

Smart, effizient und farbenfroh: Drug Delivery im Chemieunterricht

Elisabeth Dietel, Antonia Fruntke & Prof. Dr. Timm Wilke*

Problemstellung

Entzündungsreaktionen treten in vielen Krankheitsbildern auf (z.B. COVID-19) und können schlimmstenfalls zu einer **Sepsis** führen, die jährlich mit **11 Mio. Todesfällen** assoziiert ist [1]. Ein neuer Therapieansatz beruht auf der zielgerichteten Medikamentenfreisetzung am betroffenen Organ („targeted drug delivery“). Der Wirkstoff wird zum Transport von „Nanokapseln“ umschlossen. **Die Synthese, Wirkstoffverkapselung und gezielte Freisetzung bieten exzellente Gelegenheiten, die Lehrplanthemen „Nanotechnologie“ und „Polymere“ zu vernetzen.** Hierzu werden eine illustrative Versuchsreihe und Unterrichtsmaterialien vorgestellt.

Einen Wirkstoff nur genau an seinem Zielort in lediglich so hohen Dosierungen wie nötig und mit so wenigen Nebenwirkungen wie möglich einsetzen – **maßgeschneiderte und zielgerichtete Behandlung** ist keine Zukunftsmusik, sondern liegt mit Hilfe der **Nanomedizin** in greifbarer Nähe. Umhüllte Wirkstoffe sind der Schlüssel zum Erfolg. [2]

Sogenannte **Nanocarrier**, d.h. Nanopartikel aus Polymeren [3], schließen Wirkstoffmoleküle ein. Die Carrier können so angepasst werden, dass sie den Wirkstoff nur „auf Befehl“ freigegeben. Nanocarrier reagieren auf körpereigene **Enzyme**, die **Temperatur** oder den **pH-Wert**, aber auch auf externe Reize wie Magnetfelder oder Ultraschall. Auch die **Geschwindigkeit** der Wirkstofffreisetzung kann über chemische Modifizierung der Polymere eingestellt werden, die die Nanohülle bilden. [4]

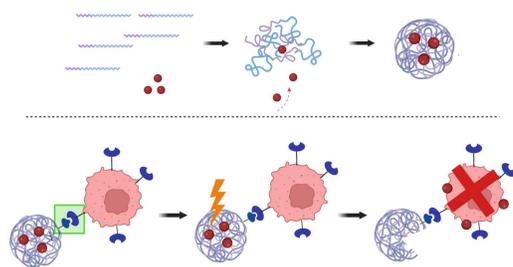


Abb. 1: Das Konzept von Drug Delivery mit Nanocarriern.

Diese Flexibilität bringt viele Vorteile:

- **Schutz** sensibler Wirkstoffe vor der Körperabwehr in gesunden Regionen, z.B. für SARS-CoV-2-Impfstoffe
- **Verringerung von Nebenwirkungen** durch lokale Einschränkung der Wirkung auf den Zielort
- **maßgeschneiderte** Bekämpfung von z.B. Tumoren
- **Verringerung der notwendigen Dosis** durch Anpassung der Freisetzung im „therapeutischen Fenster“ (vgl. Abb. 2)
- **zielgerichtete** Behandlung von Krankheiten mit hohen Sterblichkeitsraten, z.B. der Sepsis

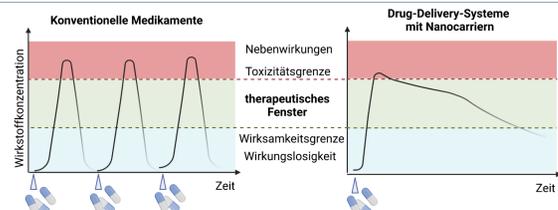


Abb. 2: Therapeutisches Fenster mit und ohne Nanocarrier.

An der Friedrich-Schiller-Universität Jena wird im Rahmen des Sonderforschungsbereichs (SFB) PolyTarget Spitzenforschung auf dem Gebiet der Nanomedizin betrieben [5].

Zentrale Erkenntnisse zu polymerbasierten Nanocarriern bieten großes, bisher **weitgehend ungenutztes didaktisches Potential**. Alltagsrelevante Themen aus der Nanomedizin können durch didaktische Rekonstruktion mit gezielten experimentellen Vereinfachungen aus der Forschung in den Schulkontext übersetzt werden, sodass Nanomedizin auch im **Schülerexperiment** erlebt werden kann.

Die Versuchsreihe

Für die Herstellung polymerbasierter Nanocarrier über die Methode der Nanofällung wurden das handelsübliche Poly(lactid-co-glycolid) (**PLGA**) sowie das selbst synthetisierte Poly(δ -valerolacton) (**P δ VL**) verwendet. Die Nanofällung konnte experimentell vereinfacht und ohne anschließende Aufreinigungsschritte durchgeführt werden (vgl. Abb. 3). Um Effektstärke und gute Nachvollziehbarkeit ohne Spezialausrüstung zu gewährleisten, wurden im Experiment Farbstoffe statt Wirkstoffe in die Carrier eingekapselt. [6]

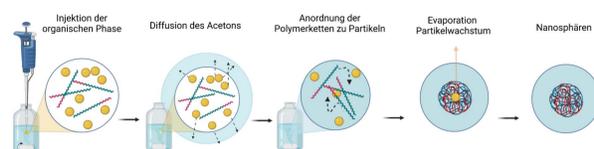


Abb. 3: Vereinfachte Nanofällung.

Vor allem mit dem Farbstoff **Nilrot** konnten die Einkapselung in die Carrier und die anschließende **pH-Wert-abhängige Freisetzung** eindrucksvoll demonstriert werden. Die realitätsnahen Größeneigenschaften der hergestellten Nanopartikel konnten über Dynamische Lichtstreuung und Rasterelektronenmikroskopie belegt werden. Die Beladung der Nanocarrier mit Nilrot wurde durch spezielle Analysen mit Hilfe der UV/VIS-Spektroskopie bestätigt, wobei P δ VL Nilrot besser eingekapselte als PLGA. Eine Kombination der Analysemethoden ermöglichte einen Vergleich von Abbau- und Freisetzungverhalten der Nanopartikel aus beiden Polymeren. Im basischen Milieu wurde durch **irreversible Esterspaltung** ein Partikelabbau und damit eine **Farbstofffreisetzung** bewirkt. Eine Variation der Konzentration beeinflusste dabei die Kinetik der Freisetzung. Aus PLGA-Nanopartikeln wurde Nilrot im Allgemeinen schneller freigesetzt als aus P δ VL-Nanopartikeln. Die Unterschiede zwischen den Polymeren und den Konzentrationen konnte **mit bloßem Auge** sowie **unter UV-Licht** verfolgt werden (vgl. Abb. 4).

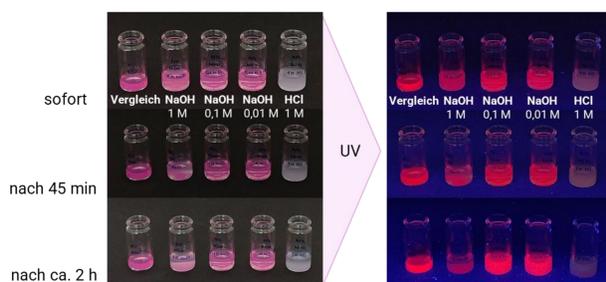


Abb. 4: Einkapselung und Freisetzung von Nilrot in bzw. aus P δ VL.

Diskussion & Ausblick

Sowohl die Beladung der auf einfachem Weg herstellbaren Nanocarrier mit Nilrot als auch die anschließende Freisetzung des Farbstoffs sind als erfolgreich zu beurteilen und sind durch den Verzicht auf kostspielige Labor- und Analysegeräte bzw. gefährliche oder Spezialchemikalien sowie die herausragende Effektstärke durch die Farbigeit für eine Durchführung im Chemieunterricht gut geeignet. Mit etwa **5 € pro Durchführung** der Versuchsreihe wurden **low-cost-Experimente** geschaffen. Durch die Einbettung der Versuche in ein Lernset (vgl. Abb. 7) mit Theoriestationen wurde die Basis für eine **einfache Implementation** im Unterricht gelegt. Eine erste Pilotierung der Versuchsreihe erfolgte während der Jenaer Summer School im Juli 2022. 48 Schüler*innen ohne maßgebliches Vorwissen zum Thema Nanomedizin führten die Experimente gruppenweise durch und bearbeiteten ausgewählte Theoriestationen (vgl. Abb. 5).



Abb. 5: Schüler*innen der Summer School beim Experimentieren.

Sowohl in der Einkapselung als auch Freisetzung wurden die Ergebnisse der Experimente bezüglich Größe und Sichtbarkeit der Effekte **erfolgreich reproduziert** (vgl. Abb. 6). Das Feedback der Teilnehmenden zeigte das enorme Potential des Themenkomplexes und des Lernsets, **Interesse** für nanomedizinische Themen zu generieren, über Anschaulichkeit **Faszination** zu wecken und **experimentelle Kompetenzen** im Umgang mit neuen Geräten und Methoden zu schulen. Im Rahmen eines Fragebogens direkt im Anschluss an die Summer School konnte bereits ein **Wissenszuwachs** zu nanomedizinischen Aspekten festgestellt werden.



Abb. 6: Schüler*innenergebnisse der Experimente mit Nilrot.

Das Lernset

Ausgehend von der rekonstruierten Versuchsreihe wurde ein **Lernset** konzipiert, das die Experimente mit Theorieelementen kombiniert und anhand einer Analogie von Drug Delivery mit Nanocarriern und einer „Taxifahrt“ von Wirkstoffen einen roten Faden des Komplexes erstellt (vgl. Abb. 7).

Das Lernset mit Versuchsanleitungen und weiteren Materialien ist unter dem abgebildeten QR-Code zugänglich.

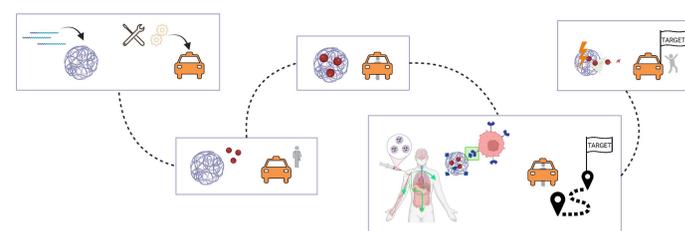


Abb. 7: Taxi-Analogie für die Vermittlung von Drug Delivery mit Nanocarriern.

Literatur

- [1] Fleischmann-Struzek, C., Rose, N., Reinhart, K. (2022). Sepsisassoziierte Todesfälle in Deutschland: Charakteristika und regionale Variation. Bundesgesundheitsbl 65/3, 388–395. [2] Parak, W. J., Feliu, N. (Hrsg.) (2020). Colloids for Nanobiotechnology. Synthesis, Characterization and Potential Applications. Elsevier, Amsterdam, Oxford, Cambridge. [3] Englert, C., Brendel, J. C., Majdanski, T. C., Yildirim, T., Schubert, S., Gottschaldt, M., Windhab, N., Schubert, U. S. (2018). Pharmapolymer in the 21st century: Synthetic polymers in drug delivery applications. Progress in Polymer Science 87, 107–164. [4] Makhlof, A. S. H., Abu-Thabit, N. Y. (Hrsg.) (2018-2019). Stimuli responsive polymeric nanocarriers for drug delivery applications. Woodhead Publishing, Duxford, Cambridge, MA. [5] Polytarget (2021). Projektübersicht. <https://www.polytarget.uni-jena.de/projekte> (letzter Zugriff am 19.7.2022). [6] Fruntke, A., Behnke, M., Stafast, L. M., Träder, T., Dietel, E., Vollrath, A., Weber, C., Schubert, U. S., Wilke, T. (submitted). Targeted drug delivery: Synthesis of smart nanocarriers for school chemistry education. J. Chem. Ed.



Elisabeth Dietel
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Didaktik der Chemie
August-Bebel-Str. 2, D-07743 Jena
elisabeth.dietel@uni-jena.de



Antonia Fruntke
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Didaktik der Chemie
August-Bebel-Str. 2, D-07743 Jena
antonia.fruntke@uni-jena.de



FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA