

Einfluss von  
Cyclodextrinen  
auf HPMC-stabilisierte  
Öl-in-Wasser-Emulsionen

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von

Patrick Rother

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2009

Dekan: Prof. Dr. Lars Wesemann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf Daniels

2. Berichterstatter: Dr. habil. Reinhard Miller

Meiner Familie

und meinen Freunden

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet



*What we know is a drop. What we don't know is an ocean.*

*Isaac Newton*



*If I have seen a little further it is by standing on the shoulders of giants. Isaac Newton*

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels, ohne dessen fortlaufende Unterstützung dieses Promotionsvorhaben nicht zu einem guten Abschluss hätte führen können, für die gelungene Zusammenarbeit während der zurückliegenden Jahre und dafür, dass er den Zusammenhalt unter seinen Doktoranden z.B. durch verschiedene Treffen aktiv gefördert hat.

Ich danke Herrn Dr. habil. Reinhard Miller für die unkomplizierte Absprache und die rasche Umsetzung in Form der Anfertigung des Zweitgutachtens.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen, die mir durch Ihren Rat, Ihre Freundschaft und Ihre tatkräftige Unterstützung eine erfolgreiche Arbeit erst ermöglicht haben. Dies sind neben Herrn Prof. Dr. Martin A. Wahl, Herrn PD Dr. habil. Karl G. Wagner, Herrn Roland Walker, Herrn Klaus Weyhing, Frau Martina Brenn, Frau Renate Beer und Frau Dagmar Thumm vor allem meine lieben Mitdoktorandinnen und -doktoranden Abebe Endale, Stefanie Christian, Ronny Grützmann, Martin Maus, Jutta Braun, Ragna Wischumerski, Khaled Hussein, Stephan Maurath, Cornelia Witt, Alexandra Baltisberger, Sandra Barisch, Barbara Kannen, Carsten Döhling, Philipp Metzger, Marta Grysko, Dominique Lunter, Michael Rottke und Annina Horst: Ich danke Euch, dass ich so bleiben durfte, wie ich bin.

Ich danke meiner Familie, besonders meinen Eltern Brigitte und Helmut und meinen Geschwistern Ronald und Regina sowie meinen vielen guten Freunden, allen voran Herrn Dr. Johannes Wengst, für die jahrelange Unterstützung in guten und in schlechten Zeiten, ohne die mein erfolgreicher Abschluss von Schule, Studium und Promotion niemals möglich gewesen wäre.

Ich danke auch allen Apothekern, die mich auf meinem beruflichen Weg unterstützt haben: Bernhard Salzer, Dr. Ulrich Weißenborn, Dr. Klaus Schaefer, Dr. Wolfgang Mück, Dr. Jochen Vetter, Jürgen Baumann, Susanne und Andreas Schneider, Dr. Markus Wiedmann  
Mein Dank gilt auch den Firmen Roquette frères, die mich mit Hydroxypropylbetacyclodextrin (Kleptose HPB) versorgte, Henkel KGaA, die mir zahlreiche kosmetische Öle sowie einige Verdicker überließ und Goldschmidt GmbH für die freundliche Überlassung einer größeren Menge Tegosoft OS (2-Ethylhexylstearat).

Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit:

Tagungsbeiträge:

Rother, P., Daniels, R.: Cyclodextrin-lipid interactions and their role in co-stabilizing surfactant-free oil-in-water emulsions containing HPMC (Poster), 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, and Pharmaceutical Technology, Barcelona/Spain (2008)

Rother, P., Daniels, R.: Influence of HP $\beta$ CD on bulk and interfacial rheology of o/w-emulsions stabilized with HPMC (Poster), DPhG Jahrestagung und Joint Meeting, Bonn (2008)

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b> .....	<b>5</b>
2.1.	Charakteristika von O/W-Emulsionen .....	5
2.2.	Kurzcharakteristik einiger Rezepturkomponenten der O/W-Emulsionen .....	7
2.2.1.	<i>Hydroxypropylmethylcellulose</i> .....	7
2.2.2.	<i>Cyclodextrine</i> .....	8
2.2.2.1.	Betacyclodextrin .....	8
2.2.2.2.	Hydroxypropylbetacyclodextrin .....	9
2.3.	HPMC als Polymeremulgator .....	10
2.4.	HPBCD-Lipid-Einschlussverbindungen als grenzflächenaktive Komplexe .....	15
2.5.	Einflüsse von Rezepturkomponenten auf Dispersitätsgrad, Stabilität und Visko- Elastizität von Emulsionen.....	17
2.6.	Beziehung zwischen Grenzflächenverhalten und Emulsionseigenschaften .....	26
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>30</b>
3.1.	Materialien .....	30
3.1.1.	<i>Verwendete HPMC-Typen</i> .....	30
3.1.2.	<i>Verwendete Cyclodextrin-Typen</i> .....	30
3.1.3.	<i>Verwendete Lipide</i> .....	30
3.1.4.	<i>Weitere verwendete Substanzen</i> .....	31
3.2.	Methoden.....	32
3.2.1.	<i>Statistische Versuchsplanung</i> .....	32
3.2.1.1.	Allgemeine Einführung .....	32
3.2.1.2.	Besonderheiten und Vorzüge des Central-Composite-Designs .....	34
3.2.1.3.	Desirability Function .....	37
3.2.2.	<i>Charakterisierung der O/W-Grenzfläche</i> .....	38
3.2.2.1.	Dynamische Grenzflächenspannung .....	38
3.2.2.1.1.	Dichtebestimmung mit dem Biegeschwingermessgerät .....	42
3.2.2.2.	Grenzflächendilatationselastizität .....	42
3.2.2.3.	Grenzflächendilatationsviskosität .....	43
3.2.3.	<i>Herstellungsmethoden</i> .....	44
3.2.3.1.	Herstellung von HPMC-Lösungen .....	44
3.2.3.2.	Herstellung von Emulsionen mit dem Ultra-Turrax .....	44
3.2.3.3.	Herstellung von Emulsionen mit dem Labormischer .....	45
3.2.4.	<i>Lagerbedingungen für die (beschleunigte) Stabilitätsprüfung der Emulsionen</i> .....	46
3.2.5.	<i>Charakterisierung der O/W-Emulsionen</i> .....	47
3.2.5.1.	Tröpfchengrößenverteilung .....	47
3.2.5.1.1.	Laserdiffraktometrie.....	47
3.2.5.1.2.	Mikroskopische Kontrolluntersuchungen .....	47
3.2.5.2.	Rheologische Eigenschaften .....	47
3.2.5.2.1.	Scherrheologie .....	47

3.2.5.2.1.1.	Bestimmung der Fließgrenze.....	48
3.2.5.2.2.	Oszillationsrheologie .....	48
3.2.5.2.2.1.	Bestimmung des Verlustwinkels .....	48
3.2.5.2.2.2.	Bestimmung der Komplexen Viskosität .....	49
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>51</b>
4.1.	Phasengrenzflächenverhalten .....	51
4.1.1.	<i>Grenzflächenverhalten von HPMC.....</i>	<i>51</i>
4.1.2.	<i>Grenzflächenverhalten von Cyclodextrinen.....</i>	<i>53</i>
4.1.3.	<i>Grenzflächenverhalten von Systemen bestehend aus HPBCD und HPMC .....</i>	<i>62</i>
4.1.4.	<i>Einfluss von HPMC auf die Visko-Elastizität von Grenzflächen.....</i>	<i>62</i>
4.1.5.	<i>Einfluss von HPBCD auf die Visko-Elastizität von Grenzflächen.....</i>	<i>68</i>
4.1.6.	<i>Einflüsse von komplexen Rezepturen auf die Visko-Elastizität von Grenzflächen</i>	<i>70</i>
4.2.	Einflüsse der Rezeptur auf die galenischen Eigenschaften der hergestellten O/W-Systeme.....	73
4.2.1.	<i>Einflüsse von <math>\beta</math>-CD und HPMC auf die galenischen Eigenschaften von O/W-Emulsionen.....</i>	<i>73</i>
4.2.1.1.	Rezeptureinflüsse auf die Tröpfchengröße von Emulsionen	74
4.2.1.1.1.	Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die Dispergiertgüte .....	74
4.2.1.1.2.	Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die Breite der Tropfengrößenverteilung.....	75
4.2.1.2.	Rezeptureinflüsse auf die Emulsionsstabilität	76
4.2.1.2.1.	Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die Lagerstabilität der Emulsionen .....	76
4.2.1.3.	Rezeptureinflüsse auf die Visko-Elastizität von Emulsionen	76
4.2.1.3.1.	Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die komplexe Viskosität von verdickten Emulsionen .....	76
4.2.1.3.2.	Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf den Verlustwinkel von verdickten Emulsionen .....	78
4.2.1.3.3.	Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf das Verhältnis Verlustwinkel zu Viskosität von verdickten Emulsionen .....	78
4.2.2.	<i>Einflüsse von HPBCD und HPMC auf die galenischen Eigenschaften von O/W-Emulsionen.....</i>	<i>80</i>
4.2.2.1.	Rezeptureinflüsse auf die Tröpfchengröße von Emulsionen	80
4.2.2.1.1.	Einfluss von HPMC und HPBCD auf die Dispergiertgüte .....	80
4.2.2.1.2.	Einfluss von HPMC und HPBCD auf die Breite der Tropfengrößenverteilung.....	81
4.2.2.2.	Rezeptureinflüsse auf die Emulsionsstabilität	82
4.2.2.2.1.	Einfluss von HPMC und HPBCD auf die Lagerstabilität der Emulsionen .....	82
4.2.2.3.	Rezeptureinflüsse auf die Visko-Elastizität von Emulsionen	85
4.2.2.3.1.	Einfluss von HPMC und HPBCD auf die komplexe Viskosität von unverdickten Emulsionen ..	85
<b>5.</b>	<b>ABSCHLUSSDISKUSSION.....</b>	<b>86</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>101</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>103</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>117</b>
8.1.	Zusammensetzung der O/W-Emulsionen des 1. Central-Composite-Designs ....	117
8.2.	Zusammensetzung der O/W-Emulsionen des 2. Central-Composite-Designs ....	118

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ADSA	axisymmetric drop shape analysis
$\beta$ -CD/BCD	Betacyclodextrin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCD	Central-Composite-Design
d.h.	das heißt
et al.	et alii
HPBCD	Hydroxypropylbetacyclodextrin
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose/Hypromellose
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
log	logarithmisch
O/W	Öl-in-Wasser
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europaea
s.	siehe
S.	Seite
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
W/O	Wasser-in-Öl
z.B.	zum Beispiel

**Einheiten:**

% (m/m)	Massenprozent
% (m/V)	Prozent Masse pro Volumen des Lösungsmittels
°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
D10/D(0.1)	Tropfengröße, unterhalb derer 10 % der Verteilung liegen
D90/D(0.9)	Tropfengröße, unterhalb derer 90% der Verteilung liegen
d1/d15	Tag 1 bzw. Tag 15 nach der Herstellung
g	Gramm
Hz	Hertz
kPa	Kilopascal
l	Liter
min	Minute
mm	Millimeter
mN/m	Millinewton pro Meter
mPa*s	Millipascalsekunden
Pa	Pascal
s	Sekunden
U/min	Umdrehungen pro Minute

**Besondere Hinweise:**

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

# 1. Einleitung und Problemstellung

Arzneistoffe bedürfen zur Anwendbarkeit am oder im menschlichen Körper einer geeigneten Darreichungsform. Diese muss sowohl die physiko-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs als auch das physiologische Milieu des Applikationsortes angemessen berücksichtigen. Insbesondere wird das Ausmaß der Arzneimittelwirkung davon bestimmt, ob der Arzneistoff in ausreichendem Maße gelöst wird und ob er biologische Membranen passieren kann (Amidon et al. 1995). Die Löslichkeit in Körperflüssigkeiten erfordert hydrophile, die Penetration von Biomembranen jedoch lipophile Arzneistoffeigenschaften, womit sich diese beiden Anforderungen diametral widersprechen. Daher muss in der Praxis ein Kompromiss geschlossen werden, um eine ausreichende Zufuhr des Arzneistoffs an den Wirkort zu erreichen. Eine wichtige Ausnahme bildet hierbei die lokale, dermale Applikation, da bei der Freisetzung aus einer lipophilen Grundlage ins Stratum corneum der Haut keine hydrophile Schicht überwunden werden muss. Welchen Beitrag zur Wirksamkeit eines Arzneimittels eine geeignete Arzneiform leisten muss, hängt dabei wiederum von den Arzneistoffeigenschaften ab. Ein großer Teil der heutzutage neu auf den Markt kommenden Arzneistoffe ist in Wasser schwer löslich. Mehrere Möglichkeiten wurden mittlerweile entwickelt, um diese Arzneistoffe dennoch bioverfügbar zu machen (vgl. Pouton 2006): So wird z.B. die Partikelgröße verkleinert, um die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen (Rasenack und Müller 2004). Cyclodextrine können als Komplexbildner eingesetzt werden, um die Löslichkeit zu erhöhen (Loftsson et al. 2004). Zudem können feste poröse Träger (Vallet-Regí et al. 2007) und Liposomen (Fahr et al. 2006, Samad et al. 2007) als Carrier eingesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz disperser Mehrphasensysteme wie beispielsweise fester Dispersionen (Serajuddin 1999, Ohara et al. 2005, Bansal et al. 2007) als Applikationsformen, da die in diesen vorhandenen großen Grenzflächen den Phasenübertritt erleichtern.

Emulsionen sind ebenfalls solche dispersen Mehrphasensysteme. Sie erlauben die Verteilung des Wirkstoffs innerhalb eines Zweiphasensystems abhängig von seiner Lipophilie und ermöglichen den schnellen Übertritt zwischen den Phasen durch die Überwindung der Grenzflächen. Je nach Phasenlage unterscheidet man zwischen Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O-Emulsionen), die hydrophile Tropfen in einer lipophilen Umgebung enthalten und Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsionen), die eine lipophile disperse Phase in einer hydrophilen Matrix aufweisen. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich O/W-Emulsionen untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es,

tensidfreie O/W-Emulsionen, die Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Polymeremulgator enthalten, hinsichtlich ihrer galenischen, biopharmazeutischen und physiologischen Eigenschaften weiterzuentwickeln. Solche Systeme zeichnen sich dadurch aus, dass sie keine Irritationen, z.B. auf der Haut bzw. Schleimhaut, verursachen, wie sie bei Verwendung von tensidhaltigen Zubereitungen vorkommen (Krajišnik und Milić 2003). Darüber hinaus wurden in früheren Studien mukoadhäsive Eigenschaften der HPMC beschrieben (Ilan et al. 1996), die bei der Verwendung HPMC-haltiger Systeme auf Schleimhäuten Vorteile bieten können. Außerdem erhöht HPMC in den Zubereitungen die Viskosität der kohärenten Phase, so dass man die Anzahl an unterschiedlichen Hilfsstoffen reduzieren bzw. bei der O/W-Creme-Herstellung die Menge an zusätzlichem Verdicker herabsetzen kann. Nachteilig bei der Verwendung von HPMC ist die Klebrigkeit (vgl. Klebrigkeit von Polysacchariden, Chan et al. 2003) auf der Haut (De Martine und Cussler 1975). Möchte man die Klebrigkeit verringern, ist eine Reduktion des eingesetzten HPMC-Anteils in den Zubereitungen nötig. Allerdings wären diese Emulsionen weniger lagerstabil. Vorteilhaft hingegen ist, dass HPMC-haltige Emulsionen die Freisetzung kaum verändern (Wollenweber 1999). Dies ist analog zum schnellen Zerfall von Filmtabletten mit HPMC-Überzug (Sadeghi et al. 2000, Zema et al. 2007) zu erwarten: Nur wenn gezielt sehr hohe Schichtdicken zur Retardformulierung eingesetzt werden, verzögert sich die Wirkstofffreisetzung (Sangalli et al. 2004). Eine Freisetzungsbeschleunigung kann man hingegen nur durch Zugabe mindestens eines weiteren Hilfsstoffes erreichen.

Sowohl zur Verringerung der Klebrigkeit als auch zur Beschleunigung der Freisetzung stellt die Verarbeitung von Cyclodextrinen in den Emulsionen eine geeignete Möglichkeit dar: Cyclodextrine sind dafür bekannt, Einschlussverbindungen mit lipophilen Substanzen einzugehen und für diese als Lösungsvermittler zu fungieren (Loftsson und Brewster 1996). Durch ihren äußerlich hydrophilen Charakter sind sie im umgebenden wässrigen Medium löslich. Sie vermögen aber durch den lipophilen Charakter in ihrem Inneren hydrophobe Moleküle oder hydrophobe Strukturen größerer Moleküle aufzunehmen. Im Ergebnis lassen sich zuvor in hydrophilen Medien kaum lösliche Substanzen mit Hilfe von Cyclodextrinen solubilisieren. In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Cyclodextrinen die Freisetzung lipophiler Substanzen in hydrophile Medien deutlich beschleunigt werden kann (Loftsson und Duchêne 2007). Insgesamt wird so der Übertritt schwer wasserlöslicher Arzneistoffe aus den Emulsionstropfen über die Wasserphase hin zu lipophilen oder amphiphilen Targets wie Biomembranen erleichtert. Darüber hinaus wurde von Shimada et al. (1992) ein Modell entwickelt, dass die

Komplexierung der lipophilen Kohlenwasserstoffketten von Lipiden mit Hilfe von Cyclodextrinen zum Inhalt hat. Solche Komplexe haben nach außen eine amphiphile Struktur, so dass sie prinzipiell dazu geeignet sind, die Grenzflächenspannung in Emulsionen herabzusetzen.

Weitere Vorteile des Einsatzes von Cyclodextrinen sind Reduktion von Irritationen des Gastrointestinaltrakts (Lin et al. 1994) bzw. der Augen (Stefánsson und Loftsson 2002, Kaur et al. 2004), Überdecken eines unangenehmen Geschmacks oder von Gerüchen (Szejtli und Szente 2005 sowie Lantz et al. 2006), Verhüten von Wirkstoff- oder Wirkstoff-Hilfsstoff-Interaktionen sowie Überführung von Ölen und anderen flüssigen Wirkstoffen in mikrokristalline oder amorphe Pulver (Uekama et al. 1999).

Auch bei der kutanen Applikation ist die Verwendung von Cyclodextrinen sinnvoll, da gezeigt werden konnte, dass Cyclodextrine die Hautpenetration von Wirk- und Hilfsstoffen fördern können (Sinha et al. 2003).

In zurückliegenden Studien konnte am Beispiel von  $\beta$ -Cyclodextrin gezeigt werden, dass Cyclodextrine mit einer Reihe wasserlöslicher Cellulosederivate in Wechselwirkung treten (Hladon und Cwiertnia 1994). Dass speziell HPMC die Cyclodextrin-Komplexbildung fördert (Loftsson et al. 1994a) und infolgedessen die Solubilisierung durch Cyclodextrine noch erleichtert wird (Loftsson et al. 1994b, Loftsson und Friðriksdóttir 1998), ist ein weiterer Grund, weshalb die Kombination von Cyclodextrinen mit HPMC in Rezepturen vorteilhaft ist.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit haben daher zum Ziel, herauszufinden, ob sich die Eigenschaften von mit HPMC als Polymeremulgator stabilisierten O/W-Cremes mit Hilfe von Cyclodextrinen verbessern lassen.

Dazu werden Untersuchungen zum Einfluss von Cyclodextrin-Komplexen auf folgende Kenngrößen durchgeführt:

- O/W-Grenzflächenspannung
- Visko-Elastizität von O/W-Grenzflächen
- Emulsionstropfengröße
- Emulsionsdispersität
- Lagerstabilität der Emulsionen
- Visko-Elastizität der Emulsionen

Zu diesem Zweck wird die dynamische Grenzflächenspannung zwischen unterschiedlich konzentrierten HPMC-haltigen und/oder cyclodextrinhaltigen wässrigen Lösungen und verschiedenen Ölphasen gemessen und anhand dieser Grenzflächen deren rheologisches Verhalten mit Hilfe der Grenzflächendilatation bestimmt. Des Weiteren wird aufgrund dieser Voruntersuchungen an den Grenzflächen ermittelt, welche Öle sich zur Herstellung von Emulsionen eignen.

Die Einflüsse der Cyclodextrin-Konzentration auf die galenischen Emulsionseigenschaften werden mit Hilfe des statistischen Versuchsdesigns sowohl für Zubereitungen, die natives  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) als auch für solche, die das merklich hydrophilere Hydroxypropylbetacyclodextrin (HPBCD) enthalten, untersucht. Dazu werden die Emulsionen mit Hilfe eines Standarddispergierverfahrens mit einem „High-Shear-Mixer“ (Labormischer) hergestellt. Die Tropfengrößenanalytik der Emulsionen erfolgt mit Hilfe der Laserdiffraktometrie. Rotations- bzw. Oszillationsrheologie dienen zur Bestimmung des Fließverhaltens im Bulk.

Die fertigen Emulsionen werden unter Bedingungen eines beschleunigten Stabilitätstests gelagert und in definierten Zeitabständen erneut untersucht. Diese Stabilitätsdaten erlauben Rückschlüsse, wie die Rezepturen optimiert werden können. Dabei kommen sowohl halb feste (verdickte) als auch dünnflüssige (unverdickte) Emulsionssysteme zum Einsatz.

## **2. Allgemeiner Teil**

### **2.1. Charakteristika von O/W-Emulsionen**

Emulsionen sind Dispersionen zweier nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten bzw. Flüssigkristalle (IUPAC 1972). O/W-Emulsionen sind Systeme, die eine disperse lipophile Phase fein verteilt in einer kohärenten hydrophilen Phase enthalten. Der mittlere Tropfendurchmesser beträgt bei diesen Systemen meist mehr als 1  $\mu\text{m}$  (Makroemulsionen, Myers 1991), es sei denn, es handelt sich um so genannte Nanoemulsionen bzw. Submikronemulsionen (50-1000 nm) (Daniels 1998).

Das wichtigste Merkmal einer Emulsion ist die Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase (Kempa 2006). Die Tropfengrößenverteilung wird auch als Dispersitäts- oder Zerteilungsgrad bezeichnet. Der maximal erreichbare Dispersitätsgrad hängt von der Art der Herstellung und damit dem Grad des Energieeintrags ab (Karbstein und Schubert 1995a). Um den einmal bei der Herstellung erzeugten Dispersitätsgrad zu erhalten, ist ein stabiler Schutz der Phasengrenzflächen notwendig, da es sonst unweigerlich zum Zusammenfließen der Tropfen der dispersen Phase und in dessen Folge zur Wiederauftrennung der Emulsion in die beiden Ausgangsphasen kommt.

Der Schutz der Phasengrenzfläche erfolgt üblicherweise durch Emulgatoren. Emulgatoren sind Substanzen, die an der Grenzfläche zwischen Öl und Wasser adsorbieren und dadurch die Grenzflächenspannung herabsetzen. Sie erleichtern die Emulsionsbildung und erhöhen die Emulsionsstabilität, indem sie das Zusammenfließen der Emulsionstropfen (Koaleszenz) und die Zusammenballung der Emulsionstropfen (Aggregation) verhindern (IUPAC 1972).

Klassische Emulgatoren sind niedermolekular und amphiphil und werden ihrer physikochemischen Eigenschaften wegen als Tenside bezeichnet, weil sie die Grenzflächenspannung herabsetzen.

Neben den niedermolekularen Tensiden zählen auch bestimmte Polymere zu den Emulgatoren (Polymeremulgatoren, s. Kapitel 2.3.). Dazu gehören neben der in der vorliegenden Arbeit verwendeten HPMC noch weitere Cellulosederivate (Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose) sowie Proteine, Stärken und Gummen als Naturstoffderivate sowie Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure und Polyvinylpyrrolidon als Beispiele für rein chemisch-synthetisch hergestellte Polymere (Myers 1991).

Eine weitere wichtige Möglichkeit zur Emulsionsstabilisierung findet sich bei den Pickering-Emulsionen (Pickering 1907). Dabei handelt es sich um feste Kolloide, die an der Grenzfläche einen stabilisierenden Film bilden, da sie sowohl von wässrigen als auch von lipophilen Phasen jedoch jeweils nur partiell benetzt werden. Die Phasenlage hängt von der Benetzbarkeit der Partikel mit der Wasser- bzw. Ölphase ab: Die Phase, die die Partikel besser benetzt, bildet die Außenphase. Werden die Partikel jedoch von einer der beiden Phasen zu stark benetzt, können die Partikel weder O/W- noch W/O-Emulsionen stabilisieren, da sich die Partikel dann bevorzugt in dieser Phase aufhalten und nicht mehr an der Grenzfläche.

In jüngerer Zeit kennt man noch solche Emulgatoren, die als grenzflächenaktive Komplexe bezeichnet werden. Dabei geht man davon aus, dass ein Teil des Komplexes in der Wasserphase löslich ist, während der andere in der Ölphase solubilisiert ist. Der Komplex tritt daher nur an der Grenzfläche auf und setzt dort die Grenzflächenspannung herab, weil die beiden Teile des Komplexes mit gegensätzlicher Hydrophilie in die ihnen jeweils chemisch ähnlichere Phase hineinragen. Da beide Teile aber eine Affinität zueinander haben, bilden sie einen Komplex, der nach außen insgesamt einen amphiphilen Charakter aufweist. Zu den grenzflächenaktiven Komplexen zählen die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Cyclodextrin-Lipid-Supermoleküle (Duchêne et al. 2003).

Abschließend gibt es noch Substanzen, die zwar selbst nicht grenzflächenaktiv sind, die Emulsionsstabilisierung aber dennoch unterstützen; sie werden auch als „Quasiemulgatoren“ bezeichnet. Bei dieser Gruppe von Substanzen kennt man verschiedene Mechanismen zur Unterstützung der Emulsionsstabilisierung. Einige Stoffe verändern die physikalischen Eigenschaften der Phasen wie beispielsweise Dichte oder Viskosität (z.B. nicht-grenzflächenaktive Polysaccharide zur Stabilisierung von O/W-Emulsionen, Schubert und Armbruster 1989). Andere ändern die Emulgatoreigenschaften oder beeinflussen die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Emulsionstropfen.

## 2.2. Kurzcharakteristik einiger Rezepturkomponenten der O/W-Emulsionen

### 2.2.1. Hydroxypropylmethylcellulose

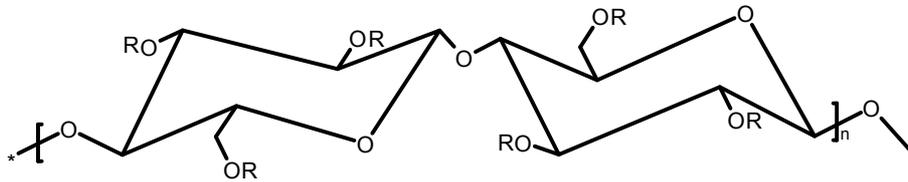


Abbildung 2.1: HPMC mit  $R = -H, -CH_3$  und  $-CH_2CHOHCH_3$

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) ist ein Hydroxypropyl-,Methyl-Mischether der Cellulose. Zur Erklärung des physiko-chemischen Verhaltens muss berücksichtigt werden, ob die Substituenten statistisch – und damit mehr oder weniger homogen – über das Makromolekül verteilt sind oder nicht. Klemm et al. (1996) wiesen an Natriumcarboxymethylcellulose, einem anderen Celluloseether, eine statistische Verteilung nach. Im Gegensatz dazu führte Wollenweber 1999 aus, dass es bei HPMC aufgrund der zwei verschiedenen Substituenten denkbar sei: „dass während der Veretherung Domänen vorwiegend methylierter und somit lipophiler Bereiche sowie Domänen vorwiegend hydroxypropylierter und daher hydrophiler Bereiche gebildet werden.“ Unter dieser Annahme lässt sich das Grenzflächenverhalten von HPMC mit Hilfe des „Train-loop-tail-Modells“ beschreiben (s. Abschnitt 2.3).

HPMC ist recht gut, aber langsam löslich in kaltem Wasser, aber es ist unlöslich in heißem Wasser (Williams, R.O. III et al. 2001). Diese starke Temperaturabhängigkeit drückt sich im beobachteten Trübungspunkt aus und wird in der angewendeten Herstellungsmethode für HPMC-Lösungen ausgenutzt.

## 2.2.2. Cyclodextrine

### 2.2.2.1. Betacyclodextrin

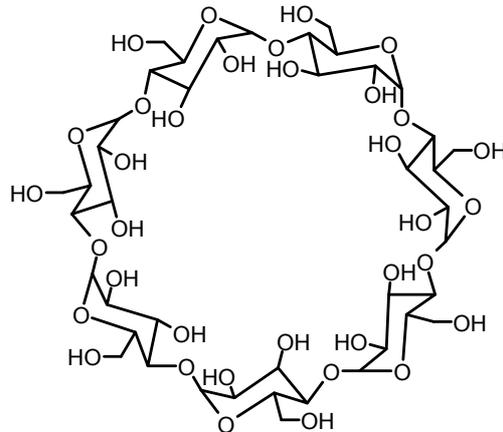


Abbildung 2.2: Chemische Struktur von Betacyclodextrin

$\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) ist ein zyklischer, 7-gliedriger,  $\alpha$ -1,4-verknüpfter  $\beta$ -D-Glucopyranoseether (s. Abb. 2.3) und damit ein Oligosaccharid. Der Ringschluss bewirkt die Aufhebung der freien Drehbarkeit der Etherbindungen. Aus sterischen Gründen weisen die primären Hydroxylgruppen daher ins Ringinnere, die sekundären Hydroxylgruppen nach außen. Daraus resultiert kein Hohlzylinder, sondern ein innen hohler Kegelstumpf als geometrische Form (Loftsson und Brewster 1996, s. Abb. 2.4).

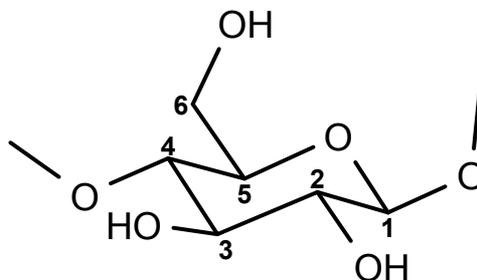


Abbildung 2.3:  $\beta$ -D-Glucosemolekül in der Sesselkonformation

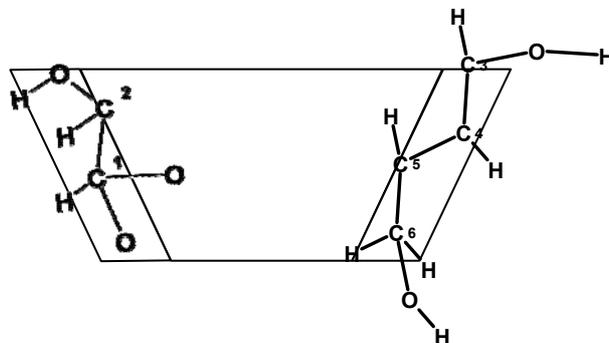


Abbildung 2.4: Torus mit Lage der primären und sekundären Hydroxylgruppen mit nummerierten Kohlenstoffatomen eines vergrößerten  $\beta$ -D-Glucopyranosemonomers des  $\beta$ -Cyclodextrins (nach Gröger et al. 2001)

Die zentrale Öffnung des hohlen Kegelstumpfes (Torus) wird als Kavität bezeichnet. Sie ist skelettartig mit Kohlenstoffatomen und den Sauerstoffatomen aus den Etherbindungen ausgekleidet. Die Polarität im Inneren des Moleküls ähnelt „einer wässrigen ethanolischen Lösung“ (Frömring und Szejtli 1994). Dadurch bildet die Kavität einen lipophilen Mikrokosmos, in den Moleküle geeigneter Größe eintreten und eingeschlossen werden können. Da kovalente Bindungen dabei weder gebildet noch gebrochen werden, stehen die eingeschlossenen (komplexierten) Moleküle dabei im Gleichgewicht mit freien, ungebundenen Molekülen (Loftsson und Brewster 1996).

Cyclodextrine finden nicht nur in Arzneimitteln (Loftsson und Duchêne 2007), sondern auch in Lebensmitteln (Szente und Szejtli 2004) und Kosmetika (Duchêne et al. 1999) breite Anwendung. Ihr wichtigstes pharmazeutisches Einsatzgebiet ist jedoch die Solubilisierung und Stabilisierung von Arzneistoffen, die eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs zum Ziel haben.

$\beta$ -CD ist in den aktuellen Ausgaben der bedeutendsten Arzneibücher (European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia / National Formulary, Japanese Pharmaceutical Codex) als zugelassener pharmazeutischer Hilfsstoff enthalten (Loftsson und Duchêne 2007). Alle hydrophilen Cyclodextrine, zu denen auch  $\beta$ -CD gehört, gelten bei oraler Gabe als untoxisch, weil sie aus dem Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert werden.  $\beta$ -CD darf jedoch aufgrund seiner Nephrotoxizität, die möglicherweise auf seiner geringen Löslichkeit beruht, nicht in Parenteralia eingesetzt werden (Irie und Uekama 1997).

#### **2.2.2.2. Hydroxypropylbetacyclodextrin**

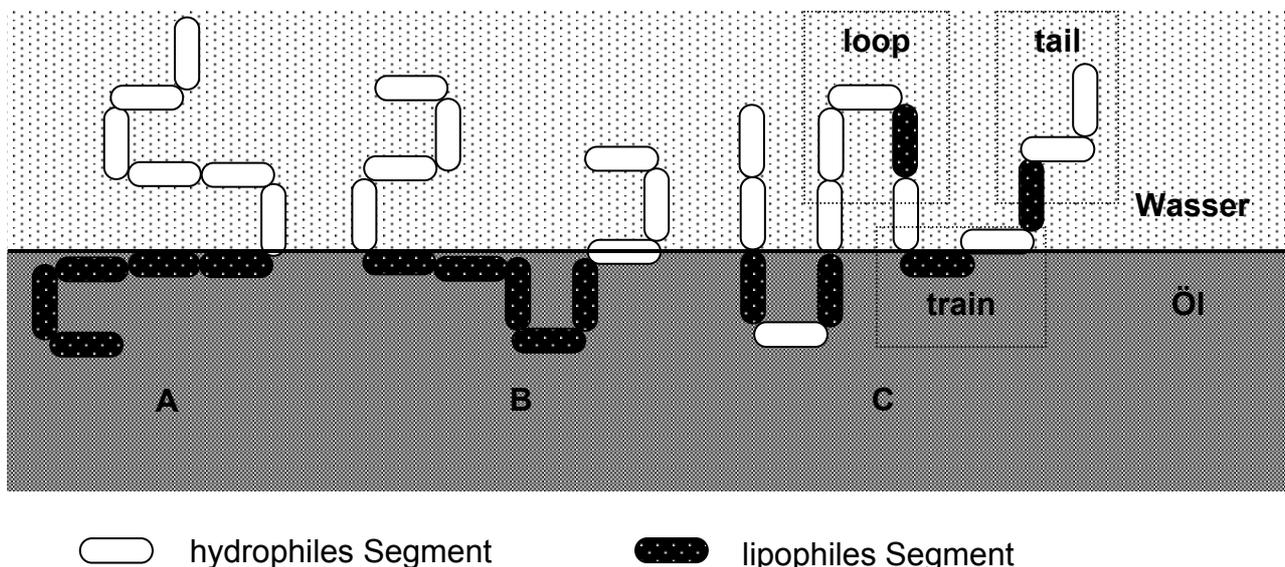
Hydroxypropylbetacyclodextrin (HPBCD), dessen Löslichkeit in Wasser sich auf weit über 60 % (m/V) beläuft, ist ein partiell substituierter Poly(hydroxypropyl)ether des  $\beta$ -Cyclodextrins. Es enthält nicht weniger als 10,0 % und nicht mehr als 45,0 % Hydroxypropyl(-CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>3</sub>)-Gruppen. Loftsson und Brewster stellten fest, dass bei dieser Verbindung sehr viele Isomere denkbar wären, hielten aber entgegen, dass es eine gewisse Regioselektivität geben müsse, legt man die unterschiedliche Acidität der funktionellen Gruppen und deren verschiedene sterische Eigenschaften zugrunde (Loftsson und Brewster 1996).

HPBCD ist in den aktuellen Ausgaben der European Pharmacopoeia und der United States Pharmacopoeia / National Formulary als zugelassener pharmazeutischer Hilfsstoff enthalten (Loftsson und Duchêne 2007). Dass HPBCD nicht im japanischen Arzneibuch als zugelassener Hilfsstoff geführt wird, kann daran liegen, dass in Japan Naturprodukte

traditionell als untoxisch gelten. Daher sind die nativen Cyclodextrine seit langem dort in Lebensmitteln zugelassen. HPBCD ist jedoch ein chemisches Derivat. Im Verhältnis zu  $\beta$ -CD sind bislang noch weniger HPBCD-haltige Arzneimittel auf dem Markt. Dafür ist HPBCD jedoch auch in Parenteralia zugelassen, weil es nur eine sehr geringe Toxizität aufweist (Irie und Uekama 1997).

### 2.3. HPMC als Polymeremulgator

Polymeremulgatoren enthalten ebenso wie die niedermolekularen Tenside sowohl lipophile als auch hydrophile Molekülteile. Diese befinden sich jedoch im Gegensatz zu den klassischen Emulgatoren nicht streng getrennt in zwei Bereichen des Moleküls, sondern sie liegen vielmehr über das gesamte Makromolekül mehr oder weniger statistisch verteilt vor. Eine deutliche Ausnahme hiervon bilden lediglich die Blockcopolymere, weil sich bei ihnen die hydrophilen und lipophilen Molekülteile nicht ständig abwechseln, sondern entweder analog zu klassischen Emulgatoren strikt in Bereich A und B getrennt sind (A-B-Blockcopolymere) oder ein Mittelteil unterscheidet sich im Charakter von den beiden Enden (A-B-A-Blockcopolymere) (Daniels 1998, s. Abb. 2.5).



**Abbildung 2.5:** Mögliche Anordnung eines Polymeremulgators in Abhängigkeit von der Verteilung der lipophilen und hydrophilen Bereiche. A: A-B-Blockcopolymere, B: A-B-A-Blockcopolymere, C: Polymere mit statistisch verteilten hydrophilen und lipophilen Segmenten (modifiziert nach Daniels 1998).

Polymere wie HPMC sind Emulgatoren im Sinne der IUPAC-Definition, weil sie an Grenzflächen adsorbieren und dadurch die Grenzflächenspannung herabsetzen, die Emulsionsbildung erleichtern sowie die Stabilität der Emulsionen erhöhen.

Niedermolekulare Tenside haben als amphiphile Moleküle in zweiphasigen Systemen grundsätzlich die Eigenschaft, sich an Phasengrenzflächen anzureichern. Dort können die hydrophilen und lipophilen Anteile des amphiphilen Moleküls dann mit den Molekülen in der Grenzfläche optimal in Wechselwirkung treten, wenn die zugehörigen Teile des Tensids jeweils in diejenige Phase hineinragen, deren Eigenschaften denen des Emulgatoranteils am ähnlichsten sind: Kohlenwasserstoffketten sind in Wasser einer „negativen Hydratisierung“ (Besseling und Lyklema 1997) ausgesetzt. Dieses Wasser erfährt durch die Anlagerung des Tensids an die Grenzfläche einen Entropiegewinn, der die Triebkraft des Adsorptionsprozesses des gesamten Tensidmoleküls an der Grenzfläche darstellt. Die resultierende Anordnung der Tensidmoleküle lässt sich aufgrund des kritischen Packungsparameters (Israelachvili et al. 1976) vorhersagen. Der kritische Packungsparameter  $P$  ist dabei wie folgt definiert:

$$P = \frac{V_h}{l_c a_0} \quad \text{Gleichung 2.1}$$

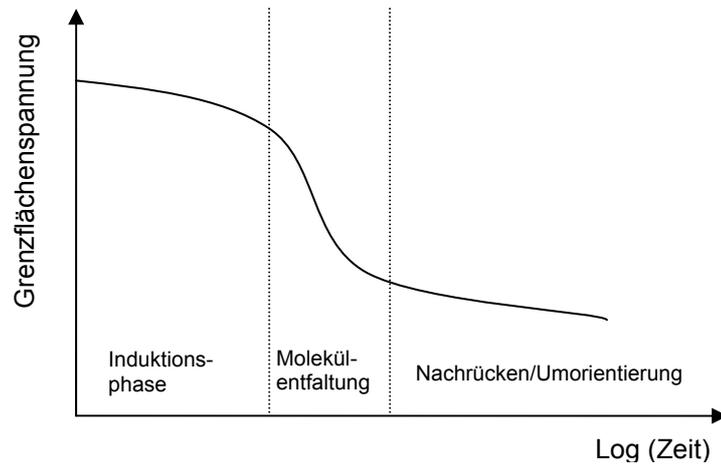
Dabei sind  $V_h$  das durch den hydrophoben „Schwanz“ des Tensids eingenommene Volumen,  $l_c$  seine kritische Länge und  $a_0$  die effektive Fläche, die der hydrophile Kopf des Tensids einnimmt.

Der kritische Packungsparameter ist sowohl von der Temperatur als auch von den Löslichkeitsbedingungen (d.h. von den angrenzenden Phasen) abhängig (Sagalowicz et al. 2006). Wenn die Tensidmonolayer dicht gepackt sind, bildet sich für jedes Mehrkomponentensystem jeweils eine „bevorzugte, spontane Krümmung“. Wenn der Wert des kritischen Packungsparameters (wie z.B. für Hexa(ethylenglykol)mono-n-dodecylether beschrieben) nahezu bei Eins liegt, werden lamellare Mizellen gebildet. Die „Kopfgruppenkrümmungsenergie“ an der O/W-Grenzfläche führt dann zu einem kleinen „Krümmungswert“. Bei kleinen Krümmungswerten werden niedrige Grenzflächenspannungswerte beobachtet. Beträgt der kritische Packungsparameter hingegen deutlich weniger als 1 (z.B. 0,3 wie bei Natriumdodecylsulfat-Mizellen), werden ein höherer Krümmungswert (Kugelmizellen!) erreicht und höhere Grenzflächenspannungswerte gemessen (Goloub und Pugh 2003).

In Analogie dazu erfolgt auch die Anreicherung von Polymeremulgatoren wie HPMC an Grenzflächen: Lipophile Teile ragen bevorzugt in die Ölphase, hydrophile Teile vornehmlich in die Wasserphase von Emulsionen. Im Gegensatz zu den Tensiden können Polymeremulgatoren aufgrund ihrer Größe und ihrer mehr oder weniger statistisch verteilten hydrophilen und lipophilen Segmente jedoch keine Mizellen bilden. Zudem ist die Adsorptionsgeschwindigkeit gegenüber niedermolekularen Tensiden deutlich geringer, so dass Polymeremulgatoren wie die in der vorliegenden Arbeit verwendete HPMC zu den so genannten „langsamen Emulgatoren“ zählen (Schubert und Armbruster 1989).

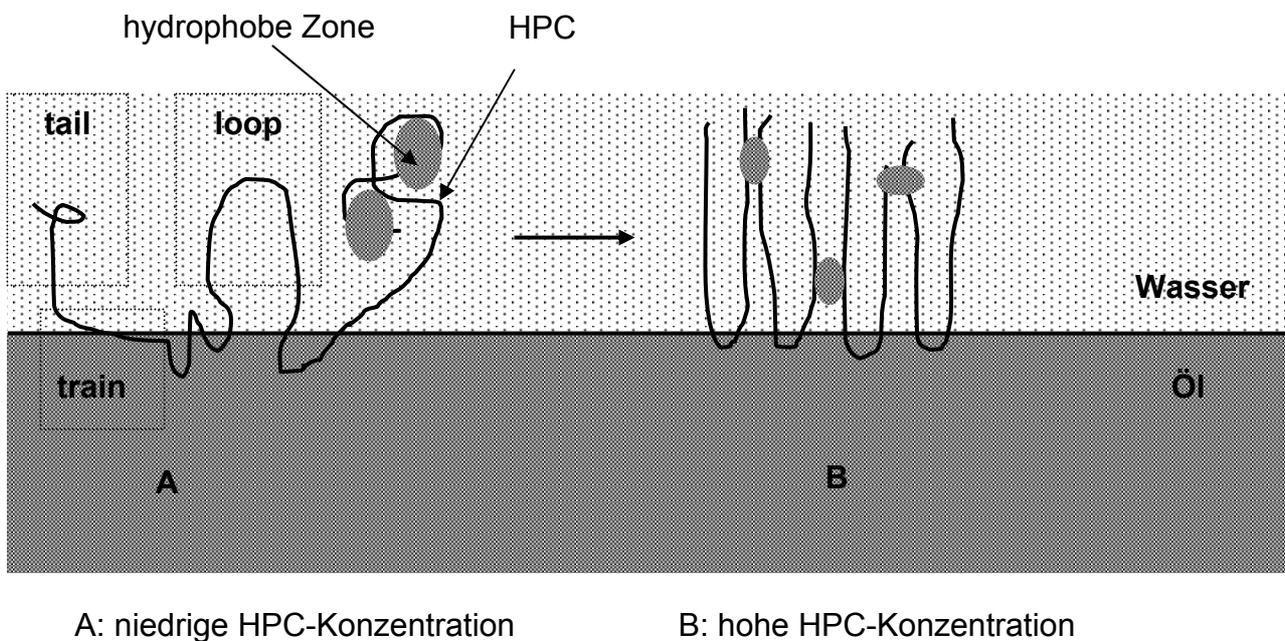
Den zeitlichen Verlauf der Adsorption von Polymeremulgatoren an Grenzflächen kann man sich als dreistufigen Prozess vorstellen: Er umfasst erstens die Diffusion (Miller et al. 2004) aus der Lösung an die Grenzfläche, die in die Grenzflächenfilmbildung mündet, zweitens die Entfaltung der adsorbierten Moleküle an der Grenzfläche und drittens die Orientierung der adsorbierten Molekülteile in Richtung der Phase, zu der sie die höhere Affinität aufweisen (Ward und Regan 1980).

Dieser zeitliche Verlauf spiegelt sich auch im Niveau der gemessenen Grenzflächenspannung wider (s. Abb. 2.6, Beverung et al. 1999). Während der ersten Phase, die auch Induktionsphase genannt wird (Miller et al. 2001, Rodriguez Patino et al. 2004, Babak et al. 2005), bleibt die Grenzflächenspannung im wesentlichen auf dem initialen Niveau, da eine gewisse Zeit vergeht, ehe erste Makromoleküle die Grenzfläche erreichen. Die zweite Phase ist durch eine deutliche Absenkung der Grenzflächenspannung gekennzeichnet. Dies lässt sich durch die Entfaltung der grenzflächenaktiven Moleküle an der Grenzfläche und durch Diffusion weiterer nachfolgender Makromoleküle an die Grenzfläche erklären. Während der dritten Phase kommt der Abfall der Grenzflächenspannung allmählich zum Erliegen und dies kann man als letztes Nachrücken noch folgender Moleküle bis zur vollständigen Grenzflächenbelegung sowie Umorientierung der bereits adsorbierten Moleküle interpretieren (Avranas und Tasopoulos 2000).



**Abbildung 2.6:** Kurvenverlauf der dynamischen Grenzflächenspannung bei Adsorption eines Polymeremulgators aus verdünnter Lösung an der O/W-Grenzfläche (nach Beverung et al. 1999)

Die resultierende Anordnung kann man mit Hilfe des so genannten „tail-loop-train-Modells“ (Clark et al. 1976) beschreiben. Als Trains werden die Molekülteile bezeichnet, die eher gestreckt entlang der Grenzfläche verlaufen, während Tails (Enden) und Loops (Schlaufen) die End- bzw. Mittelteile des Makromoleküls bilden. Die Tails und Loops ragen in Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Lipophilie oder Hydrophilie in die angrenzende Ölphase oder in die angrenzende Wasserphase hinein (s. Abb. 2.7).

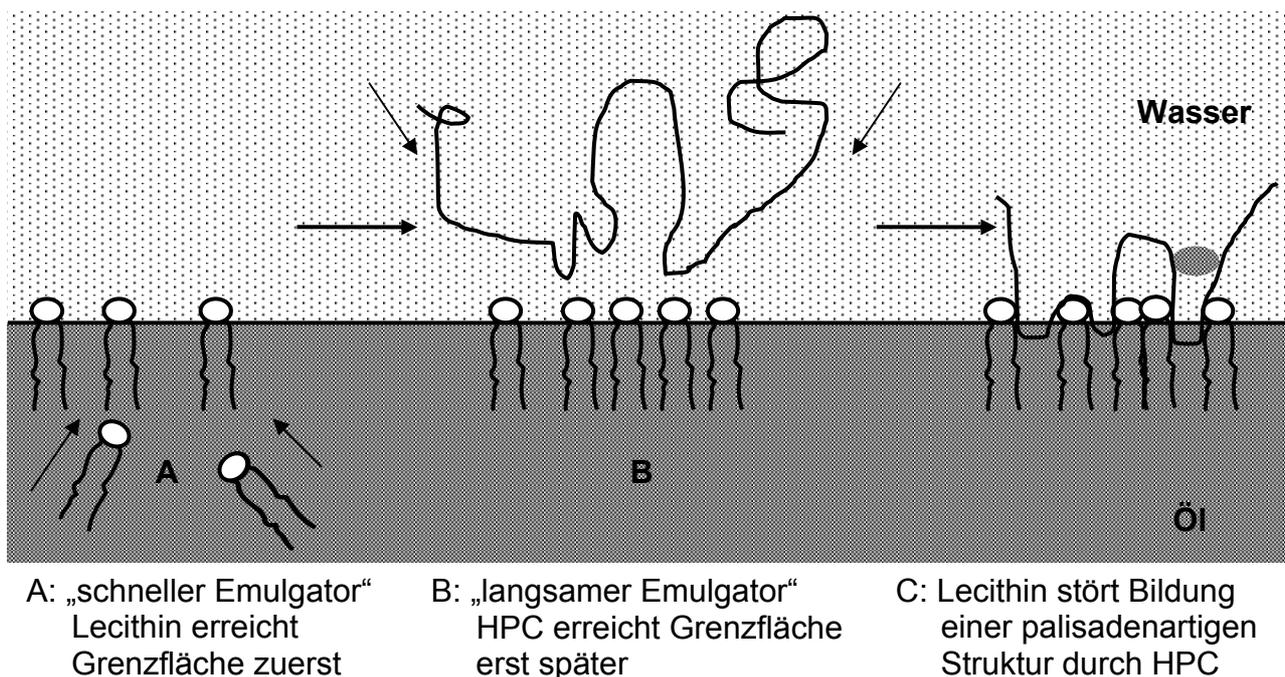


A: niedrige HPC-Konzentration

B: hohe HPC-Konzentration

**Abbildung 2.7:** Schematische Darstellung von Hydroxypropylcellulose (HPC) an der Öl-Wasser-Grenzfläche (modifiziert nach Mezdoor et al. 2008).

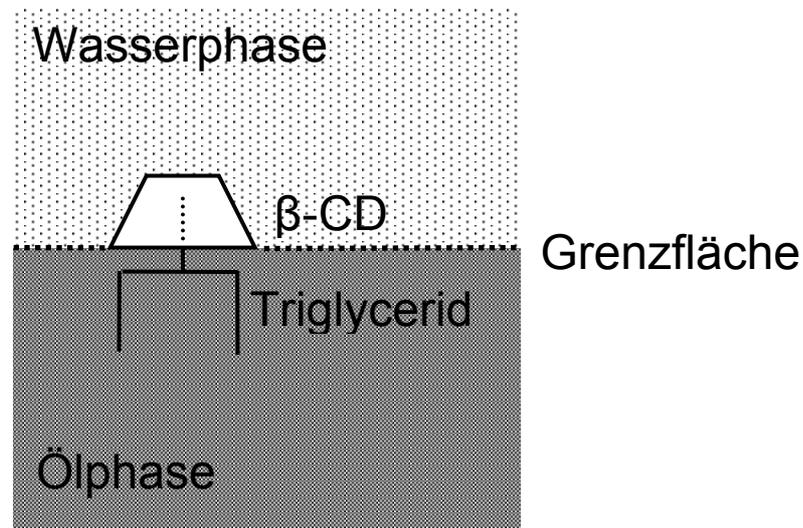
Das Ausmaß des Hineinragens ist in Bezug auf die eingesetzten Polymere abhängig von deren Grenzflächenkonzentration (Tcholakova 2003, Nilsson und Bergenstahl 2006). Bei niedriger Konzentration liegen die Polymere in gestreckter Form vor und bilden flache Grenzflächenfilme, während bei hohen Konzentrationen palisadenartige, dicke Filme gebildet werden können. Weiterhin wird die Konformation von den intra- und intermolekularen Polymerwechselwirkungen bestimmt (Maurath 2007). Die Konformation der adsorbierten Makromoleküle hängt zudem von der Grenzflächenkonzentration anderer anwesender grenzflächenaktiver Substanzen ab. So zeigten Mezdour et al. (2008), dass das schneller adsorbierende Lecithin die Strukturbildung von Hydroxypropylcellulose an der Grenzfläche stören kann (s. Abb. 2.8). Hydroxypropylcellulose ist ein Celluloseether, der in der vorliegenden Arbeit verwendeten HPMC ähnelt. Ferner beeinflusst die Wahl des Lösungsmittels für das Polymer die Konformation der Makromoleküle: Je besser die Löslichkeit des Polymers im Solvens, desto geringer ist die Triebkraft zur Anlagerung an der Grenzfläche (Heusch 1983).



**Abbildung 2.8:** Schematische Darstellung der Konkurrenz von Hydroxypropylcellulose (HPC) als makromolekularem Polymeremulgator und Lecithin (  ) als niedermolekularem Tensid an der Öl-Wasser-Grenzfläche (in Anlehnung an Mezdour et al. 2008).

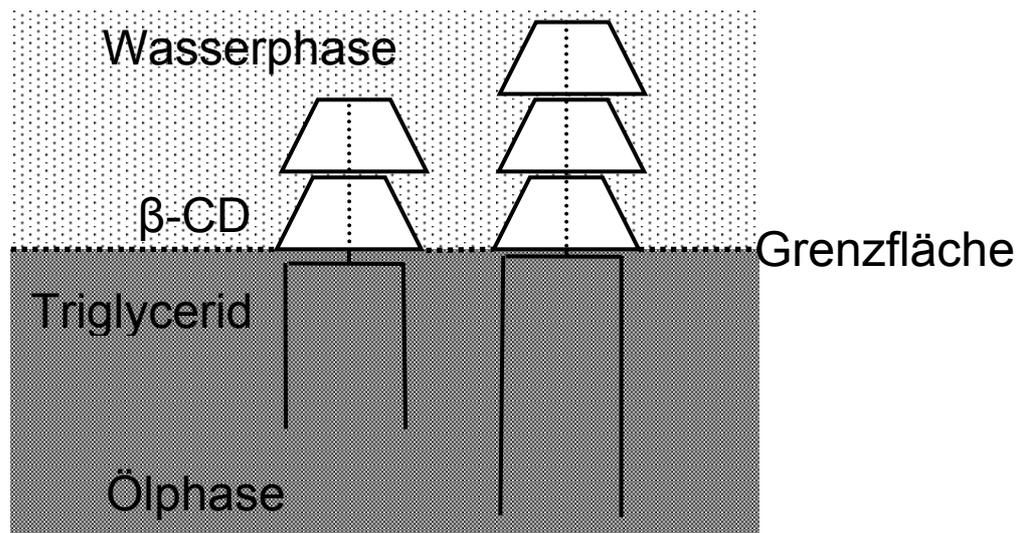
## 2.4. **HPBCD-Lipid-Einschlussverbindungen als grenzflächenaktive Komplexe**

Im Gegensatz zu den bisherigen, etablierten Modellen für eine Grenzflächenstabilisierung, ist die Stabilisierung von Grenzflächen mit Hilfe von Cyclodextrin-Lipid-Einschlussverbindungen bisher wenig systematisch untersucht. Zwar sind Cyclodextrine als Komplexbildner seit langem etabliert (Loftsson und Duchêne 2007), dies gilt jedoch noch nicht für Komplexe mit Lipiden an der O/W-Grenzfläche und Untersuchungen zu deren Einfluss auf die Emulsionsstabilität. Ein von Shimada et al. (1992) dafür postuliertes Modell geht davon aus, dass lipophile Kohlenwasserstoffketten von Lipiden mit einem oder mehreren Cyclodextrinmolekülen beringt werden. Dabei fungiert Cyclodextrin als hydrophile Kopfgruppe, die den an sich lipophilen Molekülen zu einem amphiphilen Charakter verhilft (s. Abb. 2.9).



**Abbildung 2.9:** Schematische Abbildung der vorgeschlagenen Struktur einer 1:1-β-Cyclodextrin-Triglycerid-Einschlussverbindung an der Öl-Wasser-Grenzfläche (nach Shimada et al. 1992).

Schwierigkeiten bei der Untersuchung dieser Supermoleküle entstehen aber nicht nur dadurch, dass diese Komplexbildung ein hochdynamischer, reversibler Vorgang ist (Stella und Rajewski 1997). Auch die Adsorption von Tensiden an Grenzflächen ist dynamisch und reversibel. Darüber hinaus hängen Komplexbildung bzw. -adsorption auch von vielen zu berücksichtigenden Faktoren ab, wie dem Verhältnis Komplexbildner/Lipid an der Phasengrenzfläche, der Temperatur und vor allem den sterischen Verhältnissen der eingesetzten Lipide. Das Modell besagt, dass längere lipophile Ketten möglicherweise von mehreren Cyclodextrinringen belegt werden, so dass es sich auch um multiple Komplexe variabler Zusammensetzung handeln kann (s. Abb. 2.10).



**Abbildung 2.10:** Schematische Abbildung der vorgeschlagenen Struktur von 2:1- und 3:1-β-Cyclodextrin-Triglycerid-Einschlussverbindungen an der Öl-Wasser-Grenzfläche (nach Shimada et al. 1992).

Eine so enge Beteiligung der lipophilen Bulkphase erlaubt kaum noch generelle Aussagen zur „Grenzflächenaktivität“ eines bestimmten Cyclodextrin-Typs, sondern verweist in diesem Fall auf die Notwendigkeit des Einsatzes funktioneller Ölphasen. Unter „funktionellen Ölphasen“ ist zu verstehen, dass Öle bzw. Ölmischungen gezielt selektiert werden müssen, die in der Lage sind, mit dem in einer bestimmten Emulsionsrezeptur eingesetzten Cyclodextrin-Typ solche grenzflächenaktiven Komplexe zu bilden, die einen Beitrag zur Emulsionsstabilisierung leisten.

Zu diesem Modell ist anzumerken, dass Shimada et al. (1992), vermutlich aus Gründen der Vereinfachung, die Kettenlängen der Fettsäuren der Triglyceride gleich lang darstellen. Es geht dabei nur um den Aspekt, dass längere Ketten mit mehreren Ringen belegt werden können. Nicht in Form einer Abbildung, aber im Textinhalt weisen die Autoren außerdem darauf hin, dass Triglyceride, bei denen alle drei Fettsäureketten mit Cyclodextrin beringt worden sind, insgesamt einen hydrophilen Charakter angenommen haben müssen und daher in die Wasserphase migrieren und somit keinen Tensidcharakter mehr haben können.

## **2.5. Einflüsse von Rezepturkomponenten auf Dispersitätsgrad, Stabilität und Visko-Elastizität von Emulsionen**

Mit steigendem Dispersitätsgrad nimmt die Grenzfläche zu. Die Vergrößerung der Grenzfläche führt bei konstanter Grenzflächenspannung zu einem höheren Grenzflächenenergieniveau. Es besteht folgender Zusammenhang (Davies 1957, Heusch 1983):

$$\Delta E = \gamma \cdot \Delta A \qquad \text{Gleichung 2.2}$$

Dabei geben  $\Delta E$  die Änderung der freien Energie,  $\gamma$  die Grenzflächenspannung und  $\Delta A$  die Grenzflächenänderung an.

Die Triebkraft der Abnahme des Dispersitätsgrades durch Koaleszenz (siehe unten) ist die Abnahme der freien Energie des Zweiphasensystems durch Verringerung der Grenzfläche. Die Abnahme des Zerteilungsgrads ist gleich bedeutend mit der Zunahme der Tropfengröße der zerteilten Phase.

Der andere Faktor, der das Grenzflächenenergieniveau beeinflusst, ist die Grenzflächenspannung, deren Höhe sowohl vom Charakter der angrenzenden Phasen als auch von den verwendeten Emulgatoren abhängt. Im Sonderfall der Verwendung von Cyclodextrinen als Komplexbildner mit der Lipidphase wird deutlich, dass die Grenzflächenspannung unmittelbar von dem Zusammenspiel Komplexbildner–Ölphase abhängig ist.

Neben dieser thermodynamischen Betrachtung der Phasen an der Grenzfläche spielt der mechanische Energieeintrag in das disperse System eine Schlüsselrolle: Um überhaupt einen geeigneten Dispersitätsgrad unabhängig von der Zusammensetzung der Grenzfläche benachbarten Phasen zu erreichen, ist hier ein Mindestmaß an Arbeit zu verrichten (vgl. Narsimhan und Goel 2001). Die verrichtete Arbeit wird jedoch nur zu einem sehr geringen Teil in Form von kinetischer Energie in das System eingebracht, da mehr als 90 % der eingebrachten Energie in Wärme umgewandelt wird.

Aus Gleichung 2.2 kann man schließen, dass bei gleich bleibendem Energieeintrag und unveränderter Ausgangsfläche, eine niedrigere Grenzflächenspannung zu niedrigerer Grenzflächenenergie führt, in deren Folge der erzeugte Dispersitätsgrad zunimmt.

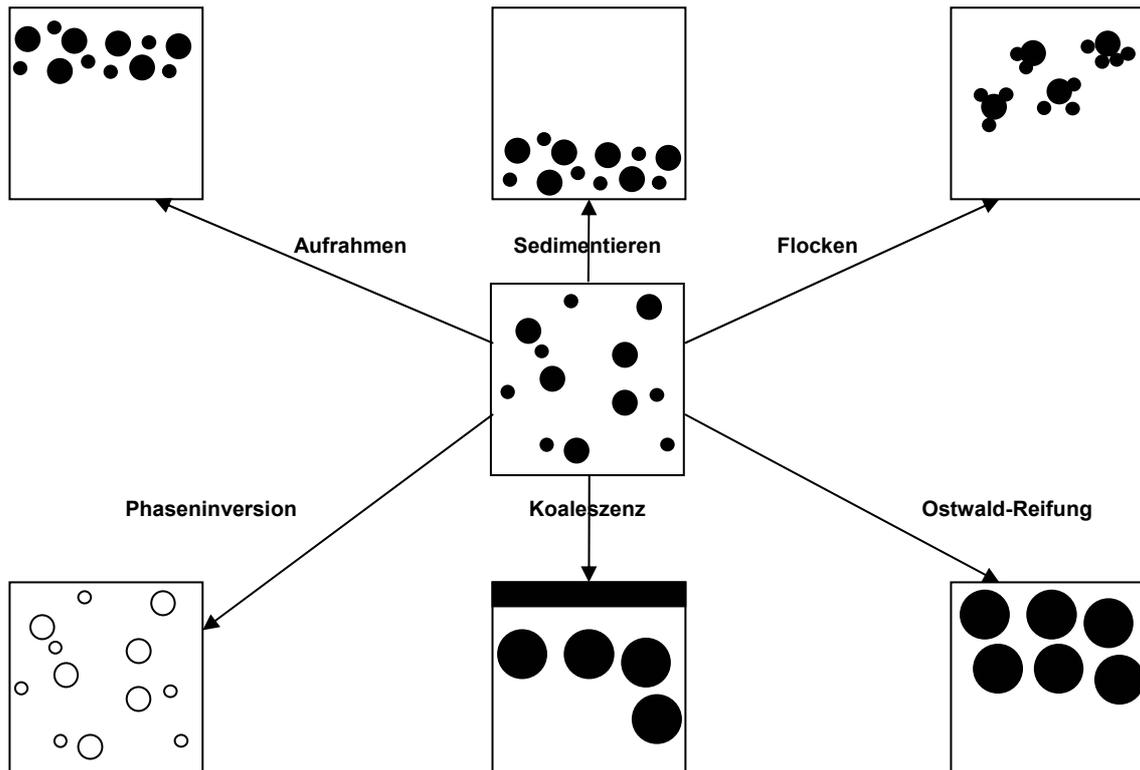
Bei Emulsionen verringert sich der Dispersitätsgrad vom Zeitpunkt der Herstellung an, weil Emulsionen thermodynamisch instabile Systeme sind. Da das Ausmaß der zeitlichen Veränderung des Dispersitätsgrades während der Lagerung ein Maß für die Stabilität der Emulsion darstellt, ist die Betrachtung der zeitlichen Änderung des Zerteilungsgrades bei Emulsionen eine Stabilitätsbetrachtung. Dementsprechend gelten Emulsionen dann als „praktisch stabil“, wenn während eines vorgegebenen Zeitraums die Änderung der Verteilung der inneren Phase nicht messbar ist (Schubert und Armbruster 1989).

Für eine Stabilitätsbetrachtung bei Emulsionen ist es am einfachsten, sich vor Augen zu führen, welche unterschiedlichen Instabilitätserscheinungen bei Emulsionen auftreten können (s. Abb. 2.10).

Koaleszenz bedeutet das Zusammenfließen mehrerer Tropfen zu einem Tropfen mit größerem Volumen, aber kleinerer Grenzfläche im Verhältnis zu den Ausgangstropfen. Daher ist Koaleszenz stets energetisch begünstigt, wenn die Grenzflächenspannung ein positives Vorzeichen aufweist. Nicht immer werden die dabei unweigerlich auftretenden mikroskopischen Veränderungen auch sofort in Form makroskopischer Änderungen sichtbar.

Das so genannte Brechen von Emulsionen ist eine Folge der Koaleszenz, d.h. der Koaleszenzprozess wird in Form einer vollständigen Phasentrennung makroskopisch sichtbar. Dadurch wird deutlich, dass der physiko-chemische Emulsionscharakter mit dem Verschwinden von Einzeltropfen verloren gegangen ist.

Dadurch, dass die Koaleszenz in Emulsionen energetisch begünstigt ist, lässt sie sich nur dann vollständig vermeiden, wenn die Grenzflächenspannung nahezu den Wert Null annimmt; solche Systeme sind thermodynamisch stabil. Die Koaleszenzrate kann man jedoch reduzieren: Aus Formel 2.1 wird deutlich, dass ein Absenken der Grenzflächenspannung die Koaleszenzneigung reduziert. Außerdem sinkt die Koaleszenzrate bei abnehmender Tropfenanzahl (weniger Tropfenkollisionen), mit sinkender Temperatur und mit steigender Viskosität der Außenphase (geringere Tropfenbewegungsgeschwindigkeit). Einen indirekten Koaleszenzschutz erhält man, in dem man Maßnahmen ergreift, die eine Flockung verhindern (s. unten).



**Abbildung 2.11: Schematische Darstellung der Instabilitäterscheinungen in Emulsionen (nach Tadros 2004).**

Als Flockung einer Emulsion wird das wechselseitige Anhaften von einzelnen Emulsionstropfen zu Flocken oder lockeren Agglomeraten bezeichnet, bei denen ihre Individualität erhalten bleiben kann. Bezeichnete Myers (1991) die Flockung als solche noch als reversiblen Prozess, die durch einen Bruchteil der zur Emulsionsherstellung eingetragenen Energie rückgängig gemacht werden könne, so unterscheidet Tadros (2004) zwischen schwacher (und damit reversibler) und starker Flockung: Bei hohem Zeta-Potential und niedriger Elektrolytkonzentration und –wertigkeit erhalte man keine Flockung, bei mittlerem Zeta-Potential und mittlerer Elektrolytkonzentration eine schwache, reversible Flockung und schließlich bei niedrigem Zeta-Potential und hoher Elektrolytkonzentration eine irreversible Flockung, die zu eng anliegenden Zusammenballungen ("tight clusters") führt. Bei durch nichtionische Tenside oder Polymere sterisch stabilisierten Emulsionen, tritt die schwache, reversible Flockung dann auf, wenn die Adsorptionsschichtdicke eine bestimmte Grenze unterschreitet. Allgemein tritt bei diesen Emulsionen Flockung auch dann auf, wenn die kohärente Phase ein schlechtes Lösungsmittel für die Emulgatorketten wird: Die Abstoßungskräfte durch die

energetisch ungünstige Vermischung der Emulgatorketten untereinander werden in diesem Fall sogar negativ und führen damit zu einer starken gegenseitigen Anziehung des polymeren Grenzflächenfilms und damit zu einer starken Flockung ("incipient flocculation").

Flockung von Emulsionen lässt sich dementsprechend durch bestimmte Zusätze sogar vollständig vermeiden, in dem man eine Energiebarriere zwischen den Tropfen herstellt, die eine Annäherung von Tropfen verhindert. Zu diesem Zweck können entweder ionische Emulgatoren eingesetzt werden, die elektrische Doppelschichten erzeugen, so dass sich die Tropfen gegenseitig elektrostatisch abstoßen oder nichtionische Tenside oder Polymere, die beim Aufeinandertreffen von Tropfen durch sterische Abstoßung eine Anlagerung verhindern (Tadros 2004).

Aufrahmen ist das Aufsteigen der dispersen Phase während der Lagerung. Es ist jedoch ebenfalls dadurch gekennzeichnet, dass die Tropfenindividualität noch erhalten geblieben ist. Sedimentieren bedeutet das Absinken der dispersen Phase während der Lagerung. Auch in diesem Fall bleibt die Tropfenindividualität erhalten.

Aufrahmen und Sedimentation sind beide ebenfalls, wie bereits bei der Flockung beschrieben, durch einen Bruchteil des zur Herstellung der Emulsion verwendeten Energieeintrags reversibel (Myers 1991).

Beide Phänomene sind in erster Linie auf den Dichteunterschied der beiden Phasen zurückzuführen. Allerdings hängt die Aufrahm- bzw. Sedimentationsgeschwindigkeit von weiteren Faktoren ab: Insbesondere hat die Viskosität der kohärenten Phase einen starken, unmittelbaren Einfluss darauf. Die Geschwindigkeit beider Prozesse lässt sich mit Hilfe des Stokes'schen Gesetzes beschreiben:

$$v = \frac{d^2 \cdot (\rho_i - \rho_a) \cdot g}{18 \cdot \eta} \quad \text{Gleichung 2.3}$$

Dabei geben  $v$  die Geschwindigkeit,  $d$  den Tropfendurchmesser der dispersen Phase,  $\rho_i$  bzw.  $\rho_a$  die Dichten der inneren bzw. äußeren Phase,  $g$  die Erdbeschleunigung und  $\eta$  die Viskosität der äußeren Phase an.

Aufrahmen und Sedimentation lassen sich durch Zusätze von Polymeren oder fein verteilten Feststoffen ebenfalls vermeiden. Die Zugabe dieser Substanzen ermöglicht die

Ausbildung eines elastischen Gelnetzwerks in der kohärenten Phase. Bei Scherbelastungen, deren Höhe derjenigen von Tropfenbewegungen der dispersen Phase ähnelt, wird ein gewisser Viskositätswert überschritten. Durch diesen Viskositätsanstieg können Aufrahmen und Sedimentation vermieden werden (Tadros 2004).

Ostwald-Reifung wird durch den Löslichkeitsunterschied zwischen kleinen und großen Tropfen verursacht. Kleinere Tropfen haben eine höhere Grenzflächenenergie, weil die Grenzfläche im Verhältnis zum Volumen groß ist, so dass sich die kleinen Tropfen auflösen. Dadurch entsteht in der Nähe von kleineren Tropfen eine höhere Konzentration von Substanzen aus der dispergierten Phase als in der Nähe von großen Tropfen. Da das Zweiphasensystem bestrebt ist, dieses Konzentrationsgefälle auszugleichen, diffundieren diese Substanzen durch die kohärente Phase in Richtung größerer Tropfen und lagern sich darauf bei Überschreiten der Löslichkeitsgrenze in Form von kleineren Tropfen ab. Im Ergebnis wachsen größere Tropfen auf Kosten von kleineren Tropfen.

Die Ostwald-Reifung lässt sich durch verschiedene Maßnahmen reduzieren: Verringerung der Grenzflächenspannung durch grenzflächenaktive Substanzen, Erhöhung der Grenzflächenelastizität durch Polymeremulgatoren oder durch Hinzufügen einer besonders hydrophoben Ölphase, die die Diffusion der Hauptölphase reduziert (Tadros 2004).

Phaseninversion kann durch zwei verschiedene Prozesse ausgelöst werden: Entweder durch Zunahme des Phasenvolumens der dispersen Phase oder durch Temperaturänderung bzw. Elektrolytzugabe. Sofern man diese Prozesse kontrollieren kann, kann man die Phaseninversion auch vermeiden.

Um eine saubere Trennung zwischen reversiblen und irreversiblen Instabilitätserscheinungen anschaulich zu begründen, kann abschließend eine zweite Stabilitätsdefinition hilfreich sein: Im Gegensatz zur eher praktisch orientierten Definition von Schubert und Armbruster (1989; s. S. 16), definiert Myers (1991) Stabilität bei Emulsionen als den Zustand, bei dem die Grenze zwischen sich berührenden Emulsionstropfen und Zusammenfließen noch nicht überschritten ist. Die Definition von Schubert und Armbruster, bei der Änderungen des Verteilungszustandes der inneren Phase gemessen werden, umfassen auch noch reversible Instabilitätserscheinungen. Dagegen zieht Myers mit seiner Definition eine scharfe Grenze zwischen bloßem Berühren und Zusammenfließen (Koaleszenz) von Emulsionstropfen: Bei Myers bedeutet

Emulsionsstabilität demnach kurzum: Es sind keine irreversiblen Instabilitätserscheinungen in der Emulsion zu beobachten.

Bei geeigneten Rezepturen lässt sich mit unterschiedlichsten Herstellungsverfahren auch im Myers'schen Sinne Emulsionsstabilität erzielen. Es gilt nun zu klären, welchen Einfluss die Rezepturkomponenten auf die Stabilität haben. Um jedoch verschiedene Rezepturen vergleichen zu können und den Einfluss der Rezepturkomponenten herausarbeiten zu können, ist es erforderlich, jeweils dasselbe Herstellungsverfahren zu wählen, d.h. Art und Dauer der Homogenisation müssen stets gleich bleiben (Sherman 1962).

Polymeremulgatoren wie die in der vorliegenden Arbeit verwendete HPMC sind nach dem oben beschriebenen „tail-loop-train-Modell“ in der Lage die Grenzflächenspannung zu senken. Darüber hinaus sind jedoch weitere Mechanismen bekannt, mit deren Hilfe Polymere Emulsionen stabilisieren können. Einige Polymere können eine elektrostatische und sterische, andere wie die ungeladene HPMC nur eine sterische Barriere zwischen den Tropfen bilden. Diese sterische Barriere kommt durch die Polymerenden und Polymerschlaufen zustande, die weit in die äußere Phase hineinragen: Nähern sich zwei Tropfen einander an, durchdringen sich die Enden und Schlaufen beider Grenzflächenfilme. Im Bereich der überlappenden Polymere steigt der osmotische Druck durch die Konzentrationszunahme und die Entropie nimmt durch Kompression und Deformation der Makromoleküle ab (Tadros 2006). Auch Veränderungen der grenzflächenrheologischen Eigenschaften und Änderungen der Flieseigenschaften im Bulk sind möglich: So wird z.B. die Adsorptionsschichtdicke von der Löslichkeit des Polymers bestimmt oder die Grenzflächenviskosität durch das Polymer erhöht. Gleichwohl erfolgt die Grenzflächenstabilisierung meist durch eine Kombination mehrerer Effekte und es gelingt nicht immer, den Charakter der Emulsionsstabilisierung durch Polymere eindeutig zu bestimmen. Natürlich tragen Polymere wie HPMC auch zu einer erhöhten Viskosität der Bulkphase bei, wodurch sich die Anzahl der Tropfenkollisionen deutlich verringert (Myers 1991).

HPBCD-Lipid-Komplexe gehören zur Klasse der grenzflächenaktiven Komplexe (Schulman und Cockbain 1940). Diese kann man als Assoziat zweier oder mehrerer Moleküle definieren, die in dieser Form nur an der Grenzfläche existieren, wobei jede Phase mindestens eine Komponente des Komplexes enthalten muss. Dabei sind die einzelnen Komponenten allein nicht grenzflächenaktiv. Die Grenzflächenaktivität ergibt sich erst aus dem aus ihnen zusammengefügt Komplex. Bei der kompetitiven

Koadsorption mehrerer Tenside konkurrieren die beiden Komponenten um den Platz an der Grenzfläche: Dies führt zu einer Gewichtung der einzelnen Effekte auf die Gesamtenergie. Bei der Adsorption grenzflächenaktiver Komplexe jedoch, üben die Komponenten des grenzflächenaktiven Komplexes einen synergistischen Effekt aus, so dass die Grenzflächenenergie deutlich stärker gesenkt wird als durch die theoretische Summe der Effekte durch Zugabe der Einzelkomponenten vorausberechenbar. Zudem wird postuliert, dass die durch Grenzflächenkomplexe belegten Grenzflächen eine größere mechanische Festigkeit aufweisen als eine durch Kombination mehrerer Tenside belegte Grenzfläche. Für diesen Effekt wird die dichtere molekulare Packung der Komplexe im Vergleich zu einfachen benachbarten Tensidmolekülen verschiedener Natur, die bei Tensidmischungen an Grenzflächen auftreten würden, verantwortlich gemacht (Myers 1991).

Hierin liegt auch die Begründung für einen weiteren Effekt: Die dichte Packung bewirkt stärkere Wechselwirkungen zwischen benachbarten hydrophoben Ketten. Diese höheren Wechselwirkungen schränken die Beweglichkeit der Moleküle an der Grenzfläche ein. Dadurch ist die Gefahr des Zusammenfließens von Emulsionstropfen geringer (Myers 1991, Mun et al. 2005).

Um diese Packungsdichte näher zu charakterisieren, kann man grenzflächenrheologische Eigenschaften heranziehen (vgl. Meinders et al. 2001): Einerseits müsste sich die dichtere Packung in einer erhöhten Grenzflächenviskosität ausdrücken. Andererseits sollte sich die veränderte Beweglichkeit in einer Änderung der Grenzflächenelastizität bemerkbar machen. Für Letztere sind prinzipiell zwei Möglichkeiten denkbar: Führt die Komplexstabilisierung zu einer flexiblen Grenzfläche, erhöht sich die Elastizität, wenn sich stattdessen eine spröde Grenzfläche bildet, wird sich die resultierende Elastizität erniedrigen.

Tropfenverformung in Emulsionen kann durch Kollisionen der Tropfen oder durch das Zusammenfließen von Tropfen verursacht werden. Dabei können sowohl Scherkräfte als auch Dehnung und Stauchung (Dilatationskräfte) auftreten (Freer et al. 2004). Daraus kann man ableiten, dass eine höhere Elastizität der Grenzfläche zu einer höheren mechanischen Belastbarkeit der Tropfen führt und damit eine höhere Stabilität der Emulsion verbunden ist.

Um die Grenzflächenelastizität zu bestimmen, bestehen derzeit demnach zwei grundverschiedene Möglichkeiten: Einerseits kann die Grenzflächenscherelastizität,

andererseits die Grenzflächendilatationselastizität bestimmt werden. Zur Bestimmung der Grenzflächenscherelastizität kann man beispielsweise einen in einem größeren zylindrischen Gefäß oszillierenden Doppelkonus verwenden (vgl. Maurath 2007). Die Bestimmung der Grenzflächendilatationselastizität kann durch die sinusförmige Änderung des Volumens eines an einer Kapillare hängenden Öl- bzw. Wassertropfens erfolgen. Dazu wird der Tropfen mit Hilfe einer Dosierpumpe an der Spitze der Kapillare erzeugt. Dabei taucht die Kapillare in die jeweils andere Phase, die in einer Küvette vorgelegt wird, ein.

Der Nachteil der Bestimmung der Grenzflächenscherelastizität mit der genannten Methode besteht darin, dass mit dieser Methode geringe Effekte kaum messbar sind. Dies liegt an der starren Messanordnung, die eine Änderung des Flächeninhalts der Grenzfläche während der Messung nicht erlaubt (Erni et al. 2003). Daher wurde auf diese Methode zugunsten der Bestimmung der Grenzflächendilatationselastizität verzichtet. Die verwendete Methode wird in den Kapiteln 3.2.2.1-3.2.2.3 ausführlich beschrieben.

Allerdings gibt es auch bei den Messungen der Dilatationselastizität der Grenzfläche einige Einschränkungen: So können sie bisher lediglich an makroskopischen Grenzflächen durchgeführt werden. Zudem können sich der bei dieser Methode (s. Abschnitt 3.2.2) erzeugte Dilatationsstress auf den Tropfen und die tatsächlich während der Emulsionsherstellung auftretenden Turbulenzen und Prozessbedingungen höchstens ähneln, aber man kann Letztere kaum exakt nachbilden.

Dies leitet über zu den Fliesseigenschaften der Bulkphase und der Frage, inwiefern diese durch die Rezepturkomponenten beeinflusst werden. Leider bildet die Rheologie eher ein komplexes Wechselspiel unterschiedlicher Faktoren ab, als dass man von den Fliesseigenschaften ohne weiteres auf molekulare Mechanismen schließen könnte. Eine wichtige Rolle spielen dabei das Phasenvolumenverhältnis und die Viskosität der äußeren Phase, daneben können jedoch auch die Viskosität und Tropfengröße der dispersen Phase mitunter von Bedeutung sein (vgl. Tadros 1994). Die Viskosität der Emulsion nimmt mit steigendem Innenphasenvolumen zu. Zusätzlich wird die Viskosität der Emulsion sehr stark, insbesondere bei Emulsionen mit geringem Phasenvolumenverhältnis, von der Viskosität der Außenphase bestimmt (Wollenweber 1999). Die Abhängigkeit der Viskosität vom Phasenvolumen lässt sich entweder mit dem „Hard Sphere Model“ oder mit dem „Soft Sphere Model“ erklären (Pal 1996):

Das „Soft Sphere Model“ beinhaltet die Vorstellung der dispersen Phase als deformierbare Partikel. Dieses Modell ist vor allem dann anwendbar, wenn die Tropfengrenzflächenschicht sowohl geladen als auch im Verhältnis zum Tropfendurchmesser relativ dick ist. Durch die Wechselwirkungen zwischen den geladenen Partikeln steigt die Viskosität an, was Krieger als elektroviskosen Effekt bezeichnete (Krieger 1972). Tadros unterscheidet hier zwischen zwei möglichen Ursachen für den elektroviskosen Effekt: Er nennt zum einen die durch Scherung verursachte Verformung der elektrischen Doppelschicht um die Tropfen. Dieser weist er jedoch nur geringe Effizienz und damit einen geringen daraus resultierenden Anstieg der relativen Viskosität zu. Als bedeutender stuft Tadros die zweite Ursache ein, die er im Überlappen der Doppelschichten sieht und die in höher konzentrierten Emulsionen eine Rolle spielt. Die Höhe dieses Effekts sei zum Quadrat des Phasenvolumenverhältnisses ( $\phi^2$ ) proportional. Dieser könnte demzufolge eine starke Viskositätserhöhung verursachen (Tadros 1994).

Dünne, ungeladene Grenzschichten, wie sie durch ungeladene Tenside oder Polymere erzeugt werden, werden hingegen durch das „Hard Sphere Model“ beschrieben. Dabei stellt man sich die dispergierten Tropfen als harte, nicht deformierbare Kugeln ohne Wechselwirkungen vor. Demnach gilt für monodisperse Verteilungen dieser Kugeln in Emulsionen das Einstein-Viskositätsgesetz (Gleichung 2.4, Einstein 1906 und 1911). Das bedeutet, dass die relative Viskosität der Emulsion dem Phasenvolumenverhältnis direkt proportional ist (Wollenweber 1999). Damit ähneln die auf diese Weise stabilisierten Emulsionen Suspensionen.

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_{PS}} = 1 + [\eta] \cdot \phi \quad \text{Gleichung 2.4}$$

Dabei gibt  $\eta_{rel}$  das Verhältnis der Emulsionsviskosität  $\eta$  zur Viskosität der Polymerlösung  $\eta_{PS}$  an. Es kann auch ausgedrückt werden als Summe aus 1 und dem Produkt aus der intrinsischen Viskosität  $[\eta]$  und dem Phasenvolumenverhältnis  $\phi$ .

Da weder die in dieser Arbeit zur Emulsionsstabilisierung verwendeten HPBCD-Lipid-Einschlussverbindungen als grenzflächenaktive Komplexe noch HPMC als Polymeremulgator Ladungsträger sind, kann man annehmen, dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Emulsionen am besten mit dem „Hard Sphere Model“ beschrieben werden.

Die dynamische Viskosität, das heißt die Änderung der Viskosität unter mechanischer Belastung, ist jedoch darüber hinaus noch von weiteren Faktoren abhängig, wie z.B. den Wechselwirkungen der Öltröpfen, den Tropfendurchmessern und dem Verhältnis der Viskositäten der beiden Phasen zueinander (Wollenweber 1999). Beobachten lässt sich diese Abhängigkeit meist am besten bei höheren Scherbelastungen. Ein Modell, das die Abhängigkeit der Viskosität von Polymerzubereitungen von der Deformationsgeschwindigkeit beschreibt, ist beispielsweise das De-Kee-Carreau-Modell (vgl. De Kee und Chan Man Fong 1999):

$$\eta(\dot{\gamma}_0) = \sum_{p=1}^k \eta_p \cdot e^{-t_p \cdot \dot{\gamma}_0} + \eta_\infty \quad \text{Gleichung 2.5}$$

Man erkennt, dass die Abhängigkeit der Viskosität  $\eta$  von der Deformationsgeschwindigkeit  $\dot{\gamma}_0$  mathematisch durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden kann, d.h. die Viskosität sinkt exponentiell bei steigender Deformationsgeschwindigkeit. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  (Ruhescherviskosität) wird sie von der Deformationsgeschwindigkeit unabhängig und hängt nur noch ab von den empirisch ermittelten Viskositäten  $\eta_p$  sowie der Viskosität bei unendlicher Geschwindigkeit  $\eta_\infty$ .

Neben einem gewissen Einfluss der verwendeten Ölphase haben also vor allem die gewählten Emulgatoren Einfluss auf die dynamische Viskosität: Sie beeinflussen die Wechselwirkungen der Öltröpfen durch Belegung der Grenzflächen und durch die daraus resultierenden, oben besprochenen Effekte. Bei gleichen Prozessparametern erhöht sich der Energieeintrag durch steigende Emulgatorkonzentrationen, da Letztere einen Viskositätsanstieg bewirken. Infolgedessen verringern sich die Tropfendurchmesser frisch hergestellter Emulsionen bei steigender Emulgatorkonzentration.

## **2.6. Beziehung zwischen Grenzflächenverhalten und Emulsionseigenschaften**

Eine der größten Herausforderungen für die theoretische Erklärung des Verhaltens von Emulsionen ist es, einen Zusammenhang zwischen den Eigenschaften der Emulsionsgrenzflächen und den Eigenschaften der Emulsionen an sich herauszuarbeiten. Nicht nur die geringe Dimension der einzelnen real auftretenden Grenzflächen in Emulsionen erschwert deren unmittelbare Untersuchung in den fertigen Emulsionen oder macht sie gar unmöglich, sondern auch die Bewertung von Grenzflächenveränderungen

im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Gesamtheit des Zweiphasensystems ist schwierig und erfordert die Analyse eines multifaktoriellen Geschehens.

Demgegenüber gibt es jedoch auch einige unmittelbar einleuchtende Zusammenhänge: So wird eine ungenügende Erniedrigung der Grenzflächenspannung in vielen Fällen zu grobdispersen Emulsionen oder sogar über kurz oder lang zur vollständigen Phasentrennung führen. Dies ergibt sich aus Gleichung 2.1, die die Grenzflächenenergie in Abhängigkeit von der Grenzflächenspannung darstellt: Bei hoher Grenzflächenspannung ist die Grenzflächenenergie so hoch, dass das System dazu neigt, die Grenzfläche entweder durch größere Emulsionstropfen oder sogar durch Koaleszenz und Phasentrennung zu verringern.

Es leuchtet auch ein, dass die Dicke der Adsorptionsschicht auf der Grenzfläche abhängig vom Phasenvolumenverhältnis ist: Bei unveränderter Gesamtmenge an Polymer steht dann eine geringere Polymermenge pro Grenzflächeneinheit zur Verfügung (Wollenweber et al. 2000). Bei sehr hohem Phasenvolumenverhältnis durchdringen sich die Polymerketten sogar gegenseitig und/oder sie werden zusammengedrückt (Kulicke et al. 1998). Indirekt begrenzt also die zur Stabilisierung mindestens erforderliche Grenzflächenadsorptionsschichtdicke die maximal einsetzbare Ölmenge in O/W-Emulsionen.

Einige weitere Zusammenhänge konnten ebenfalls bereits aufgezeigt werden: So spielt die Adsorptionsgeschwindigkeit bei „langsamen“ Emulgatoren (Schubert und Armbruster 1989) wie Polymeren und Grenzflächenkomplexen (wie die in dieser Arbeit verwendeten HPMC und Cyclodextrin-Lipid-Komplexe) eine wichtige Rolle für die Emulsionsherstellung: Das Auseinanderreißen der Tropfen wird in diesem Fall durch Rekoaleszenz überlagert (Stang et al. 1994). Bezweifelten manche Autoren, dass wegen des Gibbs-Marangoni-Effekts frisch gebildete Tropfen überhaupt rekoaleszieren (Schubert und Engel 2004), so konnte Danner (2001) mit einer Färbemethode zeigen, dass nach längerer Emulgierdauer nahezu alle Tropfen mindestens einmal koalesziert waren. Demnach richtet sich die Auswahl der geeigneten Emulgiermaschine auch nach der Adsorptionsgeschwindigkeit der eingesetzten Emulgatoren. Zum Beispiel sind Hochdruckhomogenisatoren für die Herstellung hochviskoser Emulsionen, die mit langsam adsorbierenden Emulgatoren stabilisiert werden sollen, ungeeignet. Hier führen die kurzen Verweilzeiten der Tropfen in den Regionen mit hoher Energiedichte zu so hohen Koaleszenzraten, dass die Emulsion bricht (Karbstein und Schubert 1995b).

Eine der ersten Korrelationen zwischen grenzflächenrheologischen Eigenschaften und der Emulsionsstabilität fanden Cockbain und McRoberts (1953): Der Zusatz langkettiger Alkohole zu mit anionischen Tensiden stabilisierten Emulsionen erhöhte die Stabilität. Diese Stabilitätserhöhung wurde der Erhöhung der Grenzflächenscherviskosität durch den Alkohol zugeschrieben. Prins et al. (1967) zeigten später, dass sich auch die Dilatationselastizität des Grenzflächenfilms durch den Alkoholzusatz erhöht, so dass auch der Zusammenhang zwischen Emulsionsstabilität und Grenzflächendilatationselastizität hergestellt wurde. Biswas und Haydon (1962) konnten anhand des Verhaltens von Proteinen an Grenzflächen einen Zusammenhang zwischen der Zeit  $\tau$  bis zur Tropfenkoaleszenz und den rheologischen Eigenschaften des Grenzflächenfilms herleiten:

$$\tau = \eta_s \left[ 3C' \frac{h^2}{A} - \frac{1}{G} - \phi(t) \right] \quad \text{Gleichung 2.6}$$

Dabei geben  $h$  die Filmschichtdicke,  $G$  die Elastizität zum Zeitpunkt  $t$ ,  $\eta_s$  die Viskosität zum Zeitpunkt  $t=\infty$ ,  $\phi(t)$  die elastische Deformation pro Stresseinheit und  $3C'$  einen kritischen Deformationsfaktor an.  $A$  ist eine Konstante mit unbekanntem Wert.

Daraus lassen sich verschiedene Aussagen ableiten: Die Lebensdauer des Tropfens nimmt mit steigender Viskosität des Grenzflächenfilms zu, wohingegen die Koaleszenzrate von der momentanen Elastizität kaum beeinflusst wird. Biswas und Haydon (1962) merken allerdings an, dass der Einfluss der Elastizität vermutlich über den „kritischen Deformationsfaktor“ die Koaleszenzrate begrenzt. Den kritischen Deformationsfaktor definieren die Autoren wie folgt: Er gibt die Deformation an, ab deren Erreichen bzw. Überschreitung mit hoher Wahrscheinlichkeit Koaleszenz eintritt, weil der Grenzflächenfilm kollabiert. Daher betrachten es die Autoren als nahe liegend, dass die Höhe des Zahlenwertes dieses Faktors von der Elastizität des Grenzflächenfilms abhängt. Zudem ist die Tropfenüberlebensdauer dem Quadrat der Filmschichtdicke proportional, sofern man die zeitabhängige Elastizität vernachlässigen kann. Anhand der Gleichung wird deutlich, dass die Lebensdauer von Tropfen einer Emulsion eher eine konstante Größe darstellt, als dass sie starken individuellen Schwankungen ausgesetzt ist.

Diese Aussagen bestätigen auch die Annahme, dass eine höhere Grenzflächenelastizität zu einer höheren makroskopischen Emulsionsstabilität führt, weil die Tropfen bei gegenseitiger Berührung mit geringerer Wahrscheinlichkeit koaleszieren dürften.

Nachdem die Stabilitätsaspekte, die mit der Adsorptionsschichtbildung an Grenzflächen einhergehen, aufgezeigt wurden, sollen nun noch kurz biopharmazeutische Aspekte der Grenzflächenadsorption erwähnt werden: Es konnte gezeigt werden, dass die Grenzflächendurchlässigkeit, die ihrerseits von der Zusammensetzung der Adsorptionsschicht abhängig ist, auch die Freisetzung von Wirkstoffen beeinflussen kann. Emulgatoren haben also zwei Effekte: Sie erlauben einerseits eine Vergrößerung der Grenzfläche durch einen höheren Dispersitätsgrad, die bereits zu einem erleichterten Übertritt von Wirkstoffen aus der Innenphase beiträgt (vgl. Schulz und Daniels 2000). Andererseits bestimmen sie die Struktur der Grenzfläche und wirken dadurch ebenfalls auf die Freisetzung ein (Bernardo und Saraiva 2008). Allerdings könnte auch die Diffusionsgeschwindigkeit von Wirkstoffen durch die Öltropfen die Freisetzung bestimmen (Davis 1985).

Vor diesem Hintergrund sind die in der vorliegenden Arbeit physikalisch-chemisch und galenisch charakterisierten Emulsionen für künftige Untersuchungen zur Modifikation der Freisetzung durch die beteiligten grenzflächenaktiven Hilfsstoffe interessant.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Materialien

##### 3.1.1. Verwendete HPMC-Typen

**Hydroxypropylmethylcellulose** (HPMC) ist ein Hydroxypropyl-,Methyl-Mischether der Cellulose. Es wird Typ 2910 verwendet, der nach USP-Vorgaben 28-30% Methoxygruppen bzw. 7-12 % Hydroxypropoxygruppen enthält (Pharmacoat 606, HPMC Typ 2910, Viskosität: 6 mPa\*s, Shin-Etsu Chem. Co. Ltd., Tokyo/Japan, Charge: 109371). Die Viskositätsangabe des Herstellers bezieht sich auf 2 % (m/m) des Produktes in reinem Wasser bei 20°C.

##### 3.1.2. Verwendete Cyclodextrin-Typen

Verwendet wird sowohl ein natives **β-Cyclodextrin** (Cavamax W7 Pharma, Wacker Chemie AG, Burghausen, Deutschland, Charge: 70P277), dessen Löslichkeit in Wasser nach Herstellerangaben 18,5 g/l bei 20°C beträgt, als auch ein besser wasserlösliches Derivat des β-Cyclodextrins, **Hydroxypropyl-β-cyclodextrin** (Kleptose HPB, Roquette frères, Lestrem, Frankreich, Chargen: 802187, 802671, 811020, 811022, 811023), mit einer Wasserlöslichkeit, die nach Herstellerangaben bei 650 g/l bei 25°C liegt.

##### 3.1.3. Verwendete Lipide

**Tabelle 3.1: Verwendete Lipide**

INN	Handelsname	Hersteller
Mittelkettige Triglyceride (Kettenlänge C8-C10)	Miglyol 812	Sasol Germany GmbH, Hamburg
Mittelkettige Triglyceride (Kettenlänge C8-C10)	Myritol 318	Cognis GmbH, Düsseldorf
Mittelkettige Triglyceride (Kettenlänge C12-C18)	Cetiol LC	

**Tabelle 3.2: Verwendete Lipide**

INN	Handelsname	Hersteller
Decyloleat	Cetiol V	Cognis GmbH, Düsseldorf
Mandelöl	./.	
Cetearylisononanoat	Cetiol SN	
Di- <i>n</i> -butyladipat	Cetiol B	
Kohlensäuredioctylester	Cetiol CC	
2-Ethylhexylstearat	Cetiol 868	
2-Ethylhexylstearat	Tegosoft OS	Goldschmidt GmbH, Essen

#### 3.1.4. Weitere verwendete Substanzen

Als Verdickungsmittel wird **Xanthan Gummi** (Keltrol CG-SFT, CP Kelco, Cleveland, Ohio/USA, Charge: 5H7764K) verwendet. Es handelt sich hierbei um ein verzweigt-kettiges Polysaccharid mit einer pentasaccharid-basierten Hauptkette und – verglichen mit ähnlichen Polysacchariden – einer voluminösen Seitenkette (Podolsak et al. 1996). Es wird wegen seiner günstigen Flieseigenschaften bevorzugt in der Kosmetik eingesetzt.

Als Feuchthaltemittel wird **Glycerol** (Solvay Elektrolysespezialitäten GmbH, Rheinberg) verwendet.

Konservierung von Emulsionen erfolgt mit **Propylparaben** (Nipazol M, Nipa Laboratories Ltd., Mid Glamorgan/UK) und mit **Methylparaben** (4-Hydroxybenzoesäuremethylester, Merck KGaA, Darmstadt).

Die Emulsionsherstellung erfolgt mit **demineralisiertem Wasser** aus der Hausleitung. Für die Grenzflächenspannungsuntersuchungen wird **Gereinigtes Wasser** (Ph.Eur. 6.3) verwendet, hergestellt aus Trinkwasser durch Umkehrosmose und nachfolgende Destillation.

## **3.2. Methoden**

### **3.2.1. Statistische Versuchsplanung**

#### **3.2.1.1. Allgemeine Einführung**

Je nach Umfang und Unterteilungsgrad eines experimentellen Feldes, das lediglich durch die Mindest- bzw. Höchstwerte eines bzw. mehrerer zu untersuchender Parameter begrenzt wird, kann die systematische Untersuchung der Eigenschaften eines Systems von Maschineneinstellungen und/oder Komponentenkonzentrationen sehr zeit- und ressourcenaufwändig sein. Oftmals liegt es aber bereits auf der Hand, welche Faktoren als Ursachen (unabhängige Parameter) zu betrachten sind, die die Eigenschaften (abhängigen Parameter) des zu untersuchenden Systems (Wirkungen) bestimmen. Ansonsten sind entsprechende Vorversuche notwendig. Allerdings ist auch dann häufig noch unklar, ob ein mathematischer Zusammenhang zwischen unabhängigen und abhängigen Größen besteht und wenn ja, welcher. Dieser lässt sich auch nur schwerlich aus wenigen Vorversuchen ableiten, so dass eine Extrapolation auf eine größere Skala meistens unmöglich ist.

Um in der vorliegenden Situation das experimentelle Feld einfacher und mit deutlich weniger, dafür aber mit repräsentativen Versuchen analysieren zu können, bedarf es des Einsatzes statistischer Methoden bzw. für den Fall der praktischen Laborarbeit der statistischen Versuchsplanung.

Die statistische Versuchsplanung erlaubt neben einer systematischen und übersichtlichen Bearbeitung des abgesteckten experimentellen Feldes einerseits die Vorhersage des Wertes abhängiger Messgrößen, sofern die zugehörigen unabhängigen Parameter innerhalb des mit statistischen Mitteln untersuchten Bereiches liegen. Andererseits zeigt das Ergebnis der statistischen Versuchsplanung dem Anwender den mathematischen Zusammenhang zwischen den Parametern auf, mit dessen Hilfe diese Voraussagen überhaupt erst möglich sind. Häufig gibt dieser mathematische Zusammenhang dem Anwender darüber hinaus Aufschluss über die grundsätzliche Abhängigkeit zweier oder mehrerer Stell- bzw. Messgrößen. Dadurch kann er das System besser verstehen, und es wird ihm im günstigsten Fall ermöglicht, generelle Aussagen über das untersuchte Experimentierfeld hinaus zu treffen, auch wenn diese dann noch z.B. anhand eines weiteren statistischen Versuchsplans für einen anderen Bereich nachgewiesen werden müssen.

Für die Entwicklung pharmazeutischer Formulierungen bedeutet die statistische Versuchsplanung damit zweierlei: Sie ermöglicht die schnelle Untersuchung eines großen Bereiches sowohl für Maschinenparameter als auch für Substanzkonzentrationen in einer Zubereitung, und auf der anderen Seite erlaubt sie oftmals ein schnelles Upscaling vom Labor auf Technikums- oder gar Produktionsmaßstab.

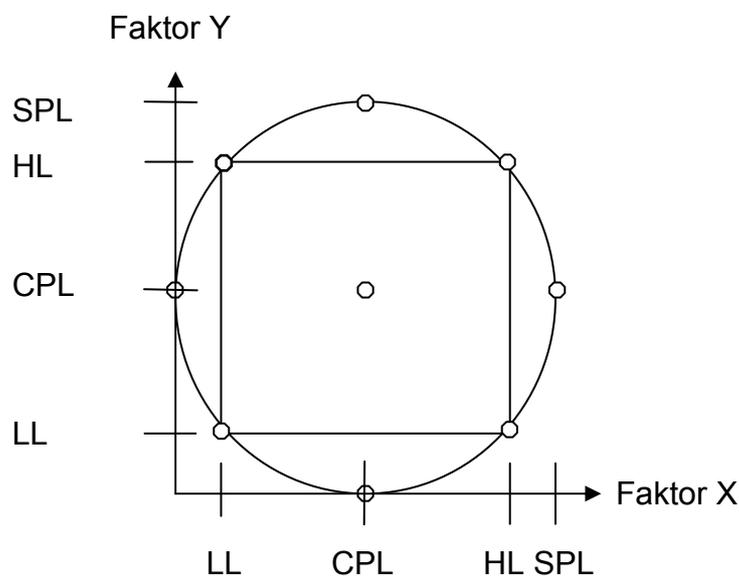
Eines der kürzlich veröffentlichten Beispiele für die Anwendung eines statistischen Versuchsdesigns findet sich bei Lim und Lee (2008). Sie diskutieren auch die vorstehend genannten generellen Vorteile der statistischen Versuchsplanung gegenüber der herkömmlichen „one-factor-at-a-time“-Methode. Aber auch bei der Herstellung und Charakterisierung von Emulsionen findet die statistische Versuchsplanung Anwendung (Ribeiro et al. 2005, Pey et al. 2006). Beide Autoren betonen insbesondere die Möglichkeit, mit Hilfe des statistischen Versuchsdesigns gleichzeitig mehrere unabhängige Faktoren zu untersuchen:

Ein grundlegendes Konzept der statistischen Versuchsplanung ist das des Faktorenversuchsplans. Dabei legt man fest, welche Faktoren (unabhängige Parameter) definiert variiert werden sollen und welche Zielgrößen (abhängige Parameter) untersucht werden sollen. Außerdem können die unabhängigen Parameter sich häufig gegenseitig beeinflussen und dieser gegenseitige Einfluss (Wechselwirkung) soll daher mit in die Untersuchung eingehen. Daraus ergibt sich mathematisch ein  $2^n$ -Modell (Lewis et al. 1999). Dabei gibt  $n$  die Anzahl der Faktoren an, und mit  $2^n$  Versuchen lassen sich sowohl die Haupteinflüsse der Einzelfaktoren als auch deren Wechselwirkungen untereinander erschöpfend untersuchen. Für diese Untersuchung muss für jeden Faktor lediglich ein hoher und ein niedriger Wert untersucht werden, die die obere und untere Grenze des Wertebereiches für den jeweiligen Faktor darstellen. Es ergibt sich bildhaft für einen unabhängigen Faktor ein Vektor, also eine Strecke, für zwei unabhängige Faktoren ergeben sich zwei Vektoren, die sich als Quadrat darstellen lassen, und für drei unabhängige Faktoren ergeben sich drei Vektoren, die man als Würfel darstellen kann. Die geometrische Form beschreibt bildlich den Versuchsraum. Daraus wird jedoch ersichtlich, dass die Vorhersage in der Mitte des jeweiligen Versuchsraumes sehr unsicher ist, wenn nur die Messwerte der äußeren Grenzen vorliegen. Beispielsweise könnte eine Strecke gebogen sein, ein Quadrat verzerrt sein und in einem kubischen Gebilde sind gleich mehrere nichtlineare Zusammenhänge zwischen unabhängigen Stellgrößen und abhängigen Zielgrößen möglich. Diese möglichen Abweichungen können sowohl zufällig als auch systematisch sein. Um dies zu untersuchen wird in vielen Fällen auf einen so

genannten Zentralpunktversuch zurückgegriffen (Lewis et al. 1999). Er befindet sich in der Mitte des Versuchsraums und wird im Laufe der Versuchsdurchführung mehrfach repliziert. Die Abweichungen zwischen den Wiederholungen des Zentralpunktversuchs geben den experimentellen Fehler des Versuchsdesigns wieder. Zudem erhält man einen zusätzlichen Versuchspunkt, der von den anderen verwendeten Faktorenniveaus maximal entfernt ist und somit den Verlauf der Messgrößen zwischen den Extrempunkten zusätzlich illustriert.

### 3.2.1.2. Besonderheiten und Vorzüge des Central-Composite-Designs

In dieser Dissertation wird eine spezielle Form der statistischen Versuchsplanung verwendet – das rotierbare, orthogonale Central-Composite-Design (CCD). Es soll zusätzlich das Erkennen quadratischer Einflüsse auf die Zielgrößen ermöglichen, was durch die Einführung zweier zusätzlicher Niveaus für die unabhängigen Parameter bewerkstelligt wird. Diese kann man für ein  $2^2$ -Design dergestalt veranschaulichen, dass das höhere Niveau der beiden oberhalb, das niedrigere unterhalb des Quadrats auf einem Kreis um den ursprünglich quadratischen Versuchsraum herum angeordnet sind, dessen Oberfläche über den Ecken des Quadrats aufgespannt sind (Abb. 3.1). Je nach Perspektive ergibt sich ein sternförmiges Gesamtgebilde der Versuchspunkte, so dass diese neu eingeführten Versuche auch als Starpoints bezeichnet werden.



**Abbildung 3.1: Illustration eines  $2^2$ -Designs: LL = Low Level, CPL = Centralpoint Level, HL = High Level, SPL = Starpoint Level.**

Bei einem  $2^3$ -Design liegen diese Starpoints auf einer Kugel um den ursprünglich kubischen Versuchsraum herum (Schinzinger 2004).

Durch die Starpoints erhöht sich allerdings die Anzahl der durchzuführenden Versuche auf  $2^n + 2^n + 1$ .  $2^n$  gibt nach wie vor die Anzahl der Würfelpunktversuche an,  $2^n$  die Anzahl der Starpoints und 1 die Mindestanzahl an Zentralpunktversuchen. Der Abstand der Starpoints vom Zentralpunkt kann verschiedene Werte annehmen. Es scheint sich zunächst anzubieten, ihn auf

$$a = \sqrt[4]{2^n} \quad \text{Gleichung 3.1}$$

festzulegen. In diesem Fall wäre die Varianz des abhängigen Parameters (der Messgröße) nur vom Abstand zum Zentrum abhängig. Dadurch wird das Design rotierbar, d.h. in alle Raumrichtungen sind die entsprechenden Änderungen der Stellgrößen (unabhängigen Parameter) symmetrisch.

Ein solches Design hätte aber den Nachteil, dass die Stellgrößen nicht mehr unabhängig voneinander wären, da die Vektoren nicht mehr senkrecht aufeinander stehen und infolgedessen wären die Regressionskoeffizienten nicht mehr unabhängig voneinander. Um dennoch ein orthogonales Design zu erreichen, muss der Abstand etwas genauer errechnet werden:

$$a = \sqrt{0,5 * (\sqrt{n_{ges}} * 2^{n-p} - 2^{n-p})} \quad \text{Gleichung 3.2}$$

Dabei gibt  $n_{ges}$  die Gesamtanzahl der Versuche an,  $n$  die Anzahl der Faktoren und  $p$  die Reduktion der Versuchsanzahl der Würfelpunktversuche, wenn es sich nicht um ein vollständiges Central-Composite-Design („full factorial“), sondern um ein partielles („fractional factorial“) handelt (Davies 1993).

Das entstandene orthogonale und rotierbare Central-Composite-Design vereint die Vorteile beider Eigenschaften.

Die Anzahl der Versuche kann man mit einem Zahlenbeispiel wie folgt berechnen:

$n$  sei 3. Dann ist der Abstand für ein rotierbares Design gegeben mit:

$$a = \sqrt[4]{2^3} = 1,682 \quad \text{Gleichung 3.3}$$

Setzt man diesen Abstand in die Formel für ein orthogonales Design ein, so ergibt sich die Gesamtzahl der Versuche zu:

$$n_{ges} = \frac{(2 * a^2 + 2^{n-p})^2}{2^{n-p}} = \frac{(2 * 1,682^2 + 2^3)^2}{2^3} = 23,31 \quad \text{Gleichung 3.4}$$

Das bedeutet, dass mindestens 23 Versuche notwendig sind.

Da der Würfel 8 Eckpunkte hat und für jede der 3 Raumrichtungen jeweils ein Versuch mit hohem und einer mit niedrigem Extremniveau („Starpoint Level“) durchgeführt werden sollen, ergibt sich die Mindestanzahl der Zentralpunktversuche zu:

$$n_{cp} = 23 - 8 - 6 = 9 \quad \text{Gleichung 3.5}$$

Nach der Bestimmung der Zielgrößen für jeden Versuch werden die Regressionskoeffizienten der Ergebnisfunktion durch multiple, lineare, schrittweise Regression mit Hilfe eines Statistikprogramms (StatGraphics® Plus 5.1, Professional Edition, Statpoint Technologies Inc., Warrenton, Virginia/USA) berechnet.

Für drei unabhängige Faktoren A, B und C ergibt sich folgende Funktion:

$$y = \beta_0 + \beta_A x_A + \beta_B x_B + \beta_C x_C + \beta_{AA} x_A^2 + \beta_{BB} x_B^2 + \beta_{CC} x_C^2 + \beta_{AB} x_A x_B + \beta_{AC} x_A x_C + \beta_{BC} x_B x_C + \varepsilon$$

**Gleichung 3.6**

Dabei gibt  $\beta_0$  den experimentellen Mittelwert an,  $\beta_i$  sind die zu bestimmenden Regressionskoeffizienten,  $x_i$  sind die codierten Niveaus der korrespondierenden Faktoren und  $\varepsilon$  ist der zufällige Fehler oder die Abweichung des experimentellen Mittelwerts vom wahren, jedoch unbekanntem Mittelwert  $y_0$ .

Für eine übersichtlichere Auswertung kann man die Gleichung weiter vereinfachen, indem man nur die Terme mit signifikantem Regressionskoeffizienten ( $\alpha \leq 0,05$ ) berücksichtigt.

In dieser Arbeit wird die Abhängigkeit der Emulsionseigenschaften bzw. der Grenzflächenspannung von den Konzentrationen ausgewählter Rezepturkomponenten untersucht.

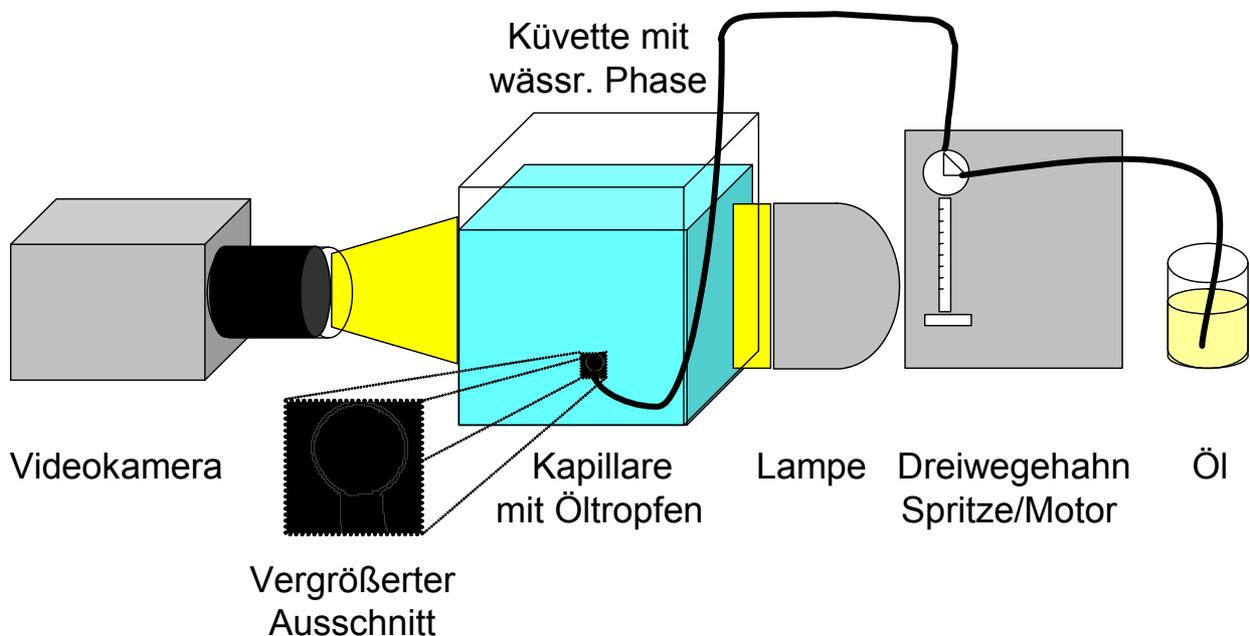
### 3.2.1.3. Desirability Function

Es existieren unterschiedliche Verfahren, um mehrere abhängige Faktoren zu optimieren, wenn diese nicht unmittelbar miteinander korrelieren. Eines davon ist die Ermittlung einer *desirability function* (Wünschbarkeitsfunktion). Jeder Antwortvariablen wird dabei eine partielle Wünschbarkeitsfunktion zugeordnet, deren Wert zwischen 0 und 1 variieren kann. „0“ bedeutet, dass das Ergebnis überhaupt nicht gewünscht ist, „1“, dass das erwünschte Ergebnis zu 100% erreicht wird. Ein Ergebnis kann ein gewählter Zielwert sein oder aber das Maximieren oder Minimieren der betroffenen Antwortvariablen. Die partiellen Wünschbarkeitsfunktionen, deren Anzahl also der Zahl der gemessenen abhängigen Parameter entspricht, werden dann, zumeist als geometrisches Mittel, kombiniert und bilden die gesamte *desirability function* des Systems. Zur Optimierung wird das Maximum dieser Funktion innerhalb des Versuchsraums ermittelt. Darüber hinaus ist es möglich, die partiellen Wünschbarkeitsfunktionen, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, zu gewichten: Das bedeutet, dass die wichtigeren Parameter mit einem höheren Gewichtungsfaktor multipliziert werden als die weniger wichtigen. Dadurch beeinflusst man allerdings das Ergebnis der Wünschbarkeitsfunktion in hohem Maße: Wird ein Parameter beispielsweise mit Faktor 5 als sehr bedeutend und ein zweiter mit Faktor 1 als nebensächlich eingestuft, wird das Maximum der gemeinsamen Wünschbarkeitsfunktion wesentlich näher an dem Maximum für die partielle Wünschbarkeitsfunktion des ersten Parameters liegen. Noch wichtiger wird der Unterschied bei mehreren abhängigen Parametern: Haben 2 als wichtig eingestufte Antwortvariablen ein gemeinsames Maximum bei einer bestimmten Kombination unabhängiger Parameter, findet eine Verschiebung des Maximums der Wünschbarkeitsfunktion zugunsten eines dritten, jedoch als unwichtig eingestuften Parameters kaum noch statt. Daher ist die Gewichtung der Antwortparameter sehr sorgfältig abzuwägen (Lewis et al. 1999).

### 3.2.2. Charakterisierung der O/W-Grenzfläche

#### 3.2.2.1. Dynamische Grenzflächenspannung

Die Änderung der Grenzflächenspannung über die Zeit wird mit Hilfe der Tropfenkonturanalyse (axisymmetric drop shape analysis, ADSA) bestimmt (Möbius und Miller 1998). Dabei wird die Grenzflächenspannung anhand der Kontur eines mit Hilfe einer Kapillare erzeugten Tropfens gemessen. Die Kontur wird von einer starken Lichtquelle beleuchtet und von einer hochauflösenden Kamera diskontinuierlich in sehr geringen Zeitabständen (0,2 bis 3,0 Millisekunden) aufgenommen und der rechnergestützten Bildauswertung unterzogen. Verwendet wird das Tropfenprofilanalysetensiometer (Profile Analysis Tensiometer, PAT1, Sinterface Technologies, Berlin, Deutschland, Abb. 3.2) mit der zugehörigen Softwareversion 5.03.1.



**Abbildung 3.2:** Schematischer Aufbau der Messapparatur des Profilanalysetensiometers PAT1 zur Bestimmung der Dynamischen Grenzflächenspannung (angelehnt an Sinterface Technologies 2005).

Grundsätzlich gibt es zwei Arten der Tropfenkonturanalyse: Normalerweise wird die Flüssigkeit mit der niedrigeren Dichte (meist die Ölphase) in einer Glasküvette (Küvette OG, Hellma GmbH & Co. KG, Müllheim, Deutschland) vorgelegt und eine Stahlkapillare hineingetaucht, an deren Spitze mittels Dosierpumpe ein hängender Tropfen der dichteren Phase (meist die wässrige Phase) erzeugt wird. Im anderen Fall befindet sich die dichtere Flüssigkeit in der Küvette und die weniger dichte Phase wird mit Hilfe des Dosiersystems durch eine umgekehrte Kapillare gepumpt, so dass ein Tropfen auf deren Spitze sitzt (Yu et al. 2004). Letztere Methode wird in der vorliegenden Arbeit angewandt, denn es sollen

die Verhältnisse in einer Öl-in-Wasser-Emulsion nachgeahmt werden, bei der der Öltropfen sich im Inneren der Wasserphase befindet. Dazu wird eine inverse Stahlkapillare mit einem Durchmesser von 2,075 mm verwendet. Die Temperatur wird mit Hilfe eines Kälte-Umwälzthermostaten (F25-ME, JULABO Labortechnik GmbH, Seelbach, Deutschland) auf  $23^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  gehalten. Um Fremdschwingungen des zu vermessenden Tropfens zu verringern, ist das Gerät schwingungsgedämpft aufgestellt. Vor jeder Messung werden alle produktberührenden Geräteteile sorgfältig mit Aceton gereinigt. Die Fokussierung der Videokamera, die Regulierung der Lampenhelligkeit, die Einstellung der vertikalen und horizontalen Tropfenposition sowie des Tropfenvolumens ist vor Beginn jeder Messung erforderlich. Die Kalibrierung erfolgt bei der umgekehrten Kapillare anhand des bekannten Kapillardurchmessers. Für die mathematische Beziehung zwischen der Grenzflächenspannung  $\gamma$  und dem Profil eines hängenden bzw. bei Verwendung einer umgekehrten Kapillare sitzenden Tropfens in einer mit dem Tropfen nicht mischbaren Flüssigkeit gilt die Gauß-Laplace'sche Gleichung:

$$\gamma \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = \Delta P_0 + \Delta \rho g h \quad \text{Gleichung 3.7}$$

Dabei sind  $R_1$  und  $R_2$  die Hauptradien der Tropfenellipse,  $\Delta P_0$  die Druckdifferenz in der Referenzebene,  $\Delta \rho$  die Dichtedifferenz zwischen den beiden Flüssigkeiten,  $g$  die Erdbeschleunigung und  $h$  die vertikale Tropfenhöhe, von der Referenzebene aus gemessen. Die Dichten der beiden Flüssigkeiten (des Tropfens und der diesen umgebenden, mit ihm nicht mischbaren Flüssigkeit) muss demzufolge gemessen werden. Die Höhe des Tropfens kann von der Software anhand des Kamerabildes vermessen werden.

Das Modellprofil eines Tropfens (s. Abb. 3.3) kann mit Hilfe dreier Differentialgleichungen beschrieben werden:

$$\frac{dz}{ds} = \sin(\phi)$$

Gleichung 3.8

$$\frac{dx}{ds} = \cos(\phi)$$

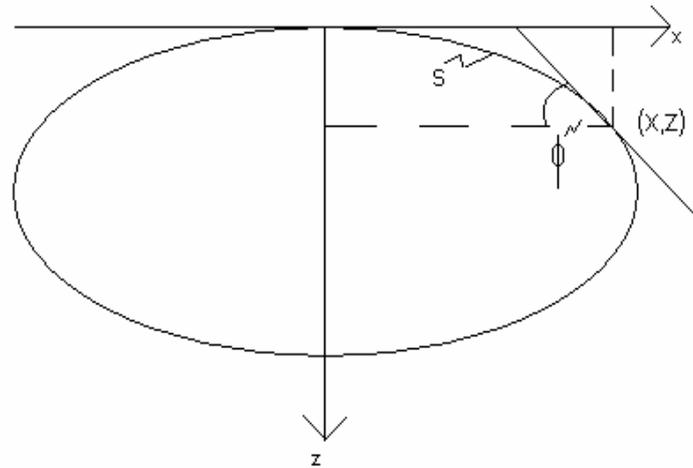
Gleichung 3.9

$$\frac{d\phi}{ds} = \frac{1}{R_1} = \pm \frac{\Delta \rho g z}{\gamma} + \frac{2}{b} - \frac{\sin(\phi)}{x}$$

Gleichung 3.10

In diesen Gleichungen steht  $R_1$  für den Radius des Kreisbogens am Koordinatenpunkt  $(x, z)$ ,  $b$  ist der Radius des Kreisbogens am Nullpunkt,  $\Delta \rho$  gibt die Dichtedifferenz an,  $g$  ist

die Erdbeschleunigung und  $\gamma$  bezeichnet die Grenzflächenspannung. Die dritte Gleichung enthält das „ $\pm$  - Symbol“, da „+“ für sitzende, während „-“ für hängende Tropfen gilt.



**Abbildung 3.3: Schematische Darstellung des Tropfenprofils (nach Sinterface Technologies 2005).**

Um die aktuelle Grenzflächenspannung zu jedem Messzeitpunkt des Versuchs errechnen zu können, werden verschiedene Werte für  $\gamma$  in die Gauß-Laplace'sche Gleichung eingesetzt, bis die beste Übereinstimmung des gespeicherten Kamerabildes der Tropfenkoordinaten mit dem theoretischen Bild bei der angenommenen Grenzflächenspannung erhalten wird (so genanntes *Fitting*): Dafür werden die Abstände zwischen den Messpunkten und den berechneten Profilen bestimmt. Um sie zu minimieren, wird ein iteratives Verfahren angewandt, das verschiedene theoretische Kurven mit den Messpunkten solange vergleicht, bis sie kongruent sind (Sinterface Technologies 2005).

Aus Vorversuchen ergab sich, dass 2000 s als Messzeitraum ausreichen, weil die Grenzflächenspannung danach praktisch konstant ist (s. Abb. 3.4). Während dieses Zeitraumes wird das Tropfenvolumen mit Hilfe einer Mikrodosierpumpe konstant gehalten.

Für die Auswertung der Versuche werden die Grenzflächenspannungswerte über dem Kehrwert der Quadratwurzel der Zeit aufgetragen. Zur Bestimmung des Gleichgewichtswerts wird der Achsenabschnitt der Regressionsgeraden aus den Grenzflächenspannungswerten der letzten 1000 Messsekunden abgelesen (Makievski et al. 1997). Der Wert wird rechnerisch genau ermittelt und mit dem aus der Grafik ablesbaren Wert auf Plausibilität geprüft (s. Abb. 3.5). Der errechnete und extrapolierte Wert liegt oft noch ein wenig unter dem letzten gemessenen Wert der Grenzflächenspannung (in Abb. 3.5 um ca. 3 mN/m unter dem 2000 s-Wert in Abb. 3.4).

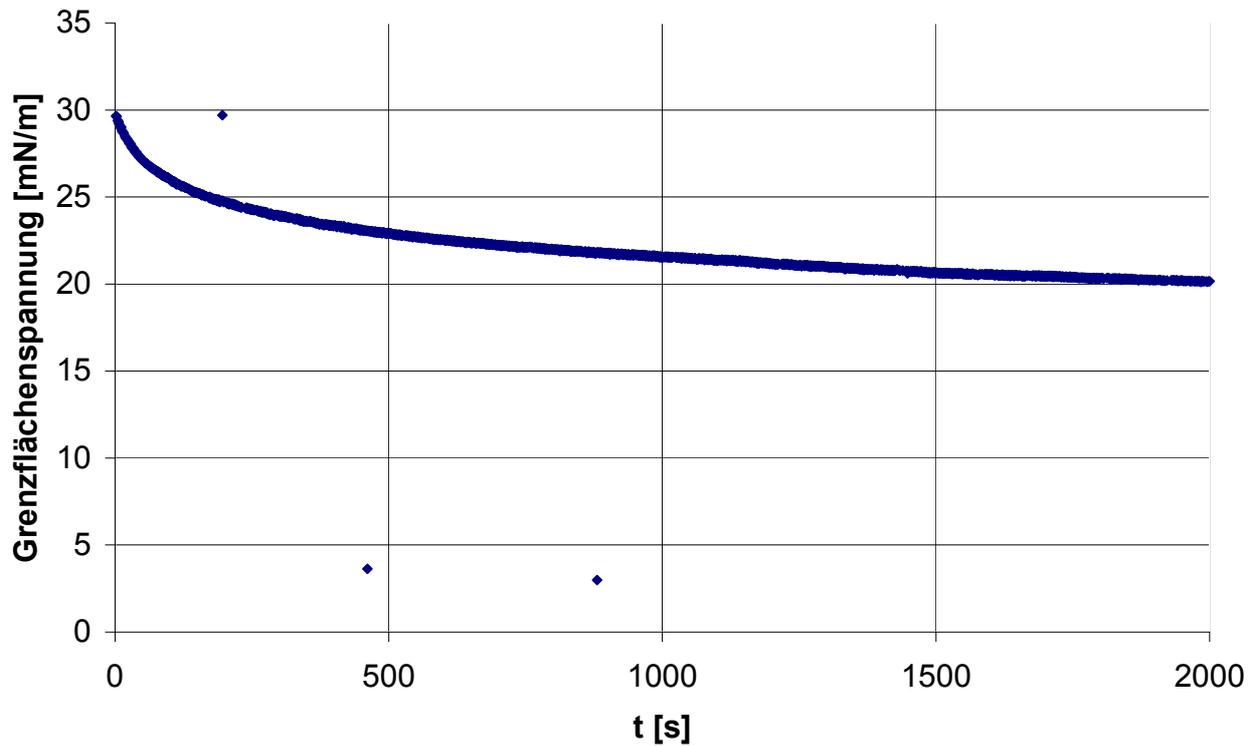


Abbildung 3.4: Beispielhafte Darstellung des Verlaufs der Dynamischen Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Decyloleat bei 23°C.

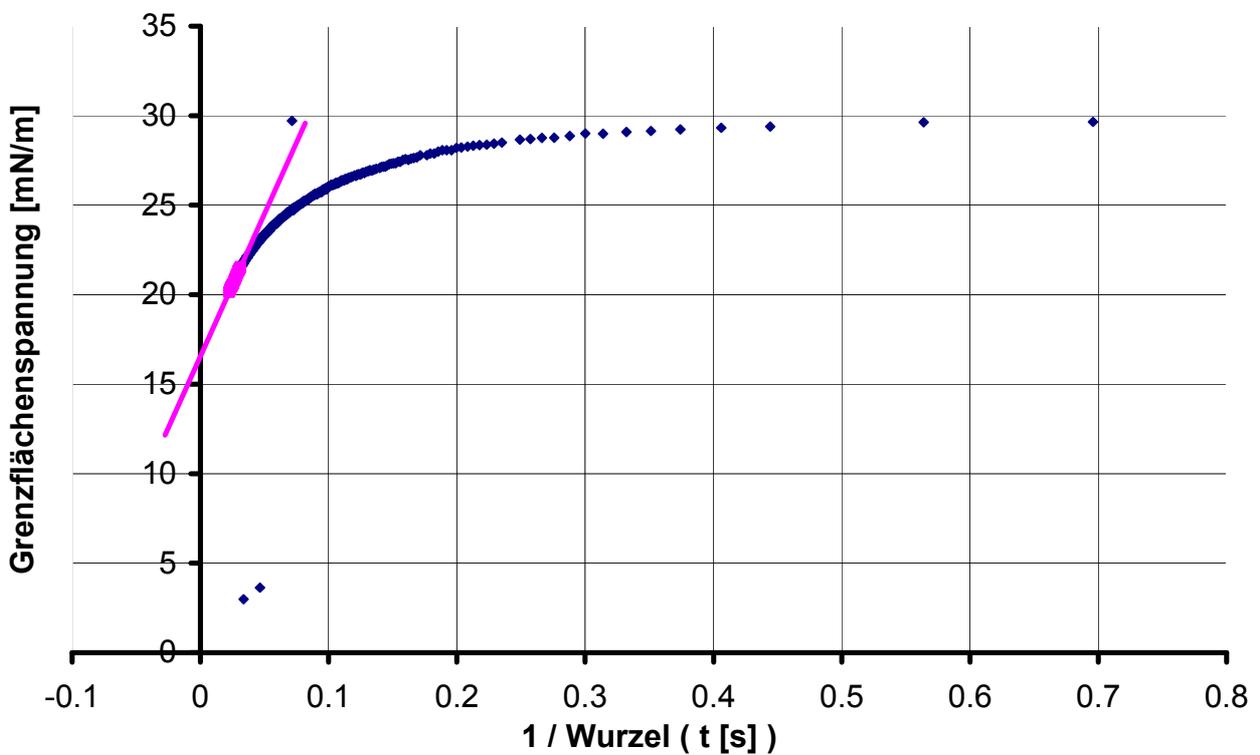


Abbildung 3.5: Beispielhafte Darstellung der Dynamischen Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Decyloleat, aufgetragen über der inversen Wurzel der Zeit. Die Gerade zeigt die lineare Extrapolation der Messwerte der letzten 1000 s auf die Grenzflächenspannungsachse bei  $t = 0$  s.

Dabei ergeben sich teilweise erhebliche Diskrepanzen zwischen einer geringen Zahl (<10% aller gemessenen Werte) an Messwerten und dem Großteil aller Messwerte (>90% aller gemessenen Werte). Diese Ausreißer werden vermutlich durch Fremdschwingungen hervorgerufen und werden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da es sich bei der Grenzflächenspannungsänderung über den Messzeitraum hinweg aufgrund der oben beschriebenen physikalischen Zusammenhänge um eine stetige Funktion handeln muss.

### **3.2.2.1.1. Dichtebestimmung mit dem Biegeschwingermessgerät**

Die Dichtebestimmung erfolgt mit einem Biegeschwinger-Dichtemessgerät (DMA 4500 Density Meter, Anton Paar GmbH, Graz, Österreich). Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus  $n = 3$  Messungen.

### **3.2.2.2. Grenzflächendilatationselastizität**

Die Bestimmung der Grenzflächendilatationselastizität erfolgt ebenfalls mit Hilfe der Tropfenkonturanalyse. Für diese Untersuchung werden nach Erreichen des Grenzflächenspannungsgleichgewichtswertes sinusförmige Änderungen des Tropfenvolumens mit Hilfe der schrittmotor-gesteuerten Injektionspumpe erzeugt.

Der Betrag der Dilatationselastizität  $\varepsilon$  kann wie folgt berechnet werden (Sinterface Technologies 2005):

$$\varepsilon = \frac{d\gamma}{d \ln(A)} \quad \text{Gleichung 3.11}$$

$\varepsilon$  bezieht sich jedoch auf eine unendlich hohe Frequenz, daher bedarf es zur Interpretation der Messergebnisse der Fourieranalyse. Ein Maß für die Grenzflächenelastizität bildet demzufolge die Amplitude der Grenzflächenspannung zu einem bestimmten Zeitpunkt  $\gamma(t)$  bei vorgegebener Frequenz.

Die vorgegebene Oszillationsamplitude sollte nicht mehr als 5 % betragen, da für höhere Amplituden die Deformationsrate der Grenzfläche keine lineare Funktion der vorgegebenen Tropfenvolumenänderung mehr ist (Russev et al. 2008).

**Tabelle 3.3: Parameter für die Bestimmung der Grenzflächendilatationselastizität**

<b>Messsystem</b>	<i>Messgeometrie</i>	Inverse Kapillare
	<i>Kapillare</i>	∅ 2,075 mm
	<i>Temperatur</i>	23°C
<b>Oszillation</b>	<i>Tropfenvolumen</i>	15,00 mm <sup>3</sup>
	<i>Amplitude</i>	± 5 % des Tropfenvolumens
	<i>Oszillationsfrequenzen</i>	0,01 – 1,00 Hz
	<i>Zeitintervalle für jede Oszillationsfrequenz</i>	Messung: 400 s Pause: 400 s

### 3.2.2.3. Grenzflächendilatationsviskosität

Die Versuche zur Bestimmung der Grenzflächendilatationselastizität erfassen gleichzeitig auch die Grenzflächendilatationsviskosität: Durch die sinusförmig verlaufende Dehnung und Stauchung der Grenzfläche erhält man gleichzeitig die Viskosität, weil sie die Trägheit der Grenzfläche auf diese Fremdeinwirkungen abbildet. Dies lässt sich mathematisch so ausdrücken, dass die Phasenverschiebung zwischen den gemessenen Werten für die dynamische Grenzflächenspannung  $\gamma(t)$  und der Änderung der Grenzflächengröße  $\Delta A(t)$  die Dilatationsviskosität des Grenzflächenfilms wiedergibt. Damit erhält man aus dem gleichen Oszillationsversuch zwei verschiedene Messgrößen.

### **3.2.3. Herstellungsmethoden**

#### **3.2.3.1. Herstellung von HPMC-Lösungen**

Die Herstellung der HPMC-Lösungen erfolgt in Anlehnung an Wollenweber (1999). Es wird stets eine 5 %ige (m/m) Stammlösung mit demineralisiertem Wasser hergestellt. Dazu wird die entsprechende Menge HPMC in ca. 80°C heißem Wasser unter Rühren auf dem Magnetrührer mit Kontaktthermometer (MR 3001 K mit elektronischem Temperaturregler EKT 3001, Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland) dispergiert und unter fortgesetztem Rühren (300 U/min) abgekühlt, bis eine klare, opaleszierende Lösung entsteht. Verdunstetes Wasser wird ersetzt. Die Lösung wird in Glasflaschen abgefüllt und mindestens 16 Stunden durchquellen gelassen, bevor sie weiterverarbeitet wird.

#### **3.2.3.2. Herstellung von Emulsionen mit dem Ultra-Turrax**

Für Vorversuche werden Emulsionen maschinengestützt mit dem Ultra-Turrax hergestellt.

Konservierungsmittel werden den Emulsionen wie folgt zugesetzt: In der jeweiligen Ölphase wird Propylparaben unter gleichzeitigem Erhitzen (ca. 85°C) und Rühren 300 U/min) auf dem Magnetrührer gelöst und die Lösung unter weiterem Rühren (300 U/min) bis auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. In gleicher Weise wird Methylparaben in der wässrigen Phase gelöst und hierbei nachfolgend das verdunstete Wasser ergänzt.

Der jeweilige Cyclodextrin-Typ wird bei Raumtemperatur in der wässrigen Phase unter Rühren (300 U/min) mit dem Magnetrührer gelöst.

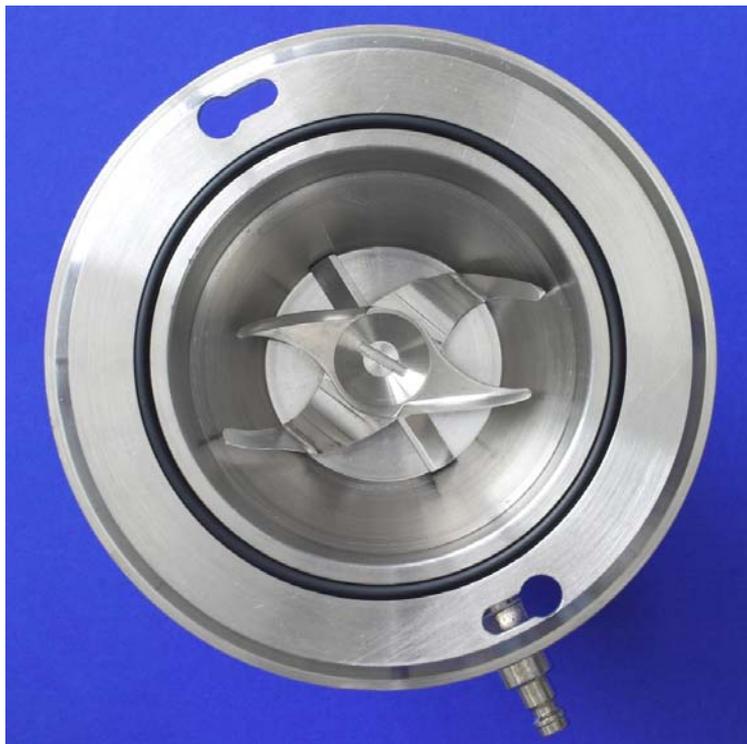
Für die Herstellung verdickter Emulsionen (O/W-Cremes) ist es notwendig, Xanthan Gummi hinzuzufügen. Dazu wird es mit Glycerol angerieben, die wässrige Phase in Anteilen in die Verreibung manuell eingerührt und der Ansatz bis zur vollständigen Quellung stehengelassen.

Die mit Xanthan Gummi verdickte wässrige Phase wird mit der berechneten Menge HPMC-Stammlösung verdünnt und darin das konservierte Öl mit einem Ultra-Turrax® T25 (IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Deutschland) bei 8000 U/min über 300 Sekunden dispergiert. Dabei ist ein manuelles Bewegen des Dispergiergefäßes und gelegentliches Abstreifen der Gefäßwände unerlässlich. Die jeweilige Ansatzgröße beläuft sich auf 100 g.

### 3.2.3.3. Herstellung von Emulsionen mit dem Labormischer

Die maschinelle Herstellung von Emulsionen erfolgt mit einem Labormischer (Labmixer, Somakon e.K., Selm, Deutschland, s. Abb. 3.6 und Abb. 3.7).

Die Öl- sowie die Wasserphase werden analog zur Herstellung mit dem Ultra-Turrax vorkonserviert. Der jeweilige Cyclodextrin-Typ wird bei Raumtemperatur in der wässrigen Phase unter Rühren (300 U/min) mit dem Magnetrührer gelöst. Die berechnete Menge HPMC-Stammlösung und die konservierte wässrige Cyclodextrin-Lösung wird bei 300 U/min im Labormischer kurze Zeit gemischt. Auf diese wässrige Phase wird im Falle der verdickten O/W-Emulsionen (O/W-Cremes) die berechnete Menge Xanthan Gummi aufgestreut. Die jeweilige konservierte Ölphase wird hinzugegeben. Die anschließende Dispergierung erfolgt nach Anlegen eines mäßigen Unterdruckes von ca. -85 kPa in 10 min bei 3500 U/min. Die jeweilige Ansatzgröße beträgt 300 g.



**Abbildung 3.6:** Aufsicht auf die Dispergierwerkzeuge des Labormischers.



**Abbildung 3.7:** Seitenansicht des Mischgefäßes des Labormischers mit seitlichen Anschlüssen für den temperierbaren Doppelmantel und transparentem Deckel mit Vakuumschlus und Belüftungsventil.

#### **3.2.4. Lagerbedingungen für die (beschleunigte) Stabilitätsprüfung der Emulsionen**

Die Emulsionen werden jeweils in 10 ml-Schnappdeckelgläser abgefüllt und vor weiteren Untersuchungen bzw. vor der Einlagerung für die beschleunigte Stabilitätsprüfung mindestens 24 Stunden verschlossen bei Raumtemperatur ruhen gelassen.

Anschließend werden die Emulsionen an Tag 1 nach der Herstellung hinsichtlich der Teilchengröße und der rheologischen Eigenschaften untersucht und anschließend – unter Temperatur-Stressbedingungen (zyklische Temperaturänderungen von -5 °C auf +40 °C bzw. umgekehrt alle 12 Stunden) – 14 Tage lang gelagert und an Tag 15 nach der Herstellung erneut analog zu Tag 1 charakterisiert.

### 3.2.5. Charakterisierung der O/W-Emulsionen

#### 3.2.5.1. Tröpfchengrößenverteilung

##### 3.2.5.1.1. Laserdiffraktometrie

Die Tropfengrößenverteilung wird mit dem Laserdiffraktometer (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Herrenberg, Deutschland) ermittelt. Die Emulsionen werden in der Dispergiereinheit mit demineralisiertem Wasser verdünnt und mit Hilfe der Laserbeugung der Durchmesser, unterhalb dessen 10% (D(0.1)), 50% (D(0.5)) bzw. 90% (D(0.9)) der Verteilung liegen, bestimmt. Zu jedem Messzeitpunkt werden aus jedem Ansatz drei Proben gezogen und diese jeweils fünffach vermessen. Aus diesen 15 Werten werden jeweils die Mittelwerte angegeben.

##### 3.2.5.1.2. Mikroskopische Kontrolluntersuchungen

Mit Hilfe des Mikroskops (Axio Imager.Z1, Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Esslingen, Deutschland) werden die mittels Laserdiffraktometrie ermittelten Werte stichprobenartig auf Plausibilität geprüft. Dazu werden die Proben direkt auf dem Objektträger dünn aufgetragen und mit 40facher Vergrößerung mikroskopiert.

#### 3.2.5.2. Rheologische Eigenschaften

##### 3.2.5.2.1. Scherrheologie

Die Fließeigenschaften der Emulsionen werden mit dem Rheometer (Physica MCR 501, Anton Paar Germany GmbH, Ostfildern, Deutschland) charakterisiert.

**Tabelle 3.4: Messkonfiguration für die rheologischen Untersuchungen**

<b>Messsystem</b>	<i>Messgeometrie</i>	Platte-Platte
	<i>Plattengröße</i>	Ø 50 mm
	<i>Spalt</i>	0,5 mm

### 3.2.5.2.1.1. Bestimmung der Fließgrenze

Die Fließgrenze wird durch den Knickpunkt der logarithmierten Schubspannungs-Viskositätskurve ermittelt.

**Tabelle 3.5: Parameter für die Aufnahme der Fließkurve**

<b>Fließkurve</b>	<i>Schubspannung</i>	0 – 100 – 0 Pa (linear)
	<i>Bestimmung der Fließgrenze</i>	5% rel. Bandbreite der Deformation
	<i>Anzahl der Messpunkte</i>	50 aufwärts, 50 abwärts
	<i>Messpunktdauer</i>	2 s

### **3.2.5.2.2. Oszillationsrheologie**

#### 3.2.5.2.2.1. Bestimmung des Verlustwinkels

Der Verlustwinkel  $\delta$  gibt die Phasenverschiebung zwischen der angelegten Schubspannungsamplitude und der resultierenden Scherung an. Mathematisch lässt sich dies durch

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad \text{Gleichung 3.12}$$

ausdrücken (Meinecke 1971). Dabei bezeichnet  $G'$  den elastischen Anteil des Fließverhaltens (Speichermodul) und  $G''$  den plastischen Anteil (Verlustmodul). Höhere Verlustwinkel bedeuten also eine geringere Elastizität der Zubereitungen. Zur Bestimmung des Verlustwinkels wird eine Auslenkungsvariationskurve („Amplitudensweep“) aufgenommen: Die Proben werden bei konstanter Oszillationsfrequenz von 1 Hz steigenden Maximalauslenkungen der 50 mm-Platte von 0,1 % bis zu maximal 10000 % Deformation ausgesetzt. Die Grenze des visko-elastischen Bereiches wird bestimmt, indem das Abknicken der Speichermodulkurve nach 5 % Kurvenglättung mit einer Toleranz von 10 % bestimmt wird. Dieser Parameter ist etwas vorsichtiger gewählt als der von früheren Autoren (Tung und Dynes 1982) gewählte Kreuzungspunkt der Speichermodul- und Verlustmodul-Kurven („Crossover“), der erst ein wenig später, d.h. bei

höheren Amplituden, erreicht wird (vgl. Winter 1987). Am zuvor bestimmten Knickpunkt wird der Verlustwinkel berechnet.

**Tabelle 3.6: Parameter für die Aufnahme der Auslenkungsvariationskurve**

<b>Auslenkungs- variationskurve</b>	<i>Frequenz</i>	1 Hz
	<i>Amplitude</i>	0,1 – 10000 % Deformation (logarithmisch)
	<i>Bestimmung des viskoelastischen Bereiches</i>	10 % Toleranz, 5 % Kurvenglättung
	<i>Anzahl der Messpunkte</i>	100
	<i>Messpunktdauer</i>	2 s

### 3.2.5.2.2. Bestimmung der Komplexen Viskosität

Während man bei stetiger Scherung einen einfachen linearen Zusammenhang zwischen Schubspannung  $\tau$  und Schergefälle  $D$  erhält, deren Verhältnis durch die Viskosität  $\eta_{app}$  angegeben wird,

$$\eta_{app} = \frac{\tau}{D} \quad \text{Gleichung 3.13}$$

gilt dieser Zusammenhang bei der oszillatorischen Scherung nur jeweils als Funktion der Zeit:

$$\eta^* = \frac{\tau(t)}{\dot{\gamma}(t)} \quad \text{Gleichung 3.14}$$

Dadurch ergibt sich für die Viskosität eine komplexe Zahl. Der Betrag der komplexen Viskosität entspricht der stationären Viskosität, wenn die Kreisfrequenz  $\omega$  der Schergeschwindigkeit  $\dot{\gamma}$  entspricht (Cox und Merz 1958), also:

$$|\eta^*(\omega)| = \eta(\dot{\gamma}) \quad \text{Gleichung 3.15}$$

Diese so genannte „Cox-Merz-Beziehung“ ist für Emulsionen allerdings nur im newtonschen Bereich gültig, im strukturviskosen nimmt die stationäre Viskosität typischerweise bei steigender Scherbelastung schneller ab als die komplexe.

Daher ist es sinnvoll, so wie in dieser Arbeit geschehen, die komplexe Viskosität separat zu bestimmen. Zu diesem Zweck wird eine Frequenzvariationskurve aufgenommen. Die komplexe Viskosität wird dann bei einer Frequenz von 1 Hz berechnet, um die Werte verschiedener Zubereitungen gut vergleichen zu können.

**Tabelle 3.7: Parameter für die Frequenzvariationskurve**

<b>Frequenzen- variationskurve</b>	<i>Amplitude</i>	10 % Deformation
	<i>Frequenz</i>	0,01 – 100 Hz (log)
	<i>Anzahl der Messpunkte</i>	100
	<i>Messpunktdauer</i>	2 s

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Phasengrenzflächenverhalten**

#### **4.1.1. Grenzflächenverhalten von HPMC**

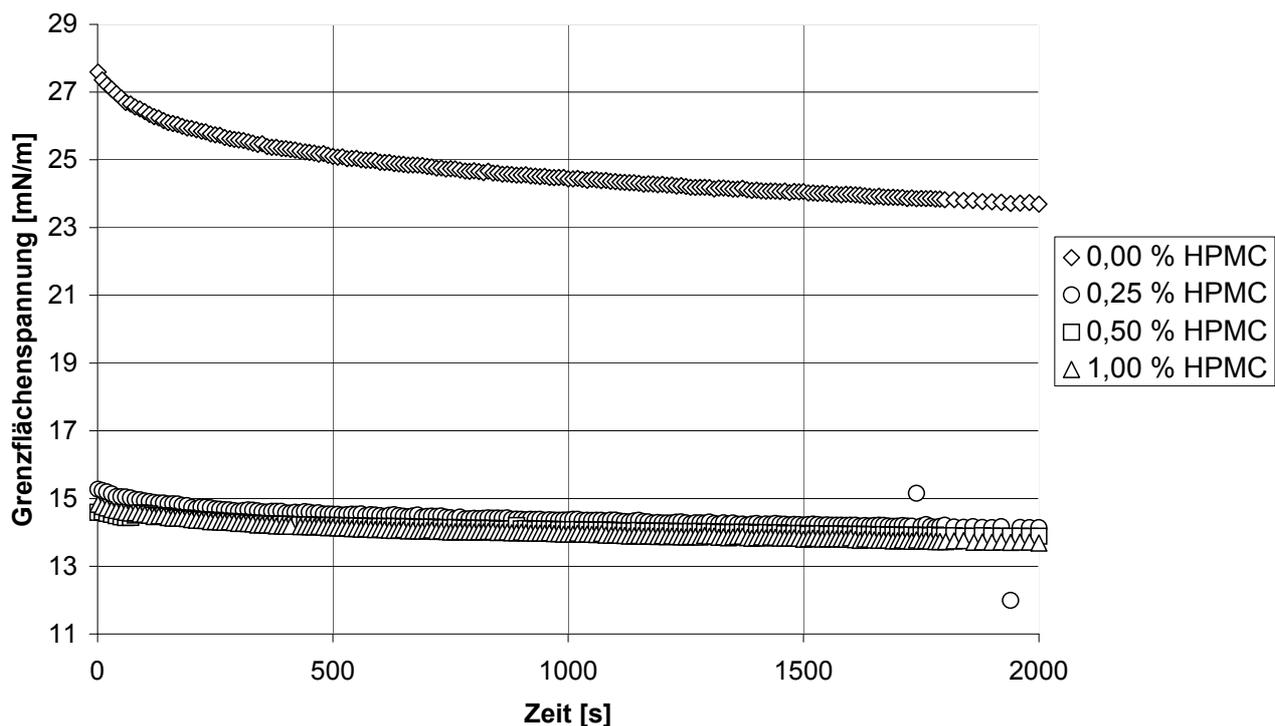
Nach der IUPAC-Definition sind Emulgatoren Substanzen, die an der O/W-Grenzfläche adsorbieren und dadurch die Grenzflächenspannung herabsetzen. Sie erleichtern die Emulsionsbildung und erhöhen die Emulsionsstabilität, indem sie das Zusammenfließen der Emulsionstropfen (Koaleszenz) und die Zusammenballung der Emulsionstropfen (Aggregation) verhindern (IUPAC 1972). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Charakterisierung des Verhaltens von HPMC, Cyclodextrinen und deren Mischungen an der Phasengrenzfläche, die mit Hilfe der dynamischen Grenzflächenspannungsmessung erfolgte, wiedergegeben.

Abbildung 4.1 zeigt den charakteristischen Verlauf der Grenzflächenspannung in Abhängigkeit von der Zeit für unterschiedlich konzentrierte wässrige HPMC-Lösungen gegenüber einer quaternären Ölkombination (bestehend aus Decyloleat, Mandelöl, mittelkettigen Triglyceriden und Cetearylisononanoat) im Vergleich zu der Grenzflächenspannung von reinem Wasser gegenüber dieser Ölmischung. Dabei wird deutlich, dass auch das polymerfreie System mit der Zeit eine geringe (um ca. 4 mN/m) und langsame Absenkung der Grenzflächenspannung zeigt. Wollenweber (1999) erklärte dies bereits mit der Anwesenheit freier Fettsäuren in Ölen, die aus Triglyceriden bestehen. Freie Fettsäuren ähneln von Ihrer Struktur her klassischen Tensiden, da sie wie diese eine lange lipophile Kohlenwasserstoffkette und mit der Carbonsäurefunktion eine kleinere hydrophile Kopfgruppe enthalten. Damit können Sie (in geringem Maß) die Grenzflächenspannung senken. Bei anderen Ölen, die keine Triglyceride darstellen, sondern andere Fettsäureester sind, können ebenso freie Fettsäuren als Spaltprodukte oder Synthesereste enthalten sein. Die langsame Kinetik kann im vorliegenden Fall jedoch als Indiz für einen niedrigen Gehalt an solchen Verunreinigungen gewertet werden.

Die Zugabe von HPMC führt zu einer raschen Absenkung der Grenzflächenspannung. Abbildung 4.1 veranschaulicht, dass mit der niedrigsten hier gewählten Konzentration von 0,25 % (m/m) bereits eine nahezu maximale Grenzflächenspannungsabsenkung erreicht wird: Die unterschiedlich konzentrierten wässrigen HPMC-Lösungen weisen eine Erniedrigung der Grenzflächenspannung auf den gleichen Gleichgewichtswert auf und zeigen überdies den gleichen Kurvenverlauf. Dabei fällt auf, dass der im Allgemeinen Teil

dieser Dissertation beschriebene sigmoide Verlauf nicht zu erkennen ist. Statt einer Induktionsphase, die in die Phase der Molekülfaltung übergeht, ist bei dieser Messung nach einem raschen Absinken der Grenzflächenspannung zu Beginn bereits sehr schnell die letzte der drei theoretisch erläuterten Phasen zu beobachten, in der die Grenzflächenspannung nur noch sehr langsam um einen geringen Betrag sinkt. Dies bedeutet, dass die für diese Arbeit relevanten Polymerkonzentrationen so hoch sind, dass die Diffusion an die Grenzfläche nicht mehr geschwindigkeitsbestimmend ist, weshalb ein dreiphasiger Verlauf nicht mehr abgebildet werden kann.

Da bereits in früheren Arbeiten (Maurath 2007) gezeigt werden konnte, dass bei sehr niedrigen HPMC-Konzentrationen ( $<< 0,25\%$  (m/m)) die Absenkung deutlicher geringer ausfällt, wird auf diesen Aspekt in der vorliegenden Arbeit nicht weiter eingegangen: Die in der Praxis eingesetzten Konzentrationen von HPMC in Emulsionen liegen in aller Regel deutlich oberhalb von  $0,25\%$  (m/m).

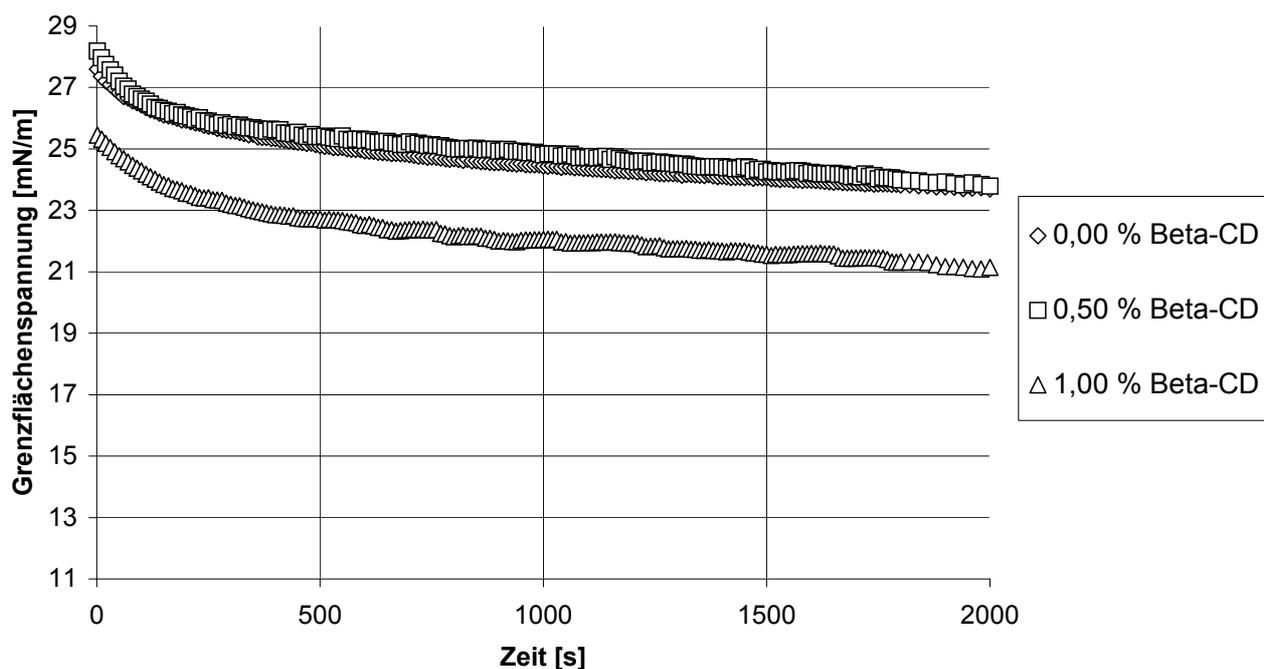


**Abbildung 4.1:** Dynamische Grenzflächenspannung zwischen wässrigen HPMC-Lösungen und einer quaternären Ölmischung in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration bei 23°C.

#### 4.1.2. Grenzflächenverhalten von Cyclodextrinen

Cyclodextrine weisen nach außen einen hydrophilen Charakter auf, während sie im Inneren hinreichend hydrophob sind, um bestimmte lipophile Komponenten einschließen zu können. Aus diesem Grund können sie z.B. mit längeren, gestreckten Kohlenwasserstoffketten einen Komplex bilden.

Abbildung 4.2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Grenzflächenspannung zwischen verschiedenen konzentrierten Lösungen von  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) und einer quaternären Ölmischung. Es ist zu erkennen, dass der Kurvenverlauf mit dem von HPMC im Grunde vergleichbar ist, jedoch die Konzentration, die notwendig ist, um die Grenzflächenspannung abzusenken, deutlich höher liegt als bei HPMC. Selbst bei einer Konzentration von 0,50 % (m/m)  $\beta$ -CD ist kein Unterschied zu reinem Wasser zu beobachten, während bereits 0,25 %ige HPMC-Lösungen zu einer deutlichen Reduktion der Grenzflächenspannung führten.

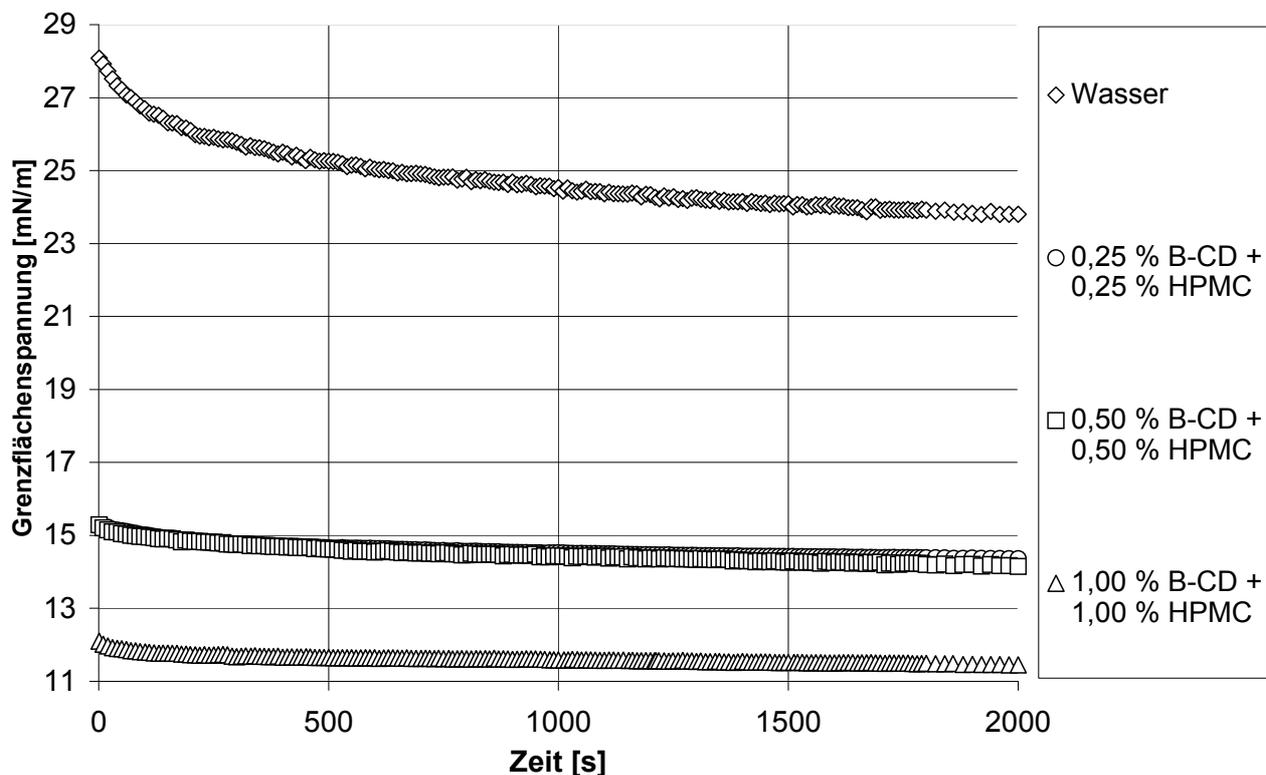


**Abbildung 4.2:** Dynamische Grenzflächenspannung zwischen wässrigen  $\beta$ -CD-Lösungen und einer quaternären Ölmischung in Abhängigkeit von der  $\beta$ -CD-Konzentration bei 23°C.

Da Cyclodextrine hydrophil sind, halten sie sich bevorzugt in der Wasserphase auf. Daher wäre es falsch davon zu sprechen, dass sich Cyclodextrine in der Grenzfläche anreichern, sondern das Grenzflächenverhalten wird maßgeblich durch amphiphile Cyclodextrin-Komplexe bestimmt. Daraus wird ersichtlich, dass notwendigerweise eine geeignete lipophile Komponente oder „funktionelle Ölphase“ (vgl. Abschnitt 2.4) vorhanden sein muss, die grenzflächenaktive Komplexe mit Cyclodextrinen bilden kann.

In Abbildung 4.3 wird der Verlauf der dynamischen Grenzflächenspannung für verschiedene massenprozentuale 1:1-Mischungen aus HPMC und  $\beta$ -CD verglichen: Deutlich ist zu erkennen, dass eine gewisse  $\beta$ -CD-Konzentration überschritten werden muss, damit es sich über den Effekt der HPMC hinaus auf die Grenzflächenspannung auswirkt.

Nähere Informationen, in welchem Bereich geeignete Konzentrationen beider Komponenten (Polymer und Komplexbildner) für eine minimale Grenzflächenspannung optimal wären, lassen sich aus diesen orientierenden Untersuchungen jedoch nicht entnehmen. Dazu bedarf es einer umfassenden systematischen Untersuchung eines größeren Konzentrationsbereichs mit Hilfe eines statistischen Versuchsdesigns (s. Abschnitt 4.1.3).

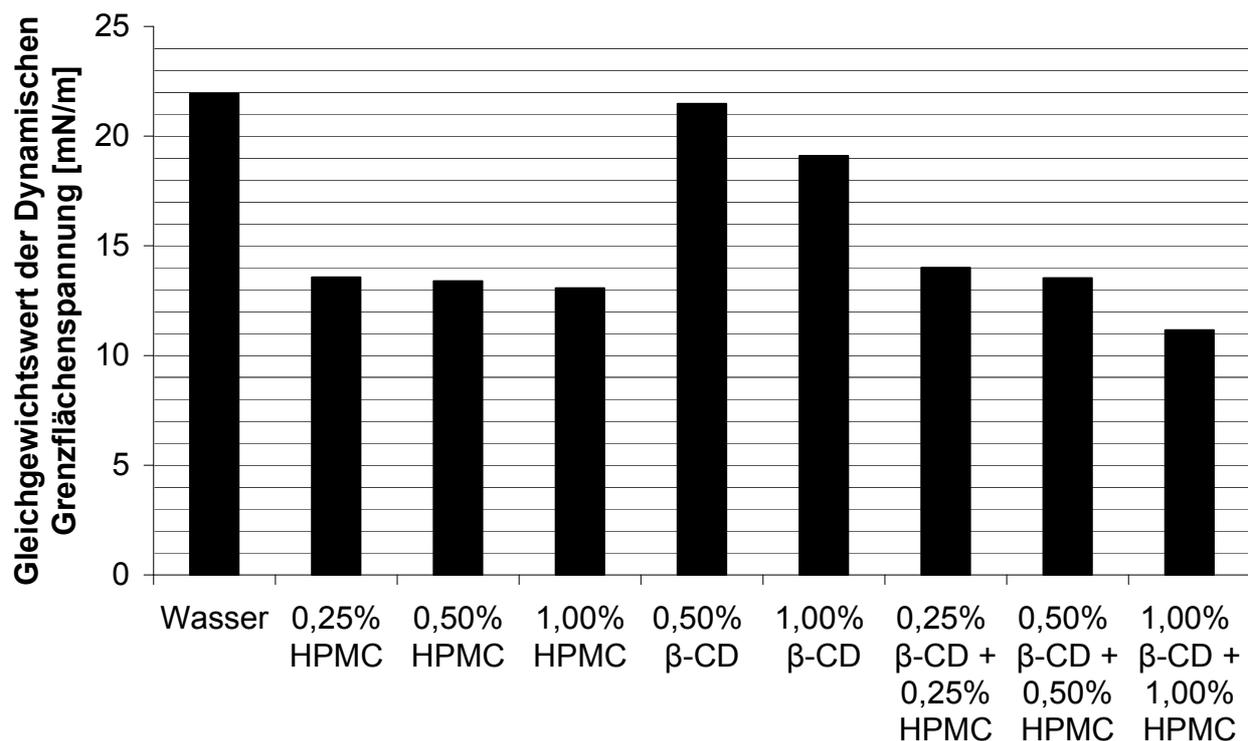


**Abbildung 4.3:** Dynamische Grenzflächenspannung zwischen wässrigen Lösungen aus HPMC und  $\beta$ -CD und einer quaternären Ölmischung bei verschiedenen massenprozentualen 1:1-Konzentrationen bei 23°C.

Abbildung 4.4 zeigt den Einfluss von  $\beta$ -CD im Vergleich zum HPMC-Einfluss auf die extrapolierten Gleichgewichtswerte für die Grenzflächenspannung der wässrigen Lösungen der beiden Substanzen gegenüber der quaternären Ölmischung.

Der Gleichgewichtswert der dynamischen Grenzflächenspannung für reines Wasser liegt bei 21,9 mN/m, für die 0,25 %ige, 0,50 %ige und 1,00 %ige HPMC-Lösung bei 13,7 mN/m, 13,4 mN/m bzw. 13,1 mN/m und für die 0,50 %ige und 1,00 %ige  $\beta$ -CD-Lösung bei 21,5 mN/m bzw. 19,1 mN/m.

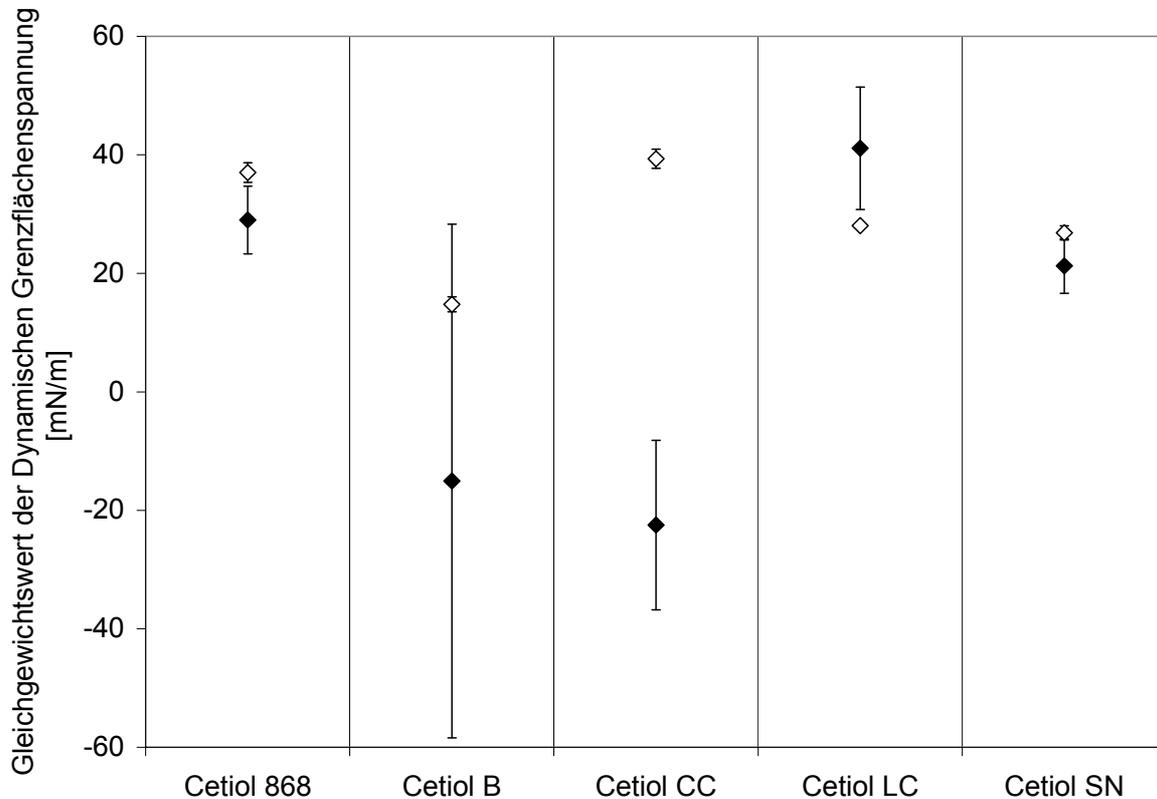
Für die massenprozentualen 1:1-Mischungen von  $\beta$ -CD- und HPMC-Lösungen liegen die Werte für 0,25 % / 0,25 %, 0,50 % / 0,50 % und 1,00 % / 1,00 % bei 14,0 mN/m, 13,5 mN/m bzw. 11,2 mN/m.



**Abbildung 4.4: Extrapolierte Gleichgewichtswerte der Dynamischen Grenzflächenspannung verschiedener wässriger Lösungen in Abhängigkeit von der HPMC- bzw. Cyclodextrin-Konzentration gegenüber einer quaternären Ölmischung bei 23°C.**

Hieraus lässt sich ableiten, dass ein erheblich größerer Massenprozentanteil an  $\beta$ -CD im Vergleich zu HPMC notwendig ist, um die Grenzflächenspannung in gleichem Maße absenken zu können. Niedrigere  $\beta$ -CD-Konzentrationen (0,25 %, 0,50 %) haben wenig Einfluss auf die Grenzflächenspannung, auch bei einer zusätzlichen Gabe zu gleich konzentrierten HPMC-Lösungen. Allerdings zeigt sich, dass die Kombination aus 1% HPMC und 1%  $\beta$ -CD zu einer stärkeren Grenzflächenspannungsabsenkung führt als mit 1% HPMC allein erreicht wird. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass ab einer Konzentration von 1%  $\beta$ -CD ein merklicher Effekt auf die Grenzflächenspannung ausgeübt wurde; die Effekte scheinen bei hohen  $\beta$ -CD-Konzentrationen additiv zu sein.

Da, wie bereits erwähnt, nicht die Cyclodextrin-Moleküle allein, sondern nur deren Komplexe mit den Ölen grenzflächenwirksam sind, ist zu erwarten, dass die Grenzflächenspannung stark von der chemischen Struktur der eingesetzten Ölphase abhängt. Für  $\beta$ -CD wird dies anhand von Abbildung 4.5 deutlich.



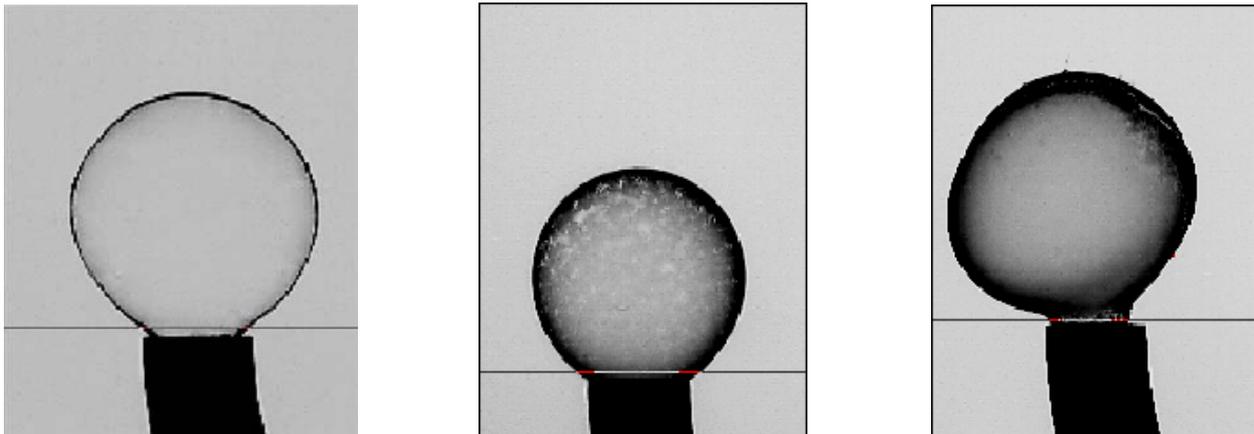
**Abbildung 4.5:** Extrapolierte Gleichgewichtswerte der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen reinem Wasser (◇) und verschiedenen Ölen im Vergleich zu 1 % (m/m)  $\beta$ -CD (◆) in Wasser gelöst, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n=3$  bei 23°C.

Es ist zu erkennen, dass die für den Gleichgewichtszustand extrapolierten Grenzflächenspannungen der 1 %igen  $\beta$ -CD-Lösungen nicht in allen Fällen eindeutig unterhalb der Grenzflächenspannung liegt, die das Öl gegenüber reinem Wasser aufweist. In einem Fall wird sogar ein scheinbarer Anstieg der Grenzflächenspannung durch die  $\beta$ -CD-Zugabe gemessen. Außerdem wird für zwei der Öle (Cetiol B und Cetiol CC) ein negativer Gleichgewichtswert der dynamischen Grenzflächenspannung gegenüber der 1 %igen  $\beta$ -CD-Lösung extrapoliert – obwohl die Grenzflächenspannung keine Werte kleiner Null annehmen kann.

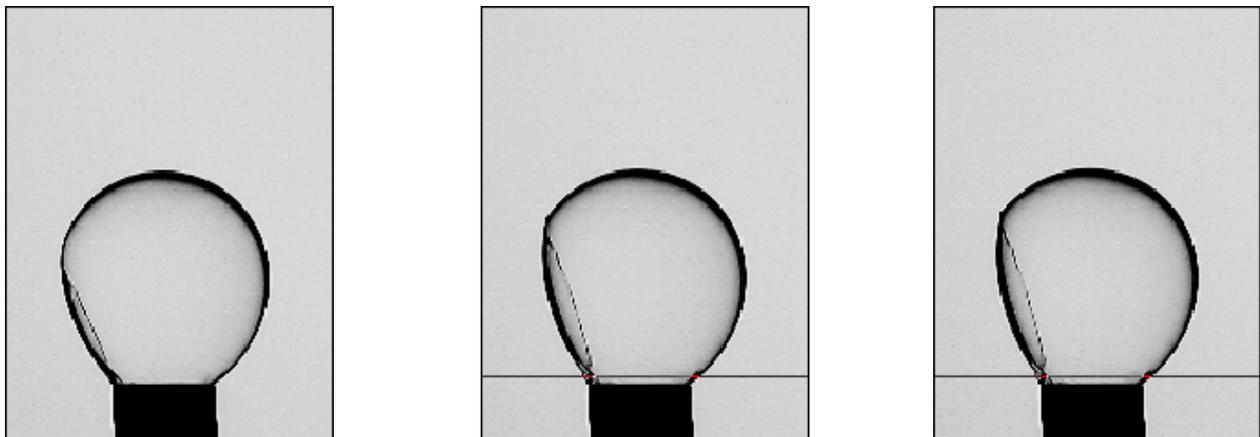
Während solcher Messungen mit atypischen Ergebnissen war zu erkennen, dass es am Tropfenrand zu Auskristallisationen kommt, so dass hier offenbar ein Festkörpereffekt die

Messung der dynamischen Grenzflächenspannung beeinflusst und die Tropfenkontur nicht mehr ausgewertet werden kann.

Als Beispiele, bei denen solche partikulären Effekte nicht nur anhand des atypischen Verlaufs der dynamischen Grenzflächenspannung, sondern auch im Bild festgehalten werden konnten, seien hier Cetiol B (Di-*n*-butyladipat) und Cetiol CC (Kohlensäuredioctylester) aufgeführt (Abbildungen 4.6 und 4.7).



**Abbildung 4.6:** Veränderung eines Tropfens aus Cetiol B im Verlauf verschiedener Grenzflächenspannungsmessungen (links: nach dem Eintauchen in eine 1 %ige  $\beta$ -CD-Lösung zu Beginn der Messung, Mitte: einige Zeit später, rechts: Stunden nach Ende einer Messung).



**Abbildung 4.7:** Veränderung eines Tropfens aus Cetiol CC im Verlauf einer Grenzflächenspannungsmessung (links: zu Beginn der Messung, Mitte: einige Minuten später, rechts: gegen Ende der Messung nach 2000 Sekunden).

Die dazugehörigen Kurven, die einen atypischen Verlauf der dynamischen Grenzflächenspannungsmessung zeigen, finden sich in Abbildungen 4.8 und 4.9.

Dabei wird folgender Unterschied deutlich: Die Kurven der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen reinem Wasser und Öl nehmen den typischen, gut reproduzierbaren Verlauf. Im Gegensatz dazu verlaufen die Grenzflächenspannungskurven für wässrige  $\beta$ -CD-Lösungen und Öl atypisch und sind

schlecht reproduzierbar. Die schlechte Reproduzierbarkeit macht sich auch in den hohen Standardabweichungen in Abbildung 4.5 bemerkbar.

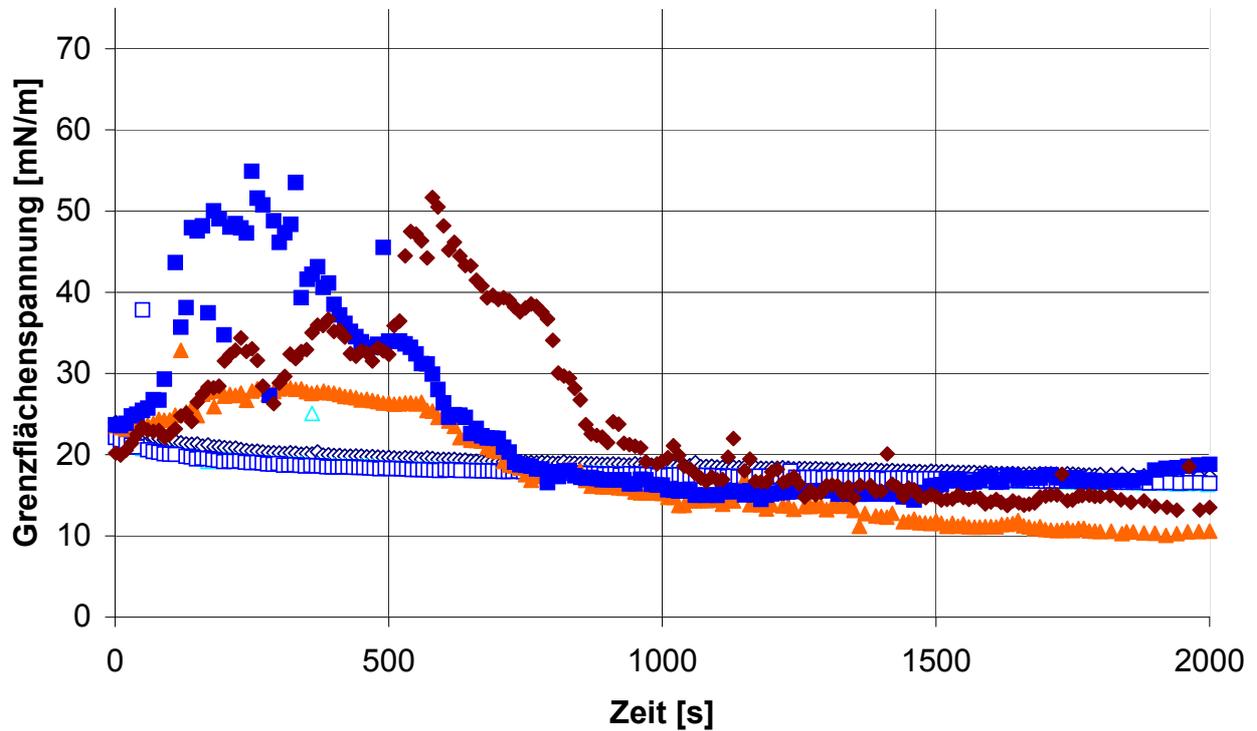


Abbildung 4.8: Dynamische Grenzflächenspannung zwischen Cetiol B und reinem Wasser ( $\diamond$ ,  $\triangle$  (verdeckt),  $\square$ ) im Vergleich zu Cetiol B und 1 %  $\beta$ -CD ( $\blacklozenge$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacksquare$ ) in Wasser gelöst bei 23°C.

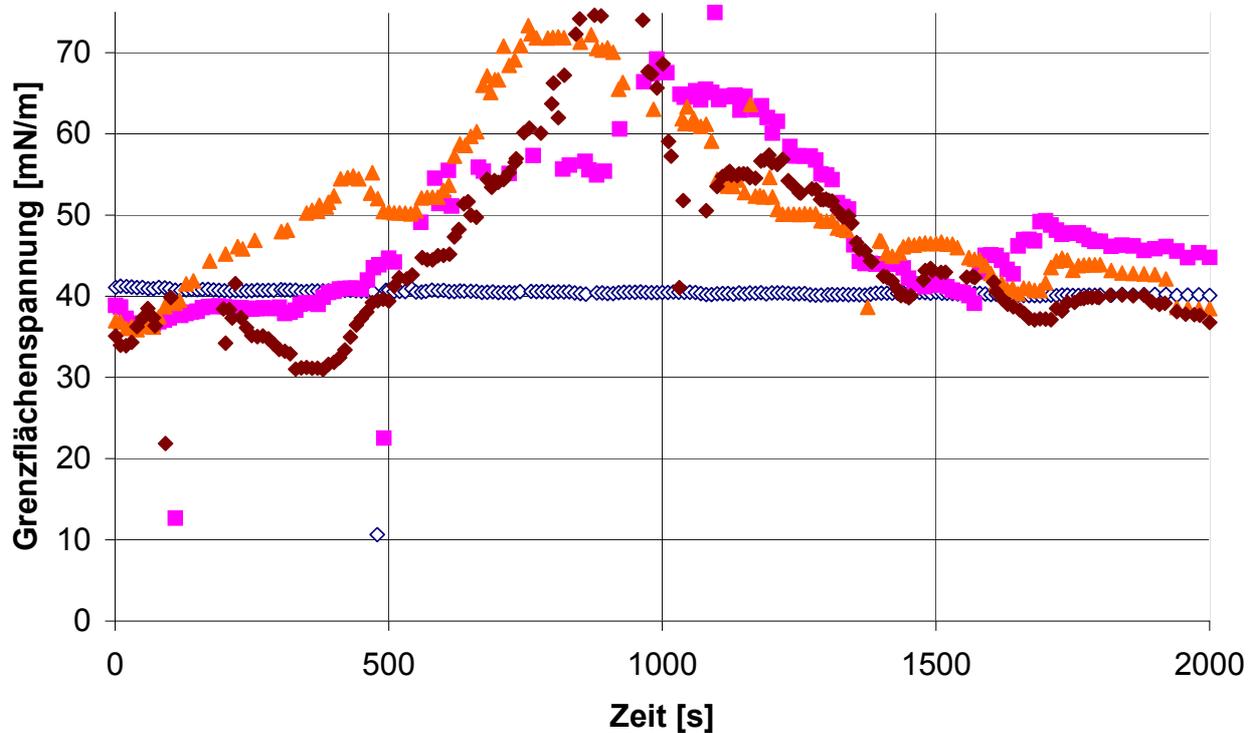


Abbildung 4.9: Dynamische Grenzflächenspannung zwischen Cetiol CC und reinem Wasser ( $\diamond$ ) im Vergleich zu Cetiol CC und 1 %  $\beta$ -CD ( $\blacklozenge$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacksquare$ ) in Wasser gelöst bei 23°C.

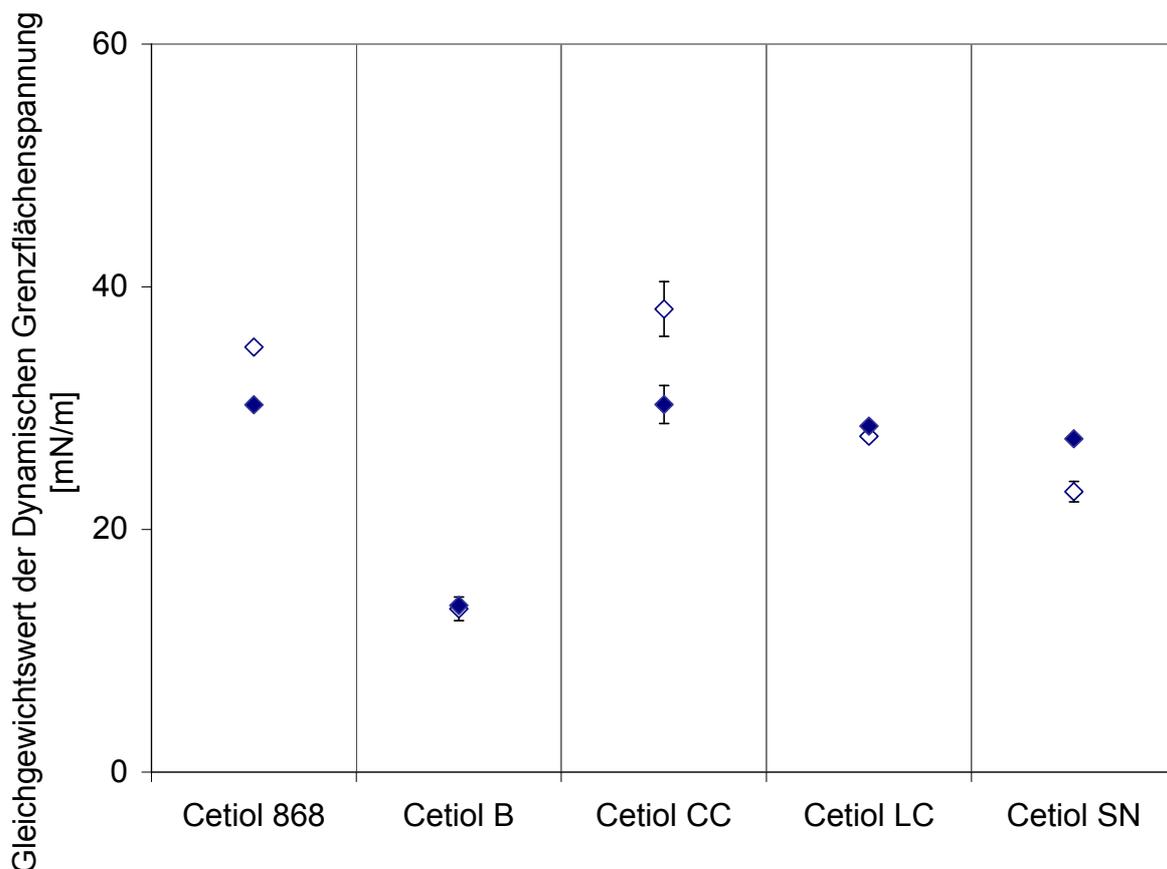
Insbesondere sieht man, dass die Grenzflächenspannung gegenüber dem Anfangswert wie auch gegenüber dem Vergleichswert mit Wasser anzusteigen scheint. Da der Maximalwert der Grenzflächenspannung bei einer unbelegten Grenzfläche zu erwarten ist, kommen die Werte vermutlich durch eine anomale Tropfenform zustande, die mit der dem in Abschnitt 3.2.2.1 beschriebenen Fitting zugrunde liegenden Gauß-Laplace'schen Gleichung nicht ausgewertet werden kann. Diese Tropfendeformation, die auch in den Abbildungen 4.6 und 4.7 zu sehen ist, hat ihre Ursache in der Fällung schwerlöslicher Komplexe an der Phasengrenze.

$\beta$ -CD zeichnet sich durch ein sehr gutes Kristallisationsvermögen aus. Dies liegt daran, dass  $\beta$ -CD eine perfekte biegesteife Konformation aufweist. Diese Konformation ist mit der, die es in Lösung einnimmt, nahezu identisch (Frömming und Szejtli 1994). Dieses gute Kristallisationsvermögen gilt auch für viele  $\beta$ -CD-Komplexe. Außerdem kokristallisiert  $\beta$ -CD auch mit  $\beta$ -CD-Komplexen (Panova et al. 2007). Nach der Kristallkeimbildung findet Kristallwachstum in drei Schritten statt: Diffusion des Moleküls vom Bulkmedium zur festen Kristallkeimoberfläche, Eingliederung des adsorbierten Moleküls durch eine Oberflächenreaktion, die zur Freisetzung der Kristallisationsenthalpie führt und Übertragung der Kristallisationswärme auf das Bulkmedium. Über die Kristallkeimbildung ist noch relativ wenig bekannt, allerdings ist es wahrscheinlich, dass sie von der Grenzflächenspannung abhängt (Brewster et al. 2008). Höhere  $\beta$ -CD-Konzentrationen führen wegen der eingeschränkten Wasserlöslichkeit von  $\beta$ -CD und seiner Komplexe daher zu kristallinen Fällungserscheinungen an der Grenzfläche zu Ölen. Treten diese auf, ist die Grenzflächenspannung nicht mehr mit einem einfachen „Komplexemulgatormodell“ zu beschreiben. Vielmehr bildet sich eine Schicht aus festen Partikeln an der Tropfenoberfläche (ähnlich wie in Pickering-Emulsionen, s. Abschnitt 2.1), so dass die Tropfenkontur nicht mehr anhand der Gauß-Laplace'schen Gleichung ausgewertet kann und sich demzufolge die Werte für die Dynamische Grenzflächenspannung nicht mehr nach diesem Verfahren ermitteln lassen (vgl. Abschnitt 3.2.2.1).

Man kann daraus ableiten, dass manche Öle lösliche Komplexe bilden, die geeignet sind, die Grenzflächenspannung herabzusetzen (Gruppe 1), während andere Öle unlösliche Komplexe bilden, die an der Grenzfläche ausfallen und komplexe Grenzflächenphänomene auslösen (Gruppe 2). Bei einer dritten Gruppe von Ölen ändert sich die Grenzflächenspannung gegenüber Wasser durch  $\beta$ -CD-Zugabe nicht. Es liegt daher nahe, dass sich in diesem Fall mit Cyclodextrinen keine (grenzflächenaktiven) Komplexe bilden. Aus den Abbildungen 4.5 – 4.7 geht hervor, dass Cetiol 868 zu Gruppe

1 gehört, Cetiol B und Cetiol CC, möglicherweise auch Cetiol LC zu Gruppe 2 und Cetiol SN zu Gruppe 3 zu gehören scheint (Überlappen der Fehlerbalken).

Um diese Limitierungen zu umgehen, wurde  $\beta$ -CD in nachfolgenden Versuchsreihen durch das wesentlich besser wasserlösliche Derivat Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HPBCD) ersetzt. In Abbildung 4.10 veranschaulichen die Fehlerbalken, die teilweise so klein sind, dass sie nicht zu sehen sind, dass sich die Reproduzierbarkeit der Messungen mit HPBCD-Lösungen im Vergleich zu den  $\beta$ -CD-Messungen deutlich verbessert. Allerdings ist auch zu erkennen, dass sich auch bei den HPBCD-Lösungen nur mit bestimmten Ölen (Cetiol 868, Cetiol CC) Komplexe bilden, die die Grenzflächenspannung herabsetzen. Bei anderen Lipidphasen (Cetiol B, Cetiol LC) bleibt die Grenzflächenspannung gegenüber der von reinem Wasser nahezu unverändert, im Falle von Cetearylisononanoat (Cetiol SN), scheint die Grenzflächenspannung, wie bei den  $\beta$ -CD-Lösungen beschrieben, anzusteigen. Möglicherweise kommt es hier zu einer Abreicherung grenzflächenaktiver Verunreinigungen im Öl, in dem diese durch Cyclodextrine in der Wasserphase solubilisiert werden.

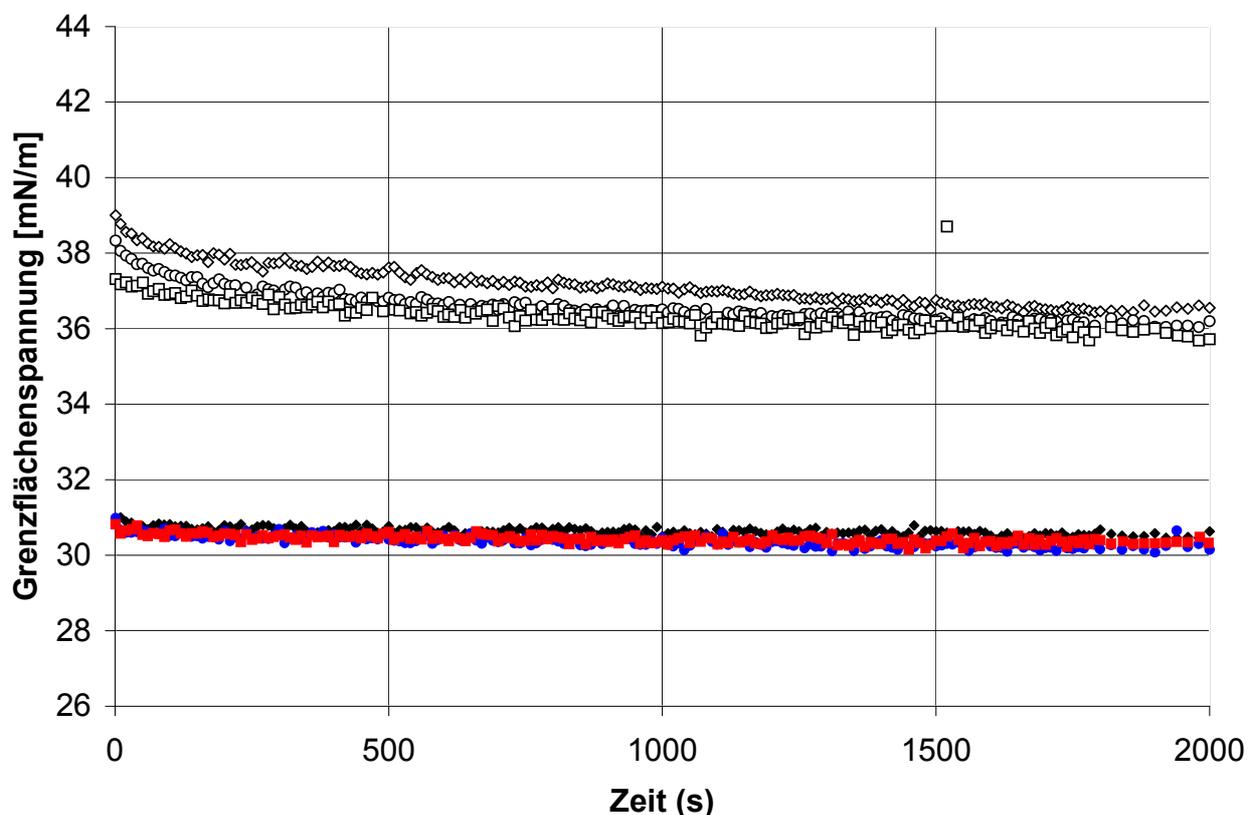


**Abbildung 4.10: Extrapolierte Gleichgewichtswerte der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen reinem Wasser (◇) und verschiedenen Ölen im Vergleich zu 1 % (m/m) HPBCD (◆) in Wasser gelöst, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n=3$ , 23°C.**

Eine signifikante Grenzflächenspannungssenkung bei gleichzeitig hoher Reproduzierbarkeit ergab sich für 2-Ethylhexylstearat (Cetiol 868, Tegosoft OS).

Daraus wird abgeleitet, dass sich 2-Ethylhexylstearat gut eignen sollte, um weitergehende Untersuchungen zum Einfluss von HPBCD auf die Stabilisierung von O/W-Emulsionen damit durchzuführen.

Um das Grenzflächenverhalten von HPBCD mit dem von  $\beta$ -CD vergleichen zu können, ist in Abbildung 4.11 beispielhaft für 2-Ethylhexylstearat als Ölphase der Kurvenverlauf der Dynamischen Grenzflächenspannung zwischen 1 % (m/m) HPBCD und 2-Ethylhexylstearat sowie der Verlauf an der reinen 2-Ethylhexylstearat/Wasser-Grenzfläche dargestellt.

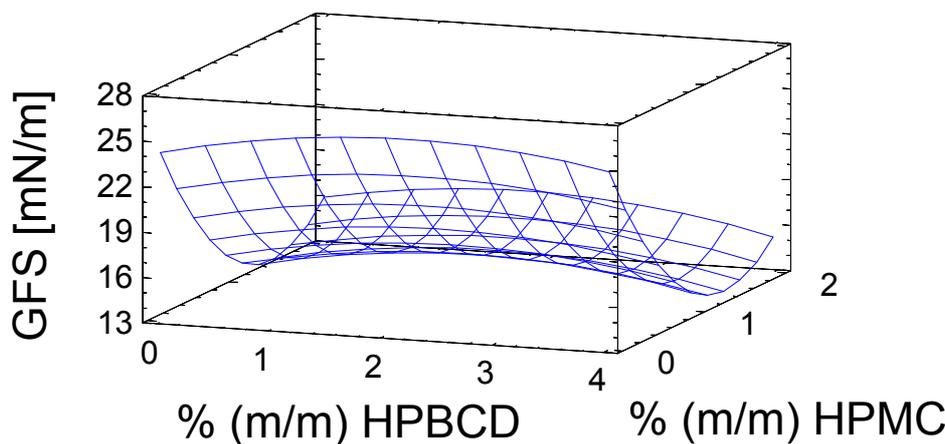


**Abbildung 4.11: Dynamische Grenzflächenspannung zwischen Cetiol 868 (2-Ethylhexylstearat) und reinem Wasser ( $\diamond$ ,  $\circ$ ,  $\square$ ) im Vergleich zu Cetiol 868 (2-Ethylhexylstearat) und 1 % Kleptose HPB (HPBCD) ( $\blacklozenge$ ,  $\bullet$ ,  $\blacksquare$ ) in Wasser gelöst bei 23°C.**

Die Wiederholungsmessungen für die HPBCD-freien und die HPBCD-haltigen Systeme sind jeweils nahezu deckungsgleich. Die beiden Kurvenscharen liegen aber signifikant auseinander. Der Kurvenverlauf zeigt in beiden Fällen keine Anomalien.

### 4.1.3. Grenzflächenverhalten von Systemen bestehend aus HPBCD und HPMC

Da bisher noch nicht geklärt wurde, bei welchen Konzentrationen beider Komponenten (HPMC und HPBCD) das Minimum der Grenzflächenspannung erreicht wird, werden nähere Untersuchungen mit HPBCD und HPMC mit Hilfe eines Central-Composite-Versuchsdesigns durchgeführt. Das Ergebnis zeigt Abbildung 4.12.



**Abbildung 4.12:** Einflüsse der Konzentrationen von HPMC und HPBCD in wässrigen Lösungen auf den Gleichgewichtswert der dynamischen Grenzflächenspannung gegenüber 2-Ethylhexylstearat bei 23°C.

Der niedrigste Gleichgewichtswert der dynamischen Grenzflächenspannung gegenüber 2-Ethylhexylstearat wird im untersuchten Konzentrationsbereich zwischen 0 und 4 % HPBCD und zwischen 0 und 2 % HPMC für eine Konzentration von 4 % (m/m) HPBCD (Grenze des untersuchten Konzentrationsbereiches) bei einer gleichzeitigen Konzentration von 1,404 % (m/m) HPMC vorhergesagt ( $R^2 = 63,70\%$ , Lack-of-Fit < 0,0001, linearer Einfluss von HPMC und quadratischer Einfluss von HPBCD hochsignifikant). Dies bedeutet, dass durch hohe massenprozentuale HPBCD-Anteile (4 % oder mehr) bei einer HPMC-Konzentration von 1,4 % die Grenzflächenspannung am stärksten herabgesetzt wird. Während sich durch Erhöhung der HPMC-Konzentration die Grenzflächenspannung offenbar nicht weiter absenken lässt, kann eine HPBCD-Konzentrationserhöhung die Grenzflächenspannung noch weiter absenken; dies deutete sich ja bereits in den orientierenden Untersuchungen an.

### 4.1.4. Einfluss von HPMC auf die Visko-Elastizität von Grenzflächen

Neben der Grenzflächenspannung ist für die Emulsionsstabilisierung (wie in Kapitel 2.5 näher ausgeführt) auch die Viskoelastizität der Grenzfläche von Bedeutung. Auch ohne weitere Zusätze weist die Grenzfläche zwischen Öl und Wasser eine gewisse Elastizität auf. Gemeinsam mit der Grenzflächenviskosität wird sie daher als Bezugswert eines O/W-

Systems durch Grenzflächendilatation bestimmt. Die Ergebnisse für die Grenzfläche 2-Ethylhexylstearat / Wasser sind in Abbildungen 4.13 und 4.14 dargestellt.

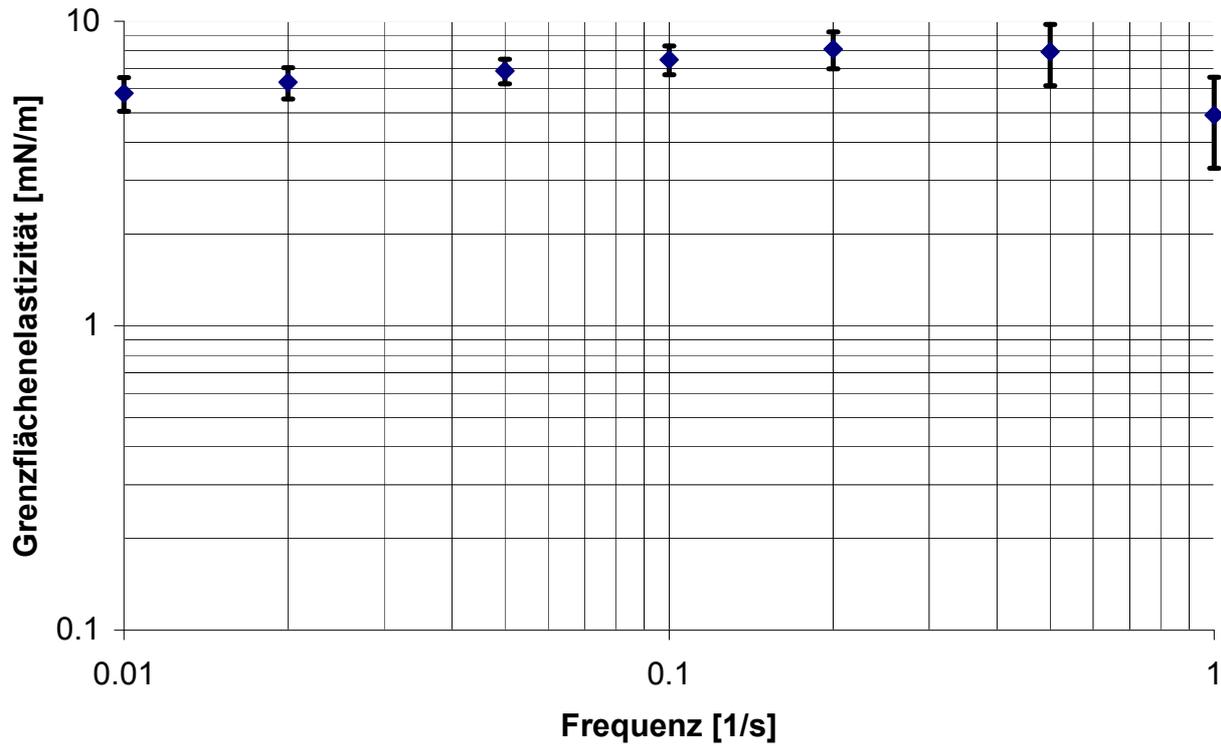


Abbildung 4.13: Grenzflächenelastizität der Grenzfläche Wasser / 2-Ethylhexylstearat, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$  bei 23°C.

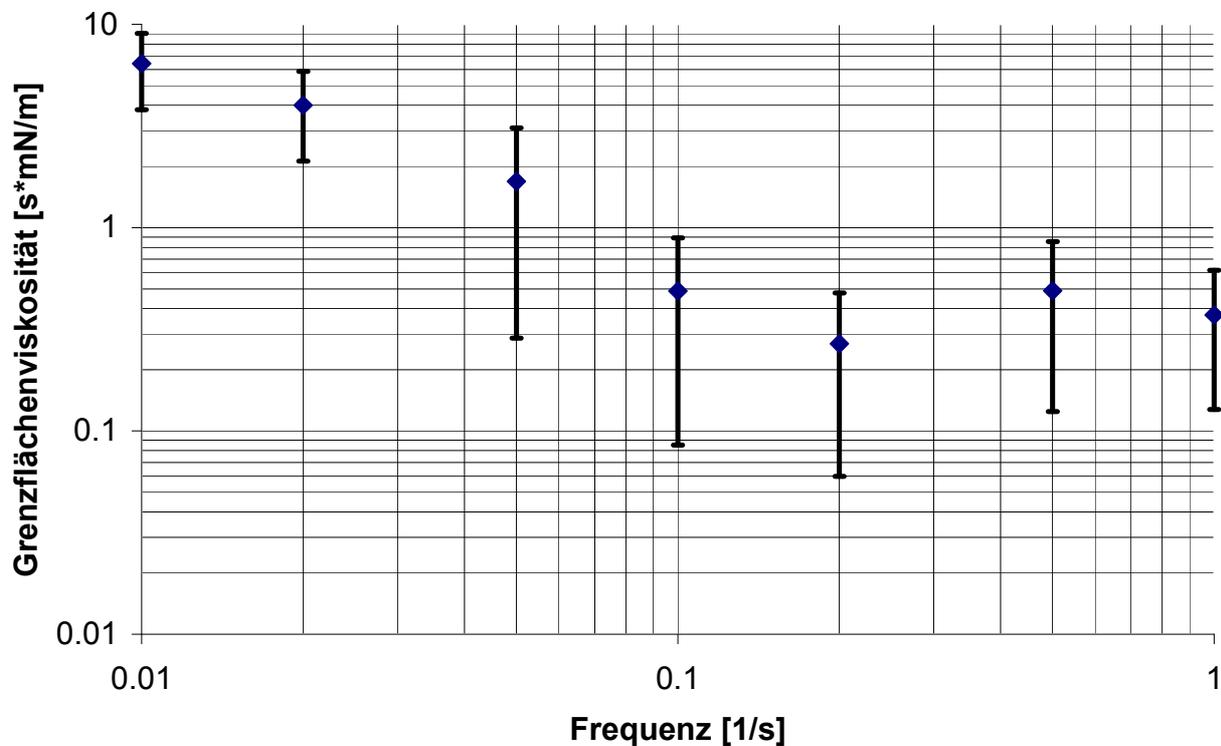


Abbildung 4.14: Grenzflächenviskosität der Grenzfläche Wasser / 2-Ethylhexylstearat, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$  bei 23°C.

Den Abbildungen 4.13 und 4.14 ist zu entnehmen, dass die Bestimmung der Grenzflächenviskosität stark von der angewandten Dilatationsfrequenz abhängt und mit steigender Frequenz sinkt. Die Grenzflächenelastizität nimmt hingegen mit steigender Frequenz zu. Dies geschieht in Übereinstimmung mit der aus der Literatur bekannten Beeinflussung der Grenzflächenrheologie durch Proteine (Maldonado-Valderrama et al. 2005). Stellt man sich die Ausdehnung eines Tropfens bei niedriger und hoher Oszillationsfrequenz bildlich vor, so ist die frisch gebildete Grenzfläche bei niedriger Frequenz der Bulkphase länger ausgesetzt als bei hoher Frequenz. Grenzflächenaktive Substanzen können bei niedriger Frequenz aus der Bulkphase oder lateral in der Grenzfläche diffundieren und dadurch die Grenzflächenspannung und die gemessene Grenzflächenelastizität herabsetzen. Bei genügend hoher Frequenz ist die Diffusion vernachlässigbar und die intrinsische oder momentane Elastizität wird gemessen (Yarranton et al. 2007). Für die Grenzflächenviskosität bedeutet dies: Sie wird bei genügend hohen Frequenzen vernachlässigbar und der Grenzflächenfilm hat nur noch elastische Eigenschaften (Maldonado-Valderrama et al. 2005). Diesen Sachverhalt kann man wie folgt zusammenfassen: Je höher die Frequenz, desto schwerer fällt es dem System, den aufgezwungenen Grenzflächenänderungen zu folgen; es „erstarrt“.

Interessanterweise ist dieses Phänomen jedoch auch für die reine Öl-Wasser-Grenzfläche zu beobachten. Das bedeutet, dass die unbelegte Grenzfläche ebenfalls eine frequenzabhängige Viskoelastizität aufweist. Dies wiederum weist darauf hin, dass sich die Ausrichtung der Moleküle der beiden Phasen an der Grenzfläche ebenfalls von der eher willkürlichen Konformation gleichartiger Moleküle im Phaseninneren unterscheidet und die neu an die Grenzfläche stoßenden Moleküle ebenfalls eine gewisse Trägheit besitzen, bis sie eine energetisch und sterisch begünstigte Orientierung gegenüber der anderen Phase eingenommen haben. An dieser Vorzugsorientierung der 2-Ethylhexylstearat-Moleküle an der Phasengrenzfläche könnte möglicherweise die sehr geringe, aber dennoch vorhandene Löslichkeit der Moleküle der einen Phase in der anderen Phase einen Anteil haben.

Zudem weichen die Messwerte bei hohen Frequenzen von der beobachteten Grundtendenz (Anstieg der Elastizität und Abfall der Viskosität mit steigender Frequenz) ab. Hierfür ist nach Russev et al. (2008) zu diskutieren, dass „spritzengetriggerte Tropfenoszillationen“ nur für Perioden  $> 5$  s durchgeführt werden sollten, denn für kürzere Perioden [also höhere Frequenzen] wurden signifikante Abweichungen von der Sinus-Wellenform beobachtet. In nachfolgenden Untersuchungen wird daher nur noch auf

Oszillationsfrequenzen bis zu maximal 0,20 Hz (entsprechend einer Periode von 5 s) eingegangen.

Um den Einfluss von HPMC auf die Viskoelastizität von 2-Ethylhexylstearat/Wasser-Grenzflächen zu untersuchen, wurde eine Konzentration von 0,125 % (m/m) HPMC gewählt: Aus früheren Untersuchungen (Wollenweber 1999, Maurath 2007) geht hervor, dass in diesem Konzentrationsbereich der Gleichgewichtswert der Dynamischen Grenzflächenspannung spätestens nach 3600 s, d.h. zu Beginn der Oszillationsmessungen, auf jeden Fall erreicht wird. Denn der elastische und der plastische Modul können nur gemessen werden, sofern sich während des Zeitraums, in dem der Tropfen oszilliert, die Grenzflächenspannung nicht signifikant ändert (Sztukowski und Yarranton 2005). Zugleich sollte die Konzentration aus zwei Gründen möglichst gering sein: Erstens soll der in Abschnitt 4.1.1 beschriebene, höhere Effekt von HPMC auf die Grenzfläche(nspannung) von dem geringeren HPBCD-Effekt (Abschnitt 4.1.2) bei der nachfolgenden Untersuchung der Kombination beider Substanzen (s. Abschnitt 4.1.6) noch unterschieden werden können. Zweitens soll der Einfluss von HPMC auf die Bulkviskosität dadurch niedrig gehalten werden.

Die Vergleichswerte zwischen den Grenzflächen mit HPMC-Zusatz und den reinen Öl-Wasser-Grenzflächen zeigen Abbildung 4.15 für die Grenzflächenelastizität und Abbildung 4.16 für die Grenzflächenviskosität.

Setzt man reinem Wasser HPMC zu, wird durch die Anlagerung des Polymers an die Grenzfläche deren Elastizität deutlich abgesenkt (Abb. 4.15). Das Ansteigen der Elastizitätswerte ist jedoch im Vergleich zu polymerfreien Systemen erst bei höheren Frequenzen zu beobachten. Diese Absenkung der Grenzflächenspannung durch HPMC widerspricht den meist in Gegenwart anderer Polymere wie z.B. Proteine gemachten Beobachtungen: Für Proteine ist bekannt, dass sie die Elastizität von Grenzflächen erhöhen. Allerdings wurde bei Proteinen auch festgestellt, dass weniger flexiblere, adsorbierte Proteine effektiver in der Wiederherstellung des Ursprungszustands der Grenzfläche sind, d.h. dass sie zu elastischeren Grenzflächen führen als flexiblere Proteine (Cascão Pereira et al. 2003). Auch hier wurde mit einer Art „hard sphere – soft sphere model“ argumentiert, dass eine gewisse Analogie zu den in Abschnitt 2.5 dargestellten Modellen (Pal 1996) aufweist: Weniger flexible Proteine werden als „hard spheres“ dargestellt, die einer Kompression durch benachbarte Moleküle an der Grenzfläche widerstehen, während flexiblere Proteine als „soft spheres“ gesehen werden,

die durch eine solche Kompression zusammengedrückt werden und daher zu weniger elastischen Grenzflächen führen.

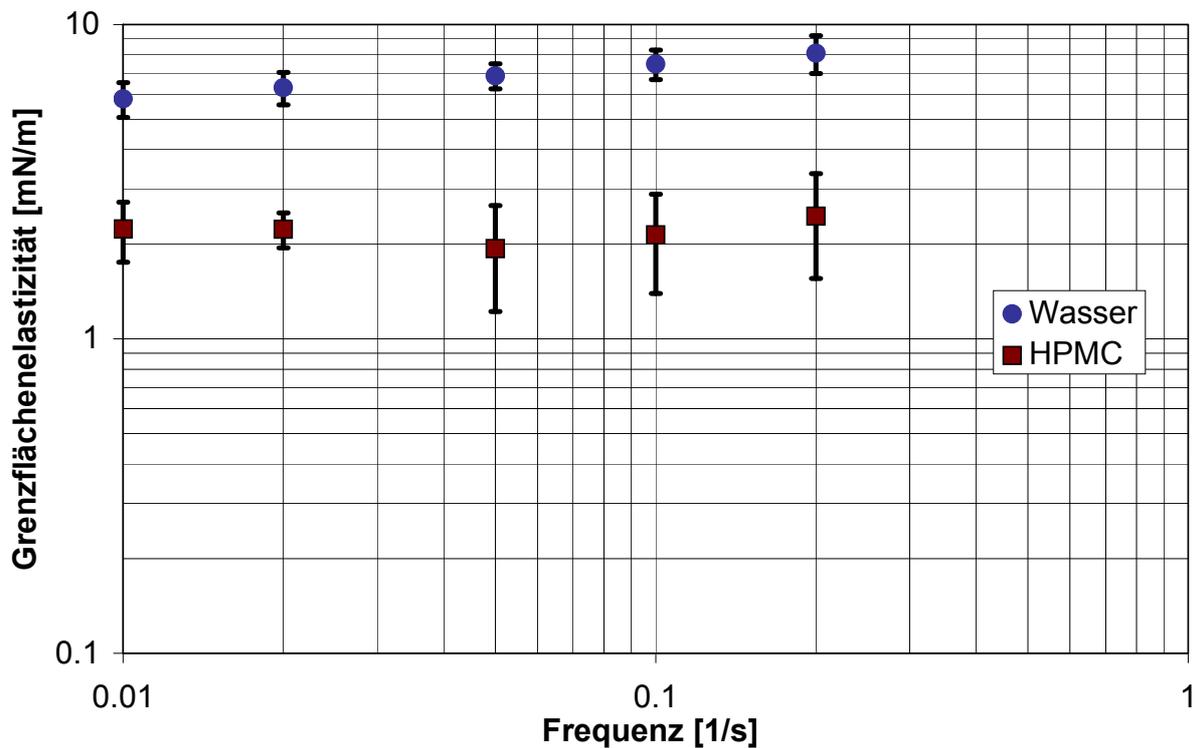


Abbildung 4.15: Grenzflächenelastizität von 0,125 % (m/m) HPMC in Wasser / 2-Ethylhexylstearat im Vergleich zu Wasser / 2-Ethylhexylstearat, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n=3$  bei 23°C.

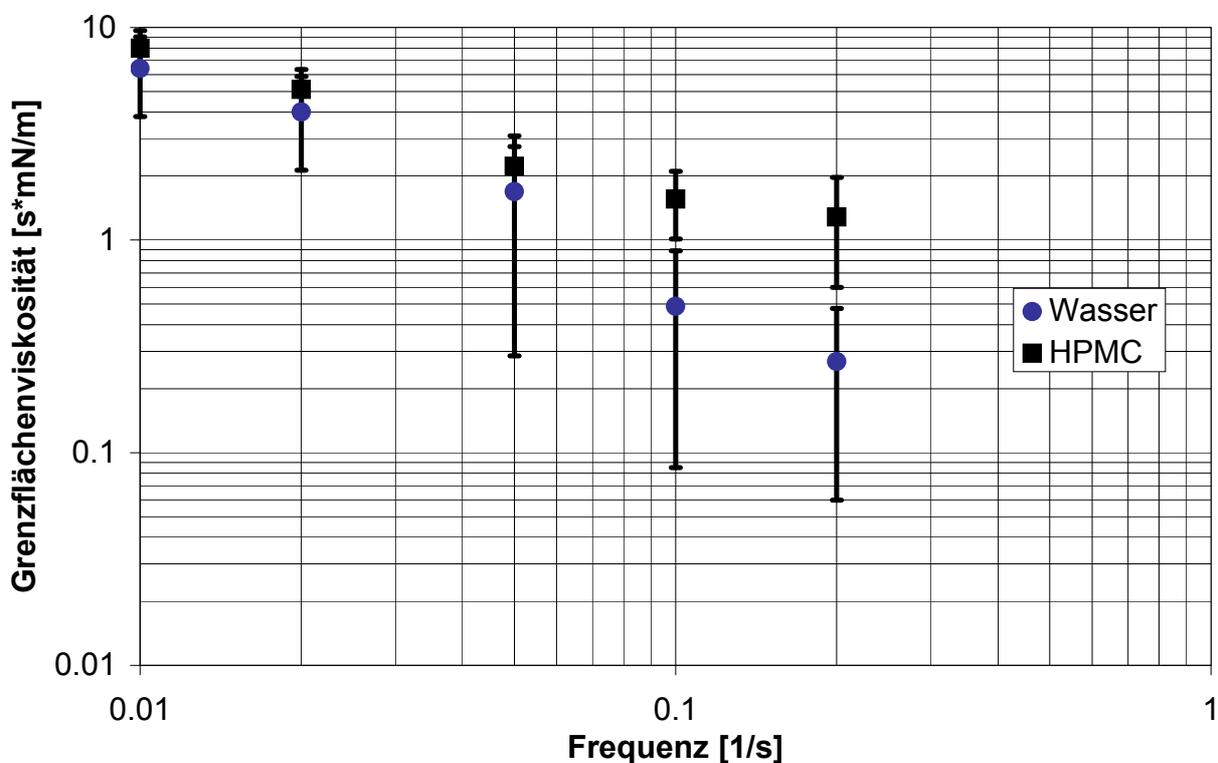


Abbildung 4.16: Grenzflächenviskosität von 0,125% (m/m) HPMC in Wasser / 2-Ethylhexylstearat im Vergleich zu Wasser / 2-Ethylhexylstearat, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n=3$  bei 23°C.

Das Verhalten von HPMC scheint mehr den für A-B-A-Blockcopolymeren (vgl. Abschnitt 2.3) gemachten Beobachtungen zu entsprechen, die bereits in der Literatur beschrieben wurden: Für Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Copolymere (PEO-PPO-PEO-Copolymere) wurde eine konzentrationsabhängige Absenkung der Grenzflächenelastizität gefunden (Noskov et al. 2000, Blomqvist et al. 2005). Noskov et al. bestimmten die Grenzflächenelastizität über einen sehr breiten Konzentrationsbereich, angefangen bei sehr niedrigen Konzentrationen, bei denen das Blockcopolymer noch keine Loops und Tails, sondern eher flache Strukturen bildet. Sie begründen den Grenzflächenelastizitätsabfall mit steigender Konzentration mit der graduellen Entstehung von Loops und Tails.

Da HPMC ebenfalls eine Senkung der Grenzflächenelastizität zeigt und wie in Abschnitt 2.3 ebenfalls mit dem „tail-loop-train-Modell“ beschrieben werden kann, liegt es nahe, dass die Senkung der Grenzflächenelastizität ebenfalls auf die deformierbaren Loops und Trains zurückzuführen ist. Wie für Proteine beschrieben, führen deformierbare Strukturen an der Grenzfläche zu weniger elastischen Grenzflächen.

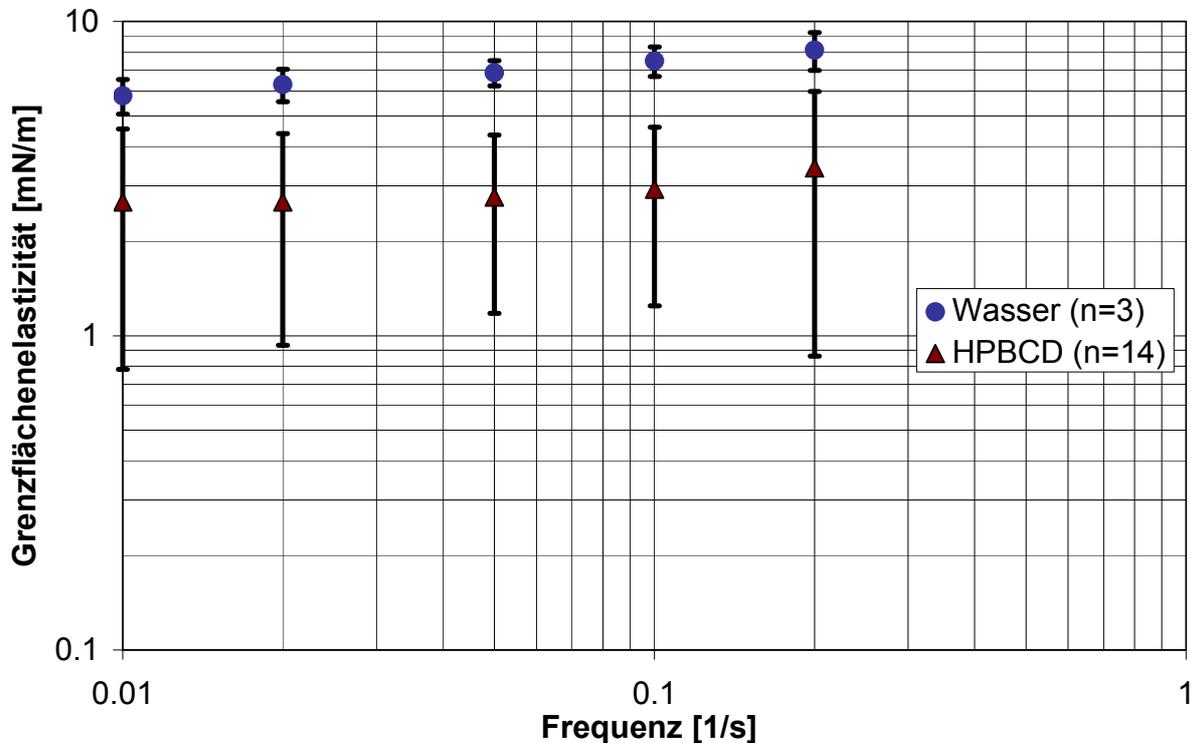
Während die Grenzflächenviskosität wässriger HPMC-Lösungen bei niedrigen Oszillationsfrequenzen nahezu vergleichbare Werte annimmt wie die Grenzflächenviskosität von reinem Wasser, liegt sie bei höheren Frequenzen etwas darüber (Abb. 4.16).

Dass die Grenzflächenviskosität mit HPMC höher ist als die der reinen Grenzfläche, ist eigentlich nicht überraschend, erhöht sich doch auch die Bulkviskosität durch Zugabe von HPMC. Allerdings ist die Konzentrationsabhängigkeit der Grenzflächenviskosität komplizierter (Blomqvist et al. 2005). Bei Proteinen erhöht sich die Dilatationsviskosität mit steigender Konzentration (Wang und Narsimhan 2005).

Der Grund dafür, dass die Grenzflächenviskosität wässriger HPMC-Lösungen bei höheren Frequenzen etwas oberhalb der Grenzflächenviskosität von reinem Wasser liegt, könnte sein, dass sich in Analogie zur Bulkviskosität die höhere Viskosität erst bei höherer Dilatationsbelastung bemerkbar macht (vgl. Abschnitt 2.5): Analog dazu wurde in Abschnitt 2.5 beschrieben, dass sich eine höhere Bulkviskosität auch oft erst bei höheren Scherbelastungen beobachten lässt. Einen weiteren Hinweis, dass ein solcher Effekt hier vorliegen könnte, bieten die auch bei niedrigeren Oszillationsfrequenzen (0,01-0,05 Hz) geringfügig höheren Mittelwerte der Dilatationsviskosität des HPMC-haltigen Systems gegenüber der reinen Grenzfläche zwischen Öl und Wasser.

#### 4.1.5. Einfluss von HPBCD auf die Visko-Elastizität von Grenzflächen

Bestimmt man die Grenzflächenrheologie von HPBCD-haltigen Systemen, so sieht man erneut eine Absenkung der Grenzflächenelastizität wie sie schon bei HPMC-Zugabe zu beobachten war (Abbildung 4.17).

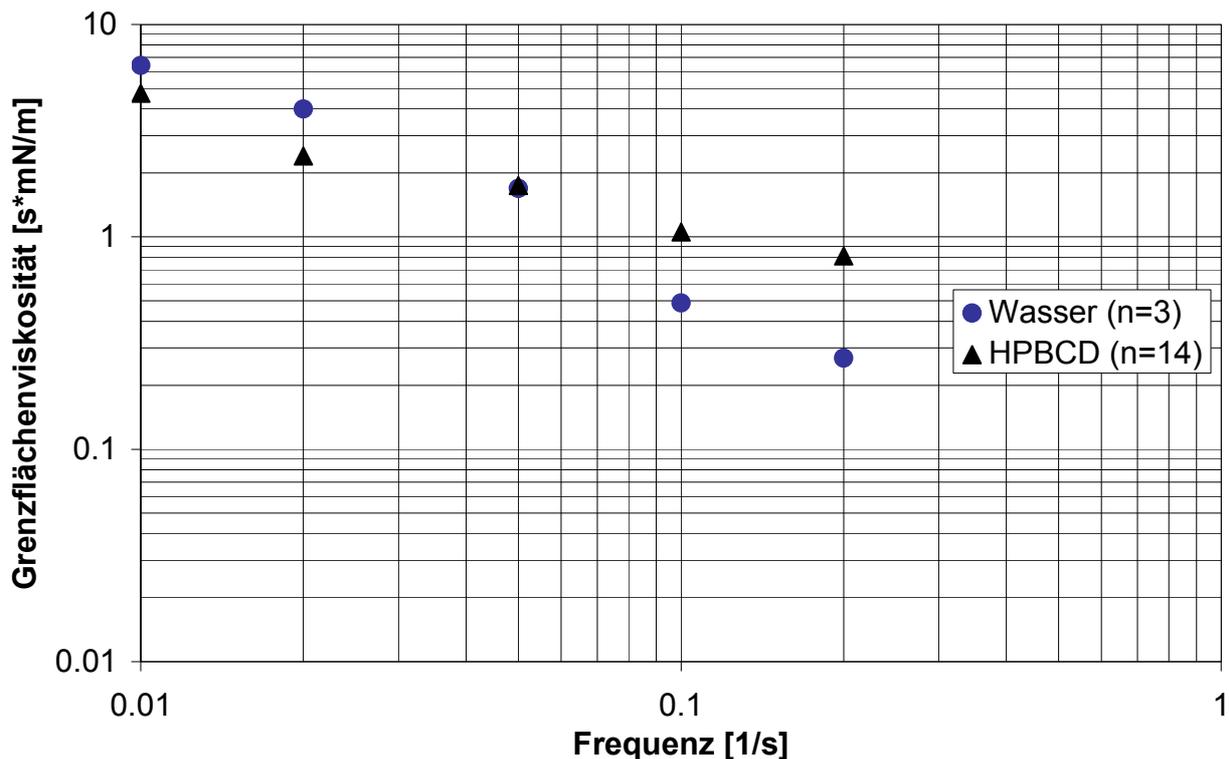


**Abbildung 4.17:** Grenzflächenelastizität von 2 % (m/m) HPBCD / 2-Ethylhexylstearat im Vergleich zu Wasser / 2-Ethylhexylstearat, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung bei 23°C.

Vergleicht man die Grenzflächenviskosität HPBCD-haltiger Systeme mit HPMC-Lösungen, kann man keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Viskosität der Grenzfläche zwischen reinem Wasser und 2-Ethylhexylstearat feststellen (Abbildung 4.18). Da die Fehlerbalken bis hin zu negativen Grenzflächenviskositätswerten reichen würden, sind nur die Mittelwerte abgebildet und Mittelwerte und Standardabweichungen finden sich in Tabelle 4.1.

**Tabelle 4.1:** Grenzflächenviskosität von Wasser / 2-Ethylhexylstearat im Vergleich zu 2 % (m/m) HPBCD / 2-Ethylhexylstearat bei 23°C

Frequenz [1/s]	Grenzflächenviskosität [s*mN/m] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, N=3)	
	Wasser / 2-Ethylhexylstearat	2 % (m/m) HPBCD / 2-Ethylhexylstearat
0,01	6,4 $\pm$ 2,6	4,8 $\pm$ 5,0
0,02	4,0 $\pm$ 1,9	2,4 $\pm$ 3,1
0,05	1,7 $\pm$ 1,4	1,7 $\pm$ 2,7
0,10	0,5 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 1,8
0,20	0,3 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 1,9



**Abbildung 4.18:** Grenzflächenviskosität von 2 % (m/m) HPBCD / 2-Ethylhexylstearat im Vergleich zu Wasser / 2-Ethylhexylstearat, Mittelwerte bei 23°C.

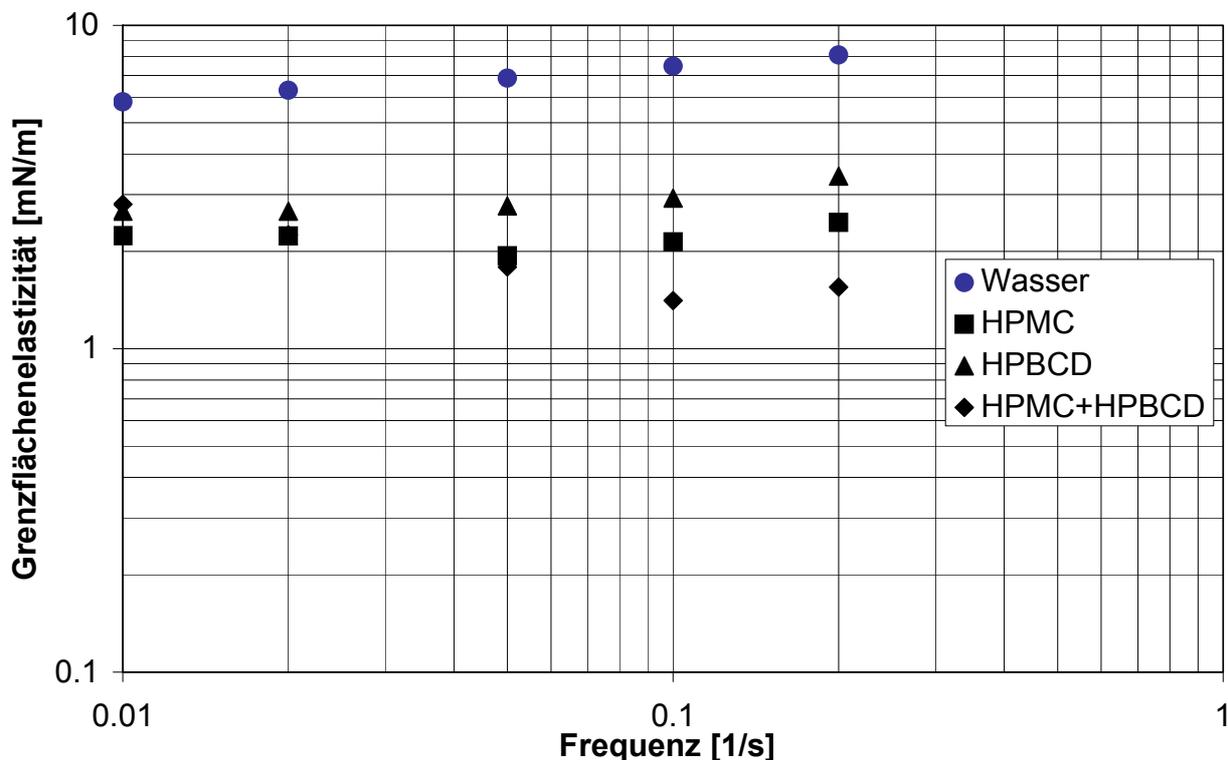
Während die Auswirkung des Verhaltens von HPMC an der Grenzfläche auf deren Fließeigenschaften dem in Abschnitt 4.1.4 erwähnten, aus der Literatur bekannten Verhalten von Proteinen ähnelt, weist das Verhalten der Cyclodextrin-Komplexe an der Grenzfläche scheinbar eine Abweichung auf: Es ist nicht erkennbar, ob die Grenzflächenelastizität bei steigender Oszillationsfrequenz signifikant zunimmt. Dies kann auch an der relativ breiten Streuung der Messwerte liegen, die man anhand der Fehlerbalken erkennt.

Eine Möglichkeit, die große Streuung zu erklären ist, dass HPMC bzw. HPBCD-Komplexe an der Grenzfläche eine besonders starre Konformation einnehmen. Das Nachrücken der grenzflächenaktiven Moleküle bei der Oszillation erfolgt dann deshalb nicht kontinuierlich schnell, sondern allmählich und stoßweise. Darauf deutet die insgesamt gesunkene Elastizität der Grenzfläche hin. Dieses diskontinuierliche Verhalten und die Trägheit der großen, relativ starren grenzflächenaktiven Molekül(komplex)e könnte dazu führen, dass man bei den Wiederholungsmessungen nach gleicher Wartezeit und bei gleicher Frequenz mal höhere, mal niedrigere Elastizitätswerte misst und somit die schlechte Reproduzierbarkeit erklären.

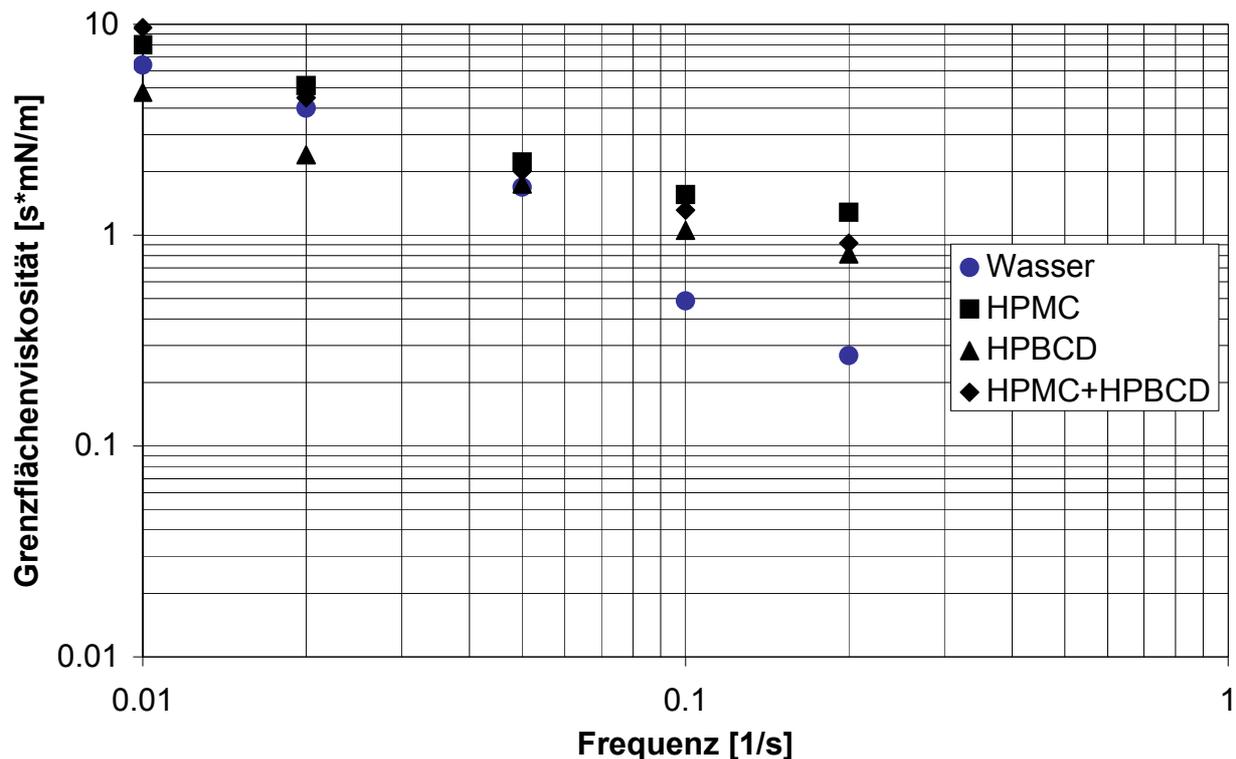
Die Grenzflächenviskosität von HPBCD-haltigen Systemen unterscheidet sich kaum von der der reinen Grenzfläche. Damit verhält sich die Grenzflächenviskosität offensichtlich so wie die Bulkviskosität der wässrigen Phase bei Zusatz von HPBCD: Erst bei sehr hohen Konzentrationen von  $> 50\%$  (m/m) wird bei der Bulkviskosität ein starker Viskositätsanstieg beobachtet (Häusler und Müller-Goymann 1993). Entgegen der Annahme, dass die relativ großen, aus HPBCD und Lipiden gebildeten Komplexe die Viskosität erhöhen könnten, scheinen diese keinen wesentlichen Viskositätsanstieg zu bewirken.

#### 4.1.6. Einflüsse von komplexen Rezepturen auf die Visko-Elastizität von Grenzflächen

Die Einzeleffekte der grenzflächenaktiven Komponenten wurden vorstehend aufgezeigt. Nun gilt es noch, die Einflüsse von gemischten Systemen mit diesen Einzeleffekten zu vergleichen. Um dies zu veranschaulichen, wurden die Mittelwerte bei verschiedenen Dilatationsfrequenzen für die Grenzflächenelastizität (Abb. 4.19) und für die Grenzflächenviskosität (Abb. 4.20) jeweils in einem Diagramm aufgetragen.



**Abbildung 4.19:** Grenzflächenelastizität von Wasser, 0,125 % (m/m) HPMC, 2 % (m/m) HPBCD bzw. 0,125 % (m/m) HPMC plus 2 % (m/m) HPBCD gegenüber 2-Ethylhexylstearat, Mittelwerte,  $n=3$  bei  $23^\circ\text{C}$  (zur Übersichtlichkeit: Fehlerbalken weggelassen).



**Abbildung 4.20:** Grenzflächenviskosität zwischen Wasser, 0,125 % (m/m) HPMC, 2 % (m/m) HPBCD bzw. 0,125 % (m/m) HPMC plus 2 % (m/m) HPBCD und 2-Ethylhexylstearat, Mittelwerte,  $n=3$  bei  $23^\circ\text{C}$ .

In Abbildung 4.19 ist zu erkennen, dass sich die Elastizität der reinen 2-Ethylhexylstearat-Grenzfläche deutlich von den Werten des Systems mit HPMC, HPBCD sowie der Kombination beider Substanzen unterscheidet. Jedoch sind die Unterschiede zwischen HPMC, HPBCD und deren Kombination sehr gering. Es ist keine klare Tendenz ablesbar, welche Substanz die Elastizität der Grenzfläche zu 2-Ethylhexylstearat stärker herabsetzt oder ob eine additive Wirkung der Kombination möglich ist.

Relativ wenige Arbeiten haben sich bisher mit der Dilatationselastizität von Kombinationen mehrerer grenzflächenaktiver Substanzen befasst. In einer Arbeit von Dexter et al. (2008) wurde der Einfluss von Ionen auf die Dilatationselastizität an Luft-Wasser-Grenzflächen eines amphiphilen, kationischen Peptids kombiniert mit einem anionischen Polymer untersucht. In diesem Spezialfall war ein additiver Effekt auf die Elastizität zu verzeichnen, und zwar lag die Elastizität der Kombination deutlich über der der Einzelkomponenten. Nach Meinung der Autoren war jedoch die ionische Anziehung für diese Elastizitätserhöhung ursächlich. Sie führt zu einer Anordnung der beiden Molekülklassen (Peptid und Polymer) an der Grenzfläche, die die beiden allein aus energetischen Gründen nicht einnehmen würden. Dies wäre ein weiterer Hinweis für die in Abschnitt 4.1.4 bereits erwähnte These von Cascão Perreira et al. (2003), dass weniger flexible

Strukturelemente an der Grenzfläche wegen ihrer niedrigeren Kompressibilität zu elastischeren Grenzflächen führen.

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um zwei ungeladene Molekülklassen (HPBCD-Lipid-Komplexe und HPMC) handelt, ist eine gegenseitige Anziehung und damit zu erfolgende additive Elastizitätserhöhung nicht zu erwarten. Allerdings sind nichtionische Wechselwirkungen zwischen den Komplexen und dem Polymer möglich. Zudem ist bekannt, dass HPMC die Einlagerung von Substanzen in Cyclodextrine fördert (Loftsson et al. 1994a).

Aus den Werten für die Grenzflächenviskosität wird deutlich, dass die Zusätze von HPMC und/oder HPBCD diese bei niedrigen Frequenzen kaum beeinflussen, vielmehr die Viskosität einen Wert vergleichbar der reinen Öl-Wasser-Grenzfläche einnimmt. Bei höheren Frequenzen scheinen die Viskositätswerte der belegten Grenzflächen höher zu sein als die der reinen Öl-Wasser-Grenzfläche. Dies kann man wiederum mit der in Abschnitt 4.1.5 postulierten geringen Mobilität des Makromoleküls HPMC bzw. der HPBCD-Lipid-Supermoleküle erklären. Eine eindeutige Aussage ist jedoch nicht möglich, da, wie bereits in Abschnitt 4.1.5 gezeigt, die Streuung der Viskositätsmesswerte so groß ist, dass die Fehlerbalken überlappen. Dennoch scheint HPMC insgesamt die Grenzflächenviskosität zu dominieren.

## **4.2. Einflüsse der Rezeptur auf die galenischen Eigenschaften der hergestellten O/W-Systeme**

Um den Einfluss der in Abschnitt 4.1 charakterisierten Cyclodextrin-Komplexe und HPMC-haltigen Systeme auf die galenischen Eigenschaften von O/W-Systemen beurteilen zu können, wurden Emulsionen mit unterschiedlichen Konzentrationen dieser beiden Substanzen untersucht. Die Emulsionen wurden nach einem statistischen Versuchsplan hergestellt. Die Auswahl der Konzentrationen der beiden zu untersuchenden Substanzen richtete sich nach dem in Abschnitt 3.2.1.2 ausführlich erläuterten Central-Composite-Design (CCD). Um Einflüsse, die über die gezielte Variation der Rezepturkomponentenkonzentrationen hinausgehen, weitestgehend auszuschließen, wurden die Emulsionen stets unter den gleichen Prozessbedingungen mit dem Labormischer (siehe Abschnitt 3.2.3.3) in einer Ansatzgröße von 300 g hergestellt.

### **4.2.1. Einflüsse von $\beta$ -CD und HPMC auf die galenischen Eigenschaften von O/W-Emulsionen**

Zunächst wurde ein System mit drei unabhängigen Parametern untersucht. Diese Parameter waren die massenprozentualen Anteile von HPMC,  $\beta$ -CD und Xanthan Gummi. Vor Erstellen des Versuchsplans wurde die Entscheidung über das Niveau des Zentralpunktversuchs bzw. über die äußeren Grenzen (hier: Konzentrationsgrenzen) des Versuchsplans entsprechend folgender Überlegungen getroffen:

Erfahrungsgemäß sorgen 2 % (m/m) HPMC in den im Rahmen von Vorversuchen hergestellten Emulsionen für eine gute Stabilität bei geringer Klebrigkeit. Die Löslichkeit von  $\beta$ -CD in Wasser ist bei Raumtemperatur auf 1,85 g / 100 ml begrenzt. Daher wurde die mittlere Konzentration auf 1,5 % (m/m) festgelegt. Bei den in Vorversuchen mit Xanthan Gummi verdickten Emulsionen ergab eine 3 %ige (m/m) Konzentration stabile Emulsionen von streichfähiger Konsistenz. Nach Festlegung der Bedingungen für den Zentralpunktversuch, wurde der negative Extremwertlevel an Null approximiert, so dass in dem jeweiligen Versuch der Einfluss dieser Komponente zu vernachlässigen ist.

Durch diese Rahmenbedingungen ist das CCD eindeutig definiert, wenn es darüber hinaus die Eigenschaften orthogonal und rotierbar besitzen soll. Für die Auswahl der abhängigen Parameter wurden solche Messgrößen ausgewählt, die eine Aussage über den Dispersitätsgrad, die Koaleszenzstabilität und das Fließverhalten der Emulsion ermöglichen. Der erste Parameter ist die mittlere Tropfengröße zur Bestimmung der

allgemeinen Dispergiertüte (D50), der Zweite die Verteilungsbreite der Tropfengröße, normiert auf die mittlere Tropfengröße, zur Bestimmung des Streuparameters:

$$\frac{D90 - D10}{D50} \quad \text{Gleichung 4.1}$$

Die mittlere Größenzunahme der Tropfen unter den Bedingungen des beschleunigten Stabilitätstests mittels zyklischer Temperaturänderungen (siehe Abschnitt 3.2.4) zur Bestimmung der Lagerstabilität bildet den dritten Parameter:

$$\frac{D50(d15)}{D50(d1)} \quad \text{Gleichung 4.2}$$

Der vierte Parameter ist das Erreichen einer niedrigen komplexen Viskosität bei gleichzeitig kleinem Verlustwinkel (d.h. elastischer Anteil ist im Verhältnis zum viskosen Anteil hoch). Dies kann durch den kombinierten Parameter

$$(|\eta^*| \rightarrow 0) \wedge (\delta \rightarrow 0) \quad \text{Gleichung 4.3}$$

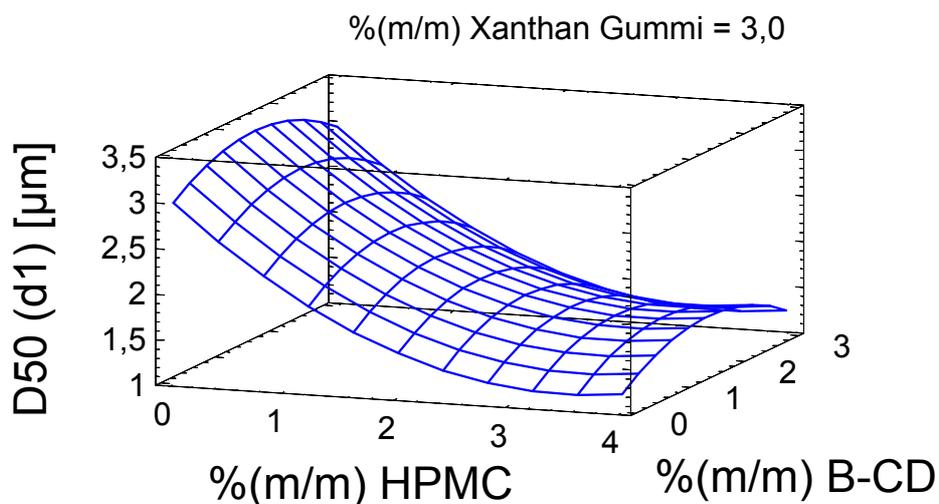
ausgedrückt werden.

Eine genaue Auflistung des Versuchsplans findet sich in Anhang 8.1.

#### 4.2.1.1. Rezeptureinflüsse auf die Tröpfchengröße von Emulsionen

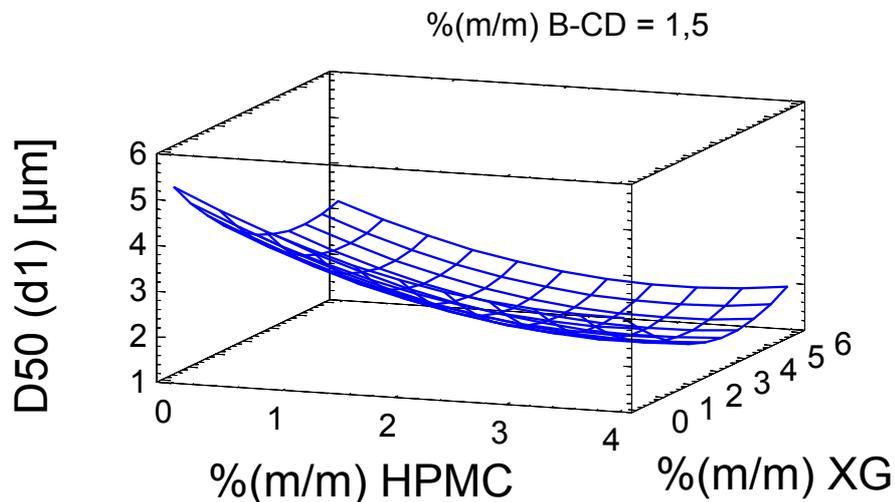
##### 4.2.1.1.1. Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die Dispergiertüte

Abbildung 4.21 stellt den Einfluss der HPMC- und  $\beta$ -CD-Konzentration auf die Dispergiertüte der O/W-Emulsionen dar.



**Abbildung 4.21: Antwortfläche für den mittleren Tropfendurchmesser (an Tag 1 nach der Herstellung) in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Rezepturkomponenten.**

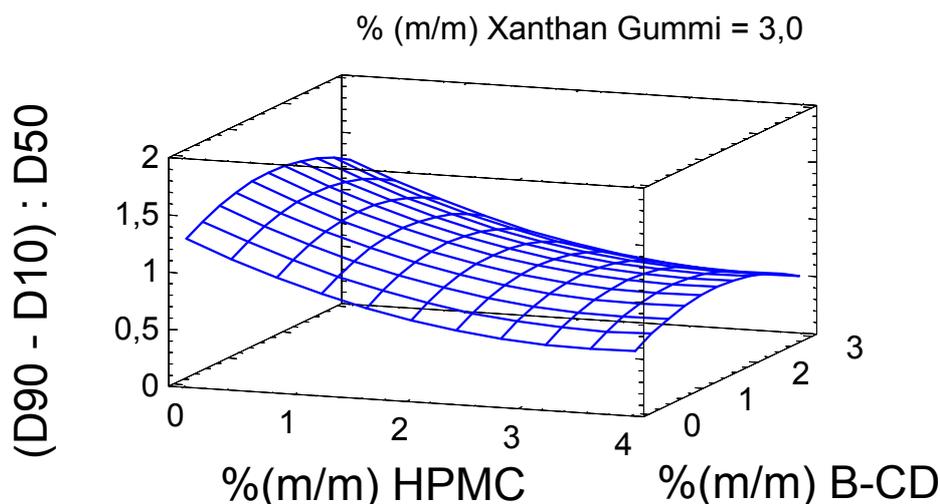
Demnach hat HPMC einen starken,  $\beta$ -CD einen wesentlich schwächeren, aber dennoch hochsignifikanten Einfluss auf die Tropfengröße. Der vorhergesagte Minimalwert ( $1,09 \mu\text{m}$ ) der Tropfengröße wäre bei  $3,35 \%$  (m/m) HPMC und  $0,07\%$  (m/m)  $\beta$ -CD erreicht. Auch Xanthan Gummi hatte in dem vorliegenden Versuchsdesign einen starken Einfluss auf den D50(d1)-Wert (s. Abb. 4.22).



**Abbildung 4.22:** Antwortfläche für den mittleren Tropfendurchmesser (an Tag 1 nach der Herstellung) in Abhängigkeit von der HPMC- und Xanthan-Gummi-(XG)-Konzentration.

#### 4.2.1.1.2. Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die Breite der Tropfengrößenverteilung

Auch die Tropfengrößenverteilung wird in sehr ähnlicher Weise durch die drei unabhängigen Parameter beeinflusst wie die mittlere Tropfengröße (Abbildung 4.23).



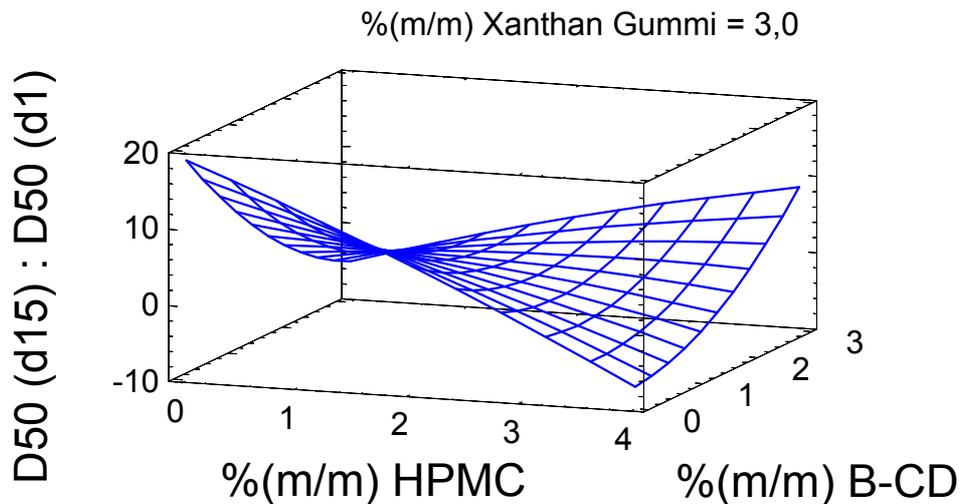
**Abbildung 4.23:** Antwortfläche für die Verteilungsbreite der Tropfengröße (D90-D10) normiert auf die mittlere Tropfengröße (an Tag 1 nach der Herstellung) in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Rezepturkomponenten.

Auch hier ist der Einfluss der  $\beta$ -CD-Konzentration zwar signifikant, aber deutlich geringer als bei den beiden anderen Komponenten. Das vorhergesagte Minimum für den dimensionslosen, normierten Streuparameter liegt bei 0,45; 3,58 % (m/m) HPMC sowie 2,93 % (m/m)  $\beta$ -CD wären theoretisch dafür einzusetzen.

#### 4.2.1.2. Rezeptureinflüsse auf die Emulsionsstabilität

##### 4.2.1.2.1. Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die Lagerstabilität der Emulsionen

Das Ergebnis der systematischen Untersuchungen des Einflusses von HPMC und  $\beta$ -CD auf die Lagerstabilität fasst die in Abbildung 4.24 dargestellte Antwortfläche zusammen.



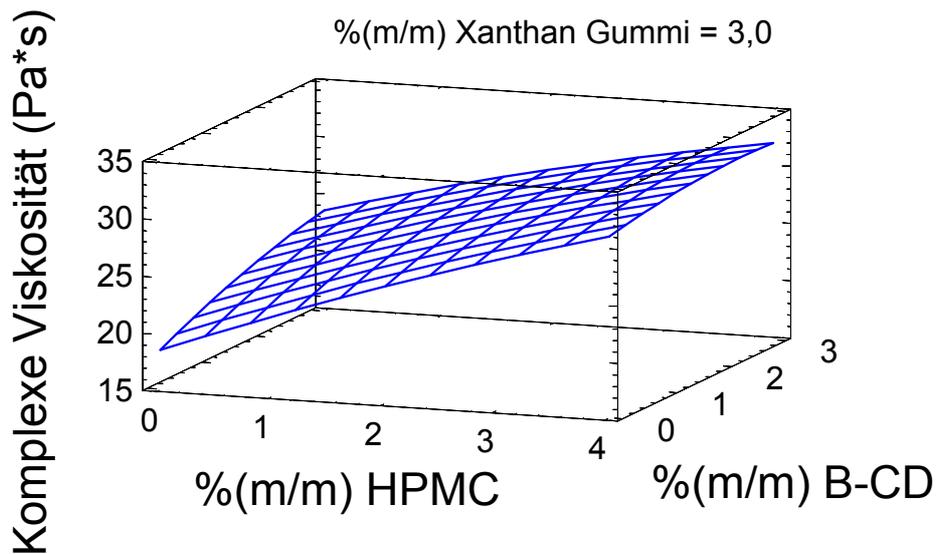
**Abbildung 4.24:** Antwortfläche für den Quotienten aus der mittleren Tropfengröße an Tag 15 und der mittleren Tropfengröße an Tag 1 nach der Herstellung in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Rezepturkomponenten.

Der geringste Quotient aus den Tropfengrößen nach und vor der Stresslagerung (im Folgenden als Stabilitätsquotient bezeichnet) ergab sich bei maximaler HPMC und minimaler  $\beta$ -CD-Konzentration. Dies lässt darauf schließen, dass das Polymer durch Anlagerung an die Grenzfläche diese lagerstabil werden lässt, wohingegen  $\beta$ -CD, mutmaßlich durch Ausfällung an der Grenzfläche bei Unterschreiten der Löslichkeitsgrenze bei tieferen Temperaturen während der Temperaturstresslagerung, die Integrität der Tropfen eher gefährdet.

#### 4.2.1.3. Rezeptureinflüsse auf die Visko-Elastizität von Emulsionen

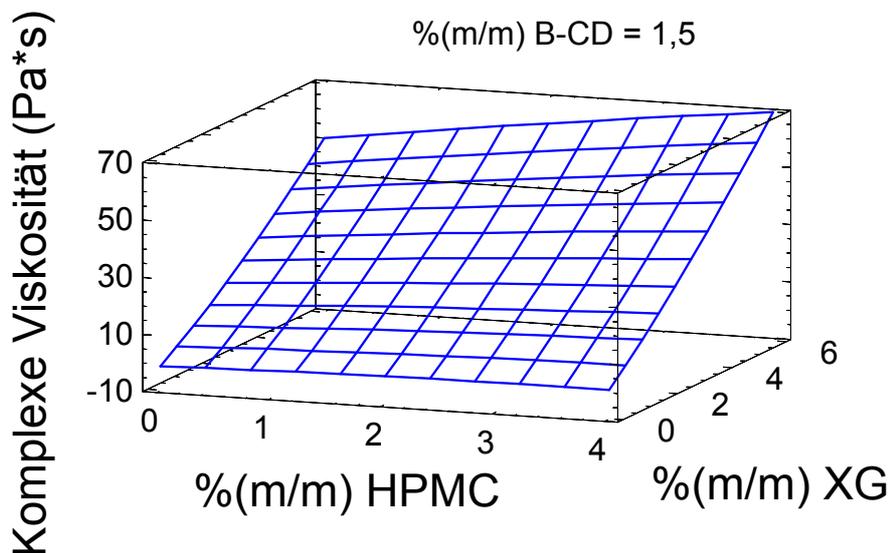
##### 4.2.1.3.1. Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf die komplexe Viskosität von verdickten Emulsionen

Der Einfluss der Konzentrationen der grenzflächenaktiven Komponenten auf die Viskosität ist in Abbildung 4.25 dargestellt.



**Abbildung 4.25:** Antwortfläche für die komplexe Viskosität von mit Xanthan Gummi verdickten Emulsionen in Abhängigkeit der Konzentrationen von Celluloseether und Komplexbildner.

Es ergibt sich jeweils ein linearer Zusammenhang: Beide untersuchten Komponenten tragen linear und signifikant, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, zur komplexen Viskosität der Zubereitungen bei. Dabei ist der Einfluss von HPMC deutlich stärker als der von  $\beta$ -CD. Erwartungsgemäß ist bei niedriger HPMC-Konzentration der Effekt von  $\beta$ -CD ausgeprägter.



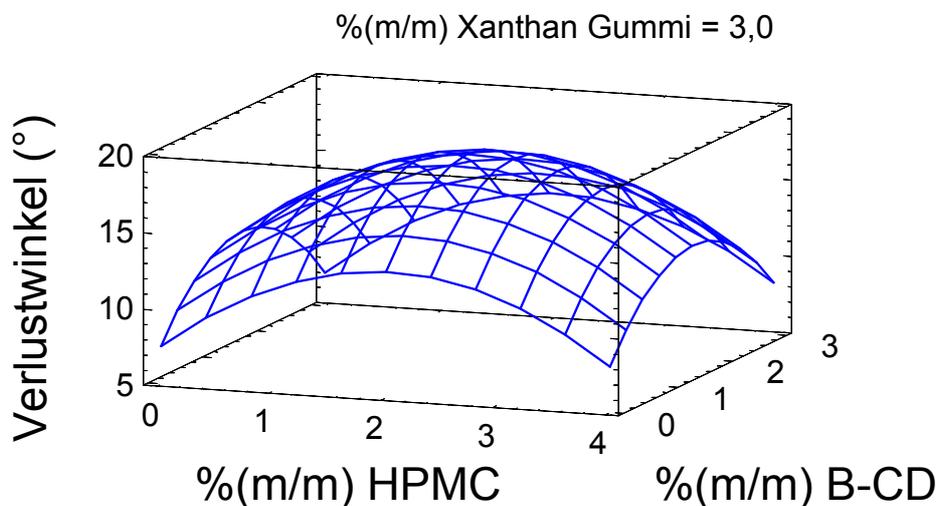
**Abbildung 4.26:** Antwortfläche für die komplexe Viskosität von mit Xanthan Gummi verdickten Emulsionen in Abhängigkeit der Konzentrationen von Celluloseether und Verdicker bei konstanter  $\beta$ -CD-Konzentration.

Wie Abbildung 4.26 zu entnehmen ist, ist der Effekt von HPMC jedoch im Vergleich zum Xanthan-Gummi-Einfluss vernachlässigbar.

In dieser Arbeit wurde die komplexe Viskosität  $|\eta^*|$  (s. Abschnitt 3.2.5.2.2) bei definierten Bedingungen zum Vergleich der verschiedenen Rezepturen untereinander herangezogen. Die Bedeutung der Viskosität kann man wie folgt zusammenfassen: Je höher die Viskosität, desto geringer ist die Geschwindigkeit, mit der Emulsionstropfen kollidieren können. Damit sinkt die Koaleszenzwahrscheinlichkeit.

#### 4.2.1.3.2. Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf den Verlustwinkel von verdickten Emulsionen

Ein etwas anderes Bild zeigt sich für den Verlustwinkel  $\delta$ , der das Verhältnis Verlustmodul zu Speichermodul widerspiegelt (Abbildung 4.27).



**Abbildung 4.27:** Antwortfläche für den Verlustwinkel in verdickten Emulsionen in Abhängigkeit der Konzentrationen von Celluloseether und Komplexbildner.

Demnach wird der Verlustwinkel am größten im mittleren Konzentrationsbereich für HPMC und  $\beta$ -CD. Dies kann man wie folgt interpretieren: Wie aus Abbildung 4.25 hervorgeht, steigt die Viskosität der Bulkphase mit steigender Konzentration einer der beiden oder beider Komponenten an. Überschreitet man für beide Substanzen jedoch ein mittleres Konzentrationsniveau, so überwiegen sowohl bei Konzentrationserhöhung des Komplexbildners als auch bei Konzentrationserhöhung des Polymers jeweils deren elastische Eigenschaften. Dies kann möglicherweise in einer gut verformbaren Bulk rheologie begründet sein.

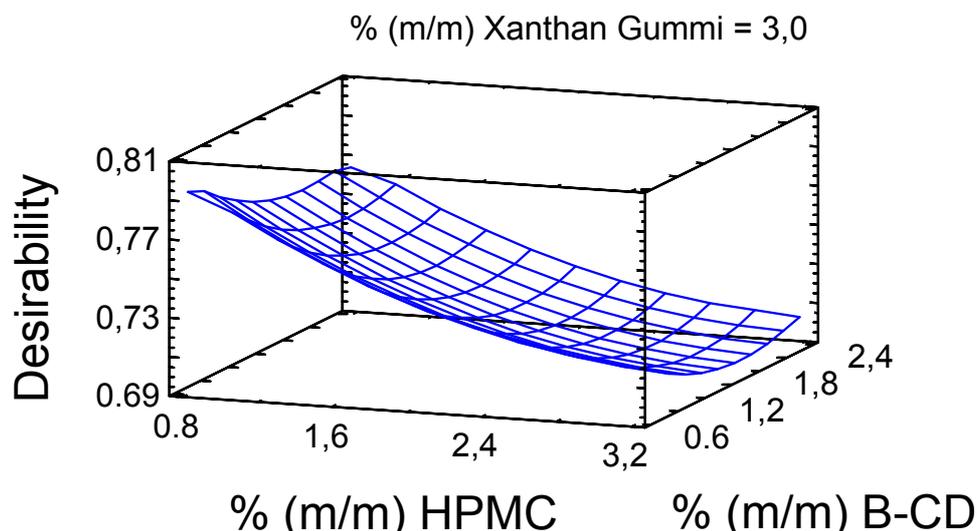
#### 4.2.1.3.3. Einfluss von HPMC und $\beta$ -CD auf das Verhältnis Verlustwinkel zu Viskosität von verdickten Emulsionen

Um den Zusammenhang zwischen Viskosität und Elastizität genauer analysieren zu können, wurde ein weiterer kombinierter Parameter eingeführt:

$$(|\eta^*| \rightarrow 0) \wedge (\delta \rightarrow 0) \quad \text{Gleichung 4.4}$$

Er bedeutet, dass das System bei minimaler Viskosität in Richtung maximaler Elastizität optimiert wird. Damit das System trotz maximaler Immobilisierung der Tropfen nach wie vor flüssigen Charakter (hohe Fließfähigkeit) hat, sind diese Eigenschaften wünschenswert.

Das Ergebnis der Wünschbarkeitsfunktion für diesen kombinierten Parameter zeigt Abbildung 4.28.



**Abbildung 4.28:** Antwortfläche für die Wünschbarkeitsfunktion der zugehörigen massenprozentualen Anteile der grenzflächenaktiven Substanzen in verdickten Emulsionen für den kombinierten Parameter „Verlustwinkel minimieren bei minimaler komplexer Viskosität“.

Man sieht einen deutlichen negativen Einfluss von HPMC auf die Wünschbarkeitsfunktion und einen geringeren Einfluss von  $\beta$ -CD. Insgesamt könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass die erwünschte Erhöhung der elastischen Anteile in der Emulsion durch die beiden Substanzen, insbesondere für HPMC nahezu untrennbar mit einer Viskositätserhöhung der Emulsion einhergeht.

## **4.2.2. Einflüsse von HPBCD und HPMC auf die galenischen Eigenschaften von O/W-Emulsionen**

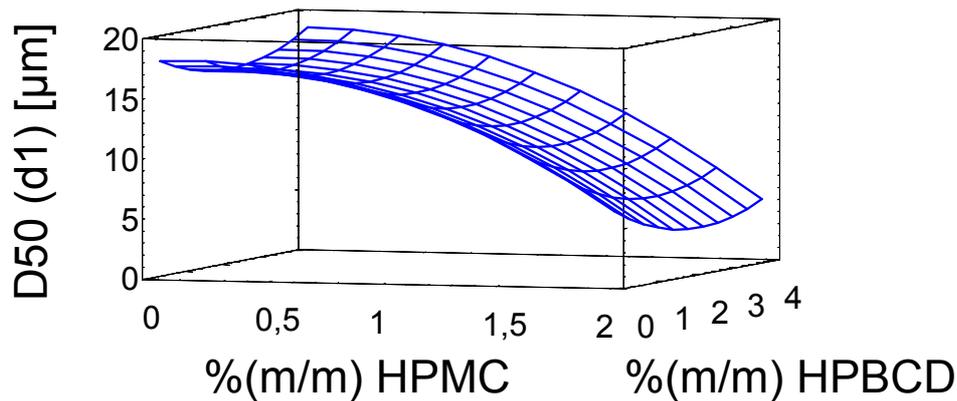
Für das zweite Central-Composite-Design (CCD) wurde die Untersuchung auf zwei unabhängige Parameter, und zwar den Einfluss der massenprozentualen Anteile von HPMC und HPBCD, beschränkt. Um einen Einfluss des Verdickers sicher ausschließen zu können, handelte es sich bei den hergestellten Emulsionen um unverdickte, dünnflüssige Systeme. Um a priori zu verhindern, dass mögliche Effekte von HPBCD von HPMC verdeckt werden, wurden für den Zentralversuch nur noch 1 % (m/m) HPMC eingesetzt, die erfahrungsgemäß noch für eine gute Stabilität bei geringer Klebrigkeit der Emulsion sorgen. Die mittlere Konzentration von HPBCD wurde auf 2 % (m/m) festgelegt, um den unteren, aufgrund der hohen Kosten der Substanz realistischen Einsatzbereich abzudecken. Allerdings kann man hier über die im ersten Versuchsdesign verwendete Konzentration von 1,5 % (m/m) hinausgehen, da das hydroxypropylierte Derivat eine deutlich höhere Wasserlöslichkeit aufweist als das native  $\beta$ -CD. Der negative Extremwertlevel wird auch diesmal auf Null gesetzt. Die abhängigen Parameter wurden bezüglich des Dispersitätsgrades und der Lagerstabilität der Emulsion analog zum ersten CCD gewählt. Eine Untersuchung des Fließverhaltens ist bei sehr niedrigviskosen Systemen mit den vorhandenen Messsystemen nur eingeschränkt möglich, und daher wurde lediglich der Betrag der komplexen Viskosität bei 10 % Deformation und einer Frequenz von 1 Hz auf der Frequenzvariationskurve („Frequency Sweep“) bestimmt.

Eine genaue Auflistung des Versuchsplans findet sich in Anhang 8.2.

### **4.2.2.1. Rezeptureinflüsse auf die Tröpfchengröße von Emulsionen**

#### **4.2.2.1.1. Einfluss von HPMC und HPBCD auf die Dispergiertüte**

Abbildung 4.29 stellt den Zusammenhang zwischen der Konzentration von HPBCD (besser wasserlösliches Derivat von  $\beta$ -CD) und der mittleren Tropfengröße HPMC-haltiger Emulsionen dar.



**Abbildung 4.29: Antwortfläche für den mittleren Tropfendurchmesser (an Tag 1 nach der Herstellung) in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Rezepturkomponenten.**

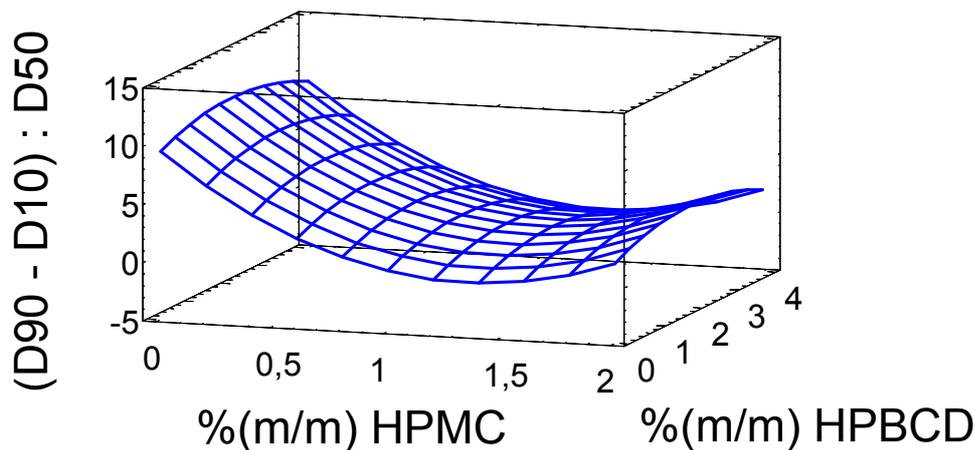
Wiederum hat HPMC einen deutlich stärkeren Einfluss auf die mittlere Tropfengröße als HPBCD. Hier liegt das errechnete Minimum bei  $3,67 \mu\text{m}$  und  $2,33 \%$  (m/m) HPBCD sowie  $2,0 \%$  (m/m) HPMC. Die letztgenannte Konzentration stellt die obere Grenze des untersuchten Konzentrationsbereiches dar.

Dass die minimal erreichbare Tropfengröße in nicht verdickten Emulsionen deutlich höher ausfällt, ist nach den Ergebnissen aus dem ersten Central-Composite-Design folgerichtig, da dort der Verdicker wesentlich dazu beiträgt, dass die Tropfen klein bleiben (vgl. Abschnitt 4.2.1.1.1). Dies lässt sich mechanistisch dadurch erklären, dass die durch den Verdicker bewirkte Erhöhung der Viskosität der Zubereitung bei gleichen Maschineneinstellungen und Dispergierdauer einen höheren Energieeintrag ermöglicht (vgl. Kapitel 2.5).

#### **4.2.2.1.2. Einfluss von HPMC und HPBCD auf die Breite der Tropfengrößenverteilung**

Abbildung 4.30 zeigt die Antwortfläche für die Tropfengrößenverteilung der unverdickten Emulsionen, die HPMC und HPBCD enthalten.

Auch hier zeigt sich wieder, wie schon bei den verdickten  $\beta$ -CD-haltigen und HPMC-haltigen Emulsionen, dass die Tropfengrößenverteilung von den Konzentrationen von HPMC und HPBCD in ähnlicher Weise beeinflusst wird wie die Dispergiergüte.



**Abbildung 4.30:** Antwortfläche für die Verteilungsbreite der Tropfengröße (D90-D10) normiert auf die mittlere Tropfengröße (an Tag 1 nach der Herstellung) in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Rezepturkomponenten.

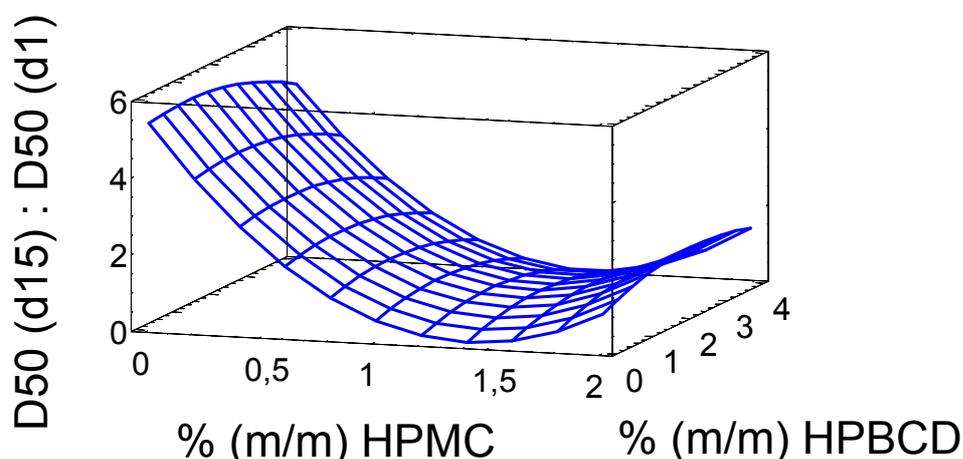
In diesem Fall wird theoretisch das Minimum der normierten Verteilungsbreite bei Konzentrationen von 4 % (m/m) HPBCD (Grenze des untersuchten Konzentrationsbereiches) und 1,33 % (m/m) HPMC erreicht.

Vergleicht man diese massenprozentualen Anteile mit denen der verdickten  $\beta$ -CD-haltigen Emulsionen, so kann man daraus schließen, dass eine Erhöhung des Cyclodextrin-Anteils eine Verringerung des HPMC-Anteils ermöglicht, ohne dass die Tropfengrößenverteilung eine zu hohe Verteilungsbreite aufweist. Allerdings ist dies aufgrund der unterschiedlichen Wasserlöslichkeit nur bei HPBCD, nicht aber bei  $\beta$ -CD möglich.

#### 4.2.2.2. Rezeptureinflüsse auf die Emulsionsstabilität

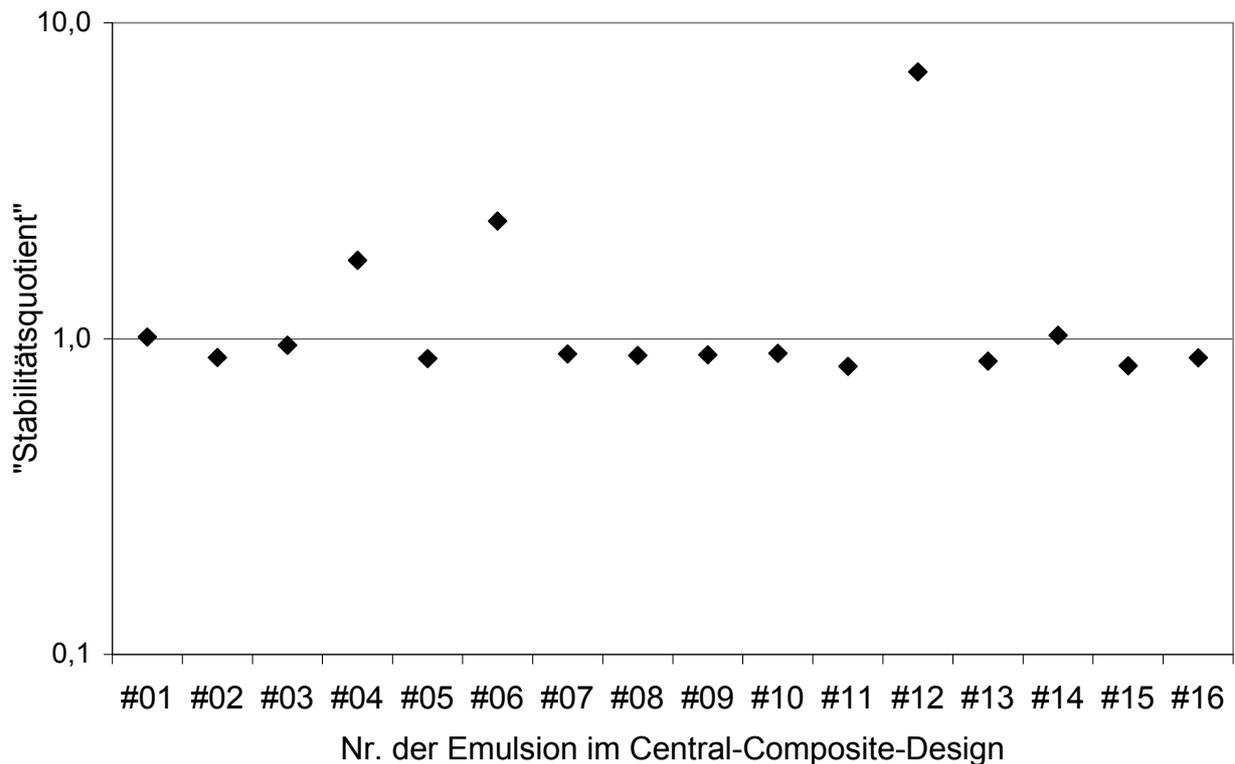
##### 4.2.2.2.1. Einfluss von HPMC und HPBCD auf die Lagerstabilität der Emulsionen

Da die Wasserlöslichkeit von HPBCD gegenüber  $\beta$ -CD drastisch erhöht ist, sollte sich dies auch beim Lagerverhalten HPBCD-stabilsierter Emulsionen deutlich bemerkbar machen.



**Abbildung 4.31:** Antwortfläche für den Stabilitätsquotienten in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Rezepturkomponenten.

In Abbildung 4.31 ist zu erkennen, dass sie sich von Abbildung 4.24 stark unterscheidet. Tatsächlich liegt das Optimum des Stabilitätsquotienten bei 4 % (m/m) (Maximum der im Versuchsplan eingesetzten Konzentration) HPBCD und 1,30 % (m/m) HPMC. Damit hat das hydroxypropylierte Derivat verglichen mit dem nativen  $\beta$ -CD einen genau entgegengesetzten Einfluss auf die Lagerstabilität – sie erhöht sich mit steigender HPBCD-Konzentration. Dieser positive Befund legt eine nähere Untersuchung der beteiligten Faktoren nahe. Dazu wird der „Stabilitätsquotient“ aller Einzelversuche des statistischen Versuchsplans wie in Abbildung 4.32 aufgetragen.



**Abbildung 4.32: Auftrag des Stabilitätsquotienten jeder einzelnen untersuchten Emulsion aus dem statistischen Versuchsplan.**

Der Stabilitätsquotient in Gegenwart von HPBCD liegt unter 1. Daher ist eine Erklärungsmöglichkeit für die erhöhte Lagerstabilität durch HPBCD, dass das Cyclodextrinderivat eine Desagglomeration der Öltröpfchen während der Stresslagerung bewirken könnte. Die Theorie der Desagglomeration beinhaltet die Vorstellung, dass auch bereits 24 Stunden nach der Emulsionsherstellung noch Tropfenagglomerate gemessen werden, wenn die Tropfengröße charakterisiert wird. Werden diese Agglomerate im Laufe der Stresslagerung zerteilt, kann man von Desagglomeration sprechen und der Stabilitätsquotient kann unter 1 liegen, da die gemessenen Tropfen sich scheinbar verkleinert haben. Bleiben die Agglomerate hingegen erhalten, liegt der Stabilitätsquotient nahe bei 1 oder, wenn die Tropfen weiter agglomeriert oder sogar koalesziert sind, über 1.

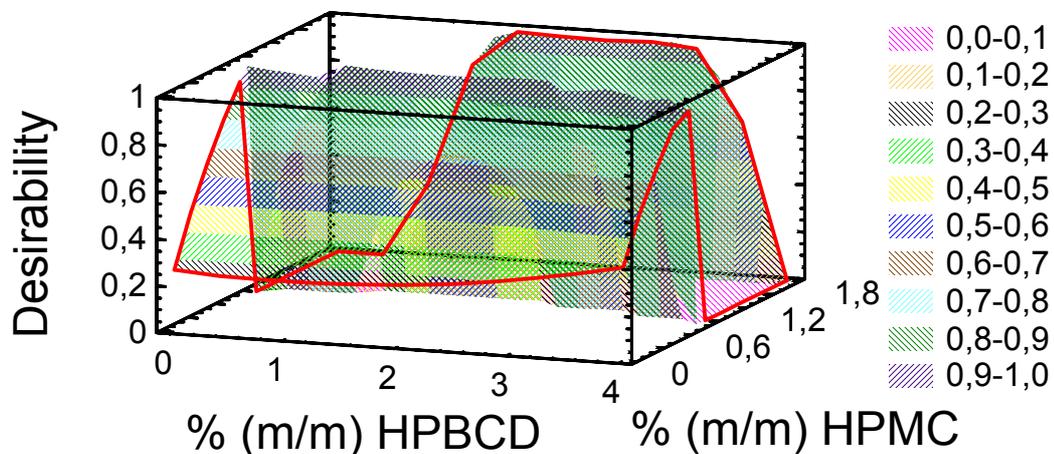
Die Emulsionen Nr. 4, Nr. 6 und Nr. 12 enthalten weniger als 0,5 % (m/m) HPMC. Diese Menge war offenbar zu gering um die Emulsionen auch unter Temperaturstressbedingungen überhaupt zu stabilisieren. Die Emulsionen Nr. 1, Nr. 3 und Nr. 14 enthalten mehr als 1,0 % (m/m) HPMC: Hier wurden die Tropfen während der Herstellung vermutlich so klein, dass die Desagglomeration keine Rolle mehr spielt; es lagen vermutlich auch bereits nach der Herstellung keine oder kaum Agglomerate vor.

Unabhängig von der HPBCD-Konzentration findet man stabilste Emulsionen jedoch generell, wenn der HPMC-Gehalt ca. 1,3 % beträgt. Dies ist erstaunlich, da ältere Literaturstellen davon ausgingen, dass ein höherer HPMC-Gehalt zu einer verbesserten und beschleunigten Tropfenstabilisierung führt. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen jedoch mit früheren Ergebnissen von Schulz und Daniels (1994) überein, die bereits ebenfalls „überraschend“ feststellten, dass eine höhere Polymer-Konzentration keineswegs zu einer Reduktion der Tropfengröße führte.

Um zu ermitteln, welche Bedeutung HPBCD wirklich auf die Desagglomeration der Tropfen hat, kann man sich eines kombinierten Parameters bedienen:

$$\left(\frac{D50d15}{D50d1} \rightarrow 0\right) \wedge \left(\frac{D50d15}{D50d1} \rightarrow 1\right) \quad \text{Gleichung 4.5}$$

Er besagt, dass der Stabilitätsquotient sowohl minimiert werden soll als auch nahe bei 1 liegen soll. Die erste Bedingung bedeutet, dass im Verlauf der Lagerung möglichst kleine Tropfen erzielt werden sollen. Die zweite Bedingung beinhaltet die Vorstellung, dass Stabilität dann erreicht ist, wenn die Tropfengröße konstant bleibt und somit der Stabilitätsquotient bei 1 liegt. Berechnet man für diesen kombinierten Parameter die Wünschbarkeitsfunktion, so ergibt sich Abbildung 4.33.



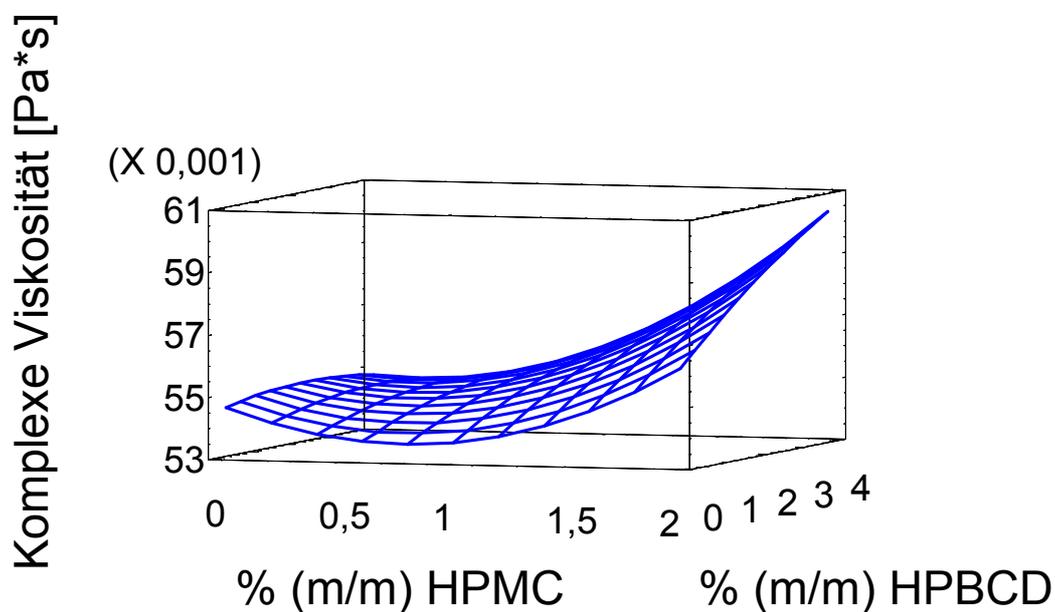
**Abbildung 4.33: Antwortfläche für die Wünschbarkeitsfunktion der zugehörigen massenprozentualen Anteile der grenzflächenaktiven Substanzen in dünnflüssigen Emulsionen für den kombinierten Parameter „Stabilitätsquotient minimieren und Stabilitätsquotient an 1 approximieren“.**

Rechnerisch ergibt sich für HPBCD eine Konzentration von 1,46 % (m/m) und für HPMC eine Konzentration von 1,80 % (m/m), um die Wünschbarkeitsfunktion zu maximieren. Diese Werte geben also die vorhergesagte Zusammensetzung der lagerstabilsten Emulsion an: Die Tropfengröße ist in diesem Fall bis zu einem Wert minimiert, der gleichzeitig auch während der Lagerung eine maximale Konstanz der Tropfengröße ermöglicht.

#### 4.2.2.3. Rezeptureinflüsse auf die Visko-Elastizität von Emulsionen

##### 4.2.2.3.1. Einfluss von HPMC und HPBCD auf die komplexe Viskosität von unverdickten Emulsionen

Auch für unverdickte Emulsionen lässt sich die komplexe Viskosität bestimmen. Das Ergebnis für die HPBCD-haltigen HPMC-Emulsionen zeigt Abbildung 4.34.



**Abbildung 4.34:** Antwortfläche für die komplexe Viskosität in Abhängigkeit von der Konzentration der grenzflächenaktiven Komponenten.

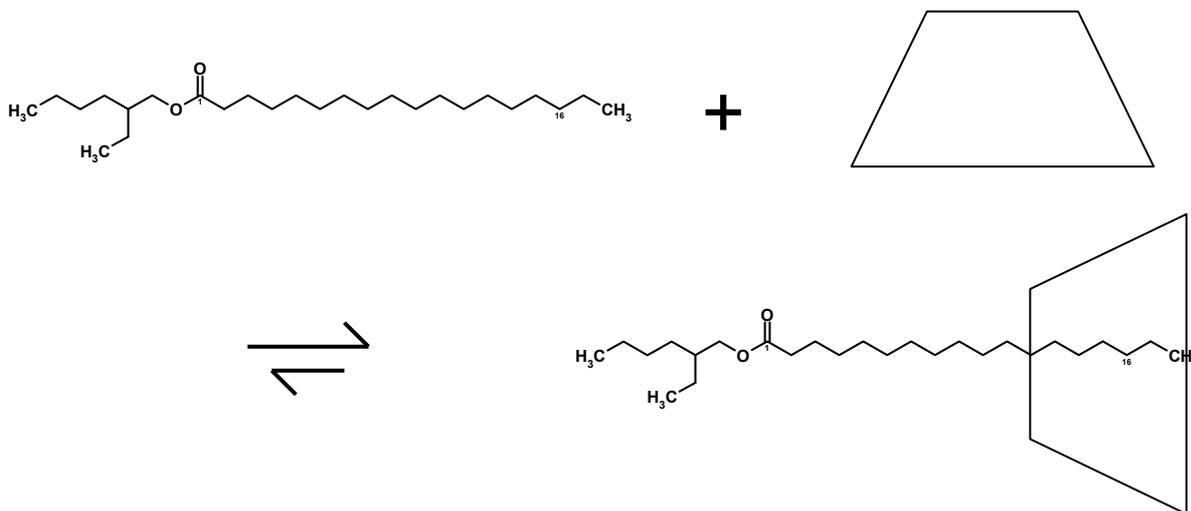
Während erneut die komplexe Viskosität mit steigender HPMC-Konzentration zunimmt, ist der Einfluss von HPBCD erst wahrnehmbar, wenn gleichzeitig höhere HPMC-Konzentrationen vorliegen. Erwartungsgemäß nimmt die Viskosität der wässrigen Phase durch HPBCD allein kaum zu, da HPBCD im Gegensatz zum nativen  $\beta$ -CD nicht in der Zubereitung ausfällt, sondern gelöst vorliegt. Über 50 mPa\*s bei 0% HPMC und 0% HPBCD sind jedoch nicht plausibel: Der Wert sollte zwischen 1 und 6 mPa\*s liegen. Im unteren Viskositätsbereich sind die Werte daher fragwürdig. Leider ist die Bestimmung in diesen niedrigviskosen Zubereitungen mit Hilfe der eingesetzten Platte-Platte-Methode zur Bestimmung der oszillationsrheologischen Eigenschaften offenbar fehlerbehaftet.

## 5. Abschlussdiskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern weitere Indizien dafür, dass die erstmals von Shimada et al. (1992) postulierten „Supermoleküle“ als Komplexe aus Cyclodextrinen und Lipiden in wässrigen Zweiphasensystemen auch praktische Relevanz besitzen:

Ein Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die Zugabe von Cyclodextrinen zu wässrigen Modellgrenzflächen deren Grenzflächenspannung gegenüber Ölphasen senkt. Dieser Effekt ist mit der Existenz von Cyclodextrinen in der wässrigen Phase allein nicht ausreichend zu erklären, da Cyclodextrine nach außen einen hydrophilen Charakter haben, daher kaum an der Grenzfläche kumulieren dürften und erst recht den Charakter der Grenzfläche nicht verändern können, da sie in der lipophilen Phase kaum löslich sind.

Daher muss es zwischen Cyclodextrinen und Lipiden eine Wechselwirkung geben. Denkbar und sogar sehr wahrscheinlich ist jedoch, dass es sich bei der Komplexbildung um einen dynamischen Vorgang handelt: Dabei ist es möglich, dass bereits entstandene Komplexe mit den umgebenden Lipid- bzw. Cyclodextrin-Molekülen im Gleichgewicht stehen und die Komplexbildung für die individuellen Molekülpaarungen reversibel ist (s. Abb. 5.1).



**Abbildung 5.1: Komplexbildung von 2-Ethylhexylstearat und Hydroxypropylbetacyclodextrin ( $\triangle$ ), dargestellt als Gleichgewichtsreaktion.**

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass die Grenzflächenaktivität von Cyclodextrinen bei hinreichend großen Konzentrationen an Komplexbildner auch dann noch messbar ist, wenn die Grenzflächenspannung bereits durch HPMC gesenkt wurde.

Eine Erklärungsmöglichkeit für den Unterschied im Verhalten zwischen HPMC und den Cyclodextrin-Lipid-Komplexen könnte mit der unterschiedlichen Ausrichtung und „Faltung“ der Moleküle an der Grenzfläche in Zusammenhang stehen. Für Proteine wurde gefunden, dass bei niedriger Bulkonzentration der entfaltete Zustand begünstigt ist und sich das Molekül an der Grenzfläche ausbreitet. Bei Zunahme der Bulkonzentration führt die große Menge an Molekülen hingegen zu Einschränkungen der Umlagerungen und Konformationsänderungsprozesse an der Grenzfläche (Maldonado-Valderrama et al. 2004).

Es wäre also denkbar, dass HPMC auch schon bei niedrigen Konzentrationen zu einer dicht gepackten Grenzfläche führt, für die Cyclodextrin-Lipid-Komplexe jedoch eine kritische Konzentration erforderlich ist, um die Komplexe an der Grenzfläche zusammenzudrängen, so dass sie die Grenzflächenspannung herabsetzen.

Vergleicht man die Flächeneinheiten, die jedes Molekül an der Grenzfläche einnimmt, so ergeben sich  $5 \text{ nm}^2/\text{Molekül}$  bzw.  $9,5 \text{ nm}^2/\text{Molekül}$  für  $\beta$ -Casein an der Toluol-Wasser- bzw. Tetradecan-Wasser-Grenzfläche, das von Maldonado-Valderrama et al. (2004) untersucht wurde. Für HPMC Typ 2910 fanden Wollenweber et al. (2000)  $0,24 \text{ nm}^2/\text{Molekül}$  an der Wasser-MCT(Mittelkettige Triglyceride)-Grenzfläche.

Wollenweber et al. wiesen bereits darauf hin, dass dieser eingenommene Platz an der Grenzfläche im Verhältnis zur Molekülgröße von HPMC ungewöhnlich klein ist, so dass nur wenige Polymerkettensegmente adsorbiert werden und die Grenzfläche mit HPMC-Molekülen dicht gepackt ist. Dies bestätigt die oben angeführte Hypothese, dass für eine genügend dichte Packung an der Grenzfläche, die für eine ausreichende Grenzflächenspannungsabsenkung unerlässlich ist, im Fall von HPMC ungewöhnlich niedrige Konzentrationen bereits ausreichen.

Da Cyclodextrin-Lipid-Komplexe jedoch keine Polymere darstellen ist bei ihnen auch keine Faltung an der Grenzfläche möglich. Daher kann eine Reduktion des Platzbedarfs an der Grenzfläche, die zu der offensichtlich für eine Grenzflächenspannungsabsenkung notwendigen hohen Packungsdichte führt, bei ihnen nur durch laterales Zusammenschieben der Komplexe und folglich Verringerung des Abstands zwischen den Komplexen erreicht werden. Der dafür erforderliche, hohe seitliche Druck kann offenbar nur bei höheren Cyclodextrinkonzentrationen erreicht werden.

Der additive Effekt durch Cyclodextrine auf die Grenzflächenspannung von HPMC-stabilisierten O/W-Emulsionen eröffnet die prinzipielle Möglichkeit, die eingesetzte HPMC-Konzentration zu verringern und trotzdem zu stabilen Emulsionen zu gelangen. Dadurch würde die Klebrigkeit der Systeme abnehmen, allerdings auch deren Viskosität.

Eine weitere Erkenntnis aus dieser Arbeit ist, dass HPBCD bei Grenzflächen, deren Elastizität durch HPMC ohnehin schon gesenkt wurde, keine zusätzliche Absenkung der Grenzflächenelastizität bewirkt, so dass über die Absenkung der Grenzflächenspannung hinaus auch die mechanische Deformierbarkeit der Grenzfläche bei Einsatz von HPBCD erhalten bleibt.

Das Grenzflächenverhalten dieser HPBCD-Lipid-Einschlussverbindungen ist sehr komplex: So könnte man erwarten, dass durch Anreichern des amphiphilen Komplexemulgators die Elastizität der Grenzfläche zunimmt. Dies hätte eine gut erklärbare Zunahme der Stabilität von Emulsionen zur Folge, die diese Komplexe enthalten, da die Einwirkung auf die Tropfen durch Kollision und Deformation weniger schädliche Auswirkungen auf die Integrität der nach der Herstellung entstandenen Tropfen hätte und damit die Größenverteilung der Tropfen konstant bliebe. Da aber in der vorliegenden Arbeit eine Absenkung der Grenzflächenelastizität ebenso wie bei HPMC-Zugabe zu beobachten war und die Emulsionen nach HPBCD-Zugabe dennoch stabiler waren, muss es sich anders verhalten:

Es wäre z.B. möglich, dass die Grenzfläche zwar weniger elastisch ist, diese mechanische Robustheit aber zur Emulsionsstabilität in diesem Fall nicht den entscheidenden Beitrag leistet, sondern, dass neben der im Rahmen der vorliegenden Arbeit beobachteten Senkung der Grenzflächenspannung noch andere Effekte wie sterische Stabilisierung eine Rolle spielen. Von einer ähnlichen Beobachtung (Emulsionsstabilisierung bei abnehmender Elastizität) berichten Erni et al. (2007) bei hydrophob modifizierter Stärke.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass sich durch den Konzentrationsanstieg zwar die Grenzflächenkonzentration und damit die Elastizität des Grenzflächenfilms erhöht, andererseits jedoch auch der Austausch der Moleküle zwischen der Phasengrenze und der Bulkphase zunimmt. Dies führt zu insgesamt niedrigeren Elastizitätswerten (Maurath 2007).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für eine Absenkung der Grenzflächenspannung liefern Maldonado-Valderrama et al. (2008): Sie stellten für protein-stabilisierte Emulsionen fest,

dass die Grenzflächenelastizität bei Zunahme der Grenzflächenbedeckung mit Öl abnimmt, wenn die Proteinmenge gleich bleibt. Kleinere Tropfen in Emulsionen zeigten dann bei gleicher Proteinkonzentration eine höhere Koaleszenztendenz bzw. durch Letztere erleichtertes Aufrahmen. Das bedeutet, dass auch die Benetzung des hydrophilen Emulgators mit der Ölphase Einfluss auf die Grenzflächenelastizität haben kann.

Alles in allem kann man jedoch aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit schließen, dass HPBCD zum Erhalt stabiler O/W-Grenzflächen einen positiven Beitrag leisten kann.

Die Ergebnisse dieser Arbeit illustrieren aber auch die praktische Anwendung dieser Erkenntnisse aus den physikalischen Voruntersuchungen an der Grenzfläche:

Es wurde festgestellt, dass durch die Zugabe von HPBCD die Breite der Tropfengrößenverteilung der O/W-Emulsionen verringert wird. Dies kann ein weiterer Hinweis darauf sein, welche Vorteile Cyclodextrine und ihre Derivate in polymerhaltigen O/W-Cremes haben, will man die polymerbedingte Klebrigkeit durch Reduktion des HPMC-Anteils herabsetzen, ohne die Qualität der Emulsion zu mindern.

Zudem lässt der Stabilitätsquotient den Rückschluss zu, dass, insbesondere im Verlauf der Lagerungen unter Temperaturstressbedingungen, die Zugabe von HPBCD zu dauerhaft kleinen Emulsionstropfen führt. Über die Gründe dafür herrscht allerdings noch Unklarheit: Möglich wäre zum einen eine Stabilisierung durch eine Erhöhung der Elastizität der Bulkphase, zum anderen eine Elastizitätserhöhung der Grenzfläche. Beide Phänomene können aber mit den in dieser Arbeit angewendeten Messverfahren offenbar nicht quantifiziert und damit bestätigt werden. Daher bleibt als Fazit nur ein noch unerklärlicher positiver Effekt auf die Emulsionsdispersität. Da im Verlauf der Lagerung bei HPBCD-Zugabe die gemessene Tropfengröße jedoch sogar abnimmt, deutet sich an, dass bei HPBCD-haltigen Emulsionen die nach der Herstellung bestehenden Tropfenagglomerate zerteilt werden (Desagglomeration), auch wenn der dahinter stehende Mechanismus noch unbekannt ist.

Des Weiteren konnte eine Beeinträchtigung der Emulsionsstabilität auch bei Lagerung durch den Zusatz von HPBCD nicht festgestellt werden. Das bedeutet, dass die Integrität der Emulsionstropfen zwar durch native Cyclodextrine wie  $\beta$ -CD wegen ihrer schlechteren Wasserlöslichkeit gefährdet werden kann, dies aber offenbar für die gut löslichen Derivate nicht gilt und diese daher bedenkenlos Eingang in HPMC-Rezepturen finden können.

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die Fliesseigenschaften der Emulsion durch die Zugabe von HPBCD kaum beeinflusst werden. Dies bedeutet zum einen, dass die ursprünglich mit Hilfe anderer Hilfsstoffe (HPMC, Verdicker) eingestellte Viskosität erhalten bleibt, zum anderen, dass die Elastizität der Emulsionen nicht in messbarem Ausmaß herabgesetzt wird.

Daher müssen etwaige bestehende Rezepturen bezüglich ihrer Fliesseigenschaften bei Zusatz von HPBCD nicht angepasst werden. Auch hier können lediglich die nativen Cyclodextrine wie  $\beta$ -CD mit geringerer Wasserlöslichkeit durch Ausfällung in der Bulkphase zu Veränderungen der Viskosität und der Elastizität der Emulsionen führen.

Es bleibt anzumerken, dass „der simple Vergleich von Grenzflächenparametern wie Grenzflächenspannung und Elastizitätsmodul inadäquat ist, um die Stabilität von Emulsionen vorherzusagen“ (Dicharry et al. 2006). Es sollte beachtet werden, dass „sich die Adsorptionsbedingungen im Experiment von der Situation in einem Emulgierprozess, wo frisch gebildete Grenzflächenbereiche während der Initialbeladung mit makromolekularen Emulgatoren nicht bewegungslos verharren, unterscheiden können.“ (Erni et al. 2007) Dennoch lässt sich mit Hilfe der Oszillierenden-Tropfen-Methode die Bedeutung von Grenzflächenparametern für die Charakterisierung der Grenzflächenstabilität herausarbeiten (Dicharry et al. 2006).

Um ein tieferes Verständnis für das in dieser Arbeit gezeigte Verhalten von Cyclodextrinen in HPMC-stabilisierten Öl-in-Wasser-Emulsionen zu erlangen, soll im Folgenden eine Modellvorstellung darüber entwickelt werden, welche Rolle Cyclodextrin-Lipid-Komplexe in Emulsionen, und zwar auch speziell in HPMC-stabilisierten Emulsionen, spielen können.

Zwei Gesichtspunkte sind für die beobachtete Grenzflächenspannungssenkung bei Verwendung der Kombination HPMC/Cyclodextrin-Lipid-Komplexe von herausragender Bedeutung: Zum einen das in zurückliegenden Arbeiten wenig untersuchte Verhalten der Komplexe an der Grenzfläche. Zum anderen die Konkurrenz von HPMC und Komplexen an der Grenzfläche.

Dabei soll die Diskussion des ersten Gesichtspunktes die Frage beantworten, warum Cyclodextrine überhaupt zur Emulsionsstabilisierung einsetzbar sein sollen. Die Diskussion des zweiten Gesichtspunktes soll Aufschluss darüber geben, wie beide Komponenten zusammenwirken.

Für den zweiten Gesichtspunkt kann es theoretisch drei Möglichkeiten geben: 1. Die beiden grenzflächenaktiven Molekülklassen beeinflussen sich in ihrem Grenzflächenverhalten gegenseitig überhaupt nicht. 2. Komplexe und Polymer wirken synergistisch auf die Grenzflächenstabilität. 3. Beide Molekülklassen wirken antagonistisch in Bezug auf die Grenzflächenstabilität.

Der erste Gesichtspunkt soll in der Form diskutiert werden, dass das Grenzflächenverhalten mit dem von bekannten grenzflächenaktiven Molekülen verglichen wird, um mögliche Gemeinsamkeiten oder Unterschiede zu finden. Da weder Cyclodextrine noch Lipide grenzflächenaktiv sind, kann die Grenzflächenaktivität nur auf der Zusammenlagerung der beiden Molekülteile beruhen, wodurch sich insgesamt eine amphiphile Einheit ergibt.

Amphiphile, niedermolekulare Substanzen (Tenside) halten sich bekanntermaßen bevorzugt an Grenzflächen auf. Im Falle der hier vorliegenden Cyclodextrin-Lipid-Komplexe erscheint dies noch einleuchtender, da sie an der Grenzfläche erst entstehen und sich daher von dieser sogar erst noch aktiv wegbewegen müssten, bevor sie etwa mitten in einer der angrenzenden Phasen wieder gefunden werden könnten. Dies darf mit einigem Recht als äußerst unwahrscheinlich gelten. Die amphiphile Einheit befindet sich somit an der Grenzfläche.

Es ist allerdings von unterschiedlichen Molekülklassen bekannt, dass erst eine sehr sorgfältige Unterscheidung der Art der Anlagerung an der Grenzfläche das Verständnis für die Unterschiede in der Grenzflächenwirksamkeit zwischen diesen verschiedenen Molekülen ermöglicht. Um zu verstehen, warum sich Moleküle an Grenzflächen auf eine bestimmte Art anlagern, kann man den kritischen Packungsparameter heranziehen (vgl. Abschnitt 2.3).

Demnach lagern sich amphiphile Moleküle so in die Grenzfläche, dass ihre hydrophilen und lipophilen Molekülteile jeweils optimal mit den Molekülen an der Grenzfläche in Wechselwirkung treten können. Dabei wird das Volumen des hydrophoben Molekülteils ins Verhältnis zu seiner Länge und zur Fläche, die der hydrophile Kopf einnimmt, gesetzt. Die Begrenztheit der Fläche und die Orientierung der Moleküle bewirken demnach die seitliche Wechselwirkung zwischen Molekülen an der Grenzfläche.

Bei den hier zu verhandelnden Cyclodextrin-Lipid-Komplexen löst sich der Cyclodextrin-Teil besser in der Wasserphase, der Lipidteil besser in der Ölphase. Dies entscheidet über

die Orientierung der Moleküle an der Grenzfläche. Abbildung 2.9 zeigt eine Einschlussverbindung aus Betacyclodextrin und einem mittelkettigen Triglycerid. Dabei sieht man, dass eine optimale Anordnung der Cyclodextrin-Lipid-Komplexe an der O/W-Grenzfläche dann erreicht ist, wenn die beiden nicht eingeschlossenen Fettsäurereste „nach unten“ in die Ölphase ragen. Dabei werden sie jedoch auch einen gewissen Mindestabstand zueinander einnehmen müssen, weil sonst sterische Hinderung eintritt.

Die Darstellung entstammt dem eingangs dieser Abschlussdiskussion erwähnten Modell von Shimada et al (1992). Diesen Autoren zufolge sieht die Anordnung im einfachsten Falle eines 1:1-Betacyclodextrin-Triglycerid-Komplexes an der Öl-Wasser-Grenzfläche so aus wie in Abbildung 2.9.

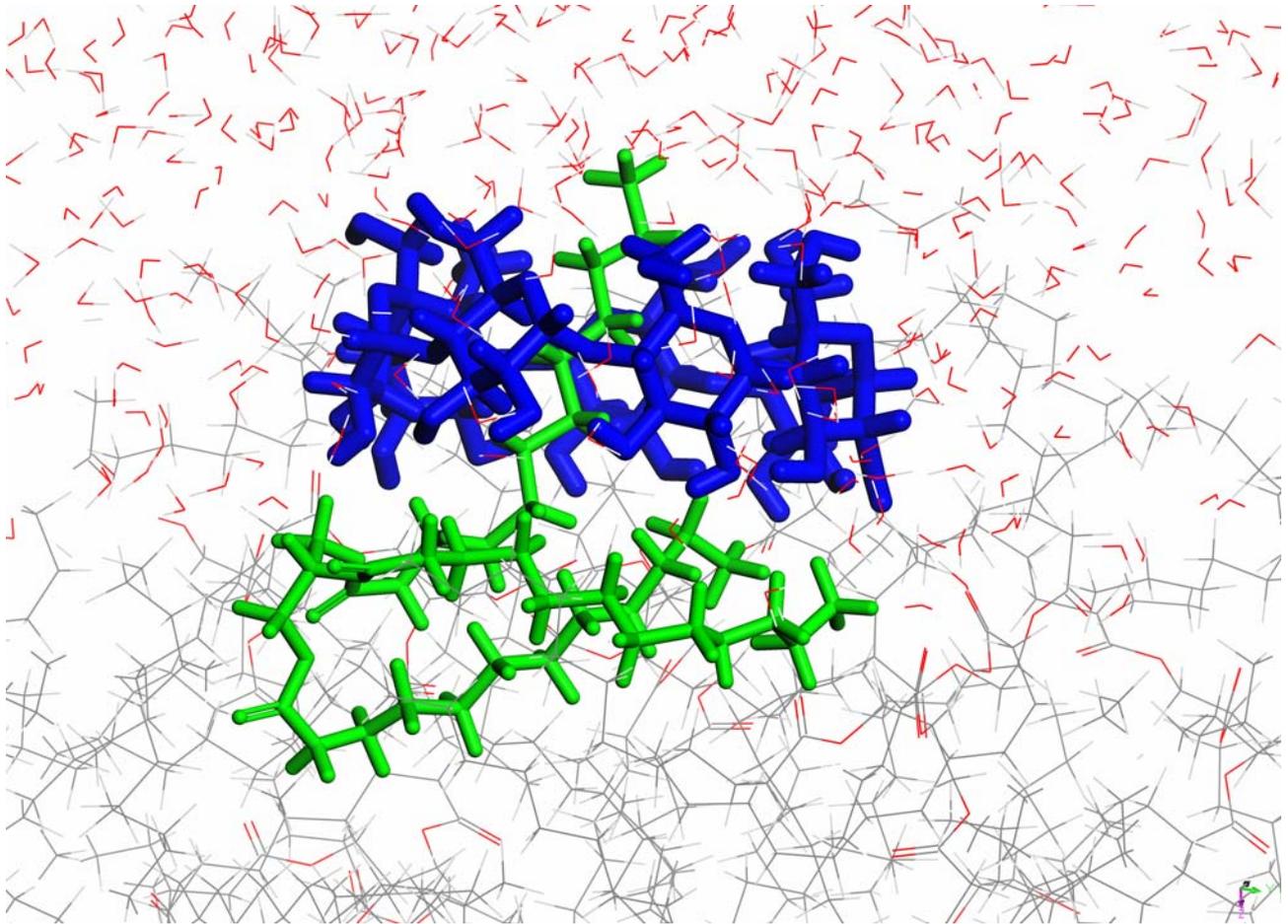
Shimada et al. schreiben dazu: Die Position der Fettsäure, die vom Cyclodextrin eingeschlossen wird, kann nicht spezifiziert werden, obwohl sie (der Einfachheit halber) in Position 2 eines Triglycerids eingezeichnet wurde. Sie geben den Durchmesser von  $\beta$ -CD mit 15,3 Å und den Abstand der beiden nicht eingeschlossenen Fettsäurereste mit 14,0 Å an. Damit zeigt der größere Querschnitt (Cyclodextrin) zur Außenphase Wasser.

Allerdings werden die Cyclodextrin-Lipid-Komplexe von Shimada et al. (1992) so dargestellt, dass innerhalb des Cyclodextrinteils der kleinere Querschnitt nach außen weist. Diese Tatsache wird von den Autoren nicht erläutert, auch von späteren Autoren nicht, die Shimada et al. zitieren (Duchêne et al. 2003). Loftsson und Brewster (1996) weisen aber darauf hin, dass es bei  $\beta$ -Cyclodextrin zu intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den sekundären OH-Gruppen (auf der Seite der größeren Ringöffnung) kommt, die die Wasserstoffbrückenbindung mit umgebenden Wassermolekülen mindert, so dass die Hydratationsenthalpie geringer ist als auf der Seite des Cyclodextrins mit der kleineren Ringöffnung. Sieffert und Wipff (2006) zeigten in einer Computersimulation, dass diese sekundären Hydroxylgruppen tatsächlich von der organischen Phase solvatisiert werden und dann keinen Kontakt zur Wasserphase mehr haben.

Daten von Maus (2006) deuten hingegen in einem Fall darauf hin, dass die bevorzugte Richtung der Komplexbildung in 5'→3'-Richtung eines  $\beta$ -Cyclodextrinrings erfolgt. Dabei wird mit C3' die weite Ringöffnung, mit C5' die engere Ringöffnung bezeichnet (s. Abb. 2.4). Maus errechnete den enthalpischen Anteil der nebervalenten Wechselwirkungen mit -24406,53 kJ/mol vor der Komplexbildung an der 2-Ethylhexylstearat/Wasser-Grenzfläche

für  $\beta$ -CD und 2-Ethylhexylstearat und  $-24556,68$  kJ/mol nach erfolgter Komplexbildung und bilanzierte somit  $150,15$  kJ/mol zugunsten des Komplexes.

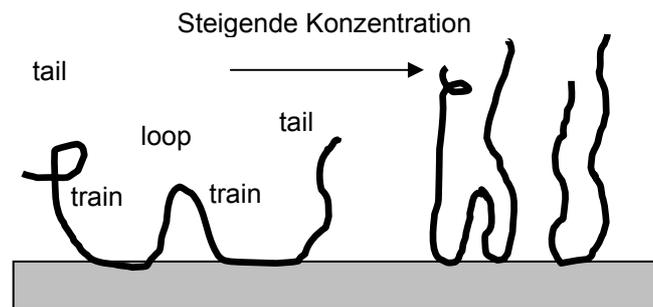
Bei anderen Komplexen zeigten jedoch auch die Daten von Maus, dass die  $3' \rightarrow 5'$ -Richtung oft bevorzugt ist: Ein Beispiel zeigt Abbildung 5.2.



**Abbildung 5.2:** Simulation eines *Betacyclodextrin(blau)-Mittelkettiges-Triglycerid(grün)-(1:1)-Komplexes an der Phasengrenzfläche zwischen Wasser (rote gewinkelte Moleküle) und Mittelkettigen Triglyceriden (graue Moleküle) (nach Maus (2006)).*

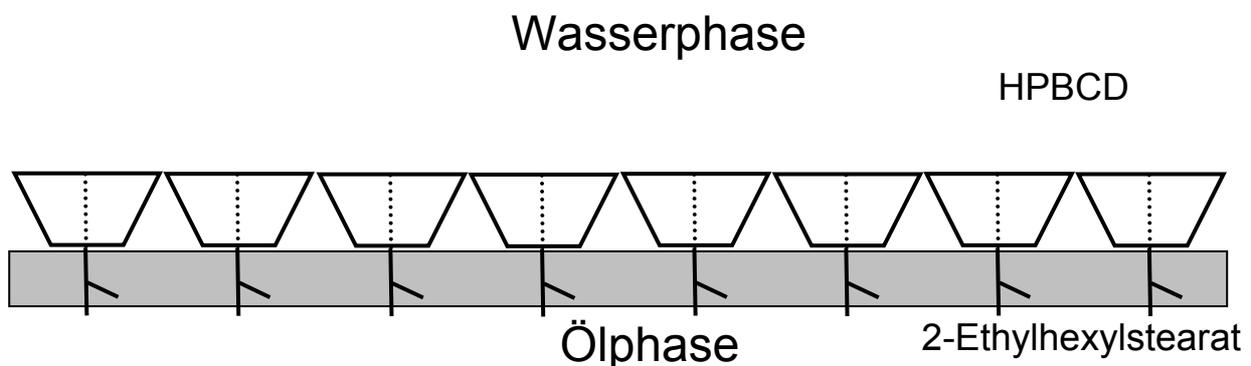
Daraus kann man schließen dass die Art der Zusammenlagerung von der beteiligten Ölphase abhängt; auch insofern kann man demzufolge von „funktionellen Ölphasen“ sprechen (vgl. Abschnitt 2.4).

Um die Grenzflächenkonformation besser wiederzugeben, wie sie zur Bestimmung der Dynamischen Grenzflächenspannung mittels Tropfenkonturanalyse oder in Emulsionen auftritt, ist es sinnvoll, die Anordnung mehrerer gleichartiger Komplexe an der Phasengrenzfläche wiederzugeben. Obwohl die Grenzfläche in Emulsionen eine gewisse Tropfenkrümmung aufweist, kann dieser Aspekt angesichts der geringen Dimensionen der Moleküle im Verhältnis zum Grad der Krümmung vernachlässigt werden. Wollenweber (1999) wählte daher folgende Darstellung der Adsorption amphiphiler Polymere an Grenzflächen (Abb. 5.3).



**Abbildung 5.3:** Schematische Darstellung der Adsorption amphiphiler Polymere an Grenzflächen (nach Wollenweber 1999).

Analog dazu kann man sich die Anordnung mehrerer Cyclodextrin-Lipid-Komplexe an der Tropfengrenzfläche vorstellen (Abb. 5.4). Um das Modell weiter zu vereinfachen, wird nicht von einem Triglycerid als Ölphase ausgegangen, sondern von 2-Ethylhexylstearat, dem in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich verwendeten gestreckten, langkettigen Fettsäureester. Das Modell soll dazu dienen, die Bildung von O/W-Emulsionen zu erklären.



**Abbildung 5.4:** Schematische Darstellung der Anordnung hydrophiler HPBCD/2-Ethylhexylstearat-Komplexe an der O/W-Phasengrenzfläche.

Der zweite Gesichtspunkt soll ebenfalls im Vergleich zu bereits beschriebenen Systemen mit mehr als einem Emulgator an der Grenzfläche erfolgen (vgl. Abb. 2.8). Alle drei Möglichkeiten (Kein Einfluss, Synergismus, Antagonismus) sollen nun anhand von in der Literatur beschriebenen Beispielen diskutiert werden.

Neben der im vorderen Abschnitt dieser Diskussion gestellten Frage, ob und wie sich die beiden grenzflächenaktiven Substanzklassen an der Grenzfläche gegenseitig beeinflussen, muss nach Mezdour et al. (2008) auch die unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der die beiden Molekülklassen jeweils ihre vorläufige Endkonformation an der Grenzfläche einnehmen, berücksichtigt werden.

Schon von daher ist die 1. Möglichkeit, dass die beiden grenzflächenaktiven Molekülklassen sich in ihrem Grenzflächenverhalten gegenseitig überhaupt nicht beeinflussen, wenig wahrscheinlich. Schließlich wird stets eine der beiden verschiedenen Molekülklassen eine höhere Adsorptionsgeschwindigkeit an die Grenzfläche aufweisen als die andere, so dass sie bereits Platz an der Grenzfläche belegt hat, wenn die Moleküle der langsameren Molekülklasse die Grenzfläche erreichen.

Die 2. Möglichkeit, dass zwei Molekülklassen synergistisch in Bezug auf die Grenzflächeneigenschaften wirken, wird von Dexter et al. (2008) beschrieben. Diese Autoren zeigten für ein anionisches Polymer und ein kationisches Peptid, dass die höchste Filmelastizität erzielt wurde, wenn beide Substanzklassen eingesetzt wurden. Sie beschreiben die entstehende Schicht in der Grenzfläche mit folgenden Worten: „Anziehungskräfte zwischen anionischem Polymer und kationischem Peptid, die an der Grenzfläche konzentriert vorliegen, führen zur kinetisch kontrollierten Bildung einer Unterschicht aus Polymer in einer ausgebreiteten Konformation, die mit dem Peptid über ionische Wechselwirkungen quervernetzt ist. Während das anionische Polymer aufgrund seiner zahlreichen ionischen Gruppen allein kaum grenzflächenaktiv war, zeigte das Peptid eine rasche Absenkung der Grenzflächenspannung.“

Die Autoren zeigten nun, dass bei Salzzugabe die Grenzflächenspannung bei Verwendung der Kombination aus Peptid und Polymer fast genauso schnell abgesunken war wie mit reinem Peptid, aber ein etwas niedrigerer Grenzflächenspannungswert erreicht wurde, was als ein (schwacher) Synergismus gedeutet wurde. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass das Peptid zuerst an der Grenzfläche adsorbiert und einen partiellen Monolayer bildet, an den dann das Polymer langsamer adsorbiert. Zwar wurde auch die Bildung eines gemischten Monolayers aus beiden Substanzen an der

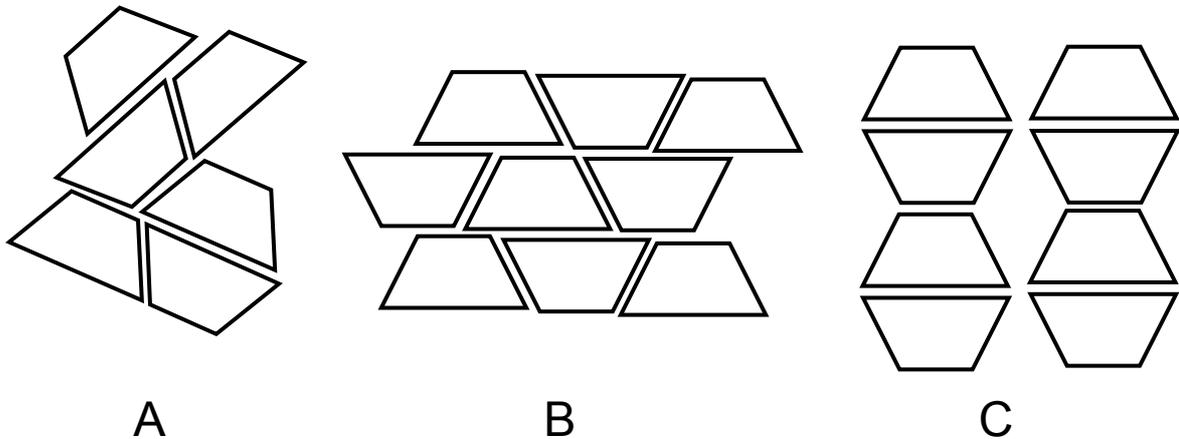
Grenzfläche von den Autoren in Erwägung gezogen. Aus chemischen Gründen wurde es jedoch für wahrscheinlicher gehalten, dass die Gegenwart des gegensätzlich geladenen Polymers dem Peptid eine dichtere lokale Packung in einer oberen Schicht erlaubt, während das Polymer eine zweite Schicht, näher zum Bulkwasser hin bildet.

Für die 3. Möglichkeit, dass beide Molekülklassen antagonistisch in Bezug auf die Grenzflächenstabilität wirken, wurde Wilde et al. (2004) von Dicharry et al. (2006) mit der Beobachtung zitiert, dass Tenside, die eine höhere Grenzflächenaktivität aufweisen als Proteine, in die adsorbierte Proteinschicht adsorbieren, vermutlich in Packungsdefekte. Bei hohen Tensidkonzentrationen bildeten die Tenside tensidreiche Domänen, die das Proteinnetzwerk schwächten, woraufhin die resultierenden Emulsionen weniger stabil wurden (Dicharry et al. 2006).

Betrachtet man nun die Cyclodextrin-Lipid-Einschlussverbindungen und die HPMC, so könnte man erwarten, dass die Adsorptionsgeschwindigkeit des Oligomers Cyclodextrin, das eine relativ kleine Moleküleinheit darstellt, deutlich höher ist als die der makromolekularen HPMC. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich genau umgekehrt verhält (vgl. Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2): Bei 0,5 % (m/m)  $\beta$ -CD ist die Grenzflächenspannung gegenüber der Ölphase noch auf dem Niveau von reinem Wasser, während sie bei 0,5 % (m/m) HPMC bereits zu Beginn der Messung nahezu auf den Gleichgewichtswert abgesunken ist, der auch bei 1,0 % (m/m) HPMC erreicht wird.

Dies kann daran liegen, dass die Cyclodextrin-Lipid-Komplexe an der Grenzfläche erst noch gebildet werden müssen und dieser Vorgang der Komplexbildung eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Grenzflächenspannung bei der Kombination von 1 % (m/m)  $\beta$ -CD und 1 % (m/m) HPMC genauso schnell absinkt wie bei Zugabe von 1 % (m/m) HPMC allein. Daher ist es wahrscheinlicher, dass das langsamere Absinken der Grenzflächenspannung bei nur mit Cyclodextrin-Lipid-Komplexen belegten Grenzflächen daher rührt, dass  $\beta$ -CD in wässriger Lösung Assoziate bildet (Fischgrätmuster oder Backsteinmauer, s. Abb. 5.5), die sich erst auflösen müssen, bevor Einschlussverbindungen mit Lipiden gebildet werden können, da die Kavitäten (Öffnungen der Ringmoleküle) dabei teilweise verdeckt werden (Frömming und Szejtli 1994). Dagegen konnten Panova et al. (2007) anhand von A-B-A-Blockcopolymeren zeigen, dass Polymere als Impfkembildner für kanalartige Cyclodextrin-Assoziate wirken können, bei denen die Kavitäten nicht verdeckt sind (s. Abb. 5.5). Damit können die in der

vorliegenden Arbeit gefundenen kinetischen Unterschiede zwischen der Polymer- und der Komplexadsorption erklärt werden.



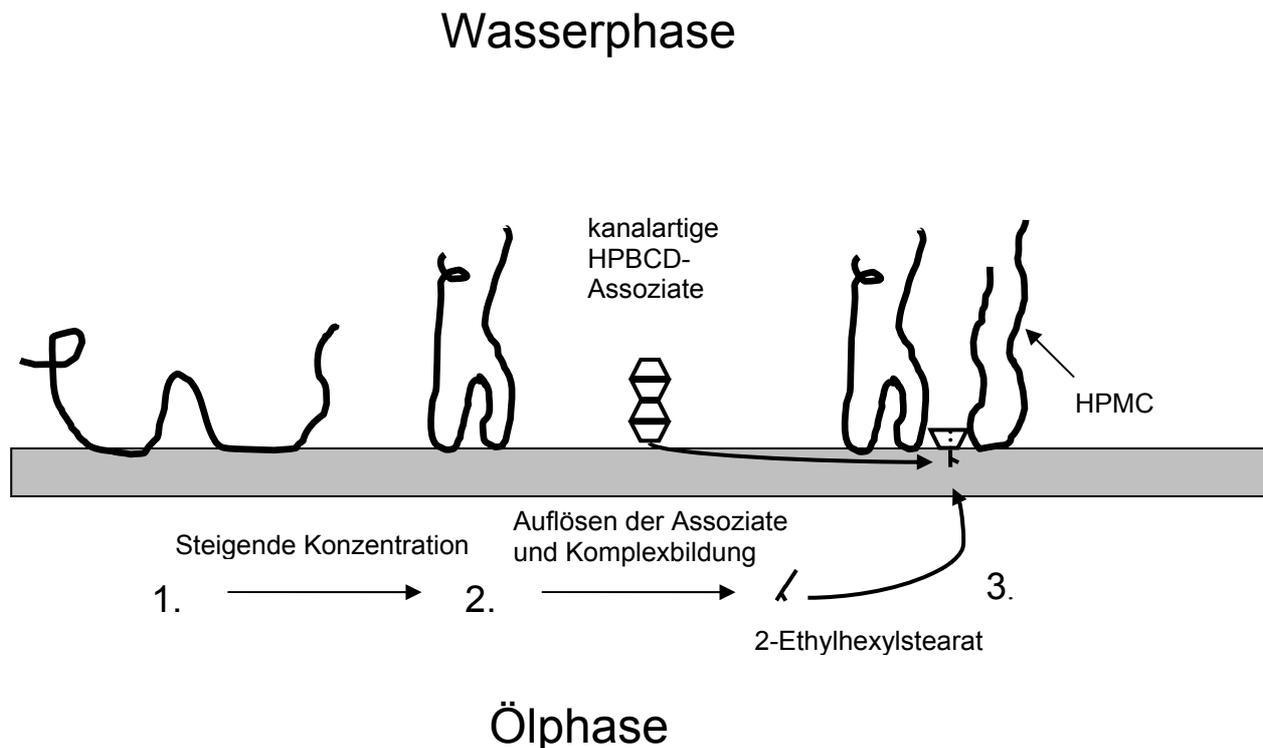
**Abbildung 5.5:** *Fischgrätmuster- (A), Backsteinmauer- (B) und Kanal-artige (C) Anordnung von Cyclodextrinringen in ihren komplexen Kristallstrukturen (nach Frömming und Szejtli 1994 und Panova et al. 2007).*

Wichtig ist für eine vollständige Betrachtung der Adsorptionskinetik von HPMC allerdings die Konzentration. Bei niedrigeren Konzentrationen als den in der vorliegenden Arbeit eingesetzten ist die Adsorptiongeschwindigkeit deutlich geringer (vgl. Maurath 2007). Von einer gewissen Konzentration an aufwärts, kann die Adsorptiongeschwindigkeit jedoch mit der ADSA-Methode nicht mehr gemessen werden: Beim ersten aufgenommenen Messwert ist die Grenzflächenspannung bereits nahezu auf den Gleichgewichtswert abgesunken, denn nachdem ein frischer Tropfen erzeugt wurde, wird die Messung manuell gestartet. Dieser Vorgang nimmt jedoch mindestens eine Sekunde in Anspruch. Bis dahin ist die Grenzfläche bei sehr hohen Konzentrationen bereits belegt. Um die Kinetik für Cyclodextrin-HPMC-Systeme genau zu bestimmen, müssten daher sehr viel niedrigere Konzentrationen untersucht werden. Letztere haben aber in Emulsionen keine praktische Relevanz.

Nach dieser kinetischen Betrachtung der Adsorption, folgt nun das Gesamtbild der adsorbierten Strukturen aus den betrachteten Systemen, die Cyclodextrin-Lipid-Komplexe und HPMC enthalten. Im von Mezdoor et al. (2008) geschilderten Fall war das Polymer der langsamere Emulgator und dessen Strukturbildung an der Grenzfläche konnte durch die vorherige Adsorption von schnellen niedermolekularen Tensiden unterbunden oder zumindest teilweise gestört werden. Nach der obigen kinetischen Betrachtung können sich die Cyclodextrin-Lipid-Komplexe jedoch kaum nachteilig auf die HPMC-Filmbildung auf der Grenzfläche auswirken: Dazu müssen sich, wie oben erläutert, die  $\beta$ -CD-Assoziate

zunächst auflösen, bevor die einzelnen  $\beta$ -CD-Moleküle mit Lipiden Komplexe bilden können, die schließlich an der Grenzfläche adsorbieren. Unterdessen haben die HPMC-Moleküle die Grenzfläche längst erreicht.

Die zu entwickelnde Vorstellung der Kombination beider Substanzen an der Grenzfläche beinhaltet daher die bekannte Konformation von HPMC nach dem tail-loop-train-Modell an der Grenzfläche, in die dann die Cyclodextrin-Lipid-Komplexe eingelagert werden. Damit ist der beobachtete synergistische Effekt erklärbar, da die kleineren Molekülkomplexe nicht wie im von Wilde et al. (2004) geschilderten Fall durch Einlagerung in Packungsdefekte die Strukturbildung an der Grenzfläche gefährden, sondern, umgekehrt wie im von Dexter et al. (2008) beschriebenen Fall, die Komplexe die langsameren Moleküle sind, die nachträglich eine bereits gebildete, stabilisierende HPMC-Schicht verstärken. Das entstandene Gesamtbild der Anlagerung zeigt Abbildung 5.6.



**Abbildung 5.6:** Schematische Darstellung der palisadenartigen Anordnung der hydrophilen HPMC bei höheren Konzentrationen und eingelagerter HPBCD/2-Ethylhexylstearat-Komplexe an die O/W-Phasengrenzfläche. HPMC lagert sich zuerst an und wird bei höheren Konzentrationen von einer flachen Form (1.) in eine palisadenartige Konformation (2.) zusammen geschoben. Die durch größere Loops oder durch Zwischenräume zwischen den Tails benachbarter HPMC-Makromoleküle entstehenden Lücken können mit Cyclodextrineinschlussverbindungen aufgefüllt werden (3.). Insgesamt entsteht an der Grenzfläche eine Doppelschicht, die aufseiten des Öltropfens durch die 2-Ethylhexyl-Reste, aufseiten der Bulkwasserphase durch die HPMC-Palisaden gebildet wird und somit in beiden benachbarten Phasen verankert ist.

Es ist dargestellt, dass die Grenzfläche im zeitlichen Verlauf zunächst aufgrund der hohen HPMC-Konzentration eine Anlagerung im Sinne des tail-loop-train-Modells erfährt. Durch weitere Adsorption von HPMC-Molekülen und das Nachrücken an der Grenzfläche bildet sich die bekannte palisadenartige Struktur. Die kanalartigen HPBCD-Assoziate lösen sich auf. Die einzelnen Cyclodextrinringe treffen auf die an der Grenzfläche vorhandenen Fettsäureesterketten. Dabei werden die langen Fettsäureketten komplexiert. Es stellt sich ein Gleichgewicht ein, bei dem die Komplexbildung die Komplexdissoziation überwiegt, da es thermodynamisch für in unmittelbarer Nachbarschaft vorhandene Cyclodextrinringe und Fettsäureester günstiger ist, einen Komplex zu bilden (vgl. Daten von Maus (2006), S. 92/93). Dies ist aber nur dort der Fall, wo ausreichend Platz an der Grenzfläche vorhanden ist. Da das Polymer bereits einen großen Teil der Grenzfläche belegt hat, bleiben für die Anlagerung von Cyclodextrin-Lipid-Komplexen nur die aus sterischen Gründen zwischen den HPMC-Ketten eingehaltenen Abstände übrig. Dadurch entsteht beiderseits der Grenzfläche jeweils eine stabilisierende Schicht: aus hydrophilen HPMC-Teilen und Cyclodextrinringen auf der Seite der kohärenten Phase und auf der Innenseite der Tropfenkrümmung aus den verbleibenden Kohlenwasserstoffketten der Lipidphase. Die gesamte Anordnung an der Grenzfläche nach Abbildung 5.6 lässt sich wieder mit Hilfe des kritischen Packungsparameters beschreiben: Die großen HPMC-Reste stehen nach außen in Richtung der wässrigen Phase, die etwas kleineren Kohlenwasserstoffketten der Fettsäureester nach innen in Richtung der Ölphase. Demzufolge sind sowohl, wie bereits bekannt, die HPMC als auch die Kombination aus HPMC und Cyclodextrin-Lipid-Komplexen in der Lage O/W-Emulsionen zu stabilisieren.

Es bleibt nun noch zu diskutieren, welchen Einfluss die in Abb. 5.6 gezeigte Anlagerung von HPMC und von HPBCD-Lipid-Komplexen an Grenzflächen auf deren Viskoelastizität hat. Aus den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten deutet sich an, dass diese kombinierte Anlagerung zu einer eher starren Konformation beider Substanzklassen an der Grenzfläche führt, denn es wurde beobachtet, dass die Grenzflächendilatationselastizität sowohl bei Zugabe der Einzelkomponenten als auch bei Zugabe beider Substanzen abnahm. Während die Grenzflächendilatationsviskosität durch HPMC-Zugabe zunahm, führte die Bildung der HPBCD-Lipid-Komplexen an der Grenzfläche kaum zu einer Änderung der Grenzflächenviskosität.

Diese grenzflächenrheologischen Daten unterstützen die im vorderen Teil dieser Diskussion angeführte These, dass die Anlagerung der beiden Molekülklassen zu einer hohen Packungsdichte an der Grenzfläche führt. Da es sich jedoch bei den einzelnen

Strukturelementen, insbesondere bei HPMC (vgl. Abb. 5.3), um eher flexible Einheiten handelt, besitzen sie eine hohe Kompressibilität. Diese hohe Kompressibilität führt nach einer These von Cascão Perreira et al. (2003) (vgl. Abschnitte 4.1.4 und 4.1.6) zu weniger elastischen Grenzflächen. Dass sich die Grenzflächendilatationsviskosität vor allem durch HPMC-Zugabe, weniger aber durch HPBCD-Lipid-Komplexe erhöht, erscheint in Anbetracht der signifikant höheren Grenzflächen-Schichtdicke durch HPMC in Abbildung 5.6 im Vergleich zur vertikalen Ausdehnung der HPBCD-Lipid-Komplexe an der Grenzfläche ebenfalls erklärlich: Man kann annehmen, dass dickere, flexiblere Grenzschichten deutlich zäher fließen als dünnere.

Bildung und Fließverhalten dieser neuartigen Grenzflächenadsorptionsschicht lassen den Schluss zu, dass auch das Freisetzungsverhalten von Wirkstoffen, die sich in der Innenphase der Emulsion befinden, positiv beeinflusst werden könnte:

Zum einen führt die Kombination von HPMC und HPBCD-Lipid-Komplexen an Grenzflächen in Emulsionen offenbar zu einem dauerhaft hohen Dispersitätsgrad. Damit vergrößert sich die Grenzfläche; ein Übertritt von Wirkstoffen wird erleichtert. Zum anderen ändert sich die Struktur der Grenzfläche von HPMC-haltigen Emulsionen durch die Anlagerung von HPBCD-Lipid-Komplexen: In die bereits bei niedrigen HPMC-Konzentrationen sehr dicht gepackte Grenzfläche (vgl. vorderer Teil dieser Diskussion) werden HPBCD-Lipid-Komplexe eingeschoben. An diesen Einschub-Stellen verringert sich die Schichtdicke des Grenzflächenfilms dauerhaft im Vergleich zu den flexiblen, dicken HPMC-Schichten, die die Grenzfläche zuvor dominierten. Diese Verringerung der Grenzflächenfilmschichtdicke könnte den Übertritt von Wirkstoffen ebenfalls erleichtern.

Insgesamt vermitteln die erzielten Ergebnisse einen neuen Ansatz zur Verbesserung HPMC-haltiger O/W-Emulsionen: Eine stärkere Absenkung der Grenzflächenspannung, eine höhere Lagerstabilität der Emulsionen und eine starre Grenzflächenkonformation mit dünnen Passierstellen für Wirkstoffmoleküle bieten eine gute Grundlage, um lipophile Arzneistoffe in stabilen O/W-Emulsionen zu formulieren, aus denen diese Wirkstoffe schnell wieder freigesetzt werden können.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in systematischen Untersuchungen abzuklären, inwiefern O/W-Emulsionen, die mit HPMC als Polymeremulgator stabilisiert werden, von der Zugabe von Cyclodextrinen, einer Gruppe bekannter pharmazeutischer Komplexbildner, profitieren können. Es sollte geklärt werden, welche Eigenschaften der Emulsionen durch den Komplexbildner beeinflusst werden, und zwar sowohl was das Grenzflächenverhalten von Polymer und Komplexen als auch was die galenischen Eigenschaften anbetrifft.

Um die Mechanismen, aufgrund derer der Komplexbildner die Emulsionsstabilität beeinflussen kann, zu verstehen, ist die Untersuchung seines Verhaltens an der Phasengrenzfläche unerlässlich. Sie kann jedoch aus praktischen Gründen nicht in den fertigen Emulsionen stattfinden, sondern erfolgt vielmehr an Modellgrenzflächen. An diesen wurde die dynamische Grenzflächenspannung gemessen sowie die Grenzflächendilatationsrheologie charakterisiert.

Zunächst wurde mit Hilfe eines Screening-Verfahrens ermittelt, welche Ölphase für die Emulsionsherstellung am geeignetsten ist. Dabei ergab sich ein starker Einfluss der Ölphase auf das Grenzflächenverhalten der gebildeten Cyclodextrin-Lipid-Komplexe. Z.B. ist 2-Ethylhexylstearat als Ölphase offenbar geeignet, solche Komplexe mit Cyclodextrinen zu bilden, die die Grenzflächenspannung additiv zur Grenzflächenspannungsabsenkung durch HPMC herabsetzen können.

Es konnte auch beobachtet werden, dass  $\beta$ -Cyclodextrin aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit und des guten Kristallisationsvermögens der von ihm gebildeten Komplexe mit Lipiden zu Fällungserscheinungen an der Grenzfläche führen kann, die die Grenzflächenstabilität beeinträchtigen können. Hydroxypropylbetacyclodextrin (HPBCD) zeigte hingegen keine Beeinträchtigung der Grenzflächenstabilität.

Obwohl beide Substanzen, HPMC und HPBCD, für sich genommen die Dilatationselastizität der Grenzfläche herabsetzen, führte die Zugabe von HPBCD zu HPMC-stabilisierten Grenzflächen nicht zu einer additiven Absenkung dieser Elastizität.

Es wurden O/W-Emulsionen mit Hilfe eines Labormischers hergestellt, die HPMC und HPBCD/2-Ethylhexylstearat als grenzflächenaktive Substanzen enthielten. Diese wurden

im Hinblick auf die Konzentrationen von HPMC und HPBCD mit Hilfe eines statistischen Versuchsplans optimiert.

Die hergestellten Emulsionen erwiesen sich unter Stresslagerung als stabil und zeigten nach Stresslagerung sogar einen geringfügig höheren Dispersitätsgrad als 24 Stunden nach der Herstellung.

Während höhere HPMC-Konzentrationen unweigerlich eine Viskositätserhöhung der Bulkphase nach sich zogen, hatte eine Konzentrationserhöhung von HPBCD kaum höher viskose Emulsionen zur Folge.

Nach diesen Erkenntnissen erscheint es vielversprechend, Emulsionen, die HPMC als Polymeremulgator enthalten, zusätzlich HPBCD hinzuzufügen. Durch einen solchen Zusatz könnte man möglicherweise die HPMC-Konzentration verringern, ohne Stabilitätseinbußen der Emulsionen zu erleiden. Durch niedrigere HPMC-Konzentrationen wären die Zubereitungen nicht nur weniger viskos, sondern auch weniger klebrig und führten somit bei dermalen Applikation zu einem angenehmeren Hautgefühl.

Außerdem erscheint es plausibel, dass sich aufgrund des Komplexbildner-Zusatzes auch die Freisetzungsgeschwindigkeit von lipophilen Arzneistoffen aus der Emulsion erhöht: Solche Wirkstoffe können mit Hilfe von HPBCD komplexiert werden. HPBCD-Wirkstoff-Komplexe könnten sich an der Phasengrenzfläche aufgrund ihres amphiphilen Charakters anreichern. Diese Grenzfläche ist aufgrund des höheren Zerteilungsgrades, der durch die HPBCD-Lipid-Komplexe ermöglicht wurde, sogar im Verhältnis zu nur mit HPMC stabilisierten Grenzflächen etwas vergrößert. Zudem ist die Grenzfläche an den Stellen, an denen HPBCD-Lipid-Komplexe eingelagert wurden, möglicherweise dünner und wäre damit ebenfalls durchlässiger. Im Ergebnis würde der Übertritt von lipophilen Arzneistoffen über die Grenzfläche erleichtert.

Das Ergebnis dieser Arbeit ist eine neuartige Möglichkeit, wie die O/W-Grenzflächenspannung an HPMC-stabilisierten Grenzflächen weiter herabgesetzt werden kann, wie die galenischen und physiologischen Eigenschaften von HPMC-stabilisierten pharmazeutischen O/W-Emulsionen verbessert werden können und wie möglicherweise ihre biopharmazeutischen Eigenschaften im Hinblick auf eine raschere Freisetzung lipophiler Arzneistoffe aus HPMC-stabilisierten O/W-Emulsionen optimiert werden könnten, und zwar durch Zusatz von HPBCD.

## 7. Literaturverzeichnis

**Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R.:** A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3) (1995), 413-420

**Avranas, A., Tasopoulos, V.:** Aqueous solutions of sodium deoxycholate and Hydroxypropylmethylcellulose: dynamic surface tension measurements. *Journal of Colloid and Interface Science*, 221 (2000), 223-229

**Babak, V.G., Desbrières, J., Tikhonov, V.E.:** Dynamic surface tension and dilatational viscoelasticity of adsorption layers of a hydrophobically modified chitosan. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 255 (2005), 119-130

**Bansal, S.S., Kaushal, A.M., Bansal, A.K.:** Molecular and thermodynamic aspects of solubility advantage from solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*, 4(5) (2007), 794–802

**Bernardo, F.P., Saraiva, P.M.:** A theoretical model for transdermal drug delivery from emulsions and its dependence upon formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(9) (2008), 3781-3809

**Besseling, N.A.M., Lyklema, J.:** Molecular thermodynamics of hydrophobic hydration. *Journal of Physical Chemistry B*, 101 (1997), 7604-7611

**Beverung, C.J., Radke, C.J., Blanch, H.W.:** Protein adsorption at the oil/water interface: characterization of adsorption kinetics by dynamic interfacial tension measurements. *Biophysical Chemistry*, 81 (1999), 59-80

**Biswas, B., Haydon, D.A.:** The coalescence of droplets stabilised by viscoelastic adsorbed films. *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere*, 185(1) (1962), 31-38

**Blomqvist, B.R., Wärnheim, T., Claesson, P.M.:** Surface rheology of PEO-PPO-PEO triblock copolymers at the air-water interface: Comparison of spread and adsorbed layers. *Langmuir*, 21(14) (2005), 6373-6384

**Brewster, M.E., Loftsson, T.:** Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59 (2007), 645-666

**Cascão Pereira, L.G., Théodoly, O., Blanch, H.W., Radke, C.J.:** Dilatational rheology of BSA conformers at the air/water interface. *Langmuir*, 19(6) (2003), 2349-2356

**Chan, L.W., Wong, T.W., Chua, P.C., York, P., Heng, P.W.S.:** Anti-tack action of polyvinylpyrrolidone on hydroxypropylmethylcellulose solution. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(2) (2003), 107-112

**Clark, A.T., Lal, M., Turpin, M.A.:** Configurational state of adsorbed chain molecules. Behaviour of terminally anchored chains. *Faraday Discussions of the Chemical Society* (1976) Volume Date 1975 (59), 189-195

**Cockbain, E.G., McRoberts, T.S.:** The stability of elementary emulsion drops and emulsions. *Journal of Colloid Science*, 8(4) (1953), 440-451

**Cox, W.P., Merz, E.H.:** Correlation of dynamic and steady flow viscosities. *Journal of Polymer Science*, 28(118) (1958), 619-622

**Daniels, R.:** Polymerstabilisierte Submikron-Emulsionen als Arzneiträgersysteme. *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen* (Müller R.H., Hildebrand G.E. (Hersg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1998)

**Danner, T.:** *Tropfenkoaleszenz in Emulsionen*. Dissertation Universität Karlsruhe (2001)

**Davies, J.T.:** A quantitative kinetic theory of emulsion type. I. Physical chemistry of the emulsifying agent. *Proceedings of the International Congress of Surface Activity*, 1 (1957), 426-438

**Davies, L.:** *Efficiency in research, development and production: the statistical design and analysis of chemical experiments*, Royal Society of Chemistry, Cambridge (1993)

**Davis, S., Hadgraft, J., Palin, K.J.:** Medical and pharmaceutical applications of emulsions. *Encyclopedia of Emulsion Technology*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York (1985), 159-238

**De Kee, D., Chan Man Fong, C.F.:** Predictions of stress jump by a transient network model. *Macromolecular Theory and Simulations*, 8(1) (1999), 26-28

**De Martine, M.L., Cussler, E.L.:** Predicting subjective spreadability, viscosity, and stickiness. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(6) (1975), 973-982

**Dexter, A.F., Malcolm, A.S., Zeng, B., Kennedy, D., Middelberg, A.P.J.:** Mixed systems of Eudragit S-100 with a designed amphipathic peptide: Control of interfacial elasticity by solution composition. *Langmuir*, 24(7) (2008), 3045-3052

**Dicharry, C., Arla, D., Siquin, A., Graciaa, A., Bouriat, P.:** Stability of water/crude oil emulsions based on interfacial dilatational rheology. *Journal of Colloid and Interface Science*, 297 (2006), 785-791

**Duchêne, D., Wouessidjewe, D., Poelman, M.-C.:** Cyclodextrins in cosmetics. *Cosmetic Science and Technology Series, 19 (Novel Cosmetic Delivery Systems, Ed.: D. Duchêne)*, Marcel Dekker Inc., New York (1999), 275-293

**Duchêne, D., Bochot, A., Yu, S.C., Pépin, C., Seiller, M.:** Cyclodextrins and emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 266 (2003), 85-90

**Eccleston, G.M.:** The structure and rheology of pharmaceutical and cosmetic creams. *Journal of Colloid and Interface Science*, 57(1) (1976), 66-74

**Einstein, A.:** A New Determination of the Molecule Dimensions. *Annalen der Physik*, 19(4) (1906), 289-306

**Einstein, A.:** Correction: A New Determination of Molecular Dimensions. *Annalen der Physik*, 34 (1911), 591-592

**Erni, P., Fischer, P., Windhab, E.J.:** Stress- and strain-controlled measurements of interfacial shear viscosity and viscoelasticity at liquid/liquid and gas/liquid interfaces. *Review of Scientific Instruments*, 74(11) (2003), 4916-4924

**Erni, P., Windhab, E.J., Gunde, R., Graber, M., Pfister, B., Parker, A., Fischer, P.:** Interfacial rheology of surface-active biopolymers: Acacia senegal gum versus hydrophobically modified starch. *Biomacromolecules*, 8(11) (2007), 3458-3466

**Fahr, A., van Hoogevest, P., Kuntsche, J., Leigh, M.L.S.:** Lipophilic drug transfer between liposomal and biological membranes: What does it mean for parenteral and oral drug delivery? *Journal of Liposome Research*, 16(3) (2006), 281–301

**Freer, E.M., Yim, K.S., Fuller, G.G., Radke, C.J.:** Interfacial rheology of globular and flexible proteins at the hexadecane/water interface: Comparison of shear and dilatation deformation. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(12) (2004), 3835-3844

**Frömming, K.H., Szejtli, J.:** *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1994)

**Goloub, T., Pugh, R.J.:** The role of the surfactant head group in the emulsification process: Single surfactant systems. *Journal of Colloid and Interface Science*, 257 (2003), 337–343

**Gröger, M., Kretzer, E.K., Woyke, A.:** Reader mit Hintergrundinformationen zum Thema Cyclodextrine. Science Forum an der Universität Siegen, Didaktik der Chemie (2001), [www.science-forum.de](http://www.science-forum.de)

**Häusler, O., Müller-Goymann, C.:** Properties and structure of aqueous solutions of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Starch/Stärke*, 45(5) (1993), 183-187

**Heusch, R.:** Elementarprozesse bei der Herstellung und Stabilisierung von Emulsionen. *Chemie-Ingenieur-Technik*, 55(8) (1983), 608-616

**Hladon, T., Cwiertnia, B.:** Physical and chemical interactions between cellulose ethers and  $\beta$ -cyclodextrins. *Pharmazie*, 49(7) (1994), 497–500

**Ilan E., Amselem S., Weisspapier M., Schwarz, J., Yogev, A., Zawoznik, E., Friedman, D.:** Improved oral delivery of desmopressin via a novel vehicle: mucoadhesive submicron emulsion. *Pharmaceutical Research*, 13(7) (1996), 1083-1087.

**Irie, T., Uekama, K.:** Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(2) (1997), 147-162

**Israelachvili, J.N., Mitchell, D.J., Ninham, B.W.:** Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions II*, 72 (1976), 1525-1568

**IUPAC** (International Union of Pure and Applied Chemistry), Division of Physical Chemistry: *Manual of symbols and terminology for physicochemical quantities and units*, Appendix II, Part I, Butterworths, London (1972), 611

**Karbstein, H., Schubert, H.:** Einflussparameter auf die Auswahl einer Maschine zum Erzeugen feindisperser O/W-Emulsionen. *Chemie-Ingenieur-Technik*, 67(5) (1995a), 616-619

**Karbstein, H., Schubert, H.:** Developments in the continuous mechanical production of oil-in-water macro-emulsions. *Chemical Engineering and Processing*, 34 (1995b), 205-211

**Kaur, I.P., Chhabra, S., Aggarwal, D.:** Role of cyclodextrins in ophthalmics. *Current Drug Delivery*, 1(4) (2004), 351-360

**Kempa, L., Schuchmann, H.P., Schubert, H.:** Tropfenzerkleinerung und Tropfenkoaleszenz beim mechanischen Emulgieren mit Hochdruckhomogenisatoren. *Chemie-Ingenieur-Technik*, 78(6) (2006), 765-768

**Klemm, D.:** Cellulose - ein Polymer mit Tradition und Perspektive. *Forschungsmagazin 1996*, Universität Jena (1996)

**Krajišnik, D., Milić, J.:** Polymer-stabilized emulsion systems: structural characteristics and physical stability evaluation. *Drug development and industrial pharmacy*, 29(6) (2003), 701-711

**Krieger, I.M.:** Rheology of monodisperse latexes. *Advances in Colloid and Interface Science*, 3(2) (1972), 111-136

**Kulicke, W.M., Arendt, O., Berger, M.:** Characterization of hydroxypropylmethylcellulose-stabilized emulsions. Part II: The flow behaviour. *Colloid and Polymer Science*, 276(11) (1998), 1024-1031

**Lantz, A., Rodriguez, M.A., Wetterer, S.M., Armstrong, D.W.:** Estimation of association constants between oral malodour components and various native and derivatized cyclodextrins. *Analytica Chimica Acta*, 557 (2006), 184–190

**Lewis, G.A., Mathieu D., Phan-Tan-Luu, R.:** *Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 92: Pharmaceutical Experimental Design*, Marcel Dekker, Inc., New York (1999)

**Lim, J.H., Lee, J.S.:** A statistical design and analysis illustrating the interactions between key experimental factors for the synthesis of silver nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 322 (2008), 155–163

**Lin, S.Z., Wouessidjewe, D., Poelman, M.-C., Duchêne, D.:** In vivo evaluation of indomethacin / cyclodextrin complexes. Gastrointestinal tolerance and dermal anti-inflammatory activity. *International Journal of Pharmaceutics*, 106 (1994), 63-67

**Loftsson, T., Friðriksdóttir, H., Thórisdóttir, S., Stefánsson, E.:** The effect of hydroxypropyl methylcellulose on the release of dexamethasone from aqueous 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 104 (1994a), 181-184

**Loftsson, T., Friðriksdóttir, H., Sigurðardóttir, A.M., Ueda, H.:** The effect of water-soluble polymers on drug-cyclodextrin complexation. *International Journal of Pharmaceutics*, 110 (1994b), 169-177

**Loftsson, T., Brewster, M.:** Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10) (1996), 1017-1025

- Loftsson, T., Friðriksdóttir, H.:** The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of  $\beta$ -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 163(1-2) (1998), 115-121
- Loftsson, T., Brewster, M.E., Másson, M.:** Role of cyclodextrins in improving oral drug delivery. *American Journal of Drug Delivery*, 2(4) (2004), 261-275
- Loftsson, T., Duchêne, D.:** Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 329 (2007), 1–11
- 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*, 122 (1997), 269-273
- Maldonado-Valderrama, J., Martín-Molina, A., Gálvez-Ruiz, M.J., Martín-Rodríguez, A., Cabrerizo-Vílchez, M.Á.:**  $\beta$ -Casein adsorption at liquid interfaces: Theory and experiment. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(34) (2004), 12940-12945
- Maldonado-Valderrama, J., Fainerman, V.B., Gálvez-Ruiz, M.J., Martín-Rodríguez, A., Cabrerizo-Vílchez, M.A., Miller, R.:** Dilatational rheology of  $\beta$ -casein adsorbed layers at liquid-fluid interfaces. *Journal of Physical Chemistry B*, 109 (2005), 17608-17616
- Maldonado-Valderrama, J., Martín-Rodríguez, A., Gálvez-Ruiz, M.J., Miller, R., Langevin, D., Cabrerizo-Vílchez, M.A.:** Foams and emulsions of  $\beta$ -casein examined by interfacial rheology. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 323 (2008), 116-122
- Maurath, S.:** *Charakterisierung und Optimierung der Grenzflächenstabilisierung von Wasser-in-Öl-Emulsionen mit Ethylcellulose als Polymeremulgator.* Dissertation Universität Tübingen (2007)
- Maus, M.:** *Unveröffentlichte Daten,* Universität Tübingen (2006)

**Meinders, M.B.J., Kloek, W., van Vliet, T.:** Effect of surface elasticity on Ostwald ripening in emulsions. *Langmuir*, 17 (2001), 3923-3929

**Meinecke, E.A.:** Dynamisches Verhalten von Elastomeren bei großen Dehnungen überlagerten kleinen Schwingungen. *Rheologica Acta*, 10 (1971), 302-309

**Mezdour, S., Lepine, A., Erazo-Majewicz, P., Ducept, F., Michon, C.:** Oil/water surface rheological properties of hydroxypropyl cellulose (HPC) alone and mixed with lecithin: contribution to emulsion stability. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 331 (2008), 76-83

**Miller, R., Makievski, A.V., Fainerman, V.B.:** Dynamics of adsorption from solutions. *Studies in Interface Science*, 13 (Surfactants) (2001), 287-399

**Miller, R., Fainerman, V.B., Aksenenko, E.V., Leser, M.E., Michel, M.:** Dynamic surface tension and adsorption kinetics of  $\beta$ -Casein at the solution/air interface. *Langmuir*, 20(3) (2004), 771-777

**Möbius, D., Miller, R. (Editors):** Axisymmetric drop shape analysis (ADSA) and its applications. *Drops and bubbles in interfacial research*, Elsevier Science Amsterdam (1998), 61-137

**Mun, S., Decker, E.A., McClements, D.J.:** Influence of droplet characteristics on the formation of oil-in-water emulsions stabilized by surfactant-chitosan layers. *Langmuir*, 21(14) (2005), 6228-6234

**Myers, D.:** *Surfaces, interfaces and colloids*, VHC Publishers New York (1991)

**Narsimhan, G., Goel, P.:** Drop coalescence during emulsion formation in a high-pressure homogenizer for tetradecane-in-water emulsion stabilized by sodium dodecyl sulfate. *Journal of Colloid and Interface Science*, 238 (2001), 420-432

**Nilsson, L., Bergenståhl, B.:** Adsorption of hydrophobically modified starch at oil/water interfaces during emulsification. *Langmuir*, 22 (2006), 8770-8776

**Noskov, B.A., Akentiev, A.V., Loglio, G., Miller, R.:** Dynamic properties of solutions of poly(ethylene oxide) and polyethylene glycols. *Journal of Physical Chemistry B*, 104(33) (2000), 7923-7931

**Ohara, T., Kitamura, S., Kitagawa, T., Terada, K.:** Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 302(1-2) (2005), 95–102

**Pal, R.:** Effect of droplet size on the rheology of emulsions. *Journal for the American Institute of Chemical Engineers (AIChE Journal)*, 42(11) (1996), 3181-3190

**Pey, C.M., Maestro, A., Solé, I., González, C., Solans, C., Gutiérrez, J.M.:** Optimization of nano-emulsions prepared by low-energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 288 (2006), 144–150

**Pickering, S.U.:** Emulsions. *Journal of the Chemical Society*, 91 (1907), 2001-2021

**Podolsak, A.K., Tiu, C.:** Rheological properties and some applications for xanthan and xanthan gum solutions. *Polymer International*, 40(3) (1996), 155-167

**Pouton, C.W.:** Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (2006), 278–287

**Prins, A., Arcuri, C., van den Tempel, M.:** Elasticity of thin liquid films. *Journal of Colloid and Interface Science*, 24(1) (1967), 84-90

**Rasenack, N., Müller, B.W.:** Micron-size drug particles: Common and novel micronization techniques. *Pharmaceutical Development and Technology*, 9(1) (2004), 1-13

**Ribeiro, H.S., Rico, L.G., Badolato, G.G., Schubert, H.:** Production of O/W emulsions containing astaxanthin by repeated premix membrane emulsification. *Journal of Food Science E: Food Engineering and Physical Properties*, 70(2) (2005), 117-123

- Rodriguez Patino, J.M., Carrera Sanchez, C., Molina Ortiz, S.E., Rodriguez Niño, R., Añón, C.:** Adsorption of soy globulin films at the air-water interface. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 43 (2004), 1681-1689
- Rose, C.:** *Stabilitätsbeurteilung von O/W-Cremes auf Basis der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe DAB 1996*. Dissertation Technische Universität Braunschweig (1999)
- Russev, S.C., Alexandrov, N., Marinova, K.G., Danov, K.D., Denkov, N.D., Lyutov, L., Vulchev, V., Bilke-Krause, C.:** Instruments and methods for surface dilatational rheology measurements. *Review of Scientific Instruments*, 79 (2008), 104102-1 – 104102-10
- Sadeghi, F., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R.:** Comparative study of drug release from pellets coated with HPMC or Surelease. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(6) (2000), 651-660
- Sagalowicz, L., Leser, M.E., Watzke, H.J., Michel, M.:** Monoglyceride self-assembly structures as delivery vehicles. *Trends in Food Science & Technology*, 17 (2006), 204-214
- Samad, A., Sultana Y., Aqil M.:** Liposomal drug delivery systems: An update review. *Current Drug Delivery*, 4(4) (2007), 297-305
- Sangalli, M.E., Maroni, A., Foppoli, A., Zema, L., Giordano, F., Gazzaniga, A.:** Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: a study on process parameters and in vitro performances. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22 (2004), 469-476
- Schinzinger, O.:** *Beschreibung des Korngrößenwachstums bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation mittels statistischer Modelle*. Dissertation Universität Tübingen (2004)
- Schubert, H., Armbruster, H.:** Prinzipien der Herstellung und Stabilität von Emulsionen. *Chemie-Ingenieur-Technik*, 61(9) (1989), 701-711
- Schubert, H., Engel, R.:** Product and formulation engineering of emulsions. *Chemical Engineering Research and Design*, 82(A9) (2004), 1137-1143

**Schulman, J.H., Cockbain, E.G.:** Molecular interactions at oil/water interfaces. Part I. Molecular complex formation and the stability of oil in water emulsions. *Transactions of the Faraday Society*, 36 (1940), 651-661

**Schulz, M.B., Daniels, R.:** Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as emulsifier for submicron emulsions: influence of molecular weight and substitution type on the droplet size after high-pressure homogenization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49 (2000), 231-236

**Serajuddin, A.T.M.:** Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(10) (1999), 1058-1066

**Sherman, P.:** The viscosity of emulsions. *Rheologica Acta*, 2(1) (1962), 74-82

**Shimada, K., Kawano K., Ishii, J., Nakamura, T.:** Structure of inclusion complexes of cyclodextrins with triglyceride at vegetable oil/water interface. *Journal of Food Science*, 57(3) (1992), 655-656

**Sieffert N., Wipff, G.:** Adsorption at the liquid-liquid interphase in the biphasic rhodium catalyzed hydroformylation of olefins promoted by cyclodextrins: A molecular dynamics study. *Journal of Physical Chemistry B*, 110(9) (2006), 4125-4134

**Siepmann, J., Peppas, N.A.:** Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48 (2001), 139-157

**Sinha, V.R., Bindra, S., Kumria, R., Nanda, A.:** Cyclodextrins as skin-penetration enhancers. *Pharmaceutical Technology*, 27(3) (2003), 120/122/124/...-138

**Sinterface Technologies:** Profile Analysis Tensiometer, *Operation Manual*, Version 5

**Stang, M., Karbstein, H., Schubert, H.:** Adsorption kinetics of emulsifiers at oil-water interfaces and their effect on the mechanical emulsification. *Chemical Engineering and Processing*, 33 (1994), 307-311

**Stefánsson, E., Loftsson, T.:** Cyclodextrins in eye drop formulations. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 44 (2002), 23-27

**Stella, V.J., Rajewski, R.A.:** Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharmaceutical Research*, 14(5) (1997), 556-567

**Szejtli, J., Szente, L.:** Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61 (2005), 115-125

**Szente, L., Szejtli, J.:** Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 15(3-4) (2004), 137-142

**Sztukowski, D.M., Yarranton, H.W.:** Rheology of asphaltene-toluene/water interfaces. *Langmuir*, 21(25) (2005), 11651-11658

**Tadros, T.F.:** Fundamental principles of emulsion rheology and their applications. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 91 (1994), 39-55

**Tadros, T.:** Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 108-109 (2004), 227-258

**Tadros, T.:** Principles of emulsion stabilization with special reference to polymeric surfactants. *Journal of Cosmetic Science*, 57 (2006), 153-169

**Tcholakova, S., Denkov, N.D., Sidzhakova, D., Ivanov, I.B., Campbell, B.:** Interrelation between drop size and protein adsorption at various emulsification conditions. *Langmuir*, 19 (2003), 5640-5649

**Tung, C.-Y.M., Dynes, P.J.:** Relationship between viscoelastic properties and gelation in thermosetting systems. *Journal of Applied Polymer Science*, 27 (1982), 569-574

**Uekama, K.:** Cyclodextrins in drug delivery system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36 (1999), 1-2

**Vallet-Regí, M., Balas, F., Arcos, D.:** Mesoporous materials for drug delivery. *Angewandte Chemie, International Edition*, 46(40) (2007), 7548-7558

**Wang, Z., Narsimhan, G.:** Interfacial dilatational elasticity and viscosity of  $\beta$ -Lactoglobulin at air-water interface using pulsating bubble tensiometry. *Langmuir*, 21(10) (2005), 4482-4489

**Ward, A.J.I., Regan, L.H.:** Pendant drop studies of adsorbed films of bovine serum albumin I. Interfacial tensions at the isooctane/water interface. *Journal of Colloid and Interface Science*, 78 (1980), 389-394

**Wengst, J.:** *Tensidfreie multiple W/O/W-Emulsionen als Drug Delivery Systeme – Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung*. Dissertation Technische Universität Braunschweig (2007)

**Wilde, P., Mackie, A., Husband, F., Gunning, P., Morris, V.:** Proteins and emulsifiers at liquid interfaces. *Advances in Colloid and Interface Science*, 108-109 (2004), 63-71

**Williams, R.O. III, Sykora, M.A., Mahaguna, V.:** Method to recover a lipophilic drug from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *AAPS PharmSciTech*, 2(2) (2001), Artikel 8, 1-9

**Winter, H.H.:** Can the gel point of a cross-linking polymer be detected by the  $G' - G''$  Crossover? *Polymer Engineering and Science*, 27(22) (1987), 1698-1702

**Wollenweber, C.:** *Einfluss von Ethanol auf Methylhydroxypropylcellulose stabilisierte Öl-in-Wasser Emulsionen*. Dissertation Technische Universität Braunschweig (1999)

**Wollenweber, C., Makievski, A.V., Miller, R., Daniels, R.:** Adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the liquid:liquid interface and the effect on emulsion stability. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 172 (2000), 91–101

**Yarranton, H.W., Sztukowski, D.M., Urrutia, P.:** Effect of interfacial rheology on model emulsion coalescence. I. Interfacial rheology. *Journal of Colloid and Interface Science*, 310 (2007), 246-252

**Yu, L.M.Y., Lu, J.J., Chan, Y.W., Ng, A., Zhang, L., Hoorfar, M., Policova, Z., Grundke, K., Neumann, A.W.:** Constrained sessile drop as a new configuration to measure low surface tension in lung surfactant systems. *Journal of Applied Physiology*, 97 (2004), 704-715

**Zema, L., Maroni, A., Foppolo, A., Palugan, L., Sangalli, M.E., Gazzaniga, A.:** Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: an investigation into the mechanisms governing drug release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(6) (2007), 1527-1536

## 8. Anhang

### 8.1. Zusammensetzung der O/W-Emulsionen des ersten Central-Composite-Designs

**Tabelle 8.1: Designvariablen für das erste Central-Composite-Design (CCD).**

Level	- $\alpha$	-1	0	+1	+ $\alpha$
% (m/m) $\beta$ -CD	0,07	0,65	1,50	2,35	2,93
% (m/m) HPMC	0,07	0,85	2,00	3,15	3,93
% Xanthan-Gummi	0,06	1,25	3,00	4,75	5,94

– $\alpha$  bzw. + $\alpha$  geben den hohen bzw. niedrigen Starpoint-Level an, –1 bzw. +1 bezeichnen den niedrigen bzw. hohen Level. 0 entspricht für jede Variable dem Zentralpunktversuch des Versuchsraums. Zur Bestimmung des experimentellen Fehlers wird der Zentralpunktversuch 9 mal wiederholt. Die Versuchsreihenfolge wird zur Vermeidung systematischer Fehler randomisiert.

**Tabelle 8.2: Versuchsübersicht für das 1. CCD. Alle Werte werden auf 2 Nachkommastellen gerundet.**

Versuchs-Nr.	% (m/m) HPMC	% (m/m) $\beta$ -CD	% (m/m) Xanthan Gummi
01	3,15	0,65	4,75
02	2	1,5	3
03	2	1,5	5,94314
04	3,15	2,35	4,75
05	2	1,5	3
06	0,85	2,35	4,75
07	3,15	0,65	1,25
08	3,93406	1,5	3
09	2	2,92952	3
10	0,85	0,65	1,25
11	0,85	2,35	1,25
12	2	1,5	3
13	0,85	0,65	4,75
14	2	1,5	3
15	2	1,5	3
16	2	0,0704761	3
17	2	1,5	3
18	2	1,5	3
19	0,0659382	1,5	3
20	2	1,5	3
21	2	1,5	0,0568625
22	2	1,5	3
23	3,15	2,35	1,25

## 8.2. Zusammensetzung der O/W-Emulsionen des zweiten Central-Composite-Designs

Tabelle 8.3: Designvariablen für das zweite Central-Composite-Design.

Level	- $\alpha$	-1	0	+1	+ $\alpha$
% (m/m) HPBCD	0,00	0,59	2,00	3,41	4,00
% (m/m) HPMC	0,00	0,29	1,00	1,71	2,00

– $\alpha$  bzw. + $\alpha$  geben den hohen bzw. niedrigen Starpoint-Level an, –1 bzw. +1 bezeichnen den niedrigen bzw. hohen Level. 0 entspricht für jede Variable dem Zentralpunktversuch des Versuchsraums. Zur Bestimmung des experimentellen Fehlers wird der Zentralpunktversuch 8 mal wiederholt. Die Versuchsreihenfolge wird zur Vermeidung systematischer Fehler randomisiert.

Tabelle 8.4: Versuchsübersicht für das 2. CCD. Alle Werte werden auf 2 Nachkommastellen gerundet.

Versuch-Nr.	% (m/m) HPBCD	% (m/m) HPMC
01	0,585786	1,70711
02	2	1
03	2	2
03	3,41421	0,292893
05	4	1
06	0,585786	0,292893
07	2	1
08	2	1
09	2	1
10	0	1
11	2	1
12	2	0
13	2	1
14	3,41421	1,70711
15	2	1
16	2	1

## **Akademische Lehrer**

Meine akademischen Lehrer an der Technischen Universität Braunschweig waren die Damen und Herren Professoren:

Beerhues, Daniels, Görlitzer, Hartmann, Kliegel, Moderhack, Müller-Goymann, Panten, Rustenbeck, Wätzig

# **Lebenslauf**

## ***Persönliche Daten***

Name: Marc Patrick Rother  
Geburtsdatum: 31.03.1978  
Geburtsort: Hildesheim

## ***Schulausbildung***

09/1984 – 06/1988 Mauritius-Schule (Grundschule), Hildesheim  
09/1988 – 06/1990 St.-Augustinus-Schule (Orientierungsstufe), Hildesheim  
08/1990 – 06/1997 Scharnhorstgymnasium, Hildesheim  
09/1994 – 01/1995 Oregon High School, Oregon(Wisconsin), USA  
1997 Abitur

## ***Anderer Dienst im Ausland nach §15b ZDG***

07/1997 – 09/1998 Jugendherbergshausmeister der Pfarrei Baziège bei Toulouse/F

## ***Hochschulausbildung***

10/1998 – 05/2004 Pharmaziestudium an der Technischen Universität Braunschweig  
06/2004 – 10/2004 Pharmaziepraktikum in der Ahorn-Apotheke, Leverkusen  
und 05/2005  
11/2004 – 04/2005 Pharmaziepraktikum im Forschungszentrum der  
BayerHealthCare AG, Wuppertal  
03/2006 Approbation als Apotheker

## ***Promotion***

08/2005 Beginn der Promotion am Lehrstuhl für Pharmazeutische  
Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der  
Anleitung von Prof. Dr. Rolf Daniels  
Titel der Dissertation: „Einfluss von Cyclodextrinen auf HPMC-  
stabilisierte Öl-in-Wasser-Emulsionen“