

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Aktueller Stand der Forschung kolloidaler Wirkstofftransportsysteme	5
2.1	Eigenschaften von kolloiddispersen Materialien	5
2.1.1	Einteilung von dispersen Stoffen	5
2.1.2	Amphiphile Substanzen	11
2.1.3	Grenzflächeneigenschaften partikulärer Einheiten	14
2.1.4	Koagulation im elektrolytischen Umfeld	18
2.1.5	Methoden zur Charakterisierung kolloiddisperser Materialien	19
2.1.6	Klassifikation therapeutisch wirksamer Formulierungen	23
2.1.7	Therapeutische Ansätze mit kolloiddispersen Wirkstoffformulierungen	24
2.2	Maßgeschneiderte Entwicklung von biopolymeren Amphiphilen	27
2.2.1	Biotechnologische Herstellung von γ -PGA mit <i>Bacillus licheniformis</i>	27
2.2.2	Chemische Integration des hydrophoben Effektes in γ -PGA	28
2.2.3	Fluoreszenz-basierte Bestimmung des Kopplungsgrades	31
2.2.4	Glykosilierung von Poly(γ -GA- <i>r</i> -L-TrpE)	33
2.3	<i>In vitro</i> -Untersuchungen mit dem Modellorganismus <i>S. cerevisiae</i>	34
2.3.1	Morphologische Formen von <i>S. cerevisiae</i> N34	34
2.3.2	Untersuchungen zum Wachstum und Größenverteilung an Hefezellen	38
2.3.3	Gefahrpotentiale von ROS	39
2.3.4	Gezielte Initiierung von oxidativen Stress	40
2.3.5	Nachweis von oxidativem Stress mit <i>S. cerevisiae</i> N34	40
3	Materialien und Methoden	43
3.1	Biotechnologische Produktion von γ -PGA	43
3.1.1	Batch-Kultivierung von <i>B. licheniformis</i> 9945A	43
3.1.2	Separation und Aufreinigung von γ -PGA	49

3.2	Chemische Modifikation von γ -PGA.....	52
3.2.1	Einbau der amphiphilen Eigenschaften.....	52
3.2.2	Quantitative Bestimmung des L-TrpE-Anteils über Fluoreszenz	52
3.3	Kolloiddisperse Materialien	53
3.3.1	Herstellung kolloiddisperser Ubichinon-Wirkstoffformulierungen.....	53
3.3.2	Quantifizierung von Ubichinon	54
3.3.3	Analyse zur statistischen Partikelgrößenverteilung.....	55
3.3.4	Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen	56
3.3.5	Stabilitätsstudien der kolloiddispersen Wirkstoffformulierungen unter physiologischen Bedingungen	56
3.4	<i>In vitro</i> -Untersuchungen	57
3.4.1	Batch-Kultivierung von <i>S. cerevisiae</i>	57
3.4.2	Erweiterung zur sequentiellen Fed Batch-Kultivierung	59
3.4.3	Stressinduktion durch Diamid	60
3.4.4	ROS-Detektion	61
3.4.5	Metabolische Aktivität.....	61
3.4.6	Untersuchung stressmindernder Effekte durch kolloiddisperse Wirkstoffformulierungen	62
4	Ergebnisse und Diskussionen	63
4.1	Mikrobielle γ -PGA-Produktion	63
4.1.1	Batch-Kultivierung von <i>Bacillus licheniformis</i> ATCC 9945A.....	63
4.1.2	γ -PGA-Aufreinigung	65
4.1.3	Analytische Bestimmung der molaren Masse von γ -PGA.....	67
4.1.4	Optimierte Prozessführung mittels integrierter Querstromfiltration	68
4.2	Maßgeschneiderte Entwicklung von biopolymeren Amphiphilen	71
4.2.1	Charakterisierung von γ -PGA	72
4.2.2	Chemische Integration des hydrophoben Effektes in γ -PGA.....	75
4.2.3	Glykosilierung von Poly(- γ -GA- <i>r</i> -L-TrpE)	79
4.3	Charakterisierung kolloiddisperser Ubichinon Wirkstoffformulierungen.....	81
4.3.1	Partikelgrößenverteilung	81

4.3.2	Oberfläche, Volumen und Wirkstoffbeladung.....	84
4.3.3	REM-Bildanalyse.....	87
4.3.4	Stabilität unter physiologischen Bedingungen	90
4.4	<i>In vitro</i> -Untersuchungen an der Hefe <i>S. cerevisiae</i> N34.....	94
4.4.1	Prozessoptimierung bei der Kultivierung von Hefezellen.....	94
4.4.2	Nachweis von oxidativem Stress an <i>S. cerevisiae</i> N34	97
4.4.3	Stressprofil in Anwesenheit kolloiddisperser Wirkstoffformulierungen.	103
5	Zusammenfassung und Ausblick	111
6	Literatur	115