
TOXIKOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG VON NANOMATERIALIEN FÜR DIE DIAGNOSTISCHE BILDGEBUNG IN DER MEDIZIN - NANOMED

Förderkennzeichen : 03X0104B

Abschlussbericht

PerkinElmer chemagen Technologie GmbH
Arnold-Sommerfeld-Ring 2
D-52499 Baesweiler

Baesweiler, den 29.06.2012

i.A. Dr. Thomas Sommer

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	3
2. Wissenschaftlich- technische Ergebnisse	4
2.1 Nitritverfahren zur Magnetitherstellung.....	4
2.2 Emulsionsverfahren zur Magnetitherstellung.....	6
2.3 Referenzumhüllung von Nanopartikeln.....	9
2.4 Nano-Beadherstellung	11
3. Aussichten	15

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

1. Einleitung

Das Ziel des Teilprojekts 2 des NanoMed Verbundprojekts ist die Entwicklung von neuartigen, magnetischen Beads im Nanometerbereich $\ll 500$ nm für die diagnostische Bildgebung in der Medizin. Die Hauptaufgabe besteht somit in der Etablierung einer reproduzierbaren Synthese von magnetischen Nanopartikeln und deren physikalischen Charakterisierung unter Qualität gesicherten Bedingungen. Die allgemeinen Qualitätssicherungsmaßnahmen sind gerade in Hinsicht auf eine spätere Vermarktung von Beginn an zu berücksichtigen. Die physikalischen Eigenschaften werden nach erfolgreicher Synthese und ggf. nach Umhüllung mit Polymeren bei der PerkinElmer chemagen Technologie GmbH ermittelt, die toxikologischen Eigenschaften (Partikelgröße, Zetapotential) werden von den Projektpartnern des Verbundprojektes untersucht.

Die Synthesestrategie der neuen Nano-Beads soll auf der Basis von nanokristallinem Magnetit erfolgen, der für seine sehr günstigen Eigenschaften z.B. in der Magnetresonanztchnik bekannt ist. Anschließend an eine erfolgreiche Synthese werden verschiedene Hüllpolymere in Hinsicht auf zu erwartende bzw. gewünschte Wechselwirkungen mit biologischen Systemen wie z.B. gute Hämokompatibilität an die Nanopartikel gebunden. Besondere Eigenschaften in toxikologischer Hinsicht könnten in einem weiterführenden Schritt herausgearbeitet werden, indem z.B. positive oder negative Oberflächenladungen oder chelatisierende Gruppen mit Metallionen auf den Nanopartikeln immobilisiert werden.

Referenzpolymer für die Immobilisierung bzw. Derivatisierung weiterer Polymere auf dem nanokristallinem Magnetit ist der Polyvinylalkohol aus der patentierten Herstellung von Mikro-Beads der chemagen AG.

Die zu erwartende Untergrenze der Größenverteilung der neuen Nano-Beads liegt in der Größenordnung von ca. 100 - 200 nm, wenn es gelingt den mittleren Durchmesser des nanokristallinen Magnetits deutlich unter 50 nm zu verringern. Die neue Nano-Bead Entwicklung wird sich zunächst prinzipiell an den schon etablierten und patentierten Verfahren orientieren. Die Herstellung der patentierten Mikro-Beads der chemagen AG ist in drei Arbeitsschritte unterteilt:

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

- 1.) Herstellung des „Roh-Magnetits“ (30 - 50 nm)
- 2.) Herstellung einer stabilen Suspension (Umhüllung) aus einer PVA-Lösung und dem Roh-Magnetit
- 3.) Herstellung der Nano-Beads aus dem magnetischen Fluid über eine Wasser-in-Öl Emulsion.

2. Wissenschaftlich – technische Ergebnisse

Grundlage für eine erfolgreiche Synthese von magnetischen Beads im Nanobereich ist eine optimale Synthese der magnetischen Grundkomponente Magnetit. Das Standardverfahren der chemagen AG liefert nicht ausreichend kleine Magnetitpartikel (<100 nm), so dass eine abweichende Synthese etabliert werden muss. Ausgewählt und erfolgreich optimiert wurden zwei Verfahren zur Herstellung von Magnetit im Größenbereich < 100 nm.

2.1 Nitritverfahren zur Magnetitherstellung

Das Verfahren über FeSO_4 und Natriumnitrit nutzt die Redoxreaktion von Fe(II)-Ionen und Nitrit zu Fe(III)-Ionen:



Das Verhältnis von Fe(II) zu Fe(III) wird über die Menge an Natriumnitrit eingestellt. Es wird zudem unter Ausschluß von Luftsauerstoff gearbeitet, so dass eine ungewünschte Luftoxidation von Fe^{2+} -Ionen und damit eine unerwünschte Veränderung der Stöchiometrie, die einen wesentlichen Einfluss auf die Partikelgröße hat, weitestgehend verhindert wird. Über diese Reaktion konnten stabil Magnetit-Nanopartikel im Bereich ca. 50 nm erzeugt werden (Abb.1).

Synthesebeispiel:

(0,044mol) 12,2 g Fe(II)-sulfat (VWR >99,5%) werden in 30 ml VE Wasser gelöst (VE Wasser wurde zuvor für 30 Minuten mit einer Wasserstrahlpumpe entgast) und in einem 250 ml Rundkolben auf 50°C erwärmt. (0,0087 mol) 0,60 g NaNO_2 (Roth) werden ebenfalls in 20 ml entgastem VE Wasser gelöst und sofort mit der

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Eisensalzlösung unter Rühren vermischt. Nach 30 Sekunden wird zügig 10 ml einer 25%igen Ammoniaklösung zugegeben und für weitere 5 Minuten gerührt.

Der gebildete Magnetit wird magnetisch abgetrennt und zehnmal mit 50 ml VE Wasser durch wiederholtes Suspendieren, Separieren und Dekantieren salzfrei gewaschen (Leitfähigkeit $\ll 100 \mu\text{S}$). Zur Probenvorbereitung für die Messung der Partikelgrößenverteilung wird mit einem Ultraschallhomogenisator (Bandelin Sonopuls GM200) für 5 Minuten beschallt.

Übersicht der Reaktionsansätze:

Ansatz	Einwaage Fe(II)sulfat [g]	Wasser [ml]	Einwaage NaNO ₂ [g]	Temperatur [C°]	Molares Verhältnis Fe(II)/ Nitrit	Größe [nm]
1	12,2	50	0,8	RT	3,79:1	Fe ₂ O ₃
2	12,2	50	0,7	RT	4,33:1	>200
3	12,2	50	0,6	RT	5,06:1	122
4	12,2	50	0,5	RT	6,07:1	>200
5	12,2	50	0,8	40	3,79:1	Fe ₂ O ₃
6	12,2	50	0,7	40	4,33:1	>200
7	12,2	50	0,6	40	5,06:1	105
8	12,2	50	0,5	40	6,07:1	>200
9	12,2	50	0,8	50	3,79:1	Fe ₂ O ₃
10	12,2	50	0,7	50	4,33:1	>200
11	12,2	50	0,6	50	5,06:1	56 (Abb.1)
12	12,2	50	0,5	50	6,07:1	>200
13	12,2	50	0,8	60	3,79:1	Fe ₂ O ₃
14	12,2	50	0,7	60	4,33:1	>200
15	12,2	50	0,6	60	5,06:1	102
16	12,2	50	0,5	60	6,07:1	>200

Tabelle 1. Magnetitsynthese nach dem Nitritverfahren

Das beste Ergebnis wurde bei einem Verhältnis Fe(II) / Nitrit von ca. 5:1 und einer Temperatur von 50°C erzielt. Eine weitere Erhöhung oder Erniedrigung der Nitrit Konzentration führt zu größeren bzw. nicht magnetischen Partikeln (Fe₂O₃).

Der Magnetit hat einen mittleren Durchmesser von 56 nm und liegt damit deutlich unter 100 nm. Der Syntheseweg bietet damit eine gute Basis zur Herstellung von

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Nano-Beads. Über weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Verdünnung der Eisensalze könnte die Synthese noch verbessert werden.

Die Größenmessungen wurden wie alle folgenden Messungen mit der PCS Methode durchgeführt (DelsaNano C, Beckman Coulter).

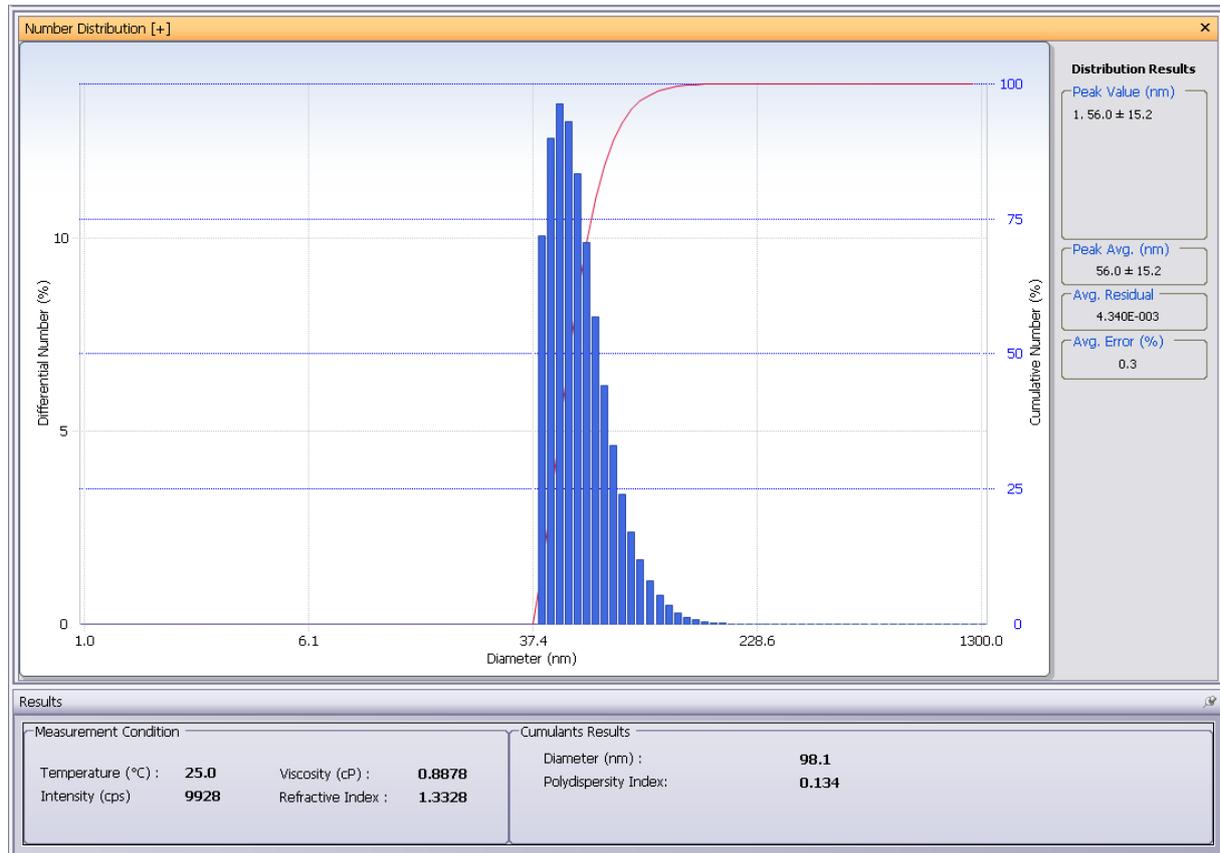


Abb.1 Größenverteilung von nanokristallinem Magnetit nach dem Nitritverfahren

2.2 Emulsionsverfahren zur Magnetitherstellung

Im Vergleich zum oben beschriebenen „Nitritverfahren“ bietet ein Emulsionsverfahren den Vorteil, dass der Reaktionsraum für ein Partikel durch die Größe der Micellen der Emulsion vorgegeben ist. Die resultierende, maximale Partikelgröße ist somit durch die Micelle vorgegeben, wenn die Reaktion zur Bildung der Partikel sehr schnell verläuft. Gelingt es eine stabile Nanoemulsion herzustellen so verringert sich die Tendenz zur Bildung größerer Partikel aus oben genannten Gründen. Zugleich können von Synthesebeginn an wasserlösliche Polymere (PVA etc.) in den Reaktionsansatz eingebracht werden, die innerhalb der Micelle mit einem geeigneten

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Crosslinker untereinander vernetzt und so direkt zu einem Nano-Bead stabilisiert werden könnten.

Diese Eintopfreaktion hätte den Vorteil, dass Zwischenschritte vermieden werden und umständliches z.B. desagglomerieren von Magnetitpartikeln unnötig wird. Sollte diese Methode jedoch nicht zum gewünschten Erfolg führen, kann auf die in der Durchführung und im Materialaufwand wesentliche einfachere „Nitrit“ Methode zurückgriffen werden. Zunächst soll aber gezeigt werden, dass auf diese Weise nanokristallines Magnetit hergestellt werden kann.

Durchführung des Emulsionsverfahrens :

Es werden in einer organischen Phase (Xylol >98%, Roth), die nur schlecht bzw. gar nicht wasserlöslich ist, mittels Natrium-dodecylbenzolsulfonat (NaDBS) (Sigma) als Emulgator Micellen aus einer wässrigen Eisensalzlösung erzeugt, die nach Zugabe von Ammoniak augenblicklich zu nanokristallinem Magnetit abreagieren. Das Verhältnis von $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ beträgt dabei 2:3. Bezüglich der organischen Phase hat sich ein Mischungsverhältnis von 6 g NaDBS in einem Liter Xylol als günstig erwiesen. Ein typischer Ansatz besteht aus 60 ml der vorher beschriebenen Xylol/NaDBS Lösung, 5 ml Eisensalzlösung (enthält 0,003 mol FeCl_2 (Fluka >99%) und 0,0045 mol $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (Sigma Aldrich >98%)) und 5 ml Ammoniak. Die Xylol/NaDBS Lösung wird vor Beginn der Synthese auf 90°C erhitzt. Unter sehr starkem Rühren wird die Eisensalzlösung eingerührt und weitere 5 Minuten homogenisiert. Die Ammoniaklösung (25%ig, Roth) wird sehr zügig zugegeben und weitere 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe des Ammoniaks verfärbt sich die Emulsion unter Bildung von nanokristallinem Magnetit schlagartig schwarz. Nach 10 Minuten wird der entstandene Magnetit magnetisch abgetrennt. Der Magnetit wird nacheinander jeweils 3x mit Xylol, Aceton, 2-Propanol und 5x mit Wasser gewaschen. Der Magnetit wird in Wasser suspendiert und zur Größenmessung intensiv mit Ultraschall behandelt. Ohne Zugabe eines Stabilisators/Polymers agglomerieren die Partikel allerdings nach einiger Zeit und sedimentieren.

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Xylol/Emulgator 2%ig [ml]	Weiteres Xylol [ml]	Fe(II)-Salz [g]	Fe(III)-Salz [g]	NH ₃ [ml]	Temp.[°C]	Größenverteilung [nm]
30	30	0,805	1,253	5	40	>200 nm
30	50	0,8265	1,252	5	40	>200 nm
30	30	1,623	2,503	10	40	>200 nm
30	50	1,669	2,528	10	40	>200 nm
30	30	0,805	1,253	5	60	121,3
30	50	0,8265	1,252	5	60	135,4
30	30	1,623	2,503	10	60	132,6
30	50	1,669	2,528	10	60	155,7
30	30	0,805	1,253	5	90	65,8
30	50	0,8265	1,252	5	90	59,1
30	30	1,623	2,503	10	90	88,3
30	50	1,669	2,528	10	90	92,7
Xylol/Emulgator 1%ig [ml]	Weiteres Xylol [ml]	Fe(II)-Salz [g]	Fe(III)-Salz [g]	NH ₃ [ml]	Temp.[°C]	Größenverteilung [nm]
30	30	0,805	1,253	5	40	>200 nm
30	50	0,8265	1,252	5	40	>200 nm
30	30	1,623	2,503	10	40	>200 nm
30	50	1,669	2,528	10	40	>200 nm
30	30	0,805	1,253	5	60	110,9
30	50	0,8265	1,252	5	60	81,3
30	30	1,623	2,503	10	60	81,0
30	50	1,669	2,528	10	60	149,3
30	30	0,805	1,253	5	90	75,3
30	50	0,8265	1,252	5	90	72,1
30	30	1,623	2,503	10	90	62,5
30	50	1,669	2,528	10	90	65,8

Tabelle 2. Magnetitsynthese nach dem Emulsionsverfahren

Auch hier konnten Partikel von einer Größe von ca. 60 nm erzeugt werden. Eine weitere Optimierung könnte evtl. über eine größere Verdünnung der Eisensalze oder eine höhere Emulgatorkonzentration erfolgen

Zu überprüfen ist allerdings, ob der Emulgator quantitativ von den Beads entfernt werden kann bzw. ob nachfolgende Beschichtungen oder Derivatisierungen davon beeinflusst werden.

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

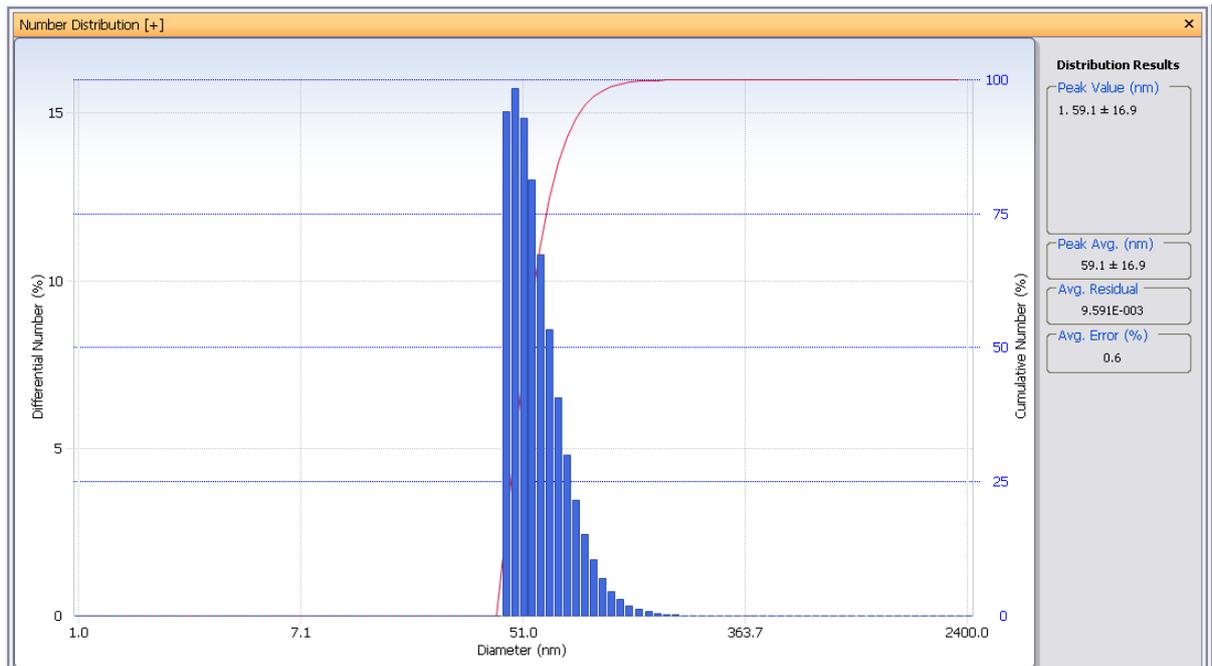


Abb. 2: Größenverteilung von Magnetit nach dem Xylol Emulsionsverfahren

2.3 Referenz (PVA) Umhüllung

Ein wesentliches Problem der Herstellung und Stabilisierung von nanokristallinem Material ist die große Tendenz der Partikel zu Agglomeration. Aufgrund des extrem großen Verhältnis von Oberfläche zu Masse weisen die Nanopartikel eine sehr hohe Oberflächenenergie auf. Dadurch verklumpen sie mit der Zeit zu gewöhnlichen Mikropartikeln. Es ist daher notwendig die Oberfläche der Nanopartikel mit geeigneten Substanzen zu inaktivieren und damit vor Agglomeration zu schützen. Polare, sauerstoffhaltige Substanzen wechselwirken mit der Oberfläche sehr stark und lösen sich nicht mehr von der Oberfläche, obwohl sie nicht kovalent gebunden sind. Insbesondere Polymere mit einer großen Anzahl an polaren funktionellen Gruppen wie der Hydroxyl- oder Carboxylfunktion besitzen eine hohe Affinität zu Eisenoxidoberflächen und verhindern die weitere Agglomeration der Partikel. Zusätzlich zu den stabilisierenden Eigenschaften lassen sich zudem durch ausgewählte funktionelle Gruppen die toxikologischen Eigenschaften der Nanopartikel gegenüber biologischen Systemen verändern.

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

So fallen den Hüllpolymeren drei wichtige Aufgaben zu:

- 1.) Verhinderung von Agglomeration
- 2.) Veränderung der Oberflächeneigenschaften (z.B. Oberflächenladung) durch Variation des Polymeren
- 3.) Variation der Oberflächeneigenschaften durch Bereitstellung zusätzlicher funktioneller Gruppen und deren Derivatisierung

Als Referenzpolymer wurde der Polyvinylalkohol, der auch in den von der chemagen AG entwickelten magnetischen Beads zum Einsatz kommt, ausgewählt. Alternativ zum PVA wurden weitere Polymere als Hüllpolymere (Tabelle 3) eingesetzt. Als entscheidender Parameter der erfolgreichen Umhüllung wurde die resultierende Größenverteilung der Partikel nach der Oberflächenbehandlung mit den Polymeren herangezogen. Zusätzlich wurde das Zetapotential der Nanopartikel bestimmt. Das Zetapotential wird als Maß für die Oberflächenladung herangezogen werden und lässt Rückschlüsse auf das tendenzielle Agglomerationsverhalten von Partikeln zu.

Durchführung der Polymerumhüllung:

50 ml einer Magnetitsuspension (Konzentration ca. 10 mg/ml) werden mit 25 ml einer 1%igen wässrigen Polymerlösung vermischt und fünfmal mit einem Ultraschallhomogenisator (Bandelin SM200) für 2 Minuten bei 60% Leistung beschallt. Die Suspension wird anschließend in einem Eisbad abgekühlt und erneut beschallt. Nach dem Homogenisierungsvorgang werden die Partikel mit einem NdFeB Magneten magnetisch aus der Suspension abgeschieden, wobei darauf zu achten ist, dass der Abstand der Suspensionsschicht zum Magneten nicht zu groß wird. Der abgeschiedene Magnetit wird mit VE Wasser gewaschen, um das überschüssige Polymer zu entfernen und erneut magnetisch separiert. Dieser Vorgang wird fünfmal wiederholt. Zuletzt wird der Magnetit mit 50 ml VE Wasser suspendiert und die Suspension wie oben beschrieben fünfmal mit dem Ultraschallhomogenisator beschallt.

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Magnetit	Hüllpolymer	Größenverteilung [nm]	Zetapotential [mV]	Probenbezeichnung
Nitrit Methode	PVA	126.0	-35	CHEM06
Nitrit Methode	PAA	94.6	-53	CHEM07
Nitrit Methode	Dextran	114.7	-5	CHEM11
Nitrit Methode	Amylose	105.8	-3	CHEM12
Emulsionsverfahren	PVA	150.0	0	CHEM08
Emulsionsverfahren	PAA	110	-25	CHEM09
Emulsionsverfahren	Dextran	121.7	-4	CHEM13
Emulsionsverfahren	Amylose	112.1	-3	CHEM14
„Himbeere1“, IPHT	PVA	154.0		CHEM04

Tabelle 3 Magnetit und Hüllpolymere (PVA Polyvinylalkohol, PAA Polyacrylsäure)

In der Tabelle 3 sind die besten Ergebnisse der Polymerumhüllung aufgelistet. Die Größe der Partikel liegt im Bereich von 100 – 150 nm. Auch wenn es, wie in den Kapiteln 2.1 und 2.2 beschrieben wurde, möglich ist kleinere Magnetipartikel zu erzeugen, konnte hier trotz intensiver Behandlung mit einem Ultraschallhomogenisator keine kleineren Partikel erzeugt werden. Erwartungsgemäß führt die Immobilisierung einer Polyacrylsäure aufgrund der Carboxylgruppen bei pH 8 zu einem negativen Zetapotential, während die ungeladenen Polymere eine nahezu ausgeglichene Oberflächenladung ergeben. Lediglich die Probe CHEM06 mit PVA Hülle weicht stark vom Erwartungswert ab und sollte noch einmal überprüft werden.

2.4 Nano-Beadherstellung

Auf Basis des chemagen Standard-Magnetits (Größenverteilung zwischen 100 und 200 nm) wurden erste Versuche zur Herstellung von Beads im Größenbereich < 500 nm unternommen. Die Herstellung der Beads soll über ein Emulsionsverfahren erfolgen. Dabei besteht die Hauptphase aus einem herkömmlichen Pflanzenöl und die zweite Phase aus einem wässrigen magnetischen PVA-Fluid (Volumenverhältnis Öl/Fluid ca. 1:10) erfolgen. Die Micellengröße der Emulsion, die das magnetische

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Fluid enthalten, bestimmt die Größe der resultierenden Beads. Dabei ist die Untergrenze der Micelle durch die Größenverteilung des eingesetzten Magnetits gegeben. Ziel ist es jedoch mehrere magnetische Kerne in eine näherungsweise kugelförmige PVA-Matrix einzuschließen. Daher muss die Größenverteilung der resultierenden Beads immer größer sein als die ursprüngliche Größenverteilung des Magnetits. Die Micellengröße lässt sich üblicherweise durch Variation des Mischungsverhältnisses verschiedener Detergenzien/ Emulgatoren beeinflussen. Eine Vielzahl geeigneter Detergenzien ist aus der Herstellung von Mikrometer-Beads bekannt. Ebenso bekannt ist der generelle Einfluss der einzelnen Detergenzien auf die resultierende Beadgröße. Daher wurde eine Reihe von Versuchen mit chemagen Standard-Detergenzien unternommen (Tabelle 3), insbesondere unter Berücksichtigung der Detergenzien die besonders kleine Micellen erzeugen (insbesondere Hypermer).

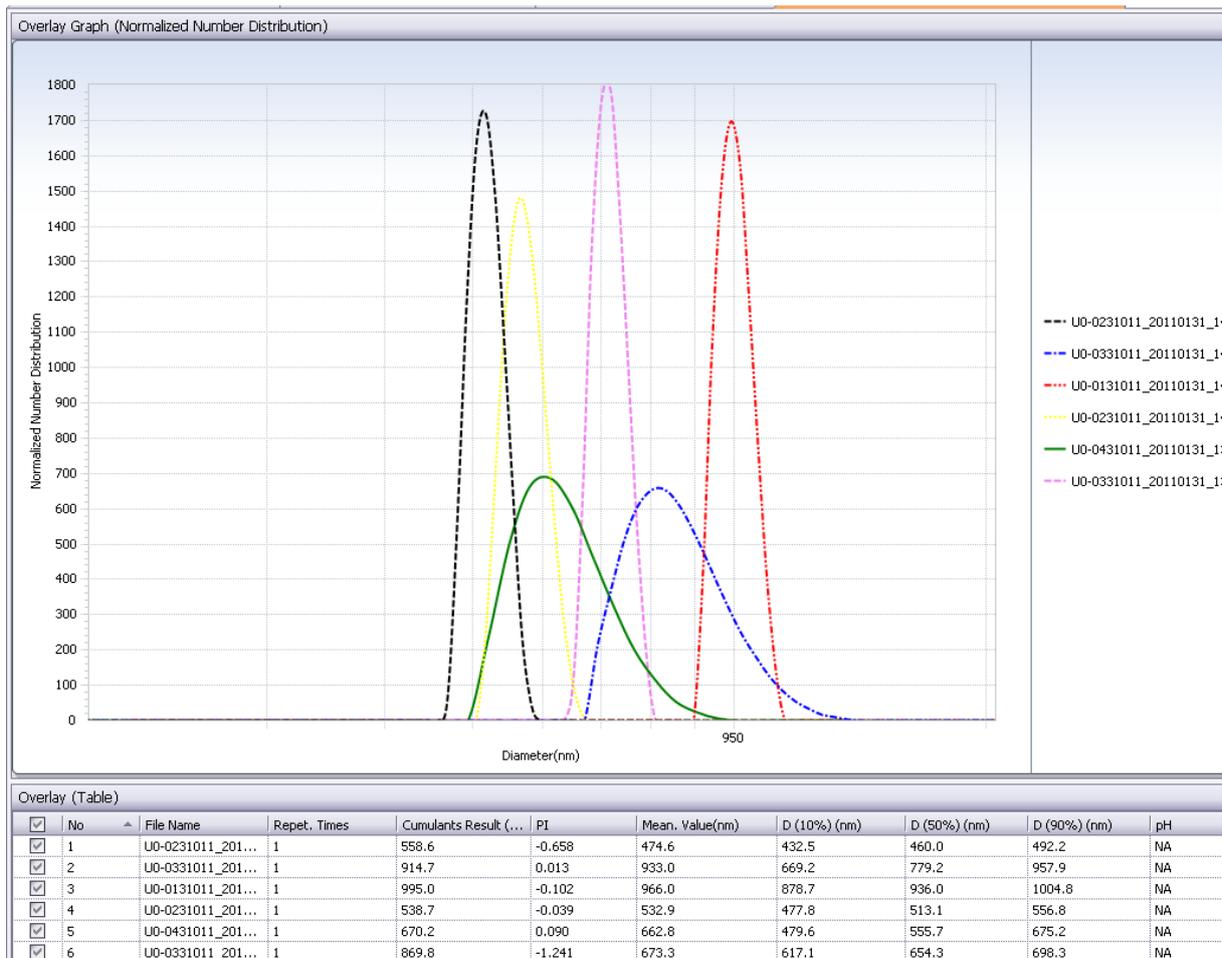


Abb. 3: Größenverteilung von Beads

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Viele Kombinationen erzeugen allerdings gar keine Beads bzw. nicht abtrennbare und damit nicht charakterisierbare Produkte. Die besten Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

Durchführung:

Es werden 60 ml Pflanzenöl in ein 250 ml Becherglas gegeben und verschiedene Detergenzien (nach Tabelle 4) abgewogen und zu der Ölphase hinzugegeben. 6 ml einer Standard-Fluid Lösung (Konzentration: 40 mg/ml Magnetit und 20 mg/ml PVA) und 1 ml einer 1M HCl-Lösung werden eingerührt und für 1 Minute bei 800 U/min weitergerührt. Die Emulsion wird für 60s bei 60% Leistung (Ultraschallhomogenisator Bandelin Sonopuls GM200, Titanteller TT13) beschallt, erneut für 10 Sekunden bei 800 U/Min gerührt, 1 ml einer 12,5 %igen, wässrigen Glutaraldehydlösung versetzt und erneut für 60 s wie oben angegeben beschallt.

Es wird 5 Minuten nachgerührt und magnetisch separiert. Das separierte magnetische Material wird nacheinander mit je 10 ml Benzin 60 (2x), Aceton (2x), 2-Propanol und Wasser (5x) gewaschen.

Zur Charakterisierung wird das magnetische Material in Wasser suspendiert und fünfmal mit einem Ultraschallhomogenisator für 2 Minuten bei 60% Leistung beschallt. Die Suspension wird nach jedem Beschallen in einem Eisbad abgekühlt.

Mit den verwendeten Detergenzien Mischungen sind im besten Fall Beads im Bereich von ca. 500 nm herstellbar. Die allermeisten Ansätze ergaben keine auswertbaren Ergebnisse. Wenige Ansätze lieferten messbare Produkte, die allerdings eher im Mikrometerbereich anzusiedeln sind. Auf Basis bisher verwendeten Detergenzien scheint daher eine Synthese von Nano-Beads nicht aussichtsreich.

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Ansatz	Hypermer [ml]	Sorbitan [ml]	Tween 80 [ml]	Tween 85 [ml]	Synperonic [ml]	Temp. [°C]	Partikelgröße [nm]
1	3	1,75	1	0	0	21	Sehr uneinheitlich
2	3	1,75	1	0	0	22	Sehr uneinheitlich
3	3	1,75	0	0	0	23	Sehr uneinheitlich
4	3	1,75	0	0	0	22	Sehr uneinheitlich
5	3	1,75	0	1	0	22	Sehr uneinheitlich
6	3	1,75	0	1	0	22	> 1µm
7	3	1,75	0	0	1	22	Nicht auswertbar
8	3	1,75	0	0	1	22	Nicht auswertbar
19	3	1,75	1	0	0	22	> 1µm
10	3	1,75	1	0	0	22	> 1µm
11	3	1,75	0	0	0	22	> 1µm
12	3	1,75	0	0	0	22	> 1µm
13	3	1,75	0	1	0	22	> 1µm
14	3	1,75	0	1	0	22	> 1µm
15	3	1,75	0	0	1	22	Nicht auswertbar
16	3	1,75	0	0	1	22	Nicht auswertbar
17	5	1,75	1	0	0	22	> 1µm
18	5	1,75	1	0	0	22	> 1µm
19	3	1,75	0	0	0	22	> 1µm
20	3	1,75	0	0	0	22	Sehr uneinheitlich
21	3	1,75	0	1	0	22	Sehr uneinheitlich
22	3	1,75	0	1	0	22	Sehr uneinheitlich
23	3	1,75	0	0	1	22	Nicht auswertbar

Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Ansatz	HRE [ml]	SPAN 20 [ml]	SPAN 80 [ml]	Simaline WO [ml]	Temp.[°C]	Partikelgröße [nm]
24	3	0	0	0	21	Keine Beads
25	3	3	0	0	22	1004
26	3	3	3	0	23	957
27	3	3	3	3	22	Keine Beads
28	0	3	0	0	22	Keine Beads
29	0	3	3	0	22	958
30	0	3	3	3	23	556
31	0	0	3	0	22	Keine Beads
32	0	0	3	3	22	492
33	0	0	0	3	22	698

Tabelle 4 Nano-Bead Ansätze

4. Aussichten

Aufgrund des vorzeitigen Ausscheidens der chemagen AG aus dem Verbundprojekt als geförderter Partner konnten nicht alle Arbeitspakete vollständig bearbeitet werden.

Es konnten erfolgreich magnetische Nanopartikel im Bereich von ca. 50 nm hergestellt und mit Hüllpolymeren beschichtet werden. Das volle Potential der möglichen Beschichtungen hinsichtlich toxikologischer Aspekte konnte allerdings noch nicht ausgeschöpft werden. Hier bestehen noch vielfältige Variationsmöglichkeiten hinsichtlich des chemischen Aufbaus der Hüllpolymere und deren weiterer chemischer Derivatisierung.

Die Herstellung von magnetischen Nano-Beads auf Polyvinylalkohol Basis - in Anlehnung an die Mikrometer Beads der chemagen AG – konnte bisher nicht erfolgreich realisiert werden. Die besten Resultate liegen mit ca. 500 nm noch weit von dem gewünschten niedrigen Nanometerbereich entfernt. Sollte diese Syntheseroute weiterverfolgt werden ist ein weiteres Screening der geeigneten Emulgatoren für Nanoemulsionen erforderlich. Eventuell könnte eine Kombination der Synthese von Magnetit nach dem Emulsionsverfahren in Gegenwart von Polyvinylalkohol und einem unter alkalischen Bedingungen stabilen Crosslinker erfolgreich sein.