



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](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Allgemeiner Teil</b>	<b>3</b>
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
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
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
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>49</b>
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
<b>5.</b>	<b>Abschlussdiskussion</b>	<b>93</b>
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
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>105</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>
<b>A. Anhang</b>	<b>115</b>
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