

Herstellung und Charakterisierung von Oleogelen auf der Basis von Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Kashif Ahmad Ghaffar

aus Kiel

Tübingen 2019

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

Tag der mündlichen Qualifikation: 05.07.2019

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf Daniels

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Neubert

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Daniels, der mir die Möglichkeit zum Promovieren in seinem Arbeitskreis gegeben und mir dieses Thema überlassen hat. Als Doktorand konnte ich mich immer auf ihn verlassen und bei auftretenden neuen Fragestellungen/Problemen war seine Tür stets offen. Ich danke Ihm für all die wertvollen Diskussionen, Anregungen und Ratschläge, die ich während der Promotion erhalten habe und die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Auch für die Möglichkeit der Teilnahme an Kongressen und Tagungen, sowie für die Möglichkeit zur Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie möchte ich mich herzlich bedanken.

Prof. Dr. Martin A. Wahl möchte ich für die hilfreichen Ratschläge und Diskussionen während der Doktorandenseminare bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Neubert möchte ich mich für die Erstellung des Zweitgutachtens bedanken.

Klaus Weyhing danke ich für Aufnahme der elektronenmikroskopischen Bilder. Dank ihm konnten viele Versuche durch seine Reparaturen und Ratschläge einfacher durchgeführt werden.

Bei meinen lieben Kollegen möchte ich mich für die schöne Zeit innerhalb und außerhalb des Instituts bedanken. Speziell bedanke ich mich bei meinen Laborkollegen Janosch, Anja, Carrie und Klaus für die angenehme Zeit im Labor und entspannte Arbeitsatmosphäre, ohne diese die Arbeit nur halb so viel Spaß gemacht hätte. Auch konnten durch zahlreiche Diskussionen rund um meine Dissertation viele Probleme gelöst und neue Wege gegangen werden.

Außerdem möchte ich mich bei der Amryt AG für die Bereitstellung des Triterpenextrakts, diverser HPLC Referenzsubstanzen und des Rheometers bedanken.

Herrn Mathias Mönckedieck von der Abteilung für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel möchte ich für die Durchführung der iGC Messungen danken.

Mein herzlichster Dank gilt auch meiner Familie und meiner Frau Misbah, die mir während der Promotion immer beigestanden haben. Sie gaben mir großen Rückhalt und moralische Unterstützung, was wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

قَالَ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۗ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

(Q 46:15)

„[...] Mein Herr! Halte mich dazu an, dass ich dir für deine Gnade, die du mir und meinen Eltern erwiesen hast, dankbar bin, und dass ich tue, was rechtschaffen ist und woran du Wohlgefallen hast. Und lass mich gedeihen in meiner Nachkommenschaft! Ich wende mich Dir reumütig zu und bin einer von den Gottergebenen.“ (Q 46:15)

Besondere Hinweise:

Sofern nicht anders beschrieben, entsprechen Fehlerbalken und \pm Kennzeichnungen der Standardabweichung des Mittelwertes bei $n \geq 3$ und der Spannweite bei $n = 2$

Abbildungen mit Partikel- und Tropfengrößenverteilungen stellen die x_{10} , x_{50} und x_{90} -Werte der Verteilung dar.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne Kennzeichnung verwendet.

Diese Dissertation wurde am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen erstellt. Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Kongressbeiträge und Poster:

Einfluss der Lagerbedingungen auf die Gelstärke von Betulin-Oleogelen

Kashif Ahmad Ghaffar

3. Doktorandenkolleg, 30. April 2016, Wala Heilmittel GmbH, Bad Boll (Vortrag)

Oleogels with birch bark extract: Extract saving formulations through gelation enhancing additives

Kashif Ahmad Ghaffar, Rolf Daniels

11th world meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 19-22. März 2018, Granada (Poster)

Optimierung der Gelbildung von Oleogelen mit Birkenkorktrockenextrakt durch Zusatz von Diolen

Kashif Ahmad Ghaffar

5. Doktorandenkolleg, 28. Juli 2018, Wala Heilmittel GmbH, Bad Boll (Vortrag)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Allgemeiner Teil	5
2.1	Triterpene aus der Birkenrinde	5
2.2	Eigenschaften des Triterpenextrakts	7
2.3	Emulsionen.....	8
2.4	Halbfeste Arzneiformen	11
2.4.1	Salben und Cremes.....	12
2.4.2	Gele.....	14
2.4.2.1	Oleogele	16
2.5	Rheologische Charakterisierung von halbfesten Zubereitungen.....	18
2.5.1	Amplitudensweep	19
3	Material & Methoden	22
3.1	Materialien und Geräte.....	22
3.1.1	Geräte.....	22
3.1.2	Materialien	24
3.1.3	Software	25
3.2	Methoden.....	27
3.2.1	Lichtmikroskopie	27
3.2.2	Raman-Mikroskopie	27
3.2.3	Rasterelektronenmikroskopie	28
3.2.4	Messung der Partikel- und Tropfengröße	28
3.2.5	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC-differential scanning calorimetry).....	28
3.2.6	Bestimmung der Viskosität.....	29
3.2.7	Bestimmung der Dichte.....	29

3.2.8	Bestimmung der Grenzflächenspannung	29
3.2.9	Bestimmung der spezifischen Oberfläche und Porengeometrie	30
3.2.10	Inverse Gaschromatographie	31
3.2.11	FTIR-Spektroskopie	31
3.2.12	Freisetzungsuntersuchungen	32
3.2.13	Bestimmung der Löslichkeit des TE in Öl.....	33
3.2.14	Bestimmung der Löslichkeit des TE mit Zusatzstoffen	33
3.2.15	Herstellung der Oleogele/Betulsionen	34
3.2.15.1	Herstellung mit dem Ultra-Turrax.....	34
3.2.15.2	Herstellung mit dem Labormischer	34
3.2.15.3	Herstellung mit dem Kolbenhomogenisator	35
3.2.15.4	Herstellung mit der Zweispritzenmethode.....	35
3.2.15.5	Herstellung der Betulsionen	35
3.2.16	Rheologische Charakterisierung der Zubereitungen.....	36
3.2.17	HPLC-Analytik	37
3.2.18	Berechnung des Löslichkeitsparameters nach Fedors	38
4	Ergebnisse & Diskussion.....	40
4.1	Einflussfaktoren auf die Gelbildung	40
4.1.1	Untersuchung von unterschiedlichen Extraktchargen	40
4.1.1.1	Morphologie und Porencharakteristik der Extrakte	42
4.1.1.2	Thermoanalytische Untersuchungen - DSC-Messungen	44
4.1.1.3	Bestimmung der Oberflächenenergie	45
4.1.1.4	IR-Analytik der Oleogele	46
4.1.1.5	Löslichkeit der Extrakte in Sonnenblumenöl	47
4.1.1.6	Untersuchung der Partikelgröße der Extrakte 1-4 im Oleogel	48

4.1.2	Einflussfaktoren des Dispersionsmittels	53
4.1.2.1	Gelstärke und Löslichkeit des TE in verschiedenen Ölen	54
4.1.2.2	Vergleich von TE-Oleogelen und SiO ₂ -Oleogelen	56
4.1.2.3	Einfluss der Viskosität der äußeren Phase.....	58
4.1.3	Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur	62
4.1.4	Zusammenfassung und Diskussion	67
4.1.4.1	Untersuchung von unterschiedlichen Extraktchargen	67
4.1.4.2	Einfluss des Dispersionsmediums	72
4.1.4.3	Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur.....	76
4.2	Beeinflussung der Gelbildung durch Zusatzstoffe	79
4.2.1	Einfluss von Zusatzstoffen auf die Gelstärke.....	79
4.2.2	Konzentrationsabhängigkeit der Zusatzstoffe	85
4.2.3	Löslichkeit des Extraktes mit Zusatzstoffen	86
4.2.4	Entwicklung der Partikelgröße und Gelstärke mit Zusatzstoffen	87
4.2.5	Vergleich mit Aerosil-Oleogelen.....	91
4.2.6	Freisetzungsuntersuchungen	95
4.2.7	Erniedrigung der Mindestextraktkonzentration für die Gelbildung	99
4.2.8	Entwicklung der Gelstärke über der Lagerzeit	100
4.2.9	Zusammenfassung und Diskussion	101
4.2.9.1	Einfluss der Zusatzstoffe abhängig von deren Struktur, Polarität Konzentration	101
4.2.9.2	Freisetzungsuntersuchung.....	111
4.2.9.3	Optimierung der Gelbildung	114
4.3	Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Bildung von feststoffstabilisierten W/O- Cremes mit dem TE	116
4.3.1	Einfluss der Lipidphase auf die Stabilität der W/O-Cremes	117

4.3.2	Einfluss von Zusatzstoffen auf die Stabilität der Creme	119
4.3.3	Herstellung von Cremes mit unterschiedlichen Extraktchargen.....	124
4.3.4	Untersuchung des Einflusses der Extraktkonzentration und Innenphasenanteils auf die Stabilisierung der Cremes.....	128
4.3.5	Zusammenfassung und Diskussion	132
4.3.5.1	Einfluss der Lipidphase auf die Stabilität der W/O-Cremes.....	132
4.3.5.2	Stabilität der Cremes mit 1,6- und 1,2-Hexandiol	135
4.3.5.3	Einfluss unterschiedlicher Extrakteigenschaften- und konzentrationen sowie Innenphasenanteils auf die Stabilität der Cremes.....	139
5	Zusammenfassung	143
6	Verzeichnisse.....	146
6.1	Literaturverzeichnis.....	146
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	166
6.3	Tabellenverzeichnis.....	173

Abkürzungsverzeichnis

3ITT	3-Intervall-Thixotropie-Test
AG	Aktiengesellschaft
ATR	attenuated total reflection, abgeschwächte Totalreflexion
B	Betula
BA	Betulinsäure
BAME	Betulinsäuremethylester
BE	Betulin
BET	Brunauer-Emmet-Teller
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
DSC	Differential scanning calorimetry
EMA	European Medicines Agency
ER	Erythrodiol
et al	et alii (und andere)
FID	Flammenionisationsdetektor
FTIR	Fourier-Transformations- Infrarotspektroskopie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (hour)
HLB	hydrophilic-lipophilic Balance
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ICH	International Council for Harmonisation
iGC	inverse Gaschromatographie
Inc.	Incorporated
LM-E	Lösemittlextrakt
LMW	Low-Molecular-Weight
Ltd.	Limited
LU	Lupeol
LVE	Linear-viskoelastischer Bereich
m	Monat
n	Anzahl durchgeführter Versuche
NF	National Formulary
Ø in.	Innendurchmesser
O/W	Öl-in-Wasser Phasenlage
OA	Oleanolsäure
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PPG	Polypropylenglykol
REM	Rasterelektronen-Mikroskopie
SD	Standardabweichung
sog.	Sogenannte

VI

TE

u.a.

USP

W/O

z.B.

τf

Triterpentrockenextrakt

unter anderem

United States Pharmacopeia

Wasser-in-Öl Phasenlage

Zum Beispiel

Fließgrenze

1 Einleitung und Zielsetzung

„Dermatika zählen in Deutschland zu den verordnungstärksten Arzneimitteln“ [1]. Daher verwundert es auch nicht, dass ein Großteil der 7,3 Millionen Standardrezepturen, welche im Jahr 2018 in den Apotheken hergestellt wurden, halbfeste Zubereitungen waren [2]. Neben der lokalen Therapie verschiedener Hautkrankheiten oder systemischen Aufnahme des Wirkstoffs, spielen halbfeste Zubereitungen auch in der kosmetischen Anwendung eine wesentliche Rolle. Für den therapeutischen Erfolg einer Formulierung ist neben der Auswahl des Wirkstoffs auch das verwendete Vehikel von entscheidender Bedeutung. Einerseits beeinflusst das Vehikel die Dermo-Pharmakokinetik des Wirkstoffs [3]. So kann sich die Penetration desselben Wirkstoffs eingearbeitet in zwei unterschiedlichen Grundlagen erheblich unterscheiden, da diese z.B. einen großen Einfluss auf den Verteilungskoeffizienten zwischen Haut und Vehikel hat [4]. Darüber hinaus können verschiedenste Inkompatibilitäten in der Zubereitung auftreten. Dabei sollte besonders auf die Stabilität des Wirkstoffs in der Grundlage und die Kompatibilität mit den verwendeten Hilfsstoffen geachtet werden. Hier stellt oft die Komplexität der verwendeten Grundlagen eine große Herausforderung dar, da viele Handelsprodukte aus bis zu 20 Einzelkomponenten bestehen. Dies erschwert zudem die Herstellung der Formulierung, da aufgrund der Komplexität umfangreiche Herstellungsparameter eingehalten werden müssen, um eine einwandfreie Zubereitung herzustellen [5]. Zur Stabilisierung von Cremes und Hydrogelen werden oft Tenside, Lösungsvermittler und zur Verbesserung der mikrobiologischen Stabilität Konservierungsmittel verwendet. Gerade diese haben jedoch ein hohes Potential Hautirritationen zu verursachen oder auch allergische Reaktionen beim Patienten hervorzurufen [6-9]. Daher wird verstärkt versucht Formulierungen zu entwickeln, die gezielt auf solche Zusätze verzichten. Als Alternative zur Stabilisierung von den thermodynamisch instabilen Cremes mit Emulgatoren, können z.B. Polymere wie etwa Hydroxypropylmethylcellulose verwendet werden, welche die Creme physikalisch stabilisieren. Außerdem können Cremes durch Feststoffpartikel stabilisiert werden, wie es etwa bei Pickeringemulsionen der Fall ist [10]. Dies ist gut bei O/W-Cremes umzusetzen, wohingegen die Formulierung von W/O-Cremes deutlich schwieriger ist [3]. Unabhängig davon muss darüber hinaus oft ein Konservierungsmittel für die mikrobiologische Stabilität hinzugegeben werden, welches zu Hautirritationen oder auch Allergien führen kann. Daher ist

man weiterhin verstärkt auf der Suche nach alternativen Formulierungen und Wirkstoffen, um mit möglichst wenigen Stoffen eine ausreichende mikrobiologische, physikalische und chemische Stabilität zu gewährleisten. So kann das Potential an Nebenwirkungen deutlich reduziert und die Therapie optimiert werden. Ein vielversprechender Ansatz in diesem Kontext ist die Therapie mit einem Oleogel aus dem Triterpenextrakt (TE) aus der Birkenrinde. Der mit einer Lösungsmittelextraktion gewonnene Extrakt ist in der Lage verschiedene Ölphasen zu gelieren [11]. Dabei fungiert der Extrakt sowohl als Wirkstoff als auch Gelbildner. Wird zudem Wasser in das Oleogel eingearbeitet so erhält man W/O-Cremes, die durch den Extrakt feststoffstabilisiert sind [12, 13]. Zur Stabilisierung der Formulierungen werden keine weiteren Zusätze wie etwa Konservierungsmittel oder Emulgatoren benötigt. Diese Aufgaben übernimmt der Extrakt, da dieser antibakterielle, antivirale und wundheilungsfördernde Eigenschaften besitzt. Dadurch können allergische Reaktionen oder Hautirritationen vermindert oder ganz vermieden werden. Auf dem Markt gibt es bereits die Imlan Produktserie zur Hautpflege, welche auch gerne von Patienten mit chronischer Puritis und Neurodermitis eingesetzt wird. Weiterhin wurde 2016 durch die EMA ein Oleogel bestehend aus dem Triterpenextrakt und Sonnenblumenöl für die Behandlung von Wunden, die z.B. durch Verbrennungen entstanden sind, zugelassen [14]. Jedoch ist bis heute nicht vollständig geklärt, wie der Gelbildungsmechanismus des TE funktioniert. Grysko konnte bereits in ihrer Arbeit darlegen, dass der Extrakt ein dreidimensionales Netzwerk bildet, in welchem das Öl immobilisiert wird [13]. Eine ähnliche Gelbildung konnte zudem von verschiedenen Triterpenen wie Betulin oder Betulinsäure in organischen Lösungsmitteln beschrieben werden [15, 16]. Entscheidend für die Bildung des Netzwerks ist das Interagieren der Extraktpartikel über Wasserstoffbrücken. Weiterhin haben die Konzentration des Extrakts, die spezifische Oberfläche des TE und die Art der Lipidphase einen Einfluss auf die Gelbildung [13]. Jedoch ist der Mechanismus nicht vollständig erforscht. So zeigen z.B. verschiedene Extraktchargen unterschiedlich ausgeprägte Gelbildungseigenschaften, die aktuell nicht erklärt werden können. Daher ist das Ziel der folgenden Arbeit, den Gelbildungsmechanismus des TE weiter systematisch zu untersuchen und anschließend zu optimieren. Um die Partikel-Partikel-Wechselwirkungen besser zu verstehen, soll eine Oberflächen- und Porengrößenanalytik von mehreren Chargen mit unterschiedlichen Eigenschaften durchgeführt und kritische Parameter für die Gelbildung erkannt werden. Außerdem wurde bisher nur die Partikelgröße des pulverförmigen Extrakts bestimmt [17]. Die Partikelgröße des

TE nach der Gelherstellung ist jedoch weitgehend unbekannt. Daher soll auch eine Methode zur Bestimmung der Partikelgröße des Extrakts im Gel entwickelt und damit untersucht werden, ob es eine Korrelation der Partikelgröße und Gelbildung gibt. Darüber hinaus sollen zudem Parameter des Dispersionsmittels erfasst werden, die kritisch für die Gelbildung sind, da die Partikel-Dispersionsmittel-Wechselwirkungen genauso wichtig sind wie der Partikel untereinander. Dazu zählen unter anderem die Viskosität der Lipidphase oder die Löslichkeit des Extrakts in der Lipidphase. Zudem wurde bisher nicht der Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur auf die Gelbildung untersucht. Da aber beide Faktoren die Eigenschaften des Extrakts und der Lipidphase ändern könnten, soll der Effekt beider Parameter untersucht werden und die Frage beantwortet werden, welche Bedingungen den Gelbildungsprozess fördern.

In einer weiteren Reihe von Untersuchungen soll analysiert werden, inwieweit sich die Gelbildung mit Zusatzstoffen beeinflussen und optimieren lässt. Wie bereits in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte, fördern bestimmte Zusatzstoffe das Vernetzen eines Gelbildners und erhöhen somit die Gelstärke [18]. Dies soll auch für den TE systematisch evaluiert und so die Gelbildung kontrolliert werden. Denn aus Sicht der Formulierungsentwicklung ist das Verwenden des Wirkstoffs als Gelbildner kritisch, da gerade wegen der Funktion der Gelbildung TE in relativ großen Mengen benötigt wird. Daher wäre es wünschenswert, wenn die Mindestextraktkonzentration, welche für die Gelbildung erforderlich ist, durch Zusatzstoffe gesenkt werden kann. Weitergehend wird angestrebt die Konzentration des Gelbildners und des aktiven Wirkstoffs unabhängig voneinander ändern zu können. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Bildung des dreidimensionalen Netzwerks des TE viel Zeit in Anspruch nimmt, da das Anordnen der Partikel in einem Gerüst ein relativ langsamer Prozess ist. Dadurch erhält man Oleogele deren Gelstärke mit weiterer Strukturierung der lipophilen Phase während der Lagerung stetig zunimmt. Es wäre daher wünschenswert diesen Prozess zu beschleunigen und Gele zu erhalten, deren Gelstärke während der Lagerung konstant bleibt.

Um den Mechanismus der Gelbildung des TE besser zu verstehen, sollen zudem parallel verschiedene Einflussfaktoren auf die Gelbildung von Oleogelen aus hochdispenser Kieselsäure untersucht werden. Auch die Kieselsäure ist durch das Bilden eines dreidimensionalen Netzwerks in der Lage Gele zu formen. Dabei spielt wie beim TE die Bildung

von Wasserstoffbrücken eine entscheidende Rolle [19]. Aerosil-Oleogele weisen aus wissenschaftlicher Sicht aber den Vorteil auf, dass der Gelbildner unlöslich ist, wodurch ein Einfluss der Löslichkeit wie bei TE-Oleogelen nicht zu berücksichtigen ist.

Zum Abschluss der Arbeit soll die Eigenschaft des TE, Cremes zu bilden, untersucht werden. Kritische Parameter und deren Einfluss auf die Stabilität sollen so erkannt werden, da es wenig systematische Untersuchungen dazu gibt. Zum einen soll der Einfluss der Art der Lipidphase untersucht werden. Darüber hinaus wird analysiert ob die Extraktart- und -konzentration einen Einfluss auf die Stabilität der Cremes haben. Dabei soll auch der Einfluss von Zusatzstoffen analysiert werden. Diese Untersuchungen sollen dabei helfen die Cremestabilisierung besser nachzuvollziehen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Triterpene aus der Birkenrinde

Die Birke (*Betula*) ist eine Gattung in der Familie der Birkengewächse (*Betulaceae*). Als Nutzpflanze und Heilpflanze fand sie schon früh in der Geschichte Anwendung. So wurde das Material aufgrund seiner wasserabweisenden Wirkung als Baumaterial für Dächer oder für die Herstellung von Gefäßen gebraucht [20]. Weiterhin wurde es auch als Brennmaterial aufgrund des hohen Gehalts an ätherischen Ölen in der Rinde verwendet [21]. Heute spielt die Verwendung der Birke als Rohstoff eine untergeordnete Rolle und wird vorrangig in der Papier- und Holzindustrie genutzt [22]. Zudem finden verschiedene Bestandteile der Birke Anwendung in der Medizin. So hat der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel der EMA die Verwendung von Birkenblättern zur Behandlung von Harnwegserkrankungen basierend auf deren „traditioneller Verwendung“ bestätigt [23]. Daneben tritt inzwischen der medizinische Nutzen der Triterpene im Birkenkork immer stärker in den Vordergrund. Erstmals konnte Lowitz 1788 das Betulin erschließen [24], welches den größten Teil der Triterpene im Birkenkork ausmacht [25]. Mit der Zeit gewann die Erforschung der Triterpene immer mehr an Bedeutung und es folgten erste elementare Analysen des Betulins [26]. 1952 konnte die komplette chemische Struktur des Betulins aufgeklärt werden [27]. Neben dem Betulin kommen weitere Triterpene wie etwa das Lupeol, Betulinsäure, Oleanolsäure oder Erythrodiol im Kork verschiedener Birkenarten wie der *Betula alba*, *B. pendula*, *B. pubescens* und *B. platyphylla* vor [28, 29]. Insgesamt lassen sich die Triterpene in der Birkenrinde nach ihrer chemischen Struktur in zwei Grundgerüste, dem Oleanan- und Lupangerüst, einteilen. Es sind pentazyklische Triterpene, bei dem einerseits der fünfte Ring einen Fünfring darstellt (Lupangrundgerüst) und andererseits einen Sechsring (Oleanangrundgerüst). Dabei unterscheiden sich die Triterpene unter anderem in ihren Seitenketten (Abbildung 2-1).

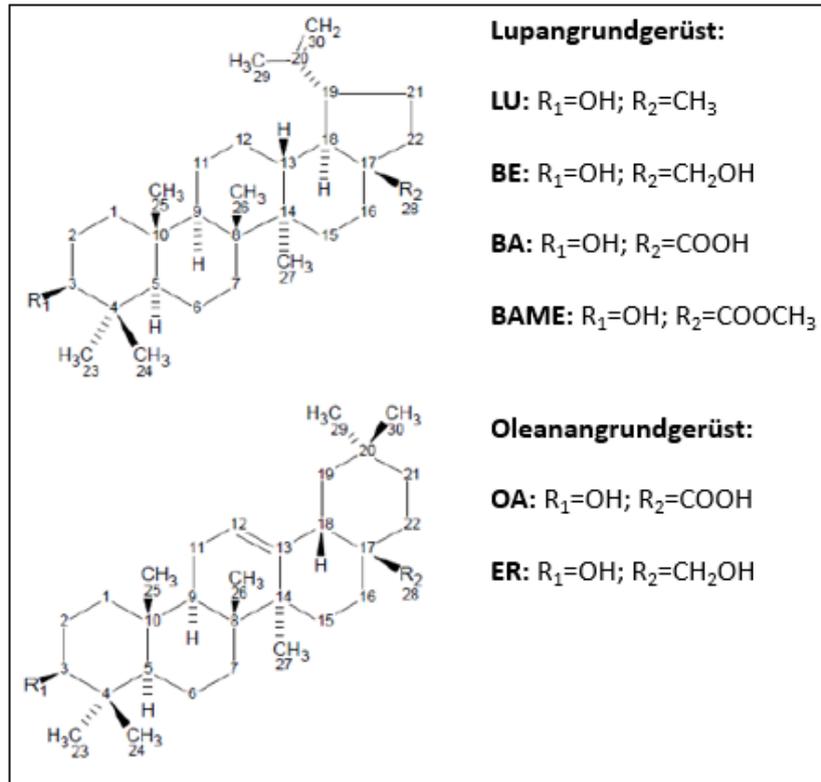


Abbildung 2-1 Lupan- und Oleanangrundgerüst der pentazyklischen Triterpene im Birkenkork

Durch die mittlerweile bekannten pharmakologisch positiven Effekte finden die Triterpene immer mehr Anwendung in der Forschung und Medizin. Die antibakteriellen, antiviralen und antitumoralen Eigenschaften werden sich dabei zu Nutze gemacht [30, 31]. Die pharmakologischen Wirkungen konnten sowohl für den Extrakt selbst als auch für die isolierten Einzelsubstanzen Betulin [32], Betulinsäure [33, 34], Oleanolsäure [35], Lupeol [36] und Erythrodiol [37, 38] beschrieben werden. Des Weiteren hat der Extrakt auch wundheilungsfördernde Eigenschaften, was sowohl in *ex vivo*-Modellen oder *in vivo* am Menschen beobachtet werden konnte. So wurde *ex vivo* an Schweinehaut beim Vergleich von Oleogelen aus TE mit unterschiedlicher lipophiler Phase gezeigt, dass Gele mit Sonnenblumenöl die besten Effekte auf die Wundheilung haben [39]. Daneben konnten mit mehreren Studien am Menschen die wundheilungsfördernden Eigenschaften des TE bewiesen werden. Unter anderem bei der Behandlung von aktinischer Keratose, nach chirurgischen Eingriffen oder auch bei der Behandlung von diabetischen Wunden [40-43]. Dabei wurden in den Studien unter anderem Oleogele mit 10 % TE untersucht. Auch konnte eine Emulsion aus TE bei der Behandlung von nekrotisierendem Herpes Zoster eingesetzt werden, nachdem die konventionelle Therapie nicht zum Erfolg führte [44]. Dabei wurde von Ebeling et. al dargelegt, dass die Triterpene in der Entzündungsphase die Ausschüttung von proinflammatorischen

Modulatoren erhöhen und in der zweiten Phase der Wundheilung die Migration der Keratinozyten verstärken [45].

2.2 Eigenschaften des Triterpenextrakts

Triterpene können mit unterschiedlichen Methoden aus Birkenkork gewonnen werden. Eine Methode ist die Extraktion mit organischen Lösungsmitteln wie n-Heptan [11, 46] oder Ethanol [47]. Andere Methoden sind die Extraktion mit überkritischem CO₂ [48], anhand von Ultraschallwellen [49] oder durch Sublimation [50]. Ein Nachteil der Triterpene ist die sehr geringe Löslichkeit in polaren und unpolaren Medien. Deshalb ist es eine Herausforderung, eine Arzneiform zu entwickeln, durch welche die pharmakologischen Eigenschaften des Extrakts bioverfügbar gemacht werden können. 2003 konnte Scheffler ein Patent für eine Formulierung anmelden mit der sowohl die positiven pharmakologischen als auch die galenischen Eigenschaften des Extrakts ausgenutzt werden konnten [11]. Das darin beschriebene Oleogel kann für die Behandlung der Haut eingesetzt werden. So wurde z.B. von der EMA 2016 ein Oleogel aus dem Extrakt und dem Sonnenblumenöl für die Behandlung von Verbrennungswunden zugelassen [14]. Die Zusammensetzung des Extrakts, der durch die Extraktion mit n-Heptan gewonnen wird, ist in Tabelle 2-1 dargestellt und kann sich von Charge zu Charge etwas unterscheiden, da auch das Ausgangsmaterial ein Naturprodukt ist und Schwankungen in der Zusammensetzung unterliegt. Wenn nicht anders erwähnt, wurden die Untersuchungen in dieser Arbeit mit diesem Extrakt durchgeführt.

Substanz	Gehalt % (m/m)
Betulin	80
Lupeol	4,3
Betulinsäure	3,1
Oleanolsäure	0,5
Erythrodiol	0,8
weitere Substanzen	9,94

Tabelle 2-1 Zusammensetzung des Triterpenextrakts gewonnen durch Lösemittelextraktion (n-Heptan) Charge: 01015002-06

Während Betulin den größten Teil des Extrakts ausmacht, kommen die restlichen Triterpene meist in einer Konzentration unter 5 % vor. Die Struktur der meisten weiteren Substanzen konnte bis heute aufgeschlüsselt werden, wird aber nicht offengelegt. Die Partikelgröße des pulverförmigen Extrakts beträgt 2-3 μm , wobei die Primärteilchen eine Größe von $< 1 \mu\text{m}$ aufweisen. Während der Extrakt in Wasser praktisch unlöslich ist (0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), löst sich dieser in geringen Mengen in Ölen (0,15-0,3 % (m/m)) [51]. Wie Laszczyk bereits untersucht hat, bilden die Extraktpartikel ein Gerüst, in dem die lipophile Phase immobilisiert wird [46]. Dabei erhält man Gele mit einer hohen Gelfestigkeit bei einer hohen spezifischen Oberfläche des Extrakts. Die Gelstärke nimmt mit steigender Extraktkonzentration zu. Zudem beeinflusst die Polarität des Dispersionsmediums die Gelbildung. Ein Öl mit einer mittleren Polarität und hohen Löslichkeit für den Extrakt ist am besten für die Gelbildung. Darüber hinaus kann der Extrakt bei der Zugabe von Wasser sogenannte Betulsionen (W/O-Cremes) stabilisieren. Es entstehen feststoffstabilisierte Cremes, deren äußere lipophile Phase zudem durch den Extrakt strukturiert wird. So wird die physikalische Stabilität der Creme erhöht. Für die mikrobiologische Stabilität sind keine weiteren Zusätze notwendig, da der Extrakt selbst konservierend wirkt.

2.3 Emulsionen

Emulsionen zählen zu den flüssigen Arzneiformen. Dabei handelt es sich um Systeme zweier nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten. Eine Komponente bildet die innere, disperse Phase und ist in der zweiten, dem Dispersionsmittel oder auch kontinuierliche Phase genannt, feinverteilt [52, 53]. Weit verbreitete Emulsionen sind die Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O-Emulsion) oder Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion). Darüber hinaus gibt es auch multiple Emulsionen wie etwa W/O/W- oder O/W/O-Emulsionen. Diese können unter anderem für Retardformulierungen eingesetzt werden [54]. Von den oben beschriebenen Systemen sind sogenannte Mikroemulsionen zu unterscheiden, die im Gegensatz zu den üblichen Emulsionen thermodynamisch stabile Systeme darstellen und sich somit spontan bilden können. Dazu wird in der Regel eine Kombination aus zwei Emulgatoren verwendet [55]. In welcher Phasenlage sich eine Emulsion anordnet hängt unter anderem vom Emulgatortyp, Phasenvolumenverhältnis und der Herstellungsmethode ab [56].

Emulsionen sind thermodynamisch instabile Systeme. Die dispergierte Phase hat das Bestreben, die Grenzfläche mit dem Dispersionsmittel so klein wie möglich zu halten, wodurch die freie Gibbs'sche Energie (ΔG) reduziert werden soll, wie in Gleichung 2-1 deutlich wird:

$$\Delta G = \gamma \Delta A - T \Delta S$$

Gleichung 2-1

ΔG : Gibbs'sche freie Energie [J]

γ : Grenzflächenspannung [N/m²]

ΔA : Größe der Grenzfläche [m²]

T: Temperaturänderung [K]

ΔS : Entalpie [J]

Deshalb kann es zu unterschiedlichen Instabilitäten in Emulsionen kommen (Abbildung 2-2).

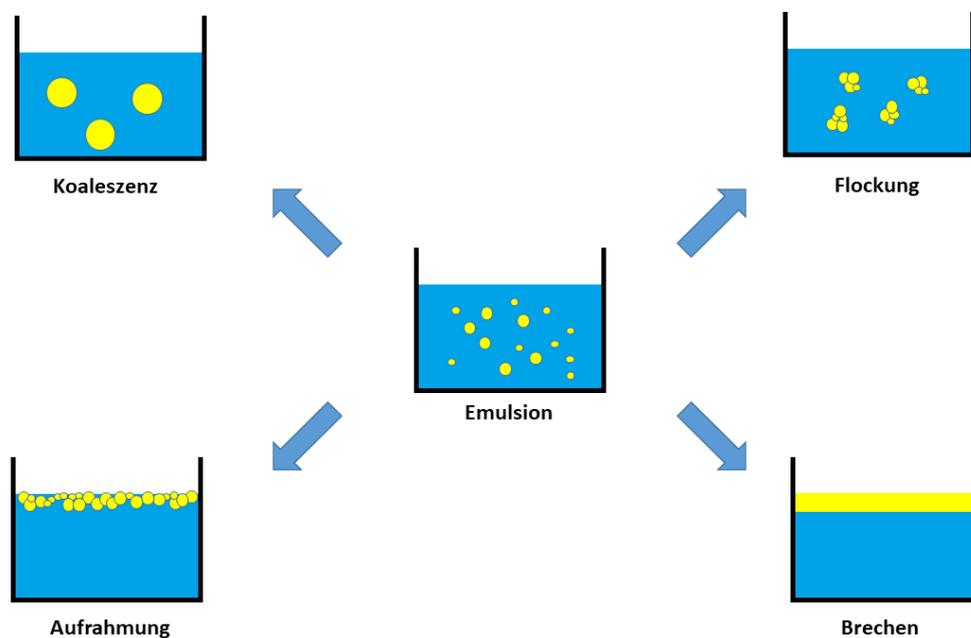


Abbildung 2-2 Physikalische Instabilitäten von Emulsionen am Beispiel einer O/W-Emulsion

Dabei kann zwischen reversiblen und irreversiblen Instabilitäten unterschieden werden. Zu reversiblen Instabilitäten zählen Aufrahmung, Sedimentation oder Flockung. Bei der Flockung agglomerieren die einzelnen Tropfen, behalten aber noch ihre ursprüngliche Form bei. Findet eine Aufrahmung statt, schwimmen die Tropfen der inneren Phase auf der Oberfläche oder

können auch sedimentieren. Ob die Tropfen aufräumen oder sedimentieren, hängt vom Dichteunterschied zwischen beiden Phasen ab. Dieser Vorgang kann näher durch die Stokesche Gleichung beschrieben werden. Da die Anzahl der Tropfen bei den reversiblen Instabilitäten erhalten bleibt, können diese durch Schütteln wieder redispersiert werden. Zu den irreversiblen Instabilitäten zählen die Koaleszenz oder das Brechen der Emulsionen. Tropfen der inneren Phase fließen zusammen und vereinigen sich. Dadurch werden die Tropfen größer und die Grenzfläche wird kleiner. Schließlich folgt eine komplette Phasentrennung. Eine weitere Instabilität, die sowohl bei Emulsionen als auch bei Suspensionen vorkommen kann, ist die Ostwald'sche Reifung. Diese tritt besonders dann auf, wenn die dispergierte Phase eine breite Partikelgrößenverteilung aufweist. Die Oberfläche von kleinen Partikeln ist energiereicher und diese haben somit einen höheren Lösungsdruck. Darauf folgt ein Stofftransport hin zur energieärmeren Oberfläche, wodurch die großen Partikel zugunsten der kleinen wachsen [57]. Um solche Systeme zu stabilisieren, können verschiedene Methoden eingesetzt werden. Unter anderem kann die Grenzflächenspannung zwischen den Tropfen durch die Zugabe von Tensiden verkleinert werden. Die Grenzflächenspannung beschreibt die Arbeit, die aufgewendet werden muss, um die Grenzfläche zwischen zwei nicht miteinander mischbaren Phasen zu vergrößern. Tenside haben einen amphiphilen Charakter und lagern sich bevorzugt an Grenzflächen an und senken die Grenzflächenspannung, wodurch die Emulsionen stabilisiert werden. Dabei kann der lipophile und hydrophile Charakter mit dem HLB-Wert (Hydrophilic-Lipophilic Balance) beschrieben werden. Laut der Bancroft-Regel ist es normalerweise die äußere Phase, in der sich der Emulgator besser löst [58, 59]. Eine weitere Methode ist die Stabilisierung der Emulsionen durch Polymerzusätze. Hierbei ist es wichtig, dass die Polymere eine gewisse Grenzflächenaktivität besitzen und einen Film um die Tropfen der inneren Phase bilden. Dabei kann auch die sterische Stabilisierung eine Rolle spielen. Beispiele für solche Polymere wären Celluloseether wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Poloxamere (PEG-PPG-Blockcopolymer) [60, 61]. Eine dritte Variante der Stabilisierung von Emulsionen sind die sogenannten feststoffstabilisierten Emulsionen. Erstmals berichtete Pickering 1907 von feststoffstabilisierten Emulsionen [62]. Feststoffpartikel wandern an die Grenzfläche zwischen der lipophilen und hydrophilen Phase und stabilisieren diese durch die Bildung eines stabilen Films um die dispergierten Tröpfchen. Dabei spielt ein Absenken der Grenzflächenspannung, wie es bei Verwendung von Emulgatoren üblich ist, keine Rolle. Beispielsweise sind Titandioxid

[63], kolloidale Kieselsäure [64] oder Calciumcarbonat [65] in der Lage solche Pickeringemulsionen zu bilden (Abbildung 2-3).

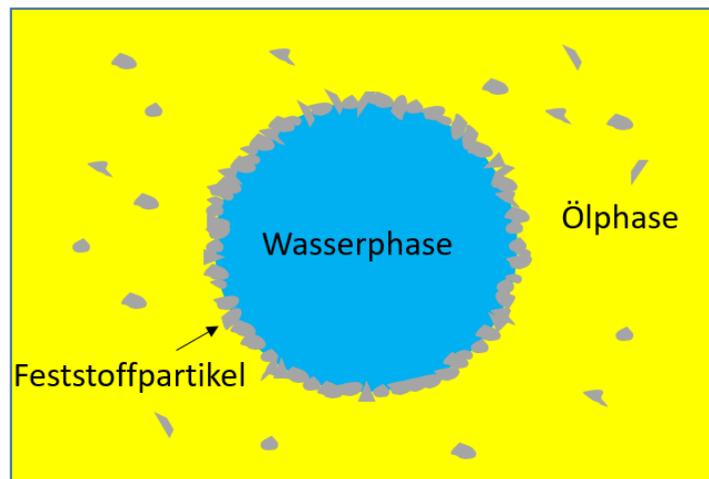


Abbildung 2-3 Schematische Darstellung einer feststoffstabilisierten W/O-Emulsion

Zudem kann die äußere Phase strukturiert werden, was die feststoffstabilisierte Formulierung zusätzlich gegen Sedimentation oder Aufräumung schützt. Entscheidend für die Bildung solcher Systeme ist die Adsorption der Partikel an der Öl/Wasser-Grenzfläche [66]. Dabei sind die Benetzbarkeit der Partikel durch beide Phasen [67] und die Partikelform- und -größe von entscheidender Bedeutung [68].

2.4 Halbfeste Arzneiformen

Für die Behandlung der Haut können unterschiedliche Darreichungsformen verwendet werden. Einige von diesen sind in dem Kapitel „Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung“ im Europäischen Arzneibuch zusammengefasst. Dabei bestehen „Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung aus einer einfachen oder zusammengesetzten Grundlage, in der in der Regel ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe gelöst oder dispergiert sind.“ (Ph. Eur. 9.8) Es ist zu beachten, dass die Grundlage ohne Wirkstoff bereits einen Einfluss auf die Hautkomponente hat und sorgfältig in Kombination mit dem Wirkstoff ausgewählt werden sollte. Für die Auswahl der Grundlage gilt die Prämisse „feucht auf feucht“, wohingegen bei chronischen Dermatosen oft wasserfreie Grundlagen verwendet werden, um den Okklusionseffekt zu nutzen und die verdickte Hornhaut aufzuweichen [3].

Zu den halbfesten Arzneiformen zählen laut Ph. Eur. 9.8 Salben, Cremes, Gele, Pasten, Umschlagspasten, wirkstoffhaltige Pflaster und kutane Pflaster. Die Zubereitungen zeichnen sich durch ihren halbfesten Charakter aus und zeigen vorwiegend ein plastisches Fließverhalten mit Casson-Charakteristik (Abbildung 2-4).

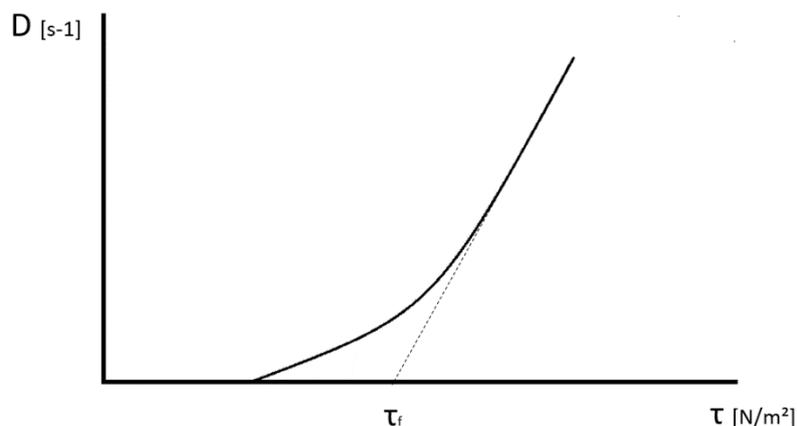


Abbildung 2-4 Plastisches Fließen nach Casson-Charakteristik

Unterhalb einer gewissen Schubspannung (Fließgrenze) verhält sich die Formulierung wie ein Feststoff mit einer unendlich hohen Viskosität und fließt erst bei Überschreiten einer Mindestschubspannung. Anschließend findet eine Scherverdünnung statt und die Viskosität der Zubereitung nimmt ab.

2.4.1 Salben und Cremes

Salben sind per Definition wasserfreie Grundlagen. Dabei werden hydrophobe, hydrophile und wasseraufnehmende Salben unterschieden. Ihnen ist gemeinsam, dass ein fester Bestandteil die flüssigen Komponenten der Zubereitungen immobilisiert und so eine Streichfähigkeit entsteht. Hydrophobe Salben bestehen aus unpolaren Bestandteilen und zeichnen sich durch einen ausgeprägten Okklusionseffekt aus. Dieser kann genutzt werden, um den Durchgang des Arzneistoffs durch das Stratum corneum zu fördern, da das Stratum corneum durch solche wasserabweisenden Zubereitungen quillt. Grundstoffe für hydrophobe Salben sind meist Stoffe auf Kohlenwasserstoffbasis wie etwa Vaseline. Hier bilden feste n- und iso-Paraffine die Gerüststruktur, in der die flüssigen Paraffine eingelagert werden. Im Gegensatz zu den hydrophoben Salben sind hydrophile Grundlagen mit Wasser mischbar. Ein

bekannter Vertreter ist die Macrogolsalbe. Während feste Macrogole hydrophile Lamellen bilden, werden die flüssigen Macrogole in diesen gebunden. Hydrophile Salben haben keinen Okklusionseffekt. Wird eine amphiphile Substanz einer hydrophoben Grundlage beigemischt, die in der Lage ist, Wasser zu binden, spricht man von wasseraufnehmenden Salben (Absorptionsbasen). Je nach Typ des Emulgators entstehen nach Wasserzugabe W/O- oder O/W-Cremes. W/O-Cremes stellen im Prinzip W/O-Emulsionen dar, bei denen die äußere Phase strukturiert ist und ein lipophiles Gel (Kohlenwasserstoffgel, Oleogel, Lipogel) darstellt [69] (Abbildung 2-5).

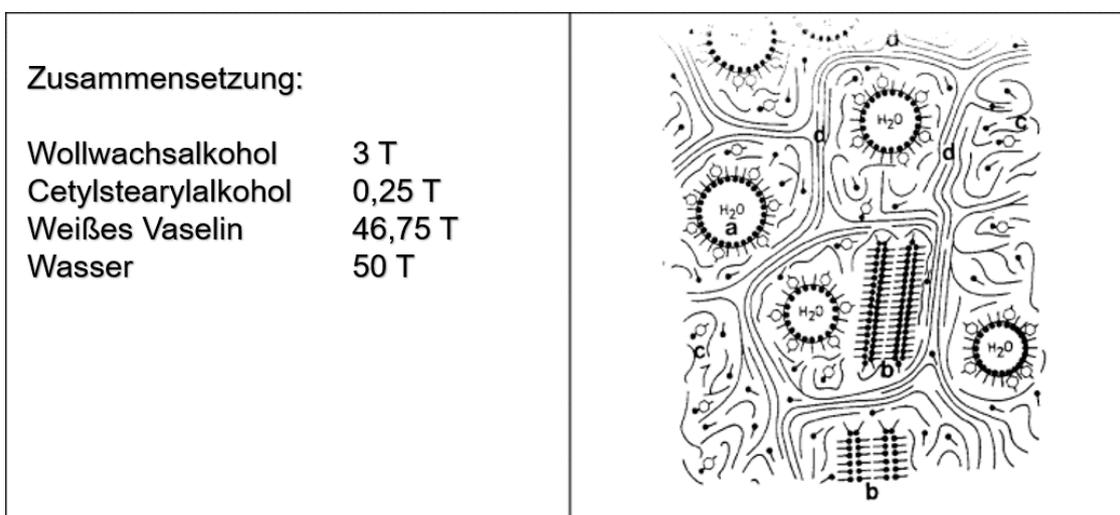


Abbildung 2-5 Zusammensetzung und Struktur einer Wollwachsalkoholcreme (nach Junginger, 1992). a) Wassertropfen durch Emulgatorgemisch stabilisiert b) Kristalle von überschüssigem Emulgator c) Lipophile Phase mit gelöstem Emulgator d) Lipophile Gelphase (aus Daniels et al. 2006)

Die Wassertropfen sind durch ein Emulgatorgemisch stabilisiert. Überschüssiger Emulgator ist entweder in der lipophilen Phase gelöst oder bildet Kristallite, welche zur Strukturierung der äußeren Phase beitragen, wodurch die Zubereitung ihren halbfesten Charakter erhält. Dagegen stellen O/W-Cremes Emulsionen dar, bei denen die äußere Phase ein Hydrogel ist. Dazu werden Komplexemulgatoren verwendet, die aus einem hydrophilen und lipophilen Emulgator zusammengesetzt sind. Während der hydrophile Emulgator die dispergierte Ölphase stabilisiert, fungiert der lipophile Emulgator meist als Gerüstbildner und strukturiert die äußere Phase. Dabei kristallisiert er allein oder zusammen mit dem hydrophilen Emulgator beim Kaltrühren der Creme aus und es bilden sich oft lamellare Strukturen (Abbildung 2-6).

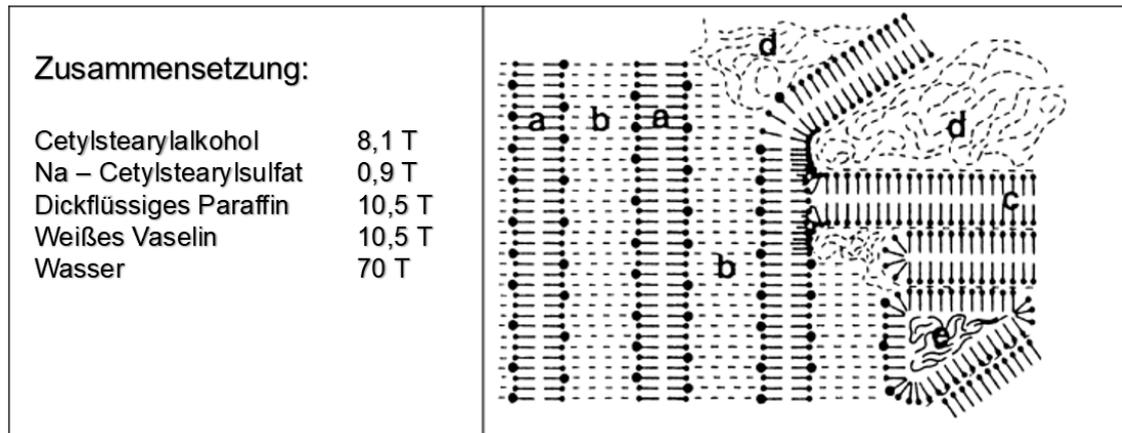


Abbildung 2-6 Zusammensetzung und Struktur einer Anionischen Hydrophilen Creme (nach Junginger, 1992). a) Flüssigkristalline, lamellare Gelstruktur des Cetylstearylalkohols b) Intralamellar fixiertes Wasser c) Cetylstearylalkoholsemihydratgelgerüst d) Bulk-Wasserphase e) Lipophile, disperse Phase (aus Daniels et al. 2006)

Es kann zwischen lamellar gebundenem und frei beweglichem Bulk-Wasser unterschieden werden, die miteinander im Gleichgewicht sind. Von diesen Cremes sind Formulierungen zu unterscheiden, bei denen die disperse Phase feststoffstabilisiert ist. Genau wie bei den Pickeringemulsionen, wird die dispergierte Phase mit einem Feststoff stabilisiert. Dieser bildet einen stabilen Film um die disperse Phase und kann zusätzlich die äußere Phase strukturieren, weshalb sich eine Viskositätserhöhung ergibt.

2.4.2 Gele

Gele können in hydrophile und lipophile Gele unterschieden werden und stellen einphasige Systeme dar. Dabei wird stets eine flüssige Komponente durch eine Matrix immobilisiert und ein biphäres System gebildet. Bei den hydrophilen Gelen wird eine polare Flüssigkeit, welche meist Wasser oder eine Wassermischung mit Glycerol oder Propylenglykol darstellt, mit einem organischen, anorganischen Gelbildner oder Assoziaten von Tensiden geliert. Beispiele für Polymere sind Celluloseether, Alginate oder Gelatine. Gemeinsam ist ihnen, dass diese dispergiert in Wasser ein Netzwerk ausbilden, durch welches die wässrige Phase strukturiert wird. In Wasser dispergiert wird das Polymer zunächst hydratisiert und gestreckt. Anschließend können die Polymerketten über Nebenvalenzbindungen miteinander wechselwirken und ein Gerüst aufbauen, in welchem die Flüssigkeit eingelagert wird. Die Gelbildung kann auch durch die Zugabe von Ionen gesteuert werden, wie es bei Alginaten z.B.

der Fall ist. Durch die Zugabe von bivalenten Kationen wie Ca^{2+} -Ionen bilden sich Verknüpfungszonen, an denen zwei Polymerketten zickzackförmig angeordnet sind. Zwischen ihnen befinden sich die geladenen Ionen. Polymere werden geordnet und bauen ein dreidimensionales Netzwerk auf [70]. Diese Verknüpfungszonen, in denen die Polymerketten besonders intensiv interagieren, können auch zu Triple-Helices aggregieren und einen wichtigen Knotenpunkt für den Aufbau eines Netzwerks darstellen [71]. Solch ein Netzwerk wird als Linearkolloidgerüst bezeichnet. Darüber hinaus können Gelbildner je nach deren geometrischen Aufbau Laminar- und Sphärokolloide bilden (Abbildung 2-7).

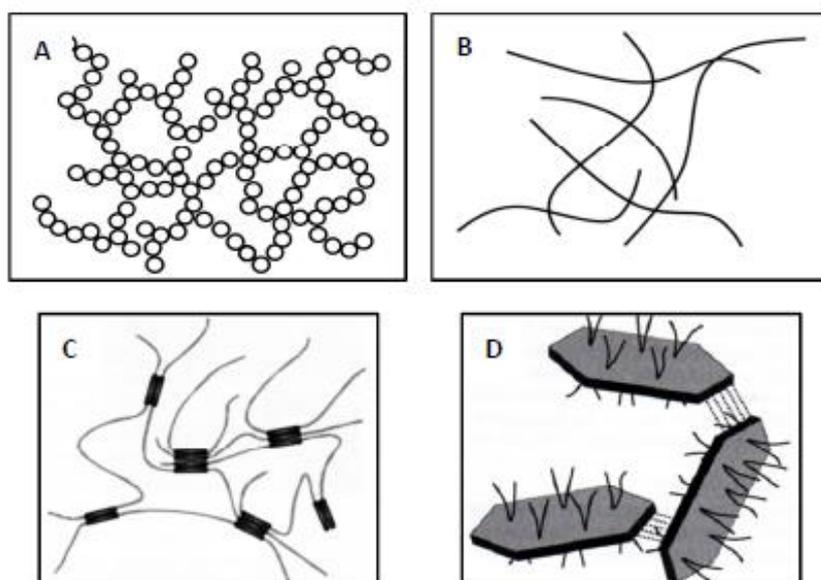


Abbildung 2-7 Struktur von Gelen A) aggregierte sphärische Partikel bei hochdisperser Siliciumdioxid B) Gelgerüstbildung durch Polymer-Polymer-Wechselwirkungen (Ethylcellulose) C) über Nebenvalenzen verknüpftes Polymernetzwerk D) über Wasserstoffbrücken verknüpfte Kartenhausstruktur der Bentonite (Kutz, Daniels et al. 2011)

So ist Bentonit ein Aluminiumschichtsilikat, dessen Partikel eine plättchenartige Geometrie besitzen. Durch Interaktionen der Partikel kann ein Laminarkolloidgerüst zur Immobilisierung der wässrigen Phase aufgebaut werden und ein Gel bildet sich [72, 73]. Hochdisperses Siliciumdioxid kann hingegen Sphärokolloide bilden. Das Netzwerk wird durch die Silanolgruppen, die sich auf der Oberfläche der Partikel befinden, durch Interaktionen mit Wasserstoffbrücken gebildet. So können sowohl Wasser als polare Phase, als auch unpolare Lipide wie etwa Sonnenblumenöl geliert werden [74]. Dabei wird wegen der Interaktion der wässrigen Phase mit den Silanolgruppen durch Wasserstoffbrücken eine höhere

Konzentration an Gelbildner für Hydrogele benötigt. Oleogele entstehen schon bei deutlich geringeren Konzentrationen.

2.4.2.1 Oleogele

Oleogele zählen zu den lipophilen Gelen. Genauso können die Kohlenwasserstoffgele und Lipogele zu den lipophilen Gelen gezählt werden, welche auch als Isogele bezeichnet werden, da sowohl die flüssige Komponente als auch das Gerüst aus demselben Stoff sind. Bei Kohlenwasserstoffgelen besteht die flüssige Komponente aus n- und iso-Paraffinen, die sich in das Gerüst einlagern, welches durch die langkettigen und verzweigten Kohlenwasserstoffe gebildet wird. Bei Lipogelen setzt sich die kohärente und flüssige Phase aus Triglyceriden zusammen. Die Eigenschaften der Gele werden durch die Länge der Fettsäuren und deren Anzahl an Doppelbindungen bestimmt. Die in dieser Arbeit hergestellten Gele werden sowohl als Oleogel als auch Organogel bezeichnet [75]. Für die Herstellung solcher Gele wird zwischen zwei Arten von Gelbildnern unterschieden. Einerseits kann die Strukturierung durch die Quervernetzung oder durch physikalische Interaktionen von Polymeren erfolgen, wie es z.B. bei Ethylcellulose der Fall ist [76, 77]. Die zweite große Gruppe der Gelbildner bilden die Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht (Low-Molecular-Weight/LMW) [78]. Diese stellen sowohl in der Pharma- als auch in der Nahrungsmittelforschung bei der Strukturierung von Ölen einen immer wichtiger werdenden Forschungsschwerpunkt dar. Dabei soll die übermäßige Verwendung von gesättigten Triglyceriden und trans-Fettsäuren reduziert werden [79]. Die LMW-Gelbildner bilden in der Regel auch durch Nebervalenzbindungen ein dreidimensionales Gerüst, in welchem das Öl immobilisiert wird. Es können verschiedene Klassen unterschieden werden: TAG (Triacylglyceride), DAG (Diacylglyceride), MAG (Monoacylglyceride), Fettsäuren, Fettalkohole, Wachse und Sterole. Die Gelbildner kristallisieren in der Regel nach dem Auflösen im erhitzten Öl wieder aus und bilden ein fibrilläres Netzwerk, das aus Tubuli, Fibrillen oder Sphärulen bestehen kann. Diese bilden dann ein Gerüst aus. Die Glycerolfettsäuren können hierbei in verschiedenen Modifikationen wie etwa der α , β oder β' -Modifikation rekristallisieren, welche unterschiedliche Gelierungseigenschaften besitzen [80]. Während der Lagerung kann es zu Modifikationsänderungen kommen, was die Gelierung positiv wie negativ beeinflussen kann. Ein Einfluss auf die gewünschte Modifikation kann etwa durch die Kühlrate genommen werden. Diese beeinflusst auch die Anzahl, Form und Größe der Kristalle. Während der

Lagerung kann es auch aufgrund von Restrukturierungsprozessen im Gel zu einer Erhöhung der Gelstärke kommen [81]. Darüber hinaus können Zusätze wie etwa Sorbitanstearate die Rekristallisation der Fettkristalle und damit die Struktur des Netzwerks beeinflussen. So kann mit Sorbitantristearat in Palmöl die Größe der Kristalle verkleinert und ein ausgeprägteres Netzwerk aufgebaut werden [82]. Unter den Fettsäuren wurden erste umfassende Untersuchungen mit der 12-Hydroxystearinsäure durchgeführt. Dabei konnten Öle mit ca. 1 % Gelbildner geliert werden [79]. Bei der Gelbildung sind die Hydroxy- und Carboxygruppe durch Interaktion in Form von Wasserstoffbrücken beteiligt. Durch Modifikation dieser kann die Eigenschaft der Gelbildung entsprechend modifiziert werden. So z.B. nimmt die Gelbildung um das Fünffache ab, wenn die Hydroxygruppe mit einer Methylgruppe ersetzt wird [83]. Auch andere Fettsäuren wie etwa Palmitin- oder Stearinsäure sind in der Lage, Öle zu gelieren. Die Effektivität der Gelbildung nimmt mit zunehmender Kettenlänge zu und hat ein Maximum bei der Stearinsäure mit ca. 2 %. Dabei lässt sich wie bei den β' -Triglyceridkristallen eine orthorombische Anordnung der Stearinsäuremoleküle in Sonnenblumenöl vermuten [84, 85]. Besonders in Kombination mit Fettalkoholen kann ein Synergieeffekt bei der Gelierung in bestimmten Verhältnissen beider Anteile beobachtet werden [79]. Die Gelstärke nimmt mit steigender Konzentration des Gelbildners zu. Sterole wie etwa Cholesterin oder β -Sitosterol gelieren auch in Kombination mit γ -Oryzanol verschiedene Öle. Auch hier ist die Hydroxygruppe entscheidend für die Gelbildung, während die Doppelbindung im Gerüst die Gelbildung vermindert. Auf ähnliche Weise bildet das hochdisperse Siliciumdioxid durch Wasserstoffbrücken zwischen den oberflächenständigen Silanolgruppen ein Gerüst aus und formt mit unpolaren Flüssigkeiten Gele. Diese zeichnen sich in der Regel durch ein stark thixotropes Verhalten aus [86]. Bei allen LMW-Gelbildnern ist zu bedenken, dass die Gelbildung stark vom Medium abhängt, da dieses auch Wechselwirkungen mit dem Gelbildner eingeht und so die Interaktion der Gelbildnermoleküle stört. Dabei hat sich gezeigt, dass beide Stoffe keine zu ähnliche oder unterschiedliche Polarität haben sollten, damit ein Gel entsteht. Dies kann vorab unter anderem mit dem Hansen- oder Hildebrandtlöslichkeitsparameter berechnet werden, mit denen die Polarität, Löslichkeit und Wechselwirkungen des Mediums und Gelbildners abgeschätzt werden können [79, 87, 88]. Nicht immer reicht eine Substanz aus, um ein Öl zu strukturieren. Es können auch verschiedene Komponenten zusammen verwendet werden. Dabei können drei Klassen von Kombinationen unterschieden werden. Die Kombination von Stoffen, die einzeln ein Öl gelieren können, jedoch zusammen einen

Synergieeffekt haben, die Verwendung von zwei Stoffen, welche alleine kein Gel erzeugen und die Kombination von einem Gelbildner und einem Additiv, welches die Gelbildung verstärkt [81]. So soll in Anlehnung an die dritte Klasse in dieser Arbeit u.a. die Gelbildung mit der Zugabe von Additiven verbessert werden. Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, bildet der TE wie die LMW-Gelbildner ein dreidimensionales Gerüst, in dem die lipophile Phase immobilisiert wird.

2.5 Rheologische Charakterisierung von halbfesten Zubereitungen

In der Rheologie wird zwischen newtonschen und nichtnewtonschen Fluiden unterschieden. Newtonsche Fluide zeigen idealviskoses Fließverhalten. Ihre Viskosität ist nicht von der Scherbeanspruchung abhängig. Dagegen verändert sich die Viskosität bei nichtnewtonschen Fluiden mit der Stärke der Scherbeanspruchung. Die halbfesten Arzneiformen haben meist ein plastisches Fließverhalten nach der Casson-Charakteristik. Die Formulierung hat eine Fließgrenze, die überwunden werden muss, damit ein Fließen stattfindet. Oberhalb der Fließgrenze nimmt die Viskosität mit stärker werdender Scherung ab. Um solche halbfesten Systeme zu untersuchen, ist es nötig, die Formulierung bei unterschiedlichen Scherbeanspruchungen zu vermessen. Eine Einzelmessung ist nicht aussagekräftig. Generell können Messungen mit der Rotations- oder Oszillationsrheologie durchgeführt werden. Bei der Rotationsrheologie wird die Probe zwischen einem Platte-Platte- oder Kegel-Platte-System gegeben und es kann eine Fließkurve aufgenommen werden. Es wird z.B. eine Scherratenrampe vorgegeben und die dazugehörige Schubspannung gemessen. Die Aufnahme einer Fließgrenze geht oft mit einer Zerstörung der Probenstruktur einher und ist sinnvoll, wenn die Änderung der Viskosität z.B. bei der Anwendung einer Creme simuliert werden soll. Dagegen findet bei der Oszillationsrheologie keine rotierende Bewegung der Platte oder des Kegels, sondern eine sinusförmige Deformation statt. Der Vorteil hierbei ist, dass Informationen über das System gewonnen werden können ohne die Struktur der Probe zu zerstören, wenn bei einer niedrigen Amplitude gearbeitet wird. So kann bei sehr niedrigen Deformationsraten im Ruhezustand bei Gelen der elastische und viskose Anteil einer Probe ermittelt werden. Denn meist sind die untersuchten Formulierungen viskoelastisch. Sie besitzen sowohl elastische als auch viskose Eigenschaften. Elastische Eigenschaften werden in

der Rheologie mit einer Feder beschrieben. Wird eine Feder mit einer definierten Kraft ausgelenkt, so wird diese in ihre Ursprungsposition zurückkehren, sobald keine Kraft mehr ausgeübt wird. Genauso verhält sich eine idealelastische Formulierung. Idealviskoses Fließverhalten kann mit einem Dämpfer illustriert werden. Bei einer Kraftereinwirkung wird der Dämpfer ausgelenkt, jedoch bleibt der Dämpfer in seiner Position, wenn keine Kraft mehr wirkt. In der Realität kombinieren Materialien die beiden Eigenschaften und weisen Eigenschaften einer Feder und des Dämpfers auf. Kombinationen aus beiden Modellen sind im Maxwell-Körper oder auch Kelvin-Körper dargestellt [90]. Das Fließverhalten von sehr komplexen Stoffen kann durch Zusammenschaltung solcher Körper beschrieben werden. Das während einer Oszillationsmessung aufgenommene Speicher- und Verlustmodul ist über dem komplexen Schubmodul verbunden (Gleichung 2-2):

$$G^* = G' + G''$$

Gleichung 2-2

G^* : Komplexes Schubmodul [Pa]

G' : Speichermodul [Pa]

G'' : Verlustmodul [Pa]

Das Speichermodul stellt die elastischen Eigenschaften dar und steht für die Energie, die im System bei einer Deformation gespeichert und bei Entlastung wieder abgegeben wird. Das Verlustmodul hingegen beschreibt die viskosen Eigenschaften der Probe. Es wird die Energie beschrieben, die bei der Deformation durch Reibung oder Wärme verloren geht.

2.5.1 Amplitudensweep

Beim Amplitudensweep wird die untersuchte Probe mit einer sinusförmigen Belastung während stärker werdender Amplitude und konstanter Frequenz ausgesetzt. Die resultierende Sinuskurve, die als Antwort auf die Belastung erhalten wird, zeigt eine Phasenverschiebung δ (0-90°) bei viskoelastischen Stoffen. Bei idealelastischen Stoffen ergibt sich keine Phasenverschiebung, wohingegen bei idealviskosen eine Verschiebung um 90°

stattfindet [91]. Während der Messung wird das Speicher- und Verlustmodul erfasst, wie in Abbildung 2-8 dargestellt.

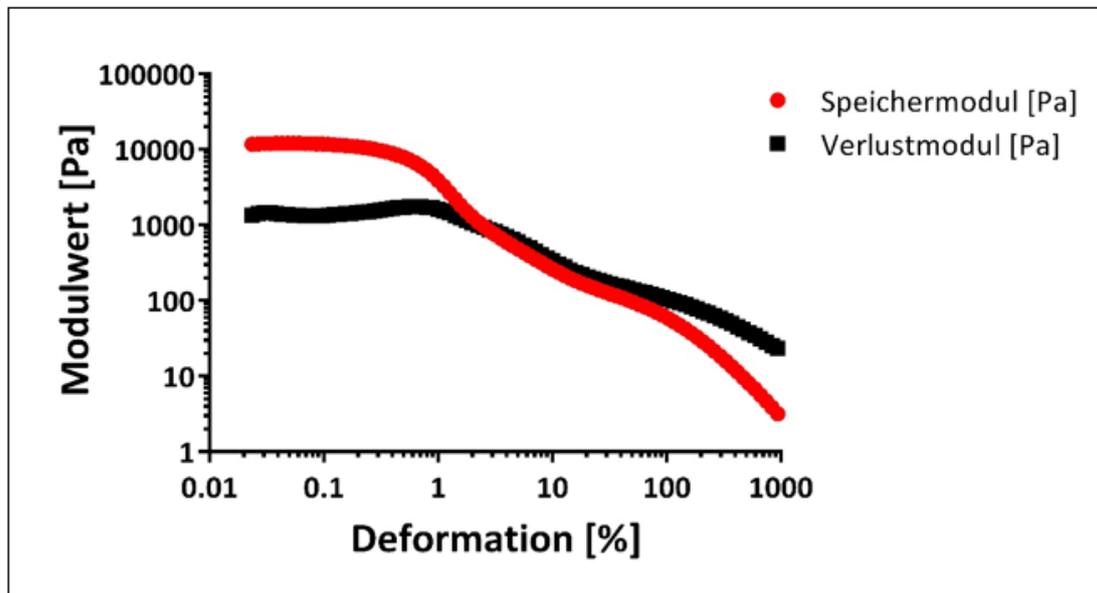


Abbildung 2-8 Verlauf eines Amplitudensweeps für ein Oleogel mit Birkenkorktrockenextrakt

Bei niedrigen Deformationsraten wird im linear-viskoelastischen Bereich (LVE-Bereich) gemessen und es findet kein Strukturabbau im Oleogel statt. Hier zeigen beide Kurven konstante Werte. Bei stärker werdender Deformation kann es schließlich zum Strukturabbau in der Probe kommen, wie es beim Oleogel der Fall ist. Dabei können verschiedene Parameter ausgewertet werden, um die Probe zu charakterisieren. Oft wird bei Gelen die Höhe des Speichermoduls bestimmt [92]. Je höher das Speichermodul ist, desto größer sind die elastischen Eigenschaften der Probe und desto höher ist die Gelstärke. Genauso kann die Steigung der Kurve des Speichermoduls nach dem LVE-Bereich zur Strukturaufklärung genutzt werden [92]. Außerdem kann der relative Abstand der beiden Kurven im LVE-Bereich untersucht werden und wird durch den Verlustfaktor $\tan \delta$ berechnet (Gleichung 2-3).

$$\tan \delta = G''/G'$$

Gleichung 2-3

$\tan \delta$: Verlustfaktor []

G'' : Verlustmodul [Pa]

G' : Speichermodul [Pa]

Ist das Verlustmodul < 1 so überwiegen die elastischen Eigenschaften gegenüber den viskosen und man kann von einem Gel sprechen [93]. Je kleiner der Wert anschließend wird, desto höher werden die elastischen Eigenschaften im Vergleich zu den viskosen. Bei stärker werdender Deformation nimmt das Speichermodul ab und nähert sich dem Crossover-Point, wo sich Speicher- und Verlustmodul kreuzen. Dies liegt an der Zerstörung der Struktur bei höheren Deformationsraten und der damit einhergehenden abnehmenden elastischen und zunehmenden viskosen Eigenschaften. Es findet ein Gel-Sol Übergang statt. Mit dem Crossover-Point lässt sich die Fließgrenze der Probe bestimmen [94]. In vielen Arbeiten wird dieser Punkt als einfaches Kriterium für den Gelpunkt bestimmt oder auch zur Strukturaufklärung, wie etwa bei der Untersuchung der Flexibilität von Hyaluronsäurefiller, verwendet [95, 96]. Sollen thixotrope Eigenschaften des Oleogels untersucht werden, kann auch ein 3-Intervall-Thixotropie-Test durchgeführt werden [97, 98].

3 Material & Methoden

3.1 Materialien und Geräte

3.1.1 Geräte

Gerät	Hersteller
Analysewaage Sartorius CP224S	Sartorius AG
Analysewaage Sartorius ED224S	Sartorius AG
BET-Gerät NOVA 2000e	Quantochrome Instruments
Dichtemessgerät DMA 4500	Anton Paar GmbH
DSC 820/TA 8000	Mettler Toledo
EC 125/4 Nucleosil 100-5 C18 RP Säule	Machery-Nagel GmbH
Erweka AR 400 Typ HO	Erweka Apparatebau GmbH
Inkubator CB Typ 4515018000310	Binder GmbH
Inkubator Memmert B 40	Memmert GmbH & CO. KG
Kapillarviskosimeter	Schott AG
Kombischüttler KL 2	Edmund Bühler GmbH
Kühlschrank Liebherr Premium	Liebherr-International Deutschland GmbH
Labormischer P22-L05 L01	Somakon Verfahrenstechnik OG
Lichtmikroskop Axio Imager Z1	Carl Zeiss AG
Magnetrührer MR HEI-TEC	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG
Magnetrührer MR 3001 K	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG
Mettler AE 200	Mettler Toledo GmbH

PAT 1	Sinterface Technologies
PT_DT 2	Pharma Test Apparatebau AG
Raman-Mikroskop Alpha 500	Witec GmbH
Rasterelektronenmikroskop DSM 940A	Carl Zeiss AG
Rheometer Gemini 150	Bohlin Instruments Ltd.
Rheometer Physika MCR501	Anton Paar GmbH
Schaukelschrank Rumed Typ 3401	Rubarth Apparate GmbH
Shimadzu HPLC: Degasser DGU-20A5 Liquid chromatograph LC-20AT Autosampler SIL-20A Column oven CTO-10ASVP UV/Vis detector SPD-20A Com. bus module CBM-20A	Shimadzu GmbH
SMS-iGC	Surface Measurement Systems Ltd
Spectrum One FTIR-Spektrometer	Perkin Elmer
Sputtercoater E5100	Bio-rad Laboratories Inc.
Sympatec Helos	Sympatec GmbH
Ultraschallbad Bandelin Sonorex TYP RK 31 H	Bandelin electronic GmbH & CO. KG
Ultraschallbad Bandelin Sonorex TYP RK 510 H	Bandelin electronic GmbH & CO. KG
Ultra-Turrax T25 N 8G/N18G	Ika Labortechnik
Zentrifuge Magnifuge 1.OR	Thermo Fisher Scientific Inc

Tabelle 3-1 Übersicht der verwendeten Geräte

3.1.2 Materialien

Produkt	Hersteller
1,2-Hexandiol	Signal Aldrich Chemie GmbH
1,2-Pentandiol	BASF AG
1,2-Propandiol	Sartorius AG
1,3-Butandiol	Signal Aldrich Chemie GmbH
1,4-Butandiol	Signal Aldrich Chemie GmbH
1,5-Pentandiol	Signal Aldrich Chemie GmbH
1,6-Hexandiol	Signal Aldrich Chemie GmbH
1,9-Nonandiol	Signal Aldrich Chemie GmbH
Acetonitril HPLC Grade	Fisher Scientific, J.T. Baker
Adipinsäure	Signal Aldrich Chemie GmbH
Aerosil 200	Degussa-Hüls AG
Azelainsäure	Signal Aldrich Chemie GmbH
Bernsteinsäure	Merck KGaA
Betulin Standard	Signal Aldrich Chemie GmbH
Birkenkorkextrakt Charge: 01015002-06 Charge: 01012040-05 Charge: 01013001-V03 Charge: 01012016-03 Charge: 01316017	Imlan AG
Butanol	Signal Aldrich Chemie GmbH
Dickflüssiges Paraffin	Hansen & Rosenthal KG
Düninflüssiges Paraffin	Hansen & Rosenthal KG
Ethanol	Signal Aldrich Chemie GmbH
Ethanol HPLC Grade	Signal Aldrich Chemie GmbH

Ethylenglykol	Signal Aldrich Chemie GmbH
Isopropylmyristat	BASF AG
Jojobaöl	Gustav Heess GmbH
Lupeol Standard	Imlan AG
Methanol	Signal Aldrich Chemie GmbH
Molekularsieb 0,3 nm	Merck KGaA
Octanol	Signal Aldrich Chemie GmbH
Raffiniertes Sonnenblumenöl	Caesar & Loretz GmbH
Rizinusöl	Caesar & Loretz GmbH

Tabelle 3-2 Übersicht der verwendeten Materialien

3.1.3 Software

Software	Hersteller
Axiovision 4.6.3	Carl Zeiss Jena GmbH
Bohlin Software: C-VOR 200	Bohlin Instruments Ltd.
IGC Advanced Analysis Macro V1.41	Surface Measurement Systems Ltd.
LC Solution V1.21 SP1	Shimadzu GmbH
Microsoft Excel 2013	Microsoft Corp.
Microsoft Paint	Microsoft Corp.
Microsoft Power Point 2013	Microsoft Corp.
Microsoft Word 2013	Microsoft Corp.
NovaWin Version 10.01	Quantochrome Instruments
PAT 1 Version 5.03.1	Sinterface
Project Plus 4	Witec GmbH

Rheoplus/32 V3.40	Anton Paar GmbH
Spectrum V3.01	Perkin Elmer Inc.
STARe SW 8.10	Mettler Toledo Inc.
Winox-OS Helos	Sympatec GmbH

Tabelle 3-3 Übersicht der verwendeten Software

3.2 Methoden

3.2.1 Lichtmikroskopie

Bilder der Zubereitungen wurden mit dem Lichtmikroskop Axio Imager Z1 (Carl Zeiss, Jena, Deutschland) aufgenommen. Dafür wurden die Proben dünn auf dem Objektträger aufgetragen und mit einem Deckglas bedeckt. Während Oleogele unverdünnt betrachtet wurden, wurden die Cremes im Verhältnis 1:20 mit der äußeren Phase verdünnt. Für die Bestimmung der Tropfengröße der Cremes wurde mit dem Programm ImageJ der Durchmesser von 100 Tropfen bestimmt und der Mittelwert ermittelt.

3.2.2 Raman-Mikroskopie

Bei der Raman-Spektroskopie wird die zu untersuchende Probe mit einem Laser, welches monochromatisches Licht emittiert, bestrahlt. Anhand des Spektrums, das durch die Streuung an der Probe entsteht, können qualitative und quantitative Informationen gewonnen werden. Aufnahmen der Oleogelen und Betulsionen wurden mit dem Raman-Mikroskop Alpha 500 (Witec, Ulm, Deutschland) aufgenommen. Nachdem Einzelspektren der einzelnen Substanzen vermessen wurden, wurde die Probe dünn auf einem Objektträger aufgetragen und mit einem Deckglas definierter Dicke bedeckt. Anschließend wurde die Probe mit einem Objektiv mit 40-facher Vergrößerung scharf gestellt und ein Scan des Bildes durchgeführt. Dafür wurden folgende Parameter eingestellt: Laserintensität 40 mW, Bildausschnitt 50 x 50 µm, Integrationszeit 100 ms. Anschließend konnte mit der Software WiTec Project 4 (WITec GmbH, Ulm, Germany) die kosmische Strahlung entfernt und eine Basislinienkorrektur durchgeführt werden. Anhand der Einzelspektren konnte jeder Einzelsubstanz eine spezifische Farbe zugeordnet und so Farbaufnahmen erstellt werden.

3.2.3 Rasterelektronenmikroskopie

Um die Oberfläche der erhaltenen Extrakte zu analysieren, wurden Aufnahmen mit dem DSM 940A Rasterelektronenmikroskop (Zeiss, Oberkochen, Deutschland) erstellt. Zuvor wurden die Proben mit Gold bedampft, was mit dem Sputtercoater (Biorad E 5100) bei ca. 0,04 mbar, für 4 x 60 s, bei 20 mA und einer Beschleunigungsspannung von 2,1 kV durchgeführt wurde.

3.2.4 Messung der Partikel- und Tropfengröße

Die Partikel- und Tropfendurchmesser wurden mit Hilfe des Sympatec Helos (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) durch Laserbeugung ermittelt. Verwendet wurde eine Linsenbrennweite von 100 mm und der Messbereich lag bei 0,9-175 µm. Für die Messung wurde in einer Quarzküvette dünnflüssiges Paraffin vorgelegt, welches mit einem Magnetrührer durchmischt wurde. In diesem Paraffin wurde die Probe gegeben und dispergiert. Oleogele und Betulsionen wurden vorher im Verhältnis 1:10 mit der äußeren Phase verdünnt. Von besonderer Bedeutung ist, dass hier Paraffin verwendet wurde, das vorher mit dem TE gesättigt wurde, um so eine konstante optische Konzentration zu erhalten. Andernfalls löst sich ein Teil der dispergierten Probe und die optische Konzentration sinkt, was zu nicht reproduzierbaren Messungen führt. Deshalb wurde auch nicht mit Sonnenblumenöl in diesem Fall gearbeitet, da es hier nicht möglich war eine konstante optische Konzentration zu erhalten, obwohl das Öl vorher mit dem Extrakt gesättigt wurde. Zudem ist auch die Viskosität des Sonnenblumenöls deutlich größer als die des dünnflüssigen Paraffins, wodurch keine optimale Mischwirkung gewährleistet werden konnte. Gemessen wurde bei einer optischen Konzentration von ca. 35 % und eine Messung bestand aus einer Fünffachmessung zu jeweils 10 s.

3.2.5 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC-differential scanning calorimetry)

Für die Bestimmung des Schmelzpunkts der Einzelsubstanzen und um polymorphe Modifikationen zu entdecken, wurden die Extrakte thermoanalytisch mit einer DSC 820/TA

8000 Anlage (Mettler Toledo, USA-OH) untersucht. Hierfür wurde ca. 5 mg der Probe in einen Aluminiumtiegel eingewogen, verschlossen und der Deckel perforiert. Als Referenztiegel wurde ein leerer 40 µl Aluminiumtiegel verwendet. Gemessen wurde mit einem Temperaturgradienten von 25-400 °C und einer Heizrate von 10 K/min. Ausgewertet wurden die DSC-Kurven mit der STARe SW 8.10 Software (Mettler Toledo, USA-OH). Damit wurde die on-Set Temperatur für die Bestimmung des Schmelzpunktes ermittelt.

3.2.6 Bestimmung der Viskosität

Die Viskosität der Öle wurde mit dem Kapillarviskosimeter nach Ph.Eur. 9.8 (Kapitel 2.2.9) gemessen. Dazu wurden die Proben in das Kapillarviskosimeter nach Ubbelohde gegeben und bei 25 °C für eine halbe Stunde temperiert. Anschließend wurde die Zeit gemessen, die die Probe benötigt, um eine definierte Länge der Kapillare herunterzufließen. Mit der Kapillarkonstante und der Dichte der Proben konnte anschließend die Viskosität der Öle bestimmt werden.

3.2.7 Bestimmung der Dichte

Mit Hilfe des Anton Paar DMA 4500 Biegeschwinger-Dichtemessgerätes wurde die Dichte der untersuchten Öle bestimmt. Die Probe wurde entsprechend vom Gerät temperiert und die Messwerte für die weiteren Berechnungen der Grenzflächenspannung und Viskosität verwendet.

3.2.8 Bestimmung der Grenzflächenspannung

Die Grenzflächenspannung der Öle wurde gegen Wasser mit der Tropfenkonturanalyse eines sitzenden Tropfens gemessen. Nach der Aufnahme einer Tropfenform und einem anschließenden Fittingprozess können Rückschlüsse auf die Grenzflächenspannung gezogen werden [99]. Grundlage für diese Messung ist die Young-Laplace-Gleichung (Gleichung 3-1),

welche den Zusammenhang zwischen der Krümmung und Tropfenform einer Flüssigkeit in einer weiteren nichtmischbaren Flüssigkeit wie folgt herstellt:

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

Gleichung 3-1

γ : Grenzflächenspannung [N/m²]

R_1, R_2 : Hauptkrümmungsradien [m]

ΔP_0 : Druckdifferenz zu einer Referenzebene [N/m²]

$\Delta \rho$: Dichtedifferenz [kg/m³]

g : Erdbeschleunigung [m/s²]

h : vertikale Tropfenhöhe [m]

Die Grenzflächenspannung wurde mit dem Profile Analysis Tensiometer PAT 1 (Sinterface Technologies, Berlin, Deutschland) gemessen. Nachdem die Küvette und der Schlauch mit Aceton gereinigt wurden, wurde die CCD-Kamera mit einer 2 mm Metallkugel kalibriert. Anschließend wurde Wasser in der Küvette vorgelegt. Nachdem das System auf 23 °C temperiert wurde, wurde ein sitzender Tropfen, der ein Volumen von 12 µl hat, in der wässrigen Phase erzeugt. Nun wurde über einem Zeitraum von 20 Minuten alle 10 Sekunden ein Messpunkt bestimmt. Anschließend wurden die Daten mit dem Fittingprozess dem Tropfenprofil angepasst. Die Grenzflächenspannung wurde bestimmt, indem die Grenzflächenspannung gegen den Kehrwert der Quadratwurzel der Zeit aufgetragen und der lineare Teil der Kurve extrapoliert wurde [100].

3.2.9 Bestimmung der spezifischen Oberfläche und Porengeometrie

Die spezifische Oberfläche und Porendurchmesser der Extrakte konnten mit dem NOVA 2000e (Quantochrome Instruments, Florida, United States) anhand der Gasadsorption unter der Verwendung von Stickstoff bestimmt werden. Dazu wurde zunächst die untersuchende Probe in die Messgefäße eingewogen, sodass die eingewogene Menge eine Fläche von 2-5 m² ergab.

Anschließend wurde die Probe bei 40 °C unter Vakuum für drei Stunden entgast. Nach dem Entgasen und erneutem wiegen konnte die Messzelle an das Messgerät angeschlossen und in flüssigem Stickstoff eingetaucht werden, um eine Messtemperatur von -196 °C zu erreichen. Für die Oberflächenbestimmung wurde eine 5-Punkt BET-Messung (Brunauer-Emmert und Teller) in einem Relativdruckbereich von 0,05-0,3 durchgeführt. Dagegen wurde für die Porengrößenbestimmung die komplette Adsorptions- und Desorptionsisotherme über einen Relativdruck von 0,05-0,995 aufgenommen und nach der BJH-Methode (Barrett-Joyner und Halenda) ausgewertet. Dabei wurde die Software NovaWin verwendet.

3.2.10 Inverse Gaschromatographie¹

Für die inverse Gaschromatographie wurde eine SMS-iGC (Surface Measurement Systems Ltd., Alperton, UK) verwendet. Zunächst hat man die Probe in einer silinialisierten Säule mit einem Innendurchmesser von 3 mm gefüllt und vor der Messung für 10 Minuten konditioniert. Für die Messung wurden dann Alkane unterschiedlicher Kettenlänge bei einer Säulentemperatur von 30 °C in das System gespritzt. Das Totlvolumen wurde mit Methan bestimmt und die Detektion mit einem FI-Detektor durchgeführt. Ausgewertet wurden die Ergebnisse mit der Software iGC Advanced Analysis Macro V1.41 Software (Surface Measurement Systems Ltd., Alperton, UK).

3.2.11 FTIR-Spektroskopie

Freie Hydroxylgruppen und Wasserstoffbrückenbindungen konnten mit dem Spectrum One FTIR-Spektrometer (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland) charakterisiert werden. Dabei wurde die Technik der ATR-Spektroskopie (Abgeschwächte Totalreflexion) verwendet. Dazu wurde die Probe auf einem Lichtwellenleiter aufgetragen und die wellenabhängige Absorption in

¹ Freundlicherweise wurde die Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ermöglicht und durchgeführt.

einem Wellenlängenbereich von $4000\text{-}670\text{ cm}^{-1}$ gemessen. 31 Spektren wurden aufgenommen, kumuliert und mit der Software Spectrum v. 3.01 ausgewertet.

3.2.12 Freisetzungsuntersuchungen

Die Wirkstofffreisetzung aus den Oleogelen wurde mit Enhancerzellen durchgeführt, die in der Werkstatt am Pharmazeutischen Institut aus Teflon nachgebaut wurden (Abbildung 3-1).



Abbildung 3-1 Nachgebaute Enhancerzelle aus Teflon im Freisetzungsvessel

Für die Untersuchung wurde der Pharma Test DT 2 (Pharma Test Apparatebau AG, Hainburg, Deutschland) verwendet. Dazu wurde in den entsprechenden Vessels 65 mL Medium bestehend aus Ethanol/Wasser 50/50 % (v/v) vorgelegt und auf 32 °C vortemperiert. Anschließend wurden 1 g der Zubereitungen in den Enhancerzellen eingewogen und das Kompartiment mit einer Polycarbonatmembran (Porendurchmesser: $0,4\text{ }\mu\text{m}$, Oberfläche: $1,77\text{ cm}^2$) verschlossen. Die Enhancerzellen wurden in die Vessel gegeben und mit einem Blattrührer bei 50 rpm das Medium gemischt. Proben der Größe von 1 mL wurden nach folgendem Zeitschema entnommen: 2, 4, 24, 28, 52 und 72 Stunden. Entnommenes Medium wurde stets durch frisches Medium ersetzt, welches vorab auch auf 32 °C temperiert wurde. Anschließend wurden die Proben mit der HPLC-Methode nach Kapitel 3.2.17 untersucht.

3.2.13 Bestimmung der Löslichkeit des TE in Öl

In einem Becherglas wurde das Öl vorgelegt und mit dem TE in Überschuss versetzt. Auf dem Magnetrührer wurde anschließend für 24 h bei 50 °C gerührt, wobei stets ein Überstand an Extrakt vorhanden war. Danach wurden die Proben in Falcon Tubes für 60 min bei 6000 rpm und 40 °C zentrifugiert (Magnifuge 1.0R, Heraeus, Osterode, Deutschland) und der Überstand getrennt und für sechs Wochen gelagert. Während der Lagerung wurden die Proben einmal wöchentlich zentrifugiert, um eventuell rekristallisierten Extrakt abzutrennen. Es war nicht möglich, alle Öle gelöst im Lösemittel mit der HPLC-UV/VIS-Analytik zu analysieren, da die Reproduzierbarkeit nicht gewährleistet war. Daher wurden die gelösten Triterpene im Öl mit Methanol extrahiert. Um dieselbe Ölmatrix und somit den gleichen Verteilungskoeffizienten bei den Ölen zu haben, wurden zunächst 1 mL eines Öls, welches vorher mit dem TE gesättigt wurde, vorgelegt und mit jeweils 1 mL der restlichen unbehandelten Öle versetzt. Zur gemischten Ölphase wurde nun dasselbe Volumen an Methanol gegeben und für 24 h gerührt. Anschließend konnte die Methanolphase abgetrennt und analysiert werden.

3.2.14 Bestimmung der Löslichkeit des TE mit Zusatzstoffen

Untersucht wurde die Löslichkeit des Triterpenextrakts in Sonnenblumenöl in Abhängigkeit vom Zusatz an Additiven. Hierfür wurde der TE in dem Sonnenblumenöl in Überschuss vorgelegt und mit dem entsprechenden Zusatzstoff in einer Konzentration von 2 % versetzt. Anschließend wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Danach wurde der Überstand für drei Stunden bei 6000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde getrennt und für sechs Wochen gelagert und einmal wöchentlich für eine Stunde bei 6000 rpm zentrifugiert. Nach der Lagerung wurde 60 µl Öl in 2 mL Ethanol gelöst und konnte injiziert werden.

3.2.15 Herstellung der Oleogele/Betulsionen

3.2.15.1 Herstellung mit dem Ultra-Turrax

Wenn nicht anders beschrieben, wurden die Oleogele mit Hilfe des Ultra-Turrax (Ika Labortechnik, Staufen, Deutschland), einem Zahnkranzhomogenisator, hergestellt. Vor der Herstellung wurde der Extrakt mit einem Sieb der Größe 500 μm gesiebt. Anschließend wurden der entsprechende Extraktanteil und die Ölphase eingewogen und homogenisiert. Diese erfolgte bei 8500 rpm für zwei Minuten. Um den Einfluss der verschiedenen Zusatzstoffe auf die Gelbildung zu untersuchen, wurde ein 8%iges Stammgel hergestellt. Von diesem Stammgel wurden einzelne Portionen entnommen und die Zusatzstoffe hinzugefügt. Anschließend wurde wiederum für eine Minute bei 8500 rpm mit dem Ultra-Turrax homogenisiert. Generell wurden Oleogele 24 Stunden nach der Herstellung charakterisiert.

3.2.15.2 Herstellung mit dem Labormischer

Um den Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur auf die Gelbildung zu untersuchen, wurden Oleogele mit dem Labormischer (P22-L05 L01, Somakon Verfahrenstechnik OG, Lünen, Deutschland) hergestellt. Dazu wurde der Labormischer wie in Abbildung 3-2 gezeigt instrumentiert.



Abbildung 3-2 Instrumentierung des Labormischers

Um eine optimale Mischwirkung und somit reproduzierbare Gele zu erhalten, wurde eine Mindestansatzmenge von 80 g hergestellt. Für die Produktion der 8%igen Gele wurden

zunächst der Extraktanteil und das Sonnenblumenöl in einem Becherglas eingewogen. Der Extrakt wurde mit einem Löffel in dem Sonnenblumenöl dispergiert und anschließend die Mischung in dem Labormischer gegeben. Es wurde für 10 Minuten bei 1200 rpm dispergiert. Während des Homogenisierens konnte durch den Doppelmantel des Behältnisses die Temperatur durch Erhitzen oder Abkühlen des Wassers reguliert werden. So konnten Oleogele bei unterschiedlichen Temperaturen hergestellt werden.

3.2.15.3 Herstellung mit dem Kolbenhomogenisator

Für die Herstellung mit dem Kolbenhomogenisator wurden der Extrakt und das Öl in einem Becherglas eingewogen und der TE wird mit einem Löffel dispergiert. Als Ölphase wurde dünnflüssiges Paraffin anstelle des Sonnenblumenöls verwendet. Anschließend wurde für 2 Minuten mit dem Kolbenhomogenisator Erweka AR 400 (Typ HO, Nr 34179, Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm, Deutschland) bei der Stufe 2 homogenisiert.

3.2.15.4 Herstellung mit der Zweispritzenmethode

Für die Zweispritzenmethode wurden zwei 30 mL Spritzen (Omnifix® Solo, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über einen Luer/Lock-Adapter weiblich/weiblich (Combifix® Adapter w/w, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verbunden. Zuvor wurde in einer Spritze die Suspension des TE in der Ölphase vorgelegt. Nun wurde über die beiden Spritzen die Zubereitung mit insgesamt 100 Hüben homogenisiert.

3.2.15.5 Herstellung der Betulsionen

Wasser-in-Öl-Cremes wurden ausgehend von Oleogelen hergestellt. Dazu wurde zunächst ein Oleogel entsprechend Kapitel 3.2.15.1 hergestellt. Anschließend wurde die wässrige Phase über eine Spritze bei laufendem Ultra-Turrax kontinuierlich hinzugegeben und wiederum insgesamt für zwei Minuten homogenisiert. Sollte ein Zusatzstoff mit in die Creme eingearbeitet werden, wurde dieser am Anfang mit dem Extrakt eingewogen und mithomogenisiert.

3.2.16 Rheologische Charakterisierung der Zubereitungen

Um die Struktur und das Fließverhalten der Zubereitungen zu charakterisieren, wurden rheologische Messungen mit dem Gemini 150 (Bohlin Instruments, Pforzheim, Deutschland) oder Physika MCR501 Rheometer (Anton Paar GmbH Graz, Österreich) durchgeführt. Sämtliche Analysen wurden, wenn nicht anders beschrieben, 24 h nach der Herstellung durchgeführt. Das Rheometer wurde wie in Tabelle 3-4 beschrieben instrumentiert und betrieben.

Messgeometrie	25 mm Platte/Platte
Messspalt	1 mm
Temperatur	25 °C

Tabelle 3-4 Messgeometrie/Parameter für rheologische Messungen

Die Viskosität der Oleogele wurde mit einer Scherrampe von 1 s^{-1} - 1000 s^{-1} gemessen, wobei eine Aufwärts- und Abwärtskurve aufgenommen wurde. Bestimmt wurde die Viskosität bei der Scherrate von 100 s^{-1} .

Darüber hinaus wurden die Proben mit einem Amplitudensweep untersucht (Tabelle 3-5). Hierbei lassen sich Informationen über die viskosen und elastischen Eigenschaften der Probe erhalten. Ausgewertet wurde der Amplitudensweep, indem der Mittelwert des Speichermoduls G' im linear-viskoelastischen Bereich gebildet wurde. Dies entsprach der Gelstärke. Die relative Gelstärke wurde berechnet, indem die Gelstärke eines Gels mit Zusatzstoff durch die Gelstärke der Referenz ohne Zusatzstoff dividiert wurde. Um die Geleigenschaften zu beschreiben, kann der Verlustfaktor $\tan \delta$ berechnet werden. Die Parameter für den Amplitudensweep stammen aus der Arbeit von Grysko [13].

Parameter	Vorscherphase	Ruhephase	Amplitudensweep
Messzeit [s]	20	300	2
Messpunkte	2	1	100
Rotation [1/s]	5		
Deformation [%]			0,01–1000(IgRampe)
Frequenz [Hz]			1

Tabelle 3-5 Messparameter für den Amplitudensweep

3.2.17 HPLC-Analytik

Die aufgearbeiteten Proben wurden mit der HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan) unter den folgenden Bedingungen analysiert:

- Säulengröße: $l = 0.125$ m, $\varnothing = 4$ mm
- Stationäre Phase: Nucleosil 100-5 C18 RP
- Temperatur: 40 °C
- Mobile Phase: Acetonitril und Wasser angesäuert mit 0,1 % Phosphorsäure
- Fließrate: 1.2 mL/min
- Detektion: UV-VIS-Detektor bei einer Wellenlänge von 210 nm
- Injektionsvolumen: 40 μ L

Um eine ausreichende Trennung der Einzelsubstanzen zu erlangen, wurde ein Gradient wie in Tabelle 3-6 von Armbruster [101] entwickelt verwendet.

Zeit [min]	Modus	Verhältnis Acetonitril/ Wasser [%]
0-13	Isokratisch	75/25
14-18	Gradient	Auf 90/10
19-35	Isokratisch	90/10
36-40	Gradient	Auf 75/25
41-50	Isokratisch	75/25

Tabelle 3-6 Fließmittelgradient HPLC-Analytik

Die Validierung der quantitativen Bestimmung der Triterpene wurde nach ICH Q2 durchgeführt. Kalibrierbereiche wurden so ausgewählt, dass die gemessenen Konzentrationen in dem kalibrierten Bereich lagen. Die wichtigsten Daten zur Kalibrierung sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Substanz	Kalibrierbereich [mg/mL]	Reststandard- abweichung	Bestimmungsgrenze [mg/mL]	Relative Verfahrens- SD[%]
Kalibrierung mit Methanol als Injektionsmedium				
BE	0,055-0,75	0,9997	0,055	4,09
LU	0,004-0,1	0,9999	0,0004	2,25
Kalibrierung mit Ethanol als Injektionsmedium				
BE	0,01-0,32	0,9999	0,007	1,17
Kalibrierung mit Ethanol/Wasser (50/50) % (v/v) als Injektionsmedium				
BE	0,005-0,08	0,9998	0,005	1,75

Tabelle 3-7 Validierungsparameter HPLC-Analytik

3.2.18 Berechnung des Löslichkeitsparameters nach Fedors

Um die Polarität der Zusatzstoffe zu charakterisieren, werden für diese Löslichkeitsparameter berechnet. Stoffe lösen sich in einem Medium, wenn ihre Löslichkeitsparameter ähnlich sind. In der Literatur sind verschiedene Methoden beschrieben, um Löslichkeitsparameter zu berechnen. Nach Hildebrand und Scott kann der Löslichkeitsparameter aus der Wurzel der kohäsiven Energiedichte wie folgt berechnet werden (Gleichung 3-2) [102]:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V_m}}$$

Gleichung 3-2

δ : Löslichkeitsparameter [(J*mL)^{0,5}]

ΔH_v : molare Verdampfungsenthalpie (J/mol)

R: allgemeine Gaskonstante [J/mol*K]

T: Temperatur [K]

V_m : hydrodynamisches Volumen [mL/mol]

Die kohäsive Energiedichte berechnet sich aus dem Quotienten der molaren Verdampfungsenthalpie und dem hydrodynamischen Volumen. Um diese beiden Parameter zu berechnen, können unterschiedliche Schätzverfahren eingesetzt werden. Einer der bekanntesten ist das Inkrementverfahren nach Fedors [103]. Nach einem Inkrementverfahren können sowohl die molare Verdampfungsenthalpie und das hydrodynamische Volumen aus den einzelnen Molekülfragmenten berechnet werden. Mit der Methode nach Fedors lässt sich kein Wert für Sonnenblumenöl berechnen, da es sich hier um ein Vielstoffgemisch handelt.

4 Ergebnisse & Diskussion

4.1 Einflussfaktoren auf die Gelbildung

In vorherigen Arbeiten konnte der Mechanismus der Gelbildung des TE teilweise aufgeklärt werden [17, 104]. Wie bei anderen Oleogelen spielen sowohl Wechselwirkungen zwischen den Partikeln als auch zwischen Partikel und Dispersionsmittel eine entscheidende Rolle. Dennoch ist der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt und einige Einflussfaktoren sind unbekannt. So z.B. gelieren nicht alle Extraktchargen des TE Öle in gleichem Maße. Genauso sind nicht alle Parameter des Dispersionsmittels bekannt, die wichtig für die Gelbildung sind. Daher sollen im ersten Teil der Arbeit die Einflussfaktoren auf die Gelbildung genauer betrachtet werden. Dabei sollen sowohl die Partikel-Partikel-Wechselwirkungen als auch die Interaktionen zwischen Extraktpartikeln und Dispersionsmittel genauer betrachtet werden.

4.1.1 Untersuchung von unterschiedlichen Extraktchargen

Um die Wechselwirkungen der Extraktpartikel miteinander zu untersuchen, wurden vier unterschiedliche Chargen des TE untersucht. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass die Triterpenzusammensetzung keinen entscheidenden Einfluss auf die Gelbildung hat [13]. Dagegen steigt die Gelstärke in der Regel mit zunehmender spezifischer Oberfläche des Extrakts. Dies wird damit in Verbindung gebracht, dass mit steigender spezifischer Oberfläche mehr funktionelle Gruppen für die Bildung eines Netzwerks zur Verfügung stehen und so die Ölphase vermehrt strukturiert werden kann [17]. Für weitere Versuche wurden freundlicherweise von der Amryt AG vier Lösemittelextrakte zur Verfügung gestellt, die sich in ihrem Gelbildungsvermögen unterscheiden (Tabelle 4-1).

Extrakt	Zusammensetzung % [m/m]	Gelstärke (8% TE in Sonnenblumenöl) [Pa]
Extrakt 1 (01013001-V03)	BE: 80 BA: 3,4 OA: 0,7 LU: 4,8 ER: 1,0	29800 ± 7579
Extrakt 2 (01015002-06)	BE: 80 BA: 3,1 OA: 0,5 LU: 4,3 ER: 0,8	3327 ± 614
Extrakt 3 (01012016-03)	BE: 82 BA: 5,3 OA: 1,2 LU: 2,6 ER: 1,0	1069 ± 245
Extrakt 4 (01012040-05)	BE: 81 BA: 2,9 OA: 0,7 LU: 4,7 ER: 1,1	511 ± 156

Tabelle 4-1 Zusammensetzung und Gelstärke (8 % TE in Sonnenblumenöl) der untersuchten TE-Chargen (BE: Betulin, BA: Betulinsäure, OA: Oleanolsäure, LU: Lupeol und ER: Erythrodiol)

Die Gelstärke der Extrakte unterscheidet sich signifikant, wobei Extrakt 2 Gele mit mittlerer Gelstärke formt. Extrakt 1 hat besonders gute Gelbildungseigenschaften, wohingegen Extrakt 3 und 4 ein geringeres Gelbildungsvermögen haben. Die Zusammensetzung der Extrakte variiert nicht stark voneinander, sodass ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied im Gelbildungsvermögen durch die Zusammensetzung im Extrakt bedingt ist. Die nachfolgenden Untersuchungen sollen klären, welchen Parametern diese Unterschiede zuzuordnen sind.

4.1.1.1 Morphologie und Porencharakteristik der Extrakte

Als erstes wurden der Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit, die Größe der spezifischen Oberfläche und die Poren des Extrakts untersucht. Dazu wurden zunächst REM-Aufnahmen gemacht (

Abbildung 4-1).

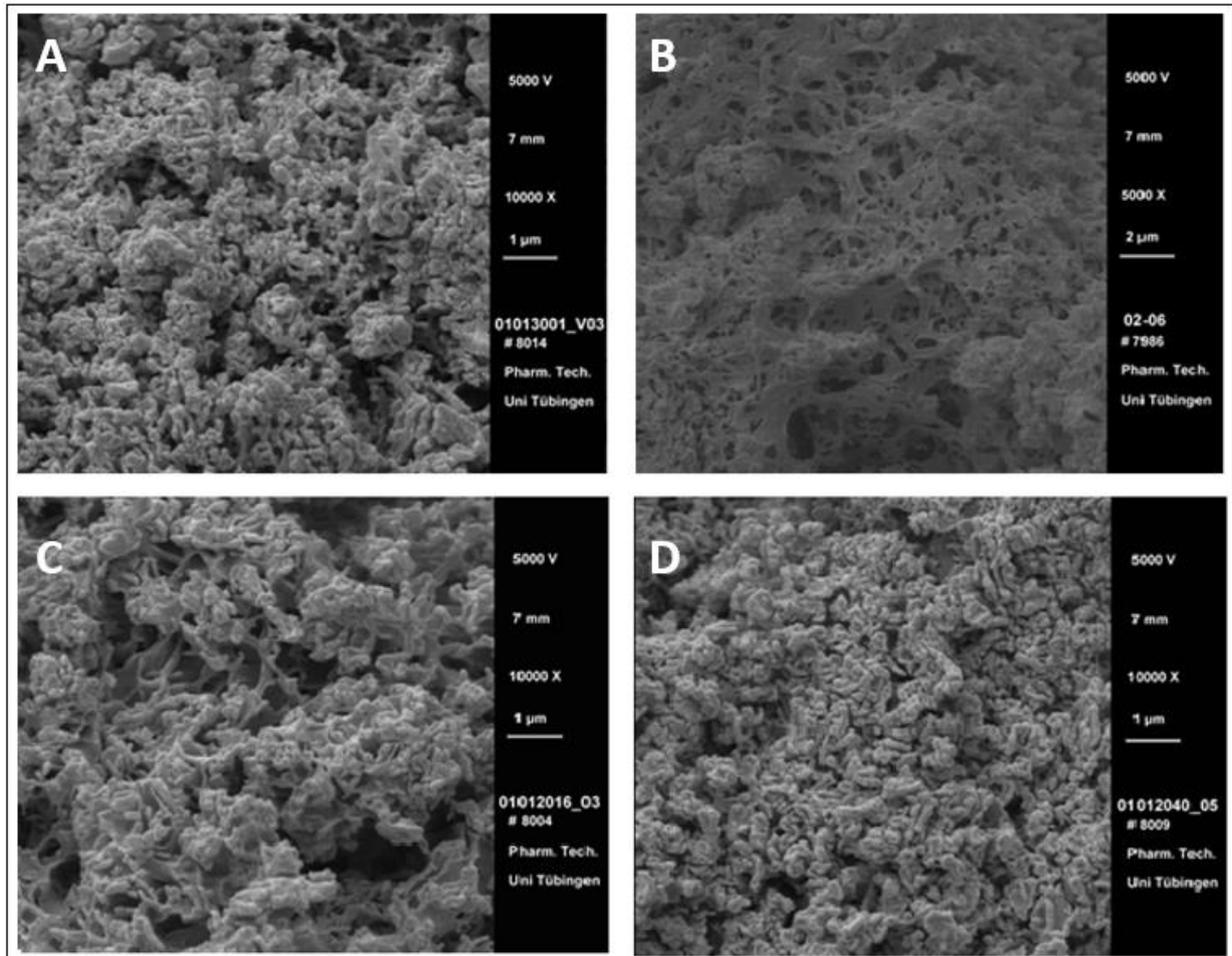


Abbildung 4-1 REM-Aufnahmen von Extrakt 1 (A), 2 (B), 3 (C) und 4 (D)

Vergleicht man die Oberflächenstruktur der Extrakte, so sind sich die Extrakte 1, 3 und 4 sehr ähnlich. Sie weisen eine schwammartige Struktur und abgerundete Partikeloberflächen auf. Dagegen scheint die Oberfläche des Extrakts 2 ebener und poröser zu sein. Jedoch scheint auch dieser Extrakt schwammartig aufgebaut zu sein. Im nächsten Schritt wurde die BET-Oberfläche und die Porengrößen untersucht (Tabelle 4-2).

Extrakt	Spezifische Oberfläche [m ²]	Porenoberfläche [m ²]	Porenvolumen [cm ³ /g]	Porendurchmesser [nm]
1	14,89±1,04	11,98±0,92	0,087±0,019	60±2,01
2	38,96±0,58	30,28±0,48	0,239±0,029	44,04±0,03
3	37,56±0,38	29,33±0,19	0,183±0,049	41,03±2,74
4	59,83±2,01	50,2±2,01	0,515±0,007	49,53±3,18

Tabelle 4-2 Spezifische Oberfläche und Porengeometrie der Extrakte 1-4

Die vier Extrakte unterscheiden sich in ihrer spezifischen Oberfläche. Extrakt 1 besitzt die niedrigste spezifische Oberfläche mit 14,89 m², während mit diesem Extrakt die Gele mit der höchsten Stärke resultieren. Dagegen hat Extrakt 4 mit 59,83 m² die höchste spezifische Oberfläche, aber auch die niedrigste Gelstärke. Extrakt 2 und 3 liegen sowohl von der Oberfläche (ca. 40 m²) als auch der Gelstärke dazwischen. Es findet sich also keine Korrelation zwischen der spezifischen Oberfläche und dem Gelbildungsvermögen.

Auch die Porengrößenanalytik liefert keine plausible Begründung für die Unterschiede im Gelierverhalten. Sowohl die Porenoberfläche als auch das Porenvolumen nehmen mit steigender Extraktfläche zu. Dabei macht die Porenoberfläche bei allen Extrakten 80 % der Oberfläche aus. Nur bei der Betrachtung des Porendurchmessers weicht Extrakt 1 etwas von den restlichen Extrakten ab. Während diese Porendurchmesser um die 40 nm besitzen, hat Extrakt 1 einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 60 nm. Jedoch lassen auch die etwas größeren Poren keinen direkten Rückschluss auf die sehr hohe Gelstärke von Extrakt 1 zu.

4.1.1.2 Thermoanalytische Untersuchungen - DSC-Messungen

Thermoanalytische Untersuchungen wurden durchgeführt, um eventuell vorhandene polymorphe Strukturen zu entdecken (Abbildung 4-2).

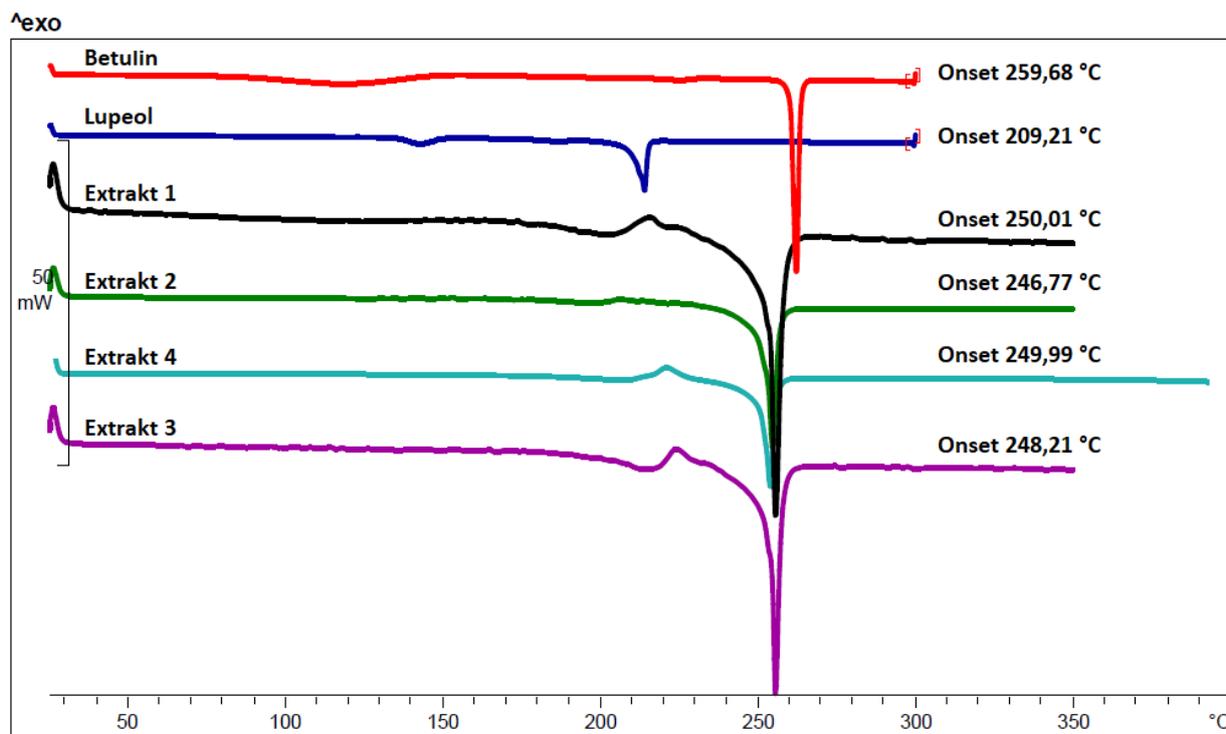


Abbildung 4-2 Thermogramm der Extrakte 1-4

Neben den Extrakten wurden auch die Schmelzpeaks der Standardsubstanzen Betulin und Lupeol gemessen. Während Betulin einen endothermen Schmelzpeak bei 259 °C aufweist, schmilzt Lupeol schon bei einer geringeren Temperatur von 209 °C.

Alle Extrakte zeigen sehr ähnliche DSC-Kurven. Insgesamt lassen sich zwei endotherme und ein exothermes Ereignis erfassen. Der erste endotherme Peak deutet auf das Schmelzen einer niedrig schmelzenden Modifikation hin. Anschließend entsteht durch die Rekristallisation eine stabilere Form, welche wiederum bei ca. 246-250 °C schmilzt. Beide Peaks für die endothermen Ereignisse sind relativ breit, da es sich beim Extrakt nicht um eine Reinsubstanz, sondern ein Vielstoffgemisch handelt. Diese unterschiedlichen Triterpene variieren in ihren Schmelztemperaturen. Enthält der Extrakt z.B. einen großen Anteil an Lupeol, welches bei relativ niedrigen Temperaturen schmilzt, ergibt sich eine Verschiebung der DSC-Kurve zu

geringeren Temperaturen. Insgesamt lassen sich jedoch keine deutlichen Unterschiede bei den Kurven erkennen, die den Unterschied in der Gelbildung erklären würden.

4.1.1.3 Bestimmung der Oberflächenenergie

In vorangegangenen Arbeiten gab es immer wieder Hinweise, dass die Oberfläche der Partikel bzw. oberflächenständige funktionelle Gruppen entscheidend für die Gelbildung sind, da diese die Interaktion der Partikel untereinander maßgeblich beeinflussten. Deshalb wurde die dispersive Oberflächenenergie der Extrakte als weiterer Einflussparameter für die Gelbildung bestimmt. Die freie Oberflächenenergie ist ein Maß für die Energie, die aufgebracht werden muss, um eine neue Flächeneinheit der betrachteten Substanz zu erzeugen. Dabei setzt sich diese aus einem polaren und unpolaren Teil zusammen:

$$\sigma_i = \sigma_i^d + \sigma_i^p$$

Gleichung 4-1

σ_i = freie Oberflächenenergie [J/m²]

σ_i^d = dispersiver Anteil [J/m²]

σ_i^p = polarer Anteil [J/m²]

Während mit dem dispersiven Anteil Wechselwirkungen wie die van-der-Waalskräfte charakterisiert werden, können mit dem polaren Anteil Interaktionen zwischen permanenten Dipolen wie etwa Wasserstoffbrückenbindungen beschrieben werden.

Die so bestimmte Oberflächenenergie für die vier Extrakte wurde in Relation zur deren Gelstärke gesetzt (Abbildung 4-3).

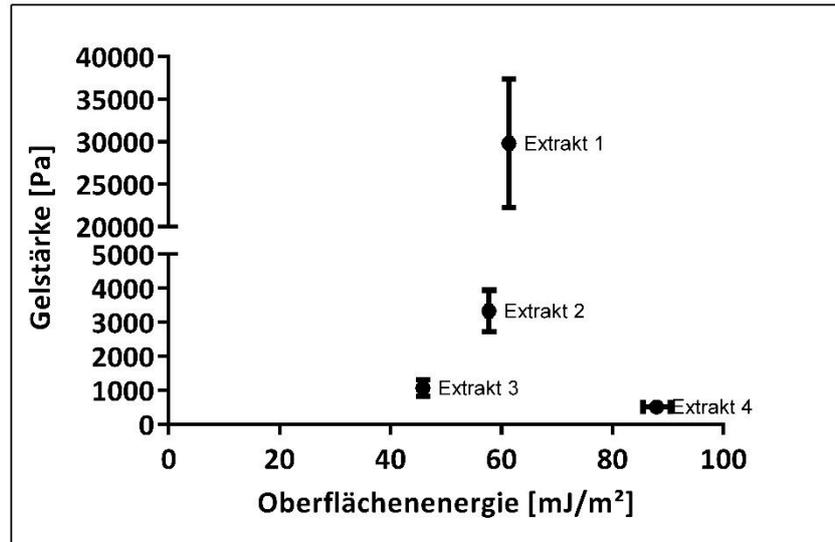


Abbildung 4-3 Gelstärke in Abhängigkeit der dispersiven Oberflächenenergie der untersuchten Extrakte (n=3)

Die dispersive Oberflächenenergie für Extrakt 1 und 2 liegt bei ungefähr 60 mJ/m². Dagegen hat Extrakt 3 eine niedrigere Oberflächenenergie von 45,88 mJ/m² und Extrakt 4 die höchste mit 87,98 mJ/m². Je höher die dispersive Oberflächenenergie ist, desto stärker sind die Extrakte in der Lage, lipophile Wechselwirkungen einzugehen. Bei der Betrachtung der Werte scheint es, dass für eine gute Gelbildung Werte um die 60 mJ/m² gut sind. Ausgehend davon nimmt die Gelstärke mit abnehmender oder größer werdender Oberflächenenergie ab.

4.1.1.4 IR-Analytik der Oleogele

Oleogele wurden mit den unterschiedlichen Extrakten hergestellt und mit dem FTIR-Spektrometer vermessen. Es sollte die Absorptionsbande bei 3400 cm⁻¹ untersucht werden, die das Ausmaß der Wasserstoffbrücken charakterisiert, welche die wichtigste Interaktion der TE-Partikel darstellen. In Abbildung 4-4 sieht man den entscheidenden Bereich der IR-Spektren. Der Fingerprintbereich wurde abgeschnitten, da dieser bei allen Gelen identisch ist und für die Untersuchung nicht entscheidend war.

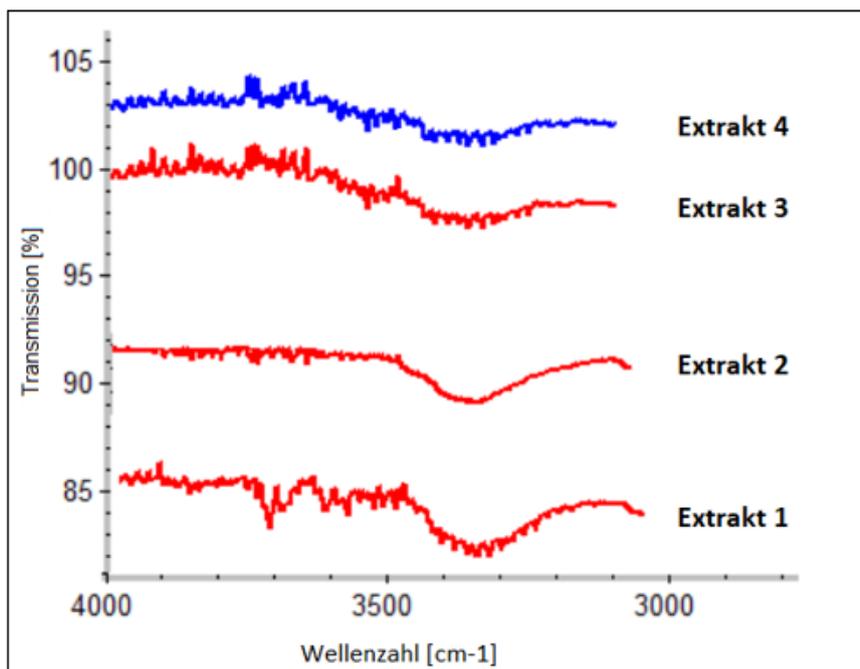


Abbildung 4-4 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit Extrakt 1-4

Bei allen Gelen lässt sich eine ausgeprägte Bande bei 3400-3200 cm⁻¹ erkennen, welche verdeutlicht, dass die TE-Partikel mit Wasserstoffbrücken miteinander interagieren. Das Ausmaß der Banden bei Extrakt 1 und 2 ist im Vergleich zu Extrakt 3 und 4 etwas größer, was auf eine verstärkte Interaktion via Wasserstoffbrücken hindeutet.

4.1.1.5 Löslichkeit der Extrakte in Sonnenblumenöl

Wie Grysko (2011) in ihrer Arbeit zeigen konnte, spielen die gelösten Triterpene bei der Gelbildung eine wichtige Rolle. Als Konnektoren zwischen den TE-Partikeln stabilisieren sie das Netzwerk, in dem die lipophile Phase immobilisiert ist. Zudem bildet der Extrakt mit Ölphasen, in dem dieser gut löslich ist, Gele mit einer besonders hohen Gelstärke. Daher wurde die Löslichkeit der Extrakte in Sonnenblumenöl untersucht. Dabei wurde der Gehalt des Betulins als Markersubstanz bestimmt (Abbildung 4-5).

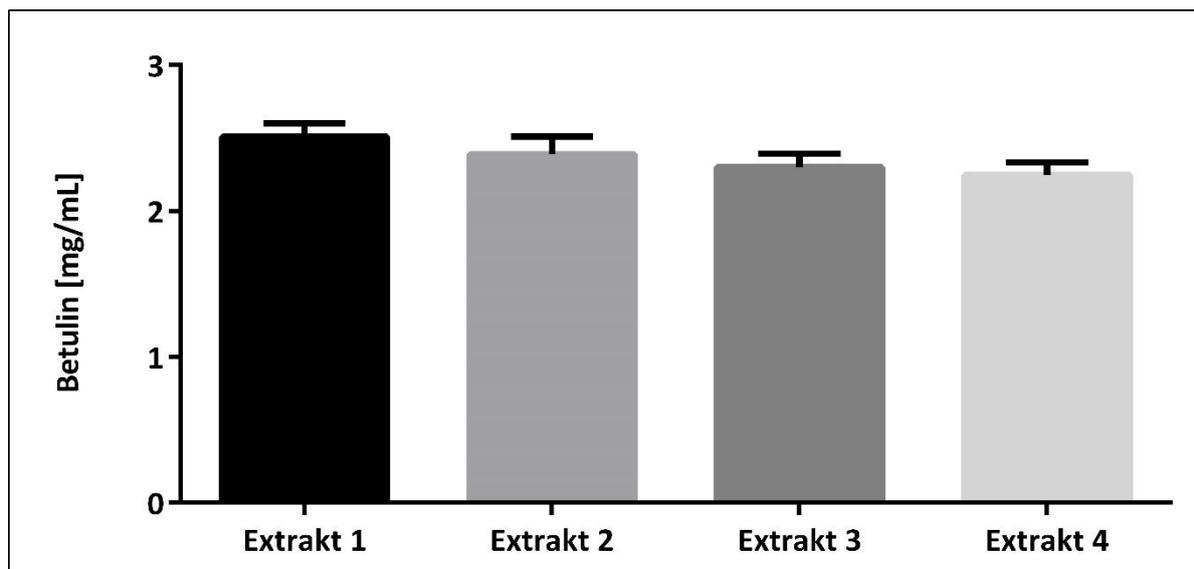


Abbildung 4-5 Gelöste Betulinmenge im mg/mL für die Extrakte 1-4 in Sonnenblumenöl (n=3)

Wie zu sehen ist, unterscheidet sich die Löslichkeit des Betulins von allen Extrakten nicht voneinander. Dies war auch so zu erwarten, da die Extraktzusammensetzung sehr ähnlich ist und die DSC-Kurven gezeigt haben, dass keine unterschiedlichen Extraktmodifikationen vorhanden sind. Daher kann auch dieser Faktor als Ursache für die Unterschiede in der Gelbildung ausgeschlossen werden.

4.1.1.6 Untersuchung der Partikelgröße der Extrakte 1-4 im Oleogel

Die Partikelgröße des pulverförmigen TE liegt bei ca. 5 μm [13, 51]. Dabei handelt es sich jedoch nicht um Primärpartikel, da sich die einzelnen Partikel aufgrund ihrer großen Oberfläche zu Agglomeraten zusammenlagern. Bei bisherigen Untersuchungen zur Partikelgröße wurde der Extrakt stets in Pulverform untersucht. Jedoch ändern sich viele der untersuchten Parameter des Extraktes wie etwa Partikelgröße oder Oberfläche während der Homogenisierung im Dispersionsmedium. Genau diese Parameter sind aber nach der Dispergierung entscheidend für die Gelbildung. Daher wurde nachfolgend die Partikelgröße der Extrakte nach der Homogenisierung in dünnflüssigem Paraffin (8 % TE) charakterisiert (Abbildung 4-6).

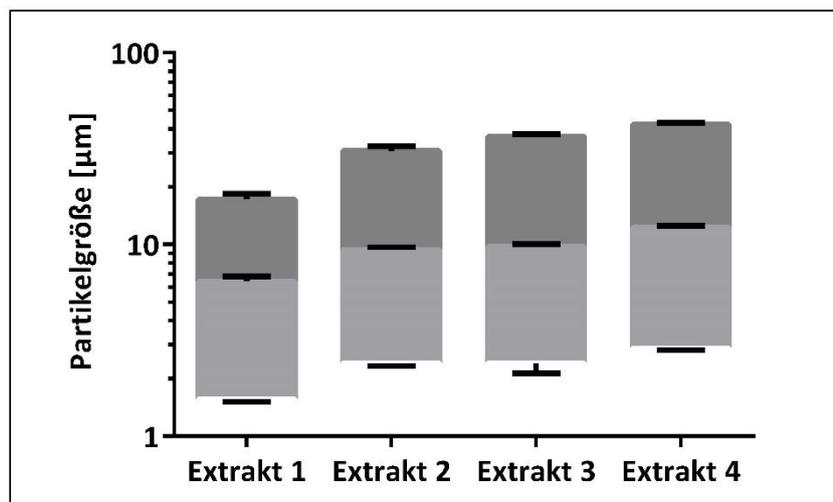


Abbildung 4-6 Partikelgrößenverteilung der Extrakte 1-4 (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) nach der Homogenisierung mit dem Ultra-Turrax (n=3)

Extrakt 1 zeigt nach der Homogenisierung mit dem Ultra-Turrax die kleinsten gemessenen Partikel. Dagegen hat Extrakt 4 die größten gemessenen Partikel. Parallel dazu hat Extrakt 1 die höchste Gelstärke und Extrakt 4 die geringste. Extrakt 2 und 3 haben Partikelgrößen, die etwas größer sind als die des Extrakts 1. Auch die Gelstärke der beiden Extrakte ist niedriger im Vergleich zu Extrakt 1. Somit scheint eine starke Zerkleinerung der Partikel während der Homogenisierung im Dispersionsmedium gut für die Gelbildung zu sein. Denn mit einem höheren Zerkleinerungsgrad ist die Oberfläche, die für die Gelbildung zur Verfügung steht, größer. Um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen, wurden Oleogele (Extrakt 2) mit drei unterschiedlichen Homogenisierungsarten, die verschiedene Scherbeanspruchungen erzeugten, hergestellt und anschließend die Gelstärke und Partikelgröße gemessen (Abbildung 4-7).

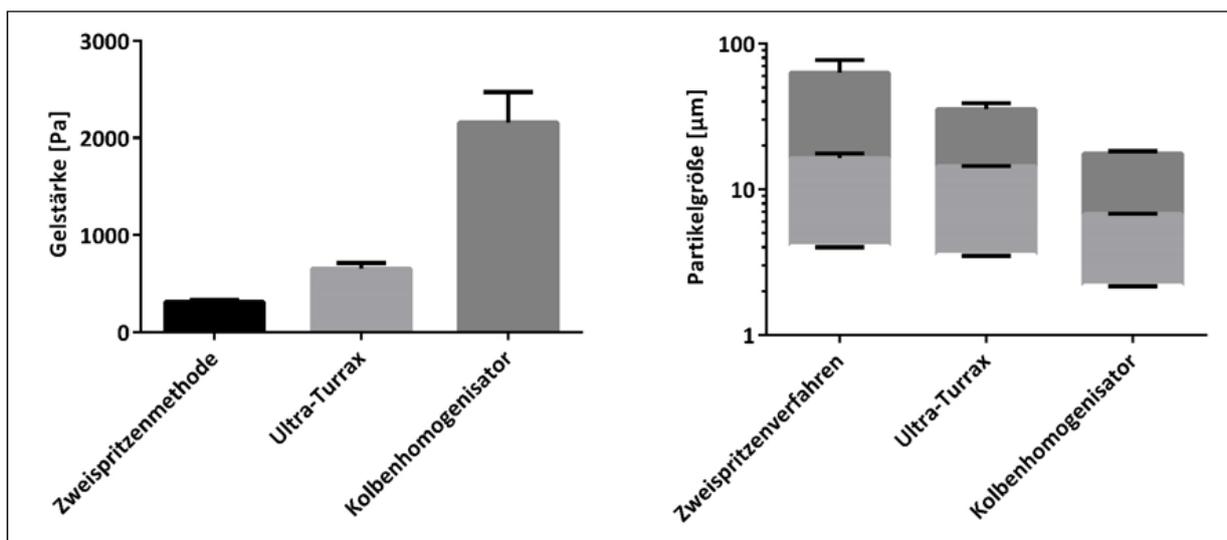


Abbildung 4-7 Gelstärke und Partikelgrößenverteilung von Oleogelen (6 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit unterschiedlichen Herstellungsmethoden (n=3)

Die Scherbeanspruchung nimmt im Vergleich zur Homogenisierung mit der Zweispritzenmethode beim Ultra-Turrax zu. Beim Kolbenhomogenisator ist diese am höchsten. Parallel dazu steigt auch die Gelstärke. Somit ergeben sich die niedrigste Gelstärke mit der Zweispritzenmethode und die höchste mit dem Kolbenhomogenisator. Die Ergebnisse der Partikelgrößenmessung verdeutlichen, dass die gemessene Partikelgröße mit größer werdender Scherung abnimmt und die kleinsten Partikel daher mit dem Kolbenhomogenisator erhalten werden. Es bestätigt sich, dass ein hoher Zerkleinerungsgrad zu einer höheren Gelstärke führt. Allerdings ist der Effekt nicht so stark ausgeprägt wie beim Vergleich der Extrakte 1 bis 4 zu erwarten war.

Grysko (2011) zeigte in ihrer Arbeit, dass die Gelstärke der TE-Oleogele während der Lagerung zunimmt. Die Extraktpartikel bilden während der Lagerung das dreidimensionale Netzwerk immer weiter aus und die Ölphase wird stärker strukturiert. Parallel dazu sollte sich auch die gemessene Größe der Extraktpartikel verändern, da diese miteinander interagieren und agglomerieren. Ähnliches war auch bei Gelen aus hochdisperssem Siliciumdioxid zu beobachten [74]. Daher sollte im Folgenden die Partikelgröße im Gel während der Lagerung verfolgt werden. Zudem sollte verglichen werden, ob es dabei Unterschiede bei den vier Extrakten gibt. Oleogele wurden hergestellt und bei 20 °C für einen Monat gelagert. Die Partikelgröße wurde nach bestimmten Zeitabständen mittels Laserlichtbeugung bestimmt. Die Veränderung der gemessenen Partikelgrößen der Extrakte 1-4 sind in Abbildung 4-8 zu sehen.

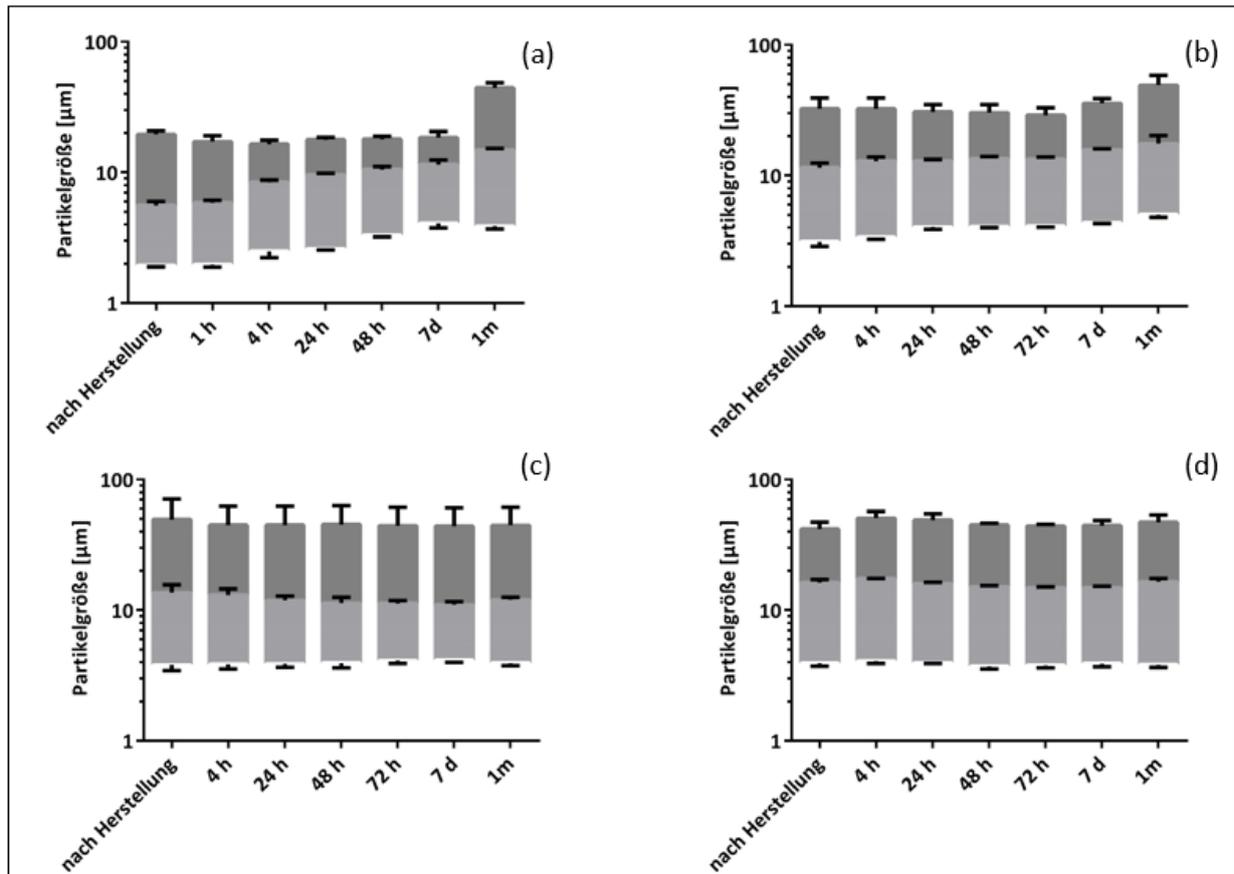


Abbildung 4-8 Veränderung der Partikelgröße von Oleogelen (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit Extrakt 1 (a), 2 (b), 3 (c) und 4 (d) während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Extrakt 1 und 2 zeigen eine ähnliche Veränderung der gemessenen Partikelgröße. Diese nimmt nach der Herstellung immer weiter zu. Die kleineren Partikel (x_{10} - und x_{50} -Werte) werden größer, während der x_{90} -Wert zunächst konstant bleibt. Erst nach einmonatiger Lagerung steigt auch dieser Wert. Die Partikel wachsen, weil sie miteinander wechselwirken und so auch agglomerieren. Im Gegensatz dazu verändert sich die gemessene Partikelgröße der Extrakte 3 und 4 nicht während der Lagerung.

Der x_{90} -Wert stellt von Anfang an nicht die Größe einzelner Partikel dar, sondern repräsentiert schon teilweise agglomerierte Teilchen. Während der Homogenisierung werden nicht alle Agglomerate zerstört und direkt nach der Homogenisierung beginnen die Partikel sofort wieder zu agglomerieren, da die Extraktpartikel aufgrund ihrer großen Oberfläche zur Agglomeration neigen. Dies kann sehr gut verdeutlicht werden, wenn nach der Herstellung das Oleogel in ein Ultraschallbad gestellt wird. Durch die Ultraschallbehandlung werden größere Agglomerate zerstört und der x_{90} -Wert nimmt ab, wohingegen die kleinen Partikel sich in ihrer Größe nicht verändern (Abbildung 4-9).

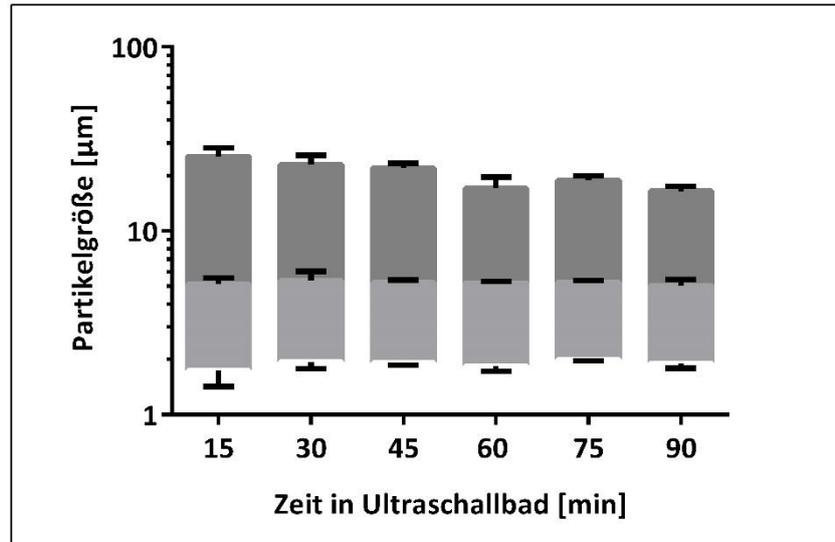


Abbildung 4-9 Veränderung der Partikelgröße von einem Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) auf dem Ultraschallbad für 90 min (n=3)

Es wurde auch die Gelstärke der Oleogele parallel zur Partikelgrößenbestimmung gemessen (Abbildung 4-10).

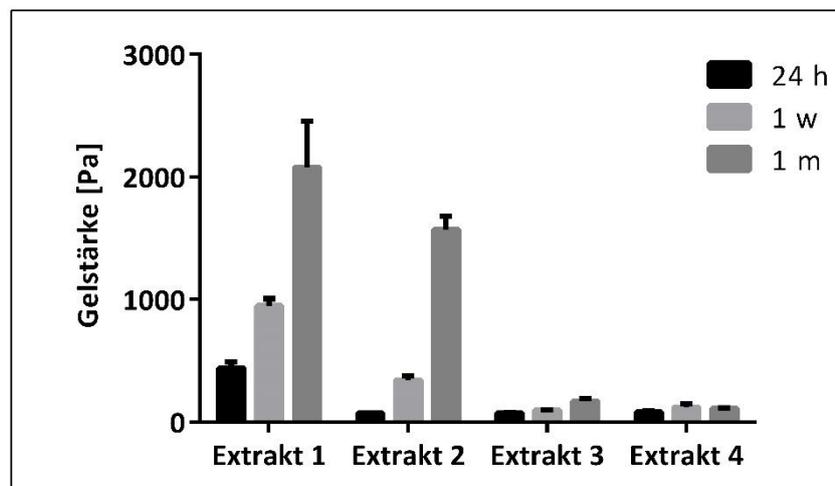


Abbildung 4-10 Entwicklung der Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit Extrakt 1-4 während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Es wird deutlich, dass die Gelstärke der Extrakte 1 und 2 während der Lagerung parallel zur Partikelgröße zunimmt. Dagegen verändert sich die Gelstärke bei den Extrakten 3 und 4 ebenso wie die Partikelgröße kaum. Extrakte, welche intensiv miteinander wechselwirken können, bauen während der Lagerung ein Netzwerk auf, wodurch die Gelstärke steigt.

Verändert sich die Partikelgröße der Extrakte während der Lagerung nicht, bleibt auch die Gelstärke dieselbe.

4.1.2 Einflussfaktoren des Dispersionsmittels

Im nächsten Schritt sollte der Einfluss des Dispersionsmittels auf die Gelbildung untersucht werden. Bisher ist bekannt, dass eine mittlere Polarität der Ölphase gut für die Gelbildung und die Gelstärke in der Regel bei eher polaren oder unpolaren Ölen sehr gering ist. Darüber hinaus bildet der Extrakt mit Ölen, in denen dieser eine hohe Löslichkeit hat, sehr feste Gele. Hier wird angenommen, dass die gelösten Triterpene als Linker zwischen den Extraktpartikeln wirken können und so den Aufbau eines Netzwerks erleichtern und die Gelstärke zunimmt. Jedoch konnte bisher der Einfluss der Polarität und der Löslichkeit des Extrakts nicht getrennt betrachtet werden, da sich beide Faktoren bei der Verwendung verschiedener Ölphasen gleichzeitig ändern. Deshalb wurde die Gelbildung des TE mit der des hochdispersen Siliciumdioxids verglichen. Pyrogene Kieselsäuren bilden wie in Abbildung 4-11 zu sehen über Wasserstoffbrückenbindungen der oberflächenständigen Silanolgruppen ein dreidimensionales Gerüst aus.

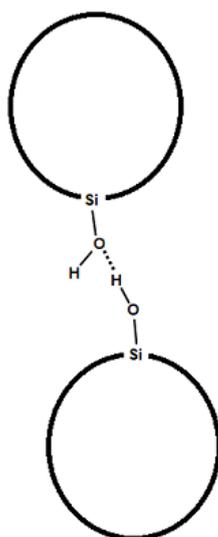


Abbildung 4-11 Gelbildungsmechanismus mit hochdisperssem Siliciumdioxid

Dieses Gerüst bildet die Grundlage für die Gelbildung. Solche Gele sind simpel aufgebaut und bilden ähnlich den TE-Oleogelen ein Netzwerk über Wasserstoffbrückenbindungen aus.

Jedoch kann bei der Kieselsäure die Löslichkeit des Gelbildners als Einflussfaktor auf die Gelbildung außer Acht gelassen werden, da die Kieselsäure in allen verwendeten Medien unlöslich ist. So kann nur der Einfluss der Polarität auf die Gelbildung untersucht und mit dem TE verglichen werden. Als Gelbildner wurde die pyrogene Kieselsäure Aerosil 200 verwendet. Dabei wurde das Aerosil vor der Verwendung im Trockenschrank bei 105 °C für zwei Stunden getrocknet. So konnte adsorbiertes Wasser entfernt werden, welches die Gelbildung beeinflussen kann.

4.1.2.1 Gelstärke und Löslichkeit des TE in verschiedenen Ölen

Im ersten Schritt wurde die Gelstärke und Löslichkeit des TE in Lipide unterschiedlicher Polarität untersucht. Dabei wurde als Parameter für die Polarität die Grenzflächenspannung gegen Wasser herangezogen (Abbildung 4-12).

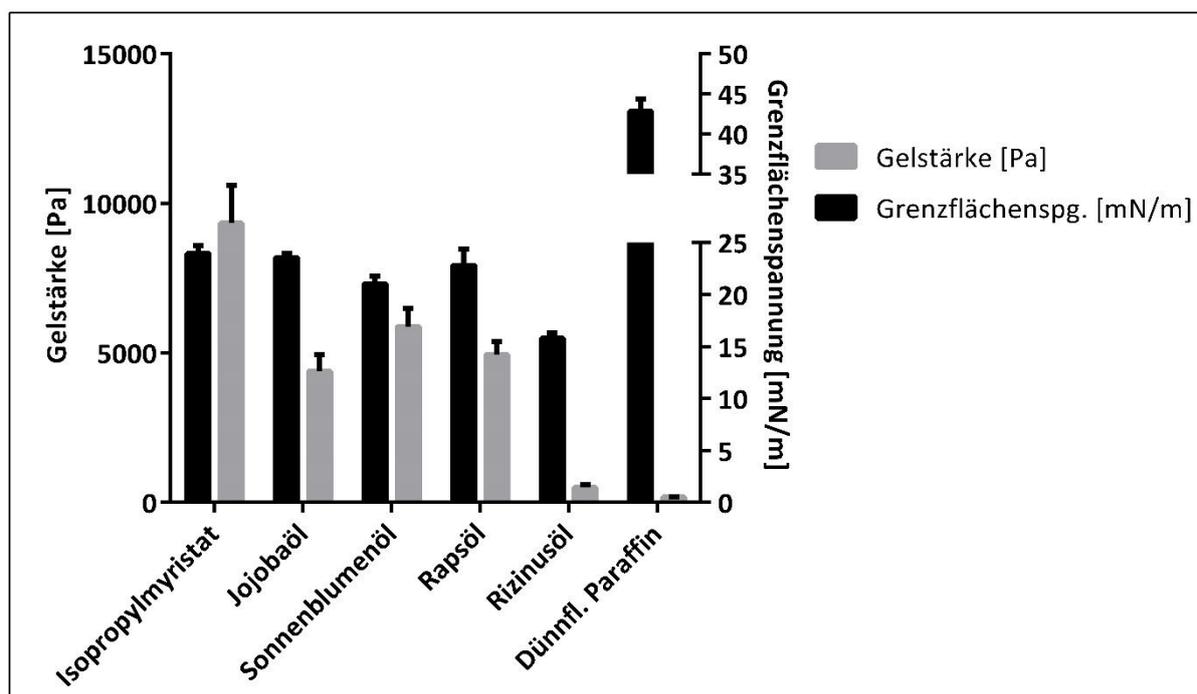


Abbildung 4-12 Gelstärke von Oleogelen mit verschiedenen Lipiden (8 % TE) und Grenzflächenspannung der verwendeten Öle gegen Wasser (n=3)

Mit dem Extrakt bilden die mittelpolaren Öle Gele mit hoher Gelstärke. Unter diesen hat das Gel mit Isopropylmyristat die höchste Gelstärke. Verwendet man Rizinusöl oder dünnflüssiges Paraffin, die entweder sehr polar und unpolar sind, so nimmt die Gelstärke deutlich ab.

Nachfolgend wurde ergänzend die Löslichkeit des Betulins und Lupeols in den verschiedenen Ölen bestimmt. Diese beiden Triterpene wurden ausgewählt, weil sie den größten Teil des Extrakts ausmachen und sich in ihrer Löslichkeit deutlich unterscheiden. Die Löslichkeit beider Triterpene in den verwendeten Lipiden ist in Abbildung 4-13 dargestellt.

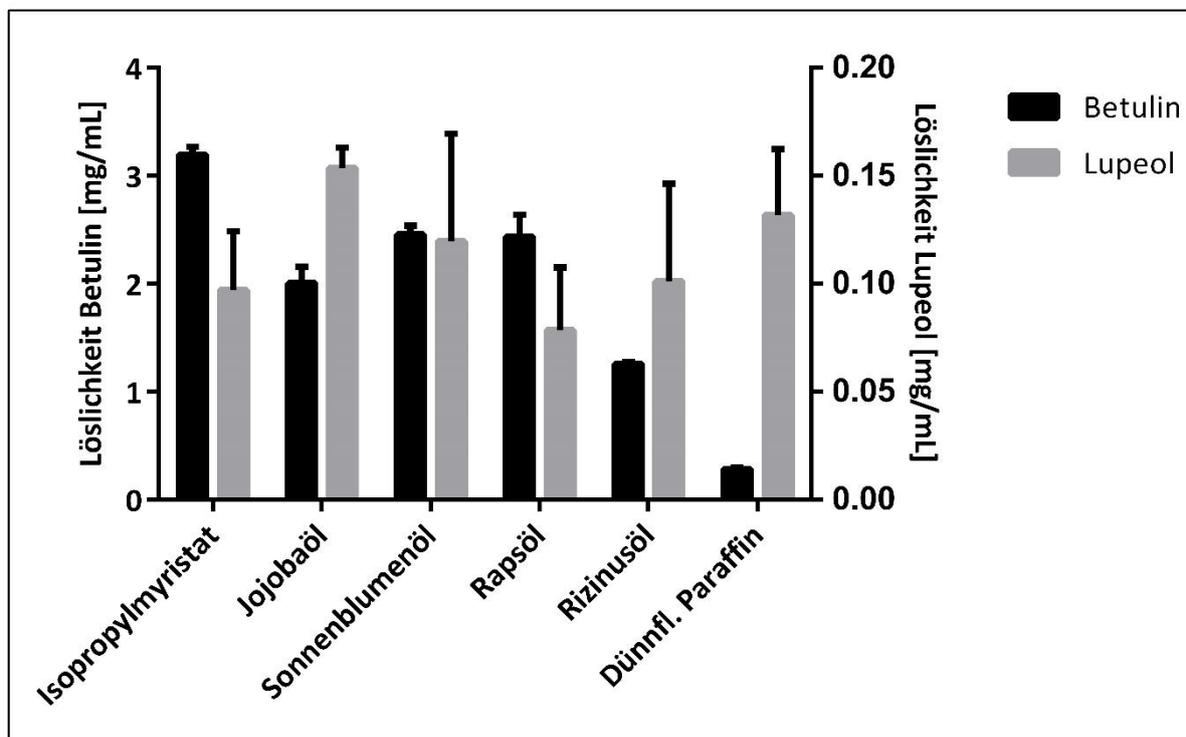


Abbildung 4-13 Löslichkeit von Betulin und Lupeol in verschiedenen Ölen (n=3)

Isopropylmyristat hat den höchsten gelösten Anteil an Betulin und auch die höchste Gelstärke. In den anderen Lipiden löst sich weniger Betulin und die zugehörige Gelstärke ist geringer. Die geringste Löslichkeit und Gelstärke findet sich bei Paraffin. Offensichtlich ergibt sich eine starke Korrelation zwischen dem gelösten Betulinanteil und der Gelstärke. Dagegen scheint die Löslichkeit des Lupeols keinen Einfluss auf die Gelbildung zu haben. Diese liegt bei allen Gelen in einen ähnlichen Bereich. Selbst in Isopropylmyristat löst sich Lupeol nicht besser als in den anderen Ölen. Auch in Paraffin ist der gelöste Anteil an Lupeol vergleichbar hoch wie in den restlichen Ölen. Dies legt nahe, dass der gelöste Lupeolanteil keinen Einfluss auf die Gelbildung hat. Vielmehr kann der gelöste Betulinanteil herangezogen werden, um das Gelbildevermögen im entsprechenden Öl zu beurteilen.

4.1.2.2 Vergleich von TE-Oleogelen und SiO₂-Oleogelen

Damit nun der Einfluss der Polarität unabhängig von der Löslichkeit des Gelbildners im Öl betrachtet werden kann, wurden Oleogele mit hochdisperssem Siliciumdioxid hergestellt. Dabei wurde als Gelbildner Aerosil 200 verwendet, welches sich in keinem der untersuchten Öle löst. Als polare lipophile Phase wurde das Rizinusöl, als unpolare Phase das dünnflüssige Paraffin und als mittelpolare Phase das Sonnenblumenöl verwendet. Darüber hinaus wurde auch das Isopropylmyristat untersucht, welches mit dem TE sehr feste Gele bildet. In Abbildung 4-14 sind die Gelstärken der Oleogele in aufsteigender Aerosil-Konzentration von 2-10 % in den Ölen zu sehen.

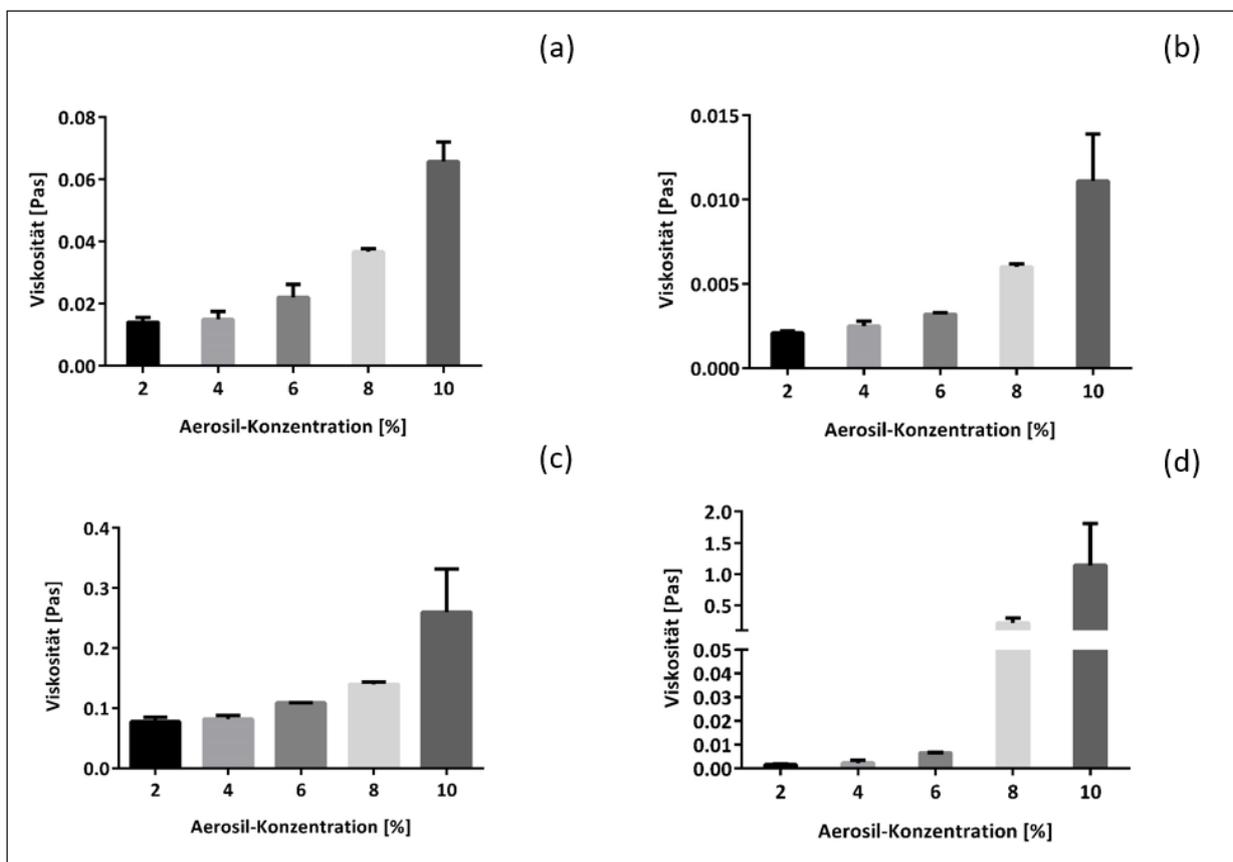


Abbildung 4-14 Viskosität von Aerosil-Oleogelen mit (a) Sonnenblumenöl, (b) Isopropylmyristat, (c) Rizinusöl und (d) dünnflüssigem Paraffin in aufsteigender Aerosil-Konzentration (n=2)

Wie erwartet steigt die Viskosität bei allen Gelen mit zunehmender Aerosil-Konzentration. Jedoch unterscheiden sich die Gele deutlich in ihrer Viskosität. Diese nimmt in folgender Reihenfolge zu: Isopropylmyristat < Sonnenblumenöl < Rizinusöl < dünnflüssiges Paraffin. Der TE ergab dagegen mit dem Isopropylmyristat Gele mit einer sehr hohen Viskosität und mit

Paraffin sehr schwache Gele. Dabei war es nicht klar, ob dies mit der Löslichkeit des TE zu begründen ist. Dies kann nun beantwortet werden, da bei den Aerosil-Oleogelen der Effekt der Löslichkeit entfällt und die Viskosität der Oleogele sich hier anders verhält. Dieser Unterschied wird besonders im Vergleich der Oleogele mit Isopropylmyristat und Paraffin deutlich. Während das Aerosil sehr schwache Gele mit Isopropylmyristat bildet, ergibt es mit dem TE sehr feste Gele. Gleichzeitig beobachtet man dort eine höhere Löslichkeit. Beides untermauert die Hypothese der Linker-Moleküle. Übereinstimmend dazu ergeben das Aerosil und Paraffin besonders feste Gele, während der TE das Paraffin nur sehr schlecht geliert. Dies kann auch mit der sehr geringen Löslichkeit des TE in Paraffin erklärt werden. Insgesamt lässt sich sagen, dass sowohl bei der Gelbildung mit Aerosil als auch beim TE die Art der Lipidphase einen entscheidenden Einfluss auf die Gelbildung hat. Im Gegensatz zum TE spielen hier jedoch nur die direkten Wechselwirkungen mit dem Dispersionsmittel eine Rolle und die Löslichkeit kann außer Acht gelassen werden. Stehen z.B. durch Interaktionen zwischen der Lipidphase und dem Aerosil weniger Silanolgruppen für den Aufbau des Gerüsts zur Verfügung, ergibt sich eine niedrigere Gelstärke. Beim TE hingegen sind die gelösten Linker-Moleküle bei der Gelbildung sehr wichtig.

Um diesen Einfluss der Linker-Moleküle weitergehend zu charakterisieren, wurden Oleogele mit Sonnenblumenöl, welches vorab mit TE gesättigt wurde, hergestellt. Dadurch, dass die Löslichkeit des TE in Sonnenblumenöl bekannt ist, konnte dies bei der Einwaage des TE kompensiert werden, sodass die absolute Menge an Extrakt bei allen im Versuch hergestellten Gelen identisch blieb. Anschließend wurden drei Gele mit unterschiedlichem Grad der Vorsättigung der Lipidphase mit TE hergestellt und die Gelstärke nach 24 h gemessen (Abbildung 4-15).

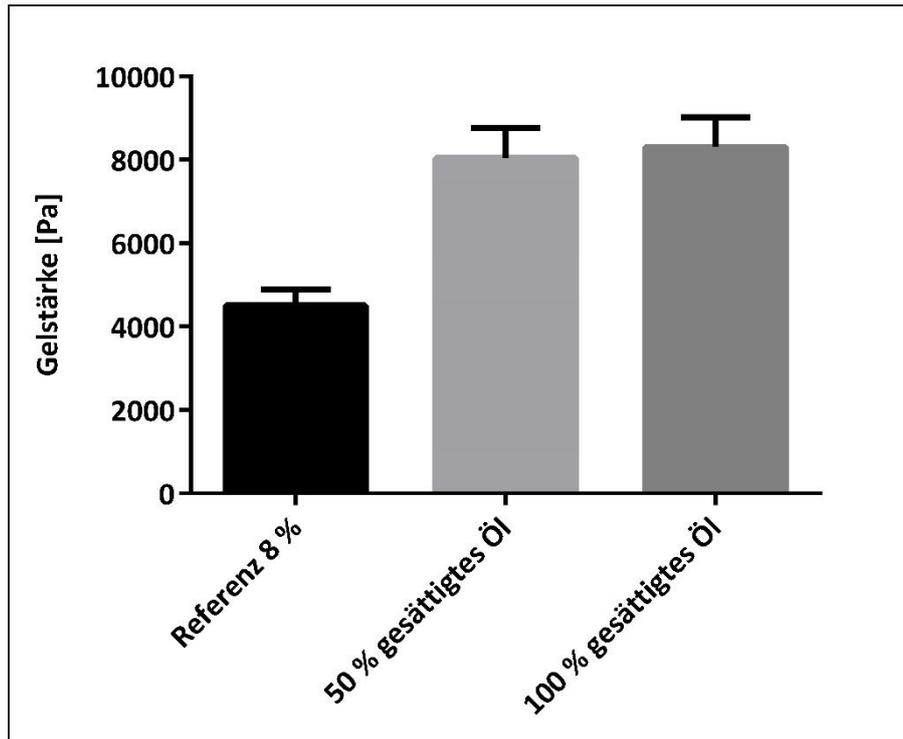


Abbildung 4-15 Gelstärke von Oleogelen mit TE (8 %) und Sonnenblumenöl mit unterschiedlichem Grad an Vorsättigung mit TE (n=3)

Oleogele, bei denen die Ölphase vorab schon teilweise oder komplett mit dem Extrakt gesättigt wurde, weisen 24 h nach Herstellung eine deutlich höhere Gelstärke auf. Dabei ist der einzige Unterschied zwischen den Gelen der gelöste Anteil an Triterpenen im Dispersionsmedium. Die gelösten TE-Moleküle sind also in der Lage, das Gerüst durch die TE-Partikel besonders effektiv zu stabilisieren.

4.1.2.3 Einfluss der Viskosität der äußeren Phase

Wie aus der Bestimmung der Größe der Extraktpartikel von unterschiedlichen TE-Chargen im Oleogel zu sehen ist, nimmt deren gemessene Größe im Laufe der Lagerung zu. Die Partikel interagieren miteinander und agglomerieren. So wird im Laufe der Zeit das Gerüst immer weiter ausgebaut und die Ölphase immobilisiert. Parallel dazu steigt die Gelstärke. Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Viskosität der verwendeten Ölphase die Kinetik der Gelbildung beeinflusst. Denn für die Partikel sollte es deutlich einfacher sein, miteinander zu interagieren und zu agglomerieren, wenn die Viskosität der äußeren Phase niedrig ist. Daher wurden Gele mit unterschiedlichen Ölen hergestellt und die Gelstärke gemessen. Parallel dazu

wurde auch die Viskosität der Öle mit dem Kapillarviskosimeter bestimmt, um zu untersuchen, ob es eine Abhängigkeit von der Viskosität gibt.

Wie in Abbildung 4-16 zu sehen ist, ergibt sich eine inverse Korrelation der Gelstärke der TE- Oleogele und der Viskosität.

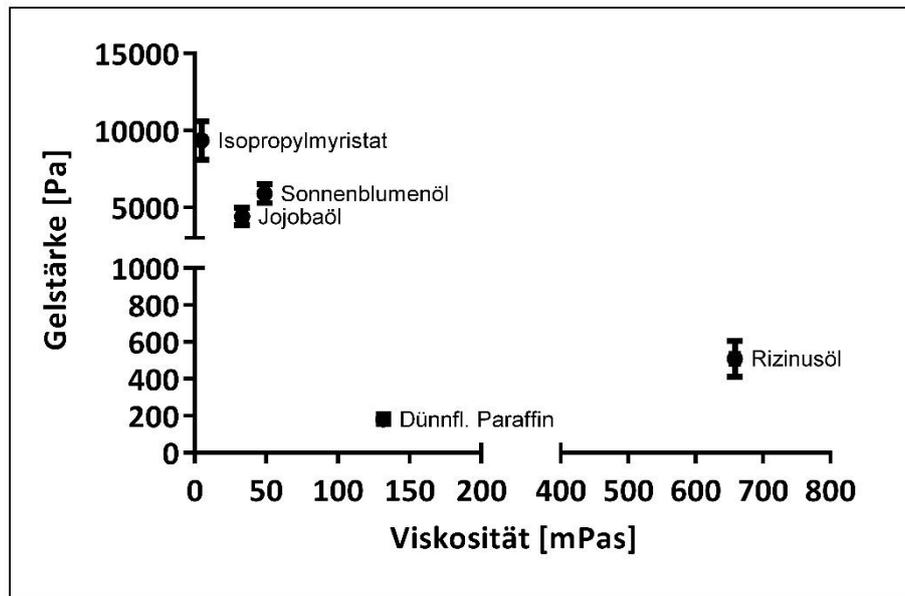


Abbildung 4-16 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE) in Abhängigkeit von der entsprechenden Viskosität der Ölphase (n=3)

Isopropylmyristat hat von den untersuchten Medien die geringste Viskosität, bei gleichzeitig höchster Gelstärke. Jojobaöl und Sonnenblumenöl haben eine etwas höhere Viskosität. Während die Viskosität bei diesen Ölen zunimmt, nimmt auch die Gelstärke ab. Rizinusöl und das dickflüssige Paraffin haben mit Abstand die größten Viskositätswerte, zeigen dabei die geringsten Werte für die Gelstärke. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Viskosität der Ölphase in der Tat ein wichtiger Faktor zu sein scheint, der die Gelbildung beeinflusst. Jedoch konnte in der vorangegangenen Messung der Einfluss der Viskosität wiederum nicht unabhängig vom Einfluss der Löslichkeit des TE in den Medien betrachtet werden. Um die Abhängigkeit von der Viskosität getrennt vom Einfluss der Löslichkeit des TE zu untersuchen, wurden Gele sowohl mit dünnflüssigem als auch dickflüssigem Paraffin hergestellt. Beide Paraffine haben eine vergleichbare chemische Struktur und Polarität. Jedoch unterscheiden sie sich signifikant in ihrer Viskosität. Daher kann mit diesen beiden Ölphasen der Einfluss der Viskosität besonders gut vergleichend untersucht werden. Dazu wurden wieder Gele

hergestellt und die Viskosität beider Lipide bestimmt. Darüber hinaus wurde auch die Veränderung in der Partikelgröße in den Gelen analysiert. Abbildung 4-17 stellt die Gelstärke und Viskosität beider Öle dar.

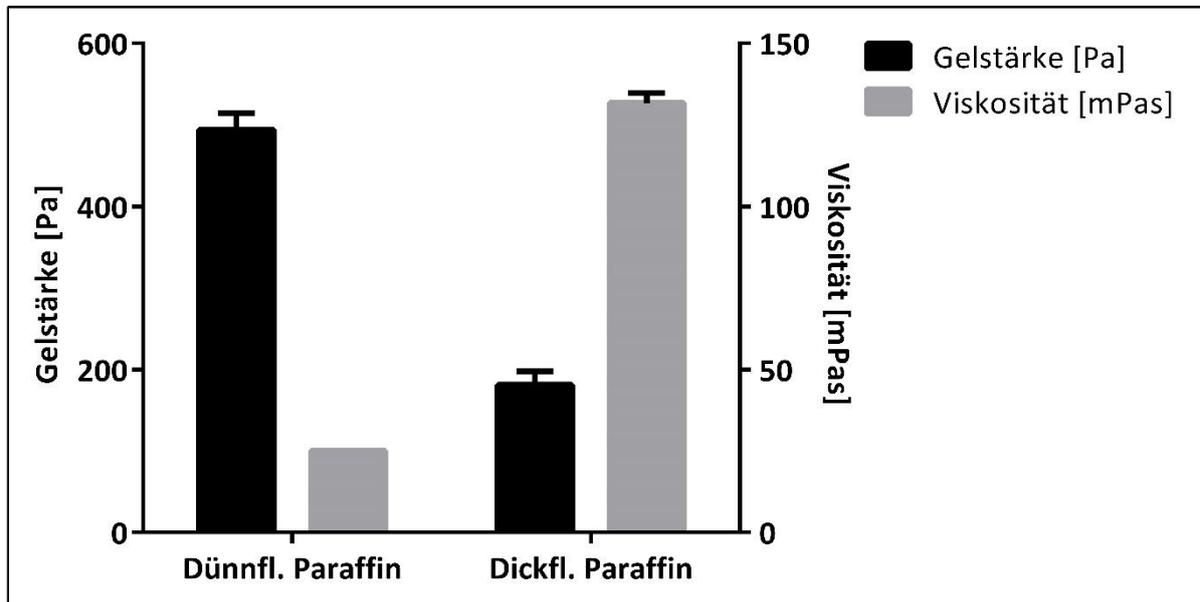


Abbildung 4-17 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE) mit dünnflüssigem und dickflüssigem Paraffin und Viskosität beider Lipide (n=3)

Auch hier bestätigt sich, dass die Viskosität die Gelbildung beeinflusst. Die Gelstärke der Oleogele mit dünnflüssigem Paraffin als Ölphase ist 24 h nach der Herstellung mehr als doppelt so hoch wie die der Oleogele mit dickflüssigem Paraffin. In Korrelation dazu ist die Viskosität des dünnflüssigen Paraffins deutlich niedriger als die des dickflüssigen Paraffins. Offensichtlich spielt die Beweglichkeit der TE-Partikel im Dispersionsmedium eine wichtige Rolle bei der Netzwerkbildung. Letzteres wird auch deutlich, wenn die Veränderung der gemessenen Partikelgröße während der Lagerung beider Gele betrachtet wird (Abbildung 4-18).

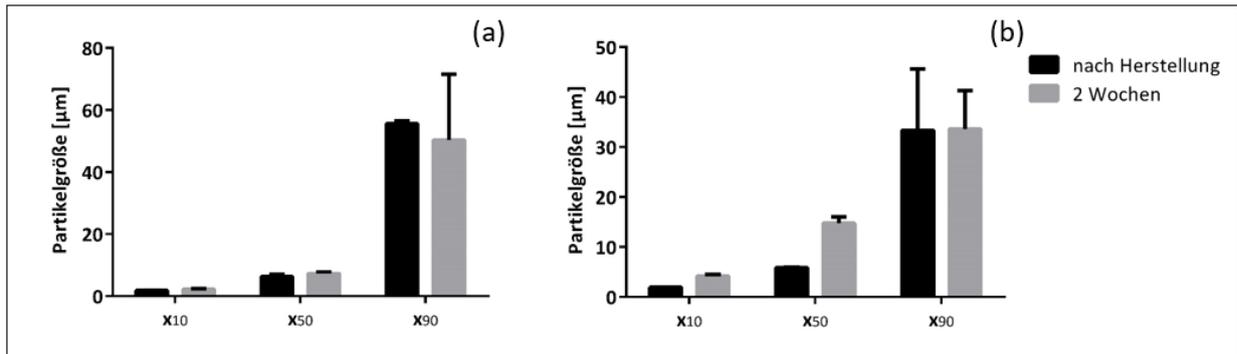


Abbildung 4-18 Veränderung der Partikelgröße von Oleogelen (8 % TE) mit (a) dickflüssigem und (b) dünnflüssigem Paraffin während zweiwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Üblicherweise steigt der x_{10} -Wert während der ersten Zeit der Lagerung an, da die Partikel agglomerieren, während der x_{90} -Wert unverändert bleibt. Vergleicht man die Veränderung der Partikelgröße der beiden Paraffine so fällt auf, dass es beim dickflüssigen Paraffin kaum ein Wachstum der gemessenen Partikel nach zwei Wochen gibt. Es findet nur eine geringe Strukturbildung statt, da die Partikel aufgrund der hohen Viskosität des Öls schwer zueinander finden und miteinander interagieren können. Auf der anderen Seite findet bei dünnflüssigem Paraffin ein Wachstum der gemessenen Partikel statt. Die Partikel können aufgrund der niedrigeren Viskosität deutlich einfacher miteinander interagieren. Somit steigt auch die Gelstärke nach zwei Wochen Lagerung beim dünnflüssigen deutlich stärker im Vergleich zum dickflüssigen Paraffin (Abbildung 4-19).

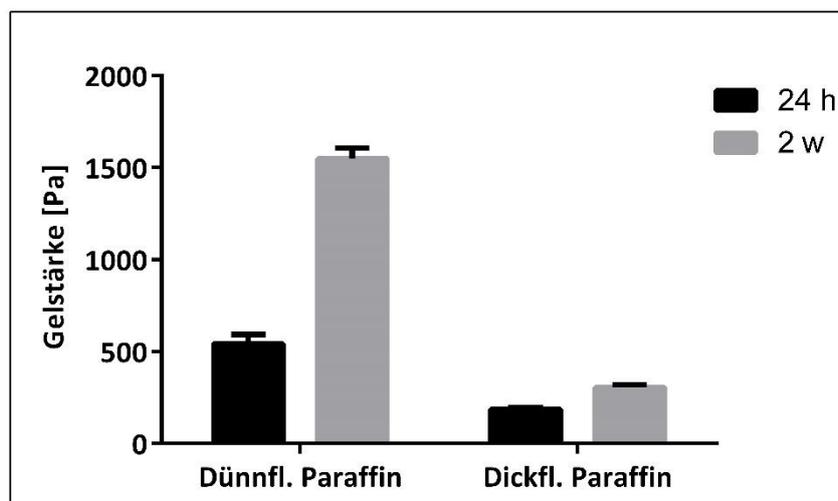


Abbildung 4-19 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE) mit dünnflüssigem und dickflüssigem Paraffin nach 24 h und zweiwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Allgemein lässt sich also sagen, dass eine niedrige Viskosität der Ölphase günstige Voraussetzungen für die Gelbildung schafft.

4.1.3 Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur

Um den Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur systematisch zu untersuchen, wurden Oleogele mit einem Labormischer bei verschiedenen Temperaturen hergestellt und anschließend bei verschiedenen Temperaturen gelagert.

In Abbildung 4-20 ist der Einfluss der Lagertemperatur auf die Gelbildung zu beobachten. Dazu wurden Gele bei 20 °C hergestellt und bis zur rheologischen Messung nach 24 h bei unterschiedlichen Temperaturen gelagert. Die rheologische Messung erfolgte ausschließlich bei der jeweiligen Lagertemperatur.

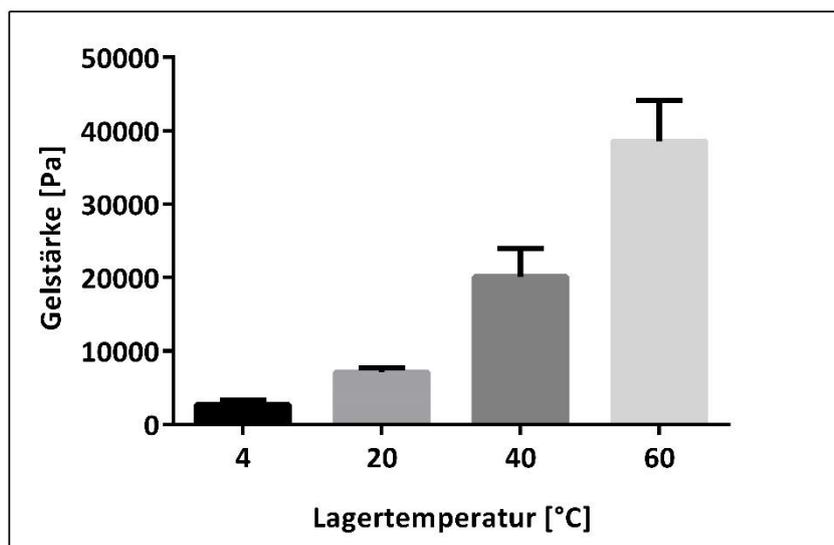


Abbildung 4-20 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) nach 24 h Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (4 °C-60 °C), (n=3)

Die Gelstärke steigt mit höher werdender Lagertemperatur im Bereich von 4 °C bis 60 °C. Auch nach einwöchiger Lagerung ist das Ergebnis unverändert. Das bei 4 °C gelagerte Gel hat die geringste, das bei 60 °C gelagerte die höchste Gelstärke (Abbildung 4-21).

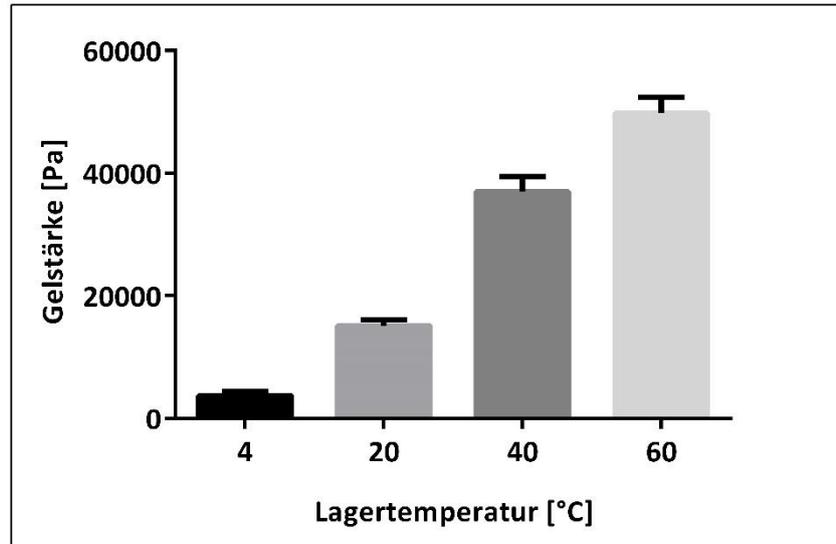


Abbildung 4-21 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) nach einwöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (4 °C-60 °C), (n=3)

Die Werte für die Gelstärke sind lediglich zu höheren Werten hin verschoben, da die Anordnung des TE im Gel ein zeitabhängiger Prozess ist und die Gelstärke somit während der Lagerung zunimmt. Während die Gelstärke ab 20 °C oder höher in einer Woche deutlich zunimmt, ergibt sich bei 4 °C nur eine unwesentliche Erhöhung. Niedrige Temperaturen scheinen die Gelbildung während der Lagerung negativ zu beeinflussen, hohe Temperaturen hingegen führen zu Gelen mit besonders hoher Gelstärke.

In Abbildung 4-22 ist der Einfluss der Herstellungstemperatur auf die Gelstärke 24 h nach der Herstellung dargestellt. Alle Gele wurden bei 20 °C, 40 °C und 60 °C hergestellt und anschließend alle bei 20 °C gelagert und rheologisch vermessen.

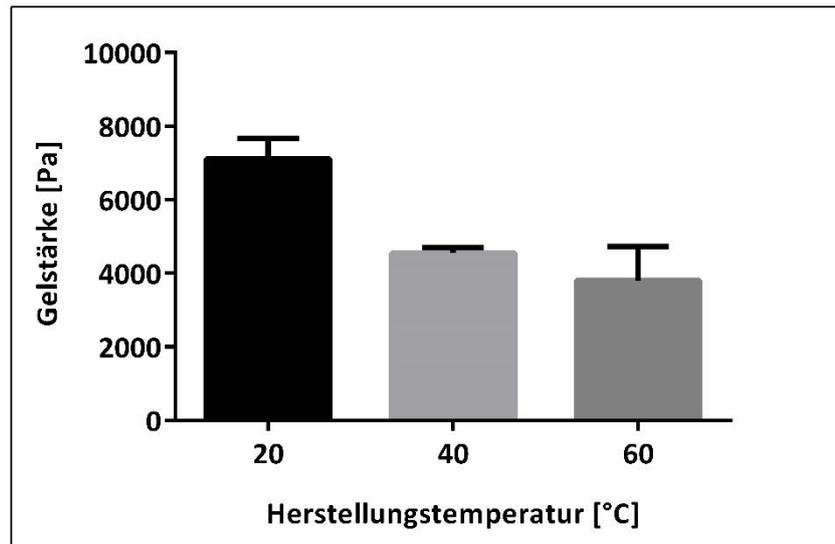


Abbildung 4-22 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit unterschiedlicher Herstellungstemperatur nach 24 h Lagerung bei 20 °C (n=3)

Die Gelstärke nimmt bei hohen Herstellungstemperaturen und anschließender Lagerung bei niedrigeren Temperaturen ab. Somit hat die höchste Gelstärke das Gel, welches bei 20 °C hergestellt und auch bei 20 °C gelagert wurde. Das Gel, welches bei 60 °C hergestellt und dann aber bei 20 °C gelagert wurde, hat die geringste Gelstärke. Außerdem ist die Gelstärke der Gele, die bei 40 °C oder 60 °C hergestellt und bei 20 °C gelagert wurden, deutlich geringer als der Gele, welche bei derselben Temperatur hergestellt und gelagert wurden (Abbildung 4-20). Es scheint also vorteilhaft, wenn die Lagertemperatur \geq Herstellungstemperatur ist. Wird das Gel bei kälteren Temperaturen als der Herstellungstemperatur gelagert, so hat dies einen negativen Einfluss auf der Gelstärke.

Des Weiteren wurde auch die Partikelgröße der Oleogele während der Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen gemessen. Denn wie bei den rheologischen Messungen nach einwöchiger Lagerung der Gele zu sehen ist, nimmt die Gelstärke mit der Lagerzeit zu, da der Extrakt während der Lagerung das dreidimensionale Netzwerk immer weiter ausbildet und die Ölphase stärker strukturiert wird. Dadurch ändert sich auch die Größe der einzelnen Extraktpartikel, da diese miteinander interagieren und z.B. agglomerieren. Dies konnte auch bei der Untersuchung der Partikelgröße der verschiedenen Extraktchargen beobachtet werden (4.1.1.6). Darauf aufbauend sollte nun auch untersucht werden, ob die Lagertemperatur einen Einfluss auf die gemessene Partikelgröße während der Lagerung hat. Dazu wurden 8 % Oleogele mit Paraffin hergestellt und bei 4 °C, 20 °C und 60 °C gelagert und

nach bestimmten Zeitabständen die Partikelgröße durch Laserlichtbeugung bestimmt. In Abbildung 4-23 ist die Partikelgrößenverteilung eines Oleogels dargestellt, welches für eine Woche bei 20 °C gelagert wurde.

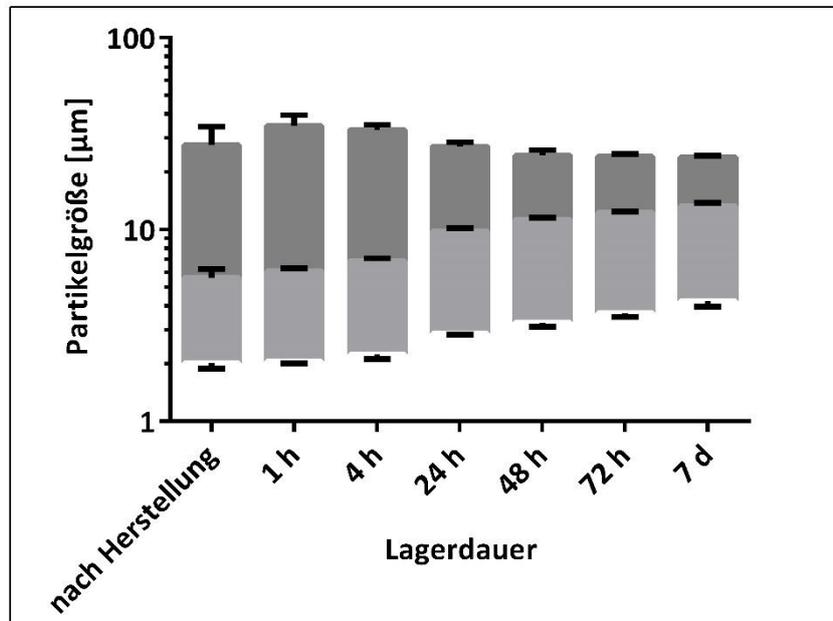


Abbildung 4-23 Veränderung der Partikelgröße eines Oleogels (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) während einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Direkt nach der Herstellung sind die gemessenen Partikel im Oleogel am kleinsten, da während der Homogenisierung sowohl die Partikel zerkleinert als auch Agglomerate zerstört wurden. Während der Lagerung werden die x₁₀- und x₅₀-Werte stetig größer, während der x₉₀-Wert weitgehend konstant bleibt. Dies lässt sich durch die Interaktionen der einzelnen Partikel untereinander erklären. Denn diese stehen in Wechselwirkung via Wasserstoffbrücken und bilden ein Gerüst im Gel aus. Dadurch nähern sie sich an und agglomerieren auch wieder, weshalb die gemessene Partikelgröße während der Lagerung immer weiter zunimmt. Auf diese Weise interagieren vorrangig die kleineren Partikel, während sich die großen Partikel (x₉₀-Wert) kaum im Laufe der einwöchigen Lagerung verändern. Parallel zu den gemessenen Partikelgrößen nimmt auch die Gelstärke zu. In Abbildung 4-24 sind die Partikelgrößenverteilungen bei 4 °C und 60 °C während der Lagerung dargestellt.

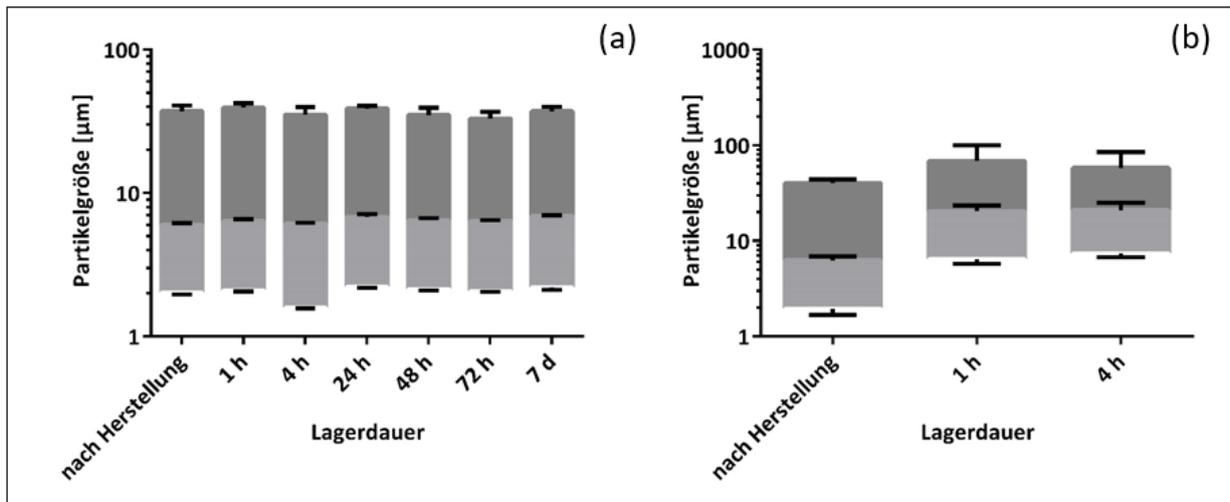


Abbildung 4-24 Veränderung der Partikelgröße von Oleogelen (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) während (a) einwöchiger Lagerung bei 4 °C und (b) vierstündiger Lagerung bei 60 °C (n=3)

Es fällt beim 4 °C gelagerten Oleogel auf, dass keine Zunahme der gemessenen Partikelgröße während einwöchiger Lagerung stattfindet. Dies korreliert auch mit der Gelstärke dieses Oleogels, welche sich nach einer Woche nur minimal verändert. Demgegenüber verdoppelt sich fast die Gelstärke bei 20 °C in sieben Tagen. Bei niedrigen Temperaturen sind also die TE-Partikel nicht in der Lage, die Ölphase weiter zu strukturieren. Schaut man nun auf die Partikelgrößenverteilung des bei 60 °C im Vergleich zu 20 °C gelagerten Gels so wird deutlich, dass hier schon nach 1 h eine rasante Vergrößerung der gemessenen Partikel zu beobachten ist. Zu diesem Zeitpunkt sind die gemessenen Partikel bereits größer als die des Oleogels nach 7 d bei 20 °C. Auch die Gelstärke dieses Oleogels ist bei 24 h deutlich größer als die eines Oleogels, das für sieben Tage bei 20 °C gelagert wurde. Nach vierstündiger Lagerung bei 60 °C war das Gel bereits so fest, dass keine weiteren Partikelgrößenmessungen möglich waren. Die Partikel können demnach bei höheren Temperaturen viel schneller agglomerieren und ein Gerüst ausbilden, in dem die lipophile Phase immobilisiert wird, als dies bei den niedrigen Temperaturen möglich ist.

4.1.4 Zusammenfassung und Diskussion

4.1.4.1 Untersuchung von unterschiedlichen Extraktchargen

4.1.4.1.1 Zusammenfassung

Vier TE-Chargen wurden physikochemisch charakterisiert und miteinander verglichen. Dabei wurde zunächst der Einfluss der Partikelmorphologie auf die Gelbildung charakterisiert. REM-Aufnahmen der unterschiedlichen Extraktchargen zeigten bei Extrakt 1, 3 und 4 ähnliche Strukturen. Während hier eher schwammartige Strukturen und abgerundete Partikeloberflächen zu sehen waren, war der Extrakt 2 ebener und poröser. Jedoch war auch dieser Extrakt schwammartig aufgebaut. Insgesamt konnte hier kein Zusammenhang zwischen der Gestalt der Oberfläche und der Gelbildung erkannt werden. Im nächsten Schritt wurde die spezifische Oberfläche, Porengröße, Porenvolumen des Extrakts und die Partikelgröße im Gel nach der Homogenisierung charakterisiert. Die spezifische Oberfläche der Extrakte variierte von sehr niedrigen Werten von 15 m^2 bis zu 65 m^2 . Dabei zeigte die Porenanalytik, dass das Porenvolumen und die Porenoberfläche der Extrakte mit zunehmender Fläche steigen. Die Porendurchmesser waren sehr ähnlich. Messungen der dispersiven Oberflächenenergie zeigten Werte von $45\text{-}90 \text{ mJ/m}^2$. Mit thermoanalytischen Untersuchungen konnte zudem das Vorliegen von unterschiedlichen Modifikationen ausgeschlossen werden.

Die Partikelgröße im Oleogel wurde nach der Herstellung mit drei verschiedenen Methoden (Kolbenhomogenisator, Ultra-Turrax und Zweispritzenmethode) verglichen. Dabei zeigte sich eine abnehmende gemessene Partikelgröße mit zunehmender Scherbeanspruchung. Die Gelstärke stieg ebenfalls mit größer werdender Scherbeanspruchung. Genauso zeigten die vier Extrakte unterschiedliche Partikelgrößen nach der Homogenisierung. Dabei führten kleinere gemessene Partikelgrößen zu einer überproportional höheren Gelstärke. Nach der Zerkleinerung agglomerierten die Partikel wieder mit der Zeit und die Gelstärke nahm während der Lagerung zu. Dieses Verhalten konnte auch mit Partikelgrößenmessungen verdeutlicht werden. Während Langzeituntersuchungen nahm die gemessene Partikelgröße des TE in den Oleogelen kontinuierlich zu. Bei Extrakten mit gutem Gelierungsverhalten verlief dieser Prozess deutlich schneller, während bei Extrakten mit geringer Gelstärke die Größe der gemessenen Partikel

sich über einen Zeitraum von einem Monat kaum veränderte und parallel dazu auch nicht die Gelstärke stieg.

4.1.4.1.2 Diskussion

In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Partikel-Partikel-Wechselwirkungen des TE besonders von der Oberfläche des Extrakts abhängen. So konnten Laszczyk und Grysko bestätigen, dass die Gelstärke der Oleogele mit zunehmender Extraktkonzentration und spezifischer Oberfläche steigt [13, 17]. Im Einklang dazu wurde auch hier erwartet, dass sich über Parameter wie etwa der Partikelgröße und spezifischen Oberfläche der Extrakte Rückschlüsse auf der Gelbildung schließen lassen.

Als wichtigstes Merkmal zur Charakterisierung der Extrakte hat sich die Messung der Partikelgröße im Oleogel erwiesen. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Gelbildung besonders gut ist, wenn die TE-Partikel stark zerkleinert werden. Dies konnte durch die Homogenisierung des Extrakts 2 mit drei verschiedenen Methoden (Kolbenhomogenisator, Ultra-Turrax und Zweispritzenmethode) gezeigt werden. Die Größe der gemessenen Partikel korreliert mit der Gelstärke der entstehenden Gele (Abbildung 4-25).

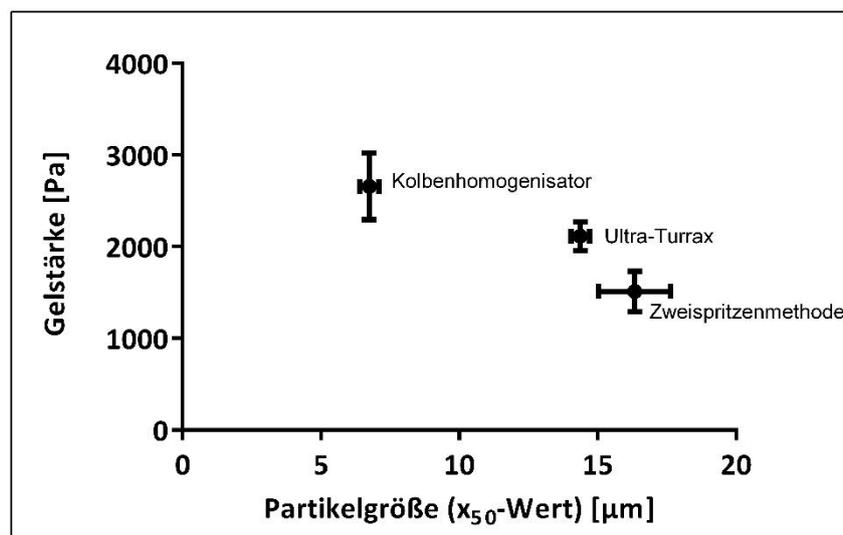


Abbildung 4-25 Gelstärke von Oleogelen (6 % TE in dünnflüssigem Paraffin) in Abhängigkeit der Partikelgröße (x₅₀-Wert) mit unterschiedlichen Herstellungsmethoden (n=3)

Gele mit dem Kolbenhomogenisator haben die höchste Stärke. Wird mit geringerem Energieeintrag homogenisiert, so nimmt sowohl die Gelstärke als auch gemessene Partikelgröße ab. Genauso konnte beim Vergleich der vier untersuchten Extrakte gezeigt werden, dass die Extraktpartikel nach der Homogenisierung unterschiedlich groß sind und diese Größe mit der Gelbildung korreliert. Extrakt 1 hat die kleinsten gemessenen Partikel nach der Homogenisierung und überproportional höchste Gelstärke, obwohl dieser Extrakt die geringste spezifische Oberfläche hat. Extrakt 4 hat die größten Partikel und parallel dazu die geringste Gelstärke. Dieser Extrakt hat die größte spezifische Oberfläche. Aus beiden Untersuchungen kann somit bestätigt werden, dass die Partikelgröße des Extrakts nach der Homogenisierung eine kritische Größe ist. Je höher der Zerkleinerungsgrad ist, desto besser ist es für die anschließende Gelbildung, da so eine größere Oberfläche für die Interaktion der Partikel zur Verfügung steht. Daher sollte auch die Sprödigkeit der TE-Partikel einen großen Einfluss auf den Zerkleinerungsgrad haben, welche durch die Rekristallisationsbedingungen gesteuert werden könnte. Sprödere Partikel sollten einfacher zu zerkleinern sein. Ähnliches konnte auch bei der Untersuchung verschiedener Aerosil-Chargen gezeigt werden, welche aufgrund ihrer unterschiedlichen Verdickungsleistung untersucht wurden. Es stellte sich heraus, dass schlecht gelierende Chargen vorab zu stark verdichtet waren und während der Homogenisierung mit einem Flügelrührer nicht alle Agglomerate zerkleinert werden konnten. Daher stand somit wie beim TE eine kleinere Oberfläche für die Gelbildung zur Verfügung, weshalb die Gelstärke abnahm [105]. Nach der Homogenisierung nimmt die gemessene Partikelgröße in TE-Oleogelen durch die Agglomeration der Partikel wieder zu, wodurch auch die Gelstärke steigt. Dies deckt sich auch mit verschiedenen Untersuchungen, die mit Kieselsäure durchgeführt wurden, welche einen ähnlichen Gelbildungsmechanismus wie der TE zeigt. So hat Nordström bei Kieselsäuredispersionen eine Aggregation der Silikapartikel beobachtet, die bei höheren Konzentrationen mit einer Gelbildung einherging [106]. Dabei spielen Wasserstoffbrücken eine wichtige Rolle, deren Anzahl durch Modifizieren der Silanolgruppen gesteuert werden konnte. Je mehr vorhanden waren, desto schneller erfolgte die Aggregation. Genauso konnte in weiteren Untersuchungen mit Raman-Aufnahmen verdeutlicht werden, dass Silikapartikel durch Agglomeration ein Netzwerk aufbauen, in dem die lipophile Phase eingelagert wird. Wird die Anzahl der verfügbaren Silanolgruppen auf der Oberfläche durch Methylierung verringert, so wird ein weitmaschigeres Netzwerk gebildet, welches eine niedrige Gelstärke besitzt [107].

Zur Interpretation der Partikelgrößenmessungen ist anzumerken, dass stets Aggregate der TE-Partikel und nicht die Primärpartikelgröße gemessen wurde. Denn gerade Substanzen mit einer großen spezifischen Oberfläche neigen zu Agglomeration, weshalb die Stabilisierung der Primärpartikel nach der Zerkleinerung äußerst schwierig ist [108]. Um trotzdem die Primärpartikelgröße zu messen, kann zur Desagglomeration etwa Ultraschall verwendet werden und die Primärpartikel können in einem inerten Medium dispergiert werden [109]. Auch beim TE konnte dies erfolgreich eingesetzt werden, um Agglomerate zu zerstören. Allerdings agglomerierten die Partikel rasch aufgrund der Neigung zur Gelbildung. Trotzdem konnte mit den gemessenen Partikelgrößen der Einfluss der Partikelgröße erfolgreich charakterisiert werden.

Weiterhin kann die Hypothese, dass die Gelstärke mit steigender spezifischer Oberfläche zunimmt, nicht bestätigt werden (Abbildung 4-26).

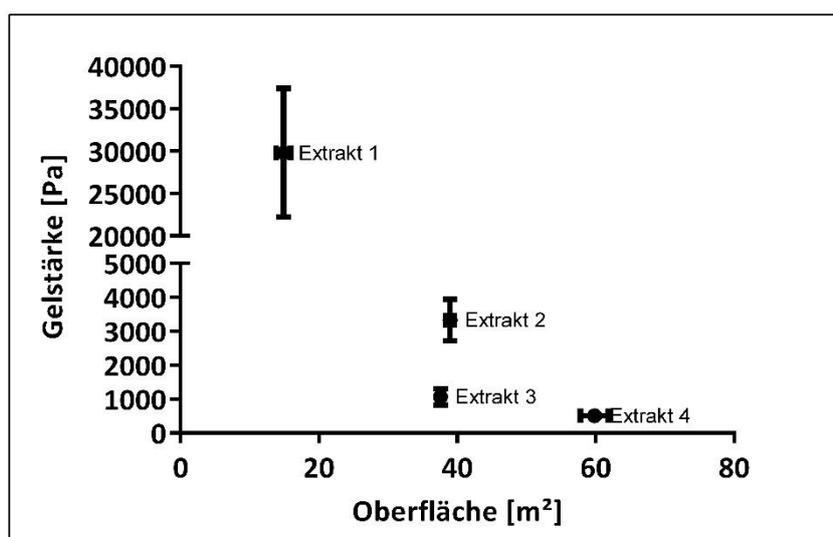


Abbildung 4-26 Gelstärke (8 % TE in Sonnenblumenöl) in Abhängigkeit der spezifischen Oberfläche der Extrakte 1-4 (n=3)

Im Gegenteil zeigt der Extrakt 1 mit der niedrigsten spezifischen Oberfläche die höchste Gelstärke und Extrakt 4 mit der größten spezifischen Oberfläche die niedrigste Gelstärke. Zu dem gleichen Schluss kam auch Armbruster durch den Vergleich von Extrakten aus der Lösemittlextraktion und überkritischem CO₂ [101]. Zum einen liegt dies daran, dass sich die Oberfläche des Pulvers nach der Zerkleinerung ändert und die Oberfläche, welche für die Gelbildung im Dispersionsmedium zur Verfügung steht, stark vom Zerkleinerungsgrad

abhängt, wie bei der Partikelgrößenmessung gezeigt werden konnte. Daher lässt sich nicht allein mit der spezifischen Oberfläche eine Aussage über das Gelbildungsvermögen eines Extrakts treffen. Zum anderen ist aber auch die Art der Triterpene entscheidend, die auf der Oberfläche der Partikel auskristallisieren, was z.B. durch die Art der Rekristallisationsbedingungen gesteuert werden kann. Dies kann zu unterschiedlichen Triterpenmolekülen auf der Oberfläche der Extraktpartikel führen, welche nicht gleich stark wechselwirken und Nebervalenzbindungen eingehen können, wie es auch Grysko in ihrer Arbeit postuliert hat [13]. Die unterschiedlichen Triterpene könnten unter anderem auch zu variierenden Oberflächenenergien führen. Dabei hat sich gezeigt, dass Extrakte mit einer guten Gelbildung eine mittlere dispersive Oberflächenenergie von 60 mJ/m^2 haben. Bei Extrakten mit einer schlechten Gelbildung ist diese entweder deutlich höher (87 mJ/m^2) oder kleiner (45 mJ/m^2). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass die Extraktoberfläche nicht zu polar aber auch nicht zu unpolar sein sollte. Ist diese sehr unpolar, so gibt es keine funktionellen Gruppen auf der Oberfläche, die Wechselwirkungen in Form von Wasserstoffbrücken eingehen können. Dagegen gibt es bei sehr polaren Extrakten sehr intensive Wechselwirkungen mit benachbarten Partikeln, wodurch kein ausgedehntes Netzwerk ausgebildet werden kann. Die TE-Partikel bilden sehr dichte und eng gepackte Agglomerate untereinander und kein ausgedehntes Netzwerk. Dies konnte auch Kölling bei der Untersuchung von verschiedenen Aerosil-Arten beobachten [74]. Bei Aerosil-Partikeln, welche zu stark agglomerierten, nahm die Gelstärke des Oleogels ab. Um jedoch eine direkte Abhängigkeit von der Oberflächenenergie zu belegen, müsste auch der polare Anteil der Oberflächenenergie bestimmt werden, da die polaren Wechselwirkungen in Oleogelen maßgeblich sind.

Insgesamt zeigt sich, dass sich mit der Messung der Partikelgröße des Extrakts im Gel Rückschlüsse auf die Gelbildung ziehen lassen. Je höher der Zerkleinerungsgrad ist, desto besser ist dies für die Gelbildung. Dagegen gibt es keinen Zusammenhang zwischen der spezifischen Oberfläche und Gelbildung der Extrakte.

4.1.4.2 Einfluss des Dispersionsmediums

4.1.4.2.1 Zusammenfassung

Der Einfluss der Löslichkeit der Triterpene und der Viskosität des Dispersionsmediums auf die Gelbildung wurden charakterisiert. Gele wurden mit TE und folgenden Ölen mit abnehmender Gelstärke hergestellt:

Düninflsg. Paraffin < Rizinusöl < Rapsöl < Jojobaöl < Sonnenblumenöl < Isopropylmyristat.

Dabei zeigte sich, dass Öle mit einer hohen TE-Löslichkeit wie etwa Isopropylmyristat sehr feste Gele bilden. Besonders war dabei die Löslichkeit des Betulins entscheidend, während die Löslichkeit des Lupeols keinen erkennbaren Einfluss hatte. Darüber hinaus zeigten Oleogele mit vorab mit dem Extrakt gesättigter Ölphase höhere Gelstärken im Vergleich zu Oleogelen mit nativer Ölphase, obwohl die Gesamtextraktkonzentration in den Oleogelen dieselbe war.

Wenn Aerosil für die Gelbildung mit unterschiedlichen Lipiden verwendet wurde, waren die Verhältnisse im Vergleich zum TE genau umgekehrt. Mit dem dünnflüssigen Paraffin war die Viskosität der Gele sehr hoch, wohingegen die Viskosität mit Isopropylmyristat am niedrigsten war. Die Viskosität der Gele mit Sonnenblumen- und Rizinusöl hingegen lag dazwischen. Die Gelstärke nahm wie bei den TE-Oleogelen mit zunehmender Aerosil-Konzentration zu.

Zudem wurde der Einfluss der Viskosität der Lipidphase auf die Gelbildung untersucht. Dabei zeigte sich, dass eine niedrige Viskosität der Lipidphase zu Gelen mit höherer Gelstärke führt. Dies bestätigte sich auch im Vergleich von dünnflüssigem und dickflüssigem Paraffin. Die Gelstärke von Oleogelen mit dem dünnflüssigen Paraffin war etwa doppelt so hoch und Partikelgrößenmessungen zeigten, dass die TE-Partikel in der Lage sind im dünnflüssigen Paraffin miteinander zu agglomerieren, wohingegen dies innerhalb von zwei Wochen Lagerzeit im dickflüssigen Paraffin nicht im selben Maße möglich war.

4.1.4.2.2 Diskussion

Grysko (2011) konnte in ihrer Arbeit zeigen, dass eine mittlere Polarität und hohe Löslichkeit des TE im Öl gut für die Gelbildung sind. Jedoch konnten beide Parameter nicht getrennt voneinander betrachtet werden. Um dies zu ermöglichen, wurden TE-Oleogele mit SiO₂-Oleogelen verglichen, die nach einem ähnlichen Mechanismus Gele bilden. Jedoch kann in den Aerosil-Oleogelen der Einfluss der Löslichkeit des Gelbildners außer Acht gelassen werden, da

das Aerosil in allen Ölen unlöslich ist. Nur die Polarität und die damit verbundenen Wechselwirkungen des Lipids mit dem Aerosil spielen während der Gelierung eine Rolle. Dabei wurde erwartet, dass sich im Vergleich zum Aerosil die Löslichkeit des TE als wichtiger Parameter für eine gute Gelbildung herausstellt.

Wie von Grysko beschrieben, bildete der TE mit mittelpolaren Ölen (Isopropylmyristat, Sonnenblumenöl, Jojobaöl und Rapsöl) Gele mit einer hohen Gelstärke. Dabei waren Gele mit Isopropylmyristat besonders fest. Dagegen war die Gelstärke z.B. mit dünnflüssigem Paraffin sehr gering. HPLC-Untersuchungen belegen, dass dieses Verhalten durch die Löslichkeit des Betulins in den Ölen erklärt werden kann (Abbildung 4-27).

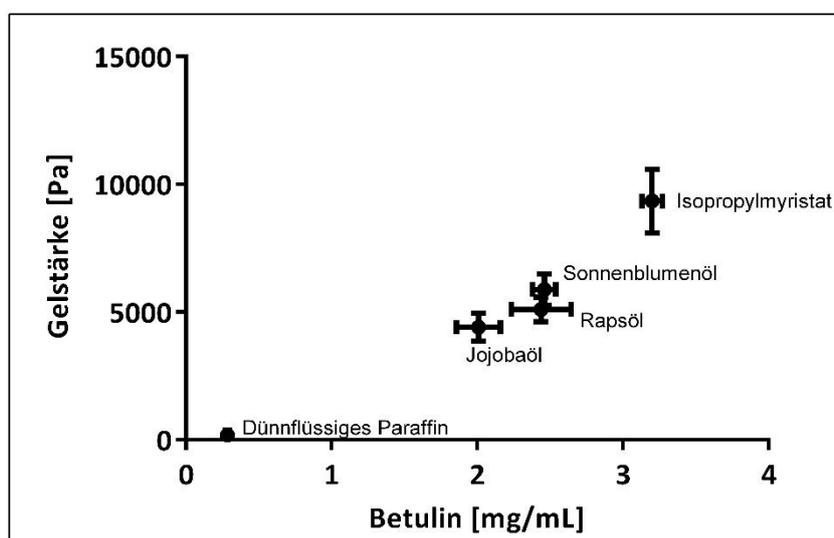


Abbildung 4-27 Korrelation zwischen der Löslichkeit des Betulins in Ölen und der Gelstärke der Oleogele mit diesen Ölen (8 % TE), (n=3)

Je höher die Löslichkeit des Betulins ist, desto höher wird die Gelstärke. Dagegen war die Löslichkeit des Lupeols in allen Ölen vergleichbar gering. Der gelöste Anteil an Lupeol, welches nach dem Betulin den größten Teil des Extrakts ausmacht, beeinflusst die Gelbildung praktisch nicht. Dieses Verhalten kann durch die Struktur der beiden Triterpene erklärt werden (Abbildung 2-1). Betulin, welches ein bifunktionelles Triterpen mit zwei Hydroxygruppen ist, kann besonders gut als Linker zwischen den Partikeln fungieren (Abbildung 4-28).

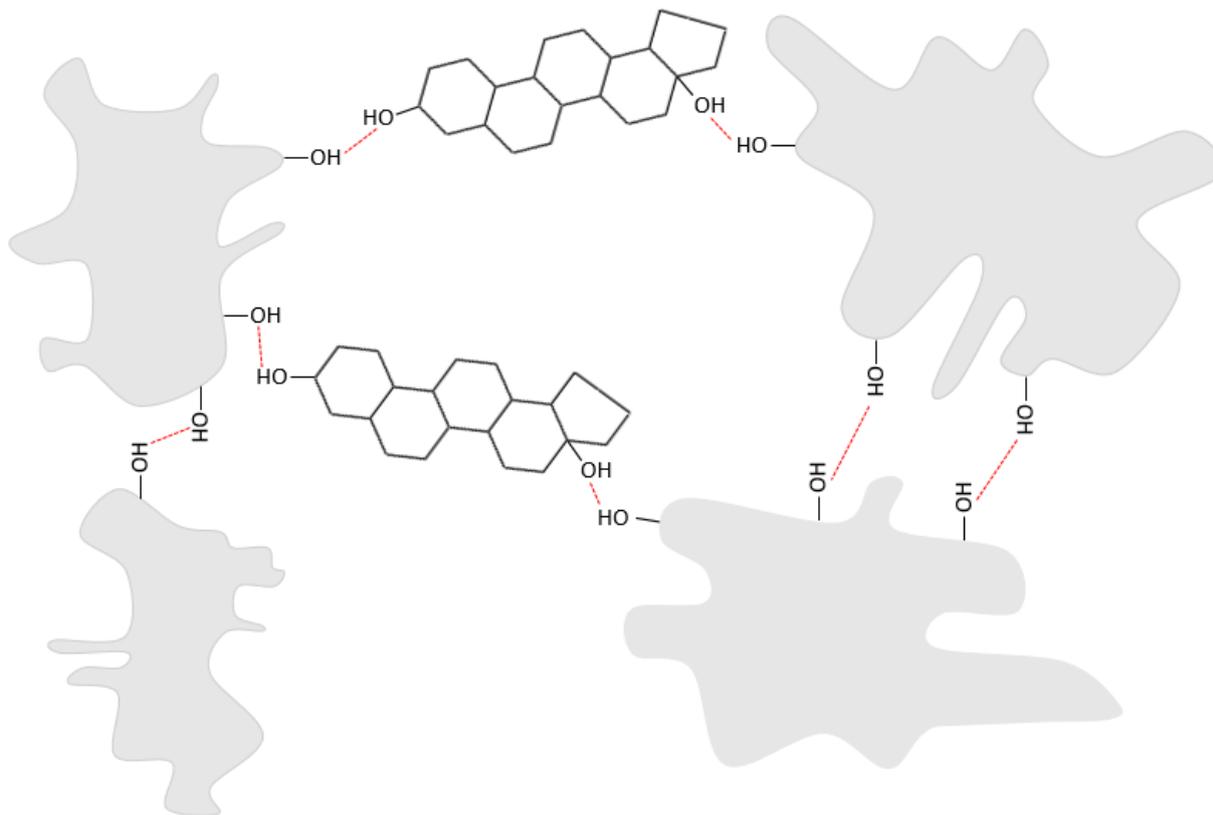


Abbildung 4-28 Schematische Darstellung der Vernetzung der TE-Partikel mit gelöstem Betulin (nicht maßstabsgerecht)

Dagegen kann das Lupeol, das nur eine Hydroxygruppe aufweist, deutlich schwerer Partikel verbinden. Der gelöste Anteil an Triterpenen fungiert wie von Grysko postuliert als Linker zwischen den Extraktpartikeln und hilft dabei ein Netzwerk aufzubauen. Daher ist der gelöste Betulinanteil ausschlaggebend und führt bei Isopropylmyristat zu einer sehr hohen Gelstärke. Im Einklang dazu konnten Pernetti et al. bei der Gelbildung mit Fettsäuren deutlich machen, dass durch bifunktionelle Säuren im Vergleich zu monofunktionellen Säuren bei gleicher Kettenlänge die Gelbildung verbessert werden kann, da diese effektiver ein Netzwerk aufbauen können [110]. Genauso nimmt die Gelstärke von 12-Hydroxystearinsäure ab, sobald die Hydroxygruppe durch eine Methylgruppe ersetzt wird. Da dann nur noch eine funktionelle Gruppe für die Vernetzung zur Verfügung steht, sinkt die Gelstärke [83]. Der große Einfluss der gelösten Triterpene konnte weiterhin durch den Vergleich mit den SiO_2 -Oleogelen bestätigt werden, welches im Gegensatz zum TE mit Paraffin sehr starke Gele und mit Isopropylmyristat sehr schwache Gele bildete. Dieser Unterschied kann durch den wegfallenden Faktor der Löslichkeit des Gelbildners erklärt werden. In Isopropylmyristat ist der TE von den untersuchten Ölphasen am besten löslich, während er im Paraffin die geringste

Löslichkeit hat. Fällt dieser Faktor wie beim Aerosil weg, sind die direkten Wechselwirkungen des Öls mit dem Gelbildner entscheidend. Eine Erklärung für die hohe Viskosität des Aerosils mit Paraffin könnte sein, dass im Öl nur gesättigte Kohlenwasserstoffe ohne funktionelle Gruppen vorliegen, die in der Lage wären mit den Silanolgruppen zu wechselwirken. Dadurch können die Aerosil-Partikel ausschließlich miteinander wechselwirken, wodurch mehr Silanolgruppen für die Bildung eines Gerüsts zur Verfügung stehen. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch Kölling bei der Untersuchung der Gelbildung von Aerosil mit verschiedenen Ölphasen [74]. Im Gegensatz dazu hat Rizinusöl mit der Ricinolsäure eine Hydroxygruppe in der Seitenkette. Diese kann zusätzlich mit den Aerosil-Partikeln wechselwirken und so Silanolgruppen zum Aufbau des Gerüsts entziehen, weshalb die Gelstärke gering ist. Ähnliches wird bei der Untersuchung des Einflusses der Polarität der Ölphase auf die Viskosität von Oleogelen aus Proteinaggregaten im Vergleich mit Silikagelen beschrieben [111]. Genauso konnte in einer Reihe von Untersuchungen mit dem Gelbildner Trehalose 6,6'-dibutyrat in unterschiedlichen Lösemitteln gezeigt werden, dass starke Wechselwirkungen zwischen dem Lösemittel und Gelbildner negativ für die Gelbildung sind [112]. Gute Gele konnten mit Lösemitteln hergestellt werden, die begrenzte Interaktionsmöglichkeiten mit dem Gelbildner hatten. Sonnenblumenöl und Isopropylmyristat bilden sehr schwache Gele. Mit diesen mittelpolaren Ölen kann Aerosil anscheinend kein großes Netzwerk aufbauen, da vermutlich Wechselwirkungen mit diesen semipolaren Triglyceriden auftreten und so weniger Aerosil-Partikel für die Gelbildung zur Verfügung stehen [74]. So ist auch Barthel bei der Untersuchung der Aggregation von hydrophober und hydrophiler Kieselsäure zu denselben Ergebnissen gekommen und bestätigte, dass die Gelbildung negativ beeinflusst wird, sobald vermehrt Wechselwirkungen zwischen den Partikeln und dem Dispersionsmittel auftreten [113].

Im Vergleich zum Aerosil lässt sich für den TE schlussfolgern, dass die gelösten Linker-Moleküle sehr wichtig für eine hohe Gelstärke sind. Dies konnte in einem weiteren Versuch bestätigt werden, in dem drei Oleogele mit unterschiedlichem Grad der Vorsättigung der Lipidphase mit TE hergestellt wurden und Gele, bei denen die lipophile Phase vorab gesättigt war, eine deutlich höhere Gelstärke im Vergleich zu einem Oleogel mit unbehandeltem Öl aufwiesen. Der Unterschied lag nur in den zur Verfügung stehenden gelösten Anteil, der die Gelbildung positiv beeinflusst. Die gelösten TE-Moleküle sind also in der Lage, das Gerüst durch die TE-Partikel besonders effektiv zu stabilisieren. Da die Löslichkeit des TE in

Sonnenblumenöl generell relativ gering ist und die Sättigungslöslichkeit nur langsam erreicht wird, ist die Gelstärke der Gele ohne vorgesättigtem TE zunächst deutlich niedriger. Hier wird die Gelstärke mit der Zeit größer, da unter anderem auch der gelöste Anteil an TE mit der Zeit zunimmt. Das Vorabsättigen der Ölphase mit dem TE ist dabei eine effiziente Methode, um die Gelbildung zu beschleunigen.

Außerdem wird deutlich, dass eine niedrige Viskosität der Außenphase günstig für die Gelbildung ist, da sich die Partikel einfacher annähern und die Ölphase stärker strukturieren können. Bei sehr viskosen Dispersionsmedien wird die Entwicklung eines Partikelnetzwerks dagegen stark behindert. Dies hat sich sowohl im Vergleich von unterschiedlichen Lipidphasen und zwischen dünnflüssigem/dickflüssigem Paraffin gezeigt, welche dieselbe Löslichkeit von TE haben und sich nur in ihrer Viskosität unterscheiden. In weniger viskosem Medium konnte eine deutliche Zunahme der Partikelgröße beobachtet werden. Dementsprechend kann die Viskosität der äußeren Phase die Kinetik der Gelbildung beeinflussen. Gleiches stellten Calligaris et al. bei der Untersuchung der Oleogelbildung des γ -Oryzanols und β -Sitosterols mit Ölen unterschiedlicher Polarität und Viskosität fest. Eine hohe Viskosität der Ölphase führte zu schwächeren Gelen, weil die Aggregation des Gelbildners erschwert wurde. Genauso nahm dort die Gelstärke während der Lagerung zu, indem der Gelbildner über der Lagerzeit aggregierte [114].

4.1.4.3 Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur

4.1.4.3.1 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde der Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur auf die Gelbildung untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit einer hohen Herstellungs- und Lagertemperatur die Gelentwicklung primär positiv beeinflusst wird. Hohe Lagertemperaturen führten zu einer höheren Gelstärke. Diese nahm mit steigender Lagertemperatur zu. Entsprechend hatte die Lagerung bei 4 °C einen negativen Effekt auf die Gelbildung und führte zu sehr schwachen Gelen. Der positive Einfluss der hohen Lagertemperaturen konnte auch durch Messungen der Partikelgröße der Gele während der Lagerung bestätigt werden. Wurden Gele bei höheren Temperaturen (60 °C) gelagert, agglomerierten die Partikel deutlich schneller und bildeten ein größeres Netzwerk aus,

wodurch eine hohe Gelstärke resultierte. Bei niedrigen Temperaturen wie etwa 4 °C stieg die Gelstärke dagegen kaum und auch die gemessene Partikelgröße im Gel änderte sich nicht.

Zudem ist für eine gute Gelbildung wichtig, dass die Herstellungstemperatur höher als der Lagertemperatur ist. Denn wurden Gele bei einer niedrigeren Temperatur als der Herstellungstemperatur gelagert, wurde die Gelstärke negativ beeinflusst. Wurde dagegen das Gel mindestens bei der Temperatur gelagert, bei der es hergestellt wurde, so war die Gelstärke deutlich höher.

4.1.4.3.2 Diskussion

Der Einfluss der Herstellungs- und Lagertemperatur auf die Gelbildung wurde charakterisiert, weil Eigenschaften des Extrakts wie etwa die Löslichkeit des TE im Öl oder die Viskosität des Öls sich durch die Temperatur beeinflussen lassen. Genau diese haben aber, wie im vorherigen Kapitel deutlich wird, einen großen Einfluss auf die Gelbildung. Dabei wurde erwartet, dass die Gelbildung durch höhere Temperaturen verbessert wird, da die Änderungen der Löslichkeit und Viskosität positiv für die Gelbildung sind.

Zum einen steigt die Löslichkeit des TE und zum anderen wird die Viskosität des Sonnenblumenöls bei höheren Temperaturen erniedrigt [115]. Steigt die Löslichkeit, können mehr Triterpene als Linker zwischen den Extraktpartikeln wirken und das Gerüst besser stabilisieren. Die Gelstärke nimmt dementsprechend zu. Genauso können sich die Extraktpartikel bei einer niedrigen Viskosität der äußeren Phase deutlich einfacher annähern und agglomerieren, wodurch die Bildung eines Netzwerks erleichtert wird. Ein weiterer Faktor, der positiv von der Temperatur beeinflusst wird, ist die Brownsche Molekularbewegung unter der die zufällige Bewegung der Moleküle verstanden wird, welche durch benachbarte Moleküle ausgelöst wird. Diese nimmt nämlich mit steigender Temperatur und sinkender Viskosität zu, was z.B. mit Polystyrolmikropartikel gezeigt werden konnte [116]. Somit vergrößert sich auch die Brownsche Molekularbewegung der TE-Partikel mit steigender Lagertemperatur im Gel, wodurch sie sich rascher annähern und agglomerieren können. Das Verhalten der TE-Oleogele bei verschiedenen Lagertemperaturen ist im Vergleich zu anderen Oleogelen unterschiedlich. Denn aus der Literatur wird deutlich, dass hohe Lagertemperaturen normalerweise mit einer niedrigeren Viskosität eines Gels einhergehen, da das Gerüst des Gelbildners durch die zugeführte thermische Energie instabiler wird [95,

117]. Beim TE hingegen wird das Gerüst durch die erhöhte Löslichkeit und größerer Beweglichkeit der TE-Partikel bei niedrigerer Viskosität des Öls verstärkt. Erst bei sehr hohen Temperaturen ab ca. 70 °C wird auch das TE-Gerüst instabiler, was mit einer sinkenden Viskosität einhergeht, wie Laszczyk in ihrer Arbeit verdeutlichen konnte [17].

Dass die Gelbildung negativ beeinflusst wird, wenn die Lagertemperatur niedriger als der Herstellungstemperatur ist, kann auch durch die Löslichkeit des TE erklärt werden. Werden bei der Herstellung hohe Temperaturen verwendet, löst sich in dem Moment mehr TE. Jedoch kristallisiert ein Anteil des gelösten TE wieder aus, wenn das Gel bei kälteren Temperaturen als der Herstellungstemperatur gelagert wird, da die Löslichkeit wieder abnimmt. Dieser auskristallisierte Anteil stört wiederum die Bildung eines Netzwerks im Gel, weshalb die Gelstärke abnimmt. Genauso ist es möglich, dass die spezifische Oberfläche der rekristallisierten Partikel abnimmt, da der Extrakt während der Lagerung langsam auskristallisieren kann. Dadurch können die Anzahl der Wechselwirkungen mit benachbarten Partikeln und die Gelstärke abnehmen. Grysko reduzierte so z.B. durch Umkristallisation die spezifische Oberfläche des TE und erniedrigte so die Fähigkeit zur Gelbildung [13]. Wird dagegen das Gel mindestens bei der Temperatur gelagert, bei der es hergestellt wurde, kristallisiert kein Extrakt während der Lagerung aus, weshalb auch die Gelstärke nicht abnimmt.

Zusammenfassend bestätigt sich, dass hohe Lagertemperaturen die Gelstärke erhöhen. Als Ursache dafür können die erhöhte Löslichkeit des TE und erniedrigte Viskosität des Öls gesehen werden. Dagegen hat die Herstellungstemperatur keinen großen Einfluss auf die Gelbildung. Die Lagertemperatur sollte zur Vermeidung von Rekristallisationseffekten oberhalb der Herstellungstemperatur liegen.

4.2 Beeinflussung der Gelbildung durch Zusatzstoffe

Das Oleogel mit TE wird durch die Bildung eines dreidimensionalen Netzwerks geformt, in welchem das Öl immobilisiert wird. Dieses Gerüst wird durch die Interaktionen der funktionellen Gruppen der Triterpene gebildet, wobei die Interaktion mit Wasserstoffbrücken eine tragende Rolle einnimmt. Außerdem nehmen komplexe fest-flüssig Interaktionen sowie die Wechselwirkungen der gelösten Triterpene mit den Partikeln eine bedeutende Funktion ein. Wie im vorherigen Kapitel zu sehen war, ist die Vernetzung der TE-Partikel durch die gelösten Triterpene besonders wichtig, welche die Gelstärke erhöhen. Darauf aufbauend sollte nun untersucht werden, ob durch andere Linker-Moleküle die Stabilisierung des Netzwerks möglich ist. Grysko (2011) konnte so z.B. die Gelstärke der TE-Oleogele durch den Zusatz von Ethanol positiv beeinflussen, was auf eine bessere Vernetzung der TE-Partikel zurückgeführt wurde [13]. Jedoch ist noch nicht vollständig geklärt, welcher Mechanismus dem zugrunde liegt. Darüber hinaus kann die Gelbildung des TE durch Zusatzstoffe in vielerlei Hinsicht optimiert werden. So sind z.B. für die Gelbildung relativ hohe Mengen an Extrakt nötig und das Bilden eines dreidimensionalen Netzwerks durch die Partikel braucht viel Zeit, da das Ordnen der Partikel ein langsamer Prozess ist. Dieser Vorgang ist selbst nach mehreren Monaten nicht komplett abgeschlossen. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Konzentration des Wirkstoffs und des Gelbildners nicht unabhängig voneinander verändert werden können.

Durch die Zugabe von Zusatzstoffen sollte nun versucht werden, den Mechanismus der Gelierung besser zu verstehen. Außerdem sollte die Mindestextraktkonzentration, die nötig ist, um ein Gel zu formen, gesenkt werden. So ist es auch dann möglich, die Konzentration des Extrakts unabhängig von seiner Funktion als Wirkstoff oder Gelbildner zu ändern. Da die Gelbildung durch die Zugabe von Additiven induziert wird, sollte auch die Geschwindigkeit der Gelierung zunehmen.

4.2.1 Einfluss von Zusatzstoffen auf die Gelstärke

Die Quervernetzung der Extraktpartikel sollte durch den Zusatz von Additiven, die in der Lage sind Wasserstoffbrücken einzugehen, beeinflusst werden. Daher wurde im ersten Schritt eine

Reihe von verschiedenen Zusatzstoffen dem Gel hinzugegeben und die Gelstärke gemessen. Dabei wurden mono- und bifunktionelle Stoffe verwendet, die sowohl als Wasserstoffdonor- und akzeptor fungieren können. Diese wurden ausgewählt, weil auch im Extrakt Triterpene vorkommen, die sowohl mono- als auch bifunktionell sind. Darüber hinaus wurden neben den Additiven mit Hydroxygruppen auch Zusatzstoffe mit Carboxygruppen dazugegeben, weil beide Arten von funktionellen Gruppen im Extrakt vertreten sind, wie es z.B. bei der Betulinsäure der Fall ist. Auch haben sich bifunktionelle Säuren in anderen Untersuchungen als gute Gelbildner erwiesen [110]. Zudem wurden Additive bestimmter homologer Reihen hinzugegeben, um so systematische Informationen über die Abhängigkeit von der Kettenlänge der Additive zu erhalten. Abbildung 4-29 zeigt den Effekt der Zusätze in einer Konzentration von 2 % auf die Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl).

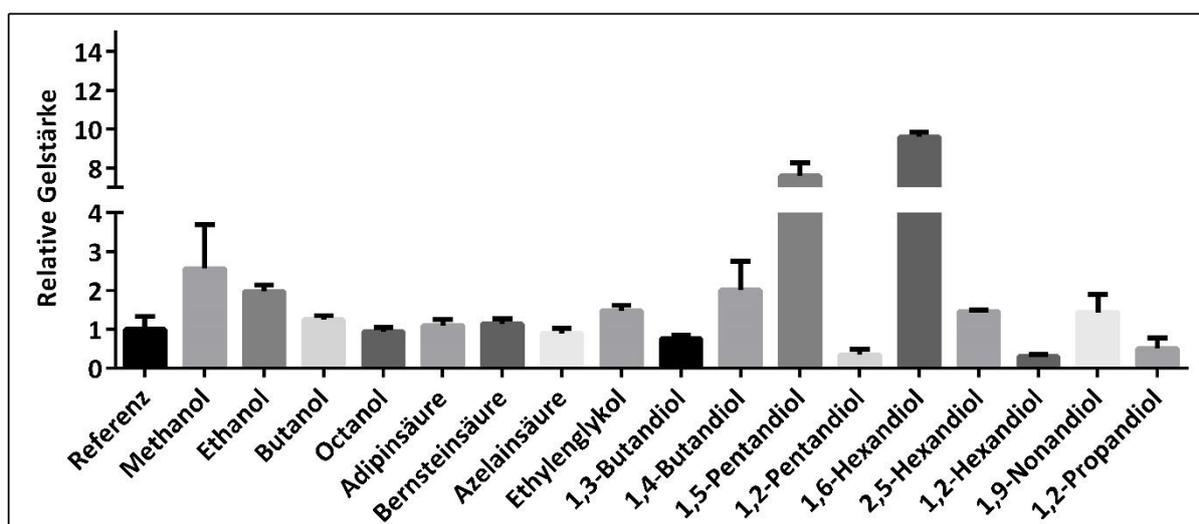


Abbildung 4-29 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit verschiedenen Zusätzen (2 %), (n=3)

Die meisten Zusatzstoffe mit alkoholischen Hydroxylgruppen sind in der Lage die Gelstärke zu erhöhen. In der homologen Reihe der Monoalkohole sinkt die Gelstärke mit abnehmender Kettenlänge. Dementsprechend hat das Gel mit Methanol die höchste Gelstärke und mit Octanol ist kein signifikanter Effekt mehr auf die Gelstärke zu sehen. Keine der Dicarboxylsäuren (Adipinsäure, Bernsteinsäure und Azelainsäure) ist in der Lage, die Gelstärke positiv zu beeinflussen. Daraus lässt sich schließen, dass Additive mit Carboxylgruppen nicht das Netzwerk der TE-Partikel weiter verstärken können. Dagegen erhöhen alle Diole mit terminalen Hydroxygruppen die Gelstärke. Dieser Effekt ist jedoch sehr stark von der

Kettenlänge der Dirole abhängig. 1,6-Hexandiol zeigt den stärksten Effekt und erhöht die Gelstärke im Vergleich zur Referenz um das 9-fache (Abbildung 4-30).

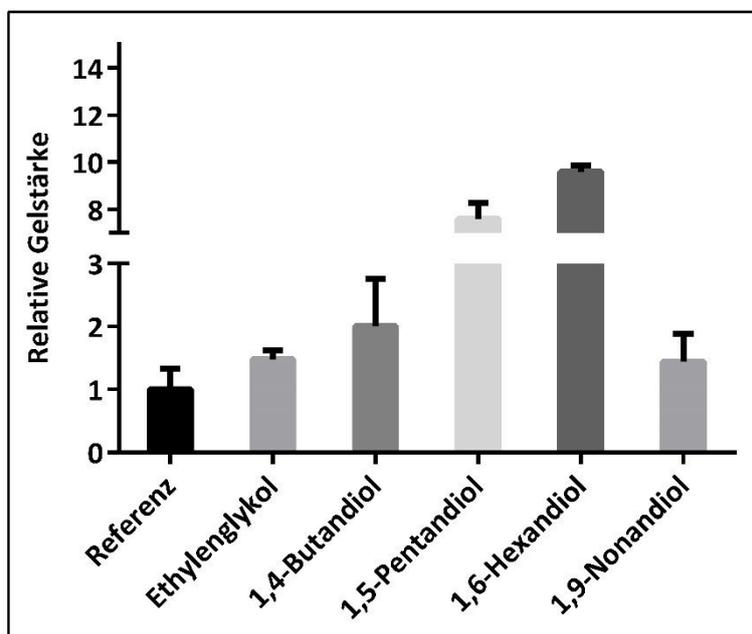


Abbildung 4-30 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen (2 %), (n=3)

1,6-Hexandiol kann sich offenbar in das Netzwerk der TE-Partikel am besten einbinden und dieses weiter stabilisieren. Bei Erhöhung oder Erniedrigung der Kettenlänge erhöht sich die Gelstärke im Vergleich zur Referenz nur in geringerem Maße.

Dirole mit vicinalen Hydroxygruppen wie z.B. 1,2-Hexandiol beeinflussen die Gelstärke negativ. Auch hier ist der Effekt stark von der Kettenlänge abhängig. Den stärksten Effekt zeigt das Diol mit einer C6-Kettenlänge, 1,2-Hexandiol (Abbildung 4-31).

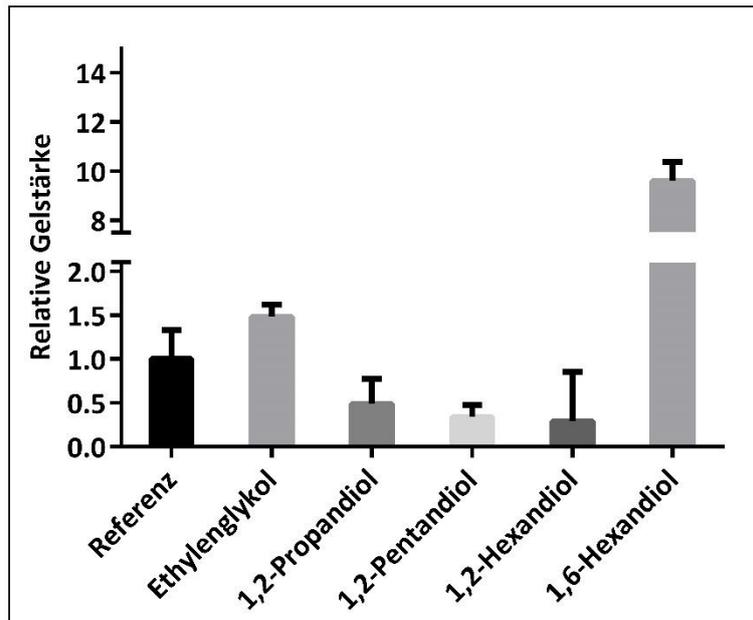


Abbildung 4-31 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit vicinalen Diolen und 1,6-Hexandiol (2 %), (n=3)

Im nächsten Schritt wurden IR-Spektren der Oleogele aufgenommen, um die Interaktion der Zusatzstoffe mit dem TE zu charakterisieren. Zum Vergleich sind in Abbildung 4-32 IR-Spektren einfacher Oleogele ohne Zusätze mit steigender TE-Konzentration dargestellt.

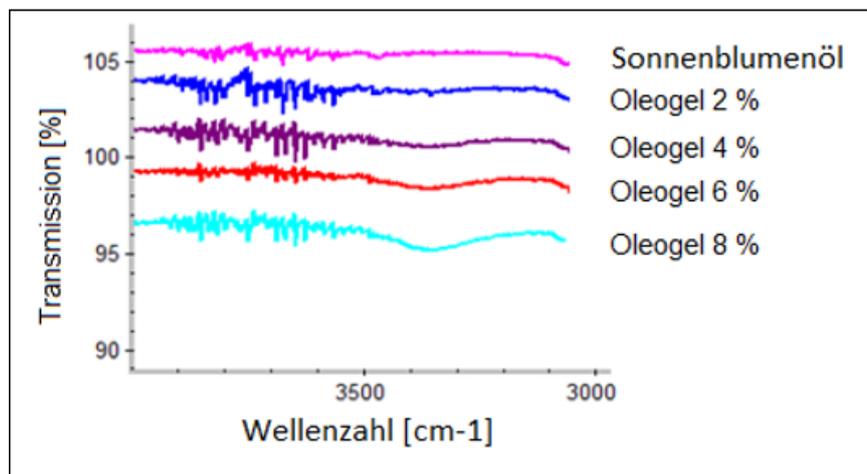


Abbildung 4-32 IR-Spektren von Oleogelen ohne Zusatzstoffe mit steigender TE-Konzentration in Sonnenblumenöl

Freie Hydroxylgruppen zeigen normalerweise eine Absorptionsbande bei 3700 cm^{-1} . Sobald die Hydroxylgruppe mit anderen funktionellen Gruppen über Wasserstoffbrücken interagiert, verschiebt sich die Absorptionsbande hin zu niedrigeren Wellenzahlen im Bereich von $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ [118]. In Abbildung 4-32 sieht man ab 4 % TE diese Bande, was auf die Bildung von

Wasserstoffbrücken hindeutet. Außerdem nimmt die Absorptionsbande mit zunehmender TE-Konzentration deutlich zu. Dies weist auf eine vermehrte Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen hin und geht mit einer steigenden Gelstärke einher.

In Abbildung 4-33 sind die IR-Spektren der Oleogele mit einem Zusatz von terminalen Diolen dargestellt, welche die Gelstärke erhöhen.

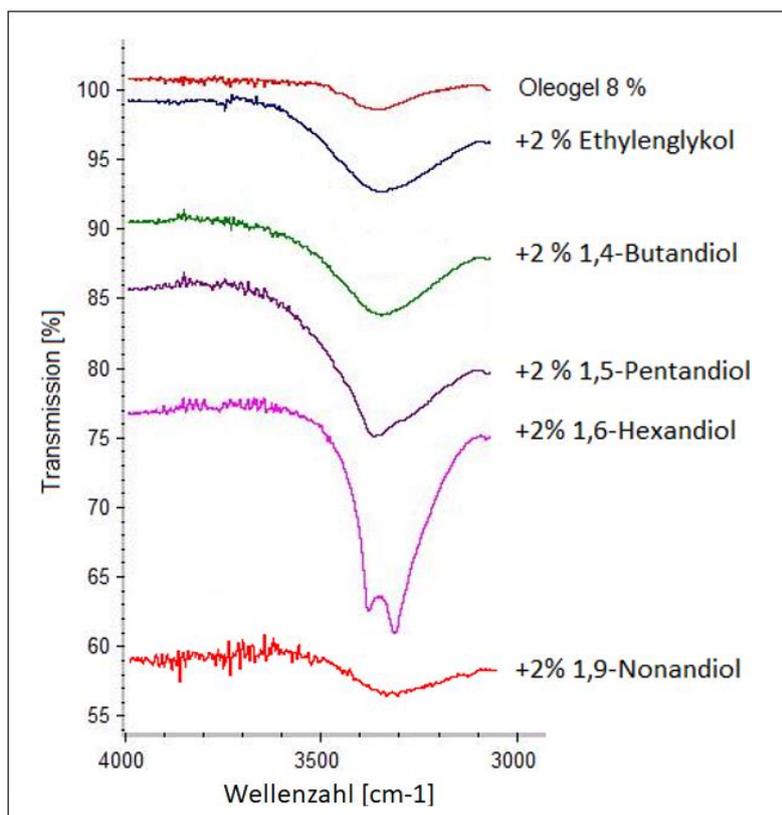


Abbildung 4-33 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen (2 %)

Wie erwartet zeigen die Oleogele mit den terminalen Diolen eine deutlich größere Absorptionsbande bei 3300 cm⁻¹. Das deutet darauf hin, dass die Zusatzstoffe intensiv mit den TE-Partikeln via Wasserstoffbrücken wechselwirken. Die Absorptionsbande wird in der Serie von Ethylenglykol zu 1,6-Hexandiol stetig größer, was auch mit einer steigenden Gelstärke korreliert. Die Interaktionen des 1,6-Hexandiols sind so stark, dass dies zu einem Teilen der Bande führt, was eventuell auf intensive Interaktionen benachbarter Moleküle deutet. Eine weitere Erhöhung der Kettenlänge wie bei 1,9-Nonandiol führt wiederum zu einer Bande, die deutlich kleiner wird im Vergleich zu 1,6-Hexandiol. Parallel dazu sinkt auch die Gelstärke, wenn 1,9-Nonandiol anstatt 1,6-Hexandiol verwendet wird. Dies verdeutlicht, dass sich der

Zusatzstoff bei einer Kettenlänge von 6 C-Atomen offenbar am besten in das Gerüst einlagern und mit den Partikeln des Extrakts wechselwirken kann.

Abbildung 4-34 zeigt IR-Spektren der Oleogele, bei denen Hexandiole oder Pentandiole mit terminaler oder vicinaler Anordnung der Hydroxygruppen zugesetzt wurden.

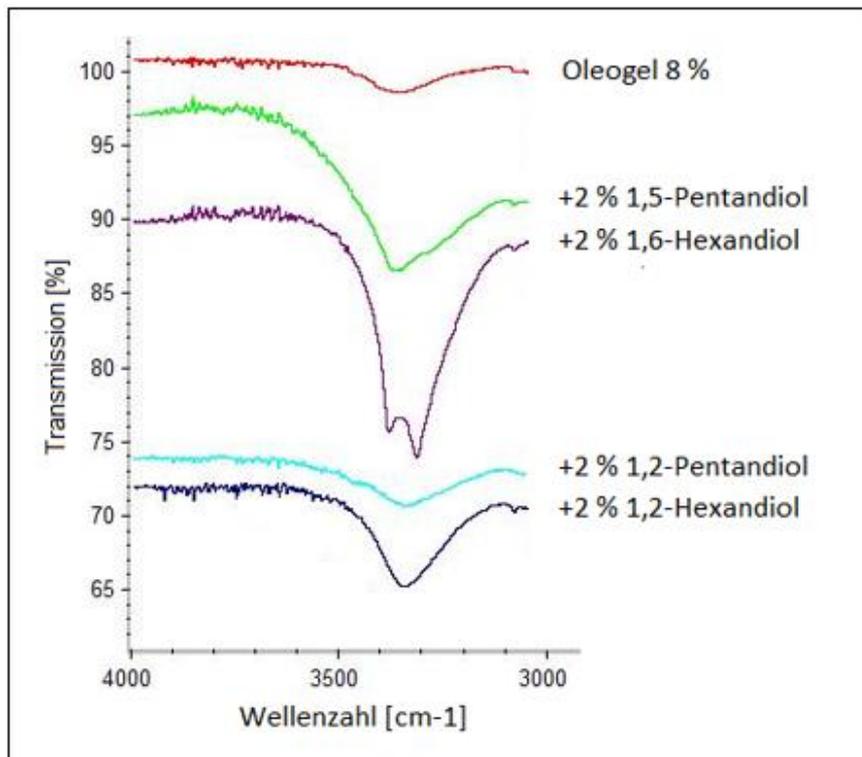


Abbildung 4-34 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit dem Zusatz von Hexandiol oder Pentandiol (2 %) mit terminaler/vicinaler Anordnung der OH-Gruppen

Unabhängig von der Kettenlänge des Diols ist die Absorptionsbande bei 3300 cm⁻¹ deutlich kleiner, wenn vicinale Diole anstatt terminale hinzugefügt werden. Das war auch zu erwarten, da die terminalen Diole im Gegensatz zu den vicinalen Diolen die Gelstärke stets erhöhen. Obwohl die Bande bei den vicinalen Diolen immer noch größer im Vergleich zu einem Oleogel ohne Zusatzstoff ist, erhöhen sie jedoch nicht die Gelstärke, sondern reduzieren diese. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die vicinalen Diole zwar intensiv mit den oberflächlichen OH-Gruppen der TE-Partikel wechselwirken können, jedoch nicht durch Verlinken der TE-Partikel untereinander das Netzwerk stabilisieren. Wie bei den terminalen Diolen die Gelstärke und die Absorptionsbande bei 3300 cm⁻¹ mit steigender Kettenlänge zunehmen, nehmen auch der gelschwächende Effekt und die Absorptionsbande mit steigender Kettenlänge bei den vicinalen Diolen zu.

4.2.2 Konzentrationsabhängigkeit der Zusatzstoffe

Da die OH-Gruppen auf der Partikeloberfläche, welche für die Interaktion mit anderen funktionellen Gruppen zur Verfügung stehen, im Gel limitiert sind, wurde untersucht, inwieweit der Effekt der Additive konzentrationsabhängig ist und es daher einen optimalen Konzentrationsbereich für die Zusätze gibt. Für diesen Zweck wurden Oleogele mit terminalen Diolen in einem Konzentrationsbereich von 0,25-2 % (ungefähr 5-50 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$) hergestellt und die Gelstärke bestimmt.

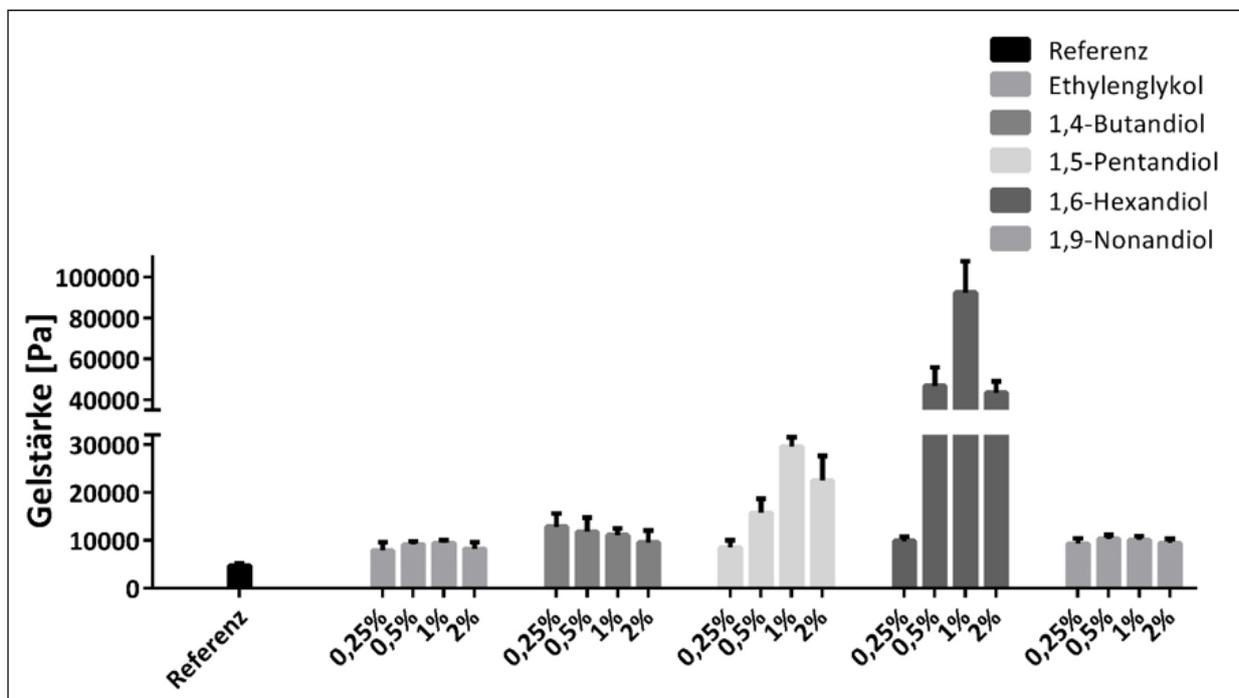


Abbildung 4-35 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen in aufsteigender Konzentration (0,25-2 %), (n=3)

In Abbildung 4-35 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen in aufsteigender Konzentration (0,25-2 %) ist zu erkennen, dass der gelverstärkende Effekt stark von der eingesetzten Konzentration der terminalen Diolen abhängig ist. Der stärkste Effekt bei allen Diolen ist in einem Konzentrationsbereich von 0,5-1 % zu sehen. Sobald diese optimale Konzentration überschritten wird, nimmt die Gelstärke wieder ab. Jedoch geht dies nicht, wie beispielhaft mit 1,6-Hexandiol in Abbildung 4-36 zu sehen, mit einer kleiner werdenden Absorptionsbande bei 3300 cm^{-1} einher. D.h., dass der Überschuss an Zusatzstoff

Wasserstoffbrücken mit anderen Diolen eingeht, anstatt mit den TE-Partikeln zu wechselwirken.

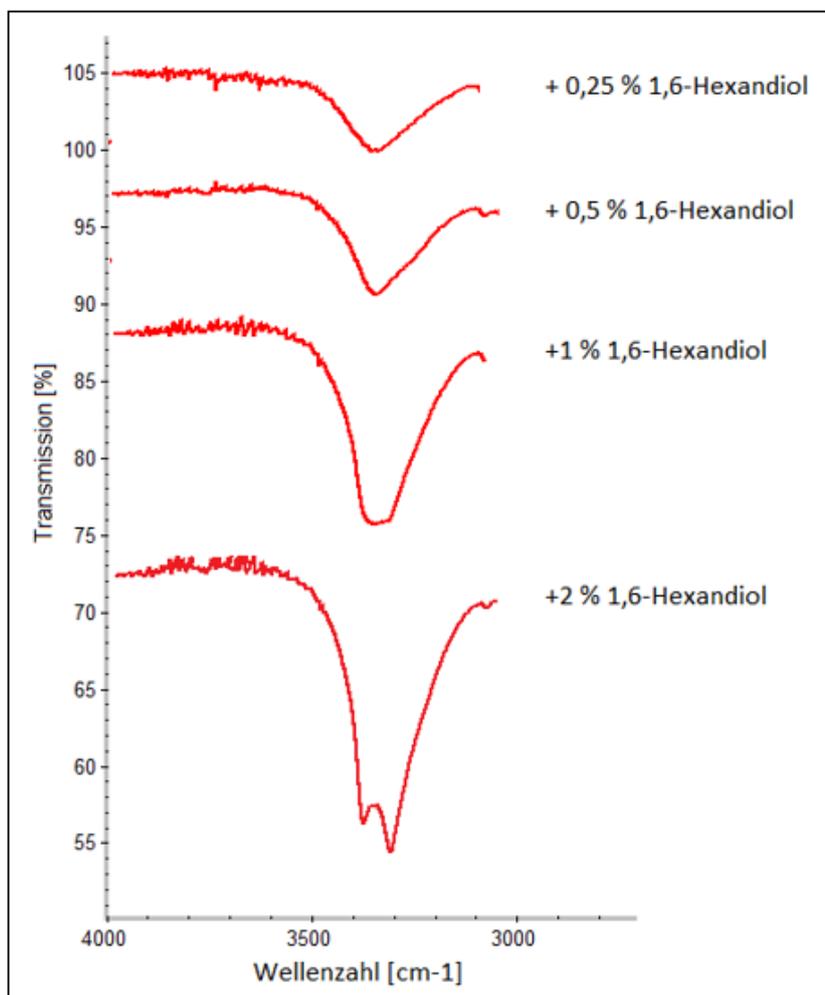


Abbildung 4-36 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit 1,6-Hexandiol in aufsteigender Konzentration (0,25-2 %)

4.2.3 Löslichkeit des Extraktes mit Zusatzstoffen

Die bisherigen Resultate deuten darauf hin, dass der Effekt auf die Gelbildung durch eine direkte Interaktion der verwendeten Additive und der TE-Partikel zustande kommt. Jedoch hat die Untersuchung der Löslichkeit des Extrakts in den verschiedenen Lipiden gezeigt, dass der gelöste Anteil an Triterpenen die Gelbildung maßgeblich beeinflusst. Je höher die Löslichkeit des TE im verwendeten Öl ist, desto höher ist auch die Gelstärke (4.1.2). Daher galt es auch zu klären, inwieweit die Zusatzstoffe die Löslichkeit des TE beeinflussen. Dabei wurde die Löslichkeit der Hauptkomponente Betulin bestimmt, die sich auch für die Gelbildung

hauptsächlich mitverantwortlich gezeigt hatte. Wie in Abbildung 4-37 zu sehen ist, erhöhen die Additive nicht die Löslichkeit des Betulins.

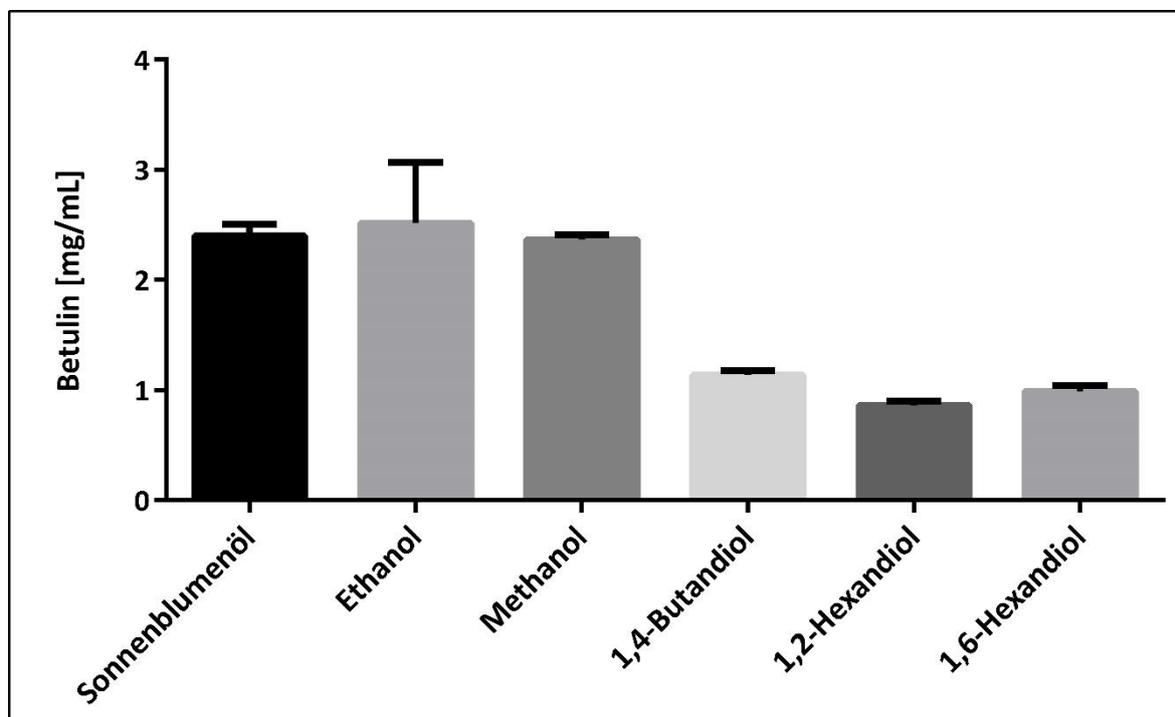


Abbildung 4-37 Löslichkeit von Betulin in Sonnenblumenöl mit Additiven (2 %), (n=3)

Die Löslichkeit des Betulins verändert sich nach der Zugabe von Methanol und Ethanol nicht. Dagegen senken 1,4-Butandiol, 1,2-Hexandiol und 1,6-Hexandiol die Löslichkeit im Sonnenblumenöl. Daher lässt sich schlussfolgern, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Löslichkeit des Extrakts in Gegenwart der Zusatzstoffe und der Gelstärke gibt. Dies ist auch nicht verwunderlich, da die Menge des gelösten Betulins (10 μmol) deutlich geringer als der eingesetzten Menge an Additiven ist (350 μmol). Da Wasserstoffbrücken nicht spezifisch bezüglich der chemischen Natur des Wasserstoffdonors und -akzeptors sind, dominieren die Zusatzstoffe in der Interaktion mit den TE-Partikeln.

4.2.4 Entwicklung der Partikelgröße und Gelstärke mit Zusatzstoffen

Wie in Kapitel 4.1.1.6 bereits beschrieben wurde, steigt die gemessene Partikelgröße im Gel nach der Herstellung. Während der Lagerung strukturieren die Partikel immer mehr die ölige Phase, indem sie ein Netzwerk aufbauen. Dabei agglomerieren auch die Teilchen und die

gemessene Partikelgröße nimmt zu. Parallel dazu nimmt während der Lagerung die Gelstärke stetig zu. Im nächsten Schritt sollte nun der Einfluss der Zusatzstoffe 1,6-Hexandiol und 1,2-Hexandiol auf die Veränderung der Partikelgröße des TE während der Lagerung des Oleogels untersucht werden. Diese beiden Additive haben jeweils den stärksten gelverstärkenden und -schwächenden Effekt und sollten daher einen ausgeprägten Einfluss auf den Aufbau des Netzwerks der TE-Partikel haben. Dazu wurden 8 % Oleogele mit und ohne Zusatzstoff (2 %) hergestellt und einen Monat bei 20 °C gelagert. In Abbildung 4-38 ist die Veränderung der gemessenen Partikelgröße eines Gels ohne Zusatzstoff dargestellt.

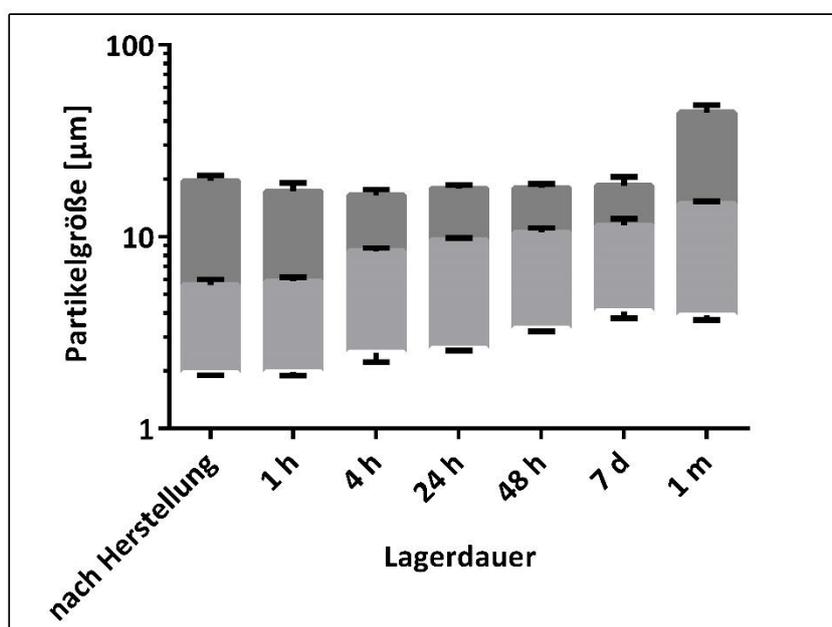


Abbildung 4-38 Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) ohne Zusatzstoff während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Wie erwartet werden die gemessenen Partikel (x_{10} - und x_{50} -Werte) während der Lagerung stetig größer. Dagegen verändert sich der x_{90} -Wert während der ersten sieben Tage nicht. Erst nach einem Monat steigt auch dieser Wert.

Im nächsten Schritt wurde nun 1,6-Hexandiol (2 %) zum Oleogel hinzugefügt und die Partikelgröße bestimmt. Mit dem Zusatz von 2 % 1,6-Hexandiol konnte nur bis zu 4 h nach der Herstellung die Partikelgröße bestimmt werden, da das Gel danach zu fest war, um weiter vermessen zu werden. In Abbildung 4-39 ist die Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 1,6-Hexandiol (2 %) dargestellt.

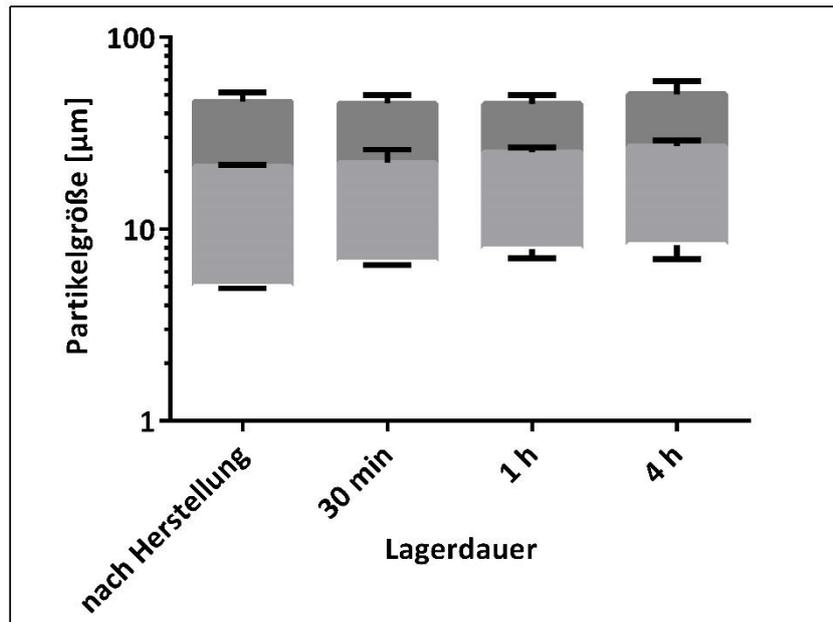


Abbildung 4-39 Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 1,6-Hexandiol (2 %) während der ersten 4 h nach Herstellung (n=3)

Im Vergleich zum Oleogel ohne Zusatzstoff sind die gemessenen Partikel schon direkt nach der Herstellung deutlich größer als die des Oleogels ohne Zusatzstoff nach einem Monat. Während der ersten vier Stunden nimmt die gemessene Partikelgröße (x_{10} - und x_{50} -Werte) stetig zu, während auch hier sich der x_{90} -Wert nur unwesentlich ändert.

In Abbildung 4-40 ist die Veränderung der gemessenen Partikelgröße eines Oleogels dargestellt, bei dem 1,2-Hexandiol (2 %) zugesetzt wurde.

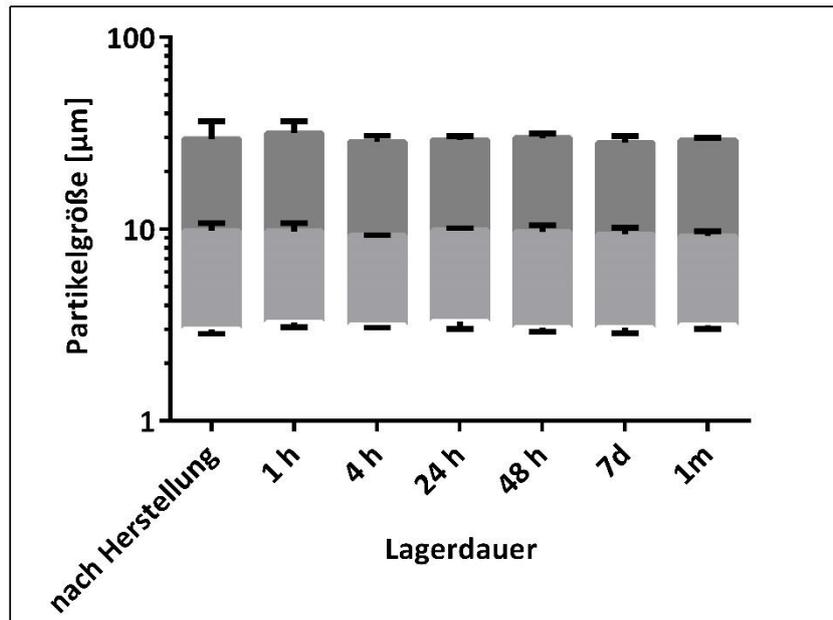


Abbildung 4-40 Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 1,2-Hexandiol (2 %) während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Im Vergleich zu dem einfachen Oleogel ohne Zusatzstoff und dem mit 1,6-Hexandiol fällt auf, dass sich die Partikelgrößenverteilung des Extrakts während des gesamten Lagerzeitraums nicht verändert.

Um die Verbindung zur Partikelgröße aufzeigen zu können, wurde darüber hinaus die Gelstärke der Oleogele, mit denen auch die Partikelgrößenmessungen durchgeführt wurden, über einen Zeitraum von einem Monat gemessen (Abbildung 4-41).

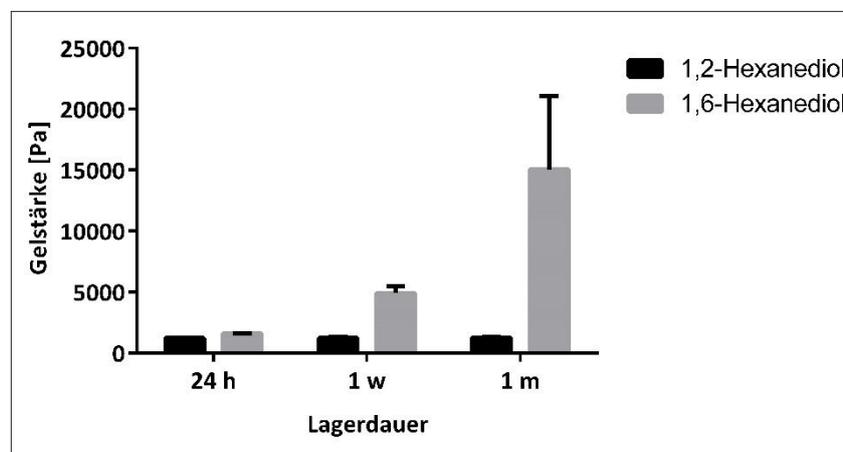


Abbildung 4-41 Entwicklung der Gelstärke (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 2 % 1,2- und 1,6-Hexandiol während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Dabei ist auch zu sehen, dass die Gelstärke mit den Partikelgrößenmessungen korreliert. Während die Gele mit 1,6-Hexandiol über der Lagerung deutlich viskoser werden, verändert sich nicht die Gelstärke mit 1,2-Hexandiol. Dies passt gut zu den Partikelgrößenmessungen, bei denen entweder mit steigender Gelstärke die gemessene Partikelgröße zunimmt oder bei gleichbleibender Gelstärke sich die gemessene Partikelgröße nicht ändert.

4.2.5 Vergleich mit Aerosil-Oleogelen

Im nächsten Schritt wurden den Aerosil-Oleogelen wie beim TE Zusatzstoffe beigemischt. Untersucht werden sollte, ob es ähnliche Effekte und Strukturabhängigkeiten der Zusatzstoffe gibt. In

Abbildung 4-42 ist der Einfluss der Additive auf die Gelstärke der Oleogele mit hochdisperssem Siliciumdioxid dargestellt.

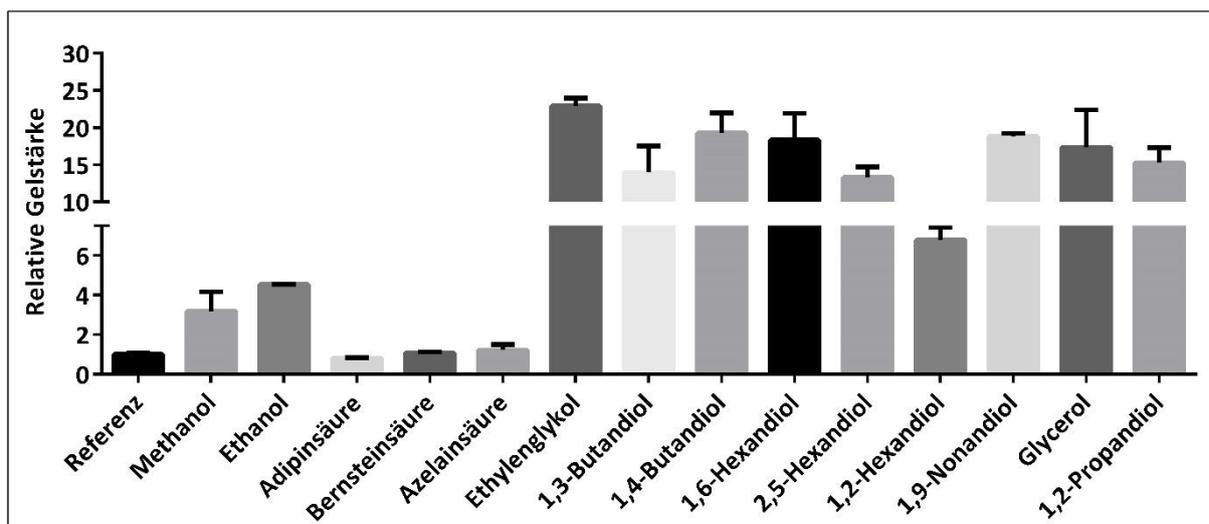


Abbildung 4-42 Gelstärke von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit unterschiedlichen Zusatzstoffen (2 %), (n=3)

Die meisten Stoffe sind in der Lage die Gelstärke positiv zu beeinflussen. Die beiden Monoalkohole erhöhen die Gelstärke, wobei der Effekt des Ethanols etwas größer ist als des Methanols. Beim TE hingegen nahm der Effekt der Monoalkohole mit zunehmender Kettenlänge ab. Die drei Dicarboxysäuren haben wie beim TE keinen Einfluss auf die Gelstärke. Carboxylgruppen sind also nicht in der Lage, effektiv mit den funktionellen Gruppen des TE oder Aerosils zu wechselwirken und die Gelstärke zu erhöhen. Alle Dialkohole erhöhen die Gelstärke. Dabei zeigen die terminalen Dirole sehr ähnliche Effekte und zeigen eine Erhöhung

der Gelstärke um das ca. 20-fache. Auch beim TE waren die terminalen Diole am effektivsten, jedoch konnte dort eine Abhängigkeit von der Kettenlänge der Diole beobachtet werden, was beim Aerosil nicht der Fall ist. Dies war auch so zu erwarten, da der Aufbau des Netzwerks der Aerosil- und TE-Partikel strukturell unterschiedlich ist. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Abhängigkeiten von den Strukturen der Additive. Wird die terminale Hydroxygruppe wie beim 1,4- und 1,3-Butandiol oder 1,6- und 1,2-Hexandiol verschoben, nimmt der Effekt auf die Gelstärke bei den Aerosil-Gelen ab. Dasselbe Verhalten kann beim Extrakt beobachtet werden. Die terminale Anordnung der OH-Gruppen scheint optimal zu sein, da so Partikel im Gerüst am besten verknüpft werden können. Beim TE nahm die Gelstärke mit den 1,2-Diolen gegenüber der Referenz sogar ab. Dies ist hier nicht der Fall. Darüber hinaus sind die Zusatzstoffe beim Aerosil in der Lage die Gelstärke um mehr als das 20-fache zu erhöhen, während beim TE eine Erhöhung um maximal das 9-fache erreicht wurde.

Zur Charakterisierung der Wasserstoffbrücken im Gel wurden IR-Spektren der Aerosil-Oleogele aufgenommen (Abbildung 4-43).

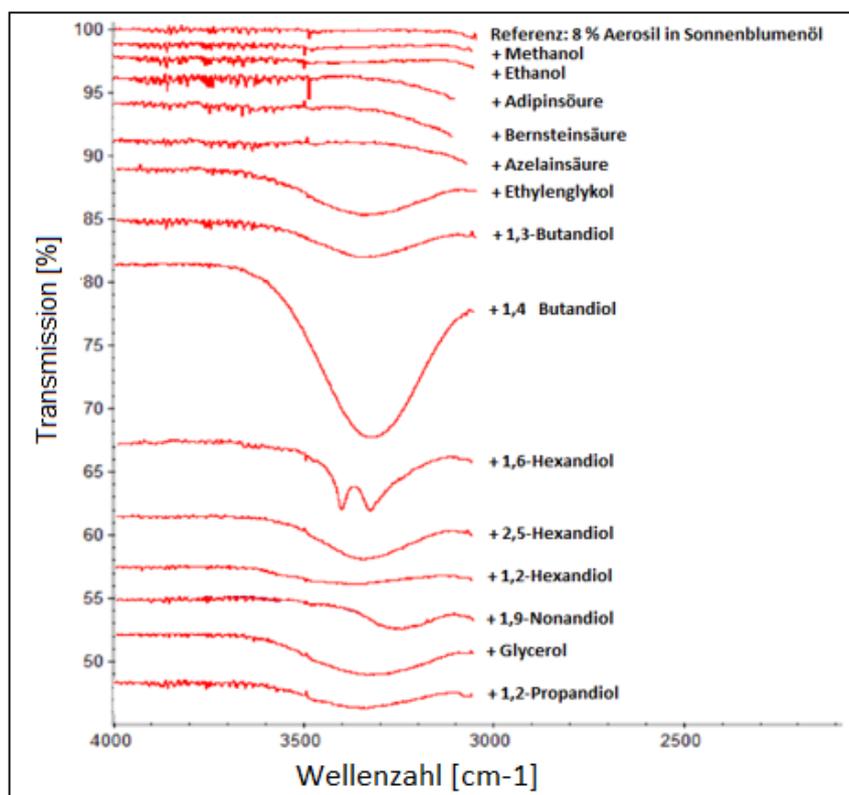


Abbildung 4-43 IR-Spektren von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit und ohne Zusatzstoff (2 %)

Bei Gelen mit geringerer Gelstärke ist keine Absorptionsbande im Wellenzahlbereich von 3400-3300 cm^{-1} zu erkennen, die für die Bildung von Wasserstoffbrücken sprechen würde. Dies ist beim Gel ohne Zusatzstoff, mit den Monoalkoholen und Disäuren der Fall. Dagegen ist bei allen Diolen und Glycerol eine Bande in diesem Bereich zu sehen. Dies war auch zu erwarten, da die Gelstärke mit diesen Additiven deutlich zunimmt. Dies kann auf das Vernetzen über Wasserstoffbrücken zurückgeführt werden. Teilweise korreliert die Stärke der Absorptionsbande auch mit der Entwicklung der Gelstärke. So z.B. bei 1,4- und 1,3-Butandiol oder bei 1,6-, 2,5- und 1,2-Hexandiol. Während die Gelstärke bei diesen Diolen mit der Verschiebung der OH-Gruppe abnimmt, werden auch die Banden in dieser Reihenfolge kleiner. Die Stärke der Bande nimmt schließlich auch mit der Verschiebung der OH-Gruppen weg von der terminalen Position ab. Jedoch gibt es nicht immer eine Korrelation zwischen der Stärke der Bande und der Gelstärke. So z.B. nicht bei Ethylenglykol oder 1,9-Nonandiol, was für weitere Effekte neben den Wasserstoffbrücken bei der Gelbildung mit den Additiven sprechen kann, die zu berücksichtigen sind.

Genau wie bei den TE-Oleogelen wurde untersucht, ob die Konzentration des Zusatzstoffs einen Einfluss auf die Gelstärke hat. Denn die OH-Gruppen, die für die Quervernetzung zur Verfügung stehen, sind limitiert und daher sollte es auch bei den Zusatzstoffen mit dem Aerosil eine optimale Konzentration geben. Untersucht wurden die Adipinsäure, 1,4-Butandiol und 1,6-Hexandiol. Die terminalen Diole wurden ausgewählt, weil diese den größten Effekt auf die Gelstärke haben und Adipinsäure, um zu untersuchen, ob Disäuren bei höheren oder niedrigeren Konzentrationen eventuell einen Effekt auf die Gelstärke haben (Abbildung 4-44).

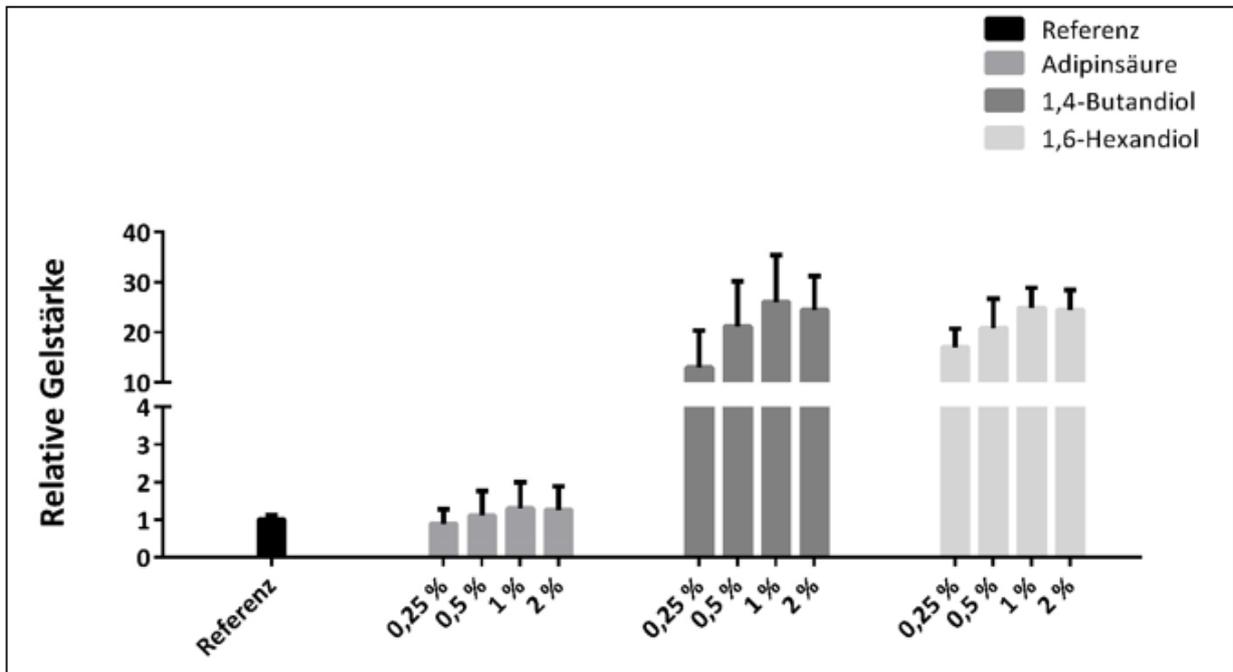


Abbildung 4-44 Relative Gelstärke von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit unterschiedlicher Konzentration an Additiven (0,25-2 %), (n=3)

Die Gelstärke entwickelt sich abhängig von der Konzentration der Additive. Die optimale Konzentration scheint bei 1 % zu liegen. Bis zu 1 % nimmt die Gelstärke der Gele zu. Bei weiterer Erhöhung nimmt sie entweder wie bei 1,4-Butandiol wieder ab oder stagniert trotz weiterer Zugabe an Zusatzstoff wie bei 1,6-Hexandiol. Dagegen sieht man bei der Adipinsäure, dass diese bei allen verwendeten Konzentrationen keinen Einfluss auf die Gelstärke hat. Somit bestätigt sich, dass Disäuren die Gelbildung nicht beeinflussen können. Ähnliche Effekte sind bei den TE-Oleogelen (4.2.2) zu sehen. Auch dort wurde eine optimale Konzentration von 0,5-1 % für die Zusatzstoffe ermittelt. Bei weiterer Erhöhung nahm die Gelstärke ab oder sie stagnierte.

Hierzu wurden auch IR-Spektren der Gele aufgenommen. In Abbildung 4-45 sind die Spektren mit steigender Konzentration an Adipinsäure, 1,4-Butandiol und 1,6-Hexandiol dargestellt.

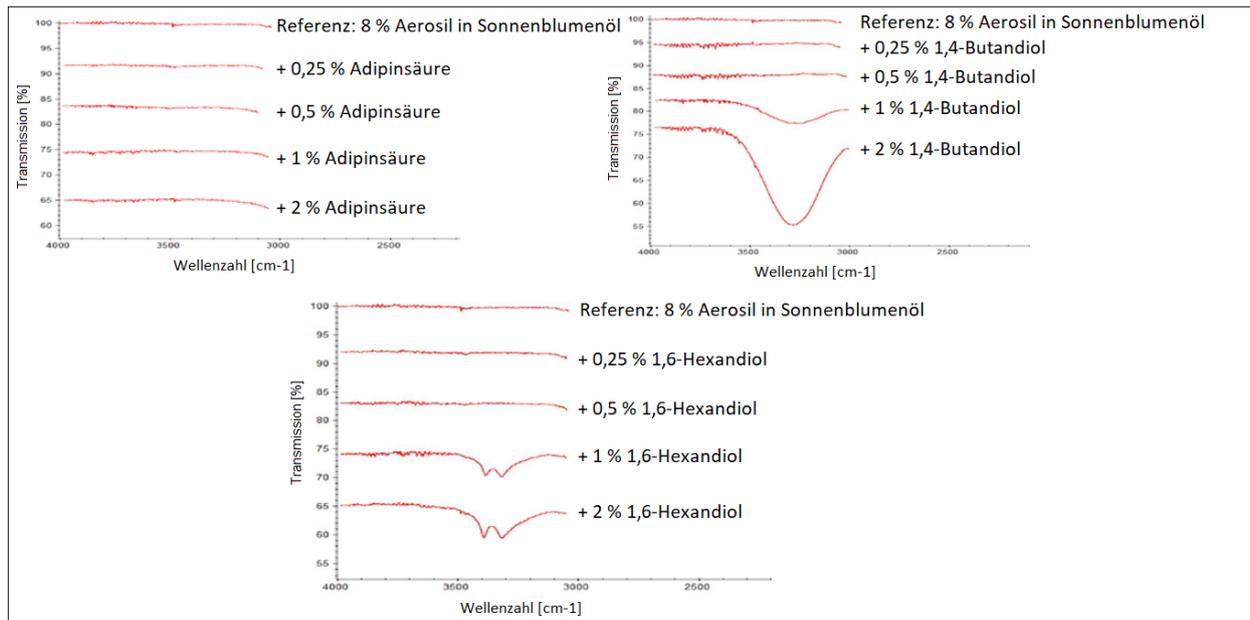


Abbildung 4-45 IR-Spektren von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit Adipinsäure, 1,4-Butandiol und 1,6-Hexandiol in einem Konzentrationsbereich von 0,25-2 %

Bei allen Gelen mit Adipinsäure ist keine Absorptionsbande im Wellenzahlenbereich von 3400-3300 cm^{-1} zu sehen. Es sind also keine ausgeprägten Wasserstoffbrücken im Gel vorhanden und deshalb entstehen auch sehr schwache Gele. Auch mit einer erhöhten Konzentration an Adipinsäure ändert sich nichts. Dagegen sieht man bei 1,4-Butandiol eine Bande in dem relevanten Wellenzahlenbereich. Die Bande erscheint ab einer Konzentration von 1 % Butandiol. Hier ist auch das Maximum der Gelstärke der Oleogele mit 1,4-Butandiol. Bei weiterer Erhöhung nimmt die Gelstärke wieder ab. Dies geht jedoch wie beim TE nicht mit einer kleiner werdenden Absorptionsbande einher. 1,6-Hexandiol zeigt ein sehr ähnliches Bild. Die Bande erscheint ab einer Konzentration von 1 %, was auch bei diesem Additiv die optimale Konzentration darstellt. Bei weiterer Zugabe von 1,6-Hexandiol wird die Bande etwas stärker. Die Gelstärke jedoch stagniert und wird nicht größer. Qualitativ sind die IR-Spektren der Aerosil-Oleogele mit Zusatzstoffen dem der TE-Oleogele somit vergleichbar.

4.2.6 Freisetzungsuntersuchungen

TE-Oleogele können für die Behandlung von Hautkrankheiten wie etwa Neurodermitis oder zur Behandlung von Wunden, die z.B. durch Verbrennungen entstanden sind, eingesetzt werden. Für eine effektive Wundheilung spielt die Freisetzung des Wirkstoffs Betulin aus dem

Vehikel eine wichtige Rolle. So hat z.B. die Art der Darreichungsform oder die Auswahl der lipophilen Phase einen Einfluss auf die Freisetzungsrates und somit auf die Wundheilung [39, 119, 120]. Dementsprechend sollte ein gelverstärkender Zusatzstoff wie 1,6-Hexandiol keinen negativen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung haben. Daher sollte nun aufgeklärt werden, ob die untersuchten Zusatzstoffe die Freisetzung des Betulins aus dem TE-Oleogel verändern. Freisetzungsversuche wurden mit der Enhancerzelle durchgeführt (3.2.12). Untersucht wurden hierzu ein Gel ohne Zusatzstoff mit einer Extraktkonzentration von 4 %, ein 4%iges Gel mit 1 % 1,6-Hexandiol und ein 4%iges Gel mit 1 % 1,2-Hexandiol. Die Extraktkonzentration wurde im Vergleich zu den Versuchen vorher erniedrigt, um über einen längeren Zeitraum Sinkbedingungen aufrechterhalten zu können. Um mit den vorherigen Versuchen vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurde das Verhältnis von TE zu Zusatzstoff gleich eingestellt, indem auch die Konzentration des Zusatzstoffs jeweils halbiert wurde.

In Abbildung 4-46 ist die kumulative Freisetzung von Betulin aus Oleogelen mit und ohne Zusatzstoff zu sehen.

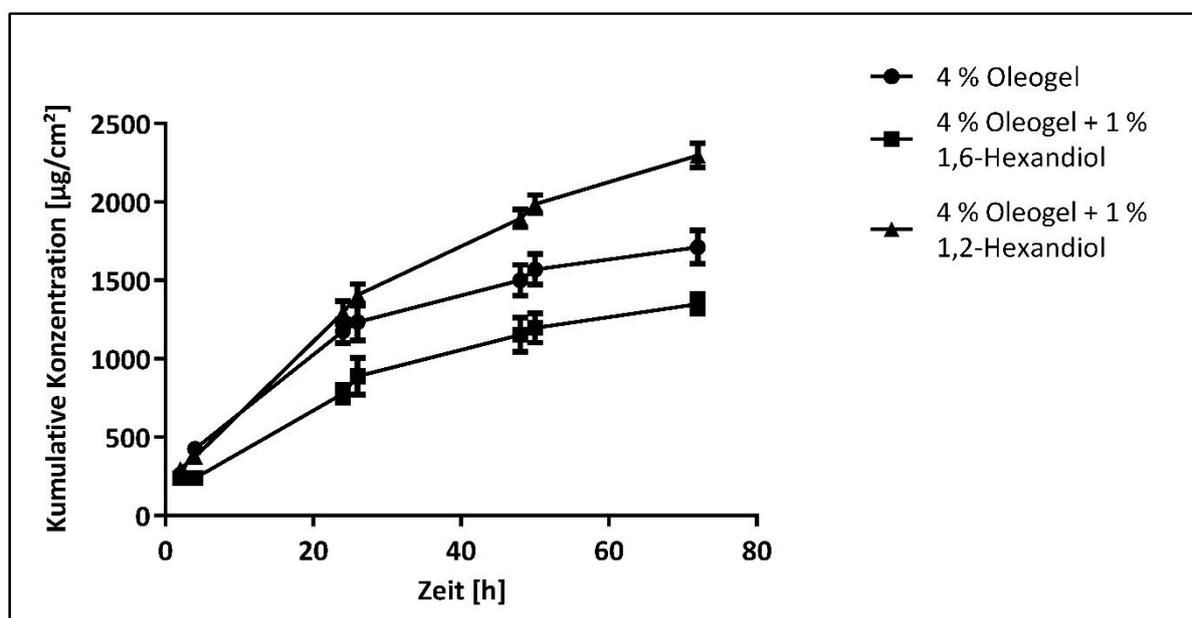


Abbildung 4-46 Kumulative Freisetzung von Betulin aus Oleogelen mit und ohne Zusatzstoff (n=3)

Sowohl 1,6-Hexandiol als auch 1,2-Hexandiol beeinflussen die kumulativ freigesetzte Menge an Betulin. Mit 1,6-Hexandiol erniedrigt sich die freigesetzte Menge an Betulin, wohingegen diese mit 1,2-Hexandiol erhöht wird.

Zudem wurde auch die Viskosität der Gele bestimmt, um zu untersuchen ob diese die Freisetzung beeinflusst. Erwartungsgemäß erhöht 1,6-Hexandiol die Viskosität sehr stark, während 1,2-Hexandiol die Viskosität erniedrigt (Abbildung 4-47).

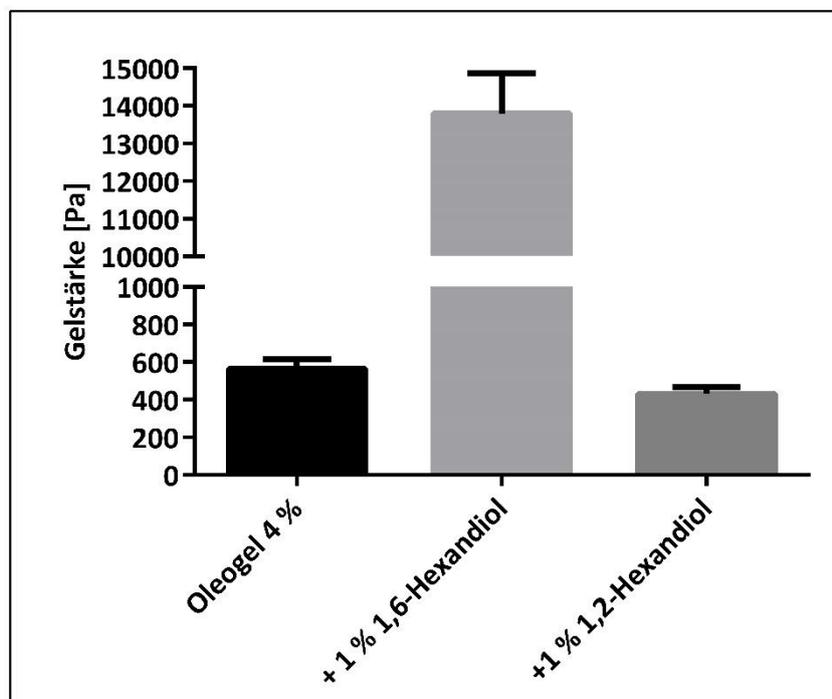


Abbildung 4-47 Gelstärke der verwendeten Oleogele für die Freisetzungsuntersuchungen mit Additiven in Sonnenblumenöl 24 h nach der Herstellung (n=3)

Die Viskosität könnte demnach die Freisetzung beeinflussen. Um dies genauer zu untersuchen, wurde die Freisetzung von drei Oleogelen mit einer Extraktkonzentration von 4 % verglichen. Dabei unterschieden sich die Gele in ihrer Lagerdauer. Denn während der Lagerdauer nimmt die Viskosität der Gele stetig zu. Die Gele waren 24 h, 2 Monate und 6 Monate alt und hatten exakt die gleiche Zusammensetzung. Sie unterschieden sich ausschließlich in der Gelstärke (Abbildung 4-48).

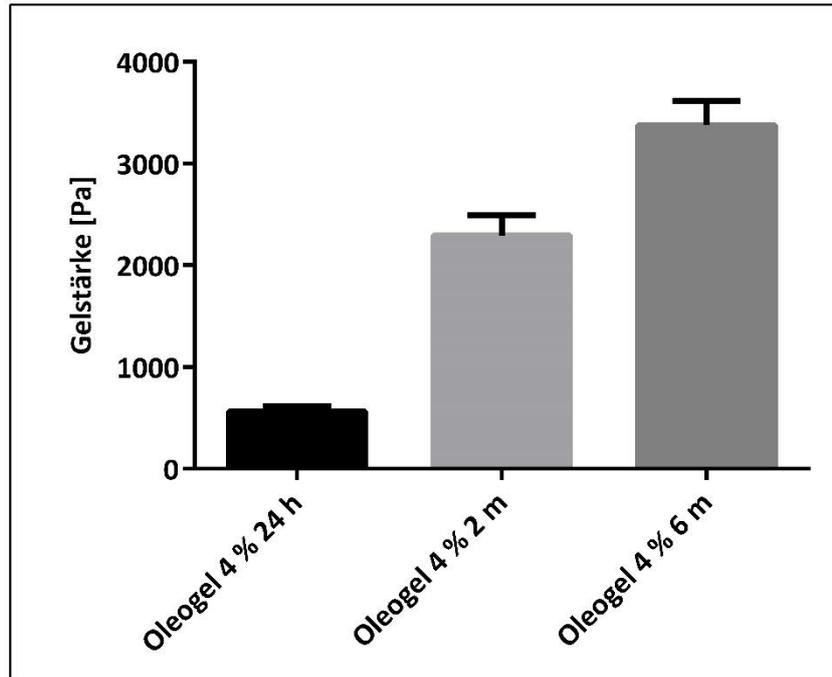


Abbildung 4-48 Gelstärke von Oleogelen mit Sonnenblumenöl in Abhängigkeit der Lagerdauer (24 h-6 m), (n=3)

Wie man sehen kann, hat das Oleogel nach 24 h Lagerung die geringste und das Oleogel nach 6 m die höchste Gelstärke. Dies war auch zu erwarten, da sich die Partikel mit zunehmender Zeit besser in ein Netzwerk organisieren und die lipophile Phase stärker strukturieren. Nun wurde auch mit den drei Gelen Freisetzungsuntersuchungen durchgeführt (Abbildung 4-49).

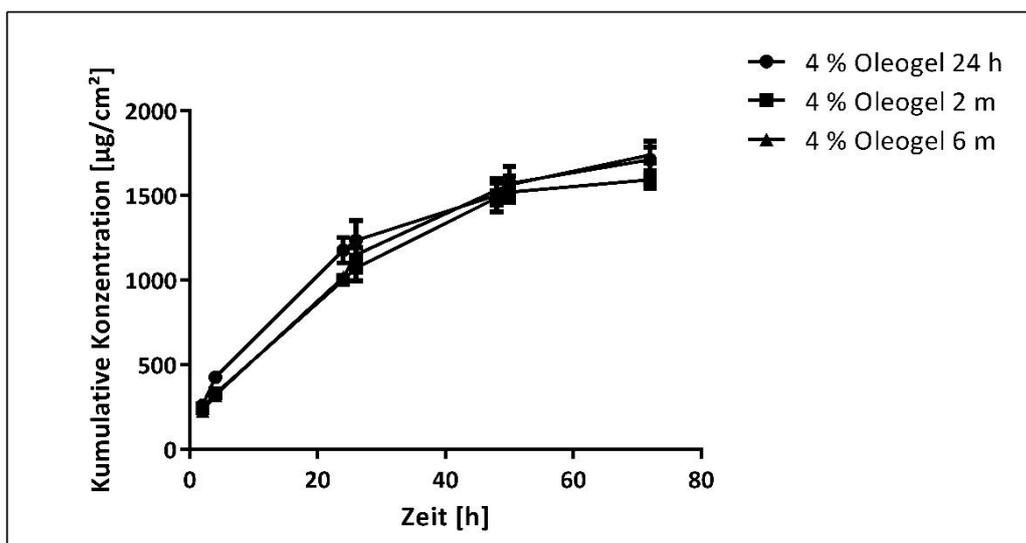


Abbildung 4-49 Kumulative Freisetzung von Betulin aus Oleogelen in Abhängigkeit der Lagerdauer (24 h-6 m), (n=3)

Bei der Betrachtung der freigesetzten Menge an Betulin aus den Oleogelen mit unterschiedlicher Lagerdauer wird deutlich, dass die Viskosität der Gele offensichtlich keinen Einfluss auf die Betulin-Freisetzung hat. Obwohl das Gel nach sechsmonatelanger Lagerung im Vergleich zum Gel nach 24 h eine mehr als fünffach höhere Gelstärke hat, ist die Kinetik der Betulin-Freisetzung nahezu identisch. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass die veränderte Freisetzung mit den Zusatzstoffen ein individueller Effekt der Zusatzstoffe selbst ist und nicht mit dem Einfluss auf die Konsistenz erklärt werden kann.

4.2.7 Erniedrigung der Mindestextraktkonzentration für die Gelbildung

TE stellt in den Oleogelen sowohl den Wirkstoff als auch den Gelbildner dar. Dadurch muss in der Regel mehr TE in das Gel eingearbeitet werden als für die therapeutische Wirkung nötig wäre. Im Idealfall kann die Konzentration beider Komponenten unabhängig voneinander gewählt werden. Durch die Verwendung des 1,6-Hexandiols, welches den höchsten gelverstärkenden Effekt hat, sollte der benötigte Anteil an TE, um ein Gel zu bilden, drastisch reduziert werden. Für diesen Zweck wurden Oleogele mit unterschiedlichen TE-Konzentrationen hergestellt und mit 0,5 % 1,6-Hexandiol versetzt. Durch rheologische Messungen wurde der Verlustfaktor bestimmt. Ein Verlustfaktor von < 1 im LVE-Bereich bestätigt die Gelbildung (Abbildung 4-50).

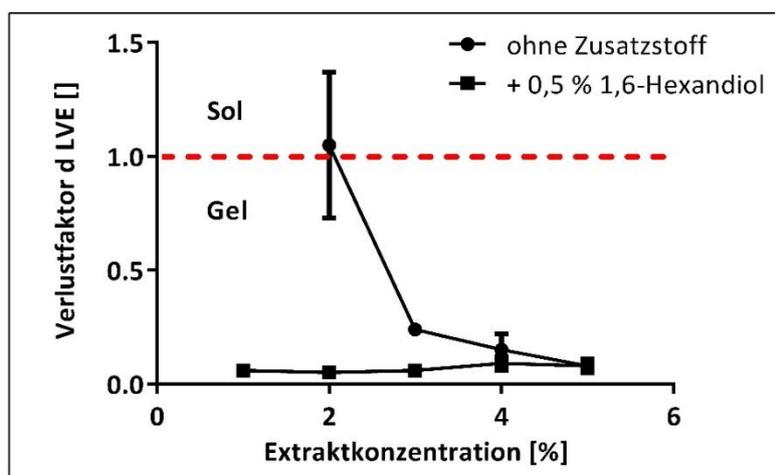


Abbildung 4-50 Verlustfaktor von Oleogelen mit Sonnenblumenöl und aufsteigender Extraktkonzentration mit und ohne 1,6-Hexandiol (n=3)

Ohne den Zusatzstoff wird eine Mindestextraktkonzentration von 3 % benötigt, um ein Gel zu erhalten. Mit 0,5 % 1,6-Hexandiol kann diese Konzentration auf $< 1\%$ gesenkt werden. Durch den sehr niedrigen Verlustfaktor für alle Gele mit 1,6-Hexandiol ($< 0,1$) wird deutlich, dass diese höchstelastisch sind und somit ausgeprägte Geleigenschaften haben. Mit 1,6-Hexandiol ist es also möglich Gele auch mit sehr niedrigen Extraktkonzentrationen zu erhalten.

4.2.8 Entwicklung der Gelstärke über der Lagerzeit

Wie Messungen der Partikelgröße des Extrakts im Gel zeigten, benötigen die einzelnen Partikel Zeit, um zum Gelnetzwerk zu aggregieren. Der Aggregationsprozess wird dabei von einem Anstieg der Gelstärke begleitet. Idealerweise ist diese Zeit kurz, sodass die finale Spezifikation rasch nach der Herstellung erreicht wird und auch während der Lagerung keine wahrnehmbare Änderung der Konsistenz eintritt. Daher wurde die Gelstärke mehrerer Oleogele mit Zusatzstoffen über einen Lagerzeitraum von drei Monaten untersucht (Abbildung 4-51).

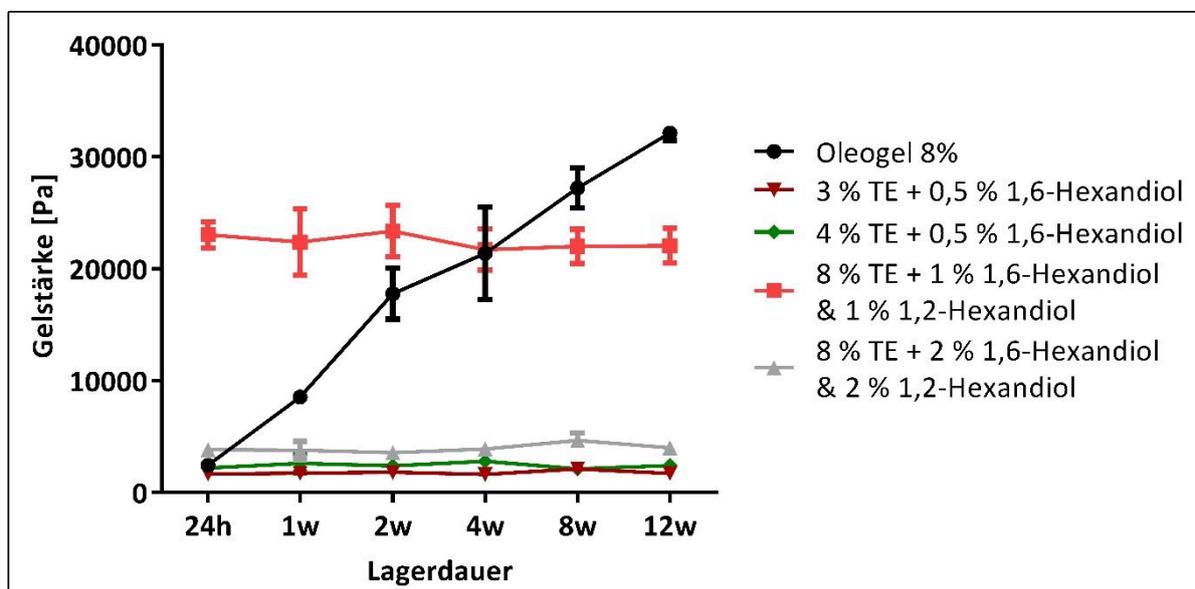


Abbildung 4-51 Entwicklung der Gelstärke von Oleogelen mit und ohne Zusatzstoff während der Lagerung für drei Monate bei 20 °C (n=3)

Wie aus dem Diagramm ersichtlich wird, ist die Gelbildung bei einem einfachen Oleogel ohne Zusatzstoff selbst nach dreimonatiger Lagerung bei Raumtemperatur noch nicht

abgeschlossen. In dieser Zeit hat sich die Gelstärke bereits mehr als verzehnfacht. Dies führt auch dazu, dass das Gel mit der Zeit wahrnehmbar „fester“ wird und nicht mehr gut anzuwenden ist. Dagegen ist es möglich, mit den Zusatzstoffen Gele herzustellen, die eine konstante Gelstärke während der Lagerung aufweisen. Für diese Gele wurden Zusatzstoffkonzentrationen im Bereich von 0,5-2 % gewählt. Je nach Konzentration der Zusatzstoffe kann die Gelstärke höher oder niedriger eingestellt werden und bleibt konstant.

Auch einem 8 % TE-Oleogel können durch geschickte Kombination von 1,6- und 1,2-Hexandiol Gele mit konstanter und einstellbarer Gelstärke gebildet werden. Hierbei haben Gele mit einer 1,6- und 1,2-Hexandiolkonzentration von 1 % eine größere Gelstärke im Vergleich zu einer Konzentration von 2 %. Wurde zu 8 % Oleogelen nur 1,6-Hexandiol (0,5-2 %) ohne 1,2-Hexandiol hinzugefügt, konnten keine Gele mit einer reproduzierbaren Gelstärke hergestellt werden. Die Gelstärke erreichte nach kurzer Lagerzeit (1 Woche) Werte von deutlich über 100000 Pa. Die Gele waren sehr fest und lieferten stark schwankende Werte. Dagegen reicht bei niedrigen TE-Konzentrationen wie etwa 3 % oder 4 % eine Konzentration von 0,5 % 1,6-Hexandiol aus, um Gele mit einer konstanten Stärke herzustellen. Mit Hilfe des 1,6-Hexandiols sind die TE-Partikel bei niedrigen Extraktkonzentrationen soweit miteinander verknüpft, dass die Bildung des Netzwerks nach 24 h abgeschlossen ist. Durch Kombination der beiden Diole ist eine kontrollierte Modifikation der Gelbildung möglich.

4.2.9 Zusammenfassung und Diskussion

4.2.9.1 Einfluss der Zusatzstoffe abhängig von deren Struktur, Polarität und Konzentration

4.2.9.1.1 Zusammenfassung

Im vorangegangenen Kapitel wurde systematisch der Einfluss der Zusatzstoffe auf die Gelbildung mit TE untersucht. Von den untersuchten Zusatzstoffen hatten die Dicarbonsäuren keinen Effekt auf die Gelbildung. Monoalkohole erhöhten die Stärke mit einem abnehmenden Effekt von Methanol > Ethanol > Butanol > Octanol. Alle terminalen Diole erhöhten die Gelstärke, wobei dieser Effekt stark von der Kettenlänge abhängig war. 1,6-Hexandiol hatte

den höchsten gelverstärkenden Effekt. Bei einer Verkleinerung/Vergrößerung der Kettenlänge nahm der Effekt ab. Dagegen erniedrigten vicinale Diole die Gelstärke. Diese Wirkung nahm mit zunehmender Kettenlänge zu und hatte folglich den höchsten Effekt mit 1,2-Hexandiol. IR-Spektren belegten, dass Wasserstoffbrücken eine entscheidende Rolle bei der Gelbildung spielen. Das Ausmaß und die Stärke der Wasserstoffbrücken korrelierten mit den Ergebnissen der Gelstärke. Partikelgrößenmessungen belegten den Aufbau eines dreidimensionalen Netzwerks durch den TE. Dabei vergrößerte sich die gemessene Partikelgröße im Verlauf der Lagerung. Während 1,6-Hexandiol zu einer schnelleren Agglomeration der TE-Partikel und einem Anstieg der gemessenen Partikelgröße führte, verhinderte 1,2-Hexandiol die Aggregation der TE-Partikel und die gemessene Partikelgrößenverteilung änderte sich nicht während der Lagerung von einem Monat. Zudem war der Effekt der Zusatzstoffe stark von der eingesetzten Konzentration abhängig. Als optimale Konzentration stellte sich der Bereich von 0,5-1 % heraus. Es konnte auch gezeigt werden, dass der gelverstärkende Effekt nicht durch eine erhöhte Löslichkeit des Betulins zustande kommt. Im Gegenteil erniedrigten einige Diole die gelöste Betulinmenge, während Methanol und Ethanol die gelöste Menge nicht veränderten.

Vergleichend dazu wurde der Einfluss der Zusatzstoffe auf Aerosil-Oleogele untersucht. Wie beim TE waren viele Zusatzstoffe in der Lage, die Gelstärke zu erhöhen. Disäuren hatten keinen Einfluss und Monoalkohole einen geringen. Alle Diole erhöhten die Gelstärke erheblich, wobei terminale Diole die stärksten Gele bildeten. Dieselben Additive ergaben im TE sehr ähnliche Effekte. Jedoch konnte in den Aerosil-Gelen die Gelstärke in einem größeren Ausmaß erhöht werden (20-fache), während es bei den TE-Oleogelen maximal das Neunfache war. Zudem haben sich unterschiedliche Abhängigkeiten bezüglich der Struktur der Zusatzstoffe auf die Gelstärke ergeben. Während z.B. vicinale Diole die Gelstärke im Vergleich zu einem einfachen Oleogel beim TE senkten, erhöhten auch die vicinalen Diole die Gelstärke der Aerosil-Oleogele. Jedoch nahm der gelverstärkende Effekt in der Regel bei Aerosil-Gelen ab, wenn eine OH-Gruppe von der terminalen Position verschoben wurde. Die optimale Konzentration der Zusatzstoffe lag wie auch bei den TE-Oleogelen bei 1 %. Eine weitere Erhöhung sorgte für schwächere Gele oder hatte keinen Effekt.

4.2.9.1.2 Diskussion

Grysko (2011) hatte bereits gezeigt, dass durch den Zusatz von Ethanol die Gelstärke der TE-Oleogele erhöht werden kann, was durch vermehrte Wechselwirkungen in Form von Wasserstoffbrücken erklärt wurde [13]. Darüber hinaus wurde im vorigen Kapitel deutlich, dass besonders gelöste Triterpenmoleküle wie das bifunktionelle Betulin als Linker die Gelbildung verbessern. Lupeol, welches nur über eine OH-Gruppe verfügt, spielt dagegen keine Rolle. Dementsprechend wurde erwartet, dass besonders die bifunktionellen Zusatzstoffe die Gelstärke positiv erhöhen. Außerdem wurde mit einer Abhängigkeit der Gelstärke von der eingesetzten Zusatzstoffkonzentration gerechnet, weil die oberflächlichen OH-Gruppen des TE begrenzt sind. Als Vergleich sollte der Einfluss der Zusatzstoffe auf Aerosil-Oleogele untersucht werden, um Rückschlüsse bezüglich der oberflächenständigen OH-Gruppen-Dichte und möglicherweise unerkannten Lösungseffekten ziehen zu können.

Additive konnten die Gelstärke positiv beeinflussen. Durch aufgenommene IR-Spektren der Oleogele mit den Zusatzstoffen wurde deutlich, dass die Wasserstoffbrückenbindungen bei der Gelbildung entscheidend sind. Das Ausmaß der Absorptionsbande im Wellenzahlbereich von $3400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ korrelierte in der Regel mit der Gelstärke der Oleogele. Je mehr Wasserstoffbrückenbindungen eingegangen werden konnten, desto größer wurde die Gelstärke. Dabei waren auch Monoalkohole in der Lage die Gelstärke zu erhöhen. Jedoch nahm dieser Effekt vom Methanol ausgehend mit größer werdender Kettenlänge ab. Insgesamt wurde bestätigt, dass die Monoalkohole die Gelstärke nicht im großen Ausmaß erhöhen, weil diese aufgrund einer alkoholischen OH-Gruppe die TE-Partikel nicht quervernetzen können. Gleiches ist z.B. auch bei der Gelbildung mit 12-Hydroxystearinsäure beobachtet wurden. So nimmt die Gelbildung um das Fünffache ab, wenn die Hydroxygruppe mit einer Methylgruppe ersetzt wird, da sich der Gelbildner nicht mehr effektiv vernetzen kann [83]. Genauso hat Kölling den Einfluss von Zusatzstoffen auf Aerosil-Oleogele untersucht und auch bei ihren Untersuchungen hatte zugesetztes Polidocanol (Macrogol-8-laurylether) den geringsten Effekt auf die Gelstärke, was damit begründet wurde, dass es im Vergleich zu den restlichen Additiven nur eine terminale Hydroxygruppe hat. So können die Aerosil-Partikel nicht so gut vernetzt werden, weshalb die Gelstärke mit den restlichen dort untersuchten bifunktionellen Additiven höher war [74]. Überraschenderweise hatten alle untersuchten Disäuren keinen Effekt auf die Gelstärke, obwohl Disäuren grundsätzlich auch in der Lage sein

sollten, Wasserstoffbrücken einzugehen. Die OH-Funktion in der Carboxylgruppe ist wegen der benachbarten Carbonylgruppe stärker polarisiert im Vergleich zu einer OH-Funktion im Alkohol [121]. Daher wurden intensive Wechselwirkungen mit den funktionellen Gruppen des TE erwartet. IR-Spektren belegten jedoch, dass die Disäuren nicht in der Lage sind, das Gerüst durch Wasserstoffbrückenbindungen zu stabilisieren. Eine mögliche Erklärung könnte die Bildung von cyclischen Dimeren der Carboxylsäuren sein. Durch Bildung solcher stabilen Assoziate, die durch zwei Wasserstoffbrücken in Form eines Sechsrings stabilisiert sind [122, 123], wird der Zusatzstoff dem Gel entzogen und steht nicht für die Verstärkung des Netzwerks zur Verfügung. Damit hätte die Dicarbonsäure wie auch beobachtet keinen Einfluss mehr auf die Gelstärke. Cyclische Dimere der Carbonsäuren zeigen eine IR-Bande im Bereich von 1700 cm^{-1} , während freie Carbonylgruppen einen Peak bei 1730 cm^{-1} aufweisen, wie unter anderem bei der Untersuchung der Netzwerkstruktur von 12-Hydroxystearinsäure festgestellt werden konnte [124-126]. In Abbildung 4-52 sind IR-Spektren des Paraffins und Sonnenblumenöls mit und ohne TE und Azelainsäure dargestellt.

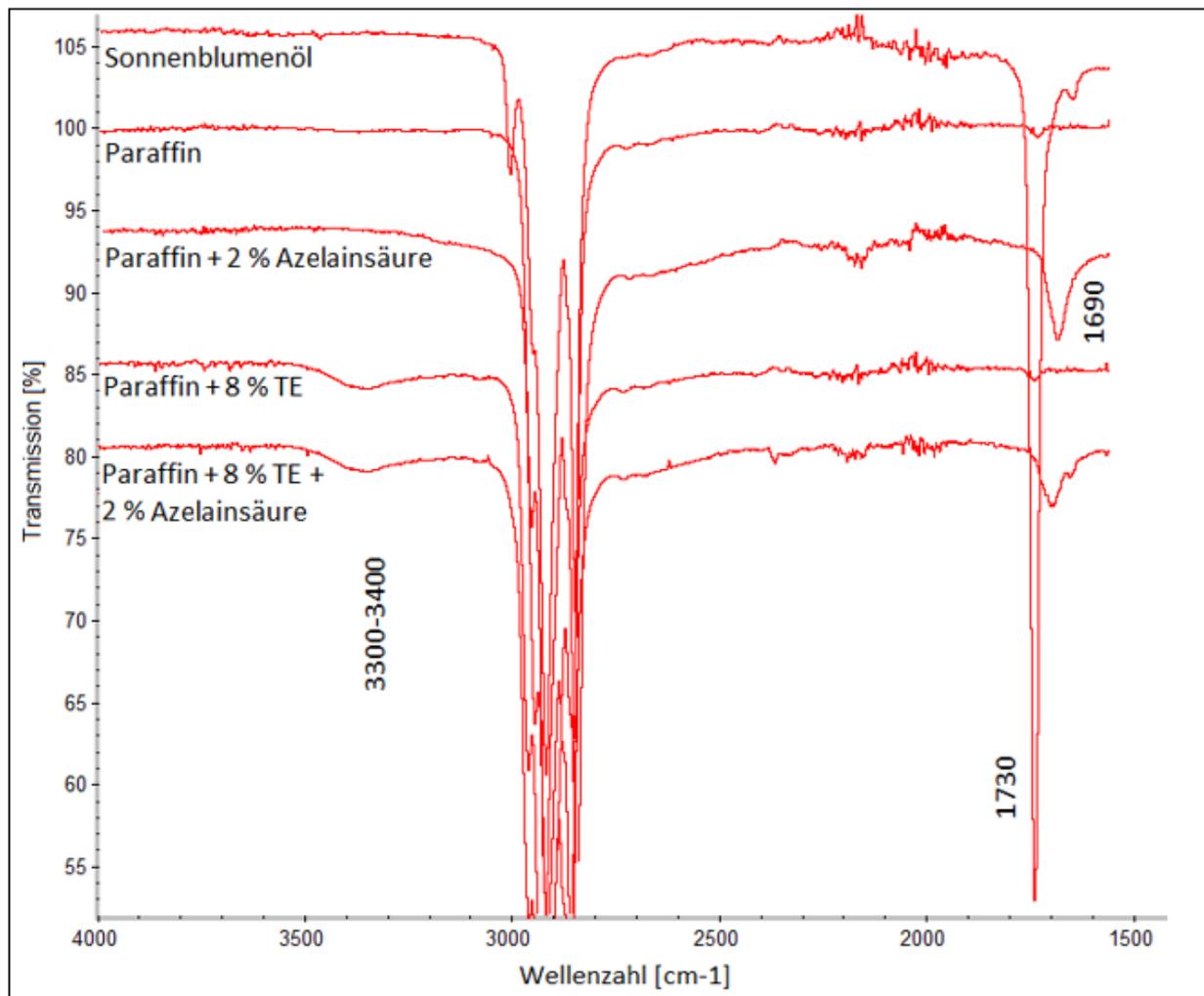


Abbildung 4-52 IR-Spektren von Paraffin, Sonnenblumenöl mit und ohne TE und Azelainsäure

Während beim Paraffin kein Peak im Bereich von $1750\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ zu sehen ist, hat das Sonnenblumenöl einen deutlich intensiven Peak bei 1730 cm^{-1} , der für die Carbonylgruppen in den Triglyceriden steht. Wird nun 2 % Azelainsäure zum Paraffin hinzugegeben, ist ein Peak bei 1690 cm^{-1} sichtbar, welcher für die Bildung von dimeren Assoziaten steht. Wird anstatt der Disäure TE hinzugegeben, ist wie schon vorher bekannt eine ausgeprägte Bande bei $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ sichtbar, welche die Wasserstoffbrücken zwischen den TE-Partikeln darstellt. Es ist allerdings kein Peak im Bereich von $1750\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ vorhanden. Bei einer Mischung aus TE und Azelainsäure in Paraffin jedoch sind beide Banden zu sehen. Sowohl die Bande bei $3400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ als auch 1690 cm^{-1} . Die TE-Partikel wechselwirken weiterhin in Form von Wasserstoffbrücken miteinander, während die Azelainsäure Dimere bildet und deshalb für die Gelbildung nicht zur Verfügung steht. Deshalb erhöhen die Disäuren nicht die Gelstärke. Ähnliches ist in Sonnenblumenöl zu beobachten, wenn TE und Azelainsäure hinzugegeben werden (Abbildung 4-53).

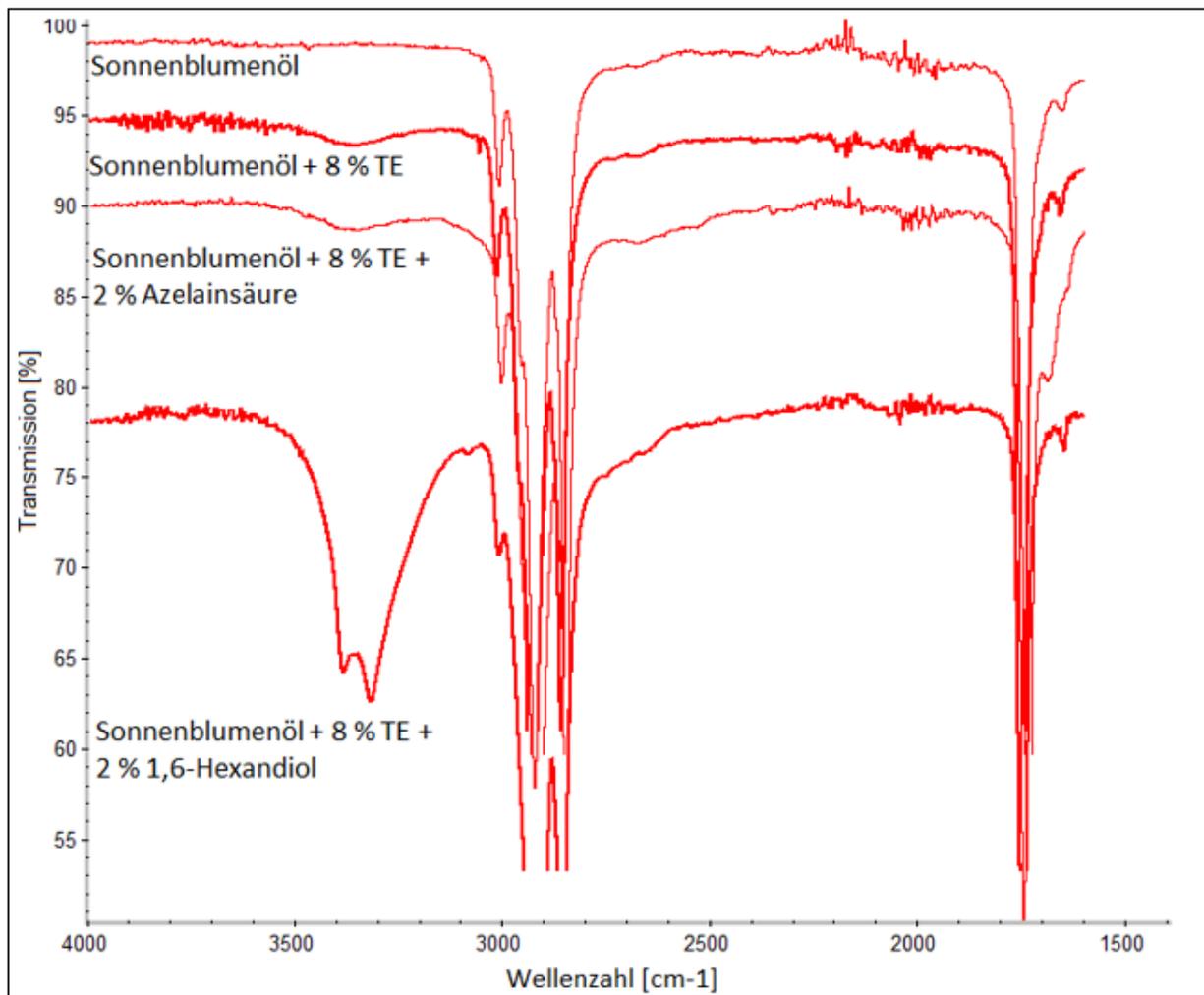


Abbildung 4-53 IR-Spektren von Sonnenblumenöl mit und ohne TE und Azelainsäure

Auch hier entsteht durch die Zugabe des TE eine Bande im Bereich von $3400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$. Nach Hinzufügen der Azelainsäure, wird ein Peak bei 1690 cm^{-1} der Disäuren, der durch die Dimerbildung entsteht, vom sehr intensiven Peak der Carbonylgruppe der Triglyceride des Sonnenblumenöls überbedeckt. Lediglich die Schulter des Triglyceridpeaks bei 1730 cm^{-1} im Gel wird mit der Hinzugabe der Azelainsäure deutlich größer, was auf die Interaktion der Disäuren hindeutet. Die Disäure erhöht nicht die Gelstärke, da diese nicht intensiv mit dem TE wechselwirkt. Wird anstatt der Azelainsäure 1,6-Hexandiol hinzugegeben, wird die Schulter bei ca. 1690 cm^{-1} wieder wesentlich kleiner und der Peak bei $3400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ aufgrund der Wasserstoffbrücken zwischen dem TE und 1,6-Hexandiol größer.

Alle terminalen Diolen erhöhten die Gelstärke, wie auch erwartet wurde, da diese durch die terminale Lage der OH-Gruppen optimal die TE-Partikel vernetzen können. Zudem konnte bei den terminalen Diolen eine Abhängigkeit des gelverstärkenden Effekts von der Kettenlänge

beobachtet werden. Mit 1,6-Hexandiol konnte der größte gelverstärkende Effekt erreicht werden. Diese Abhängigkeit könnte durch die Betrachtung der Polaritäten der Zusatzstoffe begründet werden. Hierzu wurden die entsprechenden Löslichkeitsparameter nach Fedors berechnet (Tabelle 4-3).

Substanz	Löslichkeitsparameter $\delta[(J \cdot mL)^{0,5}]$
Ethylenglykol	17,83
1,4-Butandiol	14,99
1,5-Pentandiol	14,49
1,6-Hexandiol	13,52
1,9-Nonandiol	12,28
1,2-Propandiol	15,91

Tabelle 4-3 Löslichkeitsparameter nach Fedors berechnet für die verwendeten Diole in den Oleogelen

Zusatzstoffe mit einer mittleren Polarität bei $14 J \cdot mL^{0,5}$ können die Gelstärke am besten erhöhen. Dies ist auch bei 1,6-Hexandiol der Fall. Werden die Stoffe zu polar oder unpolar, nimmt der Effekt ab. Zu polare Stoffe haben eine nicht ausreichende Mischbarkeit mit dem Öl und sehr unpolare Stoffe gehen verstärkt Wechselwirkungen mit den Fettsäuren des öligen Mediums ein, weshalb sie dann nicht mehr für die Vernetzung der TE-Partikel zur Verfügung stehen. Gleiches konnte z.B. bei der Bildung eines Netzwerks von Dibenzylidensorbitol in verschiedenen Polymeren beobachtet werden. Waren die Hildebrandt Parameter des Gelbildners und Mediums sehr ähnlich, blieb die Bildung eines Netzwerks aus [87]. Ähnliches konnte beobachtet werden, als der Hansen Löslichkeitsparameter verwendet wurde, um die Gelbildung von verschiedenen Lösemitteln mit unterschiedlichen Gelbildnern vorherzusagen [88]. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Polarität des Dispersionsmittels und Gelbildners nicht zu ähnlich sein darf, da der Gelbildner aufgrund der ähnlichen Polarität stark mit dem Dispersionsmittel interagiert und auch in Lösung geht. Folglich findet keine Gelbildung statt. Sind die Polaritäten aber zu verschieden, so ergibt sich keine Mischbarkeit. In weiteren Untersuchungen von 34 Gelbildnern konnte ein Bereich der Löslichkeitsparameter festgelegt

werden, in dem eine Gelierung auftritt [127]. Es lassen sich also durch die Berechnung von Löslichkeitsparametern Rückschlüsse auf die Fähigkeit Gele zu bilden ziehen.

Die Zusatzstoffe wie etwa 1,6-Hexandiol erhöhen die Gelstärke, indem sie die Vernetzung der TE-Partikel erleichtern. Dadurch agglomerieren die TE-Partikel auch während der Lagerung stetig, wie es beim 1,6-Hexandiol der Fall war. Ausgehend davon kann die Quervernetzung mit 1,6-Hexandiol wie folgt dargestellt werden (Abbildung 4-54).

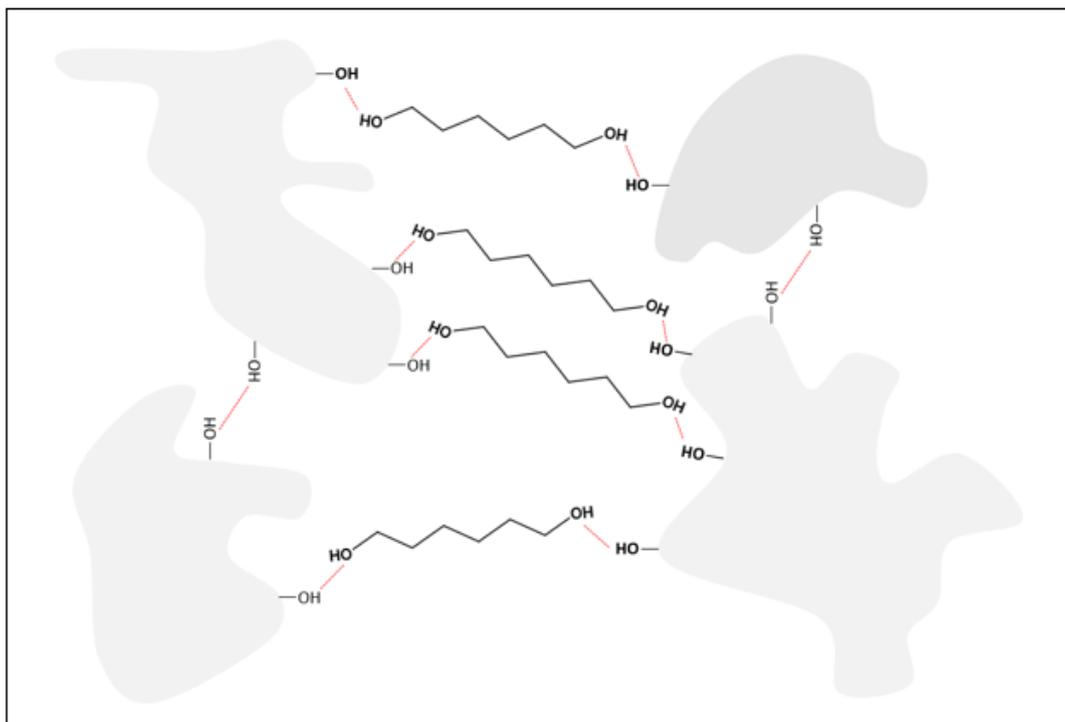


Abbildung 4-54 Schematische Darstellung der Vernetzung von TE-Partikeln mit 1,6-Hexandiol (nicht maßstabsgerecht)

Durch die Quervernetzung mit dem 1,6-Hexandiol als Bindeglied kann ein ausgeprägtes Netzwerk aufgebaut werden, um die Ölphase zu immobilisieren. Im Gegensatz zu den terminalen Diolen, welche die Gelstärke erhöhen, erniedrigen vicinale Diole die Gelstärke, indem sie die Quervernetzung der TE-Partikel stören. Vicinale Diole haben einen tensidartigen Aufbau mit einem hydrophilen Kopf, an den eine lipophile Alkylkette gebunden ist. Tenside sind grenzflächenaktiv und reichern sich an Grenzflächen an und senken die Grenzflächenspannung [128]. Bei den Oleogelen ist es daher möglich, dass der hydrophile Kopf an die oberflächlichen OH-Gruppen der TE-Partikel bindet und der lipophile Rest dann in das Dispersionsmedium hineinragt. Dadurch blockieren die Zusatzstoffe die OH-Gruppen der Partikel für Interaktionen mit anderen Partikeln; eine Netzwerkbildung über H-Brücken ist

nicht mehr möglich. Durch die Erhöhung der Kettenlänge der vicinalen Diolen wird dieser Effekt ausgeprägter, da sich die Amphiphilie erhöht (Abbildung 4-55).

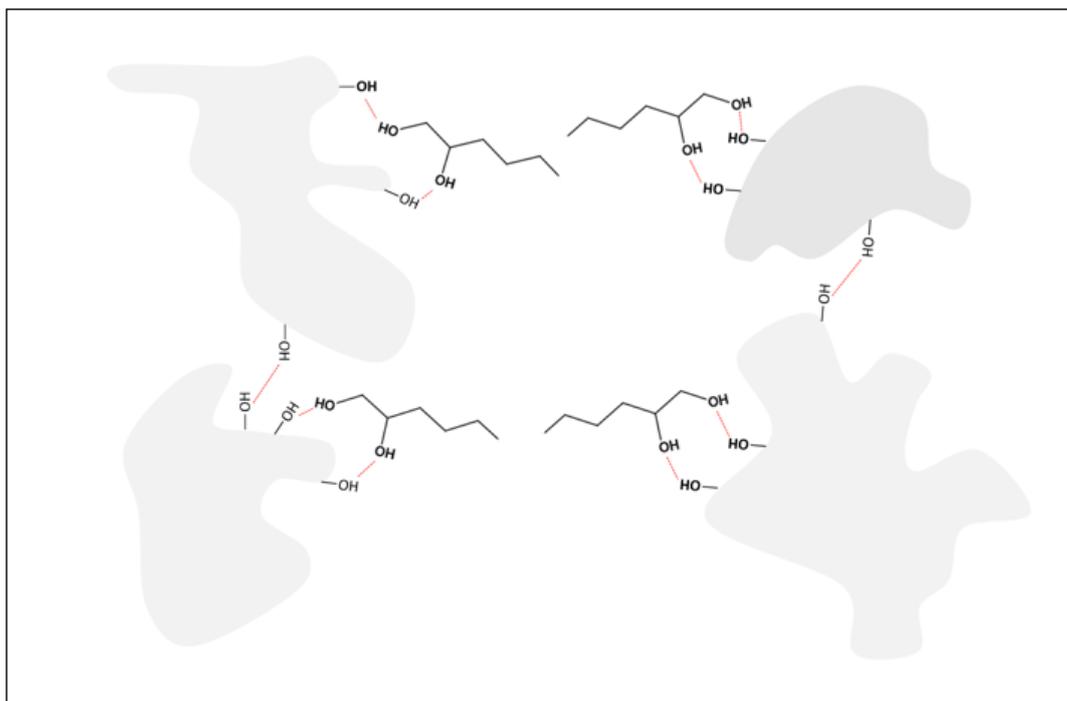


Abbildung 4-55 Schematische Darstellung der Interaktion von TE-Partikeln mit 1,2-Hexandiol (nicht maßstabsgerecht)

Nach einem ähnlichen Prinzip findet die Hydrophobisierung von Silikapartikeln statt. So konnte z.B. auch eine schlechtere Aggregation von hydrophobisierten Silikapartikeln in DMSO-Dispersionen beobachtet werden [106]. Genauso vermuteten Van Esch et al. beim Einfluss eines Tensids auf Hydrogelen aus 1,3,5-Cyclohexyltriamid-Derivaten, dass das Tensid zu einem endcapping führen kann, wodurch die Interaktionen des Gelbildners untereinander vermindert werden [129]. Partikelgrößenmessungen stützten die Hypothese, dass die oberflächlichen Hydroxygruppen belegt werden. Während der einmonatigen Lagerung eines Oleogels mit 1,2-Hexandiol veränderte sich nicht die gemessene Partikelgröße, weil die funktionellen Gruppen des TE abgeschirmt waren und nicht miteinander wechselwirken konnten. Im Einklang dazu stieg auch nicht die Gelstärke.

Sowohl bei TE als auch Aerosil-Oleogelen liegt die optimale Zusatzstoffkonzentration bei 0,5-1 %. Dies ergibt für den TE eine Konzentration abhängig vom Zusatzstoff von 10-35 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$, während es beim Aerosil 2-6 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ sind. Obwohl die Konzentration beim Aerosil geringer ist, konnte hier die Gelstärke in der Regel in einem größeren Ausmaß erhöht werden. Die

große Steigerung der Gelstärke beim Aerosil lässt sich durch den Vergleich der verfügbaren Silanolgruppen mit der Anzahl der hinzugegebenen Zusatzstoffteilchen besser verstehen. Wenn von einer Silanolgruppendichte von 3 pro nm^2 ausgegangen wird [130], führt die optimale Zusatzstoffkonzentration zu einer halben bis vollen Belegung der Silanolgruppen. Es ist folglich kein Überschuss an Zusatzstoff vorhanden, weshalb die Partikel optimal miteinander vernetzt werden können. Ein Überschuss an Zusatzstoff würde auch zu keiner Vergrößerung der Gelstärke führen. Beim TE hingegen ist die Anzahl der OH-Gruppen pro m^2 unbekannt, weshalb hier der Grad an molekularer Belegung nicht berechnet werden kann. Wenn von derselben OH-Gruppendichte wie beim Aerosil ausgegangen wird, so ergibt sich eine 2,5-5-fache Belegung der OH-Gruppen, wodurch ein deutlicher Überschuss an Zusatzstoff vorhanden ist. Es erscheint plausibel, dass sich aufgrund der größeren Partikel ein grobmaschigeres Netzwerk ergibt, sodass sich mehrere Linker-Moleküle aneinander ketten können und so der Abstand zwischen den Partikeln größer wird. Jedoch wurde bei einer Verringerung der Zusatzstoffkonzentration ausgehend von 0,5-1 % nicht eine Zunahme der Gelstärke beobachtet. Um dies jedoch endgültig beurteilen zu können, müsste die Anzahl der funktionellen Gruppen pro m^2 bestimmt werden. Prinzipiell scheint es, dass das Aerosil durch seine fünffache größere spezifische Oberfläche mit den Zusatzstoffen effektiver und vermehrt wechselwirken kann und die Gelstärke in einem größeren Ausmaß erhöht wird.

In den Untersuchungen bestätigt sich, dass bifunktionelle Additive das Netzwerk der TE-Partikel effektiver stabilisieren können als monofunktionelle. Dabei können die Wechselwirkungen mit dem Gelbildner und Lösemittel mit der Berechnung von Löslichkeitsparametern abgeschätzt werden. Vicinale Diolen erniedrigen die Gelstärke, weil es zu einer Belegung der oberflächlichen Hydroxygruppen der TE-Partikel kommt, was durch IR-Spektren und Partikelgrößenmessungen gezeigt werden konnte. Wie beim TE lässt sich wie erwartet beim Aerosil die Gelstärke mit Additiven erhöhen. Sowohl in Aerosil- als auch in TE-Oleogelen sollte die optimale Konzentration nicht überschritten werden, welche bei Aerosil-Oleogelen mit einer halben bis vollen Belegung der oberflächlichen Silanolgruppen entspricht.

4.2.9.2 Freisetzungsuntersuchung

4.2.9.2.1 Zusammenfassung

Die Freisetzungsuntersuchungen mit der Enhancerzelle zeigten, dass die freigesetzte Menge an Betulin durch die Zusatzstoffe beeinflusst wird. Dabei erniedrigt 1,6-Hexandiol die freigesetzte Menge, während 1,2-Hexandiol diese erhöht. Rheologische Charakterisierungen der untersuchten Oleogele zeigten eine zunehmende Viskosität der Oleogele in folgender Reihenfolge: Gel mit 1,2-Hexandiol < Gel ohne Zusatzstoff < Gel mit 1,6-Hexandiol. Um den Einfluss der Viskosität weitergehend zu analysieren, wurden 4 % Oleogele mit unterschiedlicher Lagerzeit untersucht. Alle drei Oleogele zeigten eine ähnliche Freisetzungskinetik von Betulin. Die Viskosität der Oleogele war jedoch unterschiedlich und nahm mit der Lagerzeit zu. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Viskosität der Oleogele keinen Einfluss auf die Betulin-Freisetzung hat.

4.2.9.2.2 Diskussion

Aus vorherigen Freisetzungsuntersuchungen mit Oleogelen konnte teilweise eine Abhängigkeit der freigesetzten Betulinmenge von der Viskosität der Zubereitungen ausgemacht werden. Dabei nahm die freigesetzte Menge an Betulin mit zunehmender Viskosität der Zubereitung ab. Dies war sowohl im Vergleich von Oleogelen mit verschiedenen Ölen oder Oleogelen mit demselben Öl und verschiedenen TE-Konzentrationen zu beobachten [39, 119]. Daher wurde auch bei den Freisetzungsversuchen eine Abhängigkeit von der Viskosität erwartet.

Werden die entsprechenden Gele untersucht, so bestätigt sich zunächst dieser Zusammenhang. Das Oleogel mit 1,6-Hexandiol, welches die höchste Gelstärke hat, setzte die geringste Menge an Betulin frei, während das Gel mit 1,2-Hexandiol die niedrigste Viskosität hat und die größte Menge an Betulin freisetzt. Jedoch konnte der Einfluss der Viskosität durch weitere Untersuchungen nicht bestätigt werden. Oleogele, welche dieselbe TE-Konzentration hatten, zeigten dieselbe Freisetzungskinetik, obwohl die Gelstärke aufgrund verschiedener Lagerdauer unterschiedlich war. Generell wird oft bei halbfesten Zubereitungen eine verminderte Freisetzung mit zunehmender Viskosität des Vehikels begründet, da mit steigender Viskosität eine langsamere Diffusion einhergeht [131]. Von der

Makroviskosität gilt es jedoch die Mikroviskosität zu differenzieren. Diese kann sich stark von der Makroviskosität unterscheiden und die Diffusion auf molekularer Ebene beeinflussen. So kann die Diffusion von Molekülen durch eine Zunahme der Mikroviskosität stark vermindert werden [132, 133]. Genauso ist es möglich, dass sich die Makro- und Mikroviskosität in einer Zubereitung unterschiedlich entwickeln, wie es bei Methylhydroxypropylcellulosegelen mit zunehmender Polymerkonzentration beobachtet werden konnte [134]. Dies war auch im Vergleich von Gelen und Suspensionen aus Gelatine und Stärke zu beobachten. Mikro- und Makroviskosität nahmen nicht zwangsläufig bei steigender Gelbildnerkonzentration gleich stark zu [135]. Dementsprechend wird auch nicht immer die Diffusion von Molekülen in Gelen mit zunehmender Gelstärke vermindert, da sich mit der Messung der Makroviskosität keine genaue Aussage über den strukturellen Aufbau des Netzwerks treffen lässt. Ist z.B. das Netzwerk im Gel weitmaschig, können Moleküle auch bei hoher Gelstärke abhängig von ihrer Größe unverändert gut diffundieren [136]. Darauf aufbauend lässt sich bei den gelagerten Oleogelen mit gleicher Zusammensetzung und unterschiedlicher Makroviskosität vermuten, dass die Mikroviskosität in allen drei Gelen dieselbe ist und deshalb die Diffusion des Betulins in allen Gelen gleich ist. Genauso ist es möglich, dass Zusatzstoffe die Mikroviskosität verändern, indem das Netzwerk im Gel engmaschiger oder weitmaschiger aufgebaut wird. So könnte die Diffusion des Betulins sowohl positiv wie auch negativ beeinflusst werden.

Neben der Viskosität sind aber auch weitere Faktoren zu beachten, welche die Freisetzung beeinflussen könnten. Da die Konzentration des TE in allen Gelen identisch ist und stets dasselbe Öl verwendet wurde, kann ein unterschiedlicher Verteilungskoeffizient als Ursache ausgeschlossen werden. Um zu beurteilen, ob der gelöste Betulinanteil das Freisetzungsverhalten beeinflusst, sind in Tabelle 4-4 die gelöste Menge an Betulin im Gel und die absolut freigesetzte Menge aufgelistet.

Zubereitung	Gelöste Menge im Gel [μg]	Freigesetzte Menge in 72 h [μg]	Verhältnis freigesetzte/gelöste Menge
Oleogel ohne Zusatzstoff	2400	3030	1,26
Oleogel mit 1,6-Hexandiol	990	2390	2,41
Oleogel mit 1,2-Hexandiol	860	4070	4,73

Tabelle 4-4 Gelöste und freigesetzte Menge an Betulin aus den Oleogelen für die Freisetzungsuntersuchung

In allen Gelen wird mehr Betulin freigesetzt als zu Beginn der Freisetzung gelöst ist. Beim Oleogel mit 1,2-Hexandiol wird das bis zu fünffache an Betulin im Vergleich zu der am Anfang gelöster Menge freigesetzt. Daher kann das Nachlösen des Betulins als limitierender Faktor während der Freisetzung ausgeschlossen werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass nicht während des gesamten Versuchs wie vom Ph. Eur. 9.8 und USP 41-NF 36 geforderten Sinkbedingungen gearbeitet werden konnte. Sinkbedingungen liegen vor, wenn die Konzentration im Freisetzungsmittel unter ein Drittel der Sättigungslöslichkeit (c_s) liegt. Gängige Lehrmeinung ist, dass nicht mehr als 10 % der Sättigungslöslichkeit überschritten werden sollten. In der Forschung werden trotzdem Freisetzungsuntersuchungen teilweise unter Non-Sinkbedingungen durchgeführt. Im Vergleich zu Sinkbedingungen wird so oft sogar eine bessere Diskriminierung zwischen unterschiedlichen Formulierungen [137] oder auch eine bessere *in-vivo*-Korrelation erhalten [138]. In den hier durchgeführten Versuchen, bei denen die Freisetzungsdauer 72 h beträgt, wurden maximal 40 % der Sättigungslöslichkeit erreicht.

Zusammenfassend lässt sich keine eindeutige Aussage treffen, welcher Faktor maßgeblich die Freisetzung beeinflusst. Während die Makroviskosität und die Lösungsgeschwindigkeit des Betulins im Gel die Freisetzung nicht entscheidend beeinflussen, könnte die Mikroviskosität einen wesentlichen Einfluss haben. Im Falle des 1,6-Hexandiols würde diese die Diffusion des Betulins negativ und mit 1,2-Hexandiol positiv beeinflussen.

4.2.9.3 Optimierung der Gelbildung

4.2.9.3.1 Zusammenfassung

Mit 1,6-Hexandiol konnte die Mindestextraktkonzentration, die für die Gelbildung nötig ist, erfolgreich gesenkt werden. Während ohne Zusatzstoff mindestens eine Konzentration von 3 % benötigt wird, um ein Gel zu erhalten, kann diese mit 1,6-Hexandiol auf unter 1 % gesenkt werden. Trotz niedriger Extraktkonzentrationen wurden sehr elastische Gele mit einem Verlustfaktor $< 0,1$ erhalten. Auf diese Weise kann die Menge des aktiven Wirkstoffs unabhängig von seiner Hilfsstoffeigenschaft der Gelbildung eingesetzt werden. Zudem konnte durch eine Kombination der einzelnen Stoffe eine bestimmte Gelstärke eingestellt werden, die auch während der Lagerzeit konstant blieb. Während bei niedrigen Konzentrationen nur 1,6-Hexandiol als Zusatzstoff hinzugefügt wurde, musste bei höheren TE-Konzentrationen neben dem 1,6-Hexandiol auch 1,2-Hexandiol hinzugefügt werden, um eine Modulation der Geleigenschaften zu realisieren.

4.2.9.3.2 Diskussion

Die zur Gelbildung erforderliche Mindestextraktkonzentration konnte gesenkt werden, weil 1,6-Hexandiol als Linker zwischen den TE-Partikeln wirken kann. Ohne diesen Zusatzstoff ist die Bildung eines Netzwerks ausgeschlossen, weil der Abstand zwischen den Partikeln bei geringen TE-Konzentrationen sehr groß ist und diese nicht miteinander wechselwirken können. Wasserstoffbrücken haben typischerweise eine Bindungslänge von 2-3 nm. Abhängig von den Bindungswinkeln kann sich die Länge verkürzen [139]. Daher ist es bei geringen TE-Konzentrationen von entscheidender Bedeutung, dass mit einem Linker entfernte Partikel verknüpft werden und ein Netzwerk aufgebaut werden kann. Zudem kann durch die Zusatzstoffe der Aggregationsprozess im Gel beschleunigt werden, sodass die Gelbildung nach 24 h abgeschlossen ist. Durch die Zugabe von 1,6-Hexandiol findet ein schnelles Vernetzen und Agglomerieren der Partikel statt. Bei geringen TE-Konzentrationen wie etwa 3 % oder 4 % ist so die Gelbildung nach 24 h abgeschlossen, weil sämtliche Partikel vernetzt sind. Bei höheren TE-Konzentrationen wie etwa 8 % konnte durch den alleinigen Zusatz von 1,6-Hexandiol kein Gel mit einer konstanten Gelstärke hergestellt werden. Die Gelstärke schwankte sehr stark auf hohem Niveau. Mit einem Zusatz von 1,6- und 1,2-Hexandiol hingegen können auch bei hohen TE-Konzentrationen Gele mit einer gleichmäßigen Gelstärke

hergestellt werden. Während 1,6-Hexandiol mit seiner gelinduzierenden Eigenschaft die Partikel quervernetzt und die Gelstärke erhöht, belegt 1,2-Hexandiol einen Teil der OH-Gruppen. Dadurch kann verhindert werden, dass die Partikel nach der Vernetzung mit der Hilfe von 1,6-Hexandiol weiter interagieren und die Gelstärke so konstant bleibt. 1,2-Hexandiol stoppt den weiteren Aggregationsprozess. Dabei lässt sich die Gelstärke durch die Menge an den verwendeten Zusatzstoffen modulieren. Nach Überschreiten einer optimalen Konzentration, sinkt die eingestellte Gelstärke. So nimmt die Gelstärke durch das Erhöhen der Zusatzstoffkonzentration von 1 % auf 2 % ab, was sich mit den Untersuchungen der Konzentrationsabhängigkeit der Zusatzstoffe deckt (4.2.2). Mit den Zusatzstoffen ist es insgesamt möglich, die Geleigenschaften unabhängig von der TE-Konzentration in einem weiten Bereich definiert und ohne Veränderung während der Lagerung einzustellen.

4.3 Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Bildung von feststoffstabilisierten W/O-Cremes mit dem TE

Der Triterpenextrakt aus der Birkenrinde ist neben der Gelbildung auch in der Lage, W/O-Cremes zu stabilisieren [12]. Solche sog. „Betulsionen“ werden zur Pflege trockener und juckender Haut eingesetzt [140]. Grysko konnte hierzu zeigen, dass der gelöste Anteil des TE zwar die Grenzflächenspannung zwischen einem Öl und Wasser senken kann, dieser Effekt jedoch für die Stabilisierung der Betulsionen alleine nicht ausreichend ist. Der Stabilisierung liegt vielmehr zugrunde, dass eine feststoffstabilisierte Creme erhalten wird, in der sich die TE-Partikel an der Grenzfläche anlagern und sich ein Gelnetzwerk bildet [13]. In Abbildung 4-56 ist eine Mikroskop- und farbkodierte Raman-Aufnahme einer Betulsion zu sehen.

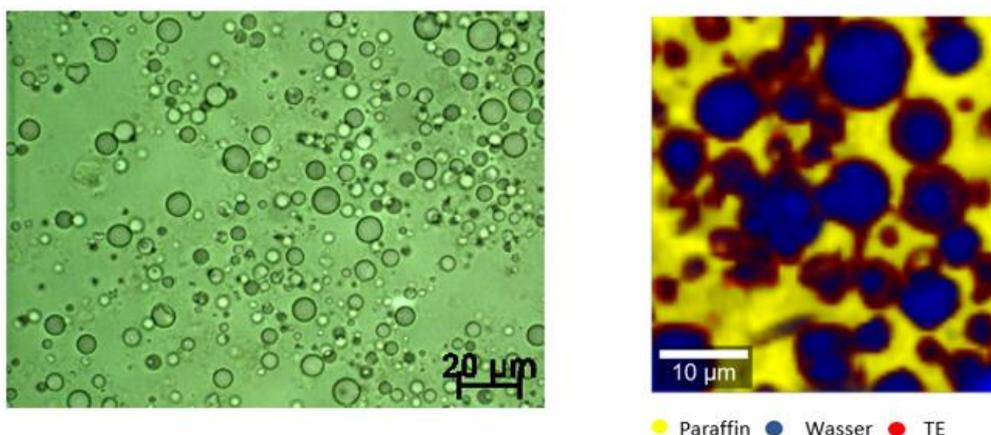


Abbildung 4-56 Mikroskop- und farbkodierte Raman-Aufnahme einer Betulsion

TE-Partikel lagern sich an der Grenzfläche zwischen den Wassertropfen und Öl an und stabilisieren diese. Darüber hinaus bildet der TE in der Außenphase ein Oleogel, wodurch die Viskosität der äußeren Phase steigt und die Creme physikalisch stabilisiert wird. Genauso sind weitere Stoffe wie Titandioxid [63] oder Silikapartikel [64] in der Lage, Emulsionen zu stabilisieren. Im Folgenden sollten nun verschiedene Einflussfaktoren auf die Bildung der Betulsion untersucht werden, da hierzu bisher nur wenige systematische Untersuchungen publiziert sind. Dabei wurde der Einfluss der Ölphase, der Extraktkonzentration und der Extrakteigenschaften auf die Bildung der Cremes untersucht. In diesem Kontext sollte auch in Analogie zum Kapitel 4.2 der Effekt von ausgewählten Zusatzstoffen geklärt werden.

4.3.1 Einfluss der Lipidphase auf die Stabilität der W/O-Cremes

Zunächst wurde der Einfluss unterschiedlicher Lipidphasen auf die Stabilität der Emulsionen untersucht. Die Emulsionen hatten dabei folgende Zusammensetzung: 62 % Lipidphase, 30 % Wasser und 8 % TE. Als Lipidphasen wurden Sonnenblumenöl, Isopropylmyristat, dünnflüssiges Paraffin und Rizinusöl verwendet. Nach der Herstellung der Formulierungen wurden diese bei 20 °C und 40 °C gelagert und nach bestimmten Zeitabständen die Tropfengröße mittels Mikroskopie bestimmt und die Zubereitungen oszillationsrheologisch charakterisiert. In Abbildung 4-57 sind die mittleren Tropfendurchmesser und das Speichermodul als Maß für die Konsistenz der Cremes mit Sonnenblumenöl, dünnflüssiges Paraffin und Isopropylmyristat dargestellt.

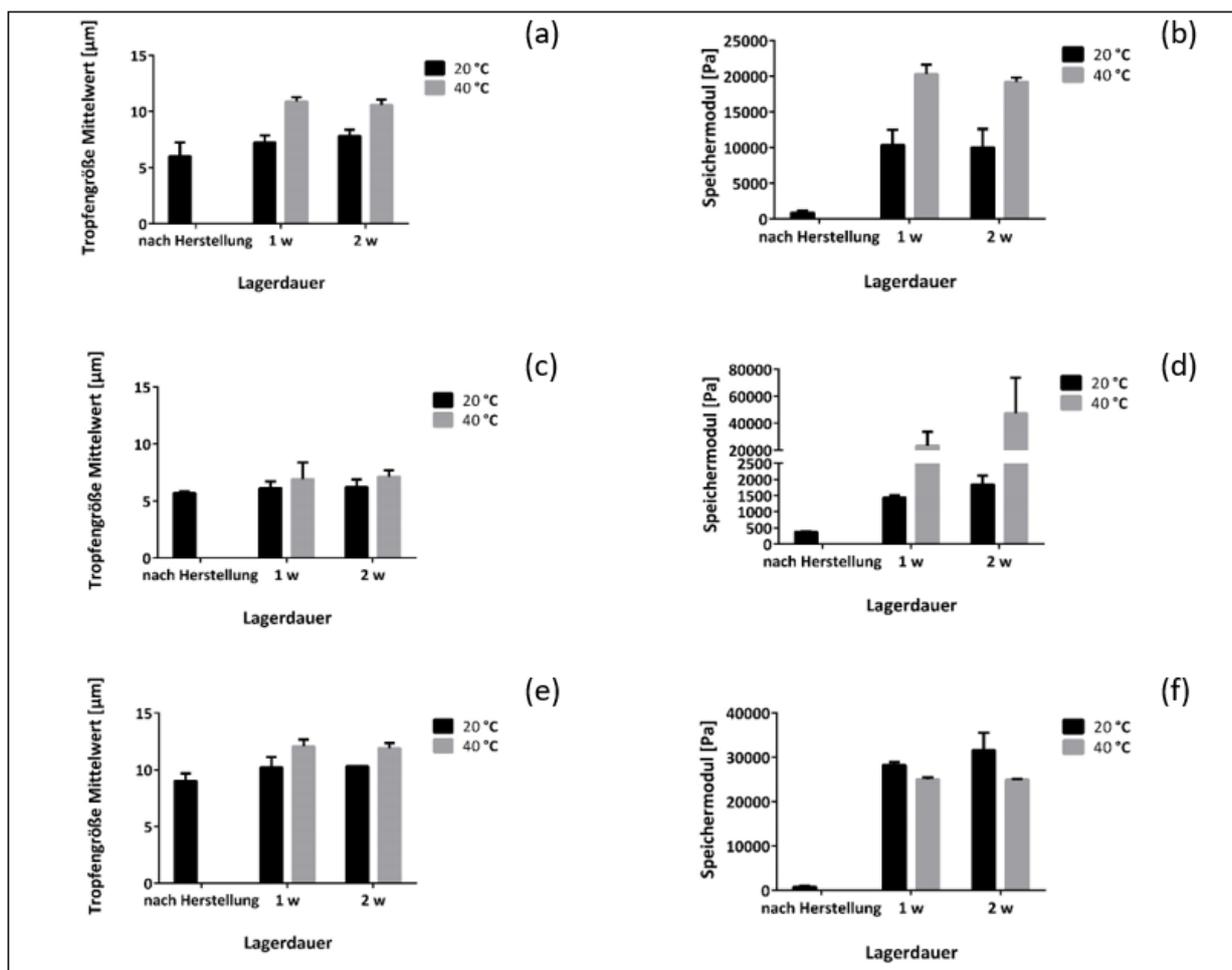


Abbildung 4-57 Veränderung der Tropfengröße und des Speichermoduls von Emulsionen mit (a, b) Sonnenblumenöl, (c, d) dünnflüssigem Paraffin und (e, f) Isopropylmyristat als lipophiler Phase während zweiwöchiger Lagerung bei 20 °C und 40 °C (n=3)

Direkt nach der Herstellung sind die Tropfen mit Sonnenblumenöl als lipophiler Phase ca. 6 µm groß (4-58 a). Während der Lagerung bei 20 °C nimmt die Tropfengröße geringfügig zu. Wird die Formulierung dagegen bei 40 °C gelagert, sieht man, dass nach einer Woche fast eine Verdopplung der Tropfengröße stattgefunden hat. Jedoch verändert sich dieser Wert nicht weiter nach zwei Wochen Lagerdauer. Mit dem Sonnenblumenöl ergibt sich eine stabile Formulierung bei Raumtemperatur. Zubereitungen mit dünnflüssigem Paraffin (4-58 c) und Isopropylmyristat (4-58 e) verhalten sich sehr ähnlich wie Sonnenblumenöl. Dabei haben Cremes mit Isopropylmyristat aber etwas größere Tropfen mit ca. 12 µm. Wie bei den Cremes mit Sonnenblumenöl, nimmt die Tropfengröße während der Lagerung zu was bei 40 °C stärker ausfällt.

Wie erwartet steigt das Speichermodul während der Lagerung der Betulsionen mit Sonnenblumenöl, Paraffin und Isopropylmyristat an. Denn der Extrakt strukturiert neben der Stabilisierung der inneren Phase auch die äußere lipophile Phase, da gemäß Kapitel 4.1.2.1 Oleogele gebildet werden. Dadurch steigen die Konsistenz und somit auch das Speichermodul während der Lagerung. Wenn die Probe bei 40 °C gelagert wird, ergibt sich eine deutlich stärkere Erhöhung der Viskosität im Vergleich zu 20 °C. Dies war auch so zu erwarten, weil die Strukturierung der Ölphase besonders gut bei höheren Temperaturen abläuft, wie bereits in Kapitel 4.1.3 zu sehen war. Während Betulsionen mit Sonnenblumenöl und dünnflüssigem Paraffin ähnliche Ergebnisse zeigen, verhalten sich die Cremes mit Isopropylmyristat etwas anders. Sowohl mit Sonnenblumenöl als auch dünnflüssigem Paraffin nimmt die Viskosität während der Lagerung zu und besonders bei 40 °C ergibt sich eine deutliche Erhöhung der Konsistenz (4-58 b und d). Mit Isopropylmyristat steigt zwar auch das Speichermodul während der Lagerung an, jedoch ändert sich die Konsistenz der Creme nach einwöchiger Lagerung nicht mehr (4-58 f). Dies ist sowohl bei 20 °C als auch 40 °C zu beobachten. Mit Rizinusöl waren die Tropfen schon nach der Herstellung sehr groß und es konnten keine Messungen durchgeführt werden, weil die Creme sehr instabil war und reproduzierbare Messungen nicht möglich waren. Insgesamt lässt sich mit den durchgeführten Untersuchungen sagen, dass Cremes mit unpolaren bis mittelpolaren Ölen eine vergleichbare Stabilität aufweisen. Während die Formulierungen mit Sonnenblumenöl und dünnflüssigem Paraffin sehr ähnlich sind, ist die Tropfengröße der Cremes mit Isopropylmyristat etwas größer. Dagegen bildet der TE mit polaren Ölen wie etwa Rizinusöl sehr instabile Cremes.

4.3.2 Einfluss von Zusatzstoffen auf die Stabilität der Creme

Wie bei der Untersuchung der Gelbildung deutlich wurde, kann diese durch Zusatzstoffe beeinflusst und optimiert werden. So konnte z.B. die Mindestextraktkonzentration für eine Gelbildung deutlich gesenkt werden. Darauf aufbauend sollte nun untersucht werden, ob Zusatzstoffe auch einen Einfluss auf die Stabilität von Emulsionen haben. Als Additive wurden 1,6-Hexandiol und 1,2-Hexandiol ausgewählt, da diese beiden Stoffe von den untersuchten Substanzen die stärksten Effekte auf die Gelbildung hatten. Cremes wurden mit folgender Zusammensetzung hergestellt: 60 % Lipidphase, 30 % Wasser, 8 % TE und 2 % Zusatzstoff. Als Ölphase diente hier dünnflüssiges Paraffin, da so Messungen des Tropfendurchmessers mittels Laserdiffraktometrie möglich waren. Cremes wurden nach der Herstellung bei 4 °C, 20 °C, 40 °C und im Schaukelschrank (Temperaturgradient von -4 °C bis 40 °C für jeweils 12 h) gelagert, die Tropfengröße bestimmt und die Proben rheologisch vermessen. Wie bei der Betrachtung der Tropfengröße deutlich wird, sind Cremes ohne Zusatzstoffe bei 4 °C und 20 °C stabil (Abbildung 4-58).

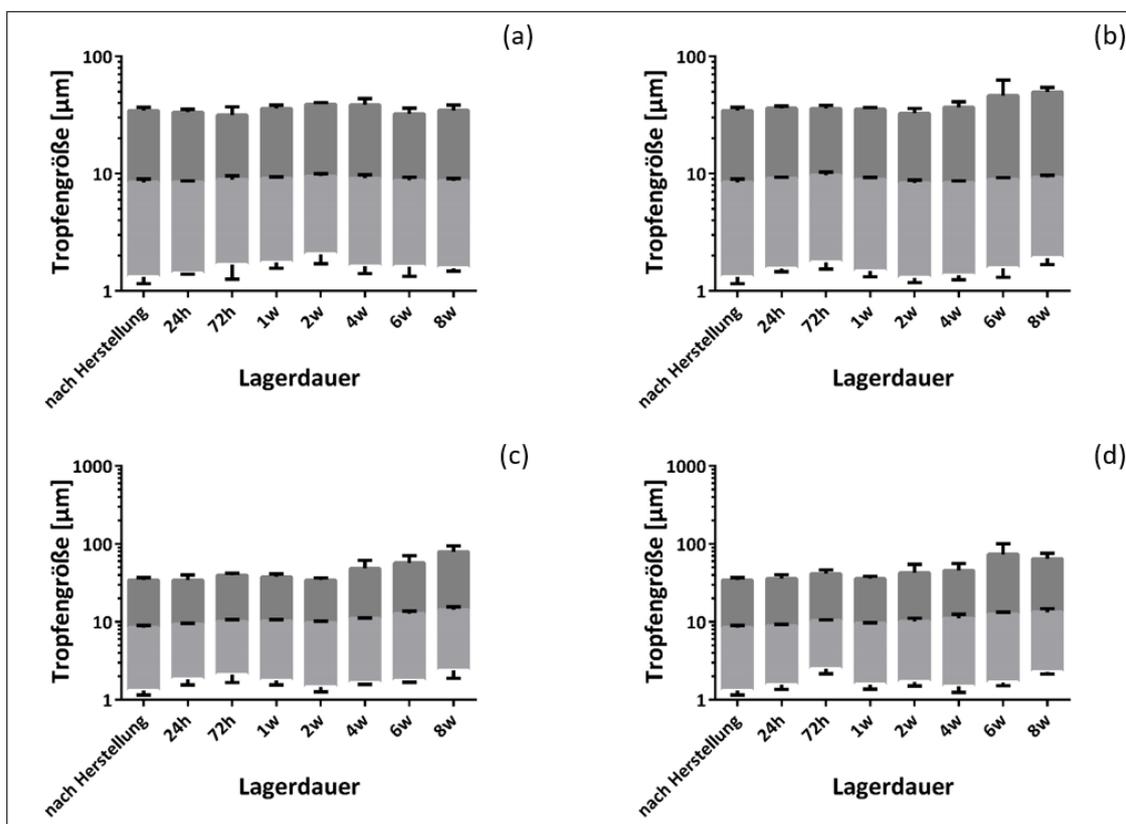


Abbildung 4-58 Tropfengrößenverteilung einer W/O-Creme aus TE ohne Zusatzstoff während 8-wöchiger Lagerung bei (a) 20 °C, (b) 4 °C, (c) 40 °C und (d) im Schaukelschrank (n=3)

Während der Lagerzeit von 8 Wochen gibt es keine Veränderung der Tropfengröße. Im Vergleich dazu zeigen die Cremes während der Lagerung bei höheren Temperaturen wie 40 °C und im Schaukelschrank Anzeichen einer Koaleszenz.

In Abbildung 4-59 sind die Ergebnisse der rheologischen Charakterisierung dargestellt.

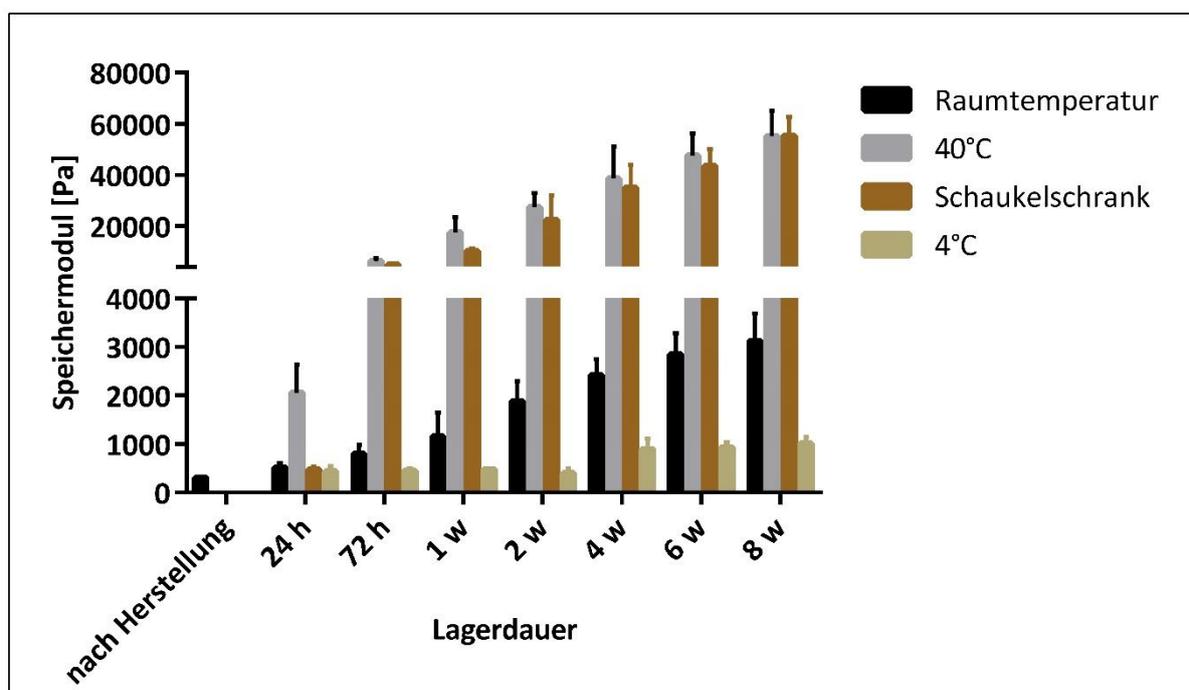


Abbildung 4-59 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE ohne Zusatzstoff während 8-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (n=3)

Alle Cremes verhalten sich wie erwartet. Wie schon bei der Untersuchung des Einflusses der Lagertemperatur auf die Oleogele (4.1.3) deutlich wurde, fördern hohe Temperaturen die Gelbildung und niedrige verlangsamen den Prozess. Bei den Cremes lässt sich ein sehr ähnliches Verhalten beobachten. Die dispergierten TE-Partikel, die auch die Creme stabilisieren, strukturieren die äußere Ölphase. Die Viskosität der Cremes ohne einen Zusatzstoff steigt über der Lagerzeit bei 20 °C an. Dieser Prozess ist auch nach 8 Wochen Lagerung nicht abgeschlossen. Dagegen ist die Viskosität der Cremes, die bei 4 °C gelagert wurden, über den gesamten Untersuchungszeitraum sehr gering und steigt nur langsam an. Bei hohen Temperaturen wie bei 40 °C steigt die Viskosität der Zubereitung sehr stark an im Vergleich zu 20 °C. Cremes im Schaukelschrank verhalten sich ähnlich, da auch dort für jeweils 12 h Temperaturen von 40 °C herrschen und dies die Strukturierung der äußeren Phase fördert.

Der Einfluss des Zusatzstoffes von 1,6-Hexandiol auf die mittlere Tropfengröße von Emulsionen bei verschiedenen Lagerbedingungen ist in Abbildung 4-60 dargestellt.

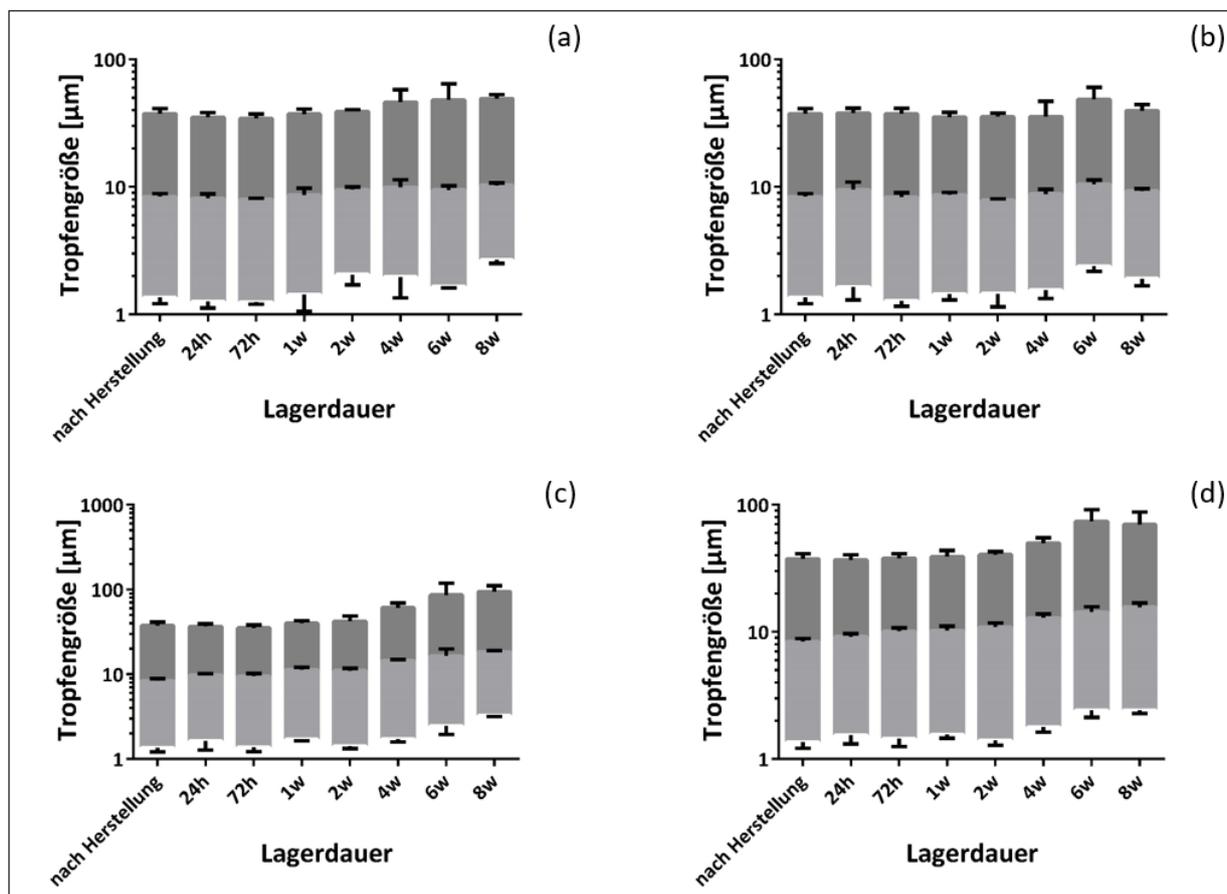


Abbildung 4-60 Tropfengrößenverteilung einer W/O-Creme aus TE mit 2 % 1,6-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei (a) 20 °C, (b) 4 °C, (c) 40 °C und (d) im Schaukelschrank (n=3)

Dabei konnte beobachtet werden, dass die Stabilität der Cremes nur wenig beeinflusst wird. Die Cremes haben Tropfengrößen, die im selben Bereich liegen wie der Referenz ohne Zusatzstoff. Zudem verändert sich wie bei den Cremes ohne Zusatzstoff die Größe der Tropfen in einem Zeitraum von 8 Wochen nur wenig. Die Cremes werden aber auch nicht stabiler wie bei 40 °C und im Schaukelschrank zu sehen ist. Genauso wie bei den Cremes ohne einen Zusatzstoff koaleszieren auch hier die Tropfen während der Lagerung. Dies wird durch die hohen Temperaturen begünstigt. Auch die rheologischen Ergebnisse sind ähnlich wie bei den Cremes ohne Zusatzstoff (Abbildung 4-61).

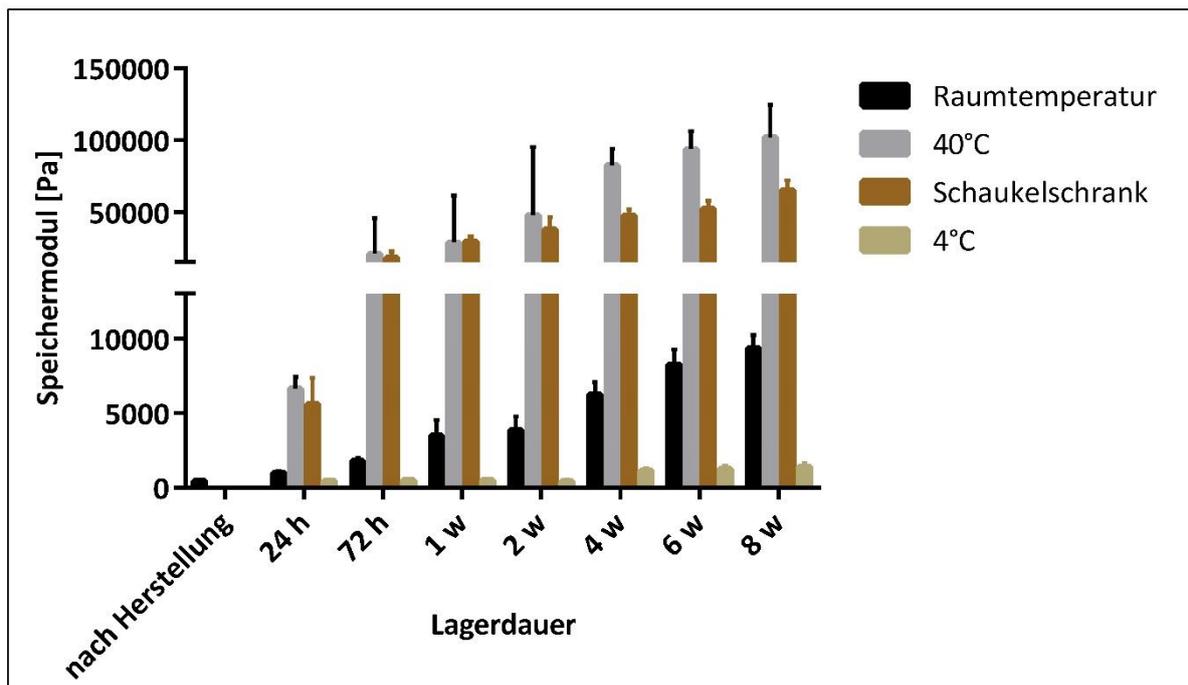


Abbildung 4-61 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit 2 % 1,6-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (n=3)

Die Viskosität steigt mit der Lagerdauer an. Niedrige Temperaturen schwächen die Strukturierung der äußeren Phase ab und somit steigt die Viskosität sehr langsam. Genauso fördern auch hier hohe Temperaturen die Vernetzung der Partikel und die Viskosität steigt deutlich. Im Vergleich zu den Cremes ohne Zusatzstoff ergibt sich ein ähnlicher Verlauf über der Lagerdauer. Jedoch sind die Werte nach oben verschoben, da wie bereits bei den Oleogelen gesehen 1,6-Hexandiol die Viskosität stark erhöht.

Im Vergleich zu diesen beiden Formulierungen verhalten sich die Cremes bei der Zugabe des 1,2-Hexandiols unterschiedlich. Sieht man sich die Tropfengröße der Zubereitungen an, so wird deutlich, dass die Tropfen schon direkt nach der Herstellung deutlich größer sind im Vergleich zu den Formulierungen ohne Zusatzstoff oder mit 1,6-Hexandiol (Abbildung 4-62).

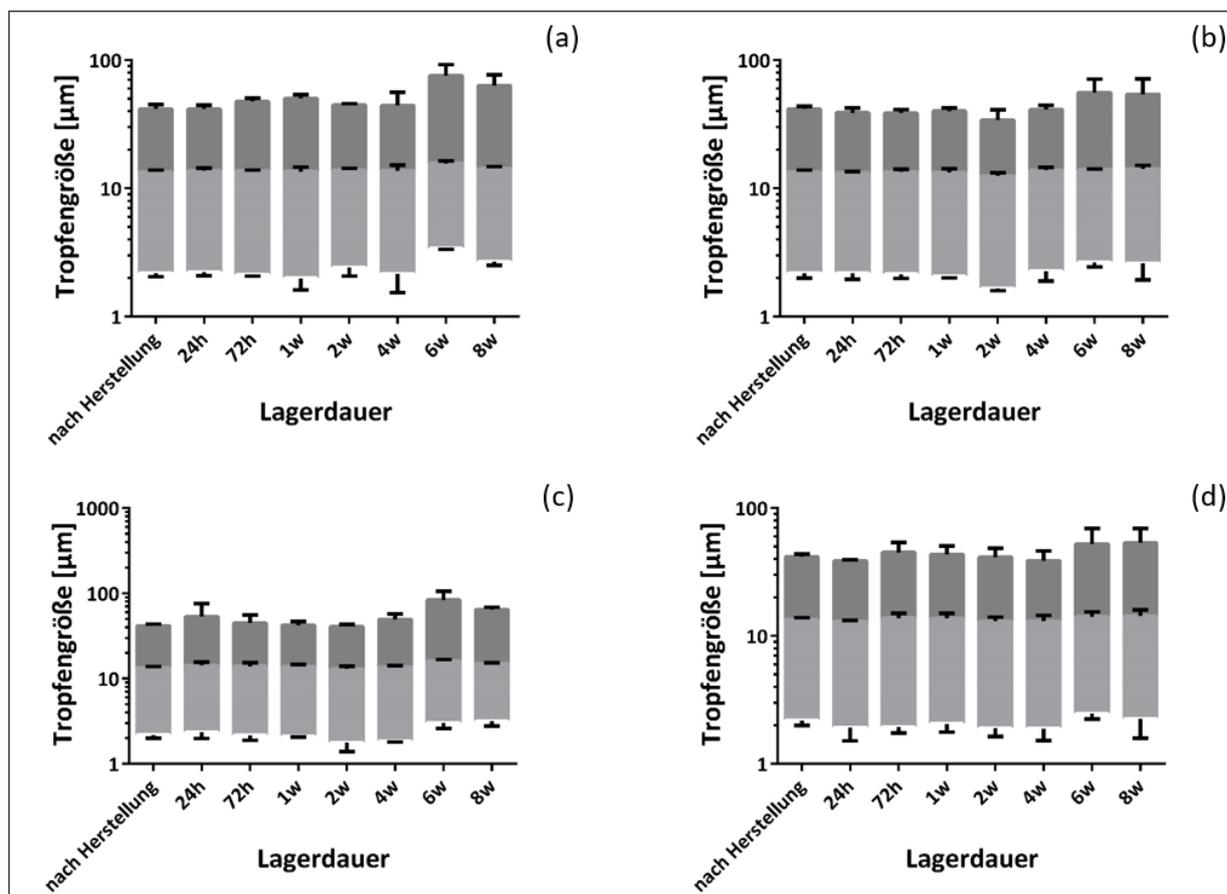


Abbildung 4-62 Tropfengrößenverteilung einer W/O-Creme aus TE mit 2 % 1,2-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei (a) 20 °C, (b) 4 °C, (c) 40 °C und (d) im Schaukelschrank (n=3)

1,2-Hexandiol scheint hier die Stabilisierung der Wassertropfen während der Herstellung zu beeinflussen. Jedoch bleibt die Tropfengröße konstant während der weiteren Lagerung von 8 Wochen. Dieses Verhalten ist bei allen vier Lagerbedingungen zu sehen. Formulierungen ohne Zusatzstoff oder mit 1,6-Hexandiol erwiesen sich bei höheren Temperaturen relativ instabil und die Tropfengröße nahm während der Lagerung kontinuierlich zu. Wird der Betulsion 1,2-Hexandiol zugesetzt, so führt dies zwar zu größeren Tropfen direkt nach der Herstellung, jedoch zeigen diese Cremes auch bei höheren Temperaturen kaum Koaleszenz. Die Tropfengrößenverteilung bleibt während der achtwöchigen Lagerung konstant. Anscheinend behindert 1,2-Hexandiol bei der Herstellung der Cremes die Dispergierung, übt aber während der Lagerung einen stabilisierenden Effekt aus. Ebenso ändert sich die Viskosität der Zubereitung mit 1,2-Hexandiol wie erwartet kaum (Abbildung 4-63).

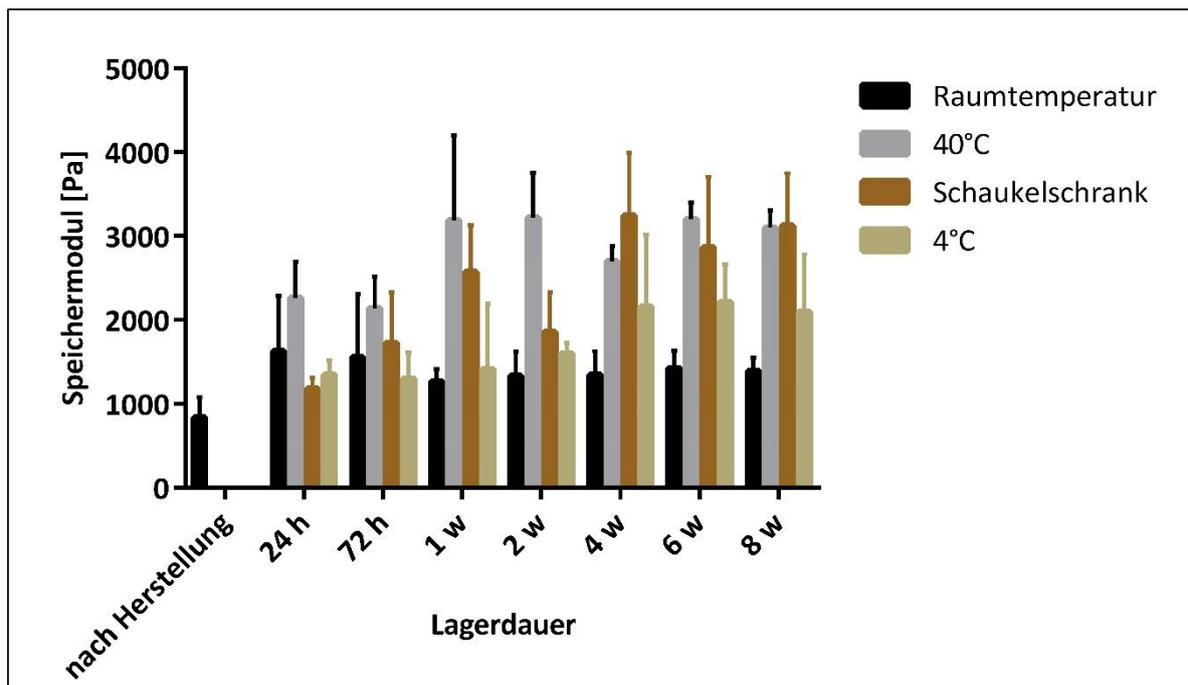


Abbildung 4-63 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit 2 % 1,2-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (n=3)

Während der Lagerung bleibt diese aufgrund des 1,2-Hexandiols bei 4 °C und 20 °C gleich und steigt nur ein wenig bei 40 °C und im Schaukelschrank. Insgesamt lässt sich sagen, dass 1,6-Hexandiol keinen Effekt auf die Stabilität der Cremes hat, wohingegen der Zusatz des 1,2-Hexandiols zu größeren Durchmesser der dispergierten Phase führt. Diese sind jedoch dafür besonders bei höheren Temperaturen stabiler.

4.3.3 Herstellung von Cremes mit unterschiedlichen Extraktchargen

In Kapitel 4.1.1 wurden verschiedene Chargen des Extrakts in Bezug auf die Gelbildung untersucht, wobei deutliche Unterschiede erkannt werden konnten. Dabei variierte die Zusammensetzung der Extrakte nicht, wohingegen die Extrakte unterschiedlich große Oberflächen hatten. Im nächsten Schritt sollte nun die Eigenschaft der Extrakte untersucht werden, Cremes zu stabilisieren. Dabei wurde besonders die Frage untersucht, ob es eine Korrelation zwischen den Gelbildungseigenschaften und der Fähigkeit Cremes zu stabilisieren gibt. Dazu wurden 8 % Oleogele mit Paraffin und den verschiedenen Extrakten hergestellt und danach je 30 % Wasser eingearbeitet. Die Tropfengröße wurde gemessen und ein

Amplitudensweep durchgeführt. Nach einwöchiger Lagerung bei 20 °C wurden die Cremes erneut untersucht. In Abbildung 4-64 ist die Tropfengrößenverteilung für alle Extrakte nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C zu sehen.

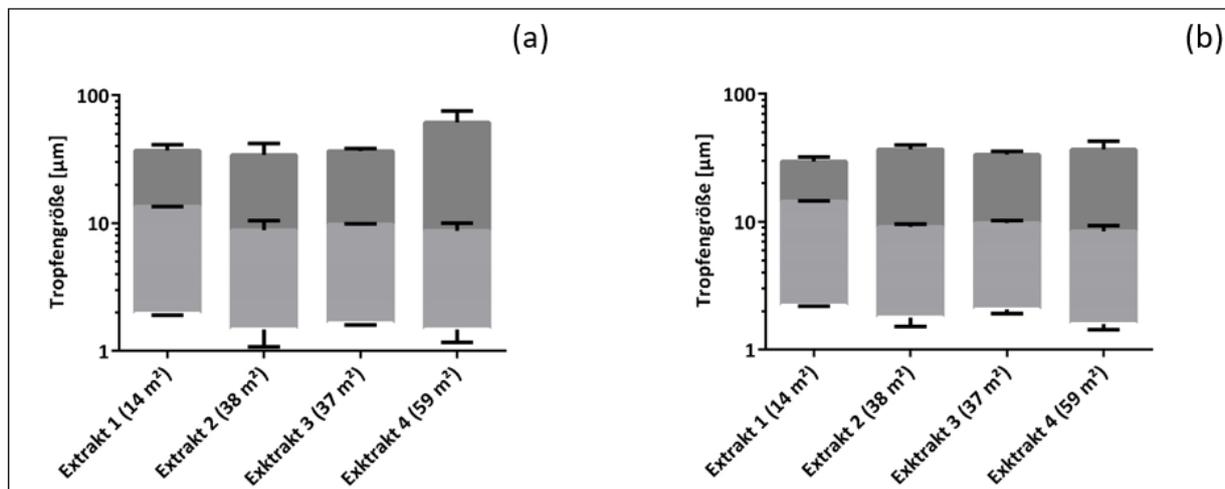


Abbildung 4-64 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit unterschiedlichen Extraktchargen und spezifischer Oberfläche nach (a) der Herstellung und (b) einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Extrakt 1 hat sehr gute Gelbildungseigenschaften und Extrakt 2 gute. Dagegen sind die Oleogele mit Extrakt 3 und 4 deutlich weniger viskos. Alle vier Extrakte bilden Cremes mit einer ähnlichen Tropfengrößenverteilung. Es scheint, dass es keine Korrelation zwischen einer guten Gelbildung und einer dadurch besseren Stabilisierung der Cremes gibt. Auch bei der Messung nach einer Woche sind die Ergebnisse vergleichbar. Alle vier Cremes sind zumindest während dieser kurzen Lagerung stabil. Bei der Betrachtung der rheologischen Ergebnisse verhalten sich die Cremes wie erwartet (Abbildung 4-65).

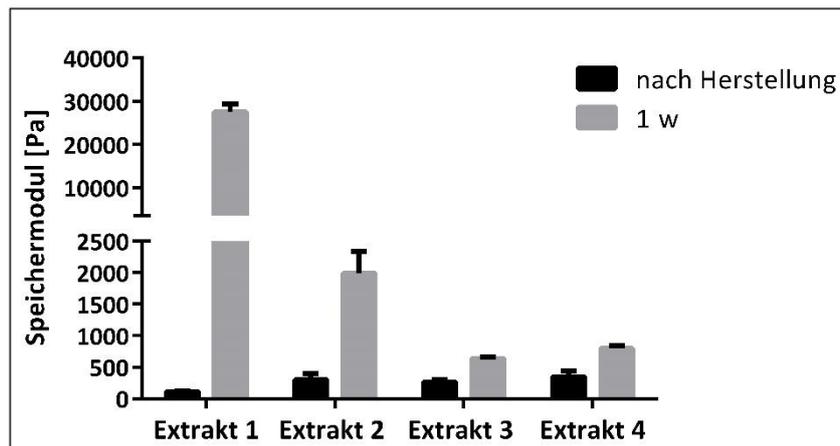


Abbildung 4-65 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit unterschiedlichen Extraktchargen nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Während sich die Cremes in ihrer Viskosität direkt nach der Herstellung nicht unterscheiden, zeigen sie nach einwöchiger Lagerung deutliche Unterschiede. Die Viskosität der Cremes verhält sich ähnlich der Oleogele. Extrakte mit einer guten Gelbildung wie Extrakt 1 und 2 haben nach einer Woche eine deutlich höhere Viskosität als die Cremes mit den Extrakten 3 und 4. Außerdem scheint es, dass Unterschiede in der spezifischen Oberfläche der Extrakte keinen Einfluss auf die Stabilität der Cremes haben. Sowohl die Extrakte mit einer sehr hohen oder sehr niedrigen spezifischen Oberfläche bilden ähnliche Cremes. Um den Zusammenhang zwischen der spezifischen Oberfläche der Extrakte und der Cremestabilisierung weiter zu untersuchen, wurden im nächsten Schritt Cremes mit dem Extrakt 2 hergestellt. Zum Vergleich wurden Cremes mit demselben Extrakt hergestellt, der aber zuvor bei 120 °C für 2 h temperiert wurde. Laszczyk konnte bereits zeigen, dass durch diese Vorbehandlung die Fähigkeit der Gelbildung deutlich verschlechtert wird [17]. Zudem verändern sich auch die Oberflächenstrukturen des Extrakts und die spezifische Oberfläche nimmt ab. Es kommt zu einer Versinterung. Es sollte untersucht werden, ob mit der Versinterung und abnehmenden spezifischen Oberfläche instabilere Cremes entstehen. In Abbildung 4-66 sind Tropfengrößenverteilungen beider Cremes dargestellt.

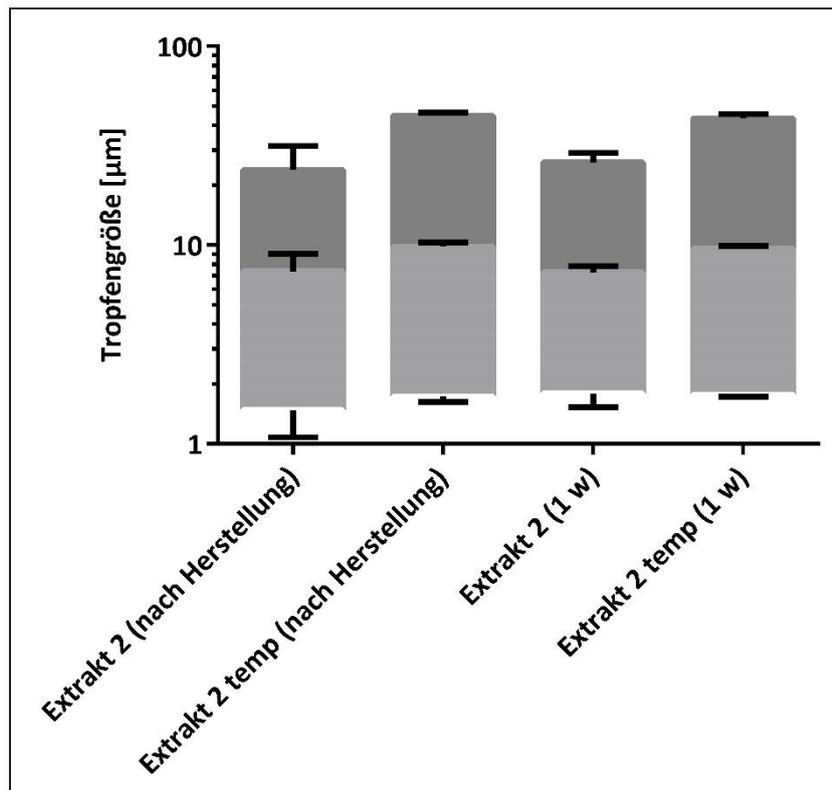


Abbildung 4-66 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit Extrakt 2 und vorher temperierten Extrakt 2 nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Durch das Konditionieren des Extrakts reduzierte sich die spezifische Oberfläche von 38 m² auf 20 m² und die Eigenschaft, Gele zu bilden, nahm ab. Jedoch hat dies keine Auswirkungen auf die Stabilität der Cremes. Beide Cremes haben vergleichbare Tropfengrößenverteilungen und zeigen nach einer Woche Lagerung bei 20 °C keine Veränderung. Die Abnahme der Fähigkeit, Gele zu bilden, wird deutlich, wenn die Viskosität der Cremes betrachtet wird (Abbildung 4-67).

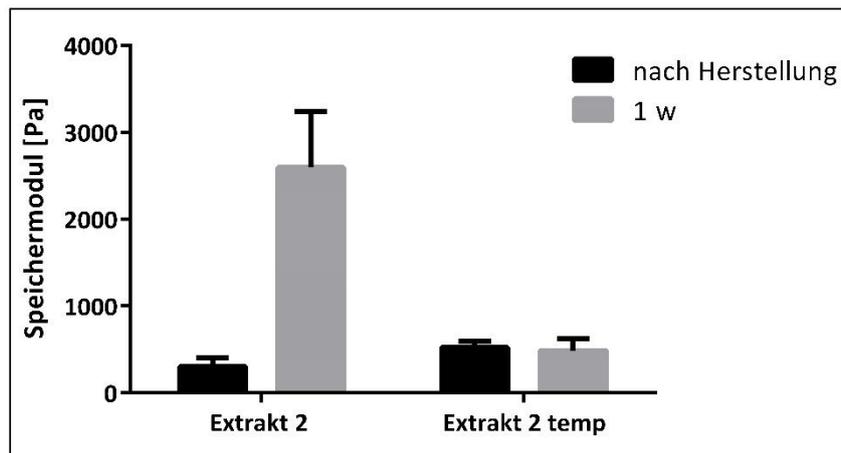


Abbildung 4-67 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit Extrakt 2 und vorher temperierten Extrakt 2 nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Nach der Herstellung haben beide Cremes eine ähnliche Viskosität. Jedoch unterscheiden sich diese nach der einwöchigen Lagerung sehr stark. Während der unbehandelte Extrakt die Ölphase weiter strukturiert hat und die Viskosität der Zubereitung gestiegen ist, kann der getemperte Extrakt die Ölphase nicht weiter strukturieren und die Viskosität bleibt konstant niedrig. Dies verdeutlicht wiederum, dass die Eigenschaften der Extrakte, Gele zu bilden und Cremes zu stabilisieren, nicht zusammenhängen und unabhängig voneinander betrachtet werden müssen.

4.3.4 Untersuchung des Einflusses der Extraktkonzentration und Innenphasenanteils auf die Stabilisierung der Cremes

Die Konzentration des Emulgators hat einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilität der Cremes und Emulsionen. Bei unzureichender Konzentration sind Emulsionen sehr instabil. Die Stabilität steigt meist mit zunehmender Konzentration des Emulgators an [141]. Dabei nimmt die mittlere Tropfengröße ab. Jedoch kann ein Zuviel an Emulgator auch wiederum negativ für die Stabilisierung der dispersen Phase sein und vermehrt Koaleszenz verursachen [142]. Ähnlich verhalten sich auch die Pickeringemulsionen, bei denen man durch niedrige Konzentrationen des Stabilisators ein Brechen der Zubereitung herbeiführen kann [143], wobei Betulsionen einen speziellen Fall unter den Pickeringemulsionen darstellen, da sich ein Teil des TE im Öl löst und dieser gelöste Anteil zur Senkung der Grenzflächenspannung beiträgt [13]. Im Fall des TE sollte nun der Effekt der Extraktkonzentration auf die Bildung der

Cremes untersucht werden. Formulierungen wurden im Gegensatz zu den vorherigen Untersuchungen mit einer Extraktkonzentration von 2 %, 4 % und 6 % hergestellt. Dabei hatten diese einen Wasseranteil von 30 % und der übrige Anteil bestand aus Paraffin. Nach der Herstellung wurden die Cremes vermessen und nach einwöchiger Lagerung erneut untersucht. Die Tropfengrößenverteilung der Cremes direkt nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei Raumtemperatur ist in Abbildung 4-68 zu sehen.

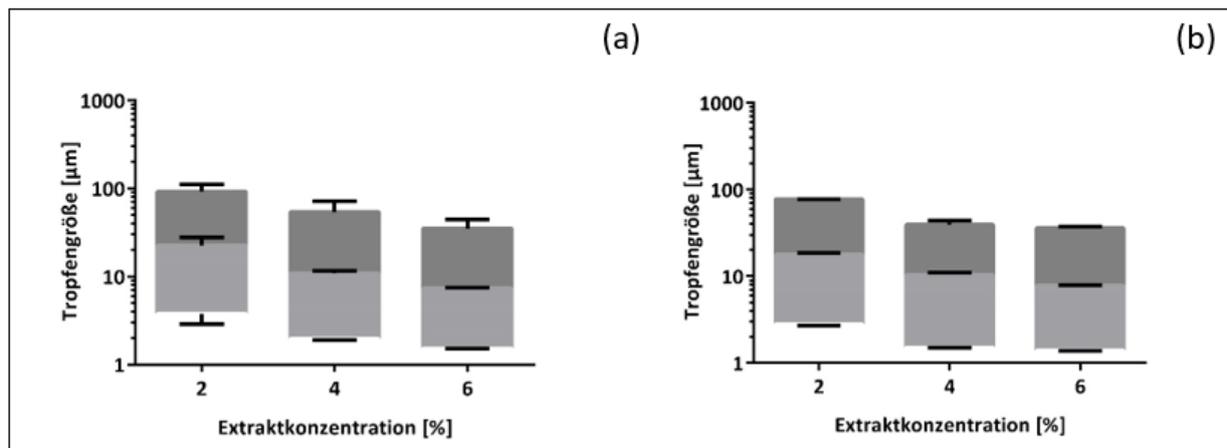


Abbildung 4-68 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit aufsteigender Extraktkonzentration (2-6 %) nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Es ist deutlich zu sehen, dass die Extraktkonzentration einen maßgeblichen Einfluss auf die Tropfengrößenverteilung hat. Mit zunehmender Extraktmenge werden die dispergierten Wassertropfen immer kleiner. Alle Cremes sind nach der einwöchigen Lagerung bei 20 °C stabil. Die Partikelgrößenverteilungen ändern sich nicht.

In Abbildung 4-69 sind die Ergebnisse der rheologischen Messung der Cremes dargestellt.

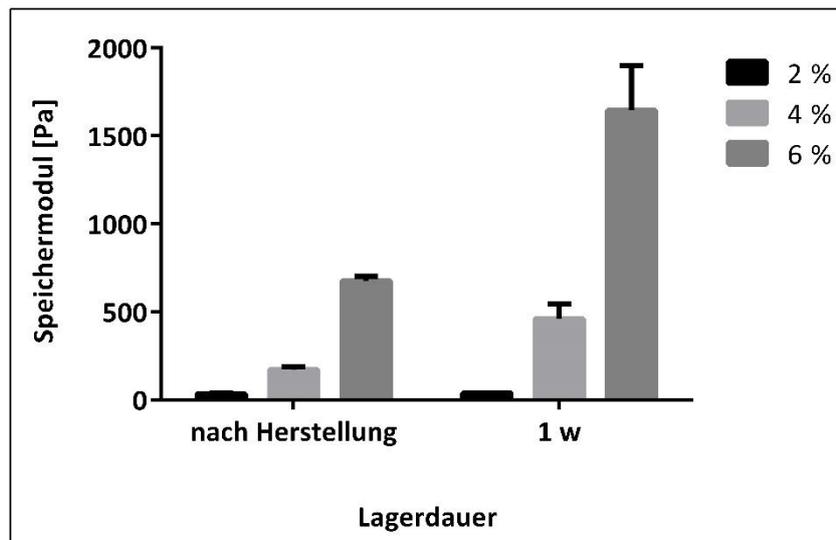


Abbildung 4-69 Rheologische Charakterisierung von Cremes mit aufsteigendem Extraktanteil (2-6 %) nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Die Extraktpartikel sind in der Lage, die Ölphase während der Lagerung zu strukturieren. Die Viskosität der Cremes steigt mit zunehmender Konzentration des Extrakts an. Dies wird besonders bei den Cremes mit einer Extraktkonzentration von 4 % und 6 % deutlich. Die Viskosität beider Zubereitungen steigt während der Lagerung deutlich an. Dagegen steigt die Viskosität der Cremes mit einem Extraktanteil von 2 % nur wenig, da nicht ausreichend Partikel für die Strukturierung der äußeren Phase zur Verfügung stehen. Da diese Formulierung keine Fließgrenze mehr aufweist, hat dies den Nachteil, dass die Zubereitungen mit niedrigen Extraktkonzentrationen anfällig für Instabilitäten wie der Sedimentation sind. Jedoch sind dies reversible Vorgänge und können durch Aufschütteln wieder beseitigt werden. Dies konnte auch bei der Creme mit der Extraktkonzentration von 2 % beobachtet werden.

Im nächsten Schritt wurde der Anteil des Wassers in den Cremes variiert. Dazu wurden Cremes mit einem Extraktanteil von 6 % und variierendem Wassergehalt von 15 %, 30 %, 45 % und 60 % hergestellt. In Abbildung 4-70 ist die Tropfengrößenverteilung der Cremes zu sehen.

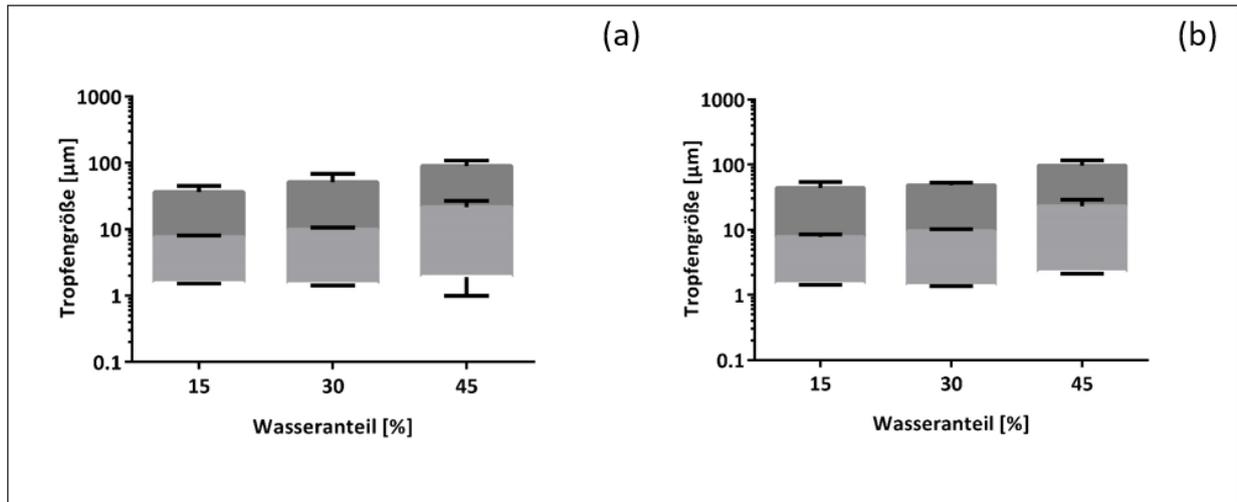


Abbildung 4-70 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit aufsteigendem Wasseranteil (15- 45 %) nach (a) der Herstellung und (b) einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Cremes mit einer niedrigen Wassermenge haben die kleinsten Tropfen. Mit zunehmendem Wasseranteil steigt auch die Tropfengröße an. Die Cremes mit 60 % Wasseranteil waren sehr instabil und konnten nicht vermessen werden. Nach einer Woche sind alle drei Cremes mit einem Wasseranteil zwischen 15 und 45 % stabil. Alle drei Cremes haben weiterhin eine ähnliche Tropfengrößenverteilung wie direkt nach der Herstellung. Während der rheologischen Charakterisierung wurde deutlich, dass sich die Formulierungen stark in ihrer Viskosität unterscheiden (Abbildung 4-71).

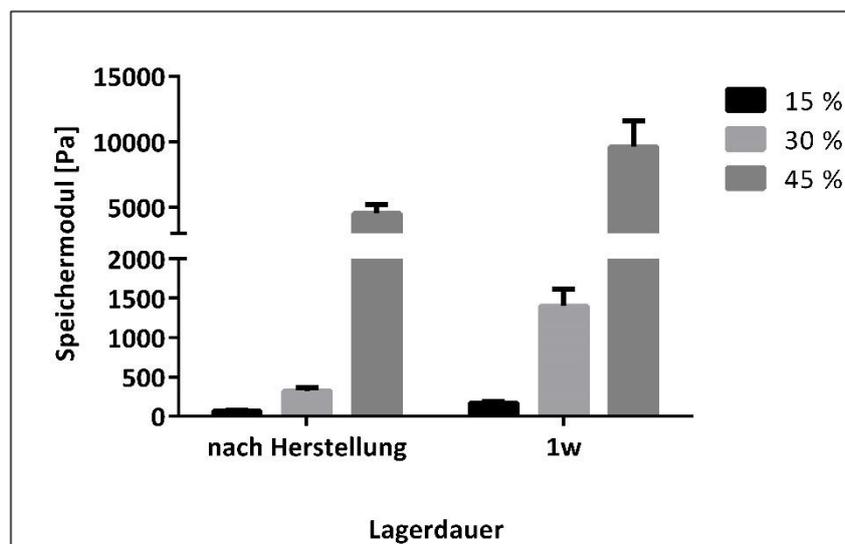


Abbildung 4-71 Rheologische Charakterisierung von Cremes mit aufsteigendem Wasseranteil (15- 45 %) nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Die Viskosität der Cremes nimmt mit steigendem Wasseranteil zu. Dabei wurde die Creme mit 60 % Wasseranteil so viskos, dass diese während der Homogenisierung anfangs, am Ultraturaxschaft zu haften und eine gleichmäßige Emulgierung nicht möglich war. Wie erwartet steigt die Viskosität der Cremes während der Lagerdauer bei allen Formulierungen an, da der Extrakt während der Lagerung die Ölphase weiter strukturiert.

4.3.5 Zusammenfassung und Diskussion

4.3.5.1 Einfluss der Lipidphase auf die Stabilität der W/O-Cremes

4.3.5.1.1 Zusammenfassung

Es wurde der Einfluss verschiedener Ölphasen auf die Stabilität der Emulsionen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Auswahl der Lipidphase einen großen Einfluss auf die Stabilität der Cremes hat. Mit den untersuchten Ölen war die Stabilität der Zubereitungen bei unpolaren bis mittelpolaren Ölen sehr ähnlich. Im Gegensatz dazu waren Cremes mit dem polaren Rizinusöl sehr instabil. Bei allen Zubereitungen konnte während der Lagerung ein geringfügiger Anstieg der Tropfengröße beobachtet werden, der bei höheren Temperaturen wie etwa 40 °C deutlicher war. Rheologische Messungen zeigten eine Strukturierung der Außenphase durch die TE-Partikel. Die Konsistenz der Creme nahm daher während der Lagerung zu. Dabei nahm die Viskosität der Cremes besonders bei 40 °C deutlich stärker zu. Hier stellte das Isopropylmyristat eine Ausnahme dar, da sich die Konsistenz der Zubereitung nach einer Woche nicht mehr änderte. Messungen der Cremes mit Rizinusöl waren nicht möglich, da diese sehr instabil waren.

4.3.5.1.2 Diskussion

Für stabile Pickeringemulsionen ist eine angemessene Benetzung der wässrigen und lipophilen Phase nötig [144]. Da durch eine Änderung der Polarität der lipophilen Phase die Benetzung verändert wird, sollte die Stabilisierung der Cremes stark von der Art der Lipidphase abhängen. Außerdem beeinflusst die Lipidphase die Konsistenz, was wiederum einen Einfluss auf die Stabilität haben könnte.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Polarität der Lipidphase die Stabilität der Cremes beeinflusst. Während unpolare bis mittelpolare Öle zu vergleichbar stabilen Cremes führen, sind Cremes mit dem polaren Rizinusöl deutlich instabiler. Ob generell stabile Pickeringemulsionen erzeugt werden können, hängt von der Benetzbarkeit der Partikel von der Öl- und Wasserphase ab [145]. Dabei ist es wichtig, dass die Partikel von beiden Phasen benetzt werden. Laut der Bancroft-Regel ist in einer Emulsion die Phase die äußere, in der sich der Emulgator besser löst [58, 59]. Genauso ist nach der Finkle-Regel diejenige Phase, die eine bessere Benetzung zeigt, in der Regel die äußere Phase [146]. Es darf aber kein Medium eine zu starke oder zu schwache Benetzung aufweisen, da es sonst zu keiner stabilen Emulsion führt [66]. In solchen Systemen entstehen oft Emulsionen mit großen Emulsionstropfen und mit einer hohen Tendenz von Koaleszenz und anschließendem Brechen. Der Dreiphasenkontaktwinkel sollte in der Nähe von 90° liegen [67] (Abbildung 4-72).

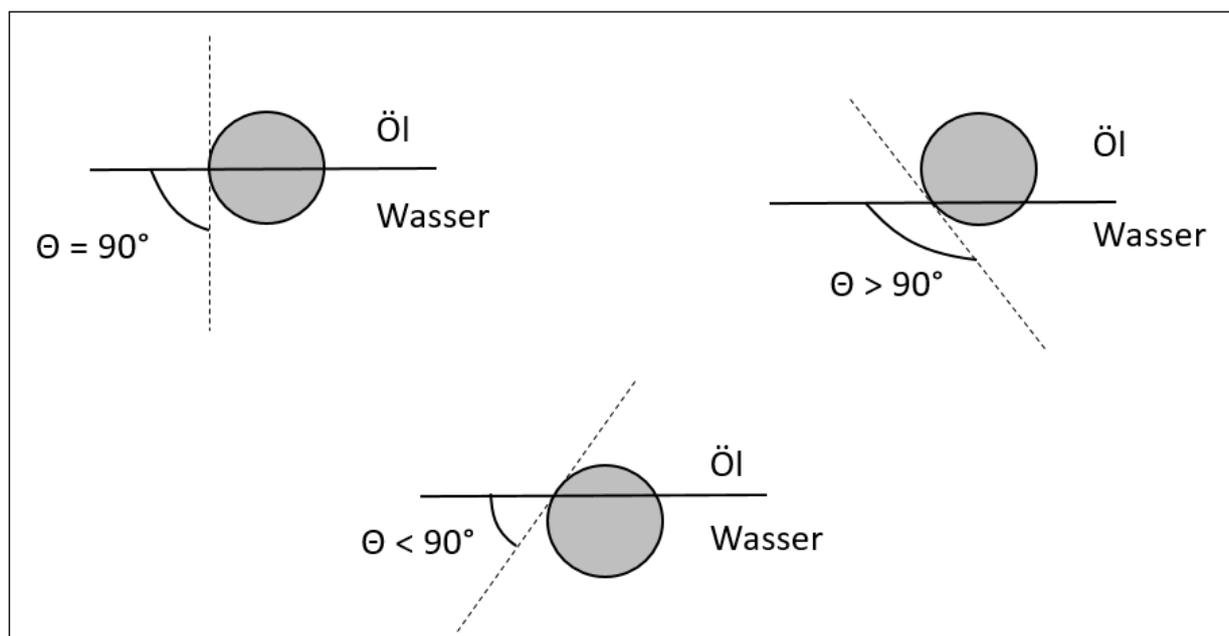


Abbildung 4-72 Dreiphasenkontaktwinkel an der Öl-, Wasserphase und Partikel

Binks und Lumsdon bestätigten ebenso, dass die Grenzflächenspannung zwischen der wässrigen und lipophilen Phase und damit die Polarität der Ölphase einen entscheidenden Einfluss auf die Energie hat, um ein an der Grenzfläche adsorbiertes Teilchen zu desorbieren [67]:

$$E = \pi r^2 \gamma (1 \pm \cos\theta)^2$$

Gleichung 4-2

E = Adsorptionsenergie [kJ]

r = Partikelradius [m]

γ = Grenzflächenspannung zwischen wässriger und lipophiler Phase [mN/m]

θ = Kontaktwinkel [°]

Je größer diese Energie ist, desto stabiler ist die Emulsion. In ihren untersuchten Systemen haben sich bei einem Kontaktwinkel von 90 ° Systeme mit der größten Adsorptionsenergie und größten Stabilität ergeben. Weitere Untersuchungen von Binks und Lumsdon ergaben, dass Feststoffpartikel an Phasengrenzflächen mit niedriger Grenzflächenspannung hydrophobere Oberflächeneigenschaften zeigen [147]. Genauso kann die niedrige Grenzflächenspannung an der Rizinusöl/Wasser-Grenzfläche zu einer Hydrophobisierung der TE-Partikel führen. Dadurch ist es möglich, dass der TE durch Rizinusöl sehr gut und vom Wasser schlecht benetzt wird, was zu instabilen Cremes führt. Bei mittelpolaren bis unpolaren Ölen hingegen, werden die Partikel sowohl von der öligen als auch wässrigen Phase ausreichend benetzt, wodurch der TE die Creme stabilisieren kann. Ähnliches konnte mit O/W-Pickeringemulsionen aus Fe₃O₄-Partikeln beobachtet werden. Die Verwendung von unpolaren bis mittelpolaren Lipiden führte zu stabilen Emulsionen, wohingegen mit polaren Ölen die Emulsionen sehr instabil waren [148]. Kontaktwinkelmessungen bestätigten dort die Vermutung, dass der Dreiphasenkontaktwinkel bei unpolaren bis mittelpolaren Ölen in der Nähe von 90 ° lag, wohingegen bei Verwendung von polaren Ölen dieser deutlich kleiner als 90 ° war. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass das polare Rizinusöl zu starke Wechselwirkungen mit den Extraktpartikeln eingeht. Da das Öl sehr polar ist und die Hydroxygruppe bei Ricinolsäure Wasserstoffbrücken mit den Extraktpartikeln eingehen kann, ist es möglich, dass auf diese Weise die Partikel, die einen Film um die Wassertropfen bilden, destabilisiert werden und so die Creme bricht.

Außerdem belegen die Daten, dass eine gute Oleogelbildung mit einem Öl nicht zwangsläufig zu feindispersen Cremes führt (Abbildung 4-73).

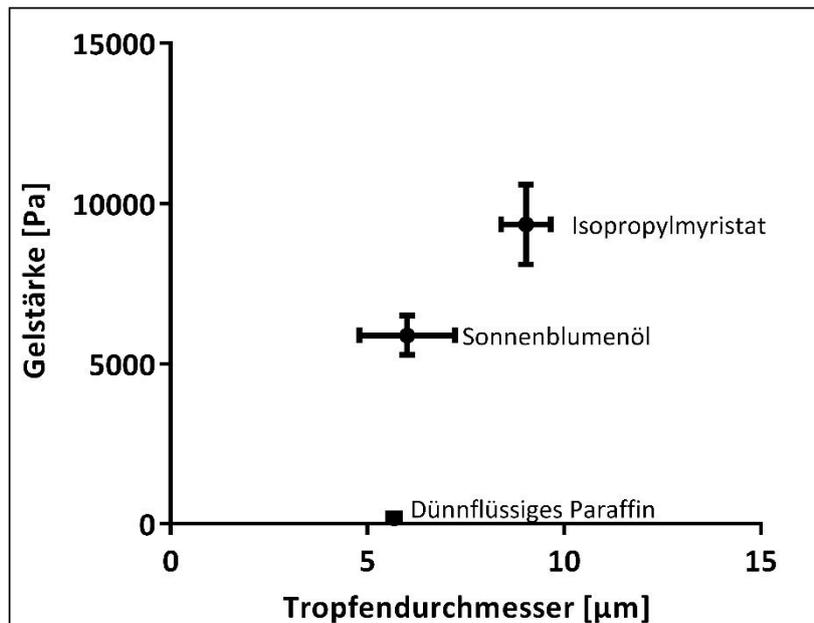


Abbildung 4-73 Korrelation zwischen der Gelstärke von Oleogelen mit verschiedenen Lipiden und des mittleren Tropfendurchmessers der Cremes mit diesen Ölphasen nach 24 h Lagerung (n=3)

Wie in Abbildung 4-73 zu sehen ist, ergibt sich keine Korrelation zwischen der Gelstärke und dem Tropfendurchmesser der Cremes. Es ist möglich, dass eine sehr gute Gelbildung zu größeren Tropfen führt, was durch den Vergleich von Isopropylmyristat und Sonnenblumenöl deutlich wird. Beide besitzen eine ähnliche Polarität, jedoch haben die Cremes mit Isopropylmyristat etwas größere Tropfen. Es ist anzunehmen, dass bei Isopropylmyristat die Partikel sehr stark die äußere Phase strukturieren und weniger Partikel zur Verfügung stehen, um die Wassertropfen zu stabilisieren. Jedoch ist der Unterschied in der Tropfengröße nicht sehr groß und beide Cremes waren während der Lagerung stabil.

Zusammenfassend bestätigt sich, dass die Polarität maßgeblich die Stabilität der Cremes beeinflusst. Unpolare und mittelpolare Öle führen zu stabilen Cremes, während polare Öle keine stabilen Cremes bilden. Dagegen gibt es keine Korrelation zwischen der Gelbildung und Stabilisierung der Cremes.

4.3.5.2 Stabilität der Cremes mit 1,6- und 1,2-Hexandiol

4.3.5.2.1 Zusammenfassung

Wie bei der Gelbildung wurde der Einfluss von 1,6-Hexandiol und 1,2-Hexandiol auf die Betulsionen untersucht. Dabei wurde deutlich, dass 1,6-Hexandiol keinen Einfluss auf die

Stabilität der Cremes hat. Cremes ohne einen Zusatzstoff und mit 1,6-Hexandiol zeigten ähnliche Tropfengrößenverteilungen unter verschiedenen Lagerbedingungen. Generell zeigten die Cremes Anzeichen von Koaleszenz, wenn sie bei höheren Temperaturen oder im Schaukelschrank gelagert wurden. Die Konsistenz der Cremes ohne Zusatzstoff und mit 1,6-Hexandiol nahm während der Lagerdauer zu. Dieser Effekt war bei 1,6-Hexandiol und besonders bei höheren Lagertemperaturen ausgeprägter. Dagegen zeigten Cremes mit 1,2-Hexandiol größere Tropfendurchmesser nach der Herstellung. Jedoch zeigten diese Cremes sowohl hinsichtlich der Tropfengröße als auch der Konsistenz während der Lagerung auch bei höheren Temperaturen keine Veränderung.

4.3.5.2.2 Diskussion

1,2-Hexandiol hat eine tensidähnliche Struktur und kann die Grenzflächenspannung erniedrigen [149]. Aufgrund des Aufbaus des 1,2-Hexandiols konnte erwartet werden, dass es sich an der Grenzfläche zwischen Wasser und dem Öl anlagert und die Cremestabilisierung auf diese Weise beeinflusst. Dagegen wurde beim 1,6-Hexandiol damit gerechnet, dass es keinen Effekt auf die Cremestabilisierung hat, da es keine tensidähnliche Struktur aufweist.

Durch farbkodierte Raman-Aufnahmen konnten die Zusatzstoffe in der Creme lokalisiert werden. In Abbildung 4-74 ist dieselbe Creme mit 1,6-Hexandiol in zwei Bildern dargestellt.

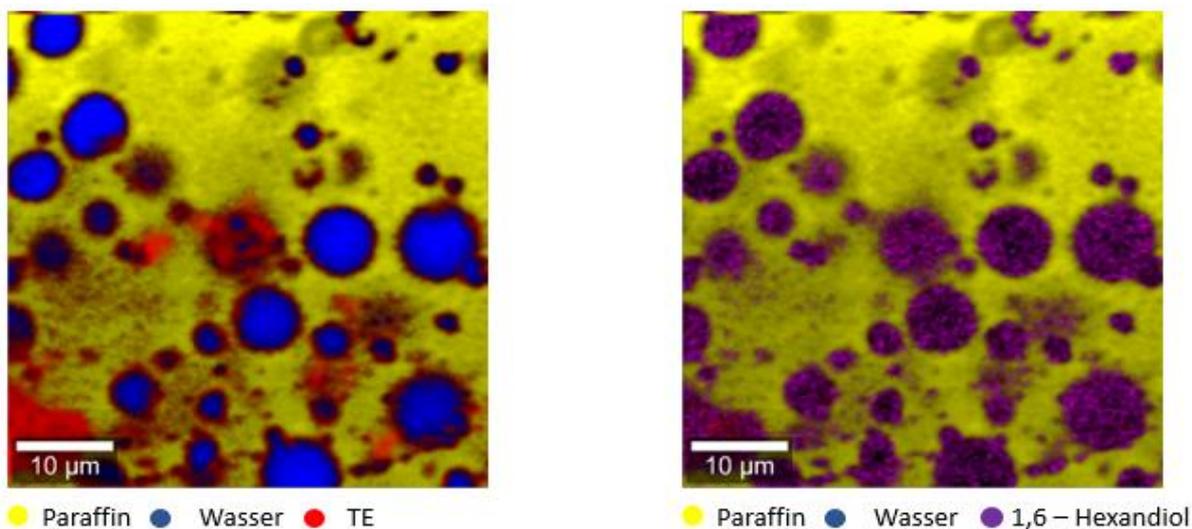


Abbildung 4-74 Raman-Aufnahme einer Creme aus TE, Paraffin und Wasser mit 1,6-Hexandiol

Im linken Bild wurde jedoch 1,6-Hexandiol bei der Erstellung des Bildes ausgeblendet, um den TE hervorzuheben, der die Wassertropfen stabilisiert. 1,6-Hexandiol löst sich größtenteils in der wässrigen Phase. Es wandert nicht an der Grenzfläche und deshalb ergeben sich auch eine ähnliche Stabilität und Tropfengrößen wie bei der Creme ohne einen Zusatzstoff. Das Lösen von verschiedenen Stoffen wie etwa Elektrolyte oder mehrwertigen Alkoholen in der wässrigen Phase wird oft durchgeführt, um die Emulsionen lagerstabil zu machen. Denn die gelösten Stoffe führen zu einer Gefrierpunktniedrigung, wodurch bei kälteren Temperaturen die wässrige Phase nicht einfriert [150].

In Abbildung 4-75 sind die Raman-Aufnahmen der Cremes mit 1,2-Hexandiol dargestellt.

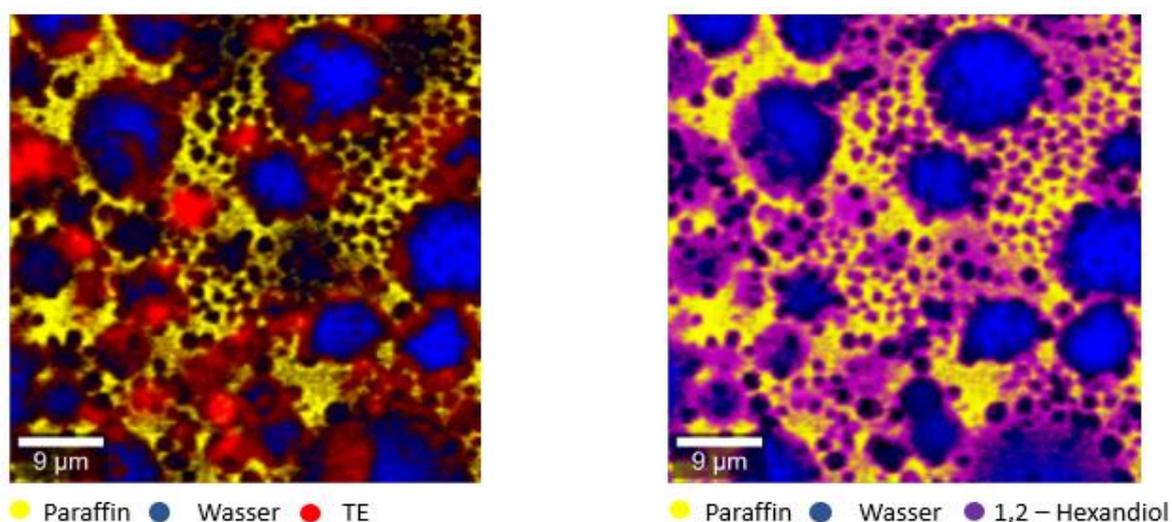


Abbildung 4-75 Raman-Aufnahme einer Creme aus TE, Paraffin und Wasser mit 1,2-Hexandiol

Die TE-Partikel bilden einen Film um die Wassertropfen und stabilisieren so die Creme. Betrachtet man nun die Lage des 1,2-Hexandiols im rechten Bild, so wird deutlich, dass sich wie erwartet 1,2-Hexandiol an der Grenzfläche zwischen Öl und Wasser anreichert. Dadurch beeinflusst 1,2-Hexandiol maßgeblich die Bildung und Stabilisierung der Creme. Zwar führt 1,2-Hexandiol zunächst zu größeren Tropfen, jedoch sind diese Zubereitungen während der Lagerung stabiler mit dem 1,2-Hexandiol im Vergleich zu Cremes ohne Zusatzstoff. Generell kann ein Tensid die Stabilität der Cremes positiv wie negativ beeinflussen, wie aus der Literatur deutlich wird. Diese Effekte hängen von der Art und Konzentration des Tensids ab, welches hinzugegeben wird. So hat Dangelmeyer die Kompatibilität von Emulsionen mit verschiedenen Emulgatoren untersucht, wobei nicht jeder Emulgator zu stabilen Emulsionen führte [119]. Emulgatoren, welche instabile Emulsionen ergaben, senkten die

Grenzflächenspannung deutlich stärker als Emulgatoren, die zu stabilen Emulsionen führten. Genauso war die Viskosität der Oleogele mit dem Zusatz von Emulgatoren, die instabile Emulsionen bildeten, geringer als die der Oleogele mit dem Zusatz von Emulgatoren, die zu stabilen Cremes führten. Der Einfluss der Emulgatoren auf die Stabilität wurde auch bei anderen Pickeringemulsionen untersucht. So wird bei feststoffstabilisierten Emulsionen aus einem Paraffin/Wassergemisch berichtet, dass die Stabilität der Emulsionen durch die zusätzliche Gabe des Tensids Span 80 deutlich erhöht werden konnte [151]. Ähnliche Synergieeffekte verschiedener Emulgatoren wie etwa Tween oder Brij und feststoffstabilisierenden Pickeringemulgator aus Silikapartikeln wurden für andere Emulsionen berichtet [152-154]. Dabei kann das zugesetzte Tensid selbst die Grenzflächenspannung senken oder an die Partikel adsorbieren, wodurch sich die Benetzungseigenschaften der Partikel ändern können. Genauso kann das Tensid aber die Stabilität einer Pickeringemulsion negativ beeinflussen und etwa zu Flockung oder Aufrahmung führen, was besonders bei höheren Konzentrationen der Fall ist [155]. Es ist also möglich, dass sich durch die Adsorption des 1,2-Hexandiols an der Oberfläche der Partikel die Benetzungseigenschaften ändern und die Wassertropfen größer werden. Durch die Abnahme der Grenzflächenspannung jedoch ist die disperse Phase aber stabiler im Vergleich zu Cremes ohne Zusatzstoff.

Die rheologischen Eigenschaften der Cremes verhalten sich sehr ähnlich wie die der entsprechenden Oleogele. Während sich die Konsistenz der Creme mit 1,2-Hexandiol wie bei den Oleogelen kaum verändert, steigt die Viskosität mit 1,6-Hexandiol in einem größeren Maße verglichen mit den Cremes ohne Zusatzstoff an. Gleiches kann bei den Oleogelen beobachtet werden. Dies deutet daraufhin hin, dass sich ein kleiner Teil des Zusatzstoffs im Öl löst.

Insgesamt lässt sich sagen, dass 1,6-Hexandiol keinen Einfluss auf die Cremestabilisierung hat, weil es sich größtenteils in der wässrigen Phase löst und dass 1,2-Hexandiol zunächst zu größeren Tropfen führt, welche jedoch besser stabilisiert werden. Dies kann durch das Wandern des 1,2-Hexandiols an der Grenzfläche erklärt werden. Die Viskosität der Cremes verhält sich wie die der Oleogele.

4.3.5.3 Einfluss unterschiedlicher Extrakteigenschaften- und konzentrationen sowie Innenphasenanteils auf die Stabilität der Cremes

4.3.5.3.1 Zusammenfassung

Die Herstellung der Cremes mit unterschiedlichen Extrakten zeigte, dass alle vier verwendeten TE-Chargen ähnlich gut Cremes stabilisieren. Dabei blieben alle Cremes bei einwöchiger Lagerung bei 20 °C stabil. Die Viskosität der Cremes nahm im Laufe der Lagerung zu und verhielt sich damit ähnlich wie die entsprechenden Oleogele (4.1.1). Extrakte mit einer guten Gelbildung erhöhten die Viskosität stärker im Vergleich zu Extrakten mit einer schwächeren Gelbildung. Darüber hinaus zeigte ein Tempern und die damit einhergehende Verringerung der spezifischen Oberfläche eines Extraktes keinen Einfluss auf die Stabilität der Cremes. Die Tropfengröße nahm mit steigender Extraktkonzentration ab, während die Viskosität der Cremes mit steigender Extraktkonzentration zunahm. Genauso erhöhte sich die Viskosität der Cremes mit steigendem Innenphasenanteil. Die Tropfengröße jedoch wurde mit einem höheren Innenphasenanteil bei gleichbleibender Extraktkonzentration größer.

4.3.5.3.2 Diskussion

Bei den Untersuchungen wurde erwartet, dass Extrakte mit guter Gelbildung Cremes effektiver stabilisieren können, da Oleogele mit einer hohen Viskosität die Cremes deutlich besser vor physikalischen Instabilitäten schützen können. Darüber hinaus sollte mit einer größer werdenden Extraktkonzentration und geringer werdendem Innenphasenanteil die dispergierte Phase besser stabilisiert werden, da mehr Partikel zur Verfügung stehen, um die Grenzfläche zu stabilisieren.

Es scheint, dass es keine Korrelation zwischen einer guten Gelbildung bei den Extrakten und besonders stabilen Cremes gibt. Alle untersuchten Extrakte konnten unabhängig von ihrer guten oder schlechten Gelbildung ähnlich stabile Cremes bilden, welche über einen Lagerraum von zwei Wochen stabil waren. In Abbildung 4-76 ist das Speichermodul der Cremes mit den verschiedenen Extrakten gegen den mittleren Tropfendurchmesser der entsprechenden Cremes nach einwöchiger Lagerung aufgetragen.

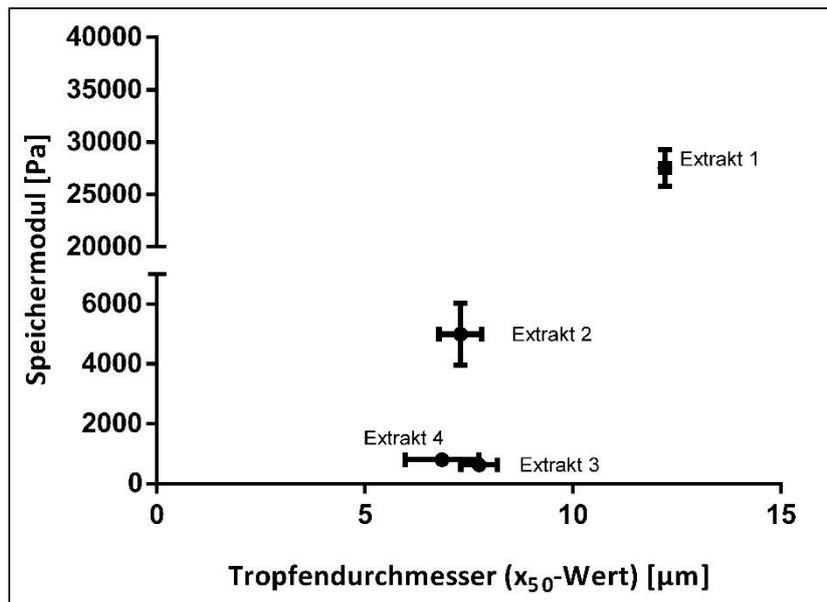


Abbildung 4-76 Korrelation zwischen dem Speichermodul und mittleren Tropfendurchmesser von Cremes mit den Extrakten 1-4 nach einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)

Dabei zeigt sich lediglich für Extrakt 1, welcher ein sehr gutes Gelbildungsvermögen hat, dass der mittlere Tropfendurchmesser im Vergleich zu den anderen Extrakten ungefähr doppelt so hoch ist. Als Ursache hierfür kann die hohe Agglomerationsneigung des Extraktes diskutiert werden. Partikel, die sich an der Grenzfläche befinden, können miteinander agglomerieren, wodurch die Größe der dispergierten Tropfen zunimmt. Eine hohe Agglomerationsneigung kann auch bei weiteren Pickeringemulgatoren wie etwa unbeschichtetem Titanoxid zu einer Destabilisierung führen [156].

Weiterhin hat die spezifische Oberfläche keinen Einfluss auf die Stabilität der Cremes. Dies ist auch nicht überraschend, da sich die Partikelmorphologie und damit auch die Oberfläche während des Homogenisierens verändert. Laut Gleichung 4-2 nimmt die Adsorptionsenergie von Partikeln mit zunehmender Größe zu und die Emulsionen werden stabiler. Dies gilt jedoch nur für Partikel, welche nicht unter dem Einfluss der Gravitation stehen ($\ll 1 \mu\text{m}$). Bei größeren Partikeln ab 500 nm nimmt die Tropfengröße von Pickeringemulsionen mit zunehmender Größe der Feststoffpartikel in der Regel zu. In diesem Fall können kleinere Partikel einen dichteren und stabileren Film um die Tropfen bilden und besser stabilisieren, wie es etwa bei Pickeringemulsionen mit Latex- oder Stärkepartikel verdeutlicht werden konnte [157-159]. Dies trifft jedoch nicht auf die untersuchten Extrakte zu. Es war keine Korrelation zwischen der Partikelgröße nach der Homogenisierung und der Stabilität der

Creme zu sehen. Dies kann auch mit der Tendenz der Partikel, Agglomerate zu bilden, erklärt werden. Extrakt 1 z.B. hat zwar nach der Homogenisierung die kleinsten Partikel, jedoch bilden sich hier schnell Agglomerate, weil der Extrakt eine hohe Neigung zur Gelbildung hat. Demgegenüber hat der Extrakt 4 zwar die größten Partikel nach der Zerkleinerung, jedoch findet hier kaum eine Agglomeration der Partikel nach der Homogenisierung statt.

Wie erwartet nahm die Tropfengröße mit zunehmendem Extraktanteil ab. Da mehr Partikel für die Stabilisierung der Wassertropfen zur Verfügung stehen, nimmt die Tropfengröße mit zunehmendem Extraktanteil von 2-6 % ab. Zudem können während der Homogenisierung zerkleinerte Wassertropfen schneller von den TE-Partikeln umgeben und stabilisiert werden, wodurch Koaleszenz vermindert wird. Die Konzentration des Pickeringemulgators sollte so gewählt werden, dass die dispergierten Tropfen mindestens mit einer Monoschicht belegt werden können. Dabei ist die entstehende Grenzfläche auch von der Herstellung abhängig. Methoden mit einer hohen Schwerwirkung führen zu einer großen Grenzfläche, sodass eine höhere Konzentration an Pickeringemulgator benötigt wird. Dies konnte so z.B. bei der Herstellung von Pickeringemulsionen aus TiO_2 mit unterschiedlichen Methoden beobachtet werden. [150]. Zudem ergibt sich eine größere Viskosität der Creme bei höheren Extraktkonzentrationen. Bei einer Extraktkonzentration $< 2\%$ ist die Formulierung wie eine Emulsion ohne eine Fließgrenze. Es finden Sedimentationsvorgänge statt, die durch die Stokesschen Gleichung beschrieben werden können [160]. Jedoch kann die sedimentierte Phase durch Schütteln wieder redispergiert werden. Die Tropfengröße nahm auch mit zunehmendem Wasseranteil zu. Dabei stieg auch die Viskosität der Zubereitung mit größer werdendem Wasseranteil. Dies konnte auch Dangelmeyer bei der Herstellung von Betulsionen mit verschiedenen Lipiden beobachten [119]. Gleiches konnte auch bei der Untersuchung von Pickeringemulsionen aus hydrophilen Silikapartikeln beobachtet werden [161]. Der Zusammenhang zwischen der Viskosität einer Creme in Abhängigkeit vom Innenphasenanteil kann durch verschiedene Gleichungen wie etwa von Brinkman oder Krieger und Dougherty beschrieben werden [162, 163]. Die Viskosität nimmt mit einem zunehmenden Innenphasenanteil zu, weil die Reibung der dispergierten Phase zunimmt.

Allgemein lässt sich für die TE-Chargen sagen, dass diese alle gleichermaßen Cremes stabilisieren. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Gelbildung und Stabilisierung von Cremes. Genauso wird die Tropfengröße der Creme mit steigendem Extraktanteil und

geringerem Wasseranteil kleiner, da mehr Partikel die Grenzfläche stabilisieren können. Die Viskosität aller Cremes verhält sich wie der entsprechenden Oleogele.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Gelbildung sowie die Stabilisierung der Cremes durch einen Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork basierend auf vorangegangenen Arbeiten weiter systematisch zu charakterisieren. Zusätzlich sollte in einem zweiten Schritt die Gelbildung durch Zusatzstoffe optimiert werden.

Im ersten Teil der Arbeit konnten erfolgreich kritische Parameter, sowohl des Extrakts als auch des Dispersionsmittels, für die Gelbildung erkannt werden. Durch den Vergleich von vier Extrakten mit unterschiedlichen Eigenschaften konnte gezeigt werden, dass die Morphologie der Partikel eine untergeordnete Rolle spielt. Während die Oberflächenstruktur, die spezifische Oberfläche, das Porenvolumen und die Porenoberfläche unbedeutend sind, spielt die Partikelgröße der Extrakte im Oleogel eine wesentliche Rolle. Dabei sind ausschließlich die Partikel nach der Homogenisierung relevant, da diese entscheidend für die Gelbildung sind. Je kleiner die Partikel nach der Homogenisierung sind, desto besser ist die Gelbildung, da mehr funktionelle Gruppen auf der Oberfläche in die Netzwerkbildung einbezogen werden können. Daher hat die Auswahl der Herstellungsmethode einen entscheidenden Einfluss auf die Gelstärke, da der Extrakt je nach der verwendeten Methode unterschiedlich stark zerkleinert wird. Zudem zeigten Extrakte mit einer mittleren dispersiven Oberflächenenergie von 60 mJ/m^2 eine gute Gelbildung. Wurde diese kleiner oder größer, nahm die Fähigkeit zur Gelbildung ab.

Beim Dispersionsmittel spielen die Polarität und Viskosität sowie Löslichkeit des TE im ausgewählten Medium eine wichtige Rolle. Während eine mittlere Polarität gut für die Gelbildung ist, steigt die Gelstärke mit sinkender Viskosität. Dies lässt sich schlüssig mit der größeren Mobilität erklären. Die Gelstärke steigt auch mit zunehmender Löslichkeit des Extrakts im Öl. Hier ist die Löslichkeit des Betulins im Medium entscheidend, während die des Lupeols keine Rolle spielt.

Sowohl die Herstellungs- als auch Lagertemperatur beeinflussen die Gelbildung. Die Lagertemperatur hat dabei einen größeren Einfluss. Je größer die Lagertemperatur ist, desto höher ist auch die Gelstärke. Denn einerseits steigt dadurch die Löslichkeit des Extrakts im Öl und andererseits sinkt die Viskosität des Öls. Beide Effekte fördern die Gelbildung. Ist die

Lagertemperatur niedriger als der Herstellungstemperatur, führt dies zu einer Rekristallisation des TE während der Lagerung, was die Gelbildung negativ beeinflusst.

Der Mechanismus der Gelbildung konnte durch das Hinzufügen von Additiven besser verstanden werden. Mit IR-Messungen wurde deutlich, dass Wasserstoffbrücken maßgeblich für die Gelbildung sind. Dabei können Monoalkohole die Gelstärke erhöhen. Jedoch nimmt dieser Effekt mit abnehmender Kettenlänge ab. Disäuren haben keinen Einfluss, während terminale Diole die Gelstärke besonders effektiv erhöhen. Dieser Effekt ist abhängig von der Kettenlänge und erreicht ein Maximum mit 1,6-Hexandiol. 1,2-Diole sind in der Lage, die Gelbildung negativ zu beeinflussen, da sie oberflächliche funktionelle Gruppen des Extrakts für die Interaktion mit weiteren TE-Partikeln blockieren und so kein stabiles Netzwerk gebildet werden kann. Alle Effekte sind abhängig von der eingesetzten Konzentration mit einem Optimum bei 0,5-1 %. Die Gelbildung konnte mit den Zusatzstoffen zielgerichtet moduliert werden. So konnte die Mindestextraktkonzentration für die Gelbildung auf unter 1 % gesenkt werden, wobei man immer noch sehr elastische Gele erhält. Zudem kann so die Konzentration des aktiven Wirkstoffs unabhängig von seiner Eigenschaft der Gelbildung variiert werden. Des Weiteren konnten durch die Kombination von 1,6- und 1,2-Hexandiol Gele erhalten werden, deren Gelstärke eingestellt werden kann und konstant über einen Lagerzeitraum von drei Monaten ist, während diese ohne Zusatzstoffe auch nach drei Monaten steigt. Freisetzungsuntersuchungen ergaben eine erhöhte Freisetzung des Betulins mit 1,2-Hexandiol und erniedrigte Freisetzung mit 1,6-Hexandiol, wobei dieser Effekt nicht auf die unterschiedliche Viskosität der Gele zurückzuführen ist. Durch den Vergleich mit Oleogelen aus Kieselsäure konnte eine Aufspaltung verschiedener Einflussfaktoren während der Gelierung erreicht werden, sodass der Gelbildungsmechanismus differenzierter bewertet werden kann. Dabei hat sich die Löslichkeit des TE im Öl als wichtiger Parameter herausgestellt.

Die Stabilität von Cremes aus TE-Oleogelen wird durch die Auswahl der Lipidphase beeinflusst. Unpolare bis mittelpolare Öle führen zu ähnlich stabilen Cremes, während Cremes mit dem polaren Rizinusöl sehr instabil sind. Stoffe mit oberflächenaktiven Eigenschaften wie 1,2-Hexandiol können die Stabilität positiv oder negativ beeinflussen, da diese sich an der Grenzfläche anordnen und in Synergie mit dem Pickeringemulgator die dispergierte Phase stabilisieren können. 1,6-Hexandiol hatte keinen Einfluss auf die Cremes, da es sich nicht an

der Grenzfläche anlagerte. Zudem gibt es keine Korrelation zwischen einer guten Gelbildung und besonders stabilen Cremes. Es konnte mit allen Extrakten ähnlich stabile Cremes hergestellt werden. Eine zugute Gelbildung kann in Einzelfällen aufgrund der Bildung von Agglomeraten zu größeren dispergierten Tropfen führen. Die Tropfengröße nimmt mit steigender Extraktkonzentration und abnehmendem Wasseranteil ab, wobei die Viskosität der Cremes mit zunehmender Extraktkonzentration und Innenphasenanteil steigt. Unter einer Extraktkonzentration von 2 % geht die Fließgrenze verloren und es finden Sedimentationsvorgänge statt, die jedoch reversibel sind.

Die vorliegende Arbeit konnte somit herausstellen, dass die Interaktion der TE-Partikel durch Wasserstoffbrücken entscheidend für die Gelbildung ist und die Gelstärke von der Anzahl der Bindungen abhängt. Dabei spielen sowohl die Zusammensetzung und spezifische Oberfläche des Extrakts eine untergeordnete Rolle. Zudem kann die Gelbildung durch zugesetzte Linker-Moleküle positiv wie negativ beeinflusst werden. Zur Erhöhung der Gelstärke sind besonders bifunktionelle Linker-Moleküle deutlich effektiver im Vergleich zu monofunktionellen, weshalb Öle mit einem hohen gelösten Betulinanteil sehr viskose Gele ergeben. Darüber hinaus ist es möglich mit den Zusatzstoffen 1,6- und 1,2-Hexandiol die Gelstärke unabhängig von der Extraktart- und menge zu modulieren und auf eine bestimmte Gelstärke einzustellen.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

- [1] U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig und J. Klauber, „Arzneiverordnungs-Report 2018,“ Springer, 2018.
- [2] ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, „Die Apotheke – Zahlen, Daten, Fakten 2018,“ 2018.
- [3] R. Daniels, „Die richtige Galenik für die kranke Haut,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 25, 2009.
- [4] H. Wagner, Charakterisierung des Arzneistofftransportes in Humanhaut unter In-vitro- und In-vivo-Bedingungen sowie unter Berücksichtigung des Einflusses zweier In-vitro-Testsysteme. Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 2001.
- [5] E. Pharm Nwoko Valentine, „Semi Solid dosage Forms Manufacturing: Tools, Critical Process Parameters, Strategies, Optimization and Validation,“ *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, Nr. 3, pp. 153-161, 2014.
- [6] E. Bárány, M. Lindberg und M. Lodén, „Biophysical characterization of skin damage and recovery after exposure to different surfactants,“ *Contact Dermatitis*, Nr. 40, pp. 98-103, 2007.
- [7] M. Hannuksela, „Skin contact allergy to emulsifiers,“ *Internation Journal of Cosmetic Science*, Nr. 10, pp. 9-14, 1988.

- [8] „Eigenherstellung von Dermatika,“ *Deutsche Apotheker Zeitung*, Nr. 33, 1998.
- [9] D. Sasseville, „Hypersensitivity to preservatives,“ *Dermatologic Therapy*, Nr. 17, pp. 251-63, 2004.
- [10] B. Gensthaler, „Emulsionen sind auch ohne Tenside stabil,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 1, 1999.
- [11] A. Scheffler, „Triterpene-containing oleogel-forming agent, triterpene-containing oleogel and method for producing a triterpene-containing oleogel“. U.S. Patent 8828444B2, 2013.
- [12] A. Scheffler, „Emulsion containing a plant extract, method for producing said emulsion and for obtaining said plant extract“. U.S. Patent 7482383B2, 2007.
- [13] M. Grysko, Herstellung und Charakterisierung von halbfesten Systemen auf Basis von Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, 2011.
- [14] *EMA: Eepisalvan Marketing authorisation*, 2016.
- [15] B. Bag und S. Dash, „Hierarchical Self-Assembly of a Renewable Nanosized Pentacyclic Dihydroxy-triterpenoid Betulin Yielding Flower-Like Architectures,“ *Langmuir*, Nr. 31, pp. 64-72, 2015.
- [16] B. Bag und S. Dash, „First self-assembly study of betulinic acid, a renewable nano-sized, 6-6-6-6-5 pentacyclic monohydroxy triterpenic acid,“ *Nanoscale*, Nr. 3, pp. 4564-6, 2011.
- [17] M. Laszczyk, Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork (*Betula alba cortex*), Untersuchungen zur chemischen Zusammensetzung, Galenik, Penetration und

pharmakologisch-biologischen Wirkung. Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, 2007.

- [18] Y. Shchipunov und E. Shumilina, „Lecithin bridging by hydrogen bonds in the organogel,“ *Materials Science and Engineering*, Nr. 3, pp. 43-50, 1995.
- [19] B. Raj Kapoor, A. Sughir und G. Damodar, „Oleogel: A promising base for transdermal formulations,“ *Asian Journal of Pharmaceutics*, Nr. 6, pp. 1-9, 2012.
- [20] E. Hayek, U. Jordis, W. Moche und F. Sauter, „A bicentennial of betulin,“ *Phytochemistry*, Nr. 28, pp. 2229-2242, 1989.
- [21] „www.newworldencyclopedia.org,“ Birch, 2009. [Online].
- [22] P. Krasutsky, „Birch bark research and development,“ *The Royal Society of Chemistry: Natural Product Reports*, Nr. 23, pp. 919-942, 2006.
- [23] „Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) - Birkenblätter,“ EMA, 2015.
- [24] J. Lowitz, „Über eine neue, fast benzoeartige Substanz der Birken,“ *Crell's Chem. Ann.*, Nr. 1, pp. 312-317, 1788.
- [25] S. Jäger, H. Trojan, T. Kopp, M. Laszczyk und A. Scheffler, „Pentacyclic Triterpene Distribution in Various Plants – Rich Sources for a New Group of Multi-Potent Plant Extracts,“ *Molecules*, Nr. 14, pp. 2016-31, 2009.
- [26] U. Hausmann, *Annalen der Chemie*, Nr. 182, p. 368, 1876.
- [27] J. Patocka, „Biologically active pentacyclic triterpenes and their current medicine signification,“ *Journal of Applied Biomedicine*, Nr. 1, pp. 7-12, 2003.

- [28] S. Król, M. Kielbus, A. Rivero-Müller und A. Stepulak, „Comprehensive Review on Betulin as a Potent Anti-cancer Agent,“ *BioMed Research International*, Nr. 2015, p. 11, 2014.
- [29] C. Pinzaru, C. Dehelean, C. Soica, M. Culea und F. Borcan, „Evaluation and differentiation of the Betulaceae birch bark species and their bioactive triterpene content using analytical FT-vibrational spectroscopy and GC-MS,“ *Chemistry Central Journal*, Nr. 6, p. 67, 2012.
- [30] S. Suksamrarn, P. Panseeta, S. Kunchanawatta, T. Distaporn, S. Ruktasing und A. Suksamrarn, „Ceanothane- and lupane-type triterpenes with antiplasmodial and antimycobacterial activities from *Ziziphus cambodiana*,“ *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Nr. 54, pp. 535-7, 2006.
- [31] T. Mishra, R. Arya, S. Meena, P. Joshi, M. Pal, B. Meena, K. Upreti, T. Rana und D. Datta, „Isolation, Characterization and Anticancer Potential of Cytotoxic Triterpenes from *Betula utilis* Bark,“ *PLOS ONE*, Nr. 11, 2016.
- [32] P. Singh, „Betulin, a Pentacyclic Tri-Terpenoid: An Hour to Rethink the Compound,“ *Open Access Journal of Translational Medicine & Research*, Nr. 1, pp. 53-59, 2017.
- [33] J.-L. Rios und S. Máñez, „New Pharmacological Opportunities for Betulinic Acid,“ *Planta medica*, Nr. 84, pp. 8-19, 2017.
- [34] S. Alakurtti, T. Mäkelä, S. Koskimies und J. Yli-Kauhaluoma, „Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin,“ *European journal of pharmaceutical sciences*, Nr. 29, pp. 1-13, 2006.
- [35] J. Liu, „Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid,“ *Journal of Ethnopharmacology*, Nr. 49, pp. 57-68, 1995.

- [36] H. Siddique und M. Saleem, „Beneficial health effects of lupeol triterpene: A review of preclinical studies,“ *Life sciences*, Nr. 88, pp. 285-93, 2011.
- [37] R. Rodriguez-Rodriguez, M. Dolores Herrera, J. Perona und V. Ruiz-Gutierrez, „Potential vasorelaxant effects of oleanolic acid and erythrodiol, two triterpenoids contained in ‘orujo’ olive oil, on rat aorta,“ *The British journal of nutrition*, Nr. 92, pp. 635-42, 2004.
- [38] L. Wang, S. Wesemann, L. Krenn, A. Ladurner, H. Heiss, D. Dirsch und A. Atanasov, „Erythrodiol, an Olive Oil Constituent, Increases the Half-Life of ABCA1 and Enhances Cholesterol Efflux from THP-1-Derived Macrophages,“ *Frontiers in Pharmacology*, Nr. 8, 2017.
- [39] I. Steinbrenner, P. Houdek, S. Pollok, J. Brandner und R. Daniels, „Influence of the Oil Phase and Topical Formulation on the Wound Healing Ability of a Birch Bark Dry Extract,“ *PLOS ONE*, Nr. 11, 2016.
- [40] C. Huyke, M. Laszczyk, A. Scheffler, R. Ernst und C. Schempp, „Treatment of actinic keratoses with birch bark extract: a pilot study,“ *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Nr. 4, pp. 132-6, 2006.
- [41] H. Metelmann, J. Brandner, H. Schumann, F. Bross, R. Fimmers, K. Böttger, A. Scheffler und F. Podmelle, „Accelerated Reepithelialization by Triterpenes: Proof of Concept in the Healing of Surgical Skin Lesions,“ *Skin Pharmacology and Physiology*, Nr. 28, pp. 1-11, 2015.
- [42] H. Metelmann, J. Brandner, H. Schumann, F. Bross, M. Hoffmann und F. Podmelle, „Accelerating the aesthetic benefit of wound healing by triterpene,“ *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, Nr. 40, pp. e150-4, 2012.
- [43] C. Ueck, T. Volksdorf, P. Houdek, S. Vidal-y-Sy, S. Sehner, B. Ellinger, R. Lobmann, A. Larena-Avellaneda, K. Reinshagen, I. Ridderbusch, K. Kohrmeyer, I. Moll, R. Daniels, P.

- Werner, I. Merfort und J. Brandner, „Comparison of In-Vitro and Ex-Vivo Wound Healing Assays for the Investigation of Diabetic Wound Healing and Demonstration of a Beneficial Effect of a Triterpene Extract,“ *PLOS ONE*, Nr. 12, 2017.
- [44] S. Weckesser, M. Laszczyk, M. Müller, C. Schempp und H. Schumann, „Topical Treatment of Necrotising Herpes Zoster with Betulin from Birch Bark,“ *Complementary Medicine Research*, Nr. 17, pp. 271-3, 2010.
- [45] S. Ebeling, K. Naumann, S. Pollok, T. Wardecki, S. Vidal-y-Sy, J. Nascimento, M. Börries, G. Schmidt, J. Brandner und M. I., „From a traditional medicinal plant to a rational drug: understanding the clinically proven wound healing efficacy of birch bark extract,“ *PLOS ONE*, Nr. 22, 2014.
- [46] M. Laszczyk, S. Jäger, B. Simon-Haarhaus, A. Scheffler und C. Schempp, „Physical, chemical and pharmacological characterization of a new oleogel-forming triterpene extract from the outer bark of birch (betulae cortex),“ *Planta Medica*, Nr. 72, pp. 1389-95, 2006.
- [47] S. Kuznetsova, G. Skvortsovalu, N. Maliar, E. Skurydina und O. Veselova, „Extraction of Betulin from Birch Bark and Study of Its Physicochemical and Pharmacological Properties,“ *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, Nr. 40, pp. 742-747, 2014.
- [48] M. Wahl, R. Daniels, R. Scherließ, M. Mönckedieck und M. Armbruster, „Birch Bark Dry Extract by Supercritical Fluid Technology: Extract Characterisation and Use for Stabilisation of Semisolid Systems,“ *MDPI Applied Sciences*, Nr. 7, März 2017.
- [49] Y.-G. Xia, B.-Y. Yang, J. Liang, D. Wang, Q. Yang und H. Kuang, „Optimization of simultaneous ultrasonic-assisted extraction of water-soluble and fat-soluble characteristic constituents from Forsythiae Fructus Using response surface methodology and high-performance liquid chromatography,“ *Pharmacognosy Magazine*, Nr. 10, pp. 292-303, 2014.

- [50] M. Guidoina, J. Yanga, A. Pichette und C. Roy, „Betulin isolation from birch bark by vacuum and atmospheric sublimation. A thermogravimetric study,“ *Thermochimica Acta*, Nr. 398, pp. 153-166, 2003.
- [51] R. Daniels und M. Laszczyk, „Betulin für tensidfreie Emulsionen,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 11, 2008.
- [52] J. Remington und P. Beringer, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21 Auflage, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [53] R. Voigt und A. Fahr, *Pharmazeutische Technologie: für Studium und Beruf*, 12 Auflage, Stuttgart: Dt. Apotheker-Verlag, 2015.
- [54] Y. Khan, S. Talegaonkar, Z. Iqbal, F. Ahmad und R. Khar, „Multiple Emulsions: An Overview,“ *Current drug delivery*, Nr. 3, pp. 429-443, 2006.
- [55] S. Madhav und D. Gupta, „A review on microemulsion based system,“ *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, Nr. 2, 2011.
- [56] K. Bauer, K. Frömming und C. Führer, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie mit Einführung in die Biopharmazie*, 10 Auflage, Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft GmbH, 2015.
- [57] T. Tadros, „Ostwald Ripening,“ *Encyclopedia of Colloid and Interface Science*, 2013.
- [58] W. Bancroft, „The Theory of Emulsification, V,“ *The Journal of Physical Chemistry*, Nr. 17, pp. 501-519, 1913.
- [59] W. Bancroft, „The Theory of Emulsification, VI,“ *The Journal of Physical Chemistry*, Nr. 19, pp. 275-309, 1915.

- [60] R. Daniels, „Emulsionen sind auch ohne Tenside stabil,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 1, 1999.
- [61] K. Petersen, Emulsionsstabilisierung durch Marine Polysaccharide. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, 2013.
- [62] S. Pickering, „CXCVI.-Emulsions,“ *Journal of the Chemical Society, Transactions*, Nr. 91, pp. 2001-2021, 1907.
- [63] S. Stiller, H. Gers-Barlag, M. Lergenmueller, F. Pflücker, J. Schulz, K.-P. Wittern und R. Daniels, „Investigation of the stability in emulsions stabilized with different surface modified titanium dioxides,“ *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Nr. 232, pp. 261-267, 2004.
- [64] S. Björkegren, L. Nordstierna, A. Törnecrona und A. Palmqvist, „Hydrophilic and hydrophobic modifications of colloidal silica particles for Pickering emulsions,“ *Journal of Colloid and Interface Science*, Nr. 487, pp. 250-7, 2016.
- [65] X. Wang, W. Zhou, J. Cao, W. Liu und S. Zhu, „Preparation of core-shell CaCO₃ capsules via Pickering emulsion templates,“ *Journal of Colloid and Interface Science*, Nr. 372, pp. 24-31, 2012.
- [66] B. Binks, „Particles as surfactant: similarities and differences,“ *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, Nr. 7, pp. 21-41, 2002.
- [67] B. Binks und S. Lumsdon, „Influence of Particle Wettability on the Type and Stability of Surfactant-Free Emulsions,“ *Langmuir*, Nr. 16, pp. 8622-31, 2000.

- [68] Y. Yang, Z. Fang, X. Chen, W. Zhang, Y. Xie, Y. Chen, Z. Liu und W. Yuan, „An Overview of Pickering Emulsions: Solid-Particle Materials, Classification, Morphology, and Applications,“ *Frontiers in Pharmacology*, Nr. 8, 2017.
- [69] R. Daniels und U. Knie, „Galenics of dermal products - Vehicles, properties and drug release,“ *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Nr. 5, pp. 367-383, 2007.
- [70] G. Grant, E. Morris, D. Rees, P. Smith und D. Thom, „Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model,“ *FEBS Letters*, Nr. 32, pp. 195-198, 1973.
- [71] M. Djabourov, „Architecture of gelatin gels,“ *Contemporary Physics*, Nr. 29, pp. 273-297, 1988.
- [72] P. Luckham und S. Rossi, „The Colloidal and Rheological Properties of Bentonite Suspensions,“ *Advances in Colloid and Interface Science*, Nr. 82, pp. 43-92, 1999.
- [73] S. Abend und G. Lagaly, „Sol-Gel Transitions of Sodium Montmorillonite Dispersions,“ *Applied Clay Science*, Nr. 16, pp. 201-227, 2000.
- [74] S. Kölling, Die Stabilisierung öliger Suspensionen. Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, 2007.
- [75] A. Martins, A. Vicente, R. Cunha und M. Cerqueira, „Edible oleogels: an opportunity for fat replacement in foods,“ *Food & Function*, Nr. 9, pp. 758-773, 2018.
- [76] A. Marangoni und N. Garti, „An Overview of the Past, Present, and Future of Organogels,“ *Edible oleogels: Structure and health implications*, pp. 1-18, 2011.

- [77] A. Vintiloiu und J.-C. Leroux, „Organogels and their use in drug delivery - A review,“ *Journal of controlled release*, Nr. 125, pp. 179-192, 2008.
- [78] D. Abdallah und R. Weiss, „Organogels and Low Molecular Mass Organic Gelators,“ *Advanced Materials*, Nr. 12, pp. 1237-1247, 2000.
- [79] A. Patel, *Edible Oil Structuring: Concepts, Methods and Applications*, Royal Society of Chemistry, 2017.
- [80] K. Higaki, T. Koyano, I. Hachiya und K. Sato, „In situ observation of microstructure of β -fat gel made of binary mixtures of high-melting and low-melting fats,“ *Food Research International*, Nr. 37, pp. 2-10, 2001.
- [81] N. Ojijo, E. Kesselman, V. Shuster, S. Eichler, S. Eger, I. Neeman und E. Shimoni, „Changes in microstructural, thermal, and rheological properties of olive oil/monoglyceride networks during storage,“ *Food Research International*, Nr. 37, pp. 385-93, 2004.
- [82] M. Domingues, T. Silva, A. Paula Badan Ribeiro, M. Chiu und L. Gonçalves, „Structural characteristics of crystals formed in palm oil using sorbitan tristearate and sucrose stearate,“ *International Journal of Food Properties*, Nr. 21, pp. 618-32, 2018.
- [83] J. Daniel und R. Rajasekharan, „Organogelation of Plant Oils and Hydrocarbons by Long-Chain Saturated FA, Fatty Alcohols, Wax Esters, and Dicarboxylic Acids,“ *Journal of the American Oil Chemists' Society*, Nr. 80, pp. 417-21, 2003.
- [84] H. Schaink, K. Malssen, S. Morgado-Alves, D. Kalnin und E. Linden, „Crystal network for edible oil organogels: Possibilities and limitations of the fatty acid and fatty alcohol systems,“ *Food Research International*, Nr. 40, pp. 1185-1193, 2007.

- [85] S. Sagiri, V. Singh, K. Pal, I. Banerjee und P. Basak, „Stearic acid based oleogels: a study on the molecular, thermal and mechanical properties,“ *Materials Science and Engineering: C*, Nr. 48, pp. 688-99, 2015.
- [86] G. Kutz, R. Daniels und H. Trommer, *Emulsionen (Entwicklung, Herstellung, Prüfung)*, 1 Auflage, Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2011.
- [87] W. Fräßdorf, M. Fahrländer, K. Fuchs und C. Friedrich, „Thermorheological properties of self-assembled dibenzylidene sorbitol structures in various polymer matrices: Determination and prediction of characteristic temperatures,“ *Journal of Rheology*, Nr. 47, 2003.
- [88] M. Raynal und L. Bouteiller, „Organogel formation rationalized by Hansen solubility parameters,“ *Chemical Communications*, Nr. 47, pp. 8271-73, 2011.
- [89] L. Buerkle und S. Rowan, „Supramolecular Gels Formed from Multi-Component Low Molecular Weight Species,“ *Chemical Society reviews*, Nr. 41, pp. 6089-102, 2012.
- [90] D. Doan und T. Horst-Dieter, „Medianische Modelle zur Beschreibung des Deformationsverhaltens von Lebensmitteln und ihre Klassifizierung,“ *Technische Mechanik*, Nr. 7, pp. 43-50, 1986.
- [91] B. Hochstein und R. Brummer, *Rheologische Grundlagen und Relevanz in der kosmetischen Industrie*, In: *Emulgiertechnik*, Hamburg: Behr's Verlag, 2012.
- [92] A. Patel, B. Mankoč, M. Bin Sintang, A. Lesaffer und K. Dewettinck, „Fumed silica-based organogels and 'aqueous-organic' bigels,“ *RSC Advances*, Nr. 5, pp. 9703-8, 2015.

- [93] A. Patel und K. Dewettinck, „Comparative evaluation of structured oil systems: Shellac oleogel, HPMC oleogel, and HIPE gel,“ *European Journal of Lipid Science and Technology*, Nr. 117, pp. 1772-81, 2015.
- [94] T. Mezger, *The Rheology Handbook*, 4 Auflage, Vincentz Network, 2014.
- [95] J. Rocha, J. Lopes, M. Mascarenhas, L. Maria Ricardo Guerreiro, D. Barrera und R. Cunha, „Thermal and rheological properties of organogels formed by sugarcane or candelilla wax in soybean oil,“ *Food Research International*, Nr. 50, pp. 318-23, 2013.
- [96] Å. Öhrlund, „Evaluation of Rheometry Amplitude Sweep Cross-Over Point as an Index of Flexibility for HA Fillers,“ *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, Nr. 8, pp. 47-54, 2018.
- [97] J. Mewis und N. Wagner, „Thixotropy,“ *Advances in colloid and interface science*, Nr. 147-148, pp. 214-227, 2008.
- [98] A. Patel, *Alternative Routes to Oil Structuring*, Springer International Publishing, 2015.
- [99] P. Posocco, A. Perazzo, E. Laurini, S. Pricl und S. Guido, „Interfacial tension of oil/water emulsions with mixed non-ionic surfactants: comparison between experiments and molecular simulations,“ *RSC Advances*, Nr. 6, pp. 4723-4729, 2016.
- [100] E. Hildebrandt, H. Nirschl, R. Jan Kok und G. Lenewit, „Adsorption of phospholipids at oil/water interfaces during emulsification is controlled by stress relaxation and diffusion,“ *Soft Matter*, Nr. 14, pp. 3730-3737, 2018.
- [101] M. Armbruster, Herstellung von Birkenkorkextrakten mit überkritischer Fluidtechnologie sowie Charakterisierung der Extrakte und deren Einsatz zur

Stabilisierung halbfester Systeme. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, 2017.

- [102] A. Barton, „Solubility Parameters,“ *Chemical Reviews*, Nr. 75, pp. 731-753, 1975.
- [103] R. Fedors, „A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids,“ *Polymer Engineering and Science*, Nr. 14, pp. 147-154, 1974.
- [104] M. Grysko und R. Daniels, „Evaluation of the mechanism of gelation of an oleogel based on a triterpene extract from the outer bark of birch,“ *Die Pharmazie*, Nr. 68, pp. 572-577, 2013.
- [105] K. Knop, „Kolloidale Kieselsäuren als Gelbildner,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 51, 2001.
- [106] J. Nordström, A. Matic, J. Sun, M. Forsyth und D. MacFarlane, „Aggregation, ageing and transport properties of surface modified fumed silica dispersions,“ *Soft Matter*, Nr. 6, pp. 2293-99, 2010.
- [107] C. Whitby, M. Krebsz und S. Booty, „Understanding the role of hydrogen bonding in the aggregation of fumed silica particles in triglyceride solvents,“ *Journal of Colloid and Interface Science*, Nr. 527, pp. 1-9, 2018.
- [108] J. Visser, „Van der Waals and Other Cohesive Forces Affecting Powder Fluidization,“ *Powder Technology*, Nr. 58, pp. 1-10, 1989.
- [109] H. Adi, I. Larson und P. Stewart, „Laser diffraction particle sizing of cohesive lactose powders,“ *Powder Technology*, Nr. 179, pp. 90-4, 2007.

- [110] M. Perneti, K. Malssen, E. Flöter und A. Bot, „Structuring of edible oils by alternatives to crystalline fat,“ *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, Nr. 12, pp. 221-31, 2007.
- [111] A. de Vries, Y. Gomez, E. Linden und E. Scholten, „The effect of oil type on network formation by protein aggregates into oleogels,“ *RSC Advances*, Nr. 7, pp. 11803-11812, 2017.
- [112] G. Zhu und J. Dordick, „Solvent Effect on Organogel Formation by Low Molecular Weight Molecules,“ *Chemistry of Materials*, Nr. 18, p. 5988–95, 2006.
- [113] H. Barthel, „Surface interactions of dimethylsiloxy group-modified fumed silica,“ *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Nr. 101, pp. 217-26, 1995.
- [114] S. Calligaris, G. Mirolo, S. Da Pieve, G. Arrighetti und M. Cristina Nicoli, „Effect of Oil Type on Formation, Structure and Thermal Properties of γ -oryzanol and β -sitosterol-Based Organogels,“ *Food Biophysics*, Nr. 9, pp. 69-75, 2013.
- [115] P. Neelamegam und S. Krishnaraj, „Estimation of liquid viscosities of oils using associative neural networks,“ *Indian Journal of Chemical Technology*, Nr. 18, pp. 463-468, 2011.
- [116] D. Jia, J. Hamilton, L. Zaman und A. Goonewardene, „The time, size, viscosity, and temperature dependence of the Brownian motion of polystyrene microspheres,“ *American Journal of Physics*, Nr. 75, 2007.
- [117] I. Almeida und M. Bahia, „Evaluation of the physical stability of two oleogels,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Nr. 327, pp. 73-7, 2006.

- [118] M. Gorman, „The evidence from infrared spectroscopy for hydrogen bonding: A case history of the correlation and interpretation of data,“ *Journal of Chemical Education*, Nr. 34, p. 304, 1957.
- [119] A. Dangelmayer, Entwicklung und Charakterisierung von triterpenhaltigen Schäumen zur Anwendung in der Wundheilung. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen., Tübingen., 2016.
- [120] C. Rott, Herstellung und Charakterisierung betulinhaltiger Zubereitungen für berührungsempfindliche Haut, Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, 2016.
- [121] J. DeRuiter, „Carboxylic Acid Structure and Chemistry: Part 1,“ *Principles of Drug Action 1*, 2005.
- [122] A. Vahid und J. Elliott, „Transferable Intermolecular Potentials for Carboxylic Acids and Their Phase Behavior,“ *Thermodynamics*, Nr. 56, pp. 485 - 505, 2010.
- [123] I. Tsvintzelis, G. Kontogeorgis und C. Panayiotou, „On the Dimerization of Carboxylic Acids: An Equation of State Approach,“ *The Journal of Physical Chemistry B.*, Nr. 121, pp. 2153-63., 2017.
- [124] D. Grahame, C. Olauson, R. Lam, T. Pedersen, F. Borondics, S. Abraham, R. Weiss und M. Rogers, „Influence of chirality on the modes of self-assembly of 12-hydroxystearic acid in molecular gels of mineral oil,“ *Soft Matter*, Nr. 7, pp. 7359-65 , 2011.
- [125] S. Abraham, Y. Lan, R. Lam, D. Grahame, J. Jae Hee Kim, G. Weiss und M. Rogers, „Influence of Positional Isomers on the Macroscale and Nanoscale Architectures of Aggregates of Racemic Hydroxyoctadecanoic Acids in Their Molecular Gel, Dispersion, and Solid States,“ *Langmuir*, Nr. 28, pp. 4955-64, 2012.

- [126] R. Arnold, W. Azzam, A. Terfort und C. Wöll, „Preparation, Modification, and Crystallinity of Aliphatic and Aromatic Carboxylic Acid Terminated Self-Assembled Monolayers,“ *Langmuir*, Nr. 18, p. 3980–92, 2002.
- [127] M. Rogers, „Hansen Solubility Parameters as a Tool in the Quest for New Edible Oleogels,“ *Journal of the American Oil Chemists' Society*, Nr. 95, pp. 393-405, 2018.
- [128] T. Tadros, *An Introduction to Surfactants*, 1 Auflage, Berlin: De Gruyter, 2014.
- [129] A. Brizard, M. Stuart und J. van Esch, „Self-assembled interpenetrating networks by orthogonal self assembly of surfactants and hydrogelators,“ *Faraday Discussions*, Nr. 143, pp. 345-57 , 2009.
- [130] B. Kerstiens, *Zur Adsorption und Hydrolyse von Acetylsalicylsäure an amorphen Siliciumdioxid. Dissertation, Universität Regensburg, Regensburg, 1980.*
- [131] I. Erös, E. Soósné-Csányi und B. Selmeczi, „Influence of viscosity on drug release from ointments, creams, gels and emulsion,“ *Acta pharmaceutica Hungarica*, Nr. 64, pp. 57-61, 1994.
- [132] K. Al-Khamis, S. Davis und J. Hadgraft, „Microviscosity and drug release from topical gel formulations,“ *Pharmaceutical Research*, Nr. 3, pp. 214-7, 1986.
- [133] C. Alvarez-lorenzo, J. Gomez, R. Martínez-Pacheco, C. Souto und A. Concheiro, „Microviscosity of hydroxypropylcellulose gels as a basis for prediction of drug diffusion rates,“ *International journal of pharmaceutics*, Nr. 180, pp. 91-103, 1999.
- [134] J. Smidt, J. Offringa und D. Crommelin, „Dissolution kinetics of theophylline in aqueous polymer solution,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Nr. 77, pp. 255-9, 1991.

- [135] D. Gulnov, E. Nemtseva und V. Kratasyuk, „Contrasting relationship between macro- and microviscosity of the gelatin- and starch-based suspensions and gels,“ *Polymer Bulletin*, Nr. 73, p. 3421–35, 2016.
- [136] J. Hagman, N. Lorén und A.-M. Hermansson, „Effect of Gelatin Gelation Kinetics on Probe Diffusion Determined by FRAP and Rheology,“ *Biomacromolecules*, Nr. 11, pp. 3359-66, 2010.
- [137] S. Petralito, I. Zanardi, A. Memoli, M. Cristina, V. Millucci und V. Travagli, „Apparent Solubility and Dissolution Profile at Non-Sink Conditions as Quality Improvement Tools,“ *Promising Pharmaceuticals*, 2012.
- [138] L. Tang, S. Khan und N. Muhammad, „Evaluation and Selection of Bio-relevant Dissolution Media for a Poorly Water-Soluble New Chemical Entity,“ *Pharmaceutical development and technology*, Nr. 6, pp. 531-540, 2001.
- [139] G. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, 1997.
- [140] Amryt AG., „<http://www.imlan.de>,“ 2019. [Online].
- [141] E. Rowe, „Effect of emulsifier concentration and type on the particle size distribution of emulsions,“ *Journal of pharmaceutical sciences*, Nr. 54, pp. 260-264, 1965.
- [142] A. Barkat, B. Khan, A. Naveed, H. Muhammad, H. Khan, K. Waseem, T. Mahmood, A. Rasul, M. Iqbal und H. Khan, „Basics of pharmaceutical emulsions: A review,“ *African journal of pharmacy and pharmacology*, Nr. 525, pp. 2715-2725, 2011.
- [143] J. Juárez und C. Whitby, „Oil-in-water Pickering emulsion destabilisation at low particle concentrations,“ *Journal of colloid and interface science*, Nr. 368, pp. 319-325, 2011.

- [144] M. Xiao, A. Xu, T. Zhang und L. Hong, „Tailoring the Wettability of Colloidal Particles for Pickering Emulsions via Surface Modification and Roughness,“ *Frontiers in Chemistry*, Nr. 6, 2018.
- [145] B. Binks und J. Clint, „Solid Wettability from Surface Energy Components: Relevance to Pickering Emulsions,“ *Langmuir*, Nr. 18, pp. 1270-3, 2002.
- [146] P. Finkle, H. Draper und J. Hildebrand, „The Theory of Emulsification,“ *Journal of the American Chemical Society*, Nr. 45, pp. 2780-2788, 1923.
- [147] B. Binks und O. Lumsdon, „Effects of Oil Type and Aqueous Phase Composition on Oil-Water Mixtures Containing Particles of Intermediate Hydrophobicity,“ *Physical Chemistry Chemical Physics*, Nr. 2, pp. 2959-67, 2000.
- [148] J. Zhou, X. Qiao, B. Binks, K. Sun, M. Bai, Y. Li und Y. Liu, „Magnetic Pickering Emulsions Stabilized by Fe₃O₄ Nanoparticles,“ *Langmuir*, Nr. 27, pp. 3308-3316, 2011.
- [149] C. Romero, M. Páez, J. Miranda, D. Hernández und L. Oviedo, „Effect of temperature on the surface tension of diluted aqueous solutions of 1,2-hexanediol, 1,5-hexanediol, 1,6-hexanediol and 2,5-hexanediol,“ *Fluid Phase Equilibria*, Nr. 258, pp. 67-72, 2007.
- [150] S. Stiller, Pickering-Emulsionen auf Basis anorganischer UV-Filter. Dissertation, Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig, 2003.
- [151] J. Wang, F. Yang, J. Tan, G. Liu, J. Xu und D. Sun, „Pickering Emulsions Stabilized by a Lipophilic Surfactant and Hydrophilic Platelike Particles,“ *Langmuir*, Nr. 26, pp. 5397-5404, 2009.

- [152] B. Midmore, „Synergy between silica and polyoxyethylene surfactants in the formation of O/W emulsions,“ *Colloids and Surfaces A-physicochemical and Engineering Aspects*, Nr. 145, pp. 133-143, 1998.
- [153] B. Binks, J. Rodrigues und W. Frith, „Synergistic Interaction in Emulsions Stabilized by a Mixture of Silica Nanoparticles and Cationic Surfactant,“ *Langmuir*, Nr. 23, pp. 3623-3636, 2007.
- [154] B. Binks, A. Desforges und D. Duff, „Synergistic Stabilization of Emulsions by a Mixture of Surface-Active Nanoparticles and Surfactant,“ *Langmuir*, Nr. 23, pp. 1098-1106, 2007.
- [155] C. Whitby, D. Fornasiero und J. Ralston, „Effect of adding anionic surfactant on the stability of Pickering emulsions,“ *Journal of colloid and interface science*, Nr. 329, pp. 173-181, 2008.
- [156] B. Kannen, Herstellung und Charakterisierung fester Darreichungsformen unter Verwendung von Pickering-Emulsionen als Drug Delivery Systeme. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, 2010.
- [157] A. Timgren, M. Rayner, P. Dejmek, D. Marku und M. Sjöö, „Emulsion stabilizing capacity of intact starch granules modified by heat treatment or octenyl succinic anhydride,“ *Food science & nutrition*, Nr. 1, pp. 157-171, 2013.
- [158] B. Binks und S. Lumsdon, „Pickering Emulsions Stabilized by Monodisperse Latex Particles: Effects of Particle Size,“ *Langmuir*, Nr. 17, pp. 4540-47, 2001.
- [159] H. Saari, K. Heravifar, M. Rayner, M. Wahlgren und M. Sjöö, „Preparation and Characterization of Starch Particles for Use in Pickering Emulsions,“ *Cereal Chemistry Journal*, Nr. 93, pp. 116-24, 2015.

- [160] G. Stokes, „On the effect of internal friction of fluids on the motion of pendulums,“ *Transactions of the Cambridge Philosophical Society*, Nr. 9, pp. 8-106, 1850.
- [161] B. Wolf, S. Lam, M. Kirkland und W. Frith, „Shear thickening of an emulsion stabilized with hydrophilic silica particles,“ *Journal of Rheology*, Nr. 51, p. 465, 2007.
- [162] H. Brinkman, „The Viscosity of Concentrated Suspensions and Solution,“ *The Journal of Chemical Physics*, Nr. 20, p. 571, 1952.
- [163] I. Krieger und T. Dougherty, „A Mechanism for Non-Newtonian Flow in Suspensions of Rigid Sphere,“ *Journal of Rheology*, Nr. 3, pp. 137-52, 1959.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1 Lupan- und Oleanangrundgerüst der pentazyklischen Triterpene im Birkenkork.....	6
Abbildung 2-2 Physikalische Instabilitäten von Emulsionen am Beispiel einer O/W-Emulsion	9
Abbildung 2-3 Schematische Darstellung einer feststoffstabilisierten W/O-Emulsion.....	11
Abbildung 2-4 Plastisches Fließen nach Casson-Charakteristik.....	12
Abbildung 2-5 Zusammensetzung und Struktur einer Wollwachsalkoholcreme (nach Junginger, 1992). a) Wassertropfen durch Emulgatorgemisch stabilisiert b) Kristalle von überschüssigem Emulgator c) Lipophile Phase mit gelöstem Emulgator d) Lipophile Gelphase (aus Daniels et al. 2006)	13
Abbildung 2-6 Zusammensetzung und Struktur einer Anionischen Hydrophilen Creme (nach Junginger, 1992). a) Flüssigkristalline, lamellare Gelstruktur des Cetylstearylalkohols b) Intralamellar fixiertes Wasser c) Cetylstearylalkoholsemihydratgelgerüst d) Bulk-Wasserphase e) Lipophile, disperse Phase (aus Daniels et al. 2006)	14
Abbildung 2-7 Struktur von Gelen A) aggregierte sphärische Partikel bei hochdisperssem Siliciumdioxid B) Gelgerüstbildung durch Polymer-Polymer-Wechselwirkungen (Ethylcellulose) C) über Nebenvalenzen verknüpftes Polymernetzwerk D) über Wasserstoffbrücken verknüpfte Kartenhausstruktur der Bentonite (Kutz, Daniels et al. 2011).....	15
Abbildung 2-8 Verlauf eines Amplitudensweeps für ein Oleogel mit Birkenkorktrockenextrakt.....	20
Abbildung 3-1 Nachgebaute Enhancerzelle aus Teflon im Freisetzungsvessel	32
Abbildung 3-2 Instrumentierung des Labormischers.....	34
Abbildung 4-1 REM-Aufnahmen von Extrakt 1 (A), 2 (B), 3 (C) und 4 (D).....	42
Abbildung 4-2 Thermogramm der Extrakte 1-4	44

Abbildung 4-3 Gelstärke in Abhängigkeit der dispersiven Oberflächenenergie der untersuchten Extrakte (n=3)	46
Abbildung 4-4 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit Extrakt 1-4.....	47
Abbildung 4-5 Gelöste Betulinmenge im mg/mL für die Extrakte 1-4 in Sonnenblumenöl (n=3).....	48
Abbildung 4-6 Partikelgrößenverteilung der Extrakte 1-4 (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) nach der Homogenisierung mit dem Ultra-Turrax (n=3)	49
Abbildung 4-7 Gelstärke und Partikelgrößenverteilung von Oleogelen (6 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit unterschiedlichen Herstellungsmethoden (n=3)	50
Abbildung 4-8 Veränderung der Partikelgröße von Oleogelen (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit Extrakt 1 (a), 2 (b), 3 (c) und 4 (d) während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3).....	51
Abbildung 4-9 Veränderung der Partikelgröße von einem Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) auf dem Ultraschallbad für 90 min (n=3)	52
Abbildung 4-10 Entwicklung der Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit Extrakt 1-4 während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	52
Abbildung 4-11 Gelbildungsmechanismus mit hochdisperssem Siliciumdioxid	53
Abbildung 4-12 Gelstärke von Oleogelen mit verschiedenen Lipiden (8 % TE) und Grenzflächenspannung der verwendeten Öle gegen Wasser (n=3)	54
Abbildung 4-13 Löslichkeit von Betulin und Lupeol in verschiedenen Ölen (n=3)	55
Abbildung 4-14 Viskosität von Aerosil-Oleogelen mit (a) Sonnenblumenöl, (b) Isopropylmyristat, (c) Rizinusöl und (d) dünnflüssigem Paraffin in aufsteigender Aerosil-Konzentration (n=2)	56
Abbildung 4-15 Gelstärke von Oleogelen mit TE (8 %) und Sonnenblumenöl mit unterschiedlichem Grad an Vorsättigung mit TE (n=3).....	58
Abbildung 4-16 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE) in Abhängigkeit von der entsprechenden Viskosität der Ölphase (n=3)	59

Abbildung 4-17 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE) mit dünnflüssigem und dickflüssigem Paraffin und Viskosität beider Lipide (n=3).....	60
Abbildung 4-18 Veränderung der Partikelgröße von Oleogelen (8 % TE) mit (a) dickflüssigem und (b) dünnflüssigem Paraffin während zweiwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3).....	61
Abbildung 4-19 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE) mit dünnflüssigem und dickflüssigem Paraffin nach 24 h und zweiwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3).....	61
Abbildung 4-20 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) nach 24 h Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (4 °C-60 °C), (n=3).....	62
Abbildung 4-21 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) nach einwöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (4 °C-60 °C), (n=3)	63
Abbildung 4-22 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit unterschiedlicher Herstellungstemperatur nach 24 h Lagerung bei 20 °C (n=3).....	64
Abbildung 4-23 Veränderung der Partikelgröße eines Oleogels (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) während einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	65
Abbildung 4-24 Veränderung der Partikelgröße von Oleogelen (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) während (a) einwöchiger Lagerung bei 4 °C und (b) vierstündiger Lagerung bei 60 °C (n=3)	66
Abbildung 4-25 Gelstärke von Oleogelen (6 % TE in dünnflüssigem Paraffin) in Abhängigkeit der Partikelgröße (x_{50} -Wert) mit unterschiedlichen Herstellungsmethoden (n=3).....	68
Abbildung 4-26 Gelstärke (8 % TE in Sonnenblumenöl) in Abhängigkeit der spezifischen Oberfläche der Extrakte 1-4 (n=3).....	70
Abbildung 4-27 Korrelation zwischen der Löslichkeit des Betulins in Ölen und der Gelstärke der Oleogele mit diesen Ölen (8 % TE), (n=3).....	73
Abbildung 4-28 Schematische Darstellung der Vernetzung der TE-Partikel mit gelöstem Betulin (nicht maßstabsgerecht)	74
Abbildung 4-29 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit verschiedenen Zusätzen (2 %), (n=3).....	80
Abbildung 4-30 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen (2 %), (n=3)	81

Abbildung 4-31 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit vicinalen Diolen und 1,6-Hexandiol (2 %), (n=3).....	82
Abbildung 4-32 IR-Spektren von Oleogelen ohne Zusatzstoffe mit steigender TE-Konzentration in Sonnenblumenöl	82
Abbildung 4-33 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen (2 %).....	83
Abbildung 4-34 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit dem Zusatz von Hexandiol oder Pentandiol (2 %) mit terminaler/vicinaler Anordnung der OH-Gruppen.....	84
Abbildung 4-35 Gelstärke von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit terminalen Diolen in aufsteigender Konzentration (0,25-2 %), (n=3).....	85
Abbildung 4-36 IR-Spektren von Oleogelen (8 % TE in Sonnenblumenöl) mit 1,6-Hexandiol in aufsteigender Konzentration (0,25-2 %)	86
Abbildung 4-37 Löslichkeit von Betulin in Sonnenblumenöl mit Additiven (2 %), (n=3)	87
Abbildung 4-38 Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) ohne Zusatzstoff während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	88
Abbildung 4-39 Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 1,6-Hexandiol (2 %) während der ersten 4 h nach Herstellung (n=3)	89
Abbildung 4-40 Veränderung der Partikelgröße im Oleogel (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 1,2-Hexandiol (2 %) während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	90
Abbildung 4-41 Entwicklung der Gelstärke (8 % TE in dünnflüssigem Paraffin) mit 2 % 1,2- und 1,6-Hexandiol während einmonatiger Lagerung bei 20 °C (n=3).....	90
Abbildung 4-42 Gelstärke von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit unterschiedlichen Zusatzstoffen (2 %), (n=3).....	91
Abbildung 4-43 IR-Spektren von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit und ohne Zusatzstoff (2 %).....	92
Abbildung 4-44 Relative Gelstärke von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit unterschiedlicher Konzentration an Additiven (0,25-2 %), (n=3)	94

Abbildung 4-45 IR-Spektren von Aerosil-Oleogelen (8 % Aerosil in Sonnenblumenöl) mit Adipinsäure, 1,4-Butandiol und 1,6-Hexandiol in einem Konzentrationsbereich von 0,25-2 %.....	95
Abbildung 4-46 Kumulative Freisetzung von Betulin aus Oleogelen mit und ohne Zusatzstoff (n=3)	96
Abbildung 4-47 Gelstärke der verwendeten Oleogele für die Freisetzungsuntersuchungen mit Additiven in Sonnenblumenöl 24 h nach der Herstellung (n=3).....	97
Abbildung 4-48 Gelstärke von Oleogelen mit Sonnenblumenöl in Abhängigkeit der Lagerdauer (24 h-6 m), (n=3).....	98
Abbildung 4-49 Kumulative Freisetzung von Betulin aus Oleogelen in Abhängigkeit der Lagerdauer (24 h-6 m), (n=3)	98
Abbildung 4-50 Verlustfaktor von Oleogelen mit Sonnenblumenöl und aufsteigender Extraktkonzentration mit und ohne 1,6-Hexandiol (n=3).....	99
Abbildung 4-51 Entwicklung der Gelstärke von Oleogelen mit und ohne Zusatzstoff während der Lagerung für drei Monate bei 20 °C (n=3)	100
Abbildung 4-52 IR-Spektren von Paraffin, Sonnenblumenöl mit und ohne TE und Azelainsäure.....	105
Abbildung 4-53 IR-Spektren von Sonnenblumenöl mit und ohne TE und Azelainsäure	106
Abbildung 4-54 Schematische Darstellung der Vernetzung von TE-Partikeln mit 1,6-Hexandiol (nicht maßstabsgerecht)	108
Abbildung 4-55 Schematische Darstellung der Interaktion von TE-Partikeln mit 1,2-Hexandiol (nicht maßstabsgerecht)	109
Abbildung 4-56 Mikroskop- und farbkodierte Raman-Aufnahme einer Betulsion.....	116
Abbildung 4-57 Veränderung der Tropfengröße und des Speichermoduls von Betulsionen mit (a, b) Sonnenblumenöl, (c, d) dünnflüssigem Paraffin und (e, f) Isopropylmyristat als lipophiler Phase während zweiwöchiger Lagerung bei 20 °C und 40 °C (n=3).....	117
Abbildung 4-58 Tropfengrößenverteilung einer W/O-Creme aus TE ohne Zusatzstoff während 8-wöchiger Lagerung bei (a) 20 °C, (b) 4 °C, (c) 40 °C und (d) im Schaukelschrank (n=3)	119

Abbildung 4-59 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE ohne Zusatzstoff während 8-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (n=3)	120
Abbildung 4-60 Tropfengrößenverteilung einer W/O-Creme aus TE mit 2 % 1,6-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei (a) 20 °C, (b) 4 °C, (c) 40 °C und (d) im Schaukelschrank (n=3).....	121
Abbildung 4-61 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit 2 % 1,6-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (n=3)	122
Abbildung 4-62 Tropfengrößenverteilung einer W/O-Creme aus TE mit 2 % 1,2-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei (a) 20 °C, (b) 4 °C, (c) 40 °C und (d) im Schaukelschrank (n=3).....	123
Abbildung 4-63 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit 2 % 1,2-Hexandiol während 8-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (n=3)	124
Abbildung 4-64 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit unterschiedlichen Extraktchargen und spezifischer Oberfläche nach (a) der Herstellung und (b) einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	125
Abbildung 4-65 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit unterschiedlichen Extraktchargen nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	126
Abbildung 4-66 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit Extrakt 2 und vorher temperierten Extrakt 2 nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)....	127
Abbildung 4-67 Rheologische Charakterisierung von Cremes aus TE mit Extrakt 2 und vorher temperierten Extrakt 2 nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)....	128
Abbildung 4-68 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit aufsteigender Extraktkonzentration (2-6 %) nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3).....	129
Abbildung 4-69 Rheologische Charakterisierung von Cremes mit aufsteigendem Extraktanteil (2-6 %) nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	130
Abbildung 4-70 Tropfengrößenverteilung von Cremes aus TE mit aufsteigendem Wasseranteil (15- 45 %) nach (a) der Herstellung und (b) einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	131

Abbildung 4-71 Rheologische Charakterisierung von Cremes mit aufsteigendem Wasseranteil (15- 45 %) nach der Herstellung und einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	131
Abbildung 4-72 Dreiphasenkontaktwinkel an der Öl-, Wasserphase und Partikel.....	133
Abbildung 4-73 Korrelation zwischen der Gelstärke von Oleogelen mit verschiedenen Lipiden und des mittleren Tropfendurchmessers der Cremes mit diesen Ölphasen nach 24 h Lagerung (n=3)	135
Abbildung 4-74 Raman-Aufnahme einer Creme aus TE, Paraffin und Wasser mit 1,6-Hexandiol.....	136
Abbildung 4-75 Raman-Aufnahme einer Creme aus TE, Paraffin und Wasser mit 1,2-Hexandiol.....	137
Abbildung 4-76 Korrelation zwischen dem Speichermodul und mittleren Tropfendurchmesser von Cremes mit den Extrakten 1-4 nach einwöchiger Lagerung bei 20 °C (n=3)	140

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 Zusammensetzung des Triterpenextrakts gewonnen durch Lösemittlextraktion (n-Heptan) Charge: 01015002-06	7
Tabelle 3-1 Übersicht der verwendeten Geräte.....	23
Tabelle 3-2 Übersicht der verwendeten Materialien.....	25
Tabelle 3-3 Übersicht der verwendeten Software	26
Tabelle 3-4 Messgeometrie/Parameter für rheologische Messungen	36
Tabelle 3-5 Messparameter für den Amplitudensweep	37
Tabelle 3-6 Fließmittelgradient HPLC-Analytik	37
Tabelle 3-7 Validierungsparameter HPLC-Analytik	38
Tabelle 4-1 Zusammensetzung und Gelstärke (8 % TE in Sonnenblumenöl) der untersuchten TE-Chargen (BE: Betulin, BA: Betulinsäure, OA: Oleanolsäure, LU: Lupeol und ER: Erythrodiol).....	41
Tabelle 4-2 Spezifische Oberfläche und Porengeometrie der Extrakte 1-4.....	43
Tabelle 4-3 Löslichkeitsparameter nach Fedors berechnet für die verwendeten Diole in den Oleogelen	107
Tabelle 4-4 Gelöste und freigesetzte Menge an Betulin aus den Oleogelen für die Freisetzungsuntersuchung	113