



Vorlesung

Chemie in der Medizin

*Axel Schulz
Institut für Chemie
Anorganische Chemie
der Universität Rostock
2011*



Inhalt der Vorlesung

Anorganische Polymere



Anorganische Polymere

Anorganische Polymere enthalten in der Polymerhauptkette keine Kohlenstoffatome, sondern andere Elemente wie z.B. Aluminium, Bor, Silicium, Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff, Schwefel oder Kombinationen dieser Elemente. Anorganische Polymere sind z.B. Poly(bornitride), Polyphosphate, Polyphosphazene, Polysilane, Polysiloxane, Polysulfazene und Polysulfide. Einige dieser Polymere besitzen äußerst ungewöhnliche Eigenschaften.

- Polyphosphazene
- Polysiloxane, Silikone
- Polysilane



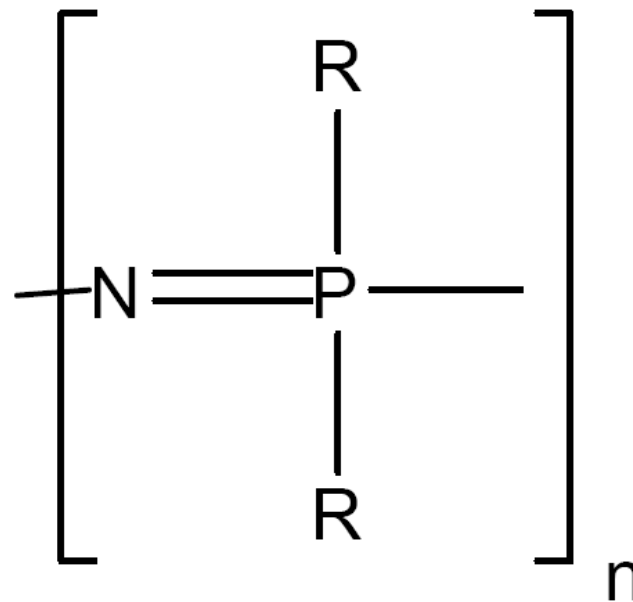
Polyphosphazene

Allgemeines

Polyphosphazene sind die umfangreichste Klasse anorganischer Makromoleküle. Etwa 300 verschiedene Polymere dieses Typs wurden bereits synthetisiert, es kommen ständig neue hinzu.

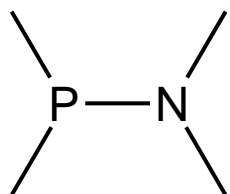
Allgemeine Strukturformel

R = organische, metallorganische oder anorganische Seitengruppe

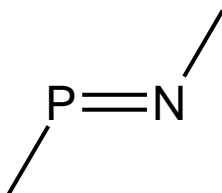




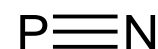
Nomenklatur



Aminophosphane



Iminophosphane



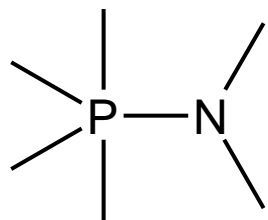
Nitridophosphan

+III

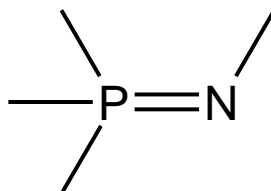
Phosphazane

Phosphazene

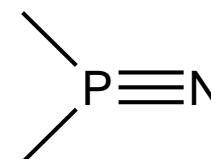
Phosphazine



Aminophosphorane



Iminophosphoran



Nitridophosphoran

+V

- Kationen: keine
- Neutralspezies: P_3N_5 , $(\text{PN})_n$, $\text{P}(\text{N}_3)_3$, $\text{P}(\text{N}_3)_5$, $\text{P}_3\text{N}_{21} = [\text{PN}(\text{N}_3)_2]_3$
- Anionen: formal PN_4^{7-} , $\text{P}_3\text{N}_9^{12-}$, $\text{P}_4\text{N}_{10}^{10-}$, $[\text{PN}_2^-]_n$ (polymeres Anion)

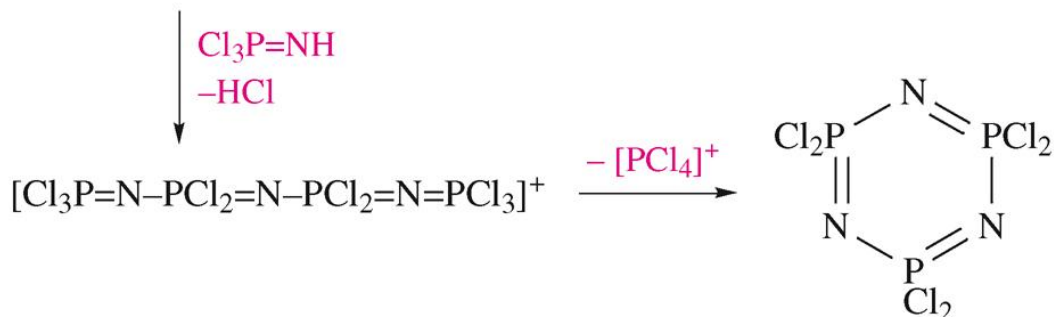


Phosphazene - Darstellung

1834 *Liebig und Wöhler.*

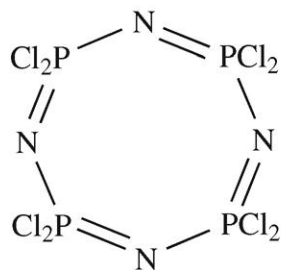
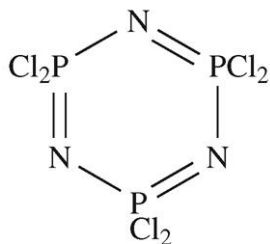


Polymer vs. Makromolekül

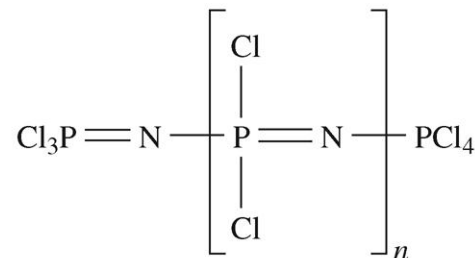




Poly-/Oligo-Phosphazene



cyclische

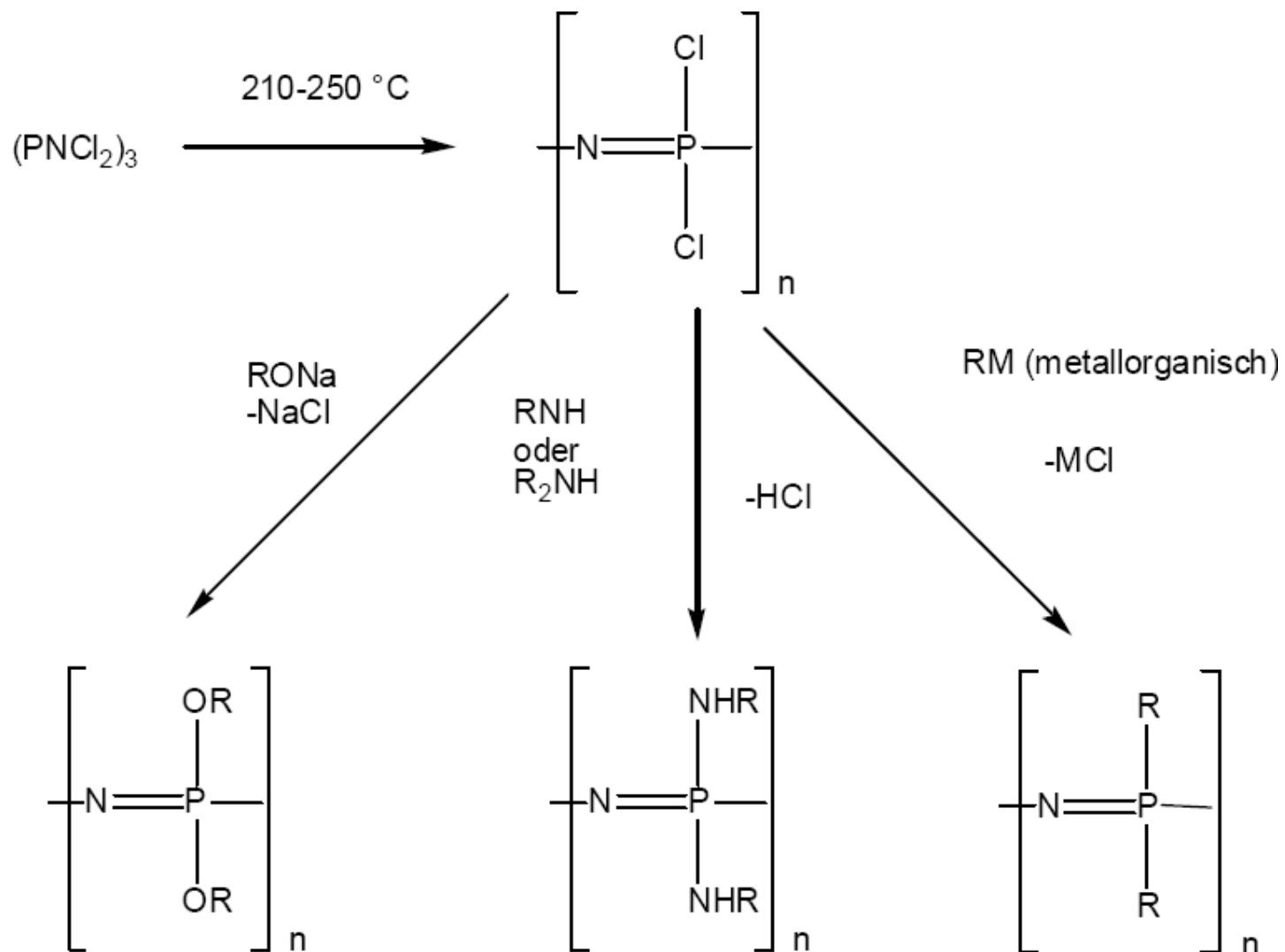


lineare (Ketten)

Die Polymerhauptkette der Polyphosphazene besteht aus alternierenden Phosphor- und Stickstoffatomen. An jedes Phosphoratom sind **zwei weitere Substituenten** gebunden. Jedes Makromolekül besitzt typischerweise **15 000** oder mehr wiederkehrende Einheiten. Damit werden Molmassen von **2-10 Mio.** erreicht. Polyphosphazene enthalten keine Einzel- und Doppelbindungen, alle Bindungen sind fast gleich lang.



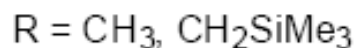
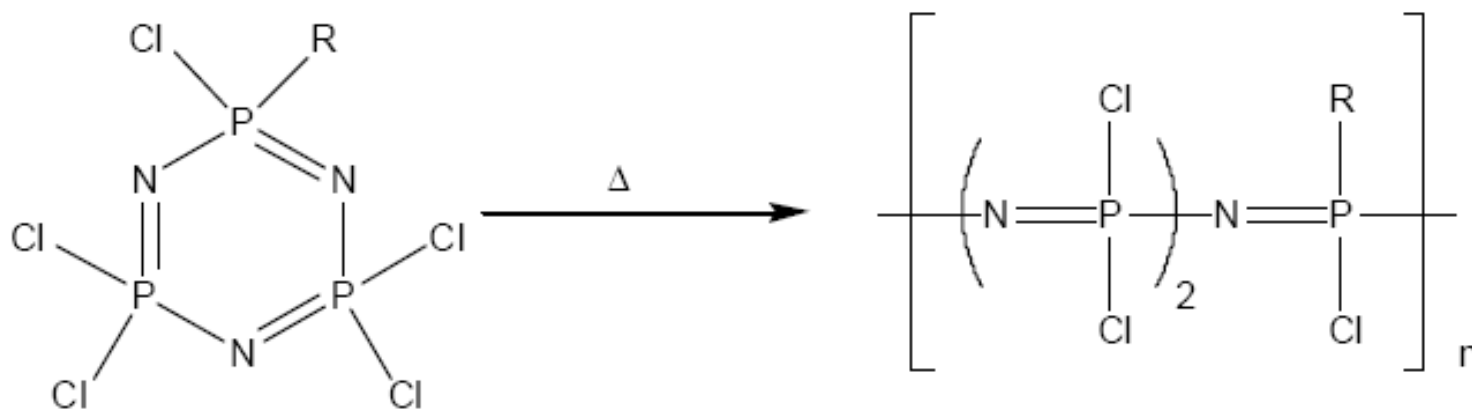
1. Substitution am Polymer





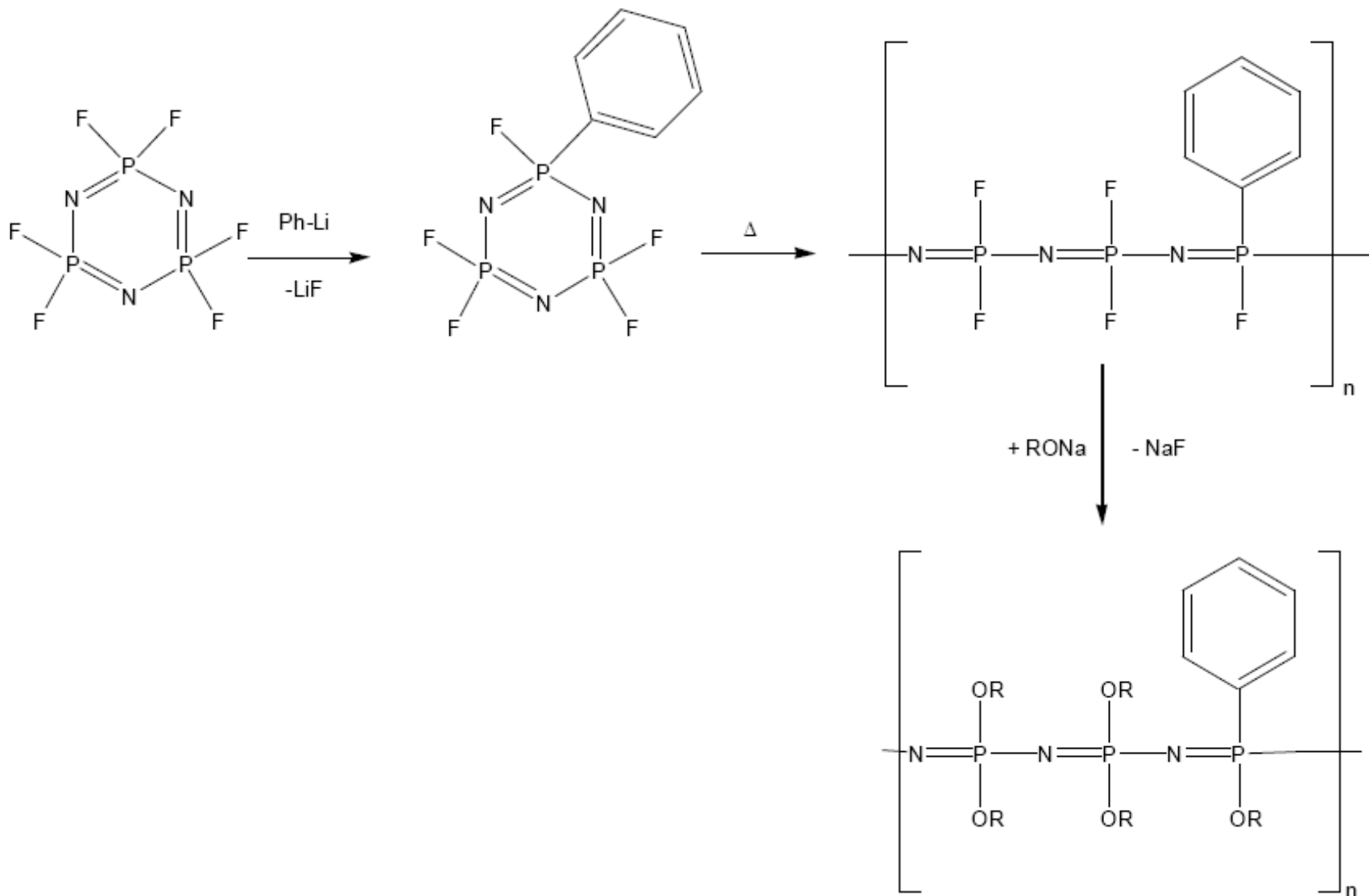
2. Polymerisation von substituierten Cyclophosphazenen

Die Einführung von organischen oder metallorganischen Resten ist häufig mit einer teilweisen Spaltung der Polymerkette verbunden. Außerdem gelingt es nicht immer, eine vollständige Substitution des Halogens im Polymer zu erreichen. Zur Umgehung dieser Probleme kann man Chlor- oder Fluor-substituierte Cyclophosphazene mit metallorganischen Reagenzien umsetzen und diese anschließend einer Polymerisation unterziehen.



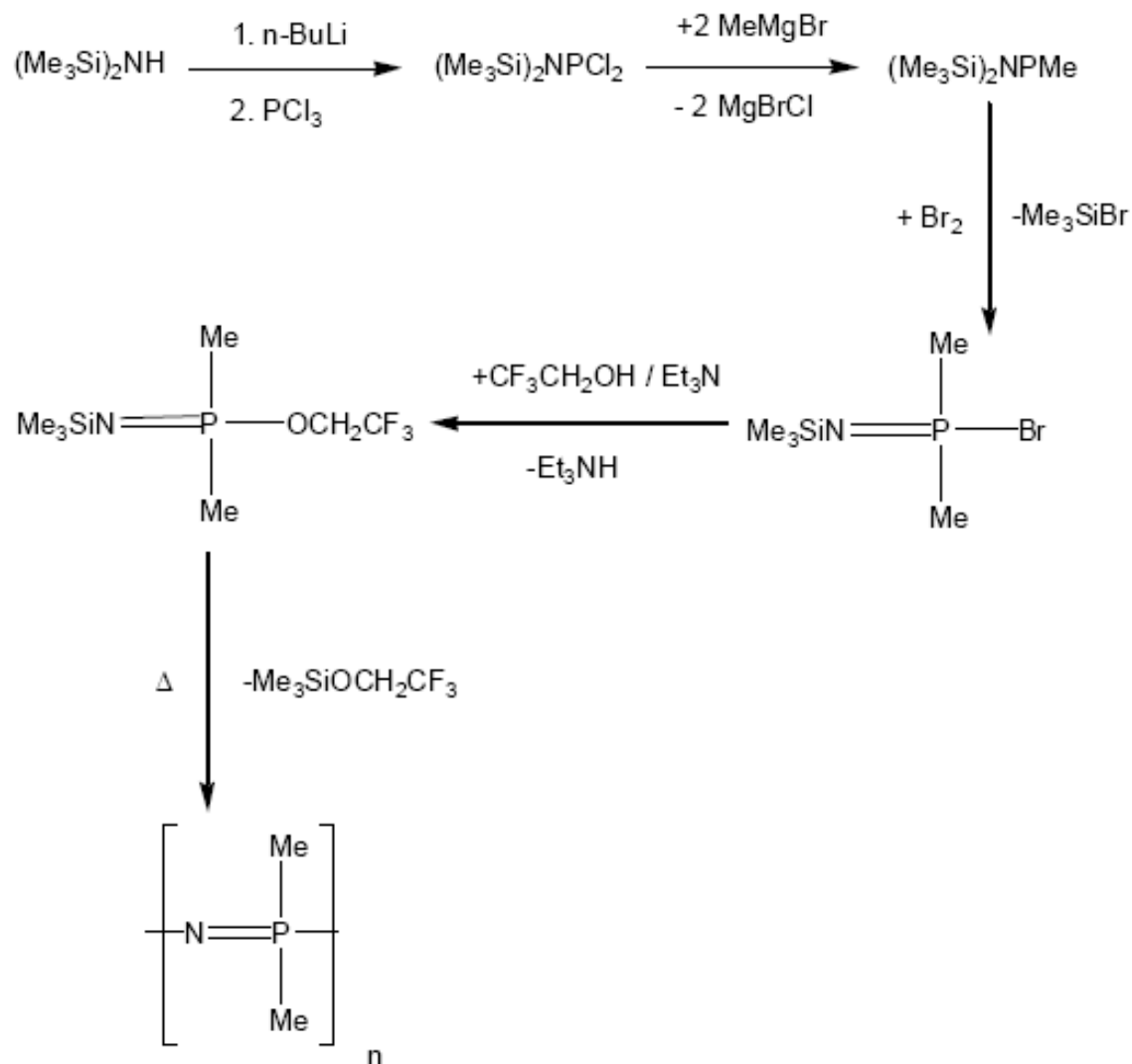


Weitere Beispiele





3. Synthese von Polyphosphazenen durch Kondensationsreaktionen





Überblick über die physikalischen Eigenschaften

$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)(p\text{-OC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5)]_n$	Glas
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)(p\text{-OC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5)]_n$	Glas
$[\text{N}_3\text{P}_3(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_4\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4]_n$	bernsteinfarbenes Glas
$[\text{NP}(\text{NHC}_6\text{H}_5)_2]_n$	Glas
$[\text{NP}(\text{NHCH}_3)_2]_n$	Glas, wasserlöslich
$[\text{NP}(\text{NHC}_2\text{H}_5)_2]_n$	Glas, löslich in verdünnten Säuren
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{COOH})_2]_n$	Glas, löslich in verdünnten Laugen
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHO})]_n$	thermoplastisch
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{COOEt})_2]_n$	mikrokristallin, thermoplastisch, Filme
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2]_n$	mikrokristallin, thermoplastisch, Filme, Fasern
$[\text{NP}(p\text{-OC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5)_2]_n$	mikrokristallin, thermoplastisch, hoher Brechungsindex
$[\text{NP}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$	mikrokristallin, thermoplastisch, Filme, Fasern
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)(\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_5)]_n$	Elastomer
$[\text{NP}(\text{O}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3)_2]_n$	Elastomer
$[\text{N}_3\text{P}_3(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_5(\text{CH}_3)]_n$	Elastomer
$[\text{N}_3\text{P}_3(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_x(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)]_n$	Elastomer
$[\text{NP}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)(\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_x\text{CF}_2\text{H})]_n$	Elastomer



Überblick über die physikalischen Eigenschaften



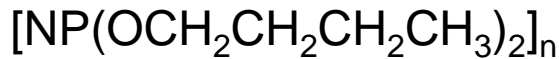
Elastomer



Elastomer



Elastomer



Elastomer



Elastomer, wasserlöslich



Elastomer, hydrolyseempfindlich



Elastomer, hydrolyseempfindlich



lederartig, hydrolyseempfindlich



Anwendung

Poly(fluoroalkoxy)phosphazene der allgemeinen Formel:
 $[NP(OCH_2CF_3)(OCH_2(CF_2)_mCF_2H)]_n$ sind lösungsmittelresistente Elastomere:

- Nutzung für Benzinleitungen, Dichtungsringe und andere gegen Kohlenwasserstoffe resistente Bauteile
- feuerfeste Polyphosphazene werden zur Imprägnierung von Textilfasern, für Hitze-, Strom- oder Schallisolatoren verwendet
- Hydrogele zur kontrollierten Freisetzung von Pharmaka
- Membranen
- **Biomaterialien** - Herzklappen, Blutgefäße, chirurgische Fäden, Kontaktlinsen

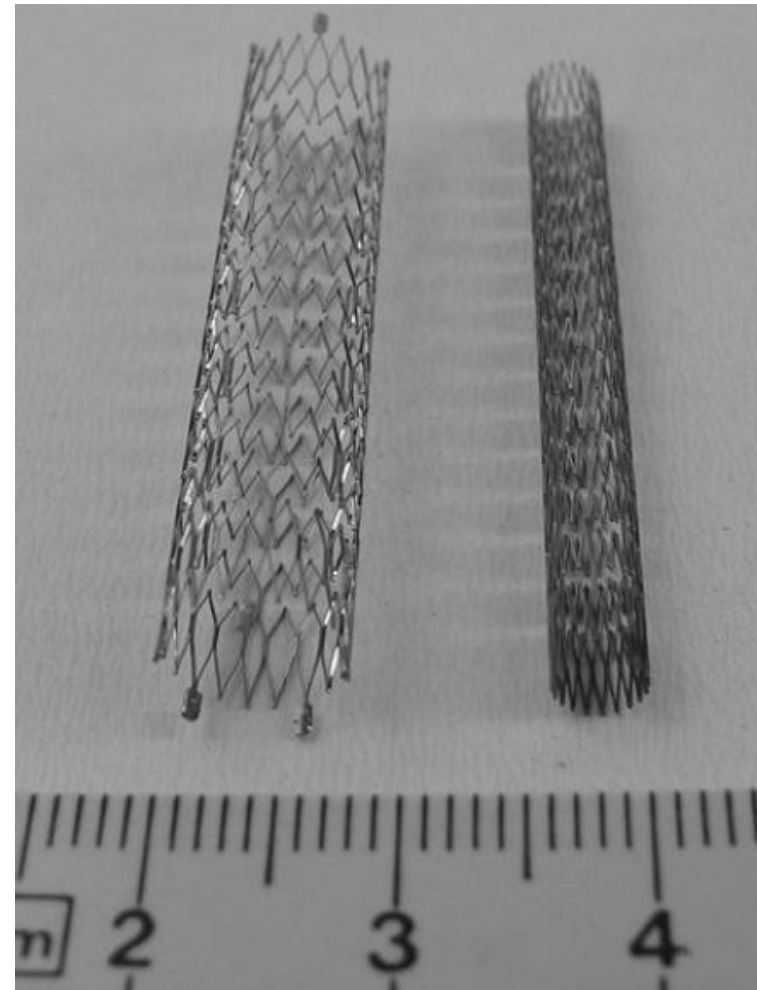


Bioaktive Materialien: Stents

Röhrenformige Drahtgeflechte
zum Aufweiten und Stützen
verengter Blutgefäße

Problematisch: sehr häufig (in
Bioaktive Materialien
Stents ca. 30% der Fälle) werden die
Stents vom Körper
abgestoßen, sie wuchern
regelrecht zu

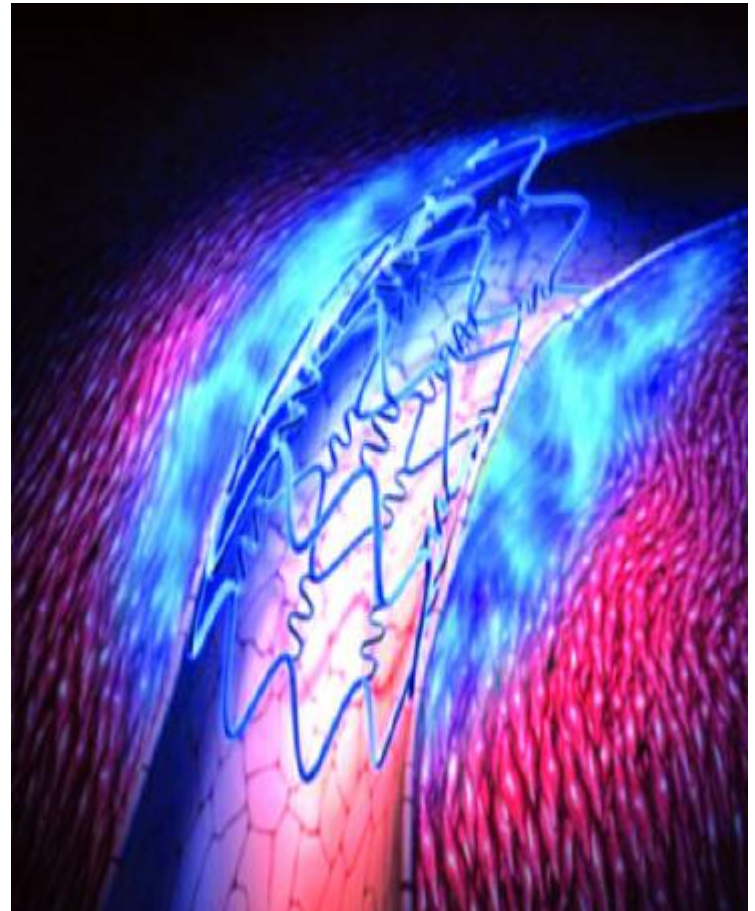
Lösungsansatz auf Nano-
Ebene: „drug-eluting-stents“





Bioaktive Materialien - Stents

- Nanoporose Oberfläche millionen von Nano-Blaschen bieten Speichervolumen für Wirkstoffe, die die Abstoßung des Stent weitgehend verhindern (Depot-effekt)
- 2007 : neues Verfahren Beschuss der Stents allseitig mit sehr hohem Fluss von Edelgas-Ionen Erzeugung eines Skeletts aus Nano-Blaschen in der Oberfläche des Metallstents (Porosität, Porengröße und -tiefe via Ionenenergie, -menge und Temperatur genau regelbar)

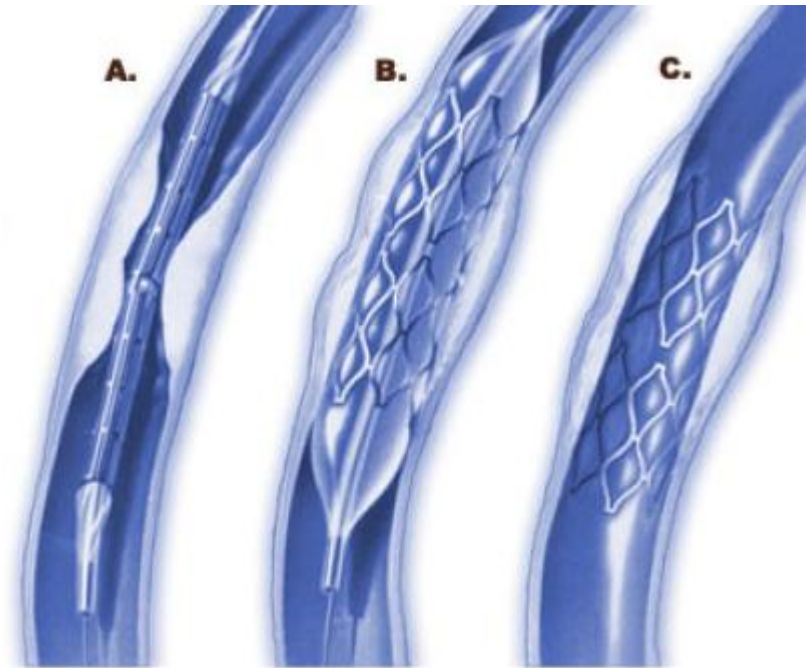




Bioaktive Materialien: Stents

Weitere Möglichkeiten erneutes Zusetzen der Stents zu verhindern:

- Einlagerung radioaktiver Substanzen in Nano-Poren kontrollierte Abgabe der Radioaktivität verhindert Wiederverschluss
- „Lotus-Effekt-Beschichtung“ (auf Titan-Basis) Verringerung der Thrombenbildung auf Grund geringer Benetzbarkeit



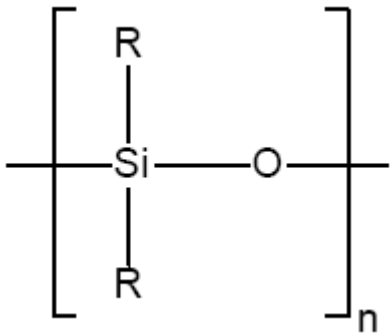
A. Balloon catheter with stent mounted.

B. Stent expanded via balloon.

C. Stent implanted in artery.



Polysiloxane, Silikone



R = organische Seitengruppen wie Methyl, Alkyl, Phenyl

- Silikonöl (flüssig): hochmolekulare Siloxane, kettenförmige, nicht vernetzte Makromoleküle mit mäßiger Kettenlänge
- Silikonkautschuk (gummiartig): die Viskosität nimmt mit wachsender Kettenlänge zu, gering vernetzte Ketten zeigen Kautschukelastizität
- Silikonharz (feste Massen, harzartig): hochmolekulare, stark vernetzte Siloxane



Anwendung (in der Medizin)

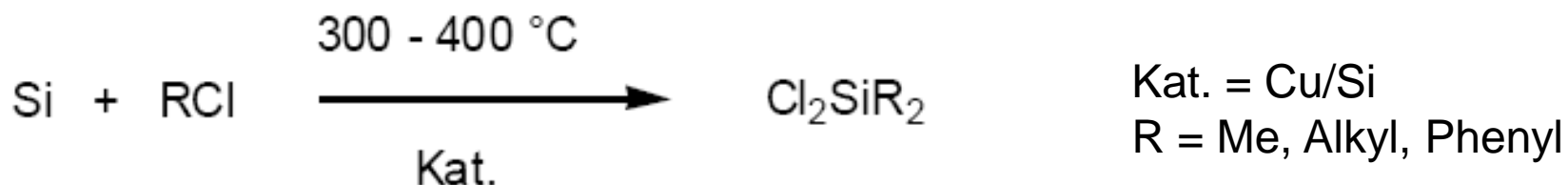
Für medizinische Anwendungen werden folgende Eigenschaften von Polysiloxanen genutzt: Reaktionsträgheit, Stabilität, Biugsamkeit, gute Verträglichkeit für Organismus, hohe Permeabilität für Gase.

Medizin: plastische Chirurgie (Prothesen, Gesichtsrekonstruktionen), künstliche Organe, Röhren und Katheder, künstliche Haut, Kontaktlinsen

Pharmazie: Bestandteil von Salbengrundlagen, Gleitmittel, Hydrophobierungsmittel für Gläser, Arzneistoff / Antidot, Arzneifreisetzungs-systeme



Müller-Rochow-Synthese

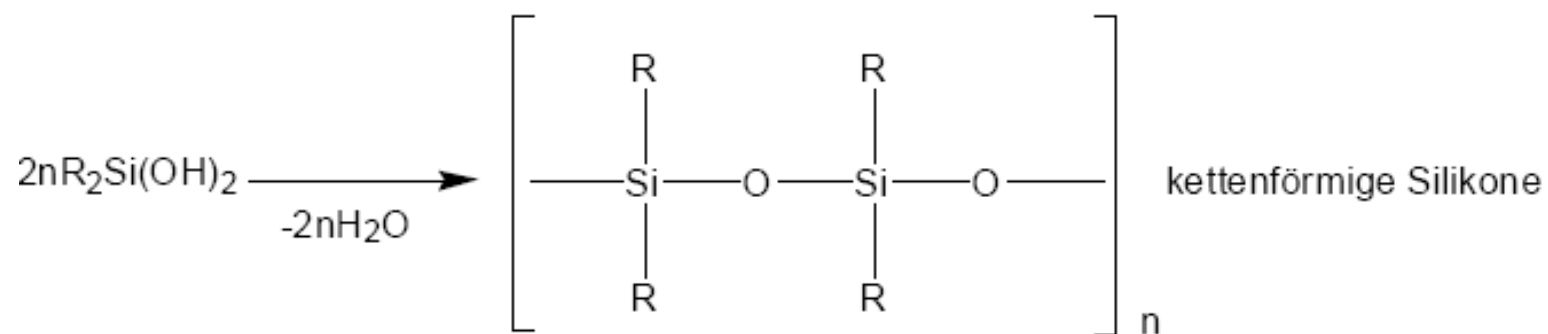
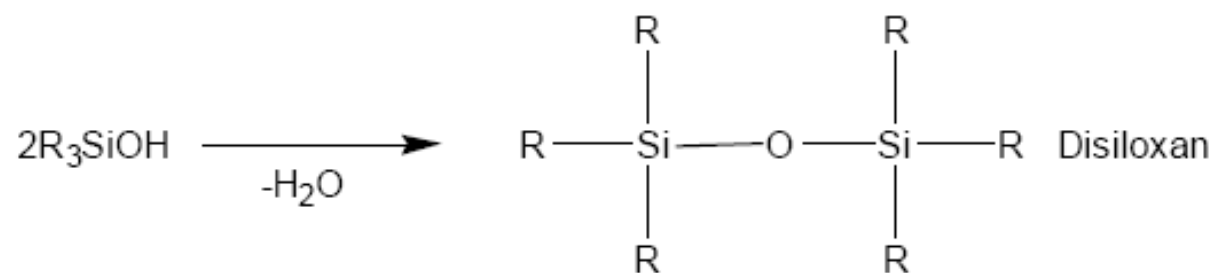


Eine **typische Produktverteilung** für die Umsetzung von Silicium mit Methylchlorid

Produkt	Anteil in Masseprozent
Me_2SiCl_2	70 - 90
MeSiCl_3	5 - 15
Me_3SiCl	2 - 4
MeSiHCl_2	1 - 4
$\text{Me}_n\text{Si}_2\text{Cl}_{6-n}$	3 - 8

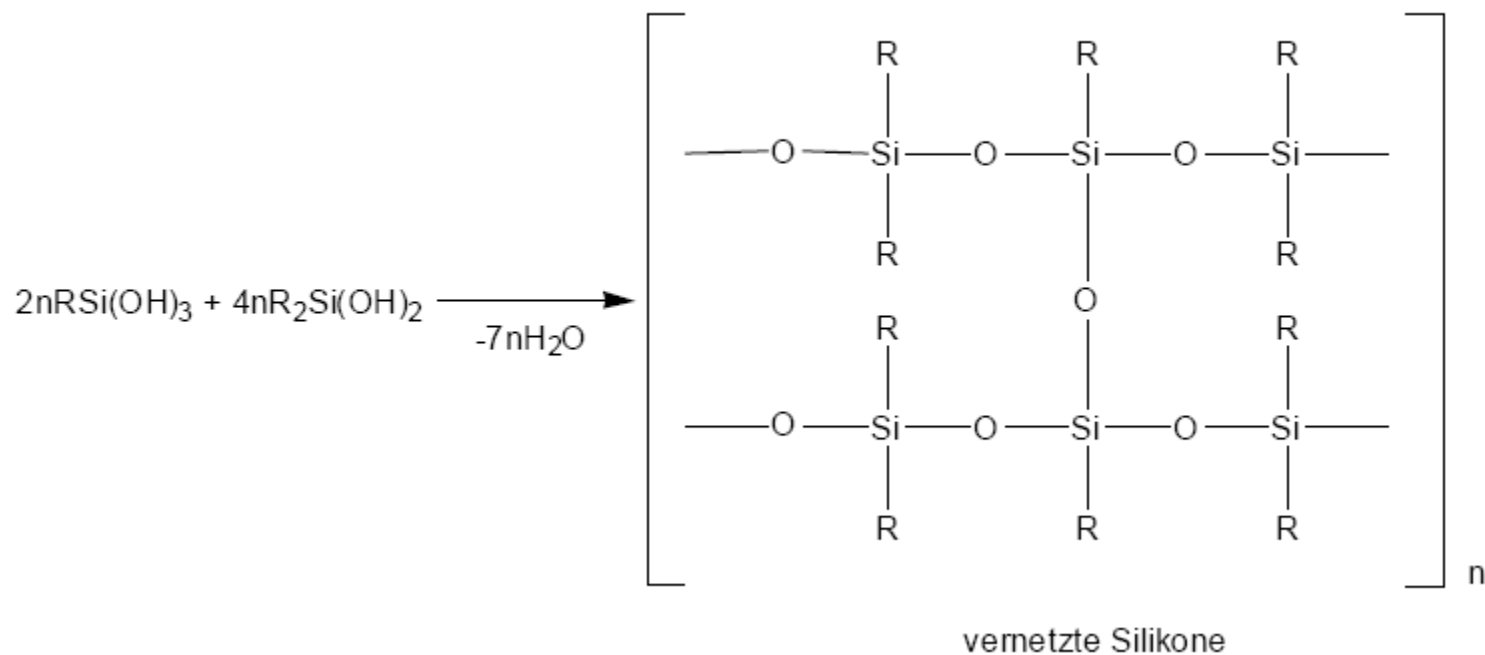


Hydrolyse führt zu Silikonen





Vernetzte Silikone





Si-Organyl-Polymere: Definition

Polymere:

- sind die n -mere eines Monomers wobei $n > 1$ ist;
- führt zu klassischen, statistisch “geknäulten” Makromolekülen oder Netzwerken

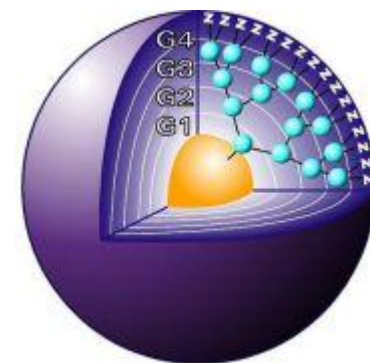
Oligomere:

sind die n -mere eines Monomers wobei n zwischen 1 und 10 beträgt

Dendrimere

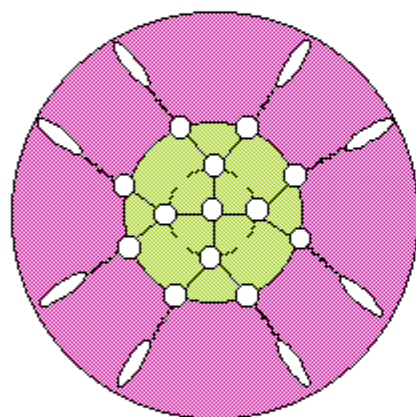
(od. Kaskadenverbindungen od. Starburst-Dendrimere):

sind dreidimensionale, hoch geordnete oligomere und Makromoleküle, die ausgehend von kleinen Molekülen - Initiator-kernen - durch eine sich ständig wiederholende Reaktionsfolge entstehen. Bei der Synthese werden diskrete Entwicklungsstufen durchlaufen, deren Größe, Gestalt und Oberflächenchemie durch die Aufbauschritte und die Synthesebausteine kontrolliert werden können.



Carbosilane LC dendrimers

Generation 1

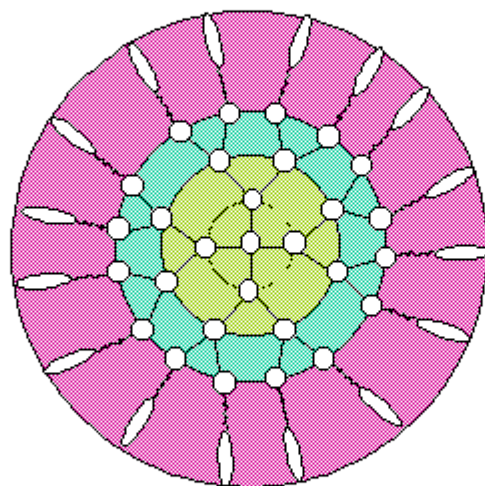


8 mesogens

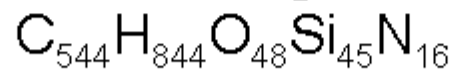


721 atoms

Generation 2



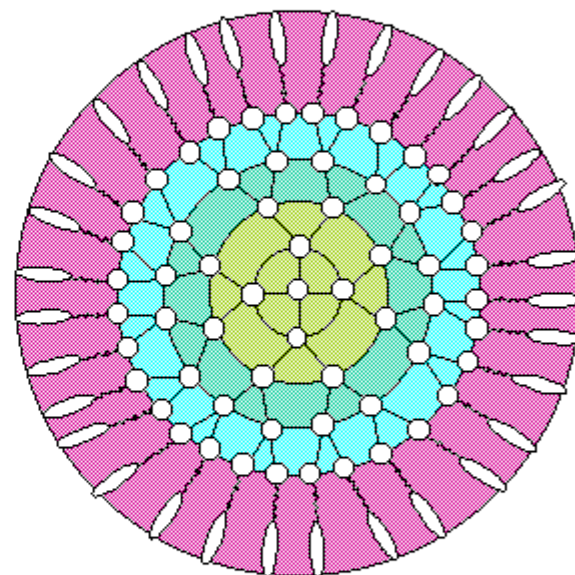
16 mesogens



1497 atoms

(x2.07)

Generation 3



32 mesogens



3049 atoms

(x2.04)



Drug-Delivery-Systeme

Häufige Probleme herkömmlicher Medikamente

- Wirkstoffe unlöslich in wässrigen Lösungen
- Wirkstoff reichert sich nicht nur in Zielgewebe sondern in allen Gewebearten an Nebenwirkungen
- Manche Wirkstoffe sind chemisch labil. Sie werden zersetzt ehe sie das Zielgewebe erreichen
- Biologische Barrieren unüberwindbar für viele Wirkstoffe Zielgewebe unerreichbar (z.B. Zellmembranen, Blut-Hirn-Schranke)



Drug-Delivery-Systeme

Intelligent dank Nanopartikeln

- Maßgeschneiderte chemische und physikalische Eigenschaften
 - Nanopartikel schützen den eingelagerten Wirkstoff vor Zersetzung
 - ermöglichen gezieltes Anreichern des Wirkstoffes im Zielgewebe (drug targeting)
 - ermöglichen Freisetzung des Wirkstoffes in kontrollierbaren Dosen über definierte Zeiträume

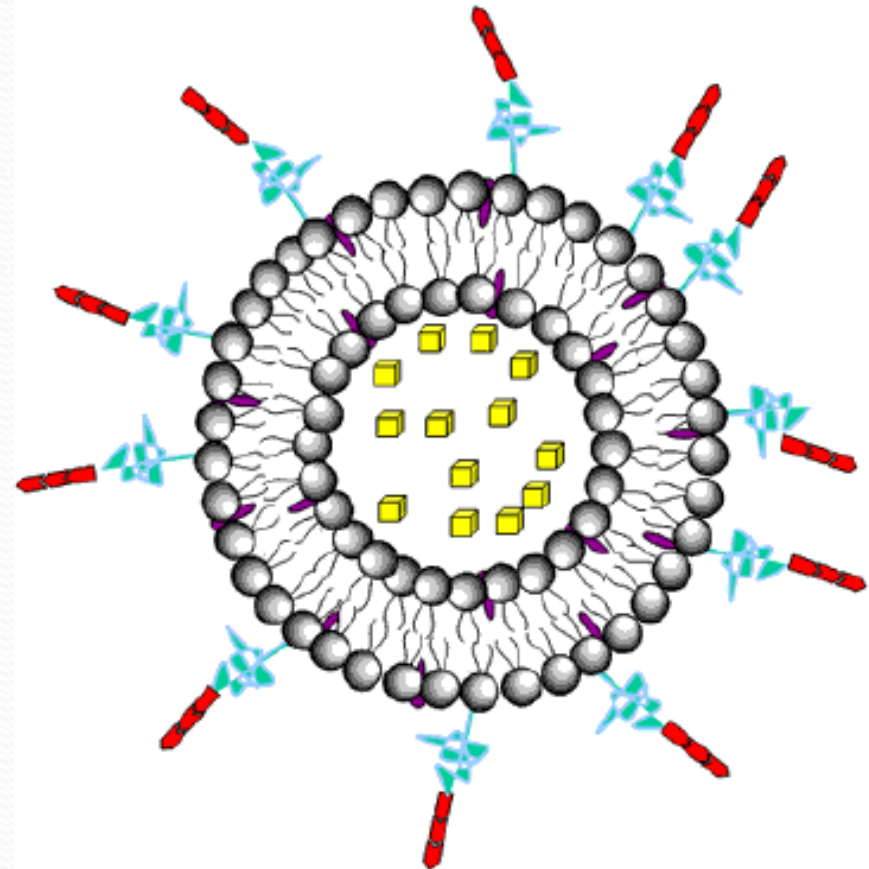
- Auf Grund ihrer Größe können Nanopartikel biologische Schranken überwinden



Ein Beispiel

Beispiel

- Liposomen
- Vorteile:
 - Große Bioaffinität
 - Verschiedenste Moleküle können eingelagert werden
 - hydrophile im wässrigen Innern
 - lipophile in der Membran
 - ionische adsorbiert an die Membran
 - Durch Liposomgröße ist eingelagerte Wirkstoffmenge steuerbar
 - Vielwandige Liposomen ermöglichen Depot-Effekt





Kugelförmige oberflächenaktive Moleküle

- **Liposomen**

- Passives Drug Targeting bei Tumoren:

Im Tumorgewebe:

- erhöhte Permeabilität der Blutgefäße

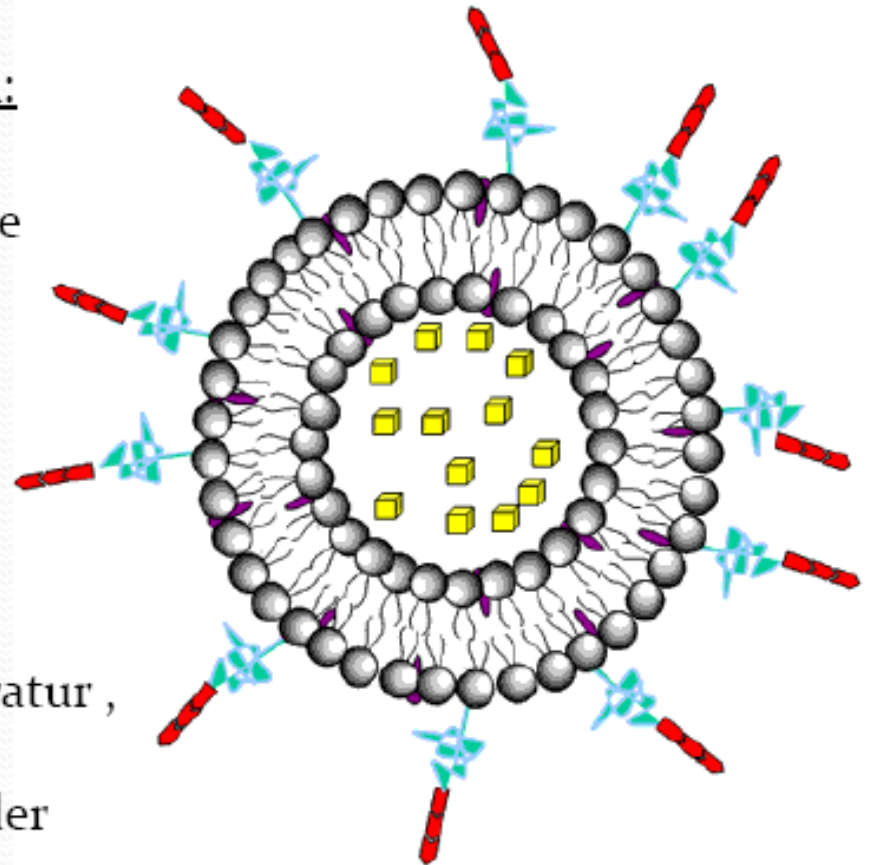
- größere Zellzwischenräume

→ Nanometergroße Partikel lagern sich hier von selbst vermehrt an

- Mechanismen zur Wirkstofffreisetzung:

- Diffusion

- Auf äußere Reize (pH-Wert, Temperatur, Enzyme, el. Feld etc.) reagierende Hüllenstruktur (bestimmte Lipide oder Transportproteine)



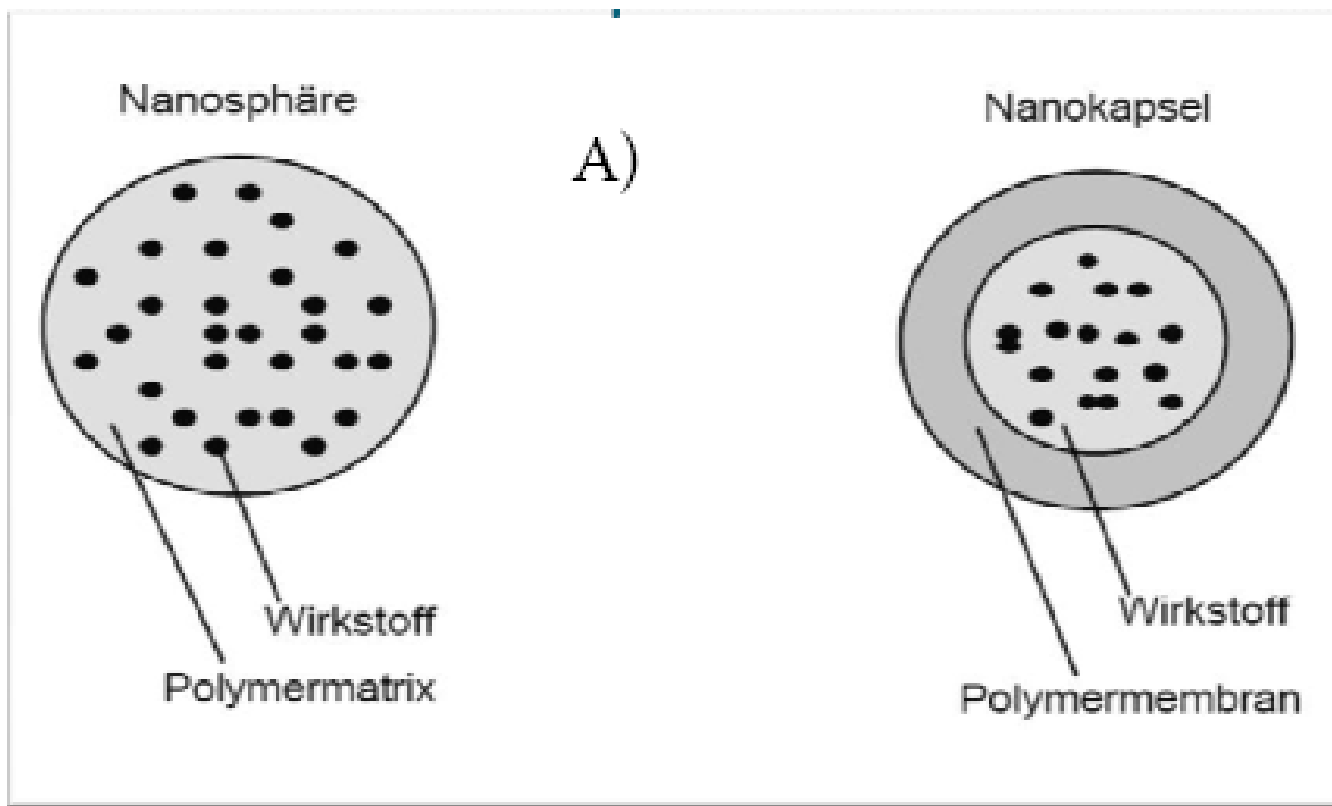


Weitere Beispiele für Drug-Delivery-Systeme

- Polymer-Nanopartikel Nanosphere, Nanokapseln
- Wirkstoff-Nanokristalle (200-600nm)
- Dendrimere (hochverzweigte, monodisperse Makromoleküle, \approx 1-10nm)
- Fullerene
- Anorganische Nanopartikel

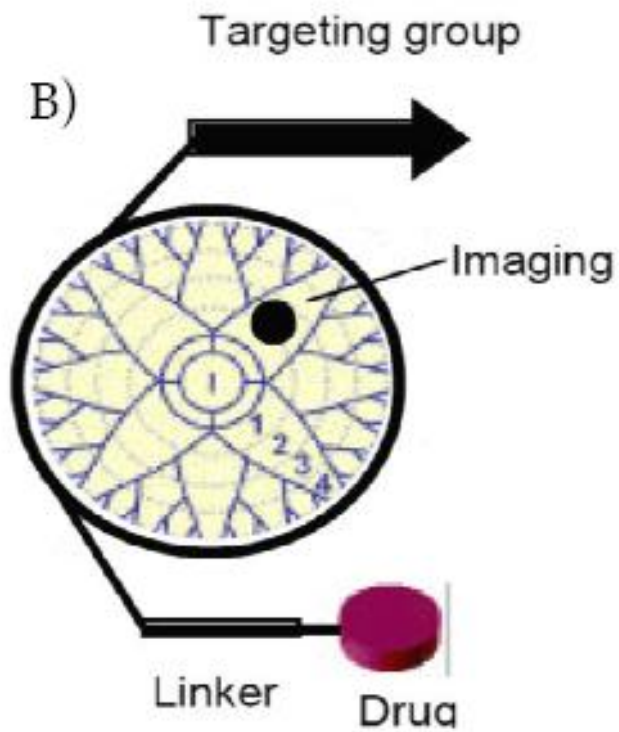


Polymer-Nanopartikel



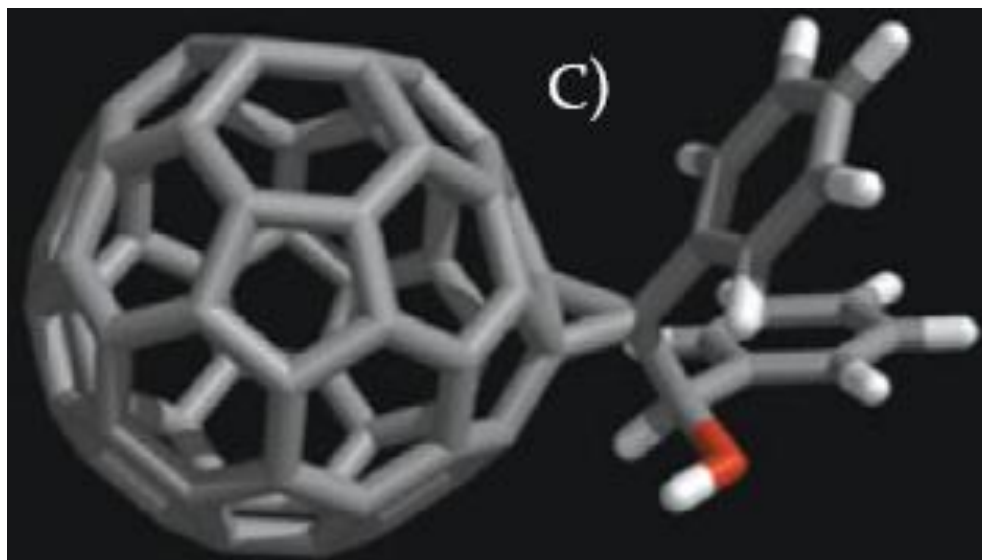


Dendrimer





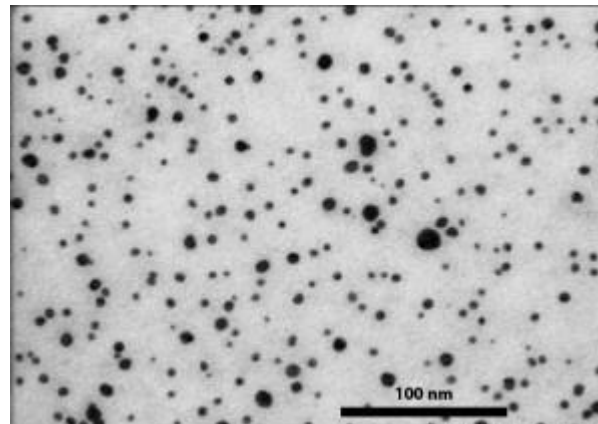
Fullerene (hier: HIV-Protease-Hemmer)





Neuere Entwicklungen

- **Silber-Nanopartikel als Langzeitantibiotikum:** Silber besitzt antiseptische Wirkung, da Silber-Ionen Enzyme, die für den Sauerstoff-Stoffwechsel der Bakterien notwendig sind, inhibieren und zudem die Zellwände der Bakterienzelle zerstören.
- **Silber-Ionen eingelagert in Nanopartikel** können bei wesentlich geringerer Silberkonzentration über einen langen Zeitraum desinfizierende Wirkung ausüben.
- Zudem geht man auf Grund der speziellen Wirkmechanismen davon aus, dass sich **keine Resistenz** der Bakterien gegen Silber ausbilden kann





Neuere Entwicklungen

- Magnetische Nanoteilchen im Kampf gegen Krebs: (erprobt an der Berliner Charite).
- Mit biologischer Hülle ummantelte Eisen-Nanopartikel werden direkt in das Tumorgewebe gespritzt.
- Wegen des erhöhten Nahrungsbedarfs nehmen die Tumorzellen die organische Hülle der Eisenteilchen schneller auf als das umliegende Gewebe
- Die im Tumor eingelagerten Eisenpartikel werden durch ein äußeres Magnetfeld zu Schwingungen angeregt und erzeugen so Wärme
- Dadurch werden die Tumorzellen stark geschädigt oder sogar zerstört