



Hochschule Neubrandenburg
University of Applied Sciences

Fachbereich Agrarwirtschaft und Lebensmittelwissenschaften
Studiengang Bioprodukttechnologie
7. Fachsemester

Simona Gerike

Ammonolyse

Einfluss der Polymereigenschaften auf den Partikelbildungsprozess

Betreuer : Dipl. – Ing. M. Jobmann

Prof. Dr. M. Rüschen gen. Klaas

Praktikumsbetrieb : Fraunhofer – Institut für Angewandte
Polymerforschung

Eingereicht am : 21.02.2011

Prüfungstermin : 03.03.2011

URN : urn:nbn:de:gbv:519-thesis2010-0633-7

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichsten Dank denen aussprechen, die mir beim Anfertigen der Bachelorarbeit unterstützend zur Seite standen.

Zunächst möchte ich mich beim Leiter des Fachbereichs für Synthese – und Polymertechnik Herrn Dr. Mathias Hahn dafür bedanken, dass ich die Arbeit in seiner Abteilung anfertigen durfte. Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern des Fachbereichs für das freundschaftliche Arbeitsklima und das entgegengebrachte Vertrauen.

Mein besonderer Dank gilt der Leiterin der Arbeitsgruppe Mikroverkapselung Frau Dipl.–Ing. Monika Jobmann für die Schaffung optimaler und angenehmer Arbeitsbedingungen, die stete Bereitschaft zur Hilfe und Diskussion, sowie den fortwährenden persönlichen und menschlichen Einsatz bei der Betreuung meiner Arbeit vor Ort.

Herrn Prof. Dr. Mark Rüschen gen. Klaas möchte ich für die Übernahme der Betreuung seitens der HS Neubrandenburg danken.

Mein weiterer Dank gilt

Frau Katrin Hohmann für die Unterstützung und Hilfestellung während der Durchführung der praktischen Arbeiten im Labor.

Frau Dipl.–Ing. (FH) Marlies Walter und Frau Dipl.–Ing. (FH) Kathrin Jesse für die Aufnahme zahlreicher GPC – Proben.

Herr Dipl.–Ing (FH) André Gomoll und Herr Marco Schulze, die sich, obwohl einer anderen Arbeitsgruppe zugehörig, stets die Zeit nahmen, mir mit Rat und Tat bei den Arbeiten im Technikum hilfreich zur Seite zu stehen.

Herr M. Sc. Giselher Dorff für die Bereitschaft zur Hilfe, Klärung und Diskussion bei diversen Problemen.

Abstract

Ammonolysis is a possible method to produce polymeric microparticles for medical or pharmaceutical applications. Ammonolysis could be an alternative choice to the most frequently used techniques like solvent evaporation or solvent extraction.

This study is based on previous results that were obtained in an earlier internship at the Fraunhofer – Institut für Angewandte Polymerforschung (IAP). During the internship it was found that the viscosity of the reaction system has a great influence on the particle formation process.

Due to this the question arised up to which viscosity it would be possible to produce particular structures.

To clarify this question different polymer types are investigated, including Polylactid, Poly[(D,L – lactid) – *co* – glycolid], Poly(ϵ – Caprolacton) and EUDRAGIT RS 100. These polymer types show different properties and structure characteristics. The bachelor study includes studies concerning the influence of different chosen parameters like molecular weight or monomer arrangement on the particle formation in dependence on the viscosity of the reaction system. Thereby viscosity measurements and particle formation processes will be discussed.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen | 6 |
| 1 Einleitung | 7 |
| 2 Stand der Technik | 8 |
| 2.1 Überblick | 8 |
| 2.1.1 Kunststoffmarkt | 8 |
| 2.1.2 Allgemeine Erklärungen und Begriffsdefinitionen | 11 |
| 2.1.3 Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.2 Polymere in der Medizintechnik | 17 |
| 2.2.1 Darstellung aliphatischer Polyester mittels Ringöffnungspolymerisation | 17 |
| 2.2.2 Milchsäurebasierte Polymere | 18 |
| 2.2.3 Poly(ϵ -Caprolacton) | 20 |
| 2.2.4 EUDRAGIT RS 100 (Handelsbezeichnung) | 21 |
| 2.3 Polymereigenschaften | 22 |
| 2.3.1 Viskosität | 22 |
| 2.3.2 Molekülstruktur – Molekülgestalt | 23 |
| 2.4 Physikalische Polymer – und Mikropartikelcharakterisierung | 25 |
| 2.4.1 Normalviskosimetriemessung | 25 |
| 2.4.2 Gelpermeationschromatographie | 26 |
| 2.4.3 Laserdiffraktometrie | 27 |
| 3 Material und Methoden | 28 |
| 4 Praktische Versuchsdurchführung | 31 |
| 4.1 Viskositätsbestimmung | 31 |
| 4.1.1 Messdurchführung | 31 |
| 4.1.2 Ergebnisse | 32 |
| 4.1.3 Ergebnisauswertung | 33 |
| 4.1.4 Fehlerbetrachtung | 34 |
| 4.2 Mikropartikelherstellung | 36 |
| 4.2.1 Versuchsdurchführung | 36 |
| 4.2.2 Ergebnisse | 38 |
| 4.2.3 Ergebnisauswertung | 39 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.3 | Molekulargewichts – und Partikelgrößenbestimmung | 43 |
| 4.3.1 | Probenpräparation | 43 |
| 4.3.2 | Ergebnisse | 43 |
| 4.3.3 | Ergebnisauswertung und Fehlerbetrachtung | 45 |
| 4.4 | Abschlussdiskussion | 46 |
| 5 | Zusammenfassung | 50 |
| 6 | Quellenverzeichnis | 51 |
| | Verzeichnis der Abbildungen | 53 |
| | Verzeichnis der Tabellen | 55 |
| | Anhang | 56 |
| | Erklärung zur selbstständigen Anfertigung der Arbeit | 62 |

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Formelzeichen

Abkürzungen

| | | |
|---------|---|---|
| BAK | – | Biologisch abbaubare Kunststoffe |
| DDS | – | Drug – Delivery – System |
| EEE | – | Essigsäureethylester |
| ERS 100 | – | EUDRAGIT RS 100 |
| GPC | – | Gelpermeationschromatographie |
| LMK | – | Lichtmikroskop |
| IAP | – | Fraunhofer – Institut für Angewandte Polymerforschung |
| PBS | – | Polybutylensuccinat |
| PCL | – | Poly(ϵ – Caprolacton) |
| PE | – | Polyethylen |
| PDLA | – | Poly(D – Lactid) |
| PDLLA | – | Poly(D, L – Lactid) |
| PGA | – | Polyglycolid |
| PGV | – | Partikelgrößenverteilung |
| PHB | – | Poly(3 – D – hydroxybutyrat) |
| PLA | – | Poly lactid |
| PLGA | – | Poly[(D, L – lactid) – <i>co</i> – glycolid] |
| PLLA | – | Poly(L – Lactid) |
| PVAL | – | Polyvinylalkohol |
| PP | – | Polypropylen |
| SEC | – | Size Exclusion Chromatography |
| ROP | – | Ringöffnungspolymerisation |

Formelzeichen

| | | | | | |
|-------------|---|--|--------------|---|-------------------------------|
| M_n | – | zahlenmittleres Molekulargewicht | η_c | – | Viskosität der Polymerlösung |
| M_w | – | gewichtsmittleres Molekulargewicht | η_0 | – | Viskosität des Lösungsmittels |
| c | – | Konzentration | η_{rel} | – | relative Viskosität |
| c_{max} | – | positive Grenzkonzentration | η_{sp} | – | spezifische Viskosität |
| t_c | – | Durchlaufzeit der Polymerlösung | η_{red} | – | reduzierte Viskosität |
| t_0 | – | Durchlaufzeit des Lösungsmittels | | | |
| $t_{Lösen}$ | – | Zeitspanne die die Polymerproben unter rühren im Lösungsmittel gelöst wurden | | | |

1 Einleitung

Die Ammonolyse ist eine mögliche Methode zur Gewinnung partikulärer Strukturen, welche für Applikationen im medizinisch – pharmazeutischen Bereich eingesetzt werden sollen, und könnte gegebenenfalls eine Alternative zu den bisherigen Standardmethoden (Lösungsmittelverdampfung, Lösungsmittelextraktion) darstellen.

Basierend auf den im Rahmen eines Semesterpraktikums im Fraunhofer – Institut für Angewandte Polymerforschung (IAP) in Potsdam Golm erzielten Ergebnissen und in Kooperation mit dem IAP wird im Rahmen der Bachelorarbeit der Partikelbildungsprozess mittels Ammonolyse weiter erforscht.

Anhand geeigneter Biopolymere (Polylactid, Poly[(D, L – lactid) – co – glycolid], Poly(ϵ – Caprolacton) und eines für pharmazeutische Anwendungen zugelassenen Polymers auf Methacrylatbasis (EUDRAGIT RS 100), wird untersucht, inwiefern deren unterschiedliche Eigenschaften und Strukturcharakteristika die Gewinnung partikulärer Strukturen beeinflussen. Bei früheren Untersuchungen wurde festgestellt, dass anscheinend vor allem die Viskosität im Reaktionssystem für die Partikelgewinnung von entscheidender Bedeutung ist. Sie hat u. a. Einfluss auf die Form und die Größe der Mikropartikel. Aufgrund dieser Erkenntnis war die Frage zu klären, bis zu welcher Viskosität es überhaupt noch möglich ist partikuläre Strukturen herzustellen.

Die Klärung dieser Frage ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Mithilfe ausgewählter Polymercharakteristika wie Molekulargewicht und Monomeranordnung wird der Einfluss der Viskosität der eingesetzten Polymerlösungen auf das Versuchsergebnis erforscht und beschrieben. Dabei werden sowohl Viskositätsmessungen als auch die Partikelbildung diskutiert. Des Weiteren wird überprüft, ob sich die anhand eines Polymertyps gewonnenen Erkenntnisse auf andere Polymere übertragen lassen.

2 Stand der Technik

2.1 Überblick

2.1.1 Kunststoffmarkt ([14], [16], [31], [34])

Kunststoffe sind in der heutigen Zeit ubiquitär vorhanden. Die ersten Kunststoffe wurden Anfang des 20. Jh. hergestellt. Seit dieser Zeit hat sich die Kunststoffindustrie rasant weiterentwickelt. Anhand der Weltjahresproduktion von Kunststoffen seit 1950 ist ihr enormer Erfolg deutlich ersichtlich (Abb. 1).

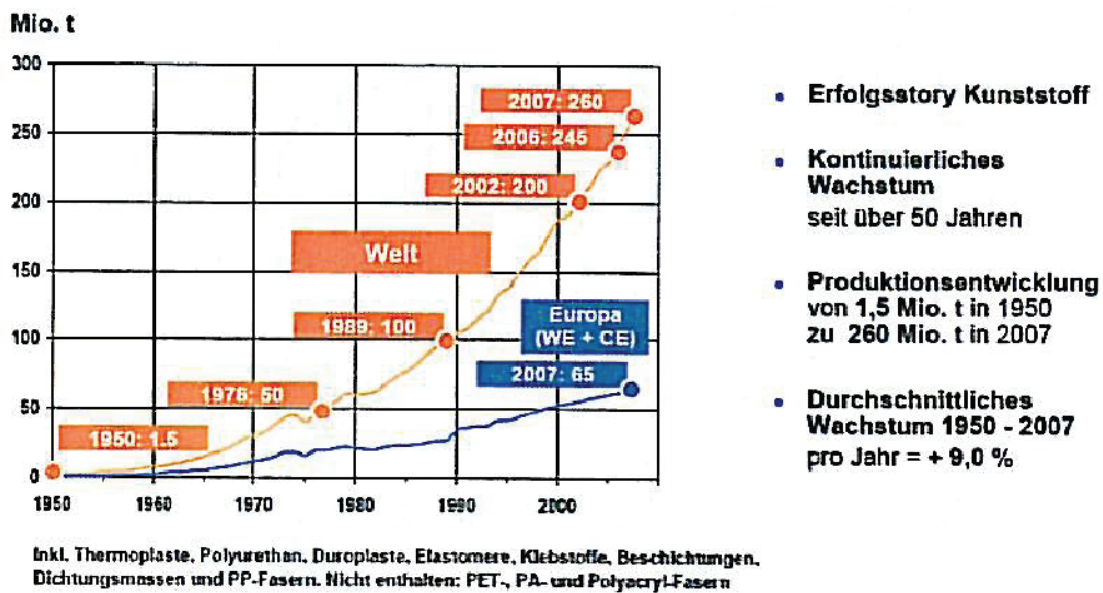


Abb. 1: Entwicklung der Kunststoffproduktion ([34])

Der heutige Kunststoffmarkt ist durch hohes Wachstum und eine starke Diversifizierung gekennzeichnet. Es existiert mittlerweile eine sehr große Anzahl an Materialien, Werkstoffen / Werkstoffkombinationen, Anwendungen und Produkten, welche ebenso wie die Anzahl an Herstellern, Verarbeitern und Anwendern stetig wächst.

Fast 90 % der produzierten Kunststoffe machen Polyolefine (PE, PP), Polystyrol, Polyethylenterephthalat und Polyvinylchlorid aus. Sie werden, wie die meisten anderen Kunststoffe, aus petrochemischen Rohstoffen hergestellt.

Die derzeitige weltweite Produktion von Biokunststoffen liegt bei nur 400 000 t. In den folgenden Diagrammen ist die Produktionskapazität dargestellt. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, dass unterschiedliche Kriterien berücksichtigt wurden. In Abb. 2 ist die Produktionskapazität in Abhängigkeit von der Kompostierbarkeit der resultierenden Biokunststoffe aufgetragen und in Abb. 3 in Abhängigkeit von der Rohstoffbasis.

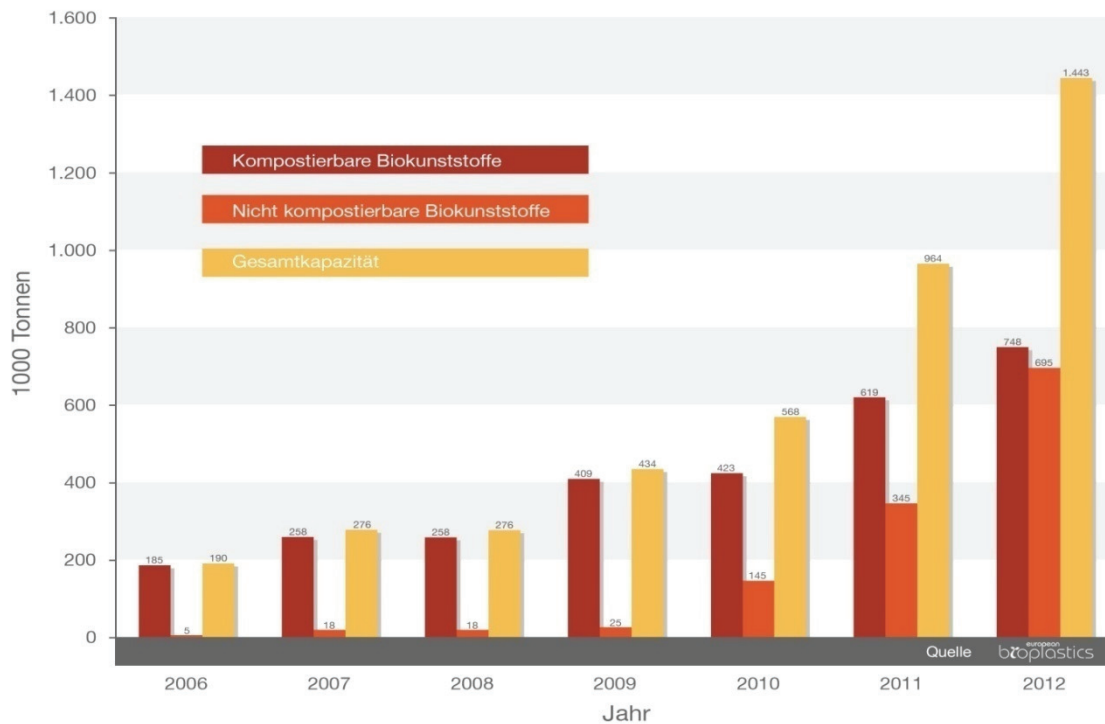


Abb. 2: Weltweite Produktionskapazität von Biokunststoffen ([31])

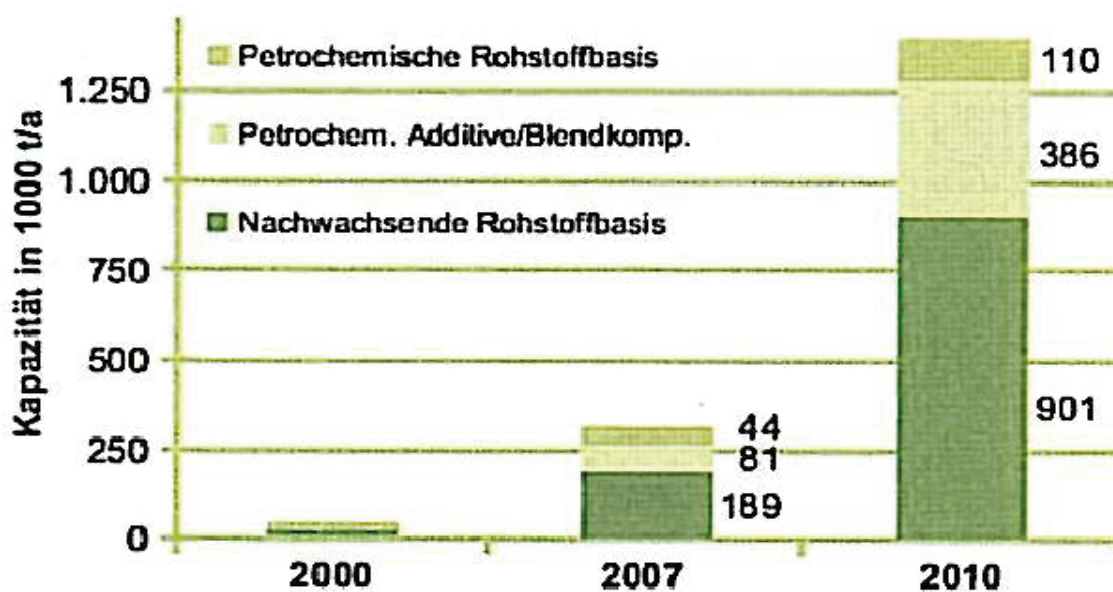


Abb. 3: Produktionskapazitäten bioabbaubare Polymerwerkstoffe (FNR, Lörcks, 2007)

Die Verwendung von Biokunststoffen ist im Wesentlichen auf die Bereiche Landwirtschaft, Gastronomie, Verpackungsindustrie sowie Medizin und Pharmazie beschränkt. Aber die Bedeutung derartiger Kunststoffe nimmt stark zu. Zum einen liegt das an der Rohstoffbasis, welche im Gegensatz zum Erdöl relativ unerschöpflich ist und zum anderen gilt es das Problem der Kunststoffmüllbeseitigung zu lösen. Deshalb wird die Produktionsmenge von biologisch abbaubaren Kunststoffen in den kommenden Jahren wahrscheinlich erheblich ansteigen (Abb. 4).

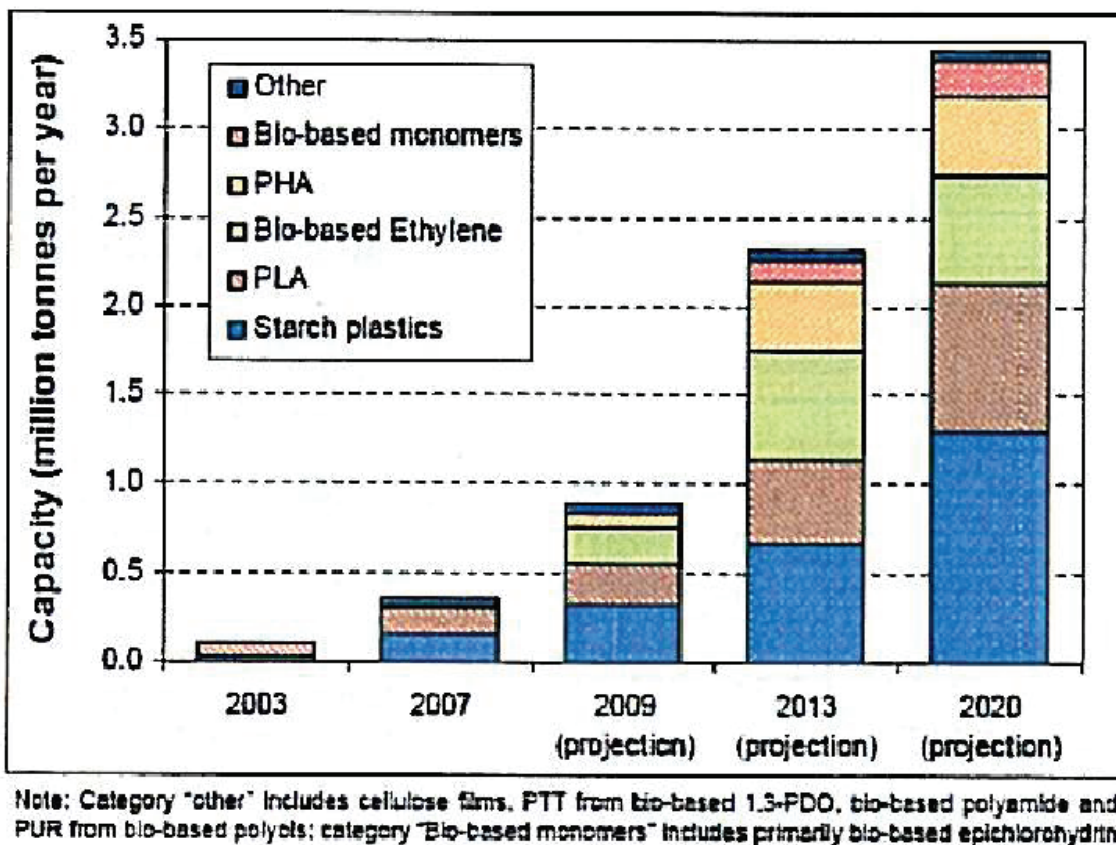


Abb. 4: Prognose Biokunststoffe – Produktion (PRO – BIP2009 – Universität Utrecht, Stand März 2009)

2.1.2 Allgemeine Erklärungen und Begriffsdefinitionen

([7], [8], [15], [17], [18], [23], [24], [30], [31], [36], [37])

Kunststoffe sind durch chemische Umsetzung erzeugte „synthetisch – organische Werkstoffe, die als wesentliche Bestandteile Makromoleküle [(Polymere)] enthalten“. (Kaiser, 2007) Polymere ihrerseits bestehen aus vielen einzelnen, miteinander verknüpften Molekül – bzw. Struktureinheiten. Diese werden als Monomere bezeichnet. Je nach dem, was als Kriterium angenommen wird, lassen sich Polymere auf verschiedene Arten klassifizieren (↗ Anhang Abb. I – III):

- a) nach Herkunft und Herstellung
- b) nach Anzahl und Anordnung der Monomerbausteine
- c) nach der Polymerstruktur

Die Begriffe „Biopolymere“, „Biokunststoffe“, „biologisch abbaubare Kunststoffe/Polymere“ und „Bioplastics“ werden zum Teil synonym aber auch widersprüchlich verwendet, weil es bisher keine allgemein gültigen Definitionen gibt. Die „Study Committee for the Practical Use of Biodegradable Plastics“ definiert biologisch abbaubare Kunststoffe (BAK) folgendermaßen: „Ein biologisch abbaubarer Kunststoff ist ein polymeres Material, das die gleichen Funktionen wie ein konventioneller Kunststoff während der Benutzung erfüllt, aber nach der Verwendung durch die Aktivität von in der Natur existierender Mikroorganismen zuerst in niedermolekulare Verbindungen und schließlich in anorganische Substanzen wie Wasser und Kohlendioxid abgebaut wird“ (Rost,2004).

In der Regel werden als „Biokunststoff“ Kunststoffe aus nachwachsenden Rohstoffen bezeichnet ([31], [36]) bzw. „[b]iologisch abbaubare Kunststoffe, welche alle Kriterien von wissenschaftlich anerkannten Normen zum Nachweis der biologischen Abbaubarkeit und Kompostierbarkeit von Kunststoff(product)en erfüllen“ ([31], 2011).

Die Vorsilbe „Bio“ steht dabei für die zwei Eigenschaften „biobasiert“ und „biologisch abbaubar“ ([30]). Als „biobasiert“ werden Erzeugnisse bezeichnet, welche „teilweise oder vollständig aus nachwachsenden Rohstoffen stammen“ ([30], 2009).

Zum Einen wären da die Biopolymere, also Monomere bzw. Polymere , welche durch die Natur synthetisiert werden (z. B. Naturkautschuk, Milchsäure, Stärke) und zum Anderen biogene Rohstoffe, die durch industrielle Synthese von biobasierten Monomeren erzeugt werden (z. B. PLA, PA, PE). Derartige Erzeugnisse können, müssen aber nicht biologisch abbaubar sein. In den Vorschriften DIN EN 13432 und DIN EN 14995 ist präzise festgehalten, was für Prüfungen ein Kunststoff erfolgreich durchlaufen muss um als „biologisch abbaubar (biodegradierbar)“ bzw. „kompostierbar“ gelten zu können.

Biologisch abbaubare bzw. kompostierbare Kunststoffe müssen aber nicht zwingend aus nachwachsenden Rohstoffen hergestellt worden sein. Am Markt sind auch entsprechende Kunststoffe aus fossilen Rohstoffen verfügbar. In Abb. 5 ist diese Thematik nochmals graphisch aufbereitet.

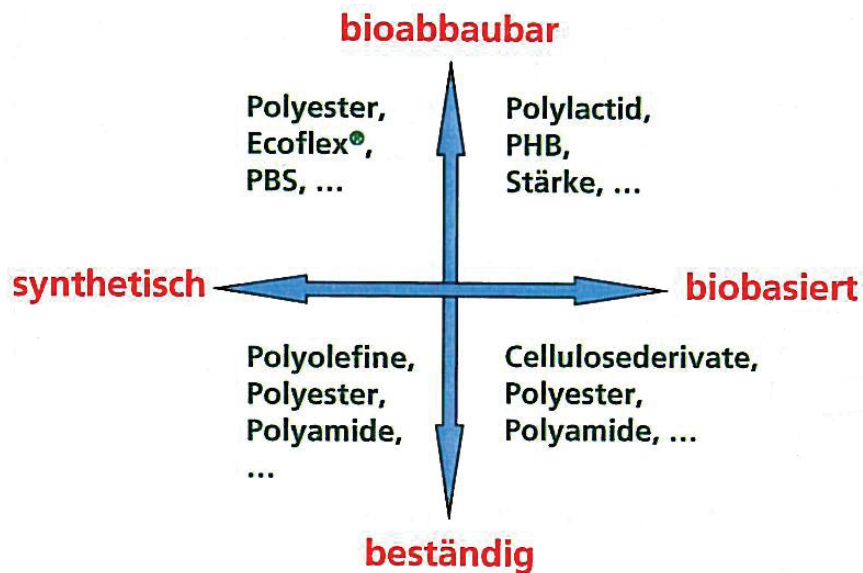


Abb. 5: Übersicht Kunststoffe (Schwerpunkt thermoplastische KS) (nach A. Schneller, BASF, 2010)

Die biologische Abbaubarkeit ist somit nicht an die Rohstoffbasis gebunden, sondern von der chemischen Struktur abhängig. Der Polymerabbau kann dabei enzymatisch oder hydrolytisch erfolgen. Die natürlichen Biopolymere (PHB, Polysaccharide) werden enzymatisch abgebaut. Die synthetischen Biopolymere, zu denen auch die im Rahmen der Arbeit verwendeten aliphatischen Polyester zählen, hingegen werden im Allgemeinen hydrolytisch abgebaut. Dabei werden die Estergruppen gespalten, wodurch zunächst niedermolekulare Oligomere und dann Monomere entstehen.

Durch die Verwendung von BAKs als Verpackungsmaterial oder als Rohstoff für die Herstellung von Einwegprodukten will man dem Problem der Kunststoffmüllbeseitigung entgegenwirken, denn die wachsende Menge an Wohlstandsmüll kann aufgrund des Mangels an geeigneter Fläche kaum noch deponiert werden. Die BAKs könnten, sollte der Stand der Technik es irgendwann zulassen, in natürliche Stoffkreisläufe eingebunden werden (↗ Anhang Abb. IV). Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind die Kompostieranlagen jedoch noch nicht in der Lage größere Mengen an Biopolymeren aufzunehmen und umzusetzen.

Aus dem Bereich der Medizin und Pharmazie sind die biologisch abbaubaren Polymere nicht mehr wegzudenken, sie werden beispielsweise für Drug – Delivery – Systeme verwendet. Hier sind die synthetischen Biopolymere gegenüber den natürlichen klar im Vorteil. Einerseits werden sie hydrolytisch gespalten, ihre Abbaugeschwindigkeit ist deshalb örtlich unabhängig, denn Wasser existiert überall im Organismus. Andererseits können sie in konstanter, definierter Qualität hergestellt werden, wodurch ihre Eigenschaften ebenfalls gleichbleibend sind. Zudem ist eine große Vielfalt an Kompositionen möglich. Abb. 6 vermittelt einen Überblick der Polymerklassen, welche für Drug – Delivery – Systeme verwendet werden.

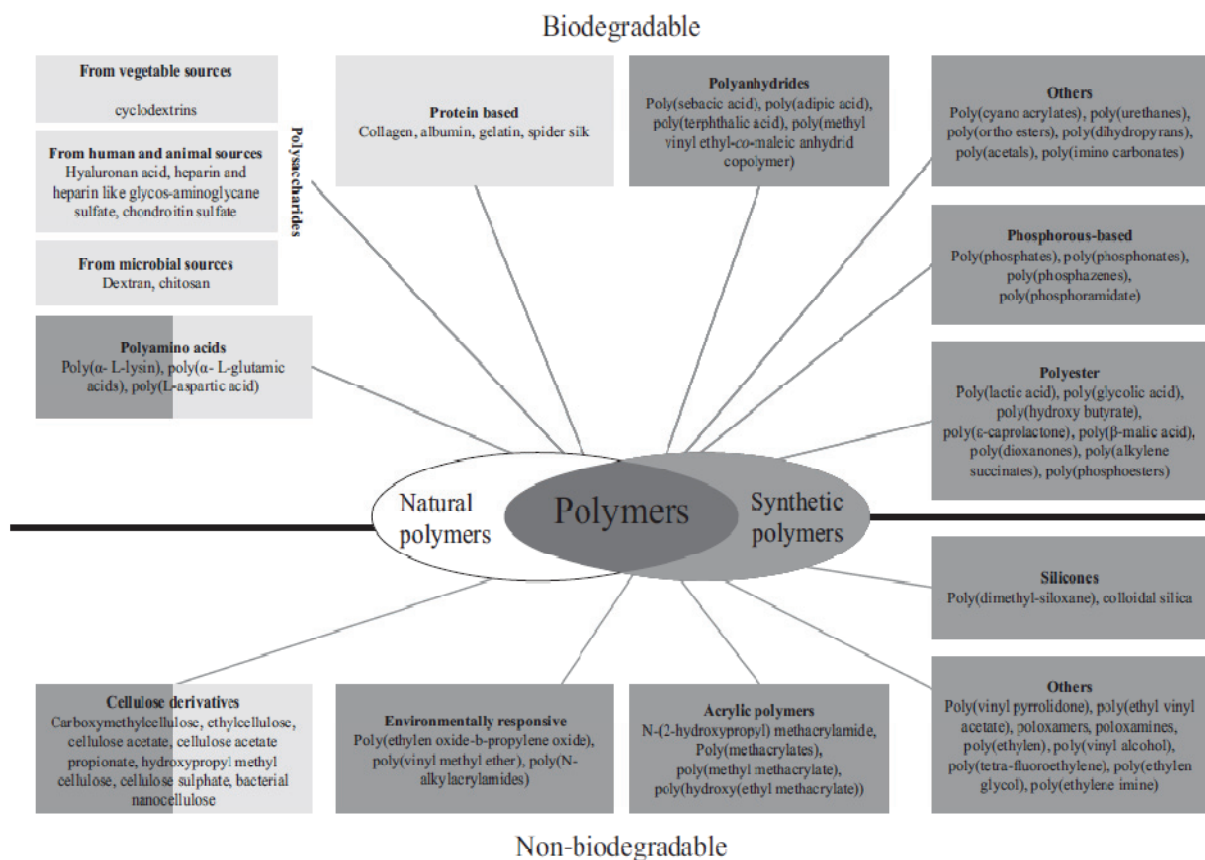


Abb. 6: Überblick für die Herstellung von Drug – Delivery – Systemen verwendeter Polymerklassen. Klassifizierung nach Ursprung (natürlich vs. synthetisch) und Bioabbaubarkeit ([24])

Im Bereich der medizinisch – pharmazeutischen Anwendung ist ergänzend zur biologischen Abbaubarkeit (Bioresorbierbarkeit) jedoch auch die Biokompatibilität von großer Bedeutung. Während (bio)resorbierbare Polymere im Körper zu nicht – toxischen Stoffen, welche vom Körper ausgeschieden bzw. verstoffwechselt werden müssen, abgebaut werden müssen, reicht für die Bezeichnung „biokompatibel“ die Tatsache aus, dass die Polymere für Lebewesen in ihrer Umgebung harmlos und nicht – toxisch sind. Die biologische Abbaubarkeit ist keine notwendige Voraussetzung dafür. Zertifiziert wird die Biokompatibilität nach ISO 109931 1 – 12.

2.1.3 Anwendungsgebiete ([8], [13], [20], [22], [24], [31], [36])

Kunststoffe wurden bis in die 1930 – er Jahre fast ausschließlich aus erneuerbaren Rohstoffen hergestellt. Seit dem zweiten Weltkrieg waren die Kunststoffe dann größtenteils erdöl – und/oder erdgasbasiert. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten wird sich wieder verstärkt darum bemüht Kunststoffe aus nachwachsenden Rohstoffen herzustellen und am Markt zu etablieren.

Aus diesem Grund sind BAKs bis heute eher noch ein Nischenprodukt, während die petrochemischbasierten Kunststoffe eigentlich in jeder Industriebranche anzutreffen sind (Haushaltswaren, Bau, Elektronik, Möbel, usw.).

BAKs können mittels der herkömmlichen Verfahren der Kunststofftechnik verarbeitet werden. Das Anpassen der Prozessparameter der Verarbeitungsmaschine an die jeweilige Spezifikation des Polymers ist meist ohne größeren Aufwand möglich. BAKs werden vor allem für kurzlebige und Einwegprodukte genutzt, z. B. in der Gastronomie als Einwegbesteck oder Becher. Für Applikationen im Bereich der Landwirtschaft ist die Eigenschaft der biologischen Abbaubarkeit sehr von Vorteil. Mulchfolien aus BAKs können einfach mit untergepflügt werden, das erspart den Landwirten viel Zeit und Arbeitsaufwand. Diese müssten sonst die Folien erst vom Feld holen und von Erde befreien um sie dann einer Verwertung zuführen zu können. Des Weiteren werden aus ihnen Pflanzentöpfe zur Anzucht, Düngemittelstäbchen oder Pheromonfallen hergestellt, diese brauchen dann nach ihrem Gebrauch nicht wieder entfernt werden.

Der Bereich der Verpackungen ist mit Abstand das größte Anwendungssegment für Kunststoffe. Ein Anfang ist bereits gemacht, denn mittlerweile sind Bioverpackungen in vielen Supermärkten zu finden und sie werden immer beliebter. Im Besonderen ökologisch erzeugte Lebensmittel, Obst, Gemüse, Brot und Gebäck werden in Biomaterialien verpackt. Derartige Verpackungen werden zum Beispiel aus Polymilchsäure, Cellulose– oder Stärkewerkstoffen hergestellt. Für die Supermärkte hat das den Vorteil, dass sie nichtverkaufte, verdorbene Lebensmittel zusammen mit der Verpackung kompostieren können, anstatt Inhalt und Verpackung umständlich trennen zu müssen.

Der Bereich, in dem BAKs bzw. Biopolymere mit Abstand am längsten Verwendung finden, ist jedoch der der Medizin und Pharmazie. Sie werden als chirurgische Nahtmaterialien, Implantate (z. B. in Form von Nägeln, Platten oder Schrauben) und für verschiedene Arzneiapplikationen genutzt. Sie dienen beispielsweise als Überzug für Retardkapseln oder als Trägerwerkstoffe für therapeutische Systeme.

Derartige Systeme werden als Drug – Delivery – Systeme (DDS) bezeichnet und sind aus einem Wirkstoff und einer umgebenden Matrix aufgebaut. DDS sind in der Lage den Wirkstoff sowohl örtlich (Targeting) als auch zeitlich (Controlled Release) gezielt freisetzen zu können. Je kleiner die Partikelgröße des Wirkstoffes und der Matrix ist, umso schneller erfolgt aufgrund der vergrößerten Oberfläche die Medikamentenaufnahme im Körper. Lokale DDS werden aus diesem Grund meist in Form von partikulären Systemen (Mikro – und Nanopartikeln), Hydrogelen oder Mizellen aus biologisch abbaubaren Polymeren hergestellt.

„Bei partikulären Systemen unterscheidet man zwischen Kapseln (Kern – /Schale – Struktur) und Matrixpartikeln. Matrixpartikel sind Vollkugeln mit poröser Struktur, welche aus einem oder mehreren Polymeren aufgebaut sind, während Mikrokapseln aus einem festen, flüssigen oder gasförmigen Wirkstoffkern, welcher von einer permeablen oder dichten Polymerwand umhüllt ist, bestehen.“(Gerike, 2010). Die Wirkstoffbeladung liegt bei Kapseln bei bis zu 90 Gew. – % und bei Matrixpartikeln bei weniger als 50 Gew. – %, da hier die Beladung durch Einlagerungen in die Partikelporen erfolgt. Die Depotwirkung kann u.a. durch langsamen Polymerabbau bewirkt werden. Bei Mikrokapseln erfolgt die Wirkstofffreisetzung entweder schlagartig oder langsam und kontinuierlich durch Diffusion durch eine permeable Kapselwand.

Partikuläre Systeme können durch unterschiedliche Verfahren hergestellt werden, wie Lösungsmittelverdampfung oder Sprühtrocknung. Diese Verfahren erfordern häufig die Verwendung umwelt- und gesundheitsschädlicher halogenierter, organischer Lösungsmittel (Chloroform). Aus diesem Grund müssen für medizinische und pharmazeutische Applikationen unter hohem apparativem Aufwand auch die geringfügigsten Lösungsmittelsuren entfernt werden.

Eine mögliche Alternative zu diesen herkömmlichen Verfahren ist die Ammonolyse. Mittels dieser Methode lassen sich unter schonenden Bedingungen Mikropartikel kostengünstig ohne hohen apparativen Aufwand aus weniger toxischen Ausgangsstoffen herstellen.

Beim Ammonolyseverfahren wird das wasserunlösliche Polymerlösungsmittel mittels Ammoniaklösung in wasserlösliche Verbindungen (Amid und Alkohol) gespalten, woraufhin das ebenfalls wasserunlösliche Polymer in Form von Mikropartikeln ausfällt. Um dies zu erreichen, wird das Polymer in einem nahezu wasserunlöslichen Ester gelöst, die Polymerlösung kann aufgrund ihrer Hydrophobie mittels eines Rührers in der stationären Phase (Polyvinylalkohol [PVAL]) fein dispergiert werden. In Abb. 7 ist das Funktionsprinzip der Ammonolyse schematisch dargestellt.

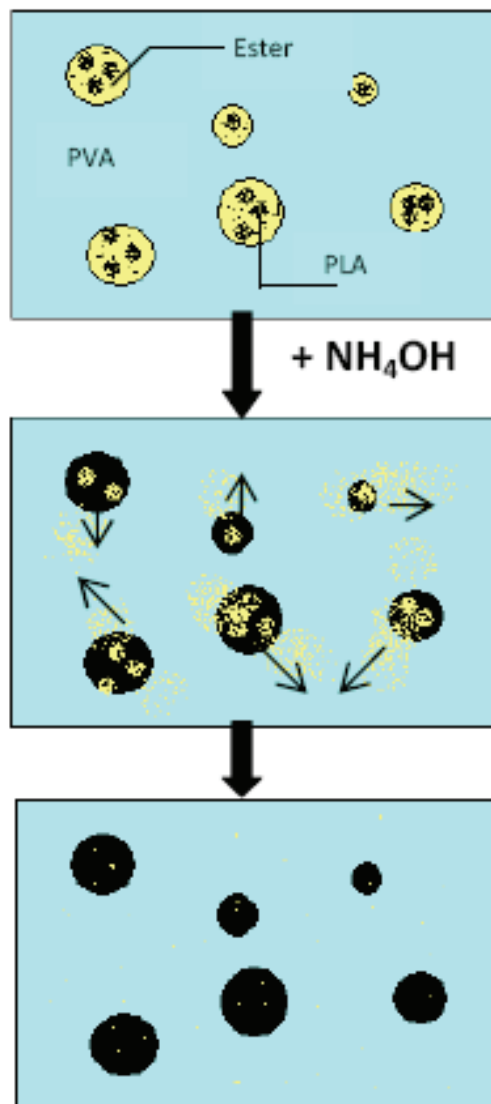


Abb. 7: Funktionsprinzip der Partikelbildung mittels Ammonolyse (Gerike, 2010)

2.2 Polymere in der Medizintechnik

2.2.1 Darstellung aliphatischer Polyester mittels Ringöffnungspolymerisation

([1], [15], [17], [18], [19], [25])

Die in dieser Arbeit eingesetzten aliphatischen Polyester Polymilchsäure, Poly(lactid – *co* – glykolid) und Poly(ϵ – Caprolacton) werden großtechnisch durch Ringöffnungspolymerisation (ROP) der zyklischen Ester ihrer Monomere synthetisiert. Sie ermöglicht es hochmolekulare Polyester mit geringen Polydispersitäten unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen in kurzer Zeit zu synthetisieren.

Um die Monomere in zyklische Dimere umzuwandeln, gibt es ebenfalls verschiedene Methoden. Zur Herstellung von Polymilchsäure wird aus der durch Fermentation gewonnenen Milchsäure mittels Polykondensation zunächst ein Prepolymer mit einem niedrigen Molekulargewicht hergestellt. Dieses wird anschließend im Vakuum mithilfe eines Katalysators thermisch durch Zyklisierung vom Kettenende her abgebaut. Dabei bilden sich bevorzugt sechsgliedrige zyklische Dilactide, welche dann durch Destillation und Rekrystallisation separiert und gereinigt werden. Das für das Poly[(D, L – lactid) – *co* – glykolid] benötigte Dimer der Glycolsäure wird ebenfalls auf diesem Syntheseweg dargestellt. Das Dimer des Poly(ϵ – Caprolactons) hingegen wird industriell durch die Baeyer – Villiger – Oxidation aus Cyclohexanon dargestellt. Das Cyclohexanon wird durch die Zugabe von Peroxyessigsäure, welche eine Weitung des Ringes verursacht, zum zyklischen Dimer oxidiert (\nearrow 2.2.3 Abb. 12). Zur Herstellung der Polyester wird dem Dimer ein Katalysator – Initiator – System zudosiert. Mithilfe verschiedener Stoffkombinationen können die Eigenschaften der Polymere an deren verschiedene Applikationen angepasst werden.

Der genaue Mechanismus der ROP ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Das Grundprinzip der ROP ist in Abb. 8 dargestellt. Der Initiator (O – R') geht eine Bindung mit dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ein, während der Katalysator (M) sich an das Sauerstoffatom der Esterbindung anlagert. Der geöffnete Ring dient nun selbst als Initiator. Zwischen dem Sauerstoffatom und den Katalysator wird nun das nächste geöffnete Dilactid eingebaut. Der Katalysator wandert dann an dessen endständiges Sauerstoffatom weiter. Dieser Prozess setzt sich weiter fort, wodurch es zu einer Kettenverlängerung kommt.

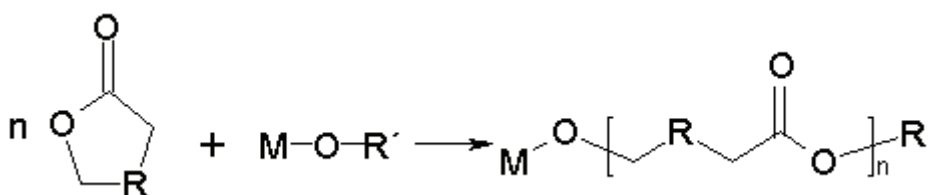


Abb. 8: Schema der ROP zyklischer Ester. R = (CH₂)₀₋₃ und/oder (CHR) (nach Albertsson, 2002)

2.2.2 Milchsäurebasierte Polymere ([1], [2], [8], [13], [15], [17], [20])

Polymilchsäure (engl. polylactid acid), im Folgenden als Polylactid (PLA) bezeichnet, ist ein nicht natürlich vorkommender Polyester, dessen Monomereinheit die Milchsäure (2 – Hydroxypropansäure) ist. Diese wiederum kommt in der Natur vor und zwar in zwei unterschiedlichen Formen (Stereoisomeren) als L(+) – bzw. D(–) – Milchsäure. Beide Formen sind optisch aktiv und werden deshalb auch als links – bzw. rechtsdrehende Milchsäure bezeichnet. Milchsäure wird biotechnologisch durch Fermentation von Kohlenhydraten mittels Lactobazillen gewonnen. PLA kann industriell auf zweierlei Wegen dargestellt werden: Niedermolekulares PLA wird über Polykondensation von Milchsäure, hochmolekulares mittels ringöffnender Polymerisation des Lactids (Abb. 9) hergestellt.

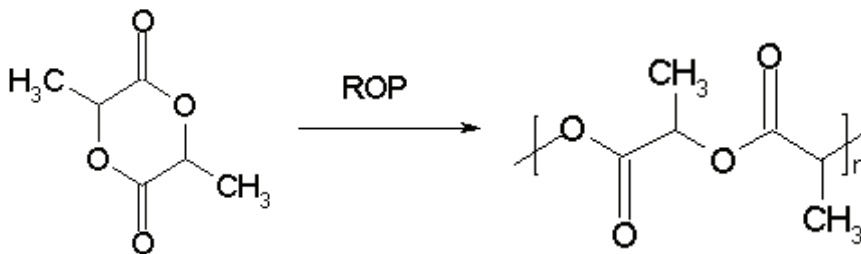


Abb. 9: ROP des Dilactids zu PLA (Gerike, 2011)

Es existieren drei verschiedene Stereoisomere des Dilactids: D, D – Lactid, L, L – Lactid und meso – Lactid, welche in Abb. 10 dargestellt sind.

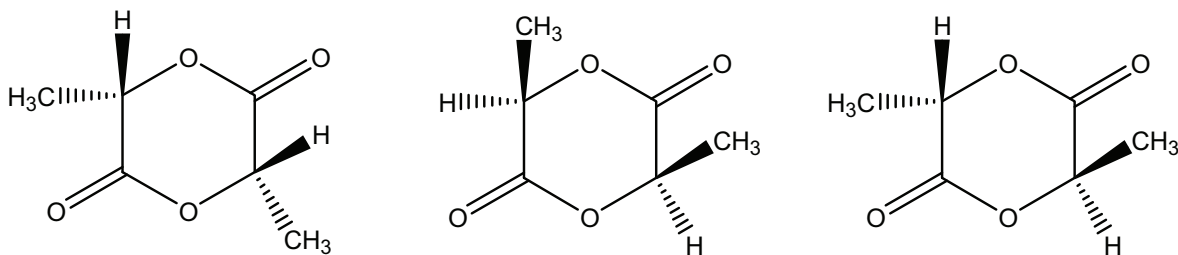


Abb. 10: Stereoisomere des Dilactids: L,L – , D,L (meso –) – und D,D – Lactid (Dorff, 2009)

Die Dilactide besitzen zum Teil sehr unterschiedliche Eigenschaften, was wiederum auch für das jeweils resultierende Polymer gilt. Poly(L – lactid) (PLLA) und Poly(D – lactid) (PDLA) sind teilkristallin und optisch aktiv. Poly(D, L – lactid) (PDLLA) hingegen ist amorph und optisch inaktiv. Aufgrund der Kristallinität sind PLLA und PDLA weniger gut in organischen Lösungsmitteln löslich als das amorphe PDLLA und aus diesem Grund auch für die Mikropartikelherstellung mittels Ammonolyse ungeeignet.

PLA wird beispielsweise unter der Bezeichnung EcoPLA[®] von der Firma Cargill Inc. produziert. Es wird u.a. zu Verpackungsfolien, Bestecken und Vliesstoffen weiterverarbeitet. Des Weiteren gibt es zahlreiche Marken im medizinischen Bereich, hinter denen sich Produkte aus PLA verbergen, wie Vicryl[®], Biofix[®] (chirurgisches Nahtmaterial) oder Zoladex[®] (Depot-Arzneimittel).

Im Verlauf der praktischen Arbeiten wurde ausschließlich amorphes PDLA verwendet, deshalb wird im Folgenden die Abkürzung PLA synonym hierfür verwendet.

Poly(lactid – co – glycolid) (PLGA) (Abb. 11) ist ein milchsäurebasierter aliphatischer Polyester, welcher ebenfalls nicht in der Natur vorkommt. Erhalten wird PLGA durch Copolymerisation der zyklischen Ester Lactid und Glykolid. Glykolid ist das Dimer der Glycolsäure (Hydroxyessigsäure), aus dem man durch ROP Polyglycolid (PGA), den einfachsten linearen, aliphatischen Polyester, synthetisieren kann.

PGA war eines der ersten Materialien, aus denen man chirurgisches Nahtmaterial herstellte. Auch heutzutage werden PGA und PLGA ausschließlich für pharmazeutische und medizinische Applikationen verwendet. Es wird u.a. zu Herstellung von Implantaten (Profact[®] Depot) und Mikropartikeln (Enantone[®], Parlodel[®], Decapeptyl[®]) eingesetzt.

Poly(lactid – co – glycolid) weisen hinsichtlich des Abbauverhaltens eine Vielzahl von Möglichkeiten auf. Gesteuert werden kann die Degradation beispielsweise über das Verhältnis von Glykolid zu Lactid.

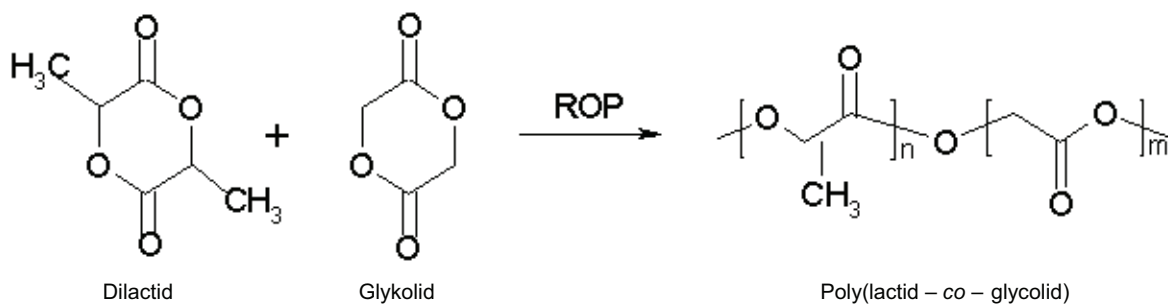


Abb. 11: Darstellung von PLGA (nach Albertsson, 2002)

2.2.3 Poly(ϵ -Caprolacton) ([1], [2], [8],[15],[17])

Poly(ϵ -Caprolacton) (PCL) ist ein ebenfalls nicht in der Natur vorkommender Polyester. Er wird aus dem cyclischen Ester der ϵ – Hydroxycapronsäure vorwiegend durch die ROP synthetisiert. Der cyclische Ester ϵ – Caprolacton wird industriell durch die sog. Baeyer – Villiger – Oxidation aus Cyclohexanon hergestellt (Abb. 12).

PCL ist ein semikristalliner, linear aliphatischer thermoplastischer Polyester. Der Schmelzpunkt liegt bei 60 °C. PCL weist einen wachsartigen Charakter auf. Dank diesem wird es zum Beispiel als Weichmacher in vielen Copolymeren verwendet. Zudem ist es aufgrund seiner polaren Esterbindung und seiner unpolaren Pentamethylen – Einheit sehr gut mit vielen anderen Polymeren mischbar und kompatibel.

PCL wird hydrolytisch durch Mikroorganismen zu nicht toxischen Monomeren abgebaut. Die Abbaugeschwindigkeit steht in engem Zusammenhang mit dem Molekulargewicht und dem Kristallinitätsgrad. Im Gegensatz zu den milchsäurebasierten Polymeren nimmt der PCL – Abbau mehr Zeit in Anspruch, was mit dessen höherer Kristallinität zusammenhängt. Durch Copolymerisation z. B. mit PDLLA lässt sich die Abbaugeschwindigkeit jedoch verkürzen. PCL ist zudem weniger hygroskopisch als PLA und PLGA, weswegen es auch für Langzeitanwendungen geeignet ist.

Auf dem Markt erhältlich ist PCL als Diol mit endständigen OH – Gruppen. Es dient als Rohstoff zur Herstellung von Polyesterurethanen. Des Weiteren wird es für Depot – Arzneimittel, biomedizinische Applikationen (Stents, chirurgisches Nahtmaterial, Prothesen) und in der Verpackungsindustrie verwendet.

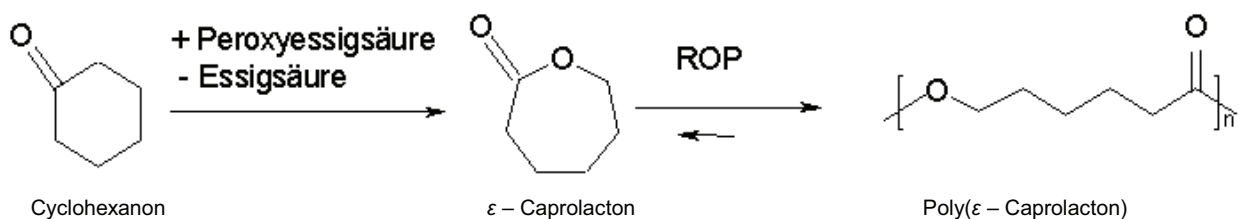


Abb. 12: Syntheseweg Poly(ϵ – Caprolacton)(nach Hachmann – Thießen, 2004)

2.2.4 EUDRAGIT RS 100 (Handelsbezeichnung) ([3], [21], [26], [33])

EUDRAGIT RS 100 (ERS 100) ist ein synthetisches, durch radikalische Bulkpolymerisation hergestelltes Copolymerisat auf der Basis von Ethylacrylat (EA), Methylmethacrylat (MMA) und Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (TAMCL). Es gehört zur Gruppe der EUDRAGIT RS Polymere, diese sind im Europäischen Arzneibuch unter dem Namen „Ammonio Methacrylate Copolymer (Type B)“ zu finden.

Es gibt noch drei weitere im Handel erhältliche ERS Anwendungsformen: ERS 12,5, ERS 30D und ERS PO.

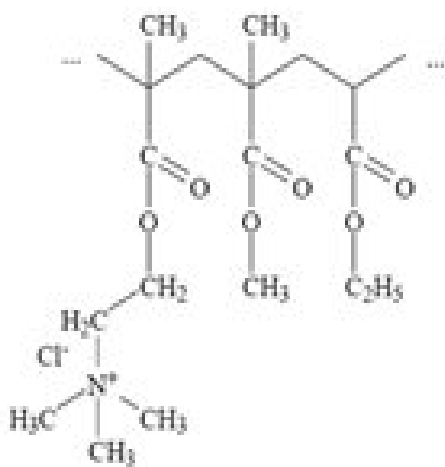


Abb. 13: Strukturformel EUDRAGIT RS 100 ([26])

ERS 100 (Abb. 13) ist als farbloses, leicht nach Amin riechendes Granulat im Handel erhältlich. Seine Monomere weisen nur ein sehr geringes toxisches Potential auf. ERS 100 ist selbst nicht akut toxisch und weist eine sehr gute physiologische Verträglichkeit auf. Durch die hohe Hydrolyseresistenz der Estergruppen kann das ERS Polymer weder verdaut, noch z. B. durch bakterielle Enzyme gespalten werden und ist aus diesem Grund auch nicht resorbierbar.

ERS 100 ist in Wasser zwar nicht löslich aber dafür gut löslich in organischen Lösungsmitteln wie Aceton und niederen Alkoholen und zudem ist es unabhängig vom umgebenden pH – Wert quellbar.

Verwendung findet ERS 100 als Hilfsstoff in Drug – Delivery – Systemen. Es wird als retardierender Überzug für orale Arzneiformen, aber auch für Matrixstrukturen angewendet. Die von ihm gebildeten Filme haben eine niedrige Permeabilität, sind transparent, farblos und sprödebrüchig. Zur Herstellung ausreichend elastischer Filmüberzüge sind deshalb Weichmacherzusätze notwendig. Diese Filmüberzüge erfüllen verschiedene Funktionen:

Sie schützen sowohl empfindliche Wirkstoffe vor der Magensäure, als auch die Magenschleimhaut vor aggressiven Stoffen. Des Weiteren stabilisieren sie den Wirkstoff, sorgen für eine glatte, glänzende, evtl. auch farbige Oberfläche und maskieren unangenehmen Geruch und Geschmack. Außerdem dienen sie dazu den Wirkstoff möglichst örtlich und zeitlich gezielt freizusetzen bzw. kontinuierlich in kleineren Dosen, wenn das gewünscht ist.

2.3 Polymereigenschaften

2.3.1 Viskosität ([7], [10], [29], [32], [35])

Die Viskosität ist ein Charakteristikum für das Fließverhalten von Substanzen und dient als Maß für deren innere Reibung.

Aufgrund ihres unterschiedlichen fließtechnischen Verhaltens kann man Substanzen in zwei Stoffklassen einteilen: Newton'sche und Nicht – Newton'sche Substanzen.

Im Fall Newton'scher (rein – viskoser) Substanzen (z.B. Zuckerlösung, Glycerin) ist die als „dynamische Viskosität η “ definierte Viskosität nicht nur eine Stoffeigenschaft, sondern auch eine Stoff – bzw. Materialkonstante, die nur von der Temperatur abhängig ist. Weitaus häufiger sind jedoch die Nicht – Newton'schen Substanzen (z. B. Polymerlösungen) anzutreffen. Sie weisen anomales Fließverhalten auf, wodurch die Viskosität η keine Materialkonstante mehr darstellt. Zur Bestimmung der Viskosität von Polymerlösungen werden deshalb andere Viskositätswerte herangezogen.

Bereits geringe Mengen an gelöstem Polymer führen zum Anstieg der Viskosität der Lösung als Funktion von

- der Art des Lösungsmittels
- der Art des Polymers
- der Molmasse des Polymers
- der Konzentration des Polymers im Lösungsmittel
- der Temperatur

Zur Viskositätsmessung von Polymerlösungen werden Ostwald – oder Ubbelohde – Viskosimeter genutzt. Diese enthalten eine Kapillare, deren Länge und Durchmesser bekannt ist. Durch diese Kapillare sinkt die Lösung in einer zu bestimmenden Zeit (Durchlaufzeit t) nach unten. Die Viskosität von Polymerlösungen wird Relativität zur Viskosität des reinen Lösungsmittels bestimmt, d. h. das Lösungsmittel dient als Bezugsgröße.

Die für die Charakterisierung von Polymeren wichtigsten Viskositäten sind u.a. die relative Viskosität η_{rel} , die spezifische Viskosität η_{sp} und die reduzierte Viskosität η_{red} , auch als Staudinger – Funktion oder Viskositätszahl bezeichnet. Anhand dieser Viskositäten kann man dann ggf. Aussagen über verschiedene Eigenschaften von Polymeren treffen.

Die relative Viskosität gibt an, um welchen Faktor die Viskosität der Lösung η_c (mit der Polymerkonzentration c) höher ist als die des reinen Lösungsmittels η_0 .

$$\eta_{rel} = \frac{\eta_c}{\eta_0} \quad (1)$$

Das Verhältnis von η_c zu η_0 entspricht in etwa dem Verhältnis der Durchlaufzeiten t_c zu t_0 . Die spezifische Viskosität gibt die Viskositätserhöhung an, die ein Lösungsmittel durch in ihm gelöste Makromoleküle erfährt.

$$\eta_{sp} = \frac{\eta_c - \eta_0}{\eta_0} = \eta_{rel} - 1 \quad (2)$$

Aus der spezifischen Viskosität ergibt sich unter Berücksichtigung der Polymerkonzentration die reduzierte Viskosität η_{red} .

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} \quad (3) \quad \text{oder} \quad \eta_{red} = \frac{1}{c} \times \frac{\eta_c - \eta_0}{\eta_0} \quad (4)$$

Um Zusammenhänge zwischen Viskositäten, Molmassen und Polymerkonzentrationen aufzuzeigen, bedient man sich verschiedener Auftragungsvarianten. Bei der Auftragung nach Huggins beispielsweise wird die reduzierte Viskosität über der Polymerkonzentration aufgetragen. Nach dieser Methode werden vorzugsweise Verdünnungsreihen untersucht.

Weitere Varianten sind die Auftragung nach Mark – Houwink und Schulz – Blaschke.

2.3.2 . Molekülstruktur – Molekülgestalt ([6], [9], [27])

Bei der Struktur von Makromolekülen unterscheidet man zwischen chemischer Struktur (Konstitution, Konfiguration) und Festkörperstruktur (Konformation). Die Konstitution beschreibt das Atomgerüst eines Moleküls (Art, Anzahl der Atome, Aufeinanderfolge der Atome und Atombindungen). Bei der Konfiguration bezieht man sich auf die räumliche Anordnung aller Atome in einem Molekül (z. B. die Anordnung der Seitenketten). Die Betrachtung der räumlichen Anordnung eines ganzen Makromoleküls bezeichnet man als Konformation. Veränderungen der chemischen Struktur sowie der Festkörperstruktur haben mitunter erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften von Polymeren.

Die Lösungen von Polymeren gleicher Struktur, aber unterschiedlichen Molekulargewichtes, weisen beispielsweise verschiedene Viskositäten auf. Denn je höher das Molekulargewicht, also je länger die Molekülkette eines Polymers, umso größer ist im Regelfall die Viskositätserhöhung im Vergleich zum reinen Lösungsmittel.

Des Weiteren wird auch die Molekülgestalt durch dessen Struktur beeinflusst. Im einfachsten Fall kann man sich ein Makromolekül als langen Faden vorstellen. Durch Einfach(atom –) – bindungen, z. B. zwischen Kohlenstoffatomen, bildet sich eine fortlaufende Kette. Es gibt aber auch noch die Möglichkeit von Verzweigungen im Molekül. In derartigen Molekülen gehen mehrere Ketten von Verzweigungspunkten aus. Die Art (Lang –, Kurzkettenverzweigung) und der Grad der Verzweigung beeinflussen u. a. die Kristallinität von Polymeren. Die räumliche Anordnung dieser Seitenketten (Substituenten) wird als Taktizität bezeichnet. Diese hat direkte Auswirkungen auf die Polymereigenschaften. Die Substituenten können isotaktisch, d.h. regelmäßig gleichseitig, syndiotaktisch (also regelmäßig wechselseitig) oder eben völlig unregelmäßig (ataktisch) angeordnet sein.

Aber bereits bei einem unverzweigten, linearen Makromolekül ergeben sich durch Art, Zahl und Verknüpfungen der Monomereinheiten schon vielfältige Möglichkeiten im Kettenaufbau. Die miteinander verknüpfenden Atome können beispielsweise gleich (C – C) oder unterschiedlich (C – O, C – N) sein, ebenso wie die Wiederholungseinheiten selbst gleich (Homopolymerisate) oder verschieden (Copolymerisate) sein können. Das Vorhandensein unterschiedlicher Monomereinheiten bietet eine weitere Möglichkeit der Beeinflussung von Polymereigenschaften und zwar durch ihre unterschiedliche Anordnung (↗ Anhang Abb. II)

Wie bereits erörtert wurde, kann man sich die Gestalt eines Makromoleküls fadenförmig vorstellen. Diese Vorstellung ist jedoch eine Idealisierung. Im Normalfall ordnen sich Makromoleküle in Form wirrer Knäuel an. Dies wird durch die Drehung um die C – C – Bindungsachse ermöglicht. Werden Polymere in geeigneten Lösungsmitteln gelöst so nehmen sie meistens ebenfalls die Form von Knäueln an. Diese Knäuel sind es, die letztendlich die Viskosität der Lösung bestimmen. Ihre Größe, ihr Aufweitungsgrad und ihre Fähigkeit, mit anderen Molekülen in Wechselwirkung zu treten, sind wiederum von den bereits vorher genannten Struktureinflussfaktoren abhängig. Das bedeutet, dass auch diese zumindest indirekt Einfluss auf die Viskosität der Polymerlösung haben.

2.4 Physikalische Polymer – und Mikropartikelcharakterisierung

2.4.1 Normalviskosimetriemessung ([10], [12])

Die Normalviskosimetriemessung gehört zum Bereich der Lösungsviskosimetrie. Die Viskosität des reinen Lösungsmittels wird als Bezugsgröße genutzt. Für die Messungen wurden Glas-Kapillarviskosimeter nach Ubbelohde (Abb. 14) mit einer mittelgroßen Kapillare (1a) verwendet.

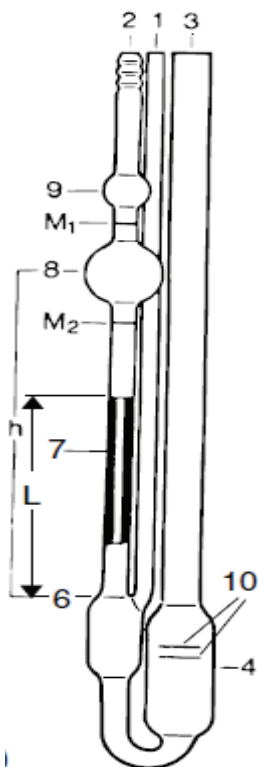


Abb. 14: Ubbelohde –
Viskosimeter
([10])

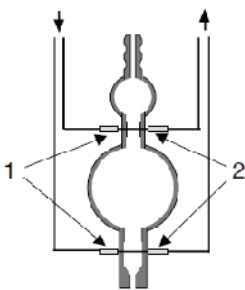


Abb. 15: Anordnung
der optischen
Sensoren am
Viskosimeter
([10])

„[Zunächst] wird die zu untersuchenden Flüssigkeit über das Füllrohr (3) in das Vorratsgefäß (4) eingefüllt [...] Der Übergang der Kapillare (7) in das Niveaugefäß (6) ist [bei Ubbelohde Viskosimetern] als Kugelkalotte ausgebildet, in welches ein zusätzliches Belüftungsrohr (1) mündet. [Dieses wird nach dem Befüllen verschlossen].“ (Wilke; Kryk; Hartmann). Die Betriebsweise des genutzten AVS 350 ist drückend, d.h. durch Anlegen eines Überdrucks von bis zu 0,1 bar an das Füllrohr wird die zu messende Probe in das Viskosimeter gedrückt. Dadurch werden die Kapillare, die Messkugel (8) und auch die Vorlaufkugel (9) befüllt. Durch die Belüftung des Belüftungsrohres reißt die Flüssigkeitssäule ab, es bildet sich ein sog. hängendes Niveau am Ausgang der Kapillare. Deshalb darf die Messgutmenge die Maximal – bzw. Minimalfüllmarke (10) nicht über – bzw. unterschreiten.

Wird nun das andere Rohr (2) belüftet so läuft die aus der Kapillare fließende Messsubstanz als Film an der Innenwand herab in das Niveaugefäß. Gemessen wird letztendlich die Zeit, die der Flüssigkeitsmeniskus benötigt um von der ersten Ringmarke auf die zweite Ringmarke abzusinken. Der Menisksdurchgang wird bei dem verwendeten ViscoSystem AVS 350 über optoelektronische Sensoren abgetastet. Sie registrieren Veränderungen von Brechungsindex und Reflexion in der Detektionsebene, denn durch diese ändert sich auch die Streuintensität des vom Sender zum Empfänger ausstrahlten Lichts. Die optischen Sensoren sind in einem Messstativ aus Kunststoff oder Metall untergebracht. Im Stativ kann dann über eine Klemmvorrichtung das Fixiergestell mit dem Glasviskosimeter befestigt werden.

In Abb. 15 ist die Anordnung der Sensoren im Messstativ dargestellt.

2.4.2 Gelpermeationschromatographie ([13], [18], [19])

Die Gelpermeationschromatographie (GPC), auch als Größenausschlusschromatographie (SEC – Size Exclusion Chromatography) bezeichnet, ist ein chromatographisches Verfahren, mit dem man das Molekulargewicht und die Molekulargewichtsverteilung von Polymeren bestimmen kann.

Die zu trennenden Makromoleküle, welche sich in Lösung befinden, werden mittels eines kontinuierlichen Lösungsmittelstromes (mobile Phase) durch eine Säulenkolonne geleitet. Als Lösungsmittel dient Dichlormethan. Die Moleküle wandern durch eine stationäre Phase. Diese besteht aus gequollenen, heteroporösen, sphärischen Gelteilchen, welche mit Poren definierter Weite durchsetzt sind. Um ein möglichst breites Molekulargewichtsspektrum abzudecken, sind diese Poren in den verschiedenen Säulen unterschiedlich groß.

Um eine Größenfraktionierung der Moleküle zu erreichen, wird der sog. Molsiebeffekt ausgenutzt. Er tritt auf, weil die kleineren Polymermoleküle länger in der Säulenkolonne verbleiben, da sie diffusionskontrolliert in mehr Poren eindringen können als die größeren Moleküle, welche nur teilweise oder gar nicht in die Poren eindringen können. Dies führt dazu, dass sie an den Gelteilchen vorbeiströmen und früher eluiert werden. Die Konzentration der eluierten Moleküle über die Zeit bzw. das Elutionsvolumen wird mittels eines Brechungsindex – Detektors bestimmt und aufgezeichnet. In Abb. 16 ist der Aufbau einer GPC – Anlage schematisch dargestellt.

Aufgrund der Kalibrierung der GPC mit Referenzpolymeren mit genau definierter Molmasse, in diesem Fall Polystyrol (900 – 400.000 g / mol), kann jedem Elutionsvolumen ein Molekulargewicht zugeordnet werden. Anschließend lassen sich aus der Konzentrationsverteilung über das Elutionsvolumen die Mittelwerte der Molekulargewichtsverteilung M_n und M_w bestimmen.

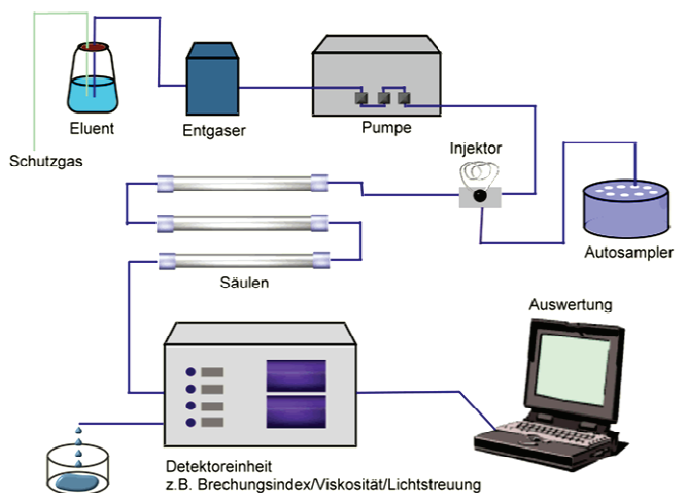


Abb. 16: Schematische Darstellung einer GPC – Messanordnung ([28])

2.4.3 Laserdiffraktometrie ([13])

Die Laserdiffraktometrie, welche auch als Laserbeugung oder Laserstreuung bezeichnet wird, ist eine sehr verbreitete Methode zur Partikelgrößenbestimmung im μm – Bereich. Die hierbei direkt zugängliche Messgröße ist die Streuintensität (statistische Lichtstreuung). Normales Licht welches beispielsweise auf ein Partikel fällt, wird durch Beugung, Reflexion, Brechung und Adsorption gestreut, die Intensitätsverteilung ist jedoch relativ weitläufig, wodurch kein scharf abgrenzbares Bild erhalten werden kann. Anders verhält es sich mit dem Licht von Laserstrahlen. Da die Laserstrahlen alle dieselbe Wellenlänge haben, ist ihr ausgesendetes Licht intensiver und man erhält ein scharfes, klares Bild, welches ein Streuungs – bzw. Beugungsmuster aus hellen und dunklen Kreisen darstellt.

In Abb. 17 ist der schematische Aufbau eines Partikelmessgerätes, welches auf dem Prinzip der Laserbeugung basiert, dargestellt. Der durch ein Linsensystem aufgeweitete Laser trifft auf das Teilchenkollektiv in der Messzelle. Das durch die Teilchen gestreute Licht wird durch eine Fourierlinse wieder gebündelt und von einem Detektorsystem erfasst. Eine Software wertet dann die Beugungsringe aus, welche als Verteilungskurven wiedergegeben werden.

Zusätzlich zu den Verteilungskurven werden auch charakteristische Messgrößen, wie d_{10} , d_{50} und d_{90} angegeben. Sie dienen als Maßangabe für die kleinsten, mittelgroßen und größten Partikel. Aus diesen Werten kann dann auch die sog. Spanne, welche die Verteilungsbreite der Partikelpopulation angibt, berechnet werden. Je kleiner die Spanne, umso enger ist die Partikelgrößenverteilung.

Die Messwertgrößen können entweder volumetrisch (d_v) oder numerisch (d_n) angegeben werden. Im Rahmen dieser Arbeit werden ausschließlich die volumetrischen Durchmesserangaben verwendet.

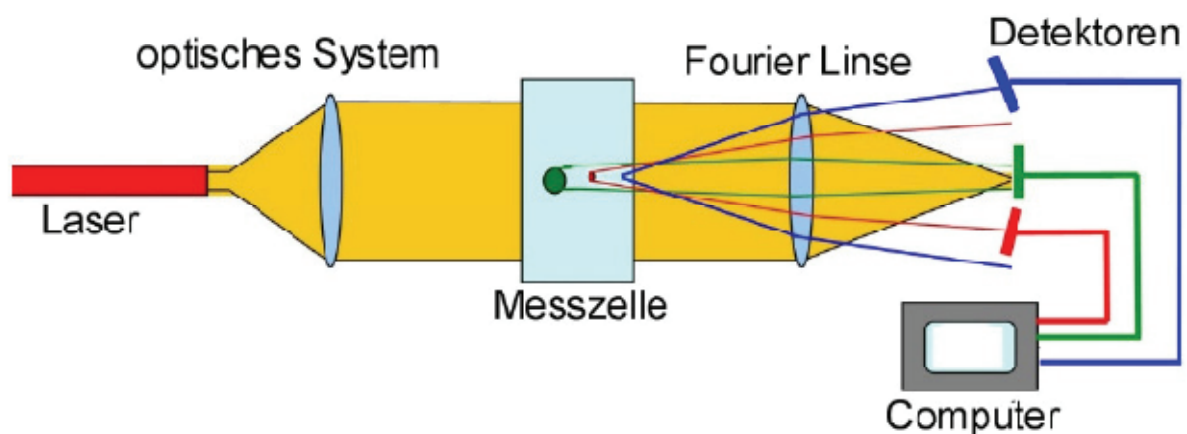


Abb. 17: Schematischer Aufbau eines Laserdiffraktometers (Gerike, 2010)

3 Material und Methoden

Im Rahmen der Bachelorarbeit wurden folgende Chemikalien, Geräte und Werkzeuge benutzt:

Tab. 1: Übersicht der verwendeten Chemikalien (Gerike, 2011)

| Name | Synonym/ Abkürzung | Marke | Bereitge – stellte Menge | Kennzeichnung (Artikel – ,Chargen – oder Lotnr.) | Eigenschaften, Verwendungszweck |
|--|------------------------------------|--|--------------------------------|--|---|
| Aethylum aceticum; Ethylacetat | Essigsäure– ethylester (EEE) | Merck | 2,5 l | K41129923025 1.09623.2500 | stechender Geruch, nahezu wasserunlöslich; Lösungsmittel für die Polymere |
| Aceton | | – | 5 l | – | farbloses Lösungsmittel; Reinigung der Viskosimeter |
| Ammoniaklösung 30%–ig | | Roth | 2,5 l | Art.: CP 17.2 | Spaltung des – EEE in wasserlösliche Komponenten |
| entionisiertes Wasser | | – | – | – | Lösungs – & Disper – sionsmittel, Stabilisierung & Waschen der Mikropartikel |
| EUDRAGIT® RS 100 | ERS 100 | Röhm | 500 g | 831 01 08021 | farbloses Granulat mit leichtem Amingeruch; Ausgangsmaterial |
| Mowiol 8 – 88 M _w = 67 000; P _w = 2700 | Polyvinyl – alkohol (PVAL) | Kuraray Specialities Europe GmbH | k. A. | – | gelöst in entionisiertem Wasser hat es als kontinuierliche wässrige Phase eine stabilisierende Funktion |
| Poly (D,L – lactid – co – glykolid) | PLGA | – | k. A. | – | braune, klebrige Bruchstücke; aus Technikumsansatz gewonnen |
| Poly – milchsäure | Polylactid (PLA) | Proben verschiedener Molmassen | k. A. | – | festes, farbloses Granulat; aus Technikumsansatz Ausgangsmaterial |
| Tone 787 | Poly (ε – Caprolacton) (PCL) | Dow Plastics | k. A. | – | hartes, weißes Granulat; Ausgangsmaterial |
| Reinigungslösung | | Dr. Weigert neodisher® | 5 l | LaboClean FLA | Reinigung der benutzten Glas– und Laborgeräte |
| Rotations – Schliff – Fett | | ALSIROL® | 50 g | Lot.: 370 834/ 1109 | Schliff fettung |

Tab. 2: Übersicht der verwendeten Geräte (Gerike, 2011)

| Gerät | Abkürzung | Hersteller | Typbezeichnung | Kurzbeschreibung | | |
|--|-----------|------------------|------------------|---|--------------------------|-------------|
| Analysenwaage | – | Sartorius | – | Einwiegen der Chemikalien | | |
| Gelpermeations – chromatographie – Anlage: | GPC | | | Bestimmung der Molmasse & der Molmassenverteilung der biokompatiblen Polymere und der aus ihnen hergestellten Mikropartikel | | |
| Autosampler | | | | | Waters | 717 plus |
| Detektor | | | | | Shodex | RI – 101 |
| Entgaser | | | | | Polymer Laboratories | PL – DG 802 |
| Pumpe | | | | | Waters | 510 |
| Säulen mit PolarGel – Füllung | | | | | Polymer Laboratories Ltd | 7,5 mm ID |
| *Laserdiffraktometer | PGV | Beckmann Coulter | LS 13320 | Bestimmung der Partikelgröße & Partikelgrößenverteilung | | |
| *Lichtmikroskop | LMK | Zeiss | HBO 100 | Aufnahmen dienen zur primären qualitativen Beurteilung der Mikropartikel | | |
| *Videokamera | | AVT – Horn | AA – P 700 | | | |
| Magnetrührer | – | IKAMAG® | REC – G | Durchmischung des Reaktionsansatzes | | |
| | – | | RET | | | |
| Mechanische Rührer | – | IKA Labortechnik | RW 20 DZM | | | |
| | – | | IKAVISK® MR – D1 | | | |
| Ultraschallbad | US | Sonorex | Super 108 | Dispergierung der Mikropartikel in entionisiertem Wasser | | |
| *Viskosimetrie – Apparatur (ViscoSystems): | Visko | Schott | | | | |
| Messgerät | | | AVS 350 | Messung der Durchlaufzeit | | |
| Thermostat | | | CT 1450 | Temperierung des Wasserbades und der Probenflüssigkeit, halten einer konstanten Temperatur während der Messung | | |
| Viskosimeter | | | 53211 / Ia | 2 Glas-Kapillarviskosimeter nach Ubbelohde; Messgefäße | | |

* ↗ Anhang Abb. XI – XIII

Zusätzlich zu den in Tab. 2 bereits aufgeführten Geräten wurde klassisches Laborzubehör verwendet. Da die Funktion der jeweiligen Materialien allgemein bekannt ist, werden sie im Folgenden nur aufgelistet.

Folgende Labormaterialien wurden genutzt:

- Abdampfschalen
- Bechergläser mit unterschiedlichem Fassungsvermögen
- 50 ml Erlenmeyerkolben
- Einmalpipetten
- Filternutschen unterschiedlicher Größe
- Rundfilter mit unterschiedlichem Rückhaltebereich
- Glasfritte (Größe G1)
- Glasbalkenrühreraufsätze
- Glasvollpipetten; 2, 5, 10, 20
- Laborflaschen mit Schraubverschluss
- Hebebühne
- Messzylinder; 10, 25, 50
- Probengläser mit Schraub – und Rollrandgläser mit Schnappglasdeckel
- Pinzette
- Rührfischchen
- Saugflasche
- Saugfinger
- Spatel und anderes Wägebesteck
- Stoppuhr
- Tropftrichter
- Urgläser
- Waschflasche
- Wägeschiffchen aus Kunststoff
- Zentrifugenröhrchen

4 Praktische Versuchsdurchführung

4.1 Viskositätsbestimmung

4.1.1 Messdurchführung ([10])

Mithilfe eines Magnetrührers werden die Polymerproben über einige Stunden in 30 ml Essigsäureethylester (EEE) aufgelöst. Sie werden in Schraubverschlussgläser eingewogen und zusätzlich nochmals mit Parafilm abgedichtet. Bevor die Polymerlösungen vermessen werden können, muss zunächst die Durchlaufzeit des reinen Lösungsmittels bestimmt werden. Hierfür werden die Viskosimeter erst zweimal mit EEE gespült. Anschließend wird das Viskosimeter mit soviel EEE befüllt, dass sich der Flüssigkeitsmeniskus zwischen den beiden Füllmarken befindet (↗ 2.4.1 Abb. 14). Das gefüllte Viskosimeter wird in das Gestell, welches sich im vortemperierten (25 °C) Wasserbad befindet, eingeklemmt (↗ Anhang Abb. XIII.). An die verschiedenen Rohre werden die entsprechenden Schläuche angeschlossen. Nach Eingabe der Parameter am PC (z. B. Vortemperierzeit, max. Abweichung) können die Messungen gestartet werden. Es werden mindestens drei Messungen durchgeführt, aus denen dann der Mittelwert gebildet wird. Die PC – Software errechnet dann automatisch die vorher ausgewählten Zielgrößen (z. B. kinematische, relative oder reduzierte Viskosität) aus.

Die Messparameter werden folgendermaßen gewählt:

| | | |
|------------------|---|-------|
| Badtemperatur | : | 25 °C |
| Vortemperierzeit | : | 5 min |
| Anzahl Messungen | : | 3 |
| Max. Abweichung | : | 0,2% |
| HC – Korrektion | : | Ja |

Die HC – Korrektion wird u.a. aufgrund von auftretenden Druckverlusten am Kapillarein – und – ausgang vorgenommen. Zudem vergeht auch eine gewisse Zeit, bis sich die laminare Strömung in der Kapillare bildet. Beide Phänomene haben Auswirkungen auf die Messgenauigkeit. Aus diesem Grund wird die Durchlaufzeit mittels der HC – Korrektion nach unten hin korrigiert.

Zwischen den Messzyklen muss das Viskosimeter gereinigt werden. Dafür wird es zweimal (ggf. auch öfter) mit Lösungsmittel und einmal mit Aceton gespült. Danach wird es mittels Druckluft getrocknet. Anschließend kann eine neue Probenlösung vermessen werden.

4.1.2 Ergebnisse

Tab. 3: Ergebnisse der Viskositätsbestimmung (Normalviskosimetrie) (Gerike, 2011)

| Polymer | Molmasse (\approx ;g/mol) | c | | $t_{\text{Lösen}}$ (h) | Anzahl Mess – ungen | Laufzeit t (s) | reduzierte (cm^3/g) | Viskosität | |
|----------------------------|---------------------------------|-----|------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|--|------------|-------------|
| | | % | g/cm^3 | | | | | relative | spezifische |
| PLA 1 | 18.000 | 5 | 0,050013 | 2 | 3 | 25,96 | 36,4245 | 2,8217 | 1,8217 |
| | | 10 | 0,100017 | 3 | | 55,59 | 50,4154 | 6,0424 | 5,0424 |
| | | 15 | 0,150017 | 4 | | 106,43 | 70,4487 | 11,5685 | 10,5685 |
| | | 20 | 0,200023 | 5 | | 184,67 | 95,3530 | 20,0728 | 19,0728 |
| | | 25 | 0,250020 | 6 | | 297,78 | 125,4596 | 32,3674 | 31,3674 |
| PLA 2 | 32.000 | 5 | 0,050020 | 2 | 3 | 43,75 | 79,0624 | 4,9547 | 3,9547 |
| | | 10 | 0,100013 | 3 | | 132,88 | 140,4687 | 15,0487 | 14,0487 |
| | | 15 | 0,150017 | 5 | | 323,31 | 237,4058 | 36,6149 | 35,6149 |
| | | 20 | 0,200013 | 7,5 | | 704,74 | 394,0344 | 79,8120 | 78,8120 |
| PLA 3 | 48.000 | 2,5 | 0,025013 | 2 | 3 | 36,71 | 125,1109 | 4,1294 | 3,1294 |
| | | 5 | 0,050010 | 3,25 | | 103,98 | 213,8832 | 11,6963 | 10,6963 |
| | | 7,5 | 0,075000 | 5 | | 240,79 | 347,8067 | 27,0855 | 26,0855 |
| Positive Viskositätsgrenze | | 10 | 0,100017 | 7,5 | 3 | 532,00 | 588,3250 | 59,8425 | 58,8425 |
| PLGA | 20.000 | 5 | 0,050007 | 2 | 3 | 25,15 | 36,5109 | 2,8258 | 1,8258 |
| | | 10 | 0,100233 | 3 | 3 | 63,50 | 61,2054 | 7,1348 | 6,1348 |
| | | 15 | 0,150007 | 4 | 3 | 132,31 | 92,4377 | 14,8663 | 13,8663 |
| | | 20 | 0,200020 | 5 | 3 | 335,92 | 183,7006 | 37,7438 | 36,7438 |
| | | 25 | 0,250007 | 6 | 4 | 509,05 | 224,7801 | 57,1966 | 56,1966 |
| ERS 100 | 6.000 | 2,5 | 0,025040 | 2 | 5 | 14,15 | 23,7021 | 1,5935 | 0,5935 |
| | | 5 | 0,050000 | 2,25 | 5 | 23,39 | 32,6800 | 2,6340 | 1,6340 |
| | | 7,5 | 0,075010 | 3 | 3 | 43,23 | 51,5691 | 4,8682 | 3,8682 |
| | | 10 | 0,100023 | 3 | 3 | 85,24 | 85,9712 | 9,5991 | 8,5991 |
| | | 15 | 0,150000 | 4,5 | 3 | 343,79 | 251,4567 | 38,7185 | 37,7185 |
| PCL | 50.000 | 2,5 | 0,024997 | 2 | 3 | 32,38 | 102,1203 | 3,5527 | 2,5527 |
| | | 5 | 0,049993 | 3 | 3 | 86,17 | 173,2303 | 9,6603 | 8,6603 |
| | | 7,5 | 0,075033 | 5 | 4 | 197,25 | 281,3562 | 22,1110 | 21,1110 |
| | | 10 | 0,100033 | 6 | 4 | 436,46 | 479,1469 | 48,9305 | 47,9305 |

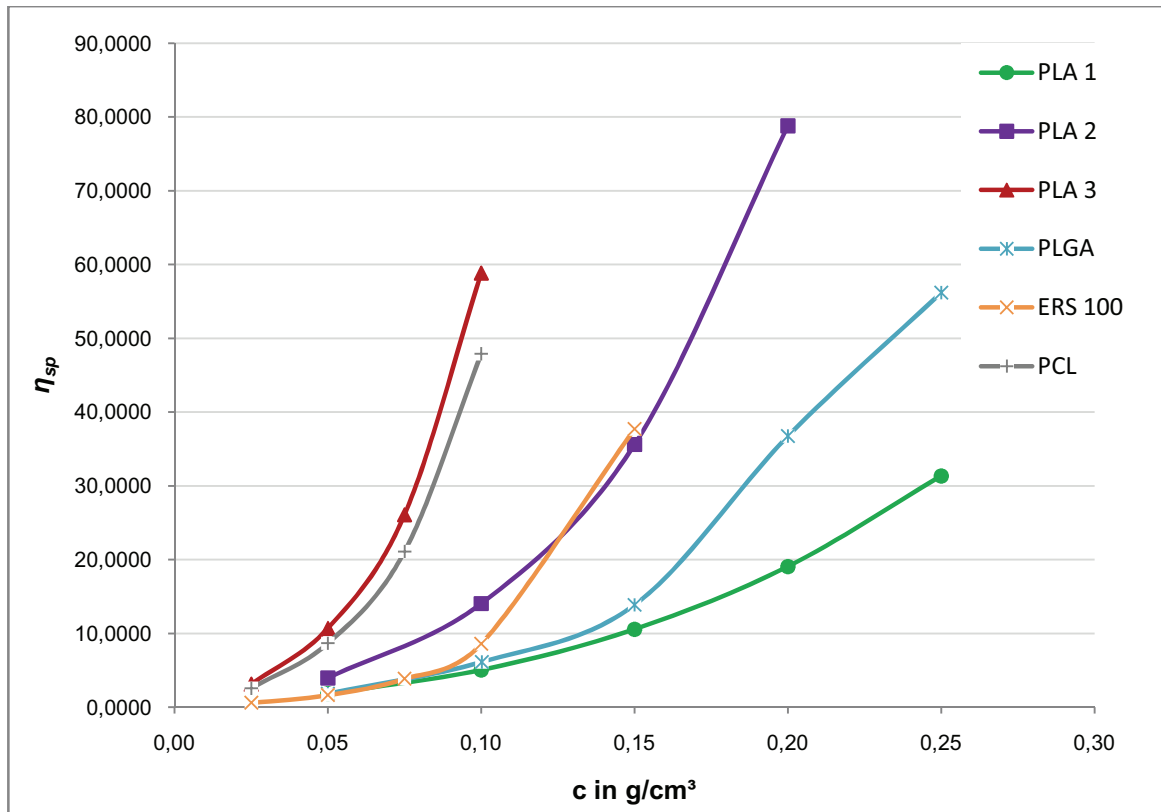


Abb. 18: Darstellung der gemessenen η_{sp} -Werte für verschiedene Polymere in Abhängigkeit von der Konzentration der Polymerlösung (Einzeldiagramme ↗ Anhang Abb. V – X) (Gerike, 2011)

4.1.3 Ergebnisauswertung

In Abb. 18 sind die gemessenen Werte für η_{sp} bei unterschiedlicher Konzentration der Polymerlösung aufgetragen. Anhand des Diagramms ist die Korrelation zwischen Viskosität und Polymerkonzentration ersichtlich. Mit steigender Konzentration steigt auch η_{sp} an. Des Weiteren ist auch die Abhängigkeit der Viskosität von der Molmasse und der Struktur der Polymere erkennbar.

Bei PLA 3 und PCL, welche beide eine Molmasse von rund 50.000 g/mol aufweisen, steigt die Viskosität erheblich schneller an als beispielsweise bei PLA 1 (Molmasse rund 20.000g/mol). PCL erreicht bereits bei einer Konzentration von 7,5 % ein η_{sp} von rund 20. PLA 1 erreicht diesen Wert erst bei einer Konzentration von 20 %. Die Messwerte von PLA 3 und PCL harmonisieren sehr gut.

Im Gegensatz dazu weichen die Viskositäten von PLA 1 und PLGA trotz ähnlicher Molmassen in höheren Konzentrationen stark voneinander ab. Bereits bei einer Polymerkonzentration von 20 % beträgt die Differenz zwischen ihren Viskositäten rund 18, bei 25 % ist sie sogar noch etwas höher.

Beim Vergleich der PLA – Polymere miteinander kann man eine sehr gute Korrelation zwischen ihnen feststellen. Bei allen Polymeren steigt die Viskosität exponentiell zur Polymerkonzentration an. Bei gleicher Konzentration ist die Viskosität bei PLA 3 deutlich höher als die des PLA 2 oder 1, was aufgrund der höheren Molmasse zu erwarten war. Ebenfalls den Erwartungen entsprechend verhält sich PLA 1, dessen Verhältnis zwischen Viskosität und Polymerkonzentration aufgrund der geringeren Molmasse länger linear ist bevor es exponentiell ansteigt.

Das Polymer ERS 100 hat im Kontrast zu den anderen Polymeren eine scheinbar sehr niedrige Molmasse von 6.000 g/mol, die gemessenen Viskositäten aber ähneln in niedriger Konzentration denen von PLGA und PLA 3. Bei einer 15 % – igen Lösung erreicht seine Viskosität jedoch die des PLA 2. Aufgrund dieser starken Viskositätssteigerung wurde außerhalb der Messreihe eine 20 % – ige ERS 100 – Lösung vermessen. Hier betrug die Laufzeit rund 1200 min. Es stellt somit im Vergleich zu den anderen Polymeren eine Ausnahmeerscheinung dar.

Die Ursachen für die unterschiedlichen Viskositäten werden in Kapitel 4.4 ausführlicher behandelt.

4.1.4 Fehlerbetrachtung

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der Viskositätsmessung gilt es gewisse Aspekte zu berücksichtigen. Zum einen sind die verwendeten Kapillarviskosimeter nicht für ein derartig breites Viskositätsspektrum, wie es für diese Arbeit gewählt bzw. benötigt wurde, ausgelegt. Dadurch ergeben sich verschiedene Fehlerquellen, welche Einfluss auf die Messgenauigkeit haben. Es könnte unter Umständen zu einer turbulenten Strömung innerhalb der Kapillare kommen, vorallem bei niedrigkonzentrierten Lösungen. Für diese ist der Kapillardurchmesser der Ia – Kapillaren eigentlich zu groß. Deshalb wird auch der Wert der vorgenommenen HC – Korrektur unverhältnismäßig hoch, d.h. dass die errechneten Viskositäten evtl. etwas zu niedrig sind.

Des Weiteren kann es zu Störungen des hängenden Niveaus am Kapillarausgang kommen, ebenfalls verursacht durch die kurzen Durchlaufzeiten. Die Störungen bzw. Verformungen des hängenden Niveaus bedingen u. a. einen erhöhten Einfluss der Oberflächenspannung auf das Messergebnis und eine Änderung der mittleren Druckhöhe des Viskosimeters, was zu systematischen Messfehlern führen kann.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt die Temperierung des Wasserbades und somit auch der Probenflüssigkeit dar. Die Viskosität ist stark abhängig von der Temperatur, eine konstante Badtemperatur ist daher für eine exakte Viskositätsmessung unablässlich. Die Temperatur des Bades schwankte stets zwischen 24,9 °C und 25 °C. Es ist zwar unwahrscheinlich, aber dennoch möglich, dass diese Schwankungen eine Viskositätsveränderung verursachen. Einen größeren Einfluss hat jedoch die Vortemperierzeit. Diese sollte der Konzentration der Probelösung angepasst werden, da hochviskose Flüssigkeiten mehr Zeit benötigen um eine gleichmäßig konstante Temperatur im gesamten Viskosimeter zu erreichen. Das bedeutet, dass u. U. die hochkonzentrierten Polymerlösungen nach 5 minütigem Vortemperieren noch nicht die gewünschte Temperatur von 25 °C erreicht haben. Dies hätte zur Folge, dass die gemessene Viskosität zu hoch wäre. Denn mit steigender Temperatur sinkt die Viskosität, d. h. theoretisch müsste die Viskosität einer Lösung bei 25 °C niedriger sein als bei 20 °C.

Die beschriebenen Fehlerquellen wurden bei den durchgeführten Messungen jedoch bewusst in Kauf genommen. Absolute Messgenauigkeit war nicht zwingend erforderlich, da die Untersuchungen lediglich dazu dienen sollten, die prinzipielle Eignung der Polymerviskosität als Maß für die Bildung sphärischer Partikel bei der Ammonolyse und darüber hinaus auch bei anderen lösungsmittelbasierten Partikelbildungsverfahren (Sprühtrocknung, Lösungsmittel – verdampfung) zu prüfen und Trends aufzuzeigen.

4.2 Mikropartikelherstellung

4.2.1 Versuchsdurchführung ([13])

Die Mikropartikel wurden nach dem Schema in Abb. 19 hergestellt.

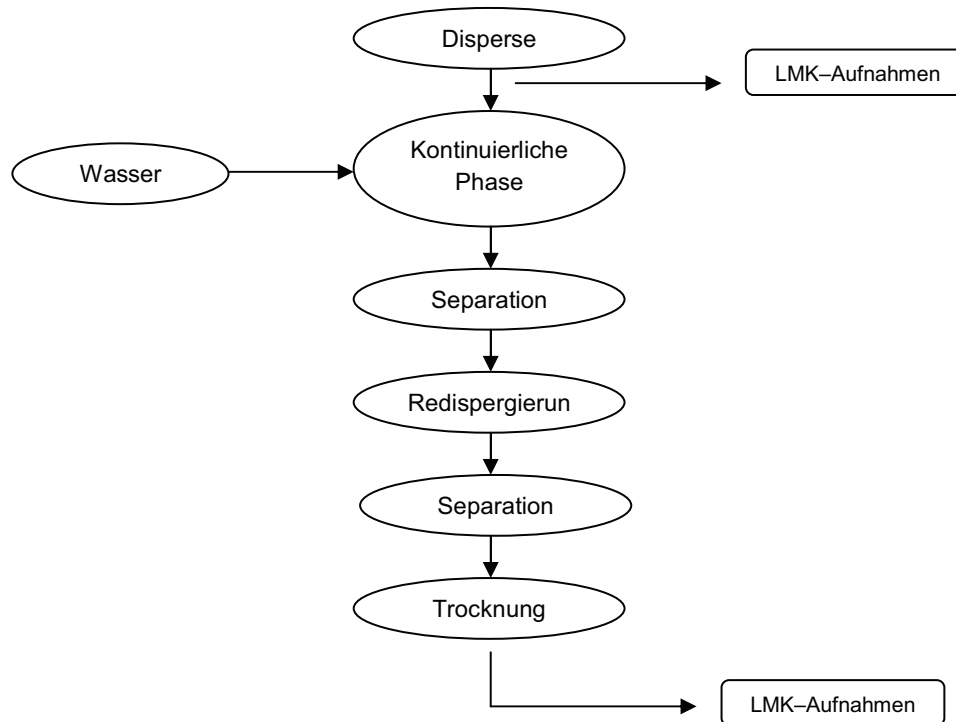


Abb. 19: Fließschema zur Mikropartikelherstellung mit Hilfe des modifizierten Ammonolyseverfahrens (Gerike, 2011)

Die Polymerproben werden jeweils 3,5 h lang in EEE mittels Magnetrührer gelöst. Die benötigten Volumina (Ammoniak, Wasser, kontinuierliche Phase) werden im Verhältnis zur Konzentration der Polymerlösung angepasst. Dokumentiert werden die Versuchsergebnisse anhand verschiedener Lichtmikroskopaufnahmen.

Am Beispiel von PLA 3 sollte zunächst die positive Viskositätsgrenze definiert werden. Als positive η – Grenze soll die Viskosität einer Polymerlösung gelten, bis zu der bei der Ammonolyse Partikel hergestellt werden können. Die negative η – Grenze wäre dann im Umkehrschluss die Viskosität, ab der überwiegend Faserbildung zu beobachten ist. Die Entscheidung, die Viskositätsgrenze auf Basis des PLA 3 zu ermitteln, hatte folgenden Hintergrund: PLA 3 hat von den ausgesuchten PLA – Typen die höchste Molmasse. Obwohl diese etwas niedriger liegt als die des PCL, ist die spezifische Viskosität bei gleicher Konzentration höher. PCL weist somit bei einer Polymerkonzentration von 10 % im Vergleich zu allen anderen verwendeten Polymeren die höchste Viskosität auf (↗ 4.1.2).

Um die „positive Viskositätsgrenze“ zu bestimmen, wird zunächst im Rahmen einer PLA 3 – Versuchsreihe die maximal mögliche Konzentration c_{\max} ermittelt, bei der noch überwiegend partikuläre Strukturen gewonnen werden können. Die bei dieser Konzentration gemessene Viskosität ist die „positive Viskositätsgrenze“. Anschließend wird die Möglichkeit der Übertragung dieser max. Konzentrationsgrenze auf die anderen Polymertypen untersucht.

Zunächst wird vom Wert der reduzierten Viskosität ausgegangen. Mithilfe von Geraden – gleichungen, die sich aus den vorher gemessenen Viskositätsreihen ergaben, wird theoretisch die c_{\max} für die restlichen Polymere berechnet (↗ 4.2.2 Tab. 4). Mit diesen Konzentrationen werden dann Versuche durchgeführt und die Möglichkeit der Gewinnung partikulärer Strukturen überprüft. Aufgrund auftretender Diskrepanzen zwischen den theoretisch errechneten Werten und den praktischen Ergebnissen wird die Bezugsgröße neu überdacht und anstelle von η_{red} wird η_{sp} herangezogen (↗ 4.2.2 Tab. 5). Für die Werte von η_{sp} wird erneut c_{\max} für die betrachteten Polymere berechnet. Für PLA 1 und PLA 2 wurden bei diesen Konzentrationen ergänzende Versuche zur Partikelherstellung vorgenommen.

Die mathematische Berechnung von c_{\max} erfolgte basierend auf den aus den $c - \eta$ – Beziehungen ermittelten exponentiellen Geradengleichungen:

$$y = m \times e^{a \times c_{\max}} \quad (5)$$

Stellt man diese nach der Konzentration c_{\max} um, so ergibt sich folgende Gleichung:

$$c_{\max} = \frac{1}{a} \times \ln \frac{y}{m} \quad (6)$$

4.2.2 Ergebnisse

Tab. 4: Berechnung der positiven Grenzkonzentration c_{\max} mittels η_{red} (Gerike, 2011)

| Polymer | y | m | a | c_{\max} | |
|---------|----------|---------|---------|----------------------|-------|
| | | | | (g/cm ³) | (%) |
| PLA 3 | 588,3250 | 78,1030 | 19,7300 | 0,102344 | 10,23 |
| PLA 2 | 588,3250 | 47,1950 | 10,6870 | 0,236080 | 23,61 |
| PLA 1 | 588,3250 | 27,0770 | 6,2213 | 0,494848 | 49,48 |
| PLGA | 588,3250 | 23,3820 | 9,4724 | 0,340496 | 34,05 |
| ERS 100 | 588,3250 | 12,8040 | 19,6530 | 0,194755 | 19,48 |
| PCL | 588,3250 | 61,4320 | 20,4780 | 0,110331 | 11,03 |

Tab. 5: Berechnung der positiven Grenzkonzentration c_{\max} mittels η_{sp} (Gerike, 2011)

| Polymer | y | m | a | c_{\max} | |
|---------|---------|--------|---------|----------------------|-------|
| | | | | (g/cm ³) | (%) |
| PLA 3 | 58,8425 | 1,3338 | 38,7730 | 0,097667 | 9,77 |
| PLA 2 | 58,8425 | 1,6690 | 19,8140 | 0,179804 | 17,98 |
| PLA 1 | 58,8425 | 1,0909 | 14,0440 | 0,283955 | 28,40 |
| PLGA | 58,8425 | 0,9420 | 17,2960 | 0,239050 | 23,91 |
| ERS 100 | 58,8425 | 0,2975 | 32,9080 | 0,160666 | 16,07 |
| PCL | 58,8425 | 1,0861 | 38,7320 | 0,103074 | 10,31 |

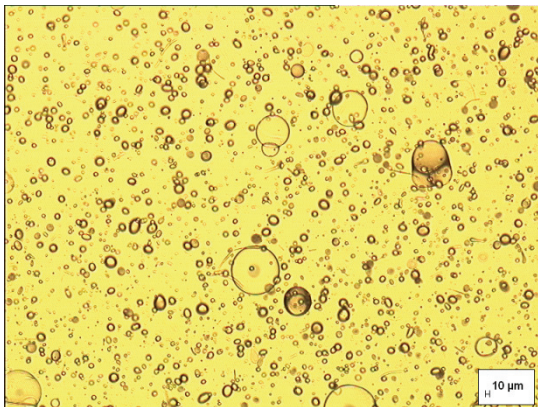
Tab. 6: Übersicht Mikropartikelherstellung (Gerike, 2011)

| Versuch | Polymer | Molmasse (≈;g/mol) | $c_{\text{Polymerisg.}}$ (≈; %) | partikuläre Strukturen | |
|---------|---------|-----------------------|------------------------------------|------------------------|------|
| | | | | ja | nein |
| HV 1.0 | PLA 3 | 48.000 | 6,25 | x | |
| HV 1.1 | | | 10,00 | x | |
| HV 1.2 | | | 10,50 | | x |
| HV 1.3 | | | 11,00 | | x |
| HV 2.1 | PLA 1 | 18.000 | 6,25 | x | |
| HV 2.2 | | | 49,48 | | x |
| HV 2.3 | | | 28,40 | x | |
| HV 3.1 | PLA 2 | 32.000 | 6,25 | x | |
| HV 3.2 | | | 23,60 | | x |
| HV 3.3 | | | 17,98 | | x |
| HV 4.1 | PLGA | 20.000 | 6,25 | x | |
| HV 4.2 | | | 34,05 | x | |
| HV 5.1 | ERS 100 | 6. 000 | 6,25 | x | |
| HV 5.2 | | | 19,48 | | x |
| HV 5.3 | | | 15,00 | | x |
| HV 5.4 | | | 10,00 | | x |
| HV 6.1 | PCL | 50.000 | 6,25 | x | |
| HV 6.2 | | | 11,03 | | x |
| HV 6.3 | | | 10,50 | | x |
| HV 6.4 | | | 10,00 | x | |

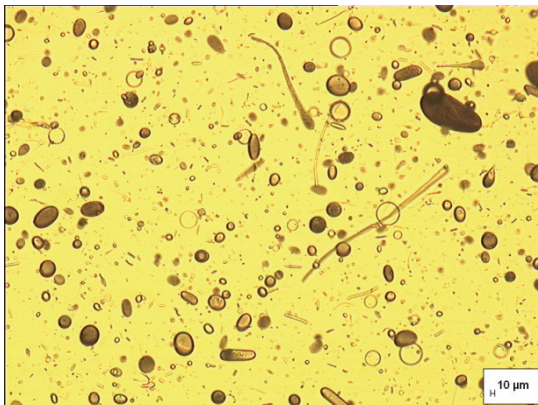
4.2.3 Ergebnisauswertung

In Vorbereitung der die Untersuchungen wurden im pharmazeutisch – medizinischen Bereich eingesetzte Polymere auf ihre Löslichkeit in EEE getestet. Sechs Polymere (PLA 1, 2, 3, PLGA, PCL; ERS 100) konnten für die Untersuchungen ausgewählt werden.

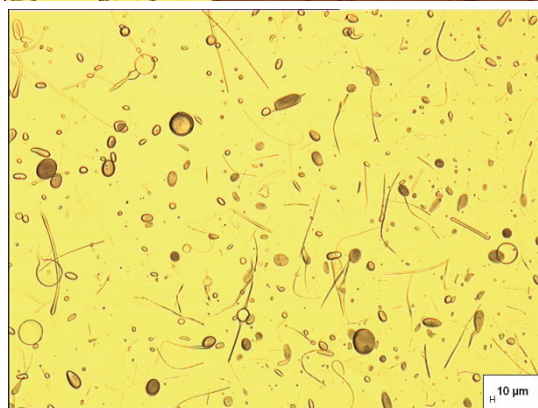
Zunächst wurden Versuche mit dem PLA 3 vorgenommen. Es wurde die maximale Polymerkonzentration zur Gewinnung von überwiegend partikulären Strukturen ermittelt. Anhand der LMK – Aufnahmen (Abb. 20) ist klar ersichtlich, dass mit steigender Polymerkonzentration vermehrt langgestreckte bzw. fadenförmige Strukturen auftreten.



Bei einer Konzentration von 10 % sind keinerlei fadenförmige Strukturen zu erkennen, es wurden relativ sphärische Mikropartikel erhalten. Bereits bei einer Konzentrationserhöhung von 0,5 % treten erste langgestreckte Strukturen auf. Bei weiterer Erhöhung der Konzentration der Polymerlösung auf 11 % entstanden dann fast ausschließlich dünne Polymerfäden.



Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die positive Grenzkonzentration von PLA 3 bei $c_{\max} = 10\%$ festgelegt. Mittels Normalviskosimetrie – messung (↗ 2.4.1) wurden dann die Viskosität für diese Polymerkonzentration gemessen, welche dann als „positive Viskositätsgrenze“ diente.



Wie bereits in Kapitel 4.2.1 erwähnt, wurde zunächst als Basisgröße η_{red} gewählt. Mithilfe von Formel (6) wurde c_{\max} (↗ Tab. 5) für die weiteren Polymertypen berechnet um dann bei diesen Konzentrationen Partikelbildungsversuche durch – zuführen.

Abb. 20: LMK– Aufnahmen von Partikel – bildungsversuchen mit PLA 3 bei Polymerkonzentrationen von 10 (oben); 10,5(Mitte) und 11 %(unten)

Aus Tab. 6 ist ersichtlich, dass es bei den basierend auf η_{red} berechneten Grenzkonzentrationen es mit Ausnahme von PLGA nicht mehr möglich war, partikuläre Strukturen herzustellen. Dies wird auch aus den LMK – Aufnahmen deutlich (Abb. 21):

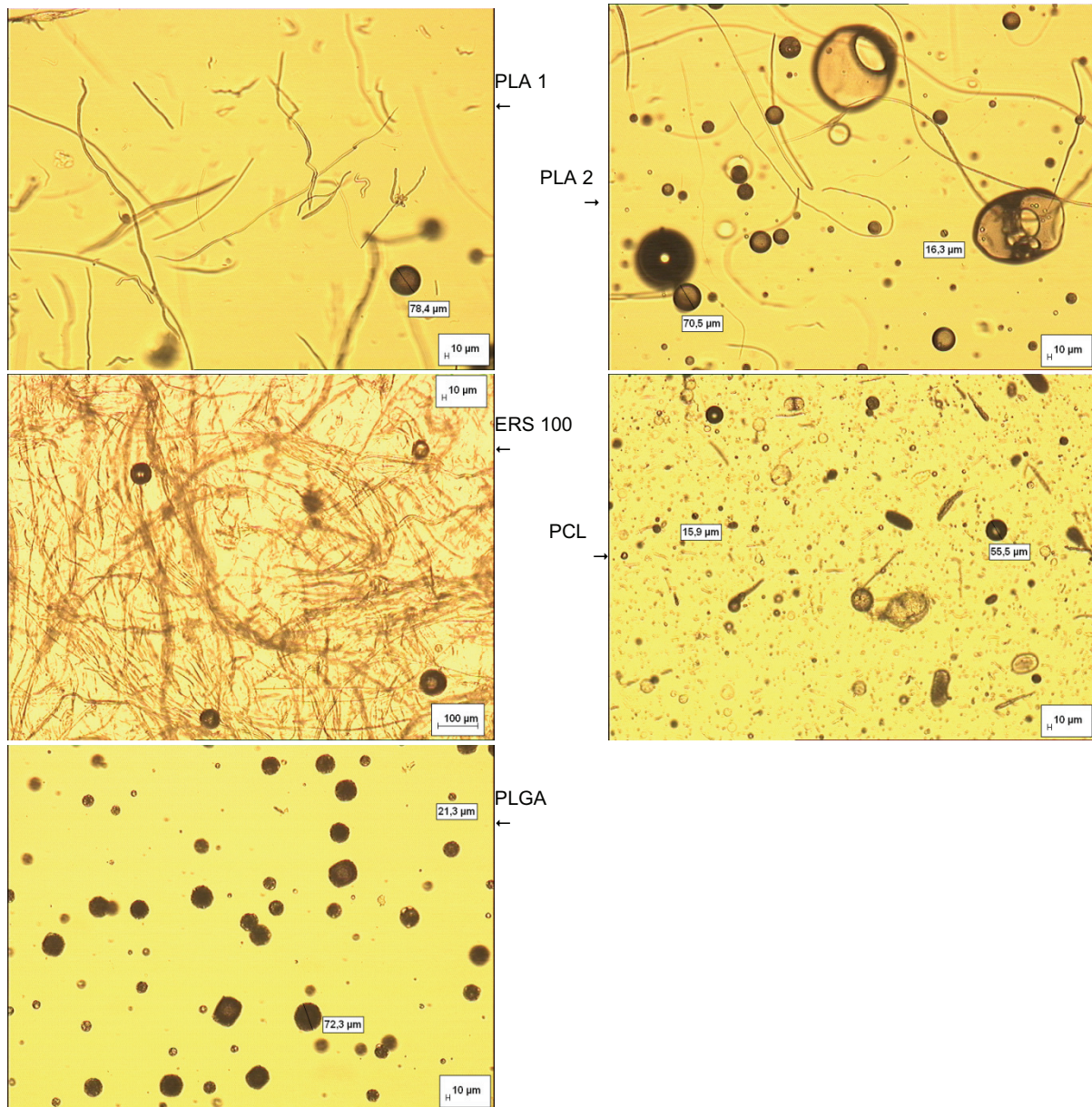


Abb. 21: LMK – Aufnahmen von PLA 1; PLA 2; ERS 100; PCL und PLGA bei c_{max} , welche basierend auf η_{red} errechnet wurden

Für einen Vergleich von PLA 3 und PCL wurden mit PCL weitere Versuche bei Polymerkonzentrationen von 10 und 10,5 % durchgeführt. Aus den LMK – Aufnahmen (Abb. 22) geht hervor, dass mit sinkender Konzentration der Anteil partikulärer Strukturen zuzunehmen scheint. Dieser Unterschied ist jedoch beim PCL nicht so deutlich zu erkennen wie beim PLA 3, was u. U. durch die etwas höhere Molmasse des PCL bedingt sein kann.

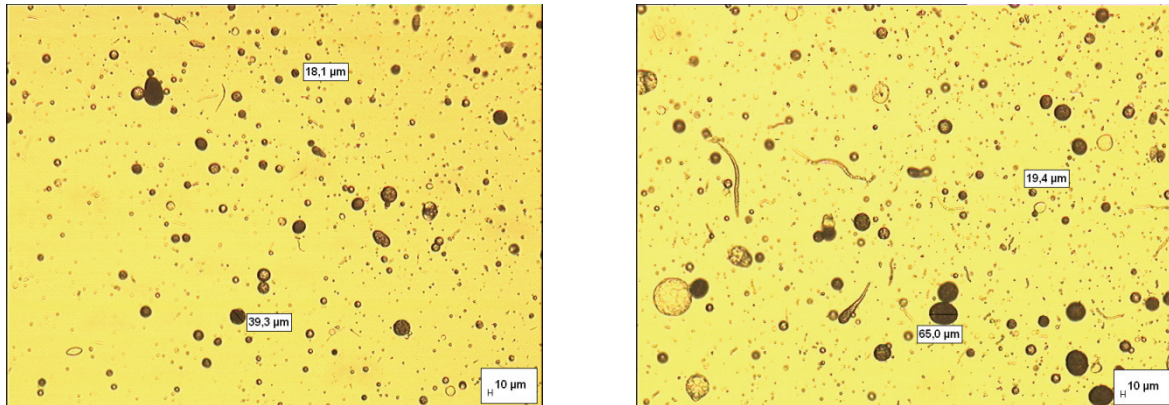


Abb. 22: LMK – Aufnahmen von Partikelbildungsversuchen mit PCL bei Polymerkonzentrationen von 10 % (links) und 10,5 % (rechts)

Es wurden ebenfalls ergänzende Versuche mit ERS 100 durchgeführt um festzustellen, bis zu welcher Konzentration Partikel hergestellt werden können. Gewählt wurden Polymerkonzentrationen von 10 und 15 %, da für diese die Viskositätswerte bereits bekannt waren. In Abb. 23 kann man jedoch erkennen, dass sowohl bei 15 % als auch bei 10 % keine partikulären Strukturen produziert wurden. Dass prinzipiell auch mit ERS 100 Partikel hergestellt werden können, wurde in einem Versuch mit einer Polymerkonzentration von 6,25 % nachgewiesen.

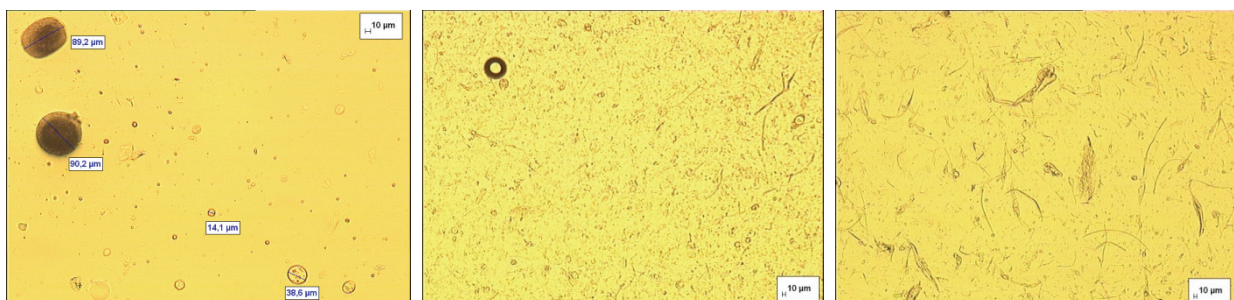


Abb. 23: LMK – Aufnahmen von Partikelbildungsversuchen mit ERS 100 bei Polymerkonzentrationen von 6,25 % (links), 10 % (Mitte) und 15 % (rechts)

Da basierend auf η_{red} keine Korrelation zwischen Grenzviskosität, resultierender Polymerkonzentration und Partikelbildung gefunden werden konnte, wurde als weitere Bezugsgröße η_{sp} ausgewählt. Diese wurde durch Umstellen der Formel (3) (\nearrow 2.3.1) nach η_{sp} berechnet. Die ermittelten Werte für η_{sp} waren bei allen Polymeren höher als die des PLA 3. Aus diesem Grund wurde η_{sp} als neue Bezugsgröße herangezogen. Die hierfür ermittelten c_{max} sind in Tab. 5 (\nearrow 4.2.2) zusammengefasst.

Die Beurteilung der Relevanz von η_{sp} wurde sowohl durch ergänzende Versuche als auch basierend auf bereits eingesetzten Polymerkonzentrationen vorgenommen. So wurden bei PLGA noch bei Konzentrationen von über 30 % (\nearrow Abb. 21) Partikel gebildet werden, d. h. es kann angenommen werden, dass auch bei der neu errechneten c_{max} von ca. 24 % Partikel gebildet werden. Ähnlich verhält es sich mit PCL. Sowohl bei 10 % – iger als auch bei 10,5 % – iger Polymerlösung wurden partikuläre Strukturen gewonnen, wobei bei 10, 5 % der Anteil an Polymerfäden etwas höher ist (\nearrow Abb. 22). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass c_{max} zwischen diesen beiden Werten liegt und die hierfür auf η_{sp} basierende theoretische c_{max} von 10, 3 % gut passt. Auch ergänzende Versuche zum ERS 100 mussten nicht durchgeführt werden, da in vorangegangenen Experimenten festgestellt wurde, dass bereits bei einer Polymerkonzentration von 10 % keine Partikel, sondern nur Fasern entstehen. Mit PLA 1 und 2 wurden weitere Versuche durchgeführt. In den LMK – Aufnahmen (\nearrow Abb. 24) ist eindeutig zu erkennen, dass sich bei einer ca 30 % – igen PLA 1 – Lösung noch relativ gut partikuläre Strukturen generieren lassen. Beim PLA 2 hingegen ist der Faseranteil bei der c_{max} von ca. 18 % bereits verhältnismäßig hoch. Dieses Ergebnis war durchaus zu erwarten, weil die gemessenen Viskositätswerte des PLA 2 etwas näher an denen des PLA 3 liegen als an denen des PLA 1 (\nearrow 4.1.3).

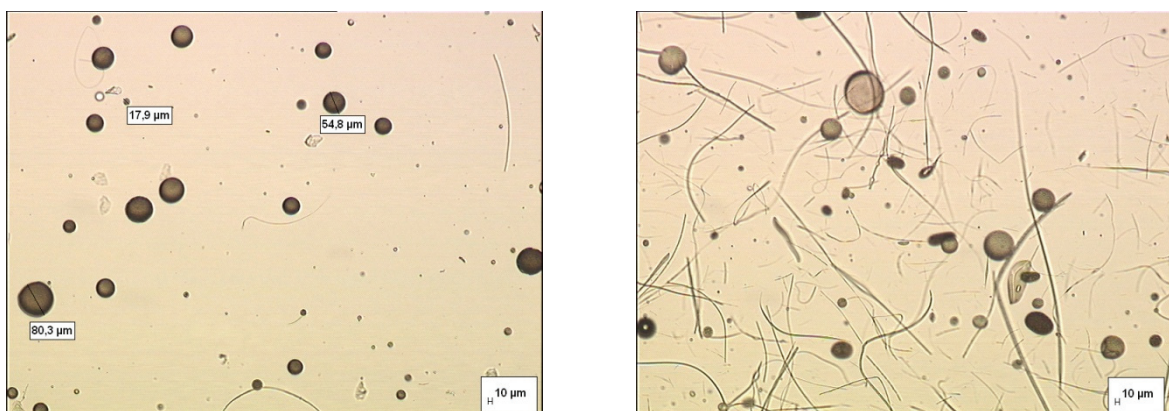


Abb. 24: LMK – Aufnahmen von PLA 1(links) und PLA 2 (rechts) bei c_{max} , welche basierend auf η_{sp} errechnet wurden

4.3 Molekulargewichts – und Partikelgrößenbestimmung

4.3.1 Probenpräparation

Für die GPC – Messung werden jeweils etwa 50 mg an Probenmaterial in 50 ml Erlenmeyerkolben eingewogen. Anschließend werden 5 ml Dichlormethan in den Erlenmeyerkolben pipettiert und über Nacht mithilfe eines Schüttelgerätes gelöst.

Zur Partikelgrößenbestimmung werden die Proben jeweils in ein Zentrifugenröhrchen gefüllt. Dieses wird mit etwa 10 ml destilliertem Wasser aufgefüllt und für 5 min im Ultraschallbad homogenisiert. Die Messung der Partikelgröße wird als Doppelbestimmung vorgenommen. Aus den erhaltenen Messwerten wird dann der Mittelwert gebildet, welcher die Basis für die PGV – Diagramme (↗Abb. 25 – 27) darstellt.

4.3.2 Ergebnisse

Tab. 7: Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmung (GPC) (Gerike, 2011)

| Polymer | Probe | M_n | M_w | $M_w/M_n = P$ | Abbau | |
|---------|------------------|--------|--------|---------------|-------|------|
| | | | | | ja | nein |
| PLA 1 | Ausgangsmaterial | 17.962 | 28.244 | 1,572 | | |
| | Mikropartikel | 15.642 | 26.013 | 1,663 | | x |
| PLA 2 | Ausgangsmaterial | 31.479 | 51.314 | 1,630 | | |
| | Mikropartikel | 29.206 | 48.905 | 1,674 | | x |
| PLA 3 | Ausgangsmaterial | 47.511 | 87.563 | 1,843 | | |
| | Mikropartikel | 51.384 | 91.944 | 1,789 | | x |
| PLGA | Ausgangsmaterial | 19.962 | 35.297 | 1,768 | | |
| | Mikropartikel | 9.635 | 20.353 | 2,112 | x | |
| ERS 100 | Ausgangsmaterial | 5.656 | 9.814 | 1,735 | | |
| | Mikropartikel | 3.820 | 7.389 | 1,934 | x | |
| PCL | Ausgangsmaterial | 49.438 | 88.582 | 1,792 | | |
| | Mikropartikel | 49.968 | 85.429 | 1,710 | | x |

Tab. 8: Ergebnisse Partikelgrößenbestimmung (Laserdiffraktometrie) (Gerike, 2011)

| Polymer | Versuch | c (≈; %) | d_{10} (μm) | d_{50} (μm) | d_{90} (μm) | Spanne |
|---------|---------|----------|---------------|---------------|---------------|--------|
| PLA 3 | HV 1.1 | 10 | 17,845 | 74,585 | 277,450 | 3,481 |
| | HV 1.2 | 10,5 | 21,760 | 74,750 | 185,700 | 2,193 |
| PLA 2 | HV 3.3 | 18 | 14,575 | 69,900 | 292,900 | 3,982 |
| PLA 1 | HV 2.3 | 28,4 | 33,955 | 80,990 | 273,150 | 2,953 |
| PLGA | HV 4.2 | 34 | 7,990 | 29,150 | 62,420 | 1,867 |
| PCL | HV 6.3 | 10,5 | 15,490 | 57,550 | 297,050 | 4,892 |
| | HV 6.4 | 10 | 12,105 | 51,190 | 165,000 | 2,987 |

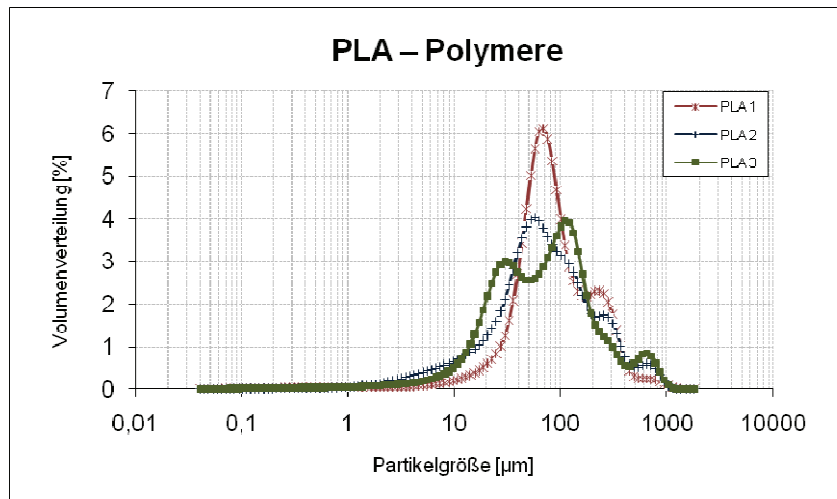


Abb. 25: Partikelverteilung der PLA – Polymere bei $c_{\max} (\eta_{sp})$ im Vergleich (Gerike, 2011)

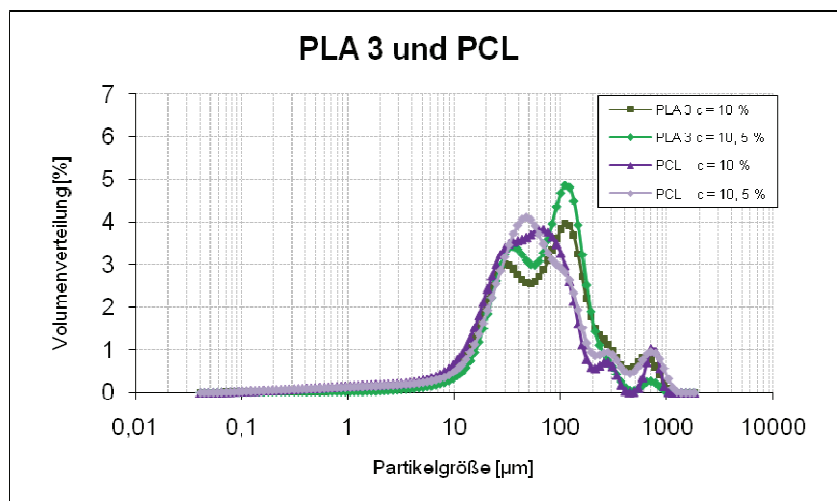


Abb. 26: Partikelverteilung von PLA 3 und PCL bei unterschiedlichen Polymerkonzentrationen (Gerike, 2011)

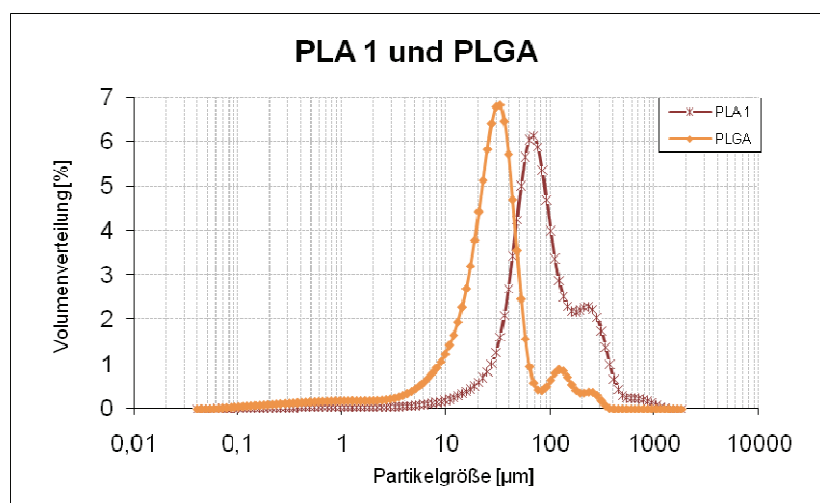


Abb. 27: Partikelverteilung von PLA 1 ($c = 28,40\%$) und PLGA ($c = 34,05\%$) (Gerike, 2011)

4.3.3 Ergebnisauswertung und Fehlerbetrachtung

In Tab. 7 ist ersichtlich, dass die meisten Polymere keinem Molmassenabbau bei der Partikelbildung mittels Ammonolyse unterlagen. Eine Ausnahme bilden hier PLGA und ERS 100. Denn die gemessenen Molmassen für diese Polymere liegen nicht mehr im Toleranzbereich der GPC – Messungen von etwa 10 %. PLGA baut bedingt durch seine Hydrolyseempfindlichkeit sehr schnell ab. Da zwischen den GPC – Messungen für das Ausgangsmaterial und die hieraus hergestellten Partikel sehr lange Zeiten lagen, kann der ermittelte Molmassenabbau auch hierdurch beeinflusst sein.

Die Molekulargewichtsbestimmung des ERS 100 bereitete generell einige Probleme, denn die verwendete GPC – Methode scheint nicht für Polymertypen wie ERS 100 geeignet zu sein (Verwendung eines Polystyrolstandards). Laut Literaturangaben müsste die Molmasse deutlich über der gemessenen von 6000 g/mol liegen ([3], [26]). Deshalb sind die GPC – basierten Werte für ERS 100 mit kritisch zu betrachten.

Im Bezug auf die Partikelgrößenverteilung (↗ Tab. 8) lassen sich anhand der erhaltenen Analyseergebnisse keinerlei konkrete Aussagen über Tendenzen und Abhängigkeiten treffen, da die Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind. Man könnte beispielsweise annehmen, dass mit zunehmender Molmasse bzw. Polymerkonzentration die Partikelspanne steigt, dieser Annahme widersprechen jedoch die Werte von PLGA ($c = 34,05\%$) und PLA 2. Die Spanne von PLA 2 ist um einiges höher als die des PLA 3, obwohl seine Molmasse viel niedriger ist. Hingegen ist die Spanne des PLGA im Vergleich zu allen anderen Polymeren die Schmalste obwohl die Polymerkonzentration die Höchste ist. Es ist anzumerken, dass die Analyse der PGV von der Redispergierbarkeit der Proben in Wasser abhängig ist. Die PLGA – Probe war im Gegensatz zu den PLA – und PCL – Proben sehr gut redispergierbar. Die Proben von PLA 3 und PCL lagen auch nach längerer Zeit im Ultraschallbad teilweise in Form von makroskopisch sichtbaren Agglomeraten vor. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass auch die Proben von PLA 1 und 2 agglomeriert vorlagen, auch wenn diese nicht makroskopisch zu erkennen waren.

Dies könnte evtl. eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Werten von PLA 3 und PCL sein. Während die Spanne beim PCL von HV 6.3 ($c = 10,5\%$) zu HV 6.4 ($c = 10\%$) erwartungsgemäß sinkt, steigt sie beim PLA 3 zwischen HV 1.1 ($c = 10\%$) und HV 1.2 ($c = 10,5\%$) an. Im Falle des PCL spricht die engere Spanne bei einer Polymerkonzentration von für das Vorhandensein von mehr einheitlichen partikulären Strukturen (Mikropartikel) als bei einer Polymerkonzentration von 10,5 %. Dieser Eindruck wird durch die LMK – Aufnahme (↗ 4.2.2 Abb. 22) bestätigt.

4.4 Abschlussdiskussion ([4], [6], [9], [11], [29])

Einzelne Makromoleküle besitzen meist keine exakt definierte Gestalt. Sie nehmen jene Form an, die am Wahrscheinlichsten ist. Meist formieren sie sich zu mehr oder weniger lockeren statistischen Knäueln. Diese Gestalt bilden die Polymermoleküle meist auch aus, wenn man sie in einem Lösungsmittel löst. Die Knäuel-dichte und – aufweitung bestimmen das Volumen, welches die Moleküle innerhalb des Lösungsmittels einnehmen. Je höher der Anteil ihres Volumens am Gesamtvolumen der Lösung ist, umso höher wird ihre Viskosität sein. Die Knäuel-dichte und – aufweitung unterliegt dem Einfluss verschiedener Faktoren, wie Molekulargewicht und chemischer Struktur.

Diese Abhängigkeiten spiegeln sich auch in den Ergebnissen zu den Viskositäten der verschiedenen Polymere wider. Beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse von PCL und PLA 3 fällt auf, dass trotz der etwas höheren Molmasse des PCLs dessen Viskosität niedriger ist. Die Ursache liegt höchst wahrscheinlich in der unterschiedlichen Molekülkonfiguration (↗ 2.3.2). In der Hauptkette des PLAs befinden sich mehr Sauerstoffatome als in der des PCLs, diese beanspruchen im Vergleich zu den Kohlenstoffatomen des PCLs einen größeren Raum. Das hat zur Folge, dass die Ketten des Polymerknäuels linearer werden, wodurch das Knäuel stärker aufgeweitet wird, was zu einem Viskositätsanstieg führt. Die Ergebnisse der Partikelherstellung harmonieren jedoch nur bedingt mit den Viskositätsmessungen. Durch die etwas niedrigere Viskosität des PCLs hätten theoretisch bis zu einer höheren Polymerkonzentration überwiegend Partikel gebildet werden müssen (↗ 4.2.3 Abb. 20 & Abb. 22). Dieser Widerspruch hängt aber wahrscheinlich mit dem verwendeten Lösungsmittel zusammen. EEE scheint als Lösungsmittel besser für PLA als für PCL geeignet zu sein, was zwei Folgen haben könnte: Zum Einen konnte das PCL erst bei Erwärmung des Lösungsmittels in Lösung gebracht werden. Die Partikelherstellung erfolgt jedoch bei Raumtemperatur. Es wäre somit denkbar, dass beim Abkühlen der Lösungen das Polymer anteilig bereits wieder in einem eher gequollenen Zustand vorlag (Gelpartikel) und folglich nicht mehr vollständig zu Partikeln umgesetzt werden konnte. Zum Anderen könnten aus der schlechteren Eignung von EEE als Lösungsmittel für PCL dessen niedrigere Viskositätswerte resultieren. Die Wechselwirkungen innerhalb des Lösungsmittels finden aufgrund der geringen Kompatibilität von Lösungsmittel und Polymer bevorzugt zwischen gleichen Molekülen statt (Polymermolekül – Polymermolekül; Lösungsmittelmolekül – Lösungsmittelmolekül). Des Weiteren liegen die Knäuel nahezu kräftefrei vor, da die Solvatationskräfte und die Anziehungskräfte zwischen den Kettenmolekülen innerhalb des Knäuels fast gleich sind. Dies beides bedingt eine geringere Knäuelaufweitung und somit auch eine niedrigere Viskosität.

Auch die Viskositäten von PLGA und PLA zeigen bei annähernd gleicher Molmasse voneinander abweichende Ergebnisse. Die relativ große Differenz hängt jedoch weniger mit der Konfiguration der Moleküle als vielmehr mit ihrer Konstitution zusammen. Bei niedrigeren Konzentrationen sind die Viskositätswerte vergleichbar, erst ab einer Polymerkonzentration von ca. 20 % ist die Viskosität des PLGA unverhältnismäßig höher als die des PLA 1 (↗ 4.1.2 Abb. 18). Dies lässt sich mittels der chemischen Struktur erklären. PLA 1 ist ein Homopolymer, d.h. es hat nur eine Art von Wiederholungseinheit, diese ist identisch mit seiner Monomereinheit. Das bedeutet, dass auch die auftretenden Wechselwirkungen gleich stark ausgeprägt sind. PLGA ist ein Copolymer. Es besteht aus zwei verschiedenen Monomereinheiten und kann deshalb, bedingt durch eine statistische Monomeranordnung, verschiedene Wiederholungseinheiten haben. Es können daher auch die verschiedensten Wechselwirkungen auftreten (z. B. zwischen Glykolid – Glykolid; Glykolid – Lactid; Lactid – Lösungsmittel; etc.), welche unterschiedlich stark sind. Aufgrund all dieser möglichen Kombinationen wechselwirken die PLGA – Moleküle intensiver mit dem Lösungsmittel, was zu einer größeren Aufweitung der Knäule führt, als dies bei den reinen PLA – Molekülen der Fall ist. Das wiederum äußert sich in einer etwas erhöhten Viskosität.

Widersprüchlich zu diesen Erkenntnissen sind die Ergebnisse der praktischen Versuche. Hier ließen sich selbst in sehr hohen Konzentrationen der Polymerlösung mit PLGA Partikel herstellen. Im Gegensatz dazu sind auf den LMK – Aufnahmen des PLA 1 bei einer niedriger konzentrierten Lösung neben Partikeln auch schon einige Fasern zu erkennen (↗ 4.2.3 Abb. 20 & Abb. 24). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass das PLGA während seiner Lagerzeit abgebaut hat. Zwischen den Viskositätsmessungen und den Versuchen zur Partikelbildung vergingen mehrere Monate. Sollte das PLGA tatsächlich abgebaut haben, würde daraus eine niedrigere Molmasse resultieren. Das hätte bei gleicher Polymerkonzentration eine niedrigere Viskosität im Reaktionssystem zur Folge. Die geringere Viskosität ist dann wiederum förderlich für die Entstehung partikulärer Strukturen bei der Ammonolyse. Diese Annahme kann beim Vergleich der Molmassen des Ausgangsmaterials und der Partikel (↗ 4.3.2 Tab. 7) bestätigt werden.

Die gemessenen Viskositäten der drei PLA – Polymere harmonieren, unter Berücksichtigung der für die GPC – Messungen gültigen Fehlerquote von 10 %, hervorragend mit den ermittelten Molmassen. Bei gleicher Polymerkonzentration nehmen die Viskositäten mit steigender Molmasse zu.

Auch die Ergebnisse der Partikelbildungsversuche mit den drei verschiedenen PLA – Typen sind an sich relativ stimmig. Die definierte positive Viskositätsgrenze des PLA 3 ließ sich relativ gut auf die anderen PLA–Typen mit niedrigerer Molmasse übertragen. Bei PLA 1 konnten noch sehr gut bei der berechneten c_{\max} Partikel generiert werden und auch bei PLA 2 sind partikuläre Strukturen entstanden, jedoch zeigen die LMK – Aufnahmen (↗ 4.2.3 Abb. 24), dass der Faseranteil bei PLA 2 den der Partikel übersteigt. Dennoch kann man basierend auf den Untersuchungen der PLA – Polymere sagen, dass die anhand eines Polymertyps gewonnen Erkenntnisse auf Polymere des gleichen Typs, aber mit anderen Molmassen, durchaus übertragbar sind.

Unter den untersuchten Polymertypen stellt das ERS 100 in jeglicher Hinsicht eine Ausnahme dar. Es weist allerdings auch völlig andere Strukturcharakteristika auf. ERS 100 besitzt die niedrigste Molmasse (≈ 6.000 g/mol) und zeigt im Vergleich zu den anderen Polymeren ein außergewöhnliches Viskositätsverhalten. Bereits in niedrigeren Konzentrationen liegen die Viskositäten in der Nähe von PLA 1 und PLGA, die Viskosität einer 15 %-igen ERS 100 – Lösung ist dann schon im Bereich von PLA 2 zu finden. Die Erklärung liegt im Eigenschafts – bzw. Strukturprofil des ERS 100 begründet (↗ 2.2.4). Seine Monomereinheit besitzt verschiedene funktionelle Seitengruppen: eine ionische Amino –, eine Ester – und eine Methylgruppe. Jede funktionelle Gruppe trägt dazu bei, dass das ERS 100 – Molekül im Lösungsmittel mehr Raum benötigt, wodurch sein Anteil am Gesamtvolumen im Vergleich zu dem des Lösungsmittels relativ groß ist. Eine weitere Eigenschaft, die zur hohen Viskosität des ERS 100 beiträgt, ist die sehr gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Die Polymermoleküle wechselwirken u.a. dank ihrer funktionellen Gruppen sehr stark mit den Lösungsmittelmolekülen und können dadurch enorm viel Lösungsmittel aufnehmen. Je länger die Lösungszeit ist, umso mehr Lösungsmittel können die ERS – Knäuel an sich binden. Dies führt zum Anstieg des Volumenanteils am Gesamtvolumen, aus dem ein überproportionaler Viskositätsanstieg resultiert.

Betrachtet man die Ergebnisse der Partikelbildung, so stellt ERS 100 auch hier eine Ausnahme dar. Aufgrund der ermittelten positiven Grenzviskosität müssten Polymerkonzentration von 15 % Partikel entstehen. In den praktischen Versuchen bildeten sich jedoch bereits bei einer 10 % – igen Lösung nur Fasern (↗ 4.2.3 Abb. 23), obwohl η_{sp} in diesem Fall deutlich unterhalb der positiven Viskositätsgrenze liegt. Es sind verschiedenste Erklärungen für dieses Ergebnis denkbar, wie beispielsweise die Monomeranordnung bzw. der Monomertyp selbst. Aufgrund des enormen Bindevormögens könnte die Solvathülle um die Moleküle auch so groß sein, dass der Ammoniak nicht dazu in der Lage ist das Lösungsmittel schnell genug zu spalten oder die Wechselwirkungen zwischen Makromolekül und Lösungsmittelmolekül so stark sind, dass der Ester durch den Ammoniak gar nicht mehr gespalten werden kann.

Die gewonnenen Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass η_{sp} der Polymerlösung erheblichen Einfluss auf die Partikelbildung hat. Es lassen sich ebenfalls konkrete Aussagen darüber treffen, inwiefern und in welchem Maße η_{sp} der Polymerlösung von den Eigenschaften und Strukturen des verwendeten Polymers abhängig ist. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Eigenschaften und Strukturen auf verschiedenste Weise kombiniert werden können und jede neue Kombination die Viskosität des Systems auf andere Art und Weise beeinflussen könnte. Denn die Ergebnisse zeigen auch auf, dass die Erkenntnisse, die man anhand eines Polymers gewonnen hat, zwar relativ gut auf Polymere des gleichen Typs, aber mit anderen Eigenschaften, übertragen lassen, nicht jedoch äquivalent übertragbar sind auf andere Polymertypen, selbst wenn das Eigenschafts – oder Strukturprofil übereinstimmt.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Eigenschaften und Strukturcharakteristika der Ausgangsmaterialien auf unterschiedliche Weise den Partikelbildungsprozess mittels Ammonolyse beeinflussen. Hierfür dienten als Ausgangsmaterialien verschiedene Polymertypen, welche unterschiedliche Eigenschafts – und Strukturprofile aufwiesen.

Der Einfluss der Polymereigenschaften auf die Partikelbildung wurde indirekt basierend auf der Viskosität im Reaktionssystem erforscht. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die Polymereigenschaften als auch deren unterschiedliche Strukturcharakteristika Viskositäts – veränderungen bedingen, welche sich auf den Partikelbildungsprozess auswirken. Anhand praktischer Versuche konnte belegt werden, dass mit steigender Viskosität im Reaktionsansatz es zunehmend schwieriger wird partikuläre Strukturen zu gewinnen. Parallel zur Abnahme des Anteils an Partikeln steigen Faser – und / oder Feinstrukturanteile im Reaktionsansatz.

Anhand des PLAs mit der höchsten Molmasse wurde eine positive Grenzkonzentration und eine positive Viskositätsgrenze definiert. Diese Werte geben die maximale Polymerkonzentration bzw. spezifische Viskosität wider, bei der es noch möglich sein sollte mittels Ammonolyse überwiegend partikuläre Strukturen zu gewinnen. Anschließend wurden diese Werte basierend auf vorher erstellten Viskositätsmessreihen für die anderen Polymere berechnet und die Möglichkeit der Partikelbildung in praktischen Versuchen überprüft. Dabei stellte sich heraus, dass die anhand des PLAs bestimmten Grenzwerte nicht äquivalent auf die anderen Materialien übertragbar sind. Eine relativ gute Übertragbarkeit ist jedoch bei Polymeren, welche zwar unterschiedliche Eigenschaften besitzen, aber zum gleichen Polymertyp gehören, möglich. Im Gegensatz dazu lassen sich die Erkenntnisse nur bedingt auf ein Polymer übertragen, das zu einem anderen Polymertyp gehört, selbst wenn die Eigenschaften (z. B. Molmasse) übereinstimmen.

Dank der gewonnenen Erkenntnisse können zukünftig konkretere Aussagen darüber getroffen werden, in welcher Art und Weise die Eigenschaften und die Struktur eines Ausgangsmaterials die Viskosität der aus ihnen hergestellten Polymerlösungen beeinflussen und welche Auswirkungen das auf den Partikelbildungsprozess mittels Ammonolyse hat. Zudem können die erzielten Ergebnisse zu Vergleichszwecken und als Orientierungshilfe herangezogen werden, falls man zukünftig das Ammonolyseverfahren mithilfe anderer Polymertypen weiter erforschen bzw. optimieren möchte.

6 Quellenverzeichnis

- [1] Albertsson, A. – C.: *Advances in Polymer Science: 157 Degradable Aliphatic Polyesters*. Heidelberg: Springer Verlag, 2002
- [2] Tänzer, W.: *Biologisch abbaubare Polymere*. Stuttgart: Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, 2000
- [3] Röhm (Hrsg.): *EUDRAGIT – Acrylpolymere für gesteuerte Wirkstoffabgabe: Das komplette Programm*. Darmstadt: Röhm GmbH (Hersteller), Jahr unbekannt
- [4] Everett, D. H.: *Grundzüge der Kolloidwissenschaft*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1992
- [5] Czichos, H. (Hrsg.): *Hütte. Die Grundlagen der Ingenieurwissenschaften*. 31. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2000
- [6] Kaiser, W.: *Kunststoffchemie für Ingenieure: Von der Synthese bis zur Anwendung*. 2. Auflage. München: Carl Hanser Verlag, 2007
- [7] Tieke, B.: *Makromolekulare Chemie: Eine Einführung*. 2. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Weinheim: Wiley – VCH Verlag, 2005
- [8] Wintermantel, E.; Ha, S. – W.: *Medizintechnik: Life Science Engineering*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2009
- [9] Braun, D.; Cherdron, H.; Ritter, H.: *Praktikum der Makromolekularen Stoffe: Grundlagen, Synthesen, Modifizierungen, Charakterisierungen*. Weinheim: Wiley – VCH Verlag, 1999
- [10] Wilke, J.; Kryk, H.; Hartmann J.; Wagner, D.: *Theorie und Praxis der Kapillarviskosimetrie: Eine Einführung*. Mainz: Schott – Geräte GmbH (Hersteller), Jahr unbekannt
- [11] Kulicke, W. – M.; Clasen, C.: *Viscosimetry of Polymers and Polyelectrolytes*. Heidelberg: Springer Verlag, 2004
- [12] Schott (Hrsg.): *ViscoSystem® AVS: Applikationsgerechte Viskositäts – Messsysteme für jeden Anwender*. Schott (Hersteller), Jahr unbekannt
- [13] Gerike, S.: *Ammonolyse: Mikropartikelherstellung auf Basis von Milchsäurepolymeren*. Belegarbeit, 2010 (unveröffentlicht)
- [14] Salchinger, S.: *Biokunststoffe: Anwendungsgebiete und Potentiale von Biopolymer – werkstoffen in der Architektur*. Diplomarbeit, 2009
- [15] Rost, S.: *Biologisch abbaubare Block – und Sternpolymere: Neue Synthesewege*. Dissertation, 2004
- [16] Behnken, G.: *Biologisch abbaubare Polyester – Neue Wege mit Bismutkatalysatoren*. Dissertation, 2008

- [17] Hachmann – Thießen, H.: Neue Synthesemethoden für funktionelle, biologisch abbaubare Polyester. Dissertation, 2004
- [18] Dorff, G.: Synthese von Blockcopolymeren aus Polylactid und Polycarbonat. Masterarbeit, 2009
- [19] Sawatzky, H. : Verpackungsmaterialien auf der Basis von Polylactid: Vergleichende Untersuchungen der Eigenschaften statistischer und nicht-statistischer Copolymerer. Diplomarbeit, 2008
- [20] Schulz, D.: Untersuchung des Freisetzungsverhaltens bioabbaubarer parenteraler Depotarzneiformen. Diplomarbeit, 1999
- [21] Grützmann, R.: Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylatüberzüge. Dissertation, 2005
- [22] Müller, R. – J.: Biologisch abbaubare Kunststoffe. *Biologie in unserer Zeit* 2000; Nr. 4, S. 218 – 225
- [23] Mecking, S.: Biologisch abbaubare Werkstoffe – Natur oder Petrochemie ?. *Angewandte Chemie* 2004; Nr. 116, S1096 – 1104
- [24] Grund, S.; Bauer, M.; Fischer, D.: Polymers in Drug Delivery – State of the Art and Future Trends. *Advanced Biomaterials* 2011; Invited Review
- [25] <http://elib.uni-stuttgart.de/opus/volltexte/2001/775/index.html>; Stand 2001; Zugriff 08.12.2010
- [26] <http://eudragit.evonik.com>; Zugriff 25.11.2010
- [27] <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/04H045/t2.pdf>
- [28] www.chemgapedia.de; Stand 2010; Zugriff 25.11.2010
- [29] www.chemie.uni-hamburg.de/tmc/clasen/; Zugriff 10.12.2010
- [30] [www.gds – drolshagen. de/deu/news.html](http://www.gds-drolshagen.de/deu/news.html); Stand 31.08.2009; Zugriff 13.08.2010
- [31] www.european-bioplastics.org; Stand 2011; Zugriff 29.01.2011
- [32] www.hs-augsburg.de/~reppich/LAB/Dateien/Viskosimetrie.pdf; Stand 2002; Zugriff 02.08.2010
- [33] www.iptonline.com/articles/public/DegussaRohmPharmaPolymers.pdf; Zugriff 25.11.2010
- [34] www.plasticseurope.org; Stand 06.09.2010; Zugriff 29.01.2011
- [35] www.roempp.com/prod/; Zugriff 11.12.2010
- [36] www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3834.pdf; Stand 2009; Zugriff 13.08.2010
- [37] Private Vorlesungsunterlagen

Verzeichnis der Abbildungen

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Entwicklung der Kunststoffproduktion | 8 |
| Abb. 2: Weltweite Produktionskapazität von Biokunststoffen | 9 |
| Abb. 3: Produktionskapazitäten bioabbaubare Polymerwerkstoffe | 9 |
| Abb. 4: Prognose Biokunststoffe – Produktion | 10 |
| Abb. 5: Übersicht Kunststoffe (Schwerpunkt thermoplastische KS) | 12 |
| Abb. 6: Überblick für die Herstellung von Drug – Delivery – Systemen verwendeter Polymerklassen. Klassifizierung nach Ursprung (natürlich vs. synthetisch) und Bioabbaubarkeit | 13 |
| Abb. 7: Funktionsprinzip der Partikelbildung mittels Ammonolyse | 16 |
| Abb. 8: Schema der ROP zyklischer Ester. $R = (CH_2)_{0-3}$ und/oder (CHR) | 17 |
| Abb. 9: ROP des Dilactids zu PLA | 18 |
| Abb. 10: Stereoisomere des Dilactids: L,L – , D,L (meso –) – und D,D – Lactid | 18 |
| Abb. 11: Darstellung von PLGA | 19 |
| Abb. 12: Syntheseweg Poly(ϵ – Caprolacton) | 20 |
| Abb. 13: Strukturformel EUDRAGIT RS 100 | 21 |
| Abb. 14: Ubbelohde –Viskosimeter | 25 |
| Abb. 15: Anordnung der optischen Sensoren am Viskosimeter | 25 |
| Abb. 16: Schematische Darstellung einer GPC – Messanordnung | 26 |
| Abb. 17: Schematischer Aufbau eines Laserdiffraktometers | 27 |
| Abb. 18: Darstellung der gemessenen η_{sp} – Werte für verschiedene Polymere in Abhängigkeit von der Konzentration der Polymerlösung | 33 |
| Abb. 19: Fließschema zur Mikropartikelherstellung mit Hilfe des modifizierten Ammonolyseverfahrens | 36 |

| | |
|---|----|
| Abb. 20: LMK – Aufnahmen von Partikelbildungsversuchen mit PLA 3 bei Polymer – konzentrationen von 10 (oben); 10,5(Mitte) und 11 %(unten) | 39 |
| Abb. 21: LMK – Aufnahmen von PLA 1; PLA 2; ERS 100; PCL und PLGA bei c_{\max} , welche basierend auf η_{red} errechnet wurden | 40 |
| Abb. 22: LMK – Aufnahmen von Partikelbildungsversuchen mit PCL bei Polymer – konzentrationen von 10 % (links) und 10,5 % (rechts) | 41 |
| Abb. 23: LMK – Aufnahmen von Partikelbildungsversuchen mit ERS 100 bei Polymer – konzentrationen von 6, 25 % (links), 10 % (Mitte) und 15 % (rechts) | 41 |
| Abb. 24: LMK – Aufnahmen von PLA 1(links) und PLA 2 (rechts)bei c_{\max} , welche basierend auf η_{sp} errechnet wurden | 42 |
| Abb. 25: Partikelverteilung der PLA – Polymere bei c_{\max} (η_{sp}) im Vergleich | 44 |
| Abb. 26: Partikelverteilung von PLA 3 und PCL bei unterschiedlichen Polymer – konzentrationen | 44 |
| Abb. 27: Partikelverteilung von PLA 1 ($c = 28,40$ %) und PLGA ($c = 34,05$ %) | 44 |

Verzeichnis der Tabellen

| | |
|---|----|
| Tab. 1: Übersicht der verwendeten Chemikalien | 28 |
| Tab. 2: Übersicht der verwendeten Geräte | 29 |
| Tab. 3: Ergebnisse der Viskositätsbestimmung (Normalviskosimetrie) | 32 |
| Tab. 4: Berechnung der positiven Grenzkonzentration c_{\max} mittels η_{red} | 38 |
| Tab. 5: Berechnung der positiven Grenzkonzentration c_{\max} mittels η_{sp} | 38 |
| Tab. 6: Übersicht Mikropartikelherstellung | 38 |
| Tab. 7: Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmung (GPC) | 43 |
| Tab. 8: Ergebnisse Partikelgrößenbestimmung (Laserdiffraktometrie) | 43 |

Anhang

Verzeichnis des Anhangs:

| | | |
|-----------|--|----|
| Abb. I | : Klassifizierung Polymere Teil 1 | 57 |
| Abb. II | : Klassifizierung Polymere Teil 2 | 57 |
| Abb. III | : Klassifizierung Polymere Teil 3 | 57 |
| Abb. IV | : Idealisierter CO ₂ – Kreislauf | 58 |
| Abb. V | : Viskositätsmessreihe PLA 1 | 59 |
| Abb. VI | : Viskositätsmessreihe PLA 2 | 59 |
| Abb. VII | : Viskositätsmessreihe PLA 3 | 59 |
| Abb. VIII | : Viskositätsmessreihe PLGA | 60 |
| Abb. IX | : Viskositätsmessreihe ERS 100 | 60 |
| Abb. X | : Viskositätsmessreihe PCL | 60 |
| Abb. XI | : Lichtmikroskop mit Videokamera | 61 |
| Abb. XII | : Laserdiffraktometer LS 13320 | 61 |
| Abb. XIII | : Viskosimetrie – Apparatur für Normalviskosimetriemessungen | 61 |

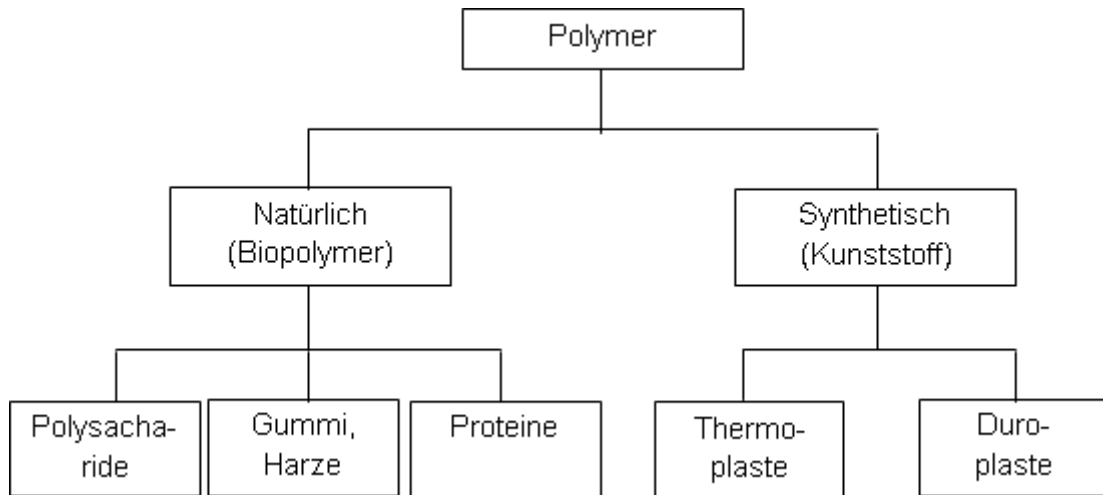


Abb. I: Klassifizierung Polymere Teil 1 (Gerike, 2011; vgl. Tieke, 2005)

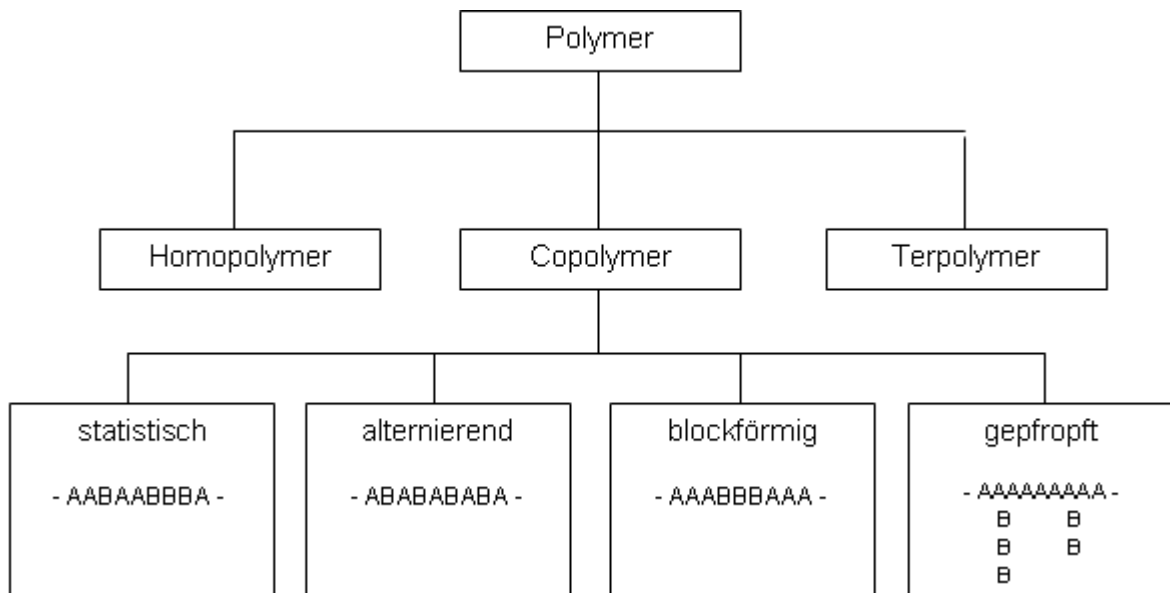


Abb. II: Klassifizierung Polymere Teil 2 (Gerike, 2011; vgl. Tieke, 2005)

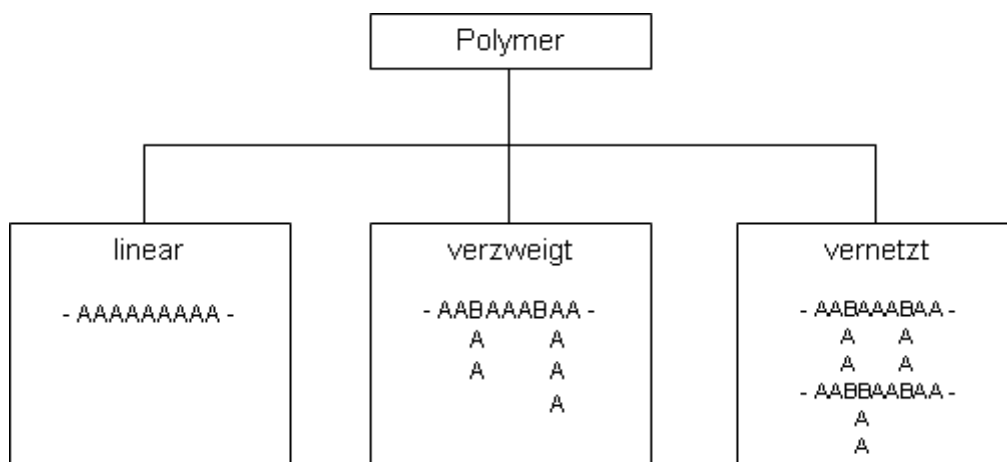


Abb. III: Klassifizierung Polymere Teil 3 (Gerike, 2011; vgl. Tieke, 2005)

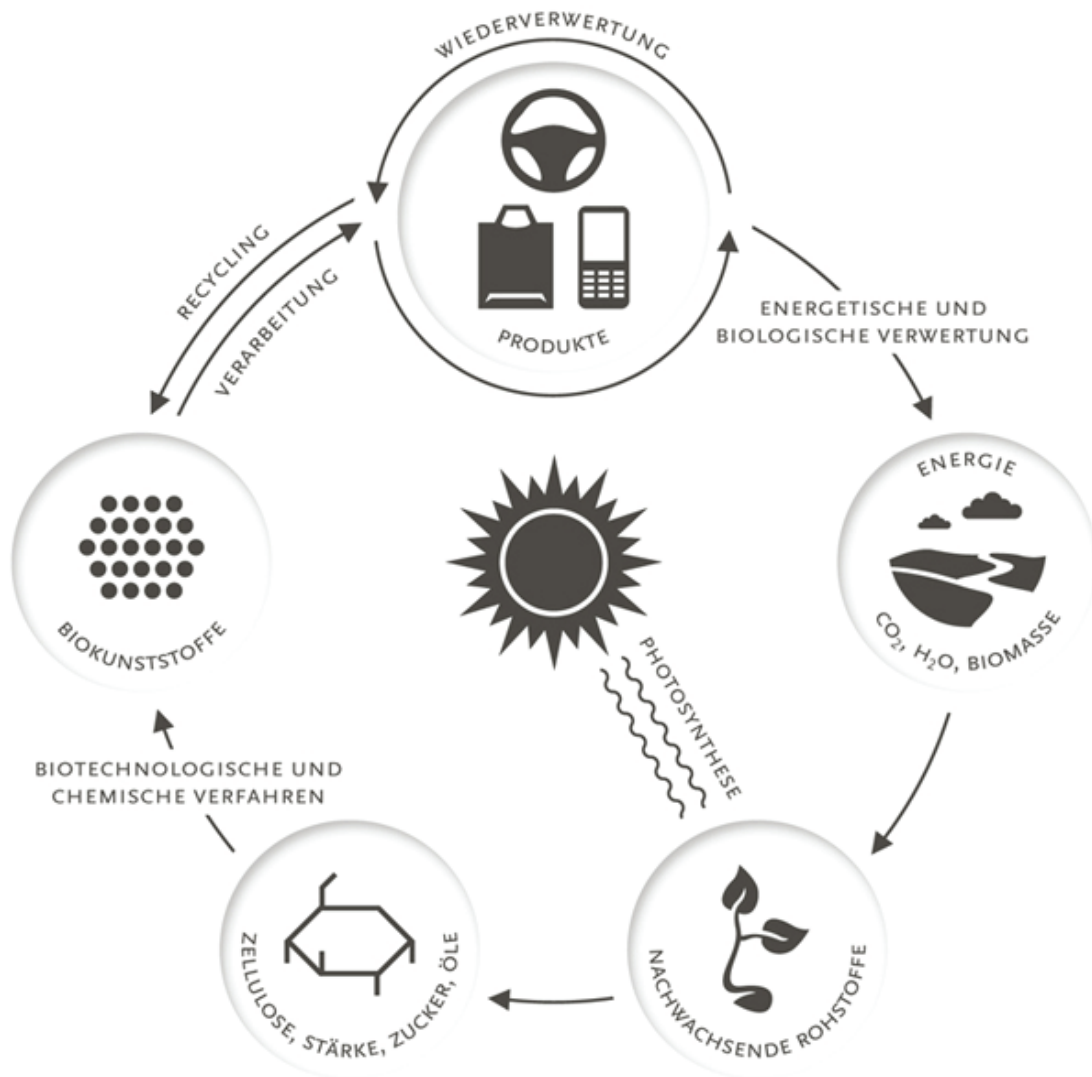


Abb. IV: Idealisierter CO₂ – Kreislauf ([31], 2011)

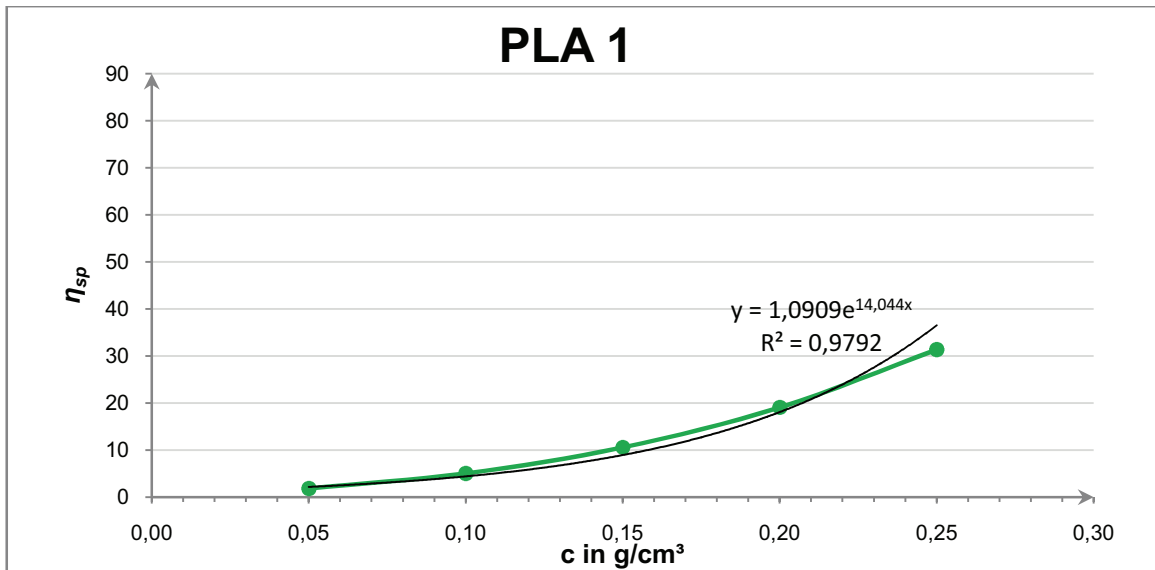


Abb. V: Viskositätsmessreihe PLA 1(Gerike, 2011)

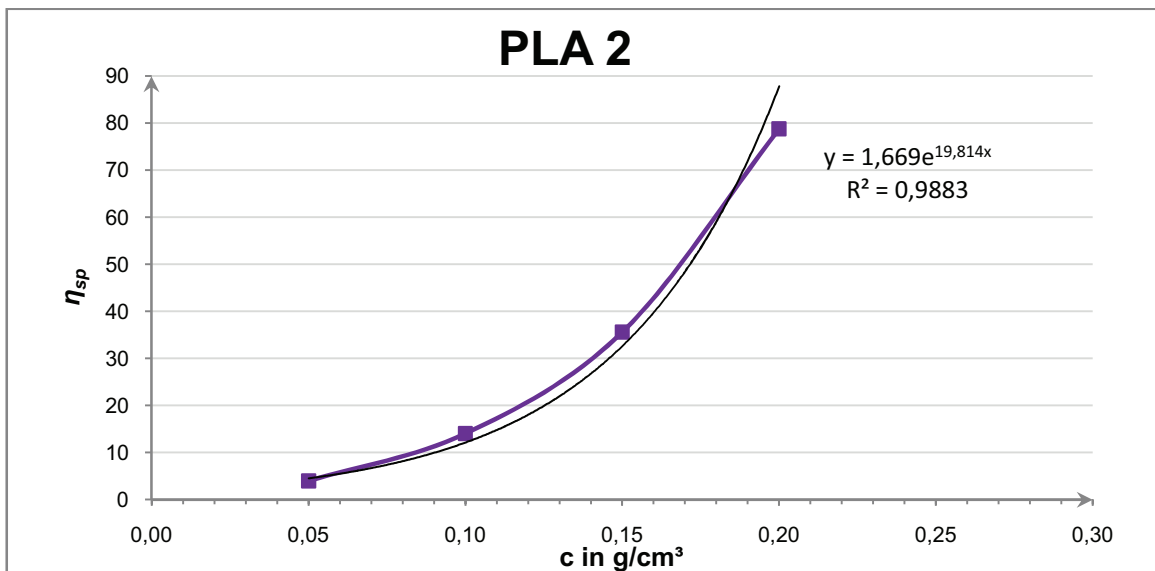


Abb. VI: Viskositätsmessreihe PLA 2 (Gerike, 2011)

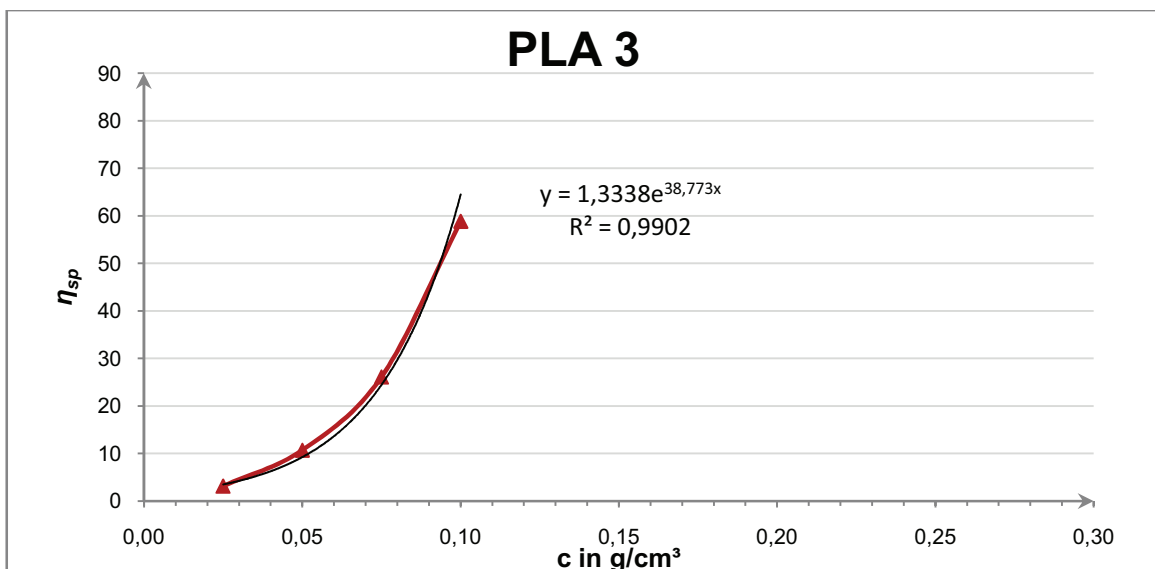


Abb. VII: Viskositätsmessreihe PLA 3 (Gerike, 2011)

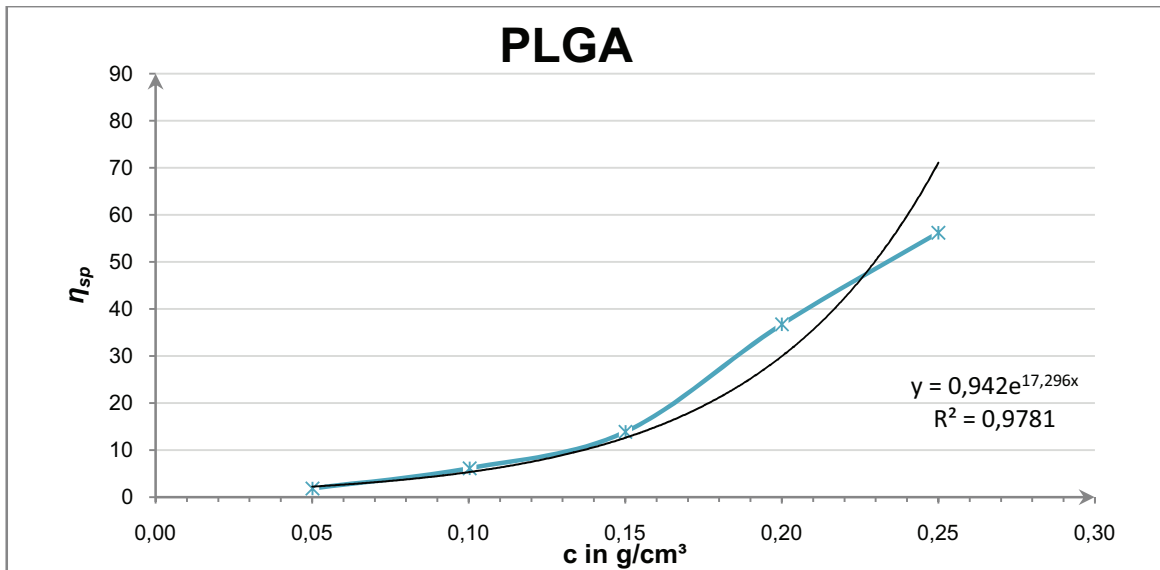


Abb. VIII: Viskositätsmessreihe PLGA (Gerike, 2011)

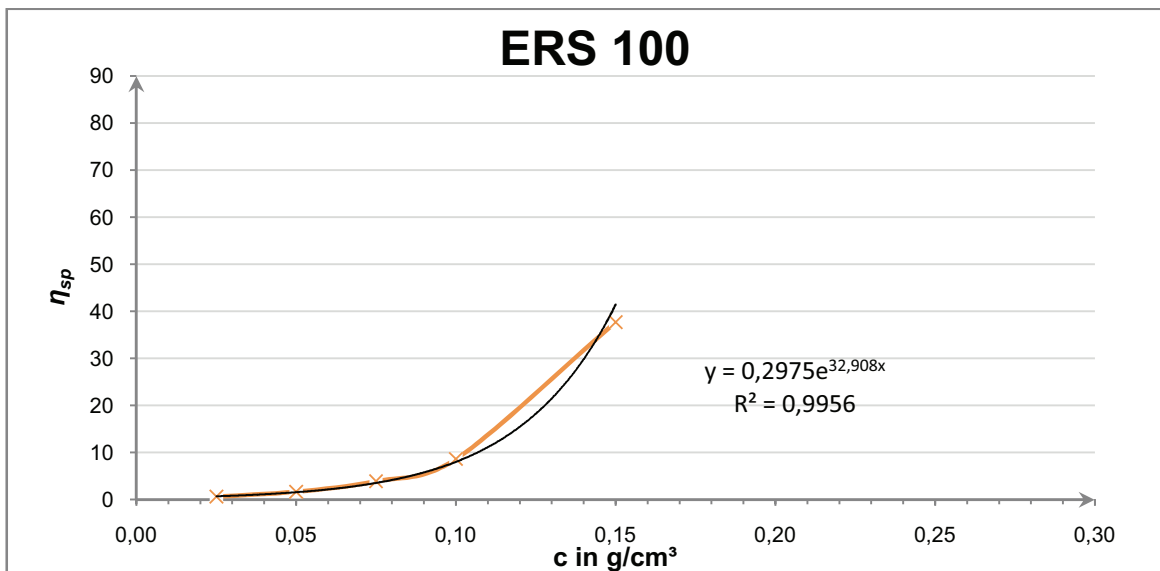


Abb. IX: Viskositätsmessreihe ERS 100 (Gerike, 2011)

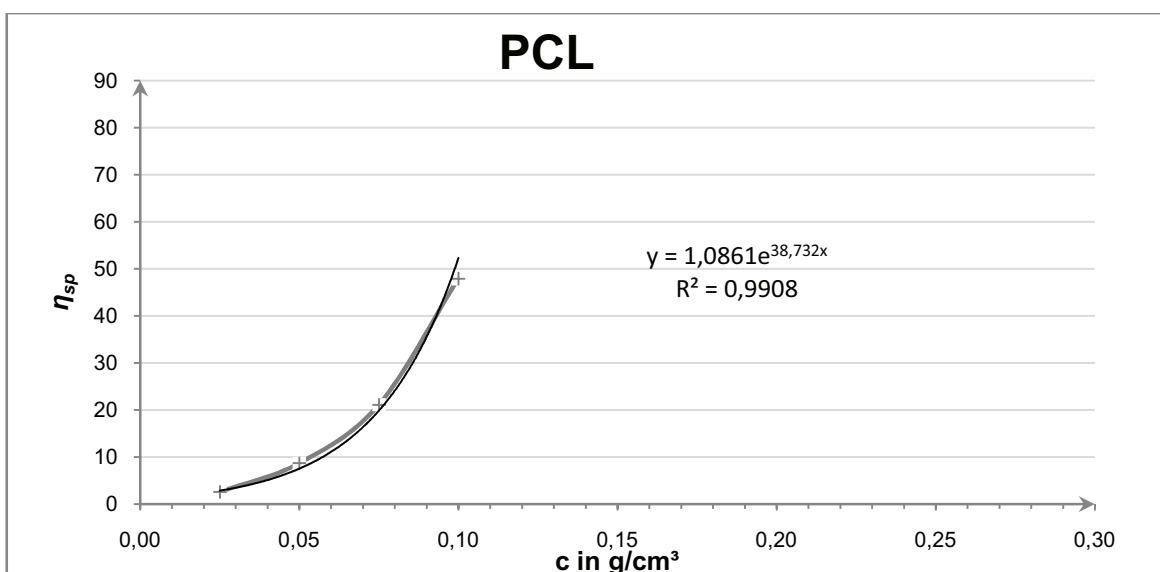


Abb. X: Viskositätsmessreihe PCL (Gerike, 2011)



Abb. XI: Lichtmikroskop mit Videokamera (Gerike, 2010)



Abb. XII: Laserdiffraktometer LS 13320 (Gerike, 2010)



Abb. XIII: Viskosimetrie – Apparatur für Normalviskosimetriemessungen

Erklärung zur selbstständigen Anfertigung der Arbeit

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbständig und ohne Benutzung von anderen als den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen angefertigt habe.

Ort, Datum

Simona Gerike