

## 7 Anhang

### 7.1 Experimenteller Teil

#### 7.1.1 Herstellung / Aufarbeitung der Nanopartikel

##### 7.1.1.1 Nanopartikel aus Polyethylenimin und Tetrasulfocyanin

In eine wässrige 0,1%ige PEI-Lösung (w/v) der Molekulargewichte 10 kDa, 70 kDa und 750 kDa wurde eine 0,02%ige TSC-Lösung zügig untergespritzt. Die Lösung wurde bei 4°C unter Lichtausschluss für 30 min bis 45 min gerührt und die vollständige Einbindung des Farbstoffes in die Ladungskomplexe durch Aufnahme von UV-Vis-Spektren überprüft (Wellenlängenbereich 600 bis 900 nm). Ein Aufkonzentrieren der Partikeldispersion erfolgte mit Hilfe einer Ultrafiltrationszelle von Millipore. Verwendet wurden jeweils Filter mit einer Porenausschlussgrenze, welche unterhalb des Molekulargewichtes des jeweils verwendeten Polymers lag (Porenausschlussgröße 5 kDa, 30 kDa, 100 kDa).

##### 7.1.1.2 Nanopartikel aus Vatalanib succinat und $\beta$ -Cyclodextrin-Phosphat

Eine 1,37%ige methanolische Lösung von Vatalanib succinat wurde unter konstantem Rühren bei Raumtemperatur in eine 0,1%ige Na- $\beta$ CDPO<sub>4</sub>-Lösung zügig untergespritzt. Der Ansatz wurde für ca. 24 h gerührt und anschließend durch einen Spritzenfilter der Porengröße 1  $\mu$ m filtriert. Ein Aufkonzentrieren der Proben wurde mit Hilfe eines Vakuumrotationsverdampfers durchgeführt. Die Temperatur des beheizten Wasserbades betrug 30°C und es wurde ein Unterdruck von 35 mbar angelegt. Das Dispersionsvolumen wurde maximal auf 20% des Ausgangsvolumens eingeeengt. Die Lyophilisation erfolgte unter Verwendung der Kryoprotektoren Trehalose, Mannit und PEG 4000 mit einem Anteil von 10% (w/v).

##### 7.1.1.3 PBCA-Nanopartikel mittels anionischer Polymerisation

Für die PBCA-Herstellung mittels Polymerisation von Butylcyanoacrylat (BCA) wurde Sicomet 6000 verwendet. Der Polymerisationsprozess erfolgte durch langsames, permanentes

Zutropfen von insgesamt 2,5% BCA in eine 1%ige Triton X-100 Lösung bei pH 2,2. Der pH-Wert wurde mit Hilfe einer 0,1N-HCl-Lösung zuvor eingestellt. Die entstehende Nanopartikeldispersion wurde unter Kühlung im Eisbad (ca. 4°C) über 4 Stunden konstant bei 450 Umin<sup>-1</sup> gerührt. Anschließend wurden größere Agglomerate durch Filtration über einen Faltenfilter abgetrennt. Durch Zusatz von Ethanol wurde das zu PBCA polymerisierte BCA ausgefällt und der davon gewonnene Filtrerrückstand mehrere Male mit gereinigtem Wasser (MilliQ-System) gewaschen. Nach der Trocknung des PBCA-Filtrerrückstandes im Trockenschrank bei 40°C über 24 h wurde mittels GPC ein durchschnittliches Molekulargewicht  $M_n$  von 2000 Da bestimmt. Es wurden Polyesterolstandards verwendet.

#### 7.1.1.4 Funktionalisierte PBCA-Nanopartikel durch Nanopräzipitation

Es wurden 500 µl einer 2%igen acetonischen PBCA-Lösung (w/v) mit 100 µl einer 2%igen acetonischen P(DMAEMA)-Lösung (w/v) unter Verschluss (um ein Abdampfen des Acetons zu verhindern) mittels eines Schüttlers gut durchmischt. Zu diesem Polymergemisch wurden 100 µl einer Farbstofflösung zugesetzt. Das ICG (3 mg) wurde zuvor in 300 µl gereinigtem Wasser im Ultraschallbad vorgelöst und dann mit 700 µl Aceton versetzt. Die Farbstoffe DODC, IDCC und Cumarin 6 wurden in einer 0,02%igen acetonischen Lösung (w/v) eingesetzt. Zur Herstellung der PBCA-[PEI-IDCC]-Nanopartikel wurde PEI 1,8 kDa in Isopropanol (2%; w/v) an Stelle der acetonischen P(DMAEMA)-Lösung verwendet.

Das sehr gut durchmischte Farbstoff-Polymergemisch wurde mit einer 2,5 ml Eppendorfpipette aufgenommen und in 10 ml einer sehr intensiv gerührten 1%igen Synperonic T707 (bzw. Pluronic F68, Triton X-100) Lösung einpipettiert. Die Nanopartikeldispersion wurde für ca. 2 h auf sehr hoher Rührstufe und für weitere 16 h (über Nacht) auf niedriger Stufe zum vollständigen Abdampfen des Lösungsmittels gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Zentrifugation in Eppendorf-Caps. Jeweils 1 ml der Partikeldispersion und 0,5 ml einer 1%igen CETAC-Lösung wurden nach Durchmischung für 10 min bei 14000 UpM zentrifugiert. Der Überstand wurde entfernt, die Partikel in der 1%igen CETAC Lösung redispergiert und erneut zentrifugiert. Dieser Waschprozess wurde dreimal wiederholt, wobei zum Schluss die Partikel in einer 1%igen Lösung Synperonic T707 aufgenommen wurden.

### 7.1.2 Zellkultur

Die Kultivierung der HeLa-Zelllinie erfolgte in 225 cm<sup>2</sup> Kulturflaschen bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> in *Dulbecco's Modified Eagles Medium* (DMEM) unter Zusatz von 10% fötalem Kälbermedium (FCS) und 2 mM L-Glutamin. Auf antibiotische Zusätze (Penicillin/ Streptomycin) wurde verzichtet, um die Zellprozesse möglichst wenig zu beeinflussen. Die Zellen wurden regelmäßig passagiert und eine Aussaat zu Versuchszwecken erfolgte 24 h vor Beginn der Untersuchungen. Für die Untersuchungen wurden die Zellen in 96-Wellplatten der Firma Falcon/Becton Dickinson ausgesät.

Vor Versuchsbeginn erfolgte eine optische Kontrolle bezüglich der Vitalität bzw. typischen Morphologie der Zellen. Anschließend wurde das FCS-haltige Medium abgesaugt und durch 50 µl serumfreies Medium ersetzt. Die Inkubation mit Nanopartikeln erfolgte entsprechend der Einzelversuche, wie in Kap. 4.4 beschrieben (Nanopartikel mit unterschiedlich modifizierten Oberflächen, zeitabhängige Inkubation, konzentrationsabhängige Inkubation). Nach einer maximalen Inkubationszeit von 1 h wurde die überstehende Partikeldispersion abgesaugt und die Zellen mit PBS 2-3-mal gewaschen. Zum Anfärben der Mitochondrien wurde der zuvor in Medium verdünnte Farbstoff MitoTracker (0,25 µl/ml) verwendet. Die Inkubation mit 50 µl der Farbstofflösung erfolgte für 15 min im Brutschrank (37°C, 5% CO<sub>2</sub>). Anschließend wurde die Farbstofflösung abgesaugt und die Zellen 2-3-mal mit PBS gewaschen. Die Fixierung der Zellen erfolgte mit 100 µl 1,37% Formaldehyd für 10 min bei Raumtemperatur. Nach Absaugen der Fixierlösung wurden die Zellen 2-3-mal mit PBS gewaschen. Die Zellkernfärbung erfolgte bei den bereits fixierten Zellen mit Höchst 33342. Dafür wurden 100 µl der in PBS verdünnten Farbstofflösung (2 µg/ml) für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen der Farbstofflösung wurden die Zellen mit 100 µl PBS 2-3mal gewaschen. Die fixierten Platten wurden bis zur fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung mit 200 µl PBS/Well lichtgeschützt im Kühlschrank bei 8°C aufbewahrt.

### 7.1.3 Tierversuch

Die eingesetzten Tiere wurden von der Firma Taconic M&B geliefert. Es handelte sich um weibliche Albino-Nacktmäuse vom Typ NMRI nude. Die ausgewachsenen Tiere besaßen nach ca. 8 Wochen ein Gewicht von 22-24 g. Fünf weiblichen Nacktmäusen wurden 2x10<sup>6</sup> Zellen eines F9-Teratoms in die rechte hintere Flanke inokuliert. Die Zellen wurden von der

Firma ATCC / LGC Promochem GmbH bezogen. Es handelt sich um von der Maus stammende embryonale Zellen eines testinalen Teratokarzinoms, welches als Tumormodell für Krebsforschungszwecke in Mäusen verwendet wird. Nach 18 Tagen waren bei vier der fünf Mäuse Tumore mit einer durchschnittlichen Größe von ca. 0,5-1 cm Durchmesser gewachsen. Tier 2 wurde aufgrund der zu geringen Tumormasse bzw. Tumorgroße aus dem Versuch ausgeschlossen aber für Vergleichszwecke herangezogen. Die Tiere wurden für die erste Stunde des Versuches dauerhaft mit einer Rompun-Ketavet-Injektion in einer Dosis 100 µl/10 g Tier anästhesiert. Die Injektionslösung bestand aus einem 1:1 Gemisch einer 1:10 Verdünnung Rompun bzw. 1:5 Verdünnung Ketavet mit physiologischer Kochsalzlösung. Anschließend wurden 200 µl der Nanopartikeldispersion in die Schwanzvene i.v. injiziert. Die nachfolgenden Narkosen erfolgten mit Rompun-Ketavet pulmunal als Inhalationsnarkotikum, um den Kreislauf der Tiere nur minimal zu belasten. In einem Zeitraster von 1, 2, 10, 30 min sowie 1, 3, 6, 24 und 48 h nach Substanzinjektion wurden die Tiere fluoreszenzoptisch untersucht.

## 7.2 Verwendete Geräte / Prozessparameter (Methode)

### 7.2.1 NIR-Fluoreszenz-Imaginggerät Schering AG

Das für den Tierversuch verwendete Gerät wurde von der Firma LMTB (Berlin, Deutschland) aufgebaut. Als Einzelkomponenten wurden verwendet:

|                  |   |
|------------------|---|
| Laser:           | Diodenlaser (742nm), Modell Ceralas PDT 742/1,5W;<br>Fa. CeramOptec (Bonn, Deutschland)                     |
| Anregungsfilter: | 1xLCLS-750 nm-F; 1x740 nm Interferenzfilter<br>(Bandpass)   |
| Emissionsfilter: | 1x bk-802,5-22-C1; 1xbk-801-15-C1   |
| Kamera:          | Peltier gegen Luft gekühlte CCD Kamera, Modell<br>C4742-95 12ER, Fa. Hamamatsu (Herrsching,<br>Deutschland) |
| Software:        | Simple PCI 5.0, Fa. Compix / Hamamatsu  |

### 7.2.2 Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

#### System

HP series 1100 (Agilent Technologies): HPLC Pumpe, automatischer Probengeber,  
UV Detektor

#### Methode: Vatalanib succinat

|                      |  |
|----------------------|--|
| Säule:               | Hypersil ODS   |
| Korngröße:           | 5 µm   |
| Innerer Durchmesser: | 4,6 mm   |
| Länge:               | 125 mm   |
| Injektionsvolumen :  | 100 µl   |
| Flussrate:           | 1mL/min  |
| Eluent:              | 600 ml 0,01M Phosphat Puffer, pH 7<br>400 ml Acetonitril |
| Detektion:           | UV 215 nm  |
| Retentionszeit:      | 7 min  |
| Standards:           | extern   |
| Software:            | Millenium 32 V4.0  |

### 7.2.3 Gel-Permeations-Chromatographie (GPC)

#### System: WinGPC6

|                    |   |
|--------------------|---|
| Pumpe:             | Agilent 1100  |
| Detektor:          | ERC-RI Detektor 7515A                               |
| Autosampler:       | Agilent 1100  |
| Säulenofen:        | ERC   |
| <b>Methode:</b>    |   |
| Säulen:            | 1. LiChro PS 400; 2. LiChro PS Mix; 3. LiChro PS 40 |
| Säulen-Temperatur: | 30°C  |
| Flußrate:          | 0,7 ml/min  |
| Injektionsvolumen: | 100 µl  |
| Standard:          | Polystyrol  |
| Software:          | Polymer Standards Service, PSS WinGPC 6             |

### 7.2.4 Geräte / Software

- Automatisiertes Fluoreszenzmikroskop: Discovery I, Software: Metamorph 6.1, Fa. Molecular Devices / Universal Imaging (Sunnyvale, CA, USA)
- Dynamisches Wärmestrom-Differenzkalorimeter: DSC 821e mit Intracooler, Sensor: FRS-5, Aluminium-Standardtiegel, 40 µl, gedeckelt, Deckel mit Loch d: ~0,8 mm, Gas: Stickstoff, 50 ml/min, Fa. Mettler-Toledo (Nänikon, Schweiz)
- Feldemissions-Rasterelektronenmikroskop: XL-30-SFEG, Software: XL, Version 6.0, Fa. FEI (Kassel, Deutschland) und Hochvakuum-Sputter 208 HR, Gold-Palladium, Kathodenstrom: 40 mA, Argonplasma, 10 Nanometer-Schichtdicke, gemessen mit Schichtdickenmonitor MT20, Quarzkristall, Fa. Cressington (Watford, England)
- Fluoreszenzmessgerät: LS50B, Software: FL WIN LAB V. 4.00.02, Perkin-Elmer Instruments (Rodgau-Jügesheim, Deutschland)
- Fluoreszenzmikroskop: Axiovert 200, Kamera AxioCam HR, Software: AxioVision V4.1.1.0, Fa. Carl Zeiss MicroImaging GmbH (Jena, Deutschland)
- FT-IR Spektrophotometer: Tensor 37, ATR-Brücke, Software Opus V4.2, Fa. Bruker Instruments (Ettlingen, Deutschland)

- Gefriertrocknungsanlage: VirTis Advantage, Fa. Ismatec Laboratoriumstechnik GmbH (Wertheim-Mondfeld, Deutschland)
- Konfokales Laserrastermikroskop: LSM 510 META, Software: Carl Zeiss AIM, Fa. Carl Zeiss MicroImaging GmbH, (Jena, Deutschland)
- Röntgenpulverdiffraktometer: Stadi P, 2 Theta 1-35° (z.T. 3-35°), Schrittweite 0.5°, 60s / Schritt, Software: Win XPOW 2.07, Fa. STOE & CIE GmbH (Darmstadt, Deutschland)
- Schüttelschrank: Innova 4230, Refrigerated Incubator Shaker, Fa. New Brunswick Scientific (Nürtingen, Deutschland)
- Transmissionselektronenmikroskop: Typ CM 20, Philips (Eindhoven, Niederlande)
- UV-Vis Recording Spectrophotometer: UV-2401PC, Software: UVPC V3.9 / PC Spektros-kopie, Fa. Shimadzu Scientific Instruments Inc. (Korneuburg, Deutschland)
- Wasseraufbereitungsanlage: Milli-Q-gradient (Umkehrosiose), Fa. Millipore GmbH (Eschborn, Deutschland)
- Zentrifugen: Biofuge Stratos und Biofuge primo, Fa. Heraeus Holding GmbH (Hanau, Deutschland)
- Zetamaster und Zetasizer 3000 Advanced: Software: PCS V1.41/ PCS V1.51 Rev. 1, Fa. Malvern Instruments Ltd. (Worcestershire, England)

### 7.3 Material

| <b>Substanzen</b>                                | <b>Hersteller / Ort / Land</b>                       |
|--|--|
| Adenosintriphosphat Dinatriumsalz                | Fluka, Buchs (CH)                                    |
| 12-Aminododecansäure                             | Sigma , Seelze (D)                                   |
| Butylcyanoacrylat (Sicomet 6000)                 | Sichel-Werke GmbH, Hannover (D)                      |
| Captisol®  | Cydex Inc., Lenexa / KS (USA)                        |
| Cetyltrimethylammoniumchlorid (CETAC)            | Acros Organics, Geel (B)                             |
| Cumarin 6  | Aldrich, Steinheim (D)                               |
| 3,3'-Diethyloxadicarbocyanin (DODC)              | Fluka, Buchs (CH)                                    |
| Dodecylamin                                      | Sigma, Seelze (D)                                    |
| Folsäure   | Sigma , Seelze (D)                                   |
| Glu(10)-b-PEG(110)                               | IAP (Fraunhofer Institut), Golm (D)                  |
| Indocyaningrün (ICG)                             | PULSION Medical Systems AG, München (D)              |
| Kationische Stärke                               | IAP (Fraunhofer Institut), Golm (D)                  |
| Mannitol   | Sigma, Seelze (D)                                    |
| Nicotinamidadenindinukleotidphosphat-Natriumsalz | Sigma, Seelze (D)                                    |
| Natrium beta-Cyclodextrinphosphat                | Fluka, Buchs (CH)                                    |
| P(DMAEMA)  | IAP (Fraunhofer Institut), Golm (D)                  |
| Polyethylenglycol Mw 4000                        | Merck AG, Darmstadt (D)                              |
| PEG(113)-b-PEI(30)                               | IAP (Fraunhofer Institut), Golm (D)                  |
| PEG(350 Da)20-g-PEI (40 kDa)                     | IAP (Fraunhofer Institut), Golm (D)                  |
| PEG <sub>5000 Da</sub> -b-KG(10)                 | MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Golm (D) |
| Pluronic F68                                     | Serva, Heidelberg (D)                                |
| Polyethylenimin M <sub>w</sub> 25 kD             | Aldrich, Steinheim (D)                               |
| Polyethylenimin M <sub>w</sub> 10 kD, 70 kD      | Alfa Aesar / Lancaster, Karlsruhe (D)                |
| Polyethylenimin M <sub>w</sub> 750 kD            | Sigma, Seelze (D)                                    |
| Spermidin  | Acros Organics, Geel (B)                             |
| Spermin  | Acros Organics, Geel (B)                             |
| Sulforhodamin B                                  | Fluka, Buchs (CH)                                    |
| Synperonic T707                                  | Uniquema / ICI Surfactants, Eversberg (B)            |
| Trehalose  | Merck AG, Darmstadt (D)                              |
| Triton X-100                                     | Sigma, Seelze (D)                                    |



---

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Tetrasulfocyanin   | Schering AG, Berlin (D) |
| Vatalanib succinat | Schering AG, Berlin (D) |

**Zellkultur**

|  |   |
|--|---|
| Dulbecco's Medium<br>(mit Phenolrot, Natrium Pyruvat,<br>1000 mg/L Glucose, Pyridoxin) | GIBCO / Invitrogen Corp., Karlsruhe (D) |
| FCS ( Fötale Kälber Serum)   | PAA Laboratories GmbH, Linz (A)         |
| Hoechst 33342  | Molecular Probes Europe BV, Leiden (NL) |
| L-Glutamin   | GIBCO / Invitrogen Corp., Karlsruhe (D) |
| MitoTracker  | Molecular Probes Europe BV, Leiden (NL) |
| PBS Dulbecco's   | GIBCO / Invitrogen Corp., Karlsruhe (D) |
| Trypsin-EDTA   | GIBCO / Invitrogen Corp., Karlsruhe (D) |

**Sonstiges***Zelllinien*

|                       |                                      |
|-----------------------|--------------------------------------|
| CRL-1720 (F9-Teratom) | ATCC / LGC Promochem GmbH, Wesel (D) |
| HeLa-Zellen           | Schering AG, Berlin (D)              |

*Tiere*

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Albino-Nacktmäuse (NMRI nude)       | Taconic Europe, M&B, Lille Skensved (DK)  |
| Gereinigtes Wasser (Milli-Q-Wasser) | vor Ort Herstellung mit Milli-Q-System<br>(Umkehrosiose); Millipore, Eschborn (D) |

## 7.4 Bildanhang

Abb. 113a

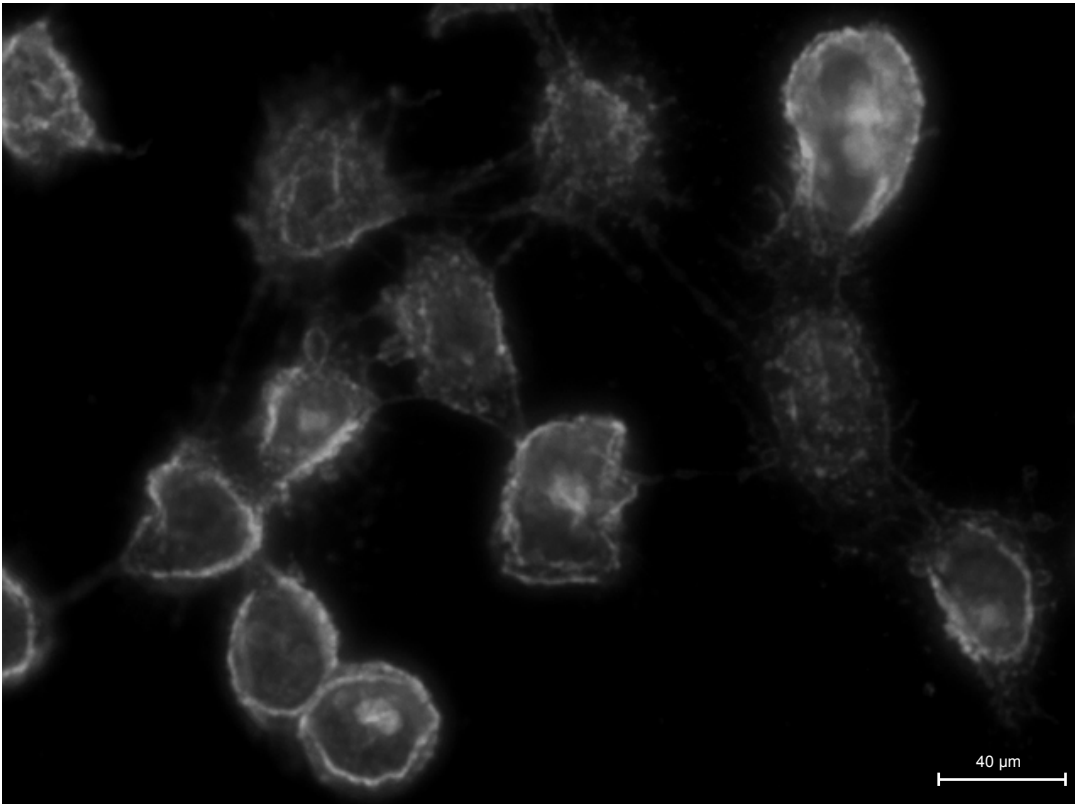


Abb. 113b

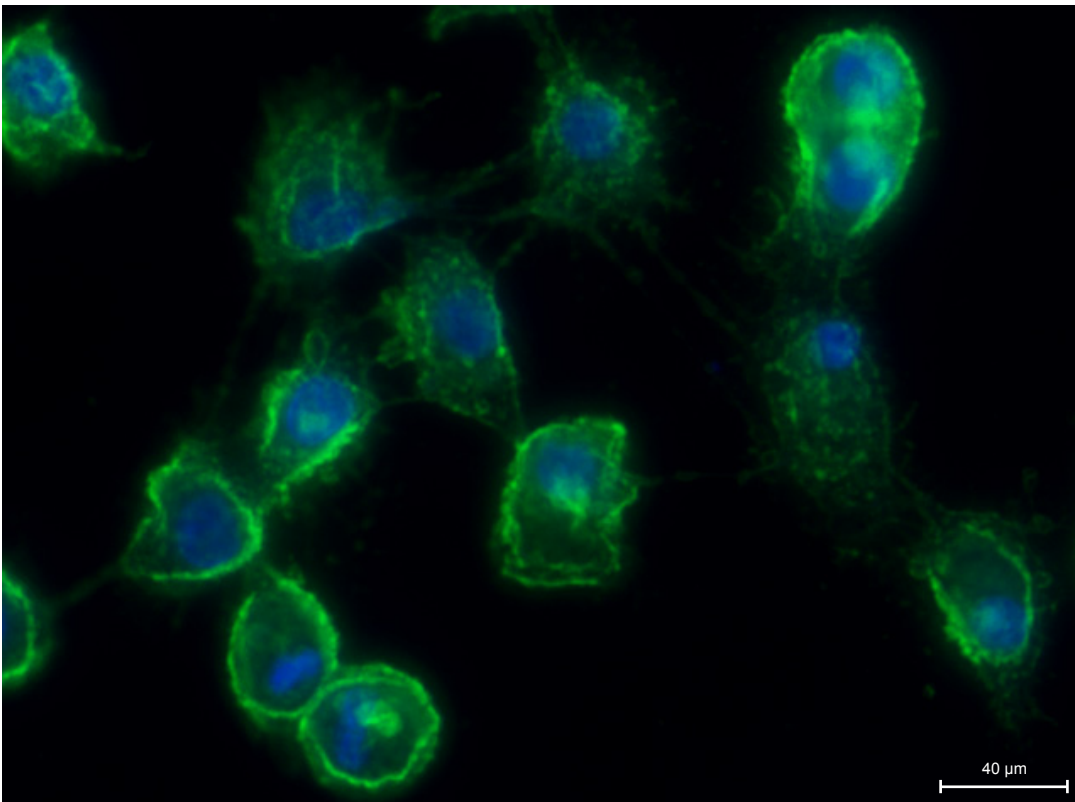


Abb. 114b

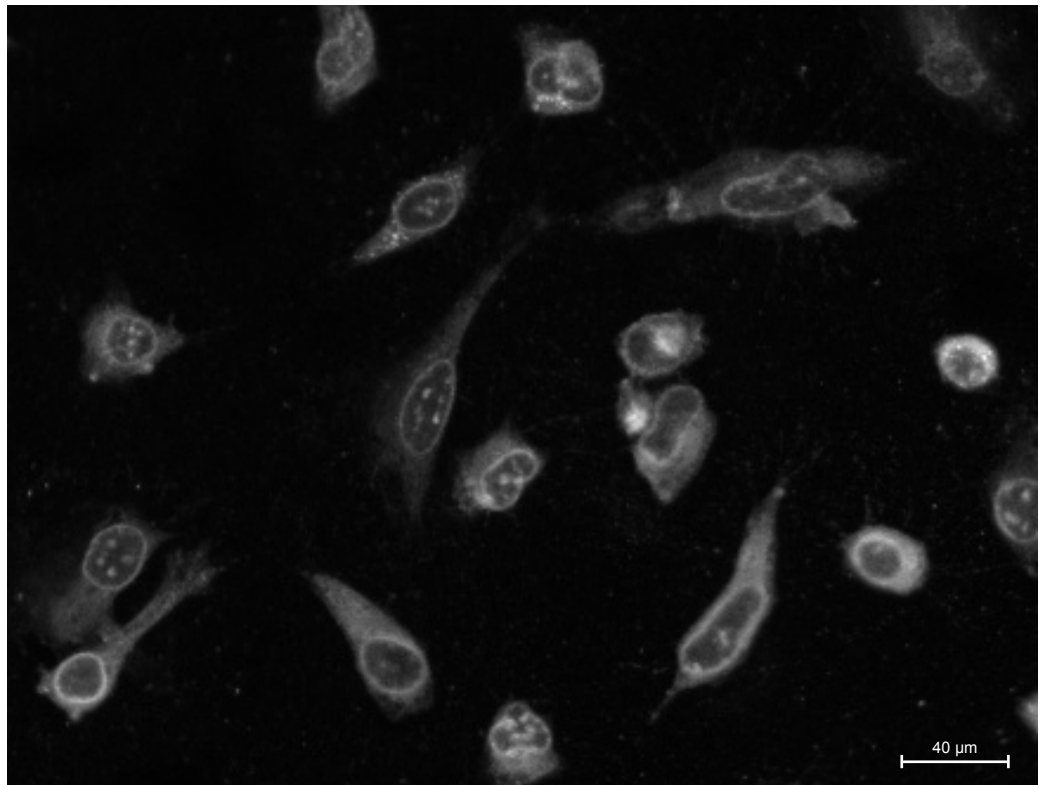


Abb. 115d

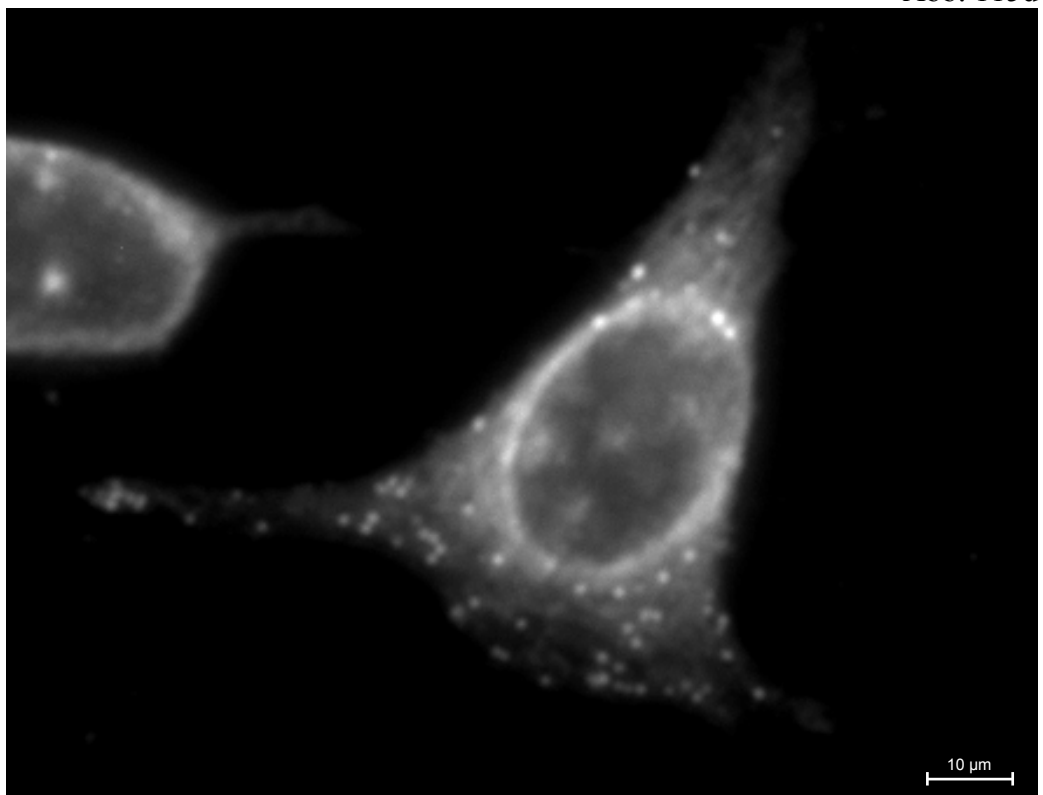


Abb. 115a

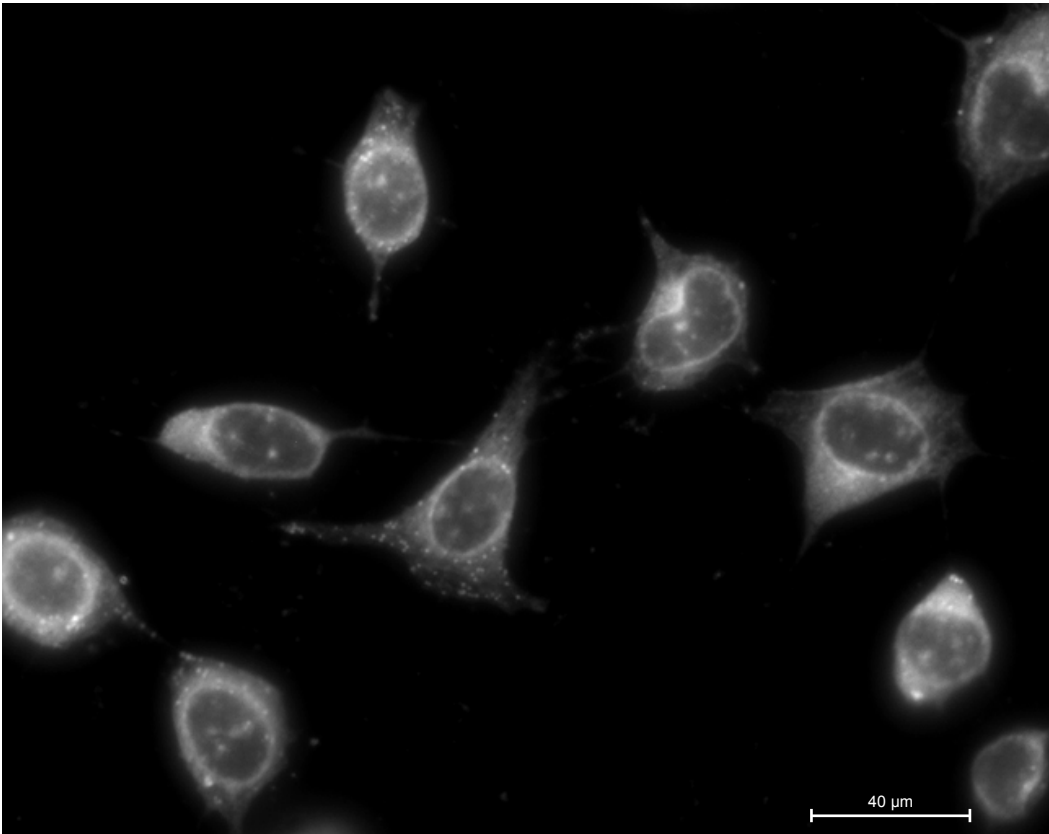


Abb. 115b

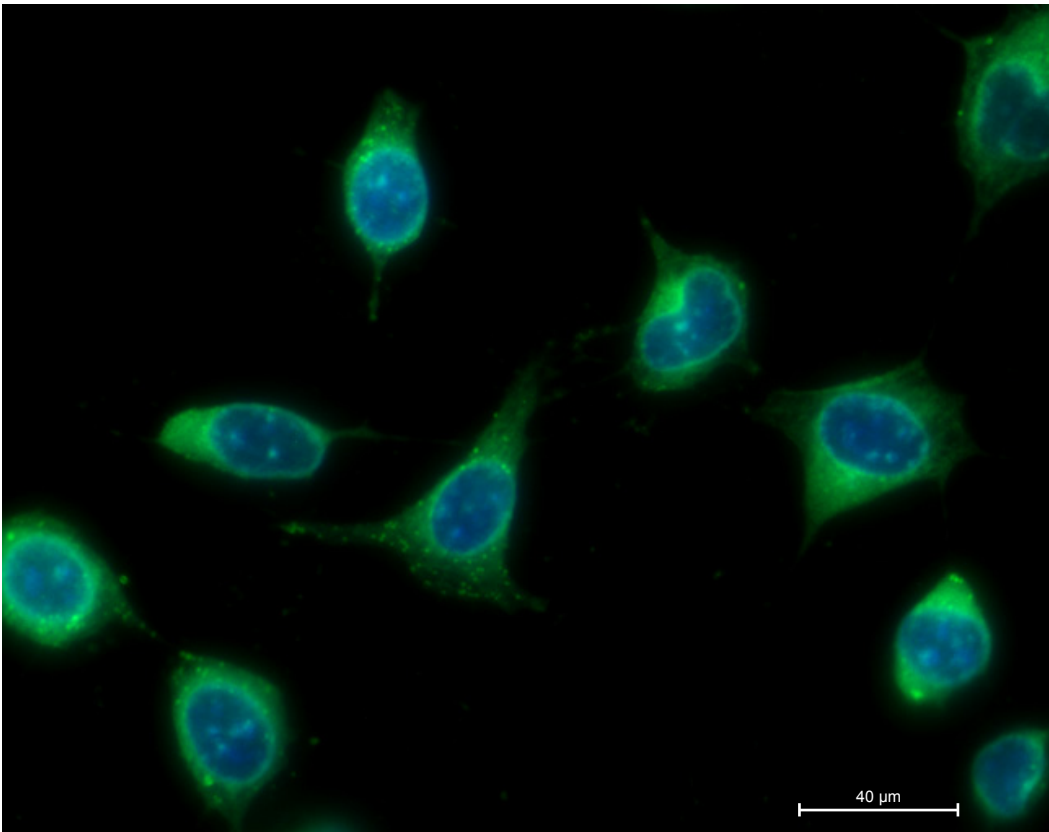


Abb. 117a

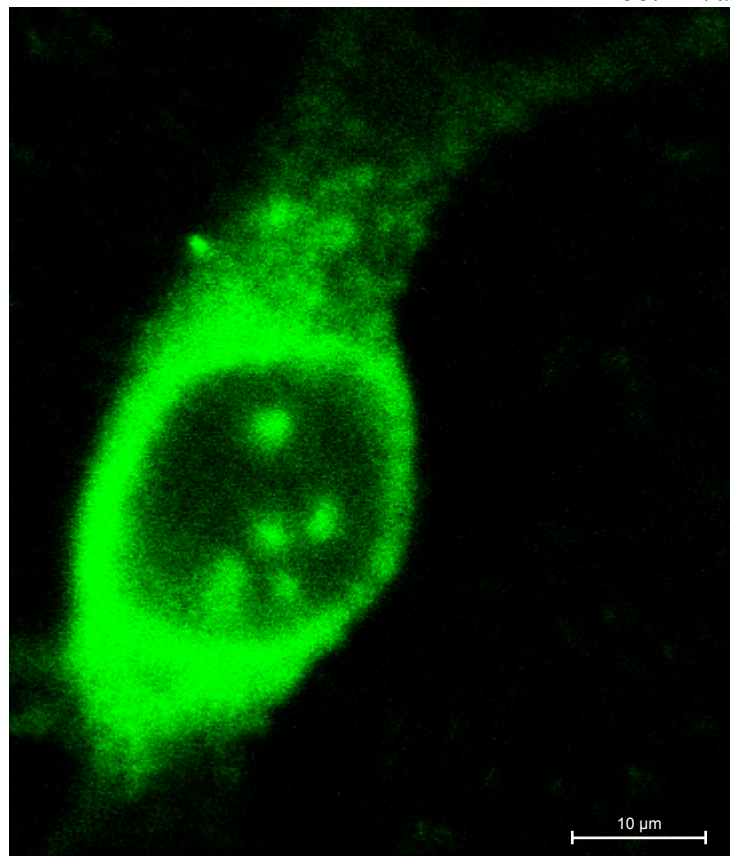


Abb. 117b

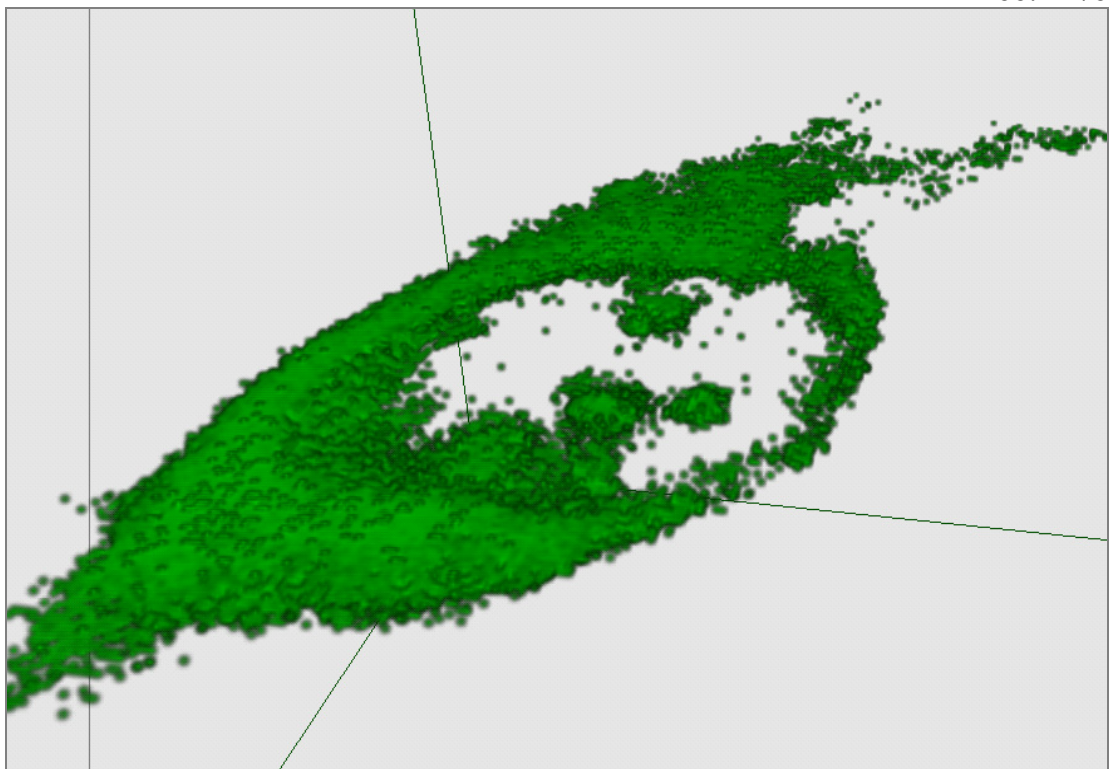


Abb. 118a

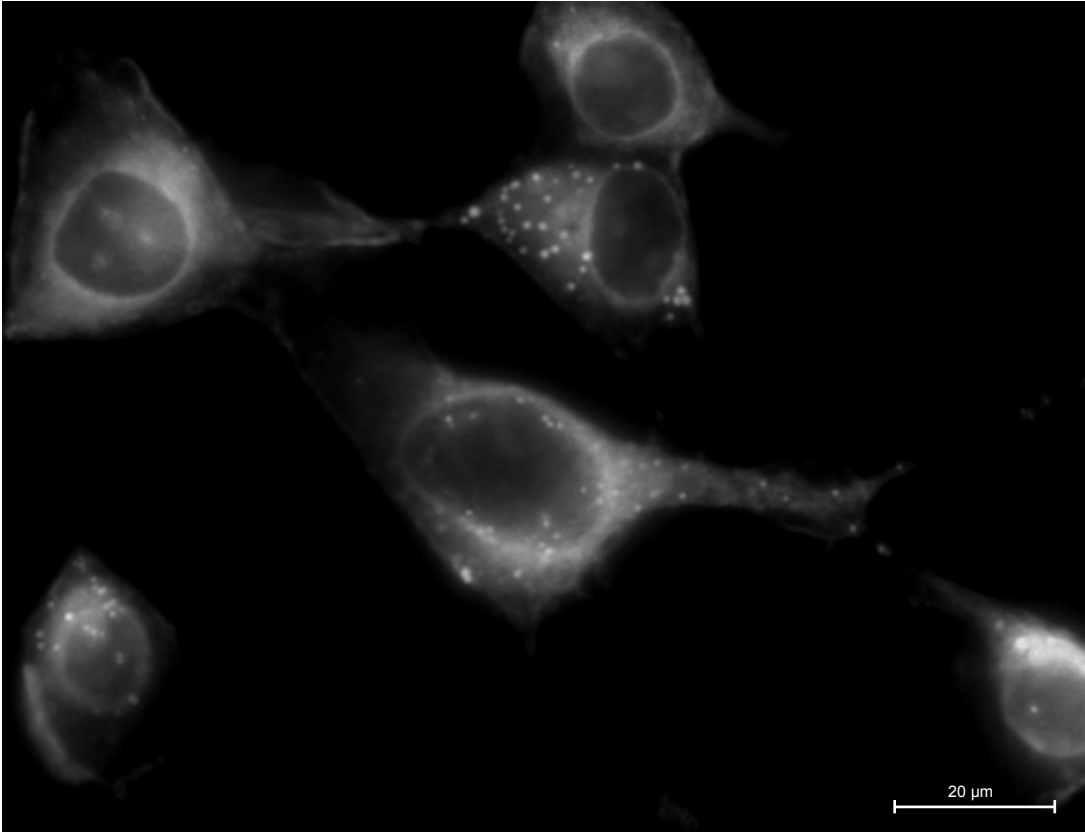


Abb. 118b

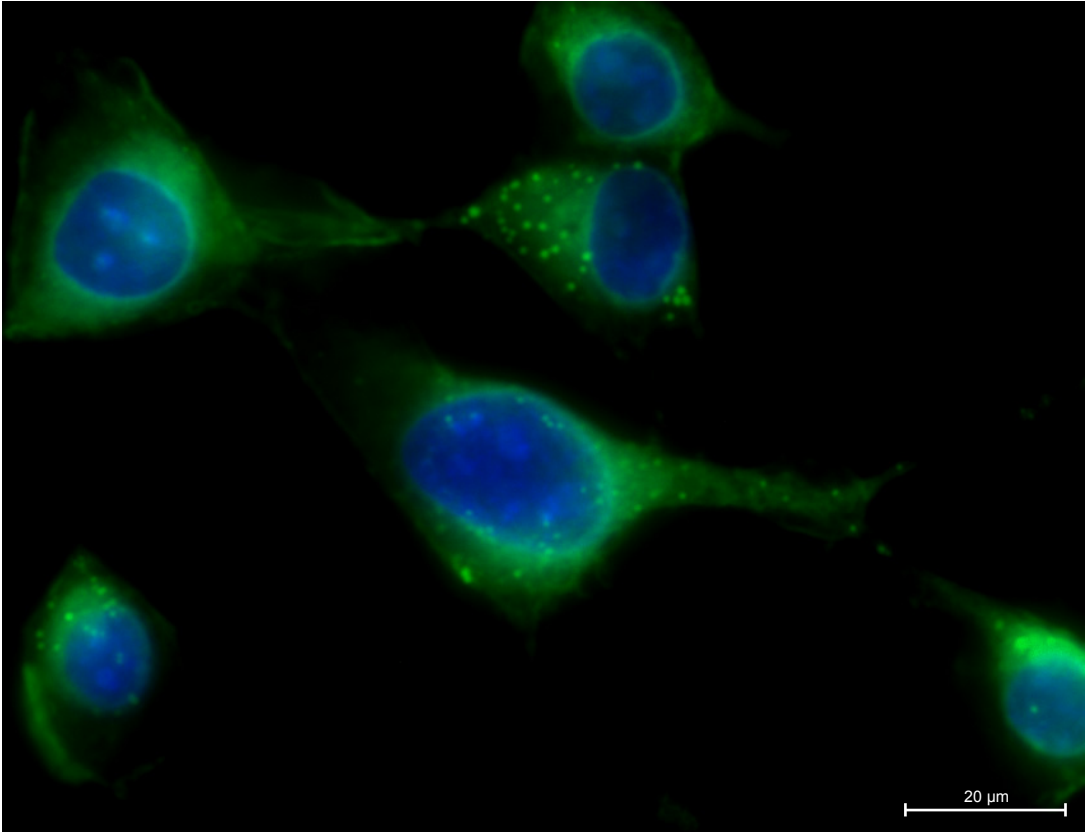


Abb. 119a

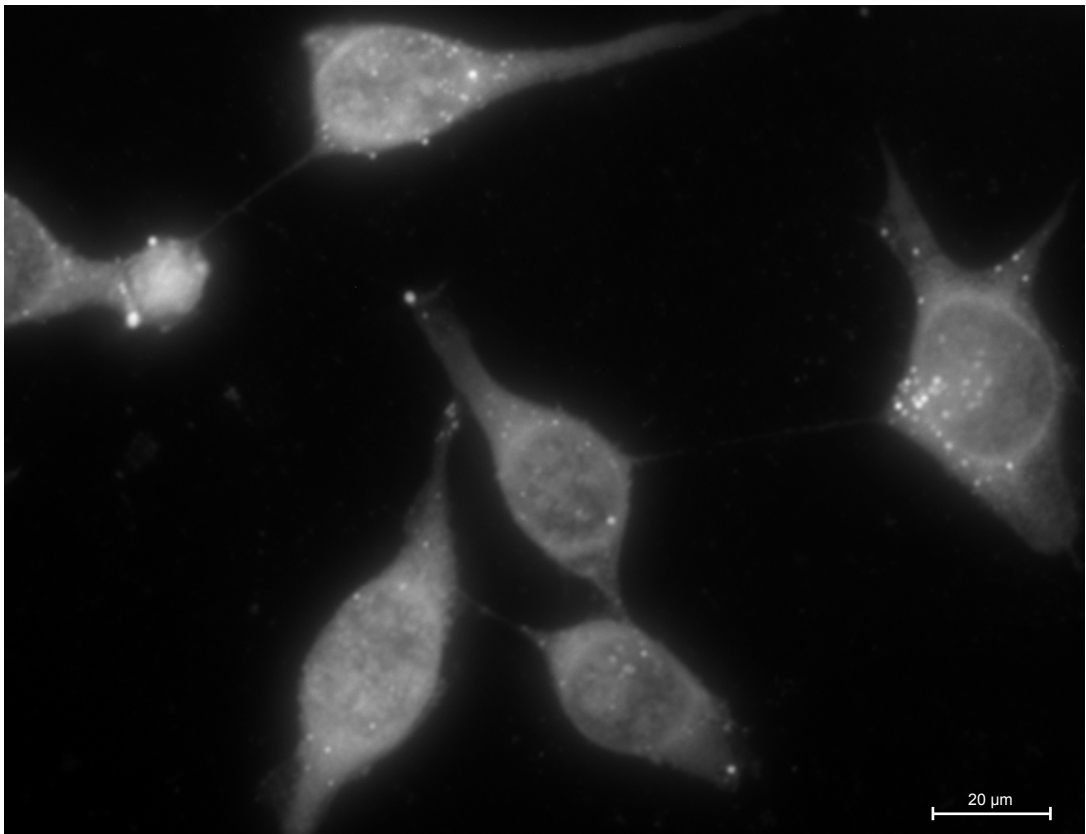


Abb. 119b

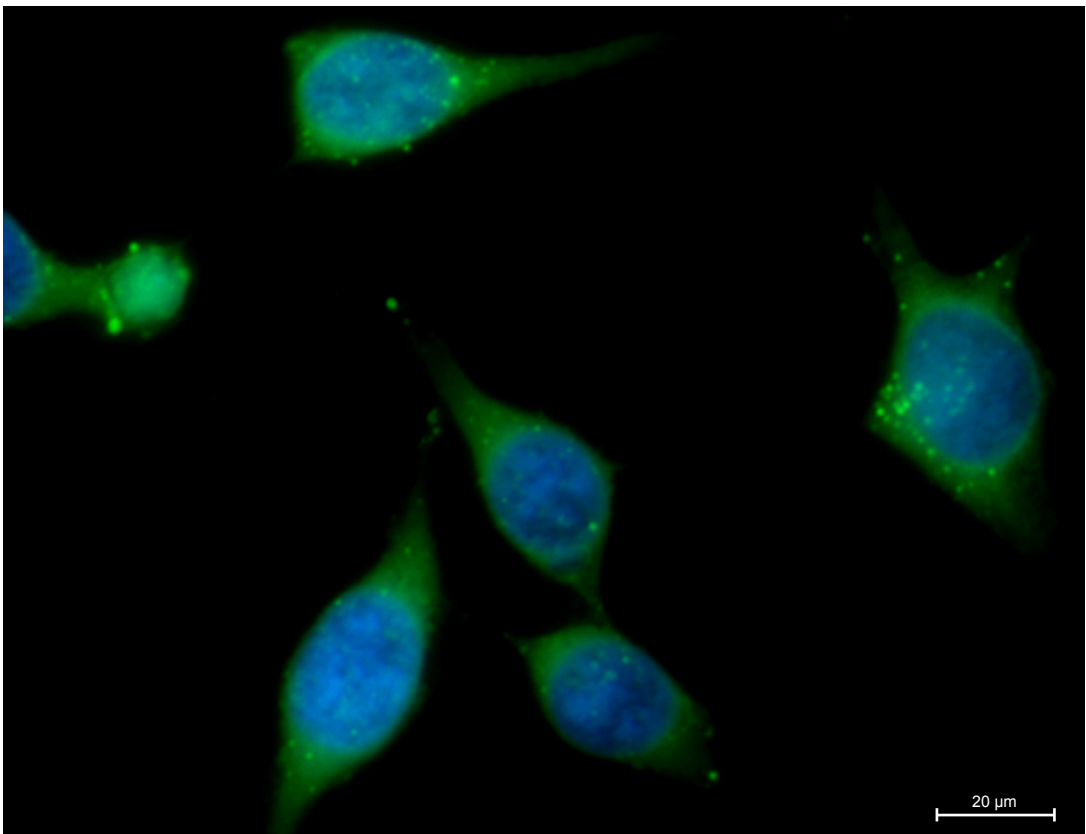


Abb. 120a

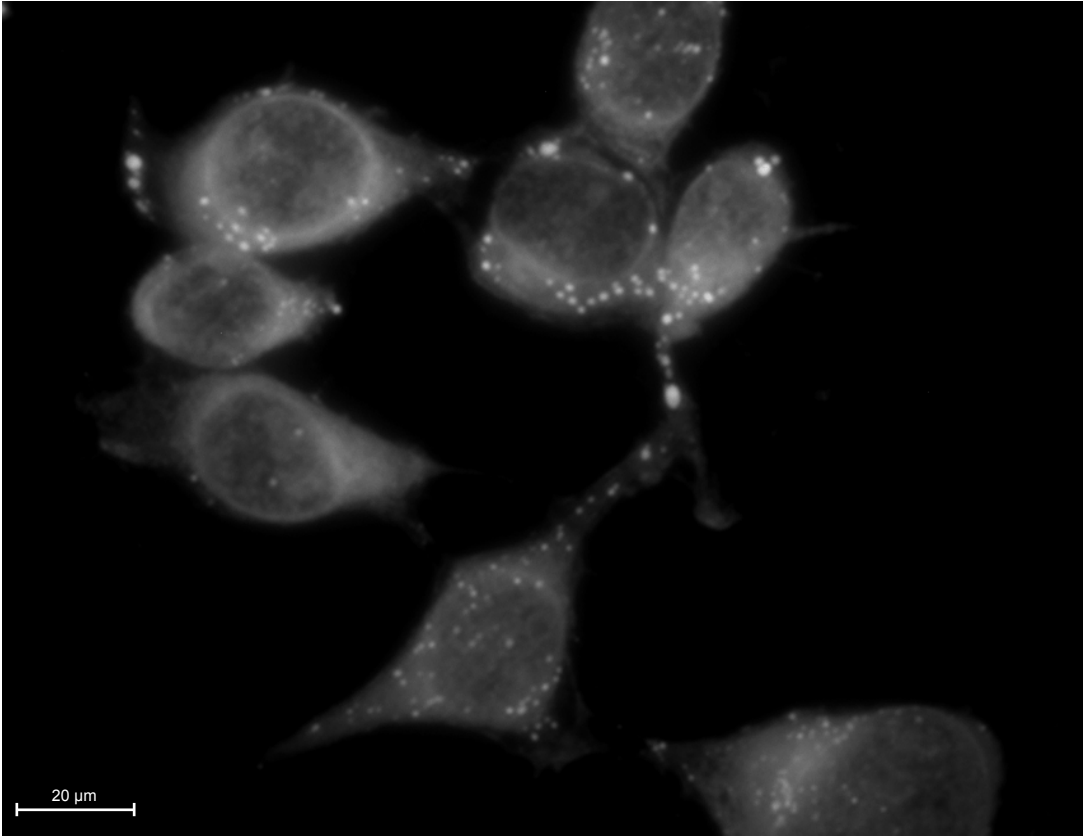


Abb. 120b

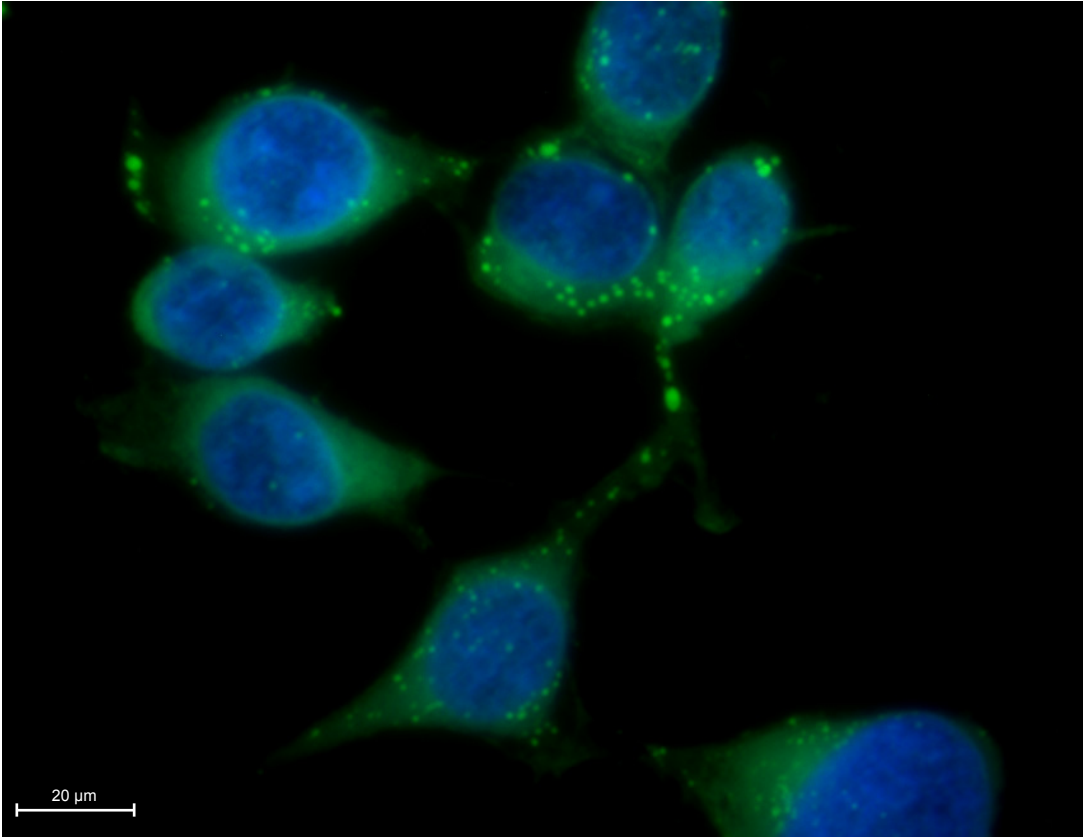




Abb. 123a

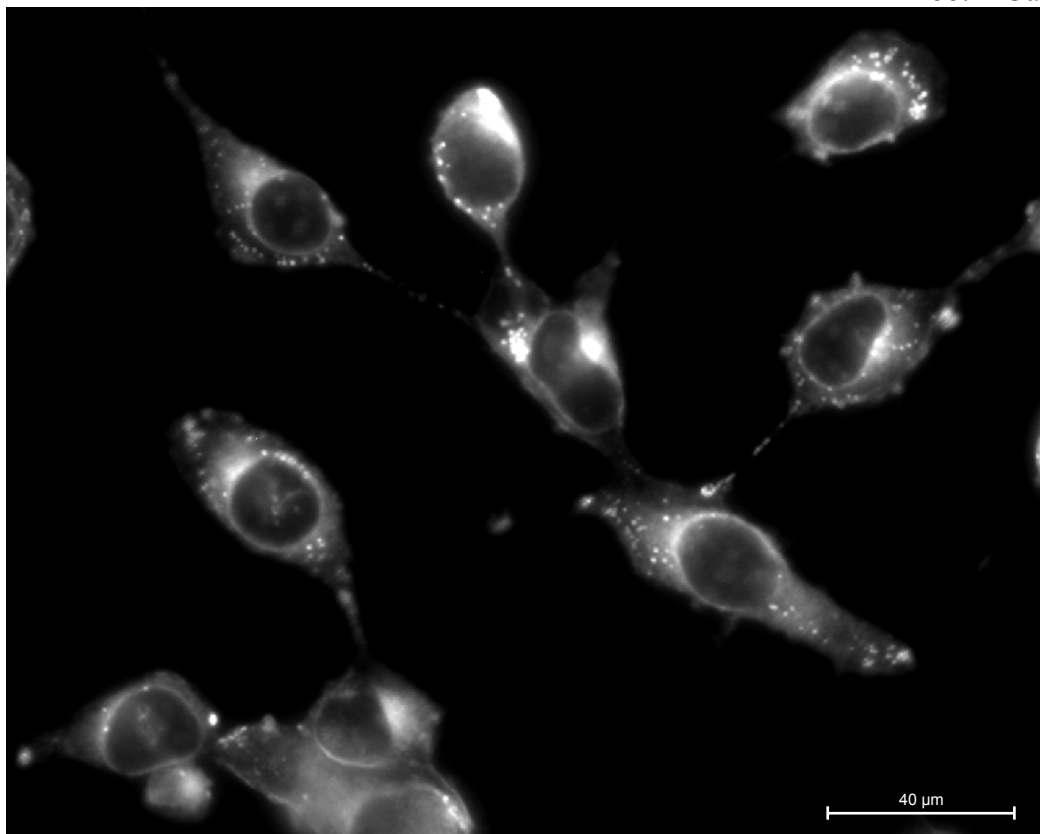


Abb. 123b

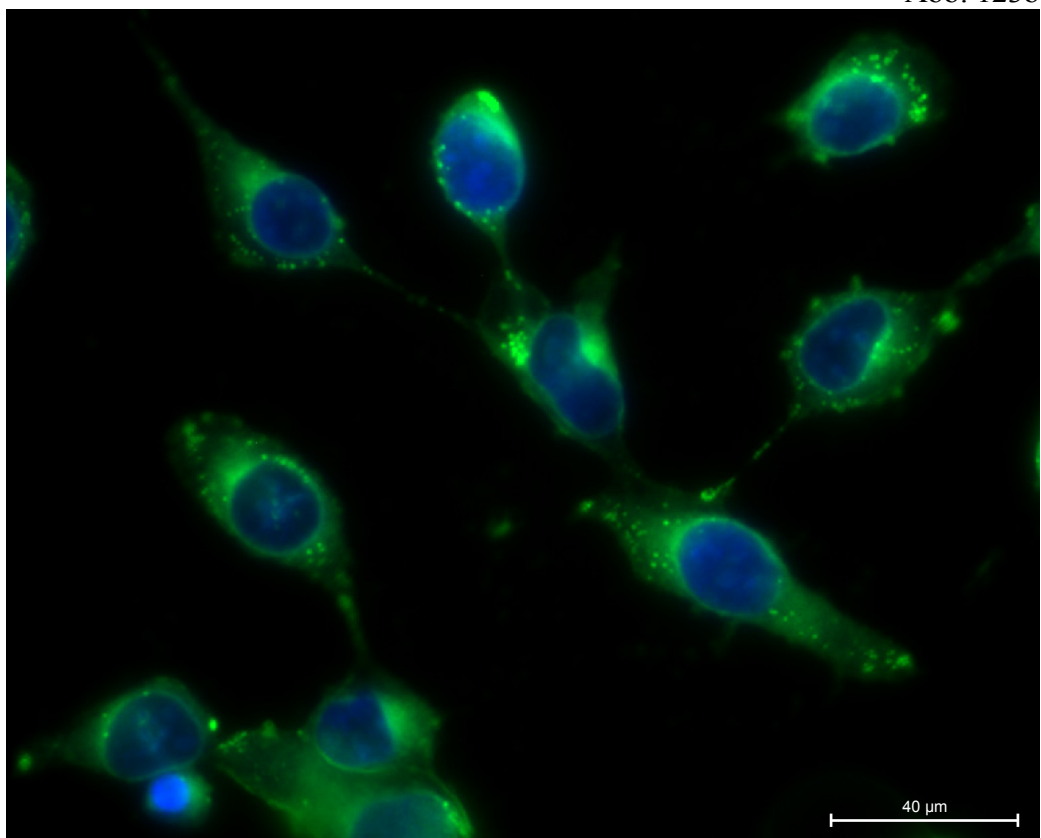


Abb. 124a

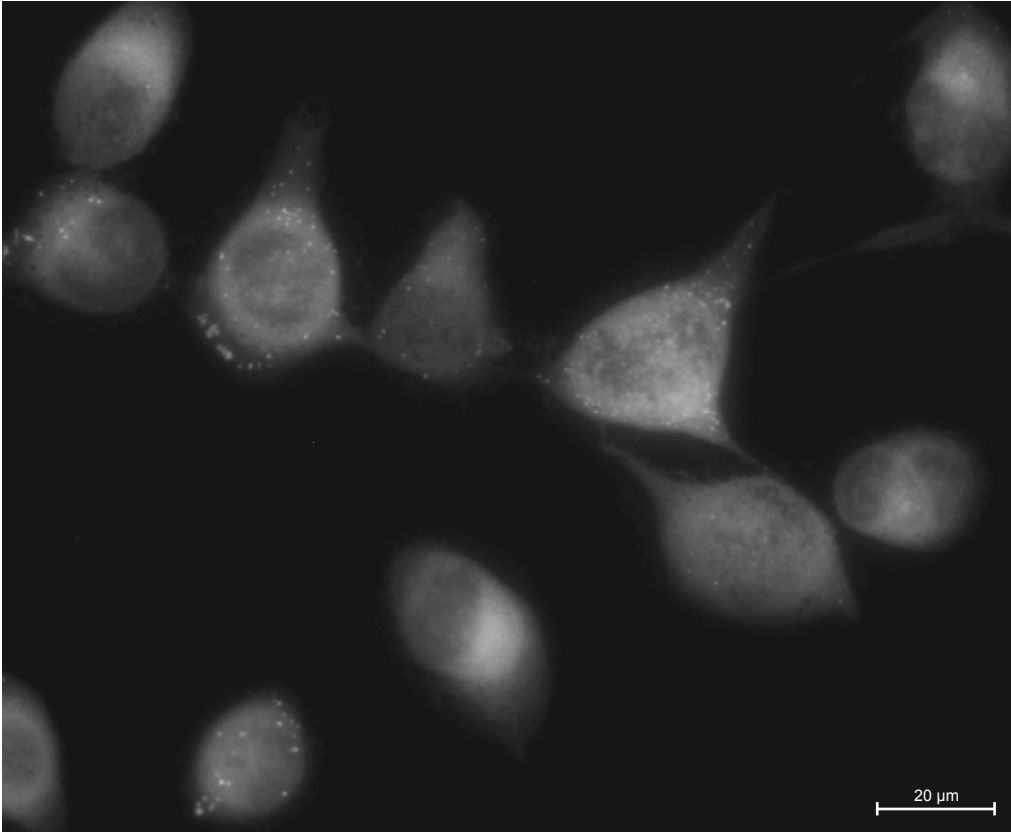


Abb. 124b

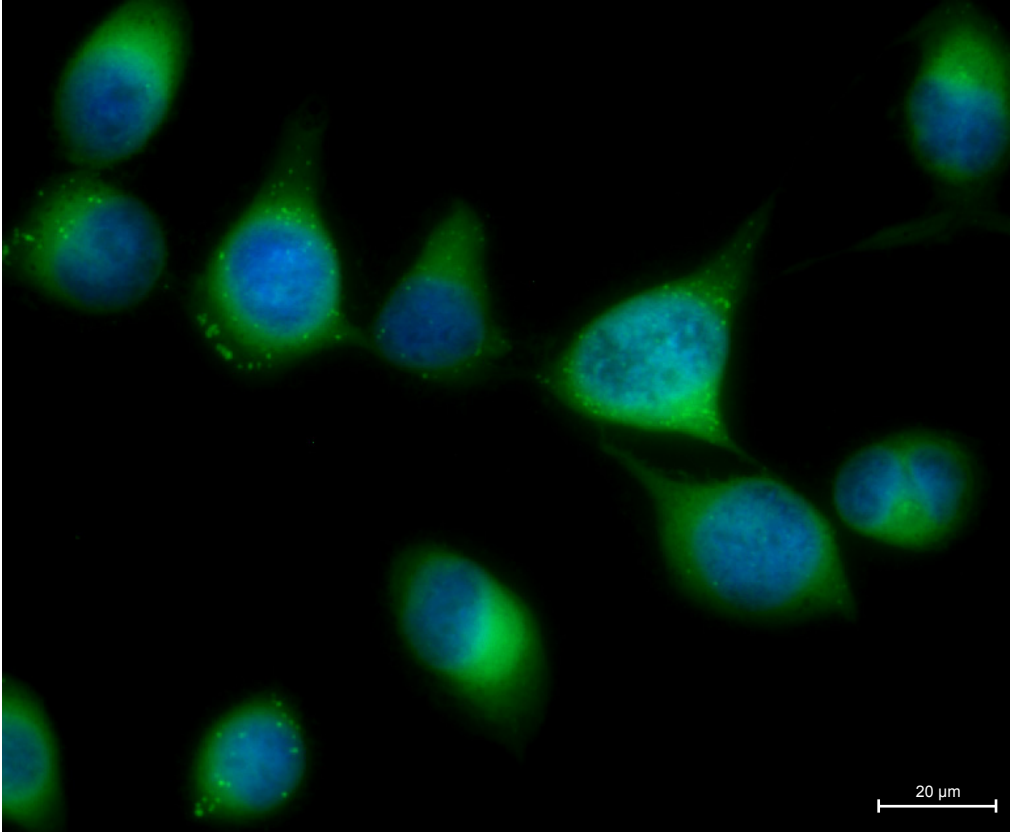


Abb. 125a

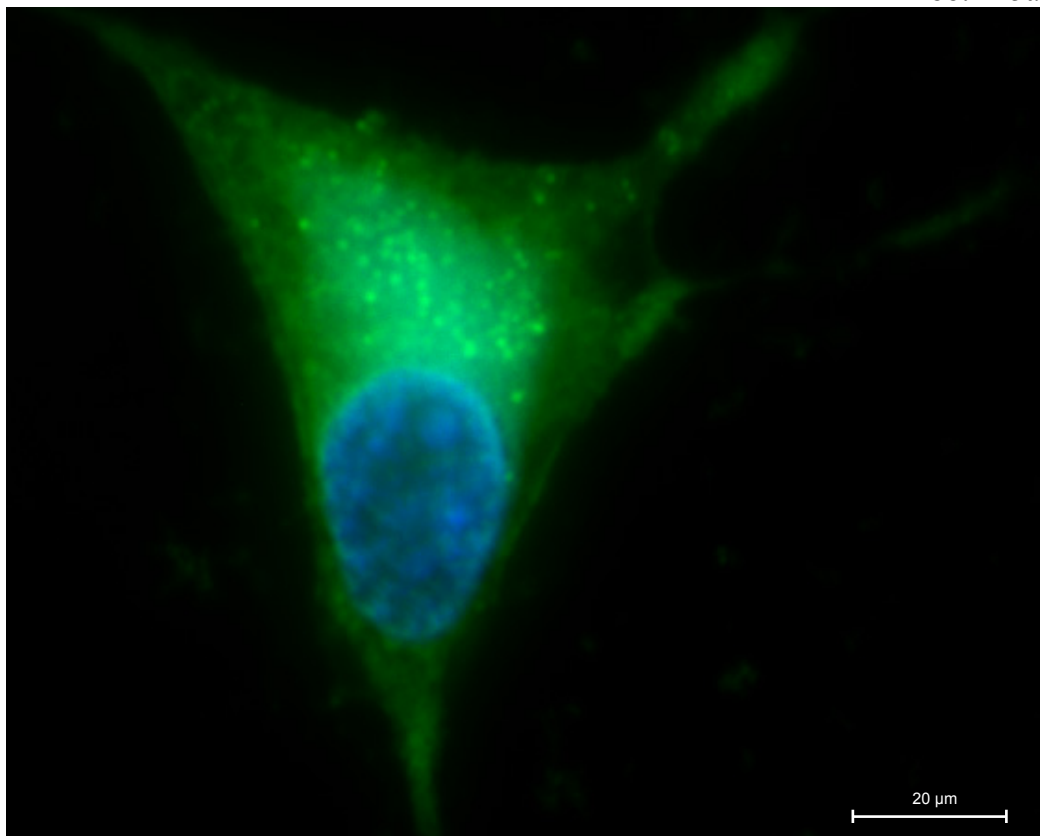
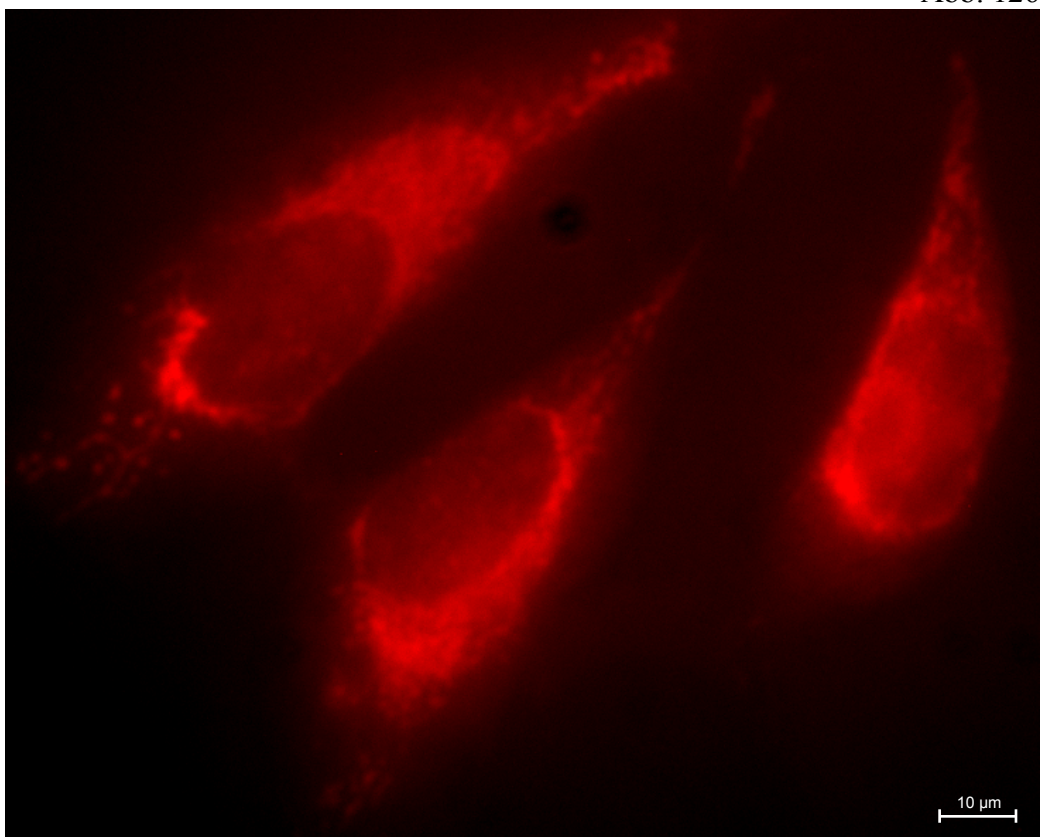


Abb. 126



## 7.5 Abkürzungsverzeichnis

|                           |   |
|---------------------------|---|
| AFM                       | Rasterkraftmikroskopie (Atomic Force Microscopy)                        |
| ATP                       | Adenosintriphosphat-Dinatriumsalz                                       |
| BHS                       | Blut-Hirn-Schranke  |
| BCA                       | Butylcyanoacrylat   |
| $\beta$ CDPO <sub>4</sub> | beta-Cyclodextrinphosphat-Tetranatriumsalz                              |
| CCD                       | Charged Coupled Device (Digitalkamera)                                  |
| CD                        | Cyclodextrin  |
| CETAC                     | Cetyltrimethylammoniumchlorid   |
| CLSM                      | Konfokale Laser-Raster-Mikroskopie (Confocal Laser Scanning Microscopy) |
| CMC                       | Critical Micell Concentration (Kritische Mizellbildungskonstante)       |
| CT                        | Computertomographie   |
| CYP                       | Cytochrom P (Cytochromoxidasen)   |
| DDS                       | Drug Delivery System  |
| DNA                       | Desoxyribonukleinsäuren (Deoxyribonucleic acid )                        |
| Dextran-PCL               | Dextran-Poly- $\epsilon$ -caprolacton                                   |
| $d_{\text{hyd}}$          | hydrodynamischer Durchmesser  |
| DLS                       | Dynamische Lichtstreuung  |
| DODC                      | 3,3'-Diethyloxadicarbocyanin  |
| DSC                       | Differential Scanning Calorimetry                                       |
| EPR                       | Enhanced Permeation and Retention                                       |
| FaSSIF                    | Fasted State Simulated Intestinal Fluid                                 |
| FCS                       | Fetal Calf Serum (fötales Kälberserum)                                  |
| FeSSIF                    | Fed State Simulated Intestinal Fluid                                    |
| FMT                       | Fluorescence Mediated Tomography  |

---

|                    |   |
|--------------------|---|
| FTIR-Spektroskopie | Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie                          |
| GIT                | Gastrointestinal-Trakt  |
| Glu(10)-b-PEG(110) | Glutaminsäure(10)-block-Polyethylenglycol(110)<br>(Blockcopolymer)      |
| GPC                | Gas Permeation Chromatography   |
| HDCA               | Hexadecylcyanoacrylat   |
| HPLC               | High Pressure Liquid Chromatography                                     |
| i.m.               | intramuskulär   |
| i.v.               | intravenös  |
| ICG                | Indocyaningrün  |
| IDCC               | Indodicarbocyanin   |
| ISA                | Ionic Self Assembly   |
| KS                 | Kationische Stärke  |
| LBL                | Layer-by-Layer  |
| LDA                | Laser Doppler Anemometrie   |
| MADAM-BQ-St        | N-Methacryloyloxyethyl-N,N-dimethyl-N-benzylammonium-<br>chlorid-Stärke |
| MRT                | Magnetresonanztomographie   |
| MPS                | Mononukleär-phagozytäres System   |
| NADP               | Nicotinamidadenindinukleotidphosphat-Dinatriumsalz                      |
| NIR / NIRF         | Nahinfrarot / NIR-Fluoreszenz   |
| NP                 | Nanopartikel  |
| P(DMAEMA)          | Poly(2-(dimethylamino)ethyl-methacrylat)                                |
| PACA               | Polyalkylcyanoacrylat   |
| PBCA               | Polybutylcyanoacrylat   |
| PBS                | Phosphate buffered saline (Phosphatpuffer)                              |
| PCS                | Photon Correlation Spectroscopy   |
| PE                 | Polyelektrolyt  |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| PEG                           | Polyethylenglycol  |
| PEG-HDCA                      | Polyethylenglycol-Hexadecylcyanoacrylat                                  |
| PEG <sub>5000</sub> -b-KG(10) | Polyethylenglycol <sub>5000 Da</sub> -block-(Lysin-Glycin) <sub>10</sub> |
| PEI                           | Polyethylenimin  |
| PEK                           | Polyelektrolyt-Polyelektrolyt-Komplexe                                   |
| PET                           | Polyelektrolyt-Tensid-Komplexe   |
| PET                           | Positronen-Emissions-Tomographie   |
| Pgp                           | P-Glycoprotein   |
| PP                            | Peyersche Plaques / engl. Peyer's Patches                                |
| REM                           | Rasterelektronenmikroskopie  |
| RES                           | retikulo-endotheliales System  |
| SB $\beta$ CD                 | Sulfobutylether-beta-Cyclodextrin  |
| s.c.                          | subkutan   |
| SESD                          | Spontaneous Emulsification Solvent Diffusion                             |
| SPECT                         | Single Photon Emission Computed Tomography                               |
| TEM                           | Transmissionselektronenmikroskopie                                       |
| TSC                           | Tetrasulfocyanin   |
| TSCCS                         | Trisulfocyanincarbonsäure  |
| UV-Vis-Bereich                | Ultraviolet-Visible (ultravioletter und sichtbarer Bereich)              |
| VEGF                          | Vascular Endothelial Growth Factor (endothelialer Wachstumsfaktor)       |
| Vs                            | Vatalanib succinat   |
| WB                            | Wasserstoffbrückenbindungen  |
| ZNS                           | Zentrales Nervensystem   |
| ZP / $\zeta$ Potential        | Zetapotential  |

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Brayden D.J., Controlled release technologies for drug delivery, *Drug Discov. Today*, 2003; 8: 976-978
- [2] Kostarelos K., Rational design and engineering of delivery systems for therapeutics: Biomedical exercises in colloid and surface science, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2003; 106(1-3): 147-168
- [3] Grahame-Smith D.G., Aronson J.K., *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 3<sup>rd</sup> Edition, Oxford University Press, Oxford, 2002
- [4] Boroujerdi M., *Pharmacokinetics: Principles and Applications*, McGraw-Hill Professional Publishing, New York, 2002
- [5] Duncan R., The dawning era of polymer therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003; 2(5): 347-360
- [6] Koo O.M., Rubinstein I., Onyuksel H., Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: A concise review, *Nanomedicine*, 2005; 1(3):193-212
- [7] Jain K.K., Nanotechnology based drug delivery for cancer, *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2005; 4(4): 407-416
- [8] Choi S.W., Kim W.S., Kim J.H., Surface modification of functional nanoparticles for controlled drug delivery, *J. Dispersion Sci. Technol.*, 2003; 24(3&4): 475-487
- [9] Ehrlich P., *The collected papers of Paul Ehrlich*, Pergamon, London, 1960, 3
- [10] Nobs L., Buchegger F., Gurny R., Allemann E., Current methods for attaching targeting ligands to liposomes and nanoparticles, *J. Pharm. Sci.*, 2004; 93: 1980-1992
- [11] Fahmy T.M., Fong P.M., Goyal A., Saltzman W.M., Targeted for drug delivery, *Mater. Today*, 2005; 8(8): 18-26
- [12] Rosen H., Abribat T., The rise and rise of drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005; 4(5): 381-5
- [13] McLennan D.N., Porter C.J.H., Charman S.A., Subcutaneous drug delivery and the role of the lymphatics, *Drug Discov. Today*, 2005; 2(1): 89-96
- [14] Sonvico F., Dubernet C., Colombo P., Couvreur P., Metallic colloid nanotechnology, Applications in Diagnosis and Therapeutics, *Curr. Pharm. Des.*, 2005; 11: 2091-2105
- [15] Hughes G.A., Nanostructure-mediated drug delivery, *Nanomedicine*, 2005; 1(1): 22-30
- [16] Yokoyama M., Drug targeting with nano-sized carrier systems, *J. Artif. Organs*, 2005; 8: 77-84
- [17] Bharadwaj V., Hariharan S., Bala I., Lamprecht A., Kumar N., Panchagnula R., Kumar M.N.V.R., Pharmaceutical aspects of polymeric nanoparticles for oral delivery, *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2005; 1: 235-258

- [18] Shakweh M., Ponchel G., Fattal E., Particulate uptake by Peyer's patches: A pathway for drug and vaccine delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2004; 1(1): 141-163
- [19] Webster D.E., Gahan M.E., Strugnell R.A., Wesselingh S.L., Advances in oral vaccine delivery options, *Am. J. Drug Deliv.*, 2003; 1(4): 227-240
- [20] Delie F., Blanco-Prieto M.J., Polymeric particulates to improve oral bioavailability of peptide drugs, *Molecules*, 2005; 10: 65-80
- [21] Rabinow B.R., Nanosuspensions in drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004; 3: 785-796
- [22] Merisko-Liversidge E., Liversidge G.G., Cooper E.R., Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2003; 18 (2): 113-120
- [23] Huwyler J., Cerletti A., Fricker G., Eberle A.N., Drewe J., By-passing of P-glycoprotein using immunoliposomes, *J. Drug Target.*, 2002; 10(1): 73-79
- [24] Maincent P., Le Verge R., Sado P., Couvreur P., Devissaguet J.P., Disposition kinetics and oral bioavailability of vincamine-loaded polyalkyl cyanoacrylate nanoparticles, *J. Pharm. Sci.*, 1986; 75: 955-958
- [25] Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y., A pH-sensitive microsphere system for the colon delivery of tacrolimus containing nanoparticles, *J. Control. Release*, 2005; 104(2): 337-346
- [26] Florence A.T., Hussain N., Transcytosis of nanoparticle and dendrimer delivery systems: evolving vistas, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001; 50(1): 69-89
- [27] <http://www99.mh-hannover.de/institute/anatomie2>, 15.06.2006
- [28] Suh J., Dawson M., Hanes J., Real-time multiple-particle tracking: Applications to drug and gene delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005; 57(1): 63-78
- [29] Lehr C.-M., Bouwstra J.A., Schacht E.H., Junginger H.E., In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers, *Int. J. Pharm.*, 1992; 78: 43-48
- [30] Ponchel G., Touchard F., Duchene D., Peppas N.A., Bioadhesive analysis of the controlled-release systems, III. Fracture and interpenetration analysis in poly(acrylic acid) containing systems, *J. Control. Release*, 1987; 5: 129-141
- [31] Artursson P., Lindmark T., Davis S.S., Illum L., Effect of chitosan on the permeability of monolayers of intestinal epithelial cells (Caco-2), *Pharm. Res.*, 1994; 11: 1358-1361
- [32] Ponchel G., Irache J., Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1998; 34: 191-219
- [33] Silacci M., Neri D., Ligand-based targeting of disease: From antibodies to small organic (synthetic) ligands, in: *Modern Biopharmaceuticals: Design, development and optimization*, Volume 3, Part V, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; 1271-1299
- [34] Litzinger D.C., Buiting A.M.J., von Rooijen N., Huang L., Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly(ethylene glycol)-containing liposomes, *Biochem. Biophys. Acta*, 1994; 1190: 99-107



- [35] Yokoyama M., Drug targeting with nano-sized carrier systems, *J. Artif. Organs*, 2005; 8: 77-84
- [36] Matsumura Y., Maeda H., A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs, *Cancer Res.*, 1986; 46: 6387-6392
- [37] Maeda H., The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor selective macromolecular drug targeting, *Adv. Enzyme Regul.*, 2001; 41: 189-207
- [38] Ulbrich K., Subr V., Polymeric anticancer drugs with pH-controlled activation, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2004; 56(7): 1023-1050
- [39] Brannon-Peppas L., Blanchette J.O., Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2004; 56(11): 1649-1659
- [40] Baban D.F., Seymour L.W., Control of tumour vascular permeability, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1998; 34(1): 109-119
- [41] Maeda H., Fang J., Inutsuka T., Kitamoto Y., Vascular permeability enhancement in solid tumor: Various factors, mechanisms involved and its implications, *Int. Immunopharmacol.*, 2003; 3(3): 319-328.
- [42] Barratt G., Colloidal drug carriers: Achievements and perspectives, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003; 60: 21-37
- [43] West K.R., Otto S., Reversible covalent chemistry in drug delivery, *Curr. Drug Discov. Technol.*, 2005; 2: 123-160
- [44] Hobbs S.K., Monsky W.L., Yuan F., Roberts W.G., Griffith L., Torchilin V.P., Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 4607- 4612
- [45] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2002; 54(5): 631-651
- [46] Marcucci F., Lefoulon F., Active targeting with particulate drug carriers in tumor therapy: fundamentals and recent progress, *Drug Discov. Today*, 2004; 9(5): 219-228
- [47] Danenberg H.D., Fishbein I., Epstein H., Waltenberger J., Moerman E., Monkkonen J., Gao J., Gathi I., Reichl R., Golomb G., Systemic depletion of macrophages by liposomal bisphosphonates reduces neointimal formation following balloon-injury in the rat carotid artery, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2003; 42(5): 671-679
- [48] van Osdol W., An analysis of monoclonal antibody distribution in microscopic tumor nodules: consequences of a "binding site barrier", *Cancer Res.*, 1991; 51: 4776-4784
- [49] Weinstein J.N., van Osdol W., Early intervention in cancer using monoclonal antibodies and other biological ligands: micropharmacology and the "binding site barrier", *Cancer Res.*, 1992; 52(9): 2747-2751
- [50] Krishna R., Mayer L.D., Multidrug resistance (MDR) in cancer: Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs, *Eur. J. Pharm Sci.*, 2000; 11(4): 265-283

- [51] Metselaar J.M., Mastrobattista E., Storm G. Liposomes for intravenous drug targeting: design and applications, *Mini Rev. Med. Chem.*, 2002; 2: 319 – 329
- [52] Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C., Long-Circulating and Target-Specific Nanoparticles: Theory to Practice, *Pharmacol. Rev.*, 2001; 53(2): 283–318
- [53] Tachibana R., Harashima H., Shono M., Azumano M., Niwa M., Futaki S., Kiwada H., Intracellular regulation of macromolecules using pH-sensitive liposomes and nuclear localization signal: Qualitative and quantitative evaluation of intracellular trafficking, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998; 251: 538–544
- [54] Barraud L., Merle P., Soma E., Lefrançois L., Guerret S., Chevallier M., Dubernet C., Couvreur P., Trépo C., Vitvitski L., Increase of doxorubicin sensitivity by doxorubicin-loading into nanoparticles for hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo, *J. Hepatol.*, 2005; 42(5): 736-743
- [55] de Verdiere A.C., Dubernet C., Nemati F., Soma E., Appel M., Ferte J., Bernard S., Puisieux F., Couvreur P., Reversion of multidrug resistance with polyalkylecyanoacrylate nanoparticles: towards a mechanism of action, *Br. J. Cancer*, 1997; 76: 198–205
- [56] Vicent M.J., Duncan R., Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer, *Trends Biotechnol.*, 2006; 24(1): 39-47
- [57] Panyam J., Labhasetwar V., Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2003; 55(3): 329-347
- [58] Rejman J., Oberle V., Zuhorn I. S., Hoekstra D., Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis, *Biochem. J.*, 2004; 377: 159-169
- [59] Wagner E., Effects of membrane-active agents in gene delivery, *J. Control. Release* 1998; 53(1-3): 155-158
- [60] DeDuve C., DeBarsy T., Poole B, Trouet A., Tulkens P., van Hoof F., Commentary: lysosomotropic agents, *Biochem. Pharmacol.*, 1974; 23:2495-2531
- [61] Wiethoff C.N., C.R. Middaugh, Barriers to Nonviral Gene Delivery, *J. Pharm. Sci.*, 2003; 92(2): 203-217
- [62] Suh J., Paik H.-J., Hwang B.K., Ionization of poly(ethylenimine) and poly(allylamine) at various pH's, *Bioorg. Chemistry*, 1994; 22: 318–327
- [63] Remy J.-S., Abdallah B., Zanta M.A., Boussif O., Behr J.-P., Demeneix B., Gene transfer with lipospermines and polyethylenimines, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1998; 30(1-3): 85-95
- [64] Niemann A., Takatsuki A., Elsasser H.P., The lysosomotropic agent monodansylcadaverine also acts as a solvent polarity probe, *J. Histochem. Cytochem.*, 2000; 48(2): 251-258
- [65] Kircheis S. Schüller, Brunner S., Ogris M., Heider K.-H., Zauner W., Wagner E., Polycation-based DNA complexes for tumor-targeted gene delivery in vivo, *J. Gene Med.*, 1999; 1: 111–120
- [66] Kircheis and E. Wagner, Polycation / DNA complexes for in vivo gene delivery, *Gene Ther. Regul.*, 2000; 1: 95–114

- [67] Ogris M., Brunner S., Schüller S., Kircheis R., Wagner E., PEGylated DNA/transferin-PEI complexes: reduced interaction with blood components, extended circulation in blood and potential for systemic gene delivery, *Gene Ther.*, 1999; 6: 595–605
- [68] McLennan D.N., Porter C.J.H., Charman S.A., Subcutaneous drug delivery and the role of the lymphatics, *Drug Discov. Today*, 2005; 2(1): 89-96
- [69] Venugopalan P., Sapre A., Venkatesan N., Vyas S.P., Pelleted bioadhesive polymeric nanoparticles for buccal delivery of insulin: preparation and characterization, *Pharmazie*, 2001; 56(3): 217-219
- [70] Frey W.H., Bypassing the blood-brain barrier to deliver therapeutic agents to the brain and spinal cord, *Drug Deliv. Technol.*, 2002; 2: 46–49
- [71] Vyas T.K., Shahiwala A., Marathe S., Misra A., Intranasal Drug Delivery for Brain Targeting, *Curr. Drug Deliv.*, 2005; 2:165-175
- [72] Chien Y.W., Nasal Drug Delivery and Delivery Systems, in: Chien Y.W., Su K.S.E., Chang S., *Nasal Systemic Drug Delivery*, Marcel Dekker Inc., New York, 1989; 1-38
- [73] Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y., Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001; 47(1): 39-54
- [74] Cryan SA., Carrier-based strategies for targeting protein and peptide drugs to the lungs, *AAPS J.*, 2005; 7(1): 20-41
- [75] Bourges J.L., Gautier S.E., Delie F., Bejjani R.A., Jeanny J.C., Gurny R., BenEzra D., Behar-Cohen F.F., Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44(8): 3562-3569
- [76] Calvo P., Vila-Jato J.L., Alonso M.J., Evaluation of cationic polymer-coated nanocapsules as ocular drug delivery, *Int. J. Pharm.*, 1997; 153: 41–50
- [77] Thünemann A.F., Müller M., Dautzenberg H., Joanny J.-F., Löwen H.: Polyelectrolyte Complexes, *Adv. Polym. Sci.*, 2004; 166: 113-171
- [78] Bertrand P., Jonas A., Laschewsky A., Legras R., Ultrathin polymer coatings by complexation of polyelectrolytes at interfaces: Suitable Materials, Structure and Properties, *Macromol. Rapid Commun.*, 2000; 21: 319-348
- [79] Philipp B., Dawydoff W., Linow K.J., *Zeitschrift für Chemie*, 1982; 22:1
- [80] Kabanov V.A., in: “Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology”, Dubin P., Bock J., Davies R.M., Schulz D.N., Thies C., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1994; 151
- [81] Tsuchida E., Abe K., Interactions Between Macromolecules in Solution and Intermacromolecular Complexes, *Adv. Polym. Sci.*, 1982; 45: 1-119
- [82] Kabanov A.V., Felgner P.L., Seymour L.W., *Self-assembling Complexes for Gene Delivery*, Wiley, New York, 1998
- [83] Xia J., Dubin P.L., in: P. Dubin, J. Bock, Davies R.M., Schulz D.N., Thies C., *Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1994; 247

- [84] Kabanov V.A., Zezin A.B., Izumrudov V.A.(1987), in: Ovchinnikov Y., A Progress in Science and Technique, Biotechnology, VINITI, Moscow, 4:159
- [85] Gröger M., Kretzer E.K., Woyke A., Cyclodextrine, Science Forum der Universität Siegen, Juli 2001; <http://www.science-forum.de>
- [86] [www.wacker.com](http://www.wacker.com)
- [87] Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4<sup>th</sup> Edition, Pharmaceutical Press, 2003
- [88] <http://www.rote-liste.de/Online>, Version vom Juli 2005
- [89] Duchene D., Wouessidjewe D., Ponchel G., Cyclodextrins and carrier systems, J. Control. Release, 1999; 62: 263-268
- [90] Boudad H., Legrand P., Lebas G., Cheron M., Duchene D., Ponchel G., Combined hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles intended for oral administration of squinavir, Int. J. Pharm., 2001; 218: 113-124
- [91] Bellocq N.C., Pun S.H., Jensen G.S., Davis M.E., Transferrin-containing, cyclodextrin polymer-based particles for tumor-targeted gene delivery, Bioconjugate Chemistry, 2003; 14: 1122-1132
- [92] Pun S.H., Tack F., Bellocq N.C., Cheng J., Grubbs B.H., Jensen G.S., Davis M.E., Brewster M., Janicot M., Janssens B., Floren W., Bakker A., Targeted delivery of RNA cleaving DNA enzyme to tumor tissue by transferrin-modified, cyclodextrin-based particles, Cancer Biol. Ther., 2004; 3(7): 641-650
- [93] Wedig M., Holzgrabe U., Enantioseparation of tropa alkaloids by means of anionic cyclodextrin-modified capillary electrophoresis, Electrophoresis, 1999; 20(7): 1555-1560
- [94] Garcia-Ruiz C., Marina M.L., Fast enantiomeric separation of basis drugs by electrokinetic chromatography, Application to the quantitation of terbitaline in a pharmaceutical preparation, Electrophoresis, 2001; 22(15):3191-3197
- [95] Lipp H.P., Pharmazeutische Technologie, Galenische Herausforderungen: Klinischer Einsatz von Antimykotika, Pharmazie in unserer Zeit, 2003; 32(2): 144-153
- [96] Coover H.W., Dreifus D.W., O'Connor J.T., Cyanoacrylate adhesives, in: Skeist I., Handbook of Adhesives, 3<sup>rd</sup> Edition, Van Nostrand Reinhold, New York, 1990; 463-477
- [97] Pollak J.S., White R.I. Jr., The use of cyanoacrylate adhesives in peripheral embolization, J. Vasc. Interv. Radiol., 2001; 12: 907-913
- [98] Marcovich R., Williams A.L., Rubin M.A., Wolf J.S., Comparison of 2-octyl cyanoacrylate adhesive, fibrin glue, and suturing for wound closure in the porcine urinary tract, Urology, 2001; 57: 806-810
- [99] Vauthier C., Dubernet C., Fattal E., Pinto-Alphandary H., Couvreur P., Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications, Adv. Drug Deliv. Rev., 2003; 55(4): 519-548
- [100] Zobel H.P., Kreuter J., Werner D., Noe C.R., Kumel G., Zimmer A., Cationic polyhexylcyanoacrylate nanoparticles as carriers for antisense oligonucleotides, Antisense Nucleic Acid Drug Dev., 1997; 7: 483-493

- [101] Couvreur P., Kante B., Roland M., Guiot P., Bauduin P., Speiser P., Polycyanoacrylate nanocapsules as potential lysosomotropic carriers: Preparation, morphological and sorptive properties, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1979; 31: 331–332
- [102] Lambert G., Fattal E., Pinto-Alphandary H., Gulik A., Couvreur P., Polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules containing an aqueous core as a novel colloidal carrier for the delivery of oligonucleotides, *Pharm. Res.*, 2000; 17: 707-714
- [103] Sullivan C.O., Birkinshaw C., In vitro degradation of insulin-loaded poly-(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles, *Biomaterials*, 2004; 25(18): 4375-4382
- [104] O'Sullivan C., Birkinshaw C., Hydrolysis of poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles using esterase, *Polym. Degrad. Stab.*, 2002; 78(1): 7-15
- [105] Scherer D., Robinson J.R., Kreuter J., Influence of enzymes on the stability of polybutylcyanoacrylate nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 1994; 101: 165–168
- [106] Hoffmann D., NMR investigations on nanocapsule dispersions; Dissertation University of Duisburg, Department of Chemistry, 2000-09-04; <http://www.ub.uni-duisburg.de/diss/diss0108/inhalt.htm>
- [107] Gallardo M., Courazze G., Denizot B., Treupel L., Couvreur P., Puisieux F., Study of the mechanisms of formation of nanoparticles and nanocapsules of polyisobutyl-2-cyanoacrylate, *Int. J. Pharm.*, 1993; 100: 55-64
- [108] Seijo B., Fattal E., Roblot-Treupel L., Couvreur P., Design of nanoparticles of less than 50 nm in diameter: preparation, characterization and drug loading, *Int. J. Pharm.*, 1990; 62: 1-7
- [109] Guise V., Drouin J.Y., Benoit J., Mahuteau J., Dumont P., Couvreur P., Vidarabine-loaded nanoparticles: a physicochemical study, *Pharm. Res.*, 1990; 7: 736–741
- [110] Peracchia M.T., Vauthier C., Desmaele D., Gulik A., Dedieu J.C., Demoy M., d'Angelo J., Couvreur P., Pegylated nanoparticles from a novel methoxypolyethylene glycol cyanoacrylatehexadecyl cyanoacrylate amphiphilic copolymer, *Pharm. Res.*, 1998; 15: 550–556.
- [111] Horn D., Rieger J., Organische Nanopartikel in wässriger Phase - Theorie, Experiment und Anwendung, *Angewandte Chemie*, 2001; 113: 4460-4492
- [112] Fessi H., Puisieux F., Devissaguet J.-Ph., Ammoury N., Benita S., Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement, *Int. J. Pharm.*, 1989; 55: 1-4
- [113] Quintanar-Guerrero D., Allémann E., Fessi H., Doelker E., Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1998; 24: 113-128
- [114] Myers D., Surfaces, interfaces and colloids - principles and applications, 2. Auflage, Wiley-VCH, New York, 1991
- [115] Lagaly G., Schulz O., Zimehl R., Dispersionen und Emulsionen, Steinkopff Verlag Darmstadt, 1997
- [116] Hough D.B., Thompson L., Effect of non-ionic surfactants on the stability of dispersions, in: Schick M.J.(Hrsg.): Nonionic surfactants, Macel Dekker, New York, 1987

- [117] Evans R., Napper D.H., Steric stabilization I: Comparison of theories with experiment, *Kolloid-Z. Z. Polym.*, 1973; 251: 409-414
- [118] Lemarchand C., Gref R., Couvreur P., Polysaccharide-decorated nanoparticles, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004; 58(2): 327-341
- [119] Yang S.C., Ge H.X., Hu Y., Jiang X.Q., Yang C.Z., Formation of positively charged poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles stabilized with chitosan, *Colloid. Polym. Sci.*, 2000; 278: 285-292
- [120] Santra S., Dutta D., Walter G.A., Moudgil B.M., Fluorescent nanoparticle probes for cancer imaging, *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2005; 4(6): 593-602
- [121] Rudin M., Weissleder R., Molecular imaging in drug discovery and development, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003; 2(2): 123-131
- [122] Roempp online, Version 2.9 vom 15. November 2005, Thieme chemistry, [www.roempp.com](http://www.roempp.com)
- [123] Cammann, K., Hrsg., *Instrumentelle Analytische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2001; S. 5–18
- [124] Winter R., Noll F., *Methoden der biophysikalischen Chemie*, Teubner Studienbücher Chemie, Stuttgart, 1998
- [125] Panyam J., Sahoo S.K, Prabha S., Bargar T., Labhasetwar V., Fluorescence and electron microscopy probes for cellular and tissue uptake of poly(d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles, *Int. J.Pharm.*, 2003; 262: 1–11
- [126] Gey G.O., Coffman W.D., Kubicek M.T., Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium, *Cancer Res.*, 1952; 12: 264-265
- [127] Masters J.R., HeLa cells 50 years on: The good, the bad and the ugly, *Nat. Rev. Cancer*, 2002; 2: 315-319
- [128] Licha K., Olbrich C., Optical imaging in drug discovery and diagnostic applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005; 57(8): 1087-1108
- [129] Mahmood U., Weissleder R., Near-infrared optical imaging of proteases in cancer, *Mol. Cancer Ther.*, 2003; 2(5): 489-496
- [130] Weissleder R., Ntziachristos V., Shedding light onto live molecular targets, *Nat. Med.*, 2003; 9(1): 123-128
- [131] Ballou B., Ernst L.A., Waggoner A.S., Fluorescence imaging of tumors in vivo, *Curr. Med. Chem.*, 2005; 12(7): 795-805
- [132] Intes X., Chance B., Non-PET functional imaging techniques: optical, *Radiol. Clin. North Am.*, 2005; 43(1): 221-234
- [133] Ntziachristos V., Ripoll J., Weissleder R., Would near-infrared fluorescence signals propagate through large human organs for clinical studies?, *Opt. Lett.*, 2002; 27: 333-335
- [134] Bremer C., Ntziachristos V., Mahmood U., Tung C.-H., Weissleder R., Fortschritte in der optischen Bildgebung, *Radiologe*, 2001; 41: 131–137

- [135] Kircher M.F., Mahmood U., King R.S., Weissleder R., Josephson L., A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation, *Cancer Res.*, 2003; 63(23): 8122-8125
- [136] Josephson L., Kircher M.F., Mahmood U., Tang Y., Weissleder R., Near-infrared fluorescent nanoparticles as combined MR/optical imaging probes, *Bioconjug. Chem.*, 2002; 13(3): 554-560
- [137] Medarova, Z., Pham, W., Kim, Y., Dai, G. & Moore, A., In vivo imaging of tumor response to therapy using a dual-modality imaging strategy, *Int. J.Cancer*, 2006; 118(11): 2796-2802
- [138] Emerich D.F., Thanos C.G., *Nanomedicine, Curr. Nanosci.*, 2005; 1: 177-188
- [139] Riefke B., Licha K., Semmler W., Contrast media for optical mammography, *Radiology*, 1997; 37(9): 749-755
- [140] Bremer C., Ntziachristos V., Weissleder R., Optical-based molecular imaging: contrast agents and potential medical applications, *Eur Radiol.*, 2003; 13(2): 231-243
- [141] Licha K., Riefke B., Ebert B., Grotzinger C., Cyanine dyes as contrast agents in biomedical optical imaging, *Acad. Radiol.*, 2002; 9(2): 320-322
- [142] Becker A., Hessenius C., Licha K., Ebert B., Sukowski U., Semmler W., Wiedenmann B., Grotzinger C., Receptor-targeted optical imaging of tumors with near-infrared fluorescent ligands, *Nat. Biotechnol.*, 2001; 19(4): 327-331
- [143] Zaheer A., Lenkinski R.E., Mahmood A., Jones A.G., Cantley L.C., Frangioni J.V., In vivo near-infrared fluorescence imaging of osteoblastic activity, *Nat. Biotechnol.*, 2001; 19(12): 1148-1154
- [144] Tung C.H., Lin Y., Moon W.K., Weissleder R., A receptor-targeted near-infrared fluorescence probe for in vivo tumor imaging, *Chembiochem.*, 2002; 3(8): 784-786
- [145] Kircher M.F., Weissleder R., Josephson L., A dual fluorochrome probe for imaging proteases, *Bioconjug. Chem.*, 2004; 15(2): 242-248
- [146] Weissleder R., Tung C.H., Mahmood U., Bogdanov A. Jr., In vivo imaging of tumors with protease-activated near-infrared fluorescent probes, *Nat. Biotechnol.*, 1999; 17(4): 375-378
- [147] Tung C.H., Bredow S., Mahmood U., Weissleder R., Preparation of a cathepsin D sensitive near-infrared fluorescence probe for imaging, *Bioconjug. Chem.*, 1999; 10(5): 892-896
- [148] Bruchez M.P., Turning all the lights on: quantum dots in cellular assays, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2005; 9(5): 533-537
- [149] Medintz I.L., Uyeda H.T., Goldman E.R., Mattoussi H., Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing, *Nat. Mater.*, 2005; 4(6): 435-446
- [150] Müller R.H., Schuhmann R., *Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis*, Paperback APV, Band 38, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996
- [151] Schuhmann R., *Physikalische Stabilität parenteraler Fettemulsionen*, Dissertation, Freie Universität Berlin; 1995

- [152] Nitzsche R., Malvern short course - Zetapotential, Malvern Instruments (Firmenschrift), 2000
- [153] Müller R.H., Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis, Paperback APV, Band 37, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1996
- [154] Cowie J.M.G., Chemie und Physik der synthetischen Polymere, Friedrich Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Braunschweig / Wiesbaden, 1997
- [155] Park H., Choi E.-J., Characterization of branched polyethyleneimine by laser light scattering, *Polymer*, 1996; 37: 313–319
- [156] Thünemann A.F., Beyermann J., Polyethylenimine complexes with retinoic acid: Structure, release profiles and nanoparticles, *Macromolecules*, 2000; 33: 6878-6885
- [157] Petzold G., Nebel A., Buchhammer H.M., Lunkwitz K., Preparation and characterization of different polyelectrolyte complexes and their application as flocculants, *Colloid Polym. Sci.*, 1998; 276: 125-130
- [158] Bharali D.J., Sahoo S.K., Mozumdar S., Maitra A., Cross-linked polyvinylpyrrolidone nanoparticles: a potential carrier for hydrophilic drugs, *J. Colloid Interface Sci.* 2003; 258(2): 415-23
- [159] Scheibe G., Über die Veränderlichkeit der Absorptionsspektren in Lösung und die van der Waal'schen-Kräfte als ihre Ursache, *Angewandte Chemie*, 1937; 50: 51
- [160] Kobayashi T., J-Aggregates, World Scientific: Singapore, 1996
- [161] Moll J., Dähne S., Durrant J.R., Wiersma D.A., Optical dynamics of excitons in J-aggregates of a carbocyanine dye, *J. Chem. Phys.*, 1995; 102: 6362-6370
- [162] Rousseau E., Koetse M.M., Van der Auweraer M., De Schryver F.C., Comparison between J-aggregates in a self-assembled multilayer and polymer-bound J-aggregates in solution: a steady-state and time-resolved spectroscopic study, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002; 1(6): 395-406
- [163] Herz A.H., Aggregation of Sensitizing Dyes in Solution and Their adsorption on Silver Halides, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 1977; 8: 237–298
- [164] Bradly D., Wolf M., Association of dyes bound to polyanions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1959; 45: 944–952
- [165] Pun S.H., Tack F., Bellocq N.C., Cheng J., Grubbs B.H., Jensen G.S., Davis M.E., Brewster M., Janicot M., Janssens B., Floren W., Bakker A., Targeted delivery of RNA-cleaving DNA enzyme (DNAzyme) to tumor tissue by transferrin-modified, cyclodextrin-based particles, *Cancer Biol. Ther.*, 2004; 3(7): 641-650
- [166] Thünemann A.F., Schütt D., Sachse R., Schlaad H., Möhwald H., Complexes of poly(ethyleneoxide)-block-poly(l-glutamate) and diminazene, *Langmuir*, 2006; 22: 323-2328
- [167] Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K., PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2003; 55(3): 403-419
- [168] Nguyen H.-K., Lemieux P., Vinogradov S.V., Gebhart C.L., Gue'rin N., Paradis G., Bronich T.K., Alakhov V.Y., Kabanov A.V., Evaluation of polyether-polyethyleneimine graft copolymers as gene transfer agents, *Gene Ther.*, 2000; 7: 126–138



- [169] Heymann B., Molekulardynamiksimulationen kraftmikroskopischer Einzelmolekülexperimente, Dissertation, 2000  
<http://webdoc.sub.gwdg.de/diss/2000/hey mann/inhalt.htm>
- [170] General S., Polyelektrolyt-Tensid-Komplexe - nanostrukturierte biomimetische Arzneistoffträger, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin, Dissertation, 2001
- [171] Bruzzano S., Sieverling N., Wieland C., Jaeger W., Thünemann A.F., Springer J., Cationic polymer grafted starch from nonsymmetrically substituted macroinitiators, *Macromolecules*, 2005; 38(17): 7251 - 7261
- [172] Pulsion Medical Systems; <http://www.pulsion.com>
- [173] Saxena V., Sadoqi M., Shao J., Degradation kinetics of indocyanine green in aqueous solution, *J. Pharm.Sci.*, 2003; 92(10): 2090-2097
- [174] Saxena V., Sadoqi M., Shao J., Enhanced photo-stability, thermal-stability and aqueous-stability of indocyanine green in polymeric nanoparticulate systems, *J. Photochem. Photobiol.*, 2004; 74(1): 29-38
- [175] Ariga K., Lvov Y., Kunitake T., Assembling alternate dyepolyionmolecular films by electrostatic layer-by-layer adsorption, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997; 119: 2224–2231
- [176] Marques M. (United States Pharmacopeia Rockville, MD), Dissolution Media Simulating Fasted and Fed States, *Dissolution Technologies*, 2004; 16
- [177] Galia E., Nicolaides E., Horter D., Lobenberg R., Reppas C., Dressman J.B., Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs, *Pharm. Res.*, 1998; 15(5): 698-705
- [178] Müller R.H., Hildebrandt G.E., *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998
- [179] USP 28 – NF 23: United States Pharmacopeia 28 – National Formulary 23
- [180] Szejtli J., Bolla-Pusztai É., Szabó P., Ferenczy T., Enhancement of stability and biological effect of cholecalciferol by beta-cyclodextrin complexation, *Pharmazie*, 1980; 35: 779-787
- [181] Szejtli J., Davies J.E.D., *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers Dordrecht Boston London 1988; 83
- [182] Johnsen M., *Neue Antithrombotika mit Phthalazin- und Pyridazin-Partialstrukturen*, Freie Universität Berlin, Dissertation, 2002, <http://www.diss.fu-berlin.de/2002/257>
- [183] Uekama K., Sakai A., Arimori K., Otagiri M., Saito H., Different mode of prednisolone within  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins in aqueous solution and in solid state, *Pharm. Acta Helv.*, 1985; 60: 117-122
- [184] Pralhad T., Rajendrakumar K., Study of freeze-dried quercetin-cyclodextrin binary systems by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2004; 34(2): 333-339
- [185] Captisol<sup>®</sup>, <http://www.cydexinc.com>
- [186] Kreuter J., Alyautdin R.N., Kharkevich D.A., Ivanov A.A., Passage of peptides through the blood–brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles), *Brain Res.*, 1995; 674: 171–174

- [187] Garcia-Garcia E., Andrieux K., Gil S., Couvreur P., Colloidal carriers and blood brain barrier (BBB) translocation: A way to deliver drugs to the brain?, *Int. J. Pharm.*, 2005; 298: 274–292
- [188] Hilgenbrink A.R., Low P.S., Folate receptor mediated drug targeting - From therapeutics to diagnostics, *J. Pharm. Sci.*, 2005; 94(10): 2135-2146
- [189] Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H., Schäfer-Korting M., Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001
- [190] MerckIndex 12.1 english
- [191] Lamprecht A., Schafer U., Lehr C.M., Size-dependent bioadhesion of micro- and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa, *Pharm. Res.*, 2001; 18: 788–793
- [192] Prabha S., Zhou W.Z., Panyam J., Labhasetwar V., Size-dependency of nanoparticle-mediated gene transfection: studies with fractionated nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 2002; 244: 105–115
- [193] Panyam J., Labhasetwar V., Dynamics of endocytosis and exocytosis of poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles in vascular smooth muscle cells, *Pharm. Res.*, 2003; 20(2): 212-20
- [194] Desai M.P., Labhasetwar V., Amidon G.L., Levy R.J., Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: Effect of particle size, *Pharm. Res.*, 1996; 13: 1838-1845
- [195] Mounkes L.C., Zhong W., Cipres-Palacin G., Heath T.D., Debs R.J., Proteoglycans mediate cationic liposome-DNA complex-based gene delivery in vitro and in vivo, *J. Biol. Chem.*, 1998; 273(40): 26164-26170
- [196] Mislick K.A., Baldeschwieler J.D., Evidence for the role of proteoglycans in cation-mediated gene transfer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 12349–12354
- [197] Labat-Moleur F., Steffan A.M., Brisson C., Perron H., Feugeas O., Fustenberger P., Oberling F., Brambilla E., Behr J.-P., An electron microscopy study into the mechanism of gene transfer with lipopolyamines, *Gene Ther.*, 1996; 3:1010–1017
- [198] Ledley F.D., Nonviral gene therapy: The promise of genes as pharmaceutical products, *Human Gene Ther.*, 1995; 6: 1129–1144
- [199] Lollo C.P., Banaszczyk M.G., Chiou H.C., Obstacles and advances in non-viral gene delivery, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2000; 2: 136–142
- [200] Dunlap D.D., Maggi A., Soria M.R., Monaco L., Nanoscopic structure of DNA condensed for gene delivery, *Nucleic Acids Res.*, 1997; 25: 3095–3101
- [201] Goula D., Remy J.S., Erbacher P., Wasowicz M., Levi G., Abdallah B., Demeneix B.A., Size, diffusibility and transfection performance of linear PEI/DNA complexes in the mouse central nervous system, *Gene Ther.*, 1998; 5: 712–717
- [202] Wightman L., Kircheis R., Rössler V., Carotta S., Ruzicka R., Kurska M., Wagner E., Different behavior of branched and linear polyethylenimine for gene delivery in vitro and in vivo, *J. Gene Med.*, 2001; 3: 362–372

- [203] Kircheis R., Wightman L., Wagner E., Design and gene delivery activity of modified polyethylenimines, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001; 53(3): 341-58
- [204] Lemkine G.F., Demeneix B.A., Polyethylenimines for in vivo gene delivery, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2001; 3(2): 178-82
- [205] ARIVIS Multiple Image Tools GmbH, [www.arivis.com](http://www.arivis.com)
- [206] Suh J., Wirtz D., Hanes J., Efficient active transport of gene nanocarriers to the cell nucleus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 3878-3882
- [207] <http://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Anatomie/workshop/EM/EMKernpore.html>
- [208] Beck M., Förster F., Ecke M., Plitzko J. M., Melchior F., Gerisch G., Baumeister W., Medalia O., Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography, *Science*, 2004; 306(5700):1387-1390
- [209] Godbey W.T., Wu K.K., Mikos A.G., Tracking the intracellular path of poly(ethylenimine) DNA complexes for gene delivery, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 5177-5181
- [210] Pollard H., Remy J.S., Loussouarn G., Demolombe S., Behr J.P., Escande D., Polyethylenimine but not cationic lipids promotes transgene delivery to the nucleus in mammalian cells, *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 7507-7511
- [211] Nanda A., Nanda S., Dhall M., Rao R., Transferosomes: A novel ultradeformable vesicular carrier for transdermal drug delivery, *Drug Deliv. Technol.*, 2005; 5(9)
- [212] Brunner S., Sauer T., Carotta S., Cotten M., Saltik M., Wagner E., Cell cycle dependence of gene transfer by lipoplex, polyplex and recombinant adenovirus, *Gene Ther.*, 2000; 7(5): 401-407
- [213] Rusciano D., Lorenzoni P., Burger M., Murine models of liver metastasis, *Invasion Metastasis*, 1994-95; 14(1-6): 349-61
- [214] Shibamoto S., Winer J., Williams M., Polakis P., A blockade in Wnt signaling is activated, following the differentiation of F9 teratocarcinoma cells, *Exp. Cell. Res.* 2004; 292(1): 11-20
- [215] Cherrick G.R., Stein S.W., Leevy C.M., Davidson C.S., Indocyanine Green: Observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction, *J. Clin. Invest.*, 1960; 39: 592-600
- [216] Licha K., Riefke B., Ntziachristos V., Becker A., Chance B., Semmler W., Hydrophilic cyanine dyes as contrast agents for near-infrared tumor imaging: Synthesis, photophysical properties and spectroscopic in vivo characterization, *Photochem. Photobiol.*, 2000; 72: 392-8
- [217] Li X., Beauvoit B., White R., Nioka S., Chance B., Yodh A.G., Tumor localization using fluorescence of indocyanine green (ICG) in rat models, *SPIE* 1995; 2389: 789-97

## 9 Abbildungsverzeichnis

|         |   |    |
|---------|---|----|
| Abb. 1  | a) Kolloidale Arzneistoffträger im GIT nach peroraler Applikation; modifiziert nach [26]; b) Aufbau der Darmzellen: Peyersche Plaques (Lymphoidfollikel), M-Zellen und Zotten [27].....   | 7  |
| Abb. 2  | a) Transportvorgänge durch das Blutgefäßsystem in gesundem Gewebe; b) EPR-Effekt durch Fenestrierungen von pathologisch verändertem Gewebe; modifiziert nach [38].....  | 10 |
| Abb. 3  | Aufnahmewege partikulärer Systeme in die Zelle; modifiziert nach [57] .....   | 14 |
| Abb. 4  | Internalisierung und Freisetzung der Partikel in der Zelle bei Aufnahme durch nicht-Rezeptor vermittelte Endozytose; modifiziert nach [57].....   | 15 |
| Abb. 5  | Protonenschwamm-Hypothese bei PEI-DNA-Polyplexen; modifiziert nach [63].....  | 16 |
| Abb. 6  | Synthese von verzweigtem PEI über säurekatalysierte Homopolymerisation von Aziridin.....  | 21 |
| Abb. 7  | Allgemeine Strukturformel für verzweigtes Polyethylenimin .....   | 21 |
| Abb. 8  | a) Strukturformel für $\alpha$ -Cyclodextrin; b) Schematische Darstellung der konusförmigen Gesamtstruktur eines Cyclodextrins mit hydrophoben Innenraum und hydrophiler Hülle; aus [85].....   | 22 |
| Abb. 9  | Schematische Darstellung der unterschiedlichen Typen von PBCA-Partikeln; modifiziert nach [99].....   | 24 |
| Abb. 10 | Reaktionsschema für die anionische Polymerisation von Alkylcyanoacrylat.....  | 26 |
| Abb. 11 | Nanopräzipitation: Prinzip der Herstellung von Wirkstoff/ Pseudolatex-Nanopartikeln durch Grenzflächenkondensation; aus [111].....  | 27 |
| Abb. 12 | Elektrostatische Wechselwirkungsenergien nach [115]; mit: $V_T$ Gesamtwechselwirkungsenergiekurve, $V_R$ elektrostatische Abstoßung, $V_B$ Born'sche Abstoßung; $V_A$ van der Waals-Anziehung .....   | 32 |
| Abb. 13 | Sterische Wechselwirkungsenergien nach [116]; mit: $V(H)(=V_T)$ Gesamtwechselwirkungsenergiekurve, $V_S$ sterische Stabilisierung, $V_A$ van der Waals-Anziehung, $\delta$ Schichtdicke der makromolekularen Hülle, Grafik ohne Born'sche Abstoßung ..... | 32 |
| Abb. 14 | vereinfachtes Jablónski-Energieniveauschema für Fluoreszenzstrahlung; nach [123] .....  | 35 |
| Abb. 15 | Optisches bzw. NIR-Fenster; modifiziert nach [129] .....  | 37 |
| Abb. 16 | Vereinfachtes Jablónski-Diagramm: A = Absorption, Anregung, F = Fluoreszenz, P = Phosphoreszenz, VR = Vibrationsrelaxation, IC = innere Umwandlung (E internal conversion), ISC = Interkombinationsübergänge (E intersystem crossing) aus [122].....      | 46 |
| Abb. 17 | Strukturformel von Tetrasulfocyanin (TSC).....  | 55 |
| Abb. 18 | Schematische Darstellung der Ausbildung der kolloidalen PEI-TSC-Komplexe .....  | 57 |
| Abb. 19 | Größe $d_{hyd}$ von PEI-TSC-Nanopartikeln in Abhängigkeit vom Molekulargewicht des PEIs und der Zusammensetzung der Komplexpartner .....  | 58 |
| Abb. 20 | Zetapotential der PEI stabilisierten PEI-TSC-Komplexe in Abhängigkeit vom Molekulargewicht des PEIs und der Zusammensetzung der Partikel .....  | 60 |
| Abb. 21 | TEM-Aufnahme der PEI-TSC-Komplexe; Aufnahme ohne kontrastverstärkende Anfärbung .....   | 60 |
| Abb. 22 | Farbstoffverblässung infolge der Komplexierung und Bildung von J-Aggregaten .....   | 62 |
| Abb. 23 | Absorptionsspektrum von TSC in wässriger Lösung.....  | 63 |
| Abb. 24 | Strukturformel von Tetrasulfocyanin (TSC).....  | 63 |
| Abb. 25 | J-Aggregatbildung durch PEI-TSC-Komplexbildung; (a)-(e) PEI-Ladungsüberschuss in %.....   | 63 |
| Abb. 26 | Bathochrome Verschiebung des Wellenlängenmaximums von TSC durch Bildung von J-Aggregaten im Zuge der PEI-TSC-Komplexbildung .....   | 65 |
| Abb. 27 | Zunahme der Absorption durch Einengen der PEI-TSC Partikeldispersion mittels Ultrafiltrationszelle (NMWL 100 kDa) .....   | 66 |
| Abb. 28 | Fluoreszenzspektren einer wässrigen TSC-Lösung und der PEI-TSC-Partikeldispersion (J-Aggregate) .....   | 67 |
| Abb. 29 | Strukturformel von Adenosintriphosphat-Dinatriumsalz (ATP).....   | 68 |
| Abb. 30 | Veränderung des Partikeldurchmessers $d_{hyd}$ und des Zetapotentials mit fortschreitender Titration; roter Balken markiert beginnende Umstrukturierung der Komplexe.....   | 69 |
| Abb. 31 | Spektroskopische Veränderung der PEI-TSC-Komplexe durch ATP-Titration .....   | 70 |
| Abb. 32 | Strukturformel von Natrium- $\beta$ -Cyclodextrinphosphat.....  | 71 |
| Abb. 33 | Veränderung des Partikeldurchmessers $d_{hyd}$ und des Zetapotentials mit fortschreitender $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Titration; roter Balken markiert beginnende Umstrukturierung der Komplexe .....   | 72 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| Abb. 34 | Spektroskopische Veränderung der PEI-TSC-Komplexe durch $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Titration .....   | 72  |
| Abb. 35 | Veränderung der Wellenlängenmaximums der PEI-TSC-Komplexe durch $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Titration.....  | 73  |
| Abb. 36 | Strukturformel von Nicotinamidadeninucleotidphosphat-Natriumsalz (NADP) .....  | 74  |
| Abb. 37 | Veränderung der Partikeldurchmessers $d_{hyd}$ in Abhängigkeit von der Titrationsstufe und der Zeit; Balken markiert beginnende Umstrukturierung der Komplexe .....  | 75  |
| Abb. 38 | Veränderung des Zetapotentials in Abhängigkeit von der Titrationsstufe und der Zeit; Balken markiert beginnende Umstrukturierung der Komplexe .....  | 75  |
| Abb. 39 | Spektroskopische Veränderung der PEI-TSC-Komplexe durch NADP-Titration.....  | 76  |
| Abb. 40 | Desaggregation der NADP-oberflächenmodifizierten PEI-TSC-Nanopartikel nach Inkubation in Mausplasma.....   | 77  |
| Abb. 41 | Strukturformel von Glu(10)-b-PEG(110); synthetisiert am Fraunhofer IAP, Golm [166] .....   | 77  |
| Abb. 42 | Kombinierte Oberflächenmodifikation von PEI-TSC-Molekülen mit NADP und Glu(10)-b-PEG(110).....   | 78  |
| Abb. 43 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ oberflächenmodifizierter PEI-TSC-Nanopartikel über einen Zeitraum von 12 Tagen.....  | 79  |
| Abb. 44 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ modifizierter PEI-TSC-Nanopartikel nach Inkubation im Schüttelschrank bei 37°C über 45 h.....  | 80  |
| Abb. 45 | Zetapotential modifizierter PEI-TSC-Nanopartikel über einen Zeitraum von 12 Tagen.....   | 80  |
| Abb. 46 | Fluoreszenzspektren von TSC und oberflächenmodifizierten PEI-TSC-Nanopartikeln .....   | 81  |
| Abb. 47 | Desaggregation der oberflächenmodifizierten PEI-TSC-Nanopartikel nach Inkubation in Mausplasma.....  | 82  |
| Abb. 48 | Schematische Darstellung des reversiblen Quenching-Effektes; minimale Fluoreszenz bei Zirkulation der intakten J-Aggregate; maximale Fluoreszenz nach Desaggregation der Komplexe im angereicherten Gewebe.....  | 83  |
| Abb. 49 | Strukturformel PEG(113)-b-PEI(30) = Polyethylenglycol(113)-block-Polyethylenimin(30); PEI-Block besteht aus 30 verzweigten Untereinheiten PEI (mit R=H oder Polyethylenimin).....  | 85  |
| Abb. 50 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Zetapotential der PEG-PEI-TSC-Nanopartikel entsprechend der Zusammensetzung .....  | 85  |
| Abb. 51 | Schematische Darstellung der dynamischen PEG-Ketten auf der Komplexoberfläche.....   | 86  |
| Abb. 52 | Absorptionsspektren des Desaggregationsprozesses der PEG-PEI-TSC-Nanopartikel nach Inkubation in Plasma über 22 h .....  | 87  |
| Abb. 53 | Strukturformel von PEI <sub>40 kDa</sub> -g-PEG <sub>350 Da</sub> (20) = Polyethylenimin <sub>40 kDa</sub> -grafted-Polyethylenglycol <sub>350 Da</sub> (20); Polyethylenimin 40.000 Da mit 20 PEG-Ketten á 350 g/mol .....  | 88  |
| Abb. 54 | Absorptionsspektren der intakten PEG-PEI-TSC-Nanopartikel und 25 min nach Inkubation Plasma (Desaggregation).....  | 89  |
| Abb. 55 | Strukturformel von kationischer Stärke: G-MADAM-BQ-St 20 = N-Methacryloyloxyethyl-N,N-dimethyl-N-benzylammoniumchlorid-Stärke (54 % kationischer Anteil); synthetisiert am Fraunhofer IAP, Golm [171] .....  | 89  |
| Abb. 56 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Zetapotential der Stärke-TSC-NP nach Titration mit $\beta$ CDPO <sub>4</sub> .....   | 91  |
| Abb. 57 | Absorptionsspektren der Stärke-TSC-Komplexe 24 h nach Titration mit $\beta$ CDPO <sub>4</sub> .....  | 92  |
| Abb. 58 | Verschiebung des Wellenlängenmaximums durch Titration mit $\beta$ CDPO <sub>4</sub> ; bis zur Zugabe von 2,5 $\mu$ mol bathochrome Verschiebung (Komplexverdichtung); anschließend Desaggregation der Komplexe (hypsochrome Verschiebung bis zur Ausgangswellenlänge)..... | 92  |
| Abb. 59 | TSCCS=TSC-Carbonsäurederivat.....  | 94  |
| Abb. 60 | REM-Aufnahme von PEI-TSCCS-Komplexen .....   | 94  |
| Abb. 61 | Absorptionsspektren von PEI-TSCCS-Komplexen unterschiedlicher Zusammensetzung; Verhältnis PEI-TSCCS .....  | 95  |
| Abb. 62 | Absorptionsspektren von PEI-TSCCS-LS(Laurinsäure)-Komplexen unterschiedlicher Zusammensetzung; in der Legende sind angegeben die Ladungsäquivalente der eingesetzten Komponenten in der Reihenfolge: PEI_TSCCS_LS .....  | 96  |
| Abb. 63 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Zetapotential von PEI-TSCCS-LS-Komplexen unterschiedlicher Zusammensetzung.....  | 96  |
| Abb. 64 | Tetrasulfocyanin (TSC).....  | 98  |
| Abb. 65 | Indocyaningrün (ICG) .....   | 98  |
| Abb. 66 | Schematische Darstellung von möglichen CD-Einschlussverbindungen mit ICG .....   | 99  |
| Abb. 67 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Zetapotential der PEI-[ $\beta$ CDPO <sub>4</sub> /ICG]-Komplexe.....  | 99  |
| Abb. 68 | Absorptionsspektren: (a) einer wässrigen ICG-Lösung, (b) einem Mix einer wässrigen $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Lösung mit ICG und (c) einer PEI-[ $\beta$ CDPO <sub>4</sub> /ICG]-Nanopartikeldispersion .....  | 100 |
| Abb. 69 | Strukturformel von Vatalanib succinat.....   | 104 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| Abb. 70  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Polydispersitätsindex (PI) von Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Ladungskomplexen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung.....   | 106 |
| Abb. 71  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ in Abhängigkeit von der Zusammensetzung: 1 Tag und 21 Tage nach Herstellung, Angabe als Verhältnis der Ladungen im Komplex.....   | 107 |
| Abb. 72  | Zetapotential der Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Komplexe in Abhängigkeit von der Zusammensetzung: 1, 6 und 21 Tage nach Herstellung; Angabe als Verhältnis der Ladungen im Komplex.....  | 108 |
| Abb. 73  | REM-Aufnahme der Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Komplexe.....   | 109 |
| Abb. 74  | Veränderung von Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Polydispersitätsindex der konzentrierten Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -NP über einen Zeitraum von 55 Tagen.....  | 110 |
| Abb. 75  | Veränderung von Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Polydispersitätsindex nach verdoppelter Herstellungskonzentration über 61 Tage.....   | 110 |
| Abb. 76  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ nach Inkubation in biorelevanten Medien und SIF.....  | 112 |
| Abb. 77  | Wirkstoffkonzentration Vs [mg/ml] in Abhängigkeit von der eingesetzten Zusammensetzung.....   | 113 |
| Abb. 78  | Verhältnis 2,4; einfache und doppelte Startkonzentration.....   | 113 |
| Abb. 79  | Zetapotential der oberflächenmodifizierten Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Partikel 1h und 24 h nach Ladungstitration mit PEG <sub>5000</sub> Da-KG(10) (synthetisiert am MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Golm)..... | 116 |
| Abb. 80  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ der oberflächenmodifizierten Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Partikel 24 h nach Ladungstitration mit PEG <sub>5000</sub> Da-KG(10).....  | 116 |
| Abb. 81  | Schematische Darstellung der möglichen Positionen für die Ausbildung einer CD-Einschlussverbindung.....   | 118 |
| Abb. 82  | FT-IR Spektren: grün (a)-Vs, rot (b)- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> , blau (c)-Komplexe.....  | 119 |
| Abb. 83  | DSC-Thermogramme der Untersuchung von reinem Vs, $\beta$ CDPO <sub>4</sub> und den Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Komplexen.....  | 120 |
| Abb. 84  | Röntgendiffraktogramme von reinem Vs, $\beta$ CDPO <sub>4</sub> und den Vs- $\beta$ CDPO <sub>4</sub> -Komplexen; Vs a) Diffraktogramm (theoretisch) von Polymorph 1, Vs b) Diffraktogramm der verwendeten Substanz.....          | 121 |
| Abb. 85  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ vor und nach Lyophilisation mit verschiedenen Kryoprotektoren.....  | 122 |
| Abb. 86  | Lyophilisate entsprechend der Reihenfolge der Abb. links; leichte gelbliche Verfärbung von Mannit.....  | 122 |
| Abb. 87  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ der Vs-SB $\beta$ CD-Komplexe in Abhängigkeit von Zusammensetzung.....  | 123 |
| Abb. 88  | Veränderung des Partikeldurchmessers $d_{hyd}$ von Vs-SB $\beta$ CD-Komplexen innerhalb von 16 Tagen.....   | 124 |
| Abb. 89  | Nanopräzipitation modifiziert nach [111].....   | 129 |
| Abb. 90  | Indodicarbocyanin / IDCC.....   | 131 |
| Abb. 91  | Tetrasulfocyanin / TSC.....   | 131 |
| Abb. 92  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ und Zetapotential von PBCA-[PEI-IDCC]-NP.....   | 132 |
| Abb. 93  | a) PBCA-PEI-NP; b) gewa-schene, c) ungewaschene PBCA-[PEI-IDCC]-NP.....   | 132 |
| Abb. 94  | Zetapotential ATP-modifizierter PBCA-[PEI-IDCC]-Nanopartikel.....   | 133 |
| Abb. 95  | Zetapotential Glu(10)-b-PEG(110) modifizierter PBCA-[PEI-IDCC]-Nanopartikel.....  | 134 |
| Abb. 96  | Strukturformel von Poly(2-(dimethylamino)ethyl-methacrylat) = P(DMAEMA).....  | 136 |
| Abb. 97  | Strukturformeln der Farbstoffe: a) Cumarin 6, b) Sulforhodamin B, c) DODC.....  | 136 |
| Abb. 98  | PBCA-P(DMAMEMA)-NP mit a) Cumarin 6, b) Sulforhodamin B und c) DODC.....  | 136 |
| Abb. 99  | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ gewaschener und ungewaschener PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel.....  | 137 |
| Abb. 100 | Zetapotential gewaschener und ungewaschener PBCA-P(DMAEMA)- Nanopartikel.....   | 137 |
| Abb. 101 | REM-Aufnahme DODC-beladener PBCA-P(DMAEMA)-NP.....  | 138 |
| Abb. 102 | REM-Aufnahme Cumarin 6-beladener PBCA-P(DMAEMA)-NP.....   | 138 |
| Abb. 103 | Steuerung des Partikeldurchmessers $d_{hyd}$ durch Änderung der Polymerkonzentration.....   | 139 |
| Abb. 104 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ der PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel nach Titration mit ATP.....   | 140 |
| Abb. 105 | Zetapotential der PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel nach Titration mit ATP.....   | 140 |
| Abb. 106 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ der DODC beladenen PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel nach Titration.....  | 141 |
| Abb. 107 | Zetapotential der DODC beladenen PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel nach Titration.....  | 141 |
| Abb. 108 | Strukturformel Folsäure (FS).....   | 142 |
| Abb. 109 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ von PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikeln nach Titration mit Folsäure; Balken markiert beginnende Destabilisierung der Komplexe.....   | 143 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| Abb. 110 | Zetapotential von PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikeln nach Titration mit Folsäure; Balken markiert beginnende Destabilisierung der Komplexe.....   | 143 |
| Abb. 111 | DSC-Thermogramme der lyophilisierten PBCA-[P(DMAEMA)/ICG]-NP und ihrer Ausgangssubstanzen.....  | 144 |
| Abb. 112 | HeLa-Zellen (unbehandelt) nach Aufnahme durch ein Lichtmikroskop.....   | 148 |
| Abb. 113 | HeLa-Zellen nach Inkubation mit ungewaschenen Partikeln a) Fluoreszenz der NP in Graustufen, b) Einfärbung: grüne Fluoreszenz der NP, blaue Fluoreszenz markiert den Zellkern (Höchstfärbung).....  | 148 |
| Abb. 114 | a) Vergleich des Zellaufnahmeverhaltens nach Oberflächenmodifikation; Reihe 1: unmodifizierte Partikel; Reihe 2: NP mit Folsäure; Reihe 3: NP mit Glu(10)-b-PEG(110); Abb.106 b) Ausschnitt: Reihe 3/ Well 1/ Site 15; Pfeile markieren deutliche Fluoreszenzverstärkung im Zellkern.....   | 150 |
| Abb. 115 | Nanopartikelaufnahme in HeLa-Zellen; a) Fluoreszenz der NP als Graustufenabbildung; b) farbliche Abgrenzung der Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); c) Intensitätsverteilung der durch die NP-Aufnahme verursachten Fluoreszenz (Falschfarbendarstellung).....  | 153 |
| Abb. 116 | Schematische Darstellung der Zellaufnahme von PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikeln oberflächenmodifiziert mit Glu(10)-PEG(110); verwendete Abkürzungen =PEG-NP: pegylierte cumarinhaltige PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel; NP: cumarinbeladene PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel; CP: Clathrin-coated pits; ES: Endosomen; LS: Lysosomen; ELS: Endolysosomen; ZK: Zellkern; H <sup>+</sup> : H <sup>+</sup> ATPase; PEG-Glu: freies Glu(10)-b-PEG(110) Blockcopolymer; Größenrelationen entsprechen nicht der Realität..... | 154 |
| Abb. 117 | a) Darstellung der Fluoreszenz in der mittleren Zellebene (CLSM, konfokales Laser-Raster-Mikroskop), b) 3D-Darstellung der Fluoreszenz.....   | 156 |
| Abb. 118 | Inkubierte Konzentration: 0,21 mg/ml; a) Fluoreszenz der NP als Graustufenabbildung; b) farbliche Abgrenzung der Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); c) Intensitätsverteilung der durch die NP-Aufnahme verursachten Fluoreszenz (Falschfarbendarstellung).....   | 158 |
| Abb. 119 | Inkubierte Konzentration: 0,85 mg/ml; a) Fluoreszenz der NP als Graustufenabbildung; b) farbliche Abgrenzung der Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); c) Intensitätsverteilung der durch die NP-Aufnahme verursachten Fluoreszenz (Falschfarbendarstellung).....   | 158 |
| Abb. 120 | Inkubierte Konzentration: 1,28 mg/ml; a) Fluoreszenz der NP als Graustufenabbildung; b) farbliche Abgrenzung der Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); c) Intensitätsverteilung der durch die NP-Aufnahme verursachten Fluoreszenz (Falschfarbendarstellung).....   | 159 |
| Abb. 121 | Vergleich der Fluoreszenzintensitätsverteilung der Konzentrationen a) 0,25mg/ml und b) 0,85mg/ml durch Falschfarbendarstellung.....   | 160 |
| Abb. 122 | Einfluss der Inkubationszeit auf die Partikelaufnahme; von links nach rechts: 30, 40 und 50 min Inkubationszeit; Aufnahme erfolgte unter konstanter Belichtungszeit bei 20-facher Vergrößerung.....   | 161 |
| Abb. 123 | Partikelaufnahme nach einer Inkubationszeit von 10 min; a) Fluoreszenz der NP als Graustufen-abbildung; b) farbliche Abgrenzung der Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); c) Intensitätsverteilung der durch die NP-Aufnahme verursachten Fluoreszenz (Falschfarbendarstellung).....  | 161 |
| Abb. 124 | Partikelaufnahme nach einer Inkubationszeit von 30 min; a) Fluoreszenz der NP als Graustufen-abbildung; b) farbliche Abgrenzung der Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); c) Intensitätsverteilung der durch die NP-Aufnahme verursachten Fluoreszenz (Falschfarbendarstellung).....  | 162 |
| Abb. 125 | a) Fluoreszenz der NP (grün) und des Zellkerns (blau); Falschfarbendarstellungen: b) Intensitätsverteilung der Nanopartikel; c) Intensitätsverteilung der Mitochondrien.....  | 163 |
| Abb. 126 | Einfärbung der Mitochondrien von HeLa-Zellen mit MitoTracker.....   | 164 |
| Abb. 127 | Mitochondrien (rot), Zellkern (blau) und Aktin-Filament (grün) in HeLa-Zellen.....  | 164 |
| Abb. 128 | Schematische Darstellung der Oberflächenmodifikation von PBCA-[P(DMAEMA)-ICG] Nanopartikeln mit dem Blockcopolymer Glu(10)-b-PEG(110).....  | 167 |
| Abb. 129 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ der PBCA-[P(DMAEMA)- ICG]-Nanopartikel, oberflächenmodifiziert mit Glu(10)-b-PEG(110).....  | 168 |
| Abb. 130 | REM-Aufnahme von PBCA-[P(DMAEMA)-ICG]-Nanopartikeln.....  | 168 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Abb. 131 | Zetapotential der untitrierten (gewaschenen / ungewaschen) und der titrierten PBCA-[P(DMAEMA)-ICG] Nanopartikel .....                            | 169 |
| Abb. 132 | UV-Vis-Absorptionsspektren: a) wässrige ICG-Lösung, b) PBCA-[P(DMAEMA)-ICG]-NP ungewaschen; c) PBCA-[P(DMAEMA)-ICG] Nanopartikel gewaschen ..... | 170 |
| Abb. 133 | Anregungsspektrum einer wässrigen ICG-Lösung .....   | 170 |
| Abb. 134 | Emissionsspektrum der PBCA-[P(DMAEMA)-ICG]-Nanopartikel und einer wässrigen ICG-Lösung .....   | 171 |
| Abb. 135 | a) geöffnete Laser-Imaging Box; b) Imagingbox / rechnergestützte Datenaufarbeitung; c) schematische Darstellung der Einzelkomponenten .....      | 173 |
| Abb. 136 | Detektion der NIR-Fluoreszenz von Tier 3 in vivo .....   | 174 |
| Abb. 137 | Tumore (behandelt) ex vivo nach 48 h .....   | 176 |
| Abb. 138 | Tumore und Lebern ex vivo nach 48 h .....  | 176 |



## 10 Tabellenverzeichnis

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| Tab. 1 | Einordnung der in dieser Arbeit beschriebenen Systeme in die Zielstellung ; x Kriterium wird erfüllt, (x) Kriterium wird zum Teil erfüllt, - Kriterium wird nicht erfüllt; PE: Polyelektrolyt, Vs: Vatalanib succinat (VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor), PBCA: Polybutylcyanoacrylat..... | 4   |
| Tab. 2 | Partikuläre Eigenschaften und resultierende Effekte; zusammengestellt nach [26] .....  | 9   |
| Tab. 3 | Auswahl von Liganden, welche für aktives Targeting kolloidaler DDS verwendet wurden; modifiziert nach [6] .....  | 13  |
| Tab. 4 | Alkylcyanoacrylate in biomedizinischen Produkten; zusammengestellt nach [99].....  | 24  |
| Tab. 5 | Löslichkeiten von Vatalanib succinat in Abhängigkeit von pH-Wert, Puffer und Temperatur .....  | 105 |
| Tab. 6 | Zusammensetzung, Pufferkapazität und pH-Wert der simulierten intestinalen Medien.....  | 112 |
| Tab. 7 | Partikeldurchmesser $d_{hyd}$ , Polydispersitätsindex und Zetapotential (nicht)-funktionalisierter cumarinbeladener PBCA-P(DMAEMA)-Nanopartikel (NP) .....   | 149 |
| Tab. 8 | Behandlungsschema, Applikationsvolumen, Tumolvolumen nach Versuchszeitpunkten und Volumenzunahme .....   | 172 |
| Tab. 9 | Zeitabhängige relative Fluoreszenzsignalstärke einzelner Organe im Vergleich zum Tumor nach Partikelanreicherung (Tier 3); Skalierung: (x) relative Stärke der Fluoreszenz, (-) keine Fluoreszenz.....   | 177 |

## 11 Veröffentlichungen

Fischer K.C., General S., Lipp R., Rößling G.

Nanoparticles with optical activity for surface modification and testing  
MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung: Surfactant directed Complex Formation  
in Supramolecular Chemistry; Golm, Jan. 2004; Poster

Fischer K.C., General S., Lipp R., Rößling G.

Self assembled nanoparticulate complexes with NIR dye for in vivo investigations  
ESF-Euresco Conferences, Interfaces and Colloidal Systems: Structure and Dynamics  
of Polymers and Colloidal Systems; Giens, France, Sept. 2005; Poster

Fischer K.C., General S., Lipp R., Rößling G.

Surface modification of self assembled fluorescein-diphosphate nanoparticles  
EuroNanoForum 2005 - Nanotechnology and the Health of the EU Citizen in 2020;  
Edinburgh, Sept. 2005; Poster

Fischer K.C., General S., Lipp R., Rößling G.

Novel  $\beta$ -Cyclodextrin nanoparticles as potential drug delivery system for PTK/ZK  
NanoMed 2006 - 5<sup>th</sup> International Workshop on Biomedical Applications of  
Nanotechnology; Berlin, Feb. 2006; Poster

Fischer K.C., General S., Licha K.

Patentanmeldung Sept. 2005: Optically fluorescent nanoparticles; EP 05019103.0  
und US 60/713331

Fischer K.C., General S., Rößling G.

Patentanmeldung Sept.2005: Nanopartikelärer Einschluss- und Ladungskomplex für  
pharmazeutische Formulierungen; DE 102005041860.0 und US 60/713332

Fischer K.C., General S.

Patentanmeldung Juni 2006: Functionalized polyalkyanoacrylat nanoparticles

Fischer K.C., General S., Lipp R.

Publikation: Preparation and characterization of cationically functionalized PBCA  
nanoparticles (in Vorbereitung)

Fischer K.C., General S., Lipp R.

Publikation: Cell uptake studies with electrostatically modified PBCA nanoparticles  
(in Vorbereitung)

## 12 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Privatdozent Dr. Ralph Lipp, der durch seine langjährige technologische Erfahrung mit wertvollen Anregungen und vor allem durch seine Betreuung die Erstellung der Arbeit ermöglicht hat. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Roland Bodmeier für die Begleitung von Seiten des Fachbereiches Pharmazie bedanken. Sich in diesem spannenden Themengebiet und unter exzellenten Arbeitsbedingungen frei entfalten zu können, verdanke ich dem Stipendium der Schering AG, welche auch den wissenschaftlichen Austausch im Rahmen internationaler Konferenzen ermöglichte.

Ganz besonders danken möchte ich Dr. Sascha General, der mir in unzähligen tiefgreifenden wissenschaftlichen Diskussionen vielfältige Anregungen gab und mich ermutigte, Problemstellungen aus verschiedensten Perspektiven zu betrachten, um neue Wege beschreiten zu können. Ebenso möchte ich hiermit Dr. Wolfgang Schmidt und Dr. Carsten Olbrich danken, welche mich jederzeit mit ihrem fachlichen Rat freundlich unterstützten.

Meinen speziellen Dank an Dr. Kai Licha für seine engagierte und nette Zusammenarbeit was die Nutzung und Synthese der NIR-Farbstoffe anbelangte, genauso wie den fachlichen Austausch in diesem Gebiet.

Den Kollegen meiner Abteilung H. Skötsch, M. Hafke, A. Burkhard, T. Trill, S. Elze, S. Wysotzki, S. Toga, U. Schuhmann und O. Terletzki danke ich für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre, die zahlreichen informativen Gespräche sowie die praktische Unterstützung im Labor.

Für die geduldige Einarbeitung und unschätzbare Hilfe im Rahmen der Zellkulturversuche möchte ich ganz herzlich Gül Caglar danken sowie auch Michael Hasbach, der mir mit Rat und Tat in vielfältigen Fragen zur Seite stand. Mein Dank gilt auch S. Schäfer, A. Dimerski, und P. Denner, welche mich bei der fluoreszenzoptischen Auswertung der Zellkulturversuche unterstützten.

Aufgrund der weit gefächerten Zusammenarbeit mit einer Vielzahl von Abteilungen der Schering AG möchte ich danken: Dr. Hauff (Diagnostika), Dr. Pechtl (AD/Enabling Technologies), Dr. Winter und ihren Kollegen R. Schiller, M. Weinert (Analytical Dev.) sowie natürlich auch allen nicht namentlich genannten Kollegen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Den Mitstreitern in der Dr.PhzE C. Brüsewitz, S. Chen, C. Guthmann, J. Kegel, D. Krickau, B. Schurad und I. Zurdo-Schröder danke ich für die vielen schönen Stunden, in denen vor allem während der Mittagspausen Freud verdoppelt und Leid halbiert wurde.

Meiner Freundin Susi ein ganz liebes Dankeschön für die vielen wertvollen Anmerkungen.

Großen Dank der Firma Arivis Multiple Image Tools GmbH, welche mir durch die Bereitstellung Ihrer Software eine optimale Aufarbeitung der Bilddaten aus den Zellkulturversuchen ermöglichte.

Dem Fraunhofer Institut IAP sowie dem MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung möchte ich für das zur Verfügung stellen ihrer Polymere danken.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für die Liebe, den Rückhalt und die Hilfe in allen Lebenssituationen.

Unendlicher Dank meinem Freund Rudi, der in allen Phasen meiner Arbeit mit liebevoller Zuversicht und unglaublicher Unterstützung an meiner Seite war.