel



Marc Herold, Maria Harkanson, Herwig Brunner, Günter E. M. Tovar, *Polym. Prepr.* **2005**, 46, 1125-1126.

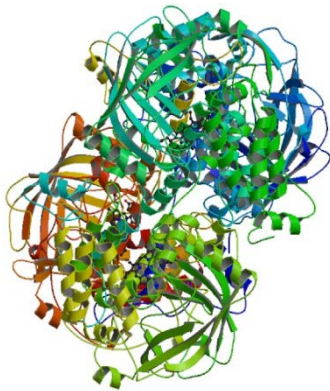
Marc Herold, Maria Hakanson, Herwig Brunner, Günter E. M. Tovar Tovar, *Progr. Colloid. Polym. Sci.* **2006**, 133, 30-34.

NANOCYTES[®] - Surfmer Nanopartikel, Enzymanbindung

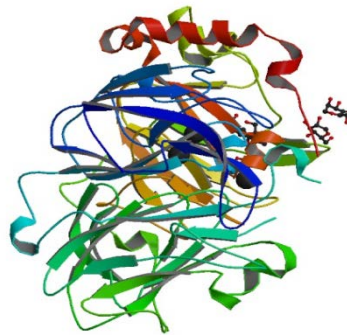
Surfmer-Technologie zur Anbindung von Biomolekülen

ENZYCOAT II Enzymes embedded in barrier coatings for active and intelligent packaging

- Sauerstofffangende und aromawirksame Enzyme
- Katalytisch aktive Oxidoreductasen (Oxidation und Dehydrogenierung)



catalase (EC 1.11.1.6)
crystal structure catalase (RCSB, 2009)



laccase (EC 1.10.3.2)
crystal structure laccase (RCSB, 2009)

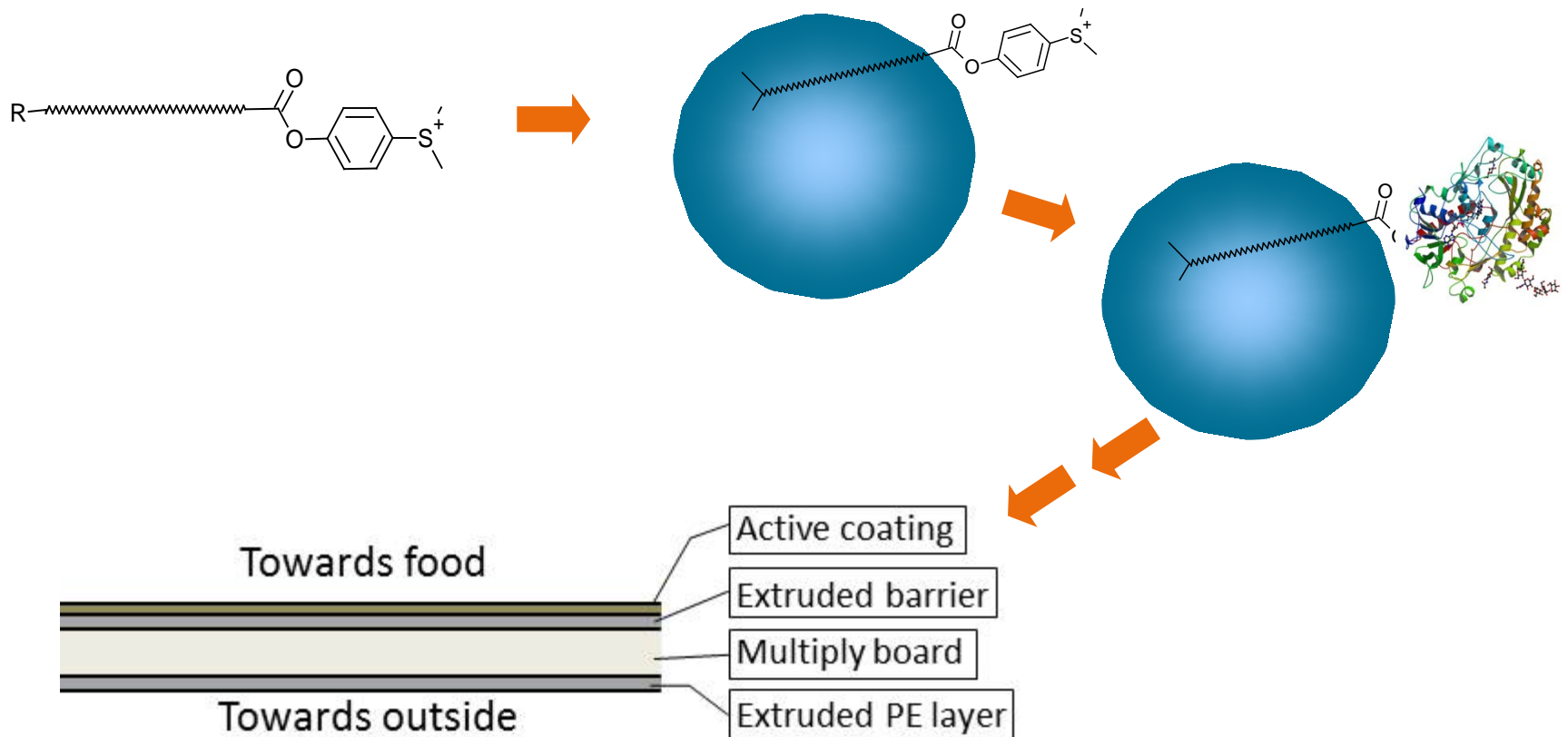


glucose oxidase (EC 1.1.3.4)
crystal structure glucose oxidase (RCSB, 2009)

NANOCYTES® - Surfmer Nanopartikel, Enzymanbindung

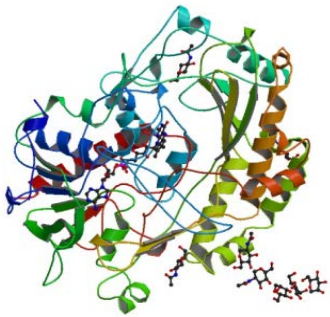
Surfmer-Technologie zur Anbindung von Biomolekülen

ENZYCOAT II Enzymes embedded in barrier coatings for active and intelligent packaging

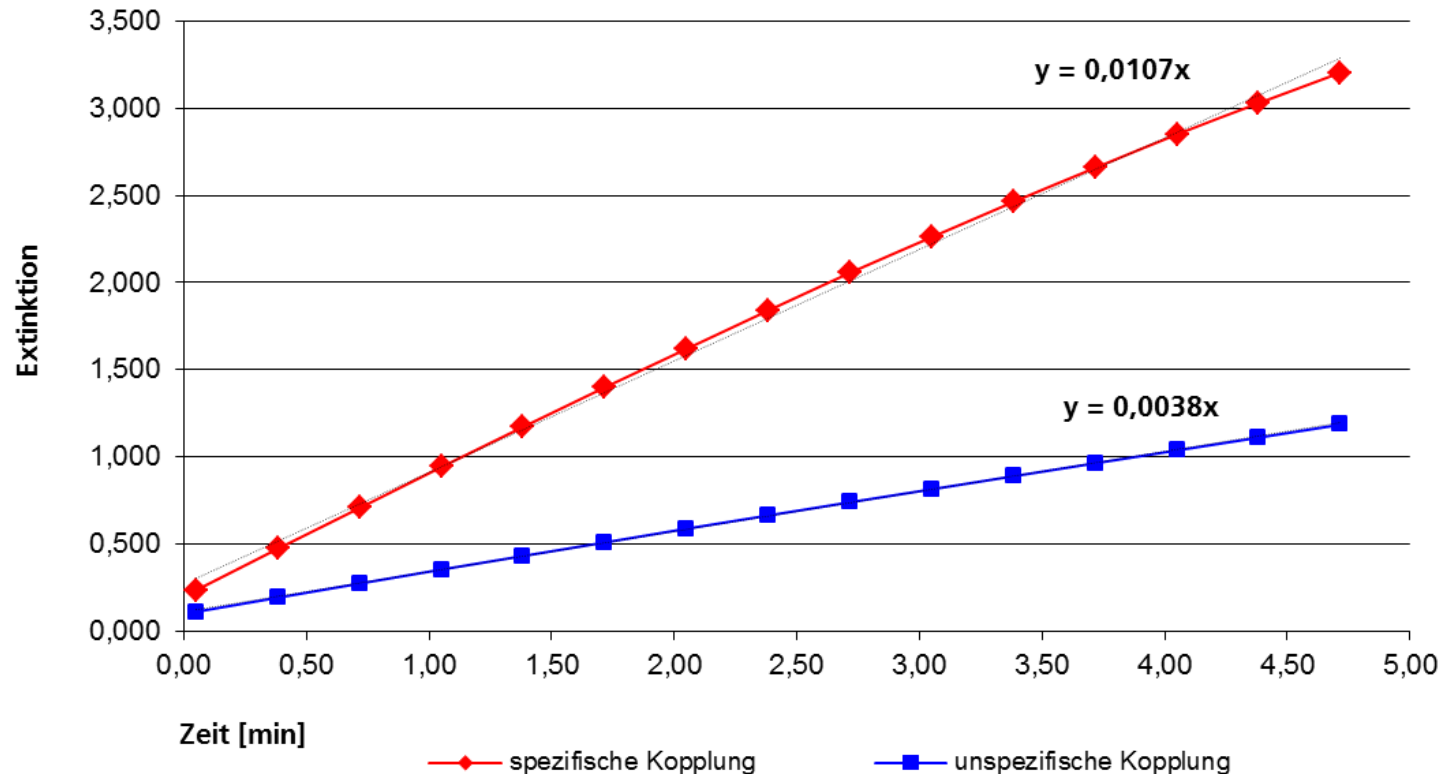


NANOCYTES® - Surfmer Nanopartikel

Anbindung der Glucoseoxidase (GOx) an p(MMA-co-MUPDS-3%)-Partikel



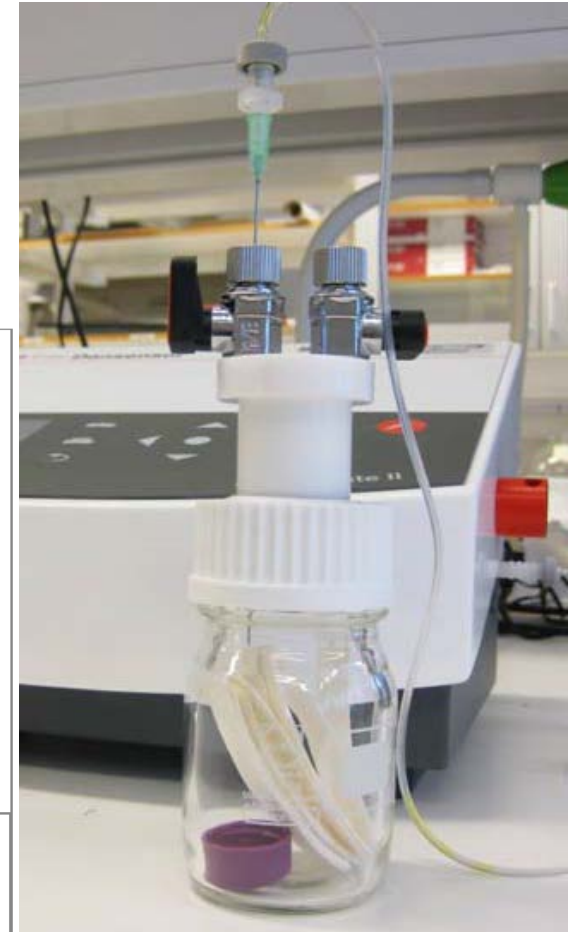
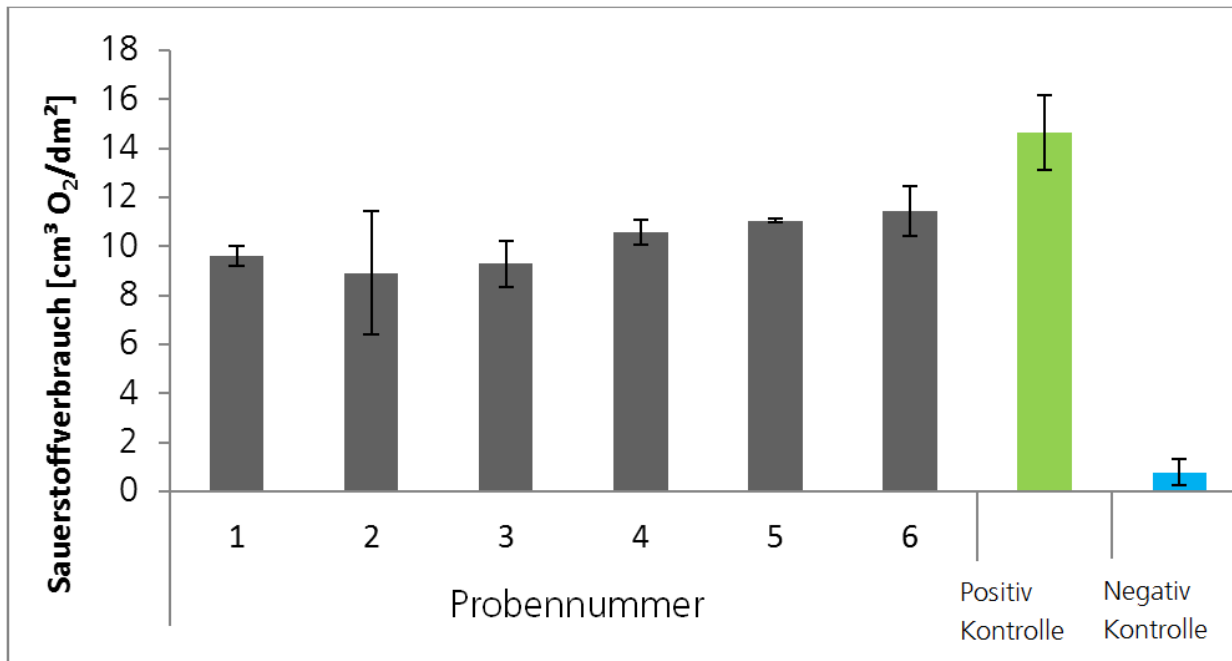
Bestimmung der Enzymaktivität nach 4 Inkubation der Surfmerpartikel mit 5 mg/mL GOx -Lösung.



Pufky-Heinrich & Weber, *LaborPraxis* **2010**, 34, 22-24.

NANOCYTES[®] - Surfmer Nanopartikel, Enzymanbindung

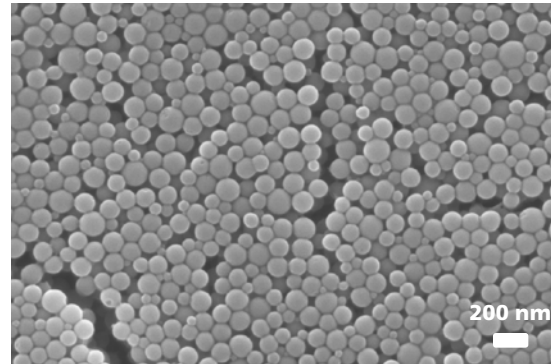
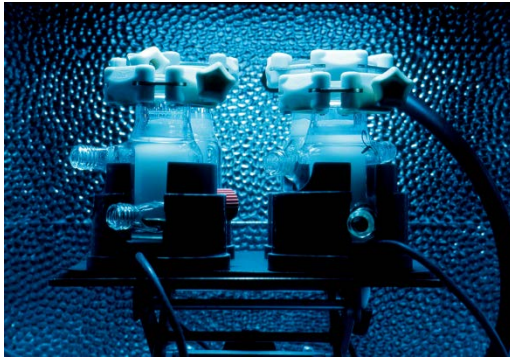
Surfmer-Technologie zur Anbindung von Biomolekülen



Gliederung

- Sensortechnologie: Oberflächenvergrößerung durch besseres Oberflächen zu Volumenverhältnis
 - Bereitstellung spezifischer Oberflächen
 - Enzymanbindung
- **Nanopartikel zur An- und Abreicherung**
 - Spezifische polymere Adsorber
 - Beispiel Tocopherol aus Raps
 - Beispiel Wasserreinigung

NANOCYTES[®] – Polymere Adsorberpartikel

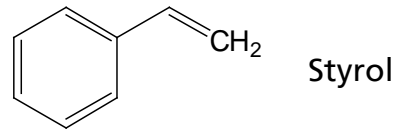


- Patentierte NANOCYTES[®] -Technologie des IGBs
- Herstellung der Adsorberpartikel mittels Miniemulsionspolymerisation
- Durch Zugabe von Templatmolekülen während der Polymerisation Strukturelektivität möglich
- Nanopartikelgrößen zwischen 100 nm und 500 nm
- Effekt-/ Wirkstoffe können angereichert oder gewonnen werden
- Störstoffe können entfernt oder maskiert werden
- Erkennung von hydrophilen und hydrophoben Molekülen möglich

Herstellung mittels Miniemulsionspolymerisation

Ölphase:

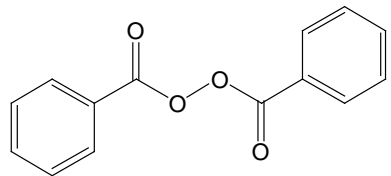
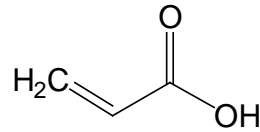
Monomer



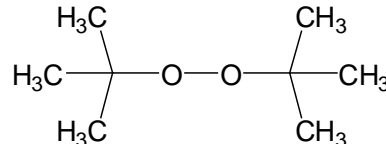
hydrophobes Agens

Initiator

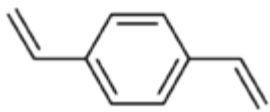
Acrylsäure (AA)



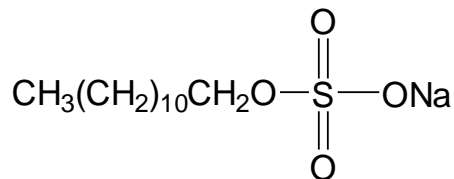
Dibenzoylperoxid (BPO)



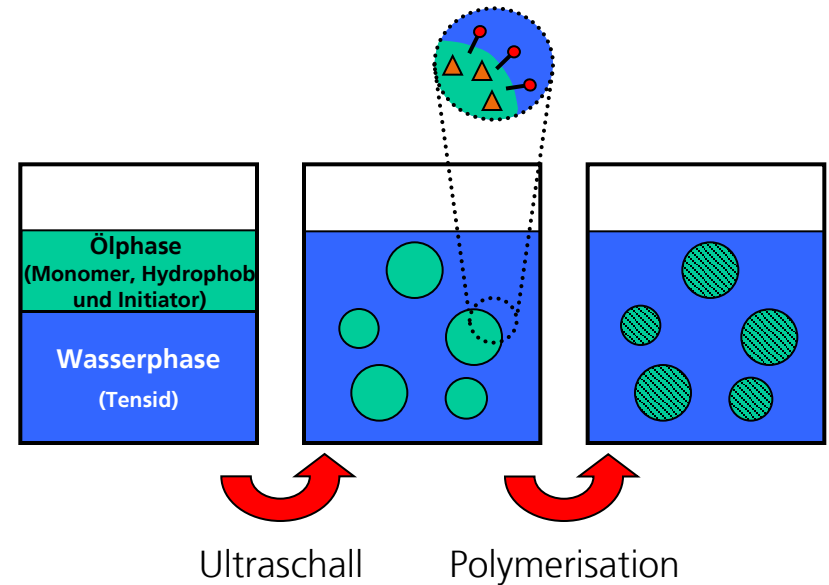
tert.-Butylperoxid



Divinylbenzol (DVB)



Natriumdodecylsulfat (SDS)

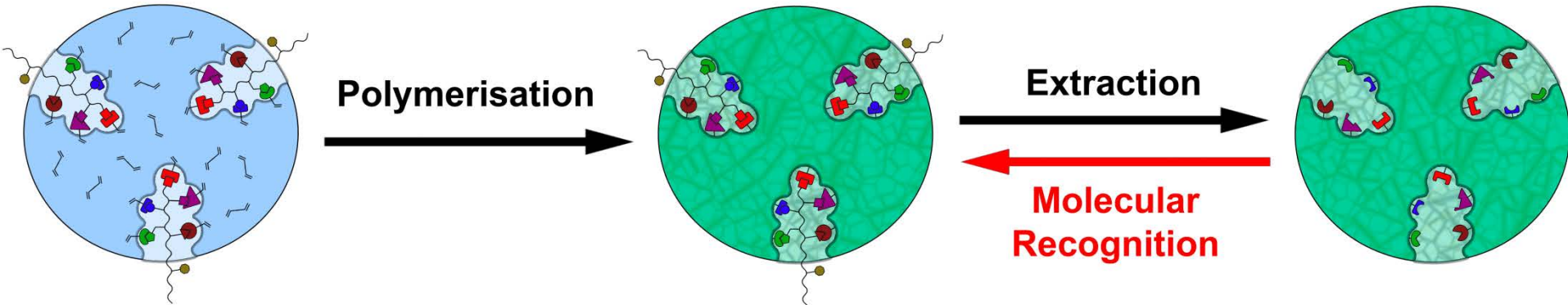


- **Stabile Miniemulsion**
- **50 nm - 500 nm**
- **1:1 Kopie**
- **Einstufige Polymerisation**

Vaihinger et al. *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, 203, 1965.
 Weber et al. *Macromol. Rapid Comm.* **2002**, 23 (14), 824.
 Tovar et al. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 227, 125.
 Herold et al. *Polymer Preprints* **2006**, 47 (2), 835.
 Sezgin et al. *Polymer Preprints* **2006**, 47 (2), 860.

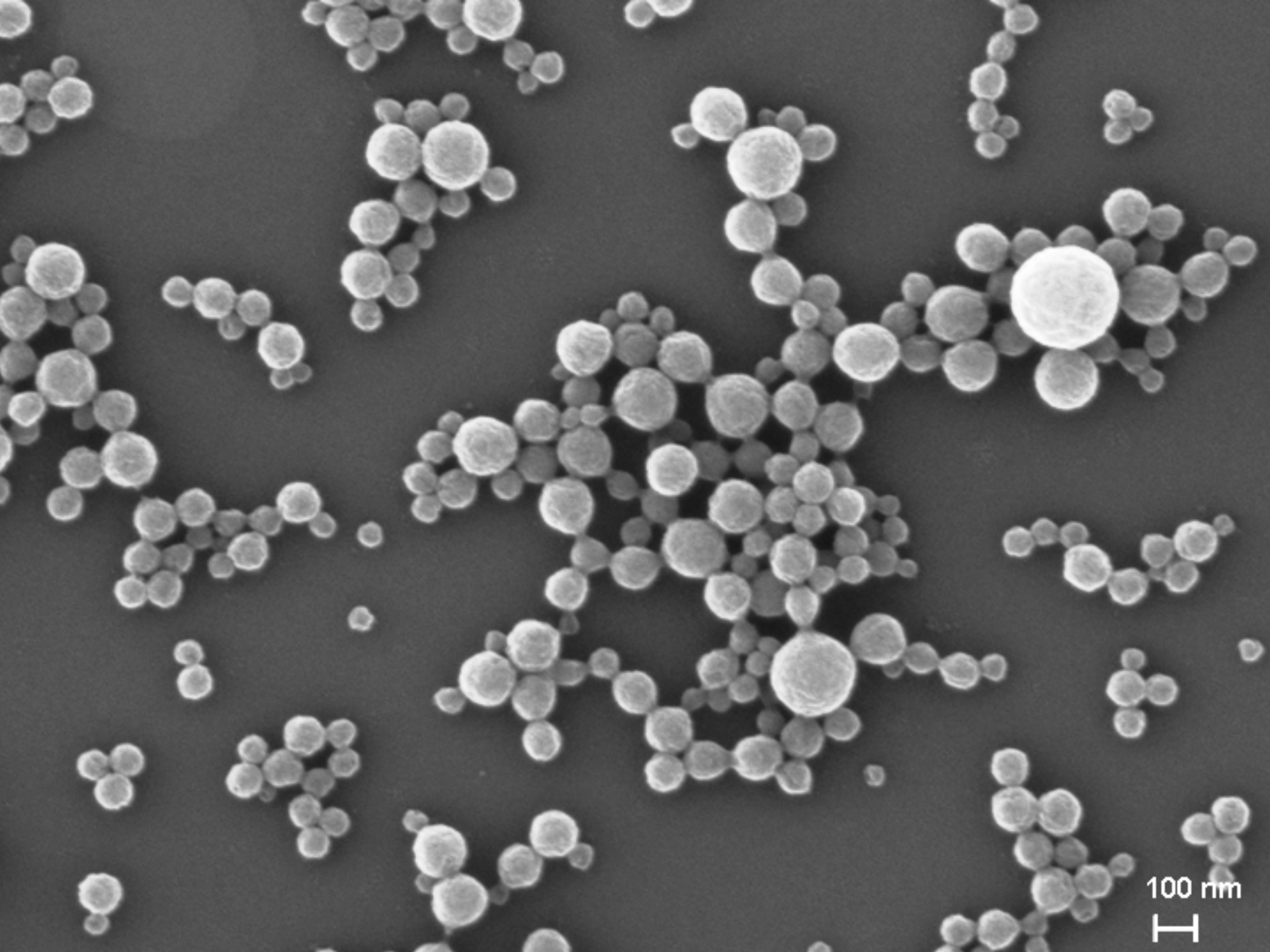
NANOCYTES[®]- Hochspezifische Adsorberpolymere (SPA)

Konzept des molekularen Prägens



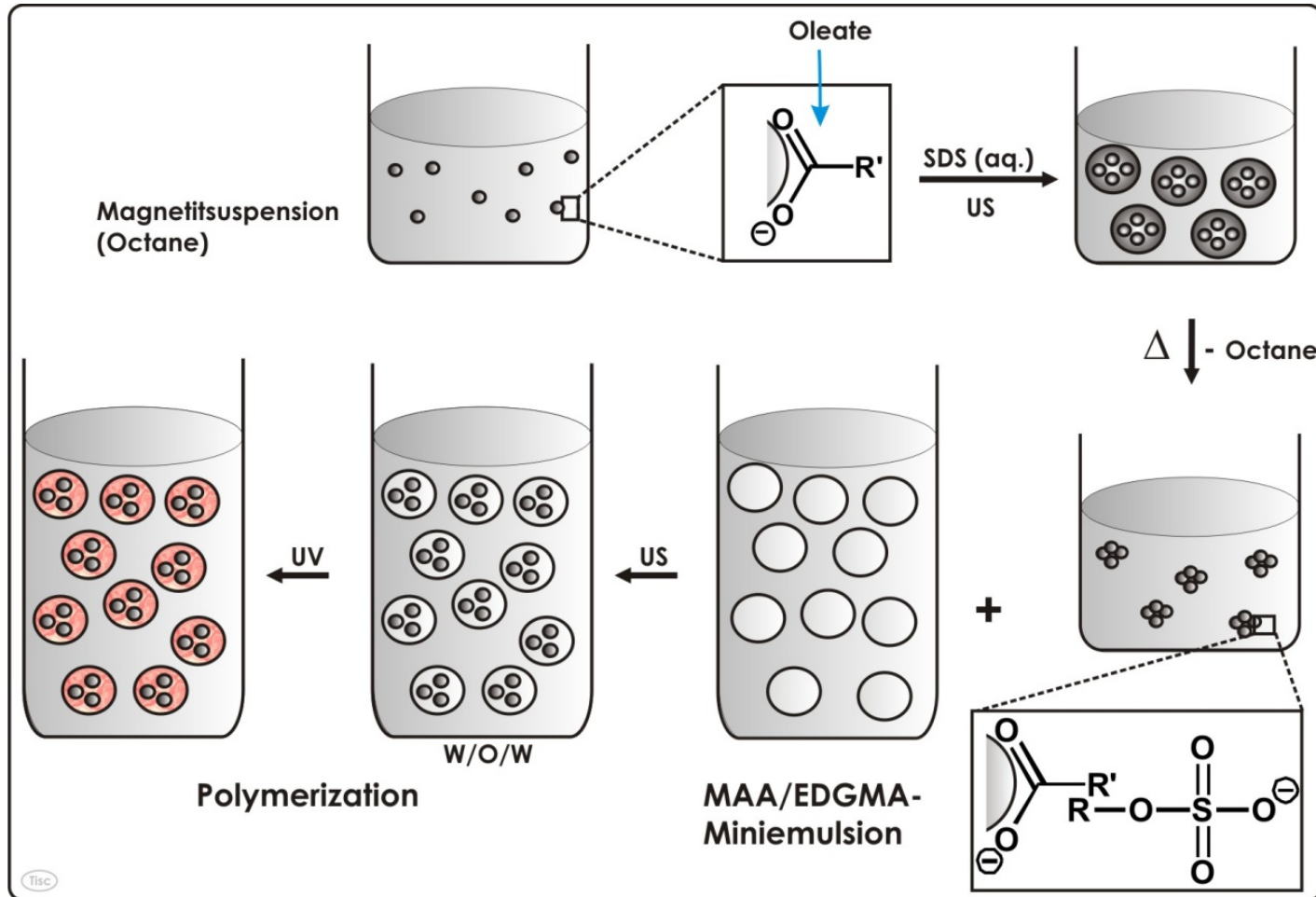
Möglichkeiten zur Prägung:

- kovalent
- ionisch
- nicht-kovalent



NANOCYTES[®]: Hochspezifische Adsorberpolymere (SPA)

Magnetisierbare Hybridpolymer-Nanopartikel

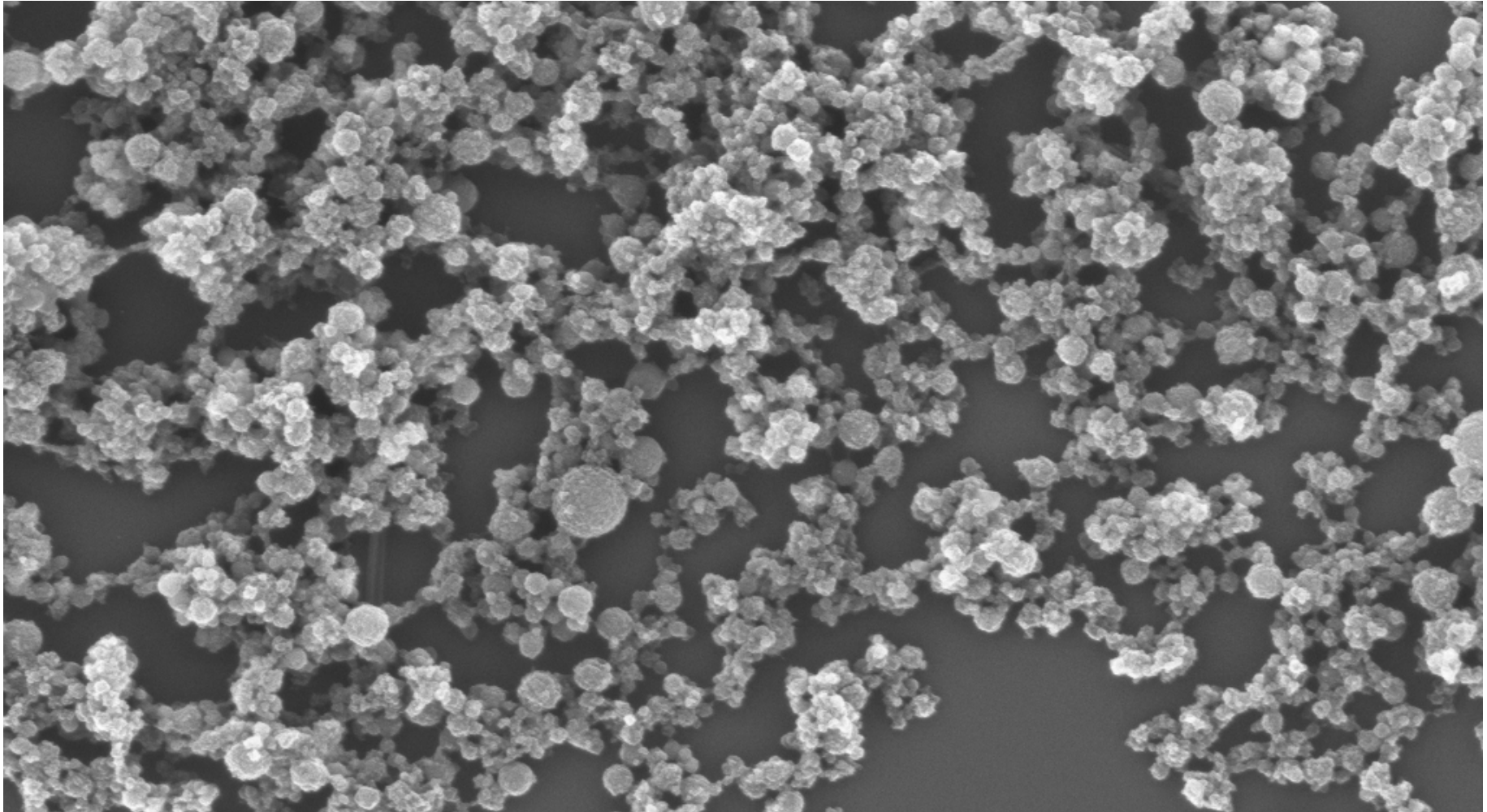


NANOCYTES[®]: Hochspezifische Adsorberpolymere (SPA)

Magnetisierbare Hybridpolymer-Nanopartikel

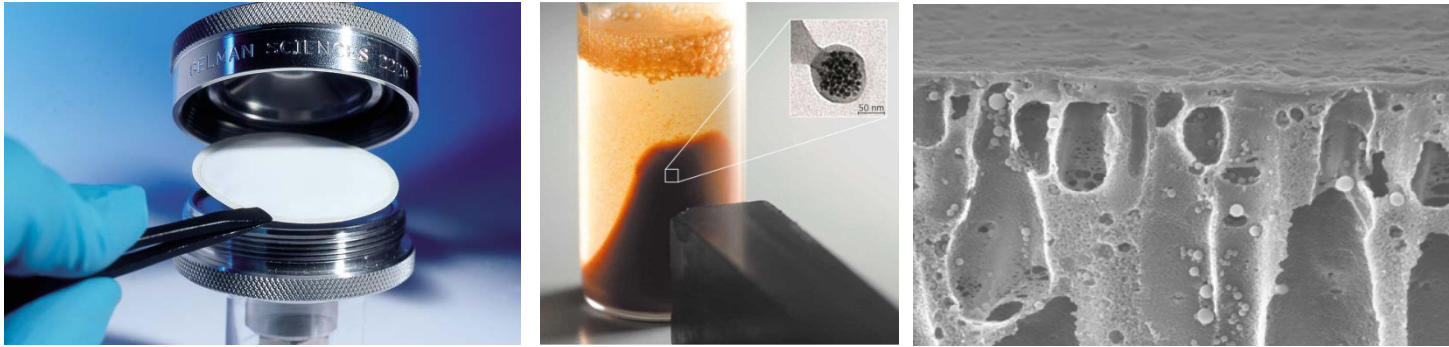


p(MAA-co-EGDMA) Nanopartikel mit Magnetit-Kern



Fraunhofer IGB LEO 1530VP	Detektor = InLens Signal B = InLens Signal Anteil A = 1.000	Hochsp. = 5.00 kV Vergrößerung = 50.00 KX Arbeitsabstand = 3 mm	200nm 	G208 MAG1_P4_weiter aufgereinigt+zentrifugiert
-------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

Technische Einsatzmöglichkeiten der Adsorberpartikel



Adsorberpartikel als selektive Schicht in stoffselektiven **Kompositmembranen**.
→ Einfache Herstellung, hohe Oberflächendichte der Prägestellen.

Adsorberpartikel als selektive Schicht **in Polymermembranen**.
→ Herstellung mittels Phaseninversion

Adsorberpartikel mit **magnetischem Kern**.
→ Abtrennung der Partikel mittels Magnetabscheider möglich.

Adsorberpartikel als selektive Schicht auf Oberflächen (**Arrays** oder **Füllkörper**).
→ Unterschiedliche Trägermaterialien möglich (Glas, Silizium, Polymere).
→ Dreidimensionale Reaktionsräume für die Anbindung von Analytmolekülen.

Gliederung

- Sensortechnologie: Oberflächenvergrößerung durch besseres Oberflächen zu Volumenverhältnis
 - Bereitstellung spezifischer Oberflächen
 - Enzymanbindung

- Nanopartikel zur An- und Abreicherung
 - Spezifische polymere Adsorber
 - **Beispiel: Vitamin E aus Raps**
 - Beispiel Wasserreinigung

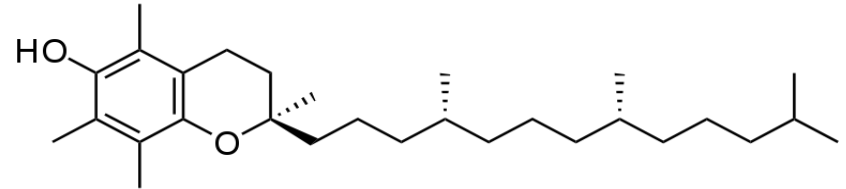
Anwendungsbeispiel – Minorkomponenten in Bioölen



Quelle: www.eai-gruppe.com/files/media/rapsoel.jpg



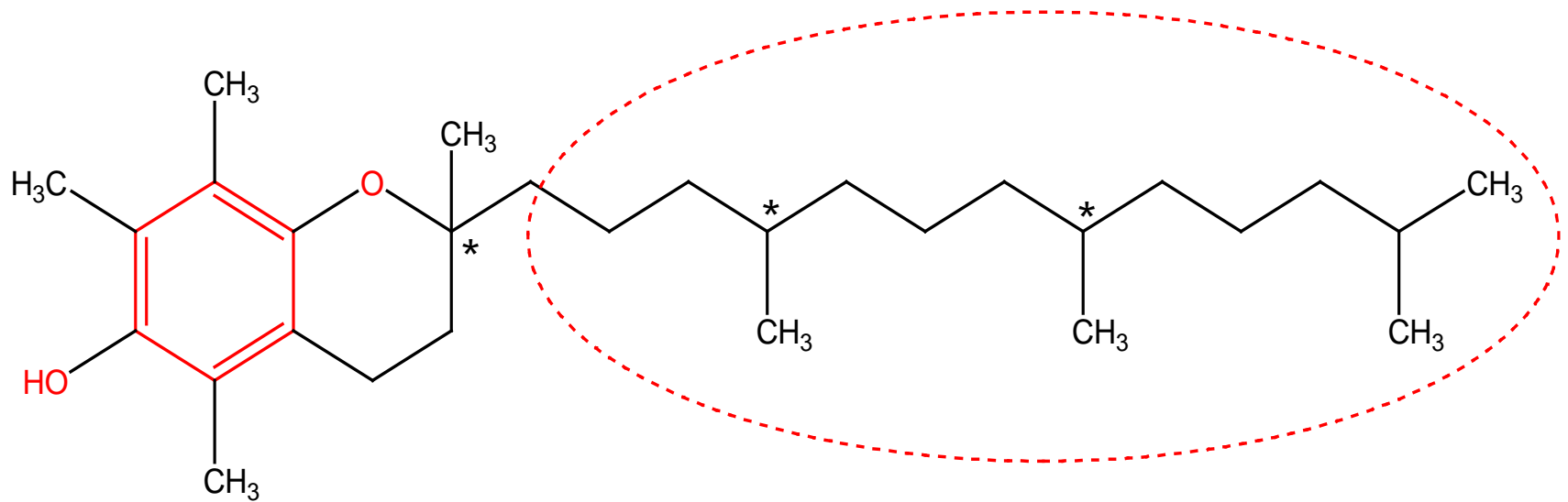
Quelle: www.autobild.de/artikel/biosprit-beimischung_700236.html



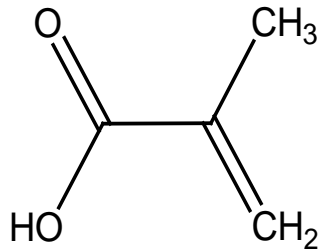
α -Tocopherol

- Gewinnung von Inhaltsstoffen aus Mischölen nach Pressung und Extraktion von Energiepflanzen.
- Vollständige Nutzung von Energiepflanzen.
- Bioaktive Inhaltsstoffe können isoliert werden, die sonst nicht oder nur mit hohem Aufwand synthetisch hergestellt werden können (Bsp. **α -Tocopherol / Vitamin E**).
- Störstoffe im Biodiesel, die beim Einsatz stören, können entfernt.
- Wert/- Wirkstoffe aus Phytoextrakten können isoliert werden.

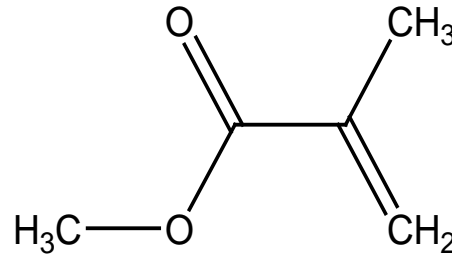
Strukturformel von α -Tocopherol



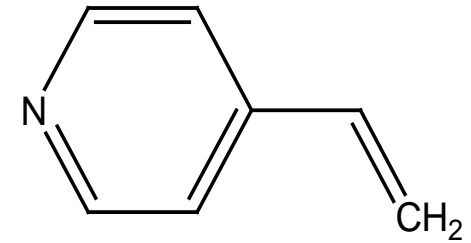
Struktur der Monomer und Vernetzer



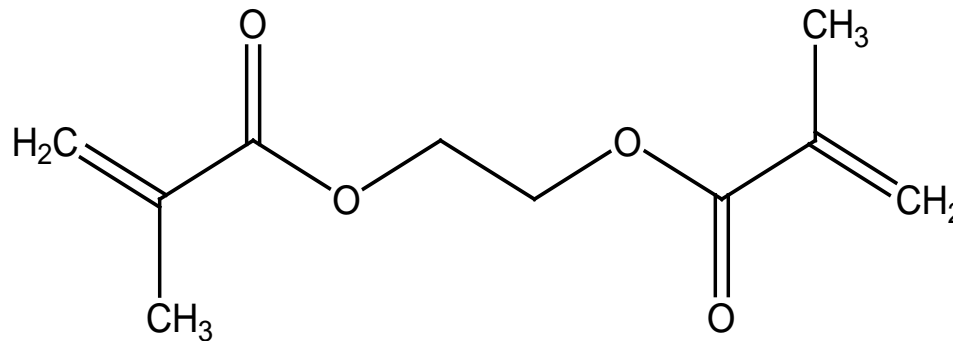
Methacrylsäure
(MAA)



Methylmethacrylat
(MMA)

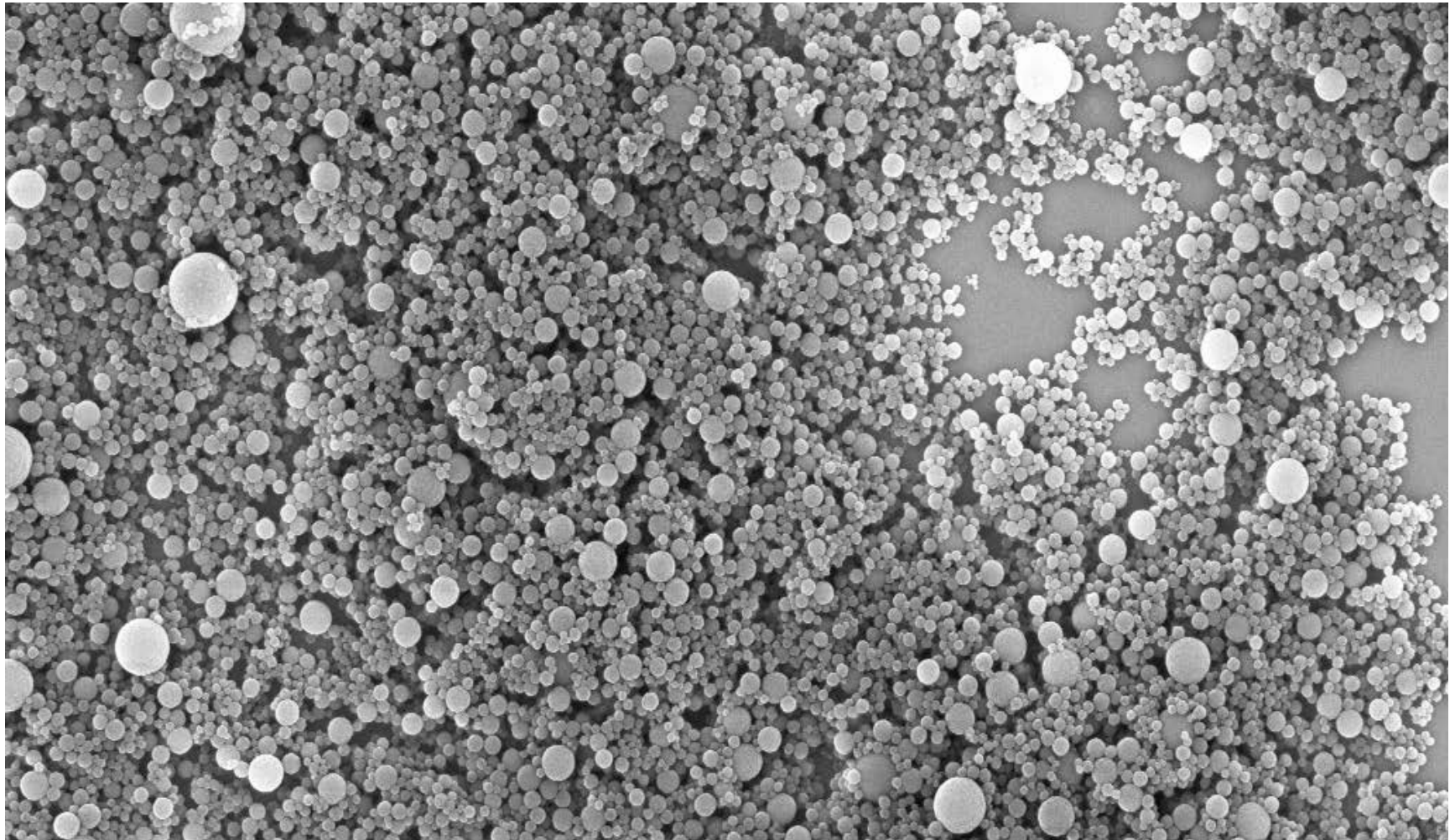


4-Vinylpyridin
(4-VP)



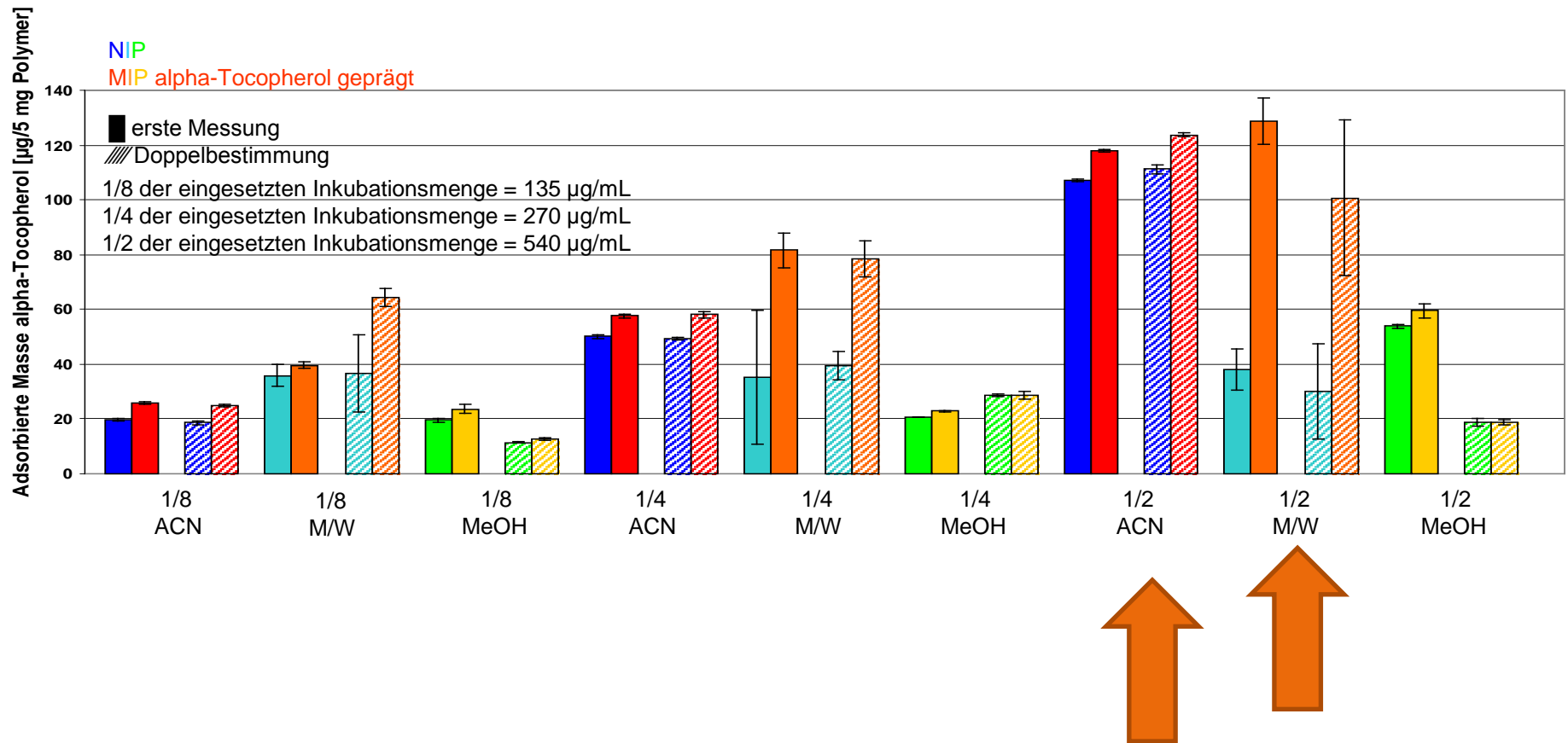
Ethyleneglycoldimethacrylat
(EGDMA)

REM-Aufnahmen von Poly-(MAA-co-EGDMA) Partikeln

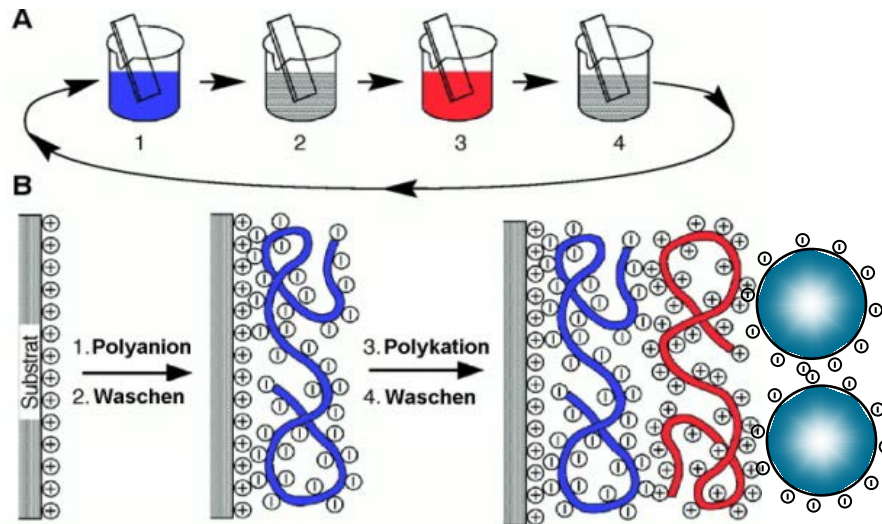


Fraunhofer IGB	Detektor = InLens	Hochsp. = 5.00 kV	1 μ m	H320
LEO 1530VP	Signal B = InLens	Vergrößerung = 25.00 KX	— —	T16
	Signal Anteil A = 1.000	Arbeitsabstand = 4 mm		

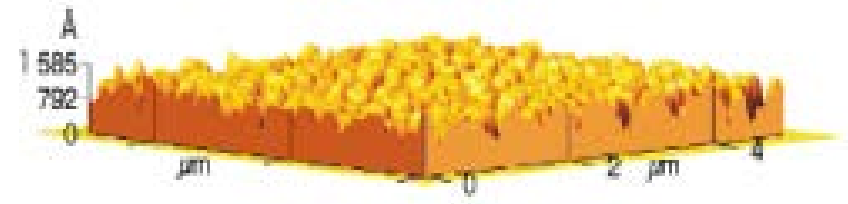
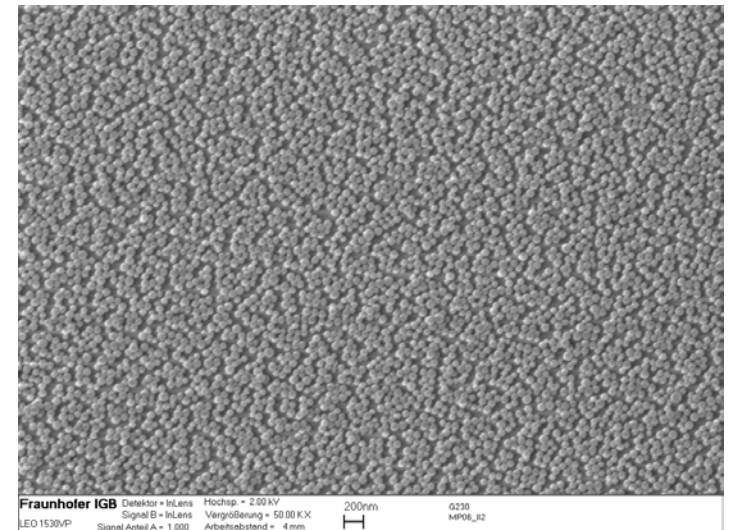
Adsorptionsversuch in Bezug auf theoretische Inkubationskonzentration



Layer-by-Layer zur Anheftung der Partikel auf den Füllkörpern



Decher, G. *Science* **1997**, 277, 1232-1237

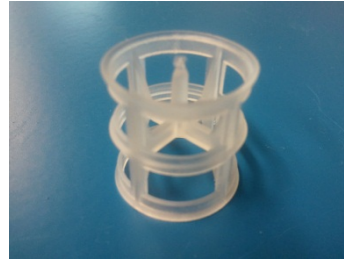


Weber, A. et al., *Chemie Ingenieur Technik* **75** **2003** 437-441

Tovar, G. & Weber, A. *Dekker Encycl. Nanosci. Nanotech.* **2004**

Borchers, K. et al., *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2005**, 383, 738

Partikelbeschichtete Füllkörper



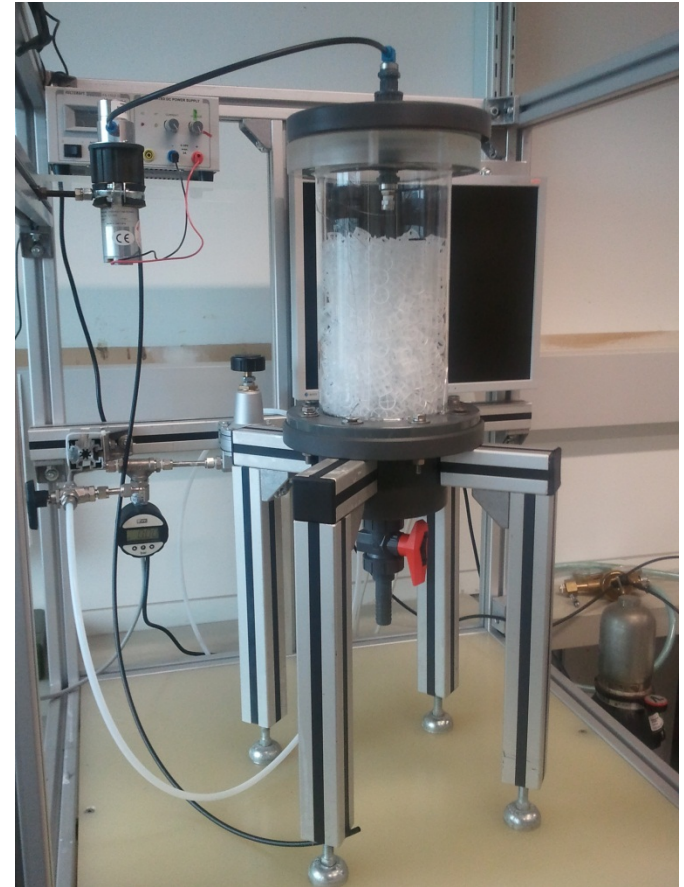
- Beschichtung der Füllkörper mit Nanopartikeln (kovalent oder mittels LBL-Methode).



Queralt Tobarra-Garcia



Matthias Stier



Gliederung

- Sensortechnologie: Oberflächenvergrößerung durch besseres Oberflächen zu Volumenverhältnis
 - Bereitstellung spezifischer Oberflächen
 - Enzymanbindung

- Nanopartikel zur An- und Abreicherung
 - Spezifische polymere Adsorber
 - Beispiel: Vitamin E aus Raps
 - **Beispiel: Wasserreinigung**

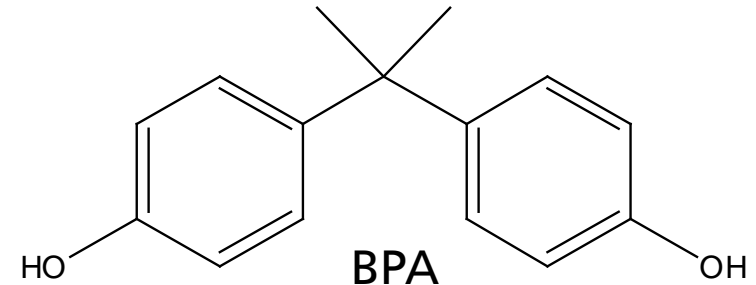
Spurenschadstoffe in Wässern

- Spurenschadstoffe (*micropollutants*): Konzentrationen im ppt- bis ppb-Bereich.
- Präsent in Oberflächen- und Grundwässern, Ausflußwässern von Kläranlagen → in Trinkwässern in niedrigen aber zunehmend störenden Konzentrationen.
- Beachtenswerte toxische oder anderweitig negative Effekte.
- Beispiele für Spurenschadstoffe :
 - Pestizide
 - Spezifische chemische Komponenten aus Haushalt, Industrie bis Landwirtschaft
 - Arzneimittel (*active pharmaceutical ingredients APIs*)

Zielstrukturen Bisphenol A und Penicillin G

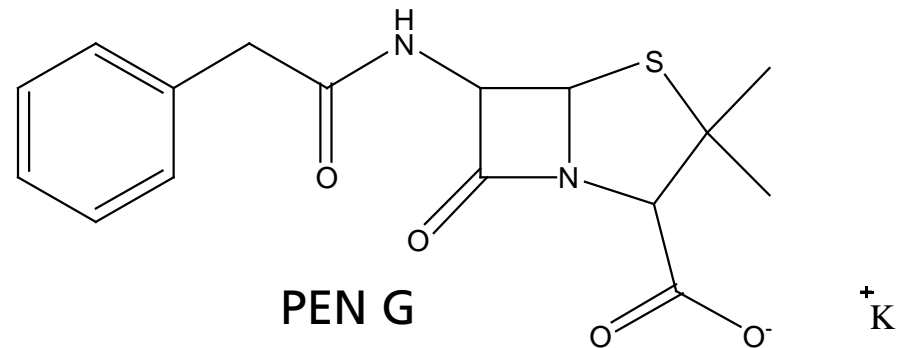
■ 2,2'-Bis-(4-hydroxyphenyl)propan: Bisphenol A (BPA)

- Endocriner Disruptor
- Bestandteil vieler Kunststoffe
- Hydrophobes Molekül



■ Benzylpenicillin: Penicilin G (Kaliumsalz)

- Antibiotikum
- Geladenes und hydrophiles Molekül

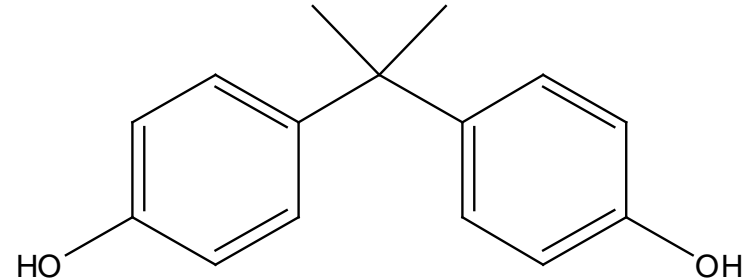


Nanosciences, Nanotechnologies,
Materials and New Production
Technologies – 'NMP'



Modellsubstanz Bisphenol A (BPA)

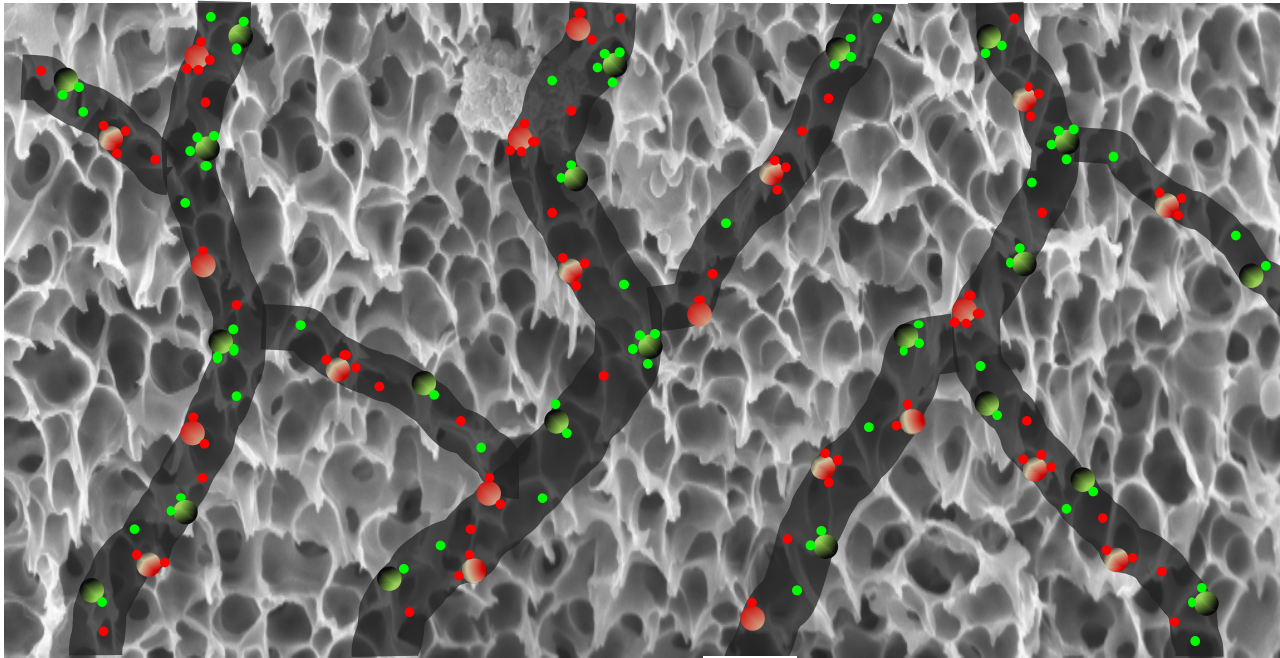
- 2,2'-Bis-(4-hydroxyphenyl)propan



- Löslichkeit in Wasser 120 mg L⁻¹ – 320 mg L⁻¹ (25 °C, pH = 7 bis 8)
- Europaweite Messkampagne von Proben aus Oberflächenwässern:
1230 Proben nur fünf ohne Nachweis von Bisphenol A
- Endokriner Disruptor → Östrogene Wirkung
- Auswirkung auf Tiere:
 - Frösche und Fische: Verweiblichung und Fehlbildungen
- Auswirkung auf den Menschen umstritten → Widersprüchliche Studien
- Seit Juli 2011 EU-weites Verkaufsverbot von BPA-haltigen Babyflaschen

Konzept nanostrukturierte Kompositadsorbermembran

- Regenerierbare Adsorbermembran beladen mit spezifisch adsorbierenden Polymernanopartikeln mit hoher Adsorptionskapazität für verschiedene Substanzen



Partikel A



Partikel B



Substanzklasse A

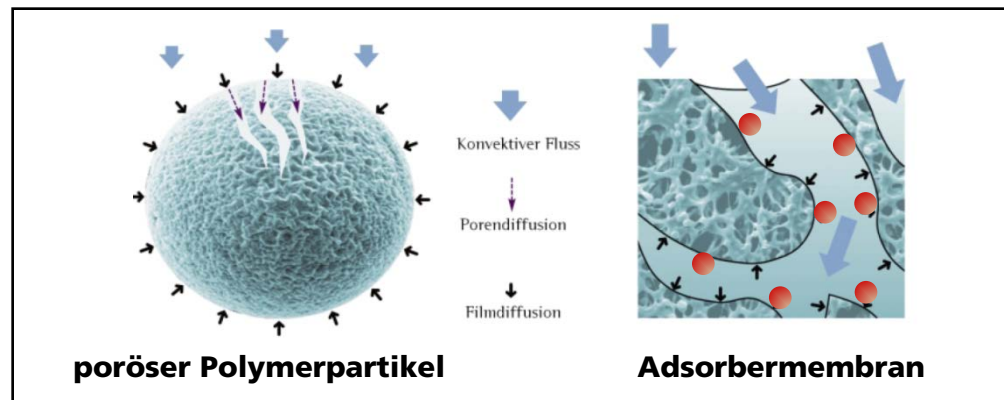


Substanzklasse B



Polymernanopartikel in Adsorbermembranen

- Attraktivität von Nanopartikeln als Adsorbentmaterialien
 - Großes Oberflächen-Volumen Verhältnis → große spezifische Oberfläche ohne innere poröse Struktur
 - Schnelle Adsorption da Stofftransport nicht diffusionslimitiert
 - hohe dynamische Adsorptionskapazität
 - geringe Kontaktzeiten möglich



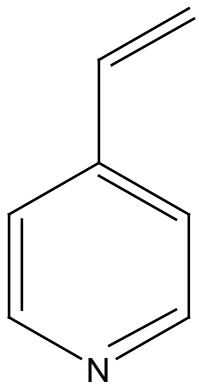
- Hypothese für Nanopartikel-Kompositadsorbermembranen
 - Einbettung von großen Mengen an Partikeln in die Membran möglich bei zeitgleich guter mechanischer Stabilität

Adsorbermembranen im Einsatz

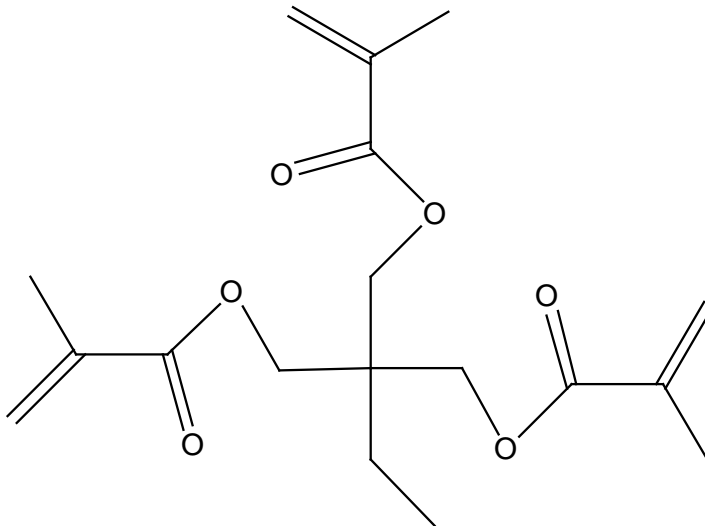
- Hohe dynamische Adsorptionskapazität bei gleichzeitig hohen Durchflusswerten und niedrigen Transmembrandrücken
 - Energieeffizient
 - Niedrige Betriebskosten
- Potenziell Regenerierbar
 - Wiederverwendbar
- Auf dem Markt bisher Adsorbermembranen mit Oberflächenfunktionalisierung zur Adsorption von Viren, Proteinen und DNA
 - Einsatz im *Downstream Processing* in der Pharmaindustrie
- Unser Ansatz: Adsorbermembranen für kleine organische Moleküle wie Spurenschadstoffen in Wässern

NanoMIP-Synthese – Zielmolekül BPA

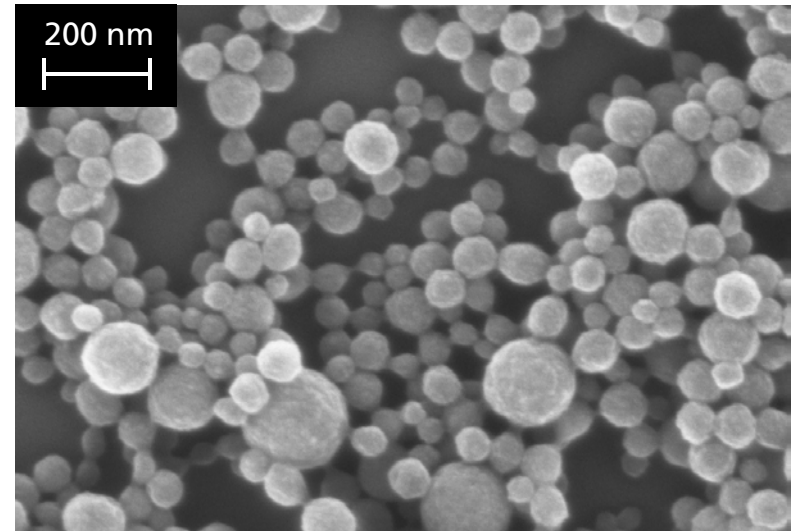
- Poly(4-vinylpyridin-co-trimethylolpropan-tri-methacrylat)
P(4-VP-co-TRIM)
- Synthese via konventioneller Miniemulsionspolymerisation (Öl-in-Wasser)
- Monomer: 4-Vinylpyridin (4-VP)
- Vernetzer: Trimethylolpropan-tri-methacrylat (TRIM)
- Molares Monomer-zu-Vernetzer-Verhältnis 1 : 1



4-VP



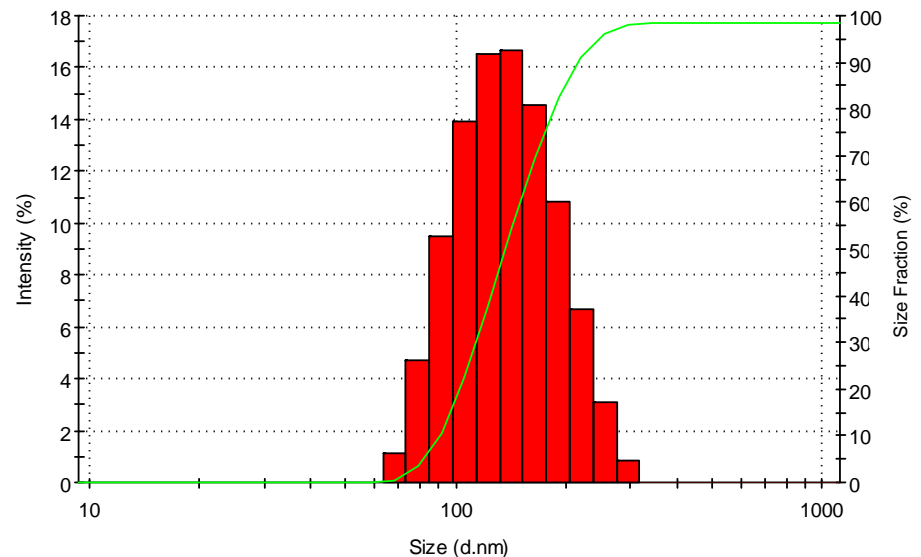
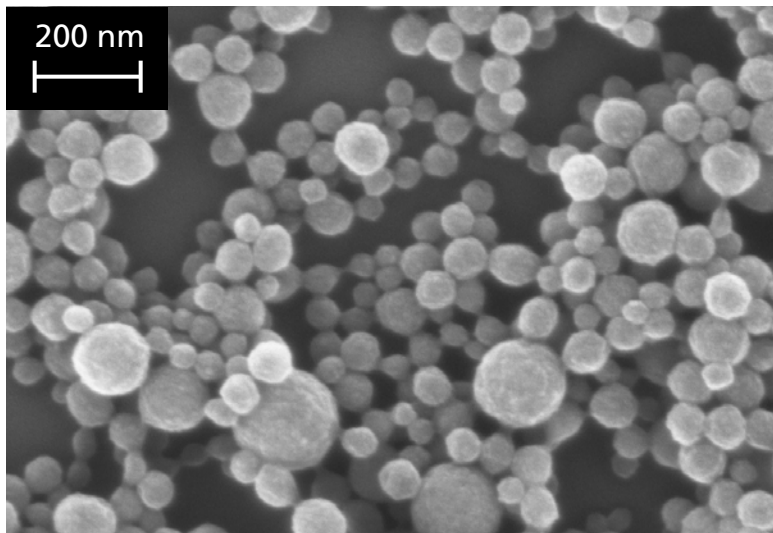
TRIM



Partikelgröße

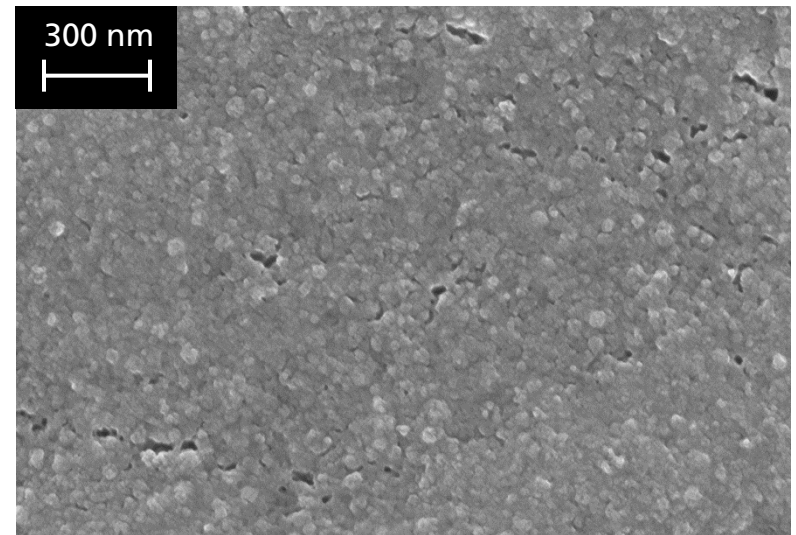
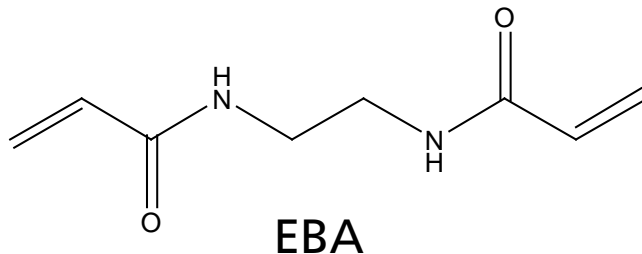
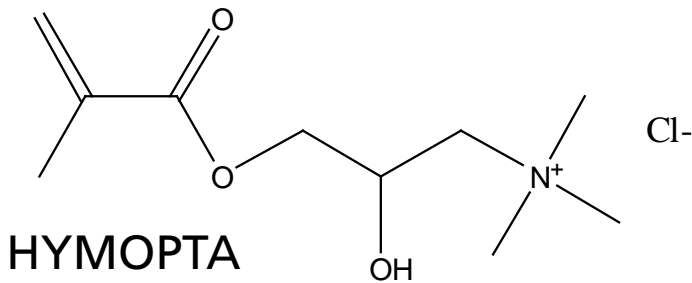
■ Poly(4-Vinylpyridin-co-Ethylenglykoldimethacrylat)

- Durchschnittliche Partikelgröße 146 nm
- Durchschnittliches Zetapotential +34 mV
- Spezifische Oberfläche 67 m²/g



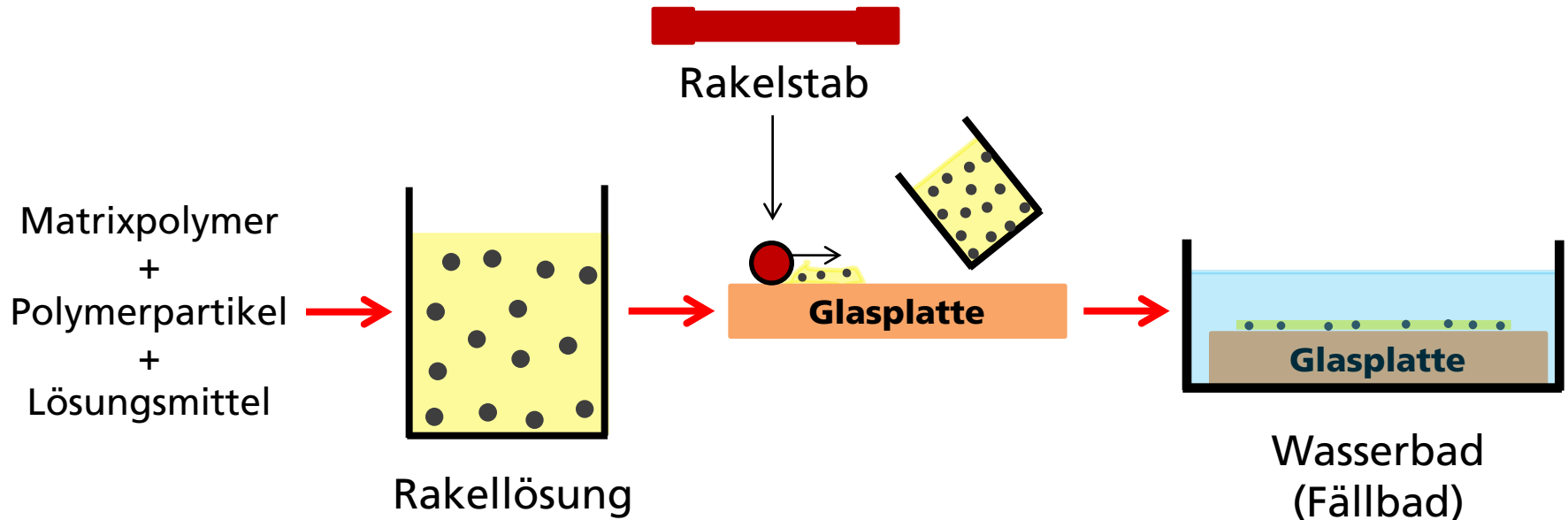
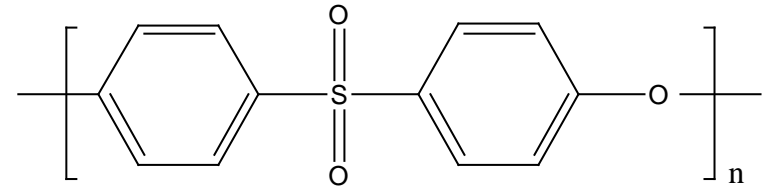
NanoMIP-Synthese – Zielmolekül PEN G

- Poly(2-Hydroxy-3-methacryloyloxypropyltrimethyl-ammoniumchlorid-co-ethylen-bis-acrylamid) -> P(HYMOPTA-co-EBA) -> Hydrogel
- Synthese via inverser Miniemulsionspolymerisation (Wasser-in-Öl)
- Monomer: 2-Hydroxy-3-methacryloyloxypropyltrimethyl-ammoniumchlorid (HYMOPTA)
- Vernetzer: Ethylen-bis-acrylamid (EBA)
- Molares Monomer-zu-Vernetzer-Verhältnis 4:1

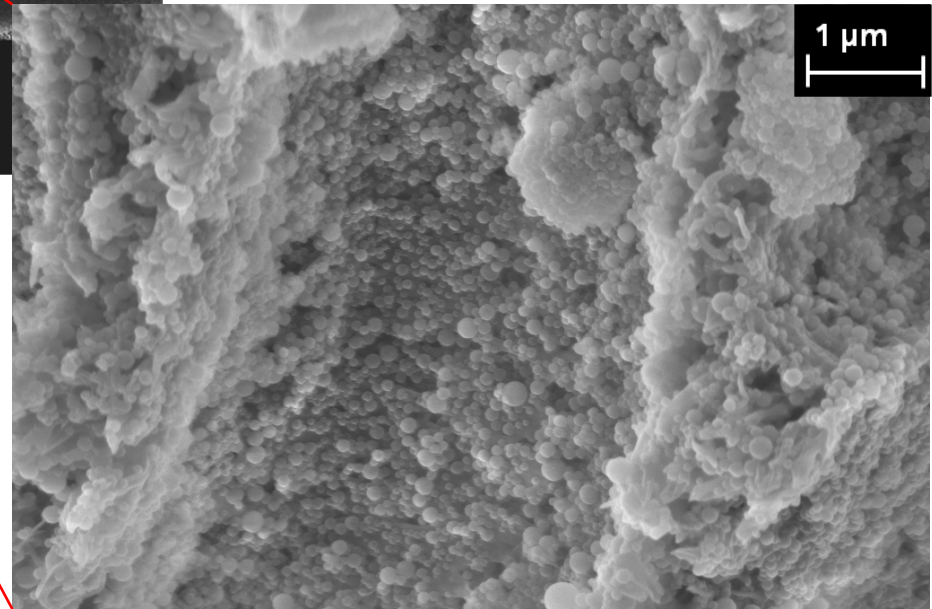
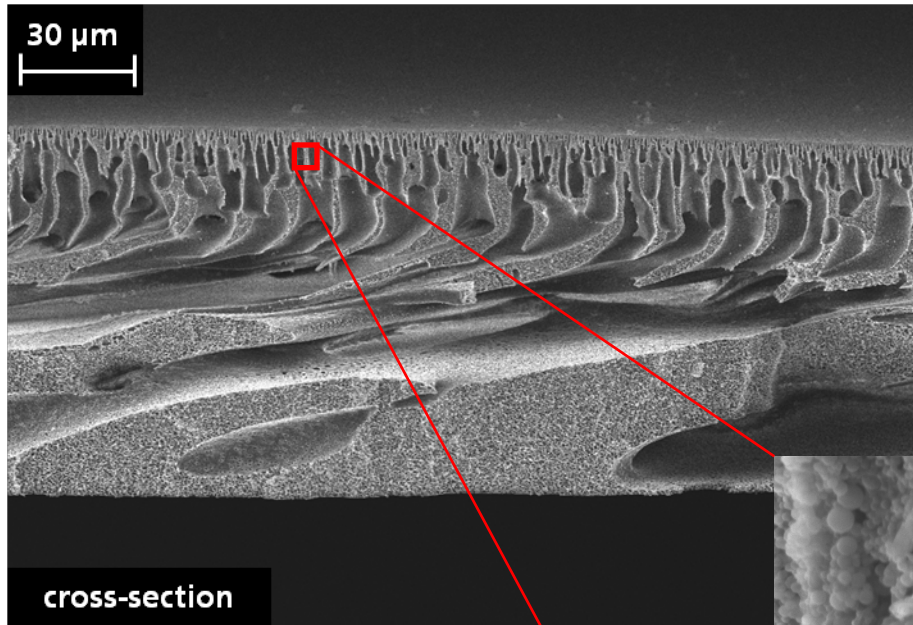


Membranherstellung – (Nass)-Phaseninversion

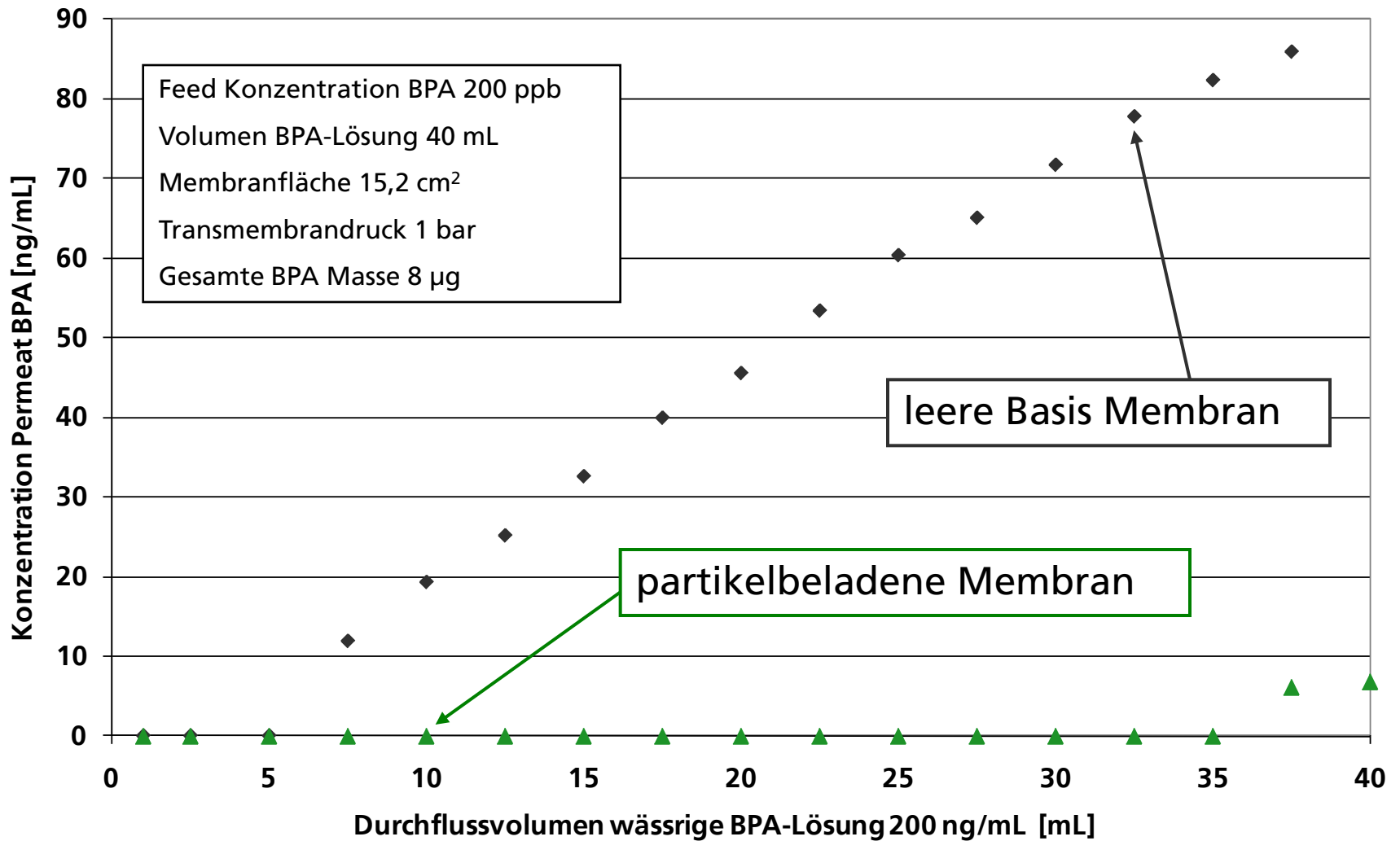
- Matrixpolymer Polyethersulfon (PES)
- Molekulargewicht 19000 g mol^{-1}



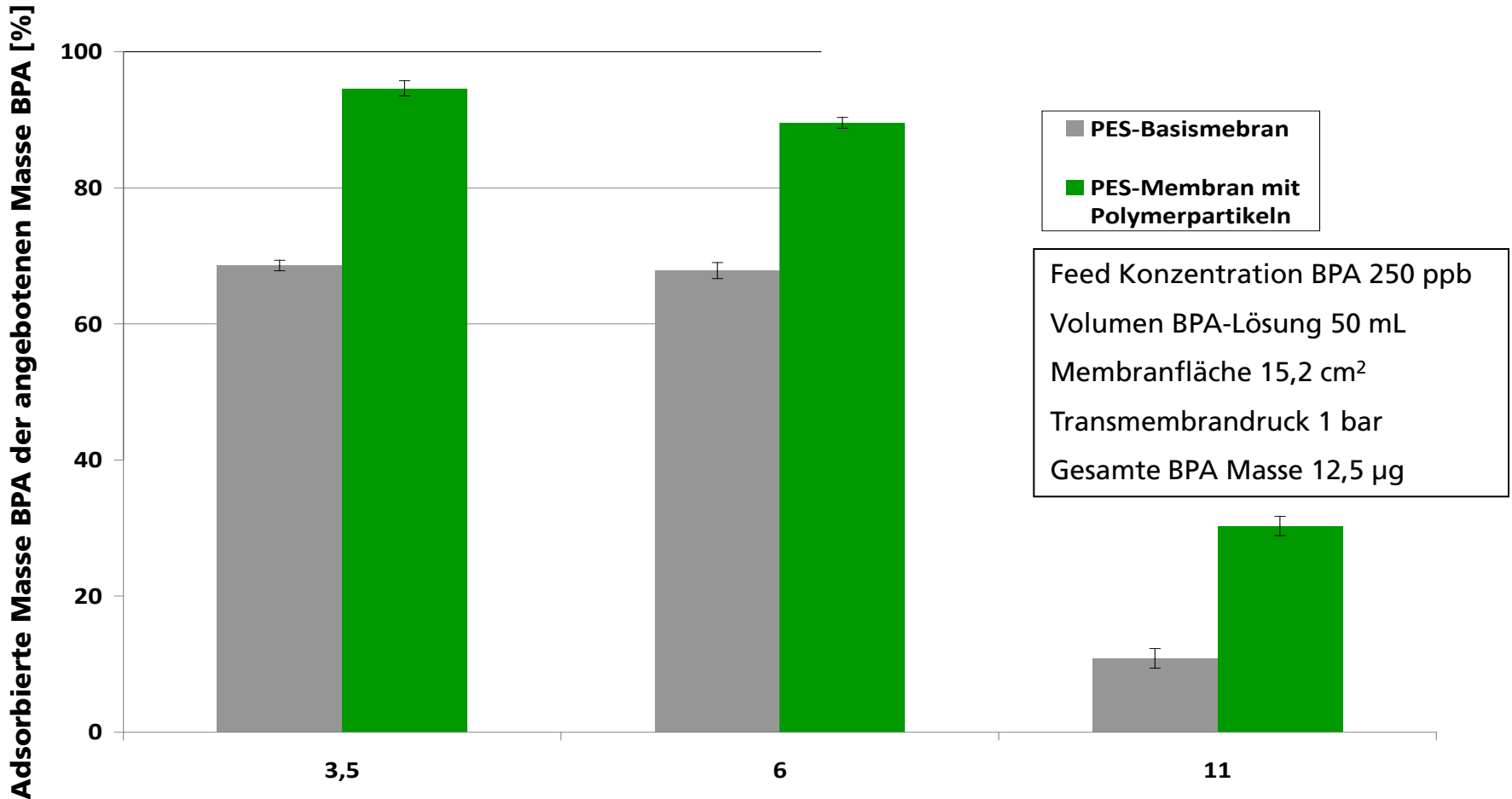
PES-Membranen mit Polymeradsorberpartikeln



Adsorptionsversuche – Durchbruchvolumen



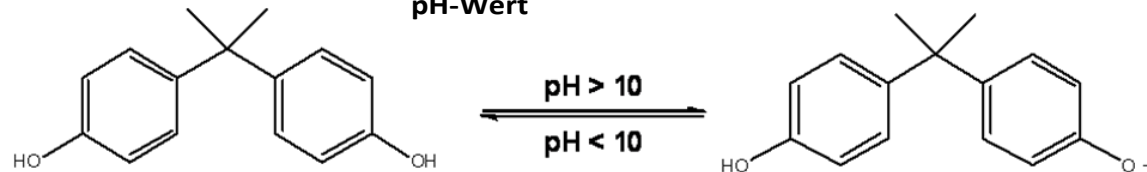
Adsorptionsversuche – Einfluss des pH-Wertes



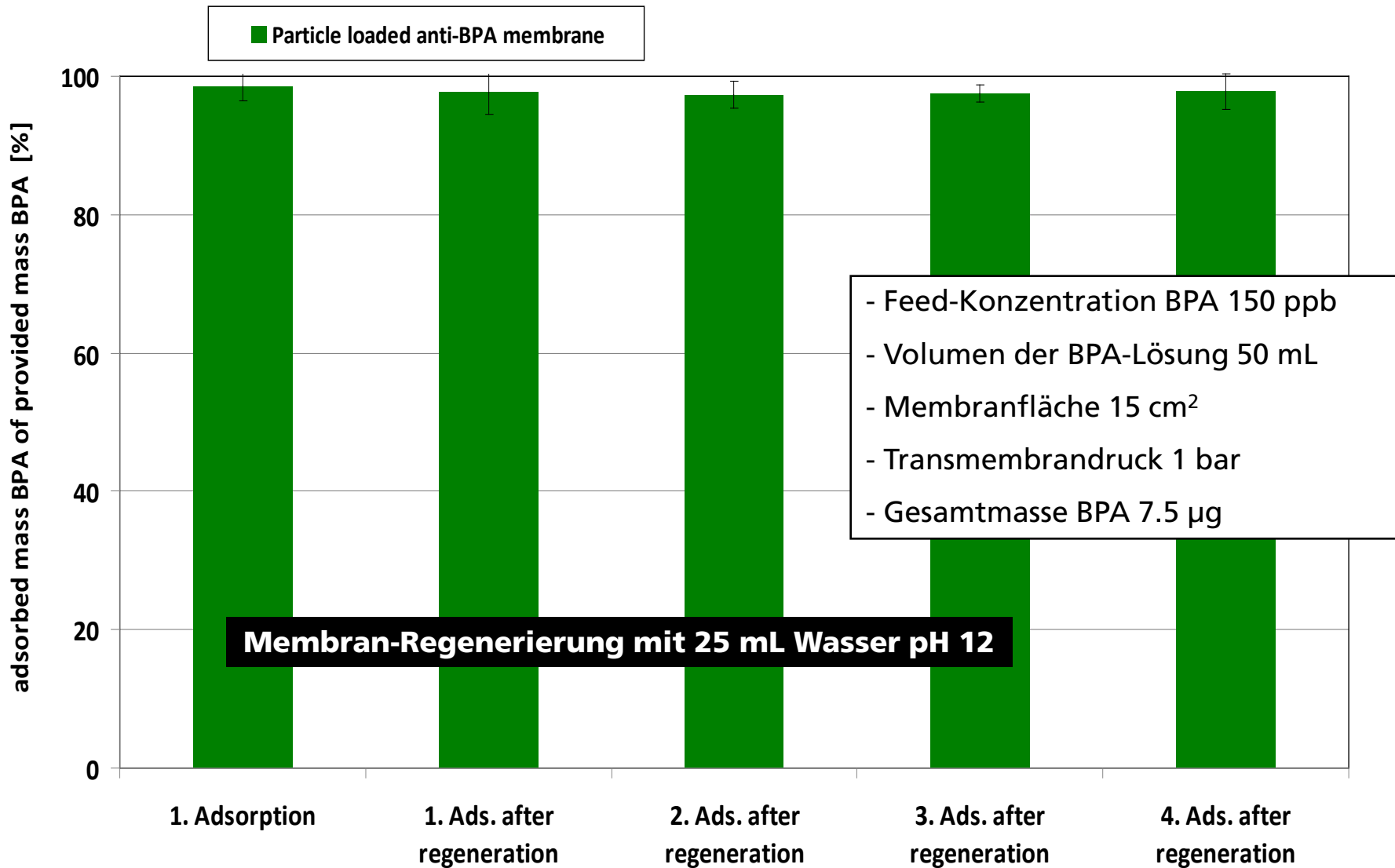
pK_s Bisphenol A

pK_{s1} = 10.2

pK_{s2} = 11.4

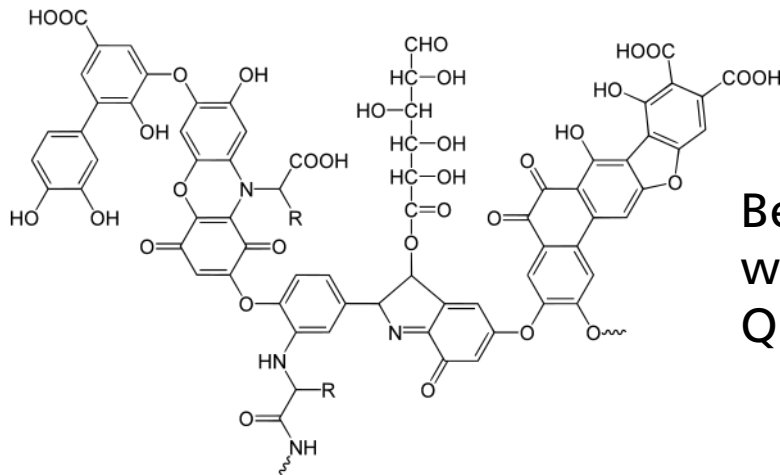


Adsorptionsversuche – Regenerierbarkeit der Membranen



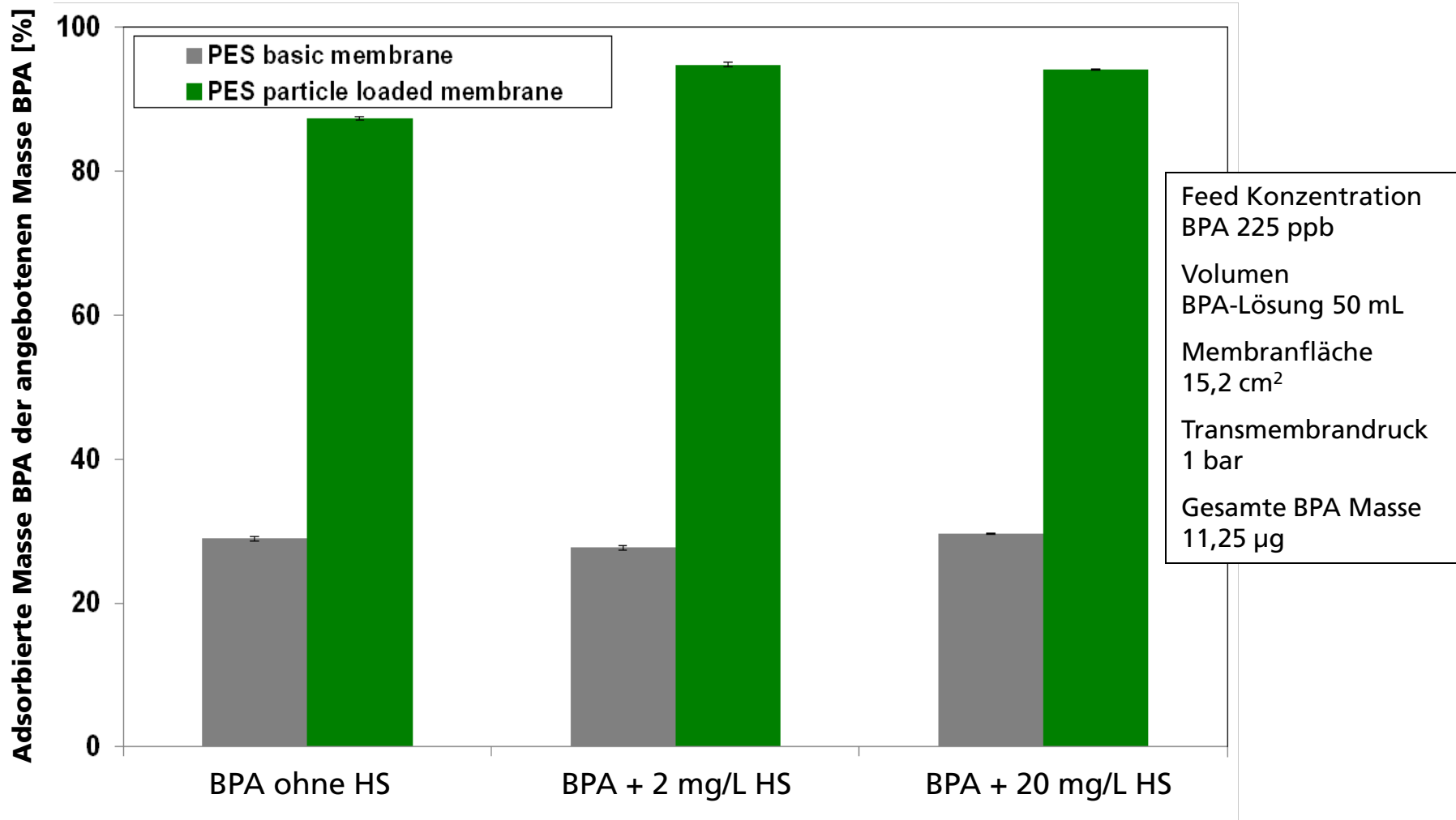
Reale Umgebung – Einfluss von Huminsäure-Adsorption?

- Gebrauch unter Realbedingungen:
→ Membran-fouling durch **D**issolved **O**rganic **M**atter (DOM).
- **N**atural **O**rganic **M**atter (NOM)
 - NOM präsent in Oberflächen- und Grundwässern
 - NOM beinhaltet Huminsäure- und weitere Fraktionen
 - Die Huminsäurefraktionen beinhaltet höhermolekulare organische Moleküle wie Huminsäure (HA)

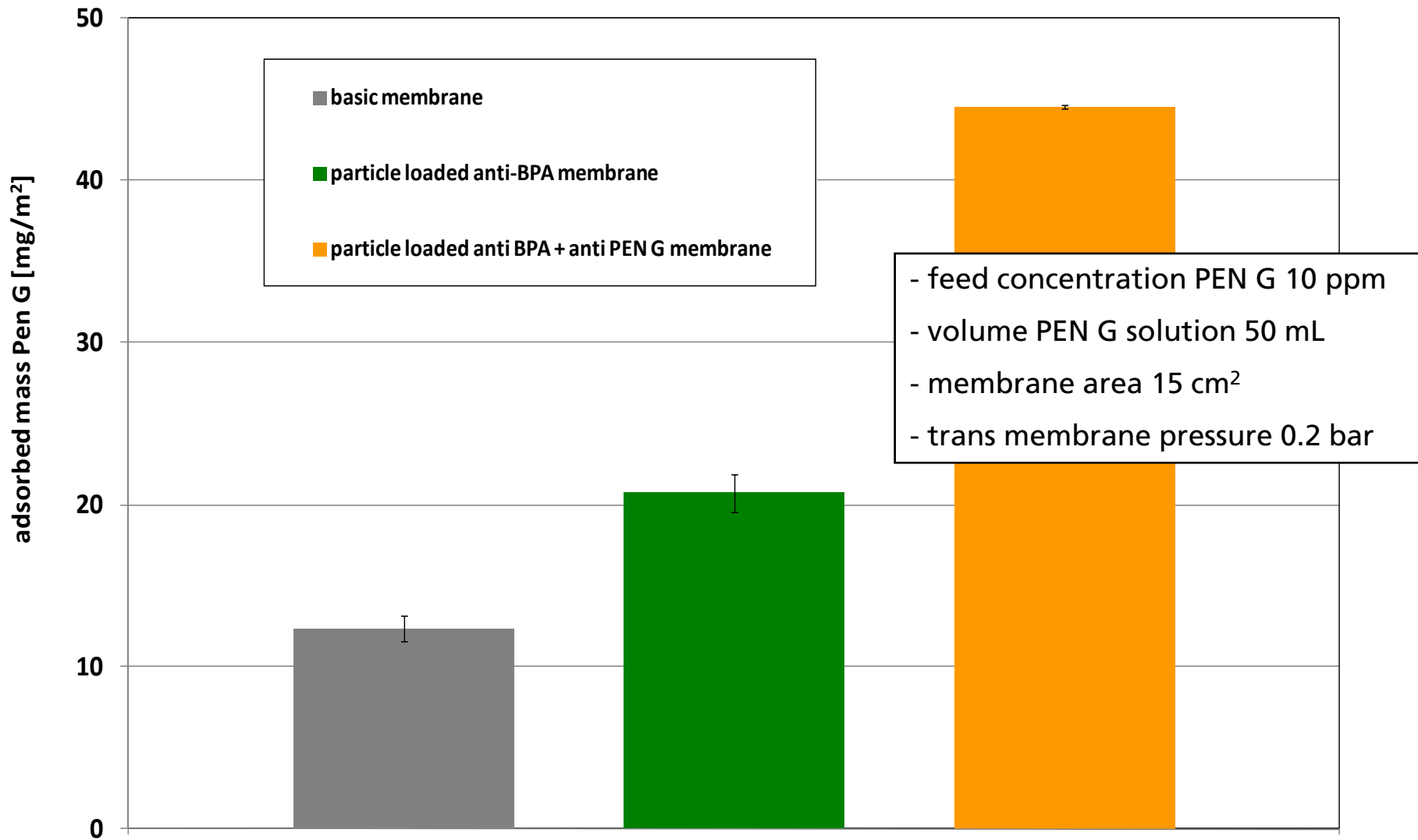


Beispiel für eine typische Huminsäure, welche diverse Komponenten trägt: Quinone, Phenole, Katechole und Zucker.

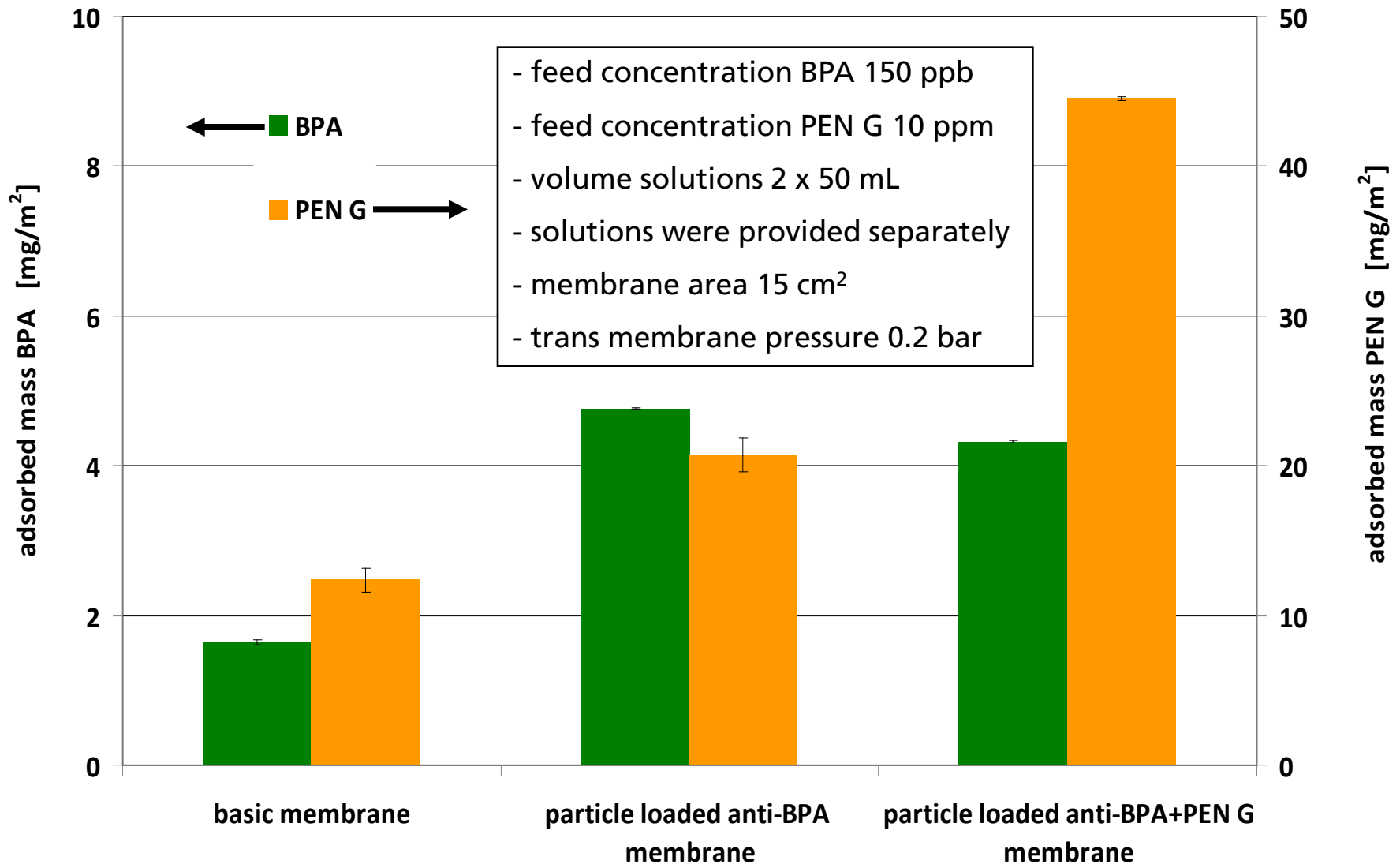
Adsorptionsversuche – Einfluss von Huminsäure (HS)



Adsorption von PEN G



Adsorption von BPA und PEN G



Zusammenfassung Beispiel Wasser

- Partikelbeladene Membranen zeigen erhöhte Adsorptionskapazitäten für BPA und PEN G
- Starke pH-Abhängigkeit bei der Adsorption von BPA
 - BPA-Elution von den Membranen
 - Regenerierbarkeit
 - Wiederverwendbarkeit
- Kaum Einfluss von Huminsäure (HS) auf die Adsorption von BPA
 - Etwas größere Masse an BPA wird in Anwesenheit von HS adsorbiert, wahrscheinlich durch Bildung einer hydrophoben HS-Schicht (Fouling)
- Maßgeschneiderte Adsorbermembranen für unterschiedliche Komponenten sind möglich

Unseren Kooperationspartnern, meinen Kollegen und den Zuwendungsempfängern



Ansprechpartner IGB

Dr. Achim Weber

Stellv. Abteilungsleiter, Gruppenleiter
„Partikuläre Systeme und Formulierungen“

Telefon +49 711 970-4022
achim.weber@igb.fraunhofer.de



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!