

**Nichtinvasive Diffusionsuntersuchungen wässriger  
harnstoffhaltiger Systeme an künstlichen und biologischen  
Membranen**



**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)**

vorgelegt der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dipl.-Pharm. Marcus Hartmann  
geb. am 23.05.1975 in Rodewisch

Gutachter:

1. Prof. Reinhard Neubert
2. Prof. Siegfried Wartewich
3. Prof. Claudia Leopold

Halle (Saale), den 23.06.2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000009541**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009541>]

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>2. Grundlagen</b> .....	4
2.1 Die humane Haut.....	4
2.1.1 Allgemeiner anatomischer Aufbau .....	4
2.1.2 Das Stratum corneum.....	5
2.2 Harnstoff .....	9
2.3 Künstliche Membranen auf Silikonbasis .....	12
2.4 Rinderhufmembranen.....	14
2.5 FTIR-ATR-Spektroskopie für Penetrationsexperimente .....	15
<b>3. Experimenteller Teil</b> .....	19
3.1 Messmethoden .....	19
3.1.1 FTIR-ATR-spektroskopische Diffusionsexperimente .....	19
3.1.2 FTIR-ATR-Diffusionszelle.....	23
3.1.3 Rasterkraftmikroskopieaufnahmen .....	24
3.2 Verwendete Chemikalien.....	25
3.3 Präparation der Membranen.....	26
3.3.1 Stratum corneum .....	26
3.3.2 Rinderhufmembranen.....	28
3.3.3 Glycerol-Collodium-Membranen.....	29
3.3.4 Einarbeitung weiterer Füllstoffe in die Collodiummatrix .....	29
3.3.5 Silikon-Membranen .....	30
3.3.5.1 Einarbeitung verschiedener Füllstoffe in die Silikon-Membranen .....	30
3.3.5.2 Silikon-Polyethylenglykol-Membranen (Silikon-PEG-Membranen) .....	31
3.3.6 Schichtdickenbestimmung .....	31
3.4 Quantitative Auswertung der Spektren .....	31
<b>4. Mathematisches Modell</b> .....	39
<b>5. Entwicklung und Auswahl einer Modellmembran</b> .....	43
5.1 Wahl einer künstlichen Modellmembran.....	43
5.1.1 Füllstofffreie Polydimethylsiloxanmembran .....	49
5.1.2 Auswahl einer füllstoffhaltigen Polydimethylsiloxanmembran.....	50
5.1.3 Oberflächencharakterisierung der Silikon-PEG-Membran während der Diffusion einer wässrigen Harnstofflösung .....	52
5.1.4 AFM-spektroskopische Oberflächencharakterisierung der Silikon-PEG- Membran .....	57

<b>6. Diffusionsexperimente mit der herkömmlichen FTIR-ATR-Anordnung</b> .....	61
6.1 Wasserdiffusion durch eine Silikon-PEG-Membran .....	61
6.2 Deuteriumoxiddiffusion durch eine Silikon-PEG-Membran .....	65
<b>7. Diffusionsexperimente mit der FTIR-ATR-Diffusionszelle</b> .....	71
7.1 Entwicklung der FTIR-ATR-Diffusionszelle .....	71
7.2 Diffusion durch eine Silikon-PEG-Membran .....	77
7.3 Harnstoffdiffusion durch isoliertes Stratum corneum .....	81
7.4 Harnstoffdiffusion durch Rinderhufmembranen .....	89
<b>8. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	96
<b>9. Literatur</b> .....	99
<b>10. Anhang</b> .....	115

## Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

$\alpha_{ATR}$	Einfallswinkel des Infrarotstrahls
$AB$	Absorption
Abb	Abbildung
AFM	Rasterkraftmikroskopie ( <u>A</u> tomic <u>f</u> orce <u>m</u> icroscopy)
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion ( <u>A</u> ttenuated <u>t</u> otal <u>r</u> eflection)
$\beta_A$	Optischer Absorptionskoeffizient im Akzeptor
$\beta_M$	Optischer Absorptionskoeffizient in der Membran
$c_W$	Wirkstoffkonzentration
D	Diffusionskoeffizient
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <u>D</u> esoxyribo <u>n</u> ucleic <u>a</u> cid)
$d_p$	Eindringtiefe des Infrarotstrahls ( <u>D</u> ept <u>h</u> of <u>p</u> enetration)
$F$	Diffusionsfluss an der Membranunterseite
FTIR	Fourier Transformation Infrarot
G	Grenzfläche
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie ( <u>H</u> igh <u>p</u> ressure <u>l</u> iquid chromatography)
$I$	Intensität des Infrarotstrahls
$I_0$	Intensität des Einfallstrahls
IR	Infrarot
$K$	Akzeptorhöhe
$L$	Membrandicke
$\lambda_{IR}$	Wellenlänge des Infrarotstrahls
MSMS	Mehrschichtmembranmodellsystem
NBR	Nitrilbutyl-Gummi ( <u>N</u> itrilo <u>b</u> utyl <u>r</u> ubber)
$\eta$	Brechungsindex
O/W	Öl in Wasser
PDMS	Polydimethylsiloxan
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch - European Pharmacopoeia
PPG	Polypropylenglykol
$R^2$	Korrelationskoeffizient
RMSECV	Wurzel des mittleren Fehlerquadrates der Kreuzvalidierung ( <u>R</u> oot <u>m</u> ean <u>s</u> quare <u>e</u> rror of <u>c</u> ross <u>v</u> alidation)
SC	Stratum corneum
$t$	Zeit
$u$	Konzentration in der Membran

UV	Ultraviolett
$\nu$	Konzentration im Akzeptor
W/O	Wasser in Öl
$X$	Wellenzahl
$x$	Weg