



Gele

Eigenschaften:

- sind die physikalische Form eines organischen Polymers
- haben einen Zustand zwischen flüssig und fest
- sind im Lösungsmittel unlöslich
- sind in einem Lösungsmittel quellbar bis zum Gleichgewicht
- bestehen aus einem quervernetzten 3D - Netzwerk von Molekülen
- besitzen in gequollenem Zustand Formgedächtnis-Eigenschaften (shape memory)
- erweichen im Lösungsmittel zu einer elastischen Konsistenz

Gele

Klassifizierung:

- nach Flüssigphase:
 - Wasser: Hydrogel (z.B. Kollagen, Agar, Alginat)
 - Gas: Xerogel / Aerogel (z.B. Silikagel)
 - Öl: Organogel (z.B. Silikon)
- nach fester Phase
- nach Vernetzung
- nach Vernetzungsart



Bears-friends.de

3

Gele

Klassifizierung:

- nach Flüssigphase
- nach fester Phase:
 - natürliches Polymer: Proteine, Polysaccharide (im Gewebe)
 - Hybride: natürliche + synthetische Polymere (z.B. Wundverbände, Drug Delivery)
 - synthetisches Polymer: Silikone, HEMA (z.B. Kontaktlinsen, Brustimplantate ...)
- nach Vernetzung
- nach Vernetzungsart

4

Gele

Klassifizierung:

- nach Flüssigphase
- nach fester Phase
- nach Vernetzung:
 - Mikrogel: Vernetzung nur innerhalb der Molekülketten
 - Makrogel: Vernetzung zwischen den Molekülketten
- nach Vernetzungsart

5

Gele

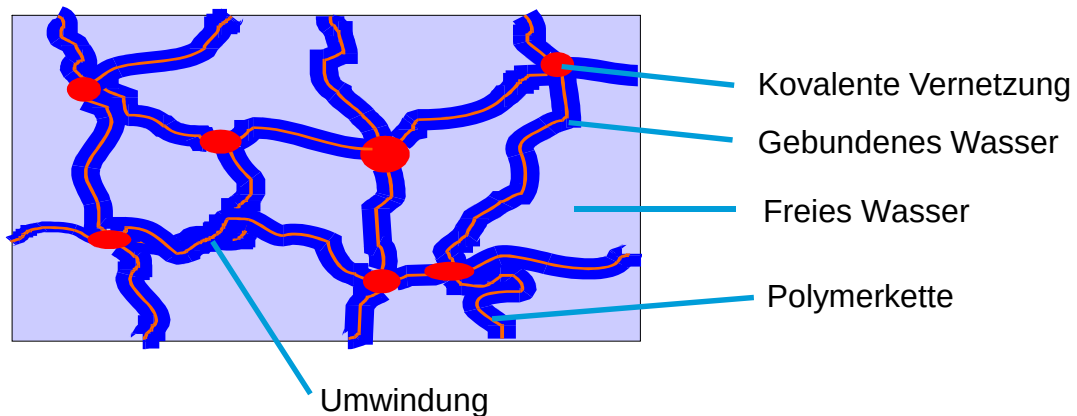
Klassifizierung:

- nach Flüssigphase
- nach fester Phase
- nach Vernetzung
- nach Vernetzungsart:
 - Kovalente Bindung: Chemische Vernetzung, irreversibel (z.B. mit Dialdehyden)
 - Aggregation: Wasserstoffbrücken, Ionenbindung, Umwindung, reversibel

6

Hydrogele

Vernetzung von Hydrogelen:



7

Hydrogele

Methoden der Vernetzung von Gelen:

- Chemische Quervernetzung während der Polymerisation (z.B. unter Verwendung trifunktionaler Monomere wie Glycerin, oder Initiatoren für freie Radikale)
- Strahlungs-Vernetzung (γ -Strahlen)
- Ionenbindung (Polyelektrolyte)
- Wasserstoffbrücken (z.B. bei der Bildung von Helices)
- Koordinative Bindung (z.B. saures Polymer + Alkaliionen)

8

Hydrogele

Anwendungen in der Medizin:

- Hygiene: **Superabsorber** (z.B. Windeln)/ **Tamponade**
- Ophtalmologie: **Kontaktlinen, IOL**
- Topisch / Wundverbände
- **Implantate**, injizierbare Polymere (Bsp. Knorpel: Gelenke, Bandscheibe); Kombination mit Zellen
- **Matrix Simulation** in der regenerativen Medizin
- **‘Smarte’ Gele**
- **Drug Delivery** Systeme (Einbettung von proteinbasierten Wirkstoffen)

9

Hydrogele: Polymere

Synthetische Polymere → Übersicht

- pHEMA
- Polyacrylate
- Polyethylenglycol (PEG)
- Polyethylenoxid (PEO)
- Polyvinylalkohol (PVA)

Natürliche Polymere (Biobased Polymers)

Proteine

- Collagen, Gelatine
- Fibrin
- uam: Seide, Resilin, Casein, Keratin

Polysaccharide

- Cellulose, Carboxymethylcellulose
- Chitin, Chitosan
- Alginat

10

Hydrogele: Anwendungen

Superabsorber:

- Struktur: (poröse) **Partikel** aus Hydrogelen (0,1 - 1 mm) oder mit Hydrogelen **beschichtete Strukturen**
- Polymere: vernetzte **Polyacrylatsalze** (Na, K), auch als Copolymer modifizierte Polysaccharide
- Kapazität: theoretisch 300-**3000** g Wasser / g Polymer
real 20-50 g Flüssigkeit / g Polymer
- **Geringe Vernetzung** der Polymerketten
- 3-fache Absorption: **Dochteffekt**, Quellen, Porenausdehnung
- Anwendung: Windeln, Tampon, Wundverband

11

Polyacrylsäure

Eigenschaften:

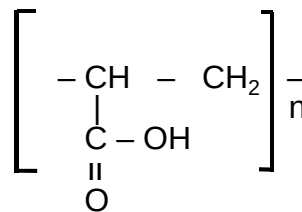
- stark hygroskopisch
- relativ gute Biokompatibilität
- wenig quervernetzt, stark quellbar
- nicht toxische, pharmazeutische Qualitäten verfügbar

Verarbeitung:

- als Pulver

Medizinische Produkte:

- Superabsorber
- Haut- und Schleimhautgele (gute Haftung)
- Bindemittel in Tabletten

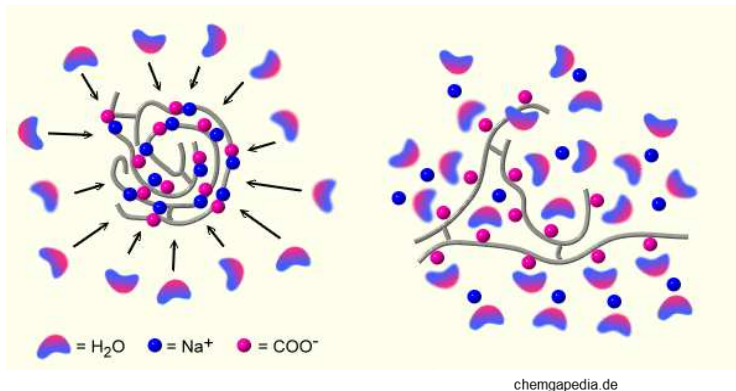


12

Hydrogele: Anwendungen

Superabsorber:

Einlagerung von Wasser zwischen ionische Gruppen



puppenschnitte.de

13

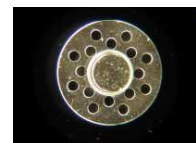
Gele: Anwendungen

Anwendungen in der Ophtalmologie:

- Kontaktlinsen: pHEMA
- Intraokularlinsen (IOL): PMMA, Silikon (Linsenersatz bei grauem Star)
- (Cornea Implantate)



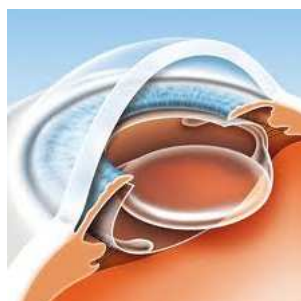
www.optik-schnoerch.at



Robin-solutions.com



Wefis.net



Apotheken-umschau.de



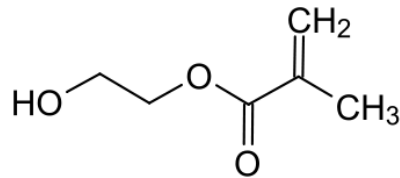
worldpress.com

14

Poly-Hydroxyethylmethacrylat (Poly- HEMA)

Eigenschaften:

- o sehr hydrophil, Hydrogel
- o Wasseranteil < 40%
- o geringe Proteinbindung
- o billig
- o Nachteil: wenig Luftdurchlässigkeit



Monomer

Verarbeitung:

Rotationsgießen

Anwendung:

weiche Kontaktlinsen, Zahnfüllstoffe



www.staedtlioptik.com

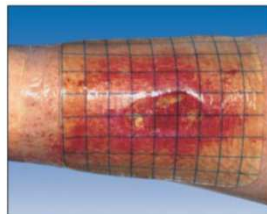
15

Gele: Anwendungen

Wundverbände:

Bei chronischen Wunden ist die feuchte Wundbehandlung heute Standard

- o **Chronische Wunden: zunehmende Häufigkeit**
- o Fertiges Gel aus saugfähigen Polyurethan-Polymeren mit hohem Wasseranteil von 60%.
- o **optimales Feuchtigkeitsniveau für die Wundheilung**; Erhalt der Feuchtigkeit über mehrere Tage
- o Wundexsudat wird in der Gelstruktur eingeschlossen
- o Beschleunigung der Granulationsbildung und Epithelisierung
- o Schutz vor Sekundärinfektionen durch keim- und wasserdichte Oberfläche



hartmann.de

16

Polyurethane (PUR) Wdh

Eigenschaften:

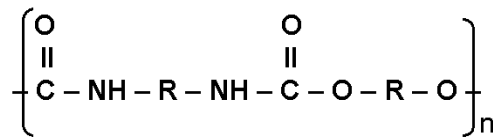
- o einstellbare Härte und **Dehnbarkeit**
- o ausgezeichnete Blut- und Gewebeverträglichkeit
- o Thrombogenität beeinflussbar → z. B. durch Copolymerisation mit Silikonelastomeren → Veränderung der grenzflächenphysikalischen Eigenschaften
- o hohe Reißdehnungen möglich → bis zu 600 %
- o hydrolytischer in vivo-Abbau möglich → abhängig von Ausgangskomponenten und Verarbeitung
- o Extrusionstypen enthalten Gleitmittel und Antioxidantien → nicht biostabil

Verarbeitung:

Extrusion, Spritzguss, Vliesstoffherstellung (Fasersprühverfahren, Elektrospinnen),
Phasenseparationsverfahren aus Lösung, **Schaumherstellung** (mit Wasser oder Treibmitteln)

Medizinische Produkte:

Einmalartikel (v.a. **Wundverbände : Gitterstrukturen mit Überverband**), Hirnhautersatz, Elastan, Kondome, Brustimplantate



DITF
DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
TEXTIL+FASERFORSCHUNG

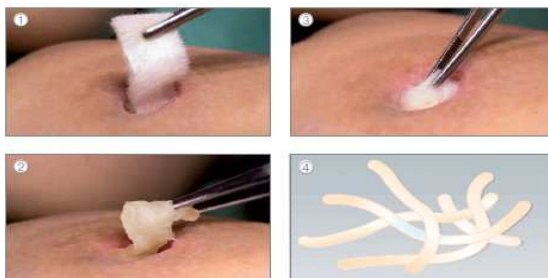
Urethan

17

Hydrogele: Anwendungen

Tamponaden: Reinigung der Wunde mit sehr saugstarken Materialien

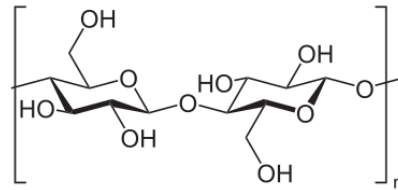
- o **Calciumalginat-Tamponaden**: aus hochwertiger Calciumalginat-Faser auch in Kombination mit Carboxymethylcellulose
- o **Fasern /Vliesstoffe**
- o effiziente Keimreduzierung und Vermeidung von Rekontaminationen
- o Bildung des Gels unter **Austausch der Calciumionen gegen Natriumionen**
- o **hohes Flüssigkeitsaufnahmevermögen**



bbraun.de

18

Cellulose



DITF
DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
TEXTIL+FASERFORSCHUNG

Eigenschaften:

- o aufgebaut aus Glucoseeinheiten, die jeweils um 180° gegeneinander gedreht sind
- o lineares Molekül
- o unlöslich in Wasser und vielen org. Lösungsmitteln
- o Löslich in DMAc/LiCl und in ionischen Flüssigkeiten

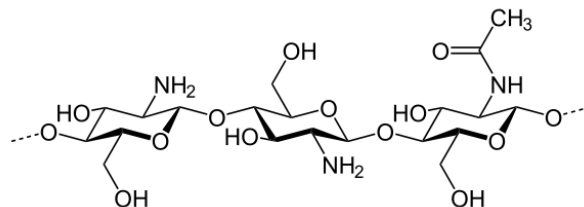
Verarbeitung: in Form regenerierter Cellulose in alkalischen Lösungen (Veresterung eines Teils der OH-Gruppen)

Carboxymethylcellulose (Veretherung mit COOH-Gruppen)

Anwendung: Cellophan, **Dialysatorenmembranen**, CMC: **Wundverbände**, Pharmaka

19

Chitosan



DITF
DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
TEXTIL+FASERFORSCHUNG

Eigenschaften:

- o Herstellung durch **Deacetylierung** von Chitin (alkalisch oder enzymatisch)
- o typischerweise ca. 3.000 Einheiten N-Acetylglucosamin
- o amorph, farblos
- o konzentriert in Säuren **löslich**
- o **biokompatibel**, **antibakteriell** wirksam, **blutstillend**, Fett-adsorbierend

Verarbeitung: aus Lösung

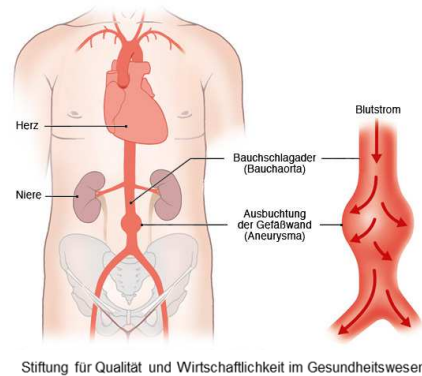
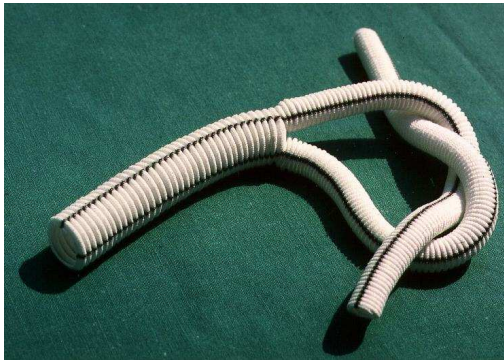
Anwendung: **Wundauflagen**, Füllstoff (Orthopädie, Zahnheilkunde), **reg. Med. Zellträger**, Nahtmaterial, **Drug delivery** ?

20

Hydrogele: Anwendungen

Implantate:

- o Gefäßprothesen: Bsp. **Bauchaorta bei Aneurysma; Abdichten mit Gelatine**



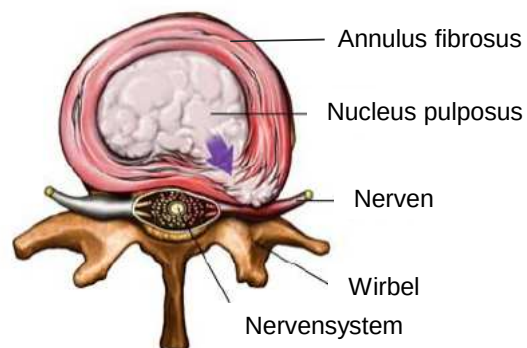
Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

21

Hydrogele: Anwendungen

Implantate:

- o Bandscheibe: Auffüllen nach Bandscheibenvorfall mit Kollagen



22

Collagen

Strukturformel: Triplehelix aus 3 Ketten mit je **200 –1000 Aminosäuren**
Protein mit **hohem Glycin-Anteil**

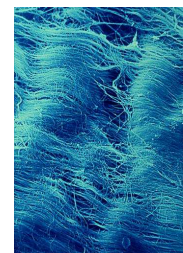
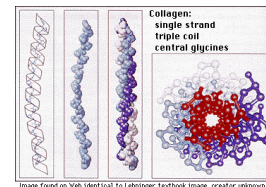
Eigenschaften:

- o Gewinnung aus tierischem Material (Rindersehnen, Schwein, Pferd)
- o Risiko der **BSE-Kontamination**
- o Faser-förmige Struktur
- o sehr **elastisch**, sehr biokompatibel
- o **Gerinnungsinduzierend, stimulierend auf Bindegewebe u. Angiogenese**
- o **rd. 30 Isoformen** (Coll. I im Bindegewebe, Coll. II im Knorpel)
- o Gelatine: hydrolysiertes und denaturiertes Kollagen

Verarbeitung: aus der Lösung (z.B. essigsäure, wässrige Lösung)
Gelatine: wasserlöslich über 50°C (reversibel: Sol/Gel)

Anwendung: **Nahtmaterial** (catgut), **Hämostyptika**, **Tissue Engineering** (Zellträger, Knorpel),
Galenik (Tabletten, Zäpfchen)

DITF
DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
TEXTIL+FASERFORSCHUNG



23

Hydrogele: Anwendungen

Regenerationsmedizin

Träger für Zellen / Extrazelluläre Matrix

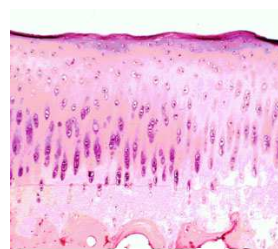
Beispiel: **Gelenkknorpeldefekt**

Knorpelmatrix:

- o Kollagen (v.a. Typ II)
- o Proteoglycane
- o Wasser (60-85%)
- o Zellen (Chondrozyten, 10%)

ACT: autologe Chondrozyten Transplantation

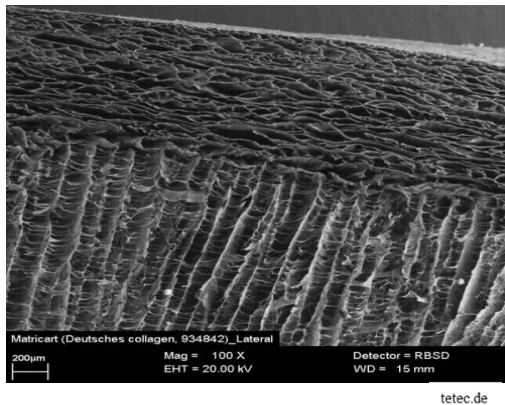
mACT: dito mit z.B. Kollagen (Fibrin) als Matrix



24

Matrixgebundene autologe Chondrozytentransplantation (mACT):

Einbettung von Chondrozyten in Hydrogele (v.a. Kollagene)



Vorteile:

- Resorbierbare Matrix
- Gerichtetes Einwachsen der Zellen analog zum natürlichen Knorpel mit Schäumen mit gerichteten Poren (Novocart, Fa. Tetec)
- Reduzierte Zellzahl

Nachteile:

- Differenzierung der Zellen ?
- Fehlende GAGs ?
- Anpassung an den Defekt

Fibrin

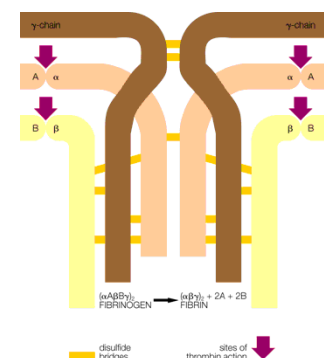
Strukturformel: Glycoprotein, das aus α -, β - und γ -Ketten des Fibrinogen gebildet wird

Eigenschaften:

- o im Körper erst polymerisiert (enzymatisch mit Thrombin)
 - 2-Komponenten - System
- o zusätzliche Quervernetzung durch Faktor XIIIa
- o bildet mit Blutplättchen in der Gerinnung den Thrombus
- o Narbenfreie Wundheilung
- o schnelle Degradation (Plasminogen)

Herkunft: aus Blutplasma

Anwendung: Wundkleber (Alternative: Cyanacrylat), Zellträger im Tissue Engineering, Drug Delivery



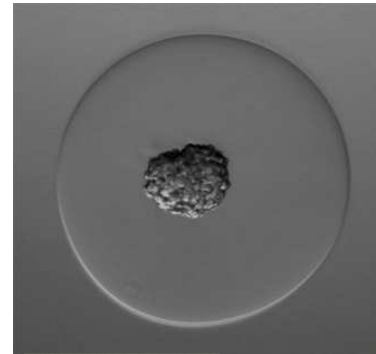
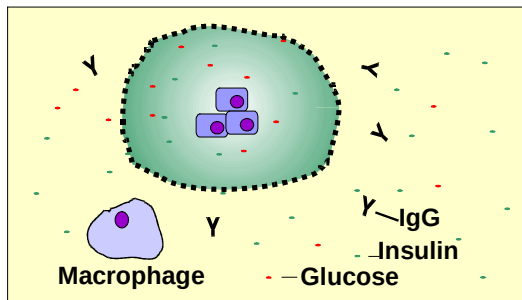
Hydrogele: Anwendungen

Regenerationsmedizin

Träger für implantierte Zellen / Extrazelluläre Matrix: Schutz vor Immunsystem

Beispiel: Mikroverkapselung von Langerhans'schen Inseln in Ca-Alginat

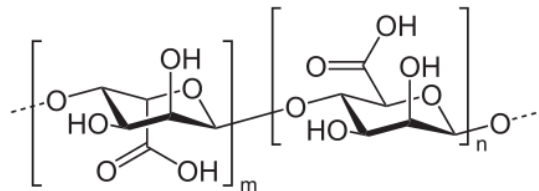
Schwierigkeiten: Störsubstanzen des Gels; mech.Stabilität, mittige Positionierung



sv.epfl.ch

27

Alginat



Eigenschaften:

- o Herstellung aus **Braunalgen**
- o unverzweigtes Molekül, aufgebaut aus Einheiten aus α -L-Guluronsäure (GulUA) und Einheiten aus β -D-Mannuronsäure (ManUA), **sog. GG- und MM-Blöcke**
- o hoher GG-Blockanteil: sprödes Gel mit guter Hitzestabilität
- o hoher MM-Blockanteil: weiches Gel mit gutem Auftau-Verhalten

Verarbeitung: z.B. Quervernetzung aus Lösung mit Ca^{2+} , Ba^{2+} - Ionen

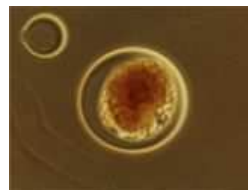
Anwendung: **Wundauflagen** (verklebt nicht, **große Flüssigkeitsaufnahme**), **Zellträger?** (entzündungsinduzierend?)

28

Hydrogele: Anwendungen

Alginateverkapselung von Zellen:

- Zellen / Inseln werden mit einer Alginatelösung gemischt
- Die Lösung wird durch eine Kapillare in ein Fällbad getropft
- Im Fällbad wird Alginate mit Ca^{2+} -Ionen vernetzt



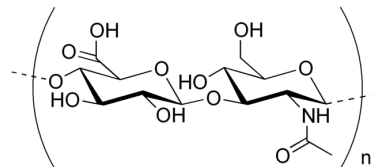
www.islet.com



www.swri.edu

29

Hyaluronsäure



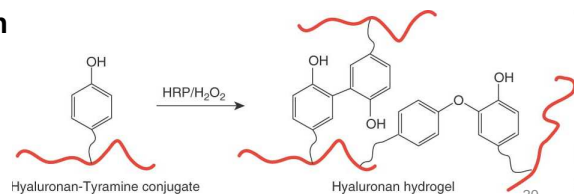
Eigenschaften:

- **Körpereigen (Knorpel, Knochen)**; häufiger Bestandteil der extracellulären Matrix
- Herstellung aus **Hahnenkämmen** oder **biotechnologisch** (Bakterien) unverzweigtes Molekül, aufgebaut aus Einheiten aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-Glucosamin.
- Sehr **biokompatibel**, resorbierbar, Degradation und Festigkeit durch Quervernetzung (**Carboxylgruppen**) steuerbar

Verarbeitung: z.B. Gelbildung mittels Enzymen

bspw. Tyramin und HRP

Anwendung: Drug Delivery, Zellträger



J. Hilborn, 2011

Hyaluronan-Tyramine conjugate

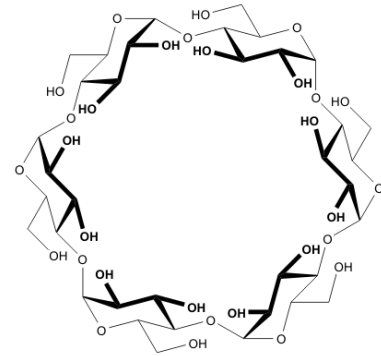
Hyaluronan hydrogel

30

Cyclodextrin

Eigenschaften:

- o Herstellung durch bakteriellen Umbau aus Stärke
- o nach außen polar: wasserlöslich
- o im Innern hydrophobe Kavität: bindet hydrophobe Substanzen, **geruchsneutralisierend, amphiphil**
- o im neutralen und basischen Bereich stabil
- o **biokompatibel**, antibakteriell wirksam
- o Verarbeitung: aus Lösung



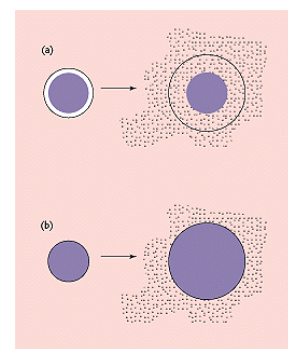
Anwendung: Wundauflagen, Pharmazie: für wasserlösliche Komplexe, Drug Delivery,
Kosmetikindustrie: Emulgator (Hautcreme)

31

Hydrogele: Anwendungen

Smarte Gele:

- o **Reagieren auf Umgebungsbedingungen:**
- o Temperatur
- o **pH-Wert, bspw. Wirkstofffreisetzung im Magen**
- o Konzentrationen definierter Moleküle
- o Anwendung: v.a. Drug Delivery



32

Drug Delivery

Übersicht Drug Delivery Systeme:

Drug Delivery = Abgabe von Wirkstoffen aus einem Material oder einem Gerät in vorherbestimmter Weise

- Elektrische Pumpen (implantierbar / extracorporal)
- Implantierbare mechanische Pumpsysteme
- Zell-basierte Wirkstoff - Produktion und -Abgabe
- Drug Delivery aus Polymeren
- Abgabe umhüllter Wirkstoffe

33

Drug Delivery

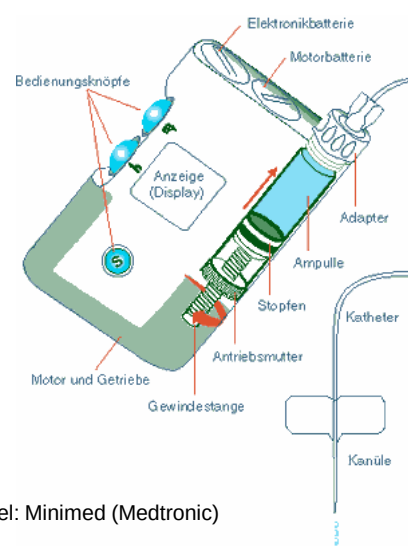
Elektrische Pumpen:

Beispiel: Insulinpumpen

- Abgabe kleinster Mengen (wenige μl)
- **Reservoir** aus inertem Material (Glas)
- Wirkstoff muss **stabilisiert** werden
- Inertes Kathetersystem, austauschbar
- **Online-Blutzucker-Sensor**



Beispiel: Minimed (Medtronic)

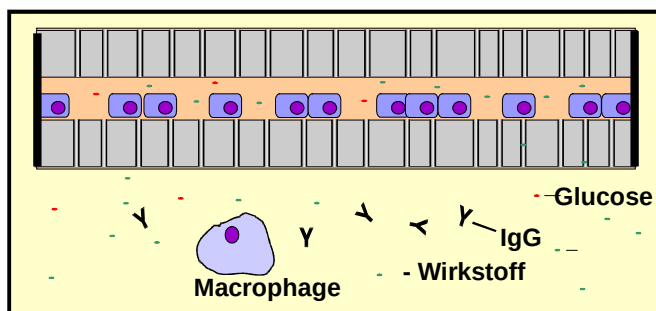


34

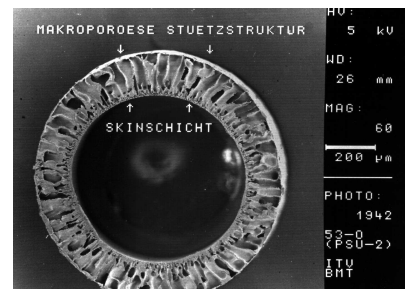
Drug Delivery

Zell-basierte Wirkstoff - Produktion und - Abgabe:

- z.B. Gen-manipulierte Zellen als 'Pharmafabrik'
- Schutz vor dem Immunsystem notwendig bei allogenen / xenogenen Zellen
- Nährstoffversorgung notwendig



Kapillarmembran



35

Drug Delivery

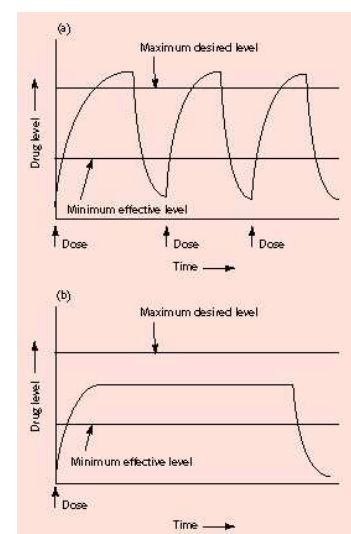
Drug Delivery aus Polymeren:

Wirkstoffe können aus Polymeren freigesetzt werden durch:

- durch Diffusion aus dem Polymer
- durch Auflösung / Degradation des Polymers
- durch Schrumpfen des Polymers
- durch Quellen des Polymers

Ziele:

- Kontinuierliche Wirkstoff-Freisetzung
- Freisetzung unter definierten Bedingungen



36

Drug Delivery

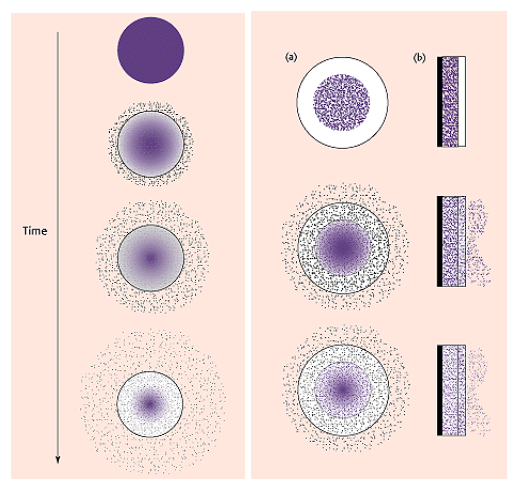
Häufig verwendete Polymere:

- Poly-2-hydroxyethylmethacrylate, pHEMA
- Poly-N-vinyl-pyrrolidone, PVA
- Polymethylmethacrylat, PMMA
- Polyvinylalkohol, PVA
- Polyacrylsäure
- Polyacrylamide
- Polyethyleneglycol, PEG
- Polymethacrylsäure
- Natürliche Polymere: Alginat, Fibrin, Cyclodextrin

Drug Delivery

Drug Delivery durch Diffusion:

- Wirkstoff wird mit dem gelösten Polymer oder Monomer gemischt
- Ggf. Polymersation
- Entfernung des Lösungsmittels
- nach Aufnahme von Flüssigkeit diffundiert Wirkstoff durch das Polymer in ein flüssiges System
- Der Wirkstoffträger kann mit einer Membran zusätzlich geschützt sein



Drug Delivery

Liposom als Drug Delivery Systeme:

- Wirkstoffe in einem wässrigen System werden mit Fettsäuren gemischt
- Die Außenhülle der Liposomen entspricht einer Zellmembran
- Der Lipidbilayer formiert sich durch self assembly
- Zusätzliche Moleküle an den Fettsäuren führen Mizellen zu definierten Zielzellen

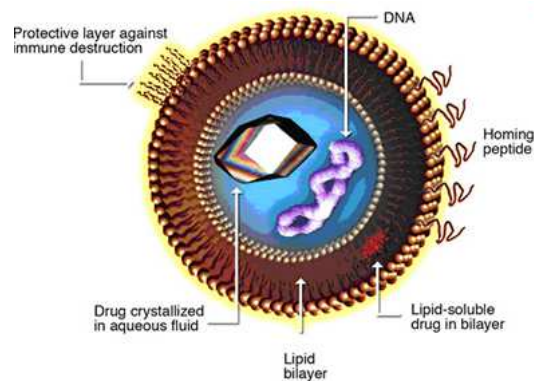


Abb.: University at Buffalo, USA

39

Drug Delivery

Transdermale Drug Delivery Systeme:

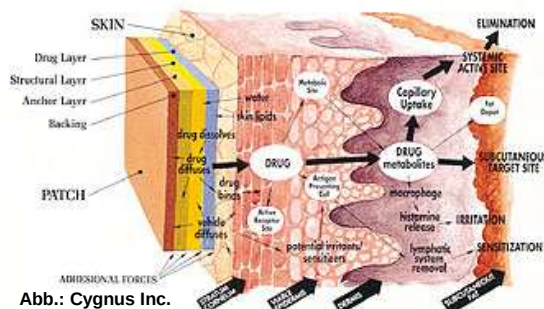


Abb.: Cygnus Inc.



N24.de



Anwendungen in Form von Pflastern / Wundauflagen:

- Verbesserung der Wundheilung (Wachstumsfaktoren, Antiphlogistika)
- Schmerzbehandlung (Analgetika, z.B. Morphine)
- Abgabe von Hormonen, Nicotin

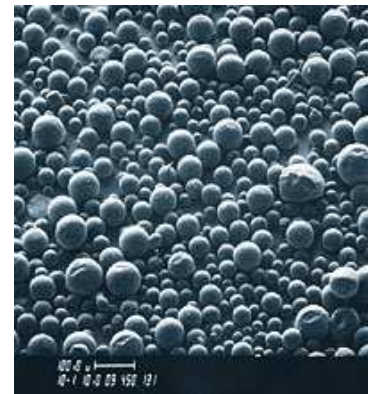
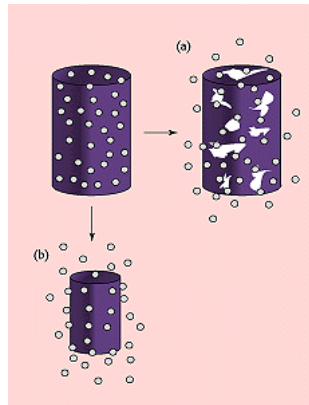
40

Drug Delivery

Wirkstoffabgabe durch Degradation:

Verwendete Polymere:

- Polylactide (PLA)
- Polyglycolid (PGA)
- Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA)
- Polyanhydride
- Polyorthoester



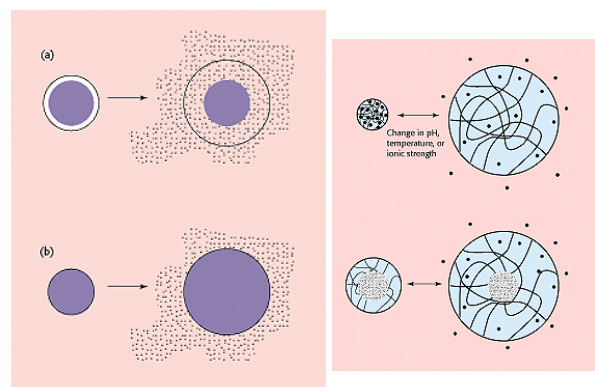
Microparticles aus PLGA

41

Drug Delivery

Wirkstoffabgabe durch Quellen:

- System zu Beginn trocken
- Quellen in feuchter Umgebung (Körpersgewebe)
- Quellen einer Beschichtung um ein Reservoir / Partikel (a) oder Quellen einer Matrix (b)
- Typischerweise Hydrogel als quellfähiges Medium
- Quellen vergrößert Poren / lockert das Polymernetzwerk
- Quellen kann gesteuert durch die Umgebung erfolgen

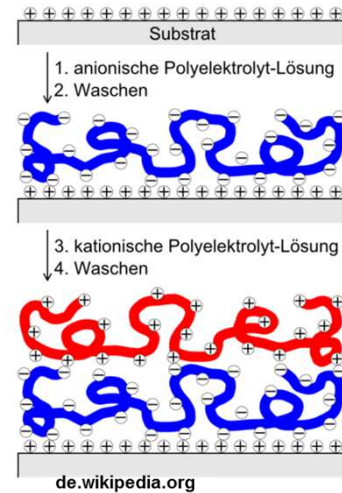


42

Drug Delivery

Wirkstoffabgabe durch Quellen: z.B. Layer-by-layer assembly

- Substrat muss bereits geladen sein
- wechselweise Aufbringung anionischer und kationischer Polyelektrolyten
- Typischerweise Hydrogele als Polyelektrolyten
 - Polyanionen:**
 - Alginat
 - Hyaluronsäure
 - Chondroitinsulfat
 - Polykationen:**
 - Chitosan
 - Poly-L-Lysin
 - Polyethylenimin (PEI) (Basisbeschichtung)
- Wirkstoffe können in unterschiedlichen Schichten eingebracht werden



43

Drug Delivery

Smart Systeme:

Stimulus	Hydrogel	Mechanism
pH	Saure oder basische Hydrogele	pH-Änderung — Quellen — Drug-Release
Ionenstärke	Ionische Hydrogele	Änderung der Ionenstärke — Änderung der Ionenkonz. im Gel — Quellen — Drug-Release
Chemikalien	Hydrogel mit Elektronen-aufnehmenden Gruppen	Electronen-spendende Verbindung — Bildung eines Ladungs-/Transfer-Komplexes — Quellen — Drug-Release
Enzym-Substrat	Hydrogel mit immobilisierten Enzymen	Substrat verfügbar — enzymatische Umwandlung — Quellen / Disintegration — Drug-Release
Temperatur	Temperatursensitives Hydrogel z.B.: poly(N-isopropylacrylamide)	Temperaturwechsel — Polymerveränderung-Wasser-Polymer Interaktion — Quellen — Drug-Release
Elektrisch	Polyelectrolyt - Hydrogele	Elektrisches Feld — Membranänderung — Electrophorese geladener Wirkstoffe — (Quellen) — Drug-Release

44