



Doctoral Thesis

Degradable, tubular DegraPol -implants

Author(s):

Stoll, Rémy Cédric

Publication Date:

1997

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001890808> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

*Degradable, Tubular
DegraPol[®]-Implants*

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zurich
for the degree of
Doctor of Technical Sciences

presented by
Rémy Cédric Stoll

Dipl. Werkstoff-Ing. ETH
DEA, Univ. Paris VI
born October 16, 1968
Place of origin: Schaffhausen and Osterfingen SH

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Ulrich W. Suter, examiner
Prof. Dr. David F. Williams, co-examiner
Dr. Peter Neuenschwander, co-examiner

Zurich, 1997

Zusammenfassung

Neue, abbaubare, röhrenförmige Implantate für die Nervenregeneration, aus kürzlich entwickelten Blockcopolymeren (DegraPol®), werden beschrieben. Die Entwicklung dieser Implantate umfasste das Abstimmen der Polymereigenschaften, die Verarbeitung der hergestellten Polymere und das Testen der erhaltenen röhrenförmigen Implantate in einem Tiermodell.

Die verwendeten DegraPol®-Polymere waren aus kristallisierbaren Blöcken, kurzkettigen Polyhydroxybutyrat-Diolen (PHB), und nicht kristallisierbaren Blöcken, Makrodiolen aus Glycolid und ϵ -Caprolakton, aufgebaut. Die beiden Makrodiol-Typen wurden mit Trimethyl-Hexamethylen-diisocyanat zu langkettigen Polymeren polyaddiert. In früheren Untersuchungen hatten sich diese Polymertypen durch ihre gute Zell- und Gewebeverträglichkeit, verbunden mit anpassbaren Abbaugeschwindigkeiten und anpassbaren mechanischen Eigenschaften ausgezeichnet.

Das gewünschte Abbauverhalten der Implantate wurde in folgenden Schritten erreicht:

- Auswahl der nichtkristallisierbaren Blöcke mit geeignetem Abbauprofil.
- Drastische Reduktion der am langsamsten abbauenden Materialkomponenten, der kristallinen PHB-Blöcke im Copolymeren.
- Reduktion des Implantatvolumens durch Optimierung der Röhren-Wandstärke.

Der PHB-Anteil im Polymer konnte nicht beliebig verkleinert werden, da dadurch einerseits die Materialfestigkeit verringert wurde und andererseits die Erstarrungsgeschwindigkeit der frisch extrudierten Polymerschmelze zu langsam wurde.

Aufgrund bekannter Domänenbildungsphänomene bei Multiblock-Copolymeren wurde angenommen, dass eine engere Blocklängenverteilung der PHB-Blöcke die Domänenbildung positiv beeinflussen würde. Zur Steuerung der Blocklängenverteilung wurde eine geeignete fraktionierende Umkristallisations-Methode aus Aceton erarbeitet. Mittels GPC- und $^1\text{H-NMR}$ -Analysen konnte nachgewiesen werden, dass diese Methode rein molmassenselektiv war. Die aus Aceton ausgefällte Fraktion enthielt nur noch die oberen 50 % der ursprünglichen Molmassenverteilung; die mittlere Molmasse M_n wurde von 2200 auf 3800 erhöht. Mit diesen umkristallisierten PHB-Diolen konnten Polymere

mit einer mittleren Molmasse von mehr als 100'000 synthetisiert werden. Der PHB-Anteil dieser Polymere wurde bis auf 8 Gew.-% reduziert.

Für die Herstellung der Implantate wurde ein Rammextruder konstruiert, mit welchem kleine Polymermengen (3 - 15 g) kontrolliert und ohne Zusatzstoffe zu dünnen Röhren verarbeitet wurden. Durch Optimierung der Extrusionsparameter konnten aus allen synthetisierten Polymeren dünnwandige Röhren mit 1.5 mm Innendurchmesser hergestellt werden. Zusätzlich wurden in einem Lösungs-Extrusionsverfahren Röhren mit porösen Wänden hergestellt.

Total 26 Nervenregenerationsimplantate mit einem PHB-Anteilen von 41, 17 und 8 Gew.-% wurden in Ratten implantiert und nach 4, 12 oder 24 Wochen untersucht. In 23 Fällen hatte sich im Implantat ein Nervenkanal, bestehend aus myelinisierten Axonen und Schwannzellen, gebildet. Nach 24 Wochen Implantationszeit konnte aufgrund der veränderten chemischen Zusammensetzung der drei verwendeten Implantatmaterialien ein Massenverlust von mindestens 33, 74 und 88 % abgeschätzt werden. Die mikroskopische Erscheinung der am stärksten abgebauten Implantate legte die Vermutung nahe, dass dieses Material nach einem Jahr vollständig resorbiert wäre. Aus dem Vergleich des Abbauverhaltens im Tier mit dem Abbauverhalten in Pufferlösungen konnte für diese Polymertypen ein dreistufiges Abbaumodell vorgeschlagen werden.

Entsprechend ihrem Anforderungsprofil waren die hier entwickelten Implantate während ihrer gesamten Verweilzeit im Körper gut verträglich. Während der ersten vier Einsatzwochen bewahrten die Implantate eine genügende mechanische Festigkeit. Sie stabilisierten die zwei von einander getrennten Nervenenden und hielten dazwischen einen Freiraum offen, bis sich Nervengewebe neu gebildet hatte. Später löste sich das Implantatmaterial zum grossen Teil auf, ohne dabei die Nervenheilung negativ zu beeinflussen.

Diese Resultate sind vielversprechend für die medizinische Anwendung solcher Implantate. Andersweitige medizinische Anwendungen der Polymere sind auch in Betracht zu ziehen.

Abstract

Novel, degradable tubular implants for nerve regeneration, made from recently developed types of cell- and tissue compatible DegraPol[®] block-copolymers, are described. The implant-development involved the modulation of the polymer, the processing of the synthesized polymers to slender tubes, and the testing of the tubes as nerve guidance channels for rats.

The required grades of DegraPol[®]-polymers were prepared from non-crystallizable blocks of poly[glycolide-co-(ϵ -caprolactone)]-diol and crystallizable blocks of poly[(*R*)-3-hydroxybutyric acid-co-(*R*)-3-hydroxyvaleric acid]-diol (PHB). The two kinds of telechelic macrodiols were chain extended with 2,2,4-trimethyl hexamethylene diisocyanate. In previous studies these kinds of polymers revealed a good cell and tissue compatibility, combined with adjustable degradation rates and also adjustable mechanical properties.

The desired degradation and resorption properties of the implant-material were achieved by:

- choosing a type of non crystallizable block with the desired degradation profile
- drastically reducing the total amount of the slowest degrading parts of the bulk material, the PHB-blocks
- reducing the amount of implanted material by reducing the wall thickness of the implants.

The reduction of the PHB-content of the polymers was limited by the simultaneous loss of mechanical strength and by the reduced solidification rate of the polymer melt after the extrusion.

According to the known behavior of multiblock copolymers, it was presumed that a narrower size distribution of the PHB-blocks would positively influence the segregation into crystalline and amorphous domains. A fractional precipitation procedure from acetone solutions has been elaborated to narrow the block-size distribution of the PHB-blocks. GPC and ¹H-NMR analysis of both fractions, the precipitate and the solution, showed that this fractional precipitation method was purely size selective. The 50 wt-% of lowest molar mass of the original molar mass distribution were removed in the

precipitate. The number-average-molar mass was raised from 2200 to 3800. Polymers made from these precipitated PHB-diols could be synthesized with an average molar mass of more than 100'000. The PHB-content was lowered to 8 wt-%.

A plunger extruder has been constructed for the processing of small polymer quantities (3 - 15 g), into slender tubes without any additives. The extrusion parameters could be adjusted, such as to produce tubes with 1.5 mm inner diameter out of all synthesized polymers. A solution-extrusion process was additionally elaborated to produce porous-walled tubes.

A total of 26 tubes, made of polymers containing 41, 17, and 8 wt-% of PHB were implanted into rats for time periods of 4, 12, and 24 weeks. In 23 experiments tissue-cables composed of numerous myelinated axons and Schwann cells had regenerated. After 24 weeks of implantation, a weight loss of at least 33, 74, and 88 % was estimated from the changed chemical composition of the implant material. From its microscopical appearance, the polymer with initial 8 wt-% of PHB could be expected to be completely resorbed after one year of implantation. Comparing these degradation results with results from degradation in buffered water solution, a three step degradation model could be proposed for these materials.

Fitting in with the requirements, the developed implants had a good biocompatibility over the hole period of implantation. They maintained a sufficient strength during the first weeks of implantation to fix the position of the two separated nerve endings and to keep a volume open for the nerve regeneration. Later, the implant material was resorbed to a great part, without adversely influencing the nerve regeneration.

These results are promising for a successful application of the described implants in medicine. Other medical applications should be considered.
