

Untersuchung der homogenen und heterogenen Erosion bioabbaubarer Polymere

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg



vorgelegt von

Friederike v. Burkersroda

aus Kronberg i.Ts.

2002

Diese Doktorarbeit wurde in der Zeit von März 1996 bis September 1997 am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friederich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und in der Zeit von Oktober 1997 bis Oktober 2000 am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Regensburg angefertigt.

Die Arbeit wurde von Prof. Dr. Achim Göpferich angeleitet.

Promotionsgesuch eingereicht am: 14.6.2002

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.2002

Prüfungsausschuß: Vorsitzender: Prof. Dr. Sigurd Elz
Erstgutachter: Prof. Dr. Achim Göpferich
Zweitgutachter: Prof. Dr. Geoffrey Lee,
in der Prüfung vertreten durch
Prof. Dr. Armin Buschauer
Drittprüfer: Prof. Dr. Gerhard Franz

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Achim Göpferich danke ich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der Arbeit. Dabei danke ich ihm besonders für klare Zielsetzung, für sein Interesse am Erreichen übergeordneter Ziele, für Ansprechbarkeit und Diskussionsbereitschaft. Darüber hinaus danke ich ihm noch für etwas ganz anderes. Wenn mich ein Doktorand in spe fragen würde, wie ich Prof. Göpferich beschreiben würde, so wäre meine Antwort: „Das, was ihn charakterisiert, ist ein besonderer „spirit of life“, der Ausdruck findet in seinem Enthusiasmus für Forschung und Innovation, und der Ausdruck findet in seinem Feingefühl für Situationen und Menschen. Dadurch gestaltet er eine Arbeitsatmosphäre, die ich als sehr positiv, als lebendig und motivierend erlebt habe.“ - Für all das danke ich ihm sehr herzlich. Die Zeit bei ihm habe ich als sehr wertvoll in Erinnerung.

Herrn Prof. Dr. Geoffrey Lee gilt mein Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Erlangen-Nürnberg und die Erlaubnis zur Nutzung aller Einrichtungen.

Dr. Jörg Teßmar danke ich sehr herzlich für die freundschaftliche Zusammenarbeit. Dabei danke ich ihm besonders für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung in jeder Arbeitslage und für seine Offenheit gegenüber fachlichen Fragestellungen jeglicher Art.

Dr. Michael Adler, Dr. Anette Brunner und Dr. Christoph Wabel danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit in Erlangen. Die Zeit mit ihnen habe ich in sehr guter Erinnerung!

Dr. Ruxandra Gref danke ich für die gute Zusammenarbeit während eines zweiwöchigen Aufenthaltes an der E.N.S.I.C., Université Nancy, Frankreich.

Dem Deutschen Akademischen Austausch Dienst gilt mein Dank für die finanzielle Förderung dieses Austauschs (Stipendium 312/pro-bmbw-gg).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt mein Dank für das Stipendium, mit dem die Arbeitsstelle und die Arbeitsmittel zu einem überwiegenden Teil finanziert wurden (Stipendium Go-565/3-1).

Darüberhinaus danke ich

- Dr. Jörg Teßmar und Chiara Vergani für die Synthese von Poly(ethylenglykol)-monomethylether-poly(D,L-laktid),
- Chiara Vergani und Patricia Rotunno für die erfolgreiche Zusammenarbeit im Rahmen eines Erasmus-Austauschprogrammes,
- Petra Rimböck für die erfolgreiche Zusammenarbeit während Ihres Praktischen Jahres am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Regensburg,
- Herrn Dr. Thomas Burgemeister und Herrn Dr. Rainer Waibel für die Durchführung von NMR-Messungen,
- Herrn Dr. Dieter Rose und Frau Luise Schedl für die Aufnahme rasterelektronenmikroskopischer Bilder,
- Frau Dr. Martina Andratschke für die Durchführung von Röntgenbeugungsuntersuchungen,
- Herrn Winfried Bauer und Herrn Albert Weingart für die Ausführung feinmechanischer Arbeiten,
- Frau Andrea Blaimer und Frau Milada Strnad für Aushilfe während eines Urlaubs,
- Markus Vogt für präzises Korrekturlesen der Arbeit,
- Frau Lydia Frommer, Frau Waltraut Klenk, Frau Petra Neubarth, Frau Luise Öttl und Frau Edeltraut Schmid für sämtliche Büro- und Verwaltungsarbeiten, die mit dieser Doktorarbeit verbunden waren.

Jeder von ihnen hat zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen!

Den Genannten sowie Dr. Petra Bastian, Christiane Blaha, Dr. Thorsten Blunk, Claudia Fischbach, Michael Hacker, Dr. Karin Kellner, Christoph Koelwel, Esther Lieb, Dr. Sonja Lieb, Dr. Andrea Lucke, Markus Neumeier, Dr. Helmut Reithmeier, Edith Schindler, Dr. Monika Schlapp, Dr. Michaela Schulz, Dr. Carola Steiner, Dr. Werner Vogelhuber und Dr. Sylvia Zink danke ich für vielfältigen Austausch und für zahlreiche fachliche und außerfachliche Anregungen. Jeder von ihnen hat auf seine Art zu der guten, oft freundschaftlichen Arbeitsatmosphäre beigetragen. Ich war sehr gerne da!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	12
2	Ziel der Arbeit	18
3	Materialien und Methoden	20
3.1	Materialien	20
3.1.1	Poly(D,L-laktide), Poly(D,L-laktid-co-glykolide), Poly(ethylenglykol)-monomethylether-poly(D,L-laktide)	20
3.1.2	Erosionsmedien	22
3.1.3	Substanzen für die quantitativen Nachweise	22
3.1.4	Substanzen für die Gelpermeationschromatographie (GPC)	23
3.1.5	Substanzen für die kernresonanzmagnetischen Untersuchungen (NMR)	23
3.1.6	Substanzen für die rasterelektronischen Aufnahmen (SEM)	23
3.2	Methoden	24
3.2.1	Synthese der Poly(D,L-laktide)	24
3.2.2	Herstellung von Polymer-Farbstoff-Mischungen	25
3.2.3	Herstellung der Polymermatrices	25
3.2.4	Herstellung der Erosionsmedien	26
3.2.5	Erosion der Polymermatrices	26
3.2.6	Bestimmung von Erosions- und Quellungsverhalten, Vorbereitung der Proben für die weiteren Untersuchungen	27

3.2.7	Bestimmung von pH-Wert und Oberflächenspannung der Erosionsmedien	27
3.2.8	Quantitative Bestimmung von Milchsäure im Erosionsmedium	27
3.2.9	Quantitative Bestimmung von Glykolsäure im Erosionsmedium	28
3.2.10	Quantitative Bestimmung von Poly(ethylenglykol)-monomethylether im Erosionsmedium	29
3.2.11	Charakterisierung der Matrices mittels Gelpermeationschromatographie (GPC)	29
3.2.12	Charakterisierung der Matrices mittels Kernresonanzspektroskopie (NMR)	30
3.2.13	Charakterisierung der Matrices mittels Weitwinkelröntgendiffraktometrie (WAXD)	30
3.2.14	Charakterisierung der Matrices mittels modulierter Differential-Scanning-Calorimetry (DSC)	32
3.2.15	Bestimmung der Matrixabmessungen	34
3.2.16	Charakterisierung der Matrices mittels Rasterelektronenmikroskopie (SEM)	34
4	Ergebnisse und Diskussion	35
4.1	Untersuchung der Erosion von Poly(D,L-laktiden)	35
4.1.1	Quellung und Erosion bei pH 7,4	35
4.1.2	pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 7,4	36
4.1.3	Quellung und Erosion bei pH 2	38
4.1.4	pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 2	41

4.1.5	Untersuchung der Degradation erodierter Matrices mittels GPC	43
4.1.6	Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium	47
4.1.7	Untersuchung der Kristallinität erodierter Matrices mittels WAXD	48
4.1.8	Untersuchung der thermischen Eigenschaften erodierter Matrices mittels modulierter DSC	51
4.1.9	Untersuchung des Einflusses des Molekulargewichtes auf die Erosionsdauer	60
4.1.10	Untersuchung des Erosions- und Degradationsverhaltens einer Matrix, die aus der physikalischen Mischung eines hochmolekulargewichtigen Poly(laktids) mit einem niedermolekulargewichtigen Poly(laktid) besteht	63
4.1.11	Untersuchung, ob in Poly(D,L-laktid)-Matrices Umersterungsreaktionen ablaufen	66
4.2	Untersuchung der Erosion von Poly (D,L-laktid-co-glykoliden)	75
4.2.1	Quellung und Erosion bei pH 7,4	75
4.2.2	pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 7,4	77
4.2.3	Quellung und Erosion bei pH 2	79
4.2.4	pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 2	81
4.2.5	Untersuchung der Degradation erodierter Matrices mittels GPC	84
4.2.6	Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium	87
4.2.7	Untersuchung der chemischen Zusammensetzung erodierter Matrices mittels NMR	89
4.2.8	Untersuchung der Kristallinität erodierter Matrices mittels WAXD	92

4.2.9	Untersuchung der thermischen Eigenschaften erodierter Matrices mittels modulierter DSC	94
4.2.10	Untersuchung des Einflusses der Matrixgeometrie auf den Erosionsmechanismus	97
4.3	Untersuchung des Einflusses der Degradationsgeschwindigkeit auf den Erosionsmechanismus	100
4.3.1	Quellung und Erosion sowie Veränderung von Matrixhöhe und Matrixdurchmesser	101
4.3.2	Untersuchung der Degradation erodierter Matrices mittels GPC	105
4.3.3	Untersuchung degradiertter Matrices durch SEM	107
4.4	Untersuchung der Erosion von Poly(ethylenglykol)-monomethylether-poly(D,L-laktiden)	109
4.4.1	Quellung und Erosion bei pH 2	109
4.4.2	pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 2	112
4.4.3	Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium	114
4.4.4	Untersuchung der thermischen Eigenschaften erodierter Matrices mittels modulierter DSC	118
4.4.5	Untersuchung der Kristallinität erodierter Me.PEG ₅ -PLA ₄₅ -Matrices mittels WAXD	127
4.5	Klassifizierung bioabbaubarer Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus	131
5	Zusammenfassung	139
6	Literaturverzeichnis	144

Anhang	158
Abkürzungen	158
Veröffentlichungen	159
Lebenslauf	160

1 Einleitung

Synthetische bioabbaubare biokompatible Polymere sind Materialien, die durch drei Eigenschaften charakterisiert sind: sie werden im Kontakt mit Körperflüssigkeiten abgebaut [47], sie sind ebenso wie ihre Abbauprodukte relativ gut körperverschmelzbar [7, 33, 36] und sie sind mit nahezu gleichbleibenden physikochemischen Eigenschaften synthetisierbar, wodurch sie sich vorteilhaft gegenüber natürlichen Polymeren auszeichnen. Durch das gleichzeitige Vorhandensein dieser drei Eigenschaften eignen sie sich hervorragend für die Verwendung im medizinischen und pharmazeutischen Bereich. Darüberhinaus erstrecken sich ihre Einsatzmöglichkeiten bis hinein in die Land- und Abfallwirtschaft, wo sie als Träger für die kontrollierte Freisetzung von Düngemitteln und Pestiziden [64, 86] ebenso eingesetzt werden wie für die Herstellung von umweltfreundlichen Verpackungsmaterialien [25, 86, 140].

Eines der ersten synthetischen bioabbaubaren biokompatiblen Polymere, das erfolgreich für therapeutische Zwecke eingesetzt wurde, ist Poly(glykolsäure) [86]. Mit der Patentierung von Poly(glykolsäure) als resorbierbarem Nahtmaterial im Jahr 1967 [42, 120] wurde eine Entwicklung eingeleitet, die im medizinisch-pharmazeutischen Bereich zu bedeutenden Fortschritten geführt hat. Im Zuge der Synthese zahlreicher weiterer bioabbaubarer biokompatibler Polymere haben Poly(D,L-laktide) (PLAs), Poly(glykolide) (PGAs) und Poly(D,L-laktid-co-glykolide) (PLGAs) die größte kommerzielle Bedeutung erlangt [99]. PLAs bestehen aus D- und L-Milchsäure-Einheiten, PGAs aus Glykolsäure-Einheiten und PLGAs sind Copolymere, die aus D- und L-Milchsäure sowie aus Glykolsäure aufgebaut sind [116]. Die genannten Polymere werden heute für die verschiedensten Applikationen verwendet. So werden sie z. B. in der Chirurgie zu Platten und Schrauben verarbeitet, mit denen gebrochene Knochen fixiert werden [30, 45, 82, 104]. In der in-vitro-Gewebezüchtung, dem sogenannten Tissue Engineering, werden sie nicht nur als Träger für wachstumsfördernde Wirkstoffe eingesetzt [105, 118], sie dienen vor allem als Gerüstmaterialien, auf denen die Vermehrung und Entwicklung von Zellen zu Geweben stattfindet, [65, 69, 74-77, 79-81, 97, 98, 107]. Durch Implantation dieser Gewebe wird versucht, Defekte von Geweben und Organen zu heilen [69, 74-77, 79-81, 97, 98, 107, 138]. Damit tragen diese Polymere entscheidend dazu bei, einen physiologischen Ersatz für traumatisch oder chronisch geschädigte Gewebe zu entwickeln. In der Arzneimittel-Therapie werden

bioabbaubare Polymere zu Implantaten und Mikropartikeln verarbeitet, um Ziele wie kontrollierte Freisetzung und Freigaben über Zeiträume bis hin zu mehreren Monaten zu verwirklichen. Implantate sind millimeter- bis zentimetergroße Formlinge, meist zylindrisch, die mit einem Arzneistoff beladen sind [23]. Mikropartikel sind meist kugelförmige Partikel mit einem Durchmesser von 1 – 1000 μm , in die ein Wirkstoff eingebettet ist oder in denen ein Wirkstoff kapselartig umhüllt vorliegt [39]. Beide Arzneiformen werden parenteral verabreicht. Der Einsatz polymerer Mikropartikel und Implantate dient einem weiteren Ziel: hochwirksame Peptide und Proteine können durch Einbettung in polymere Träger einer effektiven Arzneimitteltherapie zugänglich gemacht werden. Die Einbettung schützt diese Wirkstoffe nicht nur vor enzymatischer Inaktivierung, sie kann vor allem die Erzielung therapeutischer Blutspiegel gewährleisten [1, 2, 27, 34, 44, 68, 78, 94, 101, 132]. Beispiele für Implantate, die einen Peptid-Wirkstoff kontrolliert und über mehrere Monate hinweg freigeben, sind die auf dem Markt erhältlichen Präparate Zoladex[®] und Profact[®] Depot. Während Zoladex[®] zur Behandlung von Prostata- und Mamma-Karzinom sowie zur Behandlung einer Endometriose zugelassen ist [3, 116], wird Profact[®] Depot ausschließlich zur Behandlung des Prostata-Karzinoms verwendet [6, 116]. Beispiele für Handelspräparate, die einen Peptid-Wirkstoff enthalten, der in Mikropartikel eingearbeitet ist, sind Decapeptyl[®] Depot und Enantone[®]-Gyn Monats-Depot [116]. Decapeptyl[®] Depot wird bei Prostatakarzinomen appliziert [116, 41], Enantone-Gyn[®] Monats-Depot ist u.a. zur Behandlung einer Endometriose zugelassen [116, 125]. Implantate können auch direkt am Wirkort implantiert werden. Dies ermöglicht eine Verringerung der Wirkstoffdosis und kann zu einer Verminderung systemischer Nebenwirkungen führen. Das Konzept der Wirkstoff-Plazierung am Wirkort ist besonders bei der adjuvanten Arzneimittel-Therapie von Gehirn-Tumoren von großer Bedeutung. Hier kann auf diese Weise die Blut-Hirn-Schranke umgangen werden [16, 17, 127, 128]. Als Beispiel sei Gliadel[®] genannt, das mit dem Wirkstoff Carmustin gegen maligne Gehirntumore eingesetzt wird [5].

Die Kombination von PLA mit Poly(ethylenglykol)-monomethylether (Me.PEG) zu Me.PEG-PLAs hat zu weiteren Fortschritten geführt. Die Ketten der Me.PEG-PLAs bestehen jeweils aus einem Block Me.PEG und einem Block PLA und zählen damit zu den Diblock-Copolymeren. Me.PEG-PLAs können zu Mikropartikeln verarbeitet werden, die durch den hydrophilen Me.PEG-Anteil vor einer raschen Phagozytierung geschützt sind [53-56, 110, 130]. Damit haben Me.PEG-PLA-Mikro- und -Nanopartikel gegenüber reinen

PLA-Partikeln den Vorteil, daß sie eine deutlich erhöhte Plasmahalbwertszeit haben [53-56, 110, 130]. Darüberhinaus können durch den Einsatz von Me.PEG-PLAs die Oberflächeneigenschaften von Polymergerüsten im Tissue Engineering optimiert werden [51, 91].

Wofür auch immer bioabbaubare Polymere eingesetzt werden - ob in der Chirurgie, im Tissue Engineering oder in der Arzneimittel-Therapie - entscheidendes Kriterium für ihren Einsatz ist ihre Eigenschaft, im Kontakt mit Körperflüssigkeiten - ohne jede weitere äußere Einwirkung – abgebaut zu werden und Masse zu verlieren. Jede operative Entfernung nach Erreichen des Einsatzzieles wird damit überflüssig.

Der Begriff Abbau ist in diesem Zusammenhang als Kettenspaltung zu verstehen, bei dem polymere Ketten zu Oligomeren und Monomeren gespalten werden [46, 47]. Dieser Vorgang wird auch als Degradation bezeichnet. Bei den meisten bioabbaubaren Polymeren wie z. B. bei den PLAs und PLGAs erfolgt Degradation im Körper durch Hydrolyse [46, 47, 143]. Von der Degradation zu unterscheiden ist der Prozeß des Masseverlustes, der auch als Erosion bezeichnet wird [46, 47]. Unter Erosion ist der Verlust von Degradationsprodukten und von nicht-abgebauten Polymerstücken zu verstehen [47]. Der Degradationsprozeß trägt damit zur Erosion bei [47].

Das Erosionsverhalten ist nicht nur entscheidendes Kriterium für den Einsatz der Polymere - es ist gleichzeitig für ihre sichere Anwendung entscheidend. Ein Polymergerüst, das instabil wird, bevor sich ein selbsttragendes Gewebe ausgebildet hat, ist ohne Nutzen. Ein resorbierbares Nahtmaterial, das sich auflöst, bevor eine Wunde verheilt ist, ist für einen Patienten mehr eine Gefahr als eine therapeutische Hilfe. Das gleiche gilt für ein Wirkstoff-beladenes Implantat, das den Wirkstoff in einer falschen Dosierung oder zum falschen Zeitpunkt freigibt.

Aufgrund der zunehmenden Anzahl kommerzieller Produkte, der inzwischen mehr als 30jährigen Verwendung für die verschiedensten Applikationen und nicht zuletzt wegen der Bedeutung des Erosionsverhaltens könnte man annehmen, daß das Erosionsverhalten bioabbaubarer biokompatibler Polymere sehr gut untersucht und beschrieben ist. Dem ist nicht so. Bis jetzt gib es weder eine Theorie, die Erosion umfassend beschreibt, noch ist es gelungen, den Erosionsmechanismus vollständig zu erklären. Der Grund hierfür liegt in der Vielschichtigkeit des Erosionsprozesses. Erosion ist das Ergebnis einer Reihe von Prozessen wie Diffusion, Quellung und Degradation, deren Ablauf wiederum von Polymereigenschaften wie z. B. Molekulargewicht und chemischer Struktur beeinflusst

wird. In Bezug auf den Erosionsmechanismus wird lediglich qualitativ eine Unterscheidung zwischen Bulkerosion und Oberflächenerosion getroffen [126], deren Ablauf schematisch in Abbildung 1 dargestellt ist.

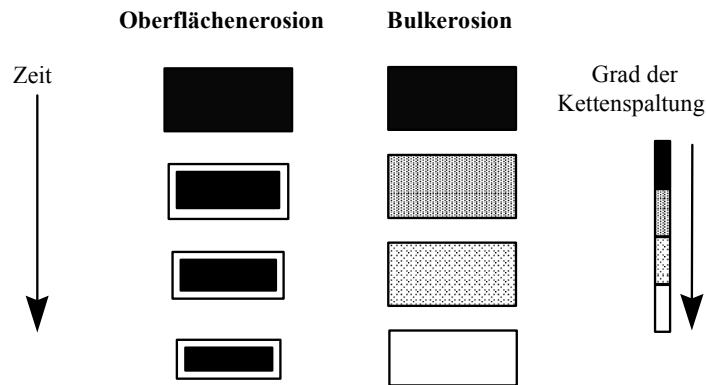


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bulk- und der Oberflächenerosion.

Im Falle der Oberflächenerosion ist der Masseverlust auf einen oberflächlichen Bereich des Polymers begrenzt, bei der Bulkerosion findet der Masseverlust über den gesamten Querschnitt hinweg statt. Aufgrund experimenteller Studien werden Polymere der einen oder der anderen Klasse zugeordnet, ohne daß allerdings bekannt ist, warum ein Polymer dem einen oder dem anderen Weg folgt. Zu den oberflächenerodierenden Polymeren zählen z. B. Poly(anhydride) und Poly(orthoester) [47], zu den bulkerodierenden Polymeren z. B. PLAs und PLGAs. Bulkerodierende Polymere erodieren typischerweise in zwei Phasen. Abbildung 2 zeigt schematisch das Erosionsprofil, dem diese Polymere sowohl bei der Erosion in vitro als auch in vivo folgen [43, 129]. In der ersten Phase findet keine Erosion statt. Erosion setzt schlagartig nach dem Ablauf der ersten Phase ein und läuft in der zweiten Phase ab. Zu dem zweiphasigen Verlauf tragen entscheidend autokatalytische Effekte und Perkulationsphänomene bei [48, 83]. Nach den von Vert beschriebenen autokatalytischen Effekten erfolgt im Inneren einer Matrix eine Autokatalyse der Degradation [83]. Vert erklärt das Auftreten der Autokatalyse damit, daß die Degradationsprodukte, die im äußeren Bereich einer Matrix entstehen, in das Erosionsmedium gelangen, was dazu führt, daß sich im äußeren Matrixbereich eine Schicht aus wenig abgebauten Molekülen ausbildet [83]. Nach Vert umschließt diese den inneren Teil und verhindert damit, daß saure autokatalytisch wirkende Degradationsprodukte aus dem Inneren in das Erosionsmedium gelangen können [83].

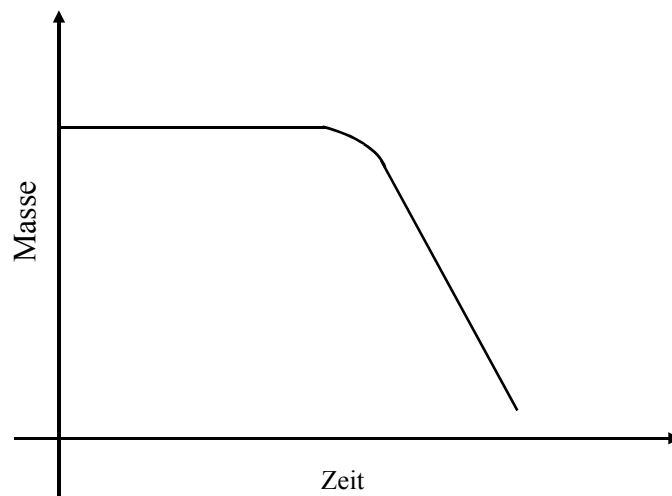


Abbildung 2: Schematisches Erosionsprofil bulkerodierender Polymere.

Erst wenn die Dicke der äußeren Schicht eine kritische Grenze unterschritten hat, kommt es zu einer schlagartigen Freisetzung der Degradationsprodukte [83]. Nach den in [48] beschriebenen Perkolationsphänomenen ist eine Freisetzung löslicher Degradationsprodukte erst möglich, wenn diese über Perkolationscluster eine Verbindung zum Erosionsmedium haben. Eine derartige Verbindung entsteht, wenn der Degradationsprozeß so weit fortgeschritten ist, daß Degradationsprodukte ein Netzwerk ausgebildet haben, das vom Inneren einer Matrix bis zum Erosionsmedium reicht [48].

Die grundlegende Frage, unter welchen Bedingungen überhaupt Bulk- oder Oberflächenerosion stattfindet, wurde bislang nicht diskutiert. Dabei ist die Unterscheidung zwischen Bulk- und Oberflächenerosion für die Beurteilung der Wirkstofffreigabe aus bioabbaubaren Polymeren von entscheidender Bedeutung. Prinzipiell kann Wirkstofffreisetzung durch Erosion, Diffusion oder Polymerquellung erfolgen [40, 47, 49]. Die Geschwindigkeit der einzelnen Prozesse ist entscheidend dafür, nach welchem der drei Mechanismen Freisetzung erfolgt [52]. Bei Poly(anhydriden) ist die Geschwindigkeit des Erosionsprozesses größer als die der Diffusion und der Quellung [52]. Daher verläuft Freigabe aus Poly(anhydriden) erosionskontrolliert [52]. Das bedeutet, daß Wirkstoffe nahezu kontinuierlich freigesetzt werden [52] und daß das Ende der Freisetzung mit der vollständigen Auflösung der Polymermatrix zusammenfällt [49]. Anders verhält es sich bei den bulkerodierenden Polymeren, bei denen Erosion, wie in Abbildung 2 dargestellt, verzögert einsetzt. Für die Freigabe aus bulkerodierenden

Polymeren wurden oftmals zweiphasige Freigabepprofile beschrieben [38, 95, 119, 144]. So wurde beispielsweise für die Freisetzung von Clenbuterol x HCl aus PLA(Mw 25.000)-Zylindern eine Freisetzung von ca. 20 % in der erosionsfreien Phase beobachtet, die aufgrund des konkaven Freisetzungspröfils auf Diffusion zurückzuführen ist [49, 95]. Nach dem Einsetzen der Erosion änderte sich das Freisetzungsverhalten: das Freisetzungspröfil wurde annähernd linear und ca. 50 % des Wirkstoffs wurden schlagartig freigesetzt. Dieses Beispiel zeigt, daß Freisetzung aus bulkerodierenden Polymeren prinzipiell mit dem Risiko verbunden ist, daß ab Einsetzen der Erosion relativ hohe und möglicherweise toxische Wirkstoffdosen freigesetzt werden können. Trotz der Bedeutung des Erosionsmechanismus für die Wirkstofffreisetzung wurde bislang nicht untersucht, ob es Parameter gibt, die darüber entscheiden, ob eine Bulk- oder eine Oberflächenerosion stattfindet. Ein umfassendes System, in dem Polymere nach Erosionsdauer und -mechanismus klassifiziert sind, konnte nicht erstellt werden. Dies erschwert nicht nur die gezielte Auswahl eines Polymers für einen bestimmten Anwendungszweck - auch die gezielte Synthese ist kaum möglich. Das Potential, das in der Anwendung dieser Materialien liegt, kann damit nur unzureichend genutzt werden.

2 Ziel der Arbeit

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war die experimentelle Untersuchung des Erosionsverhaltens und der Erosionsmechanismen von Poly(D,L-laktiden) (PLAs), Poly(D,L-laktid-co-glykoliden) (PLGAs) und von Diblock-Copolymeren aus Poly(ethylenglykol)-monomethylether und PLA (Me.PEG-PLAs). Weiteres Ziel war es, auf der Grundlage der experimentellen Ergebnisse ein Modell zu entwickeln, anhand dessen bioabbaubare Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus klassifiziert werden können.

Mit den experimentellen Untersuchungen wurden im einzelnen folgende Teilziele verfolgt:

- Untersuchung der Prozesse der Erosion, der Degradation, der Freisetzung von Degradationsprodukten und der Quellung,
- Untersuchung der Auswirkungen von Erosion auf pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums,
- Untersuchung des Einflusses der chemischen Zusammensetzung auf Erosion,
- Untersuchung des Einflusses von Erosion auf die Kristallinität und die thermischen Eigenschaften erodierter Matrices,
- Untersuchung des Einflusses des Molekulargewichtes auf den Erosionszeitraum,
- Untersuchung des Einflusses des Mischens eines hoch- mit einem niedermolekulargewichtigen Poly(D,L-laktid) auf das Erosionsverhalten der Mischung und auf das Degradationsverhalten der Einzelkomponenten,
- Untersuchung, ob Degradationsprodukte Esterbindungen ausbilden, d.h. ob in degradierenden Matrices Umesterungsreaktionen ablaufen,
- Untersuchung des Einflusses von Me.PEG auf das Erosions-, Quellungs- und Freisetzungsverhalten, die thermischen Eigenschaften und das Kristallisationsverhalten der Diblock-Copolymere im Vergleich zu PLA-Homopolymeren,
- Untersuchung des Einflusses der Matrixgeometrie und der Degradationsgeschwindigkeit auf den Erosionsmechanismus.

Um ein Modell entwickeln zu können, anhand dessen bioabbaubare Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus klassifiziert werden können, waren auf der Grundlage der Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen die Parameter zu bestimmen, die darüber entscheiden, ob ein Polymer nach dem Mechanismus der Bulk- oder der Oberflächenerosion erodiert.

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, den Einsatz bioabbaubarer biokompatibler Polymere im Drug Delivery und im Tissue Engineering zu optimieren.

3 Materialien und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Poly(D,L-laktide), Poly(D,L-laktid-co-glykolide), Poly(ethylen glykol)-monomethylether-poly(D,L-laktide)

Poly(D,L-laktid) mit den Molekulargewichten $M_w = 2.000$ Da (PLA 2'), $M_w = 11.000$ Da (PLA 11'H) und $M_w = 17.000$ Da (PLA 17') sowie Poly(D,L-laktid-co-glykolid) mit den Molekulargewichten $M_w = 8.000$ Da (PLGA 8'H), $M_w = 14.000$ Da (PLGA 14') und $M_w = 47.000$ Da (PLGA 47'H) wurden von Boehringer Ingelheim / Ingelheim zur Verfügung gestellt. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Strukturformeln von Poly(D,L-laktid) und Poly(D,L-laktid-co-glykolid).

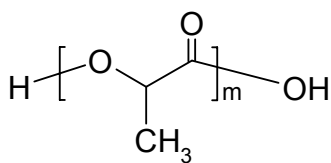


Abbildung 3:
Strukturformel der Poly(D,L-laktide).

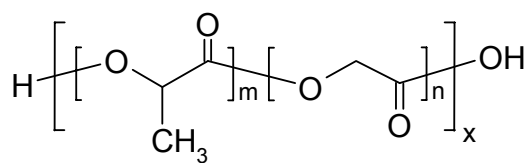


Abbildung 4:
Strukturformel der Poly(D,L-laktid-co-glykolide).

In den Poly(D,L-laktid-co-glykoliden) beträgt das molare Verhältnis von Milchsäure zu Glykolsäure 1 : 1. Das molare Verhältnis von D- zu L-Milchsäure beträgt in den Poly(D,L-laktid-co-glykoliden) und in den Poly(D,L-laktiden) ebenfalls 1 : 1. Die COOH-Endgruppen sind bei PLA 2', PLA 17' und PLGA 14' mit Milchsäureethylester verestert, bei den anderen Polymeren sind sie unverestert [13]. Die unveresterten Poly(D,L-laktide) und Poly(D,L-laktid-co-glykolide) sind in ihrer Kurzbezeichnung mit einem „H“ gekennzeichnet.

Poly(D,L-laktid) mit den Molekulargewichten $M_w = 85.000$ Da, $M_w = 55.000$ Da, $M_w = 36.000$ Da, $M_w = 15.000$ Da und $M_w = 7.000$ Da wurde, wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, synthetisiert. Ebenso wurde das unveresterte PLA mit $M_w = 130.000$ Da (PLA 130'H) und das mit Benzylalkohol veresterte PLA mit $M_w = 4.500$ Da (B-PLA 4,5') synthetisiert (s. Kap. 3.2.2).

Die für die Synthese eingesetzten Substanzen und deren Bezugsquellen werden im folgenden genannt: zyklisches Dilaktid (3,6-Dimethyl-1,4-dioxan-2,5-dion) und Milchsäureethylester wurden von Aldrich / Steinheim bezogen. Zinn(II)-2-ethyl-hexanoat wurde bei Sigma / Steinheim gekauft. Toluol und Aceton wurden von Merck / Darmstadt in p.a.-Qualität (p.a.) gekauft. Der Benzylalkohol wurde ebenfalls bei Merck / Darmstadt gekauft. Dichlormethan (p.a.) und Chloroform (p.a.) wurden von Roth / Karlsruhe bezogen. Der Fluoreszenzfarbstoff 1-Pyrenbutanol, dargestellt in Abbildung 5, wurde von Molecular Probes / Leiden, Niederlande bezogen.

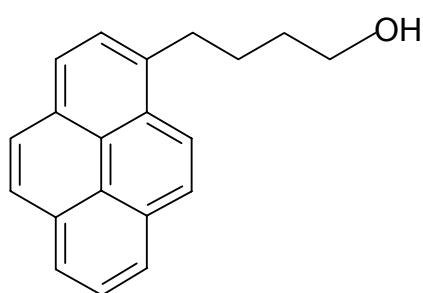


Abbildung 5: Strukturformel von 1-Pyrenbutanol.

Die eingesetzten Me.PEG-PLAs wurden nach [139] synthetisiert. Ausgangssubstanzen für die Synthese der Me.PEG-PLAs waren zyklisches D,L-Dilaktid und Poly(ethylenglykol)-monomethylether mit Molekulargewicht $M_w = 750$ Da bzw. $M_w = 2.000$ Da bzw. $M_w = 5.000$ Da. Die Poly(ethylenglykol)-monomethylether wurden von Aldrich / Steinheim bezogen. In Abbildung 6 ist die Strukturformel der Me.PEG-PLAs dargestellt.

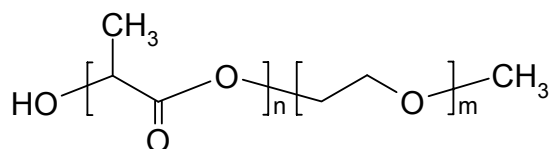


Abbildung 6: Strukturformel der Poly(ethylenglykol)-monomethylether-poly(D,L-laktide).

Die Me.PEG-PLAs unterscheiden sich sowohl im Molekulargewicht des Me.PEG- bzw. des PLA-Blockes als auch im Verhältnis von Me.PEG- zu PLA-Molekulargewicht. Tabelle 1 gibt die Zusammensetzung der untersuchten Polymere wieder. In der

Polymerbezeichnung Me.PEG_x-PLA_y repräsentiert x das mittlere Molekulargewicht des Me.PEG-Blockes in kDa, y repräsentiert das mittlere Molekulargewicht des PLA-Blockes in kDa.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Me.PEG-PLAs.

Polymerbezeichnung	Molekulargewicht des Me.PEG-Blockes (kDA)	Molekulargewicht des PLA-Blockes (kDA)
Me.PEG _{0,75} PLA ₂₀	0,75	20
Me.PEG ₂ PLA ₂₀	2	20
Me.PEG ₂ PLA ₄₀	2	40
Me.PEG ₅ PLA _{7,5}	5	7,5
Me.PEG ₅ PLA ₂₀	5	20
Me.PEG ₅ PLA ₄₅	5	45

3.1.2 Erosionsmedien

Für die Herstellung der Erosionsmedien wurden Natrium-dihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatrium-hydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumazid, Natriumhydroxid und 1 M HCl bei Merck / Darmstadt gekauft.

3.1.3 Substanzen für die quantitativen Nachweise

Der quantitative Milchsäure-Nachweis wurde mit einem Milchsäure-Nachweis-Set von Sigma / Deisenhofen durchgeführt, das neben den Testreagenzien eine Lactat-Standard-Lösung zur Kalibrierung enthielt. Zum quantitativen Nachweis von Polyethylenglykol wurden Jod und Kaliumjodid eingesetzt. Jod wurde bei Merck / Darmstadt gekauft, Kaliumjodid bei Fluka / Buchs, Schweiz. Zum quantitativen Nachweis von Glykolsäure wurden konzentrierte Schwefelsäure und 4,5-Dihydroxy-2,7-naphthalindisulfonsäure-Dinatriumsalz-Dihydrat (Chromotropsäure) verwendet. Die konzentrierte Schwefelsäure wurde von Fluka / Buchs bezogen, die Chromotropsäure von Aldrich / Steinheim. Für alle quantitativen Nachweisreaktionen wurden zusätzlich zu den genannten Substanzen 0,1 N NaOH-Lösung und 0,1 N HCl eingesetzt. Beide Substanzen wurden bei Merck / Darmstadt gekauft.

3.1.4 Substanzen für die Gelpermeationschromatographie (GPC)

Als Fließmittel für die Gelpermeationschromatographie wurde Chloroform in HPLC-Qualität von der Firma Roth / Karlsruhe verwendet. Als Standards zur Molekulargewichtskalibrierung dienten Poly(styrole) mit enger Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 208 - 330.000 Da. Um die Molekulargewichte möglichst genau bestimmen zu können, wurden zwei Poly(styrol)-Standard-Sets miteinander kombiniert. Die Poly(styrole) mit den Molekulargewichten 330.000 Da, 120.000 Da, 68.000 Da, 30.300 Da, 11.600 Da, 5.100 Da, 2.050 Da, 950 Da und 580 Da stammten von Merck / Darmstadt. Die Poly(styrole) mit den Molekulargewichten 95.050 Da, 79.000 Da, 53.500 Da, 37.400 Da, 20.800 Da, 12.600 Da, 9.350 Da, 5.400 Da, 2.500 Da, 1.490 Da, 826 Da, 402 Da und 208 Da wurden von Phenomenex / Torrance, USA bezogen.

3.1.5 Substanzen für die kernresonanzmagnetischen Untersuchungen (NMR)

Für die NMR-Untersuchungen diente CDCl_3 von Deutero / Kastellaun als Lösungsmittel und Trimethylsilan von Merck / Darmstadt als interner Standard.

3.1.6 Substanzen für die rasterelektronischen Aufnahmen (SEM)

Für die SEM-Aufnahmen wurden die Proben mit leitfähigem Kohlenstoffkleber Leit-C von Neubauer Chemikalien / Münster auf Aluminium-Probenträger geklebt.

3.2 Methoden

3.2.1 Synthese der Poly(D,L-laktide)

Ausgangssubstanz für die Synthese der PLAs war zyklisches Dilaktid (3,6-Dimehtyl-1,4-dioxan-2,5-dion). Zur Molekulargewichtseinstellung wurde Milchsäureethylester eingesetzt, als Katalysator diente Zinn(II)-2-ethyl-hexanoat. Als Medium für die Polymerisationsreaktion wurde Toluol verwendet. Die Reaktion lief unter Ringöffnung des zyklischen Dilaktids in Form eines Insertionsmechanismus ab [71, 72].

Für die Synthese wurde zunächst das Dilaktid in Toluol gelöst. Dabei wurden für die Synthese von 30 g Polymer 30 g Dilaktid und ca. 70 ml Toluol, das zuvor durch Azeotropdestillation gereinigt worden war, eingesetzt. Um sicherzustellen, daß die Lösung trotz Einbringung des Dilaktids wasserfrei war, wurden aus der Dilaktid-Lösung dreimal ca. 10 ml des Lösungsmittels abdestilliert. Die Lösung wurde unter ständigem Rühren erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 Tropfen Katalysator (ca. 30 mg) gestartet. Nach Zugabe des Milchsäureethylesters wurde die Temperatur der Reaktionslösung 8 h bei ca. 100 °C gehalten. In dieser Zeit wurde die Lösung unter Rückflußkühler ständig gerührt. Um die Toluolmenge im Reaktionskolben konstant zu halten, wurde bei Bedarf durch Azeotropdestillation gereinigtes Toluol nachgefüllt. Um die Reaktionslösung wasserfrei zu halten, lief die Reaktion unter konstanter Stickstoffbegasung ab. Zur Entfernung des Toluols nach der achtstündigen Reaktionszeit wurden zu der polymerhaltigen Reaktionslösung dreimal jeweils 100 ml Dichlormethan zugegeben. Das Toluol-Dichlormethan-Gemisch wurde an einem Rotationsverdampfer Typ VV1 der Firma Heidolph / Kehlheim abdestilliert. Zur Entfernung des Dichlormethans wurden anschließend 100 ml Aceton zugegeben. Dichlormethan und Aceton wurden ebenfalls am Rotationsverdampfer abdestilliert. Anschließend wurde das Polymer in ca. 30 ml Aceton gelöst. Diese Lösung wurde in Eiswasser eingetropft. Dabei fiel das PLA-Endprodukt aus. Nach Dekantieren des Wassers wurde das Polymer 48 h bei einem Unterdruck von 0,1 mbar mit einer RV 5 Pumpe (Edwards / Crawley, Sussex, England) getrocknet.

3.2.2 Herstellung von Polymer-Farbstoff-Mischungen

In zwei Erosionsstudien wurde als Matrixmaterial eine Mischung aus einem hochmolekularen Poly(D,L-laktid) und einem Farbstoff eingesetzt. Die eine Mischung bestand aus Poly(D,L-laktid) mit $M_w = 130.000$ Da (PLA 130'H) und einem niedermolekularen Poly(D,L-laktid) mit $M_w = 4.500$ Da (PLA 4,5'), dessen Endgruppen mit dem UV-absorbierenden Benzylalkohol verestert waren, die andere Mischung aus PLA 130'H und dem Fluoreszenzfarbstoff 1-Pyrenbutanol. PLA 130'H wurde analog der beschriebenen PLA-Synthese synthetisiert. Um das hohe Molekulargewicht zu erreichen, wurde die Synthese ohne Einsatz des Milchsäureethylesters durchgeführt. Für die zwei Erosionsstudien wurden 60 g PLA, ausgehend von 60 g Dilaktid, synthetisiert. Die Synthese des mit Benzylalkohol markierten Poly(D,L-laktids) wurde ebenfalls analog der PLA-Synthese durchgeführt. Zur Molekulargewichtseinstellung wurde anstelle des Milchsäureethylesters Benzylalkohol eingesetzt. Für die Herstellung der Mischungen wurde das Poly(D,L-laktid) mit dem jeweiligen Farbstoff in Chloroform gelöst. Für die Pyrenbutanol-Studie wurden PLA 130'H und 1-Pyrenbutanol im Verhältnis 28 g zu 180 mg eingesetzt, für die Benzylalkohol-Studie 28 g PLA 130'H und 12 g B-PLA 4,5'. Durch Entfernung des Chloroforms bei Unterdruck von ca. 0,1 mbar entstanden dementsprechend Poly(D,L-laktide) mit einer Farbstoffbeladung von 0,64 % bzw. von 30 % (m/m).

3.2.3 Herstellung der Polymermatrices

Um die Herstellung der Matrices zu ermöglichen, wurde das Polymer, das nach der Synthese plattenartig vorlag, zunächst in einem Porzellanmörser unter flüssigem Stickstoff zerkleinert. Um die Bildung von Kondenswasser zu vermeiden, wurde es nach der Zerkleinerung 24 h bei einem Unterdruck von 0,1 mbar mit einer RV 5 Pumpe (Edwards / Crawley, Sussex, England) aufgetaut. Anschließend wurden zylindrische Polymermatrices mit einem Durchmesser von 1,25 cm wie folgt hergestellt: das Polymer wurde in ein evakuierbares Stempelwerkzeug (evakuierbare Mini-Pressen, Perkin Elmer / Überlingen) eingefüllt, für 2 min evakuiert und danach 2 min zwischen zwei heizbaren Platten bei einer Plattentemperatur von 50 °C und einem Druck von 5 kN gepreßt. Für die Verpressung wurde eine hydraulische Laborhandpresse, Modell PW 10 GS, von der Firma Weber Maschinen-Apparatebau GmbH / Remshalden eingesetzt. Die Matrices hatten im Durchschnitt eine Höhe von 1,4 mm und ein Gewicht von 220 mg. Bei den PLGA 14'-

Matrices, mit denen der Einfluß der Matrixabmessungen auf das Erosionsverhalten untersucht wurde, wurde die Höhe variiert. Das Gewicht änderte sich entsprechend. Durchschnittliche Höhe und durchschnittliches Gewicht dieser Matrices sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Matrixhöhe und Matrixmasse von PLGA 14'-Matrices, die zur Untersuchung des Einflusses der Matrixabmessungen auf das Erosionsverhalten eingesetzt wurden.

Matrixhöhe (mm)	Matixmasse (mg)
0,35	100
0,70	160
1,75	340
3,50	600

3.2.4 Herstellung der Erosionsmedien

Für die Herstellung des Erosionsmediums pH 7,4 wurden in 1000 g demineralisiertem Wasser 0,4 g Natrium-dihydrogenphosphat-Dihydrat und 20,06 g Dinatrium-hydrogenphosphat-Dihydrat als Puffersubstanzen sowie 200 mg Natriumazid als Konservierungsmittel gelöst. Als Erosionsmedium pH 2 wurde 0,01 M HCl eingesetzt. Das Erosionsmedium pH 13 wurde durch Auflösung von 10 g Natriumhydroxid pro 100 g demineralisiertem Wasser hergestellt. Bei den Erosionsmedien pH 2 und pH 13 wurde aufgrund der pH-Bedingungen auf eine Konservierung verzichtet.

3.2.5 Erosion der Polymermatrices

Die Matrices wurden bei 37 °C in jeweils 10 ml Erosionsmedium in Rollrand-Schnappdeckelgläsern (Merck / Darmstadt), die mit Lupolen-Plastik-Schnappdeckeln (Merck / Darmstadt) verschlossen wurden, erodiert. Für die Durchführung einer Erosionsstudie wurden jeweils 39 Matrices eines Polymers verwendet. Die Erosionsmedien wurden einmal pro Woche gewechselt. Nach Durchführung eines Vorversuches konnte die Gesamt-Erosionsdauer abgeschätzt werden. Dadurch war es möglich, Proben in regelmäßigen Abständen bis zu einem Masseverlust von ca. 75 % zu nehmen. Um Dreifachbestimmungen zu ermöglichen, wurden pro Probenzeitpunkt jeweils drei Proben gezogen.

3.2.6 Bestimmung von Erosions- und Quellungsverhalten, Vorbereitung der Proben für die weiteren Untersuchungen

Direkt nach Probennahme wurde das Feuchtgewicht bestimmt, anhand dessen das Quellungsverhalten verfolgt wurde. Für die Bestimmung des Feuchtgewichtes wurde oberflächlich haftendes Wasser mit einem Laborwischtuch der Firma Kimberly Clark / Frankfurt abgetupft. Anschließend wurden die Proben 48 h bei 0,1 mbar getrocknet. Anhand des Trockengewichtes wurde das Erosionsverhalten verfolgt. Die weiteren Analysen der Matrices wurden mit den getrockneten Proben durchgeführt. Als t_{onset} wird im folgenden die Zeit bezeichnet, die vom Beginn einer Erosionsstudie bis zum Einsetzen der Erosion vergeht. Die Zeit, die vergeht, bis die Masse einer erodierten Probe 20 % bzw. 50 % der Ausgangsmasse beträgt, wird als $t_{20\%}$ bzw. $t_{50\%}$ bezeichnet.

3.2.7 Bestimmung von pH-Wert und Oberflächenspannung der Erosionsmedien

Die pH-Werte wurden mit einem pH-Meter Typ 645 von Knick / Berlin gemessen. Die Oberflächenspannung wurde mit einem Ringtensiometer Typ K 6 von Krüss / Hamburg bestimmt.

3.2.8 Quantitative Bestimmung von Milchsäure im Erosionsmedium

Der quantitative Nachweis von Milchsäure im Erosionsmedium erfolgte durch eine enzymatische Reaktion. Dabei wurde Lactat mit Nicotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) unter dem Einfluß von Lactatdehydrogenase zu Pyruvat und NADH umgesetzt [123]. Damit die Reaktion vollständig in Richtung der Produkte ablief, wurde das gebildete Pyruvat durch Umsetzung mit Hydrazin aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt [123]. NAD, Lactatdehydrogenase, Hydrazin waren Bestandteile der Testreagenzien des Milchsäure-Nachweis-Sets [123]. Die Absorption von NADH bei $\lambda = 340$ nm wurde mit einem CS 9301 PC Scanner (Shimadzu / Kyoto, Japan) gemessen. Die Proben wurden in 96-Loch-Polystyrol-Mikrotiterplatten (Roth / Karlsruhe) vermessen. Kalibriert wurde mit Lactat-Standard-Lösung in den Konzentrationen 0,00121 / 0,00369 / 0,00606 / 0,00969 und 0,0121 mg/ml.

Um die gesamte Milchsäuremenge im Erosionsmedium nachweisen zu können, war es notwendig, Milchsäure-Oligomere vor der Nachweisreaktion in Monomere zu spalten. Bei den PLGA-Erosionsmedien war es darüberhinaus erforderlich, Milchsäure- von

Glykolsäuremolekülen abzutrennen. Dafür wurde das Erosionsmedium mit 0,1 M NaOH versetzt. Nach einer 30minütigen Reaktionszeit wurde zur Neutralisierung des Natriumhydroxids 0,1 M HCl-Lösung zugegeben.

Zu berücksichtigen war, daß der eingesetzte enzymatische Nachweis nur L-Milchsäure erfaßt, daß aber beim Abbau der untersuchten Polymere D- und L-Milchsäure freigesetzt werden konnte. Es wurde angenommen, daß die Kettenspaltung nicht stereoselektiv erfolgt [57] und daß die enzymatisch bestimmte Milchsäuremenge gleichzeitig die Menge an L- und D-Milchsäure wiedergibt [57].

3.2.9 Quantitative Bestimmung von Glykolsäure im Erosionsmedium

Die Konzentration von Glykolsäure im Erosionsmedium wurde mit einem Chromotropsäure-Assay nach [100] nachgewiesen. Für den Nachweis wurde Glykolsäure zunächst mit konzentrierter Schwefelsäure zu Formaldehyd umgesetzt. Dieser reagierte mit Chromotropsäure zu einem mesomeriestabilisierten Produkt, das bei $\lambda = 578$ nm maximal absorbiert [117]. Kalibriert wurde mit Glykolsäurelösung in den Konzentrationen 0,05 / 0,1 / 0,2 / 0,3 und 0,4 g/ml.

Das Chromotropsäure-Reagenz wurde durch Auflösung von Chromotropsäure in konzentrierter Schwefelsäure hergestellt. Pro 1 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde 1 mg Chromotropsäure eingesetzt. Für einen quantitativen Glykolsäure-Nachweis war es notwendig, glykolsäurehaltige Oligomere in Monomere zu spalten. Dafür wurde das Erosionsmedium vor der Chromotropsäurebestimmung mit 0,1 M NaOH-Lösung versetzt. Nach einer 30 minütigen Reaktionszeit wurde zur Neutralisierung des Natriumhydroxids 0,1 M HCl zugegeben. Für die Bestimmung wurden 100 μ l der Probe mit 2 ml des Chromotropsäure-Reagenzes versetzt und 30 min bei 95 °C im Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung in Eiswasser wurde die Lösung mit 4 ml destilliertem Wasser versetzt. Die Absorption der Reaktionslösung bei $\lambda = 578$ nm wurde mit einem CS 9301 PC Scanner (Shimadzu / Kyoto, Japan) gemessen. Die Proben wurden in 96-Loch-Poly(styrol)-Mikrotiterplatten (Roth / Karlsruhe) vermessen.

3.2.10 Quantitative Bestimmung von Poyl(eththylenglykol)-monomethylether im Erosionsmedium

Der quantitative Nachweis von Me.PEG im Erosionsmedium erfolgte durch Umsetzung von Me.PEG mit I_2/KI zu einem farbigen Komplex, der bei 500 nm absorbiert [8]. Für die quantitative Bestimmung von Me.PEG_{0,75} wurde mit Me.PEG_{0,75} kalibriert, für den Nachweis von Me.PEG₂ bzw. Me.PEG₅ mit Me.PEG₂ bzw. Me.PEG₅. Dabei wurde das jeweilige Me.PEG in den Konzentrationen 1, 2, 5, 7, 10, 15 und 20 mg/l eingesetzt. Für einen quantitativen Nachweis von Me.PEG war es erforderlich, Milchsäure-Reste, die noch an Me.PEG gebunden waren, von Me.PEG abzuspalten. Dafür wurde das Abbaumedium mit 0,1 M NaOH-Lösung versetzt. Nach 30 min wurde zur Neutralisierung der NaOH 0,1 M HCl zugegeben. Für den Nachweis wurde ein Reagenz aus 2 g Kaliumiodid pro 100 ml demineralisiertem Wasser hergestellt, das durch Zugabe von 1 g Jod jodgesättigt war [8]. Jeweils 250 µl Probe wurden mit 10 µl dieses Reagenzes versetzt [8]. Nach 5 min wurde die Absorption der Reaktionslösung bei 500 nm mit einem CS 9301 PC Scanner (Shimadzu / Kyoto, Japan) gemessen. Die Proben wurden in 96-Loch-Poly(styrol)-Mikrotiterplatten (Roth / Karlsruhe) vermessen.

3.2.11 Charakterisierung der Matrices mittels Gelpermeationschromatographie (GPC)

Die Molekulargewichte wurden mit einer GPC-Anlage von Shimadzu / Kyoto, Japan bestimmt. Die Anlage bestand aus einer Pumpe (LC-10 AT VP), einem Autosampler (SIL-10 AD VP), einem Säulenofen (CTO-10 AC), Detektoren sowie einem SCL-10A Interface, das als Schnittstelle zwischen Geräten und Software diente. Als Trennsäulen wurden folgende drei Säulen hintereinandergeschaltet: eine 50 x 7,8 mm Phenogel™ 5 µ Vorsäule (Molekulargewichts-Auftrennung im Bereich von 100 Da - 10.000 kDa), eine 300 x 7,8 mm Phenogel™ 5 µ Säule mit einer Porengröße von 1000 Angström (Molekulargewichts -Auftrennung im Bereich von 1 - 75 kDa) sowie eine 300 x 7,8 mm Phenogel™ 5 µ Säule mit einer Porengröße von 500 Angström (Molekulargewichts-Auftrennung im Bereich von 1 - 15.000 kDa). Um bei der Analyse der Matrices, die Pyrenbutanol enthielten, möglichst präzise Aussagen über Veränderungen im niedrigen Molekulargewichtsbereich machen zu können, wurde hier nur die 50 x 7,8 mm Phenogel™ 5 µ Vorsäule sowie eine 300 x 7,8 mm Phenogel™ 5 µ Säule mit einer Porengröße von 100 Angström (Molekulargewichts-Auftrennung im Bereich von

500 Da – 6 kDa) eingesetzt. Die Säulen stammten von Phenomenex / Torrance, USA. Zur Signaldetektion wurden ein Brechungsindex-Detektor (LC-10AT), ein UV-Detektor (SPD 10 AV) sowie ein Fluoreszenzdetektor (RF 551) eingesetzt. Die Zelltemperatur des Brechungsindexdetektors wurde auf 35 °C temperiert. Die Flußrate der mobilen Chloroformphase betrug 0,9 ml / min. Die Molekulargewichte und Polydispersitätsindices wurden mit einer Class VP 5.03 Software für Größenausschlußchromatographie bestimmt. Die Polydispersitätsindices (PD-Indices) geben den Quotienten aus gewichts- und zahlenmittlerem Molekulargewicht an ($PD = M_w / M_n$) [61]. Die Software stammte ebenfalls von Shimadzu / Kyoto, Japan. Für die Bestimmung der Molekulargewichte aus den Signalen des Brechungsindexdetektors wurde zunächst mit Hilfe von Poly(styrol)-Standards eine Kalibrierfunktion erstellt, die den Zusammenhang zwischen Retentionszeit und Molekulargewicht wiedergibt. Da es aus technischen Gründen nicht möglich war, diese Kalibrierfunktion direkt für die Bestimmung der Molekulargewichte aus den Signalen des Fluoreszenzdetektors einzusetzen, wurden diese Werte indirekt bestimmt. Dafür wurde die zeitliche Differenz der Detektion eines Signals zwischen Brechungsindex- und Fluoreszenzdetektor bestimmt. Die Differenz wurde zu den Retentionszeiten der Signale des Fluoreszenzdetektors addiert. Anhand dieser berechneten Retentionszeiten und der Kalibrierfunktion wurden die Molekulargewichte der Signale aus dem Fluoreszenzdetektor bestimmt.

3.2.12 Charakterisierung der Matrices mittels Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Um Aussagen über die chemische Zusammensetzung erodierter Matrices machen zu können, wurden NMR-Spektren mit einem FT-NMR-Spektrometer BZ H 360/52 von Bruker / Rheinstetten aufgenommen. Für eine Messung wurden ca. 20 mg Probe in 1 ml deuteriertem Chloroform gelöst. Trimethylsilan wurde als innerer Standard zugegeben.

3.2.13 Charakterisierung der Matrices mittels Weitwinkelröntgendiffraktometrie (WAXD)

Um die Kristallinität erodierter Proben zu untersuchen, wurden WAXD-Spektren aufgenommen. Bei kristallinen Proben wurde der Kristallinitätsgrad, der auch als Kristallinitätsindex KI bezeichnet wird, nach [11] bestimmt. Dafür wurde der Anteil der Signalintensitäten der kristallinen Strukturen am Gesamtsignal berechnet. Abbildung 7

verdeutlicht den Zusammenhang schematisch am Beispiel eines Diffraktogrammes von erodiertem Me.PEG₅ PLA₄₅ (t = 54 d).

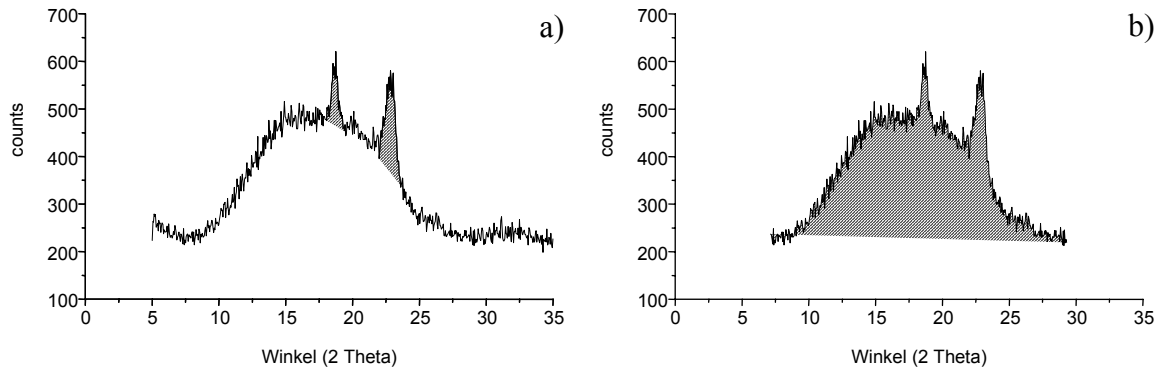


Abbildung 7: Schematische Darstellung am Beispiel eines WAX-Diffraktogramms von erodiertem Me.PEG₅ PLA₄₅ (t = 54 d).

- a) Schraffiert ist die Fläche unter den Beugungsmaxima, die vom kristallinen Anteil hervorgerufen wird.
- b) Schraffiert ist das Gesamtsignal, das von der amorphen und kristallinen Struktur hervorgerufen wird.

Die Berechnung erfolgte nach Gleichung (1) [11]:

$$x = \frac{\sum_{i=1}^n \int_{2\theta_{Start_i}}^{2\theta_{Ende_i}} I(2\theta) - B(2\theta)}{\int_{2\theta_{Start}}^{2\theta_{Ende}} I(2\theta) - B(2\theta)} \quad (1)$$

Der Zähler steht für die Signalintensitäten $I(2\theta)$ der kristallinen Anteile, die in einem Diffraktogramm durch die Summe der Flächen unter den Beugungsmaxima repräsentiert werden. Dabei entspricht n der jeweiligen Anzahl der Beugungsmaxima. Das Integral im Zähler berechnet die Fläche eines einzelnen Peaks i vom Beginn des Peaks bei $2\theta_{Start_i}$ bis zum Ende des Peaks bei $2\theta_{Ende_i}$. Durch Subtraktion der Fläche unterhalb der linearen Basislinie $B(2\theta)$ von $I(2\theta_{Start_i})$ bis $I(2\theta_{Ende_i})$ wird der Anteil des Signals, das der amorphen Phase zuzuschreiben ist, subtrahiert. Der Nenner steht für das Gesamtsignal einer Verbindung, das von deren amorphen und kristallinen Strukturen hervorgerufen wird. Als Gesamtsignal wird jeweils das Integral zwischen den relativen Minima eines Diffraktogramms berechnet. Diese lagen bei allen kristallinen Proben im Bereich von ca.

$2\theta_{Start} = 7,5^\circ$ und $2\theta_{Ende} = 27,5^\circ$. Durch Subtraktion der Fläche unterhalb der Basislinie im Bereich von $2\theta_{Start} = 7,5^\circ$ bis $2\theta_{Ende} = 27,5^\circ$ wird das Integral um den Anteil des Grundrauschens des WAXD-Signals korrigiert.

Die WAXD-Untersuchungen wurden mit einer WAXD-Anlage von Phillips / Kassel durchgeführt. Die Anlage bestand aus einem PW 1730-Generator, einem Vertikal-Goniometer (PW 1050), Zählkammer (PW-1965 / 60) sowie Kontrolleinheit (PW 1394). Pro Proben tag wurde eine getrocknete Probe untersucht. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur im Bereich von $2\theta = 5^\circ$ bis $2\theta = 35^\circ$ in einer Schrittweite von $S = 0,05^\circ$ aufgenommen.

3.2.14 Charakterisierung der Matrices mittels modulierter Differential-Scanning-Calorimetry (DSC)

Um den Einfluß der Erosion auf die thermischen Eigenschaften erodierter Proben zu untersuchen, wurden DSC-Messungen durchgeführt. Für die DSC-Messungen wurde eine TA 5100 DSC-Anlage für modulierte DSC von TA Instruments / Alzenau eingesetzt. Die Kühlung des DSC-Ofens erfolgte mit einer RCS (Refrigerated Cooling System)-Kühleinheit, ebenfalls von TA Instruments. Temperatur und Wärmestrom wurden mit Indium kalibriert, die Wärmekapazität wurde mit einem Saphir kalibriert. Während der Untersuchungen wurde die DSC-Zelle mit 56 ml Stickstoff / min durchgespült. Von den Proben wurde ein Matrixquerschnitt, jeweils ca. 5 mg, genau gewogen, in Aluminium-Tiegeln von TA Instruments versiegelt. Bei der Bestimmung der thermischen Eigenschaften war zu berücksichtigen, daß das Wärmestrom-Signal einer Probe im ersten Heizlauf von der thermischen Vorgeschichte der jeweiligen Probe beeinflusst ist. Erst nach vollständigem Durchschmelzen einer Probe werden in einem zweiten Heizlauf materialcharakteristische Eigenschaften, die nicht mehr von der Vorgeschichte der Probe beeinflusst sind, bestimmt [63]. Um dies zu ermöglichen, durchlief jede Probe zwei Heizläufe. Das Temperaturprogramm der Heizläufe und des dazwischen liegenden Kühllaufs ist in Tabelle 3 angegeben:

Tabelle 3: DSC-Temperaturprogramm.

	Temperaturprogramm
Programmschritt 1	1. Temperierung auf - 40 °C / 15 min 2. Erwärmung von - 40 °C auf 120 °C Heizrate: 5 °C / min Temperaturmodulation: + / - 0,8 °C 3. Temperierung bei 120 °C / 15 min
Programmschritt 2	1. Abkühlung von 120 °C auf - 40 °C Kühlrate: 5 °C / min
Programmschritt 3	1. Temperierung auf - 40 °C / 15 min 2. Erwärmung von - 40 °C auf 120 °C Heizrate: 2 °C / min Temperaturmodulation: + / - 0,8 °C

Die Thermogramme wurden mit einer TA Autoanalysis Software Version 2.5 H von TA Instruments ausgewertet. Durch Einsatz der Temperaturmodulation war eine sehr genaue Signalauswertung möglich. Bei einer Temperaturmodulation wird der Wärmestrom, durch den eine Probe aufgeheizt bzw. abgekühlt wird, während des Aufheiz- bzw. Abkühlvorganges sinusartig mit definierter Frequenz und definierter Amplitude variiert [131]. Dadurch ändert sich die Temperatur der Probe während des Aufheizens bzw. während des Abkühlens sinusartig, und reversible Vorgänge wie z. B. Glasübergänge werden dementsprechend mehrmals durchlaufen [124]. Durch diese Technik ist es möglich, Wärmestromsignale, die von gleichzeitig auftretenden reversiblen und irreversiblen Vorgängen hervorgerufen werden, in einen reversiblen und einen irreversiblen Anteil aufzutrennen und die zwei Anteile separat voneinander auszuwerten [131]. Ein Beispiel für das gleichzeitige Auftreten von reversiblen und irreversiblen Vorgängen sind Glasübergänge, die von Enthalpielaxationen überlagert sind. Während der Glasübergang ein reversibler Vorgang ist [31], ist die Enthalpielaxation ein irreversibler Vorgang [31]. Wird ein Glasübergang durch eine Enthalpielaxation überlagert, so ist erst durch Einsatz einer modulierten DSC eine eindeutige Bestimmung der Glasübergangstemperatur (T_g) möglich [124]. Für eine eindeutige Signalauswertung wurden dementsprechend das reversible und das irreversible Wärmestromsignal

voneinander separiert. Die Glasübergangstemperatur wurde aus dem reversiblen Wärmestromsignal des zweiten Heizlaufs bestimmt. Sie wurde als die Temperatur bestimmt, bei der die Wärmekapazität den mittleren Wert zwischen den extrapolierten Wärmekapazitätsfunktionen des glasartig-festen und des kautschukelastischen Zustandes annimmt [63]. Bei Endothermen, die auf das Schmelzen kristalliner Substanzen zurückgeführt wurden, wurden die Peakmaxima und die Schmelzenthalpien bestimmt. Als Schmelzenthalpie ΔH_f (J/g) ist die Energie definiert, die für den Schmelzvorgang aufgebracht werden muß [113]. Sie wird durch Integration der Fläche unter einer Schmelzendoothermen bestimmt [113].

3.2.15 Bestimmung der Matrixabmessungen

Höhe und Durchmesser der getrockneten Matrices aus den Erosionsstudien bei pH 13 und aus der Erosion der Matrices mit unterschiedlichen Höhen wurden mit einer Schieblehre mit einer Genauigkeit von 0,05 mm bestimmt.

3.2.16 Charakterisierung der Matrices mittels Rasterelektronenmikroskopie (SEM)

Die Morphologie getrockneter Proben wurde rasterelektronenmikroskopisch mit einem JEOL JSM-840 Rasterelektronenmikroskop von Jeol Ltd. / Tokio, Japan untersucht. Für die Aufnahmen wurden die Proben in der Mitte gebrochen. Anschließend wurden sie mit leitfähigem Kohlenstoff-Kleber auf Aluminium-Probenhalter mit einem Durchmesser von 25 mm geklebt und für 4 min unter Argon-Begasung in einem Sputter Coater Polaron E 5200 (Polaron Equipment Ltd. / Watford, England) mit Gold überzogen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Untersuchung der Erosion von Poly(D,L-laktiden)

4.1.1 Quellung und Erosion bei pH 7,4

Die Erosion von PLA 11'H und PLA 17' führte zu den in Abbildung 8 und 9 dargestellten Erosions- und Quellungsprofilen. Die Erosionsprofile zeigen für beide Polymere einen zweiphasigen Verlauf, der typisch für bulkerodierende Polymere ist [48]. In der ersten Phase findet keine Erosion statt. Erst nach 40 bzw. 60 Tagen setzt Erosion ein. Für PLA 11'H ist sowohl die erosionsfreie Phase als auch die Erosionsphase kürzer als für PLA 17'. Bei den Quellungsprofilen zeigt sich ebenfalls ein Unterschied zwischen den Poly(laktiden). Während PLA 11'H stark quillt und das Feuchtgewicht während der Erosion auf mehr als das sechsfache des Ausgangsgewichtes ansteigt, verläuft das Quellungsprofil bei PLA 17' nahezu parallel zum Erosionsprofil. Zu Beginn der Erosionsstudie werden weniger als 20 % des Ausgangsgewichtes an Wasser aufgenommen.

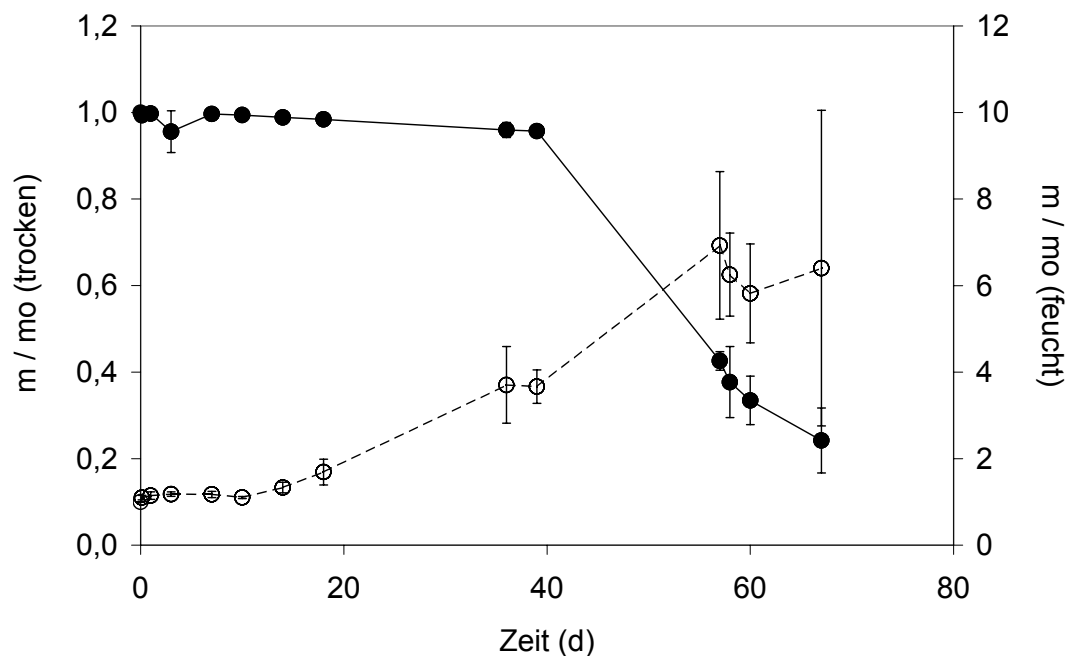


Abbildung 8: Erosions- (●) und Quellungsprofil (○) von PLA 11'H.

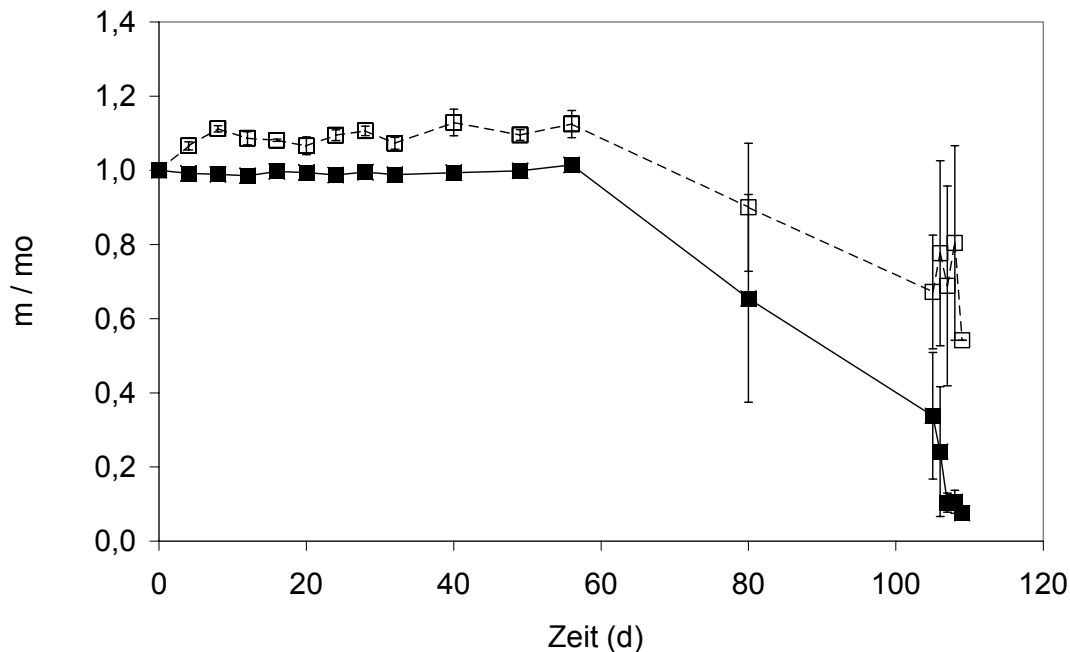


Abbildung 9: Erosions- (■) und Quellungsprofil (□) von PLA 17'.

Bis zum Einsetzen der Erosion ändert sich dieser Wert kaum. Mit Einsetzen der Erosion nimmt das Feuchtgewicht ab. Im Vergleich zu PLA 11'H ist die Quellung minimal. Der Grund für das unterschiedliche Quellungsverhalten liegt vermutlich in der unterschiedlichen Hydrophilie der Endgruppen und im unterschiedlichen Molekulargewicht [60, 88, 132]. Unveresterte Endgruppen und - bedingt durch das niedrigere Molekulargewicht - eine höhere Anzahl an Endgruppen ermöglichen bei PLA 11'H eine stärkere Wasseraufnahme. Die kürzere Erosionszeit von PLA 11'H könnte auf das niedrigere Molekulargewicht oder auf die höhere Hydrophilie zurückzuführen sein. Möglicherweise führen beide Faktoren zu der Verkürzung. Der Einfluß der zwei Faktoren kann erst durch die Ergebnisse aus der Erosion weiterer Polymere (s. Kap. 4.1.3 und 4.2.1) erklärt werden.

4.1.2 pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 7,4

Um die Auswirkungen von Erosion auf pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums zu beurteilen, wurden die genannten Parameter in den Erosionsmedien bestimmt (s. Abb. 10 u. Abb. 11). Dabei war zu erwarten, daß eine Freisetzung saurer Degradationsprodukte zu einer Abnahme des pH-Wertes führen würde. Eine Absenkung der Oberflächenspannung war bei Freisetzung oligomerer Degradationsprodukte, die im

Falle von Milchsäure-Oligomeren amphiphilen Charakter haben, zu erwarten [9]. Da die spontane Bildung von Milchsäure-Oligomeren in einer Milchsäure-Lösung sehr wahrscheinlich ist [90], könnte eine Freisetzung von Monomeren über den Weg der Oligomeren-Bildung ebenfalls zu einer Abnahme der Oberflächenspannung beitragen. Die Bestimmungen dienten gleichzeitig dazu, eine qualitative Aussage über die Freisetzung der Degradationsprodukte treffen zu können [83]. Die Messungen führten zu den in Abbildung 10 und 11 dargestellten Profilen. Sowohl für das Medium von PLA 11'H als auch für das von PLA 17' ist erkennbar, daß sich die gemessenen Werte während der Erosionsstudie verändern. Bei dem Erosionsmedium von PLA 17' und zumindest auch bei der Oberflächenspannung des PLA 11'H-Mediums ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen Änderung der gemessenen Werte und Einsetzen der Erosion erkennbar: mit Einsetzen der Erosion nehmen pH-Wert und Oberflächenspannung ab. Die Oberflächenspannung des PLA 11'H-Mediums nimmt bei Einsetzen der Erosion um mehr als 20 % ab, die des PLA 17'-Mediums sogar um fast 30 %. Der pH-Wert des PLA 17'-Mediums nimmt um 5 % ab.

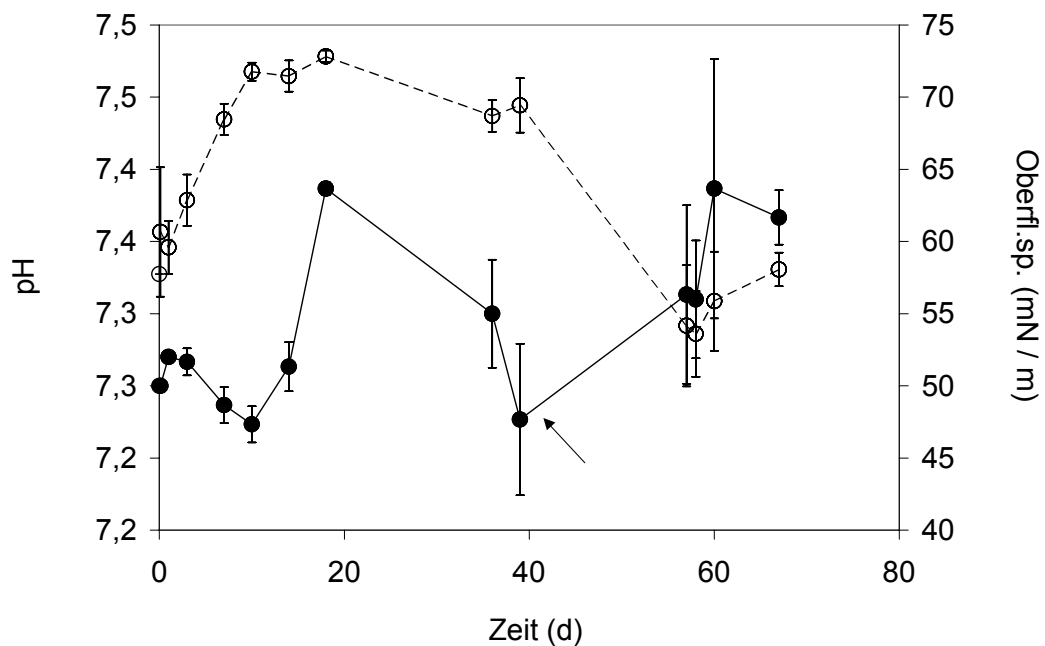


Abbildung 10: Veränderung von pH-Wert (○) und Oberflächenspannung (●) des Erosionsmediums von PLA 11'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

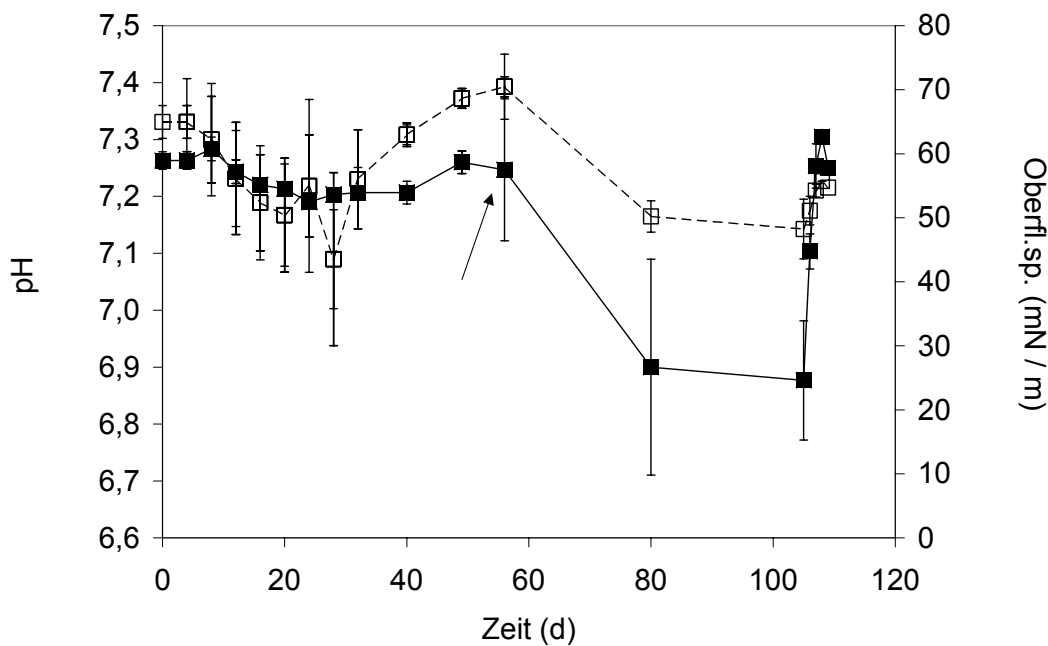


Abbildung 11: Veränderung von pH-Wert (■) und Oberflächenspannung (□) des Erosionsmediums von PLA 17'. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Damit wirkt sich Erosion in nicht unerheblichem Ausmaß auf das Erosionsmedium aus. Die relativ starke Abnahme der Werte zeigt, daß bei vergleichbaren Verhältnissen von Matrixmasse und Volumen des Erosionsmediums sowohl der pH-Wert [83] als auch die Oberflächenspannung als Indikatoren für Erosion bzw. möglicherweise auch für die spontane Bildung von Milchsäure-Oligomeren aus Milchsäure-Monomeren [90] im Erosionsmedium verwendet werden können.

4.1.3 Quellung und Erosion bei pH 2

Um den Einfluß einer sauren Katalyse auf den Erosionsmechanismus der PLAs zu untersuchen, wurden die PLAs bei pH 2, dem pH-Wert, der sich ungefähr im Inneren einer Matrix während des Abbaus einstellt [60, 96], erodiert. Da durch das saure Erosionsmedium Esterhydrolyse [10] auch an der Oberfläche beschleunigt ablaufen kann, könnte man erwarten, daß es bei Erosion bei pH 2 nicht zu einer Kern-Hülle-Differenzierung [83] kommt und daß Erosion möglicherweise zu Beginn der Erosionsstudie einsetzt. Um den Einfluß des Molekulargewichtes genauer bestimmen zu können, wurde zusätzlich ein kurzketziges PLA mit Molekulargewicht $M_w = 2.000$ Da abgebaut. Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse der Erosionsstudien bei pH 2.

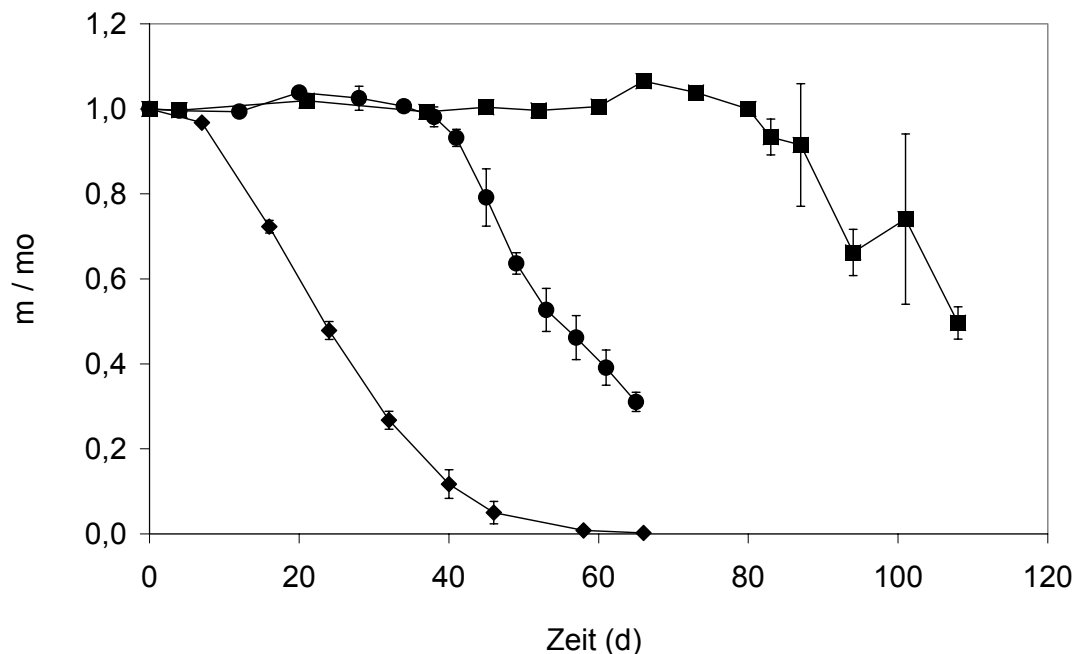


Abbildung 12: Erosionsprofile von PLA 2' (◆), PLA 11'H (●) und PLA 17' (■).

Aus der Abbildung geht deutlich hervor, daß Erosion der Poly(laktide) bei pH 2 genauso verläuft wie bei pH 7,4. Trotz des sauren Erosionsmediums hat sich bei den Poly(laktiden) weder die Erosionsdauer verkürzt, noch hat sich der Verlauf des Erosionsprofils geändert. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den in [60] beschriebenen Ergebnissen von Erosionsstudien für ein Poly(laktid) mit $M_w = 12.000$ Da. Es weist darauf hin, daß die Degradationsgeschwindigkeiten bei pH 2 und pH 7,4 gleich groß sind. Das wiederum bedeutet, daß Degradation bereits bei pH 7,4, bedingt durch den autokatalytischen Einfluß, beschleunigt abläuft.

Der Einfluß des Molekulargewichtes wird bei einem Vergleich der Erosionsprofile von PLA 2' und PLA 17' deutlich: die Erosionsdauer des niedermolekularen Poly(laktids) ist nicht nur verkürzt - das Erosionsprofil ist sogar auf die Erosionsphase reduziert. Möglicherweise gibt es auch bei PLA 2' eine Phase, in der keine Erosion stattfindet. Da die erste Probe zum Zeitpunkt $t = 7$ d genommen wurde, ist anzunehmen, daß diese Phase maximal sieben Tage dauert.

Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, zeigen die Quellungsprofile der Poly(laktide) unterschiedliche Verläufe.

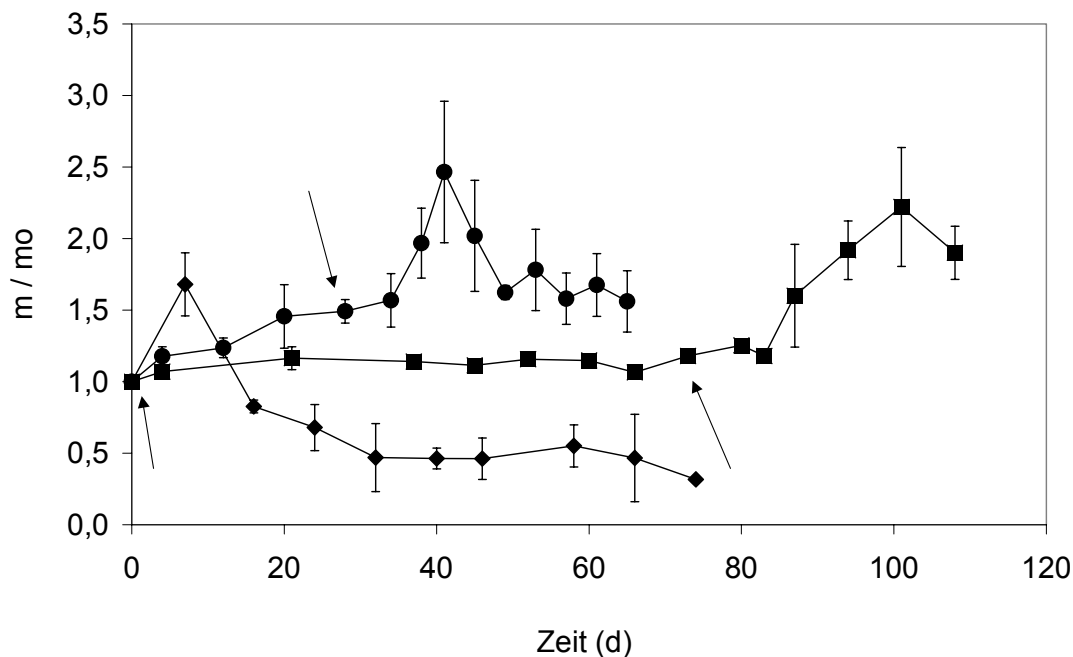


Abbildung 13: Quellungsprofile von PLA 2' (◆), PLA 11'H (●) und PLA 17' (■). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Während PLA 17' erst im Verlauf der Erosionsphase deutlich Wasser aufnimmt, nimmt PLA 11'H bereits in der erosionsfreien Phase Wasser auf. Kurz nach Einsetzen der Erosion erreicht der Quellungsgrad bei PLA 11'H ein Maximum. Die Unterschiede sind wahrscheinlich auf den unterschiedlichen Zustand der Endgruppen der beiden Polymere zurückzuführen [60, 88, 132]. Wie bereits beschrieben, kann PLA 11'H in größerem Ausmaß Wasser aufnehmen als PLA 17'. Wasseraufnahme ermöglicht Hydrolyse, die wiederum zu Erosion führt [47].

Bei PLA 2' zeigt weder das Quellungsprofil eine Wasseraufnahme, noch war makroskopisch während der ersten sieben Erosionstage ein Aufquellen der Matrices zu beobachten. Damit ähnelt das endgruppenveresterte PLA 2' in seinem Quellungsverhalten PLA 17'. Wenn auch die Quellungsprofile der bei pH 2 erodierten Poly(laktide) nicht identisch mit denen der bei pH 7,4 erodierten Polymere sind, so zeigen sie doch ein prinzipiell vergleichbares Quellungsverhalten, das vermutlich in starkem Maße von dem Zustand der Endgruppen abhängt [60, 88, 132].

Um aus den folgenden analytischen Untersuchungen Ergebnisse von Matrices zu erhalten, deren gesamter Querschnitt einem einheitlichen pH-Wert ausgesetzt war und bei denen infolgedessen der Einfluß der Autokatalyse eliminiert war, wurden ausschließlich

die Matrices und Erosionsmedien aus den bei pH 2 durchgeführten Studien analysiert. Darüberhinaus wurden sämtliche weitere Erosionsstudien bei pH 2 durchgeführt.

4.1.4 pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 2

Um auch bei den Erosionsstudien bei pH 2 die Auswirkungen von Erosion auf pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums beurteilen und um eine qualitative Aussage über die Freisetzung von Degradationsprodukten treffen zu können, wurden pH-Wert und Oberflächenspannung der Erosionsmedien bestimmt. Bei dem initialen pH-Wert des Erosionsmediums von $\text{pH} = 2$ und einem Milchsäure- pK_S -Wert von $\text{pK}_S = 3,57$ [106] war theoretisch bei vollständiger Matrix-Hydrolyse eine Absenkung des pH-Wertes auf maximal $\text{pH} = 1,82$ möglich. Dies entspricht einer Abnahme des Ausgangs-pH-Wertes um 9 %. Die Abbildungen 14 - 16 zeigen die Veränderungen von pH-Wert und Oberflächenspannung während der Erosionsstudien.

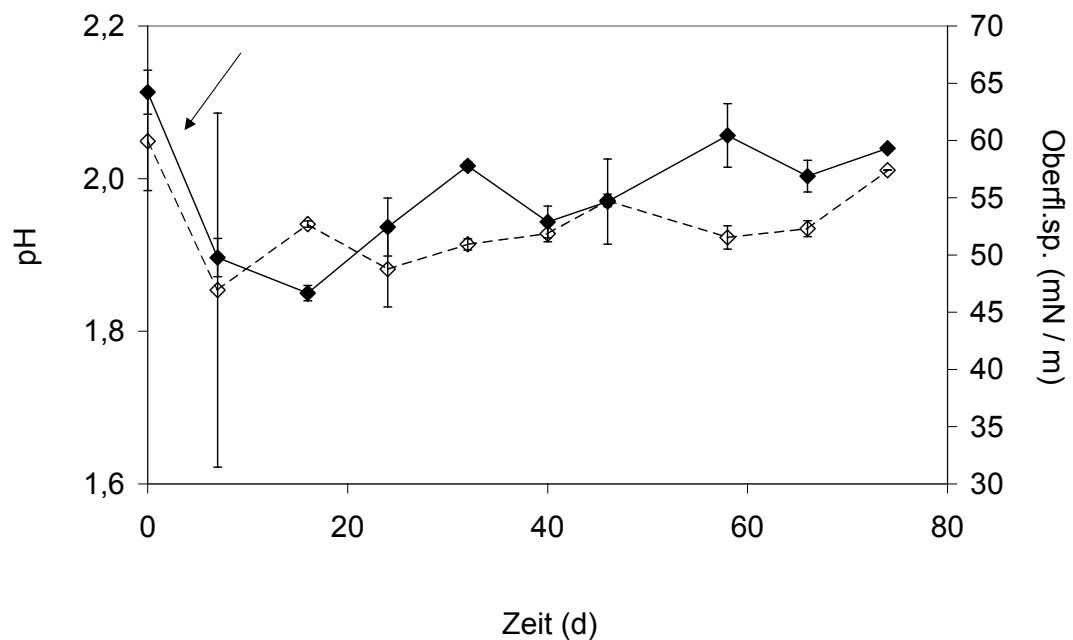


Abbildung 14: Veränderung von pH-Wert (\blacklozenge) und Oberflächenspannung (\diamond) des Erosionsmediums von PLA 2'. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

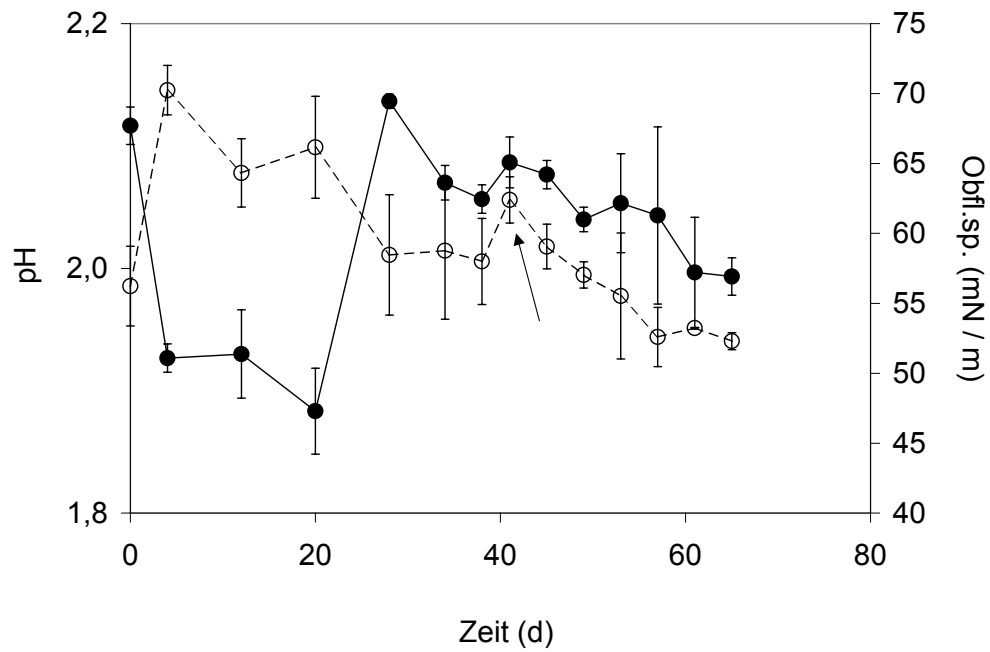


Abbildung 15: Veränderung von pH-Wert (●) und Oberflächenspannung (○) des Erosionsmediums von PLA 11'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

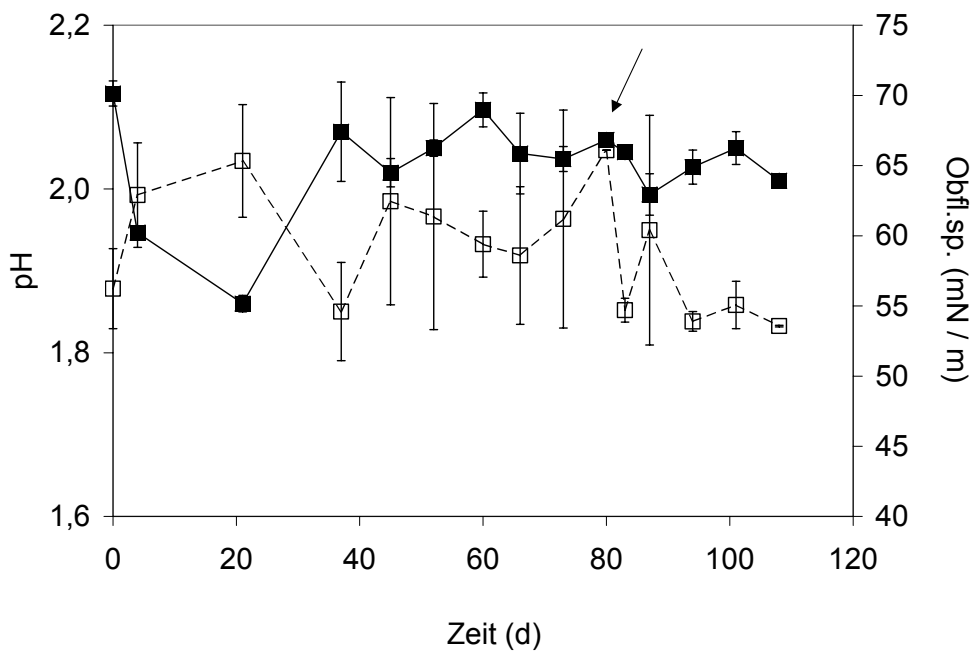


Abbildung 16: Veränderung von pH-Wert (■) und Oberflächenspannung (□) des Erosionsmediums von PLA 17'. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Wie bei der Erosion bei pH 7,4 verändern sich die gemessenen Werte während der Erosionsstudien. Ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Werten und dem Einsetzen der Erosion ist bei den drei Medien erkennbar: mit Einsetzen der Erosion nehmen pH-Wert und Oberflächenspannung ab. Am deutlichsten ist dies bei dem PLA 2'-Medium erkennbar: innerhalb der ersten sieben Probenstage, innerhalb derer die Erosion einsetzt, nimmt die Oberflächenspannung um mehr als 20 % und der pH-Wert um 10 % ab. Bei dem PLA 17'H-Medium nimmt die Oberflächenspannung vom Erosionsbeginn bis zum Ende der Erosionsstudie um fast 20 % ab, bei dem PLA 11'H-Medium um 16 %. Der pH-Wert des PLA 11'H-Mediums nimmt von seinem Höchstwert vor Einsetzen der Erosion bis zum Ende der Erosionsstudie um 6,7 % ab. Die relativ hohen pH-Wert-Abnahmen, bei PLA 2' trotz unvollständiger Erosion über den theoretisch möglichen Wert hinaus, sind vermutlich auf Meßungenauigkeiten des pH-Meters im Prozentbereich zurückzuführen. Die Messungen zeigen jedoch, daß sich Erosion auch auf ein Erosionsmedium von pH 2 relativ stark auswirkt und daß die gemessenen Parameter auch bei einem Erosionsmedium von pH 2 eine Indikatorfunktion für Erosion haben.

4.1.5 Untersuchung der Degradation erodierter Matrices mittels GPC

Um den Prozeß der Degradation zu untersuchen und um zu untersuchen, ob eine verzögert einsetzende Degradation möglicherweise zu der Verzögerung im Einsetzen der Erosion beiträgt, wurden die Molekulargewichte der erodierten Matrices per GPC bestimmt. Abbildung 17 zeigt die Degradationsprofile der Poly(laktide). Für die erodierten Poly(laktide) nimmt das Molekulargewicht von Anfang an ab. Damit setzt der Prozeß der Degradation deutlich früher ein als der der Erosion. Das bedeutet, daß sich Degradationsprodukte bis zum Einsetzen der Erosion in der Matrix ansammeln [83]. Der bei PLA 11'H und bei PLA 17' verzögert einsetzende Erosionsbeginn kann somit nicht auf eine verzögert einsetzende Degradation zurückgeführt werden. Vielmehr ist anzunehmen, daß auch bei Poly(laktiden) Perkulationsphänomene [48] entscheidend das Erosionsverhalten beeinflussen und in dem zweiphasigen Erosionsverlauf resultieren. Die in der erosionsfreien Phase fortschreitende Degradation läßt vermuten, daß der osmotische Druck im Matrixinneren vor Einsetzen der Erosion ansteigt. Dieser Effekt, der bereits für PLA-Mikropartikel beschrieben [18] ist, könnte wiederum zu der relativ hohen Wasseraufnahme beitragen. Die Degradationsprofile von PLA 11'H und PLA 17' zeigen

einen sigmoidalen Verlauf, der mehrfach für Poly(laktide) beobachtet wurde [57, 108, 137].

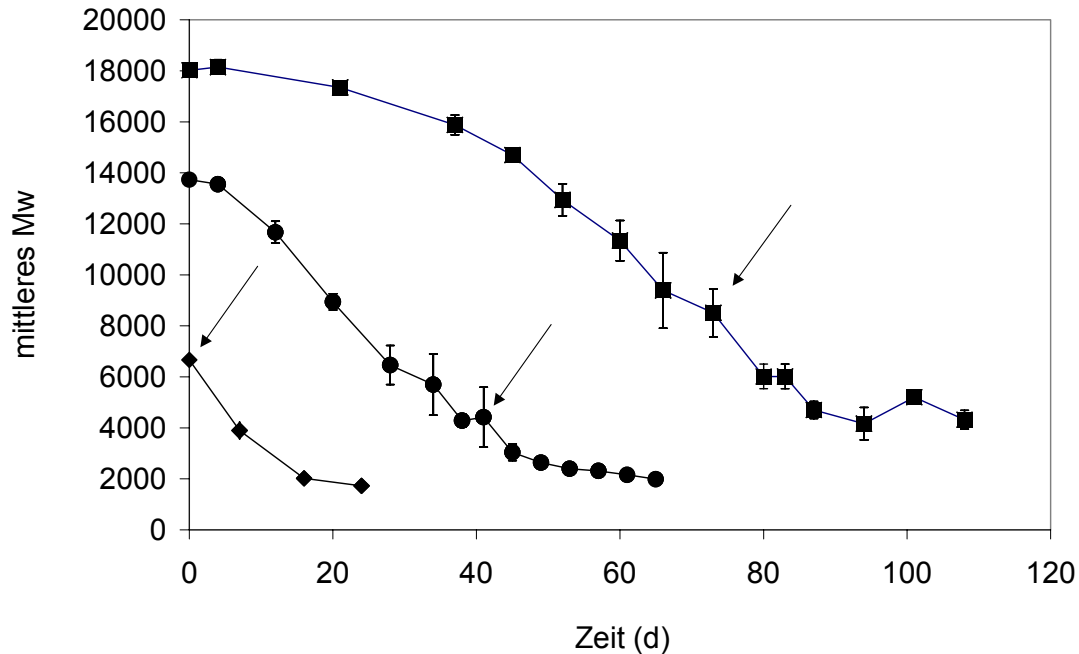


Abbildung 17: Degradationsprofile von PLA 2' (◆), PLA 11'H (●) und PLA 17' (■). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Die bei PLA 11'H erkennbar höhere Degradationsgeschwindigkeit könnte auf die unveresterten Endgruppen zurückgeführt werden. Im Vergleich zu veresterten Endgruppen ermöglichen sie eine stärkere Wasseraufnahme und damit eine verstärkte hydrolytische Aktivität. Der Zusammenhang zwischen dem Zustand der Endgruppen, dem Wassergehalt der Matrix und der hydrolytischen Aktivität könnte auch erklären, warum der Wassergehalt bei PLA 17' erst während der Erosionsphase am Ende der Erosionsstudie ein Maximum erreicht (vgl. Abb. 13). Zu diesem Zeitpunkt ist der Degradationsprozeß sehr weit fortgeschritten. Dementsprechend wird der Gehalt an unveresterten Carboxyl- und Hydroxygruppen in der Matrix im Vergleich zum Beginn der Erosion relativ hoch sein. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum das Feuchtgewicht bei PLA 17' erst im Laufe der Erosionsphase stark ansteigt [19].

Auffällig ist, daß sich bei den Poly(laktiden) das gemessene Molekulargewicht nach Einsetzen der Erosion nur noch in einem geringen Ausmaß ändert. Bei PLA 17' erreicht das Molekulargewicht ein Niveau von ca. 4.000 Da, bei PLA 11'H eines von ca. 2.000 Da. Letzteres zeichnet sich auch für PLA 2' ab, bei dem jedoch ab dem

Erosionstag $t = 32$ d die Masse für eine Molekulargewichtsbestimmung zu gering war. Die Beobachtung, daß die Poly(laktide) trotz unterschiedlichem Ausgangsmolekulargewicht bis auf ein annähernd gleiches Endmolekulargewicht abgebaut werden, ist in Übereinstimmung mit dem Ergebnis aus einer Erosionsstudie, bei der drei hochmolekulargewichtige Poly(laktide) mit Molekulargewichten im Bereich von 1×10^6 bis zu $0,25 \times 10^6$ Dalton erodiert wurden [108]. Auch hier endete die Degradation der Poly(laktide) bei einem Molekulargewicht von ca. 2.000 – 3.000 Da [108].

Es stellt sich die Frage, warum die Ketten nicht auf ein Molekulargewicht von weniger als 2.000 Da gespalten werden und warum die Degradationsgeschwindigkeit nicht gleichzeitig mit dem Quellungsgrad ein Maximum erreicht. Ein Grund könnte sein, daß es ein kritisches Molekulargewicht gibt, ab dem Oligomere löslich sind und ab dem diese löslichen Oligomere die Matrix verlassen, so daß sie nicht mehr durch eine GPC-Analyse der Matrices erfaßt werden können. In der Literatur wird ein kritisches Molekulargewicht von ca. 1.050 – 1.150 Dalton angegeben, ab dem Milchsäure-Oligomere wasserlöslich sind [103]. Da die gemessenen Molekulargewichts-Werte der Matrices ungefähr bei diesem Wert liegen, könnte dies eine Erklärung sein.

Für PLA 2' verläuft das Degradationsprofil anders als für PLA 11'H bzw. PLA 17'. Vergleicht man bei den Poly(laktiden) den Verlauf der Degradationsprofile ab dem Zeitpunkt, ab dem Erosion einsetzt, so liegt der Schluß nahe, daß bei PLA 2' der sigmoidale Verlauf aufgrund des niedrigen Ausgangsmolekulargewichts auf den Teil reduziert ist, in dem die Molekulargewichte zunächst deutlich abnehmen und sich anschließend oberhalb der Löslichkeitsgrenze nivellieren. Das Ergebnis, daß die gemessenen Ausgangsmolekulargewichte nicht identisch mit den vom Hersteller angegebenen Werten sind, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß der Hersteller für die Molekulargewichts-Bestimmung eine andere analytische Methode einsetzt. Darüberhinaus lassen sich per GPC keine absoluten Molekulargewichte bestimmen [61].

Um Aussagen über die Homogenität der Molekulargewichte in den erodierten Matrices treffen zu können, wurden die Polydispersitätsindices (PD-Indices) bestimmt. Aus Abbildung 18 geht hervor, daß sich die Polydispersitätsindices unterschiedlich entwickelten. Bei PLA 2' nimmt der PD-Index vom Beginn der Erosionsstudie an ab. Die Abnahme könnte auf den Erosionsprozeß zurückzuführen sein, der bei PLA 2' ebenfalls von Beginn der Erosionsstudie an abläuft. Es ist anzunehmen, daß Erosion zu einer Angleichung der Molekulargewichte innerhalb der Matrices und damit zu einer Abnahme

des PD-Wertes führt. Bei PLA 17' nimmt der PD-Index während der gesamten Erosionsstudie zu.

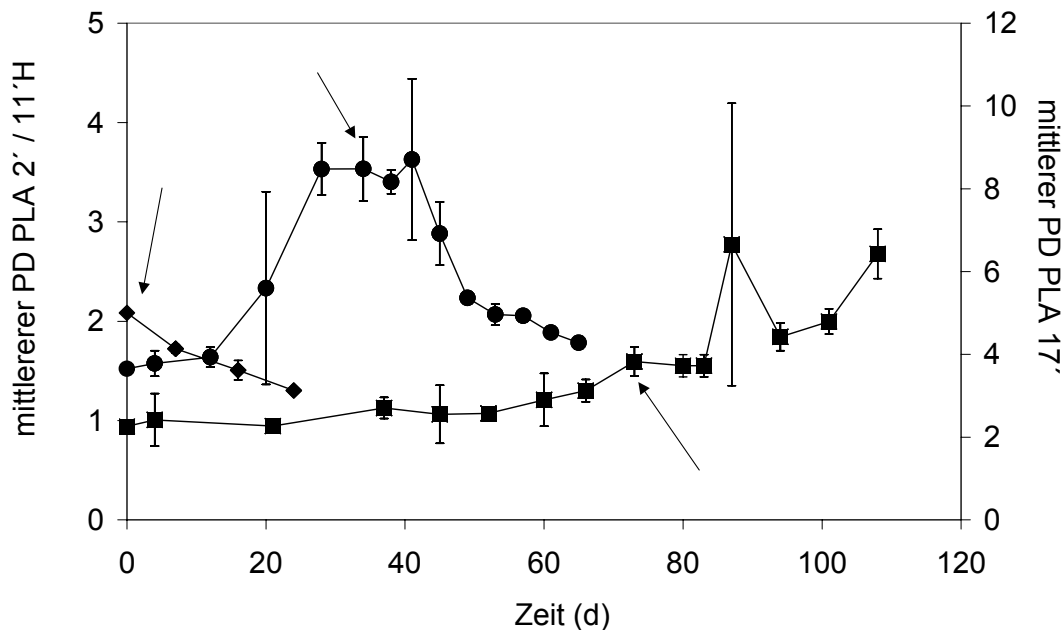


Abbildung 18: Entwicklung des Polydispersitätsindex von PLA 2' (◆), PLA 11'H (●) und PLA 17' (■). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Die Zunahme ist vermutlich auf den Einfluß der Degradation zurückzuführen, durch die die Inhomogenität der Molekulargewichte ansteigt. Die starke Ähnlichkeit im Verlauf des PD-Profiles und des Quellungsprofiles (Abb. 13) verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Wassergehalt in der Matrix und Degradation und könnte erklären, warum der PD-Index gegen Ende der Erosionsstudie relativ stark ansteigt. Bei PLA 11'H verläuft die Entwicklung des PD-Indexes in drei Phasen. Zu Beginn der Erosionsstudie steigt der Wert, dann bleibt er im Zeitraum $t = 28$ d bis $t = 41$ d konstant, und kurz nach Einsetzen der Erosion nimmt er ab. Während die Zunahme vermutlich auf den Einfluß der Degradation zurückzuführen ist, könnte die Abnahme auf den Einfluß der Erosion zurückgeführt werden. Auch bei PLA 11'H ist der Einfluß der Wasseraufnahme nicht zu übersehen: ab dem Zeitpunkt $t = 20$ d, wenn die Matrices bei einem Quellungsgrad von 46 % deutlich Wasser aufgenommen haben, steigt der PD-Index relativ stark an.

Bei einem Vergleich der PD-Werte von PLA 11'H und PLA 17' fällt auf, daß der PD-Index von PLA 17' im Maximum fast doppelt so hoch ist wie der von PLA 11'H. Dieser Unterschied weist darauf hin, daß die Inhomogenität der Molekulargewichte bei

PLA 17'-Matrices während der Degradation sehr viel größer ist als bei PLA 11'H. Zwei Faktoren könnten Ursache für dieses Phänomen sein: bei PLA 17' ist zum einen das Ausgangsmolekulargewicht größer, zum anderen ist die erosionsfreie Degradationsphase länger. Diese Faktoren könnten dazu beitragen, daß bei PLA 17' mehr Ketten mit unterschiedlichem Molekulargewicht entstehen.

4.1.6 Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium

Die Bestimmung von pH-Wert und Oberflächenspannung in den Erosionsmedien hatte gezeigt, daß diese Parameter mit Einsetzen der Erosion deutlich abnahmen. Daraus wurde auf eine Freisetzung von Degradationsprodukten geschlossen. Um die Freisetzung von Degradationsprodukten zu quantifizieren und um festzustellen, inwieweit Degradation mit der Freigabe von Degradationsprodukten einhergeht, wurde der Gehalt an Milchsäure in den Erosionsmedien bestimmt. Abbildung 19 zeigt die Mengen an Milchsäure, die freigesetzt wurden.

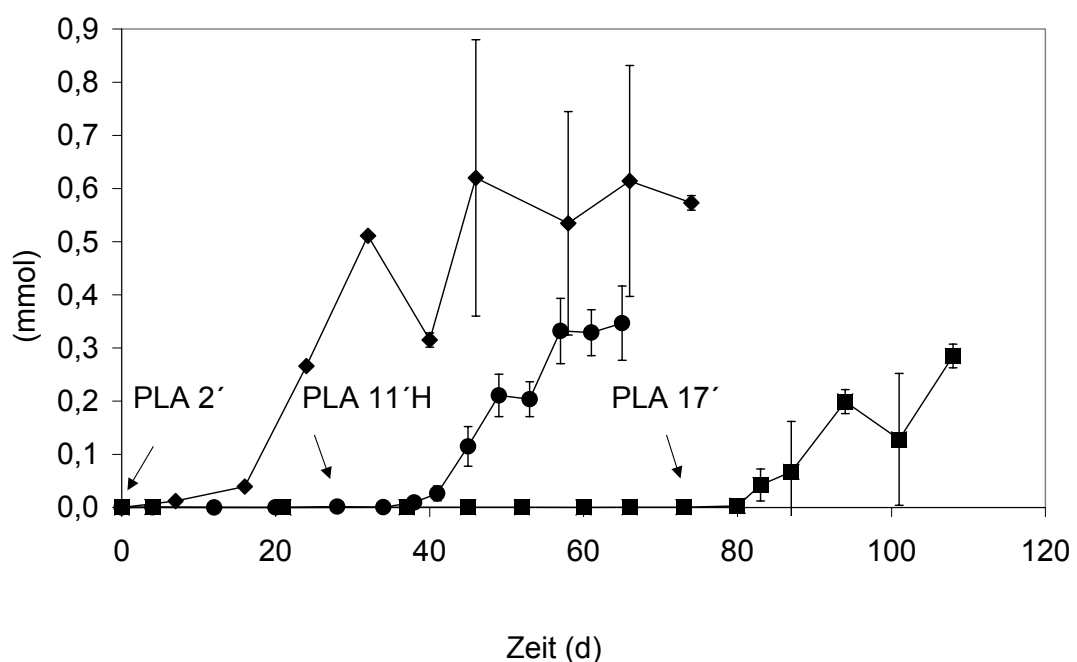


Abbildung 19: Menge der Degradationsprodukte in den Erosionsmedien, freigesetzt aus PLA 2' (◆), PLA 11'H (●) und PLA 17' (■). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Bis zum Einsetzen der Erosion ist keine Milchsäure in den Erosionsmedien nachweisbar. Erst kurz nach Einsetzen der Erosion steigt die Menge an Degradationsprodukten in den Medien an. Ein Zusammenhang zu den

Degradationsprofilen, die eine Abnahme des Molekulargewichtes von Beginn der Erosionsstudien an zeigen, ist damit nicht gegeben. Umso deutlicher ist der Zusammenhang zu den Erosionsprofilen: die Freisetzungprofile zeigen einen zu den Erosionsprofilen inversen Verlauf. Damit bestätigen die Freisetzungprofile die Erosionsprofile.

4.1.7 Untersuchung der Kristallinität erodierter Matrices mittels WAXD

Es gibt Hinweise darauf, daß intrinsisch amorphe Poly(D,L-laktide) bei hydrolytischer Degradation kristalline Strukturen ausbilden [84]. Entsprechende morphologische Veränderungen können durch Röntgenbeugung nachgewiesen werden [62, 84]. Um zu untersuchen, ob die erodierten Matrices während der Erosionsstudien kristallisierten, wurden sie per WAXD analysiert. Abbildung 20 zeigt beispielhaft ein Diffraktogramm von PLA 2' und PLA 17', jeweils zu Beginn der Erosionsstudie.

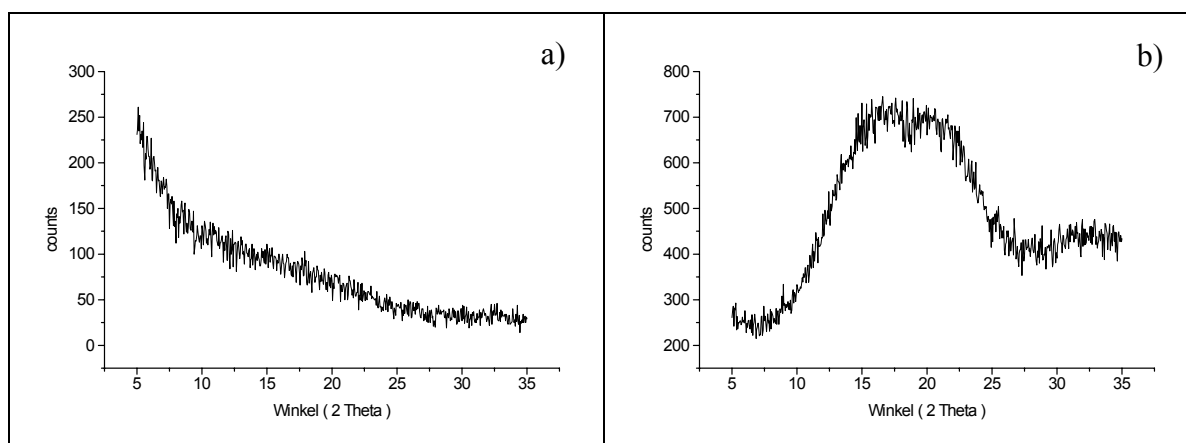


Abbildung 20: WAX-Diffraktogramme von PLA 2' nach $t = 7 d$ (a) und von PLA 17' nach $t = 4 d$ (b).

Die Diffraktogramme, deren Intensitätskurve aus einer einzigen breiten Verteilung ohne Beugungsmaxima besteht, sind typisch für amorphe Substanzen [11, 84]. Sämtliche weiteren Diffraktogramme von PLA 2' und PLA 17' - einschließlich der nicht-erodierten Ausgangssubstanzen - unterscheiden sich von den zwei gezeigten entweder nur unwesentlich oder gar nicht. Das bedeutet, daß die durch WAXD-Untersuchungen erfaßbare Morphologie von PLA 2' und 17' von den Prozessen der Quellung, Degradation und Erosion nicht beeinflusst wurde. Zu einem vollkommen anderen Ergebnis führte die Untersuchung der Matrices von PLA 11'H. Mit zunehmender Erosionszeit änderten sich

die Diffraktogramme. Abbildung 21 zeigt, daß ab $t = 20$ d drei Peaks sichtbar werden, deren Intensität bis zum Ende der Erosionsstudie zunimmt.

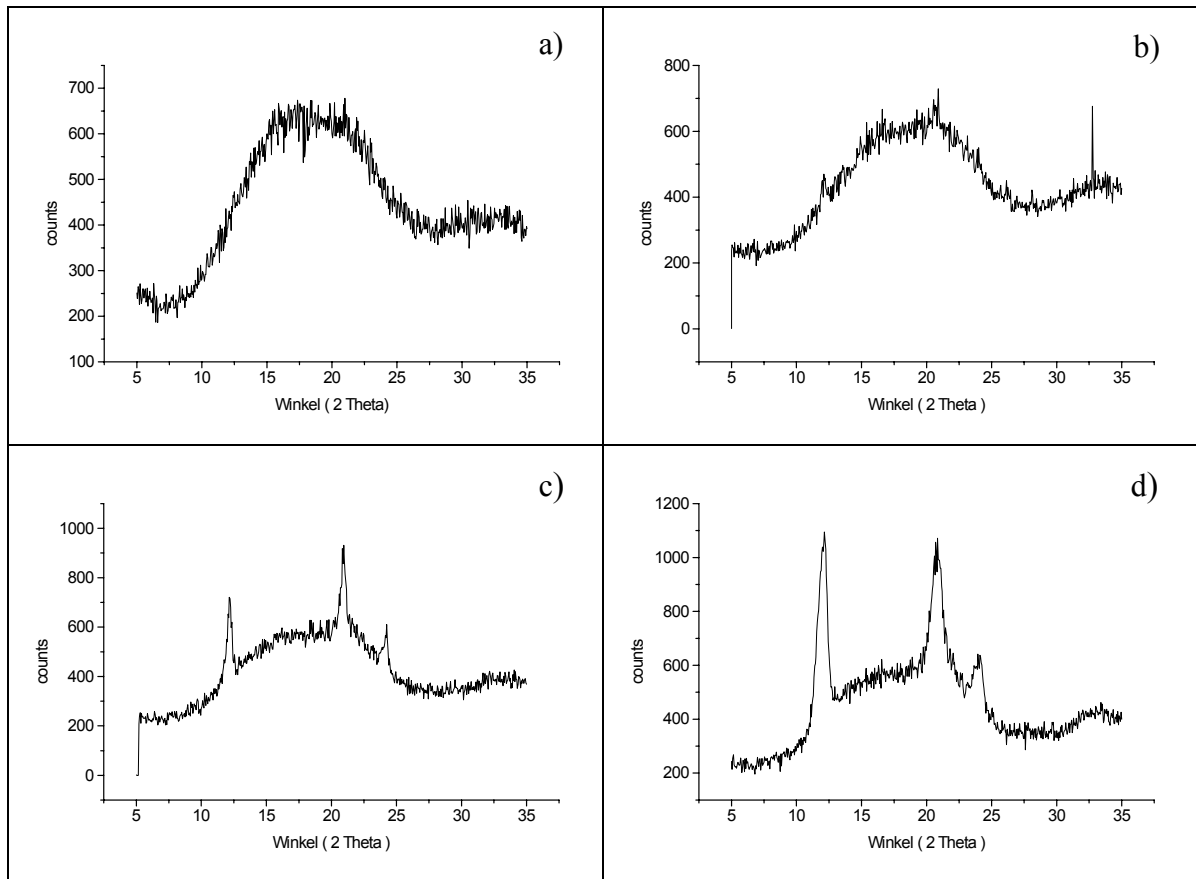


Abbildung 21: WAX-Diffraktogramme von PLA 11'H nach $t = 4$ d (a), $t = 28$ d (b), $t = 41$ d (c) und $t = 53$ d (d).

Die Peaks, die bei $\theta = 6,075^\circ$, $\theta = 10,425^\circ$ und $\theta = 12,05^\circ$ liegen, zeigen deutlich, daß sich in den Matrices kristalline Strukturen ausgebildet haben. Aus der Intensität der Peaks wurde der Grad der Kristallinität errechnet. Abbildung 22 zeigt die Veränderungen im Kristallinitätsgrad und den Erosionsbeginn. Aus der Abbildung geht hervor, daß die Kristallinität im Laufe der Erosionsstudie stark ansteigt. Es stellen sich zwei Fragen: wie ist die auftretende Kristallinität zu interpretieren, und wie ist die Ausbildung kristalliner Strukturen in den Matrices zu erklären? Vert hat gezeigt, daß beim Abbau von PLA kristalline Abbauprodukte entstehen können [84, 85]. Im Falle von racemischem PLA wurden diese als Komplexe identifiziert, die entweder aus oligomerer D- Milchsäure, aus oligomerer L- Milchsäure oder aus Oligomeren, die mit D- oder L-Milchsäure angereichert sind, bestehen [84, 85].

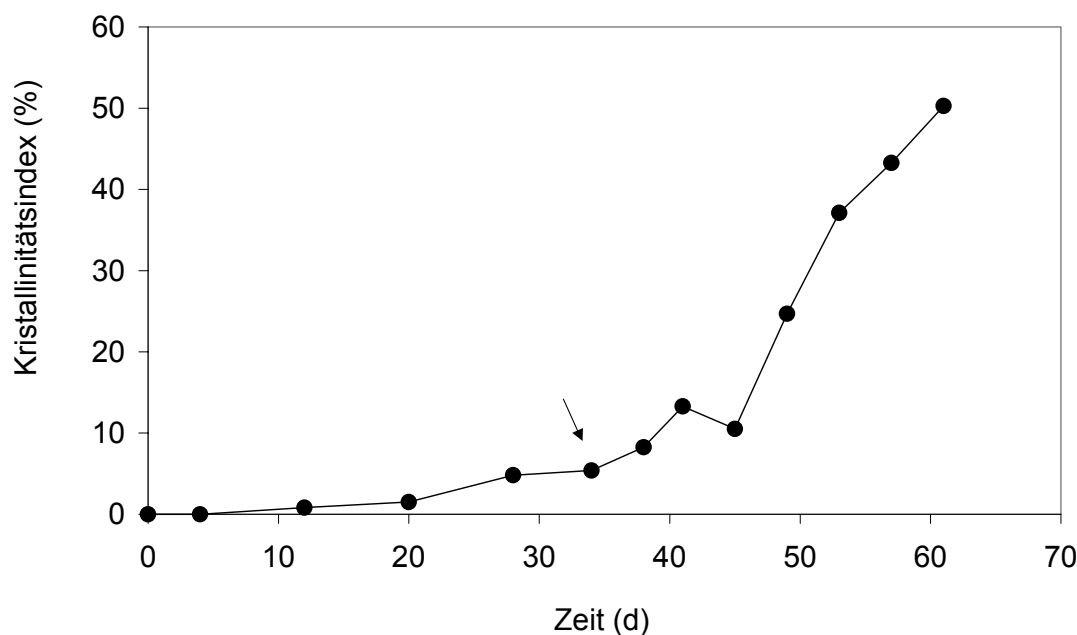


Abbildung 22: Entwicklung des Kristallinitätsindex (KI) von PLA 11'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Möglicherweise sind die Komplexe auch aus mehreren der genannten Oligomeren aufgebaut [84, 85]. Die von Vert gezeigten WAX-Diffraktogramme weisen drei Peaks auf, lokalisiert bei $\theta = 6,0^\circ$, $\theta = 10,35^\circ$ und bei $\theta = 12,0^\circ$. Da die Peaks der erodierten PLA 11'H-Matrices bei nahezu identischen Winkeln liegen, liegt der Schluß nahe, daß sich auch bei PLA 11'H die von Vert beschriebenen oligomeren Komplexe ausgebildet haben. Voraussetzung für die Ausbildung dieser Komplexe ist, daß durch die Synthese in den Polymeren ausreichend lange Poly(L-Milchsäure)- und Poly(D-Milchsäure)-Sequenzen vorhanden sind. Laut Herstellerangabe [14] wird PLA 11'H durch Ringöffnungspolymerisation synthetisiert. Dadurch entstehen überwiegend isotaktische Polymerketten [22]. Es ist anzunehmen, daß diese während des Abbaus gespalten werden, so daß Oligomere mit zunehmendem Gehalt an L- und D-Milchsäure entstehen [84]. Die durch die Spaltung entstandenen Oligomere sollten, wie für hochmolekulargewichtiges PLLA und PDLA [135] sowie für L- und D-Milchsäure-angereicherte Copolymere [133] gezeigt, die Ausbildung der Komplexe ermöglichen. Inwieweit die Spaltung der Polymere zu Oligomeren stereoabhängig erfolgt, ist bislang nicht geklärt. Vert vermutet in [84], daß die Spaltung stereoselektiv erfolgt, beläßt es allerdings bei der Formulierung dieser Hypothese und nimmt zu einem späteren Zeitpunkt in [57] an, daß die Kettenspaltung von PLA stereounabhängig erfolgt. Eine Frage ist noch unbeantwortet: Wie ist die Zunahme

der Kristallinität zu erklären? Wie aus Abbildung 22 hervorgeht, scheint der Anstieg der Kristallinität in enger Beziehung zum Erosionsprozeß zu stehen. Bis zum Einsetzen der Erosion steigt der Kristallinitätsindex leicht an, nach Erosionsbeginn nimmt die Kristallinität stark zu. Da kristalline Bereiche langsamer abgebaut werden als amorphe [85, 134], entstehen aus amorphen Bereichen entsprechend schneller lösliche Abbauprodukte. Damit ist die Zunahme vermutlich auf eine bevorzugte Ausbildung und Erosion amorpher Spaltprodukte zurückzuführen.

4.1.8 Untersuchung der thermischen Eigenschaften erodierter Matrices mittels modulierter DSC

Um den Einfluß der Erosion auf die thermischen Eigenschaften der Polylaktide zu untersuchen, wurden die erodierten Proben per DSC analysiert. Anhand des Thermogramms der nicht erodierten Ausgangssubstanz von PLA 2', dargestellt in Abbildung 23, soll beispielhaft der Signalverlauf eines vollständigen DSC-Laufs erläutert werden. Das dreiteilige Thermogramm zeigt das Wärmestromsignal vom ersten Aufheizen, vom Abkühlen und vom zweiten Aufheizen. Beim ersten Aufheizen tritt ein Glasübergang auf, erkennbar an der Stufe im Thermogramm. Für PLA 2' liegt dieser Glasübergang bei 30 °C. Der Glasübergang ist von einem endothermen Maximum überlagert, das auf eine Enthalpielaxation zurückzuführen ist [31]. Durch die Relaxation, die am Ende des Glasübergang-Bereiches auftritt [63], ändert sich die Beweglichkeit der Polymer-Ketten [20]. Unterhalb der Glasübergangstemperatur ist die Beweglichkeit der Ketten, bedingt durch eine ungeordnete Kettenstruktur, stark eingeschränkt [20]. Durch den Relaxationsprozeß wird diese Struktur aufgelöst, so daß sich oberhalb der Glasübergangstemperatur zusammenhängende Monomer-Einheiten relativ ungehindert gemeinsam bewegen können und dadurch Konformationsänderungen des Polymer-Rückgrates ermöglichen [20]. Da der Glasübergang ein reversibler Prozeß ist [31], gehen die Polymere auch beim zweiten Aufheizen vom glasartigen in den kautschukelastischen Zustand über. Auch beim zweiten Aufheizen ist der Glasübergang von einem Relaxationspeak überlagert. Da der Relaxationsvorgang ein irreversibler Prozeß ist [31], stellt sich die Frage, warum auch beim zweiten Aufheizen Relaxation auftritt.

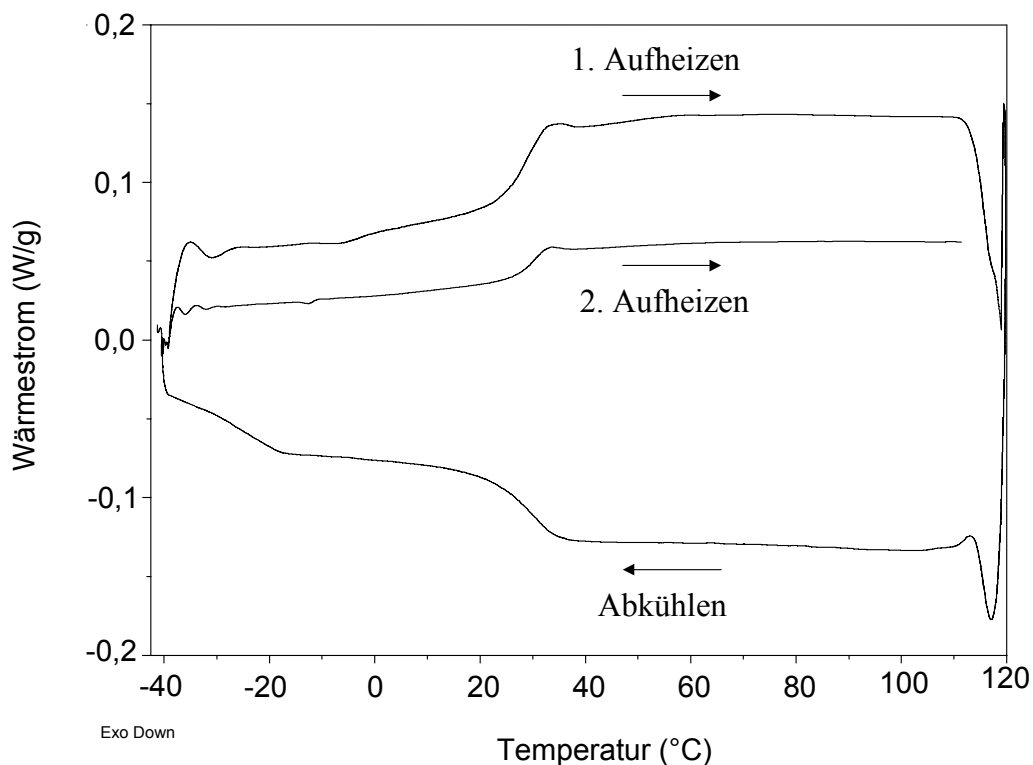


Abbildung 23: Thermogramm von nicht-erodiertem PLA 2'.

Möglicherweise liegt der Grund in der Abkühlgeschwindigkeit. Es ist anzunehmen, daß diese mit $5\text{ °C} / \text{min}$ so hoch ist, daß bei der Ausbildung des Glaszustandes erneut strukturelle Defekte entstehen [131]. Erst bei dem darauf folgenden Aufheizen kommt es zur Relaxation dieser Defekte, was entsprechend in der zweiten Relaxationsendothermen zum Ausdruck kommt. Die Bestimmung der Glasübergangstemperaturen aus den drei DSC-Läufen führt zu leicht abweichenden Ergebnissen. Gegenüber dem ersten Heizlauf ist die Glasübergangstemperatur im zweiten Heizlauf erhöht ($T_g = 32,48\text{ °C}$), im Abkühllauf erniedrigt ($T_g = 28,4\text{ °C}$). Die Unterschiede sind auf zwei Faktoren zurückzuführen: wesentlich für die Abweichungen ist die thermische Vorbehandlung der Probe. Während das Wärmestromsignal des ersten Heizlaufs noch von der thermischen Vorgeschichte der jeweiligen Probe beeinflusst ist, ist nach vollständigem Durchschmelzen der Probe nach dem ersten Heizlauf das Signal des zweiten Heizlaufs materialcharakteristisch [63]. Darüberhinaus führen die unterschiedlichen Heizraten von 5 °C im ersten bzw. 2 °C im zweiten Heizlauf zu meßtechnisch bedingten Differenzen [31]. Der Vergleich der Thermogramme von Proben zu unterschiedlichen Erosionszeitpunkten ermöglicht Rückschlüsse über Veränderungen der thermischen Eigenschaften während der Erosion.

Abbildung 24 zeigt ein Thermogramm von PLA 2' zu Beginn und gegen Ende der Erosionsstudie ($t = 7$ d bzw. $t = 46$ d).

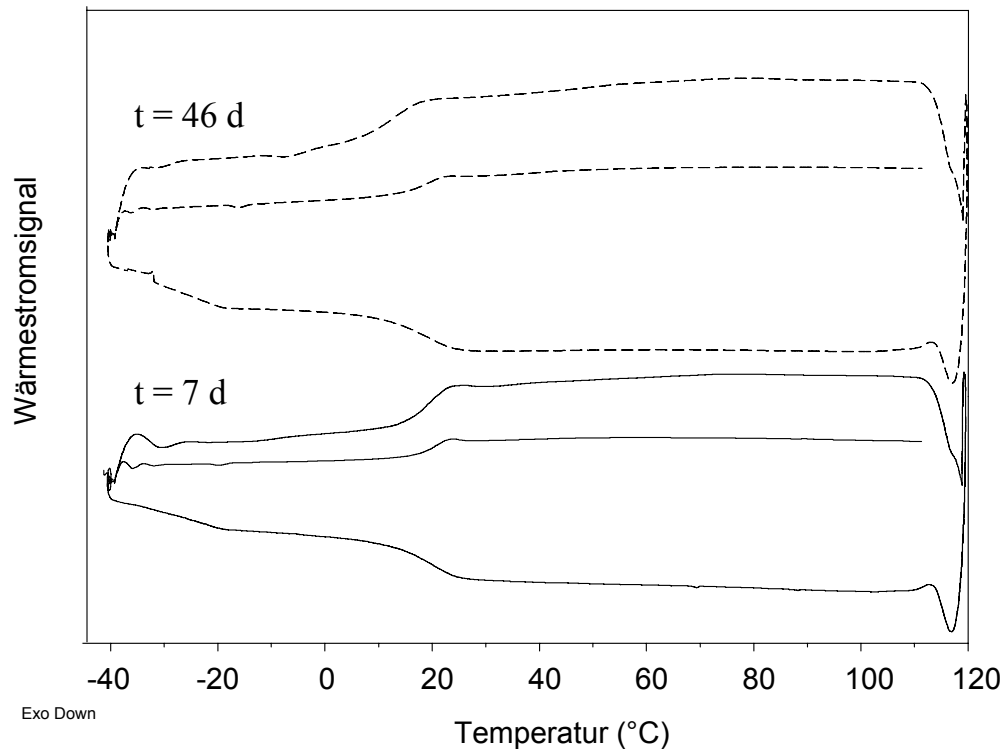


Abbildung 24: Thermogramme von PLA 2' nach $t = 7$ d und nach $t = 46$ d.

Anhand dieser Thermogramme im Vergleich zu dem der Ausgangssubstanz kann beispielhaft gezeigt werden, daß sich zwar die Glasübergangstemperatur während der Erosion ändert, daß aber keine weiteren thermischen Übergänge auftreten. Dies bestätigt die WAXD-Untersuchungen, die keinen Hinweis auf kristalline Strukturen in den Matrices gaben. Während die Thermogramme von PLA 17' ein vergleichbares Bild ergaben, führte die Auswertung der PLA 11'H-Thermogramme zu einem sehr viel komplexeren Ergebnis. Ab dem Zeitpunkt $t = 28$ d werden im ersten Heizlauf drei endotherme Übergänge erkennbar. Abbildung 25 zeigt den ersten Heizlauf zum Zeitpunkt $t = 28$ d. Da zu diesem Zeitpunkt langsam der Kristallinitätsindex ansteigt, könnten diese Endotherme auf das Schmelzen kristalliner Degradationsprodukte zurückgeführt werden. Im folgenden wird die Entwicklung der Peakmaxima und der Schmelzentahlpien beschrieben. Vergleichbare quantitative Untersuchungen sind in der Literatur bislang nicht beschrieben. In der Literatur finden sich bisher lediglich Angaben dazu, daß das Auftreten von Schmelzendothermen im Laufe der Erosion von Poly(laktiden) beobachtet wird [103].

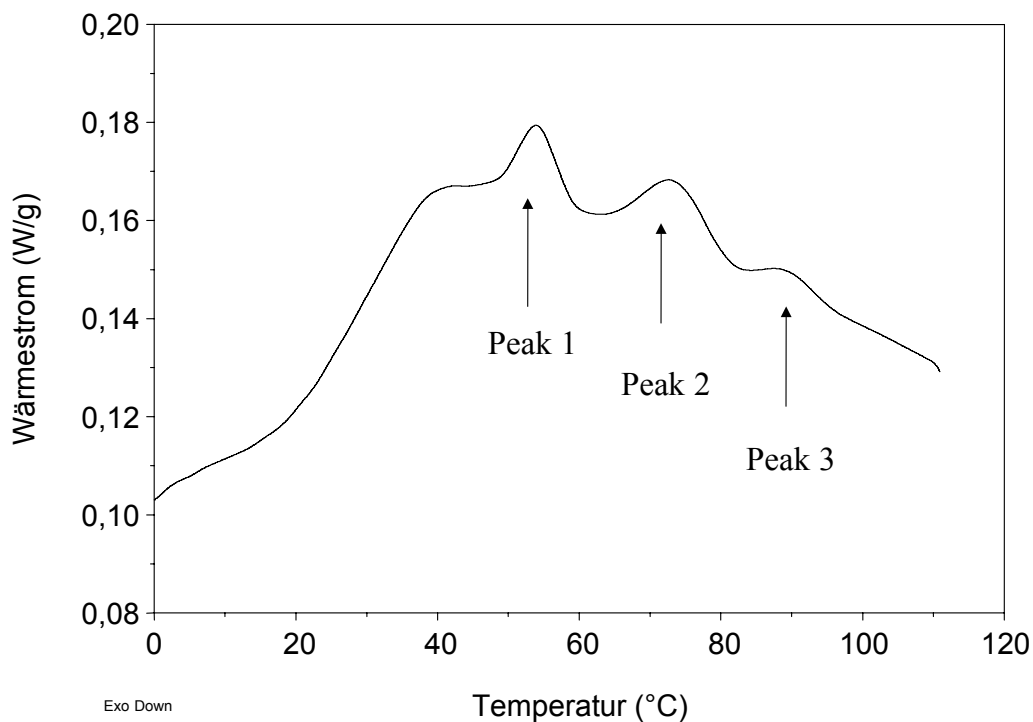


Abbildung 25: Erster Heizlauf des Thermogramms von PLA 11'H nach $t = 28$ d.

Von den drei Endothermen mit den Bezeichnungen Peak 1, Peak 2 und Peak 3 werden Peak 2 und Peak 3 bis zur letzten DSC-Probe ($t = 49$ d) durchgängig in allen Thermogrammen detektiert. Da die Peakmaxima leicht schwanken, wurde aus den Einzelwerten jeweils ein Mittelwert und die relative Standardabweichung berechnet. Bei Peak 2 und Peak 3 ergab sich ein Mittelwert von 73 °C bzw. von 89 °C mit einer relativen Standardabweichung von $2,14$ % bzw. $0,91$ %. Aufgrund der geringen relativen Standardabweichungen handelt es sich bei diesen Peaks möglicherweise um Endotherme kristalliner Abbauprodukte, die stabil bis zur letzten DSC-Probe in den Matrices vorhanden sind. Die Bestimmung der Schmelzenthalpien zeigte für Peak 2 und Peak 3 eine Enthalpiezunahme. Um feststellen zu können, inwieweit die Enthalpieänderungen mit der Änderung des Kristallinitätsindex korrelieren, wurden in Abbildung 26 und 27 Enthalpie und Kristallinitätsindex in Beziehung gesetzt. Aus den Abbildungen geht deutlich hervor, daß sich die Enthalpien parallel zum Kristallinitätsindex entwickelt haben. Welche Schlußfolgerung läßt sich daraus ziehen? Möglicherweise ist die Kristallinität hauptsächlich - eventuell ausschließlich - auf zwei Fraktionen zurückzuführen, von denen eine bei 73 °C, die andere bei 89 °C schmilzt.

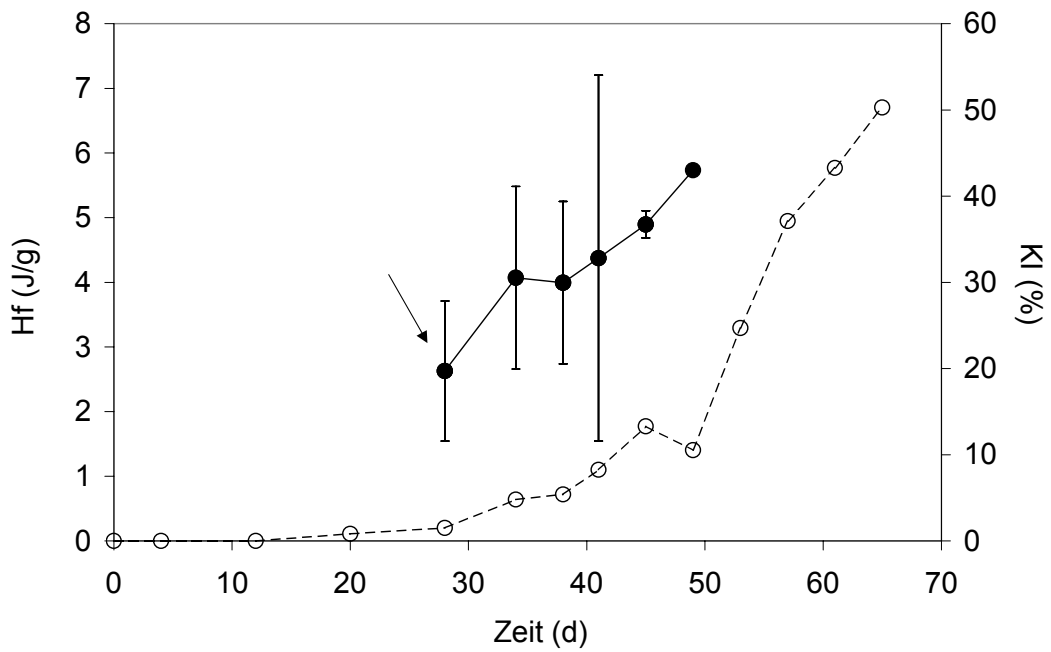


Abbildung 26: Schmelzenthalpie bei 73 °C (●) und Kristallinitätsindex (○) von PLA 11'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

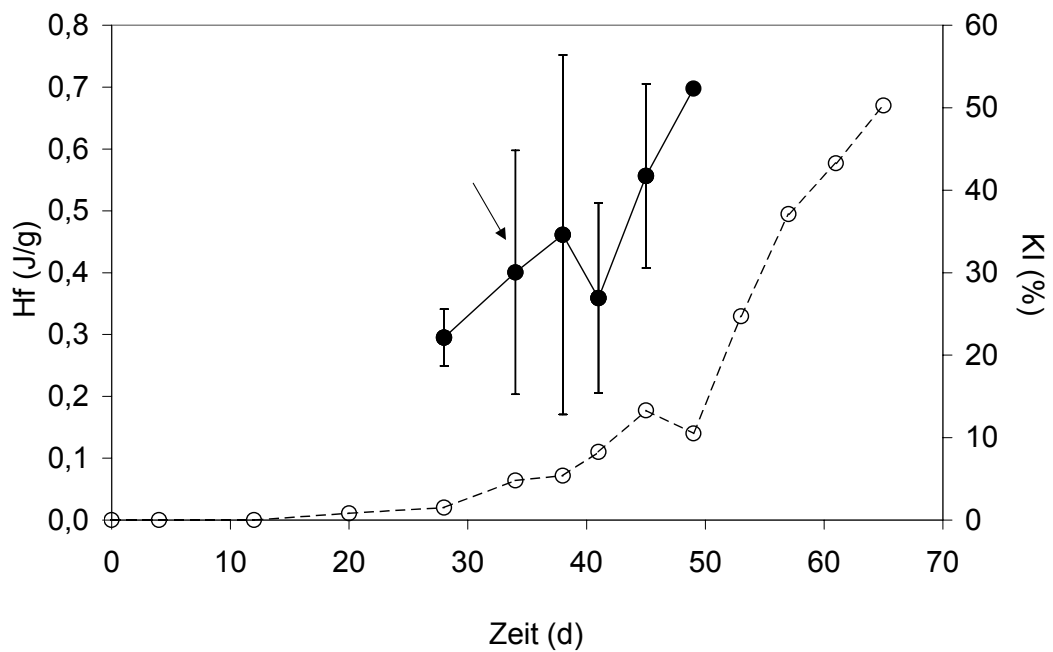


Abbildung 27: Schmelzenthalpie bei 89 °C (●) und Kristallinitätsindex (○) von PLA 11'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Peak 1 verändert sich sowohl im Hinblick auf die Temperatur als auch im Hinblick auf die Schmelzenthalpie abweichend von Peak 2 und Peak 3. Die Temperatur von Peak 1 fällt während der Erosion von 54 °C auf 49 °C. In Abbildung 28 ist die Temperatur zum Degradationsprofil in Beziehung gesetzt.

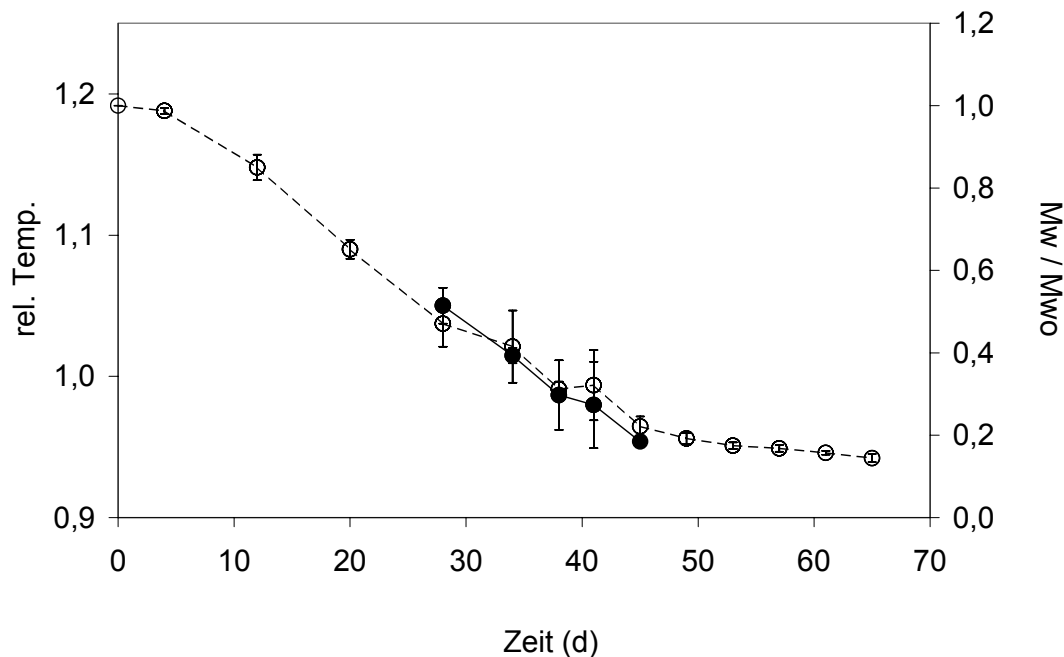


Abbildung 28: Veränderung der Temperatur des Schmelzpeaks (●) und Degradationsprofil (○) von PLA 11'H.

Die Abbildung zeigt, daß die Abnahme des Schmelzpunktes eine Folge der Degradation sein könnte. Ein Zusammenhang zwischen Schmelzpunkt und Molekulargewicht, der für Poly(L-laktide) belegt ist [66], besteht demnach möglicherweise auch für die kristallinen Produkte, die aus der Degradation von Poly(D,L-laktid) entstehen. Da der Schmelzpunkt einer Substanz u. a. von deren Kristallgröße abhängig ist [113], weist die Temperaturabnahme darauf hin, daß es in den Matrices möglicherweise Kristallite gibt, die während der Erosion abgebaut werden. Ein Abbau von Kristalliten müßte zu einer Abnahme der Schmelzenthalpie führen [113]. Abbildung 29 zeigt, daß die Schmelzenthalpie abnimmt und daß die Abnahme möglicherweise ebenfalls eine Folge der Degradation sein könnte. Dies unterstützt die Hypothese des Kristallit-Abbaus. Die Abbildungen 30 - 32 zeigen die Veränderungen der Glasübergangstemperaturen (T_g).

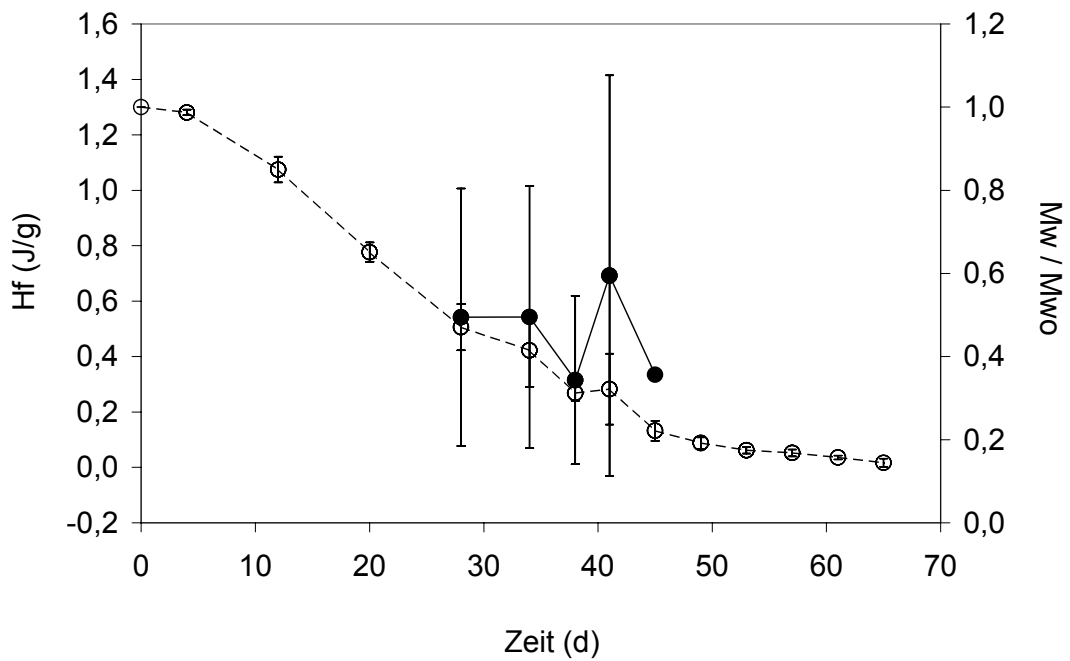


Abbildung 29: Schmelzenthalpie des Schmelzpeaks bei 54 – 49 °C (●) und Degradationsprofil (○) von PLA 11'H.

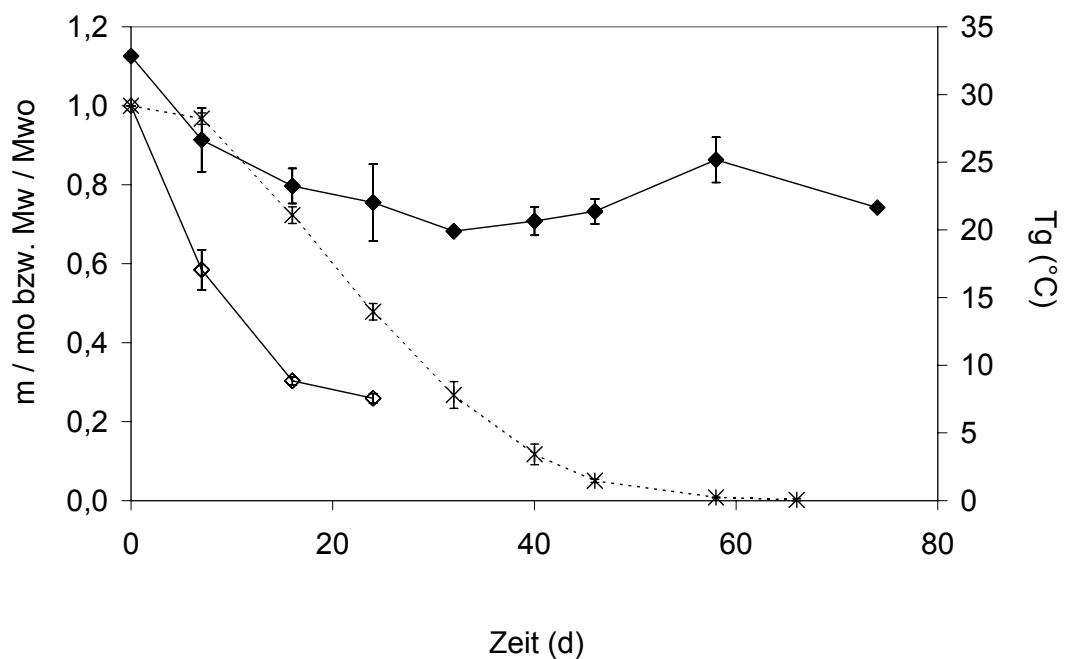


Abbildung 30: Veränderung der Glasübergangstemperatur (◆), Erosions- (★) und Degradationsprofil (◊) von PLA 2'.

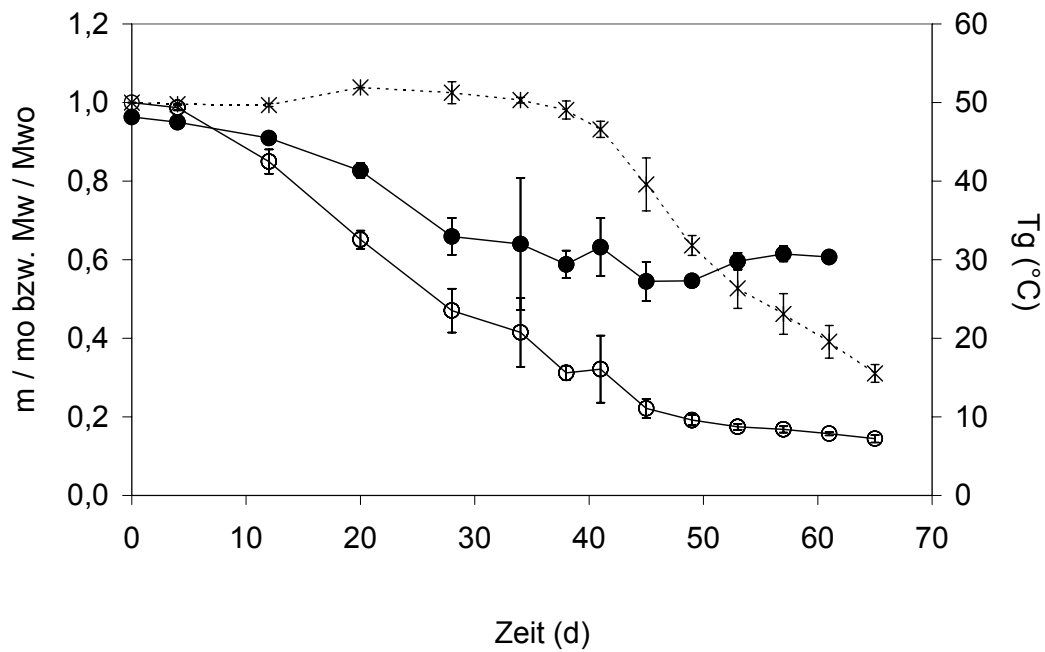


Abbildung 31: Veränderung der Glasübergangstemperatur (●), Erosions- (★) und Degradationsprofil (○) von PLA 11'H.

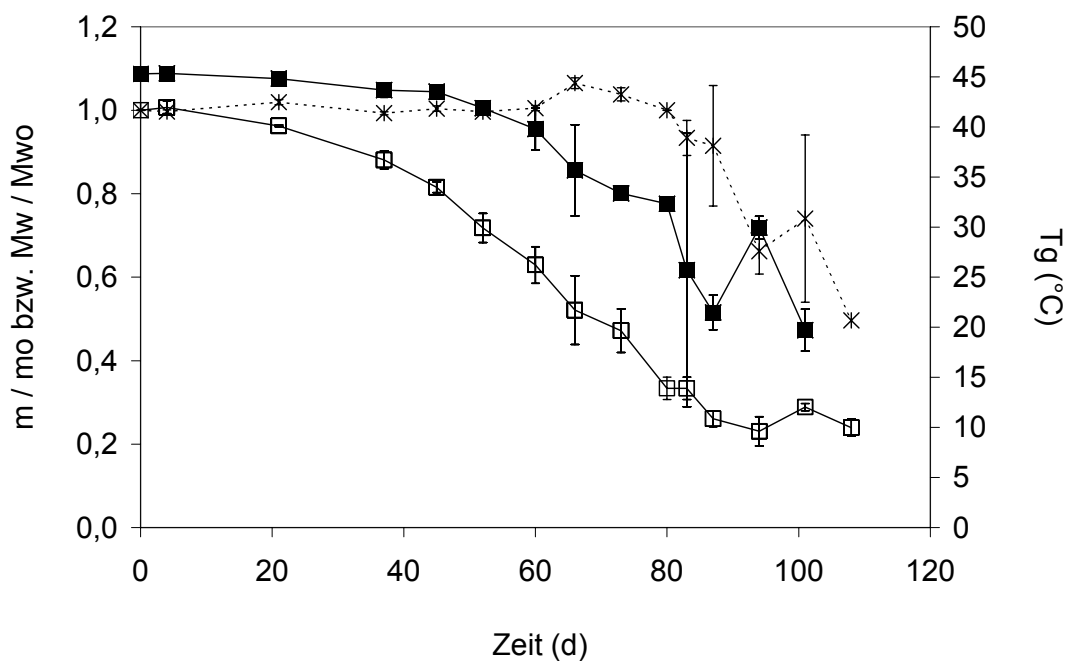


Abbildung 32: Veränderung der Glasübergangstemperatur (■), Erosions- (★) und Degradationsprofil (□) von PLA 17'.

Während für PLA 17' die Glasübergangstemperatur kontinuierlich fällt, nimmt sie bei PLA 11'H bis zum Einsetzen der Erosion ab und bleibt gegen Ende hin unverändert bzw. steigt wieder leicht an. Bei PLA 2' nimmt die Glasübergangstemperatur ebenfalls anfangs ab und nimmt gegen Ende der Erosionsstudie leicht zu.

Worauf sind diese Veränderungen zurückzuführen? Die Glasübergangstemperatur hängt von der chemischen Zusammensetzung einer Probe ab [113]. Bei Polymeren wird sie entscheidend vom Molekulargewicht einer Probe beeinflusst [63]. Dabei nimmt mit zunehmendem Molekulargewicht die Glasübergangstemperatur zu [63]. Sie nähert sich einem Grenzwert [63], der für Poly(D,L-laktide) bei ca. 57 °C liegt [66]. Um die Veränderungen bei den erodierten Poly(laktiden) erklären zu können, wurden die Änderungen im Molekulargewicht und in der Masse herangezogen. Während durch Degradation das Molekulargewicht und damit die Glasübergangstemperatur einer Probe erniedrigt werden [66], führt die Erosion kurzkettiger Degradationsprodukte zu einer Matrix aus unlöslichen längeren Ketten [83] und einer Glasübergangstemperatur, die höher als vor der Erosion ist [66]. Darüberhinaus wirken kurzkettige Degradationsprodukte als Weichmacher und tragen ebenfalls zu einer Absenkung der Glasübergangstemperatur bei [112]. Die Erosion dieser Weichmacher führt dagegen wiederum zu einer Erhöhung der Glasübergangstemperatur. Der Einfluß von Degradation und Erosion auf die Glasübergangstemperatur sind damit gegensätzlich. Für PLA 11'H und PLA 17' verläuft die Entwicklung der Glasübergangstemperatur in der erosionsfreien Phase erwartungsgemäß annähernd parallel zu der des Molekulargewichtes. In der Erosionsphase entwickelt sich die Glasübergangstemperatur bei PLA 17' weiterhin nahezu parallel zum Degradationsprofil, während die von PLA 11'H zunächst unverändert bleibt und am Ende, wenn das Molekulargewicht einen finalen Wert erreicht, wieder zunimmt bzw. stagniert. Ein Grund für dieses unterschiedliche Verhalten könnten der Unterschied in der Wasseraufnahme (s. Kap. 4.1.4) und die damit verbundenen Unterschiede in Degradations- und Erosionsgeschwindigkeit sein. Bedingt durch die unveresterten Endgruppen und das niedrigere Molekulargewicht ist bei PLA 11'H der Wassergehalt in der Matrix sehr viel höher als bei PLA 17' und Degradations- und Erosionsgeschwindigkeit sind dementsprechend ebenfalls größer (s. Kap. 4.1.3 und 4.1.5). Die relativ hohe Erosionsgeschwindigkeit könnte dazu führen, daß bei PLA 11'H die Konzentration kurzkettiger Degradationsprodukte in der Matrix und damit auch die Weichmacher-Konzentration relativ schnell abnimmt, so daß bei diesem Polymer in der Erosionsphase

der Einfluß der Erosion auf die Glasübergangstemperatur überwiegt. Bei PLA 17' scheint dagegen die geringere Erosionsgeschwindigkeit dazu zu führen, daß bei diesem Polymer in der Erosionsphase der Einfluß der Degradation und die damit verbundene Zunahme der Konzentration kurzkettiger Degradationsprodukte und Weichmacher überwiegt. Die Abnahme der Glasübergangstemperatur von PLA 2' läßt sich möglicherweise ebenfalls durch den Einfluß der Degradation, die mit relativ hoher Geschwindigkeit abläuft, erklären. Degradationsbedingt wird die Konzentration der genannten Produkte in den PLA 2'-Matrices relativ schnell ansteigen. Erst gegen Ende der Erosion, wenn der Masseverlust ca. 80 % beträgt, wird die Konzentration der kurzkettigen Degradationsprodukte und der Weichmacher erosionsbedingt so niedrig sein, daß die Glasübergangstemperatur wieder zunimmt.

4.1.9 Untersuchung des Einflusses des Molekulargewichts auf die Erosionsdauer

Um den Einfluß des Molekulargewichtes auf die Zeit bis zum Einsetzen der Erosion und auf die Gesamt-Erosionsdauer zu untersuchen, wurden Poly(laktide) mit den Molekulargewichten $M_w = 85.000$ Da, $M_w = 55.000$ Da, $M_w = 36.000$ Da, $M_w = 15.000$ Da und $M_w = 7.000$ Da erodiert. Abbildung 33 zeigt die Erosionsprofile dieser Polymere.

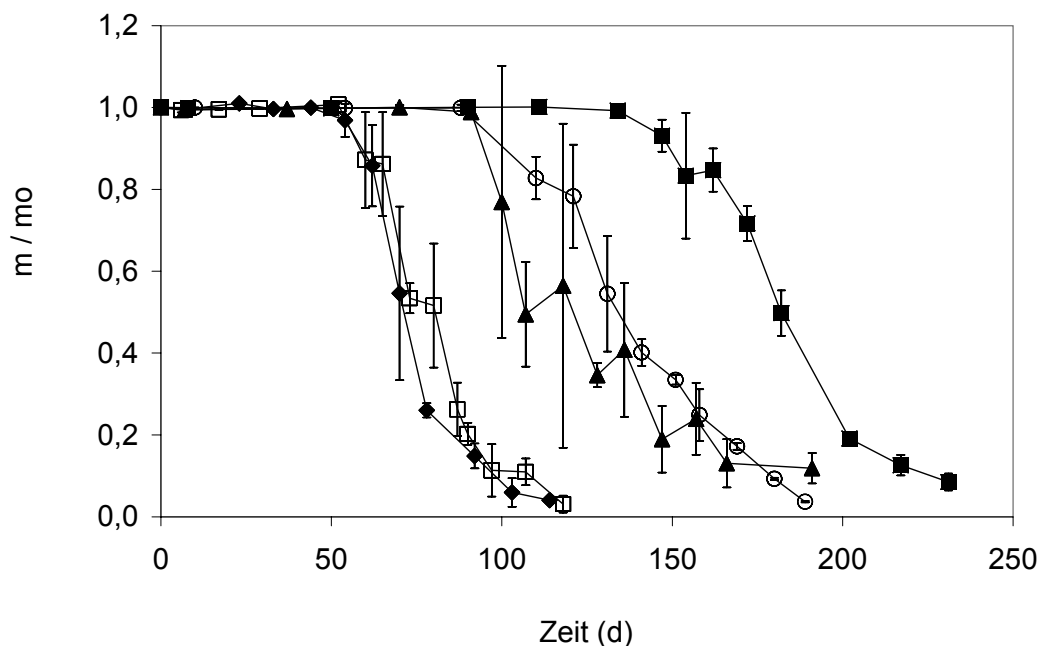


Abbildung 33: Erosionsprofile von PLA 7' (◆), PLA 15' (□), PLA 36' (▲), PLA 55' (■) und von PLA 85' (○).

Aus der Abbildung geht hervor, daß mit steigendem Molekulargewicht der Zeitraum bis zum Einsetzen der Erosion und die Gesamt-Erosionsdauer zunehmen. Eine Ausnahme bildet PLA 85', das trotz höchstem Molekulargewicht nicht am längsten erodiert. Um den Einfluß des Molekulargewichtes auf die genannten Zeiträume genauer bestimmen zu können, wurden in Abbildung 34 t_{onset} und $t_{20\%}$ gegen das Molekulargewicht aufgetragen. Bei den verwendeten Skalierungen sind die Standardabweichungen, die sich aus der Dreifach-Bestimmung ergeben, so klein, daß sie nicht mehr erkennbar sind.

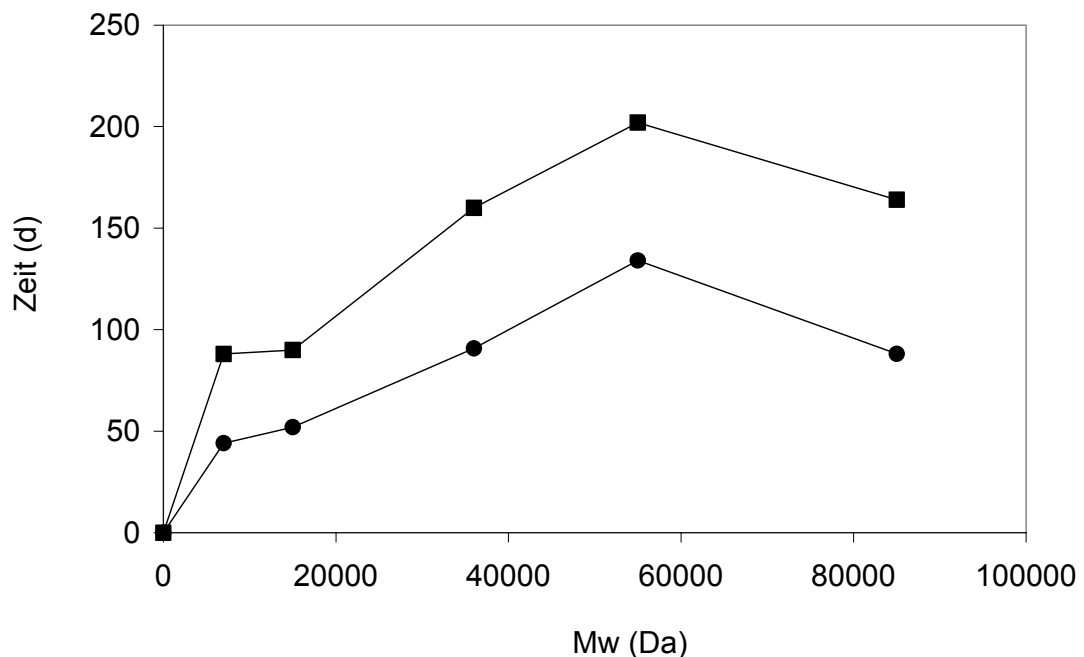


Abbildung 34: $t_{20\%}$ (■) und t_{onset} (●) von PLAs mit unterschiedlichem Mw.

Bis zum Molekulargewicht von $M_w = 55.000$ Da nehmen die Zeiten $t_{20\%}$ und t_{onset} mit dem Molekulargewicht linear zu. Anders verhält es sich mit dem hochmolekulargewichtigen PLA 85': trotz einer Zunahme des Molekulargewichtes nehmen die genannten Zeiten gegenüber PLA 55' nicht zu. Gibt es eine plausible Erklärung für das Ende der linearen Beziehung? Eine mögliche Erklärung ergibt sich aus der theoretischen Beschreibung des Degradationsprozesses, der der Erosion vorausgeht und der Voraussetzung für Erosion ist [48]. Dafür wurden folgende Annahmen getroffen:

- 1.) Der Polymerkettenabbau ist ein Zufallsereignis [26, 59],
- 2.) jede Bindung zwischen zwei Monomeren besitzt die gleiche Wahrscheinlichkeit, gespalten zu werden und

3.) die Lebenszeit einer Bindung ist unabhängig von der Lebenszeit aller anderen Bindungen.

Beschreibt man den Kettenabbau aufgrund dieser Annahmen als Poissonprozeß [89], läßt sich die Lebenszeit einer Bindung durch Gleichung (2) beschreiben.

$$E_{(t)} = \frac{1}{\lambda} \quad (2)$$

$E_{(t)}$ [Zeit] ist die Lebenszeit einer Bindung vom Beginn der Erosionsstudie bis zur Bindungsspaltung.

λ [Zeit⁻¹] ist die Geschwindigkeitskonstante der Spaltung.

Unter der Annahme, daß Erosion dann eintritt, wenn eine bestimmte Zahl von Bindungen gespalten ist [48], errechnet sich die Zeit bis zum Erosionseintritt nach (3) [35]:

$$E_{(t)n} = \frac{1}{\lambda} + \frac{1}{2\lambda} + \frac{1}{3\lambda} + \dots + \frac{1}{n\lambda} \quad (3)$$

$E_{(t)n}$ ist die Zeit, die bis zum Erosionseintritt vergeht.

n ist die Anzahl der hydrolytischen Spaltungen, die bis zum Eintritt des Erosionsprozesses erforderlich sind.

Daraus geht hervor, daß eine Zunahme der Anzahl der Bindungen und damit eine Zunahme des Molekulargewichtes die Zeit bis zum Erosionseintritt erhöht. Gleichzeitig nimmt aber das Ausmaß der Erhöhung mit zunehmender Anzahl der Bindungen ab. Das bedeutet, daß sich eine Erhöhung des Molekulargewichtes oberhalb von einem relativ hohen Molekulargewicht nur noch minimal auf die Erosionszeit auswirkt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Erosionszeit bei Polymeren einem oberen Grenzwert zustrebt.

4.1.10 Untersuchung des Erosions- und Degradationsverhaltens einer Matrix, die aus der physikalischen Mischung eines hochmolekulargewichtigen Poly(laktids) mit einem niedermolekulargewichtigen Poly(laktid) besteht

Durch die physikalische Mischung von hoch- und niedermolekulargewichtigem Poly(laktid) könnten die Eigenschaften von Poly(laktiden) als Materialien zur Wirkstofffreisetzung und als Membran-Materialien zur Gewebe-Regeneration optimiert werden [12, 92, 114, 115]. Für Poly(laktid)-Filme wurde gezeigt, daß sich das Erosionsverhalten derartiger Mischungen grundlegend von dem Erosionsverhalten der Einzelkomponenten unterscheiden kann [93]. Um das Erosions- und Degradationsverhalten einer Matrix zu untersuchen, die aus einer Poly(laktid)-Mischung besteht, wurde eine Erosionsstudie mit der physikalischen Mischung eines hochmolekulargewichtigen mit einem niedermolekulargewichtigen Poly(laktid) durchgeführt. Als hochmolekulargewichtige Komponente wurde ein Poly(laktid) mit $M_w = 130.000$ Da (PLA 130'H) eingesetzt, als niedermolekulargewichtige Komponente ein Poly(laktid) mit $M_w = 4.500$ Da. Für eine eindeutige Bestimmung der Molekulargewichte wurde das niedermolekulargewichtige Poly(laktid) mit Benzylalkohol markiert (Benzylalkohol-Poly(laktid) $M_w = 4.500$ Da (B-PLA 4,5')). Der Anteil des B-PLA 4,5' betrug 30 % (m/m). Abbildung 35 zeigt das Erosions- und Quellungsprofil der B-PLA 4,5' - PLA 130'H-Matrices. Das Erosionsprofil zeigt einen zweiphasigen Erosionsverlauf, der von einer verhältnismäßig geringen Masseabnahme bis zum Erosionstag $t = 42$ d und einer stärkeren Masseabnahme ab $t = 42$ d gekennzeichnet ist. Nach 58 Erosionstagen sind 50 % der Ausgangsmasse erodiert. Das Quellungsprofil zeigt eine Wasseraufnahme ab initio mit einer Zunahme auf den Maximalwert von 160 % in der ersten Phase der Erosionsstudie. Der Verlauf des Erosions- und Quellungsprofils ist damit prinzipiell vergleichbar mit dem Verlauf der Profile von PLA 11'H, PLA 17' und dem der Poly(laktide) mit unterschiedlichen Molekulargewichten. Anders verhält es sich mit der Erosionszeit: die $t_{50\%}$ und die $t_{20\%}$ der Mischung sind vergleichbar mit der $t_{50\%}$ und $t_{20\%}$ von PLA 11'H, nicht aber mit den Zeiten der höhermolekulargewichtigen Poly(laktide). Im Vergleich zu den höhermolekulargewichtigen Poly(laktiden) PLA 55'H und PLA 85'H ist die Erosionszeit stark verkürzt. Das bedeutet, daß die Beimischung eines niedermolekulargewichtigen Poly(laktids) zu einem hochmolekulargewichtigen nicht nur die Erosionszeit von Filmen [93] sondern auch die von Matrices stark beeinflusst.

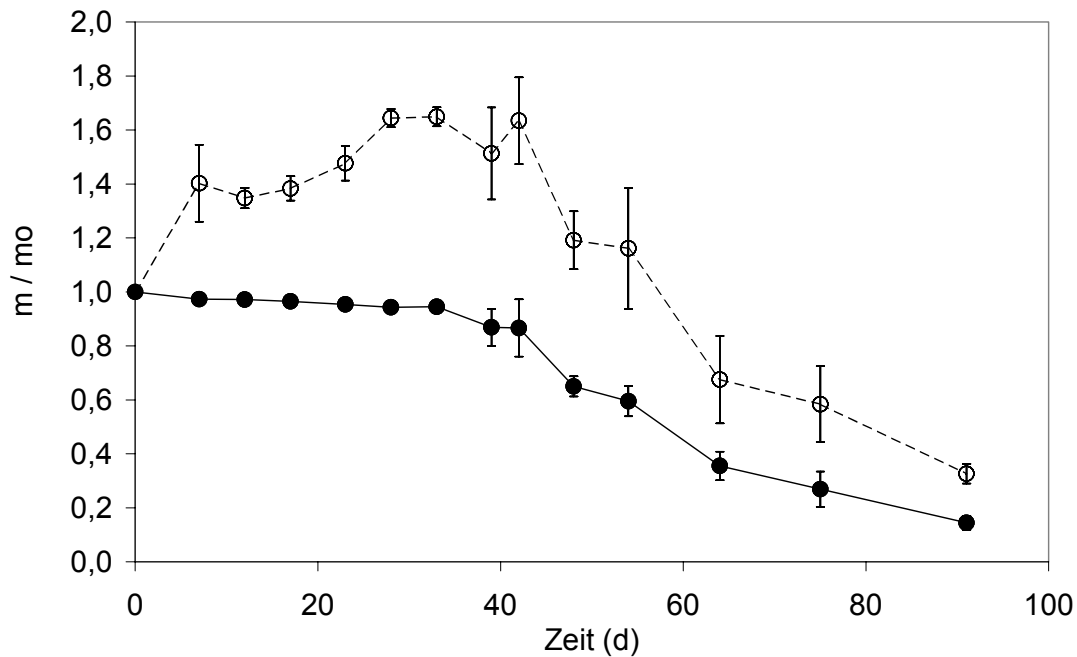


Abbildung 35: Erosions- (●) und Quellungsprofil (○) von B-PLA 4,5' - PLA 130'H.

Um den Einfluß der Mischung auf das Degradationsverhalten zu untersuchen, wurden die erodierten Matrices per GPC untersucht. Für eine eindeutige Bestimmung der Molekulargewichte der zwei Komponenten wurden die Molekulargewichte der PLA 130'H-Komponente aus dem Signal des Brechungsindexdetektors bestimmt, die der B-PLA 4,5'-Komponente aus dem Signal des UV-Detektors. Abbildung 36 zeigt die Entwicklung der Molekulargewichte während der Erosionsstudie. Die Abbildung zeigt, daß die Einzelkomponenten unterschiedlich degradierten. Dabei läßt sich für jede der Einzelkomponenten ein zweiphasiger Verlauf des Degradationsprofils erkennen. Bei PLA 130'H nimmt das Molekulargewicht in der ersten Phase bis zum Einsetzen der Erosion annähernd exponentiell ab. Ab dem Einsetzen der Erosion ändert sich das Molekulargewicht nur noch in geringem Ausmaß, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, daß ab $t = 48$ d das Molekulargewicht bei der Löslichkeitsgrenze von ca. 2.000 Da liegt und Degradationsprodukte von Poly(laktiden) mit $M_w < 2.000$ Da daher nicht mehr durch eine GPC-Analyse der Matrices erfaßt werden können. Bei B-PLA 4,5' verläuft die Degradation eher sigmoidal.

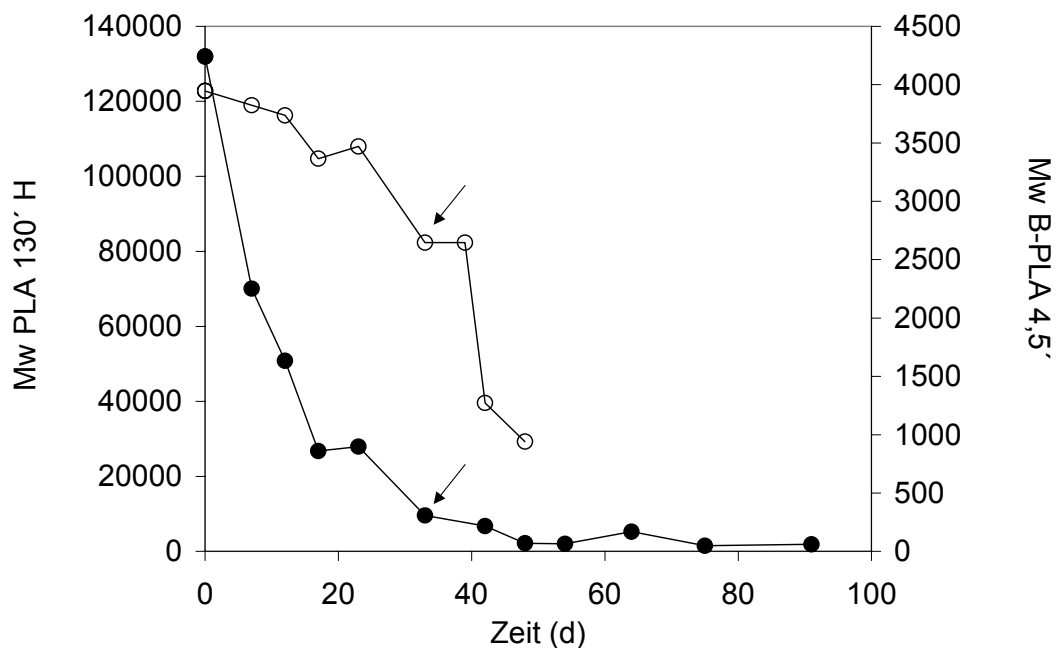


Abbildung 36: Degradationsprofil von PLA 130'H (●) und von B-PLA 4,5' (○). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Die Degradationsgeschwindigkeiten der zwei Komponenten verhalten sich damit gegensätzlich: während die Degradationsgeschwindigkeit für PLA 130'H in der ersten Phase relativ hoch ist, ist bei B-PLA 4,5' die Geschwindigkeit in der ersten Phase geringer und in der zweiten Phase relativ groß. Keines der Degradationsprofile ist in seinem Verlauf direkt mit dem von PLA 2', PLA 11'H oder PLA 17' vergleichbar. Das Profil von PLA 130'H ist sowohl in seinem Verlauf als auch in der Zeit bis zu einer Abnahme des Molekulargewichtes um 50 % mit dem der unveresterten Poly(laktid-co-glykolide) vergleichbar, deren Degradationsgeschwindigkeit größer ist als die der Poly(laktide). Möglicherweise ist die relativ hohe Degradationsgeschwindigkeit von PLA 130'H auf den katalytischen Einfluß von Degradationsprodukten des B-PLA 4,5' zurückzuführen. Die Molekulargewichts-Abnahme von B-PLA 4,5' in der ersten Phase der Erosionsstudie ist nicht nur im Vergleich zu PLA 130'H, sondern auch im Vergleich zu PLA 2' relativ gering. Während das Molekulargewicht von PLA 2' innerhalb der ersten drei Wochen um ca. 75 % abnimmt, beträgt die Abnahme bei B-PLA 4,5' im gleichen Zeitraum nur 11 %. Bislang läßt sich diese geringe Degradationsgeschwindigkeit nur hypothetisch erklären. Degradationsprodukte von B-PLA 4,5', die noch mit Benzylalkohol markiert sind, könnten neue Esterbindungen mit höhermolekulargewichtigen Degradationsprodukten von PLA 130'H eingehen. Derartige Umesterungsreaktionen könnten die Degradation von

B-PLA 4,5' kompensieren, so daß die Molekulargewichts-Abnahme bei B-PLA 4,5' zunächst eher gering erscheint. Das Degradationsverhalten der Einzelkomponenten in der Mischung könnte damit jeweils durch die andere Komponente beeinflusst sein.

Um zu untersuchen, ob in Poly(laktid)-Matrices tatsächlich Umesterungsreaktionen ablaufen, wurde die im folgenden Kapitel beschriebene Erosionsstudie durchgeführt.

4.1.11 Untersuchung, ob in Poly(D,L-laktid)-Matrices Umesterungsreaktionen ablaufen

Reaktionen, bei denen Alkohole und Carbonsäuren, die durch Esterhydrolyse entstanden sind, erneut unter Esterbildung reagieren, werden als Umesterungen bezeichnet. Es ist bekannt, daß Umesterungsreaktionen z. B. bei der Synthese von Co-poly(estern) oder von Diblock-Copolymeren mit Milchsäure- bzw. Poly(laktid)-Anteil auftreten [15, 37, 58]. Sie werden entweder ausgenutzt, um Polymere bestimmter Zusammensetzung [58] oder mit bestimmten Eigenschaften [37] zu synthetisieren oder die Reaktionsbedingungen werden so gewählt, daß keine Umesterungsreaktionen auftreten [15]. Ein weiteres Beispiel für das Auftreten von Umesterungsreaktionen ist der thermische Abbau von Poly(laktiden) [70]. Hier gelten intramolekulare Umesterungen als eine der Hauptreaktionswege [70]. Kaum untersucht ist bislang, ob in Poly(ester)matrices neben der hydrolytischen Esterdegradation Umesterungsreaktionen auftreten. Neue Esterbindungen könnten von Spaltprodukten aus der Esterhydrolyse oder auch von Monomeren oder Oligomeren, die während der Polymersynthese nicht zu Polymeren umgesetzt wurden, eingegangen werden. Das Auftreten derartiger Reaktionen könnte ein Grund dafür sein, warum in Poly(laktiden) wie PLA 17' die Polydispersität in der erosionsfreien Phase trotz Degradation und zunehmender Degradationsgeschwindigkeit relativ gering ist oder - wie bei PLA 11'H - zeitweilig auf einem Niveau stagniert. Darüberhinaus könnten Umesterungsreaktionen von nicht zu unterschätzender Bedeutung für die Applikation von Wirkstoffen sein, die in Polymermatrices inkorporiert sind. Sofern inkorporierte Wirkstoffe wie z. B. Proteine oder Peptide freie Hydroxy-, Amino- oder Carbonsäuregruppen tragen, könnten diese mit Degradationsprodukten oder den genannten Monomeren und Oligomeren zu Estern reagieren. Dies könnte die verfügbare Arzneistoffmenge reduzieren und eventuell dazu führen, daß therapeutisch notwendige Wirkstoff-Konzentrationen im Plasma nicht erzielt werden [90].

Ziel der im folgenden vorgestellten Erosionsstudie war es, zu untersuchen, ob in abbaubaren Poly(estern) neben der hydrolytischen Degradation Umesterungsreaktionen stattfinden. Repräsentativ für Poly(ester) wurde die Studie mit einem Poly(laktid) durchgeführt, das mit dem Fluoreszenzfarbstoff Pyrenbutanol physikalisch gemischt wurde. Pyrenbutanol trägt eine freie Alkoholgruppe und könnte dementsprechend mit Carbonsäuren Esterbindungen ausbilden. Um mögliche Umesterungsreaktionen nachweisen zu können, wurden die erodierten Matrices per GPC untersucht. Zur Signaldetektion wurden ein Brechungsindexdetektor und ein Fluoreszenzdetektor eingesetzt. Sofern sich der Fluoreszenzfarbstoff mit Carbonsäuren zu Estern umsetzt, müßte im Fluoreszenzdetektor im Verlauf der Erosionsstudie ein Signal für den veresterten Fluoreszenzfarbstoff erscheinen, das bei höheren Molekulargewichten als für den reinen Fluoreszenzfarbstoff liegt. Um eine optimale Auflösung der Signale von reinem Fluoreszenzfarbstoff und verestertem Poly(laktid) bzw. veresterten Degradationsprodukten zu erhalten, wurde ein hochmolekulargewichtiges Poly(laktid) mit $M_w = 130.000$ Da (PLA 130'H) eingesetzt. Da die Nachweisempfindlichkeit des Fluoreszenzfarbstoffes sehr hoch ist, wurde er in einer Konzentration von 0,64 % (m/m) eingesetzt. Abbildung 37 zeigt das Erosions- und Quellungsprofil der PLA-Pyrenbutanol-Mischung.

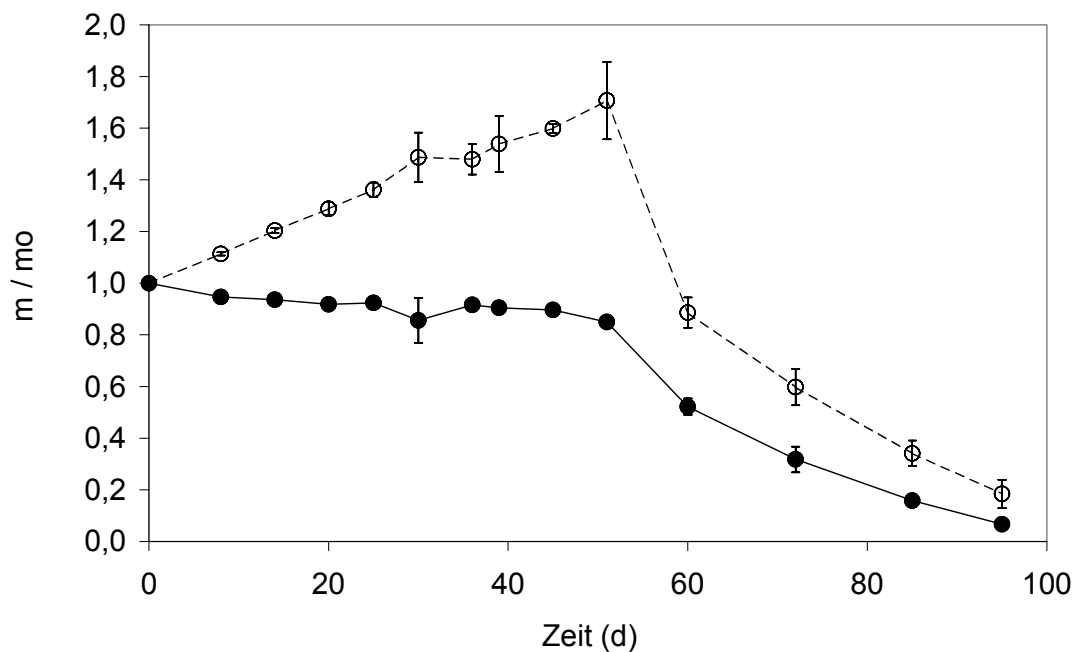


Abbildung 37: Erosions- (●) und Quellungsprofil (○) des Mischpolymer aus PLA 130'H und Pyrenbutanol (PLA-PB).

Erosions- und Quellungsprofil zeigen einen Verlauf, der dem der Poly(laktide) ähnelt. Zu Beginn der Erosionsstudie steigt der Wassergehalt in den Matrices. Er erreicht sein Maximum mit einer Wasseraufnahme von 80 % gegenüber der Ausgangsmasse zum Zeitpunkt $t = 51$ d. Ab diesem Zeitpunkt findet Erosion verstärkt statt. Ein relativ geringer Masseverlust ist allerdings schon von Beginn der Erosionsstudie an erkennbar. Damit weicht das Erosionsverhalten von dem der Poly(laktide) ab. Im Vergleich zu PLA 11'H ist die Erosionsdauer relativ gering. Während bei PLA 11'H die Masse zum Zeitpunkt $t = 55$ d nur noch 50 % der Ausgangsmasse beträgt, ist dies bei der erodierten Mischung trotz des hohen Molekulargewichtes der Poly(laktid)-Komponente bei ungefähr dem gleichen Zeitpunkt ($t = 61$ d) der Fall. Die relativ kurze Erosionszeit und die Masseabnahme ab initio könnten auf den Einfluß des gelösten Farbstoffes zurückgeführt werden [60].

Um die GPC-Signale der erodierten Mischung möglichst eindeutig interpretieren zu können, wurden zunächst die Signale der Einzelkomponenten der Mischung per GPC bestimmt. Abbildung 38 zeigt das Signal des Fluoreszenzfarbstoffes, detektiert mit dem Fluoreszenzdetektor.

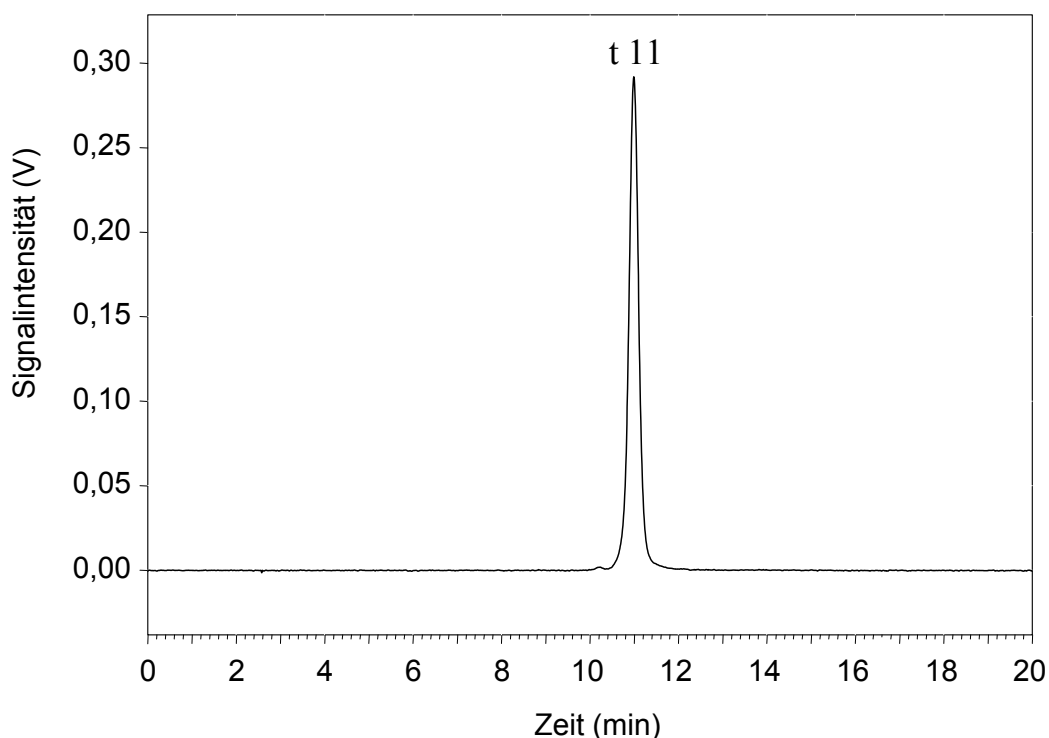


Abbildung 38: Chromatogramm des Fluoreszenzfarbstoffes Pyrenbutanol, detektiert mit dem Fluoreszenzdetektor.

Das Chromatogramm zeigt ein klares Signal, das zum Zeitpunkt $t = 10,987$ min detektiert wird. Dieses Signal wird im folgenden als $t 11$ bezeichnet.

Abbildung 39 zeigt das Signal des Poly(laktids) mit $M_w = 130.000$ Da, detektiert mit dem Brechungsindex-Detektor.

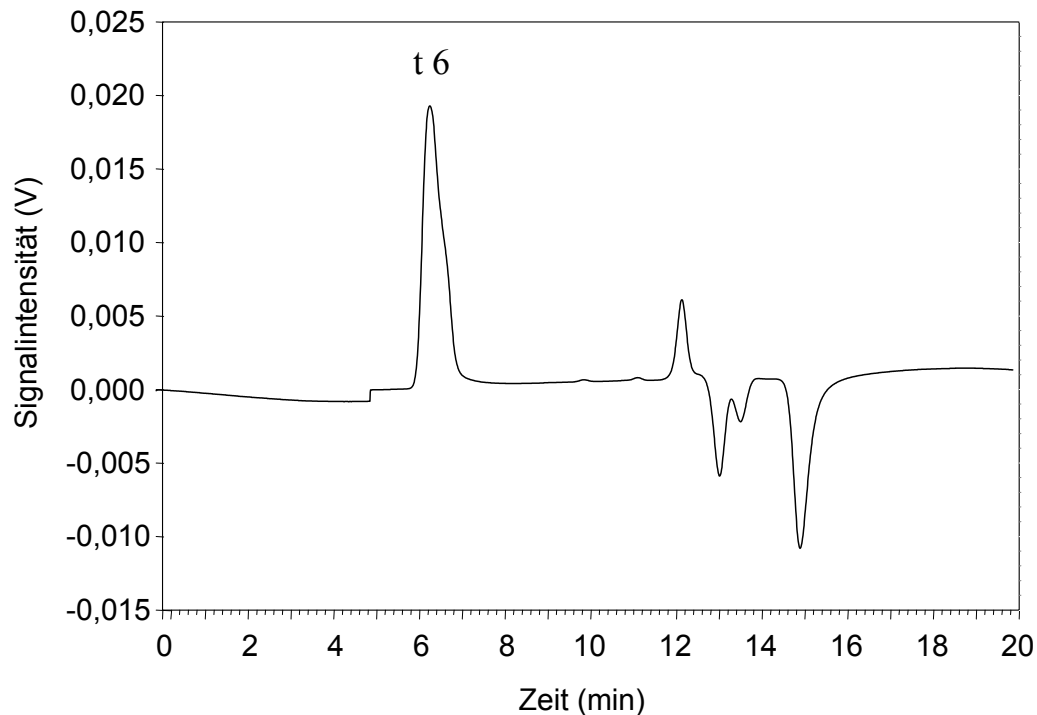


Abbildung 39: Chromatogramm von PLA 130'H, detektiert mit dem Brechungsindexdetektor.

Das Chromatogramm zeigt ein klares Signal für das Poly(laktid) mit einem Peakmaximum zum Zeitpunkt $t = 6,387$ min. Dieses Signal wird im folgenden als $t 6$ bezeichnet. Ab dem Zeitpunkt $t = 12$ min sind weitere Signale erkennbar, die vom Lösungsmittel stammen. Abbildung 40 zeigt das Chromatogramm einer Matrix vor der Erosionsstudie. Das Signal des Brechungsindexdetektors zeigt zum Zeitpunkt $t = 6,387$ min ($t 6$) einen Peak, der nach Abbildung 39 auf das Poly(laktid) zurückzuführen ist. Zusätzlich ist ein Peak zum Zeitpunkt $t = 11,24$ min und andeutungsweise zum Zeitpunkt $t = 9,8$ min erkennbar. Die Signale ab dem Zeitpunkt $t = 12$ min stammen vom Lösungsmittel Chloroform. Das Chromatogramm des Fluoreszenzdetektors zeigt zum Zeitpunkt $t = 10,987$ min ($t 11$) einen Peak, der nach Abbildung 38 Pyrenbutanol zuzuordnen ist. Zusätzlich zeigt das Chromatogramm Peaks zu den Zeitpunkten $t = 6,186$ min sowie $t = 9,628$ min. Zwischen dem Peak $t 11$ und dem Peak zum Zeitpunkt $t = 9,628$ min ist zum Zeitpunkt $t = 10,2$ min ein weiteres Signal andeutungsweise erkennbar. Damit

unterscheidet sich das Chromatogramm deutlich von dem des reinen Pyrenbutanols. Da das reine Poly(laktid) nicht vom Fluoreszenzdetektor detektiert wird, könnten die Signale, die zusätzlich zu dem des reinen Pyrenbutanols erscheinen, auf Reaktionsprodukte von Pyrenbutanol und Poly(laktid) bzw. Pyrenbutanol und Milchsäure-Oligomere oder Milchsäure-Monomer zurückzuführen sein.

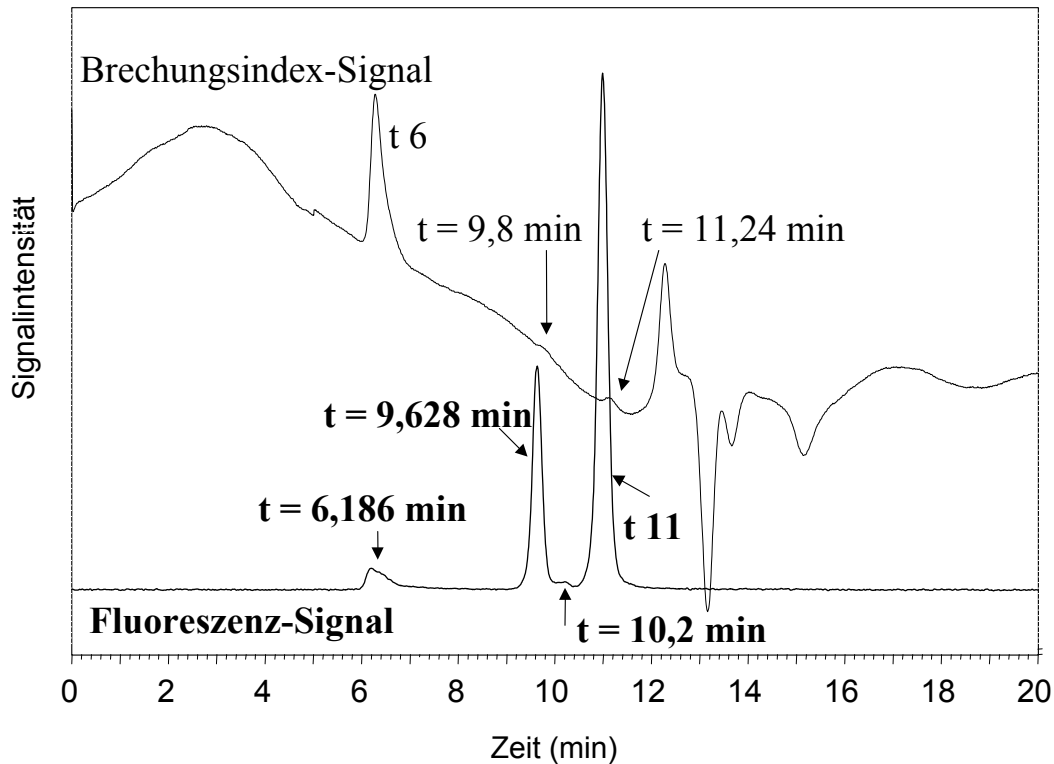


Abbildung 40: Chromatogramm einer Matrix vor Beginn der Erosionsstudie.

Bei der Signalinterpretation ist zu berücksichtigen, daß ein gelöstes Molekül nicht zeitgleich in Fluoreszenz- und Brechungsindex-Detektor detektiert wird. Das Fließmittel passierte zuerst den Fluoreszenz- und dann den Brechungsindexdetektor, so daß die Signale im Fluoreszenzdetektor zeitlich ca. 0,2 min vor denen im Brechungsindexdetektor erscheinen. Damit finden die Signale $t = 6,186$ min und $t = 9,628$ min ihre Entsprechung in den Signalen des Brechungsindex-Detektors zu den Zeiten $t = 6,387$ min ($t = 6$) bzw. $t = 9,8$ min. Das bedeutet, daß sich möglicherweise bereits bei der Herstellung der Mischung Esterbindungen zwischen dem Fluoreszenzfarbstoff und dem Poly(laktid) bzw. zwischen dem Fluoreszenzfarbstoff und Milchsäure-Oligomeren ausgebildet haben könnten. Eine derartige Reaktion ist für Amine und Me.PEG-PLA beschrieben [90].

In den folgenden zwei Abbildungen, Abbildung 41 und 42, sind die Chromatogramme aus dem Signal des Fluoreszenzdetektors zu den Zeitpunkten $t = 0 / 8 / 30 / 39$ d sowie $t = 95$ d in aufsteigender Reihenfolge abgebildet.

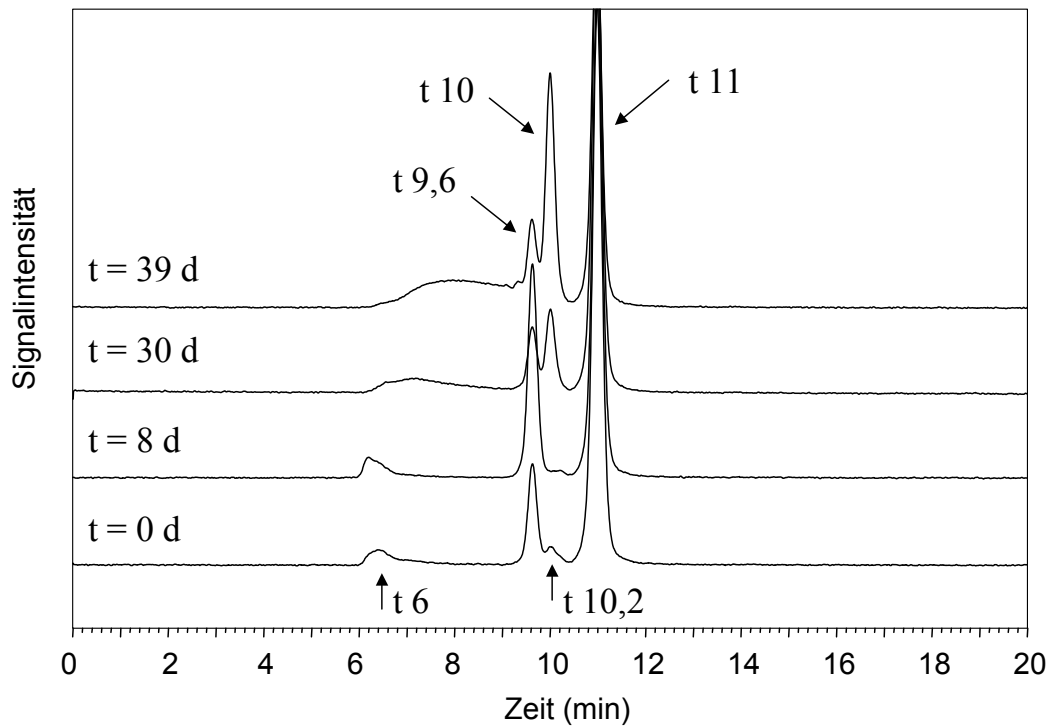


Abbildung 41: Signale des Fluoreszenzdetektors von den Zeitpunkten $t = 0 / 8 / 30 / 39$ d.

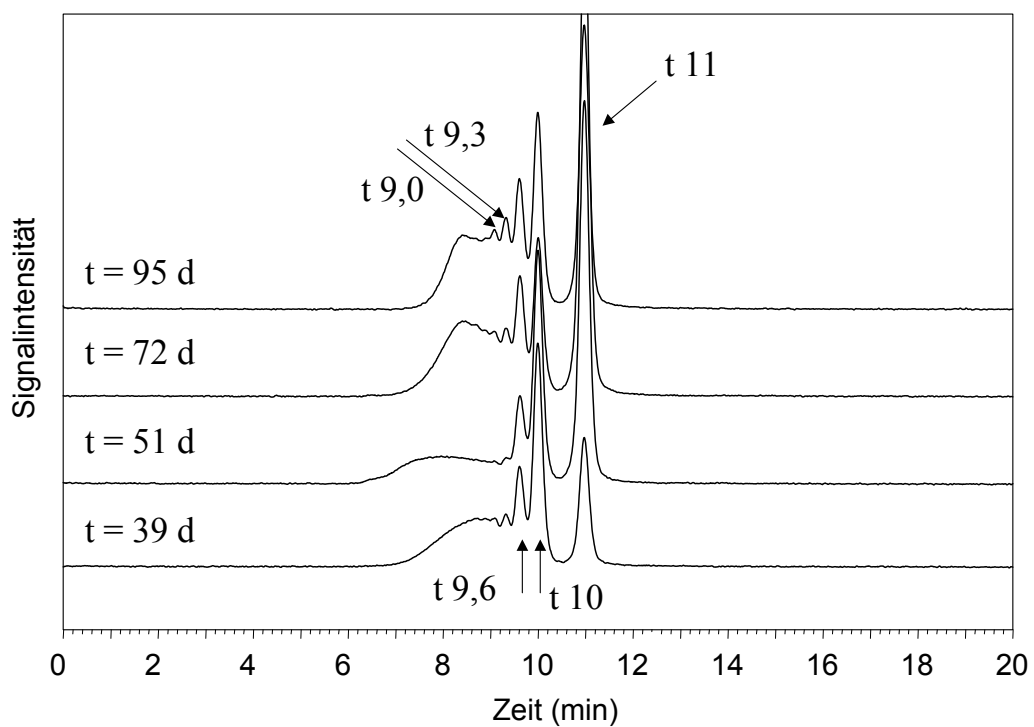


Abbildung 42: Signale des Fluoreszenzdetektors von den Zeitpunkten $t = 39 / 51 / 72 / 95$ d.

Im Chromatogramm vom Zeitpunkt $t = 0$ d sind die Signale $t = 6$ und $t = 11$ sowie Signale zu den Zeiten $t = 9,628$ min und $t = 10,2$ min erkennbar. Die zuletzt genannten Signale werden im folgenden als $t = 9,6$ sowie $t = 10,2$ bezeichnet. Mit zunehmender Erosionszeit verändern sich die Chromatogramme deutlich. Die Intensität des Signals $t = 10,2$ schwächt sich bereits zum Erosionszeitpunkt $t = 8$ d ab und zum Erosionszeitpunkt $t = 30$ d ist das Signal nicht mehr erkennbar. Dafür wird nach $t = 8$ d ein Signal zum Zeitpunkt $t = 9,992$ min sichtbar, das im folgenden mit $t = 10$ bezeichnet wird. Das Signal $t = 6$, das nach Abbildung 38 und 39 dem Poly(laktid) zuzuordnen ist, wandert im Laufe der Erosionsstudie infolge von Degradation zu höheren Retentionszeiten und ist dementsprechend niedrigeren Molekulargewichten zuzuordnen. Ab dem Zeitpunkt $t = 39$ d ist $t = 6$ nicht mehr als separater Peak erkennbar, sondern geht in das Signal $t = 9,6$ über. Gleichzeitig erscheinen aufgesetzte Signale, deren Anzahl und Intensität mit zunehmender Erosionszeit in Folge der fortschreitenden Degradation zunehmen. Das aufgesetzte Signal, das zum Zeitpunkt $t = 9,32$ min erstmals nach 39 Erosionstagen erscheint, wird im folgenden als $t = 9,3$ bezeichnet. Das aufgesetzte Signal, das ab dem Tag $t = 51$ d zur Retentionszeit $t = 9,075$ min erkennbar ist, wird im folgenden als $t = 9$ bezeichnet.

Um die Signale näher charakterisieren zu können, wurde eine Molekulargewichtsbestimmung durchgeführt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die aus den Signalen des Fluoreszenzdetektors berechneten Molekulargewichte.

Tabelle 4: Molekulargewichte (M_w), berechnet aus den Signalen des Fluoreszenzdetektors.

Signal Fluoreszenzdetektor	M_w
t 9	699
t 9,3	583
t 9,6	475
t 10	378
t 10,2	333
t 11	205

Sofern die Signale auf Pyrenbutanol-Milchsäure-Ester zurückzuführen sein sollten, müßten die Molekulargewichte, die aus den Messungen bestimmt wurden, mit den hypothetischen Molekulargewichten von Pyrenbutanol-Milchsäure-Estern übereinstimmen.

Um dies zu überprüfen, wurden die Molekulargewichte aus den Messungen den hypothetischen gegenübergestellt. Abbildung 43 zeigt diese Gegenüberstellung.

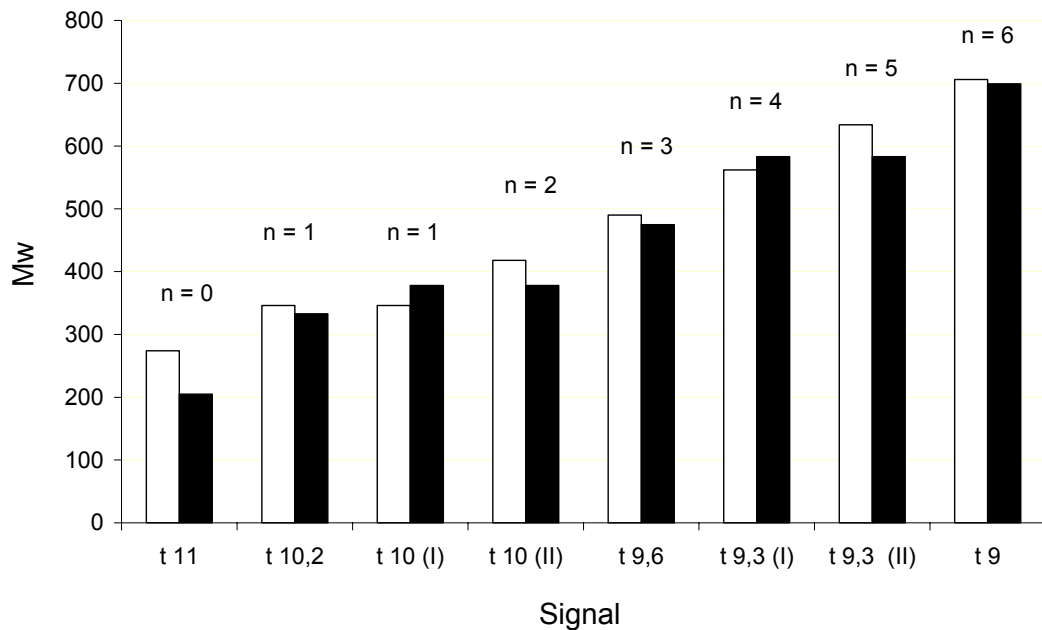


Abbildung 43: Gegenüberstellung von hypothetischem Molekulargewicht (□) für Pyrenbutanol-Milchsäure-Ester mit einer Anzahl von n Milchsäure-Einheiten und den aus der Messung bestimmten Molekulargewichten (■).

Die Gegenüberstellung zeigt, daß für alle Signale eine relativ gute Übereinstimmung zwischen gemessenem und theoretischem Molekulargewicht besteht. Die größte Abweichung zwischen gemessenem und theoretischem Wert besteht bei dem Signal t 11 für Pyrenbutanol ($n = 0$). Sie beträgt 25 %. Dies weist darauf hin, daß die Molekulargewichte zumindest im untersten Molekulargewichtsbereich durch die GPC-Analytik nur näherungsweise bestimmt werden können. Für die Signale t 10 und t 9,3 ergeben sich zwei Zuordnungsmöglichkeiten. Für diese beträgt die Abweichung jeweils 10 %. Für die Zuordnung von t 9,3 zu einem Pyrenbutanol-Milchsäure-Ester mit $n = 4$ Milchsäure-Einheiten beträgt die Abweichung 4 %, im anderen Falle ($n = 5$) 8 %. Für die Signale t 10,2, t 9,6 und t 9 beträgt die Übereinstimmung jeweils fast 100 %. Damit ist die Übereinstimmung für alle Signale, deren Molekulargewicht aus den Chromatogrammen bestimmt werden konnte, relativ hoch. Dies läßt vermuten, daß bei der hydrolytischen Degradation von PLA 130'H Umesterungsreaktionen stattfinden. Aus den für Abbildung 41 und 42 beschriebenen Veränderungen läßt sich schließen, daß die

Umesterungsreaktionen nicht allein auf eine Reaktion des Alkohols mit Monomeren oder Oligomeren, die während der Synthese nicht polymerisierten, zurückzuführen sind, sondern daß sie zumindest auch zwischen dem Alkohol und dem Polymer bzw. dessen Degradationsprodukten ablaufen. Auch wenn anhand dieser Erosionsstudie noch keine Aussage über das Ausmaß von Umesterungsreaktionen gemacht werden kann, so könnte dieses Ergebnis – wie eingangs beschrieben – in zweierlei Hinsicht bedeutsam sein: zum einen könnten Umesterungsreaktionen zu der Entwicklung des Polydispersitäts-Indexes von erodierenden Poly(estern) beitragen, zum anderen könnten Umesterungsreaktionen auch zwischen Degradationsprodukten und inkorporierten Wirkstoffen wie Peptiden oder Proteinen stattfinden. Möglicherweise wirken sich derartige Reaktionen auf den Plasma-Spiegel dieser Wirkstoffe aus. Damit könnte das Ergebnis der beschriebenen Erosionsstudie auch für den Einsatz von Poly(estern) als Trägermaterial für Wirkstoffe von Bedeutung sein.

4.2 Untersuchung der Erosion von Poly (D,L-laktid-co-glykoliden)

4.2.1 Quellung und Erosion bei pH 7,4

Die Erosion von PLGA 8'H , PLGA 14' und PLGA 47'H führte zu den in Abbildung 44 - 46 gezeigten Erosions- und Quellungsprofilen. Die Erosionsprofile der PLGAs zeigen wie die der PLAs einen zweiphasigen Verlauf, der für bulkerodierende Polymere typisch ist [48]. Während bei PLGA 14' die Erosion erst nach 20 Tagen und bei PLGA 47'H nach ca. 15 Tagen einsetzt, beginnt sie bei PLGA 8'H bereits innerhalb der ersten vier Tage. Bei PLGA 8'H nimmt die Ausgangsmasse innerhalb von 20 Tagen um mehr als 80 % ab. Damit ist die Erosionsdauer von diesem Polymer deutlich kürzer als die der anderen PLGAs. Wie bei den PLAs ist die kürzere Erosionszeit vermutlich auf den Einfluß des Molekulargewichtes und auf den der unveresterten Endgruppen zurückzuführen [60, 88, 132]. Vergleicht man das Erosionsprofil von PLGA 14' mit dem von PLGA 47'H, so fällt auf, daß das höhermolekulargewichtige PLGA eine kürzere Erosionszeit hat. Der Grund für dieses Ergebnis liegt vermutlich im Zustand der Endgruppen [60, 88, 132]. Da PLGA 47'H unveresterte Endgruppen hat, ist es deutlich hydrophiler als das endgruppenveresterte PLGA 14'. Die unterschiedliche Hydrophilie spiegelt sich auch in den Quellungsprofilen wieder. Die Quellungsmaxima, die bei den PLGAs ohne Unterschied bei ca. 800 % der Ausgangsmasse liegen, werden bei den hydrophileren PLGAs bereits bei Einsetzen der Erosion erreicht, bei dem endgruppenveresterten PLGA 14' dagegen erst, wenn der Erosionsprozeß nahezu abgeschlossen ist. Dazu kommt, daß der maximale Quellungsgrad bei den unveresterten PLGAs bis zu einem Erosionsgrad von ca. 80 % annähernd erhalten bleibt, während bei PLGA 14' der Quellungsgrad nach dem Anstieg auf das Maximum sofort wieder abnimmt. Vergleicht man das Erosionsverhalten der PLGAs mit dem der PLAs am Beispiel von PLGA 14' und PLA 11'H, so fällt auf, daß PLGA 14' deutlich schneller als PLA 11'H erodiert, obwohl es ein höheres Molekulargewicht hat und obwohl es im Gegensatz zu PLA 11'H endgruppenverestert ist. Dies weist darauf hin, daß das Erosionsverhalten nicht nur von Molekulargewicht und Endgruppenveresterung abhängt, sondern daß es in entscheidender Weise auch von der chemischen Struktur des jeweiligen Polymers beeinflusst wird [36, 60]. Am Beispiel von von PLGA 14' und PLA 17' werden große Unterschiede im Quellungsverhalten zwischen PLGAs und PLAs erkennbar. Trotz Endgruppenveresterung nimmt PLGA 14' in starkem Maße Wasser auf, während PLA 17'

nahezu kein Wasser aufnimmt. Dieses unterschiedliche Verhalten zeigt, daß auch das Quellungsverhalten nicht nur von der Endgruppenveresterung, sondern auch von der chemischen Struktur des jeweiligen Polymers beeinflusst wird [60].

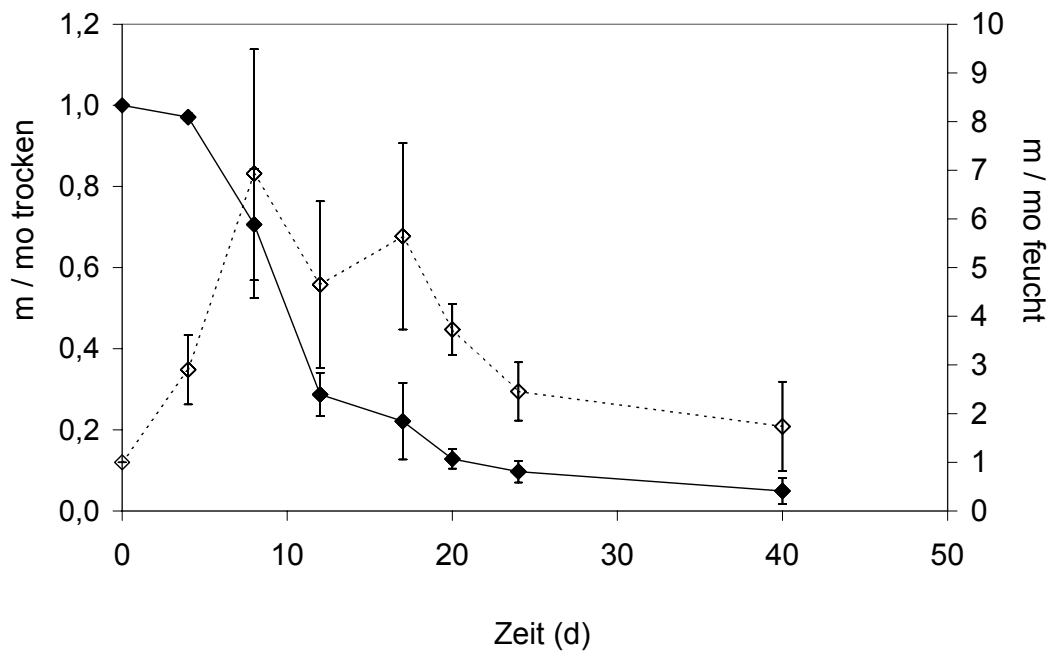


Abbildung 44: Erosions- (◆) und Quellungsprofil (◇) von PLGA 8'H.

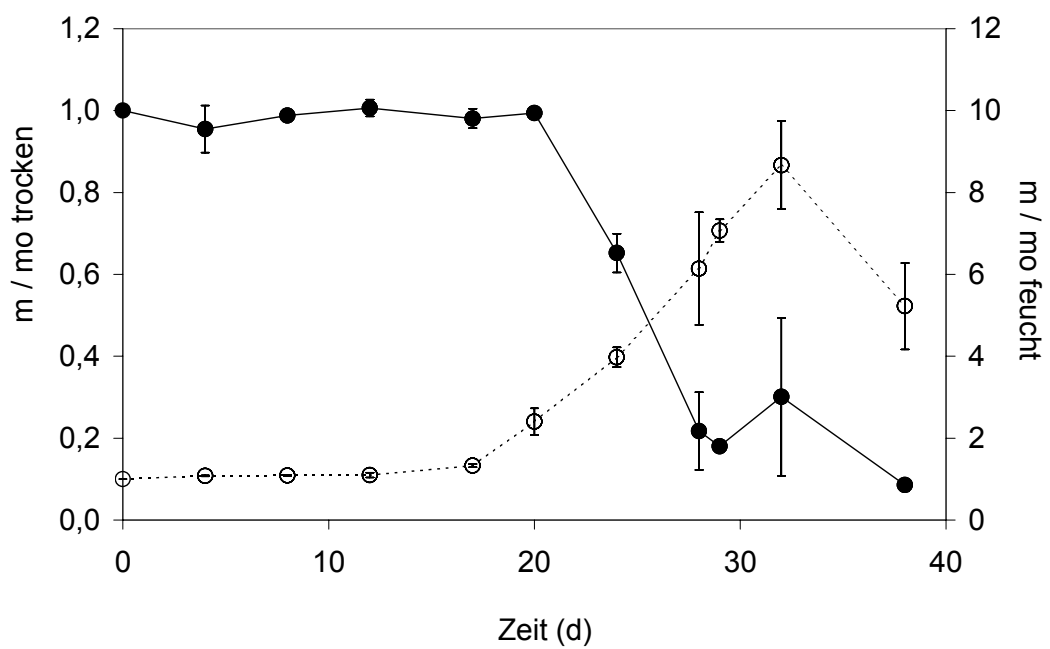


Abbildung 45: Erosions- (●) und Quellungsprofil (○) von PLGA 14'.

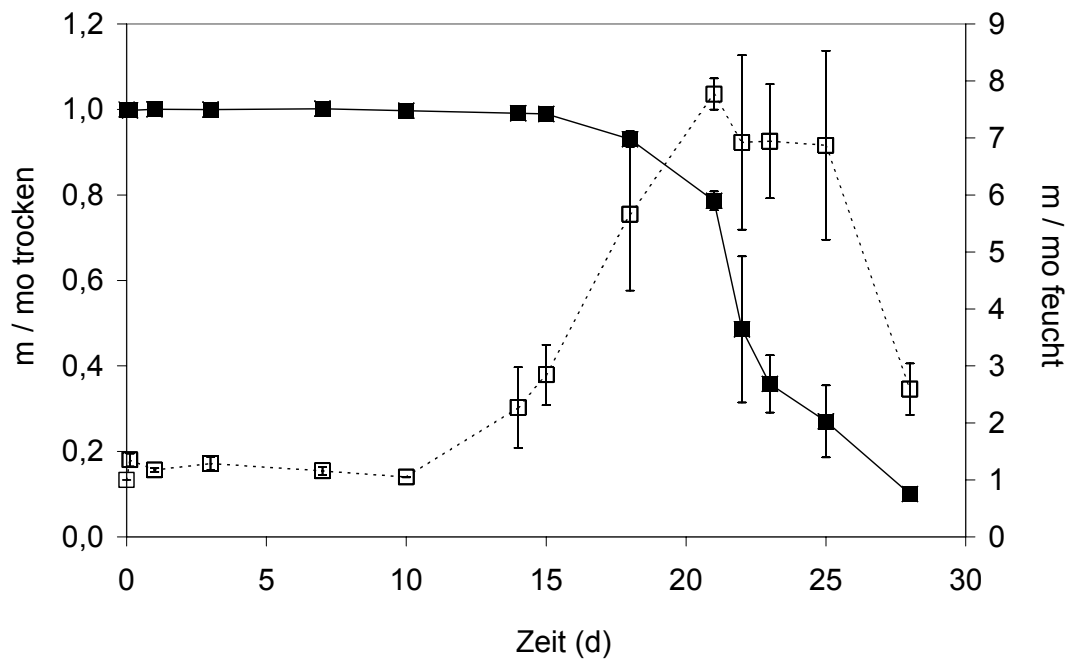


Abbildung 46: Erosions- (■) und Quellungsprofil (□) von PLGA 47'H.

4.2.2 pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 7,4

Um wie bei den PLAs die Auswirkungen von Erosion auf pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmedium zu untersuchen und um die Freisetzung von Degradationsprodukten qualitativ erfassen zu können, wurden die genannten Parameter bestimmt. Die Messungen führten zu den in Abbildung 47 - 49 gezeigten Veränderungen. Wie bei den PLAs verändern sich die Werte der PLGA-Medien während der Erosionsstudien. Dabei ist in jedem Fall ein Zusammenhang zur Erosion zu erkennen. Am deutlichsten ist dieser bei den Medien von PLGA 8'H und PLGA 47'H erkennbar. Bei dem PLGA 8'H-Medium nimmt der pH-Wert um 16 % vom Ausgangswert auf den Minimalwert ab. Bei dem PLGA 47'H-Medium nimmt die Oberflächenspannung vom Höchstwert bei Einsetzen der Erosion bis zum Ende der Erosionsstudie nahezu kontinuierlich ab. Gegenüber dem Höchstwert beträgt die Abnahme am Ende mehr als 25 %. Damit wirkt sich eine PLGA-Erosion in nicht unerheblichem Maße auf das Erosionsmedium aus. Das Ausmaß der Veränderungen ist mit dem der PLAs vergleichbar. Es ist anzunehmen, daß diese Veränderungen wie bei den PLAs auf die Freisetzung monomerer und oligomerer Abbauprodukte mit hydrophilen Hydroxy- bzw. Carboxy-Endgruppen zurückzuführen sind [9].

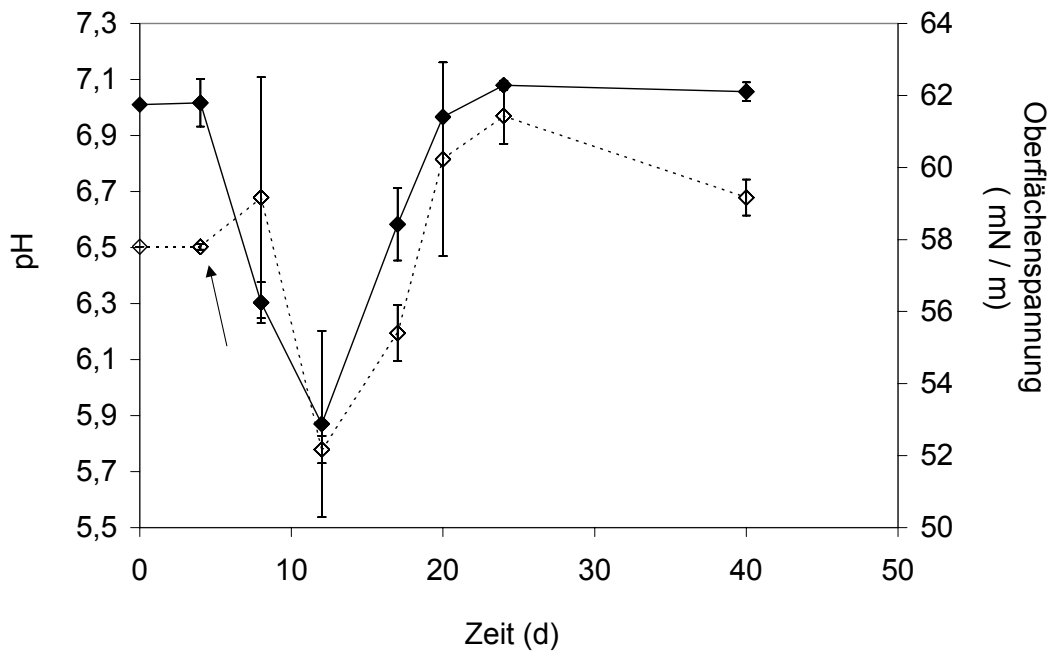


Abbildung 47: Veränderung von pH-Wert (●) und Oberflächenspannung (○) des Erosionsmediums von PLGA 8'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

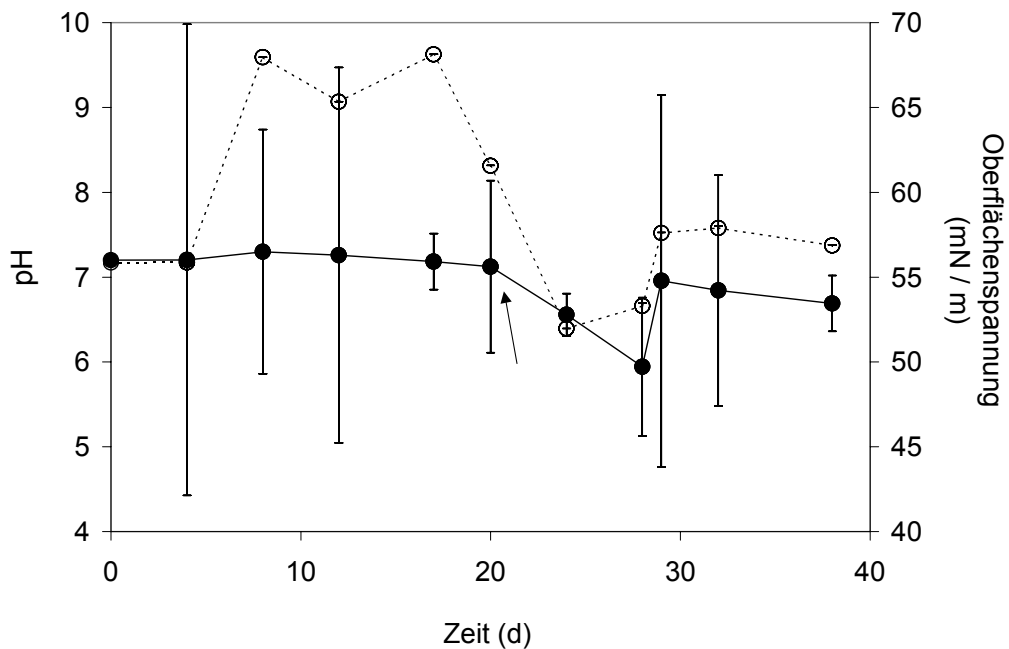


Abbildung 48: Veränderung von pH-Wert (●) und Oberflächenspannung (○) des Erosionsmediums von PLGA 14'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

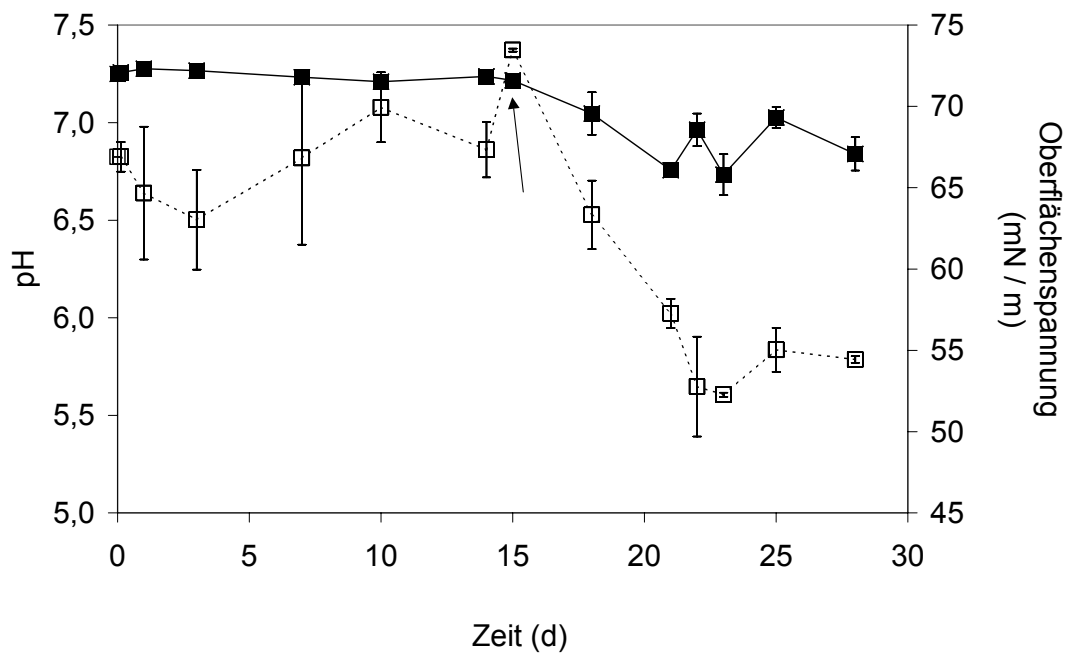


Abbildung 49: Veränderung von pH-Wert (■) und Oberflächenspannung (□) des Erosionsmediums von PLGA 47'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

4.2.3 Quellung und Erosion bei pH 2

Um auch für die PLGAs den Einfluß einer sauren Katalyse auf den Erosionsmechanismus zu untersuchen, wurden die PLGAs bei pH 2 erodiert. Die Ergebnisse aus der Erosion bei pH 2 wurden mit denen aus der Erosion bei pH 7,4 verglichen. Die Erosion von PLGA 8'H, PLGA 14' und PLGA 47'H bei pH 2 führte zu den in den Abbildungen 50 - 52 gezeigten Erosions- und Quellungsprofilen. Die Erosionsprofile zeigen den für bulkerodierende Polymere typischen zweiphasigen Verlauf [48]. Während bei PLGA 8'H die Erosion nach ca. 8 Tagen einsetzt und nach 22 Tagen bereits mehr als 80 % der Ausgangsmasse erodiert sind, vergehen bei PLGA 14' und bei PLGA 47'H ca. 20 Tage bis zum Einsetzen der Erosion. Wie bei den PLAs und bei der PLGA-Erosion bei pH 7,4 wird hier der Einfluß der zwei Parameter - Molekulargewicht und Zustand der Endgruppe [60, 88, 132] - deutlich. Der Zustand der Endgruppe wirkt sich, wie bereits für die PLAs und die PLGA-Erosion bei pH 7,4 beschrieben, auch auf das Quellungsverhalten aus. Während PLGA 14' erst nach Einsetzen der Erosion deutlich Wasser aufnimmt, nehmen PLGA 8'H und PLGA 47'H bereits in der erosionsfreien Phase Wasser auf.

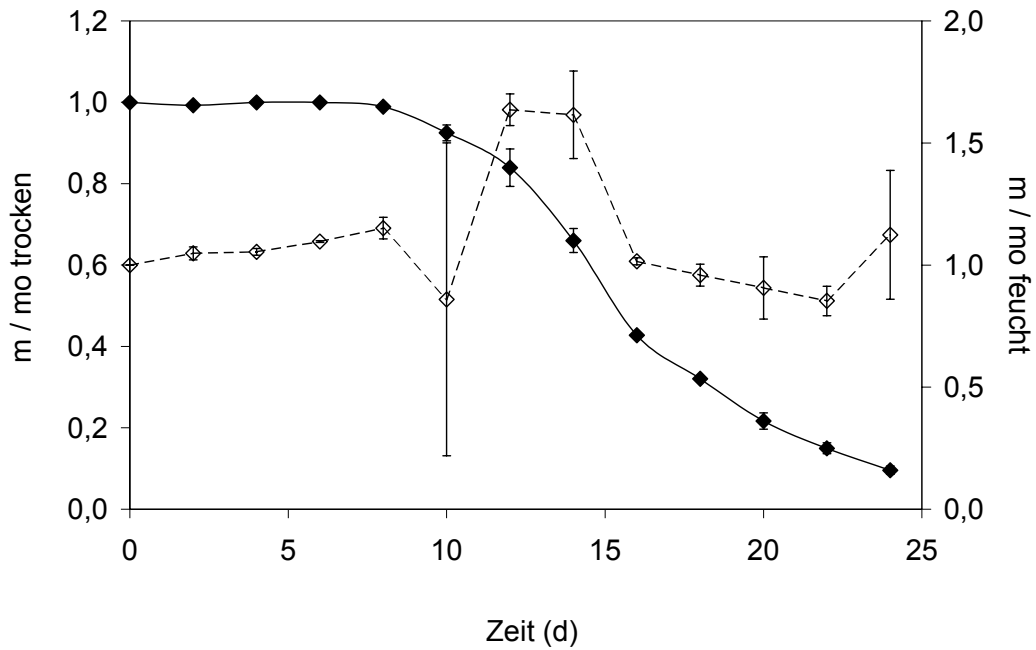


Abbildung 50: Erosions- (◆) und Quellungsprofil (◇) von PLGA 8'H.

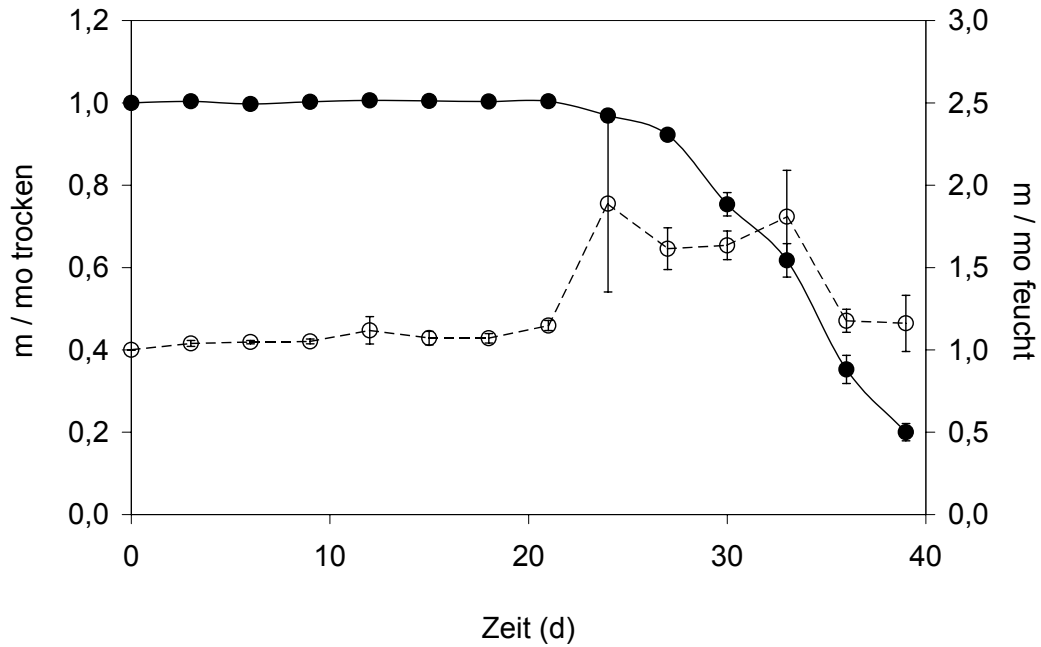


Abbildung 51: Erosions- (●) und Quellungsprofil (○) von PLGA 14'.

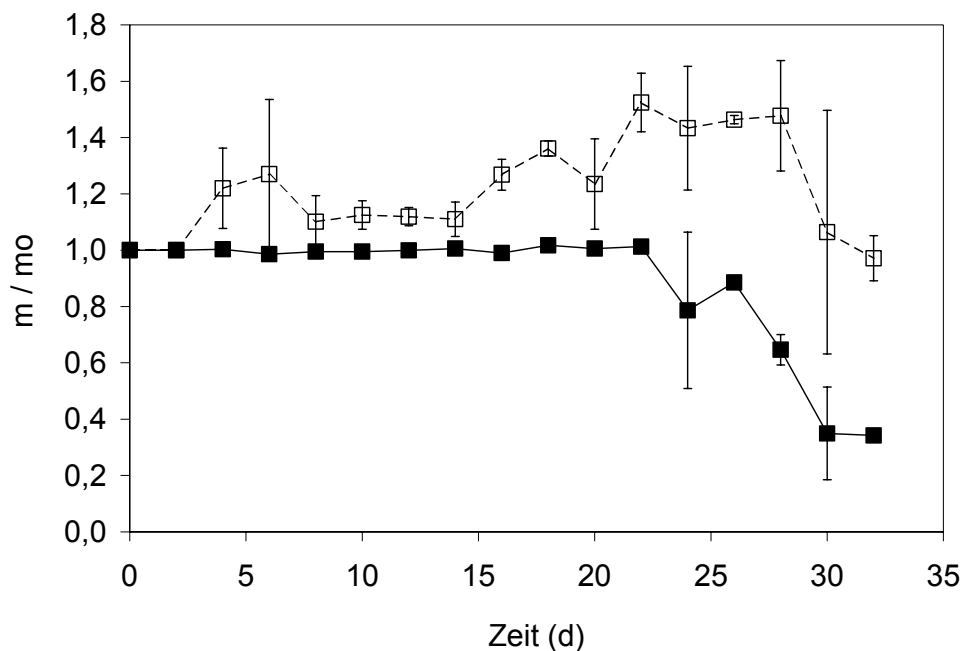


Abbildung 52: Erosions- (■) und Quellungsprofil (□) von PLGA 47'H.

Vergleicht man die PLGA-Erosionsprofile aus der Erosion bei pH 7,4 mit denen aus der Erosion bei pH 2, so zeigt sich, daß diese nahezu identisch verlaufen. Dies bestätigt die Ergebnisse aus den PLA-Erosionsstudien. Das saure Erosionsmedium führt weder zu einer Verkürzung der Erosionsdauer, noch ändert sich der Verlauf der Erosionsprofile. Um aus den folgenden Untersuchungen Ergebnisse von Matrices zu erhalten, deren gesamter Querschnitt einem einheitlichen pH-Wert ausgesetzt war und bei denen infogedessen der Einfluß der Autokatalyse minimiert war, wurden im folgenden wie bei den PLAs ausschließlich die Matrices und Erosionsmedien aus den bei pH 2 durchgeführten Studien analysiert.

4.2.4 pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 2

Um wie bei den Erosionsstudien bei pH 7,4 die Auswirkungen der Erosion auf das Erosionsmedium zu untersuchen und um die Freisetzung von Abbauprodukten qualitativ beurteilen zu können, wurden pH-Wert und Oberflächenspannung der Erosionsmedien bestimmt. Da der pK_S -Wert von Glykolsäure bei $pK_S = 3,47$ und der von Milchsäure bei $pK_S = 3,57$ liegt [106], war theoretisch bei vollständiger Matrix-Hydrolyse eine Absenkung des pH-Wertes maximal bis auf $pH = 1,76$ zu erwarten. Dies entspricht einer Abnahme des Ausgangs-pH-Wertes um 13,5 %. Die Abbildungen 53 - 55 zeigen die

Veränderungen von pH-Wert und Oberflächenspannung während der Erosion der PLGAs bei pH 2. Wie bei den anderen Erosionsstudien ist ein Zusammenhang zwischen Einsetzen der Erosion und Veränderung von pH-Wert und Oberflächenspannung bei den PLGA-Medien deutlich erkennbar. Während bei dem PLGA 14'-Medium bei Einsetzen der Erosion pH-Wert und Oberflächenspannung ein Minimum erreichen, nehmen diese Werte bei den Medien von PLGA 8'H und PLGA 47'H ab diesem Zeitpunkt nahezu kontinuierlich bis zum Ende der Erosionsstudie ab. Am stärksten ausgeprägt ist diese Veränderung bei der Oberflächenspannung des PLGA 8'H-Mediums: der Wert nimmt vom Einsetzen der Erosion bis zum Oberflächenspannungs-Minimum um 30 % ab. Der pH-Wert nimmt bei diesem Medium und bei dem von PLGA 47'H vom Einsetzen der Erosion bis zum pH-Minimum um 10 % ab. Damit wirkt sich die Erosion der PLGAs bei pH 7,4 auf das Erosionsmedium in ungefähr dem gleichen Ausmaß wie Erosion bei pH 2 aus. Bei den drei Medien ist aus den Abbildungen tendenziell eine kontinuierliche Abnahme der zwei Werte vom Beginn der Erosionsstudie bis zum jeweiligen Ende erkennbar. Dies könnte darauf hinweisen, daß bereits ab Beginn der Erosionsstudie in sehr geringen Mengen Degradationsprodukten freigesetzt werden [83], auch wenn sich dies noch nicht in den Erosionsprofilen niederschlägt.

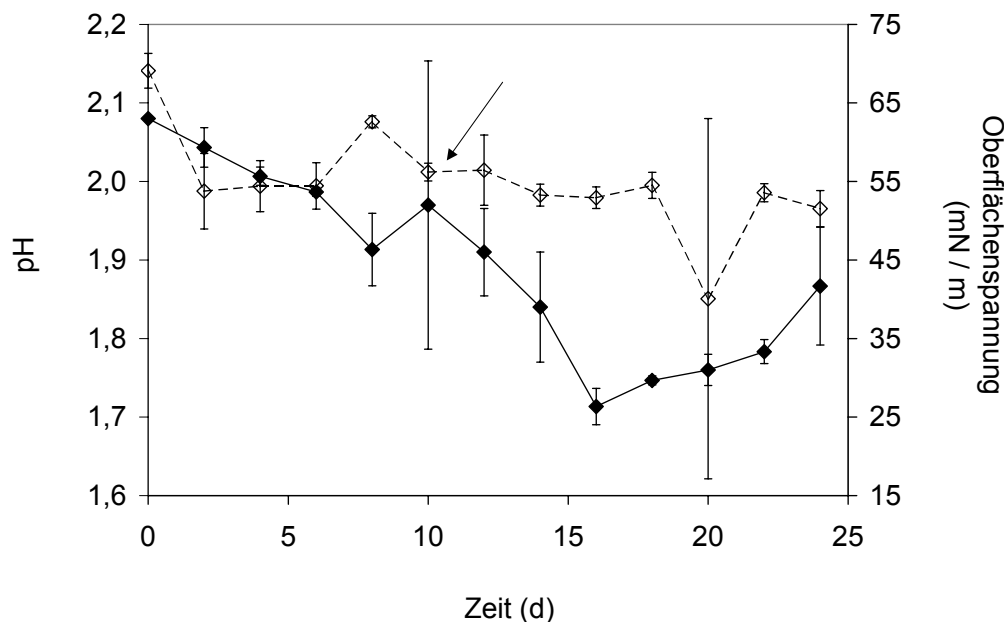


Abbildung 53: Veränderung von pH-Wert (◆) und Oberflächenspannung (◇) des Erosionsmediums von PLGA 8'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

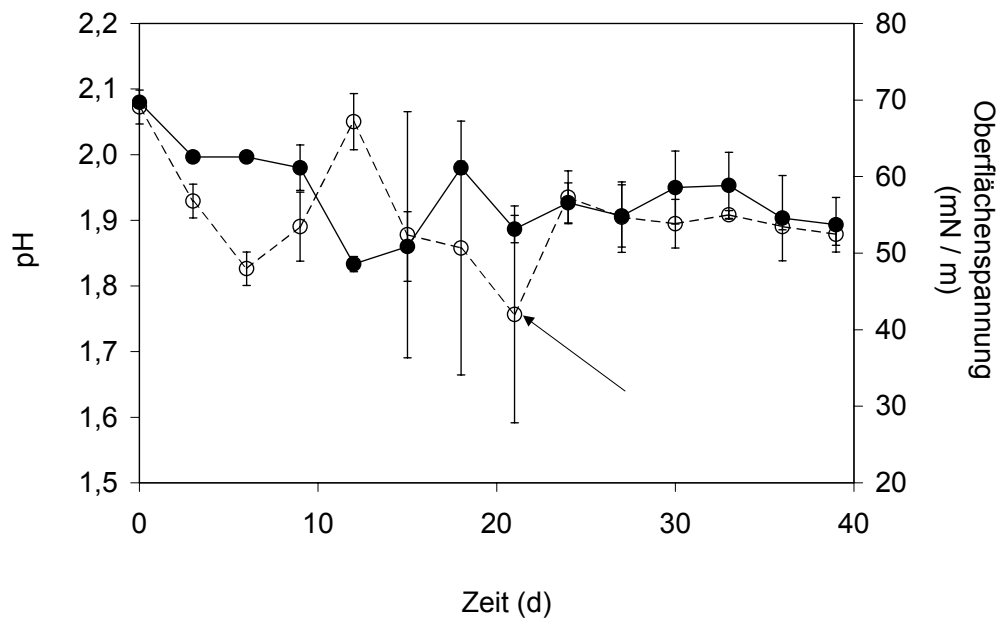


Abbildung 54: Veränderung von pH-Wert (●) und Oberflächenspannung (○) des Erosionsmediums von PLGA 14'. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

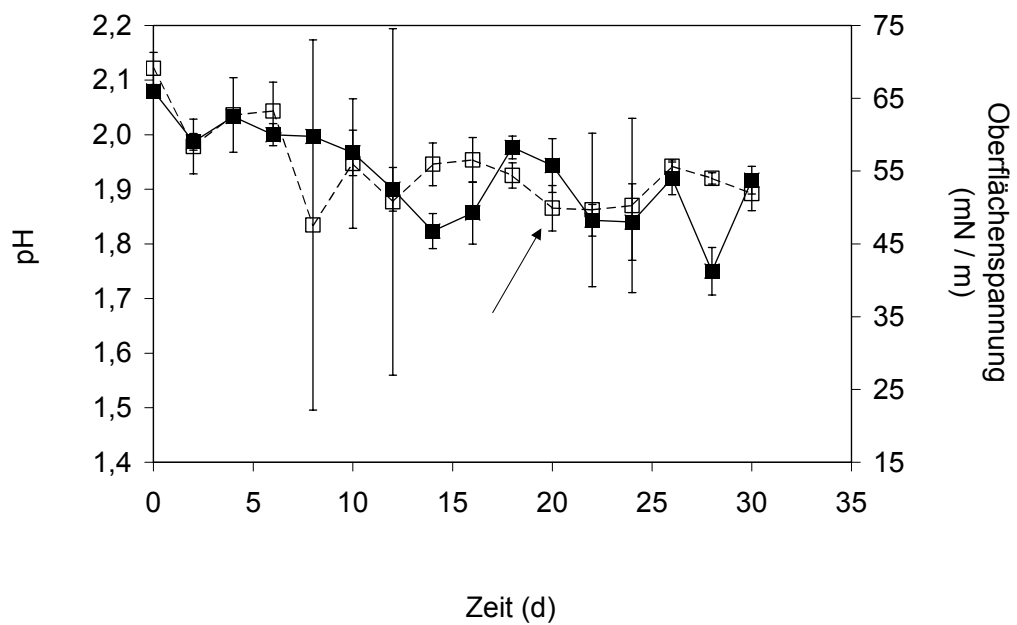


Abbildung 55: Veränderung von pH-Wert (■) und Oberflächenspannung (□) des Erosionsmediums von PLGA 47'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

4.2.5 Untersuchung der Degradation erodierter Matrices mittels GPC

Um den Prozeß der Degradation zu untersuchen und um zu untersuchen, ob eine verzögert einsetzende Degradation zu der Verzögerung des Erosionsbeginns beitragen könnte, wurden die Molekulargewichte der erodierten Matrices per GPC bestimmt. Abbildung 56 zeigt die Degradationsprofile der PLGAs.

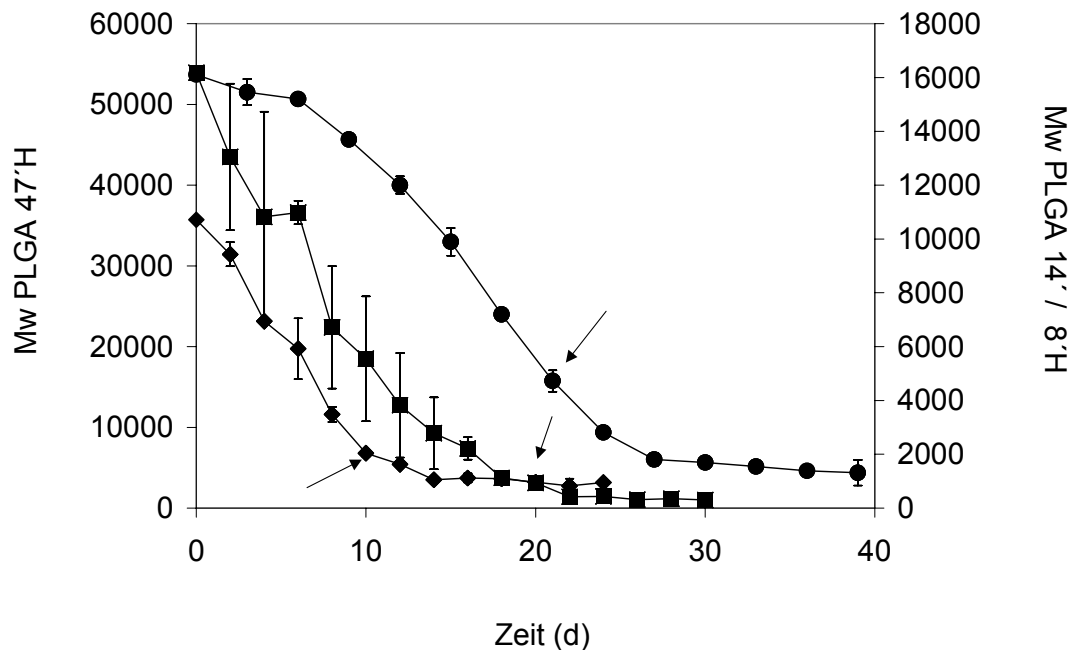


Abbildung 56: Degradationsprofile (Mw) von PLGA 47'H (■), PLGA 14' (●) und PLGA 8'H (◆). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Wie bei den PLAs nimmt bei den PLGAs das Molekulargewicht von Anfang an ab. Damit beginnt auch bei den PLGAs der Prozeß der Degradation deutlich vor dem der Erosion. Der verzögerte Erosionsbeginn kann somit auch bei den PLGAs nicht auf eine verzögert einsetzende Degradation zurückgeführt werden [48]. Nach [48] ist anzunehmen, daß Perkulationsphänomene in entscheidendem Maße zu dem zweiphasigen Erosionsverlauf beitragen. Es ist zu vermuten, daß auch bei den PLGAs die fortschreitende Degradation in der erosionsfreien Phase zu einer Erhöhung des osmotischen Druckes im Matrixinneren und damit wiederum zu der beobachteten Wasseraufnahme führt.

Die Degradationsprofile der PLAGs zeigen wie die der PLAs einen sigmoidalen Verlauf, der mehrfach für PLGAs beobachtet wurde [67, 111, 145]. Das Profil von PLGA 14' unterscheidet sich dabei etwas von dem der anderen PLGAs: bei PLGA 14' ist die Degradationsgeschwindigkeit anfangs etwas geringer. Dies könnte auf die bei

PLGA 14' bis zum Einsetzen der Erosion geringe Wasseraufnahme und damit auf den Einfluß der Endgruppenveresterung zurückzuführen sein. Wie bei den PLAs nimmt bei den PLGAs die Degradationsgeschwindigkeit ungefähr ab Einsetzen der Erosion stark ab, und die Molekulargewichte ändern sich entweder nicht mehr oder nur noch in sehr geringem Ausmaß. Bei PLGA 47'H bleibt das Molekulargewicht ab Einsetzen der Erosion im Mittel bei einem Wert von ca. 1.200 Da, bei PLGA 8'H wird ein mittleres Molekulargewicht von ca. 1.000 Da erreicht. Das Molekulargewicht von PLGA 14' liegt bei Einsetzen der Erosion mit 2.800 Da über dem Wert der anderen PLGAs, hier nimmt das Molekulargewicht aber auch noch kontinuierlich bis zum Ende der Erosionsstudie hin ab. Es ist anzunehmen, daß wie bei den PLAs bei ca. 1.000 Da ein kritisches Molekulargewicht erreicht ist, ab dem Degradationsprodukte löslich sind, die Matrix verlassen und dementsprechend nicht mehr durch eine GPC-Analyse der Matrices erfaßt werden können. Vergleicht man die Degradationsprofile der PLGAs mit denen der PLAs, so wird deutlich, daß die Molekulargewichte der PLGAs sehr viel schneller abnehmen. Die Degradationsgeschwindigkeit der PLGAs ist damit größer als die der PLAs. Es ist anzunehmen, daß dies auf den Einfluß der Copolymerisierung mit Glykolsäure zurückzuführen ist [87].

Um Aussagen über die Homogenität der Molekulargewichte in den erodierten Matrices machen zu können, wurden die Polydispersitätsindices (PD) bestimmt. Die Abbildungen 57 - 59 zeigen die Entwicklung der Polydispersitätsindices. Die Abbildungen zeigen, daß sich die PD-Werte im Laufe der Erosion ändern. Bis zum Einsetzen der Erosion nehmen sie zu, und mit Beginn der Erosion nehmen sie ab. Bei PLGA 8'H ist die PD-Zunahme vor Beginn der Erosion nicht so stark ausgeprägt, was daran liegen könnte, daß bei PLGA 8'H Erosion relativ rasch nach Beginn der Erosionsstudie einsetzt. Die Veränderungen der PD-Werte könnten - wie bei den PLAs beschrieben - durch die Prozesse der Degradation und Erosion verursacht sein. Vergleicht man die Entwicklung der PD-Werte der PLGAs mit denen der PLAs, so fällt auf, daß sich die PD-Werte der PLGAs sehr viel einheitlicher entwickeln und daß die absoluten Änderungen sehr viel geringer ausfallen. Möglicherweise sind diese Unterschiede darauf zurückzuführen, daß der Erosionsprozeß bei den PLGAs tendenziell früher als bei den PLAs einsetzt.

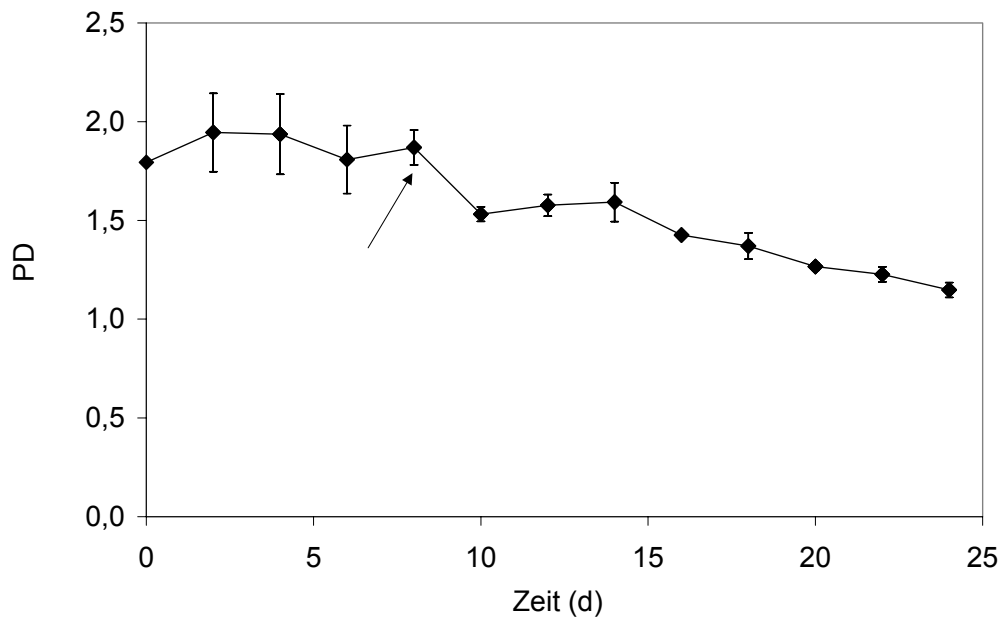


Abbildung 57: Entwicklung des Polydispersitätsindex von PLGA 8'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

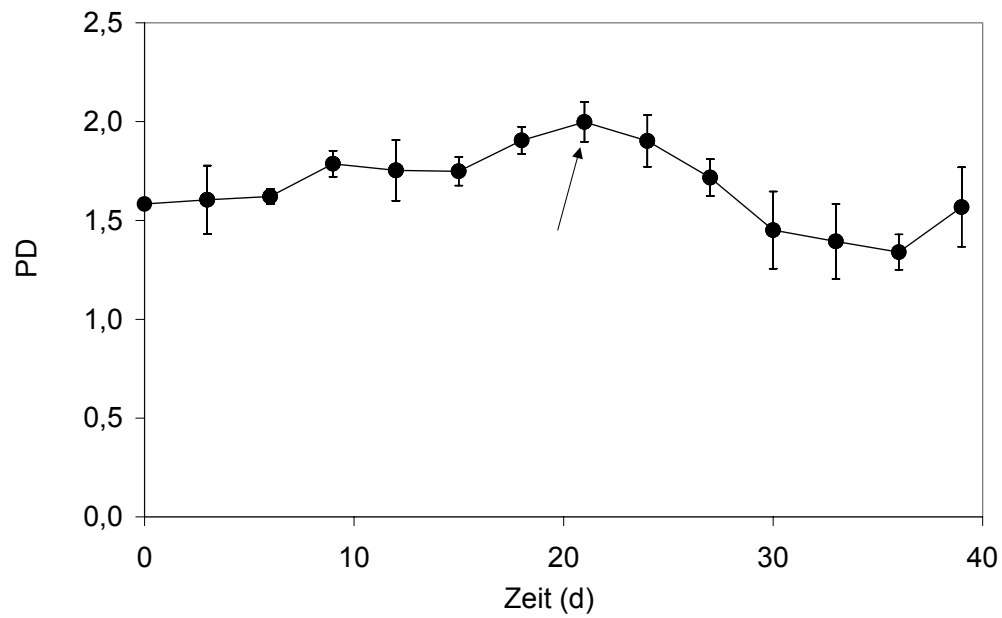


Abbildung 58: Entwicklung des Polydispersitätsindex von PLGA 14'. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

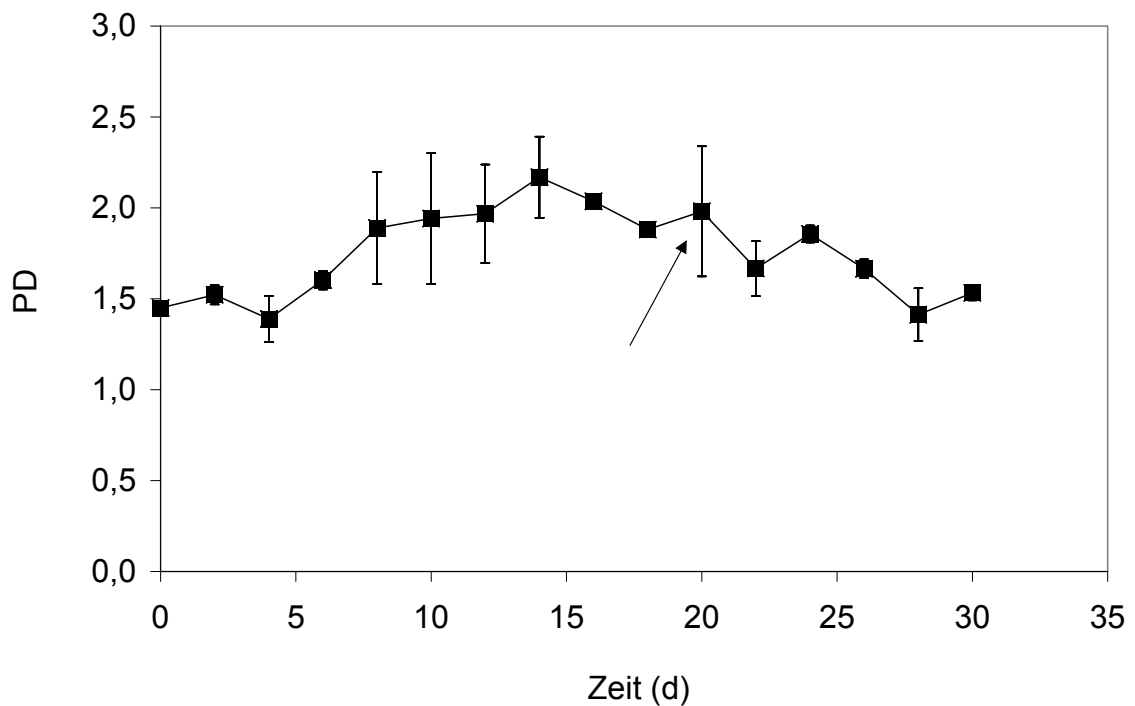


Abbildung 59: Entwicklung des Polydispersitätsindex von PLGA 47'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Dadurch ist der Zeitraum, in dem sich Polymerketten mit unterschiedlichen Molekulargewichten in einer Matrix ansammeln können, kürzer, und die PD-Schwankungen fallen dementsprechend geringer aus. Der Zustand der Endgruppen und das Molekulargewicht scheinen sich bei den PLGA-Molekülen nicht auf die Homogenität der Matrices auszuwirken.

4.2.6 Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium

Um die Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium zu quantifizieren und um zu untersuchen, inwieweit Degradation mit der Freisetzung von Degradationsprodukten korreliert, wurden die in das Erosionsmedium freigesetzten Mengen an Milch- und Glykolsäure bestimmt. Dabei war zu berücksichtigen, daß der Glykolsäurenachweis durch die Anwesenheit von Milchsäure im Abbaumedium gestört werden könnte. Der Grund hierfür ist, daß sich Milchsäure unter den Reaktionsbedingungen aufgrund ihrer α -Hydroxy-Gruppe mit Chromotropsäure ebenfalls zu einem farbigen Produkt umsetzt [117]. Um festzustellen, ob der für die Glykolsäure-Bestimmung verwendete Nachweis durch die Anwesenheit von Milchsäure gestört wird, wurden die

Absorptionskoeffizienten der Reaktionsprodukte von Glykolsäure bzw. von Milchsäure mit Chromotropsäure bestimmt. Da der Absorptionskoeffizient des Glykolsäure-Produktes um einen Faktor von ca. 15×10^3 größer war als der des Milchsäure-Produktes wurde der Einfluß der Milchsäure vernachlässigt. Abbildung 60 zeigt die Freisetzungprofile.

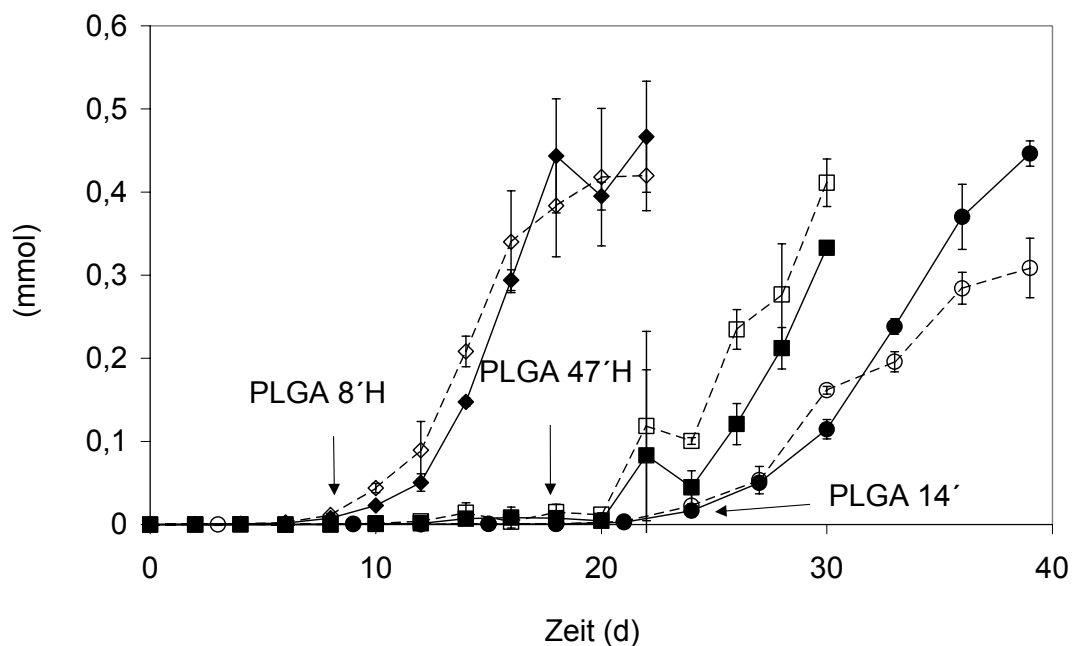


Abbildung 60: Menge der Degradationsprodukte in den Erosionsmedien, freigesetzt aus PLGA-Matrices: Milchsäuremenge von PLGA 8'H (◆), PLGA 14' (●), PLGA 47'H (■) bzw. Glykolsäuremenge von PLGA 8'H (◇), PLGA 14' (○) und PLGA 47'H (□). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

In keinem der Medien sind zu Beginn der Erosionsstudie Degradationsprodukte nachweisbar. Erst kurz nach Einsetzen der Erosion steigt die Menge an Milch- und Glykolsäure in den Medien. In der Erosionsphase nimmt die Menge an Degradationsprodukten kontinuierlich zu. Da der Prozeß der Degradation bei den PLGAs zu Beginn der Erosionsstudie einsetzt, besteht wie bei den PLAs kein Zusammenhang zwischen der Bildung der Degradationsprodukte und deren Freisetzung. Umso deutlicher ist der Zusammenhang zur Erosion: die Freisetzungprofile zeigen einen zu den Erosionsprofilen inversen Verlauf. Damit bestätigen die Freisetzungprofile die Erosionsprofile und sind in ihrem Verlauf mit denen der PLAs vergleichbar. Auffällig ist, daß in keinem der PLGA-Medien die freigesetzten Glykolsäuremengen identisch mit den freigesetzten Milchsäuremengen sind. Die freigesetzte Glykolsäuremenge ist bei dem PLGA 47'H-Medium während der gesamten Erosionsstudie und bei dem PLGA 8'H- und

Tabelle 5: Zuordnung der NMR-Signale.

	Struktur	NMR-Signal (ppm)
1	-O- CH ₂ -CO-	4,8
2	-O- CH (CH ₃)-CO	5,25
3	-O-CH(CH ₃)-CO	1,6
4	-O- CH ₂ -CH ₃	4,25
5	-O-CH ₂ - CH ₃	1,2
2	-O- CH (CH ₃)-CO	4,25
	und / oder	
4	-O- CH ₂ -CH ₃	
	in Degradations- produkten	

Vergleicht man die Signalintensitäten der Peak-Gruppen 1, 2 sowie {2 und 4} ($\delta = 5,2$ ppm, $\delta = 4,8$ ppm und $\delta = 4,25$ ppm) in Abbildung 61 vor Erosion mit denen am Ende der Erosion, so wird offensichtlich, daß sich im Verlauf der Erosionsstudie die Matrixzusammensetzung ändert. Das Ausmaß der Änderungen ist in den Abbildungen 63 und 64 dargestellt. Abbildung 63 verdeutlicht die Veränderungen der Menge an Degradationsprodukten in der Matrix, die durch die Signalintensität der Peak-Gruppe {2 und 4} ($\delta = 4,25$ ppm) repräsentiert wird. Es wird deutlich, daß die Menge an Degradationsprodukten in der erosionsfreien Phase exponentiell zunimmt. Dies weist darauf hin, daß sich vor dem Einsetzen der Erosion Degradationsprodukte in der Matrix ansammeln. Abbildung 64 zeigt die prozentuale Zusammensetzung der Matrix, berechnet aus den Signalintensitäten der Peaks 1 und 2, die gebundene Glykolsäure- bzw. Milchsäure-Einheiten repräsentieren ($\delta = 4,8$ ppm bzw. $\delta = 5,25$ ppm).

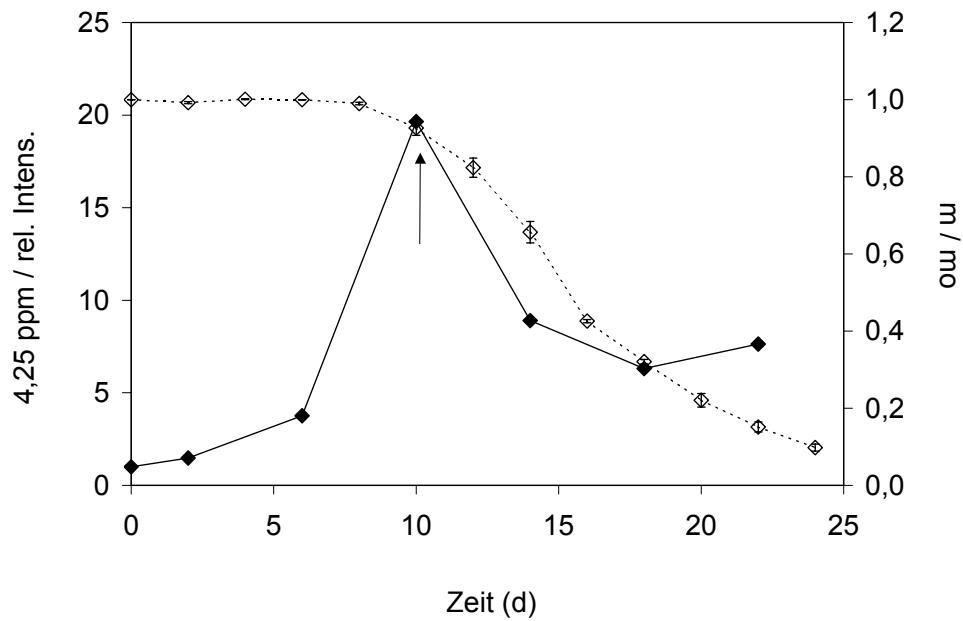


Abbildung 63: Veränderung der Signalintensitäten der Peak-Gruppe bei $\delta = 4,25 \text{ ppm}$ (◆) und Erosionsprofil (◊) von PLGA 8'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

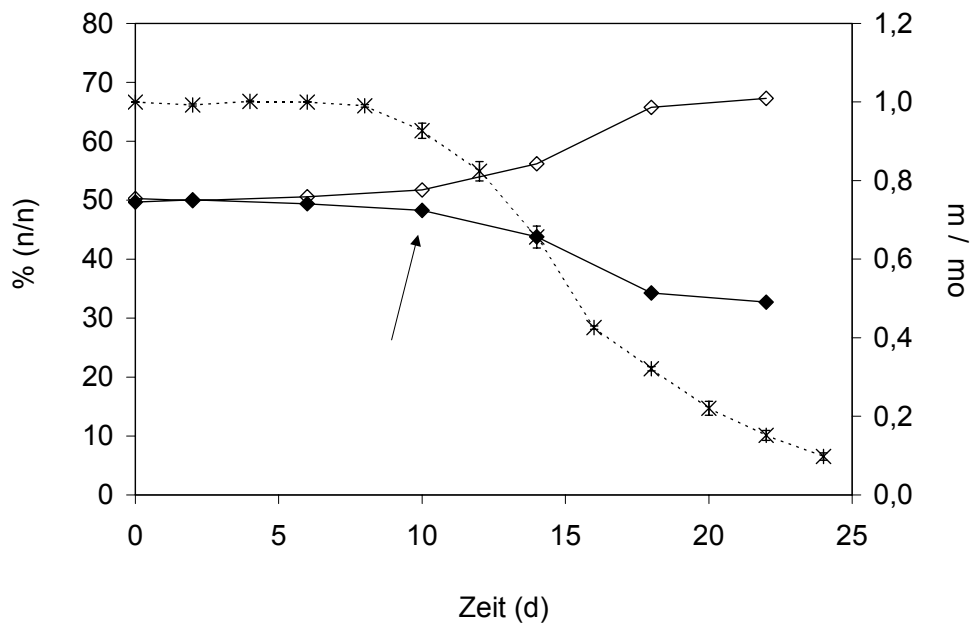


Abbildung 64: Veränderung der prozentualen molaren Milchsäure- (◊) und Gylkolsäurekonzentration (◆) in der Matrix und Erosionsprofil (★) von PLGA 8'H. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Aus der Abbildung geht hervor, daß sich das Verhältnis zwischen Milchsäure und Glykolsäure bis zum Einsetzen der Erosion leicht ändert. In der Erosionsphase hingegen sind die Änderungen sehr viel stärker ausgeprägt: der Gehalt an Milchsäure nimmt deutlich zu, der an Glykolsäure nimmt stark ab. Von diesem Ergebnis könnte man einen Rückschluß auf die Hydrolysegeschwindigkeit der verschiedenen Bindungen, die in einem PLGA-Molekül vorkommen, ziehen. In den PLGA-Molekülen gibt es drei verschiedene Typen von Bindungen: Bindungen zwischen einem Milchsäure- und einem Glykolsäure-Molekül, Bindungen zwischen zwei Milchsäure- sowie Bindungen zwischen zwei Glykolsäure-Molekülen. Die Zunahme des Milchsäure- bzw. die Abnahme des Glykolsäure-Gehaltes weist darauf hin, daß die Hydrolysegeschwindigkeit von Bindungen zwischen zwei Milchsäure-Molekülen geringer ist als die zwischen zwei Glykolsäure-Molekülen [87]. Ursache hierfür könnte die unterschiedliche Substitution des α -C-Atoms der zwei Moleküle sein: während das α -C-Atom der Glykolsäure lediglich hydroxyliert ist, ist das der Milchsäure zusätzlich methyliert. Die Methylgruppe stabilisiert durch ihren positiven induktiven Effekt Esterbindungen und führt so zu einer Abnahme der Hydrolysegeschwindigkeit [10, 26]. Darüberhinaus wird die Hydrolysegeschwindigkeit durch den sterischen Effekt der Methylgruppe verringert [26]. Da Bindungen zwischen einem Milchsäure- und einem Glykolsäure-Molekül den Milchsäure- und den Glykolsäure-Gehalt in gleichem Ausmaß beeinflussen, kann ein Rückschluß auf die Reaktivität dieser Bindungen nur aus der chemischen Struktur gezogen werden. Bei diesen Bindungen liegt der Methylierungsgrad der α -C-Atome zwischen dem der anderen zwei Bindungstypen, so daß anzunehmen ist, daß die Hydrolysegeschwindigkeit dieser Bindungen ebenfalls zwischen der der anderen zwei Bindungstypen liegt. Die bevorzugte Spaltung von glykolsäurehaltigen Bindungen könnte erklären, warum bei vergleichbarem Molekulargewicht die Degradations- und Erosionsgeschwindigkeit von PLGAs größer ist als die von PLAs. Die bevorzugte Spaltung könnte auch erklären, warum der Gehalt an Glykolsäure in den PLGA-Erosionsmedien tendenziell über dem der Milchsäure liegt.

4.2.8 Untersuchung der Morphologie erodierter Matrices mittels WAXD

Es ist bekannt, daß auch PLGA-Matrices bei hydrolytischer Degradation kristalline Strukturen ausbilden können [87]. Um zu untersuchen, ob die erodierten PLGAs kristallisierten, wurden WAXD-Untersuchungen durchgeführt. Abbildung 65 zeigt

beispielhaft für PLGA 8'H, PLGA 14' und PLGA 47'H ein WAXD-Spektrum, jeweils vom Beginn der Erosionsstudie.

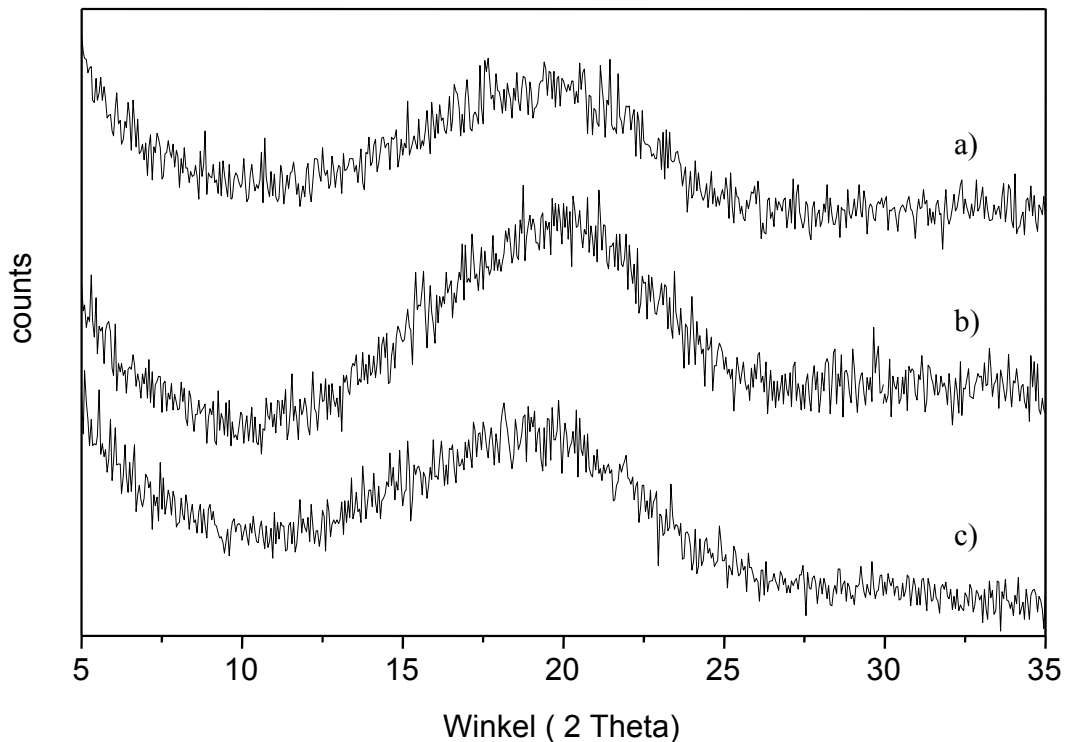


Abbildung 65: WAX-Diffraktogramme von PLGA 8'H nach $t = 2d$ (a), PLGA 14' nach $t = 3d$ (b) und von PLGA 47'H nach $t = 2d$ (c).

Die abgebildeten Spektren sowie sämtliche weiteren Spektren der erodierten PLGA-Matrices zeigen eine breite Intensitätsverteilung ohne Beugungsmaxima. Das bedeutet, daß die untersuchten PLGA-Matrices amorph sind und während der Erosion nicht kristallisierten [11, 84]. Da andere PLGAs während der Erosion kristallisierten [87], stellt sich die Frage, warum diese PLGAs nicht kristallisierten. Eine mögliche Antwort findet sich bei Vert, der gezeigt hat, daß das Kristallisationsvermögen von PLGAs vom Gehalt der Milchsäure-Enantiomeren in den Copolymeren abhängt [87]. So wurde beobachtet, daß erodierende PLGAs, deren Gehalt an einem Enantiomeren 75 % betrug (75 % L-Milchsäure, 25 % Glykolsäure), kristallisierten [87]. Bei einer Halbierung des Enantiomeren-Gehaltes (37,5 % L-Milchsäure, 37,5 % D-Milchsäure, 25 % Glykolsäure) kam es dagegen nicht mehr zur Kristallisation [87]. Es ist anzunehmen, daß die in dieser Arbeit untersuchten PLGAs nicht kristallisierten, weil sowohl der D- als auch der L-Milchsäure-Gehalt mit jeweils 25 % für eine Kristallisation zu gering war.

4.2.9 Untersuchung der thermischen Eigenschaften erodierter Matrices mittels modulierter DSC

Um den Einfluß von Erosion auf die thermischen Eigenschaften der PLGAs zu untersuchen, wurden die erodierten Proben per DSC analysiert. Abbildung 66 zeigt beispielhaft für die PLGAs ein Thermogramm von PLGA 8'H zu Beginn und eines gegen Ende der Erosionsstudie.

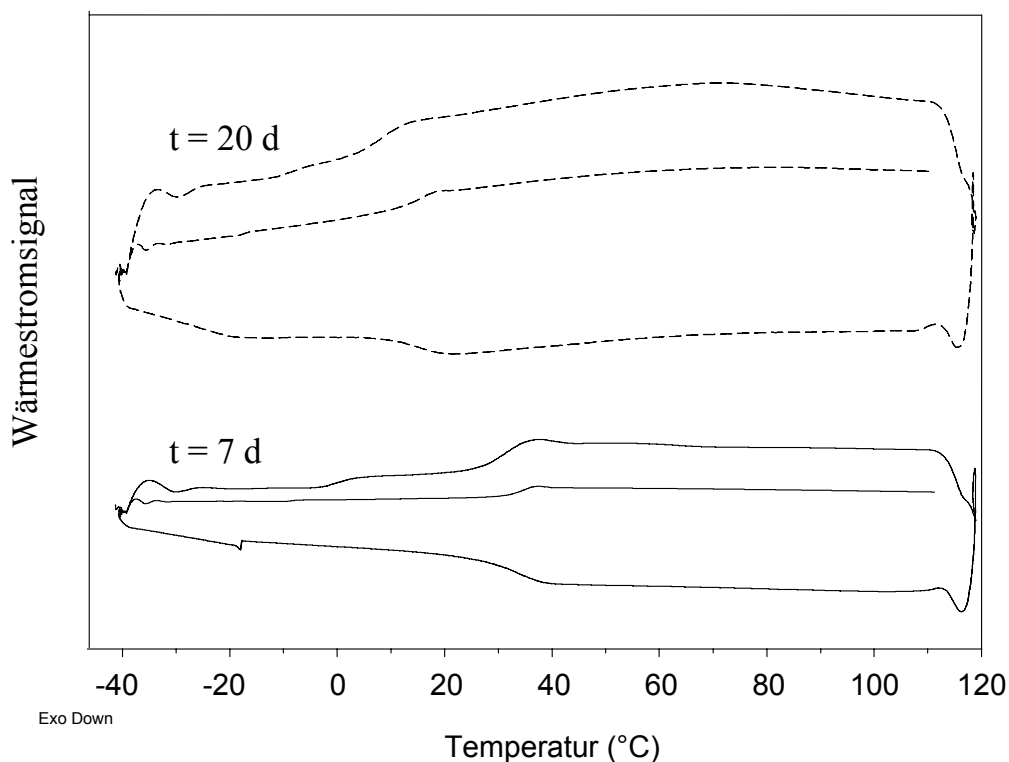


Abbildung 66: Thermogramme von PLGA 8'H nach $t = 4$ d und $t = 20$ d.

Die Thermogramme verlaufen prinzipiell gleich: sowohl zu Beginn als auch gegen Ende der Erosionsstudie durchlaufen die Matrices im ersten und im zweiten Heizlauf einen Glasübergang. Gegen Ende der Erosionsstudie sind die Glasübergangstemperaturen des ersten und des zweiten Heizlaufs zu deutlich niedrigeren Temperaturen verschoben. In den Thermogrammen der erodierten Proben sind keine weiteren thermischen Übergänge erkennbar. Dies bestätigt die WAXD-Untersuchungen, die für keines der erodierten PLGAs einen Hinweis auf die Ausbildung kristalliner Strukturen während der Erosion gaben. Die Veränderungen der Glasübergangstemperaturen sind in den Abbildungen 67 - 69 dargestellt.

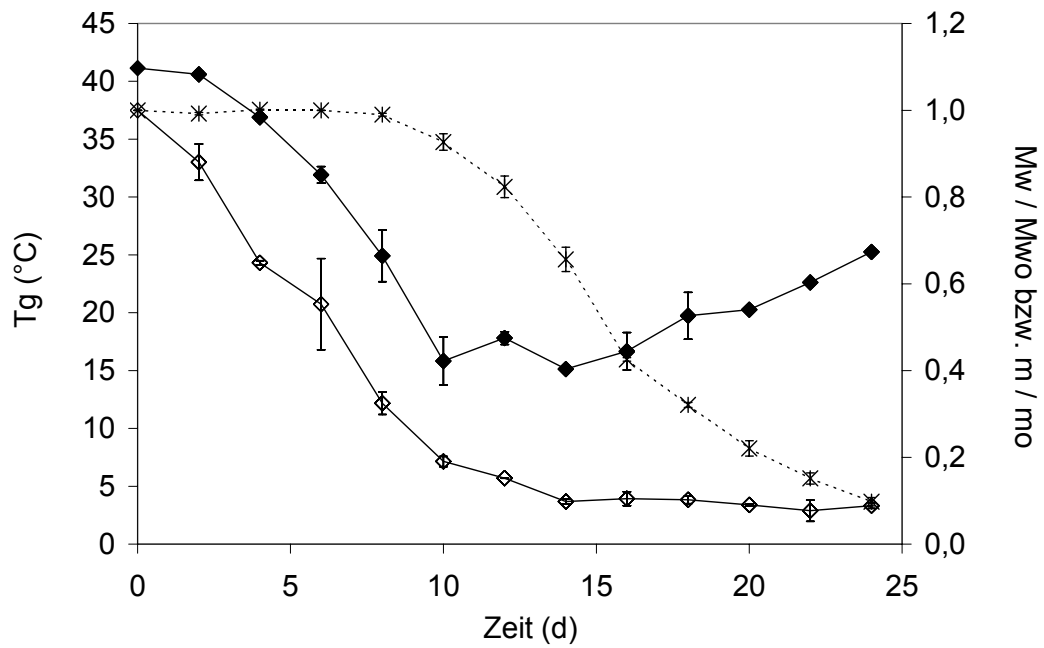


Abbildung 67: Veränderung der Glasübergangstemperatur (◆), Erosions- (✱) und Degradationsprofil (◊) von PLGA 8'H.

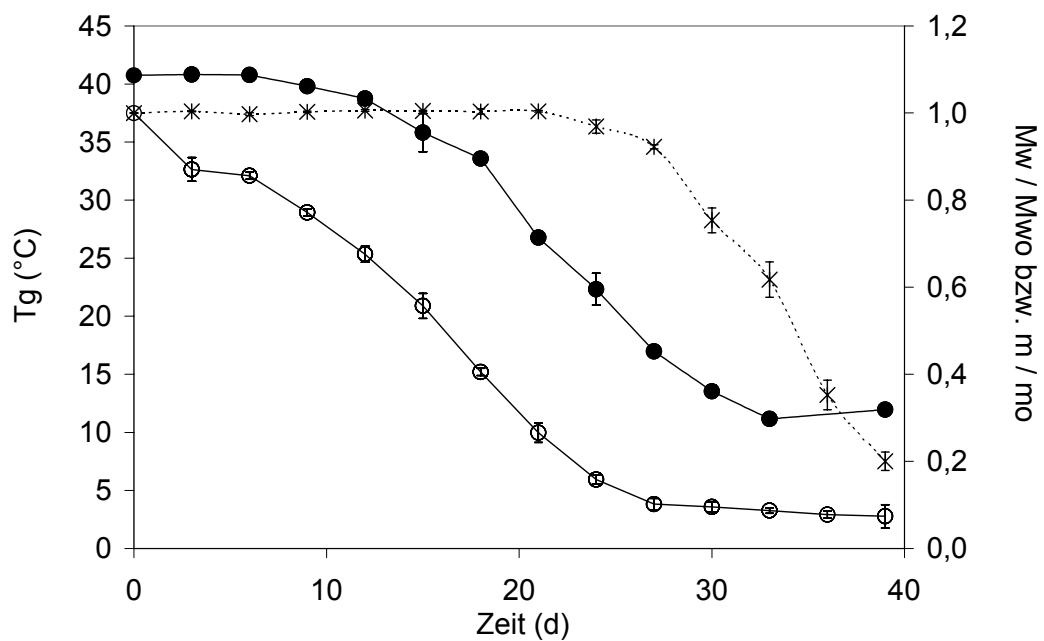


Abbildung 68: Veränderung der Glasübergangstemperatur (●), Erosions- (✱) und Degradationsprofil (○) von PLGA 14'.

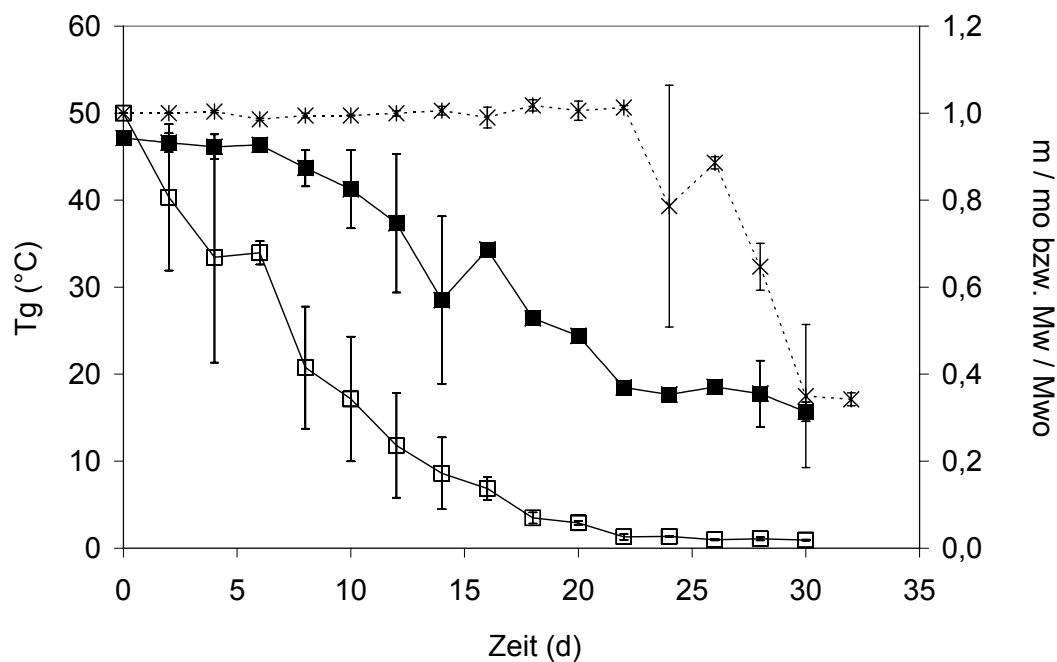


Abbildung 69: Veränderung der Glasübergangstemperatur (■), Erosions- (★) und Degradationsprofil (□) von PLGA 47'H.

Während bei PLGA 14' und bei PLGA 47'H die Glasübergangstemperatur während der Erosionsstudie kontinuierlich abnimmt, nimmt sie bei PLGA 8'H in der Erosionsphase wieder zu. Wie für die PLAs beschrieben, wirken sich Degradation und Erosion entscheidend auf die Entwicklung der Glasübergangstemperatur aus. Aus diesem Grunde wurden wie bei den PLAs die Änderungen im Molekulargewicht und in der Masse herangezogen, um die Änderungen der Glasübergangstemperaturen zu erklären. Die Abnahme der Glasübergangstemperaturen in den erosionsfreien Phasen kann somit auf den Einfluß der Degradation und die damit verbundene Zunahme der Konzentration kurzkettiger Degradationsprodukte sowie auf die Zunahme der Konzentration von als Weichmacher wirkenden Degradationsprodukten zurückgeführt werden [112]. Bei PLGA 14' und bei PLGA 47'H verlaufen auch während der Erosionsphase die Glasübergangstemperaturen annähernd parallel zu den Degradationsprofilen. Dies weist darauf hin, daß bei diesen Polymeren der Einfluß der Erosion auf die Glasübergangstemperatur eher gering ist. Bei PLGA 8'H entwickelt sich die Glasübergangstemperatur nach Einsetzen der Erosion anders: hier zeichnet sich eine Zunahme des Wertes ab. Der leichte Anstieg des Wertes weist darauf hin, daß bei diesem PLGA die Glasübergangstemperatur nicht nur durch Degradation, sondern möglicherweise

auch durch Erosion, die eine Abnahme der Weichmacher-Konzentration und der Konzentration kurzkettiger Degradationsprodukte impliziert, beeinflusst wird.

4.2.10 Untersuchung des Einflusses der Matrixgeometrie auf den Erosionsmechanismus

Um zu untersuchen, wie sich die Länge des Diffusionsweges von der Matrixoberfläche bis in das Matrixinnere auf den Erosionsmechanismus auswirkt, wurden Matrices mit unterschiedlichen Abmessungen erodiert.

Nach Vert wirkt sich die Dimension von Matrices entscheidend darauf aus, ob Autokatalyse stattfindet oder nicht [57]. Durch den Vergleich der Erosion von sehr dünnen Filmen und vergleichsweise dicken Platten hat er gezeigt, daß eine Verkleinerung der Matrixdimension zu einer Verlängerung der Erosionszeit führt [57]. Vert begründet die Verlängerung der Erosionszeit damit, daß sich in dünnen Filmen keine oligomeren Degradationsprodukte ansammeln, sondern daß diese einen Film verlassen, sobald sie löslich sind [57, 141]. Damit fehlt bei dünnen Filmen der autokatalytische Effekt saurer Degradationsprodukte.

Eine Vergrößerung der Matrixdimension könnte dazu führen, daß die Diffusionsstrecke bis in das Matrixinnere so groß wird, daß der Prozeß der Degradation einsetzt, bevor die gesamte Matrix vom Erosionsmedium durchdrungen ist. In dem Fall würden Degradation und Erosion nicht mehr im gesamten Querschnitt stattfinden, sondern sie wären auf den Bereich begrenzt, in den das Erosionsmedium vorgedrungen ist. Der Quellungsgrad müßte im Vergleich zu einer dünneren Matrix geringer sein. Im Extremfall müßte eine Matrix, die sehr große Abmessungen hat, oberflächenerodierend sein.

Um den Einfluß der Matrixdimension zu untersuchen, wurden zylindrische Matrices unterschiedlicher Höhen erodiert. Die geringste Höhe betrug 0,35 mm. Die anderen Höhen betragen mit 0,70 mm, 1,75 mm und 3,50 mm das doppelte, fünffache und zehnfache des kleinsten Wertes, so daß mit den gewählten Höhenverhältnissen eine Zehnerpotenz umspannt wurde. Der Durchmesser, der einheitlich 1,25 cm betrug, war in allen Fällen deutlich größer als die Matrixhöhe. Damit war die Diffusionsstrecke in das Matrixinnere in Längsrichtung geringer als in Horizontalrichtung, und es konnte eindeutig der Einfluß der Höhe untersucht werden. Die Erosionsstudien wurden beispielhaft mit PLGA 14' durchgeführt. Abbildung 70 und 71 zeigen die Erosions- und Quellungsprofile.

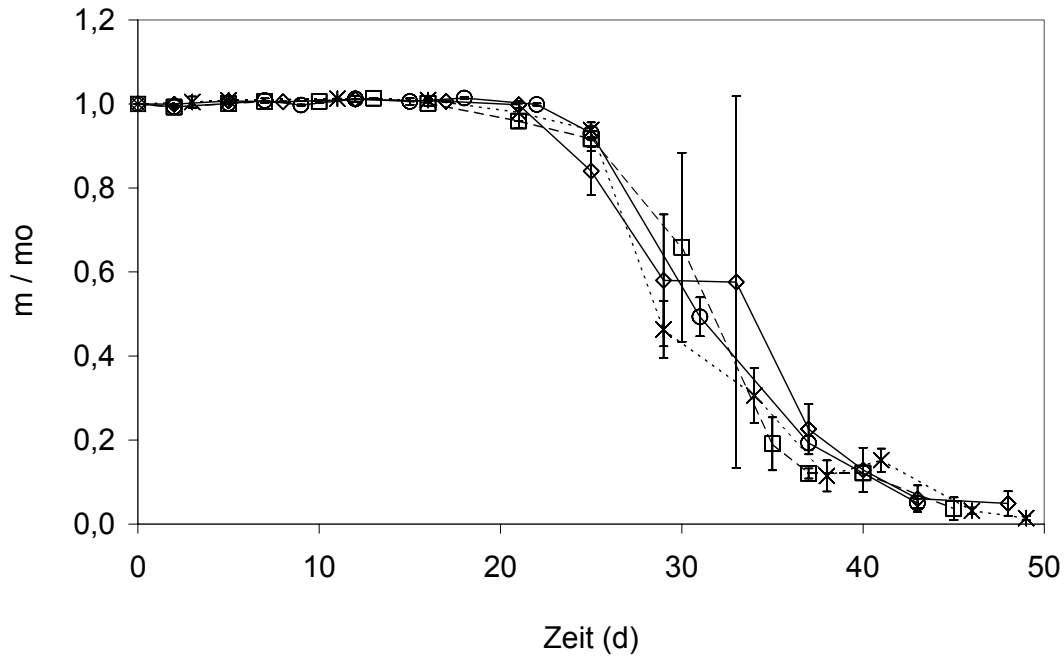


Abbildung 70: Erosionsprofile von PLGA 14'-Matrices mit unterschiedlichen Ausgangshöhen von 0,35 mm (○), 0,7 mm (◻), 1,75 mm (◊) und 3,5 mm (★).

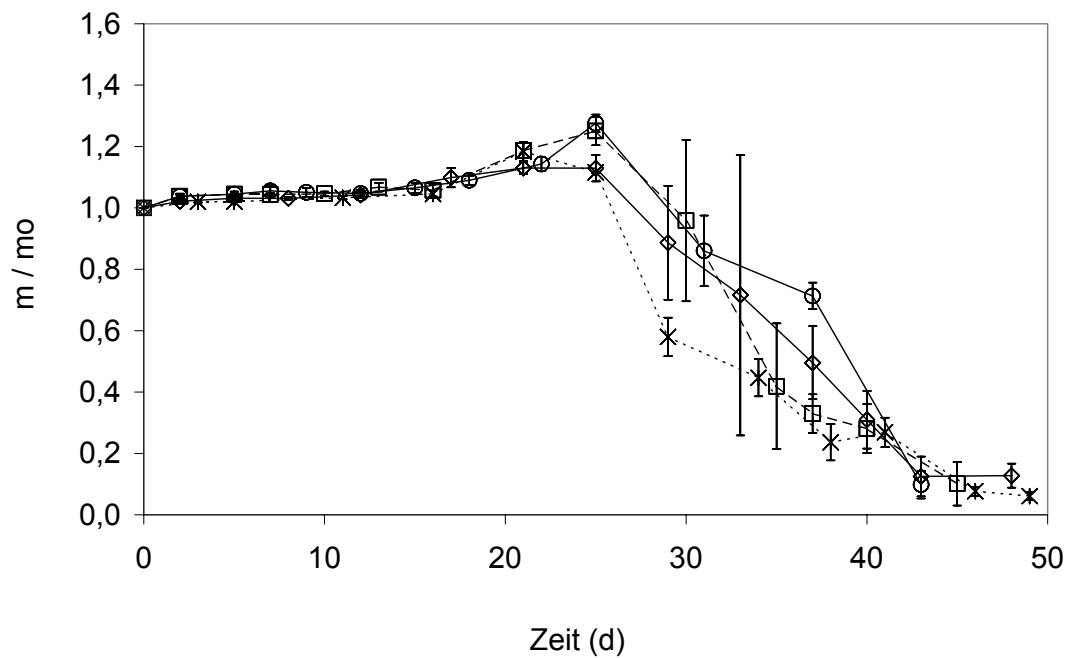


Abbildung 71: Quellungsprofile von PLGA 14'-Matrices mit unterschiedlichen Ausgangshöhen von 0,35 mm (○), 0,7 mm (◻), 1,75 mm (◊) und 3,5 mm (★).

Ein Vergleich der Profile der Matrices unterschiedlicher Höhen zeigt, daß die Matrices annähernd gleich erodieren und annähernd gleich Wasser aufnehmen. Die Profile zeigen den für bulkerodierende Polymere typischen zweiphasigen Verlauf [48]. Die Erosion setzt bei allen Matrices nach ca. 22 Tagen ein. Bis zum Einsetzen der Erosion nimmt der Wassergehalt der Matrices in geringem Ausmaß zu, und während der Erosion nimmt er wieder ab. Die 3,5-mm-Matrix zeigt dabei ein von den anderen Matrices leicht abweichendes Quellungsverhalten: bei Einsetzen der Erosion und zu Beginn der Erosionsphase ist der Quellungsgrad geringer als bei den anderen Matrixhöhen. Der Grund hierfür könnte sein, daß das Erosionsmedium aufgrund der verhältnismäßig großen Matrix-Abmessungen noch nicht bis in das Matrixinnere vorgedrungen ist und daß deswegen nur ein Teil der Matrix gequollen ist.

Eine Veränderung des Erosionsmechanismus ist damit bei den gewählten Größenverhältnissen nicht erkennbar, aber der Vergleich der Quellungsprofile gibt zumindest einen ersten Hinweis auf eine Veränderung im Erosionsverhalten.

4.3 Untersuchung des Einflusses der Degradationsgeschwindigkeit auf den Erosionsmechanismus

In den vorigen Kapiteln wurden Ergebnisse aus den Erosionsstudien der bulkroderierenden Poly(laktide) und Poly(laktid-co-glykolide) vorgestellt und diskutiert. Eine grundlegende Frage wurde dabei noch nicht gestellt: Was sind die Voraussetzungen dafür, daß eine Bulk-Erosion stattfindet bzw. unter welchen Bedingungen findet eine Oberflächen-Erosion statt? Gibt es Faktoren, von denen es entscheidend abhängt, ob bei einem Polymer Bulk-Erosion oder Oberflächen-Erosion abläuft?

Im folgenden soll versucht werden, eine mögliche Antwort auf diese Frage zu geben. Ausgangspunkt für die in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen ist folgende Hypothese: Möglicherweise ist das Verhältnis der Geschwindigkeit von zwei Prozessen - von Degradation und Diffusion von Wasser im Matrixinneren - dafür ausschlaggebend, nach welchem Mechanismus ein Polymer erodiert. Ist die Geschwindigkeit, mit der Wasser in einer Matrix diffundiert, größer als die Geschwindigkeit, mit der Ketten degradiert werden, so findet Degradation - und infolgedessen Erosion - im gesamten Querschnitt einer Matrix statt. Es kommt zu einer Bulk-Erosion. Im umgekehrten Fall müßte Degradation stattfinden, sobald Wasser in den Randbereich einer Matrix diffundiert. Dieses Wasser würde für die hydrolytische Degradation verbraucht und könnte nicht in das Matrixinnere diffundieren. Degradation und Erosion wären auf einen oberflächlichen Bereich begrenzt. Erosion müßte nach dem Mechanismus der Oberflächenerosion ablaufen. Aus dieser Hypothese ergibt sich eine weitere Frage: Kann ein bestimmtes Polymer nur auf eine Art erodieren, oder stehen einem Polymer - in Abhängigkeit des beschriebenen Verhältnisses - beide Wege offen? Für Poly(laktide) und für Poly(laktid-co-glykolide) wurde bis jetzt nur Bulk-Erosion beschrieben. Nach obiger Hypothese müßte sich bei einer Zunahme der Degradationsgeschwindigkeit der Erosionsmechanismus ändern.

Um diesen Zusammenhang sowohl für Poly(laktide) als auch für endgruppenveresterte und nicht-endgruppenveresterte Poly(laktid-co-glykolide) zu untersuchen, wurden PLA 17', PLGA 14' und PLGA 47'H in Natriumhydroxid-Lösung erodiert. Da die Esterhydrolyse im Basischen deutlich beschleunigt und irreversibel abläuft [10], müßte durch das Natriumhydroxid-Medium der Einfluß der

Degradationsgeschwindigkeit deutlich werden. Um ein eindeutiges Ergebnis zu erhalten, wurde in 10 % iger NaOH bei pH 13 erodiert.

4.3.1 Quellung und Erosion sowie Veränderung von Matrixhöhe und Matrixdurchmesser

Die Abbildungen 72 - 74 zeigen die Erosions- und Quellungsprofile sowie die Veränderungen der Matrixhöhen von PLA 17', PLGA 14' und PLGA 47'H, erodiert bei pH 13. Die Abbildungen zeigen, daß sowohl PLA 17' als auch die Poly(laktid-co-glykolide) vom Beginn der jeweiligen Erosionsstudie erodieren. Die Erosion läuft innerhalb weniger Stunden ab. Trotz des stark basischen Mediums sind die Erosionszeiten unterschiedlich. Bei PLA 17' beträgt die Erosionszeit bis zu einem Erosionsgrad von 50 % 64 Stunden. Bei PLGA 47' H beträgt die $t_{50\%}$ 6,8 Stunden und bei PLGA 14' beträgt dieser Wert nur noch 5,5 Stunden. Damit ist die Erosionszeit der PLGAs um ca. 10 % gegenüber der von PLA 17' verkürzt. Vermutlich ist dieser Unterschied wie bei der Erosion bei pH 2 bzw. pH 7,4 auf die Copolymerisierung mit Glykolsäure zurückzuführen. Der Unterschied zwischen PLGA 14' und PLGA 47' H ist wahrscheinlich auf den Einfluß des Molekulargewichtes zurückzuführen.

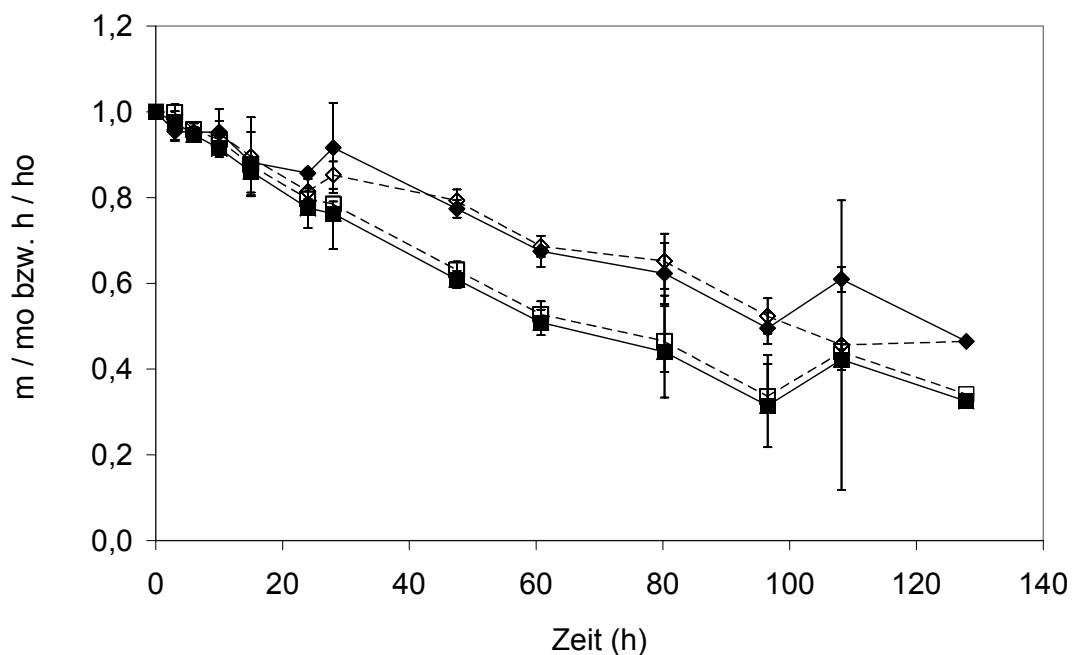


Abbildung 72: Erosions- (■) und Quellungsprofil (□) von PLA 17' sowie Matrixhöhe vor (◇) und nach (◇) Vakuumentrocknung.

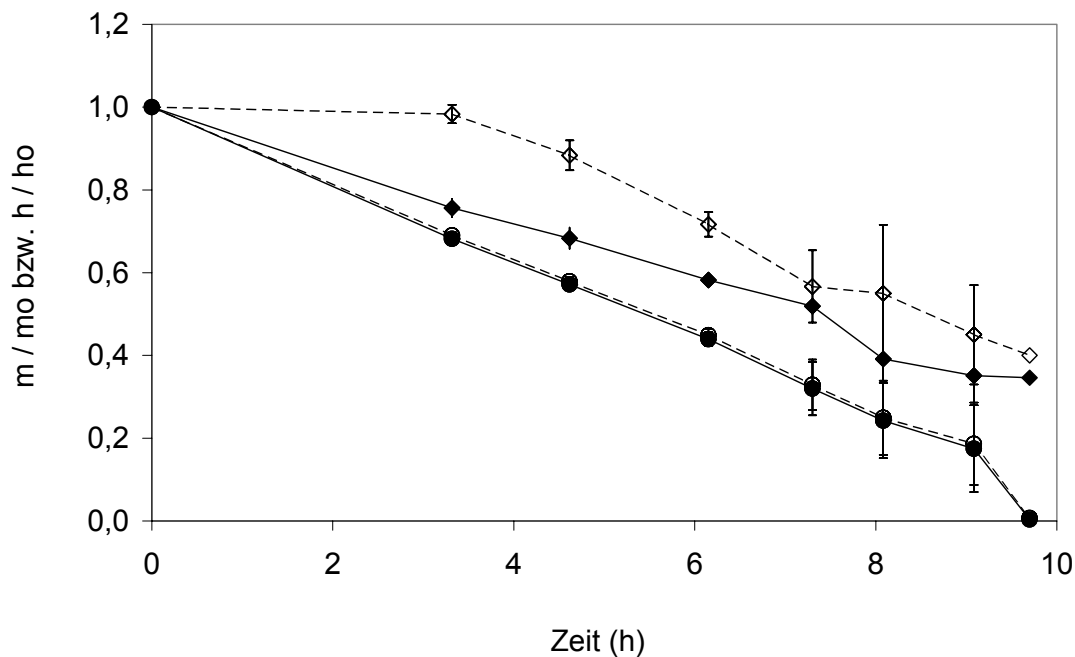


Abbildung 73: Erosions- (\bullet) und Quellungsprofil (\circ) von PLGA 14' sowie Matrixhöhe vor (\blacklozenge) und nach (\circlearrowleft) Vakuumtrocknung.

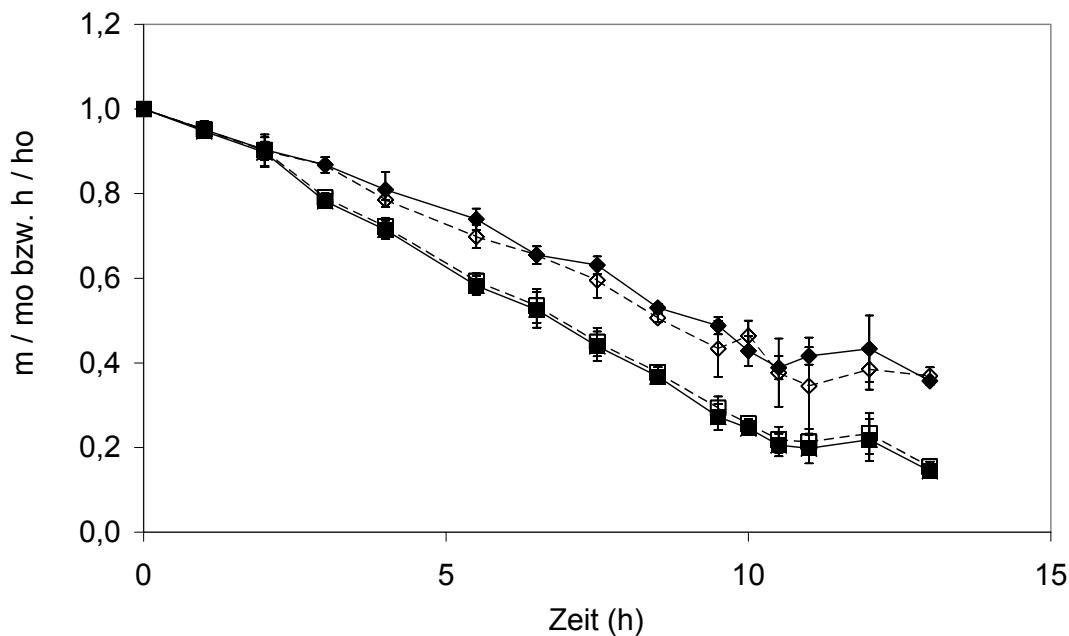


Abbildung 74: Erosions- (\blacksquare) und Quellungsprofil (\square) von PLGA 47'H sowie Matrixhöhe vor (\blacklozenge) und nach (\circlearrowleft) Vakuumtrocknung.

Möglicherweise trägt der Zustand der Endgruppen dazu bei, daß der Unterschied zwischen diesen PLGAs nicht größer ist. Erosions- und Quellungsprofile verlaufen bei der Erosion bei pH 13 annähernd linear und parallel zueinander. Die Matrices behalten ihre ursprüngliche Form bis zur vollständigen Auflösung nahezu unverändert bei und werden lediglich insgesamt kleiner. Aufgrund des Verlaufs der Quellungsprofile und aufgrund der Größenabnahme bei unveränderter Form ist anzunehmen, daß die gemessene Wasseraufnahme auf Oberflächen-Haftwasser und nicht auf Quellungswasser zurückzuführen ist. Die Höhe - sowohl feucht als auch trocken gemessen - verändert sich nahezu parallel zur Erosion. Die Veränderung der Durchmesser ist in den Abbildungen 75 - 77 dargestellt: Ebenso wie die Höhe verändert sich der Durchmesser - auch hier wieder sowohl der feucht als auch der trocken gemessene - nahezu parallel zum Masseverlust. Damit verläuft Erosion bei pH 13 vollkommen anders als bei pH 2 bzw. pH 7,4. Abbildung 78 verdeutlicht die Unterschiede in Bezug auf die Erosionszeit.

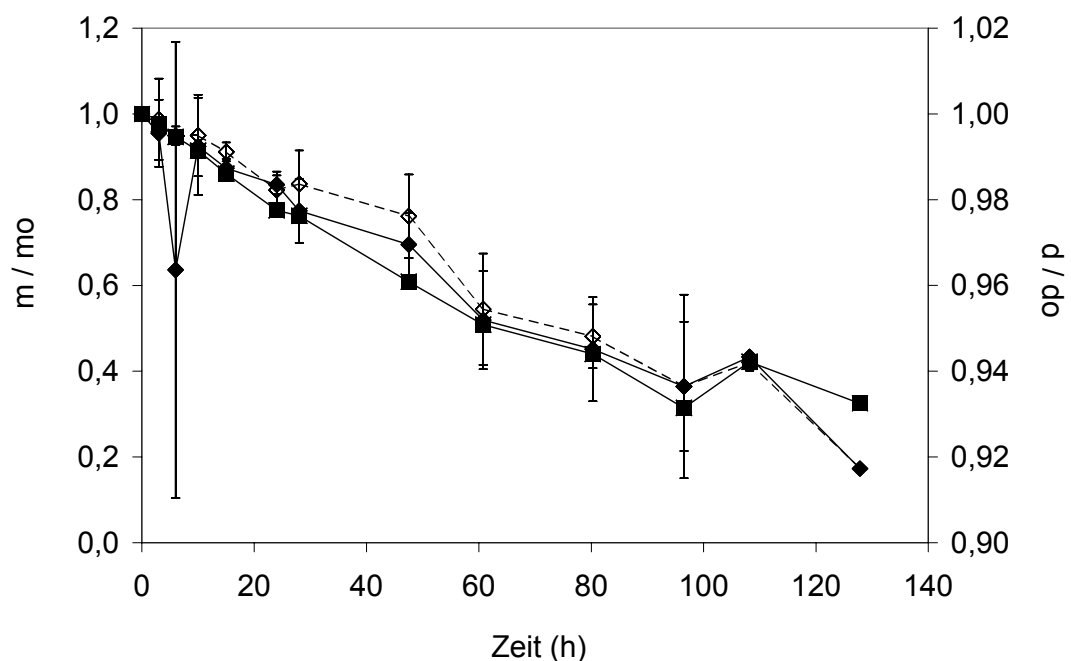


Abbildung 75: Erosionsprofil (■) von PLA 17' und Matrixdurchmesser vor (◇) und nach (◆) Vakuumtrocknung.

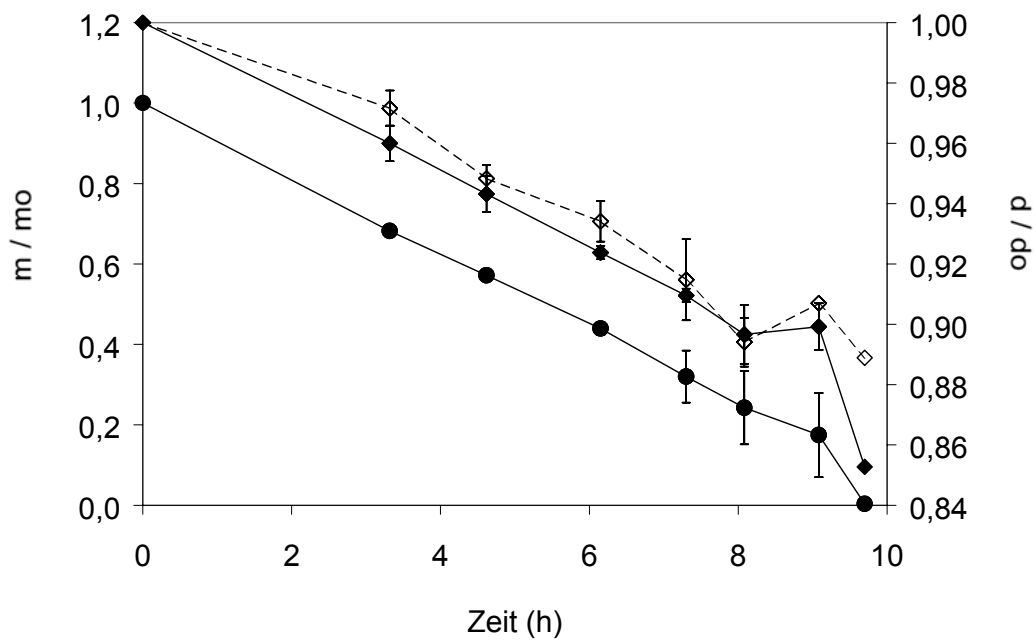


Abbildung 76: Erosionsprofil (●) von PLGA 14' und Matrixdurchmesser vor (◇) und nach (◆) Vakuumtrocknung.

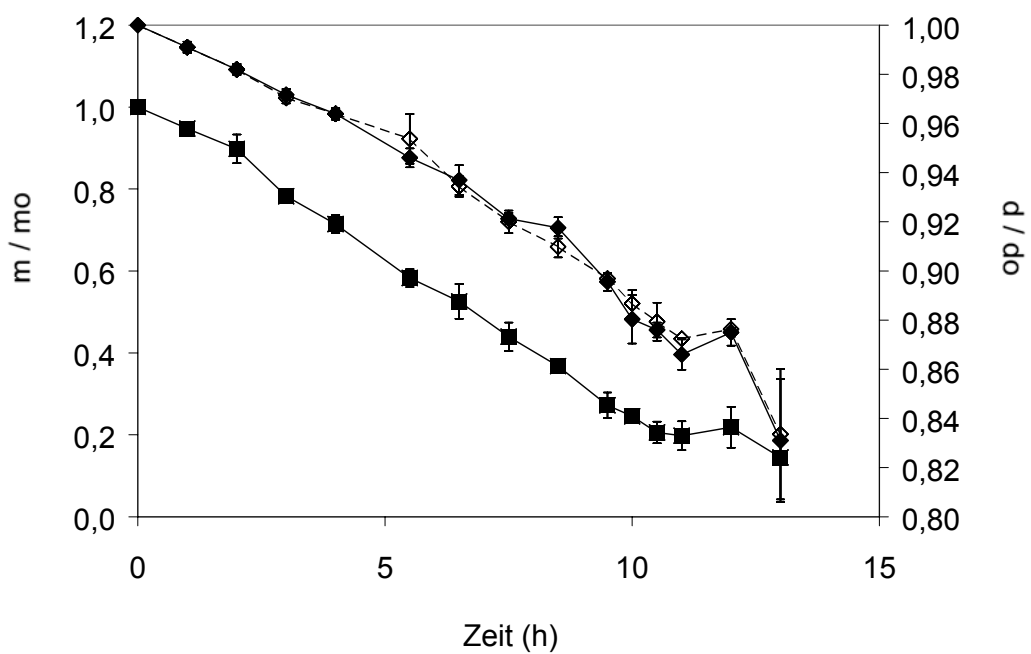


Abbildung 77: Erosionsprofil (■) von PLGA 47'H und Matrixdurchmesser vor (◇) und nach (◆) Vakuumtrocknung.

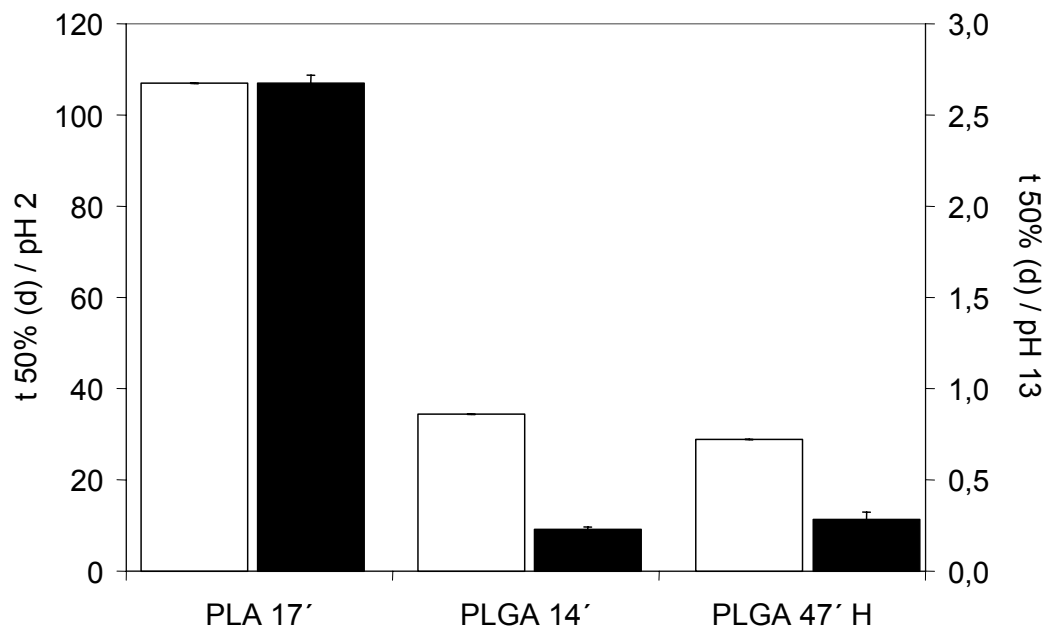


Abbildung 78: Erosionszeiten bei pH 2 (helle Balken) bzw. pH 13 (dunkle Balken) bis zu einem Masseverlust von 50 %.

Die Erosionszeiten sind extrem verkürzt. Bei PLA 17' ist die Erosionszeit von 107 Tagen auf 64 Stunden um den Faktor 40 verkürzt. Bei PLGA 47'H ist sie um den Faktor 102 und bei PLGA 14' um den Faktor 150 verkürzt. Die extremen Unterschiede weisen darauf hin, daß sich der Erosionsmechanismus grundlegend geändert hat. Dabei zeigt das beschriebene Erosionsverhalten Charakteristika, die im Verlauf einer Oberflächen-Erosion beobachtet werden [50, 142]. Um zu überprüfen, ob sich der Erosionsmechanismus von einer Bulk- zu einer Oberflächen-Erosion verändert hat, wurden die erodierten Matrices per GPC und SEM untersucht.

4.3.2 Untersuchung der Degradation erodierter Matrices mittels GPC

Die Abbildungen 79 und 80 zeigen die Degradationsprofile von PLA 17', PLGA 14' und von PLGA 47'H, erodiert bei pH 13. Aus den Abbildungen geht deutlich hervor, daß die Molekulargewichte der Matrices während der Erosion bei pH 13 annähernd konstant bleiben. Das Phänomen von kontinuierlichem Masseverlust bei annähernd gleichbleibendem Molekulargewicht könnte wie folgt erklärt werden: bedingt durch Erosion bei pH 13 könnte die Degradationsgeschwindigkeit so groß sein, daß annähernd jedes Molekül des Erosionsmediums, das in Kontakt zur Matrixoberfläche tritt, für den Degradationsprozeß verbraucht wird.

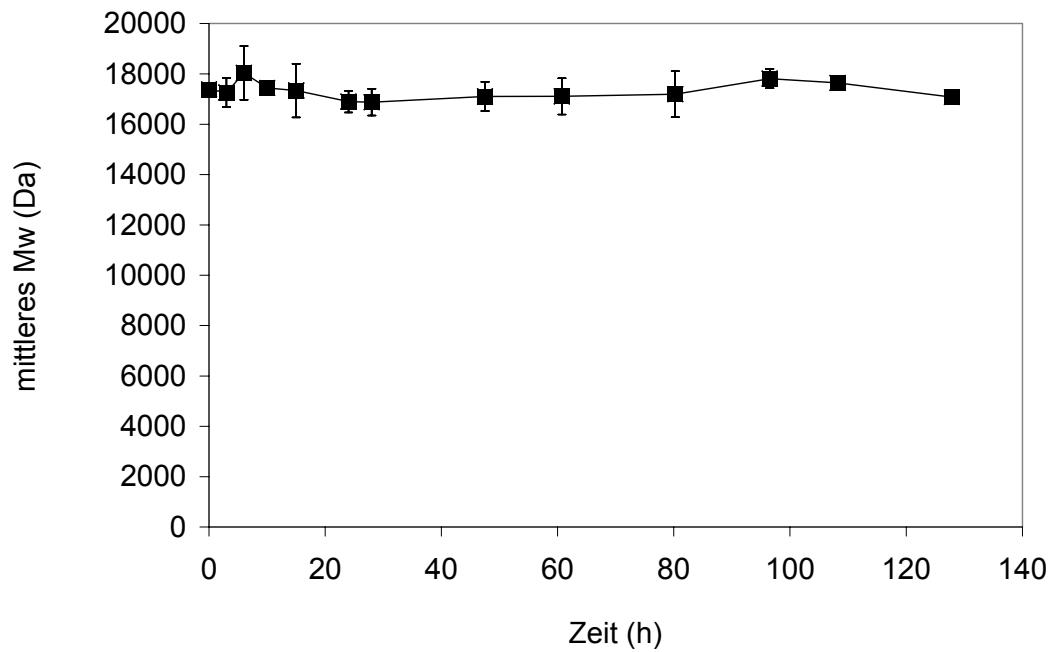


Abbildung 79: Degradationsprofil von PLA 17'.

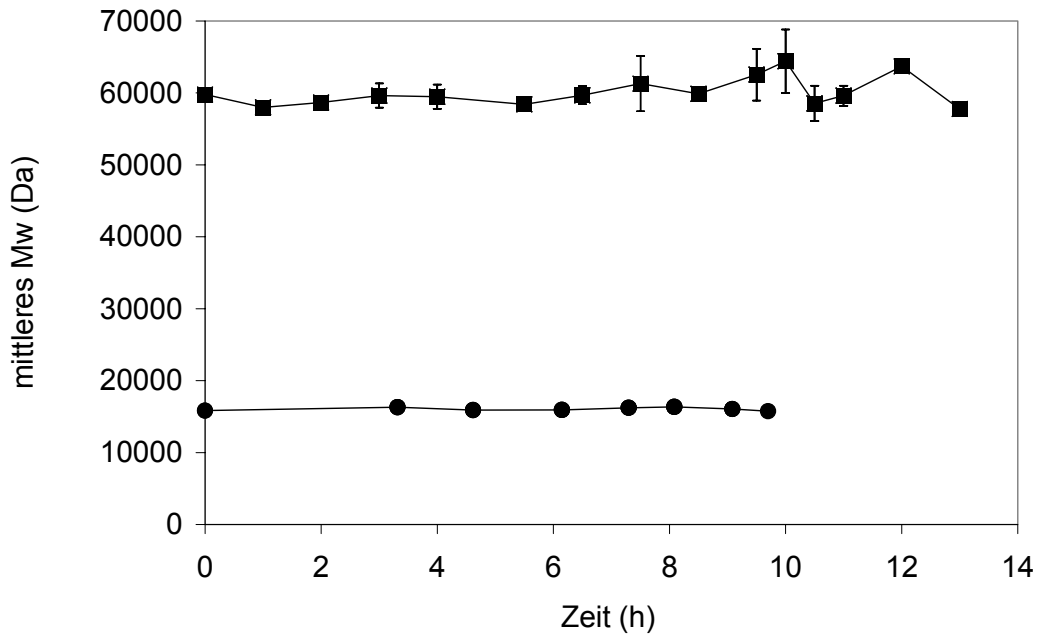


Abbildung 80: Degradationsprofile von PLGA 14' (●) und PLGA 47'H (◻).

Dementsprechend wäre kaum Wasser für Matrix-Quellung vorhanden, Degradation und Erosion wären auf eine oberflächliche Region begrenzt. Dies könnte erklären, warum die Molekulargewichte, die aus der GPC-Analytik der gesamten Probenquerschnitte gewonnen wurden, unverändert bleiben. Um feststellen zu können, ob entsprechende morphologische Veränderungen zu beobachten sind, wurden SEM-Aufnahmen gemacht.

4.3.3 Untersuchung der erodierten Matrices durch SEM

Abbildung 81 und 82 repräsentieren Matrix-Querschnitte von PLA 17' und von PLGA 47'H, jeweils vor Beginn und gegen Ende der Erosionsstudie. Für das Poly(laktid) und das Poly(laktid-co-glykolid) ergibt sich ein vergleichbares Bild: Zum Zeitpunkt $t = 0$ sind die Matrices im Inneren homogen. Die Homogenität ist lediglich durch Bruchstrukturen gestört, die auf den Schnitt zur Probenpräparation zurückzuführen sind. Die Oberflächen sind kompakt geschlossen und nahezu glatt. Gegen Ende der Erosionsstudien sind die Matrices im Vergleich zum Zeitpunkt $t = 0$ sehr viel schmaler. Die Aufsichten auf die Schnittflächen zeigen, daß die Matrices im Inneren immer noch homogen sind. Dahingegen haben die Ränder eine poröse Struktur, und die Oberflächen wirken eher faserig. Es ist anzunehmen, daß die Veränderungen an der Oberfläche auf Erosion zurückzuführen sind.

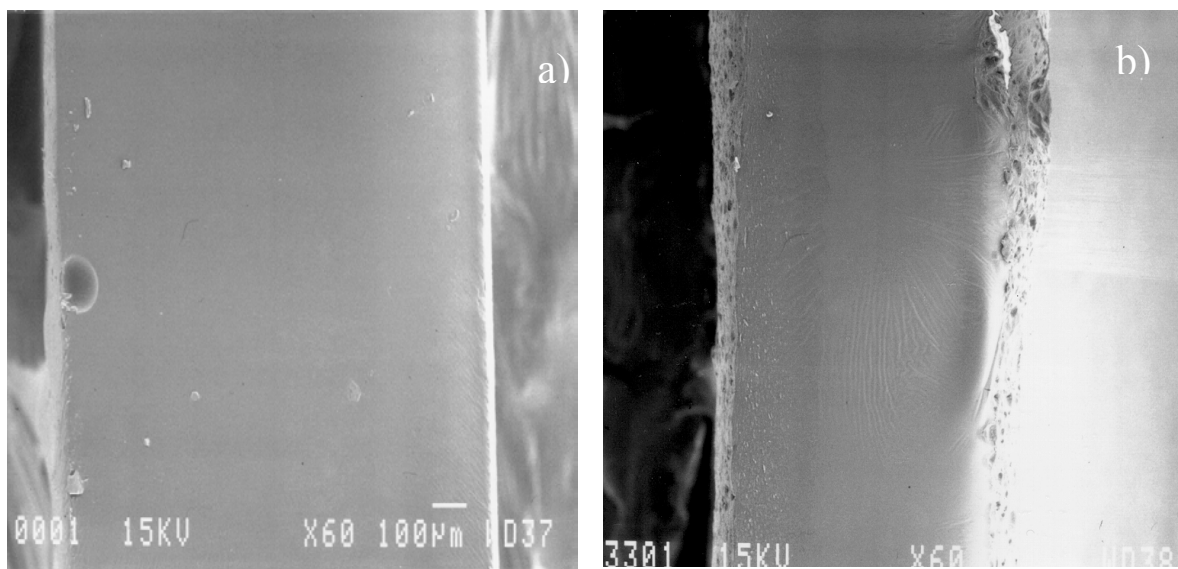


Abbildung 81: SEM-Aufnahmen von PLA 17':

a) Aufsicht auf Schnittfläche zum Zeitpunkt $t = 0$, b) Aufsicht auf Schnittfläche nach $t = 108$ h.

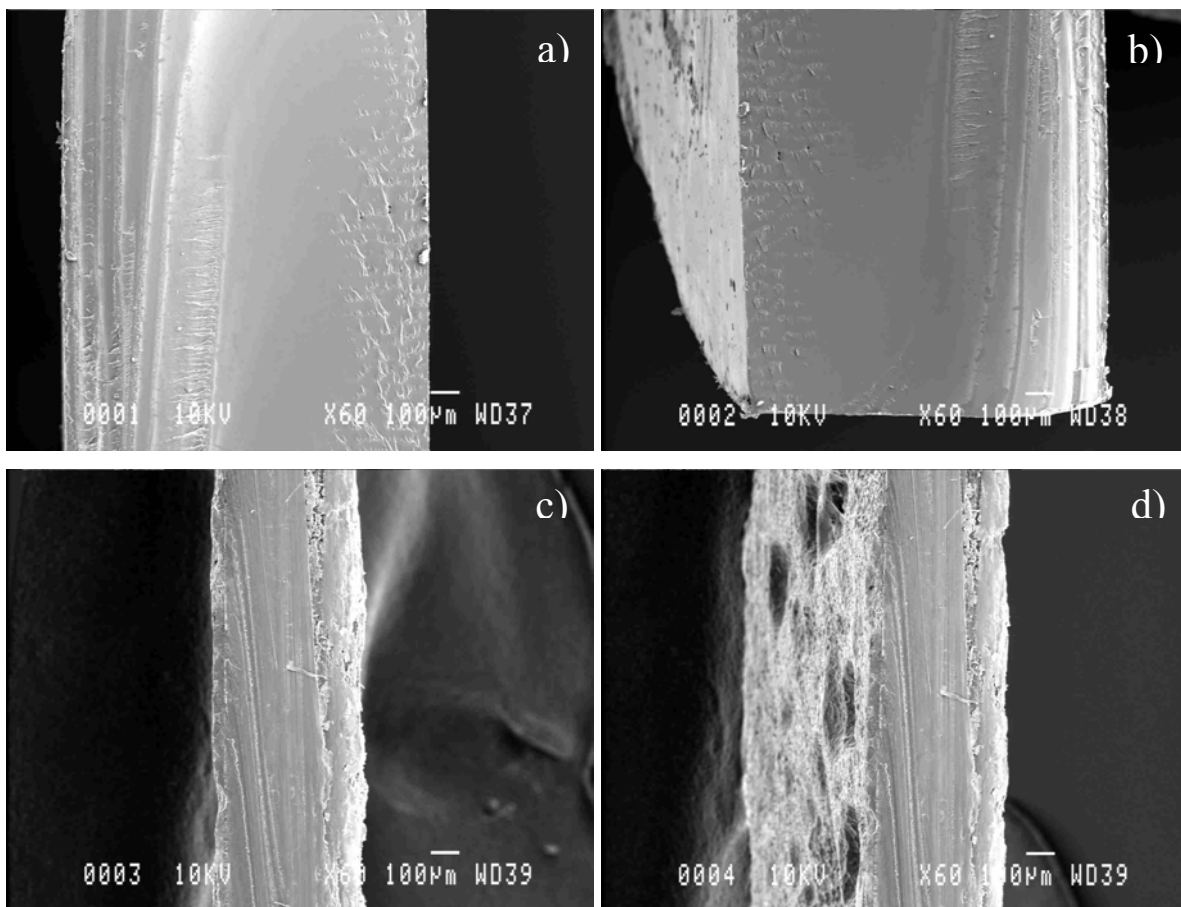


Abbildung 82: SEM-Aufnahmen von PLGA 47'H:

a) Aufsicht auf Schnittfläche zum Zeitpunkt $t = 0$, b) Aufsicht auf Schnitt- und Oberflächen zum Zeitpunkt $t = 0$, c) Aufsicht auf Schnittfläche nach $t = 12$ h, d) Aufsicht auf Schnitt- und Oberfläche nach $t = 12$ h.

In den Matrices hat sich eine Front zwischen erodiertem und nicht-erodiertem Bereich ausgebildet. Derartige Erosionsfronten bilden sich typischerweise während einer Oberflächenerosion aus [50]. Damit stützen die GPC- und die SEM-Ergebnisse die Hypothese, daß der Erosionsvorgang auf einen oberflächlichen Bereich begrenzt ist und daß sich der Erosionsmechanismus des Poly(laktids) und der Poly(laktid-co-glykolide) von einer Bulk- zu einer Oberflächen-Erosion geändert hat. Es ist anzunehmen, daß auch andere Polymere, die bisher als bulkerodierend beschrieben wurden, in Abhängigkeit der Erosionsbedingungen sowohl nach dem Mechanismus der Bulk- als auch nach dem Mechanismus der Oberflächenerosion erodieren können.

4.4 Untersuchung der Erosion von Poly(ethylenglykol)-monomethylether-Poly(D,L-laktiden)

4.4.1 Erosion und Quellung bei pH 2

Um das Erosionsverhalten von Diblock-Copolymeren aus Poly(ethylenglykol)-monomethylether und Poly(D,L-laktid) in Abhängigkeit des Molekulargewichtes der einzelnen Blöcke und des Verhältnisses von Me.PEG- zu PLA-Anteil zu untersuchen, wurden Me.PEG-PLAs erodiert, die sich sowohl im Molekulargewicht des Me.PEG- und des PLA-Blockes als auch im Verhältnis des Anteils von Me.PEG zu PLA unterschieden. Dies führte zu den in Abbildung 83 dargestellten Erosionsprofilen.

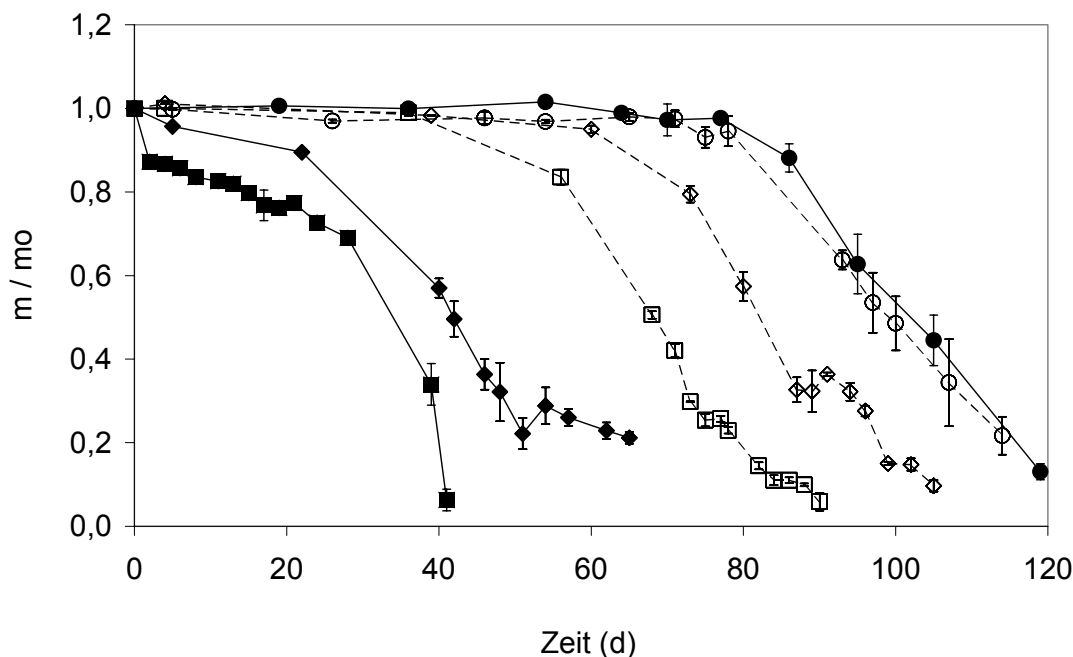


Abbildung 83: Erosionsprofile von Me.PEG_{0,75} PLA₂₀ (□), Me.PEG₂ PLA₂₀ (○), Me.PEG₂ PLA₄₀ (◇), Me.PEG₅ PLA₂₀ (◊); Me.PEG₅ PLA_{7,5} (■) und Me.PEG₅ PLA₄₅ (●).

Die Abbildung zeigt, daß die Profile von Me.PEG_{0,75} PLA₂₀, Me.PEG₂ PLA₂₀, Me.PEG₂ PLA₄₀ und von Me.PEG₅ PLA₄₅ wie bei einer Bulk-Erosion verlaufen. Dagegen folgen die Erosionsprofile von Me.PEG₅ PLA_{7,5} und von Me.PEG₅ PLA₂₀ in ihrem Verlauf weder eindeutig dem Profil einer Bulkerosion, noch eindeutig dem einer Oberflächenerosion. Die Matrices von Me.PEG₅ PLA_{7,5} und von Me.PEG₅ PLA₂₀ erodieren ab initio, zunächst jedoch in relativ geringem Ausmaß. Erst ab ca. $t = 28$ d

(Me.PEG₅ PLA_{7,5}) bzw. ab ca. $t = 30$ d (Me.PEG₅ PLA₂₀) läuft Erosion verstärkt ab. Damit scheint bei diesen Polymeren eine Mischform zwischen einer Bulk- und einer Oberflächenerosion vorzuliegen. Möglicherweise erodieren Me.PEG₅ PLA_{7,5} und Me.PEG₅ PLA₂₀ nach einem Mechanismus, der als Übergangsform zwischen der Bulk- und der Oberflächenerosion betrachtet werden kann. Es ist anzunehmen, daß dies auf das relativ hohe Me.PEG-Molekulargewicht und den verhältnismäßig hohen Me.PEG-Anteil zurückzuführen ist. Im Vergleich zu reinen Milchsäure-Polymeren erhöht der Me.PEG-Anteil die Hydrophilie und infolgedessen die Degradationsgeschwindigkeit der Diblock-Copolymere [21, 29]. Der Einfluß des PLA-Blockes wird bei einem Vergleich der Me.PEG-PLAs mit $M_{W_{Me.PEG}} = 5.000$ Da deutlich: mit zunehmender Länge des PLA-Blockes nimmt die Erosionszeit zu, und das Erosionsprofil von Me.PEG₅ PLA₄₅, das in dieser Serie das höchste PLA-Molekulargewicht hat, folgt in seinem Verlauf dem Profil einer Bulk-Erosion.

Ein Vergleich der Erosionsprofile von Me.PEG₅ PLA₄₅ und Me.PEG₂ PLA₂₀ zeigt, daß diese nahezu identisch verlaufen. Ein Grund für die hohe Kongruenz könnte sein, daß der Me.PEG-Gehalt dieser Polymere nahezu identisch ist. Er beträgt bei Me.PEG₅ PLA₄₅ 10 % und bei Me.PEG₂ PLA₂₀ 9,1 %. Dies zeigt deutlich, daß nicht nur die absoluten Molekulargewichte der Me.PEG- bzw. PLA-Blöcke entscheidend für den Erosionsverlauf sind, sondern daß auch der Me.PEG-Gehalt von Bedeutung ist.

Die Abbildungen 84 und 85 zeigen die Quellungsprofile. Aus den Abbildungen geht hervor, daß Me.PEG_{0,75} PLA₂₀, Me.PEG₂ PLA₂₀, Me.PEG₂ PLA₄₀ und Me.PEG₅ PLA₄₅ vom Beginn der jeweiligen Erosionsstudie kontinuierlich Wasser aufnehmen. Der maximale Wassergehalt wird erst nach Einsetzen der Erosion erreicht und nimmt danach kontinuierlich ab. Damit sind die Quellungsprofile der genannten Polymere in ihrem Verlauf mit dem Verlauf der Poly(laktid)-Profile bei Bulk-erosion vergleichbar. Anders verhält es sich bei Me.PEG₅ PLA_{7,5} und bei Me.PEG₅ PLA₂₀: hier steigt der Wassergehalt direkt bei Beginn der Erosionsstudie auf den Maximalwert und bleibt bis zum Ende der Erosionsstudie nahezu konstant. Diese Quellungsprofile sind weder mit denen der PLAs noch mit denen der PLGAs vergleichbar. Dies unterstützt die Hypothese, daß hier keine reine Bulkerosion abläuft. Es ist anzunehmen, daß der Verlauf der Quellungsprofile wie der der Erosionsprofile entscheidend vom Me.PEG-Molekulargewicht und vom Me.PEG-Gehalt beeinflusst wird. Da Me.PEG sehr viel hydrophiler als PLA ist, begünstigt Me.PEG die Wasseraufnahme.

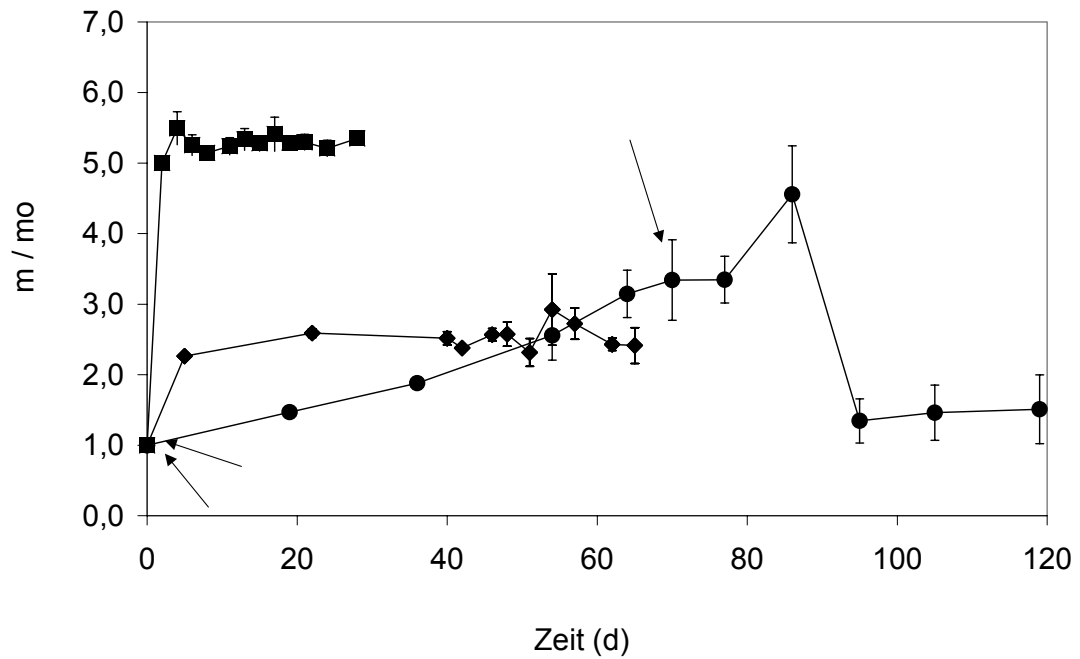


Abbildung 84: Quellungsprofile von Me.PEG₅ PLA_{7,5} (■), Me.PEG₅ PLA₂₀ (◆) und Me.PEG₅ PLA₄₅ (●). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

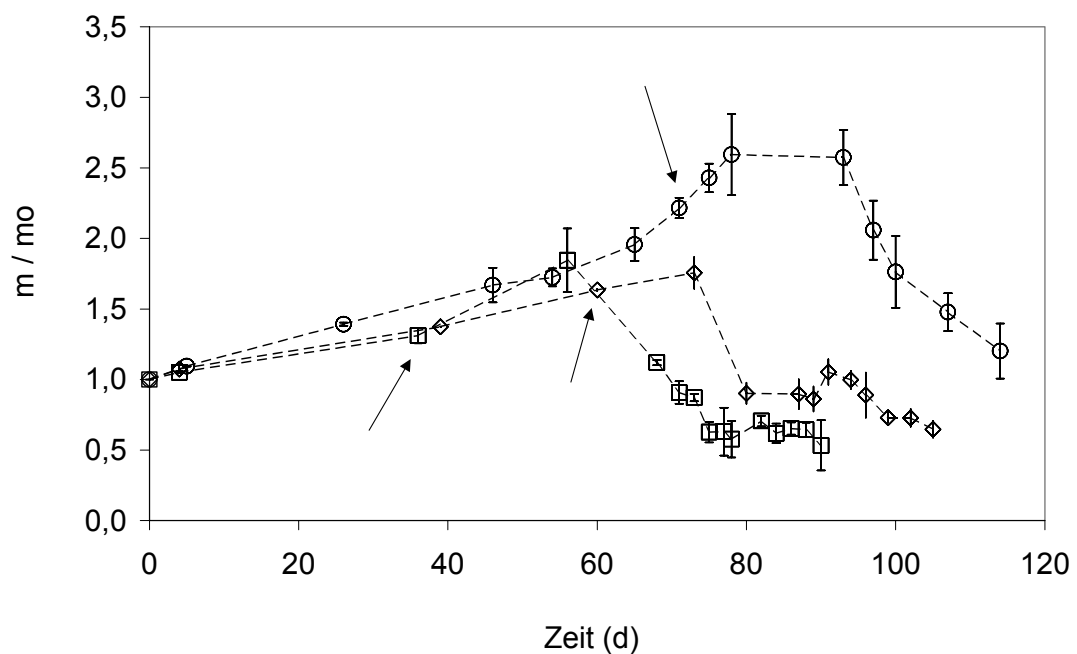


Abbildung 85: Quellungsprofile von Me.PEG_{0,75} PLA₂₀ (□), Me.PEG₂ PLA₂₀ (○) und Me.PEG₂ PLA₄₀ (◇). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

Ein Vergleich der Maximalwerte für den Wassergehalt zeigt, daß zwischen den Diblock-Copolymeren zum Teil große Unterschiede bestehen: während bei Me.PEG₅PLA_{7,5} der Wassergehalt bis auf das 5,5fache der Ausgangsmasse steigt, liegt dieser Wert bei Me.PEG₂PLA₄₀ und bei Me.PEG_{0,75}PLA₂₀ nur noch jeweils bei ca. dem 1,8fachen. Dazwischen liegen die Werte von Me.PEG₂PLA₂₀ mit dem 2,6fachen, von Me.PEG₅PLA₂₀ mit dem 2,9fachen sowie von Me.PEG₅PLA₄₅ mit dem 4,5fachen. Auch wenn keine direkte Proportionalität zwischen Maximalwert und Me.PEG-Anteil oder Me.PEG-Molekulargewicht besteht, läßt sich doch erkennen, daß der maximale Wassergehalt mit dem Gehalt an Me.PEG und dem Molekulargewicht des Me.PEG-Blockes korreliert, was auf die Hydrophilie des Me.PEGs zurückzuführen ist [29, 59].

4.4.2 pH-Wert und Oberflächenspannung des Erosionsmediums pH 2

Um eine Aussage über die Auswirkungen von Erosion auf das Erosionsmedium treffen zu können und um die Freisetzung von Degradationsprodukten qualitativ beurteilen zu können, wurden pH-Wert und Oberflächenspannung der Erosionsmedien von Me.PEG₅PLA_{7,5} und von Me.PEG₅PLA₄₅ bestimmt. Damit wurden die Werte beispielhaft für ein Diblock-Copolymer bestimmt, das zu Beginn der Erosionsstudie erodiert und für eines, dessen Erosion erst im Verlauf der Erosionsstudie einsetzt. Aufgrund der Oberflächenaktivität von Me.PEG war zu erwarten, daß eine Me.PEG-Freisetzung zu einer Abnahme der Oberflächenspannung führen würde [9]. Die Freisetzung von Milchsäureoligomeren und -monomeren sollte ebenfalls zu einer Absenkung der Oberflächenspannung sowie zu einer Abnahme des pH-Wertes führen [9]. Abbildung 86 und 87 zeigen die Veränderungen während der Erosionsstudien. Bei Me.PEG₅PLA_{7,5} korreliert die Veränderung der Oberflächenspannung mit dem Verlauf der Erosion: zu Beginn der Erosionsstudie nimmt die Oberflächenspannung um mehr als 30 % ab. Da zu diesem Zeitpunkt der pH-Wert nicht abnimmt, Erosion aber bereits stattfindet, ist anzunehmen, daß die starke Abnahme zumindest überwiegend durch die Freisetzung von Me.PEG bedingt ist. Die Oberflächenspannung nimmt ein zweites Mal ab, wenn Erosion verstärkt einsetzt (t = 28 d). Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Abnahme fast 10 %. Da die Abnahme der Oberflächenspannung sehr viel geringer als zum Zeitpunkt t = 2 d ausfällt und da zu diesem Zeitpunkt Erosion verstärkt stattfindet, ist anzunehmen, daß die Veränderung zu diesem Zeitpunkt weniger auf die Freisetzung von Me.PEG als vielmehr auf die von PLA zurückzuführen ist.

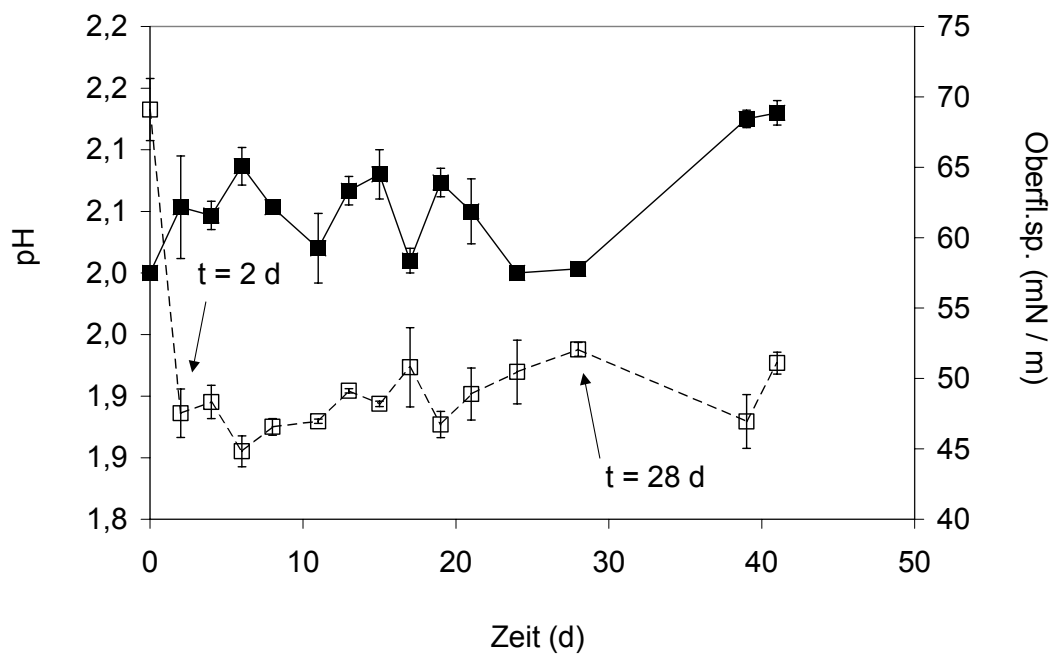


Abbildung 86: Veränderung von pH-Wert (■) und Oberflächenspannung (□) des Erosionsmediums von Me.PEG₅ PLA_{7.5}. Der Pfeil zum Zeitpunkt $t = 2$ d markiert den Erosionsbeginn. Der Pfeil zum Zeitpunkt $t = 28$ d markiert den Zeitpunkt, ab dem Erosion verstärkt abläuft.

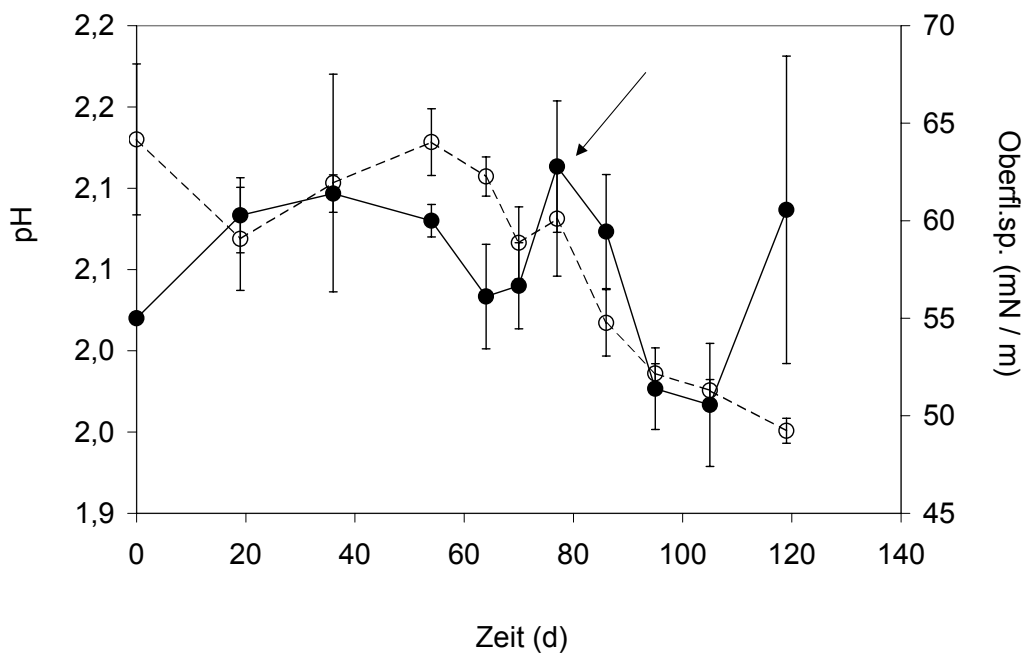


Abbildung 87: Veränderung von pH-Wert (●) und Oberflächenspannung (○) des Erosionsmediums von Me.PEG₅ PLA_{4.5}. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

Bei Me.PEG₅ PLA₄₅ nehmen mit Einsetzen der Erosion sowohl der pH-Wert als auch die Oberflächenspannung deutlich ab. Der pH-Wert nimmt bis auf seinen tiefsten Wert zum Zeitpunkt $t = 105$ d um 7 % ab. Die Oberflächenspannung nimmt ab Einsetzen der Erosion bis zum Ende der Erosionsstudie um 18 % ab. Es ist anzunehmen, daß die Abnahme der Werte auf die Freisetzung von Me.PEG und von PLA-Degradationsprodukten zurückzuführen ist. Ein Grund, warum bei Me.PEG₅ PLA₄₅ die Oberflächenspannung nicht in dem Ausmaß wie bei Me.PEG₅ PLA_{7,5} abnimmt, könnte sein, daß der Me.PEG-Gehalt von Me.PEG₅ PLA₄₅ mit 10 % deutlich unter dem 40 % igen Me.PEG-Gehalt von Me.PEG₅ PLA_{7,5} liegt. Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß sich Erosion auch bei den Me.PEG-PLAs deutlich auf das Erosionsmedium auswirkt. Da die Änderungen mit dem Masseverlust korrelieren, haben pH-Wert und Oberflächenspannung auch bei den Me.PEG-PLAs eine Indikatorfunktion für den Erosionsverlauf.

4.4.3 Freisetzung von Degradationsprodukten in das Erosionsmedium

Die in das Erosionsmedium freigesetzten Mengen an Me.PEG und Milchsäure wurden für Me.PEG₅ PLA_{7,5} sowie für Me.PEG₅ PLA₄₅ bestimmt. Damit wurden die freigesetzten Mengen beispielhaft für ein Me.PEG-PLA bestimmt, das ab initio erodiert, sowie für ein Me.PEG-PLA, dessen Erosion erst im Laufe der Erosionsstudie einsetzt. Abbildung 88 und 89 zeigen die Freisetzungsprofile. Bei Me.PEG₅ PLA_{7,5} sind die Degradationsprodukte von Beginn der Erosionsstudie an im Erosionsmedium nachweisbar. Dabei nimmt die freigesetzte Menge an Me.PEG kontinuierlich zu. Das Milchsäure-Freisetzungsprofil verläuft etwas anders: Milchsäure wird ebenfalls zu Beginn der Erosionsstudie freigesetzt, bis zum Einsetzen der Erosion ($t = 28$ d) bleibt die freigesetzte Menge jedoch nahezu konstant. Erst wenn Erosion verstärkt abläuft, wird Milchsäure in größerem Ausmaß freigesetzt. Die freigesetzte Me.PEG-Menge ist fast bis zum Ende der Erosionsstudie größer als die freigesetzte Milchsäure-Menge.

Die Freisetzungsprofile ermöglichen eine neue Interpretation des Erosionsverhaltens von Me.PEG₅ PLA_{7,5}: aufgrund des Verlaufs der Profile ist anzunehmen, daß bei diesem Polymer die Masseabnahme zu Beginn der Erosion zum größten Teil auf die Freisetzung von Me.PEG zurückzuführen ist. Die relativ starke Masseabnahme ab $t = 28$ d wird dahingegen auf die Freisetzung beider Komponenten zurückzuführen sein.

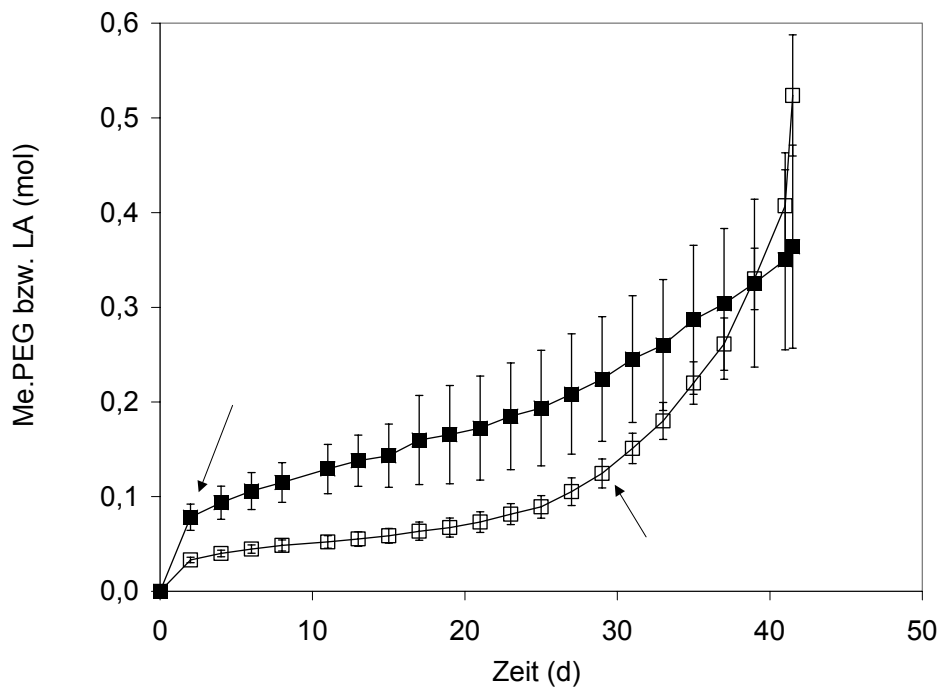


Abbildung 88: Freigesetztes Me.PEG (■) und freigesetzte Milchsäure (□) in den Erosionsmedien von Me.PEG₅ PLA_{7,5}.

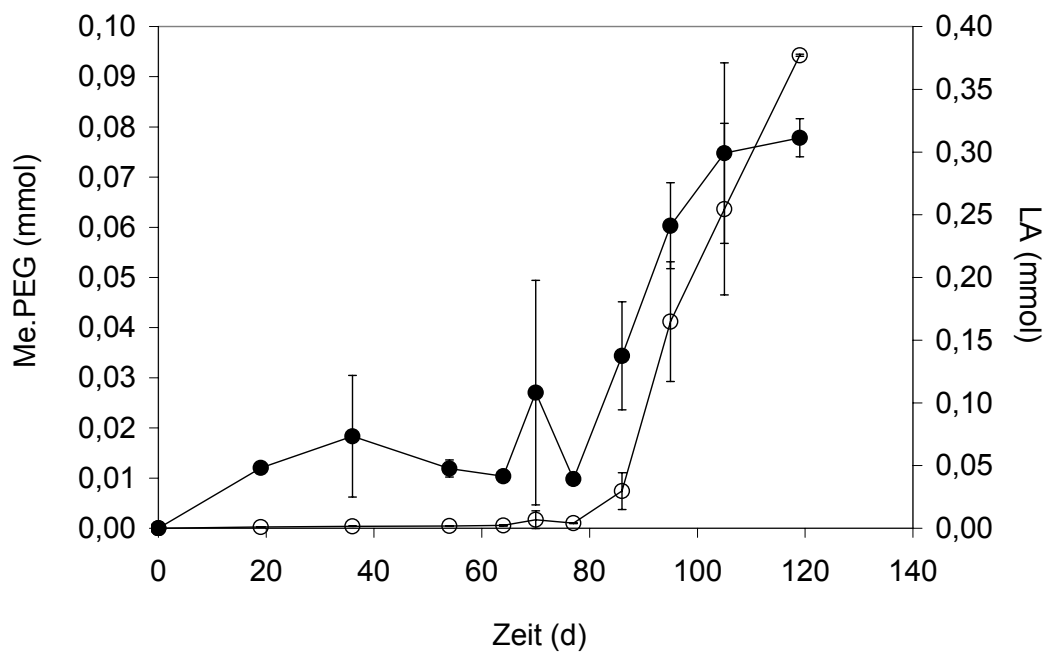


Abbildung 89: Freigesetztes Me.PEG (●) und freigesetzte Milchsäure (○) in den Erosionsmedien von Me.PEG₅ PLA₄₅.

Bei Me.PEG₅ PLA₄₅ wird Me.PEG zu Beginn der Erosionsstudie in relativ geringer Menge freigesetzt, bis zum Zeitpunkt $t = 77$ d bleibt der Gehalt zunächst ungefähr konstant und steigt danach an. Milchsäure wird erst ab $t = 77$ d freigesetzt. Bis zum Zeitpunkt $t = 95$ d ist die freigesetzte Menge an Me.PEG größer als die freigesetzte Menge an Milchsäure. Ab $t = 95$ d ändert sich das Mengenverhältnis von Milchsäure- zu Glykolsäure-Menge zugunsten der Milchsäure und steigt kontinuierlich. Beträgt der Verhältniswert am Tag 95 2,75, so wächst er über 3,3 bis auf 4,8 am Ende der Erosionsstudie.

Betrachtet man den Verlauf der Me.PEG-Freisetzung-Profile, so fällt auf, daß dieses bei Me.PEG₅ PLA_{7,5} ab initio annähernd linear verläuft, während das Profil bei Me.PEG₅ PLA₄₅ eher mit dem Freisetzungprofil des Abbauproduktes eines bulk-erodierenden Polymers vergleichbar ist. Diese Unterschiede zwischen Me.PEG₅ PLA_{7,5} und Me.PEG₅ PLA₄₅ sind vermutlich auf den unterschiedlichen Me.PEG-Gehalt zurückzuführen. Je höher der Me.PEG-Gehalt ist, desto größer ist der Wassergehalt in einer Me.PEG-PLA-Matrix und umso kürzer wird die Zeit, die bis zu der Freisetzung von Degradationsprodukten vergeht [59, 122].

Der Einfluß des Me.PEGs wird auch bei einem Vergleich der Me.PEG-PLAs mit PLA-Homopolymeren mit vergleichbarem PLA-Molekulargewicht erkennbar: während die Zeitspanne, die bis zum Einsetzen der Erosion vergeht, bei PLA 7,5'H noch 50 Tage bzw. bei PLA 55'H 134 Tage beträgt, so beträgt die Zeitspanne, die bis zu der Freisetzung bzw. der verstärkten Freisetzung von Milchsäure vergeht, bei Me.PEG₅ PLA_{7,5} 28 Tage bzw. bei Me.PEG₅ PLA₄₅ 77 Tage.

Vergleicht man jeweils den Verlauf von Me.PEG- und PLA-Freisetzungprofil, so wird deutlich, daß das Me.PEG- und das PLA-Profil sowohl bei Me.PEG₅ PLA_{7,5} als auch bei Me.PEG₅ PLA₄₅ unterschiedlich verlaufen. Besonders deutlich ist dies bei Me.PEG₅ PLA_{7,5}: das PLA-Profil verläuft nahezu invers zu dem Erosionsprofil eines bulk-erodierenden Polymers, während Me.PEG, wie bereits beschrieben, annähernd linear freigesetzt wird. Bei Me.PEG₅ PLA₄₅ sind die Unterschiede nicht so stark ausgeprägt, aber dennoch vorhanden: sowohl das Me.PEG- als auch das PLA-Profil verlaufen invers zu dem Erosionsprofil eines bulk-erodierenden Polymers, Me.PEG wird aber bereits zu Beginn der Erosionsstudie freigesetzt, während PLA erst ab ca. $t = 77$ d freigesetzt wird. Der unterschiedliche Verlauf der Profile läßt einen Rückschluß auf das Degradations- und

Erosionsverhalten der Me.PEG-PLAs zu: möglicherweise stellen Degradation und Freisetzung für jede der Einzelkomponenten, aus denen die Diblock-Copolymere bestehen, einen eigenen Prozeß dar. Diese Annahme wird durch die Mengenverhältnisse, in denen Me.PEG und PLA-Degradationsprodukte freigesetzt werden, unterstützt: die Gehaltsbestimmungen erfassen pro Mol Me.PEG₅ PLA_{7,5} ein Mol Me.PEG sowie ca. 100 Mol Milchsäure-Monomere. Pro Mol Me.PEG₅ PLA₄₅ werden ein Mol Me.PEG sowie mehr als 600 Mol Milchsäure erfaßt. Diese Verhältnisse spiegeln sich nicht einmal annähernd in den freigesetzten Mengen wieder. Die Freisetzungsprofile weisen vielmehr auf eine verstärkte Me.PEG-Freisetzung hin. Dies läßt vermuten, daß die Hydrolysegeschwindigkeit von Ethylenglykol-Milchsäure-Esterbindungen größer ist als die von Milchsäure-Milchsäure-Esterbindungen, so daß Me.PEG und PLA-Degradationsprodukte getrennt voneinander und in unterschiedlichem Ausmaß freigesetzt werden könnten. Ursache hierfür könnte der Unterschied zwischen den Esterbindungen sein: da das α -C-Atom der Milchsäure methyliert ist und die Methylgruppe durch ihren positiven induktiven Effekt Esterbindungen stabilisiert und darüberhinaus durch ihren sterischen Einfluß eine Esterspaltung verhindert [26], könnte der Einfluß der Methylgruppe dazu führen, daß die Hydrolysegeschwindigkeit von Milchsäure-Milchsäure-Estern geringer ist als die von Ethylenglykol-Milchsäure-Estern. Auch wenn es bisher nicht gelungen ist, das beschriebene Degradationsverhalten experimentell nachzuweisen, so sprechen die beschriebenen Effekte dafür, daß die Diblock-Copolymere tatsächlich bevorzugt an der Bindung zwischen den Blöcken gespalten werden könnten. Nach der Spaltung - bzw. im Falle von PLA nach anschließender Degradation - könnten Me.PEG und PLA-Degradationsprodukte getrennt voneinander freigesetzt werden. Dabei ließe sich das frühe Einsetzen der Freisetzung von Me.PEG mit der hohen Wasserlöslichkeit von Me.PEG erklären. Die PLA-Freisetzungsprofile lassen vermuten, daß Degradation und Freisetzung von PLA auch in bzw. aus den Diblock-Copolymeren nach dem Mechanismus einer Bulk-Erosion erfolgen.

4.4.4 Untersuchung der thermischen Eigenschaften erodierter Matrices mittels modulierter DSC

Um den Einfluß der Erosion auf die thermischen Eigenschaften der Me.PEG-PLAs zu untersuchen, wurden die erodierten Proben per DSC analysiert. Mit Ausnahme von Me.PEG₅PLA_{7,5} zeigen die Thermogramme im ersten und zweiten Heizlauf einen Glasübergang, dessen Temperatur sich im Laufe der Erosion verändert. Die Abbildungen 90 - 92 zeigen die Veränderungen der Glasübergangstemperaturen von Me.PEG_{0,75}PLA₂₀, Me.PEG₂PLA₂₀, Me.PEG₂PLA₄₀ und von Me.PEG₅PLA₂₀. Bei Me.PEG_{0,75}PLA₂₀, Me.PEG₂PLA₂₀ und Me.PEG₂PLA₄₀ nimmt die Glasübergangstemperatur zu Beginn der Erosionsstudie ab und ab Einsetzen der Erosion bzw. im Laufe der Erosion nimmt sie wieder zu. Bei Me.PEG₅PLA₂₀ ist der Verlauf anders: hier nimmt die Glasübergangstemperatur zunächst zu, ab ca. $t = 42$ d nimmt sie ab und bleibt gegen Ende der Erosionsstudie ungefähr konstant. Vor Beginn der Erosionsstudie ($t = 0$ d) liegen die Glasübergangstemperaturen bei den Me.PEG-PLAs mit ca. 36 °C deutlich unter der des Homopolymeren PLA 17', dessen Glasübergangstemperatur zum Zeitpunkt $t = 0$ d 45 °C beträgt.

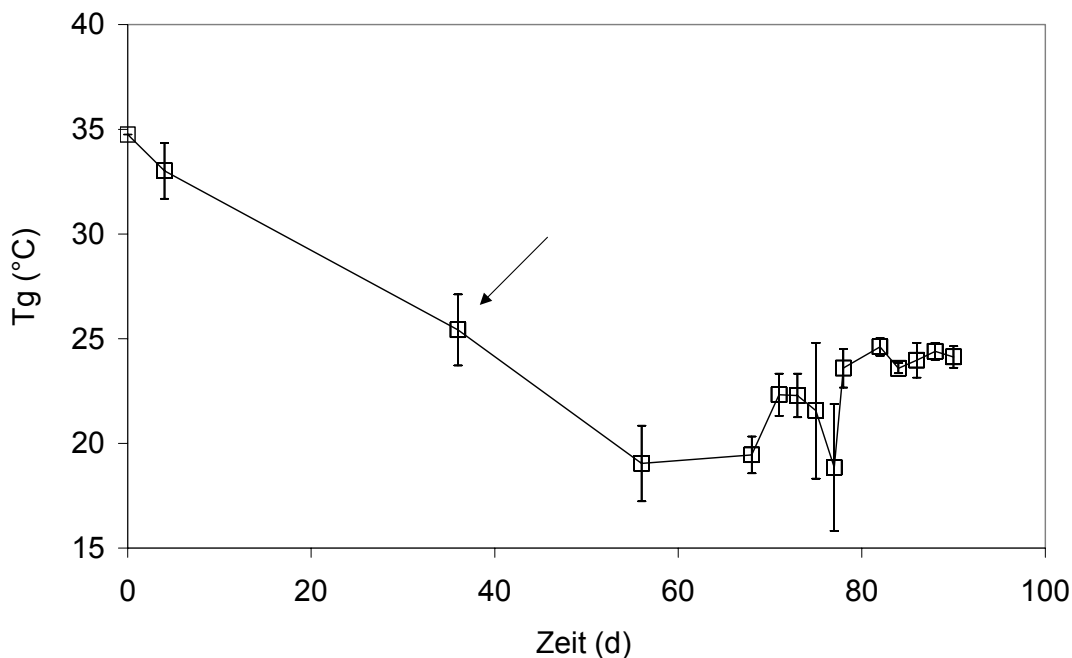


Abbildung 90: Veränderung der Glasübergangstemperatur von Me.PEG_{0,75}PLA₂₀. Der Pfeil markiert den Erosionsbeginn.

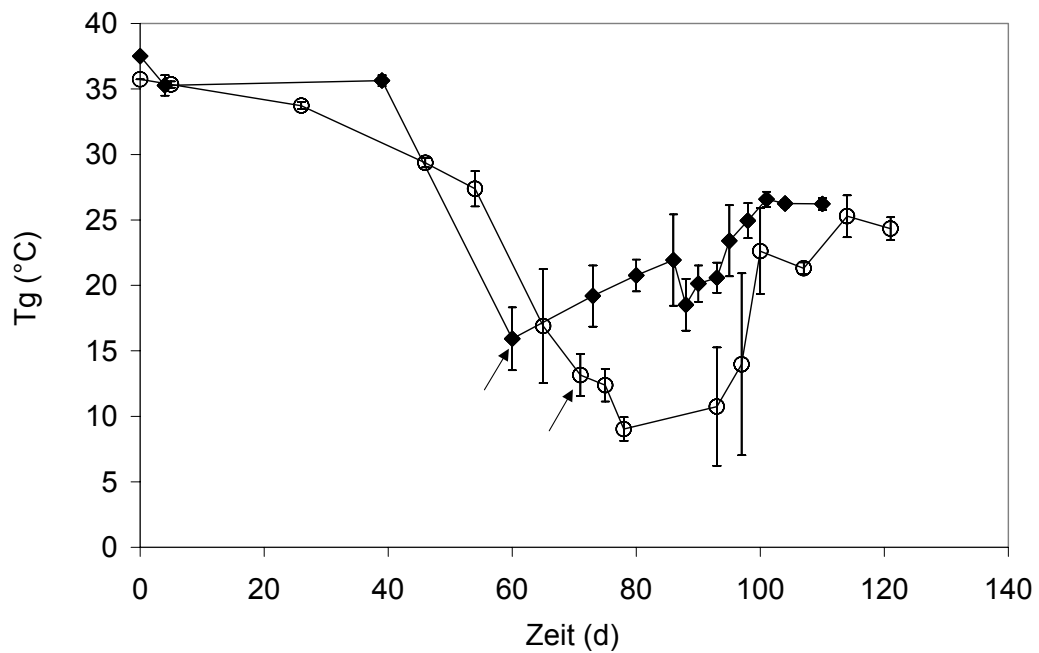


Abbildung 91: Veränderung der Glasübergangstemperatur von Me.PEG₂ PLA₂₀ (○) und Me.PEG₂ PLA₄₀ (●). Die Pfeile markieren den Erosionsbeginn.

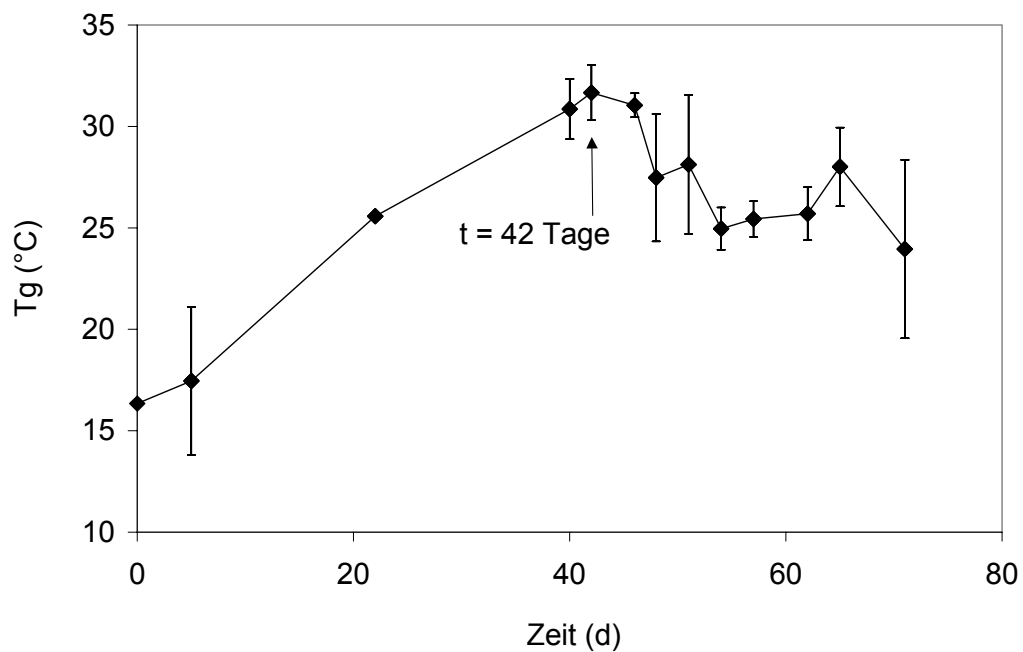


Abbildung 92: Veränderung der Glasübergangstemperatur von Me.PEG₅ PLA₂₀.

Die Erniedrigung der Glasübergangstemperatur ist auf die Copolymerisierung mit Me.PEG zurückzuführen [21]. Aus den Glasübergangstemperaturen zum Zeitpunkt $t = 0$ d von Me.PEG₂ PLA₂₀ ($T_g = 36$ °C) und von Me.PEG₅ PLA₂₀ ($T_g = 16$ °C) wird ersichtlich, daß mit zunehmendem Me.PEG-Molekulargewicht die Glasübergangstemperatur stärker abgesenkt wird [59].

Die Thermogramme von Me.PEG₅ PLA_{7,5}, Me.PEG₅ PLA₂₀ und Me.PEG₂ PLA₄₀ zeigen außer den Glasübergängen weitere Übergänge, die sich kontinuierlich im Laufe der Erosion verändern. Die Abbildungen 93, 97 und 99 zeigen diese Übergänge zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erosionsstudien.

Abbildung 93 zeigt den ersten und zweiten Heizlauf von Me.PEG₅ PLA_{7,5}-Thermogrammen von verschiedenen Erosionszeitpunkten.

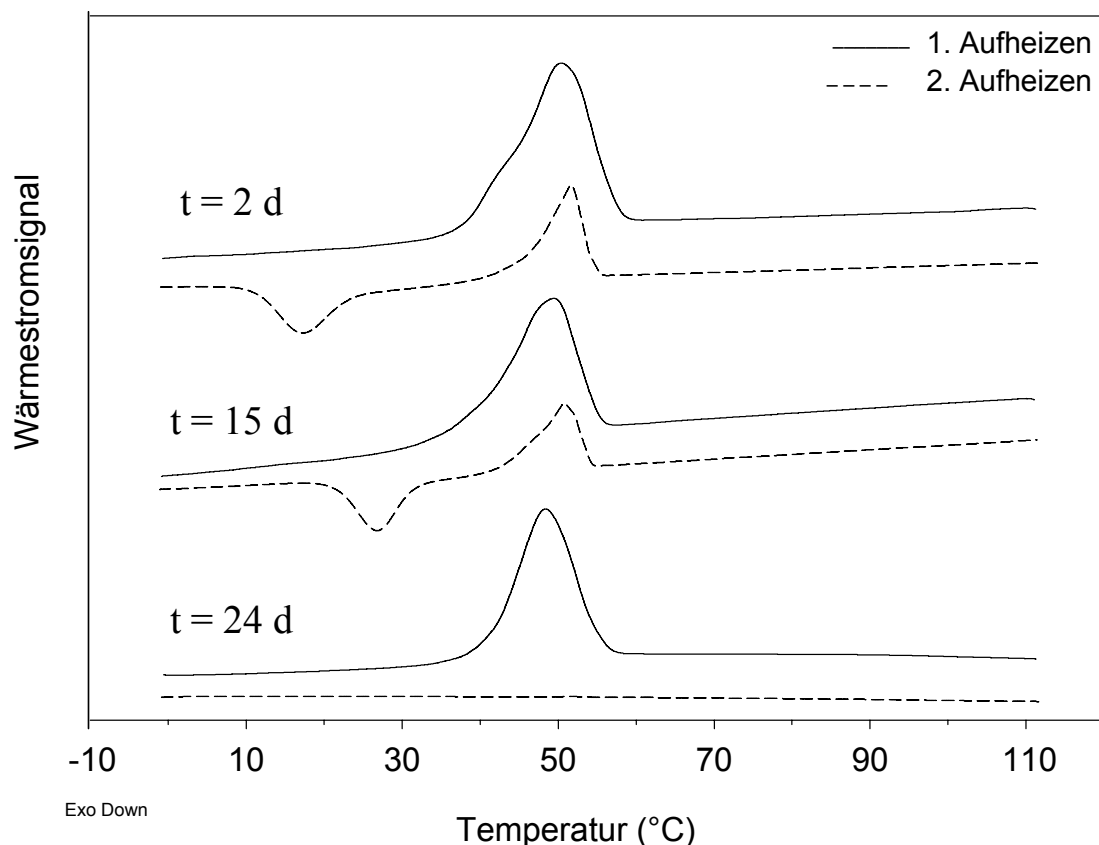


Abbildung 93: Thermogramme von Me.PEG₅ PLA_{7,5} nach $t = 2$ d, $t = 15$ d und $t = 24$ d.

Die Thermogramme zeigen im ersten und zweiten Heizlauf eine Schmelzendothermie, die auf den Me.PEG-Anteil zurückzuführen ist [28], und zusätzlich im zweiten Heizlauf eine Kristallisationsexothermie. Während die Enthalpie der Übergänge

im Laufe der Erosionsstudie abnimmt, verändern sich die Peak-Maximal-Temperaturen unterschiedlich. Die Abbildungen 94 - 96 zeigen die Veränderungen.

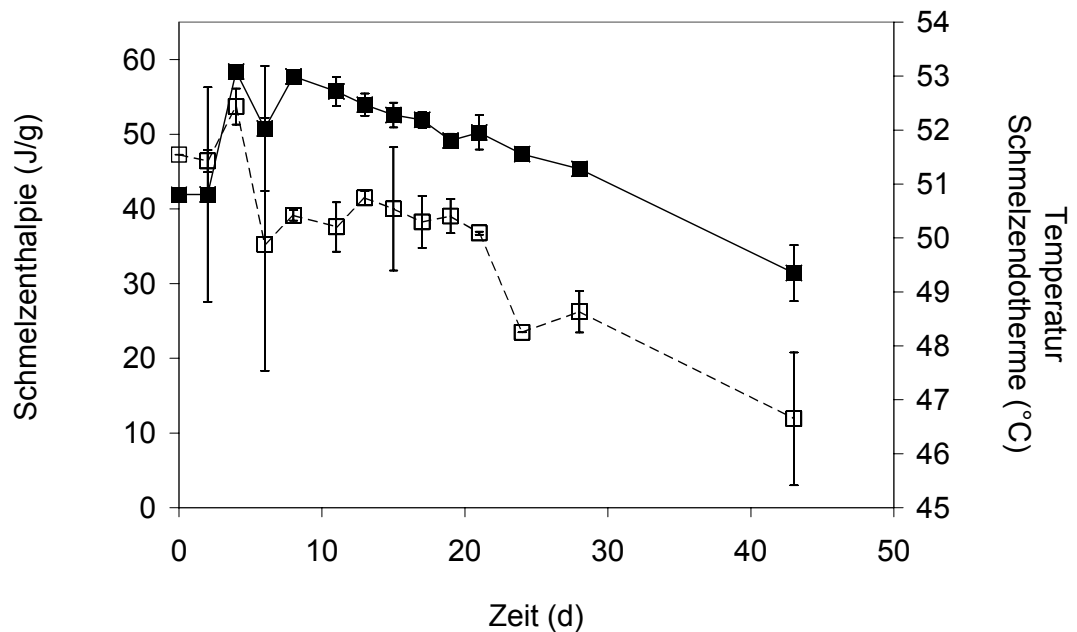


Abbildung 94: Änderung der Schmelzenthalpie (■) und Schmelztemperatur (□) der Schmelzendothermen aus dem ersten Heizlauf von Me.PEG₅PLA_{7,5}.

Abbildung 94 zeigt, daß sowohl die Temperatur des Peakmaximums als auch die Enthalpie der Schmelzendothermen im Laufe der Erosionsstudie kontinuierlich abnehmen. Aufgrund des Verlaufs der Freisetzung der Degradationsprodukte ist anzunehmen, daß die Abnahme der Enthalpie und der Temperatur mit der Abnahme des Me.PEG-Gehaltes zu erklären ist [24]. Darüberhinaus ist anzunehmen, daß PLA-Degradationsprodukte, die noch nicht freigesetzt sind, in der Matrix als Weichmacher wirken und dadurch ebenfalls zu einer Absenkung der Schmelztemperatur beitragen [112].

Das Ergebnis der Analyse der Kristallisationsexothermen und der Schmelzendothermen des zweiten Heizlaufs ist in den Abbildungen 95 und 96 dargestellt. Abbildung 95 zeigt die Veränderungen der Kristallisationsenthalpie und der Kristallisationstemperatur. Die Abbildung zeigt, daß die Enthalpie der Kristallisationsexothermen im Laufe der Erosion abnimmt und daß die Maximaltemperatur zunimmt. Die Abnahme der Enthalpie kann direkt mit der Abnahme des Me.PEG-Gehaltes, die ab initio stattfindet, begründet werden [24]. Da das Kristallisationsvermögen von Me.PEG durch PLA eingeschränkt wird [28], könnte die Zunahme des PLA-Anteils zu

einer Verzögerung der Kristallisation von Me.PEG und damit zu einer Erhöhung der Kristallisationstemperatur führen [24].

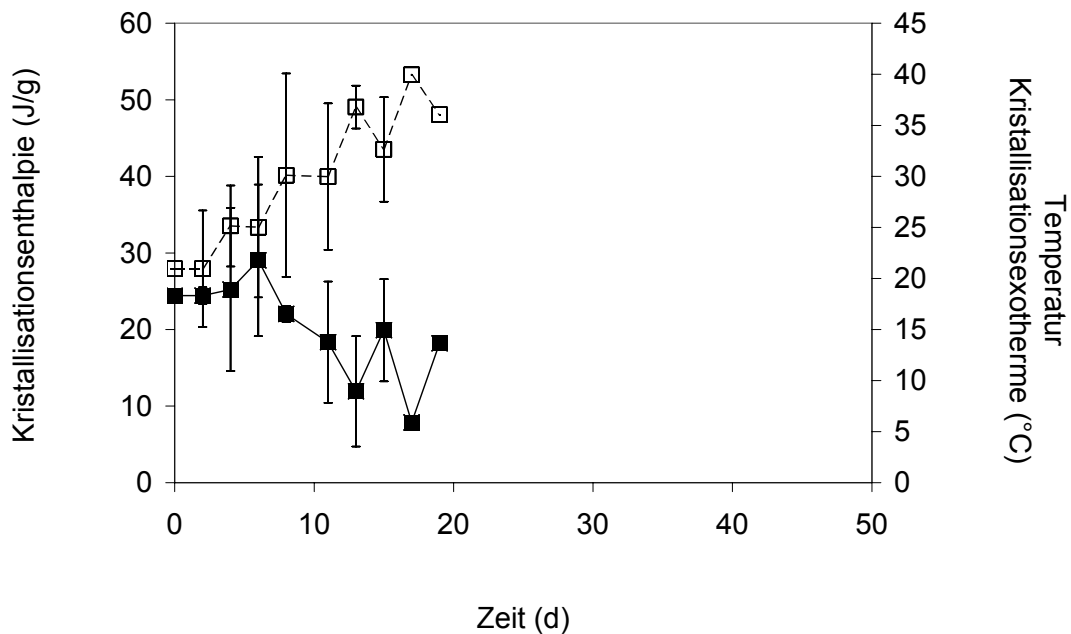


Abbildung 95: Änderung der Schmelzenthalpie (■) und Schmelztemperatur (□) der Kristallisationsexothermen aus dem zweiten Heizlauf von Me.PEG₅ PLA_{7,5}.

Die Verzögerung der Me.PEG-Kristallisation durch PLA könnte auch erklären, warum Me.PEG erst während des zweiten Aufheizens - und nicht wie reines Me.PEG 5.000 bereits beim Abkühlen - kristallisiert. Ab $t = 19$ d wurde keine Kristallisationsexotherme mehr gemessen. Dies ist vermutlich auf das Verhältnis von Me.PEG- zu PLA-Gehalt zurückzuführen. Da bis zu diesem Zeitpunkt der Me.PEG-Gehalt kontinuierlich abnahm, der PLA-Gehalt dagegen nahezu konstant blieb, wird der folglich relativ hohe PLA-Anteil eine Kristallisation des noch vorhandenen Me.PEGs verhindern.

Abbildung 96 zeigt die Veränderung der Enthalpie und der Maximaltemperatur der Schmelzendothemen im zweiten Heizlauf. Die Abbildung zeigt, daß die Enthalpie im Verlauf der Erosion abnimmt und daß die Temperatur nahezu unverändert bleibt. Die Abnahme der Enthalpie kann wie die Abnahme der Kristallisationsenthalpie auf die Freisetzung von Me.PEG zurückgeführt werden [24]. Es stellt sich die Frage, wie die Konstanz zu erklären ist und warum sich die Temperaturen im ersten und zweiten Heizlauf vollkommen unterschiedlich entwickeln.

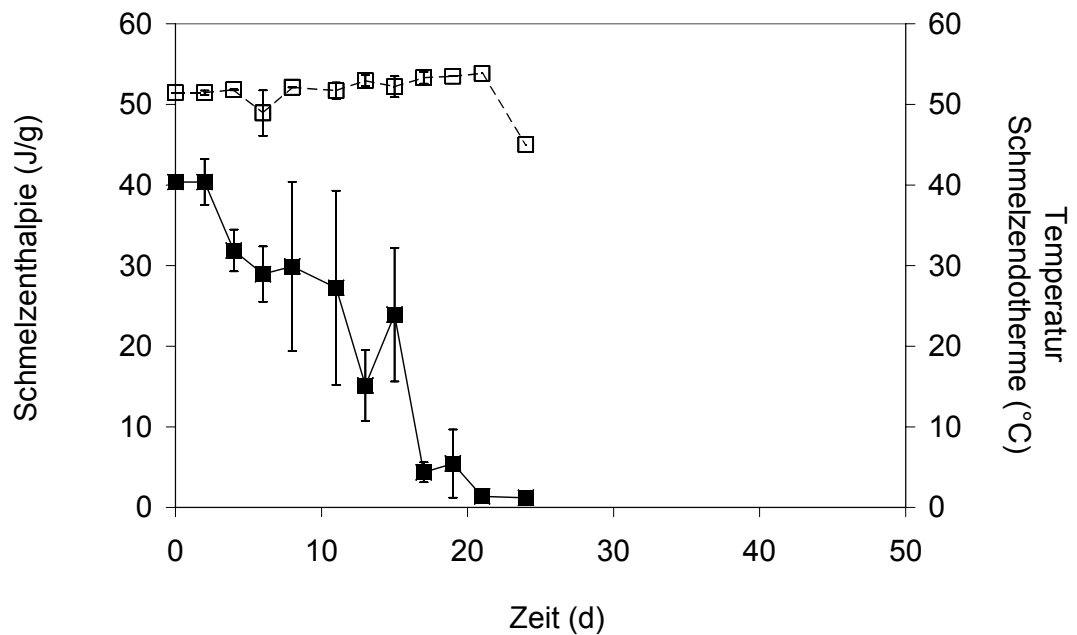


Abbildung 96: Änderung der Schmelzenthalpie (■) und Schmelztemperatur (□) der Schmelzendothermen aus dem zweiten Heizlauf von Me.PEG₅ PLA_{7,5}.

Eine mögliche Antwort ist folgende: nach dem ersten Aufheizen ist eine Probe vollkommen durchgeschmolzen. Damit liegen alle vermessenen Proben nach dem ersten Aufheizen in einem Zustand vor, der nicht mehr von der thermischen Vorgeschichte der Probe beeinflusst ist [11]. Folglich zeigt erst das Wärmestromsignal des zweiten Heizlaufs materialcharakteristische Übergänge [63]. Die Temperaturkonstanz weist darauf hin, daß sich bei der relativ geringen Kühlrate von 5 °C / min ein zweiphasiges System ausbildet, in dem Me.PEG und PLA zu einem großen Teil in getrennten Mikrodomänen vorliegen [24]. Die Ausbildung eines derartigen Systemes könnte dazu führen, daß die Temperatur der Schmelzendothermen zu einer Materialkonstanten wird, die nahezu unabhängig vom Me.PEG-Gehalt ist.

Ab dem Zeitpunkt $t = 24$ d wird keine Endotherme mehr gemessen, was darauf zurückzuführen sein wird, daß die Matrices ab ungefähr dem gleichen Zeitpunkt nicht mehr kristallisieren.

Abbildung 97 zeigt Thermogramme von Me.PEG₅ PLA₂₀ aus dem ersten Heizlauf von verschiedenen Erosionszeitpunkten.

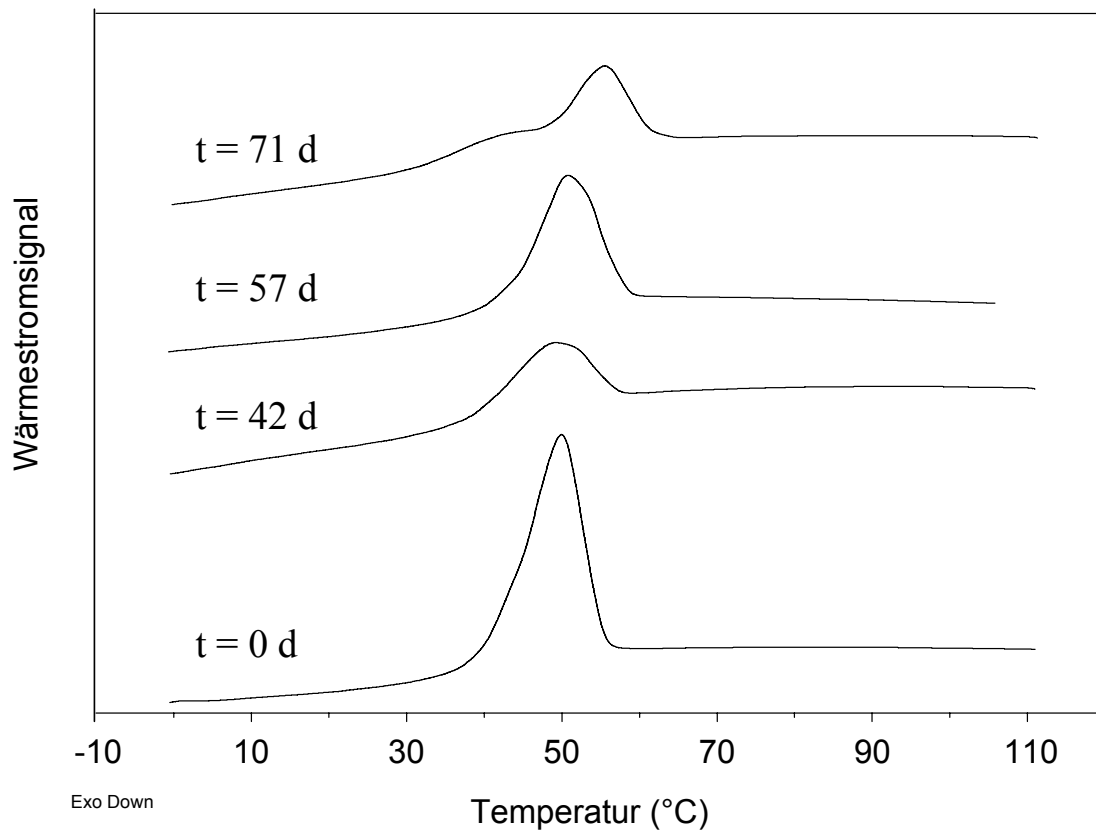


Abbildung 97: Thermogramme aus dem ersten Heizlauf von Me.PEG₅ PLA₂₀ nach $t = 0$ d, $t = 42$ d, $t = 57$ d und $t = 71$ d.

Die Thermogramme zeigen, daß bei Me.PEG₅ PLA₂₀ vom Beginn der Erosionsstudie bis zu deren Ende eine Schmelzendotherme auftritt, die auf den Me.PEG-Anteil zurückzuführen ist [28]. Die Absenkung der Schmelztemperatur von 65 °C, die bei gleichen Meßbedingungen für reines Me.PEG 5.000 gemessen wurde, auf 49 °C in der Matrix zu Beginn der Erosion ist vermutlich auf die Copolymerisierung mit PLA zurückzuführen [24]. Im Laufe der Erosion verändern sich Intensität und Maximaltemperatur der Endothermen. Abbildung 98 zeigt das Ausmaß der Veränderungen. Die Abbildung zeigt, daß zu Beginn der Erosionsstudie sowohl die Maximaltemperatur als auch die Enthalpie der Schmelzendothermen abnehmen. Am Zeitpunkt $t = 42$ d werden Minimalwerte erreicht, anschließend nehmen sowohl Enthalpie als auch Maximaltemperatur zu. Die für Me.PEG₅ PLA_{7,5} und für Me.PEG₅ PLA₄₅ bestimmten Freisetzungprofile lassen darauf schließen, daß zu Beginn der Erosionsstudie überwiegend Me.PEG freigesetzt wird und daß PLA-Degradationsprodukte überwiegend erst ab dem Zeitpunkt, ab dem Erosion verstärkt abläuft ($t = 40$ d), freigesetzt werden.

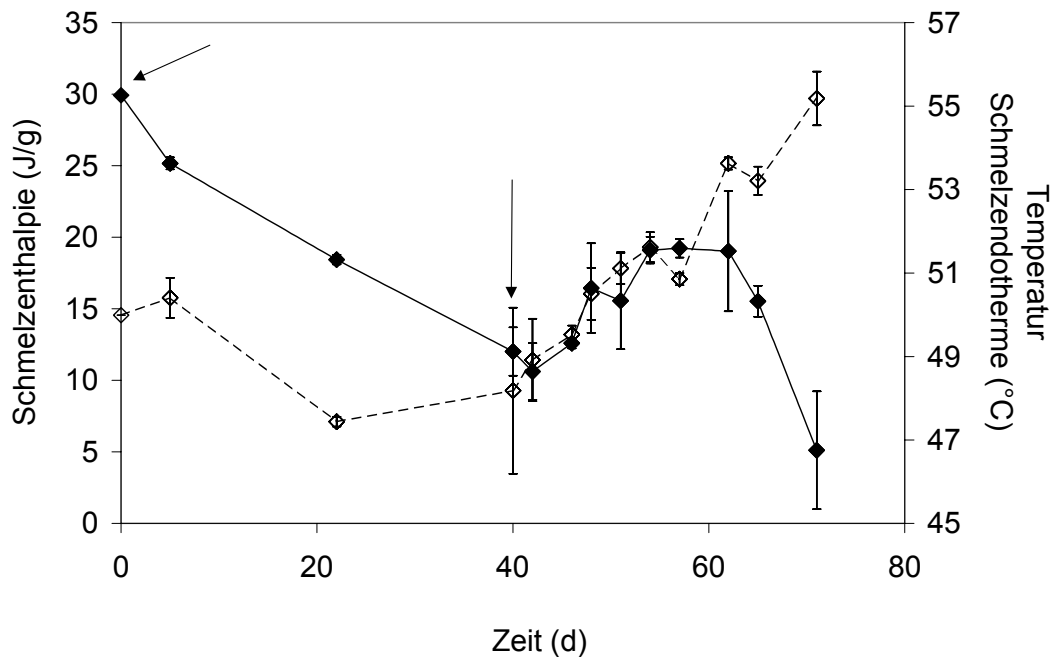


Abbildung 98: Veränderung der Temperatur der Schmelzendothemen (\diamond) und der Schmelzenthalpie (\blacklozenge) von Me.PEG₅ PLA₂₀. Der Pfeil zum Zeitpunkt $t = 0$ d markiert den Erosionsbeginn, der zum Zeitpunkt $t = 40$ d markiert den Beginn der verstärkten Erosion.

Daher ist anzunehmen, daß die Abnahme der Werte zu Beginn der Erosionsstudie mit der Me.PEG-Freisetzung bzw. mit der Zunahme des PLA-Gehaltes in der Matrix korrelieren [24]. Die Zunahme ab $t = 42$ d könnte auf die verstärkte Freisetzung von PLA-Degradationsprodukten zurückzuführen sein, durch die der Me.PEG-Gehalt in der Matrix ansteigt. Zu der Zunahme könnten auch Wasseraufnahme und fortschreitende Degradation beitragen. Die genannten Prozesse resultieren in einer Absenkung der Glasübergangstemperatur, durch die die Mobilität der Me.PEG-Ketten steigt [47, 121, 136]. So wie für PLAs und PLGAs die Bildung kristalliner Strukturen auf eine gesteigerte Mobilität von Degradationsprodukten zurückgeführt wird, so läßt sich auch für Me.PEG-PLAs annehmen, daß sich die Ketten in Folge der gesteigerten Mobilität so anordnen können, daß der Abstand zwischen den einzelnen Me.PEG-Ketten abnimmt [18, 136]. Die Abnahme der Enthalpie gegen Ende der Erosionsstudie ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß gegen Ende der Erosionsstudie auch der Me.PEG-Gehalt sehr gering wird. Die folgende Abbildung 99 zeigt ausgewählte Thermogramme von Me.PEG₂ PLA₄₀.

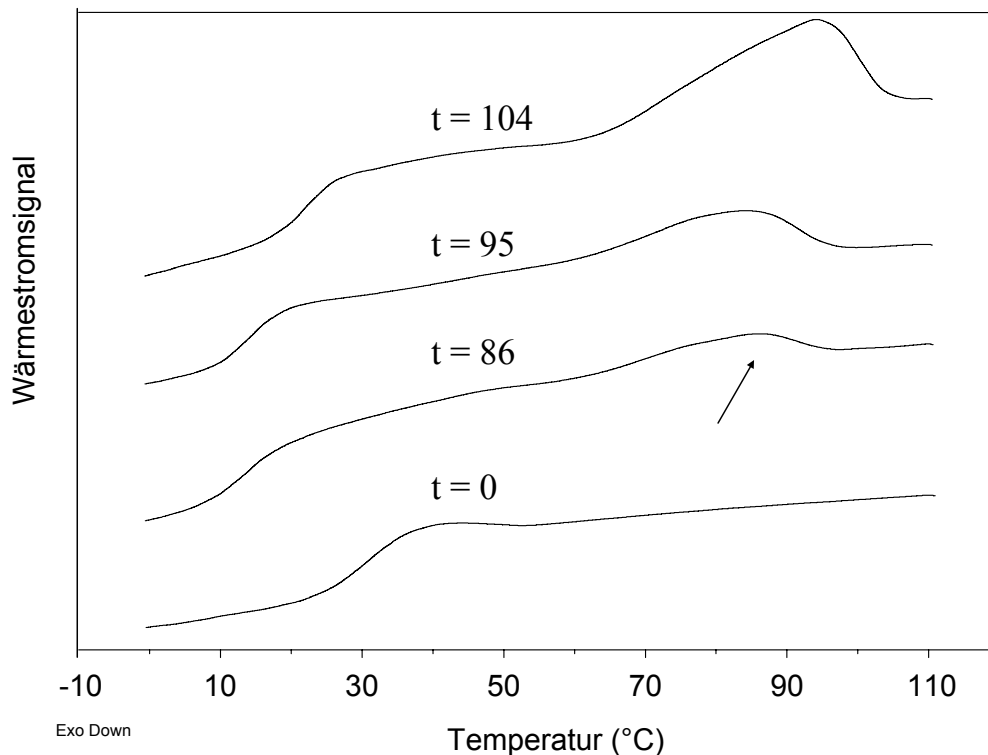


Abbildung 99: Thermogramme aus dem ersten Heizlauf von Me.PEG₂ PLA₄₀ nach $t = 0$ d, $t = 86$ d, $t = 95$ d und $t = 104$ d. Der Pfeil weist auf die Schmelzendotherme.

Bei Me.PEG₂ PLA₄₀ zeigt das Wärmestromsignal im ersten Heizlauf ab dem Zeitpunkt $t = 86$ d eine Schmelzendotherme, deren Maximum sich mit fortschreitender Erosion zu höheren Temperaturen verschiebt und deren Intensität bis zum Ende der Abbaustudie deutlich zunimmt. Aufgrund des verhältnismäßig geringen Me.PEG-Gehaltes und aufgrund der Temperatur der Endothermen, die bei ihrem erstmaligen Auftreten ($t = 86$ d) mit 87 °C deutlich über der Schmelztemperatur von 55 °C von Me.PEG 2.000 liegt, könnte man annehmen, daß die Endothermen auf das Schmelzen von PLA zurückzuführen ist und daß PLA dementsprechend während der Erosionsstudie kristallisierte. Es wurden keine weiteren Versuche durchgeführt, um diese Annahme zu überprüfen. Diese Annahme ist demnach rein hypothetisch.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die DSC-Untersuchungen in Bezug auf die Kristallinität der Me.PEG-PLA-Matrices mehrere Varianten zeigen: Kristallinität, die auf den Me.PEG-Anteil zurückzuführen ist und die im Laufe der Erosion abnimmt, Kristallinität, die aus dem PLA-Anteil resultieren könnte sowie die Variante der Amorphizität von Beginn bis Ende der Erosionsstudie. Entscheidenden Einfluß auf die

Kristallisationsfähigkeit des Me.PEG-Blockes scheint die Blocklänge des Me.PEG-Blockes zu haben [28]. Ein Block mit $M_w = 2.000$ Da scheint für die Me.PEG-Kristallisation nicht ausreichend, wohingegen Blöcke mit einem Molekulargewicht von $M_w = 5.000$ Da Kristallisationsfähigkeit besitzen. Aus diesem Ergebnis könnte man folgern, daß bei Me.PEG₅ PLA₄₅ zu Beginn der Erosionsstudie ein kristalliner Me.PEG-Block vorliegt, dessen Kristallinität ab initio abnimmt. Da bei Me.PEG₅ PLA₄₅ das Verhältnis von Me.PEG- zu PLA-Block-Länge vergleichbar mit dem Verhältnis bei Me.PEG₂ PLA₂₀ ist, könnte es dahingegen auch möglich sein, daß Me.PEG₅ PLA₄₅ wie Me.PEG₂ PLA₂₀ während der gesamten Erosionsstudie keine Kristallisationserscheinungen aufweist. Um zu überprüfen, welcher Parameter entscheidend für das Kristallisationsverhalten ist, wurde die Kristallinität erodierter Me.PEG₅-PLA₄₅-Matrices untersucht.

4.4.5 Untersuchung der Kristallinität erodierter Me.PEG₅-PLA₄₅-Matrices mittels WAXD

Die Untersuchung der Kristallinität erodierter Matrices von Me.PEG₅ PLA₄₅ erfolgte beispielhaft per WAXD. Abbildung 100 zeigt WAXD-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten der Erosion. Die Spektren zeigen Beugungsmaxima bei $2\theta = 19^\circ$ und bei $2\theta = 23^\circ$. Die Intensität der Maxima nimmt im Laufe der Erosionsstudie zunächst zu und gegen Ende der Studie stark ab. Um die Maxima identifizieren zu können, wurden die Diffraktogramme mit den Diffraktogrammen der Homopolymeren PLA 17' und Me.PEG 5000 sowie mit den Diffraktogrammen von erodiertem PLA 11'H und von nicht erodiertem Me.PEG₅ PLA₂₀ verglichen. Abbildung 101 zeigt die Vergleichsspektren. Das Diffraktogramm von PLA 17' zeigt eine Intensitätskurve ohne Beugungsmaxima und ist damit typisch für eine amorphe Substanz [11, 84]. Das Diffraktogramm des teilkristallinen Me.PEG 5.000 zeigt mehrere Beugungsmaxima, von denen die Maxima bei $2\theta = 19^\circ$, $2\theta = 23^\circ$ und $2\theta = 27^\circ$ das Spektrum dominieren [136]. Das Spektrum von erodiertem PLA 11'H, das im Laufe der Erosion kristalline Strukturen ausgebildet hat, zeigt Beugungsmaxima bei $2\theta = 12^\circ$, $2\theta = 21^\circ$ und bei $2\theta = 24^\circ$. Die Spektren der Block-Copolymere Me.PEG₅PLA₂₀ und Me.PEG₅ PLA₄₅ zeigen eine Intensitätskurve, die vergleichbar mit der PLA 17'-Intensitätskurve ist, sowie zusätzlich Beugungsmaxima bei $2\theta = 19^\circ$ und bei $2\theta = 23^\circ$. Damit zeigen sie Charakteristika von amorphem PLA und von teilkristallinem Me.PEG. Um das Ausmaß der Kristallinität in Me.PEG₅ PLA₄₅

beurteilen zu können, wurde der Kristallinitätsgrad der Matrices bestimmt. Abbildung 102 zeigt die Entwicklung des Kristallinitätsgrades.

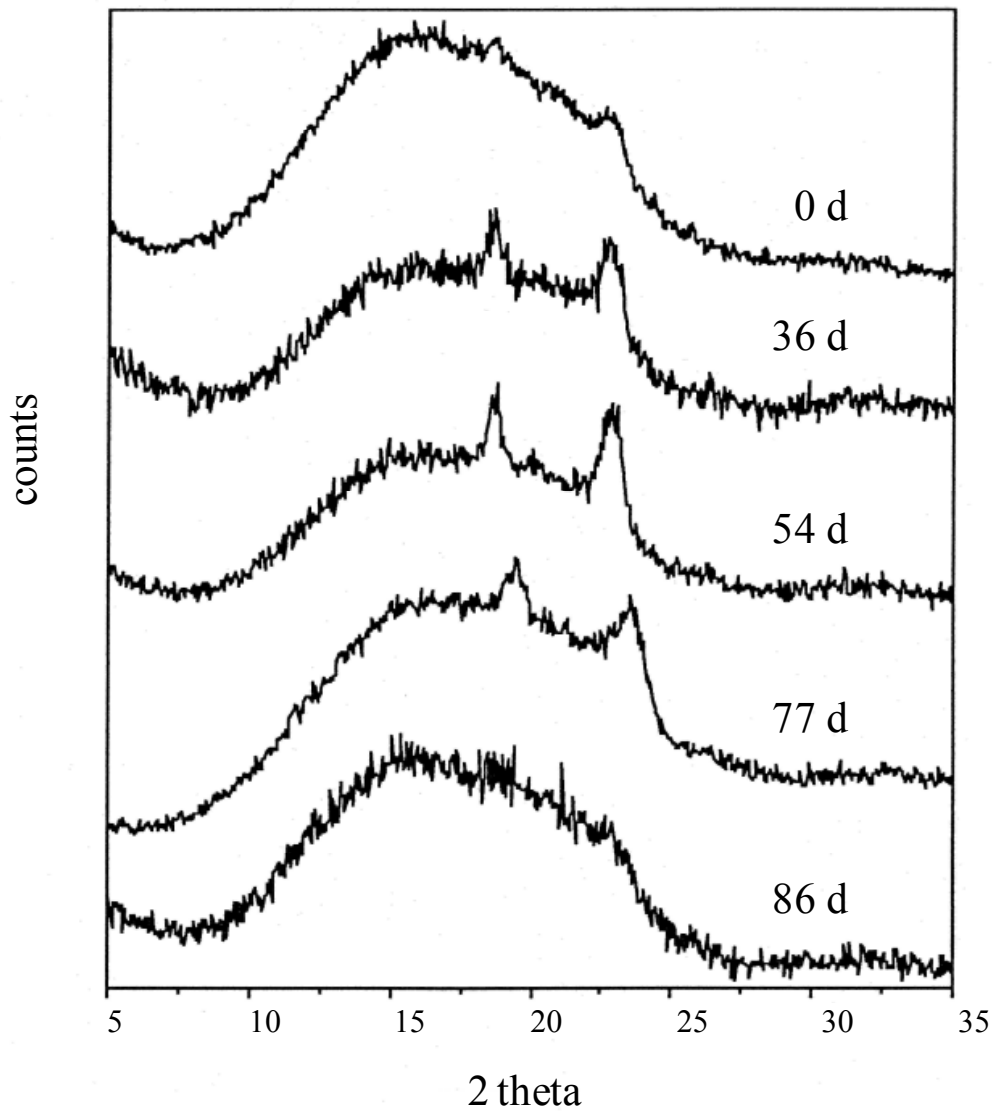


Abbildung 100: WAX-Diffraktogramme von Me.PEG₅ PLA₄₅ nach $t = 0$ d, $t = 36$ d, $t = 54$ d, $t = 77$ d und $t = 86$ d.

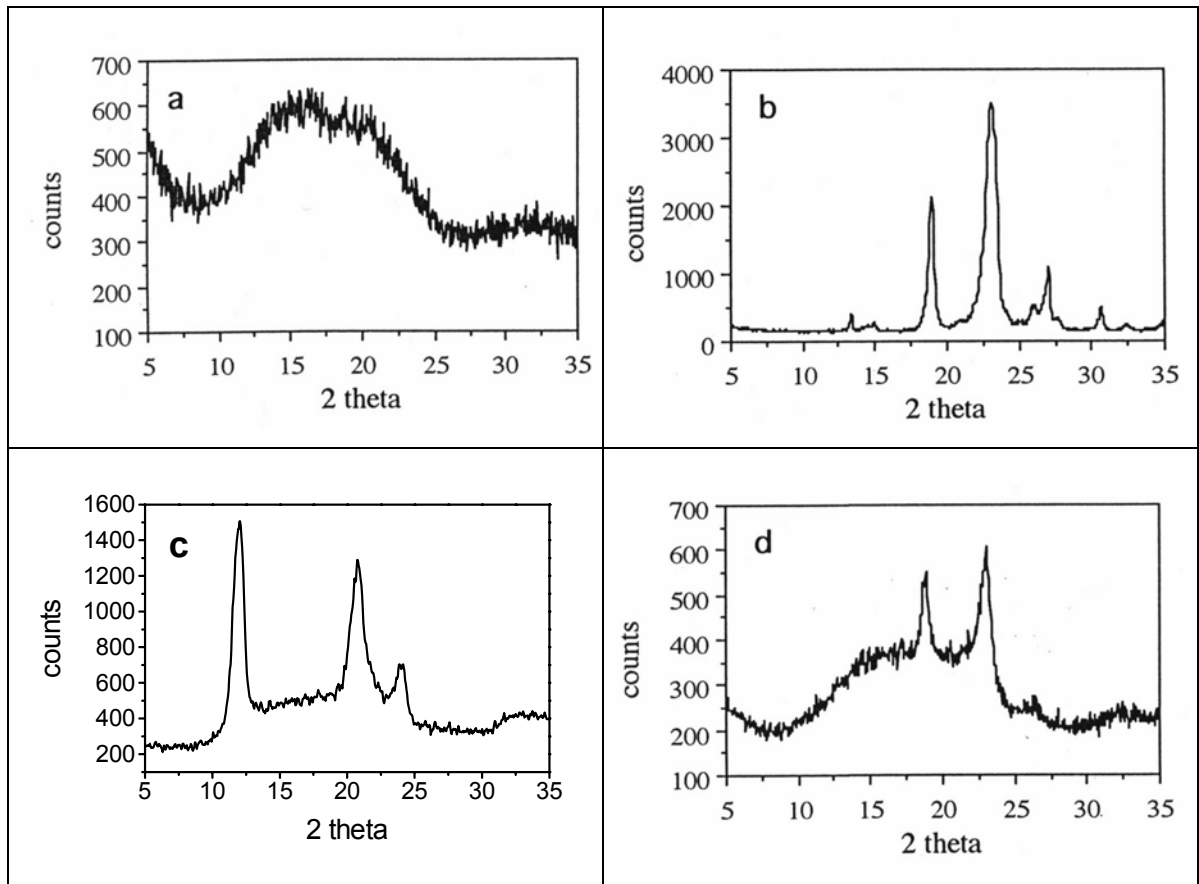


Abbildung 101: WAX-Diffraktogramme von PLA 17' (a), Me.PEG 5.000 (b), PLA 11'H (t = 61 d) (c) und Me.PEG₅PLA₂₀ (d).

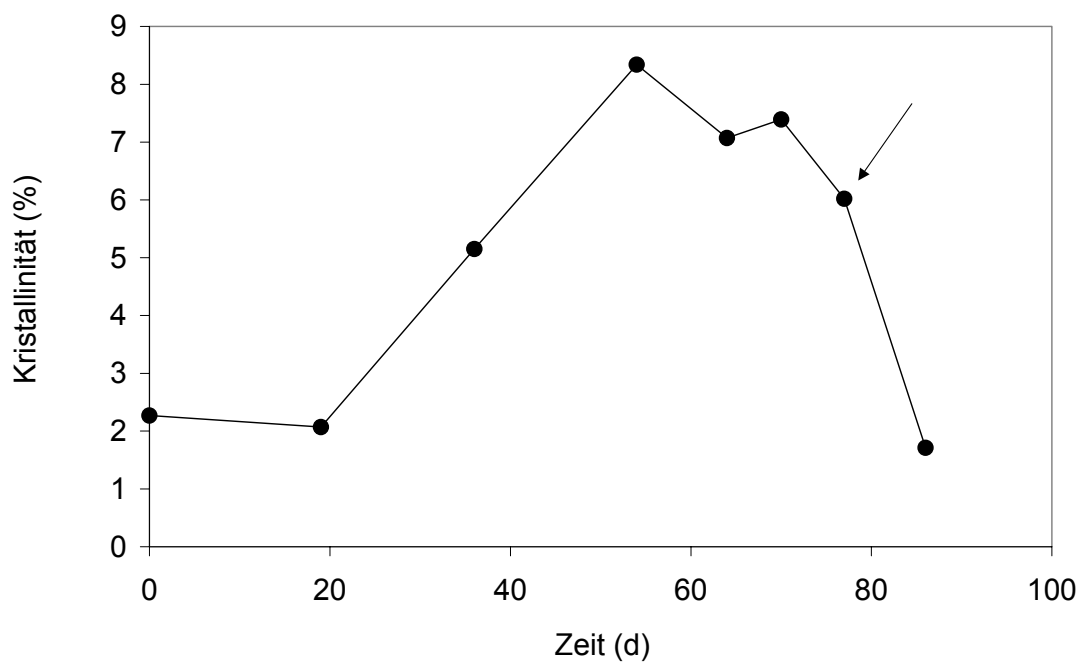


Abbildung 102: Veränderung des Kristallinitätsgrades von Me.PEG₅PLA₄₅. Der Pfeil markiert den Beginn der verstärkten Me.PEG-Freisetzung.

Die Abbildung zeigt, daß die Kristallinität zu Beginn der Erosionsstudie stark zu- und mit Einsetzen der verstärkten Me.PEG-Freisetzung ($t = 64$ d) stark abnimmt. Damit ist das Kristallisationsverhalten von Me.PEG₅ PLA₄₅ nicht mehr vergleichbar mit dem von Me.PEG₂ PLA₂₀. Darüberhinaus weicht das Kristallisationsverhalten des Me.PEG-Blockes von dem der Me.PEG-Blöcke in Me.PEG₅ PLA_{7,5} und in Me.PEG₅ PLA₂₀ ab. Wie bereits beschrieben, könnte die Zunahme des Kristallinitätsgrades in Me.PEG₅ PLA₄₅ auf Wasseraufnahme und fortschreitende Degradation zurückzuführen sein, die in einer Absenkung der Glasübergangstemperatur und damit in einer erhöhten Mobilität der Me.PEG-Ketten resultieren [12, 47, 136]. Der Beginn der Abnahme des Kristallinitätsgrades fällt zeitlich mit dem Beginn der verstärkten Me.PEG-Freisetzung zusammen. Es ist anzunehmen, daß die Abnahme auf die Verringerung des Me.PEG-Gehaltes in der Matrix zurückzuführen ist. Direkt vor dem Einsetzen der verstärkten Me.PEG-Freisetzung wird ein maximaler Kristallinitätsgrad von 8,3 % erreicht. Da der Me.PEG-Anteil in Me.PEG₅ PLA₄₅ 10 % beträgt, liegt der Kristallinitätsgrad des Me.PEG-Anteils theoretisch bei 83 %. Berücksichtigt man, daß reines Me.PEG nicht vollkommen kristallin ist und daß der Kristallinitätsgrad von Me.PEG 4.000 bei ca. 80 % liegt [106], bedeutet dieses Ergebnis daß die Me.PEG- und PLA-Ketten zum Zeitpunkt $t = 54$ d fast vollständig getrennt vorliegen [136]. Der Vergleich des Kristallisationsverhaltens mit dem von Me.PEG₂ PLA₂₀ verdeutlicht die Bedeutung der absoluten Länge der einzelnen Blöcke für das Kristallisationsverhalten [28]. Der Vergleich des Kristallisationsverhaltens des Me.PEG-Blockes mit den Me.PEG-Blöcken in Me.PEG₅ PLA_{7,5} und in Me.PEG₅ PLA₂₀ zeigt darüberhinaus den Einfluß des Verhältnisses von PLA- zu Me.PEG-Blocklänge auf das Me.PEG-Kristallisationsverhalten [24].

4.5 Klassifizierung bioabbaubarer Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus

Trotz einer Vielzahl von Studien, die das Erosionsverhalten von bioabbaubaren Polymeren untersuchen, wurde bislang kein System erstellt, anhand dessen bioabbaubare Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus klassifiziert werden können. Im folgenden soll ein Modell entwickelt werden, anhand dessen eine solche Klassifizierung möglich ist. Dafür ist es zunächst notwendig, die Parameter zu bestimmen, die darüber entscheiden, nach welchem Mechanismus ein Polymer erodiert. Die Ergebnisse aus den Erosionsstudien bei verschiedenen pH-Werten weisen darauf hin, daß das Verhältnis der Geschwindigkeit von zwei Prozessen - von Degradation und von Diffusion des Wassers in das Matrixinnere - entscheidend dafür ist, ob ein Polymer nach dem Mechanismus der Oberflächenerosion oder der Bulkerosion erodiert (vgl. Kap. 4.3). Ist die Geschwindigkeit der Degradation so groß, daß im Extremfall jedes Molekül des Erosionsmediums, das die Matrixoberfläche erreicht, für den Degradationsprozeß verbraucht wird, so kann das Erosionsmedium nicht bis in das Matrixinnere vordringen. Degradation und Erosion sind auf einen oberflächlichen Bereich begrenzt, und im Idealfall, wenn die Degradationsprodukte hinreichend wasserlöslich sind, findet eine Oberflächenerosion statt. Ist dahingegen die Diffusionsgeschwindigkeit größer als die Degradationsgeschwindigkeit, so finden Degradation und Erosion im gesamten Querschnitt statt, und es läuft eine Bulkerosion ab. Um die Kinetik von Degradation und Diffusion vergleichen zu können, wurde eine dimensionslose Erosionszahl ε eingeführt, die das zeitliche Verhältnis von Diffusion und Degradation wiedergibt. ε dient damit als Parameter, anhand dessen es möglich wird, eine Aussage über den Erosionsmechanismus eines Polymers zu treffen. ε wurde nach (4) definiert:

$$\varepsilon = \frac{t_{diff}}{E(t_n)} \quad (4)$$

t_{diff} bezeichnet dabei die Diffusionszeit, die vergeht, bis ein Molekül des Erosionsmediums bis zu einer hypothetischen Schichttiefe $\langle X \rangle$ vorgedrungen ist.

$E(t_n)$ steht für die Zeit, die im Durchschnitt vergeht, bis alle Bindungen entlang der Wegstrecke bis zur Schichttiefe $\langle X \rangle$ gespalten sind. Die Anzahl dieser Bindungen sei n .

Um die Diffusionszeit t_{diff} ermitteln zu können, wird die Geschwindigkeit von Wasser in einem abbaubaren Polymer mit Hilfe der Diffusionstheorie abgeschätzt. Die Zeit, die ein Molekül des Erosionsmediums benötigt, um eine mittlere Strecke $\langle X \rangle$ in einem Polymer zurückzulegen, läßt sich damit nach [4] durch (5) beschreiben:

$$t_{diff} = \frac{\langle X \rangle^2 \cdot \pi}{4 \cdot D_{eff}} \quad (5)$$

D_{eff} bezeichnet den effektiven Diffusionskoeffizienten [73] des Wassers in der Polymermatrix.

Um $E(t_n)$ zu beschreiben, wurden folgende Annahmen getroffen:

- 1.) Der Polymerkettenabbau ist ein Zufallsereignis [26, 59],
- 2.) jede Bindung zwischen zwei Monomeren besitzt die gleiche Wahrscheinlichkeit, gespalten zu werden und
- 3.) die Lebenszeit einer Bindung ist unabhängig von der Lebenszeit aller anderen Bindungen.

Damit kann der Kettenabbau als Poissonprozeß beschrieben werden [89]. Die durchschnittlich benötigte Zeit bis zur Spaltung von n Bindungen kann dementsprechend nach [35] als Erwartungswert $E(t_n)$, beschrieben in (6), berechnet werden:

$$E(t_n) = \frac{1}{\lambda} + \frac{1}{2\lambda} + \frac{1}{3\lambda} + \dots + \frac{1}{n\lambda} = \frac{1}{\lambda} \sum_{i=1}^n \frac{1}{i} \quad (6)$$

λ ist eine Degradationsgeschwindigkeitskonstante, die die Zahl der hydrolytischen Spaltungen pro Zeiteinheit wiedergibt. λ spiegelt die Reaktivität der funktionellen Gruppen eines Polymers wider.

n kann errechnet werden, indem $\langle X \rangle$ durch die Kubikwurzel des Volumens geteilt wird, das eine abbaubare Bindung enthält.

$$n = \frac{\langle X \rangle}{\sqrt[3]{\frac{Mn}{N_A \cdot (N - 1) \cdot \rho}}} \quad (7)$$

Mn ist das zahlenmittlere Molekulargewicht, N der durchschnittliche Polymerisationsgrad, der der Anzahl der Monomeren pro Polymerkette entspricht, N_A die Avogadro-Konstante und ρ die Dichte des Polymers.

Nähert man das Summenglied in (6) durch $\ln(n)$, so erhält man (8):

$$E(t_n) = \frac{1}{\lambda} \cdot \ln(n) \quad (8)$$

Wird in (8) n durch (7) ersetzt, so erhält man ein Maß für die Zeit, die bis zu der Spaltung von n Bindungen vergeht:

$$E(t_n) = \frac{1}{\lambda} \cdot \left(\ln \langle X \rangle - \ln \left[\sqrt[3]{\frac{Mn}{N_A \cdot (N - 1) \cdot \rho}} \right] \right) \quad (9)$$

Ersetzt man in (4) t_{diff} durch (5) und $E(t_n)$ durch (9), erhält man die dimensionslose Erosionszahl ε :

$$\varepsilon = \frac{\langle X \rangle^2 \cdot \lambda \cdot \pi}{4 \cdot D_{eff} \cdot \left(\ln \langle X \rangle - \ln \left[\sqrt[3]{\frac{Mn}{N_A \cdot (N - 1) \cdot \rho}} \right] \right)} \quad (10)$$

Anhand der Größe des Wertes von ε können Aussagen über das Erosionsverhalten von Polymeren gemacht werden. Dabei sind drei Fälle zu unterscheiden:

- 1.) $\varepsilon \gg 1$
- 2.) $\varepsilon \ll 1$
- 3.) $\varepsilon \approx 1$

Im ersten Fall ist die Geschwindigkeit der Degradation größer als die der Diffusion. Degradation und Erosion sind dadurch auf einen oberflächlichen Bereich begrenzt, und es kommt zur Oberflächenerosion. Während sich an der Oberfläche eine erodierte Schicht ausbildet, bleibt das Innere unverändert. Zwischen erodiertem und nicht-erodiertem Bereich ist eine deutliche Erosionsgrenze zu erkennen. Die Ausbildung dieser heterogenen Matrixmorphologie wird z. B. bei Polyanhydriden beobachtet [37]. Im zweiten Fall läuft Diffusion sehr viel schneller ab als der Prozeß der Degradation. Bevor der Degradationsprozeß in nennenswertem Ausmaß ablaufen kann, ist die Matrix von Wasser durchdrungen, und Degradation und Erosion finden im gesamten Querschnitt statt. Es läuft eine Bulkerosion ab. Die Matrixmorphologie ist homogen. Ist $\varepsilon \approx 1$, ist der Erosionsprozeß kompliziert und kann nicht eindeutig vorhergesagt werden.

Abbildung 103 verdeutlicht den in (10) beschriebenen Zusammenhang und zeigt, wie ε von der Dimension einer Polymermatrix (L), der Degradationsgeschwindigkeitskonstante (λ) und dem Diffusionskoeffizienten (D_{eff}) des Erosionsmediums in einer Polymermatrix abhängt. L beschreibt die halbe Höhe einer zylindrischen Polymermatrix und ersetzt die mittlere Wegstrecke $\langle X \rangle$ in (10), entlang derer der Diffusions- und Degradationsprozeß ablaufen.

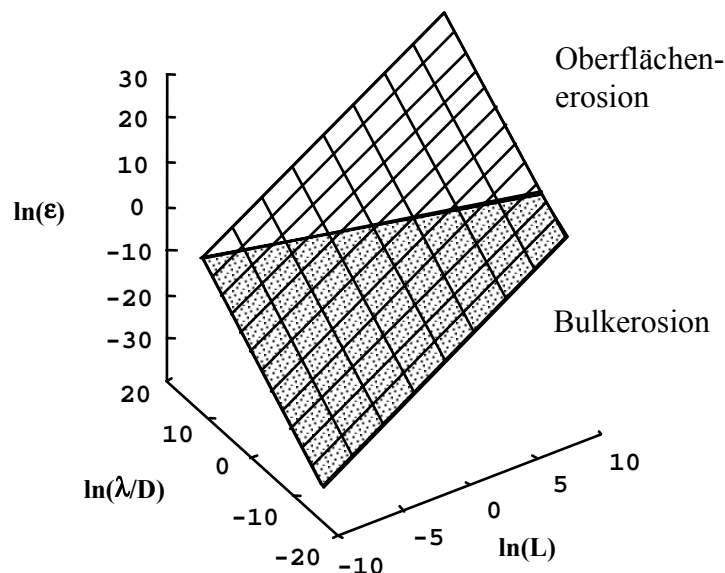


Abbildung 103: Abhängigkeit der Erosionszahl ε von der Degradationsgeschwindigkeitskonstanten (λ), dem Diffusionskoeffizienten von Wasser in einem Polymer (D_{eff}) und der Dimension einer Polymermatrix (L). Die weiße Fläche repräsentiert den Bereich der Oberflächenerosion, die graue den der Bulkerosion.

Die in Abbildung 103 dargestellte Funktion zeigt, daß die Erosionszahl ε in den Bereich der Oberflächenerosion oder in den der Bulkerosion fallen kann. Im Bereich der Oberflächenerosion, der durch die weiße Fläche repräsentiert wird, nimmt die Erosionszahl einen Wert $\varepsilon > 1$ an, im Bereich der Bulkerosion, der durch die graue Fläche repräsentiert wird, einen Wert $\varepsilon < 1$.

Darüberhinaus zeigt die Abbildung, daß eine Veränderung der Werte von L oder von λ/D_{eff} zu einer Veränderung des Erosionsmechanismus führen kann. Es ist anzunehmen, daß alle Polymere oberflächenerodierend werden, wenn sie zu sehr großen Körpern verarbeitet werden. Im Gegensatz dazu sind Polymere, die zu kleinen Körpern verarbeitet werden, nur dann oberflächenerodierend, wenn der Diffusionskoeffizient des Erosionsmediums niedrig ist oder wenn die Reaktivität der Polymerbindungen sehr hoch ist. Es ist weiterhin anzunehmen, daß bulkerodierende Polymere oberflächenerodierend werden, wenn sie zu einer Matrix mit sehr großen Abmessungen verarbeitet werden, was sich in einem sehr großen Wert für L ausdrückt, oder wenn die Erosionsbedingungen so gewählt werden, daß der Wert von λ/D_{eff} sehr groß wird. Diese Annahmen, die sich aus der Interpretation des Modells ergeben, werden von den Ergebnissen aus den Erosionsstudien gestützt. Die Ergebnisse aus den Erosionsstudien bei pH 13 (Kap. 4.3) zeigen deutlich den Einfluß der Degradationsgeschwindigkeitskonstante λ , die durch pH-Katalyse erhöht wurde.

Die Erosionszahl ε kann nicht nur herangezogen werden, um das Erosionsverhalten von Polymeren zu beurteilen, sondern sie kann umgekehrt auch dazu verwendet werden, die Bedingungen zu bestimmen, bei denen sich der Erosionsmechanismus ändert. Hierfür wird in Gleichung (10) $\varepsilon = 1$ gesetzt und $\langle X \rangle$ wird durch L ersetzt. Bei bekannten Werten für λ und D kann nach L aufgelöst werden. Im Fall von $\varepsilon = 1$ nimmt L den Wert eines kritischen Längenmaßstabes L_{kritisch} an, bei dem der Erosionsmechanismus nicht eindeutig bestimmt werden kann. Oberhalb von L_{kritisch} erodieren Polymere hauptsächlich an der Oberfläche, unterhalb dieses Wertes erodieren sie im gesamten Querschnitt. Damit ist L_{kritisch} eine für jedes Polymer individuelle Kenngröße, die verwendet werden kann, um Polymere in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur zu klassifizieren. Tabelle 6 zeigt für einige abbaubare Polymere die Werte für ε und L_{kritisch} , die auf der Grundlage von Datenangaben aus der Literatur abgeschätzt wurden.

Tabelle 6: geschätzte Werte für ϵ und $L_{kritisch}$ ausgewählter abbaubarer Polymere.

Chemische Struktur	Polymer	λ [s ⁻¹]	ϵ^*	$L_{kritisch}^{**}$
$\left[\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]$	Poly(anhydride)	$1,9 \cdot 10^{-3}$ Lit.: [105]	11,515	75 μm
$\left[\text{O}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{R} \right]$	Poly(ketale)	$6,4 \cdot 10^{-5}$ Lit.: [105]	387	0,4 mm
$\left[\text{O}-\overset{\text{OR}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{R} \right]$	Poly(ortho-ester)	$4,8 \cdot 10^{-5}$ Lit.: [105]	291	0,6 mm
$\left[\text{O}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{R} \right]$	Poly(acetale)	$2,7 \cdot 10^{-8}$ Lit.: [105]	0,16	2,4 cm
$\left[\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]$	Poly(ϵ -caprolacton)	$9,7 \cdot 10^{-8}$ Lit.: [106]	0,1	1,3 cm
$\left[\text{O}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]$	Poly(α -hydroxy-ester)	$6,6 \cdot 10^{-9}$ Lit.: [105]	$4,0 \cdot 10^{-2}$	7,4 cm
$\left[\text{N}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]$	Poly(amide)	$2,6 \cdot 10^{-13}$ Lit.: [105]	$1,5 \cdot 10^{-6}$	13,4 m

* für einen 1cm dicken Körper, $D=10^{-8}\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ (geschätzt nach [32]) und $\ln \left[\sqrt[3]{\frac{Mn \cdot \rho}{N_A \cdot (n-1)}} \right] = -16,5$.

** $D=10^{-8}\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ (geschätzt nach [32]) und $\ln \left[\sqrt[3]{\frac{Mn \cdot \rho}{N_A \cdot (n-1)}} \right] = -16,5$.

Obwohl sich die Werte für einzelne Polymere innerhalb einer Polymerklasse aufgrund unterschiedlicher Derivatisierungen stark unterscheiden können, geben diese Werte einen Anhaltspunkt dafür, wie groß die Unterschiede im Erosionsverhalten zwischen einzelnen Polymerklassen sind. Abbildung 104 zeigt abbaubare Polymere, geordnet nach ihren Werten für den kritischen Längenmaßstab L_{kritisch} . Die Werte basieren auf Angaben aus der Literatur zu D_{eff} und λ .

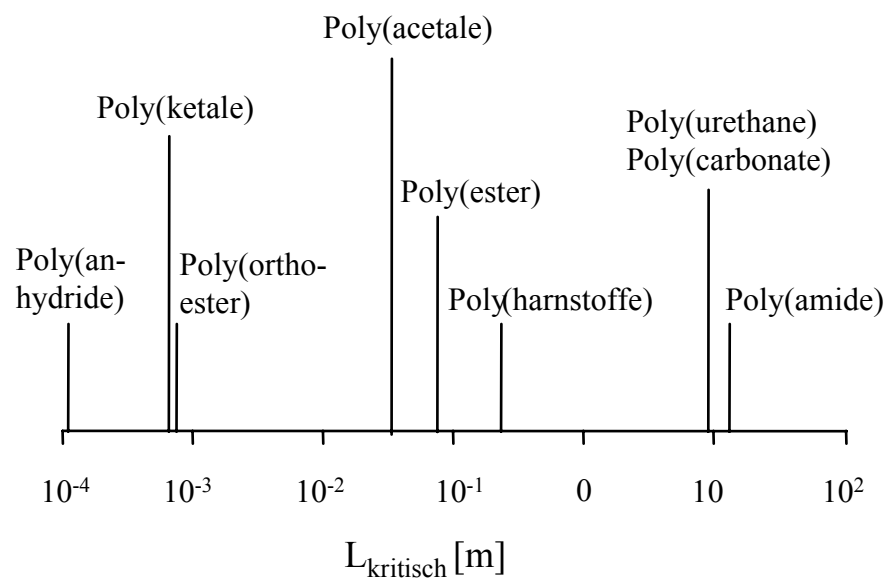


Abbildung 104: Kritischer Längenmaßstab L_{kritisch} , oberhalb dessen ein Polymer hauptsächlich an der Oberfläche erodiert (berechnet nach (10) für $\varepsilon = 1$, λ -Werte aus [102, 109] und $D=10^{-8}\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$, geschätzt nach [32]).

Die Abbildung zeigt, daß schnell erodierende Polymere wie z. B. Poly(anhydride) bereits bei der Verarbeitung zu Körpern im μm -Maßstab oberflächenerodierend sind, während langsam erodierende Polymere möglicherweise erst dann oberflächenerodierend werden, wenn sie zu Körpern verarbeitet werden, deren Abmessungen im Bereich von Metern liegen. Die Abbildung zeigt auch, daß es sogar für schnell erodierende Polymere mit Abmessungen unterhalb von L_{kritisch} unmöglich ist, dem Mechanismus der Oberflächenerosion zu folgen. Werden Polymere zu Körpern verarbeitet, deren Abmessungen unterhalb von L_{kritisch} liegen, bleibt die Reaktivität der Bindungen ohne Einfluß auf den Erosionsmechanismus.

Nach dem vorliegenden Modell kann kein Polymer eindeutig als bulk- oder oberflächenerodierend bezeichnet werden. Alle abbaubaren Polymere können dem einen oder dem anderen Erosionsmechanismus folgen. Entscheidende Parameter sind dabei die jeweiligen Erosionsbedingungen, die chemische Struktur sowie die Abmessungen der Körper, zu denen sie verarbeitet werden.

Auch wenn in diesem Modell weitere entscheidende Parameter wie z. B. Wasseraufnahmevermögen und Molekulargewicht noch nicht berücksichtigt sind und das Modell durch Einbindung dieser Faktoren präzisiert werden kann, ist ein grundlegendes System geschaffen, das die Vorhersage des Erosionsverhalten von Polymeren ermöglicht und anhand dessen bioabbaubare Polymere klassifiziert werden können. Damit trägt das System nicht nur zu einem besseren Verständnis der Eigenschaften bioabbaubarer Polymere bei, es kann auch als Entscheidungshilfe bei der Auswahl bioabbaubarer Polymere für spezifische Applikationen verwendet werden.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorgestellten Arbeit wurden das Erosionsverhalten und die Erosionsmechanismen von Poly(D,L-laktiden), Poly(D,L-laktid-co-glykoliden) und von Diblock-Copolymeren aus Poly(ethylenglykol)-monomethylether und Poly(D,L-laktid) experimentell untersucht. Auf der Grundlage der experimentellen Ergebnisse wurde ein Modell entwickelt, anhand dessen bioabbaubare Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus klassifiziert werden können.

Die Untersuchung der Erosion von PLAs und PLGAs bei pH 7,4 zeigte, daß Änderungen von Molekulargewicht, Endgruppenveresterung und Copolymerisation das Erosions- und Quellungsverhalten in entscheidender Weise beeinflussen, nicht aber zu einer Änderung des Erosionsmechanismus führen. Unabhängig von den genannten Faktoren verlief Erosion zweiphasig und folgte damit dem Verlauf einer Bulk-Erosion. Um den Einfluß einer sauren Katalyse auf den Erosionsmechanismus zu untersuchen, wurden PLAs und PLGAs bei pH 2 erodiert. Die saure Katalyse führte nicht zu einer Änderung des Erosionsmechanismus. Die Erosionsprofile verliefen nahezu identisch zu den pH 7,4-Erosionsprofilen. Dies weist darauf hin, daß Bulk-Erosion bereits bei pH 7,4 autokatalytisch beschleunigt abläuft.

Für die Untersuchung des Degradationsprozesses wurden die Molekulargewichte der erodierten Matrices per GPC bestimmt. Die Degradationsprofile zeigten einen sigmoidalen Verlauf. Während Endgruppenveresterung die Degradationsgeschwindigkeit sowohl bei Homo- als auch bei Copolymeren verlangsamte, führte die Copolymerisation von Milchsäure mit Glykolsäure zu einer Beschleunigung der Degradation. Da die Molekulargewichte von Anfang an abnahmen, ist anzunehmen, daß sich Degradationsprodukte bis zum Einsetzen der Erosion in den Matrices ansammeln. Um den Grad der Inhomogenität der Molekulargewichte beurteilen zu können, wurden die Polydispersitäts-Indices bestimmt. Die Entwicklung der Polydispersitäts-Indices zeigte, daß das Zusammenspiel der Prozesse von Wasseraufnahme, Degradation und Erosion entscheidend zu Änderungen der Polydispersität beitragen. Während sich die Polydispersitäts-Indices bei den PLAs unterschiedlich entwickelten und zum Teil relativ hohe Werte annahmen, entwickelten sich die Polydispersitäts-Indices der PLGAs sehr viel einheitlicher, und die absoluten Veränderungen fielen sehr viel geringer aus. Anders als bei den PLAs wirkten sich bei den PLGAs Molekulargewicht und Endgruppenveresterung

nicht auf die Polydispersität der Matrices aus. Es ist anzunehmen, daß die Unterschiede auf den Einfluß der Copolymerisation zurückzuführen sind.

Um die Freisetzung von Degradationsprodukten zu quantifizieren und um festzustellen, inwieweit Degradation mit der Freigabe von Degradationsprodukten einhergeht, wurde der Gehalt an Degradationsprodukten in den Erosionsmedien bestimmt. Die Freisetzungsprofile zeigten einen zu den Erosionsprofilen inversen Verlauf und bestätigten damit die Erosionsprofile. Bei den PLGAs bestanden zwischen den freigesetzten Glykolsäure- und den freigesetzten Milchsäure-Mengen Abweichungen, die darauf hinwiesen, daß glykolsäurehaltige Bindungen möglicherweise bevorzugt gespalten werden. NMR-Aufnahmen erodierter PLGA-Matrices zeigten, daß glykolsäurehaltige Bindungen bevorzugt gespalten werden und lassen vermuten, daß die Spaltungshäufigkeit mit dem Glykolsäure-Gehalt steigt.

Um das Kristallisationsverhalten der PLAs und der PLGAs zu untersuchen, wurden erodierte Matrices per WAXD untersucht. Die Analysen zeigten, daß sich bei PLA 11'H im Laufe der Erosionsstudie kristalline Strukturen ausbildeten. Die Zunahme des Kristallinitäts-Indexes, die mit Einsetzen der Erosion zu beobachten war, ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß amorphe Bereiche schneller degradiert werden als kristalline, was wiederum zu einer bevorzugten Ausbildung und Erosion amorpher Degradationsprodukte führt. Die WAXD-Analysen der PLGAs zeigten, daß keines der PLGAs im Verlauf der Erosionsstudien kristalline Strukturen ausbildete. Es ist anzunehmen, daß die PLGAs nicht kristallisierten, weil sowohl der D- als auch der L-Milchsäuregehalt für eine Kristallisation zu gering war. Bei PLA 11'H spiegelte sich die Entwicklung des Kristallinitätsindex in den DSC-Thermogrammen wieder. Die Interpretation der Thermogramme läßt vermuten, daß sich in PLA 11'H-Matrices verschiedene kristalline Strukturen ausbildeten, deren Kristallinität sich im Verlauf der Erosion unterschiedlich entwickelte. Die PLA- wie die PLGA-Thermogramme zeigten, daß sich Degradation und Erosion gegensätzlich auf die Glasübergangstemperatur erodierter Matrices auswirken.

Um den Einfluß des Molekulargewichtes auf den Erosionszeitraum zu untersuchen, wurden PLAs mit unterschiedlichem Molekulargewicht erodiert. Die Erosionsstudien zeigten, daß ein steigendes Molekulargewicht die Zeit bis zum Einsetzen der Erosion und die Gesamt-Erosionsdauer verlängert. Oberhalb von ca. $M_w = 80.000$ Da wirkte sich eine Erhöhung des Molekulargewichtes jedoch kaum noch auf die Länge der Erosionszeit aus.

Unter der Annahme daß der Degradationsprozeß als Poissonprozeß beschrieben werden kann, konnte mathematisch gezeigt werden, daß eine Molekulargewichts-Zunahme die Zeit bis zum Eintreten des Erosionsprozesses erhöht, daß jedoch gleichzeitig das Ausmaß der Erhöhung mit zunehmendem Molekulargewicht abnimmt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Erosionszeit bei Polymeren einem oberen Grenzwert zustrebt.

Um den Einfluß des Mischens eines hoch- mit einem niedermolekulargewichtigen Poly(laktid) auf das Erosionsverhalten der Mischung und auf das Degradationsverhalten der Einzelkomponenten zu untersuchen, wurden Matrices erodiert, die aus der physikalischen Mischung eines hochmolekulargewichtigen Poly(D,L-laktid) mit einem niedermolekulargewichtigen Poly(D,L-laktid) bestanden. Die Erosionsstudie zeigte, daß sich das Erosions- und Degradationsverhalten der Mischung grundlegend von dem der Einzelkomponenten unterscheidet. Die Erosionszeit der höhermolekulargewichtigen Komponente war in der Mischung stark verkürzt, das Degradationsverhalten der Einzelkomponenten in der Mischung war jeweils durch die andere Komponente beeinflusst. Darüberhinaus wiesen die Ergebnisse darauf hin, daß Degradationsprodukte möglicherweise neue Esterbindungen eingehen.

Um zu untersuchen, ob in Poly(ester)-Matrices neben der Esterdegradation auch Umesterungsreaktionen ablaufen, wurden repräsentativ PLA-Matrices erodiert, die aus der Mischung eines hochmolekulargewichtigen PLA 130'H und Pyrenbutanol bestanden. Aus den Ergebnissen der GPC-Analytik läßt sich schließen, daß in PLA-Matrices Umesterungsreaktionen ablaufen.

Um den Einfluß von Me.PEG auf das Erosionsverhalten von Me.PEG-PLAs im Vergleich zu PLA-Homopolymeren zu untersuchen, wurden Diblock-Copolymere erodiert, die sich sowohl im Molekulargewicht des Me.PEG- und des PLA-Blockes als auch im Verhältnis von Me.PEG- zu PLA-Anteil unterschieden. Die Erosionsstudien zeigten, daß das Erosionsverhalten sowohl von dem absoluten Molekulargewicht des Me.PEG- bzw. des PLA- Blockes als auch von dem Verhältnis von Me.PEG- zu PLA-Anteil geprägt ist. Während ein niedriges Me.PEG-Molekulargewicht und ein geringer Me.PEG-Anteil zu den für bulkerodierende Polymere typischen Erosions- und Quellungsprofilen führten, zeigten Erosions- und Quellungsprofile der Diblock-Copolymere mit hohem Me.PEG-Molekulargewicht und hohem Me.PEG-Anteil Veränderungen: die Erosionsprofile nahmen einen Verlauf an, der als Übergangsform zwischen Bulk- und Oberflächenerosion betrachtet werden kann, und die Quellungsprofile zeigten eine beschleunigte

Wasseraufnahme sowie einen erhöhten maximalen Quellungsgrad. Die Bestimmung der Freisetzungprofile zeigte ebenfalls den Einfluß des Me.PEG-Anteils: während die Freisetzung von PLA bei niedrigem Me.PEG-Gehalt wie bei einer Bulk-Erosion verlief, beschleunigte ein hoher Me.PEG-Gehalt die PLA-Freisetzung und führte darüberhinaus zu einer annähernd linearen Freisetzung von Me.PEG ab initio. Unabhängig vom Me.PEG-Anteil wurde Me.PEG in sehr viel größerem Ausmaß als PLA-Degradationsprodukte freigesetzt. Daraus kann gefolgert werden, daß Me.PEG-PLA-Diblock-Copolymere bevorzugt in der Nähe der Bindung oder sogar direkt an der Bindung zwischen Me.PEG- und PLA-Block gespalten werden, so daß die Freisetzung von Me.PEG und von PLA-Degradationsprodukten unabhängig voneinander ablaufen kann. Die Untersuchung der thermischen Eigenschaften per DSC zeigte ebenfalls den Einfluß des Me.PEG-Molekulargewichtes und des Me.PEG-Anteils: ein hohes Molekulargewicht und ein hoher Me.PEG-Anteil resultierten in einer Absenkung der Glasübergangstemperatur. In Bezug auf das Kristallisationsverhalten zeigten die Diblock-Copolymere mehrere Varianten: Kristallinität, die auf den Me.PEG-Anteil zurückzuführen ist und die im Laufe der Erosion abnimmt, Kristallinität, die aus dem PLA-Anteil resultieren könnte sowie die Variante der Amorphizität während der gesamten Erosionsstudie. Entscheidenden Einfluß auf das Me.PEG-Kristallisationsvermögen und Me.PEG-Kristallisationsverhalten scheint dabei nicht nur das absolute Molekulargewicht des Me.PEG-Blockes zu haben, sondern das Verhältnis von Me.PEG- zu PLA-Blocklänge. Die Bestimmung des Me.PEG-Kristallinitätsgrades in Me.PEG₅ PLA₄₅ zeigte, daß der Me.PEG-Block im Laufe der Erosion maximale Kristallinität ausbilden kann. Daraus wurde gefolgert, daß sich Me.PEG und PLA im Laufe der Erosion in getrennten Bereichen anordnen können. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß ein hohes Me.PEG-Molekulargewicht und ein hoher Me.PEG-Anteil das Erosions-, Quellungs- und Freisetzungverhalten, die thermischen Eigenschaften und das Kristallisationsverhalten der Diblock-Copolymere im Vergleich zu PLA-Homopolymeren stark verändern können.

Um den Einfluß der Matrixgeometrie auf den Erosionsmechanismus zu untersuchen, wurden PLGA-Matrices mit unterschiedlichen Abmessungen erodiert. Bei den gewählten Größenverhältnissen zeigten die Erosionsprofile keine Veränderung des Erosionsmechanismus, die Quellungsprofile gaben jedoch zumindest einen ersten Hinweis auf eine Veränderung im Erosionsverhalten. Um den Einfluß der Degradationsgeschwindigkeit auf den Erosionsmechanismus zu untersuchen, wurden

Matrices in einem Medium erodiert, in dem die Esterhydrolyse deutlich beschleunigt und irreversibel abläuft. Die Erosionsprofile, die Degradationsprofile und die SEM-Aufnahmen zeigten, daß die erodierten PLGAs und das PLA, die in der Literatur als bulkerodierende Polymere beschrieben sind, nach dem Mechanismus der Oberflächenerosion erodierten. Damit wurde experimentell gezeigt, daß abbaubare Polymere in Abhängigkeit der Erosionsbedingungen sowohl nach dem Mechanismus der Bulk- als auch nach dem Mechanismus der Oberflächenerosion erodieren können.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der experimentellen Studien wurde ein Modell entwickelt, anhand dessen bioabbaubare Polymere nach ihrem Erosionsmechanismus klassifiziert werden können. Das Modell zeigt, daß kein abbaubares Polymer eindeutig als bulk- oder oberflächenerodierend bezeichnet werden kann. Vielmehr können alle abbaubaren Polymere dem einen oder dem anderen Mechanismus folgen. Nach welchem Mechanismus ein Polymer erodiert, ist entscheidend abhängig von den jeweiligen Erosionsbedingungen, der chemischen Struktur und den Abmessungen des Körpers, zu dem ein Polymer verarbeitet wird. Mit diesem Modell ist ein grundlegendes System geschaffen, das die Vorhersage des Erosionsverhaltens von Polymeren ermöglicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Erosionsverhalten und Erosionsmechanismen bioabbaubarer Polymere durch eine Vielzahl von Parametern bestimmt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte der Einfluß einiger entscheidender Parameter bestimmt werden. Damit trägt diese Arbeit zu einem besseren Verständnis von Erosionsverhalten und Erosionsmechanismen bioabbaubarer Polymere und zu einer Optimierung ihres Einsatzes in Drug Delivery und Tissue Engineering bei.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Asano M, Fukuzaki H, Yoshida M, Kumakura M, Mashimo T, Yuasa H, Imai K, Yamanaka H: In vivo characteristics of low molecular weight copoly(D,L-lactic acid) formulations with controlled release of LH-RH agonist. *Biomaterials* 1989; 10:569-73.
- [2] Asano M, Yoshida M, Omichi H, Mashimo T, Okabe K, Yuasa H, Yamanaka H, Morimoto S, Sakakibara H: Biodegradable poly(DL-lactic acid) formulations in a calcitonin delivery system. *Biomaterials* 1993; 14:797-9.
- [3] AstraZeneca: Fachinformation zu Zoladex[®]. 1990.
- [4] Atkins P: *Physical Chemistry*. 4. Aufl. New York, 1990.
- [5] Aventis Pharma AG: Fachinformation zu Gliadel[®]. 2000.
- [6] Aventis Pharma AG: Fachinformation zu Profact[®] Depot. 2000.
- [7] Baker R: *Controlled release of biologically active agents*. New York: John Wiley & sons, 1987.
- [8] Baleux M, Champetier M: Chimie analytique - dosage colorimetrique d'agents de surface non ioniques polyoxyethylenes a l'aide d'une solution iode-iodurée. *C R Acad Sc Paris* 1972; 274:1620.
- [9] Bauer KH, Frömring KH, Führer C: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999.
- [10] Beyer H, Walter W: *Lehrbuch der Organischen Chemie*. 22. Aufl. Stuttgart, 1991.
- [11] Black CB, Lovering EG: Estimation of the degree of crystallinity in digoxin by X-ray and infrared methods. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29:684-7.
- [12] Bodmeier R, Oh KH, Chen H: The effect of the addition of low molecular weight poly(D,L-lactide) on drug release from biodegradable poly(D,L-lactide) drug delivery systems. *Int J Pharmacol* 1989; 51:1-8.

- [13] Boehringer Ingelheim: Produktinformation zu Resomer® H-series vs. non H. 2000.
- [14] Boehringer Ingelheim: Produktinformation zu Resomer® Resorbierbare Polyester. 2000.
- [15] Bouillot P, Petit A, Dellacherie E: Protein encapsulation in biodegradable amphiphilic microspheres. I. Polymer synthesis and characterisation and microsphere elaboration. *J Appl Polym Sci* 1998; 68 (10):1695-702.
- [16] Brem H, Mahaley MS, Vick NA, Black KL, Schold SC, Burger PC, Friedman AH, Ciric IS, Eller TW, Cozzens JW, Kenealy JN: Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurg* 1991; 74:441-6.
- [17] Brem H, Walter K, Langer R: Polymers as controlled drug delivery devices for the treatment of malignant brain tumors. *Eur J Pharm Biopharm* 1993; 1993: 2-7.
- [18] Brunner A: Bioabbaubare Polymere als Träger von Peptid-Arzneistoffen. Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1998.
- [19] Burg K, Shalaby SW: Water fugacity in absorbing polymers. *J Biomed Mater Res* 1997; 38 (4):337-41.
- [20] Case Western Reserve University: Thermal properties of polymers: polymer glass transition. *Polymers and liquid crystals*. 2001; <http://abalone.cwru.edu>:1-2.
- [21] Celikkaya E, Denkbaz EB, Piskin E: Poly(DL-lactide)/poly(ethylene glycol) copolymer particles. I. Preparation and characterization. *J Appl Polym Sci* 1996; 61:1439-46.
- [22] Chabot F, Vert M, Chapelle S, Granger P: Configurational structures of lactic acid stereocopolymers as determined by ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ n.m.r. *Polymer* 1983; 24:53-9.
- [23] Chasin M, Langer R: Biodegradable polymers as drug delivery systems. New York: Marcel Dekker Inc, 1990.

- [24] Chin IJ, Kim KS, Chung S, Lee SY, Kim MN, Yoon JS: Biodegradable poly(ethylene glycol)-poly(L-lactide) block copolymers. *Polym Prepr (Am Chem Soc, Div Polym Chem)* 1998; 39 (2):482-3.
- [25] Ching C, Kaplan D, Thomas E: *Biodegradable Polymers and Packaging*. Lancaster, Basel: Technomics publishing, 1993.
- [26] Christen H, Vögtle F: *Organische Chemie - Von den Grundlagen zur Forschung / Band I*. 2. Aufl. Frankfurt a.M., 1992.
- [27] Cohen S, Yoshioka T, Lucarelli M, Hwang LH, Langer R: Controlled delivery systems for proteins based on poly(lactic/glycolic acid) microspheres. *Pharm Res* 1991; 8:713-20.
- [28] Cohn D, Younes H: Morphological study of biodegradable PEO/PLA block copolymers. *J Biomed Mater Res* 1987; 21:1301-16.
- [29] Cohn D, Younes H: Biodegradable PEO/PLA block copolymers. *J Biomed Mater Res* 1988; 22:993-1009.
- [30] Corcoran SF, Koroluk JM, Parsons Jreal: *Current concepts of bone fracture fixation*. Berlin: Springer Verlag, 1980.
- [31] Craig DQM, Royall PG: The use of Modulated Temperature DSC for the study of pharmaceutical systems: potential uses and limitations. *Pharm Res* 1998; 15:1152-3.
- [32] Crank J, Park GS: *Diffusion in polymers*. London: Academic Press, 1968.
- [33] Dahlmann J, Rafler G, Fechner K, Mehlis B: Synthesis and properties of biodegradable aliphatic esters. *British Polymer Journal* 1990; 23:235-40.
- [34] Diaz RV, Llabres M, Evora C: One-month sustained release microspheres of I-125 bovine calcitonin. In vitro-in vivo studies. *J Controlled Release* 1999; 59:55-62.
- [35] Drake AW: *Fundamentals of applied probability theory*. New York: McGraw-Hill Publishing Company, 1988.

- [36] Dunn RL, English JP, Strobel JD, Cowsar DR, Tice TR: Preparation and evaluation of lactide/glycolide copolymers for drug delivery. *Polymers in Medicine* 1988;149-60.
- [37] Ebato H, Oya S, Kakizawa Y, Furuta H, Rai K: Producing lactic acid-based copolyesters and packaging materials. EP 1994-104896[EP 618250]. 1993.
- [38] Eppstein DA, van der Pas MA, Schryver BB, Felgner PL, Gloff CA, Soike KF: Controlled-release and localized targeting of interferons. In: Davies SS, Illum L, Tomlinson E, eds. *Delivery systems for peptide drugs*. New York: Plenum press, 1986.
- [39] Fahr A, Kissel, T: Mikropartikel und Implantate: Arzneiformen zur parenteralen Anwendung. In: *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh, 1998: 243-56.
- [40] Fan LF, Singh SK: *Controlled release: a quantitative treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989.
- [41] Ferring Arzneimittel Kiel: Fachinformation zu Decapeptyl® Gyn. 2000.
- [42] Frazza EJ, Schmitt EE: A new absorbable suture. *J Biomed Mater Res Symposium* 1971; 1:43-58.
- [43] Fukuzaki H, Yoshida M, Asano M: In vivo characteristics of high molecular weight copoly(L-lactide/glycolide) with S-type degradation pattern for application in drug delivery systems. *Biomaterials* 1991; 12:433-7.
- [44] Fukuzaki H, Yoshida M, Asano M, Kumakura M, Mashimo T, Yuasa H, Imai K, Yamanaka H: In vivo characteristics of low molecular weight copolymers composed of L-lactic acid and various DL-hydroxy acids as biodegradable carriers for drug delivery systems. *Biomaterials* 1990; 11:441-6.
- [45] Gilding DK, Reed AM: Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/poly(lactic acid) homo- and copolymers. *Polymer* 1979; 20:1459-64.

-
- [46] Göpferich A: Polymer degradation and erosion: mechanisms and applications. *Eur J Pharm Biopharm* 1996; 42 (1):1-11.
- [47] Göpferich A: Mechanisms of polymer degradation and elimination. In: Domb AJ, Kost J, Wiseman DM, eds. *Handbook of biodegradable polymers*. Amsterdam: harwood academic publishers, 1997.
- [48] Göpferich A: Polymer bulk erosion. *Macromolecules* 1997; 30:2598-604.
- [49] Göpferich A: Bioresorbable polymers as drug delivery systems. In: Walenkamp GHIM, ed. *Biomaterials in Surgery*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1998: 121-7.
- [50] Göpferich A, Langer R: The influence of microstructure and monomer properties on the erosion mechanism of a class of polyanhydrides. *J Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* 1993; 31:2445-58.
- [51] Göpferich A, Peter SJ, Lucke A, Lu L, Mikos AG: Modulation of marrow stromal cell function using poly(D,L-lactic acid)-block-poly(ethylene glycol)-monomethyl ether surfaces. *J Biomed Mater Res* 1999; 46:390-8.
- [52] Göpferich A, Shieh L, Langer R: Aspects of polymer erosion. *Mat Res Soc Symp Proc.* 394, 155-60. 1995.
- [53] Gref R., Minamitake Y, Peracchia M, Trubetskoy V, Milshteyn A, Sinkule J, Torchilin V, Langer R: Biodegradable PEG-coated stealth nanospheres. *Controlled Release Soc.* 20, 131. 1993.
- [54] Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, Langer R: Poly(ethylene glycol)-coated biodegradable nanospheres for intravenous drug administration. In: Cohen S, Bernstein H, eds. *Microparticulate systems for the delivery of proteins and vaccines*. New York, USA: Marcel Dekker, Inc., 1996: 279-306.
- [55] Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, Domb A, Trubetskoy V, Torchilin V, Langer R. Poly(ethylene glycol)-coated nanospheres: potential carriers for intravenous drug administration. *Pharm Biotechnol* 1997; 10:167-98.

- [56] Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, Trubetskoy V, Torchilin V, Langer R: Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science* 1994; 263:1600-3.
- [57] Grizzi I, Garreau H, Li S, Vert M: Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials* 1995; 16 (4):305-11.
- [58] Haderlein G, Schmidt C, Wendorff JH, Greiner A: Synthesis of hydrolytically degradable aromatic polyesters with lactide moieties. *Polym Adv Technol* 1997; 8 (9):568-73.
- [59] Hakkarainen M, Karlsson S, Albertsson A-C: Rapid (bio)degradation of polylactide by mixed culture of compost microorganisms-low molecular weight products and matrix changes. *Polymer* 1999; 41:2331-8.
- [60] Herrlinger M: In vitro Polymerabbau und Wirkstofffreigabe von Poly-DL-Laktid-Formlingen. Dissertation Universität Heidelberg 1994.
- [61] Hiemenz PC: *Polymer Chemistry*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1984.
- [62] Hoffmann H, Krömer H, Kuhn R: *Polymeranalytik I und II*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1977.
- [63] Höhne G, Hemminger W, Flammersheim H-J: *Differential scanning calorimetry*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1996.
- [64] Huang SJ, Edelman PG: An overview of biodegradable polymers and biodegradation of polymers. In: Scott G, Gilead D, eds. *Degradable polymers, principles and applications*. London: Chapman & Hall, 1995.
- [65] James K, Kohn J: New biomaterials or Tissue Engineering. *MRS Bulletin* 1996; 21(11):22-6.
- [66] Jamshidi K, Hyon S-H, Ikada Y: Thermal characterization of polylactides. *Polymer* 1988; 29:2229-34.

- [67] Kenley RA, Lee MO, Mahoney RR, Sanders LM: Poly(lactide-co-glycolide) decomposition kinetics in vivo and in vitro. *Macromolecules* 1987; 20:2398-403.
- [68] Kissel T, Brich Z, Bantle S, Lancranjan I, Mimmerfall F, Vit P: Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters. *J Controlled Release* 1991; 16:27-42.
- [69] Kohn J: Tissue Engineering: an overview. *MRS Bulletin* 1996; 21(11):18-9.
- [70] Kopinke F-D, Remmler M, Mackenzie K, Moeder M, Wachsen O: Thermal decomposition of biodegradable polyesters. II. Poly (lactic acid). *Polym Degrad Stab* 1996; 53 (3):329-42.
- [71] Kricheldorf H, Kreiser-Saunders I: Polylactides - synthesis, characterization and medical application. *Macromol Symp* 1996; 103:85-102.
- [72] Kricheldorf H, Kreiser-Saunders I, Stricker A: Polylactones 48. SnOct₂-initiated polymerizations of lactide: a mechanistic study. *Macromolecules* 2000; 33:709.
- [73] Langer R, Peppas N: Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review. *J Macromol Sci - Rev Macromol Chem Phys* 1983;61-126.
- [74] Langer R: 1994 Whitaker Lecture: polymers for drug delivery and tissue engineering. *Ann Biomed Eng* 1995; 23:101-11.
- [75] Langer R: Tissue engineering: a new field and its challenges. *Pharm Res* 1997; 14:840-1.
- [76] Langer R: Selected advances in drug delivery and tissue engineering. *J Controlled Release* 1999; 62:7-11.
- [77] Langer R: Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one laboratory's experience. *Acc Chem Res* 2000; 33:94-101.

- [78] Langer R, Folkman J: Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature* 1976; 263:797-800.
- [79] Langer R, Vacanti JP: Tissue Engineering. *Science* 1993; 260:920-6.
- [80] Langer R, Vacanti JP: Artificial organs. *Sci Am* 1995; 273:130-3.
- [81] Lanza RP, Langer R, Chick WL: Principles of Tissue Engineering. Georgetown, Texas, USA: RG Landes Company, 1997.
- [82] Leenslang JW, Pennings AJ, Ruud RM, Rozema FR, Boering G: Resorbable materials of poly(L-lactide). VI. Plates and screws for internal fracture fixation. *Biomaterials* 1987; 8:70-3.
- [83] Li S, Garreau H, Vert M: Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly-(alpha-hydroxy acids) in aqueous media / Part 1: Poly (DL-lactic acid). *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1990; 1:123-30.
- [84] Li S, Vert M: Crystalline oligomeric stereocomplex as an intermediate compound in racemic poly(DL-lactic acid) degradation. *Polymer International* 1994; 33:37-41.
- [85] Li S, Vert M: Morphological changes resulting from the hydrolytic degradation of stereocopolymers derived from L - and DL-lactides. *Macromolecules* 1994; 27:3107-10.
- [86] Li S, Vert M: Biodegradation of aliphatic polyesters. In: Scott G, Gilead D, eds. *Degradable polymers, principles and applications*. London: Chapman & Hall, 1995: 43-87.
- [87] Li SM, Garreau H, Vert M: Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(alpha-hydroxy acids) in aqueous media / Part 2: degradation of lactide-glycolide copolymers: PLA37.5GA25 and PLA75GA25. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1990; 1:131-9.

- [88] Lill N, Sandow J: Two poly(D,L-lactide-co-glycolide) 50:50 types: same polymer but different properties? *Controlled Release Society*. 23, 329-30. 1996. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater*.
Ref Type: Conference Proceeding
- [89] Lozán JL, Kausch H: *Angewandte Statistik für Naturwissenschaftler*. 2. Aufl. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1998.
- [90] Lucke A. Dissertation Universität Regensburg 2001.
- [91] Lucke A, Teßmar J, Fischbach C, Blunk T, Schnell E, Schmeer G, Göpferich A: The effect of Me.PEG-PLA diblock copolymer composition on surface properties and cell adhesion. 600. 2000. Society for Biomaterials.
- [92] Mauduit J, Bukh N, Vert M: Gentamycin / poly(lactic acid) blends aimed at sustained release local antibiotic therapy administered per-operatively. III. The case of gentamycin sulfate in films prepared from high and low molecular weight poly(DL-lactic acids). *J Controlled Release* 1993; 25: 43-9.
- [93] Mauduit J, Pérouse E, Vert M: Hydrolytic degradation of films prepared from blends of high and low molecular weight poly(DL-lactic acid)s. *J Biomedical Materials Research* 1996; 30:201-7.
- [94] Maulding HV: Prolonged delivery of peptides by microcapsules. *J Controlled Release* 1987; 6:167-76.
- [95] Mayer U, Stricker H: Wirkstoffhaltige Träger aus Poly(D,L-laktiden). *Krankenhauspharmazie* 2000; 15:596-600.
- [96] Mäder K, Gallez B, Liu KJ, Swartz HM: Non-invasive in-vivo characterization of release processes in biodegradable polymers by low-frequency electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Biomaterials* 1996; 4:457-61.
- [97] Mooney DJ, Baldwin DF, Suh NP, Vacanti JP, Langer R: Novel approach to fabricate porous sponges of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials* 1996; 17:1417-22.

- [98] Mooney DJ, Mazzoni CL, Breuer C, McNamara K, Hern D, Vacanti JP, Langer R: Stabilized polyglycolic acid fibre-based tubes for tissue engineering. *Biomaterials* 1996; 17:115-24.
- [99] Müller RH HG: *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*. 2. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1999.
- [100] Niederwieser et al.: Glycolic acid in urine. A colorimetric method with values in normal adult controls and in patients with primary hyperoxaluria. *Clinica Chimica Acta* 1978; 89:23.
- [101] Okada H, Toguchi H: Biodegradable microspheres in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1995; 12:1-99.
- [102] Park K, Shalaby WSW, Park H: *Biodegradable hydrogels for drug delivery*. Lancaster: Technomic Publ, 1993.
- [103] Park TG: Degradation of poly (D,L-lactic acid) microspheres: effect of molecular weight. *J Controlled Release* 1994; 30:161-73.
- [104] Parsons JR, Alexander H, Weis AB. *Biocompatible polymers, metals and composites*. Technomic Publ, 1983: 873-905.
- [105] Patel N, Padera R, Sanders GH, Cannizzaro SM, Davies MC, Langer R, Roberts CJ, Tendler SJ, Williams PM, Shakesheff KM. Spatially controlled cell engineering on biodegradable polymer surfaces. *FASEB J* 1998; 12: 1447-54.
- [106] Patel VM, Joshi JD: Equilibrium study on the complex formation of Europium-, Terbium-, Dysprosium- and Thulium (III) with some oxyacids, thioacids and phenols. *J Indian Chem Soc* 1998; 75 (2):100-1.
- [107] Patrick CW, Mikos AG, McIntire LV: *Frontiers in Tissue Engineering*. New York, USA: Elsevier Science Inc, 1998.
- [108] Pistner H, Bendix DR, Mühling J, Reuther JF: Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo / Part III. Analytical characterization. *Biomaterials* 1993; 14 (4):291-8.

- [109] Pitt CGMM, Kimmel JL, Surlis J, Schindler A: Aliphatic polyesters II. The degradation of poly(D,L-lactide), poly(epsilon-caprolactone), and their copolymers in vivo. *Biomaterials* 1981; 2:215-20.
- [110] Quellec P, Gref R, Dellacherie E, Sommer F, Tran MD, Alonso MJ: Protein encapsulation within poly(ethylene glycol)-coated nanospheres. II. Controlled release properties. *J Biomed Mater Res* 1999; 47:388-95.
- [111] Reed AM, Gilding DK: Biodegradable polymers for use in surgery - poly(glycolic)/poly(lactic acid) homo and copolymers: 2. in vitro degradation. *Polymer* 1981;494-8.
- [112] Reich G: Use of DSC to study the degradation behavior of PLA and PLGA microparticles. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1997; 23 (12):1177.
- [113] Riesen R, Widmann G: Thermoanalyse. Heidelberg, 1984.
- [114] Robert P: Recherches sur l' utilisation d' une membrane biorésorbable dans la régénération tissulaire guidée. University Louis Pasteur of Strasbourg, France 1994.
- [115] Robert P, Mauduit J, Frank RM, Vert M: Biocompatibility and resorbability of a poly(lactic acid) membrane for periodontal guided tissue regeneration. *Biomaterials* 1993; 14:353-8.
- [116] Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000.
- [117] Roth H, Eger K, Troschütz R: Arzneistoffanalyse. 3.Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1990.
- [118] Saltzman WM: Growth-factor delivery in Tissue Engineering. *MRS Bulletin* 1996; 21(11):62-5.
- [119] Sanders LM, Kell BA, McRae GI, Whitehead GW. Poly(lactic-co-glycolic)acid: properties and performance in controlled release delivery systems of LHRH analogues. *Proc Int Symp Control Rel Bioact Mat.* 1985.

- [120] Schmitt EE, Polistina AA: Surgical sutures. [US Patent 3,297,033]. 1967.
- [121] Schreder S, Lee G: Water - a plasticizer for polymers? Proc Int Symp Control Rel Bioact Mater 1996; 23:727-9.
- [122] Shah SS, Zhu KJ, Pitt CG: Poly(DL-lactic acid)/polyethylene glycol block copolymers. The influence of polyethylene glycol on the degradation of poly(DL-lactic acid). J Biomater Sci, Polym Ed 1994; 5 (5):421-31.
- [123] Sigma Diagnostics: Information zum quantitativen Lactat-Nachweis. 2000.
- [124] TA Instruments: A. Modulated DSCTM Compendium. 1997.
- [125] Takeda: Fachinformation zu Enantone[®]-Gyn Monats-Depot. 2000.
- [126] Tamada J, Langer R. Erosion kinetics of hydrolytically degradable polymers. Proc Natl Acad Sci 1993; 90 (2):552-6.
- [127] Tamargo RJ, Brem H: Drug delivery to the central nervous system: a review. Neurosurgery Quarterly 1992; 2(4):259-79.
- [128] Tamargo RJ, Myseros JS, Epstein JI, Yang MB, Chasin M, Brem H: Interstitial chemotherapy of the 9L Gliosarcoma: controlled release polymers for drug delivery in the brain. Cancer research 1993; 53:329-33.
- [129] Therin M, Christel P, Li S, Garreau H, Vert M: In vivo degradation of massive poly(alpha-hydroxyacids): validation of in vitro findings. Biomaterials 1992; 13:594-600.
- [130] Tobio M, Gref R, Sanchez A, Langer R, Alonso MJ: Stealth PLA-PEG nanoparticles as protein carriers for nasal administration. Pharm Res 1998; 15:270-5.
- [131] Tomasi C, Mustarelli P, Hawkins NA, Hill V: Characterisation of amorphous materials by modulated differential scanning calorimetry. Thermochemica Acta 1996; 278:9-18.

- [132] Tracy MA, Firouzabadian L, Zhang Y: Effect of PLGA end groups on degradation. *Controlled Release Society*. 22, 786-7. 1995. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater*.
- [133] Tsuij M, Ikada Y: Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s / 6. *Macromolecules* 1992; 25:5719-23.
- [134] Tsuji H, Ikada Y: Blends of crystalline and amorphous poly (lactide). III. Hydrolysis of solution-cast blend films. *J Appl Polym Sci* 1997; 63(7): 855-63.
- [135] Tsuji M, Hyon S-H, Ikada Y: Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s / 5. *Macromolecules* 1992; 25:2940-6.
- [136] v.Burkersroda F, Gref R, Göpferich A: Erosion of biodegradable block copolymers made of poly(D,L-lactic acid) and poly(ethylene glycol). *Biomaterials* 1997; 18:1599-607.
- [137] v.Recum H, Cleek R, Eskin G, Mikos AG: Degradation of polydispersed poly(L-lactic acid) to modulate lactic acid release. *Biomaterials* 2000; 16 (6):441-7.
- [138] Vacanti JP, Langer R: Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet* 1999; 354 Suppl 1:SI32-SI34.
- [139] Vergani, C: Monomethylether-poly(ethyleneglycol)-co-poly(D,Llactide)diblock copolymers. *Tesi di laurea Università degli studi di Milano* 1997.
- [140] Vert M, Feijen J, Albertson A, Scott GCE. *Biodegradable polymers and plastics*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1992.
- [141] Vert M, Li S, Garreau H: Recent advances in the field of lactic acid/glycolic acid polymer-based therapeutic systems. *Macromol Symp* 1995; 98:633-42.

-
- [142] Wermann K, Hartmann M: Hydrolytically degradable polyanhydrides containing amide, ester or urethane bonds in the main chain. In: Vert M, Feijen J, Albertsson A, Scott G, Chiellini E, eds. *Biodegradable Polymers and Plastics / The proceedings of the second international scientific workshop on biodegradable polymers and plastics*, Montpellier, France, 1991. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1992.
- [143] Williams DF: Mechanisms of biodegradation of implantable polymers. *Clinical Materials* 1992; 10:9-12.
- [144] Wise DL, Gregory JB, Newberne PM, Bartholow LC, Stanbury JB: Results on biodegradable cylindrical subdermal implants for fertility control. In: Kostelnik, ed. *Polymeric delivery systems*. New York: Gordon & Breach, 1987.
- [145] Zong X-H, Wang Z-G, Hsiao BS, Chu B, Zhou JJ, Jamiolkowski DD, Muse EDE: Structure and morphology changes in absorbable poly(glycolide) and poly(glycolide-co-lactide) during in vitro degradation. *Macromolecules* 1999; 32:8107-14.

Abkürzungen

DSC	Differential Scanning Calorimetry
GPC	Gelpermeationschromatographie
KI	Kristallinitätsindex
Me.PEG	Poly(ethylenglykol)-monomethylether
Me.PEG-PLA	Poly(ethylenglykol)-monomethylether-poly(D,L-laktid)
Mw	gewichtsmittleres Molekulargewicht
NMR	Nuclear Magnetic Resonance / Kernresonanzspektroskopie
PD	Polydispersitätsindex
PLA	Poly(D,L-laktid)
PLGA	Poly(D,L-laktid-co-glykolid)
SEM	Scanning Electron Microscopy / Rasterelektronenmikroskopie
WAXD	Wide-Angle X-Ray Diffractometry / Weitwinkelröntgendiffraktometrie

Publikationen

- v. Burkersroda F, Schedl L, Göpferich A: Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. *Biomaterials* (in press).
- v. Burkersroda F, Göpferich A, Gref R: Erosion of biodegradable block copolymers made of poly(D,L-lactic acid) and poly(ethylene glycol). *Biomaterials* 1997; 18:1599-1607.
- Lucke A, v. Burkersroda F, Teßmar J, Göpferich A: Anwendungen der MDSC an bioabbaubaren Polymeren für die Pharmazie. TA Instruments: Würzburger Tage 2000 „Highlights der Thermischen Analyse“.

Conference proceedings

- v. Burkersroda F, Teßmar J, Göpferich A: Basic mechanisms of surface erosion and bulk erosion. AAPS Annual Meeting Abstracts, New Orleans, LA USA. 1999; 374.
- v. Burkersroda F, Göpferich A: Bimodal polymer erosion. Proc 2nd World meeting APGI/APV, Paris. 1998.
- v. Burkersroda F, Göpferich AM: An approach to classify degradable polymers. Mater Res Soc Fall Meeting Abstracts, Boston, MA USA. 1998; 592.
- Göpferich AM, Mirsky A, v. Burkersroda F: Towards a better understanding of polymer erosion. ACS 219th Nat Meeting, San Francisco, CA USA. 2000; 2002.
- Göpferich A, Peters S, Vergani C, v. Burkersroda F, Mikos A: Biodegradable block-copolymers as drug and cell carriers. Proc Int Symp Cont Rel Bioact Mater. 2001; 25:105-106.
- Göpferich A, Sartori N, v. Burkersroda F: Can polymers switch from bulk erosion to surface erosion? Proc Int Symp Cont Rel Bioact Mater, Boston, MA USA. 1999; 26:118-119.
- Göpferich A, Peters S, Vergani C, v. Burkersroda F, Mikos A: The attachment of cells and peptides to biodegradable polymers. Proc 2nd World Meeting APGI/APV, Paris. 1998.
- Göpferich A, v. Burkersroda F: Polymer bulk erosion. Proc Int Symp Contr Rel Bioact Mater, Stockholm. 1997; 24:128-129.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Friederike Sophie v. Burkersroda
Geburtsdatum: 27. Februar 1968
Geburtsort: Bielefeld
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

Juni 1987 Allgemeine Hochschulreife, Altkönigschule Kronberg
Juni 1987 – Juni 1989 Ausbildung zur Bankkauffrau bei der Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Frankfurt
Okt. 1989 – Juli 1990 Jurastudium an der Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg
Okt. 1990 – Sept. 1994 Pharmaziestudium an der Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg
Dez. 1994 – Nov. 1995 Praktische Ausbildung

- Universitätsapotheke Heidelberg
- Gödecke / Parke-Davis, Freiburg, Abteilung Arzneimittelentwicklung

Februar 1996 Approbation zur Apothekerin

Wissenschaftl. Tätigkeit

März 1996 – Sept. 2000 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg bzw. der Universität Regensburg (bis Sept. 1997 in Erlangen, seit Okt. 1997 in Regensburg), Anfertigung einer Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. Achim Göpferich

seit Okt. 2000 Laborleiterin bei Merck KGaA, Darmstadt
Abteilung Pharmazeutische Entwicklung