

**Biomaterial-Plattform aus Fettsäure-terminierten
bioabbaubaren Oligomeren mit anpassbaren
Eigenschaften für die Anwendung als
Implantatmaterialien**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Charline Hoffmann

aus Düsseldorf

Düsseldorf, Oktober 2024

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker

2. Prof. Dr. Anne Seidlitz

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2025

Für meine Familie

*„You might fail, little one, but if you let fear stop you from even trying,
failure is assured. “*

-Big Panda

(Big Panda and Tiny Dragon von James Norbury)

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	V
Mündliche Präsentationen	V
Posterpräsentation.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Biomaterialien	1
1.1.1 Anforderungen an Biomaterialien für die regenerative Medizin.....	1
1.2 TriLA-Plattform.....	2
1.3 Bioabbaubare Polymere als Biomaterialien	4
1.4 Abbau von bioabbaubaren Polymeren.....	9
1.5 Bioabbaubare Polymere als parenterale Depotarzneiformen	11
1.5.1 Anforderungen an Biomaterialien für parenterale Depotsysteme.....	13
1.6 Verwendung von Lipiden in pharmazeutischen Zubereitungen	15
1.7 TLLA-S-Plattform	16
1.8 Verwendung der Wirkstoffe Ibuprofen und Triamcinolonacetonid in parenteralen Depotarzneiformen.....	18
2 Ziel der Arbeit	23
3 Materialien	26
4 Methoden	27
4.1 Oligomersynthese	27
4.2 Charakterisierung der Oligomere.....	29
4.2.1 Protonen-Kernresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, ¹ H-NMR).....	29
4.2.2 Gelpermeationschromatographie (GPC).....	30
4.2.3 Dynamische Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC).....	30
4.2.4 Schmelzpunktmessgerät	31
4.2.5 Bestimmung der Dichte mittels Pyknometrie.....	31
4.2.6 Partikelgrößenverteilung und Partikelmorphologie.....	31
4.3 Herstellung von zylindrischen Implantaten	31

4.3.1	Formpressen	32
4.3.1.1	Reinstoffe	32
4.3.1.2	Binäre Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff	32
4.3.1.3	Binäre Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem Wirkstoff.....	33
4.3.2	Extrusion.....	34
4.4	Charakterisierung der Implantate.....	35
4.4.1	Morphologie, Dimensionen und Dichte.....	35
4.4.2	Materialeigenschaften nach der Verarbeitung (Verarbeitungsstabilität)	36
4.4.3	Kompressionsanalyse	36
4.4.4	Bestimmung der Bruchkraft.....	36
4.5	Untersuchung des Abbauverhaltens.....	37
4.5.1	Beschleunigte Abbaustudie	38
4.5.2	Abbaustudie bei physiologischer Temperatur.....	39
4.6	Untersuchung der Wirkstofffreisetzung.....	39
4.6.1	Bestimmung der Löslichkeit.....	39
4.6.2	Gehaltsbestimmung.....	40
5	Ergebnisse und Diskussion.....	41
5.1	Oligomersynthese	41
5.1.1	Erarbeitung und Optimierung der Synthese	41
5.1.2	Synthese der verschiedenen Oligomere	44
5.2	Charakterisierung der Oligomere.....	47
5.2.1	Strukturaufklärung	47
5.2.2	Molekulargewicht und Molekulargewichtsverteilung.....	50
5.2.3	Thermische Eigenschaften.....	52
5.2.4	Wahre Dichte.....	60
5.3	Herstellung und Charakterisierung der zylindrischen Implantate.....	63
5.3.1	Implantate aus reinen Oligomeren / Polymeren	63
5.3.1.1	Morphologie, Masse, Dimensionen, Dichte	63
5.3.1.2	Materialeigenschaften nach der Verarbeitung (Verarbeitungsstabilität).....	66

5.3.1.3	Kompressionsanalyse	69
5.3.1.4	Bestimmung der Bruchkraft.....	71
5.3.2	Implantate aus binären Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff	74
5.3.2.1	Morphologie, Masse, Dimensionen, Dichte	74
5.3.2.2	Thermische Eigenschaften	76
5.3.3	Implantate aus binären Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem Wirkstoff.....	77
5.3.3.1	Morphologie, Masse, Dimensionen, Dichte	77
5.3.3.2	Thermische Eigenschaften	81
5.3.3.3	Bestimmung der Bruchkraft.....	82
5.3.3.4	Partikelmorphologie und Partikelgrößenverteilung.....	83
5.4	Abbaustudien.....	87
5.4.1	Beschleunigte Abbaustudie	88
5.4.1.1	Implantate aus reinen Oligomeren / Polymeren	88
5.4.1.1.1	Durch Kompression hergestellte Proben.....	88
5.4.1.1.2	Durch Extrusion hergestellte Proben.....	96
5.4.1.1.3	Zusammenfassende Diskussion der Untersuchung des Abbauverhaltens von Implantaten aus reinen Oligomeren / Polymeren bei 60 °C.....	100
5.4.1.2	Implantate aus binären Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff und aus reinem Oligomer mit hydrophilem Kernalkohol.....	103
5.4.1.2.1	Einfluss von hydrophilerem Kernalkohol in der Oligomerstruktur	103
5.4.1.2.2	Einfluss von hydrophilem Hilfsstoff PVA als binäre Mischungen	107
5.4.1.2.3	Einfluss von hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff GMS als binäre Mischungen	109
5.4.1.2.4	Kurzzusammenfassung des Abbauverhaltens von Implantaten mit hydrophilen oder hydrophoben Zusätzen bei 60 °C.....	112
5.4.2	Abbaustudie bei physiologischer Temperatur.....	112
5.4.2.1	Masseverlust	112
5.4.2.2	pH-Wert Veränderung.....	116

5.4.2.3	Wasseraufnahme und Volumenänderung	118
5.4.2.4	Quantifizierung der freigesetzten Milchsäure	122
5.4.2.5	Zusammenfassende Diskussion der Untersuchung des Abbauverhaltens von Implantaten aus reinen Oligomeren / Polymeren bei 37 °C	125
5.4.3	Molekulargewichtsabnahme	130
5.5	Wirkstofffreisetzung	135
5.5.1	Freisetzung von Ibuprofen.....	136
5.5.2	Freisetzung von Triamcinolonacetonid.....	140
5.5.3	Zusammenfassende Diskussion des Freisetzungsverhaltens.....	147
6	Zusammenfassung der Arbeit und Ausblick.....	149
	Anhang.....	157
	Literaturverzeichnis	166
	Danksagung.....	183
	Eidesstattliche Erklärung	187

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits auf Konferenzen veröffentlicht.

Mündliche Präsentationen

C. Hoffmann, J. Krieghoff, M.C. Hacker, *Fatty acid-terminated low molecular weight poly(L-lactide) as parenteral drug delivery matrices*. Annual Meeting of the German Society for Biomaterials (DGBM), Essen (Deutschland), 2022 (+Posterpräsentation)

Charline Hoffmann, Jan Krieghoff, Michael C. Hacker, *Fatty acid-terminated low molecular weight poly(L-lactide)s as parenteral drug delivery materials*. 10th Polish German Symposium (PolGerSym), Düsseldorf (Deutschland), 2023

Posterpräsentation

C. Hoffmann, M.C. Hacker, *Degradation behavior of hydrophilically and hydrophobically modified implant matrices from low molecular weight biodegradable polymers*. 4th European Conference on Pharmaceutics, Marseille (Frankreich), 2023

Abkürzungsverzeichnis

$^1\text{H-NMR}$	Protonen-Kernresonanzspektroskopie
ACN	Acetonitril
comp.	Per Kompression (Formpressen) hergestelltes Implantat
d50	Mediane Partikelgröße
DPG	Dipropylenglykol
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
extr	Per Extrusion hergestelltes Implantat
FDA	Food and Drug Administration
FS	Fettsäure
GMS	Glycerolmonostearat
GPC	Gelpermeationschromatographie
HLB	Hydrophilic-Lipophilic-Balance
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IBU	Ibuprofen
LA	Lactid
M_n	Zahlenmittleres Molekulargewicht
M_w	Gewichtsmittleres Molekulargewicht
O/V	Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis
OLLA	Oligo(L-Lactid)
PBS	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung
PCL	Poly(ϵ -Caprolacton)
PDLLA	Poly(D,L-Lactid)
PEG	Poly(Ethylenglykol)
PGA	Poly(Glycolid)
PLA	Poly(Lactid)
PLGA	Poly(Lactid-co-Glycolid)
PLLA	Poly(L-Lactid)
PVA	Poly(Vinylalkohol)
REM	Rasterelektronenmikroskop
RoP	Ringöffnungs-Polymerisation
s.c.	Subcutan
SDS	Natriumdodecylsulfat
TA	Triamcinolonacetonid
T_{cc}	Temperatur der Kaltkristallisation
TEA	Triethylamin
TEO	Ethoxyliertes Trimethylolpropan
T_g	Glasübergangstemperatur
THF	Tetrahydrofuran
T_m	Schmelztemperatur
TMP	Trimethylolpropan
TMS	Tetramethylsilan

1 Einleitung

1.1 Biomaterialien

Der Begriff Biomaterialien beschreibt Materialien, die in Kontakt mit lebenden Geweben, Organismen oder Mikroorganismen kommen [1]. Dabei wird ein großer Bereich verschiedener Materialien umfasst, der von Metallen über Keramiken zu synthetischen oder natürlich vorkommenden Polymeren reicht [2]. Wichtige biomedizinische Bereiche, für die Biomaterialien eingesetzt werden, sind die regenerative Medizin und die Verabreichung von Wirkstoffen als sog. Drug Delivery Devices [3]. In der regenerativen Medizin werden Biomaterialien als Zellträger eingesetzt, die als sogenannte "Tissue Engineering Scaffolds" für eine Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden können, die häufig mit Gewebeverlust oder -dysfunktion einhergehen [4]. In diesem Bereich werden Biomaterialien häufig als Zellträger verwendet, um Zellwachstum sowohl ex vivo in Zellkulturen als auch in vivo als künstliches Transplantat zur Unterstützung der Geweberegeneration zu fördern [5, 6]. Auf diese Weise können Biomaterialien Nachteile umgehen, die mit Transplantaten autologen (begrenzte Verfügbarkeit, Morbidität an der Spenderstelle), allogenen (Krankheitsübertragungen, Immunogenität) und xenogenen (Immunogenität, Abstoßung) Ursprungs einhergehen [7–10]. Biomaterialien können auf unterschiedliche Weise klassifiziert werden, zum Beispiel nach natürlichen oder synthetischen Ursprungs [11]. Weiter können sie in drei Generationen eingeteilt werden, welche sich im Laufe der Zeit weiterentwickelt haben: Beginnend mit bioinerten Materialien (erste Generation), über bioaktive oder bioabbaubare Materialien (zweite Generation) bis hin zu bioaktiven und bioabbaubaren Materialien (dritte Generation) [12, 13].

1.1.1 Anforderungen an Biomaterialien für die regenerative Medizin

Da jede Art von Gewebe individuelle Anforderungen an die Materialeigenschaften stellt, wurden viele verschiedene Materialien und Herstellungstechniken für Applikationen in der regenerativen Medizin etabliert. Beispielsweise sollten Biomaterialien für die Regeneration von Knochen eine dafür ausreichende mechanische Stabilität aufweisen. Weiche Gewebe wie die Haut erfordern elastische, hydrogelartige Strukturen. Für beide Fälle sind typischerweise hochporöse Zellträger geeignet, die Zellwachstum in den Zellträger und den Transport von Nährstoffen und metabolischen Stoffwechselprodukten durch die porösen Netzwerke ermöglichen [14–18]. Weitere wichtige Anforderungen sind die Biokompatibilität und der kontrollierte Bioabbau in nicht-toxische Abbauprodukte, die vom Körper eliminiert werden können [19]. Dabei sollte die Kinetik des Abbaus mit der des Zellwachstums übereinstimmen, um Geweberegeneration während des Bioabbaus des Zellträgers zu ermöglichen [17]. Um die Anhaftung, Proliferation und Differenzierung von

Zellen der jeweiligen Gewebe zu ermöglichen, sollten geeignete Oberflächeneigenschaften vorhanden sein [16, 17]. Außerdem sollten die Zellträger leicht herstellbar und sterilisierbar sein und dabei verschiedene Formen und Größen annehmen können [17]. Für jede Applikation müssen die aufgeführten Eigenschaften angepasst werden, somit wird klar, dass es kein ideales Material gibt, welches universell eingesetzt werden kann [20]. Aus diesem Grund sind Materialplattformen, die eine einfache Anpassung der Eigenschaften ermöglichen für die Entwicklung funktioneller Biomaterialien der dritten Generation von Interesse [21].

1.2 TriLA-Plattform

Einfache Polymere haben den Nachteil nur wenige Möglichkeiten zur Anpassung der Eigenschaften zu bieten. Im Gegensatz dazu bieten Polymere, welche aus verschiedenen Bausteinen bestehen eine größere Anpassungsfähigkeit ihrer Eigenschaften [22]. Die Arbeitsgruppe hat aus diesem Grund zuvor bereits eine anpassbare Biomaterial-Plattform, die sogenannte TriLA-Plattform, entwickelt, welche in diesem Kapitel vorgestellt wird.

Die bereits etablierte TriLA-Material-Plattform besteht aus dreiarmigen Makromeren mit einer komplexen Struktur aus verschiedenen Bausteinen: einem Kernalkohol, ein oder zwei oligomeren Bausteinen und einer Methacrylat-Ester-Terminierung (**Abbildung 1**). Letztere dient der chemischen Quervernetzung der Makromere. Makromere werden in der Literatur als Makromoleküle mit mindestens einer Oligomer- oder Polymer-Domäne und mindestens zwei reaktiven Gruppen pro Molekül beschrieben. Die reaktiven Gruppen dienen der Quervernetzung der Makromere durch Polymerisation oder durch Reaktion mit entsprechenden Gruppen von anderen Domänen [21, 23, 24].

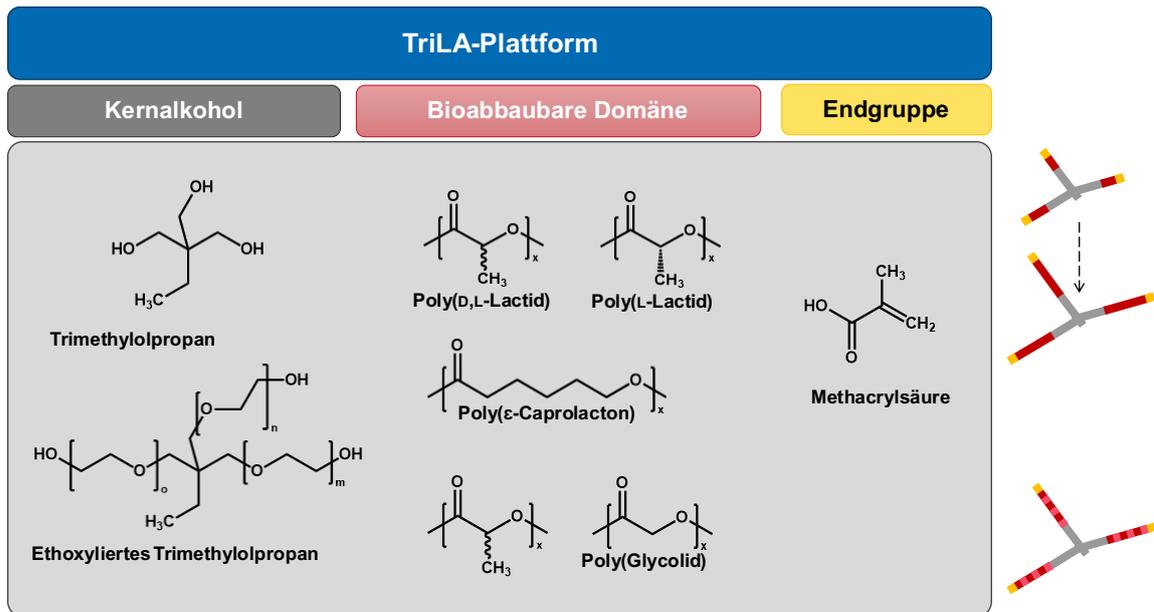


Abbildung 1. Übersicht der TriLA-Plattform aus der Arbeitsgruppe mit Strukturformeln und schematischer Darstellung der Bausteine: Kernalkohol (grau), bioabbaubare Domäne (rot) und Endgruppe (gelb).

Für die Herstellung von dreiarmigen Makromeren mit verschiedenen Oligomer-Domänen wird häufig Trimethylolpropan (TMP) als Kernalkohol verwendet [23, 25, 26]. Ein Grund dafür ist, dass die Methylgruppe die $^1\text{H-NMR}$ -basierte (Protonen-Kernresonanzspektroskopie) Quantifizierung von Strukturelementen der Makromere erlaubt. Die TriLA Makromere sind durch ihre Oligoester-Domänen bioabbaubar, wobei D,L-Lactid, L-Lactid, Glycolid sowie ϵ -Caprolacton als Oligoester untersucht wurden [21, 27]. Dabei wurde die Kettenlänge der bioabbaubaren Oligoester-Domänen durch die Menge an Edukt in der Synthese kontrolliert und variiert. Das zahlenmittlere Molekulargewicht der Makromere lag zwischen 930 und 3000 g/mol und korrelierte mit der Oligoester-Kettenlänge. Es wurden außerdem Makromere mit ethoxyliertem TMP als Kernmolekül mit verschiedenen Ethoxylierungsgraden untersucht, um die Hydrophilie der Moleküle zu erhöhen [21]. Die Makromere enthielten Methacrylat-Ester als reaktive Gruppen für radikalische Polymerisation der Makromere zu dreidimensionalen Netzwerken.

Es wurden sowohl monolithische als auch hochporöse dreidimensionale Strukturen aus den Materialien hergestellt. Das Abbauverhalten und die mechanischen Eigenschaften waren dabei von der chemischen Struktur der Makromere abhängig. Hydrophile Strukturen beschleunigten dabei den Abbau. Insgesamt war der Abbau langsam und kontinuierlich ohne einen plötzlichen Burst Release von sauren Abbauprodukten. Diese Eigenschaften in Verbindung mit der Anpassbarkeit der Makromer-Bausteine der

TriLA-Plattform sind interessant für die biomedizinische Verwendung der Materialien als Tissue Engineering Zellträger und für Drug Delivery Devices [21, 27].

Die in dieser Arbeit behandelten Materialien leiten sich von der TriLA-Plattform ab und sollen hauptsächlich als Biomaterialien für parenterale Drug Delivery Devices eingesetzt werden.

1.3 Bioabbaubare Polymere als Biomaterialien

Anmerkung: Der Name des Monomers wird in der englischen Sprache in Klammern gesetzt, wenn er aus mehr als einem Wort besteht. Im Deutschen ist dies unüblich [28]. Trotzdem werden zur Vereinheitlichung in dieser Arbeit bei Polymerbenennungen bzw. Oligomerbenennungen alle Monomere in Klammern gestellt.

Ein Paradigmenwechsel von biostabilen Biomaterialien zu biologisch abbaubaren (hydrolytisch oder enzymatisch abbaubar) Biomaterialien für medizinische Anwendungen fand in den letzten beiden Jahrzehnten des zwanzigsten Jahrhunderts statt [29, 30]. Für die bevorzugte Verwendung von bioabbaubaren Materialien gegenüber biostabilen Materialien gibt es einige Gründe. Der wichtigste Grund sind die langfristigen Probleme der Biokompatibilität, die mit vielen bestehenden permanenten Implantaten einhergehen und zahlreiche ethische und technische Probleme im Zusammenhang mit den operativen Eingriffen zu deren Entnahme [31, 32]. Bioabbaubare Biomaterialien müssen nicht in einer zweiten Operation entfernt werden, wenn die Anwendung nur für eine bestimmte Zeit vorgesehen ist, da die Abbauprodukte vom Körper auf natürliche Weise eliminiert werden können [29]. Die Anwendung von synthetischen bioabbaubaren Polymeren für biomedizinische Zwecke begann in den 1960er Jahren. In den letzten vier Jahrzehnten nahm die Entwicklung einer Reihe neuer synthetischer bioabbaubarer Polymere und die Anwendung natürlicher Polymere speziell für biomedizinische Technologien zu. Ein Grund dafür ist das Aufkommen neuartiger biomedizinischer Technologien, darunter Tissue Engineering, Gentherapie und Bionanotechnologien, die allesamt biologisch abbaubare Material-Plattformen erfordern [31]. Auch Drug Delivery Anwendungen im pharmazeutischen und biomedizinischen Bereich konnten durch bioabbaubare Polymere weiter verbessert werden [32, 33].

Biologisch abbaubare Polymere lassen sich hinsichtlich ihres Ursprungs in natürliche synthetische und mikrobielle Polymere einteilen. Eine Übersicht der Einteilung ist in **Abbildung 2** dargestellt. Synthetische Polymere bieten gegenüber natürlichen Polymeren die Vorteile, dass die mechanischen Eigenschaften und die Abbaugeschwindigkeit nach Bedarf verändert werden können und sie dadurch für ein breites Spektrum an Anwendungen geeignet sind. Natürliche Polymere zeichnen sich durch ihre gute

Biokompatibilität und Verfügbarkeit aus, können aber unerwünschte Eigenschaften wie Antigenität und Chargenschwankungen haben [31, 34, 35]. Die meisten natürlichen Polymere wie Chitosan, Stärke, Alginat, Hyaluronsäure oder Kollagen werden enzymatisch abgebaut [32]. Synthetische Polymere hingegen werden in der Regel hydrolytisch abgebaut, was im Allgemeinen für Implantate bevorzugt wird, da sie im Vergleich zu enzymatisch abbaubaren Polymeren nur minimale Unterschiede in der Abbaurate je nach Applikationsort und Patient aufweisen [36].

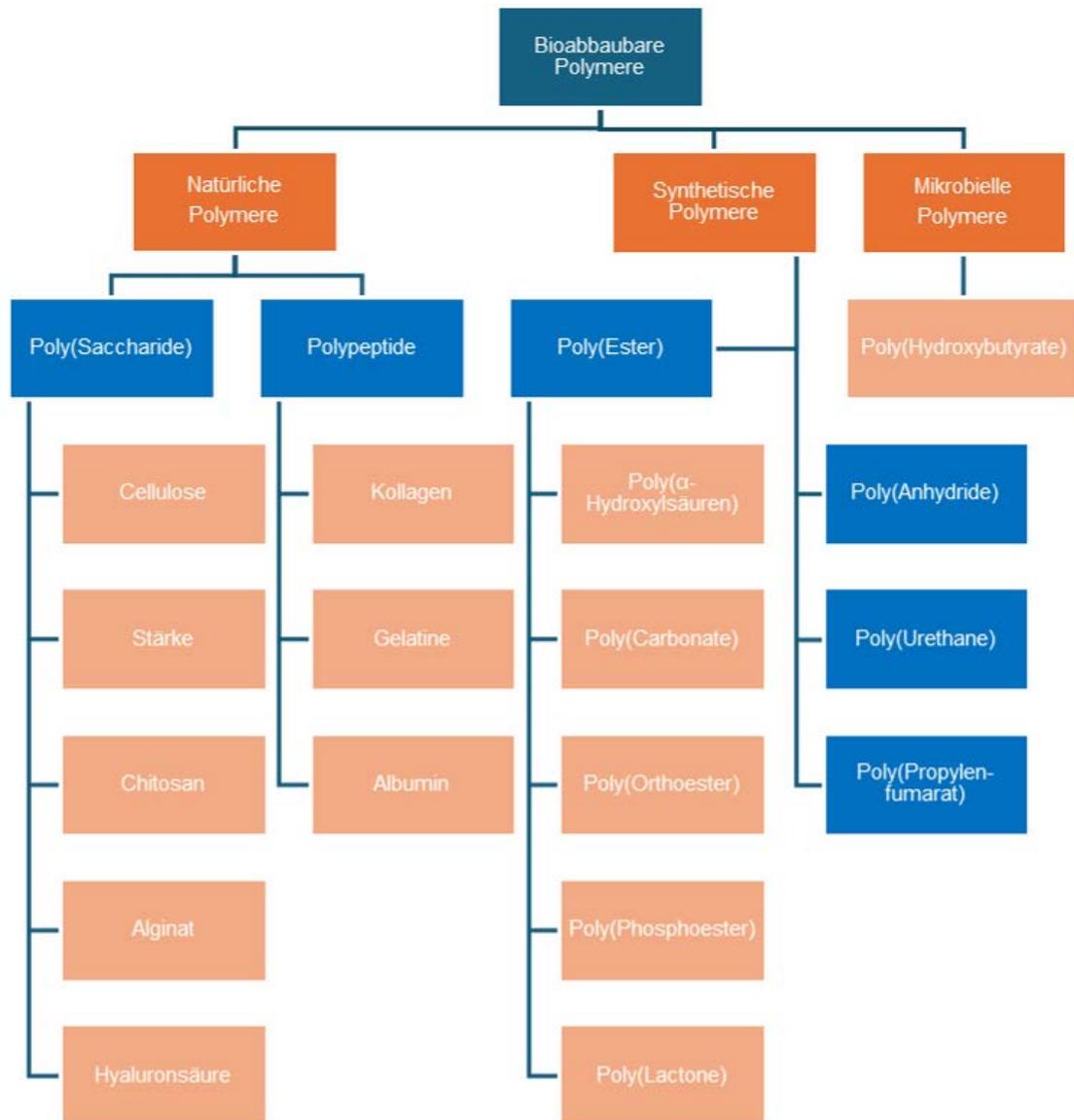


Abbildung 2. Übersicht und Einteilung von ausgewählten bioabbaubaren Polymeren.

Im Folgenden werden die vielversprechendsten hydrolytisch abbaubaren synthetischen Poly(α -Ester) und ihre biomedizinischen Anwendungen behandelt. Poly(α -Ester) sind die am häufigsten vertretene Klasse von synthetischen bioabbaubaren Polymeren für die

Anwendung als Biomaterialien. Die Struktur der Monomere, sowie die Syntheseroute (wie Ringöffnungs-Polymerisation oder Polykondensation), Reaktionsbedingungen und eingesetzte Katalysatoren können breit variiert werden und weisen so eine hohe Anpassbarkeit auf [37–41]. Es kann zwischen Co-Polymeren aus einem Paar alternierender Monomere und Homopolymeren aus einem einzigen Monomer unterschieden werden. Die Ringöffnungs-Polymerisation (RoP) von zyklischen Lactonen ist eine effektive Polymerisationsroute, um in einem einzigen Reaktionsgefäß Homo -und Co-Poly(Ester) zu synthetisieren und ist am Beispiel von verschiedenen Homopolyestern dargestellt (**Abbildung 3**). Im Vergleich zur Polykondensation bietet sie Vorteile, wie mildere Reaktionsbedingungen und kürzere Reaktionszeiten, sowie die Möglichkeit auf Lösungsmittel zu verzichten und so die Biokompatibilität weiter zu verbessern. Durch Initiatoren wie Hydroxygruppen-haltige Moleküle, ist es möglich das Molekulargewicht der Polymere zu kontrollieren. Auch die Polymerisationsrate kann durch die Verwendung von verschiedenen biokompatiblen Katalysatoren wie Zinn(II)-2-ethylhexanoat gesteuert werden [42].

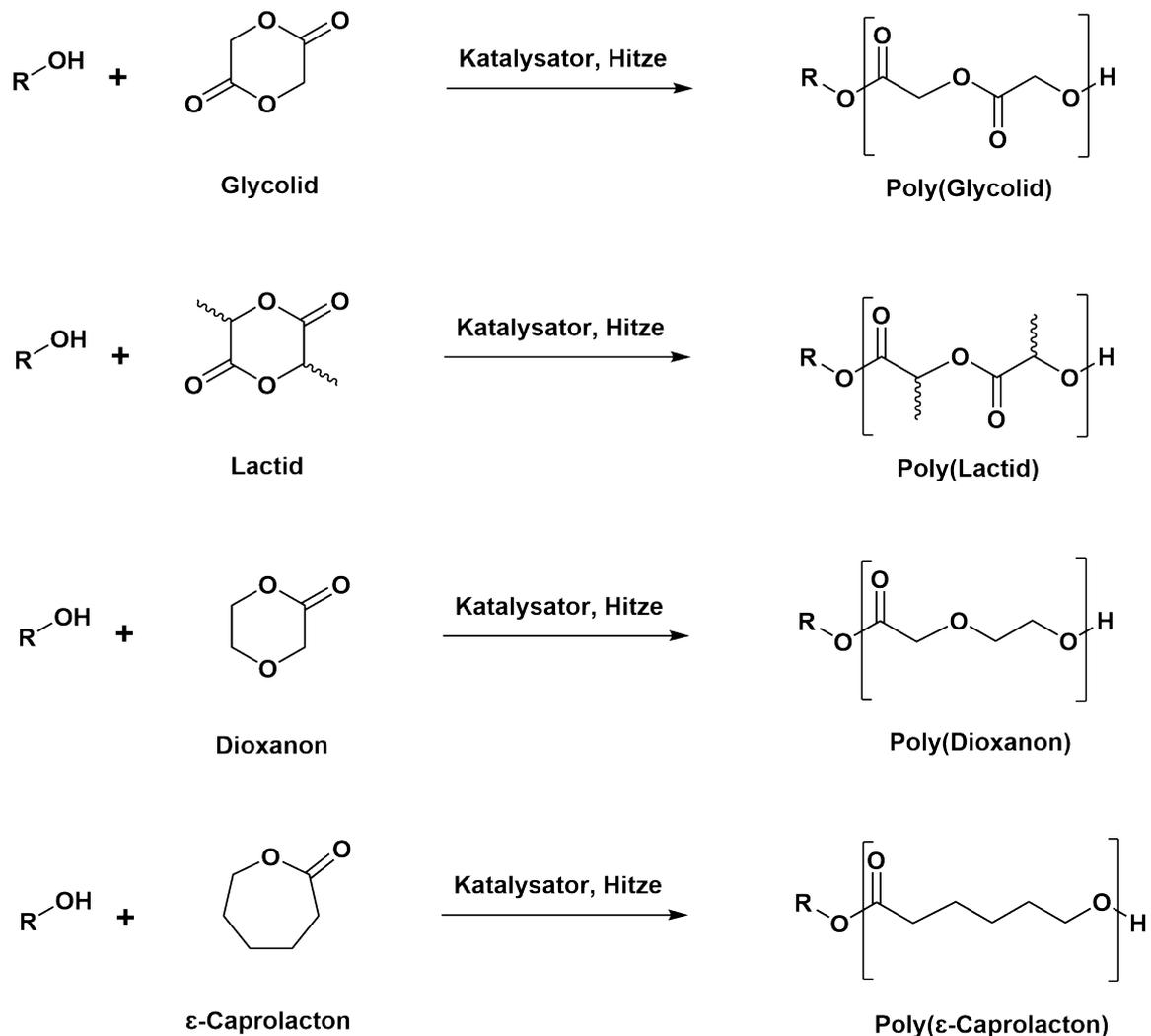


Abbildung 3. Ringöffnungs-Polymerisation von zyklischen Lactonen verschiedener (dimerischer) Monomere zur Herstellung von bioabbaubaren Polymeren.

In der Klasse der Poly(α -Ester) sind die Poly(α -Hydroxysäuren) die am umfassendsten untersuchten Polymere, dazu gehören Poly(Glycolid) und die stereoisomeren Formen von Poly(Lactid), sowie deren Co-Polymere Poly(Lactid-*co*-Glycolid) [31]. Diese werden durch Hydrolyse der aliphatischen Ester in Milchsäuren bzw. Glycolsäuren abgebaut, welche auf natürliche Weise eliminiert werden können [43].

Poly(Glycolid) (PGA) ist eines der ersten synthetischen bioabbaubaren Polymere, welches für biomedizinische Anwendungen untersucht wurde. Es ist ein hochkristallines (semikristallines) Polymer und weist dadurch eine hohe mechanische Stabilität und eine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf. Die Glasübergangstemperatur (T_g) liegt bei 35-40 °C und die Schmelztemperatur (T_m) bei 220-225 °C [44]. 1969 wurde das erste bioabbaubare synthetische Nahtmaterial (DEXON®) basierend auf PGA von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [31]. Trotz vieler Vorteile ist die

Anwendung von PGA durch die hohe Abbaurate, die geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln (die für einige Herstellungsverfahren notwendig ist) und die Ansammlung von sauren Abbauprodukten limitiert [45].

Im Vergleich zu PGA ist Poly(Lactid) (PLA) hydrophober und wird dadurch langsamer abgebaut. Auch PLA wurde im Jahr 1971 von der FDA als Biomaterial zugelassen [14, 31]. Im Gegensatz zur Glycolsäure enthält Milchsäure ein Chiralitätszentrum, wodurch man zwischen L-Lactid und D-Lactid unterscheidet. Die Polymerisation von D-Lactid oder L-Lactid führt zu einem semikristallinen Polymer. Meistens wird das natürlich vorkommende L-Lactid verwendet wodurch Poly(L-Lactid) (PLLA) entsteht. Bei der Polymerisation von racemischem D, L-Lactid oder meso-Lactid entsteht das amorphe Polymer Poly(D, L-Lactid) (PDLLA). PLLA ist semikristallin und weist eine hohe mechanische Stabilität auf, wodurch es beispielsweise für die Herstellung von Schrauben (BioScrew[®], Bio-Anchor[®]) im biomedizinischen Bereich verwendet wird [46]. Der Kristallinitätsgrad von PLLA ist abhängig vom Molekulargewicht und von den Verarbeitungsparametern. Der Kristallinitätsgrad und die Porosität der Matrix beeinflussen wiederum die Abbaurate [31]. Es hat eine T_g von etwa 60-65 °C und eine T_m von etwa 175 °C. PDLLA ist amorph und die T_g liegt bei etwa 55-60 °C [47]. Es weist im Vergleich zu PLLA eine geringere mechanische Stabilität und einen schnelleren Abbau auf und findet unter anderem in der Entwicklung von Drug Delivery Devices Anwendung [31, 48].

Co-Polymere von PLA und PGA Poly(Lactid-co-Glycolid) (PLGA) wurden entwickelt, um die Eigenschaften besser anpassen zu können und werden für einen breiten biomedizinischen Bereich angewendet. Sowohl L-Lactid als auch D,L-Lactid können für die Co-Polymerisation verwendet werden. Durch Variation des Verhältnisses von Lactid und Glycolid, können Eigenschaften wie Kristallinität, mechanische Stabilität und Abbauraten verändert werden. PLGA wird schneller abgebaut als die jeweiligen Homopolymere PLA und PGA [49, 50]. Bei Zusammensetzungen zwischen 25-75 % wird ein amorphes PLGA gebildet. Vor allem bei 50:50 Zusammensetzungen ist das PLGA hydrolytisch instabil und wird besonders schnell abgebaut [51].

Poly(Dioxanon) wurde für die erstmalige Entwicklung von Monofilament Nahtmaterialien verwendet und unter dem Namen PDS[®] in den 1980er Jahren vermarktet. Es ist ein semikristallines Polymer mit einer niedrigen T_g von -10-0 °C und einer T_m von etwa 100 °C. Durch die hohe Kristallinität und Hydrophobie wird es langsam abgebaut [31, 52, 53].

Poly(ϵ -Caprolacton) (PCL) ist ein semikristallines Polymer, welches sich durch seine Löslichkeit in gängigen Lösungsmitteln und der damit verbundenen guten Prozessierbarkeit auszeichnet. Es weist außerdem eine vergleichsweise niedrige T_m von

etwa 60 °C auf [54]. PCL wird nur langsam abgebaut und wurde daher für die Langzeit Freisetzung von Arzneistoffen wie beispielsweise Levonorgestrel in Capronor® als Kontrazeptivum verwendet [30]. Um die Abbaurate zu beschleunigen, wird es oft mit anderen Polymeren als Co-Polymer oder als physikalische Mischung verarbeitet [55].

Zur Gruppe der Poly(Ester) gehören auch Polycarbonate mit einer hohen Flexibilität und geringen mechanischer Stabilität, sowie durch Bakterien gebildete Poly(Ester) wie Poly(Hydroxybutyrat).

1.4 Abbau von bioabbaubaren Polymeren

Der Bioabbau von Polymeren kann hydrolytisch (z.B. Poly(α -Hydroxysäuren)) oder enzymatisch (z.B. Gelatine) ablaufen. Für die Biokompatibilität sollten dabei nicht-toxische Abbauprodukte entstehen, die das umliegende Gewebe nicht reizen. Die Abbauprodukte sollten ein kleines Molekulargewicht aufweisen, um vom Körper metabolisiert oder renal bzw. hepatisch eliminiert werden zu können [31]. Die als Biomaterial häufig verwendeten Poly(α -Hydroxysäuren) wie PLA werden in wässriger Umgebung durch Spaltung der Esterbindungen hydrolytisch abgebaut. Die gebildeten Abbauprodukte von PLA sind Milchsäure und kurzkettige Milchsäureoligomere [56]. Milchsäure ist ein natürliches Stoffwechselprodukt und kann durch den Citratzyklus in Wasser und Kohlendioxid metabolisiert werden [57].

Bei genauerer Betrachtung von bioabbaubaren Polymeren gibt es einige Probleme, die uns daran hindern die Vorteile dieser Materialien vollständig auszunutzen, wie zum Beispiel ein mangelndes Verständnis der Erosion, d.h. des Masseverlustes von Polymermatrixen. Alle bioabbaubaren Polymere zeigen die Eigenschaft beim Abbau zu erodieren [58]. Man kann zwischen Oberflächenerosion (oder heterogener Erosion) und Bulkerosion (oder homogener Erosion) unterscheiden [59]. Zwei Hauptprozesse, die einen Einfluss auf die Erosionskinetik haben, werden in der Literatur genannt: 1. Die Diffusion von Wasser in den Polymerbulk und 2. die Abbaurate entlang der Polymerketten [58]. Der Abbau der Polymerbindungen ist bei der Oberflächenerosion schneller als die Diffusion von Wasser in den Bulk. Oberflächenerodierende Materialien werden daher an der Oberfläche abgebaut und nicht im Inneren des Bulks (heterogener Prozess). Sie verlieren dabei an Masse, sodass sie über die Zeit kleiner werden und dabei ihre ursprüngliche Form beibehalten. Das Molekulargewicht der Polymere bleibt dabei etwa gleich. Bei der Bulkerosion ist die Diffusion von Wasser in den Polymerbulk schneller als der Abbau der Polymerbindungen. Daher ist die Erosion nicht nur auf die Oberfläche beschränkt, sondern auf den ganzen Bulk (homogener Prozess). Die Größe und Masse der Polymermatrixen ändert sich zunächst nur geringfügig, während das Molekulargewicht der Polymerketten

durch die Spaltung von Bindungen im gesamten Bulk abnimmt [60]. Wenn das Molekulargewicht ausreichend gering ist, dass Abbauprodukte löslich werden, kann man einen plötzlichen starken Masseverlust (Burst-Release) beobachten [61]. Oberflächenerosion und Bulkerosion stellen ideale Fälle dar, denen die meisten Materialien nicht eindeutig zugeordnet werden können. Vor allem Materialien mit einem komplexen Aufbau aus mehreren Bausteinen zeigen auch einen komplexen Abbauprozess aus einer Mischung beider Prinzipien [62]. Neben dem Abbau (der Spaltung von Bindungen) hängt die Erosion von vielen weiteren Prozessen wie Quellung, Auflösung oder Diffusion ab. Um den in-vitro Abbau zu analysieren, werden oft Surrogatparameter wie Masseverlust, Änderung des Volumens oder des Molekulargewichtverlust untersucht [60]. Typische Materialien die Oberflächenerosion zeigen sind Polyanhydride und Polyorthoester [32]. Der Vorteil von oberflächenerodierenden Materialien ist der konstante Masseverlust und somit die Vorhersagbarkeit der Abbaurate. Dieses Verhalten ist für Drug Delivery Materialien favorisiert, da die Wirkstofffreisetzung direkt mit der Abbaurate in Verbindung gebracht werden kann [54, 60]. Die meisten bioabbaubaren Polymere wie beispielsweise Poly(α -Hydroxysäuren) weisen hingegen typischerweise Bulkerosion auf. Obwohl PLA biokompatibel ist und nicht-toxische Abbauprodukte bildet, besteht ein Problem durch die Bildung von sauren Abbauprodukten, die zum einen das umliegende Gewebe schädigen und zu autokatalytischen Prozessen führen können [63–65]. Initial erfolgt der Abbau an der Oberfläche schneller wegen der besseren Verfügbarkeit von Wasser. Die sauren Abbauprodukte an der Oberfläche werden gelöst und aus dem Polymer entfernt. Im Inneren der Polymermatrix können saure Abbauprodukte nicht gut abtransportiert werden und der niedrige pH-Wert im Implantat katalysiert die Esterhydrolyse, wodurch der Abbau beschleunigt wird [44]. Bei langen Polymerketten (bzw. hohen Molekulargewichten) führt die gehinderte Diffusion der Abbauprodukte aus dem Polymerbulk zu einer Verstärkung der pH-Wert-Abnahme [66]. Um diesen Effekt der pH-Wert-Abnahme zu minimieren, wurden beispielsweise basische Salze zu bioabbaubaren PLA-basierten Implantaten gemischt [63]. Bei Implantaten mit geringer Porosität war der autokatalytische Effekt stärker ausgeprägt, da die sauren Abbauprodukte im Bulk schlechter abtransportiert werden konnten. Die Erhöhung der Porosität erleichtert den Abtransport von Abbauprodukten und kann diesen Effekt der pH-Wert-Abnahme ebenfalls verringern [67]. Weitere Materialeigenschaften und Prozesse können den Abbau von synthetischen, aliphatischen Poly(Estern) beeinflussen: chemische Struktur der Monomere, Hydrophilie, Molekulargewicht, Kristallinität, Phasenmikrostruktur, Größe, Form und Porosität des Implantates, Herstellungsprozesse und -parameter [44, 62]. Diese Eigenschaften beeinflussen sich zum Teil gegenseitig. Die Monomerstruktur beeinflusst die Kristallinität und die Hydrophilie. Die Kristallinität wird außerdem vom

Molekulargewicht, vom Herstellungsprozess und von ggf. daraus resultierender Phasenseparation beeinflusst [62]. Beim Vergleich von verzweigten mit entsprechenden linearen Polymeren ähnlichen Molekulargewichts konnte gezeigt werden, dass auch sterischen Unterschiede einen Einfluss auf die Materialeigenschaften wie Kristallinität, T_m und Abbauraten haben [68–70].

In vitro Abbaustudien dienen dazu Einblicke in die Erosionskinetik und die Abbauraten zu generieren [62]. Dazu werden Materialien typischerweise bei physiologischen Bedingungen untersucht, das heißt in einem neutralen Puffermedium (pH 7,4) und bei physiologischer Temperatur (37 °C) [62, 71]. Es muss jedoch beachtet werden, dass diese physiologischen Bedingungen die in vivo Konditionen (wie z.B. physikalische Kräfte oder Entzündungsreaktionen) nicht widerspiegeln. Eine Abbaustudie bei physiologischen Bedingungen kann bei einigen Poly(Estern) zu einem langsamen Abbau über mehreren Jahren führen, weswegen in vitro Abbaustudien oft unter sogenannten beschleunigten Bedingungen durchgeführt werden. Dabei kann der Abbau durch eine Erhöhung der Temperatur oder des pH-Wertes beschleunigt werden [59, 62].

1.5 Bioabbaubare Polymere als parenterale Depotarzneiformen

Die in dieser Arbeit behandelten Materialien sind für die Anwendung als Matrixmaterialien für parenterale Drug Delivery Implantate bestimmt. Die parenterale Applikation bietet im Vergleich zur oralen Applikation viele Vorteile, beispielsweise kann der Wirkeintritt durch die Wahl der Applikationsart und des Applikationsortes gesteuert werden. Eine Applikation ist dabei auch bei Patienten mit Schluckbeschwerden oder bei Bewusstlosigkeit möglich. Außerdem sind viele Wirkstoffe für eine orale Applikation nicht geeignet, beispielsweise wegen der raschen Eliminierung durch einen First-Pass-Effekt, Instabilitäten im sauren Magenmilieu, geringe orale Bioverfügbarkeit oder schlechte Compliance des Patienten [56]. Die kontrollierte, verlängerte Freisetzung von Wirkstoffen aus parenteralen Depotssystemen ist ein Ansatz zur Optimierung der Arzneimitteltherapie durch eine Reduktion der Applikationsfrequenz und der Arzneistoffmenge, sowie die Möglichkeit einer gezielten lokalen Therapie mit erhöhter Verträglichkeit und verminderten systemischen Nebenwirkungen. Das trägt dazu bei die Compliance der Patienten zu verbessern. Ein sogenanntes Depot meint die konstante Freisetzung von Wirkstoffen aus einem Reservoir über eine längere Zeit [56]. Parenterale Depotarzneiformen wurden für die Behandlung von diversen Erkrankungen entwickelt und können durch Implantation in das entsprechende Gewebe oder durch Injektion über verschiedene Applikationsrouten wie intravenös (i.v.), intramuskulär (i.m.), subcutan (s.c.), intraartikulär oder intravitreal verabreicht werden [72]. Dabei kann die Wirkung systemisch oder lokal am Wirkort

erfolgen. Zur Erzielung eines parenteralen Depoteffektes gibt es verschiedene pharmazeutisch-technologische Ansätze. Dabei hängt die Wahl der Arzneiform von verschiedenen Faktoren wie den Eigenschaften des Wirkstoffs, der Indikation, der Stabilität, sowie der angestrebten Wirkdauer und des Wirkorts ab.

Einfache und kostengünstige Strategien stellen wässrige oder ölige injizierbare Suspensionen als Arzneiform dar. Dies wird oft mit chemischen Methoden zur Reduktion der Löslichkeit der Wirkstoffe (z.B. durch Salzbildung), der Verlangsamung der Diffusion der Wirkstoffe (z.B. durch Viskositätserhöher) oder durch die Verwendung von Prodrugs (z.B. Esterbildung) kombiniert. Bei diesem Ansatz sind die Optionen für eine gezielte Wirkstofffreisetzung limitiert [73]. Injizierbare (i.m., s.c., intraartikulär, intravitreal) Kristallsuspensionen mit schwerlöslichen Wirkstoffen können den Depoteffekt verbessern und diesen zusätzlich durch die Auswahl der Partikelgröße steuern. Die physikalische Stabilität (z.B. Sedimentation oder Ostwald-Reifung) während der Sterilisierung und Lagerung stellen eine Herausforderung dar. Auch die begrenzten Optionen zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung sind ein Nachteil [73].

Arzneiformen für die bioabbaubare Polymere zum Einsatz kommen sind vorgeformte Implantate, in-situ bildende Implantate und Mikro- oder Nanopartikel [73]. Die Bioabbaubarkeit ist wichtig, um einen (zweiten) operativen Eingriff zum Entfernen der Arzneiform nach der Therapie zu vermeiden. Aus diesem Grund werden häufig die bioabbaubaren Polymere PLA und PLGA als Biomaterial für die Herstellung von parenteralen Depotarzneiformen verwendet. Bei Mikropartikeln und Nanopartikeln kann der Wirkstoff in einer Polymermatrix eingebettet (gelöst oder dispergiert) oder von einer Polymermembran umgeben sein. Die geringe Partikelgröße und die große spezifische Oberfläche führen allerdings häufig zu einer limitierten Wirkstoffbeladung [74]. Die Herstellung kann durch verschiedene Verfahren wie Lösungsmittelextraktion und -evaporation aus Emulsionen, Phasentrennverfahren, Grenzflächenpolymerisation oder Sprühtrocknung erfolgen [75]. Die erhaltenen Mikropartikel oder Nanopartikel können durch s.c. oder i.m. Injektion verabreicht werden und zu einer höheren Stabilität der Wirkstoffe beitragen. Durch die verschiedenen Herstellungsverfahren ist es möglich, eine Vielzahl von Wirkstoffen unabhängig von ihrem Molekulargewicht und ihrer Wasserlöslichkeit in Mikropartikel einzubringen [76, 77]. Auf dem Markt befindliche Produkte sind beispielsweise Nutropin Depot[®], Vivitro[®] oder Zilretta[®] als PLGA-Mikropartikel [73]. Die Wirkstofffreisetzung kann durch die Diffusion durch die polymere Matrix oder Membran kontrolliert werden und zusätzlich durch die eventuelle Quellung und die Erosionsrate der bioabbaubaren Polymere beeinflusst werden. Nachteile sind der teure Herstellungsprozess und eine häufig limitierte Wirkstoffbeladung [73].

Langzeitimplantate als parenterale Depotsysteme sind von Interesse, um die Limitationen der vorherigen Depotsysteme zu überwinden und die Therapieeffizienz, sowie die Compliance der Patienten zu verbessern [56, 78]. Das europäische Arzneibuch (11. Ausgabe) definiert Implantate folgendermaßen: „Implantate sind feste, sterile Zubereitungen mit einer zur parenteralen Implantation geeigneten Form und Größe, die eine Freisetzung des oder der Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum gewährleisten. [...]“ [79]. In-situ Implantate werden oft dazu gezählt, obwohl diese aus injizierbaren flüssigen oder halbfesten bioabbaubaren Polymeren bestehen, die nach der Injektion durch z.B. pH-Verschiebung, Quervernetzung oder Temperaturänderung präzipitieren und sich dadurch spontan verfestigen. Vorteile von in-situ Implantaten sind die weniger invasive Applikation und vergleichsweise einfache Herstellungsprozesse, wohingegen die Verwendung von organischem Lösungsmittel einen Nachteil darstellt [80]. Die klassischen festen Implantate sind meistens zylinderförmig und werden abhängig von ihrer Größe entweder operativ implantiert oder s.c. injiziert. Die invasive operative Implantation stellt einen Nachteil dar. Die Explantation ist bei der Verwendung von bioabbaubaren Polymeren nicht mehr notwendig [73]. Die Möglichkeit zur Explantation beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellt wiederum einen Vorteil gegenüber anderen parenteralen Depotarzneiformen dar. Herstellungsmethoden für wirkstoffhaltige Implantate umfassen u.a. Schmelzextrusion, Spritzguss oder Kompression [81]. Die Freisetzung bei der Verwendung von bioabbaubaren Polymeren als Implantatmaterialien ist meist diffusionskontrolliert und abhängig von der Erosion und ggf. Quellung der Materialien [82]. Marktprodukte der klassischen, festen Implantate für die systemische Anwendung sind beispielsweise Kontrazeptiva (Implanon[®], Nexplanon[®]) oder Zytostatika (Leuprone Hexal[®], Suprefact[®] Depot), welche s.c. verabreicht werden. Für die lokale Anwendung gibt es beispielsweise Ozurdex[®], welches intravitreal verabreicht wird [56, 73]. Meistens ist eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung über mehrere Wochen oder sogar Monate angestrebt, bei der die Freisetzung möglichst konstant ist. Dieses angestrebte Freisetzungsprofil wird von vielen Marktprodukten nicht erreicht, bei hydrophilen Wirkstoffen findet oft eine initial hohe Freisetzung (Burst-Release) statt und bei hydrophoben Wirkstoffen wie z.B. Risperidon kann es sein, dass in den ersten zwei Wochen kaum Wirkstoff freigesetzt wird [83–85].

1.5.1 Anforderungen an Biomaterialien für parenterale Depotsysteme

Die Kriterien für die Auswahl eines bioabbaubaren Materials für die Wirkstofffreisetzung sind ähnlich wie die bereits genannten für die regenerative Medizin: für die jeweilige Applikation passende mechanischen Eigenschaften und Abbauraten, nicht-toxische Abbauprodukte, Biokompatibilität, Lagerstabilität, Prozessierbarkeit und Kosten [50, 86].

Zusätzlich ist die Kompatibilität zwischen Wirkstoff und Polymer wichtig. Neben der Art des Polymers haben auch die Größe und Form des Implantats einen Einfluss auf das Freisetzungsprofil [49, 87]. Die Bildung von sauren Abbauprodukten von Poly(α -Hydroxysäuren) kann durch die Ausbildung eines sauren Mikromilieus zu Inkompatibilitäten mit dem Wirkstoff führen [85].

Die Anhäufung von sauren Abbauprodukten, die zu einem autokatalytischen Abbau und zur Bulkerosion mit möglichen Entzündungsreaktionen des umliegenden Gewebe führen kann, ist ein häufig beschriebener Nachteil von Poly(α -Hydroxysäuren) [63–65]. Dieses Problem ist besonders bei hochmolekularen Poly(α -Hydroxysäuren) ausgeprägt, welches wiederum in vielen Fällen notwendig ist, um eine ausreichende mechanische Stabilität zu erzielen [46, 88–90]. Dieser Burst-Release von sauren Abbauprodukten konnte bei der bereits beschriebenen TriLA-Plattform der Arbeitsgruppe nicht beobachtet werden. Die TriLA Materialien zeigten über Monate hinweg einen kontinuierlichen Masseverlust und wiesen trotz geringem Molekulargewicht (930-3000 g/mol) durch die kovalente Quervernetzung (Methacrylatgruppen) zu einem dreidimensionalen Netzwerk geeignete mechanische Eigenschaften auf [21, 27]. Die hohe Reaktivität der Methacrylatgruppen kann andererseits auch die Biokompatibilität beeinträchtigen, weshalb der Gehalt an nicht umgesetzten Acrylatresten kontrolliert werden muss [91–93]. Bei der Verwendung als Drug Delivery Materialien können Methacrylatgruppen aufgrund ihrer hohen Reaktivität potenziell Wirkstoffe verändern und deren Stabilität beeinträchtigen [94]. Daher wurde eine Alternative für diesen Anwendungsbereich gesucht. In dieser Arbeit werden anstelle eines kovalenten Quervernetzers endständige Fettsäuren (FS) verwendet, um durch disperse Wechselwirkungen untereinander nicht-kovalente Netzwerke zu bilden [95].

Weitere Anforderungen sind geeignete thermische Eigenschaften der bioabbaubaren Polymere für die Verarbeitung zu Implantaten. Thermoplastische Polymere wie PLA oder PGA erweichen und schmelzen beim Erhitzen und können dann durch unterschiedliche Herstellungstechniken wie Spritzguss, Extrusion oder Schmelzelektrospinnen (Melt-Electro-Spinning) verarbeitet werden. Die begrenzte Stabilität von kommerziellen bioabbaubaren Polymeren bei hohen Temperaturen und insbesondere unter Scherkräften stellt jedoch ein Problem bei der Anwendung von Schmelzverfahren dar [96, 97]. Ein weiteres einschränkendes Problem für die Prozessierbarkeit ist die mögliche Hitzelabilität von Wirkstoffen bei der Herstellung von Drug Delivery Implantaten, da die meisten Lactid/Glycolid-basierten Polymere bei Temperaturen zwischen 80-175 °C verarbeitet werden [96]. Somit sind die thermischen Eigenschaften der hier behandelten Materialien und ihre Stabilität bei der Verarbeitung von Interesse.

1.6 Verwendung von Lipiden in pharmazeutischen Zubereitungen

Lipide wurden bereits in zahlreichen pharmazeutischen Zubereitungen für unterschiedliche Zwecke eingesetzt. Zu den Lipiden zählen verschiedene Stoffklassen: FS, Triglyceride, Phospholipide, Wachse, Sphingolipide, Lipopolysaccharide und Isoprenoide (z.B. Steroide). FS wie Stearinsäure zeichnen sich durch ihre Biokompatibilität, Bioabbaubarkeit, geringe Toxizität und geringen Kosten aus [98]. Lipid-Implantate wiesen außerdem im Gegensatz zu Implantaten aus Polymeren wie PLGA nicht den Nachteil der Mikroazidität auf [99, 100]. Im Folgenden werden einige Beispiele aus der Literatur genannt.

Lipid-basierte Drug Delivery Systeme wurden in den letzten 20 Jahren umfangreich untersucht, da sie die Möglichkeit zur ortsspezifischen und zeitgesteuerten Freisetzung von Wirkstoffen unterschiedlicher Molekulargewichte bieten. Sie werden zur Erhöhung der Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen mit geringer Wasserlöslichkeit verwendet. Da Wirkstoffe mit schlechter Löslichkeit eine Herausforderung für die Entwicklung geeigneter Formulierungen für Arzneimittel darstellen, hat die Entwicklung geeigneter technologischer Lösungsansätze stark an Bedeutung gewonnen. Lipid-basierte Drug Delivery Systeme bieten dabei vielseitige Möglichkeiten für die Formulierung von Arzneimitteln zur topischen, oralen, pulmonalen oder parenteralen Applikation [101]. Zu den Verabreichungssystemen gehören unter anderem Nanoemulsionen, feste Lipid-Nanopartikel, nanostrukturierte Lipidträger und selbstemulgierende Drug Delivery Systeme. Beispiele für Lipid-Nanopartikel Marktprodukte sind die mRNA COVID-19 Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna oder Doxil[®] mit Doxorubicin für die Therapie von Brustkrebs (pegyliertes Liposom) [102, 103].

Neben Lipiden als Hilfsstoffe gibt es auch kovalente Lipid-Wirkstoffkonjugate, die viele Vorteile wie erhöhte orale Bioverfügbarkeit, verbessertes Tumortargeting, geringere Toxizität oder erhöhte Wirkstoffbeladung in Wirkstoffträgern aufweisen. Dabei werden häufig FS (wie Stearinsäure, Palmitinsäure oder Docosahexaensäure) verwendet und über Amid oder Esterbindungen an Wirkstoffe gebunden [104]. Niedermolekulare Hydroxyfettsäure-basierte Polyanhydride wurden synthetisiert und zeigten großes Potential um als in situ Implantatmaterialien als Wirkstoffträger für die ortsspezifische Freisetzung von Zytostatika genutzt zu werden. Hier wurde sich die FS als natürlich vorkommende hydrophobe Komponente und deren Einfluss auf den Abbau und die physikalischen Eigenschaften des Polymers zu Nutze gemacht [105].

Auch FS allein sind potenziell geeignete Trägermaterialien für Drug Delivery Systeme mit verlängerter Freisetzung und wurden aufgrund ihrer Biokompatibilität, Bioabbaubarkeit,

geringen Toxizität und geringen Kosten eingesetzt. Dabei wurde Stearinsäure mit einem Schmelzpunkt oberhalb der Körpertemperatur verwendet [98]. Stearinsäure wurde auch für die Oberflächenmodifikation von Biomaterialien genutzt, um deren Eigenschaften zu verbessern [106]. Triglyceride konnten als monolithische parenterale Lipidmatrices zur Wirkstofffreisetzung über Tage, Wochen oder sogar Monate verwendet werden [107]. Bioabbaubare Implantate aus Stärke und GMS wurden als Alternative zu den häufig verwendeten Polymeren PLA und PLGA als parenterale Depotarzneiform für die Therapie von Malaria entwickelt. Stärke ist bioabbaubar und setzt dabei Abbauprodukte frei, die weder toxisch noch sauer sind. Vorherige Studien haben gezeigt, dass Stärke mit bestimmten Lipiden (z.B. FS und Monoglyceriden) Komplexe bilden kann und dadurch potenziell der enzymatischen Abbau und die Freisetzungskinetik verlangsamt werden können [108, 109]. Physikalische Mischungen von verschiedenen Anteilen Laurinsäure mit PLLA wurden als neue Biomaterialien mit beschleunigtem Abbau und verbesserten mechanischen Eigenschaften entwickelt [110, 111]. FS sind außerdem dafür bekannt, dass sie intermolekulare, nicht kovalente van-der-Waals-Wechselwirkungen ausbilden. Die van-der-Waals Kräfte steigen dabei mit zunehmender Kettenlänge und sinken durch sterische Effekte wie Abknicken der Kohlenwasserstoffketten durch ungesättigte Bindungen. Es ist somit denkbar, dass hydrophobe Interaktionen nicht nur zwischen den FS, sondern auch zwischen FS und Wirkstoffen auftreten. In der Literatur gibt es Beispiele, bei denen durch FS die Freisetzung von Wirkstoffen verlangsamt wurden [98, 112].

1.7 TLLA-S-Plattform

Die in dieser Arbeit synthetisierten und charakterisierten Materialien leiten sich von der TriLA-Plattform der Arbeitsgruppe ab und werden zusammengefasst als TLLA-S-Plattform bezeichnet. Wie bereits erwähnt werden die endständigen reaktiven Methacrylatgruppen der TriLA durch endständige FS-Gruppen ersetzt, die durch nicht-kovalente Wechselwirkungen Netzwerke ausbilden können. Durch die FS-Gruppen werden metabolisierbare Domänen eingebaut, die zur Matrixmasse beitragen, aber im Vergleich zu den Oligo(L-Lactid)-Ketten (OLLA) weniger saure Abbauprodukte freisetzen. Die Wechselwirkungen der FS mit hydrophoben Wirkstoffen könnten zudem die Wirkstofffreisetzung verlängern [112]. Da die kovalenten Quervernetzungen zur mechanischen Stabilität beitragen, wurde erwartet, dass die nicht-kovalent vernetzten Materialien eine geringere mechanische Stabilität aufweisen würden [21]. Bei kommerziellen PLA führt die Polymerisation von L-Lactid zu semikristallinem PLLA mit höherer mechanischer Festigkeit, während die Polymerisation von racemischen D,L-Lactid zu amorphen PDLLA mit geringerer mechanischer Festigkeit führt [32]. Die mechanische Festigkeit steigt bei kommerziellen Polymeren mit zunehmendem Molekulargewicht an

[46]. Aus diesem Grund wird bei den hier untersuchten, niedermolekularen Materialien eine geringe mechanische Festigkeit erwartet, als bei hochmolekularen Polymeren. Um trotz des geringen Molekulargewichts eine möglichst hohe mechanische Festigkeit zu erhalten, wurde für diese Materialien das L-Lactid verwendet.

Die TLLA-S-Plattform Materialien werden als Oligomere bezeichnet. Laut IUPAC ist ein Oligomer ein Molekül mit einem mittleren Molekulargewicht, welches aus Einheiten besteht, die von Molekülen mit geringerem Molekulargewicht abgeleitet sind. Es weist Eigenschaften auf, die sich durch das Entfernen einer oder mehrerer Einheiten erheblich verändern [113]. Die Oligomere bestehen also aus verschiedenen Bausteinen: einem Kernalkohol, 6 bis 24 oligomeren Bausteinen und endständigen FS-Estern (meist Stearat) (**Abbildung 4**).

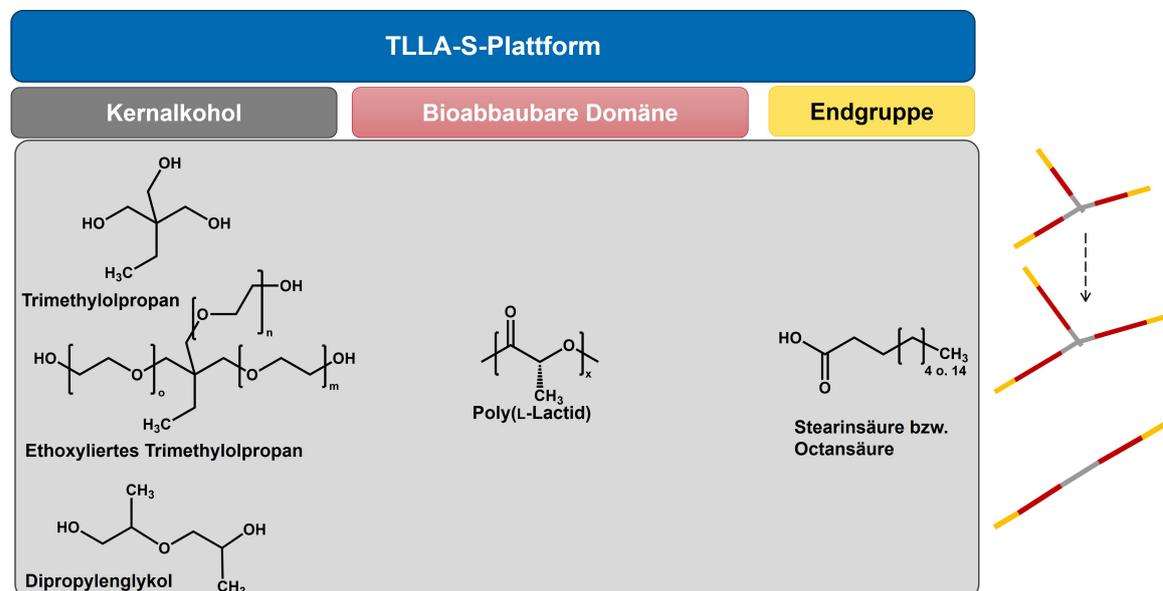


Abbildung 4. Übersicht der in dieser Arbeit entwickelten TLLA-S-Plattform mit schematischer Darstellung der Bausteine: Kernalkohol (grau), Bioabbaubare Domäne (rot) und Endgruppe (gelb) und Strukturformeln.

Die TLLA-S Materialien sollten durch ihre OLLA-Domänen und den FS bioabbaubar sein. Die Kettenlänge der bioabbaubaren OLLA-Domänen kann durch die Menge an L-Lactid als Edukt in der Synthese variiert werden, wodurch das Molekulargewicht der TLLA-S-Materialien kontrolliert werden kann. Zum Vergleich mit den linearen, kommerziell erhältlichen Polymeren PLLA und PDLLA sieht die TLLA-S-Plattform zusätzlich ein lineares Oligomer mit Dipropylenglykol als Kernalkohol vor. Um den Einfluss erhöhter Hydrophilie zu beurteilen ist zudem ein Oligomer mit ethoxyliertem TMP als Kernalkohol vorgesehen. Bei den TriLA-Materialien konnte gezeigt werden, dass die Hydrophilie einen Einfluss auf die Abbaurate hatte [21].

1.8 Verwendung der Wirkstoffe Ibuprofen und Triamcinolonacetonid in parenteralen Depotarzneiformen

Als Modellwirkstoff wurde jeweils ein hydrophober und ein „hydrophiler“ (bzw. im Freisetzungsmedium besser löslicher) Wirkstoff verwendet. In diesem Kapitel werden die Indikationen und Anwendungen der jeweiligen Wirkstoffe und in der Literatur untersuchte bzw. zugelassene Arzneiformen anhand von Beispielen behandelt. Des Weiteren werden allgemeine Freisetzungsmechanismen und Faktoren, welche die Freisetzungsrate beeinflussen können, zusammengefasst.

Ibuprofen (IBU) wurde als im Vergleich zum Triamcinolonacetonid (TA) im verwendeten Freisetzungsmedium besser löslicher Modellwirkstoff verwendet. Die Strukturformel von IBU ist in **Abbildung 5** dargestellt. IBU ist der am meisten verwendete und am häufigsten verschriebene Vertreter der NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika) und hemmt die Cyclooxygenase (COX)-1 und COX-2 nicht selektiv. Durch Hemmung wird die Bildung von Prostaglandinen verringert, welche an der Entstehung von Entzündungen, Schmerzen und Fieber beteiligt sind. Es hat somit antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Effekte und wird zur Behandlung von leichten bis moderaten Schmerzen wie Regelschmerzen, Kopfschmerzen, Migräne oder Zahnschmerzen eingesetzt. Meistens wird es oral in Form von Tabletten appliziert, wobei die übliche Dosis für Erwachsene 200-800 mg bis zu dreimal täglich beträgt [114]. Die geringe Löslichkeit stellt für die Entwicklung von Injektionslösungen ein Problem dar. Es sind viele verschiedene Ansätze beschrieben, um die Löslichkeit von IBU zu erhöhen wie Mikronisierung oder Feste-Dispersionen [115, 116]. IBU wurde als Modellwirkstoff für die Herstellung von Implantaten aus dem bioabbaubaren PLGA (50:50) durch Schmelzextrusion verwendet [117]. Auch bei der Entwicklung von in-situ Implantaten wurde IBU als antiinflammatorischer Wirkstoff zusammen mit Chlorhexidin als Adjuvans für die Parodontalbehandlung eingesetzt [118].

Das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS) teilt Wirkstoffe in vier Klassen hinsichtlich ihrer Permeabilität und Löslichkeit ein, um die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe einzuschätzen [119]. IBU ist praktisch unlöslich in Wasser und gehört der BCS Klasse II an (hohe Permeabilität, geringe Löslichkeit) [79, 120]. Das BCS klassifiziert einen Wirkstoff als gut löslich (Klasse I oder III), wenn die höchste Einzeldosis bei 37 °C in wässrigem Medium mit einem Volumen von 250 ml oder weniger über einen pH-Wert Bereich von 1,0-7,5 löslich ist [119]. Durch die Carboxylgruppe ($pK_a=4,5-4,6$) ist die Löslichkeit von IBU pH-abhängig [120]. Die Löslichkeit steigt deutlich an, wenn der pH-Wert über dem pK_a liegt [121]. Da die Löslichkeit von IBU bei niedrigen pH-Werte nicht ausreichend hoch ist,

gehört dieser der BCS Klasse II an. In dieser Arbeit wird die Freisetzung von IBU in einem Freisetzungspuffer mit pH 7,4 getestet, in dem eine höhere Löslichkeit von IBU erwartet wurde. Daher wird IBU im Vergleich zu TA in dieser Arbeit als hydrophiler Wirkstoff beschrieben wird, obwohl die log P Werte bei etwa 4 (IBU) und etwa 2 (TA) liegen [119, 122].

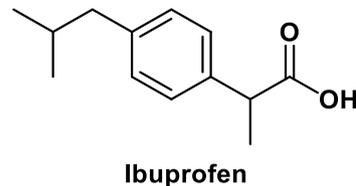


Abbildung 5. Strukturformel von Ibuprofen.

TA wurde als hydrophober Wirkstoff verwendet und gehört zu den synthetischen Glucocorticoiden. Die Strukturformel ist in **Abbildung 6** dargestellt. Das im menschlichen Körper vorkommende natürliche Glucocorticoid Cortisol ist ein Steroidhormon und wird in der Nebennierenrinde aus Cholesterol über mehrere Zwischenstufen produziert und bindet an Glucocorticoid-Rezeptoren, die in fast allen Zellen und Organen des menschlichen Körpers vorkommen. Durch die Aktivierung der Glucocorticoid-Rezeptoren wird im Zellkern die Transkription verschiedener Glucocorticoid-abhängiger Gene beeinflusst, was antiinflammatorische Effekte auslöst [123]. TA wird aufgrund der antiinflammatorischen Wirkung für entzündliche Erkrankungen angewendet und hat eine 7,5-fach höhere antiinflammatorische Potenz als Cortison [124]. Dazu gehören entzündliche Erkrankungen der Haut, der Atemwege, des Auges, sowie Allergien und Arthritis [125–128]. TA ist ein Derivat des Glucocorticoids Triamcinolon, welches noch hydrophober ist und eine geringe Wasserlöslichkeit und eine gute Permeabilität aufweist. TA wird in die BCS Klasse II eingeordnet und hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit [129, 130]. Die Anwendungen von TA beschränken sich somit auf topische, bronchiale oder parenterale Applikationen. Auf dem Markt gibt es verschiedene Produkte mit TA. Für die parenterale Anwendung gibt es beispielsweise Volon[®] A, eine Kristallsuspension, die intraartikulär, subläsional oder intrafokal injiziert wird. Intraartikulär wird sie für verschiedene entzündliche Gelenkerkrankungen angewendet [131]. Die Anwendung von TA für die Behandlung von verschiedenen Erkrankungen des Auges, wie Makulaödeme aufgrund diabetischer Retinopathie oder altersbedingte Makuladegeneration, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Zur Behandlung dieser Erkrankungen sind wiederholte intraokulare Injektionen notwendig, wodurch die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen erhöht wird. Um die Häufigkeit der Injektionen zu verringern, werden Therapien mit verlängerter Freisetzung untersucht, darunter Implantate und intravitreale

Injektionszubereitungen [124]. Auf dem Markt gibt es verschiedene Produkte wie Trivaris[®], welches als Suspension intravitreal injiziert wird. Es gibt auch vielversprechende Untersuchungen zu bioabbaubaren Skleral-Implantaten mit einer Freisetzung von TA über mehrere Monate. Das Polymer Poly(Methylidenmalonat) mit einem hohen Molekulargewicht (100-150 kDa) diente als Matrixmaterial und die Herstellung der Implantate erfolgte mittels Formpressen. Als Weichmacher wurden ethoxylierte Derivate der Stearinsäure (SimulsoI[™]) oder Oligomere von Methylidenmalonat verwendet. Die Skleral-Implantate wurden an Kaninchen getestet und konnten über fünf Wochen im Glaskörper und in der Sklera signifikante Konzentrationen TA freisetzen [132]. Ein weiteres bioabbaubares TA-haltiges Skleral-Implantat mit PDLLA als Polymermatrix wurde untersucht und konnte die Entzündung (Uveitis) bei Kaninchen mindestens vier Wochen lang wirksam unterdrücken [133]. Neben TA-haltigen Implantaten wurden von Pharmaunternehmen intraokulare Implantate mit anderen Glucocorticoiden zur Behandlung von Augenerkrankungen entwickelt, wie zum Beispiel Ozurdex[®], welches von der FDA zur Behandlung von sekundären Makulaödem und nicht-infektiöser Uveitis zugelassen wurde [124, 134]. Ozurdex[®] ist ein zylinderförmiges bioabbaubares Implantat mit einem Durchmesser von 0,46 mm und einer Länge von 6 mm, welches mittels Applikators in den Glaskörper injiziert wird und 0,7 mg Dexamethason verlängert freisetzt [134]. PLGA (50:50) dient als Matrixmaterial und Dexamethason wird nach der Anwendung bis zu sechs Monate freigesetzt. Die Implantate wurden durch Schmelzextrusion mit einem Zweischnellenextruder oberhalb der T_g des Polymers hergestellt [135]. Aufgrund der bekannten Anwendung von Glucocorticoiden in parenteralen Depotarzneiformen wurde TA in dieser Arbeit verwendet.

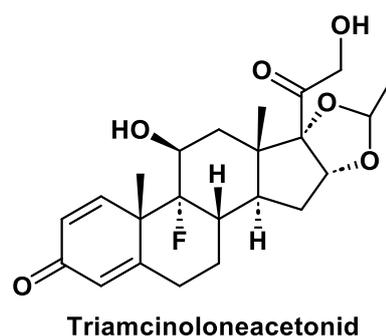


Abbildung 6. Strukturformel von Triamcinolonacetonid.

Kenntnisse der möglichen Freisetzungsmechanismen und Faktoren, welche die Freisetzungsrates beeinflussen sind für die Entwicklung von Drug Delivery Systemen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung von entscheidender Bedeutung. Die Freisetzung aus der Polymermatrix auf Basis von bioabbaubaren Poly(α -Hydroxysäuren) erfolgt durch eine

Kombination von Diffusion und Abbau / Erosion des Polymers [30, 85]. Da Abbau / Erosion des Polymers einen wichtigen Freisetzungsmechanismus darstellen, beeinflussen alle Parameter, die die Abbaurrate beeinflussen gleichzeitig auch die Freisetzungsrate. Zusätzlich sind die Eigenschaften des Wirkstoffs, die initiale Wirkstoffbeladung und Interaktionen zwischen Polymer und Wirkstoff von Bedeutung [30]. Es gibt drei Möglichkeiten, wie Wirkstoffmoleküle aus PLGA-basierten Drug Delivery Systemen freigesetzt werden können: 1. Transport durch wassergefüllte Poren, 2. Transport durch das Polymer und 3. Erosion des Polymers [85]. Bei in vitro Freisetzungstudien beeinflussen natürlich auch äußere Parameter wie Temperatur, Rührgeschwindigkeit und Menge und Art des Freisetzungsmediums die Freisetzung, gleiches gilt für in vitro Abbaustudien [85].

2 Ziel der Arbeit

Der Bedarf an bioabbaubare Biomaterialien mit anpassbaren Eigenschaften in der regenerativen Medizin und für Drug Delivery Systeme ist groß, da die Anforderungen an die Materialeigenschaften für jede Anwendung individuell sind. Dazu gehören, neben der Biokompatibilität, geeignete mechanische Eigenschaften sowie eine Abbaurrate, die mit der erforderlichen Anwendungsdauer übereinstimmt. Die Abbauprodukte müssen dabei nicht-toxisch und eliminierbar sein. Bei parenteralen Drug Delivery Depots kommt die Kompatibilität zwischen Wirkstoff und Biomaterial und die Verlängerung der Wirkstofffreisetzung mit einem für die jeweilige Anwendung geeigneten Freisetzungsprofil dazu.

FDA-zugelassene, kommerzielle bioabbaubare Polymere wie PLA und PLGA weisen trotz vieler positiver Eigenschaften den Nachteil der Mikroazidität durch saure Abbauprodukte und Bulkerosion auf. Das kann mit Unverträglichkeiten durch Entzündung des umliegenden Gewebes und einer Inkompatibilität mit verwendeten Wirkstoffen einhergehen. Des Weiteren sind die Möglichkeiten der Anpassbarkeit der Materialeigenschaften begrenzt.

Die von der Arbeitsgruppe etablierte TriLA-Plattform besteht aus dreiarmligen Biomaterialien, welche aus verschiedenen Bausteinen (Kernalkohol, Oligomer-Domänen und Endgruppen für kovalente chemische Quervernetzung) aufgebaut sind und sich durch eine hohe Anpassbarkeit der Eigenschaften und einem milden und gleichmäßigen in-vitro Abbau auszeichnen. Die mechanischen Eigenschaften und das Abbauverhalten waren dabei von der chemischen Struktur der Materialien abhängig. Die Materialien wurden vor allem für die Anwendung als hochporöse Zellträger im Tissue Engineering und der regenerativen Medizin entwickelt.

Die in dieser Arbeit neu entwickelte Plattform von FS-terminierten OLLA (sog. TLLA-S-Plattform), welche die etablierte TriLA-Plattform erweitert und neue Fragestellungen zu Material-Eigenschaft-Beziehungen beantworten kann, soll vor allem für Anwendungen als Implantatmaterialien für Drug Delivery Matrices dienen. Der Verzicht auf eine chemische (kovalente) Vernetzungsstrategie soll eine bessere Kompatibilität mit Wirkstoffen und Zellmaterial gewährleisten, wobei eine ausreichende mechanische Stabilität durch physikalische, nicht-kovalente Wechselwirkungen von FS als Endgruppen und durch die Kristallinität der OLLA-Domänen gewährleistet werden soll. Die Materialien der TLLA-S-Plattform wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig synthetisiert und untersucht.

Die Hauptziele dieser Promotionsarbeit werden im Folgenden aufgeführt:

- Die postulierte Materialplattform soll erstmalig synthetisiert und das Syntheseprotokoll optimiert werden. Nach der Synthese und Aufreinigung soll die Aufklärung bzw. Bestätigung der chemischen Struktur der Materialien durch $^1\text{H-NMR}$ -Analytik erfolgen. Das Molekulargewicht und die Dispersität sollen mittels Gelpermeationschromatographie untersucht werden, wobei ein geringes Molekulargewicht angestrebt wird. Diese beiden Methoden sollen neben der Charakterisierung der Materialien gleichzeitig der Überprüfung der erfolgreichen Synthese und Reinheit der Materialien dienen.
- Um eine Plattform verschiedener Materialien zu generieren, sollen die Bausteine in Art und stöchiometrischem Verhältnis variiert werden. Hierbei ergeben sich folgende Strukturvarianten:
 - Dreiarmiger oder linearer Kernalkohol
 - Hydrophilie des Kernalkohols
 - Kettenlänge der OLLA-Domänen (Variation des Molekulargewichts)
 - FS oder Milchsäure als endständige Gruppe
 - Kettenlänge der FS

Es wird erwartet, dass die Variation der chemischen Struktur Auswirkungen auf die Eigenschaften, wie thermische Eigenschaften, Abbaurate und Freisetzungsraten haben. Zur Kontrolle sollen die Eigenschaften mit denen von kommerziellen Polymeren (PLLA und PDLLA) mit ähnlich geringem Molekulargewicht verglichen werden.

- Die thermischen Eigenschaften der Materialien sollen in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur untersucht werden. Kommerzielle, thermoplastische Polymere werden bei der Verarbeitung zu Implantaten oft erhöhten Temperaturen ausgesetzt und somit sind die thermischen Eigenschaften für die erforderliche Verarbeitungstemperatur und Hitzestabilität (bei der Verarbeitung und bei Körpertemperatur) von Interesse.
- Die mechanischen Eigenschaften sollen untersucht werden. Diese sollen geeignet sein, um eine Implantation in den Körper zu ermöglichen.
- Die Prozessierbarkeit ausgewählter, geeigneter Materialien zu monolithischen zylinderförmigen Implantaten soll untersucht werden. Zwei verschiedene Herstellungsprozesse und deren Einfluss auf die Materialeigenschaften in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur sollen untersucht werden. Das ist von

Interesse, da die Verarbeitungsstabilität von kommerziellen bioabbaubaren Polymeren bei hohen Temperaturen insbesondere unter Scherbelastung begrenzt ist.

- Das Abbauverhalten der Implantate aus verschiedenen Materialien soll durch in-vitro Abbaustudien bei erhöhter und physiologischer Temperatur in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur untersucht werden. Dabei ist von Interesse, ob die strukturellen Merkmale einen positiven Einfluss auf die Reduktion der Autokatalyse und somit auf einen gleichmäßigen Masseverlust zeigen. Hier soll auch der Einfluss von physikalischen Mischungen der Materialien mit hydrophilen und hydrophoben Hilfsstoffen auf das Abbauverhalten untersucht werden.
- In-vitro Freisetzungsforschungen von IBU oder TA aus Implantaten aus verschiedenen Materialien sollen durchgeführt und die Freisetzung in Abhängigkeit von der chemischen Struktur der Materialien untersucht werden.

Bei diesen Untersuchungen steht die Charakterisierung der neuen Materialien der TLLA-S-Plattform, sowie die Überprüfung der Eignung dieser als Matrixmaterialien für parenterale Drug Delivery Implantate im Vordergrund. Die Entwicklung einer applizierbaren Arzneiform war kein Ziel dieser Arbeit. Mit Kenntnissen der Einflüsse der jeweiligen chemischen Strukturmerkmale auf die Materialeigenschaften soll eine feine Anpassung der Eigenschaften für verschiedene Anwendungen möglich sein.

3 Materialien

Trimethylolpropan (TMP), Dipropylenglykol (DPG, Isomeregemisch), ethoxyliertes Trimethylolpropan (TEO, Trimethylolpropan-ethoxylat 20/3 EO/OH, mit einem Verhältnis von 20 Ethoxygruppen pro 3 Hydroxygruppen und einem zahlenmittleren Molekulargewicht von 1014 g/mol laut Spezifikation), Zinn(II)-2-ethylhexanoat, L-Lactid, Natriumbicarbonat, Poly(L-Lactid) (PLLA, zahlenmittleres Molekulargewicht laut Spezifikation: 10 kDa), Triethylamin (TEA), Tetrahydrofuran (THF) und Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (PBS, 10x, ohne Calciumchlorid und Magnesiumchlorid, sterilfiltriert) wurden von Sigma Aldrich (Seelze, Deutschland) bezogen. Natrium, Kalium und Natriumazid wurden von Fisher Scientific (Waltham, MA, USA) erworben. THF wurde über Natrium und Kalium refluxiert und vor der Verwendung frisch destilliert. Stearoylchlorid wurde von der TCI GmbH (Eschborn, Deutschland) erhalten. Von der Carl Roth GmbH + Co. KG (Karlsruhe, Deutschland) wurden Octanoylchlorid, Natriumchlorid und Magnesiumchlorid bezogen. Aceton, Isopropylalkohol und Acetonitril (ACN, HPLC Gradientenqualität) wurden von der VWR International GmbH (Darmstadt, Deutschland) erworben. Von Eurisotop (Tewksbury, MA, USA) wurde deuteriertes Chloroform (Reinheit laut Spezifikation: 99,8 %) angeschafft. Poly(D,L-Lactid) (Viatel™ DL 03 A) (PDLLA) wurde von Ashland Inc. (Covington, KY, USA) erworben. Triamcinolonacetonid (TA, mikronisiert) wurde von Caelo (Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland) erhalten. Ibuprofen (Ibuprofen 70) (IBU) wurde von BASF SE (Ludwigshafen am Rhein, Deutschland) bezogen. Von Merck Millipore (Billerica, MA, USA) wurde Poly(Vinylalkohol) (Parteck® MXP, Emprove Essential®) (PVA) erworben. Glycerolmonostearat (IMWITOR® 491) (GMS) wurde von IOI Oleo GmbH (Hamburg, Deutschland) bezogen.

4 Methoden

4.1 Oligomersynthese

FS-terminierte, bioabbaubare Oligomere wurden in zwei Schritten synthetisiert. Zuerst wurden die bioabbaubaren Domänen (L-Lactid) durch eine RoP mit 5,96 mmol des Kernalkohols oligomerisiert, welcher entweder TMP, TEO (dreiarmlige Oligomere) oder DPG (lineares Oligomer) war. Dabei wurden verschiedene, definierte Mengen von L-Lactid eingesetzt, um die Kettenlänge der bioabbaubaren Domäne vorzugeben. Die RoP erfolgte unter Stickstoffspülung in einem verschlossenen Rundkolben, welcher in ein auf 130 °C temperiertes Ölbad getaucht wurde. Das Ölbad befand sich auf einem Magnetrührer, welcher auf 250 rpm Rührgeschwindigkeit eingestellt war. Nachdem der Kernalkohol und das L-Lactid geschmolzen waren, wurde die RoP durch Zugabe von 0,06 mmol Zinn(II)-2-ethylhexanoat katalysiert. Eine Minute später wurde die Stickstoffspülung entfernt und die Reaktion wurde für 24 Stunden laufen gelassen. Das Produkt dieser RoP wird im Folgenden als Intermediat bezeichnet.

Für den zweiten Syntheseschritt wurde der Rundkolben aus dem Ölbad entnommen und unter Stickstoffspülung auf Raumtemperatur abgekühlt. Das erstarrte Intermediat wurde in etwa 80 ml frisch destillierten, wasserfreien THF gelöst. Eine Probe von etwa 1 ml wurde entnommen, um das Intermediat nach Verdunsten des THF und ohne weitere Aufreinigung analysieren zu können. Das im Rundkolben gelöste Intermediat wurde anschließend durch ein Eis-Natriumchlorid-Bad so weit heruntergekühlt, dass die Lösung sich noch in einem flüssigen Zustand befand und nicht erstarrte. Die Temperatur betrug dabei je nach Oligomer zwischen -10 und +17 °C. TEA wurde in einer Molarität hinzugegeben, die 1,5 Molekülen pro Hydroxygruppe des jeweiligen Kernalkohols entsprach. TEA wurde in 4,5-fachen molaren Überschuss bezogen auf die Konzentration des Kernalkohols hinzugegeben. Danach wurde das FS-Chlorid (Stearoylchlorid oder Octanoylchlorid) in frisch destilliertem THF gelöst und hinzugegeben. Hier wurde die Molarität so gewählt, dass sie 1,2 Molekülen pro Hydroxygruppe des Kernalkohols entsprach, was einen 3,6-fachen (TMP, TEP) oder 2,4-fachen (DPG) molaren Überschuss entsprach. Die Reaktion lief über Nacht unter Stickstoffspülung und einer Rührgeschwindigkeit von 500 rpm ohne das Eis-Natriumchlorid-Bad zu erneuern.

Am nächsten Tag wurden Aceton und Magnesiumchlorid zur Dispersion hinzugefügt und in einem weiteren Schritt die unlöslichen Nebenprodukte wie Triethylaminhydrochlorid durch Zentrifugation (Zentrifuge 5430, Eppendorf, Deutschland) bei 6600 g für 2 Minuten abgetrennt. Der Überstand wurde in einem Rundkolben gesammelt. Das Präzipitat wurde mit Aceton gewaschen und erneut zentrifugiert. Der vereinte Überstand wurde mittels

Rotationsverdampfers (RC 600, KNF, Sursee, Schweiz) bei 350 mbar und 40 °C auf etwa 80 ml aufkonzentriert und dann tropfenweise in 800 ml einer kalten (ca. 8 °C), wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0,1 M) unter Rühren bei 800 rpm präzipitiert. Das präzipitierte Oligomer wurde durch Filtration mittels Büchnertrichter und Vakuumpumpe abgetrennt, auf dem Filterpapier mit Wasser gewaschen und dann in etwa 200 ml THF gelöst und in einen Rundkolben überführt. Die Oligomerlösung wurde mittels Rotationsverdampfer erneut auf etwa 80 ml eingeeengt und tropfenweise in 800 ml einer kalten (ca. 8 °C) Mischung aus Isopropanol und Wasser (50:50 V/V) präzipitiert. Das präzipitierte Oligomer wurde durch Filtration ein zweites Mal abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Das aufgereinigte Oligomer wurde für eine Woche unter Vakuum im Exsikkator getrocknet. Das Produkt war nach dem Trocknen fest und wurde vor der weiteren Verwendung manuell gemörsert und durch ein Sieb der Maschenweite 355 µm gesiebt.

Die numerischen Mengen der für die Synthese eingesetzten Materialien sind in **Tabelle 1** für die verschiedenen Oligomere zusammengefasst. Die Materialien wurden mittels Analysenwaage (LS120 A SCS, Precisa Gravimetrics AG, Dietikon, Schweiz) abgewogen.

Tabelle 1. Quantitative Mengen der Materialien, welche für die Synthese verschiedener Oligomere benutzt wurden in mmol und in Klammern in Äquivalenten relativ zum Kernalkohol TMP, TEO oder DPG.

	TLLA6-S	TLLA12-S	TLLA15-S	TLLA18-S	TLLA24-S	TLLA28	TLLA24-O	DLLA24-S	TEOLLA24-S
TMP	5,96 (1)	5,96 (1)	5,96 (1)	5,96 (1)	5,96 (1)	5,96 (1)	5,96 (1)	-	
DPG	-	-	-	-	-	-	-	5,96 (1)	
TEO									5,96 (1)
L-Lactid	53,66 (9)	107,32 (18)	134,15 (22,5)	160,98 (27)	214,64 (36)	250,41 (42)	214,64 (36)	143,10 (24)	214,64 (36)
Zinn(II)- 2-ethyl- hexanoat	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)	0,06 (0,01)
TEA	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)	26,83 (4,5)
Stearoyl- chlorid	22,36 (3,6)	22,36 (3,6)	22,36 (3,6)	22,36 (3,6)	22,36 (3,6)	-	-	14,91 (2,4)	22,36 (3,6)
Octanoyl- chlorid	-	-	-	-	-	-	21,46 (3,6)	-	

4.2 Charakterisierung der Oligomere

Um die Oligomereigenschaften zu charakterisieren, wurden die Intermediate und die Produkte nach der Synthese hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung, des Molekulargewichtes und ihrer thermischen Eigenschaften untersucht.

4.2.1 Protonen-Kernresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, $^1\text{H-NMR}$)

$^1\text{H-NMR}$ wurde durchgeführt, um die chemische Struktur der synthetisierten Oligomere und Intermediate zu bestätigen. Dazu wurden diese jeweils in deuteriertem Chloroform in einer Konzentration von 10 mg/ml gelöst. Die Kernresonanzspektren wurden bei 300 MHz (Avance III – 300, Bruker Corporation, Billerica, MA, USA) mit dem Standard

Tetramethylsilan (TMS) vermessen und mit Hilfe der Software MestReNova 14.2.0 (Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien) ausgewertet. Die Protonen, die eindeutig dem jeweiligen Kernalkohol zugeordnet werden konnten, wurden verwendet, um die Anzahl an Protonen der Milchsäuren und der FS eines Oligomermoleküls zu bestimmen. So konnten die durchschnittlichen Anzahlen von Milchsäure- und FS-Molekülen pro Oligomermolekül bzw. Kernalkohol berechnet und mit der zu erwartenden Anzahl anhand der theoretischen chemischen Zusammensetzung verglichen werden.

4.2.2 Gelpermeationschromatographie (GPC)

Das Molekulargewicht und die Dispersität der Oligomere und Intermediate wurden mittels GPC (SECcurity GPC System, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) bestimmt. Das GPC-System beinhaltete einen Degaser, eine Pumpe, einen automatischen Probengeber, einen Säulenofen, einen Brechungsindex-Detektor und einen Viskositäts-Detektor. Es wurde eine polymerbasierte Säulenkombination (SDV Kombinationsmedium, 5 μm Partikelgröße, 8 x 50 mm Vorsäule, 8 x 300 mm 1000 Å Säule, 8 x 300 mm 100.000 Å Säule, PSS Polymer Standards Service GmbH, Deutschland), wie bereits in der Arbeitsgruppe veröffentlicht, verwendet [27]. Die Oligomere und Intermediate wurden jeweils in THF in einer Konzentration von ca. 10 mg/ml gelöst und vor der Messung filtriert (0,45 μm , PTFE). Die Messung erfolgte relativ zu einem Polystyrol-Standard (ReadyCal Kit, PSS) und das zahlenmittlere Molekulargewicht (M_n), das gewichtsmittlere Molekulargewicht (M_w) und die Dispersität (\mathcal{D}) wurden mit Hilfe der zugehörigen WinGPC Unity Software ausgewertet.

4.2.3 Dynamische Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

Um die thermischen Eigenschaften der Oligomere und Intermediate zu untersuchen, wurden diese per DSC (DSC 1, Mettler Toledo GmbH, Gießen, Deutschland) vermessen. Dafür wurden 3-8 mg der Probe auf einer Analysenwaage (XP56, Mettler Toledo GmbH, Gießen, Deutschland) in einen Aluminiumtiegel genau eingewogen und mit einem Deckel mit Loch verschlossen. Bei einer Ofentemperatur von -20 °C wurde der Aluminiumtiegel mit der Probe in das Gerät gestellt und das folgende Temperaturprogramm, bestehend aus fünf Abschnitten ausgeführt: (1) lineares Aufheizen von -20 °C bis +200 °C, (2) isothermes Halten von +200 °C für 2 Minuten, (3) lineares Abkühlen von +200 °C bis -20 °C, (4) isothermes Halten von -20°C für 2 Minuten und (5) lineares Aufheizen von -20 °C bis 300 °C. Die Rate zum Heizen und Kühlen betrug jeweils 5 K/min. Die erhaltenen Thermogramme wurden mit Hilfe der zugehörigen Software STARe 16.10

ausgewertet, dabei wurden die T_g , T_m und die Temperatur der Kaltkristallisation (T_{cc}) bestimmt.

4.2.4 Schmelzpunktmessgerät

Zusätzlich wurde die Schmelztemperatur der Oligomere mittels Schmelzpunktmessgerät (MPT, M-565, Büchi Labortechnik AG, Flawil, Schweiz) gemessen. Beim Aufheizen von 25 °C bis 350 °C mit einer Rate von 10 K/min wurde die Schmelztemperatur automatisch durch das Gerät und der optische Schmelzbereich manuell bestimmt. Bei verschiedenen Temperaturen während der Messung wurden die Proben fotografiert und visuell analysiert.

4.2.5 Bestimmung der Dichte mittels Pyknometrie

Die Bestimmung der Dichte erfolgte mit einem Gas-Pyknometer (AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, GA, USA), welches mit einem Wasserbad (Paratherm, King of Prussia, PA, USA) zur Temperaturkontrolle ($25,0 \pm 0,1$ °C) ausgestattet war. Bei allen Materialien wurde die Dichte mittels Helium-Pyknometrie bestimmt, mit Ausnahme von PDLLA, bei dem diese mittels Stickstoffgas-Pyknometrie bestimmt wurde. Es wurde eine Probenkammer mit einem Volumen von 1,0 cm³ verwendet und die Proben wurden mittels Analysenwaage präzise abgewogen. Das Gerät wurde tagesaktuell mit einem Würfel definierten Volumens kalibriert.

4.2.6 Partikelgrößenverteilung und Partikelmorphologie

Die Partikelgrößenverteilung der gesiebten Materialien wurde mittels Laserdiffraktometrie (Sync, Microtrac Retsch GmbH, Haan, Deutschland) bestimmt. Es wurde eine Trockendispergiereinheit (Turbosync, Microtrac Retsch GmbH, Haan, Deutschland) mit einem Luftdruck von 10 psi verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der dazugehörigen Software Microtrac FLEX 12.1.1.0 und die Ergebnisse wurden als Volumenverteilung ausgegeben.

Die Morphologie der Materialien wurde mittels Digitalmikroskop (VHX 7000 Digitalmikroskop, Keyence, Osaka, Japan) bei 100-facher und 200-facher Vergrößerung untersucht.

4.3 Herstellung von zylindrischen Implantaten

Ausgewählte Oligomere wurden mit Hilfe von zwei verschiedenen Verfahren, dem Formpressen und der Extrusion zu zylinderförmigen Implantaten weiterverarbeitet. Durch Formpressen wurden zusätzlich Implantate aus binären Mischungen der Oligomere mit je einem hydrophilen und einem hydrophoben Hilfsstoff, sowie binäre Mischungen der Oligomere mit je einem hydrophilen und hydrophoben Wirkstoff hergestellt.

4.3.1 Formpressen

4.3.1.1 Reinstoffe

Zur Herstellung von zylindrischen Implantaten durch Formpressen wurde der Kompaktionssimulator STYL'One Evo (Medelpharm, Beynost, Frankreich) verwendet. Die Oligomere wurden mit Hilfe eines flachen Minitablettenstempels mit einem Durchmesser von 2 mm komprimiert. Um zylinderförmige Implantate zu erhalten, deren Höhe größer ist als ihr Durchmesser, wurden drei Kompressionszyklen nacheinander durchgeführt und die Matrize wurde zwischen den einzelnen Zyklen mit Material aufgefüllt. Zuerst wurde die gesamte Matrizenhöhe von 13,2 mm manuell gefüllt und auf eine Höhe von 6 mm komprimiert. Danach wurde die Matrize erneut aufgefüllt und auf eine Höhe von 9 mm komprimiert. Die bei diesem Vorverdichten resultierenden Kräfte waren gering (etwa 0,04-0,05 N). Die Matrize wurde ein drittes Mal gefüllt, um dann mit einer definierten Kraft von bis zu 0,9 kN, was einem Druck von bis zu 286 MPa entspricht, zu komprimieren. Bei den kommerziellen Materialien PLLA und PDLLA (sowie deren Mischungen) war es nicht möglich drei Kompressionszyklen anzuwenden, da bereits durch die Vorverdichtung bei den ersten beiden Kompressionszyklen größere Kräfte resultierten und das zylinderförmige Implantat nach dem dritten Kompressionszyklus in mehrere Schichten zerbrach. In diesem Fall wurde ein einfacher Kompressionszyklus gewählt, bei dem die gesamte Matrizenhöhe von 13,2 mm ebenfalls manuell gefüllt wurde und anschließend mit einer definierten Kraft von bis zu 0,9 kN verpresst wurde.

4.3.1.2 Binäre Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff

Für je ein synthetisiertes Oligomer (TLLA24-S) und ein kommerzielles Polymer (PLLA) wurden binäre Mischungen mit verschiedenen Anteilen von PVA oder GMS hergestellt, indem die Materialien gesiebt (355 µm) wurden, auf einer Analysenwaage (MC210 P, Sartorius Lab Instruments GmbH und Co. KG, Göttingen, Deutschland) abgewogen und mittels Turbulamischer® (T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Schweiz) in einem geeigneten Gefäß 10 Minuten lang gemischt wurden. Die Gesamtmasse der Mischung betrug 750 mg und die prozentualen Anteile (m/m) sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die Mischungen mit TLLA24-S wurden durch die oben beschriebene Methode (4.3.1.1) mit drei Kompressionszyklen zu Implantaten verarbeitet. Wohingegen die Mischungen mit dem kommerziellen PLLA mit dem dort beschriebenen einfachen Kompressionszyklus hergestellt wurden.

Tabelle 2. Art und prozentualer Anteil (m/m) des für die binären Pulvermischungen verwendeten Oligomers / Polymers und Hilfsstoffe mit Chargenbezeichnung.

Chargenbezeichnung	TLLA24-S	PLLA	PVA	GMS
T24_PVA10	90	-	10	-
T24_PVA40	60	-	40	-
T24_GMS10	90	-	-	10
T24_GMS40	60	-	40	-
PL_GMS10	-	90	-	10
PL_GMS40	-	60	-	40

4.3.1.3 Binäre Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem Wirkstoff

Es wurden durch Kompression zusätzlich wirkstoffhaltige Implantate hergestellt und dabei ebenfalls wenn möglich die beschriebenen (4.3.1.1) drei Kompressionszyklen verwendet. Mischungen mit TLLA15-S, PLLA und PDLLA wurden mit dem einfachen Kompressionszyklus hergestellt. Als Wirkstoffe wurden jeweils IBU und TA verwendet. Der Wirkstoffanteil betrug 10 % (m/m) bei einer Gesamtmasse von 500 mg Pulvermischung. Nachdem die Materialien gesiebt (355 µm) wurden, wurden durch Wiegen der Materialien auf einer Analysenwaage (MC210 P, Sartorius Lab Instruments GmbH und Co. KG, Göttingen, Deutschland) und Mischen für 15 Minuten in einem geeigneten Gefäß im Turbulamischer® (T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Schweiz) binäre Pulvermischungen von Oligomer / Polymer und Wirkstoff hergestellt. Die verschiedenen hergestellten Mischungen mit der dazugehörigen Chargenbezeichnung für die hergestellten Implantate sind in **Tabelle 3** aufgeführt.

Tabelle 3. Art und prozentualer Anteil (m/m) der für die binären Pulvermischungen verwendeten Oligomere / Polymere und Wirkstoffe mit Chargenbezeichnung.

Chargen- bezeichnung	TLLA 24-S	DLLA 24-S	TLLA 28	PLLA	PDLLA	TLLA 15-S	TEOLLA 24-S	IBU	TA
T24_IBU10	90	-	-	-	-	-	-	10	-
D24_IBU10	-	90	-	-	-	-	-	10	-
T28_IBU10	-	-	90	-	-	-	-	10	-
PL_IBU10	-	-	-	90	-	-	-	10	-
PDL_IBU10	-	-	-	-	90	-	-	10	-
T24_TA10	90	-	-	-	-	-	-	-	10
D24_TA10	-	90	-	-	-	-	-	-	10
T28_TA10	-	-	90	-	-	-	-	-	10
T15_TA10	-	-	-	-	-	90	-	-	10
TEO_TA10	-	-	-	-	-	-	90	-	10
PL_TA10	-	-	-	90	-	-	-	-	10
PDL_TA10	-	-	-	-	90	-	-	-	10

4.3.2 Extrusion

Zusätzlich wurden durch Kolbenextrusion (RH 2000, Malvern Instruments, Malvern, UK) ausgewählte Oligomere zu zylindrischen Extrudaten verarbeitet. Das Oligomer wurde in den Extruder gefüllt und für 10 Minuten bei 100-110 °C temperiert. Das Material wurde mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/min durch eine Düse mit einem Durchmesser von 2 mm und einer Länge von 15 mm extrudiert. Der dabei auftretende Druck lag unterhalb von 10 MPa. Die hergestellten Extrudate wurden mit einem Skalpell in kürzere Zylinder geschnitten, dabei wurde die Höhe der Zylinder so gewählt, dass die resultierenden Massen der Zylinder vergleichbar waren mit denen, die durch Formpressen hergestellt wurden.

4.4 Charakterisierung der Implantate

4.4.1 Morphologie, Dimensionen und Dichte

Die zylindrischen Implantate wurden präzise gewogen und die äußerliche Morphologie, sowie die Dimensionen mit dem Digitalmikroskop bei 20-facher Vergrößerung untersucht. Die Dimensionen wurden zusätzlich mit einer Schieblehre (Absolute Digimatic, Mitutoyo, Kawasaki, Japan) vermessen.

Die Oberfläche (O) der Zylinder wurde aus Höhe (h) und Durchmesser (d) mittels folgender Gleichung berechnet:

$$O = 2 * \pi * \left(\frac{d}{2}\right)^2 + 2 * \pi * \left(\frac{d}{2}\right) * h$$

Gleichung 1

Das Volumen (V) der Zylinder wurde mittels folgender Gleichung bestimmt:

$$V = \pi * \left(\frac{d}{2}\right)^2 * h$$

Gleichung 2

Die scheinbare Dichte (ρ_{schein}) der Zylinder wurde aus Masse (m) und Volumen (V) mittels folgender Gleichung berechnet:

$$(\rho_{\text{schein}}) = \frac{m}{V}$$

Gleichung 3

Die wahre Dichte der Materialien wurde mittels Pycnometrie bestimmt (Kapitel 4.2.5). Um für die binären Mischungen die wahre Dichte der Mischungen abzuschätzen, wurde ein harmonisches Mittel ($\bar{\rho}_{\text{harm}}$) mit Hilfe der wahren Dichte (ρ) der Einzelkomponenten und deren Masse (m) in der Mischung mittels folgender Gleichung berechnet:

$$\bar{\rho}_{\text{harm}} = \frac{m_0 + \dots + m_i}{\left(\frac{m_0}{\rho_0}\right) + \dots + \left(\frac{m_i}{\rho_i}\right)}$$

Gleichung 4

Die Porosität (ϵ) der Zylinder wurde aus der wahren Dichte (ρ) und der scheinbaren Dichte (ρ_{schein}) mittels folgender Formel berechnet:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_{\text{schein}}}{\rho}\right) * 100\%$$

Gleichung 5

Die Mikrostruktur der TA-haltigen Implantate (T24_TA10, T28_TA10 und PL_TA10) wurde mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM) untersucht. Die Proben wurden manuell gebrochen und der Querschnitt wurde nach dem Beschichten mit Gold (Agar Sputter Coater, Agar Scientific, Standsted, UK) mit dem Elektronenmikroskop Supra 55 VP (Zeiss, Oberkochen, Deutschland) visualisiert.

4.4.2 Materialeigenschaften nach der Verarbeitung (Verarbeitungsstabilität)

Nach der Verarbeitung der Materialien wurden erneut die Molekulargewichtsverteilungen mittels GPC und bei den Extrudaten zusätzlich die thermischen Eigenschaften mittels DSC (wie in den Kapiteln 4.2.2 und 4.2.3 beschrieben) untersucht.

4.4.3 Kompressionsanalyse

Zur Kompressionsanalyse von ausgewählten Materialien wurden diese mit einem einfachen Kompressionszyklus (wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben) auf dem Kompaktionssimulator STYL'One Evo verpresst. Die Kompressionsanalyse erfolgte mittels Heckel-Plot, welcher den Zusammenhang des Pressdrucks (P) mit dem negativen natürlichen Logarithmus der Porosität (ε) beschreibt. Dabei wird eine Verringerung der Porosität mit steigendem Pressdruck nach einer Kinetik 1. Ordnung angenommen [136]. Demnach kann man durch halblogarithmische Auftragung eine Linearisierung der Kurve vornehmen. Der lineare Bereich der Kurve kann mit folgender Gleichung beschrieben werden, wobei k die Steigung des linearen Bereichs und a den Ordinatenabschnitt beschreiben:

$$-\ln \varepsilon = k * P + a$$

Gleichung 6

Es wurde die In-Die-Heckel-Analyse verwendet, bei der die Porosität mittels Durchmesser und Höhe des Presslings in der Matrize (Genauigkeit von 1 μm), sowie der Masse der Presslinge nach dem Verpressen und der Materialdichte (nach 4.2.5) bestimmt wurde [137].

4.4.4 Bestimmung der Bruchkraft

Die mechanischen Eigenschaften der Implantate wurden mittels Texture Analyser (TA.XT.plus, Stable Micro Systems, Godalming, UK) und der dazugehörigen Software Exponent 6.1.5.0 untersucht. Die Implantate wurden mittels selbstgebauter

Dreipunkt-Biegevorrichtung, bestehend aus einem Probenstisch mit einer Rille zur Probenablage, sowie einem quaderförmigen Metallstempel mit einem Durchmesser von 1 mm untersucht (**Abbildung 7**). Der Test wurde im Kompressionsmodus bei einer Testgeschwindigkeit von 0,5 mm/s durchgeführt und stoppte bei einer Eindringtiefe von 3 mm. Die Auslösekraft wurde auf 0,01 N eingestellt und der Test wurde bei einer Raumtemperatur von ca. 22 °C durchgeführt. Es wurden Kraft-Weg-Diagramme sowie die Maximalkräfte (Bruchkräfte) aufgenommen.

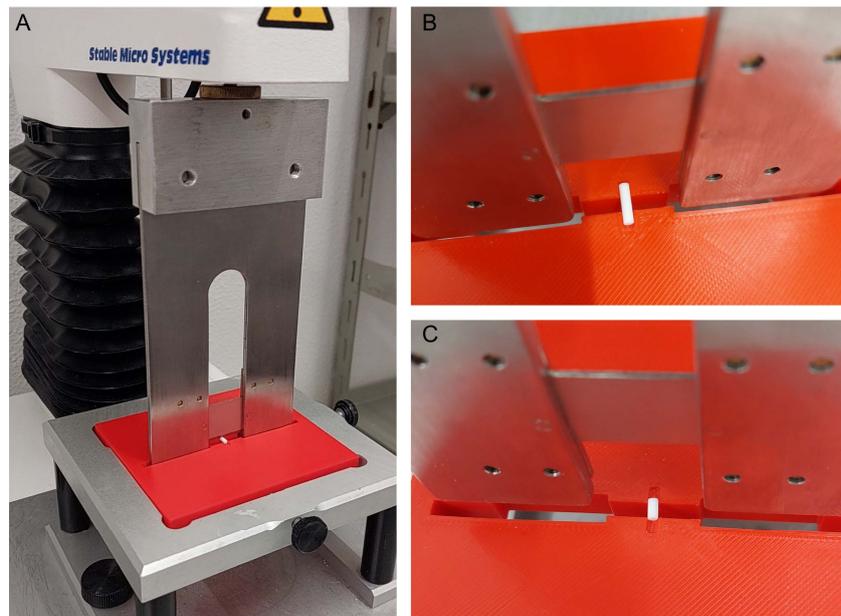


Abbildung 7. Texture Analyser mit Dreipunkt-Biegevorrichtung bestehend aus einem Probenstisch sowie einem quaderförmigen Metallstempel mit einem Durchmesser von 1 mm, dargestellt als (A) Übersichtsabbildung, (B) Ausschnitt des Probenstisches mit einer Probe mit vergleichsweise großer Probenhöhe und (C) mit einer Probe mit vergleichsweise geringer Probenhöhe.

4.5 Untersuchung des Abbauverhaltens

Das Abbauverhalten der Implantate wurde unter beschleunigten Bedingungen bei erhöhter Temperatur (60 °C) und bei physiologischer Temperatur (37 °C) untersucht. Als Medium wurde jeweils 2 ml PBS mit einem pH-Wert von 7,4 verwendet, welches mit 0,1 g/l Natriumazid konserviert wurde. Das Puffermedium wurde alle 3,5 Tage vollständig ausgetauscht. Während der Pufferwechsel wurden die pH-Werte des Puffermediums der Proben und der Blindproben mittels pH-Meter (FiveEasy Plus FP20-Micro-Kit, Mettler Toledo, Columbus, OH, USA) gemessen und die Differenz zwischen Proben und Blindproben bestimmt. Diese Änderung des pH-Wertes wurde auf das Zeitintervall zwischen den Pufferwechseln bezogen und so eine pH-Rate gebildet.

An zuvor festgelegten Zeitpunkten wurden Proben gezogen. Für einen Probenzeitpunkt erfolgte jeweils eine Dreifachbestimmung. Dadurch, dass bei jedem Probenzug drei Proben einer Charge der laufenden Abbaustudie entnommen wurden, verringerte sich der Probenumfang für die gemessenen pH-Werte im Laufe der Abbaustudie. Bei intakten Proben wurden mit Hilfe des Digitalmikroskops die Morphologie und Dimensionen vor und nach Vakuumtrocknung untersucht. Außerdem wurden die Proben zur Untersuchung des Masseverlustes und Wassergehalts vor und nach Vakuumtrocknung gewogen. Die verbleibende Masse der Proben wurde nach dem Trocknen bestimmt und prozentual auf die initiale Masse vor Beginn der Abbaustudie bezogen und stellt somit die Differenz zu 100 % des prozentualen Masseverlusts dar.

4.5.1 Beschleunigte Abbaustudie

Die beschleunigte Abbaustudie wurde bei 60 °C und 75 rpm in einem Trockenschrank (Memmert, BM200, Schwabach, Deutschland) auf einem Orbitalschüttler (Thermo Scientific Solaris 4000, Waltham, MA, USA) für bis zu 130 Tage durchgeführt (**Abbildung 8**). Zur Temperaturkontrolle wurde ein Datenlogger für Temperatur und Feuchte (testo 175 H1, Titisee-Neustadt, Deutschland) verwendet. Analysiert wurden Implantate bestehend aus reinem Oligomer / Polymer und aus binären Mischungen von Oligomer mit PVA oder GMS. Die getrockneten Proben aus reinem Oligomer / Polymer wurden zusätzlich hinsichtlich ihres Molekulargewichtsverlusts mittels GPC-Messung, wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, untersucht.



Abbildung 8. (A) Der Trockenschrank auf dem Orbitalschüttler und (B) ein exemplarisches 5 ml Schraubdeckelgefäß mit einer Probe in 2 ml Puffermedium.

4.5.2 Abbaustudie bei physiologischer Temperatur

Die Abbaustudie wurde bei 37 °C und 75 rpm für bis zu 42 Wochen (294 Tage) analog zur beschleunigten Abbaustudie durchgeführt. Auch hier wurde der Molekulargewichtsverlust mittels GPC-Analytik untersucht.

Außerdem wurde die durch den Abbau entstandene L-Milchsäure im Puffermedium quantitativ bestimmt. Dazu wurde jeweils während des Pufferwechsels der entnommene Puffer einer Charge über eine bestimmte Zeit gesammelt und das Puffervolumen mittels Rotationsverdampfer eingeengt und das Volumen im Messkolben auf 25,0 ml eingestellt. Die L-Milchsäure in den Proben wurden mittels eines Test-Kits (Megazyme, L-LACTIC ACID KIT, Romer Labs, Butzbach, Deutschland) enzymatisch umgesetzt und die Konzentration anschließend in Küvetten (1 cm) bei 340 nm UV-spektrometrisch (Spektrometer UV5, Mettler Toledo GmbH, Gießen, Deutschland) vermessen.

4.6 Untersuchung der Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung der Implantate wurde bei 37 °C und 75 rpm untersucht. Als Medium wurde jeweils 2 ml PBS mit einem pH-Wert von 7,4 verwendet, welches mit 0,1 g/l Natriumazid konserviert wurde. Bei der Freisetzungsuntersuchung von TA enthielt das Medium zusätzlich 0,3 % Natriumdodecylsulfat (SDS), da die Zugabe von SDS in dieser Konzentration von der FDA für die Untersuchung einer verlängerten Freisetzung von TA (hier für eine intraartikuläre Suspensionszubereitung) empfohlen wird [138]. Das Freisetzungsmedium wurde alle 3,5 Tage vollständig ausgetauscht. Während der Pufferwechsel wurden die pH-Werte der Proben gemessen und die Proben für die Untersuchung der Wirkstofffreisetzung wurden gezogen.

Am Ende der Freisetzungsuntersuchung wurden die Morphologie und Dimensionen der Proben mit Hilfe des Digitalmikroskops untersucht. Außerdem wurden die Proben zur Untersuchung des Masseverlustes vor und nach Vakuumtrocknung gewogen.

4.6.1 Bestimmung der Löslichkeit

Die Löslichkeit von TA in PBS (0,1 g/l Natriumazid) und in PBS (0,1 g/ml Natriumazid) + 0,3 % SDS wurde bestimmt. Dazu wurde jeweils ein Überschuss an TA in verschlossene Messkolben mit 100,0 ml Testflüssigkeit überführt und bei 37 °C und 75 rpm im Trockenschrank gelagert. An ausgewählten Zeitpunkten (nach 46, 52, 93, 170 Stunden) wurden Proben gezogen, filtriert (Membranfilter aus Nylon mit der Porengröße 0,45 µm) und verdünnt, um eine Rekristallisation zu vermeiden. Die Konzentration der Proben wurde, wie im folgenden Kapitel (4.6.2) beschrieben, gemessen.

4.6.2 Gehaltsbestimmung

Die Konzentration der Wirkstoffe IBU und TA in den jeweiligen Proben wurde mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) bestimmt. Für die HPLC-Analytik wurde das HPLC 1260 Infinity System (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) genutzt. Dieses war ausgestattet mit einem Degaser (1260 Infinity High Performance Degasser), einer Pumpe (1260 Infinity Binary Pump), einem automatischen Probengeber (1260 Infinity Standard Autosampler), einem Säulenofen (1260 Infinity Thermostatted Column Compartment) und einem Diodenarray-Detektor (1270 Diode Array Detector). Als stationäre Phase wurde eine Säule mit integrierter Vorsäule (Europher II 100-5 C18A, 150 mm x 4,6 mm, Knauer, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Proben wurden, falls nötig, verdünnt und vor der Untersuchung filtriert (Membranfilter aus Nylon mit der Porengröße 0,45 µm). Das Injektionsvolumen betrug 10 µl.

Für die Bestimmung der Konzentration von TA wurde eine isokratische Methode aus der Literatur modifiziert [139]. Die mobile Phase bestand aus deionisiertem Wasser und ACN 50:50 (V/V). Eine Flussrate von 1 ml/min, eine Ofentemperatur von 40 °C und die Detektionswellenlänge von 241 nm wurden eingestellt. Es wurde über einen Konzentrationsbereich von 1 µg/ml bis 500 µg/ml kalibriert.

Bei der Bestimmung der Konzentration von IBU setzte sich die mobile Phase aus Phosphatpuffer (pH 3) und ACN 35:65 (V/V) zusammen. Eine Flussrate von 1 ml/min, eine Ofentemperatur von 35°C und eine Detektionswellenlänge von 221 nm wurden eingestellt. Es wurde über einen Konzentrationsbereich von 1 µg/ml bis 500 µg/ml kalibriert.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Oligomersynthese

5.1.1 Erarbeitung und Optimierung der Synthese

Das Syntheseprotokoll zur Herstellung von FS-terminierten Oligomeren wurde zunächst optimiert, um Produkte mit maximierter Reinheit zu erhalten. Alle in dieser Arbeit dargestellten Oligomere wurden nach dem neusten Syntheseprotokoll wie in Kapitel 4.1 beschrieben hergestellt. Die zentralen Optimierungen (a-e) des Syntheseprotokolls sind in **Abbildung 9** gezeigt und werden im folgenden Text erklärt. Zuerst wurde das Syntheseprotokoll für Methacrylat-terminierte dreiarmlige Makromere (TriLA-Plattform) aus der Arbeitsgruppe adaptiert [21, 27]. Dies führte zu Oligomeren, welche in den GPC-Chromatogrammen Nebenprodukte mit einem Molekulargewicht von etwa 500 Da und 1 kDa zeigten, von welchen anzunehmen ist, dass es sich um Reste von Stearinsäuren und kurzen OLLA-Estern der Stearinsäure handelt. Die ¹H-NMR-Daten bestätigten, dass durchschnittlich mehr als eine FS pro Oligomerarm in den Produkten enthalten war. Durch Austausch des Lösungsmittels von Aceton zu THF während der Aufreinigung (a), sowie durch Austausch des Anti-Lösungsmittels im zweiten Aufreinigungsschritt von kaltem Wasser zu einer kalten Mischung aus Wasser und Isopropanol (50:50 V/V) (b) konnten diese Verunreinigungen durch bessere Extraktion dieser verringert werden. Während der RoP resublimierte das Lactid zum Teil, was in Form von Kristallen am Silikonstopfen zu erkennen war. Das Auftreten von Resublimation bei Lactid ist bereits bekannt [140, 141]. Um die Resublimation zu verringern, wurde die RoP in einem Rundkolben durchgeführt, welcher bis zum Hals in ein temperiertes Ölbad eingetaucht war (c), um die Temperatur möglichst gleichmäßig im Kolben zu verteilen. Dadurch konnte die Menge an Kristallen am Silikonstopfen erfolgreich verringert werden. Die verbliebenen Kristalle wurden nach der RoP vorsichtig abgespült (d), um die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern, bevor der zweite Syntheseschritt begann. Um überschüssige FS als Magnesiumsalz zu fällen, wurde zu Beginn der Aufreinigung Magnesiumchlorid zum Ansatz hinzugegeben (e).

Der verwendete Code für die Namensgebung der Oligomertypen setzt sich aus den folgenden Abkürzungen zusammen:

Kernalkohol:

T = TMP (dreiarzig)

D = DPG (zweiarmig, linear)

TEO = ethoxyliertes TMP (dreiarzig)

Oligomer-Domäne:

LLA = L-Lactid

Die Zahl hinter LLA bzw. „x“ gibt die durchschnittliche Anzahl an Milchsäuren pro Oligomerarm (6, 12, 15, 18, 24, 28) an.

FS-Endgruppe:

S = Stearinsäure-terminiert

O = Octansäure-terminiert

Die Zahl am Ende des Namens gibt den Überschuss an FS-Chlorid pro Hydroxygruppe des Kernalkohols an.

In **Tabelle 4** befindet sich eine Übersicht mit den Namen, sowie der Art und Anzahl der verschiedenen Oligomer-Bausteine.

Tabelle 4. Übersicht der Art und Anzahl der verschiedenen Oligomer-Bausteine.

Name des Oligomers	Art des Kernalkohols	Anzahl der Milchsäuren pro Oligomerarm	Art der FS
TLLA6-S	TMP	6	Stearinsäure
TLLA12-S	TMP	12	Stearinsäure
TLLA15-S	TMP	15	Stearinsäure
TLLA18-S	TMP	18	Stearinsäure
TLLA24-S	TMP	24	Stearinsäure
TLLA28	TMP	28	-
DLLA24-S	DPG	24	Stearinsäure
TLLA24-O	TMP	24	Octansäure
TEOLLA24-S	TEO	24	Stearinsäure

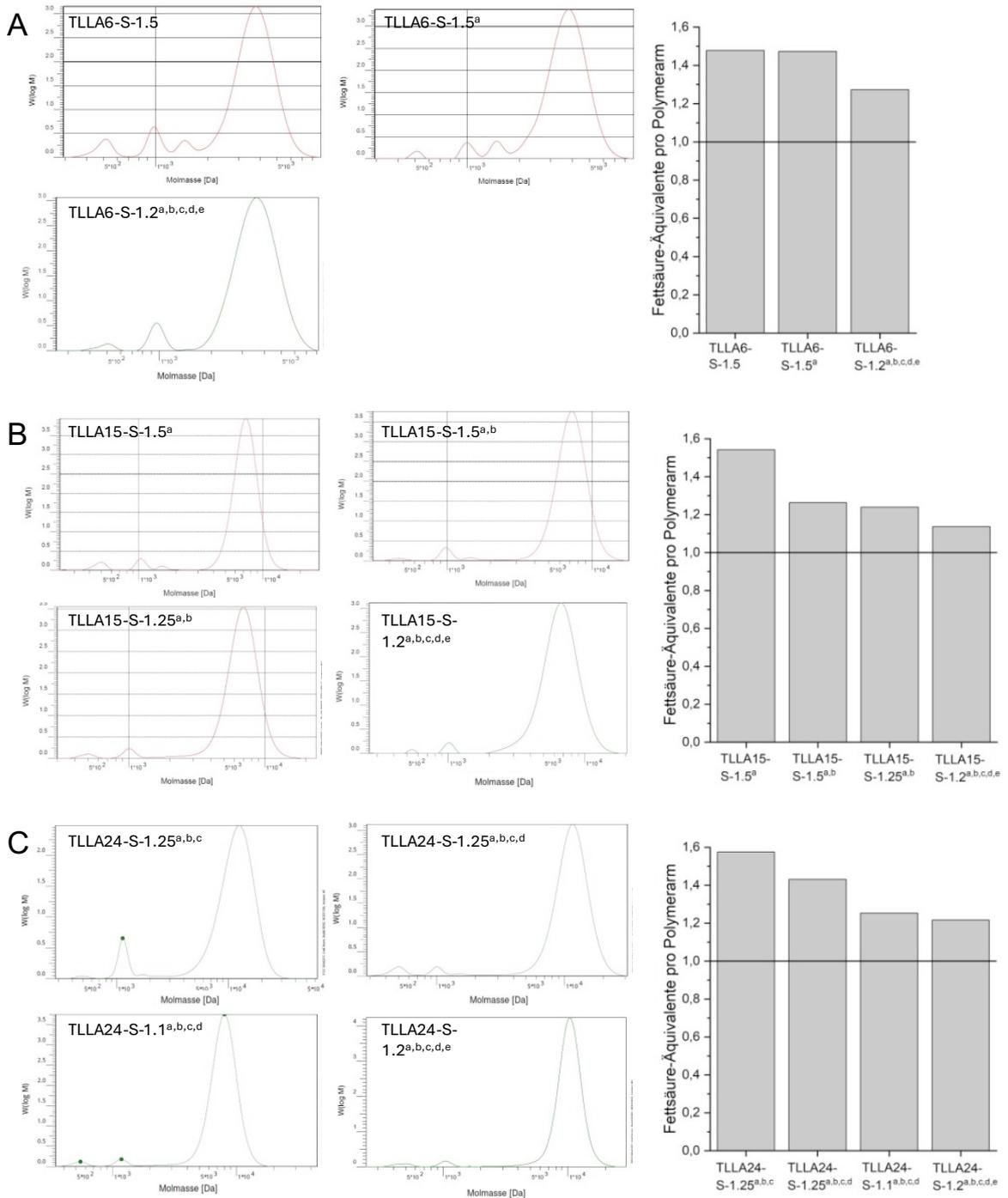


Abbildung 9. Effekte der im Text beschriebenen Verbesserungen (a-e) des Syntheseprotokolls exemplifiziert anhand der Oligomere (A) TLLA6-S, (B) TLLA15-S und (C) TLLA24-S gezeigt. Links sind GPC-Chromatogramme dargestellt, wobei der Hauptpeak das Produkt und die kleineren Peaks bei 500 Da und 1 kDa Nebenprodukte darstellen (eine repräsentative Probe von n=3). Rechts ist die durchschnittliche Anzahl von FS-Molekülen pro Oligomerarm gezeigt, welche durch ¹H-NMR Daten bestimmt wurde (n=1).

Zusätzlich wurde der Überschuss an FS-Chlorid von einem 1,5-fachem Überschuss pro Hydroxygruppe des Kernalkohols auf einen 1,2-fachen Überschuss reduziert. Bei einer weiteren Reduktion des Überschusses auf 1,1-fach entstanden Oligomere mit einer vergleichbaren Reinheit, jedoch mit einer unvollständigen FS-Veresterung. Die unvollständige Veresterung konnte durch Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei etwa 4,35-4,4 ppm von OLLA mit freien terminalen Hydroxygruppen ($\alpha\text{-CH-}$ der terminalen Milchsäure) erkannt werden (**Abbildung 10**). Durch die Optimierung des Syntheseprotokolls war es möglich die Verunreinigungen zu reduzieren.

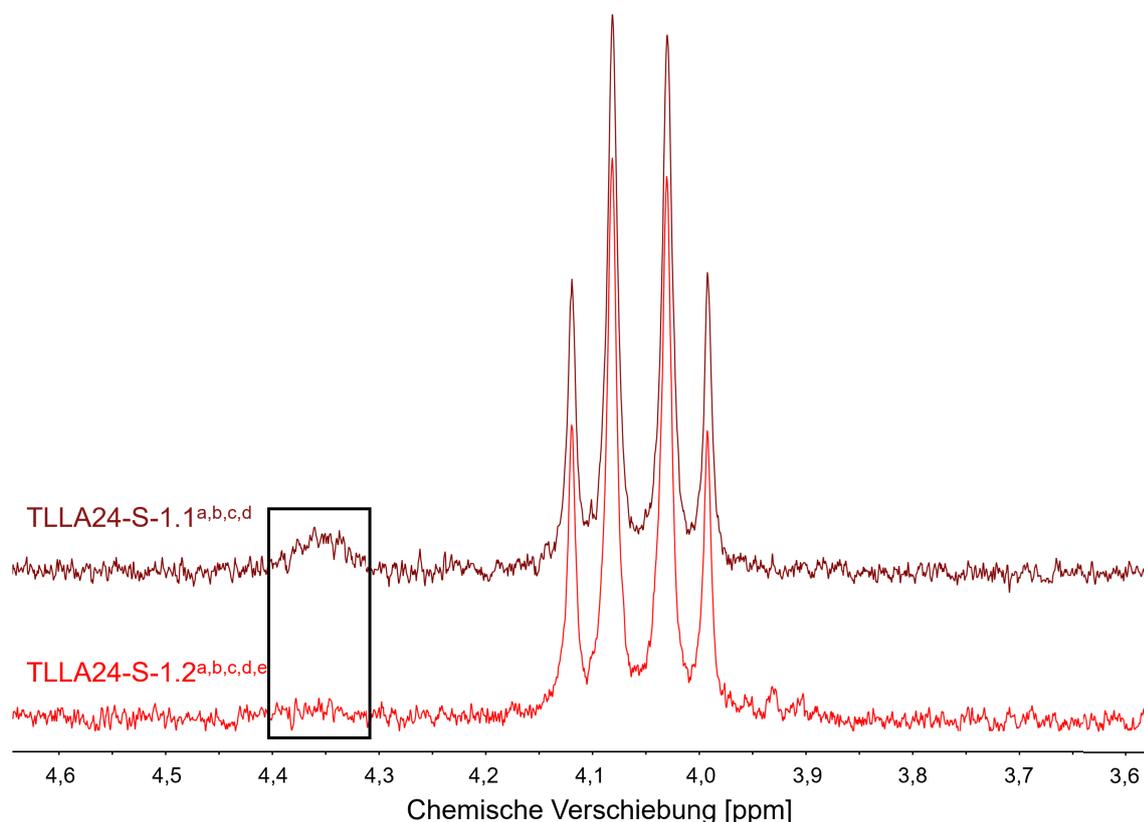


Abbildung 10. Ausschnitt von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 3,6-4,6 ppm, welche ein Oligomer mit 1,1-fachem Überschuss an FS-Chlorid (TLLA24-S-1.1^{a,b,c,d}, dunkelrot) und ein Oligomer mit einem 1,2-fachem Überschuss an FS-Chlorid (TLLA24-S-1.2^{a,b,c,d,e}, rot) pro Hydroxygruppe des Kernalkohols zeigen ($n=1$). (Das Multiplett bei etwa 4,0-4,2 ppm resultiert aus den $-\text{CH}_2$ Protonen, benachbart zu den Hydroxygruppen des Kernalkohols TMP.)

5.1.2 Synthese der verschiedenen Oligomere

Unter Verwendung des optimierten Syntheseprotokolls wurden fünf verschiedene Typen von Oligomeren erfolgreich synthetisiert. Die Synthese setzte sich aus zwei Schritten zusammen. Der erste Schritt war die RoP einer definierten Menge L-Lactid mit einem Kernalkohol (TMP, DPG oder TEO) als Initiator. Die so entstandenen Intermediate wurden

in einem zweiten Schritt mit Stearinsäurechlorid oder Octansäurechlorid verestert (**Abbildung 11**). Anschließend erfolgten die Aufreinigung und Isolation der Oligomere (s. Kapitel 4.1).

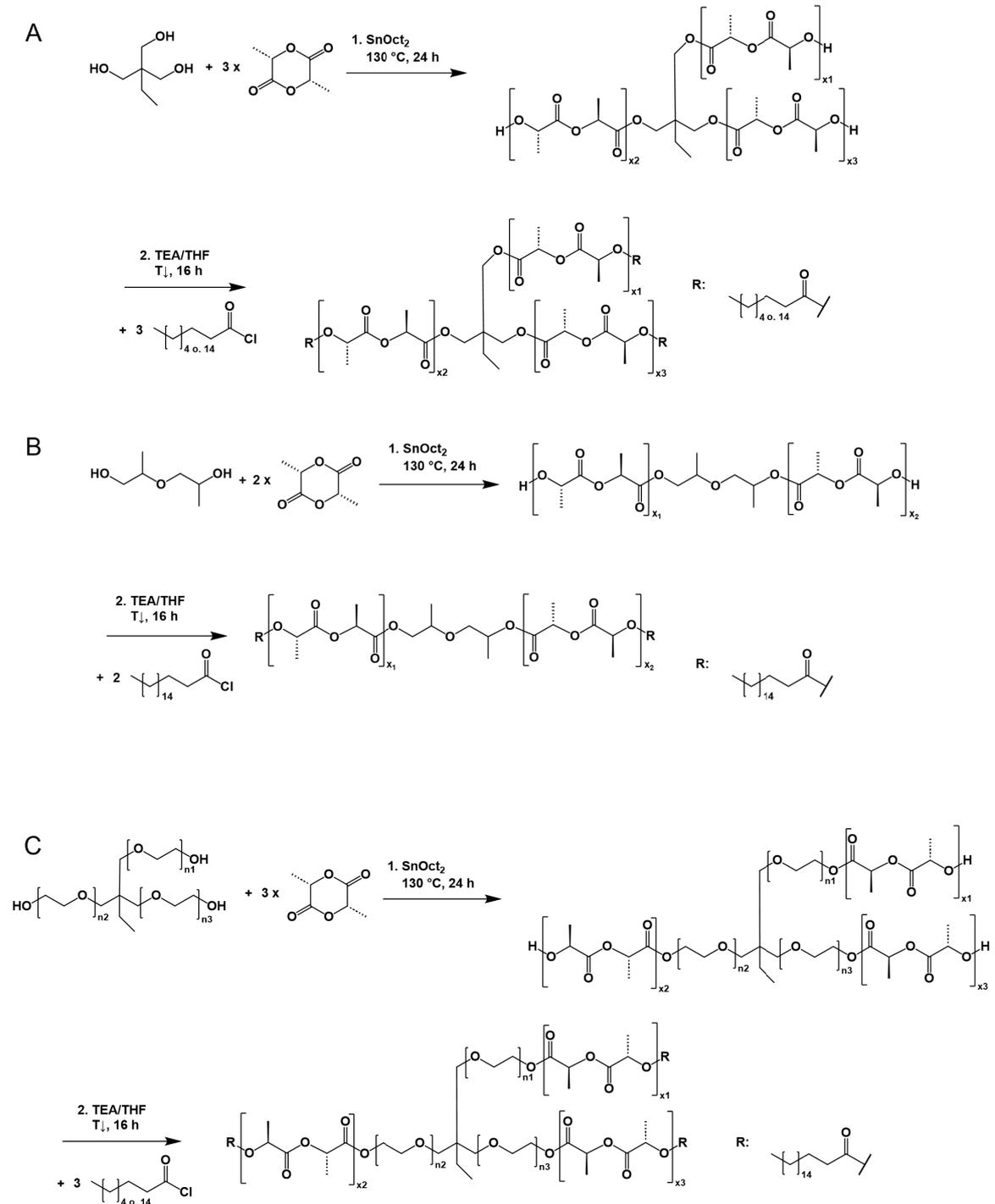


Abbildung 11. Syntheschema für die zweischrittige Synthese von (A) verzweigten TLLAx-S/O Oligomeren, (B) linearen DLLAx-S Oligomeren und (C) verzweigten TEOLLAx-S Oligomeren ($n_{1-3} = 6,67$ im Durchschnitt).

Drei Oligomertypen haben TMP als Kernalkohol und sind somit dreiarmig: Stearinsäure-terminierte Oligomere (TLLAx-S) mit einer durchschnittlichen Anzahl (x) von 6, 12, 15, 18 oder 24 Milchsäure-Monomeren pro Oligomerarm; ein Hydroxygruppen-terminiertes (ohne FS und somit ohne den zweiten Syntheseschritt) Oligomer (TLLA28) mit einem vergleichbaren Molekulargewicht wie TLLA24-S und ein Octansäure-terminiertes Oligomer (TLLA24-O) (**Tabelle 4**). Ein Oligomertyp hat DPG als Kernalkohol und ist somit ein lineares Oligomer, welches Stearinsäure-terminiert ist (DLLA24-S) (**Tabelle 4**). Ein weiterer Oligomertyp hat TEO als Kernalkohol, was ein ethoxyliertes TMP und somit vergleichsweise hydrophiler ist. Dieses TEOLLA24-S ist ebenfalls dreiarmig und Stearinsäure-terminiert (**Tabelle 4**). Diese Oligomere gehören alle der TLLA-S-Plattform an. Die Materialplattform wurde vereinfacht TLLA-S-Plattform genannt, da die meisten Oligomere diesem Typ angehören.

Durch die Verwendung von unterschiedlichen Mengen L-Lactid in der Synthese war es möglich die Kettenlängen der bioabbaubaren Domänen zu variieren und ermöglichte auf diese Weise die Anpassung des Molekulargewichts.

Zur Vergleichbarkeit des Einflusses der verschiedenen Strukturelemente wurde das Oligomer TLLA24-S als Referenz verwendet. TLLA24-O weist die gleiche Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen und dabei eine kürzere FS auf. TLLA28 hat ein vergleichbares Molekulargewicht wie TLLA24-S, enthält jedoch keine FS und stattdessen eine höhere Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen mit Hydroxygruppen-Terminierung. TEOLLA24-S enthält einen hydrophileren Kernalkohol bei gleicher Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen und FS. DLLA24-S hat ebenfalls eine vergleichbare Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen und eine Stearinsäure pro Oligomerarm, ist jedoch linear und nicht verzweigt. Die Eigenschaften des linearen Oligomers sollten mit dem ebenfalls linearen, kommerziellen Homopolymer PLLA verglichen werden.

5.2 Charakterisierung der Oligomere

5.2.1 Strukturaufklärung

Die Aufklärung der chemischen Struktur erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$. Es konnten von allen Strukturelementen Signale detektiert werden (**Abbildung 12**). Der Kernalkohol TMP zeigte drei Signale: ein Triplett bei etwa 0,85 ppm (endständige $-\text{CH}_3$, a), ein Quartett bei etwa 1,5 ppm ($-\text{CH}_2-$, b) und ein Multiplett bei 4,0-4,2 ppm ($-\text{CH}_2-$, c). Das Signal a des Triplets bei 0,85 ppm überlappt mit dem Triplett Signal der FS (endständige $-\text{CH}_3$, i) bei den Oligomertypen TLLAx-S und -O (blau). Da DPG eine Mischung aus verschiedenen Isomeren ist, zeigte dieser Kernalkohol insgesamt fünf Signale: bei etwa 3,4-4,4 ppm ($-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}-$, l₁₋₄) und bei etwa 1,1-1,2 ppm ($-\text{CH}_3$, m) beim linearen Oligomertyp DLLA-S (rot). Wenn der Kernalkohol TEO zum Teil (produktbedingt) nicht ethoxyliert war, zeigte sich wie beim TMP ein Multiplett bei 4,0-4,2 ppm ($-\text{CH}_2-$, c*). Durch die Ethoxylierung verschob sich dieses Signal zu einem Multiplett bei etwa 3,5 ppm ($-\text{CH}_2-$, n). Die Ethoxygruppen zeigten Signale bei 3,3-4,3 ppm ($-\text{CH}_2-$, o) beim Oligomertyp TEOLLA24-S (schwarz). Die Ethoxygruppe, die mit dem Rest des Kerns verethert ist, zeigte ein Signal bei etwa 3,3 ppm ($-\text{CH}_2-$, o₁) und die endständige Ethoxygruppe, die mit der bioabbaubaren Domäne verestert ist zeigte ein Signal bei etwa 4,3 ppm ($-\text{CH}_2-$, o₂). Die Milchsäureester aller Oligomertypen zeigten Signale bei 5,0-5,3 ppm (α - $\text{CH}-$, d) und bei etwa 1,7 ppm ($-\text{CH}_3$, Seitenkette, e). Bei dem Hydroxygruppen-terminierten TLLAx Oligomertyp und bei den Intermediaten (grün) gab es bei den endständigen Milchsäureestern eine Tieffeldverschiebung der Signale zu etwa 4,4 ppm (α - $\text{CH}-$, j) und etwa 1,3 ppm ($-\text{CH}_3$, Seitenkette, k). Die FS-Ester der Oligomere zeigten vier Signale: ein Multiplett bei 2,3-2,4 ppm (α - CH_2- , f), ein Multiplett bei etwa 1,6 ppm (β - CH_2- , g), ein weiteres Multiplett bei etwa 1,2-1,4 ppm ($-\text{CH}_2-$, h), sowie das bereits erwähnte Signal i bei etwa 0,85 ppm. Auch hier gibt es eine Überlappung der Signale b, e und g. Die Signalintensität dieser Signale wird außerdem durch mögliches Restwasser in den Proben beeinflusst.

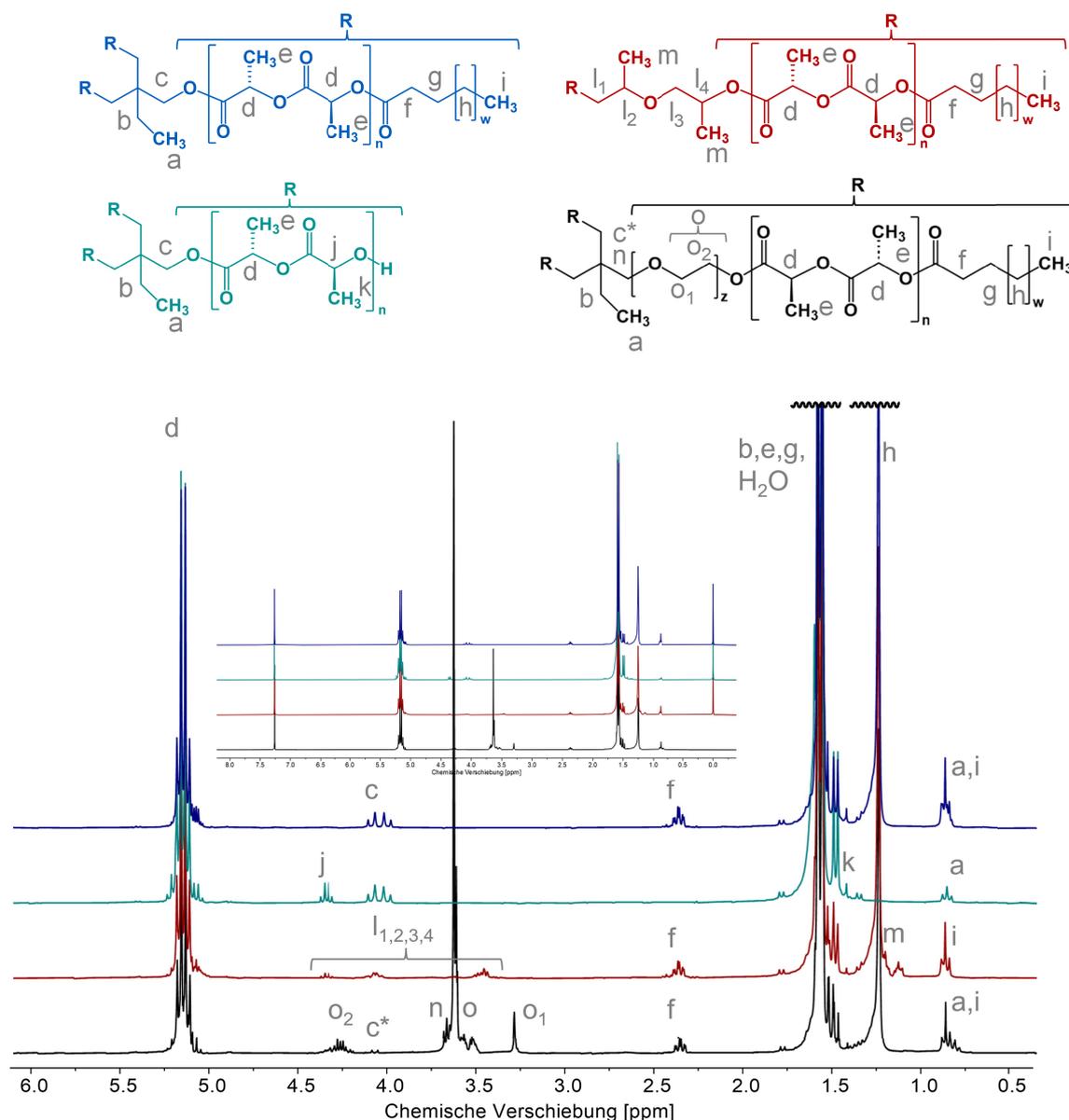


Abbildung 12. ^1H -NMR-Spektren der TLLAx-S/O Oligomere (blau), des TLLA28 Oligomers (grün), des DLLA24-S Oligomers (rot) und des TEOLLA24-S Oligomers (schwarz) mit Signalen, welche den entsprechenden Protonen der Oligomere zugeordnet sind ($n=1$). Die verkleinert eingefügten Übersichtsspektren zeigen alle vorhandenen Signale, inklusive Chloroform und TMS, um die Signalverhältnisse verdeutlichen und um die Abwesenheit von weiteren relevanten Signalen der Oligomere oder möglichen Verunreinigungen zu zeigen.

Um den durchschnittlichen Einbau von Milchsäuren und FS pro Oligomerarm zu bestimmen, wurden die Integrale der entsprechenden Signale d (Milchsäure) und h (FS) in Relation zum Integral von Signal c des Kernalkohols TMP, von Signal l_{1-4} des Kernalkohols DPG bzw. von Signal a des Kernalkohols TEO gesetzt. Davon ausgehend, dass nur ein Kernmolekül in einem Oligomermolekül vorhanden ist, wurden die Integrale der Kerne auf die entsprechende Anzahl Protonen normiert. Die Signale d und h der

Milchsäuren bzw. FS wurden ausgewählt, da diese nicht von anderen Signalen oder Verunreinigungen gestört werden. Die auf diese Weise bestimmte durchschnittliche Anzahl an Milchsäuren und FS pro Oligomer wurde mit der theoretischen Anzahl, die sich aus den in der Synthese eingesetzten Mengen der Edukte ergab, verglichen (**Abbildung 13A**). Die ermittelte durchschnittliche Anzahl von Milchsäuremolekülen war sehr nah an der angestrebten theoretischen chemischen Struktur, insbesondere für TLLAx-S Oligomere. Beim TEOLL24-S Oligomer wurde die Anzahl an Milchsäuremolekülen vom Intermediat (ohne FS) auf das Produkt übertragen, um so die FS-Äquivalente pro Arm zu bestimmen, da hier kein Signal des Kernalkohols TEO basisliniengetrennt von Signalen anderer Bausteine zu finden war. Für alle anderen Oligomere konnten die Integrale der Signale des Kernalkohols TMP oder DPG sowohl für die Bestimmung der Milchsäure- als auch der FS-Äquivalente genutzt werden. Bei den FS-Äquivalenten pro Oligomerarm lag die ermittelte Anzahl zwischen 1,1 und 1,4 für alle Oligomere und somit etwas höher als der Sollwert von 1. Bei der Synthese wurde ein 1,2-facher Überschuss an FS eingesetzt, um alle endständigen Hydroxygruppen der Milchsäuren mit FS zu verestern. Trotz Optimierung des Syntheseprotokoll verbleiben einige überschüssige FS und kurze OLLA-Ester der FS als Verunreinigung im Oligomer. Eine Ausnahme stellte das Oligomer TEOLLA24-S dar, bei dem die ermittelte Anzahl an FS bei etwa 0,95 und somit nah am Sollwert von 1 lag. Die theoretische chemische Zusammensetzung konnte durch die Strukturaufklärung bestätigt werden.

Die ermittelte durchschnittliche Anzahl von Milchsäuren und FS wurde verwendet, um den prozentualen Anteil von „Lactid“ und „Nicht-Lactid“ (Kernalkohol und FS) der Oligomere zu berechnen (**Abbildung 13B**). Bei den TLLAx-S Oligomeren stieg der Lactid-Anteil mit steigender Kettenlänge der bioabbaubaren OLLA-Domäne, wodurch der Nicht-Lactid-Anteil sank. Den geringsten Nicht-Lactid-Anteil (1,4 %) zeigte TLLA28, durch die größte OLLA-Kettenlänge und der Abwesenheit von FS-Molekülen. DLLA24-S hatte einen höheren Nicht-Lactid-Anteil als TLLA24-S (19,4 % vs. 16,9 %). Bei TLLA24-O war dieser durch die kürzere FS nochmals geringer (8,5 %). Diese Ergebnisse werden in Kapitel 5.2.3 verwendet, um die thermischen Eigenschaften der Oligomere bezogen auf ihren Nicht-Lactid-Anteil zu diskutieren.

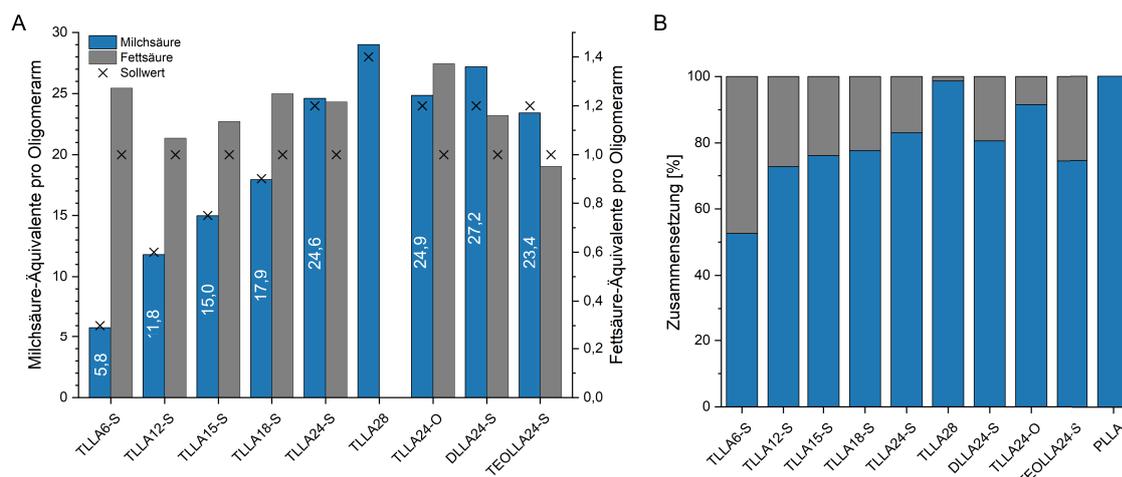


Abbildung 13. Chemische Zusammensetzung der synthetisierten Oligomere, welche durch $^1\text{H-NMR}$ -Daten ($n=1$) bestimmt wurde. (A) Die durchschnittliche Anzahl an Milchsäuren (blau) und FS (grau) pro Oligomerarm sind mit Sollwert aufgetragen. (B) Klassifizierung der Oligomere und von kommerziellem PLLA in Lactid-Gehalt (blau) und Nicht-Lactid-Gehalt (grau) über die Molekulargewichtsverhältnisse.

Das Molekulargewicht, die thermischen Eigenschaften und der Abbau des Oligomers TEOLLA24-S werden in Kapitel 5.4.1.2.1 dargestellt und diskutiert.

5.2.2 Molekulargewicht und Molekulargewichtsverteilung

Das Molekulargewicht wurde während der Synthese über die eingesetzte Menge L-Lactid und somit über die Kettenlänge der OLLA-Domäne gesteuert. Die Oligomere wiesen dabei eine geringe Dispersität ($<1,2$) auf. Jedoch muss dazu angegeben werden, dass das zahlenmittlere Molekulargewicht und die Dispersität durch Integration des Hauptpeaks aus den GPC-Chromatogrammen ermittelt wurden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Oligomere zu erreichen. Es war möglich den Hauptpeak zu integrieren, da es eine eindeutige Basislinientrennung zu den kleineren Peaks der Verunreinigungen bei 500 Da und 1 kDa gab (**Abbildung 9**). Durch Vergleich der Hydroxygruppen-terminierten Intermediate (ohne Aufreinigung) und den dazugehörigen FS-terminierten Oligomeren war die erfolgreiche FS-Veresterung durch den Anstieg des Molekulargewichts zu erkennen (**Abbildung 14**). Das zahlenmittlere Molekulargewicht der synthetisierten Oligomere lag zwischen 3,5 kDa und 10 kDa mit einer geringen Dispersität um etwa 1,1. Das Molekulargewicht der TLLAx-S Oligomertypen stieg wie erwartet mit steigender Kettenlänge der bioabbaubaren OLLA-Domäne an. Wie beabsichtigt, war das Molekulargewicht von TLLA28 vergleichbar mit dem von TLLA24-S (Abweichung + 0,1 kDa) und lag bei 10,0 kDa. DLLA24-S und TLLA24-O sind mit TLLA24-S durch die analoge Kettenlänge der bioabbaubaren OLLA-Domäne vergleichbar, weisen jedoch wegen der linearen Struktur bzw. der kürzeren FS ein um 3,1 kDa bzw. 1,1 kDa geringeres

Molekulargewicht auf. Das Molekulargewicht des kommerziellen PLLA lag bei 12,9 kDa (deklariertes Molekulargewicht des Herstellers: 10 kDa) und kam damit dem Molekulargewicht der Oligomere am nächsten. Das kommerzielle racemische PDLLA hatte ein Molekulargewicht von 24,1 kDa und eine vergleichsweise hohe Dispersität von 1,67.

PLA gilt bei einem Molekulargewicht von <30 kDa als niedermolekular [65]. Die Molekulargewichte der synthetisierten Oligomere fallen mit 3,5-10 kDa also in diese Kategorie. Die kommerziellen PLA werden typischerweise mit höheren Molekulargewichten (20-550 kDa für PDLLA und 50-300 kDa für PLLA) für biomedizinische Zwecke verwendet [142]. Niedermolekulares PLA wird für medizinische Anwendungen bevorzugt, da es eine kürzere Abbaurrate aufweist, das Risiko der Ansammlung von sauren Abbauprodukten gering ist und so Entzündungen und Infektionen des Gewebes verhindert [90, 143].

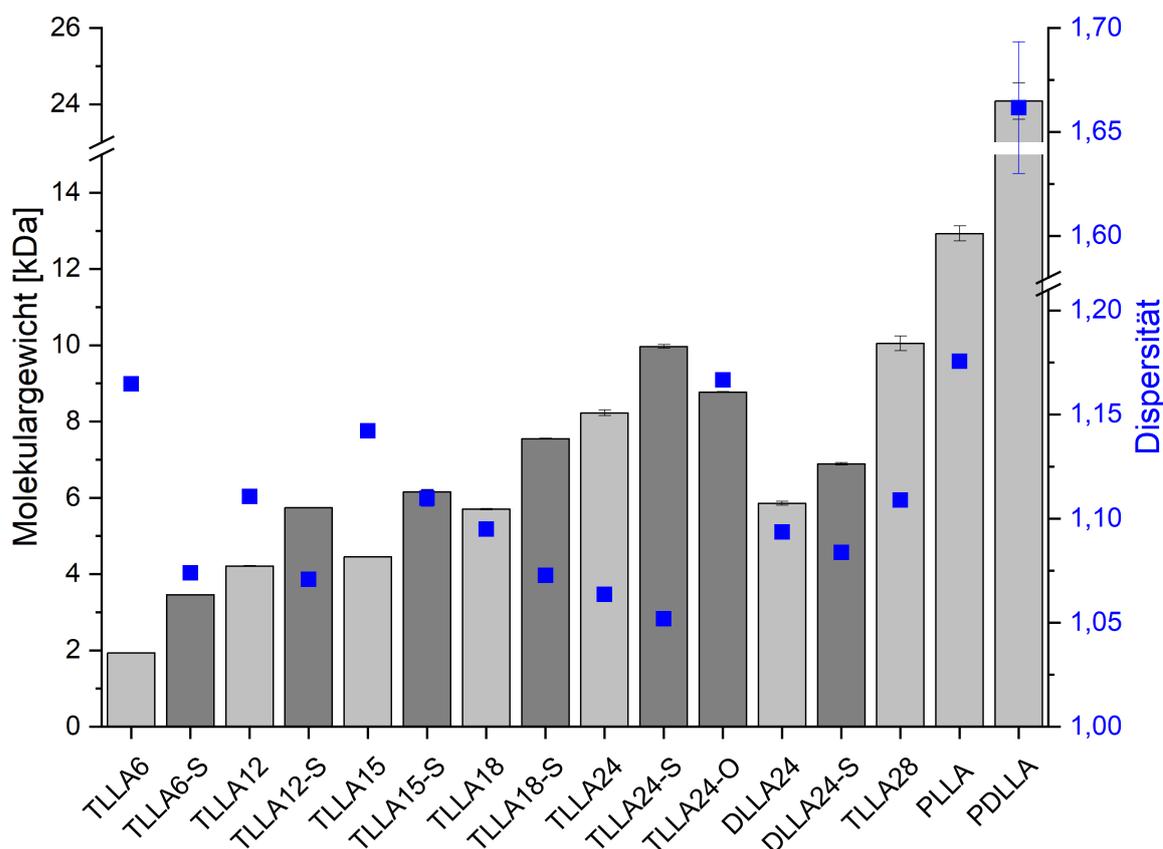


Abbildung 14. Zahlenmittleres Molekulargewicht (grau) und Dispersität (blau) der synthetisierten Oligomere und kommerziellen Polymere bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards ($n=3$, $\bar{x} \pm s$). FS-terminierte Oligomere sind in dunkelgrau und Hydroxygruppen-terminierte Oligomere und kommerzielle Polymere sind in hellgrau dargestellt.

5.2.3 Thermische Eigenschaften

Die thermischen Eigenschaften der Oligomere sind von Interesse, da diese für die Verarbeitung der Materialien mit verschiedenen Verfahren wie z.B. der Schmelzextrusion oder dem Schmelzelektrospinnen (Melt-Electro-Spinning) eine wichtige Rolle spielen. Die Oligomere sind aus Bestandteilen aufgebaut, die in ihrer freien Form (Stearinsäure, Octansäure) oder in ihrer homopolymeren Form (PLLA) mindestens (semi)kristallin vorliegen. Somit war von Interesse welche Phasenübergänge (Schmelzen, Glasübergang) die resultierenden niedermolekularen linearen und dreiarmligen Oligomere zeigen.

Durch die verschiedenen Bestandteile der Oligomere zeigten die Materialien teilweise mehrere Phasenübergänge. Um diese zu veranschaulichen, wurde das erste Aufheizen der mittels DSC-Messungen erhaltenen Thermogramme mit den zugeordneten thermischen Vorgängen in **Abbildung 15** dargestellt. Die Thermogramme für das Abkühlen und das zweite Heizen sind im Anhang (**Abbildung A 1**) aufgeführt. Im Allgemeinen konnten folgende thermische Vorgänge beobachtet werden: zwei endotherme Phasenübergänge (Schmelzen), die sich als Dissoziation der Wechselwirkungen der FS-reichen Domänen und als Schmelzen der Lactid-reichen Domänen (LA-reiche Domänen) interpretieren lassen, die Kaltkristallisation der LA-Domänen (exothermes Signal), sowie eine Relaxation (endothermes Signal), welche den Glasübergang der amorphen Anteile der Oligomere überlagert.

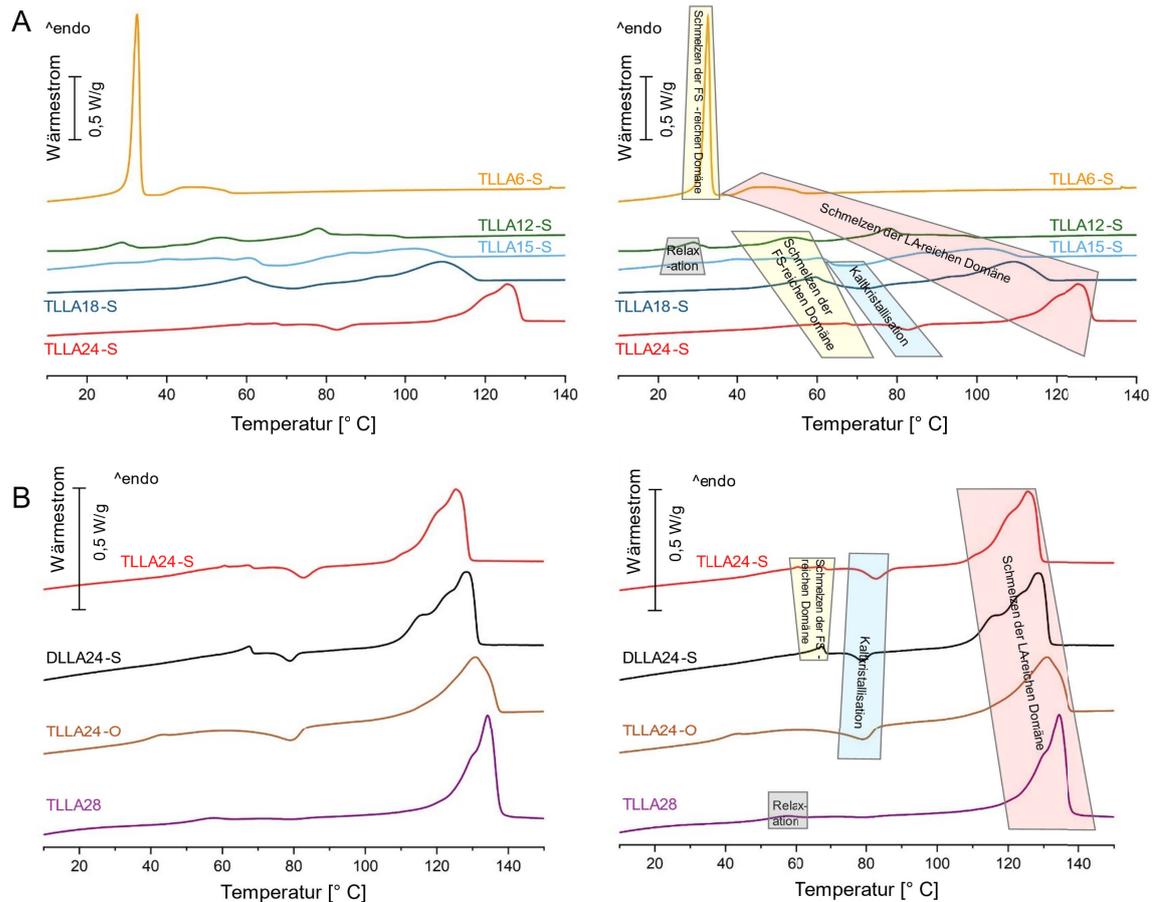


Abbildung 15. Ausschnitt der DSC-Thermogramme (1. Aufheizen) der (A) TLLAx-S Oligomere zwischen 10-140 °C und von (B) DLLA24-S, TLLA24-O und TLLA28 im Vergleich zu TLLA24-S zwischen 10-150 °C mit (rechts) und ohne (links) den zugeordneten thermischen Vorgängen (Dargestellt ist je ein repräsentatives Thermogramm aus n=3).

Es wurden vorhersehbare Auswirkungen der chemischen Struktur der verschiedenen Oligomere auf deren thermischen Eigenschaften beobachtet, die auf eine gute Korrelation der strukturellen Eigenschaften mit den thermischen Eigenschaften hinweisen.

Die Temperatur der endothermen Schmelzvorgänge, sowie die T_{cc} stiegen mit steigender Kettenlänge der OLLA-Domänen (und somit mit höherem Molekulargewicht) innerhalb der TLLAx-S Oligomere an (**Abbildung 15A**). In der Literatur ist für PLLA beschrieben, dass die T_{cc} mit zunehmendem Molekulargewicht ansteigt, was auf den Rückgang der Kristallisationsrate zurückzuführen ist [144]. Abhängig vom Molekulargewicht lag die T_{cc} für die in der Literatur beschriebenen Polymere etwa bei 83-123 °C und jeweils unterhalb der T_m [144]. TLLA6-S zeigte einen schmalen, deutlichen Schmelzpeak der FS-reichen Domäne bei etwa 32 °C. Bei diesem Oligomer mit den kurzen OLLA-Ketten waren die thermischen Eigenschaften hauptsächlich durch die Stearinsäureester dominiert. Die T_m

der freien Stearinsäure liegt bei 70 °C [145]. Für die Oligomere TLLA12-S, TLLA15-S, TLLA18-S und TLLA24-S war ein breiter Schmelzpeak der FS-reichen Domänen im Bereich von 45°C bis 70 °C zu erkennen, dessen Temperatur mit steigender OLLA-Kettenlänge anstieg und zunehmend weniger ausgeprägt war. Vermutlich konnten die OLLA-Ketten mit zunehmender Kettenlänge besser miteinander wechselwirken, wodurch die Wechselwirkungen der FS-reichen Domänen weniger durch die OLLA-Ketten gestört wurden. Die geringere Ausprägung des Schmelzpeaks der FS-reichen Domänen mit zunehmender OLLA-Kettenlänge kann damit begründet werden, dass der FS-Gehalt (bzw. Nicht-Lactid-Gehalt) im Molekül geringer wurde (s. Kapitel 5.2.1 **Abbildung 13**). Mit steigender OLLA-Kettenlänge dominierten die LA-reichen Domänen die thermischen Eigenschaften, was an einem an Intensität und Temperatur zunehmendem Schmelzpeak der LA-reichen Domänen von 40 °C bis zu 130 °C zu erkennen war. In der Literatur ist ebenfalls ein Anstieg der T_g und T_m von semikristallinem PLLA mit zunehmendem Molekulargewicht beschrieben [144]. Die Kaltkristallisation konnte für TLLA15-S, TLLA18-S und TLLA24-S beobachtet werden und lag zwischen 65 °C und 85 °C und trat somit nach dem Schmelzen der FS-reichen Domänen und oberhalb der T_g auf, vermutlich da oberhalb der T_g eine höhere Mobilität der Oligomerketten gegeben war. Bei FS-terminierten Oligomeren wird die Kaltkristallisation der OLLA-Ketten wahrscheinlich durch die FS teilweise gestört und dieser Teil kristallisiert erst bei erhöhter Mobilität aus. Bei TLLA28 (ohne FS-Terminierung) war keine Kaltkristallisation zu beobachten. Bei den Oligomeren TLLA12-S und TLLA15-S war eine Relaxation bei etwa 25 °C zu erkennen, welche oberhalb der T_g lag und somit auch mit der höheren Mobilität der Oligomerketten begründet werden kann [142]. (Die T_g der verschiedenen Oligomere sind in dieser Abbildung nicht gut zu erkennen und werden erst im weiteren Verlauf des Kapitels diskutiert.) Zum Vergleich von TLLA24-S mit DLLA24-S, TLLA24-O und TLLA28 wurden die Thermogramme des ersten Aufheizens in (**Abbildung 15B**) gegenübergestellt. Insbesondere die Schmelztemperaturen der LA-reichen Domänen wurden durch die verschiedenen chemischen Zusammensetzungen der Oligomere beeinflusst. So stiegen die Bereiche der Schmelztemperatur leicht an, wenn die Oligomere linear (DLLA24-S bis zu etwa 135 °C) waren oder eine kürzere FS (TLLA24-O bis zu etwa 140 °C) bzw. keine FS und dafür einen größere OLLA-Kettenlänge enthielten (TLLA28 bis zu etwa 140 °C).

Da die DSC-Daten mehrere Phasenübergänge zeigten, wurde zusätzlich ein Schmelzpunktmessgerät verwendet, um den Temperaturbereich zu detektieren bei dem es zu einer makroskopisch sichtbaren Schmelze des Oligomers kam. Der Bereich, in dem das Oligomer transparent und flüssig wurde, wurde manuell visuell und automatisch durch das Schmelzpunktmessgerät bestimmt. Die automatisch durch das Gerät bestimmte

Schmelztemperatur lag typischerweise nah am oberen Ende des visuellen Bereiches, da das Gerät die Temperatur detektierte an der die Probe vollständig geschmolzen vorlag. Es wurde aus den DSC-Thermogrammen die Schmelztemperatur der LA-reichen Domäne (diese wird im Folgenden als T_m bezeichnet) des ersten Aufheizens ausgewertet, diese lag meist nah am unteren Ende des visuellen Schmelzbereichs. Der ISO-Mittelpunkt des zweiten Aufheizens aus den Thermogrammen wurde für die Glasübergangstemperatur (diese wird im Folgenden als T_g bezeichnet) ausgewertet. Das zweite Aufheizen wurde für die Bestimmung der T_g untersucht, da potenzielle Weichmacher wie Restwasser in den Oligomeren und Polymeren zu einer Erniedrigung der T_g führen können und diese bei dem ersten Aufheizen durch das Loch im Deckel des Aluminiumtiegels entweichen können.

Generell korrelierte die T_m der TLLAx-S Oligomere mit der Kettenlänge der OLLA-Domänen (und dem Molekulargewicht) und lag im Bereich von 39,1 °C bis 114,6 °C (**Abbildung 16**). Auch die T_g korrelierte mit der OLLA-Kettenlänge und lag im Bereich von 16,6 °C bis 35,3 °C, wobei für TLLA6-S kein Glasübergang vorhanden war. Diese Korrelationen zwischen T_g bzw. T_m und dem Molekulargewicht ist für PLA (PLLA und PDLLA) beschrieben [142, 144]. TLLA12-S und TLLA15-S zeigten besonders breite Bereiche des sichtbaren Schmelzens, die thermischen Eigenschaften waren hier vermutlich ähnlich stark durch die FS-reichen und die LA-reichen Domänen beeinflusst, wobei die Strukturelemente gegenseitig zu einem niedrigerem Schmelzbereich führten. Das kommerzielle PDLLA zeigte einen Glasübergang bei 50,1°C und einen breiten visuellen Schmelzbereich von 70-110 °C (**Abbildung 16**). Es zeigte in den DSC-Thermogrammen keinen Schmelzpeak und war somit erwartungsgemäß amorph. Kommerzielles racemisches PDLLA weist eine zufällige Verteilung der beiden stereoisomeren Formen der Milchsäure auf und kann sich dadurch nicht zu einer kristallinen Struktur anordnen. Durch den vollständig amorphen Charakter weist es im Vergleich zu den semikristallinen Oligomeren und zum semikristallinen PLLA grundlegend unterschiedliche Eigenschaften auf [44]. In der Literatur liegt die T_g von PDLLA je nach Molekulargewicht zwischen 50 °C und 60 °C [47, 142]. Im Laufe der Arbeit wurde ein dreiarmliges (TMP), FS-terminiertes (Stearinsäure) Oligomer aus racemischem D,L-Lactid mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 18 Milchsäuren pro Arm synthetisiert und charakterisiert. Es war semikristallin und wies eine T_g von etwa 18 °C und eine T_m der FS-reichen Domäne von etwa 40 °C auf. Da es nah an der Körpertemperatur von 37 °C schmilzt wurde es nicht weiter untersucht. Bei dem untersuchten kommerziellen PLLA lag die T_m bei 164,5 °C und die T_g bei 56,0 °C. PLLA kann je nach Molekulargewicht und Verarbeitungsparametern verschiedene Kristallinitätsgrade (etwa 37-50 %) aufweisen und wird in der Literatur als semikristallin beschrieben [31, 97]. Für PLLA ist beschrieben, dass

Polymere mit geringeren Molekulargewichten bei gleichen Bedingungen eine vollständigere Kristallisation aufgrund einer höheren Beweglichkeit der Polymerketten aufweisen [48]. Das hier verwendete niedermolekulare PLLA (12,9 kDa) wies eine hohe Kristallinität (Herstellerangabe 70 %) auf, was demnach mit der Literatur übereinstimmt. Die hohe Kristallinität bedingt einen geringen amorphen Anteil, wodurch die T_g mit dem verwendeten Standardtemperaturprogramm der DSC-Messungen nicht detektiert werden konnte. Erst bei einem schnellen Abkühlen mit einer Rate von -50 K/min, konnte die T_g in dem nachfolgenden zweiten Aufheizen detektiert werden.

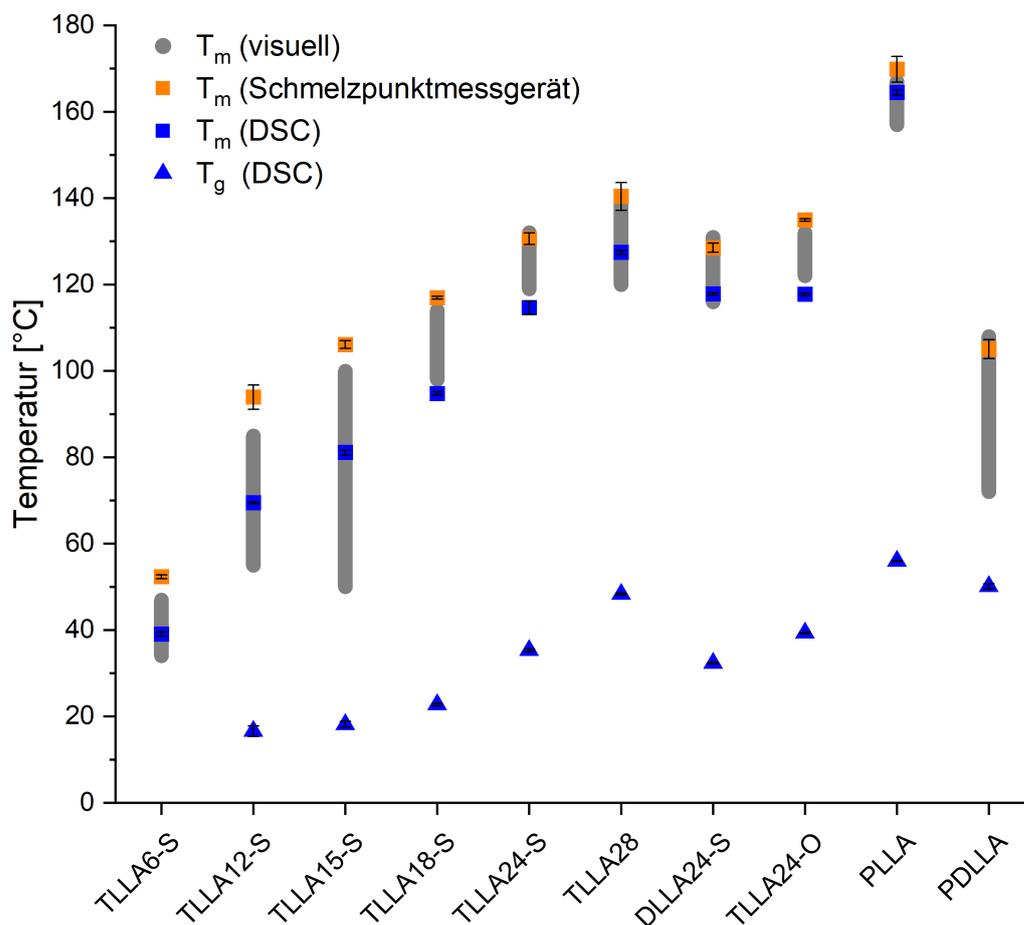


Abbildung 16. Makroskopisch visuell beobachteter Schmelzbereich (T_m (visuell)) ($n=3$) und automatisch bestimmte Schmelztemperatur mittels Schmelzpunktmessgerät (T_m (Schmelzpunktmessgerät)) ($n=3$, $\bar{x} \pm s$), mittels DSC-Messungen bestimmte Schmelztemperatur (T_m (DSC)) und Glasübergangstemperatur (T_g (DSC)) ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) von den synthetisierten Oligomeren und kommerziellen Polymeren.

Für homopolymeres PLLA ist eine Korrelation von Molekulargewicht und Phasenübergangstemperaturen bekannt. Diese wird durch zunehmende kohäsive

Wechselwirkungen entlang der Polymerketten mit steigendem Molekulargewicht erklärt. In der Literatur sind für ein niedermolekulares PLLA (15 kDa) eine T_g und eine T_m von 48 °C bzw. 160,9 °C angegeben, für ein höhermolekulares PLLA (118 kDa) lagen diese bei 59,1 °C bzw. 176,5 °C [144]. Diese Korrelation ist nur bis zu einem gewissen Molekulargewicht vorhanden und stagniert danach. So sind für ein hochmolekulares PLLA (219 kDa) eine T_g und eine T_m von 59,7 °C bzw. 173,4 °C beschrieben [144].

Eine Korrelation zwischen Molekulargewicht und thermischen Eigenschaften war auch für die TLLAx-S Oligomere zu beobachten (**Abbildung 17A**). Allerdings folgten die anderen Oligomertypen dieser Korrelation nicht. TLLA24-S hatte trotz ähnlichem Molekulargewicht eine niedrigere T_g (35,3 °C) und eine niedrigere T_m (114,6 °C) als TLLA28 (48,1 °C und 127,4 °C). Durch die Stearinsäuren wurden die T_m und vor allem die T_g stark gesenkt. Diese Depression der thermischen Eigenschaften war ebenfalls beim Vergleich der Intermediate (nicht aufgereinigt) und der dazugehörigen Oligomere sichtbar. Die T_g wurde durch die FS-Terminierung um etwa 10-20 °C gesenkt, während die T_m nur geringfügig abwich (**Abbildung 17B**). DLLA24-S (32,3 °C und 117,8 °C) und TLLA24-O (39,3 °C und 117,8 °C) wiesen ähnliche thermische Eigenschaften wie TLLA24-S auf, obwohl die Molekulargewichte deutlich geringer waren. Bei Untersuchungen der thermischen Eigenschaften von PLLA mit unterschiedlicher Anzahl an Armen (1, 2, 4, 6), also linearen oder verzweigten Molekülen (durch mehrwertige Kernalkohole) in der Literatur, sank die T_m und die T_{cc} mit einer erhöhten Anzahl an Polymerarmen [146]. Das wurde mit einer Abnahme der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Armen und der durch die eingeschränkte Geometrie geringeren Mobilität begründet. Das Molekulargewicht wurde dabei als ähnlich zueinander beschrieben, wodurch das Molekulargewicht pro Polymerarm mit zunehmender Anzahl an Armen sank [146]. Das war bei den hier untersuchten Oligomeren nicht der Fall, das Gesamtmolekulargewicht war unterschiedlich, wobei das Molekulargewicht pro Arm vergleichbar war. Dennoch deuten die ähnlichen thermischen Eigenschaften von DLLA24-S und TLLA24-S, trotz geringerem Gesamtmolekulargewicht von DLLA24-S darauf hin, dass die dreiarmlige Struktur die Wechselwirkungen der OLLA-Domänen stört und somit die T_g und die T_m herabsetzt. Das stimmt mit der Literatur überein, in der beschrieben ist, dass PLLA mit mehreren Polymerarmen eine geringere T_g , T_m und T_{cc} im Vergleich zu linearem PLLA aufweist, da die Kristallinität durch die Verzweigung gestört wird [70].

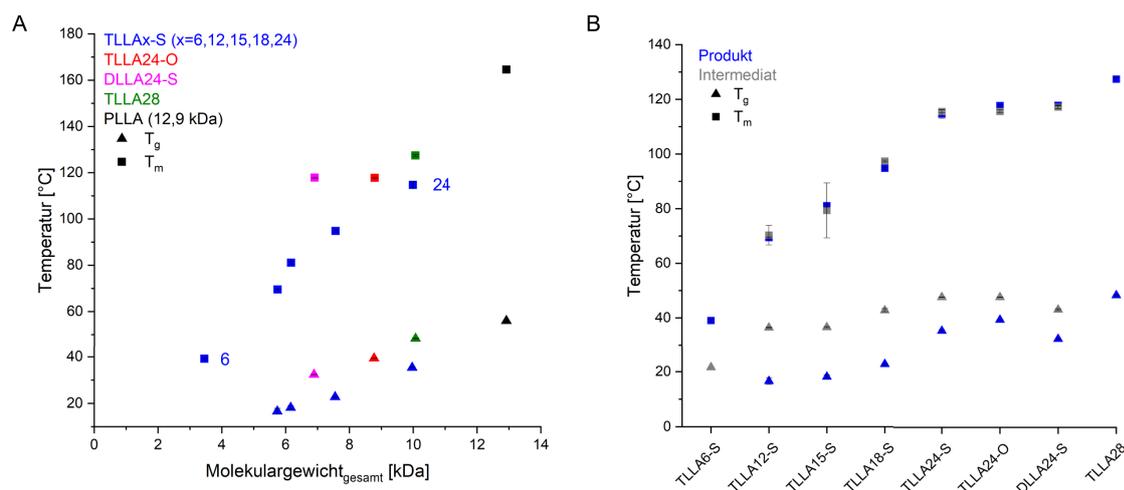


Abbildung 17. Mittels DSC-Messungen bestimmte Schmelztemperatur (T_m) und Glasübergangstemperatur (T_g) ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) der synthetisierten Oligomere und des kommerziellen semikristallinen PLLA (A) aufgetragen gegen das Gesamtmolekulargewicht und (B) Vergleich zwischen Intermediat und aufgereinigtem Oligomer (Produkt).

Die synthetisierten Oligomere ermöglichen weiterreichende Erkenntnisse zur angeführten Literatur bezüglich der Zusammenhänge zwischen den betrachteten Phasenübergangstemperaturen und strukturellen Merkmalen der FS-terminierten Oligomere. Daher wurden die thermischen Eigenschaften (T_m und T_g) mit verschiedenen Kenngrößen der OLLA-Domänen korreliert. Diese Kenngrößen waren das Molekulargewicht der OLLA-Domänen aller Oligomerarme, das Molekulargewicht der OLLA-Domäne eines Oligomerarms und der Nicht-Lactid-Anteil der Oligomere, welcher als Weichmacher oder Verunreinigung die Phasenübergangstemperaturen senkt (**Abbildung 18A, B, C**). Die T_m zeigte dabei optisch die beste Korrelation mit dem Molekulargewicht der OLLA-Domäne eines Oligomerarms (**Abbildung 18B**). Die Korrelation der T_m mit dem Molekulargewicht der OLLA-Domäne eines Oligomerarms konnte durch eine exponentielle Funktion beschrieben werden, welche zusätzlich die T_m von PLLA (12,9 kDa) integrierte, wenn man eine T_m von 176,6 °C als limitierenden Referenzwert für hochmolekulares PLLA annahm [144]. Dieser Zusammenhang ist als linearisierter Sigma-Minus-Plot in **Abbildung 18D** dargestellt. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression beträgt bei dieser Darstellung $R^2 = 0,931$. Für einen Referenzwert aus der Literatur von 170,2 °C zeigte sich eine bessere Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,968$ der linearen Regression (Daten nicht gezeigt) [144]. Die Auftragung gegen das Molekulargewicht der OLLA-Domänen aller Oligomerarme beschreibt die T_m von DLLA24-S unzureichend (**Abbildung 18A**). Die optisch beste Korrelation der T_g mit den benannten Kenngrößen ist nicht so eindeutig zu ermitteln wie bei der T_m . Bei der Auftragung gegen den Nicht-Lactid-Gehalt konnte man den Einfluss

der Kettenlänge der FS gut erkennen, diese führte zu verschiedenen Nicht-Lactid-Anteilen bei TLLA24-S und TLLA24-O (16,9 % und 8,5 %) und senkte besonders die T_g bei zunehmendem Nicht-Lactid-Anteil (**Abbildung 18C**). In der Literatur wurde Laurinsäure als FS in einer physikalischen Mischung mit PLLA als Weichmacher zur Beeinflussung des Abbauverhaltens genutzt [111]. Es wurde außerdem physikalische Mischungen von PLLA mit verschiedenen Weichmachern (darunter GMS) und verschiedenen Anteilen untersucht. Dabei wurden die T_g , T_m und T_{cc} gesenkt, wobei auch hier die T_g stärker gesenkt wurde als die T_m [147].

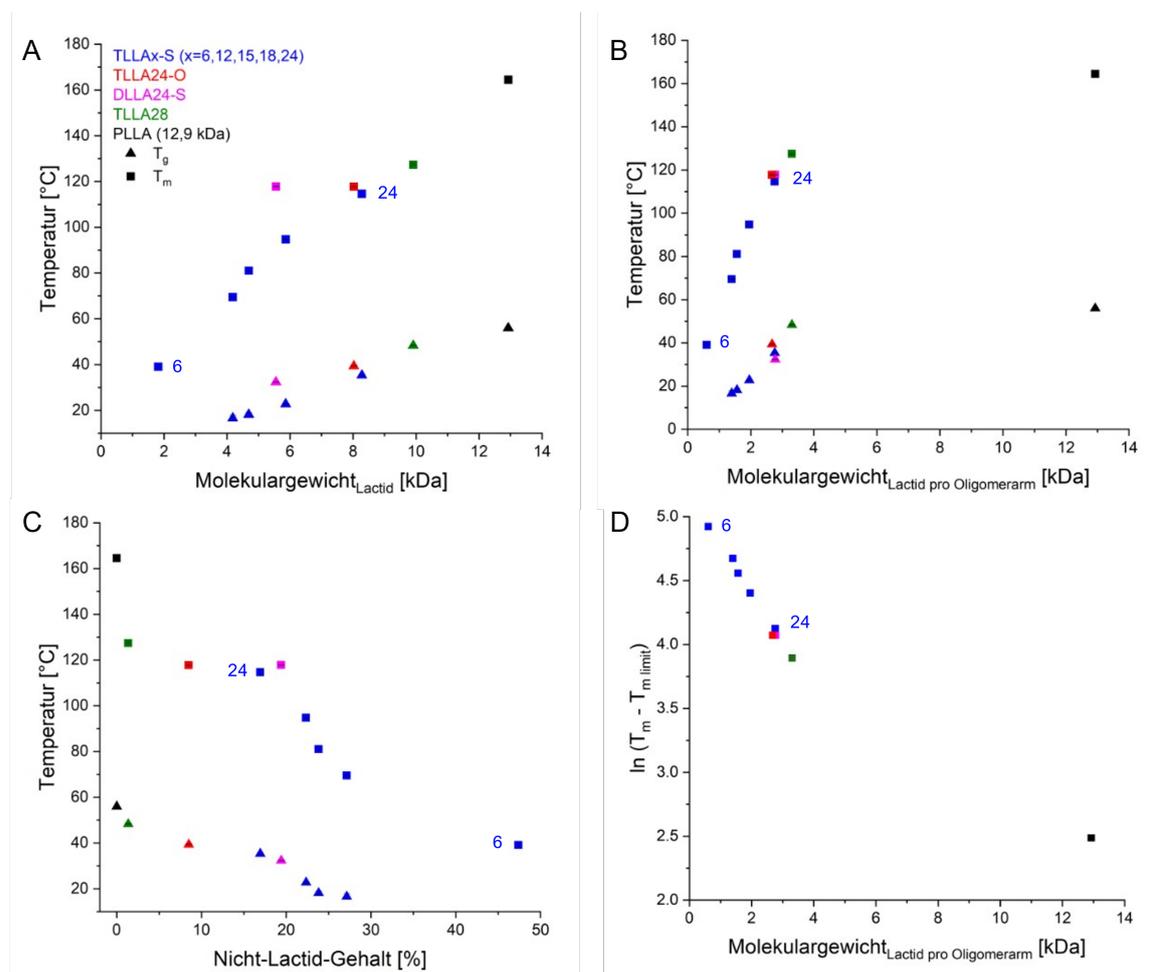


Abbildung 18. Mittels DSC-Messungen bestimmte Schmelztemperatur (T_m) und Glasübergangstemperatur (T_g) ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) aufgetragen gegen (A) das Molekulargewicht der OLLA-Domänen aller Oligomerarme (Molekulargewicht_{Lactid}), (B) das Molekulargewicht der OLLA-Domäne eines Oligomerarms (Molekulargewicht_{Lactid pro Oligomerarm}) und (C) der Nicht-Lactid-Anteil der Oligomere und des kommerziellen niedermolekularen PLLA. (D) Linearisierter Sigma-Minus-Plot der T_m mit einem angenommenem limitierendem Referenzwert der T_m von 176,6 °C der Oligomere und des kommerziellen niedermolekularen PLLA.

Zusammenfassend können folgende Auswirkungen der chemischen Struktur der verschiedenen Oligomere auf die thermischen Eigenschaften beobachtet werden. T_g , T_m und T_{cc} wurden gesenkt durch:

- ein geringeres Molekulargewicht (geringere OLLA-Kettenlänge) bei gleicher chemischer Struktur der TLLAx-Oligomere
- ein höherer Nicht-Lactid-Anteil (Vorhandensein von FS, höhere Kettenlänge der FS)
- eine dreiarmlige statt lineare Struktur

5.2.4 Wahre Dichte

Die wahren Dichten der pulverförmigen Oligomere und Polymere sind in **Tabelle 5** angegeben und liegen bei 1,100-1,279 mg/mm³. Bei den TLLAx-S Oligomeren nahm die wahre Dichte mit zunehmender OLLA-Kettenlänge zu. Bei den semikristallinen Materialien war die wahre Dichte bei Abwesenheit von FS (TLLA28 und PLLA) und bei einer kürzeren FS (TLLA24-O) am größten. Eine mögliche Erklärung dafür sind die besseren Wechselwirkungen zwischen den OLLA-Ketten, wenn diese weniger durch Fremdmoleküle (Nicht-Lactid-Anteile) gestört werden. Aus diesem Grund wurde die wahre Dichte gegen den Nicht-Lactid-Gehalt in **Abbildung 19** aufgetragen und zeigt, dass die wahre Dichte mit zunehmendem Nicht-Lactid-Gehalt abnimmt. In der Literatur ist die wahre Dichte von PLLA ($M_w=210$ kDa, $\bar{D}=1,7$) mit 1,243 mg/mm³ angegeben, wobei die Dichte mit zunehmender Kristallinität des PLLA leicht anstieg [148]. Das PLLA wurde thermisch kristallisiert, wodurch die Kristallinität auf bis zu 56 % anstieg und dabei eine Dichte von 1,254 mg/mm³ aufwies [148]. Die Dichte des hochmolekularen PLLA aus der Literatur liegt somit unterhalb der ermittelten wahren Dichte von 1,272 mg/mm³ des in dieser Arbeit untersuchten niedermolekularen PLLA, was mit der hohen Kristallinität (Herstellerangabe 70 %) zu erklären ist.

Tabelle 5. Wahre Dichte ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) der Oligomere und Polymere nach dem Sieben (355 μm).

Chargenbezeichnung	Wahre Dichte [mg/mm^3]
TLLA6-S	1,100 \pm 0,003
TLLA12-S	1,164 \pm 0,006
TLLA15-S	1,167 \pm 0,003
TLLA18-S	1,176 \pm 0,001
TLLA24-S	1,200 \pm 0,001
TLLA28	1,279 \pm 0,001
DLLA24-S	1,209 \pm 0,003
TLLA24-O	1,249 \pm 0,004
TEOLLA24-S	1,221 \pm 0,001
PLLA	1,272 \pm 0,002
PDLLA	1,200 \pm 0,007

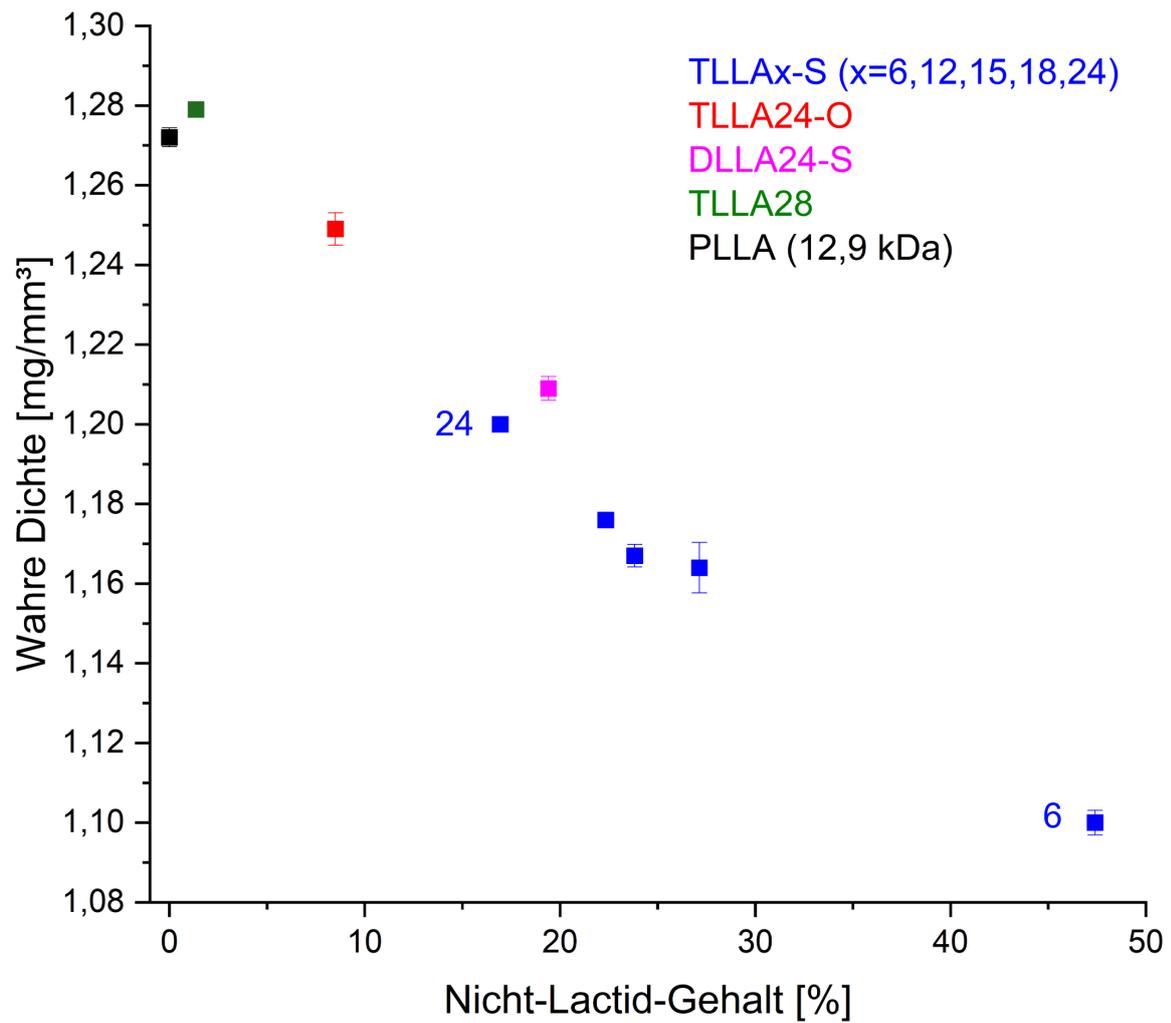


Abbildung 19. Wahre Dichte ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) der Oligomere und Polymere nach dem Sieben (355 μm) gegen den Nicht-Lactid-Gehalt.

5.3 Herstellung und Charakterisierung der zylindrischen Implantate

5.3.1 Implantate aus reinen Oligomeren / Polymeren

5.3.1.1 Morphologie, Masse, Dimensionen, Dichte

Ausgewählte, geeignete Oligomere mit einer T_m deutlich oberhalb der Körpertemperatur von 37 °C wurden zu Implantaten verarbeitet.

Um zylindrische Implantate mit einem Durchmesser von 2 mm herzustellen, wurden zwei Methoden etabliert, das Formpressen mittels Kompaktionssimulator und die Extrusion mittels Kolbenextruder bei erhöhter Temperatur. Die per Formpressen und Extrusion hergestellten Implantate werden im Folgenden durch die Zusatzbezeichnungen „comp“ bzw. „extr“ gekennzeichnet. Bei der Kompression erfolgte die Befüllung der Matrize manuell und volumendosiert, wodurch es je nach Material zu Variationen der Massen (14-30 mg) und Höhen (3,8-8,4 mm) der so hergestellten Implantate kam. Zur besseren Vergleichbarkeit der Implantate, wurden die Extrudate in kleinere Zylinder mit einer Masse von etwa 21 mg (resultierende Höhe je nach Material 6,1-6,8 mm) geschnitten (**Tabelle 6**). Die Standardabweichungen der Implantate eines Materials waren mit bis zu 0,7 mg für die Masse und bis zu 0,25 mm für die Höhe gering (**Tabelle 6**). Aus den kommerziellen Polymeren PLLA und PDLLA wurden keine Extrudate hergestellt, da die verfügbare Materialmenge aus Kostengründen nicht ausreichte.

Die Porosität der komprimierten Implantate wurde unter Zuhilfenahme von **Gleichung 2** bis **Gleichung 5** aus Kapitel 4.4.1 bestimmt und lag je nach Material bei 2,2-10,8 %. Für die Unterschiede in der Porosität sind verschiedene Ursachen denkbar wie die Anzahl der Kompressionszyklen (einfach bei den kommerziellen Polymeren bzw. dreifach bei den Oligomeren), die Presskraft, sowie das Kompressionsverhalten, die wahre Dichte, die Schüttdichte oder die Partikelgröße des pulverförmigen Ausgangsmaterials. Die Porosität der Extrudate des jeweiligen Oligomers war um etwa 2-4 % geringer (absolute Werte) als die der komprimierten Implantate, da vermutlich bei der erhöhten Temperatur (100-110 °C) und dem Druck bei der Extrusion die Oligomere erweichten und Poren durch plastisches Fließen geschlossen wurden [149]. Ausnahmen stellen TLLA28 und TEOLLA24-S dar. Diese Extrudate wiesen verglichen mit den Komprimaten eine höhere (+2,7 %, TLLA28) bzw. ähnliche (+0,1 %, TEOLLA24-S) Porosität auf. Bei TLLA28 ist dies wahrscheinlich mit dem Fehlen der FS-Terminierung zu erklären, was mit einer höheren T_m einherging und somit zu einer geringeren Erweichung des Polymers bei der Extrusionstemperatur von 110 °C führte.

Tabelle 6. Masse, Dimensionen und Porosität ($\bar{x}\pm s$) der mittels Kompression und Extrusion hergestellten Implantate verschiedener Oligomere und Polymere.

Chargenbezeichnung	Masse [mg]	Höhe [mm]	Durchmesser [mm]	Porosität [%]
TLLA18-S (comp) (n=42)	28,99±0,39	8,29±0,09	1,97±0,01	2,2±1,3
TLLA18-S (extr) (n=24)	21,16±0,45	6,66±0,19	1,84±0,02	-1,4 ¹ ±2,3
TLLA24-S (comp) (n=42)	26,47±0,30	7,50±0,08	1,98±0,01	4,7±1,2
TLLA24-S (extr) (n=24)	21,27±0,46	6,17±0,17	1,94±0,01	2,6±2,7
TLLA28 (comp) (n=42)	14,79±0,50	3,94±0,13	1,98±0,01	5,0±1,6
TLLA28 (extr) (n=24)	21,09±0,57	6,03±0,25	1,94±0,01	7,7±2,9
DLLA24-S (comp) (n=36)	19,28±0,33	5,41±0,09	1,98±0,01	3,1±0,9
DLLA24-S (extr) (n=24)	20,92±0,58	5,92±0,18	1,94±0,01	0,4±1,8
TEOLLA24-S (comp) (n=15)	14,86±0,70	4,48±0,21	1,95±0,01	8,6±0,9
TEOLLA24-S (extr) (n=12)	20,36±0,52	6,12±0,14	1,89±0,01	8,7±2,7
PLLA (comp) (n=36)	22,42±0,26	6,37±0,09	1,99±0,01	10,8±1,5
PDLLA (comp) (n=18)	18,93±0,39	5,22±0,11	2,00±0,00	3,9±1,2

¹Die negative Porosität kann durch Abweichungen bei der Bestimmung des Volumens unter Zuhilfenahme von **Gleichung 2** für das Volumen von Zylindern erklärt werden, da durch das manuelle Schneiden der Extrudate leicht schräge Schnittflächen und somit keine perfekten Zylinder entstehen. Es kann von porenfreien Monolithen ausgegangen werden.

Die komprimierten Implantate aus Oligomermaterialien wiesen eine glatte Oberfläche auf und hatten ein homogenes Erscheinungsbild (**Abbildung 20**). Im Fall von den Implantaten aus den kommerziellen Polymeren PLLA comp und PDLLA comp war das Erscheinungsbild inhomogen, was vermutlich durch die größeren Partikel trotz Sieben mit einer Maschenweite von 355 μm begründet war (**Abbildung A 2**). Beim Erhalt der kommerziellen Materialien waren diese grobkörnig und das Mörsern per Hand war schwierig, doch aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Materialmenge wurde auf maschinelles Zerkleinern der Partikel verzichtet. Die extrudierten Implantate hatten durch das manuelle Schneiden der Stränge teilweise abgeschrägte Seiten und sind dadurch nicht ideal zylinderförmig (**Abbildung 20**). Des Weiteren wiesen sie durch den Extrusionsprozess ein leicht transparentes Erscheinungsbild mit Rillen in der Oberfläche auf. Beim TLLA28 wurde aufgrund der höheren T_m bei 110 °C extrudiert (bei den anderen Materialien bei 100 °C), dennoch waren die Extrudate in der Handhabung brüchiger und wiesen eine weiße Farbe ohne Transparenz auf. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Extrusionstemperatur zu gering war, doch da bereits bei 110 °C eine Zersetzung auftrat, wurde diese nicht weiter erhöht (s. nachfolgendes Kapitel 5.3.1.2).



Abbildung 20. Digitalmikroskopische Aufnahmen der Implantate nach der Herstellung (t_0) mittels Kompression (comp) oder Extrusion (extr), Maßstabskala 1 mm, der rot umrandete Bereich zeigt einen um 75 % vergrößerter Bildausschnitt (eine repräsentative Probe von $n=12-42$).

5.3.1.2 Materialeigenschaften nach der Verarbeitung (Verarbeitungsstabilität)

Die begrenzte Stabilität von kommerziellen bioabbaubaren Polymeren wie PLA oder PLGA bei hohen Temperaturen und unter Scherkräften stellt ein Hauptproblem für die Anwendung von Schmelz-Verarbeitungsverfahren dar [96]. In der Literatur ist für ein niedermolekulares PLLA, welches als Ausgangsmaterial ein Molekulargewicht von etwa 9,1 kDa zeigte, nach der Verarbeitung durch Extrusion eine Reduktion des Molekulargewichts auf <6 kDa beschrieben [96]. Aus diesem Grund wurde nach der Herstellung von Implantaten durch Kompression oder Extrusion überprüft, ob Anzeichen für eine Zersetzung der Oligomere / Polymere vorhanden waren, indem die Molekulargewichte mittels GPC und im Fall der hitzebehandelten Extrudate zusätzlich die

thermischen Eigenschaften mittels DSC-Messung erneut analysiert wurden. Die Ergebnisse wurden mit den jeweiligen unbehandelten Oligomeren / Polymeren in Pulverform verglichen. Die L-Lactid-basierten semikristallinen Materialien ohne FS-Terminierung (TLLA28 und PLLA) waren bei den Verarbeitungsprozessen anfällig für Zersetzungen. Die Oligomere mit FS-Terminierung waren resistenter gegenüber Druck und Hitze. Für die FS-terminierten Oligomere (TLLA18-S, TLLA24-S, DLLA24-S, TEO24-S) und das amorphe kommerzielle PDLLA war durch die Prozessierung unter Druck und bei erhöhten Temperaturen keine Zersetzung erkennbar, was durch das unveränderte Molekulargewicht der verarbeiteten Materialien im Vergleich mit den unverarbeiteten Pulvern gezeigt werden konnte (**Abbildung 21**). Es ist ein Zusammenhang zwischen der Abbaugeschwindigkeit, der Stabilität und den Polymereigenschaften bekannt, so sind beispielsweise die hydrophileren PGA empfindlicher gegenüber hydrolytischem Abbau als die hydrophoberen PLA [44]. Die noch hydrophoberen FS, könnten also ebenfalls zu einer höheren Stabilität gegenüber der Hydrolyse bei der Verarbeitung, der Lagerung oder dem Bioabbau führen. Bei dem Oligomer TLLA28 und dem semikristallinen kommerziellen PLLA verringerte sich das Molekulargewicht. Im Fall von PLLA comp betrug es 12,1 kDa und verringerte sich damit im Vergleich zum pulverförmigen Ausgangsmaterial um 0,8 kDa. TLLA28 hatte als Ausgangsmaterial ein Molekulargewicht von 10,0 kDa. TLLA28 comp hatte ein Molekulargewicht von 9,8 kDa und TLLA28 extr von 8,9 kDa, was einer Verringerung von 0,2 kDa und 1,1 kDa entspricht. Das hitzebehandelte TLLA28 extr wies somit ein um 0,9 kDa geringeres Molekulargewicht auf als TLLA28 comp. Das stimmt mit der Literatur überein, bei der die Verarbeitung von PLA unter Hitzeeinwirkung zu einer Abnahme des Molekulargewichts führte, welche auf Spaltung der Polymerketten zurückzuführen war, wobei die chemische Zusammensetzung von PLA sich nicht veränderte [150]. Aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren können PLA-Implantate unterschiedliche endgültige Molekulargewichte, Ausrichtung der Polymerketten, Kristallinität oder mikroporöse Struktur aufweisen und daher unterschiedlich schnell abgebaut werden [96]. Das Oligomer TLLA28 diente als Vergleich zu TLLA24-S mit einem vergleichbaren Molekulargewicht (10,0 kDa) und ohne FS-Terminierung. Die Molekulargewichte von TLLA24-S comp (10,0 kDa) und TLLA28 comp (9,8 kDa) veränderten sich durch Kompression gar nicht bis kaum. Bei den Extrudaten war das Molekulargewicht von TLLA28 extr auf 8,9 kDa gesunken und somit geringer als das von TLLA24-S extr (10,0 kDa). Somit ist die Vergleichbarkeit des Molekulargewichts bei den Extrudaten dieser beiden Materialien eingeschränkt und unterschiedliche Materialeigenschaften können sowohl auf die FS-Terminierung als auch auf das unterschiedliche Molekulargewicht zurückzuführen sein. PLLA wurde nicht extrudiert, da nicht genügend

Material zur Verfügung stand. Doch bereits bei der Kompression zeigte es eine stärkere Abnahme des Molekulargewichts als TLLA28 comp im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Da die Verringerung des Molekulargewichts bei TLLA28 extr noch ausgeprägter war, ist dies auch für extrudiertes PLLA zu erwarten.

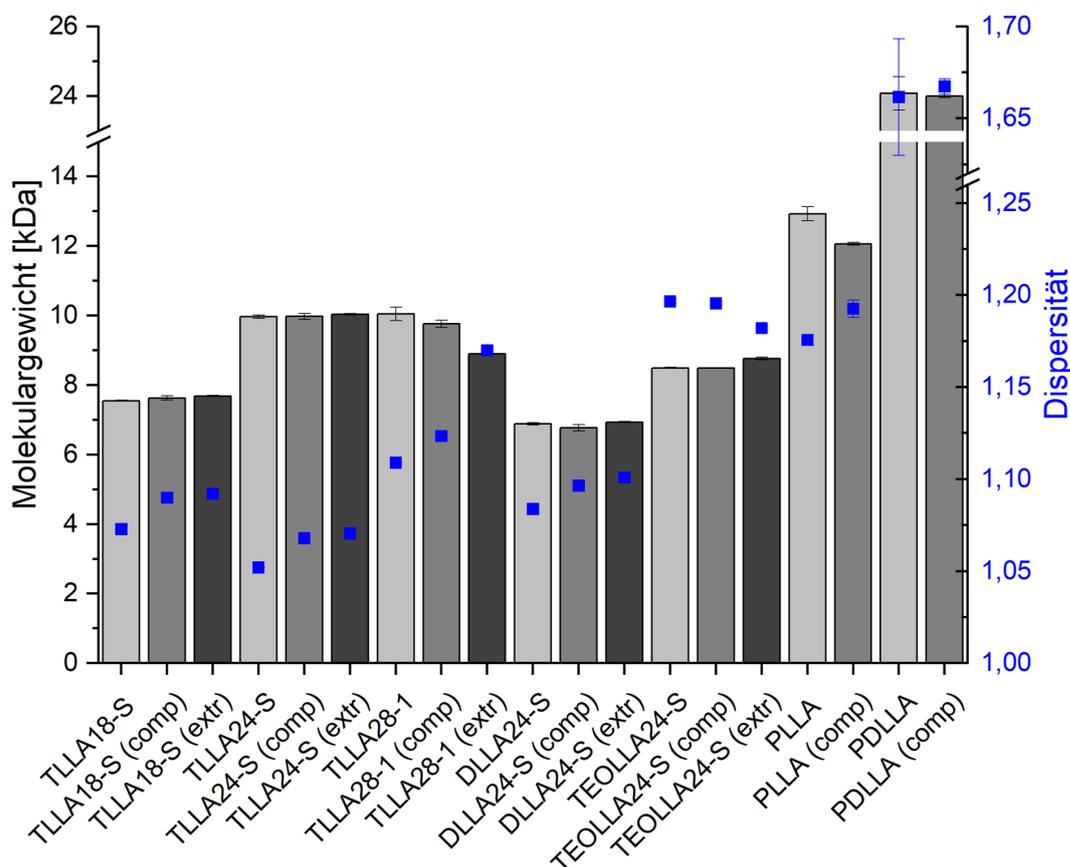


Abbildung 21. Zahlenmittleres Molekulargewicht und Dispersität (blau) der synthetisierten Oligomere und kommerziellen Polymere bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards ($n=3$, $\bar{x} \pm s$). Die unverarbeiteten Materialien sind in hellgrau, die komprimierten Materialien (comp) in dunkelgrau und die extrudierten Materialien (extr) in schwarz dargestellt.

Die Extrudate wurden zusätzlich mittels DSC-Messung untersucht, wobei die Thermogramme des ersten Heizzyklus der Extrudate einen ähnlichen Verlauf zeigten wie das jeweilige Ausgangsmaterial (**Abbildung 22A**). Bei den FS-terminierten Materialien war im Vergleich zu den unverarbeiteten Materialien jedoch eine geringere Ausprägung der Kaltkristallisation im ersten Aufheizen zu erkennen. Dies deutet auf eine Verringerung des amorphen Anteils durch das Erweichen und Erstarren während der Extrusion hin. Für semikristalline Polymere wie PLLA ist in der Literatur beschrieben, dass hohe Temperaturen und eine langsame Abkühlung bei der Schmelzverarbeitung es den Polymerketten ermöglichen beweglich zu sein und sich in einer höher geordneten festen

Struktur auszurichten, was die Kristallinität erhöht [96]. Durch genaueres Betrachten der DSC-Ergebnisse kann dies bestätigt werden, denn die Extrudate zeigen jeweils eine höhere T_m und eine niedrigere T_g , sowie das Fehlen einer Kaltkristallisation im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien (**Abbildung 22B**). Die Erhöhung der T_m deutet auf die Bildung von reineren Kristallen der LA-reichen Domänen hin. TLLA28 (extr und Ausgangsmaterial) wies im ersten und zweiten Aufheizen einen deutlich zu erkennenden Glasübergang auf und zeigte keine Kaltkristallisation. Das spricht für einen Anteil der im amorphen Zustand stabil ist und nach dem Glasübergang (und der damit verbundenen höheren Kettenbeweglichkeit) nicht kristallisiert, sondern erhalten bleibt, obwohl die Kristallisation bei TLLA28 nicht durch FS gestört werden kann [151].

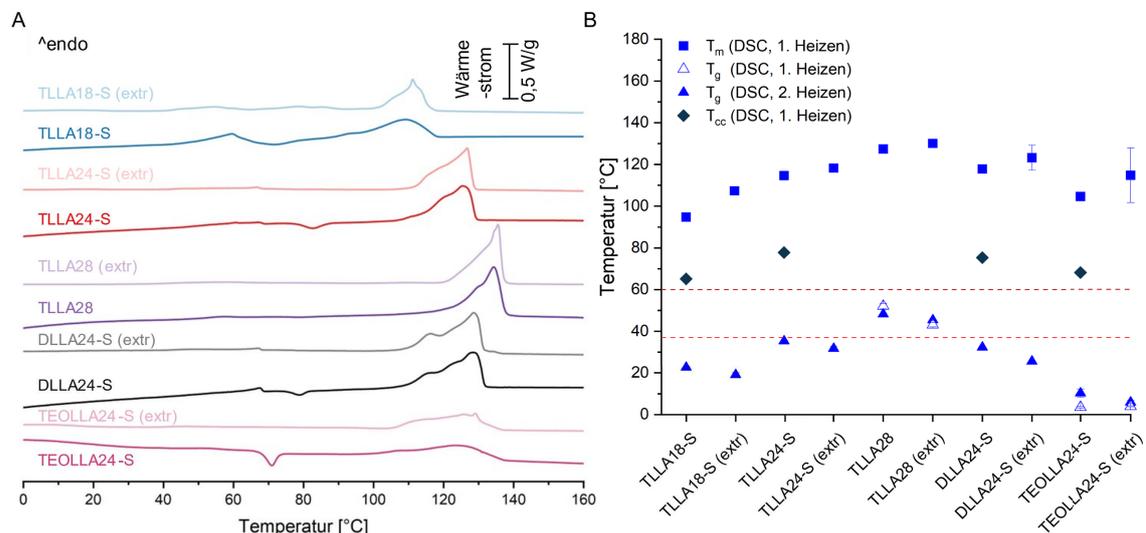


Abbildung 22. (A) DSC-Thermogramme des ersten Heizens über einen Temperaturbereich von 0-160 °C der Oligomere als unverarbeitete Materialien und als extrudierte Materialien (extr), (eine repräsentative Probe von n=3), (B) Mittels DSC-Messungen bestimmte Schmelztemperatur (T_m), Glasübergangstemperaturen (T_g) des ersten und zweiten Heizzyklus und Temperatur der Kaltkristallisation (T_{cc}) (n=3, $\bar{x} \pm s$) von den Oligomeren als unverarbeitete Materialien und extrudierten Materialien (extr).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die FS-Terminierung der Oligomere eine Verbesserung der Verarbeitungsstabilität beobachtet wurde, was einen Vorteil gegenüber kommerziellem PLLA darstellt.

5.3.1.3 Kompressionsanalyse

Die unterschiedlichen Materialien zeigten bei der Kompression ein unterschiedliches Verhalten. Die kommerziellen Materialien konnten im Gegensatz zu den Oligomeren nicht mit den dreifachen Kompressionszyklen zu Implantaten verarbeitet werden. Die komprimierten Implantate wiesen außerdem Unterschiede in der Höhe, Masse und

Porosität auf (s. Kapitel 4.3.1.1 und 5.3.1.1). Es wurde vermutet, dass die FS-Terminierung einen Einfluss auf das Kompressionsverhalten hat, da FS wie Stearinsäure und deren Salze wie Magnesiumstearat bei der Tablettierung standardmäßig als Schmiermittel verwendet werden und dabei die Kompressibilität erhöhen können [152, 153]. Die Kompressibilität beschreibt die Fähigkeit eines Materials zur Volumenverringerung durch ausgeübten Druck [154]. Eine Methode, um die Kompressibilität zu beschreiben, stellt die Heckel-Analyse dar. Der Heckel-Plot beschreibt den exponentiellen Zusammenhang aus dem Pressdruck und der resultierenden Verringerung der Porosität [136]. Man kann den Kurvenverlauf in drei Bereiche einteilen: 1. einen initialen nicht-linearen Bereich, in dem die Partikel des Materials bei geringer Kraft verschoben werden und das Material so irreversibel verdichtet wird, 2. einen linearen Bereich, der die irreversible Verformung sowie die elastische Verformung der Materialien unter Druck beschreibt und 3. einen zweiten nicht-linearen Bereich bei hohem Druck, der hauptsächlich durch die elastische Verformung und geringfügig auch durch die plastische Verformung des Materials hervorgerufen wird [155, 156].

Der In-Die-Heckel-Plot von verschiedenen Materialien zeigte für TLLA15-S, TLLA24-S, DLLA24-S und das amorphe PDLLA eine starke Abnahme der Porosität bei vergleichsweise geringem Pressdruck (**Abbildung 23A**). Bei diesen Materialien konnten teilweise keine $-\ln \varepsilon$ Werte in der zweiten Krümmung der Kurve, berechnet werden, da die Implantatdichte die wahre Partikeldichte zeitweise überschritt, was in einer zeitweisen negativen Porosität resultierte. Dies ist für die In-Die-Heckel-Analyse in der Literatur beschrieben und wird kritisiert [157]. Durch den steilen Kurvenverlauf bei diesen Materialien ergab sich eine niedrige Fließspannung (**Abbildung 23B**). Die Fließspannung ist der reziproke Wert zur Steigung der linearen Regression des linearen Bereiches im aufsteigenden Teil der Kurve. Sie kann als Surrogatparameter für die Plastizität eines Materials verwendet werden [137]. Je niedriger die Fließspannung eines Materials ist, desto plastischer ist es. Das bedeutet, dass die FS-haltigen Oligomere und das amorphe PDLLA bei geringerer Druckausübung leichter plastisch verformbar sind im Vergleich zum semikristallinen PLLA (mit hoher Kristallinität) und zum TLLA28 ohne FS-Terminierung, welche flachere Kurvenverläufe aufwiesen. TLLA28 und PLLA zeigten eine geringere Verdichtung bei ausgeübten Pressdruck und somit eine höhere Fließspannung.

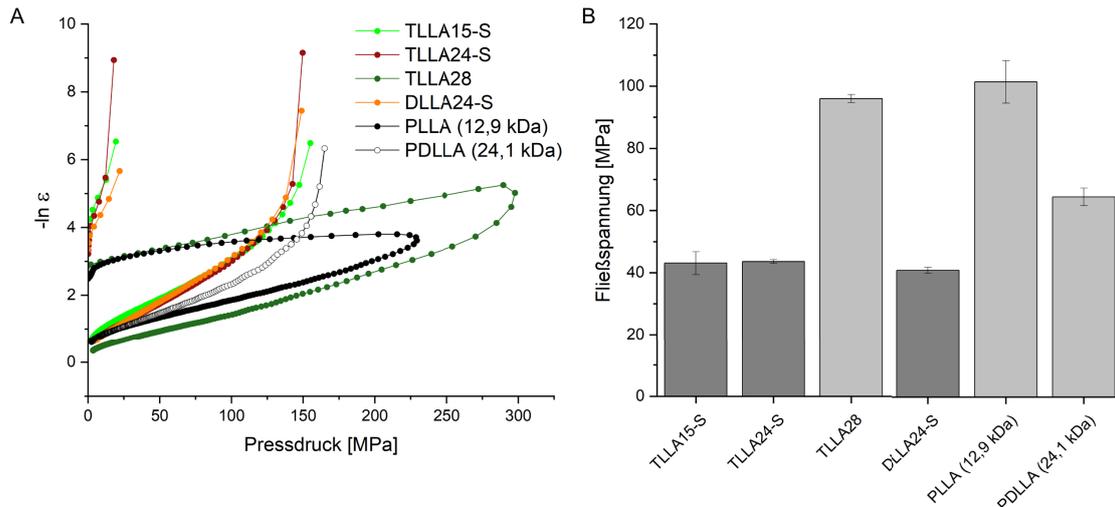


Abbildung 23. (A) In-Die Heckel-Plot (eine repräsentative Kurve von $n=6$) und (B) mittels In-Die-Heckel-Analyse ermittelte Fließspannung ($n=6$, $\bar{x} \pm s$) verschiedener Oligomere und Polymere durch Verpressen mittels einfachem Kompressionszyklus mit einer definierten Presskraft von bis zu 0,9 kN. In (B) sind FS-terminierte Oligomere in dunkelgrau und Hydroxygruppen-terminierte Oligomere und kommerzielle Polymere in hellgrau dargestellt.

Durch die FS-Terminierung konnte die Kompressibilität der Materialien erhöht werden. Die FS als Strukturbestandteil der Oligomere fungieren wahrscheinlich als Schmiermittel, indem sie die Reibung zwischen der Matrice und der Partikel, sowie vermutlich auch der Partikel untereinander, durch ihre vergleichsweise geringe Schubfestigkeit reduzieren wie es für Stearinsäure und Magnesiumstearat als Schmiermittel bei der Tablettierung beschrieben ist [152, 153].

5.3.1.4 Bestimmung der Bruchkraft

Die mechanischen Eigenschaften der Implantate wurden mittels Dreipunkt-Biegevorrichtung untersucht, da diese für die Implantation und für die Dauer der Wirkstofffreisetzung ausreichend stabil sein müssen. Spröde und steife Materialien neigen dazu während der Implantation oder in situ zu brechen, daher ist eine gewisse Flexibilität und mechanische Stabilität erforderlich. Wenn ein wirkstoffbeladenes Implantat bricht, kann dies bei Matrixsystemen zu einer erhöhten Freisetzungsrates (durch ein erhöhtes Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis) oder bei Membransystemen sogar zu einer schlagartigen Freisetzung hoher Wirkstoffmengen (Burst Release) führen und somit unerwünschte Effekte beim Patienten auslösen [71, 158, 159]. Bei Poly(α -Hydroxysäuren) ist die mechanische Stabilität von der Kristallinität, vom Molekulargewicht und vom Verarbeitungsprozess abhängig [46]. Ein höheres Molekulargewicht führt zu einer höheren mechanischen Stabilität, somit kann die je nach Anwendungsgebiet benötigte mechanische Stabilität durch die Auswahl des Molekulargewichts beeinflusst werden [46].

Eine höhere Kristallinität führt ebenfalls zu einer höheren mechanischen Stabilität, aus diesem Grund ist bei vergleichbarem Molekulargewicht semikristallines PLLA stabiler als amorphes PDLLA [32, 46].

Die maximale benötigte Kraft, um die Implantate zu brechen, wurde bestimmt (**Abbildung 24A**). Die Implantate brachen in zwei Teile und wiesen dabei maximale Kräfte von etwa 0,7-12,6 N auf und waren damit ausreichend mechanisch stabil (s.u.). Die extrudierten Proben zeigten tendenziell größere (TLLA18-S, TLLA24-S und TEOCLA24-S) oder ähnliche (DLLA24-S) Bruchkräfte im Vergleich zu den entsprechenden komprimierten Proben, was auf die geringere Porosität der extrudierten Proben im Vergleich zu den komprimierten Proben zurückzuführen sein kann (**Tabelle 6**). Bei TLLA28 (extr) lag die Bruchkraft mit etwa 0,5 N jedoch deutlich unterhalb der von TLLA28 (comp) mit 13 N. Diese beiden Proben stellen jeweils den niedrigsten und größten gemessenen Wert dar, obwohl sie aus dem gleichen Material stammen. Mögliche Ursachen dafür sind die stärkere Zersetzung (und das damit niedrigere Molekulargewicht) von dem extrudierten Material im Vergleich zum komprimierten Material und die unterschiedlichen Implantathöhen der Proben. Der Einfluss der Probenhöhe auf die Kraft ist in **Abbildung 24B** exemplarisch für TLLA24-S (extr) gezeigt. Bei den Extrudaten konnte die Probenhöhe durch Zuschneiden der Extrudatstränge einfach variiert werden. Die maximale Kraft lag bei einer Probenhöhe von 4 mm bei etwa 10,5 N; bei 6 mm bei etwa 9,5 N und bei 8 mm bei etwa 7,5 N. Eine Zunahme der Probenhöhe führte also zu einer Verringerung der Bruchkraft in der verwendeten Dreipunkt-Biegevorrichtung, wobei diese Unterschiede nicht statistisch signifikant (ANOVA, $\alpha=0,05$) waren. Dieser Effekt war nicht ausreichend groß, dass dieser alleinig die Ursache für den großen Unterschied in der Bruchkraft von TLLA28 (comp) (ca. 4 mm) und TLLA28 (extr) (ca. 6 mm) erklären könnte, weswegen beides, die unterschiedliche Höhe und das unterschiedliche Molekulargewicht, berücksichtigt werden müssen. Der Einfluss der Probenhöhe auf die Bruchkraft könnte den Unterschied zwischen den extrudierten und komprimierten Proben bei den anderen Materialien erklären. Eine Aussage darüber welches Herstellungsverfahren zu mechanisch stabileren Implantaten führt, lässt sich durch den zusätzlichen Einfluss der Höhe nicht allgemein treffen. Die vergleichsweise niedrigere Bruchkraft der kommerziellen Polymere kann auf den einfachen Kompressionszyklus zurückzuführen sein.

In der Literatur sind mechanische Testungen von Ozurdex[®], einem intravitrealen Implantat für die verlängerte Freisetzung des Wirkstoffs Dexamethason, beschrieben. Diese Untersuchungen wurden jedoch nicht per Dreipunkt-Biegevorrichtung durchgeführt und sind somit nicht direkt vergleichbar. Das Ozurdex[®] brach in zwei Teile und wies dabei eine maximale Kraft von 2,70 N auf [160]. Das Brechen des Ozurdex[®] hatte bei einer in-vivo

Studie keinen Einfluss auf die Freisetzung und die Pharmakokinetik, da sich die Oberfläche und somit das Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis nur geringfügig erhöhte [161]. Eine ähnliche Texturanalyse (ebenfalls nicht per Dreipunkt-Biegevorrichtung) wurde an Implantaten durchgeführt, welche aus Stärke und GMS bestehen und als Wirkstoffe Artesunat oder Artmethet enthalten. Die resultierende Bruchkraft lag je nach Formulierung bei 0,51-5,15 N [108]. Es gibt Untersuchungen zum Vergleich von 3D-gedruckten PLA- und PVA-Implantaten mit ähnlichen Dimensionen wie den hier besprochenen Implantaten. Hier wurde eine Dreipunkt-Biegetestung durchgeführt und die maximalen Kräfte lagen etwa zwischen 18 und 28 N [71]. Als Referenz wurden mechanische Testungen von Medizinprodukten, wie 3D-gedruckte PLA-Schrauben für orthopädische Anwendungen, betrachtet. Hier waren die Durchmesser mit 1-2 mm vergleichbar und es wurde ebenfalls eine Dreipunkt-Biegetestung durchgeführt. Die maximal benötigten Kräfte lagen zwischen 0,5 und 10 N [71]. Da die getesteten Schrauben für Knochenheilungsprozesse angewendet werden sollen und Knochen höheren Kräfteinwirkungen ausgesetzt sind als weiche Gewebe, werden für die hier besprochenen Implantate geringere Kräfteinwirkungen erwartet. Somit wird die initiale mechanische Stabilität bei den in dieser Arbeit untersuchten Implantaten aus niedermolekularen Oligomeren / Polymeren mit Bruchkräften von 0,7-12,6 N als ausreichend bewertet.

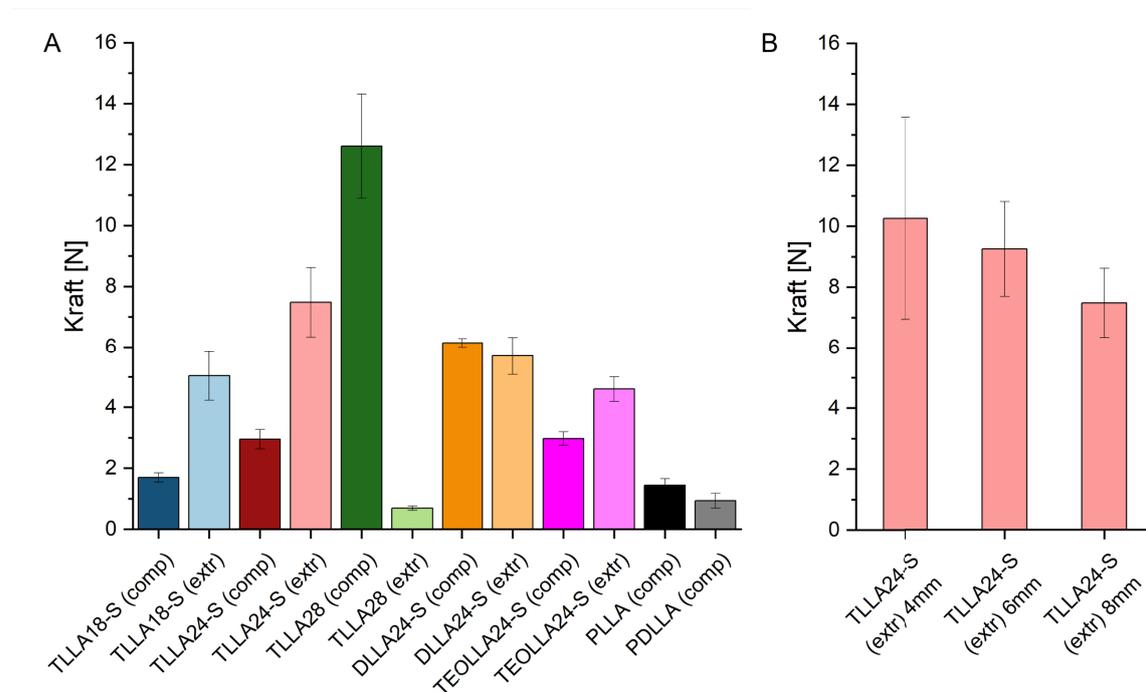


Abbildung 24. (A) Kraft die benötigt wurde, um zylindrische Formkörper (Implantate) verschiedener Oligomere / Polymere zu brechen, welche durch Kompression oder Extrusion hergestellt wurden ($n=6$, $\bar{x} \pm s$) (B) Kraft die benötigt wurde, um TLLA24-S Extrudate unterschiedlicher Probenhöhe (Länge) zu brechen ($n=6$, $\bar{x} \pm s$).

5.3.2 *Implantate aus binären Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff*

GMS ist ein amphiphiles Tensid mit einem geringen HLB-Wert (Hydrophilic-Lipophilic-Balance) von 3,8 und ist praktisch unlöslich in Wasser [162]. Der HLB-Wert nach Griffin kennzeichnet nichtionische Tenside nach ihren amphiphilen Eigenschaften und ergibt sich aus dem Verhältnis des lipophilen und hydrophilen Anteils eines Tensids und kann Werte zwischen 0 und 20 annehmen [163]. Je niedriger der Wert, desto lipophiler die Substanz. Somit ist GMS als amphiphiles Tensid vergleichsweise hydrophob und wird in dieser Arbeit so bezeichnet. PVA wurde als hydrophiler, wasserlöslicher Hilfsstoff verwendet [164].

5.3.2.1 **Morphologie, Masse, Dimensionen, Dichte**

Die Implantate aus binären Mischungen des Oligomers TLL24-S bzw. des Polymers PLLA mit den Hilfsstoffen PVA bzw. GMS wurden mittels Kompression hergestellt und die Mischungsverhältnisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Im Folgenden wird auf die Zusatzbezeichnung „comp“ verzichtet.

Die zylinderförmigen Implantate hatten einen Durchmesser von 2 mm. Die Befüllung der Matrize erfolgte manuell und volumendosiert, wodurch es zu Variationen der Massen (23-33 mg) und der Höhen (6,5-9,5 mm) der so hergestellten Implantate aus unterschiedlichen Mischungen kam. Die Porosität der Implantate lag zwischen 2,1 und 7,0 %, wobei diese mit steigendem GMS-Anteil in den Mischungen sank (**Tabelle 7**). GMS hat eine selbst-schmierende Funktion und könnte so zu einer höheren Kompressibilität der Mischungen beitragen [153, 165].

Tabelle 7. Masse, Dimensionen, Porosität ($\bar{x}\pm s$) und wahre Dichte der mittels Kompression hergestellten Implantate aus Mischungen von TLLA24-S bzw. PLLA mit PVA und GMS.

Chargenbezeichnung	Masse [mg]	Höhe [mm]	Durchmesser [mm]	Wahre Dichte ¹ [mg/mm ³]	Porosität [%]
T24_PVA10 (n=15)	27,16±0,33	7,59±0,09	1,98±0,01	1,217	4,4±0,7
T24_PVA40 (n=15)	29,54±0,67	8,17±0,20	1,99±0,01	1,237	5,9±0,5
T24_GMS10 (n=15)	28,64±0,31	8,15±0,10	1,98±0,01	1,191	4,1±0,8
T24_GMS40 (n=15)	32,31±0,48	9,35±0,14	1,99±0,01	1,138	2,2±0,9
PL_GMS10 (n=15)	23,25±0,26	6,48±0,07	1,99±0,01	1,245	7,0±0,8
PL_GMS40 (n=15)	23,06±0,31	6,50±0,09	1,98±0,01	1,170	2,1±0,7

¹Die wahre Dichte der Mischungen wurde nach **Gleichung 4** berechnet. Die gemessenen wahren Dichten von PVA und GMS betragen $1,279\pm 0,001$ mg/mm³ bzw. $1,045\pm 0,001$ mg/mm³.

Die Implantate wiesen eine glatte Oberfläche auf und hatten ein homogenes Erscheinungsbild (**Abbildung 25**). GMS war an der leicht transparenten und der dunkleren Farbgebung zu erkennen.

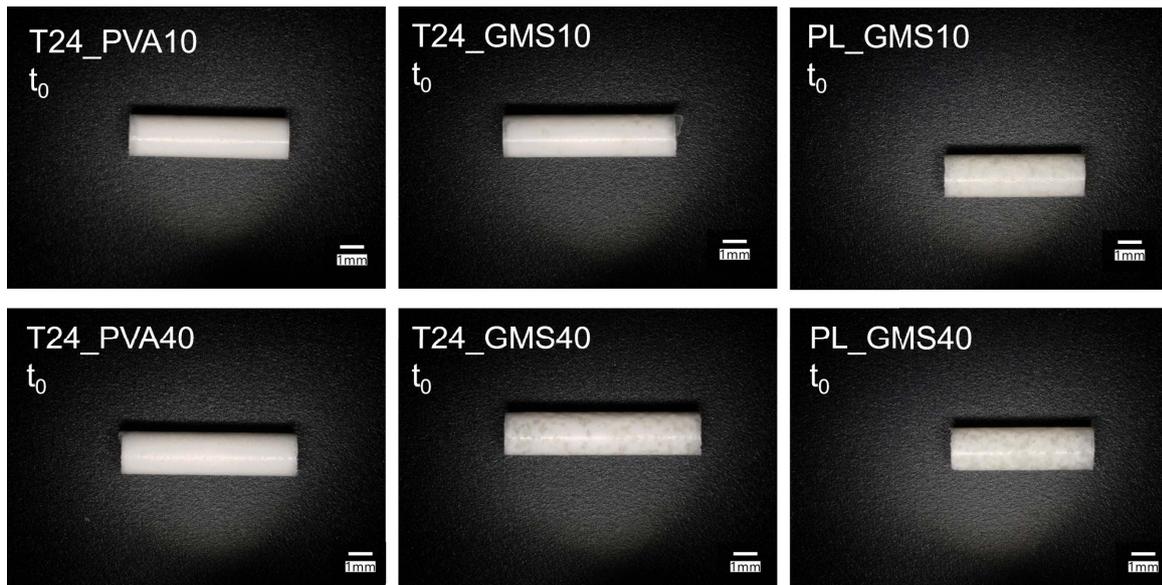


Abbildung 25. Digitalmikroskopische Aufnahmen der Implantate nach der Herstellung (t_0) mittels Kompression aus Mischungen von TLLA24-S bzw. PLLA mit PVA und GMS, Maßstabskala 1 mm, (eine repräsentative Probe von $n=15$).

5.3.2.2 Thermische Eigenschaften

Die T_m von reinem PVA und reinem GMS wurden mittels DSC-Messung bestimmt und betragen etwa 164 °C bzw. 74 °C. Durch die Mischungen von TLLA24-S mit PVA bzw. GMS wurden die T_m der LA-reichen Domäne, sowie die T_g von TLLA24-S gesenkt (**Abbildung 26**). Mit steigendem Anteil an zugemischtem Hilfsstoff wurden T_m und T_g stärker herabgesetzt. Das Gleiche war bei den Mischungen von PLLA mit GMS für die T_m zu erkennen (die T_g war bei dem semikristallinen PLLA im Standard-DSC-Programm nicht zu ermitteln und konnte auf diese Weise auch bei den Mischungen nicht detektiert werden). Auch die T_m von GMS wurde in der Mischung verringert und lag bei etwa 71 °C. Der Schmelzpeak von GMS war breit, sodass der Beginn des Schmelzvorgangs je nach Mischung bei 30-45 °C lag. Im Hinblick auf die nachfolgende beschleunigte Abbaustudie bei 60 °C ist demnach ein Erweichen des GMS zu erwarten.

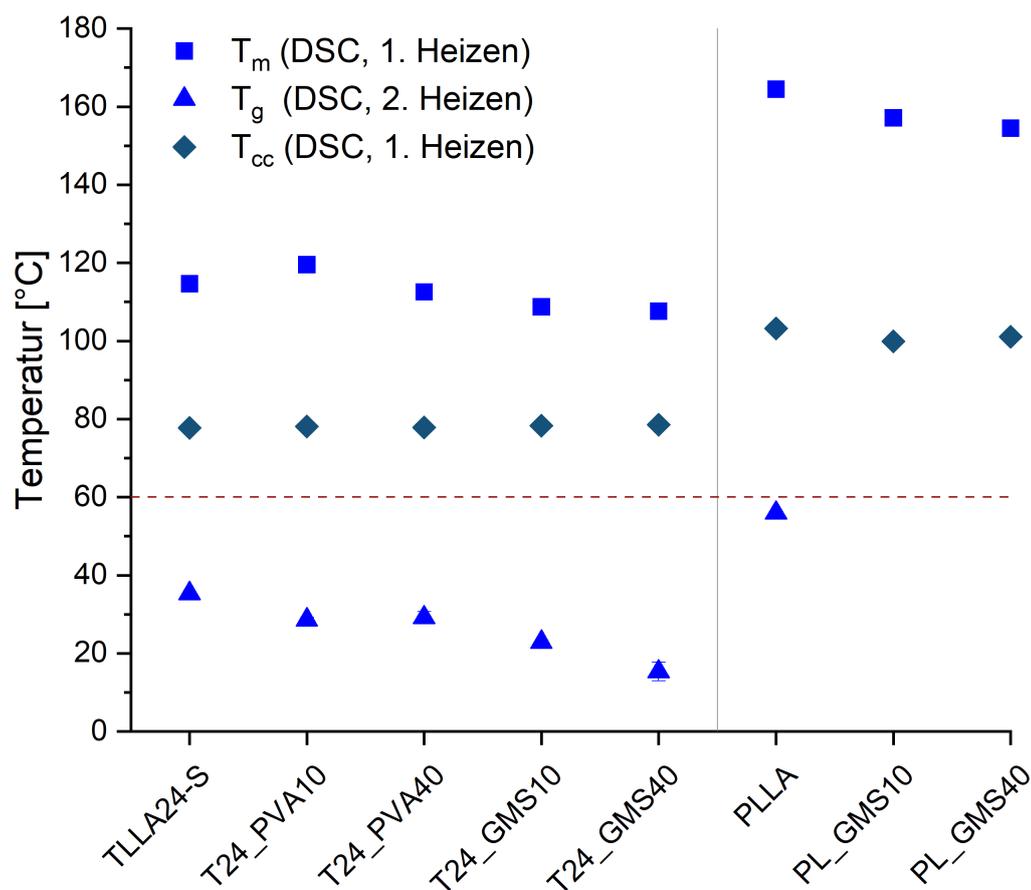


Abbildung 26. Mittels DSC-Messungen bestimmte Schmelztemperatur (T_m) der LA-reichen Domänen, Glasübergangstemperaturen (T_g) zweiten Heizzyklus und Temperatur der Kaltkristallisation (T_{cc}) ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) von TLLA24-S bzw. PLLA als unverarbeitete Materialien und als zu Implantaten komprimierten Mischungen mit PVA und GMS.

5.3.3 Implantate aus binären Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem Wirkstoff

5.3.3.1 Morphologie, Masse, Dimensionen, Dichte

Die Implantate aus binären Mischungen der Oligomere / Polymere mit den Wirkstoffen IBU bzw. TA wurden mittels Kompression hergestellt und die Mischungsverhältnisse sind in **Tabelle 3** dargestellt. Im Folgenden wird auf die Zusatzbezeichnung „comp“ verzichtet.

Die zylindrischen Implantate hatten einen Durchmesser von 2 mm. Die Matrize wurde manuell und volumendosiert befüllt, wodurch es zu Variationen der Massen (16-28 mg bei IBU-haltigen, 13-24 mg bei TA-haltigen Implantaten) und der Höhen (4,5-7,8 mm bei IBU-haltigen, 3,7-6,6 mm bei TA-haltigen Implantaten) der Implantate unterschiedlicher Mischungen kam (**Tabelle 8**). Bei den IBU-haltigen Implantaten lag die Porosität bei etwa

5 %, mit Ausnahme von PL_IBU10 bei dem diese mit 9,4 % etwa doppelt so hoch war (**Tabelle 8**). Bei den TA-haltigen Implantaten lag die Porosität ebenfalls bei etwa 5 % mit Ausnahmen von TEO_TA10, PL_TA10 und PDL_TA10, bei denen diese bei 8,6-10,5 % lag. Eine hohe Porosität (8,6 % bzw. 10,8 %) konnte auch bei den komprimierten Implantaten aus jeweils reinem TEOLLA24-S und PLLA beobachtet werden (**Tabelle 6**).

Tabelle 8. Masse, Dimensionen, Porosität ($\bar{x}\pm s$) und wahre Dichte (\bar{x}) der mittels Kompression hergestellten Implantate aus Mischungen von verschiedenen Oligomeren / Polymeren mit den Wirkstoffen IBU und TA.

Chargenbezeichnung	Masse [mg]	Höhe [mm]	Durchmesser [mm]	Wahre Dichte ¹ [mg/mm ³]	Porosität [%]
T24_IBU10 (n=3)	27,63±0,13	7,83±0,05	1,99±0,00	1,190	4,7±0,2
D24_IBU10 (n=3)	21,30±0,15	5,96±0,06	2,00±0,01	1,198	5,0±0,4
T28_IBU10 (n=3)	16,70±0,26	4,48±0,05	2,00±0,00	1,260	5,9±0,6
PL_IBU10 (n=3)	24,62±0,16	6,85±0,04	2,01±0,01	1,254	9,4±0,5
PDL_IBU10 (n=3)	20,02±0,25	5,54±0,05	2,01±0,00	1,190	4,3±0,4
T24_TA10 (n=3)	23,74±0,41	6,62±0,07	2,00±0,01	1,211	5,7±1,1
D24_TA10 (n=3)	17,57±0,36	4,85±0,11	2,00±0,01	1,219	4,7±0,8
T28_TA10 (n=3)	13,36±0,14	3,71±0,09	2,00±0,01	1,283	5,3±1,5
T15_TA10 (n=3)	14,98±0,33	4,32±0,13	1,96±0,01	1,181	5,0±0,8
TEO_TA10 (n=3)	16,45±0,18	4,89±0,13	1,96±0,01	1,230	9,7±2,2
PL_TA10 (n=3)	20,89±0,69	6,01±0,16	2,00±0,01	1,277	8,6±0,6
PDL_TA10 (n=3)	17,11±0,28	5,03±0,06	2,00±0,00	1,211	10,5±2,1

¹Die wahre Dichte der Mischungen wurde nach **Gleichung 4** berechnet. Die gemessenen wahren Dichten von TA und IBU betragen 1,322±0,003 mg/mm³ bzw. 1,110±0,001 mg/mm³.

Die Implantate wiesen eine glatte Oberfläche auf und hatten ein homogenes Erscheinungsbild (**Abbildung 27**). Im Fall von den Implantaten aus den kommerziellen Polymeren PLLA und PDLLA war das Erscheinungsbild unregelmäßiger, was vermutlich durch die größeren Partikel der pulverförmigen Polymere trotz Sieben mit einer Maschenweite von 355 μm begründet ist (**Abbildung A 2**).

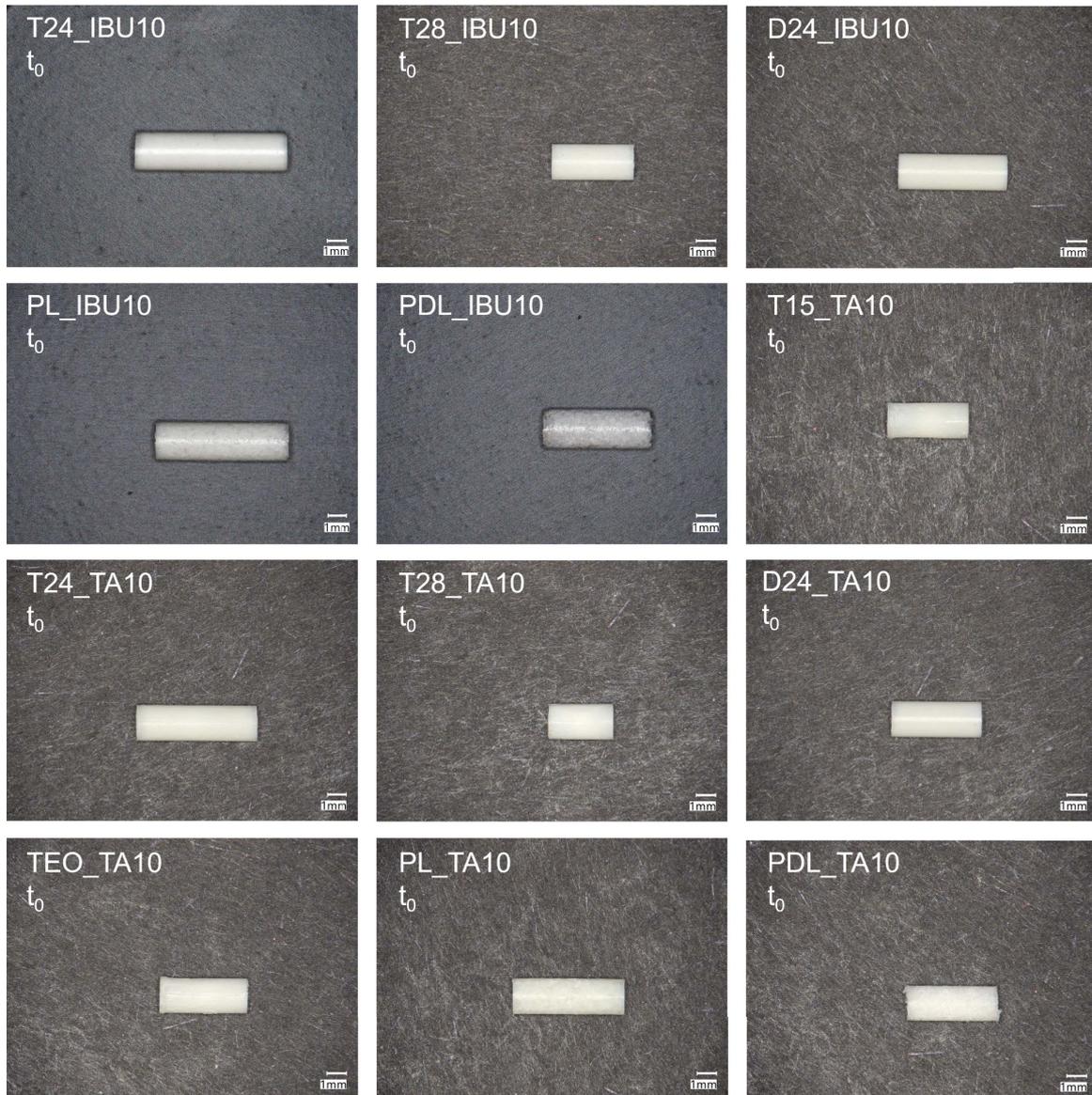


Abbildung 27. Digitalmikroskopische Aufnahmen der Implantate nach der Herstellung (t_0) mittels Kompression aus Mischungen von verschiedenen Oligomeren / Polymeren mit den Wirkstoffen IBU und TA, Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3$).

5.3.3.2 Thermische Eigenschaften

In **Abbildung 28** sind die thermischen Eigenschaften der reinen Oligomere / Polymere im Vergleich der zu Implantaten verarbeiteten Mischungen dieser mit IBU oder TA dargestellt. Durch die Mischung mit TA wird die T_m der Oligomere und Polymere jeweils erhöht. Das spricht für die Bildung von reineren Kristallen der LA-reichen Domänen. Vermutlich lagern sich die hydrophoben FS zum hydrophoben TA hin aus, sodass sich weniger LA/FS-Mischdomänen und reinere LA-Domänen mit höherem Schmelzpunkt ausbilden. Bei PLLA wird die T_m durch die Mischung mit den Wirkstoffen leicht gesenkt und der Glasübergang wird im ersten Aufheizen (im Standardprogramm der DSC-Messungen) sichtbar, ist jedoch gering ausgeprägt. Das deutet darauf hin, dass die Kristallisation vom semikristallinen PLLA gestört wird und der amorphe Anteil größer wird. Bei der Mischung mit IBU wird die T_g und T_m verringert, was darauf hindeutet, dass das IBU sich eher in den vergleichsweise hydrophileren LA-reichen Domänen befindet und Mischdomänen ausgebildet werden.

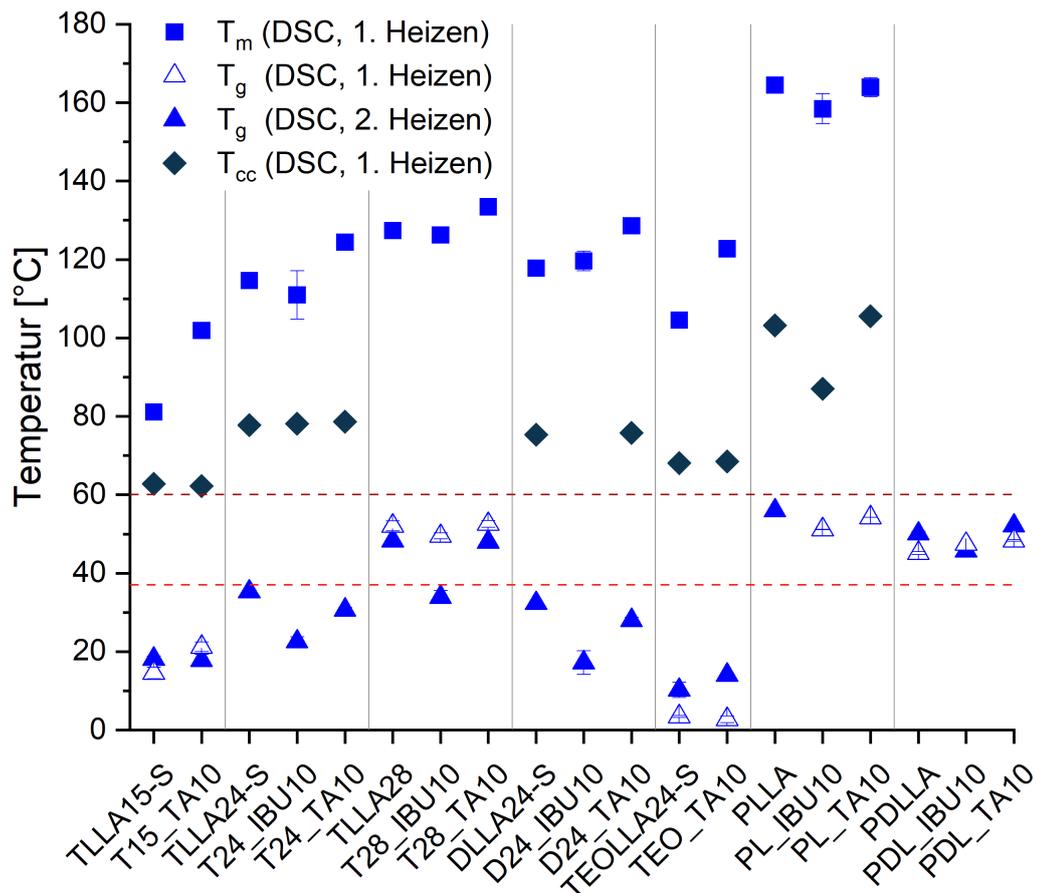


Abbildung 28. Mittels DSC-Messungen bestimmte Schmelztemperatur (T_m) der LA-reichen Domänen, Glasübergangstemperaturen (T_g) des ersten und zweiten Heizzyklus und Temperatur der Kaltkristallisation (T_{cc}) ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) von den Oligomeren / Polymere als unverarbeitete Materialien und als zu Implantaten komprimierten Mischungen mit IBU und TA.

5.3.3.3 Bestimmung der Bruchkraft

Die Bestimmung der Bruchkraft und deren Relevanz wurden für die Implantate aus reinen Oligomeren / Polymeren bereits in Kapitel 5.3.1.4 besprochen.

Die wirkstoffhaltigen Implantate brachen in zwei Teile und wiesen dabei maximale Kräfte von etwa 0,7-7 N auf (**Abbildung 29**). Die mechanische Stabilität kann also ebenfalls als ausreichend bewertet werden ($>0,5$ N) [71]. Im Vergleich zu den Implantaten aus reinen Oligomeren / Polymeren waren die Bruchkräfte bei den wirkstoffhaltigen Implantaten geringer (für die meisten Materialien um etwa 1 N geringer, für D24_IBU10 um etwa 4 N geringer und für T28_IBU um etwa 6 N geringer). Der in Kapitel 5.3.1.4 ebenfalls besprochene Einfluss der Probenhöhe auf die Bruchkraft ist dabei vermutlich gering, denn die Probenhöhe der IBU-haltigen Implantate ist nur geringfügig ($< 0,6$ mm) größer und die der TA-haltigen Implantate geringfügig ($< 0,9$ mm) kleiner (**Tabelle 6** und **Tabelle 8**) als die Probenhöhe der jeweiligen Implantate aus reinem Oligomer / Polymer. Eine kleinere Probenhöhe würde zu einer größeren Bruchkraft führen, trotzdem waren die Bruchkräfte für die TA-haltigen Implantate geringer als die der jeweiligen Implantate aus reinem Material. Eine Ausnahme stellte TEOLLA24-S dar, hier waren die Bruchkraft von TEO_TA10 mit etwa 5,5 N und die Probenhöhe mit etwa 4,5 mm größer als die des reinen Materials (4,5 N bzw. 4,9 mm). PDL_TA10 erwies sich in der Handhabung als fragil und ist leicht gebrochen. Mit einer durchschnittlichen Bruchkraft von 0,7 N lag diese zwar bei über 0,5 N, jedoch war die Standardabweichung mit 0,4 N groß. Die Probenhöhe von T28_TA war mit 3,71 mm zu gering, um die Proben auf der Probenablage des Probentisches platzieren zu können und konnten daher nicht gemessen werden.

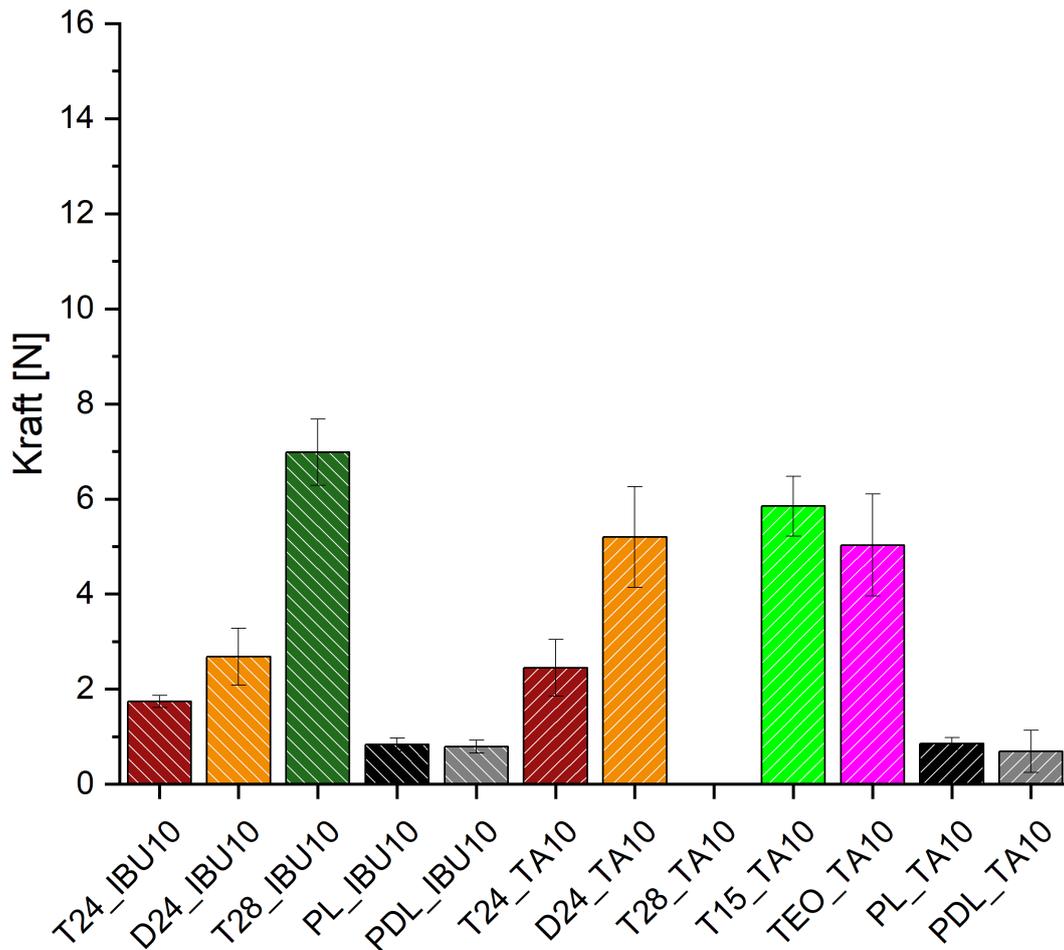


Abbildung 29. Kraft die benötigt wurde, um die jeweiligen Implantate verschiedener Oligomere / Polymere zu brechen, welche durch Kompression hergestellt wurden ($n=6$, $\bar{x} \pm s$).

5.3.3.4 Partikelmorphologie und Partikelgrößenverteilung

Die Materialien wurden vor dem Mischen und vor der Betrachtung unter dem Digitalmikroskop bzw. vor der Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 355 μm gesiebt. Die Partikelmorphologie und Partikelgrößenverteilungen waren hinsichtlich der Mischgüte und der Freisetzungsuntersuchung von Interesse.

IBU lag als nadelförmige, transparente Partikel vor (**Abbildung 30**). Die mediane Partikelgröße (d_{50}) von IBU betrug 101 μm . Die IBU-Partikel können in den Pulvermischungen mit verschiedenen Oligomeren und Polymeren gefunden und von diesen unterschieden werden. Von T24_IBU10 war nicht ausreichend Pulvermischung für die Anfertigung von mikroskopischen Aufnahmen vorhanden.

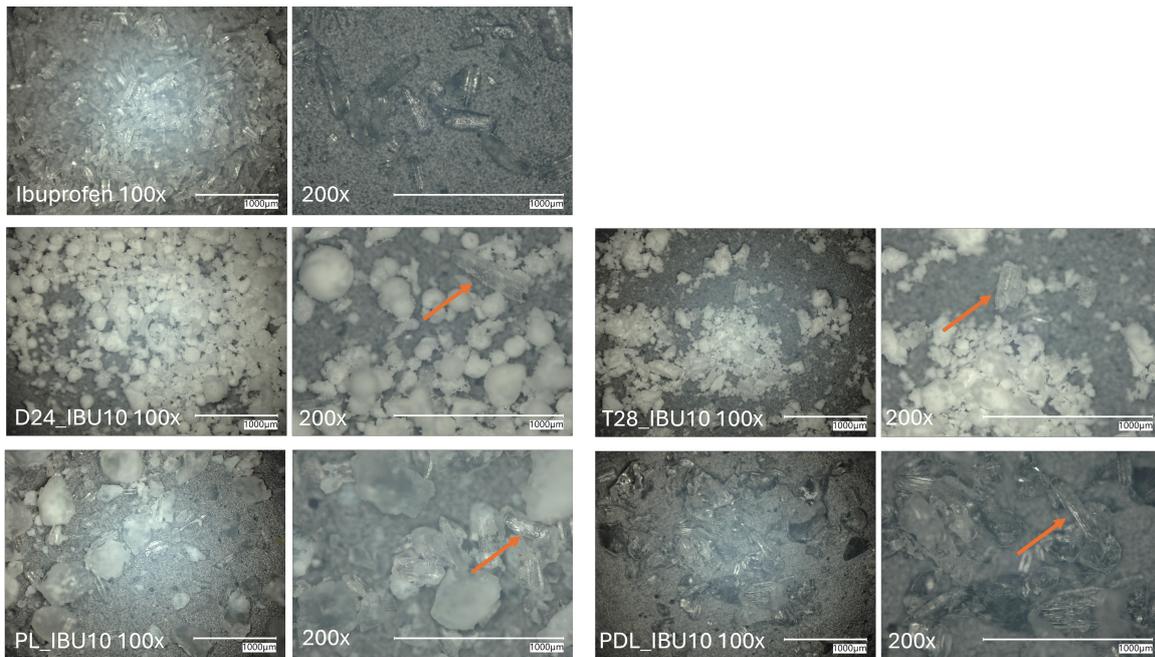


Abbildung 30. Digitalmikroskopische Aufnahmen von IBU und der Pulvermischungen von Oligomeren / Polymeren mit IBU bei 100-facher Vergrößerung (links) und bei 200-facher Vergrößerung (rechts), Maßstabskala 1000 µm. IBU-Partikel in den Pulvermischungen sind beispielhaft durch den orangefarbenen Pfeil hervorgehoben.

TA lag als mikronisiertes, weißes Pulver mit einem geringen d_{50} von 41 µm vor. Bei den Mischungen mit den kommerziellen Polymeren hafteten TA Partikel an der Oberfläche der deutlich größeren (d_{50} von PDLLA 266 µm) Polymerpartikeln (**Abbildung 31**). Aus der Literatur ist bekannt, dass kleinere Wirkstoffpartikel an größeren Hilfsstoffpartikeln anhaften können [166].

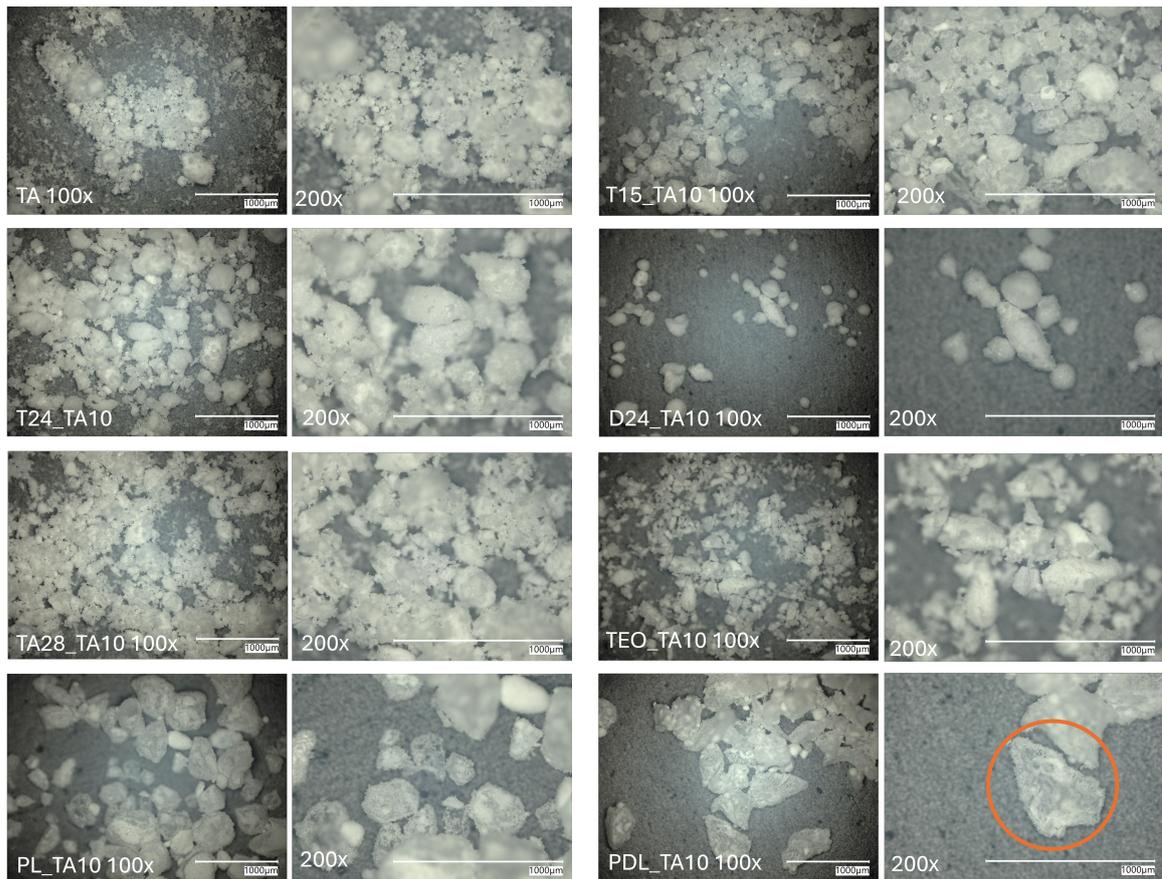


Abbildung 31. Digitalmikroskopische Aufnahmen von TA und der Pulvermischungen von Oligomeren / Polymeren mit TA bei 100-facher Vergrößerung (links) und bei 200-facher Vergrößerung (rechts), Maßstabskala 1000 μm . An der Oberfläche von deutlich größeren Polymerpartikeln anhaftende TA-Partikel sind beispielhaft durch den orangefarbenen Kreis hervorgehoben.

Die medianen Partikelgrößen der pulverförmigen Oligomere / Polymere sind in **Tabelle A 1** angegeben und lagen zwischen 69 μm (DLLA24-S) und 266 μm (PDLLA). Zum besseren Vergleich von Oligomer / Polymer mit den Wirkstoffen sind die mittels Laserdiffraktometrie bestimmten Partikelgrößenverteilungen als Verteilungsdichte in **Abbildung 32** gezeigt. Von TLLA15-S und PLLA gab es nicht genug Material für eine Partikelgrößenbestimmung und für PDLLA reichte die Materialmenge nur für eine Einfachbestimmung. Bei TLLA28 lagen viele Partikel im Bereich von etwa 0,5-20 μm und bei DLLA24-S im Bereich von etwa 1-30 μm und diese waren somit vergleichsweise klein. Bei PDLLA lagen viele Partikel bei etwa 100-400 μm und waren damit am größten. Die Wirkstoffe TA und IBU wiesen Partikelgrößen im Bereich von etwa 0,5-50 μm bzw. 20-200 μm auf.

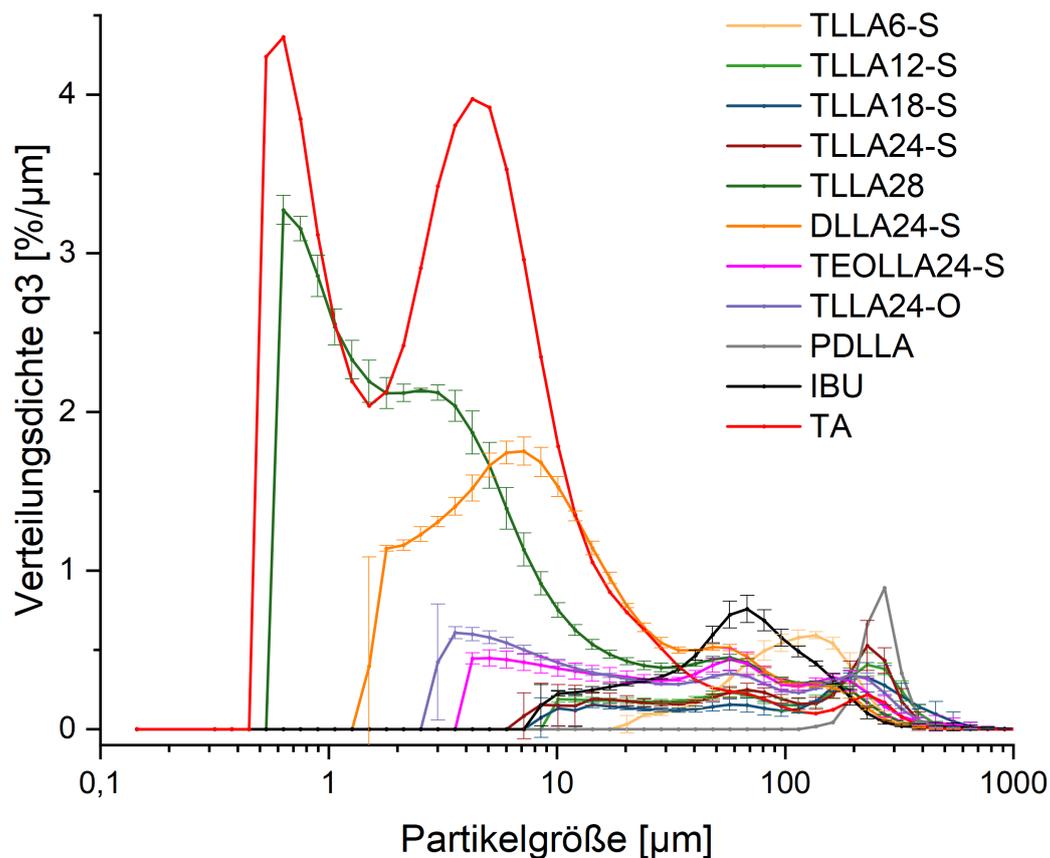


Abbildung 32. Mittels Laserdiffraktometrie bestimmte Verteilungsdichten q_3 ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) der Oligomere / Polymere und der Wirkstoffe IBU und TA nach dem Sieben ($355 \mu\text{m}$).

Die Mischgüte ist im Allgemeinen abhängig von der Mischzeit, Partikelgröße, Partikelform, Partikelgrößenverteilung, Dichte, Konzentration, Fließverhalten und Feuchte der Komponenten. Ungleiche Partikelgrößen und Partikeldichten, eine breite Partikelgrößenverteilung und ein geringer Wirkstoffanteil begünstigen ebenfalls Entmischungen [166]. Daher kann der geringe Wirkstoffanteil von 10 % potenziell Entmischungen und somit inhomogene Mischungen von Matrixmaterial und Wirkstoff begünstigen. Auch die breite Partikelgrößenverteilung und die nadelförmige Gestalt der IBU-Partikel, sowie die ungleichen Partikelgrößen von TA und insbesondere PDLLA können zu inhomogenen Mischungen führen.

5.4 Abbaustudien

PLA wird in wässriger Umgebung durch Spaltung der Esterbindungen hydrolytisch abgebaut, wobei Milchsäure und kurze Milchsäureoligomere entstehen [56]. Der hydrolytische Abbau der Oligomere kann an den Esterbindungen der OLLA-Domänen und zusätzlich an den Esterbindungen der terminalen FS auftreten. Als Abbauprodukte sind also neben Milchsäuren und kurzen Milchsäureoligomeren zusätzlich freie FS und FS-Ester von kürzeren Milchsäureoligomeren denkbar. FS bzw. FS-haltige kürzere OLLA-Ketten setzen im Vergleich zu Milchsäuren weniger Protonen pro Molekulargewicht frei und senken dabei weniger den pH-Wert des Mediums. Die FS tragen also im Vergleich zu Milchsäuren stärker zum Molekulargewicht der Oligomermatrix bei und können die Oligomere potenziell chemisch und mechanisch durch nicht-kovalente Wechselwirkungen untereinander stabilisieren. Um einen Abbau durch mikrobielle Spaltung der Esterbindungen zu vermeiden, wurde das verwendete Abbaumedium (PBS, pH 7,4) mit 0,1 g/l Natriumazid konserviert [46, 58, 59].

Die pH-Rate wurde auf die initiale Oberfläche der zylinderförmigen Proben bezogen, da die per Kompression (comp) hergestellten Implantate der verschiedenen Chargen deutliche Unterschiede in den Probenhöhen und somit in den Oberflächen aufwiesen (**Abbildung 20, Tabelle 6**). Zu späteren Probezeitpunkten konnte die Oberfläche nicht immer bestimmt werden, da die Proben nicht mehr intakt waren, weshalb die initiale Oberfläche verwendet wurde. Die Oberfläche korrelierte mit der Probenmasse (lineare Regression, $R^2 = 0,997$, **Abbildung A 3**). Da mit erhöhter Masse und Oberfläche mehr saure Abbauprodukte freigesetzt werden können, erfolgte diese Normierung auf die Oberfläche für eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Chargen [56]. Um darzustellen, ob der Masseverlust gleichmäßig ist oder sich über die Zeit beschleunigt bzw. verlangsamt, wurde der Masseverlust pro Zeitintervall berechnet (Masseverlust-Rate) und gegen die Klassenmitte der Zeit aufgetragen. Mithilfe der Pufferkapazität und den gemessenen pH-Werten wurden die Stoffmenge an freigesetzten Protonen berechnet und diese vereinfacht als Milchsäuren angenommen. Die so berechnete freigesetzte Masse von Milchsäure wurde kumuliert und auf die initiale Probenmasse bezogen, was im Folgenden als hydrolytischer Masseverlust beschrieben wird. Dieser hydrolytische Masseverlust wurde mit dem gravimetrischen Masseverlust (100 % - prozentuale verbleibenden Masse) verglichen.

Die Volumina der Proben über die Zeit und der prozentuale Wassergehalt wurden untersucht, da sich das Volumen durch Oberflächenerosion oder Quellung verändern kann

und die Wasseraufnahme einen entscheidenden Einfluss auf das Abbauverhalten hat [58, 60].

5.4.1 Beschleunigte Abbaustudie

Um einen ersten und schnellen Überblick über das *in vitro* Abbauverhalten der neuen Materialien zu erhalten, wurde eine beschleunigte Abbaustudie bei 60 °C in PBS (pH 7,4; 0,1 g/l Natriumazid) über 80 bzw. 130 Tage durchgeführt. Der hydrolytische Abbau ist von den experimentellen Parametern wie pH-Wert und Temperatur abhängig. Durch erhöhte Temperatur oder durch die Wahl eines nicht neutralen Abbaumediums kann der Abbau beschleunigt werden [59, 62]. In der Literatur konnte bei der Untersuchung des Abbaus von PLA und PLGA bei neutralen pH-Wert (7,4) gezeigt werden, dass verschiedene Matrixmaterialien prinzipiell das gleiche Abbauverhalten aufwiesen [58]. Selbst bei einem niedrigen pH-Wert von 2 änderte sich das Abbauverhalten im Vergleich zum neutralen pH-Wert kaum. Das wurde damit begründet, dass auch bei neutralen pH-Wert bereits autokatalytische Prozesse durch saure Abbauprodukte stattfinden können. Bei hohem pH-Wert hingegen änderte sich die Erosionskinetik deutlich. Die Materialien zeigten ein lineares Abbauprofil, welches auf Oberflächenerosion hindeutet bei einem gleichzeitig schnellerem Abbau [58]. Um prinzipiell zwischen den verschiedenen Erosionskinetiken unterscheiden zu können, wurde in dieser beschleunigten Abbaustudie eine erhöhte Temperatur und ein neutrales Abbaumedium gewählt. Eine beschleunigte Abbaustudie erlaubt keine Berechnung der Abbaurate unter physiologischen Bedingungen, sondern dient dem Vergleich von verschiedenen Materialien, um insbesondere das Abbauverhalten von neuen Materialien zu untersuchen. Unter physiologischen Bedingungen kann ein vollständiger Abbau mehrere Jahre dauern [62, 167].

5.4.1.1 Implantate aus reinen Oligomeren / Polymeren

5.4.1.1.1 Durch Kompression hergestellte Proben

Für die beschleunigte Abbaustudie wurden Materialien ausgewählt, die erst oberhalb der Testtemperatur von 60 °C einen sichtbaren Schmelzbereich zeigten (s. Kapitel 5.2.3., **Abbildung 16**). Die Massehalbwegszeiten betragen 47, 55 und 56 Tage für TLLA18-S, TLLA24-S und TLLA28 (**Tabelle 9**). Das lineare DLLA24-S zeigte mit einer Massehalbwegszeit von 68 Tagen einen langsameren Abbau als das entsprechende dreiarmlige TLLA24-S, was wahrscheinlich auf sterische Effekte der dreiarmligen Struktur zurückzuführen ist, die die Wechselwirkungen zwischen den semikristallinen OLLA-Domänen beeinflussen. In der Literatur zeigte verzweigtes PDLLA eine kürzere Abbauphase als lineares PDLLA [168]. Auch für semikristallines PLLA wird für Polymere mit

mehreren Armen ein schnellerer Abbau erwartet [146]. Das kommerzielle, lineare und niedermolekulare (12,9 kDa) PLLA zeigte mit 90 Tagen Halbwertszeit den langsamsten Abbau.

Tabelle 9. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S und PLLA) hergestellt wurden. Massehalbwegszeit und niedrigster gemessener pH-Wert des Abbaupuffers ($n=3-12$, $\bar{x}\pm s$) mit entsprechendem Zeitpunkt. Die Massehalbwegszeit ist der Zeitpunkt, an dem 50 % der ursprünglichen Masse verloren gegangen sind, berechnet durch Regression der Messwerte ($n=3$, \bar{x}) direkt über und unter 50 %.

Chargenbezeichnung	Massehalbwegszeit	Niedrigster gemessener pH-Wert mit dazugehörigem Zeitpunkt
TLLA18-S (comp)	47 d	5,89±0,05 (27 d)
TLLA24-S (comp)	55 d	6,10±0,03 (27 d)
TLLA28 (comp)	56 d	6,49±0,04 (23,5 d)
DLLA24-S (comp)	68 d	6,61±0,03 (17,5 d)
PLLA (comp)	90 d	6,65±0,03 (60 d und 73,5 d)

Die Masseverlustprofile zeigten einen kontinuierlichen Abbau, sogar beim kommerziellen PLLA, welches als hochmolekulares Polymer in der Literatur für Bulkerosion bekannt ist (**Abbildung 33A**) [32, 59]. Das kann auf das niedrige Molekulargewicht zurückgeführt werden. Der Effekt von autokatalytischen Abbau ist besonders bei längeren Polymerketten, also höherem Molekulargewicht ausgeprägt [66]. Neben anderen Faktoren, bestimmt das Molekulargewicht von PLA-Implantaten die Abbaurate, wobei diese mit zunehmendem Molekulargewicht abnimmt [143]. Die Abbaurate von PLLA war verglichen mit den Oligomeren geringer. Der langsame Abbau ist wahrscheinlich auf die hohe Kristallinität (Herstellerangabe 70 %) des PLLA zurückzuführen (s Kapitel 5.2.3), da eine hohe Kristallinität den Polymerabbau verlangsamt [44]. Die hohe Kristallinität kann die Diffusion von Wasser limitieren und somit den Zugang zu den hydrolytisch spaltbaren Esterbindungen einschränken [62]. Aus diesem Grund spielt die Kristallinität eine entscheidende Rolle beim Abbau. Bei semikristallinen Poly(Estern) wie PLLA wird Wasser bevorzugt über die amorphen Bereiche aufgenommen, wodurch diese zuerst abgebaut werden und die Kristallinität zunimmt [59, 60]. Da die Oligomere ebenfalls semikristalline Materialien sind, ist dieser Mechanismus hier auch denkbar. Allgemein wurde die Kristallinität der Materialien im Rahmen dieser Arbeit nicht direkt bestimmt, jedoch konnten die amorphen und kristallinen Anteile der Materialien durch die Phasenübergänge in den

Thermogrammen der DSC-Messungen dargestellt werden. Dabei war der Glasübergang für die Oligomere mit der verwendeten Standardmethode darstellbar, wohingegen dieser beim kommerziellen PLLA erst bei schnellerem Abkühlen sichtbar wurde. Das spricht dafür, dass PLLA eine höhere Kristallinität aufweist als die Oligomere, was den langsamen Abbau erklären kann. In der Literatur ist außerdem beschrieben, dass durch das Einführen von mehreren Polymerarmen die Kristallinität von PLLA durch eine Störung der Anordnung der Polymerketten gesenkt wird, was wiederum zu einem Anstieg der Abbaurate führt [70]. PLLA zeigte initial auch die geringste Masserverlust-Rate, welche sich jedoch kontinuierlich beschleunigte, was auf einen autokatalytischen Abbau im Materialbulk hindeutet (**Abbildung 33C**). Bei TLLA28 beschleunigte sich der Abbau ebenfalls, besonders zwischen etwa 17 und 45 Tagen, wodurch die Masserverlust-Rate hier deutlich größer war als bei den anderen Materialien. Bei TLLA18-S und TLLA24-S trat die Beschleunigung der Abbaurate zwischen 17 und 45 Tagen ebenfalls auf, jedoch weniger stark ausgeprägt. Bei DLLA24-S war die Masserverlust-Rate gering und verringerte sich sogar über die Zeit, sodass DLLA24-S nach etwa 70 Tagen die geringste Abbaurate verglichen mit den anderen Materialien aufwies. Das stimmt mit der Literatur überein, in der beim Vergleich von verzweigten mit entsprechenden linearen PLA ähnlichen Molekulargewichts gezeigt werden konnte, dass Verzweigungen zu einer Verringerung der Kristallinität und somit zu einem schnelleren Abbau führen [68, 70, 146].

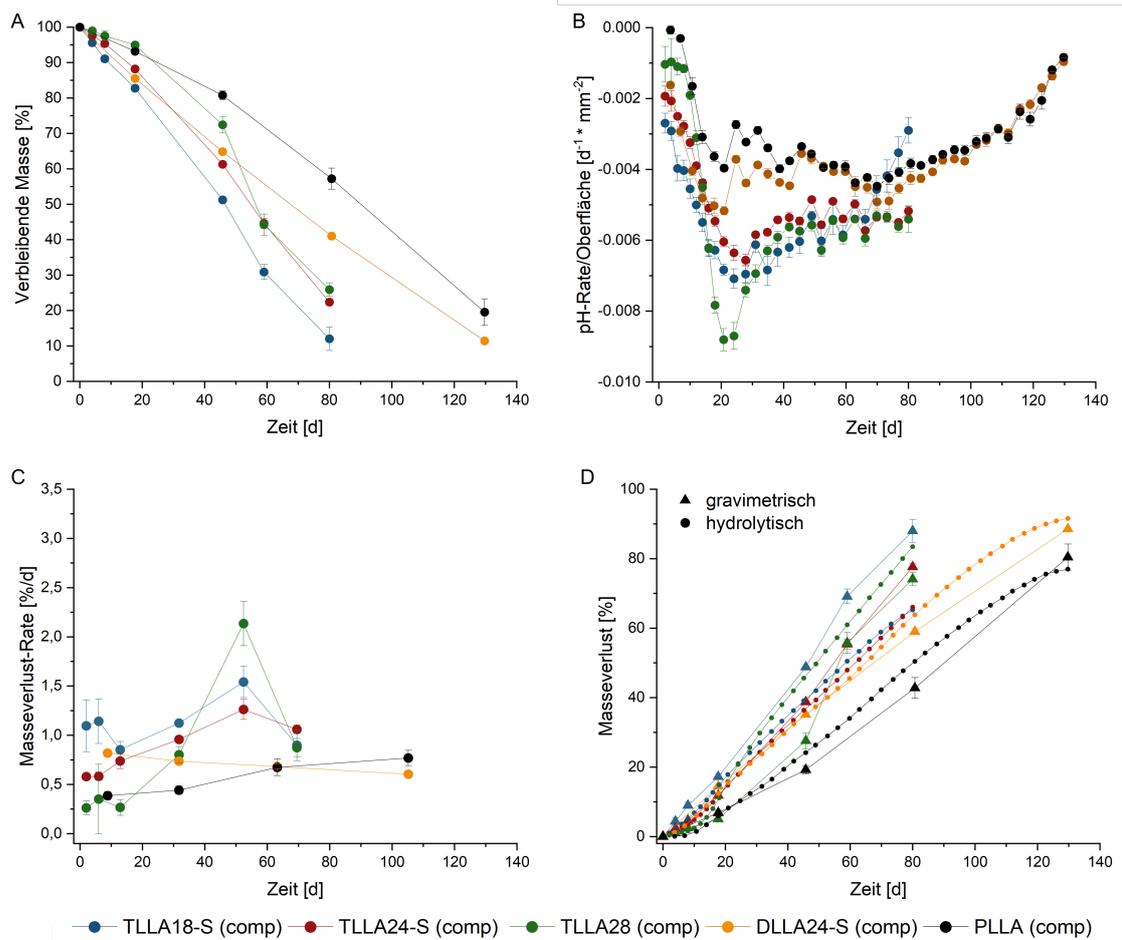


Abbildung 33. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S und PLLA) hergestellt wurden. (A) Verbleibende Masse relativ zum initialen Trockengewicht der jeweiligen Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$), (B) pH-Rate (Änderung des pH-Wertes des Puffermediums bezogen auf die Zeit zwischen den halbwochigen Pufferwechseln) normiert auf die initiale Oberfläche ($n=3-12$, $\bar{x} \pm s$) über die Zeit, (C) Masseverlust-Rate (Änderung der Masse bezogen auf die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Probeentnahmen) gegen die Klassenmitte der Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$), (D) Gravimetrischer ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) und hydrolytischer Masseverlust ($n=3$) über die Zeit.

Die FS-Terminierung führte vermutlich ebenfalls zu einer geringeren Kristallinität durch Verringerung der Wechselwirkungen der OLLA-Ketten. Der Weichmacher-Effekt der FS wurden bereits bei den thermischen Eigenschaften in Kapitel 5.2.3 diskutiert. In **Abbildung 34** ist eine schematische Darstellung der Abstände bzw. Wechselwirkungen der Polymerketten und Oligomerketten der verschiedenen Materialtypen TLLAx-S, TLLA28, DLLA24-S und PLLA dargestellt, wobei die Wechselwirkungen der OLLA-Ketten durch die dreiarmlige Struktur und die FS-Terminierung gestört werden (erkennbar an größerem Abstand der Ketten). Beim kommerziellen PLLA und bei dem Oligomer ohne FS-Terminierung (TLLA28) war eine stetige bzw. starke Zunahme der Abbaurates zu beobachten, wohingegen bei den FS-terminierten Oligomeren nur eine geringe Zunahme

bzw. beim linearen Oligomer sogar eine Abnahme der Abbaurate zu beobachten war. Das deutet auf eine Reduktion der Abbaurate als Effekt der FS-Terminierung hin. Innerhalb der TLLAx-S Oligomere war der Abbau durch kürzere Ketten der OLLA-Domänen beschleunigt. Da bei den TLLAx-S Oligomeren das Molekulargewicht mit der OLLA-Kettenlänge korreliert, kann der schnellere Abbau durch das geringere Molekulargewicht erklärt werden [143].

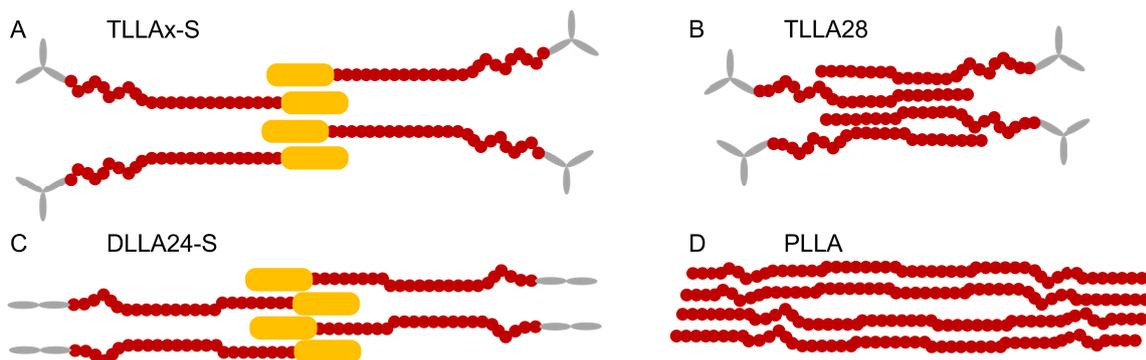


Abbildung 34. Schematische Darstellung der Anordnung bzw. Wechselwirkungen der Polymerketten und Oligomerketten der verschiedenen Materialtypen (A) TLLAx-S, (B) TLLA28, (C) DLLA24-S und (D) PLLA. Die Materialbausteine wurden schematisch in verschiedenen Farben dargestellt: Kernalkohol (grau), bioabbaubare Domäne (rot) und FS (gelb).

Die Bildung von sauren Abbauprodukten, welche als pH-Rate bezogen auf die Probenoberfläche dargestellt ist (**Abbildung 33B**), zeigte einen ähnlichen Trend wie der Masseverlust und die Masseverlust-Rate (**Abbildung 33C**). Hier wurden bei den dreiarmigen Oligomeren zwischen etwa 17 und 45 Tagen die meisten sauren Abbauprodukte gebildet, als auch die Beschleunigung der Masseverlust-Rate am größten war. TLLA28 bildete pro Zeit und pro Probenoberfläche die meisten sauren Abbauprodukte und TLLA18-S setzte mehr Säure frei verglichen mit TLLA24-S, was wieder auf einen beschleunigten Abbau bei kürzeren OLLA-Ketten und bei Fehlen der FS-Terminierung für die dreiarmigen Oligomere hinweist. Das lineare DLLA24-S und PLLA bildeten die wenigsten sauren Abbauprodukte und zeigten auch den geringsten Masseverlust.

In dem Bereich von 17-45 Tagen wurden auch die niedrigsten pH-Werte gemessen, die während der Abbaustudie auftraten und lagen zwischen 5,89 und 6,61 (**Tabelle 9**). PLLA zeigte ebenfalls eine hohe Abbaurate um den Zeitpunkt von 25 Tagen, aber die niedrigsten pH-Werte von jeweils 6,65 wurden nach 60 Tagen und 73,5 Tagen gemessen. Bei der Interpretation der niedrigsten gemessenen pH-Werte ist Vorsicht geboten, da die Implantate der verschiedenen Materialien unterschiedliche Massen hatten und daher auch

unterschiedliche Mengen an sauren Abbauprodukten freisetzen können. Dennoch lässt sich aus den pH-Profilen ablesen, zu welchem Zeitpunkt die pH-Werte am stärksten abfielen. Während der Dauer der Abbaustudie wurde bei keinem der Materialien ein abrupter oder starker Abfall des pH-Werts beobachtet.

Der gravimetrische Masseverlust kann zum einen durch den hydrolytischen Abbau der Materialien und zum anderen durch ungelöste Partikel, die vom Probekörper abgetragen wurden, erklärt werden. Der hydrolytische Masseverlust ist hingegen vom hydrolytischen Abbau und der damit verbundenen Entstehung von Abbauprodukten mit Säurefunktion und von der pH-Wert-abhängigen Löslichkeit von CO₂ in dem Puffermedium durch die Bildung von Kohlensäure abhängig [169–171]. Die mögliche Entstehung von kürzeren OLLA-Ketten als Abbauprodukte, insbesondere wenn diese FS enthalten, haben mehr Einfluss auf den gravimetrischen Masseverlust als auf den hydrolytischen Masseverlust. Dies gilt generell auch bei einer FS im Vergleich zu einer Milchsäure als Abbauprodukt. Zu Beginn der Abbaustudie konnte der gemessene gravimetrische Masseverlust durch den berechneten hydrolytischen Masseverlust für alle Chargen gut beschrieben werden (**Abbildung 33D**). Bei den TLLAx-S Oligomeren war mit fortschreitender Abbaustudie der gravimetrische Masseverlust größer als der hydrolytische Masseverlust. Ein möglicher Grund dafür kann die Bildung von FS oder FS-haltigen OLLA-Ketten als Abbauprodukte sein. Bei diesen Chargen TLLA18-S und TLLA24-S waren außerdem, insbesondere im letzten Drittel der Abbaustudie, makroskopische Fragmente zu beobachten, die eine Erklärung dafür sind, warum bei diesen Proben der gravimetrische Masseverlust deutlich über dem aus den pH-Werten berechneten hydrolytischen Masseverlust lag. Bei dem linearen Oligomer DLLA24-S zeigten hydrolytischer und gravimetrischer Masseverlust ähnliche Werte. Am Ende der Abbaustudie ab ca. 80 Tagen lag der hydrolytische Masseverlust etwas über dem gravimetrischen Masseverlust, was durch eine erhöhte Menge von CO₂ (und somit Bildung von Kohlensäure) im Abbaumedium erklärt werden könnte. Bei den Materialien ohne FS, TLLA28 und PLLA, lag der hydrolytische Masseverlust bereits nach 17 Tagen über dem gravimetrischen Masseverlust, was ebenfalls durch eine erhöhte Löslichkeit von CO₂ (und der Bildung von Kohlensäure) im Abbaumedium erklärt werden könnte. Zusätzlich konnten hier keine FS-haltigen Abbauprodukte entstehen, die den gravimetrischen Masseverlust stärker beeinflussen würden als den hydrolytischen Masseverlust, da FS pro Säurefunktion ein höheres Molekulargewicht aufweisen als Milchsäuren.

Die FS-terminierten Oligomere zeigten eine kontinuierliche Volumenabnahme über die Zeit (**Abbildung 35A**). Das Implantatvolumen der getrockneten TLLA24-S Proben lag nach 45 Tagen Abbau bei $14,2 \pm 0,8 \text{ mm}^3$ bei einem Ausgangsvolumen im trockenen

Zustand (V_{d0}) von $22,7 \pm 0,3 \text{ mm}^3$. Das entspricht 63 % des Ausgangsvolumens und ist nicht typisch für ein Material mit Bulkerosion. Ein ähnliches Profil für die relative Änderung des getrockneten Probenvolumens war für TLLA18-S und DLLA24-S zu erkennen. Bei TLLA18-S waren die Proben nach dem Trocknen nach 45 Tagen nicht mehr intakt, sodass hier kein verbleibendes Implantatvolumen bestimmt werden konnte. Im Vergleich dazu zeigten TLLA28 und PLLA eine geringere Volumenabnahme über die Zeit. Nach 18 Tagen war bei TLLA28 noch 93 % des Ausgangsvolumens vorhanden. Auch hier waren die Proben nach 45 Tagen nicht mehr intakt. Bei PLLA lag das Ausgangsvolumen bei $19,4 \pm 0,2 \text{ mm}^3$ und erodierte innerhalb von 45 Tagen auf $18,7 \text{ mm}^3$ (nach Trocknen nur $n=1$ intakt), was noch 96 % des Ausgangsvolumens entspricht. Die getrockneten Proben waren nach 45 Tagen nicht mehr intakt oder zu fragil für die Entnahme zur Bestimmung des Volumens, sodass hier keine Untersuchung der Volumenabnahme mehr möglich war.

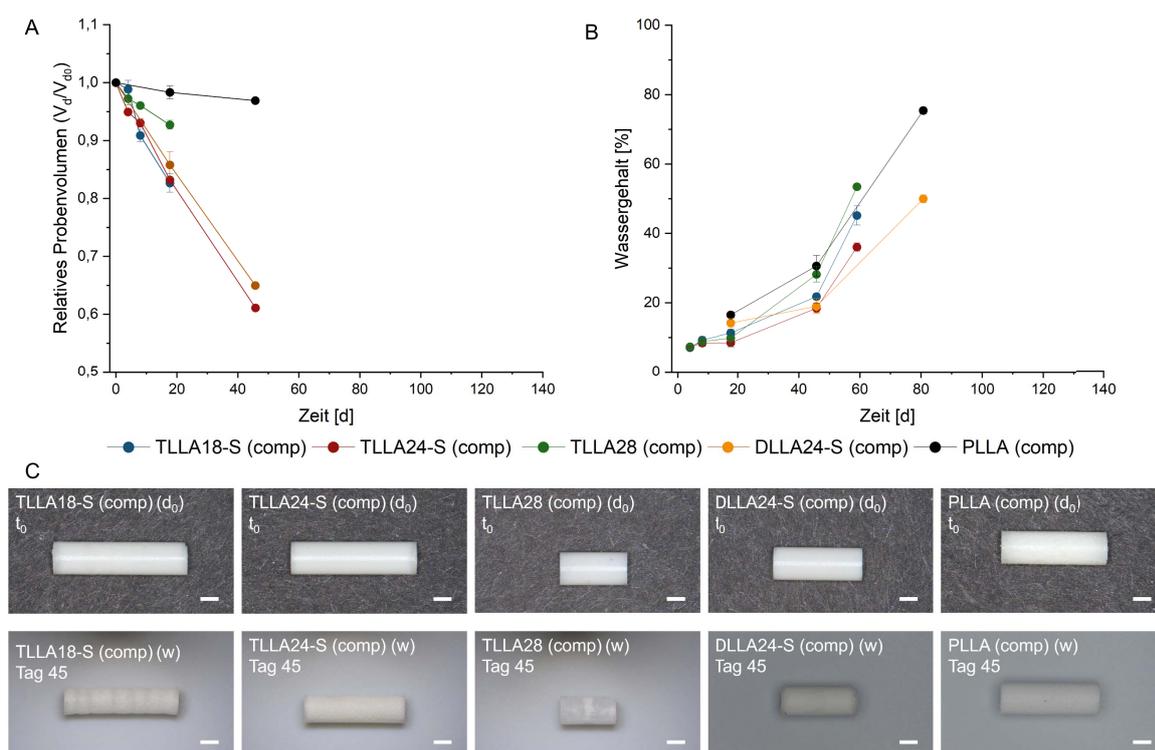


Abbildung 35. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S und PLLA) hergestellt wurden. (A) Probenvolumen nach dem Trocknen (V_d) relativ zum initialen Probenvolumen im trockenen Zustand (V_{d0}) über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$); (B) Prozentualer Wassergehalt der Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$); (C) Digitalmikroskopische Aufnahmen von den Proben vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 45 Tagen im nassen Zustand (w), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3-15$).

Generell zeigten die Materialien bereits zu Beginn der Studie einen Masseverlust und eine Verringerung des Implantatvolumens, was eher für eine Oberflächenerosion typisch ist. Bei einer Bulkerosion bleiben Volumen und Masse zunächst konstant [60]. Bei PLLA und TLLA28 kann man jedoch eine Zunahme der Masseverlust-Rate und nur eine geringere Volumenabnahme beobachten, was charakteristisch für eine Bulkerosion mit Anzeichen einer Autokatalyse ist. Bei Oligomeren mit FS-Terminierung war der Masseverlust gleichmäßig und die Volumenabnahme war größer und ebenfalls gleichmäßig über die Zeit. Die FS-Terminierung führt also zu einem Abbauverhalten das nicht der typischen Bulkerosion entspricht und Charakteristika einer Oberflächenerosion zeigt. Wie bereits erwähnt, stellen Oberflächenerosion und Bulkerosion ideale Fälle dar, denen die meisten Materialien nicht eindeutig zugeordnet werden können. Vor allem Materialien mit einem komplexen Aufbau aus mehreren Bausteinen und verschiedenen abbaubaren Domänen, wie die in dieser Arbeit behandelten Oligomere, zeigen auch einen komplexen Abbauprozess aus einer Mischung beider Prinzipien [62].

Wie bereits erwähnt stellt die Diffusion von Wasser in den Materialbulk neben der Abbaurate entlang der Polymerketten den zweiten Hauptprozess dar, der die Erosionskinetik beeinflusst [58]. Die Wasseraufnahme war daher von Interesse. Die Hydrolyse ist eine bimolekulare Reaktion, somit ist neben einer spaltbaren funktionellen Gruppe (hier Ester) Wasser notwendig. Die Konzentration der beiden Reaktionspartner bestimmt dabei die Reaktionsgeschwindigkeit [60]. Der prozentuale Wassergehalt der Proben stieg bei allen Materialien über die Zeit deutlich an (**Abbildung 35B**). Trotzdem war sowohl visuell als auch durch Vergleich der Volumina im nassen und getrockneten Zustand keine Quellung (Volumenvergrößerung) der Proben zu beobachten. Der Wassergehalt der Proben konnte zu späten Probezeitpunkten nicht mehr bestimmt werden, da die nassen Proben zu fragil für eine Entnahme waren. Im nassen Zustand waren alle Proben für mindestens 45 Tage intakt und wurden daher in **Abbildung 35C** mit dem initialen Volumen im trockenen Zustand verglichen. Auch hier zeigten alle Proben eine Volumenabnahme durch Erosion über die Zeit, wobei das kommerzielle PLLA die geringste Volumenabnahme zeigte. Die Morphologie der Proben veränderte sich bei TLLA18-S am stärksten und es waren Einkerbungen auf der Probenoberfläche zu erkennen. Auch TLLA28 zeigte eine unregelmäßige Probenoberfläche. Die anderen Proben zeigten kaum Änderungen ihrer Morphologie. Diese Beobachtung stimmt mit den vorherigen Ergebnissen aus dem Masseverlust und der pH-Rate pro Oberfläche überein, bei der bei TLLA18-S und TLLA28 der stärkste Abbau zu beobachten war.

5.4.1.1.2 Durch Extrusion hergestellte Proben

Es wurden in der beschleunigten Abbaustudie zusätzlich Implantate untersucht, die per Extrusion (extr) hergestellt wurden, um diese mit den per Kompression (comp) hergestellten Proben zu vergleichen und einen eventuellen Einfluss des Herstellungsprozesses auf das Abbauverhalten zu erkennen. Wie bereits im Kapitel Verarbeitungsstabilität (5.3.1.2) erwähnt, können PLA-Implantate durch die Verarbeitung unterschiedliche Molekulargewichte, Ausrichtungen der Polymerketten, Kristallinität oder mikroporöse Strukturen aufweisen und somit unterschiedlich schnell abgebaut werden [96]. Um dazu einen initialen Einblick zu erhalten, wurden die Extrudate für 17 Tage lang untersucht, da innerhalb dieses Zeitraums bei den komprimierten Proben (comp) bereits eine große Abnahme des pH-Wertes und somit ein Abbau zu erkennen war.

Tabelle 10. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Extrusion aus verschiedenen Oligomeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28 und DLLA24-S) hergestellt wurden. Niedrigster gemessener pH-Wert des Abbaupuffers (n=3-6, $\bar{x}\pm s$) mit entsprechendem Zeitpunkt.

Chargenbezeichnung	Niedrigster gemessener pH-Wert mit dazugehörigem Zeitpunkt
TLLA18-S (extr)	5,57±0,33 (17,5 d)
TLLA24-S (extr)	6,54±0,01 (17,5 d)
TLLA28 (extr)	5,78±0,32 (14 d)
DLLA24-S (extr)	6,69±0,03 (17,5 d)

Bei den FS-terminierten Oligomeren war der Masseverlust der extrudierten Proben im Vergleich zu den komprimierten Proben nach 10 Tagen zunächst geringer, beschleunigte sich dann aber deutlich und war nach 17 Tagen höher bzw. beim linearen DLLA24-S mit einer verbleibenden Trockenmasse von 86 % etwa gleich groß (**Abbildung 36A**). Eine Ausnahme stellte TLLA28 dar, bei dem die extrudierten Proben bereits nach 10 Tagen einen größeren Masseverlust zeigten als die gepressten Proben. In der Gruppe der TLLAx-S-Polymere beschleunigte sich der Abbau wie auch bei den gepressten Proben mit einer verringerten Kettenlänge der OLLA-Domäne mit einer verbleibenden Masse von 75 % für TLLA18-S (extr) und 85 % für TLLA24-S (extr). Die verbleibende Masse von TLLA28 (extr) lag bei 78 % und war damit niedriger als bei TLLA24 S (extr), was darauf hindeutet, dass der Abbau durch das Fehlen von FS beschleunigt wurde. Dieser Trend war bei den gepressten Proben bei fortgeschrittenem Abbau angedeutet, jedoch nicht so ausgeprägt. Das Molekulargewicht des Oligomers TLLA28 hatte sich nach der Extrusion auf 8,9 kDa verringert (**Abbildung 21**), was ebenfalls ein möglicher Grund für den schnelleren Abbau sein kann.

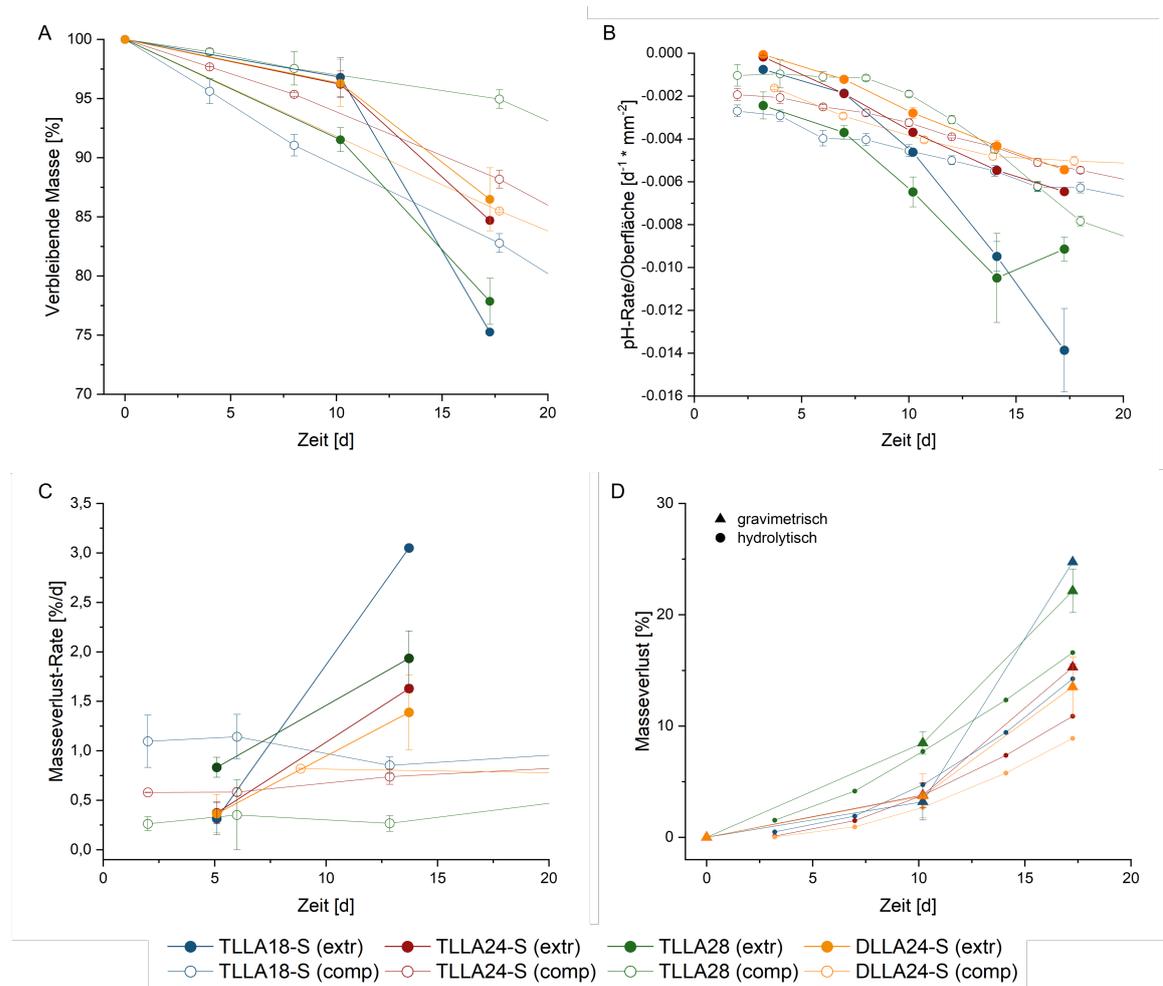


Abbildung 36. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Extrusion (extr) aus verschiedenen Oligomeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28 und DLLA24-S) hergestellt wurden im Vergleich zu den bereits gezeigten jeweils durch Kompression (comp) hergestellten Implantaten. (A) Verbleibende Masse relativ zum initialen Trockengewicht der jeweiligen Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$), (B) pH-Rate (Änderung des pH-Wertes des Puffermediums bezogen auf die Zeit zwischen den halbwochigen Pufferwechslern) normiert auf die initiale Oberfläche ($n=3-12$, $\bar{x} \pm s$) über die Zeit, (C) Masseverlust-Rate (Änderung der Masse bezogen auf die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Probeentnahmen) gegen die Klassenmitte der Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$), (D) Gravimetrischer ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) und hydrolytischer Masseverlust ($n=3$) über die Zeit.

Auch die pH-Rate pro Probenoberfläche durch freigesetzte saure Abbauprodukte war innerhalb der ersten 10 Tagen bei den extrudierten Proben etwas geringer als bei den gepressten Proben (**Abbildung 36B**). Danach beschleunigte sich die Freisetzung von sauren Abbauprodukten, sodass die pH-Rate pro Probenoberfläche bei den extrudierten Proben größer wurde als bei den gepressten Proben von TLLA18-S und TLLA24-S. Beim linearen DLLA24-S glichen sich die Kurven an. Die niedrigsten gemessenen pH-Werte wurden nach 17 Tagen gemessen und lagen für DLLA24-S (comp) bei 6,61 und für

DLLA24-S (extr) bei 6,69 (**Tabelle 9** und **Tabelle 10**). Diese Werte waren dementsprechend ebenfalls ähnlich, jedoch wurden die Extrudate nicht länger als 17 Tage untersucht und danach wären möglicherweise mit zunehmendem Abbau noch niedrigere pH-Werte gemessen worden. Eine Ausnahme stellte erneut TLLA28 dar, bei dem die extrudierten Proben von Anfang an stärker abgebaut wurden als die gepressten Proben. Die niedrigsten im Abbaupuffer gemessenen pH-Werte betragen für TLLA28 (extr) 5,78 (nach 14 Tagen) und waren deutlich geringer als bei TLLA28 (comp) mit 6,49 (nach 17,5 Tagen). Die geringe Verarbeitungsstabilität von TLLA28 zeigte sich durch eine Verringerung des Molekulargewichts nach Verarbeitung durch Kompression und Extrusion. Die Verringerung des Molekulargewichts war bei der Extrusion stärker ausgeprägt, sodass das Molekulargewicht der extrudierten Proben um 0,9 kDa geringer war als das der komprimierten Proben.

Insgesamt zeigten die extrudierten Proben im Gegensatz zu den gepressten Proben innerhalb von 17 Tagen keinen gleichmäßigen Abbau, da sich dieser nach 10 Tagen beschleunigte, was für einen autokatalytischen Abbau im Materialbulk spricht (**Abbildung 36C**). Diese Beschleunigung der Masseverlust-Rate war bei TLLA18-S besonders ausgeprägt. Innerhalb der TLLAx-S Oligomere war der Abbau durch kürzere Ketten der OLLA-Domänen beschleunigt, was bei den gepressten Proben ebenfalls der Fall war.

Die durch Kompression hergestellten Implantate hatten bereits eine geringe Porosität von 2-5 % (**Tabelle 6**). Bei den Extrudaten der jeweiligen Oligomere war die Porosität nochmal geringer. Eine geringe Porosität kann autokatalytische Prozesse durch Einschluss von sauren Abbauprodukten im Materialbulk begünstigen und somit den Abbau beschleunigen [67, 172]. Eine Ausnahme stellt TLLA28 dar, bei dem die extrudierten Proben mit 7,7 % eine höhere Porosität aufwiesen als die gepressten mit 5,0 %. Ein Grund dafür, dass TLLA28 (extr) trotzdem schneller abgebaut wurde als TLLA28 (comp) könnte wie bereits erwähnt die stärkere Verringerung des Molekulargewichts des Oligomers bei der Extrusion sein (**Abbildung 21**).

Mit Fortschreiten der Abbaustudie war, wie bereits bei den gepressten Proben zu beobachten, der gravimetrische Masseverlust größer als der hydrolytische Masseverlust (**Abbildung 36D**). Ein möglicher Grund dafür kann die Bildung von FS oder FS-haltigen OLLA-Ketten als Abbauprodukte sein. Bei allen Chargen waren außerdem wenige vom Implantat abgetragene Partikel zu beobachten, die den gravimetrischen Masseverlust zusätzlich erhöhten.

Nach 17 Tagen der beschleunigten Abbaustudie nahm das Volumen im trockenen Zustand im Vergleich zum anfänglichen Trockenvolumen bei den Extrudaten ebenfalls leicht ab

(**Abbildung 37A**). Der prozentuale Wassergehalt in den Proben nahm bei den extrudierten Proben stärker zu als bei den gepressten Proben und war nach 17 Tagen bei TLLA18-S und TLLA28 deutlich größer (**Abbildung 37B**). Hier war auch der Abbau bei den extrudierten Proben besonders stark ausgeprägt, daher könnte dieser mit der höheren Wasseraufnahme zu erklären sein [44, 58, 60]. Bei TLLA24-S war der Wassergehalt bei den extrudierten Proben nach 17 Tagen geringfügig höher und bei DLLA24-S geringfügig niedriger als bei den jeweiligen gepressten Proben (hier war der Masseverlust auch ähnlich groß). Sowohl visuell (**Abbildung 37C**) als auch durch Vergleich der Volumina im nassen und getrockneten Zustand war keine Quellung der Proben zu beobachten.

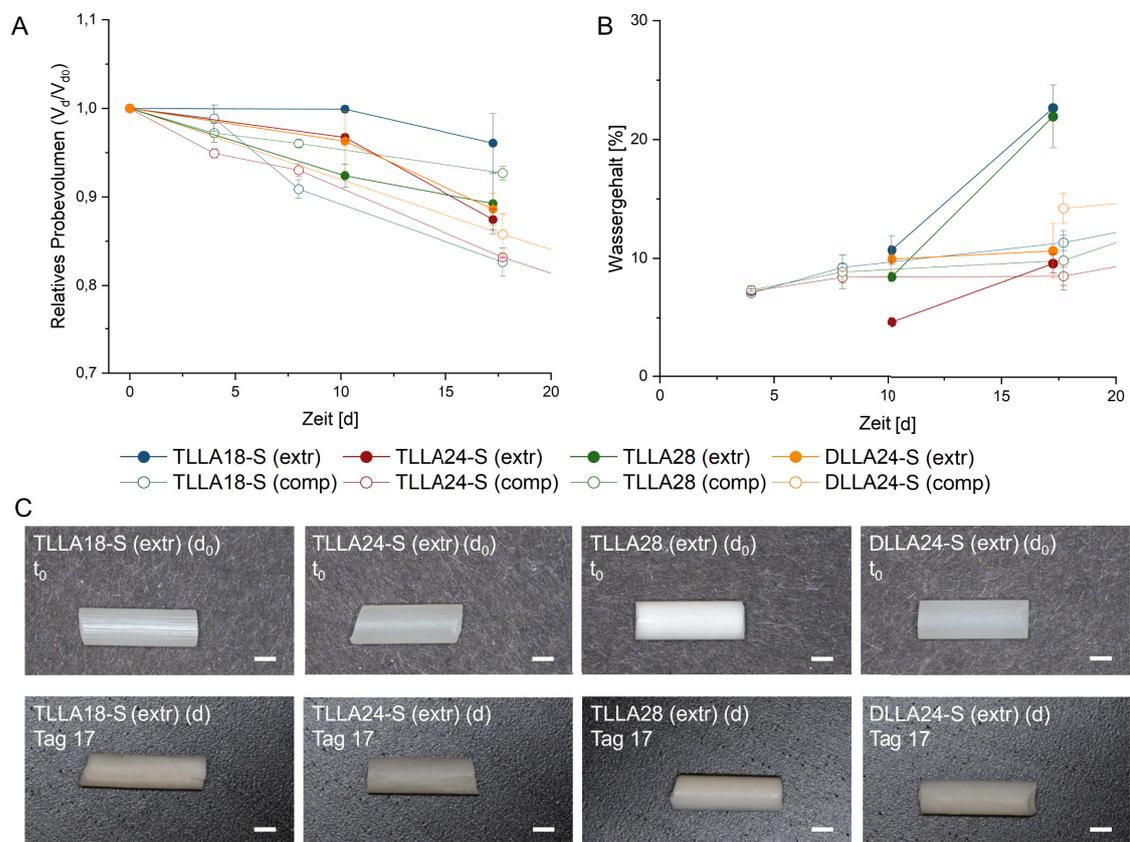


Abbildung 37. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Extrusion (extr) aus verschiedenen Oligomeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28 und DLLA24-S) hergestellt wurden im Vergleich zu den bereits gezeigten jeweils durch Kompression (comp) hergestellten Implantaten. (A) Probenvolumen nach dem Trocknen (V_d) relativ zum initialen Probenvolumen im trockenen Zustand (V_{d0}) über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$), (B) Prozentualer Wassergehalt der Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$), (C) Digitalmikroskopische Aufnahmen von den Proben vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 17 Tagen im trockenen Zustand (d), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3-9$).

5.4.1.1.3 Zusammenfassende Diskussion der Untersuchung des Abbauverhaltens von Implantaten aus reinen Oligomeren / Polymeren bei 60 °C

Die Untersuchung des Abbauverhaltens der neuartigen Oligomere erfolgte mit kommerziellem PLLA (12,9 kDa) als Vergleich. Bei den Oligomeren stellte TLLA24-S eine Referenz dar: TLLA18-S wies die gleichen Strukturmerkmale auf und hatte dabei eine kürzere OLLA-Kettenlänge und somit ein geringeres Molekulargewicht, TLLA28 hatte das gleiche Molekulargewicht ohne FS-Terminierung und DLLA24-S hatte die gleiche OLLA-Kettenlänge bei linearer Struktur. Es wurde außerdem der Einfluss des Verarbeitungsprozesses auf den Abbau untersucht, indem jeweils extrudierte und komprimierte Proben des gleichen Materials verglichen wurden. Von dem kommerziellen PLLA gab es keine extrudierten Proben. TLLA28 war gegenüber den Verarbeitungsprozessen weniger stabil, was sich in der Abnahme des Molekulargewichts nach der Verarbeitung zeigte. Dabei nahm bei der Extrusion das Molekulargewicht noch stärker ab als bei der Komprimierung, sodass die Molekulargewichte von TLLA24 (extr) und TLLA28 (extr) nicht mehr gleich waren. Die Untersuchung des Abbauverhaltens bei 60 °C ergab eine Beschleunigung der Abbaurates der Oligomere durch:

- ein geringeres Molekulargewicht (geringere OLLA-Kettenlänge) bei gleicher chemischer Struktur der TLLAx-Oligomere
- die Abwesenheit von FS
- eine dreiarmlige statt lineare Struktur
- Extrusion statt Kompression als Herstellungsprozess

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde eine Modellvorstellung angefertigt, bei der die Materialien schematisch dargestellt sind, sowie die Faktoren und Strukturmerkmale, welche die Abbaurates beeinflussen (**Abbildung 38**). Die Ergebnisse aus der beschleunigten Abbaustudie stimmen mit der Literatur überein, da ein höheres Molekulargewicht (durch höhere OLLA-Kettenlänge oder durch Veränderung des Molekulargewichts durch Verarbeitungsprozesse), eine lineare Struktur und eine geringere Porosität (Extrudate) die Abbaurates erhöhten [44, 67, 68, 70, 143, 146, 172]. Die langsame Abbaurates des kommerziellen PLLA ist auf das im Vergleich zu den Oligomeren höhere Molekulargewicht (12,9 kDa) und auf die hohe Kristallinität zurückzuführen. Trotz geringerer Porosität zeigten die Extrudate eine höhere Wasseraufnahme, was ein zusätzlicher Grund für den schnelleren Abbau sein kann. Bei der Untersuchung der Verarbeitungsstabilität stellte sich außerdem heraus, dass die thermischen Eigenschaften sich durch die Extrusion veränderten: nach der Extrusion war in den Proben keine Kaltkristallisation mehr zu erkennen und die T_m der OLLA-Domänen

stieg an. Das deutete auf eine höhere Kristallinität und reinere Kristallite nach der Extrusion hin (**Abbildung 22B**). Eine Erhöhung der Kristallinität durch Schmelzverarbeitungsprozesse ist für semikristallines PLLA bekannt [96]. Eine höhere Kristallinität erschwert normalerweise das Eindringen von Wasser und führt zu einer geringeren Abbaugeschwindigkeit [62]. Semikristalline Polymere bestehen aus sich regelmäßig wiederholenden Einheiten, die es den Ketten ermöglichen sich zu dichten Regionen, den sogenannten Kristalliten zu falten [44]. Vermutlich entstanden durch die Extrusion jeweils reinere Kristallite von LA-reichen Domänen (erkennbar durch höhere T_m nach der Extrusion) und FS-reichen Domänen, deren Kristallite jeweils kleiner angenommen werden als die Kristallite der Mischkristalle [173]. Wenn man die thermischen Eigenschaften aus den DSC-Ergebnissen (Kapitel 5.2.3, **Abbildung 15**) berücksichtigt, ist eine Erweichung der FS-reichen Domänen zu erwarten, da die Temperatur von 60 °C bei der beschleunigten Abbaustudie nah an der Schmelztemperatur dieser Domänen liegt. Durch das Erweichen und die temperaturabhängige exponentielle Erhöhung der Löslichkeit von FS in wässrigen Medien könnte der Wassereintritt in den FS-reichen Kristalliten im Vergleich zu den Mischkristalliten und den reinen LA-Kristalliten begünstigt sein [174–177]. In den semikristallinen Materialien gibt es noch amorphe Bereiche, die eine T_g aufweisen. Alle in der beschleunigten Abbaustudie untersuchten Materialien waren semikristallin und die T_g waren bei 60 °C bereits überschritten, was zu einer Erweichung der Materialien führte und den Abbau beschleunigte [44, 62, 178]. Oberhalb der T_g liegt ein Polymer in einem gummiartigen Zustand vor, der mit einer erhöhten Beweglichkeit der Polymerketten und einer höheren Anfälligkeit für den Abbau einhergeht [178]. Der amorphe Anteil von TLLA28 war durch die Abwesenheit von FS stabiler und bereits im ersten Aufheizen sichtbar (**Abbildung 22B**). Dieser amorphe Anteil konnte Wasser gut aufnehmen und stellte einen weiteren Grund dafür dar, dass TLLA28 schneller abgebaut wurde [44].

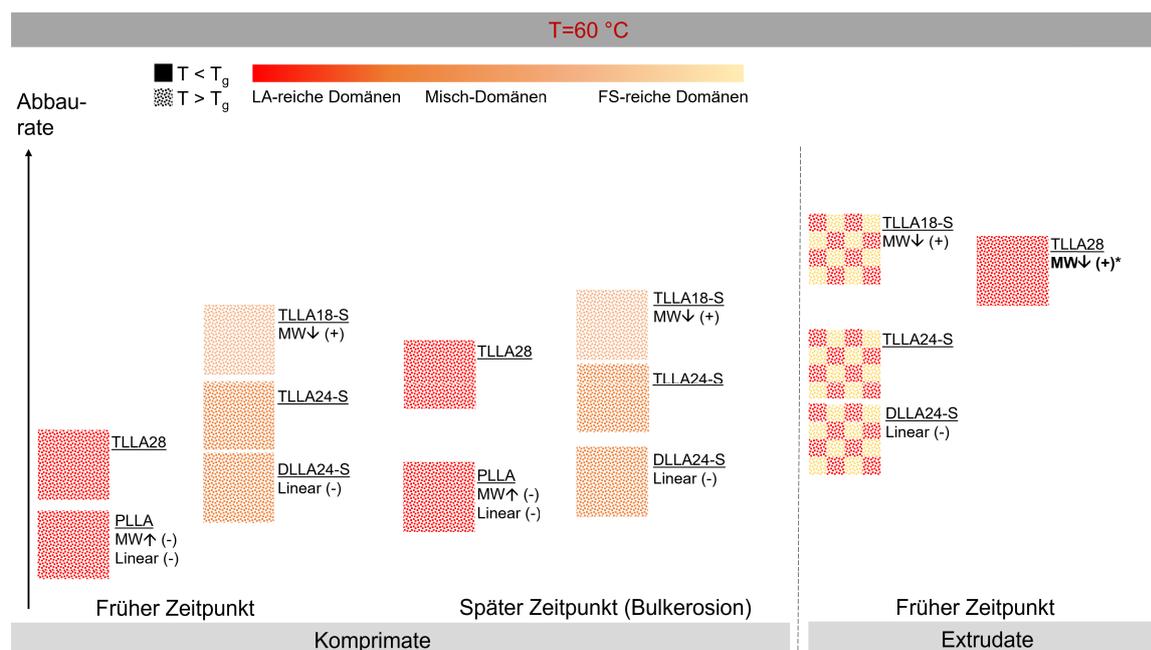


Abbildung 38. Modellvorstellung der Mikrostruktur zu Formkörpern aus verschiedenen Materialien mit Faktoren und Strukturmerkmalen, welche die Abbaurate im Vergleich zu dem Oligomer TLLA24-S erhöhen (+) oder verringern (-) bei 60 °C. Die karierten Muster stellen LA-reiche und FS-reiche Domänen dar, welche nicht als Misch-Domänen vorliegen. *Verringertes Molekulargewicht, welches aus der geringeren Verarbeitungsstabilität resultiert.

Die Fähigkeit zur Wasseraufnahme ist normalerweise von der Hydrophilie der Monomere bzw. der Polymerbestandteile abhängig, wobei hydrophilere Polymere mehr Wasser aufnehmen können und die Abbauraten beschleunigt wird [44, 60]. Es wird erwartet, dass FS als hydrophobe Oligomerbestandteile die Annäherung von Wasser an die spaltbaren Ester durch ihre Hydrophobie verringern können und so auch die Abbaurate senken. In der Literatur wird beschrieben, dass die Modifikation von Polyanhydriden mit langkettigen FS wie Stearinsäuren zu hydrophoberen Polymeren mit geringeren Abbauraten führte [179]. Neben diesen molekularen Effekten muss für den Abbau auch berücksichtigt werden wie viel Wasser an die spaltbaren Gruppen heran kommt [58]. Ein bekanntes Beispiel an dem dies deutlich wird, ist das Co-Polymer PLGA und die jeweiligen Homopolymere PGA und PLA. Die physikalischen Eigenschaften des Polymers können (neben der Veränderung des Molekulargewichts) durch Veränderung des Verhältnisses an Lactid und Glycolid beeinflusst werden. Durch die Methylgruppe ist Lactid hydrophober als Glycolid und die Methylgruppe kann zusätzlich die Esterspaltung sterisch hindern. Co-Polymere mit einem hohen Lactid-Anteil zeigen deshalb eine hohe Hydrophobie, eine geringere Wasseraufnahme und dadurch eine langsamere Abbaurate. Das Monomeren-Verhältnis hat zusätzlich einen Einfluss auf die Kristallinität des Polymers und

diese wiederum auf die Abbaurate [49, 50, 86, 87, 158]. Die Kristallinität kann die Diffusion von Wasser limitieren und somit den Zugang zu den hydrolytisch spaltbaren Esterbindungen einschränken. Eine Mischung von 50:50 Lactid und Glycolid resultiert in der schnellsten Abbaurate, da die Kristallinität durch gegenseitiges Stören beim Aufbau einer Kristallstruktur am niedrigsten ist [51, 71, 158]. PLGA (50:50) wird also durch die geringere Kristallinität schneller abgebaut als das hydrophilere, aber kristalline Homopolymer PGA.

5.4.1.2 Implantate aus binären Mischungen mit hydrophilem und hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff und aus reinem Oligomer mit hydrophilem Kernalkohol

5.4.1.2.1 Einfluss von hydrophilerem Kernalkohol in der Oligomerstruktur

Die Arbeitsgruppe konnte den Abbau von hochporösen Gerüsten aus Materialien der TriLA-Plattform beschleunigen, indem hydrophile Bausteine (ethoxylierte Kerne und Glycolsäuren in den abbaubaren Domänen) eingesetzt wurden [27]. Hydrophilere Polymere können mehr Wasser aufnehmen und dadurch die Abbauraten beschleunigen [44, 60].

Die Implantate aus dem reinen Oligomer TEOLLA24-S, welches den ethoxylierten Kernalkohol TEO enthält und somit im Vergleich zu dem Oligomer TLLA24-S mit dem Kernalkohol TMP hydrophiler ist, wurden mittels Kompression (comp) und Extrusion (extr) hergestellt. Diese Implantate wurden in einer beschleunigten Abbaustudie wie in Kapitel 5.4.1.1 beschrieben für 80 bzw. 130 Tage untersucht.

Im Laufe der Arbeit wurde ebenfalls ein dreiarmliges (TMP), FS-terminiertes (Stearinsäure) Oligomer mit einer 50:50 Mischung Glycolid und L-Lactid und mit einer durchschnittlichen Anzahl von 24 Monomeren pro Oligomerarm hergestellt. Durch die Methylgruppe ist Lactid hydrophober als Glycolid, somit kann die Hydrophilie der Oligomere durch Glycolid als Baustein erhöht werden. Das Oligomer war semikristallin und die T_g lag bei etwa 29 °C und die T_m bei etwa 37 °C. Da das Oligomer bereits bei Körpertemperatur schmilzt, wurde es nicht weiter untersucht. PLGA ist bei einem Mischungsverhältnis von 25-75 % vollständig amorph, daher ist davon auszugehen, dass die T_m durch die Stearinsäureester (FS-reiche Domänen) vorhanden war [51].

Tabelle 11. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression (TLLA24-S und TEOLLA24-S) und Extrusion (TEOLLA24-S) hergestellt wurden. (Daten von TLLA24-S (comp) wurden bereits in Kapitel 5.4.1.1 gezeigt). Massehalbwegszeit und niedrigster gemessener pH-Wert des Abbaupuffers (n=3-12, $\bar{x} \pm s$) mit entsprechendem Zeitpunkt. Die Massehalbwegszeit ist der Zeitpunkt, an dem 50 % der ursprünglichen Masse verloren gegangen sind, berechnet durch lineare Interpolation zwischen den Messwerten (n=3, \bar{x}) direkt über und unter 50 %.

Chargenbezeichnung	Massehalbwegszeit	Niedrigster gemessener pH-Wert mit dazugehörigem Zeitpunkt
TLLA24-S (comp)	55 d	6,10±0,03 (27 d)
TEOLLA24-S (comp)	68 d	6,77±0,03 (24,5 d)
TEOLLA24-S (extr)	66 d	6,41±0,04 (24,5 d)

Die Masseverlustprofile zeigten einen gleichmäßigen Abbau, wobei der Abbau bei dem hydrophilerem Oligomer TEOLLA24-S im Vergleich zum TLLA24-S langsamer war (**Abbildung 39A**). Dies kann man auch beim Vergleich der Massehalbwegszeiten erkennen, welche für TLLA24-S 55 Tage, für TEOLLA24-S (comp) 68 Tage und für TEOLLA24-S (extr) 66 Tage betrug (**Tabelle 11**). Damit verhalten sich die hier synthetisierten FS-terminierten Oligomere anders als die chemisch vernetzten TriLA-Materialien, bei denen ethoxylierte Kerne den Abbau beschleunigten [27]. TriLA-Materialien wurden von der Arbeitsgruppe zudem in Form hochporöse Zellträger (Porosität ca. 65-70%) untersucht, während hier Monolithe mit geringer Porosität (ca. 5-9 %) abgebaut wurden. Bei Implantaten (mit einer kompakten Matrix) aus PLGA-PEG Co-Polymeren führten bereits geringe Mengen von hydrophilem Poly(Ethylenglycol) (PEG) zu einem besseren Abtransport von sauren Abbauprodukten aus dem Materialbulk, was die Autokatalyse und die Abbaurate reduzieren konnte [44, 180]. TEOLLA24-S wies außerdem höhere Porosität (8,6 %) auf als TLLA24-S (4,7 %), was auch zu einem besseren Abtransport von sauren Abbauprodukten beiträgt. Der Masseverlust von TEOLLA24-S (extr) (62 % nach 80 Tagen) ist geringfügig größer als von TEOLLA24-S (comp) (60 % nach 80 Tagen), dieser Trend konnte bereits bei den anderen reinen Oligomeren in Kapitel 5.4.1.1.2 beobachtet werden, wurde dort jedoch nur für 17 Tage untersucht. Dies konnte auch wieder durch die Massehalbwegszeit, welche bei den extrudierten Proben um 2 Tage kleiner ist als bei den gepressten Proben, bestätigt werden. Diese Unterschiede sind jedoch sehr gering, was bedeutet, dass das Herstellungsverfahren bei diesem Oligomer kaum Einfluss auf das Abbauverhalten hatte. TEOLLA24-S (comp) wurde länger (130 Tage) untersucht als TEOLLA24-S (extr) (80 Tage), da bei Letzterem die Proben nach 45 Tagen bereits in mehrere Fragmente zerfallen waren. Ab diesem Probenzeitpunkt waren die Proben von TEOLLA24-S (extr)

und (comp) generell fragil und konnten nicht mehr entnommen und mikroskopisch betrachtet und vermessen werden.

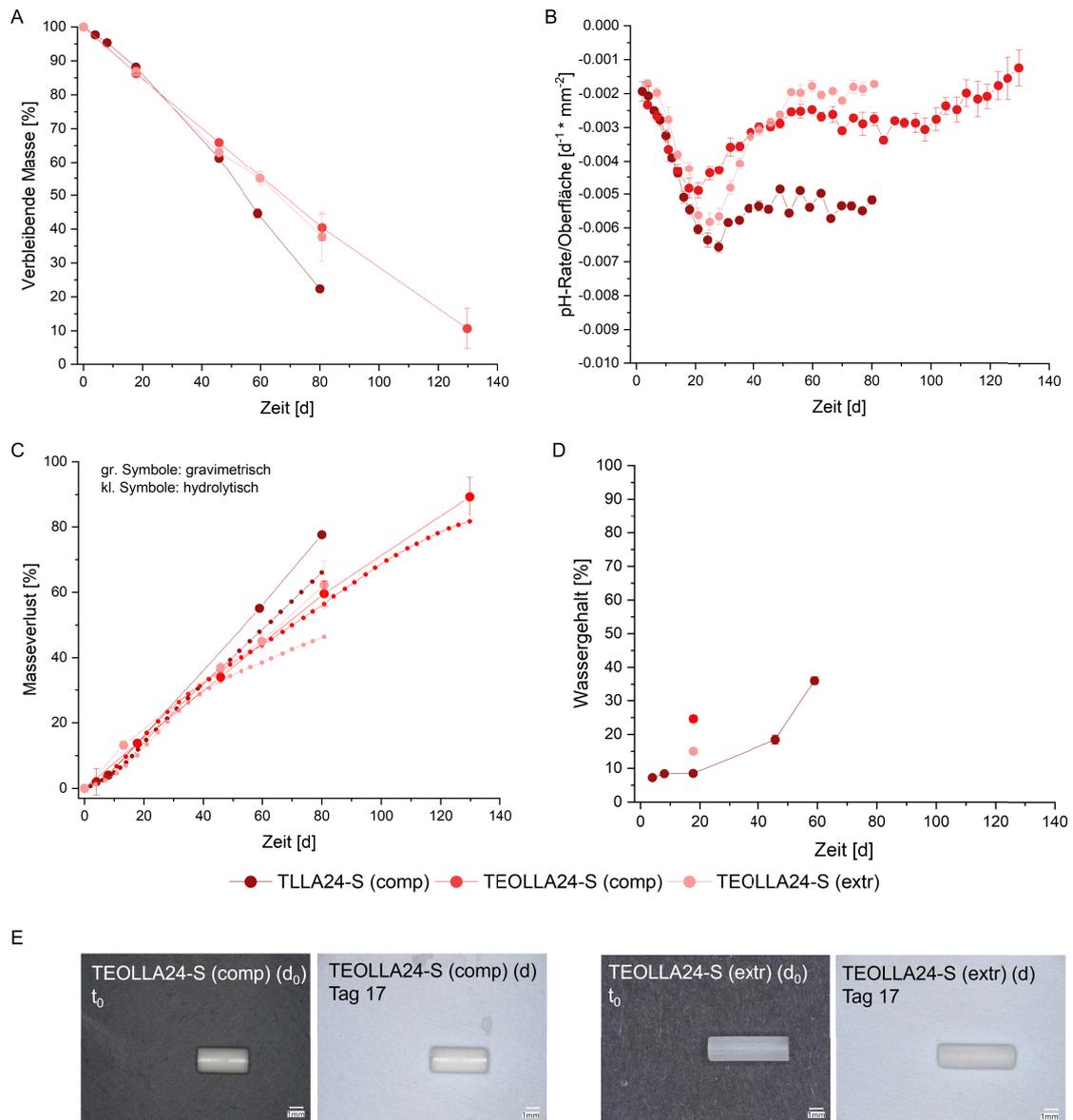


Abbildung 39. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression (TLLA24-S und TEOLLA24-S) und Extrusion (TEOLLA24-S) hergestellt wurden (Daten von TLLA24-S (comp) wurden bereits in Kapitel 5.4.1.1 gezeigt). (A) Verbleibende Masse relativ zum initialen Trockengewicht der jeweiligen Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$); (B) pH-Rate (Änderung des pH-Wertes des Puffermediums bezogen auf die Zeit zwischen den halbwoöchigen Pufferwechselln) normiert auf die initiale Oberfläche ($n=3-12$, $\bar{x}\pm s$) über die Zeit; (C) Gravimetrischer ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) und hydrolytischer Masseverlust ($n=3$) über die Zeit; (D) Prozentualer Wassergehalt der Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$); (E) Digitalmikroskopische Aufnahmen von den Proben vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 17 Tagen im nassen Zustand (w), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3-15$).

Die Bildung von sauren Abbauprodukten, welche als pH-Rate pro Probenoberfläche dargestellt ist (**Abbildung 39B**), zeigte den gleichen Trend wie beim Masseverlust. Auch

bei TEOLLA24-S war die pH-Abnahme zwischen 17 und 45 Tagen am stärksten ausgeprägt, wobei TLLA24-S (comp) die meisten saure Abbauprodukte bildete, gefolgt von TEOLLA24-S (extr) und dann TEOLLA24-S (comp).

Zu Beginn der Abbaustudie konnte der gravimetrische Masseverlust durch den berechneten hydrolytischen Masseverlust gut beschrieben werden (**Abbildung 39C**). Im Laufe der Abbaustudie wurde der gravimetrische Masseverlust größer als der hydrolytische Masseverlust, besonders bei TEOLLA24-S (extr). Ein möglicher Grund dafür kann die Bildung von FS oder FS-haltigen OLLA-Ketten als Abbauprodukte sein. Bei TEOLLA24-S(extr) waren mit fortschreitender Abbaustudie außerdem zunehmend abgeplatzte Fragmente zu beobachten, die den gravimetrischen Masseverlust zusätzlich erhöhen.

Der Wassergehalt beim ersten Probezeitpunkt war bei dem hydrophilerem Oligomer TEOLLA24-S höher als bei TLLA24-S, was durch den hydrophilen, ethoxylierten Kern erklärt werden kann (**Abbildung 39D**) [180]. Die Wasseraufnahme konnte zu späteren Probezeitpunkten nicht mehr bestimmt werden, da die nassen Proben für die Entnahme zu fragil oder nicht mehr intakt waren. Der Wassergehalt war bei TEOLLA24-S (comp) größer als bei TEOLLA24-S (extr). Bei den anderen Oligomeren in Kapitel 5.4.1.1.2 war die Wasseraufnahme bei den Extrudaten größer als bei den gepressten Proben und führte zu einem schnelleren Abbau. Dieser Effekt war bei TEOLLA24-S vermutlich nicht zu sehen, da durch den hydrophilen Kernalkohol im Vergleich zu den anderen Oligomeren ohnehin schon eine hohe Wasseraufnahme gegeben war. Visuell war keine Quellung der Proben oder Änderung der Morphologie nach 17 Tagen zu beobachten (**Abbildung 39E**).

Die Abbaurate von Implantaten aus den Oligomeren war von der chemischen Struktur abhängig. Der Einbau von einem hydrophilen Baustein (ethoxylierter Kernalkohol) führte zu einer langsameren Abbaurate, vermutlich durch den verbesserten Abtransport von sauren Abbauprodukten.

Das Molekulargewicht von TEOLLA24-S betrug 8,5 kDa und war damit trotz ethoxyliertem Kernalkohol (welcher etwa 0,9 kDa größer war als TMP) geringer als das von TLLA24-S mit 10 kDa (s. Kapitel 5.3.1.2, **Abbildung 21**). Da die chemische Struktur durch $^1\text{H-NMR}$ bestätigt werden konnte (s. Kapitel 5.2.1, **Abbildung 13**), ist das geringere Molekulargewicht vermutlich mit einem stärkeren Knäulen des Oligomers durch den ethoxyliertem Kernalkohol zu erklären. Die Molekulargewichte der GPC-Messungen werden relativ zu einem Polystyrol-Standard vermessen. Die Ethoxylierung hatte auch auf die thermischen Eigenschaften einen Einfluss, im Vergleich zu TLLA24-S (115 °C (T_m) und 35 °C (T_g)) sanken T_m und T_g auf 105 °C bzw. 10 °C (s. Kapitel 5.3.1.2, **Abbildung 22**).

PEG ist ein weitverbreiteter Weichmacher und senkte sowohl als Co-Polymer als auch als Mischung mit Poly(Estern) die T_m und T_g von Polymeren [46, 56, 180, 181].

5.4.1.2.2 Einfluss von hydrophilem Hilfsstoff PVA als binäre Mischungen

Die Implantate aus binären Mischungen des Oligomers TLL24-S mit PVA wurden mittels Kompression hergestellt. Im Folgenden wird auf die Zusatzbezeichnung „comp“ verzichtet. PVA ist ein hydrophiles, nicht bioabbaubares Polymer und konnte in Mischungen mit PLGA die Abbaurate erhöhen [182].

Im Vergleich zu reinem TLLA24-S zeigten die T24_PVA10- und T24_PVA40-Mischungen eine initial höhere Abnahme des pH-Wertes und bei fortgeschrittener Zeit eine geringere Abnahme des pH-Wertes (**Abbildung 40B**). Dies ist auf das hydrophile PVA zurückzuführen, welches im Puffermedium gelöst wird und somit als Porenbildner wirkt und zu Beginn der Abbaustudie dem Medium Zugang zu einer größeren Oberfläche des abbaubaren Polymers bietet. Danach war die Abnahme der pH-Rate im Vergleich zu TLLA24-S geringer, da weniger abbaubares Material in den Implantaten vorhanden war, das saure Abbauprodukte bilden konnte.

Das Herauslösen des hydrophilen PVA konnte auch anhand der des Masseverlusts bei den T24_PVA10- und T24_PVA40-Mischungen im Vergleich zum TLLA24-S gezeigt werden (**Abbildung 40A**). Ein Masseverlust von über 10 % bei T24_PVA10 und über 40 % bei T24_PVA40 beim ersten Probenzeitpunkt nach etwa 10 Tagen deuten darauf hin, dass das gesamte PVA bereits zu Beginn der Abbaustudie rausgelöst wurde. Danach war der Masseverlust langsamer und somit die Abbaurate geringer im Vergleich zu reinem TLLA24-S. Die entstandenen Poren und der dadurch verbesserte Abtransport von sauren Abbauprodukten, führten vermutlich zu einer geringeren Autokatalyse des Abbaus [67, 172]. Zusätzlich war weniger bioabbaubares Material im verbleibenden Implantat enthalten, was zu einer geringeren Abbaurate beigetragen haben kann.

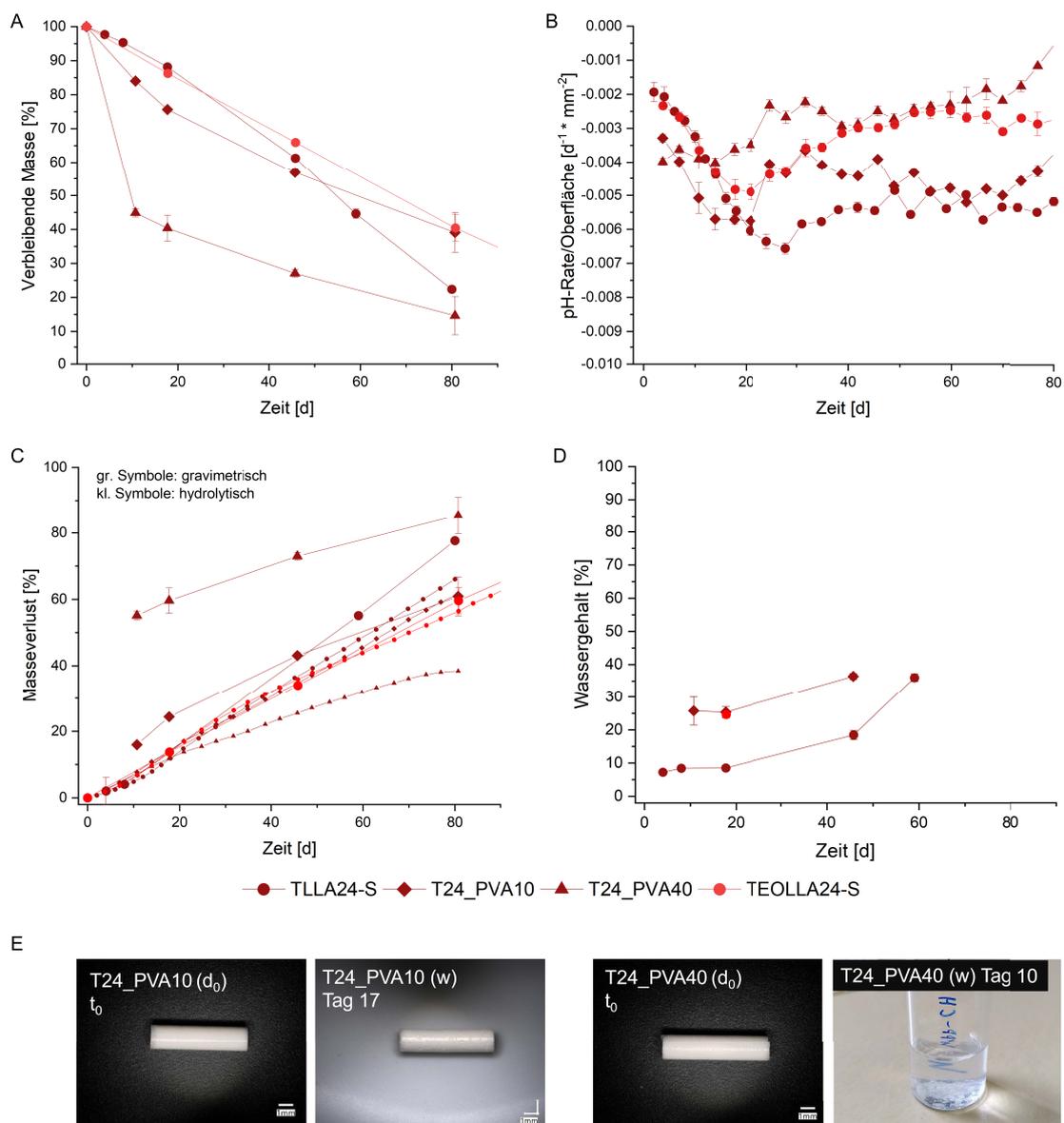


Abbildung 40. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression aus reinem TLLA24-S und TEOLLA24-S, sowie aus binären Mischungen von TLLA24-S mit PVA hergestellt wurden (Daten von reinem TLLA24-S und TEOLLA24-S wurden bereits in Kapitel 5.4.1.1 bzw. Kapitel 5.4.1.2.1 gezeigt). (A) Verbleibende Masse relativ zum initialen Trockengewicht der jeweiligen Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$); (B) pH-Rate (Änderung des pH-Wertes des Puffermediums bezogen auf die Zeit zwischen den halböchigen Pufferwechselln) normiert auf die initiale Oberfläche ($n=3-12$, $\bar{x}\pm s$) über die Zeit; (C) Gravimetrischer ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) und hydrolytischer Masseverlust ($n=3$) über die Zeit; (D) Prozentualer Wassergehalt der Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$); (E) Digitalmikroskopische Aufnahmen von den Proben vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 10 bzw. 17 Tagen im nassen Zustand (w), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3-15$).

Die Beobachtungen aus dem Masseverlust und der Abnahme der pH-Rate durch saure Abbauprodukte konnten auch beim Vergleich des gravimetrischen und des hydrolytischen Masseverlust bestätigt werden. Mit zunehmendem PVA-Anteil war durch Herauslösen des

PVA der gravimetrische Masseverlust größer und gleichzeitig war weniger bioabbaubares Material vorhanden, was zu einem geringeren hydrolytischen Masseverlust führte (**Abbildung 40C**). Deswegen war besonders zum Beginn der Abbaustudie eine große Differenz der beiden Kurven zu sehen. TLLA24-S, T24_PVA10 und T24_PVA40 zeigten eine gleichmäßige Bildung von sauren Abbauprodukten.

Der Wassergehalt stieg ebenfalls durch den PVA-Anteil in T24_PVA10 an, da durch das Herauslösen des PVA Poren gebildet wurden, die das Eindringen von Wasser beschleunigten (**Abbildung 40D**). Der Wassergehalt konnte nur bestimmt werden, wenn die nassen Proben intakt und entnehmbar waren. Für T24_PVA40 konnte kein Wassergehalt bestimmt werden, da es bereits vor dem ersten Probezeitpunkt in einzelne Partikel zerfiel. Die Bildung von Poren durch Herauslösen von PVA konnte durch die digitalmikroskopischen Aufnahmen bestätigt werden (**Abbildung 40E**). Bei einem Zusatz von 10 % PVA (T24_PVA10) waren an der Oberfläche Poren zu erkennen und bei einem Zusatz von 40 % PVA (T24_PVA40) war die Porosität so groß, dass das Implantat in Partikel zerfiel. Die initiale Porosität der Proben lag bei 4,4-5,9 % (**Tabelle 7**).

Beim Vergleich von hydrophilen Zusätzen als physikalische Mischung von PVA (T24_PVA) und als Baustein des Oligomers (ethoxylierter Kern, TEOLLA24-S) haben diese interessanterweise initial gegenteilige Effekte auf das Abbauverhalten. Als physikalische Mischung konnte PVA durch Herauslösen direkt den Masseverlust erhöhen und gleichzeitig als Porenbilder fungieren, was initial zu einer besseren Wasseraufnahme und somit zu einem besseren hydrolytischen Abbau des bioabbaubaren Materials führte. Bei den hydrophilen Zusätzen als Baustein des Oligomers führten diese auch zu einer verbesserten Wasseraufnahme, insgesamt aber zu einer geringeren Abbaurate. Das ist vermutlich durch einen besseren Abtransport der sauren Abbauprodukte über die hydrophilen Strukturbestandteile und einer so verringerten Autokatalyse des Abbaus zu erklären [180]. Bei der PVA-Mischung verlangsamte sich bei fortgeschrittener Abbaustudie die Abbaurate ebenfalls, vermutlich auch durch die erhöhte Porosität und folglich durch den besseren Abtransport der sauren Abbauprodukte. Außerdem war weniger bioabbaubares Material in den verbleibenden Implantaten vorhanden.

5.4.1.2.3 Einfluss von hydrophobem bzw. amphiphilem Hilfsstoff GMS als binäre Mischungen

Die Implantate aus binären Mischungen des Oligomers TLL24-S bzw. des Polymers PLLA mit GMS wurden ausschließlich mittels Kompression hergestellt. Im Folgenden wird auf die Zusatzbezeichnung „comp“ verzichtet.

PL_GMS10 und PL_GMS40 wiesen initial einen geringen Masseverlust auf, wohingegen T24_GMS10 und T24_GMS40 initial einen hohen Masseverlust aufwiesen (**Abbildung 41A**). Danach zeigten alle GMS-haltigen Mischungen im Laufe der Zeit einen gleichmäßigen Masseverlust. Der zu Beginn hohe Masseverlust mit zunehmendem GMS-Anteil bei TLLA24-S deutet auf eine Extraktion des GMS aus den Implantaten hin.

Je mehr biologisch abbaubares Material vorhanden war, desto stärker war die Abnahme des pH-Wertes im Vergleich zum jeweiligen reinen TLLA24-S oder PLLA (**Abbildung 41B**).

Es wurde erwartet, dass GMS aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften das Eindringen von wässrigem Abbaumedium in die Proben verringerte und so die Abbaurate reduzieren würde. Ein möglicher Grund dafür, dass dies nicht geschah, ist, dass die beschleunigte Abbaustudie bei 60 °C durchgeführt wurde, was bereits zu einer Erweichung und einem Ausfließen des GMS geführt haben könnte (s. thermische Eigenschaften in Kapitel 5.3.2.2), wodurch sich auch Poren für das Abbaumedium öffneten, um in die abbaubaren Bereiche zu gelangen. Aus diesem Grund hatte der Zusatz des hydrophoben GMS ähnliche Effekte auf den Abbau wie der Zusatz von hydrophilem PVA (Kapitel 5.4.1.2.2). Eine Abbaustudie bei physiologischer Temperatur könnte einen anderen Einfluss des GMS auf das Abbauverhalten zeigen. Die Extraktion von GMS konnte durch die verbesserte Wasseraufnahme (**Abbildung 41D**) und durch die Sichtbarkeit von Poren auf den mikroskopischen Bildern bei TLLA24-S bestätigt werden (**Abbildung 41E**). Bei PLLA sah es so aus, als würde erweichtes GMS an der Implantatoberfläche haften. Das war vor allem bei dem hohen Anteil von 40 % GMS (PL_GMS40) zu beobachten (**Abbildung 41E**). Es ist bekannt, dass sich nah an der Polymeroberfläche Gelschichten bilden, durch die der Wirkstoff (oder in diesem Fall der Hilfsstoff GMS) durch diffundieren muss, um extrahiert zu werden. Die Viskosität der Schicht an der Oberfläche steigt mit zunehmendem Molekulargewicht der Polymere [183]. Aus diesem Grund wird vermutet, dass die Schicht von PLLA hochviskoser war als von TLLA24-S und folglich die Extraktion von GMS aus den PLLA-Implantaten verlangsamt war.

Der gravimetrische Masseverlust von T24_GMS40 war deutlich höher als der berechnete hydrolytische Masseverlust, was die Vermutung der Extraktion von erweichtem GMS aus den Proben bekräftigt (**Abbildung 41C**). Dieser Effekt ließ sich auch für PL_GMS40 erkennen, der Unterschied zwischen den Masseverlusten war aber weniger ausgeprägt, was ebenfalls mit der verlangsamt Extraktion des GMS durch die Polymerschicht des PLLA erklärt werden kann.

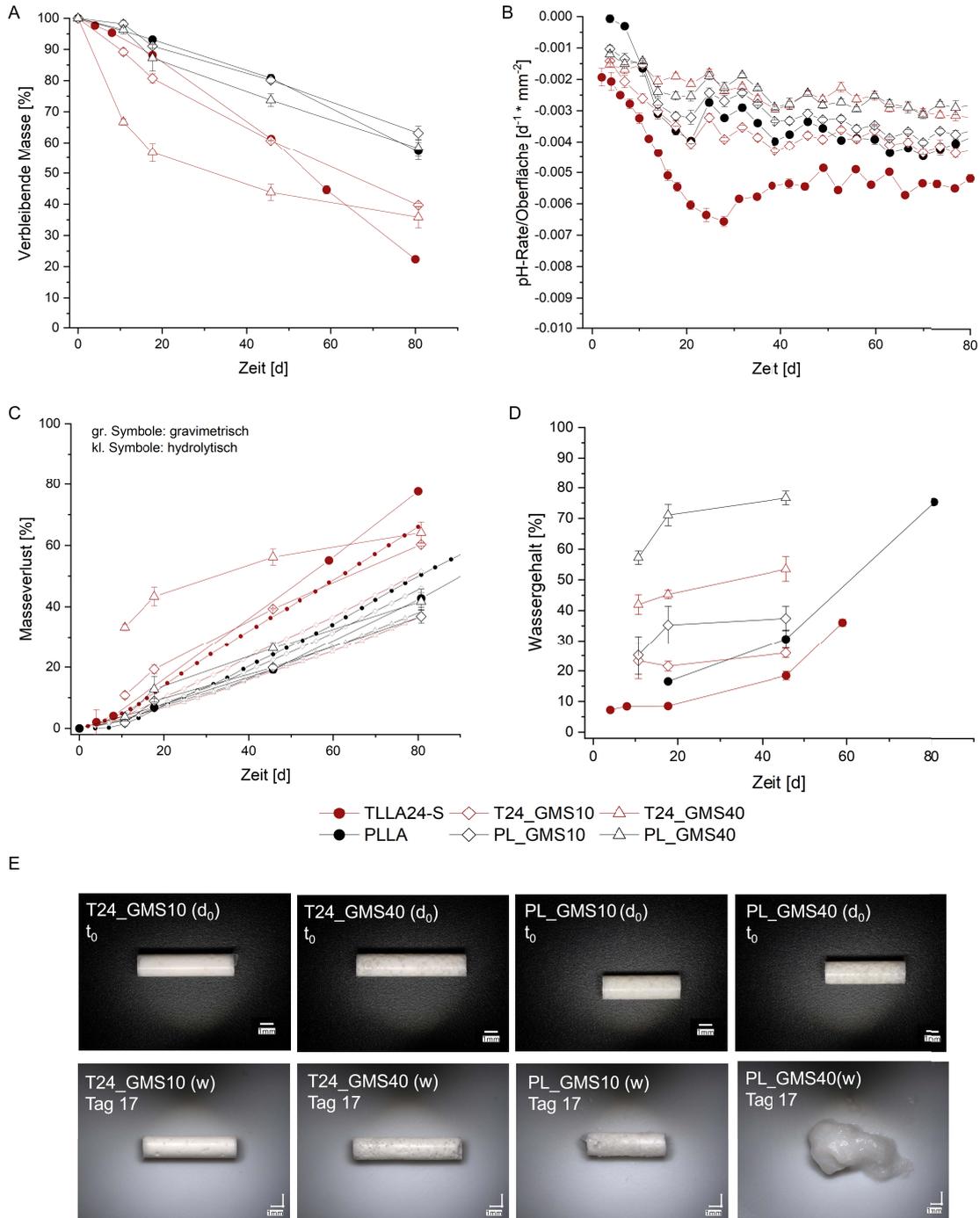


Abbildung 41. Untersuchung des beschleunigten Abbaus von Implantaten, die durch Kompression aus reinem TLLA24-S und PLLA, sowie aus binären Mischungen von TLLA24-S und PLLA mit GMS hergestellt wurden (Daten von reinem TLLA24-S und PLLA wurden bereits in Kapitel 5.4.1.1 gezeigt). (A) Verbleibende Masse relativ zum initialen Trockengewicht der jeweiligen Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$); (B) pH-Rate (Änderung des pH-Wertes des Puffermediums bezogen auf die Zeit zwischen den halböchigen Pufferwechseln) normiert auf die initiale Oberfläche ($n=3-12$, $\bar{x} \pm s$) über die Zeit; (C) Gravimetrischer ($n=3$, $\bar{x} \pm s$) und hydrolytischer Masseverlust ($n=3$) über die Zeit; (D) Prozentualer Wassergehalt der Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$); (E) Digitalmikroskopische Aufnahmen von den Proben vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 17 Tagen im nassen Zustand (w), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3-15$).

5.4.1.2.4 Kurzzusammenfassung des Abbauverhaltens von Implantaten mit hydrophilen oder hydrophoben Zusätzen bei 60 °C

Insgesamt konnte durch hydrophile oder hydrophobe Zusätze folgender Einfluss auf das Abbauverhalten bei 60 °C beobachtet werden:

- Der Einbau von einem hydrophilen Baustein (ethoxylierter Kernalkohol) führte zu einer langsameren Abbaurrate, vermutlich durch den besseren Abtransport der sauren Abbauprodukte.
- Physikalische Mischungen mit hydrophilem PVA bzw. hydrophobem / amphiphilem GMS führten zu einem initial schnelleren Masseverlust durch Extraktion der Hilfsstoffe und bei fortschreitender Abbaustudie verlangsamte sich die Abbaurrate ebenfalls, vermutlich durch die erhöhte Porosität und folglich durch den besseren Abtransport der sauren Abbauprodukte. Zusätzlich war weniger bioabbaubares Material in den verbleibenden Implantaten vorhanden.

5.4.2 *Abbaustudie bei physiologischer Temperatur*

Die Abbaustudie bei 37 °C wurde in PBS (pH=7,4; konserviert mit 0,1 g/l Natriumazid) über 228 bzw. 294 Tage durchgeführt. Der Unterschied zur beschleunigten Abbaustudie bei 60 °C ist also die geringere Temperatur. Aus den thermischen Eigenschaften aus den DSC-Ergebnissen (s. Kapitel 5.2.3, **Abbildung 15**) geht hervor, dass bei 37 °C noch kein Erweichen der FS-reichen Domänen stattfindet. Aus diesem Grund wurde erwartet, dass die FS-Terminierung die Abbaurrate stärker verlangsamt im Vergleich zur beschleunigten Abbaustudie bei 60 °C. Auch die T_g ist bei 37 °C nicht für alle Materialien überschritten. Die Materialien können sich aus diesem Grund bei der Abbaustudie bei physiologischer Temperatur anders verhalten als bei der beschleunigten Abbaustudie [178].

5.4.2.1 **Masseverlust**

Die Massehalbwegszeiten konnten für die Abbaustudie bei physiologischer Temperatur für keines der Materialien ermittelt werden, da die Masseverluste zu gering waren. Die Masseverlustprofile der gepressten Proben (comp) zeigten insgesamt einen langsamen Abbau mit verbleibenden Massen von etwa 75-90 % nach 294 Tagen (**Abbildung 42A**). Das amorphe PDLLA wies im Vergleich zu den übrigen semikristallinen Materialien einen deutlich schnelleren und ungleichmäßigeren Abbau auf mit einem verbleibenden Trockengewicht von 62 % nach 228 Tagen. Das war zu erwarten, da aus der Literatur ein schnellerer Abbau von amorphem PDLLA im Vergleich zu semikristallinem PLLA bekannt ist [31, 184]. Der Abbau der semikristallinen Materialien beschleunigte sich nach etwa 170 Tagen je nach chemischer Struktur etwas. Insgesamt zeigte sich ein gleichmäßiges Erosionsprofil. TLLA18-S (comp) wurde am stärksten abgebaut (Masseverlust von 26 %

nach 294 Tagen), gefolgt von TLLA24-S (comp) (23 %), DLLA24-S (comp) (17 %) und dann PLLA (comp) (12 %) und TLLA28 (comp) (10 %). Innerhalb der TLLAx-S Oligomere war der Abbau durch kürzere Ketten der OLLA-Domänen beschleunigt. Beim Vergleich von TLLA24-S und DLLA24-S zeigte die lineare Struktur einen langsameren Abbau. Das Oligomer TLLA28 und das kommerzielle PLLA ohne FS zeigten den geringsten Abbau, wobei PLLA die ersten 228 Tage langsamer abgebaut wurde als TLLA28 und danach schneller.

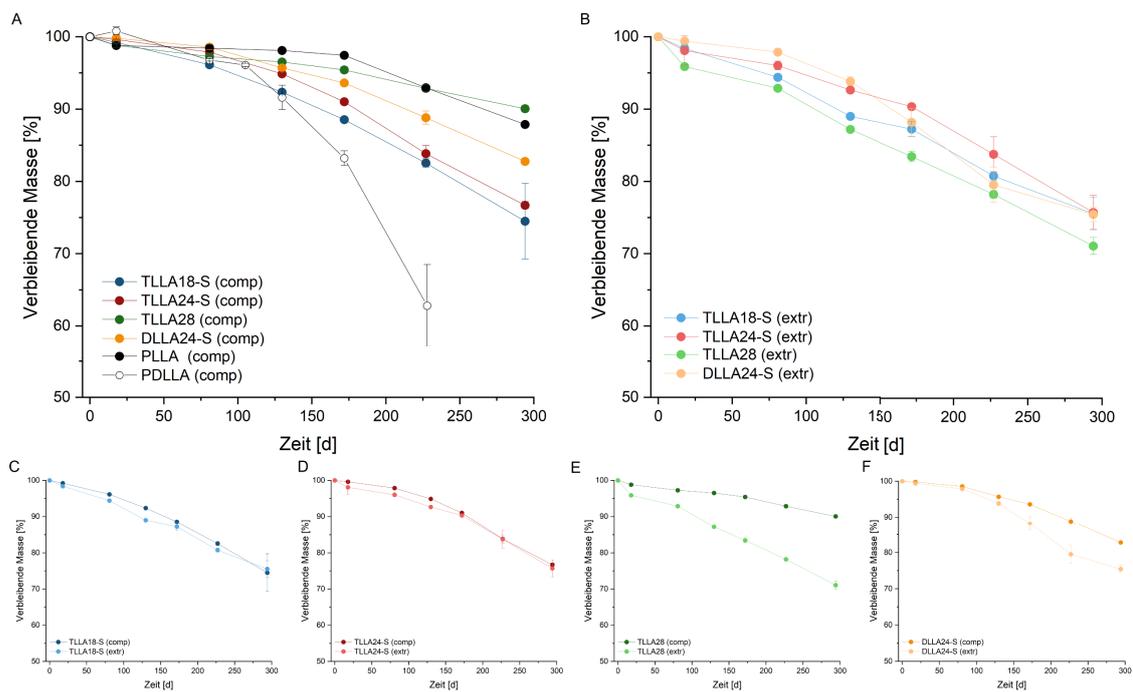


Abbildung 42. Untersuchung des Abbaus bei 37 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) hergestellt wurden. Verbleibende Masse relativ zum initialen Trockengewicht der jeweiligen Proben über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) für Proben, die (A) durch Kompression (comp) oder (B) durch Extrusion (extr) hergestellt wurden. Vergleich der Proben der jeweiligen Oligomere: (C) TLLA18-S, (D) TLLA24-S, (E) TLLA28 und (F) DLLA24-S, die durch Kompression oder Extrusion hergestellt wurden.

Die Masseverlustprofile der extrudierten Proben (extr) wiesen ebenfalls insgesamt einen langsamen Abbau auf. Im Vergleich zu den komprimierten Proben (comp) war dieser jedoch etwas schneller und führte zu verbleibenden Massen von etwa 70-76 % nach 294 Tagen (**Abbildung 42B**). Bei den TLLAx-S Oligomeren war der schnellere Abbau die ersten 170 Tage zu beobachten, danach waren die verbleibenden Massen etwa gleich groß (**Abbildung 42C+D**). Auffällig war, dass TLLA28 (extr) am schnellsten abgebaut wurde, obwohl TLLA28 (comp) den geringsten Abbau zeigte (**Abbildung 42E**). Der

schnelle Abbau von TLLA28 (extr) war bereits in der beschleunigten Abbaustudie (s. Kapitel 5.4.1.1.2) zu beobachten und kann durch die stärkere Zersetzung des Oligomers durch Extrusion und dem damit verbundenen geringeren Molekulargewicht sowie der niedermolekularen Verunreinigungen, die vermutlich eine Katalyse des Abbaus fördern, erklärt werden (**Abbildung 21**) [46]. Innerhalb der TLLAx-S Oligomere war der Abbau wieder durch kürzere Ketten der OLLA-Domänen beschleunigt. Beim Vergleich von TLLA24-S und DLLA24-S führte die lineare Struktur nur in den ersten 100 Tagen zu einem langsameren Abbau, danach beschleunigte sich der Abbau von DLLA24-S (extr) (**Abbildung 42F**). Die Beschleunigung des Abbaus der extrudierten Materialien wurde bereits bei der beschleunigten Abbaustudie bei 60 °C (s. Kapitel 5.4.1.1.2) beobachtet und diskutiert und war bei 37 °C von geringerem Ausmaß.

Beim Betrachten der Masseverlust-Raten der gepressten Proben fällt auf, dass die Abbaurate von TLLA28 (comp) und PLLA (comp) initial am größten waren (**Abbildung 43A**), obwohl bei beiden Materialien der Masseverlust insgesamt am geringsten war. Dies ist wieder mit der geringeren Verarbeitungsstabilität der Materialien ohne FS-Terminierung zu begründen. Bei der Abwesenheit von FS war eine Verringerung des Molekulargewichts nach der Implantatherstellung zu erkennen, was für einen beginnenden Abbau spricht (**Abbildung 21**). Das war bei TLLA28 (extr) besonders stark ausgeprägt und ist somit vermutlich auch der Grund für den beschleunigten Abbau (**Abbildung 43E**).

Insgesamt schwankte die Abbaurate bei den extrudierten Proben in einem Bereich von etwa 0,025 bis 0,125 %/d (**Abbildung 43B**). Bei den gepressten Proben war eine kontinuierliche leichte Zunahme der Abbaurate über die Zeit zu erkennen mit Ausnahme von TLLA28 (comp) und PLLA (comp), die nach einer initial höheren Abbaurate einen gleichmäßigen Abbau über die Zeit aufwiesen (**Abbildung 43A**). TLLA28 (comp) und PLLA (comp) wiesen am Ende der Abbaustudie etwa 90 % ihrer initialen Masse auf, bei fortschreitendem Abbau ist auch bei diesen Materialien eine Beschleunigung des Abbaus zu erwarten, wie ist für PLLA typisch ist. Der Vergleich der gepressten und extrudierten Proben der jeweiligen Oligomere zeigte den gleichen Trend wie beim prozentualen Masseverlust (**Abbildung 43C-F**).

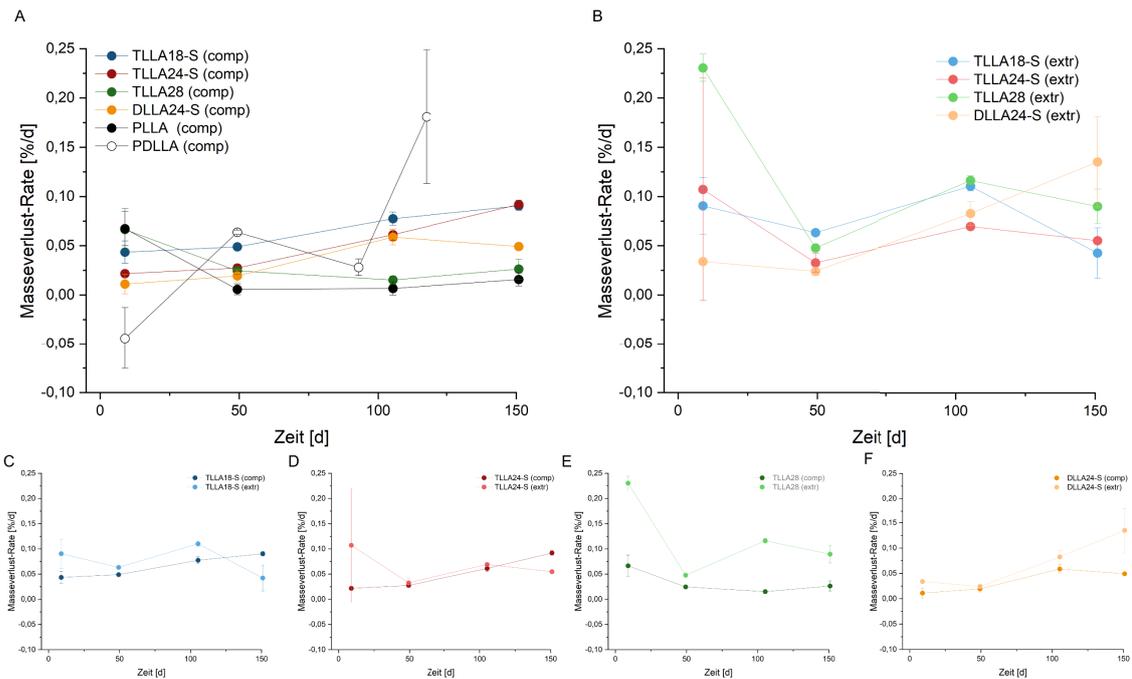


Abbildung 43. Untersuchung des Abbaus bei 37°C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) hergestellt wurden. Masseverlust-Rate (Änderung der Masse bezogen auf die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Probeentnahmen) gegen die Klassenmitte der Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) für Proben, die (A) durch Kompression (comp) oder (B) durch Extrusion (extr) hergestellt wurden. Vergleich der Proben der jeweiligen Oligomere: (C) TLLA18-S, (D) TLLA24-S, (E) TLLA28 und (F) DLLA24-S, die durch Kompression oder Extrusion hergestellt wurden.

Der gravimetrische Masseverlust und der hydrolytische Masseverlust mit den jeweiligen Faktoren, die diese beeinflussen, wurden bereits in Kapitel 5.4.1.1.1 erläutert. Vor allem zu Beginn der Abbaustudie konnte der gemessene gravimetrische Masseverlust durch den berechneten hydrolytischen Masseverlust für alle Chargen gut beschrieben werden. Bei den gepressten TLLAx-S Oligomeren war mit Fortschreiten der Abbaustudie der gravimetrische Masseverlust größer als der hydrolytische Masseverlust (**Abbildung 44A**), was bei den extrudierten TLLAx-S Oligomeren nicht der Fall war (**Abbildung 44B**). Bei TLLA18-S (comp) und TLLA24-S (comp) waren, vor allem in der zweiten Hälfte der Abbaustudie, abgeplatzte Implantatfragmente zu beobachten, die den gravimetrischen Masseverlust erhöhen. Bei dem linearen Oligomere DLLA24-S (extr und comp) zeigten hydrolytischer und gravimetrischer Masseverlust über den gesamten Verlauf der Abbaustudie ähnliche Werte. Bei den Materialien ohne FS TLLA28 (comp und extr), PLLA (comp), PDLLA (comp) lag der hydrolytische Masseverlust über dem gravimetrischen Masseverlust (bei PLLA (comp) und TLLA28 (extr) erst nach etwa 130 Tagen), was durch die pH-abhängige erhöhte Löslichkeit von CO₂ (und der Bildung von Kohlensäure) im

Abbaumedium erklärt werden kann. Zusätzlich konnten hier keine FS-haltigen Abbauprodukte entstehen, die den gravimetrischen Masseverlust stärker beeinflussen würden als den hydrolytischen Masseverlust. Bei PDLLA (comp) war dieser Unterschied am stärksten ausgeprägt. Es gibt Hinweise darauf, dass der gravimetrische Masseverlust bei PDLLA (comp) unterschätzt sein könnte. Durch die starke Quellung von PDLLA (comp) während der Abbaustudie entstand ein poröses Gerüst (**Abbildung 48**). In diesem Gerüst könnten sich trotz Waschen mit Wasser noch Puffersalze aus dem Abbaumedium befunden haben, welche nach dem Trocknen ebenfalls gravimetrisch erfasst wurden. Das könnte erklären, dass beim ersten Probenzeitpunkt die verbleibende Masse von PDLLA (comp) 100,8 % betrug (**Abbildung 42A**).

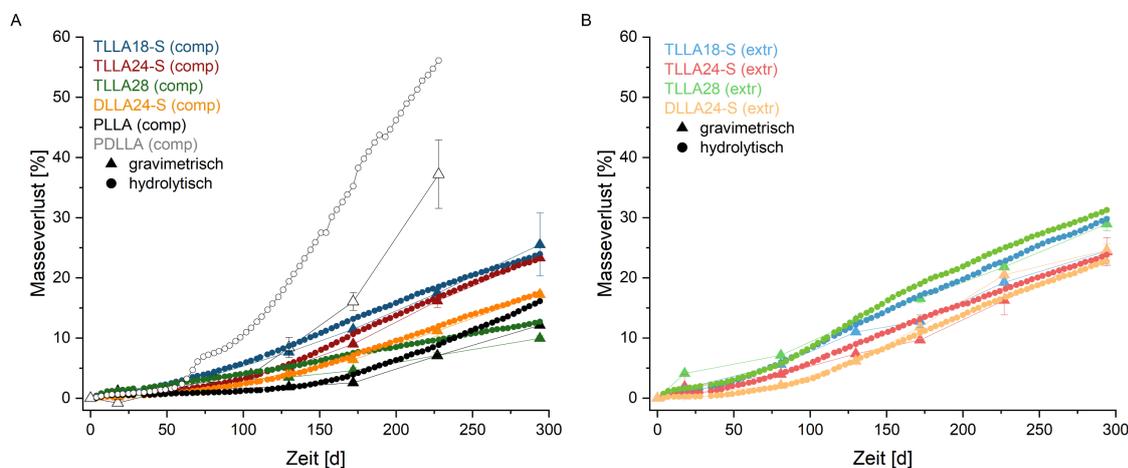


Abbildung 44. Untersuchung des Abbaus bei 37 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) hergestellt wurden. Gravimetrischer ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) und hydrolytischer Masseverlust ($n=3$) über die Zeit für Proben, die (A) durch Kompression (comp) oder (B) durch Extrusion (extr) hergestellt wurden.

5.4.2.2 pH-Wert Veränderung

Ein niedriger pH-Wert kann die Kompatibilität der Materialien mit dem umliegenden Gewebe und mit pH-sensitiven Wirkstoffen beeinträchtigen [63–65, 85]. Der pH-Wert sank bei den Oligomeren und dem kommerziellen PLLA nicht unter 7,1 und beim kommerziellen PDLLA nicht unterhalb von 6,9 (Daten nicht gezeigt). Während der Dauer der Abbaustudie wurde also bei keinem der Materialien ein starker Abfall des pH-Werts beobachtet. Bei TLLA28 (extr) war die Abnahme der pH-Rate bezogen auf die Oberfläche direkt zu Beginn der Abbaustudie am größten, was mit den vorherigen Beobachtungen aus dem Masseverlust übereinstimmt und mit der Instabilität während der Extrusion zu erklären ist

(**Abbildung 45B**). Bei PDLLA (comp) gab es zwei auffällig niedrige Bereiche im Verlauf der pH-Rate bezogen auf die Oberfläche nach etwa 70 Tagen und etwa ab Tag 130 (**Abbildung 45A**). Ab Tag 63 der Abbaustudie konnte bei den Proben aus PDLLA (comp) optisch eine unregelmäßige Oberfläche und ab Tag 127 eine stärkere Quellung und ausgeprägtere Unebenheit der Probenoberfläche beobachtet werden, was zu einem stärkeren Abbau des Materials führen kann [56]. Die optisch wahrgenommene stärkere Quellung, kann durch die hohe Wasseraufnahme und starke Erhöhung des Probevolumens nach 130 Tagen bestätigt werden (**Abbildung 46** und **Abbildung 47**).

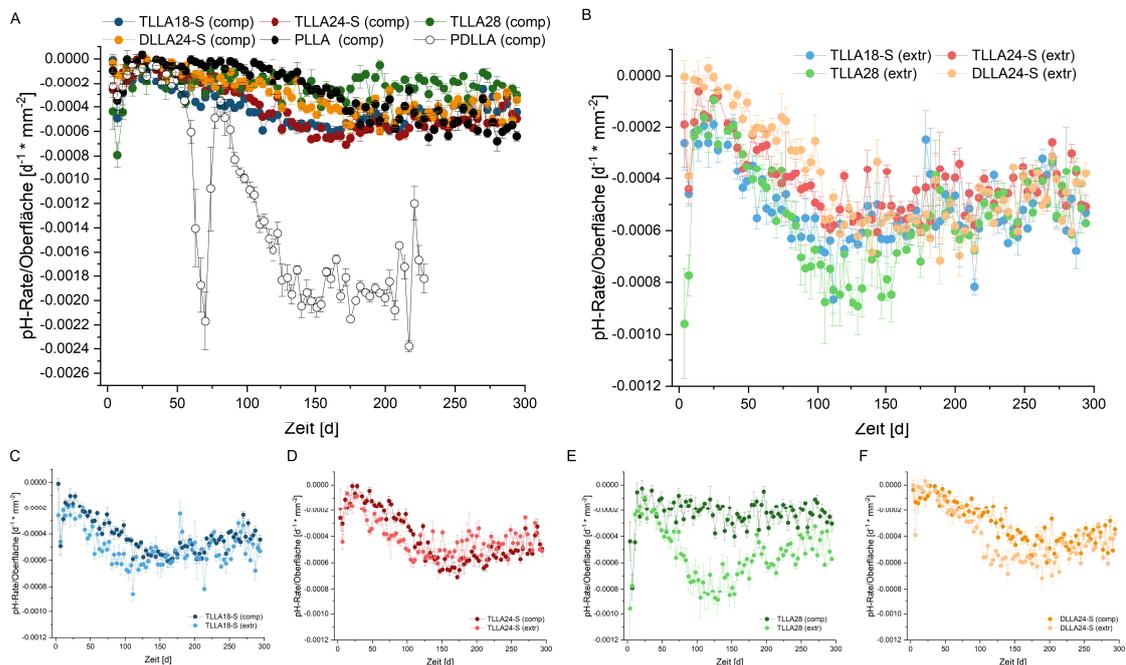


Abbildung 45. Untersuchung des Abbaus bei 37 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) hergestellt wurden. pH-Rate (Änderung des pH-Wertes des Puffermediums bezogen auf die Zeit zwischen den halbwoöchigen Pufferwechseln) normiert auf die initiale Oberfläche ($n=3-12$, $\bar{x}\pm s$) über die Zeit für Proben, die (A) durch Kompression (comp) oder (B) durch Extrusion (extr) hergestellt wurden. Vergleich der Proben der jeweiligen Oligomere: (C) TLLA18-S, (D) TLLA24-S, (E) TLLA28 und (F) DLLA24-S, die durch Kompression oder Extrusion hergestellt wurden.

Die Bildung von sauren Abbauprodukten bei den gepressten und extrudierten Proben zeigte einen ähnlichen Trend wie der Masseverlust (**Abbildung 45**). Bei den TLLAx-S Oligomeren entstanden bei kürzeren OLLA-Ketten mehr saure Abbauprodukte. Durch die lineare Struktur von DLLA24-S wurden weniger saure Abbauprodukte gebildet im Vergleich zum dreiarmigen TLLA24-S. Das Oligomer TLLA28 (comp) und das kommerzielle PLLA (comp) ohne FS bildeten die wenigsten sauren Abbauprodukte, wobei

bei PLLA die ersten etwa 175 Tage die pH-Rate pro Oberfläche geringer war als bei TLLA28 (comp) und danach höher. Das amorphe PDLLA (comp) wies im Vergleich zu den übrigen semikristallinen Materialien eine deutlich höhere Absenkung des pH-Wertes auf.

Beim Vergleich der gepressten und extrudierten Proben der jeweiligen Oligomere war erneut zu erkennen, dass die extrudierten Proben zu Beginn der Abbaustudie mehr saure Abbauprodukte bildeten als die gepressten Proben (**Abbildung 45C-F**). In der zweiten Hälfte der Abbaustudie glichen sich die Werte bei TLLA18-S, TLLA24-S und DLLA24-S an. Bei TLLA28 bildeten die extrudierten Proben über die gesamte Dauer der Abbaustudie mehr saure Abbauprodukte und die Differenz zwischen TLLA28 (comp) und TLLA28 (extr) war auch hier am stärksten ausgeprägt.

5.4.2.3 Wasseraufnahme und Volumenänderung

Alle Materialien nahmen über die Zeit der Abbaustudie zunehmend Wasser auf, wobei der prozentuale Wassergehalt nach 294 Tagen bei den komprimierten Implantaten bei etwa 10-30 % lag und bei den extrudierten Implantaten bei etwa 20-30 % (**Abbildung 46A+B**). PDLLA (comp) nahm deutlich mehr Wasser auf. Bereits nach 17 Tagen lag der prozentuale Wassergehalt bei etwa 65 % und stieg nach 130 Tagen auf 88 %. Zu späteren Probezeitpunkten waren die nassen Proben von PDLLA (comp) nicht mehr entnehmbar, sodass kein Wassergehalt bestimmt werden konnte. Bei semikristallinem PLLA erfolgt die Wasseraufnahme bevorzugt in den amorphen Regionen [46, 59, 62]. Die Wasseraufnahme ist bei vollständig amorphem PDLLA höher als bei semikristallinem PLLA [45].

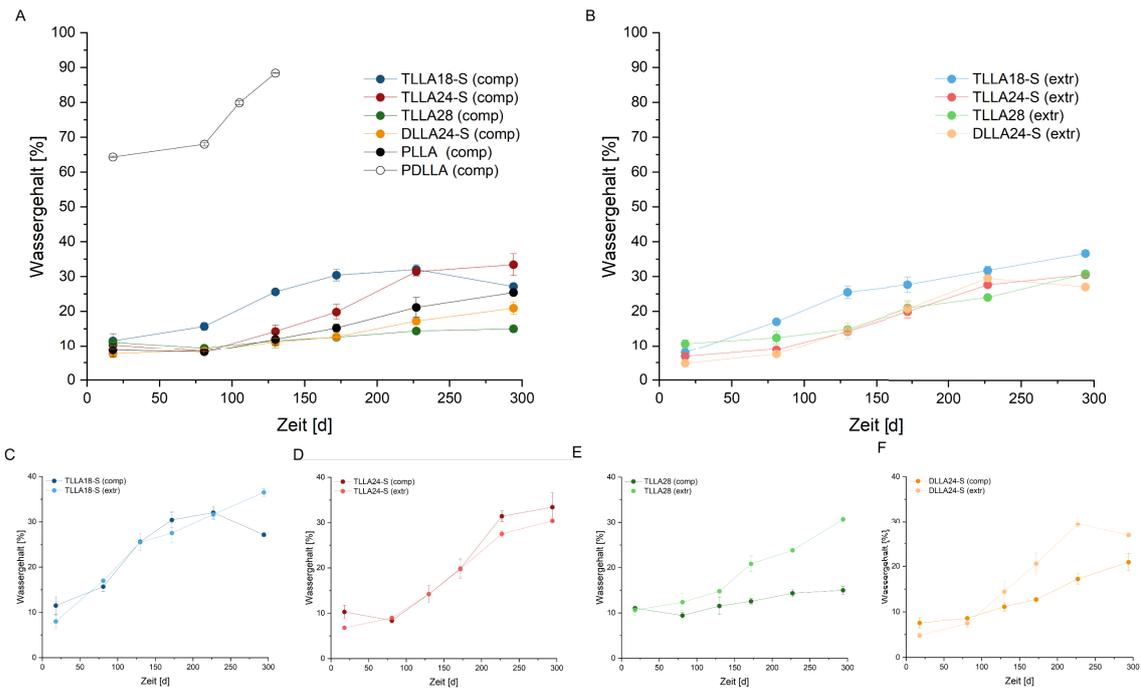


Abbildung 46. Untersuchung des Abbaus bei 37°C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) hergestellt wurden. Prozentualer Wassergehalt über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) für Proben, die (A) durch Kompression (comp) oder (B) durch Extrusion (extr) hergestellt wurden. Vergleich der Proben der jeweiligen Oligomere (C): TLLA18-S, (D) TLLA24-S, (E) TLLA28 und (F) DLLA24-S, die durch Kompression oder Extrusion hergestellt wurden.

Die gepressten und extrudierten TLLAx-S Oligomere zeigten jeweils ähnliche prozentuale Wassergehalte (**Abbildung 46C+D**), während bei TLLA28 und DLLA24-S, die der extrudierten Proben mit fortschreitender Abbaustudie jeweils höher waren (**Abbildung 46E+F**). Bei TLLA28 und DLLA24-S waren besonders in der zweiten Hälfte der Abbaustudie die Wassergehalte als auch die Masseverluste (**Abbildung 42E+F**) bei den extrudierten Proben größer als bei den gepressten Proben. Das deutet nochmals auf einen beschleunigten Abbau durch die bessere Wasseraufnahme hin. Initial waren die Wassergehalte der komprimierten und extrudierten Proben etwa gleich groß. Auch bei den verschiedenen Materialien war der initiale Wassergehalt ähnlich groß, wobei TLLA18-S (comp und extr) und TLLA28 (extr) etwas höhere Gehalte aufwiesen. Bei diesen Proben war auch der Masseverlust am größten.

Mit Ausnahme des amorphen PDLLA war sowohl visuell als auch durch Vergleich der Volumina im nassen und getrockneten Zustand keine Quellung (Volumenzunahme) der Proben zu beobachten. Die Proben von PDLLA (comp) waren bis Tag 130 entnehmbar und intakt, um mikroskopisch vermessen zu werden. Danach waren die Proben fragil, sodass keine Volumenbestimmung mehr erfolgen konnte. Die Proben aller anderen Materialien waren im nassen Zustand für die gesamte Dauer der Abbaustudie intakt. Auch

nach dem Trocknen waren alle Proben, außer TLLA28 (extr), welches nach dem Trocknen zerfiel, intakt und konnten mikroskopisch betrachtet und vermessen werden. Mit Ausnahme von PDLLA (comp) zeigten die Materialien eine geringe Volumenabnahme durch Erosion über die Zeit (**Abbildung 47A**).

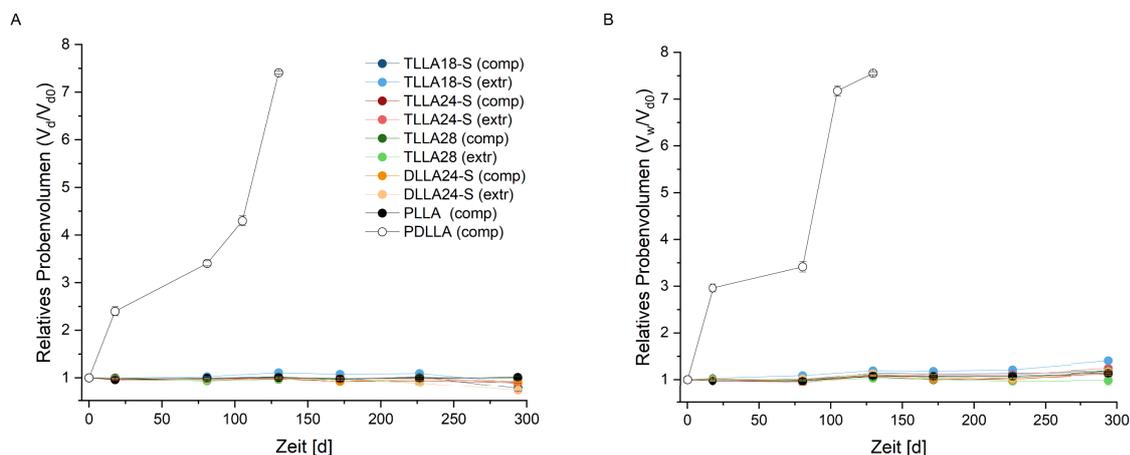


Abbildung 47. Untersuchung des Abbaus bei 37°C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) oder Extrusion (extr) hergestellt wurden. (A) Probenvolumen nach dem Trocknen (V_d) relativ zum initialen Probenvolumen im trockenen Zustand (V_{d0}) über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$), (B) Probenvolumen im nassen Zustand (V_w) relativ zum initialen Probenvolumen im trockenen Zustand (V_{d0}) über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$).

Eine gleichmäßige Abnahme des Volumens über die Zeit deutet auf Oberflächenerosion hin. Bei den Oligomeren und bei PLLA war die Volumenabnahme über die Zeit gering, jedoch war auch der Masseverlust gering und der Abbau insgesamt noch nicht weit fortgeschritten. Es konnte keine schlagartige Verringerung der Masse oder Abnahme des pH-Wertes beobachtet werden, was für eine Bulkerosion typisch wäre. PDLLA (comp) zeigte eine hohe Wasseraufnahme und auch eine starke Quellung bis auf das 7,6-fache des initialen Trockenvolumens (**Abbildung 47B**) (Trockenvolumen nach 130 Tagen von $124\pm 0,9$ mm³ und initiales Trockenvolumen von $16,4\pm 0,3$ mm³). Durch die Quellung entstand ein poröses Gerüst, welches durch das Trocknen etwas schrumpfte, aber intakt blieb, sodass das Volumen nach dem Trocknen ebenfalls über die Zeit anstieg (**Abbildung 47A**).

Die Morphologie der Proben änderte sich bei TLLA28 (comp) und PLLA (comp) über die Zeit kaum (**Abbildung 48**). Diese Materialien zeigten auch den geringsten Abbau. Bei den anderen Materialien waren Einkerbungen und Unregelmäßigkeiten auf den

Probenoberflächen zu erkennen und es platzten kleinere Partikel von den Proben ab (**Abbildung 48** und **Abbildung 49**). TLLA28 (extr), welches von den semikristallinen Materialien am stärksten abgebaut wurde, zerfiel nach dem Trocknen nach 294 Tagen in viele kleine Bruchstücke. Diese Beobachtungen stützen die Ergebnisse des Masseverlusts (s. Kapitel 5.4.2.1) und der Änderung des pH-Wertes (s. Kapitel 5.4.2.3).



Abbildung 48. Untersuchung des Abbaus bei 37°C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) per Kompression (comp) hergestellt wurden. Digitalmikroskopische Aufnahmen vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 130 Tagen bzw. nach 228 oder 294 Tagen im trockenen Zustand (d), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3-21$).

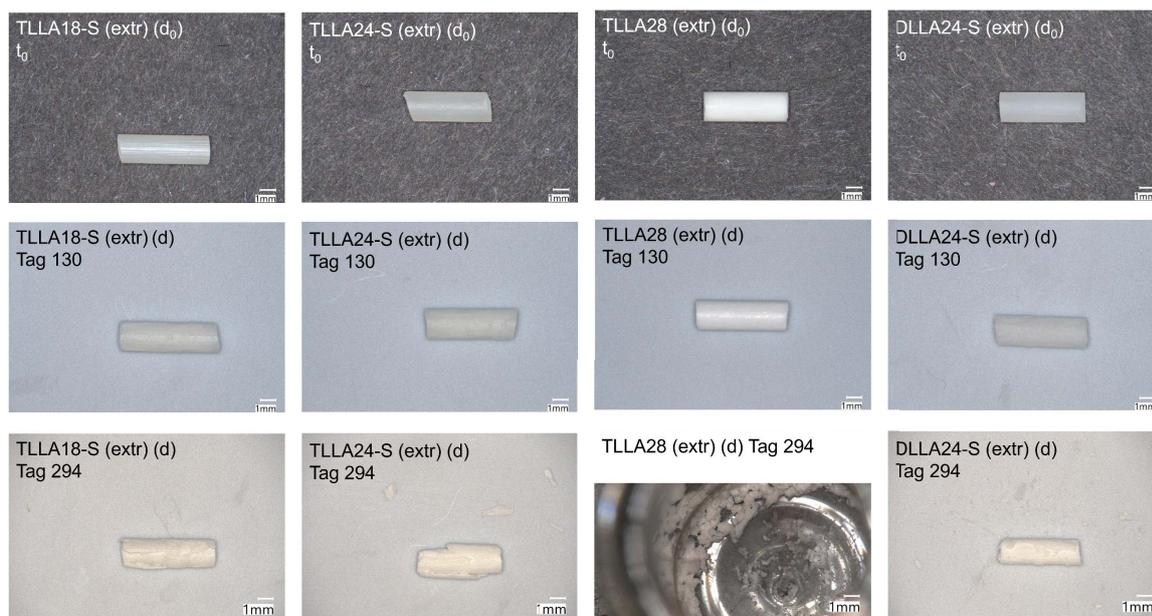


Abbildung 49. Untersuchung des Abbaus bei 37°C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) per Extrusion (extr) hergestellt wurden. Digitalmikroskopische Aufnahmen vor Beginn der Abbaustudie (t_0) im trockenen Zustand (d_0) im Vergleich zu den Proben nach 130 Tagen bzw. nach 294 Tagen im trockenen Zustand (d), Maßstabskala 1 mm, (eine repräsentative Probe von $n=3-21$)

5.4.2.4 Quantifizierung der freigesetzten Milchsäure

Die Milchsäure ist das Monomer der OLLA-Ketten in den untersuchten Oligomeren und Polymeren und kann als saures, lösliches Abbauprodukt während des Bioabbaus entstehen. Ebenso können beim Abbau kürzere, lösliche OLLA gebildet werden und bei FS-haltigen Oligomeren auch FS und FS-Ester von kürzeren OLLA. Beim Vergleich des gravimetrischen und hydrolytischen Masseverlust (s. Kapitel 5.4.2.1), wurde bereits durch die Absenkung des pH-Wertes und der Pufferkapazität die Stoffmenge an freigesetzter Säure berechnet und diese vereinfacht als Milchsäure angenommen (hydrolytischer Masseverlust). An dieser Stelle wurde bereits diskutiert, dass neben Milchsäuren auch FS, kürzere OLLA-Ketten, FS-Ester von kurzen OLLA-Ketten und gelöstes CO_2 (durch die Entstehung von Kohlensäure) zur Absenkung des pH-Wertes beitragen können. Beim gravimetrischen Masseverlust fallen FS und FS-Ester von kurzen OLLA-Ketten stärker ins Gewicht. Aus diesem Grund war der gravimetrische Masseverlust bei den FS-terminierten Proben höher. Zusätzlich können auch unlösliche, erodierte Partikel zum gravimetrischen Masseverlust beitragen. Da beide Masseverluste nur Annäherungen an die Mengen der freigesetzten Milchsäuren darstellen, war es von Interesse die Konzentration von L-Milchsäure im Puffermedium selektiv zu bestimmen.

Die Bestimmung der Menge an freigesetzter L-Milchsäure in der Abbaustudie bei physiologischer Temperatur erfolgte somit zusätzlich durch enzymatische (L-Lactatdehydrogenase) Umsetzungen der L-Milchsäure zu Pyruvat und NADH (**Abbildung 50**). Die enzymatische Umsetzung erfolgt stöchiometrisch, sodass die L-Milchsäure indirekt durch UV-spektrometrische Bestimmung des NADH quantifiziert werden kann. Die zweite enzymatische Reaktion von Pyruvat dient dabei dazu das Pyruvat aus dem Reaktionsgleichgewicht zu entziehen, um die Umsetzung der L-Milchsäure vollständig ablaufen zu lassen. Die Berechnung der Konzentration an L-Milchsäure erfolgt mit Hilfe von Blindproben und Absorptionsmessungen vor und nach Zugabe von L-Lactatdehydrogenase [185]. Es wurden zwischen zwei aufeinanderfolgenden Probennahmen (zwischen 80 und 130 Tagen bzw. bei PDLLA zwischen 80 und 105 Tagen) bei der Abbaustudie jeweils die Puffermedien einer Charge während der Pufferwechsel gesammelt. Nach Einengen der Lösungen mittels Rotationsverdampfer und anschließendem Auffüllen auf 25,0 ml wurden diese Lösungen für die Gehaltsbestimmung verwendet.

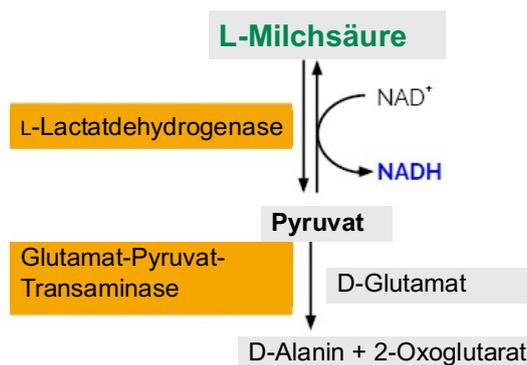


Abbildung 50. Schematische Darstellung der enzymatischen Umsetzung von L-Milchsäure während des L-Milchsäure-Assays. Die Darstellung wurde von der Internetseite des Herstellers (Neogen[®] Megazyme) des L-Lactic Acid Assay-Kits übernommen und modifiziert [185].

Der in **Abbildung 51** dargestellte gravimetrische Masseverlust ist der Masseverlust zwischen den zwei aufeinanderfolgenden Probezeitpunkten (zwischen Tag 80 und Tag 130 bzw. für PDLLA zwischen Tag 80 und Tag 105), zwischen denen auch jeweils die Puffermedien der Proben für den L-Milchsäure-Assay gesammelt wurden. Den Erwartungen entsprechend, war der gravimetrische Masseverlust bei den FS-terminierten Materialien größer im Vergleich zur Bestimmung der abgebauten Masse mittels L-Milchsäure-Assay, da bei der gravimetrischen Bestimmung nicht nur selektiv die L-Milchsäure erfasst wurde. Bei den Materialien ohne FS-Terminierung TLLA28, PLLA und PDLLA lagen die Massen der freigesetzten Milchsäure nah beieinander, was dafürspricht,

dass der gravimetrische Masseverlust hier hauptsächlich durch die Bildung von Milchsäuren als Abbauprodukten resultierte. Eine Ausnahme stellte TLLA28 (extr) dar, bei dem der gravimetrische Masseverlust höher war. Eine mögliche Erklärung dafür ist der bei TLLA28 (extr) die Zersetzung beim Extrusionsprozess und der fortgeschrittenere Abbau, wobei vermutlich bereits kürzere lösliche OLLA-Ketten gebildet wurden, die zum gravimetrischen Masseverlust beitrugen, jedoch nicht selektiv enzymatisch erfasst wurden beim Assay. Beim PDLLA wurde bei der gravimetrischen Bestimmung eine höhere freigesetzte Menge an Milchsäure im Vergleich zur Bestimmung mittels L-Milchsäure-Assay erwartet, da das Polymer gleichermaßen aus L-Milchsäuren und D-Milchsäuren (racemisch) aufgebaut ist und das Assay selektiv für L-Milchsäure ist. In Kapitel 5.4.2.1 wurde bereits besprochen, dass bei PDLLA der gravimetrische Masseverlust vermutlich unterschätzt wurde, was auch die hier diskutierte Beobachtung erklären kann. In dem Kapitel wurde auch gezeigt, dass der hydrolytische Masseverlust, der sowohl L-Milchsäuren als auch D-Milchsäuren als saure Abbauprodukte erfasst, deutlich höher war als der gravimetrische Masseverlust (**Abbildung 44A**).

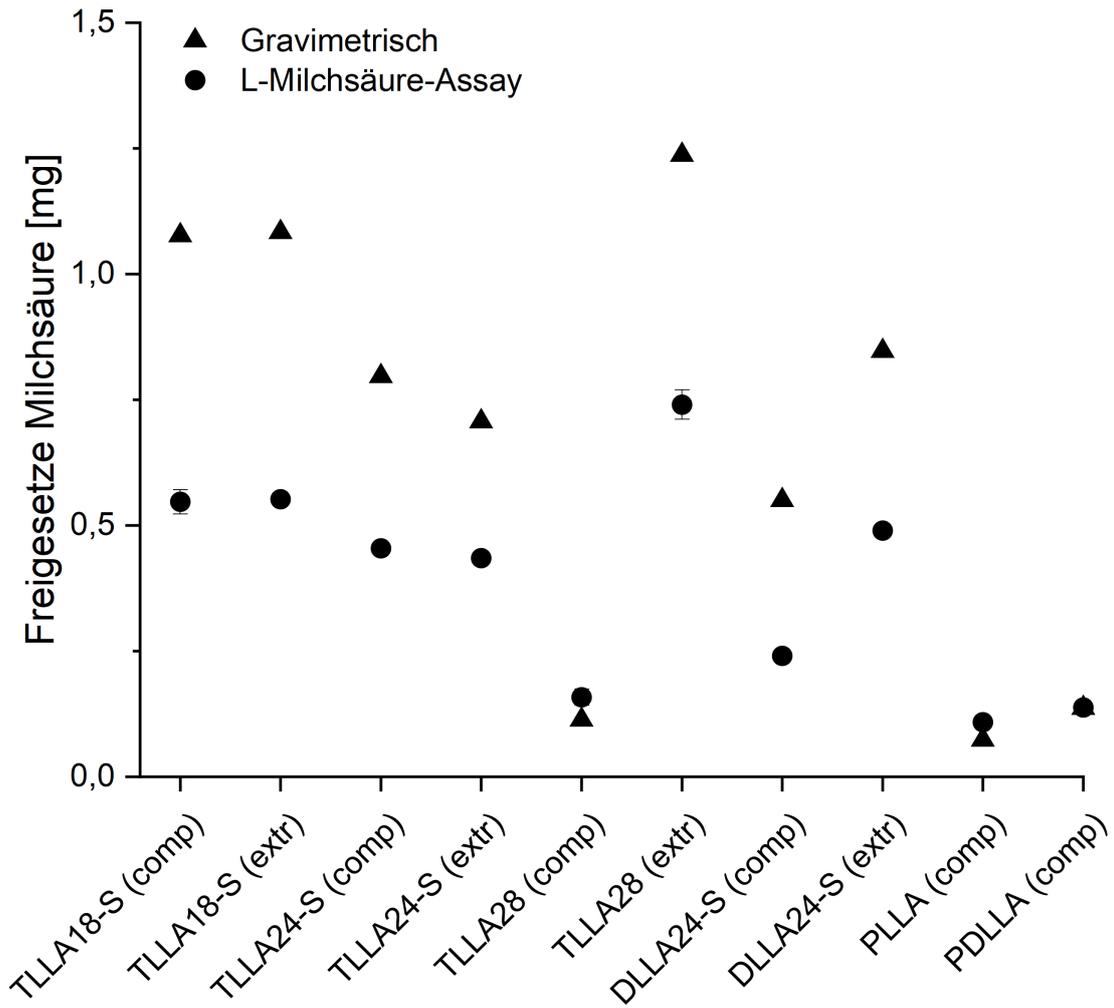


Abbildung 51. Untersuchung des Abbaus bei 37 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) oder durch Extrusion (extr) hergestellt wurden. Freigesetzte Masse von Milchsäure zwischen zwei aufeinanderfolgenden Probenahmen (zwischen 80 und 130 Tagen bzw. bei PDLLA (comp) zwischen 80 und 105 Tagen), die gravimetrisch ($n=3$, \bar{x}) und durch ein L-Milchsäure-Assay ($n=3$, $\bar{x}\pm s$) bestimmt wurde.

5.4.2.5 Zusammenfassende Diskussion der Untersuchung des Abbauverhaltens von Implantaten aus reinen Oligomeren / Polymeren bei 37 °C

Die Untersuchung des Abbauverhaltens der neuartigen Oligomere bei physiologischer Temperatur von 37 °C erfolgte mit kommerziellen niedermolekularem PLLA und PDLLA als Kontrollen. Der Einfluss des Verarbeitungsprozesses auf die Abbaugeschwindigkeit wurde zusätzlich untersucht, indem jeweils extrudierte und komprimierte Proben des gleichen Materials verglichen wurden. Von dem kommerziellen Polymeren gab es keine extrudierten Proben. Die Untersuchung des Abbauverhaltens bei 37 °C ergab eine Beschleunigung der Abbaurates der Materialien durch:

- ein geringeres Molekulargewicht (geringere OLLA-Kettenlänge) bei gleicher chemischer Struktur der TLLAx-Oligomere
- eine FS-Terminierung (durch Weichmacher-Effekt und Überschreitung der T_g , wie nachfolgend diskutiert)
- eine dreiarmlige statt lineare Struktur
- Extrusion statt Kompression als Herstellungsprozess
- eine vollständig amorphe Struktur

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden auch hier die Faktoren und Strukturmerkmale, welche die Abbaurate beeinflussen für die verschiedenen Materialien schematisch dargestellt (**Abbildung 52**). In der Literatur werden Faktoren genannt, die den Abbau beschleunigen: Höhere Hydrophilie der Monomere, hydrophilere und saure Endgruppen, höhere Reaktivität der spaltbaren funktionellen Gruppe in der Polymerstruktur, geringere Kristallinität, geringere Implantatgröße, geringeres Molekulargewicht, verzweigte Struktur, geringere Porosität [44, 67, 68, 70, 143, 146, 172]. Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Abbauverhalten der Oligomere wurde bereits bei der beschleunigten Abbaustudie in Kapitel 5.4.1 diskutiert.

Die Ergebnisse aus der Abbaustudie bei physiologischer Temperatur können trotz der neuen Strukturen über in der Literatur beschriebene Einflüsse für die entsprechenden Strukturelemente erklärt werden. So führten ein niedrigeres Molekulargewicht und eine dreiarmlige Struktur zu einer Beschleunigung der Abbaurate. Die langsame Abbaurate des kommerziellen PLLA ist auf das vergleichsweise höhere Molekulargewicht und auf die hohe Kristallinität zurückzuführen, wobei die schnelle Abbaurate des kommerziellen PDLLA auf die vollständig amorphe Struktur zurückzuführen ist. Die Abbaurate scheint durch die FS-Terminierung beschleunigt zu sein, obwohl die FS hydrophobe Bausteine darstellen. Vermutlich führt die FS-Terminierung ebenfalls zu einer geringeren Kristallinität (und höherem Abstand der Oligomerketten) durch Verringerung der Wechselwirkungen der OLLA-Ketten (s. Kapitel 5.4.1.1.1, **Abbildung 34**). Im Gegensatz zu der beschleunigten Abbaustudie bei 60 °C, bei der die Wasseraufnahme in den extrudierten Proben höher war, war die initiale Wasseraufnahme bei den extrudierten und komprimierten Proben bei 37 °C etwa gleich groß. Durch das Tempern während der Extrusion lagen vermutlich die FS-reichen und LA-reichen Domänen in jeweils reineren und kleineren Kristalliten vor und durch die Erweichung der FS-reichen Domänen (Überschreitung der Schmelzbereiche der FS-reichen Domänen bei 60 °C), sowie durch die temperaturabhängige exponentielle Löslichkeit der FS in wässrigen Medien war die Wasseraufnahme bei 60 °C erhöht und folglich der Abbau beschleunigt. Bei 37 °C konnte keine initial verbesserte Wasseraufnahme der Extrudate beobachtet werden und die

Beschleunigung der Abbaurate im Vergleich zu den komprimierten Proben war geringer ausgeprägt als bei 60 °C. Das kann damit begründet werden, dass die FS-reichen Kristallite bei 37 °C noch nicht erweichten und auch die Interaktion der FS-Ester mit Wasser deutlich geringer war. Die Wasseraufnahme in den Mischkristalliten, die für die bei niedrigeren Temperaturen hergestellten komprimierten Proben angenommen werden, und der reineren LA-reichen und FS-reichen Kristallite der extrudierten Proben war vergleichbar groß. Es wurde erwartet, dass die FS-Terminierung die Abbaurate bei 37 °C stärker verlangsamen kann als bei 60 °C, da die FS-reichen Domänen bei 37 °C noch nicht erweichen und somit noch miteinander wechselwirken können. Während bei der beschleunigten Abbaustudie die FS-Terminierung die Abbaurate verlangsamen konnte (Vergleich TLLA24-S vs. TLLA28), führte die FS-Terminierung bei dieser Abbaustudie bei physiologischer Temperatur zu einer Beschleunigung der Abbaurate. Das kann mit der unterschiedlichen T_g der Materialien erklärt werden. Bei 60 °C war die T_g bei allen untersuchten Materialien bereits überschritten, was zu einer Erweichung der Materialien führte und den Abbau beschleunigte [44, 62, 178]. Die Temperatur des Abbaumediums lag für alle Proben oberhalb deren T_g und erlaubte so die Beurteilung der Effekte anderer struktureller Faktoren. Die T_g war allerdings bei 37 °C für TLLA18-S, TLLA24-S und DLLA24-S überschritten, nicht jedoch für TLLA28 und die kommerziellen Polymere (**Abbildung 22B** und **Abbildung 28**). Die FS fungierten als Weichmacher und setzten die T_g der Oligomere herab. Die Abbaurate wurde bei Überschreiten der T_g deutlich beschleunigt, was den schnelleren Abbau von TLLA18-S, TLLA24-S und DLLA24-S gegenüber TLLA28 und PLLA erklärt. Die FS-Terminierung führte also indirekt über ihren Weichmacher-Effekt (und nicht direkt durch die FS als struktureller Faktor) zu einer Beschleunigung der Abbaurate, was den hydrophoben Effekt und die potenzielle Verlangsamung des Abbaus durch die FS-Terminierung offensichtlich überwiegt. Zur besseren Vergleichbarkeit sollten entweder alle Materialien oberhalb oder unterhalb ihrer T_g getestet werden (wie es bei der beschleunigten Abbaustudie der Fall war). Dies deckt sich mit einer Empfehlung aus der Literatur, Untersuchungen bei Temperaturen oberhalb der T_g nicht zur Vorhersage des Abbauverhaltens bei Temperaturen unterhalb der T_g zu verwenden [178].

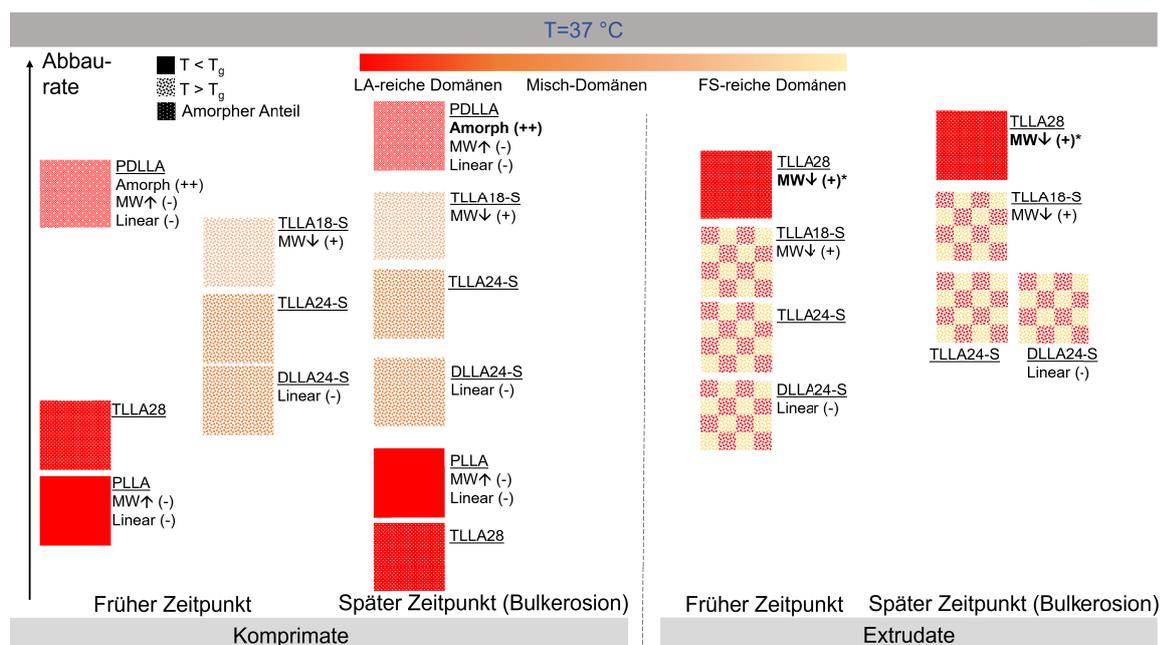


Abbildung 52. Modellvorstellung der Mikrostruktur zu Formkörpern aus verschiedenen Materialien mit Faktoren und Strukturmerkmalen, welche die Abbauraten im Vergleich zu dem Oligomer TLLA24-S erhöhen (+) oder verringern (-) bei 37 °C. Die karierten Muster stellen LA-reiche und FS-reiche Domänen dar, welche nicht als Misch-Domänen vorliegen. *Verringertes Molekulargewicht, welches aus der geringeren Verarbeitungsstabilität resultiert.

Wie bereits erwähnt ist die Erosionskinetik hauptsächlich von zwei Prozessen abhängig: 1. von der Diffusion von Wasser in den Polymerbulk und 2. von der Hydrolyserate der abbaubaren Bindungen entlang der Polymerketten [58]. Für die Abbauraten entlang der Polymerketten ist die Art der chemischen Bindung wichtig. Im Allgemeinen ist die Reaktivität basierend auf der Hydrolysekinetik für Poly(Anhydride) am größten, gefolgt von Poly(Orthoestern), Poly(Estern) und dann Poly(Amiden) [60]. Diese Reaktivität kann sich allerdings durch Katalyse oder durch benachbarte Gruppen der spaltbaren funktionellen Gruppen ändern. So wird beispielsweise durch einen negativen induktiven Effekt die Reaktivität größer und durch sterische Effekte durch die Methylgruppe von PLA wird das Eindringen von Wasser und der Abbau verlangsamt [60]. Die Hydrophilie von Polymeren hat ebenfalls einen Effekt auf die Wasseraufnahme und den Abbau, so ist die Wasseraufnahme und der Abbau bei hydrophilen Polymeren beschleunigt [60]. Die FS-Terminierung könnte also die endständige FS-Estergruppe durch den positiven induktiven Effekt der Kohlenwasserstoffkette der FS und die sterische Abschirmung weniger angreifbar für Hydrolyse machen und durch höhere Hydrophobie der Oligomere den Abbau dieser verlangsamen. Für PLA wurde festgestellt, dass die Wasseraufnahme stark von der Art der Endgruppen abhängig ist [186]. Die Wasseraufnahme in amorphen Bereichen mit Hydroxy-Endgruppen ist deutlich höher als mit Ester-Endgruppen [187–

189]. Die geringste Wasseraufnahme zeigten Polymere mit hydrophoben Endgruppen an beiden Enden [189]. Säure-Endgruppen führen zu der stärksten Wasseraufnahme und Abbau, sie erhöhen gleichzeitig die Hydrophilie der Polymere und katalysieren den Abbau. Der Effekt der Endgruppen auf die Hydrolyserate ist für niedermolekulare PLA stärker ausgeprägt, da diese Endgruppen einen größeren Anteil des Polymers ausmachen [45]. Das hier verwendete kommerzielle PDLLA wies Säure-Endgruppen auf, was neben dem niedrigen Molekulargewicht und der amorphen Struktur ein weiterer Grund für den schnellen Abbau war. Das kommerzielle PLLA wies Methylester als Endgruppen auf, was neben der hohen Kristallinität ein weiterer Grund für den langsameren Abbau war. Die Endgruppen haben zusätzlich einen Effekt auf die Kristallinität der Polymere. In der Literatur führten bei amorphem PDLLA hydrophobe Palmitoyl-Endgruppen zu einer geringeren Wasseraufnahme im Vergleich zu PDLLA mit zwei Hydroxy-Endgruppen, wohingegen bei semikristallinem PLLA die hydrophoben Endgruppen zu einer geringeren Kristallinität und somit zu einer erhöhten Wasseraufnahme führten [45]. Für die semikristallinen FS-terminierten Oligomere bedeutet dies, dass die Hydrophobie der FS einerseits zu einer geringeren Wasseraufnahme und einer sterischen Abschirmung der Estergruppen führen kann. Gleichzeitig sinkt aber auch die Kristallinität im Vergleich zu reinem PLLA, was zu einer besseren Wasseraufnahme führen kann. Aus diesem Grund ist vermutlich kein eindeutiger Trend in der initialen Wasseraufnahme (ca. 5-10 %) der verschiedenen semikristallinen Oligomere zu erkennen, außer wie bereits aufgeführt, bei den Extrudaten bei 60 °C (ca. 10-20 %). In der Literatur sind Daten für die Wasseraufnahme bei 37 °C beschrieben. Bei reinen Triglycerid-Implantaten wurde die Wasseraufnahme bei 37 °C in Phosphatpuffer (pH 7,4) über 30 Wochen untersucht und betrug weniger als 3 % [107]. Bei Implantaten oder Filmen aus reinem PLLA betrug die Wasseraufnahme etwa 5 % und wurde für bis zu 8 Wochen untersucht [190, 191]. Die Oligomere liegen mit einer initialen Wasseraufnahme bei 37 °C von etwa 5-10 % also etwas oberhalb der Literaturwerte und näher an den PLLA-Implantaten als an den Triglycerid-Implantaten, wobei der Lactid-Anteil der Oligomere mit 75-99 % den FS-Anteil auch deutlich überwiegt.

Die Oligomere zeigen Eigenschaften, die eher für Oberflächenerosion typisch sind, wie ein gleichmäßiger Masseverlust und Volumenverringerng über die Zeit. Das ist besonders bei der beschleunigten Abbaustudie zu beobachten, bei der der Abbau insgesamt bereits weiter fortgeschritten war. Ein Grund für den gleichmäßigen Abbau könnte sein, dass bei 60 °C der Abtransport von sauren Abbauprodukten verbessert sein kann, welche einen autokatalytischen Abbau im Bulk begünstigen würden. Ein weiterer Grund für die Oberflächenerosion könnte die Erhöhung der Hydrolyserate der

Esterbindungen bei 60 °C sein [192, 193]. Eine Beschleunigung der Masseverlust-Rate, die auf Bulkerosion hindeutet, war bei 60 °C besonders bei TLLA28 und PLLA ohne FS-Terminierung zu beobachten. Bei 37 °C zeigten hingegen die Oligomere mit FS-Terminierung (TLLA18-S, TLLA24-S und DLLA24-S) einen leichten Anstieg der Masseverlust-Rate über die Zeit. Wie bereits erwähnt, wiesen TLLA28 (comp) und PLLA (comp) am Ende der Abbaustudie bei 37 °C etwa 90 % ihrer initialen Masse auf. Bei fortschreitendem Abbau ist auch bei diesen Materialien eine Beschleunigung des Abbaus zu erwarten, welche ein Kennzeichen der Bulkerosion darstellt. Oberflächenerosion und Bulkerosion stellen ideale Fälle dar und vor allem Materialien mit einem komplexen Aufbau aus mehreren Bausteinen, wie die hier behandelten Oligomere, zeigen auch einen komplexen Abbauprozess aus einer Mischung beider Prinzipien [62]. Insgesamt konnte während des Abbaus für die Oligomere und für das niedermolekulare PLLA eine langsame Abbaurate mit einem kontinuierlichen Masseverlust über die Zeit und eine geringe Absenkung des pH-Wertes beobachtet werden. Die Oligomere und das niedermolekulare PLLA unterscheiden sich damit von linearen höhermolekularen Polymeren auf Lactid-Basis, die während des Abbaus typischerweise einen schlagartigen Masseverlust und eine starke Absenkung des pH-Werts aufweisen, was zu Entzündungsreaktionen des umliegenden Gewebes und zu Inkompatibilitäten mit Wirkstoffen führen kann [63–65, 85]. Wie das niedermolekulare PLLA bei späteren Zeitpunkten abgebaut wird, kann jedoch nicht gesagt werden.

5.4.3 Molekulargewichtsabnahme

Die Abnahme des Molekulargewichts des verbleibenden Polymermaterials stellt ebenfalls einen wichtigen Surrogatparameter bei der Untersuchung des Abbaus dar [60]. Dabei wird in der Regel das Molekulargewicht gegen die Zeit dargestellt. Die abgebauten Implantate wurden nach dem Trocknen daher mittels GPC-Messung hinsichtlich des Molekulargewichtsverlusts untersucht. Bei den hier untersuchten Materialien war es nicht möglich nur ein Molekulargewicht für einen Probezeitpunkt aufzutragen, da der Abbau jeweils zu mehreren Peaks führte, die nicht basisliniengetreunt vorlagen. GPC-Chromatogramme über die Zeit sind in **Abbildung A 4** am Beispiel eines Materials gezeigt. Die verbliebenen Implantate bestanden also aus mehreren Komponenten mit unterschiedlichen Molekulargewichten. Mittels zugehöriger Software wurden die Molekulargewichte der einzelnen, nicht basisliniengetreunt Peaks der GPC-Chromatogramme mit den zugehörigen prozentualen Peakflächen ausgewertet. Dadurch, dass mit fortschreitendem Abbau mehr Peaks entstanden, kam es zu Überlappungen dieser. Dadurch konnte von der Software das zahlenmittlere

Molekulargewicht einzelner Peaks nicht immer korrekt berechnet werden, wodurch die Werte teilweise anstiegen.

Bei Betrachtung der Peaks der kommerziellen Polymere über die Dauer der Abbaustudie bei physiologischer Temperatur fällt auf, dass sich semikristallines PLLA und amorphes PDLLA unterscheiden. Beim PLLA (comp) entstehen während des Abbaus mehrere Peaks, was für Abbauprodukte unterschiedlichen Molekulargewichts im Materialbulk spricht (**Abbildung 53**). Am Ende der Abbaustudie nach 294 Tagen lag noch etwa ein Drittel (ca. 33 % Peakfläche) des Polymers mit initialem Molekulargewicht vor, etwa ein Drittel wies ein Molekulargewicht von etwa 8 kDa und ein Drittel von etwa 3,5 kDa auf. PDLLA (comp) hingegen wies zu jedem Probezeitpunkt nur jeweils einen Abbauppeak auf und es lässt sich ein exponentieller Abfall des Molekulargewichts von etwa 24,5 kDa auf etwa 7 kDa erkennen (lineare Regression, $R^2 = 0,992$ bei logarithmischer Auftragung). Wie bereits erwähnt zeigte das PDLLA (comp) eine deutlich höhere Wasseraufnahme und Quellung, sowie einen beschleunigten Abbau im Vergleich zu PLLA (comp), was auf die amorphe Struktur zurückzuführen ist. Bei den semikristallinen Oligomeren waren ebenfalls mehrere Peaks zu erkennen. Bei TLLA28 (comp) hatte der Peak bei 9 kDa eine Peakfläche von 77 %, was nahelegt, dass ein großer Teil des Oligomers nur wenig abgebaut wurde (initiales Molekulargewicht 10 kDa). Der zweite Peak bei 3 kDa wies dementsprechend eine Peakfläche von 23 % auf. Bei den FS-terminierten Oligomeren kamen Peaks im Bereich von etwa 0,5-1 kDa hinzu, was vermutlich auf FS und FS-Estern von kurzen OLLA zurückzuführen ist. Die Abbauprodukte, die mittels GPC-Messung detektiert wurden, waren im Abbaumedium entweder schlecht löslich bzw. nur langsam löslich oder konnten nicht aus dem Inneren des Materialbulks hindurchdiffundieren. Generell resultierte der Abbau von FS-terminierten Oligomeren in mehr Peaks im Vergleich zu den FS-freien Materialien, was vermutlich durch die Entstehung von FS-Estern von OLLA bedingt ist. TLLA24-S (comp) hatte am Ende der Abbaustudie Peaks mit einem Molekulargewicht von etwa 7,5 kDa (48 % Peakfläche), von etwa 2,9 kDa (ca. 45 % Peakfläche) und etwa 7 % der Peakfläche machen die Peaks bei 0,5 kDa und 1 kDa aus. Initial konnten ebenfalls schon Peaks bei etwa 0,5 und 1 kDa detektiert werden (siehe Kapitel 5.1.1), die Peakfläche dieser stieg jedoch im Laufe der Abbaustudie von etwa 3 % auf 7 % an, was für die Bildung von FS und FS-Ester von kurzen OLLA als Abbauprodukte spricht. Die komprimierten und extrudierten Proben der übrigen FS-terminierten Oligomere zeigten ein ähnliches Abbauprofil (**Abbildung A 5**). Eine Ausnahme stellte wieder TLLA28 (extr) dar, bei dem der Abbau durch die geringere Verarbeitungsstabilität stark beschleunigt war (initiales Molekulargewicht etwa 8,9 kDa statt 10 kDa). Hier gab es am Ende der Abbaustudie nach 294 Tagen einen Peak bei etwa 7,3 kDa, der 27 % der

Peakfläche ausmachte und einen Peak bei etwa 3 kDa, der 73 % der Peakfläche ausmachte.

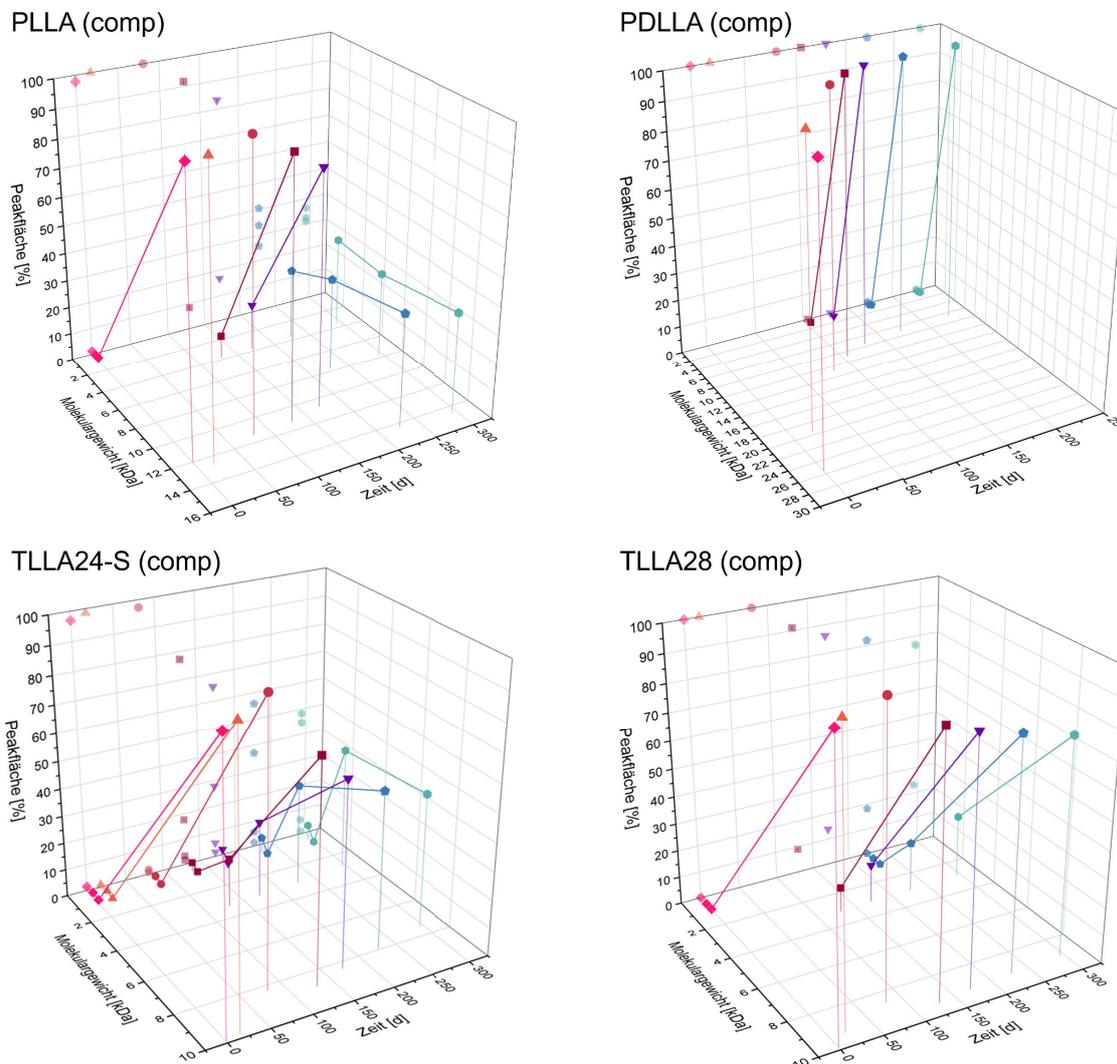


Abbildung 53. Untersuchung des Abbaus bei 37 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA24-S, TLLA28, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. Zahlenmittleres Molekulargewicht der Peaks mit dazugehörigen Peakflächen bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$). Eine Farbe stellt jeweils einen Probenzeitpunkt dar. Die projizierten Datenpunkte auf die Seitenfläche dienen dem erleichterten Ablesen der Peakflächen.

Bei der beschleunigten Abbaustudie konnten ähnliche Abbauprofile beobachtet werden. Die FS-terminierten Oligomere zeigten mehr Abbaupeaks u.a. wieder bei 0,5 und 1 kDa, die auf FS und FS-Ester von kurzen OLLA als Abbauprodukte zurückzuführen sind (**Abbildung 54**). Vor allem zu Beginn der Abbaustudie war visuell ein Austritt von

Abbauprodukten aus dem Implantatbulk von FS-terminierten Oligomeren zu beobachten (**Abbildung 55**). Diese Schlieren bestanden vermutlich aus FS-haltigen Abbauprodukten, welche bei 60 °C erweichten und zum Teil aus dem Bulk austraten. Generell war der Abbau bei der beschleunigten Abbaustudie weiter fortgeschritten, was der höhere gravimetrische Masseverlust der Proben zeigte. So war beim kommerziellen PLLA (comp) am Ende der Abbaustudie (Masseverlust ca. 80 %) hauptsächlich noch ein Peak vorhanden (Peakfläche >95 %) mit einem Molekulargewicht von etwa 3,3 kDa (**Abbildung 54**). Interessanterweise resultierten bei allen Proben (außer PDLLA) der beschleunigten Abbaustudie und der Abbaustudie bei physiologischer Temperatur jeweils Peaks mit einem Molekulargewicht von etwa 2,5-4 kDa und einer nennenswerten Peakfläche (**Abbildung A 6** und **Abbildung A 7**). Das könnte damit erklärt werden, dass bei den hier verwendeten Abbaubedingungen die oligomeren Abbauprodukte unterhalb dieses Molekulargewichts löslich werden und die Matrix durch Diffusion verlassen können. Das Molekulargewicht ab dem Oligomere (ohne FS) wasserlöslich werden liegt je nach Literatur zwischen 0,8 kDa und 5 kDa [193, 194].

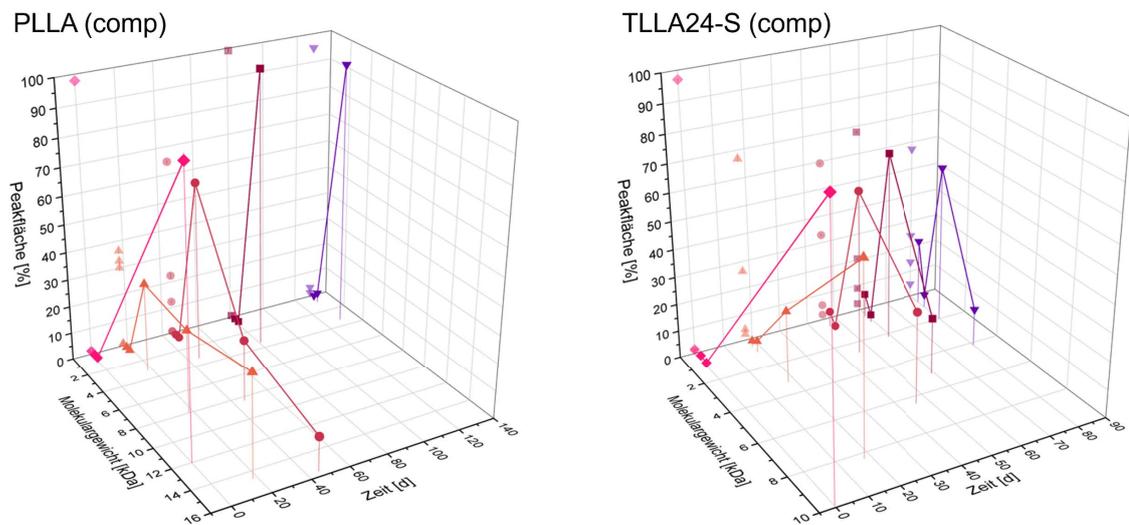


Abbildung 54. Untersuchung des Abbaus unter beschleunigten Bedingungen bei 60 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA24-S, PLLA) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. Zahlenmittleres Molekulargewicht der Peaks mit dazugehörigen Peakflächen bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards über die Zeit (n=3, $\bar{x} \pm s$, beim jeweils letzten Probenzeitpunkt n=1). Eine Farbe stellt jeweils einen Probenzeitpunkt dar. Die Symbole als Projektionsflächen dienen dem erleichterten Ablesen der Peakflächen.



Abbildung 55. Aus dem Implantatbulk ausgetretenes Abbauprodukt während des Abbaus unter beschleunigten Bedingungen (60 °C). Exemplarisch gezeigt an einem gepressten Implantat von TLLA18-S nach 3,5 Tagen.

Für PLA ist eine zufällige Spaltung der Esterbindungen des Polymergerüsts beschrieben [31, 59, 143, 195]. Diese wird von vier Basisparametern beeinflusst: Hydrolyserate, Wasseraufnahme, Diffusionskoeffizient von Abbauprodukten im Polymer und Löslichkeit der Abbauprodukte [193]. Der Diffusionskoeffizient der löslichen Oligomere ist bei PLA von zahlreichen Faktoren abhängig wie: Molekulargewicht, Molekulargewichtsverteilung, Kristallinität, Kettenbeweglichkeit, Stereochemie, chemische Struktur, Verunreinigungen, Ausmaß der Quellung [46]. Initial findet der Abbau in amorphen Regionen des Polymers statt, da diese für Wasser leichter zugänglich sind. So steigt die Kristallinität zunächst an. Danach findet der Abbau auch in kristallinen Regionen statt, sodass die Kristallinität bei fortschreitendem Abbau wieder abnimmt [45, 59, 143]. Durch den Abbau entstehen Carboxylsäuren als Abbauprodukte (Oligomere und Monomere) und als Kettenenden des verbleibenden Materials, welche die Esterspaltung katalysieren können (Autokatalyse) [59, 196]. Wenn Abbauprodukte ein so geringes Molekulargewicht erreichen, dass sie löslich werden, können sie aus dem Materialbulk hinausdiffundieren. Die löslichen Hydrolyseprodukte nah an der Oberfläche können besser abtransportiert werden als die im Inneren der Matrix, die eingeschlossen werden und so möglicherweise den Abbau autokatalytisch beschleunigen können [46, 197]. In teilweise hydrolysierten Proben werden deshalb bimodale oder multimodale Molekulargewichtsverteilungen beobachtet [45, 198]. Bei einem niedrigen pH-Wert nimmt die Hydrolyse von Esterbindungen zu. So wurde unter sauren Bedingungen eine etwa 10-fach höhere Spaltung der terminalen Estergruppen von PLA beobachtet [199]. Da bei zunehmendem Abbau die Mikroazidität steigt, könnten bevorzugt endständige Estergruppen gespalten werden. Die Hydroxy-Endgruppe spielt dabei eine wichtige Rolle, so wurde der Abbau durch Veresterung der Hydroxy-Endgruppen verlangsamt [197].

5.5 Wirkstofffreisetzung

Wirkstoffhaltige Implantate wurden aus verschiedenen Materialien hergestellt und hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung untersucht. Dabei wurde der gleiche Versuchsaufbau wie bei der Abbaustudie verwendet (2 ml PBS konserviert mit 0,1 g/l Natriumazid, pH 7,4 bei 37 °C und 75 rpm). Das Freisetzungsmedium wurde alle 3,5 Tage vollständig ausgetauscht. Die Freisetzung eines hydrophoben (TA) und eines hydrophileren (IBU) Wirkstoffes wurden untersucht. Dabei war die Freisetzung in Abhängigkeit von der chemischen Struktur der Oligomere von Interesse.

Bei der kontrollierten Wirkstofffreigabe aus bioabbaubaren Materialien werden Wirkstoffe in eine biologisch abbaubare Polymermatrix eingeschlossen, aus der sie erosions-, quellungs- oder diffusionskontrolliert oder einer Kombination dieser Mechanismen folgend freigesetzt werden [31]. Die Wirkstofffreisetzung aus PLA- und PLGA-basierten Matrix Drug Delivery Systemen folgt im Allgemeinen einer Kinetik Pseudo-1. Ordnung oder der Quadratwurzel-Zeit-Kinetik [85, 200]. Generell ist für die Freisetzung aus Matrixsystemen auch eine Kinetik 0. Ordnung möglich. Für PLA und PLGA werden zwei Hauptmechanismen für die Wirkstofffreisetzung angeführt: Diffusion und Bioabbau/Erosion. Dabei wird die Freisetzungsrates initial oft durch die Diffusion kontrolliert und erst im späten Verlauf der Freisetzung durch Abbau und Erosion. Die Freisetzung erfolgt in drei möglichen Phasen: 1. Burst-Release, bei dem initial die Freisetzungsrates durch die Freisetzung von Wirkstoff an der Implantatoberfläche hoch ist, 2. Diffusion und Hydrolyse und 3. Bioabbau und Masseverlust. Die Freisetzungsrates wird durch weitere Faktoren wie Größe und Geometrie des Implantats, Porosität, Polymer-Wirkstoff-Interaktionen, Löslichkeit und Permeabilität des Wirkstoffes in der Matrix, Wasseraufnahme, Auflösung und Diffusion des Wirkstoffes durch das Polymer oder durch wasserhaltige Poren und Polymerrelaxation beeinflusst [56, 85, 200]. Da die Freisetzung auch durch Abbau/Erosion beeinflusst werden kann, spielen die den Abbau beeinflussenden Faktoren ebenfalls eine Rolle (s. Kapitel 5.4). Die Diffusion durch die Polymermatrix ist eher bei kleinen, hydrophoben Wirkstoffen gegeben, wohingegen große, hydrophile Wirkstoffe wie Proteine meist durch wasserhaltige Poren diffundieren. Ein eingebetteter Wirkstoff kann zusätzlich durch Erosion freigesetzt werden. Die eingebetteten Wirkstoffe können durch Veränderung der Wasseraufnahme und Hydrolyse, Weichmachen des Polymers oder Änderung der Konstitution von kristallinen Regionen selbst auch einen Effekt auf die Freisetzung haben [85].

5.5.1 Freisetzung von Ibuprofen

In **Abbildung 56A** werden die Freisetzungprofile von verschiedenen IBU-haltigen Implantaten miteinander verglichen.

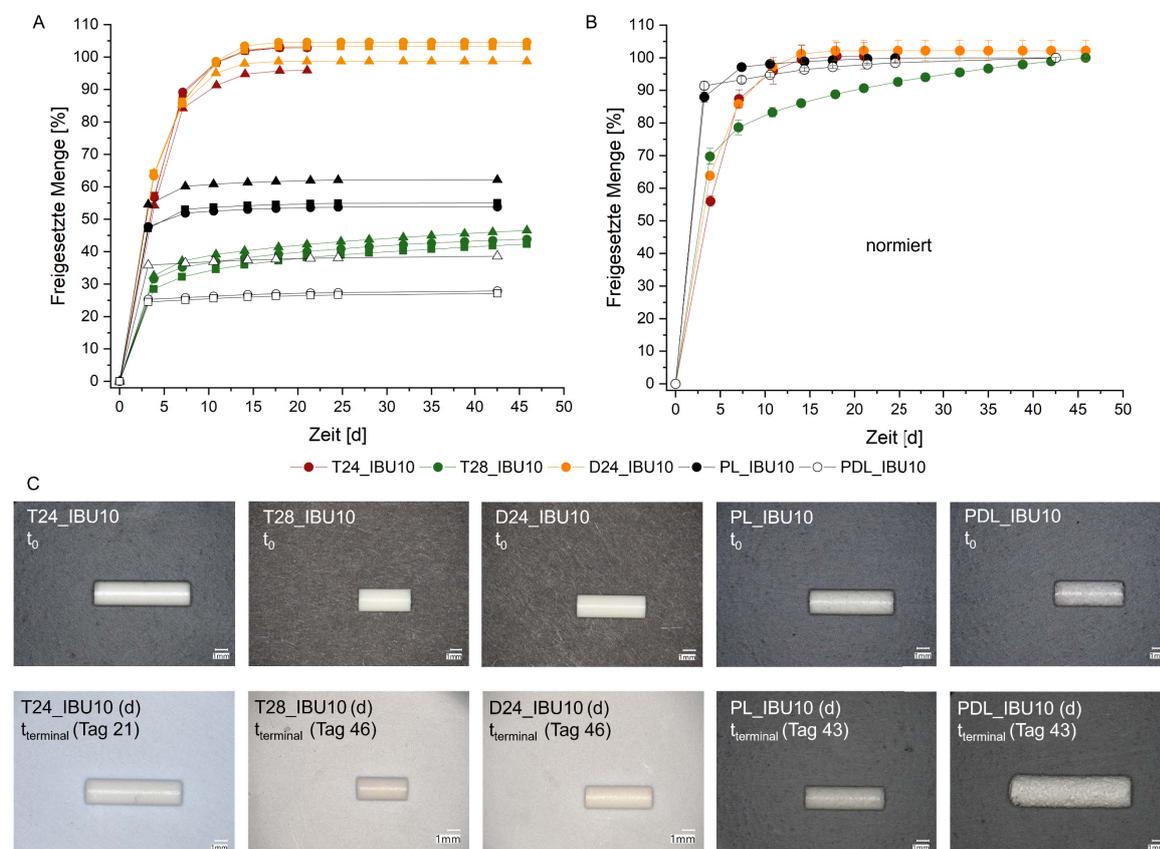


Abbildung 56. Untersuchung der Freisetzung von Ibuprofen (IBU) aus zylinderförmigen Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. (A) Freigesetzte Menge (bezogen auf die theoretische Gesamtwirkstoffmenge) über die Zeit als Einzelkurven (n=3), (B) Freigesetzte Menge (bezogen auf den Endwert (normiert)) über die Zeit als Mittelwertkurven (n=3, $\bar{x} \pm s$), (C) Digitalmikroskopische Aufnahmen vor Beginn der Freisetzung (t_0) im Vergleich zu den Proben nach der Freisetzung (t_{terminal}) im trockenen Zustand (d), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von n=3).

Die Geometrie des Implantats hat einen entscheidenden Einfluss auf die Freisetzung, wobei höhere Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisse (O/V) zu einer schnelleren Freisetzung führen [158, 159]. Trotz der unterschiedlichen Höhen der Implantate verschiedener Materialien lag das O/V-Verhältnis für die Implantate aller Materialien bei 2,3-2,4 und war somit vergleichbar (**Tabelle 12**).

Tabelle 12. Untersuchung der Freisetzung von Ibuprofen (IBU) aus zylinderförmigen Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. Prozentualer Masseverlust insgesamt (Freisetzung und Erosion) und prozentualer Masseverlust durch Erosion (n=3, $\bar{x}\pm s$), niedrigster gemessener pH-Wert und initiales O/V-Verhältnis (n=3, \bar{x}).

Chargenbezeichnung	Masseverlust insgesamt [%]	Masseverlust Erosion* [%]	Niedrigster gemessener pH-Wert	Initiales O/V-Verhältnis
T24_IBU10	11,4±0,2	1,3±0,3	6,40±0,01	2,3
D24_IBU10	12,8,0±0,4	2,3±0,1	6,56±0,02	2,3
T28_IBU10	6,2±0,1	1,8±0,3	7,00±0,04	2,4
PL_IBU10	7,1±1,4	1,5±1,0	6,73±0,04	2,3
PDL_IBU10 (n=2)	4,2±0,2	0,8±0,9	6,96±0,07	2,4

*die freigesetzte Wirkstoffmasse wurde vom Gesamtmasseverlust abgezogen

Auffällig war, dass T28_IBU10, PL_IBU10 und PDL_IBU10 nach einer hohen initialen Freisetzung kaum noch Wirkstoff freisetzen und die Kurven ein Plateau bildeten, obwohl die freigesetzten Mengen bezogen auf die theoretische Beladung erst bei ca. 25-35 % (PDL_IBU10), ca. 30-40 % (T28_IBU10) bzw. ca. 50-60 % (PL_IBU10) lagen. Das Erreichen eines Plateaus spricht normalerweise für eine nahezu vollständige Wirkstofffreisetzung und somit wurde ein Plateau bei etwa 100 % erwartet. Dies konnte bei T24_IBU10 und D24_IBU10 beobachtet werden, hier gab es ebenfalls eine hohe initiale Wirkstofffreisetzung von ca. 55 % bei T24_IBU10 und von ca. 65 % von D24_IBU10 nach 3,5 Tagen. Eine initial hohe Freisetzung kann durch Wirkstoff an der Implantatoberfläche erklärt werden, der gelöst und freigesetzt wird. Danach wurde der restliche Wirkstoff freigesetzt, sodass nach 14 Tagen ein Plateau bei etwa 101 % bzw. 102 % erreicht wurde. Ein Burst-Release bzw. eine initial schnelle Freisetzung ist nicht per se unerwünscht, sondern kann beispielsweise zur raschen Minderung von Entzündungsschmerz gewünscht sein, solange keine toxischen Effekte eintreten [139, 201]. Bei T28_IBU10, PL_IBU10 und PDL_IBU10 wurde zunächst aufgrund des Erreichens eines Plateaus von einer vollständigen Wirkstofffreisetzung ausgegangen. Bei einer vollständigen Freisetzung und einem Wirkstoffgehalt von 10 % hätte der Masseverlust mindestens 10 % (+ ggf. Masseverlust durch Bioabbau) betragen müssen. Der Masseverlust lag jedoch lediglich bei 4,2 % (PDL_IBU10), 6,2 % (T28_IBU) bzw. ca. 7,1 % (PL_IBU10) (**Tabelle 12**). Das spricht entweder für eine unvollständige Wirkstofffreisetzung oder für einen fehlerhaften Wirkstoffgehalt (niedriger als die beabsichtigten 10 %). Es wurde für PL_IBU10 und PDL_IBU10 überprüft, ob die Wirkstofffreisetzung unvollständig war, indem die Implantate nach der Freisetzung mittels

HPLC-Analytik auf verbliebenen Wirkstoff untersucht wurden. Dabei konnte kaum ($< 0,07$ mg bzw. $< 0,35$ % des theoretischen Wirkstoffgehalts) verbliebener Wirkstoff in den Implantaten gefunden werden und eine unvollständige Wirkstofffreisetzung somit ausgeschlossen werden. Das bedeutet, dass der Wirkstoffgehalt in den Implantaten nicht wie beabsichtigt 10 % betrug, sondern niedriger und somit fehlerhaft war. Dies könnte durch eine inhomogene Mischung von Matrixmaterial und IBU bei der Herstellung erklärt werden. Da eine Restgehaltsbestimmung bei T28_IBU10 nicht erfolgte, lässt sich hier nicht abschließend sagen, ob die Mischung ebenfalls inhomogen war. Die breite Partikelgrößenverteilung und die nadelförmige Gestalt der IBU-Partikel (ca. 20-200 μm) könnten jedoch die Mischgüte entsprechend verschlechtert haben (s. Kapitel 5.3.3.4) [166].

Aus diesem Grund wurde für diese drei Chargen die freigesetzte Menge auf den Endwert bezogen und in **Abbildung 56B** (für eine bessere Übersicht als Mittelwertkurven) verglichen. Aufgrund der beschriebenen Phänomene lassen sich in den folgenden Ergebnissen die Freisetzungsraten der verschiedenen Chargen nicht uneingeschränkt untereinander vergleichen. Alle Materialien zeigten eine initiale hohe Freisetzung, was für Implantate aus PLA oder PLGA ein häufig beschriebenes Freisetzungsverhalten ist [158, 200, 201]. Die Freisetzung von IBU war bei den kommerziellen Polymeren schneller als bei den Oligomeren. Bei den kommerziellen Polymeren wurde die gesamte Menge IBU nach 3,5 bis 7 Tagen freigesetzt. Die Porosität von PL_IBU10 war mit 9,4 % fast doppelt so groß wie die Porosität der übrigen Chargen (ca. 5 %), was einen Grund für die schnellere Freisetzung darstellen kann (**Tabelle 8**) [202]. Neben der Porosität nimmt auch die Quellung einen entscheidenden Einfluss auf das Freisetzungsverhalten [60]. Die Implantate von PDL_IBU10 waren bereits nach 3,5 Tagen gequollen (**Abbildung 56C**), sodass dadurch die Oberfläche erhöht wurde und das Puffermedium leichter in die Matrix eindringen konnte. Auf diese Weise konnte IBU gelöst werden und durch die gequollene Oligomermatrix bzw. Poren austreten. Bei allen anderen Materialien konnte, wie auch schon bei der Abbaustudie, keine nennenswerte Quellung beobachtet werden. Bei T28_IBU wurden 70 % IBU nach 3,5 Tagen freigesetzt, danach nahm die Freisetzungsrate bis zur Beendigung der Studie nach 46 Tagen kontinuierlich ab. Die nach der initial schnellen Freisetzung, langsamere Freisetzung von IBU bei T28_IBU10 im Vergleich zu den anderen Materialien kann mit der T_g von etwa 50 °C erklärt werden, die deutlich oberhalb der Temperatur des Freisetzungsmediums von 37 °C lag (**Abbildung 28**). Bei Temperaturen oberhalb der T_g wird die Freisetzung beschleunigt und der Diffusionskoeffizient steigt an [203]. Bei PL_IBU10 und PDL_IBU10 lagen die T_g ebenfalls mit etwa 50°C oberhalb der Freisetzungstemperatur. Die schnelle Freisetzung war hier

also vermutlich hauptsächlich durch die höhere Porosität bzw. Quellung bedingt. Bei T24_IBU10 und D24_IBU wurde die T_g (23 °C bzw. 17 °C) von Beginn an durch die Temperatur des Freisetzungsmediums deutlich überschritten und eine Erweichung des Matrixmaterials muss angenommen werden, was eine bessere Wasseraufnahme und schnellere Freisetzung bedingte. Die hier vorliegenden Freisetzungsprofile zeigen eine schnelle Freisetzung für eine parenterale Depotarzneiform. Es ist nicht von einer Diffusion des gelösten Wirkstoffs durch das Matrixmaterial auszugehen. Durch den Eintritt von Puffermedium in Poren des Implantats konnte vermutlich ein großer Teil des IBU gelöst werden (Sättigungslöslichkeit 6,02 mg/ml in PBS, pH 7,4 bei 37 °C), wodurch wiederum die Porosität stieg und davon ausgegangen wird, dass gelöstes IBU durch wasserhaltige Poren diffundieren konnte [85, 204]. Bei den IBU-haltigen Implantaten betrug bei D24_IBU10 und PL_IBU10 die IBU-Konzentration beim ersten Probezeitpunkt 10,2 % bzw. 11,6 % der Sättigungskonzentration. Bei allen anderen Materialien und Probezeitpunkten lag die Konzentration unterhalb von 10 % der Sättigungskonzentration. Sink-Bedingungen liegen vor, wenn die Konzentration des Wirkstoffs im Freisetzungsmedium auf einem niedrigen Niveau gehalten werden. Dieses niedrige Niveau wird als prozentualer Anteil der Sättigungskonzentration angegeben die Grenzen dafür werden in der Literatur verschieden definiert. Meistens werden die Grenzen des europäischen Arzneibuchs angenommen, welches von Sink-Bedingungen ausgeht, wenn die Konzentration des Wirkstoffs im Freisetzungsmedium 10 % bis ein Drittel der Sättigungskonzentration nicht überschreitet [205]. Bei Berücksichtigung des höheren Grenzwertes von einem Drittel der Sättigungskonzentration, wurden in dieser Untersuchung Sink-Bedingungen eingehalten. Auch saure oder basische Wirkstoffe können die Abbaurrate beeinflussen [60]. Da Carboxylgruppen den Bioabbau katalysieren und somit beschleunigen können, ist dies auch für saure Wirkstoffe wie IBU denkbar. Eine Beschleunigung des Abbaus kann auch zu einer beschleunigten Freisetzung führen. Da die Freisetzung von IBU aus den untersuchten Materialien nach 14 Tagen größtenteils abgeschlossen war und innerhalb dieses Zeitraums so gut wie kein Masseverlust in der Abbaustudie zu beobachten war, ist nur ein geringer Einfluss des Abbaus auf die Freisetzung zu erwarten (s. Kapitel 5.4.2.1). Der Masseverlust durch Erosion wurde zusätzlich berechnet, indem die freigesetzte Wirkstoffmasse vom insgesamt Masseverlust abgezogen wurde. Dadurch konnte ein Masseverlust durch Bioabbau/Erosion von unter 2,3 % abgeschätzt werden (**Tabelle 12**). In **Tabelle 12** sind die niedrigsten während der Freisetzungsuntersuchung gemessenen pH-Werte aufgeführt und diese lagen bei 6,40-7,00. Es konnte kein abrupter oder starker Abfall des pH-Wertes beobachtet werden.

5.5.2 Freisetzung von Triamcinolonacetonid

In **Abbildung 57A+B** werden die Freisetzungsprofile von verschiedenen TA-haltigen Implantaten miteinander verglichen (als Einzelkurven und für eine bessere Übersicht als Mittelwertkurven).

Trotz der unterschiedlichen Größen der Implantate verschiedener Materialien lag das O/V-Verhältnis für alle Proben bei 2,3-2,5 und war somit vergleichbar (**Tabelle 13**).

Tabelle 13. Untersuchung der Freisetzung von Triamcinolonacetonid (TA) aus zylinderförmigen Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, TLLA15-S, TEOLLA24-S, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. Prozentualer Masseverlust insgesamt (Freisetzung und Erosion) und prozentualer Masseverlust durch Erosion (n=3, $\bar{x} \pm s$), niedrigster gemessener pH-Wert und initiales O/V-Verhältnis (n=3, \bar{x}).

Chargenbezeichnung	Masseverlust insgesamt [%]	Masseverlust Erosion* [%]	Niedrigster gemessener pH-Wert	Initiales O/V-Verhältnis
T24_TA10	5,6±0,4	2,0±0,8	7,04±0,02	2,3
D24_TA10	5,0±0,6	1,4±0,5	7,02±0,01	2,4
T28_TA10	4,7±0,6	3,1±0,4	6,98±0,03	2,5
T15_TA10	7,9±1,1	3,4±0,7	6,96±0,02	2,4
TEO_TA10	10,0±0,1	6,5±0,3	6,97±0,02	2,5
PL_TA10	11,1±1,9	5,2±1,6	6,98±0,02	2,3
PDL_TA10	16,7±4,3	8,0±4,3	6,95±0,02	2,4

*die freigesetzte Wirkstoffmasse wurde vom Gesamtmasseverlust abgezogen

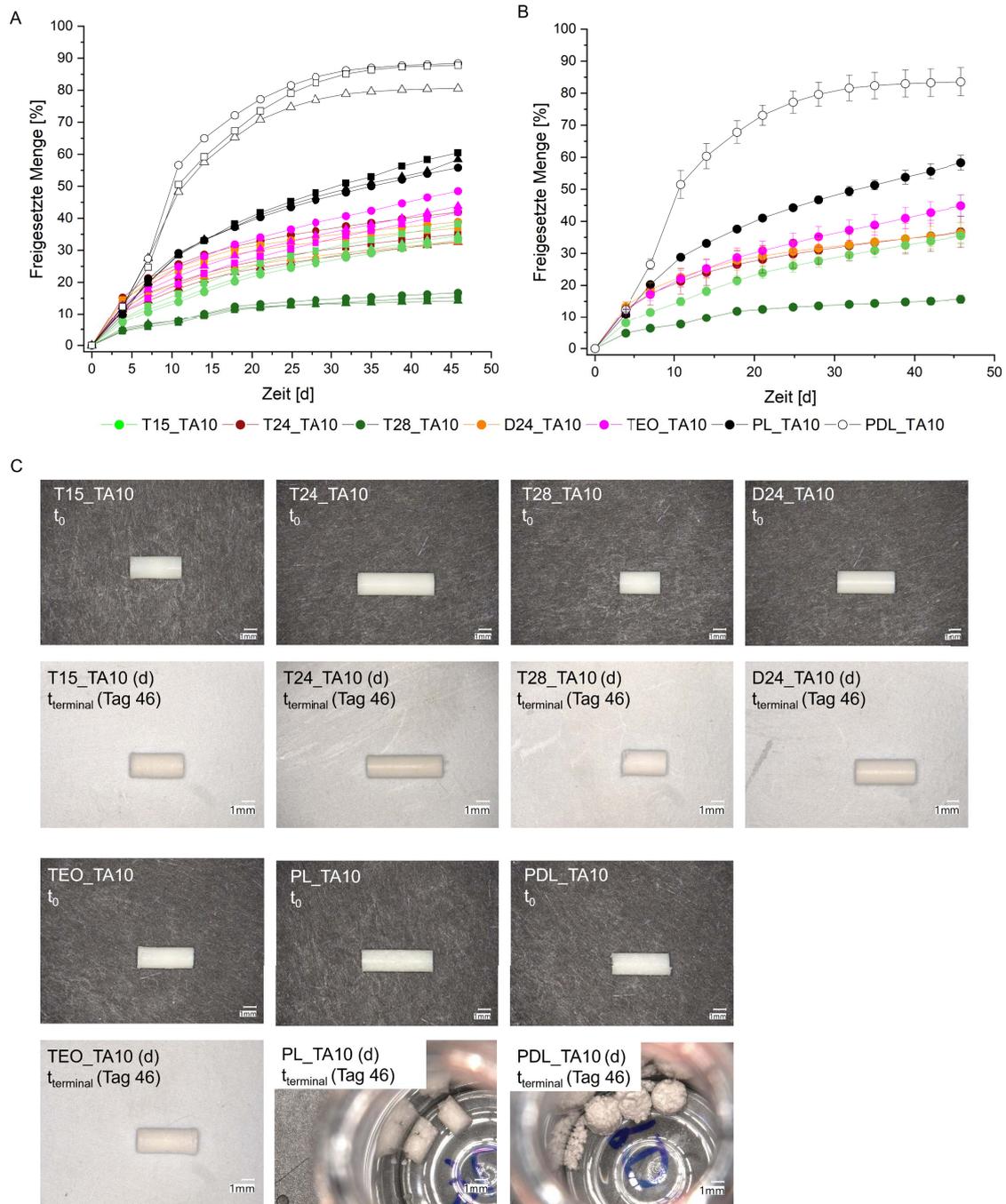


Abbildung 57. Untersuchung der Freisetzung von Triamcinolonacetimid (TA) aus zylinderförmigen Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (TLLA15-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S, TEOLLA24-S, PLLA, PDLLA) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. (A) Freigesetzte Menge (bezogen auf die theoretische Gesamtwirkstoffmenge) über die Zeit als Einzelkurven ($n=3$), (B) Freigesetzte Menge (bezogen auf die theoretische Gesamtwirkstoffmenge) über die Zeit als Mittelwertkurven ($n=3$, $\bar{x} \pm s$), (C) Digitalmikroskopische Aufnahmen vor Beginn der Freisetzung (t_0) im Vergleich zu den Proben nach der Freisetzung (t_{terminal}) im trockenen Zustand (d), Maßstabskala 1 mm (eine repräsentative Probe von $n=3$).

Die Sättigungslöslichkeit von TA bei 37 °C betrug in PBS (0,1 g/l Natriumazid, pH 7,4) 0,015 mg/ml. Für die Untersuchung einer verlängerten Freisetzung von TA (hier für eine intraartikuläre Suspensionszubereitung) wurde von der FDA empfohlen 0,3 % SDS in dem Freisetzungsmedium zu verwenden [138]. Dies wurde für diese Studie übernommen und eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit von TA in PBS (0,1 g/l Natriumazid, 0,3 % SDS, pH 7,4) auf 0,26 mg/ml wurde erreicht. Die Löslichkeit von TA als hydrophober Wirkstoff konnte so um das 17-fache erhöht werden und war dennoch vergleichsweise gering. Bei TA war die initiale Freisetzung nicht so schnell wie bei IBU, jedoch waren bei den Proben besonders beim ersten Probenzeitpunkt, als die Konzentration je nach Charge 12,5-57,2 % der Sättigungslöslichkeit erreichte, nicht immer Sink-Bedingungen gegeben. Freisetzungsforschungen sollten unter Sink-Bedingungen durchgeführt werden, damit die Konzentration des freigesetzten Wirkstoffs in Lösung die Freisetzungsgeschwindigkeit des noch nicht freigesetzten Anteils der Dosis nicht beeinflusst. Durch die Nichteinhaltung von Sink-Bedingungen kann es sein, dass die Freisetzungsraten verringert wurden. Dies ist anhand der **Gleichung 7** von Noyes und Whitney für die Lösungsgeschwindigkeit zu erklären [206]:

$$\frac{dc}{dt} = K * (c_s - c_t)$$

Gleichung 7

Die Lösungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes $\frac{dc}{dt}$ wird verlangsamt, wenn sich die Konzentration des gelösten Wirkstoffes (c_t) der Sättigungslöslichkeit (c_s) nähert. Dadurch wird die Differenz zwischen c_s und c_t kleiner und die Freisetzungsraten sinkt (K ist eine Konstante). Dennoch garantiert die Einhaltung von Sink-Bedingungen im Freisetzungsmedium nicht, dass keine Sättigungseffekte in den Implantaten auftreten können [207]. Um Sink-Bedingungen einzuhalten hätte ein größeres Volumen des Freisetzungsmediums verwendet werden oder das Freisetzungsmedium häufiger ausgetauscht werden können.

Die Freisetzung von TA aus den verschiedenen Materialien war nach 46 Tagen noch nicht abgeschlossen und die freigesetzte Menge lag zwischen 15 % und 50 %. Eine Ausnahme stellte PDL_TA10 dar, bei dem sich ein Plateau bei etwa 80 % andeutete. Die Lage des Plateaus deutlich unterhalb von 100% könnte auf eine Inhomogenität der Mischung (wie bereits für IBU beschrieben) zurückzuführen sein. Die Freisetzung von PDL_TA10 erfolgte am schnellsten. Die Proben dieser Charge waren bereits bei der ersten Probenahme nach 3,5 Tagen in zwei etwa gleich große zylindrische Teile gebrochen. Bei der Untersuchung der mechanischen Eigenschaften, wies diese Charge die geringste

mechanische Stabilität auf (**Abbildung 29**). Durch das Brechen der Proben erhöhte sich das O/V auf ca. 2,8 (initiales O/V betrug 2,4). Es trat jedoch wie für PDLLA zu erwarten eine Quellung auf (**Abbildung 57C**), wodurch sich das O/V wiederum veränderte. Die PDL_TA10 Proben zeigten bereits eine vergleichsweise hohe initiale Porosität von 10,5 % (**Tabelle 8**), zudem nahm die für die Wasseraufnahme zur Verfügung stehende Oberfläche durch das Brechen und vor allem durch das Quellen weiter stark zu, was die Freisetzung beschleunigte [202]. Auch die Proben aus dem semikristallinen kommerziellen Polymer PL_TA10 und die des Oligomers mit dem hydrophileren Kern TEO_TA10 hatten eine hohe Porosität von 9,7 % und 8,6 % und setzten schneller frei als die übrigen Materialien, welche eine Porosität von um die 5 % aufwiesen (**Tabelle 8**). Im Laufe der Freisetzung zerbrachen zwei von drei Proben der Charge PL_TA10. Die mechanische Stabilität war auch hier geringer als bei den Proben aus den synthetisierten Oligomeren (**Abbildung 29**). T24_TA10 und D24_TA10 zeigten ein ähnliches Freisetzungsprofil und setzten innerhalb von 46 Tagen etwa 35 % der Wirkstoffmenge frei. Auch T15_TA setzte innerhalb von 46 Tagen etwa 35 % frei, zeigte in den ersten zwei Dritteln der Freisetzungsdauer aber verglichen mit T24_TA10 und D24_TA10 eine langsamere Freisetzung. TLLA15-S wies einen höheren prozentualen Anteil an FS auf, welcher durch Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff TA dessen Freisetzung potentiell verlangsamen könnte (s. Kapitel 5.2.1). Die Ausrichtung der FS zum hydrophoben TA konnte bei Untersuchung der thermischen Eigenschaften abgeleitet werden (s. Kapitel 5.3.3.2). In der Literatur konnte die Freisetzung des Wirkstoffs Theophyllin ebenfalls durch FS verlängert werden [112].

Von den Proben mit einer Porosität von um die 5 % hatte nur T28_TA10 eine T_g die bei 37 °C noch nicht überschritten war (T_g betrug ca. 50 °C), was die langsamere Freisetzung erklären könnte (**Abbildung 28**) [203]. Allerdings zeichnete sich bei T28_TA10 (wie auch schon bei T28_IBU10) das Erreichen eines Plateaus ab, obwohl erst etwa 15 % Wirkstoff freigesetzt wurden. Sowohl TLLA28 als auch TA zeigten eine ähnliche, geringe Partikelgröße und eine enge Partikelgrößenverteilung, was nicht zu einer Entmischung und einer geringen Mischgüte beitragen würde (s. Kapitel 5.3.3.4). Die Betrachtung der Bruchkante (Querschnitt) von T28_TA10 mittels REM ergab keinen Hinweis auf eine inhomogene Verteilung von TA innerhalb des Implantats (**Abbildung A 8**). In der Literatur gibt es Beispiele von kommerziellen PLA bei denen die T_g ebenfalls noch nicht überschritten war und bei denen die Freisetzung des Glucocorticoids Dexamethason aus porenfreien Implantaten innerhalb der ersten 6-9 Wochen sehr gering war und erst danach deutlich anstieg [208]. Auch das Glucocorticoid Fluocinolonacetonid wurde aus porenfreien Fumarat-basierten Polymeren innerhalb der ersten 100 Tage kaum freigesetzt (<10 % Wirkstofffreisetzung) [209]. Für bioabbaubare Poly(Ester) ist in der Literatur eine

dreiphasige Freisetzung durch ein Zusammenspiel von Diffusion und Abbau des Polymers beschrieben. Dabei folgt nach einem initialem Burst Release eine Phase mit geringer bis keiner Wirkstofffreisetzung. Am Ende gibt es eine Phase mit hoher Freisetzung, die mit dem durch Bioabbau bedingten Zerfall des Devices einhergeht [86]. Eine solche langsame Freisetzung wie hier bei T28_TA10 ist demnach denkbar. Es erfolgte keine Gehaltsbestimmung der Proben, deshalb lässt sich nicht abschließend sagen, ob die Freisetzung langsam war oder die Mischung inhomogen und die Freisetzung somit bereits nahezu abgeschlossen war. Da sich auch bei PDL_TA10 bereits ein Plateau unterhalb einer freigesetzten Menge von unter 100 % andeutet und keine Gehaltsbestimmung erfolgte, ist nicht sicher, ob die anderen Kurven eine freigesetzte Menge von 100 % noch erreichen würden. Aus diesem Grund lassen sich die Freisetzungsraten der verschiedenen Chargen nicht uneingeschränkt untereinander vergleichen. Mit den genannten Einschränkungen hatten bei dieser Freisetzungsuntersuchung die Porosität der Implantate und die T_g der Materialien einen entscheidenden Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von TA. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass die Anwesenheit von FS im Oligomer die Freisetzung von TA verlangsamt.

Bei der Abbaustudie bei physiologischer Temperatur war innerhalb der Freisetzungsdauer von 45 Tagen kaum Masseverlust zu beobachten (s. Kapitel 5.4.2.1), daher ist nur ein geringer Einfluss des Abbaus auf die Freisetzung zu erwarten. Der abgeschätzte Masseverlust durch Bioabbau/Erosion betrug 1,4-6,5 % für die semikristallinen Materialien und 8,0 % für amorphes PDLLA, wobei dieses in zwei Bruchstücke zerfiel und zusätzlich abgetragene Partikel zum Masseverlust beigetragen haben könnten (**Tabelle 13**). Die niedrigsten gemessenen pH-Werte lagen bei 6,95-7,04 und es konnte kein abrupter oder starker Abfall des pH-Wertes beobachtet werden (**Tabelle 13**).

Die Freisetzungsprofile der TA-haltigen Implantate zeigten zu Beginn eine höhere Freisetzungsrates, die im Laufe der Zeit abnahm. Zuerst wurden die TA Partikel an der Implantatoberfläche gelöst und freigesetzt. Mit zunehmender Zeit nahmen die Diffusionswege der TA Partikel in der Matrix zu, wodurch sich die Freisetzungsrates verlangsamt. Die daraus resultierenden Freisetzungsprofile deuten auf eine Quadratwurzel-Zeit-Kinetik hin. Die Kinetik wurde mit Hilfe des Vorgehens nach Korsmeyer und Peppas untersucht, welches eine Unterscheidung zwischen einer Kinetik 0. Ordnung und einer Quadratwurzel-Zeit-Kinetik zulässt. Dazu wurde die folgende **Gleichung 8** verwendet, wobei $\frac{M_t}{M_\infty}$ die freigesetzte Menge an Wirkstoff in Abhängigkeit von der Zeit t angibt, k eine Konstante ist, die für das Wirkstoff/Polymer-System

charakteristisch ist und n ein dimensionsloser, die Kinetik beschreibender Exponent ist [210, 211].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k * t^n$$

Gleichung 8

Durch doppeltes Logarithmieren und lineare Regression der Freisetzungskurven kann man anhand der Steigung der Regressionsgeraden den Exponenten n ablesen und durch Betrachtung des Bestimmtheitsmaßes die Anpassungsgüte abschätzen. Der Korsmeyer-Peppas-Plot ist in **Abbildung A 9A** gezeigt. **Gleichung 8** gilt nur für $\frac{M_t}{M_\infty} < 0,6$ [212]. Da alle Datenpunkte im untersuchten Zeitraum eine freigesetzte Menge von unter 60 % aufwiesen, wurden alle Datenpunkte mit einbezogen. Für zylindrische Matrices deutet ein Exponent von $n=0,45$ auf eine Quadratwurzel-Zeit-Kinetik bedingt durch einen Freisetzungsmechanismus durch Diffusion hin. Ein Exponent von $n=1$ hingegen deutet auf eine Kinetik 0. Ordnung hin [211, 213]. Es muss beachtet werden, dass die Untersuchung der Freisetzungskinetik in einem frühen Freisetzungsstadium, bei dem erst geringe Wirkstoffmengen freigesetzt wurden, nur erste Hinweise zur Einschätzung des Freisetzungsverhaltens liefert. Eine abschließende Beurteilung der Freisetzungskinetik ist somit nicht möglich. In **Tabelle 14** sind die Exponenten und Bestimmtheitsmaße der Regressionsgeraden gezeigt. Die Kinetik von PDL_TA10 wurde nicht untersucht, da die Implantate bereits beim ersten Probezeitpunkt nach 3,5 Tagen nicht mehr intakt waren, was Einfluss auf die Diffusionsstrecken und somit auf die Freisetzungskinetik nehmen kann. Für die Implantate von T24_TA10, D24_TA10, T28_TA10 und TEO_TA10 wurden Exponenten von 0,42; 0,39; 0,49 und 0,52 erhalten, was nah an 0,45 liegt und somit auf eine Quadratwurzel-Zeit-Kinetik hindeutet. Bei den anderen Chargen T15_TA10 und PL_TA10 wurden Exponenten von 0,61 und 0,63 erhalten was eher auf einen anomalen (nicht-fickschen) Transport als Freisetzungsmechanismus hindeutet [211, 213]. Bei Betrachtung von **Abbildung A 9A** sieht man, dass der Kurvenverlauf durch die Regressionsgerade bei D24_TA10, T28_TA10 und bei PL_TA10 weniger gut beschrieben wird und das Bestimmtheitsmaß mit 0,9780; 0,9691 und 0,9645 vergleichsweise gering sind. Da die Bestimmung des Exponenten eine Gerade voraussetzt, ist die Aussagekraft des Exponenten in diesem Fall begrenzt.

Tabelle 14. Exponenten und Bestimmtheitsmaße der TA-haltigen Implantate nach der Untersuchung der Freisetzungskinetik nach Korsmeyer-Peppas.

Chargenbezeichnung	Exponent	R ²
T24_TA10	0,42	0,9880
D24_TA10	0,39	0,9780
T28_TA10	0,49	0,9691
T15_TA10	0,61	0,9965
TEO_TA10	0,52	0,9967
PL_TA10	0,63	0,9645
PDL_TA10	-	-

Um die Quadratwurzel-Zeit-Kinetik nach Higuchi als erwartete Kinetik zu überprüfen, wurden die freigesetzten Mengen gegen die Quadratwurzel der Zeit aufgetragen **Abbildung A 9B** [214, 215]. Ein hohes Bestimmtheitsmaß der linearen Regression spricht im Allgemeinen für eine hohe Anpassungsgüte und lässt auf eine Quadratwurzel-Zeit-Kinetik als dominierende Kinetik schließen, wobei eine Mischkinetik nicht ausgeschlossen werden kann. Die Bestimmtheitsmaße sind in **Tabelle 15** dargestellt. Insgesamt zeigten die Abtragungen der freigesetzten Menge gegen die Quadratwurzel der Zeit bei den Chargen T24_TA10, T15_TA10 und TEO_TA10 eine hohe Anpassungsgüte ($R^2 \geq 0,9826$), wodurch die Quadratwurzel-Zeit-Kinetik als dominierende Kinetik angenommen werden kann. Diese Kinetik ist für Matrixsysteme aus PLA oder PLGA bekannt und somit zu erwarten gewesen [200]. Bei D24_TA, T28_TA10 und PL_TA10 wird der Kurvenverlauf, wie auch schon im Korsmeyer-Peppas-Plot durch die Regressionsgerade weniger gut beschrieben (**Abbildung A 9B**). Diese Chargen lassen sich nicht vollständig durch einen Quadratwurzel-Zeit-Kinetik beschreiben und weisen stattdessen eine Mischkinetik auf.

Tabelle 15. Bestimmtheitsmaße der TA-haltigen Implantate nach der Untersuchung der Quadratwurzel-Zeit-Kinetik.

Chargenbezeichnung	R ²
T24_TA10	0,9826
D24_TA10	0,9655
T28_TA10	0,9730
T15_TA10	0,9942
TEO_TA10	0,9988
PL_TA10	0,9891
PDL_TA10	-

5.5.3 Zusammenfassende Diskussion des Freisetungsverhaltens

Da bei bioabbaubaren Materialien zahlreiche Faktoren Einfluss auf die Freisetzungsraten nehmen können, ist aufgrund der Komplexität des Systems nicht immer klar, welcher der Prozesse dominiert und damit der geschwindigkeitsbestimmende Prozess ist. Die zahlreichen Einflussfaktoren und die Komplexität ermöglichen wiederum einige Wege die Freisetzung zu steuern [85]. Bei einigen Chargen zeigte sich eine Quadratwurzel-Zeit-Kinetik als hauptsächlich vorherrschende Kinetik und lässt auf eine diffusionskontrollierte Freisetzung aus der Matrix schließen. Bei anderen Chargen war keine eindeutige Zuordnung möglich und es ist von einer Mischkinetik auszugehen. Bei dieser Freisetzungsbildung waren die Porosität bzw. die zur Verfügung stehende Oberfläche, sowie die T_g der Materialien von großer Bedeutung. Die Porosität bzw. die zur Verfügung stehende Oberfläche hatte einen großen Einfluss auf die Freisetzung, was am Beispiel von Proben aus TEO_TA10, PL_IBU10, PL_TA10 und PDL_TA10 gezeigt werden konnte, denn diese zeigten eine vergleichsweise hohe Porosität und schnellere Freisetzung. Bei den kommerziellen Polymeren war dies sogar trotz ihrer T_g oberhalb der Temperatur des Freisetzungsmediums der Fall. Dass die Porosität einen entscheidenden Einfluss auf die Freisetzungsraten haben kann, ist u.a. für PLGA-Implantate in der Literatur beschrieben [216]. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass eine FS-Terminierung die Freisetzungsraten des hydrophoben Wirkstoffes TA verringern konnte. Beim Vergleich von T24_TA10, D24_TA10 und T15_TA10 zeigten die Proben von T15_TA10 (das Oligomer mit dem höchsten FS-Anteil) bei vergleichbarer Porosität die langsamste Freisetzung. Zudem wiesen die Proben TEO_TA10 des FS-terminierten Oligomers bei vergleichbarer Porosität eine geringere Freisetzungsraten als die Proben PL_TA10 des kommerziellen Polymeren ohne FS-Terminierung auf. Allerdings ist der Vergleich der Freisetzungsraten nur unter der Annahme möglich, dass die Kurven der verschiedenen Chargen einen

ähnlichen Endwert erreichen würden. Da keine Gehaltsbestimmung erfolgte kann davon nicht zweifelsfrei ausgegangen werden. Die Freisetzungsuntersuchungen zeigten, dass es bei IBU-Mischungen Probleme mit der Homogenität der Mischungen gab, was auf die breite Partikelgrößenverteilung und die nadelförmige Partikelform von IBU zurückzuführen war. Da nur geringe Mengen an Biomaterialien zur Verfügung standen, betrug die Ansatzgröße der Pulvermischungen nur 500 mg. Um eine homogenere Mischung zu erhalten, würde es sich anbieten Oligomer und Wirkstoff gemeinsam in einem organischen Lösungsmittel zu lösen, dieses abdampfen zu lassen und die Pulvermischung anschließend zu Verarbeiten. Zusätzlich sollte eine Gehaltsbestimmung der Implantate vor Beginn der Freisetzungsuntersuchungen erfolgen.

Die Materialien zeigten in der Abbaustudie eine geringe Abbaurate, bei der nach 294 Tagen noch 75-90 % der initialen Masse vorhanden war. Dagegen war die Freisetzungsrates vor allem bei IBU vergleichsweise schnell. Bei der Komprimierung als Herstellungsverfahren für Implantate werden häufig schnellere Freisetzungsprofile erhalten als bei anderen Verfahren und oft sind für eine Verlängerung der Freisetzung zusätzliche Methoden wie z.B. eine Beschichtung des Implantats notwendig [56]. Ein Vorteil bei der Komprimierung ist, dass keine Wärme notwendig ist und somit wärmeempfindliche Wirkstoffe und Polymere verarbeitet werden können [56]. Die Schmelzextrusion, bei der Wärme notwendig ist, ist ein weiteres Verfahren, um Formkörper mit einer verlängerten Wirkstofffreisetzung herzustellen. Dabei ist es möglich mehrere Schritte wie Mischen, Schmelzen, Homogenisieren und Formen in einem Produktionsprozess zu vereinen und einen Wirkstoff homogen einzubetten [217]. Die Schmelzextrusion beispielsweise mit einem Zweischnellenextruder bietet eine Alternative zur Kompression und der verwendeten Kolbenextrusion für geeignete Polymere und Wirkstoffe, jedoch wären hierfür größere Materialmengen nötig gewesen.

6 Zusammenfassung der Arbeit und Ausblick

Die Anforderungen an Biomaterialien in der regenerativen Medizin und für Drug Delivery Systeme sind abhängig von der vorgesehenen Anwendung und somit individuell unterschiedlich. Aus diesem Grund gibt es einen Bedarf, wichtige Eigenschaften von Biomaterialien variieren zu können. Biomaterialien, die aus verschiedenen Bausteinen zusammengesetzt sind, erlauben eine einfachere Anpassung der Eigenschaften für die vorgesehenen Anwendung, da die Bausteine unabhängig voneinander kombiniert und modifiziert werden können. Zu den Anforderungen gehören die Biokompatibilität, geeignete mechanische Eigenschaften und die Bioabbaubarkeit in nicht-toxische Abbauprodukte mit einer geeigneten Abbaurrate. Für parenterale Depotsysteme ist außerdem die Kompatibilität zwischen Wirkstoff und Biomaterial, sowie ein geeignetes Freisetzungsprofil von Bedeutung. Kommerzielle bioabbaubare Polymere bieten nur begrenzte Möglichkeiten zur Anpassbarkeit der Eigenschaften. Obwohl kommerzielle bioabbaubare Polymere wie PLA oder PLGA von der FDA zugelassen sind und viele positive Eigenschaften aufweisen, kann das Auftreten von Bulkerosion und Mikroazidität zu Gewebeentzündungen und Inkompatibilitäten mit Wirkstoffen führen. Die Arbeitsgruppe hatte zuvor bereits eine anpassbare Biomaterial-Plattform (sog. TriLA-Plattform) mit verschiedenen Bausteinen (Kernalkohol, Oligomer-Domänen und Endgruppen für kovalente chemische Quervernetzung) entwickelt, die sich durch geeignete mechanische Eigenschaften und einem milden, gleichmäßigen Bioabbau auszeichnet [21, 27]. Die Materialien wurden vor Allem für die Anwendung als hochporöse Tissue Engineering Zellträger entwickelt. Die Biokompatibilität konnte für die TriLA-Materialien von der Arbeitsgruppe bestätigt werden.

Die in dieser Arbeit neu entwickelte TLLA-S-Plattform, besteht aus den Bausteinen Kernalkohol, OLLA-Domänen und FS-Endgruppen und soll primär für Anwendungen als Implantatmaterialien für parenterale Drug Delivery Systeme dienen. Durch die FS-Gruppen wurden metabolisierbare Domänen eingebaut, die zur Matrixmasse beitragen, aber im Vergleich zu den OLLA-Ketten beim Bioabbau weniger Protonen pro Masse freisetzen. Lipid-Implantate weisen im Gegensatz zu Implantaten aus bioabbaubaren Polymeren nicht den Nachteil der Mikroazidität auf. FS wurden bereits in zahlreichen pharmazeutischen Zubereitungen angewendet und zeichnen sich unter anderem durch ihre Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit in nicht-toxische Abbauprodukte aus. Da FS als im Körper natürlich vorkommende Moleküle biokompatibel und metabolisierbar sind, wird für die TLLA-S-Plattform ebenfalls Biokompatibilität erwartet. Entsprechende Untersuchungen wurden bisher nicht durchgeführt. Die niedermolekularen Oligomere sollten eine ausreichende mechanische Stabilität für die

Eignung als Implantatmaterialien aufweisen. Als Oligomer-Domäne wurde daher das L-Lactid verwendet, da bei kommerziellen Polymeren das semikristalline PLLA eine höhere mechanische Festigkeit aufweist als das amorphe PDLLA. Die mechanische Festigkeit steigt bei kommerziellen Polymeren mit zunehmendem Molekulargewicht. Daher war bei den niedermolekularen Oligomeren mit einer niedrigeren mechanischen Festigkeit zu rechnen als bei hochmolekularen PLLA.

Zu Beginn der Arbeit wurde ein Syntheseprotokoll erarbeitet, mit dem die Materialien der TLLA-S-Plattform erstmalig und erfolgreich synthetisiert wurden. Durch Optimierung des Syntheseprotokolls war es möglich, die Reinheit der Materialien zu erhöhen. Die chemische Struktur konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Analytik bestätigt werden. Durch die Verwendung von unterschiedlichen Mengen L-Lactid in der Synthese war es möglich, die Kettenlängen der bioabbaubaren Domänen zu variieren und eine vorhersagbare Anpassung des Molekulargewichts zu erreichen. Durch die Untersuchung des Molekulargewichts der Intermediate und Produkte konnte auch die erfolgreiche Veresterung der FS bestätigt werden. Das zahlenmittlere Molekulargewicht der synthetisierten Oligomere lag zwischen 3,5 kDa und 10 kDa mit einer geringen Dispersität um etwa 1,1. Die verschiedenen Bausteine der TLLA-S-Plattform wurden variiert, um den Einfluss der Struktur auf die Materialeigenschaften zu untersuchen bzw. um die Eigenschaften der Materialien anzupassen. Dabei wurden der Kernalkohol (dreiarmliges TMP bzw. TEO oder lineares DPG), die Kettenlänge der OLLA-Domänen (Variation des Molekulargewichts) und die Endgruppen (FS-Ester von Stearinsäure oder Octansäure oder Hydroxygruppen der Milchsäure ohne FS) variiert. Diese Variationen der chemischen Struktur hatten Auswirkungen auf die Materialeigenschaften, was für eine gute Anpassbarkeit der Eigenschaften der TLLA-S-Plattform spricht. Zur Vergleichbarkeit des Einflusses der verschiedenen Strukturelemente wurde das Oligomer TLLA24-S als Referenz verwendet. TLLA24-O hatte eine vergleichbare Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen und mit Octansäure eine kürzere FS als Endgruppe. TLLA28 hatte ein vergleichbares Molekulargewicht wie TLLA24-S, ohne FS-Endgruppen. Stattdessen wies es eine höhere OLLA-Kettenlänge und somit Hydroxy-Endgruppen auf. TEOLLA24-S hatte mit dem ethoxylierten TEO einen hydrophileren, dreiarmligen Kernalkohol bei vergleichbarer Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen und terminaler FS-Veresterung. DLLA24-S war linear und nicht dreiarmlig und wies dabei ebenfalls eine vergleichbare Kettenlänge der bioabbaubaren Domänen und FS pro Oligomerarm auf. Die Oligomereigenschaften wurden ebenfalls mit linearen, kommerziellen PLLA (12,9 kDa) und PDLLA (24,1 kDa) verglichen, welche die nächstliegenden Molekulargewichte aufwiesen, die kommerziell verfügbar waren.

Die thermischen Eigenschaften von thermoplastischen Biomaterialien sind für verschiedene Verarbeitungsmethoden der Materialien zu Implantaten (z.B. Schmelzextrusion oder Formgießen) und hinsichtlich der Eigenschaften nach der Implantation in den Körper bei einer Körpertemperatur von 37 °C von Interesse. Durch den Aufbau aus verschiedenen Bausteinen konnten bei DSC-Messungen der Oligomere mehrere verschiedene thermische Vorgänge beobachtet werden: zwei endotherme Schmelzvorgänge der FS-reichen Domänen und der LA-reichen Domänen, Kaltkristallisation der LA-Domänen, Relaxation und eine Glasübergangstemperatur. Es konnten vorhersehbare Auswirkungen der chemischen Struktur der verschiedenen Oligomere auf die thermischen Eigenschaften beobachtet werden, die eine gute Korrelation der strukturellen Eigenschaften mit den thermischen Eigenschaften zeigten. Durch eine geringere OLLA-Kettenlänge der Oligomere des TLLAx-S Typs verringerte sich das Molekulargewicht bei gleicher chemischer Struktur, wobei T_g , T_m und T_{cc} gesenkt wurden. Durch die FS-Terminierung und bei höherer Kettenlänge der FS (Stearinsäure vs. Octansäure) wurden T_g , T_m und T_{cc} ebenfalls gesenkt. Auch eine dreiarmlige Struktur führte verglichen mit einer linearen Struktur zu einer Senkung dieser thermischen Kenngrößen. Die verschiedenen Oligomere wiesen je nach Material eine T_m von etwa 39 °C bis 128 °C und eine T_g von etwa 17 °C bis 40 °C auf und es zeigte sich eine gute Korrelation dieser Kenntemperaturen mit dem Molekulargewicht der OLLA-Domäne eines Oligomerarms. Die FS hatten einen Weichmacher-Effekt, wodurch die T_m und vor allem die T_g stark gesenkt wurden. Das hier verwendete niedermolekulare, semikristalline PLLA (12,9 kDa) wies eine hohe Kristallinität (Herstellerangabe 70 %) auf und hatte eine T_m bei 164,5 °C und die T_g bei 56,0 °C, die erst bei einer schnellen Abkühlrate von -50 K/min sichtbar war. Das kommerzielle amorphe PDLLA (24,1 kDa) zeigte einen Glasübergang bei 50,1°C. Das Schmelzen der FS-reichen Domänen fand je nach Material bei Temperaturen von 45°C bis 70 °C statt.

Die Herstellung von zylinderförmigen Implantaten aus ausgewählten Materialien mit einem Durchmesser von 2 mm konnte erfolgreich und ohne Zugabe von Hilfsstoffen durch Formpressen mittels Kompaktionssimulator und durch Extrusion bei erhöhter Temperatur mittels Kolbenextruder erfolgen. Die mechanischen Eigenschaften der Implantate mit und ohne Wirkstoff wurden durch Texturanalyse mit einer Dreipunkt-Biegevorrichtung untersucht. Die initiale mechanische Stabilität der Oligomere und Polymere konnte durch Vergleich mit ähnlichen Implantaten aus der Literatur mit Bruchkräften von 0,7-12,6 N als ausreichend bewertet werden. Dabei war die mechanische Festigkeit der Oligomere höher als die der untersuchten kommerziellen Polymere mit vergleichbarem Molekulargewicht. Die wirkstoffhaltigen Implantate der kommerziellen Polymeren brachen während der

Freisetzungsuntersuchung zum Teil und erwiesen sich somit als nicht ausreichend stabil. Die Testung der mechanischen Eigenschaften der Implantate nach dem Bioabbau bzw. der Wirkstofffreisetzung erfolgte nicht. Die begrenzte Verarbeitungsstabilität von kommerziellen bioabbaubaren Polymeren bei hohen Temperaturen und unter Scherkräften stellt ein Hauptproblem für die Anwendung von Schmelz-Verarbeitungsverfahren dar [96]. Aus diesem Grund wurden nach der Herstellung von Implantaten die Molekulargewichte mittels GPC und im Fall der hitzebehandelten Extrudate zusätzlich die thermischen Eigenschaften mittels DSC-Messung erneut analysiert und mit den Ausgangsmaterialien verglichen. Bei semikristallinen Materialien mit FS-Terminierung verringerte sich das Molekulargewicht durch die Herstellungsmethoden nicht, bei TLLA28 und PLLA jedoch um bis zu 10 %. Somit war es möglich durch die FS-Terminierung die Verarbeitungsstabilität zu erhöhen, was einen Vorteil der Oligomere gegenüber kommerziellem PLLA darstellt. Nach der Extrusion der Oligomere wurden Veränderungen der thermischen Eigenschaften (eine höhere T_m und eine niedrigere T_g , sowie das Fehlen einer Kaltkristallisation) beobachtet, was die Bildung von reineren Kristalliten der LA-reichen Domänen (und FS-reichen Domänen) und einer höheren Kristallinität hindeutete, wobei letzteres für semikristallines PLLA bei Schmelzverarbeitungen bekannt war.

Das Abbauverhalten der komprimierten und extrudierten Implantate wurde bei beschleunigten Bedingungen ($T=60\text{ °C}$) und bei physiologischer Temperatur ($T=37\text{ °C}$) in konserviertem PBS (pH 7,4) untersucht. Die Untersuchung des Abbauverhaltens bei erhöhter Temperatur erlaubt keine Berechnung der Abbaurate bei physiologischer Temperatur, ermöglichte jedoch schnell erste Erkenntnisse über das Abbauverhalten der neuen Materialien. Bei physiologischer Temperatur kann ein vollständiger Abbau mehrere Jahre dauern. In dieser Arbeit wurde das Abbauverhalten unter physiologischer Temperatur für 42 Wochen (294 Tage) untersucht, wobei nur ein geringer Masseverlust von etwa 10-25 % bei den semikristallinen Materialien zu beobachten war. Bei der beschleunigten Abbaustudie konnten Massehalbwegszeiten von 47-90 Tagen ermittelt werden. Dabei konnten ebenfalls Auswirkungen der chemischen Struktur der verschiedenen Oligomere auf die Abbaurate beobachtet werden. Durch eine geringere OLLA-Kettenlänge der Oligomere des TLLAx-S Typs verringerte sich das Molekulargewicht bei gleicher chemischer Struktur, was zu einer Beschleunigung der Abbaurate führte. Auch die dreiarmlige Struktur im Vergleich zu einer linearen Struktur beschleunigte den Abbau. Die FS-Terminierung hingegen führte zu einem langsameren Abbaurate. Beim Vergleich des Herstellungsprozesses wurden per Extrusion hergestellte Implantate schneller abgebaut als per Kompression hergestellte Implantate. Das stimmte

mit der Literatur überein, bei der für kommerzielle Polymere zahlreiche und teilweise interagierende Faktoren beschrieben sind, die den Abbau beschleunigen: Höhere Hydrophilie der Monomere, hydrophilere und saure Endgruppen, höhere Reaktivität der spaltbaren funktionellen Gruppe in der Polymerstruktur, geringere Kristallinität, geringere Implantatgröße, geringeres Molekulargewicht, verzweigte Struktur, geringere Porosität. Das kommerzielle PLLA zeigte eine langsame Abbaurate, was auf das im Vergleich zu den Oligomeren höhere Molekulargewicht und auf die hohe Kristallinität zurückzuführen war. Die Beschleunigung des Abbaus durch Extrusion wurde mit jeweils reineren und kleineren Kristalliten der FS-reichen und LA-reichen Domänen erklärt, was aus den thermischen Eigenschaften (höhere T_m und eine niedrigere T_g , sowie das Fehlen einer Kaltkristallisation) nach der Extrusion abgeleitet wurde. Vermutlich war durch die Erweichung der FS (Überschreitung der Schmelzbereiche der FS-reichen Domänen bei 60 °C), sowie durch die temperaturabhängige exponentielle Löslichkeit der FS in wässrigen Medien die Wasseraufnahme über die FS-reichen Domänen erhöht und folglich der Abbau beschleunigt. Bei Untersuchung des Abbauverhaltens bei 37 °C wurde erwartet, dass die FS-Terminierung die Abbaurate stärker verlangsamen kann als bei 60 °C, da die FS-reichen Domänen bei 37 °C noch nicht erweichen und somit besser miteinander wechselwirken können. Diese Erwartung wurde nicht erfüllt und es konnte ein Erklärungsansatz dafür erarbeitet werden der nachfolgend aufgeführt wird. Die Untersuchung des Abbauverhaltens bei 37 °C zeigte erneut eine Beschleunigung des Abbaus bei einer geringeren OLLA-Kettenlänge der Oligomere des TLLAx-S Typs, was einem geringeren Molekulargewicht bei gleicher chemischer Struktur entspricht. Auch die dreiarmlige Struktur und die Herstellung der Implantate durch Extrusion statt Kompression führte wieder zu einer Beschleunigung des Abbaus. In dieser Abbaustudie wurde zusätzlich kommerzielles PDLLA untersucht und die vollständig amorphe Struktur führte, trotz vergleichsweise hohen Molekulargewichts, zu einem deutlich schnelleren Abbau. Bei 37 °C wurde die Abbaurate durch die FS-Terminierung indirekt durch ihren Weichmacher-Effekt (Erniedrigung der T_g) erhöht, obwohl die FS hydrophobe Bausteine darstellen und bei der beschleunigten Abbaustudie bei 60 °C (Vergleich TLLA24-S vs. TLLA28) trotz Erweichung der FS-reichen Domänen zu einem langsameren Abbau führten. Die T_g spielte eine entscheidende Rolle für das Abbauverhalten der untersuchten Materialien. Eine Überschreitung der T_g führt im Allgemeinen zu einem beschleunigten Abbau. Bei 60 °C war die T_g bei allen untersuchten Materialien bereits deutlich überschritten, während bei 37 °C die T_g nur für die Materialien mit FS-Terminierung überschritten war, für die Materialien ohne FS-Terminierung jedoch nicht. Die Überschreitung der T_g hatte einen größeren Einfluss auf das Abbauverhalten als die hydrophoben Effekte der FS. Im Gegensatz zu der beschleunigten Abbaustudie, bei der

die Wasseraufnahme bei den extrudierten Proben höher war, war die initiale Wasseraufnahme bei 37 °C bei den extrudierten und komprimierten Proben etwa gleich groß. Das kann damit begründet werden, dass die Hydratisierung der FS in wässrigen Medien bei 37 °C geringer war als bei 60 °C und die FS-reichen Kristallite bei 37 °C noch nicht erweichten und somit die Wasseraufnahme über die FS-reichen Kristallite nicht erhöht war. Beim Abbau von FS-terminierten Oligomeren wurden in den GPC-Chromatogrammen mehr Peaks im Vergleich zu den FS-freien Materialien gefunden, was vermutlich durch die Entstehung von schlecht löslichen bzw. langsam löslichen FS-Estern von OLLA als Abbauprodukte bedingt ist. Das Abbauverhalten konnte auch durch hydrophile oder hydrophobe Zusätze beeinflusst werden und wurde bei beschleunigten Bedingungen bei 60 °C untersucht. Dabei führte der Einbau von einem hydrophilen Baustein (ethoxylierter Kernalkohol) zu einer langsameren Abbaurate, vermutlich durch den besseren Abtransport der sauren Abbauprodukte. Physikalische Mischungen mit hydrophilem PVA bzw. hydrophobem / amphiphilem GMS führten zu einem initial schnelleren Masseverlust durch Extraktion der Hilfsstoffe, der sich bei fortschreitender Abbaustudie vermutlich durch die erhöhte Porosität und folglich durch den besseren Abtransport der sauren Abbauprodukte verlangsamte. Insgesamt konnte während des Abbaus für die Oligomere und für das niedermolekulare PLLA eine langsame Abbaurate mit einem kontinuierlichen Masseverlust über die Zeit und eine geringe Absenkung des pH-Wertes ohne plötzlichen Burst Release von sauren Abbauprodukten beobachtet werden, was für die Anwendung als Biomaterialien vorteilhaft und gewünscht ist. Die Oligomere und das niedermolekulare PLLA unterscheiden sich damit von linearen höhermolekularen Polymeren auf Lactid-Basis, die häufig den Nachteil der Mikroazidität aufweisen.

Bei der Freisetzung von IBU konnte durch die Oligomere eine Verlängerung der Freisetzung von bis zu 14 Tagen erreicht werden. Hier erfolgte die Freisetzung vermutlich hauptsächlich durch die durch das Auflösen von IBU gebildeten Poren. Bei der Freisetzungsforschung gab es Hinweise auf inhomogene Mischungen der Materialien mit dem Wirkstoff, was auf die breite Partikelgrößenverteilung und die nadelförmige Gestalt der IBU-Partikel zurückzuführen war. Die Freisetzungen von TA aus den verschiedenen Materialien war deutlich verlangsamt und nach 46 Tagen noch nicht abgeschlossen. Die freigesetzte Menge zum Ende der Untersuchung lag zwischen 15 % und 50 %. Zu Beginn der Freisetzungsforschung konnten Sink-Bedingungen nicht immer eingehalten werden, wodurch die erhaltene Freisetzungsrate zusätzlich etwas verringert sein könnte. Bei einigen Materialien zeigte sich eine Quadratwurzel-Zeit-Kinetik als hauptsächlich vorherrschende Kinetik und lässt auf eine diffusionskontrollierte

Freisetzung aus der Matrix schließen. Bei anderen Materialien war keine eindeutige Zuordnung möglich und es ist von einer Mischkinetik auszugehen. Bei der Freisetzungsuntersuchung waren die Auswirkungen der chemischen Struktur der Oligomere auf die Freisetzungsraten weniger eindeutig als auf die Abbauraten. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass die FS-Terminierung zu einer Verlängerung der Freisetzung führt, wobei die Verlängerung bei dem Oligomer mit dem höchsten prozentualen Nicht-Lactid-Anteil und somit höchsten FS-Anteil am größten war. Bei der Freisetzung waren die T_g und insbesondere die Porosität bzw. die zur Verfügung stehende Oberfläche der Materialien von großer Bedeutung, wobei die Freisetzung durch eine größere zur Verfügung stehende Oberfläche und durch Überschreitung der T_g erhöht wurde. Durch die Verwendung der Oligomere als Matrixmaterialien konnte im Vergleich zu den kommerziellen Polymeren eine verlängerte Freisetzung aus den Implantaten erreicht werden. Allerdings ist der Vergleich der Freisetzungsraten nur unter der Annahme möglich, dass die Kurven der verschiedenen Materialien einen ähnlichen Endwert erreichen würden und Sink-Bedingungen eingehalten werden. Da keine Gehaltsbestimmung erfolgte und Sink-Bedingungen zu Beginn der Abbaustudie nicht immer eingehalten wurden, kann davon jedoch nicht zweifelsfrei ausgegangen werden. Der Abbau war bei 37 °C deutlich langsamer als die Freisetzung, wodurch das Implantat ohne chirurgische Entfernung deutlich länger im Körper verbleiben würde, als dass es Wirkstoff freisetzt. Bei den Untersuchungen in dieser Arbeit stand jedoch die Charakterisierung der neuen Materialien der TLLA-S-Plattform im Vordergrund nicht die Entwicklung einer applizierbaren Arzneiform mit geeigneten Abbauraten und Freisetzungsprofilen.

Die vorliegende Dissertation beschreibt erstmals die Synthese und Charakterisierung niedermolekularer, bioabbaubarer, FS-terminierter Oligomere als Biomaterialien. Die Oligomere zeigten auch bei erhöhten Temperaturen und Druck eine gute Verarbeitungsstabilität, was einen Vorteil gegenüber thermoplastischen, bioabbaubaren Polymeren wie PLLA darstellt. Die thermischen Eigenschaften konnten in Abhängigkeit der chemischen Struktur angepasst werden, wodurch diese Materialien für eine Vielzahl von Herstellungsprozessen genutzt werden können. Der Bioabbau war kontinuierlich und ohne Anzeichen für eine problematische Akkumulation saurerer Abbauprodukte im Bulk, was auch für das niedermolekulare PLLA der Fall war. Die aus den Oligomeren hergestellten Implantate zeigten gleichzeitig eine höhere mechanische Stabilität als Implantate aus kommerziellem PLLA mit vergleichbarem Molekulargewicht. Für eine höhere mechanische Stabilität von PLLA wäre vermutlich ein höheres Molekulargewicht notwendig, was wiederum die Mikroazidität erhöhen könnte. Die Oligomer-Plattform bietet die Möglichkeit für eine diffusionskontrollierte verlängerte Wirkstofffreisetzung. Diese

Eigenschaften in Verbindung mit der Anpassbarkeit der Materialeigenschaften der TLLA-Plattform sind vielversprechend für unterschiedliche biomedizinische Anwendungen der Oligomere im Rahmen der regenerativen Medizin und insbesondere als Matrices für parenterale Depotarzneiformen.

Um die Oligomere abschließend zu charakterisieren, stehen unter anderem Biokompatibilitätsuntersuchungen aus. Neben der initialen mechanischen Stabilität wäre es außerdem notwendig diese über die Zeit der Anwendung während des Abbaus bzw. der Freisetzung zu untersuchen. Da die Abbaurate der Materialien im Vergleich zur Freisetzungsrates deutlich geringer war, sollte der Abbau beschleunigt bzw. die Freisetzung verlängert werden. Möglichkeiten um den Abbau zu beschleunigen wären der Einbau von Glycolid oder racemischem D,L-Lactid in die bioabbaubaren Domänen. Der Einbau von 50 % Glycolid bzw. von 100 % racemischen Lactid führte zu Oligomeren mit ungeeigneten thermischen Eigenschaften. Ein Austausch von L-Lactid durch <50 % Glycolid oder anteilig (<100 %) D,L-Lactid könnte vermutlich zu Oligomeren mit geeigneten thermischen Eigenschaften und schnelleren Abbauraten führen. Die Freisetzung könnte durch die Herstellung von wirkstoffhaltigen Implantaten durch Schmelzextrusion (z.B. mittels Zweischnellenextruder) erfolgen, was die Möglichkeit bietet mehrere Schritte wie Mischen, Schmelzen, Homogenisieren und Formen in einem Produktionsprozess zu vereinen und den Wirkstoff homogen einzubetten. Dafür wären jedoch größere Materialmengen und somit ein Scale-Up der Synthese notwendig. Generell sollte eine Gehaltsbestimmung des Wirkstoffes in den Implantaten erfolgen. Da die Oligomere gut und fein anpassbare thermische Eigenschaften, sowie eine hohe Verarbeitungsstabilität bei erhöhter Temperatur aufweisen, würden die Oligomere sich für die Verarbeitung mit weiteren Schmelzverfahren wie beispielsweise Melt-Electro-Spinning anbieten. Versuche dazu gab es bereits in Kooperation mit dem Institut für Mehrphasenprozesse der Leibniz Universität Hannover, bei denen sich ein Oligomer für diese Anwendung als vielversprechend erwies und diese Anwendung weiterbearbeitet wird.

Anhang

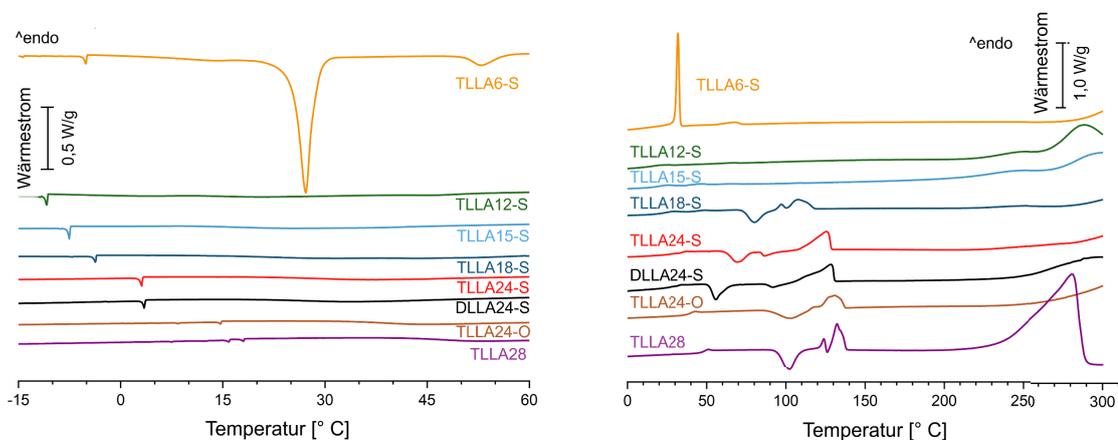


Abbildung A 1. Ausschnitte der DSC-Thermogramme für das Abkühlen zwischen -15-60 °C (links) und das zweite Aufheizen zwischen 0-310 °C (rechts) der synthetisierten Oligomere (eine repräsentative Probe von n=3).

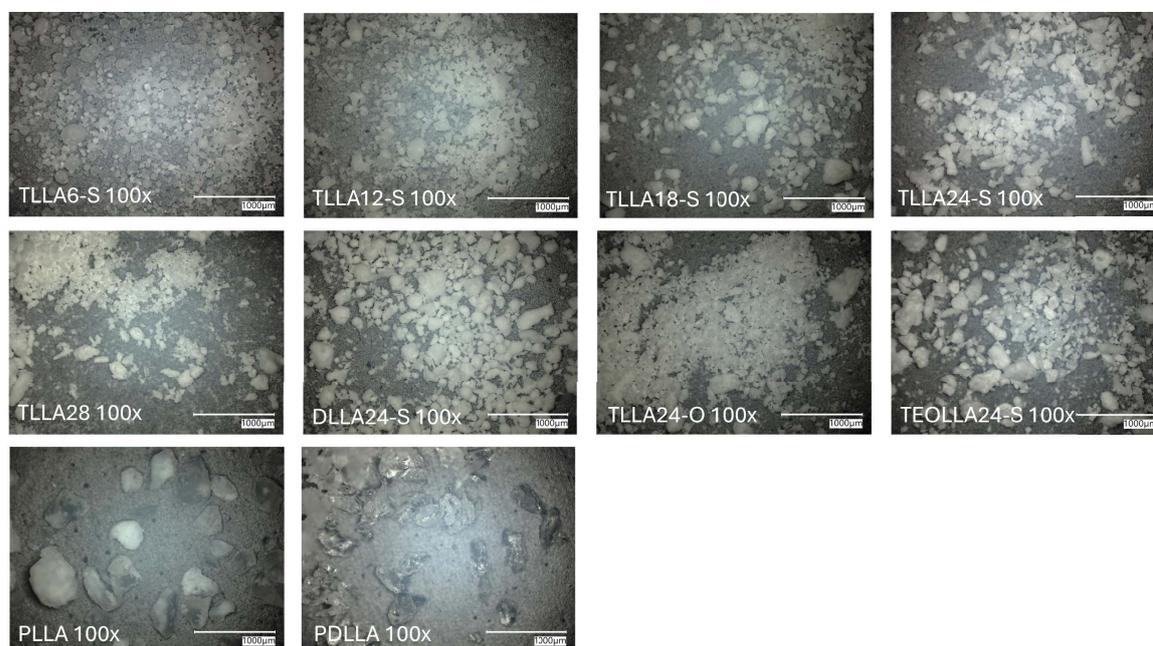


Abbildung A 2. Digitalmikroskopische Aufnahmen der Oligomere und Polymere als pulverförmiges Ausgangsmaterialien nach dem Sieben (355 μm) bei 100-facher Vergrößerung, Maßstabskala 1000 μm.

Tabelle A 1. Mediane Partikelgröße (d50, Laserdiffraktometrie) (n=3, $\bar{x}\pm s$) der Oligomere und Polymere nach dem Sieben (355 μm).

Chargenbezeichnung	d50 [μm]
TLLA6-S	141 \pm 9
TLLA12-S	219 \pm 89
TLLA15-S	-
TLLA18-S	258 \pm 37
TLLA24-S	222 \pm 8
TLLA28	94 \pm 8
DLLA24-S	69 \pm 1
TLLA24-O	171 \pm 3
TEOLLA24-S	154 \pm 14
PLLA	-
PDLLA	266 (n=1)

Für die Partikelgrößenbestimmung von TLLA15-S und PLLA gab es nicht genug Material und für PDLLA reichte die Materialmenge nur für eine Einfachbestimmung.

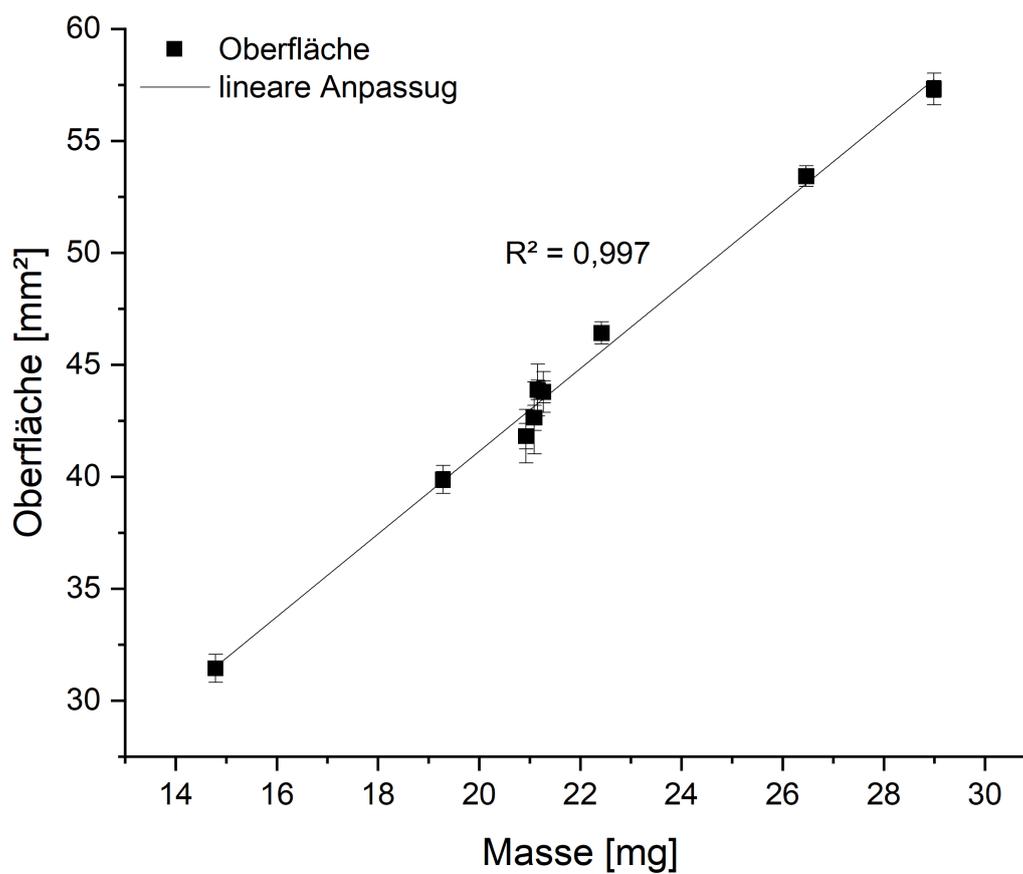


Abbildung A 3. Lineare Regression der Massen und Oberflächen der zylinderförmigen Implantate, welche mittels Kompression oder Extrusion aus reinem Oligomer / Polymer hergestellt wurden ($n=12-42$, $\bar{x} \pm s$).

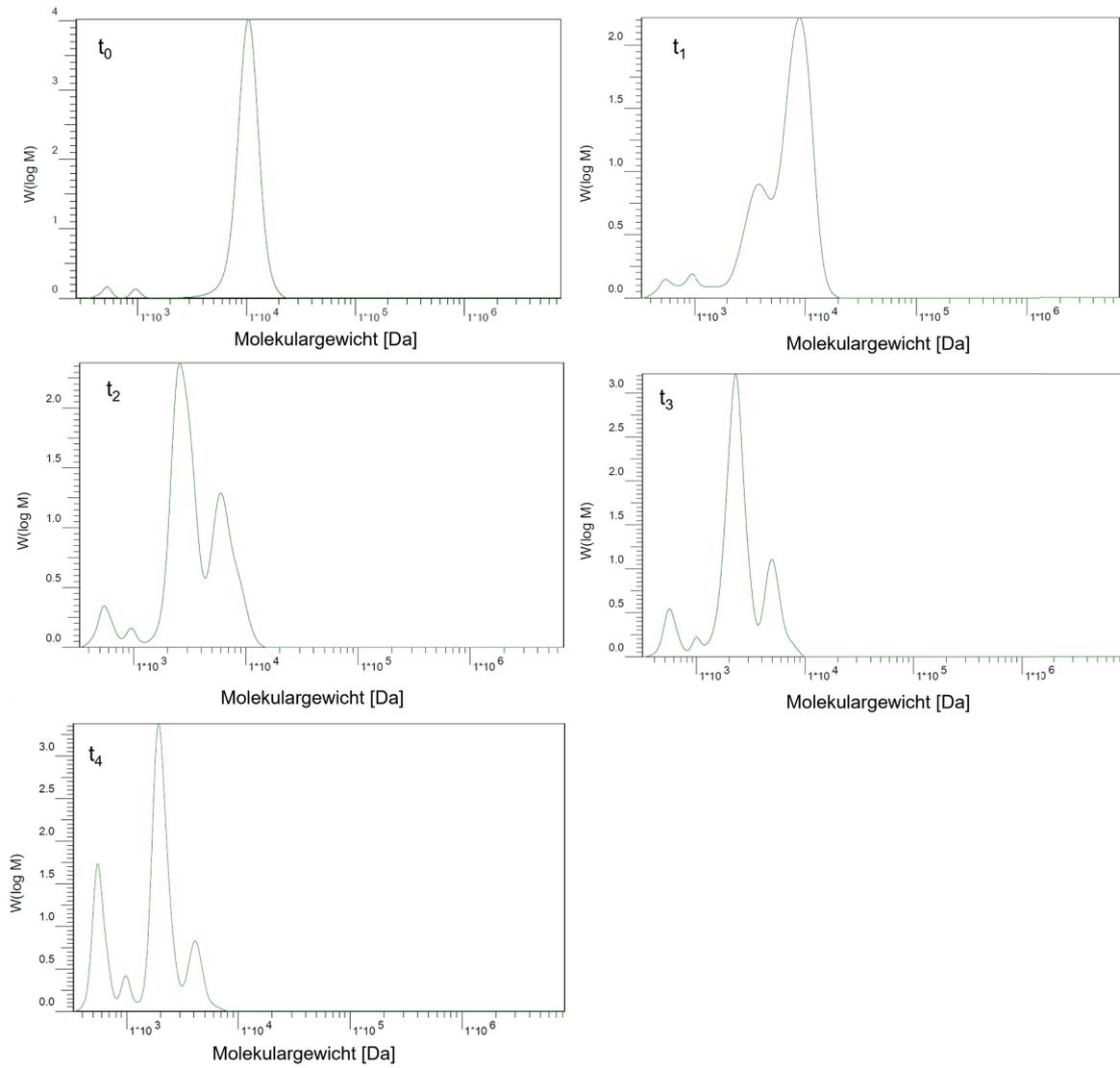


Abbildung A 4. GPC-Chromatogramme über die Zeit (t_0 - t_4) am Beispiel von TLLA24-S (comp) beim Abbau unter beschleunigten Bedingungen bei 60 °C (t_0 - t_3 : eine repräsentative Probe von $n=3$, t_4 : $n=1$).

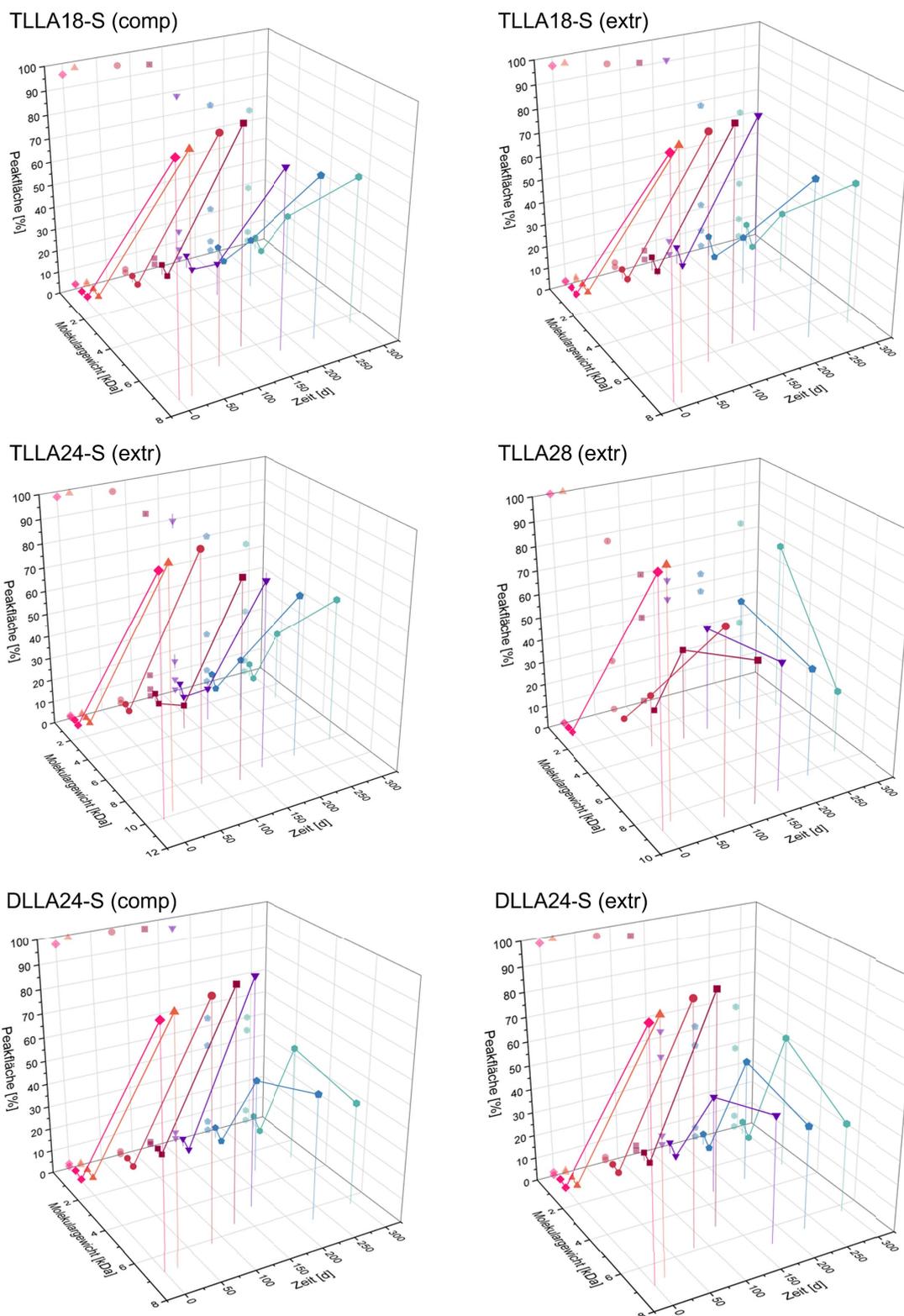


Abbildung A 5. Untersuchung des Abbaus bei 37 °C von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren (TLLA18-S, TLLA24-S, TLLA28, DLLA24-S) durch Kompression (comp) oder Extrusion (extr) hergestellt wurden. Zahlenmittleres Molekulargewicht der Peaks mit dazugehörigen Peakflächen bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards über die Zeit ($n=3$, $\bar{x}\pm s$). Eine Farbe stellt jeweils einen Probenzeitpunkt dar. Die projizierten Datenpunkte auf die Seitenfläche dienen dem erleichterten Ablesen der Peakflächen.

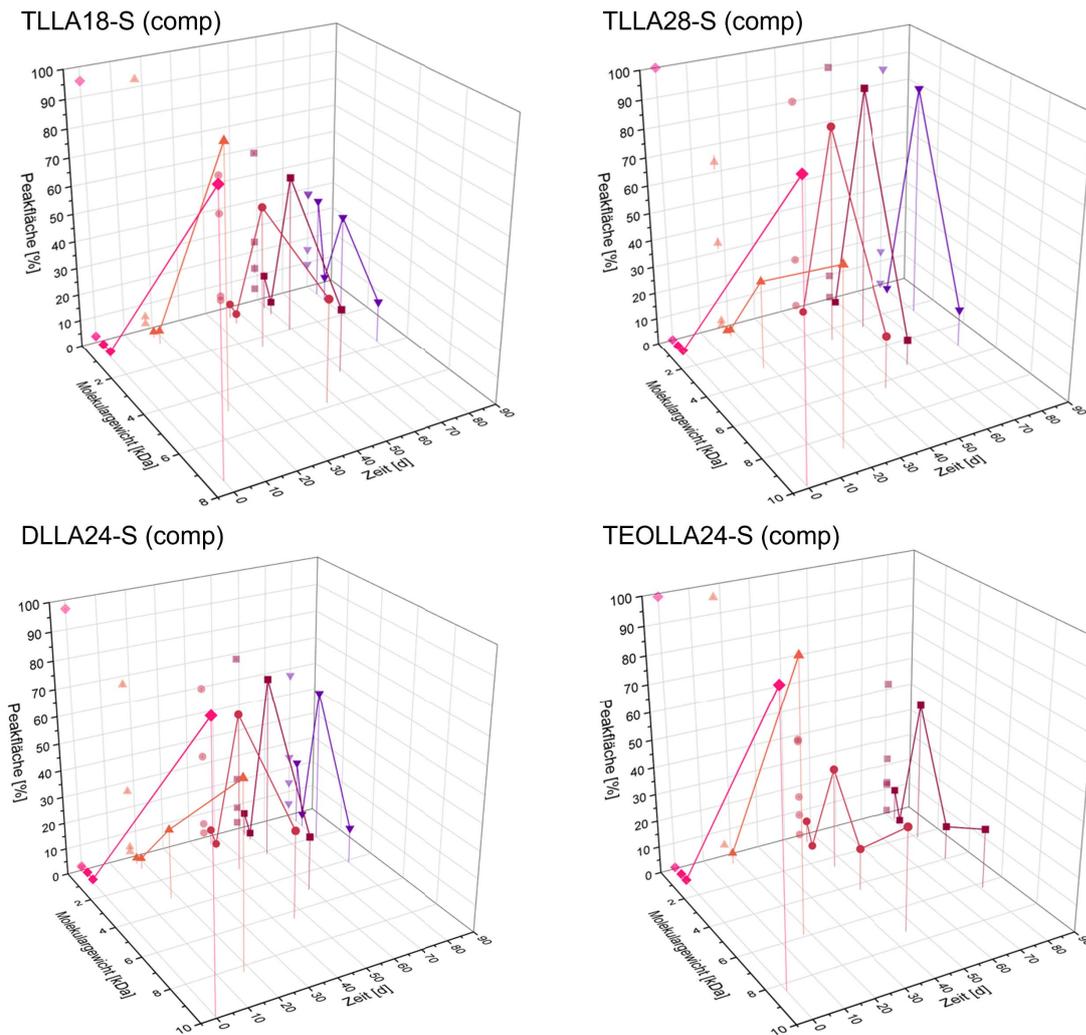


Abbildung A 6. Untersuchung des Abbaus unter beschleunigten Bedingungen von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren (TLLA18-S, TLLA28, DLLA24-S, TEOLLA24-S) durch Kompression (comp) hergestellt wurden. Zahlenmittleres Molekulargewicht der Peaks mit dazugehörigen Peakflächen bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$, bei späten Probezeitpunkten teilweise $n=1$). Eine Farbe stellt jeweils einen Probenzeitpunkt dar. Die projizierten Datenpunkte auf die Seitenfläche dienen dem erleichterten Ablesen der Peakflächen.

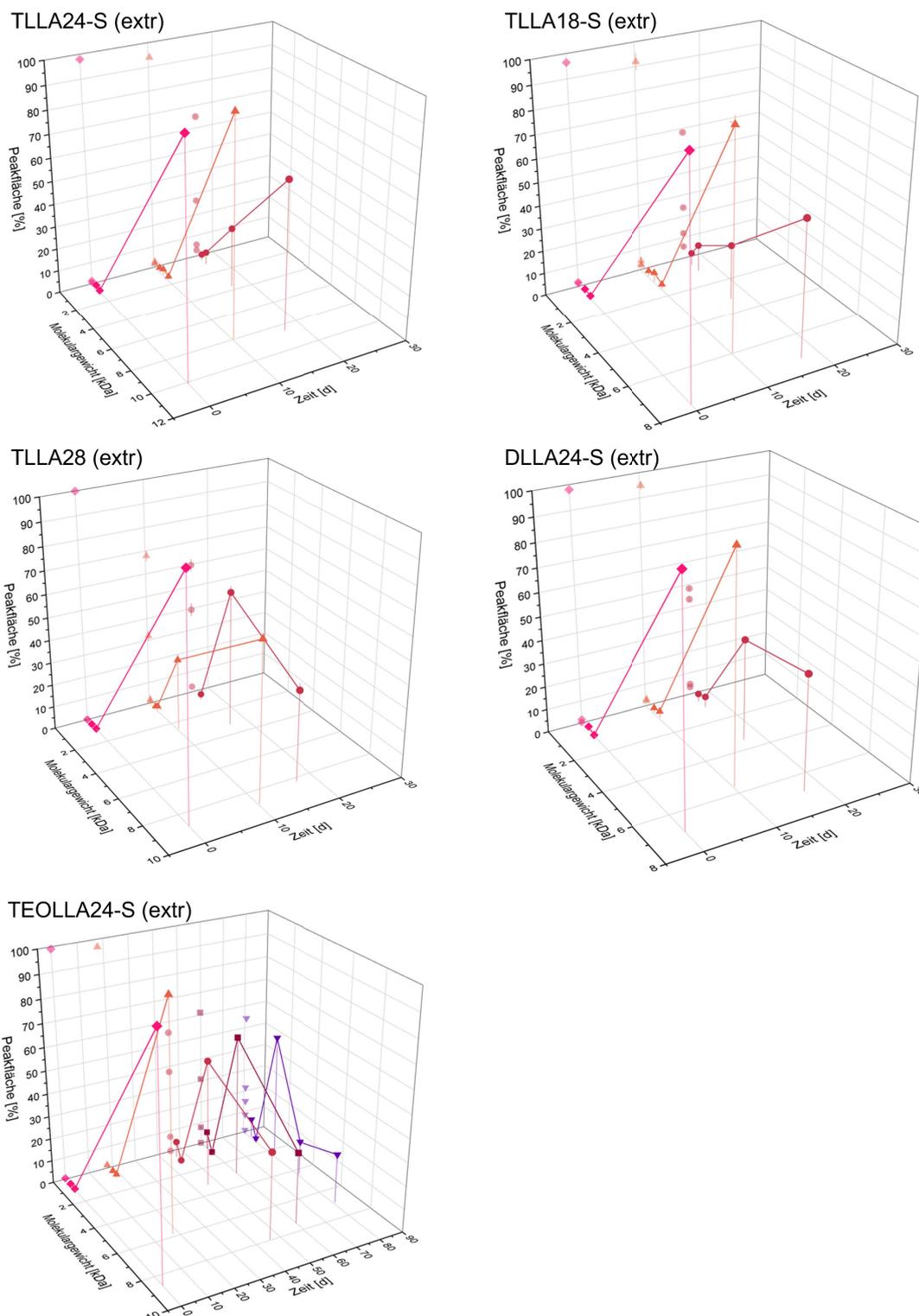


Abbildung A 7. Untersuchung des Abbaus unter beschleunigten Bedingungen von Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren (TLLA24-S, TLLA18-S, TLLA28, DLLA24-S, TEOLLA24-S) durch Extrusion (extr) hergestellt wurden. Zahlenmittleres Molekulargewicht der Peaks mit dazugehörigen Peakflächen bestimmt durch GPC-Messungen relativ zu Polystyrol-Standards über die Zeit ($n=3$, $\bar{x} \pm s$, bei späten Probenzeitpunkten teilweise $n=1$). Eine Farbe stellt jeweils einen Probenzeitpunkt dar. Die projizierten Datenpunkte auf die Seitenfläche dienen dem erleichterten Ablesen der Peakflächen.

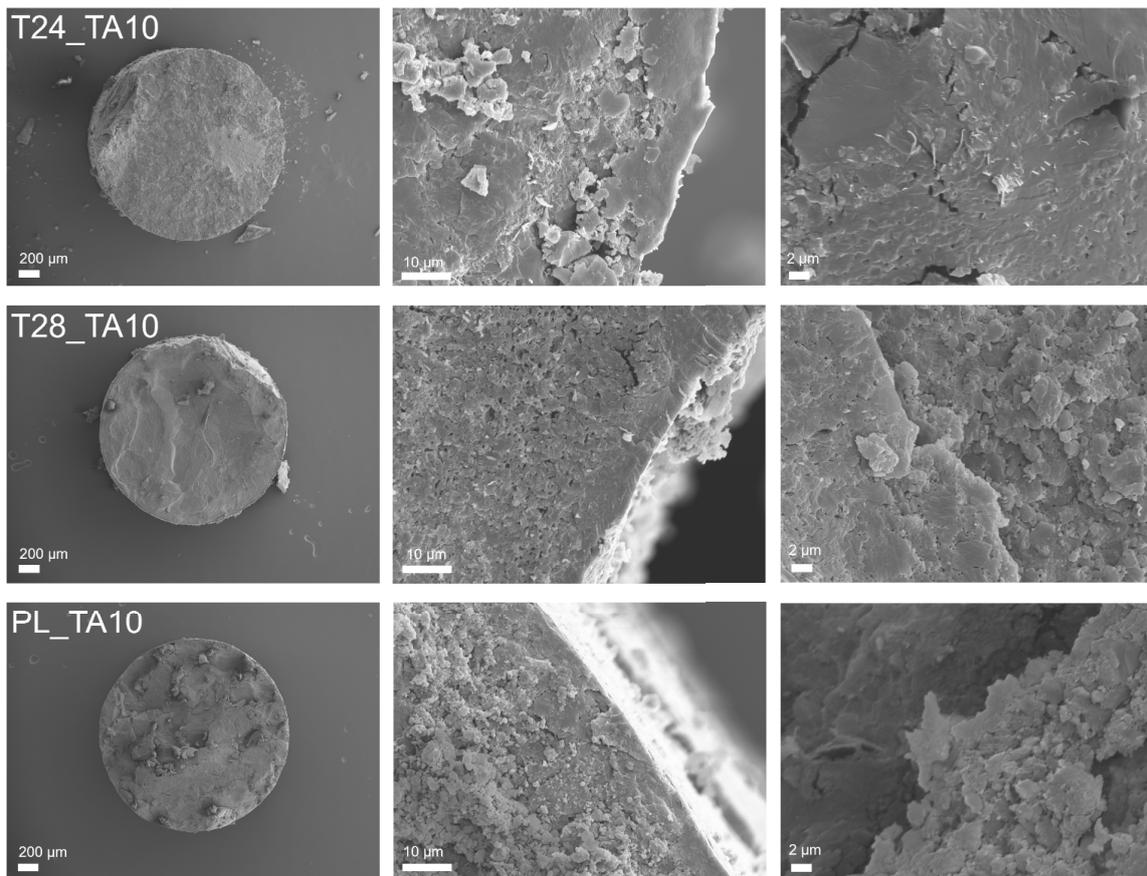


Abbildung A 8. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von TA-haltigen Implantaten, die aus verschiedenen Oligomeren / Polymeren (T24_TA10, T28_TA10, PL_TA10) per Kompression hergestellt wurden. Die Proben wurden manuell gebrochen und der Querschnitt vermessen.

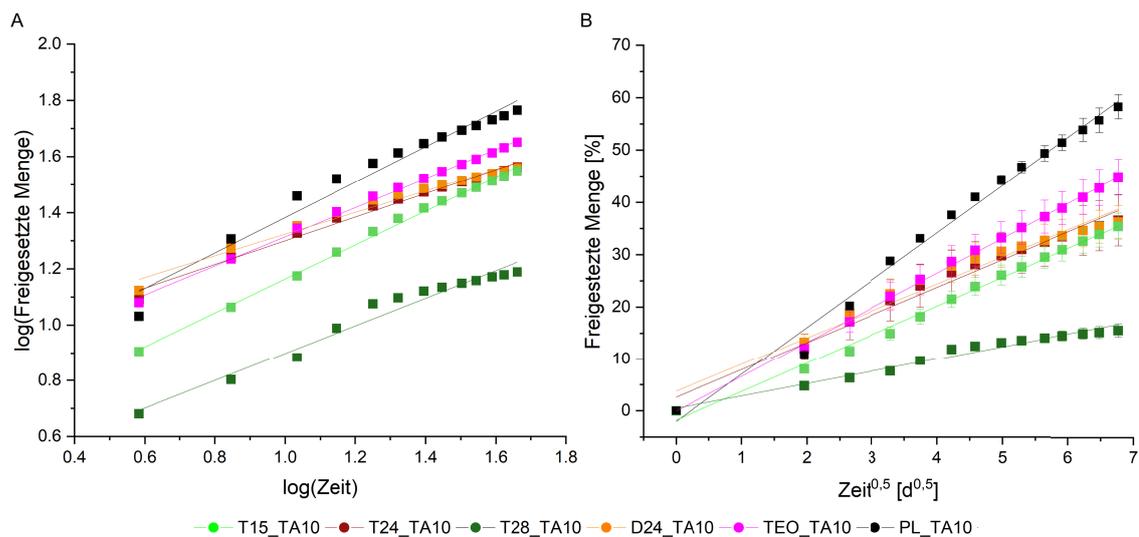


Abbildung A 9. Untersuchung der Freisetzungskinetik von TA-haltigen Implantaten mittels (A) Korsmeyer-Peppas-Plot ($n=3, \bar{x}$) und (B) Higuchi-Plot ($n=3, \bar{x} \pm s$).

Literaturverzeichnis

- [1] Vert M, Doi Y, Hellwich K-H, *et al.* Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). *Pure Appl. Chem.* 2012; 84(2): 377–410
[<https://doi.org/10.1351/PAC-REC-10-12-04>]
- [2] Hench LL, Thompson I. Twenty-first century challenges for biomaterials. *J. R. Soc. Interface* 2010; 7(Supplement 4): 379-91
[<https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0151.focus>]
- [3] Prestwich GD, Luo Y. Novel biomaterials for drug delivery. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2001; 11(9): 1395–410
[<https://doi.org/10.1517/13543776.11.9.1395>]
- [4] Place ES, George JH, Williams CK, Stevens MM. Synthetic polymer scaffolds for tissue engineering. *Chem. Soc. Rev.* 2009; 38(4): 1139–51
[<https://doi.org/10.1039/b811392k>]
- [5] Prewitz M, Seib FP, Pompe T, Werner C. Polymeric biomaterials for stem cell bioengineering. *Macromol. Rapid Commun.* 2012; 33(17): 1420–31
[<https://doi.org/10.1002/marc.201200382>]
- [6] Ma PX. Biomimetic materials for tissue engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60(2): 184–98
[<https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.041>]
- [7] Safa B, Buncke G. Autograft Substitutes: Conduits and Processed Nerve Allografts. *Hand Clin.* 2016; 32(2): 127–40
[<https://doi.org/10.1016/j.hcl.2015.12.012>]
- [8] Stevenson S. Biology of bone grafts. *Orthop. Clin. North Am.* 1999; 30(4): 543–52
[[https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(05\)70107-3](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(05)70107-3)]
- [9] Pinho AC, Fonseca AC, Serra AC, Santos JD, Coelho JFJ. Peripheral Nerve Regeneration: Current Status and New Strategies Using Polymeric Materials. *Adv. Healthc. Mater.* 2016; 5(21): 2732–44
[<https://doi.org/10.1002/adhm.201600236>]
- [10] Sohn H-S, Oh J-K. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomater. Res.* 2019; 23(1): 9
[<https://doi.org/10.1186/s40824-019-0157-y>]
- [11] Vallet-Regí M. Ceramics for medical applications. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2001; (2): 97–108
[<https://doi.org/10.1039/B007852M>]
- [12] Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science* 2002; 295(5557): 1014–7
[<https://doi.org/10.1126/science.1067404>]
- [13] Murugan R, Ramakrishna S. Development of nanocomposites for bone grafting. *Compos. Sci. Technol.* 2005; 65(15-16): 2385–406
[<https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2005.07.022>]
- [14] Huttmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 2000; 21(24): 2529–43
[[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00121-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00121-6)]

- [15] Campana V, Milano G, Pagano E, *et al.* Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2014; 25(10): 2445–61 [https://doi.org/10.1007/s10856-014-5240-2]
- [16] Salgado AJ, Coutinho OP, Reis RL. Bone tissue engineering: state of the art and future trends. *Macromol. Biosci.* 2004; 4(8): 743–65 [https://doi.org/10.1002/mabi.200400026]
- [17] Hutmacher DW. Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues--state of the art and future perspectives. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2001; 12(1): 107–24 [https://doi.org/10.1163/156856201744489]
- [18] Vaquette C, Frochot C, Rahouadj R, Wang X. An innovative method to obtain porous PLLA scaffolds with highly spherical and interconnected pores. *J. Biomed. Mater. Res. Part B* 2008; 86(1): 9–17 [https://doi.org/10.1002/jbm.b.30982]
- [19] Lloyd AW. Interfacial bioengineering to enhance surface biocompatibility. *Med. Device Technol.* 2002; 13(1): 18–21.
- [20] Williams DF. Challenges With the Development of Biomaterials for Sustainable Tissue Engineering. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019; 7(127) [https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00127]
- [21] Loth R, Loth T, Schwabe K, Bernhardt R, Schulz-Siegmund M, Hacker MC. Highly adjustable biomaterial networks from three-armed biodegradable macromers. *Acta Biomater.* 2015; 26: 82–96 [https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.08.008]
- [22] Kutikov AB, Song J. Biodegradable PEG-Based Amphiphilic Block Copolymers for Tissue Engineering Applications. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2015; 1(7): 463–80 [https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00122]
- [23] van Bochove B, Grijpma DW. Photo-crosslinked synthetic biodegradable polymer networks for biomedical applications. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2019; 30(2): 77–106 [https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1553105]
- [24] Hacker MC, Nawaz HA. Multi-Functional Macromers for Hydrogel Design in Biomedical Engineering and Regenerative Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(11): 27677–706 [https://doi.org/10.3390/ijms161126056]
- [25] Jansen J, Tibbe MP, Mihov G, Feijen J, Grijpma DW. Photo-crosslinked networks prepared from fumaric acid monoethyl ester-functionalized poly(D,L-lactic acid) oligomers and N-vinyl-2-pyrrolidone for the controlled and sustained release of proteins. *Acta Biomater.* 2012; 8(10): 3652–9 [https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.011]
- [26] Fleischer M, Blattmann H, Mülhaupt R. Glycerol-, pentaerythritol- and trimethylolpropane-based polyurethanes and their cellulose carbonate composites prepared via the non-isocyanate route with catalytic carbon dioxide fixation. *Green Chem.* 2013; 15(4): 934–42 [https://doi.org/10.1039/C3GC00078H]

- [27] Krieghoff J, Kascholke C, Loth R, *et al.* Composition-controlled degradation behavior of macroporous scaffolds from three-armed biodegradable macromers. *Polym. Degrad. Stab.* 2022; 195: 109775
[<https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2021.109775>]
- [28] Hellwich K-H, Roy K-M. Herkunftsbezogene Nomenklatur für einstrangige Homo- und Copolymere (IUPAC-Empfehlungen 2016). *Angew. Chem.* 2018; 130(10): 2756–73
[<https://doi.org/10.1002/ange.201706791>]
- [29] Pişkin E. Biodegradable polymers as biomaterials. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 1995; 6(9): 775–95
[<https://doi.org/10.1163/156856295x00175>]
- [30] Nair LS, Laurencin CT. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. In: Lee K, Kaplan DL, Herausgeber. *Tissue Engineering I: Scaffold Systems for Tissue Engineering 2007*; 47–90.
- [31] Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog. Polym. Sci.* 2007; 32(8-9): 762–98
[<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>]
- [32] Doppalapudi S, Jain A, Khan W, Domb AJ. Biodegradable polymers—an overview. *Polym. Adv. Technol.* 2014; 25(5): 427–35
[<https://doi.org/10.1002/pat.3305>]
- [33] Kesharwani P, Jain K, Jain NK. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. *Prog. Polym. Sci.* 2014; 39(2): 268–307
[<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.07.005>]
- [34] Bhatia S. *Natural Polymer Drug Delivery Systems: Nanoparticles, Plants, and Algae.* Basel, Schweiz: Springer International Publishing 2016.
- [35] Bansal P, Verma S, Khan W, Kumar N. Global Patent and Technological Status of Biodegradable Polymers in Drug Delivery and Tissue Engineering. In: Domb AJ, Kumar N, Ezra A, Herausgeber. *Biodegradable polymers in clinical use and clinical development.* Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2011; 665–725.
- [36] Katti D, Lakshmi S, Langer R, Laurencin CT. Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002; 54(7): 933–61
[[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00052-2)]
- [37] Okada M. Chemical syntheses of biodegradable polymers. *Prog. Polym. Sci.* 2002; 27(1): 87–133
[[https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00039-9)]
- [38] Becker G, Wurm FR. Functional biodegradable polymers via ring-opening polymerization of monomers without protective groups. *Chem. Soc. Rev.* 2018; 47(20): 7739–82
[<https://doi.org/10.1039/c8cs00531a>]
- [39] Zhang C. Biodegradable Polyesters: Synthesis, Properties, Applications. In: Fakirov S, Herausgeber. *Biodegradable Polyesters.* Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2015; 1–24.
- [40] Urbánek T, Jäger E, Jäger A, Hrubý M. Selectively Biodegradable Polyesters: Nature-Inspired Construction Materials for Future Biomedical Applications. *Polymers* 2019; 11(6): 1061
[<https://doi.org/10.3390/polym11061061>]

- [41] Hacker MC, Krieghoff J, Mikos AG. Chapter 33 - Synthetic Polymers. In: Atala A, Lanza R, Mikos AG, Nerem R, Herausgeber. Principles of regenerative medicine. 3. Auflage. London, UK: Elsevier Academic Press 2019; 559–90.
- [42] Löfgren A, Albertsson A-C, Dubois P, Jérôme R. Recent Advances in Ring-Opening Polymerization of Lactones and Related Compounds. *J. Macromol. Sci., Part C: Polym. Rev.* 1995; 35(3): 379–418
[<https://doi.org/10.1080/15321799508014594>]
- [43] Maurus PB, Kaeding CC. Bioabsorbable implant material review. *Oper. Tech. Sports Med.* 2004; 12(3): 158–60
[<https://doi.org/10.1053/j.otsm.2004.07.015>]
- [44] Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials* 2000; 21(23): 2335–46
[[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00101-0](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00101-0)]
- [45] Kost B, Basko M, Bednarek M, *et al.* The influence of the functional end groups on the properties of polylactide-based materials. *Prog. Polym. Sci.* 2022; 130: 101556
[<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2022.101556>]
- [46] Gupta AP, Kumar V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique. *Eur. Polym. J.* 2007; 43(10): 4053–74
[<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.06.045>]
- [47] Daniels AU, Chang MK, Andriano KP. Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone. *J. Appl. Biomater.* 1990; 1(1): 57–78
[<https://doi.org/10.1002/jab.770010109>]
- [48] Perego G, Cella GD, Bastioli C. Effect of molecular weight and crystallinity on poly(lactic acid) mechanical properties. *J. Appl. Polym. Sci.* 1996; 59(1): 37–43
[[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90306-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90306-2)]
- [49] Verma S, Garkhal K, Mittal A, Kumar N. Biodegradable Polymers for Emerging Clinical Use in Tissue Engineering. In: Domb AJ, Kumar N, Ezra A, Herausgeber. Biodegradable polymers in clinical use and clinical development. Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2011; 565–629.
- [50] Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur. Cell. Mater.* 2003; 5: 1-16; discussion 16
[<https://doi.org/10.22203/ecm.v005a01>]
- [51] Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J. Biomed. Mater. Res.* 1977; 11(5): 711–9
[<https://doi.org/10.1002/jbm.820110507>]
- [52] Yang K-K, Wang X-L, Wang Y-Z. POLY(p -DIOXANONE) AND ITS COPOLYMERS. *J. Macromol. Sci., Part C: Polym. Rev.* 2002; 42(3): 373–98
[<https://doi.org/10.1081/MC-120006453>]
- [53] Sabino MA, González S, Márquez L, Feijoo JL. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx. *Polym. Degrad. Stab.* 2000; 69(2): 209–16
[[https://doi.org/10.1016/S0141-3910\(00\)00062-8](https://doi.org/10.1016/S0141-3910(00)00062-8)]

- [54] Prajapati SK, Jain A, Jain A, Jain S. Biodegradable polymers and constructs: A novel approach in drug delivery. *Eur. Polym. J.* 2019; 120: 109191
[<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.08.018>]
- [55] Schindler A, Jeffcoat R, Kimmel GL, Pitt CG, Wall ME, Zweidinger R. Biodegradable Polymers for Sustained Drug Delivery. In: Pearce EM, Schaefgen JR, Herausgeber. *Contemporary Topics in Polymer Science: Volume 2*. New York, NY, USA: Springer 1977; 251–89.
- [56] Stewart SA, Domínguez-Robles J, Donnelly RF, Larrañeta E. Implantable Polymeric Drug Delivery Devices: Classification, Manufacture, Materials, and Clinical Applications. *Polymers* 2018; 10(12): 1379
[<https://doi.org/10.3390/polym10121379>]
- [57] Maurus PB, Kaeding CC. Bioabsorbable implant material review. *Oper. Tech. Sports Med.* 2004; 12(3): 158–60
[<https://doi.org/10.1053/j.otsm.2004.07.015>]
- [58] Burkensroda F von, Schedl L, Göpferich A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. *Biomaterials* 2002; 23(21): 4221–31
[[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00170-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00170-9)]
- [59] Elsayy MA, Kim K-H, Park J-W, Deep A. Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites. *Renew. Sustain. Energy Rev.* 2017; 79: 1346–52
[<https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.05.143>]
- [60] Göpferich A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials* 1996; 17(2): 103–14
[[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)85755-3](https://doi.org/10.1016/0142-9612(96)85755-3)]
- [61] Lao LL, Peppas NA, Boey FYC, Venkatraman SS. Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. *Int. J. Pharm.* 2011; 418(1): 28–41
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.020>]
- [62] Woodard LN, Grunlan MA. Hydrolytic Degradation and Erosion of Polyester Biomaterials. *ACS Macro Lett.* 2018; 7(8): 976–82
[<https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.8b00424>]
- [63] Agrawal CM, Athanasiou KA. Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 38(2): 105–14
[[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199722\)38:2<105::AID-JBM4>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199722)38:2<105::AID-JBM4>3.0.CO;2-U)]
- [64] von Recum HA, Cleek RL, Eskin SG, Mikos AG. Degradation of polydispersed poly(l-lactic acid) to modulate lactic acid release. *Biomaterials* 1995; 16(6): 441–7
[[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)98816-W](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)98816-W)]
- [65] Hamad K, Kaseem M, Yang HW, Deri F, Ko YG. Properties and medical applications of polylactic acid: A review. *Express Polym. Lett.* 2015; 9(5): 435–55
[<https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2015.42>]
- [66] Sevim K, Pan J. A model for hydrolytic degradation and erosion of biodegradable polymers. *Acta Biomater.* 2018; 66: 192–9
[<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.023>]
- [67] Athanasiou KA, Schmitz JP, Agrawal CM. The Effects of Porosity on in Vitro Degradation of Polylactic Acid–Polyglycolic Acid Implants Used in Repair of Articular Cartilage. *Tissue Eng.* 1998; 4(1): 53–63
[<https://doi.org/10.1089/ten.1998.4.53>]

- [68] Zhao X, Li J, Liu J, Zhou W, Peng S. Recent progress of preparation of branched poly(lactic acid) and its application in the modification of polylactic acid materials. *Int. J. Biol. Macromol* 2021; 193(Part A): 874–92
[https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.154]
- [69] Puchkov AA, Sedush NG, Buzin AI, *et al.* Synthesis and characterization of well-defined star-shaped poly(L-lactides). *Polymer* 2023; 264: 125573
[https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.125573]
- [70] Michalski A, Brzezinski M, Lapienis G, Biela T. Star-shaped and branched polylactides: Synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.* 2019; 89: 159–212
[https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.10.004]
- [71] Stewart SA, Domínguez-Robles J, McIlorum VJ, *et al.* Development of a Biodegradable Subcutaneous Implant for Prolonged Drug Delivery Using 3D Printing. *Pharmaceutics* 2020; 12(2): 105
[https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020105]
- [72] Chaudhary K, Patel MM, Mehta PJ. Long-Acting Injectables: Current Perspectives and Future Promise. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2019; 36(2): 137–81
[https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025649]
- [73] Nkanga CI, Fisch A, Rad-Malekshahi M, *et al.* Clinically established biodegradable long acting injectables: An industry perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020; 167: 19–46
[https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.11.008]
- [74] Abadi SSH, Moin A, Veerabhadrapa GH. Review Article: Fabricated Microparticles: An Innovative Method to Minimize the Side Effects of NSAIDs in Arthritis. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2016; 33(5): 433–88
[https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016624]
- [75] Jyothi NVN, Prasanna PM, Sakarkar SN, Prabha KS, Ramaiah PS, Srawan GY. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *J. Microencapsulation* 2010; 27(3): 187–97
[https://doi.org/10.3109/02652040903131301]
- [76] Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials* 2000; 21(23): 2475–90
[https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00115-0]
- [77] Park JH, Ye M, Park K. Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs. *Molecules* 2005; 10(1): 146–61
[https://doi.org/10.3390/10010146]
- [78] Corduas F, Mancuso E, Lamprou DA. Long-acting implantable devices for the prevention and personalised treatment of infectious, inflammatory and chronic diseases. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2020; 60: 101952
[https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101952]
- [79] Monographie Pareteralia. In: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Herausgeber. *Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.)*. 11. Ausgabe. Stuttgart, Deutschland: Deutscher Apotheker Verlag 2023; 1480–4.
- [80] Thakur RRS, McMillan HL, Jones DS. Solvent induced phase inversion-based in situ forming controlled release drug delivery implants. *J. Control. Release* 2014; 176: 8–23
[https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.020]

- [81] Fialho SL, da Silva Cunha A. Manufacturing techniques of biodegradable implants intended for intraocular application. *Drug Deliv.* 2005; 12(2): 109–16
[<https://doi.org/10.1080/10717540590921432>]
- [82] Santos A, Aw MS, Bariana M, Kumeria T, Wang Y, Losic D. Drug-releasing implants: current progress, challenges and perspectives. *J. Mater. Chem. B* 2014; 2(37): 6157–82
[<https://doi.org/10.1039/C4TB00548A>]
- [83] de Souza LE, Eckenstaler R, Syrowatka F, Beck-Broichsitter M, Benndorf RA, Mäder K. Has PEG-PLGA advantages for the delivery of hydrophobic drugs? Risperidone as an example. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2021; 61: 102239
[<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102239>]
- [84] Janich C, Friedmann A, Martins de Souza E Silva J, *et al.* Risperidone-Loaded PLGA-Lipid Particles with Improved Release Kinetics: Manufacturing and Detailed Characterization by Electron Microscopy and Nano-CT. *Pharmaceutics* 2019; 11(12): 665
[<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120665>]
- [85] Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems-a review. *Int. J. Pharm.* 2011; 415(1-2): 34–52
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.049>]
- [86] Letchford K, Södergard A, Plackett D, Gilchrist SE, Burt HM. Lactide and Glycolide Polymers. In: Domb AJ, Kumar N, Ezra A, Herausgeber. *Biodegradable polymers in clinical use and clinical development.* Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2011; 317–65.
- [87] Jain JP, Yenet Ayen W, Domb AJ, Kumar N. Biodegradable Polymers in Drug Delivery. In: Domb AJ, Kumar N, Ezra A, Herausgeber. *Biodegradable polymers in clinical use and clinical development.* Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2011; 1–58.
- [88] Engelberg I, Kohn J. Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study. *Biomaterials* 1991; 12(3): 292–304
[[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(91\)90037-B](https://doi.org/10.1016/0142-9612(91)90037-B)]
- [89] Migliaresi C, Fambri L, Cohn D. A study on the in vitro degradation of poly(lactic acid). *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 1994; 5(6): 591–606
[<https://doi.org/10.1163/156856294X00220>]
- [90] Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos R, Boering G. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials* 1995; 16(1): 25–31
[[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)91092-D](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)91092-D)]
- [91] Pfeiffer P, Rosenbauer E-U. Residual methyl methacrylate monomer, water sorption, and water solubility of hypoallergenic denture base materials. *J. Prosthet. Dent.* 2004; 92(1): 72–8
[<https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2004.04.003>]
- [92] Vallittu PK, Miettinen V, Alakuijala P. Residual monomer content and its release into water from denture base materials. *Dent. Mater.* 1995; 11(6): 338–42
[[https://doi.org/10.1016/0109-5641\(95\)80031-X](https://doi.org/10.1016/0109-5641(95)80031-X)]
- [93] Yoshii E. Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: Relationships of monomer structures and cytotoxicity. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 37(4): 517–24
[[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(19971215\)37:4<517::aid-jbm10>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(19971215)37:4<517::aid-jbm10>3.0.co;2-5)]

- [94] Bauer Jr. W. Methacrylic Acid and Derivatives. In: Elvers B, Herausgeber. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 7. Auflage. Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2011; Volume 23: 1–11.
- [95] Foucaud Y, Lebègue S, Filippov LO, Filippova IV, Badawi M. Molecular Insight into Fatty Acid Adsorption on Bare and Hydrated (111) Fluorite Surface. *J. Phys. Chem. B* 2018; 122(51): 12403–10
[https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b08969]
- [96] Rothen-Weinhold A, Besseghir K, Vuaridel E, *et al.* Injection-molding versus extrusion as manufacturing technique for the preparation of biodegradable implants. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999; 48(2): 113–21
[https://doi.org/10.1016/S0939-6411(99)00034-X]
- [97] Puppi D, Chiellini F. Biodegradable Polymers for Biomedical Additive Manufacturing. *Appl. Mater. Today* 2020; 20: 100700
[https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100700]
- [98] Killen BU, Corrigan OI. Factors influencing drug release from stearic acid based compacts. *Int. J. Pharm.* 2001; 228(1-2): 189–98
[https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00841-9]
- [99] Kreye F, Siepmann F, Siepmann J. Lipid implants as drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2008; 5(3): 291–307
[https://doi.org/10.1517/17425247.5.3.291]
- [100] Kesharwani R, Jaiswal P, Patel DK, Yadav PK. Lipid-Based Drug Delivery System (LBDDS): An Emerging Paradigm to Enhance Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Biomed. Mater. Devices* 2023; 1(2): 648–63
[https://doi.org/10.1007/s44174-022-00041-0]
- [101] Shrestha H, Bala R, Arora S. Lipid-Based Drug Delivery Systems. *J. Pharm. (Cairo)* 2014; 2014: 801820
[https://doi.org/10.1155/2014/801820]
- [102] Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, *et al.* mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *Int. J. Pharm.* 2021; 601: 120586
[https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120586]
- [103] Gabizon A, Catane R, Uziely B, *et al.* Prolonged Circulation Time and Enhanced Accumulation in Malignant Exudates of Doxorubicin Encapsulated in Polyethylene-glycol Coated Liposomes. *Cancer Res.* 1994; 54(4): 987–92.
- [104] Irby D, Du C, Li F. Lipid-Drug Conjugate for Enhancing Drug Delivery. *Mol. Pharm.* 2017; 14(5): 1325–38
[https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01027]
- [105] Jain JP, Modi S, Kumar N. Hydroxy fatty acid based polyanhydride as drug delivery system: synthesis, characterization, in vitro degradation, drug release, and biocompatibility. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2008; 84(3): 740–52
[https://doi.org/10.1002/jbm.a.31456]
- [106] Ma F, Chen S, Liu P, *et al.* Improvement of β -TCP/PLLA biodegradable material by surface modification with stearic acid. *Mater. Sci. Eng., C* 2016; 62: 407–13
[https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.087]

- [107] Vogelhuber W, Magni E, Gazzaniga A, Göpferich A. Monolithic glyceryl trimyristate matrices for parenteral drug release applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003; 55(1): 133–8
[[https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(02\)00137-6](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00137-6)]
- [108] Esfahani G, Häusler O, Mäder K. Controlled release starch-lipid implant for the therapy of severe malaria. *Int. J. Pharm.* 2022; 622: 121879
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121879>]
- [109] De Pilli T, Giuliani R, Buléon A, Pontoire B, Legrand J. Effects of protein–lipid and starch–lipid complexes on textural characteristics of extrudates based on wheat flour with the addition of oleic acid. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2016; 51(5): 1063–74
[<https://doi.org/10.1111/ijfs.13070>]
- [110] Renouf-Glauser AC, Rose J, Farrar DF, Cameron RE. A degradation study of PLLA containing lauric acid. *Biomaterials* 2005; 26(15): 2415–22
[<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.07.067>]
- [111] Renouf-Glauser AC, Rose J, Farrar DF, Cameron RE. Comparison of the hydrolytic degradation and deformation properties of a PLLA-lauric acid based family of biomaterials. *Biomacromolecules* 2006; 7(2): 612–7
[<https://doi.org/10.1021/bm050746v>]
- [112] Hayashi T, Kanbe H, Okada M, *et al.* Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation. *Int. J. Pharm.* 2005; 304(1): 91–101
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.022>]
- [113] Jenkins AD, Kratochvíl P, Stepto RFT, Suter UW. Glossary of basic terms in polymer science (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl. Chem.* 1996; 68(12): 2287–311
[<https://doi.org/10.1351/pac199668122287>]
- [114] Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med. J.* 2010; 25(3): 155–1661
[<https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>]
- [115] Han X, Ghoroi C, Davé R. Dry coating of micronized API powders for improved dissolution of directly compacted tablets with high drug loading. *Int. J. Pharm.* 2013; 442(1-2): 74–85
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.004>]
- [116] Newa M, Bhandari KH, Li DX, *et al.* Preparation and evaluation of immediate release ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol 4000. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31(5): 939–45
[<https://doi.org/10.1248/bpb.31.939>]
- [117] Bassand C, Benabed L, Verin J, *et al.* Hot melt extruded PLGA implants loaded with ibuprofen: How heat exposure alters the physical drug state. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2022; 73: 103432
[<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103432>]
- [118] Batool F, Agossa K, Lizambard M, *et al.* In-situ forming implants loaded with chlorhexidine and ibuprofen for periodontal treatment: Proof of concept study in vivo. *Int. J. Pharm.* 2019; 569: 118564
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118564>]

- [119] Tsume Y, Langguth P, Garcia-Arieta A, Amidon GL. In silico prediction of drug dissolution and absorption with variation in intestinal pH for BCS class II weak acid drugs: ibuprofen and ketoprofen. *Biopharm. Drug Dispos.* 2012; 33(7): 366–77 [https://doi.org/10.1002/bdd.1800]
- [120] Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, *et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* 2005; 94(10): 2121–31 [https://doi.org/10.1002/jps.20444]
- [121] Herzfeldt CD, Kümmel R. Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1983; 9(5): 767–93 [https://doi.org/10.3109/03639048309039887]
- [122] Triamcinolone acetonide | DrugBank Online; 2024 [Zuletzt geprüft am: 04.04.2024] URL: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000860>.
- [123] Nixon M, Andrew R, Chapman KE. It takes two to tango: dimerisation of glucocorticoid receptor and its anti-inflammatory functions. *Steroids* 2013; 78(1): 59–68 [https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.09.013]
- [124] Mansoor S, Kuppermann BD, Kenney MC. Intraocular sustained-release delivery systems for triamcinolone acetonide. *Pharm. Res.* 2009; 26(4): 770–84 [https://doi.org/10.1007/s11095-008-9812-z]
- [125] Schäfer-Korting M, Kleuser B, Ahmed M, Höltje H-D, Korting HC. Glucocorticoids for human skin: new aspects of the mechanism of action. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2005; 18(3): 103–14 [https://doi.org/10.1159/000084907]
- [126] Paik J, Duggan ST, Keam SJ. Triamcinolone Acetonide Extended-Release: A Review in Osteoarthritis Pain of the Knee. *Drugs* 2019; 79(4): 455–62 [https://doi.org/10.1007/s40265-019-01083-3]
- [127] Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res.* 2006; 38(4): 218–45 [https://doi.org/10.1159/000093796]
- [128] Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1997; 53(2): 257–80 [https://doi.org/10.2165/00003495-199753020-00006]
- [129] Wang J-R, Zhu B, Zhang Z, *et al.* Polymorphism of Triamcinolone Acetonide Acetate and Its Implication for the Morphology Stability of the Finished Drug Product. *Cryst. Growth Des.* 2017; 17(6): 3482–90 [https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00453]
- [130] Derendorf H, Hochhaus G, Rohatagi S, *et al.* Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35(3): 302–5 [https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04064.x]
- [131] Dermapharm AG. Volon® A 10/A 10-5 ml (Fachinformation); 2022.

- [132] Felt-Baeyens O, Eperon S, Mora P, *et al.* Biodegradable scleral implants as new triamcinolone acetonide delivery systems. *Int. J. Pharm.* 2006; 322(1-2): 6–12
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.053>]
- [133] Shin JP, Park YC, Oh JH, *et al.* Biodegradable intrascleral implant of triamcinolone acetonide in experimental uveitis. *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2009; 25(3): 201–8
[<https://doi.org/10.1089/jop.2008.0086>]
- [134] Tsoutsanis P, Kapantais D. Anterior migration of Ozurdex implant: a review on risk factors, complications, and management. *Int. J. Retina Vitreous* 2023; 9(1): 74
[<https://doi.org/10.1186/s40942-023-00513-5>]
- [135] Costello MA, Liu J, Wang Y, *et al.* Reverse engineering the Ozurdex dexamethasone intravitreal implant. *Int. J. Pharm.* 2023; 634: 122625
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122625>]
- [136] Heckel RW. Density-Pressure Relationships in Powder Compaction. *Trans. Metal. Soc. A.I.M.E.* 1961; 221(4): 671–5.
- [137] Vreeman G, Sun CC. Mean yield pressure from the in-die Heckel analysis is a reliable plasticity parameter. *Int. J. Pharm.: X* 2021; 3: 100094
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2021.100094>]
- [138] U.S. Food & Drug Administration. Dissolution Methods: Triamcinolone Acetonide; 2024 [Zuletzt geprüft am: 10.04.2024] URL:
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm.
- [139] Ponsar H, Quodbach J. Customizable 3D Printed Implants Containing Triamcinolone Acetonide: Development, Analysis, Modification, and Modeling of Drug Release. *Pharmaceutics* 2023; 15(8): 2097
[<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082097>]
- [140] Kohn FE, van den Berg JWA, van de Ridder G, Feijen J. The ring-opening polymerization of D L -lactide in the melt initiated with tetraphenyltin. *J. Appl. Polym. Sci.* 1984; 29(12): 4265–77
[<https://doi.org/10.1002/app.1984.070291255>]
- [141] Hagen R, Mühlbauer U, Stoll D, Erfinder. Reactor and method for the polymerization of lactide (Patentnummer: WO2016169771A1). 07.04.2016.
- [142] Ebrahimi F, Ramezani Dana H. Poly lactic acid (PLA) polymers: from properties to biomedical applications. *Int. J. Polym. Mater.* 2022; 71(15): 1117–30
[<https://doi.org/10.1080/00914037.2021.1944140>]
- [143] Mainil-Varlet P, Curtis R, Gogolewski S. Effect of in vivo and in vitro degradation on molecular and mechanical properties of various low-molecular-weight polylactides. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 36(3): 360–80
[[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(19970905\)36:3<360::AID-JBM11>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19970905)36:3<360::AID-JBM11>3.0.CO;2-I)]
- [144] Pan P, Kai W, Zhu B, Dong T, Inoue Y. Polymorphous Crystallization and Multiple Melting Behavior of Poly(l -lactide): Molecular Weight Dependence. *Macromolecules* 2007; 40(19): 6898–905
[<https://doi.org/10.1021/ma071258d>]
- [145] Kanicky JR, Shah DO. Effect of degree, type, and position of unsaturation on the pKa of long-chain fatty acids. *J. Colloid Interface Sci.* 2002; 256(1): 201–7
[<https://doi.org/10.1006/jcis.2001.8009>]

- [146] Wang L, Dong C-M. Synthesis, crystallization kinetics, and spherulitic growth of linear and star-shaped poly(L-lactide)s with different numbers of arms. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2006; 44(7): 2226–36
[https://doi.org/10.1002/pola.21330]
- [147] Alamri HR, El-hadi AM, Al-Qahtani SM, Assaedi HS, Alotaibi AS. Role of lubricant with a plasticizer to change the glass transition temperature as a result improving the mechanical properties of poly(lactic acid) PLLA. *Mater. Res. Express* 2020; 7(2): 25306
[https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab715a]
- [148] Hanson AD, Wall ME, Pourdeyhimi B, Lobo EG. Effects of oxygen plasma treatment on adipose-derived human mesenchymal stem cell adherence to poly(L-lactic acid) scaffolds. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2007; 18(11): 1387–400
[https://doi.org/10.1163/156856207782246812]
- [149] Bakrani Balani S, Mokhtarian H, Coatanéa E, Chabert F, Nassiet V, Cantarel A. Integrated modeling of heat transfer, shear rate, and viscosity for simulation-based characterization of polymer coalescence during material extrusion. *J. Manuf. Processes* 2023; 90: 443–59
[https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2023.02.021]
- [150] Carrasco F, Pagès P, Gámez-Pérez J, Santana OO, MasPOCH ML. Processing of poly(lactic acid): Characterization of chemical structure, thermal stability and mechanical properties. *Polym. Degrad. Stab.* 2010; 95(2): 116–25
[https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2009.11.045]
- [151] Yu L, Liu H, Dean K, Chen L. Cold crystallization and postmelting crystallization of PLA plasticized by compressed carbon dioxide. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* 2008; 46(23): 2630–6
[https://doi.org/10.1002/polb.21599]
- [152] Corvis Y, Négrier P, Espeau P. Physicochemical stability of solid dispersions of enantiomeric or racemic ibuprofen in stearic acid. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100(12): 5235–43
[https://doi.org/10.1002/jps.22727]
- [153] Puckhaber D, Voges A-L, Rane S, *et al.* Enhanced multi-component model to consider the lubricant effect on compressibility and compactibility. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2023; 187: 24–33
[https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.04.004]
- [154] Leuenberger H. The compressibility and compactibility of powder systems. *Int. J. Pharm.* 1982; 12(1): 41–55
[https://doi.org/10.1016/0378-5173(82)90132-6]
- [155] Sun CC, Grant DJW. Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pharm. Dev. Technol.* 2001; 6(2): 193–200
[https://doi.org/10.1081/PDT-100000738]
- [156] Berkenkemper S, Kleinebudde P. Compressibility analysis as robust in-die compression analysis for describing tableting behaviour. *RPS Pharm. Pharmacol. Rep.* 2022; 1(1): 1–7
[https://doi.org/10.1093/rpsppr/rqac004]
- [157] Patel D, Patel VD, Sedlock R, Haware RV. Negative porosity issue in the Heckel analysis: A possible solution. *Int. J. Pharm.* 2022; 627: 122205
[https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122205]

- [158] Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers* 2011; 3(3): 1377–97
[<https://doi.org/10.3390/polym3031377>]
- [159] Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int. J. Pharm.* 2015; 494(2): 657–63
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>]
- [160] Lehner E, Gündel D, Liebau A, Plontke S, Mäder K. Intracochlear PLGA based implants for dexamethasone release: Challenges and solutions. *Int. J. Pharm. X (International Journal of Pharmaceutics: X)* 2019; 1: 100015
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100015>]
- [161] Bhagat R, Zhang J, Farooq S, Li X-Y. Comparison of the release profile and pharmacokinetics of intact and fragmented dexamethasone intravitreal implants in rabbit eyes. *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2014; 30(10): 854–8
[<https://doi.org/10.1089/jop.2014.0082>]
- [162] Pasquali RC, Taurozzi MP, Bregni C. Some considerations about the hydrophilic-lipophilic balance system. *Int. J. Pharm.* 2008; 356(1-2): 44–51
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.034>]
- [163] Griffin W. Calculation of HLB Values of Non-ionic Surfactants. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1954; 5: 249–56.
- [164] Qiu K, Netravali AN. A Composting Study of Membrane-Like Polyvinyl Alcohol Based Resins and Nanocomposites. *J. Polym. Environ.* 2013; 21(3): 658–74
[<https://doi.org/10.1007/s10924-013-0584-0>]
- [165] Shi C, Zhao H, Fang Y, Shen L, Zhao L. Lactose in tablets: Functionality, critical material attributes, applications, modifications and co-processed excipients. *Drug Discov. Today* 2023; 28(9): 103696
[<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103696>]
- [166] Venables HJ, Wells JI. Powder mixing. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2001; 27(7): 599–612
[<https://doi.org/10.1081/ddc-100107316>]
- [167] Buchholz B. Accelerated Degradation Test on Resorbable Polymers. In: Planck H, Dauner M, Renardy M, Herausgeber. *Degradation Phenomena on Polymeric Biomaterials*. Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer, Berlin, Heidelberg 1992; 67–76.
- [168] Wu W, Wang W, Li J. Star polymers: Advances in biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.* 2015; 46: 55–85
[<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2015.02.002>]
- [169] Haghi RK, Chapoy A, Peirera LM, Yang J, Tohidi B. pH of CO₂ saturated water and CO₂ saturated brines: Experimental measurements and modelling. *Int. J. Greenhouse Gas Control* 2017; 66: 190–203
[<https://doi.org/10.1016/j.ijggc.2017.10.001>]
- [170] Mohammadian E, Hadavimoghaddam F, Kheirollahi M, Jafari M, Chenlu X, Liu B. Probing Solubility and pH of CO₂ in aqueous solutions: Implications for CO₂ injection into oceans. *J. CO₂ Util.* 2023; 71: 102463
[<https://doi.org/10.1016/j.jcou.2023.102463>]

- [171] Truche L, Bazarkina EF, Berger G, Caumon M-C, Bessaque G, Dubessy J. Direct measurement of CO₂ solubility and pH in NaCl hydrothermal solutions by combining in-situ potentiometry and Raman spectroscopy up to 280 °C and 150 bar. *Geochim. Cosmochim. Acta* 2016; 177: 238–53
[<https://doi.org/10.1016/j.gca.2015.12.033>]
- [172] Braunecker J, Baba M, Milroy GE, Cameron RE. The effects of molecular weight and porosity on the degradation and drug release from polyglycolide. *Int. J. Pharm.* 2004; 282(1-2): 19–34
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.08.020>]
- [173] Das K, Ray D, Banerjee I, *et al.* Crystalline morphology of PLA/clay nanocomposite films and its correlation with other properties. *J. Appl. Polym. Sci.* 2010; 118(1): 143–51
[<https://doi.org/10.1002/app.32345>]
- [174] Vorum H, Brodersen R, Kragh-Hansen U, Pedersen AO. Solubility of long-chain fatty acids in phosphate buffer at pH 7.4. *Biochim. Biophys. Acta* 1992; 1126(2): 135–42
[[https://doi.org/10.1016/0005-2760\(92\)90283-2](https://doi.org/10.1016/0005-2760(92)90283-2)]
- [175] Romero CM, Suárez F. Effect of Temperature on the Solubility of Short-Chain Carboxylic Acids in Water. *J. Solution. Chem.* 2009; 38(3): 315–20
[<https://doi.org/10.1007/s10953-009-9375-6>]
- [176] Khuwijitjaru P, Adachi S, Matsuno R. Solubility of saturated fatty acids in water at elevated temperatures. *Biosci. Biotechnol., Biochem.* 2002; 66(8): 1723–6
[<https://doi.org/10.1271/bbb.66.1723>]
- [177] Eggenberger DN, Broome FK, Ralston AW, HARWOOD HJ. THE SOLUBILITIES OF THE NORMAL SATURATED FATTY ACIDS IN WATER. *J. Org. Chem.* 1949; 14(6): 1108–10
[<https://doi.org/10.1021/jo01158a022>]
- [178] Agrawal CM, Huang D, Schmitz JP, Athanasiou KA. Elevated Temperature Degradation of a 50:50 Copolymer of PLA-PGA. *Tissue Eng.* 1997; 3(4): 345–52
[<https://doi.org/10.1089/ten.1997.3.345>]
- [179] Borade RM, Domb AJ, Sawale AA, Pawar RP, Kharat KR. Polyanhydrides-Poly(CPP-SA), Fatty-Acid-Based Polyanhydrides. In: Domb AJ, Kumar N, Ezra A, Herausgeber. *Biodegradable polymers in clinical use and clinical development.* Hoboken, NJ, USA: Wiley-VCH 2011; 367–400.
- [180] Witt C, Mäder K, Kissel T. The degradation, swelling and erosion properties of biodegradable implants prepared by extrusion or compression moulding of poly(lactide-co-glycolide) and ABA triblock copolymers. *Biomaterials* 2000; 21(9): 931–8
[[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00262-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00262-8)]
- [181] Youxin L, Kissel T. Synthesis and properties of biodegradable ABA triblock copolymers consisting of poly(l-lactic acid) or poly(l-lactic-co-glycolic acid) A-blocks attached to central poly(oxyethylene) B-blocks. *J. Control. Release* 1993; 27(3): 247–57
[[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(93\)90155-X](https://doi.org/10.1016/0168-3659(93)90155-X)]
- [182] Pitt GG, Cha Y, Shah SS, Zhu KJ. Blends of PVA and PGLA: control of the permeability and degradability of hydrogels by blending. *J. Control. Release* 1992; 19(1-3): 189–99
[[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(92\)90076-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(92)90076-4)]

- [183] Florence AT, Attwood D. Polymers and Macromolecules. In: Florence AT, Attwood D, Herausgeber. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. London, UK: Macmillan Education UK 1998; 308–71.
- [184] Maurus PB, Kaeding CC. Bioabsorbable implant material review. *Oper. Tech. Sports Med.* 2004; 12(3): 158–60
[<https://doi.org/10.1053/j.otsm.2004.07.015>]
- [185] Neogen® | Megazyme. L-Lactic Acid (L-Lactate) Assay Kit; 2024 [Zuletzt geprüft am: 18.04.2024] URL: <https://www.megazyme.com/l-lactic-acid-assay-kit>.
- [186] Wiggins JS, Hassan MK, Mauritz KA, Storey RF. Hydrolytic degradation of poly(d,l-lactide) as a function of end group: Carboxylic acid vs. hydroxyl. *Polymer* 2006; 47(6): 1960–9
[<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2006.01.021>]
- [187] Cairncross RA, Ramaswamy S, O'Connor R. Moisture Sorption and Transport in Polylactide. *Int. Polym. Process.* 2007; 22(1): 33–7
[<https://doi.org/10.3139/217.0985>]
- [188] Koo D, An Du, Palmese GR, Cairncross RA. Synthesis and water sorption of standard and end-capped polylactides: the effect of morphology. *Polym. Chem.* 2012; 3(3): 718–26
[<https://doi.org/10.1039/C2PY00549B>]
- [189] Singh VM, Koo D, Palmese GR, Cairncross RA. Synthesis of polylactide with varying molecular weight and aliphatic content: Effect on moisture sorption. *J. Appl. Polym. Sci.* 2011; 120(5): 2543–9
[<https://doi.org/10.1002/app.33271>]
- [190] Díaz E, Molpeceres AL, Sandonis I, Puerto I. PLLA/nHA Composite Films and Scaffolds for Medical Implants: In Vitro Degradation, Thermal and Mechanical Properties. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2019; 29(1): 121–31
[<https://doi.org/10.1007/s10904-018-0972-y>]
- [191] Wang X, Wei J, Chen J, Tang S. Improvement of surface hydrophilicity, water uptake, biodegradability, and cytocompatibility through the incorporation of chitosan oligosaccharide into poly(l-lactide). *J. Appl. Polym. Sci.* 2018; 135(4): 45724
[<https://doi.org/10.1002/app.45724>]
- [192] Hilal SH, Karickhoff SW, Carreira LA, Shrestha BP. Estimation of Carboxylic Acid Ester Hydrolysis Rate Constants. *QSAR Comb. Sci.* 2003; 22(9-10): 917–25
[<https://doi.org/10.1002/qsar.200330836>]
- [193] Schliecker G, Schmidt C, Fuchs S, Kissel T. Characterization of a homologous series of D,L-lactic acid oligomers; a mechanistic study on the degradation kinetics in vitro. *Biomaterials* 2003; 24(21): 3835–44
[[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00243-6)]
- [194] Park TG. Degradation of poly(d,l-lactic acid) microspheres: effect of molecular weight. *J. Control. Release* 1994; 30(2): 161–73
[[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(94\)90263-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)90263-1)]
- [195] Stefani M, Coudane J, Vert M. In vitro ageing and degradation of PEG–PLA diblock copolymer-based nanoparticles. *Polym. Degrad. Stab.* 2006; 91(11): 2554–9
[<https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2006.05.009>]

- [196] Gorrasi G, Pantani R. Hydrolysis and Biodegradation of Poly(lactic acid). In: Di Lorenzo ML, Androsch R, Herausgeber. Synthesis, Structure and Properties of Poly(lactic Acid). Cham, Schweiz: Springer International Publishing AG 2017; 119–51.
- [197] de Jong SJ, Arias ER, Rijkers DTS, van Nostrum CF, Kettenes-van den Bosch JJ, Hennink WE. New insights into the hydrolytic degradation of poly(lactic acid): participation of the alcohol terminus. *Polymer* 2001; 42(7): 2795–802
[https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00646-7]
- [198] Ge F, Huang Y, Luo Y, Jiang L, Dan Y. Macromolecular chain structure design, synthesis and analysis of poly(l-lactide) linking ultraviolet absorbing groups. *RSC Adv.* 2014; 4(108): 63118–27
[https://doi.org/10.1039/C4RA13631D]
- [199] Shih C. Chain-end scission in acid catalyzed hydrolysis of poly (d,l-lactide) in solution. *J. Control. Release* 1995; 34(1): 9–15
[https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)00100-9]
- [200] Lee SS, Hughes P, Ross AD, Robinson MR. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. *Pharm. Res.* 2010; 27(10): 2043–53
[https://doi.org/10.1007/s11095-010-0159-x]
- [201] Alexis F. Factors affecting the degradation and drug-release mechanism of poly(lactic acid) and poly[(lactic acid)-co-(glycolic acid)] *Polym. Int.* 2005; 54(1): 36–46
[https://doi.org/10.1002/pi.1697]
- [202] Göpferich A. Bioerodible implants with programmable drug release. *J. Control. Release* 1997; 44(2-3): 271–81
[https://doi.org/10.1016/S0168-3659(96)01533-7]
- [203] Zolnik BS, Leary PE, Burgess DJ. Elevated temperature accelerated release testing of PLGA microspheres. *J. Control. Release* 2006; 112(3): 293–300
[https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.02.015]
- [204] Levis KA, Lane ME, Corrigan OI. Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 2003; 253(1-2): 49–59
[https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00645-2]
- [205] Liu P, De Wulf O, Laru J, *et al.* Dissolution studies of poorly soluble drug nanosuspensions in non-sink conditions. *AAPS PharmSciTech* 2013; 14(2): 748–56
[https://doi.org/10.1208/s12249-013-9960-2]
- [206] Noyes AA, Whitney WR. THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS. *J. Am. Chem. Soc.* 1897; 19(12): 930–4
[https://doi.org/10.1021/ja02086a003]
- [207] Siepmann J, Siepmann F. Sink conditions do not guarantee the absence of saturation effects. *Int. J. Pharm.* 2020; 577: 119009
[https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.119009]
- [208] Bode C, Kranz H, Favez A, Siepmann F, Siepmann J. Often neglected: PLGA/PLA swelling orchestrates drug release: HME implants. *J. Control. Release* 2019; 306: 97–107
[https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.039]

- [209] Haesslein A, Ueda H, Hacker MC, *et al.* Long-term release of fluocinolone acetonide using biodegradable fumarate-based polymers. *J. Control. Release* 2006; 114(2): 251–60
[<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.05.024>]
- [210] Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 1983; 15(1): 25–35
[[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)]
- [211] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control. Release* 1987; 5(1): 23–36
[[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)]
- [212] Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 1989; 57(2): 169–72
[[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90306-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90306-2)]
- [213] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Control. Release* 1987; 5(1): 37–42
[[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6)]
- [214] Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* 1961; 50(10): 874–5
[<https://doi.org/10.1002/jps.2600501018>]
- [215] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 1963; 52(12): 1145–9
[<https://doi.org/10.1002/jps.2600521210>]
- [216] Zhang S, Nagapudi K, Shen M, *et al.* Release Mechanisms and Practical Percolation Threshold for Long-acting Biodegradable Implants: An Image to Simulation Study. *J. Pharm. Sci.* 2022; 111(7): 1896–910
[<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.12.009>]
- [217] Verhoeven E, De Beer TRM, Van den Mooter G, Remon JP, Vervaet C. Influence of formulation and process parameters on the release characteristics of ethylcellulose sustained-release mini-matrices produced by hot-melt extrusion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69(1): 312–9
[<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.10.007>]

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker im Rahmen meiner Tätigkeit als Doktorandin und wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Zuallererst möchte ich mich bei Michael für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis bedanken, die mir die Promotion überhaupt erst ermöglicht hat. Deine Tür stand stets offen und du hast dir immer Zeit genommen, um Probleme oder Ideen ausführlich zu besprechen. Ich bedanke mich für die Diskussion der Ergebnisse und deine konstruktive Kritik, die meine Arbeit zu dem gemacht hat, was sie ist und worauf ich heute sehr stolz bin. Ich bedanke mich ebenfalls für die zahlreichen Feiern innerhalb des Instituts wie Sommerfeste, Oktoberfest oder Weihnachtsfeiern, auf denen du immer präsent warst. Bei Gesprächen während der Arbeit und besonders an Abenden mit dem Arbeitskreis im Schlüssel oder im Biergarten durften wir dich von deiner persönlichen Seite kennenlernen, was ich immer sehr geschätzt habe.

Ich danke meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Jörg Breitreutz für seine Ansprechbarkeit und sein offenes Ohr und guten Ratschlägen bei Fragenstellungen und Problemen aller Art.

Bei Frau Prof. Dr. Anne Seidlitz bedanke ich mich herzlich für die Übernahme des Koreferats. Deine guten Ratschläge und die konstruktive Kritik während Fokusgruppen und Vorträgen haben dazu beigetragen diese Arbeit zu verbessern.

Das gilt auch für die anderen beiden Professoren des Instituts, Herr Prof. Dr. Jörg Breitreutz und Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde. Die arbeitskreisübergreifenden Diskussionen mit Ihnen haben zu neuen Perspektiven und Denkanstöße geführt, was die stetige Verbesserung dieser Arbeit ermöglichte. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Professoren für die kollegiale Arbeitsatmosphäre am Institut und für Ermöglichung der Teilnahme an Konferenzen bedanken, die mir immer gut in Erinnerung bleiben werden und die Promotion zu etwas ganz Besonderem gemacht haben.

Mein Dank gilt auch dem Mittelbau Dr. Klaus Knop, Dr. Raphael Wiedey, Dr. Tanja Mahnecke, Dr. Julian Quodbach, Dr. Sebastian Braun, Dr. Stefan Klinken-Uth und Dr. Tobias Auel für die guten Ratschläge während Fokusgruppen und Vorträgen und Unterstützungen, wann immer notwendig. Tobi möchte ich an dieser Stelle besonders für die Hilfestellung bei Problemen mit der HPLC, für die Hilfe zu Fragen rund um die Freisetzung und für die Herstellung des Probenisches für den Texture Analyser mittels 3D-Druck bedanken.

Andrea Michel möchte ich von Herzen danken für ihre Unterstützung bei den unzähligen Pufferwechseln und Probenzügen der Abbaustudien und Freisetzungsuntersuchungen. Ich danke dir für die fachlichen und persönlichen Gespräche während dieser gemeinsamen Stunden und für die daraus entstandene Freundschaft. Mit dir zusammen hatte ich bei den (eintönigen) Pufferwechseln immer viel Spaß und gute Musikbegleitung. Danke, dass ich mich auch im Krankheitsfall oder im Urlaub stets auf dich verlassen konnte. Ich möchte mich außerdem für die unzähligen DSC-Messungen und für die Messungen am Pyknometer bei dir bedanken.

Dr. Jan Krieghoff und Maximilian Schmid möchte ich für die zahlreichen GPC-Messungen am Institut für Pharmazie der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Ein besonderer Dank gilt Jan für seine Unterstützung und Hilfestellungen bei allen möglichen Fragestellungen vor Allem zu Beginn der Promotion.

Ich möchte mich ebenfalls bei Stefan Stich und der Feinmechanik der HHU, sowie bei Simone Mönninghoff-Pützer für die Unterstützung der Ausstattung und Inbetriebnahme der neuen Labore bedanken.

Ich danke dem CeMSA@HHU (Center for Molecular and Structural Analytics an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) für die Aufnahme der NMR-spektroskopischen Daten.

Ich möchte dem Center for Advanced Imaging (CAi) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Bereitstellung des Zugangs zum REM und insbesondere Steffen Köhler für die Durchführung der Bildaufnahmen danken.

Meinen drei WPP Gruppen Nian Mahmoud und Anwar Romdhani, Daniel Jungen und Niklas Dobnik, sowie Elisa Biecker und Nikola Siefen danke ich für ihren Fleiß und ihre gute Arbeit.

Julia Matros danke ich für den gemeinsamen Start der Promotion, der die gegenseitige Unterstützung bei der Laborausstattung, die Erarbeitung von neuen Methoden und Vorgängen, das Schreiben von zahlreichen Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilungen und unzähligen Bestellungen im zentralen Chemikalienlager mit sich brachte. Ohne dich wäre das alles nicht möglich gewesen. Ich erinnere mich immer gerne an unsere erste Konferenz in Leipzig und an die tolle Rückfahrt als wir mit dem Zug in Frankfurt strandeten und mit dem Taxi bis nachhause gefahren wurden.

Bei Julia und Maximilian Schulz möchte ich mich außerdem für die besten Bürokollegen bedanken. Ihr habt mir mit euren willkommenen Ablenkungen und den gemeinsamen Pausen jeden Tag meinen Arbeitsalltag versüßt. Wir haben gemeinsam viel gelacht und

das ein oder andere witzige Meme für den anderen erstellt. Julia möchte ich im Namen von Max und mir danken, dass sie es mit uns ausgehalten hat, wenn wir mal wieder am Rad gedreht haben. Max danke ich für unsere sehr durchwachsene musikalische Begleitung am Arbeitsplatz und Julia für ihr offenes Ohr, wenn sie mal wieder „am Rheometer“ war. Ich werde euch und das gemeinsame Mett-Frühstück vermissen.

Julia, Lukas Lammerding und Johannes „Jonathan“ Reiss danke ich für die zahlreichen gemeinsamen Bier-Pong Spiele, für die wir keine Gelegenheit ausgelassen haben. Trotz der Auf's und Abs unserer Performances, hatte ich immer viel Spaß mit euch. Jonathan, dir danke ich außerdem für die gemeinsamen Konzertbesuche, auch wenn wir uns dort manchmal kaum gesehen haben.

Auch allen nicht genannten Mitgliedern des Instituts möchte ich für die schöne gemeinsame Zeit, die Diskussionen, die Mittagspausen, die Altstadtabende, die Karnevalsfeiern und Konferenzbesuche herzlich danken.

Finn Siebel möchte ich dafür danken, dass er die Promotion am Institut angefangen hat. Durch diese Entscheidung durfte ich dich kennenlernen und habe mit dir meinen besten Freund und Partner fürs Leben gefunden. Ich danke dir von ganzem Herzen für deine unermüdliche Unterstützung. Du warst immer für mich da und hast immer einen Weg gefunden mich aufzumuntern, abzulenken und zu motivieren.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die grenzenlose Unterstützung und die Ermutigungen während des Studiums und der Promotion danken. Ich bin euch unendlich dankbar, dass ihr mir all das ermöglicht habt.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Charline Hoffmann, versichere an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Charline Hoffmann