

A. Theoretische Einführung.....	1
A.1 EINLEITUNG.....	1
A.1.1 Biokonjugation.....	1
A.1.2 Orientierung der Anbindung.....	3
A.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	4
B. Material und Methoden.....	6
B.1 SYNTHESESTRATEGIEN	6
B.1.1 Carbodiimid-Synthese.....	6
B.1.2 Polysaccharid-Synthese	8
B.1.3 Thioether-Synthese.....	11
B.2 LITERATUR ZUR ANALYTIK VON ANTIKÖRPER-PARTIKELKONJUGATEN.....	15
B.2.1 Einleitung.....	15
B.2.2 Chemisch-physikalische Analysemethoden.....	15
B.2.3 Funktionelle Analysemethoden	17
B.2.4 Fazit	18
B.3 GENERIERUNG DER VERWENDETEN ANTIKÖRPER.....	19
B.4 HERSTELLUNG DER MIKROPARTIKEL	21
B.5 CHARAKTERISIERUNG DISPERSER SYSTEME	22
B.5.1 Messungen der elektrophoretischen Mobilität.....	22
B.5.2 Dynamische Lichtstreuung.....	29
B.5.3 Laserdiffraktometrie	30
B.6 SONSTIGE ANALYTISCHE VERFAHREN	31
B.6.1 Röntgenelektronen-Spektroskopie.....	31
B.6.2 Fluoraldehyd Nachweis	33
B.6.3 Raster-Kraft-Mikroskopie	35
B.7 BESTIMMUNG DER FUNKTIONSFÄHIGKEIT VON ANTIKÖRPER-PARTIKELKONJUGATEN.....	35
B.7.1 Mikrotiter-Filtrations-ELISA	35
B.7.2 Mikrotiter-Flumethrin-Assay	38
B.7.3 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC).....	40
C. Ergebnisse und Diskussion.....	43
C.1 METHODENENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG MIKROTITER-FLUMETHRIN-ASSAY.....	43
C.1.1 Voruntersuchungen.....	43
C.1.1.1 Spektroskopische Untersuchung von Flumethrin.....	44
C.1.1.2 Auswahl eines Extraktionsmittels für Flumethrin aus Mikropartikeln.....	45
C.1.2 Validierungsvorschrift	49
C.1.3 Linearität	49

C.1.4	<i>Richtigkeit</i>	51
C.1.5	<i>Präzision</i>	52
C.1.5.1	Wiederholpräzision	53
C.1.5.2	Vergleichspräzision	53
C.1.6	<i>Selektivität</i>	54
C.1.7	<i>Nachweis und Bestimmungsgrenze</i>	56
C.1.8	<i>Stabilität der Proben während der Analytik</i>	57
C.1.9	<i>Einfluss von Denaturierungsagenzien auf die Bindungsfähigkeit</i>	57
C.1.10	<i>Korrelation von Ergebnissen mit ELISA Daten</i>	63
C.1.11	<i>Untersuchung der Abwaschkinetik</i>	65
C.1.12	<i>Unspezifische Anbindung</i>	68
C.1.13	<i>Versuchsvorschrift</i>	68
C.1.14	<i>Diskussion</i>	69
C.2	CHARAKTERISIERUNG MODIFIZIERTER PARTIKEL	70
C.2.1	<i>Untersuchung der Anbindung von Aminokomponenten an Carboxylpartikeln</i>	70
C.2.1.1	Zetapotentialmessung	71
C.2.1.2	Elektronenspektroskopie	79
C.2.1.3	Eignungsuntersuchung Fluoraldehyd-Assay	82
C.2.2	<i>Vergleich von antikörpermodifizierten Partikeln gegenüber unmodifizierten Partikeln</i>	84
C.2.2.1	Zetapotentialmessung	84
C.2.2.2	Elektronenspektroskopie	85
C.2.2.3	Raster-Kraft-Mikroskopie	87
C.2.2.4	Mikrotiter-Flumethrin-Assay.....	91
C.3	CHARAKTERISIERUNG VERSCHIEDENER ANBINDUNGSSTRATEGIEN	92
C.3.1	<i>Reaktivität von Proteinen gegenüber NHS-Estern</i>	92
C.3.2	<i>Gegenüberstellung verschiedener Anbindungsstrategien</i>	95
C.3.2.1	Carbodiimid-Synthese und Polysaccharid-Synthese	95
C.3.2.2	Thioether-Synthese.....	98
C.3.3	<i>Agglomerationsphänomene</i>	101
C.3.3.1	Darstellung der Agglomerationsproblematik.....	101
C.3.3.2	Modellbildung der pH-abhängigen Agglomerationstendenz auf Basis ionischer Wechselwirkungen	102
C.3.3.3	Abweichungen von dem Modell.....	106
C.3.3.4	Untersuchungen mit Raster-Kraft-Mikroskopie	109
C.3.3.5	Diskussion	110
C.4	IN-VIVO UNTERSUCHUNG	112
C.4.1	<i>Beschreibung der Studie</i>	112
C.4.2	<i>Validierung der Flumethrin-Analytik von Hundehaarproben mittels HPLC</i>	113
C.4.2.1	Präzision.....	113
C.4.3	<i>Wirksamkeit der wirkstoffbeladenen Antikörper-Partikelkonjugate</i>	116
C.4.3.1	Klinische Untersuchung	116

C.4.3.2	Wirkstoffkinetik.....	118
C.4.4	<i>Diskussion der Studie</i>	119
C.4.5	<i>Stabilitätsuntersuchung von Antikörpern auf Haaren</i>	120
D.	Zusammenfassung	124
E.	Literaturverzeichnis	127
F.	Chemikalien	136
G.	Lebenslauf	138