

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 |