

Abschlussbericht in der Einzelförderung: Programm Sachbeihilfe

< ÖFFENTLICHER TEIL >

1 Allgemeine Angaben

DFG-Geschäftszeichen: KU 1280/11-1, KU 1280/11-3, LA1165/5-1 LA1165/5-3

Projektnummer: UPB: 648699 / 397670170, 687218 / 397670170

UM: 648700 / 397670170, 687219 / 397670170

Titel des Projekts: „Selbstbeschleunigte „Drug Delivery“-Systeme auf Basis von Polycarbonat- und Polyurethancopolymeren

Name(n) der Antragsteller*innen: Prof. Dr. Dirk Kuckling und Prof. Dr. Klaus Langer

Dienstanschrift/en:

Prof. Dr. Dirk Kuckling, Department Chemie, Universität Paderborn (UPB), Warburger Str. 100, 33098 Paderborn

Prof. Dr. Klaus Langer, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Universität Münster (UM), Corrensstraße 48, 48149 Münster

Name(n) der Mitverantwortlichen:

Name(n) der Kooperationspartner*innen:

Berichtszeitraum (gesamte Förderdauer):

UPB: 648699 = 01.05.2018 - 31.08.2021 und 687218 = 01.08.2022 - 31.12.2025

UM: 648700 = 01.08.2018 - 31.10.2021 und 687219 = 01.10.2022 - 31.12.2025

2 Zusammenfassung / Summary

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei neuartige stimuli-responsive Polymer-Nanopartikel-Systeme für die gezielte Wirkstofffreisetzung in der Tumorthherapie entwickelt und systematisch charakterisiert. Zentrales Ergebnis ist die Synthese eines dual-responsiven Polymers, das durch den Einbau von o-Nitrobenzyl (oNB)-Diol-Monomeren in ein Polyketal-Grundgerüst (oNB-PPADK) auf Licht und pH reagiert. Die Photoisomerisierung des oNB-Monomers führt, im Gegensatz zum nicht-lichtempfindlichen PPADK, nach Bestrahlung zu einer signifikanten Degradation des Polymers. Mittels Nanopräzipitation konnten stabile NP mit hydrodynamischen Durchmessern von 160 bis 190 nm hergestellt werden. Kurze Bestrahlung beschleunigte die Abbaugeschwindigkeit der Partikeldispersion um das ca. 30-fache. Dies ermöglicht eine präzise, zeitlich begrenzte Freisetzung von Wirkstoffen ohne die langen Bestrahlungszeiten klassischer lichtaktiver Systeme.

Parallel wurde ein redox-sensitives, selbst-immolatives Polydisulfid-System (PDTT) auf Basis von Dithiothreitol (DTT) und 1,4-Butandithiol (BDT) entwickelt. Die Polymerisation erfolgte durch oxidatives Stufenwachstum, wobei die Polymerisationsgrade durch Temperatur und Molverhältnis von Dipyridyldisulfid zu Monomeren kontrollierbar waren. Die Polymere zeigten bei physiologischer GSH-Konzentration (2 μ M) nur geringfügigen Abbau, waren jedoch bei 10 mM GSH innerhalb von 24 Stunden nahezu vollständig abgebaut. Ein höherer BDT-Anteil führte zu unvollständigem Abbau, was auf eine erhöhte Resistenz gegenüber GSH hinweist und die Anpassung der Abbaugeschwindigkeit ermöglicht.

Die Polydisulfide wurden zu kolloidalen NP im Größenbereich von 100 bis 200 nm verarbeitet, die stabil gegenüber Elektrolyten waren und mit dem hydrophoben Farbstoff Nilrot beladen werden konnten. GSH induzierte eine effiziente Freisetzung. In Zellkulturversuchen (MCF-7, Fibroblasten) zeigten alle NP-Systeme eine ausgezeichnete Biokompatibilität. Konfokalmikroskopie (CLSM) zeigte, dass PDTT-NP nach zellulärer Aufnahme eine homogene Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffs Lumogen® Rot im Zytosol verursachten, während nicht-redox-responsive PLGA-NP nur punktförmige Fluoreszenz aufwiesen – ein klares Indiz für fehlende Degradation.

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, dass sowohl das licht- und pH-sensible oNB-PPADK- als auch das redox-sensible PDTT-basierte System effizient, stabil und biokompatibel ist. Beide Systeme ermöglichen stimuli-induzierten Abbau und gezielte Wirkstofffreisetzung, was sie zu vielversprechenden Kandidaten für multiresponsive Arzneimitteltransporter in der Tumorthherapie macht. Die Ergebnisse liefern eine solide wissenschaftliche Grundlage für die Weiterentwicklung gezielter, stimuli-gesteuerter Nanosysteme.

In this study, two novel stimuli-responsive polymer nanoparticle systems were developed and systematically characterized for targeted drug delivery in tumor therapy. The key result is the synthesis of a dual-responsive polymer that reacts to light and pH through the incorporation of o-nitrobenzyl (oNB) diol monomers into a polyketal backbone (oNB-PPADK). In contrast to the non-light-sensitive PPADK, photoisomerisation of the oNB monomer leads to significant degradation of the polymer after irradiation. Stable NPs with hydrodynamic diameters of 160 to 190 nm were produced by nanoprecipitation. Brief irradiation accelerated the degradation rate of the particle dispersion by a factor of approximately 30. This enables precise, time-limited release of active substances without the long irradiation times of conventional light-active systems.

In parallel, a redox-sensitive, self-immolative polydisulphide system (PDTT) based on dithiothreitol (DTT) and 1,4-butanedithiol (BDT) was developed. Polymerisation was carried out by oxidative step growth, whereby the degrees of polymerisation could be controlled by temperature and the molar ratio of dipyrindyl disulphide to monomers. The polymers showed only slight degradation at physiological GSH concentrations (2 μ M), but were almost completely degraded within 24 hours at 10 mM GSH. A higher BDT content led to incomplete degradation, indicating increased resistance to GSH and allowing the degradation rate to be adjusted.

The polydisulphides were processed into colloidal NPs in the size range of 100 to 200 nm, which were stable against electrolytes and could be loaded with the hydrophobic dye Nil Red. GSH induced efficient release. In cell culture experiments (MCF-7, fibroblasts), all NP systems showed excellent biocompatibility. Confocal microscopy (CLSM) showed that PDTT NPs caused homogeneous release of the fluorescent dye Lumogen[®] Red in the cytosol after cellular uptake, while non-redox-responsive PLGA NPs exhibited only punctiform fluorescence – a clear indication of a lack of degradation.

In summary, the work shows that both the light- and pH-sensitive oNB-PPADK and the redox-sensitive PDTT-based system are efficient, stable and biocompatible. Both systems enable stimulus-induced degradation and targeted drug release, making them promising candidates for multiresponsive drug carriers in tumour therapy. The results provide a solid scientific basis for the further development of targeted, stimulus-controlled nanosystems.

3 Wissenschaftlicher Arbeits- und Ergebnisbericht

In den letzten Jahren wurden in der Arbeitsgruppe Kuckling (DK) unterschiedliche responsive Polymere hergestellt. Dazu wurden für die drei wichtigsten Stimuli (Licht, Redox-Reaktion und pH-Wert) passende Monomere synthetisiert.¹ Die erfolgreichsten Monomere konnten aus kommerziell erhältlichen Vorstufen in wenigen Syntheseschritten erzeugt werden. Aus diesen

Monomeren wurden hauptsächlich Polycarbonate,^{2,3} Polyester⁴ und Polyurethane^{5,6} hergestellt und deren Abbauverhalten gegenüber den genannten Stimuli untersucht.

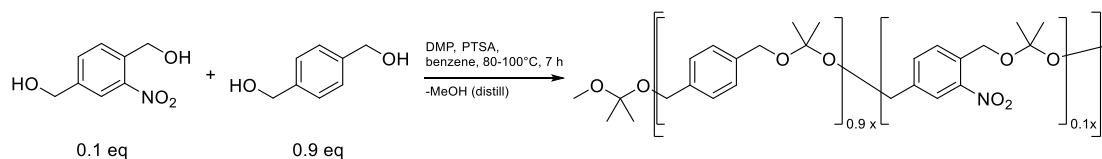


Abbildung 1: Synthese von pH- und Licht-responsiven Copolymeren (oNB-PPADK)

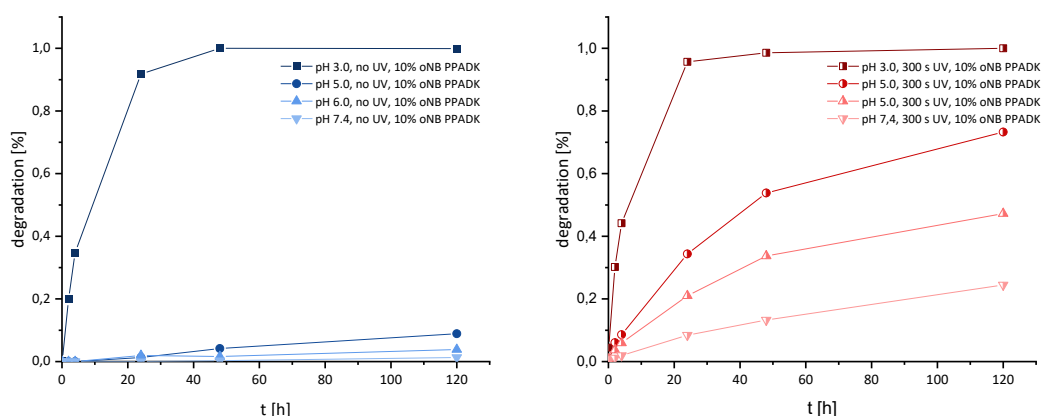


Abbildung 2: Abbau von oNB-PPADK-NP in Citratpuffer (in D₂O) ohne UV-Bestrahlung (links) und nach 300 s UV-Bestrahlung (rechts) basierend auf ¹H-NMR-Spektroskopie-Daten.

Polymere mit verbessertem Abbauverhalten wurden auf Basis von pH-responsiven Polyketalen erhalten. Der Einbau des oNB-Diols⁷ ergab das neuartige licht- und pH-empfindliche oNB-PPADK mit 10% oNB-Monomereinheiten, die statistisch copolymerisiert wurden (Abb. 1). Das entwickelte Polymer wurde durch NMR-Spektroskopie, SEC- und DSC-Messungen charakterisiert. Die zusätzliche Lichtempfindlichkeit des oNB-PPADK wurde im Vergleich zum PPADK-Polymer durch Bestrahlung und Charakterisierung der bestrahlten und unbestrahlten Proben mittels SEC- und UV/Vis-Spektroskopie nachgewiesen. Während das PPADK-Polymer keine Anzeichen einer Photoisomerisierung zeigte, kam es bei oNB-PPADK zu einer Photoisomerisierungsreaktion, die eine deutliche Degradation des Polymers verursachte. Mittels Nanopräzipitation aus THF in PVA-Lösung wurden NP mit hydrodynamischen Durchmessern von 160 bis 190 nm mit einer Ausbeute von 72% reproduzierbar hergestellt. Die Degradationseigenschaften der formulierten NP wurden durch NMR-Spektroskopie und DLS-Messungen charakterisiert (Abb. 2). Mit beiden Methoden konnte gezeigt werden, dass bereits eine kurze Bestrahlung der Partikeldispersion die Abbaugeschwindigkeit ca. 30-fach beschleunigen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein auf zwei Stimuli reagierendes polymeres NP-System entwickelt wurde, das die einzigartige Eigenschaft besitzt, sich nach kurzer Bestrahlung in wässriger Umgebung schneller abzubauen. Ein solcher Mechanismus ermöglicht es, Licht mit seiner hohen räumlichen und zeitlichen Präzision als Auslöser für die Freisetzung von Wirkstoffen aus polymeren Wirkstofffreisetzungssystemen zu nutzen und vermeidet die langen Bestrahlungszeiten, die bei rein lichtabhängigen Wirkstofffreisetzungssystemen erforderlich sind.

In einem weiteren Projektteil wurde die Verwendung von redox-responsiven, selbst-immolativen Polydisulfiden auf Basis von Dithiothreitol (DTT) und 1,4-Butandithiol (BDT) zur Verwendung als DDS untersucht.⁸ Die DDS sind in der Lage durch den „Enhanced permeability and retention“-Effekt aufgrund ihrer Größe gezielt passiv vom Tumorgewebe aufgenommen zu werden.⁹ Gleichzeitig sollen sie die Bioverfügbarkeit der häufig unpolaren Arzneistoffe in der Chemotherapie erhöhen und den Abbau, sowie die vorzeitige Exkretion verhindern. Durch die Spaltung des Polymers kann der Arzneistoff gezielt im Tumorgewebe freigesetzt werden und erhöht somit die Effizienz und die Verträglichkeit der Therapeutika. Der Einsatz reduzierbarer NP eignet sich beispielsweise für die Brustkrebstherapie, da im Brustkrebsgewebe eine erhöhte Konzentration an Glutathion (GSH) vorliegt.¹⁰ Dieses körpereigene Tripeptid verfügt über ein freies Thiol, das in der Lage ist, die Disulfid-Bindung im Polymerrückgrat zu spalten und einen selbst-immolativen Abbau zu induzieren. Im Gegensatz zu anderen abbaubaren Polymeren, die nur wenige spaltbare Bindungen enthalten, führt die Abspaltung der Endgruppe in selbst-immolativen Polymeren zum vollständigen und selbst-katalysierten Abbau zu niedermolekularen Produkten. Dies verhindert nicht nur die Selbstheilung der Bindungen, sondern erleichtert auch die Exkretion der Abbauprodukte nach Freisetzung des Arzneistoffs.

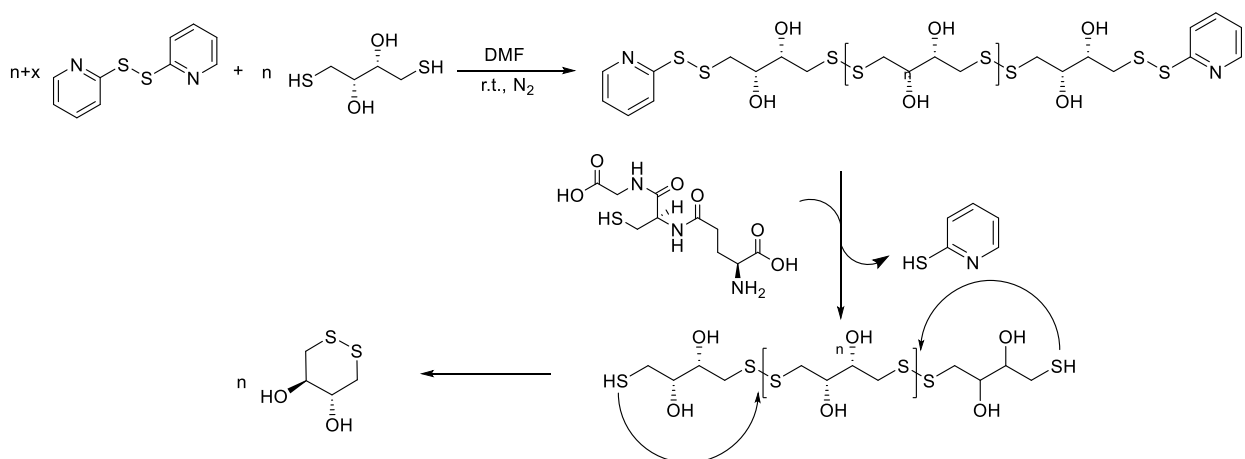


Abbildung 3: Reaktionsgleichung der Polymerisation und Mechanismus des GSH-induzierten Abbaus von PDDT.

Im ersten Teil des Projekts wurden Polydisulfide unterschiedlicher Kettenlängen mittels oxidativer Stufenwachstumspolymerisation synthetisiert (Abb. 3 und Tab. 1).^{11,12} Der Polymerisationsgrad ist über das Verhältnis von Dipyridyldisulfid zu DTT/BDT zu steuern. Höhere Molmassen können durch das Absenken der Reaktionstemperatur erhalten werden. Dipyridyldisulfid dient während der Polymerisation als Oxidationsmittel zur Ausbildung der Disulfide und bildet gleichzeitig die leicht zu entfernende Endgruppe, die für den Einsatz als selbst-immolatives Polymer notwendig ist. Neben den Homopolymeren auf Basis von DTT, wurden auch Copolymere mit unterschiedlichen BDT-Anteilen synthetisiert. Die Untersuchung der Copolymere dient dazu das Verhältnis von hydrophilen und hydrophoben Bausteinen zu optimieren, um den Einschluss unpolarer Substanzen unter Erhalt der leichten Bioabbaubarkeit und Exkretion der hydrophilen Abbauprodukte zu optimieren. Die erhaltenen Polymere wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie, Gelpermeationschromatographie (GPC) und Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) vollständig charakterisiert.

Tabelle 1: Verhältnis von DPDS und BDT zu DTT, M_n berechnet aus ¹H-NMR (DMSO-d₆), M_n und Dispersität aus GPC (DMAc + 0,5 g L⁻¹ LiBr, Kalibrierung: PS), Ausbeute, Polymerisationsgrad $P_{n,DTT}$ and $P_{n,BDT}$ aus ¹H-NMR-Analyse.

	DPDS/DTT/ BDT	Reaktions- temperatur	$M_{n,GPC}$ [g/mol]	\bar{D}_{GPC}	$M_{n,NMR}$ [g/mol]	$P_{n,DTT}$	$P_{n,BDT}$	DTT Anteil [%]	Ausbeu- te [%]
pDTT ₂₁	1,03/1/-	r.t.	4800	1,7	3420	21	-	100	53
pDTT ₃₆	1,01/1/-	r.t.	5600	2,1	5700	36	-	100	56
pDTT ₆₉	1,01/1/-	0 °C	10800	3,0	10730	69	-	100	58
p(DTT _{14-co} -BDT ₉)	1,70/1/0,66	0 °C-r.t.	3600	2,1	3430	14	9	60	22
p(DTT _{16-co} -BDT ₇)	1,46/1/0,43	0 °C-r.t.	3700	2,3	3930	16	7	70	33
p(DTT _{22-co} -BDT ₃)	1,28/1/0,25	0 °C-r.t.	3900	2,5	3500	22	3	88	40

Zur Untersuchung der Abbaubarkeit durch GSH unter physiologischen Bedingungen wurden die Polymere mittels GPC untersucht. Dazu wurden Lösungen der Polymere in Dimethylacetamid bei 37 °C mit unterschiedlichen Konzentrationen GSH behandelt, die die Konzentration im Blut (2 µM) und in Zellen (2-10 mM) widerspiegeln.¹³ Dazu wurde die Intensität am Peakmaximum des Brechungsindexdetektors (RI-Detektor) beobachtet, deren Verringerung als Indikator für den Abbau des Polymers gewertet wurde (Abb. 4, links und Mitte). Alle untersuchten Polydisulfide zeigten dabei lediglich einen geringfügigen Abbau bei 2 µM GSH über mehrere Tage. Dies lässt darauf schließen, dass die Polymere sowohl temperaturstabil als auch resistent gegen geringe Einflüsse von GSH sind. Bei erhöhten Konzentrationen zeigte sich bereits innerhalb von 24 h ein deutlicher Abbau aller Homo- und Copolymere. Insbesondere die Konzentration von 10 mM GSH führte zu einem nahezu vollständigen Abbau, der in weiteren Experimenten untersucht wurde.

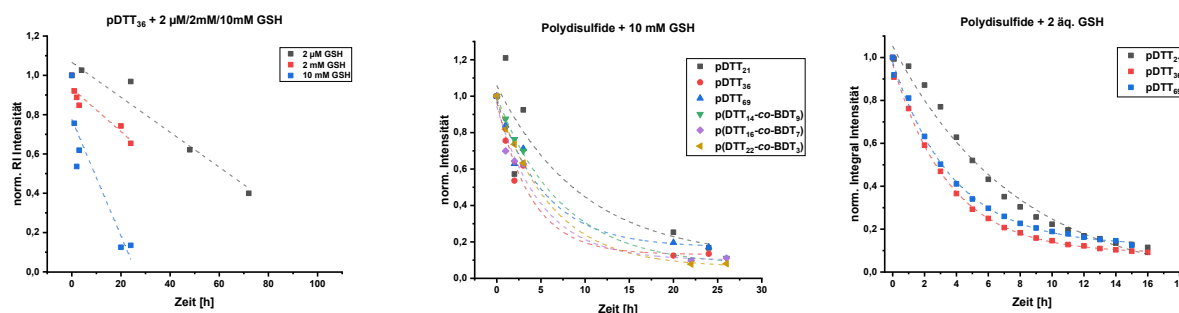


Abbildung 4: Norm. Intensität des RI-Signals von pDTT₃₆ am Peakmaximum bei $c_{\text{GSH}} = 10 \text{ mM}$, $c_{\text{GSH}} = 2 \text{ mM}$ und $c_{\text{GSH}} = 2 \text{ µM}$ (links), norm. Intensität des RI-Signals der Homo- und Copolymere am Peakmaximum bei $c_{\text{GSH}} = 10 \text{ mM}$ (Mitte), norm. Integral-Intensität des Multipletts bei 2,88 ppm (Polymerrückgrat) aus ¹H-NMR-Spektren von pDTT₂₁, pDTT₃₆ und pDTT₆₉ (rechts).

Zur Aufklärung des Mechanismus und der Abbaukinetik wurden die Reaktion der Polydisulfide mit GSH ebenfalls mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Dazu wurden die Polymere in DMSO-d₆ gelöst und vor und nach der Zugabe von 2 Äquivalenten GSH stündlich vermessen (Abb. 4, rechts). Wie bereits unter dem Einfluss von DTT beobachtet,¹⁴ zeigte sich eine schnelle Abspaltung (5 min nach Zugabe von GSH) der Pyridine-2-thiol-Endgruppe und ein anschließender Abbau des Polymerrückgrats. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass ein erhöhter Anteil BDT in den Copolymeren zu einem unvollständigen Abbau führte. Dies bestätigte die in der Literatur bekannten Befunde zum langsameren Abbau von BDT-basierten Polymeren und lässt auf eine leicht erhöhte Resistenz der Copolymere gegenüber GSH schließen. Die Polydisulfide konnten, exemplarisch gezeigt an pDTT₃₆, durch Nanopräzipitation zu NP in der gewünschten Größenordnung (100-200 nm) mit einem z-mittleren Durchmesser von $180 \pm 9 \text{ nm}$ und einer engverteilten Polydispersität von $0,10 \pm 0,02$ hergestellt werden. Die NP wurden auf ihre Stabilität und Abbaubarkeit unter physiologischen Bedingungen (pH 7,4 in TRIS-Pufferlösung, 37 °C) mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS) untersucht (Abb. 5, links). Des Weiteren konnten die NP mit dem hydrophoben Farbstoff Nilrot beladen werden, der unter Einfluss von GSH freigesetzt wurde (Abb. 5, rechts).

In der Arbeitsgruppe Langer (KL) wurden die unterschiedlichen Polymere für die Herstellung von kolloidalen Arzneistoffträgern eingesetzt. Die aus dem AK Kuckling erhaltenen pH- und Licht-responsiven Polyketale (PPADK) wurden mittels „Solvent displacement“-Techniken zu NP im Größenbereich von 160 bis 200 nm bei geringer Polydispersität ($\text{PDI} < 0,1$) verarbeitet und mit dem Fluoreszenzfarbstoff Lumogen® Rot beladen. Die erhaltenen DDS waren in Gegenwart von

Elektrolyten (bis 200 mM NaCl) lagerungsstabil. Weiterhin zeigten die NP auch in höheren Konzentrationen ($\leq 250 \mu\text{g/mL}$) keinen negativen Einfluss auf die Zellviabilität von MCF-7-Brustkrebszellen, während die durch saure Hydrolyse gewonnenen Abbauprodukte bereits in geringeren Konzentrationen zu einer reduzierten Zellviabilität führten (Abb. 6, links); in Abhängigkeit des pH-Werts konnte ein Zerfall der NP beobachtet werden (Abb. 2), der zu einer effektiven Freisetzung des Lumogen® Rot führte (Abb. 6, rechts).

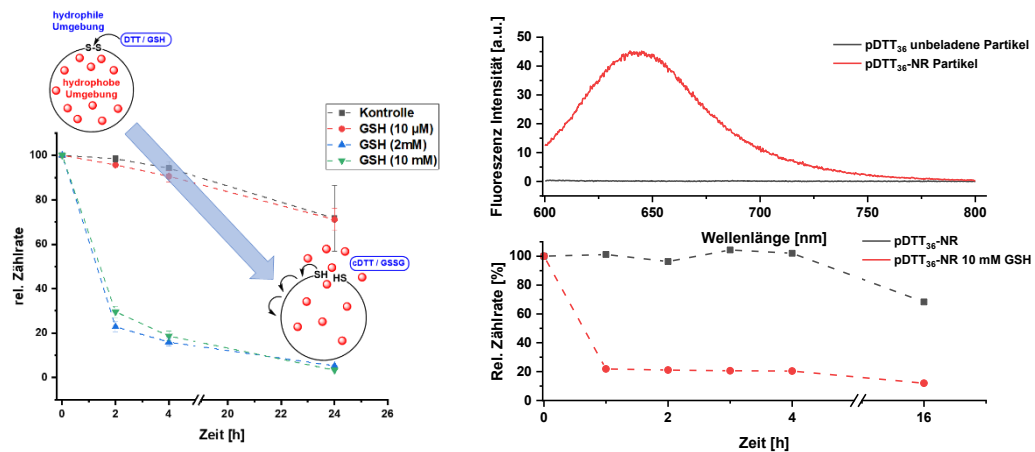


Abbildung 5: Relative DLS-Zählrate der pDTT₃₆-NP mit unterschiedlichen GSH-Konzentrationen (Mittelwert \pm SD; n=3; ***p $\leq 0,001$) (links), Fluoreszenz-Intensität unbeladener und mit Nilrot-beladener NP (rechts oben), relative Zählrate beladener NP ohne und mit c_{GSH} = 10 mM (rechts unten).

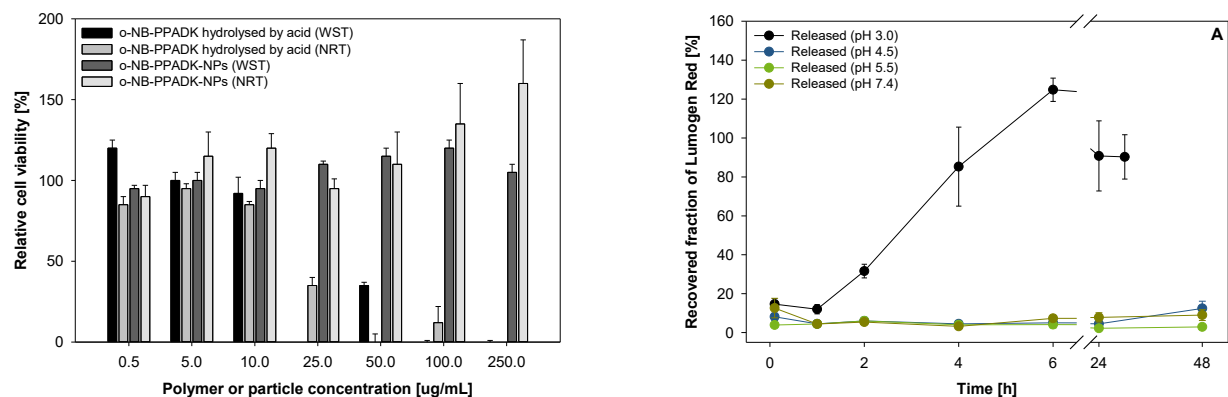


Abbildung 6: Zytotoxische Wirkung von oNB-PPADK-NP und deren Abbauprodukte auf MCF-7-Brustkrebszellen nach 24-stündiger Inkubation ermittelt mittels WST- und Neutralrot (NRT)-Assay (links). Freisetzung von eingebettetem Lumogen® Rot während der Inkubation von oNB-PPADK-NP bei verschiedenen pH-Werten zur Simulation zellulärer Kompartimente und physiologischer und pathologischer Bedingungen (rechts) (Mittelwert \pm SD; n=3).

In einem weiteren Projektteil wurden redox-responsive PDTT-NP im Größenbereich zwischen 160 und 200 nm mittels „Solvent displacement“ hergestellt. Auch für dieses Polymer konnten lagerungs- und Elektrolyt-stabile kolloidale Zubereitungen erhalten werden. Mittels AF4-Analytik konnte nach Inkubation mit 10 mM GSH ein effektiver Abbau der NP nachgewiesen werden (Abb. 7, links); dieser Abbau führte zu einer raschen Freisetzung des eingebetteten Lumogen® Rot (Abb. 7, rechts).

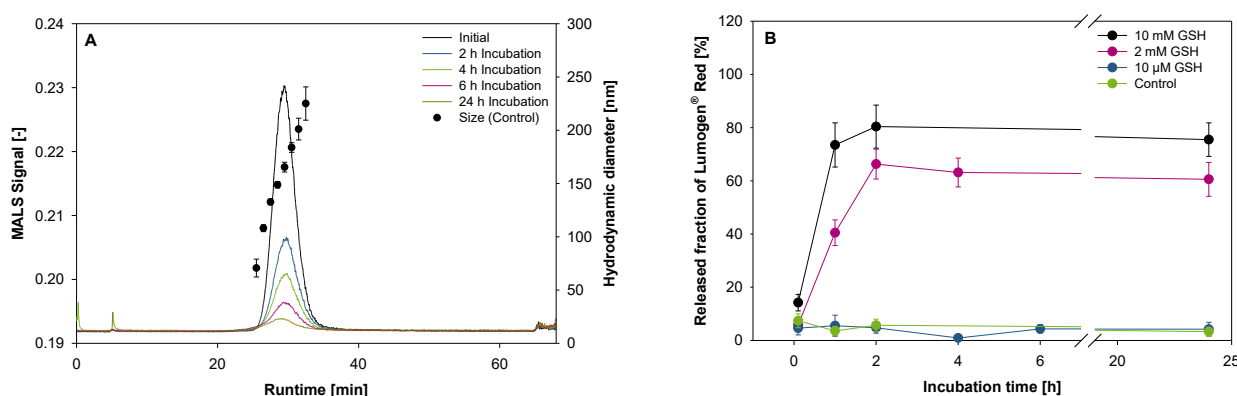


Abbildung 7: AF4-Elugramme von PDTT₃₇-NP während der Inkubation mit 10 mM GSH. Dargestellt sind MALS-Signale und der hydrodynamische Durchmesser der NP (links). Freisetzung von eingebettetem Lumogen® Rot während der Inkubation in serumfreiem DMEM mit unterschiedlichen GSH-Konzentrationen (rechts).

Weiterhin wurde der Einfluss der verschiedenen PDTT-Polymere sowie der daraus hergestellten NP auf unterschiedliche Brustkrebs-Zelllinien und auf Fibroblasten untersucht. Alle eingesetzten Zell-Assays (WST-1, LDH, Caspase-3) zeigten im Vergleich zu Kontrollexperimenten keinen negativen Einfluss der untersuchten DDS und deren Abbauprodukte. Die effektive Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffs nach zellulärer Aufnahme in MCF-7-Zellen konnte mittels Konfokalmikroskopie (CLSM) nachgewiesen werden (Abb. 8). Während die Freisetzung aus PDTT-NP nach 24 h zu einer weitgehend homogenen Durchfärbung des Zytosols führte (Abb. 8C), konnte für PLGA-NP, die nicht redox-responsiv sind, nur eine punktförmige intrazelluläre Fluoreszenz beobachtet werden (Abb. 8D), was einen Hinweis auf eine fehlende Degradation/Freisetzung darstellt.

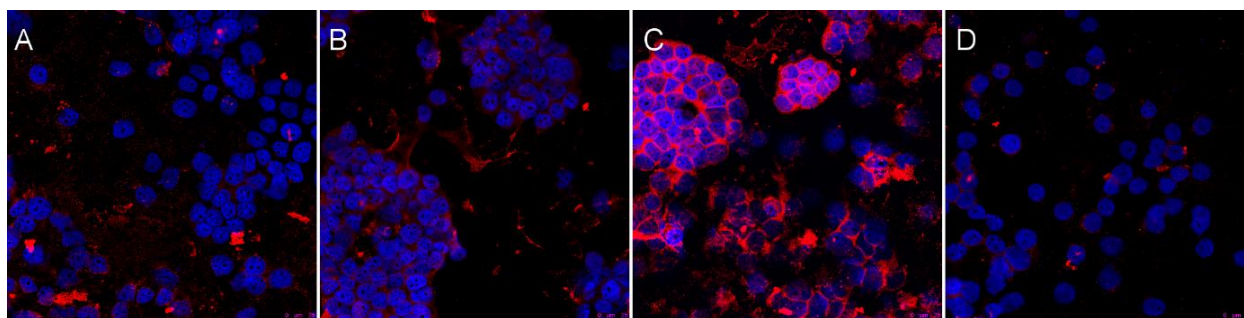


Abbildung 8: Konfokalmikroskopische Bilder von MCF-7-Zellen, die mit redox-responsiven PDTT-NP (A-C) und nicht-responsiven PLGA-NP (D) inkubiert wurden. Die Zellkerne wurden mit DAPI blau gefärbt. Zellen nach Inkubation über (A) 4 h, (B) 8 h und (C) 24 h mit PDTT-NP im Vergleich zu (D) 24 h Inkubation mit PLGA-NP.

Zusammenfassend lässt sich für alle responsiven NP auf der Basis von PPADK als auch PDTT festhalten, dass mit unterschiedlichen Analysenmethoden ein effektiver Abbau der Polymere als auch der daraus hergestellten NP durch den jeweiligen Triggerfaktor gezeigt werden konnte. Im Falle der NP war der Abbau mit einer raschen Freisetzung der inkorporierten Modellsubstanz verbunden. In Zellkulturversuchen zeigten alle Systeme eine sehr gute Biokompatibilität als auch einen effektiven Polymerabbau, der mit einer Freisetzung des inkorporierten Stoffs verbunden war. Insgesamt liefern die Ergebnisse der bisherigen Vorarbeiten eine hervorragende Basis für die Entwicklung eines multiresponsiven NP-Systems zum Einsatz in der Tumorthherapie.

4 Veröffentlichte Projektergebnisse

4.1 Kategorie A – Fachaufsätze in Peer Review-Zeitschriften, Beiträge zu Konferenzen mit Peer Review oder Sammelbänden sowie Buchpublikationen

J. Sun, W. Birnbaum, J. Anderski, M.-T. Picker, D. Mulac, K. Langer, D. Kuckling, „Use of light-degradable aliphatic polycarbonate nanoparticles as drug carrier for photosensitizer“, *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 4677-4690. (<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01446>)

J. Sun, S. Fransen, X. Yu, D. Kuckling, Synthesis of pH-cleavable poly(trimethylene carbonate)-based block copolymers via ROP and RAFT polymerization, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 3287. (<https://doi.org/10.1039/c8py00606g>)

J. Anderski, L. Mahlert, J. Sun, W. Birnbaum, D. Mulac, S. Schreiber, F. Herrmann, D. Kuckling, K. Langer, „Light-responsive nanoparticles based on new polycarbonate polymers as innovative drug delivery systems for photosensitizers in PDT“, *Int. J. Pharm.* **2019** *557*, 182-191. (<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.040>)

- L. Mahlert, J. Anderski, D. Mulac, J. Sun, D. Kuckling, K. Langer, „In vitro evaluation of innovative light-responsive nanoparticles for controlled drug release in intestinal PDT“, *Int. J. Pharm.* **2019**, 565, 199-208. (<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.077>)
- J. Sun, J. Anderski, M.-T. Picker, K. Langer, D. Kuckling, „Preparation of light-responsive aliphatic polycarbonate via versatile polycondensation for controlled degradation“, *Macromol. Chem. Phys.* **2019**, 220, 1800539. (<https://doi.org/10.1002/macp.201800539>)
- J. Sun, T. Rust, D. Kuckling, „Light-responsive Serinol-based Polyurethane Nanocarrier for Controlled Drug Release“, *Macrom. Rapid Commun.* **2019**, 40, 1900348. (<https://doi.org/10.1002/marc.201900348>)
- J. Sun, D. Jung, T. Schoppa, J. Anderski, M.-T. Picker, Y. Ren, D. Mulac, N. Stein, K. Langer, D. Kuckling, „Light-responsive serinol-based polycarbonate and polyester as degradable scaffolds“, *ACS Applied Bio Materials* **2019**, 2, 3038-3051. (<https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00347>)
- A.-K. Müller, D. Jung, J. Sun, D. Kuckling, „Synthesis and Characterization of Light-Degradable Bromocoumarin functionalized Polycarbonates“, *Polym. Chem.* **2020**, 11, 721 - 733. (<https://doi.org/10.1039/C9PY01405E>)
- T. Schoppa, D. Jung, T. Rust, D. Mulac, D. Kuckling, K. Langer, „Light-responsive polymeric nanoparticles based on a novel nitropiperonal based polyester as drug delivery systems for photosensitizers in PDT“, *Int. J. Pharm.* **2021**, 597, 120326. (<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120326>)
- D. Jung, T. Rust, K. Völlmecke, T. Schoppa, K. Langer, Dirk Kuckling, „Backbone vs. side-chain: two light-degradable polyurethanes based on 6-nitropiperonal“, *Polym. Chem.* **2021**, 12, 4565-4575. (<https://doi.org/10.1039/D1PY00442E>)
- T. Rust, D. Jung, A. Hoppe, T. Schoppa, K. Langer, D. Kuckling, „Backbone-Degradable (Co-) Polymers for Light-Triggered Drug Delivery“, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2021**, 8, 3831–3842. (<https://doi.org/10.1021/acsapm.1c00411>)
- T. Rust, D. Jung, K. Langer, D. Kuckling, Stimuli-accelerated polymeric drug delivery systems, *Polym. Int.* **2023**, 72, 5. (<https://doi.org/10.1002/pi.6474>)
- K. Völlmecke, M. Kramer, C. Horky, O. Dückmann, D. Mulac, K. Langer, D. Kuckling, Self-immolative Polydisulfides and their Use as Nanoparticles for Drug Delivery Systems, *RSC Advances* **2024**, 14, 35568-35577. (<https://doi.org/10.1039/d4ra07228f>)

- K. Völlmecke, M. Kramer, C. Horky, O. Dückmann, D. Mulac, K. Langer, D. Kuckling, Self-immolative polydisulfides and their use as nanoparticles for drug delivery systems, *RSC Adv.* **2024**, *14*, 35568. (<https://doi.org/10.1039/d4ra07228f>)
- M. Kramer, M. van der Linde, L. Hönscheid, C. Horky, K. Völlmecke, D. Mulac, D. Kuckling, K. Langer, Adaptive nanomedicine: Developing pH-sensitive nanoparticles for responsive substance release, *Int. J. Pharm.* **2025**, accepted.
- M. Kramer, M. van der Linde, L. Hönscheid, C. Horky, K. Völlmecke, D. Mulac, F. Herrmann, D. Kuckling, K. Langer, Enlightening release strategies: Accelerated nanoparticle degradation and substance release utilizing light- and pH-responsive polymers, *Int. J. Pharm.* **2025**, 684, 126127. (<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126127>)
- M. Kramer, C. Horky, K. Völlmecke, D. Mulac, F. Herrmann, D. Kuckling, K. Langer, Smart drug delivery systems for potential targeted cancer therapy: Exploiting increased glutathione levels in tumor microenvironments, *Next Nanotechnology*, submitted, in revision.

4.2 Kategorie B – Jede weitere Form öffentlich gemachter Ergebnisse

4.3 Patente (angemeldete und erteilte)

- K. Langer, J. Anderski, L. Mahler, D. Mulac, D. Kuckling, J. Sun, W. Birnbaum, G. Wieland, A. Wiehe, V. Albrecht, „Polymer-particle light-cleavable carrier systems for photodynamic therapy“, Europäische Patentanmeldung 2018, EP18196319.0

Referenzen

- ¹ T. Rust, D. Jung, K. Langer, D. Kuckling, Stimuli-accelerated polymeric drug delivery systems, *Polym. Int.* **2023**, *72*, 5. (doi.org/10.1002/pi.6474)
- ² J. Sun, W. Birnbaum, J. Anderski, M.-T. Picker, D. Mulac, K. Langer, D. Kuckling, Use of Light-Degradable Aliphatic Polycarbonate Nanoparticles As Drug Carrier for Photosensitizer, *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 4677. (doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01446)
- ³ J. Sun, J. Anderski, M.-T. Picker, K. Langer, D. Kuckling, Preparation of Light-Responsive Aliphatic Polycarbonate via Versatile Polycondensation for Controlled Degradation, *Macromol. Chem. Phys.* **2019**, 1800539. (doi.org/10.1002/macp.201800539)
- ⁴ J. Sun, D. Jung, T. Schoppa, J. Anderski, M.-T. Picker, Y. Ren, D. Mulac, N. Stein, K. Langer, D. Kuckling, Light-Responsive Serinol-Based Polycarbonate and Polyester as Degradable Scaffolds, *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 3038. (doi.org/10.1021/acsabm.9b00347)
- ⁵ J. Sun, T. Rust, D. Kuckling, Light-Responsive Serinol-Based Polyurethane Nanocarrier for Controlled Drug Release, *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, 1900348. (doi.org/10.1002/marc.201900348)
- ⁶ D. Jung, T. Rust, K. Völlmecke, T. Schoppa, K. Langer, D. Kuckling, Backbone vs. side-chain: two light-degradable polyurethanes based on 6-nitropiperonal, *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 4565. (doi.org/10.1039/d1py00442e)

- ⁷ T. Rust, D. Jung, A. Hoppe, T. Schoppa, K. Langer, D. Kuckling, Backbone-Degradable (Co-)Polymers for Light-Triggered Drug Delivery, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2021**, *3*, 3831. (doi.org/10.1021/acsapm.1c00411)
- ⁸ K. Völlmecke, M. Kramer, C. Horky, O. Dückmann, D. Mulac, K. Langer, D. Kuckling, Self-immolative polydisulfides and their use as nanoparticles for drug delivery systems, *RSC Adv.* **2024**, *14*, 35568. (doi.org/10.1039/d4ra07228f)
- ⁹ P. Kumari, B. Ghosh, S. Biswas, Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery, *J. Drug Target.* **2016**, *24*, 179. (doi.org/10.3109/1061186X.2015.1051049)
- ¹⁰ M. P. Gamcsik, M. S. Kasibhatla, S. D. Teeter, O. M. Colvin, Glutathione levels in human tumors, *Biomarkers* **2012**, *17*, 671. (doi.org/10.3109/1354750X.2012.715672)
- ¹¹ D. Basak, R. Bej, S. Ghosh, Amphiphilic poly(disulfide) micelles and a remarkable impact of the core hydrophobicity on redox responsive disassembly, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 6465. (doi.org/10.1039/C5PY00969C)
- ¹² M. Hansen-Felby, A. Sommerfeldt, M. L. Henriksen, S. U. Pedersen, K. Daasbjerg, Synthesis and depolymerization of self-immolative poly(disulfide)s with saturated aliphatic backbones, *Polym. Chem.* **2021**, *13*, 85. (doi.org/10.1039/D1PY01412A)
- ¹³ N. Ballatori, S. M. Krance, R. Marchan, C. L. Hammond, Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology, *Mol. Aspects Med.* **2009**, *30*, 13. (doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.004)
- ¹⁴ S. Pal, A. Sommerfeldt, M. B. Davidsen, M. Hinge, S. U. Pedersen, K. Daasbjerg, Synthesis and Closed-Loop Recycling of Self-Immolative Poly(dithiothreitol), *Macromolecules* **2020**, *53*, 4685. (doi.org/10.1021/acs.macromol.0c00861)