

Diss ETH 6481

IMMUNSTIMULATION DURCH HOCHDISPERSE
POLYMERSUSPENSIONEN
UNTERSUCHUNGEN MIT BOVINEM
SERUMALBUMIN AN MÄUSEN

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels
eines Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH

vorgelegt von

ULRICH EUGEN BERG
Apotheker, Universität Mainz
geboren am 21. Juli 1949
deutscher Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. Peter P. Speiser, Referent
Prof. Dr. Marcel Soliva, Korreferent

1979

4. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird ein Verfahren beschrieben, mit dem die Teilchengröße von PMMA-Latizes durch Veränderung der Monomerkonzentrationen gesteuert werden kann, ohne dass ein Emulgator verwendet wird. Der Größenbereich der Teilchen liegt zwischen 60 nm und 300 nm. Die Latizes sind relativ stabile Suspensionen hochdispenser Polymere in Wasser. Sie werden im Transmissions-Elektronenmikroskop auf ihre Durchmesser untersucht.

Es zeigt sich, dass im untersuchten Bereich die Teilchengröße durch Monomerkonzentrationen am stärksten beeinflusst wird. Der mittlere Durchmesser ist der 3. Wurzel des eingesetzten Gewichtes des Monomeren proportional. Durch höhere Temperaturen als 65°C können kleinere Teilchen bei gleicher Monomer- und Starterkonzentration hergestellt werden. Die Starterkonzentration hat einen geringen Einfluss auf die Teilchengröße.

2. Aus dem Vergleich der Oberflächen, die durch Gasadsorption bestimmt und mit dem Durchmesser aus elektronenoptischen Abbildungen gerechnet werden, ergeben sich porenfreie, feste Kugeln. Diese können an ihrer Oberfläche bovines Serumalbumin aus wässrigen Lösungen adsorbieren.
3. Durch Gefrierbrechung von PMMA - Latexteilchen kann gezeigt werden, dass im Innern kein Hohlraum gefunden wird. Die Bezeichnung Kapsel trifft nicht zu.
4. Eine Kristallinität der hergestellten PMMA- und MMA:HEMA-Copolymeren-Latizes ist nicht nachweisbar.
5. Das Molekulargewicht kann durch Starter- und Monomerkonzentrationen und durch Temperaturunterschiede im Reaktionsgefäß verändert werden. Das für die immunologischen Versuche eingesetzte Polymere weist ein Molekulargewicht zwischen 200'000 und 400'000 auf.

6. Die immunstimulierenden Eigenschaften von 74 nm grossen PMMA-Latexteilchen für BSA können mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit bei Mäusen besser bezeichnet werden als die von grösseren PMMA-Teilchen mit 306 nm Durchmesser. Dabei kann die Steigerung der Immunantwort sowohl durch die vermehrte Oberfläche als auch durch die erhöhte Anzahl der verabreichten Teilchen pro Gewichtseinheit erklärt werden.

Bei Polystyrol-Latizes kann ebenfalls eine Steigerung der immunstimulierenden Wirkung mit BSA in Mäusen durch kleinere Teilchen festgestellt werden. Polystyrol hat mit Teilchengrössen unter 100 nm eine bessere Wirkung als PMMA im gleichen Bereich.

Hydrophile Copolymere-Latizes von MMA:HEMA haben einen negativen Einfluss auf die Antikörperproduktion gegen BSA in Mäusen. Durch Steigerung der hydrophilen Komponente wird eine immunsuppressive Wirkung festgestellt.

Als Standard wird Aluminiumhydroxid und Fluid-Impfstoff ohne Adjuvans eingesetzt.

A B S T R A C T

The method of preparation of PMMA latices without surfactants is useful for a defined average particle size of the polymer spheres which are between 60 nm and 300 nm measured by transmission electron microscopy. The latices are relatively stable suspensions in water.

The cube root of the concentration of the monomer is proportional to the diameter of the particles. Higher temperatures than 65⁰ C give smaller particles by the same concentration of monomer and starter. The starter has the least influence on particle size.

The results of surface measurement by gas adsorption when compared with diameter measurement by transmission electron microscopy indicated that the beads are unporous solid spheres.

Adsorption from aqueous solutions of BSA is possible.

The inner structure of the beads is demonstrated by freeze fracturing. The specification as capsules is not justified because of the solid interior.

A crystallized structure of PMMA and copolymers of MMA:HEMA is not visible.

The molecular weight of P M M A is influenced by the concentration of the monomer and the starter and by the temperature. For immunological experiments we used PMMA in the molecular weight range of 200'000 and 400'000.

The immune stimulant properties of PMMA latices of 74 nm to BSA in mice are significantly greater than these of 306 nm. The enhancement is evident by the greater surface as well as by the increased number of particles per unit.

Polystyrene latices smaller than 100 nm are more effective than PMMA latices in the same range. Copolymers of MMA:HEMA have a negative effect on potentiating the immune response.

As standards we used Aluminium hydroxide and vaccines without adjuvants.