

**Entwicklung und Charakterisierung
von aufschäumbaren Formulierungen
unter Verwendung von Lysophosphatidylcholin**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Manuel Bunk
aus Ulm

Tübingen
2022

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	20.03.2023
Dekan:	Prof. Dr. Thilo Stehle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Rolf Daniels
2. Berichterstatterin:	Prof. Dr. Dominique Jasmin Lunter

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Rolf Daniels, für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die wissenschaftliche Betreuung und die Anregung dieses spannenden Themas. Die wertvollen fachlichen Diskussionen, Hilfestellungen und Ratschläge sowie die Möglichkeit zur freien Entfaltung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit sowie zu meiner fachlichen Entwicklung beigetragen. Außerdem bedanke ich mich für die Ermöglichung der Teilnahme an Kongressen und Tagungen sowie für die Betreuung im Rahmen der Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie.

Bei Prof. Dr. Dominique Lunter möchte ich mich für die Erstellung des Zweitgutachtens sowie die hilfreichen Diskussionen und Anregungen im Rahmen der Doktorandenseminare bedanken.

Herrn PD Dr. Peter van Hoogevest und Herrn PD Dr. Simon Drescher sowie der Lipoid GmbH danke ich herzlich für die großzügige Bereitstellung der Phospholipide, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Den Mitarbeitern der Glasbläserei und der Metallwerkstatt danke ich für die Anfertigung von zahlreichen Bauteilen zur Realisierung der Screeningmethode.

Vielen Dank an Laura Sofia De Amaral Fortunato und alle Studierenden, die im Rahmen von Wahlpflichtfacharbeiten an meinem Thema mitgewirkt haben. Ganz besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle Yvonne Wiedemann, die mit ihrer Masterarbeit, in der Funktion als "Doppelkollegin" und nicht zuletzt durch das Korrekturlesen dieser Arbeit wesentlich zu ihrem Gelingen beigetragen hat. Vielen herzlichen Dank dafür!

Bei allen aktuellen und ehemaligen Kollegen möchte ich mich für die schöne Zeit am Institut und die zahlreichen Unternehmungen, Erlebnisse und Erinnerungen bedanken. Insbesondere meinen Platznachbarn Alija Babic, Marc Schönherr, Yali Liu und Klaus Weyhing danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre in unserem Labor und die unzähligen fachlichen und nicht-fachlichen Diskussionen, ohne die Forschung und Lehre nur halb so viel Spaß gemacht hätten.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden, ohne deren stete Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in Fachzeitschriften oder als Tagungsbeiträge veröffentlicht.

Artikel in Fachzeitschriften:

Manuel Bunk, Rolf Daniels (2022):

Influence of Oil Polarity and Cosurfactants on the Foamability of Mono- and Diacylphosphatidylcholine Stabilized Emulsions, *Pharmaceutics* 2022, 14(6), 1212;

Tagungsbeiträge:

Manuel Bunk, Rolf Daniels (2022):

Influence of Oil Polarity and Cosurfactants on the Foamability of Mono- and Diacylphosphatidylcholine Stabilized Emulsions, 7th International Symposium on Phospholipids in Pharmaceutical Research, Heidelberg

Manuel Bunk, Rolf Daniels (2022):

Development and characterization of foamable Mono- and Diacylphosphatidylcholine Emulsions, 13th PBP World Meeting, Rotterdam, Niederlande

Manuel Bunk, Rolf Daniels (2021):

Foamability and Foam Stability of Mono- and Diacylphosphatidylcholine Mixtures, 12th PBP World Meeting, Online Konferenz

Besondere Hinweise

Sofern nicht anderweitig beschrieben, entsprechen Fehlerbalken sowie auf die Kennzeichnung „±“ folgende Werte der Standardabweichung in positiver und negativer Richtung um den Mittelwert ($n = 3$).

Als Öle werden in dieser Arbeit alle mit Wasser wenig mischbaren und bei Raumtemperatur flüssigen Lipide bezeichnet.

Prozentangaben bei Rezepturen und Mischungen beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf den Massenanteil (m/m).

Gesetzlich geprüfte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Folgende Teile der Arbeit wurden in Kooperation mit weiteren Personen erstellt:

Die Abschnitte über die Entwicklung der Screening-Methode (3.2.2.2) sowie die Untersuchung des Aufschäumverhaltens verschiedener Phospholipid-Typen in Abhängigkeit von der Herstellungstemperatur (4.1.1) und die Untersuchung des Aufschäumverhaltens von klassischen Tensiden (4.2.1.2) wurden im Rahmen einer Masterarbeit mit Yvonne Wiedemann erarbeitet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1 Einleitung und Zielsetzung.....	1
2 Allgemeiner Teil.....	3
2.1 Phospholipide.....	3
2.1.1 Struktur, Herkunft und Gewinnung.....	3
2.1.1.1 Lysolipide.....	5
2.1.2 Eigenschaften.....	6
2.1.3 Phospholipide in pharmazeutischen Formulierungen.....	9
2.2 Emulsionen.....	11
2.2.1 Definition.....	11
2.2.2 Stabilität von Emulsionen.....	12
2.2.2.1 Arten von Instabilitäten.....	12
2.2.2.2 Emulgatoren und Stabilisierungsmechanismen.....	15
2.2.3 Herstellung von Emulsionen.....	16
2.3 Schäume.....	17
2.3.1 Definition.....	17
2.3.2 Schaumbildner.....	18
2.3.3 Struktureller Aufbau von Schäumen.....	21
2.3.4 Stabilität von Schäumen.....	22
2.3.5 Verfahren zur Erzeugung und Charakterisierung von Schäumen.....	24
2.3.6 Schäume als Darreichungsform.....	25
3 Material und Methoden.....	28
3.1 Material.....	28
3.1.1 Substanzen.....	28
3.1.1.1 Phospholipide.....	28
3.1.1.2 Chemikalien und Hilfsstoffe.....	29
3.1.2 Verbrauchsmaterial.....	31
3.1.3 Geräte.....	33

3.1.4	Software.....	35
3.2	Methoden.....	36
3.2.1	Herstellung der Zubereitungen.....	36
3.2.1.1	Tensidlösungen.....	36
3.2.1.2	Phospholipidhaltige Dispersionen und Lösungen.....	36
3.2.1.3	Wässrige Phospholipid-Premixes.....	36
3.2.1.4	Emulsionen.....	37
3.2.1.5	Emulsionsherstellung im Technikumsmaßstab.....	37
3.2.1.6	Einarbeitung von Wirkstoffen.....	38
3.2.2	Schaumerzeugung und -charakterisierung.....	39
3.2.2.1	Dynamic Foam Analyzer (DFA100).....	39
3.2.2.2	Screening-Methode.....	41
3.2.3	Dichtebestimmung.....	45
3.2.4	Tröpfchengrößenbestimmung.....	45
3.2.5	Bestimmung der Oberflächenspannung.....	45
3.2.5.1	Profilanalyse-Tensiometrie.....	45
3.2.5.2	Ringtensiometrie.....	46
3.2.6	Rheologische Charakterisierung.....	47
3.2.7	Lichtmikroskopische Betrachtung.....	48
3.2.8	Lagerstabilität der Emulsionen.....	48
3.2.9	Statistische Auswertung.....	49
4	Ergebnisse und Diskussion.....	50
4.1	Phospholipide als Schaumbildner in wässrigen Systemen.....	50
4.1.1	Aufschäumverhalten von Phospholipiden in Abhängigkeit von der Herstellungstemperatur.....	50
4.1.2	Einfluss der Lysophospholipid-Konzentration auf das Aufschäumverhalten.....	51
4.1.2.1	Rheologische Betrachtung.....	52
4.1.2.2	Aufschäumexperimente.....	55
4.1.3	Untersuchung des Aufschäumverhaltens von wässrigen Phospholipid-Premixes unterschiedlicher Zusammensetzung.....	60

4.1.3.1	Native LPC-Komponente und native Mischkomponente.....	61
4.1.3.2	Native LPC-Komponente und hydrierte Mischkomponente	64
4.1.3.3	Hydrierte LPC-Komponente und native Mischkomponente	66
4.1.3.4	Hydrierte LPC-Komponente und hydrierte Mischkomponente	68
4.1.3.5	Native LPC-Komponente und hydrierte LPC-Komponente	70
4.2	Entwicklung von aufschäumbaren Phospholipid-Emulsionen	74
4.2.1	Auswahl von geeigneten Co-Tensiden	74
4.2.1.1	Aufschäumverhalten von Phospholipid-Emulsionen ohne Zusatz eines Co-Tensids	74
4.2.1.2	Untersuchung des Aufschäumverhaltens von klassischen Tensiden.....	76
4.2.2	Bewertung der Eignung verschiedener Lipide	79
4.2.2.1	Physikochemische Einflussfaktoren	79
4.2.2.2	Ermittlung der Ölphasenkonzentration	80
4.2.3	Untersuchung des Aufschäumverhaltens von Phospholipid-Emulsionen unterschiedlicher Zusammensetzung.....	81
4.2.3.1	Emulsionen auf Basis einer Phospholipid-Lösung.....	82
4.2.3.2	Emulsionen auf Basis von Phospholipid-Premixes	84
4.2.3.2.1	Native LPC-Komponente und native Mischkomponente (Premix 6).....	85
4.2.3.2.2	Hydrierte LPC-Komponente und native Mischkomponente (Premix 19)	87
4.2.3.2.3	Native LPC-Komponente und hydrierte LPC-Komponente (Premix 38)..	89
4.2.4	Untersuchung der Tröpfchengrößenverteilung und optische Beurteilung von Phospholipid-Emulsionen unterschiedlicher Zusammensetzung.....	92
4.2.5	Charakterisierung der Grenzflächeneigenschaften.....	96
4.2.6	Zusatz von Schaumstabilisatoren.....	100
4.2.6.1	Viskositätserhöhende Substanzen	100
4.2.6.1.1	Rheologische Betrachtung	100
4.2.6.1.2	Aufschäumexperimente.....	102
4.2.6.1.3	Tröpfchengröße.....	104
4.2.6.2	Fettalkohole	105
4.2.6.2.1	Rheologische Betrachtung	106

4.2.6.2.2	Aufschäumexperimente.....	106
4.2.6.2.3	Tröpfchengröße.....	107
4.2.7	Nutzung einer alternativen Lysophosphatidylcholin-Komponente.....	108
4.3	Untersuchung der Lagerstabilität.....	111
4.3.1.1	Emulsion ohne weitere Zusätze.....	112
4.3.1.1.1	Emulsionsstabilität.....	112
4.3.1.1.2	Aufschäumexperimente.....	113
4.3.1.2	Emulsion mit Schaumstabilisator.....	118
4.3.1.2.1	Emulsionsstabilität.....	118
4.3.1.2.2	Aufschäumexperimente.....	121
4.4	Maßstabsvergrößerung des Herstellungsansatzes (Scale-up).....	126
4.4.1	Entwicklung der Tröpfchengröße im Herstellungsverlauf.....	126
4.4.2	Aufschäumexperimente.....	130
4.5	Charakterisierung von wirkstoffhaltigen Phospholipid-Emulsionen.....	131
4.5.1	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium.....	132
4.5.1.1	Mikroskopie und Tröpfchengröße.....	132
4.5.1.2	Aufschäumexperimente.....	133
4.5.2	Triamcinolonacetonid.....	134
4.5.2.1	Mikroskopie und Tröpfchengröße.....	134
4.5.2.2	Aufschäumexperimente.....	136
4.5.3	Triterpentrockenextrakt.....	137
4.5.3.1	Mikroskopie und Tröpfchengröße.....	137
4.5.3.2	Aufschäumexperimente.....	139
5	Zusammenfassung.....	141
6	Verzeichnisse.....	144
6.1	Literaturverzeichnis.....	144
6.2	Tabellenverzeichnis.....	159
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	161
7	Anhang.....	167

7.1	Dichte Messwerte zur Ermittlung der Oberflächenspannung mittels Profilanalyse-Tensiometrie.....	167
7.2	Fotoaufnahmen der eingelagerten Zubereitungen.....	168
7.3	Fotoaufnahmen der wirkstoffhaltigen Zubereitungen.....	169
7.4	Vollständige Rezeptur der optimierten Basisformulierung	170
7.5	Ergebnisse der statistischen Tests.....	171

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
µg	Mikrogramm
µL	Mikroliter
µm	Mikrometer
APG	Alkylpolyglucosid
BC(t_x)	Bubble count nach x Sekunden
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAPB	Cocoamidopropylbetain
CMC	kritische Mizellbildungskonzentration
CO	Castor Oil (Rizinusöl)
d₁₀	10%-Quantil der Teilchengröße
d₅₀	50%-Quantil der Teilchengröße
d₉₀	90%-Quantil der Teilchengröße
DAPL	Diacyl-Phospholipide
DFA	Dynamic Foam Analyzer
et al.	und andere
FSA	Schaumstrukturanalyse (Foam structure analysis)
FSM	Schaumstrukturmodul (Foam structure module)
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (hour)
h(t_x)	Totale Schaumhöhe nach x Sekunden
hLPC	hydriertes Lysophosphatidylcholin
hPC	hydriertes Phosphatidylcholin
HPL	Hydrierte Phospholipide
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
i. d. R.	in der Regel
Inc.	Incorporated
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry

J	Joule
K	Kelvin
kg	Kilogramm
L	Liter
LAPB	Lauramidopropylbetain
LG	Laurylglucosid
LPC	Lysophosphatidylcholin
LPC20	Lipoid S LPC 20-3
LPC80	Lipoid P LPC 80
LPC90	Lipoid P LPC 90
LPL	Lysophospholipide
Ltd.	Limited
m	Meter
MAPL	Monoacyl-Phospholipide
MBA(t_x)	Mean bubble area nach x Sekunden
MCT	Medium-chain triglycerides (Mittelkettige Triglyceride)
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
N	Newton
n	Anzahl durchgeführter Versuche
η	dynamische Viskosität
O/W	Öl in Wasser
P75-3	Lipoid P 75-3
Pa	Pascal
PAT	Profilanalysensensimetrie
PC	Phosphatidylcholin
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoeia Europaea)
PL	Phospholipid/e
PL80H	Phospholipon 80 H
PL90G	Phospholipon 90 G

PL90H	Phospholipon 90 H
PLA2	Phospholipase A2
PO	Paraffin Oil (Dünnflüssiges Paraffin)
PSP	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
PTT	Phasenübergangstemperatur (phase transition temperature)
r	Radius
s	Sekunde (second)
s.	siehe
S20	Lipoid S 20
SCG	Natrium Cocoglutamat (sodium coco glutamate)
SCS	Natrium Cocosulfat (sodium coco sulfate)
SD	Standardabweichung
SLES	Natriumlaurylethersulfat (sodium laureth sulfate)
TAA	Triamcinolonacetonid, mikronisiert
TE	Triterpentrockenextrakt (Birkenkorkextrakt)
U/min	Umdrehungen pro Minute (rounds per minute)
UPL	Ungesättigte Phospholipide
USP	United States Pharmacopeia
w	Wochen (weeks)
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung und Zielsetzung

Einer der häufigsten Gründe für unzureichende Compliance bei der Behandlung chronischer Hauterkrankungen ist die Wahl suboptimaler Vehikel. Mangelhafter Therapieerfolg ist oftmals die Folge [1]. Im Gegensatz zu konventionellen topischen Darreichungsformen wie Cremes, Gelen und Salben zeichnen sich Schaumformulierungen durch hohe Verbraucherakzeptanz und Therapietreue aus [2,3]. Aus diesem Grund stellen Schaumformulierungen insbesondere für die Behandlung chronischer Hautkrankheiten wie Kopfhaut-Psoriasis oder atopischer Dermatitis, die die Anwendung wirkstoffhaltiger Formulierungen auf empfindlichen und behaarten Hautarealen erfordern, eine interessante Therapieoption dar. Bei allen gegenwärtig im Markt befindlichen pharmazeutischen Schaumpräparaten handelt es sich um sogenannte Schaumaerosole. Die Generierung von Schaum aus diesen Formulierungen basiert auf der Expansion eines unter Druck stehenden, leicht flüchtigen Treibmittels, sobald das Ventil des Druckbehältnisses betätigt wird. Die treibgasfreie Schaumerzeugung mit Luft geht mit Vorteilen wie reduzierten Produktionskosten, einem verbesserten ökologischen Profil durch die Vermeidung von Treibhausgasen sowie verringerter Explosionsgefahr einher [4] und ist daher eine sinnvolle Alternative zur Nutzung von Treibgasen.

Gleichzeitig sind Phospholipide (PL) bereits seit einiger Zeit als Bestandteil von Basistherapeutika und kosmetischen Produkten [5] sowie für die topische Verabreichung von Wirkstoffen von großem Interesse. Lysophosphatidylcholin (LPC) erscheint aufgrund der für Phospholipide untypischen, tensidähnlichen Eigenschaften als eine besonders geeignete Substanz für die Entwicklung einer Schaumformulierung auf Phospholipidbasis. Interessanterweise gibt es zu diesem Thema bisher jedoch kaum Bezugspunkte. Der einzige in diesem Zusammenhang veröffentlichte Artikel befasst sich mit der Messung der Dicke von Lysophosphatidylcholin-Schaumlamellen [6].

Um diese Lücke zu schließen, war es das Ziel dieser Arbeit, eine auf Phospholipiden basierende, aufschäumbare Formulierung zur kutanen Anwendung zu entwickeln, die ohne die Nutzung konventioneller Treibgase zur Schaumerzeugung auskommt. Zu diesem Zweck werden zunächst verschiedene Einsatzkonzentrationen sowie konzeptionell unterschiedliche Kombinationen der in Frage kommenden Phospholipide hinsichtlich ihrer grundlegenden Schaumbildungseigenschaften untersucht. Auf Basis dieser Erkenntnisse soll im Folgenden eine applikationsfertige Darreichungsform entwickelt werden. Durch den Einsatz verschiedener Ölphasen, Co-Tenside und Schaumstabilisatoren soll der Einfluss dieser Bestandteile auf das Aufschäumverhalten der Formulierung beleuchtet und deren Zusammensetzung optimiert werden. Hierbei liegt neben der Qualität des erzeugten Schaums ein besonderes Augenmerk auf der physiologischen Kompatibilität sämtlicher Formulierungsbestandteile und der Stabilität der aufschäumbaren Formulierung sowie der

Beständigkeit des Aufschäumverhaltens während der Lagerung. Die Maßstabsvergrößerung des Produktionsansatzes sowie der Transfer auf eine Vakuumprozessanlage sollen eine Einschätzung der Robustheit der finalen Formulierung ermöglichen und Anhaltspunkte für ein weiterführendes Scale-up liefern.

Neben der Nutzung von Schaumformulierungen als wirkstofffreie Basistherapie ist auch die Einarbeitung von Wirkstoffen in solche Basisformulierungen von großem Interesse. Der Einsatz von wirkstoffhaltigen Formulierungsvarianten ist für die Behandlung einer Vielzahl von Krankheitsbildern unabdingbar. Mit 377 Millionen verordneten Tagesdosen im Jahr 2020 sind Corticosteroide mit Abstand die wichtigste dermatologische Wirkstoffklasse im Verordnungsspektrum von Dermatika in Deutschland. Neben der Behandlung von Hauterkrankungen kommt hier auch Präparaten zur Wundbehandlung eine wichtige Rolle zu [7]. Um eine möglichst breite therapeutische Nutzbarkeit der entwickelten Formulierung zu gewährleisten, ist daher abschließend die Einarbeitung von Wirkstoffen mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften sowie die Untersuchung des Einflusses dieser Substanzen auf die Schaumbildungseigenschaften der Formulierung vorgesehen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Phospholipide

Als integraler Baustein von Zellmembranen sind Phospholipide ubiquitär in der Natur anzutreffen. Die enorme chemische Vielfalt dieser Moleküle und die Fähigkeit, diverse strukturelle Assoziate darzustellen, machen Phospholipide zu einem essenziellen Bestandteil aller biologischen Vorgänge [8]. Daher verwundert es nicht, dass diese einzigartige und vielseitige Substanzklasse seit mehr als 150 Jahren von großem Interesse für lebensmitteltechnologische und medizinische Anwendungen ist [9].

2.1.1 Struktur, Herkunft und Gewinnung

Die International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC) beschrieb Phospholipide bereits 1976 als Verbindungen, die auf einem Glycerol-Rückgrat basieren und eine polare Kopfgruppe in Form eines mit einer Alkoholkomponente veresterten Phosphorsäurerests tragen [10]. Die verbleibenden Positionen der Glycerol-Grundstruktur sind in der Regel mit aliphatischen Carbonsäuren, sogenannten Fettsäuren, variierender Kettenlänge und Sättigung verestert, die den lipophilen Schwanz des amphiphilen Moleküls darstellen. Diese Definition hat auch heute noch ihre Gültigkeit.

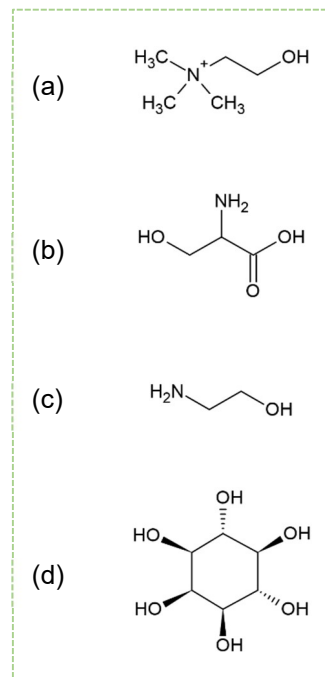
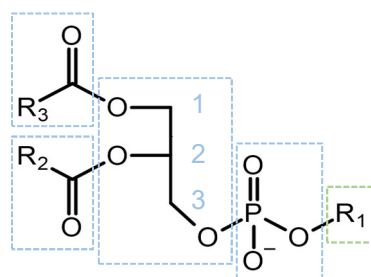


Abbildung 2-1 Grundstruktur eines Diacyl-Phospholipids sowie typische Alkohol-Kopfgruppen

Abbildung 2-1 zeigt den grundlegenden chemisch-strukturellen Aufbau eines Diacyl-Phospholipids (DAPL). Die Alkoholkomponente der Kopfgruppe determiniert, welcher Phospholipid-Typ vorliegt. Die wichtigsten Vertreter sind hierbei Phosphatidylcholin (PC, Abbildung 2-1 a), Phosphatidylserin (Abbildung 2-1 b), Phosphatidylethanolamin (Abbildung 2-1 c) und Phosphatidylinositol (Abbildung 2-1 d).

Bei einem pH-Wert von 7 handelt es sich bei Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin um zwitterionische, nach außen hin neutral geladene, Phospholipide. Phosphatidylinositol und Phosphatidylserin hingegen sind unter diesen Bedingungen negativ geladen. Außerdem handelt es sich bei natürlich vorkommenden Phospholipiden mit sehr wenigen Ausnahmen um chirale Moleküle, da die polare Kopfgruppe sich an Position 3 des sn-Glycerol Grundgerüsts (sn = stereospecific numbering) befindet, wodurch das Kohlenstoffatom an Position 2 zu einem Chiralitätszentrum wird [11].

Neben der Zusammensetzung der polaren Kopfgruppe ist vor allem die Fettsäurekomposition eines Phospholipids maßgeblich für seine Eigenschaften. Tabelle 2-1 zeigt beispielhaft die Variabilität der Fettsäurezusammensetzung von Phosphatidylcholin pflanzlichen Ursprungs sowie aus Eigelb [12]. Es ist deutlich zu erkennen, wie unterschiedlich derselbe Phospholipid-Typ (hier PC) aus verschiedenen Quellen zusammengesetzt sein kann. So finden sich polyungesättigte ($n \geq 4$) Fettsäurereste ausschließlich in Phosphatidylcholin aus Eigelb wieder, während PC aus pflanzlichen Quellen im Vergleich einen weit größeren Anteil an ungesättigten C18-Fettsäuren aufweist. Diese Varianz in der Fettsäurekomposition von Phospholipiden liegt in der unterschiedlichen Natur der Stoffwechselbiochemie von Pflanzen und Tieren begründet [13,14]. Bei natürlichen Phospholipiden ist üblicherweise ein Fettsäurerest gesättigt (i. d. R. in der sn-1-Position) und ein Fettsäurerest ungesättigt.

Tabelle 2-1 Fettsäurekomposition (% m/m) von PC aus verschiedenen Quellen [12]

Fettsäure	Sojabohnen	Sonnenblumenkerne	Rapskernöl	Eigelb (≥ 98 % PC)
C14:0	0,1	0,1	0,1	0,2
C16:0	21	16	10	34
C18:0	4,7	5,3	0,8	12
C18:1	9,9	21	49	28
C18:2	57	54	31	16
C18:3	5,0	0,2	4,4	-
C20:0	0,1	0,3	0,1	-
C20:4	-	-	-	3,6
C22:0	0,4	1,5	0,1	-
C22:4	-	-	-	0,2
C22:5	-	-	-	0,1
C22:6	-	-	-	1,8

Natürliche Phospholipide (ungesättigte Phospholipide, UPL) können sowohl aus pflanzlichen Quellen wie Sojabohnen, Rapskernöl, Getreidekeimen, Sonnenblumenkernen und Leinsamen als auch aus tierischen Quellen wie Eigelb, Milch oder Krillöl durch Lösungsmittelextraktion gewonnen und mit Hilfe von chromatographischen Methoden in einem mehrstufigen Prozess isoliert und aufgereinigt werden [15].

Außerdem werden Phospholipide mit vollständig gesättigten Fettsäureseitenketten eingesetzt, die durch katalytische Hydrierung mit Hilfe von Wasserstoff und Katalysatoren wie Nickel, Palladium oder Platin gewonnen werden können. Der Metallkatalysator ist dabei an einen porösen Träger gebunden und wird im Anschluss durch Filtration vollständig entfernt [15,16]. Auf diese Weise modifizierte Phospholipide werden als hydrierte Phospholipide (HPL) bezeichnet.

2.1.1.1 Lysolipide

Neben den bisher diskutierten Diacyl-Phospholipiden, existieren auch Phospholipide, bei denen das Glycerol-Grundgerüst lediglich mit einem Fettsäurerest verestert ist. Diese Substanzen werden Monoacyl-Phospholipide (MAPL), oder auch Lysophospholipide (LPL) genannt. Sie entstehen durch enzymatische Hydrolyse einer Esterbindung am Glycerol-Rückgrat von DAPL. Abbildung 2-2 zeigt die Abspaltung des Fettsäurerests an der sn-2-Position von Phosphatidylcholin durch das Enzym Phospholipase A2 (PLA2) [17].

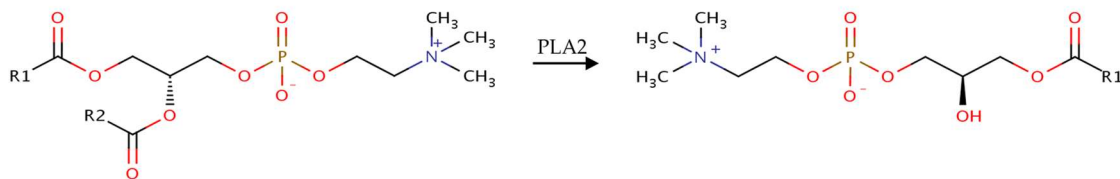


Abbildung 2-2 Modifikation von nativem Phosphatidylcholin (PC) mit Hilfe des Enzyms Phospholipase A2

Lysolipide kommen in natürlichen Quellen nur in geringen Anteilen vor und spielen vor allem bei der physiologischen Signaltransduktion und der embryonalen Entwicklung des kardiovaskulären Systems eine wichtige Rolle [18]. Aufgrund ihres tensidähnlichen Verhaltens und ihrer guten Wasserlöslichkeit handelt es sich bei Lysolipiden und insbesondere Lysophosphatidylcholin (LPC) jedoch auch um interessante und vielversprechende Substanzen für pharmazeutische Anwendungen [19]. Handelsprodukte mit erhöhtem LPC-Gehalt können durch die Modifizierung von Phospholipiden aus natürlichen Quellen mit Enzymen aus der Familie der Phospholipasen gewonnen werden.

Neben der Möglichkeit der Abspaltung des Fettsäurerests an Position sn-2 bestehen mit den Enzymen Phospholipase A1 zur Abspaltung des Fettsäurerests an Position sn-1, Phospholipase C zur Hydrolyse des Phosphorsäureesters an Position sn-3 und Phospholipase D zur Abspaltung der alkoholischen Kopfgruppe weitere Möglichkeiten für die enzymatische Modifikation von natürlichen Phospholipiden. Substanzen, die auf diese Weise generiert wurden, werden als halbsynthetische oder semi-synthetische Phospholipide bezeichnet. Abbildung 2-3 illustriert diese Modifikationsmöglichkeiten schematisch.

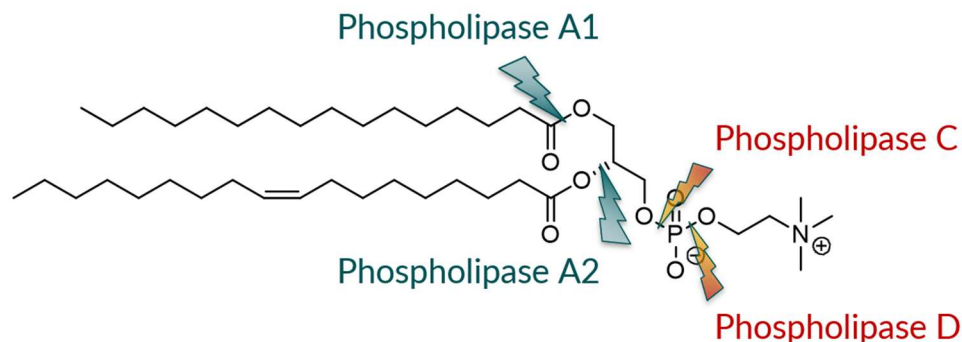


Abbildung 2-3 Möglichkeiten der enzymatischen Modifikation von natürlichen Phospholipiden [20]

Anknüpfend hieran besteht außerdem die Möglichkeit der Vollsynthese von Phospholipiden, zumeist ausgehend von Mannitol oder Glycerophospholin (GPC).

2.1.2 Eigenschaften

Neben ihrer essenziellen Rolle bei der Ausbildung von biologischen Membranen erfüllen Phospholipiden eine ganze Reihe metabolischer und physiologischer Funktionen im menschlichen Körper. So sind Phosphatidylcholin und Lysophosphatidylcholin maßgeblich an Verdauungsprozessen beteiligt, indem sie die Solubilisierung von Cholesterol und lipophilen Nahrungsbestandteilen ermöglichen [21,22]. Des Weiteren nehmen Phospholipide eine wichtige Rolle für den Gasaustausch in den Alveolen [23,24], die Osteogenese und Ausheilung von Knochenverletzungen [25] sowie die Steuerung der Blutgerinnung [26,27] ein.

Neben dieser Vielfalt physiologischer Funktionen zeichnen Phospholipide sich vor allem durch ihre physikochemischen Eigenschaften aus. Aufgrund des in Abschnitt 2.1.1 diskutierten Aufbaus handelt es sich bei Phospholipiden um amphiphile Moleküle, die, mit wenigen Ausnahmen, in Wasser unlöslich sind. In Abhängigkeit von Anzahl und Art der veresterten Fettsäuren sowie der Ausgestaltung der polaren Kopfgruppe können Phospholipide sich in einer wässrigen Umgebung in einer Vielzahl verschiedener Assoziatvarianten anordnen [5].

Abbildung 2-4 zeigt, dass Diacyl-Phospholipide hierbei der geometrischen Form eines Zylinders entsprechen und sich in Doppelschichten (Lipiddoppelschichten) anordnen, die in diesem Kontext auch als lamellare Phase bezeichnet werden.

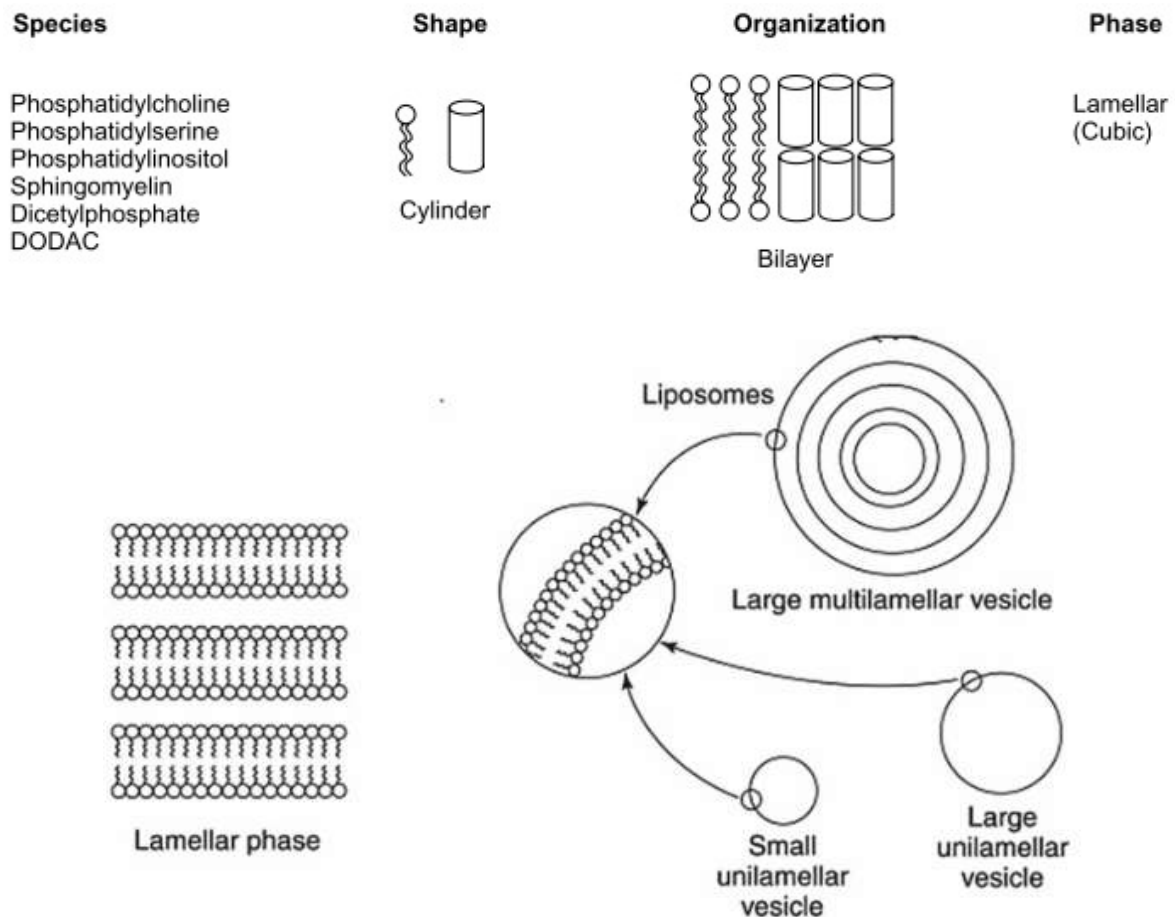


Abbildung 2-4 Aggregationsmodi von Phospholipiden mit zylindrischer Form;
adaptiert nach Dan D. Lasic [28]

Diesem Aggregationsverhalten liegt das entropiegetriebene Bestreben zur Minimierung des chemischen Potentials zugrunde [29]. Erreicht wird dies, indem die hydrophoben Molekülteile vom umgebenden wässrigen Medium abgewandt sind. Hieraus resultiert die Ausbildung von Doppelschichten und ferner von kleinen (small unilamellar vesicle, SUV) bzw. großen (large unilamellar vesicle, LUV) unilamellaren sowie multilamellaren Vesikeln (MLV). Diese Vesikel werden auch als Liposomen bezeichnet. Verfahren zur Herstellung von liposomalen Systemen basieren zumeist auf der Auflösung der Phospholipide in organischen Lösungsmitteln und dem darauffolgenden Entziehen des Lösungsmittels im weiteren Prozessverlauf [30].

Von besonderer Bedeutung für die Eigenschaften von Phospholipiden ist die sogenannte Phasenübergangstemperatur (Phase Transition Temperature, PTT). Ab dieser Temperatur

verändert sich die Beweglichkeit von Phospholipiden innerhalb von Membranen maßgeblich. Unterhalb der PTT liegen die Fettsäureseitenketten der Phospholipide in einem rigiden, gelartigen Zustand vor. Durch das Überschreiten der PTT gehen die Fettsäureseitenketten in einen flüssigkristallinen Zustand mit erhöhter Mobilität über. Abbildung 2-5 illustriert dieses Konzept schematisch anhand des Kurvenverlaufs einer differenzkalorimetrischen Vermessung von Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) [31].

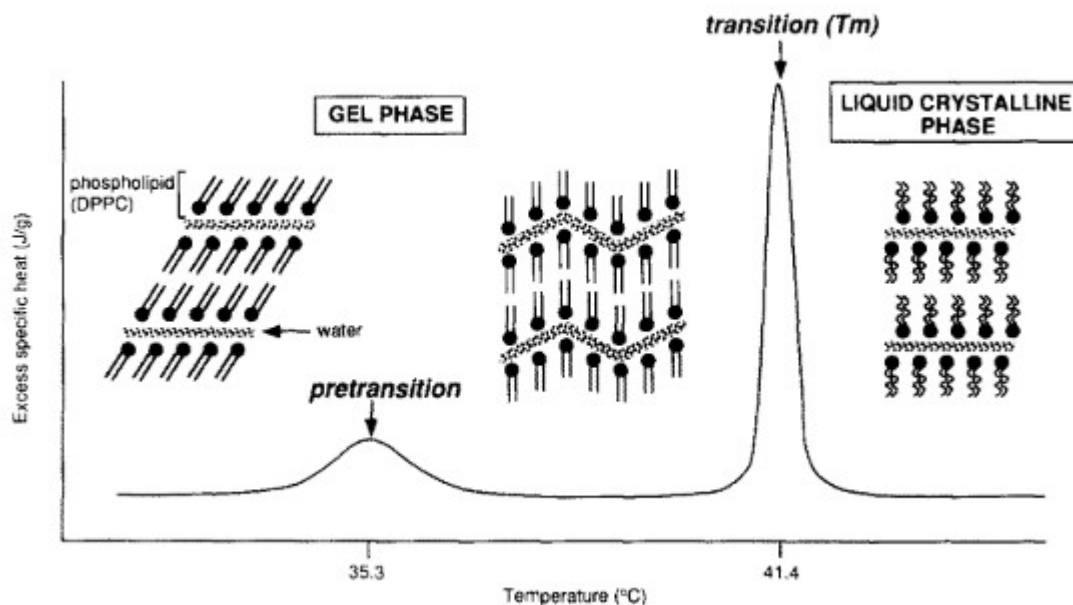
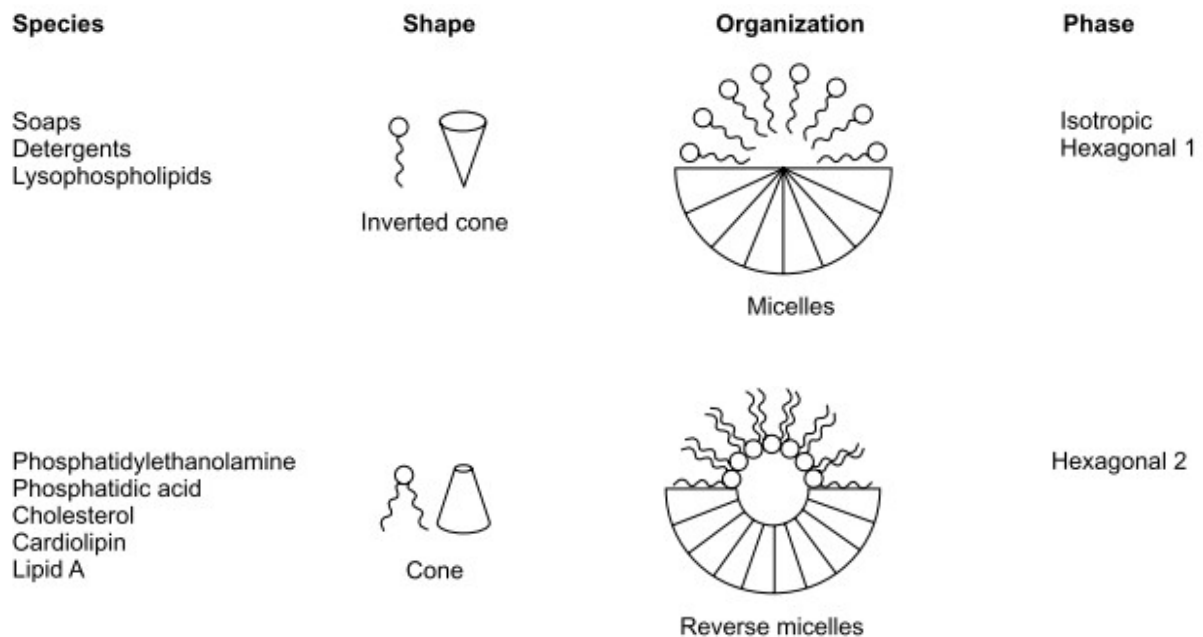


Abbildung 2-5 Schematische Darstellung eines typischen Differentialthermogramms für den Phasenübergang von DPPC-basierten Lipiddoppelschichten; adaptiert nach Rolland et al. [31]

Die Phasenübergangstemperatur wird durch den Sättigungsgrad und die Kettenlänge der Fettsäurereste sowie von der Art der Kopfgruppe eines Phospholipids beeinflusst [32]. Polyungesättigte Phospholipide weisen mitunter eine PTT von $< 0\text{ °C}$ auf, da die ungesättigten Abschnitte der Fettsäureseitenketten bereits bei niedrigen Temperaturen eine hohe Flexibilität aufweisen. Hydrierte Phospholipide mit rigideren Fettsäureseitenketten hingegen liegen erst ab ca. 55 °C in einem flüssigkristallinen Zustand vor [5].

Im Gegensatz zu Diacyl-Phospholipiden zeigen Monoacyl-Phospholipide eine konische Grundform und bilden daher Mizellen aus (Abbildung 2-6). Klassischerweise befinden sich hierbei die polaren Kopfgruppen an der Außenseite der Mizelle und die hydrophoben Molekülteile im Inneren (H_I Phase). Bei kleinen, neutral geladenen Kopfgruppen kann es zur Ausbildung sogenannter inverser Mizellen (H_{II} Phase) kommen, bei denen sich die hydrophilen Kopfgruppen der Tensidmoleküle im Inneren der Mizelle befinden [33]. Dieses Verhalten liegt beispielsweise bei Phosphatidylethanolamin und Lysophosphatidylethanolamin vor. Abbildung 2-6 verdeutlicht diese Zusammenhänge schematisch.



**Abbildung 2-6 Aggregationsmodi von Phospholipiden mit konischer Form;
adaptiert nach Dan D. Lasic [28]**

2.1.3 Phospholipide in pharmazeutischen Formulierungen

Die United States Pharmacopeia (USP) beschreibt Lecithin als „ein komplexes Gemisch aus acetonunlöslichen Phosphatiden, die hauptsächlich aus Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol und Phosphatidsäure bestehen und in Verbindung mit verschiedenen anderen Stoffen wie Triglyceriden, Fettsäuren und Kohlenhydraten vorliegen, die aus der rohen Pflanzenölquelle abgetrennt wurden“ [34]. Im Europäischen Arzneibuch (Pharmacopoeia Europaea, Ph. Eur.) finden sich mit den Monographien „Phospholipide aus Eiern zur Injektion“ (Phospholipida ex ovo ad iniectionabile) und „Phospholipide aus Soja zur Injektion“ (Phospholipida ex soia ad iniectionabile) ebenfalls Verweise für die Anwendung von Phospholipiden in pharmazeutischen Zubereitungen [35].

Aufgrund der Analogie von Phospholipid-Vesikeln und zellulären Strukturen zeichnen Phospholipide sich durch ihre überaus geringe Toxizität aus und können unabhängig von der Applikationsroute als Hilfsstoff eingesetzt werden [36]. Die U. S. Food and Drug Administration (FDA) weist Lecithin die Zulassungsbezeichnung ‘Generally Recognized As Safe’ (GRAS) zu [37], welche die Unbedenklichkeit von Lebensmittelzusätzen kennzeichnet und diese Stoffe von Beschränkungen hinsichtlich der täglichen Aufnahmemenge befreit [38].

Heutzutage stellen parenterale Formulierungen das wichtigste Einsatzgebiet für Phospholipide in pharmazeutischen Zubereitungen dar. Hierzu zählen Liposomen, Emulsionen, mischmizellare Systeme, Suspensionen sowie Lipid-Nanopartikel.

Im Jahr 1995 war Doxil mit dem Wirkstoff Doxorubicin zur Behandlung von AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, Brustkrebs, Eierstockkrebs und anderen soliden Tumoren das erste zugelassene Medikament auf liposomaler Basis. Die Formulierung beruhte hierbei auf der Verwendung von hydriertem Phosphatdiylcholin aus Sojabohnen, Cholesterol und dem PEGylierten Phospholipid DSPE-PEG (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine polyethylene glycol) [39]. In den vergangenen Jahrzehnten wurden liposomale Systeme stetig weiterentwickelt, zugelassen und in der klinischen Praxis zur Anwendung gebracht [40].

O/W-Emulsionen für die intravenöse Applikation von lipophilen Arzneistoffen stellen ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet für Phospholipide dar. Tabelle 2-2 listet eine Reihe zugelassener parenteraler Emulsionen auf, bei denen Lecithin aus Eigelb als Emulgator zum Einsatz kommt. Neben diesen wirkstoffhaltigen Formulierungen sind insbesondere Emulsionen zur parenteralen Ernährung von großer klinischer Bedeutung.

Tabelle 2-2 Auflistung zugelassener parenteraler Emulsionen auf Phospholipid-Basis; adaptiert nach Li et al. [41]

Handelsprodukt (®)	Wirkstoff	Markt
<i>Cleviprex</i>	Clevidipin	USA
<i>Diazemuls</i>	Diazepam	EU, CAN, AUS
<i>Diazepam-Lipuro</i>	Diazepam	EU, CAN, AUS
<i>Diprivan</i>	Propofol	Weltweit
<i>Etomidat-Lipuro</i>	Etomidat	Deutschland
<i>Liple</i>	Alprostadil (PGE1)	Japan
<i>Limethason</i>	Dexamethason	Japan, Deutschland
<i>Lipo-NSAID</i>	Flurbiprofen	Japan
<i>Stesolid</i>	Diazepam	EU
<i>Vitalipid</i>	Vitamin A, D ₂ , E, K ₁	EU

Im Zuge der Entwicklung von Impfstoff-Formulierungen zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie haben Lipid-Nanopartikel (LNP) in den vergangenen Jahren große Aufmerksamkeit erfahren. Hierbei dienten LNPs bestehend aus DSPC (1,2-di-stearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), Cholesterol und verschiedenen PEGylierten Phospholipiden als Vehikel für die Applikation von mRNA-Impfstoffen in den Präparaten Spikevax von Moderna und Comirnaty von BioNTech/Pfizer [42].

Neben parenteralen Zubereitungen finden Phospholipide zudem in oralen [43] sowie ophthalmischen [44] Formulierungen Anwendung und kommen für bestimmte Krankheitsbilder, wie chronische Lebererkrankungen, sogar als Wirkstoff in Betracht [45,46].

Die Auswahl an Phospholipid-haltigen Zubereitungen zur dermalen Applikation umfasst wirkstoffhaltige Formulierungen für eine Vielzahl von Indikationsgebieten. Diese beinhalten unter anderem Therapieoptionen für Akne vulgaris, virale Infektionen, bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen, entzündliche Hauterkrankungen, Schuppenflechte, Hautkrebs, Wundheilung,

Pigmentstörungen, Haarverlust und Hautalterung [47]. Aber auch für wirkstofffreie topische Applikationen wie kosmetische Produkte und als Bestandteil von Basistherapeutika für die Behandlung chronischer Hauterkrankungen sind Phospholipide von großem Interesse. So gibt es Hinweise darauf, dass hydrierte Phospholipide zur Stabilisierung und Wiederherstellung der Hautbarriere beitragen können und somit im Vergleich zu konventionellen Emulgatoren einen klaren Zusatznutzen für den Patienten liefern [48,49]. Auch werden Phospholipide häufig als Feuchtigkeitsspender beschrieben. Aufgrund ihrer hygroskopischen Eigenschaften sind sie in der Lage, Wassermoleküle zu binden und folglich beim Eindringen in die Haut den Hydratationsgrad dieser zu erhöhen. Von der Fachgesellschaft Cosmetic Ingredient Review (CIR) werden sie als sicher für die Anwendung in kosmetischen Präparaten eingestuft [50,51]. Neben diesen Aspekten sind es vor allem die interessanten Grenzflächeneigenschaften sowie die technologische Vielseitigkeit und Modifizierbarkeit dieser Substanzklasse, die sie zu perfekten Kandidaten für die Entwicklung aufschäumbarer Formulierungen zur topischen Anwendung macht [52].

2.2 Emulsionen

2.2.1 Definition

Die IUPAC definiert Emulsionen als flüssige kolloidale Systeme, in denen Flüssigkeitströpfchen und/oder Flüssigkristalle in einer Flüssigkeit dispergiert sind [53]. Um dieser Definition zu entsprechen, muss es hierbei zwangsläufig um zwei unterschiedliche, nicht miteinander mischbare Flüssigkeiten handeln. Die USP trägt diesem Umstand Rechnung, indem sie Emulsionen als disperse kolloidale Systeme aus zwei nicht mischbaren flüssigen Phasen beschreibt, die typischerweise durch den Zusatz passender Hilfsstoffe stabilisiert werden [34].

Im pharmazeutischen Bereich handelt es sich bei den an Emulsionssystemen beteiligten Flüssigkeiten zumeist um eine wässrige Phase (W) und eine aus flüssigen Lipiden (Öle) bestehende Phase (O). Abhängig davon, welche Komponente die kontinuierliche und welche die dispergierte Phase darstellt, unterscheidet man zwischen Öl-in-Wasser (O/W) und Wasser-in-Öl (W/O) Emulsionen. Hierbei versteht man unter der dispergierten Komponente die innere Phase einer Emulsion. Der Begriff „kontinuierliche Phase“ beschreibt folglich die äußere Phase. Ferner ist auch die Darstellung von multiplen Emulsionen (O/W/O) bzw. (W/O/W) [54] sowie die Formulierung von Systemen auf der Basis von Silikonölen, sogenannten Öl-in-Öl (O/O) Emulsionen, denkbar [55]. Welche Phasenlage letztlich in einer Emulsion vorliegt wird durch die Auswahl des Emulgators, das Phasenvolumenverhältnis und die

Herstellungsmethode determiniert. Die Tröpfchengrößen der dispersen Phase bewegen sich typischerweise in einem Bereich zwischen 0,1 und 100 µm [34].

Neben oralen Emulsionen, die vornehmlich zur Geschmacksmaskierung, Solubilisierung oder Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen eingesetzt werden, sind Emulsionen als Darreichungsform zur parenteralen und topischen Anwendung weit verbreitet. Im kosmetischen Bereich werden Emulsionen häufig auch als Lotion oder Milch bezeichnet [56].

2.2.2 Stabilität von Emulsionen

2.2.2.1 Arten von Instabilitäten

Bei allen Emulsionen handelt es sich um thermodynamisch instabile Systeme. Diesem Umstand liegt das Bestreben zugrunde, ein Enthalpie-Minimum zu erreichen und somit einen möglichst energiearmen Zustand einzunehmen (Gleichung 2-1).

Gleichung 2-1

$$E = \gamma \cdot A$$

<i>E</i>	Grenzflächenenergie [J]
<i>γ</i>	Grenzflächenspannung [N/m]
<i>A</i>	Grenzfläche zwischen kontinuierlicher und dispergierter Phase [m ²]

In mehrphasigen Systemen wie Emulsionen kann dies erreicht werden, indem die Grenzfläche zwischen den beteiligten Komponenten minimiert wird. Hieraus resultiert eine direkte Verringerung der Grenzflächenenergie und somit der treibenden Kraft für die Koaleszenz der dispergierten Phase, die schließlich zu einer Phasentrennung und somit dem Brechen der Emulsion führt. Neben dieser irreversiblen Art der Instabilität kann es während der Lagerung von Emulsionen ebenfalls zu reversiblen Instabilitätserscheinungen kommen, die dadurch charakterisiert sind, dass die Anzahl der Tröpfchen erhalten bleibt und der ursprüngliche Zustand der Emulsion durch Schütteln wiederhergestellt (rekonstituiert) werden kann. Hierbei spielen neben der sogenannten Flockung, die die lose Agglomeration von Tröpfchen der inneren Phase beschreibt, vor allem die Sedimentation und das Aufräumen der inneren Phase eine Rolle. Da bei all diesen Vorgängen die Abstände zwischen den Tröpfchen geringer werden steigt gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Koaleszenz [57].

Abbildung 2-7 illustriert diese beschriebenen physikalischen Instabilitäten von Emulsionen schematisch.

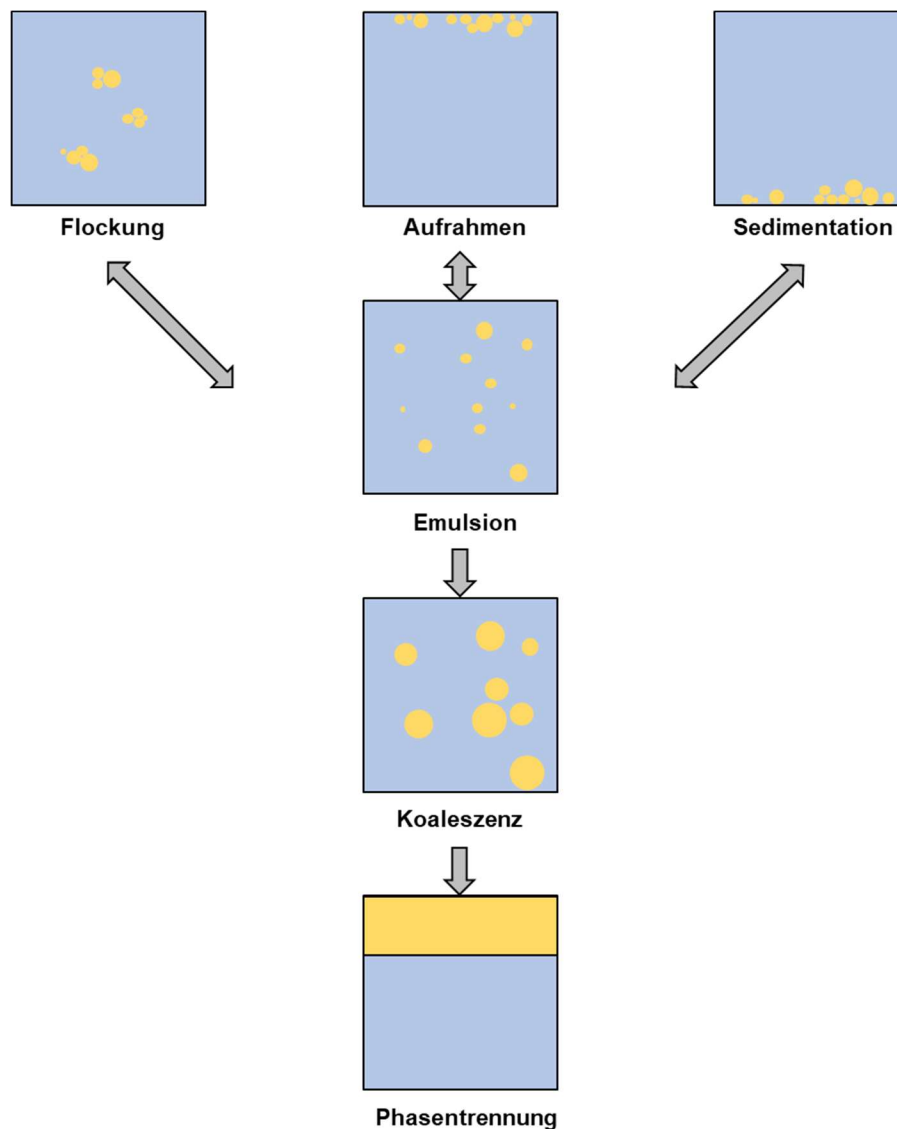


Abbildung 2-7 Instabilitäten von Emulsionen

Sowohl die Sedimentation als auch das Aufrahmen von Tröpfchen sind durch Dichtedifferenzen zwischen der inneren und der äußeren Phase getrieben und können hinsichtlich ihrer Kinetik mit Hilfe der Stokesschen Gleichung (Gleichung 2-2) beschrieben werden [58]. Diese baut auf dem Gesetz von Stokes auf, das die Reibungskraft von sphärischen Körpern mit einer bestimmten Größe und Geschwindigkeit in Abhängigkeit von der dynamischen Viskosität des umgebenden Mediums beschreibt. Die Stokessche Gleichung berücksichtigt darüber hinaus die Gravitationskraft und den statischen Auftrieb, die auf sphärische Körper in einer Flüssigkeit oder einem Gas wirken. Diese Zusammenhänge gelten

dabei streng genommen jedoch nur, solange eine Laminarströmung vorliegt, da es ansonsten zu Interaktionen zwischen den Körpern kommen kann.

Gleichung 2-2

$$v = \frac{2 \cdot r^2 \cdot \Delta\rho \cdot g}{9 \cdot \eta}$$

v	Sedimentationsgeschwindigkeit [m/s]
r	Tröpfchenradius [m]
$\Delta\rho$	Dichtedifferenz zwischen der inneren und äußeren Phase [g/m ³]
g	Erdbeschleunigung [m/s ²]
η	dynamische Viskosität der äußeren Phase [Pa · s]

Aus der Gleichung wird ersichtlich, dass die Geschwindigkeit von Aufrahm- bzw. Sedimentationsvorgängen anhand verschiedener Faktoren beeinflusst werden kann. So führen eine erhöhte Viskosität der kontinuierlichen Phase sowie eine Angleichung der Dichten der beiden Phasen ebenso zu einer Verlangsamung dieser Vorgänge wie eine Reduktion der Tröpfchengröße der inneren Phase. Bei Letzterem handelt es sich aufgrund des quadratischen Einflusses um eine besonders effiziente Herangehensweise. Da kleinere Tröpfchen jedoch automatisch mit einer Vergrößerung der Grenzfläche zwischen der inneren und äußeren Phase und somit einer höheren Grenzflächenenergie einhergehen, kann es hierbei durch das sogenannte Überemulgieren auch zu einer höheren Koaleszenztendenz und somit einer Verschlechterung der Emulsionsstabilität kommen.

Der Begriff Ostwald-Reifung, auch Disproportionierung genannt, beschreibt eine weitere Instabilitäterscheinung, die bei dispersen Systemen auftreten kann. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn ein System eine inhomogene Teilchengrößenverteilung aufweist. Aufgrund des Dampfdrucks über einer gekrümmten Oberfläche (Kelvin-Druck) besitzen kleine Tröpfchen bzw. Teilchen eine höhere Löslichkeit als große. Dies hat zur Folge, dass hier im Laufe der Zeit immer mehr Moleküle in Lösung gehen und zu den größeren Tröpfchen hin diffundieren. Als Konsequenz hieraus verschiebt sich die Tröpfchengrößenverteilung der Emulsion zu größeren Werten [59]. Dieses Phänomen tritt neben Emulsionen ebenfalls bei Suspensionen und insbesondere bei Schäumen in Erscheinung.

Neben der physikalischen Stabilität müssen außerdem mögliche chemische Veränderungen wie die Oxidation ungesättigter Formulierungsbestandteile, mikrobielle Aspekte sowie die Kompatibilität mit dem Primärpackmittel bei der Lagerung von Emulsionen berücksichtigt werden.

2.2.2.2 Emulgatoren und Stabilisierungsmechanismen

Emulgatoren sind als Substanzen definiert, die in geringen Mengen die Bildung einer Emulsion erleichtern oder ihre kolloidale Stabilität erhöhen, indem sie entweder die Aggregations- oder die Koaleszenzrate verringern [53].

Wie im vorherigen Abschnitt anhand von Gleichung 2-1 bereits aufgezeigt wurde, ist die Verringerung der Grenzflächenspannung zwischen den Phasen einer Emulsion eine der zentralen Stellschrauben für die Stabilisierung solcher Systeme. Dies kann durch den Zusatz klassischer Emulgatoren erreicht werden. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Tenside, die durch eine amphiphile Struktur, also das Vorhandensein von hydrophilen und lipophilen Bereichen innerhalb des Moleküls, charakterisiert sind. Das Verhältnis von hydrophilen und lipophilen Molekülteilen kann mit Hilfe des HLB-Wertes (Hydrophilic-Lipophilic Balance) beschrieben werden. Durch ihren amphiphilen Aufbau besitzen Tenside eine gewisse Affinität zu beiden Phasen einer Emulsion, wodurch sie in der Lage sind, die Grenzflächenspannung und folglich die Grenzflächenenergie zu reduzieren. Basierend auf der Art der hydrophilen Kopfgruppe unterscheidet man zwischen nichtionogenen und ionischen Tensiden. Letztere können wiederum in anionische, kationische und amphotere (zwitterionische) Tenside unterteilt werden.

Der Zusatz von Polymeren stellt eine weitere Möglichkeit dar, Emulsionen zu stabilisieren. Neben einer Reduktion der Grenzflächenspannung tragen diese Substanzen durch eine Erhöhung der Viskosität der kontinuierlichen Phase sowie eine sterische Abschirmung der Tröpfchen der inneren Phase, hervorgerufen durch in die äußere Phase hineinragende Molekülabschnitte, zur Emulsionsstabilisierung bei. Emulgatoren, deren stabilisierende Wirkung allein auf eine Viskositätserhöhung der äußeren Phase zurückzuführen ist, werden auch als Quasiemulgatoren bezeichnet [60]. Das in dieser Arbeit betrachtete Polysaccharid Xanthan sowie der Celluloseether Hydroxypropylmethylcellulose sind typische Vertreter der Gruppe der Polymeremulgatoren [61,62].

Feststoffstabilisierte Emulsionen werden als Pickering-Emulsionen bezeichnet. Der Begriff geht auf Spender U. Pickering zurück, der diese Art der Emulsionsstabilisierung im Jahre 1907 erstmals ausführlich beschrieb [63]. Im Gegensatz zu den zuvor betrachteten Emulsionstypen spielt die Reduktion der Grenzflächenspannung bei feststoffstabilisierten Emulsionen keine

Rolle. Die Phasenlage einer solchen Pickering-Emulsion wird durch den Benetzungswinkel der eingesetzten Partikel determiniert [64,65].

2.2.3 Herstellung von Emulsionen

Der zentrale Vorgang bei der Herstellung von Emulsionen ist der Emulgierprozess. Dieser umfasst sowohl die Schritte der Voremulgierung und Homogenisierung der dispersen Phase (innere Phase) im Dispersionsmedium (äußere Phase) als auch die Stabilisierung der neu geschaffenen Grenzflächen und somit der Emulsion. Die für die Zerkleinerung der Tropfen benötigte Energie kann auf unterschiedliche Arten in das System eingetragen werden. Die hierfür verwendeten Maschinen und Werkzeuge lassen sich unter dem Begriff Homogenisatoren oder Emulgiermaschinen zusammenfassen.

Zur Gruppe der Rotor-Stator-Homogenisatoren zählen Zahnkranz-Homogenisatoren, Kolloidmühlen und Korundscheibenmühlen. Bei diesen Maschinen erfolgt die Tropfenzerkleinerung durch hohe Prall- und Scherkräfte. Das Auftreten dieser Kräfte ist unabhängig von der Spaltgröße und wird maßgeblich durch die Umfangsgeschwindigkeit des Rotors und die damit einhergehende Scherspannung bestimmt. Aus diesem Grund handelt es sich bei Rotor-Stator-Homogenisatoren um hochtourige Mischwerkzeuge. Bei Kolben-Spalt-Homogenisatoren, auch Hochdruckhomogenisatoren genannt, haben Scherung und Prall ebenfalls einen Einfluss auf die Zerkleinerung der Tröpfchen der inneren Phase. Den weitaus größeren Anteil am Gesamtenergieeintrag macht bei diesen Homogenisatoren jedoch die Kavitation aus. Der Begriff Kavitation beschreibt das Auftreten und anschließende Kollabieren von Dampfblasen der kontinuierlichen Phase durch das temporäre Unterschreiten von deren Dampfdruck bei der Passage des Homogenisiererspalts. Diesem Phänomen liegt das Gesetz von Bernoulli zugrunde, demzufolge der statische Druck von Flüssigkeiten umso geringer ist, je höher die Geschwindigkeit ihrer Fließbewegung ist. Das Prinzip der Kavitation macht man sich ebenfalls bei der Ultraschall-Homogenisatoren zunutze. Neben diesen maschinellen Verfahren zur Herstellung von Emulsionen existieren insbesondere für kleine Ansatzgrößen eine Reihe weiterer Möglichkeiten zur Homogenisation von flüssigen Systemen wie beispielweise die Nutzung von Mikromischern [66,67] oder mit Hilfe von durch einen Adapter verbundenen Einmalspritzen [68].

Auch die Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Bestandteile einer Emulsion kann deren Güte beeinflussen. Bei der sogenannten Lösungsmethode wird der Emulgator vor Beginn der Emulsionsherstellung zu der Phase, in der er sich besser löst, hinzugegeben. Gemäß der Bancroft-Regel, benannt nach Wilder D. Bancroft, ist diese Phase die äußere Phase der späteren Emulsion [69]. Dem gegenüberstehend wird bei der Suspensionsmethode der Emulgator in der Phase, in der er sich nicht löst, suspendiert. Aufgrund der

Lösungsverhältnisse kommt es bei dieser Variante im Herstellungsverlauf zu einer Phasenumkehr. Weiterhin können die Temperatur der beteiligten Phasen sowie das Vorhandensein von Sauerstoff während der Herstellung einen großen Einfluss auf die Qualität einer Emulsion haben.

Um während des Herstellungsprozesses all diese Aspekte kontrollieren und steuern zu können, kommen heute häufig Prozessanlagen zum Einsatz, die sich typischerweise aus einem druckdichten Produktbehälter mit der Möglichkeit zum Anlegen eines Vakuums einschließlich Doppelmantel zur Temperierung, Dosiergefäßen und Stutzen zur zeitlichen Steuerung der Zugabe einzelner Formulierungskomponenten, Misch- und Rührwerkzeugen sowie einem hochtourigen Homogenisator zusammensetzen. Da diese Anlagen die Produktion von flüssigen und halbfesten Zubereitungen vom Labormaßstab bis hin zu Ansatzgrößen von mehreren Tonnen ermöglichen, kommt der Maßstabsvergrößerung von Herstellverfahren, dem sogenannte Scale-up, eine große Bedeutung zu. Um eine von den dreidimensionalen geometrischen Verhältnissen der Anlagen unabhängige Beschreibung von Scale-up-Prozessen zu ermöglichen, werden häufig dimensionslose Kennzahlen wie die Froude-Zahl, die Stefan-Zahl oder die Reynolds-Zahl herangezogen.

2.3 Schäume

In unserem modernen Alltag ist Schaum allgegenwärtig. Zu den vielfältigen Anwendungsgebieten zählen unter anderem Medizinprodukte zur Wundversorgung, Kosmetika, Wasch- und Reinigungsmittel, Lebensmittel (z. B. Schlagsahne, Mousse au Chocolat, Schaumweine), Brandbekämpfungsmittel sowie die Wärme- und Schalldämmung mit Hilfe von Montageschäumen. Bei vielen industriellen Prozessen hingegen kann die Entstehung von Schaum zu verfahrenstechnischen Problemen führen und ist daher unerwünscht. Als Beispiele hierfür sind die Papier- und Zellstoffherstellung, Fermentationsprozesse, Abwasseraufbereitung und die Mineralölgewinnung [70] zu nennen.

2.3.1 Definition

Die am weitesten verbreitete wissenschaftliche Definition von Schäumen beschreibt diese als Dispersion von Gas in einer Flüssigkeit, die die kontinuierliche Phase des Systems darstellt [59,71,72]. In diesen Systemen macht das dispergierte Gas 50 – 90 % des Schaumvolumens (Volumenanteil 0,5 – 0,9) aus und die Größe der Luftblasen bewegt sich typischerweise in einem Bereich von 0,1 bis 3 mm [73].

Die IUPAC hingegen definiert Schaum als „Dispersion, bei der ein großer Volumenanteil an Gas in Form von Gasblasen in einer Flüssigkeit, einem Feststoff oder einem Gel dispergiert ist“. Auf Grundlage dieser Definition werden fälschlicherweise häufig auch Trockenschäume bzw. Schwämme sowie Systeme, die in Abhängigkeit von ihrer Porosität als Xerogele oder Aerogele bezeichnet werden, zu den Schäumen gezählt. Da es sich hierbei jedoch nicht um disperse, sondern um bikontinuierliche Systeme handelt, ist diese Zuordnung inkorrekt. Zu den wenigen pharmazeutischen Anwendungsbeispielen für solche Systeme zählen hydrophile Silica-Aerogele als dermale Drug Delivery Systeme [74] und die Verwendung von Trockenschäumen zur Verbesserung des Auflösungsverhaltens von Wirkstoffen, die aufgrund von Agglomeration nicht als mikronisierte Pulver eingesetzt werden können [75] sowie das Konzept der Schaumgranulierung [76].

Der Umstand, dass es sich bei diesen Anwendungen jedoch nicht um Schäume im klassischen Sinn handelt, wird durch die Tatsache widerspiegelt, dass weder die USP noch das Ph. Eur. disperse Systeme des Typs Gas/Feststoff in ihrer Definition von Schäumen berücksichtigen. Beide Arzneibücher beschreiben Schaumformulierungen als Zubereitungen, die durch die folgenden Punkte charakterisiert sind [34,35]:

- ein großes Volumen Gas liegt in einer Flüssigkeit dispergiert vor
- der Schaum wird zum Zeitpunkt der Applikation gebildet
- sind zum Aufbringen auf die Haut oder Schleimhäute bestimmt
- enthalten einen oder mehrere Wirkstoffe
- enthalten oberflächenaktive Substanzen zur Stabilisierung und Unterstützung der Schaumbildung
- werden üblicherweise in Druckbehältnissen mit Sprühkopf und Applikator in Verkehr gebracht
- müssen steril sein, wenn großflächige Wunden oder schwerverletzte Haut behandelt werden sollen

2.3.2 Schaumbildner

Analog zu Emulsionen sind auch Schäume aufgrund ihrer hohen Grenzflächenenergie thermodynamisch instabile Systeme [77]. Bei der Hilfsstoffklasse der Schaumbildner handelt es sich um amphiphile Substanzen, die dazu in der Lage sind, die Grenzflächenspannung zwischen zwei nicht miteinander mischbaren Phasen, herabzusenken.

Der Begriff Oberflächenspannung beschreibt die Grenzfläche zwischen einer Flüssigkeit oder einem Feststoff und einem Gas, üblicherweise Luft. Gemäß der Gibbs-Gleichung (Gleichung 2-3) weist ein System mit einem höheren γ (geringere Oberflächenspannung im Vergleich zu

Wasser) eine höhere Konzentration adsorbierter oberflächenaktiver Moleküle in der Adsorptionsschicht auf, was auf eine höhere Aktivität des/der Schaumbildner(s) an der Flüssigkeit/Luft-Grenzfläche hindeutet [78,79].

Gleichung 2-3

$$\Gamma = -\frac{c}{R \cdot T} \cdot \frac{d\gamma}{dc}$$

Γ — Oberflächenkonzentration der oberflächenaktiven Substanz [mol/m²]

γ — Grenzflächenspannung [N/m]

c — molare Konzentration der oberflächenaktiven Substanz [mol/L]

R — allgemeine Gaskonstante [J/mol · K]

T — Temperatur [K]

Aus diesem Zusammenhang lässt sich ableiten, dass aus einer höheren molaren Konzentration der oberflächenaktiven Substanz, also des Schaumbildners, eine dichtere Besetzung der Oberfläche und folglich eine verbesserte Schaumstabilisierung resultiert. Die weitere Erhöhung der Konzentration einer oberflächenaktiven Substanz oberhalb ihrer kritischen Mizellbildungskonzentration (Critical micelle concentration, CMC) führt zu keiner weiteren Verringerung der Grenzflächenspannung und folglich zu keiner weiteren Erhöhung der Oberflächenkonzentration dieser Substanz, da an diesem Punkt alle verfügbaren Ober- und Grenzflächen maximal mit Tensidmolekülen besetzt sind. Da bei der Stabilisierung von Schaumstrukturen jedoch um ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den Tensidmolekülen an der Oberfläche und den Tensidmolekülen in der Flüssigkeit vorliegt, lässt sich die weitere Verbesserung des Aufschäumvermögens vieler Formulierungen bei Tensidkonzentrationen deutlich oberhalb der CMC der Substanz erklären.

Bei der Besetzung von neu geschaffenen Oberflächen durch oberflächenaktive Substanzen während der Schaumbildung handelt es sich außerdem um einen Diffusionsprozess. Gemäß des 1. Fick'schen Diffusionsgesetzes (Gleichung 2-4) [79] verhält sich der Diffusionsstrom bzw. Flux J , also die Masse M einer Substanz, die durch eine Flächeneinheit A pro Zeiteinheit hindurchwandert, proportional zum Konzentrationsgradienten.

Gleichung 2-4

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} = -D \cdot \frac{dc}{dx}$$

J — Diffusionsstrom bzw. Flux [$\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$]

M — Masse [g]

A — Fläche [m^2]

t — Zeit [s]

D — Diffusionskoeffizient (Proportionalitätsfaktor) [m^2/s]

c — molare Konzentration der oberflächenaktiven Substanz [mol/m^3]

x — Diffusionsstrecke [m]

Im Kontext der Schaumbildung und -stabilisierung bedeutet dies, dass die Geschwindigkeit der Besetzung der Oberfläche von der Konzentrationsdifferenz zwischen der Oberfläche und der Flüssigkeit abhängig ist. Bei Tensidkonzentrationen oberhalb der CMC können Mizellen eine Reservoirfunktion einnehmen und so die Konzentration der Tensidmoleküle innerhalb der Bulkflüssigkeit stets oberhalb der CMC halten. Dieser Vorgang spielt bei der Besetzung von neu geschaffenen Oberflächen im Zuge von Aufschäumprozessen eine wichtige Rolle.

Neben klassischen Tensiden und oberflächenaktiven Polymeren bieten feststoffstabilisierte Systeme eine weitere Möglichkeit der Schaumerzeugung- und stabilisierung. Für die Generierung dieser sogenannten Pickering-Schäume ist es essenziell, dass die Partikel von beiden Phasen benetzbar sind, da diese ansonsten nicht an die Grenzfläche zwischen Gas und Flüssigkeit adsorbieren können. Die Hydrophilisierung der Partikel kann entweder durch kovalente Bindung oder die Adsorption von Tensiden oder an die Partikeloberfläche erfolgen [80–83]. Auf diese Weise modifizierte Partikel können entweder zur Unterstützung der Schaumstabilisierung in Kombination mit klassischen Tensiden [84] oder als alleinige Schaumbildner [85] eingesetzt werden. Lin et al. beschreiben in ihrem 2018 veröffentlichten Artikel eine besonders interessante Applikation von feststoffstabilisierten Schäumen [86]. Der Gruppe gelang es, mit Hilfe von negativ geladenen Silica-Nanopartikeln in Kombination mit kleinen Mengen des zwitterionischen Tensids Cocoamidopropylbetain (CAPB bzw. Lauramidopropyl Betaine, LAPB) pH-responsive Systeme darzustellen, die bei sauren pH-Werten stabilen Schaum erzeugen und im neutralen bzw. alkalischen Milieu die Ausbildung von Schaum unterbinden. Diesem Verhalten liegt der Umstand zugrunde, dass CAPB bei pH-Werten unterhalb seines isoelektrischen Punktes an die Silica-Partikel adsorbiert und so die Interaktion der Partikel mit der Gas/Flüssigkeits-Grenzfläche ermöglicht. Im Gegensatz dazu agieren die Silica-Nanopartikel unter neutralen bzw. alkalischen Bedingungen, ohne das adsorbierte Tensid, als klassische Entschäumer.

2.3.3 Struktureller Aufbau von Schäumen

Auf Grundlage des Volumenanteils der Gasphase Φ_G , auch Volumenbruch genannt, lassen sich zwei Grundtypen von Schäumen unterscheiden. Kugelschäume mit kugelförmigen Gasblasen liegen vor, wenn die Gasphase einen geringen Anteil am Gesamtvolumen des Systems ausmacht. Bei hohen Gasphasenanteilen entstehen sogenannte Polyederschäume [71]. Innerhalb einer Schaumsäule können gleichzeitig sowohl Kugelschaum- als auch Polyederschaum-Abschnitte vorliegen, da die Flüssigkeit aufgrund der Schwerkraft im Laufe der Zeit absackt, sodass sich über die Höhe einer Schaumsäule hinweg ein Flüssigkeitsgradient ergibt, der einen Einfluss auf die Struktur des Schaums hat. Der Begriff Liquid Content (LC) beschreibt das Flüssigkeitsvolumen innerhalb eines Schaums im Verhältnis zum gesamten Schaumvolumen. Abbildung 2-8 illustriert diese Zusammenhänge schematisch.

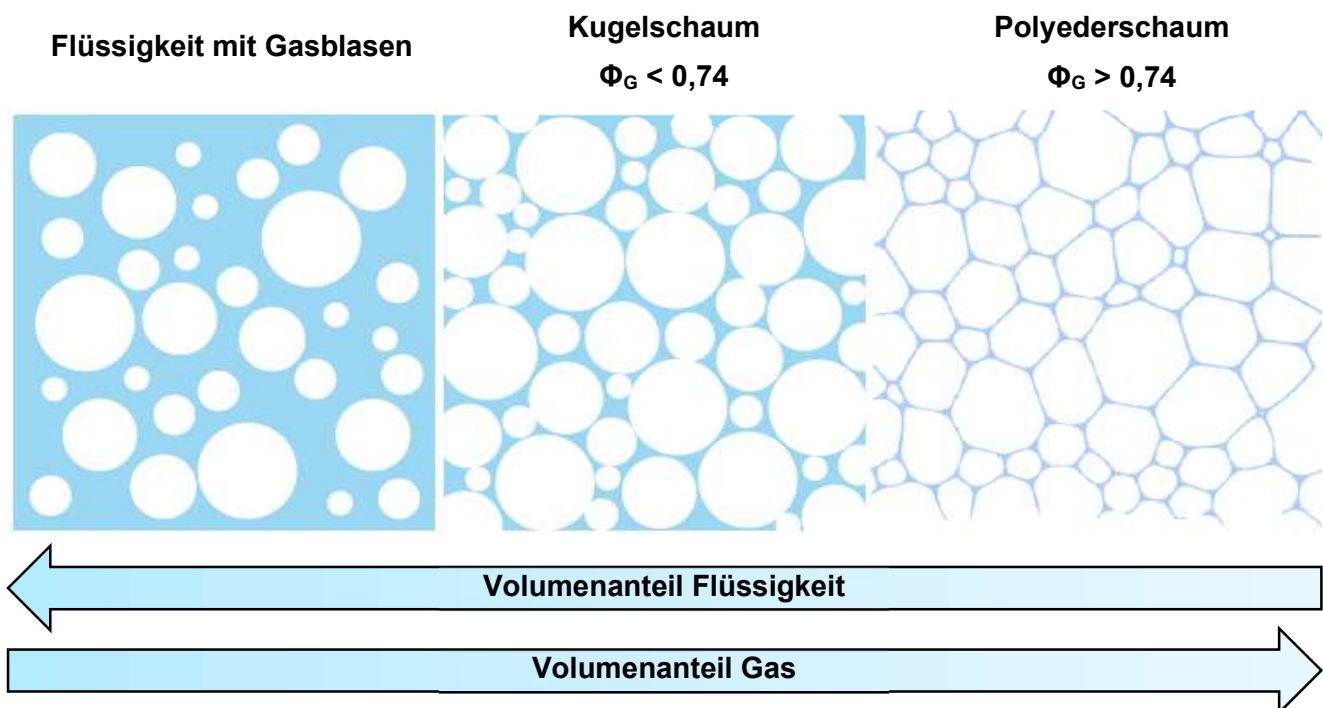


Abbildung 2-8 Einfluss des Flüssigkeitsgehalts auf die Struktur von Schäumen;
adaptiert nach Marlitt Erbe [87]

Die Packungsdichte, also der von Kugeln beanspruchte Raum, beträgt bei der dichtesten Kugelpackung $\frac{\pi}{3\sqrt{2}}$, was einem Wert von 0,74048 oder ca. 74 % entspricht. Auf aufgeschäumte Systeme übertragen bedeutet dies, dass ab einem Gasphasenanteil Φ_G von 74 % die einzelnen Blasen des Schaums nicht mehr vollständig getrennt voneinander vorliegen, woraus sich Kontaktflächen, sogenannte Lamellen und von der runden Grundform abweichende, polyedrische Strukturen ergeben. Im Umkehrschluss kann ein

Flüssigkeitsgehalt von 26 % in einem Schaumsystem als kritischer Liquid Content ($\Phi_{L,c}$) für das Vorhandensein eines Kugelschaums angesehen werden [87].

In Polyederschäumen treffen stets drei Lamellen unter einem Winkel von 120° aufeinander und formen eine sogenannte Plateau-Kante (Plateau border region). Jeweils vier dieser Plateau-Kanten wiederum bilden einen Plateau-Knoten aus. Diese strukturellen Merkmale von Schäumen sind nach dem belgischen Physiker Joseph A. F. Plateau benannt, der sie 1873 erstmals beschrieb [88].

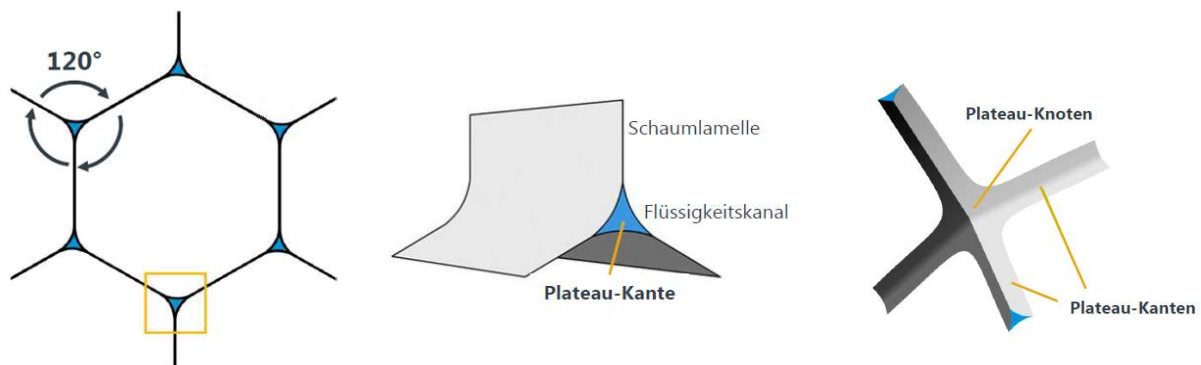


Abbildung 2-9 Struktur von idealen trockenen Schäumen nach Plateau;
adaptiert nach Marlitt Erbe [87] und Thomas Willers [89]

2.3.4 Stabilität von Schäumen

Die Stabilität eines Schaums ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels einer Vielzahl sich überlappender Mechanismen [90]. Während Phänomene wie Drainage, Koaleszenz und Ostwald-Reifung Schäume destabilisieren, tragen der Einsatz von Schaumbildnern und Schaumstabilisatoren sowie die Elastizität von Oberflächen zur Stabilisierung von Schaumstrukturen bei.

Der Begriff Drainage beschreibt die gravitationsgetriebene Flüssigkeitsbewegung entlang der Plateau-Kanäle innerhalb eines Blasennetzwerks. Hierbei handelt es sich um ein äußerst komplexes Phänomen, das bis heute nicht vollständig verstanden ist, da zahlreiche Faktoren wie das hydrodynamische Verhalten des Systems, die Form und Größe der Plateau-Kanten und die durch oberflächenaktive Substanzen beeinflussten Eigenschaften der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche Auswirkungen auf das Ausmaß der Drainage haben [91]. Als Konsequenz aus der Drainage von Flüssigkeit ergeben sich Veränderungen im Kapillardruck der Lamellen. Durch diese Austrocknung des Schaums steigt die Gefahr der Koaleszenz benachbarter Gasblasen, da dünnere Lamellen fragil sind und leichter ruptieren als dickere. Eine Erhöhung der Viskosität der kontinuierlichen Phase des Schaums kann das Ausmaß von

Drainage und Koaleszenz zu reduzieren und so den Schaum als Ganzes stabilisieren [77]. Der Begriff der Ostwald-Reifung wurde im Zusammenhang mit Emulsionen bereits in Abschnitt 2.2.2.1 eingeführt. Die Young-Laplace-Gleichung (Gleichung 2-5) [59] ermöglicht die Veranschaulichung dieses Phänomens bei Schäumen. Demnach ergibt sich für kleine Gasblasen eine höhere Druckdifferenz zwischen dem Inneren der Gasblase und dem umgebenden Medium (Laplace-Druck). Folglich ist der Druck in Blasen mit einem geringen Durchmesser höher als in großen Blasen. Als Konsequenz des Ausgleichs dieser Druckdifferenz zwischen Gasblasen unterschiedlicher Größe ergibt sich ein Wachstum großer Blasen auf Kosten kleinerer Blasen. Die Folge ist eine Vergrößerung der Schaumstruktur. Die Tatsache, dass die Wasserlöslichkeit von Gasen mit steigendem Druck zunimmt, unterstützt die Diffusion des Gases über die Lamellen wässriger Schäume und verstärkt diesen Effekt.

Gleichung 2-5

$$\Delta p = \gamma \cdot \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) = \frac{2 \cdot \gamma}{r}$$

Δp — Laplace-Druck [Pa]

γ — Grenzflächenspannung [N/m]

r — Krümmungsradius eines runden Körpers ($r = r_1 = r_2$) [m]

Mit dem Gibbs-Marangoni-Effekt existiert auch ein Phänomen, das zur Stabilisierung von Schaumstrukturen beiträgt. Hierunter versteht man das Bestreben einer Membran oder Lamelle, lokale Gradienten der Oberflächenspannung durch den internen Transport von Tensidmolekülen auszugleichen. Da hiermit zwangsläufig auch ein Flüssigkeitsstrom entlang des Gradienten einhergeht, resultiert eine „Reparatur“ der Membran und eine Trennung von sich einander annähernden Gasblasen. Abbildung 2-10 illustriert diesen Stabilisierungsmechanismus schematisch.

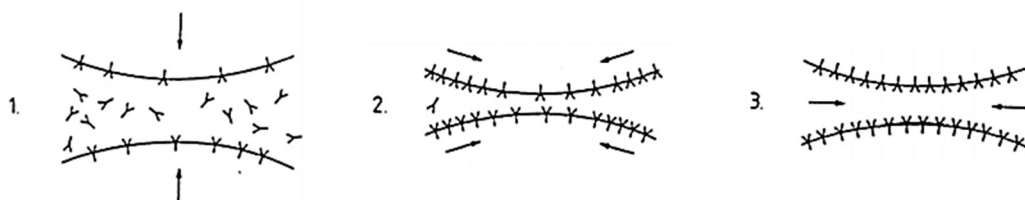


Abbildung 2-10 Schematische Darstellung des Gibbs-Marangoni-Effekts; (1.) Annäherung von zwei benachbarten Gasblasen, (2.) ausgedehnte, dünne Lamelle, (3.) Separierung der Gasblasen durch den Einstrom von Tensidmolekülen und Flüssigkeit [92]

2.3.5 Verfahren zur Erzeugung und Charakterisierung von Schäumen

Allen Verfahren zur Schaumbildung ist gemein, dass Gasblasen in einer Flüssigkeit erzeugt werden sollen. Trotz dieses einfachen Vorsatzes hat die große Vielfalt der entwickelten Techniken zur Folge, dass die physikalischen Eigenschaften des späteren Schaums maßgeblich durch die Art seiner Generierung beeinflusst werden. Zu den wichtigsten dieser Attribute zählen der Gasphasenanteil Φ , der das enthaltene Gasvolumen in Relation zum Schaumvolumen beschreibt sowie die Bläschengrößenverteilung des Schaums. Das Europäische Arzneibuch sieht zur Sicherstellung der Qualität von wirkstoffhaltigen Schäumen (Musci medicati) zwei Prüfungen vor. Bei der Prüfung auf Relative Schaumdichte wird die Masse eines definierten Volumens des zu prüfenden Schaums mit der Masse des gleichen Volumens Wasser verglichen. Mit der zweiten Prüfmethode kann die Expansionsdauer der Schaumformulierung ermittelt werden. Die bis zum Erreichen des maximalen Volumens benötigte Zeit darf nicht mehr als 5 min betragen [35].

Zu den einfachsten mechanischen Techniken der Schaumerzeugung zählen das Aufschlagen und das Schütteln von Flüssigkeiten. Das Aufgießen einer Flüssigkeit aus einer bestimmten Fallhöhe kann ebenfalls zur Schaumerzeugung genutzt werden und findet in der weit verbreiteten Schaumcharakterisierungsmethode nach John Ross und Gilbert D. Miles Anwendung [93,94].

Die direkte Injektion von Gas in eine Flüssigkeit stellt eine reproduzierbare Aufschümmethode dar, mit der eine hohe Einheitlichkeit der Blasengrößen erzielt werden kann [78]. Um eine homogene Verteilung des eingespeisten Gas- oder Luftstroms in der Flüssigkeit zu gewährleisten, kommen bei dieser Art der Schaumerzeugung häufig Filterplatten, Filterkerzen und Hohlfasermembranen aus Materialien wie Glas oder Polyethylen zum Einsatz. Die Arbeiten von Bildir (2021) und Kemmer (2022) befassten sich in diesem Zusammenhang ausführlich mit den zahlreichen Einflussfaktoren dieser Filtersysteme auf das Aufschäumverhalten von Emulsionen [95,96]. Diese Aufschümmethode findet in zahlreichen Instrumenten zur wissenschaftlichen Charakterisierung von Schäumen Anwendung, darunter der in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Dynamic Foam Analyzer - DFA100 (Kruess GmbH, Hamburg, Deutschland) und die entwickelte Screening-Methode.

Die Schaumerzeugung aus Druckbehältnissen mit Hilfe eines Treibgases ist die häufigste Aufschümmethode für kosmetische und pharmazeutische Produkte. Hierfür wird die aufschäumbare Formulierung in ein druckdichtes Primärpackmittel, üblicherweise eine Monoblocaluminiumdose, abgefüllt, vercrimpt, mit einem Treibgas beaufschlagt bis im inneren des Gefäßes ein Druck von 2-5 bar herrscht und mit einem Ventil versehen. Der Aufschäumvorgang wird durch das Betätigen des Ventils ausgelöst – es kommt durch das Ausströmen des Gefäßinhalts und die gleichzeitige Expansion des Treibgases zur

Schaumbildung. Da es sich bei den typischerweise eingesetzten Treibmitteln wie Propan/Butan-Gemischen um lipophile Verbindungen handelt, können diese sich in der Ölphase von aufschäumbaren Formulierungen lösen. Dieser Umstand führt bei O/W-Emulsionen durch das Aufblähen der inneren Phase zu besonders feinen Schaumstrukturen. Solche zwei- oder dreiphasigen Systeme werden häufig als Schaumaerosole bezeichnet. Da hier jedoch keine feinteilige Versprühung einer Flüssigkeit vorliegt, ist dieser Begriff inkorrekt [97].

Neben diesen physikalischen Methoden der Schaumerzeugung kommt in einigen pharmazeutischen Präparaten zudem eine chemische Aufschäumethode zum Einsatz. Mit Hilfe von Brausesätzen kann beim Kontakt mit Schleimhäuten durch das freigesetzte Gas, meist Kohlenstoffdioxid, in situ ein Schaum aus Tabletten oder Ovula erzeugt werden. Außerdem kann Wasserstoffperoxid mit Hilfe eines Katalysators wie Kaliumiodid und die dadurch beschleunigte Freisetzung von Sauerstoff zur Generierung von Schäumen eingesetzt werden [98].

2.3.6 Schäume als Darreichungsform

Das Europäische Arzneibuch führt Schaumformulierungen in den Monographien „Flüssige Zubereitungen zur kutanen Anwendung“ (Schäume zur kutanen Anwendung) sowie „Zubereitungen zur rektalen Anwendung“ (Rektalschäume) und „Zubereitungen zur vaginalen Anwendung“ (Vaginalschäume) auf. Jede dieser Textstellen verweist bezüglich der Anforderungen auf die in den Abschnitten 2.3.1 und 2.3.5 erläuterte Monographie „Wirkstoffhaltige Schäume (Musci medicati)“ [35].

Schäume zur dermalen Anwendung

Obwohl weder das Europäische Arzneibuch, noch die United States Pharmacopoeia diese konkret als Darreichungsform ansehen, sei an dieser Stelle erwähnt, dass wirkstofffreie Schaumformulierungen zur dermalen Anwendung im kosmetischen Bereich weit verbreitet sind [60] und ein interessantes Vehikel für Basistherapeutika [99] darstellen. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Schaumformulierungen lassen sich mit vernachlässigbarer mechanischer Belastung applizieren [100], was insbesondere für die Therapie irritierter und empfindlicher Haut sowie bei der Behandlung großflächiger Wunden oder stark geschädigter Haut von Bedeutung ist. Weitere Vorteile sind die einfache Anwendung auf behaarter Haut [101] sowie die verbesserte Hautpenetration und Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen [102]. Außerdem kann durch das Aufschäumen einer Flüssigkeit eine streichfähige Formulierung gewonnen werden, was die Applikation auf tückischen Hautarealen wie z. B. den Beinen oder

der Kopfhaut, erleichtert. Diese Aspekte führen sowohl im kosmetischen als auch im pharmazeutischen Anwendungsbereich zu einer erhöhten Verbraucherakzeptanz und Compliance [103].

Topische Schaumformulierungen sind als Therapieoption für eine Vielzahl von Indikationen auf dem Markt anzutreffen. Betametason-Derivate und Clobetasolpropionat sind die am häufigsten in dermalen Schaumformulierungen eingesetzten Glucocorticoide [104–107]. Diese Präparate dienen zur kurz- oder langfristigen Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen. In Formulierungen zur Therapie von Psoriasis vulgaris wird häufig das Vitamin-D-Derivat Calcipotriol, das das Zellwachstum und die Teilungsaktivität von Hautzellen normalisiert, in einer fixen Kombination mit einem Corticosteroid eingesetzt [108]. Ein Beispiel für ein als Schaumformulierung zugelassenes Präparat, bei dem diese Kombination zum Einsatz kommt, ist Enstilar [109]. Da diesem Produkt jedoch ein Oleogel zugrunde liegt, das mit Hilfe von druckverflüssigten Treibgasen versprüht werden kann, wäre der EDQM Standard Term "Spray zur Anwendung auf der Haut, Salbe" hier die treffendere Bezeichnung [110]. Für die Therapie von bakteriellen Hautinfektionen sowie Rosazea stehen Schaumformulierungen mit den Wirkstoffen Clindamycin, Minocyclin und Sulfacetamid zur Verfügung. Bei Akne vulgaris können diese Antibiotika-haltigen Präparate darüber hinaus mit Benzoylperoxid-haltigen Schäumen wie Enzoclear oder BenzEFoam ergänzt werden [111]. Mit Fabior ist in den USA ebenfalls eine Schaumformulierung mit dem Retinoid Tazaroten zur Aknebehandlung ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen [112]. Minoxidil-haltige Schaumformulierungen zum Auftragen auf die Kopfhaut stellen eine effektive Therapieoption für die Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Männern und Frauen dar [113,114]. Das Provitamin Dexpanthenol kommt in verschiedenen Schaumpräparaten zur Förderung der Wundheilung zum Einsatz. Weitere in topischen Schaumformulierungen eingesetzte Wirkstoffklassen umfassen unter anderem Lokalanästhetika, Antiseptika, Antipruriginosa, Antimykotika und Naturstoffe wie Salicylsäure, Harnstoff oder Menthol [111,115,116].

Sonstige Einsatzgebiete für Schaumformulierungen

Neben diesen dermatologischen Anwendungen kommen Schäume seit geraumer Zeit auch für andere Applikationsrouten in Betracht.

Bei der Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) zeichnen Schaumformulierungen sich durch die relativ hohe Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe bei gleichzeitig geringer systemischer Belastung und den höheren Behandlungskomfort für die Patienten aus [117]. So konnten Ruddell et al. Bereits 1980 zeigen, dass die Gabe eines Hydrocortison-haltigen Rektalschaums im Vergleich zu einer wässrigen Hydrocortison-Lösung von vielen CU-Patienten bevorzugt wurde, während die

Effizienz und die Kosten der Therapie nicht beeinflusst wurden [118]. Gross et al. konnten diese Erkenntnisse 2006 mit dem Wirkstoff Budesonid und einem deutlich größeren Patientenkollektiv bestätigen [119]. Neben den Glucocorticoiden Hydrocortison und Budesonid werden für diese Indikation ebenfalls Schaumformulierungen mit dem Wirkstoff Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) eingesetzt [120,121].

Für die Behandlung von Vaginalinfektionen mit Hilfe von Antimykotika und Antibiotika existieren Formulierungen, meist Tabletten oder Ovula, die mit Hilfe eines Brausesatzes durch Kontakt mit dem Vaginalepithel in situ einen Schaum erzeugen können [122,123]. Dieses Formulierungskonzept kommt außerdem für die Applikation von Spermiziden zur Kontrazeption zum Einsatz [124].

Bei der schaubasierten intraperitonealen Chemotherapie (foam-based intraperitoneal chemotherapy, FBIC) handelt es sich um ein innovatives Behandlungskonzept für die Therapie von Bauchfellmetastasen als Folge von Krebserkrankungen im Bereich von Magen, Darm oder Eierstöcken. In ersten ex vivo und in vitro Experimenten kam eine Schaumformulierung bestehend aus Wasserstoffperoxid, Kaliumiodid, Taurolidin sowie den Wirkstoffen Doxorubicin und Oxaliplatin zum Einsatz und lieferte im Vergleich zu den herkömmlichen Therapieoptionen vielversprechende Resultate unter anderem im Hinblick auf die Penetrationstiefe der Wirkstoffe sowie die Kontaktzeit mit dem peritonealen Gewebe [98].

Arzneiformen, bei denen hochporöse Feststoffe mit dem Ziel der Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen zum Einsatz kommen, werden häufig als feste Schäume, Trockenschäume oder Schaumtabletten bezeichnet [75,125,126]. Da es sich bei diesen Formulierungen jedoch nicht um disperse Systeme des Typs Gas/Flüssigkeit handelt, entsprechen sie nicht der in Abschnitt 2.3.1 diskutierten Definition von wirkstoffhaltigen Schäumen des Europäische Arzneibuches oder der United States Pharmacopoeia.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Substanzen

3.1.1.1 Phospholipide

Alle in dieser Arbeit verwendeten Phospholipide wurden aus Sojabohnen (*Glycine max*) aus der Familie der Hülsenfrüchtler (Fabaceae) gewonnen und stammen aus dem Produktportfolio der Lipoid GmbH in Ludwigshafen am Rhein.

Als Hauptbestandteile der untersuchten Phospholipid-Typen lassen sich auf Grundlage der enthaltenen Fettsäurereste hydriertes Phosphatidylcholin (hPC), natives Phosphatidylcholin (PC), hydriertes Lysophosphatidylcholin (hLPC) sowie natives Lysophosphatidylcholin (LPC), benennen.

Ein besonderes Augenmerk lag auf den Phospholipid-Typen mit einem erhöhten Anteil an nativem bzw. hydriertem Lysophosphatidylcholin. Dies waren im Speziellen Lipoid S LPC 20-3 (LPC20) und Lipoid P LPC 90 (LPC90). Um eine möglichst große Bandbreite an Phospholipid-Mischungen darstellen zu können, waren außerdem die Produkte Phospholipon 90 G (PL90G) und Phospholipon 80 H (PL80H) ein wichtiger Bestandteil vieler der untersuchten Formulierungen. Die chemische Zusammensetzung aller verwendeten Phospholipid-Typen ist in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1 Hauptbestandteile der verwendeten Phospholipid-Typen

Phospholipid-Typ	hPC	PC	hLPC	LPC
Lipoid S LPC 20-3	69,0 %		18,0 %	
Lipoid P LPC 90		2,8 %		89,3 %
Phospholipon 90 G		96,1 %		1,1 %
Phospholipon 80 H	80,9 %		2,0 %	
Lipoid P LPC 80		5,0 %		87,0 %
Lipoid S 20		21,7 %		2,2 %
Lipoid P 75-3	69,0 %		2,0 %	
Phospholipon 90 H	97,5 %		1,0 %	

3.1.1.2 Chemikalien und Hilfsstoffe

Tabelle 3-2 Verwendete Chemikalien und Hilfsstoffe

Bezeichnung	Handelsname	Hersteller
Aceton (HPLC grade)	-	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, DE-Steinheim
Alkylpolyglucosid/Alkylalkohol-Mischung	Montanov™ L	SEPPIC SA, FR-La Garenne-Colombes
Cocoamidopropylbetain Lauramidopropylbetain	TEGO BETAIN F 50	Evonik Nutrition & Care GmbH, DE-Essen
Düninflüssiges Paraffin	-	Caesar & Loretz GmbH, DE-Hilden
Hypromellose (Substitutionstyp 2910)	Metolose 60SH-4000	HARKE Germany Services GmbH & Co. KG, DE-Mühlheim an der Ruhr
Isopropanol (HPLC grade)	-	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, DE-Steinheim
Laurylalkohol (1-Dodecanol)	-	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, DE-Steinheim
Laurylglucosid	Plantacare 1200 UP	BASF SE, DE-Ludwigshafen am Rhein
Lysophospholipide	Lipoid S 20-3	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Lysophospholipide	Lipoid P LPC 80	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Lysophospholipide	Lipoid P LPC 90	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Mittelkettige Triglyceride	Kollisolv MCT 70	BASF SE, DE-Ludwigshafen am Rhein
Natriumcocoglutamat	Plantapon ACG 50	BASF SE, DE-Ludwigshafen am Rhein
Natriumcocosulfat	-	alexmo cosmetics GmbH, DE-Stuhr
Natriumlaurylethersulfat	Texapon NSO UP	BASF SE, DE-Ludwigshafen am Rhein
Natriumlaurylsulfat	Kolliphor SLS	BASF SE, DE-Ludwigshafen am Rhein

Phospholipide	Lipoid S 20	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Phospholipide	Lipoid P 75-3	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Phospholipide	Phospholipon 80 H	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Phospholipide	Phospholipon 90 G	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Phospholipide	Phospholipon 90 H	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen am Rhein
Prednisolondihydrogenphosphat- Dinatrium	-	Caesar & Loretz GmbH, DE-Hilden
Rizinusöl, raffiniert	-	Caesar & Loretz GmbH, DE-Hilden
Triamcinolonacetonid, mikronisiert	-	Caesar & Loretz GmbH, DE-Hilden
Triterpentrockenextrakt (Birkenkorkextrakt)	-	Amryt AG, DE-Niefen-Öschelbronn
Xanthangummi (Dehydroxanthan Gum)	Amaze XT	Azelis Kosmetik GmbH, DE-Moers
Xanthangummi	CEROGA 14 mesh Type 002 RD	C.E. Roeper GmbH, DE-Hamburg

3.1.2 Verbrauchsmaterial

Tabelle 3-3 Verwendetes Verbrauchsmaterial

Bezeichnung	Typenbezeichnung	Hersteller
Abfüllnadel	Eigenanfertigung	Werkstatt Pharmazeutisches Institut Universität Tübingen, DE-Tübingen
Bechergläser, hoch	Eigenanfertigung h = 17 cm d = 6 cm	Glasbläserei Chemisches Zentralinstitut Universität Tübingen, DE-Tübingen
Einmal-Reaktionsgefäß	2 mL	BRAND SCIENTIFIC GmbH, DE-Wertheim
Einmalspritzen	10 mL 30 mL 50 mL	B. Braun Melsungen AG, DE-Melsungen
Pipettenspitzen epT.I.P.S.	2 - 200 µL	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Glasfilterplatten (Ø 50 mm) mit Porengröße 16 - 40 µm	FL4503	Krüss GmbH, DE-Hamburg
Glassäulen mit Glasfilterplatten 10 - 40 µm	Eigenanfertigung	Glasbläserei Chemisches Zentralinstitut Universität Tübingen, DE-Tübingen
Gummi-Schlauch	-	-
HPLC Bördelverschluss mit Septum (Naturkautschuk)	N 11 1,0 mm	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, DE-Düren
HPLC Vials	1,5 mL (N 11)	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, DE-Düren
Laborflaschen Braunglas	100 mL 250 mL 500 mL	Schott AG, DE-Jena
Metall-Halterung für Spritzen	Eigenanfertigung	Werkstatt Pharmazeutisches Institut Universität Tübingen, DE-Tübingen
Mikroskop-Deckgläser	24 mm x 24 mm	Carl Roth GmbH + Co. KG, DE-Karlsruhe
Mikroskop-Objektträger	ISO 8037/1, frosted	Gerhard Menzel GmbH, DE-Braunschweig
Nitrilhandschuhe	M, puderfrei	O&M Halyard Inc., US-Alpharetta
Papierhandtücher	handelsüblich	-

Parafilm M	-	Bemis Company, Inc., US-Oshkosh
Präzisionswischtücher Kimtech	11,4 x 21,3 cm 30,0 x 30,0 cm	Kimberly-Clark GmbH, DE-Koblenz
Schliff fett Baysilone-Paste	mittelviskos GE	Bayer Silicones, DE-Leverkusen
SpeedMixer Kruken	185 mL	Hauschild & Co. KG, DE-Hamm
Transferpipetten	3,5 mL	Sarstedt AG & Co., DE-Nümbrecht
Zentrifugenröhrchen	15 mL 50 mL	Greiner Bio-One GmbH, DE-Frickenhausen

3.1.3 Geräte

Tabelle 3-4 Verwendete Geräte

Bezeichnung	Typenbezeichnung	Hersteller
Analysenwaage	AE200 d = 0,1 mg	Mettler Toledo Inc., US-Columbus
Analysenwaage	CP224S d = 0,1 mg	Sartorius AG, DE-Göttingen
Crimpzange	735211, 11 mm	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, DE-Düren
Dichtemessgerät	DMA 4500	Anton Paar Group AG, CH-Graz
Digitalkamera	SONY DSC-RX100M3	Sony Europe B.V., DE-Berlin
Dispergierwerkzeug	S 25 N - 18 G	IKA-Werke GmbH & Co. KG, DE-Staufen
Feinwaage	XPE205DR d = 0,01 mg	Mettler Toledo Inc., US-Columbus
Propellerrührer	RZR 2102 control	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, DE-Schwabach
Gefrierschrank	Liebherr Premium	Liebherr-International AG, CH-Bulle
Hochleistungs- Dispergiergerät	T 25 digital ULTRA-TURRAX	IKA-Werke GmbH & Co. KG, DE-Staufen
Kühl-Brutschrank	Typ 3401	Rubarth Apparate GmbH, DE-Laatzten
Labor-Homogenisier- Mischer	BECOMIX RW 2,5	A. Berents GmbH & Co. KG, DE-Stuhr/Bremen
Laserdiffraktometer	Mastersizer 2000 mit Hydro 2000S Modul	Malvern Instruments Ltd., UK-Malvern
Lichtmikroskop	Axio Imager Z.1	Carl Zeiss AG, DE-Jena
Luftpolsterpipette	Research plus 20-200 µL	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Magnetrührer mit Heizplatte und Temperaturfühler	Hei-Tec mit Pt1000	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, DE-Schwabach

Magnetrührstäbchen	Zylindrisch, versch. Größen	VWR International, US-Radnor
Manuelles Tensiometer mit Peltier-Temperiereinheit	TD 1 C mit PTT	Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, DE-Lauda-Königshofen
Materialprüfer	BDO-FB0.5TS	ZwickRoell AG, DE-Ulm
Profilanalysentensiometer	PAT1	Sinterface Technologies e.K., DE-Berlin
Reinstwasseranlage	Purelab Option Q	Veolia Water Technologies GmbH, DE-Celle
Rheometer	Physica MCR 501	Anton Paar Group AG, AT-Graz
Schaumanalysegerät	DFA100	Krüss GmbH, DE-Hamburg
SpeedMixer	DAC 150.1 FVZ	Hausschild & Co. KG, DE-Hamm
Stoppuhr	Digitaler 2-fach Timer 38.2025	TFA Dostmann GmbH & Co. KG, DE-Wertheim
Tischzentrifuge	MiniSpin	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Trockenschrank	TU 60/60	Heraeus Holding GmbH, DE-Hanau
Ultraschallbad	Sonorex Super RK 106	Bandelin electronic GmbH & Co. KG, DE-Berlin
Ultraschallprozessor	UP200S	Hielscher Ultrasonics GmbH, DE-Teltow
Ultraschallsonotroden	Mikrospitze S7 Mikrospitze S14	Hielscher Ultrasonics GmbH, DE-Teltow
Waage	XS4002S d = 0,01 g	Mettler Toledo Inc., US-Columbus

3.1.4 Software

Tabelle 3-5 Verwendete Software

Bezeichnung	Version	Hersteller
ADVANCE	1.6.2.0	Krüss GmbH, DE-Hamburg
ZEN	2.6 pro (blue edition)	Carl Zeiss AG, DE-Jena
Citavi	6.10.2	Swiss Academic Software GmbH, CH-Wädenswil
GraphPad PRISM	8.2.1	GraphPad Software Inc., US-San Diego
JMP	14.2.0	SAS Institute Inc., US-Cary
Mastersizer 2000 Software	5.61	Malvern Instruments Ltd., UK-Malvern
Microsoft Office	365	Microsoft Corporation, US-Redmond
PAT1	5.03.1	Sinterface, DE-Berlin
Rheoplus 32	3.62	Anton Paar Group AG, CH-Graz
testXpert	X2.02.0	Zwick Roell AG, DE-Ulm

3.2 Methoden

3.2.1 Herstellung der Zubereitungen

3.2.1.1 Tensidlösungen

Die Herstellung der Tensid-Lösungen erfolgt mit Hilfe eines Magnetrührers (Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwabach, Deutschland). Die Substanz wird hierfür in eine Laborflasche eingewogen, mit der entsprechenden Masse an Wasser ergänzt und bei Raumtemperatur gerührt bis eine klare, transparente Lösung entsteht.

Die Herstellung der Tensid-Lösung von Natriumcocosulfat erfolgt unter Erwärmen. Die Mischung aus Tensid und Wasser wird auf 40 °C erwärmt und solange auf dem Magnetrührer gerührt, bis eine klare transparente Lösung entsteht.

Für jedes Tensid wird eine Stammlösung mit einer Konzentration von 5-10 % hergestellt, welche anschließend auf die benötigte Konzentration verdünnt werden kann.

3.2.1.2 Phospholipidhaltige Dispersionen und Lösungen

Ansätze mit Lysophospholipiden werden zunächst mit Hilfe eines Magnetrührers bei 350 U/min gerührt, bis eine klare, leicht gelbliche Dispersion entsteht. Alle Ansätze werden anschließend mit Hilfe eines Propellerrührer RZR 2102 control (Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwabach, Deutschland) bei 1400 U/min für 15 Minuten bei 45 °C dispergiert.

Die Drehzahl des Propellerrührers ist entsprechend dem Rührwerkzeug gewählt, sodass die Flüssigkeitstrombe das Rührwerkzeug während des Rührprozesses nicht erreicht und das Einrühren von Luft in die Flüssigkeit (Schaumbildung) vermieden wird.

3.2.1.3 Wässrige Phospholipid-Premixes

Die in dieser Arbeit beschriebenen wässrigen Phospholipid-Premixes bestehen aus einer Mischung von zwei Phospholipid-Typen, die in gereinigtem Wasser dispergiert werden.

Bei den Premixes, die eine wasserlösliche PL-Komponente (LPC80 oder LPC90) enthalten, wurde diese Substanz zunächst mit einem Magnetrührer bei 350 U/min in gereinigtem Wasser gelöst. Anschließend wurden die restlichen PL-Komponenten hinzugegeben und die Mischung bei einer Temperatur von 45 °C mit einem Propellerrührer RZR 2102 control bei 1400 U/min für 15 min homogenisiert. Alle Premixes wurden 24 Stunden nach ihrer Herstellung weiterverwendet.

3.2.1.4 Emulsionen

Im Rahmen der Emulsionsentwicklung wurden insgesamt 24 Basisemulsionen hergestellt, die aus einem Phospholipid-Premix und einer Ölphase sowie einem Co-Tensid bestanden.

Im ersten Emulgierschritt wurde das jeweilige Öl zum wässrigen Phospholipid-Premix hinzugegeben und mit einem Ultra Turrax T 25 Dispergierer (IKA-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Deutschland), ausgestattet mit einem S 25 N-18 G Dispergierwerkzeug, für 4 min bei 9000 U/min und anschließend für 2 min bei 13400 U/min vorhomogenisiert. Nach Zugabe des Co-Tensids erfolgte die Fertigstellung der Emulsionen mit Hilfe eines UP200S Ultraschallprozessors (Hielscher Ultrasonics GmbH, Teltow, Deutschland) mit einer S7 Titan-Sonotrode und einer Amplitudeneinstellung von 50 % (Zyklus 0,5) über einen Zeitraum von 5 Minuten. Die Emulsionen wurden 24 Stunden nach der Herstellung analysiert.

3.2.1.5 Emulsionsherstellung im Technikumsmaßstab

Für die Realisierung von größeren Produktionsansätzen kam ein Labor-Homogenisier-Mischer BECOMIX RW 2,5 (A. Berents GmbH & Co. KG, Stuhr/Bremen, Deutschland) zum Einsatz.

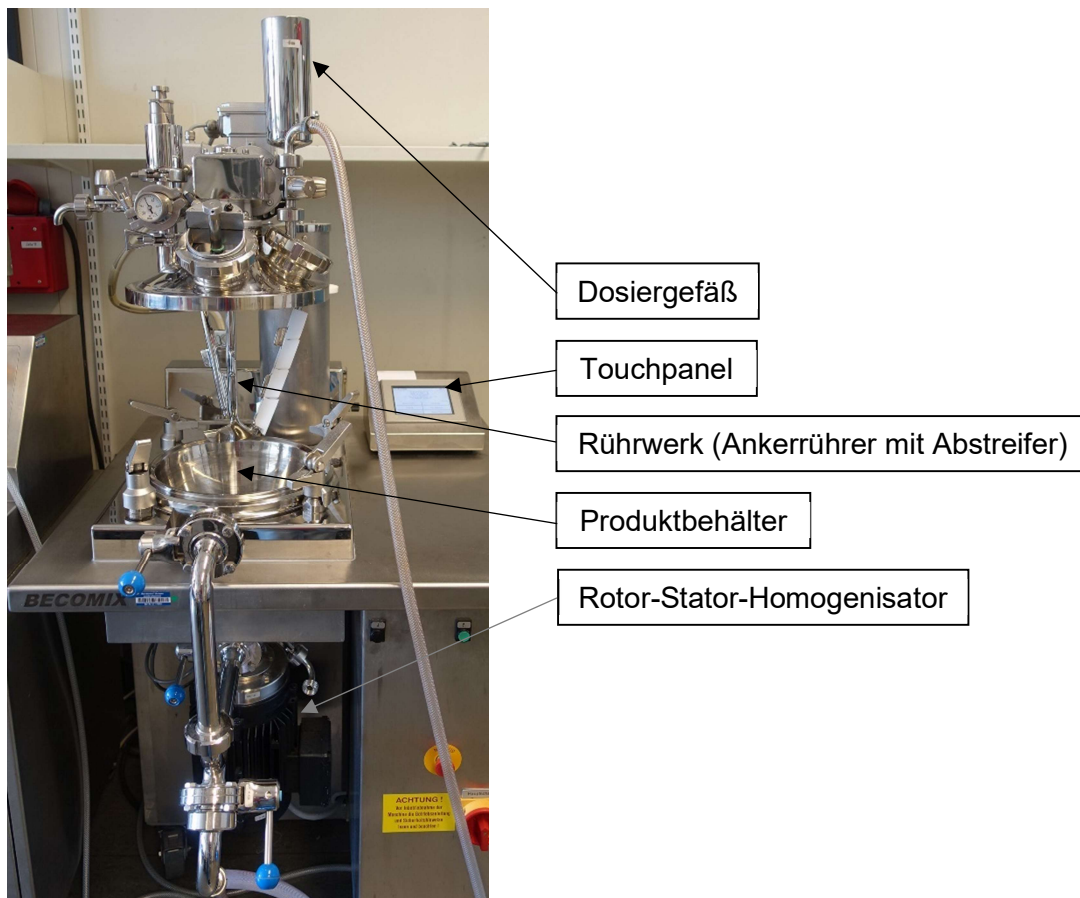


Abbildung 3-1 Aufbau des Labor-Homogenisier-Mischers BECOMIX RW 2,5

Analog zur Herstellung der Premix-Formulierungen wurde zunächst LPC90 mit Hilfe eines Magnetrührers bei 350 U/min in gereinigtem Wasser aufgelöst und im Anschluss zusammen mit LPC20 in der BECOMIX-Anlage mit aktiviertem Rührwerk (1,0 m/s; Wechsel links/rechts) und unter Anlegen eines Unterdrucks von -0,7 bar auf eine Produkttemperatur von 45 °C (Manteltemperatur 55 °C) erwärmt, 5 min auf dieser Temperatur gehalten und anschließend unter Rühren wieder auf 25 °C (Manteltemperatur 14 °C) abgekühlt.

Im ersten Emulgierschritt wurde das jeweilige Öl über das im Anlagendeckel integrierte Dosiergefäß zugegeben und mit Hilfe des zweikränzigen Rotor-Stator-Homogenisators für 4 min bei 9 m/s und anschließend für 2 min bei 13,4 m/s homogenisiert. Nach Zugabe des Co-Tensids erfolgte die Fertigstellung der Emulsion in Teilchargen von je 1 kg mit Hilfe eines UP200S Ultraschallprozessors (Hielscher Ultrasonics GmbH, Teltow, Deutschland) mit einer S14 Titan-Sonotrode und einer Amplitudeneinstellung von 50 % (Zyklus 0,5) über einen Zeitraum von 6 Minuten.

3.2.1.6 Einarbeitung von Wirkstoffen

Die Einarbeitung der Wirkstoffe Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium (PSP) und Triamcinolonacetonid (TAA) erfolgte mit Hilfe des SpeedMixer DAC 150.1 FVZ (Hauschild & Co. KG, Hamm, Deutschland). Hierfür wurden der Wirkstoff und die zuvor gemäß dem in Abschnitt 3.2.1.4 beschriebenen Verfahren hergestellte Emulsion in eine 185 mL SpeedMixer Kruke eingewogen und anschließend für 5 min bei 3500 U/min gemischt.

Triterpentrockenextrakt

Um das Gelbildungsvermögen des Extrakts zu reduzieren, wurde der Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork (TE) bei 120 °C für 2 Stunden in einem Trockenschrank TU 60/60 (Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland) thermisch vorbehandelt (getempert) und anschließend durch ein Sieb der Maschenweite 800 µm gesiebt. Für die Herstellung von TE-haltigen Emulsionen wurde der Extrakt als wässrige Suspension zunächst für eine Stunde in der Becomix-Anlage bei 5-10 m/s mit Hilfe des Rotor-Stator Homogenisators vordispersiert. Der restliche Herstellungsgang erfolgte gemäß dem in Abschnitt 3.2.1.5 beschriebenen Verfahren. Höhere TE-Konzentrationen erforderten einen finalen Homogenisierungsschritt mit Hilfe des Ultra Turrax (13400 U/min für 1-2 min), um entstandene Agglomerate zu zerstören.

3.2.2 Schaumerzeugung und -charakterisierung

3.2.2.1 Dynamic Foam Analyzer (DFA100)

Die Schaumerzeugung und die Schaumcharakterisierung wurden mit einem Dynamic Foam Analyzer - DFA100 (Kruess GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Hierzu wurden im Verlauf einer Gesamtmesszeit von 360 s stets drei einzelne Messzeitpunkte (t_0 , t_{150} , t_{300}) betrachtet. Die Gesamtmesszeit setzt sich aus einer Aufschäumdauer von ca. 15 Sekunden, einer vom Hersteller empfohlenen Schaumstabilisierungs-Periode von 20 Sekunden sowie einem Betrachtungszeitraum von 300 Sekunden zusammen.

Die Qualität des Schaums wurde anhand verschiedener Parameter bewertet. Für die Betrachtung der Schaumhöhenstabilität und Aufschäumbarkeit (initiale Schaumhöhe) wurde der Parameter Gesamthöhe (Total height), der sich aus der Höhe der Schaumsäule und der Flüssigkeitshöhe zusammensetzt, herangezogen. Als Maß für die Schaumstruktur wurden die mittlere Blasenquerschnittsfläche (MBA) [μm^2] und die Blasenanzahl (BC) [mm^{-2}] bestimmt. Die Berechnung dieser Parameter erfolgte automatisch durch die Software ADVANCE V: 1.6.2.0 (Kruess GmbH, Hamburg, Deutschland).

Schaumerzeugung

Die Schaumerzeugung erfolgt mit Hilfe einer porösen Glasfilterplatte mit einem mittleren Porendurchmesser von 16 – 40 μm , die von im Gerät erzeugter Druckluft durchströmt wird. Für die treibgasfreie Schaumerzeugung wurden 50 mL der zu prüfenden Formulierung vorgelegt und 100 mL (± 1 mL) Luftvolumen eingeleitet. Die mittlere Luft-Durchflussrate für den Aufschäumprozess betrug stets 0,4 L/min. Abbildung 3-2 veranschaulicht das Aufschäumprinzip des DFA100.

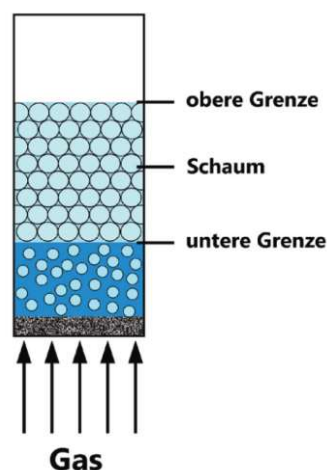


Abbildung 3-2 Schematische Darstellung des Aufschäumprozesses des DFA100; adaptiert nach [127]

Charakterisierung der Schaumhöhe

Die Schaumhöhe wurde mit Hilfe eines LED-Panels (Höhenbeleuchtung; $\lambda = 469 \text{ nm}$) und eines Fotodetektors ermittelt. Dazwischen befindet sich die Glassäule mit der aufgeschäumten Formulierung. Abbildung 3-3 illustriert dieses Messprinzip schematisch. Das vom LED-Panel emittierte Licht wird nach dem Durchgang durch die Glassäule von einem Zeilensensor erfasst. Da viele Flüssigkeiten und Gase transparent sind und Schäume im Vergleich dazu eine geringere Transparenz aufweisen, können die Grenzen zwischen Flüssigkeit und Schaum sowie zwischen Schaum und Gas auf diese Weise detektiert werden.

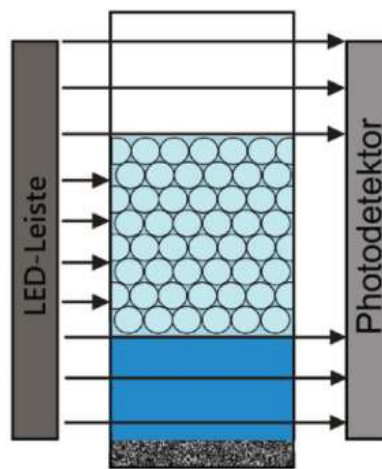


Abbildung 3-3 Schematische Darstellung der Schaumhöhendetektion des DFA100; adaptiert nach [127]

Charakterisierung der Schaumstruktur

Das Schaumstrukturmodul (Foam structure module, FSM) besteht aus einem optischen Sensor, einer sekundären Beleuchtungsquelle (Strukturbeleuchtung; $\lambda = 633 \text{ nm}$) und einer Glassäule, die mit einem Prisma ausgestattet ist, um die zweidimensionale Abbildung der Schaumstruktur ohne die Krümmung der Glassäule zu ermöglichen. Abbildung 3-4 zeigt, wie Luftblasen eine Totalreflexion des Lichts der Strukturbeleuchtung bewirken und somit im optischen Sensor zur Detektion eines Signals führen. Neben der direkten Erfassung der mittleren zweidimensionalen Luftblasen-Fläche (Mean Bubble Area, MBA) ermöglicht dieses Messprinzip gleichzeitig die Ermittlung der Blasenanzahl pro mm^2 (Bubble Count, BC), da die Software vollständig von Flüssigkeitslamellen umschlossene Areale automatisch als Luftblase erkennt und auszählt.

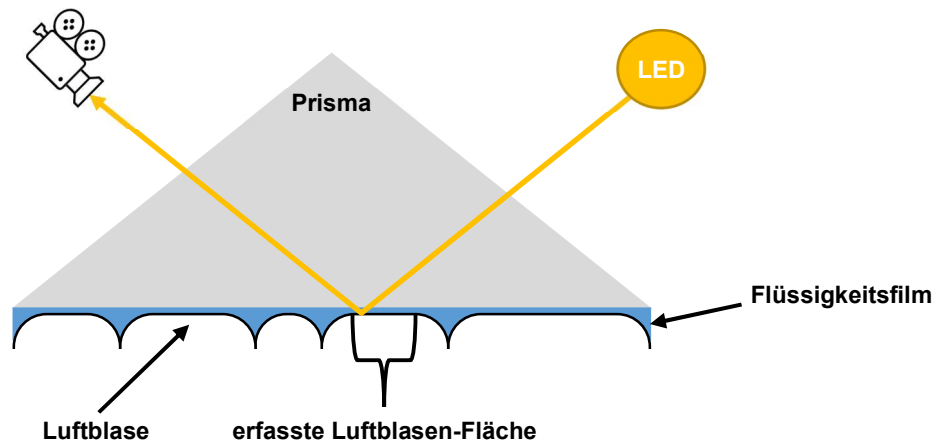


Abbildung 3-4 Schematische Darstellung des Messprinzips der Schaumstrukturanalyse des DFA100

Charakterisierung des Drainageverhaltens

Das Drainageverhalten ausgewählter Schaumproben wurde konduktometrisch mit Hilfe des Liquid-Content-Modul (LCM) des DFA100 charakterisiert. Dieses besteht aus zwei Trägerbahnen auf denen jeweils sieben 35 μm Kupferelektroden zur elektrischen Leitfähigkeitsmessung sowie eine Referenzelektrode angebracht sind, die sich während der Messung in der Probenflüssigkeit befindet. Die Messelektroden, die aufsteigend mit S1-S7 bezeichnet sind, erfassen den Flüssigkeitsgehalt [%] an verschiedenen Punkten der Schaumsäule.

3.2.2.2 Screening-Methode

Zur Erhöhung des Probendurchsatzes bei der Charakterisierung des Aufschäumverhaltens einer größeren Anzahl an Proben in kurzer zeitlicher Abfolge (Screening) kam eine zweite, an die in Abschnitt 3.2.2.1 beschriebene Methodik des DFA100 angelehnte Methode zur Schaumerzeugung und -charakterisierung zum Einsatz. Die im Folgenden beschriebene Apparatur und Herangehensweise wurde im Rahmen einer Masterarbeit [128] konzeptioniert, entwickelt und validiert. Detaillierte Angaben zu den Prozessparametern und der operativen Durchführung der Messungen sowie die Ergebnisse der Validierung finden sich in dieser Arbeit.

Schaumerzeugung

Als Aufschäummodul wird eine poröse Glasfilterplatte verwendet, die einen Gasdurchstrom ermöglicht und diesen somit in der darüber befindlichen Flüssigkeit dispergiert. Hierfür ist eine Glasfilterplatte mit einem durchschnittlichen Porendurchmesser von 16 – 40 μm in eine

Glassäule mit einem Innendurchmesser von 20 mm integriert. Die Säule ist mit einer Genauigkeit von 0,5 ml volumetrisch graduiert. Unterhalb der Glasfilterplatte befindet sich ein Drei-Wege-Hahn, der das Verschließen des Systems ermöglicht. Innerhalb des unteren Auslasses der Säule wird ein beweglicher Gummi-Schlauch eingebracht, der mit einer Spritze verbunden ist. Der Luer-Lock-Adapter dient auf Seiten der Spritze als feste Halterung des Schlauchs. Das definierte Luft-Volumen kann anhand der Spritze eingestellt werden. Die aufzuschäumende Probe wird vorsichtig mit Hilfe einer Einmalspritze und Metall-Abfüllnadel und unter Vermeidung einer vorzeitigen Schaumbildung in die Glassäule eingebracht. Um eine gleichbleibende und reproduzierbare Flussrate an Luft zu generieren, werden die Kolben der angebrachten Spritzen mit Hilfe eines Materialprüfers BDO-FB0.5TS (ZwickRoell AG, Ulm, Deutschland) und einer eigens entworfenen Haltemontur bewegt.

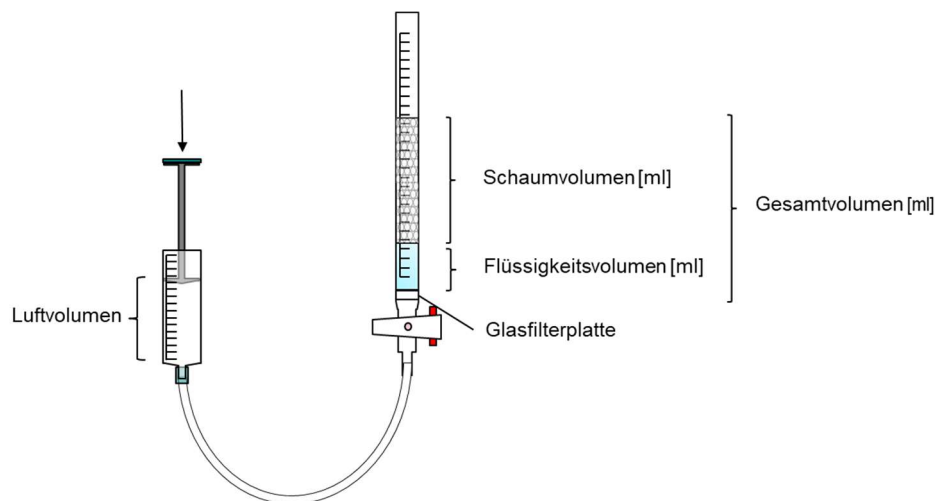


Abbildung 3-5 Schemazeichnung des Aufbaus der Screening-Methode zur Schaumcharakterisierung

Innerhalb der Montur sind die Spritzen so befestigt, dass eine Bewegung der Kolben in beide Richtungen, das heißt zum Aufziehen als auch zum Abgeben des Luftvolumens, möglich ist. Die Bewegung des Materialprüfers wird durch einen eigens entworfenen Prüfplan mit der Software testXpert X2.02.0 (Zwick Roell AG, Ulm, Deutschland) gesteuert. Dieser basiert auf dem benötigten Luftvolumen sowie einer zuvor festgelegten Flussrate während des Aufschäumprozesses. Da die entwickelte Methode an die in Abschnitt 3.2.2.1 beschriebene Methode des DFA angelehnt ist, wird für ein Flüssigkeitsvolumen von 12 mL ein Luftvolumen von 24 mL (Verhältnis 1:2) benötigt.

Da bei beiden Methoden unterschiedlich große Glasfilterplatten zum Einsatz kommen, ist eine Normierung der Flussrate auf Basis der Filterfläche notwendig. Für kreisförmige Filterplatten ergibt sich eine spezifische Flussrate von $3,18 \cdot 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mm}^{-2}$. Ein Filterdurchmesser von 20 mm resultiert folglich in einer absoluten Flussrate von $0,1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ für die Screening-Methode. Die berechneten Werte sind im Ablaufplan inkludiert, wodurch sich eine

reproduzierbare Luftabgabe aus den Spritzen ergibt. Durch die Abwärtsbewegung des Kolbens innerhalb der Spritze wird die Luft über den Gummi-Schlauch zur Filterplatte innerhalb der Säule transportiert, dort in der Probenflüssigkeit dispergiert und der Aufschäumprozess beginnt.

Ziel der Methode ist eine vereinfachte und schnellere Schaumcharakterisierung zu ermöglichen, als dies mit dem Dynamic Foam Analyzer (siehe 3.2.2.1) möglich ist. Hierfür wurden drei Säulen mit integrierten Glasfilterplatten verwendet, die sich im Hinblick auf Schäumbarkeit und Schaumstabilität ähnlich wie die porösen Glasfilterplatten des DFA100 verhalten. Dies ermöglicht die zeitgleiche Durchführung von drei Messungen.



Abbildung 3-6 Aufbau der Apparatur (links) sowie Säulen während einer Messung vor schwarzem Hintergrund (rechts)

Charakterisierung des Schaumvolumens

Die Messung der Gesamt- und Flüssigkeitsvolumina erfolgt anhand von fotografischen Aufnahmen. Zu jedem Messzeitpunkt wird aus einer zuvor festgelegten Position ein Bild aufgenommen. Diese Aufnahmen werden anschließend manuell ausgewertet, indem das Flüssigkeits- und Gesamtvolumen von der graduierten Säule abgelesen wird.

Innerhalb der Messzeit von 300 Sekunden werden drei Messzeitpunkte t_0 , t_{150} und t_{300} erfasst. Da die Änderungsrate der Flüssigkeitsvolumina zu Beginn der Messung am größten ist, werden hierfür zwei weitere Messzeitpunkte t_{30} und t_{60} eingeführt. Am Ende des

Aufschäumprozesses befindet sich nahezu die gesamte Flüssigkeit innerhalb des Schaums, wodurch ein Messzeitpunkt t_0 für das Flüssigkeitsvolumen nicht sinnvoll ist.

Zur Charakterisierung der Schäumbarkeit und Schaumstabilität wird das Gesamt- und Schaumvolumen zu Beginn bzw. im zeitlichen Verlauf der Messung betrachtet.

Charakterisierung der Schaumstruktur

Die Schaumstruktur wird mit Hilfe eines Scores erfasst. Dieser ist in insgesamt vier Klassen mit aufsteigender Porosität des Schaums unterteilt. Ansätze, die grundsätzlich nicht schäumbar sind, werden mit diesem Score nicht erfasst. Jeder vermessene Ansatz wird über das aufgenommene Bild zu den Messzeitpunkten t_0 , t_{150} , t_{300} mit Hilfe des Scores klassifiziert. Abbildung 3-7 zeigt eine Übersicht der Score-Klassen mit Referenzbildern. Score 1 beschreibt hierbei Aufnahmen, auf denen keine individuelle Blasenstruktur auszumachen ist. Score 2 repräsentiert Schäume, bei denen ein Minimum an Blasenstruktur, insbesondere in den Randbereichen, erkennbar ist, während bei einem Score von 3 einzelne Bläschen deutlich über das gesamte Schaumvolumen verteilt zu sehen sind. Ein Score von 4 beschreibt entweder feine Schaumstrukturen mit einem nestartigen Zerfall oder eine sehr poröse Schaumstruktur und die Kategorie „Out of score“ beinhaltet schaumähnliche Lamellengebilde, die selbst nicht als applizierbarer Schaum angesehen werden können und ohne die stabilisierende Wirkung der Säule wahrscheinlich zerfallen würden.

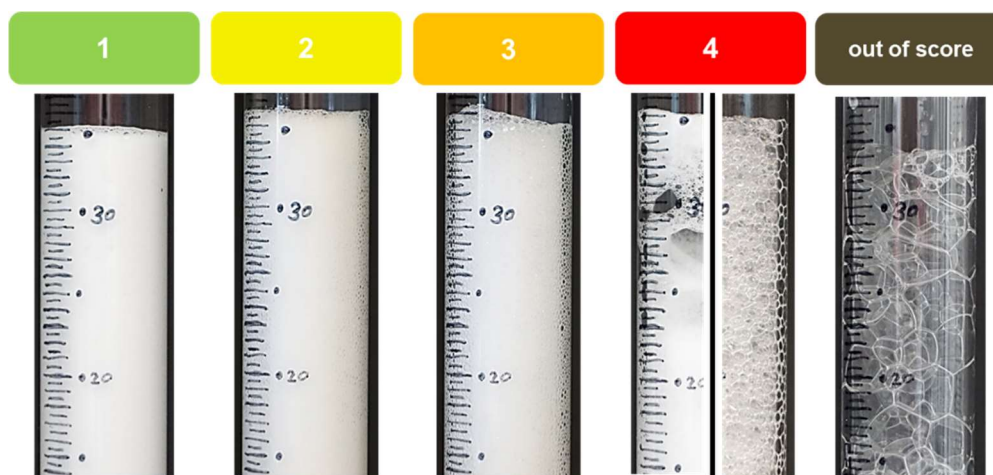


Abbildung 3-7 Klassen-Einordnung von Schaumstrukturen mit Hilfe des Scores

3.2.3 Dichtebestimmung

Mit Hilfe eines DMA 4500 Biegeschwinger-Dichtemessgerätes (Anton Paar, Graz, Österreich) wurde die Dichte der untersuchten Emulsionen und Premixes ermittelt. Hierfür wurden die Proben auf 25 °C temperiert und das Gerät nach jeder Messung sorgfältig mit Aceton gereinigt und getrocknet, um Luftblasen im Glaszylinder zu vermeiden. Diese Messwerte dienen im Folgenden zur Berechnung der Oberflächenspannung und sind im Anhang unter Abschnitt 7.1 aufgeführt.

3.2.4 Tröpfchengrößenbestimmung

Ein Mastersizer 2000 mit einem Hydro 2000S-Modul (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Vereinigtes Königreich) wurde verwendet, um die kumulative volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der Emulsionsproben mittels Laserdiffraktometrie zu ermitteln. Die Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und die Ergebnisse werden als d_{10} -, d_{50} - und d_{90} -Werte angegeben.

Etwa 30 μL der Emulsionsprobe wurden mit einer Research plus 20-200 μL Luftpolsterpipette (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) in der Dispergiereinheit des Hydro 2000S-Modul in gereinigtem Wasser unter Rühren (1750 U/min) verdünnt, bis eine Trübung von 2 – 6 % erreicht war. Für jede Emulsion wurden drei Aliquote vermessen, wobei jeder Messzyklus aus drei separaten Aufzeichnungen über einen Zeitraum von jeweils 30 s bestand.

3.2.5 Bestimmung der Oberflächenspannung

3.2.5.1 Profilanalyse-Tensiometrie

Zur Bestimmung der Oberflächenspannung (Flüssigkeit/Luft-Grenzfläche) wurde das Messprinzip der Pendant-Drop-Tensiometrie herangezogen – hierbei kam ein PAT1 Profilanalysentensiometer (Sinterface Technologies e.K., Berlin, Deutschland) zum Einsatz. Für jede Probe wurden fünf Einzelmessungen durchgeführt, wobei gereinigtes Wasser als Referenz diente. Zu Beginn jedes Messtages wurde die Kapillaröffnung des Messsystems in den Fokus der CCD-Kamera gebracht und diese anschließend mit einer Metallkugel (Durchmesser: 3 mm) kalibriert. Im Anschluss wurde das Dosiersystem des PAT1 gründlich mit Aceton gereinigt und mit der zu vermessenden Probe geflutet. Die Experimente wurden bei einer Temperatur von 25 °C durchgeführt und umfassten 900 Messpunkte über einen Zeitraum von 15 Minuten.

Die Gauss-Laplace-Gleichung (Gleichung 3-1), stellt die Grundlage für das Messprinzip der Profilanalysentensiometrie dar [129,130]. Sie beschreibt die Beziehung zwischen der Tropfenform einer Flüssigkeit (definiert über die Hauptkrümmungsradien) in Abhängigkeit von ihrer Grenzflächenspannung zu einer weiteren, nicht mischbaren Phase (hier Luft).

Gleichung 3-1

$$\gamma * (R_1^{-1} + R_2^{-1}) = \Delta P_0 + \Delta \rho \cdot g \cdot h$$

γ	Grenzflächenspannung [N/m]
R_1, R_2	Hauptkrümmungsradien [m]
ΔP_0	Druckdifferenz in Bezug auf die Referenzebene [N/m ²]
$\Delta \rho$	Dichtedifferenz zwischen dem Tropfen und der umgebenden Phase [g/m ³]
g	Erdbeschleunigung [m/s ²]
h	vertikale Höhe des Tropfens in Bezug auf die Referenzebene [m]

Beim Transport von oberflächenaktiven Stoffen in flüssigen Formulierungen handelt es sich um einen Diffusionsprozess, der sich umgekehrt proportional zur Quadratwurzel der Zeit verhält. Die Oberflächenspannung nimmt im Laufe einer Messung ab, bevor sie ein stabiles Niveau erreicht [131]. Daher wurden die Messwerte von 600 s bis 900 s verwendet, um die Gleichgewichtsoberflächenspannung einer Probe zu bestimmen.

Das Tropfenprofil wurde mit Hilfe der Gauss-Laplace-Gleichung unter Verwendung der zugehörigen Software PAT1 v. 5.03.1 (Sinterface Technologies e.K., Berlin, Deutschland) einem Fittingprozess unterzogen, um die Oberflächenspannung für jeden Messpunkt zu berechnen. Die resultierenden Daten wurden als $\sigma (1/\sqrt{t})$ aufgetragen und die Oberflächenspannung als y-Achsen-Schnittpunkt der extrapolierten Gerade der Messwerte bestimmt [132,133].

3.2.5.2 Ringtensiometrie

Zusätzlich zur Profilanalysentensiometrie wurde die Oberflächenspannung der Proben mit Hilfe eines Lauda TD 1 C Tensiometers (Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen, Deutschland) gemäß der Ringmethode nach Lecomte Du Noüy bestimmt. Diese Messmethode basiert auf der Erfassung der maximalen Masse der Flüssigkeit, die unmittelbar vor dem Abreißen der Flüssigkeitslamelle mittels eines Platin-Iridium-Ringes aus einer

Grenzfläche herausgezogen werden kann [79,134]. Nach der Temperierung auf 25 °C wurden für jede Probe fünf Einzelmessungen durchgeführt und die Oberflächenspannung als Mittelwert bestimmt. Gereinigtes Wasser diene als Referenz, indem aus dem Literaturwert (71,96 mN/m bei 25 °C [135]) und dem gemessenen Referenzmittelwert ein Korrekturfaktor berechnet wurde.

3.2.6 Rheologische Charakterisierung

Um den Einfluss der dynamischen Viskosität auf das Aufschäumverhalten zu untersuchen, wurde eine rheologische Charakterisierung der Formulierungen mit einem Physika MCR501 Rheometer (Anton Paar GmbH, Graz, Österreich) durchgeführt. Tabelle 3-6 zeigt die Messspezifikation des Rheometers:

Tabelle 3-6 Spezifikation des Rheometers für die durchgeführten Messungen

Parameter	
Messgeometrie	Platte-Platte
Durchmesser	50 mm
Spaltgröße	0,2 mm
Temperierung	25 °C

Die Rotationsmessungen erfolgten gemäß des in Tabelle 3-7 dargestellten Messprotokolls und wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt.

Tabelle 3-7 Schrittweiser Ablauf der Rotationmessungen

Schritt	Scherrate [1/s]	Dauer [s]
(1) Vorscherung	5	60 (30 Messpunkte)
(2) Ruhephase	0	120 (40 Messpunkte)
(3) Aufwärtskurve	0,1 – 1000	160 (40 Messpunkte)
(4) Halteschritt	1000	120 (20 Messpunkte)
(5) Abwärtskurve	1000 – 0,1	160 (40 Messpunkte)

Die dynamische Viskosität einer Probe wurde als der Mittelwert der 20 Messpunkte von Messschritt 4 (Halteschritt) bei einer Scherrate von 1000 s⁻¹ definiert.

3.2.7 Lichtmikroskopische Betrachtung

Zur weiterführenden Untersuchung von Grenzflächenphänomenen und optischen Betrachtung ausgewählter Emulsionen und ihrer Vorstufen wurden polarisationsmikroskopische Bilder von Formulierungen aufgenommen. Hierbei wurden die Proben dünn mit einer Pipette oder einem Spatel auf einen Objektträger aufgetragen und sorgfältig mit einem Deckglas abgedeckt. Schaumproben wurden unmittelbar zuvor durch leichtes manuelles Schütteln der Formulierung erzeugt. Ein Axio Imager Z1 Mikroskop (Carl Zeiss, Jena, Deutschland) mit gekreuzten Polarisatoren und einer $\lambda/4$ -Platte wurde verwendet, um die polarisationsmikroskopischen Bilder mit einer 20 bzw. 40-fachen Vergrößerung zu erfassen. Die Aufnahmen wurden mit einer AxioCam 105-Farbkamera aufgenommen und mit der Software ZEN 2.6 pro blue edition (Carl Zeiss, Jena, Deutschland) verarbeitet.

3.2.8 Lagerstabilität der Emulsionen

Um Informationen über die Lagerstabilität und das langfristige Aufschäumverhalten der entwickelten Formulierungen zu erhalten, wurden zwei ausgewählte Emulsionen bei verschiedenen Bedingungen gelagert und untersucht. Für diese Versuche wurden Formulierungsansätze von je 250 g nach der Herstellung in separate 250 mL Laborflaschen abgefüllt und mit Parafilm M versiegelt. Neben der Lagerung bei Raumtemperatur (RT) kam hierfür ein Kühl-Brutschrank Typ 3401 (Rubarth Apparate GmbH, Laatzen, Deutschland) zum Einsatz, der im Laufe von 24 Stunden zweimal zwischen $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ wechselt (Wechseltemperaturbelastung). Das genaue Temperaturprofil ist in Abbildung 3-8 dargestellt.

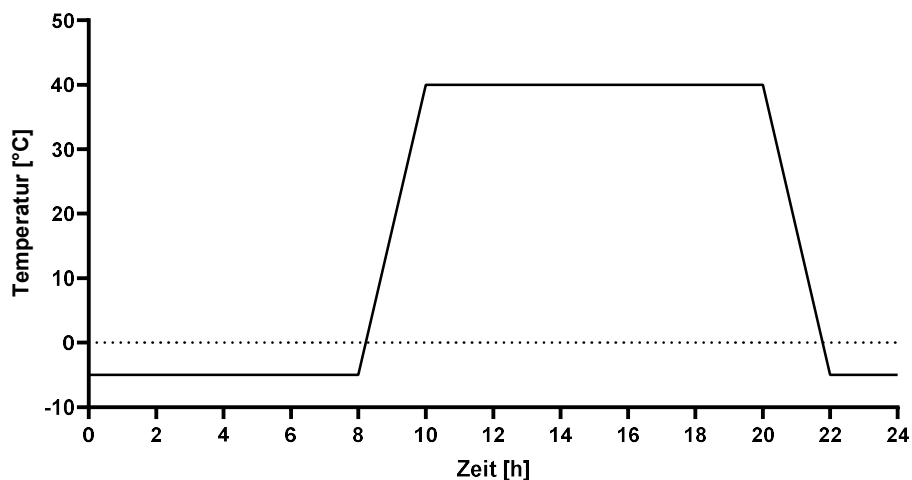


Abbildung 3-8 Temperaturverlauf im Kühl-Brutschrank über 24 Stunden

Die so eingelagerten Proben wurden nach Zeiträumen von 1 Tag, 1 Woche, 2 Wochen, 4 Wochen, 8 Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen hinsichtlich der makroskopischen Stabilität der Emulsion, der Aufschäumeigenschaften (siehe Abschnitt 3.2.2.1) und der Tröpfchengröße (siehe Abschnitt 3.2.4) charakterisiert.

3.2.9 Statistische Auswertung

Wann immer es möglich war, wurden die Ergebnisse als Mittelwert der beobachteten Parameter \pm Standardabweichung angegeben. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) durchgeführt.

Statistische Unterschiede zwischen mehr als zwei Mittelwerten wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (one-way ANOVA) mit anschließendem Tukey's Multiple-Vergleichstest bewertet. Signifikante Unterschiede wurden wie folgt gekennzeichnet: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,0001$; **ns** nicht signifikant. Zur besseren Übersichtlichkeit sind in den Diagrammen nur Unterschiede, die sich auf die Diskussion beziehen, gekennzeichnet. Die Ergebnisse der statistischen Tests sind im Anhang unter Abschnitt 7.5 aufgeführt.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Phospholipide als Schaumbildner in wässrigen Systemen

4.1.1 Aufschäumverhalten von Phospholipiden in Abhängigkeit von der Herstellungstemperatur

In Abhängigkeit von der Fettsäurezusammensetzung, besitzt jede Phospholipid-Komponente eine unterschiedliche Phasenübergangstemperatur (PTT). Ziel dieser Versuchsreihe war die Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Temperaturen im Herstellungsprozess auf die Schaumbildung. Hierzu wurden die entsprechenden Dispersionen und Lösungen sowohl bei Raumtemperatur als auch bei erhöhten Temperaturen im Bereich von 45 °C sowie 70 °C hergestellt. Innerhalb dieses Temperaturspektrums befinden sich die Phasenübergangstemperaturen der HPL. Phospholipide der Klasse der UPL besitzen strukturbedingt eine PTT von < 20 °C, die bei allen untersuchten Herstellungstemperaturen überschritten wird.

Die Herstellungstemperatur zeigte für alle schäumbaren Phospholipide einen deutlichen Einfluss auf das Schaumverhalten. Bei Verarbeitung der Ansätze bei 70 °C konnte eine starke Abnahme der Schäumbarkeit gezeigt werden. Bei Einbringen des Luftvolumens bildeten sich hier grobporige Blasenkonstrukte, die nahezu sofort wieder zerfielen.

Bei der Zubereitung der Ansätze bei einer Temperatur von 45 °C zeigte sich für Phospholipide der Kategorien HPL und LPL eine deutliche Verbesserung der Schaumstruktur. Der erzeugte Schaum einer PL90H-Dispersion, die bei Raumtemperatur hergestellt wurde, konnte aufgrund des sehr fragilen und großporigen Schaumnetzwerks mit Hilfe des Scores keiner Strukturklasse zugeordnet werden. Der mit dieser Zubereitung erzeugte Schaum fällt somit in den Bereich „out of score“, der nicht als Schaum definiert wird. Hingegen erzeugt die Herstellung bei einer Temperatur von 45 °C eine Schaumstruktur mit einem Score von 4 und wird daher als Schaum definiert.

Da sich die Eigenschaften der Formulierung mit Überschreitung der PTT ändern, wird bei Ansätzen mit UPL, die sich bereits bei Raumtemperatur in einem flüssigkristallinen Zustand befinden, keine weitere Verbesserung der Schaumstruktur durch Temperaturerhöhung erwartet. Es zeigte sich, dass Systeme mit S20, die mit einer Probenvorbereitung bei 45 °C hergestellt wurden, keine Schäumbarkeit aufweisen.

Die fehlende Aufschäumbarkeit für Ansätze mit einer Herstellungstemperatur von 70 °C kann dadurch begründet werden, dass diese Temperatur deutlich oberhalb der PTT aller betrachteten Phospholipide liegt. Hier kann es aufgrund von Umlagerungsprozessen zu einem Verlust der Fähigkeit zur Stabilisierung von Schaumstrukturen kommen.

LPL organisieren sich aufgrund ihrer Molekülgeometrie in Mizellen und nicht, wie Diacylphospholipide, in lamellaren Strukturen [136]. Entgegen der Erwartung zeigt sich auch bei LPL-Ansätzen mit einer Herstellungstemperatur von 45 °C eine Verbesserung der Schaumqualität. Eine temperaturabhängige, engere Packung der Phospholipide innerhalb der Mizelle ist allenfalls temporär, da es sich hierbei um ein thermodynamisches Gleichgewicht handelt. Daher ist zu vermuten, dass in diesem Fall der DAPC-Gehalt der LPC-haltigen Phospholipid-Komponente bei Temperaturerhöhung eine Verbesserung der Schaumqualität bewirkt. Die temperaturabhängige Veränderung der Schaumstruktur aller Proben ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Auf die Darstellung der mit einer Herstellungstemperatur von 70 °C hergestellten Proben wurde verzichtet, da die Schaumbildung hier stark eingeschränkt war.

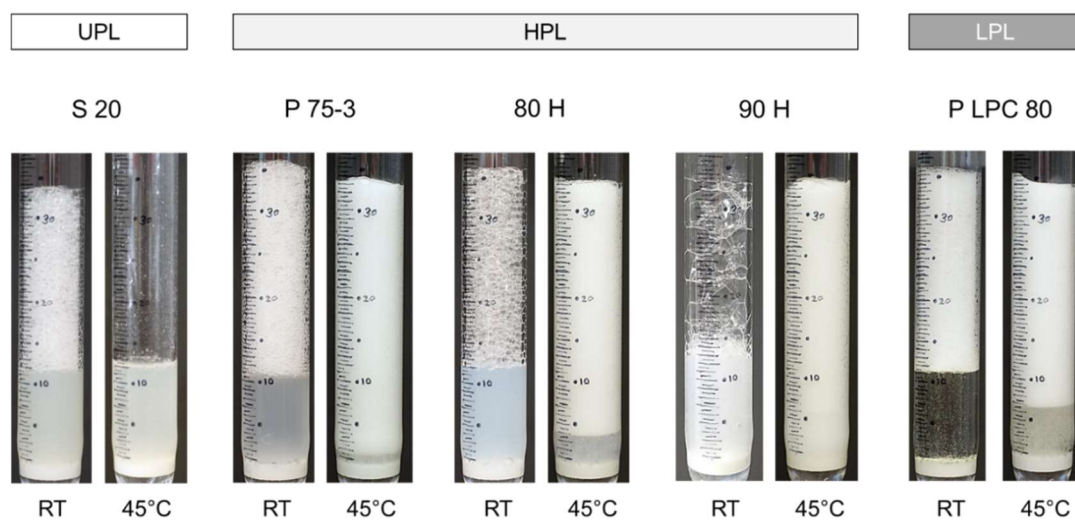


Abbildung 4-1 Schaumstruktur in Abhängigkeit der Herstellungstemperatur

Das Überschreiten dieser PTT, im Rahmen des Herstellungsprozesses, ist folglich ein wichtiger Faktor für die Eigenschaften der späteren Formulierung. Da es sich bei allen im Folgenden beschriebenen Formulierungen um LPL-haltige Ansätze handelt, wird auf Grundlage dieser Erkenntnisse eine Herstellungstemperatur von 45 °C festgelegt.

4.1.2 Einfluss der Lysophospholipid-Konzentration auf das Aufschäumverhalten

Die Ermittlung des Konzentrations-Optimums von zwei Phospholipid-Typen mit erhöhtem LPC-Anteil (LPC90: 89,3 % LPC; LPC20: 18,0 % hLPC) im Hinblick auf das Aufschäumverhalten diente als Ausgangspunkt für die Formulierungsentwicklung.

Betrachtet wurden wässrige Systeme mit einer Gesamphospholipidkonzentration von 0,10 % / 0,25 % / 0,50 % / 1,00 % / 2,00 % / 3,00 % / 4,00 % / 5,00 %. Bei den untersuchten LPC90 Ansätzen handelte es sich um farblose bis gelblich-klare Lösungen (Abbildung 4-2).

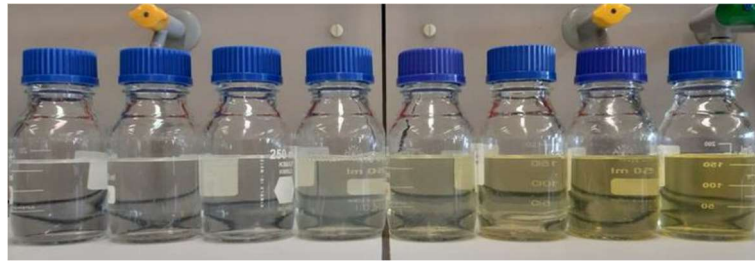


Abbildung 4-2 LPC 90-Lösungen mit 0,10 % / 0,25 % / 0,50 % / 1,00 % / 2,00 % / 3,00 % / 4,00 % / 5,00 %

Der Einsatz von LPC20 hingegen resultierte in milchig-trüben Dispersionen, die mit steigendem Phospholipid-Gehalt eine deutliche Viskositätserhöhung im Vergleich zum Ausgangsmedium erahnen lassen. Da sich dieser Umstand sowohl positiv als auch negativ auf das Aufschäumverhalten von Formulierungen auswirken kann [72,137], wurden die generierten Phospholipid-Systeme zunächst rheologisch charakterisiert.

4.1.2.1 Rheologische Betrachtung

Die Viskosität einer Zubereitung kann sich auf verschiedene Arten auf die Aufschäumbarkeit auswirken. Eine leichte Viskositätserhöhung kann durch die Limitierung der Flüssigkeitsdrainage und von auf Dichteunterschieden basierenden Instabilitätsphänomenen der Schaumstabilität zuträglich sein [138, 139]. Im Gegensatz dazu kann es durch eine zu hohe Viskosität des Dispersionsmediums bzw. der Außenphase zu einer erheblichen Verschlechterung der Aufschäumbarkeit [140] oder gar zu einem vollständigen Erliegen des Aufschäumprozesses kommen. Aus diesem Umstand ergibt sich für aufschäumbare Formulierungen zumeist ein relativ enger, sinnvoll nutzbarer, Viskositätsbereich. Der höchste Viskositätswert, bei dem in einem ansonsten vergleichbaren System, noch keine Verschlechterung der Schaumqualität eintritt, wird in diesem Kontext als Viskositätsobergrenze bezeichnet.

Abbildung 4-3 zeigt das Rheogramm der betrachteten LPC90 Ansätze. Es ist zu erkennen, dass es sich bei diesen Lösungen um Flüssigkeiten mit ideal-viskosem Fließverhalten handelt. Bei einer Temperatur von 25 °C bewegten sich die Viskositätswerte zwischen $0,76 \pm 0,01 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (0,10 %ige Lösung) und $0,95 \pm 0,17 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (5,00 %ige Lösung). Demnach liegt für diese Systeme eine geringfügige Viskositätssteigerung mit steigender Phospholipidkonzentration vor, die jedoch keinen detektierbaren Einfluss auf das Aufschäumverhalten haben sollte und daher als vernachlässigbar angesehen werden kann.

¹ Dieser Messwert ist niedriger als der Literaturwert für Wasser ($0,8945 \text{ mPa} \cdot \text{s}$) [135], entspricht jedoch dem mit diesem Messaufbau ermittelten Messwert von gereinigtem Wasser.

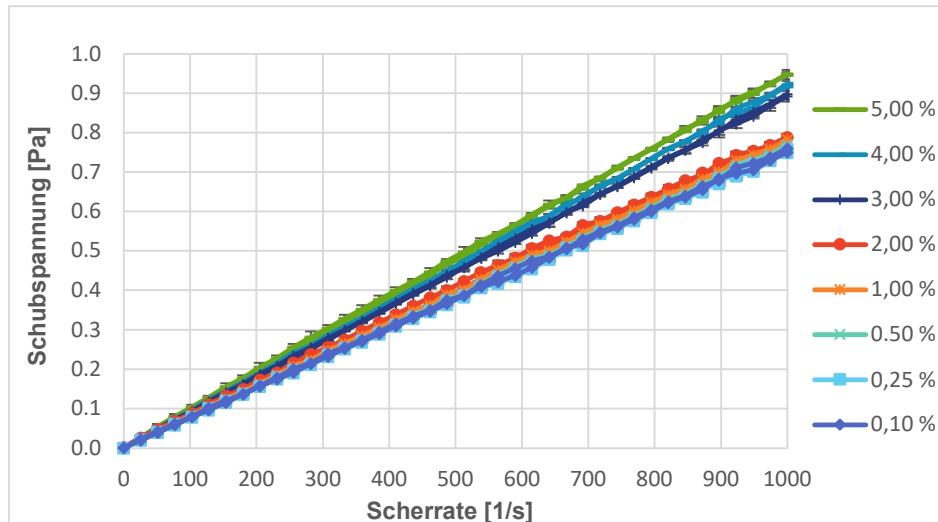


Abbildung 4-3 Rheogramm der wässrigen LPC90 Lösungen

Die betrachteten LPC20 Systeme hingegen zeigten nur bis zu einer Konzentration von 1,00 % ein ideal-viskoses Fließverhalten, ab einer Konzentration von 2,00 % zeichnet sich eine Scherverdünnung mit Thixotropie ab, wie in Abbildung 4-4 zu erkennen ist. Abbildung 4-5 zeigt das Rheogramm aller LPC20 Ansätze.

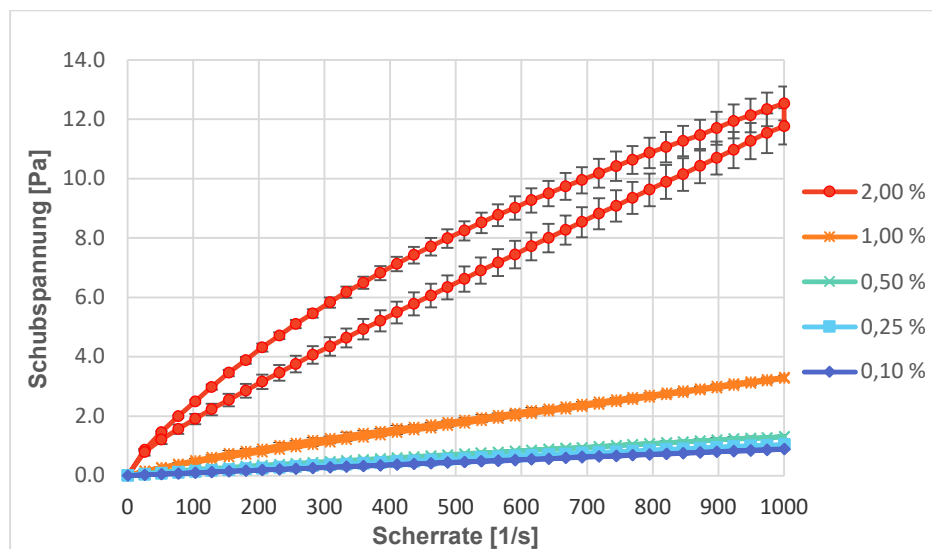


Abbildung 4-4 Konzentrationsabhängiger Übergang von linearviskosem zu pseudoplastischem Fließverhalten und einsetzende Thixotropie bei LPC20 Dispersionen ab einer Konzentration von 2,00 %

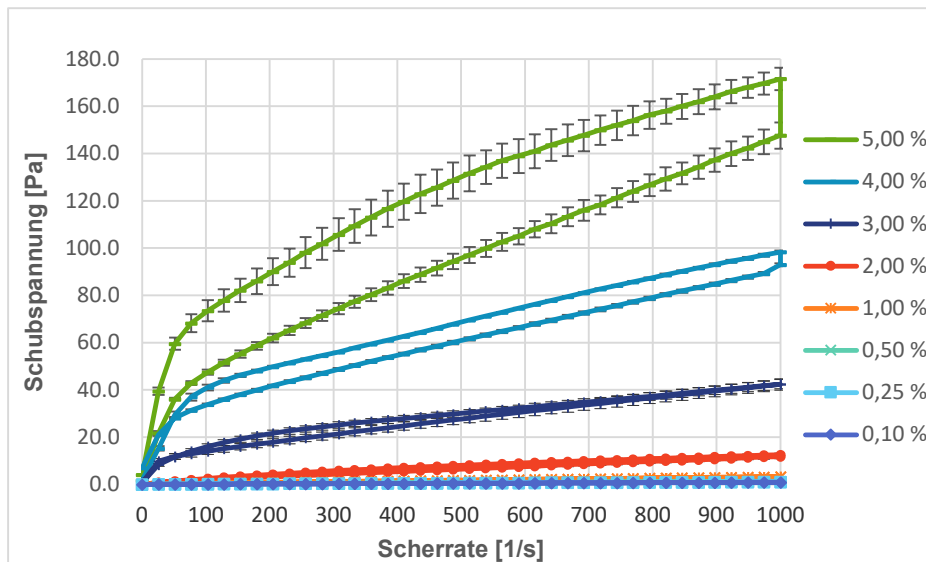


Abbildung 4-5 Rheogramm der aller betrachteten wässrigen LPC20 Dispersionen

Außerdem ist ab einer Konzentration von etwa 0,50 % eine stetig stärker werdende Viskositätserhöhung erkennbar (Abbildung 4-6). So zeigt ein System mit einem 1,00 %igen Zusatz von LPC20 eine dynamische Viskosität von $3,31 \pm 0,07 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ bei 1000 s^{-1} , während dieser Wert eine 2,00 %ige LPC20 Dispersion bereits bei $12,53 \pm 0,57 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ liegt. Im Gegensatz zu der geringfügigen Viskositätserhöhung der LPC90 Lösungen beeinflusste dieser Umstand bei höheren Konzentrationen im Folgenden auch das Aufschäumverhalten der LPC20 Ansätze.

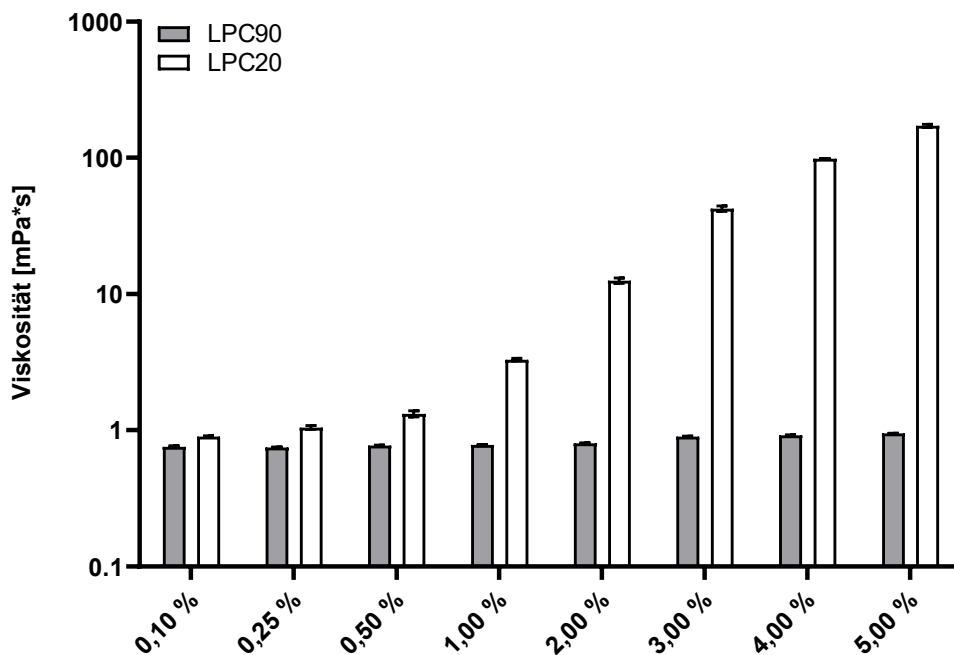


Abbildung 4-6 Dynamische Viskosität aller Ansätze bei 1000 s^{-1} und 25 °C

4.1.2.2 Aufschäumexperimente

Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 zeigen den zeitlichen Verlauf der Schaumhöhe für die untersuchten LPC90 und LPC20 Systeme. Als Bewertungsparameter für Schaumhöhenanalyse wurden die Gesamthöhe ($h(t_x)$) [mm] zu Beginn ($h(t_0)$), zur Hälfte ($h(t_{150})$) und zum Ende ($h(t_{300})$) der Messung determiniert. Die Gesamthöhe setzt sich dabei aus der Höhe der Schaumsäule und der Höhe der Flüssigkeitssäule zusammen.

Im Fall der LPC90 Systeme zeichnet sich eine geringfügige Steigerung der Aufschäumbarkeit ($h(t_0)$) mit steigender Phospholipidkonzentration ab. Die Schaumhöhenstabilität ($h(t_{150})$) und $h(t_{300})$) ist für Lösungen mit einer Konzentration von mindestens 0,50 % als näherungsweise konstant anzusehen. Demnach ergibt sich für reine LPC90 Lösungen durch den Einsatz von höheren Phospholipidkonzentrationen ein gewisser Vorteil für die initiale Aufschäumbarkeit, nicht jedoch für die Schaumhöhenstabilität.

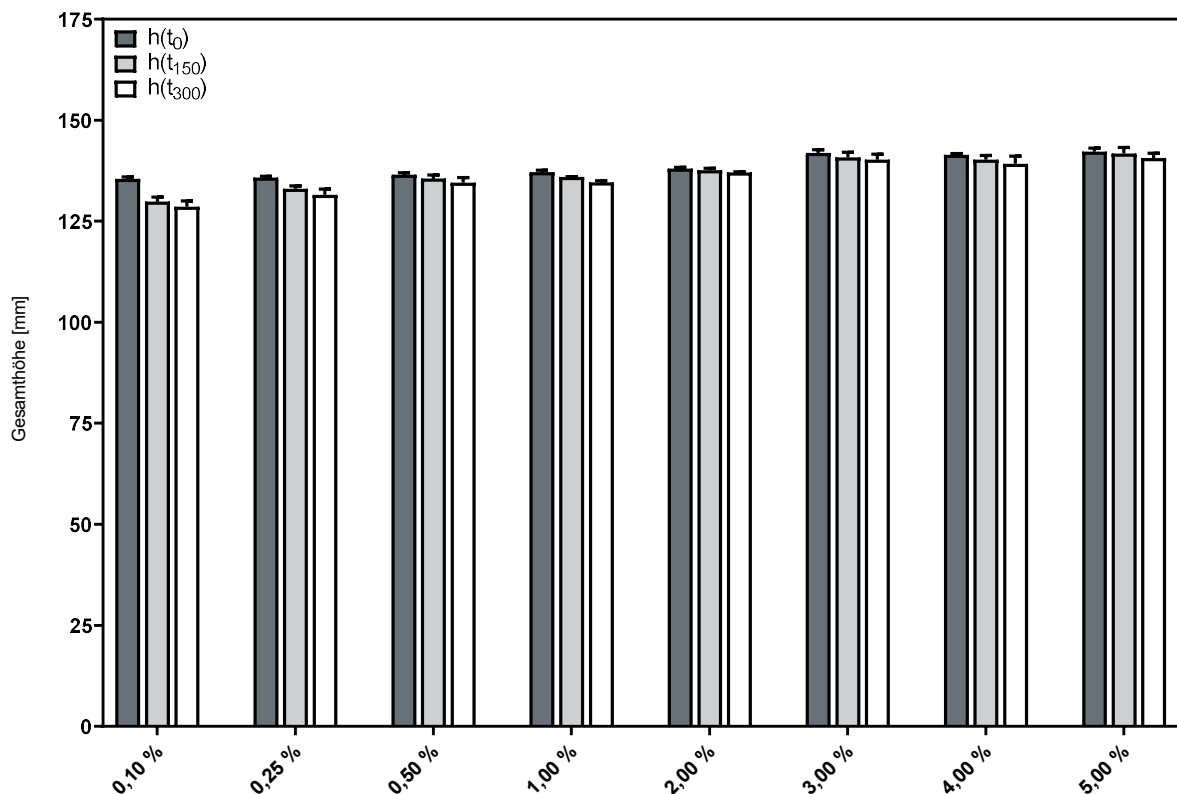


Abbildung 4-7 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Gesamthöhe aufgeschäumter LPC90 Lösungen

Die Aufschäumexperimente ergeben für die LPC20 Dispersionen im Hinblick auf die initiale Schaumhöhe bereits bei den niedrigsten untersuchten Konzentrationen Werte, die vergleichbar mit den höchsten Konzentrationen der LPC90 Lösungen sind. So beträgt $h(t_0)$ für die 0,10 %ige LPC20 Dispersion 141,3 mm und für die 4,00 %ige LPC90 Lösung 141,4 mm bzw. 142,2 mm für den 5,00 %ige Ansatz. Im Vergleich dazu erreichte die 0,10 %ige LPC90

Lösung lediglich einen $h(t_0)$ -Wert von 135,4 mm. Die Betrachtung der Schaumhöhenstabilität zeigt für die Ansätze mit einer Phospholipidkonzentration von 0,10 – 1,00 % eine, zunächst überraschend erscheinende, geringfügige Zunahme der Schaum-Gesamthöhe im zeitlichen Verlauf der Messung. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch eine Ausdehnung der einzelnen Bläschen aufgrund des Innendrucks erklären. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass die Membranen aufgrund fortschreitender Drainage an Steifigkeit verlieren und es so zu einer Ausdehnung kommen kann [141]. Kombiniert mit einem begrenzten Zerfall kann dieser Umstand zu einer leichten Zunahme des Gesamtvolumens im Laufe einer Messzeit von nur 5 min führen. Es ist bekannt, dass die Stabilität von Schäumen durch das Vorhandensein von ungelösten Partikeln durch einen Pickering-ähnlichen Stabilisationsmechanismus positiv beeinflusst werden kann [142–144].

Nichtsdestotrotz ist hier ab einer Konzentration von 2,00 % eine rapide Verschlechterung der Aufschäumbarkeit und Schaumhöhenstabilität erkennbar, die auf die zuvor beschriebene starke Viskositätserhöhung in diesen Ansätzen zurückzuführen ist. Dieser Umstand schließt Formulierungen mit einem LPC20 Anteil von 2,00 % oder mehr, von der weiteren Formulierungsentwicklung, aus.

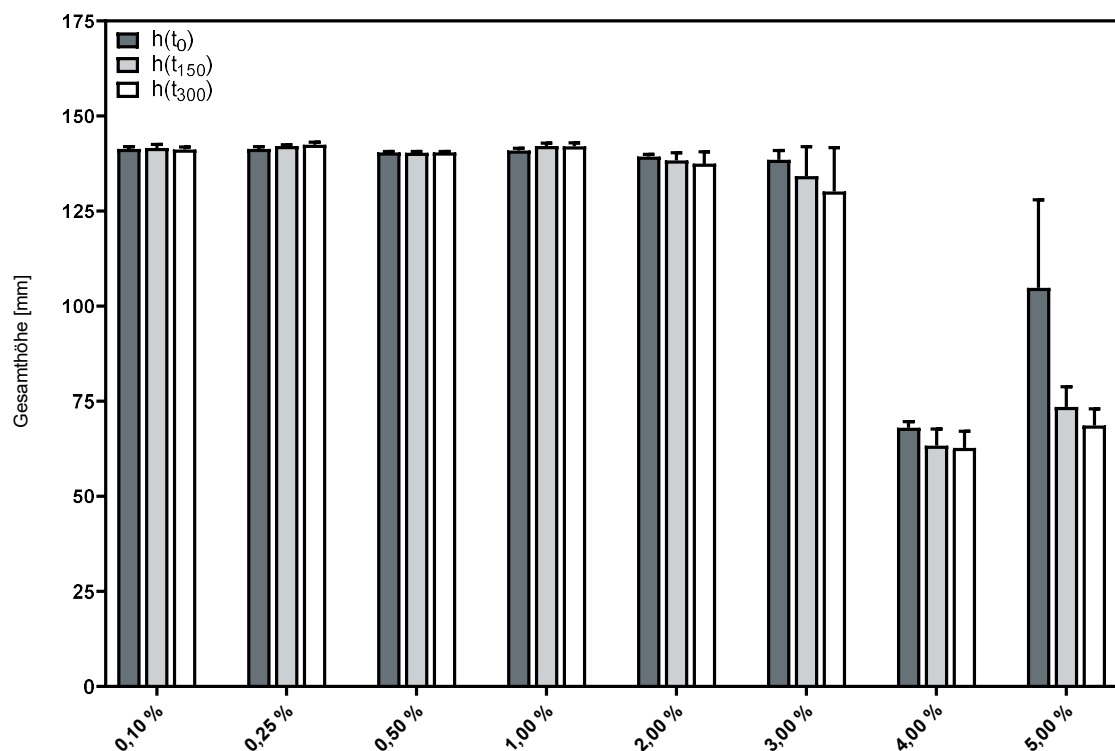


Abbildung 4-8 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Gesamthöhe aufgeschäumter LPC20 Dispersionen

Die Schaumstrukturanalyse (FSA) dient zur Bestimmung der strukturellen Eigenschaften von aufgeschäumten Formulierungen und ihrer zeitlichen Entwicklung. Sie wird mit dem

Schaumstrukturmodul (FSM) des DFA100 durchgeführt, das eine sekundäre Beleuchtungsquelle sowie eine hochauflösende Kamera (optischer Sensor) und eine modifizierte Glassäule mit einem aufgesetzten Prisma umfasst [145]. Die Schaumstruktur wird durch die Anzahl der Blasen pro mm^2 (BC) und die mittlere Blasenquerschnittsfläche (MBA) in μm^2 ausgedrückt.

Abbildung 4-9 zeigt die Schaumstrukturanalyse der untersuchten LPC90 Systeme. Es ist zu erkennen, dass hier mit steigender Phospholipidkonzentration eine deutliche Verbesserung der Schaumstruktur, ausgedrückt durch höhere Bubble Count- und niedrigere Mean Bubble Area-Werte, erreicht werden kann. Die LPC90 Lösung mit einer Konzentration von 4,00 % zeigt hierbei mit einem initialen Bubble Count von 110 mm^{-2} und einer geringen Streuung die besten Ergebnisse. Mit einem Bubble Count von ebenfalls 110 mm^{-2} scheint eine Steigerung der Phospholipidkonzentration auf 5,00 % in diesem Fall keine weitere Verbesserung zu bewirken.

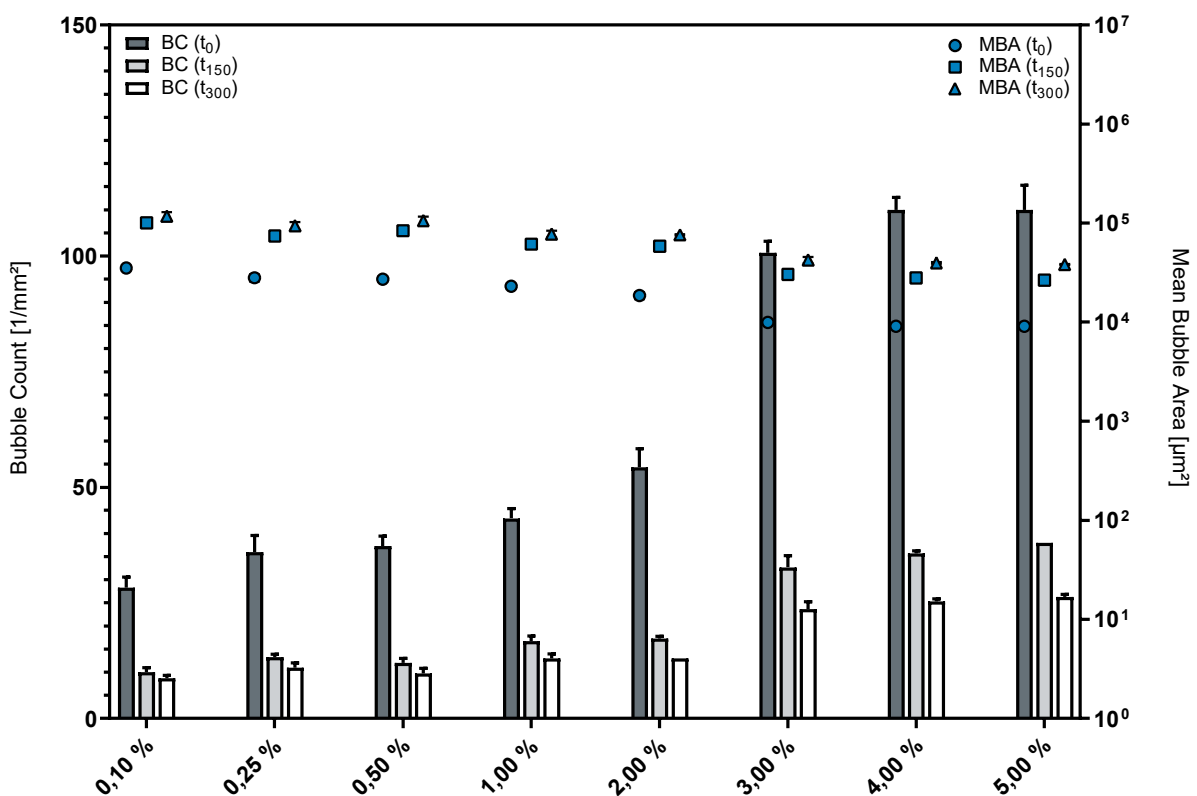


Abbildung 4-9 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Schaumstruktur aufgeschäumter LPC90 Lösungen

In Abbildung 4-10 sind die Resultate der Schaumstrukturanalyse für die untersuchten LPC20 Dispersionen dargestellt. Zunächst fällt auf, dass die zuvor diskutierte Grenze von 2,00 % Gesamtpospholipidkonzentration auch hier den Punkt zu markieren scheint, ab dem die erhöhte Viskosität der Systeme zu Problemen im Aufschäumprozess führt. Ab einer Konzentration von 3,00 % führt dieser Umstand dazu, dass keine reproduzierbare

Generierung von Schaumstrukturen mehr möglich ist und es folglich zu Detektionsproblemen bei der Schaumstrukturanalyse kommt, da die Mindestschaumhöhe von ca. 80 mm aufgrund der erhöhten Viskosität der Systeme nicht über den gesamten Messverlauf erhalten bleibt bzw. gar nicht erst erreicht wird.

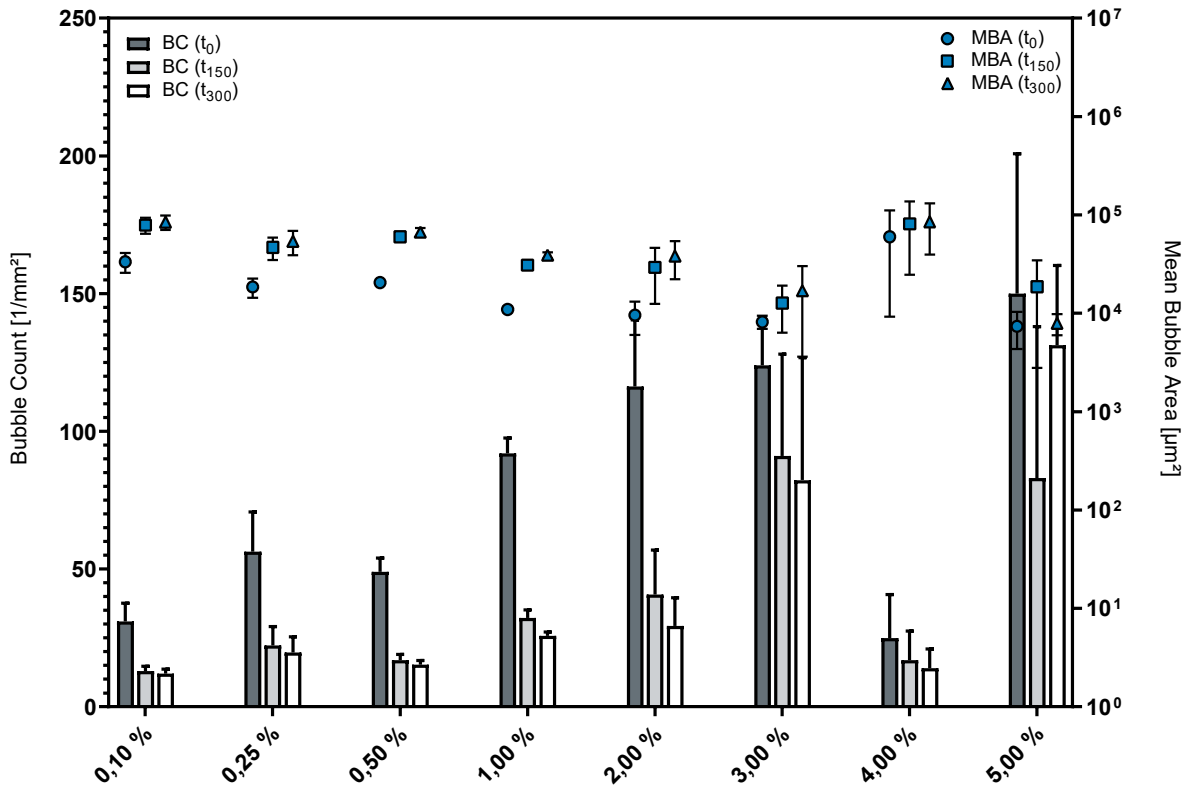


Abbildung 4-10 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Schaumstruktur aufgeschäumter LPC20 Dispersionen

Mit Hilfe der Software ADVANCE 1.6.2.0 lassen sich während der Schaumstrukturanalyse Strukturbilder in Echtzeit darstellen, die diese Ergebnisse unterstreichen. Es ist deutlich zu erkennen, wie die Dispersität der aus den LPC90 Lösungen erzeugten Schäume zu allen drei Messzeitpunkten durch höhere Phospholipidkonzentrationen gesteigert werden kann. Außerdem veranschaulichen diese Aufnahmen, wie sich die initiale Schaumstruktur der aus den LPC20 Dispersionen generierten Schäume bis zu einer Konzentration von 3,00 % stetig verbessert, wohingegen die Schaumstrukturstabilität, ausgedrückt durch die Messzeitpunkte t₁₅₀ und t₃₀₀, bereits ab einer Konzentration von 2,00 % Probleme im Aufschäumverhalten dieser Ansätze erkennen lässt.

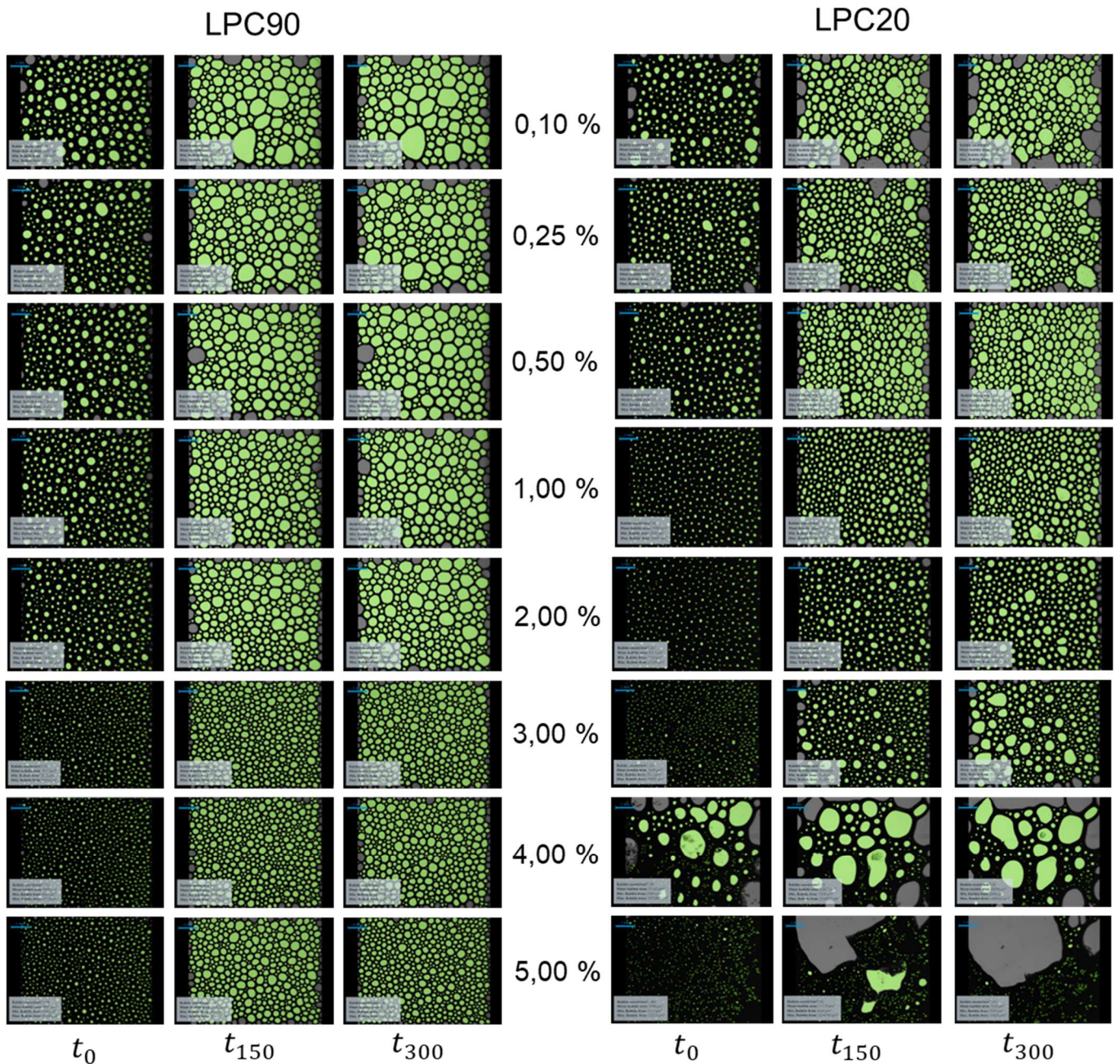


Abbildung 4-11 Schaumstrukturbilder aller untersuchten Phospholipidsysteme im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)

Auf Basis dieser Erkenntnisse erfolgte die Konzeptionierung der wässrigen Phospholipid-Premixes, die als Grundlage für aufschäumbare Phospholipid-Emulsionen fungieren, anhand von Gesamtphospholipidkonzentrationen von 0,25 %; 0,50 % und 1,00 %. Da es sich bei diesen Premixes stets um Systeme mit zwei Phospholipid-Komponenten in einem maximalen Mischungsverhältnis von 3:1 handelt, liegt keine der Einzelkomponenten jemals mit einer Konzentration von mehr als 0,75 % vor.

4.1.3 Untersuchung des Aufschäumverhaltens von wässrigen Phospholipid-Premixes unterschiedlicher Zusammensetzung

Um ein möglichst breites Spektrum an möglichen Mono- und Diacylphosphatidylcholin Kombinationsansätzen abzubilden, wurden auf Basis der Erkenntnisse aus Abschnitt 4.1.2 wässrige Phospholipid-Premixes konzeptioniert, die sich jeweils aus einer Phospholipid-Komponente mit erhöhtem LPC-Anteil und einer Mischkomponente zusammensetzen. Dabei kam als native LPC-Komponente LPC90 (Hauptbestandteil LPC) und als hydrierte LPC-Komponente LPC20 (Bestandteile hLPC und hPC) zum Einsatz. Als native Mischkomponente diente PL90G (Hauptbestandteil PC) und als hydrierte Mischkomponente wurde PL80H (Hauptbestandteil hPC) verwendet.

Die resultierenden Premixes können in die folgenden Kategorien eingeteilt werden:

- 1) Native LPC-Komponente und native Mischkomponente
- 2) Native LPC-Komponente und hydrierte Mischkomponente
- 3) Hydrierte LPC-Komponente und native Mischkomponente
- 4) Hydrierte LPC-Komponente und hydrierte Mischkomponente
- 5) Native LPC-Komponente und hydrierte LPC-Komponente

Die Mischung der beiden Phospholipid-Komponenten erfolgte in den Verhältnissen 3:1, 1:1 und 1:3 und es kamen jeweils Gesamtphospholipidkonzentrationen von 0,25 %; 0,50 % und 1,00 % zum Einsatz. Mischungen mit einem LPC-Anteil von < 10 % (bezogen auf die Gesamtmenge der Phospholipide), wurden ausgeschlossen. Diese Vorgehensweise resultierte insgesamt in 39 Phospholipid-Premixes. Bei allen hergestellten Premixes handelte es sich um dünnflüssige, trübe bis leicht opaleszierende Dispersionen. Die genaue Zusammensetzung der einzelnen Premixes ist jeweils zu Beginn der Abschnitte 4.1.3.1 - 4.1.3.5 aufgeführt.

4.1.3.1 Native LPC-Komponente und native Mischkomponente

Tabelle 4-1 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Native LPC-Komponente + native Mischkomponente

Formulierung	Konz.	PL1:PL2	PL1	PL2	LPC-Anteil
<i>Premix 1</i>	0,25 %	3:1	0,1875 % LPC90	0,0625 % PL90G	67,50 %
<i>Premix 2</i>	0,50 %	3:1	0,3750 % LPC90	0,1250 % PL90G	67,50 %
<i>Premix 3</i>	1,00 %	3:1	0,7500 % LPC90	0,2500 % PL90G	67,50 %
<i>Premix 4</i>	0,25 %	1:1	0,1250 % LPC90	0,1250 % PL90G	45,00 %
<i>Premix 5</i>	0,50 %	1:1	0,2500 % LPC90	0,2500 % PL90G	45,00 %
<i>Premix 6</i>	1,00 %	1:1	0,5000 % LPC90	0,5000 % PL90G	45,00 %
<i>Premix 7</i>	0,25 %	1:3	0,0625 % LPC90	0,1875 % PL90G	22,50 %
<i>Premix 8</i>	0,50 %	1:3	0,1250 % LPC90	0,3750 % PL90G	22,50 %
<i>Premix 9</i>	1,00 %	1:3	0,2500 % LPC90	0,7500 % PL90G	22,50 %

Abbildung 4-12 zeigt die Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 1-9 und ihre Veränderung im Laufe einer Messung. Obwohl die Unterschiede in Bezug auf die Schaumhöhe gering ausfallen, lässt sich erkennen, dass diejenigen Formulierungen, die mehr PL90G als LPC90 enthalten (Premixes 7-9) sowohl im Hinblick auf die Aufschäumbarkeit, ausgedrückt durch die initiale Schaumhöhe ($h(t_0)$), als auch bezüglich der Schaumhöhenstabilität ($h(t_{150})$, $h(t_{300})$) den Formulierungen mit einem höheren Anteil an LPC90 unterlegen zu sein scheinen. Nicht zu erwarten war jedoch, dass die Premixes 4-6, die zu gleichen Teilen aus LPC90 und PL90G bestehen, ein besseres Aufschäum- und Stabilisierungsverhalten aufweisen als die LPC90-dominierten Premixes 1-3.

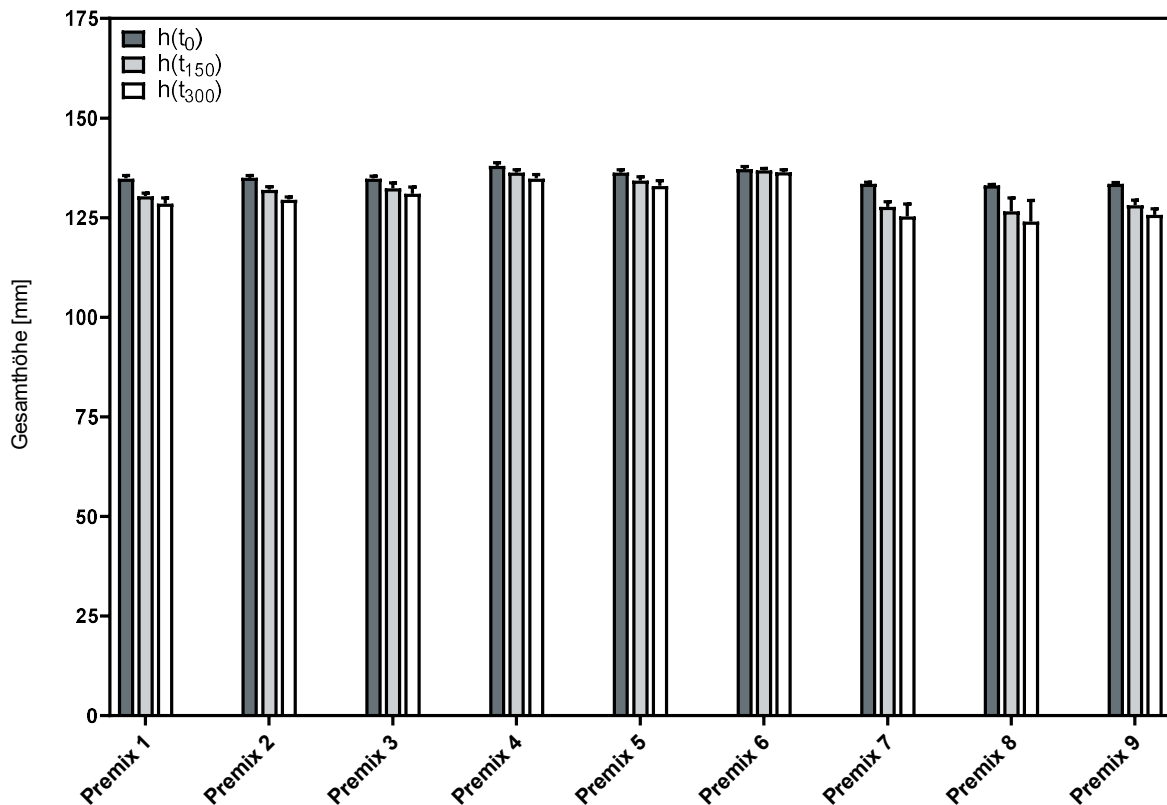


Abbildung 4-12 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 1-9 im zeitlichen Verlauf

In Bezug auf die Schaumstrukturanalyse (Abbildung 4-13) fällt zunächst auf, dass für die Premixes 1-9 ein konzentrationsabhängiges Verhalten vorzuliegen scheint. So zeigt für jedes der drei Mischungsverhältnisse (3:1, 1:1, 1:3) die Formulierung mit 1,00 % Gesamtlipidkonzentration (Premix 3, Premix 6, Premix 9) die besten Ergebnisse in Form eines hohen BC-Wertes bzw. eines niedrigen MBA-Wertes.

Des Weiteren kann die Beobachtung aus der Schaumhöhenanalyse bestätigt werden, dass durch die Premixes 4-6 mit einem Mischungsverhältnis von 1:1 im Vergleich zu den beiden anderen Ansätzen (3:1 – Premixes 1-3 und 1:3 – Premixes 7-9), die besten Ergebnisse erzielt werden können. Hierbei ist insbesondere Premix 6 mit einem $BC(t_0)$ -Wert von $83,7 \text{ mm}^{-2}$ hervorzuheben. Bezüglich der Schaumstrukturstabilität, ausgedrückt durch das Verhältnis der Schaumstrukturparameter zum Zeitpunkt t_{300} (bzw. t_{150}) zur ursprünglichen Schaumstruktur (t_0), verhalten sich die Premixes 1-6 sehr ähnlich, die von PL90G dominierten Premixes 7-9 scheinen in diesem Aspekt unterlegen.

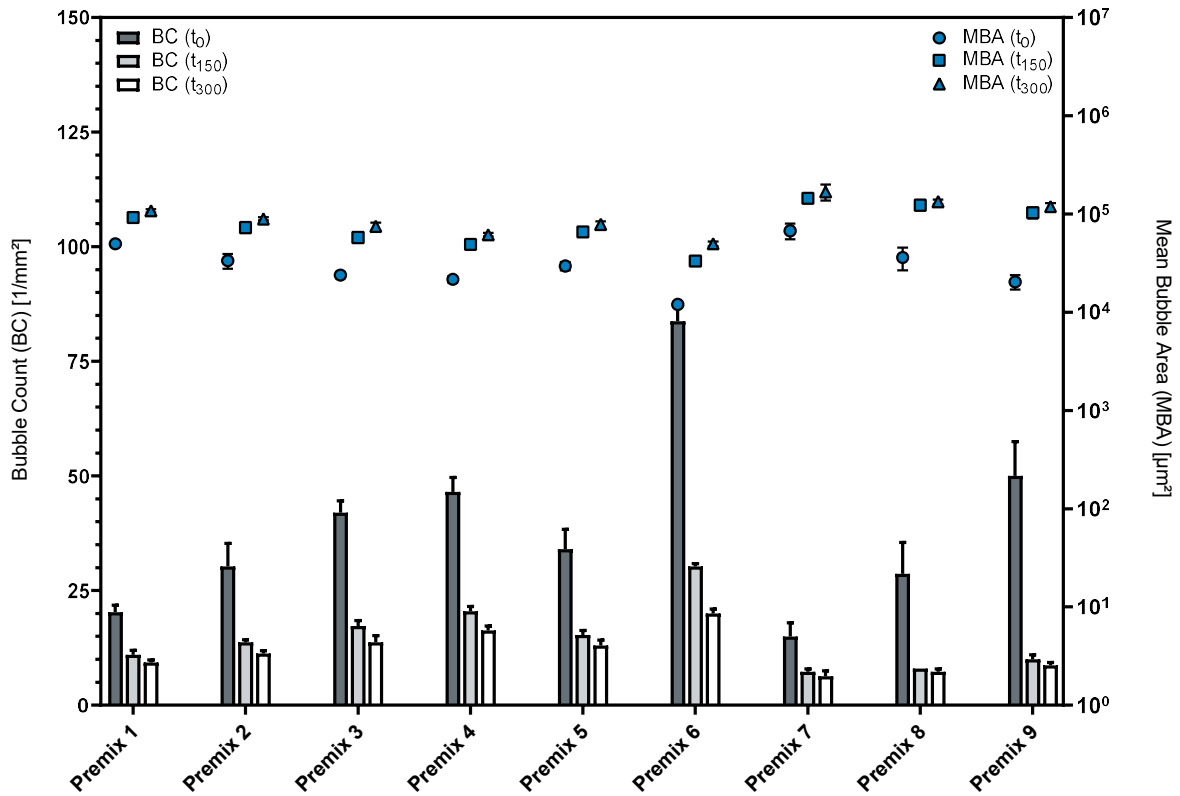


Abbildung 4-13 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 1-9 im zeitlichen Verlauf

Die polarisationsmikroskopische Betrachtung der vorliegenden Premixes liefert einen möglichen Erklärungsansatz für das überlegene Aufschäumverhalten der Premixes 4-6. Abbildung 4-14 zeigt am Beispiel von Premix 6 das Vorhandensein einer Vielzahl von scharf abgegrenzten liposomalen Texturen („Maltreserkreuze“) in diesen Formulierungen auf. Dieser Umstand war weder in den Premixes 1-3 noch in den Premixes 7-9 in dem gleichen Aufmaß beobachtbar.

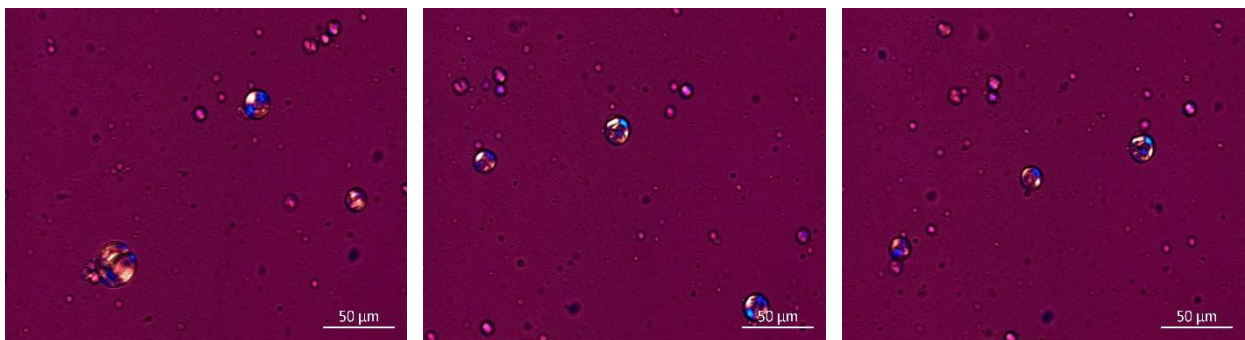


Abbildung 4-14 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Premix 6; 40x

4.1.3.2 Native LPC-Komponente und hydrierte Mischkomponente

Tabelle 4-2 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Native LPC-Komponente + hydrierte Mischkomponente

Formulierung	Konz.	PL1:PL2	PL1	PL2	LPC-Anteil
Premix 10	0,25 %	3:1	0,1875 % LPC90	0,0625 % PL80H	67,50 %
Premix 11	0,50 %	3:1	0,3750 % LPC90	0,1250 % PL80H	67,50 %
Premix 12	1,00 %	3:1	0,7500 % LPC90	0,2500 % PL80H	67,50 %
Premix 13	0,25 %	1:1	0,1250 % LPC90	0,1250 % PL80H	45,00 %
Premix 14	0,50 %	1:1	0,2500 % LPC90	0,2500 % PL80H	45,00 %
Premix 15	1,00 %	1:1	0,5000 % LPC90	0,5000 % PL80H	45,00 %
Premix 16	0,25 %	1:3	0,0625 % LPC90	0,1875 % PL80H	22,50 %
Premix 17	0,50 %	1:3	0,1250 % LPC90	0,3750 % PL80H	22,50 %
Premix 18	1,00 %	1:3	0,2500 % LPC90	0,7500 % PL80H	22,50 %

Bei der Betrachtung der Schaumhöhenanalyse der aus LPC90 und PL80H bestehenden Premixes 10-18 (Abbildung 4-15) fällt zunächst auf, dass diese sich, mit Ausnahme von Premix 13, sowohl in Bezug auf die Aufschäumbarkeit als auch auf die Schaumhöhenstabilität, sehr ähnlich verhalten. Es ist zu erkennen, dass die Premixes mit einer Gesamtkonzentration von 1,00 % (Premix 12, Premix 15, Premix 18) tendenziell eine bessere Schaumhöhenstabilität zeigen als die entsprechenden 0,25 %igen bzw. 0,50 %igen Ansätze. Diese Unterschiede fallen jedoch verhältnismäßig gering aus.

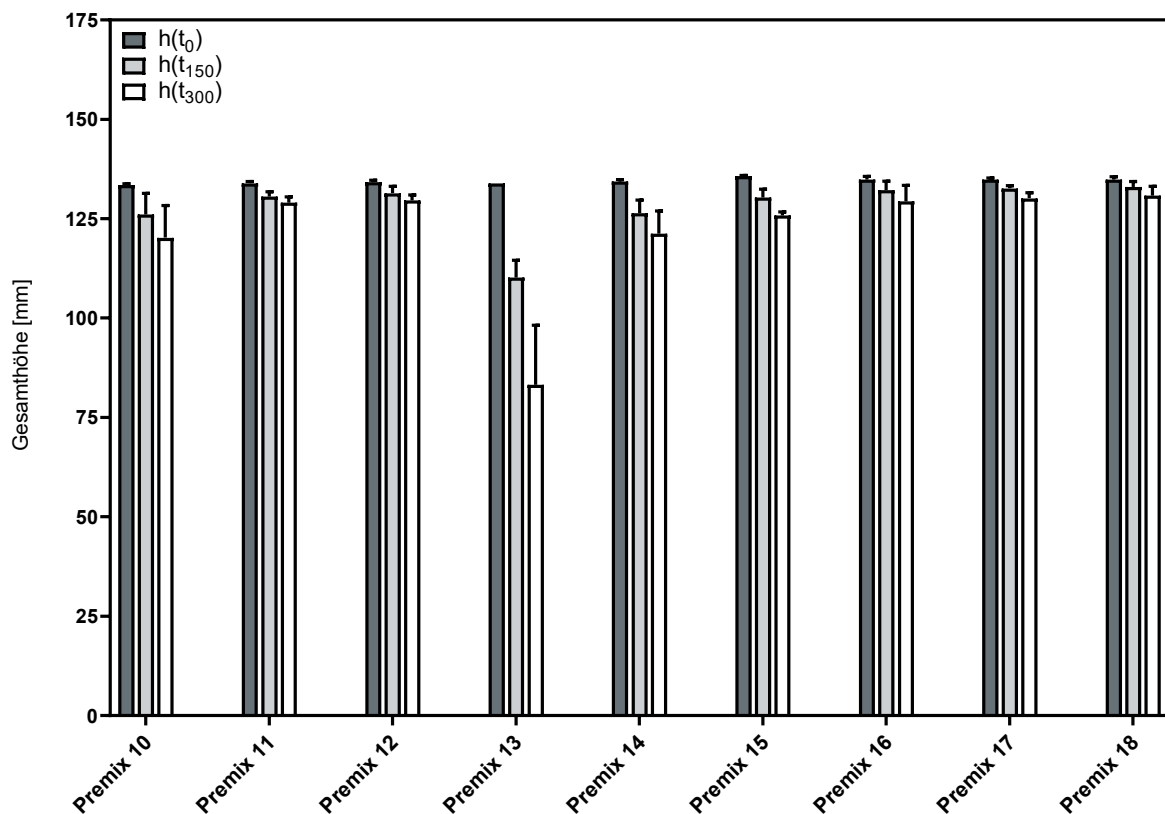


Abbildung 4-15 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 10-18 im zeitlichen Verlauf

Der in Abschnitt 4.1.3.1 beobachtete Trend, dass höher konzentrierte Premixes feinere Schäume erzeugen, lässt sich für die Premixes 10-18 bestätigen. Abbildung 4-16 zeigt, dass die Schäume aus den Premixes 12, 15 und 18 jeweils höhere BC-Werte (bzw. niedrigere MBA-Werte) aufweisen als die entsprechenden Premixes mit geringerer Gesamtlipidkonzentration. Im Gegensatz zu den Premixes 1-9, in denen PL90G als Mischkomponente zum Einsatz kam, zeigt bei den Mischungen aus LPC90 und PL80H die Formulierungsvariante mit dem höchsten LPC90 Anteil (Mischungsverhältnis 3:1) insgesamt die besten Ergebnisse.

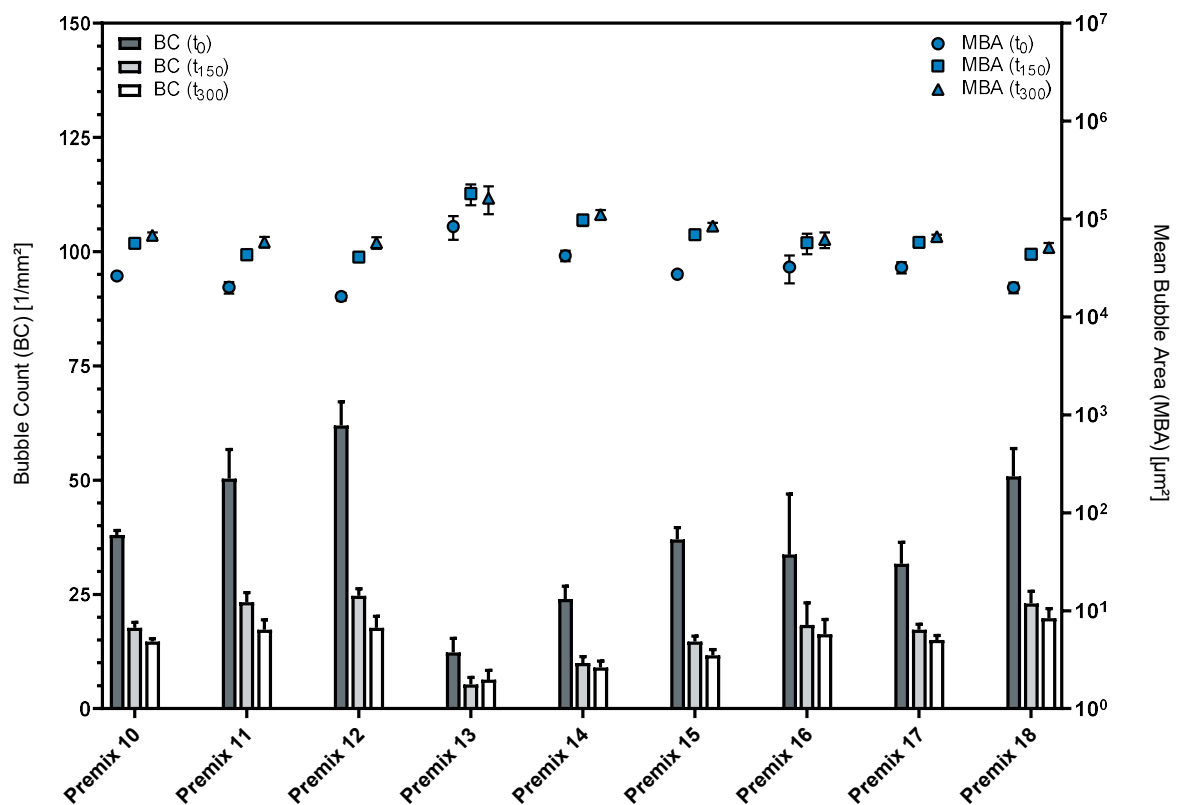


Abbildung 4-16 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 10-18 im zeitlichen Verlauf

4.1.3.3 Hydrierte LPC-Komponente und native Mischkomponente

Tabelle 4-3 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Hydrierte LPC-Komponente + native Mischkomponente

Formulierung	Konz.	PL1:PL2	PL1	PL2	LPC-Anteil
Premix 19	0,25 %	3:1	0,1875 % LPC20	0,0625 % PL90G	15,00 %
Premix 20	0,50 %	3:1	0,3750 % LPC20	0,1250 % PL90G	15,00 %
Premix 21	1,00 %	3:1	0,7500 % LPC20	0,2500 % PL90G	15,00 %
Premix 22	0,25 %	1:1	0,1250 % LPC20	0,1250 % PL90G	10,00 %
Premix 23	0,50 %	1:1	0,2500 % LPC20	0,2500 % PL90G	10,00 %
Premix 24	1,00 %	1:1	0,5000 % LPC20	0,5000 % PL90G	10,00 %

Den Ergebnissen aus Abschnitt 4.1.2.2 entsprechend, zeigen auch die LPC20-haltigen Premixes mit PL90G als Mischkomponente tendenziell eine geringfügige Zunahme der Gesamthöhe im zeitlichen Messverlauf. Auffällig ist, dass die Premixes 19-21 über alle drei Konzentrationsstufen hinweg, zudem eine höhere Aufschäumbarkeit als die Premixes 22-24 aufweisen. So beträgt $h(t_0)$ für die 1,00 %ige Variante Premix 21 beispielsweise 138,4 mm, während der ebenfalls 1,00 %ige Premix 24 lediglich eine Anfangsgesamthöhe $h(t_0)$ von 135,0 mm erreicht.

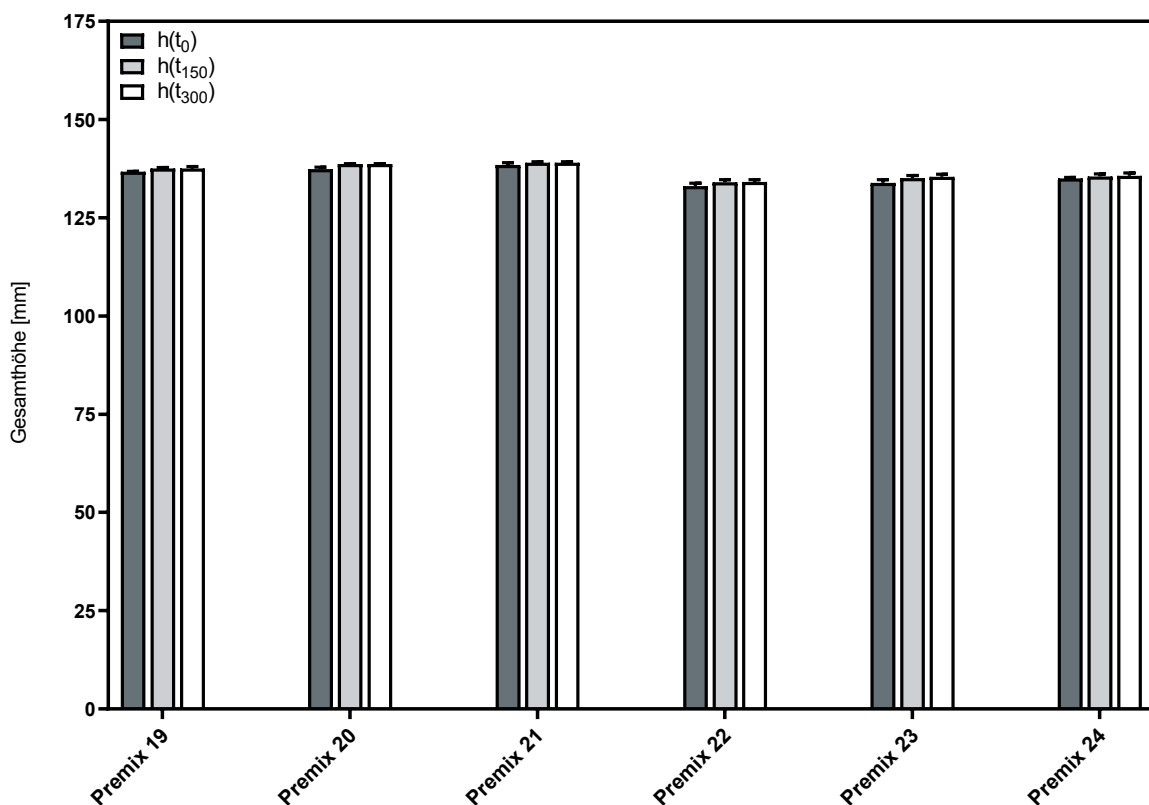


Abbildung 4-17 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 19-24 im zeitlichen Verlauf

Die Premixes 22-24 zeigen das bereits bekannte Verhalten der verbesserten Schaumstruktur bei höherer Gesamtphospholipidkonzentration. Die Formulierungsansätze mit einem Mischungsverhältnis von 3:1 (Premix 19-21) hingegen zeigen nicht nur einen gegenläufigen Trend, bei dem der 0,25 %ige Ansatz die besten Ergebnisse liefert, sie weisen zusätzlich mit $BC(t_0)$ -Werten von $133,7 \text{ mm}^{-2}$ (1,00 %) – $152,3 \text{ mm}^{-2}$ (0,25 %) eine weitaus feine Schaumstruktur auf. Im Fall von Premix 19 bedeutet dieser Wert im direkten Vergleich zu einer reinen 0,25 %igen LPC20 Dispersion ($BC(t_0) = 56,3 \text{ mm}^{-2}$) eine Steigerung der Bläschenanzahl pro mm^2 von rund 170 %.

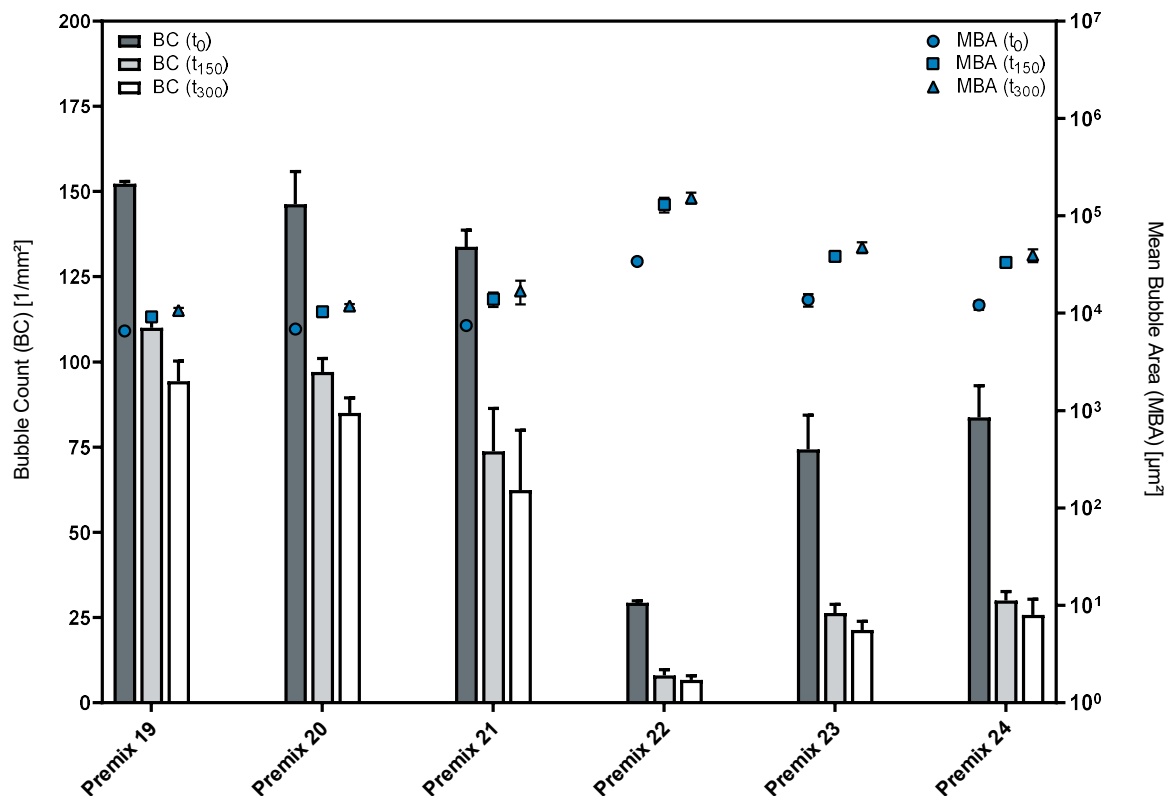


Abbildung 4-18 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 19-24 im zeitlichen Verlauf

Dieser Umstand lässt sich nicht durch die Überschreitung der Phasenübergangstemperatur bei der Herstellung der Premixes erklären, da die in Abschnitt 4.1.3.4 diskutierten LPC20-haltige Premixes mit PL80H als Mischkomponente weitaus schlechtere Ergebnisse liefern.

Auch ein liposomaler Stabilisationsmechanismus, wie er für Premixes aus LPC90 und PL90G angewendet werden kann, deckt sich mit diesen Ergebnissen nicht vollständig, da die Schaumdispersität der Premixes 19-21 deutlich höher ist als die der Premixes 4-6 und die beobachtbare Menge an liposomalen Strukturen in den Premixes 19-21 weitaus geringer ausfällt (Abbildung 4-19).

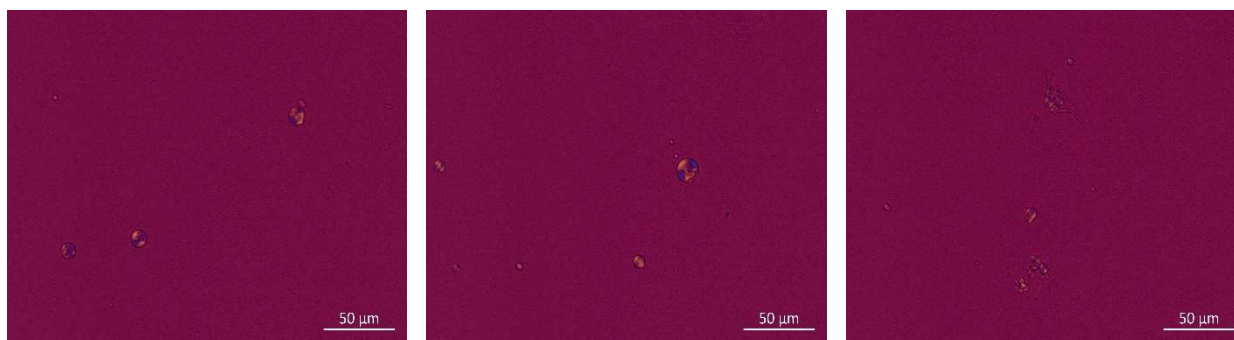


Abbildung 4-19 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Premix 19; 40x

Es scheint wahrscheinlich, dass sich die hohe Schaumdispersität- und stabilität der Premixes 19-21 lediglich über ein Zusammenspiel dieser Faktoren sowie den in den Abschnitten 4.1.2.2 und 4.1.3.5 beschriebenen Pickering-ähnlichen Mechanismus der Schaumstabilisierung erklären lässt. Dieser Hypothese zufolge aggregieren feste Partikel aus dem Premix primär an der Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und Luft, was die Steifigkeit der Lamellen erhöht und sich positiv auf die Schaumstabilisierung auswirkt [142–144].

4.1.3.4 Hydrierte LPC-Komponente und hydrierte Mischkomponente

Tabelle 4-4 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Hydrierte LPC-Komponente + hydrierte Mischkomponente

Formulierung	Konz.	PL1:PL2	PL1	PL2	LPC-Anteil
<i>Premix 25</i>	0,25 %	3:1	0,1875 % LPC20	0,0625 % PL80H	15,00 %
<i>Premix 26</i>	0,50 %	3:1	0,3750 % LPC20	0,1250 % PL80H	15,00 %
<i>Premix 27</i>	1,00 %	3:1	0,7500 % LPC20	0,2500 % PL80H	15,00 %
<i>Premix 28</i>	0,25 %	1:1	0,1250 % LPC20	0,1250 % PL80H	10,00 %
<i>Premix 29</i>	0,50 %	1:1	0,2500 % LPC20	0,2500 % PL80H	10,00 %
<i>Premix 30</i>	1,00 %	1:1	0,5000 % LPC20	0,5000 % PL80H	10,00 %

Wie Abbildung 4-20 zu entnehmen ist, zeigen auch die Premixes 25-30 sehr hohe Schaumhöhenstabilität bis hin zu einer marginalen Zunahme der Schaumhöhe über eine Messzeit von 300 s. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Premixes, die je mindestens eine native Phospholipid-Komponente enthielten, handelt es sich bei den Phospholipiden, die für die Premixes 25-30 zum Einsatz kamen ausschließlich um hydrierte Phospholipide mit vollständig gesättigten Fettsäureseitenketten.

Die Güte der Schaumstruktur der Premixes 25-30 zeigt erneut einen konzentrationsabhängigen Verlauf (Vgl. Abbildung 4-21). Die 1,00 %igen Premixes 27 und 30 liefern bessere Ergebnisse als die jeweiligen niedriger konzentrierten Varianten mit demselben Mischungsverhältnis PL1:PL2.

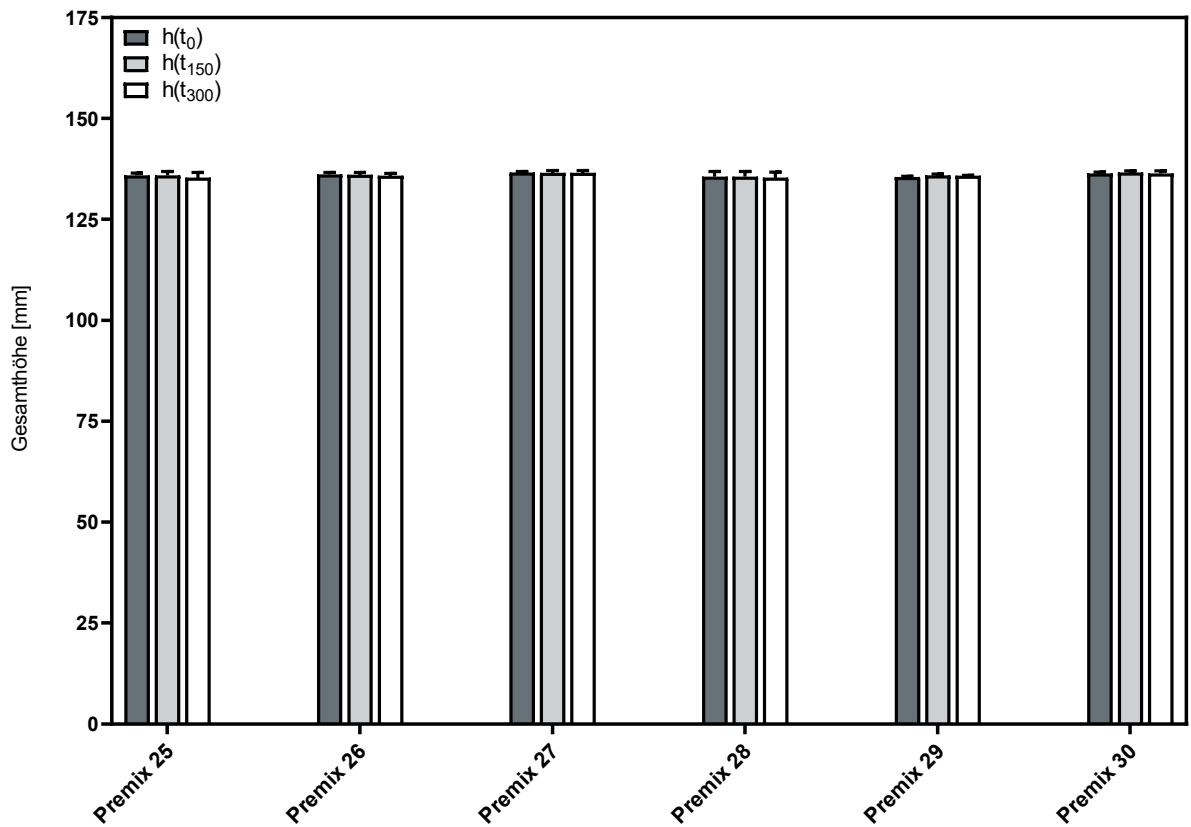


Abbildung 4-20 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 25-30 im zeitlichen Verlauf

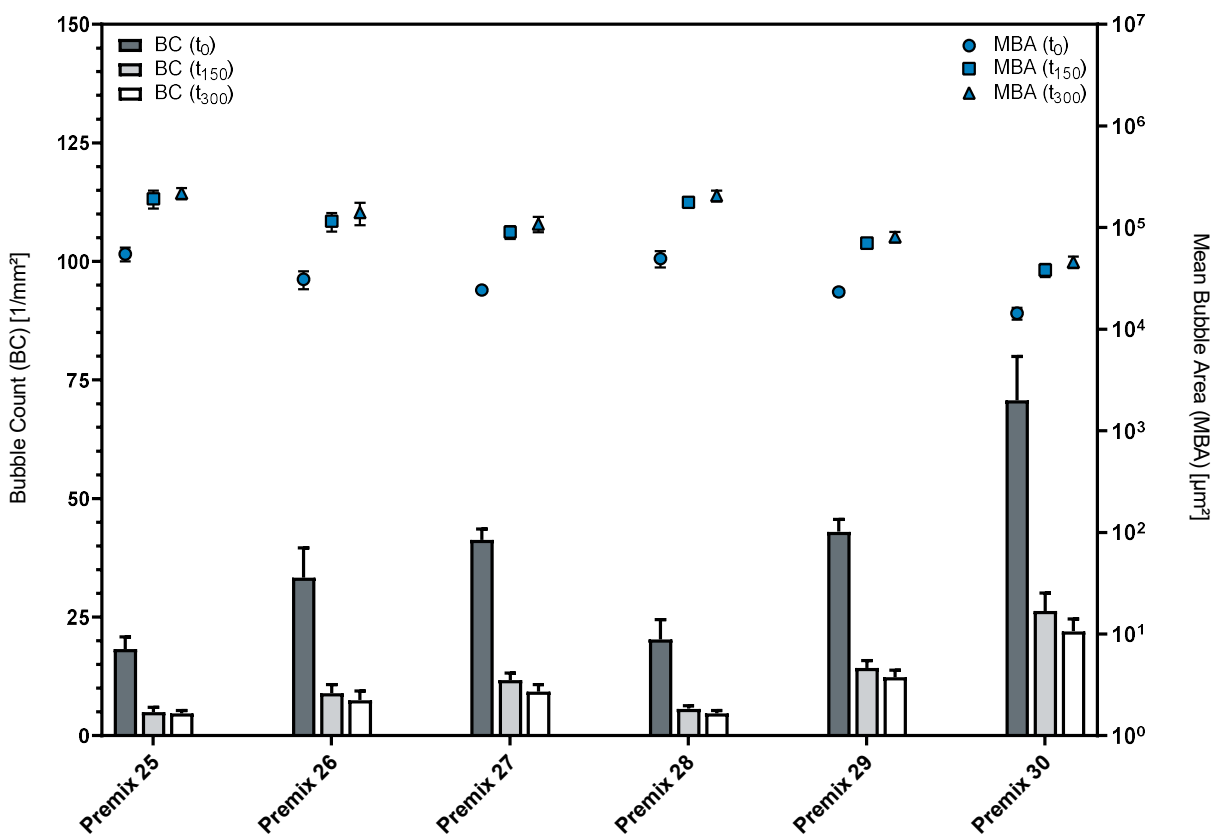


Abbildung 4-21 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 25-30 im zeitlichen Verlauf

Das in LPC20 enthaltene hPC (69,0 %) unterscheidet sich strukturell nicht von dem in PL80H enthaltenen hPC (80,9 %). Es ist daher anzunehmen, dass sich aus LPC20 und PL80H zusammengesetzte Phospholipid-Premixes derselben Konzentration lediglich durch ihren jeweiligen hLPC-Anteil unterscheiden.

Auf Grundlage dieser Überlegung erscheint es überraschend, dass Premix 30 (10,00 % hLPC) unter den hier verglichenen Premixes die deutlich höchste Schaumdispersität aufzeigt und nicht Premix 27 (15,00 % hLPC). Aufgrund der analogen Zusammensetzung lassen sich diese Premixes ebenfalls direkt mit der 1,00 %igen LPC20 Dispersion (nominal 20,00 % hLPC) vergleichen (Tabelle 4-5). Hier fällt auf, dass dieser Ansatz beiden Premixes in Bezug auf das strukturbezogene Aufschäumverhalten deutlich überlegen ist und ein Zusatz von PL80H in diesen Systemen folglich mit einem Verlust an Schaumqualität einhergeht.

Tabelle 4-5 Entwicklung der Schaumstruktur von reinen hLPC + hPC Dispersionen

Formulierung	LPC-Anteil	BC(t₀) [mm²]	BC(t₁₅₀) [mm²]	BC(t₃₀₀) [mm²]
<i>Premix 30</i>	10,00 %	70,7	26,3	22,0
<i>Premix 27</i>	15,00 %	41,3	11,7	9,3
<i>LPC20 Dispersion (1,00 %)</i>	20,00 %	92,0	32,2	25,7

4.1.3.5 Native LPC-Komponente und hydrierte LPC-Komponente

Tabelle 4-6 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Native LPC-Komponente + hydrierte LPC-Komponente

Formulierung	Konz.	PL1:PL2	PL1	PL2	LPC-Anteil
<i>Premix 31</i>	0,25 %	3:1	0,1875 % LPC90	0,0625 % LPC20	72,50 %
<i>Premix 32</i>	0,50 %	3:1	0,3750 % LPC90	0,1250 % LPC20	72,50 %
<i>Premix 33</i>	1,00 %	3:1	0,7500 % LPC90	0,2500 % LPC20	72,50 %
<i>Premix 34</i>	0,25 %	1:1	0,1250 % LPC90	0,1250 % LPC20	55,00 %
<i>Premix 35</i>	0,50 %	1:1	0,2500 % LPC90	0,2500 % LPC20	55,00 %
<i>Premix 36</i>	1,00 %	1:1	0,5000 % LPC90	0,5000 % LPC20	55,00 %
<i>Premix 37</i>	0,25 %	1:3	0,0625 % LPC90	0,1875 % LPC20	37,50 %
<i>Premix 38</i>	0,50 %	1:3	0,1250 % LPC90	0,3750 % LPC20	37,50 %
<i>Premix 39</i>	1,00 %	1:3	0,2500 % LPC90	0,7500 % LPC20	37,50 %

Abbildung 4-22 beschreibt den Verlauf der Gesamthöhe von Schäumen, die aus Premixes des Typs LPC90-LPC20 (Native LPC-Komponente / hydrierte LPC-Komponente) generiert wurden. Die Premixes 31-36, die 50 % (Mischungsverhältnis 1:1) bzw. 75 % (Mischungsverhältnis 3:1) LPC90 enthalten, zeigen eine verhältnismäßig geringe Schaumhöhenstabilität. Die aus den 1,00 %igen Premixes 33 und 36 erzeugten Schäume besitzen dabei eine bessere Schaumhöhenstabilität als diejenigen, die auf den niedriger

konzentrierten Premixes 31 und 32 bzw. 34 und 35 basieren. Analog zu den zuvor beschriebenen primär LPC20-haltigen Formulierungsansätzen zeigen auch die Premixes 37-39 sehr hohe, konzentrationsunabhängige Schaumhöhenstabilität.

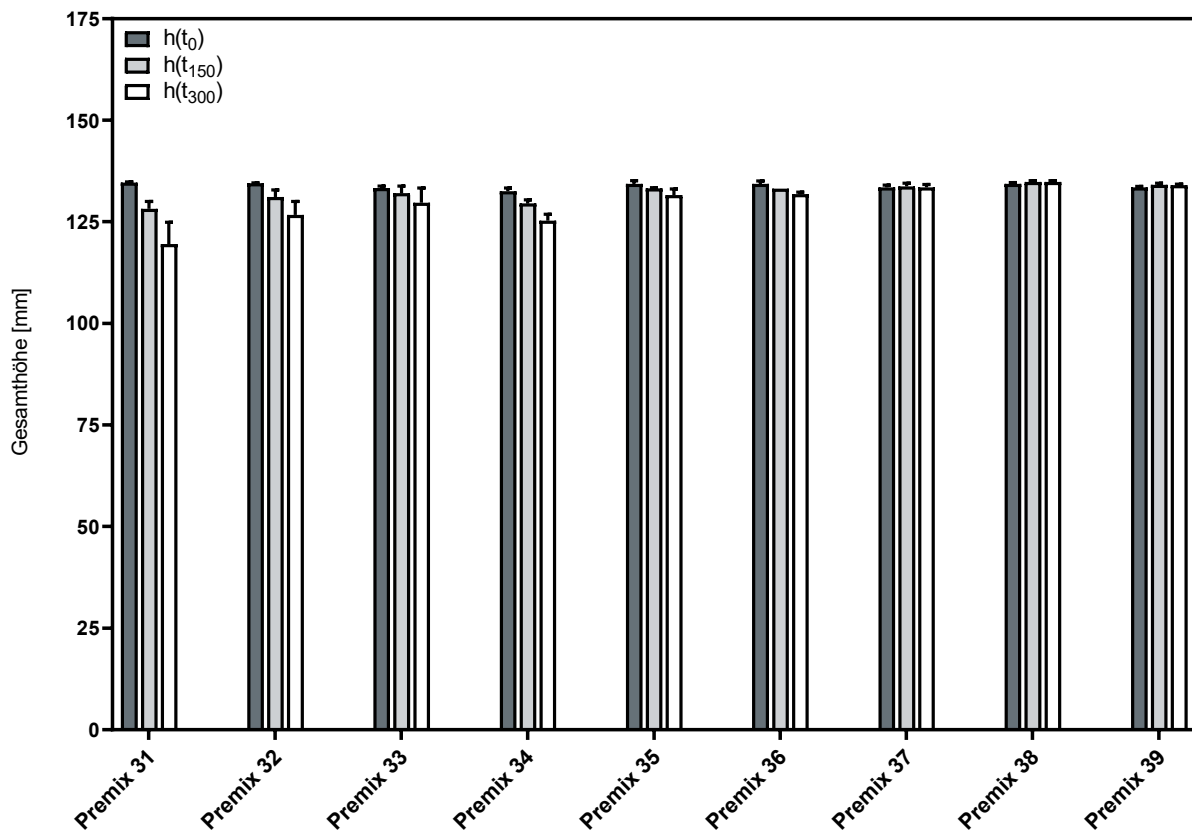


Abbildung 4-22 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 31-39 im zeitlichen Verlauf

Wie aus den Ergebnissen der Schaumstrukturanalyse (Abbildung 4-23) ersichtlich ist, resultieren sowohl aus den Premixes 31-33 als auch aus den Premixes 37-39 sehr feinporige Schäume. Die Formulierungsansätze 34-36 führten hingegen deutlich schlechteren Ergebnissen.

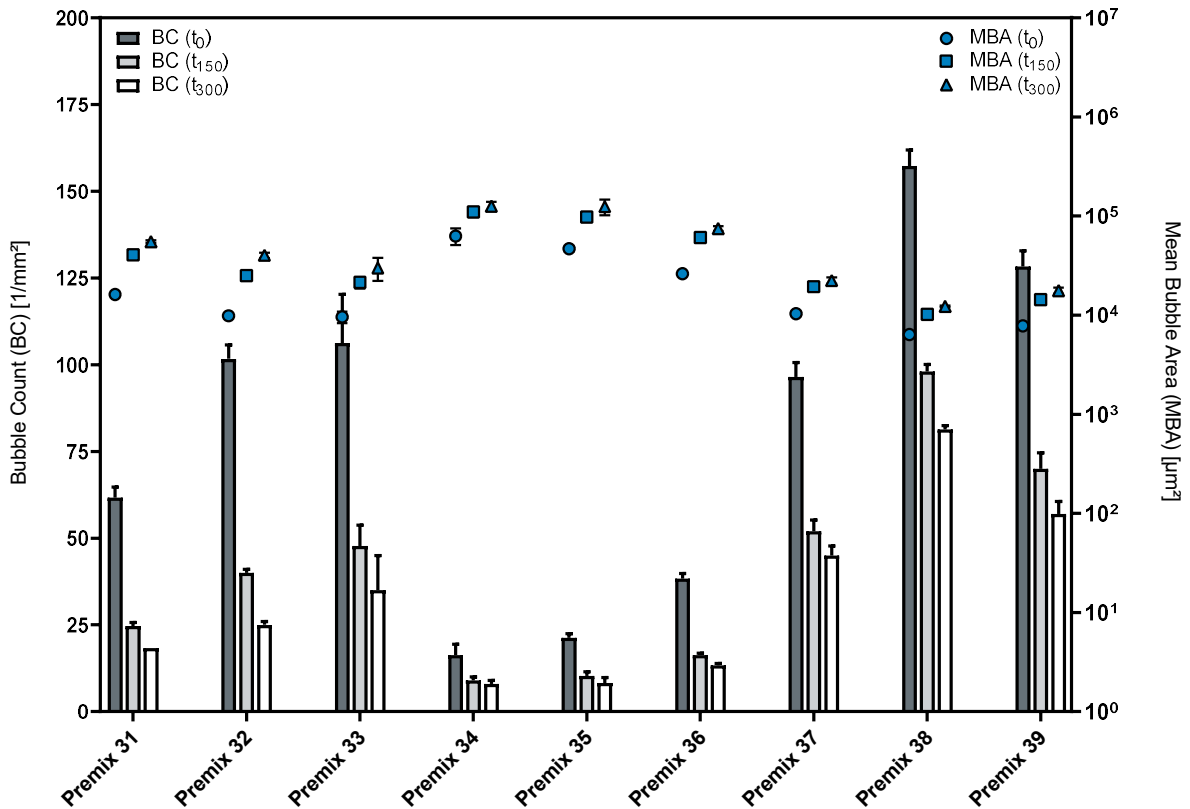


Abbildung 4-23 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 31-39 im zeitlichen Verlauf

Folglich ist es für die Schaumqualität entscheidend, dass bei Mischungen aus LPC90 und LPC20 eine der beiden Komponenten im Überschuss vorhanden ist. Ist diese Bedingung erfüllt, so zeigen die resultierenden Premixes ein Aufschäumverhalten, das dem der reinen wässrigen LPC90-Lösungen bzw. LPC20-Dispersionen deutlich überlegen ist. Zur Veranschaulichung ist in

Tabelle 4-7 ein Vergleich der Anfangs- und Endstruktur, ausgedrückt als $BC(t_{300})/BC(t_0)$, zwischen Premix 32, Premix 38 und den korrespondierenden und LPC90 bzw. LPC20 Systemen, aufgeführt.

Tabelle 4-7 Vergleich der Anfangs- und Endstruktur von Schäumen aus den Premixes 37 und 38 sowie den entsprechenden reinen LPC90 bzw. LPC20 Ansätzen

Formulierung	BC(t ₀) [mm ⁻²]	BC(t ₃₀₀) [mm ⁻²]	BC(t ₃₀₀)/BC(t ₀)
Premix 32	101,7	25,0	24,58 %
Premix 38	157,3	81,3	51,68 %
LPC90 Lösung (0,50 %)	37,3	9,7	26,00 %
LPC20 Dispersion (0,50 %)	49,0	15,3	31,22 %

Die hohe Dispersität sowie -stabilität der aus diesen Premixes erzeugten Schäume lässt sich womöglich durch das Vorhandensein von mischzellaren Strukturen aus LPC, hLPC und hPC in diesen Systemen [146] sowie durch feste Partikel in der Premix-Formulierung [147] erklären.

Abbildung 4-24 zeigt getrockneten Schaum aus Premix 38, der zuvor auf einen Objektträger ausgestrichen, vorsichtig mit einem Objektträger abgedeckt und bis zum Verdunsten der vorhandenen Flüssigkeit einige Zeit bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die im Premix enthaltenen Phospholipide einen Rückstand bilden, der die ausgetrockneten Lamellen des ursprünglichen Schaums nachzeichnet. Dies deutet darauf hin, dass die festen Partikel aus dem Premix primär an der Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und Luft aggregieren, was die Steifigkeit der Lamellen erhöht und sich positiv auf die Schaumstabilisierung auswirkt [142–144].

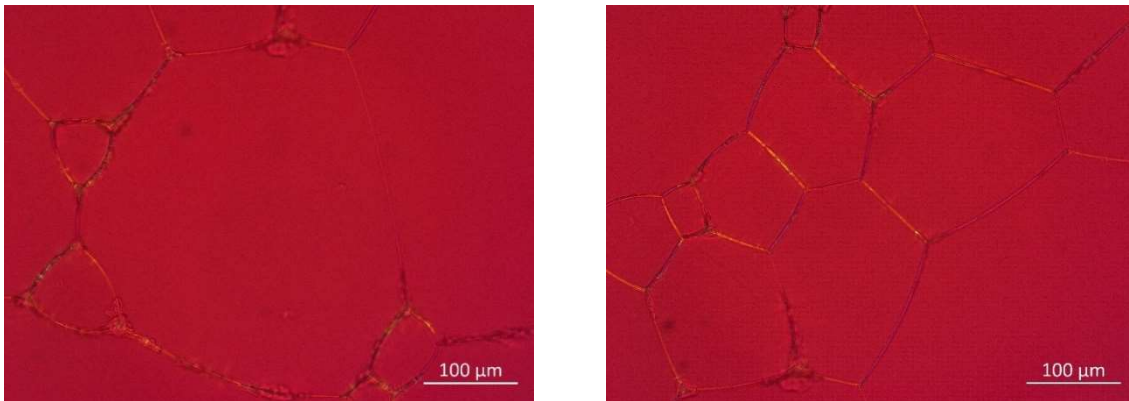


Abbildung 4-24 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von getrocknetem Schaum aus Premix 38; 20x

Dieser Erklärungsansatz lässt sich auch für die hohe Schaumdispersität und -stabilität der Premixes 19-21, bestehend aus LPC20 und PL90G, heranziehen. Daraus lässt sich schließen, dass Mischungen, die primär LPC20 und eine nicht hydrierte Mischkomponente (LPC90 oder PL90G) enthalten, zu hochdispersen Schäumen führen, die ihre Schaumstruktur besser erhalten können als andere Premixes. Das Vorhandensein von hydriertem Lysophosphatidylcholin (hLPC) scheint eine wichtige Rolle bei der Erzielung dieser Ergebnisse zu spielen, da keiner der Premixes, die lediglich unhydriertes Lysophosphatidylcholin aus LPC90 enthielten (Premixes 1-18), eine ähnlich hohe Schaumdispersität oder -stabilität erzielen konnte. Diese Beobachtung steht in Einklang mit der erhöhten Elastizität von LPC-haltigen Phospholipidmembranen [148], da die Filmelastizität eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung von Schäumen spielt [72].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Aufschäumbarkeit von wässrigen Phospholipidmischungen (Premixes) in hohem Maße durch den Grad der Hydrierung der Verbindungen sowie durch das Vorhandensein von Lysophosphatidylcholin beeinflusst wird.

Premixes mit einem hohen Anteil an LPC20 (hydriertes PC + hydriertes LPC) führten in Kombination mit nicht hydrierten Phospholipid-Komponenten wie LPC90 (natives LPC) oder PL90G (natives PC), zu besonders feinen, langlebigen Schäumen, die fast keinen Zerfall und nur geringfügige strukturelle Veränderungen zeigten. In den meisten Fällen waren Premixes, die PL80H enthielten (hydriertes PC), deutlich unterlegen.

4.2 Entwicklung von aufschäumbaren Phospholipid-Emulsionen

4.2.1 Auswahl von geeigneten Co-Tensiden

4.2.1.1 Aufschäumverhalten von Phospholipid-Emulsionen ohne Zusatz eines Co-Tensids

Für die grundlegende Betrachtung des Aufschäumverhaltens von Phospholipid-Emulsionen kamen zunächst eine niedrig gewählte Ölphasenkonzentration von 10,0 % und MCT als mittelpolares Öl zum Einsatz.

Das Aufschäumvermögen der aus Premix 6 und Premix 19 hergestellten Emulsionen war stark eingeschränkt, sodass bei diesen Aufschäumexperimenten keine für eine Vermessung ausreichende Schaumqualität erzielt werden konnte. Diese Premixes waren nicht in der Lage, gleichzeitig die Emulsion und den Schaum zu stabilisieren.

Bei der auf Premix 38 basierenden Emulsion war die Schaumqualität im Vergleich zu den Ergebnissen des reinen Phospholipid-Premix, insbesondere im Hinblick auf die Schaumstruktur, mangelhaft. Diese Resultate waren nicht gänzlich unerwartet, da bekannt ist, dass das Vorhandensein von Lipiden die Ausbildung stabiler Schaumstrukturen behindern kann [77]. Aus diesem Grund wurde die Verwendung eines Co-Tensids in Betracht gezogen.

Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 zeigen beispielhaft den Effekt eines Zusatzes von 0,50 % Natriumlaurylathersulfat (Sodium laureth sulfate, SLES) auf das Aufschäumverhalten einer der untersuchten Emulsionen. Durch den Einsatz des Co-Tensids resultiert eine statistisch signifikante Verbesserung der Schaumqualität im Hinblick auf die Höhenstabilität, insbesondere jedoch auf die Schaumstruktur und Schaumstrukturstabilität (anhand des Parameters BC).

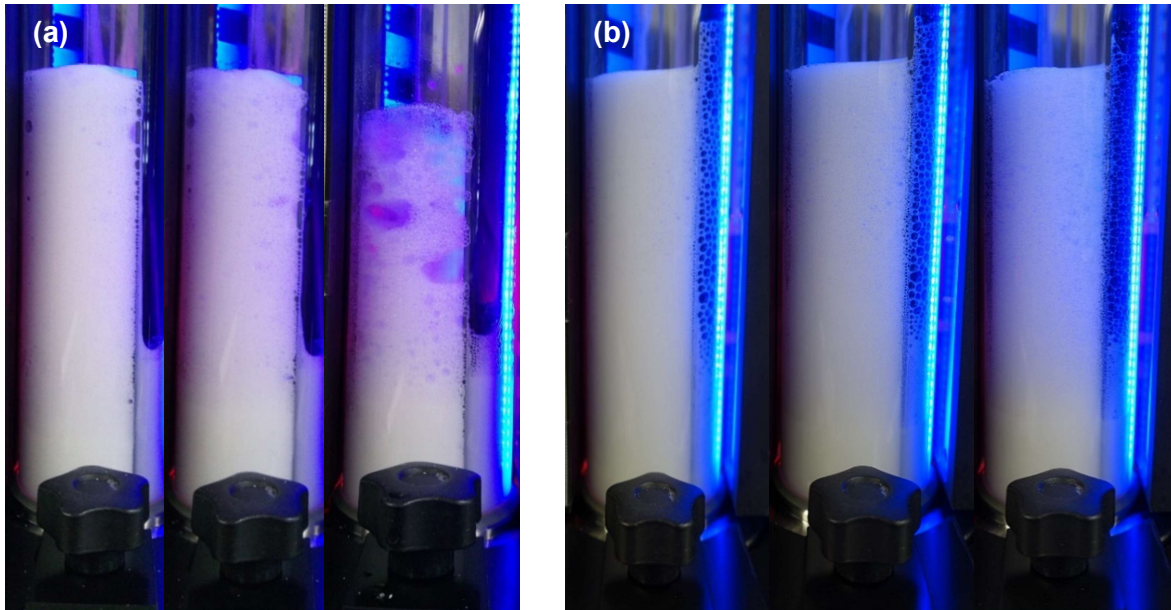


Abbildung 4-25 Aufschäumverhalten von (a) Premix 38 + 10,0 % MCT und (b) Premix 38 + 10,0 % MCT + 0,50 % SLES; jeweils 0 s, 60 s und 300 s nach Beendigung des Aufschäumprozesses

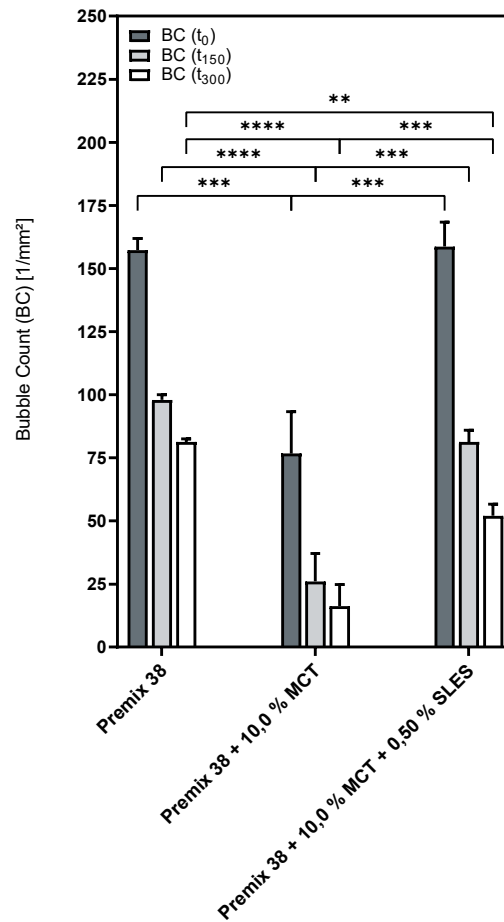
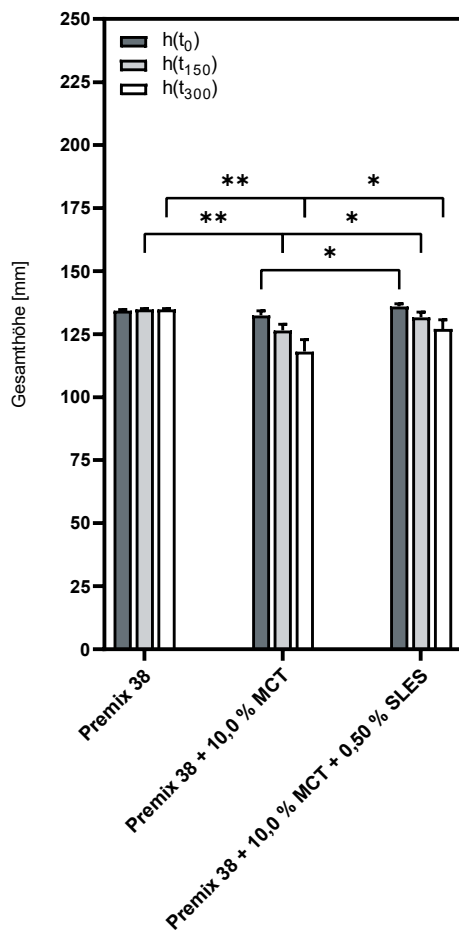


Abbildung 4-26 Aufschäumverhalten von Premix 38 und Premix 38 + 10,0 % MCT ± 0,50 % SLES

Die Co-Tensid-haltige Emulsion und der zugrundeliegende Phospholipid-Premix unterscheiden sich, mit Ausnahme der terminalen Bläschenanzahl $BC(t_{300})$, weder im Hinblick auf die Gesamthöhe noch auf die Schaumstruktur signifikant voneinander. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Phospholipid-Emulsionen durch den Zusatz eines Co-Tensids ein mit den wässrigen Phospholipid-Premixes vergleichbares Niveau an Schaumqualität erreichen können.

4.2.1.2 Untersuchung des Aufschäumverhaltens von klassischen Tensiden

Im Rahmen dieses Abschnitts wird eine Charakterisierung des Schaumverhaltens wässriger Lösungen mit klassischen Tensiden mit Hilfe der Screening-Methode durchgeführt. Alle verwendeten Tenside sind im Konzentrationsbereich 0,25 % - 1,00 % aufschäumbar und finden in kosmetischen Formulierungen Anwendung [56]. Ziel ist es, gute Schaumbildner als solche zu identifizieren und somit eine Grundlage für die Auswahl geeigneter Co-Tenside zu schaffen.

Bei den hierfür betrachteten Tensiden handelte es sich um das amphotere Tensid *Cocoamidopropylbetain* (CAPB bzw. Lauramidopropylbetain, LAPB), das nichtionische Tensid *Laurylglucosid* (LG) aus der Gruppe der Alkylpolyglucoside (APG) und die anionischen Tenside *Natriumcocosulfat* (Sodium Coco-Sulfate, SCS), *Natriumcocoglutamat* (Sodium Cocoyl Glutamate, SCG) sowie *Natriumlaurylethersulfat* (Sodium Laureth Sulfate, SLES). Obwohl in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass SCS ein besseres Hautverträglichkeitsprofil zeigt als vergleichbare anionische Tenside wie Natriumlaurylsulfat (Sodium Lauryl Sulfate, SLS) [149], werden SCS und SCG häufig in Kombination eingesetzt, um das dennoch hohe Irritationspotenzial der Einzelkomponente SCS [60] zu verringern. Die weit verbreitete Kombination von SCS und SCG ist das Resultat der guten Hautverträglichkeit von SCG [150,151]. Eine Mischung dieser beiden Tenside in einem Verhältnis von 1:1 ist daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen.

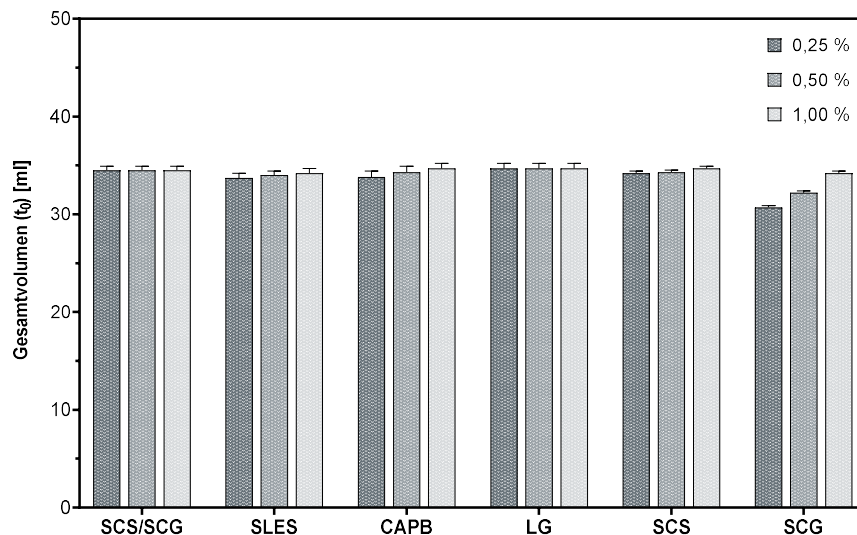


Abbildung 4-27 Gesamtvolumen der aufgeschäumten Tensid-Ansätze zum Zeitpunkt t_0

Die initiale Aufschäumbarkeit ist, bei ähnlichen Tensideigenschaften und Konzentrationen oberhalb der spezifischen CMC, primär vom eingebrachten Luftvolumen sowie dem ursprünglichen Probenvolumen abhängig. Den Erwartungen entsprechend, fällt das Gesamtvolumen für den Großteil der Ansätze nahezu identisch aus. Im Vergleich der unterschiedlichen Konzentrationen unterscheiden sich die maximalen Gesamtvolumina kaum voneinander. Einzig die SCG-Lösungen zeigen eine geringere Aufschäumbarkeit. Diese Beobachtung wird von der Tatsache unterstützt, dass SCG zumeist in Kombinationen mit anderen Tensiden verwendet wird. Die scheinbar geringere Schäumbarkeit ist zusätzlich auf einen überlagerten Schaumzerfall zurückzuführen, der während des Aufschäumprozesses makroskopisch sichtbar ist.

Das Ergebnis der Untersuchung des Schaumvolumens der aufgeschäumten Tensidlösungen zu den Messzeitpunkten t_0 , t_{150} und t_{300} geht aus Abbildung 4-28 hervor. Hier wird die hohe Stabilität der Tensidschäume deutlich. Mit Ausnahme von SCG befinden sich die Volumina auf einem vergleichbaren Niveau über den gesamten Messzeitraum. Eine zeitliche Abnahme des Schaumvolumens bzw. Zunahme des Flüssigkeitsvolumens ist nur in geringem Ausmaß zu beobachten. Für die Konzentrationen 0,25 % und 1,00 % wurden in Bezug auf die Schäumbarkeit und Schaumstabilität vergleichbare Werte erhalten. Die Mischung aus SCS und SCG weist für die Volumina ähnliche Werte auf wie die Einzelkomponente SCS. Der Zusatz von SCG zeigt folglich keinen destabilisierenden Effekt.

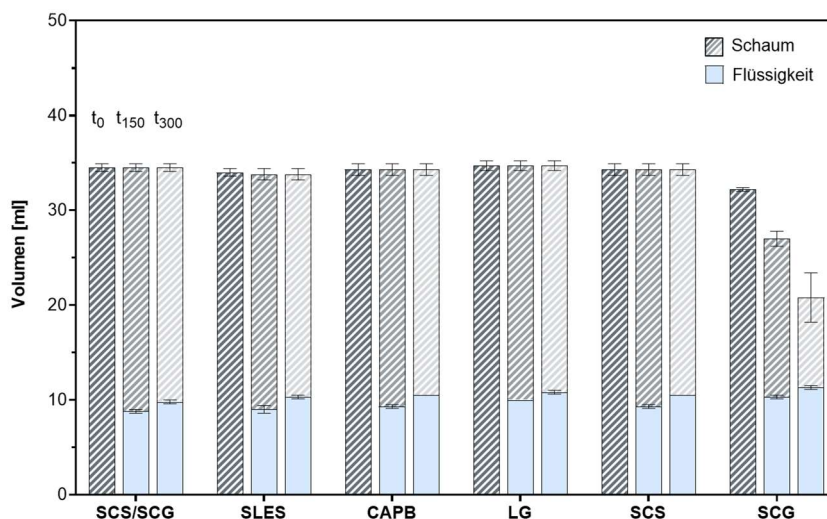


Abbildung 4-28 Zeitlicher Verlauf des Gesamt-, Schaum- und Flüssigkeitsvolumens am Beispiel der aufgeschäumten Ansätze mit einer Tensidkonzentration von 0,50 %

Die Schaumstruktur wird anhand des Scores (Abbildung 4-29) für jeden Ansatz zu den Messzeitpunkten t_0 , t_{150} und t_{300} klassifiziert und farblich codiert dargestellt. Diese Visualisierung ermöglicht eine intuitive Übersicht über das Schaumstrukturverhalten der untersuchten Tensidlösungen im zeitlichen Verlauf sowie einen Vergleich der unterschiedlichen Konzentrationen.

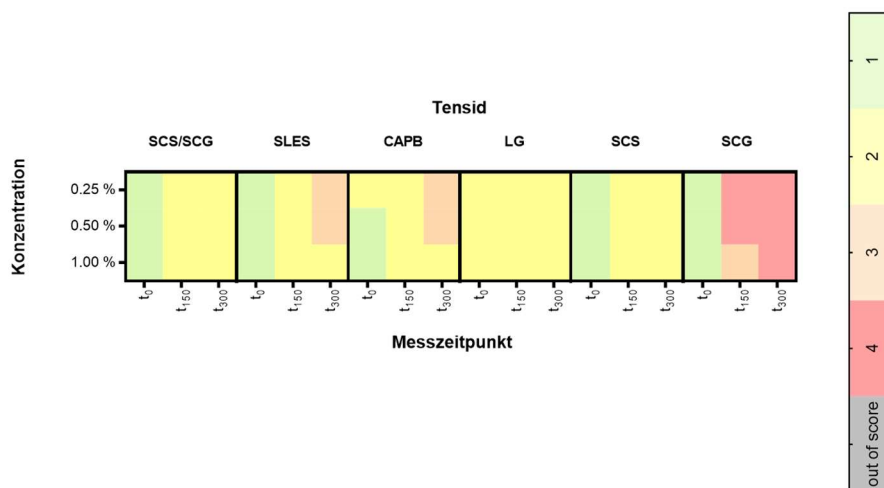


Abbildung 4-29 Farblich codierte Darstellung des Scores zur Charakterisierung der Schaumstruktur wässriger Tensidlösungen

Bei der Betrachtung der Schaumstruktur wird die gute Eignung der Tenside zur Schaumbildung deutlich. Mit Ausnahme der 0,25 %igen CAPB-Lösung sowie der LG-Schäume wird zum Messzeitpunkt t_0 ausschließlich ein Score von 1 vergeben. Im weiteren Verlauf ergibt sich aufgrund des Schaumzerfalls jeweils ein schlechterer Score zwischen 2 und 4. Es zeigt sich, dass LG Schäume mit einer hohen Strukturstabilität ausbildet. Im Vergleich

dazu können mit Hilfe von SLES und CAPB initial feinporige Schäume mit einem Score von 1 erzeugt werden, die im zeitlichen Verlauf auf einen Score von 2-3 abfallen. Dies lässt auf einen erhöhten Zerfall innerhalb des Messzeitraums schließen. Auffallend ist die Schaumstruktur der Einzelkomponente SCG. Das Tensid generiert anfänglich eine feinporige Schaumstruktur, ist jedoch nicht zur Stabilisierung dieser im Stande. So verschlechtert sich die Struktur dieser Schäume innerhalb von 150 Sekunden von einem Score von 1 zu einem Score von 4. Diese Bewertung ist das Resultat der Ausbildung großer Hohlräume innerhalb der Schaumsäule. Durch die Kombination mit SCS lässt sich der Strukturverlauf im Vergleich zur Einzelkomponente SCG verbessern. Des Weiteren ist keine Verschlechterung der Struktur durch einen Zusatz von SCG zur Einzelkomponente SCS erkennbar. Aus dieser Beobachtung lässt sich schließen, dass das Aufschäumverhalten dieser Tensid-Kombination maßgeblich durch den SCS-Anteil determiniert wird.

Anhand der beschriebenen Klassifizierung lässt sich postulieren, dass unter den betrachteten Substanzen anionische und amphotere Tenside anfänglich eine sehr gute Schaumstruktur ausbilden, die jedoch im zeitlichen Verlauf deutlichen Veränderungen unterliegen kann. Nichtionische Tenside wie LG hingegen zeichnen sich vornehmlich durch die hohe Konstanz ihres Aufschäumverhaltens aus.

4.2.2 Bewertung der Eignung verschiedener Lipide

4.2.2.1 Physikochemische Einflussfaktoren

Die Viskosität und die Polarität der Ölphase haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Eigenschaften und Stabilität einer Emulsion [152,153].

Eine Aussage über die Polarität der Ölphase kann mit Hilfe der Grenzflächenspannung zu Wasser getroffen werden. Diese beschreibt die Arbeit, die aufgewendet werden muss, um die Grenzfläche zwischen zwei Substanzen um einen bestimmten Betrag zu vergrößern. Substanzen, die sich in ihrer Polarität stark von Wasser unterscheiden, zeigen einen höheren Widerstand gegenüber der Vergrößerung der Grenzfläche zu Wasser – es ist mehr Energie nötig, um die Grenzfläche um einen bestimmten Wert zu vergrößern. Folglich deutet ein hoher Grenzflächenspannungs-Wert auf apolare und ein niedriger Wert auf polare Stoffe hin [154].

Um einen möglichst breiten Ausschnitt dieses Polaritätsspektrums zu berücksichtigen, wurden dünnflüssiges Paraffin (Paraffin oil, PO) als Ölphase mit geringer Polarität, mittelkettige Triglyceride (Medium chain triglycerides, MCT) als mittel-hochpolare Ölphase und raffiniertes Rizinusöl (Castor oil, CO) als hochpolare Ölphase mit erhöhter Viskosität ausgewählt.

Tabelle 4-8 Eigenschaften der verwendeten Öle

Öl	Grenzflächenspannung [mN/m]	Dynamische Viskosität [mPa · s]
	<i>Bildir, 2021 [95]</i>	<i>Kemmer, 2022 [96]</i>
Dünflüssiges Paraffin	46	27,85 ± 0,02
Mittelkettige Triglyceride	19	25,63 ± 0,00
Raffiniertes Rizinusöl	13	824,47 ± 0,38

4.2.2.2 Ermittlung der Ölphasenkonzentration

Um den Einfluss der Ölphasenkonzentration auf das Aufschäumverhalten der Phospholipid-Emulsionen zu ermitteln, wurden drei Emulsionen mit 10,0 %, 15,0 % und 20,0 % MCT hergestellt und untersucht. Als Grundlage diente Premix 19 und als Co-Tensid kam SLES in 0,5 %iger Konzentration zum Einsatz.

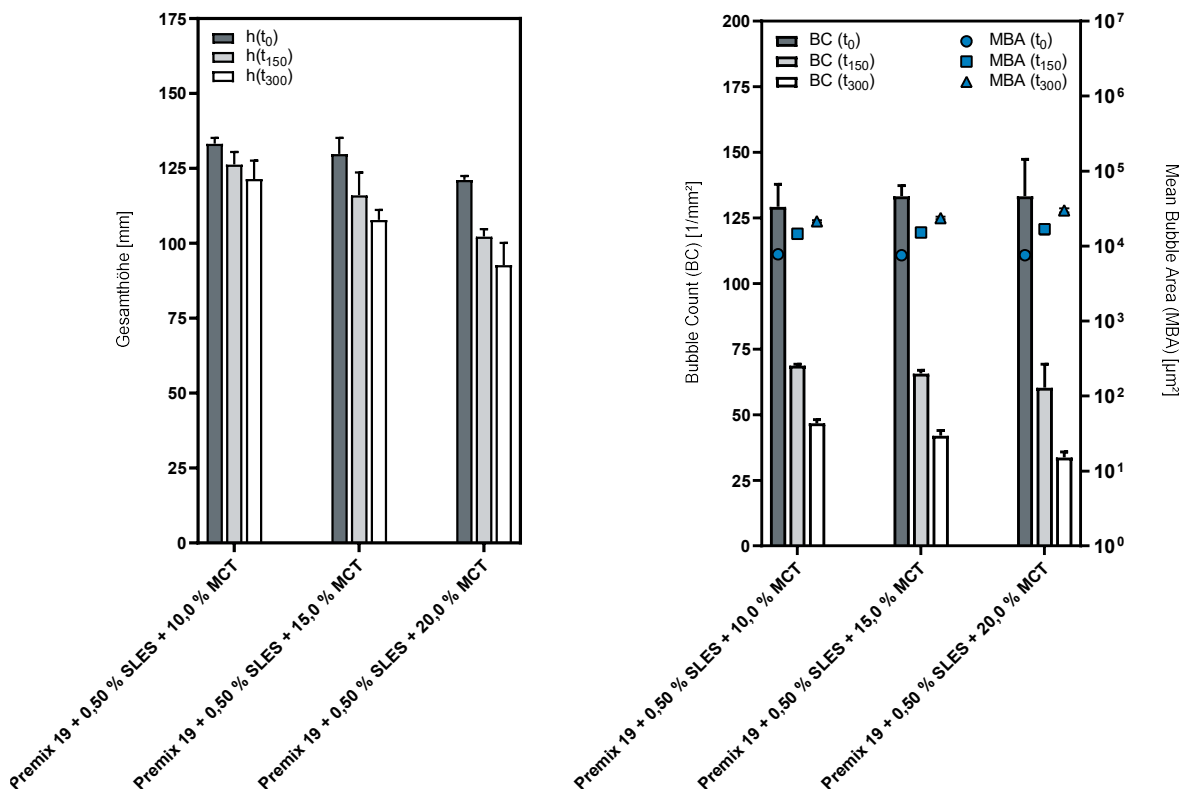


Abbildung 4-30 Aufschäumverhalten einer Phospholipid-Emulsion mit unterschiedlichen Ölphasenanteilen

Abbildung 4-30 zeigt den zeitlichen Schaum-Gesamthöhen- und Schaumstrukturverlauf der beschriebenen Emulsionen. Im Hinblick auf die Schaumstruktur scheint ein erhöhter Ölphasenanteil keine nennenswerten Auswirkungen zu haben. Unter der Erhöhung des Ölphasenanteils leidet insbesondere die Schaumhöhenstabilität. Auch die initiale Aufschäumbarkeit der Emulsion mit 20,0 % MCT war geringer als die der anderen Emulsionen. Auf Grundlage dieser Beobachtungen und um den Anteil der Phospholipid-Premixes in den resultierenden Emulsionen zu maximieren, wurde die Entwicklung und Optimierung der aufschäumbaren Phospholipid-Emulsionen mit einem festen Ölphasenanteil von 10,0 % vorgenommen.

4.2.3 Untersuchung des Aufschäumverhaltens von Phospholipid-Emulsionen unterschiedlicher Zusammensetzung

Als Grundlage für die weitere Formulierungsentwicklung dienten drei der zuvor untersuchten Phospholipid-Premixes sowie eine Phospholipid-Lösung.

Wie in Abschnitt 4.2.1.1 gezeigt werden konnte, ist die Einbeziehung einer zusätzlichen oberflächenaktiven Komponente für die Formulierung von stabilen, aufschäumbaren Emulsionen auf Phospholipid-Basis sinnvoll. Aus diesem Grund wurden die Emulsionen durch zwei klassische Tenside – das nichtionische Laurylglucosid (LG) und das zwitterionische Cocoamidopropylbetain (CAPB), auch Lauramidopropylbetain (LAPB) genannt, ergänzt. Diese Substanzen wurden aufgrund der in Abschnitt 4.2.1.2 beschriebenen Resultate sowie ihres sehr guten Biokompatibilitäts-Profiles als Co-Tenside ausgewählt [155–157].

Außerdem kamen drei verschiedene Ölphasen – dünnflüssiges Paraffin, mittelkettige Triglyceride und Rizinusöl zum Einsatz.

Die genaue Zusammensetzung der einzelnen Emulsionen ist zu Beginn der jeweiligen Abschnitte 4.2.3.1 - 4.2.3.2.3 aufgeführt.

4.2.3.1 Emulsionen auf Basis einer Phospholipid-Lösung

Aufgrund der überzeugenden Resultate dieses Ansatzes und um den Einfluss von sehr hohen LPC-Anteilen auf das Aufschäumverhalten einer Emulsion zu untersuchen, diente eine 4,00 %ige LPC90-Lösung (s. Abschnitt 4.1.1) als eine der Phospholipid-Grundlagen für die Entwicklung von aufschäumbaren Emulsionen.

Tabelle 4-9 Zusammensetzung der auf einer Phospholipid-Lösung basierenden Emulsionsansätze 1-6

Formulierung	PL1	PL2	Co-Tensid	Ölphase
LPC90-Lösung	4,00 % LPC90	-	-	-
<i>Emulsion 1</i>	3,60 % LPC90	-	0,45 % LG	10,0 % PO
<i>Emulsion 2</i>	3,60 % LPC90	-	0,45 % LAPB	10,0 % PO
<i>Emulsion 3</i>	3,60 % LPC90	-	0,45 % LG	10,0 % MCT
<i>Emulsion 4</i>	3,60 % LPC90	-	0,45 % LAPB	10,0 % MCT
<i>Emulsion 5</i>	3,60 % LPC90	-	0,45 % LG	10,0 % CO
<i>Emulsion 6</i>	3,60 % LPC90	-	0,45 % LAPB	10,0 % CO

Abbildung 4-31 zeigt die zeitliche Entwicklung der Gesamthöhe der Emulsionen 1-6 nach Beendigung des Aufschäumvorgangs. Wie zu erkennen ist, hat die Verwendung des zwitterionischen LAPB als Co-Tensid in diesen Formulierungen einen negativen Einfluss auf die Schaumhöhenstabilität, nicht jedoch auf die Aufschäumbarkeit, beschrieben durch die initiale Gesamthöhe des Schaums $h(t_0)$. Da dieser Einfluss bei Emulsion 6 geringer ausfällt als bei Emulsion 2 und Emulsion 4 ist denkbar, dass die höhere Viskosität des Rizinusöls, das in den Emulsionen 5 und 6 als Ölphase zum Einsatz kam, den Schaum geringfügig zu stabilisieren vermag. Gegen diese Annahme spricht allerdings, dass bei den LG-haltigen Emulsionen 1, 3 und 5 kein vergleichbarer Effekt beobachtbar ist. Diese verhalten sich, unabhängig von der Art der verwendeten Ölphase, im Hinblick auf die Schaumhöhenstabilität nahezu identisch und sind mit einer durchschnittlichen Abnahme der Schaumhöhe $h(t_{300})-h(t_0)$ von $4,46 \pm 1,21$ mm ähnlich stabil wie die aus der 4,00 %igen LPC90 Lösung ($h(t_{300})-h(t_0) = 2,2$ mm) erzeugten Schäume.

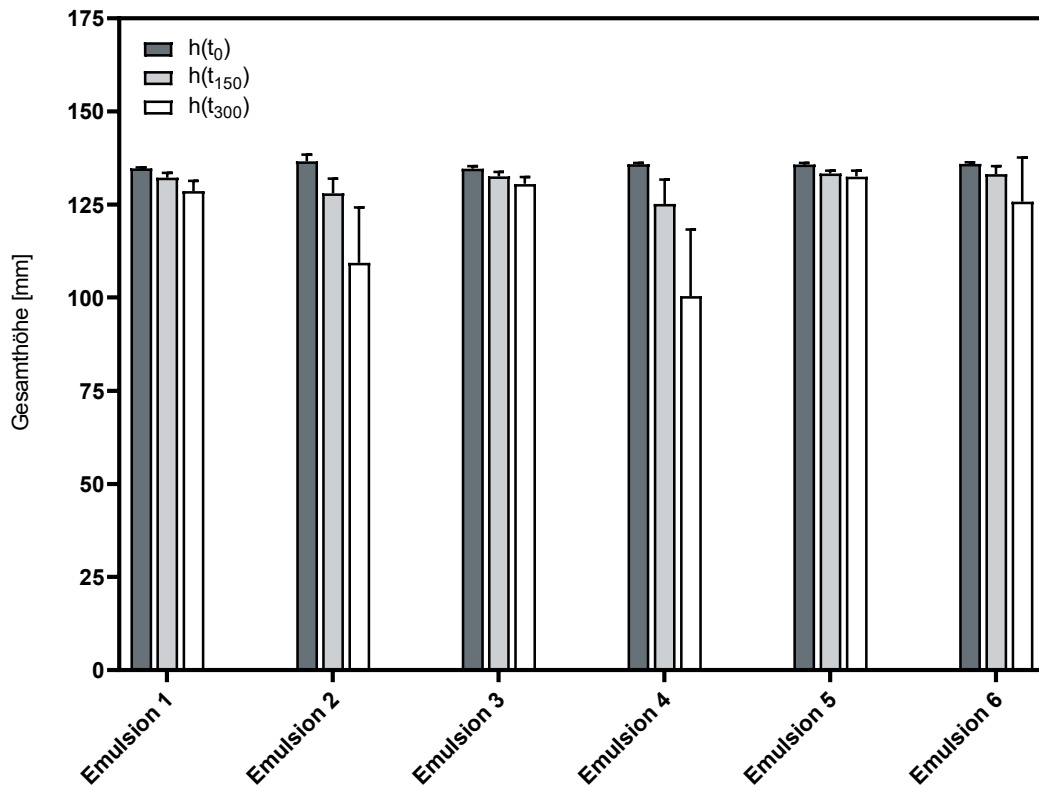


Abbildung 4-31 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 1-6 im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)

Bei der Schaumstrukturanalyse von Emulsion 1-6 fällt zunächst auf, dass sich mit Hilfe der LAPB-haltigen Formulierungsansätze 2, 4 und 6 feinere initiale Schaumstrukturen erzeugen lassen, als dies bei den jeweiligen LG-Varianten dieser Emulsionen (1, 3, 5) der Fall ist. Dieser Umstand ist bemerkenswert, da bei den Emulsionen, die auf den drei Phospholipid-Premixes basieren in aller Regel die LG-haltige Formulierungsvariante bessere Ergebnisse erzielen konnte. Hier scheint ein Synergieeffekt zwischen dem zwitterionischen Co-Tensid Lauramidopropylbetain und dem Vorhandensein einer sehr hohen Konzentration an unhydriertem LPC vorzuliegen. Dieser Effekt scheint durch die Verwendung einer wenig polaren Ölphase wie dünnflüssigem Paraffin, verstärkt zu werden. So zeigt Emulsion 2 mit einem mittleren $BC(t_0)$ -Wert von $206,0 \text{ mm}^{-2}$ ($MBA(t_0) = 4899,3 \text{ } \mu\text{m}^2$) die höchste initiale Schaumdispersität aller untersuchten Emulsionen. Im zeitlichen Verlauf nimmt dieser Wert auf 33,0 % des Startwertes ab, was in etwa dem durchschnittlichen Strukturverlauf aller betrachteten Emulsionen entspricht (31,79 %).

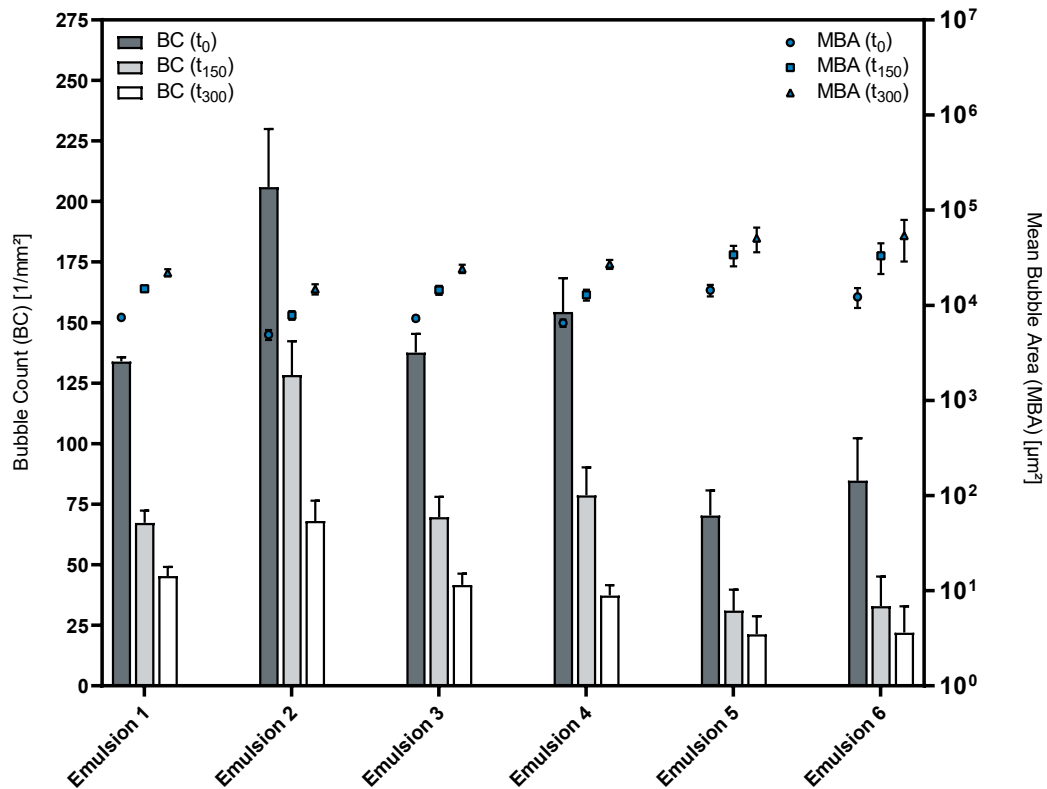


Abbildung 4-32 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 1-6 erzeugten Schäumen

4.2.3.2 Emulsionen auf Basis von Phospholipid-Premixes

Die am besten geeignete Gesamtphospholipidkonzentration und das ideale PL1:PL2-Verhältnis für jeden Premix wurden auf Grundlage der Ergebnisse aus den Abschnitten 4.1.3.1 – 4.1.3.5 ermittelt. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse wurden Premix 6, Premix 19 und Premix 38 für die Entwicklung von schäumbaren Phospholipid-Emulsionen ausgewählt. Das Ziel war auch hier ein möglichst breites Spektrum an Formulierungsansätzen abzudecken, um den Einfluss der Co-Tensid- und Ölphasenkombinationen auf das Aufschäumverhalten unterschiedlich zusammengesetzter Phospholipid-Grundlagen untersuchen zu können.

4.2.3.2.1 Native LPC-Komponente und native Mischkomponente (Premix 6)

Tabelle 4-10 Zusammensetzung der auf Premix 6 basierenden Emulsionsansätze 7-12

Formulierung	PL1	PL2	Co-Tensid	Ölphase
Premix 6	0,5000 % LPC90	0,5000 % PL90G	-	-
Emulsion 7	0,4500 % LPC90	0,4500 % PL90G	0,45 % LG	10,0 % PO
Emulsion 8	0,4500 % LPC90	0,4500 % PL90G	0,45 % LAPB	10,0 % PO
Emulsion 9	0,4500 % LPC90	0,4500 % PL90G	0,45 % LG	10,0 % MCT
Emulsion 10	0,4500 % LPC90	0,4500 % PL90G	0,45 % LAPB	10,0 % MCT
Emulsion 11	0,4500 % LPC90	0,4500 % PL90G	0,45 % LG	10,0 % CO
Emulsion 12	0,4500 % LPC90	0,4500 % PL90G	0,45 % LAPB	10,0 % CO

Abbildung 4-33 zeigt die Ergebnisse der Schaumhöhenanalyse der auf Premix 6 (natives LPC + native Mischkomponente) basierenden Emulsionen. Auffällig ist auch in diesem Fall die schlechte Stabilität der Schäume aus den LAPB-haltigen Emulsionen 8, 10 und 12. Im Fall von Emulsion 10 führt dieser starke Zerfall sogar dazu, dass die Messung nicht abgeschlossen werden konnte, da die Schaumhöhe bereits vor Ablauf der Messdauer von 300 s auf einen Wert unterhalb des Kameraniveaus (ca. 80 mm) gefallen ist. Schäume, die aus den LG-haltigen Emulsionen 7, 9 und 11 generiert wurden hingegen zeigen eine akzeptable bis gute Schaumhöhenstabilität.

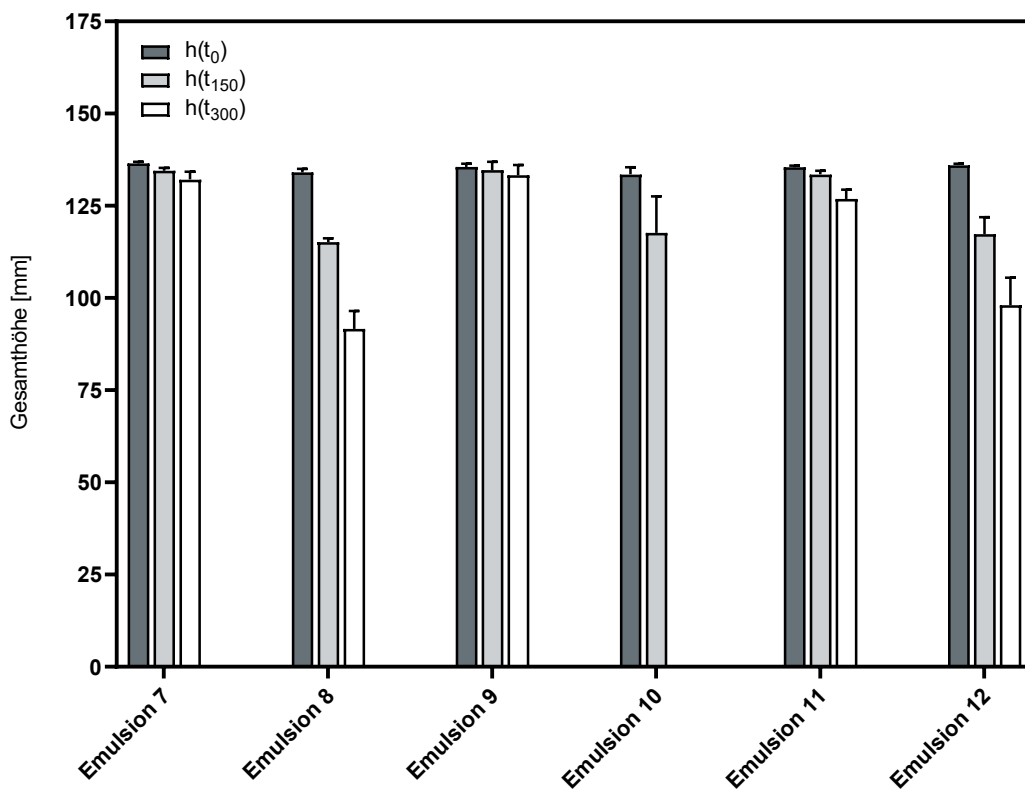


Abbildung 4-33 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 7-12 im zeitlichen Verlauf

Die in Abbildung 4-34 dargestellten Ergebnisse der Schaumstrukturanalyse zeigen, dass sich Schäume aus Emulsionen mit gleichen Anteilen LPC90 und PL90G im Hinblick auf die Schaumstruktur nicht analog zu den Schäumen aus auf reinen LPC90 Lösungen basierenden Emulsionen verhalten.

So ist am Beispiel der Emulsionen 9 und 11 erkennbar, dass bei den Formulierungsansätzen mit mittel bzw. hochpolaren Ölphasen wie MCT und CO, die Verwendung von LG als Co-Tensid in feineren Schaumstrukturen resultiert. Dahingegen zeichnet sich für die Kombination aus dünnflüssigem Paraffin als Ölphase und LAPB als Co-Tensid erneut ein gewisser Synergieeffekt im Hinblick auf die Schaumstruktur ab, der, wie bereits bei Emulsion 2 zu beobachten war, allerdings deutlich zu Lasten der Schaumhöhenstabilität geht.

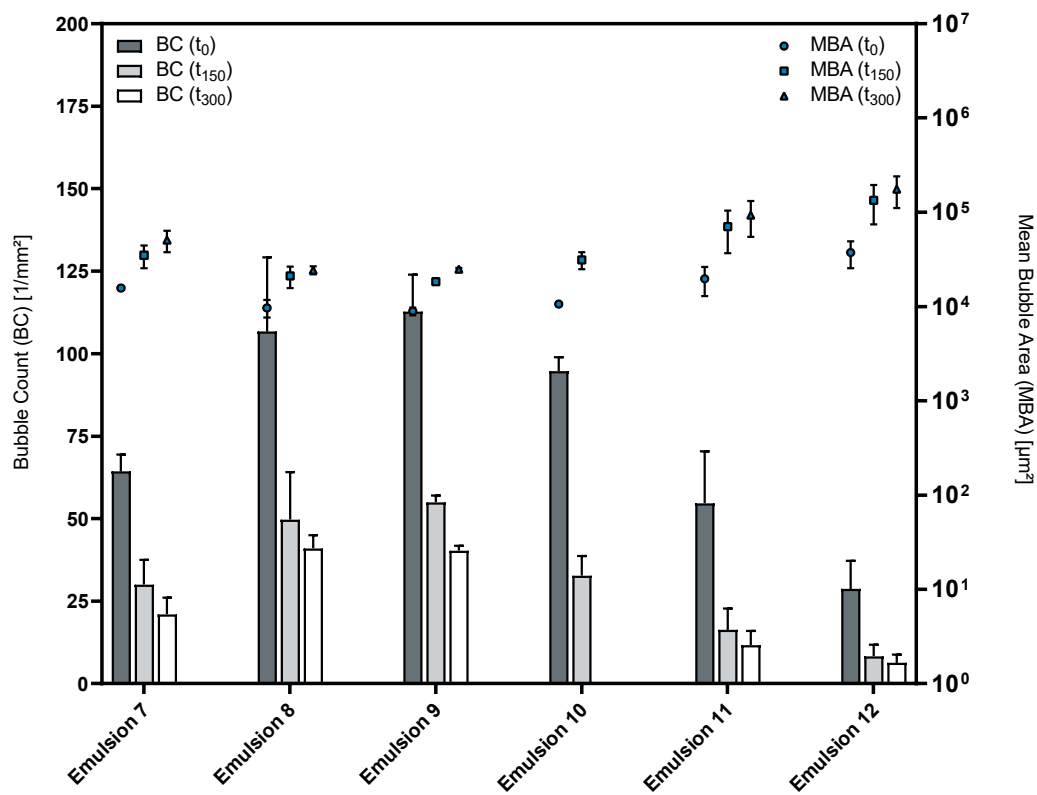


Abbildung 4-34 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 7-12 erzeugten Schäumen

4.2.3.2.2 Hydrierte LPC-Komponente und native Mischkomponente (Premix 19)

Tabelle 4-11 Zusammensetzung der auf Premix 19 basierenden Emulsionsansätze 13-18

Formulierung	PL1	PL2	Co-Tensid	Ölphase
Premix 19	0,1875 % LPC20	0,0625 % PL90G	-	-
Emulsion 13	0,1688 % LPC20	0,0562 % PL90G	0,45 % LG	10,0 % PO
Emulsion 14	0,1688 % LPC20	0,0562 % PL90G	0,45 % LAPB	10,0 % PO
Emulsion 15	0,1688 % LPC20	0,0562 % PL90G	0,45 % LG	10,0 % MCT
Emulsion 16	0,1688 % LPC20	0,0562 % PL90G	0,45 % LAPB	10,0 % MCT
Emulsion 17	0,1688 % LPC20	0,0562 % PL90G	0,45 % LG	10,0 % CO
Emulsion 18	0,1688 % LPC20	0,0562 % PL90G	0,45 % LAPB	10,0 % CO

Abbildung 4-35 zeigt die Schaumhöhenanalyse der Emulsionansätze 13-18, die auf Premix 19 (hydriertes LPC20 + native Mischkomponente PL90G) basieren. Es ist zu erkennen, dass die Emulsionen, die LAPB als Co-Tensid enthalten (14, 16, 18), den LG-haltigen Formulierungsvarianten (13, 15, 17) sowohl im Hinblick auf die Aufschäumbarkeit als auch auf die Schaumhöhenstabilität, unterlegen sind. Wie bereits im Fall von Emulsion 10, war es auch hier bei einem der Ansätze, Emulsion 14, aufgrund von starkem Schaumzerfall nicht möglich, eine vollständige Messung über 300 s durchzuführen. Auffällig ist außerdem, dass die Rizinusöl-Emulsionen 17 und 18 bezüglich der Schaumhöhenstabilität bessere Resultate liefern als die MCT- und PO-Varianten.

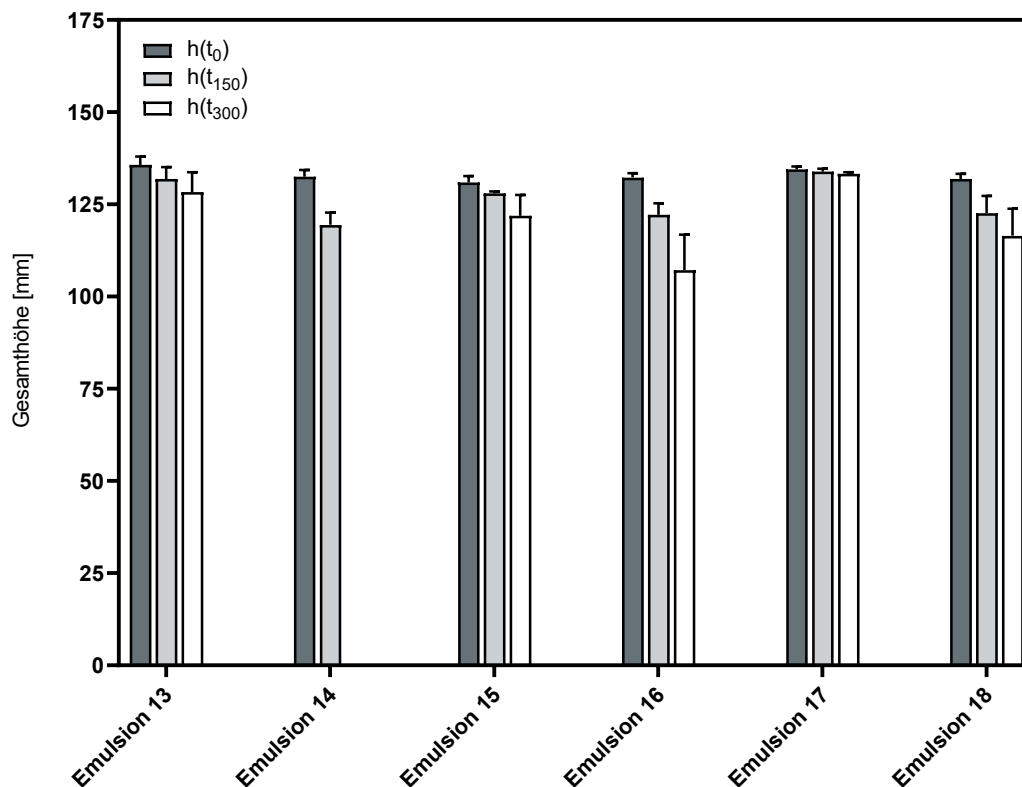


Abbildung 4-35 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 12-18 im zeitlichen Verlauf

Die in Premix 19 enthaltenen Phospholipide sind zu 75 % hydriert und der Lysophosphatidylcholinanteil (hLPC) beträgt lediglich 15 %. Hieraus kann geschlossen werden, dass dieser Premix eine geringere Affinität zu einer polaren Ölgrenzfläche aufweist, als dies bei den restlichen Premixes zu erwarten ist. Es besteht Grund zu der Annahme, dass dies zu einer Umverteilung zwischen Phospholipid-Premix und Co-Tensid führt und die Schaumstabilisation bei den Emulsionen 17 und 18 zu einem größeren Anteil auf den enthaltenen Phospholipiden basiert und sich daher positiv auf die Schaumstabilität dieser Formulierungsvarianten auswirkt.

Wie aus Abbildung 4-36 ersichtlich wird, fallen die Unterschiede zwischen den LAPB- und den LG-haltigen Emulsionen im Hinblick auf die Schaumstruktur noch deutlich stärker aus, als dies bei der Schaumhöhe der Fall war. So erreichen die LAPB-Emulsionen 14, 16 und 18 durchschnittlich nur eine initiale Bläschenanzahl von 20,0 mm⁻², während die LG-Varianten dieser Formulierungsansätze (13, 15, 17) mit einer durchschnittlichen initialen Bläschenanzahl von 128,3 mm⁻² zu Messbeginn eine rund 6-fach höhere Schaumdispersität aufweisen.

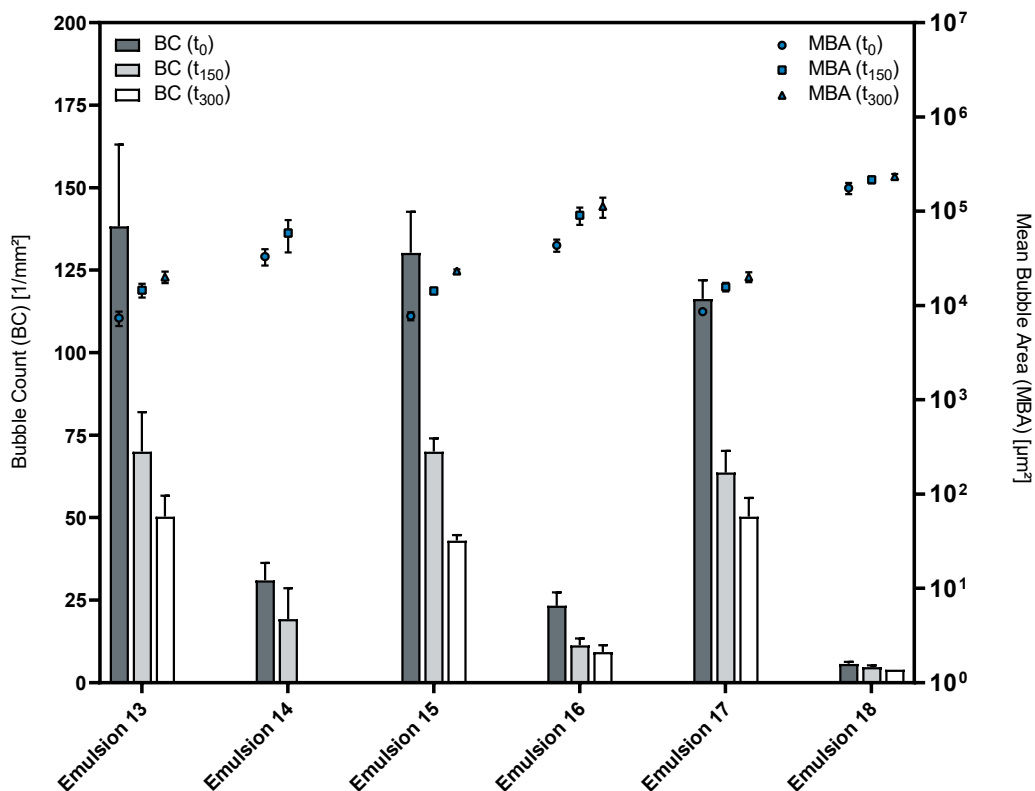


Abbildung 4-36 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 13-18 erzeugten Schäumen

Bei diesen Emulsionen ist das Aufschäumverhalten maßgeblich von der Art des eingesetzten Co-Tensids abhängig. Durch den Zusatz des nichtionischen Co-Tensids LG konnten deutlich bessere Resultate als mit dem zwitterionischen Co-Tensid LAPB erzielt werden. Dieser Umstand lässt den Schluss zu, dass das Co-Tensid in diesen Formulierungen eine primäre Rolle bei der Schaumgenerierung und Schaumstabilisierung einnimmt.

4.2.3.2.3 Native LPC-Komponente und hydrierte LPC-Komponente (Premix 38)

Tabelle 4-12 Zusammensetzung der auf Premix 38 basierenden Emulsionsansätze 19-24

Formulierung	PL1	PL2	Co-Tensid	Ölphase
Premix 38	0,1250 % LPC90	0,3750 % LPC20	-	-
<i>Emulsion 19</i>	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LG	10,0 % PO
<i>Emulsion 20</i>	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LAPB	10,0 % PO
<i>Emulsion 21</i>	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LG	10,0 % MCT
<i>Emulsion 22</i>	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LAPB	10,0 % MCT
<i>Emulsion 23</i>	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LG	10,0 % CO
<i>Emulsion 24</i>	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LAPB	10,0 % CO

Wie auch schon bei den zuvor betrachteten Emulsionsansätzen zu beobachten war, wird die Aufschäumbarkeit der Formulierungen weder durch die Art der Ölphase noch durch die Verwendung eines Co-Tensids maßgeblich beeinflusst, wie der Parameter $h(t_0)$ zeigt. So ergab sich über alle untersuchten Emulsionsansätze hinweg eine durchschnittliche initiale Gesamthöhe von $134,9 \pm 1,7$ mm mit noch geringeren Schwankungen innerhalb der einzelnen Premix-Kategorien. Bei der Betrachtung der Schaumhöhenanalyse der Emulsionen 19-24 fällt auf, dass das Defizit an Schaumhöhenstabilität der LAPB-Emulsionen 20, 22 und 24 weniger ausgeprägt ist, als dies bei den anderen Phospholipid-Grundlagen der Fall war. Nichtsdestotrotz liefern auch hier die LG-haltigen Emulsionen (19, 21, 23) und insbesondere die MCT- und Rizinusöl-Varianten (Emulsion 23) die stabileren Schäume.

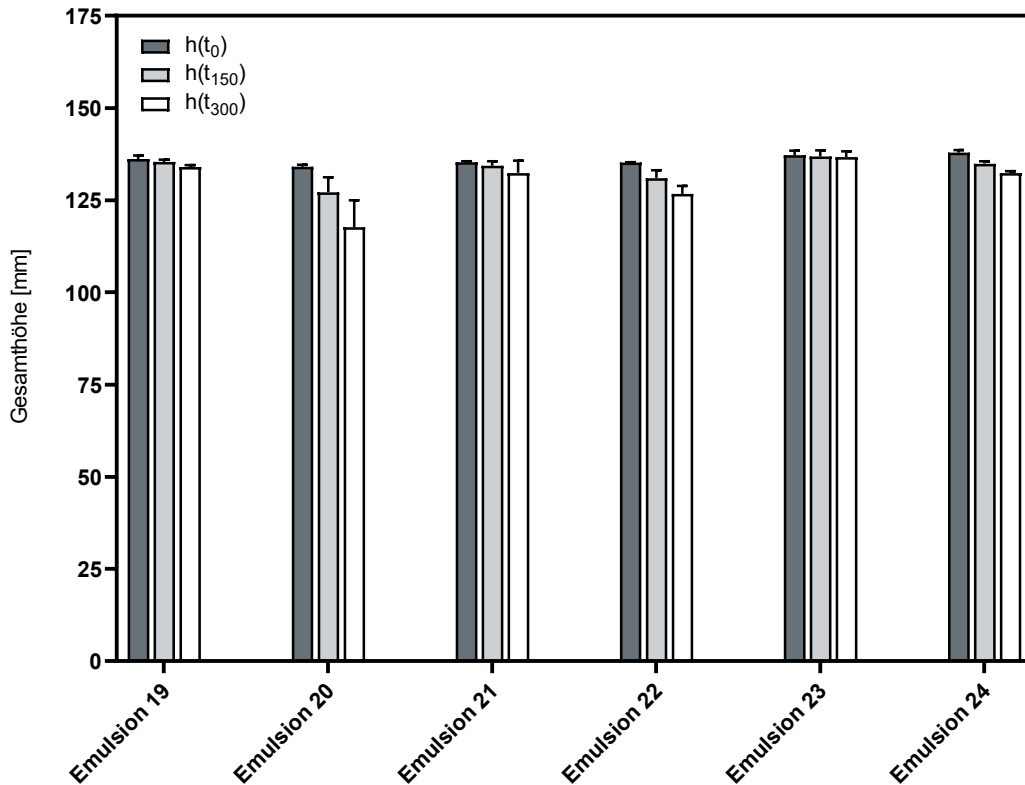


Abbildung 4-37 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 19-24 im zeitlichen Verlauf

In Abschnitt 4.2.3.2.2 konnte gezeigt werden, dass die auf Premix 19 basierenden Emulsionen 13-18 hochdisperse Schäume ergaben, wenn LG als Co-Tensid verwendet wird, wohingegen die Schaumbildung in den Fällen, in denen LAPB zum Einsatz kommt, stark eingeschränkt ist. Im Gegensatz dazu wurden die Schäume aus Emulsionen auf der Basis von Premix 38 durch die Art des Co-Tensids nicht in einem ähnlichen Ausmaß beeinflusst, wie aus Abbildung 4-38 ersichtlich wird. Dieser Umstand ist insofern bemerkenswert, da sich die angesprochenen Emulsionen lediglich anhand der 25 %-Komponente des Premixes unterscheiden und ansonsten identisch zusammengesetzt sind. Offensichtlich bewirkt die Präsenz von unhydriertem Lysophosphatidylcholin im Vergleich zu nativem Phosphatidylcholin eine deutliche Steigerung der Schaumqualität in diesen Formulierungen.

Wie auch schon bei den zuvor untersuchten LPC90-haltigen Premixes und Grundlagen liefert auch bei diesen Emulsionsansätzen die PO-Variante mit LAPB als Co-Tensid (Emulsion 20) bessere Resultate hinsichtlich der Schaumstruktur als das entsprechende LG-Pendant (Emulsion 19). Dennoch ist aufgrund der sehr hohen Schaumdispersität und geringen Schwankung innerhalb der Messreihe die Formulationsvariante mit MCT als Ölphase und LG als Co-Tensid (Emulsion 21) klar überlegen.

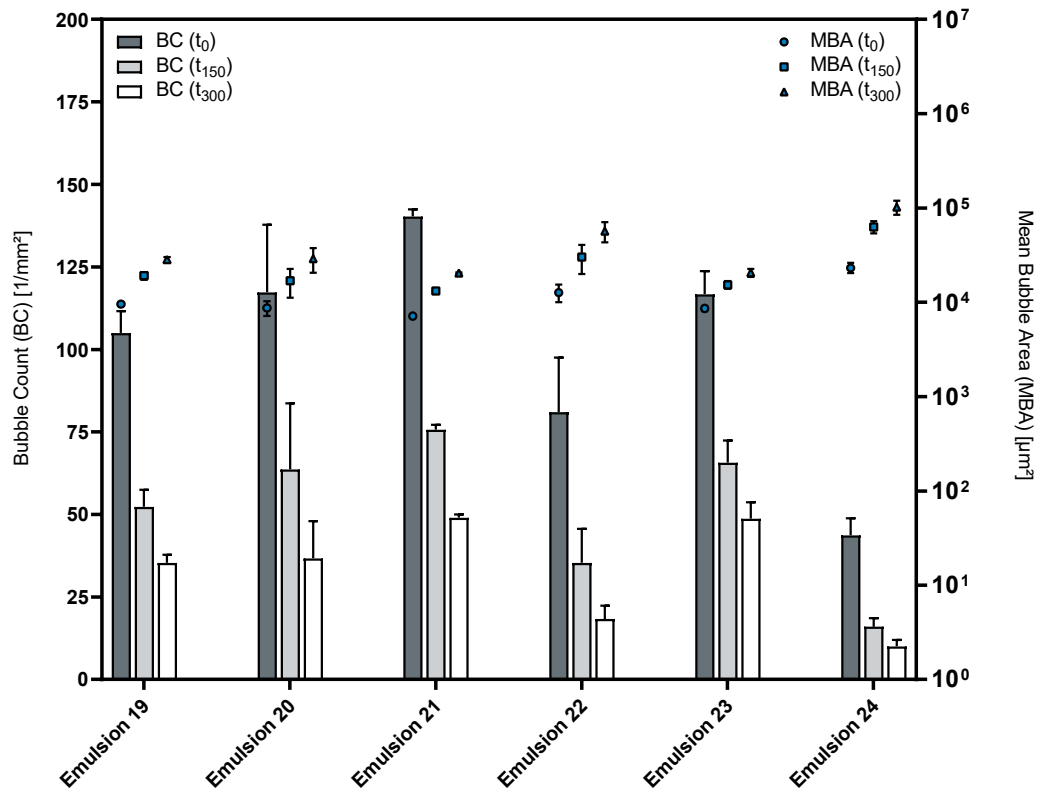


Abbildung 4-38 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 19-24 erzeugten Schäumen

Der direkte Vergleich von Emulsion 21 mit Emulsion 15 und den zugrundeliegenden Premixes hebt den positiven Einfluss von LPC90 auf das Aufschäumverhalten dieser Formulierungen deutlich hervor, wie aus Tabelle 4-13 ersichtlich wird. Der Phospholipid-Anteil der beiden Formulierungen setzt sich zu 75 % aus LPC20 und zu 25 % aus den nativen Phospholipid-Komponenten PL90G (Premix 19, Emulsion 15) bzw. LPC90 (Premix 38, Emulsion 21) zusammen.

Tabelle 4-13 Übersicht der Schaumhöhen- und Schaumstrukturanalyse der Emulsionen 15 und 21 sowie der zugrundeliegenden Premixes

Formulierung	$h(t_0)$ [mm]	$h(t_{150})$ [mm]	$h(t_{300})$ [mm]	$MBA(t_0)$ [μm^2]	$MBA(t_{150})$ [μm^2]	$MBA(t_{300})$ [μm^2]
Premix 19	136,7	137,5	137,5	6566,67	9125,00	10623,67
<i>Emulsion 15</i>	130,9	128,0	121,9	7724,33	14242,67	23212,00
Premix 38	134,3	134,8	134,8	6347,00	10190,00	12268,33
<i>Emulsion 21</i>	135,3	134,3	132,4	7121,00	13203,00	20340,33

Diese Daten zeigen, dass die Unterschiede bzgl. der Schaumstruktur zwischen den Emulsionen und ihren Premixes im Laufe einer Messung immer deutlicher werden, was darauf hindeutet, dass das Vorhandensein einer Ölphase die Schaumstrukturstabilität stärker beeinflusst als die initiale Schaumstruktur. So zeichnet sich bei Emulsion 15 ($\Delta\text{MBA}(t_{300} - t_0) = 15487,67 \mu\text{m}^2$ bzw. $\Delta h(t_{300} - t_0) = 9 \text{ mm}$) im Vergleich zu Emulsion 21 ($\Delta\text{MBA}(t_{300} - t_0) = 13219,33 \mu\text{m}^2$ bzw. $\Delta h(t_{300} - t_0) = 2,9 \text{ mm}$) ein stärkerer Zerfall der Schaumstruktur ab.

Im Hinblick auf die Schaumhöhe ist ersichtlich, dass Emulsion 21 nur geringfügige Unterschiede zu korrespondieren Premix 38 aufweist, während sich bei Emulsion 15 mit Höhenunterschieden von -5,8 mm zu Beginn der Messung und -15,6 mm am Ende der Messung eine deutliche Diskrepanz zu Premix 19 ergibt.

4.2.4 Untersuchung der Tröpfchengrößenverteilung und optische Beurteilung von Phospholipid-Emulsionen unterschiedlicher Zusammensetzung

Die Tröpfchengrößenverteilung einer Emulsion steht in direktem Zusammenhang mit ihrer Stabilität [71,158]. Um die Güte des Herstellungsprozesses beurteilen und mögliche Stabilitätsprobleme frühzeitig abschätzen zu können, erfolgte zunächst eine optische Beurteilung der entwickelten Emulsionsansätze anhand von polarisationsmikroskopischen Aufnahmen. Anschließend wurde die volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der Formulierungsansätze mit Hilfe von Laserdiffraktometrie ermittelt.

Die mikroskopische Betrachtung der Emulsionen legt nahe, dass große Unterschiede zwischen den einzelnen Formulierungsvarianten bestehen und die Tröpfchengrößenverteilung maßgeblich durch die Art der verwendeten Ölphase beeinflusst wird.

Abbildung 4-39 zeigt dies exemplarisch anhand der Emulsionen 19 (PO), 21 (MCT) und 23 (CO). Es ist deutlich zu erkennen, dass bei dem Formulierungsansatz mit mittelkettigen Triglyceriden (Emulsion 21, b) eine homogene Verteilung mit kleinen Tröpfchen vorliegt, während die Aufnahmen der auf dünnflüssigem Paraffin (Emulsion 19, a) basierenden Emulsion ein etwas inhomogeneres Bild mit kleinen und großen Tröpfchen zeichnet. Die Verwendung von Rizinusöl (Emulsion 23, c) führt im Verhältnis zu PO und MCT augenscheinlich zu einer deutlich breiteren Tröpfchengrößenverteilung mit wenigen kleinen und vielen sehr großen Öltröpfchen.

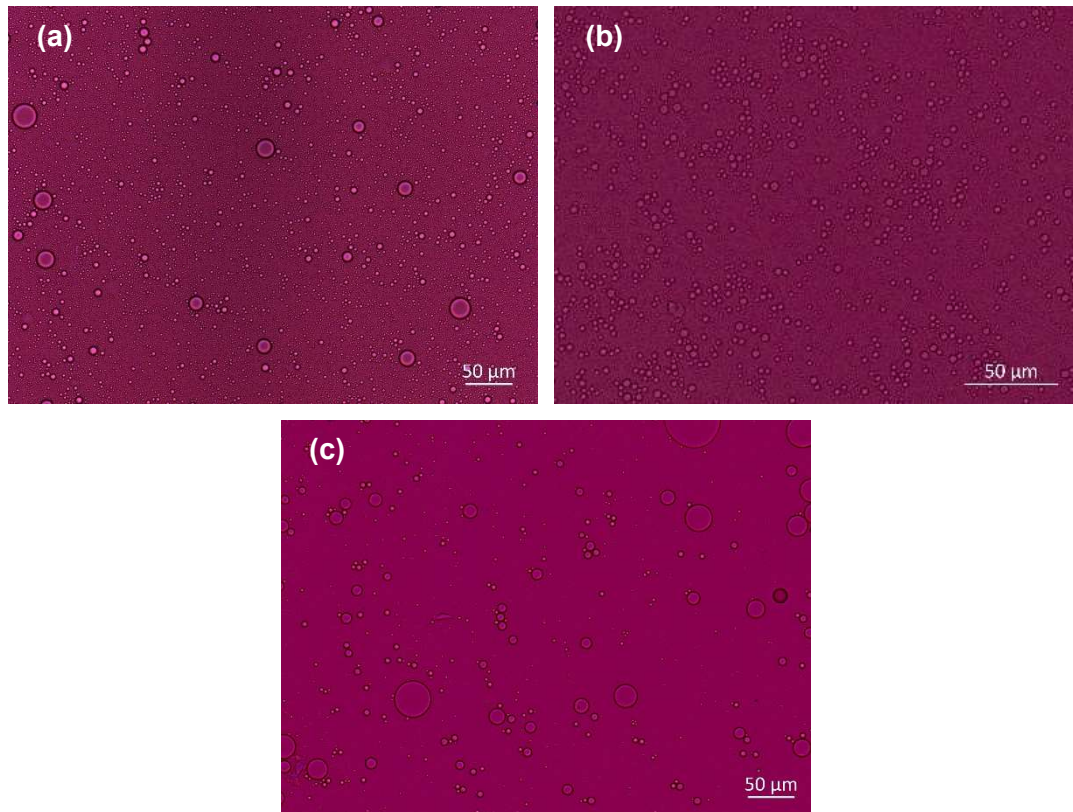


Abbildung 4-39 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Emulsionsansätzen mit (a) dünnflüssigem Paraffin, (b) Mittelkettigen Triglyceriden und (c) Rizinusöl als Ölphase; 20 – 40x

Die Ergebnisse der Laserbeugungsmessungen (Abbildung 4-40) decken sich mit den Erkenntnissen der mikroskopischen Betrachtung der Emulsionen.

Die MCT-haltigen Emulsionen zeigen einen mittleren d_{90} -Wert von $6,98 \pm 0,62 \mu\text{m}$, die Hälfte der Tröpfchen ist kleiner als $2,14 \pm 0,25 \mu\text{m}$ und 10 % sind kleiner als $0,41 \pm 0,05 \mu\text{m}$. Bei diesen Werten kann von ausreichend stabilen Emulsionen ausgegangen werden.

Emulsionen, bei denen dünnflüssiges Paraffin als Ölphase zum Einsatz gekommen ist, weisen mit einem durchschnittlichen d_{90} -Wert von $11,94 \pm 2,12 \mu\text{m}$ bereits deutlich größere Tröpfchen auf und unterliegen größeren Schwankungen, als dies bei den MCT-Emulsionen der Fall ist.

Die untersuchten Rizinusöl-Emulsionen zeigen durchweg eine sehr breite Tröpfchengrößenverteilung. Dieser Umstand deutet auf bereits vorhandene und zukünftige Stabilitätsprobleme hin. Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung liegt in der hohen Viskosität des Rizinusöls. Im Vergleich zu den beiden niedrigviskosen Ölphasen ist der benötigte Energieeintrag zur Emulgierung hier deutlich erhöht und kann mit Hilfe des beschriebenen Herstellungsprozesses nicht in ausreichender Form dargestellt werden [159,160]. Des Weiteren ist denkbar, dass die verwendeten Phospholipide und Co-Tenside als Emulgatorsysteme unzureichend für die Stabilisierung von Emulsionen mit hochpolaren Ölphasen geeignet sind [161].

Neben den unterschiedlichen Phospholipid-Grundlagen sind auch zwischen den jeweiligen LG- und LAPB-Formulierungsvarianten keine systematischen Unterschiede auszumachen. Daher ist anzunehmen, dass diese Faktoren nur einen sehr geringen Einfluss auf die Güte der Emulsionsstabilisierung haben und der Art und Polarität der Ölphase hier eine weitaus größere Bedeutung zukommt.

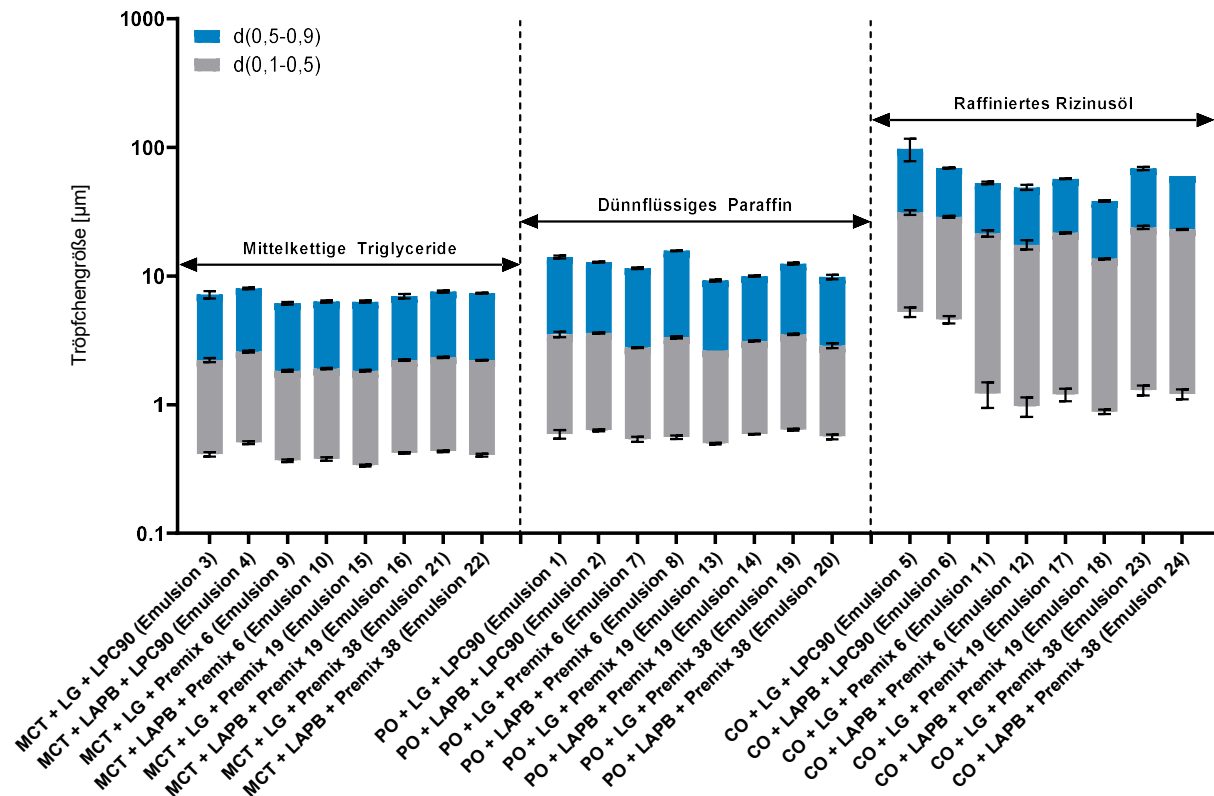


Abbildung 4-40 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse; sortiert nach der Art der Ölphase

Lagerstabilität der Emulsionen

Um einen ersten Eindruck von der Lagerstabilität der hergestellten Phospholipid-Emulsionen zu gewinnen, wurden pro Ansatz zweimal 1,5 mL in HPLC-Vials abgefüllt, verbördelt und bei Raumtemperatur gelagert. Die Bewertung der Emulsionsstabilität erfolgte nach Zeiträumen von 1 Tag, 1 Woche, 2 Wochen, 4 Wochen und 8 Wochen makroskopisch vor einem schwarzen Hintergrund. Abbildung 4-41 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse.

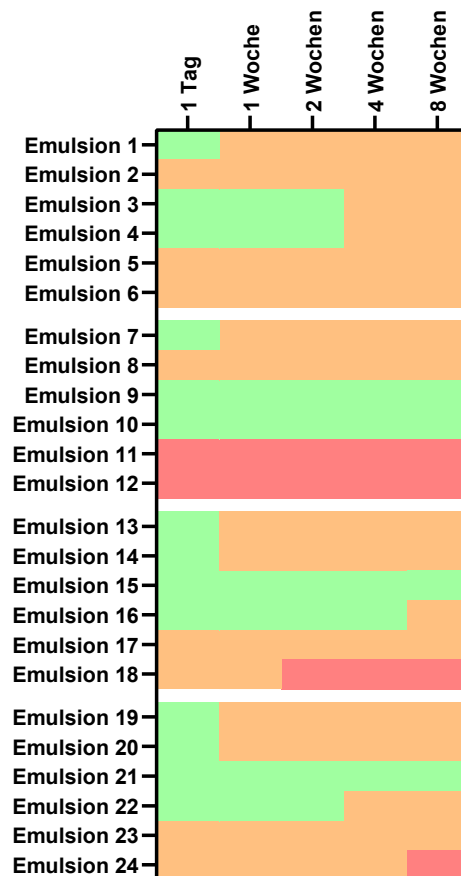


Abbildung 4-41 Optische Beurteilung der Emulsionsproben über einen Zeitraum von 8 Wochen. Grün = kein bis kaum Aufrahmen erkennbar; Orange = deutliches Aufrahmen / Rekonstitution durch Invertieren möglich; Rot = Rekonstituieren durch Invertieren nicht möglich

Die optische Beurteilung der Emulsionen lies im Hinblick auf die Emulsionsstabilität im Allgemeinen ebenfalls kaum Unterschiede zwischen der LG- und LAPB-Variante der jeweiligen Emulsion erkennen.

Die Emulsionsansätze 1-6 waren über einen Betrachtungszeitraum von 8 Wochen hinweg makroskopisch stabil. Alle beobachteten Instabilitätstendenzen waren durch das Invertieren des Lagergefäßes reversibel. Im Fall der Emulsionen 3 und 4, bei denen MCT als Ölphase zum Einsatz kam, war erst nach 4 Wochen leichtes Aufrahmen zu erkennen, während dies bei den restlichen Emulsionsansätzen bereits nach wenigen Stunden bis Tagen auftrat.

Im Fall der Emulsionen 11 und Emulsion 12 deuten nicht nur die Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse auf Instabilitäten hin, auch der makroskopische Eindruck dieser Emulsionsansätze lässt diesen Schluss zu. So war hier bereits nach einer Lagerdauer von einem Tag eine irreversible Phasentrennung zu beobachten. Bei den PO-Emulsionen 7 und 8 waren trotz starkem Aufrahmen über eine Lagerdauer von 8 Wochen keine irreversiblen Instabilitätserscheinungen erkennbar und die MCT-Emulsionen 9 und 10 verhielten sich im gleichen Zeitraum weitgehend aufrahmstabil.

Die auf Grundlage der Premixes 19 und 38 hergestellten Emulsionen verhielten sich makroskopisch nahezu identisch. Die PO-haltigen Emulsionen 13, 14, 19 und 20 zeigten jeweils nach einer Lagerdauer von einer Woche leichtes Aufrahmen. Die LG-haltigen MCT-Emulsionen (15, 21) waren über die 8-wöchigen Lagerdauer hinweg stabil, während die entsprechenden LAPB-Ansätze nach 4 bzw. 8 Wochen aufrahmten. Bei beiden Premix-Varianten traten gegen Ende der Lagerdauer bei der LAPB-haltigen Rizinusöl-Emulsion (18, 24) irreversible Instabilitäten auf.

4.2.5 Charakterisierung der Grenzflächeneigenschaften

Die Grenzfläche zwischen Flüssigkeiten und Luft, die als Oberfläche eines Systems bezeichnet wird, ist im Hinblick auf Schaumbildung und Schaumstabilität von besonderem Interesse [162]. Die Oberflächenspannung und ihre Veränderung während der Formulierungsoptimierung können erste Hinweise auf die Eignung eines Formulierungsansatzes geben [90].

Um die Rolle der verschiedenen oberflächenaktiven Inhaltsstoffe der entwickelten Premix- und Emulsionsansätze weiter zu untersuchen, wurden Oberflächenspannungsexperimente mit Hilfe einer Tropfenprofilanalyse unter Verwendung der Pendant-Drop-Technik und zusätzlich mit Hilfe Ringmethode nach du-Noüy durchgeführt. Die Emulsionsansätze 19, 21, 22 und 23 sowie der zugrundeliegende Premix und wässrige Lösungen der Co-Tenside (0,50 %) wurden auf diese Weise charakterisiert. Zusätzlich wurden Kombinationen dieser Vorstufen (Premix + Co-Tensidlösung) vermessen, um ein möglichst vollständiges Bild der Vorgänge in den fertigen Formulierungen zu erhalten.

Aus dem zeitlichen Verlauf der Oberflächenspannung der Emulsionsansätze (Abbildung 4-42) wird zunächst ersichtlich, dass Emulsion 21 ein von den anderen Emulsionen abweichendes Verhalten zeigt. So weist diese Formulierung mit $\Delta\sigma(t_{0, 600-900}) = 3,9 \text{ mN/m}$ die größte Differenz zwischen Ausgangs- und Gleichgewichtsoberflächenspannung aller untersuchten Systeme auf. Der Kurvenverlauf legt außerdem nahe, dass die Gleichgewichtsoberflächenspannung erst gegen Ende der Messung erreicht wird. Diese effiziente, kontinuierliche Verringerung der Oberflächenspannung und die damit einhergehende erhöhte Diffusivität könnten einen Erklärungsansatz für die verbesserte Aufschäumbarkeit und Schaumstabilität von Emulsion 21 im Vergleich zu den korrespondierenden Formulierungsvarianten liefern [163].

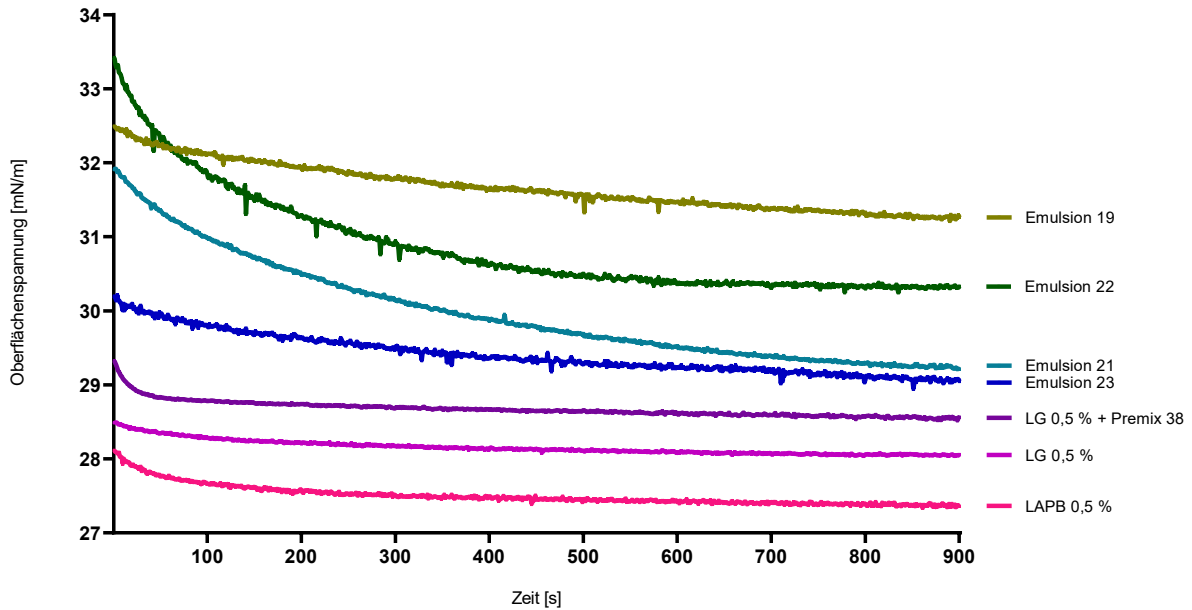


Abbildung 4-42 Zeitliche Entwicklung der extrapolierten Gleichgewichtsoberflächenspannung

Abbildung 4-43 zeigt die extrapolierte Gleichgewichtsoberflächenspannung dieser Proben. Generell weisen die reinen wässrigen Co-Tensid-Lösungen die niedrigsten Oberflächenspannungen aller untersuchten Proben auf, während der PL-Premix die höchsten Werte zeigte. Die Oberflächenspannung des Premix/Co-Tensid-Gemisches war nahezu identisch mit der Oberflächenspannung der entsprechenden MCT- und CO-Emulsionen und lag deutlich näher an den Werten der Co-Tensidlösung als an den Werten der Premixes. So wies die Kombination von Premix 38 und der LG-Lösung mit einem Oberflächenspannungswert von 28,3 mN/m keinen statistisch signifikanten Unterschied zur reinen LG-Lösung auf, während Premix 38 ohne Co-Tensidzusatz mit 36,7 mN/m einen deutlich höheren und statistisch hochsignifikant unterschiedlichen Wert für die Oberflächenspannung zeigte. Die korrespondierende MCT-Emulsion 21 unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von der reinen Co-Tensid-Lösung oder der Kombination aus Co-Tensid und Premix. Emulsion 21 (28,0 mN/m) und Emulsion 23 (28,2 mN/m) wiesen die niedrigste Oberflächenspannung unter den Emulsionen auf, während die entsprechenden PO- (30,3 mN/m) und LAPB-Ansätze (30,0 mN/m) deutlich höhere Werte aufzeigten. Dies könnte das im direkten Vergleich zu den Emulsionen 19 und 22 bessere Aufschäumvermögen von Emulsion 21 erklären, da Systeme mit niedrigerer Oberflächenspannung gemäß der Gibbs-Gleichung dazu neigen, stabilere Schäume zu erzeugen. Die hohe Stabilität der aus den Premixes erzeugten Schäume trotz der höheren Oberflächenspannung lässt sich anhand der in Abschnitt 4.1.3.5 diskutierten Mechanismen erklären.

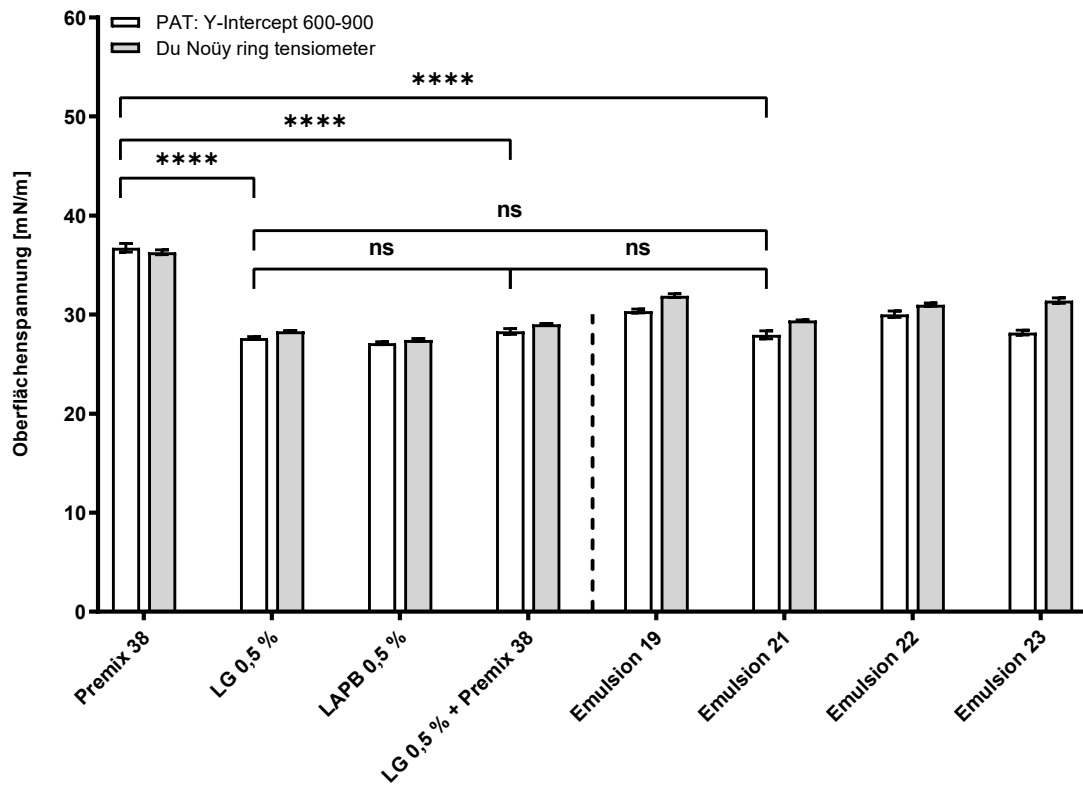


Abbildung 4-43 Extrapolierte Gleichgewichtsoberflächenspannung der Phospholipid-stabilisierten Emulsionen sowie ihrer Vorstufen; $n=5 \pm$ Standardabweichung

Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass das Co-Tensid (hier LG), mit seiner ausgeprägten Grenzflächenaktivität die Oberflächenspannung der Zubereitungen stärker zu beeinflussen scheint, als es die enthaltenen Phospholipide tun. Durch diese erhöhte Präsenz an der Flüssigkeit/Luft-Grenzfläche lässt sich das verbesserte Aufschäumvermögen der Emulsionen durch den Zusatz eines Co-Tensids erklären.

Diese Annahme wird durch polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Schäumen, die aus Premix 38 mit einem Zusatz von 0,50 % LG erzeugt wurden und das Vorhandensein von flüssigkristallinen LG-Strukturen im Bereich des Plateau-Kanals (Plateau border region) und der Schaumlamellen erkennen lassen, unterstrichen (Abbildung 4-44).

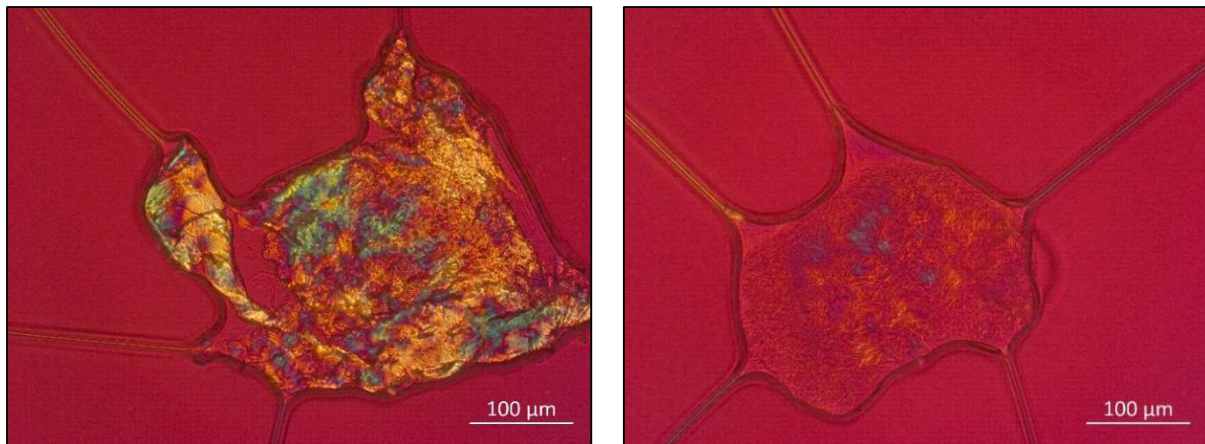


Abbildung 4-44 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von aus einem Laurylglucosid-haltigen (0,50 %) Premix 38 generierten Schaumstrukturen; 20x

In reinen Premix 38-Schäumen hingegen sind im gleichen Bereich keine derartigen Strukturen auszumachen (Abbildung 4-45).

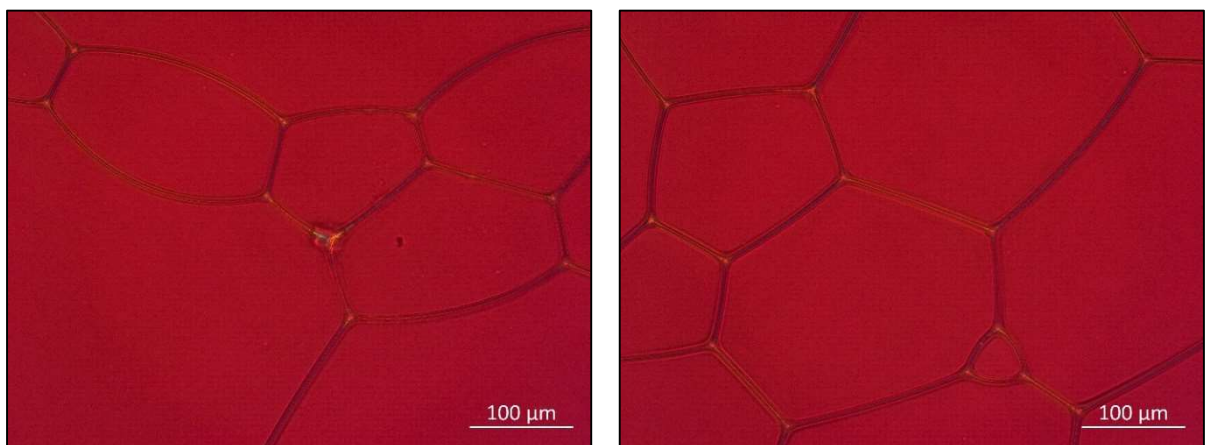


Abbildung 4-45 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von aus Premix 38 generierten Schaumstrukturen; 20x

Folglich sind die Phospholipide wahrscheinlich primär an der Stabilisierung der Emulsion beteiligt. Dies steht auch im Einklang mit dem bisweilen sehr unterschiedlichen Schaumverhalten von LG- und LAPB-haltigen Formulierungen.

4.2.6 Zusatz von Schaumstabilisatoren

4.2.6.1 Viskositätserhöhende Substanzen

Um die Möglichkeit einer weiterführenden Schaumstabilisierung der betrachteten Emulsionssysteme mit Hilfe einer erhöhten Viskosität der Außenphase zu untersuchen, kamen verschiedene Hilfsstoffe zum Einsatz. Bei diesen Substanzen handelte es sich um die hydrophilen Geldbildner Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 60 SH-4000) und Xanthangummi (Amaze XT, CEROGA 14 mesh Type 002 RD).

Amaze XT und CEROGA wurden in Form einer Stammlösung (0,2 % m/m) zu Beginn der Emulsionsherstellung der Wasserphase zugesetzt, da in einem Vorversuch gezeigt werden konnte, dass sich der Zusatz der Xanthangummi-Präparate am Ende des Herstellungsprozesses stark negativ auf das Aufschäumverhalten auswirkt.

Metolose 60 SH-4000 zeigte dieses Verhalten nicht, sodass diese Substanz (Stammlösung 1,0 %) am Ende des Herstellungsprozesses mit Hilfe eines Magnetrührers in die fertiggestellte Ausgangsformulierung eingearbeitet werden konnte.

4.2.6.1.1 Rheologische Betrachtung

Durch den Zusatz aller drei untersuchten Substanzen wird eine Erhöhung der dynamischen Viskosität gegenüber der Ausgangsformulierung (Emulsion 21) erreicht, wie in Abbildung 4-46 bis Abbildung 4-48 zu erkennen ist. Im Gegensatz zu den beiden anderen Zusätzen weichen CEROGA-haltige Emulsionen bereits in den niedrigeren Konzentrationen von einem ideal-viskosen Fließverhalten ab. Die Formulierungsansätze mit den höchsten Konzentrationen der viskositätserhöhenden Zusätze zeigen hierbei Werte zwischen $3,08 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (0,050 % Amaze XT) und $4,22 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (0,10 % CEROGA).

Auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.1.2 ist davon auszugehen, dass diese Werte sich nahe an oder bereits oberhalb der Viskositätsobergrenze für ein optimales Aufschäumverhalten bewegen. Im Fall der wässrigen Phospholipid-Dispersionen auf LPC20-Basis war zu beobachten, dass eine 1,00 %ige Formulierung ($3,31 \pm 0,07 \text{ mPa} \cdot \text{s}$) sehr gute Resultate lieferte, während das Aufschäumverhalten des 2,00 %igen Ansatzes ($12,53 \pm 0,57 \text{ mPa} \cdot \text{s}$) bereits unter der erhöhten Viskosität des Dispersionsmediums litt. Da es sich bei den hier untersuchten viskositätserhöhenden Substanzen im Gegensatz zu LPC20 jedoch um rein stabilisierende Zusätze handelt, bei denen von keiner weiteren Verbesserung der Aufschäumbarkeit mit steigender Konzentration ausgegangen werden kann, liegt das reale Viskositätsoptimum in diesem Fall voraussichtlich etwas niedriger.

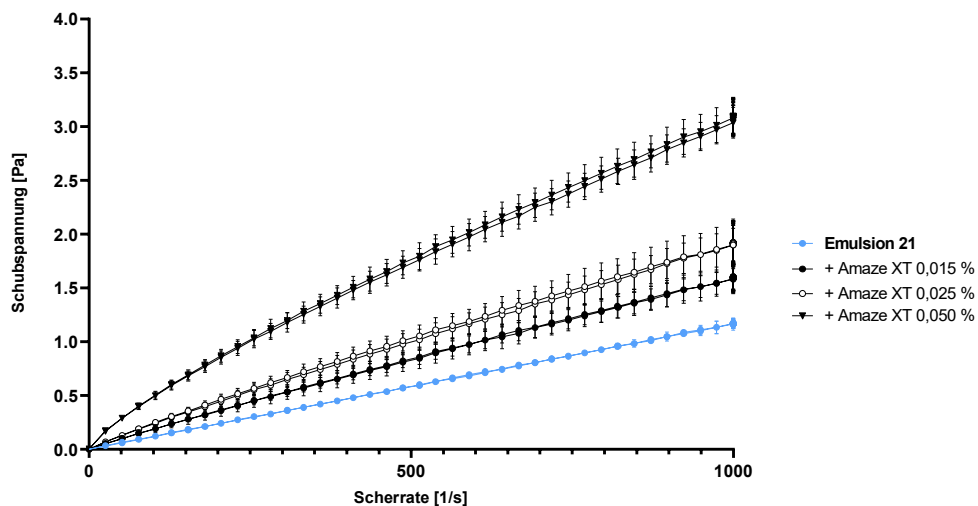


Abbildung 4-46 Rheogramm der Amaze XT-haltigen Emulsionsansätze

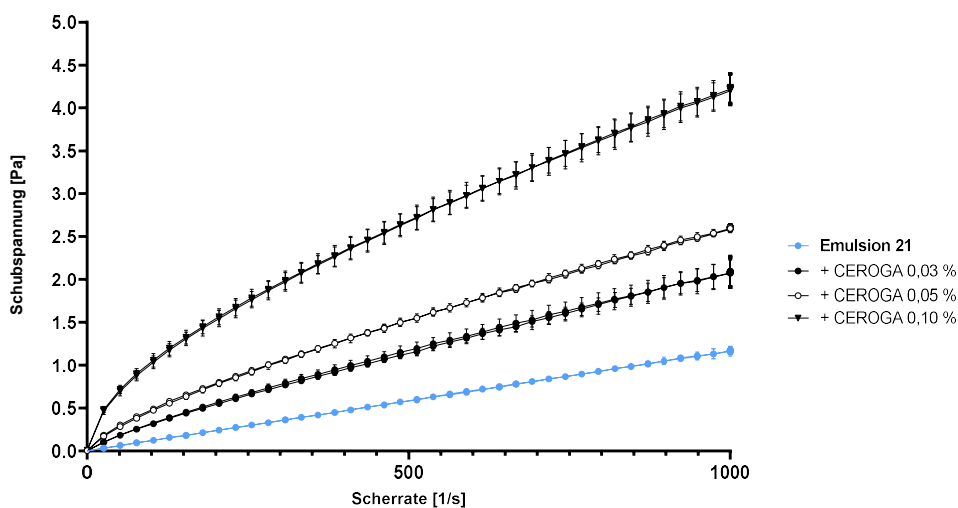


Abbildung 4-47 Rheogramm der CEROGA-haltigen Emulsionsansätze

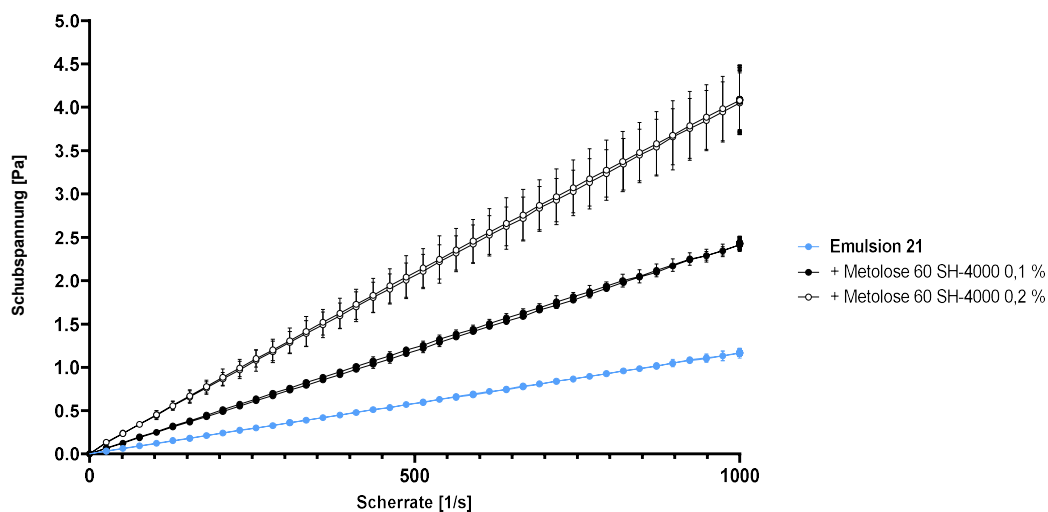


Abbildung 4-48 Rheogramm der Metolose-haltigen Emulsionsansätze

4.2.6.1.2 Aufschäumexperimente

Bezüglich der Schaumhöhenstabilität der untersuchten Emulsionen (Abbildung 4-49) kann festgehalten werden, dass bei jeder der drei zugesetzten Substanzen in der höchsten Konzentration eine Verschlechterung der Schaumhöhenstabilität auftritt. Bei der Emulsion mit CEROGA war dies zusätzlich bei der Formulierungsvariante mit der niedrigsten Konzentration des viskositätserhöhenden Zusatzes (0,03 %) zu beobachten. Die Ansätze mit 0,015 % und 0,025 % Amaze XT sowie der Ansatz mit 0,1 % Metolose lieferten ähnliche Resultate wie die Ausgangsformulierung (Emulsion 21). Die Zusätze hatten augenscheinlich keinen Einfluss auf die initiale Aufschäumbarkeit ($h(t_0)$) der Emulsion.

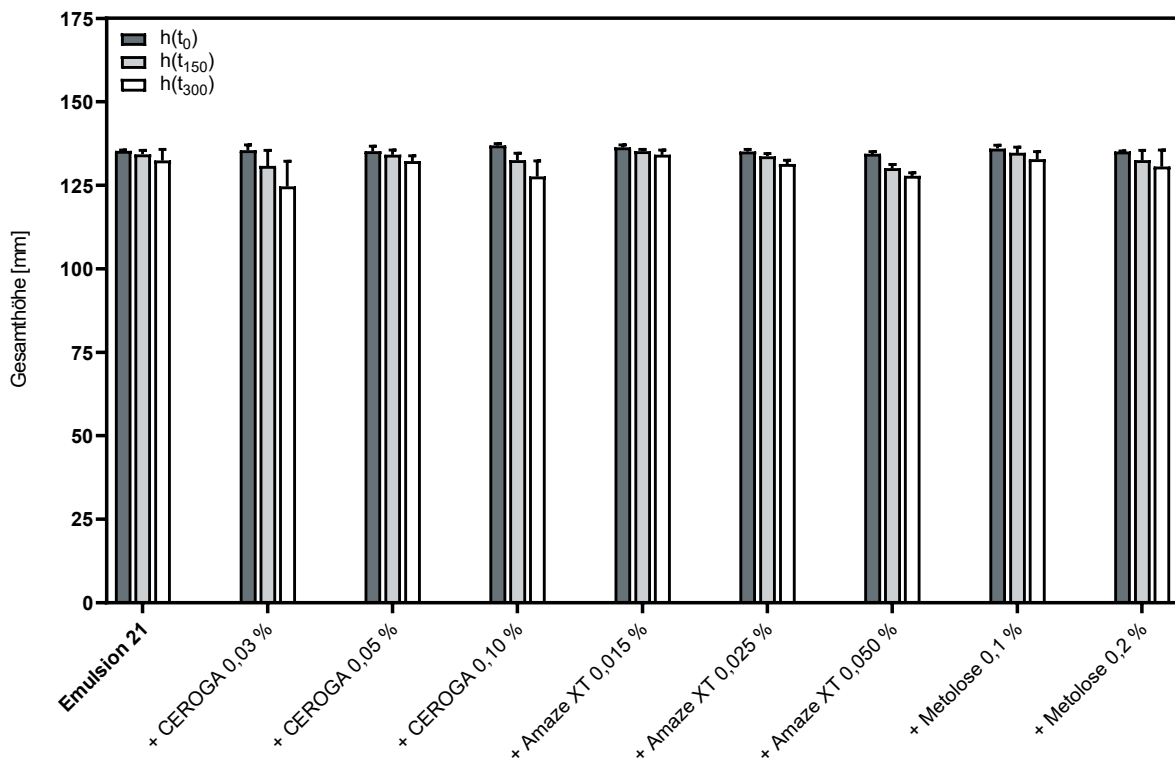


Abbildung 4-49 Gesamthöhe der untersuchten Emulsionsansätze im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)

Abbildung 4-50 zeigt die Schaumstrukturanalyse dieser Emulsionsansätze. Hier fällt zunächst auf, dass keine der untersuchten Emulsionen an die hohe Schaumdispersität der zugrundeliegenden Emulsion 21 heranreicht. Sowohl diese Beobachtung als auch die verringerte Schaumhöhenstabilität der Emulsionen mit höherer Viskosität können dadurch erklärt werden, dass diese der Inkorporation der Luft während des Aufschäumprozesses entgegensteht. Aus diesem Umstand ergeben sich gröbere Schaumstrukturen und eine inhomogenere Bläschengrößenverteilung als dies bei der Ausgangsformulierung zu beobachten ist. Daraus resultiert eine im zeitlichen Verlauf fortschreitende Disproportionierung der Luftblasen (Ostwaldreifung) und folglich eine geringere Gesamtstabilität des Schaumgerüsts und beschleunigter Zerfall [71].

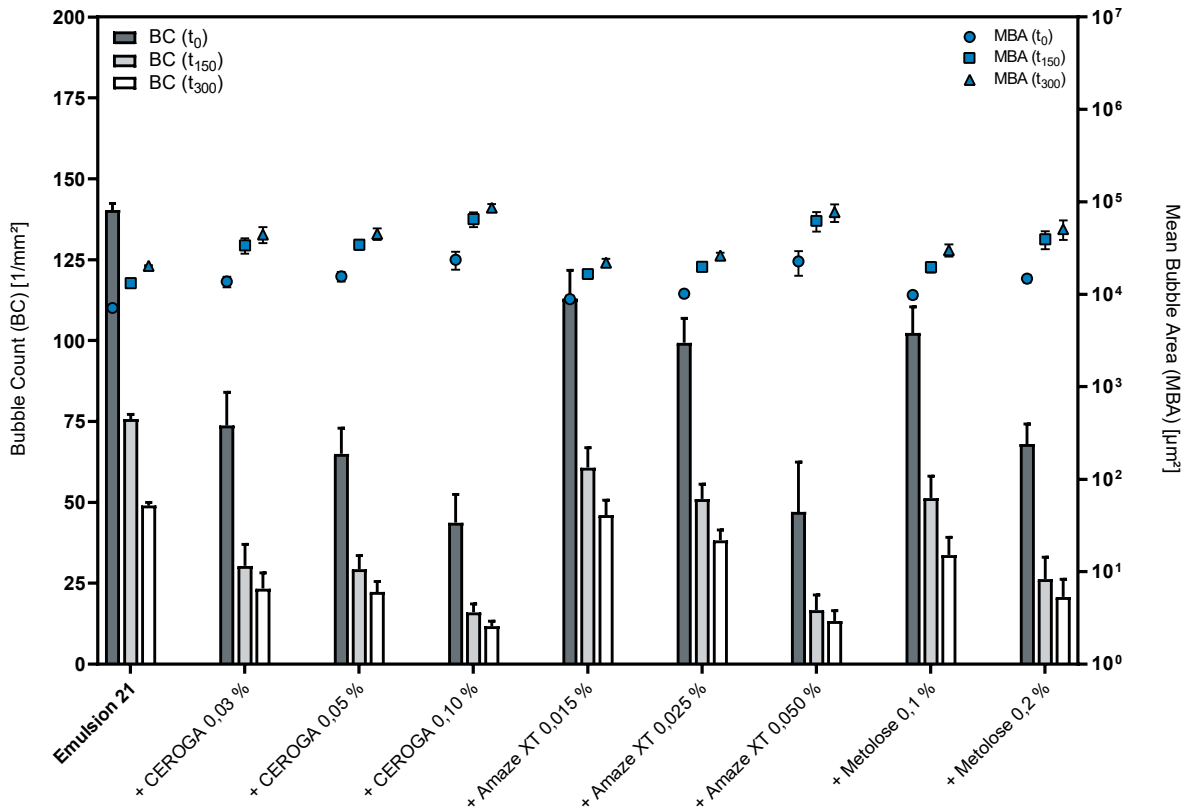


Abbildung 4-50 Schaumstruktur der Emulsionsansätze im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)

Zwischen der Schaumstruktur dieser Formulierungen und der dynamischen Viskosität der Zubereitung besteht augenscheinlich ein direkter Zusammenhang, wie aus Abbildung 4-51 beispielhaft anhand des Parameters $BC(t_0)$ hervorgeht. Für die Messpunkte t_{150} und t_{300} sowie den zweiten Schaumstrukturparameter MBA ergibt sich ein ähnliches Bild.

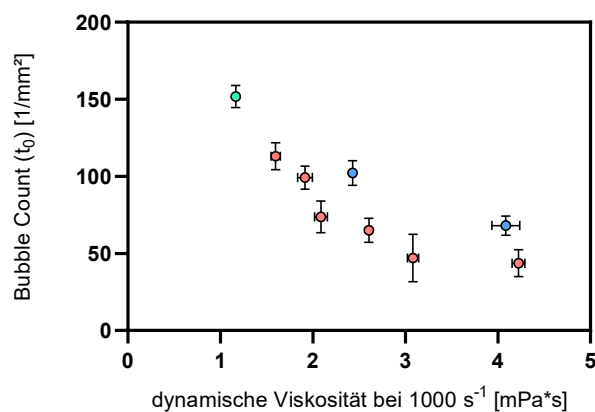


Abbildung 4-51 Zusammenhang zwischen der initialen Schaumstruktur und der dynamischen Viskosität; grün = Ausgangsemulsion ohne viskositätserhöhende Zusätze, rot = Xanthangummi-Ansätze, blau = Metolose-Ansätze

Die Tatsache, dass in dieser Untersuchung aus der Formulierungsvariante mit dem niedrigsten Viskositätswert die feinporigste Schaumstruktur resultierte, stützt diese Annahme. So ergab sich für die Formulierung mit einem Zusatz von 0,015 % Amaze XT ein $BC(t_0)$ -Wert von $113,0 \text{ mm}^{-2}$.

Im Hinblick auf das Aufschäumverhalten als Ganzes (Schaumhöhe + Schaumstruktur) ist dieser Ansatz somit zwar der zugrundeliegenden Emulsion unterlegen, dennoch ist denkbar, dass bereits diese geringe Viskositätserhöhung einen Mehrwert für das mittel-langfristige Aufschäumverhalten und die Lagerstabilität der Emulsion liefern kann.

4.2.6.1.3 Tröpfchengröße

Bei den Xanthangummi-haltigen Emulsionen lässt sich für die Tröpfchengröße ebenfalls ein konzentrationsabhängiges Verhalten beobachten. Diese Konzentrationsabhängigkeit fällt bei den CEROGA-haltigen Formulierungsansätzen deutlicher aus, als dies bei den Amaze XT-Emulsionen der Fall ist. Alle Xanthangummi-haltigen Ansätze zeigen höhere d_{50} - und d_{90} -Werte als die zugrundeliegende Ausgangsformulierung. Dieses Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass die Stabilisierung der generierten Öltröpfchen aufgrund der erhöhten Viskosität der kontinuierlichen Phase langsamer verläuft [159].

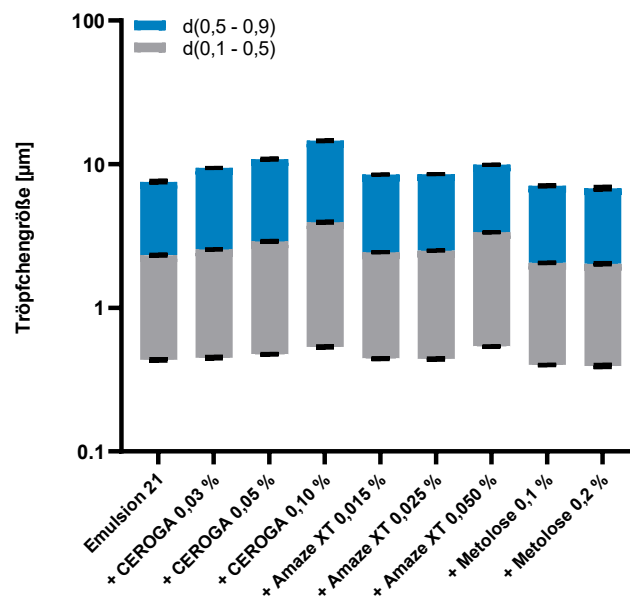


Abbildung 4-52 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der Emulsionen mit viskositätserhöhenden Zusätzen

Da es bei den Metolose-Ansätzen möglich war, die viskositätserhöhende Komponente erst am Ende in die fertige Ausgangsformulierung einzuarbeiten, tritt dieses Phänomen bei diesen Formulierungsansätzen folglich nicht auf. Im Gegenteil, da die Metolose-Stammlösung (1,0 %) selbst 22,5 g bzw. 45,0 g des Formulierungsansatzes ausmacht, war die Gesamtmasse der Emulsion während der Emulgierschritte des Herstellungsprozesses geringer und der Energieeintrag pro Gramm Formulierung somit höher. Aus diesem Grund können bei den Metolose-Ansätzen sogar etwas kleinere Tröpfchengrößen beobachtet werden als bei Emulsion 21 (Tabelle 4-14). Die Tatsache, dass für die Formulierung mit 0,2 % Metolose (45,0 g der 1,0 %igen Stammlösung) noch einmal geringfügig kleinere Tröpfchen erzielt werden konnten als für die Formulierungsvariante mit 0,1 % Metolose (22,5 g der 1,0 %igen Stammlösung), unterstreicht diese Annahme.

Tabelle 4-14 Tröpfchengrößen der Metolose-Emulsionen und der zugrundeliegenden Emulsion 21

Formulierung	d_{10} [μm]	d_{50} [μm]	d_{90} [μm]
Emulsion 21	0,43 \pm 0,01	2,33 \pm 0,03	7,56 \pm 0,14
+ Metolose 0,1 %	0,54 \pm 0,01	2,06 \pm 0,02	7,09 \pm 0,06
+ Metolose 0,2 %	0,40 \pm 0,00	2,03 \pm 0,01	6,82 \pm 0,08

4.2.6.2 Fettalkohole

Aus verschiedenen Quellen [164–167] ist bekannt, dass die Kombination von Alkylpolyglycosiden (bspw. Laurylglucosid aus Plantacare 1200 UP) und den korrespondierenden Fettalkoholen zu besonders stabilen Emulsionen führt. Die Stabilität dieser Formulierungen wird durch das Vorhandensein von lamellaren Strukturen begründet.

Um einen möglichen Mehrwert dieser Zusätze auf das Aufschäumverhalten der betrachteten Emulsionen zu untersuchen, wurden im Folgenden die Kombination von Plantacare 1200 UP und reinem Laurylalkohol, sowie ein industriell vorgefertigtes Gemisch mit dem Namen Montanov L als Co-Tensid untersucht und mit Emulsion 21 verglichen. Montanov L ist ein Gemisch aus C14-22 Alkylalkoholen und C12-20 Alkylglucosiden und ersetzt bei diesen Experimenten Plantacare 1200 UP, da die APG-Komponente hier bereits in der Mischung enthalten ist. Laurylalkohol wurde dabei in der gleichen Konzentration wie Plantacare 1200 UP zugesetzt (0,50 % m/m), Montanov L entsprechend dieser Kombination in einer Konzentration von 1,00 %. Anschließend wurden diese Co-Tensid-Gemische (Co-Tensid Komponenten + 50 % der Wasserphase) mit Hilfe eines Magnetrührers für 15 min bei 300 U/min und 70 °C erhitzt, sodass trübe, homogene Suspensionen entstanden. Analog zu der in Abschnitt 3.2.1.4 beschriebenen Methode wurden die so vorbereiteten Co-Tensid-Gemische vor dem finalen Homogenisierungsschritt zur Voremulsion hinzugegeben.

4.2.6.2.1 Rheologische Betrachtung

Um sicherzustellen, dass die beschriebenen Zusätze die Viskosität der zugrundeliegenden Emulsion nicht in einem Ausmaß beeinflussen, das über die zuvor postulierten ca. $3\text{-}4\text{ mPa} \cdot \text{s}$ hinausgeht, wurden die hergestellten Emulsionen zunächst rheologisch charakterisiert.

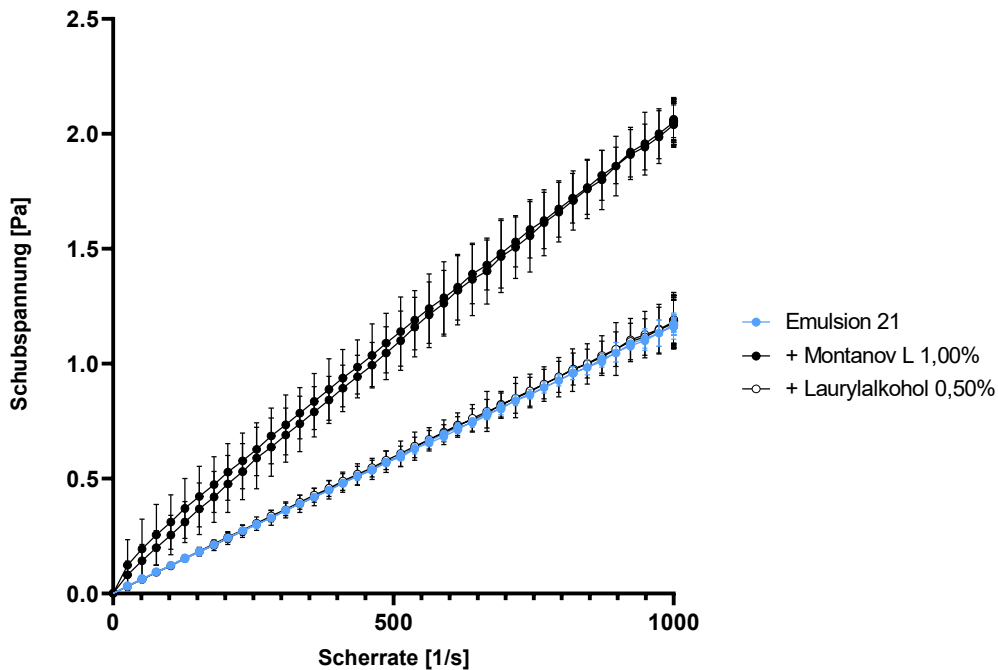


Abbildung 4-53 Rheogramm der Laurylalkohol- und Montanov L-haltigen Emulsionsansätze

Wie in Abbildung 4-53 zu erkennen ist, hat Laurylalkohol keinen Einfluss auf die Viskosität der zugrundeliegenden Emulsion. Der Zusatz von Montanov L bewirkt eine Abweichung vom ursprünglichen Fließverhalten in Form einer Viskositätserhöhung und einer leichten Abweichung von einem ideal-viskosen Fließverhalten. Dieser Ansatz entspricht in etwa dem Fließverhalten, das bereits bei den Xanthangummi-haltigen Emulsionsansätzen beobachtet werden konnte.

4.2.6.2.2 Aufschäumexperimente

Das Aufschäumverhalten der untersuchten Emulsionen weicht deutlich von dem der zugrundeliegenden Emulsion ab. Obwohl die Emulsionsvariante mit einem Zusatz von 0,50 % Laurylalkohol nur einen Bruchteil der Schaumdispersität der Ausgangsemulsion, kann hier dennoch von einer stabil aufschäumbaren Emulsion gesprochen werden. Bei dem Formulierungsansatz mit Montanov L hingegen kann im Hinblick auf eine initiale Bläschenanzahl von $14,7\text{ mm}^{-2}$ und einem End-Wert von $6,0\text{ mm}^{-2}$ kaum noch von Schaum gesprochen werden, hierbei handelt es sich vielmehr um ein loses Lamellengerüst.

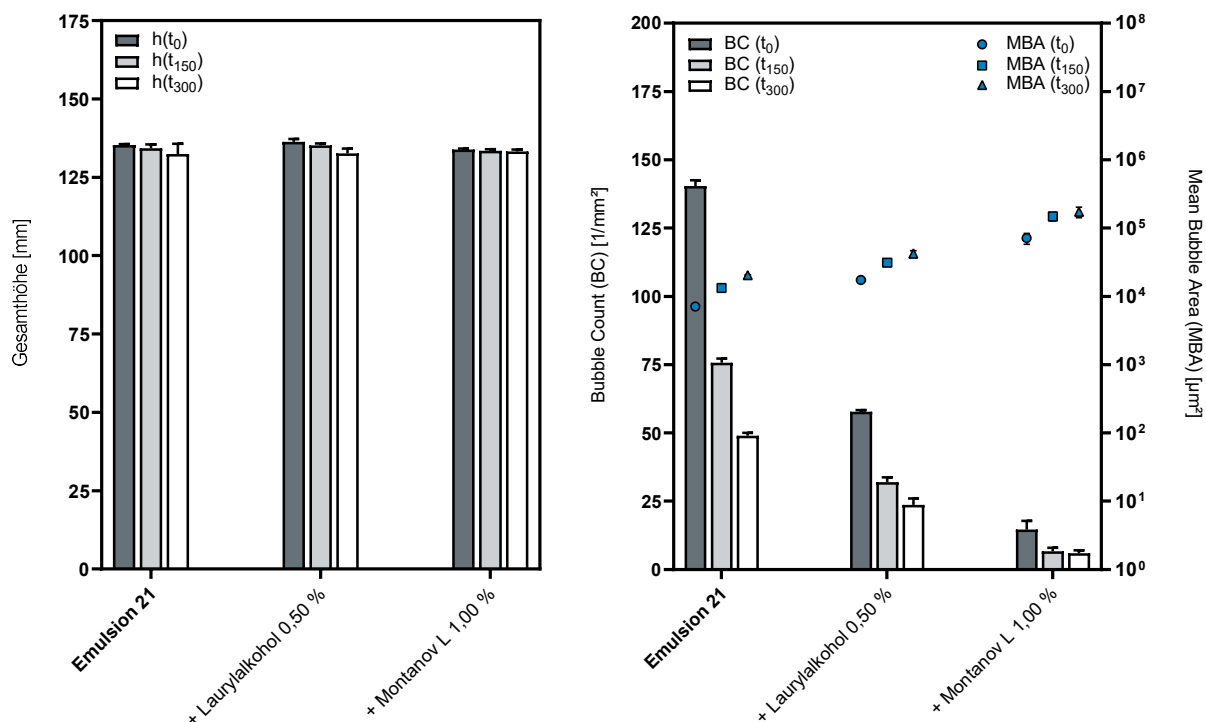


Abbildung 4-54 Aufschäumexperimente der Laurylalkohol- und Montanov L-haltigen Emulsionsansätze

Der wahrscheinlichste Begründungsansatz für dieses Verhalten schließt den Kreis mit dem ursprünglichen Gedanken hinter diesen Formulierungsvarianten. Emulsionen, die eine APG- und eine Alkylalkohol-Komponente enthalten, sind überaus stabil, weil sie eine extrem dichte Besetzung der Wasser/Öl-Grenzfläche gestatten. Genau dieser Umstand scheint in diesen Formulierungen dazu zu führen, dass die enthaltenen APG-Verbindungen in einem sehr viel geringeren Ausmaß für die Ausbildung und Stabilisierung von Wasser/Luft-Grenzflächen und somit Schaumstrukturen zur Verfügung stehen, als dies bei den Formulierungsansätzen ohne Alkylalkohole der Fall ist.

Alternativ wurden die Emulsionen aus den beschriebenen Co-Tensid-Gemischen und MCT hergestellt, bevor der wässrige Phospholipid-Premix vor dem finalen Homogenisierungsschritt mit Hilfe des Ultraschalprozessors, zugesetzt wurde. Aber auch diese alternative Herangehensweise brachte keine besseren Ergebnisse hervor.

4.2.6.2.3 Tröpfchengröße

Aus der Tröpfchengrößenanalyse dieser Emulsionsansätze wird ersichtlich, dass im Fall der Montanov L-haltigen Emulsion offenbar ein gewisser Anteil der im festen Aggregatzustand vorliegenden Ausgangssubstanz nach dem Herstellungsprozess erneut auskristallisiert. Die d_{90} -Wert von $25,35 \pm 1,04 \mu\text{m}$ sowie der große prozentuale Volumenanteil von Teilchen

zwischen 10 μm und 100 μm Größe macht dies deutlich. In einem sehr viel geringeren Ausmaß zeichnet sich ein ähnliches Verhalten auch bei der Laurylalkohol-haltigen Emulsionen ab. Hier ist in der Auftragung der volumenbasierten Tröpfchengrößenverteilung in jeder der Einzelmessungen eine Art „Tailing“ zu beobachten, das sich ebenfalls bis zu einer Partikelgröße von rund 100 μm erstreckt. Ein solches Phänomen ist bei der zugrundeliegenden Emulsion 21 nicht zu beobachten.

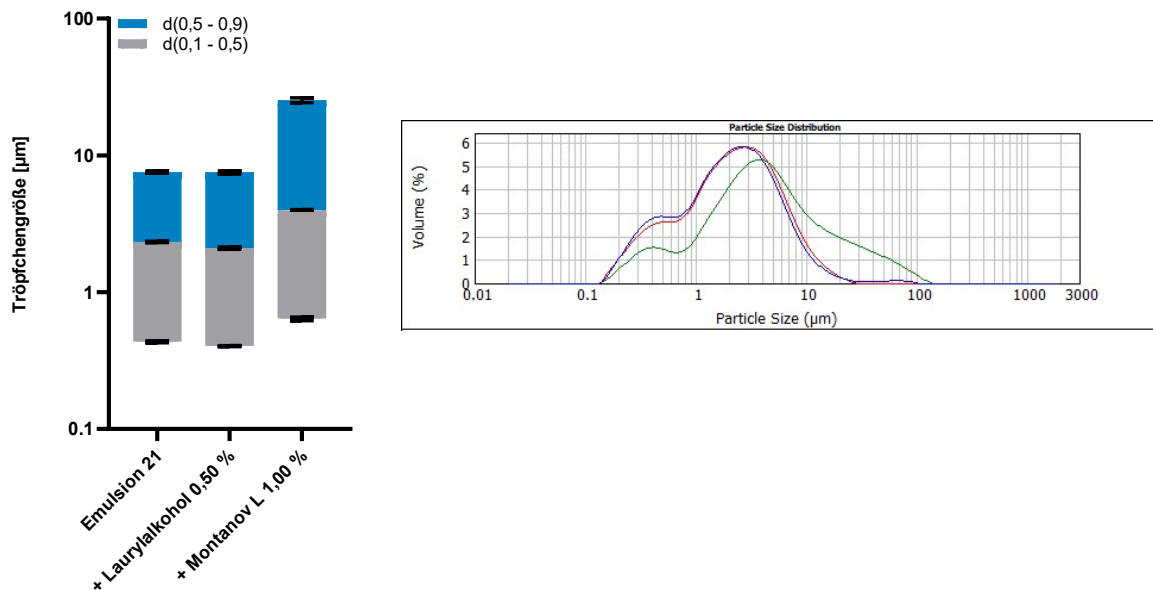


Abbildung 4-55 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der Emulsionen mit Alkylalkohol-haltigen Co-Tensid-Gemischen; rot = Ausgangsemulsion, blau = Laurylalkohol-Emulsion, grün = Montanov L-Emulsion

4.2.7 Nutzung einer alternativen Lysophosphatidylcholin-Komponente

Bei der in vielen der betrachteten Formulierungsansätzen enthaltene Lysophosphatidylcholin-Komponente Lipoid P LPC 90 (LPC90) handelt es sich um ein nicht kommerziell verfügbares technisches Muster. Wie in den vorherigen Abschnitten gezeigt werden konnte, hat das Vorhandensein dieses Bestandteils in vielen Fällen einen großen Einfluss auf das Aufschäumverhalten der Formulierungen.

Um die Plausibilität der selektierten Formulierung zu überprüfen und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit dem Handelsprodukt Lipoid P LPC 80 (LPC80) statistisch zu verifizieren, wurden von beiden Formulierungsvarianten drei separate Ansätze hergestellt und diese abwechselnd je einer Dreifachbestimmung unterzogen ($n=9$). Die auf diese Weise untersuchten Emulsionen basieren im Hinblick auf ihre Zusammensetzung auf der zuvor diskutierten Emulsion 21 (s. Tabelle 4-15).

Die Bewertung erfolgt anhand der Kriterien Schaumhöhe ($h(t_x)$), Schaumstruktur (MBA(t_x), BC(t_x)) und Tröpfchengröße (d_{10} , d_{50} , d_{90}).

Tabelle 4-15 Zusammensetzung der verglichenen Emulsionsansätze

Formulierung	PL1	PL2	Co-Tensid	Ölphase
Emulsion mit LPC90	0,1125 % LPC90	0,3375 % LPC20	0,45 % LG	10,0 % MCT
Emulsion mit LPC80	0,1125 % LPC80	0,3375 % LPC20	0,45 % LG	10,0 % MCT

Wie in Abbildung 4-56 zu sehen ist, verhalten sich beide Formulierungsansätze sehr ähnlich. Geringfügige Unterschiede lassen sich lediglich für die Gesamthöhe nach 150 s ($h(t_{150})$) sowie für die Gesamthöhe nach 300 s ($h(t_{300})$) ausmachen. In absoluten Zahlen betragen diese Werte ($h(\text{LPC80}) - h(\text{LPC90})$) 1,4 mm und 3,2 mm. Da es sich bei den Unterschieden um eine Verbesserung im Hinblick auf die Schaumhöhenstabilität durch die Verwendung von LPC80 handelt, sind diese als positiv zu bewerten. Bezüglich der Schaumstruktur und Schaumstrukturstabilität traten keine relevanten Unterschiede auf.

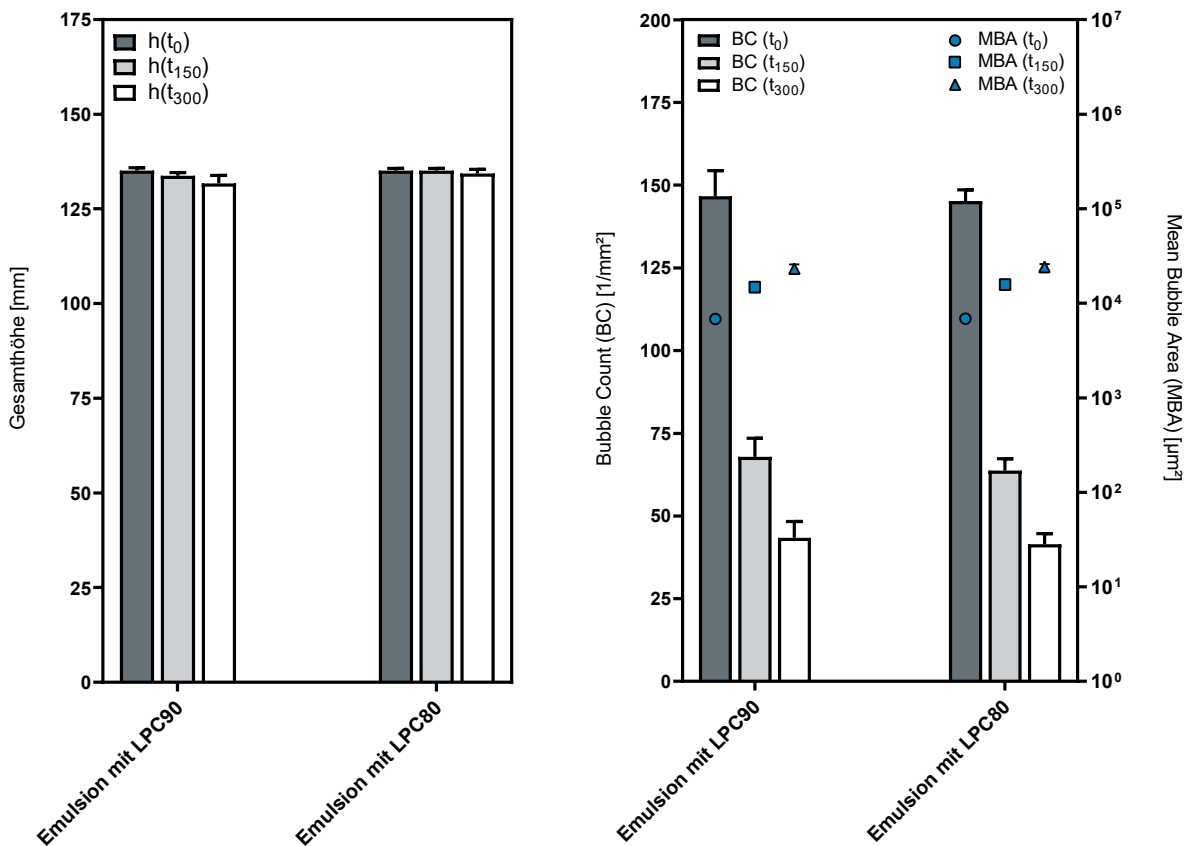


Abbildung 4-56 Aufschäumverhalten der LPC90- und LPC80-Emulsionsvarianten im Vergleich;

$n=9 \pm$ Standardabweichung

Abbildung 4-57 zeigt, dass die beiden betrachteten Emulsionen auch im Hinblick auf die Tröpfchengrößen ebenfalls nicht relevant voneinander unterscheiden.

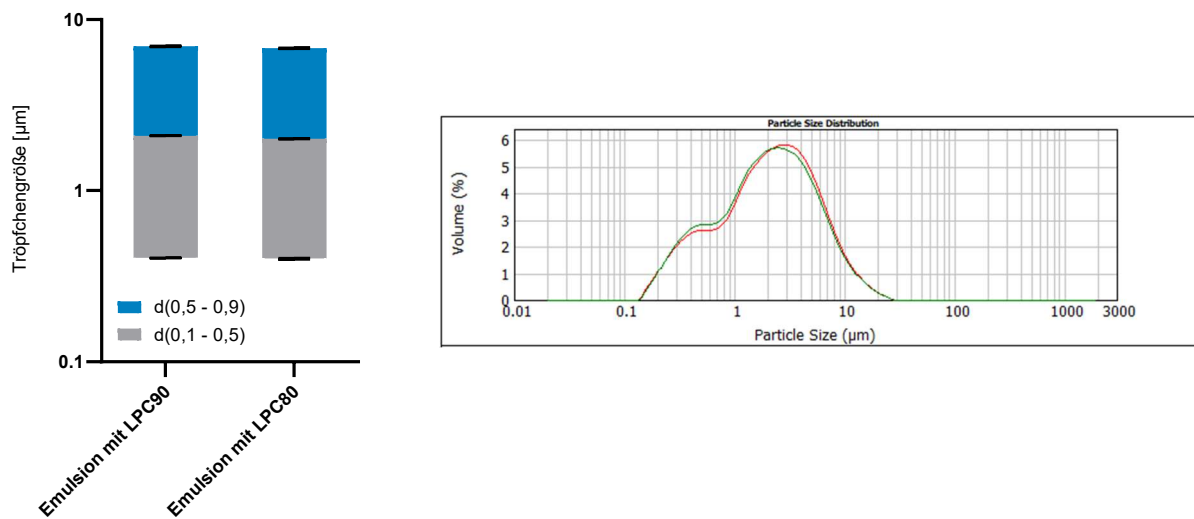


Abbildung 4-57 Volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der LPC90- (rot) und LPC80-Emulsionsvarianten (grün) im Vergleich

Angelehnt an die Prüfung auf Bioäquivalenz wurde ein Äquivalenztest (Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59) für die Gesamthöhe ($h(t_0)$, $h(t_{150})$, $h(t_{300})$) als Maß für die Aufschäumbarkeit und Schaumhöhenstabilität sowie für den Bubble Count zu den Zeitpunkten t_0 , t_{150} , t_{300} als Maß für die Schaumdispersität und Schaumstrukturstabilität durchgeführt. Als Referenz diente hierbei die Emulsionsvariante mit LPC90 und der Akzeptanzbereich wurde auf 90 bis 110 % festgelegt. Die Emulsion mit LPC80 gilt hinsichtlich der genannten Parameter dann als äquivalent, wenn der Mittelwert und sein Unsicherheitsbereich (95 %-Konfidenzintervall) innerhalb der Äquivalenzlimits liegen.

Auch aus dieser Betrachtung geht hervor, dass die beiden Emulsionsvarianten im Hinblick auf die untersuchten Parameter zu jedem Zeitpunkt der Messung als äquivalent angesehen werden können. Zusammenfassend lässt sich folglich festhalten, dass es sich bei Lipoid P LPC 80 um eine geeignete alternative Lysophosphatidylcholin-Komponente handelt, deren Verwendung als Ersatz für Lipoid P LPC 90 in den untersuchten Formulierungen zu vergleichbaren Ergebnissen im Hinblick auf das Aufschäumverhalten und die Emulsionsstabilität führt und mitunter sogar leichte Verbesserungen mit sich bringt.

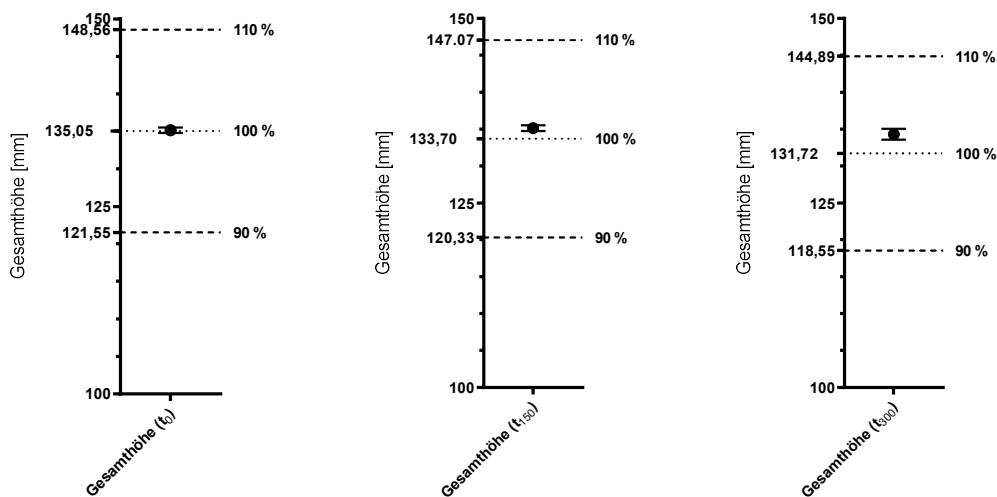


Abbildung 4-58 Äquivalenztest der Gesamthöhe ($h(t_0)$, $h(t_{150})$, $h(t_{300})$); Grenzen beziehen sich auf den Messwert der Referzemulsion; Fehlerbalken entsprechen dem 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertwertes der LPC80-haltigen Emulsion

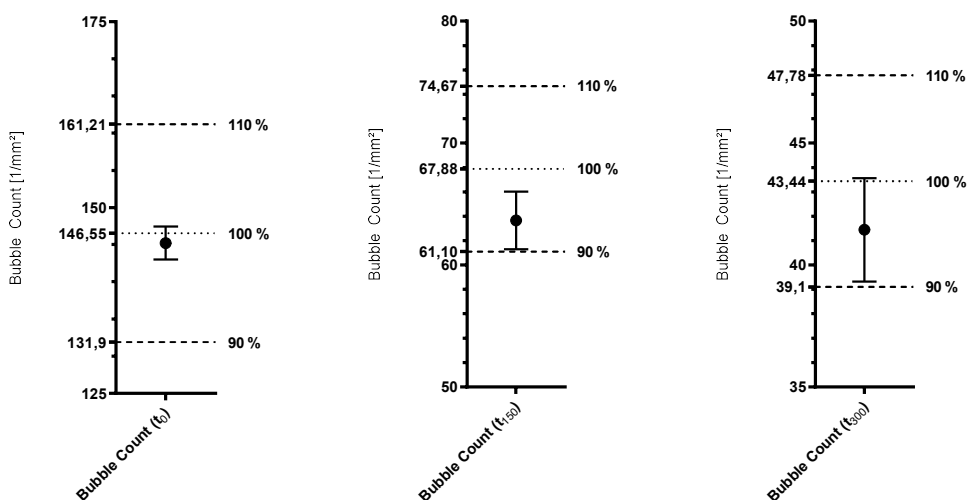


Abbildung 4-59 Äquivalenztest des Bubble Count zu den Zeitpunkten t_0 , t_{150} und t_{300} ; Grenzen beziehen sich auf den Messwert der Referzemulsion; Fehlerbalken entsprechen dem 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertwertes der LPC80-haltigen Emulsion

4.3 Untersuchung der Lagerstabilität

Für die Stabilitätscharakterisierung von pharmazeutischen Zubereitungen sind neben der physikalischen Stabilität der Formulierung auch chemische und mikrobiologische Aspekte von Relevanz. In der folgenden Untersuchung lag der Fokus auf der physikalischen Stabilität der entwickelten Basisemulsion (Emulsion 21) sowie der Formulierungsvariante mit dem

viskositätserhöhenden Schaumstabilisator Xanthangummi (Amaze XT; 0,015 %). Neben der Lagerstabilität der Emulsionen lag hierbei ein besonderes Augenmerk auf dem Aufschäumverhalten über einen längeren Zeitraum. Die konkrete Vorgehensweise bei der Durchführung dieser Stabilitätsstudie ist in Abschnitt 3.2.8 beschrieben. Als Referenzwert einer frischen Emulsion wurden von beiden Formulierungsvarianten drei separate Ansätze hergestellt und diese abwechselnd je einer Dreifachbestimmung unterzogen (n=9). Die Charakterisierung dieser Ansätze erfolgte wie üblich 24 Stunden nach der Herstellung.

4.3.1.1 Emulsion ohne weitere Zusätze

4.3.1.1.1 *Emulsionsstabilität*

Die makroskopische Betrachtung der eingelagerten Emulsionsproben (s. Anhang unter Abschnitt 7.2) zeigte, dass bei beiden Lagerbedingungen, in ähnlichem Ausmaß, reversible Aufrahmerscheinungen zu beobachten sind. Das Aussehen der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten Probe zeigt nach einer Lagerdauer von 24 Wochen eine ausgeprägte Veränderung gegenüber den vorherigen Betrachtungszeitpunkten. Bei einer genaueren Untersuchung der Probe für die makroskopische Betrachtung sowie des Lagergefäßes für die Aufschäumexperimente wurde deutlich, dass der Grund hierfür das Vorhandensein von halbfesten, gelblichen Ausfällungen in der Emulsion war. Dem Anschein nach handelt es sich bei diesen Partikeln, zumindest teilweise, um das eingesetzte LPC90.

Die bei Raumtemperatur gelagerte Emulsion wies keine vergleichbaren Instabilitätstendenzen auf. Die Untersuchung der Tröpfchengrößen der eingelagerten Emulsionen (Abbildung 4-60 und Abbildung 4-61) bestätigt den makroskopischen Eindruck. Die bei Raumtemperatur gelagerte Emulsion zeigt über eine Lagerdauer von 24 Wochen hinweg keine relevanten Veränderungen. Die bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerte Emulsion hingegen zeigte nach 12 Wochen eine deutlich veränderte Tröpfchengrößenverteilung (Abbildung 4-62; violette Kurve), was ebenfalls mit den Erkenntnissen der optischen Beurteilung in Einklang steht. Auf Grundlage dieser Beobachtungen markiert eine Lagerdauer von 8 Wochen den Endpunkt für die Lagerung der Emulsion bei -5 bis 40 °C.

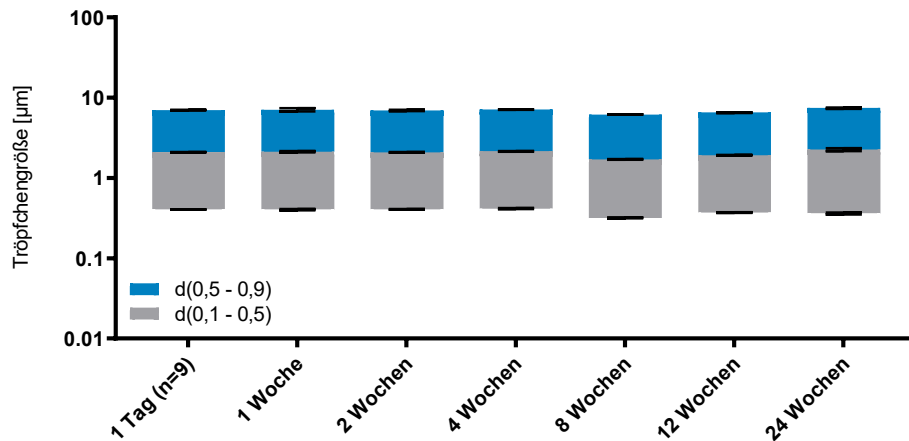


Abbildung 4-60 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Raumtemperatur gelagerten Proben

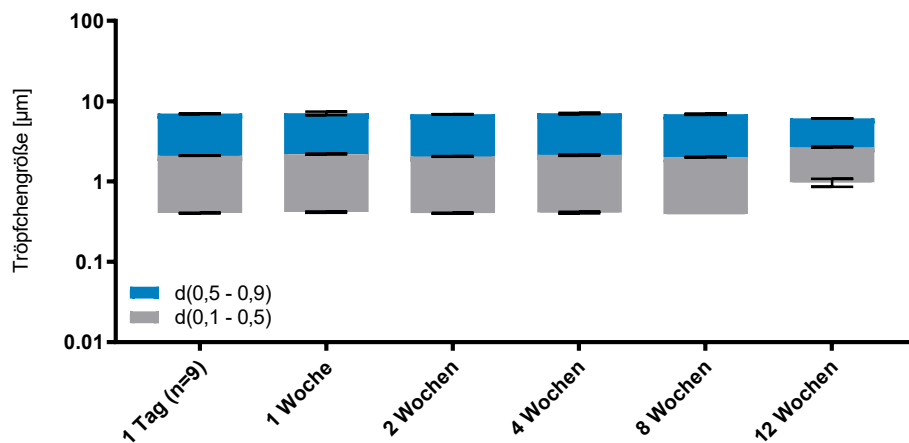


Abbildung 4-61 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten Proben

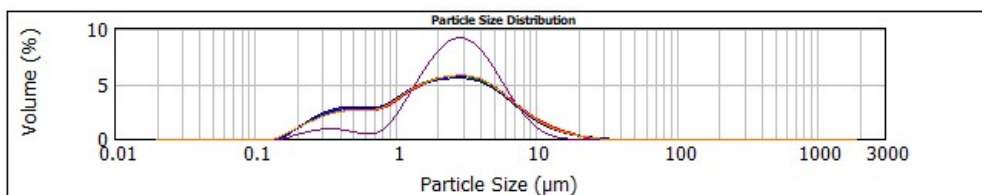


Abbildung 4-62 Volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten Proben; Violett = 12 Wochen

4.3.1.1.2 Aufschäumexperimente

Abbildung 4-63 zeigt den zeitlichen Verlauf der Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion. Es ist zu erkennen, dass eine Lagerdauer von 24 Wochen bei Raumtemperatur keine Verschlechterung des Aufschäumvermögens hinsichtlich Gesamthöhe und

Schaumhöhenstabilität bedingt. Ähnlich wie die Schaumhöhe unterlag auch die Schaumstruktur der aufgeschäumten Emulsion gewissen tagesabhängigen Schwankungen, die jedoch die grundlegende Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht beeinflussen. Im Hinblick auf die Schaumstruktur ist für die initiale Aufschäumbarkeit, charakterisiert durch die Parameter $MBA(t_0)$ und $BC(t_0)$, eine gewisse Verschlechterung zu erkennen. So beträgt $BC(t_0)$ bei der einen Tag alten Emulsion $146,6 \text{ mm}^2$ und bei der Emulsion, die 4 Wochen lang bei Raumtemperatur gelagert wurde nurmehr $126,0 \text{ mm}^2$.

Die Schaumstrukturstabilität hingegen ist über diesen Zeitraum nahezu konstant. Dieser Trend setzt sich für die darauffolgenden Messzeitpunkte nach 8, 12 und 24 Wochen nicht fort. Hier erreicht die aufgeschäumte Emulsion eine Schaumstruktur, die sich auf dem Niveau der frisch hergestellten Emulsion bewegt. Lediglich die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse scheint etwas unter der fortschreitenden Lagerung zu leiden.

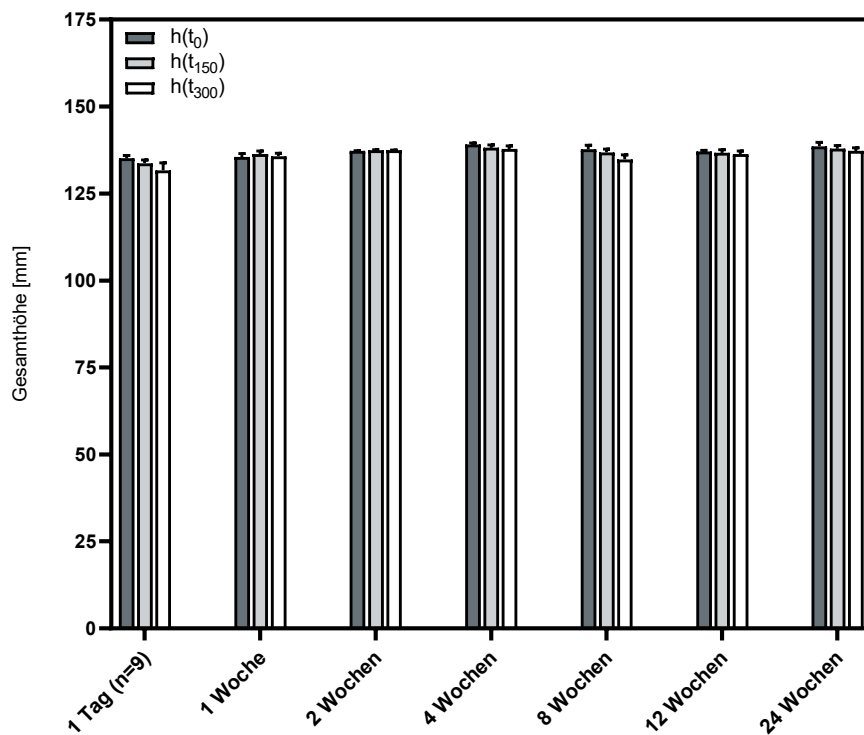


Abbildung 4-63 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Raumtemperatur

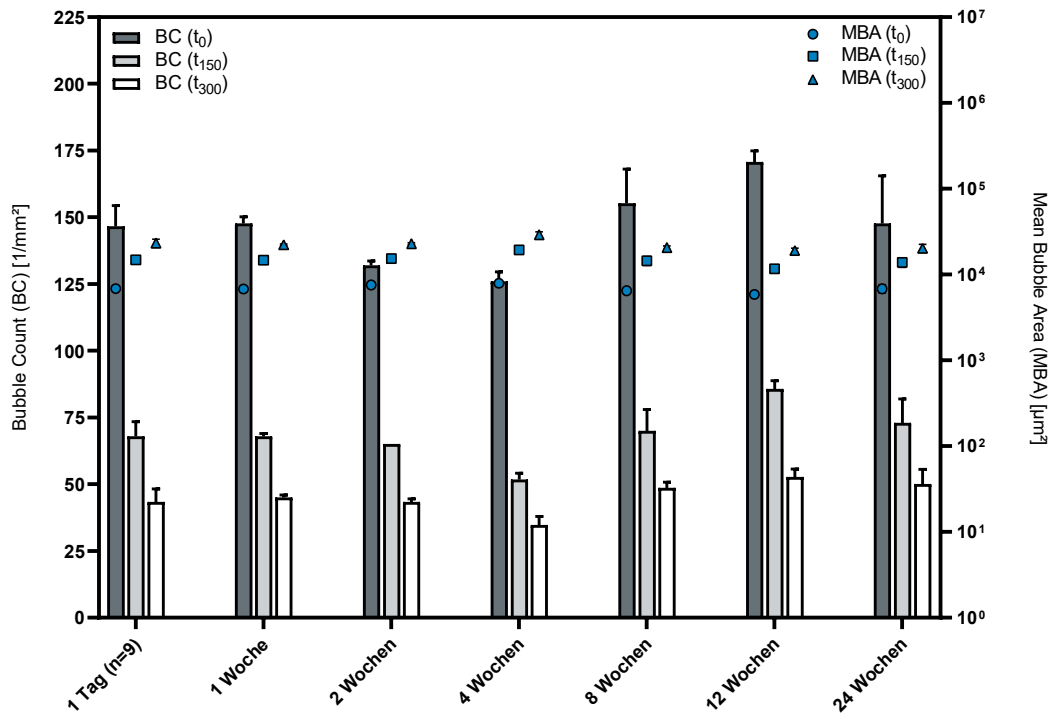


Abbildung 4-64 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion während 24-wöchiger Lagerung bei Raumtemperatur

Das Drainageverhalten wurde konduktometrisch mit Hilfe des Liquid-Content-Modul (LCM) des DFA100 charakterisiert. Der Flüssigkeitsgehalt an verschiedenen Punkten einer Schaumsäule ermöglicht die Beurteilung der Drainagestabilität des Schaums, von der die Gesamtstabilität des Systems abhängt. Der Parameter LC S1 [%] repräsentiert hierbei den Flüssigkeitsgehalt (Liquid Content, LC) an einem niedrigen Punkt der Schaumsäule, während der Parameter LC S4 den Flüssigkeitsgehalt nahe der Schaumobergrenze beschreibt. Da es sich bei der durch Flüssigkeitsdrainage um einen gravitationsgetriebenen Prozess handelt, weist LC S1 somit stets einen höheren Wert auf als LC S4.

Abbildung 4-65 zeigt den zeitlichen Verlauf des Flüssigkeitsgehalts in den aufgeschäumten Emulsionen nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Raumtemperatur. Es treten hierbei über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg keine relevanten Veränderungen im Drainageverhalten der aufgeschäumten Formulierungen auf.

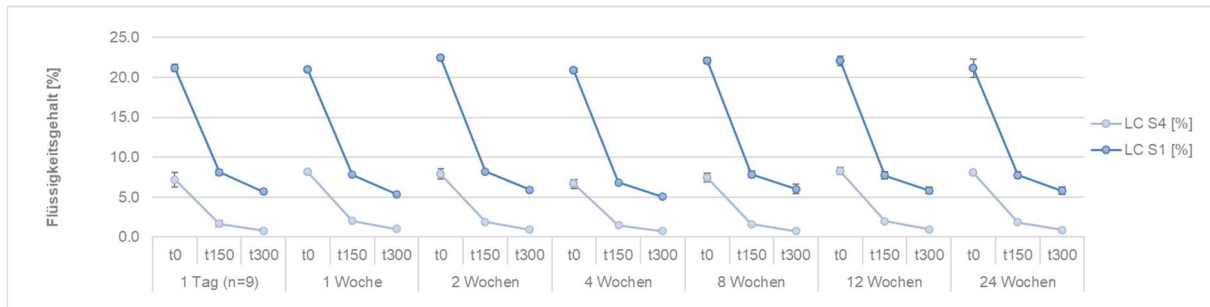


Abbildung 4-65 Drainageverhalten der aufgeschäumten Emulsion während 24-wöchiger Lagerung bei Raumtemperatur

Aufgrund der zuvor beschriebenen Instabilitätserscheinungen der bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagerten Emulsion ab Woche 12, wurde von einer Charakterisierung des Aufschäumverhaltens der Proben ab diesem Zeitpunkt abgesehen. Abbildung 4-66 und Abbildung 4-67 zeigen daher lediglich die Ergebnisse für den Zeitraum 1-8 Wochen. Auch hier ist zu erkennen, dass im Betrachtungszeitraum keine generelle Verschlechterung der Schaumqualität auftritt. Wie bereits bei der Lagerung bei Raumtemperatur ist im Hinblick auf die Schaumstruktur nach 4 Wochen ein geringfügig schlechteres Ergebnis zu verzeichnen, als dies an den restlichen Messzeitpunkten der Fall war. Dieser Umstand unterstreicht die Vermutung, dass es sich hierbei um tagesabhängige Schwankungen handeln könnte, da die Proben beider Lagerbedingungen jeweils am selben Tag vermessen wurden.

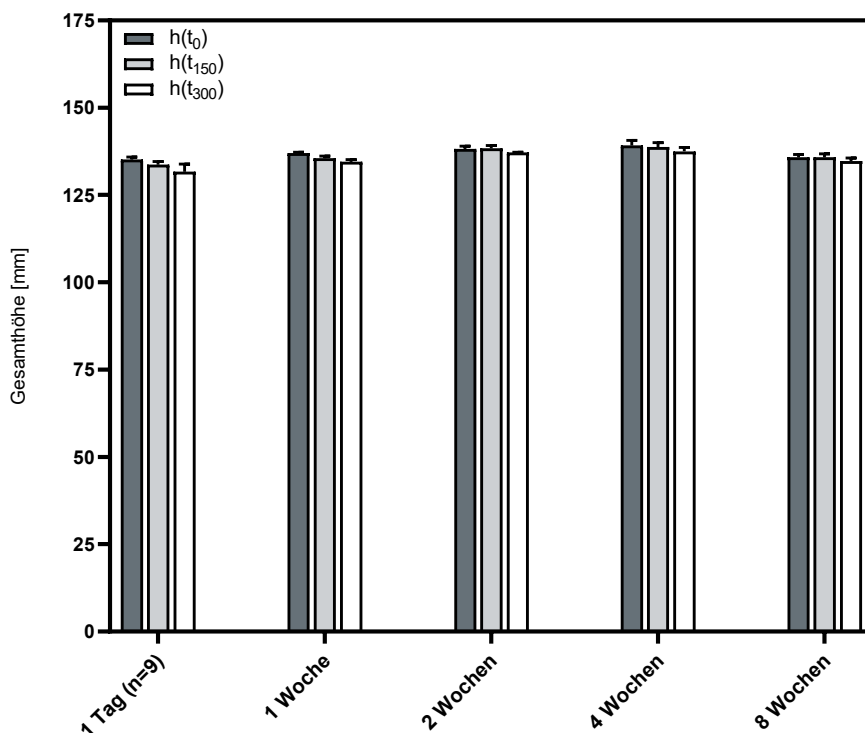


Abbildung 4-66 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion während einer Lagerdauer von 8 Wochen bei einer Wechseltemperaturbelastung ($-5/40\text{ }^{\circ}\text{C}$)

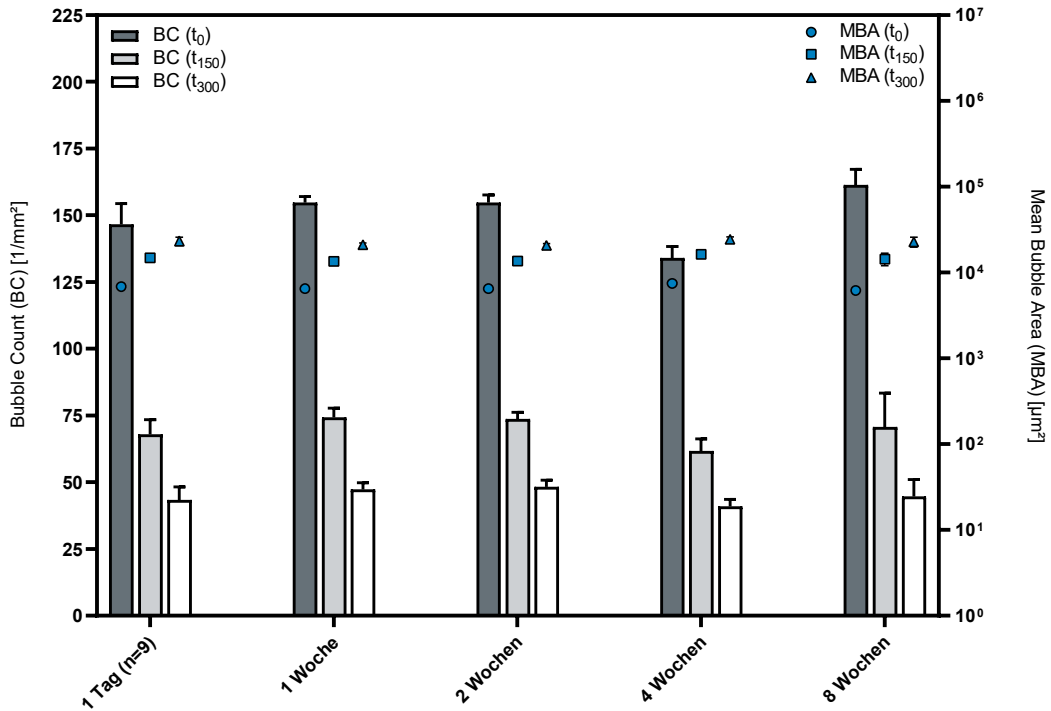


Abbildung 4-67 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion während einer Lagerdauer von 8 Wochen bei einer Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C)

Abbildung 4-68 zeigt den zeitlichen Verlauf des Flüssigkeitsgehalts in den aufgeschäumten Emulsionen während 8-wöchiger Wechseltemperaturlagerung (-5/40 °C). Auch hier treten über den Betrachtungszeitraum im Vergleich zur frisch hergestellten Zubereitung keine relevanten Veränderungen auf.

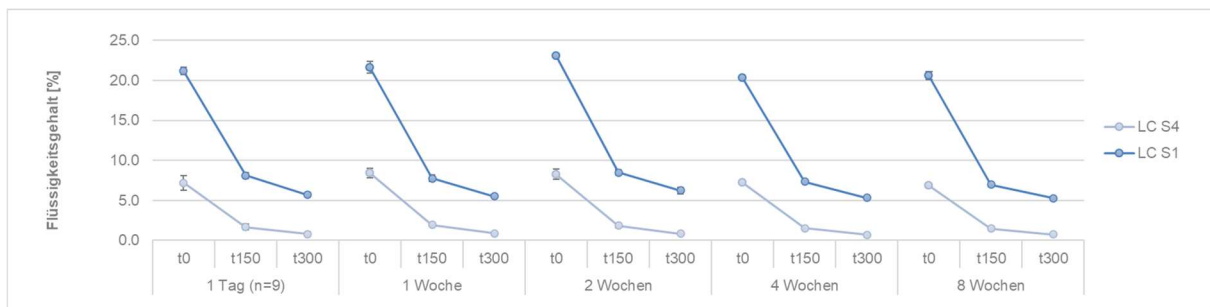


Abbildung 4-68 Drainageverhalten der aufgeschäumten Emulsion während einer Lagerdauer von 8 Wochen bei einer Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C)

Es bleibt festzuhalten, dass die Emulsion ohne weitere Zusätze bei Raumtemperatur über 24 Wochen hinweg keine gravierenden Stabilitätsprobleme aufweist und das

Aufschäumverhalten sich nicht relevant von dem einer frisch zubereiteten Formulierung unterscheidet. Die Lagerung bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) führte nach 12 Wochen zu einer manifesten Instabilität. Diese Beobachtung war zu erwarten, da das wiederholte Abkühlen und anschließende Erwärmen Emulsionen stark belastet und Instabilitäten forciert werden. So können einzelne Substanzen ausfallen und es kann durch das Einfrieren der Außenphase der Emulsion aufgrund eines veränderten Phasenvolumen-Verhältnisses zu Koaleszenz kommen [68,168].

4.3.1.2 Emulsion mit Schaumstabilisator

4.3.1.2.1 *Emulsionsstabilität*

Trotz der leicht erhöhten Viskosität der Außenphase der Emulsionen mit Xanthangummi-zusatz (Amaze XT; 0,015 %) beginnen auch diese Emulsionen spätestens nach 2 Wochen aufzurahmen. Der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerte Ansatz zeigte nach 4 Wochen kein weiteres Fortschreiten dieses Phänomens, während der bei Raumtemperatur gelagerte Ansatz bis zum Betrachtungszeitpunkt 24 Wochen stetig weiter aufklarte. Durch das ähnliche Ausmaß des Aufrahmens ergibt sich im direkten Vergleich zum Emulsionsansatz ohne viskositätserhöhenden Zusatz folglich kein direkter Mehrwert im Hinblick auf die Emulsionsstabilität.

Nach 24 Wochen waren bei der Betrachtung des Lagergefäßes für die Aufschäumexperimente klare, gallertartige Partikel in der Emulsion erkennbar (Abbildung 4-69). Diese Instabilität trat bei mehreren hergestellten Parallelansätzen dieser Emulsionsvariante reproduzierbar zwischen 12 und 24 Wochen nach der Herstellung auf. Unter Berücksichtigung des Lagerverhaltens der Emulsion ohne viskositätserhöhenden Zusatz bei Raumtemperatur und der eingesetzten Substanzen liegt der Schluss nahe, dass es sich bei dieser Ausfällung um ausgeleitete Xanthangummi-Klumpchen handeln muss.



Abbildung 4-69 Ausfällung in der Emulsion mit Amaze XT Zusatz nach 24 Wochen

Die Tröpfchengrößenanalyse des bei Raumtemperatur eingelagerten Emulsionsansatzes zeigt bis einschließlich 12 Wochen keine auffälligen Veränderungen. Auf Grundlage der volumenbasierten Tröpfchengrößenverteilung lässt sich erahnen, dass nach 24 Wochen die beschriebenen Veränderungen aufgetreten sind (Abbildung 4-71, orangefarbene Kurve). Das Aufziehen der Emulsion mit einer Luftpolsterpipette sowie der Einsatz eines Rührwerks (1750 U/min) zur Gewährleistung der Homogenität der Probe bei der Charakterisierung der Tröpfchengröße dürften das Ausmaß dieser Instabilität im Hinblick auf die Tröpfchengrößenverteilung in diesem Fall zusätzlich kaschiert haben.

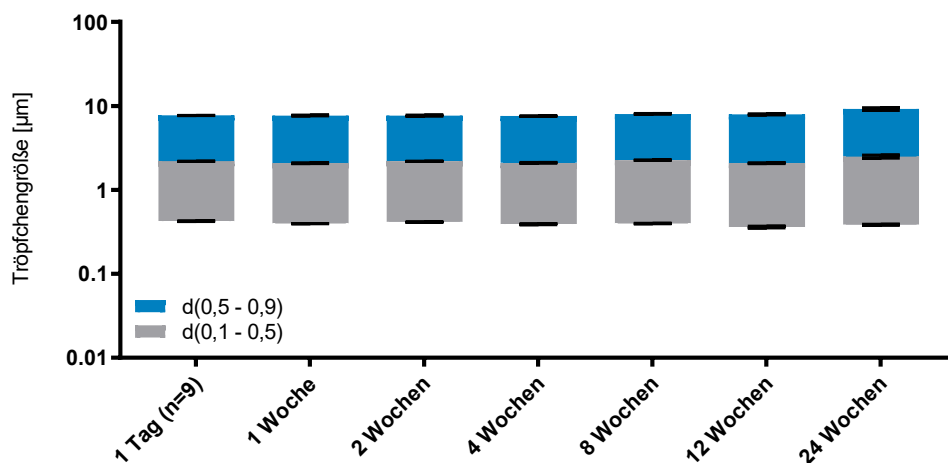


Abbildung 4-70 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Raumtemperatur gelagerten Proben mit Xanthangummi

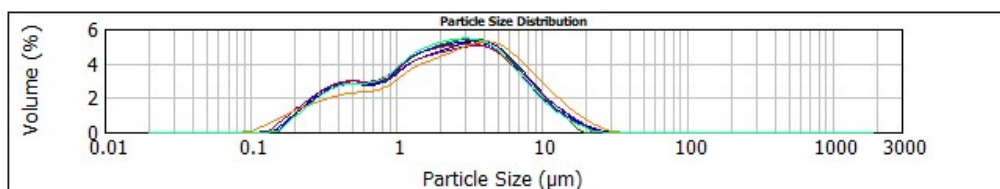


Abbildung 4-71 Volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der bei Raumtemperatur gelagerten Proben mit Xanthangummi; Orange = 24 Wochen

Bei den unter Wechseltemperaturbedingungen gelagerten Proben trat das Phänomen der ausgefallenen Xanthangummi-Klumpchen nach 24 Wochen nicht auf (Abbildung 4-72). Eine mögliche Begründung hierfür könnte der stetige Temperaturwechsel in den Proben sein, der strukturelle Veränderungen in der Substanz bewirkt und so die Ausbildung eines Gelgerüsts unterbindet [169]. Im Allgemeinen war bei dem Emulsionsansatz mit Amaze XT-Zusatz bei einer Lagerung bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) keine relevante Veränderung der Tröpfchengrößenverteilung über den Lagerzeitraum von 24 Wochen zu beobachten. Lediglich die Vermessung nach einer Woche ergab mit einem d_{10} -Wert von $0,93 \pm 0,03 \mu\text{m}$ einen

deutlich von den restlichen Betrachtungszeitpunkten (arithmetisches Mittel: $0,39 \pm 0,02 \mu\text{m}$) abweichenden Messwert. Die d_{50} - und d_{90} -Werte dieser Probe zeigten keine derartigen Auffälligkeiten. Da alle späteren Betrachtungszeitpunkte der ursprünglichen Teilchengrößenverteilung der Emulsion entsprachen, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesem Wert um ein Messartefakt handelt, das nicht in die Bewertung der Lagerstabilität dieser Emulsion einbezogen wird.

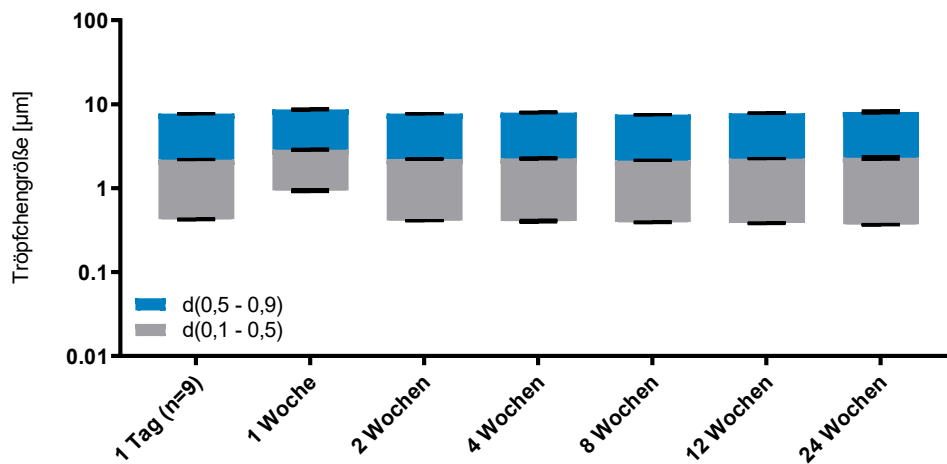


Abbildung 4-72 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten gelagerten Proben mit Xanthangummi

4.3.1.2.2 Aufschäumexperimente

Abbildung 4-73 zeigt den zeitlichen Verlauf der Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen mit Xanthangummi-Zusatz.

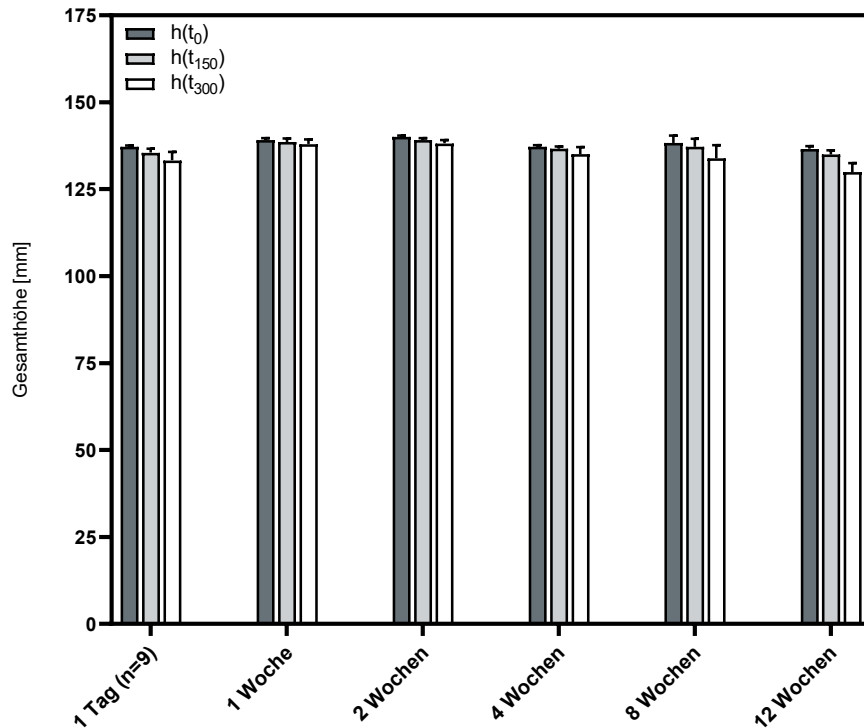


Abbildung 4-73 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur

Sowohl die Aufschäumbarkeit als auch die Schaumhöhenstabilität verhalten sich bei den bei Raumtemperatur gelagerten Emulsionsproben nahezu konstant. Die Betrachtungszeitpunkte 8 Wochen und 12 Wochen deuten eine geringfügig verschlechterte Schaumhöhenstabilität an. Aufgrund der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Instabilitätserscheinung der bei Raumtemperatur eingelagerten Proben wurde die Vermessung des Aufschäumverhaltens nach 24 Wochen nicht mehr durchgeführt.

Die in Abbildung 4-74 dargestellte Schaumstrukturanalyse weist bis zu einer Lagerdauer von 12 Wochen ebenfalls keine nennenswerten Veränderungen im Vergleich zum ursprünglichen Aufschäumverhalten dieser Formulationsvariante auf. Im Durchschnitt zeigten die eingelagerten Proben mit einer mittleren MBA von $7829,0 \pm 271,7 \mu\text{m}^2$ sogar eine geringfügig höhere initiale Schaumdispersität und Schaumstrukturstabilität, als dies bei dem frisch hergestellten Ansatz der Fall war ($\text{MBA}(t_0) = 9371,9 \pm 557,2 \mu\text{m}^2$). Da es sich bei dem Parameter MBA um die mittlere zweidimensionale Bläschenfläche handelt, ist ein feinporiger Schaum hier durch einen kleinen Messwert charakterisiert. Ein denkbarer Erklärungsansatz

für diese Beobachtung liegt in der Zeitabhängigkeit der Ausbildung von Gelgerüsten. Eine solche Veränderung kann das Aufschäumverhalten einer Formulierung positiv beeinflussen. Es ist jedoch denkbar, dass ein solcher Vorgang nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Herstellung, also dem üblichen Charakterisierungszeitpunkt für frische Proben, abgeschlossen ist und eine höhere Lagerdauer sich folglich positiv auf das Aufschäumverhalten auswirken kann.

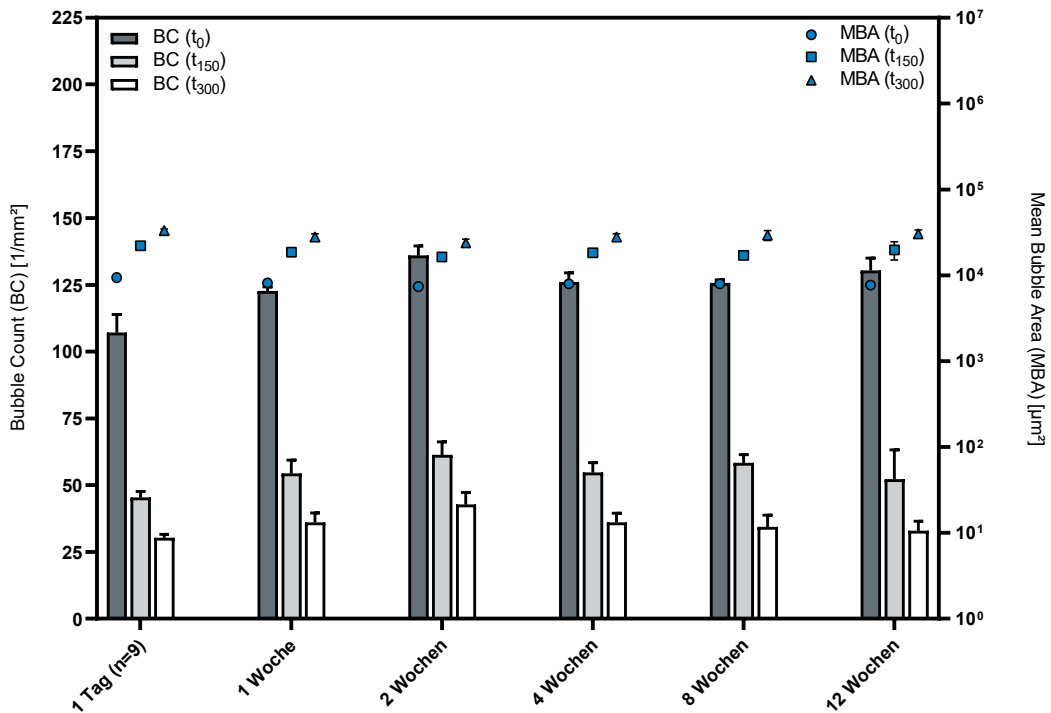


Abbildung 4-74 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur

Abbildung 4-75 zeigt den zeitlichen Verlauf des Flüssigkeitsgehalts in den aufgeschäumten Emulsionen nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur. Aus diesen Daten lässt sich nicht auf ein verändertes Verhalten der aufgeschäumten Formulierung schließen.

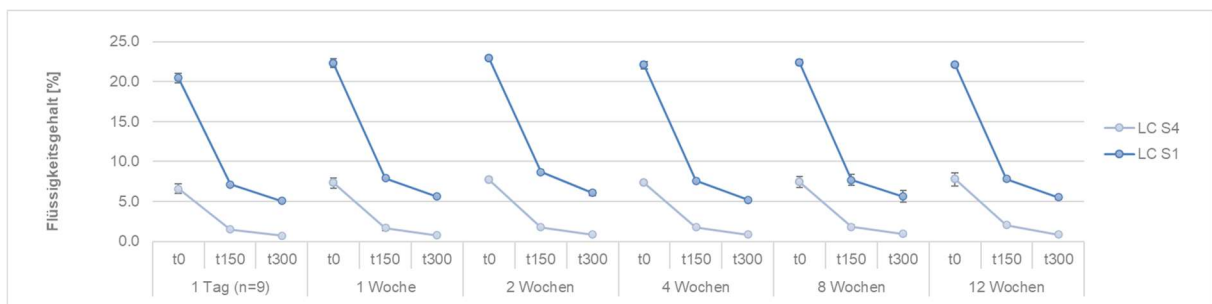


Abbildung 4-75 Drainageverhalten der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur

Bei den bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) eingelagerten Emulsionsproben mit Xanthangummi ist ein deutlicher Trend zur Abnahme der Schaumhöhenstabilität mit fortlaufender Lagerdauer, insbesondere ab einer Lagerdauer von 4 Wochen, erkennbar.

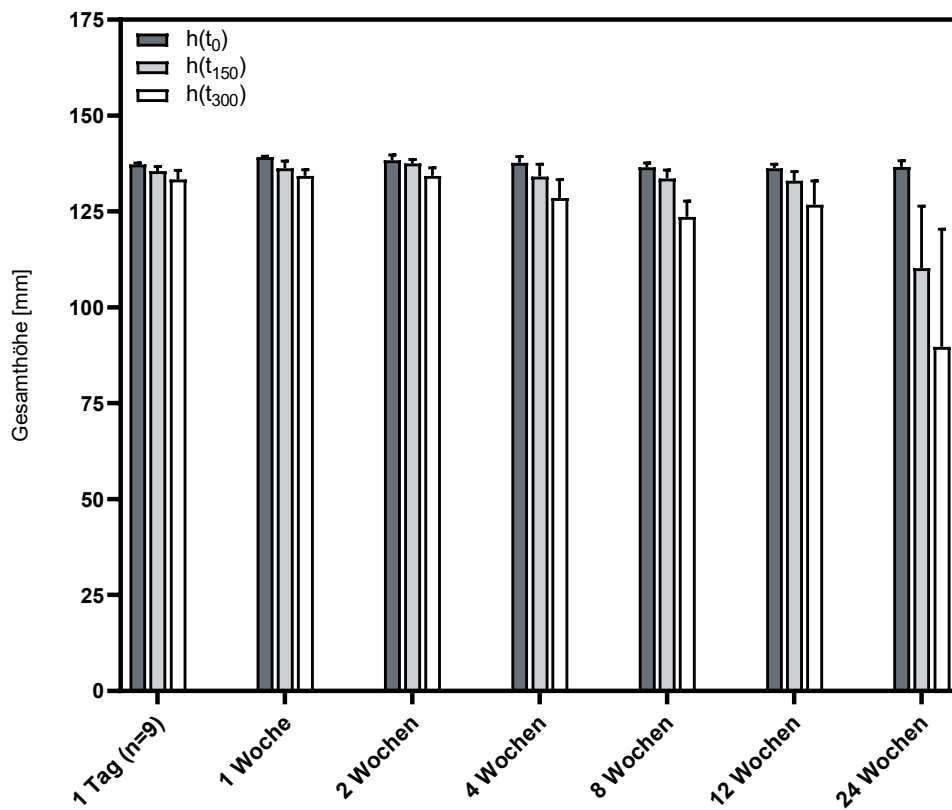


Abbildung 4-76 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C)

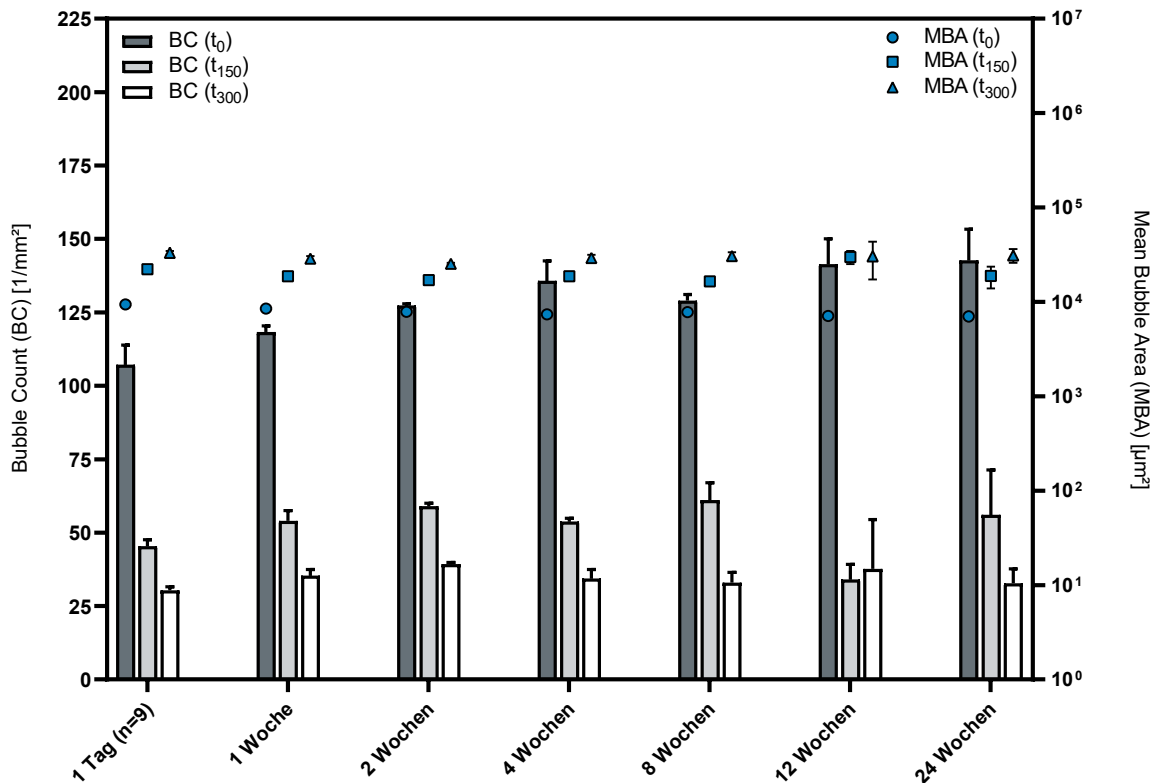


Abbildung 4-77 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C)

Im Hinblick auf die Schaumstruktur ergibt sich hier ein ähnliches Bild. Obwohl der generelle Trend, dass eine gewisse Lagerdauer sich positiv auf die Schaumdispersität dieser Formulierungsvariante ausübt, bestehen bleibt, war nach spätestens 12 Wochen ein deutlich verschlechtertes makroskopisches Gesamtbild der Schaumstruktur zu beobachten, wie in Abbildung 4-78 dargestellt. Diese Beobachtung geht auch aus den Ergebnissen der Schaumstrukturanalyse hervor. Hier ist zu erkennen, dass aus der für 12 Wochen eingelagerten Emulsion vermeintlich ein Schaum generiert werden konnte, der nach 300 Sekunden einen höheren BC-Wert aufweist als nach 150 Sekunden. Da es sich beim Zerfall von Schaumstrukturen um einen irreversiblen Vorgang handelt, liegt hier offensichtlich ein Detektionsfehler des Schaumstrukturmoduls vor. Solche Detektionsprobleme können dann auftreten, wenn Schäume sehr starke Zerfallserscheinungen (s. Abbildung 4-78) in Bezug auf die Schaumstruktur und Schaumhöhe aufweisen und folglich nicht mehr den vollständigen Kameraausschnitt, den der optische Sensor des FSM betrachtet, ausfüllen.



Abbildung 4-78 Schaumstruktur der Emulsion mit Xanthangummi 300 s nach Beendigung des Aufschäumprozesses; Lagerung bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C); (a) nach 12 Wochen, (b) nach 24 Wochen

Abbildung 4-79 zeigt den zeitlichen Verlauf des Drainageverhaltens der aufgeschäumten Emulsionen nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C). Diese Daten unterstreichen die Beobachtungen aus der Schaumstrukturanalyse. Es ist zu erkennen, dass der Parameter LC S1 sich nach 24 Wochen nicht nennenswert von den vorherigen Messwerten unterscheidet, während für den Parameter S4 ab 150 Sekunden kein Messwert mehr erfasst werden kann. Dieser Umstand ist das Resultat des stark fortgeschrittenen Schaumzerfalls zu diesem Zeitpunkt der Messung und war bei den vorangegangenen Messungen noch nicht zu beobachten.

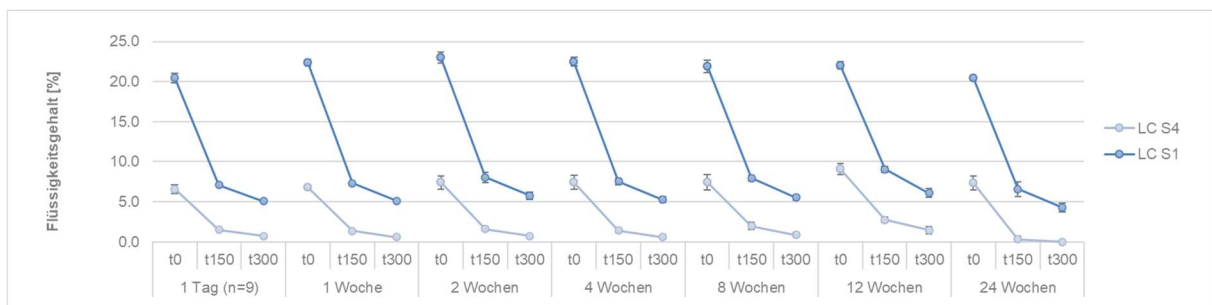


Abbildung 4-79 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C)

4.4 Maßstabsvergrößerung des Herstellungsansatzes (Scale-up)

Das Ziel dieser Versuchsreihe war es, die Herstellung von größeren Ansätzen der aufschäumbaren Emulsionen zu ermöglichen, ohne dabei deren Eigenschaften im Hinblick auf die Emulsionsstabilität oder das Aufschäumverhalten maßgeblich zu verändern. Da sich während der Prozessentwicklung gezeigt hat, dass auf Basis der zur Verfügung stehenden Substanzen mit dem Labor Homogenisier-Mischer Becomix keine hinreichend stabilen Emulsionen erzielt werden können, erfolgte die Fertigstellung der Zubereitung in Teilchargen von je 1 kg mit Hilfe des Ultraschallprozessors und einer S14 Titan-Sonotrode. Somit handelt es sich bei dem entwickelten Herstellungsprozess um eine Kombination aus Scale-up (250 g → 1000 g) und Numbering-up (3 Parallelansätze).

4.4.1 Entwicklung der Tröpfchengröße im Herstellungsverlauf

Um den Endpunkt des vergrößerten Herstellungsverfahrens abschätzen zu können wurden die Partikel- bzw. Tröpfchengrößen der Zubereitung nach den einzelnen Teilschritten des Prozesses bestimmt und mit den im herkömmlichen Herstellungsverfahren (Abschnitt 3.2.1.4) erzielten Messwerten verglichen.

Abbildung 4-80 zeigt die Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse im Herstellungsverlauf. Hier ist zu erkennen, dass der wässrige Phospholipid-Premix (a) mit beiden Verfahren nahezu identisch produziert werden kann. Während der ersten beiden Homogenisierungsschritte (b) und (c) mit Hilfe von Rotor-Stator Homogenisatoren können mit der Becomix-Anlage kleinere Tröpfchengrößen erzielt werden, als mit dem Ultra Turrax. Diese Beobachtung entspricht aufgrund der Größe, der Motorleistung, der Umfangsgeschwindigkeit und des damit verbundenen Leistungseintrags der jeweiligen Homogenisatoren, den Erwartungen [170,171].

Im finalen Schritt des Herstellungsprozesses wiederum sind mit dem bisherigen Verfahren kleinere Tröpfchengrößen erzielbar, wenn beide Proben für 5 Minuten beschallt werden. Dieser Umstand kann durch den höheren Energieeintrag pro Gramm Formulierung bei der Homogenisierung des kleineren Ansatzes erklärt werden [172]. Außerdem ist bei den Teilschritten (c) und (d) für den 1000 g Ansatz ein deutlicher Trend hin zu einer bimodalen Verteilung zu erkennen. Diese Beobachtung resultiert aus der Tatsache, dass durch das höhere Ansatzvolumen eine gleichmäßige Homogenisierung aller Tröpfchen, trotz der Verwendung einer größeren Titan-Sonotrode, erschwert wird. Der Grund hierfür ist der relativ kleine Schallkegel der Sonotrodenspitze im Vergleich zum Volumen der zu bearbeitenden Emulsion [173,174]. Dieser Trend hin zu einer bimodalen Verteilung lässt sich jedoch durch ein längeres oder intensiveres Beschallen der Emulsionen verringern. Die Tröpfchengrößenverteilung von auf diese Weise bearbeiteten Emulsionen zeigte wieder die

charakteristische Tröpfchengrößenverteilung inklusive der „Schulter“ bei 0,4 – 0,6 μm , die auch bei den mit dem bisherigen Herstellungsverfahren produzierten MCT-Emulsionen zu sehen war (Vgl. Abbildung 4-81).

Um mit diesem Herstellungsprozess Emulsionen zu erhalten, die der Ausgangsformulierung möglichst genau entsprechen, wurde außerdem eine Optimierung des finalen Homogenisierungsschrittes vorgenommen. Abbildung 4-81 zeigt die Tröpfchengrößenverteilung eines Emulsionsansatzes nach einer Bearbeitungsdauer von 5 Minuten (a), 6 Minuten (b) und 7 Minuten (c) mit Hilfe des Ultraschallprozessors. Es ist zu erkennen, dass sich die Tröpfchengrößenverteilung des 1000 g-Ansatzes durch die Verlängerung der Homogenisierung auf 6 Minuten sehr gut mit den durch den ursprünglichen Herstellungsprozess erzielten Werten decken. Durch eine Bearbeitungsdauer von 7 Minuten ist eine weitere Verringerung der Tröpfchengrößen und insbesondere des d_{90} -Wertes erreichbar (s. Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16 Tröpfchengrößen einer Emulsion an verschiedenen Zeitpunkten während der Homogenisierung mit Hilfe des Ultraschallprozessors

	Referenzemulsion (5 min, 250 g)	5 min (1000 g)	6 min (1000 g)	7 min (1000 g)
d_{10} [μm]	0,40 \pm 0,00	0,41 \pm 0,01	0,40 \pm 0,00	0,37 \pm 0,01
d_{50} [μm]	2,10 \pm 0,01	2,48 \pm 0,05	2,25 \pm 0,01	1,99 \pm 0,02
d_{90} [μm]	6,97 \pm 0,05	7,31 \pm 0,07	6,72 \pm 0,04	6,10 \pm 0,02

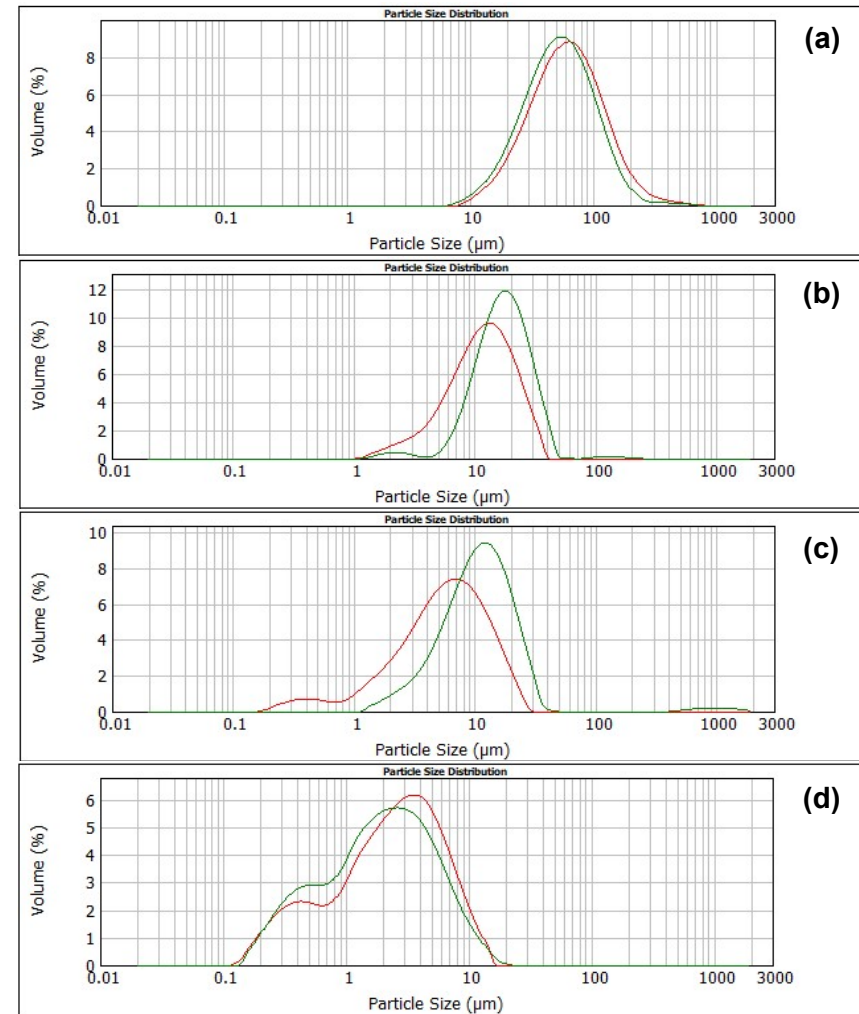
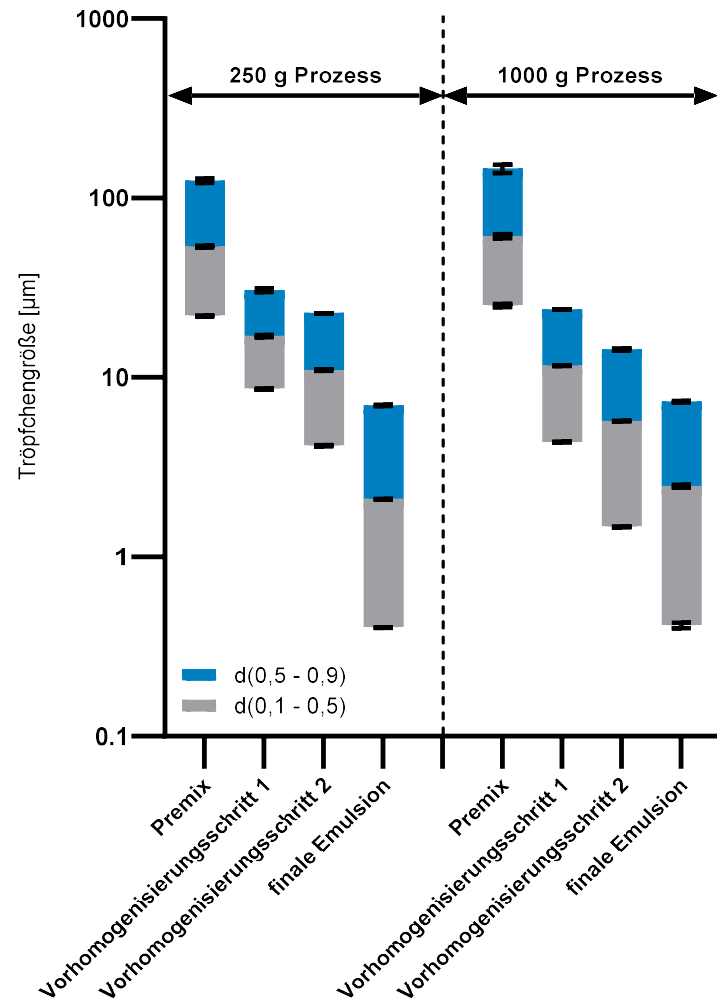


Abbildung 4-80 Tröpfchengrößenanalyse der Teilschritte der Emulsionsansätze; (a) Premix, (b) Vorhomogenisierungsschritt 1, (c) Vorhomogenisierungsschritt 2, (d) finale Emulsion; grün = 250 g Herstellungsprozess, rot = 1000 g Herstellungsprozess

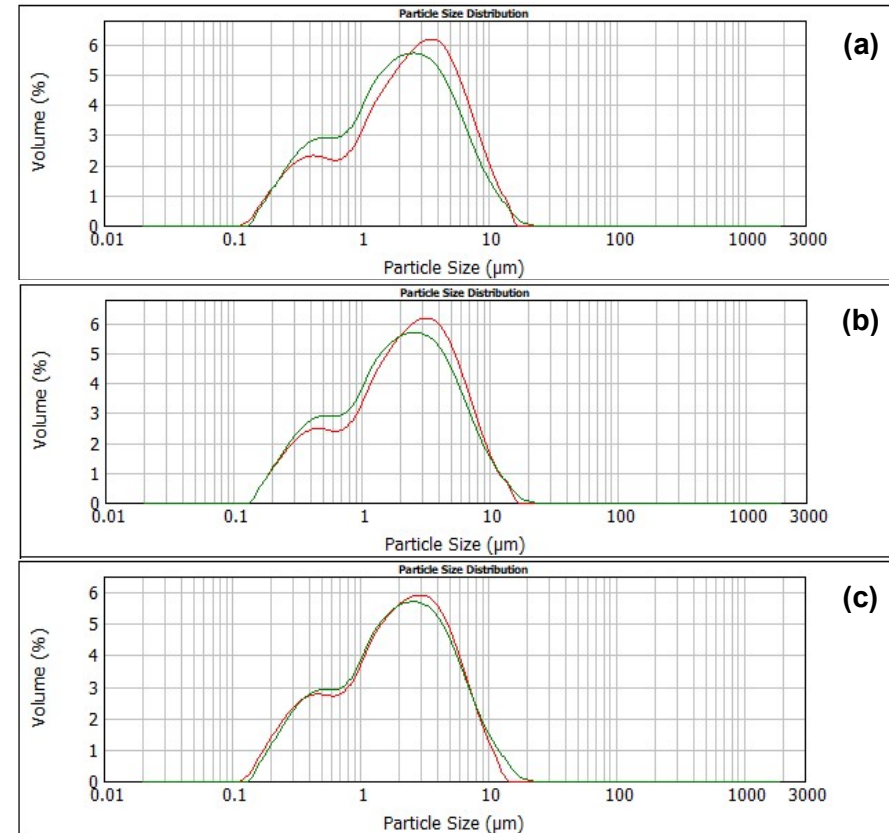
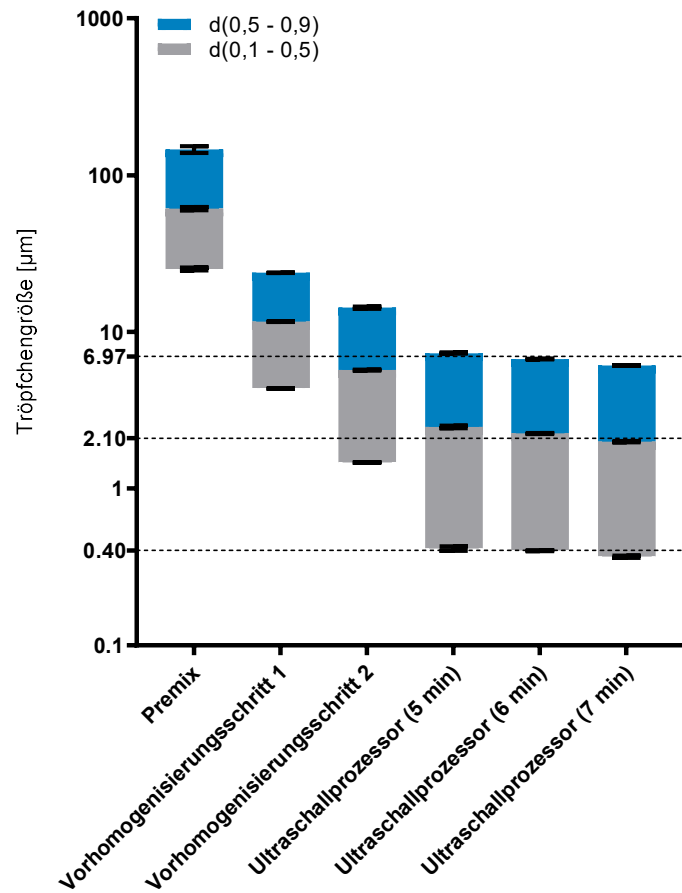


Abbildung 4-81 Betrachtung des finalen Homogenisierungsschrittes (Ultraschallprozessor, 50 % Amplitude, 0,5 Zyklus); (a) Bearbeitungsdauer 5 min (b) Bearbeitungsdauer 6 min, (c) Bearbeitungsdauer 7 min; grün = 250 g Herstellungsprozess, rot = 1000 g Herstellungsprozess

Die weitere Steigerung der Ansatzgröße von 1000 g auf 3000 g bewirkte ein Ansteigen der d_{10} - und d_{50} -Werte. Der d_{90} -Wert zeigte sich mit $6,69 \pm 0,05 \mu\text{m}$ nahezu unverändert gegenüber dem 1000 g Ansatz ($6,72 \pm 0,04 \mu\text{m}$). Folglich liegt bei diesem größeren Ansatz eine etwas engere Tröpfchengrößenverteilung vor als bei den kleineren Ansätzen. Die Durchführung des finalen Homogenisierungsschritts des 3000 g Ansatzes über drei Teilchargen von je 1000 g erklärt dieses Resultat, da unweigerlich ein zeitlicher Versatz der Homogenisierung des zweiten und dritten Teils des Gesamtansatzes vorliegt. Bhardwaj und Hartland konnten 1994 zeigen, dass das Ausmaß der Koaleszenz von Öltröpfchen in den ersten Minuten nach der Emulgierung mit Hilfe von Rotor-Stator Homogenisatoren am größten ist [175]. Die beginnende Koaleszenz der Voremulsion in den Minuten vor der finalen Homogenisierung mit Hilfe des Ultraschallprozessors kann sich folglich in der fertigen Gesamtemulsion in Form von geringfügig größeren Tröpfchen, insbesondere im Größenbereich zwischen $0,4$ und $2,5 \mu\text{m}$, manifestieren.

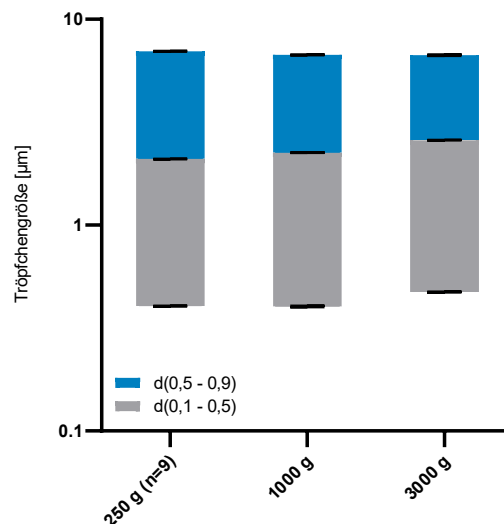


Abbildung 4-82 Vergleich der Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der verschiedenen Ansatzgrößen

4.4.2 Aufschäumexperimente

Abbildung 4-83 zeigt die Ergebnisse der Schaumhöhen- und Schaumstrukturanalyse der unterschiedlich großen Emulsionsansätze im Vergleich zum Aufschäumverhalten der konventionell hergestellten Emulsion. Es ist zu erkennen, dass zwischen den einzelnen Ansätzen nur geringe Unterschiede bestehen. Insbesondere die mit dem ursprünglichen Herstellungsverfahren produzierte Emulsion (250 g) und der entsprechende 3000 g-Ansatz zeigen hinsichtlich der Schaumhöhe und Schaumstruktur sehr ähnliche Resultate. Die leichten Abweichungen des 1000 g-Ansatzes sind durch Schwankungen des Messsystems an diesem Versuchstag zu erklären, da der 3000 g-Ansatz, der letztlich auf 1000 g-Ansätzen basiert, kein derartiges Verhalten zeigt.

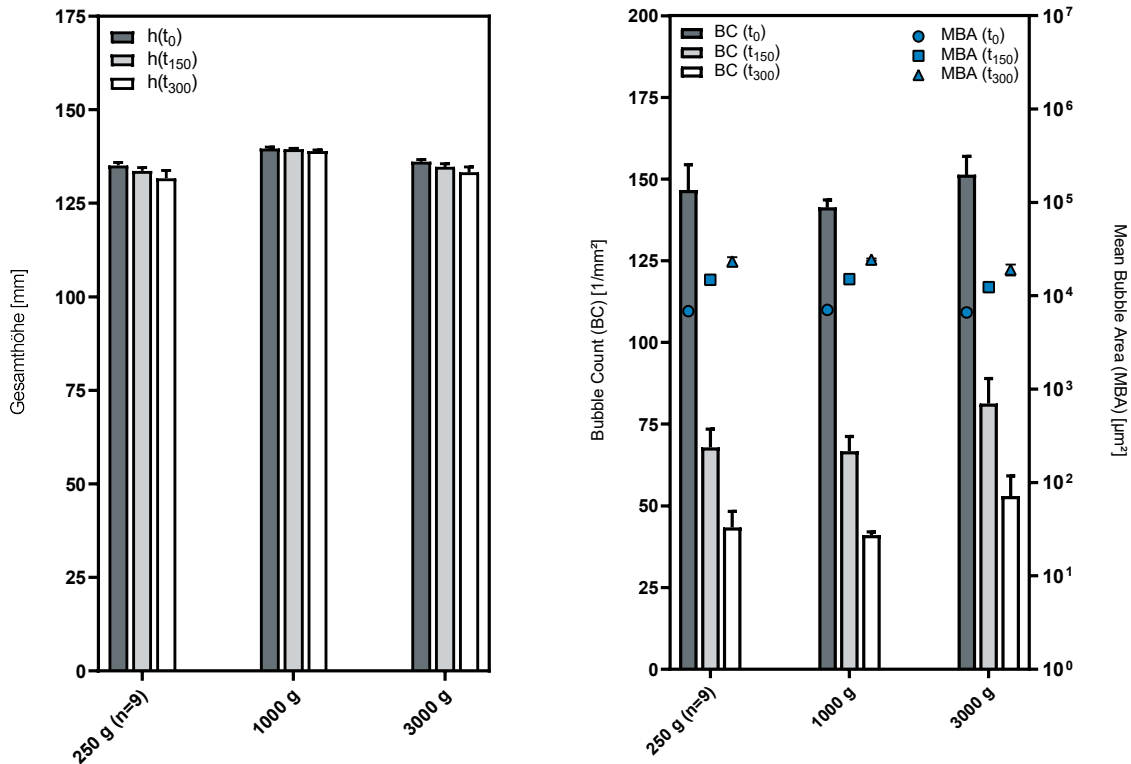


Abbildung 4-83 Aufschäumverhalten von verschiedenen Ansatzgrößen einer Emulsion im Vergleich

Folglich kann festgehalten werden, dass sich auf Grundlage des in Abschnitt 3.2.1.5 beschriebenen Herstellungsverfahrens Emulsionen darstellen lassen, die sowohl in Bezug auf die physikalische Stabilität als auch hinsichtlich des Aufschäumverhaltens, den zuvor im Labormaßstab entwickelten Emulsionen entsprechen.

4.5 Charakterisierung von wirkstoffhaltigen Phospholipid-Emulsionen

Die Möglichkeit der Einarbeitung von Wirkstoffen ist in vielen Indikationsgebieten eine wichtige Voraussetzung für den therapeutischen Einsatz von Schaumformulierungen. Der Wirkstoffklasse der Glucocorticoide kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu [176–178]. Um den Einfluss unterschiedlicher Vertreter dieser Substanzklasse auf das Aufschäumverhalten der entwickelten Emulsion zu beleuchten, kamen das wasserlösliche Glucocorticoid Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium (Prednisolonphosphat, PSP) und das in Wasser unlösliche Glucocorticoid Triamcinolonacetonid (TAA) zum Einsatz. Neben diesen konventionellen Wirkstoffen wurde außerdem die Einarbeitung von Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork (TE) und dessen Einfluss auf die Schaumbildung untersucht.

4.5.1 Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium

Die Rektalschaumformulierung Predfoam, die bei der Behandlung von Colitis Ulcerosa zum Einsatz kommt, dient als Grundlage für die Ermittlung einer anwendungsgetreuen Prednisolonphosphat-Konzentration. Bei dieser Formulierung sind in einer Einzeldosis (etwa 30 g) 20 mg Prednisolon-Äquivalent ($M = 360,44 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) enthalten [179].

Für die Einarbeitung von Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium ($M = 484,39 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) in die Emulsion ergibt sich folglich eine Äquivalentkonzentration von 26,88 mg/30 g. Dies entspricht einem Massenanteil von 0,0896 %.

PSP wurde mit Hilfe des SpeedMixer DAC 150.1 FVZ in die zuvor hergestellte Basisemulsion (Emulsion 21) eingearbeitet.

4.5.1.1 Mikroskopie und Tröpfchengröße

Die mikroskopische Betrachtung der hergestellten PSP-haltigen Emulsion (Abbildung 4-84) bestätigt die Vermutung, dass sich durch den Zusatz des wasserlöslichen Wirkstoffs keine sichtbaren Veränderungen im Vergleich zur zugrundeliegenden Emulsion ergeben.

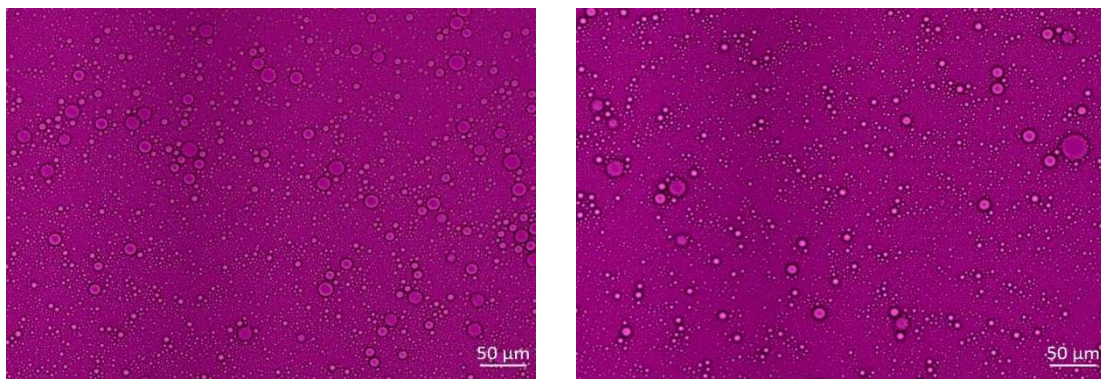


Abbildung 4-84 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer PSP-haltigen Phospholipidemulsion; 20x

Die Tröpfchengrößenanalyse unterstreicht diesen Eindruck darüber hinaus. Bei der in Abbildung 4-85 dargestellten Referenz handelt es sich um denselben Emulsionsansatz, in den im Folgenden der Wirkstoff PSP eingearbeitet wurde. Es ist zu erkennen, dass sich hieraus kein Unterschied bezüglich der Tröpfchengrößenverteilung der Formulierung ergibt.

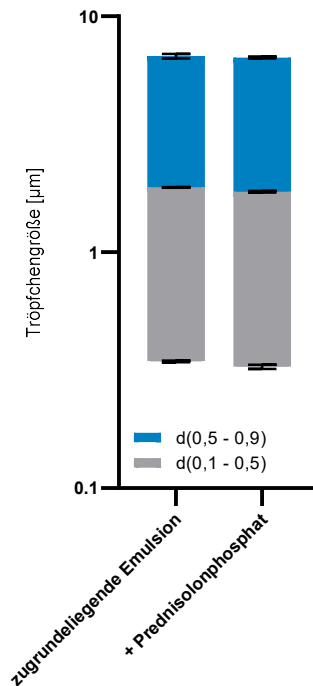


Abbildung 4-85 Tröpfchengrößenanalyse einer Emulsion vor und nach der Einarbeitung von PSP

4.5.1.2 Aufschäumexperimente

Generell zeigt die PSP-haltige Emulsionsvariante ein mit der zugrundeliegenden Formulierung (Emulsion 21) vergleichbares Aufschäumverhalten, wie in Abbildung 4-86 dargestellt ist. Der Verlauf der Gesamthöhe der wirkstoffhaltigen Emulsion weist eine etwas höhere Variabilität als bei der Referenzemulsion auf. Die initiale Schaumdispersität der PSP-haltigen Emulsion ist mit einem BC-Wert von 167 mm^{-2} deutlich höher als bei der wirkstofffreien Formulierung mit $146,6 \text{ mm}^{-2}$. Da die Schaumstrukturparameter zu den Messzeitpunkten t_{150} und t_{300} ergibt sich ein analoges Bild. Diese erhöhte Schaumdispersität durch das Vorhandensein von Prednisolonphosphat kann möglicherweise durch eine Interaktion des Wirkstoffs mit den enthaltenen Phospholipiden erklärt werden. So gibt es Hinweise darauf, dass amphiphile Wirkstoffe wie Prednisolon oder Diazepam in Liposomen die Integrität von Phospholipidmembranen signifikant verbessern können [180]. Andere Quellen legen nahe, dass Interaktionen zwischen Phospholipiden und Corticosteroiden auf die Strukturanalogie dieser Substanzen und Cholesterol zurückzuführen ist [181,182].

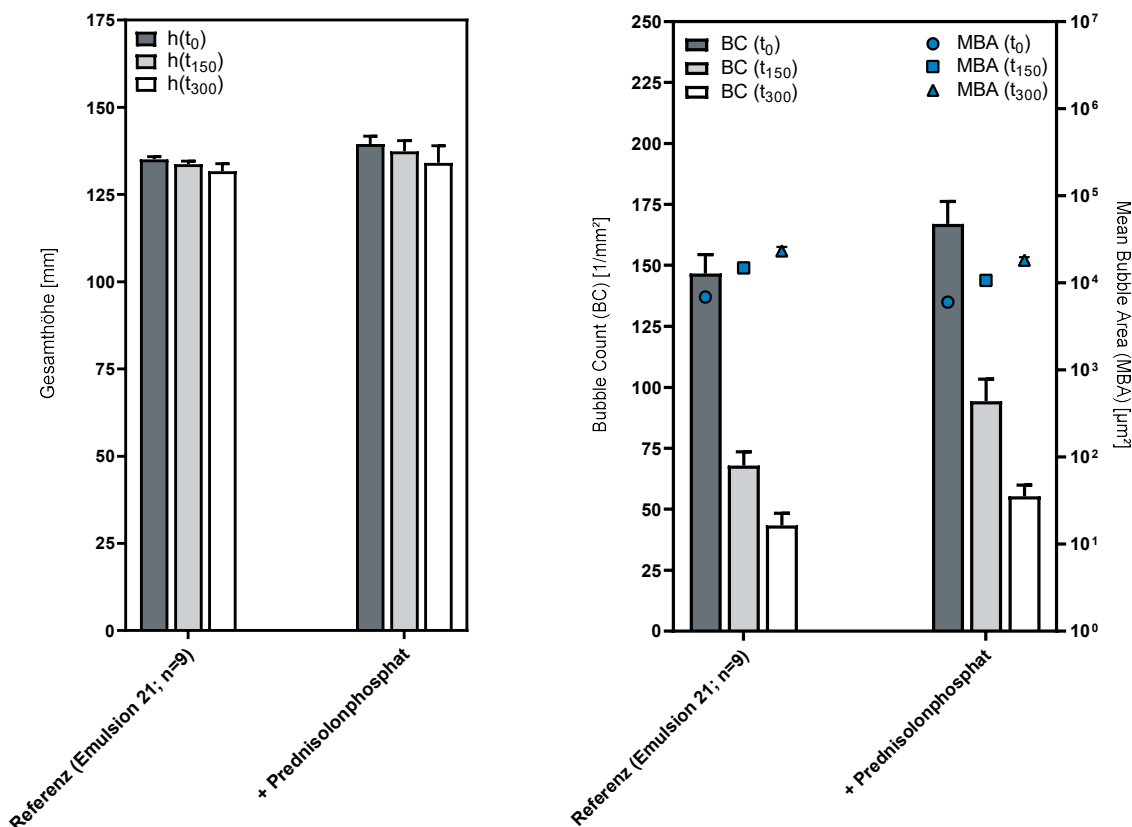


Abbildung 4-86 Aufschäumverhalten einer PSP-haltigen Phospholipidemulsion im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz

4.5.2 Triamcinolonacetonid

Das lipophile Glucocorticoid Triamcinolonacetonid ist in vielen Zubereitungen zur kutanen Anwendung in einer Konzentration von 0,1 % (1 mg/g) enthalten. Beispiele hierfür sind die Handelsprodukte Kortikoid-ratiopharm® 0,1 % Creme, TriamGalen® Lösung und TriamSalbe Lichtenstein. Außerdem listet das NRF diverse standardisierte TAA-Rezepturen im Konzentrationsbereich 0,025 bis 0,1 %.

Auf Grundlage dieser Informationen erfolgte die Einarbeitung von 0,1 % TAA in die zuvor hergestellte Basisemulsion (Emulsion 21). Diese wurde ebenfalls mit Hilfe des SpeedMixer DAC 150.1 FVZ durchgeführt.

4.5.2.1 Mikroskopie und Tröpfchengröße

Die mikroskopischen Aufnahmen der TAA-haltigen Emulsion (Abbildung 4-87) zeigen, dass der mikronisierte Wirkstoff erwartungsgemäß ungelöst vorliegt und überwiegend in der Nähe

von Luftbläschen und größeren Öltröpfchen aggregiert. Die übrigen Bereiche der Emulsion weisen im Vergleich zur wirkstofffreien Formulierung keine Veränderungen auf.

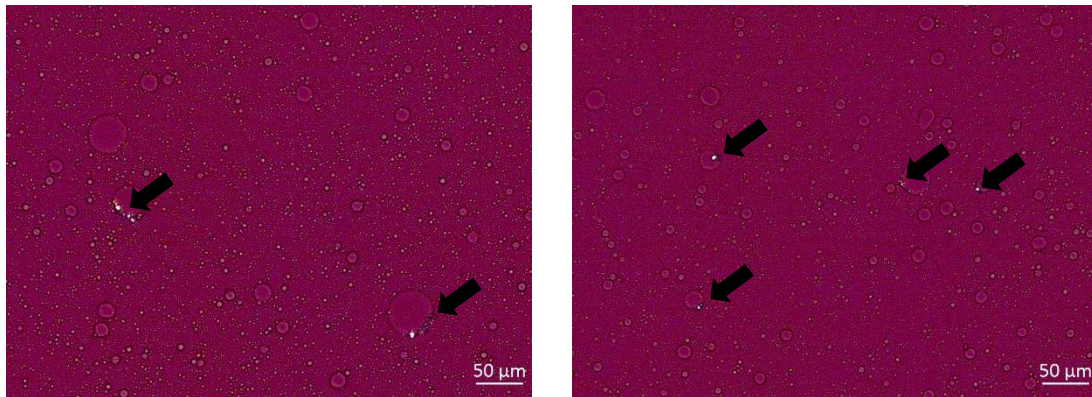


Abbildung 4-87 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer TAA-haltigen Phospholipidemulsion; 20x

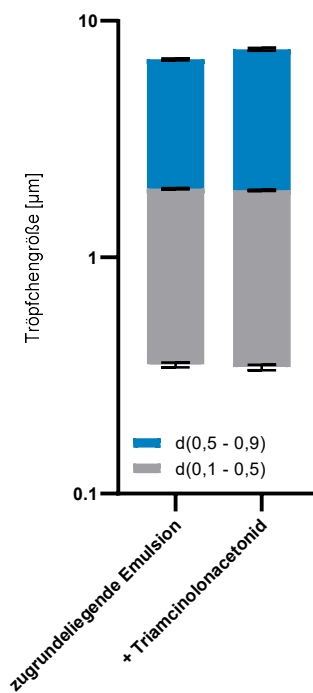


Abbildung 4-88 Tröpfchengrößenanalyse einer TAA-haltigen Emulsion im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz

Die Tröpfchengrößenanalyse dieser Emulsion bestätigt die Erkenntnisse der mikroskopischen Untersuchung. Es ist zu erkennen, dass die kleinen und mittleren Tröpfchen der Emulsion durch den Wirkstoffzusatz nicht beeinträchtigt werden. Obwohl es sich bei TAA um einen mikronisierten Wirkstoff handelt, ergibt sich durch die Agglomeration und das Anlagern der Substanz an den größeren Tröpfchen bei der Vermessung ein um $0,71 \mu\text{m}$ höherer d_{90} -Wert von $7,59 \pm 0,11 \mu\text{m}$ im Vergleich zu der zugrundeliegenden Ausgangsemulsion. Da diese

Entwicklung jedoch auf das Vorhandensein von ungelösten Wirkstoffkristallen und nicht auf eine tatsächliche Veränderung der Tröpfchengröße zurückzuführen ist, besteht kein Grund zu der Annahme, dass die Emulsionsstabilität gefährdet ist.

4.5.2.2 Aufschäumexperimente

Die aufgeschäumte TAA-haltige Emulsion weist im Vergleich zur wirkstofffreien Referenzemulsion eine geringere Schaumhöhenstabilität auf. Dieser Umstand ist nicht unerwartet, da hinreichend bekannt ist, dass Partikel durch Effekte wie das sogenannte „bridging“, also die durch Überbrückung hervorgerufene Ruptur von Flüssigkeitslamellen, die Stabilisierung von Schaumstrukturen beeinträchtigen können [183]. Dass die Verminderung der Schaumhöhenstabilität bei dieser Formulierung gering ausfällt, ist der Tatsache geschuldet, dass es sich bei diesen destabilisierenden Effekten um konzentrationsabhängige Phänomene handelt und TAA hier nur in einer Konzentration von 0,1 % vorliegt. Im Hinblick auf die Schaumstruktur treten im Messverlauf keine größeren Unterschiede auf. Die initiale Aufschäumbarkeit beider Formulierungen ist hier nahezu identisch, bezüglich der Schaumstrukturstabilität zeichnet sich ein geringfügig besseres Verhalten der TAA-haltigen Formulierung im Vergleich zur wirkstofffreien Emulsionsvariante ab.

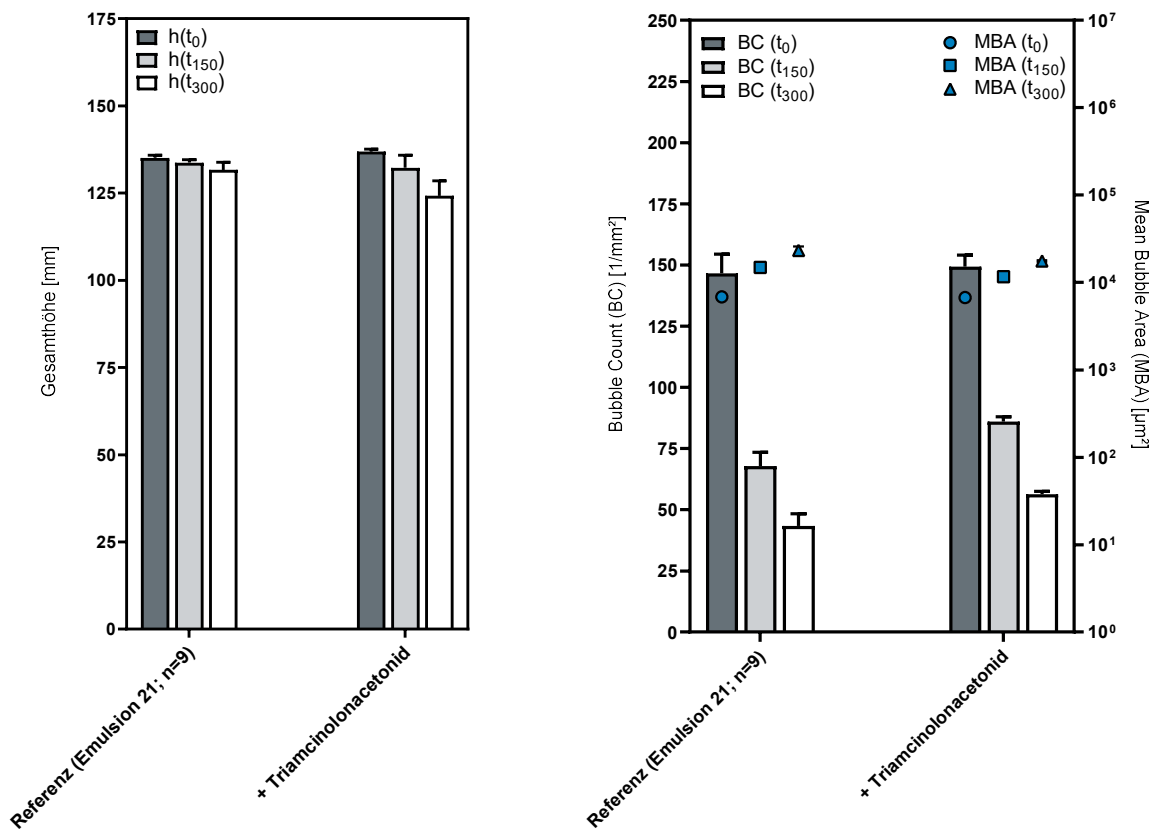


Abbildung 4-89 Aufschäumverhalten einer TAA-haltigen Phospholipid-Emulsion im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz

4.5.3 Triterpentrockenextrakt

Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork mit dem Hauptbestandteil Betulin kann auf eine lange Historie zurückblicken und weist klinisch belegte Wirksamkeit im Bereich der Wundheilung auf [184]. In den vergangenen Jahren wuchs das Interesse an Formulierungen, bei denen eine Kombination dieses pflanzlichen Wirkstoffs und Phospholipiden zum Einsatz kommt [185–187]. Aus diesem Grund wurden im Folgenden verschiedene Konzentrationen eines Triterpentrockenextraktes (Betulin 81,60 %; Lupeol 2,08 %; 3,84 % Betulinsäure; 0,97 % Oleanolsäure; 1,05 % Erythrodiol; 0,52 % Betulinsäuremethylester; 9,94 % Restliche Substanzen [188]) in einem Konzentrationsbereich von 0,02 bis 0,2 % in die entwickelte Emulsion eingearbeitet.

Zum Zwecke der Herabsetzung des Gelbildungsvermögens dieser Substanz erfolgte vor der Einarbeitung in die Emulsion eine thermische Behandlung des Extrakts über einen Zeitraum von 2 Stunden bei 120 °C [189]. Des Weiteren wurde der Extrakt zunächst für eine Stunde in der Becomix-Anlage bei 5-10 m/s mit Hilfe des Rotor-Stator Homogenisators vordispersiert. Diese wässrige Suspension diente als Basis für die restliche Emulsionsherstellung. Die Einarbeitung einer TE-Konzentration von 0,2 % erforderte dennoch eine finale Nachbearbeitung mit Hilfe des Ultra Turrax (13400 U/min für 1-2 min), um entstandene Agglomerate zu zerstören.

4.5.3.1 Mikroskopie und Tröpfchengröße

Die mikroskopische Betrachtung der unterschiedlichen TE-Emulsionen legt nahe, dass bei niedrigen Konzentrationen noch keine Stabilitätsprobleme auftreten und die Tröpfchen- bzw. Partikelgrößenverteilung der Formulierung sich auf einem ähnlichen Niveau wie die wirkstofffreie Emulsion bewegt. Der TE-Anteil scheint bei diesen Ansätzen fein dispersiert vorzuliegen.

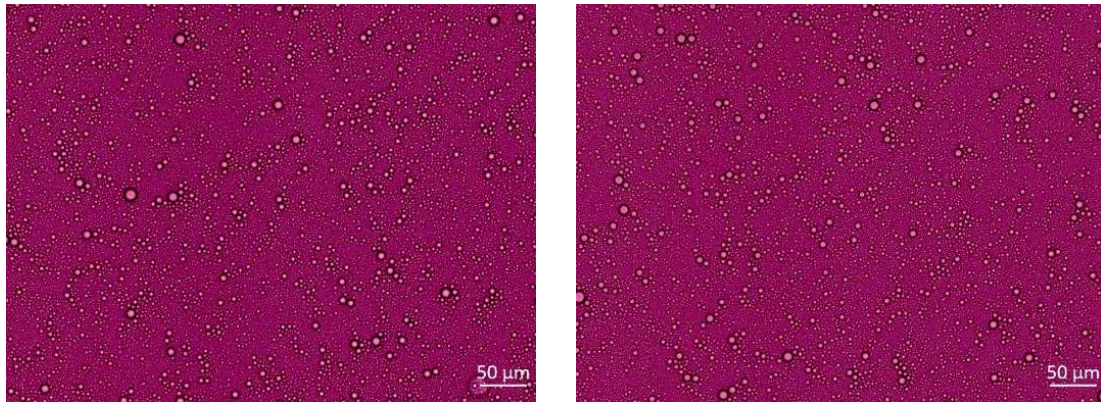


Abbildung 4-90 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer TE-haltigen (0,02 %) Phospholipidemulsion; 20x

Dies ändert sich jedoch bei höheren TE-Konzentrationen. Hier dominieren TE-Partikel und gelartige Strukturen die mikroskopischen Aufnahmen der Formulierung.

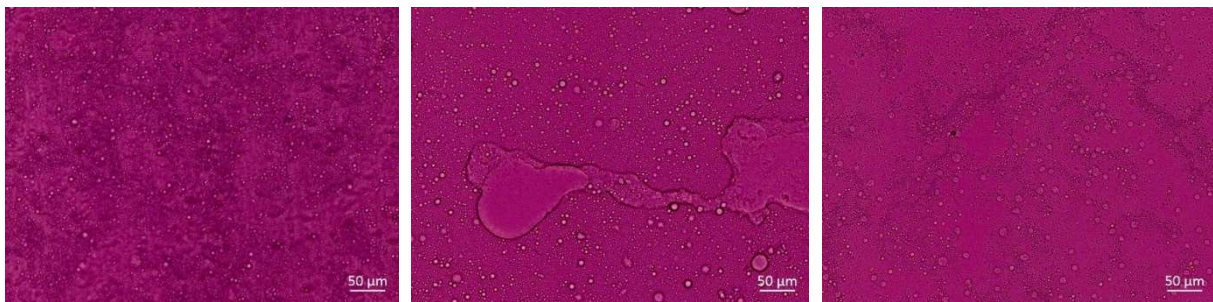


Abbildung 4-91 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer TE-haltigen (0,2 %) Phospholipidemulsion; 20x

Diese Beobachtung deckt sich ebenfalls mit der makroskopischen Betrachtung der Zubereitungen. Hier sind im Gegensatz zu den niedrigkonzentrierten TE-Zubereitungen und den anderen wirkstoffhaltigen Formulierungen deutliche Gelklümpchen und partikuläre Assoziate zu erkennen (s. Anhang unter Abschnitt 7.3).

Die Partikelgrößenanalyse unterstreicht die geschilderten Eindrücke. Während die Formulierungsansätze mit 0,02 und 0,07 % TE, vermutlich aufgrund der durch die Vorbearbeitung fein dispergiert vorliegenden Partikel, geringfügig niedrigere Ergebnisse zeigen als die Referzemulsion, weist die 0,2 %ige TE-Emulsion einen deutlich höheren d_{90} -Wert von $12,13 \pm 0,11 \mu\text{m}$ auf. Diese Beobachtung lässt sich auf die beschriebenen ausgelagerten TE-Anteile zurückführen.

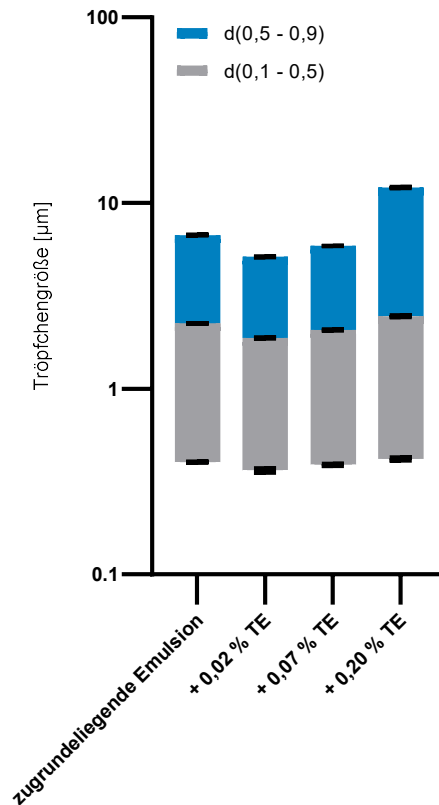


Abbildung 4-92 Tröpfchengrößenanalyse von TE-haltigen Emulsionen im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz

4.5.3.2 Aufschäumexperimente

Abbildung 4-93 zeigt die Ergebnisse der Schaumhöhen- und Schaumstrukturanalyse der TE-haltigen Emulsionsansätze im Vergleich zur Referenzemulsion. Die 0,2 %ige Emulsion war nicht in einem für die Durchführung dieser Messungen notwendigen Ausmaß aufschäumbar. Dieser Umstand komplettiert den Eindruck der Ergebnisse der beiden anderen TE-haltigen Ansätze. So ist eine konzentrationsabhängige Verschlechterung der Schaumqualität deutlich zu erkennen. Neben der initialen Schaumstruktur und Schaumstabilität war hiervon ab einer Konzentration von 0,07 % sogar die Aufschäumbarkeit, ausgedrückt durch den Parameter $h(t_0)$ [mm], betroffen. Das Aufschäumverhalten des 0,02 %igen Ansatzes entspricht in etwa dem Niveau der zuvor in den Abschnitten 4.2.6.1 und 4.3.1.2 betrachteten wirkstofffreien Formulierungsvariante mit Xanthangummi-Zusatz.

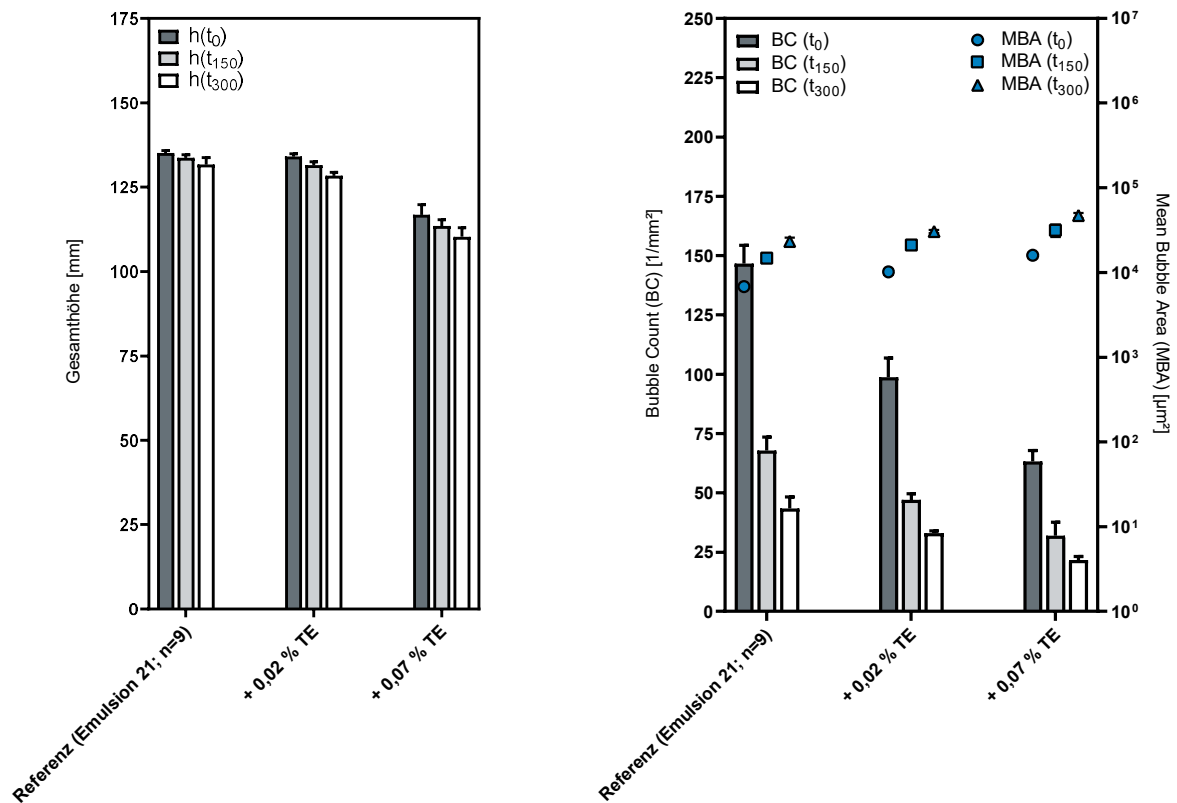


Abbildung 4-93 Aufschäumverhalten von TE-haltigen Phospholipidemulsionen im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Einarbeitung von TE in die entwickelte Emulsion unter Erhaltung des Aufschäumvermögens nur in geringen Konzentrationen möglich ist. Als Gründe hierfür sind das Gelbildungsvermögen dieser Substanz und die Tatsache, dass es sich um einen nicht-mikronisierten Wirkstoff handelt, anzuführen. Trotz dieser Einschränkungen bewegt sich die Schaumqualität einer TE-Emulsion mit einer Konzentration von 0,02 % in einem zufriedenstellenden Bereich.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Charakterisierung einer aufschäumbaren Emulsion zur kutanen Anwendung auf der Basis von Phospholipiden unter besonderer Berücksichtigung von Monoacyl- bzw. Lysophosphatidylcholin.

Der formulierbare Viskositätsbereich (Designspace) für ein ideales Aufschäumverhalten bewegte sich bei diesen Formulierungen im Bereich von ca. 3,5 mPa · s. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich das Aufschäumverhalten wässriger Phospholipid-Zubereitungen deutlich verbessert, wenn bei der Herstellung die Phasenübergangstemperatur (PTT) der Phospholipide überschritten wird.

Die Aufschäumbarkeit von wässrigen Phospholipidmischungen (Premixes) wird in hohem Maße durch den Grad der Hydrierung der Verbindungen sowie durch das Vorhandensein von Monoacylphosphatidylcholin beeinflusst. Mischungen mit einem hohen Anteil an Lipoid S LPC 20-3 (LPC20; hydriertes PC + hydriertes LPC) führten in Kombination mit nicht hydrierten Phospholipiden, wie in Lipoid P LPC 90 (LPC90) oder Phospholipon 90 G (PL90G) enthalten, zu besonders feinen, langlebigen Schäumen, die fast keinen Zerfall und nur geringfügige strukturelle Veränderungen zeigten. In den meisten Fällen waren die Mischungen, die hydriertes PC (Phospholipon 80 H; PL80H) enthielten, deutlich unterlegen.

Da es nicht möglich war, stabile Emulsionen mit den gewünschten Aufschäumeigenschaften allein auf Basis der wässrigen Phospholipid-Premixes darzustellen, wurde untersucht, ob sich durch Zusatz von Co-Tensiden die Schaumbildung verbessern lässt. In diesem Rahmen wurde der Einfluss von zwei Substanzen – dem nichtionischen Tensid Laurylglucosid (LG) und dem zwitterionischen Tensid Lauramidopropylbetain (LAPB)) sowie von Ölphasen unterschiedlicher Polarität – dünnflüssigem Paraffin (PO), mittelkettigen Triglyceriden (MCT) und raffiniertem Rizinusöl (CO), untersucht. Die Aufschäumexperimente zeigten, dass sowohl die Auswahl des Co-Tensids als auch die Art und Polarität der Ölphase die Qualität des erzeugten Schaums beeinflussen. Während die Verwendung von LAPB als Co-Tensid in vielen Fällen zu einer unzureichenden Schaumhöhen- und Schaumstrukturstabilität führte, bedingte die Verwendung des niederpolareren dünnflüssigen Paraffins als Ölphase eine verminderte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Die Stabilität von Rizinusöl-Emulsionen erwies sich als unzureichend. Formulierungsvarianten, die auf einer Kombination aus hydriertem Lysophosphatidylcholin (hLPC) und einem nicht hydrierten Phospholipid sowie LG als Co-Tensid und MCT als Ölphase basieren, lieferten die besten Ergebnisse. Hierbei handelte es sich um stabile Emulsionen, deren Aufschäumverhalten sich trotz dem Vorhandensein einer Ölphase auf dem Niveau der wässrigen Phospholipid-Premixes bewegte.

Außerdem wurden die entwickelten Formulierungen mit Hilfe von Profilanalysentensiometrie (PAT), Polarisationsmikroskopie und Laserbeugungs-Partikelgrößenanalyse charakterisiert. Diese Experimente deuten darauf hin, dass die verwendeten Phospholipide in erster Linie die Emulsionen stabilisieren, während die Co-Tenside hauptsächlich für die Bildung und Stabilisierung der Schaumstrukturen verantwortlich sind. Um stabile Emulsionen mit zufriedenstellenden Schaumeigenschaften zu generieren, waren jedoch beide Hilfsstoffe erforderlich.

Der Zusatz von viskositätserhöhenden Hilfsstoffen zur weiteren Emulsions- und Schaumstabilisierung erwies sich insgesamt als nicht zielführend, da die Dispersität und Stabilität der resultierenden Schäume unter der erhöhten Viskosität der Zubereitungen litten. Auch der Einsatz von Fettalkoholen als Co-Tenside lieferte hier, vermutlich aufgrund einer sehr kompakten Besetzung der Wasser/Öl-Grenzfläche durch die Tensid-Fettalkohol Komplexe, keinen Mehrwert. Insbesondere Montanov L (Gemisch aus C14-22 Alkylalkoholen und C12-20 Alkylglucosiden) unterband die Erzeugung von Schaumstrukturen nahezu vollständig. Im Gegensatz dazu konnten durch die Nutzung des kommerziell verfügbaren Produkts Lipoid P LPC 80 (LPC80) anstatt des technischen Musters Lipoid P LPC 90 (LPC90) Emulsionssysteme generiert werden, die sich hinsichtlich des Aufschäumverhaltens und der Emulsionsstabilität äquivalent zu der Ausgangsformulierung verhalten.

Im Rahmen der Untersuchung der Lagerstabilität konnte gezeigt werden, dass die Viskositätserhöhung mit Hilfe von Xanthangummi auch über längere Zeiträume hinweg keinen Zusatznutzen für die Emulsionsstabilität oder das Aufschäumverhalten generiert. So ergab sich für die Emulsion mit Xanthangummi bei Raumtemperatur ein stabilitätskritischer Endpunkt nach 12 Wochen durch die Ausfällung von Xanthangummi-Klümpchen, während der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerte Ansatz dieser Formulierung dieses Phänomen nicht zeigte. Dieser Umstand liegt möglicherweise in der Tatsache begründet, dass das periodische Einfrieren und Erwärmen der Probe das Ausgelieren des Gelbildners unterbindet. Für diese Probe wurde aufgrund deutlich verschlechterter Schaumqualität nach 24 Wochen der Endpunkt determiniert. Die Probe der Emulsion ohne Xanthangummi zeigte auch nach 24 Wochen der Lagerung bei Raumtemperatur keine Anzeichen von schwerwiegenden Stabilitätsproblemen. Auch das Aufschäumverhalten entsprach weitestgehend dem anfänglich gezeigten Niveau, sodass hier von einer lagerstabilen, aufschäumbaren Emulsion ausgegangen werden kann.

Um eine zeit- und kosteneffizientere Produktion größerer Ansatzmengen der entwickelten Formulierungen zu ermöglichen, wurde mit Hilfe des Labormischers Becomix ein Verfahren entwickelt, das die Ansatzgröße von 250 g auf 3000 g pro Herstellungsgang erweiterte. Als optimal erwies sich ein Herstellungsprozess bei dem ein Scale-up (250 g → 1000 g) und ein Numbering-up (3 Parallelansätze) kombiniert wurden. Die so produzierte Emulsion entspricht

hinsichtlich aller kritischen Parameter der im Labormaßstab entwickelten, zugrundeliegenden Formulierung.

Die Einarbeitung von wasserlöslichen (Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, PSP) und in Wasser unlöslichen (Triamcinolonacetonid, TAA) Glucocorticoiden erwies sich als problemlos. Die mikroskopische Betrachtung bestätigte die Annahme, dass TAA suspendiert in der Emulsion vorliegt und primär entlang der Wasser/Öl-Grenzfläche aggregiert. Die resultierenden Emulsionen zeigten keine anwendungsrelevanten Veränderungen bezüglich der Schaumqualität. Im Fall von PSP konnte eine geringfügige Erhöhung der Schaumdispersität beobachtet werden, die möglicherweise auf Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und den Phospholipiden zurückzuführen ist.

Die Einarbeitung von Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork (TE) hingegen erwies sich als komplex. Trotz einer zeitintensiven Vorbehandlung des Extrakts, bestehend aus Hitzebehandlung (Tempern) und der Produktion einer TE-haltigen Vorsuspension zur Limitierung des Gelbildungsvermögens dieser Substanz, konnten nur geringe TE-Konzentrationen von 0,02 – 0,07 % erfolgreich in aufschäumbare Emulsionen eingebunden werden. Generell zeigte sich eine konzentrationsabhängige Verschlechterung der Schaumqualität. Hiervon waren neben der Schaumhöhen- und Schaumstrukturstabilität auch die initiale Schaumstruktur und sogar die Aufschäumbarkeit der Formulierungen betroffen. Die mikroskopische Untersuchung dieser Formulierungen bestätigte das Vorhandensein von partikulären Assoziaten und Gelformationen und somit den optischen Eindruck. Die Tatsache, dass es sich hier um einen nicht-mikronisierten Wirkstoff handelt und das Gelbildungsvermögen des TE-Extrakts sind folglich für das deutlich verschlechterte Aufschäumverhalten dieser höher konzentrierten Formulierungsansätze verantwortlich.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass es möglich ist, aufschäumbare Formulierungen auf der Grundlage von Phospholipiden darzustellen. Hierbei legten insbesondere Phospholipid-Gemische mit einem Überschuss einer hydrierten Lysophospholipid-Komponente in Kombination mit einem zusätzlichen Anteil eines nativen Phospholipids ein besonders gutes Aufschäumverhalten an den Tag. Bei der Entwicklung von Emulsionen stellte sich die Verwendung einer mittelpolaren Ölphase wie MCT als ideal heraus. Die entwickelte Emulsion kann sowohl im Labor- als auch im kleinen Technikumsmaßstab hergestellt werden, erwies sich als lagerstabil und zeigte über einen Zeitraum von 6 Monaten ein konstantes Aufschäumverhalten. Die Einarbeitung konventioneller Wirkstoffe konnte problemlos umgesetzt werden, sodass diese Art von Formulierung für die künftige Entwicklung von Therapieoptionen in Frage kommt.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Chan, C.S.; van Voorhees, A.S.; Lebwohl, M.G.; Korman, N.J.; Young, M.; Bebo, B.F.; Kalb, R.E.; Hsu, S. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2009**, *60*, 962–971, doi:10.1016/j.jaad.2008.11.890.
2. Zhao, Y.; Brown, M.B.; Jones, S.A. Pharmaceutical foams: are they the answer to the dilemma of topical nanoparticles? *Nanomedicine* **2010**, *6*, 227–236, doi:10.1016/j.nano.2009.08.002.
3. Feldman, S.R.; Housman, T.S. Patients Vehicle preference for CS Treatments of Scalp Psoriasis. *American Journal of Dermatology* **2003**, 221–224.
4. Zhao, Y.; Jones, S.A.; Brown, M.B. Dynamic foams in topical drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2010**, *62*, 678–684, doi:10.1211/jpp.62.06.0003.
5. van Hoogevest, P.; Fahr, A. *Phospholipids in Cosmetic Carriers*; Springer: Berlin/Heidelberg, 2019.
6. R. Cohen, D. Exerowa, T. Kolarov, T. Yamanaka, T. Tano. Foam Films Stabilized with Lysophosphatidylcholine - A comparison of microinterferometric and fourier transform infrared spectroscopy thickness measurements. *Langmuir* **1997**, 3172–3176.
7. Ludwig, W.-D.; Mühlbauer, B.; Seifert, R. *Arzneiverordnungs-Report 2021. Abschnitt Dermatika*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2021.
8. Berg, J.M.; Tymoczko, J.L.; Gatto, G.J.; Stryer, L. *Stryer Biochemie*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2018.
9. Shurtleff, W.; Aoyagi, A. *History of Lecithin and Phospholipids (1850-2016)*, 2016.
10. IUPAC. Nomenclature of phosphorus-containing compounds of biochemical importance (Recommendations 1976)*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **1976**, 2222–2230.
11. Cevc, G. *Phospholipids Handbook*, 1993.
12. Drescher, S.; van Hoogevest, P. The Phospholipid Research Center: Current Research in Phospholipids and Their Use in Drug Delivery 2020. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, doi:10.3390/pharmaceutics12121235.
13. Los, D. A., Murata, N. Structure and expression of fatty acid desaturases. *Biochimica et Biophysica* **1998**, 3–15.
14. Xiao, N.; Zhao, Y.; Yao, Y.; Wu, N.; Xu, M.; Du, H.; Tu, Y. Biological Activities of Egg Yolk Lipids: A Review. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 1948–1957, doi:10.1021/acs.jafc.9b06616.

15. van Hoogevest, P.; Wendel, A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2014**, *116*, 1088–1107, doi:10.1002/ejlt.201400219.
16. Vigh, L.; Horvath, I.; Joo, F.; Thompson, G.A. The hydrogenation of phospholipid-bound unsaturated fatty acids by a homogeneous, water-soluble, palladium catalyst. *Biochimica et Biophysica Acta* **1987**, 167–174.
17. Garti, N.; Lichtenberg, D.; Silberstein, T. The hydrolysis of PC by PLA2 in microemulsion as microreactor. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1996**, 17–25.
18. Engelbrecht, E.; MacRae, C.A.; Hla, T. Lysolipids in Vascular Development, Biology, and Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2021**, *41*, 564–584, doi:10.1161/ATVBAHA.120.305565.
19. Cabezas, D.M.; Madoery, R.; Diehl, B.W.K.; Tomás, M.C. Emulsifying Properties of Different Modified Sunflower Lecithins. *J Am Oil Chem Soc* **2012**, *89*, 355–361, doi:10.1007/s11746-011-1915-8.
20. Phospholipid Research Center Heidelberg. The use of phospholipases to produce semi-synthetic phospholipids. Available online: https://www.phospholipid-research-center.com/phospholipid/natural_and_synthetic_phospholipids/ (accessed on 27 September 2022).
21. Birru, W.A.; Warren, D.B.; Ibrahim, A.; Williams, H.D.; Benameur, H.; Porter, C.J.H.; Chalmers, D.K.; Pouton, C.W. Digestion of phospholipids after secretion of bile into the duodenum changes the phase behavior of bile components. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 2825–2834, doi:10.1021/mp500193g.
22. Vertzoni, M.; Markopoulos, C.; Symillides, M.; Goumas, C.; Imanidis, G.; Reppas, C. Luminal lipid phases after administration of a triglyceride solution of danazol in the fed state and their contribution to the flux of danazol across Caco-2 cell monolayers. *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 1189–1198, doi:10.1021/mp200479f.
23. Markart, P.; Ruppert, C.; Wygrecka, M.; Colaris, T.; Dahal, B.; Walmrath, D.; Harbach, H.; Wilhelm, J.; Seeger, W.; Schmidt, R.; et al. Patients with ARDS show improvement but not normalisation of alveolar surface activity with surfactant treatment: putative role of neutral lipids. *Thorax* **2007**, *62*, 588–594, doi:10.1136/thx.2006.062398.
24. Almlén, A.; Stichtenoth, G.; Linderholm, B.; Haegerstrand-Björkman, M.; Robertson, B.; Johansson, J.; Curstedt, T. Surfactant proteins B and C are both necessary for alveolar stability at end expiration in premature rabbits with respiratory distress syndrome. *J. Appl. Physiol. (1985)* **2008**, *104*, 1101–1108, doi:10.1152/jappphysiol.00865.2007.
25. Merolli, A.; Santin, M. Role of phosphatidyl-serine in bone repair and its technological exploitation. *Molecules* **2009**, *14*, 5367–5381, doi:10.3390/molecules14125367.

26. Zwaal, R.F.A.; Comfurius, P.; Edouard, M.B. Lipid-protein interactions in blood coagulation. *Biochimica et Biophysica Acta* **1998**, 433–453.
27. Lentz, B.R. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Progress in Lipid Research* **2003**, 42, 423–438, doi:10.1016/S0163-7827(03)00025-0.
28. Lasic, D.D. Novel applications of liposomes. *TIBTECH* **1998**, 309–321.
29. Markvoort, A.J.; Pieterse, K.; Steijaert, M.N.; Spijker, P.; Hilbers, P.A.J. The bilayer-vesicle transition is entropy driven. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 22649–22654, doi:10.1021/jp053038c.
30. Shah, S.; Dhawan, V.; Holm, R.; Nagarsenker, M.S.; Perrie, Y. Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2020**, 154-155, 102–122, doi:10.1016/j.addr.2020.07.002.
31. Rolland, A.; Brzokewicz, A.; Shroot, B.; Jamouille, J.-C. Effect of penetration enhancers on the phase transition of multilamellar liposomes of dipalmitoylphosphatidylcholine. A study by differential scanning calorimetry. *Int. J. Pharm.* **1991**, 217–224.
32. Cevc, G. How membrane chain-melting phase-transition temperature is affected by the lipid chain asymmetry and degree of unsaturation: an effective chain-length model. *Biochemistry* **1991**, 7186–7193.
33. Kraft, J.C.; Freeling, J.P.; Wang, Z.; Ho, R.J.Y. Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.* **2014**, 103, 29–52, doi:10.1002/jps.23773.
34. *United States Pharmacopeia: USP*, 38. Auflage; The United States Pharmacopeial Convention: Rockville, MD, 2015.
35. *Europäisches Arzneibuch: Ph. Eur.*, 10. Ausgabe; Deutscher Apotheker-Verlag: Stuttgart, 2020.
36. Hoogevest, P.; Tiemessen, H.; Metselaar, J.M.; Drescher, S.; Fahr, A. The Use of Phospholipids to Make Pharmaceutical Form Line Extensions. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2021**, 123, 2000297, doi:10.1002/ejlt.202000297.
37. GRAS Notices: Lecithin. Available online: https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=Lecithin (accessed on 13 December 2022).
38. Generally Recognized as Safe (GRAS): Definition. Available online: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras> (accessed on 21 December 2022).
39. Barenholz, Y. Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J. Control. Release* **2012**, 160, 117–134, doi:10.1016/j.jconrel.2012.03.020.

40. Liu, P.; Chen, G.; Zhang, J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules* **2022**, *27*, doi:10.3390/molecules27041372.
41. Li, J.; Wang, X.; Zhang, T.; Wang, C.; Huang, Z.; Luo, X.; Deng, Y. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, *10*, 81–98, doi:10.1016/j.ajps.2014.09.004.
42. Suzuki, Y.; Ishihara, H. Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2021**, *41*, 100424, doi:10.1016/j.dmpk.2021.100424.
43. Hussain, M.D.; Saxena, V.; Brausch, J.F.; Talukder, R.M. Ibuprofen-phospholipid solid dispersions: improved dissolution and gastric tolerance. *Int. J. Pharm.* **2012**, *422*, 290–294, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.11.011.
44. Mahmoud, S.S.; Gehman, J.D.; Azzopardi, K.; Robins-Browne, R.M.; Separovic, F. Liposomal phospholipid preparations of chloramphenicol for ophthalmic applications. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 2691–2701, doi:10.1002/jps.21201.
45. Dajani, A.I.; Abuhammour, A. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids. *Drugs Ther Perspect* **2021**, *37*, 249–264, doi:10.1007/s40267-021-00838-x.
46. Lüchtenborg, C.; Niederhaus, B.; Brügger, B.; Popovic, B.; Fricker, G. Lipid Profiles of Five Essential Phospholipid Preparations for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparative Study. *Lipids* **2020**, *55*, 271–278, doi:10.1002/lipd.12236.
47. Touitou, E.; Natsheh, H. Topical Administration of Drugs Incorporated in Carriers Containing Phospholipid Soft Vesicles for the Treatment of Skin Medical Conditions. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, doi:10.3390/pharmaceutics13122129.
48. Lautenschlaeger, H. Starke Wirkung - Phospholipide in Kosmetika. *Kosmetik International* **2003**, 38–40.
49. Wohlrab, J.; Klapperstück, T.; Reinhardt, H.-W.; Albrecht, M. Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2010**, *23*, 298–305, doi:10.1159/000313515.
50. Johnson, W.; Bergfeld, W.F.; Belsito, D.V.; Hill, R.A.; Klaassen, C.D.; Liebler, D.C.; Marks, J.G.; Shank, R.C.; Slaga, T.J.; Snyder, P.W.; et al. Safety Assessment of Lecithin and Other Phosphoglycerides as Used in Cosmetics. *Int. J. Toxicol.* **2020**, *39*, 5S-25S, doi:10.1177/1091581820953123.
51. Fiume Z. Final Report on the Safety Assessment of Lecithin and Hydrogenated Lecithin. *Int. J. Toxicol.* **2000**, 21–45.

52. Heidecke, C.; van Hoogevest, P.; Müller, A. Application of Monoacyl Phosphatidylcholine Products in Cosmetic Formulation Technology. *23. IFSCC Conference Zurich 2015*.
53. *IUPAC Gold Book*; IUPAC, Ed., 2.3.3rd ed., 2014.
54. Wengst, J. *Tensidfreie multiple W/O/W-Emulsionen als Drug Delivery Systeme – Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung: Dissertation*, 2007.
55. Michael Rottke. *Entwicklung und Charakterisierung nonivamidhaltiger Rizinusöl in Silikonöl Emulsionen zur dermalen Anwendung*. Dissertation, 2012.
56. *Springer Lexikon Kosmetik und Körperpflege*; Bährle-Rapp, M., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2020.
57. Lunter, D.J.; Daniels, R. *New film forming emulsions containing Eudragit® NE and/or RS 30D for sustained dermal delivery of nonivamide*, 2012.
58. Querol, N.; Barreneche, C.; Cabeza, L. Storage Stability of Bimodal Emulsions vs. Monomodal Emulsions. *Applied Sciences* **2017**, *7*, 1267, doi:10.3390/app7121267.
59. *Handbook of Colloid and Interface Science*; Tadros, T., Ed.; DE GRUYTER, 2018.
60. Ellsäßer, S. *Körperpflegekunde und Kosmetik*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2020.
61. Krstonošić, V.; Dokić, L.; Nikolić, I.; Milanović, M. Influence of xanthan gum on oil-in-water emulsion characteristics stabilized by OSA starch. *Food Hydrocolloids* **2015**, *45*, 9–17, doi:10.1016/j.foodhyd.2014.10.024.
62. Paximada, P.; Tsouko, E.; Kopsahelis, N.; Koutinas, A.A.; Mandala, I. Bacterial cellulose as stabilizer of o/w emulsions. *Food Hydrocolloids* **2016**, *53*, 225–232, doi:10.1016/j.foodhyd.2014.12.003.
63. Pickering, S.U. *Emulsions* **1907**.
64. Gonzalez Ortiz, D.; Pochat-Bohatier, C.; Cambedouzou, J.; Bechelany, M.; Miele, P. Current Trends in Pickering Emulsions: Particle Morphology and Applications. *Engineering* **2020**, *6*, 468–482, doi:10.1016/j.eng.2019.08.017.
65. Binks, B.P.; Clint, J.H. Solid Wettability from Surface Energy Components: Relevance to Pickering Emulsions. *Langmuir* **2002**, *18*, 1270–1273, doi:10.1021/la011420k.
66. Matsuyama, K.; Mine, K.; Kubo, H.; Mae, K. Design of micromixer for emulsification and application to conventional commercial plant for cosmetic. *Chemical Engineering Journal* **2011**, *167*, 727–733, doi:10.1016/j.cej.2010.09.085.
67. Steinbrenner, I. *Stabilität, Homogenität und Permeation von Zubereitungen mit 5-Aminolävulinsäure aus einem Zweikammersystem mit Mikromischer*. Dissertation, 2017.
68. Markus Schmidberger. *Entwicklung und Charakterisierung einer Formulierung mit erhöhter Substantivität*. Dissertation, 2020.

69. Bancroft, W.D. The Theory of Emulsification V. *J. Physical Chemistry* **1913**, 501–519.
70. Pugh, R. Antifoaming and defoaming. *Bubble and Foam Chemistry* **2016**, 331–371, doi:10.1017/CBO9781316106938.011.
71. Schramm, L.L. *Emulsions, foams, and suspensions: Fundamentals and applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Great Britain, 2010, ISBN 3527606882.
72. Abbott, S. *Surfactant Science: Principles and Practice*, 2019.
73. *Foams: Physics, Chemistry and Structure*; Wilson, A.J., Ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, 1989.
74. Guenther, U.; Smirnova, I.; Neubert, R.H.H. Hydrophilic silica aerogels as dermal drug delivery systems--dithranol as a model drug. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *69*, 935–942, doi:10.1016/j.ejpb.2008.02.003.
75. Lenz, E.; Sprunk, A.; Kleinebudde, P.; Page, S. Impact of fillers on dissolution kinetic of fenofibrate dry foams. *Pharm. Dev. Technol.* **2015**, *20*, 570–578, doi:10.3109/10837450.2014.908301.
76. Thompson, M.R.; Weatherley, S.; Pukadyil, R.N.; Sheskey, P.J. Foam granulation: new developments in pharmaceutical solid oral dosage forms using twin screw extrusion machinery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2012**, *38*, 771–784, doi:10.3109/03639045.2011.633265.
77. Pugh, R.J. Foaming, foam films, antifoaming and defoaming **1996**, 67–142.
78. Arzhavitina, A. *Foams as novel delivery vehicle for topical application*. Dissertation, 2009.
79. Stricker, H. *Physikalische Pharmazie*, 1987.
80. Cervin, N.T.; Andersson, L.; Ng, J.B.S.; Olin, P.; Bergström, L.; Wågberg, L. Lightweight and strong cellulose materials made from aqueous foams stabilized by nanofibrillated cellulose. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 503–511, doi:10.1021/bm301755u.
81. Song, T.; Tanpichai, S.; Oksman, K. Cross-linked polyvinyl alcohol (PVA) foams reinforced with cellulose nanocrystals (CNCs). *Cellulose* **2016**, *23*, 1925–1938, doi:10.1007/s10570-016-0925-y.
82. Cui, Z.-G.; Cui, Y.-Z.; Cui, C.-F.; Chen, Z.; Binks, B.P. Aqueous foams stabilized by in situ surface activation of CaCO₃ nanoparticles via adsorption of anionic surfactant. *Langmuir* **2010**, *26*, 12567–12574, doi:10.1021/la1016559.
83. Cervin, N.T.; Johansson, E.; Benjamins, J.-W.; Wågberg, L. Mechanisms behind the stabilizing action of cellulose nanofibrils in wet-stable cellulose foams. *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 822–831, doi:10.1021/bm5017173.
84. Worthen, A.J.; Bryant, S.L.; Huh, C.; Johnston, K.P. Carbon dioxide-in-water foams stabilized with nanoparticles and surfactant acting in synergy. *AIChE J.* **2013**, *59*, 3490–3501, doi:10.1002/aic.14124.

85. Stocco, A.; Rio, E.; Binks, B.P.; Langevin, D. Aqueous foams stabilized solely by particles. *Soft Matter* **2011**, *7*, 1260, doi:10.1039/c0sm01290d.
86. Lin, Q.; Liu, K.-H.; Cui, Z.-G.; Pei, X.-M.; Jiang, J.-Z.; Song, B.-L. pH-Responsive Pickering foams stabilized by silica nanoparticles in combination with trace amount of dodecyl dimethyl carboxyl betaine. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2018**, *544*, 44–52, doi:10.1016/j.colsurfa.2018.02.027.
87. Erbe, M. Theorie zur Schaumstruktur - Beispiele aus der wissenschaftlichen Forschung: Krüss GmbH Seminarunterlagen **2015**.
88. Plateau, J.A.F. Experimental and Theoretical Statics of Liquids Subject to Molecular Forces Only: English translation by Kenneth A. Brakke **1873**.
89. Willers, T. Charakterisierung flüssiger Schäume: Krüss GmbH Seminarunterlagen **2015**.
90. Denkov, N.; Tcholakova, S.; Politova-Brinkova, N. Physicochemical control of foam properties. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2020**, *50*, 101376, doi:10.1016/j.cocis.2020.08.001.
91. KRUGLYAKOV, P.; KARAKASHEV, S.; NGUYEN, A.; VILKOVA, N. Foam drainage. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2008**, *13*, 163–170, doi:10.1016/j.cocis.2007.11.003.
92. Walstra, P.; Roos, A.L. de. Proteins at air-water and oil-water interfaces: Static and dynamic aspects. *Food Reviews International* **1993**, *9*, 503–525, doi:10.1080/87559129309540976.
93. Ross, J.; Gilbert, D.M. An Apparatus for Comparison of Foaming Properties of Soaps and Detergents **1941**.
94. KRÜSS GmbH. Ross Miles Foam Analyzer RMFA: Brochure.
95. Ayse Bildir. *Entwicklung und Charakterisierung von Methoden zur treibgasfreien Erzeugung von Schäumen aus Lösungen und Emulsionen*. Dissertation, 2021.
96. Ilka Jutta Kemmer. *Untersuchungen zur treibgasfreien Schaumbildung mittels mikroporöser Hohlfasermembranen*. Dissertation, 2022.
97. Fahr, A.; Voigt, R. *Voigt Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf ; mit 113 Tabellen*, 13., völlig neu bearbeitete Auflage; Deutscher Apotheker-Verlag: Stuttgart, 2021.
98. Schubert, J.; Khosrawipour, T.; Reinhard, S.; Arafkas, M.; Martino, A.; Bania, J.; Pieczka, M.; Pigazzi, A.; Khosrawipour, V. The concept of foam as a drug carrier for intraperitoneal chemotherapy, feasibility, cytotoxicity and characteristics. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 10341, doi:10.1038/s41598-020-67236-7.
99. Daniels, R. Basistherapeutika : Was zeichnet moderne Pflegeprodukte zum Schutz und zur Wiederherstellung der Hautbarriere aus? *Hautarzt* **2017**, *68*, 912–915, doi:10.1007/s00105-017-4044-y.

100. Purdon, C.H.; Haigh, J.M.; Surber, C.; Smith, E.W. Foam Drug Delivery in Dermatology. *American Journal of Drug Delivery* **2003**, *1*, 71–75, doi:10.2165/00137696-200301010-00006.
101. Shinde, N. Pharmaceutical Foam Drug Delivery System: General Considerations. *INDO AMERICAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH* **2013**.
102. Gennari, C.G.M.; Selmin, F.; Minghetti, P.; Cilurzo, F. Medicated Foams and Film Forming Dosage Forms as Tools to Improve the Thermodynamic Activity of Drugs to be Administered Through the Skin. *Curr. Drug Deliv.* **2019**, *16*, 461–471, doi:10.2174/1567201816666190118124439.
103. Parsa, M.; Trybala, A.; Malik, D.J.; Starov, V. Foam in pharmaceutical and medical applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2019**, *44*, 153–167, doi:10.1016/j.cocis.2019.10.007.
104. Mancuso, G.; Balducci, A.; Casadio, C.; Farina, P.; Staffa, M.; Valenti, L. Milani, M. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in Efficacy of betamethasone foam in alopecia areata Mancuso et al. PHARMACOLOGY and THER comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: A multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Journal of Dermatology* **2003**, *42*, 572–575.
105. Kimball, A.B.; Gold, M.H.; Zib, B.; Davis, M.W. Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2008**, *59*, 448-54, 454.e1, doi:10.1016/j.jaad.2008.04.020.
106. Andreassi, L.; Giannetti, A.; Milani, M. Efficacy of betamethasone valerate mousse in comparison with standard therapies on scalp psoriasis: an open, multicentre, randomized, controlled, cross-over study on 241 patients. *British Journal of Dermatology* **2003**, 134–138.
107. Stein, L. Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroids in the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, *53*, S39-49, doi:10.1016/j.jaad.2005.04.029.
108. Kragballe, K. Calcipotriol: a new drug for topical psoriasis treatment. *Pharmacol. Toxicol.* **1995**, *77*, 241–246, doi:10.1111/j.1600-0773.1995.tb01020.x.
109. Chaplin, S. Enstilar cutaneous foam for the treatment of psoriasis vulgaris. *Prescriber* **2016**, *27*, 54–55, doi:10.1002/psb.1517.
110. Daniels, R. Dermatika_ Die Formulierung macht's: Pharmazeutische Zeitung. *Pharmazeutische Zeitung* **2019**.
111. Hoc, D.; Haznar-Garbacz, D. Foams as unique drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2021**, *167*, 73–82, doi:10.1016/j.ejpb.2021.07.012.

112. Epstein, E.L.; Stein Gold, L. Safety and efficacy of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2013**, *6*, 123–125, doi:10.2147/CCID.S34054.
113. Hasanzadeh, H.; Nasrollahi, S.A.; Halavati, N.; Saberi, M.; Firooz, A. Efficacy and safety of 5% minoxidil topical foam in male pattern hair loss treatment and patient satisfaction. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* **2016**, *25*, 41–44, doi:10.15570/actaapa.2016.12.
114. Blume-Peytavi, U.; Hillmann, K.; Dietz, E.; Canfield, D.; Garcia Bartels, N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2011**, *65*, 1126–1134.e2, doi:10.1016/j.jaad.2010.09.724.
115. Kumar, M.; Thakur, A.; Mandal, U.K.; Thakur, A.; Bhatia, A. Foam-Based Drug Delivery: A Newer Approach for Pharmaceutical Dosage Form. *AAPS PharmSciTech* **2022**, *23*, 244, doi:10.1208/s12249-022-02390-x.
116. Farkas, D.; Kállai-Szabó, N.; Antal, I. Foams as carrier systems for pharmaceuticals and cosmetics. *APH* **2019**, 5–15, doi:10.33892/aph.2019.89.5-15.
117. Asama, M.; Hall, A.; Qi, Y.; Moreau, B.; Walthier, H.; Schaschwary, M.; Bristow, B.; Wang, Q. Alternative foaming agents for topical treatment of ulcerative colitis. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2018**, *106*, 1448–1456, doi:10.1002/jbm.a.36324.
118. Ruddell, W.S.; Dickinson, R.J.; Dixon, M.F.; Axon, A.T. Treatment of distal ulcerative colitis (proctosigmoiditis) in relapse: comparison of hydrocortisone enemas and rectal hydrocortisone foam. *Gut* **1980**, *21*, 885–889, doi:10.1136/gut.21.10.885.
119. Gross, V.; Bar-Meir, S.; Lavy, A.; Mickisch, O.; Tulassay, Z.; Pronai, L.; Kupcinkas, L.; Kiudelis, G.; Pokrotnieks, J.; Kovács, A.; et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2006**, *23*, 303–312, doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02743.x.
120. Pokrotnieks, J.; Marlicz, K.; Paradowski, L.; Margus, B.; Zaborowski, P.; Greinwald, R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* **2000**, 1191–1198.
121. Loew, B.J.; Siegel C. A. Foam Preparations for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Curr. Drug Deliv.* **2012**, 338–344.
122. László, E.; Tomuța, I.; Leucuța, S.E. Development of fast release foaming vaginal tablets with clotrimazole. II. The influence of the environmental conditions on preparation and stability. *Ro J Pharm Pract.* **2020**, *13*, 214–229, doi:10.37897/RJPhP.2020.4.6.

123. Marchi, E.; Rotini, L.G.; Desai, S.; Grilli, M. Pharmaceutical compositions containing rifaximin for treatment of vaginal infections: European Patent Office EP 0547294 B1 **1992**.
124. Grimes, D.A.; Lopez, L.M.; Raymond, E.G.; Halpern, V.; Nanda, K.; Schulz, K.F. Spermicide used alone for contraception. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, CD005218, doi:10.1002/14651858.CD005218.pub4.
125. Haznar-Garbacz, D.; Garbacz, G.; Weitschies, W. Development of oral foams for topical treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2019**, *50*, 287–292, doi:10.1016/j.jddst.2019.01.022.
126. Haimhoffer, Á.; Fenyvesi, F.; Lekli, I.; Béresová, M.; Bak, I.; Czagány, M.; Vasvári, G.; Bácskay, I.; Tóth, J.; Budai, I. Preparation of Acyclovir-Containing Solid Foam by Ultrasonic Batch Technology. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, doi:10.3390/pharmaceutics13101571.
127. KRÜSS GmbH. Vergleich des Schaumverhaltens verschiedener Biersorten. *AR275* **2015**.
128. Wiedemann, Y. *Schäumbarkeit von Phospholipiden und deren Mischung mit Tensiden in Wasser durch Luft*. Masterarbeit, 2020.
129. Berry, J.D.; Neeson, M.J.; Dagastine, R.R.; Chan, D.Y.C.; Tabor, R.F. Measurement of surface and interfacial tension using pendant drop tensiometry. *JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE* **2015**, *454*, 226–237, doi:10.1016/j.jcis.2015.05.012.
130. Sinterface Technologies. *Profile Analysis Tensiometer PAT1 Operation Manual*. Version 5.
131. Arancibia, C.; Riquelme, N.; Zúñiga, R.; Matiacevich, S. Comparing the effectiveness of natural and synthetic emulsifiers on oxidative and physical stability of avocado oil-based nanoemulsions. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* **2017**, *44*, 159–166, doi:10.1016/j.ifset.2017.06.009.
132. Hildebrandt, E.; Nirschl, H.; Kok, R.J.; Lenewit, G. Adsorption of phospholipids at oil/water interfaces during emulsification is controlled by stress relaxation and diffusion. *Soft Matter* **2018**, *14*, 3730–3737, doi:10.1039/c8sm00005k.
133. Makievski, A.V.; Fainerman, V.B.; Miller, R.; Bree, M.; Liggieri, L.; Ravera, F. Determination of equilibrium surface tension values by extrapolation via long time approximations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1997**, *122*, 269–273, doi:10.1016/S0927-7757(96)03857-5.
134. P. Lecomte Du Noüy. An Interfacial Tensiometer for Universal Use. *The Journal of General Physiology* **1925**.
135. Lehrstuhl Strömungsmechanik & Strömungstechnik, Otto von Guericke Universität Marburg. Stoffwerte - Flüssigkeiten/Gase.

136. Escriba, P.V.; Ozaita, A.; Ribas, C.; Miralles, A.; Fodor, E.; Farkas, T.; Garcia-Sevilla, J.A. Role of lipid polymorphism in G protein-membrane interactions Nonlamellar-prone PL and peripheral protein binding to membranes. *Cell Biology* **1997**, 11375–11380.
137. Bikerman, J.J. Foams. *Applied physics and engineering* **1973**.
138. Bals, A.; Kulozik, U. The influence of the pore size, the foaming temperature and the viscosity of the continuous phase on the properties of foams produced by membrane foaming. *Journal of Membrane Science* **2003**, *220*, 5–11, doi:10.1016/S0376-7388(03)00168-6.
139. ERÇELEBI, E.A.; IBANOĞLU, E. EFFECTS OF IONIC STRENGTH ON THE FOAMING PROPERTIES OF WHEY PROTEIN ISOLATE AND EGG WHITE IN THE PRESENCE OF POLYSACCHARIDES. *Journal of Food Processing and Preservation* **2009**, *33*, 513–526, doi:10.1111/j.1745-4549.2008.00302.x.
140. Wang, Z.; Zhang, S.; Vardhanabhuti, B. Foaming Properties of Whey Protein Isolate and λ -Carrageenan Mixed Systems. *J. Food Sci.* **2015**, *80*, N1893-902, doi:10.1111/1750-3841.12940.
141. Bhakata, A.; Ruckenstein, E. *Decay of standing foams: drainage, coalescence and collapse*, 1997.
142. Li, Z.; Harbottle, D.; Pensini, E.; Ngai, T.; Richtering, W.; Xu, Z. Fundamental Study of Emulsions Stabilized by Soft and Rigid Particles. *Langmuir* **2015**, *31*, 6282–6288, doi:10.1021/acs.langmuir.5b00039.
143. Joel M. Williams, A. James Gray, Mark H. Wilkerson. Emulsion stability and rigid foams from styrene or divinylbenzene water-in-oil emulsions. *Langmuir* **1989**, 437–444.
144. Parajuli, S.; Ureña-Benavides, E.E. Fundamental aspects of nanocellulose stabilized Pickering emulsions and foams. *Advances in Colloid and Interface Science* **2022**, *299*, 102530, doi:10.1016/j.cis.2021.102530.
145. KRÜSS GmbH. Schaumverhalten von Zahnpasten. *AR279* **2016**.
146. Changqui Sun, Aya Hanasaka, Hiroshi Kashiwagi, Masaharu Ueno. Formation and characterization of phosphatidylethanolamine/ lysophosphatidylcholine mixed vesicles **1999**, 18–26.
147. Lam, S.; Velikov, K.P.; Velev, O.D. Pickering stabilization of foams and emulsions with particles of biological origin. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2014**, *19*, 490–500, doi:10.1016/j.cocis.2014.07.003.
148. N. Fuller; R.P. Rand. The Influence of Lysolipids on the Spontaneous Curvature and Bending Elasticity of Phospholipid Membranes. *Biophysical Journal* **2001**, 243–254.
149. Tomasz Bujak, Zofia Nizioł-Łukaszewska and Tomasz Wasilewski. Sodium Lauryl Sulfate vs. Sodium Coco Sulfate. Study of the Safety of Use Anionic Surfactants with Respect to Their Interaction with the Skin. *Tenside Surfactants Detergents*, 2019.

150. Okasaka, M.; Kubota, K.; Yamasaki, E.; Yang, J.; Takata, S. Evaluation of anionic surfactants effects on the skin barrier function based on skin permeability. *Pharm. Dev. Technol.* **2019**, *24*, 99–104, doi:10.1080/10837450.2018.1425885.
151. Kyadarkunte, A.; Patole, M.; Pokharkar, V. In Vitro Cytotoxicity and Phototoxicity Assessment of Acylglutamate Surfactants Using a Human Keratinocyte Cell Line. *Cosmetics* **2014**, *1*, 159–170, doi:10.3390/cosmetics1030159.
152. Chanamai, R.; Horn, G.; McClements, D.J. Influence of oil polarity on droplet growth in oil-in-water emulsions stabilized by a weakly adsorbing biopolymer or a nonionic surfactant. *JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE* **2002**, *247*, 167–176, doi:10.1006/jcis.2001.8110.
153. Capek, I. Degradation of kinetically-stable o/w emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science* **2004**, *107*, 125–155, doi:10.1016/S0001-8686(03)00115-5.
154. El-Mahrab-Robert, M.; Rosilio, V.; Bolzinger, M.-A.; Chaminade, P.; Grossiord, J.-L. Assessment of oil polarity: comparison of evaluation methods. *Int. J. Pharm.* **2008**, *348*, 89–94, doi:10.1016/j.ijpharm.2007.07.027.
155. Noritomi, H.; Tamai, S.; Saito, H.; Kato, S. Extraction of water miscible organic dyes by reverse micelles of alkyl glucosides. *Colloid Polym Sci* **2009**, *287*, 455–459, doi:10.1007/s00396-008-1988-6.
156. Moldes, A.B.; Rodríguez-López, L.; Rincón-Fontán, M.; López-Prieto, A.; Vecino, X.; Cruz, J.M. Synthetic and Bio-Derived Surfactants Versus Microbial Biosurfactants in the Cosmetic Industry: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22052371.
157. Veena T.Kelleppan, Joshua P.King, Calum S.G.Butler, Ashley P.Williams, Kellie L.Tuck, Rico F.Tabor. Heads or tails? The synthesis, self-assembly, properties and uses of betaine and betaine-like surfactants. *Advances in Colloid and Interface Science* **2021**.
158. Dapčević Hadnađev, T.; Dokić, P.; Krstonošić, V.; Hadnađev, M. Influence of oil phase concentration on droplet size distribution and stability of oil-in-water emulsions. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2013**, *115*, 313–321, doi:10.1002/ejlt.201100321.
159. *Emulgieren mit Ultraschall: KIT, Lebensmittelverfahrenstechnik*. KIT, Lebensmittelverfahrenstechnik; Freudig, B.; Behrend, O.; Schuchmann, H.P., Eds.; Behr's Verlag: Hamburg.
160. Freitas, S.; Hielscher, G.; Merkle, H.P.; Gander, B. Continuous contact- and contamination-free ultrasonic emulsification-a useful tool for pharmaceutical development and production. *Ultrasonics Sonochemistry* **2006**, *13*, 76–85, doi:10.1016/j.ultsonch.2004.10.004.
161. Rampurna, P.; Bhogi, B. Influence of an optimized non-ionic emulsifier blend on properties of oil-in-water emulsions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1999**, 233–238.

162. Wilde, P.J. Interfaces: their role in foam and emulsion behaviour. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2000**, 176–181.
163. Kanokkarn, P.; Shiina, T.; Santikunaporn, M.; Chavadej, S. Equilibrium and dynamic surface tension in relation to diffusivity and foaming properties: Effects of surfactant type and structure. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2017**, 524, 135–142, doi:10.1016/j.colsurfa.2017.04.043.
164. *Self-assembly behaviour of alkylpolyglucosides (APG) in mixed surfactant-stabilized emulsions system*; Jiang, L.C.; Basri, M.; Omar, D.; Abdul Rahman, M.B.; Salleh, A.B.; Raja Abdul Rahman, R.N.Z., Eds., 2011.
165. Savic, S.; Lukic, M.; Jaksic, I.; Reichl, S.; Tamburic, S.; Müller-Goymann, C. An alkyl polyglucoside-mixed emulsifier as stabilizer of emulsion systems: the influence of colloidal structure on emulsions skin hydration potential. *JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE* **2011**, 358, 182–191, doi:10.1016/j.jcis.2011.02.049.
166. Tasic-Kostov, M.; Pavlovic, D.; Lukic, M.; Jaksic, I.; Arsic, I.; Savic, S. Lactobionic acid as antioxidant and moisturizing active in alkyl polyglucoside-based topical emulsions: the colloidal structure, stability and efficacy evaluation. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2012**, 34, 424–434, doi:10.1111/j.1468-2494.2012.00732.x.
167. Savic, S.; Pantelic, I.; Lukic, M.; Markovic, B.; Milic, J. Behind the Alkyl Polyglucoside-based structures: Lamellar liquid crystalline and lamellar gel phases in different emulsion systems, 21–52, doi:10.1533/9781908818775.21.
168. Ghosh, S.; Coupland, J.N. Factors affecting the freeze–thaw stability of emulsions. *Food Hydrocolloids* **2008**, 22, 105–111, doi:10.1016/j.foodhyd.2007.04.013.
169. Fujiwara, J.; Iwanami, T.; Takahashi, M.; Tanaka, R.; Hatakeyama, T.; Hatakeyama, H. Structural change of xanthan gum association in aqueous solutions. *Thermochimica Acta* **1999**, 241–246.
170. IKA-Werke Germany; D-79219 Staufen/Germany. Datenblatt T 25 digital ULTRA-TURRAX®.
171. A. Berents GmbH & Co. KG. Becomix Labormischer RW 2,5 Technische Daten.
172. Hielscher Ultrasonics GmbH, DE-Teltow. Datenblatt Ultraschallprozessor UP200S.
173. Peng, H.; Wang, Y.; Jiang, R.; Li, X.; Li, R.; Zhang, L. Numerical simulation of ultrasonic field within the large-scale Al alloy melts treated by scalable sonotrodes. *AIP Advances* **2019**, 9, 95015, doi:10.1063/1.5118319.
174. Behrend, O.; Schubert, H. Influence of hydrostatic pressure and gas content on continuous ultrasound emulsification. *Ultrasonics Sonochemistry* **2001**, 2001, 271–276.
175. Bhardwaj, A.; Hartland, S. KINETICS OF COALESCENCE OF WATER DROPLETS IN WATER-IN-CRUDE OIL EMULSIONS. *Journal of Dispersion Science and Technology* **1994**, 15, 133–146, doi:10.1080/01932699408943549.

176. Feldman, S.R.; Sangha, N.; Setaluri, V. Topical corticosteroid in foam vehicle offers comparable coverage compared with traditional vehicles. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2000**, *42*, 1017–1020, doi:10.1067/mjd.2000.104892.
177. Huang, X.; Tanojo, H.; Lenn, J.; Deng, C.H.; Krochmal, L. A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, *53*, S26-38, doi:10.1016/j.jaad.2005.04.028.
178. Bar-Meir, S.; Fidder, H.; Faszczyk, M.; Bianchi Porro, G.; Sturniolo, G.C.; Mickisch, O.; Müller, R.; Greinwald, R.; Chowers, Y.; Groß, V. Budesonide Foam vs Hydrocortisone Acetate Foam in the Treatment of Active Ulcerative Proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* **2003**.
179. Marshall, J.K.; Irvine, E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* **1997**, *40*, 775–781, doi:10.1136/gut.40.6.775.
180. Fatouros, D.G.; Antimisiaris, S.G. Effect of amphiphilic drugs on the stability and zeta-potential of their liposome formulations: a study with prednisolone, diazepam, and griseofulvin. *JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE* **2002**, *251*, 271–277, doi:10.1006/jcis.2002.8432.
181. Estrada-López, E.D.; Murce, E.; Franca, M.P.P.; Pimentel, A.S. Prednisolone adsorption on lung surfactant models: insights on the formation of nanoaggregates, monolayer collapse and prednisolone spreading. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 5272–5281, doi:10.1039/C6RA28422A.
182. Taylor, K.M.G.; Morris, R.M. Thermal analysis of phase transition behaviour in liposomes. *Thermochimica Acta* **1995**, 289–301.
183. Denkov, N.D.; Marinova, K.G.; Tcholakova, S.S. Mechanistic understanding of the modes of action of foam control agents. *Advances in Colloid and Interface Science* **2014**, *206*, 57–67, doi:10.1016/j.cis.2013.08.004.
184. Ebeling, S.; Naumann, K.; Pollok, S.; Wardecki, T.; Vidal-Y-Sy, S.; Nascimento, J.M.; Boerries, M.; Schmidt, G.; Brandner, J.M.; Merfort, I. From a traditional medicinal plant to a rational drug: understanding the clinically proven wound healing efficacy of birch bark extract. *PLoS One* **2014**, *9*, e86147, doi:10.1371/journal.pone.0086147.
185. Mwiiri, F.K.; Brandner, J.M.; Daniels, R. Electrospun Bioactive Wound Dressing Containing Colloidal Dispersions of Birch Bark Dry Extract. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, doi:10.3390/pharmaceutics12080770.
186. Vater, C.; Bosch, L.; Mitter, A.; Göls, T.; Seiser, S.; Heiss, E.; Elbe-Bürger, A.; Wirth, M.; Valenta, C.; Klang, V. Lecithin-based nanoemulsions of traditional herbal wound healing agents and their effect on human skin cells. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2022**, *170*, 1–9, doi:10.1016/j.ejpb.2021.11.004.

-
187. Rott, C. *Herstellung und Charakterisierung betulinhaltiger Zubereitungen für berührungsempfindliche Haut*. Dissertation, 2016.
188. Kamau, F. *Development and Characterization of Electrospun Wound Dressings Containing Birch Bark Extract*. Dissertation, 2020.
189. M. Grysko; R. Daniels. Evaluation of the mechanism of gelation of an oleogel based on a triterpene extract from the outer bark of birch.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 Fettsäurekomposition (% m/m) von PC aus verschiedenen Quellen [12]	4
Tabelle 2-2 Auflistung zugelassener parenteraler Emulsionen auf Phospholipid-Basis;.....	10
Tabelle 3-1 Hauptbestandteile der verwendeten Phospholipid-Typen	28
Tabelle 3-2 Verwendete Chemikalien und Hilfsstoffe.....	29
Tabelle 3-3 Verwendetes Verbrauchsmaterial	31
Tabelle 3-4 Verwendete Geräte.....	33
Tabelle 3-5 Verwendete Software	35
Tabelle 3-6 Spezifikation des Rheometers für die durchgeführten Messungen.....	47
Tabelle 3-7 Schrittweiser Ablauf der Rotationmessungen.....	47
Tabelle 4-1 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Native LPC-Komponente + native Mischkomponente.....	61
Tabelle 4-2 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Native LPC-Komponente + hydrierte Mischkomponente.....	64
Tabelle 4-3 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Hydrierte LPC-Komponente + native Mischkomponente.....	66
Tabelle 4-4 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Hydrierte LPC-Komponente + hydrierte Mischkomponente.....	68
Tabelle 4-5 Entwicklung der Schaumstruktur von reinen hLPC + hPC Dispersionen.....	70
Tabelle 4-6 Zusammensetzung der Phospholipid-Premixes der Kategorie: Native LPC-Komponente + hydrierte LPC-Komponente	70
Tabelle 4-7 Vergleich der Anfangs- und Endstruktur von Schäumen aus den Premixes 37 und 38 sowie den entsprechenden reinen LPC90 bzw. LPC20 Ansätzen.....	72
Tabelle 4-8 Eigenschaften der verwendeten Öle	80
Tabelle 4-9 Zusammensetzung der auf einer Phospholipid-Lösung basierenden Emulsionsansätze 1-6	82
Tabelle 4-10 Zusammensetzung der auf Premix 6 basierenden Emulsionsansätze 7-12	85
Tabelle 4-11 Zusammensetzung der auf Premix 19 basierenden Emulsionsansätze 13-18 ..	87
Tabelle 4-12 Zusammensetzung der auf Premix 38 basierenden Emulsionsansätze 19-24 ..	89
Tabelle 4-13 Übersicht der Schaumhöhen- und Schaumstrukturanalyse der Emulsionen 15 und 21 sowie der zugrundeliegenden Premixes	91
Tabelle 4-14 Tröpfchengrößen der Metolose-Emulsionen und der zugrundeliegenden Emulsion 21	105
Tabelle 4-15 Zusammensetzung der verglichenen Emulsionsansätze.....	109
Tabelle 4-16 Tröpfchengrößen einer Emulsion an verschiedenen Zeitpunkten während der Homogenisierung mit Hilfe des Ultraschallprozessors	127

Tabelle 7-1 Ergebnisse der Dichtevermessung von Wasser, Luft und Tensidlösungen bei 25 °C	167
Tabelle 7-2 Ergebnisse der Dichtevermessung ausgewählter Phospholipid-Premixes bei 25 °C	167
Tabelle 7-3 Ergebnisse der Dichtevermessung ausgewählter Phospholipid-Emulsionen bei 25 °C	167
Tabelle 7-4 Zusammensetzung der entwickelten Emulsion	170

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1 Grundstruktur eines Diacyl-Phospholipids sowie typische Alkohol-Kopfgruppen	3
Abbildung 2-2 Modifikation von nativem Phosphatidylcholin (PC) mit Hilfe des Enzyms Phospholipase A2	5
Abbildung 2-3 Möglichkeiten der enzymatischen Modifikation von natürlichen Phospholipiden [20].....	6
Abbildung 2-4 Aggregationsmodi von Phospholipiden mit zylindrischer Form;	7
Abbildung 2-5 Schematische Darstellung eines typischen Differentialthermogramms für den Phasenübergang von DPPC-basierten Lipiddoppelschichten;	8
Abbildung 2-6 Aggregationsmodi von Phospholipiden mit konischer Form;.....	9
Abbildung 2-7 Instabilitäten von Emulsionen	13
Abbildung 2-8 Einfluss des Flüssigkeitsgehalts auf die Struktur von Schäumen;	21
Abbildung 2-9 Struktur von idealen trockenen Schäumen nach Plateau;.....	22
Abbildung 2-10 Schematische Darstellung des Gibbs-Marangoni-Effekts; (1.) Annäherung von zwei benachbarten Gasblasen, (2.) ausgedehnte, dünne Lamelle, (3.) Separierung der Gasblasen durch den Einstrom von Tensidmolekülen und Flüssigkeit [92].....	23
Abbildung 3-1 Aufbau des Labor-Homogenisier-Mischers BECOMIX RW 2,5	37
Abbildung 3-2 Schematische Darstellung des Aufschäumprozesses des DFA100; adaptiert nach [127]	39
Abbildung 3-3 Schematische Darstellung der Schaumhöhendetektion des DFA100; adaptiert nach [127]	40
Abbildung 3-4 Schematische Darstellung des Messprinzips der Schaumstrukturanalyse des DFA100	41
Abbildung 3-5 Schemazeichnung des Aufbaus der Screening-Methode zur Schaumcharakterisierung.....	42
Abbildung 3-6 Aufbau der Apparatur (links) sowie Säulen während einer Messung vor schwarzem Hintergrund (rechts).....	43
Abbildung 3-7 Klassen-Einordnung von Schaumstrukturen mit Hilfe des Scores.....	44
Abbildung 3-8 Temperaturverlauf im Kühl-Brutschrank über 24 Stunden	48
Abbildung 4-1 Schaumstruktur in Abhängigkeit der Herstellungstemperatur.....	51
Abbildung 4-2 LPC 90-Lösungen mit 0,10 % / 0,25 % / 0,50 % / 1,00 % / 2,00 % / 3,00 % / 4,00 % / 5,00 %	52
Abbildung 4-3 Rheogramm der wässrigen LPC90 Lösungen.....	53
Abbildung 4-4 Konzentrationsabhängiger Übergang von linearviskosem zu pseudoplastischem Fließverhalten und einsetzende Thixotropie bei LPC20 Dispersionen ab einer Konzentration von 2,00 %.....	53

Abbildung 4-5 Rheogramm der aller betrachteten wässrigen LPC20 Dispersionen	54
Abbildung 4-6 Dynamische Viskosität aller Ansätze bei 1000 s^{-1} und $25 \text{ }^\circ\text{C}$	54
Abbildung 4-7 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Gesamthöhe aufgeschäumter LPC90 Lösungen	55
Abbildung 4-8 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Gesamthöhe aufgeschäumter LPC20 Dispersionen	56
Abbildung 4-9 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Schaumstruktur aufgeschäumter LPC90 Lösungen	57
Abbildung 4-10 Zeitlicher Verlauf (0 s, 150 s, 300 s) der Schaumstruktur aufgeschäumter LPC20 Dispersionen	58
Abbildung 4-11 Schaumstrukturbilder aller untersuchten Phospholipidsysteme im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)	59
Abbildung 4-12 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 1-9 im zeitlichen Verlauf.....	62
Abbildung 4-13 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 1-9 im zeitlichen Verlauf.....	63
Abbildung 4-14 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Premix 6; 40x	63
Abbildung 4-15 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 10-18 im zeitlichen Verlauf.....	64
Abbildung 4-16 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 10-18 im zeitlichen Verlauf.....	65
Abbildung 4-17 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 19-24 im zeitlichen Verlauf.....	66
Abbildung 4-18 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 19-24 im zeitlichen Verlauf.....	67
Abbildung 4-19 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Premix 19; 40x	68
Abbildung 4-20 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 25-30 im zeitlichen Verlauf.....	69
Abbildung 4-21 Schaumstrukturparameter der aufgeschäumten Premixes 25-30 im zeitlichen Verlauf.....	69
Abbildung 4-22 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 31-39 im zeitlichen Verlauf.....	71
Abbildung 4-23 Gesamthöhe der aufgeschäumten Premixes 31-39 im zeitlichen Verlauf.....	72
Abbildung 4-24 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von getrocknetem Schaum aus Premix 38; 20x	73
Abbildung 4-25 Aufschäumverhalten von (a) Premix 38 + 10,0 % MCT und (b) Premix 38 + 10,0 % MCT + 0,5 % SLES; jeweils 0 s, 60 s und 300 s nach Beendigung des Aufschäumprozesses	75
Abbildung 4-26 Aufschäumverhalten von Premix 38 und Premix 38 + 10,0 % MCT \pm 0,50 % SLES	75
Abbildung 4-27 Gesamtvolumen der aufgeschäumten Tensid-Ansätze zum Zeitpunkt t_0	77

Abbildung 4-28 Zeitlicher Verlauf des Gesamt-, Schaum- und Flüssigkeitsvolumens am Beispiel der aufgeschäumten Ansätze mit einer Tensidkonzentration von 0,50 %	78
Abbildung 4-29 Farblich codierte Darstellung des Scores zur Charakterisierung der Schaumstruktur wässriger Tensidlösungen	78
Abbildung 4-30 Aufschäumverhalten einer Phospholipid-Emulsion mit unterschiedlichen Ölphasenanteilen	80
Abbildung 4-31 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 1-6 im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)	83
Abbildung 4-32 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 1-6 erzeugten Schäumen	84
Abbildung 4-33 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 7-12 im zeitlichen Verlauf...	85
Abbildung 4-34 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 7-12 erzeugten Schäumen	86
Abbildung 4-35 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 12-18 im zeitlichen Verlauf.	87
Abbildung 4-36 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 13-18 erzeugten Schäumen	88
Abbildung 4-37 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsionen 19-24 im zeitlichen Verlauf.	90
Abbildung 4-38 Zeitlicher Verlauf der Strukturparameter von aus den Emulsionen 19-24 erzeugten Schäumen	91
Abbildung 4-39 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Emulsionsansätzen mit (a) dünnflüssigem Paraffin, (b) Mittelkettigen Triglyceriden und (c) Rizinusöl als Ölphase; 20 – 40x	93
Abbildung 4-40 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse; sortiert nach der Art der Ölphase	94
Abbildung 4-41 Optische Beurteilung der Emulsionsproben über einen Zeitraum von 8 Wochen. Grün = kein bis kaum Aufrahmen erkennbar; Orange = deutliches Aufrahmen / Rekonstitution durch Invertieren möglich; Rot = Rekonstituieren durch Invertieren nicht möglich.....	95
Abbildung 4-42 Zeitliche Entwicklung der extrapolierten Gleichgewichtsoberflächenspannung	97
Abbildung 4-43 Extrapolierte Gleichgewichtsoberflächenspannung der Phospholipid-stabilisierten Emulsionen sowie ihrer Vorstufen; $n=5 \pm$ Standardabweichung.....	98
Abbildung 4-44 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von aus einem Laurylglucosidhaltigen (0,50 %)	99
Abbildung 4-45 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von aus Premix 38 generierten Schaumstrukturen; 20x.....	99
Abbildung 4-46 Rheogramm der Amaze XT-haltigen Emulsionsansätze	101

Abbildung 4-47 Rheogramm der CEROGA-haltigen Emulsionsansätze	101
Abbildung 4-48 Rheogramm der Metolose-haltigen Emulsionsansätze	101
Abbildung 4-49 Gesamthöhe der untersuchten Emulsionsansätze im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s)	102
Abbildung 4-50 Schaumstruktur der Emulsionsansätze im zeitlichen Verlauf (0 s, 150 s, 300 s).....	103
Abbildung 4-51 Zusammenhang zwischen der initialen Schaumstruktur und der dynamischen Viskosität; grün = Ausgangsemulsion ohne viskositätserhöhende Zusätze, rot = Xanthangummi-Ansätze, blau = Metolose-Ansätze	103
Abbildung 4-52 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der Emulsionen mit viskositätserhöhenden Zusätzen	104
Abbildung 4-53 Rheogramm der Laurylalkohol- und Montanov L-haltigen Emulsionsansätze	106
Abbildung 4-54 Aufschäumexperimente der Laurylalkohol- und Montanov L-haltigen Emulsionsansätze	107
Abbildung 4-55 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der Emulsionen mit Alkylalkohol-haltigen Co-Tensid-Gemischen; rot = Ausgangsemulsion, blau = Laurylalkohol-Emulsion, grün = Montanov L-Emulsion.....	108
Abbildung 4-56 Aufschäumverhalten der LPC90- und LPC80-Emulsionsvarianten im Vergleich;	109
Abbildung 4-57 Volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der LPC90- (rot) und LPC80-Emulsionsvarianten (grün) im Vergleich	110
Abbildung 4-58 Äquivalenztest der Gesamthöhe ($h(t_0)$, $h(t_{150})$, $h(t_{300})$); Grenzen beziehen sich auf den Messwert der Referenzemulsion; Fehlerbalken entsprechen dem 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertwertes der LPC80-haltigen Emulsion	111
Abbildung 4-59 Äquivalenztest des Bubble Count zu den Zeitpunkten t_0 , t_{150} und t_{300} ; Grenzen beziehen sich auf den Messwert der Referenzemulsion; Fehlerbalken entsprechen dem 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertwertes der LPC80-haltigen Emulsion	111
Abbildung 4-60 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Raumtemperatur gelagerten Proben	113
Abbildung 4-61 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten Proben.....	113
Abbildung 4-62 Volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten Proben; Violett = 12 Wochen ...	113
Abbildung 4-63 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Raumtemperatur.....	114

Abbildung 4-64 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion während 24-wöchiger Lagerung bei Raumtemperatur.....	115
Abbildung 4-65 Drainageverhalten der aufgeschäumten Emulsion während 24-wöchiger Lagerung bei Raumtemperatur.....	116
Abbildung 4-66 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion während einer Lagerdauer von	116
Abbildung 4-67 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion während einer Lagerdauer von	117
Abbildung 4-68 Drainageverhalten der aufgeschäumten Emulsion während einer Lagerdauer von	117
Abbildung 4-69 Ausfällung in der Emulsion mit Amaze XT Zusatz nach 24 Wochen	118
Abbildung 4-70 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Raumtemperatur gelagerten Proben mit Xanthangummi	119
Abbildung 4-71 Volumenbasierte Tröpfchengrößenverteilung der bei Raumtemperatur gelagerten Proben mit Xanthangummi; Orange = 24 Wochen.....	119
Abbildung 4-72 Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) gelagerten gelagerten Proben mit Xanthangummi	120
Abbildung 4-73 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur	121
Abbildung 4-74 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur.....	122
Abbildung 4-75 Drainageverhalten der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-12 Wochen bei Raumtemperatur	122
Abbildung 4-76 Gesamthöhe der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C)	123
Abbildung 4-77 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C).....	124
Abbildung 4-78 Schaumstruktur der Emulsion mit Xanthangummi 300 s nach Beendigung des Aufschäumprozesses; Lagerung bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C); (a) nach 12 Wochen, (b) nach 24 Wochen.....	125
Abbildung 4-79 Schaumstrukturanalyse der aufgeschäumten Emulsion mit Xanthangummi nach einer Lagerdauer von 1-24 Wochen bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C).....	125
Abbildung 4-80 Tröpfchengrößenanalyse der Teilschritte der Emulsionsansätze; (a) Premix, (b) Vorhomogenisierungsschritt 1, (c) Vorhomogenisierungsschritt 2, (d) finale Emulsion; grün = 250 g Herstellungsprozess, rot = 1000 g Herstellungsprozess	128

Abbildung 4-81 Betrachtung des finalen Homogenisierungsschrittes (Ultraschallprozessor, 50 % Amplitude, 0,5 Zyklus); (a) Bearbeitungsdauer 5 min (b) Bearbeitungsdauer 6 min, (c) Bearbeitungsdauer 7 min; grün = 250 g Herstellungsprozess, rot = 1000 g Herstellungsprozess.....	129
Abbildung 4-82 Vergleich der Ergebnisse der Tröpfchengrößenanalyse der verschiedenen Ansatzgrößen.....	130
Abbildung 4-83 Aufschäumverhalten von verschiedenen Ansatzgrößen einer Emulsion im Vergleich.....	131
Abbildung 4-84 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer PSP-haltigen Phospholipidemulsion; 20x.....	132
Abbildung 4-85 Tröpfchengrößenanalyse einer Emulsion vor und nach der Einarbeitung von PSP.....	133
Abbildung 4-86 Aufschäumverhalten einer PSP-haltigen Phospholipidemulsion im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz.....	134
Abbildung 4-87 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer TAA-haltigen Phospholipidemulsion; 20x.....	135
Abbildung 4-88 Tröpfchengrößenanalyse einer TAA-haltigen Emulsion im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz.....	135
Abbildung 4-89 Aufschäumverhalten einer TAA-haltigen Phospholipid-Emulsion im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz.....	136
Abbildung 4-90 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer TE-haltigen (0,02 %) Phospholipidemulsion; 20x.....	138
Abbildung 4-91 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer TE-haltigen (0,2 %) Phospholipidemulsion; 20x.....	138
Abbildung 4-92 Tröpfchengrößenanalyse von TE-haltigen Emulsionen im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz.....	139
Abbildung 4-93 Aufschäumverhalten von TE-haltigen Phospholipidemulsionen im Vergleich zur wirkstofffreien Referenz.....	140
Abbildung 7-1 Aufnahmen der eingelagerten Emulsionen ohne Xanthangummi bei Raumtemperatur (RT) und bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) nach 1-24 Wochen Lagerdauer.....	168
Abbildung 7-2 Aufnahmen der eingelagerten Emulsionen mit Xanthangummi bei Raumtemperatur (RT) und bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) nach 1-24 Wochen Lagerdauer.....	168
Abbildung 7-3 Stabile Phospholipid-Emulsionen mit PSP (links), TAA (mittig), TE 0,02 % (rechts).....	169
Abbildung 7-4 Ausgelagerte Agglomerate in einer Phospholipid-Emulsion mit 0,2 % TE.....	169

7 Anhang

7.1 Dichte Messwerte zur Ermittlung der Oberflächenspannung mittels Profilanalyse-Tensiometrie

Die Ermittlung aller Dichten erfolgte mit Hilfe eines DMA 4500 Biegeschwinger-Dichtemessgerätes (n=5).

Tabelle 7-1 Ergebnisse der Dichtevermessung von Wasser, Luft und Tensidlösungen bei 25 °C

Substanz	Dichte [g/cm³]	Literaturwert [g/cm³] [135]
<i>Luft</i>	0,00116	0,001168
<i>Wasser, gereinigt</i>	0,99707	0,99705
<i>LAPB-Lösung (0,50 %)</i>	0,99738	-
<i>LG-Lösung (0,50 %)</i>	0,99753	-

Tabelle 7-2 Ergebnisse der Dichtevermessung ausgewählter Phospholipid-Premixes bei 25 °C

Formulierung	Dichte [g/cm³]
<i>LPC90-Lösung (4,00 %)</i>	1,00260
<i>Premix 6 (LPC90+PL90G)</i>	0,99750
<i>Premix 19 (LPC20+PL90G)</i>	0,99718
<i>Premix 38 (LPC90+LPC20)</i>	0,99740
<i>Premix 19 + LG (0,50 %)</i>	0,99757
<i>Premix 38 + LG (0,50 %)</i>	0,99780

Tabelle 7-3 Ergebnisse der Dichtevermessung ausgewählter Phospholipid-Emulsionen bei 25 °C

Formulierung	Dichte [g/cm³]
<i>Emulsion 19</i>	0,98079
<i>Emulsion 21</i>	0,99209
<i>Emulsion 22</i>	0,99214
<i>Emulsion 23</i>	0,99507

7.2 Fotoaufnahmen der eingelagerten Zubereitungen

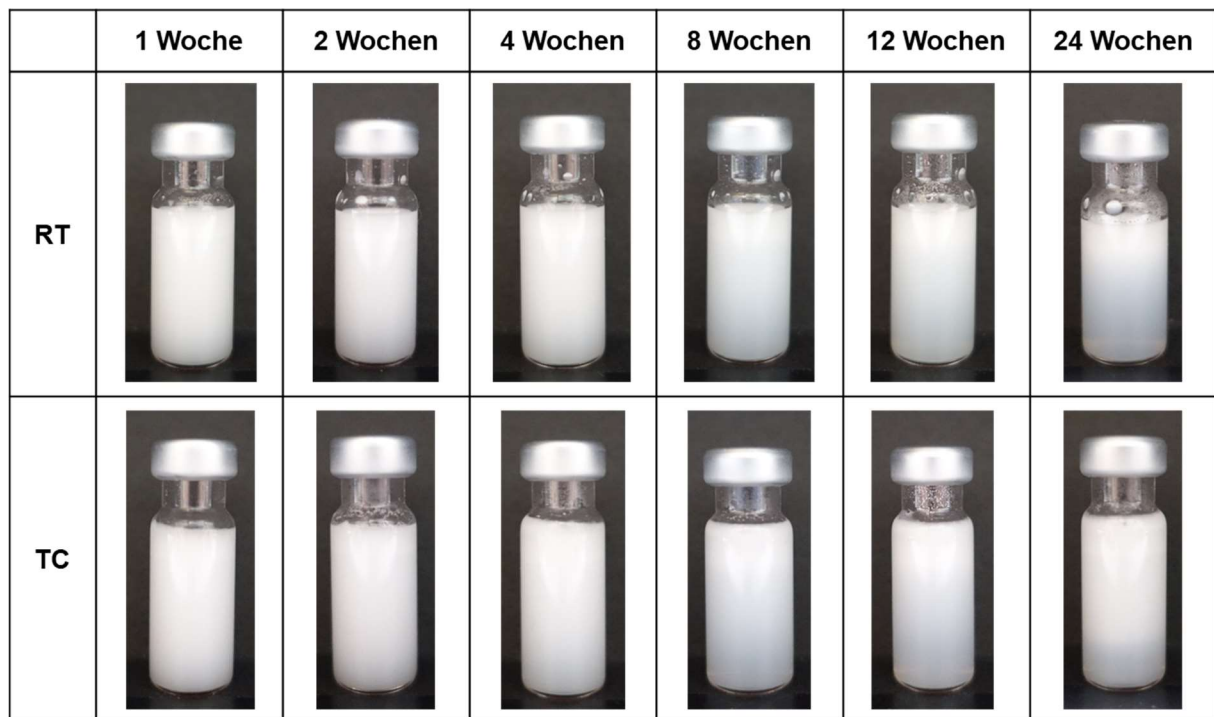


Abbildung 7-1 Aufnahmen der eingelagerten Emulsionen ohne Xanthangummi bei Raumtemperatur (RT) und bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) nach 1-24 Wochen Lagerdauer

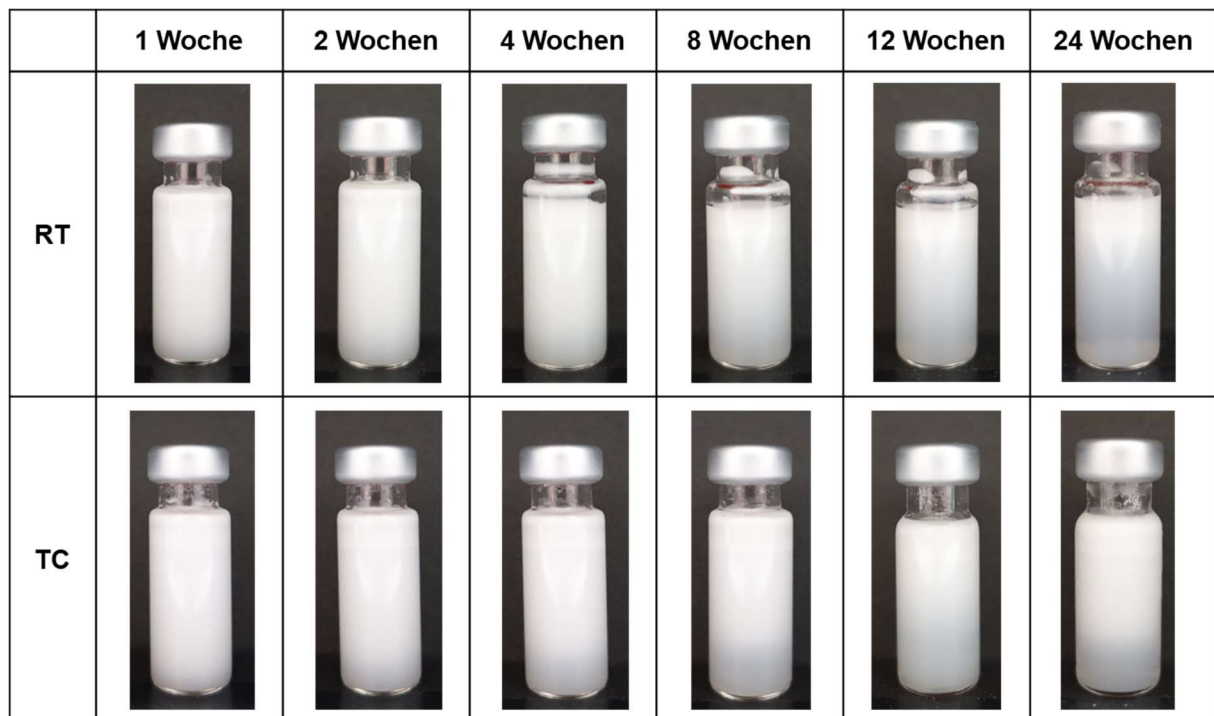


Abbildung 7-2 Aufnahmen der eingelagerten Emulsionen mit Xanthangummi bei Raumtemperatur (RT) und bei Wechseltemperaturbelastung (-5/40 °C) nach 1-24 Wochen Lagerdauer

7.3 Fotoaufnahmen der wirkstoffhaltigen Zubereitungen



Abbildung 7-3 Stabile Phospholipid-Emulsionen mit PSP (links), TAA (mittig), TE 0,02 % (rechts)



Abbildung 7-4 Ausgelagerte Agglomerate in einer Phospholipid-Emulsion mit 0,2 % TE

7.4 Vollständige Rezeptur der optimierten Basisformulierung

Tabelle 7-4 Zusammensetzung der entwickelten Emulsion

Inhaltsstoff	Anteil
<i>Lipoid P LPC 90</i>	0,1125 %
<i>Lipoid S LPC 20-3</i>	0,3375 %
<i>Plantacare 1200 UP</i>	0,45 %
<i>Kollisolv MCT 70</i>	10,0 %
<i>gereinigtes Wasser</i>	89,1 %

7.5 Ergebnisse der statistischen Tests

Statistische Unterschiede zwischen mehr als zwei Mittelwerten wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (one-way ANOVA) mit anschließendem Tukey's Multiple-Vergleichstest bewertet. Signifikante Unterschiede wurden wie folgt mit Sternchen (*) gekennzeichnet: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,0001$; ns nicht signifikant.

Ergebnisse der Vermessung der Oberflächenspannung mittels Profilanalyse-Tensiometries

Number of families	1			
Number of comparisons per family	28			
Alpha	0.05			
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
LG 0.5% vs. LAPB 0.5 %	0.7520	Yes	**	0.0061
LG 0.5% vs. Premix 38	-8.888	Yes	****	<0.0001
LG 0.5% vs. LG 0.5 % + Premix 38	-0.4396	No	ns	0.2830
LG 0.5% vs. Emulsion 19	-2.404	Yes	****	<0.0001
LG 0.5% vs. Emulsion 21	-0.09840	No	ns	0.9994
LG 0.5% vs. Emulsion 22	-2.170	Yes	****	<0.0001
LG 0.5% vs. Emulsion 23	-0.3086	No	ns	0.7033
LAPB 0.5 % vs. Premix 38	-9.640	Yes	****	<0.0001
LAPB 0.5 % vs. LG 0.5 % + Premix 38	-1.192	Yes	****	<0.0001
LAPB 0.5 % vs. Emulsion 19	-3.156	Yes	****	<0.0001
LAPB 0.5 % vs. Emulsion 21	-0.8504	Yes	**	0.0014
LAPB 0.5 % vs. Emulsion 22	-2.922	Yes	****	<0.0001
LAPB 0.5 % vs. Emulsion 23	-1.061	Yes	****	<0.0001
Premix 38 vs. LG 0.5 % + Premix 38	8.448	Yes	****	<0.0001
Premix 38 vs. Emulsion 19	6.484	Yes	****	<0.0001
Premix 38 vs. Emulsion 21	8.789	Yes	****	<0.0001
Premix 38 vs. Emulsion 22	6.718	Yes	****	<0.0001
Premix 38 vs. Emulsion 23	8.579	Yes	****	<0.0001
LG 0.5 % + Premix 38 vs. Emulsion 19	-1.964	Yes	****	<0.0001
LG 0.5 % + Premix 38 vs. Emulsion 21	0.3412	No	ns	0.5925
LG 0.5 % + Premix 38 vs. Emulsion 22	-1.730	Yes	****	<0.0001
LG 0.5 % + Premix 38 vs. Emulsion 23	0.1310	No	ns	0.9961
Emulsion 19 vs. Emulsion 21	2.305	Yes	****	<0.0001
Emulsion 19 vs. Emulsion 22	0.2338	No	ns	0.9039
Emulsion 19 vs. Emulsion 23	2.095	Yes	****	<0.0001
Emulsion 21 vs. Emulsion 22	-2.072	Yes	****	<0.0001
Emulsion 21 vs. Emulsion 23	-0.2102	No	ns	0.9426
Emulsion 22 vs. Emulsion 23	1.861	Yes	****	<0.0001

Aufschäumverhalten von Phospholipid-Emulsionen mit und ohne Zusatz eines Co-Tensids

a) Gesamthöhe nach 0 Sekunden

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT	1.900	No	ns	0.2442
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT + SLES	-1.700	No	ns	0.3082
Premix 5 + MCT vs. Premix 5 + MCT + SLES	-3.600	Yes	*	0.0322

b) Gesamthöhe nach 150 Sekunden

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT	8.467	Yes	**	0.0040
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT + SLES	3.100	No	ns	0.1992
Premix 5 + MCT vs. Premix 5 + MCT + SLES	-5.367	Yes	*	0.0327

c) Gesamthöhe nach 300 Sekunden

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT	16.70	Yes	**	0.0025
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT + SLES	7.800	No	ns	0.0723
Premix 5 + MCT vs. Premix 5 + MCT + SLES	-8.900	Yes	*	0.0445

d) Bubble Count nach 0 Sekunden

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT	80.67	Yes	***	0.0003
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT + SLES	-1.333	No	ns	0.9888
Premix 5 + MCT vs. Premix 5 + MCT + SLES	-82.00	Yes	***	0.000

e) Bubble Count nach 150 Sekunden

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT	72.00	Yes	****	<0.0001
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT + SLES	16.67	No	ns	0.0621
Premix 5 + MCT vs. Premix 5 + MCT + SLES	-55.33	Yes	***	0.0002

f) Bubble Count nach 300 Sekunden

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT	91.67	Yes	*	0.0131
Premix 38 vs. Premix 5 + MCT + SLES	56.00	No	ns	0.0923
Premix 5 + MCT vs. Premix 5 + MCT + SLES	-35.67	No	ns	0.3002