



Dörte von Deylen (Autor)

**Polykationische Oligomere und Polymere als
Breitband-Konservierungsstoffe für Arzneimittel zur
Anwendung am Auge**

Dörte von Deylen

**Polykationische Oligomere und Polymere als
Breitband-Konservierungsstoffe für
Arzneimittel zur Anwendung am Auge**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8220>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Allgemeiner Teil	3
2.1. Der Aufbau des menschlichen Auges	3
2.1.1. Die äußere Augenhaut (Tunica externa)	3
Die Hornhaut (Cornea)	3
2.1.2. Die mittlere Augenhaut (Tunica media)	5
2.1.3. Die innere Augenhaut (Retina)	6
2.1.4. Die Augenkammern (Camera anterior und Camera posterior)	6
2.2. Infektionen der Hornhaut und der Bindehaut	6
2.2.1. Infektion der Bindehaut durch Bakterien (Konjunktivitis)	6
2.2.2. Infektion der Hornhaut durch Bakterien (Keratitis)	7
2.2.3. Infektion der Hornhaut durch Pilze (Pilzkeratitis)	8
2.2.4. Infektionen der Hornhaut durch Akanthamöben (Akanthamöbenkeratitis)	8
2.3. Arzneimittel und Medizinprodukte zur Anwendung am Auge	9
2.3.1. Pharmakokinetik von Ophthalmika	10
2.4. Konservierungsmittel für Präparate zur Anwendung am Auge	10
2.4.1. Quartäre Ammoniumverbindungen (QACs)	11
Cetylpyridiniumchlorid	11
Cetyltrimethylammoniumbromid (Cetrimid)	11
Benzalkoniumchlorid (BAC)	12
Polyquaternium-1 (PQ1)	14
2.4.2. Alkohole	16
Chlorobutanol	16
2.4.3. Biguanide	16
Chlorhexidin	16
2.4.4. Borsäure	17
2.4.5. Organische Quecksilberverbindungen	17
Thiomersal	18
2.4.6. Neuere Konservierungsmittel	18
Natriumperborat	18
Purite®	18
sofZia®	19
2.5. Konservierungsmittelfreie Präparate	20
3. Material und Methoden	21
3.1. Mikrobiologie	21
3.1.1. Lösungen	21
3.1.2. Medien	21



3.1.3.	Verwendete Mikroorganismen	22
	Bakterien	23
	Pilze	23
3.1.4.	Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK)	24
	MHK-Bestimmung <i>Escherichia coli</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
	MHK-Bestimmung <i>Staphylococcus aureus</i>	25
	MHK-Bestimmung <i>Candida albicans</i>	25
	MHK-Bestimmung <i>Aspergillus brasiliensis</i>	25
3.2.	Zellkultur	26
3.2.1.	Lösungen und Puffer	26
3.2.2.	Verwendete Zelllinien und ihre Kultivierung	27
	Humane corneale Epithelzellen (HCE-T)	27
	Madin-Darby Hundierenepithelzellen (MDCK I)	28
	Testung auf Mykoplasmenfreiheit	29
3.2.3.	Viabilitätstest	29
3.2.4.	Zytotoxizitätstest	31
3.2.5.	Messung des transepithelialen elektrischen Widerstandes (TEER-Messung)	32
3.2.6.	Corneales Epithelmodell	33
3.2.7.	Permeationsuntersuchungen	34
	Versuchsaufbau 1	34
	Versuchsaufbau 2	35
3.3.	Referenzsubstanzen	35
3.3.1.	Benzalkoniumchlorid (BAC)	35
3.3.2.	Polyquaternium-1 (PQ1)	36
3.4.	Testsubstanzen	36
3.4.1.	<i>N,N</i> -Dimethylbutylamin-Polymere	36
	Synthese von PolyC8	36
	Synthese von PolyC10	37
	Synthese von PolyC12	37
	Synthese von PolyC14	38
	Synthese von PolyC16	39
3.4.2.	Copolymere mit 4,4'-Trimethyldipyridin (Dipyridin-Polymere)	39
	Synthese von PolyPy	39
3.4.3.	Dimere aus 4,4'-Trimethyldipyridin und trans-1,4-Dibrom-2-buten (Dipyridin-Dimere)	40
	Synthese von DiPy	40
	Synthese von DiPyC10	41
	Synthese von DiPyC12	42
3.4.4.	Copolymere mit 4,4'-Trimethylenbis(1-methylpiperidin) (Dipiperidin-Polymere)	43
	Synthese von PolyPi	43
3.4.5.	Oligomere und Polymere mit 4,4'-Bipyridin	44
	Synthese von BiPyBr	44
	Synthese von BiPyC10	44
	Synthese von BiPyC12	45



	Synthese von BiPyC14	45
	Synthese von BiPy	46
3.5.	Physikalisch-chemische Methoden	47
3.5.1.	Bestimmung der Oberflächenspannung	47
3.5.2.	Kernspinresonanzspektroskopie	47
3.5.3.	Bestimmung des Molekulargewichtes	48
	Bestimmung mittels Gel-Permeations-Chromatographie	48
	Berechnung aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum	48
3.6.	Statistische Analyse	48
4.	Ergebnisse und Diskussion	49
4.1.	Benzalkoniumchlorid und Polyquaternium-1	49
4.1.1.	Antimikrobielle Aktivitäten	49
4.1.2.	Zytotoxische Eigenschaften	49
4.1.3.	TEER-Messungen	50
4.1.4.	Permeationsuntersuchungen mit Mannitol	53
4.1.5.	Einfluss auf die Oberflächenspannung von Wasser	56
4.1.6.	Zusammenfassung	57
4.2.	<i>N,N</i> -Dimethylbutylamin-Polymere	57
4.2.1.	Antimikrobielle Aktivitäten	58
4.2.2.	Zytotoxische Eigenschaften	63
4.2.3.	TEER-Messungen	65
4.2.4.	Permeationsuntersuchungen mit Mannitol	67
4.2.5.	Einfluss auf die Oberflächenspannung von Wasser	71
4.2.6.	Zusammenfassung	71
4.3.	Dipyridin-Dimere/Polymere und Dipiperidin-Polymere	72
4.3.1.	Antimikrobielle Aktivitäten	72
4.3.2.	Zytotoxische Eigenschaften	76
4.3.3.	TEER-Messungen	78
4.3.4.	Permeationsuntersuchungen	80
4.3.5.	Einfluss auf die Oberflächenspannung von Wasser	84
4.3.6.	Zusammenfassung	85
4.4.	4,4'-Bipyridinhaltige Verbindungen	85
4.4.1.	Antimikrobielle Aktivitäten	86
4.4.2.	Zytotoxische Eigenschaften	87
4.4.3.	TEER-Messungen	89
4.4.4.	Zusammenfassung	91
5.	Abschlussdiskussion	93
5.1.	Entwicklung neuer Konservierungsmittel	93
5.2.	Antimikrobielles Wirkspektrum der neuen Verbindungen	94
5.2.1.	Mögliche Mechanismen für die antimikrobielle Wirkung der <i>N,N</i> - Dimethylbutylamin-Polymere	94
5.2.2.	Mögliche Mechanismen für die antimikrobielle Wirkung der Dipy- ridin-Dimere und -Polymere sowie der Dipiperidin-Polymere	97



5.2.3. Mögliche Mechanismen für die antimikrobielle Wirkung der Bipyridine	99
5.3. Zytotoxische Wirkung der neuen Verbindungen	100
5.3.1. Polykationisches Grundgerüst	100
5.3.2. Endkappen	101
5.4. Einfluss auf epitheliale Barrieren und passiven Stofftransport	101
5.5. Zusammenfassung möglicher Struktur-Wirkungsbeziehungen	102
6. Zusammenfassung und Ausblick	105
Literaturverzeichnis	107
A. Anhang	115
A.1. Aufgabenverteilung innerhalb des Kooperationsprojektes	115
A.2. Zusätzliche Informationen zu den eingesetzten Materialien	116
A.2.1. Detaillierte Auflistung der Bestandteile des RPMI 1640-Mediums	116
A.2.2. Abbildungen von weiteren Strukturformeln	117
A.3. Ergänzende Ergebnisse von ausgewählten Verbindungen	118
A.3.1. Minimale Hemmkonzentrationen	118
A.3.2. Viabilitätstests	119
A.3.3. TEER-Messungen	120
A.4. NMR-Spektren	125