

Neue Polymere für die Medizin

Ian Teasdale, Helena Henke, Brigitte Koliander, Gerhard Kern

Polymere, im Alltag als „Kunststoff“ oder „Plastik“ bezeichnet, werden oft als hässlich, umweltverschmutzend, auch als gefährlich dargestellt. Mit dem folgenden Artikel soll ein Unterricht unterstützt werden, der SchülerInnen bei der Erkenntnis hilft, dass aus Makromolekülen aufgebaute Stoffe sehr unterschiedlich sind. Es kann kein allgemeines Urteil über diese Stoffe geben. Zu den Polymeren gehören „Plastik“ und „Kunststoffe“, aber auch natürlich vorkommende Polymere wie z. B. Proteine, Stärke und Cellulose. Es gibt weit gefächerte Anwendungen: Vom Autoreifen bis zu Superabsorbent in Windeln, von Solarzellen bis zu medizinischen Implantaten. Der Schwerpunkt wird in diesem Beitrag auf Anwendungen der Polymere in der Medizin gelegt.

Künstliche Polymere werden heute schon für viele Therapien in der Medizin eingesetzt. Wenig bekannte Beispiele sind der Einsatz als Tablettensprengmittel oder als „Wirkstofftaxi“ (eine kurze Einführung unter: JKU Science Video „Funktionale Polymere machen's möglich“, <https://youtu.be/A5U0o2auOH0> [03.12.2014]). Neue Polymere werden für Bereiche entwickelt, für die kein bisher bekanntes Material geeignet ist.

Folgenden Fragen gehen wir in diesem Artikel nach:

- Welche grundlegenden Denkweisen der Chemie können am Beispiel „Polymere“ vermittelt werden?
- Wie können SchülerInnen zum Thema „Polymere in der Medizin“ hingeführt werden?
- Was gibt es an spannender aktueller Forschung dazu?

Wir haben als Einstieg eine immer wieder gehörte Behauptung gewählt, die viele Laien beunruhigt: Plastik ist giftig.

Ist Plastik giftig?

Man stößt in den Medien immer wieder auf plakative Darstellungen von „Tatsachen“, zum Beispiel auf die Gefahr von Weichmachern in Plastik. Es wird bei vereinfachten Beschreibungen oftmals vermischt, was auf der realen Ebene für Laien sichtbar und erfahrbar ist und wie ChemikerInnen über diese Vorgänge sprechen. Wird beispielsweise eine Chemikerin befragt, so sagt sie, dass „aus Kunststoff hormonähnliche Stoffe gelöst werden können und dass diese in Nahrungsmitteln, im Blut der Menschen und in den Gewässern nachgewiesen werden können“ – tatsächlich eine Erkenntnis, die zum Handeln aufruft und nicht übergangen werden darf. Die Chemikerin weiß allerdings, dass es viele verschiedene Kunststoffe gibt, für sie ist Plastik nicht gleich Plastik. Sie weiß, dass hormonähnlich wirkende Stoffe als

Weichmacher nur manchen Kunststoffen, vor allem PVC, zugegeben werden. Sie denkt die Vorgänge auf einer molekularen Ebene mit. Sie sieht den Aufbau der Polymere aus den langen Ketten der Moleküle vor sich, sie denkt die äußeren Weichmacher, wie Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), als kleinere Moleküle, die zwischen diesen Ketten eingelagert sind.

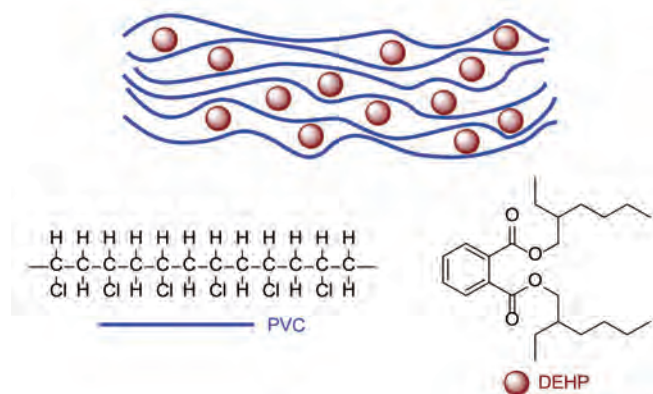


Abb. 1: Wie sich eine Chemikerin PVC mit Weichmachern vorstellen könnte

Sie würde nicht auf die Idee kommen, dass jemand diesen Satz so verstehen könnte, dass „giftiges Plastik“ aus PET-Getränkeflaschen ins Blut geht. Solchen weit verbreiteten Missverständnissen sollte man mit folgenden Argumenten entgegentreten:

Wenn kein **Weichmacher** zum Kunststoff dazugegeben wurde, kann er nicht enthalten sein. Es wäre überhaupt nicht notwendig, Weichmacher zu verwenden, wenn man bereit wäre, einen teureren Kunststoff mit besser geeigneten Anwendungseigenschaften zu nehmen.

Bisphenol A (BPA) wird oft in einem Atemzug mit „Plastik“ genannt – eine Quelle vieler Missverständnisse, vor allem im Bereich von Babyprodukten. BPA ist ein **Restmonomer**, übriggebliebene Grundbausteine des Polymers, also eine Verunreinigung von Polycarbonat und manchen Epoxidharzen mit dem Ausgangsstoff. Es kann de facto nicht aus einem **anderen** Kunststoff gelöst werden, wie oft befürchtet (zum Beispiel aus Getränkeflaschen, die aus PET hergestellt wurden).

Es gilt als Standard in der Pharmakologie und Toxikologie, dass Moleküle mit einem Molekulargewicht von über ca. 500 g mol⁻¹ **nicht** über den Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn gelangen können. Das heißt, per Definition und auch in der Praxis gelangen Polymere nicht in die Blutbahn (ohne dass sie absichtlich injiziert bzw. implantiert worden wären), sondern sie werden vom Körper einfach wieder über die

Exkreme ausgeleitet. Sie gelangen somit nicht zu den inneren Organen, wo Schaden angerichtet werden könnte. Fazit: Es ist äußerst selten, dass das Polymer selbst toxisch ist, sondern die kleinen molekularen Additive oder Verunreinigungen sind giftig, die in hochwertigeren Kunststoffen nicht enthalten sind.

Die Diskussion über die Auswirkungen des Einsatzes von Kunststoffen könnte durch ein grundsätzliches Verstehen der Sichtweise und Sprache der Chemie erleichtert werden. SchülerInnen sollen als Teil ihrer Grundbildung aus dem Chemieunterricht mitnehmen, dass ChemikerInnen „die Kunststoffe“, die im Alltag unter einem Begriff zusammengefasst werden, nochmals viel genauer in weitere Gruppen einteilen und dass sich diese in ganz wesentlichen Eigenschaften unterscheiden. Und sie sollen immer wieder darauf hingewiesen werden, dass in der Chemie die Phänomene auf der **Makroebene** (Plastikfolien aus Polyethen (PE) verrotten auf dem Komposthaufen nicht) mit Vorgängen auf der **molekularen Ebene** (Plastikfolien sind aus Makromolekülen mit sehr stabilen Bindungen aufgebaut) verbunden und erklärt werden [1].

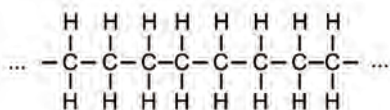


Abb. 2: Plastikfolie aus Polyethen auf dem Kompost (Makroebene). Ausschnitt aus einer Polyethenkette (molekulare Ebene)

Es werden nun Ideen vorgestellt, wie im Unterricht einerseits die Unterschiede zwischen Polymeren auf eine etwas andere Art als bisher üblich erfahren werden können, und andererseits der Zusammenhang zwischen den Phänomenen auf Makroebene und den Vorgängen auf molekularer Ebene thematisiert werden kann.

Nützliche Kunststoffe?

Um die SchülerInnen in das Thema "Polymere und Medizin" einsteigen zu lassen, kann in Gruppen gesammelt werden, welche medizinischen Einsatzmöglichkeiten für Kunststoffe, und im weiteren Sinn Polymere, im und um den menschlichen Körper den SchülerInnen bekannt sind (Arbeitsblatt im Anhang).

Mögliche Ergebnisse dieses Arbeitsauftrags: Pflaster, Brillen, Spritzen, Schläuche, künstliche Augenlinsen, Zähne, künstliche Gelenke, Herzklappen, Infusionsflaschen, künstliche Nähte, Medikamente.

Die SchülerInnen werden unterschiedliches Vorwissen darüber haben, aus welchem Material die abgebildeten Teile (Abbildung siehe Arbeitsblatt im Anhang) sein könnten.

Manche werden weitere Anwendungsbereiche kennen, wenn Familienangehörige betroffen sind: Blutgefäße, Katheter, Bänder, Brustimplantate, ...

Bezüglich der Eigenschaften von Kunststoffen, die in der Medizin Verwendung finden, könnten SchülerInnen auf Folgendes schließen:

- Wesentliche Eigenschaften für alle Materialien, die im menschlichen Körper eingebaut werden: Sie dürfen keine giftigen Substanzen abgeben, sie müssen mit den körpereigenen Zellen verträglich sein und dürfen keine Abwehrreaktionen hervorrufen. Sie müssen spezifische Eigenschaften für den Einsatz besitzen, wie Durchsichtigkeit bei einer Augenlinse, chemische Beständigkeit bei Zahnfüllungen, Festigkeit bei Nahtmaterial.
- Wesentlicher Unterschied zwischen Kunststoffen, die im Körper dauerhaft und solchen, die nur kurzfristig im Körper verbleiben sollen: die **Abbaubarkeit**. Wichtig ist, dass die Stoffe, die nur kurzfristig im Körper verbleiben sollen, zu ungiftigen Stoffen abgebaut werden, die über das Ausscheidungssystem aus dem Körper entfernt werden können. Die Alternative wäre, dass die Teile wieder operativ entfernt werden, was in vielen Fällen eine zusätzliche Belastung darstellt und in manchen Fällen (z. B. bei einer Matrix für sich wieder aufbauendes Gewebe) gar nicht möglich ist.

Für interessierte Personen wird nun auf eine medizinische Anwendung von Polymeren in der Medizin fokussiert und dazu tiefer in die Chemie eingestiegen.

Fokus: Gezielte Wirkstofffreisetzung mit Drug Delivery Systemen

Was ist gezielte Wirkstofffreisetzung? Dabei geht es um Polymere, die Wirkstoffe enthalten, die hauptsächlich an einem bestimmten Zielort im menschlichen Körper über eine bestimmte Zeit abgegeben werden sollen. Drug Delivery Systeme helfen bei der Dosierung von Medikamenten. Jeder von uns hat wahrscheinlich schon Tabletten geschluckt, deren Wirkstoffe mit Hilfe von Polymeren zu einem bestimmten Zeitpunkt im Magen-Darm-Trakt freigesetzt werden. Ein Beispiel: Übliche Schmerzmittel (Diclofenac®, Ibuprofen®), die länger wirken sollen, werden durch Polymerbeschichtungen langsamer, nämlich über mehrere Stunden, freigesetzt, damit die PatientInnen länger schmerzfrei bleiben. Oder Wirkstoffe, die sonst durch den niedrigen pH-Wert im Magen zerstört werden (Erythromycin-Antibiotikum), können durch Beschichtungen, die sich erst im Darm auflösen, geschützt werden. Da das Polymer über den Magen-Darm-Trakt nicht aufgenommen wird, wird der Wirkstoff (in der Regel kleine Moleküle) alleine in die Blutbahn transportiert, das Polymer wird einfach im Exkrement ausgeschieden [2].

Polymere können aber auch die Freisetzung und Verteilung von Wirkstoffen in der Blutbahn beeinflussen. Wie funktioniert das? In diesem Fall kann das Medikament nicht ein-

fach geschluckt werden. Hier gibt es zwei Optionen. Erstens operativ: In diesem Fall ist der Wirkstoff in eine Polymermatrix eingelagert, die allmählich abgebaut wird und dabei den Wirkstoff freigibt. Dafür benötigt man ein abbaubares Polymer, dessen Abbauraten mit der benötigten Freisetzung korrespondiert. Ein gutes Beispiel sind Gliadel® Wafers für die Bekämpfung von Krebs, die aus abbaubarem Polyanhydrid bestehen, und die nach der operativen Entfernung eines Gehirntumors implantiert werden. Diese Methode wird bereits klinisch verwendet.

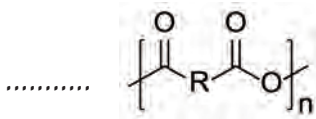


Abb. 3: Polyanhydrid

Die zweite Möglichkeit ist das Injizieren der Wirkstoffe direkt (intravenös) in die Blutbahn (Venentropf). Hierbei können polymerbasierte Drug Delivery Systeme verwendet werden, um zu beeinflussen, wo, wie und wann die enthaltenen Wirkstoffe freigesetzt werden. Damit das funktioniert, muss das Polymer entweder wasserlöslich (damit im Plasma löslich) sein oder in sehr kleine Nanopartikel verpackt werden, die in die Blutbahn eingespritzt werden können. Daraus folgt aber, dass das, was man injiziert hat, auch wieder aus dem Körper hinaus muss, sonst könnte es zu Nebenwirkungen führen. Makromoleküle werden von den Ausscheidungsorganen nicht aus dem Blut entfernt. Daher benötigt man für solche Einsatzmöglichkeiten abbaubare Polymere.

Neue Polymere für die Medizin: Anorganische Polymere

Gesucht: Abbaubare Polymere!

Es ist vielfach bekannt, dass die meisten kohlenstoffbasierten Polymere (Polystyrol, Polyethen usw.) nur bedingt oder gar nicht (biologisch) abbaubar sind: die Plastikfolie aus Polyethen verrottet nicht auf dem Kompost.

Sowohl umgangssprachlich als auch in der wissenschaftlichen Literatur werden die Begriffe **bioabbaubar** (als Kurzform für biologisch abbaubar) und **abbaubar** vermischt. Die meisten künstlichen Polymere bauen durch Hydrolyse ab, d.h. durch eine chemische Reaktion mit Wasser, und sind deshalb streng genommen nicht „bioabbaubar“, sondern einfach abbaubar.

Biopolymere (Stärke, Proteine) gelten als bioabbaubar. Ihr Einsatz in der Medizin ist aber problematisch. Die Bearbeitung und das „Maßschneidern“ der Makromoleküle sind bei Biopolymeren oft schwierig. Ein weiteres Problem ist, dass sie manchmal eine Immunantwort auslösen können.

Bekannte abbaubare künstliche Polymere (meist Polyester wie Polylactid und Polycaprolacton) zeigen nicht immer die geeigneten Eigenschaften für den Wirkstofftransport.

Deshalb beschäftigt man sich aktuell in der Forschung mit **anorganischen** Polymeren (Abb. 4).

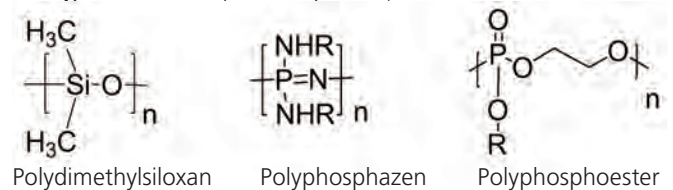


Abb. 4: Verschiedene anorganische Polymere

Polydimethylsiloxan, PDMS, ein Polymer aus der Gruppe der **Silikone**, ist schon jetzt sehr weit verbreitet (Katheter usw.), da es biologisch inert ist. Es ist aber nicht (bio)abbaubar, was für manche Einsatzgebiete gut ist, es aber für den Einsatz in Drug Delivery Systemen ungeeignet macht.

Phosphorhaltige Polymere, wie Polyphosphazene und Polyphosphoester zeigen Eigenschaften, die organische Polymere weit übertreffen. Sie werden durch Hydrolyse am Phosphoratom abgebaut (Abb. 5), wobei man die Abbauraten sehr leicht durch Substitution am Phosphoratom maßschneidern kann. Wenn der Zugang von Wassermolekülen zum Phosphoratom behindert wird, bauen die Polymere langsamer ab [3]. Die Hydrolyse am Phosphoratom führt zu Phosphat. Da Phosphat ein Metabolit ist, der überall vorkommt, ist es für den menschlichen Körper in geringen Konzentrationen unbedenklich.

Vor kurzem wurde gezeigt, dass sich Polyphosphazene sehr gut zur Wirkstofffreisetzung eignen [4]. Unter anderem wurden sie für die gezielte Freisetzung von Chemotherapeutika entwickelt (ein Video, in dem einem Taxilenker erklärt wird, wie dies funktioniert: <https://youtu.be/P1NoyiKQG00> [03.12.2015] MAYBE PALERMO or what E100304 is all about). Ähnlich wie im Magen-Darm-Trakt ändert sich der pH-Wert auch auf dem Weg vom Blutkreislauf bis in die Tumorzellen, wo ein niedriger pH-Wert herrscht [5]. Die Polymere wurden so hergestellt, dass sie bei niedrigerem pH-Wert schneller abbauen, wodurch der Wirkstoff freigesetzt wird. Polyphosphazene mit maßgeschneiderten Abbauraten wurden entwickelt und deren Abbaubarkeit bei unterschiedlichen pH-Werten untersucht (siehe auch die Studie über die Abbaubarkeit von Polymeren [6]).

Noch eine Idee, wie das Thema „Abbaubarkeit von Polyphosphazenen“ von SchülerInnen bearbeitet werden kann.

Arbeiten mit der Studie über die Abbaubarkeit von Polymeren

Eine der Kompetenzen, die SchülerInnen beim Umgang mit konkreten Daten aus aktuellen Forschungen (siehe z. B. [6]) üben können, ist das Lesen der Diagramme, mit denen ForscherInnen Zusammenhänge sichtbar machen. Dazu gibt es im Anhang ein Arbeitsblatt, in dessen Zentrum ein Diagramm aus einer wissenschaftlichen Veröffentlichung über die Abbaubarkeit von Polyphosphazenen steht.

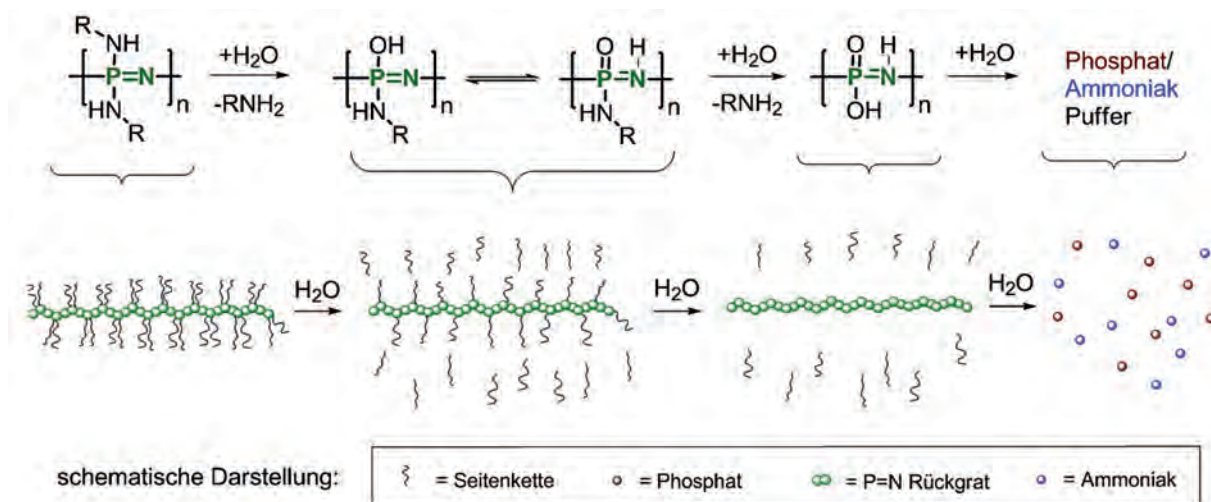


Abb. 5: Abbau eines Polyphosphazenes zu Phosphat und Ammoniak

Tip: Wenn die SchülerInnen einfache chemische Analysen durchführen können (was einerseits die Existenz eines Labors voraussetzt und andererseits einige grundlegende Fertigkeiten der SchülerInnen im Umgang mit Geräten und Chemikalien), so kann man an dieser Stelle auch einen kolorimetrischen Phosphatnachweis (Anleitung im Anhang) durchführen lassen. Damit führt man die SchülerInnen näher an die konkreten Stoffe heran und die Messwerte im angeführten Diagramm werden besser begreifbar.

Und zuletzt:

Lasst uns einen Kunststoff selbst herstellen!

Eine Lerneinheit über Kunststoffe sollte auch die Möglichkeit beinhalten, einen Kunststoff selbst zu synthetisieren. Da Polyphosphazene in einem üblichen Schullabor nicht herzustellen sind (wasserfrei, Schutzatmosphäre, teure Ausgangsstoffe usw.), muss modellhaft auf eine andere Kunststoffsynthese ausgewichen werden.

Die meisten Kunststoffsynthesen sind schwierig, erfordern ein exaktes Befolgen der Anleitungen, einen verantwortungsvollen Umgang mit gefährlichen Chemikalien und benötigen oft teure oder nicht lange haltbare Ausgangsstoffe. Sehr einfach ist dagegen die Herstellung eines Polyesters aus Citronensäure und Glycerin (Anleitung im Anhang). Die beiden Ausgangsstoffe haben jeweils mehrere funktionelle Gruppen in ihren Molekülen, das genaue Mischungsverhältnis ist daher nicht so wichtig wie bei anderen Polykondensationen. Die Ausgangsstoffe sind billig, relativ ungefährlich und leicht erhältlich.

Voraussetzungen: Die SchülerInnen sollen mit einem Brenner umgehen können. Die Reaktion einer Carbonsäure mit einem Alkohol zu einem Ester soll den SchülerInnen bekannt sein, um die Bildung eines Polyesters verstehen zu können.

Auch hier ist der bewusste Wechsel zwischen der Makroebene und der Ebene der Atome und Moleküle wichtig. Der Kunststoff, der entsteht, ist zu Beginn dickflüssig und lässt sich zu Fäden ziehen. Auf der Ebene der Moleküle kann man dies mit den entstandenen Makromolekülen erklären.

Modelle dieser Makromoleküle kann man aus den Molekülen der Ausgangsstoffe herstellen, in dem man immer eine Alkoholgruppe und eine Carbonsäuregruppe miteinander unter Wasserabspaltung reagieren lässt.

Damit ist der Kreis geschlossen.

Das Wesentliche, das die SchülerInnen mitnehmen sollen:

Kunststoff ist nicht gleich Kunststoff, und Polymere sind viel mehr als nur Kunststoff. Polymere haben unterschiedliche Eigenschaften und sie haben unterschiedlich gebaute Moleküle. Und wie immer in der Chemie wird versucht, Eigenschaften und Reaktionen der Stoffe auf der Makroebene über das Verhalten der Atome, Moleküle und Ionen auf der molekularen Ebene zu erklären und vorherzusagen.

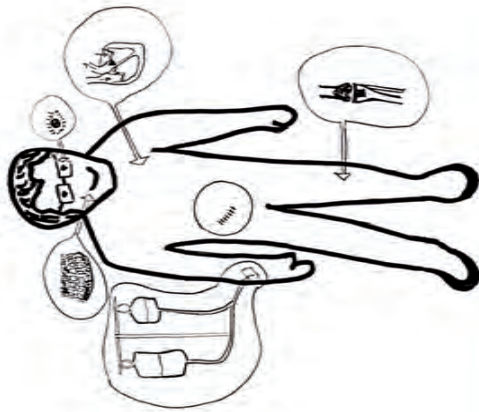
Literatur

- [1] Johnstone, A. H. (1982): Macro- and Microchemistry, School Science Review (1982) 64, S. 377–379.
- [2] Perry J.; Chambers A.; Spithoff K.; Laperriere N. (2007). Gliadel wafers in the treatment of malignant glioma: a systematic review, Curr Oncol. Oct, 14 (2007) 5, S. 189–194.
- [3] Teasdale, I.; Brüggemann, O. (2013). Polyphosphazenes: Multifunctional, Biodegradable Vehicles for Drug and Gene Delivery, Polymers, 5 (2013) 1, S. 161-187.
- [4] Teasdale, I.; Wilfert, S.; Nischang, I.; Brüggemann, O. (2011). Multifunctional and biodegradable polyphosphazenes for use as macromolecular anti-cancer drug carriers, Polym. Chem., 2 (2011) 4, S. 828-834.
- [5] Haag, R.; Kratz, F. (2006). Polymer Therapeutics: Concepts and Applications, Angew. Chem. Int. Ed., 45 (2006) 8, S. 1198-1215.
- [6] Wilfert, S.; Iturmendi, A.; Schoefberger, W.; Kryeziu, K.; Heffeter, P.; Berger, W.; Brüggemann, O.; Teasdale, I. (2014). Water-soluble, biocompatible polyphosphazenes with controllable and pH-promoted degradation behavior, J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem, 52 (2014) 2, S. 287-294.

Polymere in der Medizin

Arbeitsauftrag 1

Identifizieren Sie in den Abbildungen Gegenstände aus Kunststoff, die der Heilung von Wunden, dem Ausgleich von Fehlfunktionen des menschlichen Körpers, dem Ersatz von zerstörtem Gewebe dienen, und benennen Sie diese! Nennen Sie weitere medizinische Hilfsmittel aus Kunststoff!



Arbeitsauftrag 2

- Zählen Sie Eigenschaften auf, die ein Material besitzen muss, das im Körper auf Dauer verbleiben soll!
- Zählen Sie Eigenschaften auf, die ein Material besitzen muss, das nur kurzfristig im Körper eine Funktion übernehmen soll, wie eine künstliche Naht (ohne dass diese Naht durch einen weiteren Eingriff entfernt wird).
- Vergleichen Sie die Eigenschaften! Suchen Sie gemeinsame Eigenschaften und unterschiedliche Eigenschaften von Materialien für diese beiden Anwendungsgebiete!

Phosphatnachweis mit Ammoniummolybdat

Sicherheit



Die schwefelsaure Ammoniummolybdat-Lösung ist ätzend, Schutzbrille tragen!

Geräte

5 Stück 100 mL Kolben, 10 mL Pipette, 5 mL Pipette, 1 mL Pipette, eventuell: Photometer

Chemikalien

Angesäuerte Ammoniummolybdat Lösung (Achtung, ätzend!)

Hergestellt von der Lehrperson oder fertig gekauft: 25 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 175 mL destilliertem Wasser lösen; 280 mL konzentrierte Schwefelsäure langsam zu 400 mL destilliertem Wasser zugeben, wird heiß! Abkühlen lassen; beide Lösungen mischen, auf 1 L verdünnen

Phosphatlösungen als Standards

Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung 0,01 g/L, 0,075 g/L, 0,050 g/L, 0,025 g/L bezogen auf P

Ammoniummolybdat $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$		Achtung!	H: 315-319-335 Verursacht schwere Augenreizung
Schwefelsäure konz.		Gefahr!	H: 314-290 Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.
Ascorbinsäure			
Kaliumdihydrogenphosphat			

Phosphat(V)-Ionen reagieren mit Ammoniummolybdat zu einem farbigen Komplex. Die Reaktion wird in einer sauren Lösung mit einem Überschuss an Ascorbinsäure durchgeführt. Die Reaktion kann entweder quantitativ mit Hilfe eines Photometers (bei 650 nm) oder halbquantitativ durch den optischen Farbvergleich ausgewertet werden.

Durchführung

Der Nachweis sollte zuerst mit den vier Standards und danach mit der unbekanntem Probe durchgeführt werden.

5 mL der Phosphatlösung bzw. der Probe werden in einem 100 mL Kolben mit 10 mL destilliertem Wasser und 1 mL Ammoniummolybdat Lösung vermischt. Eine Spatelspitze Ascorbinsäure wird zugefügt. Die Mischung wird vorsichtig erhitzt und zum Sieden gebracht. die Lösung sollte sich bei der Anwesenheit von Phosphat blau verfärben. Abkühlen lassen.

Die Farbtiefe/Absorption der unbekanntem Probe wird mit den Standards verglichen. Dazu entweder in Küvetten füllen und die Absorption bei 650 nm messen (wenn ein Photometer zur Verfügung steht) oder in Mikrotiterplatten jeweils 1 mL der blauen Lösungen einfüllen und die Farben vergleichen.

Einsatz von Polymeren in der Krebstherapie

INFOTEXT: Vor kurzem wurde gezeigt, dass sich Polyphosphazene sehr gut für die gezielte Freisetzung von Chemotherapeutika eignen (Teasdale et al., 2011). Ähnlich wie im Magen-Darm-Trakt (Blut pH 7,4, im Magen pH 1-2 und im Darm pH 8) ändert sich der pH-Wert auch auf dem Weg vom Blutkreislauf bis in die Tumorzellen, wo ein niedriger pH-Wert herrscht (Haag & Kratz, 2006). Die Polyphosphazene wurden so hergestellt, dass sie bei niedrigerem pH-Wert schneller abbauen (Wilfert et al., 2014). Dadurch wird der Wirkstoff nicht schon im Blut, sondern erst beim Tumor freigesetzt (Haag & Kratz, 2006). Die Hydrolyse am Phosphoratom führt zu Phosphat. Phosphat kann man sehr leicht nachweisen. Daher lässt sich die Abbaureate durch den Anstieg des Phosphatgehalts bestimmen.

Die folgende Abbildung ist aus einer Studie über die Abbaubarkeit von Polyphosphazenen entnommen (Wilfert et al., 2014).

Arbeitsauftrag

Interpretieren Sie das folgende Diagramm im Hinblick auf die Eignung von Polyphosphazenen als Wirkstofftransporter in der Krebstherapie!

Nutzen Sie die unten stehenden Fragen als Hilfe, wenn Sie in einem ersten Schritt keinen Zugang zur Abbildung finden!

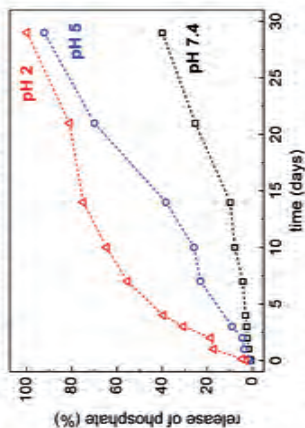


Abbildung: Freisetzung von anorganischem Phosphat bei der Hydrolyse von Polyphosphazenen in wässriger Lösung bei pH 2, pH 5 und pH 7,4, mit UV-Vis Spektroskopie detektiert (Wilfert et al., 2014)

1. Welche Größe ist auf der waagrechten Achse aufgetragen?
2. Welche Größe ist auf der senkrechten Achse aufgetragen?
3. Weshalb kann man aus der Darstellung herauslesen, dass das Polyphosphazen bei pH 2 schneller abgebaut wird als bei pH 7,4?
4. Was bedeutet das Ergebnis für den Einsatz von Polyphosphazenen als Wirkstoff-Transporter in der Krebstherapie?

Literatur

- Teasdale, I.; Wilfert, S.; Nischang, I.; Bruggemann, O. (2011). Multifunctional and biodegradable polyphosphazenes for use as macromolecular anti-cancer drug carriers, *Polym. Chem.*, 2 (2011) 4, S. 828-834.
- Haag, R.; Kratz, F. (2006). *Polymer Therapeutics: Concepts and Applications*, Angew. Chem. Int. Ed., 45 (2006) 8, S. 1198-1215.
- Wilfert, S.; Iturmendi, A.; Schoeberger, W.; Kryeziu, K.; Heffner, P.; Berger, W.; Bruggemann, O.; Teasdale, I. (2014). Water-soluble, biocompatible polyphosphazenes with controllable and pH-promoted degradation behavior, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 52 (2014) 2, S. 287-294.

Polyestersynthese

Sicherheit



Citronensäure ist ätzend, Schutzbrille tragen!

Geräte

Reagenzgläser, Spatel, Pipette, Reagenzglasständer, Holzstab, Brenner, Waage, Lineal

Chemikalien

Citronensäure 2-Hydroxypropan-1,2,3-tricarbonsäure	⚠	H-Sätze H319 Verursacht schwere Augenreizung
Glycerin Propan-1,2,3-triol		H: 314-290 Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

Durchführung

Aus Citronensäure und Glycerin kann ein Polyester hergestellt werden. Die Vorgehensweise dabei ist einfach: Citronensäure und Glycerin werden in einem trockenen Reagenzglas mit einem Holzspieß gemischt und über einer Brennerflamme erhitzt.



Füllen Sie ein Reagenzglas wie in der Abbildung mit Citronensäure. Geben Sie vorsichtig (klebt an der Wand!) einen Tropfen Glycerin dazu. Nehmen Sie eine Holzklammer als Halter und erhitzen Sie die Mischung über dem Brenner. Rühren Sie mit dem Holzstab dabei um! Die Mischung wird über dem Brenner erhitzt, bis die Stoffe schmelzen und zu einem zähen Produkt reagieren.

Beobachtung

Beschreiben Sie genau, was Sie im Verlauf der Reaktion beobachten!

Interpretation

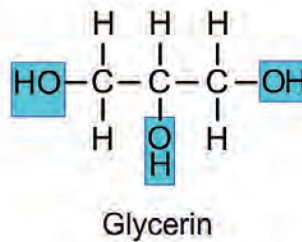
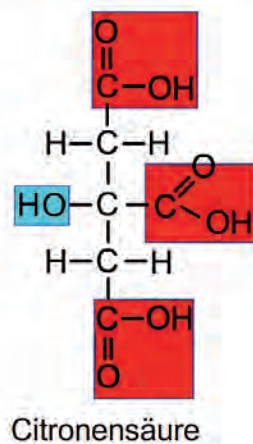
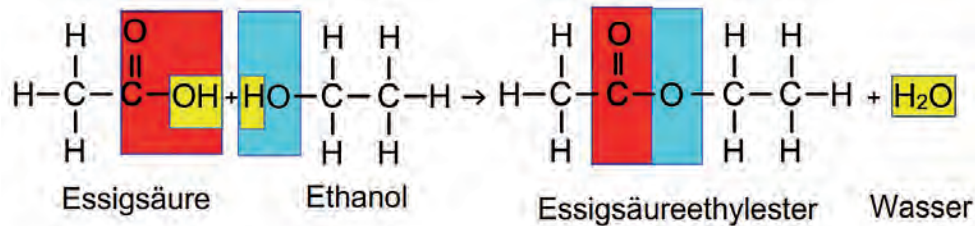
Erklären Sie die Beobachtungen durch Vorgänge auf der Ebene der Moleküle und Atome!

Weiterführende Versuche

Formulieren Sie weitere Fragestellungen, denen Sie nachgehen könnten!

Hilfekarte zur Interpretation

In der Abbildung wird die Bildung eines Esters aus Essigsäure und Ethanol dargestellt. Darunter sehen Sie vereinfachte Formeln von Citronensäure und von Glycerin. Die Alkoholgruppen sind blau, die Carbonsäuregruppen sind rot eingezeichnet.



Arbeitsauftrag

- 1) Erläutern Sie, weshalb sich aus Glycerin und Citronensäure ein Polyester bilden kann!
- 2) Skizzieren Sie auf einem leeren A4-Blatt einen möglichen Ausschnitt aus einem Polyestermolekül, das sich bei der Reaktion von Citronensäure- mit Glycerinmolekülen bilden könnte! Verbinden Sie dazu mindestens vier Ausgangsmoleküle!

Hilfekarte für mögliche weitere Fragestellungen

- Wie beeinflusst das Verhältnis der beiden Ausgangsstoffe die Eigenschaften des Endprodukts?
- Durch welche Bedingungen (Temperatur, Dauer des Erhitzens usw.) kann man die Reaktion beeinflussen?
- Welche Eigenschaften hat der gebildete Polyester?
- Kann man Glycerin durch Ethylenglycol (Ethan-1,2-diol) oder andere Alkohole ersetzen?