

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Wirkstoff-Träger-Systeme	2
2.1 Beschreibung ausgesuchter Wirkstoff-Träger-Systeme	2
2.1.1 Parenterale Fettemulsionen als Arzneistoffträger	3
2.1.2 Liposome	3
2.1.3 Feste Lipidnanopartikel	5
2.1.4 Polymernanopartikel	8
2.1.5 Nanosphären	10
2.1.6 Nanokapseln	12
2.2 Die Nanokapselsynthese	15
2.2.1 Die anionische Polymerisation von Alkylcyanoacrylaten	15
2.2.2 Bildungsmechanismus der Nanokapseln	16
2.2.3 Diskussion der Parameter bei der Nanokapselsynthese	19
2.2.3.1 Einfluss der Temperatur und des pH-Wertes auf die Kapselgrößen	19
2.2.3.2 Einfluss von Art und Menge des Tensids auf die Kapselgrößen	19
2.2.3.3 Einfluss des Öl-Ethanol-Verhältnisses auf die Kapselgrößen	20
2.2.3.4 Einfluss der Monomermenge auf die Kapselgrößen	20
2.3 Pharmazeutische Aspekte der Nanokapselforschung	21
2.3.1 Nanopartikelverteilung und Abbau im Körper	21
2.3.2 Toxizität von Nanopartikeln	24
2.4 Medikationszielrichtungen von Nanopartikeln	24
2.5 Größenvergleich der Drug-Carrier-Systeme	26
3 Theoretische Grundlagen der Festkörper-NMR-Spektroskopie	30
3.1 Ursprung der magnetischen Dipolmomente von Atomkernen	30
3.2 Spinwechselwirkungen im Festkörper	30
3.2.1 Zeeman-Wechselwirkung	32
3.2.2 Chemische Verschiebung	35
3.2.3 Dipolare Kopplung	40
3.3 Relaxation	43
3.3.1 Relaxation über dipolare Kopplungen	47

3.4 Methoden in der Festkörper-NMR-Spektroskopie	49
3.4.1 Das Magic Angle Spinning (MAS)	49
3.4.2 Die heteronukleare Entkopplung	50
3.4.3 Die Kreuzpolarisation	51
3.4.3.1 Das thermodynamische Modell der Kreuzpolarisation	54
3.5 Beschreibung der NMR-Experimente	56
3.5.1 Die Bestimmung der Kreuzpolarisationskonstanten T_{CP}	56
3.5.2 Die Bestimmung der Protonen-Spin-Gitter-Relaxationszeiten im rotierenden Koordinatensystem ($T_{1\rho H}$)	58
3.5.3 Das Inversion-Recovery-Experiment zur Ermittlung der Protonen Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_{1H})	59
3.5.4 Das Single-Pulse-Experiment	61
3.5.5 Die zweidimensionale heteronuklear (C, H)-korrelierte NMR-Spektroskopie (HETCOR oder C, H-COSY)	62
4 Die Thermogravimetrie	65
4.1 Das Messprinzip	65
4.2 Reaktionstypen	66
4.3 Thermogramme	67
4.4 Reproduzierbarkeit von Thermogrammen	68
4.5 Auswertung und Interpretation der Messkurve	69
5 Probandarstellung und Voruntersuchungen	71
5.1 Die Synthese nach N. Al Khouri Fallouh et al.	71
5.2 Charakterisierung der Phasen nach der Aufräumung	73
5.2.1 Thermogravimetrische Untersuchungen	73
5.2.2 NMR-Untersuchungen	78
5.2.3 Untersuchungen mittels analytischer Ultrazentrifugation	80
5.2.4 REM-Aufnahmen von gefriergetrockneten Nanokapsel-Präparaten	82
5.3 Die Bestimmung der kritischen Mizellkonzentration (cmc) des Pluronic F68 [®]	83
6 NMR-Charakterisierung der Einzelkomponenten aus der Nanokapsel-Synthese	86
6.1 Miglyol 812 [®]	86
6.1.1 Zuordnung der ¹³ C-NMR-Resonanzlinien des Miglyol 812 [®]	86
6.1.2 Zuordnung der ¹ H-NMR-Resonanzlinien des Miglyol 812 [®]	90

6.2 Pluronic F68[®]	96
6.2.1 Zuordnung der ¹³ C-NMR-Resonanzlinien des Pluronic F68 [®]	96
6.2.2 Zuordnung der ¹ H-NMR-Resonanzlinien des Pluronic F68 [®]	98
6.3 Sicomet 6000[®]	100
6.3.1 Zuordnung der ¹³ C-NMR-Resonanzlinien des 2-Cyanoacrylsäurebutylesters	100
6.4 Sicomet 6000[®] (polymerisiert)	101
6.4.1 Zuordnung der ¹³ C-NMR-Resonanzlinien des Poly-2-Cyanoacrylsäurebutylesters	101
6.4.2 Zuordnung der ¹ H-NMR-Resonanzlinien des Poly-2-Cyanoacrylsäurebutylesters	102
7 NMR-Untersuchungen am Polymer der Nanokapselwand	105
7.1 Bestimmung der optimalen Wiederholrate der NMR-Experimente (Recycle-Delay)	105
7.2 Wird das Monomer bei der Nanokapsel-Synthese quantitativ umgesetzt?	111
7.3 NMR-Charakterisierung der Nanokapselwand	112
7.3.1 Detektion des Polymers in der Nanokapselwand	112
7.3.2 Bestimmung der T _{1ρ} -Zeiten der Protonen im Polymer der Nanokapselwand	118
7.3.3 Bestimmung der Kreuzpolarisationskonstanten T _{CP}	122
8 Kreuzpolarisation durch temporäre Adsorption an Nanokapseloberflächen	128
8.1 Relaxationszeiten unter dem Einfluss von Austauschvorgängen	128
8.2 Die T _{1ρ} -Zeiten der Öl- und Tensid-Protonen im Vergleich zwischen der Direktanregung (DE) und der Kreuzpolarisation (CP)	134
9 Die thermische Stabilität von Nanokapseln	148
10 Zusammenfassende Diskussion	155
11 Experimentelle Aspekte der NMR-Messungen	157
12 Abkürzungsverzeichnis	159