



Ekaterina Helwig (Autor)

**Synthese, Charakterisierung und copolymerisation
von kristallisationsfähigen Oligolacton-
Makromonomeren auf Methacrylatbasis**

Ekaterina Helwig

**Synthese, Charakterisierung und
Copolymerisation von kristallisationsfähigen
Oligolacton-Makromonomeren
auf Methacrylatbasis**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3279>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einführung und Zielstellung

Die Nachfrage nach biokompatiblen Polymermaterialien für medizinische Anwendungen nimmt stetig zu. Sie finden insbesondere auf dem Gebiet der kardio-vaskulären Medizin als Implantate, künstliche Herzklappen und Bypasssysteme, in der Orthopädie und Wiederherstellungschirurgie als Knochen-, Knorpel- und Gelenkersatz, in der Ophthalmologie als Kontaktlinsen und Hornhautprothesen sowie in der Dentalmedizin als Zahnersatz- und -füllungen ihren Einsatz. Die Palette von Polymeren für medizinische Anwendungen ist vielfältig und reicht von Polyolefinen, fluorhaltigen Polymeren über Polysiloxane und Polyurethane zu Polymethacrylaten und Polyestern.

Die meisten von den zur Zeit verwendeten Materialien wurden nicht speziell für derartige Anwendungen entwickelt, sondern auf Grund ihres Eigenschaftskomplexes zur Lösung medizinischer Aufgaben herangezogen. So sind beispielweise Polyethylen als Material für Gelenkpfannen, Schläuche, Spritzen sowie Katheter und Polymethylmethacrylat (PMMA) als Implantatmaterial zur Abdeckung großer Schädelfrakturen, als Zahnersatz und Prothesenmaterial in der Dentalmedizin sowie als Knochenzement in der Chirurgie im klinischen Gebrauch.

Neben diesen inerten Polymeren werden zunehmend bioaktive Polymermaterialien entwickelt, die z. B. das Gewebewachstum fördern, Stoffwechselprozesse anregen oder Wirkstoffe kontrolliert freisetzen (*drug release systems*). Bioaktive, resorbierbare Polymersysteme finden unter anderem als temporäre Implantate, z.B. als Schrauben, Nägel und Platten für Knochenrekonstruktion, ihre Anwendung [1].

Den hohen Anforderungen an ein resorbierbares Material hinsichtlich der Biokompatibilität entsprechen im besonderen Maß aliphatische Poly(α -hydroxycarbonsäuren), insbesondere Homo- und Copolymere des Lactids und Glycolids. Diese Polymere weisen im allgemeinen eine gute Gewebeverträglichkeit und nichttoxische Eigenschaften auf [2]. Vorteilhaft ist auch eine relativ unproblematische Synthese dieser Polymere durch die Ringöffnungspolymerisation der entsprechenden, kommerziell erhältlichen Dilactone. Der „Baustein“ des Poly(L-lactid)s (PLLA), die L-Milchsäure, kann durch Fermentation kohlenhydratreicher Biomasse kostengünstig und umweltfreundlich hergestellt werden [3].

Alle obengenannten Vorteile machten das PLLA zu dem meist genutzten resorbierbaren Polymer für medizinische Anwendungen, unter anderem als Nahtmaterial und künstliches Gewebe zur Einscheidung verletzter innerer Organe in der Chirurgie [4] sowie

als resorbierbares Polymersystem in Form von Stiften, Schrauben und Platten zur Fixierung von Knochenfrakturen in der Orthopädie [5].

Die erforderliche Biofunktionalität und Stabilität resorbierbarer Poly(α -hydroxycarbonsäuren) kann zumeist nur durch extrem hohe Molekulargewichte und hohe Kristallinität gewährleistet werden. Die bisherigen Forschungsaktivitäten konzentrierten sich daher fast ausschließlich auf hochmolekulare Polyester [6, 7, 8]. Das kristalline hochmolekulare PLLA weist jedoch unerwünscht lange Abbauezeiten von einigen Jahren auf. Außerdem führen die heterogen verlaufenden Degradationsprozesse zum Zurückbleiben von Polymermikrokristallen, die Entzündungsreaktionen verursachen können [9].

Untersuchungen zur Synthese und Charakterisierung resorbierbarer Oligo(α -hydroxycarbonsäuren) waren bis jetzt nur vereinzelt durchgeführt worden. Es handelt sich hierbei um niedermolekulare Polykondensationsprodukte mit schlecht definierter molekularer Architektur und breiten Molmassenverteilungen [10, 11].

Die potentiellen Einsatzmöglichkeiten der niedermolekularen flüssigen oder niedrigschmelzenden Oligoester beschränken sich auf die Anwendung dieser Materialien als sprayartige Lotionen, zur Beschichtung medizinischer Produkte und für injizierbare Formulierungen. Weitreichende Möglichkeiten bietet dagegen eine entsprechende Funktionalisierung der entstehenden Hydroxylgruppen des Oligomers und dessen anschließende *in situ* Polymerisation [12, 13, 14].

Polymere auf Basis von Oligo(L-lactid) lassen sich auch durch den Einsatz von Initiatoren mit polymerisierbaren Doppelbindungen, z.B. 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), für die Ringöffnungsoligomerisation von L-Lactid (LLA) und anschließende Polymerisation der so erhaltenen Makromonomere herstellen [15, 16, 17].

Vernetzend wirkende Oligolacton-Makromonomere sind durch Initiierung der Ringöffnungspolymerisation verschiedener Lactone mit Isopropyliden-bis[1,4-phenylenoxy(2-hydroxytrimethylen)]dimethacrylat (BisGMA) erhältlich [18]. Die von der Arbeitsgruppe SANDNER [19, 20, 21] durchgeführte redox-initiierte Copolymerisation dieser Makromonomere in Gegenwart verschiedener Füllstoffe ergibt Komposite, deren vernetzte Polymermatrix abbaubare Seitenketten enthält. Die potentielle Eignung dieser Komposite als Knochenzemente wurde ausführlich anhand von *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen bestätigt [22, 23]. Diese neuartigen Kompositmaterialien sollten im Anfangsstadium nach dem Einbringen in ein vitales System vollständig die Aufgabe eines Ersatzmaterials erfül-

len und im Verlauf des Genesungsprozesses durch einen partiellen Abbau die Funktionen an das neugebildete Gewebe teilweise übertragen. Entscheidende Nachteile kommerzieller Knochenzemente auf Methylmethacrylat (MMA)-Basis, wie hohe Toxizität der Ausgangskomponente MMA, hohe Polymerisationsexothermie und -schrumpfung wurden bei dem neuentwickelten Knochenzement vermieden.

Eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften derartiger Kompositmaterialien wurde von GOPP [21, 24] durch den Einsatz von partiell kristallinen Systemen auf Basis von Cooligolacton-BisGMA-Makromonomeren mit einer flexiblen Spacer- δ -Valerolacton- bzw. ϵ -Caprolacton- Einheit zwischen dem Initiator BisGMA und Oligo(L-lactid) erreicht. Die Kristallinität beeinflusste auch das Abbauverhalten der erhaltenen Materialien. Es gab bis jetzt allerdings keine genaueren Kenntnisse über den Einfluss der Kristallinität dieser Makromonomere auf den Polymerisationsverlauf. Die Frage des Einbaus kristalliner Domänen in das Polymerisationsnetzwerk und deren Struktur blieb ebenfalls offen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher im ersten Schritt unterschiedlich kristallisierbare Oligolacton-Makromonomere auf Basis des nicht toxischen biokompatiblen HEMA synthetisiert werden. Durch Untersuchung der physikalischen Eigenschaften der synthetisierten semikristallinen Oligolacton-Makromonomeren sollten vor allem der Einfluss der Konstitution des Makromonomers auf dessen Kristallisierbarkeit und die Anordnungsart der kristallinen Oligolacton-Sequenzen im Kristallit geklärt werden. Der Einfluss der Kristallinität der Makromonomere auf den Copolymerisationsverlauf und Umsatz sollte durch radikalisch initiierte Copolymerisation mit einem niedrigviskosen Comonomer, teilweise auch unter Zusatz von Hydroxylapatit (HA) analysiert werden.

Abschließend sollten die Struktur und Eigenschaften, insbesondere die mechanische Eigenschaften und das Abbauverhalten der erhaltenen Copolymere und Komposite in Abhängigkeit vom Kristallinitätsgrad der Makromonomere und ihrem Polymerisationsverhalten hinsichtlich einer potentiellen Anwendung als Knochenimplantatmaterialien untersucht werden.

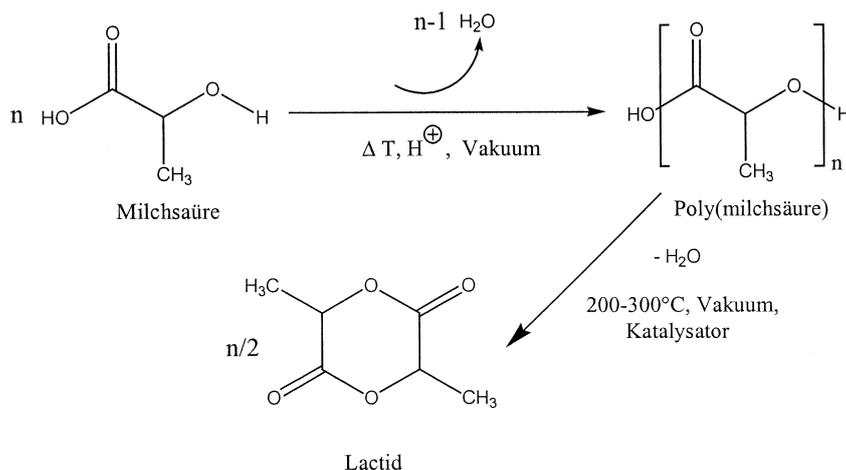
2 Theoretische Grundlagen

2.1 Resorbierbare Polyester

2.1.1 Ringöffnungspolymerisation von Lactonen

Die Herstellung von Polyestern kann nach zwei Syntheseverfahren erfolgen. Die erste Möglichkeit besteht in der Polykondensation von bifunktionellen Carbonsäurederivaten, wie Hydroxycarbonsäuren, Diolen mit Dicarbonsäuren [25], ihren Diestern, Dianhydriden oder Dichloriden [26]. Den zweiten, auch in der vorliegenden Arbeit angewandten Syntheseweg für Oligo- und Polyester stellt die Ringöffnungspolymerisation von Lactonen dar.

Die Polykondensation der Milchsäure ist besonders ausführlich untersucht worden. Da das Monomer nach seiner Synthese in mehr oder weniger verdünnter wässriger Lösung vorliegt, ist ein Dehydrierungsprozess erforderlich. Das Wasser wird dabei durch azeotrope Destillation aus dem Reaktionsmedium entfernt. Neben der linearen Oligo- bzw. Polymilchsäure wird auch das cyclische Dimer der Milchsäure, das Lactid, erhalten. Die Zugabe eines geeigneten Umesterungskatalysator und Polykondensationstemperaturen von 200-300°C fördern einen kompletten Umsatz der Polymilchsäure zum Lactid. Diese Reaktion wird für die industrielle Herstellung des Lactids genutzt (I).

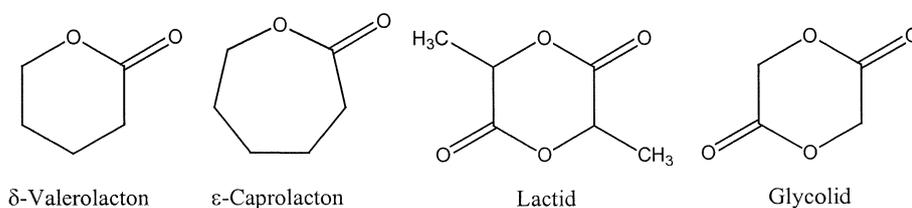


(I) Polykondensation der Milchsäure und Bildung von Lactid

Auch Copolymere, wie Poly(milchsäure-co-glycolsäure) lassen sich durch die Copolykondensation der Milch- und Glycolsäure in Gegenwart von sauren Katalysatoren, wie p-Toluensulfon- [27], Phosphor- [28] bzw. Milchsäure [29] synthetisieren. FUKUZAKI et al. [30] beschreiben die Synthese von Copolymeren der Glycolsäure mit δ -Valerolacton (VL) bzw. ϵ -Caprolacton (CL) (II) durch direkte Copolykondensation ohne Katalysator. Die

höchst erreichbaren Molmassen der Produkte sind jedoch allgemein auf einige zehntausend begrenzt. Die jüngsten Forschungsaktivitäten konzentrieren sich vor allem auf die Herstellung von hochmolekularen Polykondensationsprodukten [31, 32, 33]. Nachteilig bleiben jedoch ein sehr hoher Racemisierungsgrad im Fall der Poly(L-milchsäure)-Herstellung, der hohe Anteil an niedermolekularen Produkten, deren vollständige Entfernung aus hochviskosen Polymerschmelzen recht schwierig ist, die eingeschränkte Kontrolle der Molmassen und die langen Reaktionszeiten.

Eine bessere Alternative stellt die Ringöffnungspolymerisation von Lactonen dar. Auch Lactide und Glycolid (GL), die cyclischen Dimere der Milch- bzw. Glycolsäure, lassen sich auf diese Weise polymerisieren [34]. Zur terminologischen Vereinfachung werden Lactide und Glycolid in der vorliegenden Arbeit als Lactone bezeichnet.

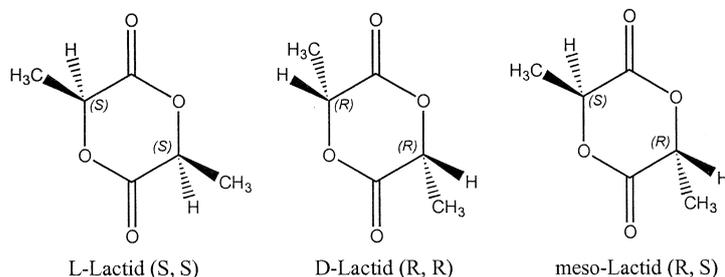


(II) Lactone

Die Milchsäure ist ein chirales Molekül und existiert in Form von zwei Stereoisomeren, nämlich als L- und D-Milchsäure. Daher gibt es drei verschiedene enantiomere Formen des cyclischen Dimers der Milchsäure, des Lactids (III):

- Optisch aktives L-Lactid (Konfiguration S, S) (LLA)
- Optisch aktives D-Lactid (Konfiguration R, R) (DLA)
- Optisch inaktives meso-Lactid (Konfiguration R, S)

Verbreitet ist auch die racemische Mischung des L- und D-Lactids, optisch inaktives D,L-Lacid (DLLA).



(III) Lactid-Enantiomere