

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf
Dekanat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

An alle
hauptamtlichen Professoren/innen
und Privatdozenten/innen
des Faches Pharmazie der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche
Fakultät

Dekanat

Promotionsangelegenheiten

Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0)211 81 15092
E-Mail: promotionmnf@hhu.de

05.12.2024

Promotionsverfahren von **Frau Apothekerin Charline Hoffmann**
Auslage der Dissertation und Gutachten sowie Termin der mündlichen Prüfung
Anlage: Einseitige Zusammenfassung der Dissertation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Promotionsverfahren wird die Annahme der Dissertation

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

von den Berichterstattenden Juniorprof. Dr. M. Hacker und Prof. Dr. A. Seidlitz beantragt. Sie kann zusammen
mit den Gutachten in der Zeit

vom 14.12.2024 bis 08.01.2025

eingesehen werden. Bitte wenden Sie sich zur Einsicht an das Promotionsbüro (promotionmnf@hhu.de).

Einsprüche gegen diese Dissertation können nur zwei Tage nach der vorgenannten Frist
geltend gemacht werden. Erfolgt kein Einspruch, so gilt die Dissertation als angenommen
(§ 7 Ziffer (5) PO).

Sofern die Dissertation angenommen wird, findet die mündliche Prüfung am

13.01.2025 um 14:00 Uhr

im **Hörsaal 6C** statt. Als Prüferinnen bzw. Prüfer sind vorgesehen:
Prof. Dr. J. Breitzkreutz, Prof. Dr. G. Kojda und Juniorprof. Dr. J. Cramer.

Die Öffentlichkeit ist bei der Befragung zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Amina Diekmann

Zusammenfassung

In der regenerativen Medizin und bei parenteralen Drug Delivery Systemen besteht ein hoher Bedarf an bioabbaubaren Materialien mit anpassbaren Eigenschaften, da die Anforderungen an die Materialeigenschaften für verschiedene Anwendungen individuell sind. Zu den Anforderungen gehören neben der Biokompatibilität für die Anwendung geeignete mechanische Eigenschaften und ein geeignetes Abbauprofil. Bei parenteralen Drug Delivery Systemen stellen die Wirkstoffkompatibilität und ein geeignetes Freisetzungsprofil zusätzliche Anforderungen dar. Kommerziell verwendete bioabbaubare Polymere, wie von der FDA-zugelassenes Poly(Lactid) (PLA) und Poly(Lactid-co-Glycolid) (PLGA), weisen häufig trotz vieler positiver Eigenschaften den Nachteil der Mikroazidität durch saure Abbauprodukte und Bulkerosion auf und können so entzündliche Reaktionen im umliegenden Gewebe und Inkompatibilitäten mit Wirkstoffen verursachen.

In dieser Arbeit wurde eine Plattform bioabbaubarer Oligomere entwickelt, welche vor Allem für die Anwendung als Implantatmaterialien für parenterale Drug Delivery Matrices zum Einsatz kommen soll. Diese neue sog. „TLLA-S-Plattform“ wurde auf Grundlage einer in der Arbeitsgruppe bereits bestehenden Materialplattform weiterentwickelt und sollte auf kovalente Quervernetzung der Biomaterialien verzichten und so eine hohe Kompatibilität mit Wirkstoffen und Zellen erzielen. Die Materialien bestehen aus verschiedenen Bausteinen: einem zwei- oder dreiwertigem Kernalkohol, bioabbaubaren Oligo(L-Lactid)-Domänen (OLLA) und endständigen Fettsäuren (FS). Eine ausreichende mechanische Stabilität der Oligomere bei gleichzeitig geringerem Molekulargewicht sollte durch nicht-kovalente Wechselwirkungen von FS als Endgruppen und durch die Kristallinität der OLLA-Domänen gewährleistet werden.

Die Materialien der TLLA-Plattform wiesen unterschiedlichen Strukturmerkmale auf und wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig synthetisiert und charakterisiert. Je nach Material lag das Molekulargewicht bei 3,5-10 kDa. Die Untersuchungen der thermischen Eigenschaften ergaben einen Schmelzpunkt von 39,1-127,4 °C und eine Glasübergangstemperatur von 16,6-48,1 °C. Aus ausgewählten Oligomeren wurden mittels Formkompressen oder mittels Kolbenextrusion bei erhöhter Temperatur Implantate mit einem Durchmesser von 2 mm hergestellt. Als Modellwirkstoffe wurden Ibuprofen und Triamcinolonacetonid verwendet. In dieser Arbeit stand es im Vordergrund die Auswirkungen der Strukturmerkmale der niedermolekularen Materialien hinsichtlich ihrer thermischen Eigenschaften, sowie ihres Abbau -und Freisetzungsverhalten zu untersuchen. Die Oligomere wurden dazu mit niedermolekularen kommerziellen PLA verglichen.

Die Oligomere wiesen auch bei erhöhten Temperaturen und unter Druck eine gute Verarbeitungsstabilität auf und zeigten somit einen Vorteil gegenüber kommerziellem Poly(L-Lactid) (PLLA). Die thermischen Eigenschaften ließen sich in Abhängigkeit der chemischen Struktur anpassen, wodurch diese Materialien für verschiedene Herstellungsprozesse einsetzbar sind. Der Abbau wurde in vitro bei erhöhter (60 °C) und physiologischer (37 °C) Temperatur untersucht und erfolgte kontinuierlich und ohne Anzeichen einer problematischen Akkumulation saurer Abbauprodukte im Bulk, was auch beim niedermolekularen PLLA beobachtet wurde. Die Implantate aus den Oligomeren wiesen zudem eine höhere mechanische Stabilität als solche aus kommerziellem PLLA mit vergleichbarem Molekulargewicht. Die TLLA-Plattform ermöglichte eine diffusionskontrollierte verlängerte Wirkstofffreisetzung des hydrophoben Triamcinolonacetonids. Diese Eigenschaften in Verbindung mit der Anpassbarkeit der Materialeigenschaften sind vielversprechend für die Anwendung der Oligomere als Matrices für parenterale Drug Delivery Systeme.