

Schlussbericht zum Projekt SchmiRmaL –Schaltbare, intelligente Tribosysteme mit minimalen Reibverlusten und maximaler Lebensdauer

Toxikologische Untersuchungen durch Computersimulationen

Förderkennzeichen: 03X4009G

Im Rahmen des Verbundprojekts **Werkstoffinnovationen für Industrie und Gesellschaft – WING**

Projektlaufzeit: 1.03.2012 bis 30.06.2015

Fraunhofer Institut für Algorithmen und wissenschaftliches Rechnen
Dr. Thorsten Köddermann
Schloss Birlinghoven
53757 Sankt Augustin

Projektpartner:
Klüber Lubrication München
Fraunhofer-Institut für Werkstoffmechanik IWM
Robert Bosch GmbH
Schaeffler Technologies AG & Co. KG
Schunk Electronic Solutions GmbH
IoLiTec GmbH
Inprotec AG

Inhalt

1. Kurzdarstellung des Projekts	2
2. Erzielte Ergebnisse	3
Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans	42
3. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	42
4. Erfolgte und geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	42

Vermeidung von Elektropittingschäden mithilfe elektrisch leitfähiger Schmierfette in Wälzlagerungen von Elektromotoren

1. Kurzdarstellung des Projekts

Mit elektrischen Potenzialen können die Wechselwirkungen zwischen Molekülen und Grenzflächen beeinflusst werden. Außerdem können durch Ausrichtung von Schmierstoffen im elektrischen Feld die rheologischen Eigenschaften von Schmierstoffen in Reibkontakten beeinflusst werden. Dadurch eröffnet sich die Chance, intelligente Tribosysteme zu entwickeln, in denen Reibung und Verschleiß mit elektrisch leitfähigen Schmierstoffen so eingestellt werden, dass unter zeitlich veränderlichen Beanspruchungen Schädigungen durch Kontaktermüdung und Verschleiß möglichst gering sind und durch Reibung verursachte Energieverluste minimiert werden. Die unmittelbaren, technisch und wirtschaftlich nutzbaren Vorteile sind höhere Lebensdauer, Belastbarkeit, Zuverlässigkeit und Effizienz von tribologisch hoch belasteten Systemen.

Ziel des Projekts war die Entwicklung intelligenter Tribosysteme, bestehend aus

- elektrisch leitfähigen Schmierstoffen, die oberflächenaktive Substanzen enthalten,
- Beschichtungen, mit denen die Grenzflächen hinsichtlich ihrer elektrischen und chemischen Eigenschaften eingestellt werden, und
- Elektroden bzw. elektrischen Kontakten, mit denen elektrische Potenziale (zur Steuerung der Wechselwirkungen zwischen Schmierstoffadditiven und den Grenzflächen im Reibkontakt) bzw. elektrische Felder (zur Steuerung der rheologischen Eigenschaften) überlagert werden können.

Im Rahmen des Verbundprojekts wurden die dafür benötigten Schmierstoffe und Schmierstoffadditive auf der Basis von ionischen Flüssigkeiten und Flüssigkristallen entwickelt und auf ihre Eignung für intelligente Tribosysteme hin optimiert. Tribologische Schichtsysteme wurden hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit diesen Schmierstoffen (Benetzbarkeit, Adsorption von Schmierstoffen) angepasst und elektrisch funktionalisiert. Kern der Arbeiten war die Erarbeitung von Lösungsansätzen für intelligente Tribosysteme auf Modellebene und deren Übertragung auf hoch belastete technische Systeme wie Kugellager oder Getriebe. Es sollte gezeigt werden, dass Reibung und Verschleiß auch unter ungünstigen tribologischen Bedingungen auf einem niedrigen Niveau stabilisiert und die kontaktmechanische Belastbarkeit wesentlich gesteigert werden können.

Die Projektergebnisse sind für innovative Produkte nutzbar, indem elektrisch leitfähige Schmierstoffe, Schmierstoffadditive oder funktionalisierte Beschichtungen für intelligente Tribosysteme oder langlebigere, höher belastbare und zuverlässigere technische Systeme entwickelt werden können. Aus technischer Sicht, helfen die Projektergebnisse, Energie(verluste) zu reduzieren und durch Erhöhung der Leistungsfähigkeit technischer Systeme Herausforderungen der Zukunft (Mobilität, Energieversorgung) zu lösen.

Eine Übersicht über die Verbundpartner und deren Aufgaben im Projekt sind in der nachfolgenden Tabelle und der Grafik dargestellt.

Verbundpartner	F&E-Thema
Iolitec GmbH	Entwicklung von Ionischen Flüssigkeiten, die für Schmierstoffe und für intelligente Tribosysteme geeignet sind
Klüber Lubrication München SE & Co. KG	Entwicklung und Qualifizierung von elektrisch leitfähigen Schmierstoffen für intelligente Tribosysteme
Inprotec AG	Entwicklung einer Beschichtungstechnik für korrosionsbeständige CVD-Mehrlagenschichten mit maßgeschneiderten tribologischen und elektrischen Eigenschaften
Schaeffler Technologies AG & Co.KG	Entwicklung von technische schaltbaren intelligenten Tribo-Lager-Systemen
Robert Bosch GmbH	Systemintegration, Bauteil- und Komponentenauslegung
Schunk Electronic Solutions GmbH	Integration in Druckregelsysteme
Fraunhofer IWM	Grundlegende Forschung und Entwicklung und Untersuchung intelligenter Tribosysteme
Fraunhofer SCAI	Aussagen zur Umweltverträglichkeit und Toxikologie durch präzise Modellierungsansätze

Aufgabenstellung:

Durch REACH besitzt die Kategorisierung chemischer Stoffe gemäß ihrer Toxizität große Bedeutung. Aufgabe von SCAI in diesem Zusammenhang war es, computergestützt die akute, orale Toxizität Ionischen Flüssigkeiten abzuschätzen. Dabei wurden zwei Computermethoden eingesetzt: Data Mining zur Extraktion von Informationen aus Datenbanken und die Molekulardynamik Simulation von biologischen Membranen zur Bestimmung des Stofftransports Ionischer Flüssigkeiten in biologische Zellen hinein.

Technisch-wissenschaftlicher Stand und Zusammenarbeit:

Generell ist Data Mining eine Standardmethode. Allerdings hängt die Performance dieser Methode stark von der Beschreibung der Ionischen Flüssigkeit auf molekularer Ebene, den Detaileinstellungen bezogen auf das Thema akute, orale Toxizität im Zusammenhang mit Ionischen Flüssigkeiten und der Qualität der experimentellen Daten ab. Die experimentellen Daten wurden von Klüber und IoLiTec bereitgestellt und bewertet.

Das Kernstück der Molekulardynamik Simulation ist das Kraftfeld, welches die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Atomen oder Molekülen enthält. Hier ist SCAI führend in der Entwicklung von Kraftfeldern für Ionische Flüssigkeiten. Die hochgenauen Kraftfelder sind die Voraussetzung, um den Stofftransport von Ionischen Flüssigkeiten durch biologische Membranen realistisch simulieren zu können. Um den Vergleich zur Realität herzustellen wurden von Klüber experimentelle Membranverteilungskoeffizienten bereitgestellt.

2. Erzielte Ergebnisse

2.1 Problematik

Die Toxizität von Chemikalien spielt eine große Rolle bei der Vermarktung der aus ihnen bestehenden Produkte. Insbesondere in diesem Projekt ist von den Partnern vereinbart worden, keine ionischen Flüssigkeiten zu untersuchen, die toxisch sind. Weiterhin existiert eine wenn auch kleine Datenbank mit akuten, oralen Toxizitäten. Die zu klärende Frage war, in wie weit man diese experimentellen Daten mit der chemischen Struktur korrelieren kann, um Aussagen über die Toxizität noch nicht vermessener ionischer Flüssigkeiten zu treffen.

Außerdem sollte in diesem Projekt untersucht werden, ob es mittels der Membranverteilungskoeffizienten bzw. des Profils der freien Energie einer Membran möglich ist, die Toxizität von ILs vorherzusagen.

Data Mining zur Abschätzung der akuten, oralen Toxizität:

Die 56 in Tab.1 aufgelisteten Werte der akuten oralen Toxizität von ILs sowie IL ähnlicher Substanzen wurden von den Projektpartnern Klüber und IoLiTec zusammengestellt und im Datamining verwendet:

Kurzname	orale Tox
BMIM BTA	3
BMIM Oms	3
BMIM Of	3
BMPip BTA	3
BMPyrr BTA	3
DiMIM DMP	4
DodecMIM BTA	3
EMIM DEP	4
EMIM BTA	3
EMIM DMP	4
EMIM Oms	4
EMPyrr BTA	3
N1114 BTA	3
P666(14) BTA	5
PMIM BTA	3
S421 BTA	3
MeOEtN112 BTA	3
MeOEtMPyrr BTA	3
N1888 BTA	5
HexPy BTA	3
P1444 BTA	4
Et3Pic Onf	5
P2228 BTA	3
EMIM SCN	4
BMIM Cl	3
P4444 Br	4
P444(14) Cl	4
P1444 MeSO ₄	4
P4444 Cl	4
P666(14) FAP	4
MeOEtMPyrr FAP	3
EMIM EtSO ₄	5
VMIM MeSO ₄	5
EMIM B(CN) ₄	2

Natrium_dodecylsulfate	4
Tris(2-hydroxyethyl)ammonium_acetate	5
1-Ethyl-3-methylpyrrolidinium_bromide	5
1-Methylpyridinium_chloride	5
1-Butyl-2-methylpyridinium_bromide	4
2-Methyl-1-pentylpyridinium_bromide	4
2-chloromethyl-3,4-dimethoxypyridinium_chloride	4
Choline_chloride	5
Tetramethylammonium_chloride	2
Tetramethylammonium_hydroxide	2
Trimethyloctadecylammonium_chloride	4
Tetrabutylammonium_bromide	5
Tetrapropylammonium_bromide	5
2,3-epoxypropyltrimethylammonium_chloride	4
Didecyldimethylammonium_chloride	4
Diallyldimethylammonium_chloride	5
(2-hydroxyethyl)(3-hydroxypropyl)dimethylammonium_chloride	5
Diethyldimethylammonium_hydroxide	4
Tetraethylammonium_perfluorobutanesulfonate	5
Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium_chloride	3
tetrabutyl-phosphonium_nonafluoro-butane-1-sulfonate	4

Legende:

akute orale Toxizität:

Kategorie 1: Danger: Fatal if swallowed

Kategorie 2: Danger: Fatal if swallowed

Kategorie 3: Danger: Toxic if swallowed

Kategorie 4: Warning: Harmful if swallowed

Kategorie 5: Warning: May be harmful if swallowed

Tab.1: Liste der im Data Mining verwendeten Werte der akuten, oralen Toxizität Ionischer Flüssigkeiten.

Auf Grund der Tatsache, dass es keine lückenlose Auflistung experimenteller, makroskopischer Eigenschaften (wie z.B. Viskositäten, Löslichkeiten in Lösungsmitteln, etc.) Ionischer Flüssigkeiten gibt, wurde in diesem Projekt eine Korrelation zwischen der akuten, oralen Toxizität und der chemischen Struktur der IL gesucht. In Tab.2 sind die zugrunde gelegten Strukturelemente von Kation und Anion aufgelistet.

Kation:

Anzahl Ketten > 1
Kettenlänge 1. Kette
Kettenlänge 2. Kette
Kettenlänge 3. Kette
Kettenlänge 4. Kette
Anzahl Ringe
Anzahl aromatische Ringe
Anzahl C in Ring
Anzahl N in Ring
Anzahl S
Anzahl P
Anzahl O

Anion:

Anzahl Ketten
Kettenlänge 1. Kette
Kettenlänge 2. Kette
Kettenlänge 3. Kette
Anzahl Br
Anzahl Cl
Anzahl F
Anzahl N
Anzahl S
Anzahl P
Anzahl O

Tab.2: Liste der im Data Mining verwendeten Strukturelemente Ionischer Flüssigkeiten.

Als geeignete Data Mining Methode wurde die C-Klassifizierung der Support Vector Machine verwendet. Nach der Parametrisierung mittels cross validation mit einem training set von 53 Daten wurden die Parameter: Gamma=16 und C=1 erhalten.

Die Vorhersagbarkeit der Toxizität liegt bei 77 %. In Anbetracht der sehr kleinen experimentellen Datenmenge ist diese Ergebnis als sehr zufriedenstellend einzustufen.

Zu 7.4: Molekulardynamik Kraftfeldparametrisierung von [C₆MIM][FAP]

Die Parameter des Kraftfeldes für [C₆MIM][FAP] wurden an die experimentelle Dichte und Viskosität der reinen IL bei 293 K angepasst. Die experimentellen Daten stammen aus folgender Veröffentlichung:

Sudhir Kumar Das, Debashis Majhi, Prabhat Kumar Saha and Molo Sarkar;
RSC Adv., 2015,5, 41585-41594.

Das Ergebnis ist in Tab.3 dargestellt. Die Dichte konnte sehr gut simuliert werden. Bei der Viskosität konnte der experimentelle Werte leider nur bis auf 33 % genau parametrisiert werden. Da die Viskosität allerdings eine nur sehr schwer zu simulierende Eigenschaft ist, ist dieses Ergebnis noch als zufriedenstellend anzusehen.

	Exp.	Sim.	Abweichung %
Dichte g/cm ³	1,560	1,552	0,5
Viskosität mPas	112,7	150	33

Tab. 3: Vergleich der simulierten Dichte und Viskosität von [C₆MIM][FAP] mit experimentellen Daten.

Zu 7.6: Molekulardynamik Simulation des Profils der freien Energie von ILs auf dem Weg durch eine Membran

Die Simulationen fanden unter den mit Klüber abgesprochenen experimentellen Bedingungen statt.

Experimentell:

Membran: 100% phosphatidylcholine

Temperatur: 37 °C

Puffer: PBS bei pH 7,4 (137 mM Natriumchlorid, 2,7 mM Kaliumchlorid und 12 mM Gesamt-Phosphat)

IL-Konzentration: zwischen 50 und 100 µM

Simulation:

Membran: Lipiddoppelschicht aus 100% phosphatidylcholine

Temperatur: 37°C

Puffer: 137 mM Natriumchlorid, alle anderen Salze können vernachlässigt werden

IL Konzentration: 220 µM

Das Profil der freien Enthalpie eines Ionenpaares auf seinem Weg durch eine Membran wurde mittels Umbrella Sampling simuliert. Umbrella Sampling ist eine besondere Art der Molekulardynamik Simulation. Hierbei wird das Ionenpaar mittels einer äußeren Kraft in seiner z-Position gehalten. Aus der notwendigen Stärke dieser Kraft kann man auf die freie Enthalpie des Ionenpaares an dieser z-Position schließen. Wird in dieser Weise die freie Energie an mehreren Punkten des Weges eines Ionenpaares durch die Membran (Abb.1) simuliert, erhält man das Profil der freien Energie.

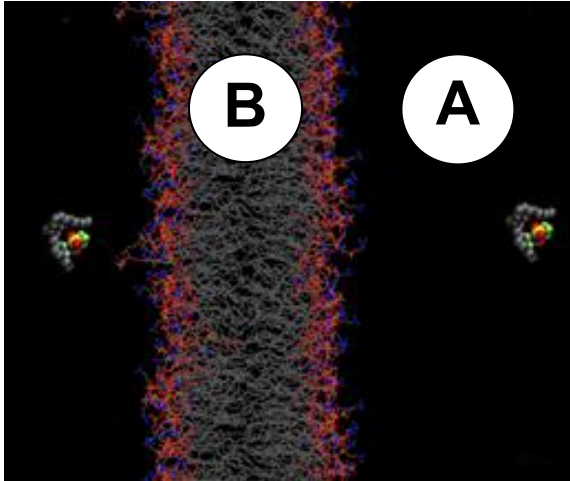


Abb. 1: Ein Ionenpaar mit Membran in der Simulationsbox. Der Puffer ist zur besseren Übersicht ausgeblendet.

Aus dem Profil der freien Energie lässt sich mit folgender Gleichung der Verteilungskoeffizient K berechnen:

$$G^B(p, T) - G^A(p, T) = -RT \ln K$$

Er entspricht der Differenz zwischen dem Minimum der freien Energie des Moleküls innerhalb der Membran und der freien Energie außerhalb der Membran.

In Abb. 1 ist das simulierte Profil der freien Energie von $[C_2MIM][NTf_2]$ von einem Ionenpaar (schwarz), zwei Ionenpaaren (rot) und einem einzelnen Kation (gelb) auf dem Weg durch die Membran dargestellt.

Man erkennt, dass je mehr Ionen gleichzeitig durch die Membran gezogen werden, desto kleiner werden die Energiebarrieren. Grund dafür ist, dass die Ladung der Ionen durch zusätzliche Ionen abgeschirmt wird. Da dieses Szenario am Realistischsten ist, wurde der Fokus der Untersuchungen im Folgenden auf den Fall, dass 2 Ionenpaare durch die Membran diffundieren, gelegt.

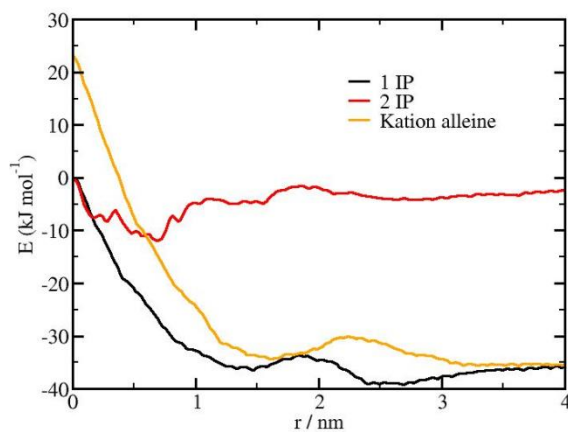


Abb.2: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL $[C_2MIM][NTf_2]$ auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

In den Abb. 3 bis 9 ist das simulierte Profil der freien Energie der restlichen ILs von einem Ionenpaar (schwarz) und zwei Ionenpaaren (rot) auf dem Weg durch die Membran dargestellt.

Obwohl das Kation von $[C_{12}MIM][NTf_2]$ wegen der längeren Kette hydrophober ist, ist die absolute Energiebarriere gegenüber des $[C_2MIM][NTf_2]$ nur wenig größer (Abb.3).

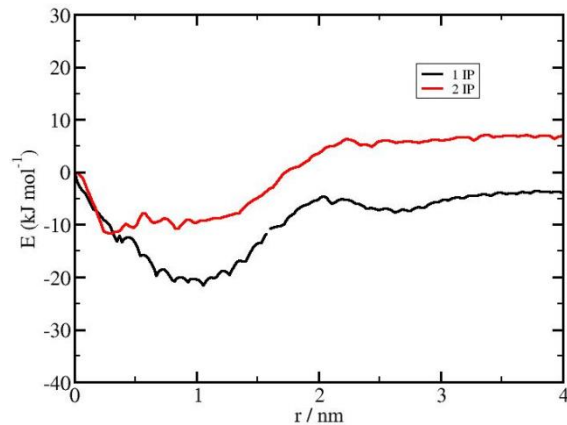


Abb.3: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL $[C_{12}MIM][NTf_2]$ auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

Die freie Energie der zwei Ionenpaare des $[N_{1888}][NTf_2]$ in der Wasserphase ist im Vergleich zum $[C_2MIM][NTf_2]$ wegen der Hydrophobizität des Kations sehr stark erhöht (Abb. 3). Die Hydrophobizität ist ebenfalls zusammen mit der Größe des Kations dafür verantwortlich, dass die interne Energiebarriere fast verschwindet.

Die folgenden ILs stellen entweder Zwischenstufen dar, oder gehören ebenfalls zu den beiden Extremfällen $[C_2MIM][NTf_2]$ und $[N_{21888}][NTf_2]$.

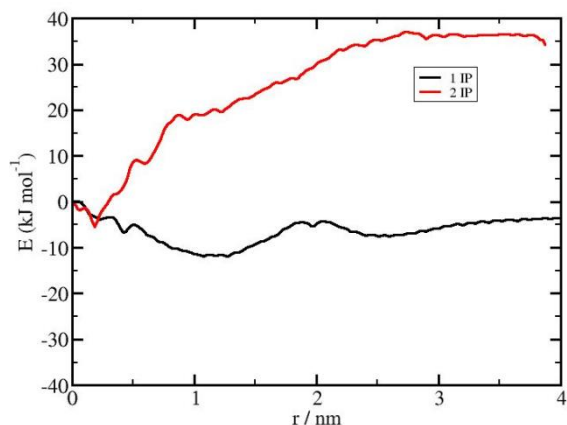


Abb.4: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL $[N_{1888}][NTf_2]$ auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

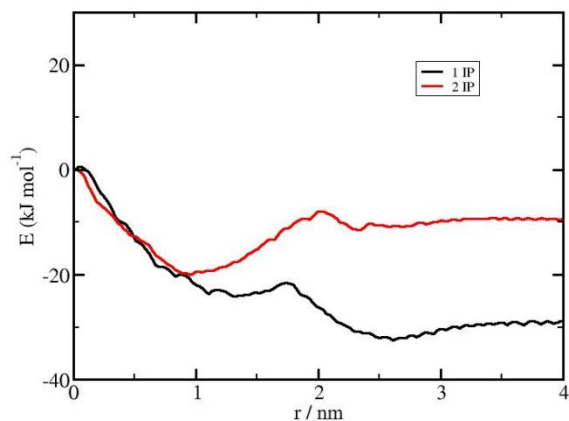


Abb.5: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL [C₇C₇IM] [NTf₂] auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

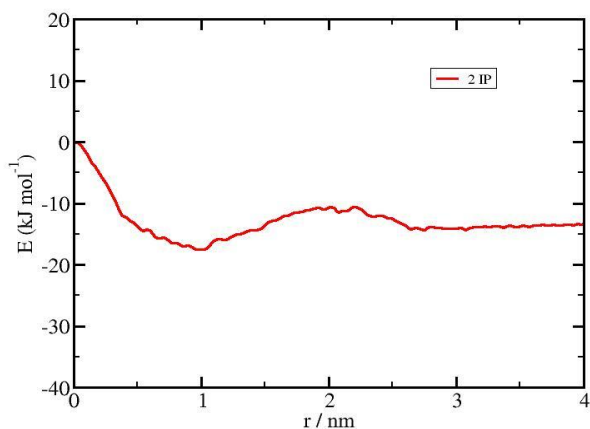


Abb.6: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL [P₄₄₄₁][NTf₂] auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

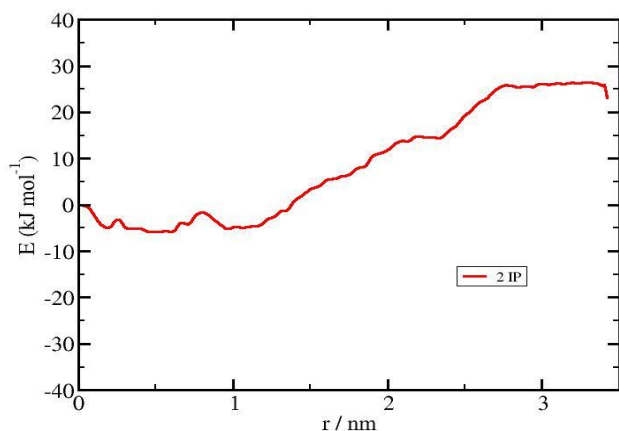


Abb.7: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL [P₆₆₆₍₁₄₎][NTf₂] auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

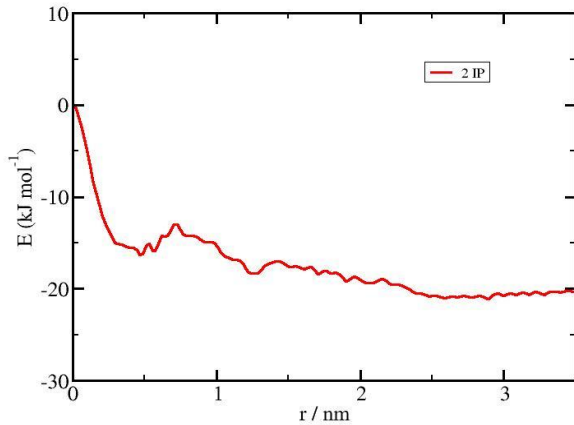


Abb.8: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{EtSO}_4]$ auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

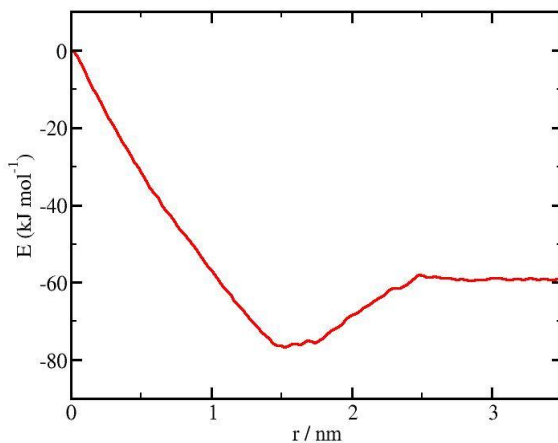


Abb.9: Profil der freien Energie von Ionenpaaren der IL $[\text{P}_{666(14)}][\text{Cl}^-]$ auf dem Weg durch die Membran. Der Abstand 0 nm entspricht der Mitte der Membran, der Abstand 4 nm entspricht der Mitte der Wasserphase.

Der Vergleich des Profils von $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ (Abb. 1) mit dem des $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{EtSO}_4]$ (Abb. 7) zeigt ein Beispiel für den Anioneneffekt auf das Energieprofil. Da das $[\text{EtSO}_4]$ Anion polarer als das $[\text{NTf}_2]$ Anion ist, wird die Löslichkeit von $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{EtSO}_4]$ in Wasser stark vergrößert, was auf der anderen Hand zu einer wesentlich größeren internen Energiebarriere führt.

Kurzname	Toxizität	absolute Energiebarriere in kJ/mol
EMIM BTA	3	12
DodecMIM BTA	3	15
C7C7IM BTA	3	19
P1444 BTA	4	18
P666(14) Cl	4	77
EMIM EtSO ₄	5	20
N1888 BTA	5	36
P666(14) BTA	5	31

Tab. 4: Gegenüberstellung der oralen Toxizität und der absoluten Energiebarriere des Profils der freien Energie.

In Tab.4 ist die experimentelle, orale Toxizität einer IL der absoluten Energiebarriere des Energieprofils gegenüber gestellt. Die absolute Energiebarriere ist als die Energiedifferenz zwischen der niedrigsten und der höchsten Energie des gesamten Profils definiert. Wenn man die Ursache der Toxizität einer IL reduziert auf die Eigenschaft, durch die Membran diffundieren zu können, korrelieren die Energiebarrieren mit der Toxizität folgendermaßen:

ILs mit einer relativ niedrigen Energiebarriere besitzen überwiegend eine Toxizität von 3 und 4. Bei einer hohen Energiebarriere besitzt eine IL die Toxizität 5, ist also ungiftig. Die beiden ILs EMIM EtSO₄ und P666(14)Cl stellen allerdings Ausnahmen der Regel dar. Obwohl EMIM EtSO₄ eine relativ geringe Energiebarriere besitzt, ist sie experimentell als ungiftig eingestuft. P666(14) hingegen hat eine sehr große Energiebarriere, ist aber mit der Toxizität 4 eingestuft.

Das Profil der freien Energie ist eine wichtige Größe, welche die Toxizität einer Substanz bestimmt. Zur Abschätzung der akuten oralen Toxizität ist sie allerdings nicht ausreichend. Denn es spielen wesentlich mehr Faktoren eine Rolle (z.B. die Aufnahme der Substanz durch den Magen, das Membranzerstörungspotential, Störung von Ionenkanälen, usw.).

Zu Ersatz von AP 7.2 und AP 7.5:

In diesem Arbeitspaket wurde die Struktur der Membran bei unterschiedlichen IL Konzentrationen untersucht. Dazu wurden die Ionenpaare am Anfang der Simulation in die Membran gesetzt und das System frei, ohne äußere Einwirkungen simuliert. So kann beobachtet werden, welche Clusterstrukturen die Ionen ausbilden, wo sich die Ionen bevorzugt aufhalten, ob Ionen aus der Membran heraus diffundieren und ob die Membran sich verändert. In den Abb.9 bis 11 sind beispielhaft die simulierten Systeme gezeigt.

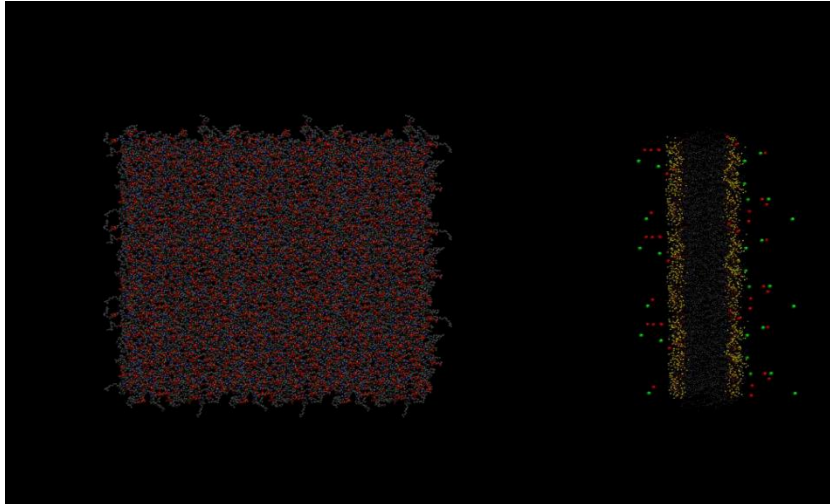


Abb.10: Links: Sicht auf die Membranoberfläche ohne ILs. Rechts: Schnitt durch die Membran ohne ILs (grün: Cl Ionen, rot: Na Ionen, gelb: Wasser nahe der Membran).

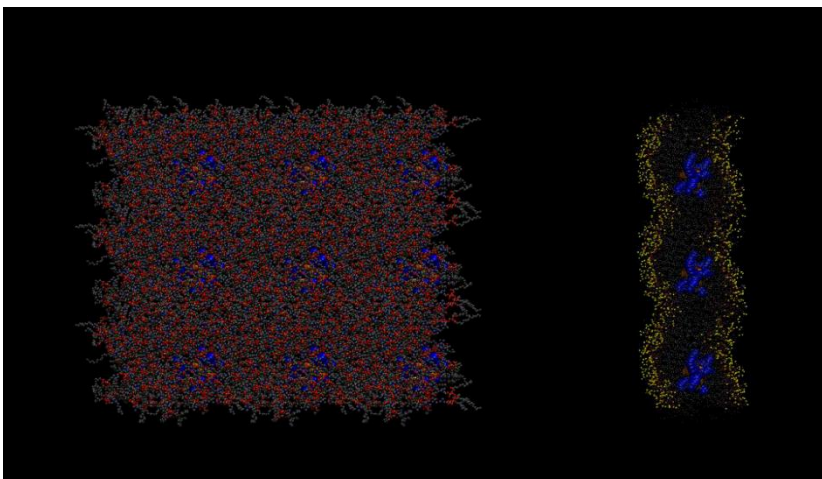


Abb.11: 3 Ionenpaare von [N8881][NTf₂] in der Membran.

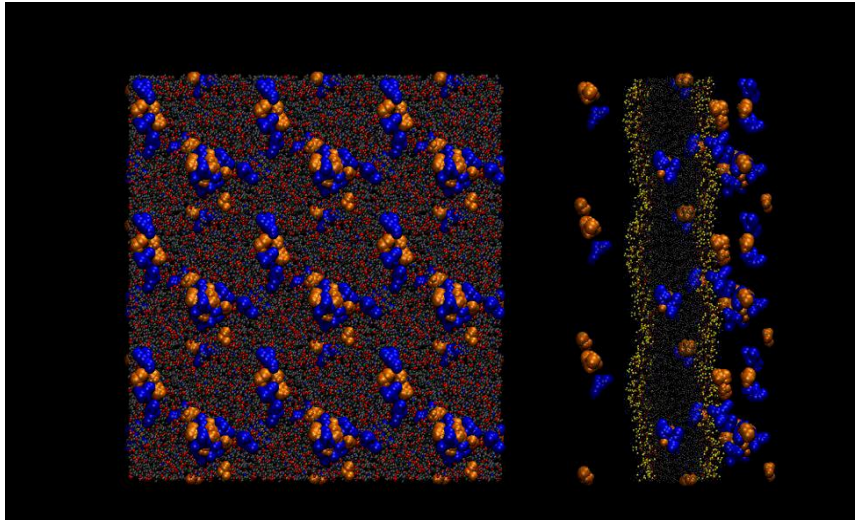


Abb.12: 16 Ionenpaare von [P4441][NTf₂] in der Membran.

Zusammenfassend können folgende vier Punkte genannt werden:

- DodecMIM BTA zerstört die Membran. Bei EMIM BTA diffundieren Kationen leicht aus der Membran heraus. Beide ILs besitzen eine Toxizität von 3.
- Bei N1888 und P666(14) BTA sammeln sich die Ionen innerhalb der Membran an und die IL besitzt eine Toxizität von 5.
- Bei P4441 und C7C7IM BTA diffundieren die Anionen aus der Membran heraus. Die ILs besitzen Toxizitäten von 4 bzw. 3.
- Bei P666(14) Cl diffundieren alle Anionen aus der Membran heraus und die IL besitzt eine Toxizität von 4.

Wenn man die starke Vereinfachung trifft, dass die Toxizität nur durch die Zerstörung der Membran, oder der Diffusion von Ionen durch die Membran hindurch bestimmt wird, kann Folgendes ausgesagt werden:

- Die hohe Toxizität von 3 bei DodecMIM BTA und EMIM BTA wird durch Membranzerstörung bzw. Diffusion in die Zelle hinein ausgelöst.
- Die geringe Toxizität der ILs N1888 und P666(14) BTA ist der Anreicherung innerhalb der Membran geschuldet.
- Die mittlere Toxizität von P4441 und C7C7IM BTA kommt durch die teilweise Diffusion der Ionen in die Zelle hinein zustande.
- Die IL P666(14) Cl stellt in diesem Zusammenhang eine Ausnahme dar.

Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

SCAI wird die in diesem Projekt entwickelte Methodik zur Vorhersage der oralen Toxizität Ionischer Flüssigkeiten mittels Data Mining in Zukunft als Dienstleistung seinen Kunden anbieten.

Die Simulation des Profils der freien Energie ist zwar alleinig nicht in der Lage, hinreichend verlässliche Vorhersagen über die orale Toxizität zu machen. Allerdings können diese Simulationen wichtige Beiträge für „Physiologically based pharmacokinetic models“ leisten. In diesen Modellen wird der Stofftransport innerhalb des gesamten Körpers modelliert (Abb.13).

$$\frac{dQ_i}{dt} = F_i \left(C_{art} - \frac{Q_i}{P_i V_i} \right)$$

Q_i = Stoffkonzentration

i = Organ (Niere, Herz, Gehirn, Leber, ...)

F_i = Blutfluss zum Organ

C_{art} = Konzentration des Stoffes in ankommendem arteriellem Blut

P_i = Gewebe/Blut Verteilungskoeffizient

V_i = Volumen des Organs i .

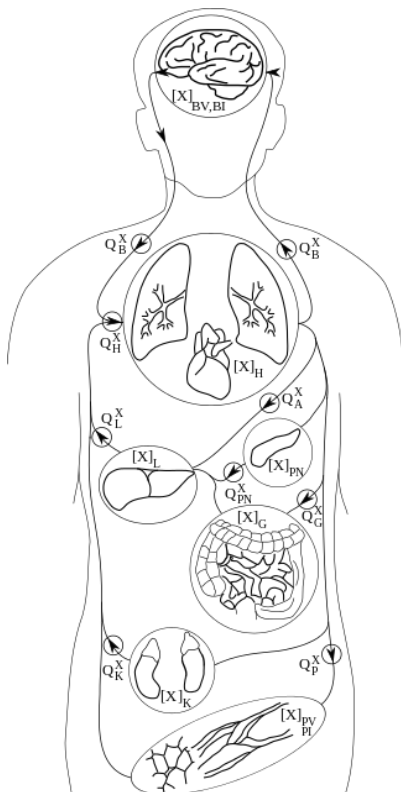


Abb. 13: Physiologically based pharmacokinetic model des menschlichen Körpers.

3. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während dieses Projekts wurden von der Universität Gdansk, Polen von A. Sosnowska, M. Barycki, M. Zaborowska, A. Rybinska und T. Puzyn Forschungsergebnisse veröffentlicht, die die Toxizität ionischer Flüssigkeiten mittels Principle Component Analysis vorhersagen. Dabei wurde nicht spezifisch die orale Toxizität, sondern eine allgemeiner definierte Toxizität (eine Summe aus mehreren Toxizitätsdaten) untersucht. Als Ergebnis erhielten die Autoren, dass die Toxizität stark von der Größe des Kations abhängt. Der Einfluss des Anions auf die Toxizität ist dagegen sehr fallspezifisch.

4. Erfolgte und geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Vortrag beim "International Workshop Molecular Modeling and Simulation: Natural Science meets Engineering" (Frankfurt 11-13.03.13).

Vortrag beim 245th ACS National Meeting and Exposition (New Orleans, Louisiana 07-11.04.13).

Vortrag beim CECAM Workshop „Multiscale modelling of ionic liquids: from quantum methods to coarse-grained models“ (Lausanne 04-06.04.2014).

Vortrag beim DECHEMA "International Workshop on Molecular Modeling and Simulation" (Frankfurt 23-24.03.15).

Internetveröffentlichung „**Computer-Aided Molecular Design**“:

www.scai.fraunhofer.de/geschaeftsfelder/virtual-material-design/leistungsangebot.html

Internetveröffentlichung „**Toxicity/Membran permeability**“:

www.scai.fraunhofer.de/geschaeftsfelder/virtual-material-design/leistungsangebot.html