

10 Zusammenfassende Diskussion

Von Nanokapseln auf der Basis von Polybutylcyanoacrylaten erhofft man sich in der Zukunft bezüglich der „Drug-Targeting-Problematik“ ein hohes pharmazeutisches Potenzial. Mit der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, mit Hilfe der NMR-Spektroskopie in Verbindung mit anderen Methoden tiefere Einblicke in die Morphologie der Nanokapsel und Vorgänge auf der Nanokapseloberfläche zu gewinnen. Zunächst konnten mit der Methode von Al Khouri-Fallouh et al. Kapseln im Nanometerbereich dargestellt werden. Diese Tatsache konnte mit den REM- und AUZ-Untersuchungen bewiesen werden. Des Weiteren wurde eine auffällige Stabilität gegenüber mechanischen Einwirkungen, wie sie z.B. bei einer Hochvakuumbehandlung auftreten, festgestellt. Der Präparationsweg von Al Khouri-Fallouh und seinen Mitarbeitern musste um einen weiteren Schritt, nämlich die Aufrahmung (creaming) erweitert und optimiert werden. Mit der Aufrahmung können, wie TGA-, AUZ- und NMR-Untersuchungen zeigen, ölhaltige Nanokapseln aufkonzentriert werden. Diese Modifikation ist notwendig, um reproduzierbare NMR-Ergebnisse mit einem vernünftigen Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten. AUZ-Messungen ergaben einen Massenanteil der PBCA-Hülle von maximal 10 %. Mit der Kernmagnetischen Resonanzspektroskopie wurde gezeigt, dass nach der Präparation und Aufarbeitung der Nanokapseln keine Monomermoleküle vorhanden sind. Dieses Ergebnis ist eine wichtige Information für die pharmazeutische Forschung, denn damit kann eine potenzielle toxische Gefahrenquelle ausgeschlossen werden. Weiterhin konnten für die isotrope Kapselrotation Korrelationszeiten τ_c in der Größenordnung zwischen 1 - 3 ms ermittelt werden. Zusätzlich wurden wichtige NMR-Parameter wie die T_{1H} - und $T_{1\rho H}$ -Zeiten der Komponenten einer Nanokapsel-Dispersion bestimmt. In dieser Arbeit wurde der Begriff des Kreuzpolarisations-Filters eingeführt. Dieser Begriff impliziert, dass es bei der Untersuchung von Nanokapsel-Dispersionen prinzipiell einen Unterschied zwischen Direktanregungs- und Kreuzpolarisationsbedingungen gibt. Tatsächlich kann man mit den beiden Methoden den Fokus der Messungen auf unterschiedliche Bereiche in einem flüssig-dispersiven System richten. Während die Direktanregung die NMR-Parameter hochmobiler Komponenten liefert, kann man mit der Kreuzpolarisation gezielt die weniger mobile Nanokapselwand und die molekulare Umgebung von Nanokapseln untersuchen. Die Bestimmung der Kreuzpolarisationskonstanten T_{CP} eröffnete einen Weg, um die bemerkenswerte mechanische Stabilität der Nanokapseln zu erklären und zu interpretieren. Die relativ kurze T_{CP} -Zeit kann mit einer physikalischen Vernetzung der einzelnen Polybutylcyanoacrylat-Moleküle in der Nanokapselwand verstanden werden. Damit wird das Gebiet der Nanokapsel-Forschung um einen weiteren Parameter, nämlich den Vernetzungsgrad in der

Nanokapselwand, bereichert. Dieser Vernetzungsgrad bietet eine weitere Möglichkeit zur Steuerung des Release-Verhaltens der Kapseln. Bei einem hohen Vernetzungsgrad können abbauende Esterase-Moleküle schlecht in das Netzwerk eindringen, der Effekt wäre ein verzögertes Release-Verhalten. Ein dichteres Netzwerk würde zusätzlich die Diffusion der Wirkstoffe durch die Nanokapselwand verlangsamen. Auch hier wäre der Effekt ein verzögertes Release-Verhalten. Es bleibt Gegenstand weiterer Forschung, welche Einflüsse bei der Präparation den Vernetzungsgrad in der Nanokapselwand steuern. Interessant wäre die Korrelation einer Abnahme der T_{CP} -Zeit (Erhöhung des Vernetzungsgrades) in Kapseln identischer Größe bei gleichzeitiger Abnahme der Release-Geschwindigkeit. Bei der Untersuchung der $T_{1\rho H}$ -Zeiten der Öl- und Tensid-Komponenten in der Kapselumgebung (CP-Filter) wurde ein Austauschprozess gefunden. Die mittleren Verweildauern der Tensid-Moleküle in adsorbierter und mobiler Phase betragen 1 ms und 0.5 ms, die der Öl-Moleküle 3 ms und 1 ms. Auch dieser Umstand hat weitreichende Konsequenzen für den esterasekatalysierten Abbau der Kapseln. Die austauschenden Öl- und Tensid-Moleküle bilden einen schützenden Saum um die Kapseln, indem durch Kollisionen ein Vordringen der Esterasen zur Nanokapseloberfläche erschwert wird. Außerdem wird ein Anheften monoklonaler Antikörper verhindert oder weniger effektiv. Der Austausch hat demnach negative Auswirkungen auf die gewebespezifische Affinität der Nanokapseln. Die NMR-Untersuchungen der getemperten Dispersionen ergaben in Kombination mit den Ergebnissen aus der Thermogravimetrie, dass Nanokapseln bei einer Temperatur von ca. 130°C spontan unter Freisetzung von Wasser zerstört werden. Das Öl-Wasser-Verhältnis in den Kapseln konnte nicht ermittelt werden. Durch diesen erstmalig detektierten Wasseranteil in den Kapseln muss das derzeitige Bild der Nanokapseln modifiziert werden. Das Kapselinnere besteht demnach nicht aus einer reinen Ölphase, sondern vielmehr aus einer Emulsion. Mit diesem Ergebnis eröffnen sich der pharmazeutischen Entwicklung völlig neue Möglichkeiten. Nanokapseln sind prinzipiell auch in der Lage, hydrophile Wirkstoffe einzuschließen. Auch Kapseln mit gleichzeitiger Beladung eines hydrophilen und hydrophoben Wirkstoffes wären denkbar. Hieraus könnten sich interessante, neue Forschungsfelder ergeben.