

*Funktionale Makromoleküle lassen sich als Bausteine für eine Vielzahl an Nanostrukturen verwenden. Allerdings ist die Komplexität der Funktionen von synthetischen Polymeren deutlich geringer als die von Biomakromolekülen und anderen biologischen Strukturen. Wichtige Schritte in Richtung komplexerer Funktionen synthetischer Makromoleküle werden vor allem durch kontrollierte Polymerisationen erreicht. Die industrielle Umsetzung zu neuen funktionalen Polymermaterialien ist unterschiedlich aufwändig. Mathias Ulbricht prognostiziert, dass sich das Anwendungsspektrum von synthetischen Polymeren kontinuierlich in immer neue Felder erweitern wird.*

# Nützliche Molekülketten

## Nanoporen und nanoskalige Schichten aus funktionalen Polymeren für die selektive Trennung von Biomolekülen und -partikeln

Von Mathias Ulbricht

Synthetische Polymere haben sich innerhalb von weniger als 100 Jahren zu den Werkstoffen mit den meisten und vielfältigsten Anwendungsmöglichkeiten entwickelt. Im Alltag sind wir von solchen Kunststoffen in unzähligen Varianten umgeben, von Fasern und Geweben über Folien und Kunststoffverglasungen bis hin zu diversen Konstruktionen aus „Plastik“. Heute, etwa 70 Jahre nach dem Start der großindustriellen Herstellung des ersten vollsynthetischen Polymers Polyamid, haben für die chemische Industrie unter allen Produktgruppen die Kunststoffe das größte Produktionsvolumen. Und auch in Bezug auf die Wertschöpfung gibt

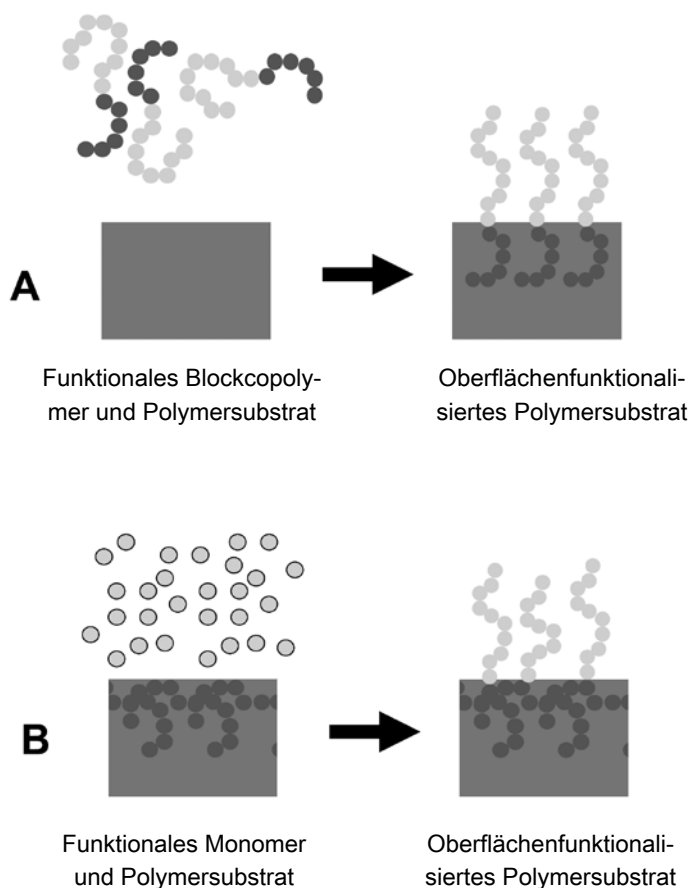
es ein sehr breites Spektrum, vom relativ billigen Tonnenprodukt Polyethylen zu hochwertigen Spezialmaterialien. Die Vorteile von Kunststoffen basieren darauf, dass man die Eigenschaften von synthetischen Polymeren in sehr weiten Grenzen einstellen oder anpassen kann und dass Herstellung, Verarbeitung und Recycling relativ effektiv sind. In traditionellen Anwendungen – für Konstruktionszwecke – ist besonders vorteilhaft, dass Polymere viel leichter sind als die ursprünglich zumeist eingesetzten Metalle und Keramiken.

Diese speziellen Eigenschaften und Vorteile gründen auf der Struktur von Polymeren: Lange

Molekülketten bestehen vor allem aus Kohlenstoff und Wasserstoff und enthalten meist auch Sauerstoff, Stickstoff sowie geringe Anteile einiger anderer Elemente. Dieses Bauprinzip wurde erst in den 1920er Jahren von Staudinger erkannt und experimentell bestätigt. Polymere bestehen also im Wesentlichen aus den „organischen“ Bausteinen der lebenden Materie. Diese enthält zu großen Teilen Wasser; aber den festen Anteil bilden vor allem Biopolymere wie Polysaccharide (beispielsweise Cellulose), Proteine oder Nukleinsäuren. Biologische und synthetische Makromoleküle zeichnen sich durch die Kombination von oft sehr unterschiedlichen Eigen-



Mathias Ulbricht. Foto: Timo Robert



(1) Schematische Darstellung von funktionalen Polymerarchitekturen zur Funktionalisierung von Oberflächen: A Diblockcopolymer aus zwei verschiedenen Makromolekülen mit unterschiedlichen Eigenschaften, hier am Beispiel eines „Ankerblocks“ zur Immobilisierung in einer Polymermatrix mit ähnlichen Eigenschaften (beide Polymere sind mischbar oder im selben Lösungsmittel löslich) sowie eines „Funktionalblocks“ zur Einstellung der Oberflächeneigenschaften (Polymere für den „Funktional-“ und den „Ankerblock“ sind nicht mischbar oder im selben Lösungsmittel löslich); B Pfropfcopolymer, hier am Beispiel eines Matrixpolymers mit nachträglich an der Oberfläche durch heterogene Pfropfcopolymerisation von funktionalen Monomeren synthetisiertem Funktionalpolymer (das neu synthetisierte Polymer ist kovalent auf ein Makromolekül des Substratpolymers aufgepfropft; es resultiert eine verzweigte Kettenstruktur).

schaften – aufgrund verschiedener Funktionalgruppen – in einer langen flexiblen Kette aus. Einzelne Makromoleküle können dabei Längen bis zu einem Meter (für Nukleinsäuren, bei synthetischen Polymeren eher bis zu einigen Mikrometern) aufweisen, während ihr Durchmesser maximal wenige Nanometer beträgt. Allerdings liegen die individuellen Ketten typischerweise als Knäuel vor, die in Lösungen eine hohe Flexibilität aufweisen. Darüber hinaus besitzen Makromoleküle, gesteuert durch die Art und Verteilung von Funkti-

onalgruppen entlang der Kette, die Fähigkeit zur effektiven, mehr oder weniger spezifischen Wechselwirkung mit anderen Makromolekülen. Bei Biopolymeren wie Proteinen führen solche Wechselwirkungen auch zu Bindungen zwischen verschiedenen Teilen der langen Ketten, sodass eine relativ kompakte Struktur – nun mit einer fixierten, sehr definierten Anordnung von Funktionalgruppen – resultiert. Der effektive Durchmesser vieler (Bio-) Makromoleküle liegt, je nach Kettenlänge, zwischen ungefähr zwei

und fünfzig Nanometern. Dies ist genau der Größenbereich, der auch für wichtige synthetische Nanopartikel und andere „Nanomaterialien“ charakteristisch ist.

In der Natur gibt es Polymere mit eher einfacher Funktion, zum Beispiel Polysaccharide als Gerüstsubstanzen, und solche mit sehr spezifischer, hoch spezialisierter Funktion, wie Proteine als Antikörper oder Enzyme. Die Funktion hängt wiederum von der definierten Form der Makromoleküle, das heißt der Art der Polymerkette und der Anordnung von Funktionalgruppen, ab. Auch bei den synthetischen Polymeren sind immer mehr Spezialmaterialien mit ausgefeilten Strukturen wie Block- oder Pfropfcopolymere, und mannigfaltigen spezifischen Funktionen entwickelt worden.<sup>1</sup> Block- beziehungsweise Pfropfcopolymere werden erhalten, indem man am Kettenende beziehungsweise an Seitengruppen von Polymerketten ein weiteres Polymer synthetisiert. Die einfachsten Blockcopolymere sind Diblockcopolymere, bei denen zwei verschiedene Polymere über ihre Kettenenden mit einander verbunden sind; es resultiert eine lineare Kettenstruktur. Pfropfcopolymere haben dagegen immer eine verzweigte Kettenstruktur, weil makromolekulare Ketten an Seitengruppen einer Hauptkette gekoppelt sind. Von besonderem Interesse sind solche Polymere mit wohl definierter Architektur und einheitlicher Molmasse (alle Makromoleküle haben dieselbe Struktur und Kettenlänge). Solche Synthesen erfordern spezielle Techniken, mit denen man während der Polymerisation das Kettenwachstum kontrollieren kann. Das ist analog zur Biosynthese von Polymeren, die zum Beispiel im Fall von Proteinen zu wohl definierten, perfekt identischen Makromolekülen führt. Aus synthetischen Funktionalpolymeren können nanostrukturierte Materialien hergestellt werden, die beispielsweise Proteine nach ihrer Größe trennen (Ultrafiltrations-

membranen) oder Proteine sehr effektiv von Oberflächen abweisen (Antifouling Beschichtungen) beziehungsweise auch sehr spezifisch binden („erkennen“) können (Proteinadsorber). Da diese Prozesse – „Nano meets Bio“ – in wässrigen Medien stattfinden, können alle diese Funktionen prinzipiell auch durch so genannte Stimuli wie pH-Wert, Konzentration von Ionen oder kleinen Molekülen oder Temperatur „schaltbar“ sein. Dabei kommt es zu reversiblen Änderungen der Größe von Makromolekülen: Im gequollenen Zustand dominieren die Wechselwirkungen von Funktionalgruppen im Makromolekül mit dem Lösungsmittel (wie Wasser); der kollabierte Zustand wird dadurch erreicht, dass das Makromolekül schlecht oder gar nicht mehr löslich ist oder dass Bindungen zwischen Funktionalgruppen im Molekül den Durchmesser des Knäuels verkleinern. Analoge Effekte werden auch für dreidimensionale Netzwerke aus funktionalen Makromolekülen wie Hydrogele, erhalten. Polymermaterialien dieser Art können prinzipiell auch aktiv auf die Funktion von Zellen oder Geweben Einfluss nehmen.<sup>1,2</sup> Beispiele für solche Entwicklungen werden hier anhand eigener Forschungsarbeiten vorgestellt. Dabei spielen Polymerarchitekturen, die gezielt aus verschiedenen flexiblen und funktionalen makromolekularen Ketten zusammen gesetzt sind, eine besondere Rolle (s. Abb. 1).

Die besonderen Funktionen dieser Materialien beruhen darauf, dass Kettensegmente mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften über eine feste chemische Bindung miteinander verknüpft sind, sodass sich die Kettensegmente unterschiedlicher Art nicht beliebig weit voneinander entfernen können. Die in Abbildung (1) schematisch dargestellten Schichten aus einem Funktionalpolymer auf der Oberfläche eines Polymersubstrates mit anderen Eigenschaften besitzen deshalb Dicken im Bereich der Größe der individuellen Makromoleküle,

beginnend von wenigen Nanometern für kleine Kettenlängen.

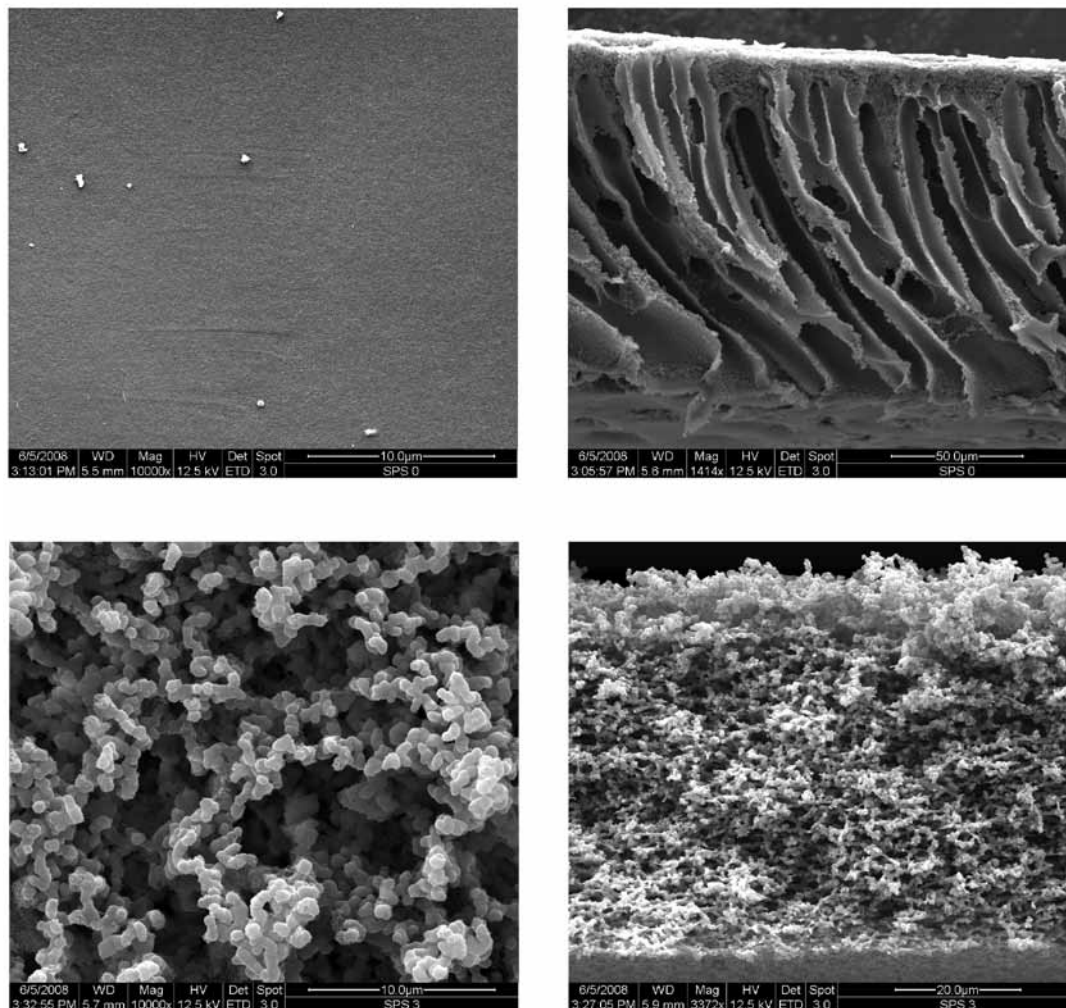
### **Polymere Ultrafiltrationsmembranen: Auf dem Weg zu schaltbaren Nanoporen**

Besonders effektive Trennungen von Biomakromolekülen nach ihrer Größe sind mit synthetischen Membranen möglich. Die bislang weitaus größte technische Anwendung ist die Hämodialyse („künstliche Niere“); hier werden toxische niedermolekulare Substanzen aus dem Blut ausgewaschen und Proteine sowie andere Teilchen mit Durchmessern von größer als drei bis vier Nanometern verbleiben im Blut. Mit analogen synthetischen Membranen, deren trennwirksame Porengrößen sich während der Herstellung einstellen lassen, sind auch sehr viele andere interessante Trennungen möglich. Diese Prozesse werden meist im Sinne einer Filtration mit einer Druckdifferenz als Triebkraft (Ultrafiltration) betrieben. Poren, die Proteine nach ihrer Größe trennen können, müssen den Dimensionen der gelösten Biomakromoleküle entsprechen, das heißt, die Durchmesser liegen im Bereich von ungefähr zwei bis fünfzig Nanometern. Damit der Filtrationswiderstand dieser sehr kleinen Poren nicht zu groß wird, sollte die Trennschicht der Membran so dünn wie möglich sein. Andererseits ist für eine ausreichende mechanische Stabilität eine Mindestdicke der Membran erforderlich.<sup>3</sup>

Etablierte synthetische Ultrafiltrationsmembranen stellt man aus Polymeren her, die an sich für andere Anwendungen entwickelt worden waren. Wichtige Membranpolymere sind beispielsweise aromatische Polysulfone, hochwertige (und deshalb auch relativ teure) Kunststoffe für Konstruktionsanwendungen, die eine hohe mechanische und thermische Stabilität erfordern (beispielsweise transparente strapazierbare Gehäuse). Der Trick für die Verarbeitung zu nanoporösen Membranen

besteht darin, eine Lösung des Membranpolymers zur Bildung einer definierten Fällungs- und Entmischungsstruktur zu bringen. Das gelingt beispielsweise, indem man einen Film der Polymerlösung mit definierter Dicke (typisch zwischen 50 und 200 Mikrometer) erzeugt und dann in ein Fällbad einbringt. In diesem Fällbad ist das Membranpolymer nicht löslich, das Fällbadlösungsmittel ist aber mit dem Polymerlösungsmittel mischbar. In der Regel wird als Fällbad Wasser verwendet. In Folge des Austausches der beiden Lösungsmittel werden die Makromoleküle im Film unlöslich; die gelösten Ketten lagern sich zu kompakten nanoskaligen Aggregaten zusammen, wobei sich eine poröse Struktur bildet. Den Prozess nennt man Phasenseparation. Die Art der porösen Struktur sowie die resultierenden Porengrößen hängen von einer Reihe von Einflussgrößen ab; letztlich bestimmen die Thermodynamik der Polymerlöslichkeit und die Kinetik des Stoffaustausches zwischen Polymerfilm und Fällbad sowie der Aggregatbildung, welche Art von Polymermembran erhalten wird. Für die Ultrafiltration sind solche Membranen von größtem Interessen, bei denen eine sehr dünne Schicht (Dicke oft < 100 Nanometer) mit den sehr kleinen Poren auf einer großporigen Unterstruktur erhalten wird („asymmetrische Membran“; s. Abb. 2).<sup>4</sup> Die Poren in der Trennschicht der in Abbildung (2A) gezeigten Polysulfon-Ultrafiltrationsmembran haben einen so kleinen Durchmesser (hier nur wenige Nanometer), dass sie mit der Elektronenmikroskopie typischer Weise nicht mehr sichtbar gemacht werden können. Mit solchen Membranen kann man für technische Anwendungen geeignete größenselektive Trennungen, zum Beispiel zwischen Makromolekülen und kleinen Molekülen, mit akzeptablen Flüssen bei relativ geringen Druckdifferenzen erzielen.

Das Beispiel in Abbildung (2) zeigt auch, dass bereits relativ geringfügige Änderungen der Bedingungen der Membranherstellung, hier die



(2) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Membranen aus Polysulfon, die auf dem Weg der durch ein Fällungsmittel induzierten Phasenseparation von Filmen der gleichen Lösung des Membranpolymers (Polyethersulfon/N-Methylpyrrolidon/Pluronic® PE6400 / Triethylenglycol im Gewichtsverhältnis 10/30/5/55) durch Variation der Kontaktzeit mit einer Wasserdampfatmosfera vor der Fällung in Wasser erhalten wurden (links: Trennschichtoberfläche, rechts: Querschnitt): A „asymmetrische“ Ultrafiltrationsmembran (nach 5 Sekunden Kontaktzeit); B „symmetrische“ Mikrofiltrationsmembran (nach 3 Minuten Kontaktzeit).

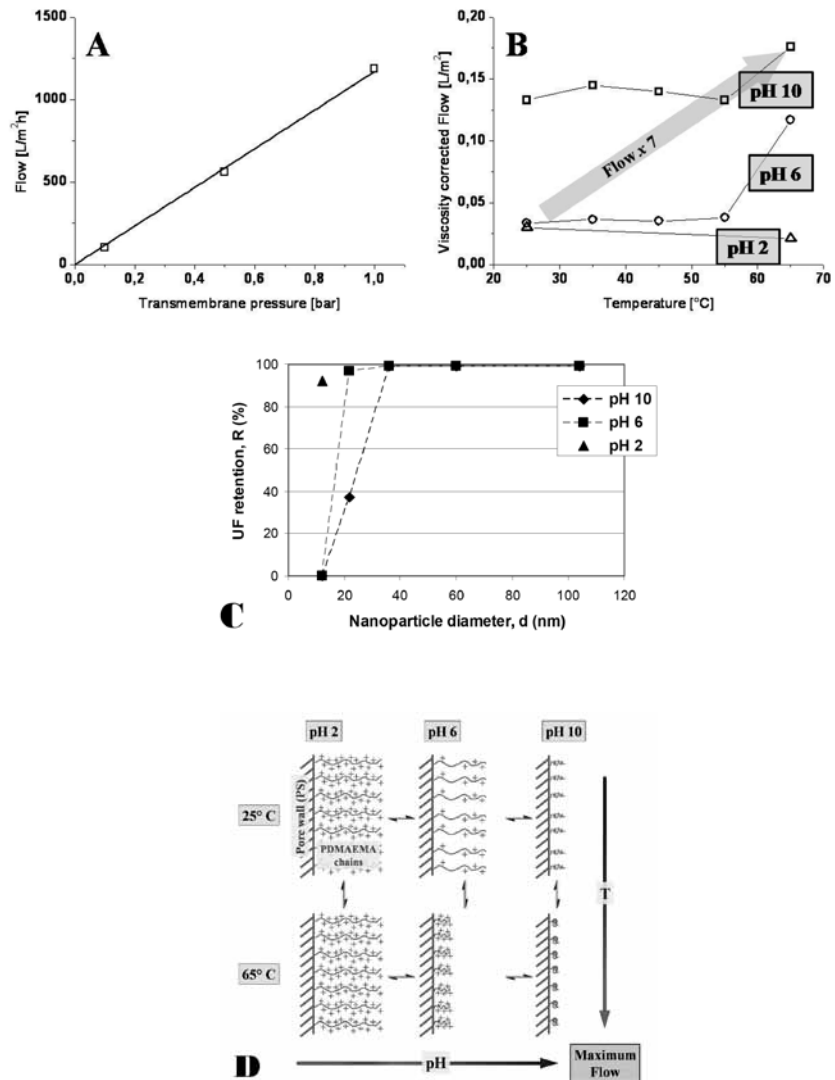
Zeit im Kontakt mit Wasserdampf in der Atmosphäre, zu sehr deutlichen Änderungen der Membranstruktur führen können. Das kann zur Einstellung der Funktion der Membranen genutzt werden. Die für längere Kontaktzeiten erhaltene „symmetrische“ Querschnittsstruktur mit größeren mittleren Porendurchmessern ist für andere Membranprozesse von großem Interesse, zum Beispiel für die Mikrofiltration oder als Basismaterial für durchströmbare makroporöse Membranadsorber (siehe weiter unten).

Die Eigenschaften solcher Ultrafiltrationsmembranen kann man gezielt verändern, indem man der Lösung des Membranpolymers in kleinen Mengen Blockcopolymerer hinzufügt, die sich während der Phasenseparation an der Oberfläche anreichern und in der Membranstruktur fixiert werden, weil einer der beiden Blöcke („Ankerblock“) gut mit dem Membranpolymer mischbar, aber im wässrigen Fällbad nicht löslich ist (s. Abb. 1A). Bisher war der Fokus vor allem darauf gerichtet,

die Oberflächen der Membranen auf diese Weise hydrophiler zu gestalten. Das wurde beispielsweise mit dem kommerziellen Blockcopolymer Pluronic® (Polyethylenglycol-b-Polypropylenglycol-b-Polyethylenglycol), bei welchem das hydrophobe Polypropylenglycol als Ankerblock für hydrophiles Polyethylenglycol fungiert, erreicht (vgl. Abb. 2). Prinzipiell können jedoch auch andere Funktionalitäten in die Oberfläche eingebracht werden. Dazu laufen eigene Arbeiten zur Synthese von Blockcopoly-

meren mit Funktionalblöcken, die den Oberflächen antimikrobielle oder durch Temperaturänderung zwischen hydrophil und hydrophob schaltbare Eigenschaften verleihen. Antimikrobielle Eigenschaften, das heißt die Fähigkeit, mit der Oberfläche in Kontakt kommende Bakterien zu töten, können durch Funktionalblöcke erhalten werden, die kationisch und hydrophob funktionalisierte Amino-seitengruppen besitzen. Die Schaltbarkeit der Hydrophilie durch Variation der Temperatur ober- oder unterhalb von 32°C wird durch das auch aus anderen Studien gut bekannte Poly-N-isopropylacrylamid (PNiPAAm) erzielt (siehe auch weiter unten). Es konnte bereits demonstriert werden, dass sich dieses Konzept für die Oberflächenfunktionalisierung von Membranen aus Polysulfonen erfolgreich anwenden lässt.<sup>5</sup> Solche Materialien sind Prototypen für zukünftige Membranen mit aktiver Antifouling- beziehungsweise Reinigungsfunktion oder mit schaltbarer Trennleistung.

Noch deutlicher veränderte Eigenschaften kann man erwarten, wenn als Membranmaterial ausschließlich ein Blockcopolymer eingesetzt wird, das aus zwei verschiedenen, nicht miteinander mischbaren Blöcken besteht. Hier sollte neben der (Makro-)Phasenseparation zur Bildung einer porösen Struktur auch eine Mikrophasenseparation auftreten: Mit dem wässrigen Fällbad mischbare Blöcke sollten sich an der Porenoberfläche anreichern, während die nicht mit Wasser mischbaren Blöcke die Hauptkomponente der Matrix bilden. Mit dem Begriff „Mikrophasenseparation“ wird ausgedrückt, dass die Größe der Bereiche, in denen sich unterschiedliche makromolekulare Kettensegmente zusammenlagern, von der Kettenlänge und der Makromolekülgröße abhängig ist (vgl. Abb. 1). Das heißt, dass man prinzipiell sowohl die Nanoporen als auch die chemische Struktur von festen Polymermembranen



(3) Ergebnisse der Charakterisierung von Ultrafiltrationsmembranen aus einem Di-blockcopolymer PS-*b*-PDMAEMA: A Wasserfluss in Abhängigkeit von der Druckdifferenz über der Membran; B Produkt aus Wasserfluss und Viskosität (zur Korrektur des Einflusses der Temperatur auf die Viskosität) in Abhängigkeit vom pH-Wert sowie der Temperatur; C Rückhalte für Siliziumdioxid-Nanopartikel mit unterschiedlicher Größe in Abhängigkeit vom pH-Wert; D schematische Darstellung der Quellung der PDMAEMA-Ketten (Funktionalblock) an der Porenoberfläche in Abhängigkeit von pH-Wert und Temperatur.

im Nanometerbereich einstellen könnte. Allerdings sind die Einflüsse von Thermodynamik und Kinetik auf die Strukturbildung während der Phasenseparation von Blockcopolymerlösungen so komplex, dass bislang erst sehr wenige überzeugende Beispiele für dieses Konzept existieren. Jüngst konnte gezeigt werden, dass Blockcopolymer aus Polystyren (PS) und Polydimethylaminoethylmetha-

crylat (PDMAEMA) unter speziellen Bedingungen durch den oben beschriebenen Fällungsprozess zu asymmetrischen Membranen mit hohem Wasserfluss sowie Trennspezifitäten im Ultrafiltrationsbereich verarbeitet werden können. Im Rasterelektronenmikroskop sahen die Membranen wie typische Ultrafiltrationsmembranen aus (vgl. Abb. 2). Völlig anders waren jedoch die Membraneigenschaften: Sowohl

der Wasserfluss als auch die Rückhalte für Nanopartikel unterschiedlicher Größe konnten sehr effektiv und reversibel durch Variation des pH-Wertes und/oder der Temperatur geändert („geschaltet“) werden. Für einen Membrantyp wurde gezeigt, dass durch die Bedingungen in der Lösung die effektive Porengröße zwischen weniger als 15 Nanometern und mehr als 25 Nanometern variiert werden kann; das lässt sich mit dem reversiblen Quellen und Kollabieren der PDMA-EMA-Ketten an der Oberfläche der bis zu ungefähr 30 Nanometer großen Poren in der Trennschicht erklären (s. Abb. 3).<sup>6</sup>

Bei niedrigem pH-Wert sind die Aminogruppen an den PDMAE-MA-Ketten aufgrund von Protonierung geladen, was zur Quellung der Funktionalschicht und damit zur Verringerung der Porengröße in der Trennschicht führt. Mit Erhöhung des pH-Wertes werden die Ketten deprotoniert und gehen in den kollabierten Zustand über; zusätzlich können teilweise protonierte Ketten bei höherer Temperatur (hier größer als 60°C) ebenfalls kollabieren. Die Trenneigenschaften der Ultrafiltrationsmembran können also durch zwei unterschiedliche Stimuli gesteuert werden. Solche Membranen könnten zukünftig für effektive Fraktionierungen komplexer Stoffgemische genutzt werden: Anstatt einer Kaskade von Membranen, bei der jeweils Verluste in den einzelnen Trennstufen auftreten, können mit einer Membran schrittweise Fraktionen zunehmender Größe von Biomakromolekülen oder -nanopartikeln gewonnen werden.

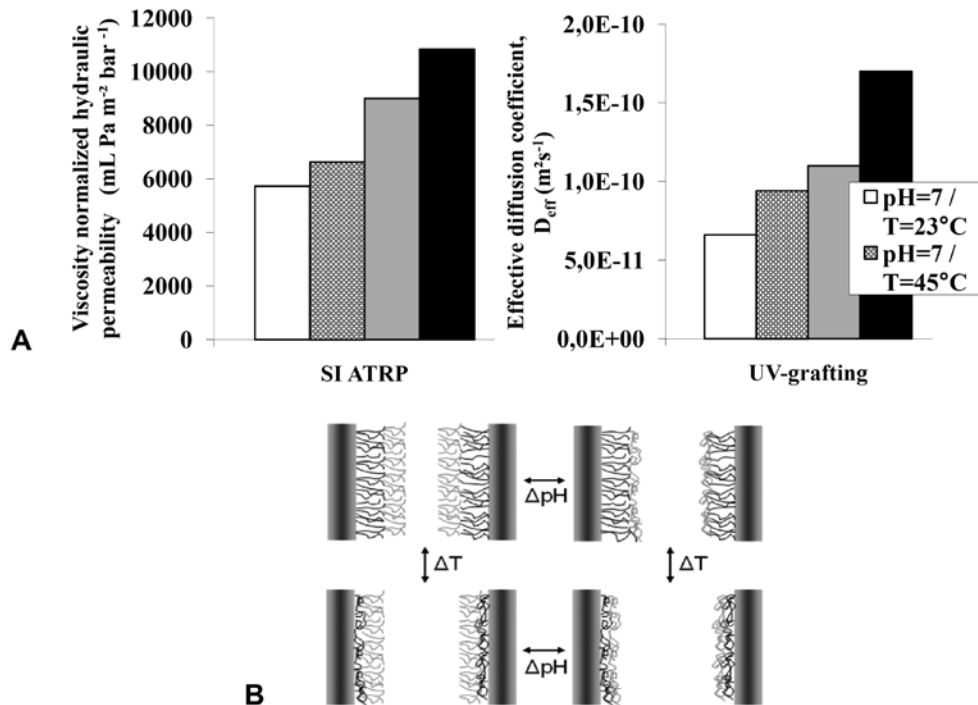
### **Gepfropfte ultradünne Hydrogelschichten – Antifouling Ultrafiltrationsmembranen mit einstellbarer Porengröße**

Ein großes Problem bei der Ultrafiltration ist das so genannte Membranfouling, die unerwünschte Ablagerung von Molekülen oder Partikeln auf oder in der Membran.

Dadurch kommt es zur Blockierung oder Verengung von Poren, mit den Konsequenzen, dass sich der Fluss durch die Membran verringert und die Größenselektivität verändert. Die Hauptursache besteht in der Adsorption von Makromolekülen wie Proteinen an der Oberfläche der meist relativ hydrophoben Membranmaterialien, beispielsweise Polysulfon. Ein kompletter Ersatz dieser Membranmaterialien durch hydrophilere wie Cellulose ist meist nicht praktikabel, weil die Stabilität solcher in Wasser gut quellbarer Membranen für die meisten Anwendungen zu gering ist. Die bereits oben erwähnten Modifizierungen von Polysulfonmembranen mit Hilfe von hydrophilen Blockcopolymeren als Additiv sind ein möglicher Lösungsweg. Allerdings wird damit typischerweise keine wirklich vollständige Abschirmung der hydrophoben Polymeroberfläche erzielt, sodass die Adsorption von Foulingsubstanzen nicht komplett verhindert wird.

Eine besonders effektive Lösung ist dagegen die Oberflächenfunktionalisierung durch Pfropfcopolymerisation einer dünnen polymeren Funktionalschicht. Als Bausteine für die gepfropften Makromoleküle werden Monomere mit geeigneten Funktionalgruppen verwendet. Die Polymerisation muss an der Oberfläche des Membranpolymers gestartet werden; meist werden dafür hochreaktive Starterradikale erzeugt. Bei der Funktionalisierung von Ultrafiltrationsmembranen darf dabei jedoch die Porenstruktur mit Porengrößen und Trennschichtdicken im Bereich von weniger als 100 Nanometern (vgl. Abb. 2A) nicht zerstört werden. Dafür ist in eigenen Arbeiten in den letzten Jahren eine Reihe von sehr gut geeigneten Methoden entwickelt worden.<sup>7</sup> Membranen aus Polysulfon lassen sich durch eine direkte selektive Anregung mit energiereicher UV-Strahlung so aktivieren, dass in Gegenwart einer Lösung von Monomeren funktionale Pfropf-

schichten im Bereich der porösen Trennschicht polymerisiert werden. Wenn hydrophile Monomere, zum Beispiel mit Polyethylenglycol oder zwitterionischen Strukturen als Funktionalgruppe, verwendet werden, resultieren ultradünne gepfropfte Hydrogelschichten (vgl. Abb. 1B). Diese Schichten schirmen einerseits das Polysulfon sehr effektiv gegen die Adsorption von Proteinen oder anderen Foulingsubstanzen ab, andererseits sind sie wegen ihrer Quellung in Wasser noch immer gut permeabel. Die Schichten sind so dünn, dass sie mit Hilfe des Elektronenmikroskops nur sehr schwer nachgewiesen werden können. Aus Flussmessungen kann man die Schichtdicke im mit Wasser gequollenen Zustand auf etwa 50 Nanometer abschätzen. Die kovalente chemische Fixierung der Hydrogelschichten auf dem Polysulfon sorgt für eine sehr gute Stabilität der Kompositmembranen. Auf diese Weise werden Ultrafiltrationstrennungen viel weniger durch Membranfouling beeinträchtigt, und die Reinigung der Membranen wird deutlich effektiver. Darüber hinaus lässt sich in den ultradünnen Hydrogelschichten durch Zusatz eines bestimmten Anteils von Vernetzermomeren auch noch eine Netzwerkstruktur erzeugen, deren „Maschenweite“ definiert im Bereich zwischen etwa 2 und 20 Nanometern eingestellt werden kann.<sup>8</sup> Damit kann dann die Selektivität der Membran je nach abzutrennender Molekül- oder Nanopartikelgröße praktisch durch die chemische Synthese vorgegeben werden. Solche neuen Kompositmembranen mit durch ultradünne gepfropfte Hydrogelschichten präzise einstellbarer Trenngrenze und simultan erzeugten Antifouling-Eigenschaften werden zukünftig vor allem für die Aufkonzentrierung oder Fraktionierung von sehr hochwertigen Produkten, zum Beispiel biotechnologisch hergestellten Proteine als pharmazeutische Wirkstoffe, von industriellem Interesse sein.



(4) A Wasserflüsse (korrigiert für die Änderung der Viskosität mit der Temperatur) und Diffusionskoeffizienten für Dextran (mittlere Molmasse 4000 g/mol) in Wasser durch Kernspurmembranen aus PET (ursprüngliche Porengröße 790 Nanometer), die durch „lebende“, sequentielle oberflächeninitiierte Pfropfcopolymerisationen zunächst mit PNiPAAm und dann mit Polyacrylsäure (PAA) zu PNiPAAm-*b*-PAA funktionalisiert wurden; B schematische Darstellung der reversiblen Änderung der effektiven Porengröße durch Kombination von Änderungen des pH-Wertes oder der Temperatur.

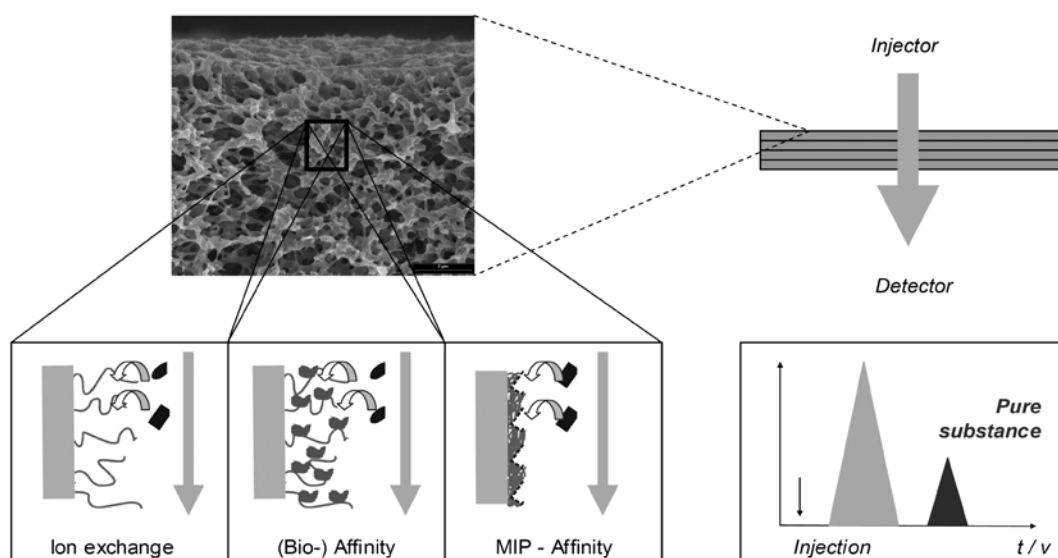
### Mit Nanometergenauigkeit schaltbare Makroporen durch Pfropfcopolymerisation von der Porenoberfläche

Das Konzept des gezielten Wachstums von funktionalen Polymerketten von der Oberfläche lässt sich auch auf die Innenfunktionalisierung von großen Membranporen übertragen. In eigenen Arbeiten wurden dabei viele Untersuchungen mit so genannten Kernspurmembranen aus Polyethylenterephthalat (PET) durchgeführt, die eine sehr gut definierte Porenstruktur – Zylinderporen mit einheitlicher Porengrößenverteilung – aufweisen.<sup>7</sup> In den letzten Jahren wurde dafür auch eine Technik entwickelt, welche die Polymerisation unter sehr kontrollierten, so genannten „lebenden“ Bedingungen, gestattet. Dabei wird die Kettenwachstums-

geschwindigkeit stark verlangsamt, und Abbruchreaktionen für das Kettenwachstum werden unterdrückt. Im Unterschied zu den meist eingesetzten konventionellen radikalischen Polymerisationen (z.B. für die oben beschriebenen Antifouling-Modifizierungen von Polysulfonmembranen), bei denen eine Kette innerhalb von Millisekunden ihre maximale Kettenlänge erreicht hat, wachsen die Ketten bei der oberflächeninitiierten Atomtransfer-Radikalpolymerisation (ATRP) innerhalb von Stunden; die Reaktion kann gezielt bei einer bestimmten Makromolekülkettenlänge/ Polymerschichtdicke abgebrochen werden. Auf diese Weise konnten Membranen erhalten werden, deren Makroporen (Durchmesser im Bereich von 0,1 bis 5 Mikrometern) durch Pfropfcopolymerischen gezielt verkleinert werden. Für wirk-

lich kontrollierte Polymerisationen ändert sich die Breite der Porengrößenverteilung selbst nach mehreren Stunden Reaktionszeit nicht. Deshalb konnten aus den Änderungen der Membranpermeabilitäten dann Aussagen über die Porengröße und damit auch die Pfropfschichtdicke an den Porenwänden, erhalten unter verschiedenen Reaktions- oder Testbedingungen, gewonnen werden. Durch Messungen des Wasserflusses von Membranen nach unterschiedlichen Reaktionszeiten konnten so beispielsweise Geschwindigkeiten für das kontrollierte Wachstum von Pfropfschichten in Makroporen ermittelt werden; die Werte hängen unter anderem von der Struktur der Monomere ab und liegen im Bereich von ungefähr 2 bis 50 Nanometern pro Stunde. Wenn der Kettenabbruch in definierter Weise durchgeführt wird, dann verbleibt am Ende





(5) Schematische Darstellung von makroporösen Membranadsorbern auf Basis von Mikrofiltrationsmembranen mit „symmetrischer“ Porengrößenverteilung und auf der Porenoberfläche gefropften polymeren Funktionalschichten, beispielsweise mit Ionenaustauscherguppen oder Affinitätsliganden (Biomoleküle oder so genannte molekular geprägte Polymere, MIP); Stapel solcher Membranen lassen sich beispielsweise für sehr schnelle chromatographische Trennungen von Gemischen nutzen, bei denen die selektiv gebundene Komponente nach den nicht oder schwächer gebundenen Komponenten in reiner Form eluiert werden kann.

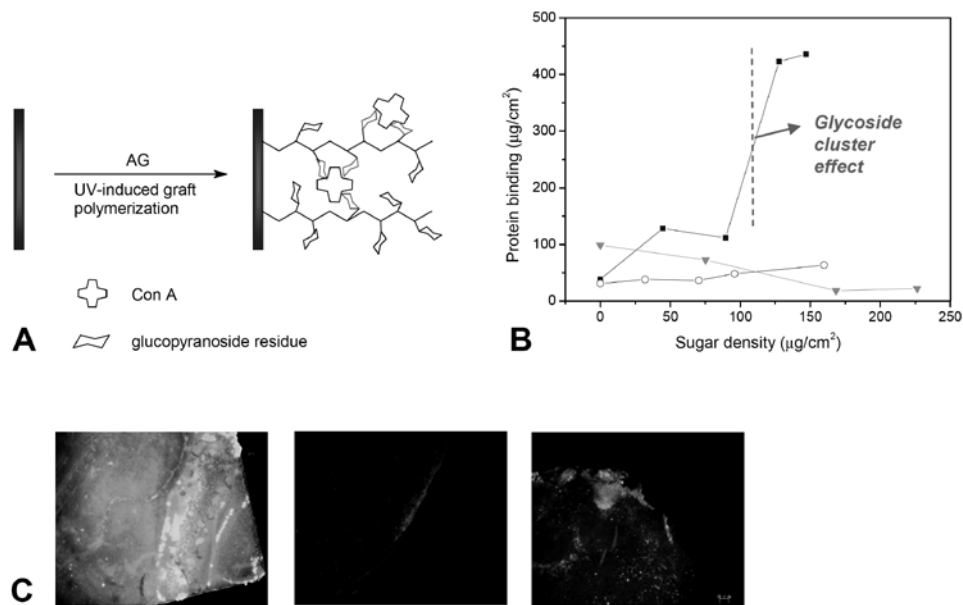
jeder Polymerkette eine Gruppe, die nach Zugabe von Monomer wieder als Starter für eine weitere Polymerisation genutzt werden kann. Auf diese Weise kann man durch sequentielle oberflächeninitiierte ATRP zu gefropften Blockcopolymeren gelangen.<sup>9</sup> Analoge Ergebnisse lassen sich durch kontrollierte, „lebende“ photoinitierte Pfpfocopolymerisation erzielen.

Wenn solche kontrollierten Synthesen gelungen sind, können die Eigenschaften der Pfpfocopolymere in verschiedener Weise genutzt werden. Besonders interessant sind durch Stimuli schaltbare Poren; durch Variation des pH-Wertes oder der Temperatur können mit entsprechenden responsiven Pfpfocopolymeren eindeutige und reversible Änderungen der effektiven Schichtdicke und damit der Porengröße erhalten werden. Analog zu den oben beschriebenen Ultrafiltrationsmembranen aus

Blockcopolymeren basieren diese Effekte ebenfalls auf reversiblen Übergängen zwischen gequollenen und kollabierten gefropften Makromolekülen. Besonders attraktiv sind nun solche Membranporen, welche gefropfte Blockcopolymere enthalten. Bei geeigneter Einstellung der gefropften Architektur werden Materialien erhalten, deren Porengröße sich beispielsweise sowohl durch Änderung des pH-Wertes als auch der Temperatur gezielt ändert. Abbildung (4) zeigt Ergebnisse für solche doppelt Stimuli-responsiven Membranen, die in Abhängigkeit von der Kombination der Bedingungen vier verschiedene effektive Porengrößen haben.<sup>9</sup> Die reversible Quellung/Entquellung von PNiPAAm erfolgt unter- beziehungsweise oberhalb der kritischen Temperatur von 32°C; nur unterhalb dieser Temperatur wird genügend Wasser an den Kettensegmenten der Makromoleküle gebunden, um das

Polymer trotz der relativ hydrophoben Isopropyl-Seitengruppen gut in Wasser zu lösen. PAA wird bei pH-Werten von über fünf durch Abspaltung von Protonen von den Seitengruppen negativ geladen; im geladenen Zustand binden die Kettensegmente sehr viel mehr Wasser als im nicht geladenen Zustand. Dieses Verhalten ist analog zu PDMAEMA (vgl. Abb. 3D) – nur, dass bei PAA negative Ladungen an den gefropften Ketten sitzen.

Die Änderungen des Wasserflusses oder der Diffusionsgeschwindigkeit für gelöste Substanzen lassen sich im Sinne eines chemischen „Ventils“ beschreiben. In weiteren eigenen Untersuchungen konnte auch demonstriert werden, dass sich die Funktionalisierung so einstellen lässt, dass analoge Schalteffekte auch ausgehend von vollständig geschlossenen (also komplett mit gefropftem Polymer gefüllten) Poren möglich sind. Solche Studien und die dabei



(6) Schematische Darstellung der photoinitierten Pfropfcopolymerisation des „Zucker-Monomers“ Allyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (AG) auf die Porenoberfläche sowie der anschließenden multivalenten Bindung des Lectins Con A in der Pfropfschicht; B adsorbierte Mengen an BSA ( $\blacktriangledown$ ) und Con A ( $\circ$ : in Phosphatpuffer,  $\blacksquare$ : in Phosphatpuffer mit  $\text{CaCl}_2$  und  $\text{MnCl}_2$ ) an PP-Membranen (Porendurchmesser 0,2 Mikrometer) mit unterschiedlicher Zuckerdichte in Pfropfschichten an der Porenoberfläche; C Fluoreszenzmikroskopiebilder von mit PolyAG gepfropften PP-Membranen nach Inkubation mit markiertem Con A (links), nach Inkubation mit einem anderen markierten Lektin (Agglutinin aus Erdnuss; Mitte) und nach Bindung von Con A sowie anschließender Inkubation mit einer Glucoselösung (rechts).

erhaltenen neuen Materialien sind beispielsweise für die kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen höchst relevant.

### Makroporöse Proteinadsorber

Die definierte Funktionalisierung der Porenoberfläche von Membranen kann auch dazu genutzt werden, die Bindung von Molekülen oder Nanopartikeln an der Oberfläche gezielt zu beeinflussen. Auf diese Weise gelangt man zu Membranen, mit denen Trennungen nicht aufgrund der unterschiedlichen Teilchengröße (wie bei der Ultrafiltration, vgl. oben) sondern aufgrund einer selektiven Bindung (Adsorption) an den Porenwänden zustande kommen. Wenn dafür Membranen mit gut durchströmbaren Makroporen verwendet werden, dann gelangt man zu Membranadsorbern, hoch effektiven Materialien für schnelle und selektive Trennungen. Der Vor-

teil im Vergleich zu konventionellen Chromatographiematerialien auf Basis von Partikeln besteht darin, dass die selektiven Bindungsstellen direkt angeströmt werden und dass deshalb die langsame Diffusion keinen Einfluss auf die Gesamtgeschwindigkeit der Trennung hat. Die Art der Bindungsstellen kann durch entsprechende funktionale Polymere gezielt eingestellt werden, und höhere Bindungskapazitäten werden durch dreidimensionale Pfropfschichten erzielt (s. Abb. 5).<sup>7</sup>

Aus den letzten Jahren stammen umfangreiche eigene Arbeiten zur Weiterentwicklung von Membranadsorbern und zur Aufklärung von zugrunde liegenden Trennmechanismen. Für die Herstellung neuer makroporöser Membranadsorber wurden dafür diverse Methoden für die oberflächeninitiierte Pfropfcopolymerisation geeigneter Monomere etabliert. Hierfür sind auch Studien am oben beschriebenen Modellsy-

stem der Kernspurmembranen sehr nützlich.

Ein Beispiel ist die Entwicklung von „biomimetischen“ synthetischen Membranadsorbern. Den Ausgangspunkt dieser Arbeiten bildet die Tatsache, dass die äußere Oberfläche von Zellen von der so genannten Glycocalix umgeben ist. In dieser Hydrogelschicht sorgt eine hohe Dichte an Zuckergruppen einerseits dafür, dass unerwünschte Anhaftungen an der Oberfläche minimiert werden, andererseits werden durch die selektive Bindung von Molekülen, einschließlich Proteinen, an speziellen Saccharidstrukturen Prozesse in der Zelle gesteuert. Durch die Pfropfung von synthetischen Polymeren mit Zuckerseitengruppen auf Materialoberflächen können diese Funktionen nachgeahmt werden. So wurde jüngst demonstriert, dass mit wohl definiert präparierten, dicht gepackten Pfropfcopolymerenschichten aus Monomeren

mit Zuckergruppen die unspezifische Bindung diverser Proteine an Oberflächen sehr effektiv unterdrückt werden kann.<sup>10</sup>

Abbildung (6) zeigt exemplarische Ergebnisse für neue Membranadsorber. Um die hoch selektive Erkennung von Substanzen durch Polymere mit spezifischen Zuckergruppen zu demonstrieren, wurden Mikrofiltrationsmembranen aus Polypropylen (PP) in unterschiedlicher Dichte mit einem Monomer mit zyklischen Glucose-Seitengruppen durch Pfcopolymerisation funktionalisiert (vgl. Abb. 1B).

Anschließend wurde die Bindung verschiedener Proteine untersucht. Für Rinderserumalbumin (BSA) verringerte sich, wie erwartet, die adsorbierte Menge mit zunehmender Abschirmung der hydrophoben PP-Oberfläche. Für das Protein Concanavalin A (Con A), ein Lectin, das spezifisch an zyklischer  $\alpha$ -D-Glucose bindet, erhöhte sich dagegen die gebundene Menge mit zunehmender Zuckerdichte, allerdings nur wenn die Cofaktoren für die molekulare Erkennung zwischen Protein und Zucker – Calcium- und Manganionen – anwesend waren (s. Abb. 6B). Ein anderes Lectin, das spezifisch für eine andere Zuckerstruktur ist, wurde dagegen nicht gebunden; und die Bindung von Con A konnte durch Zugabe eines Überschusses an freiem spezifischem Zucker wieder rückgängig gemacht werden (s. Abb. 6C). Alle Ergebnisse sprechen dafür, dass die spezifische Proteinbindung in der gepfropften synthetischen Hydrogelschicht stattfindet, wobei eine hohe Dichte an Zuckergruppen an langen, flexiblen Polymerketten die Wahrscheinlichkeit einer so genannten multivalenten Bindung vergrößert. Wenn mehrere Zuckergruppen an einem Lectin-Makromolekül binden („Glycosid Cluster Effekt“; Con A kann maximal vier Glucosegruppen binden), erhöht sich die Bindungsstärke und damit auch die Selektivität der Bindung im Vergleich zu anderen Proteinen (s. Abb. 6B).

Das Beispiel illustriert die attraktiven Möglichkeiten für die gezielte Einstellung der Trennselektivität und -kapazität von makroporösen Membranadsorbern. Solche Materialien, allerdings bislang meist mit weniger spezifischen Trenneigenschaften, werden zunehmend in der Industrie eingesetzt, zum Beispiel bei der Aufreinigung von pharmazeutischen Wirkstoffen auf Basis von rekombinanten Proteinen. Darüber hinaus besitzen solche hoch spezialisierten Funktionsschichten, die sich auf den unterschiedlichsten Basismaterialien herstellen lassen, auch ein sehr großes Potenzial für Anwendungen in Sensoren oder Biomaterialien.

### Fazit und Ausblick

An einer Reihe von Beispielen aus eigenen Forschungsarbeiten wurde demonstriert, dass sich funktionale Makromoleküle als Bausteine für eine Vielzahl an Nanostrukturen verwenden lassen. Die Größe der Makromoleküle in Lösung hängt von der Kettenlänge – steuerbar über die Synthese – sowie vom Ausmaß der Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel ab. Letzte können über die Art der Funktionalgruppen im Makromolekül gezielt beeinflusst werden. Im Zusammenspiel mit den Umgebungsbedingungen kann das Verhalten der Polymere in Richtung Ausfällung zu festen Materialien (Aggregation; zum Beispiel zur Bildung von nanoporösen Membranstrukturen) oder Quellung/Entquellung (zum Beispiel schaltbar durch pH-Wert oder Temperatur) in Lösung gesteuert werden. In Kombination mit der Architektur der Makromoleküle können somit auch komplexere Strukturen und Funktionen realisiert werden, beispielsweise schaltbare Ultrafiltrationsmembranen oder doppelt Stimuli-responsive Makroporen. Letztlich ermöglichen gepfropfte Makromoleküle mit speziellen Affinitätsgruppen auch die hoch selektive Bindung von Proteinen und anderen Bionanopartikeln. Darüber hinaus konnte auch

bereits die Machbarkeit von Oberflächen für gezielte Wechselwirkungen mit Zellen demonstriert werden, einerseits mit antibakteriellen Beschichtungen auf Basis von Blockcopolymeren, andererseits durch die selektive Bindung bestimmter Bakterienstämme an Oberflächen mit speziellen gepfropften synthetischen Zuckerpolymeren. Alle diese Konzepte können auch als biomimetisch bezeichnet werden. Allerdings ist die Komplexität der Funktionen deutlich geringer als die von Biomakromolekülen und anderen biologischen Strukturen. Wichtige Schritte in Richtung komplexerer Funktionen synthetischer Polymere werden vor allem durch kontrollierte Polymerisationen zum Beispiel zu Blockcopolymeren mit unterschiedlichen Eigenschaften/Funktionen der einzelnen Blöcke, erreicht. Die industrielle Umsetzung der hier beschriebenen Konzepte zu neuen funktionalen Polymermaterialien ist unterschiedlich aufwändig. Am einfachsten sind die bereits praktizierten Herstellungen von modifizierten Ultrafiltrationsmembranen durch Phasenseparation von Polymerlösungen oder von makroporösen Membranadsorbern durch heterogene Pfcopolymerisation. Auf dieser technologischen Basis erscheinen in naher Zukunft dann auch „smarte“, schaltbare Porenmembranen oder ähnliche Mikrosysteme, vor allem für biotechnologische Anwendungen, realisierbar. Damit wird sich das Anwendungsspektrum von synthetischen Polymeren kontinuierlich in immer neue Felder erweitern.

---

### Summary

The field of functional polymers is much more diverse than that of the commonly known and successfully used “plastic” materials for all kinds of construction purposes. The development of synthetic functional macromolecular architectures from

organic building blocks is very dynamic, and many fascinating biomimetic concepts are driven by possible applications in biotechnology. With the help of examples from our own research work, it is demonstrated that synthetic polymers, especially those with well-defined structures obtained from controlled polymerizations, are most versatile for the creation of a large variety of nanostructures. Ultrafiltration membranes for size-based separations of proteins and other nanoparticles can be obtained by controlled phase separation of polymer solutions. The incorporation of tailored block copolymers leads to additional functions, for instance, an ultrafiltration separation capability which can be “switched” by stimuli such as environmental conditions (e.g., pH value or temperature). The surface functionalization with grafted functional copolymers leads to materials where either the unwanted, nonspecific adsorption of proteins is very efficiently reduced (nanoscale grafted antifouling coatings), or the specific recognition of proteins can be used for fast and efficient mass separation (macroporous protein adsorbers). Beyond the described examples in membrane materials and technologies, there is a huge potential for such tailored, “smart” polymeric non-materials in sensors, microsystems, biomaterials and many other relevant fields.

### Anmerkungen/Literatur

Mein besonderer Dank gilt allen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeitern am Lehrstuhl für Technische Chemie II für ihre unverzichtbaren kreativen Beiträge zum Erfolg der beschriebenen eigenen Arbeiten. Darüber hinaus danken wir auch allen beteiligten Kooperationspartnern und Drittmittelgebern.

1) Martien A. Cohen Stuart, Wilhelm T. S. Huck, Jan Genzer, Marcus Müller, Christopher Ober, Manfred Stamm, Gleb B. Sukhorukov, Igal Szleifer, Vladimir V. Tsukruk, Marek Urban, Françoise Winnik,

Stefan Zauscher, Igor Luzinov, Sergiy Minko: Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials, in *Nature Materials* 2010, 9, 101–113.

2) Nicholas A. Peppas, J. Zach Hilt, Ali Khademhosseini, Robert Langer: Hydrogels in Biology and Medicine: From molecular principles to bionanotechnology, in *Advanced Materials* 2006, 18, 1345–1360.

3) Klaus Ohlrogge, Karin Ebert (Hrsg.): *Membranen – Grundlagen, Verfahren und industrielle Anwendungen*, Wiley – VCH, Weinheim, 2006.

4) Heru Susanto, Nico Stahra, Mathias Ulbricht: High performance polyethersulfone microfiltration membranes having high flux and stable hydrophilic property, in *Journal of Membrane Science* 2009, 342, 153–164.

5) Eva Berndt, Mathias Ulbricht: Synthesis of block copolymers for surface functionalization with stimuli-responsive polymers, in *Polymer* 2009, 50, 5181–5191.

6) Felix Schacher, Mathias Ulbricht, Axel H. E. Müller: Self-supporting, double stimuli-responsive porous membranes from polystyrene-block-poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) diblock copolymers, in *Advanced Functional Materials* 2009, 19, 1040–1045.

7) Mathias Ulbricht: Advanced functional polymer membranes, in *Polymer* 2006, 47, 2217–2262.

8) Heru Susanto, Mathias Ulbricht: Photografted thin polymer hydrogel layers on PES ultrafiltration membranes: Characterization, stability and influence on separation performance, in *Langmuir* 2007, 23, 7818–7830.

9) Alexander Friebe, Mathias Ulbricht: Cylindrical pores responding to two different stimuli via surface-initiated atom transfer radical polymerization for synthesis of grafted diblock copolymers, in *Macromolecules* 2009, 42, 1838–1848.

10) Qian Yang, Christian Kaul, Mathias Ulbricht: Anti-nonspecific protein adsorption properties of biomimetic glycocalyx-like glycopolymer layers: Effects of glycopolymer chain density and protein size, in *Langmuir* 2010, 26, 5746–5752.

### Der Autor

Mathias Ulbricht stammt aus Dresden und hat an der Humboldt-Universität zu Berlin Chemie studiert; die Promotion erfolgte 1987. Im Anschluss war er dort als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig, unterbrochen von mehreren Auslandsaufenthalten, von denen ihn der wichtigste 1992 bis 1993 an das Rensselaer Polytechnic Institute in Troy, New York, USA, führte. Von 1994 bis 1996 hatte er ein Habilitandenstipendium der DFG inne; die Habilitation für das Fach Organische Chemie schloss er 1998 an der Humboldt-Universität zu Berlin erfolgreich ab. Von 1997 bis Mitte 1999 folgte eine Phase als wissenschaftlicher Mitarbeiter am GKSS-Forschungszentrum Geesthacht in Teltow. Im Jahr 1999 gründete Mathias Ulbricht die Firma ELIPSA GmbH in Berlin und war

bis 2003 als deren Geschäftsführer tätig; hier wurden eigene Erfahrungen aus den vorherigen Forschungsarbeiten zur Oberflächenfunktionalisierung von und mit Polymeren zu Materialien für die Stofftrennung und Analytik von Biomolekülen umgesetzt. Im Jahr 2001 folgte er einem Ruf auf den Lehrstuhl für Technische Chemie II an der damaligen Universität Essen, den er bis heute, nunmehr an der Universität Duisburg-Essen, inne hat. Seine Forschungsinteressen umfassen diverse Aspekte funktionaler Polymermaterialien mit einem besonderen Fokus auf Polymermembranen und Membran-basierte Technologien.