

# **Herstellung und Charakterisierung fester Darreichungsformen unter Verwendung von Pickering-Emulsionen als Drug Delivery Systeme**

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard Karls Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

**2010**

vorgelegt von

**Barbara Kannen**

Tag der mündlichen Prüfung:

09. Juni 2010

Dekan:

Prof. Dr. L. Wesemann

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. R. Daniels

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. h.c. B. W. Müller

*Für meine Familie*



Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels herzlich für die Möglichkeit bedanken, diese interessante Arbeit an seinem Lehrstuhl durchführen zu können. Ich danke ihm für seine fachlichen Anleitungen, Anregungen und die Freiheiten, die mir gelassen wurden, sowie für die Möglichkeit der Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen.

Danken möchte ich Prof. Dr. Martin Wahl für seine stets offene Tür und seine Hilfestellung bei fachlichen und organisatorischen Problemen.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. B. W. Müller danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Bei Martina Brenn, Dagmar Thumm, Roland Walker und Klaus Weyhing bedanke ich mich für das rasche Lösen sämtlicher technischer und administrativer Probleme.

Meinen Freunden und Kollegen Sandra Barisch, Carsten Döhling, Marta Grysko, Philipp Metzger und Cornelia Witt danke ich für die unvergessliche Zeit am Institut, das sorgfältige Korrekturlesen und die Unterstützung während der gesamten Zeit, insbesondere in der Endphase dieser Doktorarbeit.

Ich danke meinen ehemaligen und derzeitigen Kollegen für die gemeinsame schöne Zeit am Lehrstuhl und im Kaffeeraum und für die gute Zusammenarbeit.

Ich danke von ganzem Herzen Matthias Kühl und meinen Eltern für das Vertrauen, die rückhaltlose Unterstützung und unendliche Geduld während meiner gesamten Promotionszeit. Ihr Zuspruch und Verständnis haben maßgeblich zu dem Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits als Tagungsbeiträge veröffentlicht:

**Kannen, Barbara & Daniels, Rolf** – „Investigation of the stability of Pickering-Emulsions stabilized with coated and uncoated zinc oxides and titan dioxides” – 6<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona/Spain, 07.-10.04.2008 (Poster)

**Kannen, Barbara & Daniels, Rolf** – „Investigation of the stability of O/W-Pickering-Emulsions depending on the used pigments” – DPhG-Jahrestagung, Bonn, 08.-11.10.2008 (Poster)

**Kannen, Barbara & Daniels, Rolf** – „O/W-Pickering-Emulsions as binding solution for granulation processes” – 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Valletta/Malta, 08.-11.03.2010 (Poster)

**Kannen, Barbara & Daniels, Rolf** – „Granulat, insbesondere als pharmazeutisches Vehikel für lipophile Arzneistoffe“ – DE10 2008 049 552 A1 15.04.2010 (Patent)

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Allgemeiner Teil</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b>Emulsionen</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2</b>	<b>Stabilisierung von Emulsionen</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>Stabilisierung von Emulsionen durch Feststoffe</b> .....	<b>8</b>
2.3.1	Bedeutung der Benetzbarkeit von Feststoffen für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen.....	10
2.3.2	DLVO-Theorie und Grundlagen des Zetapotentials.....	16
2.3.3	Bedeutung der Partikelgröße der Pigmente für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen.....	20
<b>2.4</b>	<b>Trocknemulsionen</b> .....	<b>21</b>
2.4.1	Einsatz von Trocknemulsionen.....	21
2.4.2	Lipid-basierte orale Arzneiformen.....	22
2.4.3	Herstellung von Trocknemulsionen.....	23
2.4.4	Grundlagen der Granulation in der Wirbelschicht.....	24
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Material</b> .....	<b>27</b>
3.1.1	Titandioxide.....	27
3.1.2	Zinkoxide.....	27
3.1.3	Bestandteile der Formulierungen.....	28
3.1.4	Weitere Substanzen.....	28
<b>3.2</b>	<b>Physiko-chemische Charakterisierung der Nanopigmente</b> .....	<b>29</b>
3.2.1	Bestimmung der Partikelgröße.....	29
3.2.2	Bestimmung des Zetapotentials.....	29

---

3.2.3	Bestimmung der Benetzbarkeit über Messung des Kontaktwinkels von Nanopigmenten .....	30
3.2.4	Bestimmung des Phasenumschlagspunktes .....	30
<b>3.3</b>	<b>Herstellung von Emulsionen .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4</b>	<b>Charakterisierung der Emulsionen .....</b>	<b>31</b>
3.4.1	Laserdiffraktometrie .....	31
3.4.2	Lichtmikroskopie .....	32
3.4.3	Einfluss von HPMC .....	32
3.4.4	Rasterelektronen-Mikroskopie .....	34
3.4.5	Raman-Mikroskopie .....	35
<b>3.5</b>	<b>Granulierung der Emulsionen im Kugelcoater .....</b>	<b>35</b>
<b>3.6</b>	<b>Charakterisierung der Granulate .....</b>	<b>36</b>
3.6.1	Schütt- und Stampfdichte .....	36
3.6.2	Böschungswinkel .....	36
3.6.3	Tröpfchengrößenuntersuchungen granulierter Emulsionen .....	37
3.6.4	Rekonstitution granulierter Emulsionen .....	37
<b>3.7</b>	<b>Diclofenac als Modellwirkstoff .....</b>	<b>37</b>
3.7.1	Physiko-chemische Charakterisierung von Diclofenac .....	37
3.7.2	Freisetzungsuntersuchungen .....	39
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Physiko-chemische Charakterisierung nanopartikulärer Titandioxide und Zinkoxide .....</b>	<b>42</b>
4.1.1	Rasterelektronen-Mikroskopie .....	42
4.1.2	Pigmentgröße .....	43
4.1.3	Zetapotential .....	45

---

4.1.4	Benetzbarkeit und Kontaktwinkel.....	52
4.1.5	Phasenumschlagspunkt .....	59
4.1.6	Zusammenfassung der physiko-chemische Charakterisierung nanopartikulärer Titandioxide und Zinkoxide .....	62
<b>4.2</b>	<b>Emulsionsstabilisierung mit Nanopigmenten.....</b>	<b>63</b>
4.2.1	Stabilität der Pickering-Emulsionen .....	64
4.2.2	Einfluss von HPMC.....	69
4.2.3	Stabilität binärer Pigmentmischungen .....	79
<b>4.3</b>	<b>Granulierung der Emulsionen .....</b>	<b>89</b>
4.3.1	Charakterisierung der Granulate .....	92
4.3.2	Stabilität der Granulate .....	95
4.3.3	Zusammenfassende Diskussion zur Stabilität der Granulate .....	119
<b>4.4</b>	<b>Granulate als Drug-Delivery Systeme.....</b>	<b>121</b>
4.4.1	Diclofenac als Modellwirkstoff.....	122
4.4.2	Physiko-chemische Charakterisierung des Modellwirkstoffes Diclofenac.....	122
4.4.3	Physikalische Stabilität Diclofenac-haltiger Pickering-Emulsionen .....	125
4.4.4	Freisetzungsuntersuchungen .....	126
<b>5</b>	<b>Abschlussdiskussion.....</b>	<b>132</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>146</b>
<b>7</b>	<b>Literaturnachweis.....</b>	<b>148</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>158</b>
<b>8.1</b>	<b>UV-Analytik von Diclofenac .....</b>	<b>158</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ca.	circa
d	Tag (day)
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
d.h.	das heißt
et al.	et alii
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
HLB	hydrophilic-lipophilic Balance
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ICH	International Conference on Harmonisation
IEP	isoelektrischer Punkt
inkl.	inklusive
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
m	Monat
MCT	Mittelkettige Triglyceride
n	Anzahl durchgeführter Versuche
O/W	Emulsionstyp Öl-in-Wasser
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
REM	Rasterelektronen-Mikroskopie
r. F.	relative Feuchte
rpm	rounds per minute
SD	Standardabweichung
sog.	so genannte
u. a.	unter anderem
UpM	Umdrehungen pro Minute
VK	Verteilungskoeffizient
W/O	Emulsionstyp Wasser-in-Öl
UpM	Umdrehungen pro Minute
UV	Ultravioletter Bereich des Spektrums
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

Besondere Hinweise:

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

## 1 Einleitung und Zielsetzung

Wissenschaftliche Forschung im Bereich der Medizin und Pharmazie hat das Ziel, die medikamentöse Behandlung verschiedener Krankheitsbilder zu verbessern. Die Entwicklung neuer Arzneistoffe basiert gemäß dem heutigen Stand der Forschung häufig auf der Entdeckung neuer Zielstrukturen im menschlichen Körper. Mit Hilfe des Computer-Aided Drug Designs, der kombinatorischen Chemie und des High-Throughput-Screenings gelingt es der Wirkstoffentwicklung, eine Vielzahl neuer Leitstrukturen und folglich neue Wirkstoffkandidaten zu identifizieren. Die so entwickelten Wirkstoffe zeichnen sich jedoch oft aufgrund einer geringen Löslichkeit oder Lösungsgeschwindigkeit durch eine schlechte Bioverfügbarkeit aus. Diese Eigenschaften gehen häufig mit einer hohen Lipophilie einher. Eine gewisse Lipophilie ist zwar unabdingbar für eine gute Bioverfügbarkeit, da Wirkstoffe nur so die Biomembranen penetrieren können, wenn sie über keine speziellen Transporter verfügen. Dennoch sind häufig unzureichend hydrophile Eigenschaften für eine schlechte Bioverfügbarkeit verantwortlich. Hydrophilie ermöglicht die Löslichkeit eines Wirkstoffes in Körperflüssigkeiten und somit den Transport der Wirkstoffmoleküle zum Wirkort.

Die Bioverfügbarkeit ist entscheidend für den Erfolg der Therapie. Sie kennzeichnet den Anteil des Arzneistoffes, der nach Applikation am Wirkort zur Verfügung steht. Es wurden bereits verschiedene Möglichkeiten zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit entwickelt (Pouton 2006). Eine Methode ist die Verkleinerung der Partikelgröße, die die Lösungsgeschwindigkeit erhöhten (Rasenack und Mueller 2004). Zum Einsatz kommen auch Komplexbildner wie Cyclodextrine, die die Löslichkeit verbessern (Loftsson et al. 2005) oder Liposomen, die als Carrier eingesetzt werden (Samad et al. 2007). Auch disperse Mehrphasensysteme, z. B. in Form von festen Dispersionen oder Emulsionen, können die Bioverfügbarkeit erhöhen (Patel et al. 2009). Aufgrund der vergrößerten Grenzfläche wird lipophilen Arzneistoffen der Übertritt in die wässrige Phase erleichtert.

Neben den herkömmlichen Emulsionen, die über grenzflächenaktive Substanzen stabilisiert werden, besteht auch die Möglichkeit, Emulsionen über Feststoffe zu stabilisieren. Diese Arbeit beschäftigt sich mit sog. Pickering-Emulsionen. Sie

zeichnen sich durch die Stabilisierung der Phasengrenzfläche mit Hilfe von nanopartikulären Feststoffpartikeln aus (Binks 2002). Diese Feststoffe sind nicht grenzflächenaktiv, sondern bilden eine mechanische Barriere um die Tröpfchen der inneren Phase und verhindern so deren Koaleszenz. Im Gegensatz zu herkömmlichen Emulsionen kann hier demnach auf den Einsatz von Emulgatoren verzichtet werden. Pickering-Emulsionen zeichnen sich durch eine hohe Lagerstabilität aus und lassen sich wie herkömmliche Emulsionen einfach und ohne großen Energieeintrag herstellen.

Die stabilisierenden Feststoffe in dieser Arbeit sind Nanopigmente aus Zinkoxid und Titandioxid, die eine unterschiedliche Oberflächenbeschichtung aufweisen. Aufgrund der Oberflächenbeschichtung verändern sich Eigenschaften der Pigmente, wie Benetzbarkeit, Zetapotential und das Verhalten bei pH-Wert Änderung. Diese verschiedenen physiko-chemischen Eigenschaften der Pigmente haben Einfluss auf die Stabilität der Emulsionen.

Die Einarbeitung von lipidlöslichen Arzneistoffen in O/W-Pickering-Emulsionen bietet mehrere Vorteile. Zum einen erfahren lipophile Wirkstoffe aufgrund der stabilisierenden Feststoffschicht um die Öltröpfchen einen Schutz vor Licht und Sauerstoff (Takeuchi et al. 1992; Heinzelmann et al. 2000), zum anderen erhöht sich die Bioverfügbarkeit durch den erleichterten Phasenübertritt in die hydrophile Phase. Im Gegensatz zu emulgatorstabilisierten Emulsionen werden keine irritativen bzw. allergisierenden Substanzen verwendet. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von Feststoffen gegenüber Emulgatoren als Stabilisatoren ist die fehlende negative Beeinflussung, die tensidhaltiger Zubereitungen auf die Fettverdauung ausüben, was nachteilig für die Bioverfügbarkeit ist (Pedersen et al. 1998). Aufgrund des stabilen Grenzflächenfilmes zeichnen sich Pickering-Emulsionen durch eine hohe Koaleszenzstabilität aus. Sie eignen sich daher besonders gut für die Überführung in Trockenemulsionen. Die Struktur der dispersen Phase bleibt bei dem Entzug der wässrigen äußeren Phase vollständig erhalten (Arditty et al. 2004).

Nach wie vor führt die perorale Verabreichung eines Arzneimittels zur größten Therapietreue. Eine hohe Dosiergenauigkeit und Lagerstabilität wird insbesondere bei festen Arzneiformen erzielt. Die Trocknung von Emulsionen wird bisher über

---

Rotationsverdampfung (Myers und Shively 1992), Gefriertrocknung (Corveleyn und Remon 1998) oder Sprühtrocknung (Christensen et al. 2001) erreicht. Im Fall der Rotationsverdampfung stellt diese Trocknungsart nicht den heutigen Stand der Technik dar. Die Gefriertrocknung erlaubt keine Übertragung auf feststoffstabilisierte Emulsionen, da die Grenzfläche aufgrund der Eiskristallbildung zerstört wird. Dass O/W-Pickering-Emulsionen über Sprühtrocknung in eine Trockenemulsion überführt werden können, konnte bereits nachgewiesen werden (Möllgaard 2006). Allerdings stellen sprühgetrocknete Emulsionen keine geeigneten Produkte für die Weiterverarbeitung zu festen oralen Darreichungsformen dar, da sie häufig ungenügende Fließ- und Tablettiereigenschaften aufweisen. Bei der Wirbelschichtgranulierung werden Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit eingesetzt. Diese neue Methode nutzt die Vorteile der bekannten Granulierungstechnik und bietet so den Vorteil der Herstellung gut tablettierbarer Produkte mit ausreichenden Fließ-, Bindemittel- und Zerfallseigenschaften.

Ziel dieser Arbeit ist zum einen die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den physiko-chemischen Eigenschaften der stabilisierenden Pigmente und der Stabilität der Emulsionen. Darüber hinaus sollen verschiedene weitere Einflüsse auf die Stabilität der Emulsionen – wie Veränderung des pH-Wertes und Zugabe von HPMC – untersucht werden. Aufgrund dieser Grundlagen werden geeignete Pigmente ausgewählt und mit einer Öl- und Wasserkomponente zu stabilen O/W-Pickering-Emulsionen verarbeitet. Basierend auf den Ergebnissen bei der Auswahl der Komponenten für die Emulsionen ist daher ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Überführung der O/W-Pickering-Emulsionen in eine feste Darreichungsform mit Hilfe der Wirbelschichtgranulation. Diclofenac wird als Modellarzneistoff verwendet. Die Freisetzung des Arzneistoffes aus Pickering-Emulsionen und deren Granulaten wird untersucht und mit den bisher gewonnenen Ergebnissen verknüpft.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Emulsionen

Gemäß der IUPAC Definition (International Union of Pure and Applied Chemistry) (IUPAC 1972) sind Emulsionen Dispersionen von zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten bzw. Flüssigkristallen. Eine Phase – die disperse Phase – liegt dabei in der anderen Phase – der kontinuierlichen Phase – mehr oder weniger fein dispers verteilt vor. Emulsionen können in zwei Typen unterschieden werden, je nachdem, ob die wässrige oder die ölige Phase die kontinuierliche Phase darstellt. Man spricht von Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O) oder Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W). Die Herstellung von Emulsionen erfolgt durch Dispergierung der einen Phase in der anderen. Diese Dispergierung geht mit einer massiven Zunahme der Grenzfläche  $\Delta A$  und damit entsprechend Gleichung 2-1 mit Erhöhung der Grenzflächenenergie  $\Delta E$  einher.

$$\Delta E = \gamma \cdot \Delta A$$

*Gleichung 2-1*

$\Delta E$ : Grenzflächenenergie [J]

$\gamma$ : Grenzflächenspannung [ $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ ]

$\Delta A$ : Grenzflächenvergrößerung [ $\text{m}^2$ ]

Aufgrund der Zunahme der Grenzflächenenergie  $\Delta E$  bei der Dispergierung sind Emulsionen prinzipiell thermodynamisch instabil. Sie neigen daher zur Koaleszenz bzw. Phasentrennung. Zur Stabilisierung werden Emulsionen Emulgatoren zugesetzt. Entsprechend der IUPAC-Definition (IUPAC 1972) sind Emulgatoren grenzflächenaktive Substanzen, die Emulsionen stabilisieren, indem sie die Geschwindigkeit der Aggregation und/oder Koaleszenz der Emulsionen erniedrigen. Tenside wiederum sind grenzflächenaktive Substanzen, die sich bevorzugt an der Grenzfläche zwischen der Öl- und Wasserphase aufhalten und dort die Grenzflächenspannung senken.

Während der Lagerung von Emulsionen kann es zu zahlreichen Instabilitäten kommen. Dabei handelt es sich um physikalische, chemische oder mikrobielle Veränderungen des Emulsionssystems.

Physikalische Veränderungen begründen sich mit der thermodynamischen Instabilität, deren Triebkraft die Verringerung der freien Grenzflächenenergie ist. Mögliche physikalische Veränderungen sind Flockung, Sedimentation bzw. Aufrahmung, Koaleszenz und Phasentrennung, die in Abbildung 2-1 schematisch dargestellt sind (Myers 2002).

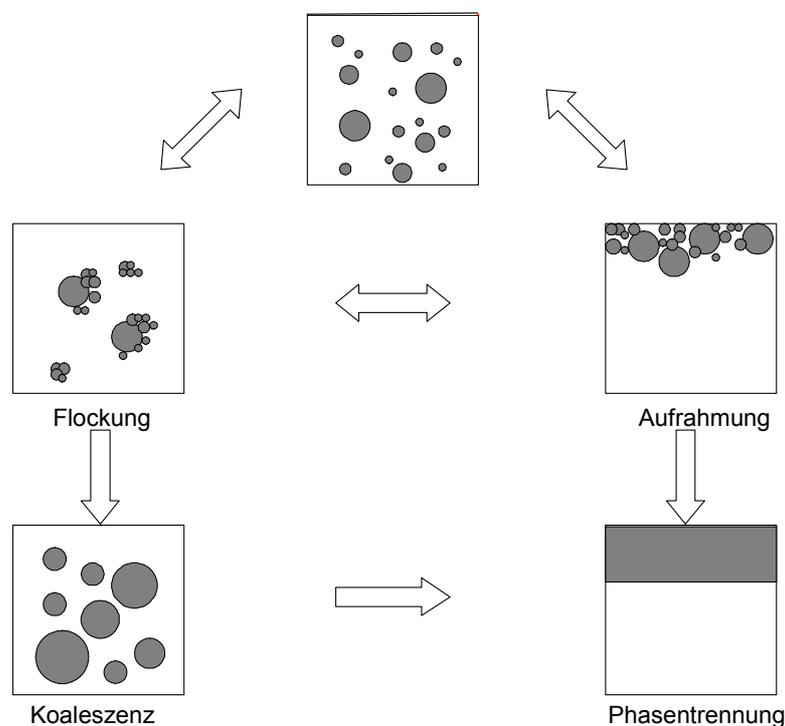


Abbildung 2-1: Physikalische Instabilität am Beispiel von Öl-in-Wasser-Emulsionen (modifiziert nach Myers 2002)

Unter Flockung (flocculation) wird die gegenseitige Anheftung von einzelnen Emulsionstropfen zu losen Aggregaten verstanden, deren Ursache häufig Van der Waals-Wechselwirkungen zugrunde liegen. Die Individualität der Tropfen bleibt dabei erhalten. Es handelt sich hierbei um einen reversiblen Prozess, dessen Redispergierung deutlich weniger Energie benötigt als die Emulsionsherstellung. Flockung lässt sich mit Hilfe des Zetapotentials beeinflussen (Kapitel 2.3.2). Ein hohes Zetapotential vermindert Flockungsneigungen (Tadros 2004).

Koaleszenz beschreibt die Vereinigung von zwei oder mehr Tröpfchen zu einem Tropfen mit einem größeren Volumen und einer insgesamt kleineren Grenzfläche. Es ist offensichtlich, dass dieser Prozess energetisch bevorzugt wird. Obwohl Koaleszenz zu mikroskopischen Veränderungen führt – wie z. B. zu Änderungen in der mittleren Tröpfchengröße und der Tröpfchengrößenverteilung – muss diese Instabilität nicht zwangsläufig makroskopische Veränderungen mit sich bringen. Es handelt sich um einen irreversiblen Prozess, bei dem einzelne Tröpfchen ihre Individualität verlieren, so dass Koaleszenz klar von Flockung getrennt werden muss.

Aufgrund des Dichteunterschieds zwischen der Öl- und der Wasserphase tritt bei W/O-Emulsionen häufig Sedimentation auf. O/W-Emulsionen neigen hingegen vermehrt zum Aufrahmen (creaming). Die Dichte der dispergierten Öltröpfchen ist meist geringer als die Dichte der kontinuierlichen Wasserphase, so dass Öltröpfchen aufsteigen und sich im oberen Bereich der Emulsion befinden. Die Geschwindigkeit dieses Prozesses kann mit Hilfe des Stokes'schen Gesetzes (Gleichung 2-2) beschrieben werden:

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

- v: Sinkgeschwindigkeit [ $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ ]
- d: Durchmesser Tröpfchen innere Phase [m]
- $\rho_i$ : Dichte innere Phase [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]
- $\rho_a$ : Dichte äußere Phase [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]
- g: Erdbeschleunigung [ $\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$ ]
- $\eta$ : Viskosität äußere Phase [ $\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-1}$ ]

Je größer der Dichteunterschied der beiden Phasen ist, je größer die Öltröpfchen sind und je niedriger viskos die äußere Phase ist, desto schneller rahmt die Emulsion auf und desto eher können Tröpfchen koaleszieren. Aufrahmung bzw. Sedimentation sind in der Regel reversible Vorgänge, bei dem sich die Emulsion durch Umschütteln vollständig redispersieren lässt.

---

Die Phasentrennung hingegen, die auch als „Brechen einer Emulsion“ bezeichnet wird, beruht auf Separation der beiden Phasen. Phasentrennung ist ein irreversibler Vorgang und die Folge von Koaleszenz und Aufräumung. Die Identität der einzelnen Tröpfchen ist aufgehoben, genauso wie die physiko-chemischen Eigenschaften der Emulsionen. Phasentrennung stellt den thermodynamisch stabilen Endzustand von Emulsionen dar.

## **2.2 Stabilisierung von Emulsionen**

Prinzipiell gibt es vier Substanzklassen, die geeignet sind, Emulsionen zu stabilisieren (Myers 2002). Am häufigsten werden Emulsionen mit „klassischen Emulgatoren“ stabilisiert. Dabei handelt es sich um niedermolekulare, amphiphile Moleküle, die aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften zu den Tensiden zählen. Tenside erreichen ihre stabilisierende Wirkung, indem sie sich schnell an die Grenzfläche anlagern und dort einen ein- oder mehrschichtigen Grenzflächenfilm bilden, was in einer Senkung der Grenzflächenspannung resultiert.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von amphiphilen, grenzflächenaktiven Makromolekülen. Diese sog. Polymeremulgatoren gehen sterische Wechselwirkungen ein und verändern die Grenzflächenviskosität und -elastizität. Zusätzlich kommt es häufig zur Erhöhung der Viskosität der äußeren Phase. Zu den häufig beschriebenen Polymeremulgatoren gehören beispielsweise Celluloseether (Daniels und Barta 1994; Wollenweber et al. 2000).

Des Weiteren zählen Stoffe zu den stabilisierenden Substanzen, die unterstützend wirken, indem sie z. B. elektrostatische Wechselwirkungen beeinflussen, Emulgatoren modifizieren oder physikalische Eigenschaften der Phasen verändern. Zu diesen Stoffen zählen u. a. Polysaccharide als nicht grenzflächenaktive Hydrokolloide (Schubert und Armbruster 1989).

Die vierte Substanzgruppe sind kolloidale Feststoffe, die über eine sterische Barriere Emulsionen vor physikalischen Instabilitäten schützt. Auf diese sog. „Pickering-Emulsionen“ wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen.

### 2.3 Stabilisierung von Emulsionen durch Feststoffe

Erstmals erwähnt wurde die Möglichkeit der Emulsionsstabilisierung durch kolloidale Feststoffe bereits Anfang des 20. Jahrhunderts (Ramsden 1903). Er beschrieb eine Filmbildung von Feststoffen um Luftblasen und Öltröpfchen in Wasser. Ihren Namen bekam dieser Emulsionstyp 1907 von S.U. Pickering (Pickering 1907). Pickering stellte Paraffin-Wasser-Mischungen her, die nur durch den Zusatz verschiedener Feststoffe – wie basisches Kupfersulfat, basisches Eisensulfat oder andere Metallsulfate – stabilisiert wurden. Bei der Herstellung von Pickering-Emulsionen adsorbieren Nanopigmente an der Phasengrenze und bilden dort eine dicht gepackten Feststoffschicht (Abbildung 2-2), so dass das Zusammenfließen von Tröpfchen mechanisch verhindert wird. Die Ausbildung dieser Feststoffschicht wird durch die Affinität der Pigmente zu der Wasser- und der Ölphase begünstigt.

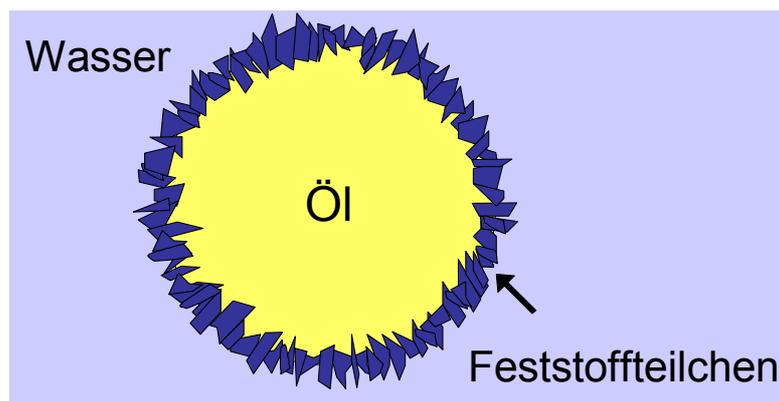


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung einer feststoffstabilisierten Öl-in-Wasser-Emulsion. Die Feststoffteilchen bilden eine mechanische Barriere an der Tropfenoberfläche aus

Neben der Ausbildung der mechanischen Barriere an der Phasengrenze kann es weiterhin zu Wechselwirkungen zwischen den Nanopigmenten kommen. Die Stärke der Barriere ist davon abhängig, wie viel Energie aufgewendet werden muss, um die Pigmente wieder von der Grenzfläche zu desorbieren, was letztendlich von dem Kontaktwinkel der Nanopigmente sowie von deren Radius abhängig ist (Gleichung 2-3) (Tambe und Sharma 1993; Binks und Lumsdon 2000).

$$E = \pi \cdot r^2 \cdot \gamma_{OW} \cdot (1 \pm \cos \Theta)^2 \quad \text{Gleichung 2-3}$$

E: Adsorptionsenergie [N · m]

r: Pigmentradius [m]

$\gamma_{OW}$ : Grenzflächenspannung [N · m<sup>-1</sup>]

$\Theta$ : Kontaktwinkel [°]

Eine zusätzliche Stabilisierung erfahren Pickering-Emulsionen über Wechselwirkungen zwischen den Pigmenten, die zur Ausbildung einer dreidimensionalen Netzwerkstruktur in der kontinuierlichen Phase führen. Dieses Netzwerk stabilisiert zusätzlich Emulsionen über die Immobilisierung der dispersen Phase (Thieme et al. 1999; Horozov und Binks 2006; Thareja und Velankar 2007). Die daraus resultierende Erhöhung der Viskosität der kohärenten Phase verhindert physikalische Instabilitäten wie Koaleszenz, Sedimentation bzw. Aufrahmung (Yan und Masliyah 1995; Midmore 1999).

Die Effektivität, mit der Nanopigmente eine Emulsion stabilisieren, sowie der Emulsionstyp sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu zählen u. a. Pigmentgröße, Pigmentkonzentration, Benetzbarkeit, Anwesenheit von Elektrolyten, Ausmaß der Partikel-Partikel-Interaktion und in welcher Phase die Pigmente ursprünglich lokalisiert waren (Tambe und Sharma 1994; Binks und Lumsdon 1999; Binks und Lumsdon 2000; Binks und Lumsdon 2000; Yan et al. 2001; Aveyard et al. 2003).

Im Gegensatz zu Emulgatoren setzen Feststoffe in Emulsionen die Grenzflächenspannung nicht herab, obwohl sie genauso wie Emulgatoren eine Affinität zur Grenzfläche haben. Außerdem ist bei Nanopigmenten keine Aggregation in Form von Mizellbildung zu beobachten, die typischerweise bei Tensiden auftritt. Dies ist laut Binks der Hauptunterschied zwischen Emulgatoren gemäß der IUPAC-Definition und nanopartikulären Pigmente (Binks 2002). Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Adsorption an die Grenzfläche. Während Emulgatoren in einem Gleichgewichtsprozess spontan an die Grenzfläche adsorbieren und desorbieren, ist die Adsorption der Feststoffe nahezu irreversibel (Binks und Lumsdon 2000). Die hohe Adsorptionsenergie E verhindert die Desorption der Feststoffe von der Grenzfläche (Gleichung 2-3).

Vorteile dieser feststoffstabilisierten Emulsionen als Arzneiform sind neben der einfachen Herstellung der Emulsionen, die keine Wärme benötigt und nicht zeitaufwändig ist, das Fehlen von organischen Lösemitteln sowie von irritativen Tensiden, der hervorragende Schutz von Wirkstoffen vor Licht und Sauerstoff aufgrund der abschirmenden Funktion der Feststoffe sowie eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung (Prestidge und Simovic 2006). Der Einsatz von Pickering-Emulsionen beschränkt sich nicht nur auf den pharmazeutischen Bereich, sondern ist auch zunehmend Grundlage für kosmetische Zubereitungen. In Sonnenschutzpräparaten werden Pickering-Emulsionen mit Titandioxid als stabilisierendem Pigment, bereits seit 1990 erfolgreich eingesetzt, wie in Sundance<sup>®</sup> sensitive Sonnenbalsam (Stiller 2003; Daniels 2007). Weiteren Einsatz finden diese physikalischen Lichtschutzfilter z. B. in den Produkten Avene<sup>®</sup> Mineralische Sonnencreme oder Ladival<sup>®</sup> für Kinder, die allerdings zusätzliche stabilisierende Emulgatoren enthalten.

Der Stabilisierung von Pickering-Emulsionen ist nicht auf Titandioxide beschränkt. Diese Pigmente eignen sich hervorragend für den Sonnenschutz, allerdings lassen sich diese Emulsionen auch mit anderen Pigmenten sehr gut stabilisieren. In jüngerer Zeit sind verschiedene Publikationen mit unterschiedlichen nanopartikulären Feststoffen als Stabilisatoren erschienen. Es wird über die Verwendung von Ton (Guillot et al. 2009), verschiedenen (modifizierten) Siliciumdioxid-Verbindungen (Binks und Lumsdon 2001; Horozov et al. 2006), monodispersen Polystyrene-Latexpartikeln (Binks und Lumsdon 1999; Tarimala und Dai 2004), Montmorilloniten (Tsugita et al. 1983), Wachs (Binks und Rocher 2009) oder modifiziertem CaCO<sub>3</sub> (Tambe und Sharma 1993) berichtet. Außerdem besteht die Möglichkeit der Ausbildung einer Feststoffbarriere durch das gezielte Ausfällen von anionischen und kationischen Tensiden oder von Ethylcellulose an der Phasengrenzfläche (Melzer et al. 2003).

### **2.3.1 Bedeutung der Benetzbarkeit von Feststoffen für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen**

Entsprechend der Einteilung von Tensiden nach dem HLB-Wert (hydrophilic-lipophilic-balance), werden Feststoffe über den Kontaktwinkel  $\theta$  charakterisiert. Der

Kontaktwinkel macht eine Aussage über die Benetzbarkeit von Feststoffoberflächen durch Flüssigkeiten. Mit Hilfe des Kontaktwinkels lässt sich eine Vorhersage über den bevorzugten Emulsionstyp machen. In Abbildung 2-3 ist der Kontaktwinkel  $\theta$ , den eine Flüssigkeit auf einer Feststoffoberfläche annehmen kann, dargestellt.

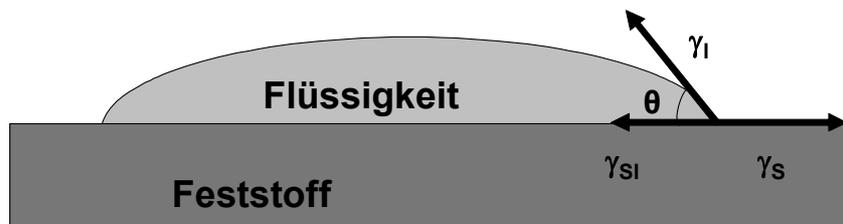


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Kontaktwinkels  $\theta$ , den ein Feststoff mit einer Flüssigkeit bildet

Nimmt ein Kontaktwinkel den Wert  $\theta = 0^\circ$  an, ist der Feststoff vollständig von der Flüssigkeit benetzbar. Man spricht dann vom Spreiten der Flüssigkeit auf dem Feststoff. Je höher der Kontaktwinkel ist, desto schlechter wird der Feststoff von der Flüssigkeit benetzt. Bei einem Kontaktwinkel von  $\theta = 180^\circ$  wird der Feststoff gar nicht von der Flüssigkeit benetzt. Im Einklang mit der Bancroft-Regel gilt, dass diejenige Phase, die den Feststoff besser benetzt, die äußere, kohärente Phase bildet (Ruckenstein 1996). Bereits 1923 wurde ein Zusammenhang zwischen dem Feststofftyp und der Emulsionsart (O/W oder W/O) entdeckt (Finkle et al. 1923). Feststoffe, die einen Kontaktwinkel  $\theta < 90^\circ$  mit Wasser aufweisen, bilden bevorzugt O/W-Emulsionen aus, während ein Kontaktwinkel  $\theta > 90^\circ$  in Wasser eher zu W/O-Emulsionen führt (Schulman und Leja 1954). Der Kontaktwinkel eines Feststoffes kann durch eine Oberflächenbeschichtung verändert werden, bei dem diverse funktionelle Gruppen chemisch an die Oberfläche des Feststoffes gebunden werden. Es wird berichtet, dass ein System aus Dekan und Wasser mit  $\text{CaCO}_3$  sehr stabile O/W-Emulsionen bildet (Tambe und Sharma 1993). Durch die Zugabe von Stearinsäure wurde die Emulsion instabil und es kam letztendlich zu einer Phasenumkehr, die wieder in eine stabile W/O-Emulsion resultierte. Der Kontaktwinkel gegen Wasser stieg von  $\theta = 40^\circ$  auf  $\theta = 130^\circ$ . Die unterschiedlichen Kontaktwinkel, die Feststoffe mit einer Flüssigkeit annehmen können, sind in Abbildung 2-4 dargestellt.

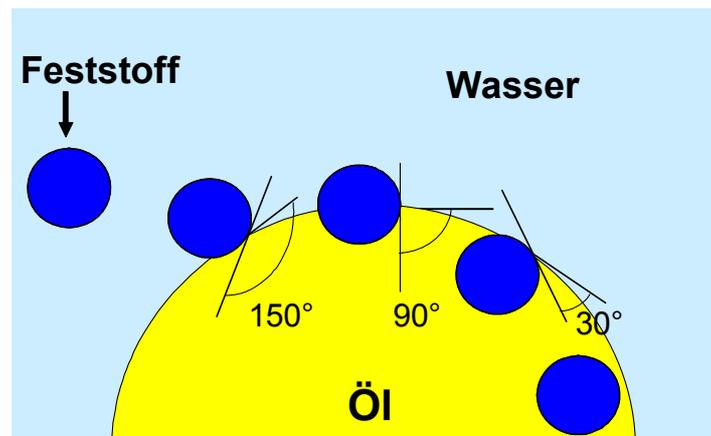


Abbildung 2-4: Positionierung von Feststoffen an der Grenzfläche in Abhängigkeit vom Kontaktwinkel

Eine maximale Adsorptionsenergie für ein System aus Wasser, Toluol und Siliciumdioxid wurde in der Literatur für  $\theta = 90^\circ$  beschrieben (Binks und Lumsdon 2000). Bei einer gleichen Pigmentgröße und konstanter Grenzflächenspannung wurde der Kontaktwinkel variiert. Ein Maximum an Adsorptionsenergie ist gleichbedeutend mit einer maximal stabilen Pickering-Emulsion, da hier die Energie sehr hoch ist, um die Nanopigmente wieder von der Grenzfläche zu desorbieren. Dieser Zusammenhang lässt sich auch durch Gleichung 2-3 erklären. Ein Feststoff sollte also einen Kontaktwinkel nahe an  $\theta = 90^\circ$  aufweisen um stabile Emulsionen zu bilden. Je weiter entfernt der Wert von  $\theta = 90^\circ$  ist, desto schlechter sind Emulsionen stabilisiert (Simovic und Prestidge 2004). Mit sehr hohen oder sehr niedrigen Kontaktwinkeln lassen sich Emulsionen nicht stabilisieren, da sich die Pigmente nicht mehr an der Grenzfläche, sondern dispergiert in einer der Phasen befinden.

### 2.3.1.1 Methoden zur Kontaktwinkelbestimmung

Es existieren prinzipiell mehrere Möglichkeiten, den Kontaktwinkel eines Feststoffes in einer Flüssigkeit zu bestimmen. Eine häufig angewendete Methode ist die Washburn- oder Steighöhenmethode. Dabei wird das Pulver mit einer definierten Kraft in einem Glaszylinder komprimiert. Der Glaszylinder wird in die Messflüssigkeit getaucht und die Gewichtszunahme pro Zeit registriert. Für Nanopigmente besteht hier das Problem der extrem großen Kapillarität der Pigmente und dadurch bedingter Luftblasenbildung unterhalb des Zylinders, die eine exakte Messung unmöglich macht.

---

Eine weitere etablierte Methode ist die Methode des sitzenden Tropfens (sessile drop). Der Kontaktwinkel wird über die Tröpfchenkontur bestimmt, die ein Tropfen auf der glatten Oberfläche des Pulvers bildet. Die Herstellung eines Presslings aus dem Pulver ist dabei erforderlich, um eine glatte Oberfläche zu erhalten. Durch diese Komprimierung werden Oberflächeneigenschaften verändert, was in diesem Fall zu abweichenden Ergebnissen führen würde. Verwendet wird diese Methode hauptsächlich für die Bestimmung der freien Oberflächenenergie von Festkörpern mit großer, homogener Oberfläche (Lechner 1995).

Auch die Verwendung des Atomkraftmikroskopes (AFM) wird beschrieben (Livadaru und Kovalenko 2006). Bei dieser Methode wird letztendlich eine Kraft-Weg-Messung durchgeführt, die aus der Ablenkung einer Haltevorrichtung bei dem Kontakt von Pigmenten mit einer Luftblase, resultiert. Diese aufwendige und teure Methode erzielt genaue Ergebnisse für Pigmente im Mikrometerbereich und eignet sich daher weniger für die Nanopigmente.

Für die Bestimmung des Kontaktwinkels von Nanopigmenten muss also von den herkömmlichen Methoden abgewichen werden. Die exakte Bestimmung der Kontaktwinkel von Nanopigmenten wird in der Praxis als nahezu unmöglich beschrieben (Binks und Clint 2002).

Um dennoch einen Zusammenhang zwischen den Oberflächeneigenschaften der Feststoffe und der Stabilisierung der Emulsionen zu schaffen, wird in dieser Arbeit mit der „modifizierten Wilhelmy-Plattenmethode“ gearbeitet. Mit dieser von der Fa. Krüss etablierten Methode werden relative Kontaktwinkel für Feststoffpigmente kleiner 500 nm erhalten, die sich untereinander vergleichen lassen. Das Prinzip dieser Kontaktwinkelmessung ist in Abbildung 2-5 dargestellt.

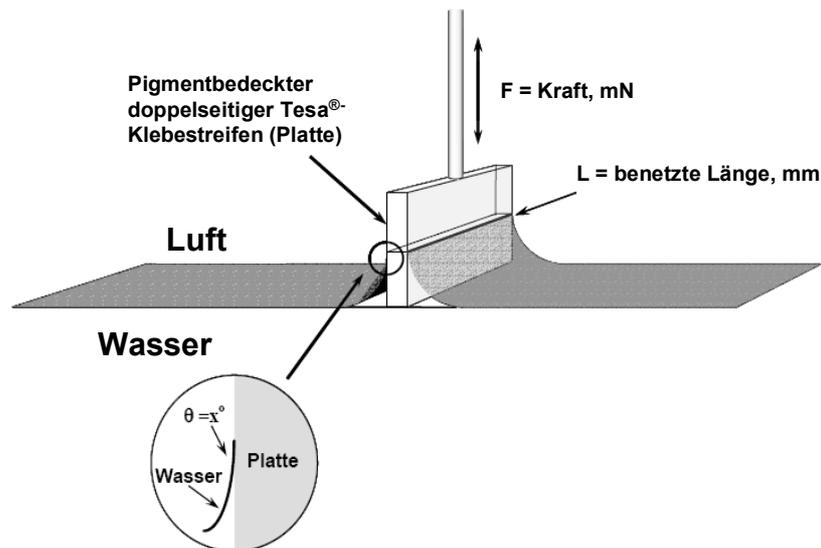


Abbildung 2-5: „Modifizierte Wilhelmy-Plattenmethode“ zur Bestimmung der Benetzungseigenschaften von Nanopigmenten (nach Krüss Firmenunterlagen)

Die herkömmliche Wilhelmy-Methode ist zur Bestimmung der Oberflächenspannung bereits bekannt (Burri und Hartland 1977) und wurde dahingehend modifiziert, dass anstelle einer DIN-genormten Platinplatte ein genormter doppelseitiger Tesaklebestreifen mit definiertem Ausmaß verwendet wird. An beide Seiten dieses Klebestreifens wird ein Überschuss an Pigmenten homogen fixiert und anschließend der Überschuss entfernt. Die modifizierte „Platte“ wird in die Messflüssigkeit eingetaucht und wieder herausgezogen. Die Kraft F, die das Wasser auf die „Platte“ ausübt, wird in Abhängigkeit von der Eintauchtiefe gemessen. Der Kontaktwinkel ist bei bekannter Oberflächenspannung der Flüssigphase und der benetzten Länge des Klebestreifens prinzipiell über Kraftmessung experimentell über die Young-Gleichung (Gleichung 2-4) zugänglich:

$$\cos \Theta = \frac{\gamma_{sg} - \gamma_{sl}}{\gamma_{lg}} = \frac{F_{\text{Wilhelmy}} + F_{\text{Auftrieb}}}{L \cdot \gamma_{lg}} \quad \text{Gleichung 2-4}$$

L: benetzte Länge [m]

$\gamma_{sg}$ : Oberflächenspannung Feststoff [ $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ ]

$\gamma_{sl}$ : Grenzflächenspannung fest – flüssig [ $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ ]

$\gamma_{lg}$ : Oberflächenspannung Flüssigkeit [ $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ ]

$F_{\text{Wilhelmy}}$ : Benetzungskraft [N]

$F_{\text{Auftrieb}}$ :  $\rho_{\text{Flüssigkeit}} \cdot g \cdot l \cdot b \cdot d = \text{Auftrieb}$  [N]

$\rho$ : Dichte Flüssigkeit [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]

$g$ : Erdbeschleunigung [ $\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$ ]

$l$ : Plattenlänge [m]

$b$ : Plattenbreite [m]

$d$ : Eintauchtiefe [m]

Aus den aufgezeichneten Kraft-Weg-Diagrammen lässt sich durch lineare Regression zur Eintauchtiefe Null die Auftriebskraft eliminieren. Ist die Auftriebskraft gleich Null, entspricht die resultierende Kraft der Benetzungskraft. Auf diese Weise kann separat für die Ein- und Austauschphase die Benetzungsspannung  $F/L$  ermittelt und durch Einsetzen in Gleichung 2-4 der Kontaktwinkel errechnet werden. Voraussetzung für diese Bestimmung ist die Kenntnis der Oberflächenspannung und der Dichte der Flüssigphase sowie die Abmessung der verwendeten „modifizierten Platte“.

Die erhaltenen Kontaktwinkel entsprechen nicht den absoluten Kontaktwinkeln und werden daher im Folgenden als scheinbare Kontaktwinkel bezeichnet. Es findet eine Verschiebung der Kontaktwinkel zu höheren Werten statt (Stiller et al. 2004). Die scheinbar höheren Kontaktwinkel resultieren aus einem kapillaren Lufteinschluss zwischen den auf der Platte fixierten Nanopigmenten. Aufgrund dieses Einschlusses von Luft zwischen den Pigmenten erhöht sich zum einen die benetzbare Länge der „Wilhelmy-Platte“, da die Pigmente durch ihre Geometrie die Rauigkeit der Oberfläche erhöhen. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die Luft nicht von der Messflüssigkeit verdrängt werden kann, so dass sich die Auftriebskraft durch die eingeschlossene Luft erhöht (Stiller 2003). Nach Gleichung 2-4 ist der Kontaktwinkel abhängig von dieser Auftriebskraft, folglich erhöht sich der scheinbare Kontaktwinkel gegenüber dem absoluten Kontaktwinkel aufgrund der erhöhten Auftriebskraft.

### 2.3.2 DLVO-Theorie und Grundlagen des Zetapotentials

Die Wissenschaftler Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek entwickelten eine nach ihnen benannte Theorie zur Stabilität von Kolloiden (Derjaguin und Landau 1941; Verwey 1947). Diese DLVO-Theorie beschreibt die Stabilität von Suspensionen als Summe von anziehenden Van der Waals- und abstoßenden elektrostatischen Kräften bei Annäherung der Teilchen durch die Brown'sche Bewegung. Die Theorie erklärt, dass eine hinreichend große Energiebarriere der abstoßenden Kräfte die Annäherung zweier Teilchen verhindern kann. Wenn die Teilchen durch genügend hohe Energie kollidieren, dabei diese Barriere überwinden und sich dem „primären Minimum“ der Energiekurve nähern, überwiegen anziehende Kräfte (Abbildung 2-6). Dieses Minimum wird durch die Überlagerung der Born'schen Abstoßung mit der Van der Waal Anziehung hervorgerufen und beschreibt die Energie, die aufgebracht werden muss, um die Hydrathülle eines Partikels zu entfernen. Des Weiteren bildet sich ein „primäres Maximum“ aus, welches eine Energiebarriere für sich annähernde Teilchen darstellt. Daraus ist abzuleiten, dass genügend hohe Abstoßungskräfte zwischen den Partikeln Flockung in einer Dispersion verhindern können und ein System somit stabil ist. Bei unzureichend starken Abstoßungskräften können Flockung oder Koagulation ein System destabilisieren (Müller et al. 1996). Unter bestimmten Bedingungen, wie z. B. einer höheren Ionenkonzentration, besteht die Möglichkeit der Ausbildung eines „sekundären Minimums“. Die Partikel haben hier einen größeren Abstand zueinander und ziehen sich durch Van der Waals Kräfte gegenseitig an. Agglomerieren Partikel in diesem „sekundären Minimum“, können die Agglomerate durch Zuführung geringer kinetischer Energie wieder dispergiert werden. Diese Agglomerate sind allerdings noch hinreichend stabil, so dass sie durch Brown'sche Bewegung nicht zerstört werden (Israelachvili 1992).

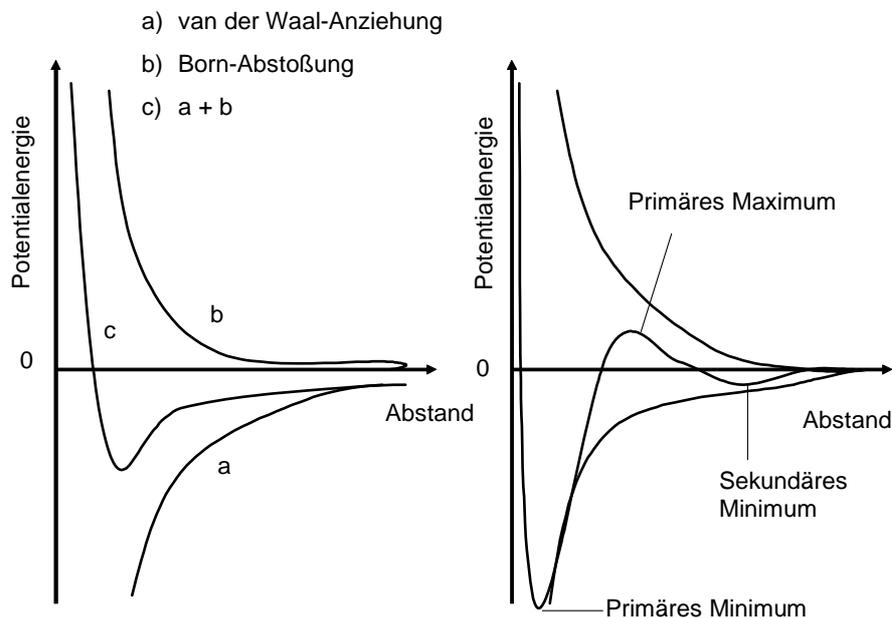


Abbildung 2-6: Graphische Darstellung der Änderung der Potentialenergie mit zunehmendem Partikelabstand entsprechend der DLVO-Theorie. Die Nettoenergie ist die resultierende Kraft aus der elektrostatischen Abstoßung und der Van der Waals-Anziehung bei der Annäherung zweier Partikel (nach Everett und Findenegg 1992; Leuenberger und Martin 2002)

Liegt ein Teilchen dispergiert in einem wässrigen Medium vor, trägt es eine elektrische Nettoladung an der Oberfläche, aus der das Nernst-Potential resultiert. Meistens kommt es zur oberflächlichen Adsorption von Ionen aus der wässrigen Umgebung bzw. von Ionen aufgrund der Eigendissoziation des Wassers, so dass sich diese Nettoüberschussladung bildet. Das Vorliegen dieser Nettoladung ist Voraussetzung für die Ausbildung einer elektrischen Doppelschicht. Anionen und Kationen liegen hydratisiert im Wasser vor. Während Kationen eine große, stabile Hydrathülle ausbilden, ist die Hydrathülle der Anionen kleiner und leichter abstreifbar. Anionen liegen demzufolge hydratisiert und dehydratisiert nebeneinander vor. Aufgrund ihrer hohen Geschwindigkeit und der hohen kinetischen Energie können dehydratisierte Anionen die elektrostatische Abstoßungsbarriere zur negativ geladenen Partikeloberfläche überwinden. Die Anionen werden über Van der Waals Anziehungskräfte direkt und fest als Monoschicht an der Oberfläche adsorbiert. Diese erste Adsorptionsschicht bezeichnet man als Helmholtz-Schicht. Sie erhöht das negative Potential auf der Oberfläche und damit die elektrostatische

Anziehungskraft. Auf der Anionenmonoschicht lagert sich eine zweite Monoschicht aus hydratisierten Kationen an. Diese beiden Monoschichten sind fest fixiert und werden als Stern-Schicht bezeichnet. Innerhalb der Stern-Schicht besteht eine Potentialdifferenz aufgrund des unterschiedlichen Raumbedarfs der großen hydratisierten Kationen und der kleinen dehydratisierten Anionen. Die Ladung der Stern-Schicht wird nicht vollständig kompensiert, was sich im Potentialverlauf in Abbildung 2-7 feststellen lässt. Bei der Kompensation der restlichen Ladung sind sowohl Kationen als auch Anionen beteiligt. Sie bilden insgesamt eine „diffuse Wolke“ aus. Diese diffuse Schicht wird als Gouy-Chapman-Schicht bezeichnet. Je größer der Abstand zur Partikeloberfläche wird, desto geringer wird die Potentialdifferenz. Sie nähert sich exponentiell dem Wert Null an, bei dem die positive und negative Ladung ausgeglichen ist.

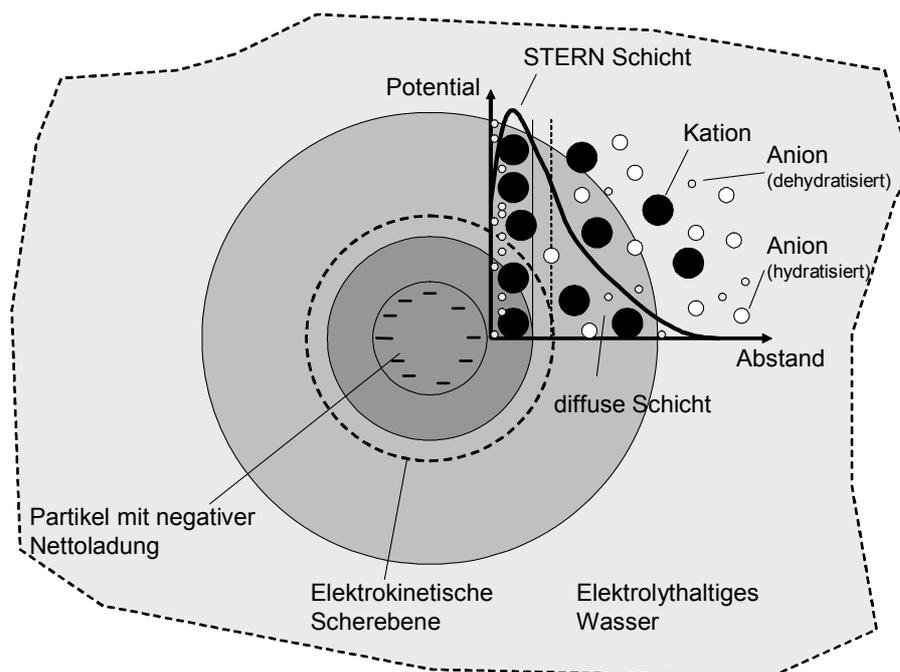


Abbildung 2-7: Partikel mit negativer Nettoladung in elektrolythaltiger wässriger Umgebung mit schematischer Darstellung der ausgebildeten Doppelschicht, Potentialdiagramm und eingezeichneter elektrokinetischer Scherebene (nach Malvern Firmenunterlagen)

Die Gouy-Chapman-Schicht ist im Gegensatz zu der Stern-Schicht nicht fest fixiert. Bewegt sich ein Teilchen in einer Flüssigkeit, z. B. durch Sedimentation oder Scherung, werden die weniger fest assoziierten Ionen abgeschert. Sie bewegen sich also nicht mit dem Teilchen mit. Die Grenzschicht wird als Scherebene bezeichnet.

Das Potential an der Scherebene der relativen Bewegung zwischen den Ionen an der Partikeloberfläche und den mit der Flüssigkeit bewegten Ionen bezeichnet man als Zetapotential. Die Scherebene liegt nahe an der Grenze zwischen starrer und diffuser Schicht, ist aber nicht mit ihr identisch, sondern befindet sich in geringfügig größerem Abstand zur Partikeloberfläche (Walstra 1996).

Da die Ausbildung der elektrischen Doppelschicht sowohl von der Oberflächenchemie der Teilchen als auch von den Umgebungsbedingungen in der flüssigen Phase abhängt, wird auch das Zetapotential davon beeinflusst. Einer der bedeutendsten Einflussfaktoren ist der pH-Wert. Er kommt besonders dann zum Tragen, wenn an der Partikeloberfläche dissoziationsfähige funktionelle Gruppen sind, die pH-abhängig (de-)protonierbar sind oder wenn  $H^+$ - oder  $OH^-$ -Ionen an der Oberfläche adsorbiert werden (Panya et al. 2004). Ein weiterer Einflussfaktor ist die Ionenstärke, da die Dicke der elektrischen Doppelschicht  $[1/\kappa]$  von der Konzentration und der Ladung der Ionen in der Dispersion abhängig ist. Mit zunehmender Ionenstärke wird die diffuse Schicht stärker komprimiert und das gemessene Zetapotential nimmt einen niedrigen Wert an (Hunter und Wright 1971).

Die in dieser Arbeit untersuchten Feststoffe weisen verschiedene Oberflächenbeschichtungen auf, die zu einem unterschiedlichen Zetapotential führen. Auch der isoelektrische Punkt, der pH-Wert, bei dem das Zetapotential den Wert  $\xi = 0$  annimmt, verändert sich mit der Oberflächenbeschichtung. An der Oberfläche von unbeschichtetem Zinkoxid und Titandioxid lagern sich bei einem niedrigen pH-Wert  $H^+$ -Ionen an, die zu einem positiven Zetapotential führen. Nach Überschreiten des  $pH_{IEP}$  wird das Zetapotential negativ, da freie  $OH^-$ -Gruppen dissoziieren und die Oberfläche negativ geladen ist. Die Größe der Oberflächenladung hängt von der Säure- bzw. Basenstärke der Oberflächengruppe ab und ist daher durch eine Beschichtung veränderbar. Werden Pigmente z. B. mit Fettsäureverbindungen beschichtet, entsteht eine negative Ladung dieser Gruppen bei Ionisierung, während Beschichtungen mit Substanzen wie  $Al_2O_3$  bei der Ionisierung zu einer positiven Ladung führen (Israelachvili 1992).

### **2.3.2.1 Bedeutung des Zetapotentials für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen**

Für Stabilitätsvorhersagen der Pickering-Emulsionen spielt das Zetapotential eine wichtige Rolle. Gilt für die Stabilität von Suspensionen, dass das Zetapotential so groß wie möglich sein soll, verhält es sich anders im Hinblick auf Pickering-Emulsionen. Für die Suspensionsstabilität ist es wichtig, dass die suspendierten Partikel nicht aggregieren. Dafür sollen sie sich möglichst stark voneinander abstoßen, was mit einem großen Zetapotential erreicht wird. Es wird davon ausgegangen, dass Suspensionen mit einem Zetapotential  $\xi > 30$  mV bzw.  $\xi < -30$  mV stabil sind (Croll 2002). Bei feststoffstabilisierten Emulsionen spielen Partikel eine andere Rolle. Sie sollen eine möglichst dichte Barriere um die Tröpfchen der inneren Phase bilden. Dies gelingt nur, wenn die Pigmente einerseits nicht zu stark aggregieren, denn große Agglomerate bilden eine weniger dichte Feststoffschicht, sich aber andererseits nicht zu stark von einander abstoßen (Bon und Colver 2007). Bei sehr hohen bzw. sehr niedrigen Werten würden sich die Pigmente nicht an der Grenzfläche anlagern, sondern kolloidal stabilisiert in einer Phase vorliegen (Cauvin et al. 2005). Die Feststoffe sollten also möglichst ein mittleres Zetapotential zwischen  $\xi > 10$  mV und  $\xi < 20$  mV aufweisen.

### **2.3.3 Bedeutung der Partikelgröße der Pigmente für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen**

Auch die Partikelgröße der Pigmente spielt eine Rolle bei der Stabilität von Pickering-Emulsionen. In Gleichung 2-3 lässt sich bereits ein Zusammenhang erkennen. Je größer der Pigmentradius, desto größer ist die Adsorptionsenergie  $E$ . Damit diese Gleichung gültig ist, ist es Voraussetzung, dass die Pigmente nicht der Gravitation unterliegen. Das bedeutet, dass der Partikelradius  $r < 1$   $\mu\text{m}$  sein muss. Für diesen Teilchengrößenbereich ist die Gravitationskraft im Verhältnis zur Brown'schen Molekularbewegung so klein, dass diese nicht zum Tragen kommt. Binks konnte einen Zusammenhang zwischen der Pigmentgröße und der Adsorptionsenergie  $E$  zeigen (Binks 2002). In einem Bereich von 0,1 – 100  $\mu\text{m}$  nimmt die Adsorptionsenergie  $E$  linear mit dem Radius zu. Kleinere Pigmente haben eine vergleichbare Größe wie Tenside und lassen sich leicht von der Grenzfläche

desorbieren. Sie stabilisieren Emulsionen nur unzulänglich, da sie im Gegensatz zu den Tensiden nicht zu einer Absenkung der Grenzflächenspannung befähigt sind.

Bei der Betrachtung der Pigmentgröße ist es allerdings auch wichtig, dass die Pigmente eine dichte Schicht um den Tropfen ausbilden können. Sie dürfen auch aus diesem Grund nicht zu groß sein um die dicht gepackte mechanische Barriere ausbilden zu können. Es konnte gezeigt werden, dass die Stabilität von Emulsionen bei Pigmenten mit einer Größe von 500 nm – 8 µm exponentiell abnimmt, wobei die mittlere Tröpfchengröße zunimmt (Binks und Lumsdon 2001). Dies steht im Gegensatz zu der zunehmenden Adsorptionsenergie  $E$  bei steigendem Radius. Allerdings bezieht sich die in Gleichung 2-3 beschriebene Adsorptionsenergie  $E$  lediglich auf einzelne Pigmente. Für die Emulsionsstabilisierung muss von der Summe der Adsorptionsenergie  $E$  aller Pigmente ausgegangen werden. Je geringer die Pigmentgröße ist, desto höher ist die Anzahl der stabilisierenden Pigmente an der Phasengrenzfläche. Insgesamt nimmt damit die Adsorptionsenergie  $E$  zu. Die Pigmentgrößen sollten demnach einen Radius zwischen  $r = 1$  nm und  $r = 1000$  nm annehmen, um stabile Emulsionen auszubilden.

## **2.4 Trockenemulsionen**

### **2.4.1 Einsatz von Trockenemulsionen**

Um die Compliance der Arzneistoffeinnahme von Patienten auf ein möglichst hohes Niveau zu bringen, ist es zweckmäßig, Arzneistoffe peroral zu verabreichen. Für eine hohe Dosiergenauigkeit und ausreichend lange (Lager-)Stabilität sind dabei feste Arzneiformen besonders geeignet. Feste Arzneiformen weisen deutlich weniger physikalische, chemische und mikrobielle Instabilitäten auf als vergleichbare flüssige oder halbfeste Arzneiformen. Die feste orale Verabreichung stellt also nach wie vor die bevorzugte Applikationsform dar. Die Herstellung von festen Arzneiformen durch die Trocknung von Emulsionen bietet verschiedene Vorteile: Sie stellen ein drug-delivery System für lipophile und schlecht lösliche Arzneistoffe dar und sie bieten Schutz für licht- (Takeuchi et al. 1992; Jang et al. 2006) oder oxidationsempfindliche (Heinzelmann und Franke 1999; Heinzelmann et al. 2000) Arzneistoffe.

Pickering-Emulsionen haben sich in der Vergangenheit als gute potentielle Träger für lipophile Arzneistoffe erwiesen. Sie zeigen kein allergenes bzw. irritatives Potential und weisen eine ausreichend hohe Koaleszenzstabilität auf, was für den Trocknungsprozess wichtig ist (Aveyard et al. 2003). Die Fettverdauung wird im Gegensatz zu tensid-haltigen Zubereitungen nicht negativ beeinflusst. Aus diesem Grund liegt es nahe, die flüssigen Pickering-Emulsionen in eine feste Darreichungsform zu überführen. In jüngsten Studien wurde die topische Freisetzung von Arzneistoffen aus Pickering-Emulsionen untersucht. Diese Freisetzungsuntersuchungen weisen hervorragende Ergebnisse auf (Frelichowska et al. 2009; Frelichowska et al. 2009).

#### **2.4.2 Lipid-basierte orale Arzneiformen**

Arzneistoffhaltige Trockenemulsionen weisen den Vorteil der besseren Bioverfügbarkeit von lipophilen Arzneistoffen auf. Es ist bereits bekannt, dass lipid-basierte orale Formulierungen, bei denen der Arzneistoff in der Lipidphase gelöst vorliegt, besser vom Körper aufgenommen werden. Es gibt vier verschiedene Hypothesen, die erklären, warum lipophile Arzneistoffe durch diese Arzneiform besser bioverfügbar sind (Charman et al. 1997; Pedersen et al. 1998):

- Erhöhung der Verweildauer des Arzneistoffes im Gastrointestinaltrakt aufgrund von reduzierter intestinaler Mobilität,
- Erhöhte Ausscheidung von Gallenflüssigkeit, die letztendlich zu einer erhöhten Benetzbarkeit des Arzneistoffes führt,
- Ausnutzung physiologischen Mechanismen der Fettverdauung,
- Absorption der Arzneistoffe in das intestinale lymphatische System.

Es gibt verschiedene Konzepte für die Formulierung lipid-basierter oraler Zubereitungen. Neben der Verkapselung von Lösungen oder Suspensionen, in denen ein Arzneistoff die höchste Löslichkeit aufweist, wie z. B. in Utrogest® Kapseln, bestehen Möglichkeiten in der Herstellung von lipid-basierten selbstemulgierenden (Mikro-)Emulsionen. Diese Zubereitungen sind thermodynamisch stabile, isotrope Mischungen aus Öl, Emulgator, Co-Emulgator und dem Arzneistoff, die in Hart- oder Weichgelatine kapseln abgefüllt werden können. In Wasser werden schnell und

spontan feine Öl-in-Wasser-Emulsionen ausgebildet (Gursoy und Benita 2004). Arzneistoffhaltige Formulierungen sind auf dem Markt erhältlich (z. B. Sandimmun<sup>®</sup> optoral). Die Anwendung dieser Art der Formulierung ist allerdings durch die Löslichkeit des Arzneistoffes in der Ölphase begrenzt. Eine begrenzte Löslichkeit in der Ölphase kann bei der Herstellung fester Dispersionen umgangen werden, die als Dispersion von Arzneistoffen in einer inerten Matrix definiert sind. Die Auswahl des Trägermaterials ist bei diesen Arzneiformen von entscheidender Bedeutung. Nicht-grenzflächenaktive Substanzen wie Polyethylenglycole führen zu einer schnellen Auflösung der Matrix, was zum Ausfallen des Arzneistoffes an der Oberfläche führt (Dannenfelser et al. 2004). Grenzflächenaktive Substanzen benetzen hingegen die Arzneistoffmoleküle und schaffen so eine große Oberfläche (Humberstone und Charman 1997). Es werden z. B. Polysorbatmischungen oder Poloxamere eingesetzt (Passerini et al. 2002; Attama et al. 2003). Diese Substanzen weisen allerdings häufig ein irritatives Potential auf, welches ihren Einsatz beschränkt.

In dieser Arbeit wird die Verwendung von Pickering-Emulsionen als Basis für lipidbasierte Darreichungsformen verwendet. Diese Emulsionen bieten die Vorteile, dass auf grenzflächenaktive Zusatzstoffe verzichtet wird und der Arzneistoff sich in koaleszenzstabilen Öltröpfchen befindet. Außerdem konnte bereits gezeigt werden, dass sich Pickering-Emulsionen über Sprühtrocknung prinzipiell in eine feste Darreichungsform überführen lassen.

### **2.4.3 Herstellung von Trockenemulsionen**

Bisher wurden Emulsionen über die Sprühtrocknung (Takeuchi et al. 1998; Millqvist-Fureby et al. 2000; Christensen et al. 2001), Lyophilisation (Corveleyn und Remon 1998) und Rotationsverdampfung (Myers und Shively 1992) in eine feste Zubereitung überführt. Bei allen diesen Verfahren ließen sich die getrockneten Emulsionen leicht redispergieren. Im Hinblick auf die Herstellung von getrockneten Zubereitungen aus Pickering-Emulsionen und auf die Weiterverarbeitung zu Compliance-fördernden Zubereitungen wie Tabletten oder Kapseln eignen sich die oben genannten Verfahren jedoch nicht. Die Rotationsverdampfung gehört nicht zu den Standardverfahren der Trocknung und lässt sich nicht im großen Maßstab industriell durchführen. Lyophilisation ist ein langsames und schonendes Verfahren. Es entstehen jedoch

Eiskristalle, die die Feststoffschicht zerstören und so die Eigenschaften der Emulsionen, besonders die Tröpfchengrößenverteilung, verändern. Bei der Sprühtrocknung wird ein voluminöses Pulver erhalten, das schlechte Fließeigenschaften aufweist (Christensen et al. 2001). Alle diese Methoden weisen teilweise oder vollständige Umwandlungen in amorphe Zustände auf, was später zu Probleme hinsichtlich Rekristallisation führt (Christensen et al. 2002). Im Hinblick auf die Lagerstabilität und die weitere Verarbeitung zu Tabletten oder Kapseln sind diese Verfahren also weniger geeignet. Die Granulation in der Wirbelschicht vereinigt hingegen viele Vorteile. Es handelt sich nicht nur um ein Standardverfahren in der pharmazeutischen Industrie, sondern es wird auch gleichzeitig ein Produkt erzeugt, das sich einfach und gut tablettieren lässt. Durch die Granulation entsteht ein Produkt mit verbesserten Fließeigenschaften bei dem alle zur Granulation benötigten Bestandteile in einem Schritt gemischt, granuliert und getrocknet werden. Mit einer gezielten Trägerauswahl kann man zusätzlich Einfluss auf die spätere Tablettenrezeptur nehmen. Während der Granulation wird warme Luft durch das Pulverbett gesogen. In diesem fluidisierten Wirbelbett wird die Granulationsflüssigkeit aufgesprüht und gleichzeitig getrocknet. Bei dem Einsatz von O/W-Emulsionen als Granulierflüssigkeit verdunstet die wässrige äußere Phase. Die innere ölige Phase sowie die weiteren nicht flüchtigen Bestandteile lagern sich an das vorgelegte Gut an. Während dieses Prozesses ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Tröpfchen der inneren Phase stabil sind und nicht koaleszieren. Hier bieten Pickering-Emulsionen den Vorteil der hohen Koaleszenzstabilität im Gegensatz zu tensid-stabilisierten Emulsionen.

#### **2.4.4 Grundlagen der Granulation in der Wirbelschicht**

Das Wirbelschichtverfahren wurde 1959 zum ersten Mal in der Pharmazie von Wurster vorgestellt (Wurster 1959; Wurster 1960). Die Granulierung in der Wirbelschicht zeigt Vorteile gegenüber der konventionellen Feuchtgranulierung mit anschließender Trocknung. Alle Verfahrensschritte vom Mischen über das Granulieren bis zum Trocknen werden von einem einzigen Gerät ausgeführt (Banks und Aulton 1991). Die Wärme- und Stoffübergänge zwischen Luft, Pulver und Granulationsflüssigkeit erfolgen sehr schnell und mit hoher Effektivität. Die

---

Agglomeration erfolgt zumeist durch das Aufsprühen einer bindemittelhaltigen Lösung auf eine vorgelegte Ausgangssubstanz, so dass ein Klebstoffgranulat entsteht. Allerdings ist auch die Herstellung von Krustengranulaten möglich, wenn die Partikel gut wasserlöslich sind. Eine wässrige oder alkoholische Lösung der Ausgangssubstanz wird aufgesprüht. Dabei kommt es zur Auskristallisation der gelösten Anteile der Granulationsflüssigkeit an der Oberfläche der Partikel, so dass diese agglomerieren (Bauer et al. 2006).

In dieser Arbeit werden Granulationsversuche mit Hilfe des Wirbelschichtgerätes Hüttlin Kugelcoater HKC 05 TJ durchgeführt. Der Kugelcoater wird in der Literatur häufig zum Überziehen von Pellets oder Tabletten verwendet (Laicher et al. 1995; Laicher und Fuchs 1998). Allerdings wird auch die Granulierung von Lactose im Hüttlin Kugelcoater beschrieben (Wostheinrich und Schmidt 2000). Der Turbojet 2000-Einsatz des Kugelcoaters führt zu einer gerichteten, gleichmäßigen Gutsbewegung, die nur eine geringe mechanische Belastung für das Produkt darstellt. Die benötigte Zuluftmenge kann durch den Turbojet-Einsatz verringert werden. Die Wirbelschichtgranulation bietet allgemein den Vorteil, dass in einem Gerät sämtliche Prozesse, d. h. Mischen, Granulieren und Trocknen, durchgeführt werden. Dies führt zu einem schnellen Prozess mit einer hohen Arbeitssicherheit und ist der Grund, warum der Kugelcoater in dieser Arbeit verwendet wird. Warme Luft wird durch das Gut gesogen, so dass die Wirbelschicht entsteht. In dem Luftstrom wird das Gut in Schwebelage gehalten und mit der Granulierflüssigkeit besprüht. Da gleichzeitig das Lösemittel verdunstet, findet im gleichen Schritt die Trocknung statt. Aufgrund des Schwebezustandes und der Verdunstungskälte wird bei niedriger Temperatur getrocknet, was besonders für thermolabile Arzneistoffe von Vorteil ist (Aulton und Banks 1981).

Für die Herstellung von Granulaten mit reproduzierbaren Eigenschaften ist es wichtig, die Produkt- und Prozessparameter zu kontrollieren (Schaefer und Woerts 1977). Der Kugelcoater ist daher vollständig instrumentiert. Das bedeutet, dass sowohl Zu- und Ablufttemperatur als auch Feuchtigkeit und Volumenstrom als Funktion der Luftgeschwindigkeit während des gesamten Prozesses erfasst und überwacht werden können (Niskanen et al. 1990). Bei Abweichungen dieser Parameter kommt es zu Veränderungen der Granulateigenschaften, wie

Partikelgrößenverteilung, Böschungswinkel sowie Schütt- und Stampfdichte. Um spätere Unterschiede zwischen verschiedenen Granulaten feststellen zu können, ist es also unerlässlich den Granulierungsprozess zu überwachen und die oben genannten Parameter konstant zu halten (Merkku et al. 1993). Weitere Parameter, die zu unterschiedlichen Eigenschaften der Granulate führen würden und daher konstant gehalten werden sollten, sind die Bindemittelkonzentration der Granulierflüssigkeit, der Druck der Sprühluft und die Sprührate.

Ein schematischer Aufbau des Gerätes ist in Abbildung 2-8 und dessen Instrumentierung ist in Tabelle 2-1 dargestellt.

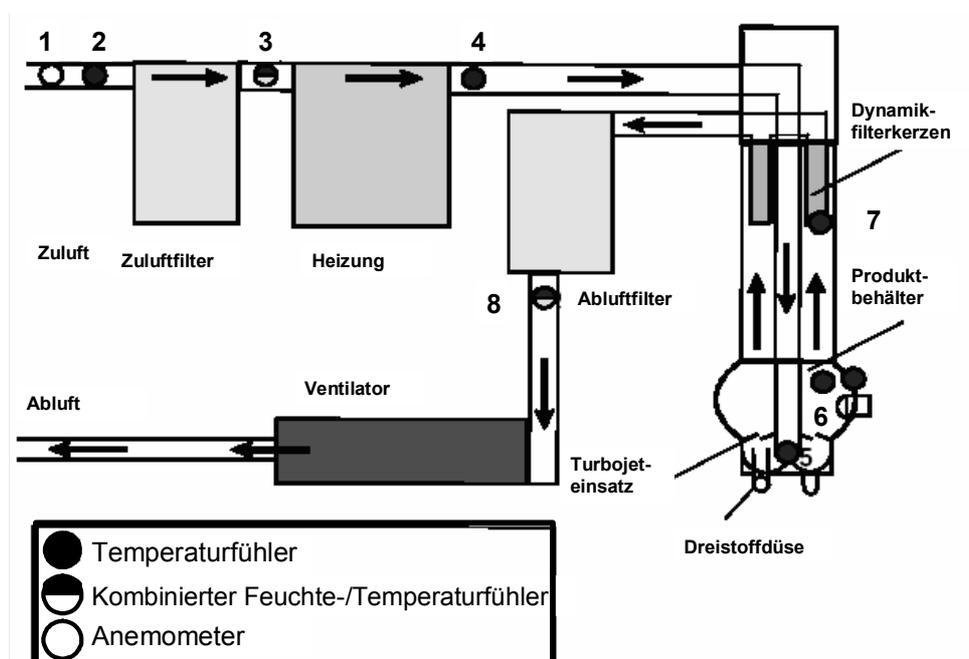


Abbildung 2-8: Schematischer Aufbau des instrumentierten Hüttlin HKC 05-TJ

Tabelle 2-1: Instrumentierung des Hüttlin HKC 05-TJ

Messwertgeber	Position	Artikelnummer	Hersteller
Flügelradanemometer	1	0635.9345	Testo
Pt-100 Temperaturfühler	2, 4, 5	6041.7114	Testo
Ni-Cr-Ni-Temperaturfühler	6, 7	6000.9999	Testo
Kombinierter Feucht-/NTC-Temperaturfühler	3, 8	0636.2260	Testo

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Material

##### 3.1.1 Titandioxide

*Tabelle 3-1: verwendete Titandioxide*

Substanz	Beschichtung	Hersteller
Eusolex T-2000	10 % Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 2,5 % Simethicon	Sachtleben, D-Duisburg
T-Lite SF	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Dimethicon/Methicon-Copolymer	BASF, D-Ludwigshafen
T-Lite SF-S	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Dimethicon/Methicon-Copolymer, SiO <sub>2</sub>	BASF, D-Ludwigshafen
T-Lite Max	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Dimethoxydiphenylsilan/Triethoxycaprylsilan, SiO <sub>2</sub>	BASF, D-Ludwigshafen
Kronos	---	Fischer-Chemie, D-Wiesbaden

##### 3.1.2 Zinkoxide

*Tabelle 3-2: verwendete Zinkoxide*

Substanz	Beschichtung	Hersteller
Z-Cote	---	BASF, D-Ludwigshafen
Z-Cote-Max	Dimethoxydiphenylsilan/Triethoxycaprylsilan	BASF, D-Ludwigshafen
Z-Cote HP1	Triethoxycaprylsilan	BASF, D-Ludwigshafen

### 3.1.3 Bestandteile der Formulierungen

- Mittelkettige Triglyceride (Caprylic Capric Triglyceride, MCT, Miglyol 812 Neutralöl, Sasol, D-Hamburg)
- Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose, HPMC, Pharmacoat 606, Shin Etsu, D-Muehlheim a. d. Ruhr)
- Lactose (GranuLac200®, Meggle, D-Wasserburg)
- Diclofenac-Natrium (Caelo, D-Hilden)

### 3.1.4 Weitere Substanzen

- Lithiumchlorid, die gesättigte Salzlösung erzeugt eine relative Feuchte von 11 % (Lithiumchlorid wasserfrei, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-Taufkirchen)
- Magnesiumchlorid, die gesättigte Salzlösung erzeugt eine relative Feuchte von 35 % (Magnesiumchlorid-Hexahydrat reinst Ph.Eur., Merck KGaA, D-Darmstadt)
- Natriumchlorid, die gesättigte Salzlösung erzeugt eine relative Feuchte von 75 % (Sodium Chloride, Akzo Nobel, NL-Arnheim)
- Titrisol® Natronlauge für 1000 ml;  $c(\text{NaOH}) = 1 \text{ mol / l}$  (Merck KGaA, D-Darmstadt)
- Titrisol® Salzsäure für 1000 ml;  $c(\text{HCl}) = 1 \text{ mol / l}$  (Merck KGaA, D-Darmstadt)
- Natriumchlorid p.a. (Merck KGaA, D-Darmstadt)
- Natriummonohydrogenphosphat (Merck KGaA, D-Darmstadt)
- Kaliumdihydrogenphosphat (Merck KGaA, D-Darmstadt)
- Salzsäure konz. 37 % (Merck KGaA, D-Darmstadt)

Das verwendete Wasser wird mit Umkehrosmose hergestellt (HEMO-RO von Fa. Millipore, D-Schwalbach oder Purelab Option Q von Fa. ELGA LabWater, D-Celle) und entspricht in seiner Qualität mindestens Aqua purificata nach Ph. Eur.

Alle weiteren verwendeten Substanzen werden in analytischer Qualität bezogen und verwendet.

## **3.2 Physiko-chemische Charakterisierung der Nanopigmente**

### **3.2.1 Bestimmung der Partikelgröße**

Die Messung erfolgt nach der Methode der dynamischen Lichtstreuung (DLS, Dynamic Light Scattering), die es erlaubt, auch sehr kleine Partikelgrößen im Submikonbereich zu messen. Die Partikelgrößen der Titandioxide und Zinkoxide wird mit einem Malvern Zetasizer<sup>®</sup> Nano ZS (Malvern Instruments, D-Herrenberg) bestimmt. 0,01 g der Probe werden in 100 g Reinstwasser dispergiert und im Ultraschallbad desagglomeriert. Diese Methode misst die Geschwindigkeit der Brown'schen Molekularbewegung und ermittelt daraus die Partikelgröße. Durch Anwendung der Mie-Theorie können die Partikelgrößen im 173° Rückstreuwinkel (Backscatter) berechnet werden, was zu genaueren Ergebnissen führt als die herkömmliche Messmethode im 90° Winkel. Es werden jeweils vier Messungen durchgeführt und der Mittelwert aus den letzten drei Messungen gebildet. Sämtliche Messungen werden bei 23 °C durchgeführt.

### **3.2.2 Bestimmung des Zetapotentials**

Das Zetapotential der Nanopigmente wird mittels eines Malvern Zetasizers<sup>®</sup> Nano ZS (Malvern Instruments, D-Herrenberg) bestimmt. Die Stärke des elektrischen Feldes beträgt 20 V/cm. 0,01 g der Pigmentproben werden für die Untersuchung in 100 g Reinstwasser dispergiert und im Ultraschallbad desagglomeriert. Messungen werden bei 23 °C in durchsichtigen Zeta-Einwegzellen (Clear disposable Zeta-Cell, DTS1060C) durchgeführt. Durch Titration mit 0,02 M Natronlauge bzw. 0,02 M Salzsäure wird der pH-Wert der Dispersion mittels eines dazugehörigen MPT-2 Autotitrators während der Messung im Bereich von pH 2 – 12 in Schritten von 0,5 variiert. Das Zetapotential wird auf Basis der Helmholtz-Smulochowski Gleichung aus der gemessenen elektrophetischen Mobilität mit Hilfe der Auswertesoftware berechnet (Müller et al. 1996).

### **3.2.3 Bestimmung der Benetzbarkeit über Messung des Kontaktwinkels von Nanopigmenten**

Mit der Kontaktwinkelmessung werden Aussagen über die Benetzbarkeit getroffen. Der Kontaktwinkelmessung liegt die Young-Gleichung zu Grunde (Gleichung 2-4).

Für die Bestimmung des Kontaktwinkels wird in dieser Arbeit eine modifizierte Wilhelmy-Platten-Methode angewendet. Eine Platte wird dabei mit der Oberfläche einer Flüssigkeit in Kontakt gebracht. An der Kontaktstelle bildet sich ein Meniskus. Durch den Meniskus wirkt zwischen der Platte und der Flüssigkeit eine Kraft, die aus der Benetzung resultiert. Zusammen mit der Geometrie der Platte und der Oberflächenspannung der Flüssigkeit kann direkt der Kontaktwinkel berechnet werden. Die Methode ist dahingehend modifiziert, dass anstelle einer DIN-genormten Platinplatte ein doppelseitiges Tesa-Klebeband verwendet wird. Dieses wird beidseitig homogen mit Feststoffpigmenten beklebt. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich Kontaktwinkel für Feststoffe, die kleiner als 500 nm sind, zuverlässig bestimmen.

Die Messungen werden mit dem Krüss Tensiometer K12 (Krüss, D-Hamburg) bei 23 °C in Wasser oder verdünnter wässriger HPMC-Lösung durchgeführt. Es wird bei einer maximalen Eintauchtiefe von 5 mm mit einer Geschwindigkeit von 3 mm / min gemessen. Jeder Messwert ist der Mittelwert aus fünf Messungen.

### **3.2.4 Bestimmung des Phasenumschlagspunktes**

Für die Bestimmung des Phasenumschlagspunktes werden die Pigmente in Wasser mit einem Ultra-Turrax® T 25 (IKA-Labortechnik, Janke & Kunkel, D-Staufen) bei 3400 UpM 5 Minuten dispergiert. Bei Bestimmung des Phasenumschlagspunktes in Anwesenheit von HPMC, wird eine 20 %ige HPMC-Lösung hinzugefügt, so dass letztendlich die Emulsion 5 % HPMC enthält.

Der Ölgehalt wird in 3 g Schritten erhöht, wobei jeweils die Leitfähigkeit (TetraCon 325, WTW, D-Weilheim) bestimmt wird. Für die Messung der elektrischen Leitfähigkeit wird der wässrigen Phase 0,1 g KCl hinzugefügt. Des Weiteren wird der Emulsion zu Beginn eine Sudanrot-Methylenblau-Talkum-Verreibung hinzugefügt, so dass der Phasenumschlag visualisiert werden kann. Am Phaseninversionspunkt verändert sich die Farbe von blau nach rot und die Leitfähigkeit nimmt sprunghaft ab.

### 3.3 Herstellung von Emulsionen

Die Herstellung der Pickering-Emulsionen erfolgt in 250 ml Schraubflaschen. Der zur Stabilisierung verwendete Feststoff wird mit Wasser eingewogen und mit Hilfe eines UltraTurrax® T 25 (IKA-Labortechnik, Janke & Kunkel, D-Staufen) unter fünfminütiger Scherung bei 3400 UpM dispergiert. Die Feststoffkonzentration beträgt jeweils 15 % bezogen auf den Ölgehalt. Nach 30 minütiger Desagglomerierung im Ultraschallbad (Sonorex Super RK 510, Bandelin, D-Hamburg) erfolgt die Zugabe der Ölphase. Es wird erneut mit einem UltraTurrax® 5 min bei 3400 UpM homogenisiert. Bei HPMC-haltigen Zubereitungen wird eine hochkonzentrierte HPMC-Lösung zugegeben, so dass sich letztendlich 5 % HPMC in der Emulsion befinden. Der HPMC-Anteil wird entsprechend von der Wasserphase abgezogen.

HPMC-Lösungen werden hergestellt, indem das Polymer in 60 °C warmem Wasser unter Rühren auf einem Magnetrührer (Heidolph MR 3001 K, Heidolph, D-Schwabach) dispergiert wird. Diese Suspension wird unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt, bis sich eine klare, opaleszierende Lösung gebildet hat. Das verdunstete Wasser wird ergänzt. Vor dem Vermessen bzw. weiteren Verdünnen zur Einsatzkonzentration wird die Lösung 24 h zum Ausquellen bei Raumtemperatur gelagert.

### 3.4 Charakterisierung der Emulsionen

#### 3.4.1 Laserdiffraktometrie

Die Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung wird mit Hilfe der Laserdiffraktometrie nach dem Prinzip der Fraunhofer-Beugung mit dem Sympatec-HELOS Laserdiffraktometer (Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld) als Nassdispergierung mit einer Quarzküvette CUVETTE durchgeführt. Die Erfassung und Auswertung der vom Diffraktometer gelieferten Daten erfolgt mit der Windox Software, Version 3.1 (Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld). Vor jeder Messung wird eine Referenzmessung mit reinem Wasser durchgeführt, um vorhandene Störeinflüsse auszuschließen. Nach Befüllen der Quarzglas-Küvette mit entgastem Wasser wird die Probe tropfenweise bei flüssigen Emulsionen unter Rühren hinzu

gegeben, so dass eine optische Konzentration von 30 – 50 % resultiert. Für die Beschreibung der Tropfengröße werden drei Werte berücksichtigt:

d10-Wert: Tröpfchengröße [ $\mu\text{m}$ ], die 10 % der in der Emulsion enthaltenen Tröpfchen unterschreiten;

d50-Wert: Tröpfchengröße [ $\mu\text{m}$ ], die 50 % der in der Emulsion enthaltenen Tröpfchen unterschreiten;

d90-Wert: Tröpfchengröße [ $\mu\text{m}$ ], die 90 % der in der Emulsion enthaltenen Tröpfchen unterschreiten.

Jede Messung wird dreimal durchgeführt und daraus wird der Mittelwert gebildet.

### **3.4.2 Lichtmikroskopie**

Emulsionen werden dünn auf einen Objektträger aufgetragen und mit dem Mikroskop Axio Imager Z 1 (Carl Zeiss, D-Jena) bei 400-facher Vergrößerung untersucht. Die Messergebnisse der Tröpfchengrößenmessung durch Laserdiffraktometrie (siehe Kapitel 3.4.1) lassen sich so verifizieren.

### **3.4.3 Einfluss von HPMC**

#### ***3.4.3.1 Bestimmung der Dichte von Polymerlösungen und Pigmentsuspensionen***

Die für die Auswertung der in Kapitel 3.4.3.2 und 3.4.3.3 ausgeführten Messungen benötigten Dichten der Lösungen und Suspensionen werden mit einem Biegeschwinger-Dichtemessgerät (DMA 4500 Density Meter, Anton Paar GmbH, A-Graz) bestimmt. Die Messergebnisse sind jeweils Mittelwerte aus drei Messungen.

#### ***3.4.3.2 Viskositätsmessungen***

Die Bestimmung der dynamischen Viskosität  $\eta$  erfolgt mit einem Kapillarviskosimeter nach Ubbelohde nach Ph. Eur. 2.2.9. Die Proben werden bei 20 °C vermessen. Die Kapillarkonstante beträgt  $k = 0,02726 \text{ mm}^2 / \text{s}^2$ . Durch Multiplikation der Kapillarkonstante mit der Auslaufzeit der Flüssigkeit sowie deren Dichte erhält man die dynamische Viskosität. Die Messwerte sind jeweils Mittelwerte aus drei Messungen.

### 3.4.3.3 Bestimmung der Grenzflächenspannung

Die Grenzflächenspannungen zwischen

- MCT und Wasser,
- MCT und wässriger 0,5 %igen HPMC-Lösung,
- MCT und wässriger Pigmentsuspension und
- MCT und wässriger 0,5 %igen HPMC-Pigmentsuspension

werden mit der sog. ASDA-Methode (axisymmetric drop shape analysis) untersucht. Bei dieser Methode wird das Profil eines statisch an einer Kapillare hängenden Tropfens (pendant drop) oder eines auf einer Kapillare sitzenden Tropfens (sessile drop) bestimmt. Die Messungen erfolgen mit Hilfe eines Tropfenprofilanalyse-tensimeters (Profile Analysis Tensiometer-PAT1 mit zugehöriger Steuersoftware Version 5.03.1, Sinterface Technologies, D-Berlin). Die Kontur des Tropfens wird mit einer hochauflösenden CCD-Kamera diskontinuierlich aufgenommen.

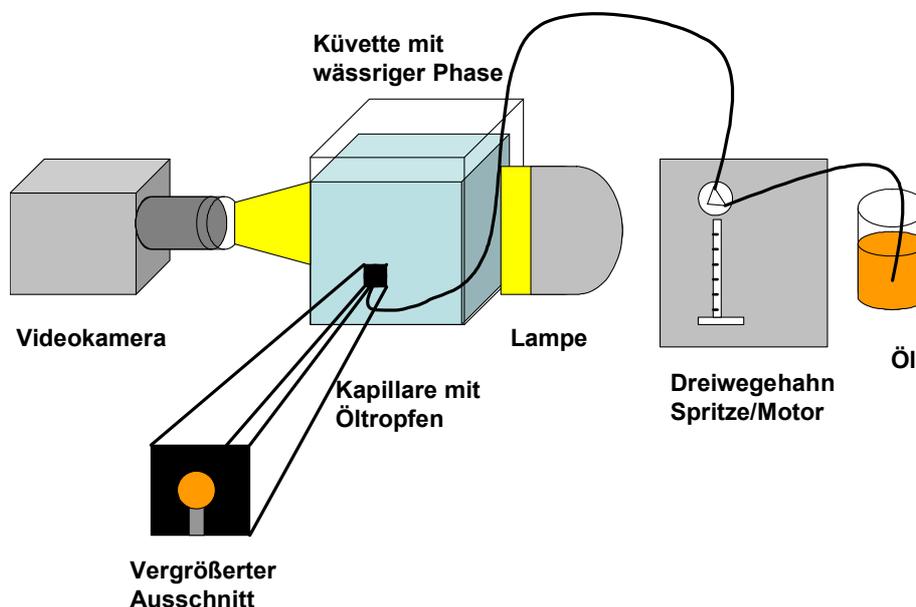


Abbildung 3-1: Schematischer Aufbau der Messapparatur des Profilanalysentensimeters PAT1 (angelehnt an Sinterface Technologies 2005)

Liegt MCT als äußere Phase vor, wird es als Phase mit der niedrigeren Dichte in eine Glasküvette aus „optischem Glas“ (Küvette OH, Hellma GmbH & Co. KG, D-Müllheim) vorgelegt. An der Spitze einer senkrecht von oben in diese Flüssigkeit

hineinragende Stahlkapillare ( $\varnothing = 3,0 \text{ mm}$ ) wird mit Hilfe einer Dosierpumpe ein hängender Tropfen der anderen, dichteren Phase erzeugt. Die Messzelle ist dabei auf  $23 \text{ }^\circ\text{C}$  temperiert. Liegt eine wässrige Lösung oder Suspension vor, wird ein Öltropfen als sitzender Tropfen über eine entsprechende Kapillare erzeugt.

Vor Beginn jeder Messung wird ein neuer Tropfen mit einer frischen, noch nicht belegten Grenzfläche erzeugt und unmittelbar das Messprogramm gestartet. Das Tropfenvolumen wird über den Messzeitraum auf  $30 \text{ mm}^3$  konstant gehalten. Für die Auswertung werden die erhaltenen Messdaten einem Fittingprozess nach der Gauss-Laplace'schen Gleichung unterworfen (Gleichung 3-1):

$$\gamma \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = \Delta P_0 + \Delta \rho g h \quad \text{Gleichung 3-1}$$

$\gamma$ : Grenzflächenspannung

$R_1, R_2$ : Hauptkrümmungsradien des Tropfens

$\Delta P_0$ : Druckdifferenz zu einer Referenzebene

$\Delta \rho$ : Dichtedifferenz

$g$ : Erdbeschleunigung

$h$ : vertikale Tropfenhöhe von der Referenzebene aus gemessen

Nach Auftragen der Ergebnisse des Fittingprozesses gegen Wurzel (Zeit) wird der lineare Teil der resultierenden Kurve extrapoliert und so die Grenzflächenspannung erhalten (Makievski et al. 1997).

Die während der Messung auftretenden starken Abweichungen der Werte aufgrund von Schwingungen oder willkürlichen Messfehlern werden als Ausreißer angesehen, manuell gelöscht und bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

#### 3.4.4 Rasterelektronen-Mikroskopie

REM-Aufnahmen der Nanopigmente werden wie folgt präpariert. Eine niedrig konzentrierte Probe wird in Isopropanol im Ultraschallbad dispergiert. Auf eine beschichtete, selbstklebende Aluminiumfolie wird ein Aliquot dieser Probe

aufgetragen. Die präparierte Folie wird auf einen Aluminiumträger geklebt und die Aufnahmen mit einem DSM 926 der Firma Zeiss (D-Oberkochen) angefertigt. Die Beschleunigungsspannung beträgt 10 kV. Die Proben werden ungesputtert mit einer 50.000-fachen Vergrößerung aufgenommen.

REM-Aufnahmen der Lactose und der Granulate werden auf eine mit Tempfix beschichtete Aluminiumfolie aufgestäubt. Das Präparat wird bei ca. 50 °C fixiert. Die präparierte Folie wird mit leitendem doppelseitigem Klebeband auf ein Aluminiumniet geklebt und anschließend im Biorad E 5100 mit Gold bedampft. Die Proben werden einer Beschleunigungsspannung von 5 kV mit dem Zeiss DSM 940 A (D-Oberkochen) mit integriertem Frame Grabber (Programm: Orion Vers. 5.25) untersucht.

#### **3.4.5 Raman-Mikroskopie**

Die Raman-Mikroskopie liefert ähnlich der IR-Mikroskopie Informationen über Molekülschwingungen. Zur Messung wird auf die Probe eine intensive monochromatische Laser-Strahlung gerichtet. Die Spektren werden mit einem konfokalen Raman-Mikroskop (Alpha 500, Witec, D-Ulm) aufgenommen. Als Anregungslichtquelle dient ein NdYAG SHG Laser mit einer Wellenlänge von 532 nm, der zusammen mit einem 100 x Nikon-Ölimmersionsobjektiv (NA = 1,25) verwendet wird. Die Laserleistung an der Probe beträgt 22,5 mW. Die Spektren werden mit einer CCD-Kamera erfasst (127 x 127 Pixel), die auf -65 °C gekühlt worden ist. Die Integrationszeit beträgt 100 ms / Pixel und die Bildgröße 25 x 25 µm.

#### **3.5 Granulierung der Emulsionen im Kugelcoater**

Der Kugelcoater (Hüttlin KC 05-TJ, Innojet, D-Steinen) wird vor dem Granulationsbeginn bis zu einer konstanten Ablufttemperatur von 60 °C vorgeheizt. Anschließend werden 400 g Lactose über den Einsaugstutzen in den Kugelcoater gesaugt. Bei einem geringen Volumenstrom, der den Austrag feiner Partikel verhindert, wird Lactose 20 min auf eine konstante Temperatur von 60 °C erwärmt. Die Granulierflüssigkeit besteht aus 100 g Pickering-Emulsion, die 5 % HPMC als Bindemittel enthält. Diese wird mittels der zwei Dreistoffdüsen im bottom-spray-

Verfahren in die Wirbelschicht gesprüht. Der Sprühdruck beträgt 0,5 bar und das Mikroklima 0,2 bar. Das Gefäß mit der Emulsion befindet sich während des Sprühvorgangs auf einer Digitalwaage (Sartorius, D-Göttingen). Die Sprührate wird extern über eine Doppelkopf – Schlauchpumpe Typ 505S/RL (Watson-Malow, D-Rommerskirchen) eingestellt, die die Granulierflüssigkeit mit 2 rpm fördert. Während des Prozesses wird der Volumenstrom der Prozessluft kontrolliert und auf einem konstanten Wert gehalten.

Alle Prozessparameter werden über den Datenlogger auf einen Computer übertragen. Nach Beendigung der Granulation wird bei konstanter, geringer Zuluftmenge getrocknet, bis die Produkttemperatur konstante Werte annimmt.

### **3.6 Charakterisierung der Granulate**

#### **3.6.1 Schütt- und Stampfdichte**

Für die Bestimmung der Schüttdichte werden 100 g Granulat ohne Erschütterung in einen 250 ml Messzylinder gefüllt. Die Oberfläche wird geebnet und das Volumen abgelesen. Anschließend wird die Stampfdichte bestimmt, indem das Pulver in dem Messzylinder mit einer definierten Anzahl an Stößen komprimiert wird. Das Volumen  $V_{1250}$  wird abgelesen. Die Division der Stampfdichte durch die Schüttdichte ergibt den Hausner-Faktor.

#### **3.6.2 Böschungswinkel**

Über einem Metallzylinder mit definiertem Radius wird in einem Abstand von ca. 10 cm ein Metallsieb befestigt. Auf das Sieb wird 100 g Pulver gegeben und dieses mit einem Kartenblatt durch das Sieb gestrichen. Das Sieb wird 3 cm über der Kegelspitze befestigt. Anschließend werden die Höhen der Pulverkegel auf dem Metallzylinder (Radius = 25 mm) gemessen. Die Ergebnisse sind Mittelwerte aus drei Messungen. Über den Radius und die Höhe des Kegels lässt sich der Böschungswinkel berechnen (Gleichung 3-2):

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

*Gleichung 3-2*

### **3.6.3 Tröpfchengrößenuntersuchungen granulierter Emulsionen**

Die Stabilität der Granulate wird analog der Stabilität der Emulsionen mit Hilfe der Laserdiffraktometrie am Sympatec durchgeführt (Kapitel 3.4.1). Nach Lagerung wird eine entsprechende Granulatmenge auf einem Magnetrührer direkt vor der Messung mit 30 ml Wasser zu Emulsionen rekonstituiert, so dass in der Quarzküvette eine optische Konzentration von 30 – 50 % entsteht.

### **3.6.4 Rekonstitution granulierter Emulsionen**

Für die Untersuchungen der rekonstituierten Granulate wird eine Probe der getrockneten Emulsion in Wasser dispergiert. Der Ölgehalt soll dabei dem Ölgehalt der Ausgangsemulsion entsprechen. Es wird zunächst der Feststoffanteil in der Ausgangsemulsion berechnet. Dieser Anteil wird in ein Schraubdeckelglas eingewogen und mit Wasser auf 100 g aufgefüllt. Diese Zubereitung wird für 15 min bei 500 UpM auf einem Magnetrührer (Heidolph MR 3001 K, Heidolph, D-Schwabach) bei Raumtemperatur gerührt.

## **3.7 Diclofenac als Modellwirkstoff**

Diclofenac wird als Natriumsalz und als freie Säure eingesetzt. Die Herstellung der freien Säure erfolgte aus dem Natriumsalz. Diclofenac-Na wird in Wasser gelöst. Diese Lösung wird mit konzentrierter HCl angesäuert, so dass die freie Säure entsteht und aufgrund der geringeren Löslichkeit ausfällt (Dias et al. 2003; Ahuja et al. 2007). Nach Abtrennung des Produktes wird dieses mit konzentrierter Essigsäure gewaschen. Essigsäure löst das Produkt nicht wieder an und verdunstet als flüchtige Säure relativ schnell. Die Trocknung des Diclofenacs erfolgt unter Vakuum.

### **3.7.1 Physiko-chemische Charakterisierung von Diclofenac**

#### **3.7.1.1 Oberflächenspannungsmessung**

Mit Hilfe des Ringtensiometers Lauda TD 1C (D-Lauda-Königshofen) wird die Oberflächenspannung von Diclofenac und Diclofenac-Na in wässrigen Medien untersucht. Als Messkörper dient ein waagrecht aufgehängter Platin-Iridium-Ring. Alle Lösungen wurden zuvor in einem Wasserbad auf 20 °C temperiert.

### **3.7.1.2 Verteilungskoeffizient**

Der Verteilungskoeffizient von Diclofenac zwischen MCT und Puffer pH 7,4 wird bestimmt, indem 2,5 g des Arzneistoff zunächst in 50 ml MCT gelöst werden. Anschließend wird die Lösung im Scheidetrichter mit 50 ml Puffer pH 7,4 ausgeschüttelt. Nach der Phasentrennung wird die Diclofenac-Konzentration in der wässrigen Phase photometrisch bestimmt.

### **3.7.1.3 Sättigungslöslichkeit**

Die Sättigungslöslichkeit von Diclofenac und Diclofenac-Na werden in Puffer pH 7,4, 0,01 M HCl (pH 2) und in MCT bei 20 °C bestimmt. Ein Überschuss des Arzneistoffes wird in das entsprechende Medium eingewogen und 1 h im Ultraschallbad dispergiert. Nach Zentrifugation wird der Arzneistoffgehalt in den wässrigen Medien photometrisch bestimmt. Die Sättigungslöslichkeit in MCT wird nach Ausschütteln des Überstandes mit Puffer pH 7,4 aus der wässrigen Phase unter Berücksichtigung des Verteilungskoeffizienten bestimmt.

### **3.7.1.4 DSC-Analyse**

Die Aufnahme der Thermogramme erfolgt mit dem Gerät Mettler TA 8000 (Mettler Toledo GmbH, D-Giessen) mit der zugehörigen STAR<sup>e</sup> Version 8.10 Software. Es wird ein Temperaturbereich von -5 °C bis +300 °C untersucht mit einer Heizrate von 10 K / min. Ca. 10,00 mg der Probe werden genau in Aluminiumtiegel (40 µl, Standardtiegel mit perforiertem Deckel) eingewogen. Als Referenztiegel wird ein leerer perforierter 40 µl Aluminiumtiegel verwendet.

Um die Identität der freien Säure zu überprüfen, wird der Schmelzpunkt anhand von DSC-Untersuchungen überprüft und mit dem Schmelzpunkt des Natriumsalzes verglichen. Nach Literaturangaben entspricht der Schmelzpunkt der freien Säure sowie der des Natriumsalzes der Identität (Tudja et al. 2001; Merck-Katalog Ausgabe 2008-2010). Aus den DSC-Untersuchungen resultiert ein Schmelzpunkt von 285 °C (Natrium Salz) bzw. 180 °C (freie Säure).

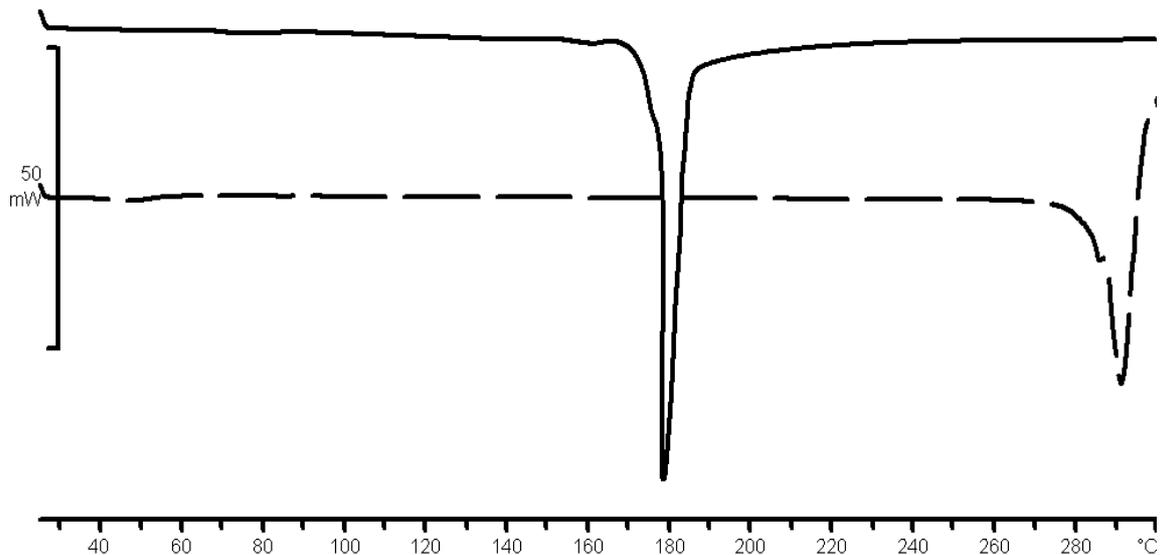


Abbildung 3-2: Schmelzpunkt von Diclofenac freie Säure (—) und Diclofenac Na (- -) aus DSC-Untersuchungen

### 3.7.2 Freisetzungsuntersuchungen

Das Freisetzungsverhalten von Diclofenac-haltigen Pickering-Emulsionen wird im Lösemodell nach Stricker (Sartorius, D-Göttingen) untersucht (Abbildung 3-3). Das Gerät besitzt zwei durch einen Mantel temperierbare Auflösungskammern (Abbildung 3-3 A und B), die vom Freisetzungsmedium in festgelegten Intervallen durchflossen werden. Durch Rotation der Auflösungskammern mit 1,2 UpM und durch Glaskugeln, die sich in den Kammern befinden, soll die Magen-Darm-Peristaltik nachgeahmt werden. Für die Freisetzungsversuche wird die entsprechende Probenmenge in eine Kammer gegeben und mit 0,01 M HCl pH 2 auf 100 ml aufgefüllt. Zusätzlich sind in dem Auflösegefäß 60 g Glaskugeln enthalten. Über den Temperiermantel wird die Probe auf  $37 \pm 1$  °C temperiert. Der Probenzug erfolgt automatisch wobei das beim Probenzug entnommene Volumen automatisch durch frisches Medium (Phosphatpuffer pH 7,4) ersetzt wird, so dass das Flüssigkeitsvolumen in der Auflösungskammer konstant bleibt. Jeder Probenzug besteht aus 3 ml, die filtriert werden (Celluloseacetat-Membranfilter, 0,22 µm Porenweite, Sartorius, D-Göttingen), so dass eine klare, pigmentfreie Probe erhalten wird. Über den gesamten Untersuchungszeitraum wird im Abstand von 3 min eine Probe gezogen. Die kumulativ freigesetzte Diclofenacmenge zu jedem Zeitpunkt wird bestimmt.

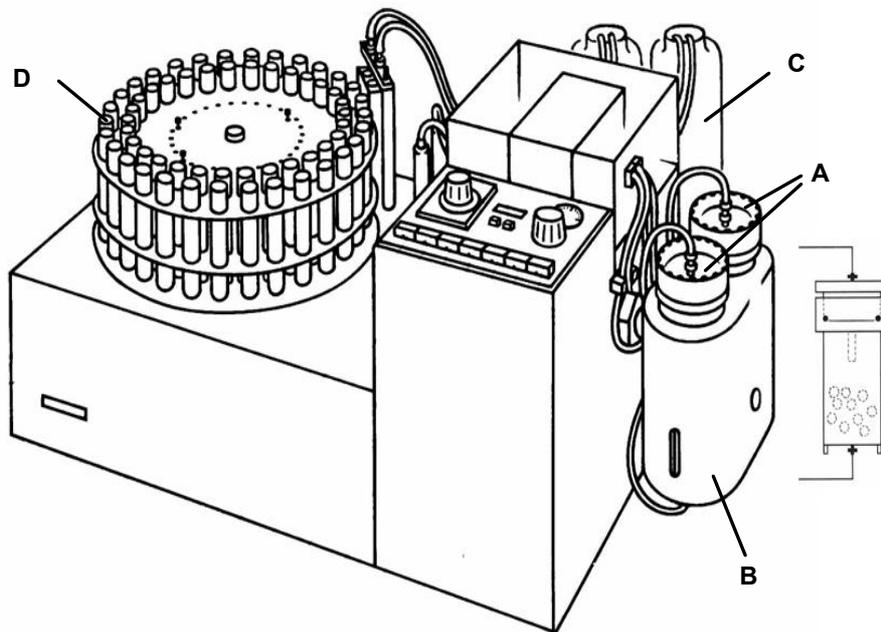


Abbildung 3-3: Lösemodell nach Stricker; A: Auflösungskammern, B: Thermostatiermantel, C: Vorratsgefäß für das Freisetzungsmittel, D: Probensammler

Beispielhaft wird in Abbildung 3-4 die Kalibriergerade mit zugehörigem Vertrauensbereich und in Tabelle 3-3 die Kalibrierparameter von Diclofenac in Phosphatpuffer pH 7,4 gezeigt. Die zugehörige UV-Analytik ist dem Anhang (ab S. 158) zu entnehmen.

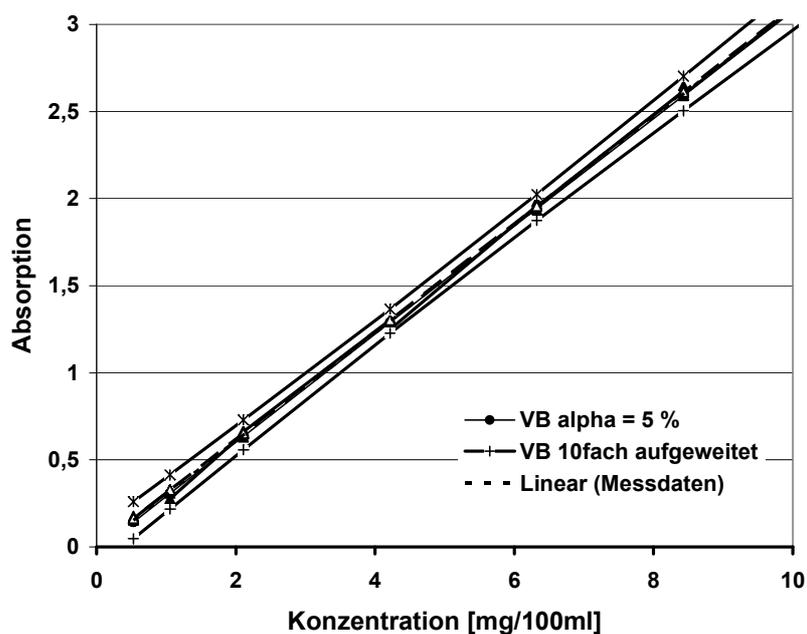


Abbildung 3-4: Kalibriergerade von Diclofenac in Phosphatpuffer pH 7,4

Tabelle 3-3: Kalibrierparameter für die Diclofenacbestimmung

Messbereich	0,527 mg – 10,54 mg
Anzahl Kalibrierpunkte	7
Anzahl Proben je Kalibrierpunkt	6
Freiheitsgrade (Probenanzahl – 2)	40
Kalibrierfunktion	$y = 0,3099 x - 0,0104$
Reststandardabweichung $s_y$	0,02192
Verfahrensstandardabweichung $s_{x0}$	0,07072
rel. Verfahrensstandardabweichung $V_{x0}$	1,49 %
Korrelationskoeffizient $r$	0,99981
Bestimmtheitsmaß $r^2$	0,99962

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Physiko-chemische Charakterisierung nanopartikulärer Titandioxide und Zinkoxide

Physiko-chemische Eigenschaften von Titandioxiden und Zinkoxiden sind entscheidend für die Dispergier- und Agglomerationseigenschaften sowie für die Effektivität der Emulsionsstabilisierung.

#### 4.1.1 Rasterelektronen-Mikroskopie

Anhand von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wird der Einfluss der Beschichtung und der Pigmentart betrachtet. Dazu werden REM-Aufnahmen eines beschichteten Titandioxids mit denen eines unbeschichteten Zinkoxids verglichen.

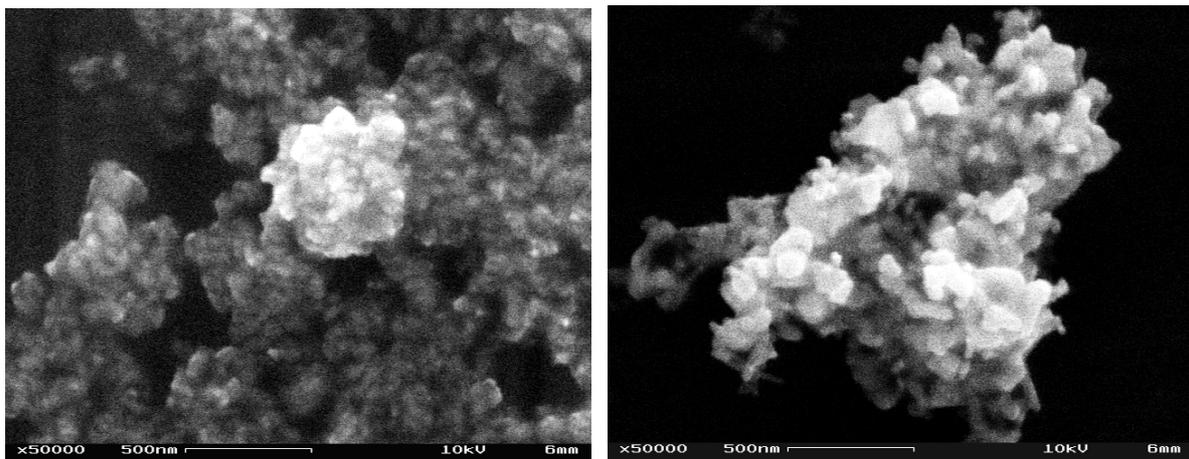


Abbildung 4-1: REM-Aufnahme des beschichteten Titandioxids T-Lite SF (links) und des unbeschichteten Zinkoxids Z-Cote (rechts)

Wie Abbildung 4-1 zeigt, liegen sowohl beschichtetes Titandioxid als auch unbeschichtetes Zinkoxid als Agglomerate vor. Die Strukturen der Primärpartikel sind jedoch innerhalb der Agglomerate deutlich zu erkennen. Ein Vergleich der betrachteten Partikel zeigt, dass die Beeinflussung der Partikelgeometrie durch die Oberflächenbeschichtung und die Partikelart gering sind.

### 4.1.2 Pigmentgröße

Für eine optimale Stabilisierung der inneren Phase von Pickering-Emulsionen ist es wichtig, möglichst kleine Pigmente zu verwenden, damit die Oberfläche der Tropfen der inneren Phase mit einer dichten Pigmentschicht belegt ist (Binks und Lumsdon 2001). Das Verhältnis des Teilchendurchmessers zu der Tröpfchengröße ist dabei entscheidend. Für die Auswahl der Substanzen sind daher eine geringe Ausgangspigmentgröße sowie ein mittleres Zetapotential wichtig. Dieses sollte einen Wert zwischen  $10 \text{ mV} < \xi > 30 \text{ mV}$  aufweisen. Bei diesen Werten entstehen nur geringe Wechselwirkungen zwischen den Teilchen, so dass der Abstand zwischen den Partikeln Aggregation verhindert und Abstoßungskräfte gering sind (Kapitel 2.3.2).

Die Teilchengröße sämtlicher Pigmente in wässriger Suspension wird bestimmt, wobei der pH-Wert der Suspension nicht verändert wird. Über die Teilchengröße werden die Pigmente hinsichtlich ihrer Primärteilchengröße bzw. ihrer Aggregationsneigung untersucht. Die Aggregation der Pigmente wird anschließend im Hinblick auf die unterschiedliche Oberflächenbeschichtung beurteilt.

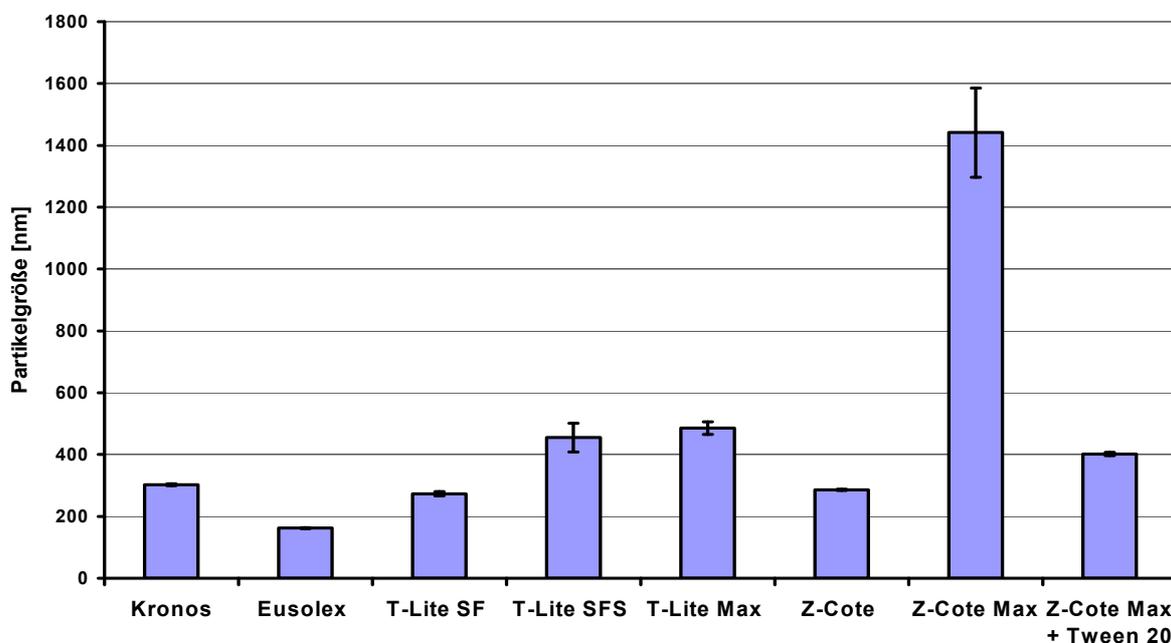


Abbildung 4-2: Teilchengrößen der Pigmente, die in wässrige Pigmentsuspension bestimmt worden sind ( $n = 3$ , Fehlerbalken = Standardabweichung)

Die Partikelgrößen der in Wasser dispergierbaren Pigmente ist in Abbildung 4-2 dargestellt. Auffällig sind die großen Teilchen des Z-Cote Max. Aufgrund der relativ schlechten Benetzbarkeit aggregieren Nanopigmente dieses beschichteten Zinkoxids (Z-Cote Max) in Wasser stark, so dass ca. sechsfach größere Pigmente im Vergleich zum unbeschichteten Zinkoxid (Z-Cote) entstehen. Die geringe Benetzbarkeit ist durch die Oberflächenbeschichtung dieses Zinkoxids mit Dimethoxydiphenylsilan/Triethoxycaprylsilan bedingt (vgl. Tabelle 4-1). Durch die Zugabe von Tween 20 als Netzmittel wird die gemessene Pigmentgröße verringert, da die Partikel nun besser von Wasser benetzt werden und somit weniger aggregieren.

Die Pigmentbeschichtung sowie die Pigmentart und die gemessene Partikelgröße sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

*Tabelle 4-1: Partikelgröße der Pigmente in Abhängigkeit von der Pigmentart und der Beschichtung*

Pigment	Pigmentart	Beschichtung	Partikelgröße (gemessen)	Partikelgröße (Hersteller)
Kronos	Titandioxid	---	302 nm	unbekannt
Eusolex T-2000	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Simethicon	162 nm	unbekannt
T-Lite SF	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Dimethicon/ Methicon-Copolymer	273 nm	50 nm
T-Lite SF-S	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Dimethicon/ Methicon-Copolymer, SiO <sub>2</sub>	454 nm	50 nm
T-Lite Max	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Dimethoxy- diphenylsilan/ Tri- ethoxycaprylsilan, SiO <sub>2</sub>	485 nm	50 nm
Z-Cote	Zinkoxid	---	286 nm	< 200 nm
Z-Cote Max	Zinkoxid	Dimethoxy- diphenylsilan/ Triethoxycaprylsilan	1441 nm	< 200 nm
Z-Cote Max (+ Tween 20)	Zinkoxid	Dimethoxy- diphenylsilan/ Triethoxycaprylsilan	401 nm	---

Mit Ausnahme von Z-Cote Max sind die Teilchengrößen der übrigen Pigmente vergleichbar. Bei den Titandioxid ist zu beobachten, dass die Partikelgröße abnimmt wenn die Pigmente beschichtet sind. Unbeschichtetes Titandioxid (Kronos) weist größere Partikel auf als beschichtete Titandioxide. Wie Tabelle 4-1 zu entnehmen ist, besteht die Oberflächenbeschichtung aus organischen oder anorganischen Substanzen. Diese bewirken allgemein eine Veränderung der Oberflächeneigenschaften der Pigmente. Pigmente können durch eine gezielte Beschichtung hydrophilere oder lipophilere Eigenschaften bekommen oder sich besser benetzen lassen. Je besser sich Pigmente von Wasser benetzen lassen, desto geringer ist die Aggregationsneigung im wässrigen Medium. Die Beschichtung von Eusolex T-2000 führt zu einer guten Benetzbarkeit und zu einer geringeren Aggregation der Primärpartikel im Vergleich zu den übrigen beschichteten Titandioxid. Vermutlich weist dieses Pigment auch eine geringere Partikelgröße als die übrigen Pigmente auf, da eine Beschichtung mit Simecon zur höheren Benetzung im Vergleich zu Beschichtungen mit Methicon oder anderen Silanverbindungen führt. T-Lite SF, T-Lite SF-S und T-Lite Max weisen vergleichbare Partikelgrößen auf. Hier liegen ähnliche Primärpartikelgrößen vor, wodurch die Unterschiede der gemessenen Werte mit der Oberflächenbeschichtung zu erklären sind. Da die gemessene Partikelgröße von Z-Cote ungefähr den Herstellerangaben entspricht, ist davon auszugehen, dass dieses Pigment in wässriger Suspension nicht aggregiert. Insgesamt weisen sämtliche Pigmente mit Ausnahme von Z-Cote Max geringe Partikelgrößen auf, die sich für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen eignen.

### **4.1.3 Zetapotential**

#### **4.1.3.1 pH-unabhängige Bestimmung des Zetapotentials**

Das Zetapotential macht eine indirekte Aussage über die Oberflächenladung der Pigmente. Es wird auch als elektrokinetisches Potential bezeichnet, das die Abstoßungs- bzw. Anziehungskräfte der Pigmente charakterisiert.

Ist das Zetapotential im Betrag groß, stoßen sich Pigmente vermehrt ab, was zu einer vermehrten Durchlässigkeit der stabilisierenden Feststoffschicht führt. Ein im

Betrag kleines Zetapotential führt zur Aggregation von Pigmenten (Yang et al. 2007). Dies ist in diesem Zusammenhang nicht erwünscht, da große Pigmentaggregate keine dichte Schicht um die Tröpfchen ausbilden können. Für Pickering-Emulsionen ist es zweckmäßig ein mittleres Zetapotential zu erreichen. Da ab einem Zetapotential von  $\xi > 30$  mV Suspensionen stabilisiert werden, sollte das Zetapotential hier  $\xi < 30$  mV sein. Ein Wert von  $\xi > 10$  mV limitiert die Aggregation der Pigmente.

In Abbildung 4-3 ist Zetapotential der verwendeten Nanopigmente bei einem durch die Pigmentsuspension gegebenen pH-Wert bestimmt und der pH-Wert der wässrigen Pigmentsuspension aufgetragen worden. Das Zetapotential der wässrigen Pigmentsuspension ist auch jenes, das in den Pickering-Emulsionen herrscht, da der pH-Wert der Emulsionen nicht eingestellt wird.

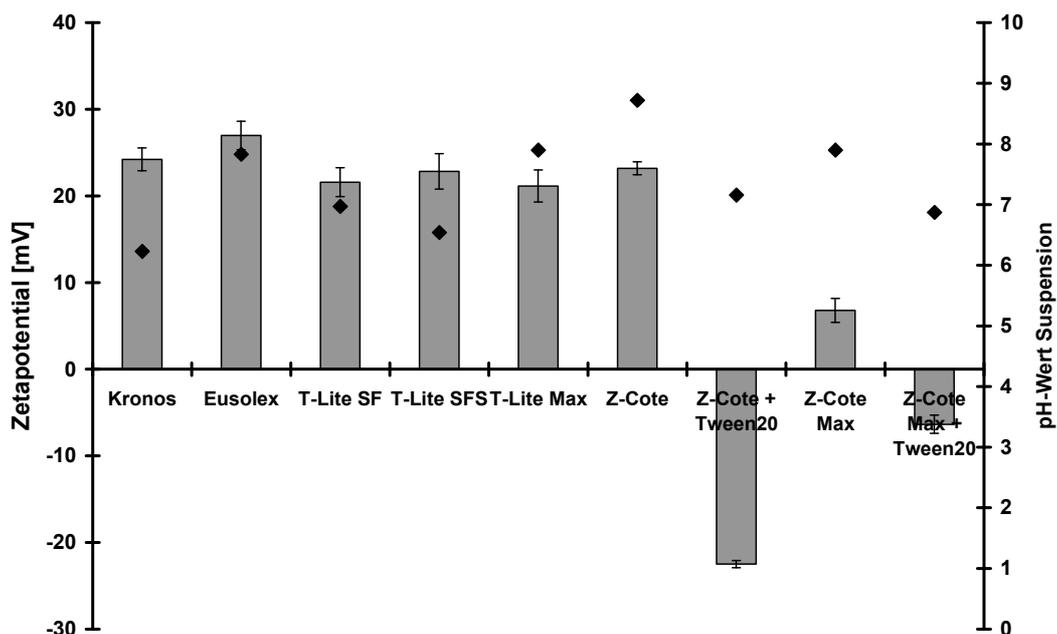


Abbildung 4-3: Zetapotential (Balken) und pH-Wert (Punkte) der Pigmentsuspension in Wasser ( $n = 3$ , Fehlerbalken = Standardabweichung)

Die pH-Werte der wässrigen Pigmentsuspensionen sind unterschiedlich, was sich mit der Basizität und Acidität der Pigmente sowie mit deren Oberflächenbeschichtung erklären lässt. Aufgrund des  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in der Beschichtung von T-Lite Max, T-Lite SF, T-Lite SF-S und Eusolex T-2000 reagieren diese basischer als unbeschichtetes Titandioxid (Kronos). Dies stimmt mit Beobachtungen über die Oberflächen-

eigenschaften von reinem Aluminiumoxid überein (Fairhurst 1997). Z-Cote (reines Zinkoxid) reagiert aufgrund fehlender Oberflächenbehandlung basisch. Diese Basizität wird durch eine Oberflächenbeschichtung mit Dimethoxydiphenylsilan/Triethoxycaprylsilan gesenkt (Z-Cote Max).

Das Zetapotential liegt für die untersuchten Pigmente im positiven Bereich und nimmt, abgesehen von Z-Cote Max, Werte zwischen 20 und 30 mV an. Für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen liegt das Zetapotential von Z-Cote Max mit  $\xi = 6$  mV bei einem zu geringen Wert. Aufgrund der geringen Benetzbarkeit in Wasser aggregieren Z-Cote Max Partikel in wässriger Suspension. Tween 20 wird daher als Netzmittel zugegeben. Erstaunlicherweise führt dies zu einer Umladung des Pigments, so dass das Zetapotential anstelle des vorherigen positiven Wertes einen negativen Wert annimmt. Vermutlich spielen dabei frei vorliegende Fettsäuren des Tween 20 (Laurinsäure) eine Rolle, die unspezifisch an die Oberfläche adsorbieren und somit zu einer äußeren Umladung des Pigments führen. Aufgrund der Anlagerung von Fettsäuren kann sich eine negative Überschussladung an der Oberfläche ausbilden. Zusätzlich hat auch das einfache Vorhandensein eines Tensids Einfluss auf das Zetapotential, da es spezifisch an die Pigmentoberfläche adsorbiert. Auch die Erniedrigung des pH-Wertes der Pigmentsuspension spricht für die Anwesenheit freier Fettsäuren. Diese Adsorption kann eine Veränderung des Doppelschichtaufbaus nach sich ziehen, so dass es zur Veränderung des Zetapotentials sowie des Isoelektrischen Punktes (IEP) kommt. Aufgrund der Verschiebung des IEPs liegt das Zetapotential bei dem entsprechenden pH-Wert der Pigmentsuspension mit dem umgekehrten Vorzeichen vor. Bei Z-Cote kann nach Zugabe von Tween 20 ebenfalls eine Verschiebung des IEP beobachtet werden, so dass man davon ausgehen kann, dass es sich nicht um einen Pigment-spezifischen Effekt handelt, sondern dass dieser durch das Netzmittel begründet wird. Von einer Abhängigkeit des Zetapotentials von der Konzentration nichtionischer Emulgatoren wurde in der Literatur berichtet (Schubert und Müller-Goymann 2005).

#### **4.1.3.2 pH-abhängige Bestimmung des Zetapotentials**

Das Zetapotential ist von mehreren Faktoren abhängig, u. a. von der Leitfähigkeit des Mediums (Konzentration und Salze), dem pH-Wert und der Konzentration der

Pigmente. Aus diesem Grund wird jeweils das pH-abhängige Zetapotential bestimmt (Abbildung 4-4 und 4-5) sowie die Ionenstärke des Mediums, die sich im Verlauf der Titration mit Zugabe von HCl bzw. NaOH verändert. Die Ionenstärke, die eine Aussage über die Konzentration und Ladung der Ionen in der Lösung trifft, beeinflusst die Dicke der Diffusionsschicht. Aufgrund der ansteigenden Ionenstärke während der Titration werden niedrigere Werte des Zetapotentials erhalten. Die Ionenstärke sollte so gering wie möglich sein.

Die Ionenstärke wird jeweils für die Titrationsen berechnet, um so den Einfluss der Elektrolyte während der Titration beobachten zu können. Sie berechnet sich nach Gleichung 4-1:

$$I = \frac{1}{2} \sum b_i \cdot z_i^2 \quad \text{Gleichung 4-1}$$

I: Ionenstärke [ $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ]

$b_i$ : Konzentration der Komponente i [ $\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ]

$z_i$ : Ladung der Komponente i

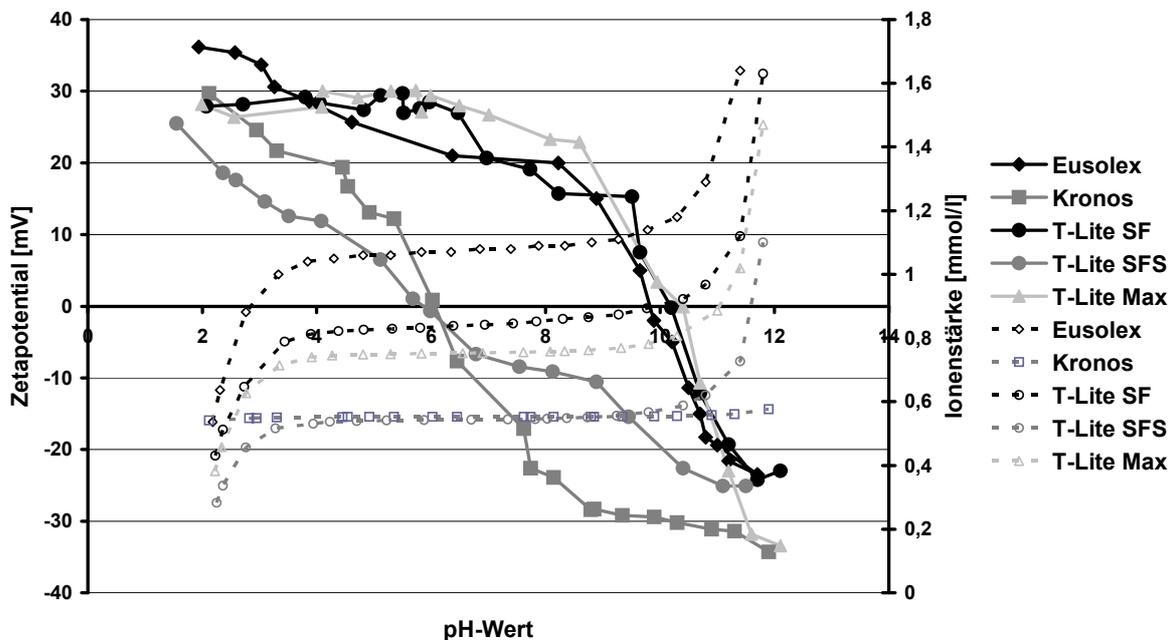


Abbildung 4-4: pH-abhängiges Zetapotential und Verlauf der Ionenstärke der (un-)beschichteten Titandioxide. Durchgezogene Linien stellen das Zetapotential und gestrichelte Linien stellen die Ionenstärke dar

Für die Stabilität der Zubereitungen ist es günstig, ein mittleres Zetapotential im neutralen pH-Bereich (pH 6 – 8) zu erhalten. Die pH-Werte der wässrigen Pigmentsuspensionen (Abbildung 4-3) liegen in diesem neutralen pH-Bereich, so dass auch die Emulsionen diese pH-Werte aufweisen (Binks et al. 2008).

Abbildung 4-4 zeigt den Kurvenverlauf für die pH-abhängige Zetapotential Titration der Titandioxide. Die Kurven von Kronos und T-Lite SF-S schneiden die x-Achse bei einem pH-Wert von ca. 6. Dieser Schnittpunkt mit der x-Achse ist der  $pH_{IEP}$ . An diesem Punkt findet die größte gegenseitige Anziehung der Pigmente statt, da das Zetapotential  $\xi = 0$  beträgt. Der Literaturwert für Titandioxide ist mit  $pH_{IEP} = 2 - 8,9$  angegeben, wobei der Mittelwert für die Kristallform Rutil bei  $pH_{IEP} = 5,5$  liegt (Kosmulski 2002). Eine Verschiebung des  $pH_{IEP}$  zu höheren pH-Werten ist bei T-Lite SF, T-Lite Max und Eusolex T-2000 zu sehen. Dies ist mit der Oberflächenbeschichtung zu erklären, die im Einklang mit Beobachtungen zu reinem  $Al_2O_3$  stehen (Fairhurst 1997). Weitere Beschichtungsmaterialien, die sich auf der Oberfläche von T-Lite SF, T-Lite Max und Eusolex T-2000 befinden, haben offensichtlich keinen Einfluss auf das Zetapotential. Lediglich die Oberflächenbeschichtung von T-Lite SF-S, die neben  $Al_2O_3$  auch Siliciumdioxid und ein Dimethicon/Methicon-Copolymer enthält, führt zu einem  $pH_{IEP}$ , das vergleichbar mit dem unbeschichteten Titandioxid (Kronos) ist. Der  $pH_{IEP}$  von T-Lite SF, T-Lite Max und Eusolex T-2000 liegt im Bereich um pH 10. Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass diese Pigmente Emulsionen besser stabilisieren können, da bei pH 6 – 8 das Zetapotential bei ca.  $\xi = 20$  mV liegt und somit die Pigmente eher dazu befähigt sind, eine dichte Feststoffschicht um die Tröpfchen auszubilden. Aufgrund der Erhöhung der Ionenstärke kommt es zu leichter Reduktion des Zetapotentials. Dies erklärt, warum in rein wässriger Pigmentsuspension das Zetapotential gegenüber der pH-abhängigen Zetapotentialmessung bei entsprechendem pH-Wert erhöht ist (vgl. Abbildung 4-3).

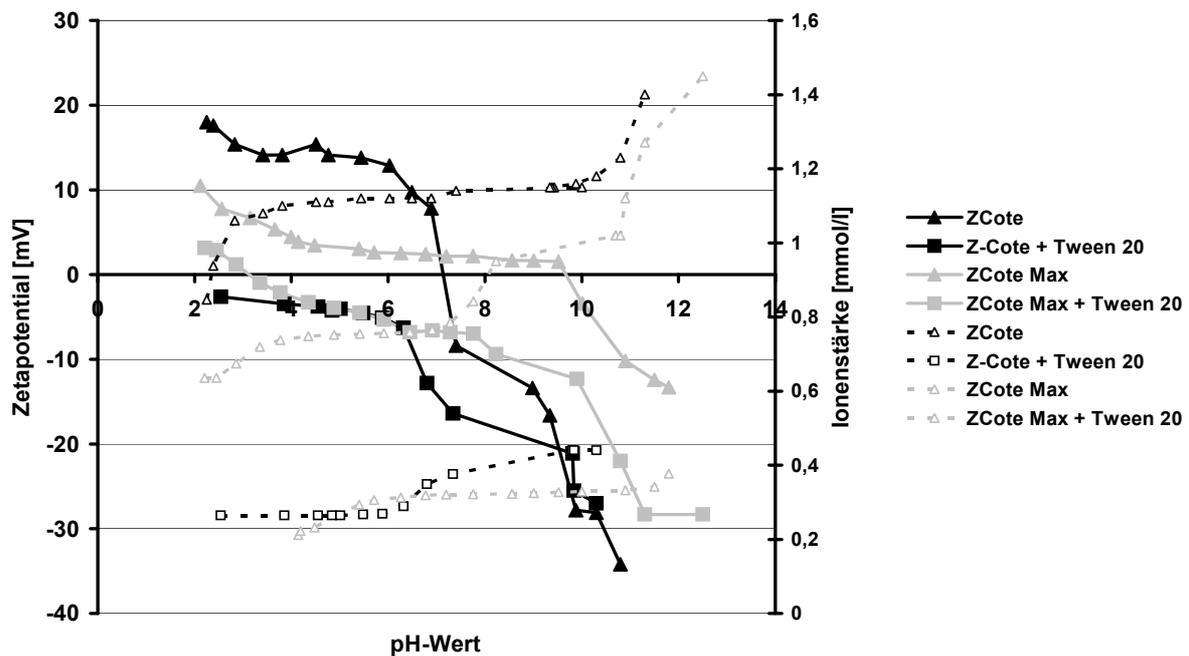


Abbildung 4-5: pH-abhängiges Zetapotential und Verlauf der Ionenstärke der (un-)beschichteten Zinkoxide mit und ohne Zusatz von Tween 20. Durchgezogene Linien stellen das Zetapotential und gestrichelte Linien stellen die Ionenstärke dar

Auch das Zetapotential der Zinkoxide zeigt in Abbildung 4-5 einen ähnlichen Verlauf, wie er bei den Titandioxiden zu beobachten war. Für das beschichtete Zinkoxid Z-Cote Max liegt der IEP bei einem pH-Wert von ca. 10, während das unbeschichtete Zinkoxid einen  $\text{pH}_{\text{IEP}} = 7,5$  aufweist. Dies entspricht ungefähr dem Literaturwert von  $\text{pH}_{\text{IEP}} = 9$  (Wang et al. 2002). Allerdings ist bei dem beschichteten Zinkoxid auch zu sehen, dass der Kurvenverlauf sehr flach ist. Im pH-Wert Bereich von 2 - 11 liegt das Zetapotential  $\xi < 10$  mV. Daraus kann man schließen, dass die Anziehungskräfte von Z-Cote Max im gesamten untersuchten pH-Bereich so stark sind, dass sich Aggregate bilden, die zu einer schlechten Emulsionsstabilität führen. Das unbeschichtete Zinkoxid hingegen hat ca. einen  $\text{pH}_{\text{IEP}} = 7$ , allerdings ist hier der Verlauf des Zetapotentials sehr steil. Das bedeutet, dass mit einer geringen Änderung des pH-Wertes das Zetapotential viel höhere Werte annimmt und somit gute Stabilisierungseigenschaften zu erwarten sind. Inwieweit die Lage des  $\text{pH}_{\text{IEP}}$  von Z-Cote Auswirkungen auf die Stabilität von Emulsionen hat, wird in den folgenden Stabilitätsuntersuchungen gezeigt. Die Lage könnte ein Problem darstellen, denn bei pH 7,5 aggregieren die Pigmente. Allerdings ist der Kurvenverlauf um den  $\text{pH}_{\text{IEP}}$  steil, so dass kleine Änderungen des pH-Wertes große Veränderungen des Zetapotentials

hervorrufen. Bei Z-Cote ist auch eine Differenz zu Zetapotential-Messung in wässriger Pigmentsuspension zu erkennen. Eine wässrige Suspension des Z-Cotes reagiert leicht basisch und weist ein hohes Zetapotential auf. Bei der pH-abhängigen Zetapotentialbestimmung ist das Zetapotential bei entsprechenden pH-Wert verringert. Dies lässt sich, wie bereits bei den Titandioxiden erwähnt, durch die während der Titration zugefügten Ionen erklären.

Entsprechend der Zetapotential-Bestimmung in wässriger Pigmentsuspension, wird auch bei der pH-abhängigen Titration von Z-Cote Max, Tween 20 als Netzmittel zugesetzt. Wie schon in Abbildung 4-3 gezeigt werden konnte, führt die Zugabe des Netzmittels zu einer Verschiebung des Zetapotentials zu negativen Werten. Die Titrationskurve ist parallel zu negativeren Werten verschoben, weist aber einen ähnlichen Verlauf auf. Der  $\text{pH}_{\text{IEP}}$  wird bei Zugabe von Tween 20 in den sauren pH-Bereich verschoben. Auch hier ist die Titrationskurve von Z-Cote Max wieder sehr flach und es wird ein niedriges Zetapotential erreicht. Eine Erniedrigung des Zetapotentials mit einer Umladung der Partikel konnte in anderen Arbeiten beobachtet werden. Es wurden die Oberflächeneigenschaften von Nanopartikeln in wässrigen Suspensionen in Anwesenheit von Natriumoleat untersucht (Xu et al. 2005). Eine Fettsäure kann offensichtlich an Nanopigmente adsorbieren und die Oberflächeneigenschaften nach außen deutlich verändern. Unterstützt wird diese Theorie durch die Annäherung des Zetapotentials an  $\xi = 0$ , wenn der pH-Wert sich dem  $\text{pK}_s$ -Wert der Fettsäure nähert. Der  $\text{pK}_s$ -Wert von Fettsäuren liegt bei pH 4,5 - 5. Das Zetapotential nähert sich  $\xi = 0$  ab pH < 6.

Neben der Anlagerung von freien Fettsäuren an die Oberfläche, die diese Potentialverschiebung erklären kann, spielt hier auch die deutliche Verkleinerung der Pigmentgröße eine Rolle (vgl. Kapitel 4.1.2). Kleinere Pigmente haben insgesamt eine größere Oberfläche. Dies geht mit der Vergrößerung der Oberflächenladung einher, die einen Einfluss auf das Zetapotential hat.

Aufgrund der Ergebnisse der Zetapotentialbestimmung, lassen sich auch die Pigmentgrößen erklären. Kronos und T-Lite SF-S weisen ein relativ niedriges Zetapotential im Vergleich zu T-Lite SF, T-Lite Max und Eusolex T-2000 auf (Abbildung 4-3 und 4-4). Dadurch kommt es zur stärkeren Aggregation von Kronos

und T-Lite SF-S im neutralen pH-Bereich, so dass die Partikelgrößen, die in wässrigen Suspensionen vermessen werden (Abbildung 4-2), höher sind, als von den Pigmenten, die ein höheres Zetapotential aufweisen.

Die Ionenstärke zeigt im pH-Bereich von 4 – 10 einen konstant niedrigen Wert. Nur bei der Titration zu höheren pH-Werten nimmt die Ionenstärke relativ stark zu, so dass für  $\text{pH} > 10$  zu niedrige Werte erhalten werden. Da der pH-Wert der Zubereitungen im neutralen pH-Wert liegt, spielt das Zetapotential für  $\text{pH} > 10$  keine Rolle.

#### **4.1.4 Benetzbarkeit und Kontaktwinkel**

Die Benetzbarkeit von Nanopigmenten ist von entscheidender Bedeutung für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen und daraus resultierend auch für die Stabilität der Granulate. Die Benetzung eines Festkörpers lässt sich durch den Kontaktwinkel  $\theta$  beschreiben, den eine Flüssigkeit mit der Feststoffoberfläche bildet. Anhand des Kontaktwinkels lassen sich Aussagen über die Benetzung der Pigmente mit einer flüssigen Phase machen. Die Benetzung ist ein weiterer wichtiger Parameter für die Vorhersage der Stabilität, da sowohl bei unzureichender Benetzung als auch bei Spreitung die Tröpfchen nicht von einer stabilisierenden Feststoffschicht umgeben sind.

Wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, ist die Bestimmung eines absoluten Kontaktwinkels bei Nanopigmenten nach heutigem Stand der Technik im Labor nur schwer möglich. Um die Kontaktwinkel der in dieser Arbeit verwendeten Nanopigmente dennoch charakterisieren und miteinander vergleichen zu können, werden die Messungen mit einer „modifizierten Wilhelmy-Plattenmethode“ durchgeführt.

Für die Messung der Kontaktwinkel sind die Abmessungen eines Klebestreifens, der mit Pigmenten beklebt wird, nötig. Die Abmessungen eines mit Pigmenten beklebten Klebestreifens kann nicht berechnet werden, sondern wird experimentell durch seine benetzbare Länge bestimmt (Abbildung 4-6), da anhaftende Pigmente die Oberfläche und damit auch die benetzbare Länge vergrößern. Ein Überschuss an Pigmenten wird am Klebestreifen fixiert und nicht anhaftende Anteile mit Hilfe von Pressluft entfernt. Nach Angaben der Firma Krüss wird als Messflüssigkeit n-Hexan

verwendet, da es mit  $\sigma = 18,4 \text{ mN/m}$  eine sehr geringe Oberflächenspannung hat und es so zu einer nahezu vollständigen Benetzung der „modifizierten Platte“ kommt.

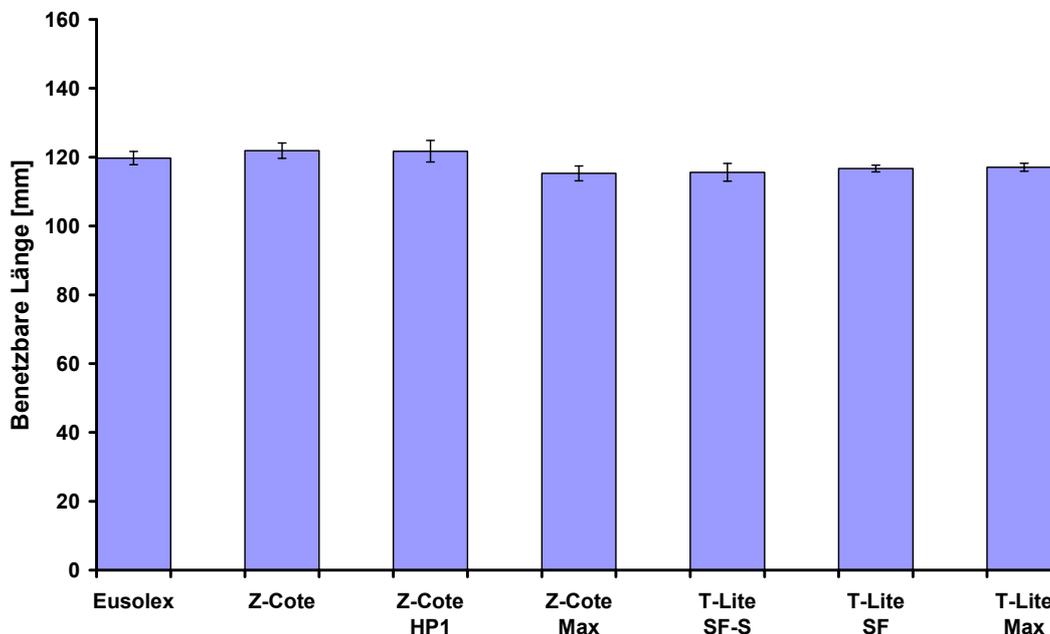


Abbildung 4-6: Benetzbare Länge der „modifizierten Platte“ in Abhängigkeit der einzelnen Pigmente ( $n = 3$ , Fehlerbalken = Standardabweichung)

Für weitere Versuche mit dieser Methode wird der Mittelwert der benetzbaren Länge der einzelnen Pigmente herangezogen, der 118 mm beträgt. Die geometrische Länge der Platte beträgt 100 mm, diese ist allerdings durch die anhaftenden Pigmente vergrößert. Die Standardabweichung beträgt zwischen 0,98 mm und 3,14 mm, was für diese Art der Messung sehr zufriedenstellend ist.

Die in Kapitel 3.1.1 und 3.1.2 beschriebenen beschichteten und unbeschichteten Titandioxide und Zinkoxide werden auf ihre Benetzungseigenschaften untersucht, indem der scheinbare Kontaktwinkel ermittelt wird. Aufgrund unterschiedlicher anorganischer und organischer Beschichtungssubstanzen sind Unterschiede in der Oberflächenhydrophobizität zu erwarten, was sich in höheren Kontaktwinkeln widerspiegelt. Der Zusammenhang zwischen der Oberflächenbeschichtung und dem scheinbaren Kontaktwinkel wird in Tabelle 4-2 wiedergegeben. Es werden jeweils fünf Messungen für jedes Pigment durchgeführt. Vor jeder Messung wird die „modifizierte Platte“ neu präpariert. Die gemessenen Werte sind gut reproduzierbar, was sich in einer Standardabweichung von maximal 7 % ausdrückt.

Tabelle 4-2: Scheinbarer Kontaktwinkel der einzelnen Pigmente gegen Wasser, die aus unbeschichtetem und beschichtetem Titandioxid und Zinkoxid bestehen (n = 5)

Pigment	Pigmentart	Beschichtung	weitere Beschichtung	Scheinbarer Kontaktwinkel [°]
Kronos	Titandioxid	---	---	105° ± 7°
Eusolex T-2000	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Simethicon	128° ± 3°
T-Lite SF	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dimethicon/ Methicon- Copolymer	139° ± 3°
T-Lite SF-S	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dimethicon/ Methicon- Copolymer, SiO <sub>2</sub>	141° ± 4°
T-Lite Max	Titandioxid	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dimethyl- diphenylsilan/ Triethoxy- caprylsilan, SiO <sub>2</sub>	145° ± 3°
Z-Cote	Zinkoxid	---	---	98° ± 4°
Z-Cote Max	Zinkoxid	---	Diphenylcapryl- methicon	150° ± 7°
Z-Cote HP1	Zinkoxid	---	Triethoxy- caprylsilan	151° ± 4°

Die anorganischen und organischen Beschichtungsmaterialien führen zu Veränderungen der Oberflächenhydrophobizität, was sich in der Erhöhung des Kontaktwinkels gegenüber unbeschichteten Pigmenten widerspiegelt. Unbeschichtetes Titandioxid weist aus diesem Grund den geringsten Kontaktwinkel auf. In Abhängigkeit von der Beschichtung werden die Pigmente weniger mit Wasser benetzt, so dass beschichtete Pigmente über einen höheren Kontaktwinkel verfügen.

Die beschichteten Titandioxide enthalten alle Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in ihrer Oberflächenbeschichtung, welches für sich alleine zu einer Erhöhung der Oberflächenhydrophilie im Vergleich zu einem unbeschichteten Titandioxid führt (Fairhurst 1997). Allerdings enthalten die Titandioxide in ihrem Beschichtungsmaterial neben Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> noch weitere organische bzw. anorganische Substanzen, die den scheinbaren Kontaktwinkel insgesamt erhöhen. Durch Zugabe von Simethicon neben Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in der Oberflächenbeschichtung wird der scheinbare Kontaktwinkel von Eusolex T-2000 nur geringfügig gegenüber

unbeschichtetem Titandioxid erhöht. Einen höheren scheinbaren Kontaktwinkel erhält man bei der Verwendung von T-Lite SF oder T-Lite SF-S, die neben  $\text{Al}_2\text{O}_3$  auch ein Dimethicon/Methicon-Copolymer enthalten. Das in dem Beschichtungsmaterial von T-Lite SF-S enthaltene Siliciumdioxid hat nur einen geringen Einfluss auf den Kontaktwinkel. Der Kontaktwinkel von T-Lite SF-S ist um  $2^\circ$  gegenüber T-Lite SF erhöht. Auch der scheinbare Kontaktwinkel von T-Lite Max, das mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Dimethyldiphenylsilan/Triethoxycaprylsilan und Siliciumdioxid beschichtet ist, unterscheidet sich nur geringfügig von T-Lite SF und T-Lite SF-S, woraus man schließen kann, dass Dimethyldiphenylsilan/Triethoxycaprylsilan für die höhere Oberflächenhydrophobizität verantwortlich ist.

Die beschichteten Zinkoxiden weisen eine deutlich erhöhte Oberflächenhydrophobizität im Vergleich zu unbeschichteten Zinkoxid (Z-Cote) auf. Das mit Diphenylcaprylmethicon beschichtete Z-Cote Max und das mit Triethoxycaprylsilan beschichtete Z-Cote HP1 weisen den höchsten Kontaktwinkel aller untersuchten Pigmente auf. Diese Pigmente haben ausschließlich eine organische Beschichtung, was zu dem relativ starken Anstieg der Hydrophobizität führt. Dies konnte auch in früheren Arbeiten gezeigt werden (Stiller 2003).

Neben der Abhängigkeit des Kontaktwinkels von der Oberflächenbeschichtung werden auch die scheinbaren Kontaktwinkel von Pigmentmischungen untersucht. Pigmente mit einem höheren Kontaktwinkel werden in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen mit einem hydrophilen Pigment gemischt. Als hydrophile Komponente dienen unbeschichtetes Titandioxid (Kronos) und unbeschichtetes Zinkoxid (Z-Cote). Die scheinbaren Kontaktwinkel dieser Pigmentmischungen sind in der Abbildung 4-7 und 4-8 dargestellt.

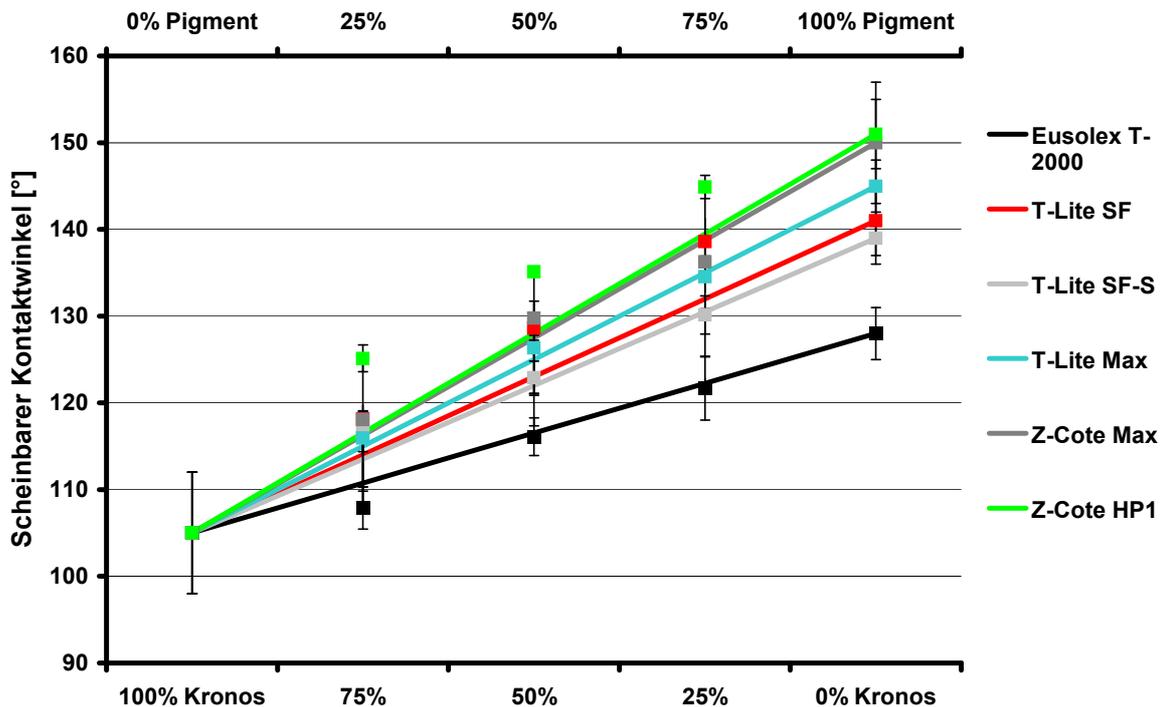


Abbildung 4-7: scheinbarer Kontaktwinkel der einzelnen Pigmente sowie deren binären Pigmentmischungen mit unbeschichtetem Titandioxid (Kronos) in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen gegen Wasser bei 20 °C ( $n = 5$ , Fehlerbalken = SD)

Abbildung 4-7 zeigt die scheinbaren Kontaktwinkel von Pigmenten, die in unterschiedlichen Verhältnissen mit unbeschichtetem Titandioxid (Kronos) (3+1, 1+1 und 1+3) gemischt wurden.

Abbildung 4-8 zeigt die scheinbaren Kontaktwinkel von Pigmenten, die in unterschiedlichen Verhältnissen mit unbeschichtetem Zinkoxid (Z-Cote) (3+1, 1+1 und 1+3) gemischt wurden. Die Standardabweichungen der Kontaktwinkelmessungen betragen zwischen  $\theta \pm 0,3^\circ$  und  $\theta \pm 4,4^\circ$ , so dass Kontaktwinkelmessung geringere Abweichungen als die Messung der Einzelpigmente (SD bis  $\theta \pm 7^\circ$ ) aufweist.

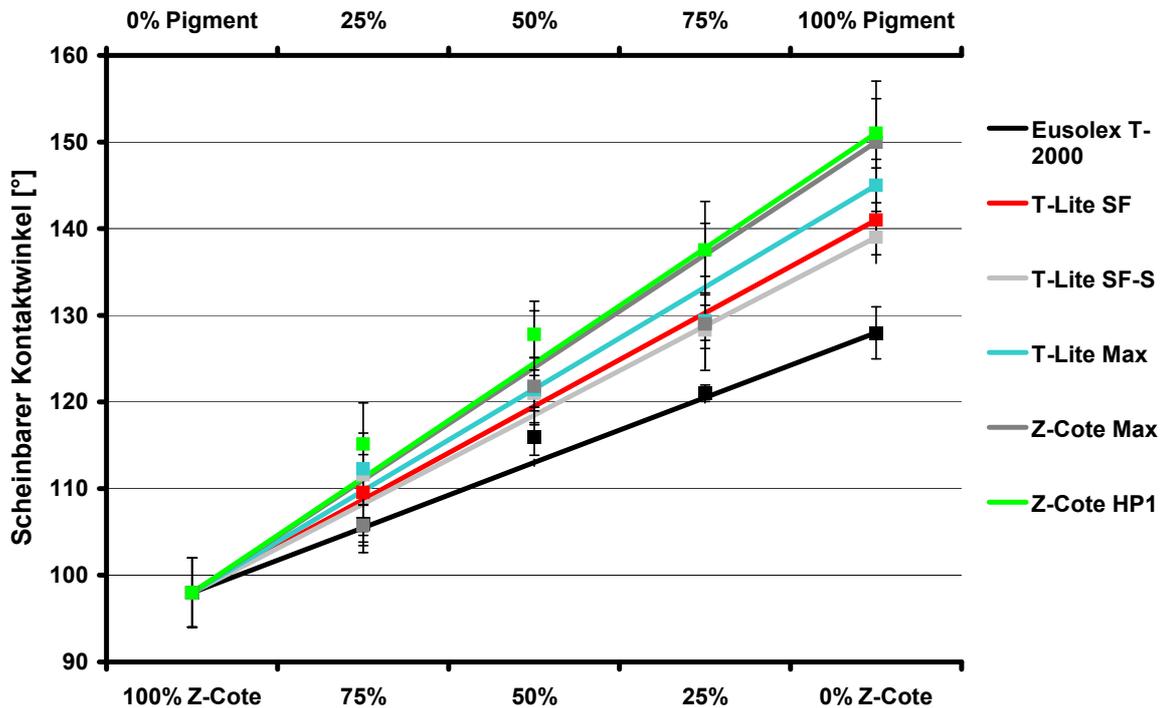


Abbildung 4-8: scheinbarer Kontaktwinkel der einzelnen Pigmente sowie deren binären Pigmentmischungen mit unbeschichtetem Zinkoxid (Z-Cote) in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen gegen Wasser bei 20 °C ( $n = 5$ , Fehlerbalken = SD)

Die Abbildung 4-7 und 4-8 zeigen, dass bei der Mischung von einem hydrophilen Pigment (geringerer Kontaktwinkel) mit einem beschichteten, hydrophoberen Pigment (höherer Kontaktwinkel), der scheinbare Kontaktwinkel der Mischung entsprechend dem Anteil an hydrophoberem Pigment ansteigt. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Mischungsverhältnis und dem scheinbaren Kontaktwinkel wird beobachtet. Der scheinbare Kontaktwinkel einer Mischung zweier Pigmente lässt sich also berechnen und einstellen. Dieser Zusammenhang kann sowohl für Titandioxide als auch für Zinkoxide gezeigt werden.

Die theoretisch berechneten Kontaktwinkel stimmen gut mit den tatsächlich gemessenen Werten überein, was sich an der linearen Trendlinie erkennen lässt. Dies untermauert die These, dass sich der Kontaktwinkel für Feststoffe analog dem HLB-Wert für Tenside verhält (Binks 2002). Auch in dem HLB-Wert-System gibt es eine sog. „Additivität der HLB-Werte“. Dies bedeutet, dass aus dem Mischen zweier Tenside mit einem bekannten HLB-Wert in einem bestimmten Verhältnis ein neuer

HLB-Wert entsprechend des Mischungsverhältnisses resultiert. Die Zuverlässigkeit dieser Aussage wird über die Bestimmtheitsmaße in Tabelle 4-3 verifiziert.

*Tabelle 4-3: Geradengleichung und Bestimmtheitsmaß der Kontaktwinkelmessungen der Abhängigkeit von den Pigmentmischungen*

Pigmentmischung	Geradengleichung	Bestimmtheitsmaß $r^2$
Kronos + Eusolex T-2000	$y = 6,1777x + 96,793$	0,961
Kronos + T-Lite SF-S	$y = 8,1435x + 98,322$	0,9893
Kronos + T-Lite SF	$y = 9,2459x + 98,545$	0,957
Kronos + T-Lite Max	$y = 9,8633x + 95,777$	0,9979
Kronos + Z-Cote HP1	$y = 11,178x + 98,7$	0,9513
Kronos + Z-Cote Max	$y = 10,817x + 95,373$	0,9896
Z-Cote + Z-Cote HP1	$y = 12,838x + 87,394$	0,9911
Z-Cote + Z-Cote Max	$y = 12,725x + 82,739$	0,9714
Z-Cote + Eusolex T-2000	$y = 7,5x + 91,3$	0,9889
Z-Cote + T-Lite SF-S	$y = 9,8704x + 89,97$	0,9894
Z-Cote + T-Lite SF	$y = 10,556x + 88,149$	0,996
Z-Cote + T-Lite Max	$y = 11,11x + 87,885$	0,9865

Die Geradengleichungen gelten für die tatsächlich gemessenen Kontaktwinkel der Pigmentmischungen. Ein Vergleich der Bestimmtheitsmaße  $r^2$  der Geradengleichungen in Tabelle 4-3 zeigt, dass es sich tatsächlich um einen linearen Zusammenhang handelt. Die Bestimmtheitsmaße variieren zwischen  $r^2 = 0,9513$  und  $r^2 = 0,9979$ . Das ist ein zufriedenstellendes Resultat für diese Art der Messung. Die den HLB-Werten entsprechende Additivität der Kontaktwinkel kann hiermit also bestätigt werden.

#### 4.1.5 Phasenumschlagspunkt

Der Phasenumschlagspunkt ist das Phasenölvolumen, das zugegeben wird, bis sich die Phasenlage der Emulsion ändert. Ausgegangen wird von einer O/W-Emulsion mit geringem Ölanteil als innere Phase. Das Phasenölvolumen wird so lange erhöht, bis eine W/O-Emulsion erhalten wird, also die Phasenlage umgeschlagen ist. Dieser Punkt wird über die Leitfähigkeit bestimmt, die nur messbar ist, wenn Wasser sich in der äußeren Phase befindet. Zu einer Verstärkung der Leitfähigkeit wird Kaliumchlorid hinzugefügt. Mit Hilfe des Phasenumschlagspunktes lassen sich Aussagen über das Aufnahmevermögen von Öl als innere Phase in einer Emulsion in Abhängigkeit von den stabilisierenden Pigmenten und Pigmentmischungen treffen. Über diesen Parameter kann die Emulsionsstabilität in Abhängigkeit von dem Phasenölvolumen abgeschätzt werden.

Untersucht werden die Phasenumschlagspunkte in Abhängigkeit von den nachgewiesenen Kontaktwinkeln der verwendeten Pigmente und Pigmentmischungen. Dabei wird der Umschlagspunkt von O/W-Emulsionen zu W/O-Emulsionen ermittelt, sowie dessen Abhängigkeit von dem HPMC-Zusatz. Es werden sämtliche Pigmente verwendet und die Pigmentmischungen entsprechend Kapitel 4.1.4 eingesetzt.

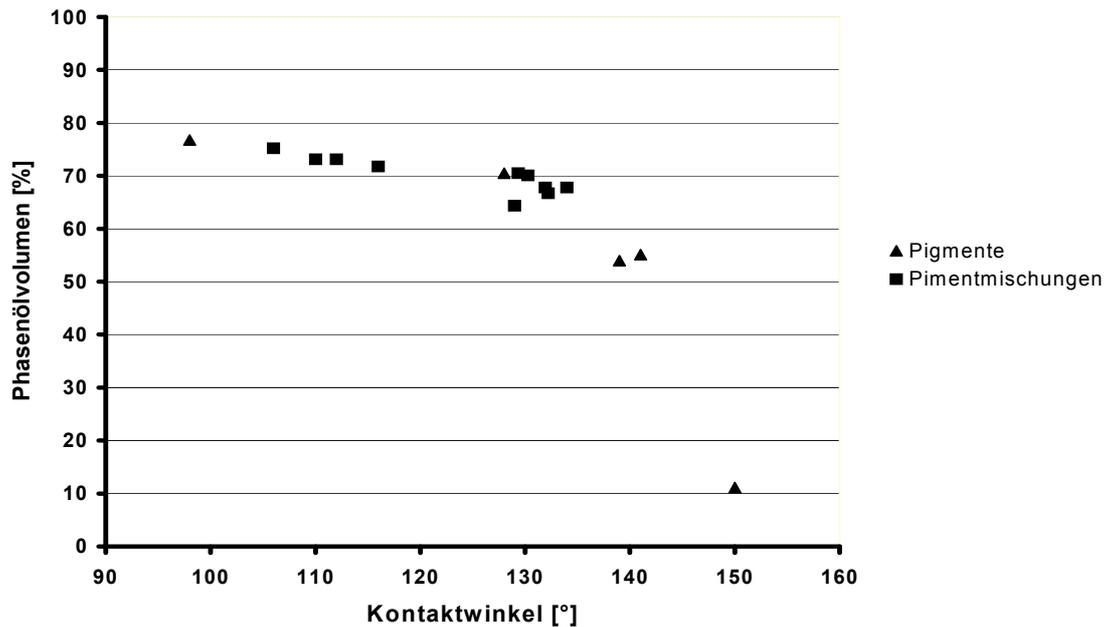


Abbildung 4-9: Phasenumschlagpunkt der Pigmente sowie deren Pigmentmischungen in Abhängigkeit von deren Kontaktwinkel. Der Phasenumschlagpunkt wird in Anwesenheit von Wasser bestimmt

Abbildung 4-9 zeigt den Phasenumschlagpunkt von Pigmenten und Pigmentmischungen in Wasser-Öl-Mischungen. Je größer der Kontaktwinkel eines Pigmentes ist, desto weniger Phasenölvolumen ist nötig, um die Phasenlage von O/W zu W/O zu verändern. Bei sehr hydrophilen Pigmenten ist ein hohes Phasenölvolumen nötig um die Phasenumkehr hervorzurufen. Es kann gezeigt werden, dass sich O/W-Pickering-Emulsionen besser stabilisieren lassen, wenn die Feststoffe einen geringen Kontaktwinkel haben. Stabilisieren hydrophile Pigmente diese Emulsionen, ist es möglich, einen hohen Ölanteil in die Zubereitung einzuarbeiten, ohne dass sich der Emulsionstyp ändert. Ein Unterschied zwischen Pigmenten und Pigmentmischungen ist nicht zu beobachten. Pigmentmischungen können bei gleichem Kontaktwinkel Emulsionen mit gleichem Ölvolumen stabilisieren wie einzelne Pigmente.

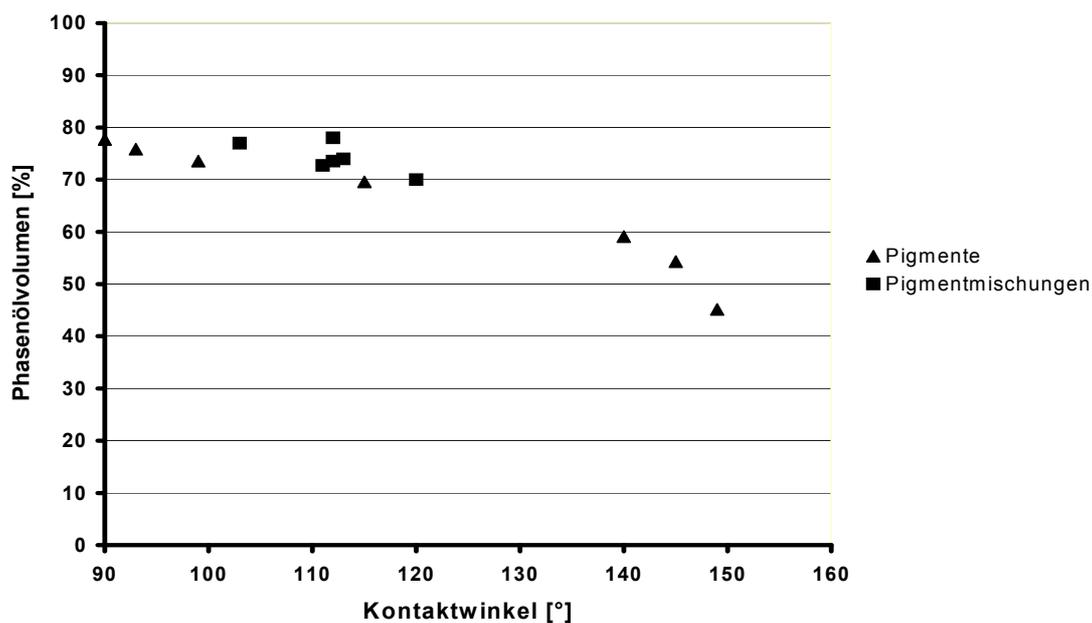


Abbildung 4-10: Phasenumschlagpunkt der Pigmente sowie deren Pigmentmischungen in Abhängigkeit von deren Kontaktwinkel. Der Phasenumschlagpunkt wird in Anwesenheit von wässriger HPMC-Lösung bestimmt

Abbildung 4-10 zeigt den Verlauf des Phasenumschlagpunktes in Abhängigkeit vom Kontaktwinkel bei Mischungen aus wässriger HPMC-Lösung und Öl. HPMC-haltige Zubereitungen ergeben einen ähnlichen Verlauf wie HPMC-freie Zubereitungen. Für höhere Kontaktwinkel ist der Phasenumschlagpunkt gegenüber wässrigen Emulsionen leicht erhöht. Ein Unterschied zwischen Pigmenten und deren Mischungen ist auch hier nicht zu beobachten.

Aufgrund der Anwesenheit von HPMC, das als hydrophiler Polymeremulgator zu den O/W-Emulgatoren zählt, kann mehr Ölanteil in die Emulsionen eingearbeitet werden, ohne dass sich die Phasenlage ändert. Bei hydrophoben Pigmenten findet also eine zusätzliche Stabilisierung von O/W-Emulsionen durch HPMC statt. Dies gilt allerdings nicht für hydrophile Pigmente. Der Phasenumschlagpunkt liegt im gleichen Bereich wie bei wässrigen Emulsionen. Entsprechend stabilisiert HPMC Pickering-Emulsionen mit hydrophilen Pigmenten nicht zusätzlich. Ein genauerer Einblick in den Einfluss von HPMC auf die Emulsionen wird in Kapitel 4.2.2 gegeben.

#### **4.1.6 Zusammenfassung der physiko-chemische Charakterisierung nanopartikulärer Titandioxide und Zinkoxide**

Betrachtet man die Ergebnisse der physiko-chemischen Charakterisierung der untersuchten Nanopigmente, so sind Unterschiede zwischen den Eigenschaften der Pigmente zu erkennen, aufgrund derer sich eine gute bzw. mäßige Eignung als Stabilisator für Pickering-Emulsionen ableiten lässt. Feststoffe erniedrigen im Gegensatz zu herkömmlichen Emulgatoren die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten nicht (Binks 2002). Es sind also andere Eigenschaften der Nanopigmente wichtig, um Vorhersagen über die Stabilität von Pickering-Emulsionen treffen zu können. Eine wichtige Eigenschaft für die Stabilität von Pickering-Emulsionen ist die Benetzbarkeit der Pigmente, die durch den Kontaktwinkel, den ein Feststoff mit der Wasserphase bildet, charakterisiert wird (Paunov et al. 2002; Ashby et al. 2004). Aufgrund unterschiedlicher Oberflächenbeschichtungen ändert sich die Benetzung der Pigmente mit Wasser. Es kann gezeigt werden, dass durch die Oberflächenbeschichtung mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  die Hydrophilie erhöht wird und dass durch den weiteren Zusatz von organischen Beschichtungsmaterialien die Oberflächenhydrophobizität zunimmt. In vorherigen Arbeiten wurden sehr stabile Emulsionen mit Eusolex T-2000 hergestellt, das einen Kontaktwinkel von  $\theta = 128^\circ$  aufweist (Stiller 2003). Es liegt also die Vermutung nahe, dass auch andere Pigmente mit einem ähnlichen Kontaktwinkel gute Stabilisatoren für Pickering-Emulsionen sind, wie z. B. Z-Cote oder T-Lite SF. Über Stabilitätsuntersuchungen von Emulsionen werden diese Pigmente in den folgenden Kapiteln genauer untersucht. Des Weiteren wird festgestellt, dass sich bei der Mischung zweier Pigmente die Kontaktwinkel additiv verhalten. Das bedeutet, dass mit Hilfe einer Mischung von Pigmenten mit unterschiedlichen Kontaktwinkeln gezielt ein neuer Kontaktwinkel eingestellt werden kann. Diese Pigmentmischungen können vergleichbare Phasenölvolumina in wässrigen oder HPMC-haltigen Emulsionen stabilisieren.

Neben der Benetzbarkeit sind auch die Pigmentgröße und Kenntnisse über das Zetapotential wichtig, um Vorhersagen über die Stabilität machen zu können. Je kleiner ein Pigment ist, desto besser kann es Pickering-Emulsionen stabilisieren (Simovic und Prestidge 2004). Insbesondere Eusolex T-2000, T-Lite SF und T-Lite Max weisen geringe Pigmentgrößen auf. Das Zetapotential sollte bei dem

jeweiligen pH-Wert der Emulsion einen mittleren Wert von ca.  $\xi = 20$  mV annehmen, so dass weder zu starke Abstoßungskräfte noch zu starke Anziehungskräfte resultieren (Binks und Lumsdon 2001, Yang et al. 2007). Dies gilt für Z-Cote, Eusolex T-2000, T-Lite SF und T-Lite Max.

Betrachtet man alle Parameter zusammen, scheinen besonders Eusolex T-2000 und T-Lite SF geeignete Stabilisatoren für Pickering-Emulsionen zu sein. Anhand der physiko-chemischen Charakterisierung kann vermutet werden, dass auch Z-Cote und T-Lite Max sich gut an der Phasengrenzfläche anlagern. Die bisher gewonnenen Daten deuten darauf hin, dass die beschichteten Zinkoxide, T-Lite SF-S und Kronos O/W-Pickering-Emulsionen nicht ausreichend stabilisieren können. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, ob sich die Ergebnisse der physiko-chemischen Charakterisierung auf die Emulsionsstabilität übertragen lassen.

## 4.2 Emulsionsstabilisierung mit Nanopigmenten

Ziel dieser Untersuchung ist es, den Einfluss verschiedener Parameter auf O/W-Pickering-Emulsionen zu untersuchen. Die Emulsionen werden mit unterschiedlichen Pigmenten und Pigmentmischungen stabilisiert. An dieser Stelle ist es wichtig, den Einfluss der Pigmente und Pigmentmischungen vor allem auf die Stabilität der Zubereitungen zu ermitteln. Für die spätere Granulation soll HPMC als Bindemittel zugesetzt werden. Aufgrund der Grenzflächenaktivität und der Viskositätserhöhung sind Auswirkungen auf die Emulsionseigenschaften zu erwarten, die es zu überprüfen gilt. Die Emulsionen sind wie in Tabelle 4-4 angegeben, zusammengesetzt.

*Tabelle 4-4: Zusammensetzung der unterschiedlichen Pickering-Emulsionen*

	12,5 % Ölphase	15,0 % Ölphase	20,0 % Ölphase
Öl	12,5 %	15,0 %	20,0 %
Pigment	1,875 %	2,25 %	3,0 %
Wasser, bzw. 5 %ige wässrige HPMC-Lösung	85,625 %	82,75 %	77 %

### 4.2.1 Stabilität der Pickering-Emulsionen

Emulsionen stellen thermodynamisch instabile Systeme dar. Ein wichtiger, qualitätsbestimmender Faktor ist daher eine ausreichend hohe kinetische Lagerstabilität. Um diese zu überprüfen, werden die Pickering-Emulsionen mit den verschiedenen Nanopigmenten bei unterschiedlichen Temperaturen und Bedingungen gelagert. In bestimmten Zeitabständen wird die Tröpfchengrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie bestimmt und so der stabilisierende Effekt der Pigmente bewertet.

#### 4.2.1.1 Lagerung unter isothermen Bedingungen

Abbildung 4-11 zeigt einen Vergleich der Tröpfchengrößenverteilung titandioxid- und zinkoxid-stabilisierter Emulsionen während halbjährlicher Lagerung. Die Emulsionen werden bei 40 °C gelagert, um Stressbedingungen zu schaffen. Dies führt zu schneller erkennbaren Unterschieden als die Lagerung bei Raumtemperatur. Alle verwendeten Pigmente bilden O/W-Emulsionen aus, da sie zum einen entsprechend niedrigen Kontaktwinkel haben und der Ölanteil 20 % beträgt.

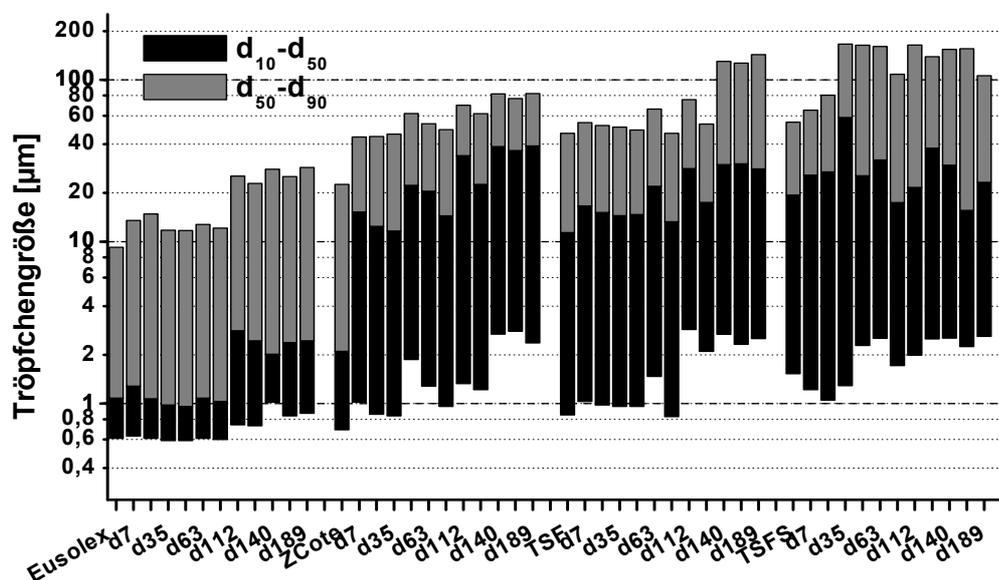


Abbildung 4-11: Tröpfchengrößenverteilung der Emulsionen, die bei 40 °C gelagert wurden. Die Emulsionen sind mit einzelnen Pigmenten stabilisiert. Lagerung bei 40 °C

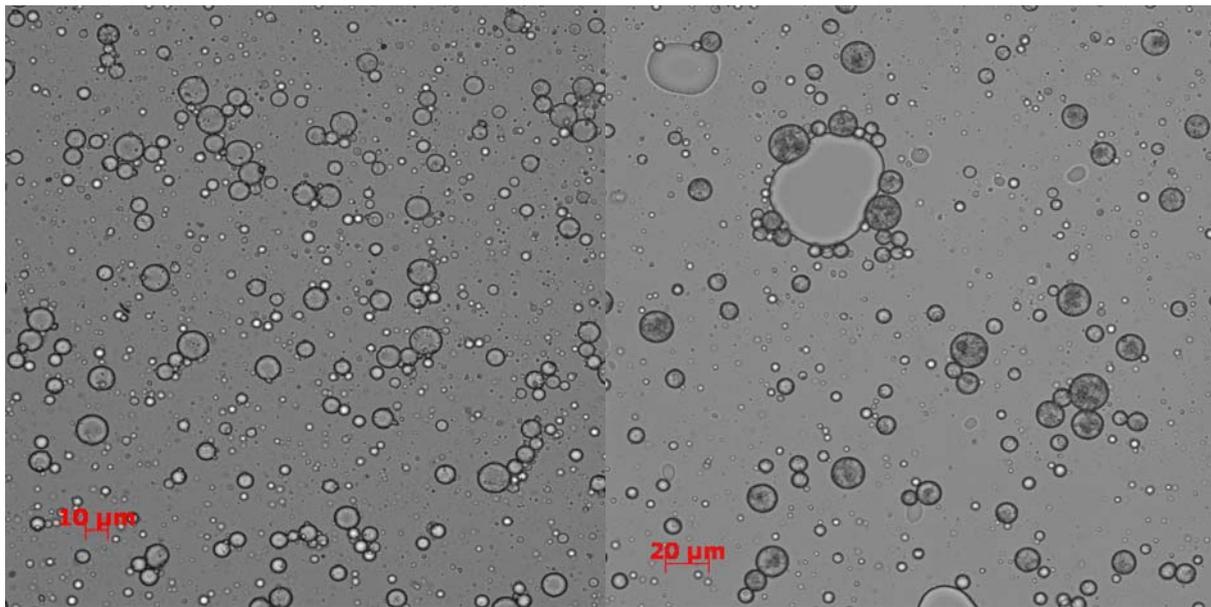


Abbildung 4-12: Lichtmikroskopische Aufnahme von Eusolex T-2000 (links) und T-Lite SF (rechts) nach 112-tägiger Lagerung bei 40 °C

Pickering-Emulsionen, die mit Eusolex T-2000 stabilisiert werden, weisen relativ geringe Tröpfchengrößen im Vergleich zu den anderen untersuchten Pigmenten auf. Dennoch ist bei Eusolex T-2000 genau wie bei Z-Cote, T-Lite SF und T-Lite SF-S eine Zunahme der Tröpfchengröße über den Untersuchungszeitraum zu erkennen. Dabei verändern sich sowohl die d10- als auch die d50- und d90-Werte aufgrund von Koaleszenz der Tröpfchen. Anhand von Abbildung 4-11 lässt sich zeigen, dass Eusolex T-2000 die stabilsten Emulsionen ausbildet, da es die geringste Tröpfchengröße und das geringste Tröpfchenwachstum aufweist, gefolgt von Z-Cote und T-Lite SF, während durch T-Lite SF-S stabilisierte Emulsionen bereits zu Beginn relativ große Tröpfchen aufweisen, die im während der Lagerung weiter koaleszieren. Die lichtmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 4-12 verifizieren diese Messergebnisse. Während die Aufnahmen der Eusolex T-2000 stabilisierten Emulsionen eine gleichmäßige Tröpfchengrößenverteilung aufweisen, ist bei den mit T-Lite SF stabilisierten Emulsionen eine breitere Tröpfchengrößenverteilung zu sehen. Ebenfalls sichtbar sind koaleszierte Tröpfchen. Die Instabilität dieser Emulsion sowie der mit T-Lite SF-S stabilisierten Emulsion ist auch in den schwankenden d50-Werten der Abbildung 4-11 sichtbar.

#### 4.2.1.2 Lagerung bei - 5 °C und + 40 °C im periodischen Wechsel

Zusätzlich zur isothermen Lagerung bei 40 °C werden die Emulsionen zwischen - 5 °C und + 40 °C in einem zwölfstündigen Wechsel über einen Zeitraum von drei Wochen gelagert. Ziel dieser Lagerungsbedingungen ist es die Emulsionen einem beschleunigten Stabilitätstest zu unterziehen.

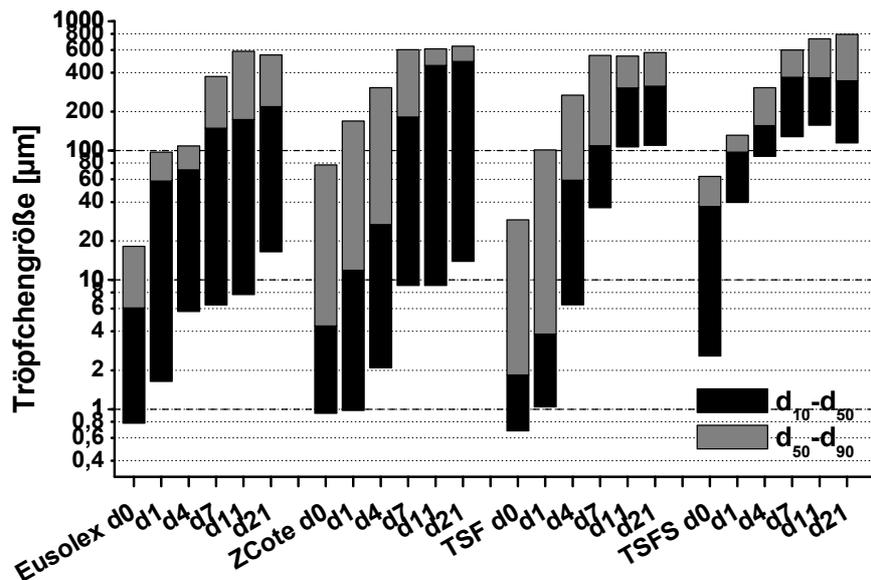


Abbildung 4-13: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen, die mit einzelnen Pigmenten stabilisiert wurden. Lagerung im Schaukelschrank (periodischer Wechsel -5 °C - + 40 °C)

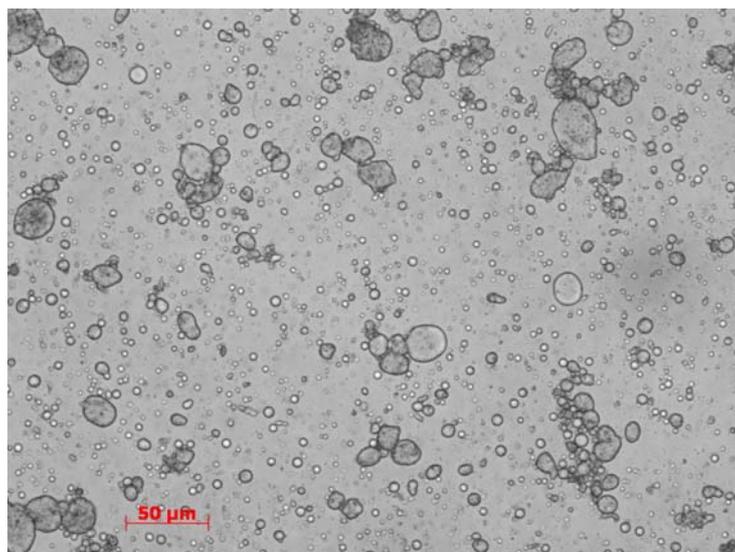


Abbildung 4-14: Lichtmikroskopische Aufnahme von Eusolex T-2000 nach eintägiger Lagerung im Schaukelschrank

Abbildung 4-13 zeigt eine deutliche Tröpfchengrößenzunahme der Emulsionen bei Lagerung im Schaukelschrank bis hin zur Phasentrennung. Diese Instabilität ist auch in mikroskopischen Aufnahmen zu beobachten (Abbildung 4-14). Aufgrund dieser physikalischen Instabilität wird die Lagerung nach drei Wochen abgebrochen, da sich die Emulsionen durch Aufschütteln aufgrund der Phasentrennung nicht mehr herstellen lassen.

Bereits nach dem ersten Gefrier-Tau-Zyklus weisen Pickering-Emulsionen, die im Schaukelschrank gelagert werden, eine geringe Stabilität auf. Bei allen untersuchten Pigmenten kommt es zu starken Koaleszenz. Vermutlicher Grund hierfür ist der Einfrierprozess, da diese starke Zunahme der Tröpfchengrößen bei Lagerungstemperaturen über dem Gefrierpunkt nicht zu beobachten ist. Aufgrund der sich bei  $-5\text{ °C}$  bildenden Eiskristalle kommt es zu Störungen in der Phasengrenzfläche. Werden Pigmente durch Eiskristalle aus der Phasengrenze verdrängt, koaleszieren die Tröpfchen, bis es schließlich zu einer irreversiblen Phasentrennung kommt.

#### **4.2.1.3 Einfluss des pH-Wertes**

Aufgrund des Einbringens eines Arzneistoffes muss der pH-Wert der Emulsionen verändert werden. In Abhängigkeit des pH-Wertes kann sich die Stabilität der Emulsionen verändern, z. B. aufgrund des Zetapotentials (Kapitel 4.1.3).

Im Folgenden wird der Einfluss des pH-Wertes auf die Stabilität der Pickering-Emulsionen untersucht. Es wird zum einen 0,01 M HCl als Wasserphase verwendet und zum anderen werden bestehende Emulsionen mit HCl auf pH 2 angesäuert und diese beiden Herstellungsmöglichkeiten miteinander verglichen. Als stabilisierende Pigmente für die Emulsionen werden hier Eusolex T-2000, Z-Cote, T-Lite SF und T-Lite SF-S verwendet.

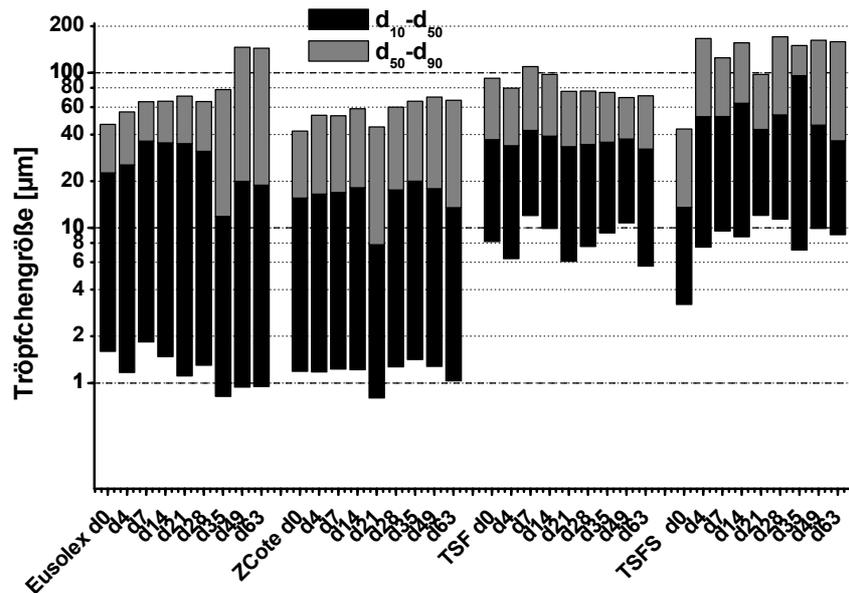


Abbildung 4-15: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen bei denen als Wasserphase 0,01 M HCl (pH 2) eingesetzt wird. Lagerung isotherm bei 40 °C

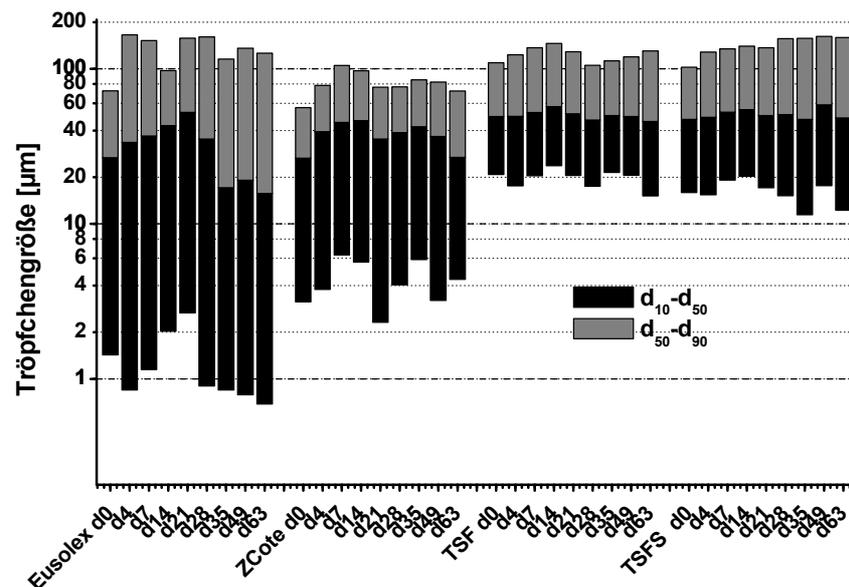


Abbildung 4-16: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen bei denen die Wasserphase nach Herstellung auf pH 2 angesäuert wird. Lagerung isotherm bei 40 °C

Sowohl Abbildung 4-15 als auch Abbildung 4-16 zeigen, dass sich die Emulsionströpfchen durch den erniedrigten pH-Wert vergrößern. Die Tröpfchenvergrößerung ist hier deutlicher ausgeprägt als bei Verwendung von Wasser als äußere Phase, was in Abbildung 4-11 dargestellt wird.

Ein Vergleich mit den unterschiedlichen Vorgehensweisen beim Säurezusatz zeigt, dass kleinere Tröpfchen resultieren, wenn als wässrige Phase 0,01 M HCl verwendet wird. Grund hierfür ist die Pufferwirkung der Pigmente. Dass sich in einer wässrigen Suspension unterschiedliche pH-Werte einstellen, wurde bereits in Kapitel 4.1.3.1 gezeigt. Z-Cote hat dort bereits den höchsten pH-Wert der Pigment-Suspensionen und neutralisiert die Säure am besten. Die Tröpfchengrößen sind also eher vergleichbar mit den Emulsionen, die Wasser als äußere Phase haben. T-Lite SF und T-Lite SF-S reagieren am stärksten auf die pH-Wert-Änderung. Die Tröpfchengrößen sind sehr stark angestiegen, besonders bei den Emulsionen, bei denen die Pufferkapazität der Pigmente überschritten wurde und der pH-Wert auf pH 2 eingestellt worden ist. Auch bei Eusolex T-2000 ist ein Anstieg der Tröpfchengröße zu verzeichnen. Vermutlich ist auch bei diesem Pigment die Pufferkapazität überschritten worden.

Erklären lässt sich der Unterschied mit dem Zetapotential. Bei einem geringeren pH-Wert steigt das Zetapotential und die Pigmente neigen weniger zur Agglomeration, da sie sich stärker abstoßen. Aufgrund der erhöhten Abstoßungskräfte können die Pigmente eine weniger dichte Schicht um die Tropfen der inneren Phase bilden und die Tröpfchengröße steigt. Das Zetapotential der Pigmente in Emulsionen ist zwar nicht bekannt, lässt sich allerdings anhand des Verlaufes in der wässrigen Pigmentsuspension abschätzen. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Zetapotential bei niedrigem pH erhöht (Kapitel 4.1.3.2).

#### **4.2.2 Einfluss von HPMC**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Überführung von Pickering-Emulsionen in eine feste Darreichungsform. Dafür werden Emulsionen als Granulierflüssigkeit eingesetzt. Für den Granulierungsprozess ist es nötig, der Emulsion HPMC als Bindemittel zuzusetzen, so dass ein stabiles Klebstoffgranulat resultiert. Nachfolgend wird daher der Einfluss von HPMC auf die Eigenschaften der Pickering-Emulsionen untersucht.

Hierfür werden 0,005 % - 1 %ige wässrige HPMC-Lösungen eingesetzt. In Tabelle 4-5 ist die Viskositätserhöhung bei den entsprechenden HPMC-Konzentrationen

dargestellt. Die Viskosität wird aufgrund ihrer niedrigen Werte mit einem Kapillarviskosimeter bestimmt.

*Tabelle 4-5: Vergleich der Dichte und Viskosität von Wasser und HPMC-Lösungen bei 20 °C (n = 3)*

Lösung	Dichte [g/ml]	Viskosität [mPa*s]
Wasser	0,99600	1,0680 ± 0,0016
0,005 % HPMC	0,99545	1,0701 ± 0,0083
0,05 % HPMC	0,99558	1,1136 ± 0,0226
0,5 % HPMC	0,99561	1,3326 ± 0,0072
1 % HPMC	0,99569	2,0211 ± 0,0011

Es kommt zu einem marginalen Anstieg der Viskosität durch den Zusatz von HPMC zu Wasser. Bei diesen niedrigen HPMC-Konzentrationen ist nicht mit einem Effekt aufgrund von Viskositätserhöhung zu rechnen. Selbst bei der 1 %igen HPMC-Lösung ist der Viskositätsanstieg so gering, dass dies keinen Einfluss auf die Stabilität von Emulsionen hat.

#### **4.2.2.1 Einfluss von HPMC auf den Kontaktwinkel**

Aussagen über den Kontaktwinkel der Nanopigmente sind für die Herstellung und die Stabilität von Pickering-Emulsionen wichtig. Aufgrund des Kontaktwinkels kann die Benetzbarkeit der Nanopigmente beurteilt werden, wodurch gewisse Stabilitätsvorhersagen für Pickering-Emulsionen gemacht werden können. Ähnlich dem Kontaktwinkel verhält sich der HLB-Wert für klassische Tensid-stabilisierte Emulsionen. Der Kontaktwinkel ist von vielen Faktoren abhängig, u. a. von der Temperatur und von der Flüssigkeit, in der er bestimmt wird.

Der hydrophile Celluloseether HPMC weist neben seinen Eigenschaften als Bindemittel auch grenzflächenaktive Eigenschaften auf und zählt dabei zu den Polymeremulgatoren (Daniels und Barta 1994; Wollenweber et al. 2002). Obwohl bei Pickering-Emulsionen keine Erniedrigung der Grenzflächenspannung zum Tragen kommt, spielt sie aufgrund des nötigen HPMC-Zusatzes in dieser Arbeit eine Rolle. HPMC beeinflusst in seiner Grenzflächenaktivität den Kontaktwinkel.

In Abbildung 4-17 sind die scheinbaren Kontaktwinkel der untersuchten Nanopigmente in Abhängigkeit von der HPMC-Konzentration dargestellt. Die Konzentrationen der HPMC-Lösungen werden so gewählt, dass die Viskosität nicht erhöht ist. Ein leichter Anstieg der Viskosität wird ab Konzentrationen von 0,5 % HPMC beobachtet (Tabelle 4-5). Allerdings ist ab einer Konzentration von 0,01 % von einer Absättigung der Öl-Wasser Grenzfläche auszugehen (Oliczewski 2008). Daher wird als Konzentrationsbereich 0,05 % - 0,2 % HPMC gewählt.

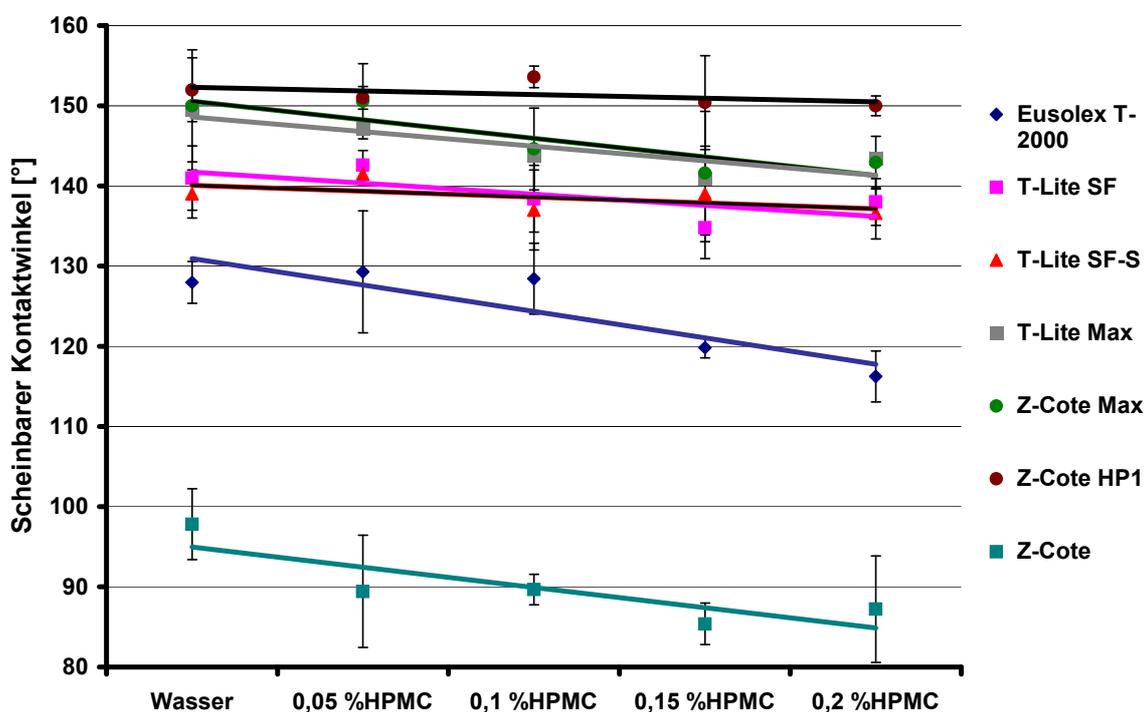


Abbildung 4-17: Abhängigkeit des scheinbaren Kontaktwinkels der Nanopigmente von der Messflüssigkeit ( $n = 5$ , Fehlerbalken = Standardabweichung)

Abbildung 4-17 zeigt für alle Pigmente in Wasser einen höheren scheinbaren Kontaktwinkel als in den HPMC-Lösungen. Je höher die HPMC-Konzentration ist, desto geringer ist der Kontaktwinkel. Die größte Absenkung zeigt Eusolex T-2000 mit einer Differenz von  $11^\circ$  zwischen Wasser und 0,2 %iger HPMC-Lösung, gefolgt von Z-Cote mit einer Differenz von  $10^\circ$ . Die geringste Absenkung ist mit einer Differenz um  $2^\circ$  bei Z-Cote HP1 zu beobachten. Für alle Pigmente ist ein deutlicher Trend zwischen der HPMC-Konzentration und dem scheinbaren Kontaktwinkel zu sehen. Die Unterschiede der gemessenen Kontaktwinkel zwischen Wasser und 0,2 %iger HPMC-Lösung sind allerdings für sämtliche Pigmente nicht signifikant.

Die Oberfläche der Nanopigmente kann aufgrund der Grenzflächenaktivität von HPMC besser mit Wasser benetzt werden, so dass der Kontaktwinkel sich verringert. Neben der Senkung der Oberflächenspannung wird auch die Grenzflächenspannung zwischen Flüssigkeit und Feststoff gesenkt. Gemäß der Young-Gleichung (Gleichung 2-4) ändert sich der Kontaktwinkel in Abhängigkeit von der Grenzflächenspannung. Je stärker die Grenzflächenspannung gesenkt wird, desto geringer wird der Kontaktwinkel.

#### 4.2.2.2 Einfluss von HPMC auf die Tröpfchengröße

Um das Verhalten von HPMC auf die Emulsionsstabilität zu überprüfen, werden Emulsionen hergestellt, die nur mit Eusolex T-2000 (mittlerer Kontaktwinkel, gute Stabilisierung) oder nur mit T-Lite SF (höherer Kontaktwinkel, mäßige Stabilisierung) stabilisiert werden. Hierzu werden den Emulsionen unterschiedlich konzentrierte wässrige HPMC-Lösungen zugegeben. Die HPMC-Konzentrationen sind so gewählt, dass eine Stabilisierung durch Viskositätserhöhung auszuschließen ist.

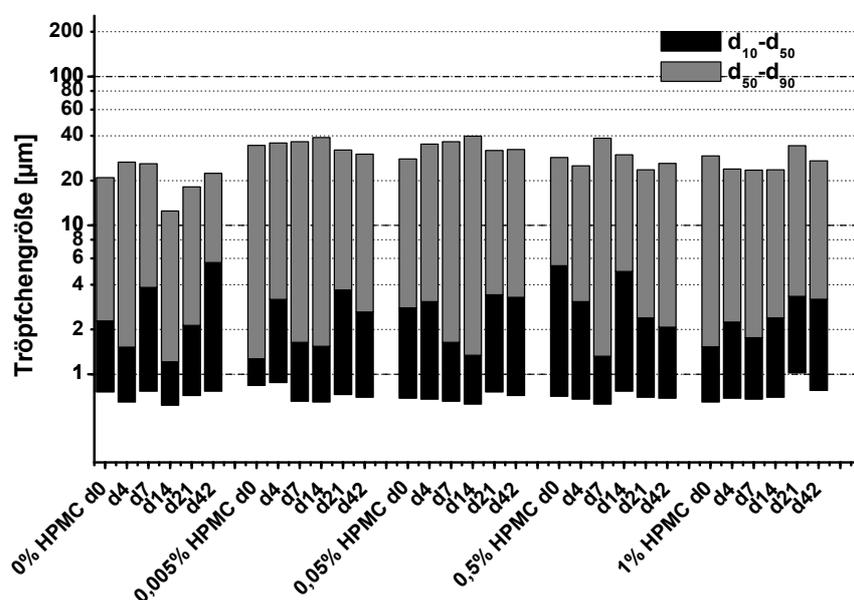


Abbildung 4-18: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000-stabilisierten Emulsionen mit unterschiedlicher HPMC-Konzentrationen. Lagerung isotherm bei 40 °C

Abbildung 4-18 zeigt das Ergebnis der Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen, die mit Eusolex T-2000 stabilisiert werden und denen unterschiedliche Mengen HPMC zugesetzt wurden. Es spielt dabei keine Rolle, wie viel HPMC sich zusätzlich

in der Emulsion befindet, denn die Tröpfchen sind unabhängig von der HPMC-Konzentration gleich groß.

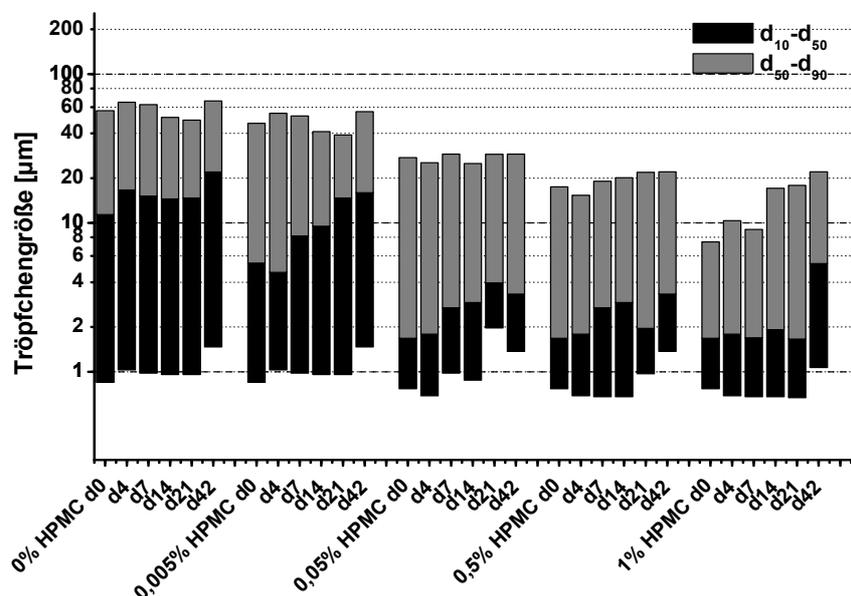


Abbildung 4-19: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF-stabilisierten Emulsionen in Anwesenheit unterschiedlicher HPMC-Konzentrationen. Lagerung isotherm bei 40 °C

Abbildung 4-19 zeigt den Einfluss der zugesetzten HPMC Menge auf die Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF stabilisierten Emulsionen. Im Gegensatz zu Eusolex T-2000 stabilisierten Emulsionen ändert sich bei Zugabe von HPMC die Tröpfchengröße. Mit zunehmender HPMC-Konzentration nimmt die Tröpfchengröße ab. Über den Lagerungszeitraum findet ein geringes Tröpfchengrößenwachstum statt, dennoch sind die Emulsionen in diesem Zeitraum stabil. Zwischen einer Konzentration von 0,005 % HPMC und 0,05 % HPMC kommt es zu einer deutlichen Verkleinerung der Tröpfchengröße.

Sowohl in Abbildung 4-18 als auch in Abbildung 4-19 ist zu sehen, dass die Streuungen der d10- und d50-Werte mit zunehmender HPMC-Menge abnehmen. Vermutlich sind Emulsionen, die einen höheren HPMC-Anteil enthalten, besser verdünnbar. Eine Verdünnung ist notwendig, um eine ausreichend niedrige optische Konzentration für die Tröpfchengrößenmessung zu erreichen. Je besser sich Emulsionen verdünnen lassen, desto leichter desagglomerieren Öltröpfchen und desto geringer sind die Schwankungen der Werte.

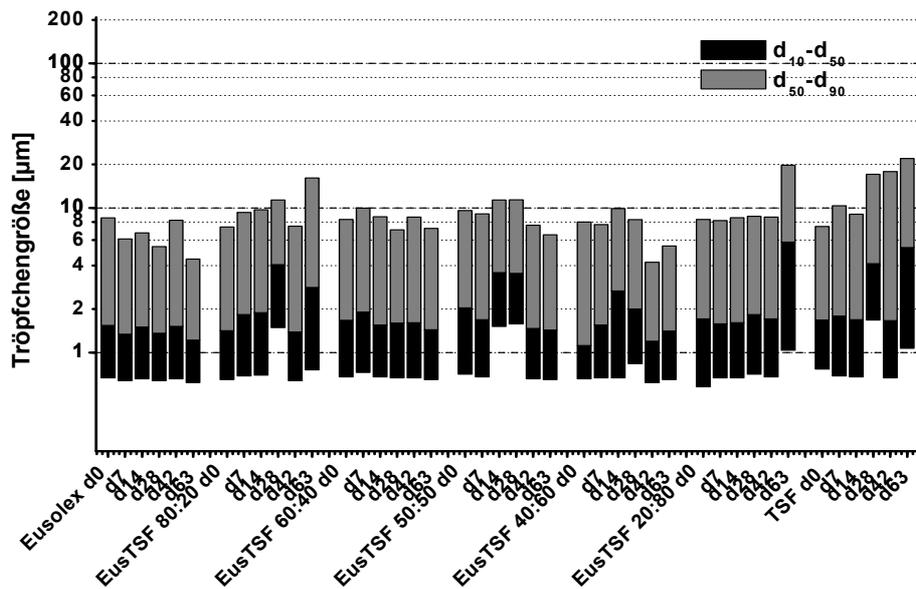


Abbildung 4-20: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen die mit binären Mischungen von Eusolex T-2000 und T-Lite SF in unterschiedlichen Verhältnissen stabilisiert sind in Anwesenheit von 1 % HPMC. Lagerung isotherm bei 40 °C

Abbildung 4-20 zeigt die Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen, die mit Eusolex T-2000, T-Lite SF oder deren Mischungen stabilisiert sind. Es werden deutlich geringere Tröpfchengrößen in Gegenwart von HPMC erhalten. HPMC hat also sowohl auf Emulsionen, die mit einzelnen Pigmenten stabilisiert sind, als auch bei Pigmentmischungen einen stabilisierenden Einfluss. Zwischen den einzelnen Pigmenten und deren Mischungen sind keine bedeutenden Unterschiede zu erkennen. Es zeigt sich lediglich, dass Eusolex T-2000 stabilisierte Emulsionen geringere Tröpfchengrößen ausweisen als T-Lite SF stabilisierte Emulsionen. Das Mischungsverhältnis von Pigmenten hat hier keinen Einfluss auf die Tröpfchengröße. Die Tröpfchengrößen der mit Pigmentmischungen stabilisierten Emulsionen liegt zwischen denen der einzelnen Pigmente.

HPMC hat einen stabilisierenden Effekt auf Emulsionen. Die Öltröpfchen werden direkt im Herstellungsprozess besser stabilisiert. Vermutlich korreliert diese Verkleinerung der Tröpfchengröße mit der Sättigung der Öltröpfchenoberfläche ab 0,01 % HPMC. Zusätzlich zu dem Effekt, dass HPMC die Grenzfläche von O/W-Emulsionen besser stabilisiert als T-Lite SF, ist es möglich, dass die Adsorption von T-Lite SF an die Grenzfläche langsamer ist als die von HPMC. Sowohl HPMC als auch Nanopigmente zählen zu den „langsamen Emulgatoren“, d. h. sie benötigen

relativ viel Zeit, um an die Grenzfläche zu adsorbieren. Bei HPMC ist der Prozess der Grenzflächenanlagerung in drei Schritte unterteilt (Ward und Regan 1980):

- Diffusion des Polymers aus der Lösung zur Grenzfläche und Ausbildung eines Grenzflächenfilms,
- Ausbreitung und Entfaltung der adsorbierten Moleküle in der Grenzfläche,
- Umorientierung des adsorbierten Polymere, wobei die Verteilung hydrophiler und lipophiler Segmente des Polymers zur Wasser- bzw. Ölphase optimiert werden.

Bei nanopartikulären Feststoffen wird dieser Prozess in zwei Schritte unterteilt (Tambe und Sharma 1993; Binks und Lumsdon 1999; Binks und Lumsdon 2000):

- Adsorption der Pigmente an der Wasser-Öl-Grenzfläche unter Ausbildung einer dicht gepackten Monoschicht aus Feststoffen an der Phasengrenzfläche,
- Additive Stabilisierung aufgrund von Pigment-Pigment-Interaktionen, resultierend in einem dreidimensionalen Netzwerk in der kontinuierlichen Phase.

Obwohl die Nanopigmente immer zuerst zur Emulsion gegeben werden, so dass Pickering-Emulsionen mit einer HPMC-Lösung verdünnt werden, herrscht zwischen den Pigmenten und HPMC eine Konkurrenz um die Phasengrenzfläche.

#### **4.2.2.3 Grenzflächenspannungsmessung zwischen HPMC und MCT**

Um nähere Informationen über das Grenzflächenverhalten der Pigmente in An- und Abwesenheit von HPMC zu erhalten, wird die Grenzflächenspannung mit Hilfe der Tropfenkonturenanalyse untersucht. Es wird zum einen die Grenzflächenspannung von einer HPMC-Lösung in MCT ermittelt und zum anderen von MCT in einer HPMC-Lösung (Abbildung 4-21). Es wird untersucht, welche Grenzflächenspannung sich ergibt, wenn MCT die Außenphase bildet. Dabei befindet sich MCT in einer Küvette, in die eine Kapillare ragt. Mit Hilfe dieser Kapillare wird ein Tropfen erzeugt. Dieser Tropfen besteht entweder aus Wasser, einer wässrigen Pigment-Suspension, einer 0,5 %igen wässrigen HPMC-Lösung oder einer 0,5 %igen wässrigen HPMC-Lösung mit Pigmenten. In einem zweiten Versuch bildet eine 0,5 %ige wässrige HPMC-Lösung die Außenphase. Mit Hilfe einer Kapillare wird ein Tropfen aus MCT oder aus

einer öligen Pigmentsuspension gebildet. Sobald sich der Tropfen in der Außenphase gebildet hat, findet der Kontakt zwischen den Phasen statt und die Grenzflächenspannung wird gemessen.

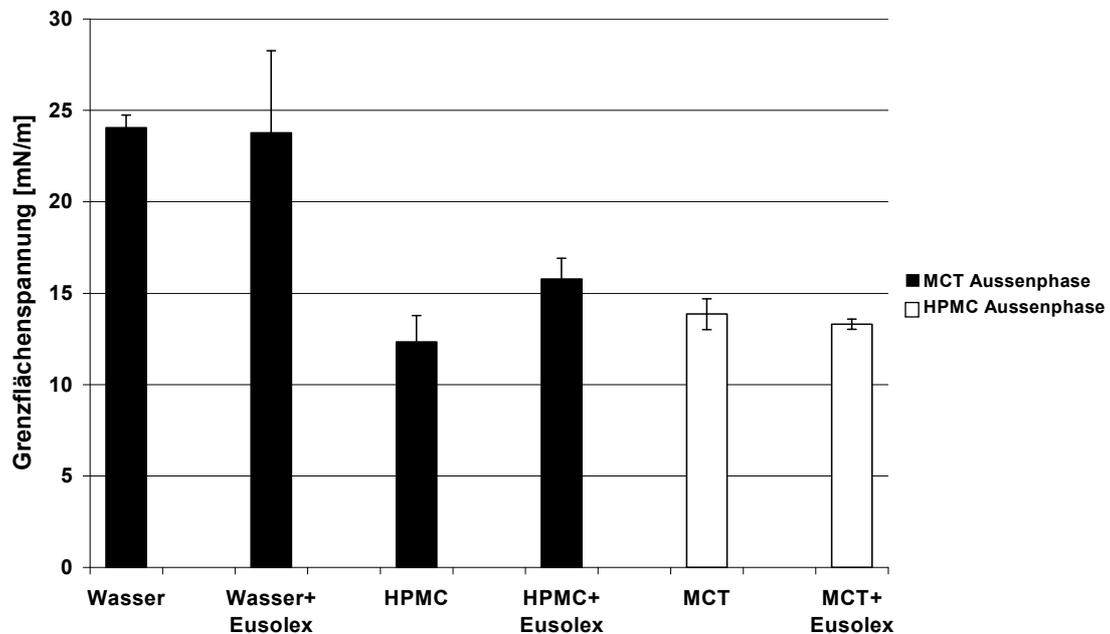


Abbildung 4-21: Extrapolierte Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannungsmessungen von Wasser, Wasser + Eusolex T-2000, HPMC und HPMC + Eusolex T-2000, gegenüber MCT sowie von MCT und MCT + Eusolex T-2000 gegenüber einer HPMC-Lösung bei 23 °C ( $n = 3$ , Fehlerbalken = Standardabweichung)



Abbildung 4-22: Darstellung des Tropfens einer wässrigen Suspension mit Eusolex T-2000 in MCT

Wie erwartet weist Wasser die größte Grenzflächenspannung gegen MCT auf. Der Zusatz von Eusolex T-2000 führt nicht zu einer Erniedrigung der Grenzflächenspannung. Während Wasser gegen MCT eine Grenzflächenspannung von  $24,05 \pm 0,7$  mN/m hat, wird bei der wässrigen Pigmentsuspension  $23,8 \pm 4,5$  mN/m gemessen. Die relativ große Standardabweichung begründet sich in der Deformation des Tropfens der wässrigen Suspension in MCT, was in Abbildung 4-22

gezeigt ist. Eine wässrige HPMC-Lösung erniedrigt die Grenzflächenspannung stärker als Wasser. Dieser Effekt ist in Anwesenheit von Eusolex T-2000 deutlich schwächer. Verwendet man eine HPMC-Lösung als Außenphase, ist die Grenzflächenspannung von MCT und einer MCT-haltigen Pigmentsuspension zu messen. Die Grenzflächenspannung liegt hier bei  $13,86 \pm 0,85$  mN/m und wird auch durch den Zusatz von Pigmenten nicht wesentlich verändert. Eine ölige Pigmentsuspension weist eine Grenzflächenspannung von  $13,30 \pm 0,27$  mN/m auf.

Aus diesen Messungen ist abzuleiten, dass Nanopigmente im Gegensatz zu HPMC nicht grenzflächenaktiv sind, da kein Unterschied zwischen Wasser und einer wässrigen Pigmentsuspension zu beobachten ist. Dies ist bereits in der Literatur beschrieben (Binks 2002). Hier galt es jedoch herauszufinden, welchen Einfluss die Kombination aus HPMC und Feststoffpigmenten auf die Grenzflächenspannung hat. Da die Zugabe von Pigmenten zu einer HPMC-Lösung die Grenzflächenspannung gegenüber reiner HPMC-Lösung erhöht, herrscht Konkurrenz zwischen den Pigmenten und HPMC um die Grenzfläche.

Wird eine wässrige HPMC-Lösung als Außenphase verwendet, kann ein Öltropfen in der Lösung erzeugt werden. Die Grenzflächenspannung, die bei Zugabe von Pigmenten zur Ölphase erzeugt wird, entspricht der einer reinen Ölphase. Bei diesem Versuchsaufbau ist davon auszugehen, dass die Pigmente zuerst die Grenzfläche erreichen, da sie sich bereits in dem erzeugten Tropfen befinden, während HPMC aus der Lösung an die Grenzfläche diffundiert. Eusolex T-2000 stabilisiert demnach die Öl-in-Wasser-Grenzfläche und lässt sich nicht von HPMC aus der Grenzfläche verdrängen. Für die Emulsionen ist es daher unabdingbar, dass die Pigmente zuerst die Grenzfläche erreichen und HPMC erst zu einer bestehenden Pickering-Emulsion zugegeben wird.

#### **4.2.2.4 HPMC-Adsorption an die Pigmente**

Aufgrund der grenzflächenaktiven Eigenschaften ist es möglich, dass HPMC, das sich in der äußeren wässrigen Phase befindet, an die Pigmente adsorbiert. Eine solche Adsorption hat Auswirkungen auf die Stabilität der Emulsionen. Kommt es zur Adsorption des HPMCs an die Pigmente, stehen diese der Grenzfläche nicht mehr als mechanische Barriere zur Verfügung und Emulsionen werden instabiler.

Um die Pigmentadsorption an HPMC zu überprüfen, werden Pigmente in einer 1 %igen wässrigen HPMC-Lösung suspendiert und die Viskosität mit Hilfe eines Kapillarviskosimeters bestimmt. Anschließend wird die Suspension zentrifugiert und so die Pigmente abgetrennt. Die Viskosität des Überstands wird bestimmt und mit der Viskosität der HPMC-Lösung verglichen.

*Tabelle 4-6: Viskosität einer 1 %igen wässrigen HPMC-Lösung und von wässrigen HPMC-Suspensionen mit Nanopigmenten nach Zentrifugation (n = 3)*

	HPMC (vor Zentrifugieren)	HPMC (nach Zentrifugieren)	Kronos	Eusolex T-2000
$\eta$ [mPa·s]	2,0681	2,0339	2,0254	2,0319
	$\pm 0,0016$	$\pm 0,0002$	$\pm 0,0173$	$\pm 0,0127$

	T-Lite SF	T-Lite SF-S	T-Lite Max	Z-Cote	Z-Cote Max
$\eta$ [mPa·s]	2,0136	2,0270	2,0251	2,0150	2,0109
	$\pm 0,0308$	$\pm 0,0064$	$\pm 0,006$	$\pm 0,006$	$\pm 0,0120$

Tabelle 4-6 zeigt die Viskosität von Pigmentsuspensionen nach Abzentrifugieren der Pigmente und die Viskosität einer 1 %igen wässrigen HPMC-Lösung. Kommt es zu einer Adsorption des HPMCs an die Pigmente, führt dies zu einer Viskositätserniedrigung der HPMC-Suspension nach Abtrennung der Pigmente, da das adsorbierte HPMC mit den Pigmenten mit abgetrennt wird.

Bei sämtlichen Pigmenten verändert sich die Viskosität nach Abtrennung der Pigmente nicht. HPMC adsorbiert aus diesem Grund nicht an die Pigmente. Dieser Effekt ist also unabhängig von der Beschichtung und der Art des Pigmentes. Auch ein Einfluss des Benetzungsverhaltens kann nicht beobachtet werden. Es ist bereits bekannt, dass SiO<sub>2</sub> Partikel keine Wechselwirkung mit HPMC eingehen (Sugita et al. 2008). Aufgrund dieses Versuches kann gezeigt werden, dass auch Titandioxide und Zinkoxide in der vorliegenden Art keine Wechselwirkungen mit HPMC eingehen.

### 4.2.3 Stabilität binärer Pigmentmischungen

Da sich der Kontaktwinkel einer Pigmentmischung gezielt einstellen lässt, ergeben sich so möglicherweise Vorteile für die Stabilität von Pickering-Emulsionen. Generell sollen mittlere Kontaktwinkel erhalten werden, so dass O/W-Emulsionen stabilisiert werden. Für die hier angewendete Methode bedeutet dies: Nanopigmente mit einem Kontaktwinkel von  $\theta = 90^\circ - 137^\circ$  stabilisieren O/W-Emulsionen, während Nanopigmente mit  $\theta = 137^\circ - 162^\circ$  W/O-Emulsionen stabilisieren. Liegt der Kontaktwinkel bei  $\theta \leq 90^\circ$  bzw.  $\theta \geq 162^\circ$ , eignen sich diese Pigmente nicht mehr zur Emulsionsstabilisierung, da sie eine äußerst geringe Affinität zur Grenzfläche aufweisen (Stiller et al. 2004).

Für tensid-stabilisierte Emulsionen werden häufig Mischemulgatoren eingesetzt. Mischemulgatoren setzen sich aus zwei Emulgatoren des gleichen Emulgator Typs zusammen und verstärken deren Emulgatorwirkung. Das bedeutet, dass die Oberflächenspannung in stärkerem Maße erniedrigt wird als bei jeder Einzelkomponente alleine. Außerdem erfolgt die Emulsionsbildung sehr leicht und die Zubereitungen zeichnen sich aufgrund einer dichteren Besetzung der Grenzfläche durch eine hohe Stabilität aus.

Wie bereits in Kapitel 4.1.4 gezeigt wurde, lässt sich durch die Kombination von Pigmenten mit unterschiedlichen Kontaktwinkeln ein neuer Kontaktwinkel einstellen. Dieser neue Kontaktwinkel ist abhängig von den Kontaktwinkeln der einzelnen Pigmente und von deren Mischungsverhältnis. Dieser Zusammenhang ist vergleichbar mit der Additivität des HLB-Wertes, der herkömmliche Tenside charakterisiert.

Eine Mischung aus Nanopigmenten mit höheren Kontaktwinkeln und Nanopigmenten mit niedrigeren Kontaktwinkeln kann daher eingesetzt werden, um gezielt in diesem gewünschten Kontaktwinkelbereich zu liegen.

Es werden daher binäre Pigmentmischungen aus Eusolex T-2000 ( $\theta = 128^\circ$ ), Z-Cote ( $\theta = 98^\circ$ ) oder Kronos ( $\theta = 105^\circ$ ) als „hydrophilere“ Pigmente jeweils mit T-Lite SF ( $\theta = 141^\circ$ ) als „lipophile“ Pigment hergestellt. T-Lite SF hat sich nach den ersten Stabilitätsuntersuchungen (Kapitel 4.2.1.1) sowie nach der physiko-chemischen

Charakterisierung (Kapitel 4.1) von den untersuchten „lipophileren“ Pigmenten als das Pigment mit der größten Aussicht auf stabile Emulsionen dargestellt.

#### 4.2.3.1.1 Binäre Mischungen von Eusolex T-2000 und T-Lite SF

Es werden Emulsionen untersucht, die mit binären Mischungen von Eusolex T-2000 und T-Lite SF in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen stabilisiert sind. Diese Emulsionen werden hinsichtlich ihrer Tröpfchengrößenverteilung untersucht.



Abbildung 4-23: Fotografische Darstellung der mit Eusolex T-2000 (Eus) und T-Lite SF (TSF) stabilisierten Emulsionen, nach eintägiger Lagerung bei 40 °C

Makroskopische Aufnahmen von Emulsionen, die mit unterschiedlichen Verhältnissen von Eusolex T-2000 und T-Lite SF stabilisiert sind, sind in Abbildung 4-23 zu sehen. Es zeigen sich Unterschiede in der Höhe der Sedimentationsschicht in Abhängigkeit von dem Mischungsverhältnis. Je höher der Anteil von T-Lite SF in der binären Pigmentmischung ist, desto stärker ist die Sedimentation der mit Pigmenten überzogenen Öltröpfchen. Öl hat für gewöhnlich eine niedrigere Dichte als Wasser. Aufgrund der Anlagerung von Nanopigmenten als dicht gepackter Film an der Öloberfläche wird die scheinbare Dichte des Öls erhöht, so dass diese im Vergleich zu Wasser erhöht ist. Aus diesem Grund kommt es zur Sedimentation der inneren Phase, während Wasser sich oberhalb befindet. Diese Sedimentation tritt auch bei der Stabilisierung durch Einzelpigmente auf. Sie ist charakteristisch für Pickering-Emulsionen und variiert nur in der Dicke der Sedimentationsschicht. Diese Sedimentation ist allerdings reversibel und es lässt sich durch Aufschütteln eine makroskopisch homogene Emulsion herstellen.

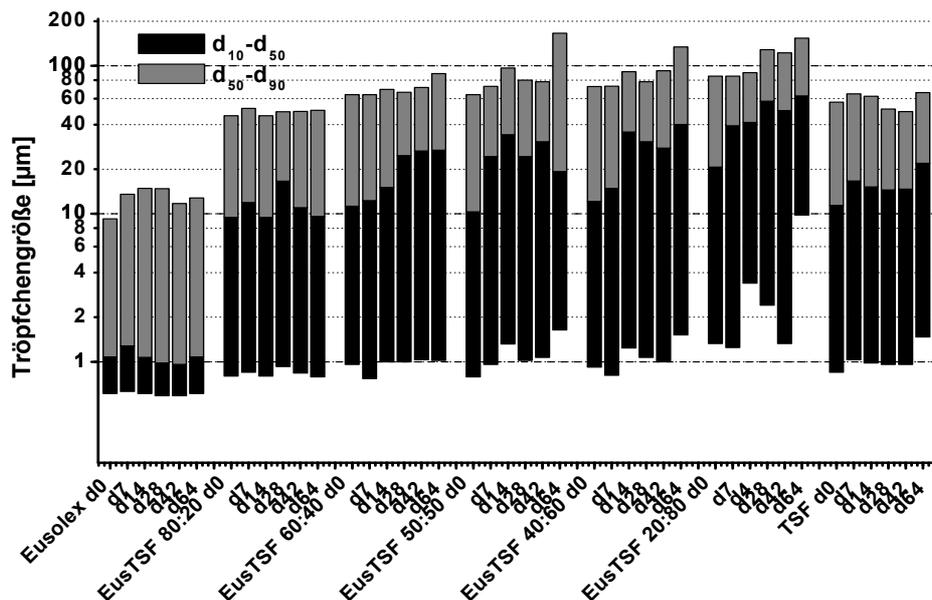


Abbildung 4-24: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen die mit binären Mischungen von Eusolex T-2000 (Eus) und T-Lite SF (TSF) in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen stabilisiert sind. Lagerung isotherm bei 40 °C

Vergleicht man die Tröpfchengrößen von Eusolex T-2000 und T-Lite SF (Abbildung 4-24), so erkennt man deutlich kleinere Tröpfchen der mit Eusolex T-2000 stabilisierten Emulsionen. Sowohl der  $d_{10}$ -, als auch der  $d_{50}$ - und  $d_{90}$ -Wert ist kleiner als bei T-Lite SF stabilisierten Emulsionen. Die Tröpfchengrößen der Emulsionen mit Pigmentmischungen sind gegenüber den Emulsionen mit Einzelpigmenten deutlich erhöht. Innerhalb der Emulsionen mit Pigmentmischungen weisen diese ansteigende Tröpfchengrößen mit Zunahme des T-Lite SF-Anteils in der Mischung auf. Es zeigt sich allerdings über die Lagerzeit keine ausgeprägte Größenzunahme der Tröpfchen, sondern lediglich eine große Ausgangströpfchengröße. Hingegen weisen Emulsionen, die nur mit T-Lite SF stabilisiert sind, geringere Tröpfchengrößen auf als Emulsionen, die eine Pigmentmischung enthalten. Es scheint zu einer Interaktion, wie z. B. Ausflockung, zwischen den Pigmenten zu kommen, da die Stabilität der Emulsionen sich in Gegenwart von T-Lite SF und Eusolex T-2000 deutlich abnimmt.

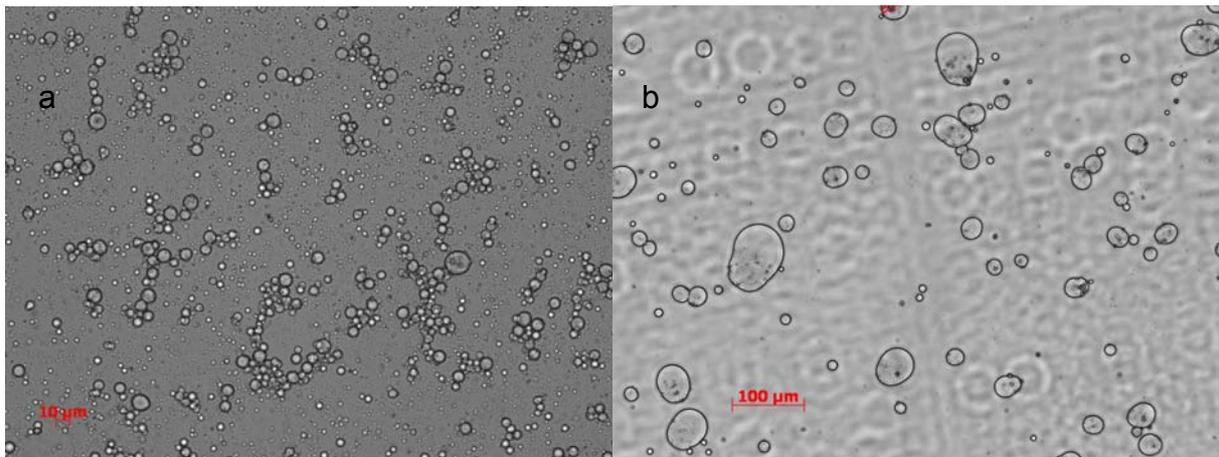


Abbildung 4-25: Lichtmikroskopische Aufnahme der mit Eusolex T-2000 (a) sowie Eusolex T-2000 / T-Lite SF (2:1) (b) stabilisierten Emulsion, nach 7-tägiger isothermer Lagerung

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 4-25 bestätigen die gemessenen Tröpfchengrößen. Während Eusolex T-2000 stabilisierte Emulsionen stabile Tröpfchen ausbilden, sind bei der binären Mischung (Abbildung 4-25 b) Instabilitäten aufgrund von koaleszierten Tröpfchen zu erkennen.

Mit Hilfe der Raman-Mikroskopie soll die Anlagerung der Nanopigmente an die Grenzfläche visualisiert werden. Die untersuchten Emulsionen bestehen aus 77 % Wasser, 20 % MCT und 3 % Pigment bzw. Pigmentmischung.

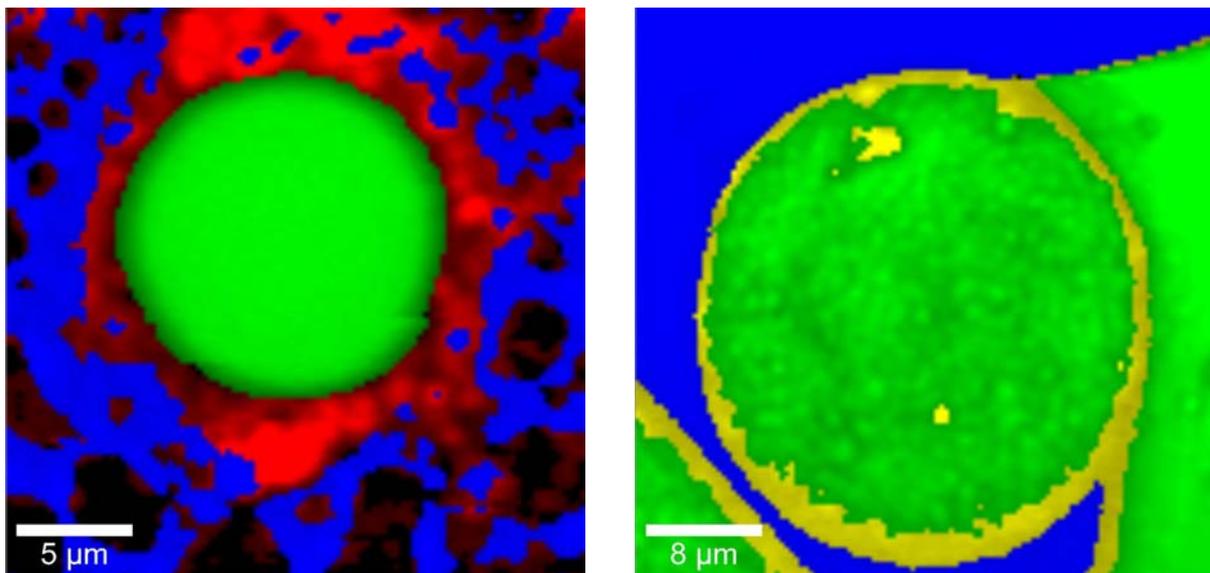


Abbildung 4-26: Öltröpfchen (MCT; grün) in Wasser (blau) umhüllt mit Eusolex T-2000 (rot) (linke Aufnahme) bzw. mit T-Lite SF (gelb) (rechte Aufnahme). Die Emulsionen enthalten jeweils 20 % Öl und 3 % Pigment

Die Raman-Aufnahmen in Abbildung 4-26 verdeutlichen die Anlagerung von Eusolex T-2000 oder T-Lite SF in einer dicht gepackten Schicht um die disperse Ölphase einer Emulsion. Pigmentagglomerate sind entsprechend der Hydrophilie auch in der Wasserphase (Eusolex T-2000) bzw. in der Ölphase (T-Lite SF) zu sehen.

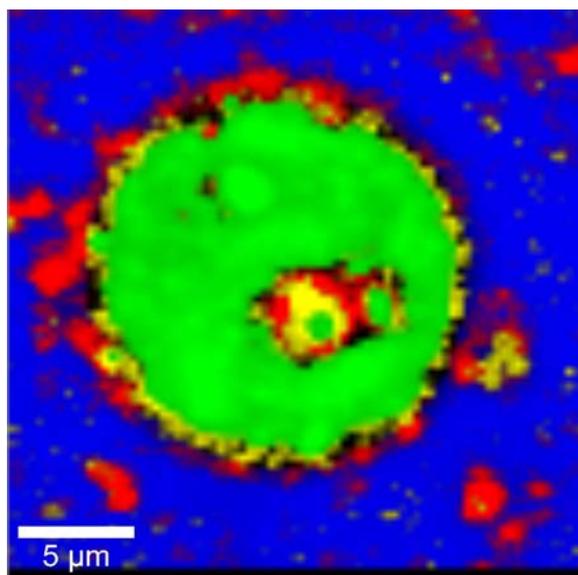


Abbildung 4-27: Öltröpfchen (MCT; grün) in Wasser (blau) umhüllt mit Eusolex T-2000 (rot) und T-Lite SF (gelb) (Pigmente im Verhältnis 2:1). Die Emulsionen enthalten jeweils 20 % Öl und 3 % Pigmentmischung

Abbildung 4-27 zeigt die Raman-Aufnahme einer W/O-Pickering-Emulsion, die mit einer Mischung von Eusolex T-2000 und T-Lite SF stabilisiert ist. Die Pigmentmischung lagert sich in einer Doppelpigmentschicht um die Öltröpfchen an. Die Pigmente ordnen sich nicht abwechselnd an der Grenzschicht an, so dass eine Pigmentart neben der anderen liegt, sondern bilden zwei Schichten. Eine dieser Pigmentschichten ist zur Wasserphase hin orientiert (Eusolex T-2000), während die andere zur Ölphase hin zeigt (T-Lite SF). Aufgrund dieser Anordnung der Pigmente an der Grenzschicht lässt sich das Verhalten der Emulsionen, die mit der Pigmentmischung stabilisiert sind, erklären. In einer Pigmentdoppelschicht stehen für jede Monoschicht weniger Pigmente zur Verfügung, da die Konzentration der Pigmente in der Emulsion insgesamt gleich gehalten wurde. Jede einzelne Schicht der Doppelschicht kann damit die Grenzschicht nicht so effektiv stabilisieren wie eine Monoschicht. Aufgrund der Auflösungsgrenze dieser Methode, die bei 200 nm liegt, lässt sich allerdings nicht eindeutig beurteilen, ob die Pigmentschichten getrennt

voneinander vorliegen, oder ob die Pigmente eine Wechselwirkung, z. B. in Form von Flockung, miteinander eingehen. Dies würde zu einer Verzahnung der Schichten führen. Andernfalls gehen die Pigmente lediglich eine Wechselwirkung mit der Phase ein, zu der sie die höhere Affinität haben.

Bei den Pickering-Emulsionen besteht demnach ein weiterer wichtiger Unterschied zu den tensid-stabilisierten Emulsionen. Die additive Stabilisierung durch Mischemulgatoren, die sich abwechselnd in einer Monoschicht an der Grenzfläche anlagern und diese so effektiver stabilisieren, erscheint bei Pigmenten aufgrund der Doppelschichtausbildung nicht möglich. Das Prinzip der Mischemulgatoren kann aus diesem Grund so für Nanopigmente nicht angewendet werden.

#### 4.2.3.1.2 Binäre Mischungen von Kronos und T-Lite SF

Entsprechend der binären Mischung von Eusolex T-2000 / T-Lite SF werden auch Pigmentmischungen von Kronos / T-Lite SF hinsichtlich der Emulsionsstabilität untersucht.



Abbildung 4-28: Fotografische Darstellung der mit Kronos und T-Lite SF (TSF) stabilisierten Emulsionen nach eintägiger isothermer Lagerung

Abbildung 4-28 zeigt, dass ähnlich den Eusolex T-2000 / T-Lite SF Mischungen, auch bei den binären Mischungen aus Kronos und T-Lite SF bereits makroskopisch Unterschiede sichtbar sind. Eine Sedimentation der inneren Phase ist zunächst nur bei Emulsionen mit zwei Teilen Kronos und acht Teilen T-Lite SF zu sehen. Allerdings ist erkennbar, dass die obere Wasserphase auch weißes Pigment enthält. In den anderen Mischungsverhältnissen kommt es auch zu einer Sedimentation, doch es trennen sich auch Pigmente entsprechend ihrer Hydrophilie. In der oberen Wasserphase ist Kronos sichtbar, während sich in der unteren Ölphase T-Lite SF

befindet. Beide Phasen sind dadurch weiß, so dass sich diese Instabilität nur schwer erkennen lässt.

Das Ergebnis der Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen, die mit Kronos und T-Lite SF sowie deren binäre Mischungen in verschiedenen Verhältnissen stabilisiert werden, ist in Abbildung 4-29 dargestellt.

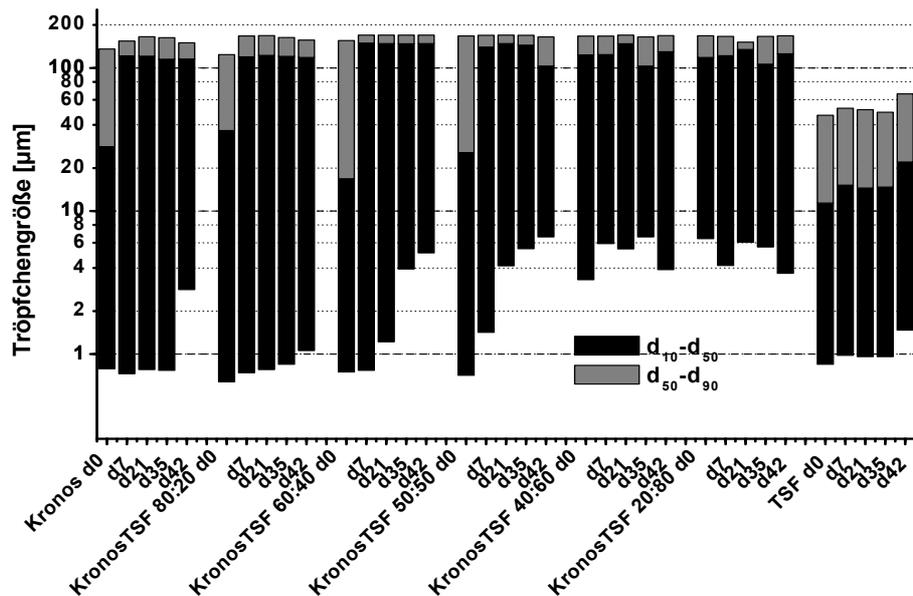


Abbildung 4-29: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen die mit binären Mischungen von Kronos und T-Lite SF in unterschiedlichen Verhältnissen stabilisiert sind. Lagerung isotherm bei 40 °C

In Abbildung 4-29 ist zu erkennen, dass sowohl Kronos als auch dessen binäre Mischungen Emulsionen nicht stabilisieren. Die Tröpfchengrößen nehmen in jedem Mischungsverhältnis Werte außerhalb des Messbereiches an. Zumindest für diese Pigmente ist die Mischung kein Vorteil, obwohl vorher gezeigt werden konnte, dass sich aus der Mischung von Pigmenten mit verschiedenen Kontaktwinkeln ein Mittelwert in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis ergibt. Offensichtlich kommt es in diesem Fall bei der Anlagerung an die Grenzschicht nicht zu der Ausbildung einer stabilen Pigmentschicht, die Koaleszenz verhindert. Diese Schicht scheint in Anwesenheit von Kronos keine mechanische Barriere ausbilden zu können, so dass die Tröpfchen koaleszieren - bis hin zur irreversiblen Phasentrennung.

Unter dem Lichtmikroskop werden diese Emulsionen genauer betrachtet.

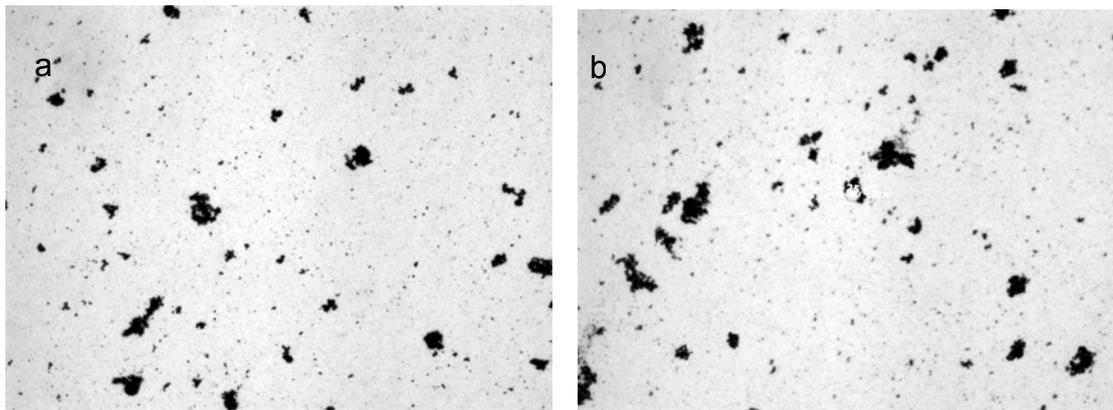


Abbildung 4-30: Lichtmikroskopische Aufnahme der mit Kronos (a) sowie Kronos / T-Lite SF (2:1)(b) stabilisierten Emulsion, nach 7-tägiger isothermer Lagerung

Abbildung 4-30 zeigt die lichtmikroskopischen Aufnahmen von Kronos- und Kronos / T-Lite SF-haltigen Emulsionen. Diese Aufnahmen belegen, dass sich keine Emulsionstropfen in der Zubereitung befinden. Kronos Pigmente agglomerieren in der wässrigen Phase (Abbildung 4-30 a) und können so keine stabilisierende Feststoffschicht ausbilden. Die vermutete Phasentrennung kann so bestätigt werden. Auch der T-Lite SF Anteil in den Mischungen ist nicht groß genug, um eine dichte Feststoffschicht um die Öltröpfchen auszubilden. Im Gegensatz zu Mischungen aus Eusolex T-2000 und T-Lite SF ist hier kein Zusammenhang zwischen der Tröpfchengröße und dem Anteil eines Mischungspartners festzustellen. Die Mischungen aus Kronos und T-Lite SF bilden in keinem Mischungsverhältnis stabile Emulsionen, so dass davon auszugehen ist, dass Kronos sich nicht zur Stabilisierung von Pickering-Emulsionen eignet. Die Anwesenheit dieses Pigmentes scheint die Emulsionsbildung zu stören. Vermutlich liegt dies in der hohen Agglomerationsneigung dieses Pigmentes begründet. Kronos zeichnet sich durch hydrophile Eigenschaften (Abbildung 4-7) aus, die dazu führen, dass Kronos sich vorwiegend in der wässrigen Phase aufhält. Außerdem hat Kronos eine relativ große Pigmentgröße (Abbildung 4-2) und zeichnet sich durch ein geringes Zetapotential bzw. einen IEP im neutralen pH-Bereich aus (Abbildung 4-4), was die Agglomeration dieses Pigmentes erklärt. Da auch Mischungen mit einem hohen Anteil an T-Lite SF keine stabilen Emulsionen ausbilden, reicht die Anwesenheit von Kronos, um zu einer Phasentrennung zu führen.

#### 4.2.3.1.3 Binäre Mischungen von Z-Cote und T-Lite SF

Neben Kronos weist auch Z-Cote einen, im Verhältnis zu den übrigen Pigmenten, relativ geringen Kontaktwinkel auf und eignet sich daher als hydrophile Komponente in binäre Mischungen mit dem lipophilen T-Lite SF.



Abbildung 4-31: Fotografische Darstellung der mit Z-Cote und T-Lite SF (TSF) stabilisierten Emulsionen, nach eintägiger isothermer Lagerung

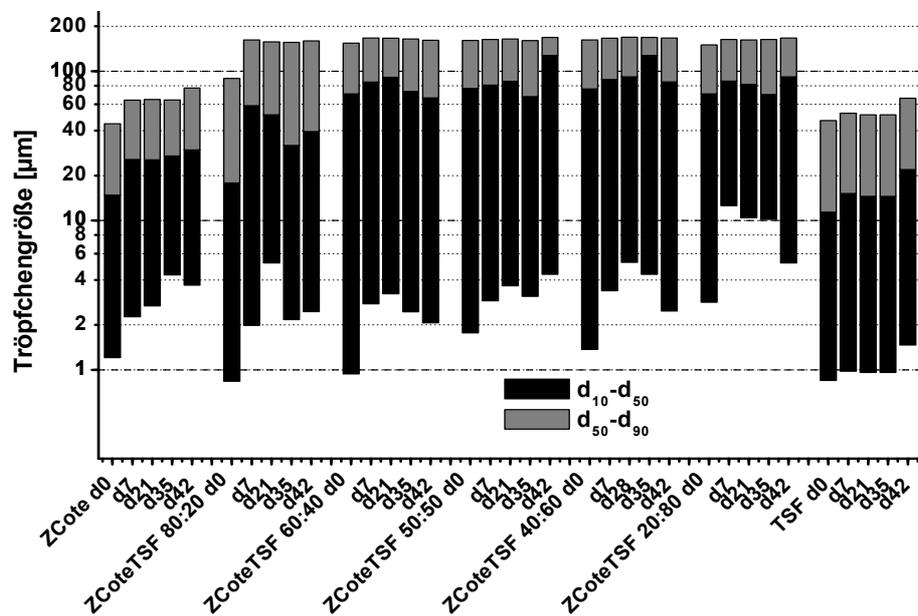


Abbildung 4-32: Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen die mit binären Mischungen von Z-Cote und T-Lite SF in unterschiedlichen Verhältnissen stabilisiert sind. Lagerung isotherm bei 40 °C

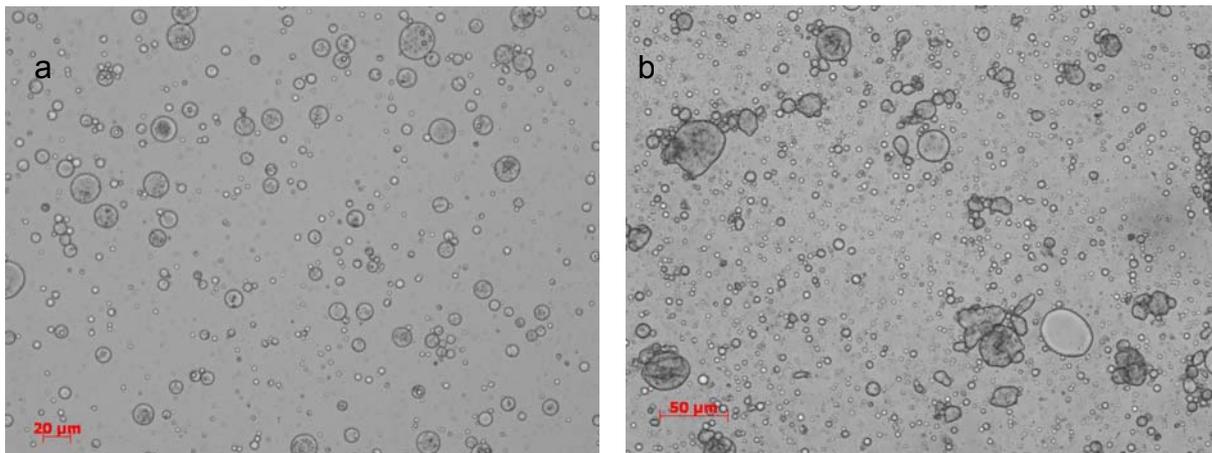


Abbildung 4-33: Lichtmikroskopische Aufnahme der mit Z-Cote (a) sowie Z-Cote / T-Lite SF (2:1)(b) stabilisierten Emulsion, nach 7-tägiger isothermer Lagerung

Die makroskopische Aufnahme (Abbildung 4-30) zeigt ein ähnliches Verhalten wie bei Eusolex T-2000 / T-Lite SF Mischungen. Auch ist deutlich eine Sedimentation der mit Pigmenten umhüllten Öltröpfchen zu beobachten. Die Tröpfchengrößenverteilung ist in Abbildung 4-32 dargestellt. Emulsionen, die mit einzelnen Pigmenten stabilisiert sind, weisen geringere Tröpfchengrößen auf, als bei der Verwendung von Pigmentmischungen. Im Gegensatz zu Eusolex T-2000 / T-Lite SF stabilisierten Emulsionen haben die hier untersuchten Emulsionen eine breitere Tröpfchengrößenverteilung und die Tröpfchen sind insgesamt größer. Allerdings sind auch diese Emulsionen leicht wieder aufschüttelbar. Im Lichtmikroskop (Abbildung 4-33) werden umhüllte Öltröpfchen identifiziert, was in Gegensatz zu den Agglomeraten und der resultierenden Phasentrennung bei Kronos / T-Lite SF Mischungen steht.

Insgesamt zeigt die Verwendung binärer Mischungen von Z-Cote und T-Lite SF keinen Vorteil gegenüber der Verwendung einzelner Pigmente. Dies steht im Einklang mit den untersuchten binären Mischungen aus Eusolex T-2000 / T-Lite SF und Kronos / T-Lite SF. Da wie bei der Mischung aus Eusolex T-2000 und T-Lite SF stabile Emulsionen gebildet werden, deren Tröpfchengrößen im Vergleich zu den Einzelpigmenten erhöht sind, kann davon ausgegangen werden, dass sich auch Mischungen aus Z-Cote und T-Lite SF in einer Doppelschicht an der Grenzfläche anlagern. Da diese einzelnen Schichten der Doppelschicht weniger Pigmente enthalten als eine Monoschicht, kommt es zum Stabilitätsverlust.

### 4.3 Granulierung der Emulsionen

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Überführung von Pickering-Emulsionen in eine feste Darreichungsform, welche anschließend ein Vehikel für lipidlösliche Arzneistoffe darstellen kann. Die orale Darreichung ist nach wie vor die bevorzugte Applikationsroute. Ein Routineprozess bei der Herstellung fester oraler Darreichungsformen ist die Wirbelschichtgranulierung. Aus diesem Grund wird Lactose mit O/W-Pickering-Emulsionen granuliert. Die Pickering-Emulsionen werden so in eine feste Darreichungsform überführt.

Die zu granulierenden Emulsionen enthalten neben der Ölkomponente MCT, den Celluloseether HPMC, der hier als Bindemittel fungiert, sowie Wasser und Nanopigmente zur Stabilisierung der Emulsionen. Variationen in der Rezeptur finden in dem Anteil der Ölphase, sowie bei den verwendeten Pigmenten statt. Im folgenden Kapitel wird untersucht, ob Rezepturvariationen einen Einfluss auf die Granulatcharakteristik haben.

Im Hüttlin Kugelcoater werden zunächst bei 60 °C, einem Sprühdruk von 0,6 bar und einem Mikroklima von 0,3 bar 200 g O/W-Pickering-Emulsion auf 400 g Lactose aufgesprüht.



Abbildung 4-34: Granulate die bei unterschiedlichen Bedingungen hergestellt wurden. Linke Abbildung: Sprühdruk 0,6 bar, Mikroklima 0,3 bar, 400 g Lactose + 200 g Emulsion; Rechte Abbildung: Sprühdruk 0,6 bar, Mikroklima 0,3 bar, 400 g Lactose + 100 g Emulsion

Die in Abbildung 4-34 dargestellten Granulate sind mit unterschiedlichen Mengen Granulierflüssigkeit hergestellt. Die linke Darstellung zeigt ein Granulat mit großen Agglomeraten. Diese konnten durch Verringerung der eingesetzten Menge an Granulierflüssigkeit verkleinert werden, wie in der rechten Darstellung zu sehen ist.



*Abbildung 4-35: Granulat, das unter folgenden Bedingungen hergestellt wurde: Sprühdruk 0,5 bar, Mikroklima 0,2 bar, 400 g Lactose + 100 g Emulsion. Das linke Granulat hat einen Ölgehalt von 12,5 % Öl, das rechte Granulat enthält 20 % Öl*

Veränderungen der Sprühbedingungen ergeben Granulate, wie sie in Abbildung 4-35 dargestellt sind. Diese Granulate zeigen keine großen Agglomerate. Unter diesen Sprühbedingungen werden sämtliche weiteren Granulate hergestellt: Sprühdruk: 0,5 bar, Mikroklima 0,2 bar, Temperatur 60 °C. Es werden 100 g Granulierflüssigkeit auf 400 g Lactose aufgesprüht. Die in Abbildung 4-35 dargestellten Granulate weisen einen unterschiedlichen Ölgehalt auf. Die makroskopischen Eigenschaften werden durch unterschiedlichen Ölgehalt der Granulierflüssigkeit nicht verändert.

Anhand der REM-Aufnahmen in den Abbildung 4-36 und Abbildung 4-37 können die Unterschiede zwischen unbehandelter Lactose und mit Pickering-Emulsionen granulierter Lactose betrachtet werden. Durch die Agglomeration während der Granulierung wird die Partikelgröße vergrößert. Einzelne liegende Lactosepartikel sind nicht mehr zu erkennen. Die Agglomerate zeigen nicht mehr scharfe Kanten auf. Die mit Nanopigmenten umhüllten Öltröpfchen, die sich an der Oberfläche der Lactosepartikel befinden sollten, sind allerdings mit dieser Methode nicht zu erkennen.

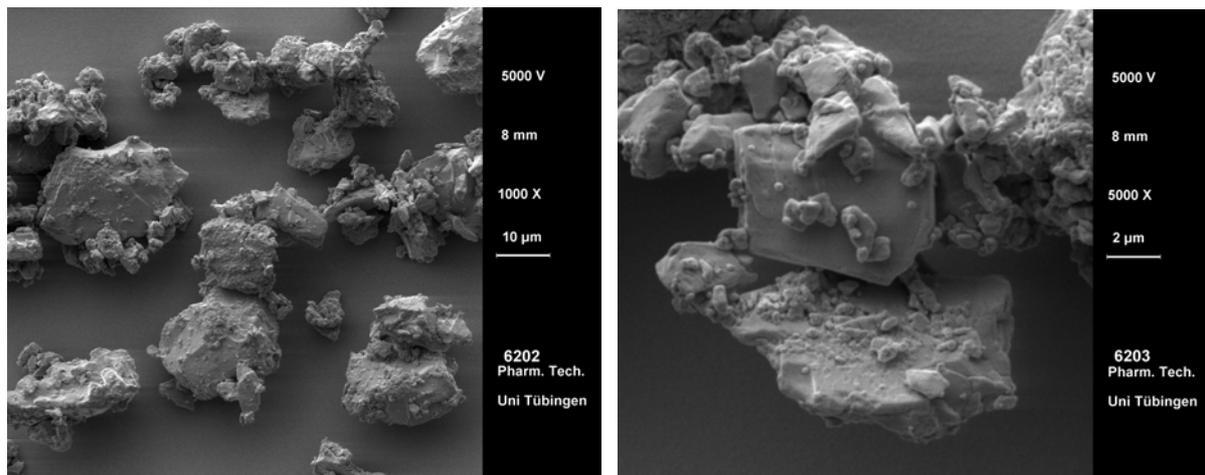


Abbildung 4-36: REM-Aufnahmen der unbehandelten Lactose (Granulac 200) in unterschiedlicher Auflösung

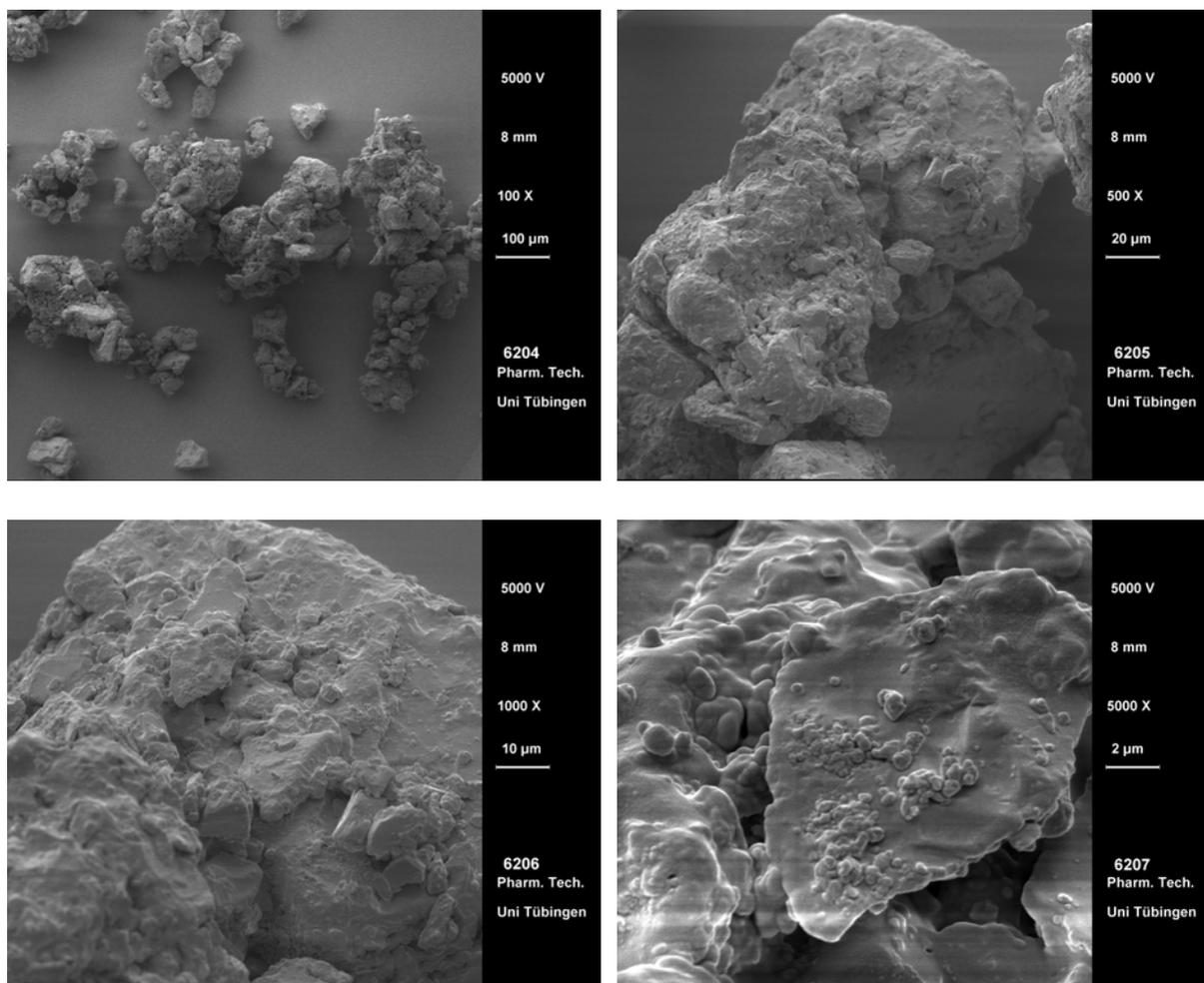


Abbildung 4-37: REM-Aufnahmen von Granulaten mit einer Pickering-Emulsion als Granulierflüssigkeit in unterschiedlicher Auflösung. Stabilisierendes Nanopigment ist T-Lite SF, der Ölgehalt in der Emulsion hat 20 % betragen

### 4.3.1 Charakterisierung der Granulate

#### 4.3.1.1 Pulvertechnologie

##### 4.3.1.1.1 Fließeigenschaften

Der Böschungswinkel ist ein Maß für die Fließfähigkeit von Pulvern. Im Zusammenhang mit dieser Arbeit ist er u. a. wichtig für die Abhängigkeit der resultierenden Granulate von der Zusammensetzung der Ausgangsemulsion, d. h. dem Ölgehalt und den verwendeten Pigmenten.

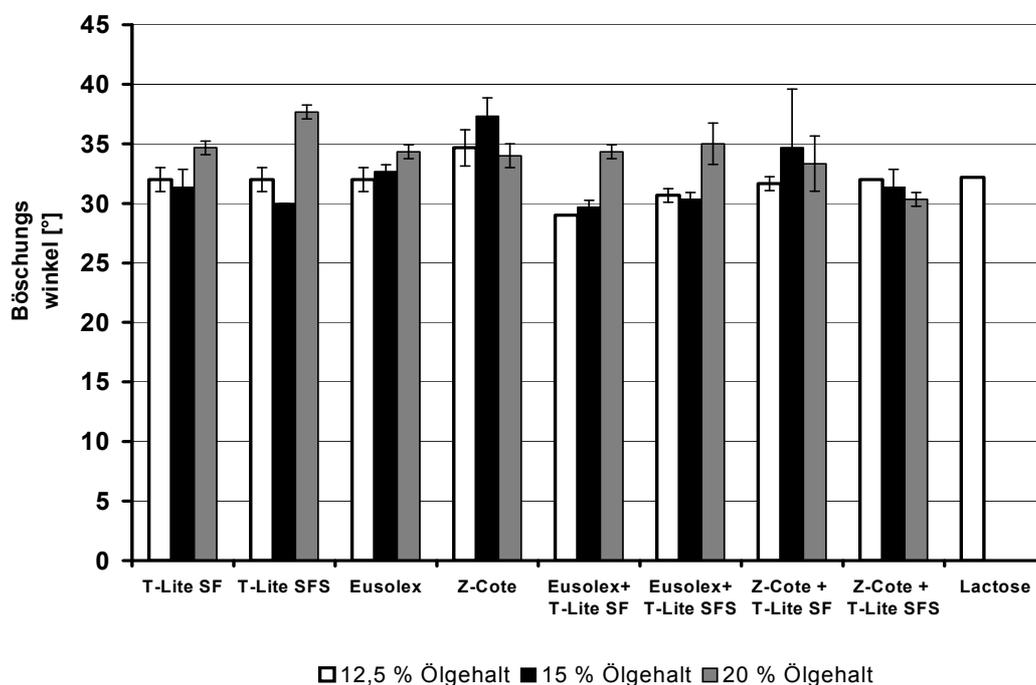


Abbildung 4-38: Böschungswinkel der Granulate in Abhängigkeit vom Ölgehalt und von den stabilisierenden Pigmenten ( $n = 3$ , Fehlerbalken = Standardabweichung)

Abbildung 4-38 lässt erkennen, dass die Fließeigenschaften der Granulate unabhängig von der Zusammensetzung der Ausgangsemulsion sind. Es werden Böschungswinkel zwischen  $29^\circ$  und  $35^\circ$  erhalten, das einem mittleren bis guten Fließverhalten entspricht. Der Böschungswinkel der unbehandelten Lactose liegt bei  $33^\circ$ . Das Fließverhalten verbessert sich durch die Granulation nicht. Es ist kein Trend zu erkennen, dass sich der Böschungswinkel in Abhängigkeit vom Anteil der Ölphase oder in Abhängigkeit von den stabilisierenden Pigmenten ändert. Unterschiedliche Böschungswinkel erscheinen prozessbedingt und damit zufällig.

Die untersuchten Granulate weisen eine Schüttdichte zwischen 0,47 g/ml und 0,61 g/ml auf. Die Stampfdichten variieren von 0,59 g/ml bis 0,76 g/ml. Daraus resultieren Hausner-Faktoren im Bereich von 1,22 bis 1,35. Für unbehandelte Lactose wird ein Hausner-Faktor von 1,5 erzielt. Die Fließeigenschaften werden durch die Granulation daher leicht verbessert. Die Pulvereigenschaften der Granulate sind entsprechend der Untersuchungen der Böschungswinkel unabhängig von der Ausgangszubereitung und damit prozessbedingt und zufällig. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf ein gutes Fließverhalten hin.

#### 4.3.1.1.2 Partikelgrößenbestimmung mittels Siebanalyse

Zur weitergehenden Charakterisierung der Granulate werden die Partikelgrößen der Granulate mittels Siebanalyse untersucht. Die Partikelgrößen werden in Abhängigkeit vom Ölgehalt und den stabilisierenden Pigmente beurteilt.

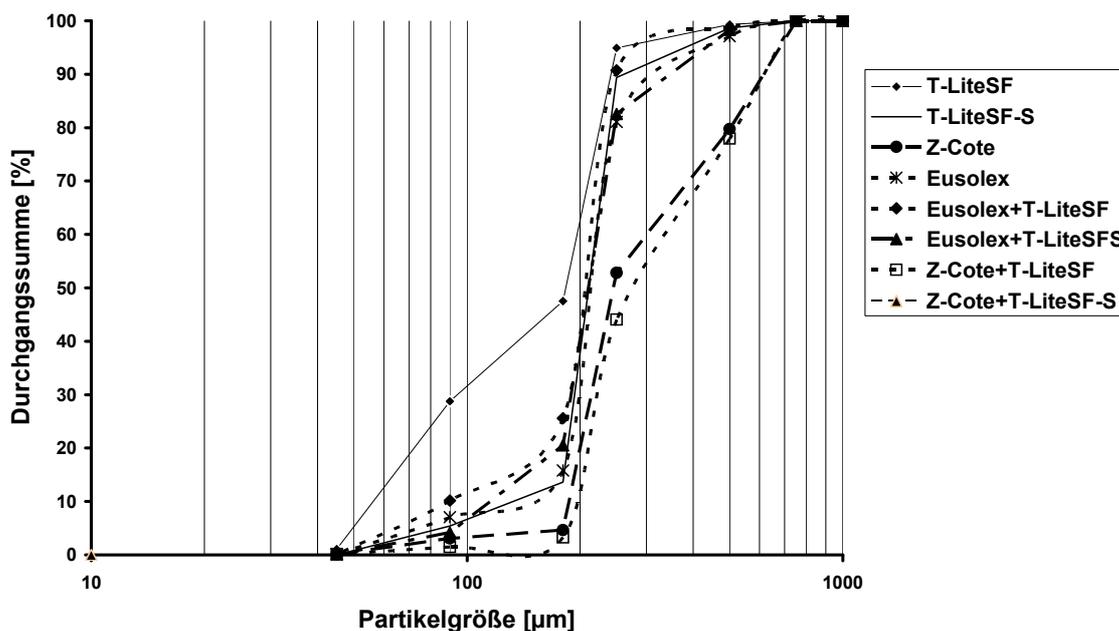


Abbildung 4-39: Integrale Massenverteilung der Granulate mit 12,5 % Öl in Ausgangsemulsion bestimmt durch Siebanalyse

Die mittlere Granulatkorngroße der mit 12,5 % Öl in der Ausgangsemulsion hergestellten Granulate liegt bei 250 µm für sämtliche Pigmente mit Ausnahme von T-Lite SF stabilisierten Granulaten. Der d50-Wert dieser Granulate liegt bei 180 µm (Abbildung 4-39).

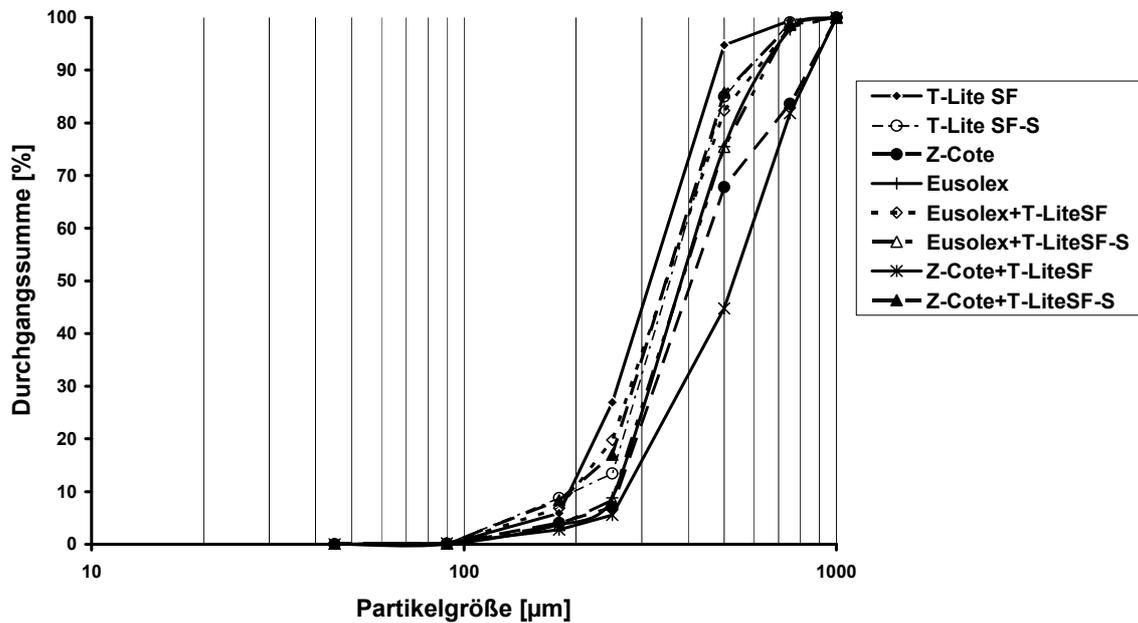


Abbildung 4-40: Integrale Massenverteilung der Granulate mit 15 % Öl in Ausgangsemulsion bestimmt durch Siebanalyse

Die mittlere Korngröße der mit 15 % Ölteil in der Ausgangsemulsion liegt bei 350  $\mu\text{m}$ . Eine Ausnahme bildet das Granulat mit der Pigmentmischung aus Z-Cote und T-Lite SF-S mit einer mittleren Korngröße von 500  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4-40).

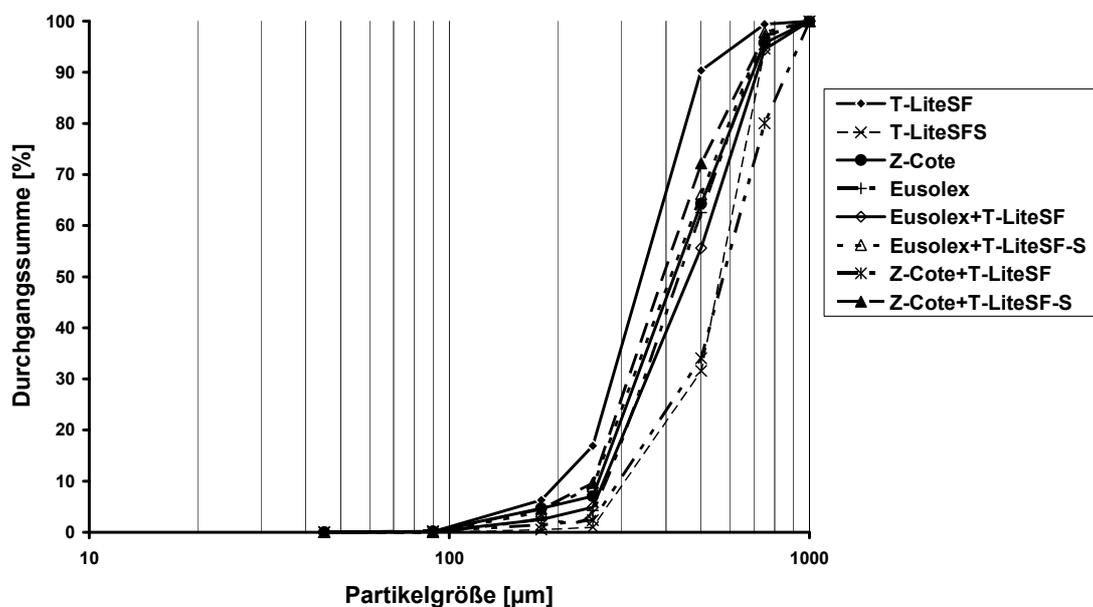


Abbildung 4-41: Integrale Massenverteilung der Granulate mit 20 % Öl in Ausgangsemulsion bestimmt durch Siebanalyse

In Abbildung 4-41 sind die Korngrößen der Granulate mit 20 %igen Ölphase in der Granulierflüssigkeit aufgeführt. Der mittlere Korndurchmesser liegt hier genau wie bei den vorherigen Abbildungen bei 350 µm. Einzig T-Lite SF-S und Z-Cote und T-Lite SF stabilisierte Ausgangsemulsionen bilden mit 500 µm eine Ausnahme. Insgesamt haben somit weder Ölgehalt noch Pigmentart einen Einfluss auf die Granulatkorngröße.

Die mittlere Granulatkorngröße sollte zwischen 0,2 und 2 mm liegen, vorzugsweise zwischen 0,3 und 1 mm. Diese mittlere Granulatgröße wird auch in anderen Arbeiten erzielt und erwies sich dort als günstige Granulatgröße im Hinblick auf die Friabilität und Tablettierbarkeit (Rambali et al. 2003; Schinzinger und Schmidt 2005). Es resultieren ein akzeptables Fließverhalten sowie ein geringer Abrieb aufgrund eines richtigen Verhältnisses zwischen Bindemittelkonzentration und Füllmittel mit genügend hohen Adhäsionskräften zwischen beiden Komponenten (Planinsek et al. 2000). Der d50-Wert der unbehandelten Lactose liegt bei 32 µm. Durch die Granulation bilden sich Agglomerate, die die mittlere Korngröße deutlich erhöhen. Aus diesem Grund werden die Fließ- und Tablettiereigenschaften durch die Granulation verbessert, was die Weiterverarbeitung des Granulates vereinfacht und den Einsatz weiterer Hilfsstoffe in der Tablettenproduktion reduziert.

#### **4.3.2 Stabilität der Granulate**

Emulsionen stellen thermodynamisch instabile Systeme dar. Um diesen instabilen Zustand zu umgehen und gleichzeitig eine anwendungsfreundliche Darreichungsform zu erhalten, werden die Emulsionen durch Granulation in einen festen Zustand überführt. Um Unterschiede in der Lagerstabilität im Vergleich zu Emulsionen herauszustellen, werden Granulate unter verschiedenen Bedingungen gelagert. Es werden die Tröpfchengrößen, als Parameter für die Stabilität, in bestimmten Zeitabständen nach Rekonstitution der Granulate untersucht. Die Granulate werden jeweils vor der Tröpfchengrößenmessung mit Hilfe eines Magnetrührers in Wasser dispergiert und direkt vermessen.

Höhere Temperaturen (60 °C) und eine höhere relative Feuchte (75 % rF) gelten analog der ICH-Guidelines als Stressbedingungen. Der Lagerungszeitraum soll

mindestens 12 Monate betragen. Beschleunigte Stabilitätstests sollen mindestens sechs Monate bei 40 °C durchgeführt werden. Aufgrund dieser Angaben werden die Granulate bei 11 % rF, 33 % rF und 75 % rF sowie bei 40 °C und 60 °C über einen Zeitraum von 18 Monaten gelagert. Es werden Granulate, die einen unterschiedlichen Ölanteil (12,5 %, 15 % und 20 %) in der ursprünglichen Emulsion enthalten, miteinander verglichen. Außerdem werden Granulate, die mit nur einem Pigment stabilisiert sind, Granulaten, die mit einer binären Mischung aus Pigmenten stabilisiert sind, gegenüber gestellt.

Zusätzlich werden rekonstituierte, gelagerte Emulsionen untersucht. Granulate werden in Wasser auf einem Magnetrührer dispergiert, diese rekonstituierten Zubereitungen gelagert und die Stabilität anhand der Tröpfchengröße beurteilt.

#### 4.3.2.1 Lagerung unter isothermen Bedingungen

##### 4.3.2.1.1 Granulate aus einzelnen Pigmenten

##### Eusolex T-2000

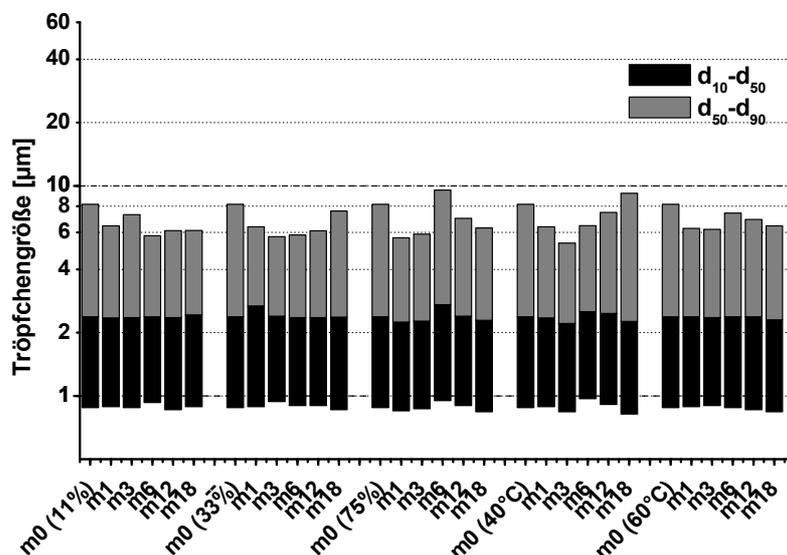


Abbildung 4-42: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

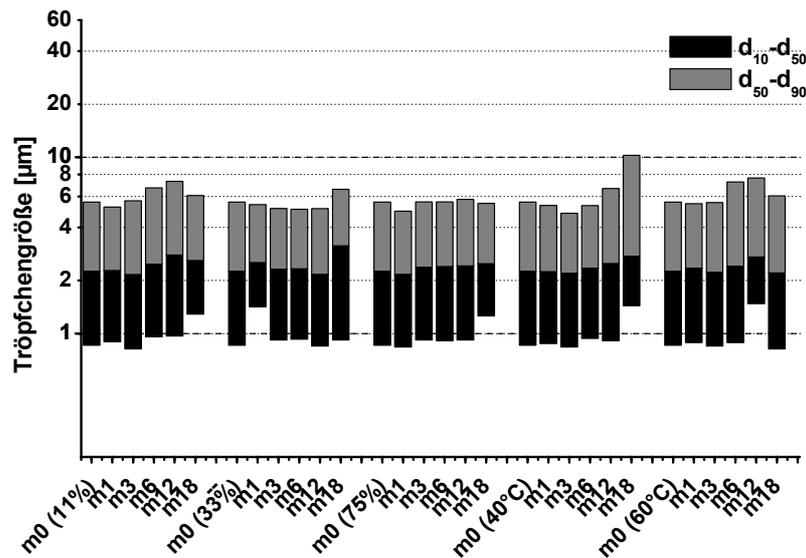


Abbildung 4-43: Tröpfchengrößenverteilung von Eusorex T-2000 stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

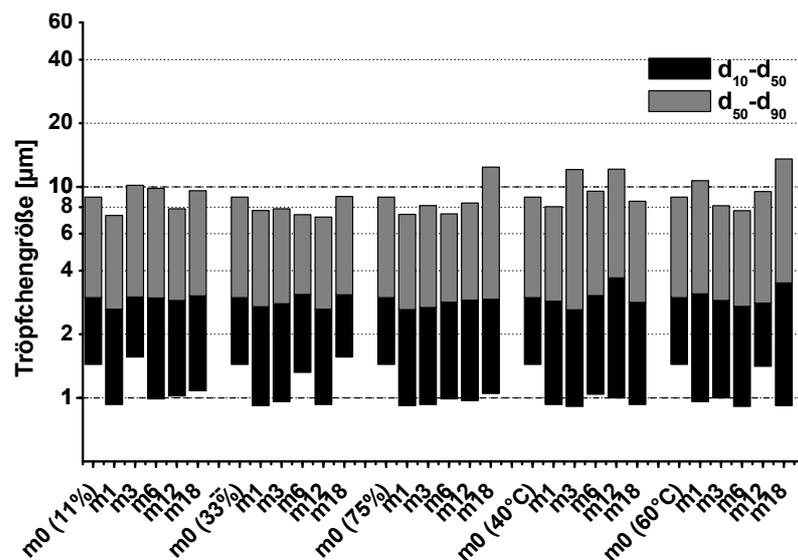


Abbildung 4-44: Tröpfchengrößenverteilung von Eusorex T-2000 stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Wie Abbildung 4-42 – 4-44 zeigen, weisen Eusorex T-2000 stabilisierte Emulsionen nach Granulation und Lagerung unter den verschiedenen Bedingungen und mit unterschiedlichen Phasenvolumina an Öl keine merklichen Unterschiede in der Tröpfchengrößenverteilung auf. Es werden jeweils d<sub>10</sub>-Werte um ca. 1 µm und d<sub>90</sub>-Werte um 6 – 10 µm erhalten.

## T-Lite SF

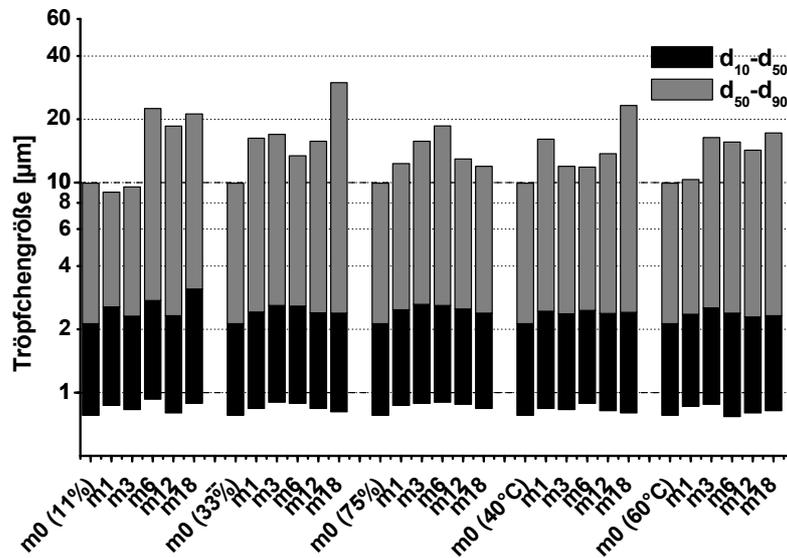


Abbildung 4-45: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

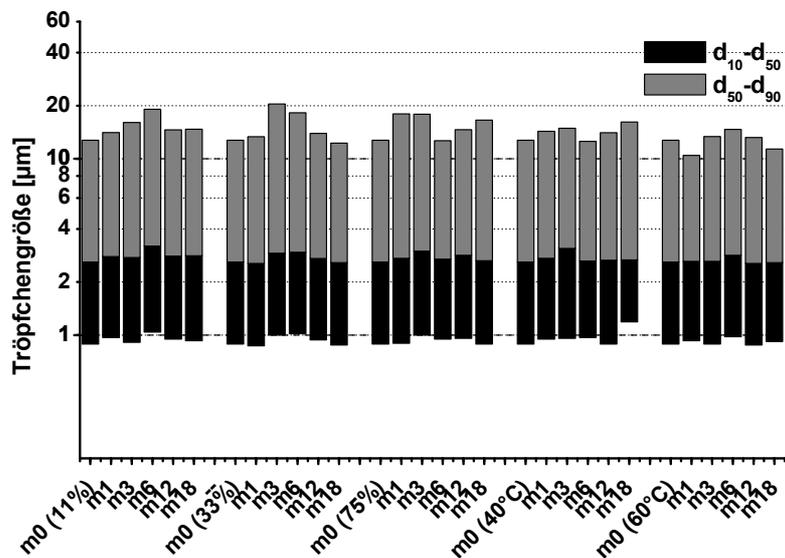


Abbildung 4-46: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

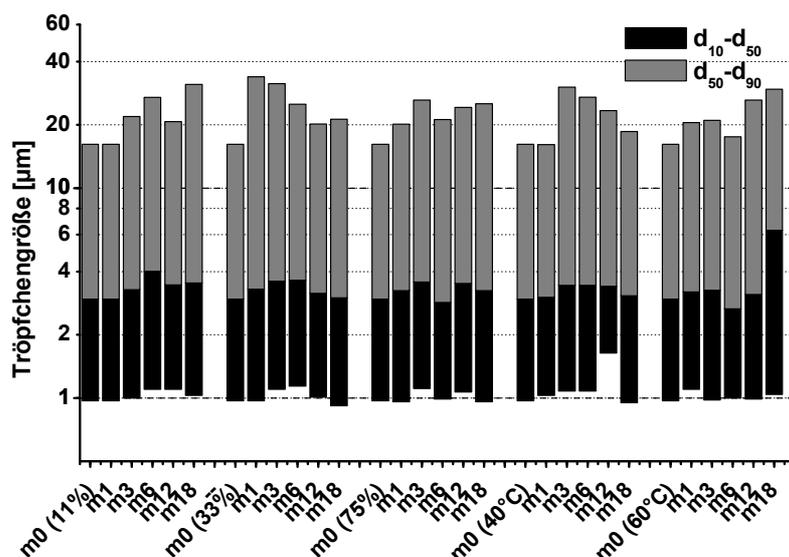


Abbildung 4-47: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

In Abbildung 4-45 – 4-47 sind die Tröpfchengrößenverteilungen von T-Lite SF stabilisierten granulierten Emulsionen zu sehen. Während die  $d_{10}$ -Werte auch hier bei ca. 1  $\mu\text{m}$  liegen, zeigen die  $d_{90}$ -Werte im Vergleich zu den Eusolex T-2000 stabilisierten Zubereitungen höhere Werte auf. Besonders deutlich ist dies bei den Zubereitungen mit dem höchsten Phasenvolumen an Öl (20 %) ausgeprägt. Die  $d_{90}$ -Werte vergrößern sich von ca. 10  $\mu\text{m}$  auf ca. 30  $\mu\text{m}$ . Bei den Granulaten mit 15 % Öl ist der Anstieg der  $d_{90}$ -Werte am geringsten ausgeprägt. Hier ist die Tröpfchengröße weitestgehend stabil.

### T-Lite SF-S

T-Lite SF-S stabilisierte Zubereitungen weisen ein relativ starkes Tröpfchenwachstum über den Lagerungszeitraum auf (Abbildung 4-48 – 4-50). Während der  $d_{10}$ -Wert unter sämtlichen Lagerbedingungen konstant bei ca. 1  $\mu\text{m}$  liegt, vergrößert sich der  $d_{90}$ -Wert von ca. 10  $\mu\text{m}$  auf z. T. über 40  $\mu\text{m}$ . Auch hier ist die Vergrößerung der Tröpfchen besonders bei den 20 %igen Zubereitungen zu sehen, während 15 % Ölteil geringere Tröpfchengrößen hervorbringt.

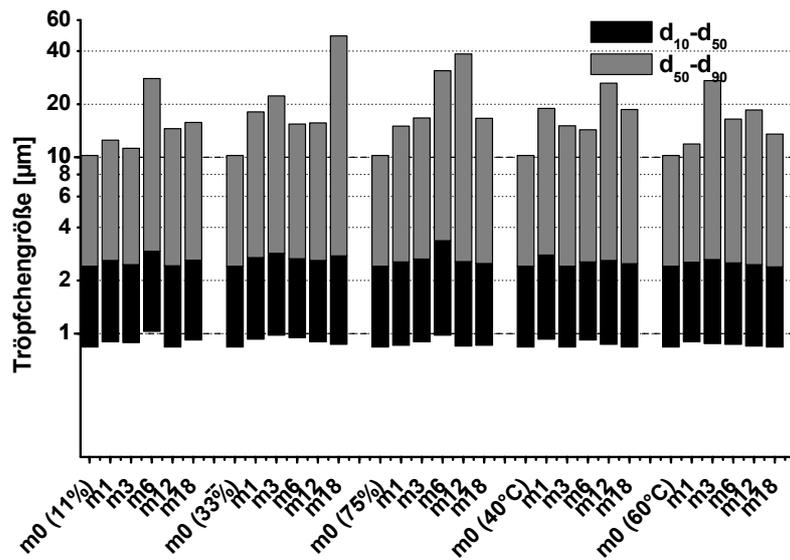


Abbildung 4-48: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

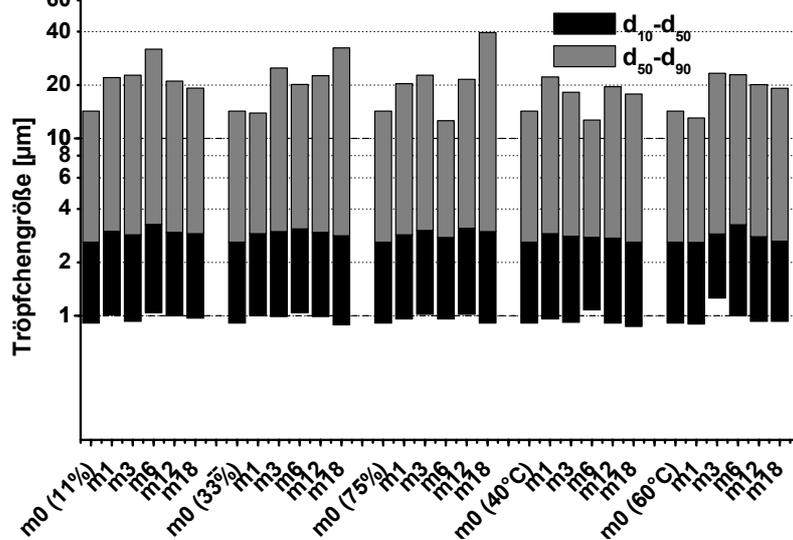


Abbildung 4-49: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

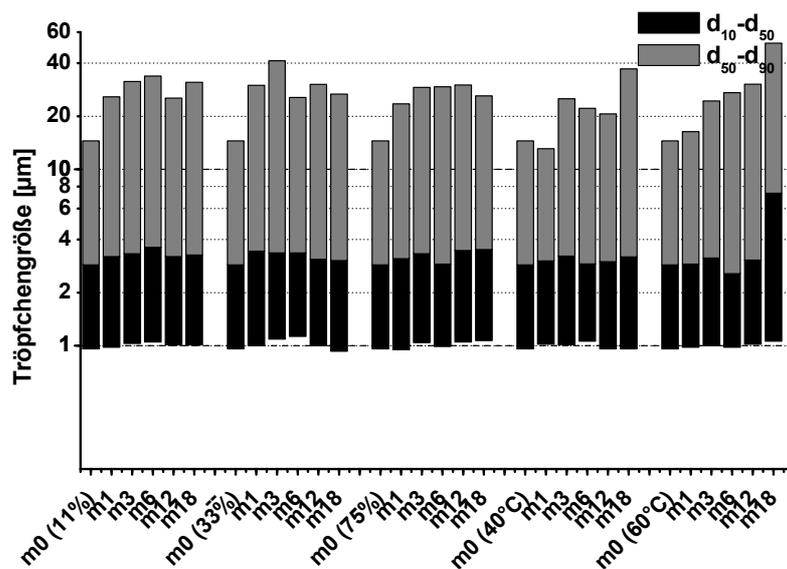


Abbildung 4-50: Tröpfchengrößenverteilung von T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Im Vergleich zu den T-Lite SF-S stabilisierten Emulsionen erweisen sich die Granulate jedoch als stabil. Im Gegensatz zum flüssigen Zustand, sind die Tröpfchen hier immobilisiert und so verstärkt vor Koaleszenz geschützt. Offensichtlich spielt eine geringe Stabilität der Ausgangsemulsion nach der Überführung in eine feste Zubereitungsform nur eine untergeordnete Rolle. Aufgrund einer erhöhten Tröpfchengröße der Ausgangsemulsion sind allerdings die Tröpfchen der redispergierten Granulate größer als bei Granulaten, die aus gut stabilisierenden Pigmenten hergestellt werden.

### Z-Cote

Z-Cote stabilisierte Zubereitungen weisen ebenso wie die übrigen Pigmente einen d<sub>10</sub>-Wert von ca. 1 µm auf (Abbildung 4-51 – 4-53). Im Gegensatz zu den anderen Pigmenten sind hier deutliche Unterschiede bei der Tröpfchengrößenverteilung im Bezug auf das Ölphasenvolumen zu erkennen. Die größten Tröpfchen werden bei 20 % Ölvolumen erreicht und die insgesamt geringste Tröpfchengröße bei 15 % Ölvolumen. Dennoch sind Granulate mit 20 % Ölvolumen stabil, da sich die Tröpfchengrößen nicht verändern. Die 12,5 %igen Granulate weisen einen Sprung in der Tröpfchengröße nach 3 bzw. 6 Monaten auf. Ab diesem Zeitpunkt vergrößert sich

die Tröpfchengröße deutlich bei allen Lagerungsbedingungen außer bei der Lagerung bei 40 °C.

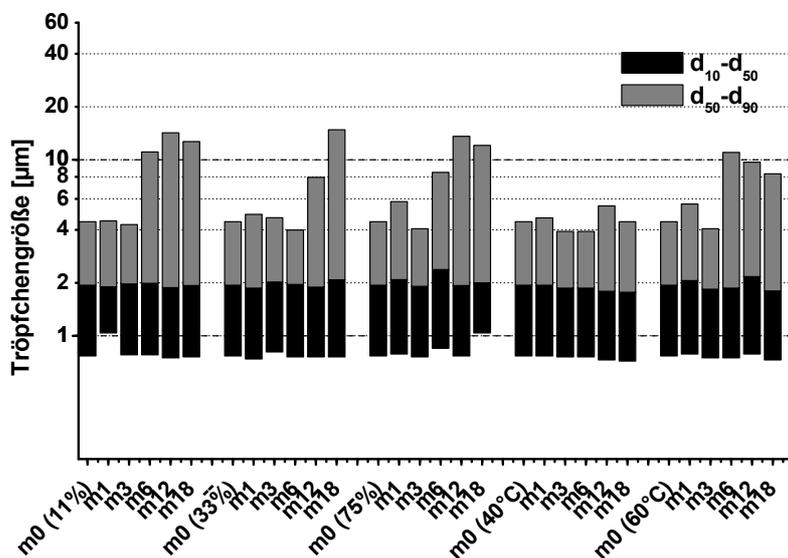


Abbildung 4-51: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

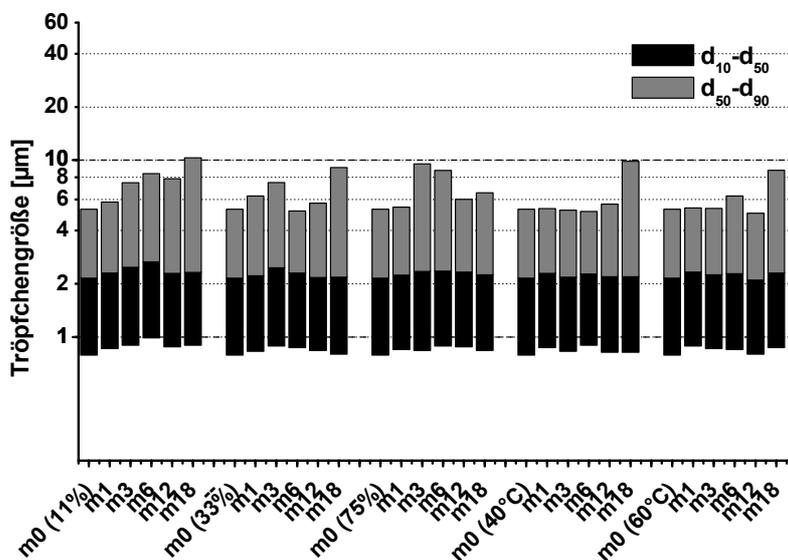


Abbildung 4-52: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

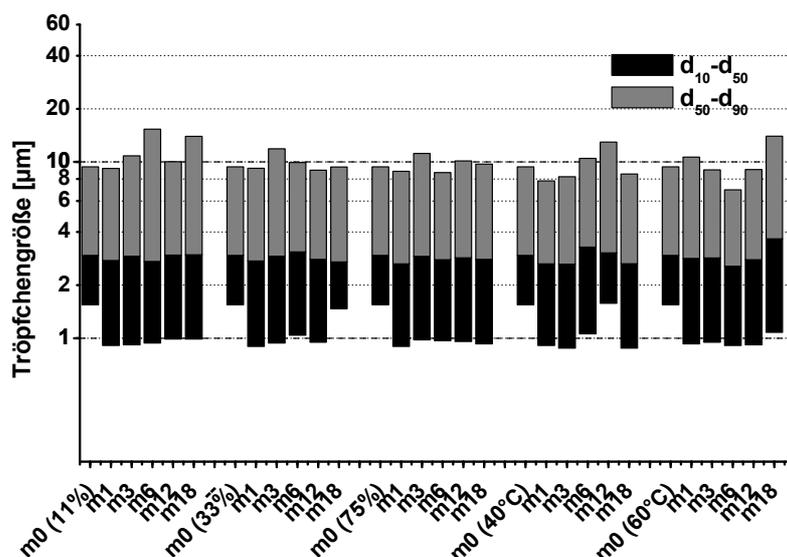


Abbildung 4-53: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Bei der Betrachtung sämtlicher Stabilitätsuntersuchungen von Granulaten mit einzelnen Pigmenten ist zu beobachten, dass die Stabilität von allen untersuchten Granulaten hoch ist. Im Vergleich zu Emulsionen ist die Lagerstabilität deutlich erhöht. Es ist ein Zusammenhang zwischen der Stabilität der Granulate und des verwendeten Pigmentes zu sehen. Granulate, die Eusolex T-2000 oder Z-Cote enthalten, weisen die geringsten Tröpfchengrößen auf. Tröpfchengrößen von T-Lite SF oder T-Lite SF-S-haltigen Granulaten sind im Vergleich zu den hydrophileren Pigmenten vergrößert. Wie bereits bei Emulsionen gezeigt werden konnte, ist die Tröpfchengröße bei Emulsionen, die mit Pigmenten einer mittleren Hydrophilie stabilisiert werden, höher als bei der Verwendung von Pigmenten mit hoher oder geringer Hydrophilie. Die Unterschiede in dem verwendeten Pigment sind allerdings bei Granulaten deutlich geringer als bei Emulsionen.

#### 4.3.2.1.2 Granulate aus Pigmentmischungen

Zusätzlich zur Untersuchung von Granulaten, die aus getrockneten Emulsionen mit einem Pigment bestehen, werden auch getrocknete Emulsionen, die aus einer binären Mischung von Pigmenten stabilisiert wurden, hinsichtlich ihrer Lagerstabilität untersucht. Die folgenden Abbildungen zeigen die Stabilität von granulierten Emulsionen mit Eusolex T-2000 und T-Lite SF (3:1), Eusolex T-2000 und T-Lite SF-S (3:1), Z-Cote und T-Lite SF (1:2) und Z-Cote und T-Lite SF-S (1:3). Diese Granulate

werden unter den gleichen Bedingungen gelagert wie die Granulate aus einzelnen Pigmenten, so dass diese untereinander verglichen werden können.

### Eusolex T-2000 und T-Lite SF

Eine binäre Mischung von Eusolex T-2000 und T-Lite SF (3:1) ergibt einen Kontaktwinkel von  $\theta = 133^\circ$ .

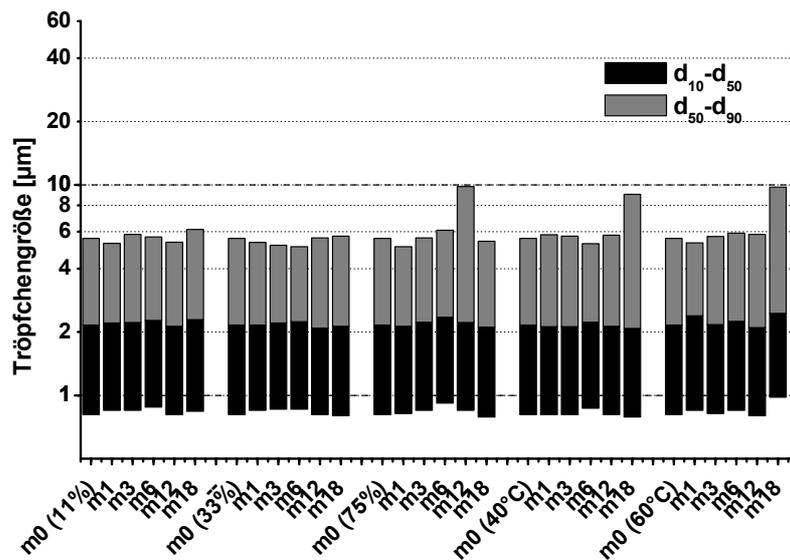


Abbildung 4-54: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 + T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

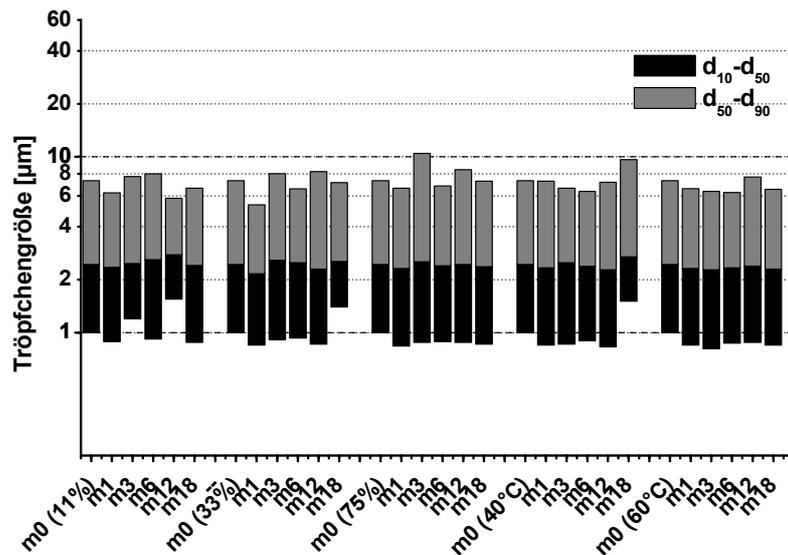


Abbildung 4-55: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 + T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

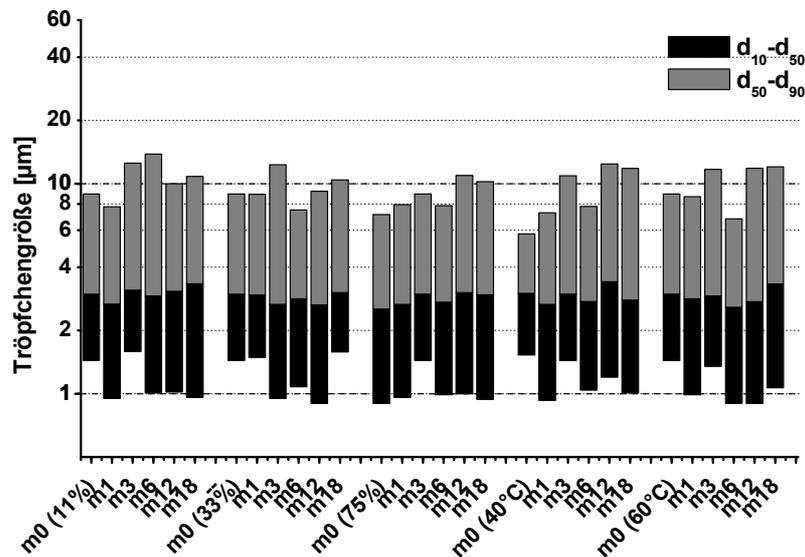


Abbildung 4-56: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 + T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Abbildung 4-54 – 4-56 zeigen  $d_{10}$ -Werte von 1 – 1,5  $\mu\text{m}$ , während die  $d_{90}$ -Werte bei den 12,5 % Ölvolumen bei ca. 6  $\mu\text{m}$  liegen, bei 15 % bei ca. 8  $\mu\text{m}$  und bei 20 % Öl bei 8 – 10  $\mu\text{m}$ . Es ist also eine geringe Tröpfchenvergrößerung mit ansteigenden Ölvolumen zu beobachten. Verglichen mit Zubereitungen, die ausschließlich

Eusolex T-2000 enthalten, ergibt sich keine signifikante Änderung, während sich die Tröpfchengröße im Vergleich zu Zubereitungen mit T-Lite SF reduziert.

### Eusolex T-2000 und T-Lite SF-S

Aus der binären Mischung der Pigmente Eusolex T-2000 und T-Lite SF-S (3:1) ergibt sich ein Kontaktwinkel von  $\theta = 132^\circ$ .

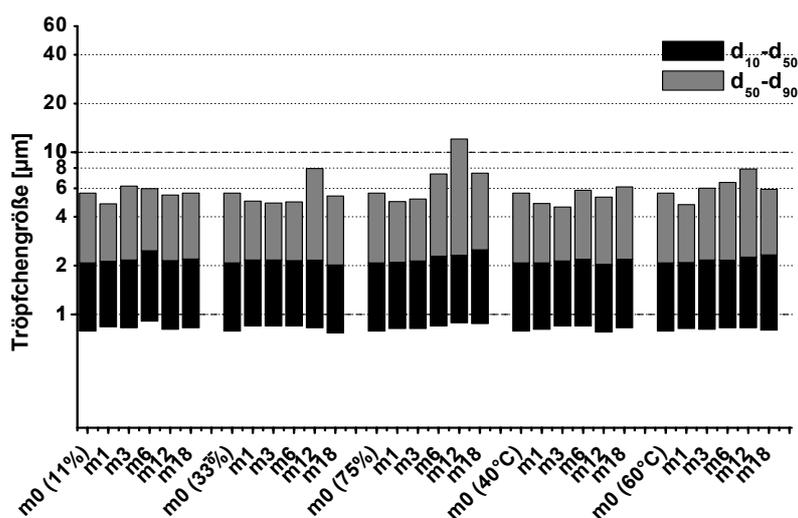


Abbildung 4-57: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 + T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

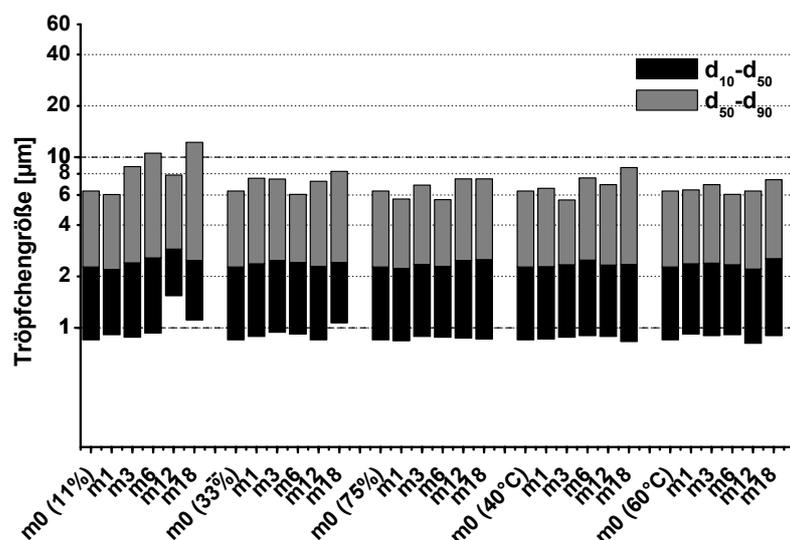


Abbildung 4-58: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 + T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

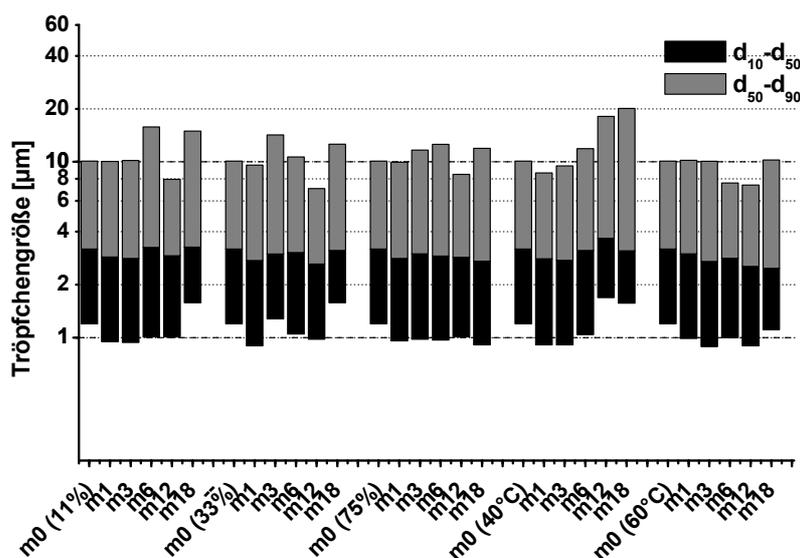


Abbildung 4-59: Tröpfchengrößenverteilung von Eusolex T-2000 + T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Die Zubereitungen verhalten sich vergleichbar wie die Zubereitungen mit einer binären Mischung von Eusolex T-2000 und T-Lite SF. Auch hier sind die Tröpfchengrößen der Zubereitungen mit 12,5 % Ölvolumen am geringsten, während sie bei den 20 % Öl-haltigen Zubereitungen am größten ist. Zu einer Zunahme der Tröpfchengrößen kommt es bei einem Ölvolumen von 12,5 % bei Lagerung bei 75 % rF, sowie bei 15 % Öl bei 11 % rF und bei 20 % Öl bei 40 °C. Es handelt sich hier immer um einen geringen Anstieg der Tröpfchengröße. Es lassen sich zwar keine Regelmäßigkeit erkennen, allerdings kann ein ähnliches Verhalten auch bei T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten beobachtet werden und ist daher vermutlich auf den T-Lite SF-S Anteil in der binären Mischung zurück zu führen. Insgesamt entsprechen die Tröpfchengrößen aber eher denen der Eusolex T-2000-haltigen Zubereitungen. Im Vergleich zu T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten ist daher eine Verbesserung der Stabilität zu beobachten, dieses gilt jedoch nicht im Vergleich zu Eusolex T-2000-stabilisierten Granulaten, da die Streuungen hier größer sind.

### Z-Cote und T-Lite SF

Aus der Mischung von Z-Cote und T-Lite SF im Verhältnis 1:2 ergibt sich ein Kontaktwinkel von  $\theta = 120^\circ$ .

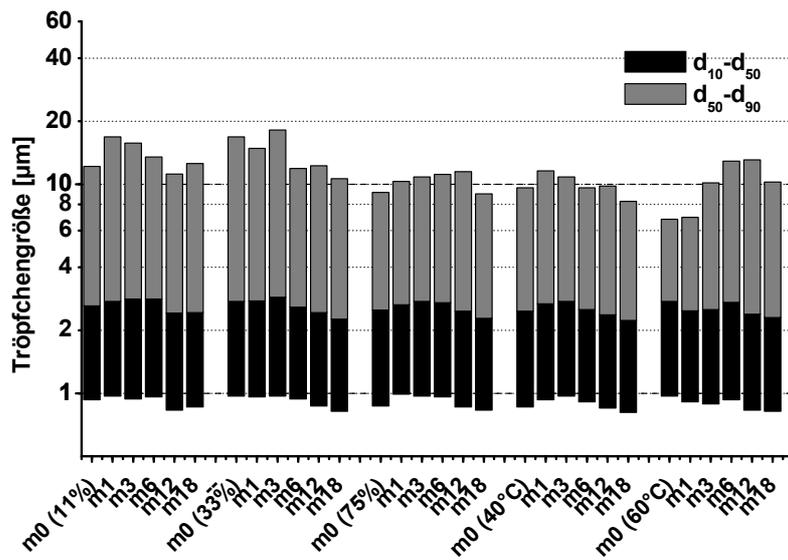


Abbildung 4-60: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote + T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

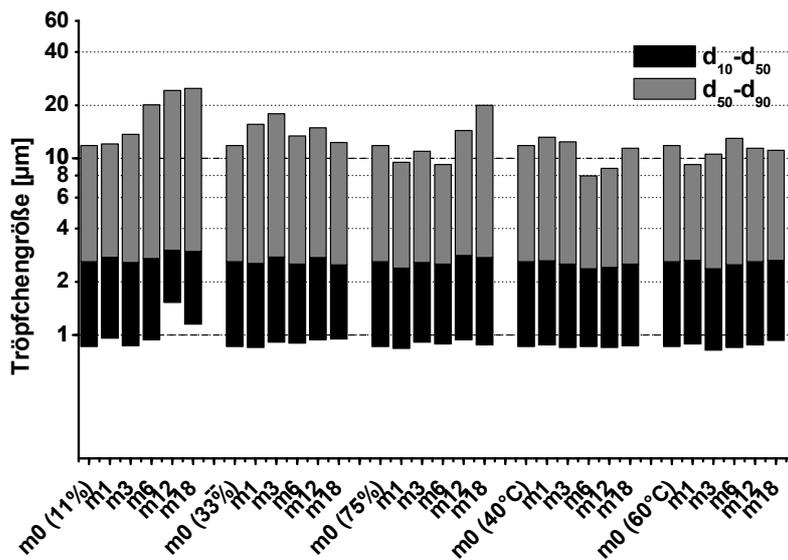


Abbildung 4-61: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote + T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

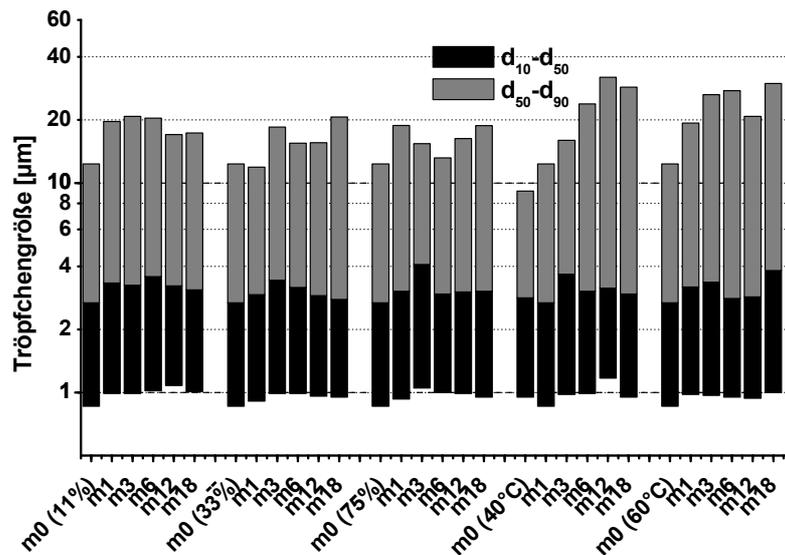


Abbildung 4-62: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote + T-Lite SF stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Abbildung 4-60 – 4-62 zeigen die Tröpfchengrößenverteilungen der mit einer Mischung aus Z-Cote und T-Lite SF (1:2) stabilisierten Zubereitungen. Bei diesen Granulaten ist ein Unterschied in der Tröpfchengröße zu den Granulaten mit Z-Cote bzw. T-Lite SF zu erkennen. Z-Cote stabilisierte Granulate weisen geringere Tröpfchengrößen auf. Die Mischung aus beiden ergibt die gleichen d<sub>10</sub>-Werte wie die Zubereitungen aus einzelnen Pigmenten, allerdings sind die d<sub>90</sub>-Werte erhöht. Während der Lagerungszeit steigt die Tröpfchengröße des d<sub>90</sub>-Wertes auf 20 – 30 µm (20 % Ölphase) bzw. auf 10 – 20 µm (12,5 % und 15 % Öl) an. Diese Tröpfchengrößenverteilung entspricht eher der von T-Lite SF, was erstaunlich ist, da es sich doch insgesamt um eine eher hydrophile Mischung handelt, die damit mit Zubereitungen mit Eusolex T-2000 oder Z-Cote vergleichbar sein müsste.

## Z-Cote und T-Lite SF-S

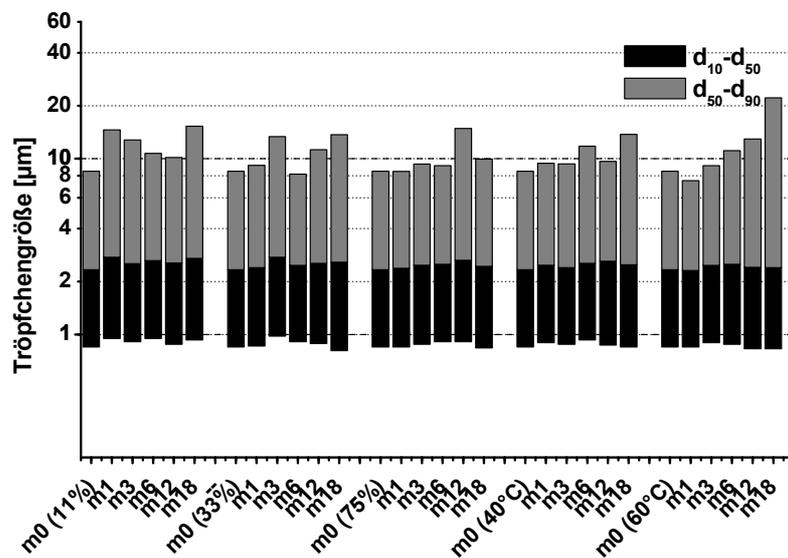


Abbildung 4-63: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote + T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 12,5 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

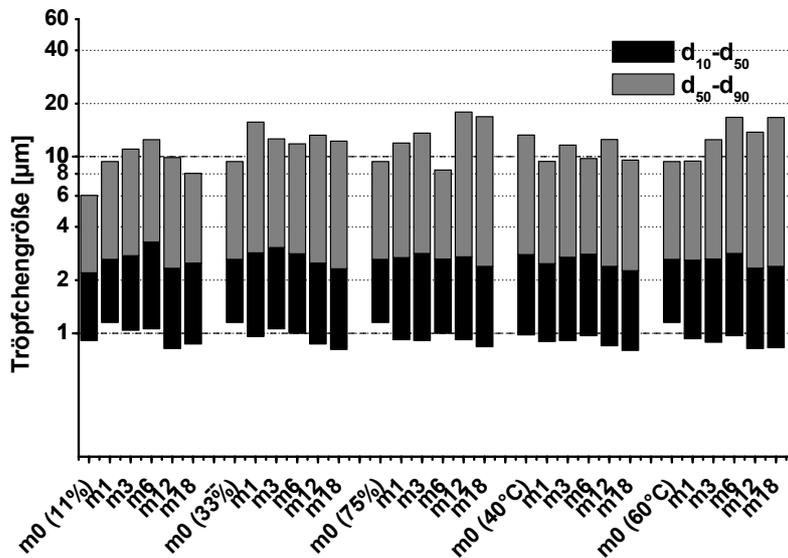


Abbildung 4-64: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote + T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 15 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

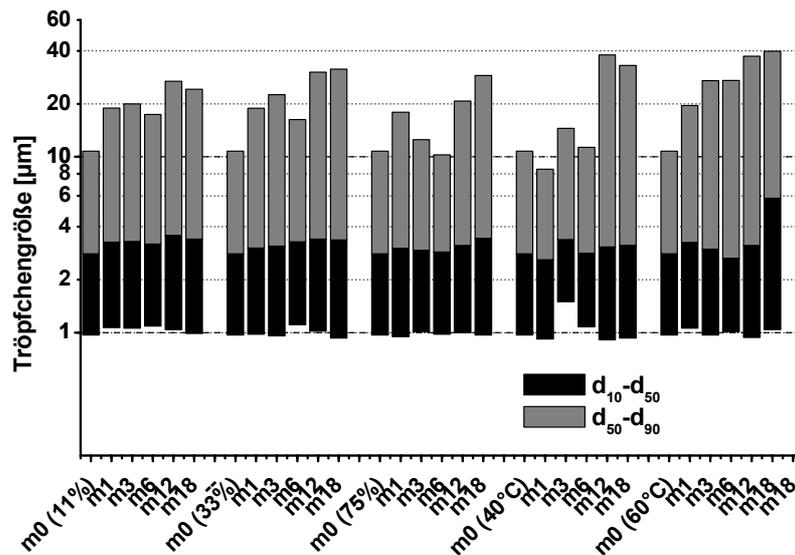


Abbildung 4-65: Tröpfchengrößenverteilung von Z-Cote + T-Lite SF-S stabilisierten Granulaten mit 20 % Öl in der ursprünglichen Emulsion gelagert bei 11 % rF, 33 % rF, 75 % rF, 40 °C oder 60 °C

Der Vergleich der Granulate mit einer binären Mischung aus Z-Cote und T-Lite SF-S (1:3;  $\theta = 125^\circ$ ) wird in Abbildung 4-63 – 4-65 gezeigt. Wie auch bei der Mischung von Z-Cote und T-Lite SF sind die Tröpfchengrößen hier insgesamt im Vergleich zu Z-Cote stabilisierten Granulaten erhöht. Gegenüber allein mit T-Lite SF-S hergestellten Granulaten ist eine leichte Reduktion der Tröpfchengröße zu beobachten. Die d<sub>10</sub>-Werte entsprechen analog zu den übrigen Granulaten hier ca. 1 µm. Die d<sub>90</sub>-Werte erreichen bei 20 % Ölanteil Werte von ca. 40 µm. 12,5 % und 15 % Ölanteil führen zu kleineren Tröpfchen mit d<sub>90</sub>-Werten von 10 – 20 µm.

Aufgrund des Einsatzes einer binären Pigmentmischung lässt sich der Kontaktwinkel einstellen. Außerdem können unterschiedlich polare Pigmente zu einem dichteren Grenzflächenfilm führen. Die Stabilität der Granulate aus Pigmentmischungen ist gegenüber Granulaten mit einzelnen Pigmenten nicht erhöht. Es werden vergleichbare Tröpfchengrößen erreicht, wie die Tröpfchengröße der Granulate mit dem hydrophileren Pigment der Mischung. Es ist daher zwar ein Vorteil gegenüber den Granulaten mit den hydrophoberen Pigmenten zu beobachten, dies gilt allerdings nicht für die hydrophileren Pigmente. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass für die Stabilität der Granulate nicht nur der eingestellte Kontaktwinkel von Bedeutung ist, sondern vor allem die Eigenschaften der eingesetzten Pigmente.

#### **4.3.2.2 Stabilität rekonstituierter Emulsionen**

Da Emulsionen thermodynamisch instabile Systeme sind, weisen sie für gewöhnlich eine geringe Lagerstabilität auf. Wie gezeigt werden konnte, umgeht man diese Instabilität durch Trocknung von Emulsionen, bei der die Lagerstabilität deutlich erhöht wird. Dennoch soll eine getrocknete Emulsion als rekonstituierte Emulsion verwendbar sein. Ein Lagertest dieser Zubereitungen ist für Arzneimittel z. B. in Form von Trockensäften wichtig, bei denen ein Granulat im Vorhinein in Wasser gelöst und über einen gewissen Zeitraum eingenommen und gelagert wird. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass sich die Granulate bei Wasserkontakt schnell wieder zu Emulsionen ausbilden. Bei diesem Prozess sollen sich die Eigenschaften nicht wesentlich verändern, womit diesbezüglich insbesondere die Tröpfchengrößen und die Tröpfchengrößenverteilung gemeint sind. Vergleichbare Tröpfchengrößen der ursprünglichen Emulsion, der Granulate sowie der gelagerten rekonstituierten Emulsionen ist somit das Ziel, denn nur so ist der Trocknungsprozess als Vorteil zusehen. Im Folgenden wird ein Lagertest der rekonstituierten Emulsionen durchgeführt. Die Tröpfchengrößen direkt nach der Rekonstitution werden mit den Tröpfchengrößen der Ausgangsemulsionen und der Granulate verglichen. Wie in den vorangegangenen Kapiteln werden diese Zubereitungen hinsichtlich ihres Ölgehaltes und der stabilisierenden Pigmente beurteilt.

Für die Rekonstitution werden 5 g Granulat in 25 g Wasser eingewogen und 5 min auf einem Magnetrührer gerührt. Die Tröpfchengrößen der rekonstituierten Emulsionen werden analog zu den bisherigen Messungen mit Hilfe eines Laserdiffraktometers vermessen. Ziel dieses Versuches ist es, Unterschiede in der Stabilität dieser Emulsionen in Abhängigkeit vom dem Ölanteil und von den stabilisierenden Pigmenten zu ermitteln. Es wird ein beschleunigter Stresstest durchgeführt, um schnell ein Ergebnis zu erhalten.

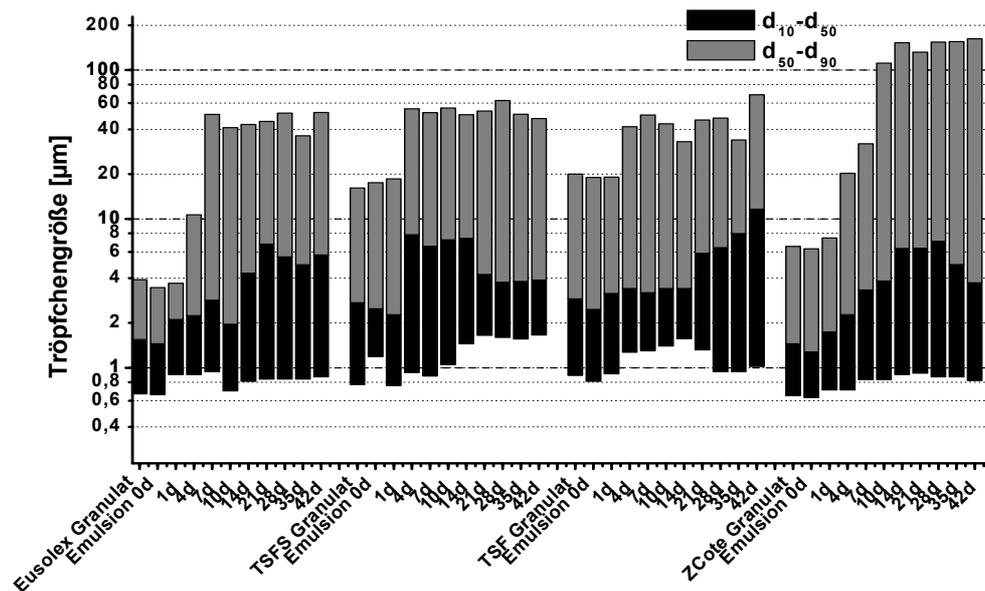


Abbildung 4-66: Tröpfchengrößenverteilung der mit einzelnen Pigmenten stabilisierten Zubereitungen mit 12,5 % Öl des ursprünglichen Granulates sowie der rekonstituierten Emulsion bei Lagerung im Schaukelschrank

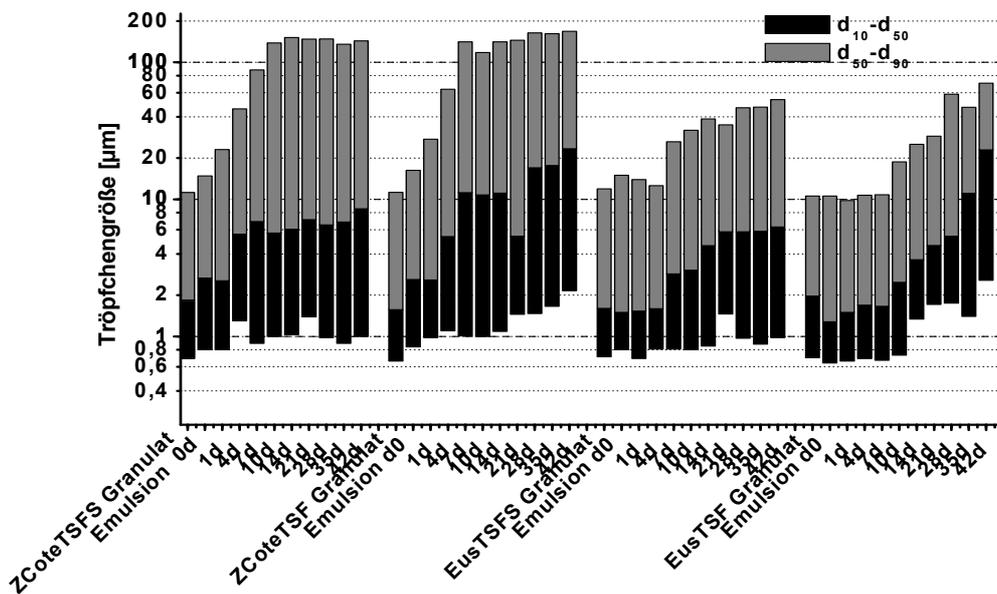


Abbildung 4-67: Tröpfchengrößenverteilung der mit Mischungen aus Z-Cote (ZCote) oder Eusolex T-2000 (Eus) mit T-Lite SF (TSF) oder T-Lite SF-S (TSFS) stabilisierten Zubereitungen mit 12,5 % Öl des ursprünglichen Granulates sowie der rekonstituierten Emulsion bei Lagerung im Schaukelschrank

Abbildung 4-66 und 4-67 zeigen die Tröpfchengrößenverteilung rekonstituierter Emulsionen, deren Ausgangsemulsion 12,5 % Öl enthielten. Alle Granulate ließen sich schnell in Wasser auflösen und es waren makroskopisch keine Unterschiede zwischen den Emulsionen erkennbar. Bei der Betrachtung der Tröpfchengrößen zeigt

sich, dass die rekonstituierten Emulsionen vergleichbare Tröpfchengrößen wie die Granulate aufweisen. Diese Tröpfchengrößen bleiben bei allen stabilisierenden Pigmenten und deren Mischungen – außer bei Z-Cote-Mischungen – über einen Tag stabil. Anschließend kommt es bei allen Zubereitungen zu einer deutlichen Vergrößerung der Tröpfchengröße. Mischungen von T-Lite SF und T-Lite SF-S mit Z-Cote weisen bereits nach dem Auflösen in Wasser eine deutliche Vergrößerung der Tröpfchen auf. Eusolex T-2000, T-Lite SF, T-Lite SF-S sowie die Mischungen mit Eusolex T-2000 zeigen insgesamt das geringste Tröpfchenwachstum. Hier werden am Ende des Untersuchungszeitraumes  $d_{90}$ -Werte von 40 – 60  $\mu\text{m}$  erreicht, während Z-Cote- und Z-Cote-Mischungen  $d_{90}$ -Werte von 150  $\mu\text{m}$  aufweisen.

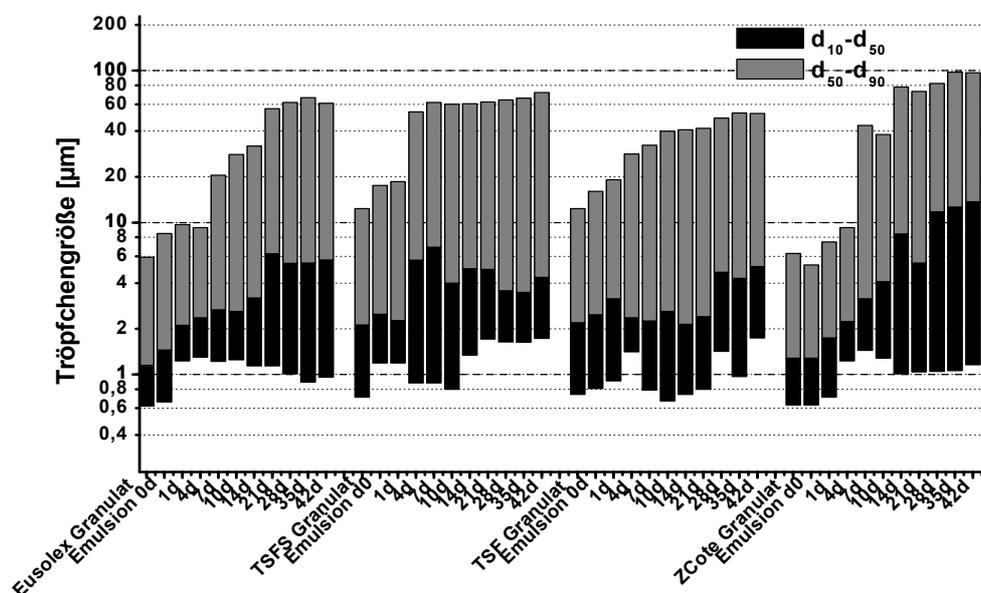


Abbildung 4-68: Tröpfchengrößenverteilung der mit einzelnen Pigmenten stabilisierten Zubereitungen mit 15 % Öl des ursprünglichen Granulates sowie der rekonstituierten Emulsion bei Lagerung im Schaukelschrank

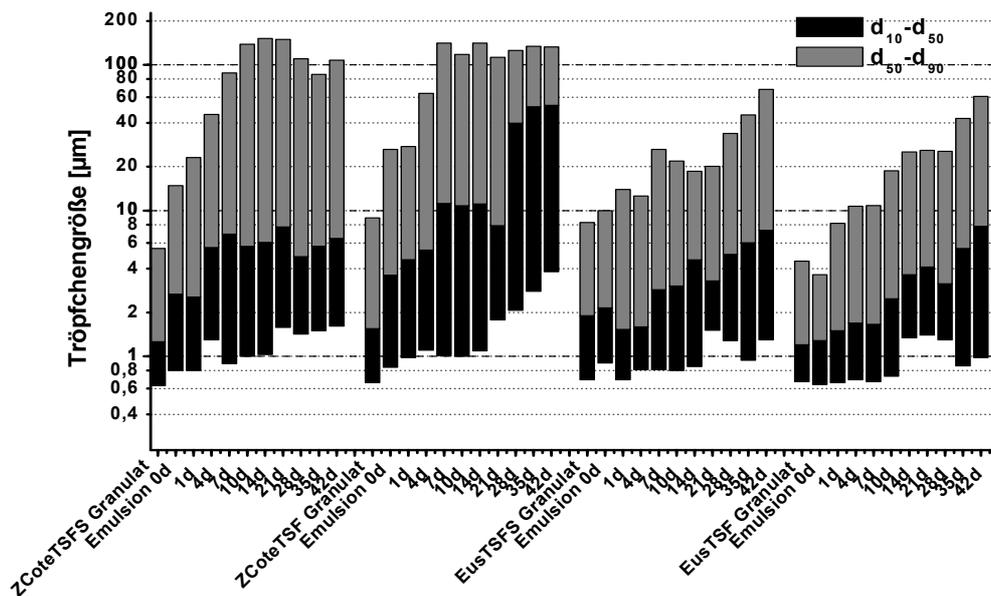


Abbildung 4-69: Tröpfchengrößenverteilung der mit Mischungen aus Z-Cote (ZCote) oder Eusolex T-2000 (Eus) mit T-Lite SF (TSF) oder T-Lite SF-S (TSFS) stabilisierten Zubereitungen mit 15 % Öl des ursprünglichen Granulates sowie der rekonstituierten Emulsion bei Lagerung im Schaukelschrank

Eine vergleichbare Tröpfchengrößenverteilung ist in Abbildung 4-68 und 4-69 zu erkennen, in denen rekonstituierte Emulsionen mit 15 % Öl in der Granulierflüssigkeit dargestellt sind. Auch hier sind die Tröpfchengrößen über mindestens einen Tag konstant, später kommt es zu einer deutlichen Vergrößerung. Auch hier ist ein besonders großer Anstieg der Tröpfchengrößen in den mit Z-Cote und Z-Cote-Mischungen stabilisierten Zubereitungen zu sehen. Im Vergleich zu den Zubereitungen mit 12,5 % Ölgehalt ist allerdings eine Abnahme der Tröpfchengrößen zu erkennen. Der d<sub>90</sub>-Wert der Z-Cote stabilisierten Zubereitungen liegt hier unter 100 µm.

Abbildung 4-70 und 4-71 zeigen die Tröpfchengrößenverteilung der rekonstituierten Emulsionen mit 20 % ursprünglichen Ölgehalt. Mit Ausnahme von Z-Cote und Z-Cote Mischungen sind die Tröpfchengrößen über mehrere Tage stabil bzw. verändern sich während der Lagerung nicht sehr stark. Dies entspricht den Ergebnissen der Zubereitungen mit niedrigeren Ölkonzentrationen. Im Vergleich zu Zubereitungen mit 12,5 % Öl sind die Tröpfchengrößen hier allerdings kleiner. Die d<sub>90</sub>-Werte aller Zubereitungen außer Z-Cote Mischungen zeigen Tröpfchengrößen unter 80 µm über den gesamten Untersuchungszeitraum.

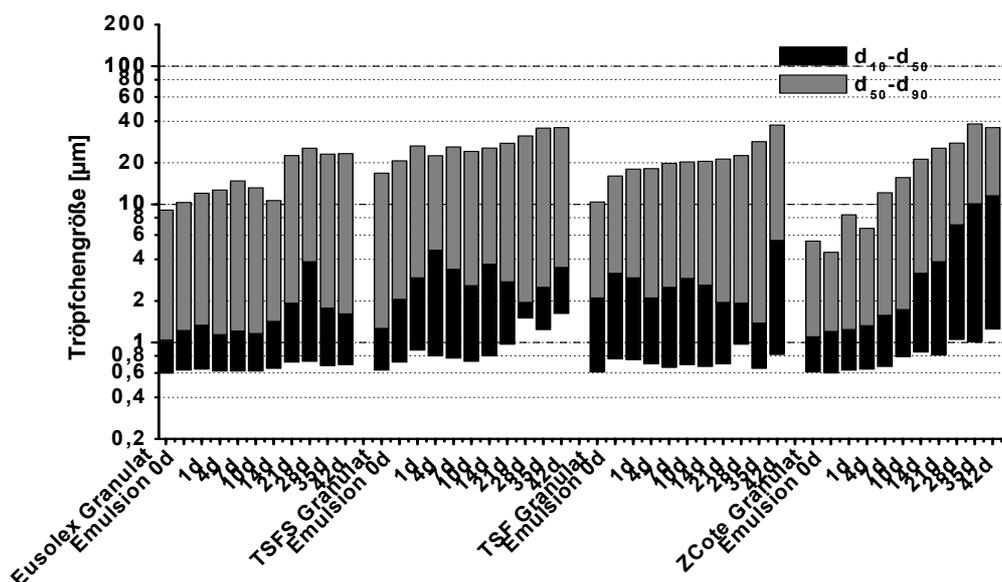


Abbildung 4-70: Tröpfchengrößenverteilung der mit einzelnen Pigmenten stabilisierten Zubereitungen mit 20 % Öl des ursprünglichen Granulates sowie der rekonstituierten Emulsion bei Lagerung im Schaukelschrank

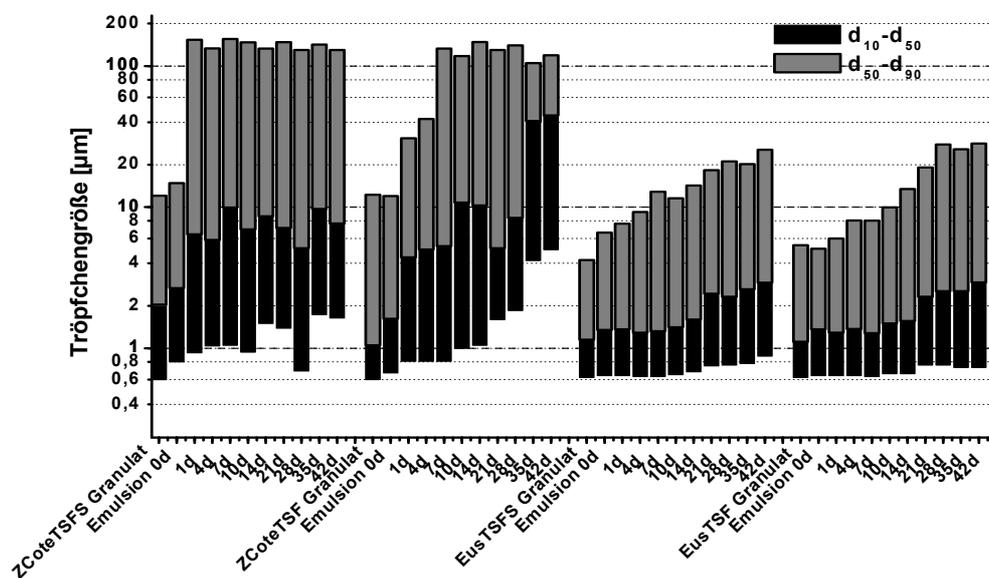


Abbildung 4-71: Tröpfchengrößenverteilung der mit Mischungen aus Z-Cote (ZCote) oder Eusolex T-2000 (Eus) mit T-Lite SF (TSF) oder T-Lite SF-S (TSFS) stabilisierten Zubereitungen mit 20 % Öl des ursprünglichen Granulates sowie der rekonstituierten Emulsion bei Lagerung im Schaukelschrank

Aus den Tröpfchengrößenverteilungen der rekonstituierten Emulsionen mit unterschiedlichen Ölkonzentrationen in der Ausgangsemulsion ist eine deutliche Abhängigkeit vom Ausgangs-Ölgehalt erkennbar. Je höher der Ölgehalt ist, desto stabiler sind die Tröpfchen. Trotz der Stressbedingungen bei der Lagerung im

Schaukelschrank werden vergleichsweise kleine Tröpfchen bei einem Ölgehalt von 20 % erreicht. Grundsätzlich ist bei dieser Untersuchung erkennbar, dass sich Pigmentmischungen mit Z-Cote nicht als stabile Zubereitungen eignen.

#### 4.3.2.3 Einfluss von unterschiedlichen Lactose-Zusätzen

Pickering-Emulsionen weisen eine unzulängliche Gefrier-Tau-Stabilität auf. Aus diesem Grund wird untersucht, ob eine Erniedrigung des Gefrierpunktes der Wasserphase durch den Zusatz von Lactose, das in den Granulaten und damit auch in den rekonstituierten Emulsionen enthalten ist, einen Einfluss auf die Gefrier-Tau-Stabilität hat. Aufgrund der Anwesenheit von Lactose kann der Gefrierpunkt so weit herabgesetzt werden, dass es nur noch zu einem unzureichenden Einfrieren kommt. Das Einfrieren ist eine Stressbedingung für die Emulsionen. Diese Stressbedingung wird möglicherweise durch die Gegenwart von Lactose verändert.

Im Folgenden wird der Einfluss von dem Zusatz von 1 g, 3 g und 5 g Lactose auf die Tröpfchengröße von rekonstituierten Emulsionen während der Lagerung im Schaukelschrank untersucht.

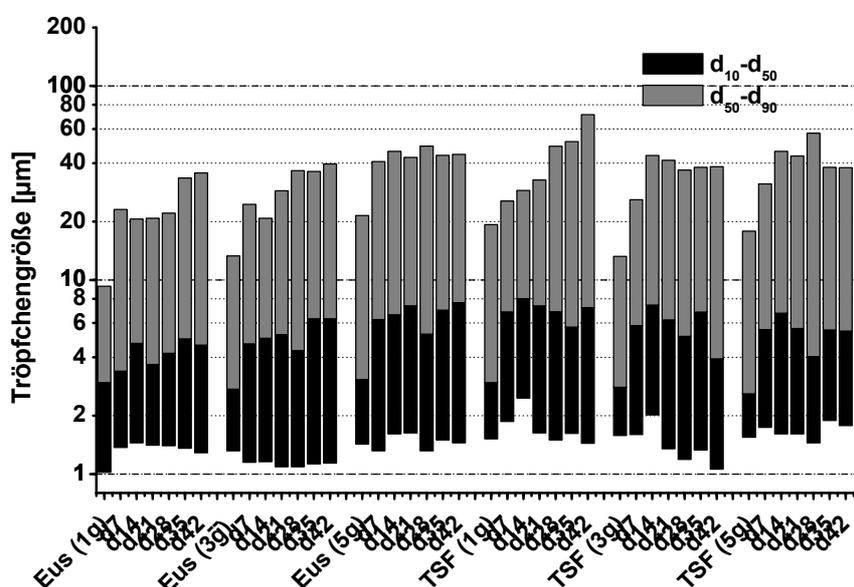


Abbildung 4-72: Tröpfchengrößenverteilung rekonstituierter Emulsionen stabilisiert mit T-Lite SF (TSF) oder Eusolex T-2000 (Eus) nach Zugabe von 1 g, 3 g oder 5 g Lactose zu 30 ml Emulsion. Der ursprüngliche Ölgehalt betrug 20 %

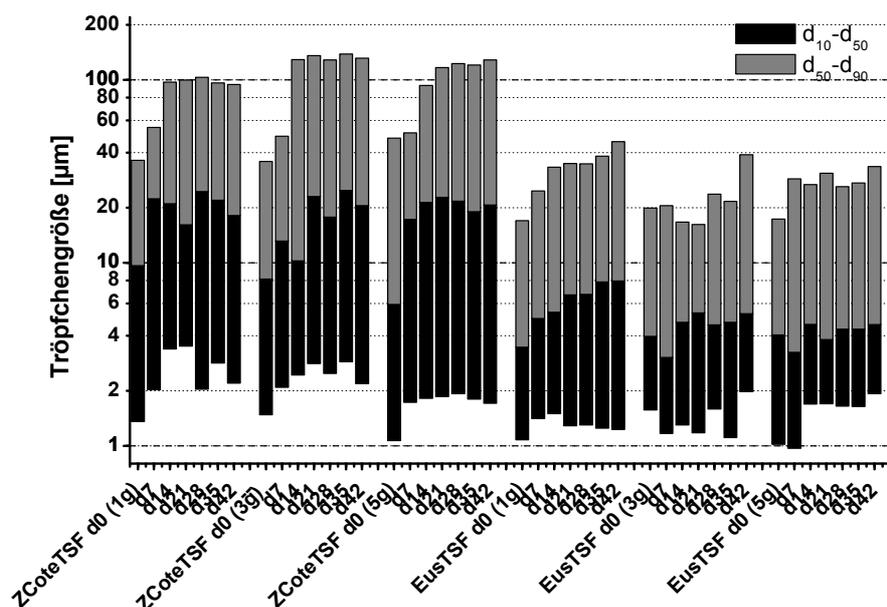


Abbildung 4-73: Tröpfchengrößenverteilung rekonstituierter Emulsionen stabilisiert mit Mischungen aus Z-Cote (ZCote) und T-Lite SF (TSF) oder Eusolex T-2000 (Eus) und T-Lite SF (TSF) nach Zugabe von 1 g, 3 g oder 5 g Lactose zu 30 ml Emulsion. Der ursprüngliche Ölgehalt betrug 20 %

In Abbildung 4-72 und 4-73 ist das Ergebnis der Tröpfchengrößenverteilung von Emulsionen mit Lactose-Zusätzen dargestellt. Die rekonstituierten Emulsionen mit Lactose-Zusatz verhalten sich ähnlich wie rekonstituierte Emulsionen ohne Lactose-Zusatz (Abbildung 4-70 und 4-71). Es werden während des Untersuchungszeitraums Tröpfchengrößen mit  $d_{90}$ -Werten von ca. 40 µm für Eusolex T-2000 und Eusolex T-2000 + T-Lite SF stabilisierte Zubereitungen erhalten. Zubereitungen, die mit T-Lite SF stabilisiert sind, weisen einen  $d_{90}$ -Wert von 40 – 60 µm auf, während Z-Cote + T-Lite SF stabilisierte Zubereitungen  $d_{90}$ -Werte von 100 – 120 µm erreichen. Ein Unterschied aufgrund verschiedener Lactose-Konzentrationen ist allerdings nicht zu beobachten.

Es wird die Gefrierpunktserniedrigung durch Lactose-Zusatz nach Gleichung 4-2 berechnet:

$$\Delta T = K \cdot \frac{m \cdot 1000 \cdot i}{m_L \cdot M_r} \quad \text{Gleichung 4-2}$$

$\Delta T$ : Gefrierpunktserniedrigung der wässrigen Lösung [K]

K: kryoskopische Konstante des Wassers (1,86 °C)

$m$ : Masse des Hilfsstoffes [g]

$M_r$ : relative Molekülmasse des Hilfsstoffes [ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ]

$m_L$ : Masse des Lösungsmittels [g]

$i$ : Anzahl der Teilchen

Aus der Berechnung ergibt sich die folgende Gefrierpunktserniedrigung für die jeweiligen Zusätze (Tabelle 4-7):

*Tabelle 4-7: Gefrierpunktserniedrigung ( $\Delta T$ ) von Wasser aufgrund unterschiedlicher Lactose-Zusätze zu 30 g Wasser*

Lactose-Zusatz [g]	$\Delta T$ [K]
1 g	0,19
3 g	0,60
5 g	1,09

Der Gefrierpunkt wird zwar aufgrund des Hilfsstoff-Zusatzes erniedrigt, allerdings wird selbst bei einem Zusatz von 5 g Lactose der Gefrierpunkt nur um 1,09 K gesenkt, so dass die Zubereitung bei einer Temperatur von  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  dennoch einfriert und sich lediglich die Einfrierzeit aufgrund der Gefrierpunktserniedrigung, verkürzt. Unterschiede in der Einfrierzeit haben keinen Einfluss auf die Emulsionsstabilität. Sobald Zubereitungen eingefroren sind und sich Eiskristalle in der äußeren Phase bilden, verhalten sich die rekonstituierten Emulsionen gleich.

### 4.3.3 Zusammenfassende Diskussion zur Stabilität der Granulate

O/W-Pickering-Emulsionen können als Granulierflüssigkeit zur Wirbelschichtgranulierung von Lactose verwendet werden. Diese Granulate lassen sich mit Wasser wieder rekonstituieren. Es ist also möglich, tensid-freie Emulsionen in eine feste Darreichungsform zu überführen, wobei das Granulat weiter zu Tabletten verarbeitet werden könnte.

Bei der Granulation von Lactose mit O/W-Pickering-Emulsionen, werden diese Emulsionen als Granulierflüssigkeit aufgesprüht. Das Wasser der äußeren Phase verdunstet bei der gegebenen Temperatur von  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , so dass Agglomerate aus

Lactose und Öltröpfchen, die mit Pigmenten umhüllt sind, entstehen. HPMC dient in diesem Prozess zusätzlich als Bindemittel für die Granulation. Diese Granulate zeichnen sich durch eine sehr gute Lagerstabilität aus. Im festen Zustand kommt es nicht zu den Instabilitäten, die die flüssigen Emulsionen aufweisen. Es findet weder Aufrahmung oder Sedimentation noch Koaleszenz der dispersen Phase statt. Über den Untersuchungszeitraum erweisen sich alle Granulate als sehr stabil, was eine unveränderte Tröpfchengröße der Granulate zeigt. Im Rahmen der Stabilitätsuntersuchungen konnte außerdem gezeigt werden, dass unterschiedliche Pigmente, die die ursprüngliche Emulsion stabilisieren, sowie ein unterschiedlicher Ölgehalt der Emulsion kaum einen Einfluss auf die Lagerstabilität der Granulate haben. Dies bedeutet, dass sich die Tröpfchengröße der Granulate während der Lagerung nicht verändert. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass die Tröpfchengrößen der Granulate in Abhängigkeit von den Pigmenten bzw. von dem Ölgehalt unterschiedlich sind. Besonders geringe Tröpfchengrößen werden bei Eusolex T-2000 als stabilisierendem Pigment erreicht. Auch Mischungen von Eusolex T-2000 mit T-Lite SF oder T-Lite SF-S weisen relativ geringe Tröpfchengrößen auf, während Mischungen von Z-Cote mit T-Lite SF oder T-Lite SF-S größere Tröpfchen bilden. Die Tröpfchengrößen der Mischungen mit Eusolex T-2000 sind vergleichbar mit den Tröpfchengrößen der Granulate, die lediglich Eusolex T-2000 enthalten, während Granulate, die nur T-Lite SF oder T-Lite SF-S enthalten, größere Tröpfchen bilden. Hingegen weisen Mischungen mit Z-Cote größere Tröpfchen auf, als das einzelne Pigment. Insgesamt ist hier also kein Vorteil der Pigmentmischungen gegenüber den einzelnen Pigmenten zu sehen, da die Tröpfchengrößen gleich oder größer sind.

Die Granulate werden bei unterschiedlichen Bedingungen gelagert. Die Ergebnisse belegen, dass die Lagerbedingungen keinen Einfluss auf die Stabilität haben. Insgesamt sind diese Granulate sehr lagerstabil, da auch unter Stressbedingungen kaum Instabilitäten zu erkennen sind.

Bei der Rekonstitution der Emulsion durch Dispergierung der Granulate in Wasser konnte gezeigt werden, dass es zwar nicht zur Phasentrennung während der Lagerung im Schaukelschrank kommt, dass allerdings die Stabilität beeinträchtigt wird. Das große Wachstum der Tröpfchen ist auf eine Koaleszenz der Öltröpfchen zurückzuführen, da Eiskristalle die Grenzfläche destabilisieren. Dies ist besonders

bei der Verwendung von Z-Cote zu erkennen. Das geringste Tröpfchenwachstum ist bei Eusolex T-2000 zu beobachten. Mischungen von Z-Cote mit T-Lite SF oder T-Lite SF-S sind weit weniger stabil als Mischungen dieser Pigmente mit Eusolex T-2000. Ein Unterschied bei den Mischungen mit T-Lite SF oder T-Lite SF-S ist nicht erkennbar. Bei diesen Emulsionen sind die Pigmentmischungen den einzelnen Pigmenten leicht überlegen, wobei dieser Effekt nur marginal zu sehen ist. Außerdem zeigt sich, dass ein höherer Ölgehalt kleinere Tröpfchen hervorbringt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Granulate insgesamt sehr lagerstabil sind, während sich Unterschiede bei den rekonstituierten Emulsionen ergeben. Eusolex T-2000 bildet sowohl die stabilsten Granulate als auch die stabilsten rekonstituierten Emulsionen. Die Mischungen von Pigmenten bringen hier keine Vorteile für die Stabilität, da diese Zubereitungen im Vergleich zu Eusolex T-2000 alleine genauso stabil oder instabiler sind. Aufgrund der einfachen Wiederherstellung von Emulsionen aus den Granulaten bei annähernd gleich bleibenden Eigenschaften, ist diese Granulation der O/W-Pickering Emulsionen eine hervorragende Möglichkeit, schwerlösliche Arzneistoffe besser bioverfügbar zu machen.

#### **4.4 Granulate als Drug-Delivery Systeme**

Die Einarbeitung von lipidlöslichen Arzneistoffen ist ein potentielles Anwendungsgebiet für getrocknete Pickering-Emulsionen. Ein lipophiler Arzneistoff wird in der Ölphase der O/W-Pickering-Emulsion gelöst. Während der Granulierung verdunstet die äußere, wässrige Phase, so dass die mit Pigmenten umhüllte Öltröpfchen mit Lactose als Trägerstoff agglomerieren. Die Überprüfung des Freisetzungsverhaltens aus diesem System erfolgt mit einem Modellarzneistoff. Dieser muss daher in der Lipidphase löslich sein. Für eine genaue Analytik sollte der Arzneistoff allerdings auch über eine gewisse Hydrophilie verfügen, die Gehaltsbestimmungen im wässrigen Medium zulässt.

#### 4.4.1 Diclofenac als Modellwirkstoff

Diclofenac gehört zu der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika vom Arylessigsäuretyp und wird in dieser Arbeit als Modellwirkstoff in Form der freien Säure eingesetzt.

Auf dem Markt befinden sich bereits zahlreiche Diclofenac-haltige Fertigarzneimittel, wie z. B. Voltaren<sup>®</sup> 50 mg Dragees, Diclac<sup>®</sup> Dispers oder Diclofenac-ratiopharm<sup>®</sup> 75 SL Retardkapseln. In all diesen Fertigarzneimitteln ist das Natriumsalz enthalten. Diclofenac-Na (369 g/mol) und Diclofenac (296 g/mol) weisen einen unterschiedlichen Schmelzpunkt auf. Während das Natriumsalz bei 280 °C unter Zersetzung schmilzt, hat die freie Säure einen Schmelzpunkt von 180 °C. Mit einem log p-Wert von 1,13 und einem pKa-Wert von 4,15 ist Diclofenac-Na hervorragend für die orale und dermale Applikation geeignet (O'Connor und Corrigan 2001; Chuasuwan et al. 2009). Die freie Säure zeigt eine geringe Löslichkeit im sauren Medium, während sich das Natriumsalz bei einem neutralen pH-Wert gut löst (Perlovich et al. 2007). In Öl ist die Löslichkeit der freien Säure gegenüber dem Natriumsalz deutlich größer. Es kann also ein Arzneistoff verwendet werden, der analytisch über UV-Messungen leicht zugänglich, wenig toxisch und bei einem sauren pH-Wert schlecht löslich ist, während sich die Löslichkeit bei einem neutralem pH-Wert stark erhöht.

#### 4.4.2 Physiko-chemische Charakterisierung des Modellwirkstoffes Diclofenac

Um eine möglichst hohe Diclofenac-Konzentration einsetzen zu können, ist es nötig, die Sättigungskonzentrationen von Diclofenac-Na und Diclofenac zu kennen. Diclofenac und Diclofenac-Na werden im Überschuss zu MCT oder Puffer pH 7,4 oder 0,01 M HCl (pH 2) gegeben und diese Suspension mit Ultraschall behandelt. Die Sättigungskonzentration wird bestimmt, indem der Überstand photometrisch vermessen wird.

Tabelle 4-8: Sättigungslöslichkeit von Diclofenac-Na und Diclofenac in unterschiedlichen Medien bei 20 °C im Vergleich zur Literatur (O'Connor und Corrigan 2001; Chuasuwan et al. 2009)

Diclofenac Art	Phase	Sättigungslöslichkeit [mg/ml]	Literaturwert Sättigungslöslichkeit [mg/ml]
Diclofenac-Na	pH 2	0,0017	0,0017
	pH 7,4 (Puffer)	4,6867	5,15
	MCT	0,0015	< 0,0005
Diclofenac	pH 2	0,0018	0,01185
	pH 7,4 (Puffer)	4,5192	3,5192
	MCT	0,6490	0,6890

Tabelle 4-8 zeigt die Sättigungslöslichkeit von Diclofenac-Na und der korrespondierenden Säure in 0,01 M HCl (pH 2), Puffer pH 7,4 sowie MCT. Die Ergebnisse zeigen, dass die Sättigungslöslichkeiten des Natriumsalzes und der freien Säure in Puffer pH 7,4 bzw. in 0,01 M HCl (pH 2) vergleichbar sind. Versetzt man das Natriumsalz mit 0,01 M HCl, entsteht die freie Säure. Genauso liegt bei Lösen der freien Säure in Puffer pH 7,4 das Natriumsalz vor, so dass sich die Sättigungslöslichkeiten hier entsprechen müssen. Allerdings unterscheiden sich die Löslichkeiten in MCT. Die freie Säure ist nicht geladen und somit deutlich lipophiler als die ionisierte Salzform des Diclofenacs. Die Sättigungslöslichkeit des Natriumsalzes in MCT entspricht der in 0,01 M HCl. Eine Löslichkeit von 0,0015 mg/ml gilt als praktisch unlöslich.

Für die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten wird Diclofenac in MCT gelöst und die Lösung mit Puffer pH 7,4 ausgeschüttelt. Es ergibt sich folgender Verteilungskoeffizient (Gleichung 4-3):

$$VK = \frac{c(\text{MCT})}{c(\text{PufferpH7,4})} = 2,41 \quad \text{Gleichung 4-3}$$

Die Grenzflächenaktivität von Diclofenac wird überprüft, da der Zusatz dieses Arzneistoffes zu Pickering-Emulsionen einen Einfluss auf die Stabilität haben könnte. Aufgrund der Struktur des Natriumsalzes (Abbildung 4-74), ist es möglich, dass die Oberflächenspannung wässriger Medien gesenkt wird.

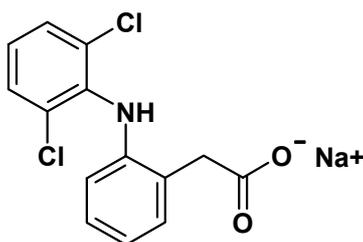


Abbildung 4-74: Strukturformel von Diclofenac-Na

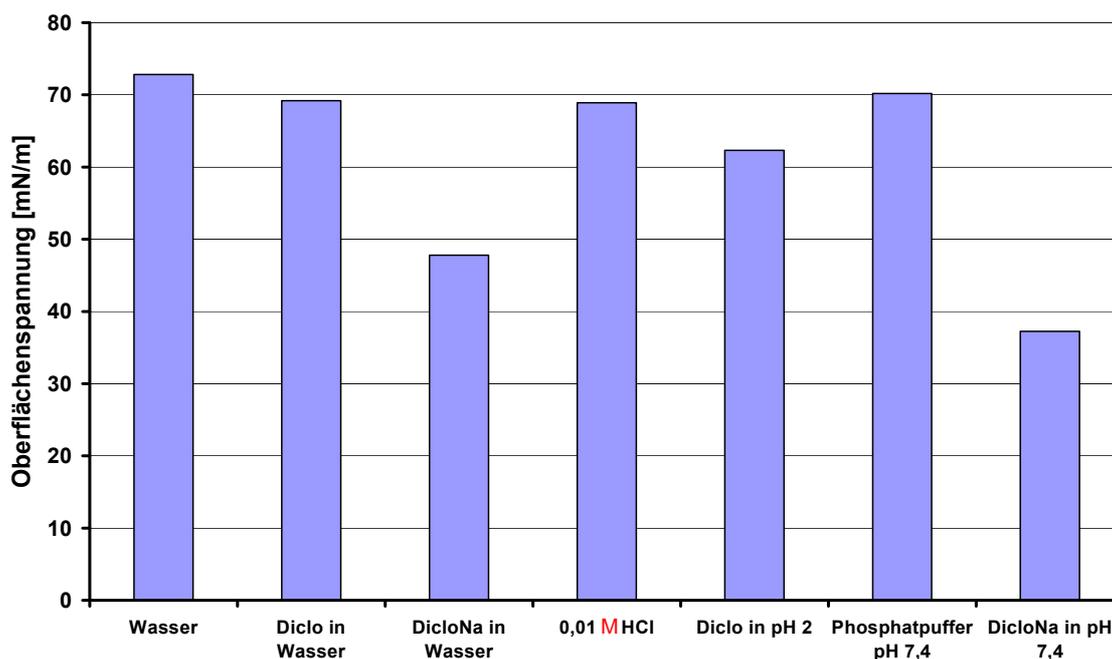


Abbildung 4-75: Oberflächenspannung von wässrigen Medien sowie von Diclofenac (Diclo) und Diclofenac-Na (DicloNa) in unterschiedlichen wässrigen Medien

Abbildung 4-75 zeigt die Erniedrigung der Oberflächenspannung des Natriumsalzes und der freien Säure von Diclofenac in verschiedenen wässrigen Medien. Aufgrund der geringen Löslichkeit von Diclofenac bei pH 2 werden Konzentrationen im Bereich der Sättigungslöslichkeit eingesetzt. Die Konzentration von Diclofenac-Na in Puffer pH 7,4 und Wasser sind 0,05 mg / ml.

Die freie Säure weist weder in Wasser noch in 0,01 M HCl einen signifikanten Einfluss auf die Oberflächenspannung auf. Dies ist aufgrund der Struktur des Modellwirkstoffes auch nicht zu erwarten, da es sich hier nicht um eine amphiphile Substanz handelt und die Löslichkeit sehr gering ist. Im Gegensatz dazu hat das

---

Natriumsalz einen deutlichen Effekt auf die Oberflächenspannung. Sowohl in Wasser als auch in Puffer wird die Oberflächenspannung um 25 mN/m erniedrigt.

#### **4.4.3 Physikalische Stabilität Diclofenac-haltiger Pickering-Emulsionen**

Nach den Stabilitätsuntersuchungen der wirkstofffreien Zubereitungen ist es wichtig, zu ermitteln, wie sich die Zugabe des Modellwirkstoffes Diclofenac auf die Stabilität der (getrockneten) Pickering-Emulsionen auswirkt. Zusätzlich zur Zugabe von Diclofenac zu der Ölphase wird die Wasserphase verändert. Anstelle von Wasser wird 0,01 M HCl eingesetzt, damit der Wirkstoff weitgehend in der Ölphase verbleibt und sich erst mit der Erhöhung des pH-Wertes auf pH 7,4 in das Natriumsalz umwandelt und so in die wässrige Phase übergeht.

Da sich Eusolex T-2000 als das am besten geeignete Pigment für die Stabilisierung von Pickering-Emulsionen in den vorangegangenen Stabilitätsuntersuchungen erwiesen hat, wird bei den Diclofenac-haltigen Zubereitungen ausschließlich Eusolex T-2000 als Stabilisator eingesetzt.

Im Unterschied zu den Stabilitätsuntersuchungen (vgl. Kapitel 4.2.1.1 und Kapitel 4.3.2.1) Eusolex T-2000-haltiger Emulsionen und Granulate ist die Wasserphase hier mit 0,01 M HCl auf pH 2 eingestellt. In Kapitel 4.2.1.3 konnte bereits festgestellt werden, dass eine Erniedrigung des pH-Wertes einen destabilisierenden Effekt auf die Emulsionen hat.

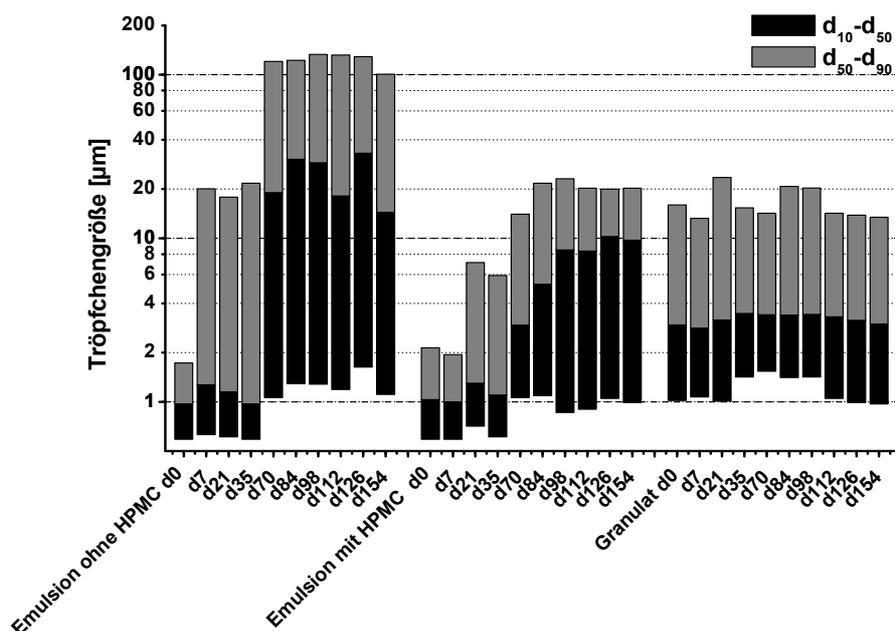


Abbildung 4-76: Tröpfchengrößenverteilung Diclofenac-haltiger Pickering-Emulsionen mit und ohne HPMC-Zusatz sowie Diclofenac-haltiger Granulate. Sämtliche Pickering-Zubereitungen sind mit Eusolex T-2000 stabilisiert

In Abbildung 4-76 ist die Tröpfchengrößenverteilung Diclofenac-haltiger Emulsionen und Granulate dargestellt. Während wirkstofffreie Emulsionen mit Eusolex T-2000 sehr stabil sind, ist ein deutliches Wachstum der Tröpfchengrößen, mit d90-Werten über 100 µm, erkennbar. Der Zusatz von HPMC zu den Emulsionen verbessert die Stabilität der Emulsionen, was daran erkennbar ist, dass die Tröpfchen sich zwar über den Lagerungszeitraum vergrößern, allerdings d90-Werte von maximal 22 µm erreichen. Stellt man mit diesen Emulsionen Granulate her, so erzielt man hier - genauso wie bei den wirkstofffreien Granulaten mit neutralem pH-Wert - stabile Zubereitungen. Der d90-Wert der Granulate ist um ca. 5 µm höher als bei wirkstofffreien Granulaten, was sich durch die größeren Tröpfchen der ursprünglichen Emulsion erklären lässt. Ein direkter Einfluss des Diclofenacs - insbesondere eine stabilisierende Wirkung aufgrund der grenzflächenaktiven Eigenschaften - ist nicht zu beobachten.

#### 4.4.4 Freisetzungsuntersuchungen

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, eine potentielle neue Arzneiform für schwer wasserlösliche Arzneistoffe zu entwickeln. Ein lipidlöslicher Arzneistoff kann bei dieser neuen Arzneiform in der Ölphase gelöst werden. Über den Granulationschritt

wird eine flüssige Emulsion in eine feste Arzneiform überführt. Für die folgenden Untersuchungen wird Diclofenac als freie Säure in MCT gelöst und mit dieser Ölphase sowie mit 0,01 M HCl als wässriger Phase eine Emulsion hergestellt, die entweder mit Eusolex T-2000 oder T-Lite SF oder einer Mischung dieser Pigmente stabilisiert sind. Es folgt die Granulation mit Lactose in der Wirbelschicht. Freisetzungsuntersuchungen werden mit der Stricker-Apparatur durchgeführt, die einen pH-Gradienten ermöglicht.

Die freigesetzte Masse Diclofenac im Zeitraum  $t_{i-1}$  bis  $t_i$  berechnet sich wie folgt (Gleichung 4-4):

$$m_{\Delta,i} = V \cdot c_i - (V - V_e) \cdot c_{i-1} \quad \text{Gleichung 4-4}$$

$t_i$ : Zeitpunkt der Probennahme der i-ten Probe

$m_{\Delta,i}$ : Freigesetzte Menge im Zeitraum  $t_{i-1}$  bis  $t_i$

$V$ : Volumen an Puffer in der Freisetzungskammer (hier 100 ml)

$V_e$ : Volumen das bei Probennahme entnommen und durch Puffer pH 7,4 ersetzt wird (hier 3 ml)

$c_i$ : Konzentration der Probe i

Anschließend wird aus der freigesetzten Masse  $m_{\Delta,i}$  die kumulierten freigesetzten Massen  $m_{\Delta,k}$  berechnet (Gleichung 4-5):

$$m_{\Delta,k} = \sum_{i=1}^k m_{\Delta,i} \quad \text{Gleichung 4-5}$$

$m_{\Delta,k}$ : kumulierte Masse über  $m_{\Delta,i}$

Die zeitabhängige Freisetzung von Diclofenac aus Pickering-Emulsion ist in Abbildung 4-77 und 4-78 dargestellt. Es werden unterschiedliche Mengen Emulsion eingesetzt und untersucht, ob dies einen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat. Außerdem wird der Einfluss des stabilisierenden Pigmentes auf die Freisetzungsgeschwindigkeit betrachtet.

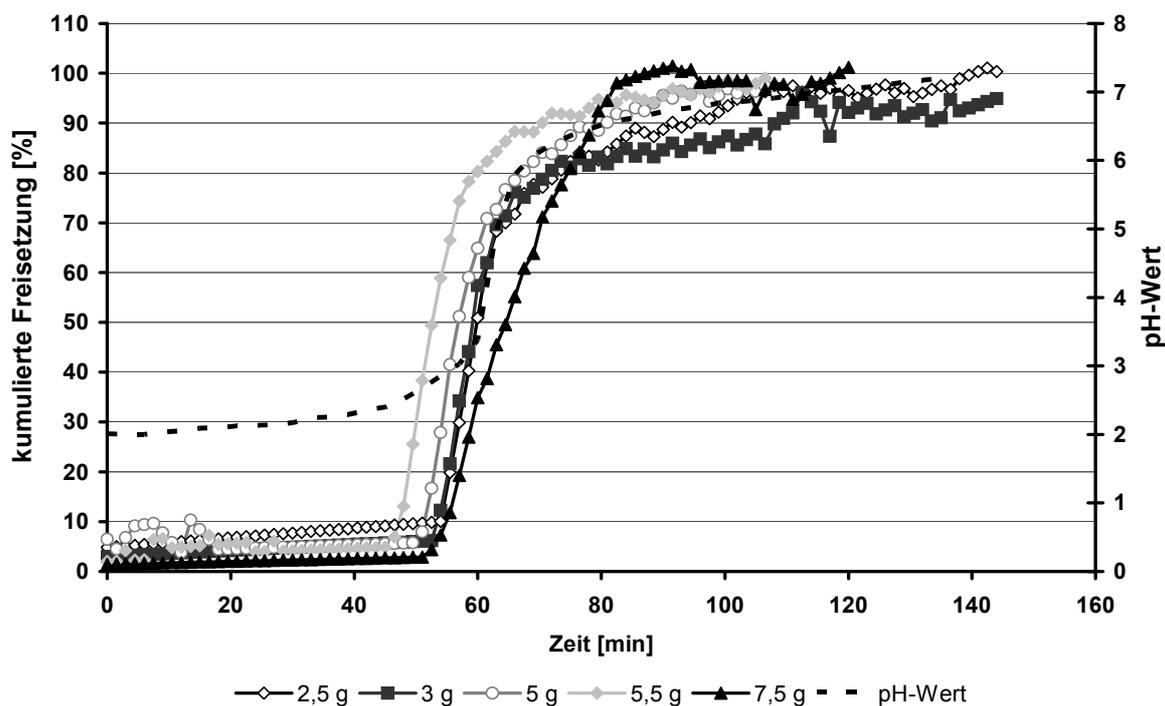


Abbildung 4-77: kumulierte Freisetzung von Diclofenac aus Emulsionen die mit Eusolex T-2000 stabilisiert sind in Abhängigkeit von der Zeit sowie der pH-Wert Verlauf über der Zeit

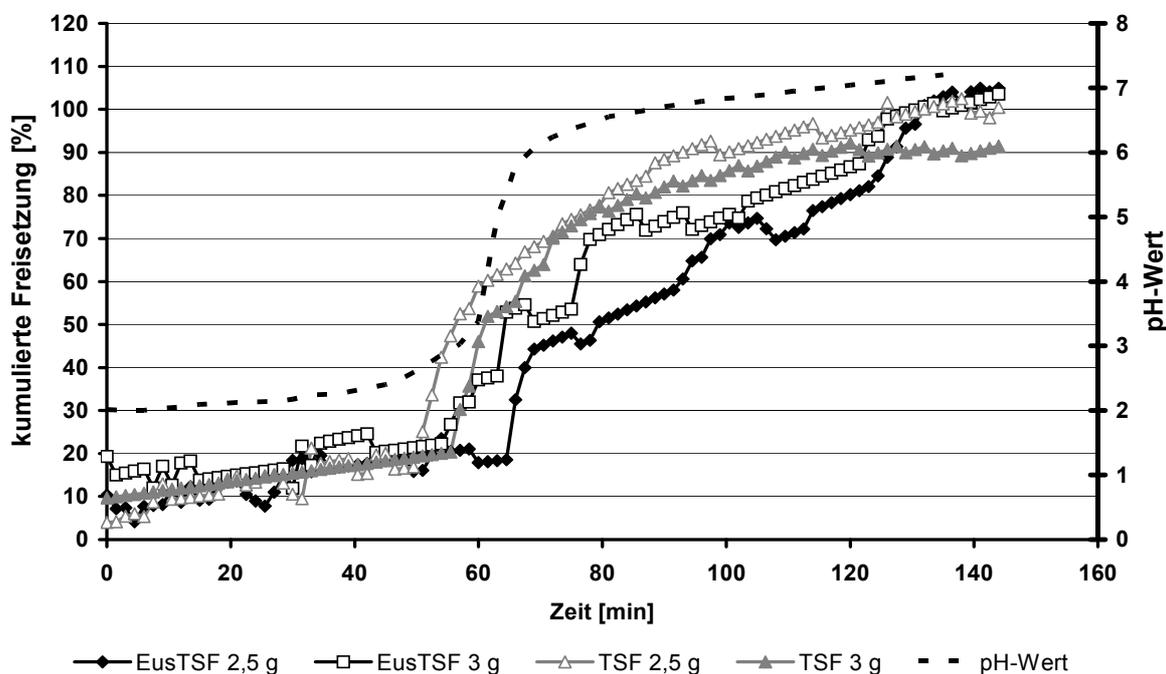


Abbildung 4-78: kumulierte Freisetzung von Diclofenac aus Emulsionen die mit Eusolex T-2000 + T-Lite SF oder mit T-Lite SF stabilisiert sind in Abhängigkeit von der Zeit sowie der pH-Wert Verlauf über der Zeit

Zu Beginn wird kein Wirkstoff freigesetzt. Die Freisetzung beginnt erst ab 45 – 55 min, wenn der pH-Wert in der Auflösungskammer gestiegen ist, so dass sich

Diclofenac-Na bildet, welches deutlich besser in der wässrigen Phase löslich ist als Diclofenac in der Ölphase (vgl. Tabelle 4-8). Anschließend erfolgt die Freisetzung dem gewohnten Verlauf einer nicht retardierten Arzneiform. Sobald die „Magenpassage“ mit dem niedrigen pH-Wert überwunden ist, kommt es zur relativ schnellen Freisetzung, die sich letztendlich wieder einem Plateau annähert.

Der Verlauf der Freisetzungskurven entspricht dem pH-Verlauf. Der pH-Wert steigt hier ab ca. 50 min an. Zu diesem Zeitpunkt wird auch der pKs-Wert von Diclofenac erreicht (pKs = 4,2). Die leichte Verzögerung in der Freisetzung liegt möglicherweise am Versuchsaufbau. Es ist nicht davon auszugehen, dass aufgrund der Nanopigmente die Freisetzung verzögert wird, da sich der beobachtete Verlauf mit Untersuchungen in der Literatur deckt (Prestidge und Simovic 2006). Pickering-Emulsionen mit hydrophilen Nanopigmenten führen nach dem bisherigen Stand der Forschung im Gegensatz zu Pickering-Emulsionen, die mit hydrophoben Pigmenten stabilisiert sind und so eine Diffusionsbarriere bilden, nicht zu einer retardierten Freisetzung. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hier die Diffusion des Modellarzneistoffes aus der Ölphase, wobei die Feststoffschicht die Diffusion nicht behindert.

Es ist keine Abhängigkeit der eingesetzten Emulsionsmenge zu erkennen. Es ist allerdings zu beobachten, dass von Eusolex T-2000-haltige Emulsionen eine höhere Masse eingesetzt werden kann als von T-Lite SF-haltigen Emulsionen bzw. als bei deren Mischungen. Hier können jeweils nur maximal 3 g Emulsion eingesetzt werden, während bis zu 7,5 g der Eusolex T-2000-haltigen Emulsion verwendet werden können. Es kommt zu einem Verstopfen des Filters. Dies lässt sich durch größere Tröpfchengröße der T-Lite SF-haltigen Zubereitungen, sowie durch ihre geringere Stabilität als flüssige Zubereitung erklären. Größere Tröpfchen sowie größere Agglomerate von Nanopigmenten neigen vermehrt zu Verstopfung des Membranfilters. Vergleicht man T-Lite SF-haltige Zubereitungen mit Zubereitungen, die nur mit Eusolex T-2000 stabilisiert sind, erkennt man eine leichte Verzögerung der Freisetzung. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass das hydrophobere T-Lite SF leicht freisetzungverzögernd wirkt, während Eusolex T-2000 als hydrophileres Pigment die Diffusion nicht behindert (Simovic und Prestidge 2007). Hydrophobe

Pigmente bilden eine rigide Multischicht, deren Permeabilität deutlich geringer ist als der von hydrophilen Pigmenten.

Abbildung 4-79 zeigt die zeitabhängige kumulative Freisetzung von Diclofenac aus Granulaten.

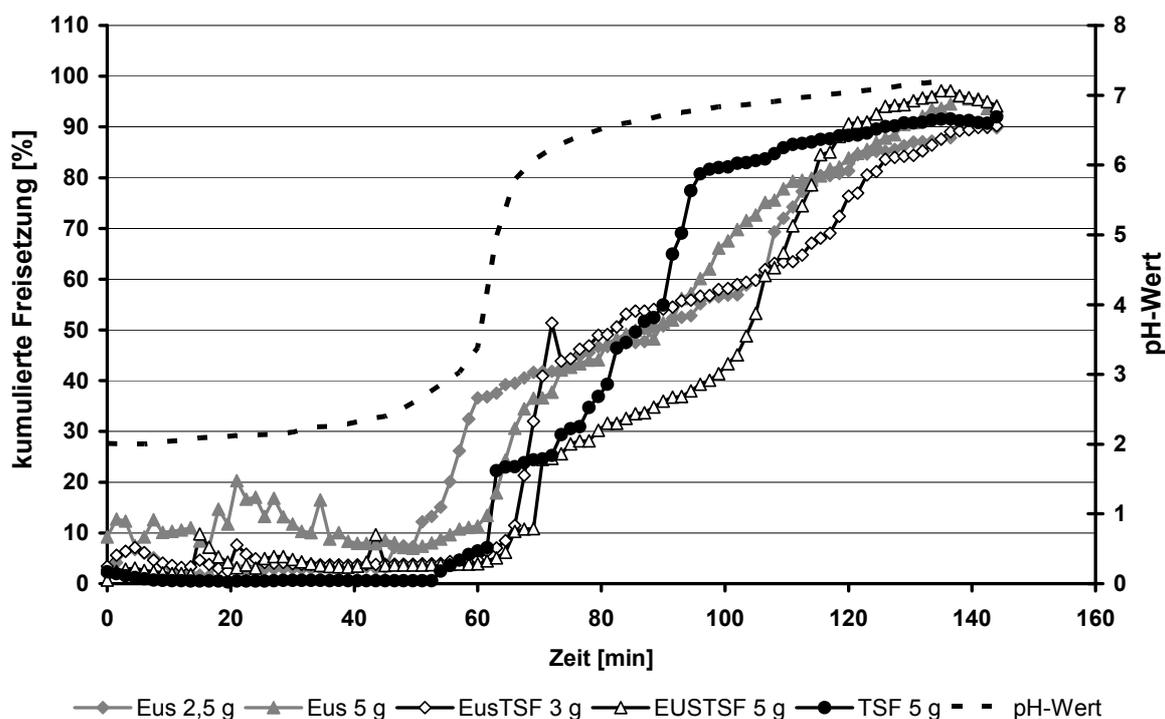


Abbildung 4-79: kumulierte Freisetzung von Diclofenac aus Granulaten die mit Eusolex T-2000 oder T-Lite SF oder deren Mischung stabilisiert sind in Abhängigkeit von der Zeit sowie der pH-Wert Verlauf über der Zeit

Die Freisetzung aus Granulaten verläuft vergleichbar mit der Freisetzung aus Emulsionen. Zu Beginn wird die angegebene Menge Granulat ad 100 g 0,01 M HCl zunächst gelöst, bevor die Freisetzungsuntersuchung beginnt. Auch hier beginnt die Freisetzung nach ca. 45 – 60 min. Es kommt zu einem Anstieg der Diclofenac-Na Konzentration im wässrigen Medium, bis schließlich nach ca. 2,5 h ein Plateau erreicht ist und der gesamte Wirkstoff freigesetzt ist. Auch bei diesem Versuch können nur maximal 5 g Granulat eingesetzt werden, da höhere Mengen zu einem Verstopfen des Filters führen.

Wie bei der Freisetzung aus Emulsionen, zeigt sich eine leichte Verzögerung in der Wirkstoff-Freisetzung in Anwesenheit von T-Lite SF.

Es kann also gezeigt werden, dass Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit für die Wirbelschichtgranulierung mit Lactose eingesetzt werden können. Durch das Lösen eines Modellarzneistoffes in der Ölphase können diese Granulate als Drug-Delivery-Systeme eingesetzt werden. Sie stellen damit eine neue Methode der Verarbeitung von lipidlöslichen Arzneistoffen dar.

## 5 Abschlussdiskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überführung von O/W-Pickering-Emulsionen in eine feste Darreichungsform unter Berücksichtigung der Stabilität der rekonstituierten Emulsionen. Basis für die Stabilität einer Pickering-Emulsion sind die verwendeten Pigmente, die aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften charakterisiert werden können.

Die in der vorliegenden Arbeit zur Stabilisierung von Pickering-Emulsionen verwendeten Pigmente sind beschichtete sowie unbeschichtete Titandioxide und Zinkoxide. Aus der physiko-chemischen Charakterisierung der Pigmente lassen sich Rückschlüsse auf die Stabilität der Emulsionen ziehen. Die Ergebnisse der Pigmentuntersuchungen können sich anhand von Stabilitätsuntersuchungen bestätigen lassen.

Zu berücksichtigen ist auch die Notwendigkeit des Hilfsstoffes HPMC bei der Überführung der Emulsionen in eine feste Darreichungsform mittels Granulation. Der Effekt von HPMC auf die Stabilität von Emulsionen sowie die Eigenschaften der rekonstituierten Emulsionen in Bezug auf Lagerstabilität und Freisetungsverhalten eines Modellwirkstoffes (Diclofenac) wurden zusätzlich untersucht.

### ***Stabilisierung von Pickering-Emulsionen mit Einzelpigmenten***

Für die Stabilität von Pickering-Emulsionen sind die physiko-chemischen Eigenschaften der Feststoffpigmente von entscheidender Bedeutung. Feststoffe stabilisieren diese Emulsionen, wenn sie eine dicht gepackte mechanische Barriere um die Tröpfchen der inneren Phase ausbilden. Diese Feststoffschicht verhindert physikalische Instabilitäten wie Koaleszenz und Aufrahmung.

Die hier verwendeten Pigmente lassen sich u. a. im Hinblick auf ihre Benetzungseigenschaften untersuchen. Diesbezüglich wird in dieser Arbeit die modifizierte Wilhelmy-Plattenmethode angewendet, die es ermöglicht, auch nanopartikuläre Feststoffe zu charakterisieren.

Die zur Verfügung stehenden Zinkoxide und Titandioxide unterscheiden sich in ihrer Oberflächenbeschichtung. Zusätzlich werden auch Pigmente ohne

Oberflächenbeschichtung verwendet, so dass die Einflüsse unterschiedlicher Beschichtungsmaterialien auf den Kontaktwinkel gegen Wasser identifiziert werden können.

Bei den untersuchten Pigmenten werden Kontaktwinkel zwischen  $\theta = 98^\circ$  und  $\theta = 152^\circ$  gemessen. In der Literatur wird ein Kontaktwinkel von  $\theta < 90^\circ$  als optimal für eine Stabilisierung von O/W-Emulsionen beschrieben (Horozov und Binks 2006). Allerdings ist für die modifizierte Wilhelmy-Plattenmethode bekannt, dass systematisch erhöhte relative Kontaktwinkel gemessen werden. Es wird vermutet, dass aufgrund des erhöhten kapillaren Lufteinschlusses zwischen den Pigmenten die Auftriebskraft der modifizierten Wilhelmy-Platte vergrößert wird (Stiller 2003). Da die Kontaktwinkel systematisch erhöht sind, lassen sie sich dennoch gut miteinander vergleichen und sind gut reproduzierbar. Aufgrund dieser Verschiebung der relativen Kontaktwinkel zu höheren Werten sind Feststoffe, die mit dieser Methode charakterisiert werden, mit einem Kontaktwinkel  $\theta < 137^\circ$  mit Wasser benetzbar und stabilisieren daher O/W-Pickering-Emulsion optimal. Nimmt der gemessene Kontaktwinkel einen Wert  $\theta < 90^\circ$  an, eignen sich die Nanopigmente nicht für die Stabilisierung, da sich die Pigmente vollständig in der wässrigen Phase aufhalten und sich nicht in der Phasengrenzfläche befinden (Stiller et al. 2004).

Von den untersuchten Pigmenten weisen Eusolex T-2000, Z-Cote und Kronos Kontaktwinkel  $\theta < 137^\circ$  auf. Während der Kontaktwinkel von Z-Cote mit  $\theta = 98^\circ$  und Kronos mit  $\theta = 105^\circ$  niedriger ist und somit sich diese Pigmente vornehmlich in der Wasserphase befinden, weist Eusolex T-2000 einen Kontaktwinkel  $\theta = 129^\circ$  auf. Damit hat dieses Nanopigment eine ausreichend hohe Affinität zu der Ölphase und hält sich an der Phasengrenzfläche von O/W-Emulsionen auf. Aus diesem Grund lässt sich vermuten, dass Emulsionen durch Eusolex T-2000 optimal stabilisiert werden.

Eusolex T-2000 ist ein mit Aluminiumoxid und Simethicon beschichtetes Titandioxid. Es ist bereits bekannt, dass anorganische Aluminiumverbindungen die Benetzbarkeit von Pigmenten mit Wasser erhöhen, während siliciumorganische Beschichtungen diese erniedrigen (Binks und Clint 2002; Pilotek und Schmidt 2003; Stiller et al. 2004). Aufgrund des organischen Coatings mit siliciumorganischen Verbindungen ist

der Kontaktwinkel von Eusolex T-2000 gegenüber dem unbeschichteten Titandioxid Kronos erhöht. Allerdings zeigt sich für T-Lite SF und T-Lite SF-S trotz der ebenfalls vorhandenen Beschichtung mit Aluminiumoxid eine im Vergleich zu Eusolex T-2000 geringere Benetzbarkeit mit Wasser. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Verwendung von Methicon in der Oberflächenbeschichtung dieser Pigmente. Für Methicon ist eine geringere Benetzung im Vergleich zu Simethicon, das für die Beschichtung von Eusolex T-2000 verwendet wird, bereits beschrieben (Stiller 2003). Die höchsten gemessenen Kontaktwinkel verzeichnen Z-Cote Max und Z-Cote HP1, die mit siliciumorganischen Fettsäureverbindungen beschichtet sind. Diese Verbindungen sind hydrophob und verringern daher die Benetzbarkeit mit Wasser.

Ein weiterer Parameter neben den Benetzungseigenschaften, der für die Stabilisierungseigenschaften von Pigmenten in Emulsionen von Bedeutung ist, ist die Pigmentgröße. Eine geringe Pigmentgröße führt zu einer stabileren mechanischen Feststoffbarriere und verhindert somit Tröpfchenkoaleszenz (Binks und Lumsdon 2001). Von allen untersuchten Pigmenten weist Eusolex T-2000 die geringste Pigmentgröße auf. Dies ist neben den optimalen Benetzungseigenschaften ebenfalls ein Hinweis auf gute Stabilisierung der hier untersuchten Emulsionen. Aufgrund von hydrophoben Beschichtungsmaterialien aggregieren Pigmenten mit einem Kontaktwinkel  $\theta > 137^\circ$  stärker in wässriger Suspension. Diese Aggregation ist besonders bei Z-Cote Max stark ausgeprägt. Somit ist in diesem Zusammenhang nicht nur die Primärpartikelgröße sondern auch die Benetzbarkeit mit Wasser von Bedeutung für die Stabilität. Pigmente werden nur in wässriger Suspension untersucht, da sie in dieser Form für die Herstellung der Emulsionen verwendet werden.

Ein weiterer hier untersuchter Parameter für die Emulsionsstabilität ist das Zetapotential. Auch hier weist Eusolex T-2000 entsprechend gute Werte auf, die darauf schließen lassen, dass die Nanopigmente an der Phasengrenzfläche weder zu stark aggregieren noch sich stark abstoßen (Yang et al. 2007). Die pH-unabhängige Bestimmung des Zetapotentials zeigt nur eine Überlegenheit des Eusolex T-2000 gegenüber Z-Cote Max, das sich durch ein sehr niedriges Zetapotential auszeichnet. Hingegen ist ein Vorteil von Eusolex T-2000 gegenüber Z-Cote, Kronos und T-Lite SF-S bei der pH-abhängigen Zetapotentialbestimmung

deutlich zu erkennen, da es im Gegensatz zu den letztgenannten Pigmenten ein  $pH_{IEP}$  im basischen pH-Bereich hat. Entspricht der  $pH_{IEP}$  dem pH-Wert einer Zubereitung, aggregieren die Partikel, da das Zetapotential  $\xi = 0$  ist. Aus diesem Grund ist weder im sauren noch im neutralen pH-Bereich mit einer Aggregation der Pigmente zu rechnen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Zetapotentials bzw. der Lage des  $pH_{IEP}$  und der Beschichtung der Pigmente. Eine Oberflächenbeschichtung der Titandioxide führt zu einer Verschiebung des  $pH_{IEP}$  aus dem neutralen in den basischen pH-Bereich. Allerdings ist diese Beobachtung nicht auf das Zetapotential der pH-unabhängigen Bestimmung zu übertragen. Bei dieser Untersuchung konnte keine Abhängigkeit der Beschichtungsmaterialien entdeckt werden. Lediglich der pH-Wert der wässrigen Suspension erhöht sich, wenn die Pigmente eine Beschichtung aufweisen. Dies ist vermutlich durch die Anwesenheit von Aluminiumoxid begründet, von der bereits bekannt ist, dass sie einen basischen Charakter hat (Fairhurst 1997). Vermutlich ist auch dies der Grund für die Verschiebung des  $pH_{IEP}$  in den basischen Bereich. Für die Zinkoxide kann keine Abhängigkeit erkannt werden, da für diese Arbeit nur ein beschichtetes und ein unbeschichtetes Pigment zur Verfügung standen.

Anhand der physiko-chemischen Charakterisierung der Pigmente konnte gezeigt werden, dass sich Eusolex T-2000 besonders gut für die Stabilisierung von O/W-Pickering-Emulsionen eignet. Die Emulsionsstabilität wird insbesondere durch die Benetzungseigenschaften der Pigmente beeinflusst. Der Kontaktwinkel ist daher von größter Bedeutung für die Vorhersage der Stabilität von Pickering-Emulsionen. Die Partikelgröße der eingesetzten Feststoffe ist nur von sekundärer Bedeutung und ist auch abhängig von den Benetzungseigenschaften. Unterschiede der Partikelgrößen, die bei den verwendeten Pigmenten in wässriger Suspension gemessen wurden, sind nicht von Bedeutung. Lediglich das starke Agglomerationsverhalten von Z-Cote Max in wässriger Suspension spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle. Allerdings lassen sich die großen Agglomerate dieses Pigmentes über die geringen Benetzungseigenschaften erklären, die erneut den Kontaktwinkel in seiner Bedeutung für die Stabilität der Emulsionen hervorheben. Das Zetapotential ist nur von geringer Bedeutung für die Emulsionseigenschaften. In dieser Arbeit ließen sich sämtliche beobachtete Effekte mit Hilfe der Benetzungseigenschaften sowie mit der

Partikelgröße erklären. Lediglich für den Einsatz von 0,01 N HCl als äußere Phase der Emulsionen spielt dieser Parameter eine untergeordnete Rolle. Ein Vergleich der Stabilität von Emulsionen, die eine neutrale oder eine saure wässrige Phase aufweisen, zeigt eine Vergrößerung der Tröpfchen bei niedrigerem pH-Wert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Erhöhung des Zetapotentials, die zu einer stärkeren Abstoßung der Pigmente und damit zu einer weniger dichten Feststoffschicht um die Tröpfchen führt.

In der Literatur finden sich Angaben über ein optimales Benetzungsverhalten. Ein mit herkömmlichen Methoden bestimmter mittlerer Kontaktwinkel  $\theta = 90^\circ$  wird als optimaler Kontaktwinkel für die Stabilisierung von O/W-Pickering-Emulsionen angesehen (Aveyard et al. 2003). Übertragen auf die hier verwendete Methode liegt der mittlere Kontaktwinkel  $\theta = 137^\circ$  (Stiller 2003). Untersuchungen der Emulsionsstabilität über die Tröpfchengröße zeigen, dass besonders stabile Emulsionen mit Eusolex T-2000 als Feststoff hergestellt werden können. Die Öltröpfchen sind besonders koaleszenzstabil und weisen  $d_{90}$ -Werte von ca. 20  $\mu\text{m}$  auf, was deutlich kleinere Werte sind als bei den übrigen Pigmenten. Aufgrund des hohen Kontaktwinkels von Z-Cote Max ( $\theta = 150^\circ$ ) und der damit begünstigten Aggregation der Pigmente in wässriger Suspension sind die mit diesem Pigment hergestellten O/W-Emulsionen nicht stabil. Z-Cote und Kronos, die unbeschichteten Nanopigmente, zeichnen sich zwar durch eine gute Benetzbarkeit mit Wasser aus, Emulsionen lassen sich jedoch nicht so gut mit diesen Pigmenten stabilisieren. Insbesondere das unbeschichtete Titandioxid vermag Pickering-Emulsionen nicht zu stabilisieren. Möglicherweise ist die Benetzung mit Wasser so gut, dass es keine Affinität mehr zur Ölphase hat. Allerdings ist der Kontaktwinkel von Z-Cote geringer und die Emulsionsstabilisierung ist mit dem unbeschichteten Zinkoxid möglich. Im Vergleich zu Eusolex T-2000 ist die Partikelgröße von Kronos deutlich erhöht, was die physikalische Instabilität erklären kann. Dieser Einflussfaktor wird allerdings in dieser Arbeit als sekundär eingestuft. Lichtmikroskopische Aufnahmen zeigen starke Agglomeratbildung von Kronos in der wässrigen Phase. Zetapotentialuntersuchungen bestätigen ein  $\text{pH}_{\text{IEP}}$  im neutralen pH-Bereich, was die Agglomeration erklären kann. Weitere Einflüsse dieses Pigmentes wurden in dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht, sondern es konnte lediglich festgestellt werden,

dass eine Beschichtung von Titandioxiden zu stabileren Pickering-Emulsionen führt als bei der Verwendung von unbeschichtetem Titandioxid. In früheren Arbeiten wurde festgestellt, dass Zinkoxide Pickering-Emulsionen schlechter stabilisieren als Titandioxide (Stiller 2003). Dies konnte so in dieser Arbeit allerdings nicht bestätigt werden. Emulsionen, die mit Z-Cote stabilisiert wurden, zeigten ein geringeres Tröpfchenwachstum auf als Emulsionen, die mit beschichteten Titandioxiden stabilisiert wurden. Aufgrund der sehr guten Stabilisierung von Eusolex T-2000 lässt sich nicht auf eine höhere Stabilität von Titandioxid-haltigen Emulsionen gegenüber Zinkoxid-haltigen Emulsionen schließen.

Auch das Verhalten von Feststoffen in Pickering-Emulsionen bei pH-Wert Änderungen wurde bereits in der Literatur untersucht (Yang et al. 2007). Es konnte auch dort gezeigt werden, dass der pH-Wert einen Einfluss auf die Emulsionseigenschaften hat. Elektrostatische Anziehung aufgrund von erniedrigtem Zetapotential führen in anderen Arbeiten zu Instabilitäten durch starke Agglomeration. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit konnte der Effekt des zu hohen Zetapotentials mit den daraus resultierenden Abstoßungskräften vermutet werden. T-Lite SF, T-Lite SF-S und T-Lite Max sind beschichtete Titandioxide, die einen Kontaktwinkel  $\theta > 137^\circ$  aufweisen. Diese Pigmente stabilisieren O/W-Pickering-Emulsionen. Die Stabilität ist allerdings im Vergleich zu Eusolex T-2000 geringer. Dies ist vermutlich mit dem erhöhten Kontaktwinkel begründet. Diese Pigmente weisen vergleichbare Kontaktwinkel auf. Unterschiede in der Emulsionsstabilisierung müssen daher durch andere Faktoren begründet liegen. Die geringe Pigmentgröße und der  $\text{pH}_{\text{IEP}} > \text{pH } 8$  von T-Lite SF können die relativ hohe Stabilität dieser Emulsionen gegenüber mit T-Lite SF-S stabilisierten Emulsionen erklären.

### ***Stabilität von Pickering-Emulsionen mit Pigmentmischungen***

Da die Ergebnisse der Kontaktwinkeluntersuchungen gut mit der Stabilität der hergestellten Emulsionen korrelieren, erscheint die gezielte Modifikation dieser physiko-chemischen Eigenschaften als eine Möglichkeit der Optimierung der Stabilität von Pickering-Emulsionen. In dieser Arbeit werden erstmals Mischungen aus Pigmenten mit unterschiedlichen Benetzungseigenschaften hergestellt und systematisch die Kontaktwinkel dieser Mischungen untersucht. Mischt man

Pigmente, die einen geringen Kontaktwinkel aufweisen, mit Pigmenten, die einen höheren Kontaktwinkel aufweisen, entspricht der resultierende Kontaktwinkel dem theoretisch berechneten Kontaktwinkel entsprechend des Mischungsverhältnisses. Dieser Zusammenhang wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben und stellt daher neue Erkenntnisse bezüglich der Benetzungseigenschaften von Feststoffen dar. Dabei zeigt sich, dass sich der Kontaktwinkel von Feststoffen mit Wasser analog dem HLB-Wert von Tensiden verhält. Für den HLB-Wert ist bereits die Additivität von Tensiden bekannt (Heusch 1970). Das bedeutet, dass bei der Mischung von Tensiden mit unterschiedlichen HLB-Werten ein neuer HLB-Wert entsprechend des Mischungsverhältnisses resultiert. Auch der eingestellte HLB-Wert lässt Rückschlüsse über die Stabilität und Phasenlage von Tensid-stabilisierten Emulsionen zu. In dieser Arbeit konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die Additivität des Kontaktwinkels auch für Feststoffe gilt. Aus dieser Erkenntnis ist zu schließen, dass sich der Kontaktwinkel einer Pigmentmischung anhand der einzelnen Kontaktwinkel und des Mischungsverhältnisses konkret auf einen gewünschten Kontaktwinkel einstellen lässt.

Für die Überprüfung der Vermutung, dass durch Pigmentmischungen eingestellte optimale Kontaktwinkel von  $\theta = 130^\circ$  zu stabilen Pickering-Emulsionen führen, werden erneut die Tröpfchengrößen dieser Emulsionen bestimmt. Die untersuchten Pigmentmischungen enthalten Eusolex T-2000, Z-Cote oder Kronos als hydrophilen Mischungspartner und T-Lite SF oder T-Lite SF-S als hydrophobe Komponente. Es werden Mischungen untersucht, die auf einen Kontaktwinkel von ca.  $\theta = 130^\circ$  eingestellt sind, sowie Mischungen mit unterschiedlichen Anteilen an Mischungspartnern. Allerdings zeigen die Untersuchungen des Tröpfchengrößenwachstums entgegen der Erwartungen eine erhöhte Koaleszenzneigung. Anhand optischer Untersuchungen am Raman-Mikroskop wird die Anordnung der Pigmente an der Phasengrenzfläche dargestellt. Während einzelne Pigmente eine Monoschicht an der Phasengrenzfläche ausbilden, ordnen sich Pigmentmischungen in einer Doppelschicht an der Tröpfchenoberfläche an. Der hydrophilere Mischungspartner orientiert sich vornehmlich zu der Wasserphase, während die lipophilere Komponente zur Ölphase hin zeigt. Insgesamt besteht jede Schicht der Doppelschicht demnach aus weniger Feststoffpigmenten als eine Monoschicht bei

nur einem verwendeten Pigment. Kommt es nicht zu einer Wechselwirkung zwischen den Pigmenten, stehen der Feststoffbarriere weniger Pigmente zur Verfügung, ist diese weniger stabil und die Tröpfchen neigen eher zur Koaleszenz. Ob die Pigmente tatsächlich keine Wechselwirkung untereinander aufweisen oder ob die geringere Stabilität der Emulsionen andere Gründe hat, konnte in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden.

Zusätzlich zeigt sich, dass bei Mischungen die Stabilität von Emulsionen hauptsächlich von dem Mischungspartner dominiert wird, der im höheren Anteil vorliegt. Emulsionen, bei denen Eusolex T-2000 ein Mischungspartner ist, sind daher stabiler als bei Verwendung von Z-Cote als Mischungspartner. Der gleiche Effekt zeigt sich bei den hydrophoben Komponenten (T-Lite SF und T-Lite SF-S).

Ein Einfluss der Partikelgröße auf die Stabilität von Pickering-Emulsionen, die mit Pigmentmischungen stabilisiert sind, konnte nicht beobachtet werden. Kronos als hydrophiler Mischungspartner weist im Vergleich zu Eusolex T-2000 relativ große Partikel auf. Es liegt die Vermutung nahe, dass durch die Zugabe von Pigmenten mit kleineren Partikelgrößen die Stabilität von Pickering-Emulsionen verbessert werden können. Kleinere Pigmente könnten sich zwischen die größeren Pigmente an der Grenzschicht anlagern. Diese Vermutung konnte durch Stabilitätsuntersuchungen von Kronos / T-Lite SF Mischungen nicht bestätigt werden. Diese Emulsionen zeigten eine hohe Koaleszenzneigung. Lichtmikroskopisch konnten große Agglomerate von Kronos in der wässrigen Phase nachgewiesen werden. Die Pigmentmischungen führten in keinem Mischungsverhältnis zu stabilen Emulsionen. Wie bereits bei den Einzelpigmenten beobachtet werden konnte, führt die Beschichtung des Titandioxids auch als Mischungspartner in Pigmentmischungen zu stabilen Emulsionen.

Es wurden sowohl Mischungen von Titandioxiden untereinander sowie von Zinkoxiden untereinander untersucht als auch Pigmentmischungen von Titandioxiden mit Zinkoxiden. Trotz der unterschiedlichen Kristallformen konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Stabilität der Zubereitungen beobachtet werden. Auch bei den Mischungen von Titandioxiden mit Zinkoxiden konnte beobachtet werden, dass die Stabilität von dem Mischungspartner dominiert wird, der im höheren Anteil in der Mischung vorliegt.

Aus diesen Untersuchungen ist zu schließen, dass die Benetzungseigenschaften von Pigmentmischungen nicht auf die Stabilität von Emulsionen zu übertragen sind. Dies steht im Gegensatz zu einzelnen Pigmenten, bei denen mit Hilfe des Kontaktwinkels Vorhersagen über die Stabilität von Pickering-Emulsionen gemacht werden können.

### ***HPMC-Einfluss auf die Eigenschaften der Emulsionen***

Der Zusatz von HPMC als Bindemittel ist für die Überführung der Emulsionen in eine feste Darreichungsform nötig. HPMC ist allerdings auch grenzflächenaktiv und wird daher als Polymeremulgator eingesetzt (Wollenweber et al. 2000). Des Weiteren findet es Verwendung als Verdickungsmittel, da es die Viskosität wässriger Zubereitungen erhöht. Gemäß dem Stokes'schen Gesetz wird so die Aufrahmstabilität erhöht.

Auch auf die Tröpfchengröße nimmt HPMC teilweise Einfluss. Während keine Veränderungen der Tröpfchengröße bei Eusolex T-2000 zu beobachten sind, verringern sich die Tröpfchengrößen in Anwesenheit von HPMC bei Verwendung von T-Lite SF als stabilisierendes Pigment. Die Viskositätserhöhung kann in diesem Fall nicht der überwiegende Effekt sein, da die Tröpfchengrößen in Anwesenheit von HPMC bei Eusolex T-2000 unverändert bleiben. Folglich muss die Verringerung der Tröpfchengrößen auf der Grenzflächenaktivität beruhen. Wie Kontaktwinkel-messungen und Raman-Aufnahmen zeigen, befindet sich T-Lite SF eher in der Ölphase, während sich HPMC als hydrophiles Polymer vorwiegend in der Wasserphase aufhält. Eine mögliche Erklärung für die verringerte Tröpfchengröße ist eine zusätzliche Stabilisierung, die nur bei hydrophoberen Pigmenten eintritt. Diese Pigmente lagern sich von der öligen Phase aus an die Grenzfläche an, während sich HPMC von der wässrigen Phase aus an die Phasengrenzfläche anlagert. Je mehr HPMC sich in Lösung befindet, desto ausgeprägter ist der Stabilisierungseffekt.

Ein anderes Verhalten tritt bei der Verwendung des hydrophileren Pigments Eusolex T-2000 anstelle von T-Lite SF auf. Da Eusolex T-2000 ebenso wie HPMC in der wässrigen Phase vorliegt, kommt es zur kompetitiven Belegung der Grenzfläche. Dies kann anhand von Grenzflächenspannungsmessungen bestätigt werden. Eine wässrige HPMC-Lösung senkt die Grenzflächenspannung gegen MCT stark im Vergleich zu Wasser. Der Zusatz von Eusolex T-2000 erhöht die

Grenzflächenspannung wieder, da beide um einen Platz an der Grenzfläche konkurrieren. Es handelt es sich jeweils um langsame Emulgatoren, die im Vergleich zu herkömmlichen Tensiden länger brauchen, um an die Grenzfläche zu gelangen und diese zu stabilisieren (Ward und Regan 1980; Binks und Lumsdon 2000).

Die Konkurrenz um die Grenzfläche lässt sich umgehen, indem zunächst eine Pickering-Emulsion aus Eusolex T-2000 hergestellt wird, die nach Fertigstellung mit einer höher konzentrierten wässrigen HPMC-Lösung verdünnt wird. Dadurch ist die Grenzfläche bereits mit Eusolex T-2000 besetzt und das Pigment kann nicht mehr von HPMC verdrängt werden. Diese Vermutung lässt sich durch eine Messung der Grenzflächenspannung bestätigen. Bei der Messung der Grenzflächenspannung in einer wässrigen HPMC-Lösung kann kein Unterschied zwischen MCT und einer öligen Pigmentsuspension festgestellt werden, da Nanopigmente nicht grenzflächenaktiv sind. Es ist davon auszugehen, dass Eusolex T-2000 in diesem Fall schneller die Grenzfläche erreicht, da es bereits in MCT suspendiert ist und als hydrophiles Pigment das Bestreben hat, sich schneller zur Wasserphase und damit zur Grenzfläche hin zu orientieren als HPMC, das bereits gelöst im Wasser vorliegt und als langsamer Emulgator kein rasches Streben zur Grenzfläche zeigt.

Fehlende Unterschiede in der Viskosität von pigmenthaltigen wässrigen HPMC-Lösungen im Vergleich zu reiner HPMC-Lösung zeigen, dass HPMC nicht an Pigmente adsorbiert. Dies ist unabhängig vom Kontaktwinkel. Dass HPMC und Nanopigmente keine Wechselwirkungen miteinander eingehen, ist bereits in der Literatur beschrieben und bestätigt die Ergebnisse, dass die Stabilität der Emulsionen nicht durch HPMC beeinflusst wird (Kawaguchi et al. 1995).

Neben der Veränderung der Stabilität von Pickering-Emulsionen wird auch überprüft, ob HPMC auf die Benetzungseigenschaften der Pigmente mit Wasser Einfluss nimmt. Dazu wird der Kontaktwinkel gegen wässrige HPMC-Lösungen bestimmt. Es zeigen sich systematisch erniedrigte Kontaktwinkel für alle Pigmente in Abhängigkeit von der HPMC-Konzentration. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass HPMC in diesem Zusammenhang als Netzmittel wirkt und die beschriebenen kapillaren Lufteinschlüsse der modifizierten Wilhelmy-Plattenmethode in geringerem Maße vorliegen (Kawaguchi et al. 1995). Die Pigmente können besser von der wässrigen

Lösung benetzt werden, so dass kapillare Lufteinschlüsse weniger zum Tragen kommen und daher die erzeugte Auftriebskraft verringert wird. Folglich nähern sich die Kontaktwinkel den absoluten Werten leicht an. Da die kapillaren Lufteinschlüsse als Grund für die erhöhten Kontaktwinkel allerdings angezweifelt werden, lässt sich der Effekt, den HPMC auf die Kontaktwinkel ausübt möglicherweise über die Young-Gleichung erklären. Für die Berechnung des Kontaktwinkels ist die Oberflächenspannung der Flüssigkeit entscheidend. Gemäß dieser Gleichung verringert sich der Kontaktwinkel bei einer niedrigeren Oberflächenspannung.

Eine andere mögliche Erklärung ist die Veränderung der Oberflächeneigenschaften der verwendeten Pigmente. Diese Möglichkeit erscheint aber wenig wahrscheinlich, da HPMC sich gleichförmig auf den Kontaktwinkel auswirkt, unabhängig von Hydrophilie und Hydrophobie der Pigmente und deren Oberflächenbeschichtung.

### ***Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit***

In vorherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sich O/W-Pickering-Emulsionen für die Herstellung von getrockneten Emulsionen eignen (Möllgaard 2006). Allerdings wurden Emulsionen dabei immer nach dem Prinzip der Sprühtrocknung in den festen Zustand überführt. Für dieses Verfahren konnte bereits eine erhöhte Bioverfügbarkeit von lipophilen Arzneistoffen nachgewiesen werden (Dollo et al. 2003; Hansen et al. 2005). Im Gegensatz zur Sprühtrocknung wird bei der Wirbelschichtgranulation ein für die Weiterverarbeitung zu Tabletten fertiges Pulver geliefert. Dieses verfügt über hinreichend gute Fließ- und Tablettiereigenschaften und kann ohne weitere Zusätze weiter verarbeitet werden (Bauer et al. 2006). Da die Granulation von Emulsionen in der Wirbelschicht somit Vorteile gegenüber der Sprühtrocknung bringt, werden in dieser Arbeit O/W-Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit für die Wirbelschichtgranulierung mit Lactose in einem Kugelcoater eingesetzt. Dies ist eine neue Methode zur Überführung von Emulsionen in feste Darreichungsformen, die bisher noch nicht in der Literatur beschrieben worden ist.

Die Granulate werden hinsichtlich ihrer Lagerstabilität untersucht. Es ergeben sich Unterschiede zwischen Granulaten mit unterschiedlichem Ölgehalt und zwischen Granulaten, die mit unterschiedlichen Pigmenten stabilisiert worden sind. Alle Granulate weisen direkt nach Redispergierung geringe Tröpfchengrößen auf, die sich

unabhängig von den Lagerungsbedingungen der Granulate über den Lagerungszeitraum nicht verändert. Allerdings unterscheiden sich auch hier die Ausgangströpfchengrößen, wie es bereits bei den Emulsionen zu beobachten war. Die Tröpfchengröße der Granulate hängt damit auch nach Granulation maßgeblich von der Art des Pigmentes in der Emulsion ab. Da hydrophile Pigmente stabile Emulsionen ausbilden, ist die Ausgangströpfchengröße dieser redispergierten Granulate gering und die Öltröpfchen im Granulat sind koaleszenzstabil.

Der Einsatz von Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit für die Wirbelschichtgranulation wurde auch für Pigmentmischungen untersucht. Wie bereits bei den Emulsionen gezeigt werden konnte, sind auch hier die Pigmentmischungen dem Einsatz von einzelnen Pigmenten nicht überlegen. Alle Granulate sind sehr lagerstabil, da sich die Tröpfchengrößen über den Untersuchungszeitraum nicht sehr verändern. Wie bei den Untersuchungen der Einzelpigmente sind auch die Tröpfchengrößen der Granulate aus Emulsionen mit Pigmentmischungen abhängig von der Tröpfchengröße der Granulierflüssigkeit.

Mit der Trocknung der Emulsionen ist es somit leicht möglich, eine Arzneiform herzustellen, die über eine ausreichend hohe Lagerstabilität verfügt. Sämtliche Granulate lassen sich leicht mit Wasser zu Emulsionen redispergieren, die über vergleichbare Eigenschaften wie die ursprünglichen Emulsionen verfügen. Feste Darreichungsformen haben zusätzlich den Vorteil, dass sie von Anwendern sehr viel besser akzeptiert werden als flüssige Arzneiformen.

### ***Pickering-Emulsionen als Drug-Delivery-Systeme***

Mit Hilfe eines Modellwirkstoffes sollte gezeigt werden, dass die Löslichkeit in wässrigen Systemen schlecht bioverfügbarer Arzneistoffe durch die Einarbeitung in Pickering-Emulsionen erhöht werden kann. Aufgrund der Überführung der Emulsionen in eine feste Darreichungsform kann zusätzlich die Compliance gefördert werden. Die Verwendung von Diclofenac als Modellwirkstoff erfordert zunächst die Herstellung der freien Säure des Diclofenacs. Diese zeichnet sich durch eine deutlich höhere Löslichkeit in MCT im Vergleich zu wässrigen Phase mit pH 2 aus und stellt daher einen lipophilen Arzneistoff dar. Bei pH 7,4 liegt der Arzneistoff als Natriumsalz

vor, zeichnet sich durch eine deutlich erhöhte Löslichkeit in der wässrigen Phase aus und kann so photometrisch quantifiziert werden.

Untersuchungen der Emulsionen sowie der Granulate die mit Eusolex T-2000 oder T-Lite SF stabilisiert worden sind, zeigen leichte Unterschiede. Es zeigte sich ein leichter Trend zur schnelleren Freisetzung bei Eusolex T-2000-haltigen Zubereitungen. Dies lässt sich darüber erklären, dass Eusolex T-2000 als hydrophiles Pigment für Diclofenac im Gegensatz zu dem hydrophoberen T-Lite SF bzw. der Pigmentmischung keine Diffusionsbarriere darstellt (Prestidge und Simovic 2006). Der Verlauf der Freisetzung bei Eusolex T-2000-haltigen Zubereitungen entspricht der pH-Wert-Veränderung in der Stricker-Apparatur. Entspricht der pH-Wert dem pKs-Wert des Arzneistoffes, liegen 50 % als Natriumsalz vor und befinden sich dementsprechend in der wässrigen Phase. Bei einer weiteren Erhöhung des pH-Wertes liegt entsprechend eine höhere Diclofenac-Menge in der wässrigen Phase vor und die kumulative Menge steigt an, bis sie sich schließlich einem Plateau nähert. Der Zeitpunkt, ab dem Diclofenac in die wässrige Phase diffundiert, ist bei hydrophoben Pigmenten aufgrund der Wirkung als Diffusionsbarriere leicht verzögert. Dies ist sowohl bei Emulsionen als auch bei redispergierten Granulaten zu beobachten.

Für die Freisetzungsuntersuchungen mit Diclofenac als Modellarzneistoff werden Emulsionen und Granulate untersucht, die mit einer Mischung aus Eusolex T-2000 und T-Lite SF stabilisiert wurden. Diese Mischung hat in den vorangegangenen Untersuchungen die höchste Stabilität aufgewiesen. Weitere Untersuchungen erfolgen mit diesen Pigmenten als Einzelpigmenten, so dass sich die Untersuchungen miteinander vergleichen lassen. Freisetzungsuntersuchungen dieser Pigmentmischung zeigen ein vergleichbares Verhalten wie bei der Stabilisierung durch T-Lite SF als Einzelpigment. Vermutlich wirkt auch hier das hydrophobere Pigment als leichte Diffusionsbarriere, denn es ist eine leichte Verzögerung der Freisetzung gegenüber Eusolex T-2000 zu beobachten. Ein Vorteil der Pigmentmischungen gegenüber Einzelpigmenten kann daher auch hier nicht beobachtet werden.

---

Sowohl Pickering-Emulsionen als auch getrocknete Emulsionen eignen sich zur Applikation von lipophilen Arzneistoffen. Es konnte gezeigt werden, dass Diclofenac als Modellarzneistoff schnell durch die Feststoffschicht von hydrophilen Pigmenten diffundiert. Ob sich die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen tatsächlich durch den Einsatz von Pickering-Emulsionen verbessern lässt, muss in einem anderen Modell überprüft werden, das die Vorteile, die eine feststoffstabilisierte Emulsion mit sich bringt, mit einschließt. Über die Untersuchungen in der Stricker-Apparatur kann nicht gezeigt werden, ob die Verweildauer des Arzneistoffes im Gastrointestinaltrakt erhöht wird, vermehrt Gallenflüssigkeit ausgeschieden wird oder die Mechanismen der Fettverdauung positiv beeinflusst werden. Dennoch bilden besonders Eusolex T-2000 stabilisierte Zubereitungen eine gute Möglichkeit, lipophile Wirkstoffe auf oralem Weg Patienten zugänglich zu machen.

Aussagen über einen tatsächlichen Vorteil für die Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen können hier nicht getroffen werden. Die Mechanismen, mit denen ein Vorteil für die Freisetzung von fettlöslichen Arzneistoffen aus Pickering-Emulsionen erzielt wird, liegen in der Ausnutzung physiologischer Mechanismen der Fettverdauung bzw. in der erhöhten Ausscheidung von Gallenflüssigkeit. Diese Mechanismen lassen sich mit den Möglichkeiten der Freisetzungsuntersuchungen im Labor nicht klären. In dieser Arbeit sollte allerdings auch nicht eine physiologische Wirkstofffreisetzung untersucht werden, sondern lediglich gezeigt werden, dass ein lipophiler Wirkstoff aus granulierten Pickering-Emulsionen freigesetzt wird.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Herstellung und Charakterisierung von O/W-Pickering-Emulsionen sowie mit deren Überführung in eine feste Arzneiform.

Die untersuchten Pigmente unterscheiden sich hinsichtlich ihrer physiko-chemischen Eigenschaften. Anhand dieser Eigenschaften lassen sich Vorhersagen über die Stabilität von Pickering-Emulsionen treffen. Es konnte gezeigt werden, dass besonders die Benetzungseigenschaften der Pigmente mit Wasser von Bedeutung für die Stabilität sind, die mit Hilfe des Kontaktwinkels bestimmt werden können. Der Kontaktwinkel ist abhängig von der Beschichtung der Pigmente. Die modifizierte „Wilhelmy-Plattenmethode“ ist eine mittlerweile gut etablierte Methode, um den Kontaktwinkel von Nanopigmenten zugänglich zu machen. Über die Kontaktwinkelmessung wird gezeigt, dass sich die Kontaktwinkel analog zu den HLB-Werten für klassische Tenside additiv verhalten. Bei der Mischung zweier Pigmente mit unterschiedlichen Kontaktwinkeln entspricht der gemessene Kontaktwinkel dem berechneten, theoretischen Kontaktwinkel. Der Kontaktwinkel lässt sich durch den gezielten Einsatz von Pigmenten mit unterschiedlichen Kontaktwinkeln auf einen gewünschten Wert einstellen.

Von den untersuchten Pigmenten erweist sich Eusolex T-2000, ein beschichtetes Titandioxid, als das am besten geeignete Pigment für die Stabilisierung von O/W-Pickering-Emulsionen. Eusolex T-2000 hat aufgrund seiner Beschichtung einen Kontaktwinkel von  $129^\circ$ , was sich als optimal für diesen Emulsionstyp gezeigt hat. Die hohe Koaleszenzstabilität dieser Emulsionen über den untersuchten Lagerungszeitraum ist unabhängig von den Lagerungsbedingungen.

Pigmentmischungen bilden trotz eines eingestellten optimalen Kontaktwinkels keine stabileren Emulsionen als Emulsionen, die mit nur einem Pigment stabilisiert sind. Es kann weder die Tröpfchengröße verkleinert noch die Koaleszenzstabilität verbessert werden. Pigmentmischungen bilden an der Phasengrenzfläche eine Doppelschicht aus. Hydrophobere Pigmente orientieren sich vornehmlich zu der Ölphase hin während hydrophilere Pigmente eher der Wasserphase zugewandt sind. Da die Nanopigmente sich nicht nebeneinander in einer Schicht anordnen, sondern zwei

Schichten ausbilden, lassen sich die Ergebnisse der Kontaktwinkelmessung nicht auf die Pigmentmischungen übertragen.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von HPMC zu Pickering-Emulsionen Einfluss auf die Emulsion hat. HPMC-haltige Emulsionen weisen ein geringeres Tröpfchenwachstum über die Lagerzeit auf. Dies ist im Stokes'schen Gesetz mit der Erhöhung der Viskosität der äußeren Phase begründet. Es wurde gezeigt, dass HPMC die Grenzflächenspannung der feststoffstabilisierten Emulsionen nicht erniedrigt und es nicht zu einer Adsorption von HPMC an die Pigmente kommt.

Die Überführung der O/W-Pickering-Emulsionen in eine feste Darreichungsform ist in dieser Arbeit durch Granulation in der Wirbelschicht mit Lactose als Trägermaterial gelungen. Der Einsatz von Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit ist mit allen untersuchten Pigmenten möglich. Die Stabilität der Granulate erweist sich als sehr gut. Sie ist unabhängig von dem stabilisierenden Pigment und lediglich abhängig von der Tröpfchengröße der aufgesprühten Emulsion.

Die Einarbeitung von Diclofenac als Modellarzneistoff in die lipophile Phase zeigt, dass die Freisetzung von Arzneistoffen aus Pickering-Emulsionen und deren Granulaten prinzipiell möglich ist. Die Freisetzung von Diclofenac aus Pickering-Emulsionen ist pH-abhängig. Auch hier sind Eusolex T-2000-haltige Zubereitungen von Vorteil, da sie im Gegensatz zu dem hydrophoberen Pigmente T-Lite SF bzw. der Mischung dieser Pigmente keine Diffusionsbarriere für den Arzneistoff darstellen.

## 7 Literaturnachweis

**Ahuja, M., K. Sharma Surendra und K. Majumdar Dipak (2007):** *In vitro corneal permeation of diclofenac from oil drops.* Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan 127 (10) 1739-45

**Arditty, S., V. Schmitt, J. Giermanska-Kahn und F. Leal-Calderon (2004):** *Materials based on solid-stabilized emulsions.* Journal of colloid and interface science 275 (2) 659-664

**Ashby, N. P., B. Binks, P. und V. Paunov, N. (2004):** *Bridging interaction between a water drop stabilised by solid particles and a planar oil/water interface.* Chemical communications (Cambridge, England) (4) 436-7

**Attama, A. A., I. T. Nzekwe, P. O. Nnamani, M. U. Adikwu und C. O. Onugu (2003):** *The use of solid self-emulsifying systems in the delivery of diclofenac.* International Journal of Pharmaceutics 262 (1-2) 23-28

**Aulton, M. E. und M. Banks (1981):** *Fluidised bed granulation—factors influencing the quality of the product.* Int. J. Pharm. Tech. &Prod. Mfr 2 (4)

**Aveyard, R., B. P. Binks und J. H. Clint (2003):** *Emulsions stabilised solely by colloidal particles.* Advances in Colloid and Interface Science 100-102 503-546

**Banks, M. und M. E. Aulton (1991):** *Fluidized-bed granulation: a chronology.* Drug Development and Industrial Pharmacy 17 (11) 1437-63

**Bauer, K. H., K. H. Frömring und C. Führer (2006):** Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Wiss. Verl.-Ges.

**Binks, B. P. (2002):** *Particles as surfactants - similarities and differences.* Current Opinion in Colloid & Interface Science 7 (1,2) 21-41

**Binks, B. P. und J. H. Clint (2002):** *Solid Wettability from Surface Energy Components: Relevance to Pickering Emulsions.* Langmuir 18 (4) 1270-1273

**Binks, B. P., W. Liu und J. A. Rodrigues (2008):** *Novel Stabilization of Emulsions via the Heteroaggregation of Nanoparticles.* Langmuir 24 (9) 4443-4446

**Binks, B. P. und S. O. Lumsdon (1999):** *Stability of oil-in-water emulsions stabilised by silica particles.* Physical Chemistry Chemical Physics 1 (12) 3007-3016

**Binks, B. P. und S. O. Lumsdon (2000):** *Catastrophic Phase Inversion of Water-in-Oil Emulsions Stabilized by Hydrophobic Silica.* Langmuir 16 (6) 2539-2547

**Binks, B. P. und S. O. Lumsdon (2000):** *Effects of oil type and aqueous phase composition on oil–water mixtures containing particles of intermediate hydrophobicity.* Physical Chemistry Chemical Physics 2 (13) 2959-2967

**Binks, B. P. und S. O. Lumsdon (2000):** *Influence of particle wettability on the type and stability of surfactant-free emulsions.* Langmuir 16 (23) 8622-8631

**Binks, B. P. und S. O. Lumsdon (2001):** *Pickering Emulsions Stabilized by Monodisperse Latex Particles: Effects of Particle Size.* Langmuir 17 (15) 4540-4547

**Binks, B. P. und A. Rocher (2009):** *Effects of temperature on water-in-oil emulsions stabilised solely by wax microparticles.* Journal of colloid and interface science 335 (1) 94-104

**Bon, S. A. F. und P. J. Colver (2007):** *Pickering miniemulsion polymerization using laponite clay as a stabilizer.* Langmuir 23 (16) 8316-8322

**Burri, J. und S. Hartland (1977):** *Eine Methode zur Bestimmung von Ober- und Grenzflächenspannungen unter Benutzung einer Wilhelmy-Platte.* Colloid and Polymer Science 255 675-681

**Cauvin, S., P. J. Colver und S. A. F. Bon (2005):** *Pickering stabilized miniemulsion polymerization: Preparation of clay armored latexes.* Macromolecules 38 (19) 7887-7889

**Charman, W. N., C. J. H. Porter, S. Mithani und J. B. Dressman (1997):** *Physicochemical and Physiological Mechanisms for the Effects of Food on Drug Absorption: The Role of Lipids and pH.* Journal of Pharmaceutical Sciences 86 (3) 269-282

**Christensen, K. L., G. P. Pedersen und H. G. Kristensen (2001):** *Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying.* International Journal of Pharmaceutics 212 (2) 187-194

**Christensen, K. L., G. P. Pedersen und H. G. Kristensen (2001):** *Technical optimization of redispersible dry emulsions.* International Journal of Pharmaceutics 212 (2) 195-202

**Christensen, K. L., G. P. Pedersen und H. G. Kristensen (2002):** *Physical stability of redispersible dry emulsions containing amorphous sucrose.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 53 (2) 147-153

**Chuasawan, B., V. Binjesoh, J. E. Polli, H. Zhang, G. L. Amidon, H. E. Junginger, K. K. Midha, V. P. Shah, S. Stavchansky, J. B. Dressman und D. M. Barends (2009):** *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium.* Journal of Pharmaceutical Sciences 98 (4) 1206-19

**Corveleyn, S. und J. P. Remon (1998):** *Formulation of a lyophilized dry emulsion tablet for the delivery of poorly soluble drugs.* International Journal of Pharmaceutics 166 (1) 65-74

**Croll, S. (2002):** *DLVO theory applied to TiO<sub>2</sub> pigments and other materials in latex paints.* Progress in organic coatings 44 (2) 131-146

**Daniels, R. (2007):** *Sunscreens. Better declaration protects the consumer.* Pharmazeutische Zeitung 152 (22) 16-18,20,22-23,26

**Daniels, R. und A. Barta (1994):** *Pharmacoepial cellulose ethers as oil-in-water emulsifiers. Part 1. Interfacial properties.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 40 (3) 128-33

**Dannenfelser, R. M., H. He, Y. Joshi, S. Bateman und A. T. M. Serajuddin (2004):** *Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: Application of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system.* Journal of Pharmaceutical Sciences 93 (5) 1165-1175

**Derjaguin, B. und L. Landau (1941):** *A theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and the coalescence of strongly charged particles in electrolytic solution.* Acta Phys.-Chim. USSR 14 633-662

**Dias, M. M. R., S. L. Raghavan, M. A. Pellett und J. Hadgraft (2003):** *The effect of beta - cyclodextrins on the permeation of diclofenac from supersaturated solutions.* International Journal of Pharmaceutics 263 (1-2) 173-181

**Dollo, G., P. Le Corre, A. Guerin, F. Chevanne, J. L. Burgot und R. Leverge (2003):** *Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 19 (4) 273-280

**Everett, D. H. und I. Findenegg (1992):** Grundzüge der Kolloidwissenschaft, Steinkopff-Verlag

**Fairhurst, D. (1997):** *Surface coating and the optimization of microfine oxides in sunscreen formulations: A new technology for sunscreen development.* Cosmetics and toiletries 112 (10) 81-88

**Finkle, P., H. D. Draper und J. H. Hildebrand (1923):** *The theory of emulsification.* Journal of the American Chemical Society 45 2780-8

**Frelichowska, J., M.-A. Bolzinger, J. Pelletier, J.-P. Valour und Y. Chevalier (2009):** *Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions.* International Journal of Pharmaceutics 371 (1-2) 56-63

**Frelichowska, J., M.-A. Bolzinger, J.-P. Valour, H. Mouaziz, J. Pelletier und Y. Chevalier (2009):** *Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery.* International Journal of Pharmaceutics 368 (1-2) 7-15

**Guillot, S., F. Bergaya, C. de Azevedo, F. Warmont und J.-F. Tranchant (2009):** *Internally structured pickering emulsions stabilized by clay mineral particles.* Journal of colloid and interface science 333 (2) 563-569

**Gursoy, R. N. und S. Benita (2004):** *Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs.* Biomedicine & pharmacotherapy= Biomédecine & pharmacothérapie 58 (3) 173

**Hansen, T., P. Holm, M. Rohde und K. Schultz (2005):** *In vivo evaluation of tablets and capsules containing spray-dried o/w-emulsions for oral delivery of poorly soluble drugs.* International Journal of Pharmaceutics 293 (1-2) 203-211

**Heinzelmann, K. und K. Franke (1999):** *Using freezing and drying techniques of emulsions for the microencapsulation of fish oil to improve oxidation stability.* Colloids and Surfaces, B: Biointerfaces 12 (3-6) 223-229

**Heinzelmann, K., K. Franke, B. Jensen und A.-M. Haahr (2000):** *Protection of fish oil from oxidation by microencapsulation using freeze-drying techniques.* European Journal of Lipid Science and Technology 102 (2) 114-121

**Heusch, R. (1970):** *Eine experimentelle Methode zur Bestimmung des HLB-Wertes von Tensiden.* Colloid & Polymer Science 236 (1) 31-38

**Horozov, T. S. und B. P. Binks (2006):** *Particle-stabilized emulsions: a bilayer or a bridging monolayer?* Angewandte Chemie, International Edition 45 (5) 773-776

**Horozov, T. S., B. P. Binks, R. Aveyard und J. H. Clint (2006):** *Effect of particle hydrophobicity on the formation and collapse of fumed silica particle monolayers at the oil-water interface.* Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects 282+283 377-386

**Humberstone, A. J. und W. N. Charman (1997):** *Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs.* Advanced Drug Delivery Reviews 25 (1) 103-128

**Hunter, R. J. und H. J. L. Wright (1971):** *The dependence of electrokinetic potential on concentration of electrolyte.* Journal of colloid and interface science 37 (3) 564-580

**Israelachvili, J. N. (1992):** Intermolecular and surface forces, Academic press London.

**IUPAC (1972):** *Manual of symbols and terminology for physicochemical quantities and units. Appendix II. Definitions, terminology, and symbols in colloid and surface chemistry.* Pure and Applied Chemistry 31 (4) 577-638

**Jang, D.-J., E. J. Jeong, H.-M. Lee, B.-C. Kim, S.-J. Lim und C.-K. Kim (2006):** *Improvement of bioavailability and photostability of amlodipine using redispersible dry emulsion.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 28 (5) 405-411

**Kawaguchi, M., Y. Kimura, T. Tanahashi, J. Takeoka, J.-i. Suzuki, T. Kato und S. Funahashi (1995):** *Polymer Adsorption Effects on Structures and Rheological Properties of Silica Suspensions.* Langmuir 11 (2) 563-7

**Kosmulski, M. (2002):** *The significance of the difference in the point of zero charge between rutile and anatase.* Advances in Colloid and Interface Science 99 (3) 255-264

**Laicher, A. und W. S. Fuchs (1998):** *Pellet technology. Sustained release pellets in hard gelatine capsules. A suitable dosage form for theophylline.* Arzneimittel-Forschung 48 (5a) 540-547

**Laicher, A., C. A. Lorck, P. C. Grunenberg, H. Klemm und F. Stanislaus (1995):** *Aqueous coating of pellets to sustained-release dosage forms in a fluid-bed coater. Influence of product temperature and polymer concentration on in vitro release.* Drugs Made in Germany 38 (1) 23-6

**Lechner, H. (1995):** *Die Kontaktwinkelmessung: Ein Verfahren zur Bestimmung der freien Grenzflächenenergie von Festkörpern.* Kruess GmbH, Hamburg, Germany

**Leuenberger, H. und A. N. Martin (2002):** *Physikalische Pharmazie: pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen,* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

**Livadaru, L. und A. Kovalenko (2006):** *The role of capillary and surface forces in the crossover behavior of solid nanoparticles at liquid interfaces.* Journal of colloid and interface science 304 (1) 254-260

**Loftsson, T., P. Jarho, M. Masson und T. Jaervinen (2005):** *Cyclodextrins in drug delivery.* Expert Opinion on Drug Delivery 2 (2) 335-351

**Makievski, A. V., V. B. Fainerman, R. Miller, M. Bree, L. Liggieri und F. Ravera (1997):** *Determination of equilibrium surface tension values by extrapolation via long time approximations.* Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects 122 (1-3) 269-273

**Melzer, E., J. Kreuter und R. Daniels (2003):** *Ethylcellulose: a new type of emulsion stabilizer.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 56 (1) 23-27

**Merck-Katalog (Ausgabe 2008-2010)**

**Merkku, P., A. S. Lindqvist und J. Yliruusi (1993):** *Optimization of granule and tablet properties in automated fluidized bed granulation process using regression analysis.* Bollettino Chimico Farmaceutico 132 (7) 241-6

**Midmore, B. R. (1999):** *Effect of aqueous phase composition on the properties of a silica-stabilized w/o emulsion.* Journal of colloid and interface science 213 (2) 352-359

**Millqvist-Fureby, A., M. Malmsten und B. Bergenstahl (2000):** *An Aqueous Polymer Two-Phase System as Carrier in the Spray-Drying of Biological Material.* Journal of colloid and interface science 225 (1) 54-61

**Möllgaard, S. (2006):** Sprühgetrocknete Lichtschutzformulierungen auf Basis tensidfreier O/W-Emulsionen, Dissertation, TU Braunschweig

**Müller, R. H., G. E. Hildebrand, R. Nitzsche und B. R. Paulke (1996):** *Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis.* Paperback APV 37

**Myers, D. (2002):** Emulsions. Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Application. D. Myers. New York, VCH Publishers: 253-294.

**Myers, S. L. und M. L. Shively (1992):** *Preparation and characterization of emulsifiable glasses: oil-in-water and water-in-oil-in-water emulsions.* Journal of colloid and interface science 149 (1) 271-8

**Niskanen, T., J. Yliruusi, M. Niskanen und O. Kontro (1990):** *Granulation of potassium chloride in instrumented fluidized bed granulator - part 2: evaluation of the effects of two independent process variables using 32-factorial design.* Acta Pharmaceutica Fennica 99 (1) 23-30

**O'Connor, K. M. und O. I. Corrigan (2001):** *Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac.* International Journal of Pharmaceutics 222 (2) 281-293

**O'Connor, K. M. und O. I. Corrigan (2001):** *Preparation and characterization of a range of diclofenac salts.* International Journal of Pharmaceutics 226 (1-2) 163-179

**Oliczewski, S. (2008):** Formulierung von Öl-in-Wasser Emulsionen mit Hypromellose-Mischungen und Charakterisierung ihrer Aufrahm-, Koaleszenz- und Flockungskinetik mit einem neuartigen Laser-Photometer, Dissertation, TU Braunschweig

**Panya, P., O. Arquero, G. V. Franks und E. J. Wanless (2004):** *Dispersion stability of a ceramic glaze achieved through ionic surfactant adsorption.* Journal of colloid and interface science 279 (1) 23-35

**Passerini, N., B. Albertini, M. L. González-Rodríguez, C. Cavallari und L. Rodríguez (2002):** *Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 15 (1) 71-78

**Patel, R. C., S. Masnoon, M. M. Patel und N. M. Patel (2009):** *Formulation strategies for improving drug solubility using solid dispersions.* Pharmaceutical Reviews 7 (6) No pp given

**Paunov, V. N., B. P. Binks und N. P. Ashby (2002):** *Adsorption of Charged Colloid Particles to Charged Liquid Surfaces.* Langmuir 18 (18) 6946-6955

**Pedersen, G. P., P. Faldt, B. Bergenstahl und H. G. Kristensen (1998):** *Solid state characterization of a dry emulsion: a potential drug delivery system.* International Journal of Pharmaceutics 171 (2) 257-270

**Perlovich, G. L., O. Surov Artem, K. Hansen Lars und A. Bauer-Brandl (2007):** *Energetic aspects of diclofenac acid in crystal modifications and in solutions--mechanism of solvation, partitioning and distribution.* Journal of Pharmaceutical Sciences 96 (5) 1031-42

**Pickering, S. U. (1907):** *Emulsions.* Journal of the Chemical Society, Transactions 91 2001-21

**Pilotek, S. und H. K. Schmidt (2003):** *Wettability of microstructured hydrophobic sol-gel coatings.* Journal of Sol-Gel Science and Technology 26 (1) 789-792

**Planinsek, O., R. Pisek, A. Trojak und S. Srcic (2000):** *The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation.* International Journal of Pharmaceutics 207 (1-2) 77-88

**Pouton, C. W. (2006):** *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 (3-4) 278-287

**Prestidge, C. A. und S. Simovic (2006):** *Nanoparticle encapsulation of emulsion droplets.* International Journal of Pharmaceutics 324 (1) 92-100

**Rambali, B., L. Baert und D. L. Massart (2003):** *Scaling up of the fluidized bed granulation process.* International Journal of Pharmaceutics 252 (1-2) 197-206

**Ramsden, W. (1903):** *The separation of solid materials on the surface of solutions and suspensions. Observations concerning surface diaphragms, foam blisters, emulsions and mechanical coagulation. [machine translation].* Proceedings of the Royal Society of London 72 156-64

**Rasenack, N. und B. W. Mueller (2004):** *Micron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques.* Pharmaceutical development and technology 9 (1) 1-13

**Ruckenstein, E. (1996):** *Microemulsions, Macroemulsions, and the Bancroft Rule.* Langmuir 12 (26) 6351-6353

**Samad, A., Y. Sultana und M. Aqil (2007):** *Liposomal drug delivery systems: an update review.* Current Drug Delivery 4 (4) 297-305

**Schaefer, T. und O. Woerts (1977):** *Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution.* Archiv für Pharmaci und Chemi, Scientific Edition 5 (3) 51-60

**Schinzinger, O. und P. C. Schmidt (2005):** *Comparison of the granulation behavior of three different excipients in a laboratory fluidized bed granulator using statistical methods.* Pharmaceutical development and technology 10 (2) 175-88

**Schubert, H. und H. Armbruster (1989):** *Principles of formation and stability of emulsions.* Chemie Ingenieur Technik 61 (9) 701-11

**Schubert, M. A. und C. C. Müller-Goymann (2005):** *Characterisation of surface-modified solid lipid nanoparticles (SLN): influence of lecithin and nonionic emulsifier.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 61 (1-2) 77-86

**Schulman, J. H. und J. Leja (1954):** *Control of contact angles at the oil-water-solid interfaces. Emulsions stabilized by solid particles (barium sulfate).* Transactions of the Faraday Society 50 598-605

**Simovic, S. und C. A. Prestidge (2004):** *Nanoparticles of Varying Hydrophobicity at the Emulsion Droplet-Water Interface: Adsorption and Coalescence Stability.* Langmuir 20 (19) 8357-8365

**Simovic, S. und C. A. Prestidge (2007):** *Nanoparticle layers controlling drug release from emulsions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67 (1) 39-47

**Stiller, S. (2003):** Pickering Emulsionen auf Basis anorganischer UV Filter, Dissertation, TU Braunschweig

**Stiller, S., H. Gers-Barlag, M. Lergenmueller, F. Pfluecker, J. Schulz, K. P. Wittern und R. Daniels (2004):** *Investigation of the stability in emulsions stabilized with different surface modified titanium dioxides.* Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects 232 (2-3) 261-267

**Sugita, N., S. Nomura und M. Kawaguchi (2008):** *Rheological and interfacial properties of silicone oil emulsions prepared by polymer pre-adsorbed onto silica particles.* Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects 328 (1-3) 114-122

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

**Takeuchi, H., H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi und H. Ozawa (1992):** *Improvement of photostability of ubidecarenone in the formulation of a novel powdered dosage form termed redispersible dry emulsion.* International Journal of Pharmaceutics 86 (1) 25-33

**Takeuchi, H., T. Yasuji, T. Hino, H. Yamamoto und Y. Kawashima (1998):** *Spray-dried composite particles of lactose and sodium alginate for direct tableting and controlled releasing.* International Journal of Pharmaceutics 174 (1-2) 91-100

**Tambe, D. E. und M. M. Sharma (1993):** *Factors Controlling the Stability of Colloid-Stabilized Emulsions: I. An Experimental Investigation.* Journal of colloid and interface science 157 (1) 244-253

**Tambe, D. E. und M. M. Sharma (1994):** *Factors controlling the stability of colloid-stabilized emulsions. II. A model for the rheological properties of colloid-laden interfaces.* Journal of colloid and interface science 162 (1) 1-10

**Tarimala, S. und L. L. Dai (2004):** *Structure of Microparticles in Solid-Stabilized Emulsions.* Langmuir 20 (9) 3492-3494

**Thareja, P. und S. Velankar (2007):** *Particle-induced bridging in immiscible polymer blends.* Rheologica Acta 46 (3) 405-412

**Thieme, J., S. Abend und G. Lagaly (1999):** *Aggregation in Pickering emulsions.* Colloid and Polymer Science 277 (2-3) 257-260

**Tsugita, A., S. Takemoto, K. Mori, T. Yoneya und Y. Otani (1983):** *Studies on O/W emulsions stabilized with insoluble montmorillonite-organic complexes.* Journal of colloid and interface science 95 (2) 551-60

**Tudja, P., M. Z. I. Khan, E. Mestrovic, M. Horvat und P. Golja (2001):** *Thermal behavior of diclofenac sodium: decomposition and melting characteristics.* Chemical & Pharmaceutical Bulletin 49 (10) 1245-1250

**Verwey, E. J. W. (1947):** *Theory of the Stability of Lyophobic Colloids.* The Journal of Physical Chemistry 51 (3) 631-636

**Walstra, P. (1996):** *Dispersed systems: basic considerations.* Food chemistry 3

**Wang, H., H. Nakamura, K. Yao, M. Uehara, S. Nishimura, H. Maeda und E. Abe (2002):** *Effect of polyelectrolyte dispersants on the preparation of silica-coated zinc oxide particles in aqueous media.* Journal of the American Ceramic Society 85 (8) 1937-1940

**Ward, A. J. I. und L. H. Regan (1980):** *Pendant drop studies of adsorbed films of bovine serum albumin. II. Film compressibility at oil/water interfaces.* Journal of colloid and interface science 78 (2) 395-400

**Wollenweber, C., A. V. Makievski, R. Miller und R. Daniels (2000):** *Adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the liquid/liquid interface and the effect on emulsion stability.* Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects 172 (1-3) 91-101

**Wollenweber, C., R. Oschmann und R. Daniels (2002):** *Hypromellose-stabilized emulsions as vehicles for homeopathic mother tinctures.* Pharmazeutische Industrie 64 (1) 81-88

---

**Wostheinrich, K. und P. C. Schmidt (2000):** *Evaluation and validation of a fully instrumented Huttlin HKC 05-TJ laboratory-scale fluidized bed granulator.* Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (6) 621-633

**Wurster, D. E. (1959):** *Air-suspension technique of coating drug particles; a preliminary report.* Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association 48 (8) 451-4

**Wurster, D. E. (1960):** *Preparation of compressed tablet granulations by the air-suspension technique. II.* Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association 49 82-4

**Xu, X., Z. Yu, Y. Zhu und B. Wang (2005):** *Effect of sodium oleate adsorption on the colloidal stability and zeta potential of detonation synthesized diamond particles in aqueous solutions.* Diamond & Related Materials 14 (2) 206-212

**Yan, N., M. R. Gray und J. H. Masliyah (2001):** *On water-in-oil emulsions stabilized by fine solids.* Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects 193 (1-3) 97-107

**Yan, N. und J. H. Masliyah (1995):** *Characterization and demulsification of solids-stabilized oil-in-water emulsions Part 1. Partitioning of clay particles and preparation of emulsions.* Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 96 (3) 229-242

**Yang, F., Q. Niu, Q. Lan und D. Sun (2007):** *Effect of dispersion pH on the formation and stability of Pickering emulsions stabilized by layered double hydroxides particles.* Journal of colloid and interface science 306 (2) 285-95

## 8 Anhang

### 8.1 UV-Analytik von Diclofenac

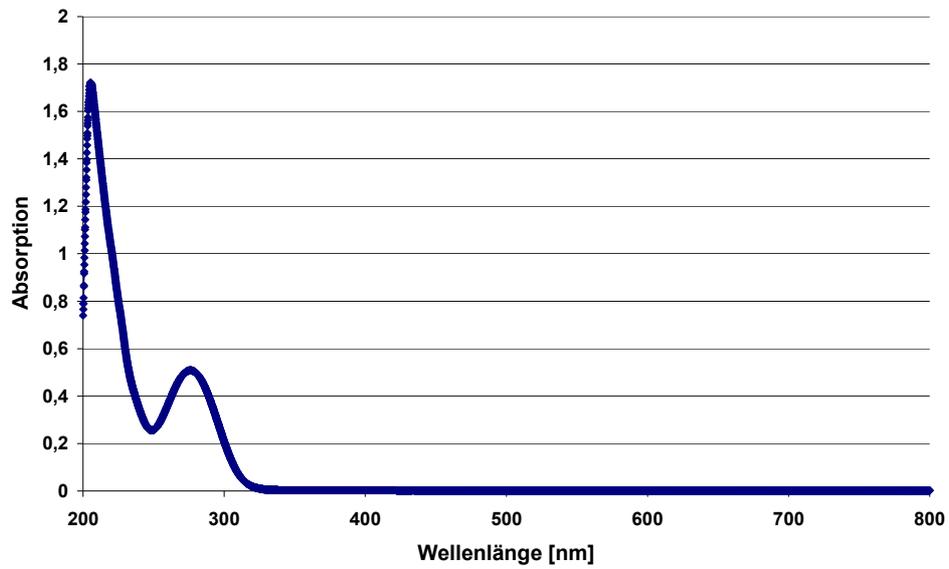


Abbildung 8-1: UV-Spektrum von Diclofenac in Phosphatpuffer pH 7,4

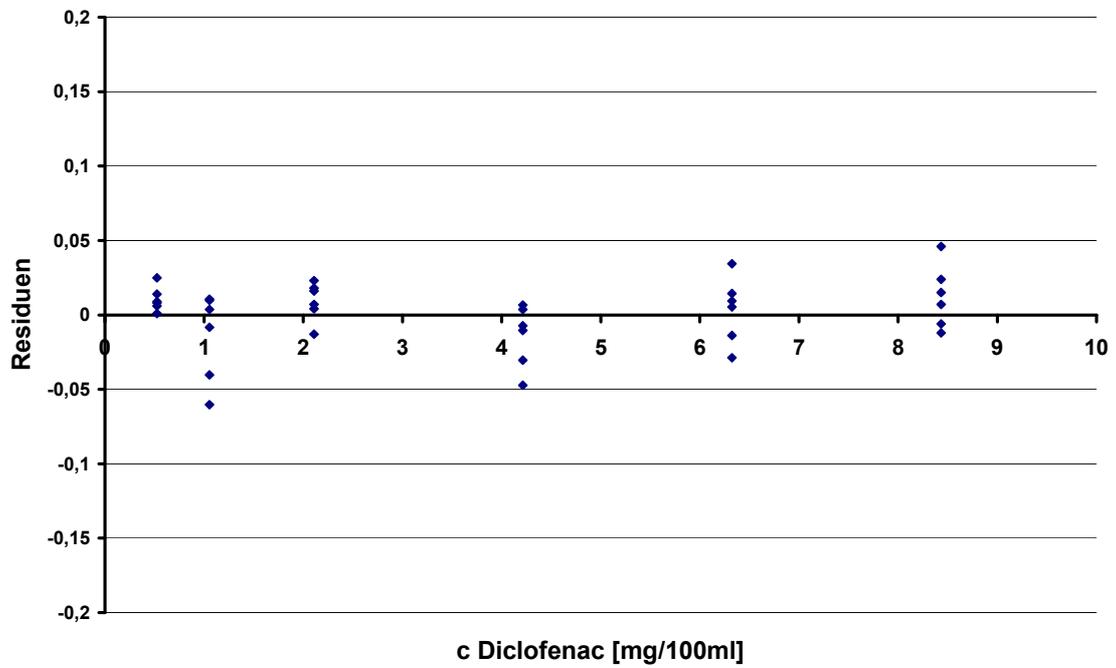


Abbildung 8-2: Residuenplot für Diclofenac

Tabelle 8-1: Richtigkeit für Diclofenac

Soll [mg / 100 ml]	10,54	6,324	2,108
Ist [mg / 100 ml]	10,545	6,370	2,194
	10,529	6,464	2,094
	10,594	6,309	2,150
Mittelwert [mg / 100 ml]	10,556	6,381	2,146
SD [mg / 100 ml]	0,034	0,078	0,050
Relative SD [%]	0,0011	0,0061	0,0025
Wiederfindung [mg / 100 ml]	100,154	100,900	101,802
Mittlere Wiederfindung [%]		100,951	
Mittlere relative SD [%]		0,6811	

Tabelle 8-2: Systempräzision für Diclofenac

Soll-Konzentration [mg / 100 ml]	Ist-Konzentration [mg / 100 ml]
10,54	10,680
	10,323
	10,608
	10,556
	10,524
	10,654
	10,557
Mittelwert	10,557
SD	0,129
Relative SD	0,0167

## Auflistung meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. S. Alban	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. W. Blaschek	Pharmazeutische Biologie
PD Dr. B. Classen	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. B. Clement	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. R. Daniels	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. W. Hänsel	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. D. Heber	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. T. Herdegen	Pharmakologie
Prof. Dr. T. Kunze	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. E. Maser	Pharmakologie
Prof. Dr. Dr. h.c. B.W. Müller	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. H.-J. Schaller	Physikalische Chemie
Apotheker Gerd Stange	Geschichte der Naturwissenschaften
Prof. Dr. H. Steckel	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. M. Wahl	Pharmazeutische Technologie

## **CURRICULUM VITAE**

- 11.06.1981 Geboren in Achim
- 1993 – 2000 Cato-Bontjes-van-Beek Gymnasium Achim  
Allgemeine Hochschulreife
- 2000 – 2005 Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- 2003 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
- 2005 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
- 2005 Praktikum bei der Novartis AG, Basel, Schweiz  
Anfertigung der Diplomarbeit „Investigating the Genotoxicity of Tamoxifen – an in vitro approach“ unter der Leitung von Prof. Dr. B. Clement, Pharmazeutische Chemie, Universität Kiel
- 2006 Praktikum in der Alten Apotheke, Achim
- 2006 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung; Approbation zur Apothekerin
- Seit 2006 Wissenschaftliche Angestellte am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Eberhard Karls Universität Tübingen  
Beginn der Dissertation zum Thema „Herstellung und Charakterisierung fester Darreichungsformen unter Verwendung von Pickering-Emulsionen als Drug Delivery Systeme“ unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Daniels
- Seit 2006 Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie