

Präzisionssynthese bioabbaubarer Polymere**

Christophe M. Thomas* und Jean-François Lutz*

Bioabbaubare Polymere · Biokompatible Materialien · Polymerisationen · Polymere · Primärstruktur

Bei der Entwicklung biokompatibler Polymere und Materialien steht der Syntheschemiker vor einem Dilemma. Nicht selten sollen nämlich solche Materialien einander entgegenstehende Anforderungen erfüllen: Einerseits werden komplexe Eigenschaften und Funktionen gefordert,^[1] andererseits ist immer strengerer Auflagen hinsichtlich Sterilität, Biokompatibilität und In-vivo-Clearance zu genügen. Die Folge ist eine breite Kluft zwischen den interessanten Möglichkeiten, die in der wissenschaftlichen Literatur aufgezeigt werden, und realen biokompatiblen Systemen. So ist nur eine recht geringe Zahl an Polymeren zur Verwendung durch den Menschen zugelassen. In den Biowissenschaften werden vor allem die bioabbaubaren aliphatischen Polyester Polylactid (PLA), Polyglycolid (PGA) und Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA) verwendet.^[2] Diese Polymere werden in vitro und in vivo in Zeiträumen von Wochen bis Jahren hydrolysiert und haben sich, ebenso wie ihre Abbauprodukte, als nicht-toxisch und biokompatibel erwiesen.^[3] In den vergangenen Jahrzehnten wurden daher zahlreiche Homo- und Copolymere aus Milch- und Glycolsäure in einer Vielzahl an Bioanwendungen genutzt, die von kontrollierter Arzneimittelfreisetzung über Gentherapie und regenerative Medizin bis zu Implantaten reichen.^[4] Dabei ist das Copolymer PLGA mit (S,S)- oder *rac*-Milchsäure- und Glycoleinheiten das am häufigsten verwendete Material für Arzneimittelfreisetzungssysteme.

Das Abbauverhalten von PLGA wird von mehreren Parametern beeinflusst, von denen die wichtigsten die Copolymerzusammensetzung, das Molekulargewicht und die Molekulargewichtsverteilung, die Kristallinität und die Struktur des Copolymers sind.^[5] Andere von der Copolymerzusammensetzung abhängige Eigenschaften der Polymermatrix,

z.B. die Glasübergangstemperatur (T_g), wirken sich indirekt auf die Abbaugeschwindigkeit aus.^[5d] So können über Variation des Monomerverhältnisses PLGAs mit vielfältigen Materialeigenschaften und Abbaugeschwindigkeiten hergestellt werden. PLGA wird durch Hydrolyse seiner Esterverknüpfungen abgebaut, wobei die Esterverknüpfungen der Glycolsäureeinheiten hydrolyseempfindlicher sind als die der Milchsäureeinheiten.^[6] Doch die einfache Anpassung der Gesamtzusammensetzung des Copolymers führt nicht für alle Anwendungen zu optimalen Ergebnissen. Beispielsweise kann für anspruchsvolle Anwendungen wie die kontrollierte und ununterbrochene Arzneimittelfreisetzung eine sehr spezifische Abbaukinetik erforderlich sein.

Hauptprobleme bei der zeitgesteuerten Arzneimittelfreisetzung aus bioabbaubaren PLGA-Matrices sind die Gesamtbioverfügbarkeit der freigesetzten Arzneimittel und die schnelle Anfangsfreisetzung aus der Polymermatrix („burst release“).^[7] Auf die schnelle Anfangshydrolyse folgt gewöhnlich der langsame Abbau des restlichen Materials. Damit ist die Herstellung von Mikro- oder Nanopartikeln gewöhnlich mit einem erheblichen Verlust an Arzneimitteltaktivität verbunden.^[8] Es besteht also noch großer Bedarf an einem sicheren und wirkungsvollen System zur Freisetzung labiler und/oder großer Moleküle an spezifischen Zielen. In der Spezialliteratur erscheinen Woche für Woche Untersuchungen von möglichen Alternativen zu PLGA, die Zulassung neuer biokompatibler Polymere ist aber, wie erwähnt, ein langwieriger Prozess, der sich über Jahre hinziehen kann. Daher ist es oft vernünftiger und zielführender, bestehende Strukturen zu optimieren, anstatt neue zu entwickeln. Beispielsweise können über die Feinregulierung der PLGA-Struktur die Geschwindigkeiten der Arzneimittelfreisetzung und des biologischen Abbaus der Partikel sinnvoll eingestellt werden.

Es besteht zunehmendes Interesse an Methoden zur reproduzierbaren und kontrollierten Herstellung von PLGAs. Derzeit werden PLGAs durch direkte Kondensation aus Milchsäure, Glycolsäure und leichten Kondensaten (d.h. kleinen Oligomeren) oder durch Ringöffnungspolymerisation (ROP) der entsprechenden cyclischen Dimere Lactid und Glycolid hergestellt, und zwar üblicherweise durch deren Masscopolymerisation mit Metallalkoxiden als Initiatoren.^[9] Bei diesen Ringöffnungsverfahren sind aber Zahl und Art der zugänglichen Sequenzen durch die dimere Form der ROP-Monomere beschränkt. Außerdem weist durch Copolymerisation dieser Dimere erhaltenes Poly(*rac*-lactid-co-glycolid) (*rac*-PLGA) wegen der weitaus höheren Reaktivität von

[*] Prof. Dr. C. M. Thomas
Chimie ParisTech, UMR CNRS 7223
11 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris (Frankreich)
E-Mail: christophe-thomas@ens.chimie-paristech.fr

Dr. J.-F. Lutz
Precision Macromolecular Chemistry
Institut Charles Sadron, UPR22-CNRS
67034 Strasbourg (Frankreich)
E-Mail: jflutz@unistra.fr

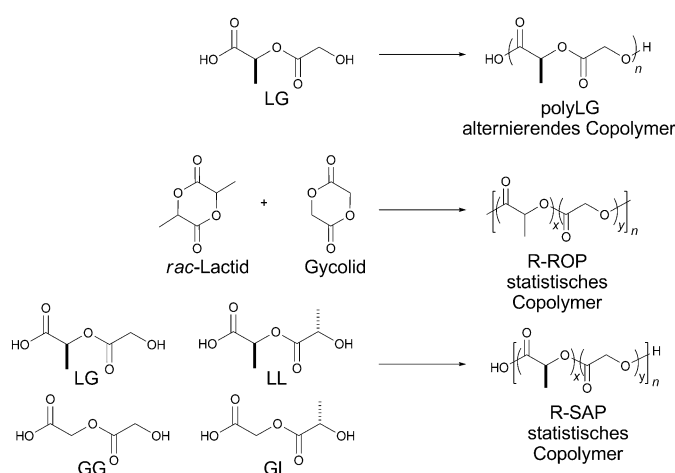
[**] C.M.T. dankt dem ENSCP, dem CNRS und dem französischen Ministerium für Hochschulen und Forschung für finanzielle Förderung. J.F.L. dankt dem CNRS, der Universität Strasbourg, dem International Center for Frontier Research in Chemistry (FRC, Strasbourg) und dem European Research Council (Projekt SEQUENCES – ERC grant agreement 258593) für finanzielle Förderung.

Glycolid und der energetischen Polymerisationsbedingungen einen breiten Zusammensetzungsbereich und einen Aufbau aus statistischen Blöcken auf.^[10]

Die derzeitigen PLGAs sind also keinesfalls optimal, und es besteht sicherlich Bedarf an maßgeschneiderten Strukturen. Allerdings sind bei einfachen aliphatischen Polyestern die Optionen für eine molekulare Optimierung eher eingeschränkt. Tatsächlich können nur wenige makromolekulare Parameter variiert werden, z. B. Kettenlänge, Molekulargewichtsverteilung, Kettenenden, Architektur und Mikrostruktur. Die letztgenannte Option bietet aber Möglichkeiten, die in der aktuellen Forschung zu Polymersynthesen oft unterschätzt werden. An biologischen Polymeren lässt sich erkennen, dass über die Kontrolle der Mikrostruktur einer Kette (d. h. Taktizität und Monomersequenz) hochoptimierte Makromoleküle mit maßgeschneiderten Eigenschaften erhalten werden können.^[11] Diese einfache Strategie könnte auch bei synthetischen Polymermaterialien bedeutende Fortschritte ermöglichen. So wurde bereits gezeigt, dass die Taktizität die Abbaugeschwindigkeiten synthetischer Polyester wesentlich beeinflussen kann.^[12] Stereoreguläre Polymere sind gewöhnlich höher kristallin als ihre ataktischen Analoga und werden daher langsamer abgebaut.

In einer aktuellen Veröffentlichung beschreiben Meyer et al., dass neben der Taktizität auch die Primärstruktur (d. h. die Verteilung der Monomereinheiten in der Copolymerkette) die Abbaueigenschaften von PLGA beeinflusst.^[13] Dieses Ergebnis kommt genau zur rechten Zeit. Kürzlich wurde nämlich vorgeschlagen, dass sequenzkontrollierte Polymere neue Entwicklungslinien in den Materialwissenschaften eröffnen könnten.^[14] Auch wenn bereits einige interessante Möglichkeiten zur Sequenzkontrolle aufgezeigt wurden,^[15] sind experimentelle Belege für den vorteilhaften Einfluss geordneter Monomersequenzen auf Materialeigenschaften noch rar. Die Arbeit von Meyer et al. demonstriert nun einen klaren Zusammenhang zwischen der Monomersequenz und den Polymereigenschaften. Ihre originelle Strategie beruht auf der Polymerisation von Segmer-Aggregaten (SAP; Segmer steht als Kunstwort für Segment + Monomer).^[16] Diese ist zwar weniger effizient als ROP, bietet aber einen einfachen Zugang zu Molekulargewichten, die für biomedizinische Anwendungen geeignet sind. Außerdem entstehen, anders als bei der ROP, hier periodische Copolymere, was eine große Vielfalt an PLGA-Sequenzen zugänglich macht.

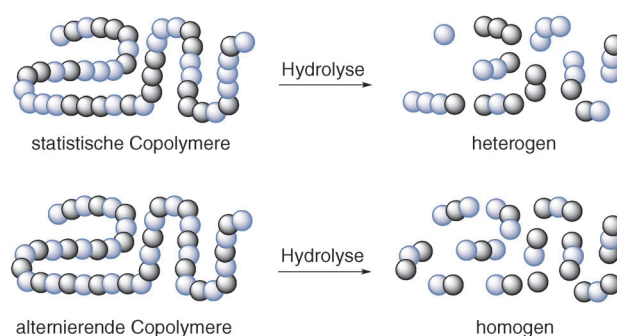
Meyer et al. synthetisierten vier PLGA-Typen mit unterschiedlichen Sequenzverteilungen (Schema 1). Alternierendes Poly(lactid-*alt*-glycolid), polyLG, wurde mit zwei Molekulargewichten (16 und 26 kDa) durch Polykondensation einer dimeren Vorstufe hergestellt (Schema 1). Für Vergleichszwecke wurden ein statistisches 1:1-Copolymer aus Glycolid und *rac*-Lactid durch ROP (R-ROP) sowie ein statistischer Polyester aus Glycol- und stereomerenreiner L-Milchsäure durch Kondensation der dimeren Vorläufermoleküle LG, GG, LL und GL hergestellt (R-SAP; Schema 1). Die erhaltenen Copolymere wurden dann mit einem Standardemulsionsverfahren^[17] zu Mikropartikeln im Größenbereich von 2 bis 4 µm formuliert.^[18] Es zeigte sich, dass das Hydrolyseverhalten von alternierendem PLGA drastisch verschieden von dem der statistischen Analoga ist. Insbe-



Schema 1. Molekülstrukturen von PLGA-Copolymeren, hergestellt durch SAP oder durch ROP. L = Milchsäureeinheit, G = Glycolsäureeinheit.

sondere ist die Gesamt-Abbaugeschwindigkeit des alternierenden Polymers wesentlich kleiner als die der statistischen Analoga. Außerdem werden die sequenzkontrollierten PLGAs mit einem gleichmäßigen Profil abgebaut: Nach einem schnellen Anfangsgewichtsverlust wird der Abbau bemerkenswert linear. Zudem ist der Anfangsgewichtsverlust innerhalb einer gegebenen Zeit kleiner als bei den statistischen Analoga.

Der gleichmäßigere Abbau der sequenzkontrollierten Polymere im Vergleich zu den statistischen Copolyestern wurde auch durch das unterschiedliche thermische Verhalten der Polymere belegt. So verschiebt und verbreitert sich der Glasübergang von polyLG (26 kDa) bei 50 °C im Laufe der Zeit wegen der Abnahme des Molekulargewichts und des Auftretens von Oligomeren. Das Fortbestehen des Übergangs zeigt aber, dass sich das Material nicht wesentlich verändert hat. Auch das Fortbestehen eines schwachen Schmelzübergangs bei 80 °C ist in Einklang mit dem Vorhandensein von kristallinen Sequenzoligomeren, deren Zusammensetzung sich während der Hydrolyse nicht ändert. Als Erklärung dafür, dass das sequenzkontrollierte polyLG langsamer und besser kontrolliert abgebaut wird als die statistischen Analoga, schlagen die Autoren die Gleichförmig-



Schema 2. Hydrolytischer Abbau von PLGA-Typen mit schlecht definierten (oben) bzw. geordneten Monomersequenzen (unten).

keit der Spaltungsstellen vor (Schema 2). Im alternierenden PLGA gibt es nur zwei Arten von Stellen, an denen eine Hydrolyse ablaufen kann, während es in den statistischen Copolymeren eine Vielzahl unterschiedlicher Stellen gibt, sodass ein breiter Bereich an Hydrolysegeschwindigkeiten nicht unwahrscheinlich ist. Das lineare Abbauprofil der sequenzdefinierten Polymere scheint also einstellbar und daher für Anwendungen zur Arzneimittelfreisetzung geeignet zu sein.

Diese vielversprechenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Steuerung von Polymersequenzen eine wirksame Strategie zum Einstellen makromolekularer Eigenschaften ist. Auf dieser Grundlage können maßgeschneiderte bioabbaubare Polymere ins Auge gefasst und mittels SAP oder verwandter Ansätze synthetisiert werden.^[19] Diese neuen Ergebnisse belegen auch, dass für neue Materialien nicht immer chemische Diversität erforderlich ist, denn in der hier vorgestellten Studie wurden für die bereits eingehend untersuchten PLGAs durch neue Ansätze bislang nicht bekannte Eigenschaften erhalten. Die Polymerchemie bietet also weiterhin Raum für Innovation und Verbesserungen im Bereich der hoch regulierten Biowissenschaften.

Eingegangen am 4. Mai 2011

Online veröffentlicht am 26. Juli 2011

- [1] R. Langer, D. A. Tirrell, *Nature* **2004**, 428, 487–492.
- [2] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2006**, 102, 47–90.
- [3] Allerdings können PLGA-Abbauprodukte eine ausgeprägte entzündliche Antwort induzieren; siehe beispielsweise M. D. Baumann, C. E. Kang, C. H. Tator, M. S. Shoichet, *Biomaterials* **2010**, 31, 7631–7639.
- [4] a) J. M. Anderson, M. S. Shive, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 28, 5–24; b) P. X. Ma, J. W. Choi, *Tissue Eng.* **2001**, 7, 23–33; c) A. Hatefi, B. Amsden, *J. Controlled Release* **2002**, 80, 9–28; d) J. Panyam, V. Labhasetwar, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2003**, 55, 329–347.
- [5] a) M. A. Tracy, K. L. Ward, L. Firouzabadian, Y. Wang, N. Dong, R. Qian, Y. Zhang, *Biomaterials* **1999**, 20, 1057–1062; b) C. Witschi, E. Doelker, *J. Controlled Release* **1998**, 51, 327–341; c) M. M. Gaspar, D. Blanco, M. E. M. Cruz, M. J. Alonso, *J. Controlled Release* **1998**, 52, 53–62; d) F. Alexis, *Polym. Int.* **2005**, 54, 36–46.
- [6] Der Gehalt an Glycolsäureeinheiten in PLGA-Copolymeren ist allerdings auf etwa 50 Mol-% beschränkt, da bei einem höheren Gehalt Glycolsäureblöcke entstehen, die die Copolymere in üblichen Lösungsmitteln unlöslich machen.
- [7] a) D. Hofmann, M. Entrialgo-Castano, K. Kratz, A. Lendlein, *Adv. Mater.* **2009**, 21, 3237–3245; b) S. D. Allison, *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 2022–2035.
- [8] a) S. D. Allison, *Expert Opin. Drug Delivery* **2008**, 5, 615–628; b) B. S. Zolnik, D. J. Burgess, *J. Controlled Release* **2007**, 122, 338–344.
- [9] O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6147–6176.
- [10] C. M. Dong, K. Y. Qiu, Z. W. Gu, X. D. Feng, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, 38, 4179–4184.
- [11] N. Badi, J.-F. Lutz, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3383–3390.
- [12] a) C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 165–173; b) M. J. Stanford, A. P. Dove, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 486–494.
- [13] J. Li, R. M. Stayshich, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6910–6913.
- [14] a) N. Giuseppone, J.-F. Lutz, *Nature* **2011**, 473, 40–41; b) J.-F. Lutz, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 84–85; c) J.-F. Lutz, *Polym. Chem.* **2010**, 1, 55–62; d) L. Hartmann, H. G. Börner, *Adv. Mater.* **2009**, 21, 3425–3431; e) H. G. Börner, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, 32, 115–126; f) S. Binauld, D. Dameron, L. A. Connal, C. J. Hawker, E. Drockenmüller, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, 32, 147–168; g) T. Terashima, T. Mes, T. F. A. De Greef, M. A. J. Gillissen, P. Besenius, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4742–4745.
- [15] a) S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9542–9543; b) S. Ida, T. Terashima, M. Ouchi, M. Sawamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10808–10809; c) J. W. Kramer, D. S. Treitler, E. W. Dunn, P. M. Castro, T. Roisnel, C. M. Thomas, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16042–16044; d) K. Satoh, S. Ozawa, M. Mizutani, K. Nagai, M. Kamigaito, *Nat. Commun.* **2010**, 1, 1–6; e) V. K. J. Schmidt, N. Fechner, J. Falkenhagen, J.-F. Lutz, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 234–238.
- [16] Die Autoren haben bereits Methoden zur Herstellung von Wiederholungssequenz-PLGAs entwickelt und NMR-spektroskopisch nachgewiesen, dass die Konformation in Lösung stark sequenzabhängig ist; siehe R. M. Stayshich, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10920–10934.
- [17] R. A. Jain, *Biomaterials* **2000**, 21, 2475–2490.
- [18] Diese Partikelgröße wurde gewählt, um die Tendenz zu autokatalytischem Burst-Verhalten zu minimieren.
- [19] K. Takizawa, H. Nulwala, J. Hu, K. Yoshinaga, C. J. Hawker, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, 46, 5977–5990.