

G.IV Kurzzusammenfassung

Untersuchungen an festkörperchemisch darstellbaren biodegradierbaren Polyhydroxycarbonsäuren - Synthese und Anwendung in der Medizintechnik

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Epple

2. Gutachter: Prof. Dr. D. Rehder

Thema der vorliegenden Dissertation war die Synthese und Charakterisierung der thermisch initiierten Polymerisationsreaktion von Alkalihalogenocarboxylaten zu bioresorbierbaren Polyhydroxycarbonsäuren. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung dieser Polymere im Hinblick auf eine mögliche Anwendung als Biomaterial in der Medizintechnik.

Aufgrund des lösungsmittelfreien Syntheseverfahrens wird bei dieser Reaktionsart das als Nebenprodukt eliminierte Alkalihalogenid in Form sub- μm kleiner interkonnektierter Kristalle in das Polymer eingelagert. Durch Waschen mit Wasser lässt sich das Salz quantitativ extrahieren und eine mikrostrukturierte Polymermatrix erzeugen. Das Ziel war es, das Schema dieser für Halogenacetate im Festkörper ablaufenden Reaktion auf weitere Halogenocarboxylate zu übertragen, um auch höhere homologe Polymere darstellen zu können.

Hierzu wurde das Reaktionsvermögen von Alkali-2-chlorpropionaten, Alkali-2-brommethacrylaten, Natrium-2-brom-3-methylbutyrat, Zink-2-chlorpropionat, Zinkchloracetat sowie Kristallmischungen aus Chloracetaten und 2-Chlorpropionaten untersucht.

Mit Ausnahme der Lithium- und Zinkverbindungen konnte für alle Precursor eine solche Polymerisationsreaktion nachgewiesen werden. Bis auf die Reaktion der Alkali-2-brommethacrylate, die vollständig im Festkörper verläuft, schmelzen alle übrigen Verbindungen während der Polymerisation auf. Bei den untersuchten chiralen Verbindungen konnte ein dirigierender Einfluss der Konfiguration auf die Taktizität der gebildeten Polymere, im Sinne einer topotaktischen Reaktion, nicht nachgewiesen werden.

Das Abbauverhalten von auf diese Weise hergestellten Poly(lactid-co-glykolid) 15/85 wurde *in vitro* über einen Zeitraum von acht Wochen bei 37 °C in Wasser und Phosphatpuffer analysiert. Ziel dieser Studie war es, nähere Informationen über die Vorgänge und Auswirkungen der Degradation auf die Formstabilität, die pH-Wertentwicklung, das Molekulargewicht, die Kristallinität, das Quellverhalten, die Erosion und die mechanische Stabilität zu erhalten. Die Auswertung dieser Parameter ergab, dass dieses Material innerhalb weniger Wochen abgebaut wird und nachhaltig sauer reagiert.

Zusätzliche Experimente unter beschleunigten Degradationsbedingungen an gradiert strukturierten Materialien ergaben, dass auf diese Weise eine Steuerung der Erosionsgeschwindigkeit möglich ist.

Um die Eignung von Polyhydroxycarbonsäuren für biomedizinische Anwendungen zu validieren, wurde die Biokompatibilität von potentiellen Knochenersatzmaterialien aus carbonathaltigen, amorphen Calciumphosphat und P(3-HB) bzw. P(3-HB/3-HV) mittels Zellbesiedlungsexperimenten mit murinen knochenbildenden Zellen (Osteoblasten) überprüft und die chemischen und physikalischen Auswirkungen während der Zellkultivierung auf die Materialien untersucht.

Während für das Kompositmaterial aus P(3-HB)/Carbonat-APC eine hervorragende Bioverträglichkeit nachgewiesen werden konnte, erwies sich das Kompositmaterial aus dem Copolymer als zelltoxisch und führte innerhalb von 10 Tagen zum vollständigen Absterben der Osteoblasten. Inwieweit dieses eine Reaktion auf eine geringe pH-Werterhöhung durch das Material oder eine Immunantwort auf die spezielle Morphologie des verwendeten biotechnologisch hergestellten Polymers ist, konnte nicht sicher geklärt werden.

Die Eignung von festkörperchemisch erzeugten μ -porösen Polyestern als Wirkstoffträger konnte im Rahmen einer ergänzenden Studie nachgewiesen werden. In Verbindung mit diffusionshemmenden Beschichtungen konnte eine einstellbare kontinuierliche Freisetzungsrate von Coffein als Modellsubstanz über einen Zeitraum von bis zu 70 Tagen erreicht werden.