

Untersuchungen zur treibgasfreien Schaumbildung mittels mikroporöser Hohlfasermembranen

Dissertation

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

vorgelegt von
Ilka Jutta Kemmer
aus Bad Mergentheim

Tübingen

2022

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

Tag der mündlichen Qualifikation: 29.04.2022

Dekan: Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf Daniels

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Dominique Jasmin Lunter

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Daniels, für die Möglichkeit bedanken, in seinem Arbeitskreis dieses Thema zu bearbeiten und die vorliegende Arbeit zu erstellen. Vielen Dank für all Ihre Hilfestellungen, Diskussionen sowie für die Freiheiten während dieser Zeit, die sowohl zu meiner fachlichen als auch zu meiner persönlichen Entwicklung beigetragen hat. Ebenso danke ich Ihnen für die Betreuung im Rahmen meiner Weiterbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Technologie.

Liebe Dominique, dir danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens und für alle weiteren Ratschläge und Anregungen zu meinem Thema. Dankeschön, dass auch deine Tür uns Doktoranden stets offenstand.

Mein Dank gilt der Firma Verhoeven Ontwerpburo für die Bereitstellung der Hohlfasermembranen sowie für den Prototyp des Plexiglas-Inserts.

Der Werkstatt des Pharmazeutischen Instituts möchte ich für die Weiterentwicklung und den Neubau des letztlich eingesetzten, transparenten Plexiglas-Bauteils mit den zugehörigen Werkzeugen danken, die meine Messungen deutlich erleichtert haben.

Vielen Dank an die Mitarbeiter der KRÜSS GmbH, die mir mit Ratschlägen zur Arbeit am Schaumanalysen-Gerät weitergeholfen haben.

Der Lipoid GmbH danke ich für die bereitgestellten Phospholipide und der Kuraray Europe GmbH für die Gratismuster der Polyvinylalkohole.

Lieber Klaus, herzlichen Dank für die Einarbeitungen in die Geräte, für alle wertvollen Tipps und für die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen, die du für mich angefertigt hast. Außerdem bedanke ich mich für die Unterstützung in den gemeinsam betreuten Praktika.

Ich danke allen Kollegen, mit denen ich während meiner Promotion zusammenarbeiten durfte. Danke für den fachlichen Austausch, das gute Miteinander und alle Freizeitaktivitäten, die mir stets in Erinnerung bleiben werden.

Lieber Markus, du hast mich immer unterstützt, auch in schwierigeren Phasen. Vielen Dank für deine Ratschläge, deine Kritik und für den \LaTeX -Support.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Schwester. Ihr habt mich auf meinem Weg begleitet und meine Entscheidungen stets unterstützt. Vielen Dank für euer Vertrauen und eure Geduld.

„Science doesn't always go forwards. It's a bit like doing a Rubik's cube. You sometimes have to make more of a mess with a Rubik's cube before you can get it to go right.“

Jocelyn Bell Burnell

Besondere Hinweise

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

In dieser Arbeit werden alle Stoffe, die mit Wasser wenig bis nicht mischbar und bei Raumtemperatur flüssig sind, als Öle und zur Ölphase zählend bezeichnet.

Erfolgen Konzentrationsangaben in Prozent, so werden ohne nähere Definition Massenprozent zugrunde gelegt.

Die Fehlerbalken in den Diagrammen und die dem Symbol „±“ folgenden Werte geben die Standardabweichung in beide Richtungen um das arithmetische Mittel einer Stichprobe an.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Schäume	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Schaumstruktur	2
1.1.3 Schaumbildner	2
1.1.4 Methoden zur Schaumerzeugung	4
1.1.5 Stabilität von Schäumen	7
1.1.6 Charakterisierung von Schäumen	8
1.2 Bedeutung des Vehikels	10
1.2.1 Zubereitungen zur dermalen Anwendung	10
1.2.2 Therapie trockener Hautzustände	11
1.3 Emulsionen	12
1.3.1 Definition und Aufbau	12
1.3.2 Emulsionsstabilität	13
1.3.3 Herstellung von Emulsionen	14
1.3.4 Charakterisierung von Emulsionen	15
1.4 Phospholipide als Emulgatoren	16
1.4.1 Definition und Struktur von Phospholipiden	17
1.4.2 Eigenschaften von Phospholipiden	18
2 Zielsetzung	21
3 Materialien und Methoden	23
3.1 Verwendete Materialien	23
3.2 Verwendete Geräte	26
3.3 Verwendete Software	29
3.4 Methoden	30
3.4.1 Rasterelektronenmikroskopische Betrachtung	30
3.4.2 Herstellung der Zubereitungen	30
3.4.3 Dichtebestimmung der Flüssigkeiten	31
3.4.4 Messung der Oberflächenspannung	31

3.4.5	Treibgasfreie Schaumbildung	32
3.4.6	Ethanoltest zur Bestimmung der kritischen Benetzungsspannung	35
3.4.7	Tröpfchengrößenmessung von Emulsionen	36
3.4.8	Makroskopische Betrachtung der Formulierungen	37
3.4.9	Lichtmikroskopische Betrachtung von Emulsionen	37
3.4.10	Rheologische Messungen	38
3.4.11	Bestimmung des pH-Wertes	40
3.4.12	Statistische Versuchsplanung	40
3.4.13	Statistische Tests	42
4	Ergebnisse und Diskussion	43
4.1	Charakterisierung der Hohlfasermembran	43
4.1.1	Oberflächenbeschaffenheit	43
4.1.2	Kritische Benetzungsspannung	44
4.2	PVA als geeigneter Schaumbildner	47
4.2.1	Oberflächenspannung der PVA-Lösungen	47
4.2.2	Rheologie der PVA-Lösungen	48
4.2.3	Aufschäumverhalten der PVA-Lösungen	50
4.3	Aufschäumbarkeit von Emulsionen	57
4.4	Absteckung des Design Space	67
4.4.1	Untersuchung der Emulsionssysteme	67
4.4.2	Evaluation der Autoklavierstabilität	75
4.4.3	Einsatz von Lysophospholipiden in den Emulsionen	78
4.4.4	Einfluss der Polarität der Ölphase	85
4.5	Optimierung der Aufschäum-Eigenschaften durch Polymer-Kombination	104
4.5.1	Tröpfchengröße der Emulsionen	105
4.5.2	Rheologische Eigenschaften der Emulsionen	108
4.5.3	Schaumeigenschaften der Emulsionen mit PVA-Mischungen	114
4.5.4	DoE-gestützte Optimierung	120
4.5.5	Charakterisierung der optimierten Emulsion	125
5	Zusammenfassung	131
6	Verzeichnisse	133
6.1	Literaturverzeichnis	133
6.2	Abbildungsverzeichnis	140

6.3	Tabellenverzeichnis	143
7	Anhang	147
7.1	Messwerte der Dichte zur Bestimmung der Oberflächenspannung	147
7.2	Ergänzende Daten zum Ergebnisteil	149
7.3	Ergebnisse der statistischen Tests	162

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
%	Prozent
% (m/m)	Massenprozent
τ	Fließpunkt
bar	Bar
BC	Bubble Count, Anzahl an Bläschen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCD	charge-coupled device, ladungsgekoppeltes Bauelement
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CMC	kritische Mizellbildungskonzentration
d	Tag
D10	10 % der Partikel weisen einen Durchmesser unterhalb dieses Wertes auf
D50	50 % der Partikel weisen einen Durchmesser unterhalb dieses Wertes auf, mittlerer Durchmesser
D90	90 % der Partikel weisen einen Durchmesser unterhalb dieses Wertes auf
DFA100	Dynamic Foam Analyzer DFA100
DIN-Norm	Norm des Deutschen Instituts für Normung
DoE	Design of Experiments, statistische Versuchsplanung
etc.	et cetera
fps	frames per second, Bildfrequenz (Bilder pro Sekunde)
g	Gramm

G'	Speichermodul
G''	Verlustmodul
ger.	gereinigt
ggf.	gegebenenfalls
Gl.	Gleichung
h	Stunde
HDH	Hochdruckhomogenisator bzw. Hochdruckhomogenisation
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
IR	Infrarot
Konz.	Konzentration
kV	Kilovolt
L	Liter
LED	Light Emitting Diode, Leuchtdiode
max.	maximal
MBA	Mean Bubble Area, mittlere Bläschengröße
MCT	mittelkettige Triglyceride
μL	Mikroliter
μm	Mikrometer
μm^2	Quadratmikrometer
mA	Milliampere
mbar	Millibar
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mm^2	Quadratmillimeter
$\text{mPa} \cdot \text{s}$	Millipascalsekunde

ms	Millisekunde
mN	Millinewton
min	Minute
mol%	Molprozent, Stoffmengenanteil
n	Stichprobengröße
nm	Nanometer
Nr.	Nummer
O/W	Öl-in-Wasser
Pa	Pascal
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PP	Polypropylen
PVA	Polyvinylalkohol
REM	Rasterelektronenmikroskop
s	Sekunde
t	spezifizierter Zeitpunkt
UpM	Umdrehungen pro Minute
UV	Ultraviolett
V	Volt
vgl.	vergleiche
w	Woche
W/O	Wasser-in-Öl
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Schäume

Schäume begegnen uns tagtäglich in verschiedenen Situationen. Es gibt Schäume unterschiedlicher Stabilität: Auf Sekt, als Badeschaum, Schlagsahne oder Eiscreme. Beim Zähneputzen oder Haare shampooen ist von den Konsumenten eine gewisse Schaumbildung erwünscht und wird als Qualitätsmerkmal betrachtet. Dennoch gibt es in der Regel keinen direkten Zusammenhang zwischen der Schaumbildung von Kosmetikartikeln oder Reinigungsmitteln mit dem Grad der Reinigung; Schäume bieten lediglich einen Vorteil bei der Anwendung und können das Abtragen eingeschlossener Partikel erleichtern (Arzhavitina und Steckel, 2010; Charlet, 1989; Cornwell, 2018; Rieger, 1996; Stevenson, 1952). Des Weiteren treten Schäume bei der Wundversorgung, Brandbekämpfung, Papierherstellung und in vielen weiteren Gebieten auf. Sie sind jedoch nicht immer erwünscht, sondern können einen Störfaktor darstellen und sollen in diesem Fall vermieden werden (Drenckhan und Saint-Jalmes, 2015).

1.1.1 Definition

Bei einem Schaum handelt es sich um „eine Dispersion, in der ein großes Volumen an Gas in Form von Gasbläschen in einer Flüssigkeit, einem Feststoff oder einem Gel dispergiert ist“ (IUPAC, 1997). Dementsprechend kann man feste, halbfeste und flüssige Schäume unterscheiden. In dieser Arbeit liegt das Augenmerk auf flüssigen Schäumen. Das Europäische Arzneibuch führt die Monographie „Wirkstoffhaltige Schäume“ auf. Schäume, die unter diese Kategorie fallen, enthalten mindestens einen Wirkstoff und eine oberflächenaktive Substanz zur Schaumbildung (Ph. Eur., 2020d). Üblicherweise sind diese Zubereitungen zur Anwendung auf der (Schleim-)Haut bestimmt und werden erst bei der Abgabe aus einem Druckbehältnis gebildet. Arzhavitina und Steckel (2010) bezeichnen Schäume daher als eine Art „Übergangszustand“: Im Abgabebehältnis liegt eine flüssige Zubereitung vor, die für die Applikation aufgeschäumt wird und nach dem Auftragen auf die Haut wieder flüssig wird. Beim Aufschäumen wird die Oberfläche der Flüssigkeit stark vergrößert, was die thermodynamische Instabilität von Schäumen erklärt. Außerdem weisen Schäume auch eine mechanische Instabilität auf, da sie aufgrund der Kompressibilität der Gasbläschen elastische Eigenschaften besitzen (Arzhavitina und Steckel, 2010).

1.1.2 Schaumstruktur

Bei der Erzeugung eines Schaumes bilden sich Gasbläschen in der Flüssigkeit. Aufgrund des Strebens nach einer minimalen Oberfläche sind die Bläschen rund. Bis zur dichtesten Kugelpackung, also einem Gasanteil von ca. 74 % bei einer monodispersen Verteilung, berühren sich die Blasen nicht und man spricht von einem Kugelschaum oder auf Englisch von einem wet foam. Steigt das Gasvolumen weiter an, so berühren sich die Bläschen und werden deformiert. Ein Polyederschaum mit geringem Flüssigkeitsgehalt entsteht, welcher auf Englisch als dry foam bezeichnet wird. Die Flüssigkeitsfilme um die Gasbläschen, die unterschiedliche Dicken aufweisen können, nennt man Lamellen. Im Polyederschaum treffen die Filme dreier benachbarter Blasen aufeinander und bilden eine Art Kanal in der sogenannten Plateau-Kante. Je vier dieser Plateau-Kanten laufen in einem Knoten zusammen. Einfluss auf die Schaumstruktur können außerdem Faktoren wie die Viskosität oder der pH-Wert der Flüssigkeit, aber auch die Temperatur haben.

1.1.3 Schaumbildner

Aus reinen Substanzen kann kein stabiler Schaum entstehen (Bikerman, 1973). In einem Schaum liegt ein großes Gasvolumen dispergiert in einer geringen Menge an Flüssigkeit vor. Beim Aufschäumprozess wird die Oberfläche stark vergrößert. Für diese Oberflächenvergrößerung ist Energie notwendig; es handelt sich nicht um einen spontanen Prozess.

$$\Delta E = \gamma \cdot \Delta A \qquad \text{Gl. 1.1}$$

mit ΔE = Energiedifferenz

γ = Grenzflächenspannung

ΔA = Oberflächenvergrößerung

Die Gleichung 1.1 zeigt, dass die benötigte Energie durch eine erniedrigte Grenzflächenspannung verringert werden kann. Hierfür werden oberflächenaktive Stoffe eingesetzt. Diese Substanzen weisen einen amphiphilen Charakter auf und lagern sich daher bevorzugt an Grenzflächen an. Durch eine hohe Konzentration der oberflächenaktiven Stoffe an den Grenzflächen können diese bei der Schaumbildung stabilisiert werden und auch die Flüssigkeit wird in den entstehenden Schaumlamellen fixiert (Arzhavitina und Steckel, 2010). Da die Schaumbläschen schnell stabilisiert werden sollen, muss die Besetzung der Grenzflächen durch die Moleküle des Schaumbildners ebenso schnell erfolgen. Für eine hohe Diffusionsgeschwindigkeit sind eine ausreichend hohe Konzentration des Schaumbildners sowie eine niedrige Viskosität der flüssigen Phase von Vorteil (Arzhavitina und Steckel, 2010). Als Schaumbildner können klassische, niedermolekulare Tenside eingesetzt werden oder auch grenzflächenaktive Polymere, Proteine sowie Feststoffe. Petkova,

Tcholakova, Chenkova et al. (2020) haben gezeigt, dass für nichtionische Tenside eine höhere Besetzung der Grenzflächen vonnöten ist, um die Schaumbläschen ausreichend zu stabilisieren, als für ionische Tenside. Es gibt somit Unterschiede in den Stabilisierungsmechanismen und deren Stärke. Häufig greift man zu Kombinationen, um die Schaumbildung eines primären Tensids zu stärken und Effekte auf die Viskosität und die Verträglichkeit der Rezeptur zu optimieren (Cornwell, 2018).

Gemäß der DLVO-Theorie nach Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek erfahren zwei Teilchen in einer Dispersion zunächst bei größerem Abstand voneinander aufgrund der elektrostatischen Wechselwirkungen eine Abstoßung, wohingegen bei weiterer Annäherung die van-der-Waals-Kräfte eine gewisse Anziehung zueinander bewirken. In dem Übersichtsartikel von Wang et al. (2016) werden zusätzliche Kräfte wie Abstoßung aus sterischen Gründen oder durch Hydratation, aber auch hydrophobe Anziehung bedacht, welche in einer sehr geringen Entfernung der Teilchen voneinander zum Tragen kommen. Hieraus wird gefolgert, dass für ein gutes Aufschäumverhalten und einen stabilen Schaum starke Abstoßungskräfte über einen größeren Abstand zwischen den beiden Oberflächen einer Lamelle vorteilhaft sind. Auch Struktureffekte, wie Mizellbildung, oder Fluktuationen beeinflussen die Stabilität der dünnen Flüssigkeitsfilme. In einer Untersuchung von Hänni-Ciunel et al. (2009) wird über eine pH-Veränderung gezeigt, dass auch reines Wasser in dünnen Filmen aufgrund von OH^- -Ionen eine negative Ladung an den Oberflächen aufweist. Insgesamt haben viele Wechselwirkungen zwischen den Molekülen an den Grenzflächen einen Einfluss auf den Spaltdruck, der in den Schaumlamellen wirkt. Ein positiver Spaltdruck wirkt dem Kapillardruck, der die Flüssigkeit aus den Filmen zieht, entgegen und die Schaumbläschen werden stabilisiert.

In dieser Arbeit soll Polyvinylalkohol zur Schaumbildung und -stabilisierung eingesetzt werden. Die Strukturformel ist in Abbildung 1.1 dargestellt. Es werden drei verschiedene PVA-Typen

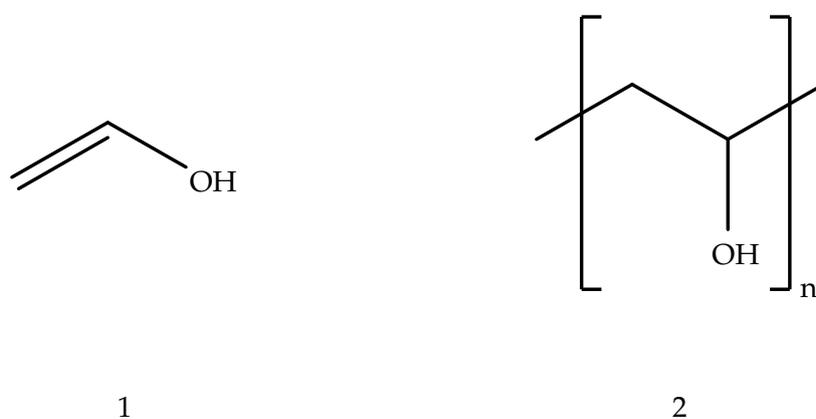


Abbildung 1.1: Strukturformel von Polyvinylalkohol; 1 zeigt das Monomer und 2 das Polymer

untersucht, welche einen Hydrolysegrad von ca. 88 mol% aufweisen. Das bedeutet, dass bei der Herstellung aus Polyvinylacetat die Estergruppen nicht vollständig verseift worden sind. Aufgrund der hierdurch stärker ausgeprägten Amphiphilie können sich die Polymere gut an Grenzflächen verankern. Eine Übersicht über die Eigenschaften der verwendeten Substanzen liefert die Tabelle 1.1, wobei sich die Viskositätsangabe gemäß der DIN-Norm 53015 auf eine 4%ige wässrige Lösung bei 20 °C bezieht. Polyvinylalkohol wird als sicherer und verträglicher Stoff angesehen, der in unterschiedlichen pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen eingesetzt werden kann (Burnett, 2017; DeMerlis und Schoneker, 2003). Zudem handelt es sich um ein bioabbaubares Polymer (DeMerlis und Schoneker, 2003), nicht um „Mikroplastik“, und darüber hinaus weist PVA eine gute Umweltverträglichkeit auf. Eine sterische Stabilisierung sowie eine Erhöhung der Viskosität sind die Haupteffekte von PVA bei der Schaumbildung und -stabilisierung.

Tabelle 1.1: Eigenschaften der PVA-Typen nach Herstellerangaben (Kuraray Europe GmbH, 2019)

PVA-Typ	Hydrolysegrad [mol%]	Viskosität [mPa · s]	pH-Wert
PVA 4-88	86,7 - 88,7	3,5 - 4,5	4,5 - 7,0
PVA 8-88	86,7 - 88,7	7,0 - 9,0	4,5 - 7,0
PVA 40-88	87,0 - 89,0	38,0 - 42,0	5,0 - 7,0

1.1.4 Methoden zur Schaumerzeugung

Die Schaumerzeugung erfolgt in drei Stadien: Ein flüssiges System mit Schaumbildner ändert seine Eigenschaften, indem beim Aufschäumen Gas dispergiert wird und sich daraufhin ein Kugelschaum bildet, bis der Schaum mit dem erwünschten Gasanteil entsteht (Arzhavitina und Steckel, 2010). Schäume können durch verschiedene physikalische, biologische oder chemische Methoden hergestellt werden (Drenckhan und Saint-Jalmes, 2015). Zu pharmazeutischen und kosmetischen Zwecken werden Schäume auf physikalische Weise gebildet. Hauptsächlich erfolgt die Schaumbildung in diesen Bereichen derzeit durch Verwendung von Gasen unter Druck. Eine übersättigte Flüssigkeit bzw. Gelformulierung wird bei Abgabe aus einem Druckbehälter durch Kavitation oder Siedevorgänge aufgeschäumt (Drenckhan und Saint-Jalmes, 2015). Doch auch mechanische Methoden zählen zu den physikalischen Möglichkeiten der Schaumbildung. Hier sind Prozesse wie Rühren, Schütteln oder Aufgießen vorstellbar. In der Dissertation von

Arzhavitina (2009) wird ein mechanisch erzeugter Schaum aus einer Schaumpumpe von Airspray mit einem Treibgas-Schaum verglichen und beide für eine pharmazeutische Verwendung als geeignet befunden. Dennoch sind Unterschiede in der Blasengröße, deren Wachstum und der Schaumstabilität gezeigt worden. Eine andere mechanische Möglichkeit zur Schaumerzeugung stellt das Einleiten von Gas in eine stationäre flüssige Phase dar. Dies kann durch den Einsatz von Glasfritten, porösen Kunststoffen oder Membranen erreicht werden. Abhängig von der gewählten Methode zur Schaumerzeugung und der Geschwindigkeit des Aufschäumens entstehen bevorzugt mono- bzw. polydisperse Schäume. Zudem bestimmt die Methode neben der Viskosität, wie stark sich die Bläschen einander bei der Entstehung und der Stabilisierung des Schaumes annähern können. Diese Aspekte beeinflussen die Schaumstabilität wesentlich, weswegen bei der Wahl der Methode passend zum vorliegenden System darauf geachtet werden sollte. Auch zwischen verschiedenen Methoden des mechanischen Aufschäumens werden große Unterschiede festgestellt (Petkova, Tcholakova und Denkov, 2021).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer neuartigen Methode, bei der Druckluft durch eine mikroporöse Polypropylen-Hohlfasermembran in eine Flüssigkeit eingebracht wird. Am oberen Ende ist die Membran versiegelt, sodass der Blasenaustritt nur durch die Zylindermantelfläche erfolgt. Polypropylen ist ein hydrophobes Polymer mit guter thermischer und chemischer Stabilität. Auch aufgrund der Möglichkeit des Recyclings und der geringen Kosten ergeben sich ökonomische und ökologische Vorteile gegenüber anderen Polymeren. Für den Aufschäumprozess wird eine hoch poröse PP-Hohlfasermembran mit einer entsprechend großen Oberfläche eingesetzt, welche einen reproduzierbaren Luftstrom ermöglicht.

In der Arbeit von Bildir (2021) haben sich plane Membranfilter für eine Schaumbildung als nicht zweckdienlich erwiesen. In derselben Arbeit zeigt sich jedoch, dass poröse Materialien in Zylinderform verglichen mit flachen Aufschäummodulen zu einer verlangsamten Drainage sowie einem besser ausgeglichenen Flüssigkeitsgehalt im Schaum führen können. Daher ist für dieses Projekt die Wahl auf hydrophobe Hohlfasermembranen gefallen. Typische Einsatzbereiche für die verwendete PP-Hohlfasermembran sind sehr vielfältig. Beispielsweise kann sie bei der Klärung und Filtration von Getränken oder anderen Flüssigkeiten eingesetzt werden oder in der Membrandestillation zur Wasseraufbereitung; vgl. Membrana GmbH (2002). Ausschlaggebend für die Auswahl der Membran ist zudem die Verwendung einer Mikrofiltrationsvorrichtung in einem Modul, das zur Milchaufschäumung genutzt werden kann (Wijnen et al., 2013). In diesem Patent wird beschrieben, dass ein Produkt durch das Lumen einer Hohlfasermembran gefördert wird. Unter Druck wird dem flüssigen Produkt ein Gas durch die Poren der Membran zugeführt, um ein aufgeschäumtes Lebensmittel zu erhalten. Wie oben erwähnt, wird in der hier vorliegenden

Arbeit Druckluft durch das Lumen in eine Flüssigkeit eingeleitet, was den Prozess und folglich auch das Ergebnis verändert.

Beim Aufschäumtest mit reinem Wasser ist das Prinzip der Aufschäummethode gut erkennbar. Wird Druckluft durch die Membran in die kontinuierliche, flüssige Phase eingeleitet, so entstehen an der Kontaktfläche zwischen der Membran und der Flüssigkeit Luftbläschen. Bei dieser Methode hat die Porengröße Einfluss auf die Bläschengröße (Bals und Kulozik, 2003). Die Luft muss einen ausreichenden Druck aufbringen, um die kleinen Membranporen zu durchströmen. Eine Pore in der Membran kann mit einer einzelnen Austrittsöffnung verglichen werden. An der äußeren Oberfläche der Membran bildet sich an der Pore „langsam“ eine Luftblase, welche sich verformt und anschließend von der Membran ablöst. Ist deren zylindrische Form eher kurz verglichen mit der Breite, so löst sie sich als einzelnes Bläschen ab (Drenckhan und Saint-Jalmes, 2015). Da die Membran jedoch viele Poren in geringen Abständen aufweist, ist der Prozess komplizierter. Eine Vorhersage des Aufschäumprozesses mit den resultierenden Blasenformen und -größen ist besonders erschwert durch ein Luftreservoir, welches alle Poren versorgt, direkten Kontakt der gebildeten Bläschen an der Membranoberfläche sowie die hydrodynamischen Strömungseigenschaften der Flüssigkeit (Drenckhan und Saint-Jalmes, 2015). Die Bildung und Ablösung der einzelnen Bläschen von der Membran zur Erzeugung eines Schaumes bedarf eines geringeren Energieeintrags als beispielsweise die Zerteilung größerer Luftblasen mithilfe eines Rotor-Stator-Mixers. Aus diesem Grund kann die Membranmethode auch für scherempfindliche Systeme eingesetzt werden. Es ist berichtet worden, dass die zum Einsatz kommende Membran keine gänzliche Resistenz gegenüber wässrigen Lösungen aufweist und auch durch UV-Strahlung eine chemische Veränderung hin zu hydrophileren Eigenschaften erfährt (Gryta et al., 2009). Dies lässt eine dauerhafte Verwendung der Hohlfasermembran in einem Aufschäum-Device nicht zu. Eine entsprechende Begrenzung der Nutzungsdauer und ein Austausch kann durch die Limitierung des aufzuschäumenden Flüssigkeitsvolumens im Endbehältnis sowie durch einen Aufdruck auf der Verpackung sichergestellt werden.

Da die Viskosität der aufzuschäumenden Formulierung für die eingesetzte Methode der Schaumerzeugung relevant ist, werden die rheologischen Eigenschaften der hier untersuchten Zubereitungen ebenfalls betrachtet. In der Literatur findet man als maximale Viskosität für frei fließende Zubereitungen in Druckbehältnissen bei Tamarkin et al. (2006) beispielsweise einen Wert von 10 000 cPs (Centipoise), was $10 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ entspricht. Dangelmayer (2016) findet für die von ihr untersuchten Schaumsysteme, dass eine mittlere Viskosität von ca. $0,5 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ für das Aufschäumverhalten von Vorteil ist, jedoch eine höhere Viskosität die Schaumstabilität verbessert. Ihre Messapparatur und -methode unterscheidet sich von den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen. Es wird

ein neuer Ansatz untersucht, für den es bisher keine Vergleichswerte gibt.

1.1.5 Stabilität von Schäumen

In Abschnitt 1.1.3 ist bereits die Rolle eines positiven Spaltdrucks beschrieben worden, welcher das Reißen der Schaumlamellen verhindert. Werden zwei Bläschen nicht mehr durch einen Flüssigkeitsfilm voneinander getrennt, vereinigen sich deren Gasphasen; die Blasen fließen zusammen. An der Kontaktfläche zwischen dem Schaum und der Umgebung kann Wasser aus den Flüssigkeitslamellen verdunsten, was ebenfalls zum Platzen der dünner werdenden Filme führen kann (Langevin, 2008). Für die Stabilität einer Schaumsäule in ihrer Gesamtheit sind weitere Prozesse in einer höheren Größenordnung von Bedeutung. Bei Schäumen der Kategorie Gas in Flüssigkeit handelt es sich um dynamische Systeme. Die Bildung eines optimal monodispersen Schaumes ist eher unwahrscheinlich. Während des Aufschäumvorgangs entstehen Bläschen unterschiedlicher Größen, sodass eine zufällige Größenverteilung resultiert. Je nach Aufschäummethode ist die Blasengrößenverteilung breiter oder schmaler.

$$\Delta p = \frac{2 \cdot \gamma}{r} \quad \text{Gl. 1.2}$$

mit Δp = Druckdifferenz

γ = Grenzflächenspannung

r = Radius der Gasblase

In kleineren Bläschen herrscht gemäß der Young-Laplace-Gleichung (Gl. 1.2) ein höherer Druck als in größeren Bläschen. Da die Plateau-Kanten stärker gekrümmt sind als die Filme, wird die Flüssigkeit durch den Kapillareffekt zu den Kanten hin gezogen und die Lamellen dünnen aus (Pugh, 1996, S. 72 ff.). Mit der Krümmung der Bläschen und den unterschiedlichen Druckverhältnissen unterscheidet sich auch die Löslichkeit der Gasphase, sodass diese aus einer kleinen Blase durch die Lamelle in eine benachbarte größere Blase diffundieren kann. Es erfolgt ein Bläschenwachstum auf Kosten der kleinsten Blasen, eine Disproportionierung. Die derartige Verschiebung der mittleren Bläschengröße zu höheren Werten nennt man Ostwald-Reifung. Dichteunterschiede und die Gravitationskraft führen zu einem Aufsteigen der Gasbläschen und einem Abfließen der kontinuierlichen Phase. Ein Nebeneffekt der Drainage und des Kapillareffektes ist die Reduktion der Lamellendicke. Wenn die Flüssigkeit abfließt, ergeben sich verringerte Konzentrationen des Schaumbildners an den Grenzflächen. Hieraus resultieren lokal höhere Werte für die Oberflächenspannung. Diese können auch durch lokale Fluktuationen hervorgerufen werden. Um den Gradienten der Oberflächenspannung auszugleichen, wirkt der Gibbs-Marangoni-Effekt entgegen und transportiert die oberflächenaktiven Stoffe durch Konvektion zurück in die Filme. Für diesen

„Reparaturmechanismus“ ist eine gewisse Viskoelastizität der Oberflächen entscheidend (Wang et al., 2016).

Da es auch Prozesse gibt, bei denen eine Schaumbildung unerwünscht ist, kann diese beeinträchtigt werden. Schauminhibitoren, welche die Schaumbildung verhindern, gibt man bereits vor einem derartigen Prozess zu. Diese Stoffe lagern sich an Grenzflächen an und stören die elastischen Eigenschaften der Filme. Auch Salze mit Ladungen, entgegengesetzt zu denen der Schaumbildner, oder dispergierte unlösliche Partikel können eine Schaumbildung vermeiden (Pugh, 1996, S. 109 ff.). Auf einen bestehenden Schaum können Entschäumer negativ einwirken. Es handelt sich zumeist um schlecht wasserlösliche Stoffe, welche die Wechselwirkungen in den Schaumfilmen stören. Die Oberflächenspannung wird verändert, die Drainage beschleunigt und so reißen die Lamellen und der Schaum zerfällt (Arzhavitina und Steckel, 2010).

1.1.6 Charakterisierung von Schäumen

Die Qualität eines Schaumes richtet sich üblicherweise nach der Aufschäumbarkeit, der Schaumstruktur und der Stabilität. Vorteilhaft sind Systeme, welche viel Gas aufnehmen und entsprechend stark expandiert werden können. Für einen stabilen Schaum sind kleine Bläschen mit einer engen, monodispersen Größenverteilung erstrebenswert. Um diese Eigenschaften erfassen und beschreiben zu können, gibt es verschiedene Ansätze. Für Kosmetika und Reinigungsmittel ist unter anderem die Methode nach Ross und Miles (1941) gebräuchlich. Auch im Lebensmittelbereich spielen schaumartige Produkte aufgrund eines positiven Mundgefühl etc. eine große Rolle für die Akzeptanz und werden daher mithilfe unterschiedlicher Methoden charakterisiert (Deotale et al., 2020). Im Gegensatz dazu findet man für Arzneimittel im Ph. Eur. (2020d) zwei Prüfungen, welchen die wirkstoffhaltigen Schäume unterzogen werden müssen. Zum einen die Bestimmung der relativen Schaumdichte sowie die Ermittlung der Expansionsdauer. Prüft man die Expansionsdauer, so ist das maximale Volumen nach höchstens 5 min zu erreichen. Für die relative Schaumdichte gibt es nur die Vorgabe einer erlaubten Abweichung um 20 % vom Mittelwert einer Dreifachbestimmung. Dies dient also eher der Sicherstellung einer gleichbleibenden Qualität der Schaumformulierung. Arzhavitina (2009) hat im Rahmen ihrer Dissertation daher weitere Untersuchungsmethoden entwickelt, um eine genauere Aussage zur Schaumstabilität treffen zu können. Beispielsweise hat sie zuerst einen Vortest durchgeführt, um mittels Schütteln herauszufinden, ob eine Probe zur Schaumbildung neigt. Anschließend hat sie in einem Glaszylinder die Expansion sowie die Drainage über die Zeit bewertet, die Konsistenz beim Einwirken einer gewissen Kraft mittels Textur-Analysengerät sowie das Blasenwachstum mithilfe von Lichtstreuung untersucht. Kleine Schaumbläschen führen in einem dispersen System zu einem höheren Dispersitätsgrad

als größere Bläschen. Es resultiert eine höhere innere Reibung und eine höhere Viskosität. Die rheologischen Eigenschaften der Flüssigkeit, der Gasphase und der Dispersion unterscheiden sich voneinander. Diese Eigenschaften werden daher häufig untersucht, z.B. von Lexis und Willenbacher (2013), welche Unterschiede zwischen Tensidschäumen und Proteinschäumen aufgezeigt und das rheologische Verhalten mittels Modellgleichungen zu beschreiben versucht haben. Grundsätzlich ist eine makroskopische und mikroskopische Betrachtung der hergestellten Schäume möglich, um eine Aussage zur Blasengröße oder Konsistenz des Schaumes zu treffen. Es fällt auf, dass ein Schaum aus einem Druckbehälter feiner ist und eine höhere Konsistenz aufweist als ein mechanisch erzeugter Schaum (Arzhavitina, 2009). Methoden zur Schaumbetrachtung und mathematisch-physikalische Modelle können auf einer zweidimensionalen Basis erfolgen oder dreidimensional, was die Erfassung und Beschreibung komplizierter macht.

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgt das Aufschäumen und die Charakterisierung unter Zuhilfenahme des Dynamic Foam Analyzer DFA100 der Firma KRÜSS (KRÜSS GmbH, 2010). Ein deutlicher Vorteil dieses Instrumentes ist die Erfassung der dynamischen Aufschäum- und Zerfallsprozesse sowie deren Darstellung und Auswertung mithilfe der korrespondierenden Software ADVANCE. Der Schaum kann direkt im Messgerät erzeugt und analysiert werden. Hierfür wird die Glassäule mit Membran in die Halterung eingebracht und die Probe berührungsfrei eingefüllt. Das Gerät startet die Druckluftzufuhr mit der voreingestellten Flussrate. Sowohl die Grenze Flüssigkeit-Schaum als auch Schaum-Luft kann durch Lichtintensitätsmessungen erfasst werden. Als Lichtquelle dient eine LED-Zeile, wobei das Lichtsignal durch Schaum oder intransparente Flüssigkeiten abgeschwächt auf der anderen Seite der Messsäule am Sensor detektiert wird. Eine CCD-Kamera, die über ein Prisma auf der Rückseite der Glassäule optisch angekoppelt ist, dient der Messung der Bläschengröße und -anzahl, sodass ebenfalls eine Aussage zur Schaumstruktur getroffen werden kann (Aufbau vgl. Abbildung 1.2). Die zeitabhängigen Daten werden direkt erhalten und unterliegen keiner subjektiven Einschätzung. Eine Betrachtung über 5 min erscheint ausreichend, da der erzeugte Schaum innerhalb dieser Zeitspanne appliziert werden kann.

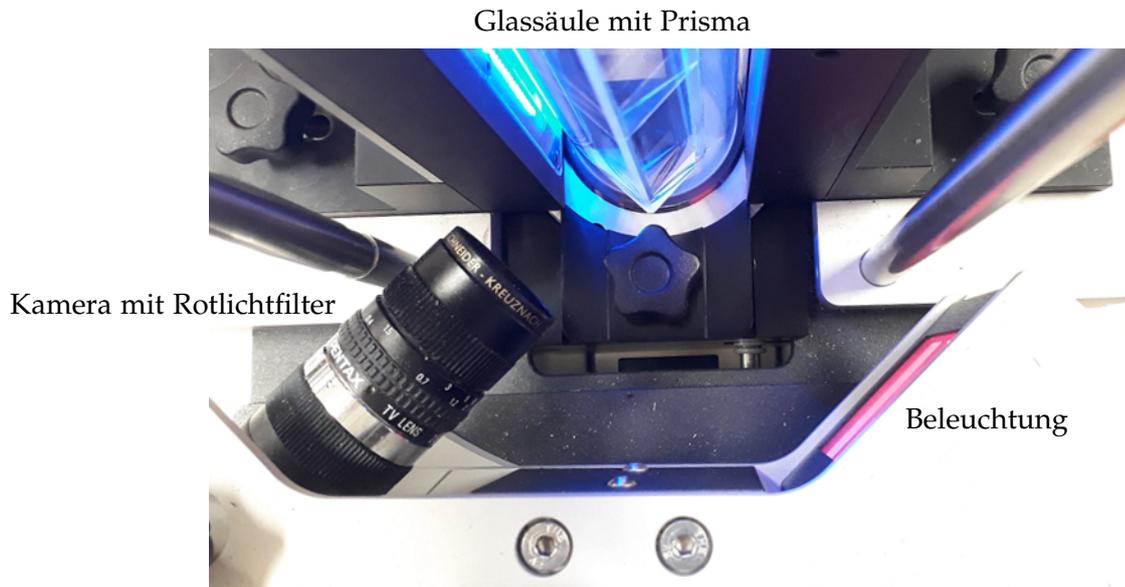


Abbildung 1.2: Darstellung des Moduls zur Erfassung der Schaumstruktur für den DFA100

1.2 Bedeutung des Vehikels

Mögliche Applikationsarten für Schäume als Arzneimittel sind eine rektale, vaginale oder dermale Anwendung. Im Fokus dieser Arbeit stehen die dermal anzuwendenden Schaumformulierungen.

1.2.1 Zubereitungen zur dermalen Anwendung

Lösungen, Emulsionen und Suspensionen findet man im Europäischen Arzneibuch unter den flüssigen Zubereitungen zur dermalen Anwendung; auch die Schäume zur Anwendung auf der Haut sind an dieser Stelle aufgeführt (Ph. Eur., 2020b). Die flüssigen Zubereitungen haben trotz unterschiedlicher Viskositäten den Nachteil, dass sie aufgrund ihrer Gießfähigkeit tropfen und von der Haut rinnen können. Zubereitungen in Druckbehältnissen werden durch Betätigung eines Ventils abgegeben und können als Schaum flüssig oder halbfest entweichen (Ph. Eur., 2020e). Da die halbfesten Zubereitungen im Allgemeinen viskoelastische Eigenschaften aufweisen, haben sie bei der Handhabung und Applikation Vorteile gegenüber den flüssigen Darreichungsformen. Typische Beispiele für halbfeste Zubereitungen sind Salben, Gele und Cremes (Ph. Eur., 2020c). Zum Auftragen halbfester Darreichungsformen auf die Haut ist ein gewisser Grad an Verreiben für die gleichmäßige Verteilung notwendig (Ricciatti-Sibbald und Sibbald, 1989). Bei Schäumen wird kaum Kraft benötigt. Sie lassen sich leicht auf der Haut verteilen und sind daher auch für gereizte Hautareale und behaarte Stellen geeignet. Von Vorteil ist, dass eine zuvor flüssige Zubereitung nach dem Aufschäumen gezielt appliziert werden kann. Verschiedene Studien haben Vorteile und Präferenzen der Anwender von Schaumzubereitungen gegenüber konventionellen

Darreichungsformen belegt, wie beispielsweise in den Reviews von Tamarkin et al. (2006) und Zhao, Jones et al. (2010) aufgezeigt wird. Dies trifft auch auf alkoholische Handdesinfektionsmittel zu (Greenaway et al., 2018), wobei die Rezeptur nicht von untergeordneter Bedeutung ist (Wilkinson et al., 2018). In den letzten beiden Jahren hat die Handhygiene noch einmal mehr an Bedeutung gewonnen (Jing et al., 2020); auch in der Öffentlichkeit.

Eine Schaumbildung aus ölbasierten Systemen ist komplizierter (vgl. Dangelmayer (2016)), weswegen man zumeist Schäume auf Wasserbasis antrifft; so auch in dieser Dissertation. Aufgrund der ausgeprägten Oberflächenvergrößerung kann das Wasser schneller verdunsten und so einen leicht kühlenden Effekt auf der Haut hervorrufen. Hierbei unterliegen die Formulierungen erneut einer Umwandlung, sodass sie der ursprünglichen Rezeptur kaum ähneln; bei einer O/W-Emulsion steigt beispielsweise der Ölgehalt relativ gesehen an (Daniels, 2017a). Schäume erhöhen zudem als innovatives Vehikel die Therapietreue, da sie schnell einziehen und der Tagesablauf nur für eine kurze Zeit unterbrochen wird (Tamarkin et al., 2006). Zu einer verbesserten Compliance kann außerdem die Kombination inkompatibler Arzneistoffe in einer Formulierung beitragen, wie es Mirtič et al. (2017) in einer aufgeschäumten O/W-Emulsion gelungen ist. Durch Zusätze wie Penetrationsbeschleuniger kann das Penetrationsprofil enthaltener Wirkstoffe verändert und an die gegebenen Umstände angepasst werden.

Bei den aktuell in Deutschland zugelassenen Schäumen als Arzneimittel zur rektalen sowie zur dermalen Anwendung, die Kopfhaut eingeschlossen, handelt es sich um Zubereitungen in Druckbehältnissen unter Verwendung von Treibgasen (DIMDI, 2022). Hierbei kann Enstilar als Ausnahme betrachtet werden, welches eher ein Salbenspray und keinen Schaum darstellt (Daniels, 2019). Dies liegt daran, dass kein typischer Schaumbildner zugesetzt ist und dass die Treibgase im einphasigen System, wie bei Vorliegen in der Außenphase bei W/O-Emulsionen, die Bildung eines stabilen Schaums verhindern (Zhao, Brown et al., 2010).

1.2.2 Therapie trockener Hautzustände

Schäume, die auf einer Emulsion basieren, werden auch emollient foams oder Schaumcremes genannt. Typischerweise handelt es sich um Zubereitungen in Druckbehältnissen, welche den Einsatz von Treibgasen erfordern. Ansonsten haben sie ähnliche Grundeigenschaften wie traditionelle Cremes und wirken demnach rückfettend sowie befeuchtend auf die Haut (Tamarkin et al., 2006). Trockene Hautzustände entstehen aufgrund unterschiedlicher Umwelteinflüsse oder als Begleiterscheinung verschiedener Erkrankungen (Lodén, 2003). Zur symptomatischen Behandlung können Emulsionssysteme gegen die Trockenheit und den oft vorhandenen Juckreiz eingesetzt werden. Durch den Schaum ist eine berührungarme Applikation auf entzündeten und gereizten

Hautarealen möglich. Dies ergibt neue Optionen für eine Basistherapie, die in der S2k-Leitlinie für Neurodermitis zur Behandlung der Hauttrockenheit mit einhergehendem Barrieredefekt empfohlen wird (AWMF, 2015). Auch zur Behandlung von Psoriasis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen spielt die Basispflege eine wichtige Rolle in der Therapie (AWMF, 2019, 2021). Unter anderem werden unter den Marken Allpremed und Allpresan Schaumcremes zur Anwendung auf trockener Haut angeboten, welche in der Basistherapie der verschiedenen Krankheitsbilder eingesetzt werden können. Hierbei handelt es sich um Schaumcremes aus Druckbehältnissen, welche oft fälschlicherweise als Aerosolschäume bezeichnet werden. Pumpschäume trifft man momentan in der Dermatopharmazie und -kosmetik selten an; ein Beispiel ist Cetaphil PRO ItchControl als feuchtigkeitsspendender Pflegeschäum. Die pflegende Basistherapie kann sich auch präventiv in einer positiven Weise auf den Hautzustand auswirken. Dadurch kann ein erneuter Schub verhindert werden, was wiederum die Lebensqualität der Patienten erhöht und weitere Therapiekosten einspart (Staubach und Lunter, 2014). Schäume oder Schaumcremes sind folglich ein gut geeignetes Konzept für Basistherapeutika oder Vehikel zur Arzneitherapie und werden daher vermehrt im kosmetischen und pharmazeutischen Bereich angetroffen.

1.3 Emulsionen

1.3.1 Definition und Aufbau

Bei Emulsionen handelt es sich um Dispersionen vom Typ flüssig in flüssig, wobei die disperse Phase entweder in Form von Flüssigkeitströpfchen oder flüssigkristallinen Strukturen vorliegt (IUPAC, 1997). Dementsprechend enthalten sie mindestens zwei nicht miteinander mischbare Flüssigkeiten, die durch den Zusatz eines Emulgators und mithilfe eines geeigneten Herstellungsverfahrens in eine homogene Zubereitung überführt werden. Im pharmazeutischen Umfeld sind es zumeist zweiphasige Systeme vom Typ W/O oder O/W, doch es können auch multiple Emulsionen hergestellt werden. Zwischen Emulsionen und Schäumen besteht eine Analogie. Beide Systeme weisen eine disperse Phase auf, welche sich bei steigendem Innenphasenanteil von einer kugelförmigen zu einer polyedrischen Form umbildet. Allerdings ist auch eine Phasenumkehr oder ein Brechen der Emulsion durch Erhöhen der Innenphase möglich. Genau wie Schäume bilden sich Emulsionen nicht spontan, sondern es muss Energie für die Oberflächenvergrößerung aufgebracht werden. Beide thermodynamisch instabilen Dispersionen werden mithilfe grenzflächenaktiver Substanzen stabilisiert. Die Phasenlage der Emulsion wird durch die Wahl des Emulgators, das Phasenvolumenverhältnis und auch die Art der Herstellung bestimmt. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich ausschließlich um Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser.

Durch das Aufschäumen einer Emulsion werden zwei instabile Systeme kombiniert, was gewisse Herausforderungen mit sich bringt.

1.3.2 Emulsionsstabilität

Da in dieser Dissertation die Emulsionen auch die Lagerform darstellen, können physikalische, (mikro-)biologische und chemische Aspekte der Lagerstabilität betrachtet werden. In Abschnitt 1.1.5 ist bereits auf die physikalische Stabilität der Schäume eingegangen worden. Bei den O/W-Emulsionen entsprechen die physikalischen Instabilitäten denen der Schaumsysteme: Aufrahmen, Ostwald-Reifung und Koaleszenz. Die Koaleszenz stellt einen irreversiblen Prozess dar und kann zum Brechen, also der vollständigen Phasentrennung, führen. Im Gegensatz zur Ostwald-Reifung kann die Wahrscheinlichkeit für eine Koaleszenz durch die Verhinderung einer Annäherung der Tröpfchen verringert werden. Der Einsatz von Emulgatoren ist hierbei entscheidend. Diese können durch Anlagerung an die Öltröpfchen eine elektrostatische oder sterische Barriere bilden. Oberflächenaktive Polymere können zusätzlich zur Kettenlänge durch Tragen einer Ladung einen sogenannten elektrosterischen Effekt ausüben. Sind sie ungeladen, ordnen sie sich im Grenzflächenfilm ebenfalls wie die geladenen Polymere dem „Train-Loop-Tail-Modell“ gemäß an, stabilisieren die Grenzflächen jedoch nur auf sterische Weise. Polymere, die keine Oberflächenaktivität aufweisen, sondern ausschließlich durch eine Erhöhung der Viskosität der kontinuierlichen Phase zur Stabilisierung beitragen, nennt man Quasiemulgatoren. Zudem können wie bei Schäumen in Pickering-Emulsionen Feststoffe zur Stabilisierung dienen. Eine Kombination unterschiedlicher, miteinander kompatibler Emulgatoren ist möglich und gelegentlich vorteilhaft, z.B. in Hinblick auf eine optimierte Packungsdichte der Emulgatormoleküle an den Grenzflächen. Das Stokes'sche Gesetz (Gl. 1.3) hilft beim Verständnis des reversiblen Aufrahmprozesses:

$$v = \frac{2 \cdot r^2 \cdot \Delta\rho \cdot g}{9 \cdot \eta} \quad \text{Gl. 1.3}$$

mit v = Geschwindigkeit

r = Radius des Tröpfchens

$\Delta\rho$ = Dichtedifferenz zwischen Außen- und Innenphase

g = Erdbeschleunigung

η = Viskosität der kontinuierlichen Phase

Die Geschwindigkeit, mit der diese Instabilität abläuft, ist entsprechend hauptsächlich abhängig vom Tröpfchenradius der dispersen Phase; dieser Faktor geht quadriert in die Formel ein. Je geringer die Tröpfchengröße, desto langsamer verläuft der Prozess. Sind die Tröpfchen klein genug, überwiegt die Diffusion und ein Aufrahmprozess bleibt aus. Für die Tröpfchengrößen

dieser sogenannten Nanoemulsionen oder auch Submikronemulsionen gibt es unterschiedliche Angaben, wobei ein Bereich von 20 - 200 nm typisch ist (Shah et al., 2010; Silva et al., 2015; Solans et al., 2005). Der Wortherkunft nach handelt es sich bei Submikronemulsionen um Emulsionen mit einer Tröpfchengröße unter einem Mikrometer. Ein anderer Ansatz, um ein Aufrahmen bzw. eine Sedimentation zu verzögern, ist die Erhöhung der Viskosität der Außenphase, welche im Nenner des Bruches steht. Diesen Effekt nutzen beispielsweise die Quasiemulgatoren, wie oben erwähnt. Über die Dichtedifferenz kann eine Aussage getroffen werden, ob das System aufrahmen oder sedimentieren wird. Da die Wasserphase eine höhere Dichte als die Ölphase aufweist, werden die Öltröpfchen aufrahmen und andersherum. Ein Angleich der Dichten zur Verlangsamung ist eher schwierig, da dies zumeist weiterer Zusätze bedarf und die Dichte wie die Viskosität eine Temperaturabhängigkeit aufweist. Die Flockung stellt ebenfalls eine reversible Instabilität dar, bei der mehrere Tröpfchen aggregieren. Hierdurch kann der Aufrahmprozess beschleunigt werden und entsprechend auch in Nanoemulsionen auftreten (Jaiswal et al., 2015; Uluata et al., 2016). Nähern sich die Tröpfchen einander allerdings zu stark an, kann dem reversiblen Vorgang ein irreversibles Zusammenfließen folgen. Reversible Prozesse sind durch Schwenken oder Umschütteln umkehrbar; die Partikelgröße bleibt unverändert. Bei Schäumen treten die physikalischen Instabilitäten typischerweise nach kürzerer Zeit ein als bei Emulsionen. Eine gänzliche Ausnahme in Hinblick auf derartige thermodynamische Instabilitäten von Emulsionssystemen bilden Mikroemulsionen, welche völlig andere Eigenschaften aufweisen. Diese Systeme bilden sich bei einer bestimmten Temperatur spontan, da der Wert der Grenzflächenspannung gegen Null geht, und sie sind thermodynamisch stabil.

Chemische Instabilitäten beruhen typischerweise auf Oxidations- und Hydrolysevorgängen der Inhaltsstoffe. Durch die chemische Veränderung kann anschließend die physikalische Stabilität beeinträchtigt werden. Auch eine mikrobielle Verunreinigung kann die physikalische Stabilität stören, doch eine Kontamination der Applikationsstelle stellt ein größeres Risiko dar. Häufig werden den O/W-Emulsionen aufgrund der leicht zugänglichen Wasserphase daher Konservierungsstoffe zugesetzt.

1.3.3 Herstellung von Emulsionen

Zur Herstellung von Emulsionen gibt es unterschiedliche Ansätze. Die Reihenfolge der Verarbeitung aller Inhaltsstoffe kann ausschlaggebend für die gewünschten Produkteigenschaften sein. Beispielsweise wird bei der Lösungsmethode der Emulgator zuerst in der Außenphase gelöst. Anschließend wird die Innenphase eingearbeitet, wobei der Energieeintrag ausschließlich mechanisch erfolgt. Ein anderer Ansatz ist die Suspensionsmethode, bei welcher der Emulgator in der späteren

Innenphase dispergiert und erst nach diesem Schritt die kontinuierliche Phase hinzugefügt wird. Bei dieser zweiten Methode macht man sich eine Phaseninversion bei Zugabe der Außenphase zunutze, sodass bei gleichem mechanischen Energieeintrag eine kleinere Tröpfchengröße resultiert. Daneben gibt es die Möglichkeit, durch Überschreiten der Phaseninversionstemperatur die Umkehr von einer W/O- in eine O/W-Emulsion herbeizuführen. Hierdurch ist ebenfalls ein geringerer mechanischer Energieeintrag vonnöten, um eine feindisperse Emulsion zu erzeugen. Die Temperatur spielt generell eine wichtige Rolle bei der Emulsionsherstellung. Typisch ist ein Vereinigen zweier auf die gleiche Temperatur erwärmter Phasen, was den Vorteil des Eintrags thermischer Energie sowie eines geringeren Risikos mikrobieller Verunreinigung mit sich bringt. Allerdings muss auf eventuell enthaltene thermolabile Inhaltsstoffe Rücksicht genommen werden. Da typischerweise eine Emulsion mit kleiner Tröpfchengröße und schmaler Größenverteilung angestrebt wird, ist ein Mischwerkzeug zur Vergrößerung der Phasengrenzfläche häufig unzureichend. Ein Homogenisierungsschritt mithilfe eines Dispergierers folgt. In den meisten Fällen handelt es sich um Maschinen, die nach dem Rotor-Stator-Prinzip arbeiten, wie Zahnkranzhomogenisatoren oder Kolloidmühlen. Diese Geräte erzielen eine Tröpfchenzerkleinerung durch hohe Scher-, Prall- und Reibungskräfte. Hochdruckhomogenisatoren werden für besonders kleine Partikelgrößen gewählt. Aufgrund des Funktionsprinzips derartiger Kolben-Spalt-Homogenisatoren tragen hauptsächlich Kavitationsvorgänge neben der Beanspruchung durch Scher-, Prall- und Reibungskräfte zur Homogenisierung bei. Generell sollte während der Homogenisierung eine Einarbeitung von Luft vermieden werden. Luftsauerstoff könnte zu Oxidationen führen und die Produktqualität beeinträchtigen. Zudem verändert ein Lufteintrag das Volumen und die Dichte des Produktes. Das Anlegen eines Unterdruckes kann dem vorbeugen. Im Anschluss an die Homogenisation wird das Produkt, wenn nötig, unter Rühren abgekühlt.

1.3.4 Charakterisierung von Emulsionen

Bereits während der Herstellung können In-Prozess-Kontrollen durchgeführt werden, um den Vorgang zu überwachen. Eventuelle Auffälligkeiten können hierdurch schnell detektiert und, sofern möglich, behoben werden. Die Beurteilung der mikrobiologischen Stabilität unterbleibt in dieser Arbeit. Stattdessen wird der Fokus auf die physikalische sowie physikochemische Prüfung gelegt. Zuerst ist eine Beurteilung von Farbe, Geruch und Aussehen ohne Geräteaufwand möglich. Gelegentlich werden Tests durchgeführt, die Aufschluss über die Phasenlage geben sollen. Am häufigsten sind dies Anfärbemethoden oder eine Leitfähigkeitsmessung. Das Aussehen kann zusätzlich unter einem Mikroskop beurteilt werden. Hierbei lassen sich bereits Schlüsse bezüglich der Tröpfchengröße ziehen. Durch Einbau eines Polarisationsfilters können

flüssigkristalline Strukturen oder auch erleichtert Wirkstoffkristalle nachgewiesen werden. Eine genauere Beschreibung der Tröpfchengröße und besonders auch deren Verteilung gelingt mithilfe der Laserdiffraktometrie oder bei kleineren Emulsionstropfen durch dynamische Lichtstreuung. Die Tröpfchengröße ist für das rheologische Verhalten der Emulsion mit verantwortlich. Dies trifft besonders bei hohem Innenphasenanteil zu. Im Gegensatz zum meist Newton'schen Verhalten von Lösungen und zum plastischen Verhalten von halbfesten Zubereitungen weisen Emulsionen typischerweise pseudoplastische Eigenschaften auf. Verantwortlich hierfür sind die Tröpfchen, die bei Einwirkung einer Scherkraft gegeneinander verschoben werden. Wie bei den Schaumblasen herrscht eine erhöhte innere Reibung. Die disperse Phase kann verformt werden, sodass eine Scherverdünnung auftritt. Wird die kontinuierliche Phase durch ein Gelgerüst stabilisiert, kann häufig zudem Thixotropie nachgewiesen werden. Da die rheologischen Eigenschaften entscheidend für das Verhalten bei der Herstellung, bei Abfüllvorgängen sowie der Applikation sind, ist eine Kontrolle dieser Eigenschaften wichtig. Veränderte Temperaturbedingungen wirken sich ebenfalls auf die Viskosität und damit auch auf eventuelle Instabilitäten wie erleichterte Koaleszenz aus. Ein Temperaturbelastungstest kann daher durchgeführt werden, lässt allerdings nicht auf die Lagerstabilität der Emulsion bei den angedachten Bedingungen, zumeist Raumtemperatur, schließen. Wird ein Wirkstoff einer Rezeptur hinzugefügt, kann dies die Stabilität der Formulierung beeinträchtigen. Wirkstoffhaltige Zubereitungen werden zusätzlich anhand von Freisetzungs- und Penetrationsuntersuchungen charakterisiert.

1.4 Phospholipide als Emulgatoren

Im Kosmetikbereich kann man „rinse-off“-Präparate, die nach dem Auftragen direkt abgewaschen werden, von „leave-on“-Produkten, welche auf die Haut aufgetragen werden und dort verbleiben, unterscheiden. Klassische Tenside werden in beiden Arten an Formulierungen eingesetzt. Aufgrund ihrer Oberflächenaktivität sowie der Fähigkeit, hydrophobe Substanzen zu solubilisieren, weisen Emulgatoren ein irritatives und teilweise allergenes Potential auf. Kosmetikprodukte zur Reinigung der Haut, wie beispielsweise Shampoos, enthalten oft hohe Mengen an Tensiden für eine überzeugende Schaumbildung und Reinigungsleistung (Cornwell, 2018). Sollen Schäume nach der Applikation eine pflegende Wirkung auf der Haut entfalten und dort verbleiben, ist ein geringerer Tensidgehalt von Vorteil, um eine mögliche Irritation zu vermeiden. Zhang und Lunter (2018a) zeigen, dass Emulgator-Lösungen bzw. -Dispersionen Lipide aus der Haut lösen und dadurch die Barrierefunktion beeinträchtigen können, wohingegen halbfeste Zubereitungen mit denselben Emulgatoren keine Lipide extrahieren. Jedoch ist ein Hinweis auf den Einfluss mancher Emulgatoren und deren Einsatz in Rezepturen auf die Lipid-Konformation im Stratum

corneum gefunden worden (Zhang und Lunter, 2018b). Allgemein wird ionischen Emulgatoren ein höheres irritatives Potential zugeschrieben als nichtionischen Emulgatoren. Hier scheint die Denaturierung von Proteinen durch ionische Emulgatoren eine wichtige Rolle zu spielen (Otzen, 2011). Entscheidend für eine Beeinträchtigung der Hautbarriere ist das Vorliegen von Monomeren anstelle von Molekül-Aggregaten (Seweryn, 2018). Zudem ist der pH-Wert von Bedeutung für ein Quellen der Proteine und die Rigidität der Lipide (Ananthapadmanabhan, Lips et al., 2003; Ananthapadmanabhan, Moore et al., 2004). Durch derartige Veränderungen wird ein Eindringen eventuell toxischer Substanzen sowie der transepidermale Wasserverlust der Haut erhöht. Darüber hinaus prägt die Kontaktzeit die Schwere einer eventuellen Schädigung. Aufgrund der hohen physiologischen Verträglichkeit ist der Einsatz von Phospholipiden als Emulgatoren eine elegante Lösung.

1.4.1 Definition und Struktur von Phospholipiden

Phospholipide sind unterschiedliche Moleküle, welche die Lipid-Doppelschichten der Biomembranen bilden. Ihnen gemein ist die amphiphile Struktur. Der hydrophile Kopf des Moleküls besteht aus Glycerol, welches an Position 3 mit Phosphorsäure verestert ist. Diese Phosphatgruppe weist mit dem namensgebenden Alkohol ebenfalls eine Esterbindung auf; möglich sind Phosphatidylcholin, -ethanolamin, -glycerol, -inositol und -serin. Die beiden anderen Hydroxygruppen an Position 1 und 2 sind jeweils mit einer Fettsäure verestert und diese Fettsäurereste bilden den hydrophoben Teil des Moleküls. Beide Fettsäuren können identisch sein, jedoch auch unterschiedliche Kettenlängen oder Sättigungsgrade aufweisen. Liegen vollständig gesättigte Fettsäureketten vor, so spricht man von hydrierten Phospholipiden. Monoacylphospholipide, auch Lysophospholipide, tragen nur eine Fettsäurekette. Zur Veranschaulichung ist die Strukturformel eines Phospholipides in Abbildung 1.3 dargestellt. Außer den hier erwähnten Glycerophospholipiden gibt es auch die strukturell unterschiedlichen Sphingomyeline, welche in dieser Arbeit jedoch nicht untersucht werden. Häufig liest man den Begriff „Lecithin“, durch welchen das exakte Phospholipid(-gemisch) nicht genauer definiert wird. Daher haben Drescher und van Hoogevest (2020) empfohlen, ab einem Gehalt von 80 % Phospholipiden, auf den Begriff Lecithin zu verzichten und bei einem hohen Reinheitsgrad genauere Angaben zu den Inhaltsstoffen zu machen. Aufgrund der strukturellen Variabilität sowie der niedrigen Toxizität ergeben sich verschiedene Einsatzzwecke und Applikationsarten (Fiume, 2001; van Hoogevest, Tiemessen et al., 2021).

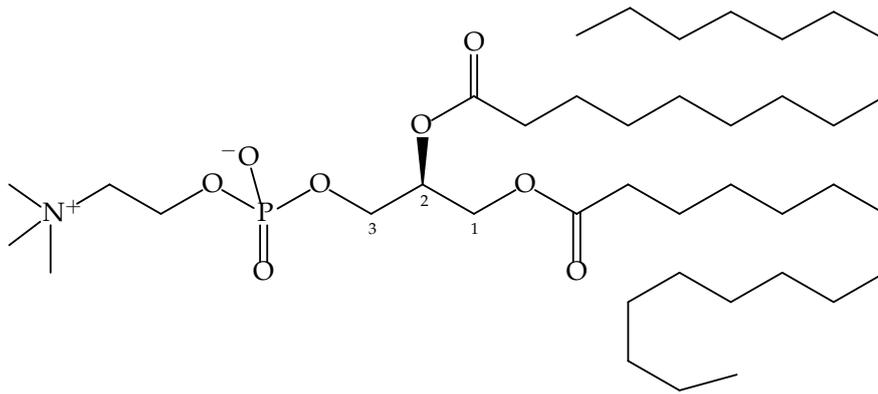


Abbildung 1.3: Strukturformel eines Phospholipides: Dipalmitoylphosphatidylcholin; Diacylphospholipide tragen an Position 1 und 2 einen Fettsäurerest, Monoacylphospholipide hingegen nur an einer Position

1.4.2 Eigenschaften von Phospholipiden

Im Rahmen dieser Arbeit dienen Phospholipide der Emulsionsstabilisierung. Es werden zwei unterschiedliche Phospholipide eingesetzt, welche beide aus Soja gewonnen und anschließend hydriert worden sind: Phospholipon 90 H sowie Lipoid S LPC 20-3. Die folgenden Angaben zur Zusammensetzung der beiden Substanzen sind den Analysezertifikaten des Herstellers entnommen (Lipoid GmbH, 2019a,b).

Tabelle 1.2: Zusammensetzung von Phospholipon 90 H

Phospholipid	Art der Fettsäure	Anteil
Phosphatidylcholin		mindestens 90 %
	Palmitin- und Stearinsäure	mindestens 98 %
	Öl- und Linolsäure	maximal 2 %
Lysophosphatidylcholin		maximal 4 %

Tabelle 1.2 gibt die Zusammensetzung des Phospholipon 90 H wieder. Hydriertes Phosphatidylcholin weist eine höhere Phasenübergangstemperatur von einer Art gelierter Mesophase zum flexibleren flüssigkristallinen Zustand auf als bei Anwesenheit von Doppelbindungen (Drescher und van Hoogevest, 2020). Dies ist der Mobilität der Fettsäureketten zuzuschreiben. Neben diesem thermotropen Effekt tritt auch ein lyotroper Effekt auf. Die hydrophilen Gruppen werden hydratisiert und je nach Verhältnis von hydrophobem zu hydrophilem Strukturanteil ergibt sich ein unterschiedlicher kritischer Packungsparameter wie bei den klassischen Tensiden. Dia-

cyolphospholipide ordnen sich aufgrund ihrer Struktur bevorzugt in lamellaren Doppelschichten an (Cornwell, 2018; Daniels, 2017b) und sind in der Lage, Öltröpfchen derart zu stabilisieren. Eine mögliche Verschiebung in zwei von drei Raumrichtungen ermöglicht eine relativ niedrige Viskosität der Emulsion. Die Ähnlichkeit zu Biomembranen ermöglicht zudem eine Einlagerung in die Hautstrukturen, was die Hautbarriere stärkt (Daniels, 2017b).

Tabelle 1.3: Zusammensetzung von Lipoid S LPC 20-3

Phospholipid	Anteil
Phosphatidylcholin	60 - 80 %
Lysophosphatidylcholin	15 - 25 %

Lipoid S LPC 20-3 ist, wie in Tabelle 1.3 aufgeführt, zusammengesetzt. Durch die Hydrolyse zu Lysophosphatidylcholin wird das Molekül aufgrund des reduzierten hydrophoben Anteils im Vergleich zur hydrophilen Kopfgruppe insgesamt hydrophiler. Hierdurch steigt die Oberflächenaktivität und das Emulgiervermögen für O/W-Emulsionen. Zudem ändert sich der kritische Packungsparameter, sodass Mizellen bzw. hexagonale flüssigkristalline Strukturen ausgebildet werden (van Hoogevest und Fahr, 2019, S. 100). Schematisch dargestellt ist das Aggregationsverhalten der Phospholipide in Abbildung 1.4.

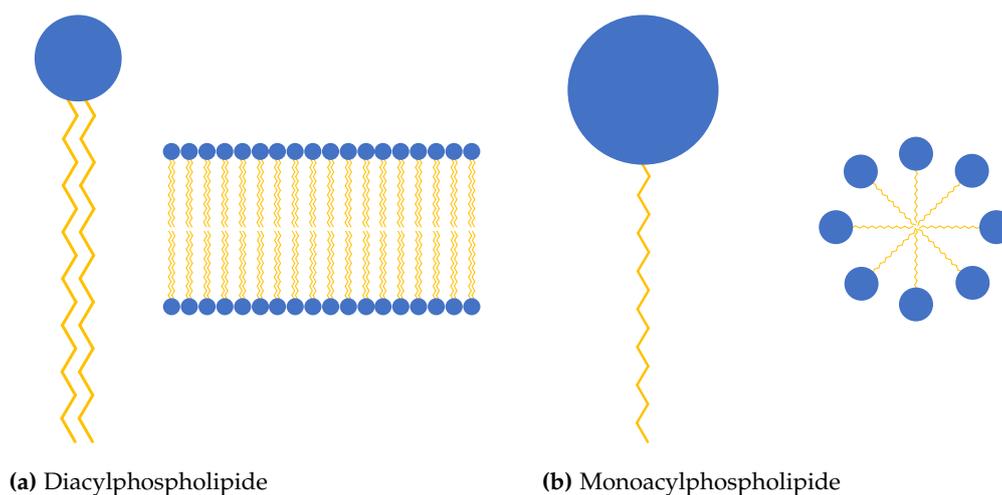


Abbildung 1.4: Aggregationsverhalten von Phospholipiden, der hydrophile Teil ist blau dargestellt und der lipophile Teil gelb; jeweils links schematisch ein einzelnes Molekül mit gesättigten Fettsäureketten und rechts ein Aggregat, welches sich durch den lyotropen Effekt ausbildet. Bei Diacylphospholipiden: lamellare Doppelschichten, bei Monoacylphospholipiden: Mizellen

Der Unterschied zwischen den beiden eingesetzten Phospholipidgemischen ist, dass Phospholipon 90 H stark aufgereinigt ist. Es ist fast ausschließlich gesättigtes Phosphatidylcholin mit Palmitin- oder Stearinsäureresten enthalten. In Lipoid S LPC 20-3 sind auch gesättigte Phosphatidylcholine enthalten, wobei ein Anteil von ca. 20 % durch Lysophosphatidylcholine ersetzt worden ist. Durch einen Hydrierungsvorgang sind die Doppelbindungen der Fettsäuren sowohl in Phospholipon 90 H als auch in Lipoid S LPC 20-3 reduziert worden, sodass die Produkte weniger oxidationsanfällig sind. Hydriertes Phosphatidylcholin ist in Wasser nicht löslich. Lipoid S LPC 20-3 ist aufgrund der Zusammensetzung mit nur 20 % Lysophosphatidylcholin nicht vollständig wasserlöslich. Phosphatidylcholin weist eine zwitterionische Struktur auf und liegt bei pH 7 nach außen hin ungeladen vor (Drescher und van Hoogevest, 2020).

2 Zielsetzung

Bei Schäumen mit Treibgasen ergeben sich Sicherheitsgefahren infolge der entzündlichen sowie explosiven Stoffe, kritische Umweltaspekte wie eine Ozonschädigung sowie nicht zuletzt hohe Produktionskosten (Arzhavitina und Steckel, 2010; Zhao, Brown et al., 2010; Zhao, Jones et al., 2010). Entsprechend ist ein Verzicht auf Druckbehältnisse und Treibgase lohnenswert. Bisher ist ein Pumpschaum die Alternative zu Schäumen aus Druckbehältnissen. Bei diesem Verfahren wird eine Zubereitung, die einen Schaumbildner enthält, durch das Mischen mit Luft und das Leiten durch ein Sieb aufgeschäumt. Derartige treibgasfreie Möglichkeiten zur Schaumerzeugung führen bisher zu einer verminderten Schaumqualität. Dies könnte erklären, warum derzeit keine Arzneimittel verfügbar sind, die eine treibgasfreie Aufschäumethode nutzen.

Ziel der Arbeit ist es daher, eine neuartige Methode für die Herstellung von Schäumen zur Anwendung auf der Haut zu untersuchen, die auf Treibgase verzichten kann. Vorbild ist der Einsatz von Mikrofiltrationssystemen zur Erzeugung von Milchschaum. Es kommt eine kommerziell verfügbare hydrophobe Polymermembran zum Einsatz, welche zur Schaumerzeugung von Druckluft durchströmt wird. Die Schaumerzeugung sowie die -analyse erfolgt mittels DFA100. Zunächst soll ein geeigneter Schaumbildner identifiziert werden, welcher auf die Eigenschaften der Polypropylen-Membran abgestimmt ist. Hierbei gilt es, zu beachten, dass die Polymermembran nicht benetzt wird und dass zudem eine Verträglichkeit mit der Haut gegeben ist. Anschließend wird untersucht, ob mit der neuen Methode ebenfalls O/W-Emulsionen in Schaumcremes überführt werden können. Der Schaumbildner wird in diesem Schritt beibehalten und es wird eine möglichst einfach konzipierte Rezeptur entworfen. Eine Trennung der Aufgaben Emulsionsstabilisierung von Schaumstabilisierung kann in Betracht gezogen werden. Auch an einen weiteren Emulgator wird derselbe Anspruch an die Haut- sowie Membranverträglichkeit gestellt wie an den Schaumbildner. Ergänzend soll der Design Space bezüglich der neuen Membran-Methode abgesteckt werden. Die Beschaffenheit der Emulsionen kann den erzeugten Schaum im Ergebnis beeinflussen. Folglich werden die Eigenschaften der Emulsionen, wie beispielsweise die Lagerstabilität, genauer betrachtet. Auch die Möglichkeit des Autoklavierens wird untersucht, da Zubereitungen zur Anwendung auf verletzter Haut und Wunden steril sein müssen. Durch Variation der Ölphase soll deren möglicher Einfluss auf das Emulsionssystem sowie die Methode analysiert werden. Zuletzt erfolgt eine Optimierung der Einsatzkonzentration des schaumbildenden Agens, um eine überzeugende Schaumqualität bei geringer Beeinträchtigung des Hautgefühles zu gewährleisten.

3 Materialien und Methoden

3.1 Verwendete Materialien

Tabelle 3.1: Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Hersteller
Bördelkappe 20 mm	Zscheile & Klinger GmbH, DE-Hamburg
Deckglas 18 x 18 mm	handelsüblich
Einmalspritze 10 mL, Luer Solo, exzentrisch	B. Braun Melsungen, DE-Melsungen
Einmalspritze 50 mL, Luer Lock Solo	B. Braun Melsungen, DE-Melsungen
Einweg-Mischbecher PP100 - 185 mL	Hauschild GmbH & Co. KG, DE-Hamm
Handschuhe Purple Nitrile	O & M Halyard, Inc., US-Mechanicsville
Hohlfasermembran Accurel PP S6/2, in Halterung	Verhoeven Ontwerpburo, NL-GG Erp (Keldonk)
Injektionsflasche aus Klarglas 100 mL	Zscheile & Klinger GmbH, DE-Hamburg
Küchenrolle santino comfort	WEPA Professional GmbH, DE-Arnsberg
Lyo-Stopfen für Injektionsflaschen aus Brombutylkautschuk	Zscheile & Klinger GmbH, DE-Hamburg
Objektträger aus Glas, 76 x 26 mm	Gerhard Menzel GmbH, DE-Braunschweig
Pasteurpipette 3 mL, Kunststoff, graduiert	Alpha Laboratories Limited, UK-Eastleigh
pH-Kalibrierlösung Certipur pH 4,01	Merck KGaA, DE-Darmstadt
pH-Kalibrierlösung Certipur pH 7,00	Merck KGaA, DE-Darmstadt
pH-Kalibrierlösung Certipur pH 9,00	Merck KGaA, DE-Darmstadt
Pipettenspitze epT.I.P.S. 2 - 200 µL	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Pipettenspitze epT.I.P.S. 50 - 1 000 µL	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Präzisionswischtuch Kimtech 11 x 21 cm	Kimberly-Clark Europe, UK-Surrey
Präzisionswischtuch Kimtech 30 x 30 cm	Kimberly-Clark Europe, UK-Surrey

Tabelle 3.1: Verbrauchsmaterialien (Fortsetzung)

Bezeichnung	Hersteller
Verschlussfolie Parafilm M	Bemis Company, Inc., US-Neenah
Zentrifugengefäß 15 mL	VWR International GmbH, DE-Darmstadt
Zentrifugengefäß 50 mL	VWR International GmbH, DE-Darmstadt

Tabelle 3.2: Hilfsstoffe, Reinigungs- und Lösungsmittel

Bezeichnung	Hersteller
Aceton (HPLC grade)	VWR International S.A.S., F-Fontenay-sous-Bois
Ethanol (HPLC grade)	Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH, DE-Seelze
Isopropanol (HPLC grade)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, DE-Steinheim
Lysophospholipide Lipoid S LPC 20-3	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen
Maschinenspülmittel Perclin Universal	Ecolab Deutschland GmbH, DE-Düsseldorf
Paraffin, dickflüssig	Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, DE-Karlsruhe
Paraffin, dünnflüssig (Ph. Eur.)	Hansen & Rosenthal KG, DE-Hamburg
Phospholipide Phospholipon 90 H	Lipoid GmbH, DE-Ludwigshafen
Polyvinylalkohol Kuraray Poval 4-88	Kuraray Europe GmbH, DE-Hattersheim am Main
Polyvinylalkohol Kuraray Poval 8-88	Kuraray Europe GmbH, DE-Hattersheim am Main
Polyvinylalkohol Kuraray Poval 40-88	Kuraray Europe GmbH, DE-Hattersheim am Main
Reinigungsmittel COSA CIP 92	Ecolab Deutschland GmbH, DE-Düsseldorf
Rizinusöl, raffiniert (Ph. Eur.)	Caesar & Loretz GmbH, DE-Hilden
Triglyceride, mittelkettig, Myritol 312	BASF SE, DE-Ludwigshafen
Wasser, gereinigt	Eigenproduktion per Umkehrosiose

3.2 Verwendete Geräte

Tabelle 3.3: Verwendete Geräte

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Analysenwaage	Extend ED 224S (0,1 mg)	Sartorius AG, DE-Göttingen
Autoklav	LabStar 3-4-7	Zirbus Technology, DE-Bad Grund
Bördelzange	für Injektionsflaschen	Zscheile & Klinger GmbH, DE-Hamburg
Dichtemessgerät	DMA 4500 v5.014.c	Anton Paar Germany GmbH, DE-Ostfildern
Hochdruckhomogenisator	EmulsiFlex-C3	Avestin Europe GmbH, DE-Mannheim
Hochleistungs- Dispergiergerät	Ultra-Turrax T 25 S 25 N 10 G S 25 N 18 G	IKA Labortechnik, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, DE-Staufen i. Br.
Kühlschrank	K3130	Liebherr Hausgeräte Marica EOOD, BG-Radinovo
Küvette für PAT-1	Küvette OG	Hellma GmbH & Co. KG, DE-Müllheim
Laserdiffraktometer	Mastersizer 2000 Hydro-Modul 2000S	Malvern Instruments GmbH, DE-Herrenberg
Lichtmikroskopsystem	Mikroskop Axio Imager.Z1 Kamera AxioCam 105 color Kompensator Lambda	Carl Zeiss Microscopy Deutschland GmbH, DE-Oberkochen
Luftpolsterpipette	Research 20 - 200 µL	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Luftpolsterpipette	Research 100 - 1 000 µL	Eppendorf AG, DE-Hamburg
Magnetrührer	MR Hei-Tec mit Pt 1000	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, DE-Schwabach

Tabelle 3.3: Verwendete Geräte (Fortsetzung)

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Magnetrührstab	5 x 30 mm 7 x 40 mm	handelsüblich
Magnetrührstab-Angel		handelsüblich
pH-Meter	SevenEasy	Mettler-Toledo GmbH, DE-Gießen
pH-Meter-Elektrode	InLab Pure Pro-ISM	Mettler-Toledo GmbH, DE-Gießen
Plexiglas-Insert	Eigenanfertigung, doppelt abgedichtet	Werkstatt des Pharmazeuti- schen Instituts, DE-Tübingen
Präzisionswaage	excellence E 2000 D (1 mg)	Sartorius AG, DE-Göttingen
Profilanalysentensiometer	PAT-1	Sinterface Technologies e.K., DE-Berlin
Rasterelektronenmikroskop	DSM 904A	Carl Zeiss Microscopy Deutschland GmbH, DE-Oberkochen
Reinstwasseranlage	Purelab Option-Q Reservoir 25 L	ELGA LabWater, DE-Celle
Rheometer	Physica MCR 501 PP50 - SN6967	Anton Paar Germany GmbH, DE-Ostfildern
Schaumanalysen-Gerät	DFA100 Modul PA4570 Prismasäule CY4571 Infrarot-LED-Zeile PA4510 Säulenhalter SH4501 Dichtungsringe Nadel 3 x 110 mm	KRÜSS GmbH, DE-Hamburg

Tabelle 3.3: Verwendete Geräte (Fortsetzung)

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Schraubdeckelglas	Schott Duran 100 mL Schott Duran 250 mL Deckel GL45	Schott AG, DE-Mainz
Speedmixer	DAC 150.1 FVZ PP100 Becherhalter	Hauschild GmbH & Co. KG, DE-Hamm
Spülmaschine	Professional GG05 PG 8583	Miele & Cie. KG, DE-Gütersloh
Sputtercoater	Bio-Rad E5100	Polaron Equipment Ltd, UK-Hertfordshire
Stoppuhr	Labsolute Jumbo Timer	Th. Geyer GmbH & Co. GK, DE-Renningen
Thermostat	F25 - ME	Julabo Labortechnik GmbH, DE-Seelbach
Wasserkocher, Edelstahl		handelsüblich
Wasserstrahlpumpe		handelsüblich

3.3 Verwendete Software

Tabelle 3.4: Verwendete Software

Bezeichnung	Hersteller
ADVANCE Software 1.6.2.0	KRÜSS GmbH, DE-Hamburg
Excel 2016	Microsoft Corporation, US-Redmond
Inkscape 0.92 Version 3	Inkscape-Projekt
JMP Version 14.0.0	SAS Institute Inc., US-Cary
Mastersizer 2000 Software 5.60	Malvern Instruments Ltd, UK-Malvern
Orion Vers. 5.25	E.L.I. sprl, BE-Charleroi
PAT1 Drop-Bubble ver.5.1.06	Sinterface Technologies e.K., DE-Berlin
PAT1D Fitting Version 5.06	Sinterface Technologies e.K., DE-Berlin
Rheoplus/32 V3.62	Anton Paar Germany GmbH, DE-Ostfildern
Speedmixer Software V3.11b	Hauschild GmbH & Co. KG, DE-Hamm
ZEN 2.6 pro (blue edition)	Carl Zeiss Microscopy Deutschland GmbH, DE-Oberkochen

3.4 Methoden

3.4.1 Rasterelektronenmikroskopische Betrachtung

Zur Beschreibung des Aufbaus der mikroporösen Hohlfasermembran werden Aufnahmen mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops angefertigt. Die Membran wird mit einem scharfen Skalpell geschnitten und nur mit Handschuhen berührt. Unter Verwendung einer leitfähigen Paste „LeitC“ werden die Proben auf Aluminiumnieten, welche als Träger dienen, aufgeklebt. Der Druck beim Sputtern beträgt ca. 0,04 mbar. Bei einer Beschleunigungsspannung von 2,1 kV und 20 mA wird viermal für 60 Sekunden gesputtert und so die Goldschicht aufgetragen. Unter dem Rasterelektronenmikroskop werden bei 5 000 V Bilder unterschiedlicher Vergrößerung aufgenommen.

3.4.2 Herstellung der Zubereitungen

Sämtliche Glasgeräte sowie die zur Herstellung und Messung benötigten, produktberührenden Geräteteile werden vor der Verwendung mit gereinigtem Wasser gespült. Dieser Vorgang dient der Entfernung eventuell anhaftender Tenside aus dem Reinigungsprozess. Deren Einfluss auf die Oberflächenspannung der Zubereitung und demzufolge auch auf die Messungen soll unterbunden werden. Werden Zubereitungen bis zur weiteren Verwendung oder zum folgenden Messtag gelagert, so erfolgt dies in mit Parafilm M abgedichteten Gefäßen unter Lichtschutz bei Raumtemperatur.

Herstellung der Ethanolverdünnungen

Die Ethanolverdünnungen werden jeweils in einem dicht schließenden Schraubdeckelglas mit dem konzentrierten Ethanol unter Verwendung von gereinigtem Wasser auf die gewünschte Konzentration [% (m/m)] eingestellt.

Herstellung der Polymerlösungen

Zur Herstellung der PVA-Stammlösungen werden je nach Kettenlänge für Poval 4-88 und Poval 8-88 je 20,0 % des Polymers und für Poval 40-88 10,0 % des Polymers eingesetzt. Die Ansatzgröße der Stammlösungen beträgt jeweils 75 g. Während des Herstellungsprozesses wird das entsprechende Polymer in gereinigtem Wasser gelöst. Dies wird in einem auf 90 °C temperierten Wasserbad unter Rühren bei 250 Upm erreicht. Um ein Verdunsten des gereinigten Wassers zu vermeiden, wird ein dicht schließendes Schraubdeckelglas eingesetzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Rührvorgang nicht unterbrochen, um einer Hautbildung vorzubeugen. Es schließt sich ein Quellvorgang von min. 14 h Dauer an. Niedriger konzentrierte Polymerlösungen werden durch einen gravimetrischen Verdünnungsschritt mit gereinigtem Wasser erhalten.

Herstellung der PVA-stabilisierten Emulsionen

Die Herstellung von PVA-stabilisierten Emulsionen erfolgt unter Verwendung eines Rotor-Stator-Homogenisators. Vorgelegt werden die Ölphase und die PVA-Stammlösung, um bei hoher Viskosität eine geringe Tröpfchengröße zu erzielen; die Wahl der Werkzeuggröße ergibt sich aus der Ansatzgröße. Die Homogenisierung erfolgt für 4 min bei 9 500 Upm und anschließend für 2 min bei 13 500 Upm. Zuletzt wird der Ansatz mit gereinigtem Wasser ergänzt und noch einmal bei hoher Scherrate gemischt.

Herstellung der Phospholipid-stabilisierten Emulsionen

Für die Phospholipid-stabilisierten Emulsionen dispergiert man die Phospholipide zunächst bei 70 °C mit 250 Upm für 30 min in gereinigtem Wasser. Um ein Verdunsten des gereinigten Wassers zu vermeiden, wird ein dicht schließendes Schraubdeckelglas eingesetzt. Die auf dieselbe Temperatur erhitzte Ölphase wird zugesetzt. Anschließend wird mittels Rotor-Stator-Homogenisator bei 9 500 Upm für 4 min und anschließender Erhöhung auf 13 500 Upm für 2 min eine Voremulsion hergestellt; die Wahl der Werkzeuggröße ergibt sich aus der Ansatzgröße. Im vorgewärmten Hochdruckhomogenisator folgen 15 Umläufe bei 1 000 bar. Während der Abkühlung bzw. bis zur direkten Weiterverarbeitung wird gerührt, um einer eventuellen Hautbildung auf der Emulsionsoberfläche vorzubeugen.

Ggf. wird die PVA-Stammlösung zur feindispersen Emulsion zugegeben, mit gereinigtem Wasser ergänzt und im Speedmixer für 4 min bei 2 000 Upm intensiv gemischt.

Für das Experiment zur Stabilität der Emulsion nach einem Autoklavierprozess wird die Emulsion in ein Injektionsvial aus Glas gefüllt, mit einem Lyo-Stopfen verschlossen und verbördelt. Beim Autoklavieren wird die Emulsion mittels gesättigtem, gespanntem Wasserdampf bei 121 °C und 2 bar für 15 min sterilisiert.

3.4.3 Dichtebestimmung der Flüssigkeiten

Mittels Biegeschwingerprinzip wird die Dichte der flüssigen Zubereitungen bei 20 °C bestimmt. Hierbei wird auf eine blasenfreie Befüllung des U-Rohres mit der Probenflüssigkeit geachtet. Ermittelt wird die Dichte als Mittelwert einer Dreifachbestimmung. Diese Größe wird benötigt, um die Messung der Oberflächenspannung durchzuführen.

3.4.4 Messung der Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannung der Flüssigkeiten bei 20 °C wird unter Anwendung der Methode des hängenden Tropfens am Profilanalysentensiometer erfasst. Hierbei wird die Tropfenform über

einen vorgegebenen Zeitraum jede Sekunde bewertet und anschließend mit Hilfe der zugehörigen Software ausgewertet und gefittet. Die Durchführung ist angelehnt an die Methoden von Maurath (2007, S. 35 ff.) und Lunter (2012, S. 76 f.) zur Bestimmung der Grenzflächenspannung. Vor Messbeginn wird der Fokus eingestellt und eine Kalibrierung unter Verwendung der Kalibrierkugel mit einem Durchmesser von 3 mm durchgeführt. Die Teflonschläuche und die Kapillare werden gespült und getrocknet, bevor die zu vermessende Flüssigkeit aufgezogen und wie die Messzelle auf 20 °C temperiert wird. Um Verdunstungseffekten vorzubeugen, wird für die Vermessung wässriger Proben gereinigtes Wasser in der Zelle vorgelegt. Bei Vermessung ethanolischer Proben wird entsprechend Ethanol in der Küvette vorgelegt. Das erzeugte Tropfenvolumen bleibt während der Messdauer möglichst groß und konstant. Erschütterungen und dadurch schwankende Tropfenvolumina werden durch eine Aufstellung des Gerätes auf einer schwingungsgedämpften Granitplatte reduziert. Des Weiteren wird eine Veränderung der Lichtzustände durch Abschattung verhindert.

Sollten dennoch einzelne Messwerte auftreten, die deutlich von der gemessenen Kurve abweichen, werden diese als Artefakte von der Auswertung ausgenommen. Die Oberflächenspannung wird als Mittelwert einer Fünffachbestimmung angegeben.

Vermessung reiner Flüssigkeiten

Bei reinen Substanzen, also bei Flüssigkeiten ohne zugesetzte Stoffe, welche die Oberflächenspannung erniedrigen, erfolgt die Messung für 200 s. Nach einer anfänglichen Äquilibrierungsdauer wird die Oberflächenspannung als Mittelwert der Messwerte von 60 - 120 s berechnet.

Vermessung von Substanzgemischen

Für die Flüssigkeiten mit grenzflächenaktiven Inhaltsstoffen wird eine Messdauer von 900 s festgelegt, da die Moleküle eine gewisse Zeit benötigen, um an die Grenzflächen des gebildeten Tropfens zu diffundieren. Zur Auswertung der gefitteten Rohdaten erfolgt eine Auftragung der Oberflächenspannung gegen den Kehrwert aus der Wurzel der Zeit, also gegen $\frac{1}{\sqrt{t}}$. Mit Hilfe linearer Regression der Werte von ursprünglich 600 - 900 s wird die Oberflächenspannung als Achsenabschnitt dieser Geraden bestimmt.

3.4.5 Treibgasfreie Schaumbildung

Die Schaumbildung wird treibgasfrei unter Verwendung einer von Druckluft durchströmten Hohlfasermembran ermöglicht und der Schaum so direkt im Schaumanalysen-Gerät erzeugt. Hierfür ist ein Plexiglas-Insert angefertigt worden, in das man die Membran einsetzen kann und welches anschließend als Aufschäummodul in die Glassäule mit Prisma eingebracht wird;

verwendet wird eine Glassäule mit einem Innendurchmesser von 40 mm. Mittig in das Bauteil ist eine Aussparung für die PP-Membran gebohrt worden, sodass die Membran bei der Reinigung nicht beschädigt wird. Um sicherzustellen, dass die Druckluft die Membran durchströmt und nicht seitlich vorbei in die Probe geleitet wird, ist das transparente Plexiglas-Bauteil mit zwei Dichtungsringen versehen worden und auch die Halterung der Membran wird mittels Parafilm M abgedichtet. Verwendet werden Hohlfasermembranen von ca. 2 cm Länge, welche nach oben hin versiegelt sind. Vor dem Durchführen einer Messung wird darauf geachtet, dass die Glassäule sauber und trocken ist. Zur Reinigung werden fusselfreie Einmaltücher eingesetzt.

Abbildung 3.1 zeigt schematisch das Aufschäummodul, um den Geräteaufbau zu illustrieren.

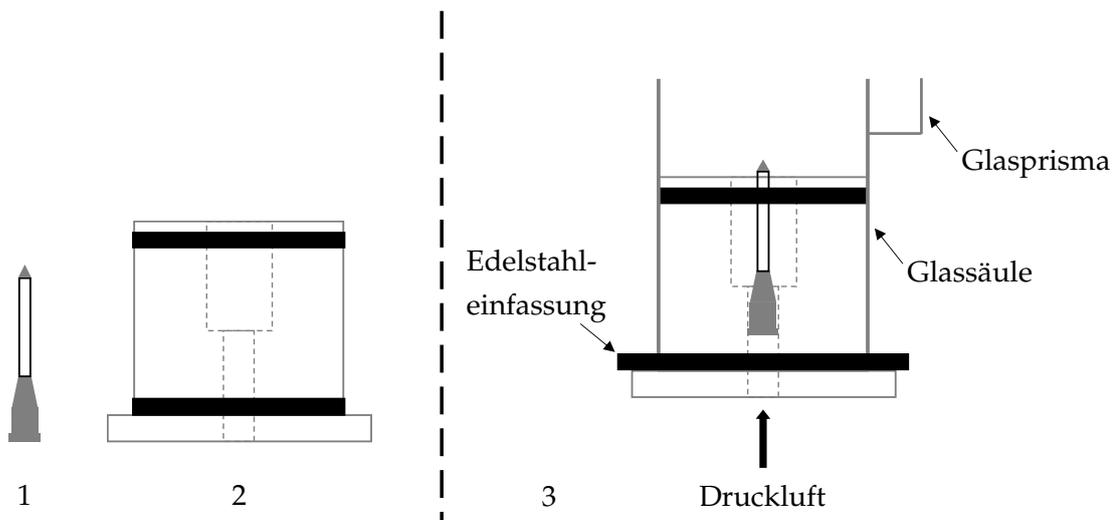


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des Aufschäummoduls mit der oben versiegelten PP-Hohlfasermembran in ihrer Halterung (1), dem Plexiglas-Insert mit Dichtungsringen (2) sowie rechts das zusammengesetzte Aufschäummodul in der Glassäule des DFA100 (3); transparente Strukturen sind durch eine graue Kontur gekennzeichnet, schwarze Linien deuten intransparente Strukturen an und grau ausgefüllt sind opake Materialien

Messung der Schaumhöhe

Der Schaumanalysator verfügt über eine Infrarot-Leiste, welche Licht im IR-Bereich mit einer Wellenlänge von 850 nm aussendet. Dieses Licht durchströmt die Probe in der Glassäule und ist auch für trübe Flüssigkeiten wie Emulsionen geeignet. Die Detektion der unterschiedlichen Lichttransmissionswerte mit Hilfe eines Zeilensensors erlaubt eine Aussage über die Schaumhöhe, vergleiche auch KRÜSS GmbH (2010, S. 10 f.). Aufgrund des eingesetzten Plexiglas-Bauteils und der Dichtungsringe ist es nicht möglich, die untere und gleichzeitig die obere Schaumgrenze zu erfassen. Lediglich die obere Grenze, also die Grenze zwischen trüber Flüssigkeit und Luft vor dem Aufschäumvorgang bzw. die Grenze von Schaum zu Luft während und nach dem

Aufschäumvorgang, wird aufgezeichnet. So erhält man die Daten zur Gesamthöhe in mm. Zusätzlich wird beim Einbau der Glassäule darauf geachtet, dass das Prisma optimal ausgerichtet ist (Kontrolle über Live-Bild in der Software) und dass ein Abstand der Säule von je 1 mm nach links zum Zeilensensor und nach rechts zur IR-Leiste eingehalten ist. Die Höhenbeleuchtung wird auf 75 % eingestellt und die Erfassung der Höhe erfolgt beim Schäumen mit 5 fps sowie beim Zerfall mit 2 fps. Bei jeder Messung wird das Aufschäumverhalten von 20 mL Probe untersucht. In der Benutzeroberfläche der Software wird das eingefüllte Flüssigkeitsvolumen dennoch für alle Proben auf 40 mL eingestellt, sodass die Software den oberen Dichtungsring detektiert und keine Fehldetektion die Messungen beeinflussen kann.

An jedem Messtag wird zuerst ein Integritätstest durchgeführt. Dieser dient der Beurteilung der eingesetzten PP-Membran. Es erfolgt ein Aufschäumtest in Luft, bei dem für 10 s Luft mit einer Flussrate von $0,2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ durch die Membran geleitet wird. Nach fünfmaligem Test in Luft folgt dieselbe Prozedur in 10 mL gereinigtem Wasser. Es werden die geförderten Luftvolumina, welche im Bereich von ca. 36 - 39 mL bei Testung in Luft und etwa 35 - 38 mL bei Testung in Wasser liegen, betrachtet. Beim Aufschäumtest in Wasser kann zudem makroskopisch beurteilt werden, ob die Membran eine defekte Stelle oder eine Undichtigkeit im Bereich der Halterung im Insert aufweist. Wird der Integritätstest nicht bestanden, wird die Membran gewechselt und der Test mit einer neuen Membran wiederholt.

Für die Auswertung wird eine Starthöhe festgelegt, welche durch das Einfüllen von 20 mL Probe erreicht wird. Dies geschieht anhand im Voraus ermittelter Startwerte der Gesamthöhe unter Verwendung intransparenter Emulsionssysteme und wird ebenfalls für transparente Flüssigkeiten angewandt. Der ermittelte Wert für die Höhe bei Messbeginn beträgt 51,60 mm und wird von den gemessenen Rohdaten für die Gesamthöhe gemäß Gleichung 3.1 subtrahiert.

$$h_t = h_t^* - 51,60 \text{ mm} \quad \text{Gl. 3.1}$$

mit h_t = korrigierte Gesamthöhe zum Zeitpunkt t

h_t^* = Messwert für die Gesamthöhe zum Zeitpunkt t

Durch den Start der Messung werden 100 mL Luft mit einer Flussrate von $0,2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ in die 20 mL Probenflüssigkeit eingeleitet. Dieses Verhältnis von 1 + 5 (Flüssigkeit zu Luft) ermöglicht ein vollständiges Aufschäumen der Probenflüssigkeit. Es werden $0,2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ als niedrigster Wert, der mittels interner Luftversorgung eingespeist werden kann, gewählt. Aufgrund der eingestellten Luftrate und des Widerstandes, den die Membran verursacht, beträgt die Aufschäumdauer ca. 30 s. Die Charakterisierung der Aufschäumbarkeit erfolgt durch die max. Schaumhöhe, also der max. Gesamthöhe abzüglich der Starthöhe. Des Weiteren werden die Schaumhöhen nach 50 s und am Messende nach 350 s betrachtet. Diese Zeiten ergeben sich aus dem Aufschäumprozess,

welcher wie erwähnt ca. 30 s andauert, plus einer Nachschäumzeit von ungefähr 20 s zur Schaumstabilisierung. Hieran schließt sich die Betrachtung der Schaumstabilität über weitere 5 min an. Nach Beendigung des Messvorganges wird die Probe mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe aus der Säule und der Bohrung des Plexiglas-Bauteils gesaugt. Es folgen zwei Spülvorgänge mit gereinigtem Wasser, welches zur Reinigung der Membran für je 10 s „aufgeschäumt“ wird. Auch diese Luftdurchtrittswerte werden beobachtet und bei Auffälligkeiten ein Membranwechsel durchgeführt. Bei Bedarf wird die innere Wand der Glassäule zusätzlich mit einem nassen, fusselfreien Einmaltuch von Emulsionsrückständen befreit.

Messung der Schaumstruktur

Zusätzlich zur Messung der Schaumhöhe wird in manchen Experimenten auch die Schaumstruktur betrachtet. Dies erfolgt ebenfalls automatisiert mithilfe einer Kamera und des Prismas an der Messsäule. Ab Beginn der Messung wird die mittlere Blasengröße erfasst und die Blasen im betrachteten Ausschnitt bei einer Kameraposition in 30 mm Höhe live mitgezählt. Das Bildfeld ist an die zu messenden Bläschen angepasst, die Strukturbeleuchtung ist auf 20 % festgesetzt. Ermittelt werden die Strukturdaten beim Schäumen und beim Zerfall mit je 2 fps. In der Software wird zudem die Einstellung des Messbereiches für die MBA auf $2\,000\ \mu\text{m}^2$ bis $99\ \text{mm}^2$ vorgenommen. Die Auswahl des Messbereiches erfolgt auf Grundlage der zu untersuchenden Systeme und Beratung durch Herrn Jungsbluth (2020). Der DFA100 kann die Schaumstruktur auf nur einer definierten Höhe erfassen. Dies liefert Daten, die die Realität nicht komplett widerspiegeln. Zudem erfolgen Fehldetektionen, z.B. durch kleine Reflektionen, die fälschlicherweise als Blasen erfasst und ausgewertet werden. Derartige Störsignale sind in den Strukturbildern erkennbar, sodass sie bei der Auswertung und Interpretation berücksichtigt werden können.

3.4.6 Ethanoltest zur Bestimmung der kritischen Benetzungsspannung

Mit Hilfe von Ethanollösungen wird untersucht, ab welcher Konzentration die Membran benetzt wird und welche Oberflächenspannung der entsprechende Ethanol aufweist. So kann die minimale Oberflächenspannung detektiert werden, welche die aufzuschäumenden Formulierungen nicht unterschreiten dürfen. In dieser Arbeit ist die Membran nach dem Ethanoltest getrocknet und lediglich noch ein weiteres Mal verwendet worden, um zu beweisen, dass die Benetzung durch Ethanol reversibler Art ist. Die Durchführung dieses Ethanoltests erfolgt am DFA100 unter Simulation eines Aufschäumtests. Hierfür wird die PP-Membran mithilfe des Plexiglas-Inserts in die Glassäule mit einem Innendurchmesser von 40 mm eingebracht. Nach bestandem Integritätstest wird ab dem Messstart Druckluft mit einer Flussrate von $0,2\ \text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ für 10 s durch die Membran in 20 mL Probenflüssigkeit eingeleitet. Bei dem Aufschäumtest wird makroskopisch bewertet,

ob ein kontinuierlicher Blasenstrom durch die Membran hindurchtreten kann. Begonnen wird mit gereinigtem Wasser, anschließend wird die Ethanolkonzentration um jeweils 10 % erhöht, bis man sich dem kritischen Wert nähert. Danach erfolgt die Konzentrationssteigerung in kleineren Intervallen. Die kritische Benetzungsspannung ergibt sich aus der Oberflächenspannung der am höchsten konzentrierten Ethanolverdünnung, bei der noch ein kontinuierlicher Blasenstrom beobachtet werden kann.

3.4.7 Tröpfchengrößenmessung von Emulsionen

Die Tröpfchengröße der Emulsionen wird mittels Laserdiffraktometrie ermittelt. Während der Messung der sphärischen Emulsionströpfchen im Modus „general purpose“ beträgt die Rührergeschwindigkeit des gereinigten Wassers im Messsystem dauerhaft 1 750 Upm und der Brechungsindex der entsprechenden Ölphase ist gemäß nachfolgender Übersicht in Tabelle 3.5 aus dem Softwarekatalog eingestellt. Für Rizinusöl und die mittelkettigen Triglyceride findet man etwas genauere Werte im zugehörigen Handbuch (Malvern Instruments Ltd., 2007), wobei die geringen Unterschiede unproblematisch sind. Wasser als Dispersionsmedium weist einen Brechungsindex von 1,330 auf.

Tabelle 3.5: Brechungsindices der Öle, die die disperse Phase bilden

Disperse Phase	Brechungsindex
Paraffin	1,430
Rizinusöl	1,480
Triglyceride, mittelkettig	1,449

Zunächst erfolgt eine Hintergrundmessung für 10 s, dann wird das Lagergefäß umgeschwenkt, ein Aliquot entnommen und der Messkammer zugegeben, bis man eine Lichtverdunkelung zwischen 2,0 % und 6,0 % erreicht. Vor dem Messstart wird eine Pause von 30 s eingehalten, um eine einheitliche Probenverteilung im Messsystem sicherzustellen. Anschließend wird die Dreifachmessung für jeweils 10 s ohne Verzögerung zwischen den Einzelmessschritten gestartet. Pro Probe werden drei Aliquote vermessen, wobei von der Software für jedes Aliquot ein Mittelwert aus den drei Einzelmessschritten angegeben wird. Die Partikelgröße der Probe wird über die D10-, D50- und D90-Werte der Volumenverteilung jeweils als Mittelwert der drei Aliquote charakterisiert. Zusätzlich erhält man die Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsion.

3.4.8 Makroskopische Betrachtung der Formulierungen

Bei jedem Herstellungsschritt sowie zu jedem Messzeitpunkt werden die Lösungen, Emulsionen und Schäume makroskopisch betrachtet. Es erfolgt eine Überprüfung auf Verunreinigungen, sichtbare Instabilitäten und auf Unterschiede in der Qualität der erzeugten Schäume. Die Schaumqualität wird hierbei nicht anhand eines Rangschemas bewertet, sondern lediglich negativ beurteilt, wenn ein Problem beim Aufschäumen aufgrund zu hoher Viskosität oder eine sehr grobe Blasenstruktur auftreten. Bei der Einschätzung einer eher breiten oder schmalen Bläschengrößenverteilung wird eine Anzahlverteilung zugrunde gelegt. Eine Betrachtung über die gesamte Höhe der Schaumsäule ist möglich. Zusätzlich erfolgt die objektive, instrumentelle Analyse wie in Abschnitt 3.4.5 beschrieben.

3.4.9 Lichtmikroskopische Betrachtung von Emulsionen

Zur weiteren Untersuchung werden von speziellen Emulsionen lichtmikroskopische Bilder direkt nach dem Voremulgieren mittels Ultra-Turrax sowie nach dem Homogenisationsschritt im Hochdruckhomogenisator aufgenommen. Zuvor wird gekühlt, eine Shading-Korrektur und ein Weißabgleich durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgen im Durchlicht mit einem Polarisationsfilter und unter Verwendung der Farbkamera. Für die Messung wird eine Belichtungszeit von ca. 100 ms eingehalten und die Darstellung durch die Software im Modus „best fit“ angepasst sowie mit einem Maßstabsbalken versehen. Jede Probe wird geschwenkt und anschließend werden drei Aliquote auf einen Objektträger aufgebracht, wobei die Schichtdicke möglichst dünn gehalten wird. Das Deckglas wird aufgelegt und die Probe sofort an mindestens drei verschiedenen Stellen unter dem Mikroskop betrachtet. Da die Proben direkt nach den Herstellungsschritten untersucht werden, wird die Stabilität und die Tröpfchengröße durch eine Verdünnung aufgrund der Zeitverzögerung eventuell beeinträchtigt. Daher werden die Emulsionen unverdünnt betrachtet und Überlagerungen in Kauf genommen. Die Bilder, die nach dem Hochdruckhomogenisieren aufgenommen werden, dienen lediglich der Untersuchung, ob flüssigkristalline Strukturen nachgewiesen werden können. Einzelne Tröpfchen können nach der Hochdruckhomogenisation typischerweise nicht mit dem Lichtmikroskop beobachtet werden, da die Tröpfchengrößen für diese Methode zu gering sind. Für die autoklavierten Emulsionen erfolgt die lichtmikroskopische Betrachtung nach demselben Schema.

3.4.10 Rheologische Messungen

Um eine Aussage bezüglich der Viskosität der Zubereitungen zu treffen, werden die Proben am Rheometer untersucht. Die Messungen erfolgen bei 20 °C, einer Platte-Platte-Instrumentierung und einem Messspalt von 0,1 mm. Da die Systeme meist sehr niedrigviskos sind und die Messmethode eine untere Grenze für die exakte Bestimmung aufweist, werden die Ergebnisse hauptsächlich zum Vergleich der Proben untereinander herangezogen. Stark abweichenden Messungen aufgrund von Staubkörnern, Luftblasen oder Ähnlichem wird durch Reinigung und fusselfreie Tücher vorgebeugt. Sollte dennoch ein derartig abweichendes Ergebnis erhalten werden und die Störquelle identifiziert, wird die Messung verworfen. Es erfolgt jeweils eine Dreifachbestimmung.

Viskositätsbestimmung der Öle und der PVA-Verdünnungen

Zur Bestimmung der Viskosität der Öle und der PVA-Verdünnungen werden Rotationsmessungen herangezogen. Nach der Temperierung des Messsystems wird die Probe vorsichtig auf die stationäre Platte aufgetragen. Ein Trimmen ist aufgrund der sehr niedrigen Viskosität nicht nötig. Die Messung wird anhand des Schemas in Tabelle 3.6 mit vorgegebener Schergeschwindigkeit durchgeführt. Aufgezeichnet wird demzufolge die Schubspannung und daraus die dynamische Viskosität mittels Software ermittelt.

Während der Vorscherung und der Ruhephase werden die Messwerte nicht aufgezeichnet. Bei der Ermittlung des Fließverhaltens der Öle und der PVA-Verdünnungen wird sowohl die Aufwärtskurve als auch die Abwärtskurve betrachtet. Aufgenommen werden die Messwerte in logarithmisch verteilten Abständen. Es folgt eine Entscheidung, ob Newtonsches Fließverhalten vorliegt. Die Viskosität wird als Mittelwert der 20 Punkte im Halteschritt bei $1\,000\text{ s}^{-1}$ angegeben.

Tabelle 3.6: Messparameter der Rotationsmessungen für die Öle und die PVA-Verdünnungen

Abschnitt	Messpunkte	Messpunktdauer [s]	Schergeschwindigkeit [s^{-1}]
Vorscherung	1	30	500
Ruhephase	4	60	0
Aufwärtskurve	100	4	0,1 - 1 000 (log)
Halteschritt	20	6	1000
Abwärtskurve	100	4	1 000 - 0,1 (log)

Rheologische Charakterisierung der Emulsionen

Zuerst wird anhand einer Rotationsmessung die Viskosität der zu untersuchenden Emulsion bestimmt. Nach erfolgter Temperierung des Messsystems wird die Probe vorsichtig auf die stationäre Platte aufgetragen und die Messung ohne Trimmvorgang gestartet. Die Messabfolge ist in Tabelle 3.7 dargestellt.

Während der Vorscherung und der Ruhephase werden die Messwerte nicht aufgezeichnet. Die Unterschiede zur Rotationsmessung der Öle und PVA-Verdünnungen liegen darin, dass die Ruhepause anstatt 4 min nur 1,5 min andauert und auf das Aufzeichnen der Abwärtskurve verzichtet wird. Aufgenommen werden die Messwerte in logarithmisch verteilten Abständen. Die Viskosität wird als Mittelwert der 20 Punkte im Halteschritt bei $1\,000\text{ s}^{-1}$ angegeben.

Tabelle 3.7: Messparameter der Rotationsmessungen für die Emulsionen

Abschnitt	Messpunkte	Messpunktdauer [s]	Schergeschwindigkeit [s^{-1}]
Vorscherung	1	30	500
Ruhephase	45	2	0
Aufwärtskurve	100	4	0,1 - 1 000 (log)
Halteschritt	20	6	1 000

Außerdem werden Oszillationsmessungen mit der zu untersuchenden Emulsion durchgeführt. Dies dient der Entscheidung, ob die Emulsion eher einen Flüssigkeits- oder Feststoffcharakter aufweist. Hierfür werden die Speicher- und Verlustmoduln über einen bestimmten Deformationsbereich betrachtet. Den oszillatorischen Messungen gehen dieselbe Vorscherung und Ruhephase wie bei der Rotationsmessung der Emulsionen voraus. Während der Vorscherung und der Ruhephase werden die Messwerte nicht aufgezeichnet. Darauf folgt die eigentliche Oszillationsmessung mit 150 Messpunkten von je 4 Sekunden Dauer bei einer Winkelgeschwindigkeit von 1 s^{-1} .

Für die Bestimmung des Einflusses der Ölphase nach 1 d ist ein Oszillationsschritt von 0,01 - 100 % Deformation durchgeführt worden. Aufgrund zeitabhängiger Veränderungen der Emulsionen ist dieser Schritt für alle nachfolgenden Messungen auf einen Deformationsbereich von 0,05 - 500 % angepasst worden. Bei ausgewählten Experimenten erfolgt eine zusätzliche Messung mit einer Ruhephase von insgesamt 5 min anstelle der 1,5 min.

3.4.11 Bestimmung des pH-Wertes

Zur Überprüfung des pH-Wertes der Zubereitungen wird eine Elektrode für elektrolytarmer Flüssigkeiten mit Temperaturkompensation eingesetzt. Nach vollständigem Eintauchen der Glaskugel der Elektrode in die Probe wird gewartet, bis sich ein stabiler Wert einstellt. Es erfolgt eine Einfachbestimmung.

3.4.12 Statistische Versuchsplanung

Um den Einfluss eines oder mehrerer Parameter auf ein System und dessen Eigenschaften zu identifizieren, kann ein statistisches Versuchsdesign herangezogen werden. Zur Erstellung der Versuchspläne wird in dieser Arbeit mit dem Programm JMP gearbeitet und der jeweiligen Fragestellung entsprechend ein Design nach Maß entworfen.

DoE zur Überprüfung der Eignung von PVA 8-88 als Schaumbildner in Emulsionen

In einer ersten Versuchsreihe soll ermittelt werden, ob sich PVA 8-88 als Schaumbildner in verschiedenen flüssigen Systemen, vor allem in unterschiedlichen Emulsionssystemen, eignet. Die max. Konzentration an PVA wird aufgrund der Viskosität und der Klebrigkeit auf 6,0% festgesetzt. Dünnflüssiges Paraffin stellt die hydrophobe Phase dar und soll in einer maximalen Konzentration von 20,0% eingesetzt werden. Es wird ein Mischungsdesign gewählt, wobei die Summe der Anteile an Poval 8-88, dunnflüssigem Paraffin, Phospholipon 90 H und gereinigtem Wasser genau 1 ergibt. Die Mischungsbestandteile entsprechen den Faktoren. Der Zielgröße, die in diesem Experiment maximiert werden soll, entspricht die maximal erreichbare Schaumhöhe. Weitere Einstellungen werden entsprechend Tabelle 3.8 vorgenommen, die Wechselwirkungen mit Faktor 3 berücksichtigt und die Suchzeit des Designs wird auf 10s gesetzt. Als lineare Nebenbedingung wird das Verhältnis von Paraffin und Phospholipiden definiert als „1 Paraffin + 10 Phospholipon 90 H \geq 0“.

Tabelle 3.8: Faktordefinition für das Mischungsdesign

Faktor	Einsatzkonzentration
PVA 8-88	0 - 0,06
Paraffin	0 - 0,20
Phospholipon 90 H	0 - 0,02
ger. Wasser	0 - 1,00

Der berechnete Versuchsplan besteht aus 16 Kombinationen und ist manuell um einen Zentralpunkt ergänzt worden. Mischungslücken werden nicht ausgeschlossen. Eine Übersicht ist in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

DoE zur Optimierung der Schaumeigenschaften

In einem anderen Versuchsansatz sollen die Schaumeigenschaften anhand der Einsatzkonzentration von PVA optimiert werden. Ziel hierbei ist es, die Schaumqualität in Form der Stabilität sowie der Struktur zu maximieren. Dies soll durch Kombination von PVA 4-88 mit PVA 8-88 gelingen. Wechselwirkungen 2. Grades und die Potenz mit Faktor 2 werden berücksichtigt. Bei diesem Design werden stetige Faktoren gewählt und gemäß Tabelle 3.9 definiert.

Tabelle 3.9: Faktordefinition für die Optimierung

Faktor	Einsatzkonzentration
PVA 4-88	0 - 0,06
PVA 8-88	0 - 0,06

Zwei lineare Nebenbedingungen beschreiben mit „ $1 \text{ PVA 4-88} + 1 \text{ PVA 8-88} \geq 0,012$ “ die minimal und mit „ $1 \text{ PVA 4-88} + 1 \text{ PVA 8-88} \leq 0,060$ “ die maximal mögliche Gesamtkonzentration. MCT bilden in einer Konzentration von 10,0% die Ölphase und die Phospholipid-Konzentration wird mit 1,0% ebenfalls konstant gehalten. Nach 1 000 s Suchzeit liefert die Software einen Versuchsplan mit 12 Einzelversuchen (Tabelle 3.10). Um die Vorhersagegenauigkeit zu erhöhen, werden die Experimente Nr. 13 bis 18 manuell ergänzt.

Tabelle 3.10: Übersicht über den statistischen Versuchsplan zur Optimierung der Schaumeigenschaften

Experiment	PVA 4-88	PVA 8-88
1	0,030	0,030
2	0,034	0,000
3	0,000	0,060
4	0,030	0,030
5	0,000	0,012
6	0,000	0,033
7	0,000	0,060
8	0,036	0,000
9	0,060	0,000
10	0,000	0,036
11	0,060	0,000
12	0,012	0,000
13	0,006	0,006
14	0,030	0,000
15	0,000	0,030
16	0,015	0,015
17	0,010	0,010
18	0,020	0,020

3.4.13 Statistische Tests

Im Zuge der Optimierung der Aufschäum-Eigenschaften werden Emulsionen bezüglich der maximal erreichten Schaumhöhe sowie der resultierenden Endhöhe des Schaumes miteinander verglichen. Hierfür wird zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test (Shapiro und Wilk, 1965) auf Normalverteilung geprüft und anschließend Homoskedastizität nachgewiesen. Werden lediglich zwei Emulsionen miteinander verglichen, so erfolgt ein t-Test für unabhängige Stichproben. Bei einem Vergleich mehrerer Emulsionen wird die Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) gewählt. Ergibt sich ein signifikantes Ergebnis, wird nachfolgend ein Tukey HSD-Test (Honestly Significant Difference) gerechnet. Das Signifikanzniveau ist stets mit $\alpha = 0,05$ festgelegt.

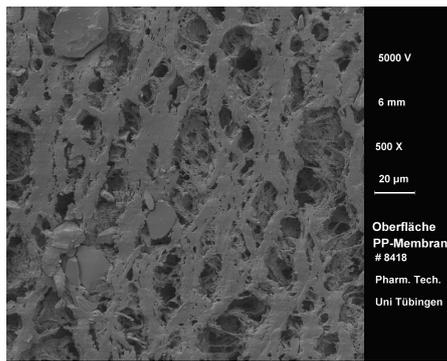
4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Charakterisierung der Hohlfasermembran

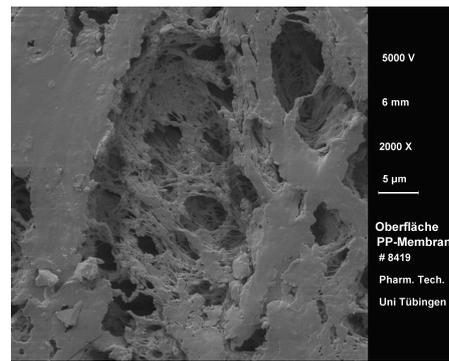
Eine mikroporöse Hohlfasermembran aus Polypropylen spielt eine zentrale Rolle im Rahmen dieser Arbeit. Diese hydrophobe Polymermembran soll dazu verwendet werden, flüssige Formulierungen mit Hilfe von Luft aufzuschäumen. Voraussetzung für eine derartige Nutzung ist, dass die Poren der Membran zwar von Druckluft durchströmt, jedoch nicht von der Flüssigkeit benetzt werden. Um die Eigenschaften der Membran genauer einordnen zu können und den Design Space abzustecken, erfolgt vorab eine Untersuchung der Membranoberfläche.

4.1.1 Oberflächenbeschaffenheit

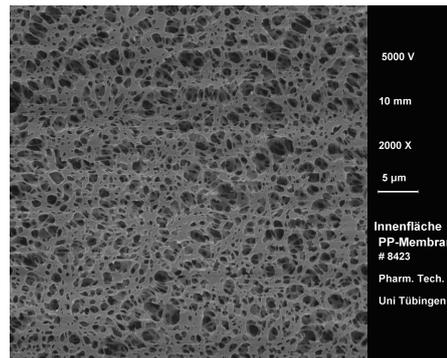
Makroskopisch kann man eine gewisse Flexibilität der Membran feststellen. Laut Herstellerangaben beträgt der Innendurchmesser der PP-Membran ca. 1 800 μm und die Wandstärke ca. 450 μm (Membrana GmbH, 2012). Zur Bewertung der Morphologie wird eine stärkere Vergrößerung benötigt. Die Untersuchung erfolgt mithilfe eines Rasterelektronenmikroskopes. Da es sich um Hohlfasermembranen handelt, wird sowohl die innere als auch die äußere Oberfläche der Membran betrachtet. Die innere Oberfläche ist jene auf der Lumenseite, welche während der späteren Anwendung Kontakt zur Luft hat, und die äußere Oberfläche wird mit der Flüssigkeit in Kontakt stehen. Aus den Aufnahmen in Abbildung 4.1 einer unbenutzten Membran wird ersichtlich, dass es sich um einen asymmetrischen Aufbau handelt. Der Porenradius ist auf der Innenseite deutlich geringer als auf der Außenseite. Eine klare Aussage zur Porengröße lässt sich anhand der REM-Bilder nicht treffen. Die Asymmetrie, die sehr geringen Dimensionen und die uneinheitliche Form der Poren erschweren dies. Auch in Arbeiten von Gryta (2007, 2019) ist beobachtet worden, dass die Poren auf der Außenseite dieser Membranen größer sind und teilweise sogar 10 μm übersteigen. Der Autor weist zudem darauf hin, dass die Membranen ursprünglich für den Einsatz in Mikrofiltrationsprozessen entwickelt worden sind, sodass aufgrund von „Kammern“ als Verbindungen zwischen den Poren Partikel ab einer Größe von ca. 0,2 μm zurückgehalten werden können. Diese Erkenntnis ist für die Anwendung als Aufschäummodul nicht sehr hilfreich, da die Flüssigkeit in Kontakt mit der äußeren Oberfläche und daher mit den großen Poren stehen wird. Eine Benetzung der nicht hochgradig hydrophoben Polymermembran durch wässrige Systeme bis zu einer bestimmten Tiefe in der Wand kann daher begünstigt sein (Gryta, 2007, 2019).



(a) Äußere Oberfläche der Membran, 500 x



(b) Äußere Oberfläche der Membran, 2000 x



(c) Innere Oberfläche der Membran, 2000 x

Abbildung 4.1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der PP-Membran, verschiedene Vergrößerungen

4.1.2 Kritische Benetzungsspannung

Eine starke Auswirkung auf den Design Space ergibt sich aus der kritischen Benetzungsspannung der PP-Membran, welche somit eine kritische Materialeigenschaft (CMA; Critical Material Attribute) darstellt. Hierbei entspricht die kritische Oberflächenspannung der Oberflächenspannung, unterhalb derer Flüssigkeiten auf Feststoffoberflächen spreiten, und ist identisch mit der Oberflächenenergie des Feststoffes (Wolfram, 1962). Die Hohlfasermembranen sind sehr klein, gekrümmt und weisen keine sehr hohe mechanische Stabilität auf. Um die kritische Oberflächenspannung der Membran zu bestimmen, kann folglich keine Kontaktwinkel-Messung herangezogen werden. Aufgrund der gekrümmten Oberfläche der Polymermembran wird daher nicht direkt die kritische Oberflächenspannung gemessen, sondern mithilfe des Ethanoltests die kritische Benetzungsspannung der Membran bestimmt. Sie gibt die untere Grenze der Oberflächenspannung an, welche die aufzuschäumenden Zubereitungen nicht unterschreiten bzw. welcher sie sich nicht zu sehr annähern sollen, um einem Benetzen der Membran vorzubeugen. Ein guter Kontakt zwischen Membran und Flüssigkeit ist beim Aufschäumen vorteilhaft, eine Benetzung würde hingegen zu einem Erliegen des Aufschäumvorganges führen. Der „Ethanoltest“ wird mit gereinigtem

Wasser gestartet und die Ethanolkonzentration anschließend erhöht. Aus diesen Aufschäumtests im Rahmen des Ethanol-Experiments ergibt sich die Beobachtung, dass bis zu einer Konzentration von 40 % ein kontinuierlicher Blasenstrom durch die Membran hindurchtreten kann, ab 45 % bereits nicht mehr. Das Vorgehen ist vergleichbar mit einem Bubble-Point-Test. Die benötigte Druckdifferenz, um Luft durch die Poren der Membran zu leiten, ist gemäß Gleichung 4.1 von der Porengröße, dem Benetzungswinkel zwischen der PP-Membran und der Flüssigkeit sowie der Oberflächenspannung der Flüssigkeit abhängig.

$$\Delta p = \frac{4 \cdot \sigma \cdot \cos \Theta}{d} \quad \text{Gl. 4.1}$$

mit Δp = Druckdifferenz

σ = Oberflächenspannung der Flüssigkeit

Θ = Benetzungswinkel Membran/Flüssigkeit

d = Porendurchmesser

Zunächst wird die hydrophobe Membran von den wässrigen Systemen nicht vollständig benetzt, sodass $\cos \Theta$ einen Wert von etwa Null annimmt. Nähert sich die Oberflächenspannung der Flüssigkeit jedoch der kritischen Benetzungsspannung an, kann sie tiefer in die Poren der Membran eindringen. Hierbei wird der Wert für $\cos \Theta = 1$ und der aufzubringende Druck steigt trotz geringerer Oberflächenspannung der Flüssigkeit an. Es wird ein Punkt erreicht, ab dem der DFA100 den erforderlichen Luftdruck nicht mehr aufbringen kann, um die benetzende Flüssigkeit aus den Membranporen zu verdrängen. Der Aufschäumprozess kommt hierdurch zum Erliegen. Zur Messung der Oberflächenspannungen der Lösungen werden zunächst die benötigten Dichten bestimmt, siehe Tabelle 4.1. Es sind auf die Einheit angepasste Werte für die Ethanol-dichten des Ph. Eur. (2020a) mit aufgeführt. Da die Dichte für exakt 45%igen Ethanol nicht gelistet ist, wird als Vergleich die Dichte des Ethanols mit 44,98 % (m/m) in der Tabelle 4.1 herangezogen. Der Luftwert, der ebenfalls mit Hilfe des Biegeschwingers ermittelt worden ist, schwankt aufgrund unterschiedlicher relativer Feuchte geringfügig. Für die Vergleichbarkeit der Messungen wird der Wert nicht angepasst, sondern dauerhaft festgesetzt. Um die Messung der Oberflächenspannung durchzuführen, wird die Dichtedifferenz zwischen der äußeren Phase, in diesem Fall von Luft, und der Flüssigkeit benötigt. Dann analysiert die Software die Tropfenform über die Zeit und nach dem Fitting-Vorgang kann man die Rohdaten entsprechend dem Methodenteil 3.4.4 auswerten. Da der kontinuierliche Blasenstrom ab einer Ethanolkonzentration von 40 % unterbunden wird, wird die kritische Benetzungsspannung entsprechend der Oberflächenspannung des 40%igen Ethanol festgelegt. Demnach beträgt die kritische Benetzungsspannung der hydrophoben Membran $28,00 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$. Dieser Wert liegt sehr dicht bei entsprechenden Literaturwerten für die Oberflä-

chenenergie von $28,4 \pm 2 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ (Kayes et al., 2018) bzw. der kritischen Oberflächenspannung von ca. $29 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ (Wolfram, 1962) für Polypropylen-Oberflächen.

Tabelle 4.1: Ethanoltest, Übersicht über die relevanten Dichten und Oberflächenspannungen bei 20 °C

Probe	Dichte, gemessen [g · cm ⁻³]	Dichte, Ph. Eur. [g · cm ⁻³]	Oberflächenspannung [mN · m ⁻¹]
Luft	0,00122		
Ethanol, 40,0 %	0,93512	0,93514	28,00 ± 0,13
Ethanol, 45,0 %	0,92471	0,92473	27,37 ± 0,24

4.2 PVA als geeigneter Schaumbildner

Aufgrund der Einschränkung durch die kritische Benetzungsspannung der PP-Hohlfasermembran muss auf den Einsatz klassischer Tenside zur Schaumbildung und -stabilisierung verzichtet werden. Als Alternative bieten sich Polymere mit mäßig grenzflächenaktiven Eigenschaften an. Im Rahmen dieses Projektes werden drei verschiedene PVA-Typen auf ihre Eignung als schaumbildendes Agens in Verbindung mit der Aufschäummethode untersucht: PVA 4-88, PVA 8-88 und PVA 40-88. Der Unterschied liegt in der Kettenlänge der Polymere, wodurch sich ein Einfluss auf die Viskosität hergestellter Lösungen ergibt. Wie bereits für andere Systeme beschrieben, existiert für das Aufschäumen mittels Membran jeweils ein gewisser Arbeitsbereich hinsichtlich der Viskosität. In der Veröffentlichung von Bals und Kulozik (2003) ist beschrieben, dass eine erhöhte Viskosität die Drainage zwar verlangsamen kann, jedoch auch ein Einfluss auf den Aufschäumvorgang resultiert. Bei hohen Viskositäten kommt es verstärkt zu einem Zusammenfließen der einzeln durch die Membran tretenden Luftbläschen. Die Luft wird nicht in die Flüssigkeit inkorporiert, sondern es bilden sich größere Blasen und sogar „Lufträume“, die teilweise kaum in der Flüssigkeit aufsteigen können. Dabei wird die Schaumbildung verschlechtert oder sogar verhindert. Um die Einsatzkonzentration von PVA in Lösungen eingrenzen zu können, erfolgen Vortests anhand der Aufschäummethode und makroskopischer Einschätzung der Viskosität. Relevant für die Eignung von PVA als Schaumbildner in Kombination mit der Membran-Aufschäummethode sind ebenfalls die Oberflächenspannungen der Zubereitungen, wie im vorigen Abschnitt festgestellt worden ist.

4.2.1 Oberflächenspannung der PVA-Lösungen

Zuerst soll untersucht werden, wie stark die Oberflächenspannung durch die grenzflächenaktiven Polymere gesenkt wird. Aus vorhergehenden Experimenten gezogene Schlüsse führen zu Messungen der Oberflächenspannung einiger PVA-Verdünnungen. Durch den PVA-Zusatz wird die Oberflächenspannung von gereinigtem Wasser mit $72,80 \pm 0,06 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ auf einen Wert von $> 42 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ gesenkt. Die Werte für die Oberflächenspannungen der PVA-Verdünnungen liegen in einem ähnlichen Bereich. Bei einer Einsatzkonzentration von 0,1 % ergibt sich ein Wert von ca. $50 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$. In einer höheren Konzentration kann mit den beiden kurzkettigen Polymeren eine deutlichere Senkung des Wertes erreicht werden als mit dem langkettigen Polymer. In Abbildung 4.2 wird deutlich, dass die PVA-Lösungen im untersuchten Konzentrationsbereich von 0,1 - 6,0 % eine gewisse Grenzflächenaktivität aufweisen, ohne jedoch die kritische Benetzungsspannung der Hohlfasermembran zu unterschreiten. Dass PVA die Oberflächenspannung von Lösungen mit steigender Konzentration absenkt, ist für PVA-Typen unterschiedlicher Kettenlängen bereits von

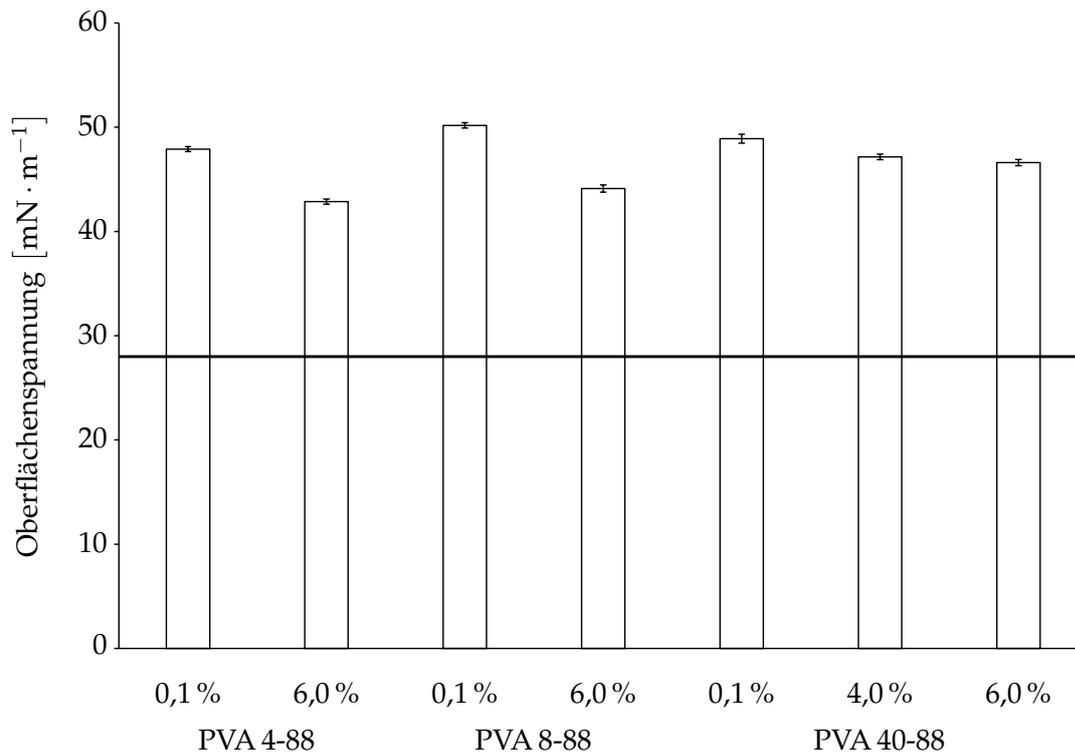


Abbildung 4.2: Oberflächenspannungen der PVA-Verdünnungen bei 20 °C; die horizontale Linie deutet die kritische Benetzungsspannung der PP-Membran (28,00 mN · m⁻¹) an

Bhattacharya und Ray (2004) beobachtet worden. Betrachtet man den gemessenen Wertebereich, zeigt sich keine große Spanne für die Absenkung der Oberflächenspannung. Polymermoleküle ordnen sich typischerweise nicht zu Mizellen an und erreichen entsprechend keine kritische Mizellbildungskonzentration. Tenside hingegen nähern sich je nach Art in einem sehr geringen Konzentrationsbereich entsprechend ihrer CMC einer minimalen Oberflächenspannung an, welche nahe der kritischen Benetzungsspannung der PP-Membran liegen kann (Bury und Browning, 1953). Derartige Substanzen können für die gewählte Methode nicht zur Schaumbildung eingesetzt werden. Die verschiedenen Polyvinylalkohole können als Schaumbildner in wässrigen Systemen für diese Aufschäummethode weiter untersucht werden.

4.2.2 Rheologie der PVA-Lösungen

Eine niedrige Viskosität ist für die Blasenbildung und -stabilisierung von Vorteil, da die grenzflächenaktiven Moleküle schneller an die Oberflächen diffundieren können. Jedoch wird durch eine höher viskose Zubereitung die Drainagegeschwindigkeit herabgesetzt, was die Stabilität einer erzeugten Schaumsäule erhöht. Demzufolge gibt es einen Viskositätsbereich, in dem man sich bei Verwendung der Membran-Methode bewegen sollte, um eine optimale Schaumqualität zu erzie-

len. Um den Bereich etwas abstecken und später Folgerungen auf die Schaumqualität ziehen zu können, werden mit einem Rotationsrheometer die Fließkurven der einzelnen PVA-Verdünnungen aufgenommen. Die Charakterisierung erfolgt für eine minimale Konzentration von 0,1 % und eine maximale Konzentration von 6,0 %; PVA 40-88 wird zusätzlich als 4%ige Lösung untersucht. Bedenkt man leichte Schwankungen aufgrund der niedrigen Werte, weist der Kurvenverlauf auf Newtonsche Flüssigkeiten hin. Beispielhaft für dieses Verhalten ist das Rheogramm der 4%igen Lösung von PVA 40-88 in Abbildung 4.3 gezeigt. Allein die 6%ige Lösung von PVA 40-88 zeigt eine leichte Scherverdünnung mit einer Differenz von ca. 6 mPa · s zwischen 100 s^{-1} in der Aufwärtskurve zum Halteschritt bei 1000 s^{-1} . Für die anderen Lösungen nimmt die Differenz Werte von unter $0,3 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ an und verschwindet teils im „Rauschen“ der Messungenauigkeit.

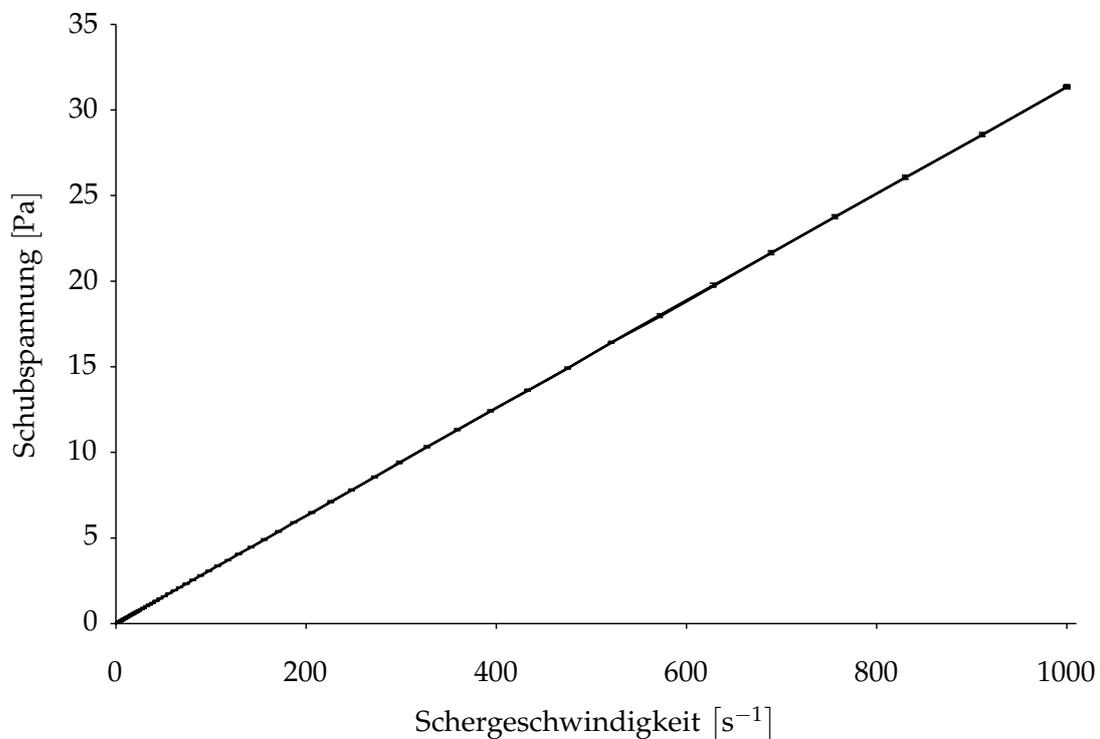


Abbildung 4.3: Rheogramm der 4%igen Lösung von PVA 40-88 bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$; eine Woche nach der Herstellung

0,1%ige Lösungen zeigen eine mit Wasser vergleichbare Viskosität. Für die Lösungen PVA 8-88 6,0 % sowie PVA 40-88 4,0 % und PVA 40-88 6,0 % sind die Messwerte höher und weisen eine geringere Streuung auf. Verglichen wird die dynamische Viskosität als Mittelwert im Halteschritt bei einer Schergeschwindigkeit von 1000 s^{-1} , wie in Abbildung 4.4 dargestellt. Während dieses Halteschrittes sind die Werte für alle PVA-Verdünnungen konstant. Nach vier Wochen sind die Viskositätswerte unverändert.

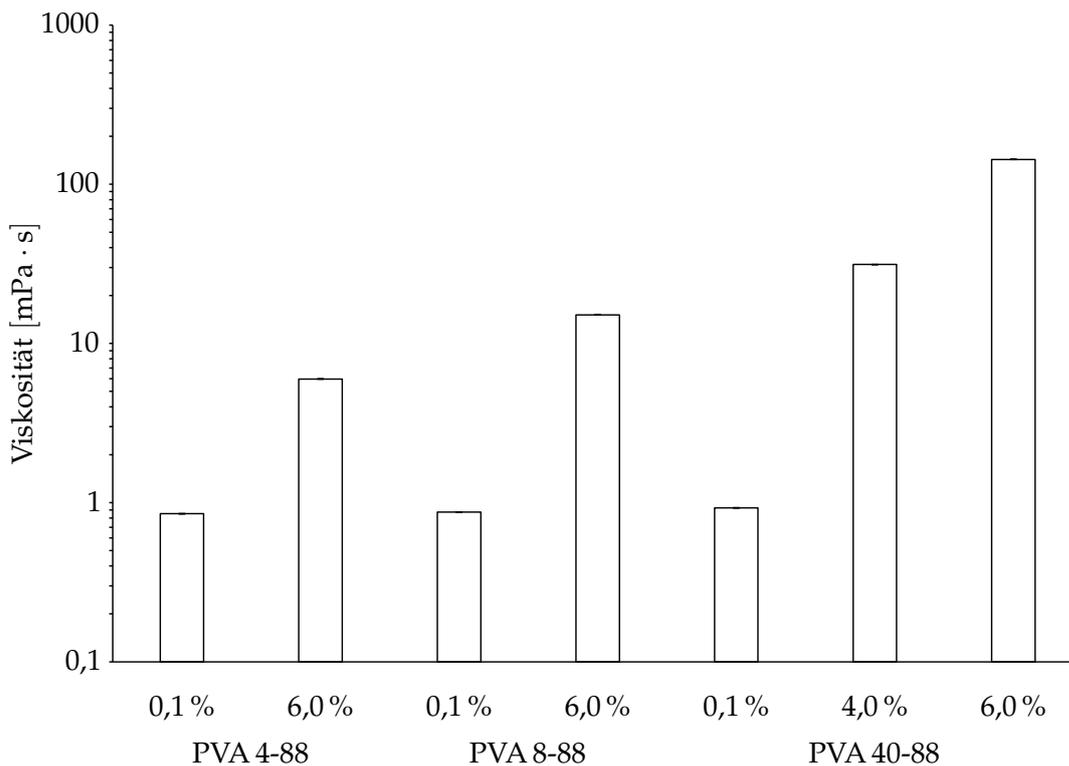


Abbildung 4.4: Dynamische Viskositäten der PVA-Verdünnungen bei 20 °C und $1\,000\text{ s}^{-1}$; eine Woche nach der Herstellung

4.2.3 Aufschäumverhalten der PVA-Lösungen

Mithilfe des DFA100 können PVA-Lösungen unter Verwendung der Membran-Methode direkt aufgeschäumt und analysiert werden. Abbildung 4.5 zeigt die maximal erreichten Schaumhöhen mit den unterschiedlich konzentrierten PVA-Lösungen. Die Zeit für das Erreichen der max. Höhe liegt im Bereich von 30,8-71,9 s. Insbesondere die höher viskosen Lösungen zeigen die max. Schaumhöhe bereits zu einem frühen Zeitpunkt, wenn sich die Flüssigkeit beim Aufschäumvorgang lediglich aufbläht. Wie bei der Viskosität sind sich auch bei der max. Schaumhöhe die 0,1%igen Verdünnungen vom Verhalten her sehr ähnlich.

Im Zeitverlauf in Abbildung 4.6 erkennt man nach Beendigung des Aufschäumvorgangs und Einbezug der Nachschäumzeit, entsprechend 50 s nach dem Messbeginn, einen höheren Wert als am Messende, entsprechend 350 s nach dem Messbeginn. Diese Stabilitätsbetrachtung über 5 min zeigt für PVA 40-88 in der Konzentration 0,1 % den stabilsten Wert. Es wird für die drei 0,1%igen Verdünnungen eine Volumenexpansion von je 20 mL Flüssigkeit mit ca. 100 mL Druckluft auf ein Schaumvolumen von 112,8 mL erzielt, was dem Faktor 5,6 entspricht. Das Volumen der Lösung PVA 4-88 6,0 % kann um den Faktor 5,9 vergrößert werden. Bei der 6%igen Lösung von PVA 8-88 wird der grobe Schaum zu Beginn noch detektiert und zum Ende der Messung steigt der Wert für die Standardabweichung der Höhe, da der Kontrast mit der Drainage abnimmt.

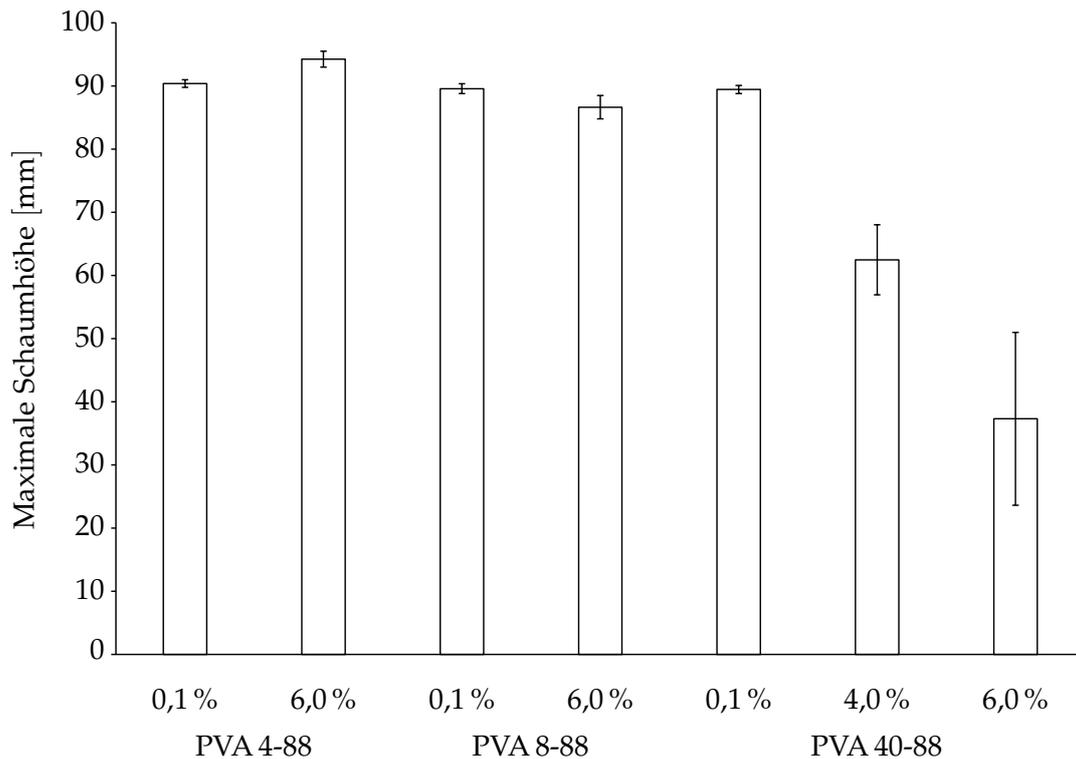


Abbildung 4.5: Maximale Schaumhöhen der PVA-Verdünnungen

Für diese Verdünnung sowie die beiden höher konzentrierten Lösungen von PVA 40-88 ist eine Kalkulation der Volumenexpansion aufgrund des nicht optimalen Aufschäumverhaltens nicht erfolgt. Außerdem weist eine höhere Standardabweichung zum Zeitpunkt t_{50s} auf eine gröbere Schaumstruktur, hier aufgrund höherer Viskosität, hin. Verantwortlich dafür ist ein Anschwellen der Luftblasen sowie lichtdurchlässigere, große Blasen, die während des Aufschäumvorganges entstehen. Der Wert nach 50 s ist für einen Vergleich der Schaumstabilität besser geeignet als der Zeitpunkt der maximalen Schaumhöhe t_{max} , welcher relativ stark variieren kann. Daher werden die Endhöhen mit der Höhe nach 50 s ins Verhältnis gesetzt. Für die drei 0,1%igen Verdünnungen sowie PVA 4-88 6,0% ergibt sich eine Endhöhe von ca. 87,9 - 96,1% bezogen auf die Höhe nach 50 s. Derartige Werte sind für die Stabilität der Schaumsäule in den untersuchten Systemen sehr gut.

Makroskopisch ist auffällig, dass die niedrig konzentrierten Lösungen zu einem feinporigen Schaum führen. PVA 4-88 ergibt auch in der höheren Konzentration noch einen akzeptablen Schaum. Bei den höher viskosen Lösungen, also PVA 8-88 6,0% sowie PVA 40-88 in den Konzentrationen 4,0% und 6,0%, entsteht eine sehr grobe, nicht erwünschte Schaumstruktur. In die Bohrung für die Membran des Plexiglas-Bauteils fließt hier während des Aufschäumprozesses zu wenig Flüssigkeit nach bzw. die Luft kann koaleszieren, sodass sehr große Blasen entstehen und sich an der Flüssigkeitsoberfläche sammeln. Diese großen Luftblasen lassen die Strahlung

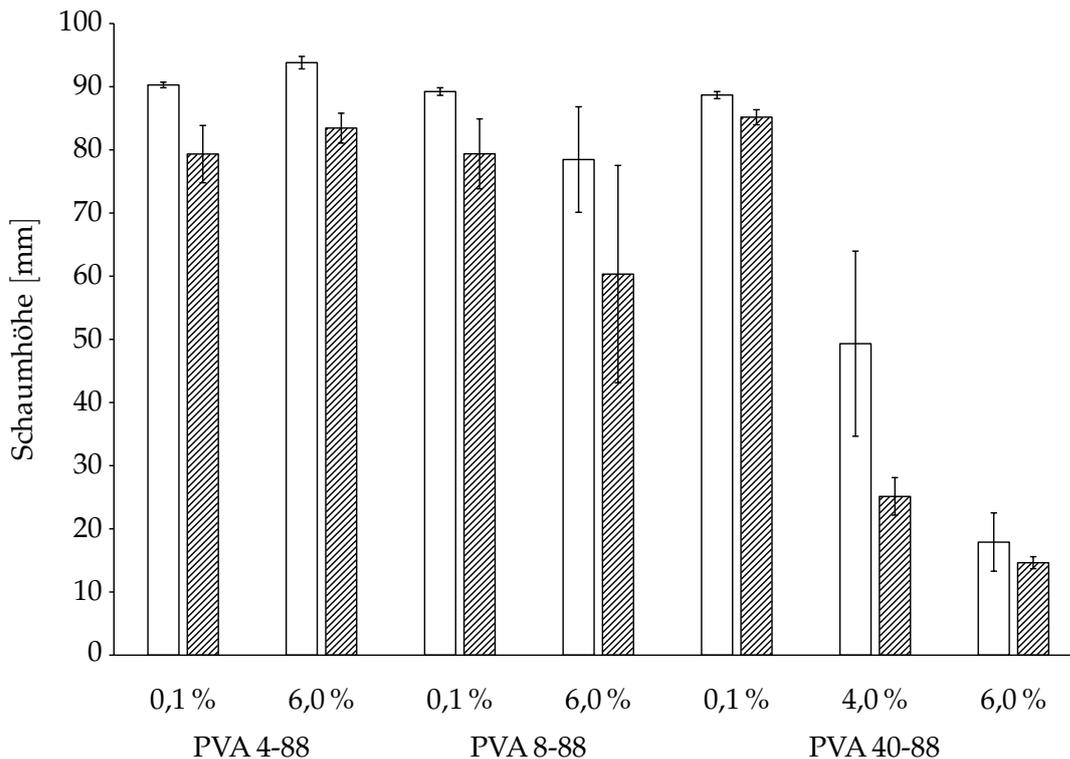
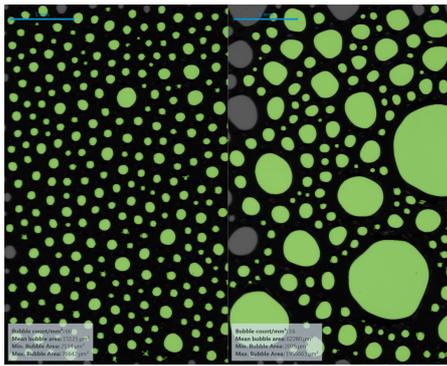


Abbildung 4.6: Schaumstabilität der PVA-Verdünnungen; jeweilige Schaumhöhe der Lösung links nach dem Aufschäumvorgang t_{50s} (ohne Füllung) und rechts am Messende (schraffiert)

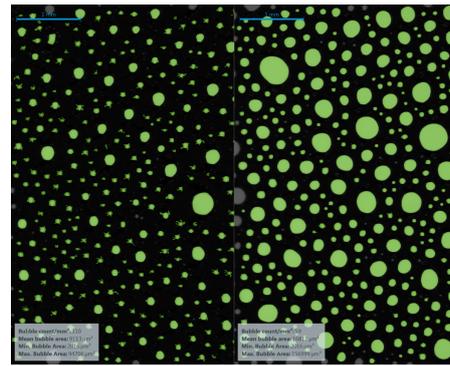
der LED-Leiste passieren, sodass keine Detektion als Schaum erfolgt. Aufgrund der als zu grob bewerteten Schaumstruktur ist dieses Detektionsverhalten erwünscht. Zwischen den großen Blasen sind häufig sehr kleine Bläschen in die Lamellen eingelagert, sodass diese weiß erscheinen, also das Licht streuen, und ein Unterbleiben der Detektion nicht bei jeder Messung bzw. zu jedem Messzeitpunkt erfolgt. Da durch das Schaumanalysengerät eine objektive Analyse erfolgt und die Schaumstruktur nur an einer Position erfasst wird, erweist sich eine zusätzliche makroskopische Betrachtung bei instabilen Schäumen als unabdingbar.

In Abbildung 4.7 sind die aufgezeichneten Strukturbilder zum Zeitpunkt t_{50s} denen zum Zeitpunkt t_{350s} gegenübergestellt. Alle farbig markierten Strukturen werden als Schaumbläschen detektiert und in die Auswertung der Software mit einbezogen. Zackige, kleine Markierungen sind von annähernd runden Blasen zu unterscheiden und stellen Störsignale dar. Bei den niedrig konzentrierten Lösungen sind die Viskositäten sehr gering, sodass ein Wandern und Wachstum der Schaumbläschen in der Schaumsäule begünstigt wird. Dies kann Fehldetektionen hervorrufen. Am Messende sind die Bläschen größer, das System insgesamt jedoch stabiler und es werden weniger Störsignale in den Strukturbildern aufgezeichnet. Bei den höher viskosen Zubereitungen treten jedoch auch am Ende noch viele Fehldetektionen auf. Dass die Struktur über die gesamte

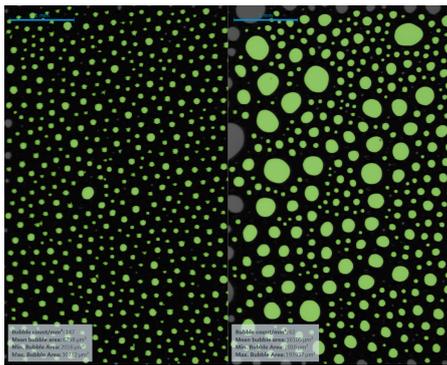
Höhe makroskopisch als schlecht bewertet wird, ist in den Strukturmessungen bei 30 mm Höhe nicht erkennbar. Zudem wird bei der Betrachtung der Messdaten beachtet, dass die Kameraposition für die Strukturdetektion nicht derselben Skala wie bei der Höhendetektion entspricht. Stattdessen entspricht die Kamerahöhe einer Schaumsäulenhöhe von ca. 60-70 mm ohne Abzug des Startwertes von 51,60 mm. Dies ist insbesondere für instabile Schäume zu beachten, da nach einem Zerfall eventuell nicht mehr das gesamte Kamerabild für die Analyse erhalten wird.



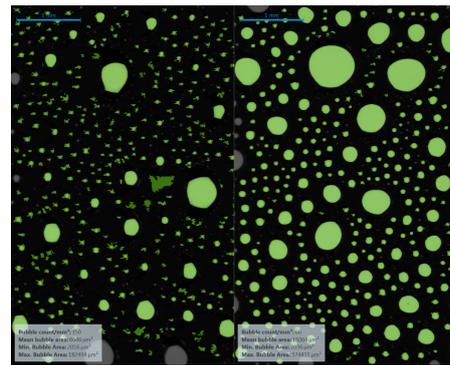
(a) PVA 4-88 0,1 %



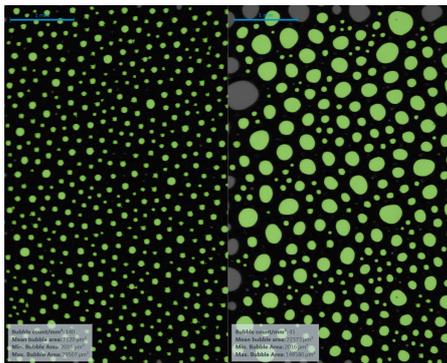
(b) PVA 4-88 6,0 %



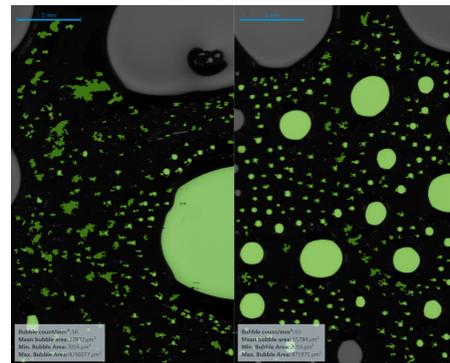
(c) PVA 8-88 0,1 %



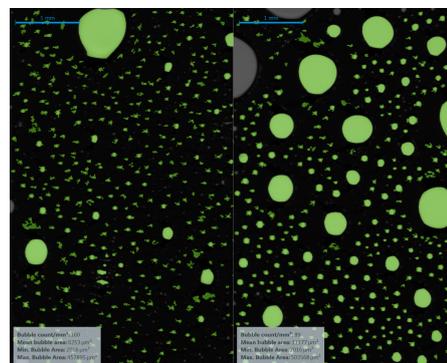
(d) PVA 8-88 6,0 %



(e) PVA 40-88 0,1 %



(f) PVA 40-88 6,0 %



(g) PVA 40-88 4,0 %

Abbildung 4.7: Strukturbilder der PVA-Verdünnungen aus dem Live-Mitschnitt der ADVANCE-Software, linke Bildhälfte jeweils nach 50 s, rechte Bildhälfte jeweils nach 350 s

Lösungen, die einen makroskopisch akzeptablen Schaum gebildet haben, sind die 0,1%igen PVA-Lösungen sowie PVA 4-88 6,0%. Von diesen Schäumen weist der aus PVA 4-88 in der niedrigen Konzentration erzeugte Schaum am Ende der Messung eine grobe Struktur über die gesamte Schaumsäule sowie auch in der Strukturdetektion eine niedrigere Bläschenanzahl pro Fläche und entsprechend größere Schaumblasen auf. Die Lösungen, die bereits bei der Schaumhöhe und -stabilität gute Ergebnisse erzielt haben, schneiden auch bei der Schaumstruktur gut ab. Abbildung 4.8 zeigt für PVA 4-88 6,0% sowie für die niedrig konzentrierten Lösungen von PVA 8-88 und 40-88 vergleichbare Werte am Ende der Messung. Konkret liegen die Werte für die Bläschenanzahl pro mm^2 bei ca. 55 und die mittlere Bläschenfläche um $18\,000\ \mu\text{m}^2$. Für die Lösung PVA 4-88 0,1% hingegen sind es nur 22 Bläschen pro mm^2 und ein entsprechend hoher Wert von $48\,000\ \mu\text{m}^2$ für die MBA. Dies weist auf ein verstärktes Bläschenwachstum hin, was auch makroskopisch erkennbar ist. Es werden nur die Strukturdaten am Ende der Messung betrachtet, da das System zum Zeitpunkt t_{50s} sehr dynamisch ist und vermehrt Fehldetektionen auftreten. Doch bei den höher viskosen Lösungen kommt es auch am Messende zu Störsignalen. Diese werden als sehr kleine Strukturen detektiert und verfälschen so die Strukturmessungen. Die Ergebnisse erscheinen besser, da kleinere Blasen auf stabilere Systeme hindeuten. Daher erfolgt vor der Auswertung und Interpretation der Daten ein Abgleich mit den Strukturbildern.

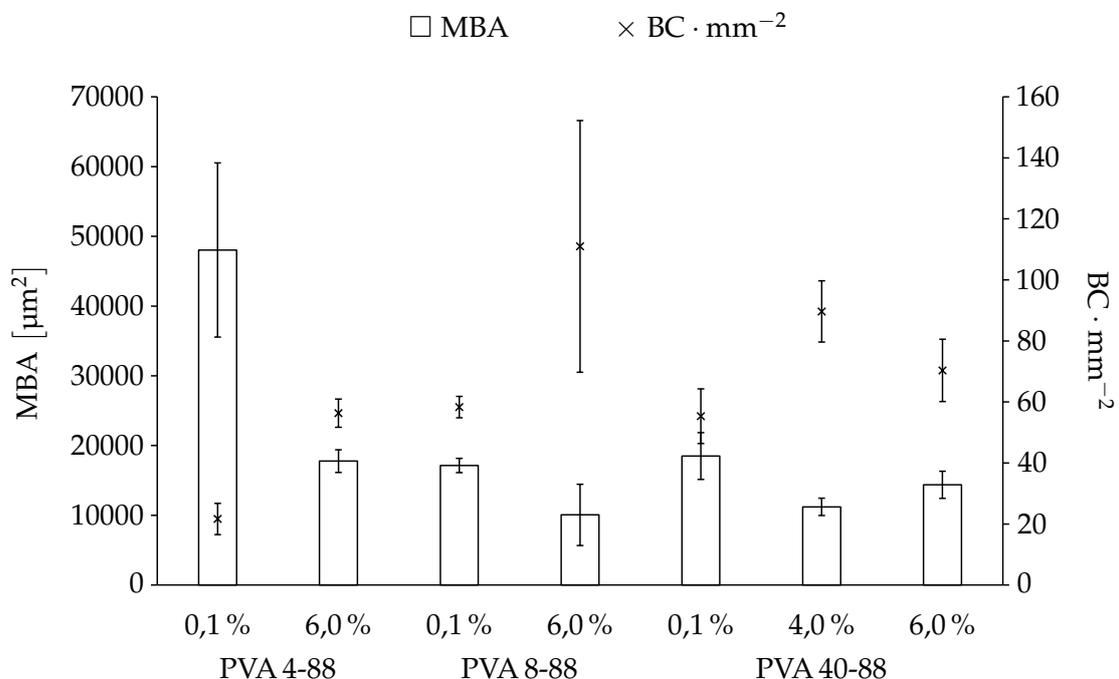


Abbildung 4.8: Daten zur Schaumstruktur der PVA-Verdünnungen am Messende; jeweils MBA und BC der Lösung

Höhere Viskositätswerte behindern die Schaumbildung bei der Membran-Methode und die Ergebnisse der Software sind mit Vorsicht zu genießen. Der Blasendurchtritt durch die Membran ist erschwert und die Luft wird weniger effizient von der Polymerlösung gebunden. Beim Aufschäumen ist ein Wert von $6,0 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ für PVA 4-88 6,0 % unproblematisch. PVA 8-88 in der Konzentration 6,0 % mit einer Viskosität von $15,1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ führt zu einer sehr groben Schaumstruktur, besonders an der Oberfläche. Der Wert von $31,3 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ von der Lösung mit 4,0 % PVA 40-88 ist für derartige Flüssigkeits- und Schaumsysteme zu hoch. Auch wenn diese Werte eigentlich noch keinen hochviskosen Zubereitungen entsprechen, sondern eher auf dünnflüssige Lösungen hinweisen, wird beim Vergleich von „höher viskos“ gesprochen. Zudem erscheint eine etwas höhere Viskosität sowie mehr noch eine längere Polymerkette für die Stabilität der Schaumsäule vorteilhaft zu sein; gleichzeitig wird dann das Blasenwachstum verzögert. Dies wird am System PVA 4-88 0,1 % im Vergleich zu PVA 8-88 und 40-88 derselben Konzentration sowie PVA 4-88 in der Konzentration 6,0 % ersichtlich.

In der Software des DFA100 kann für die Methode die Flussrate der Druckluft als weiterer Parameter eingestellt werden. Eine höhere Flussrate bringt das Problem mit sich, dass sich in der Bohrung für die Membran Luft sammeln kann und dadurch große Luftblasen entstehen. Daher erfolgt hierfür keine Veränderung und die niedrigste Rate von $0,2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ wird für alle weiteren Untersuchungen beibehalten. Auf der gewählten Höhe der Kameraposition werden die groben Schaumstrukturen an der Obergrenze der Schaumsäule nicht erfasst, doch dafür sind die detektierten Schaumblasen in diesem Bereich als feuchter Kugelschaum annähernd rund. Hierdurch wird eine Unterscheidung von Fehldetektionen erleichtert. Des Weiteren sind die Schaumbläschen auf dieser Höhe über die verschiedenen Viskositäten von einer ähnlichen Größe, sodass die Kamera in der gewählten mittleren Entfernung die Größe detektieren kann. Aufgrund der zusätzlichen makroskopischen Betrachtung kann die Gesamtstruktur in die Auswertung mit einfließen.

Die Grundeinstellungen des Messsystems erscheinen für die untersuchten PVA-Lösungen als geeignet, sodass weiterführende Experimente möglich sind. Zudem weist das ungeladene Polymer Polyvinylalkohol grundsätzlich eine eher gute Kompatibilität mit geladenen Molekülen auf, was sich auf den Design Space später positiv auswirken kann.

4.3 Aufschäumbarkeit von Emulsionen

Die untersuchten Polymere sind den bisherigen Messungen zufolge in wässrigen Lösungen für den Einsatz als Schaumbildner geeignet. Daher wird ein statistischer Versuchsplan erstellt, um zu überprüfen, ob diese Beobachtung auch auf die Verwendung in Emulsionssystemen zutrifft. Emulsionen bieten den Vorteil, dass sie als Schaumcremes pflegende Eigenschaften besitzen und dass öllösliche aktive Substanzen in die innere Phase inkorporiert werden können. Gewählt wird PVA 8-88 als das Polymer „mittlerer“ Viskosität und Kettenlänge der drei verschiedenen PVA-Typen. Als hydrophobe Phase kommt dünnflüssiges Paraffin zum Einsatz, wobei ein maximaler Innenphasenanteil von 20 % angestrebt wird. Interessant ist, ob mit diesem unpolaren Alkangemisch und PVA aufschäumbare Emulsionen gebildet werden können; insbesondere, da die PP-Hohlfasermembran keine optimale Kompatibilität mit Kohlenwasserstoffen aufweist (Membrana GmbH, 2002). Im Versuchsplan kommt zudem Phosphatidylcholin zum Einsatz, welches die Stabilisierung der Öltröpfchen durch starrere Strukturen an den Grenzflächen bewirkt. Dies könnte sich von Vorteil erweisen, da beim Aufschäumen die Öltröpfchen zusätzlich zu den neu entstehenden Grenzflächen der Schaumblasen weiterhin stabilisiert werden müssen. Anhand des Versuchsdesigns wird beurteilt, ob das Polymer selbst für die Schaumbildung und -stabilisierung verantwortlich ist oder ob auch andere Faktoren daran beteiligt sind. Dies ist gerade bei dem Einsatz von Phospholipon 90 H zur möglichen Trennung der Funktion der Schaumstabilisierung von der der Emulsionsstabilisierung entscheidend. Die Wahl der Phospholipide zur Emulsionsstabilisierung ist durch deren sehr gute Hautverträglichkeit begründet und durch die nicht stark ausgeprägte Grenzflächenaktivität. Im Mischungsdesign ergibt die Summe aller Inhaltsstoffe 1, wobei mit Wasser jeweils auf 100 % ergänzt wird. Emollient foams können zur Beeinflussung der Textur und des Spreitverhaltens einen Gelbildner enthalten, wobei Konzentrationen von 0,05 - 2,0 % üblich sind (Tamarkin et al., 2006). Sie bewirken einen stabilisierenden Effekt in niedrig viskosen Systemen. PVA wird im vorliegenden Versuchsdesign als Schaumbildner eingesetzt, weswegen höhere Konzentrationen gewählt werden. Das Verhältnis von Ölphase zu Phospholipiden ist angelehnt an die Intralipid-Präparate, welche mit 10 %, 20 % und 30 % Sojaöl erhältlich sind und alle mithilfe von 1,2 % Eigelb-Phospholipiden stabilisiert werden (Fresenius Kabi Canada Ltd., 2017). Ebenso ist für Lecithin eine Herstellung stabiler O/W-Emulsionen durch Hochdruckhomogenisation mit >0,5 % Emulgator und 10 - 30 % Ölphase beschrieben (Siekmann und Westesen, 1998; Simovic et al., 2011).

Ausgehend von einer Konzentration von 0-6 % an PVA 8-88, 0-20 % an Paraffin, 0-2 % an Phospholipon 90 H sowie 0 - 100 % an Wasser erstellt die Software den in Tabelle 4.2 dargestellten Versuchsplan. Es werden also unterschiedliche flüssige Systeme betrachtet. Die Herstellung

erfolgt mittels Rotor-Stator-Dispergierung und bei den Phospholipid-stabilisierten Emulsionen mit anschließender Hochdruckhomogenisation wie im Methodenteil (3.4.2) beschrieben.

Tabelle 4.2: Übersicht über den statistischen Versuchsplan zur Überprüfung der Eignung von PVA 8-88 als Schaumbildner in Emulsionen

Experiment	PVA 8-88	Paraffin	Phospholipon 90 H	ger. Wasser
1	0,030	0,107	0,000	0,863
2	0,060	0,100	0,010	0,830
3	0,060	0,000	0,000	0,940
4	0,060	0,200	0,010	0,730
5	0,030	0,200	0,020	0,750
6	0,000	0,200	0,010	0,790
7	0,000	0,000	0,000	1,000
8	0,030	0,000	0,000	0,970
9	0,060	0,200	0,020	0,720
10	0,000	0,200	0,000	0,800
11	0,060	0,100	0,000	0,840
12	0,000	0,100	0,010	0,890
13	0,000	0,200	0,020	0,780
14	0,000	0,100	0,000	0,900
15	0,060	0,200	0,000	0,740
16	0,030	0,200	0,010	0,760
Zentralpunkt	0,030	0,100	0,010	0,860

Tabelle 4.3 zeigt die maximalen Schaumhöhen, die von den unterschiedlichen Zubereitungen bei der Durchführung erzielt worden sind. Bei den ersten sechs Zubereitungen handelt es sich um die Experimente ohne PVA. Die niedrigen Werte für die Schaumhöhe deuten an, dass keine Schaumbildung stattgefunden hat. Experiment Nr.7 stellt gereinigtes Wasser dar, welches als reines System ohne grenzflächenaktive Substanzen keine Schaumbildung aufweisen darf. Die Experimente Nr.14 und 10 sind die beiden im Design enthaltenen Mischungslücken. Wasser und Paraffin trennen sich nach der Behandlung mittels Rotor-Stator-Homogenisator sogleich wieder in zwei Phasen auf. Wie erwartet tritt keine Schaumbildung ein. Darüber hinaus kommt es sehr schnell zur Benetzung der PP-Hohlfasermembran mit einem Erliegen des Aufschäumvorganges,

Tabelle 4.3: Übersicht über die erzielten max. Schaumhöhen im DoE zur Aufschäumbarkeit von Emulsionen, statistischer Versuchsplan sortiert nach steigendem PVA- und Paraffinanteil; der Wasseranteil ist nicht aufgeführt, Z steht für den Zentralpunkt

Experiment	PVA 8-88	Paraffin	Phospholipide	max. Schaumhöhe [mm]
7	-	-	-	0,0
14	-	0,100	-	0,0
12	-	0,100	0,010	3,5 ± 0,6
10	-	0,200	-	0,0
6	-	0,200	0,010	5,4 ± 1,3
13	-	0,200	0,020	3,3 ± 1,4
8	0,030	-	-	87,5 ± 3,1
1	0,030	0,107	-	88,6 ± 0,8
Z	0,030	0,100	0,010	90,2 ± 0,7
16	0,030	0,200	0,010	82,1 ± 0,3
5	0,030	0,200	0,020	61,6 ± 0,7
3	0,060	-	-	74,5 ± 6,9
11	0,060	0,100	-	78,2 ± 3,7
2	0,060	0,100	0,010	77,9 ± 2,8
15	0,060	0,200	-	71,1 ± 5,5
4	0,060	0,200	0,010	44,2 ± 4,0
9	0,060	0,200	0,020	16,4 ± 2,7

indem ein weiterer Blasendurchtritt unterbunden wird. Der Grund hierfür ist die Inkompatibilität der Ölphase mit der Membran aufgrund einer niedrigen Oberflächenspannung des dünnflüssigen Paraffins sowie der chemischen Unbeständigkeit der Membran gegenüber Kohlenwasserstoffen und Mineralölen. Bei Kontakt quillt die poröse Membran aufgrund ihrer großen Oberfläche und folglich auch Kontaktfläche, sodass keine Durchlässigkeit der Poren für Luft mehr gegeben ist (Membrana GmbH, 2002). Hinzukommt, dass wie bei dem Ethanol-Experiment vom DFA100 kein ausreichender Luftdruck aufgewendet werden kann, um die benetzende Flüssigkeit aus den Membranporen zu verdrängen. Bei den Experimenten Nr. 12, 6 sowie 13 handelt sich um Phospholipid-stabilisierte Emulsionen ohne PVA. Für diese Mischungen hat der DFA100 zwar die Bildung einer Schaumsäule gemessen, die erzielten Werte sind jedoch sehr niedrig. Makroskopisch erkennt man, dass sich die weiß erscheinenden Emulsionen beim Aufschäumvorgang aufgebläht

oder sofort zerplatzende, instabile Blasen gebildet haben, welche bei der Höhendetektion erfasst werden. Teilweise bleiben Spritzer oder Schlieren an der inneren Wand der Glassäule zurück, sodass auch später im Verlauf der Messung fälschlicherweise ein höherer Wert vorgetäuscht wird. Phospholipon 90 H allein eignet sich demnach in den vorliegenden Systemen nicht als schaubildendes Agens.

Alle Formulierungen, in denen PVA 8-88 enthalten ist, sind in der Lage, Luft einzuschließen, sodass eine Volumenexpansion und folglich ein Höhenzuwachs durch Schaumbildung resultiert. Es handelt sich hier um die Experimente der Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 15 und 16 sowie um den Zentralpunkt, für welche sich die Diskussion anschließt. Die mit den Emulsionssystemen erzielten maximalen Schaumhöhen sind mit denen der untersuchten reinen PVA-Lösungen vergleichbar. Tendenziell scheinen die Emulsionen mit 10 % Innenphase höhere Werte zu ermöglichen als Emulsionen mit 20 % Innenphasenanteil. Besonders die Experimente mit der Kombination Paraffin + Phospholipide von 20 + 2 (Nr. 5 und 9) sowie Versuch Nr. 4 mit der Kombination von 20 + 1 führen zu schlechteren Ergebnissen (vgl. die Markierungen in Abbildung 4.9). Eine makroskopisch als akzeptabel angesehene Schaumbildung wird jedoch nur bei den Experimenten Nr. 1, 8 sowie dem Zentralpunkt (Z) erzielt. Alle anderen Systeme vermögen die Luft weniger gut zu inkorporieren, was in gröberen Schaumstrukturen resultiert und eher luftreiche Emulsionen darstellt als feinporige Schäume. Hierauf weisen zudem sehr dicke, weiße Flüssigkeitslamellen hin. Dickere Lamellen werden generell bei den Phospholipid-haltigen Emulsionen bemerkt, was eine Auswirkung auf die Gaspermeabilität hat und durch unterschiedliche Strukturen in den Emulsionen erklärt werden kann. Hierdurch ergibt sich zudem eine veränderte Schaumstruktur mit einer ebenfalls veränderten Stabilität. Die max. Schaumhöhe wird in den geeigneten Formulierungen ungefähr nach 50 s, also sehr schnell nach dem Nachschäumen, erreicht. Das beste Ergebnis für die max. Schaumhöhe wird für den Zentralpunkt erhalten. Bei Experiment Nr. 3 handelt es sich um eine 6%ige Lösung von PVA 8-88. Für eine derartige Polymerlösung ist bei der Untersuchung der Aufschäumeigenschaften der Polyvinylalkohole in verschiedenen konzentrierten Lösungen ein höherer Wert für die max. Schaumhöhe bestimmt worden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis bei diesem Versuchsplan und der Untersuchung im Abschnitt 4.2.3 aufgrund von groben Strukturen an der Oberfläche der Schaumsäule erklärt werden, welche im hier vorliegenden Fall vom DFA100 nicht detektiert worden sind.

Dass eine Kausalität zwischen dem Anteil an PVA und der maximal erzielten Schaumhöhe vorliegt, zeigt sich ebenfalls in Abbildung 4.9. Bei einer Einsatzkonzentration von 0 % ist der detektierte Wert gleich Null oder zumindest sehr niedrig. Zudem ist ersichtlich, dass es ein Optimum für die PVA-Konzentration im untersuchten Bereich zu geben scheint, sodass für die

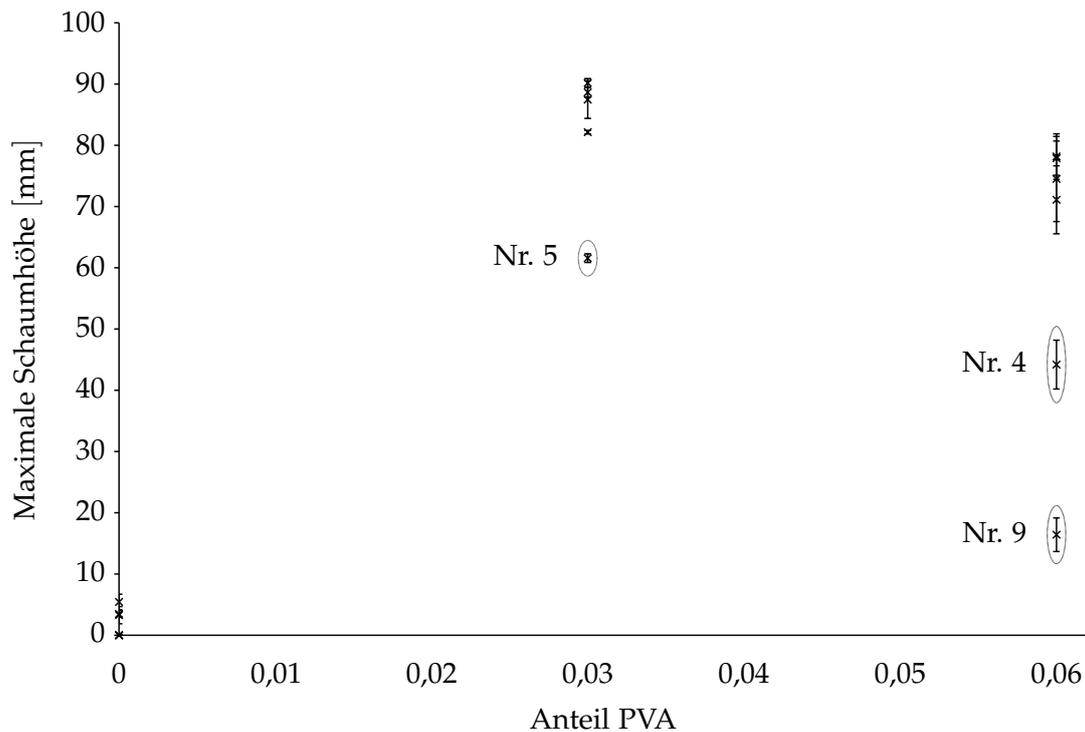


Abbildung 4.9: Einfluss von PVA 8-88 auf die Aufschäumbarkeit der Zubereitungen gemäß Versuchsplan, auf der x-Achse ist der PVA-Anteil in den Formulierungen aufgetragen; Experiment Nr. 4, Nr. 5 sowie Nr. 9 ist gekennzeichnet

Formulierungen mit 3 % PVA höhere Werte erzielt werden als für die Formulierungen mit 6 % PVA. Da der Versuchsplan auf einem Mischungsdesign beruht, ist diese Konzentration jedoch nicht ermittelbar. Mithilfe der Statistik-Software wäre es möglich, die Zusammensetzung der Zubereitung zu bestimmen, mit der diese optimierte maximale Schaumhöhe erzielt werden kann. Auch aufgrund vorhandener Mischungslücken, welche bei der Durchführung nicht ausgeschlossen worden sind, wäre dieser Ansatz jedoch nicht zielführend. Eine derartig kalkulierte Mischung liefert keinen allgemeingültigen Wert für die optimale Einsatzkonzentration an PVA 8-88. Anhand der Untersuchungen wird außerdem deutlich, dass weder die Phospholipide noch Paraffin einen direkten Einfluss auf die Schaumbildung nehmen (vgl. Abbildungen 7.1 und 7.2 im Anhang), wobei ein geringerer Innenphasenanteil vermutlich zu bevorzugen ist. Dies kann daran festgemacht werden, dass bei den Experimenten Nr. 4 (mit 6 % PVA, 20 % Paraffin und 1 % Phospholipiden) und Nr. 9 (mit 6 % PVA, 20 % Paraffin und 2 % Phospholipiden) eine geringere Schaumhöhe erzielt worden ist als bei den weiteren Formulierungen mit 6 % PVA 8-88. Auch bei der mittleren Einsatzkonzentration von 3 % PVA, die zu höheren Schaumsäulen führt als die hohe Konzentration, weicht Experiment Nr. 5 ab. Es handelt sich hierbei um die Emulsion mit 20 % Paraffin und 2 % Phospholipon 90 H. Die lamellaren Strukturen, die von dem Phosphatidylcholin gebildet werden, oder die makroskopisch erkennbaren höheren Viskositäten scheinen die Aufschäumbarkeit der

Emulsionen bei hohem Innenphasenanteil zu verringern. Wie von Wiedemann (2020) untersucht, zeigen wässrige Dispersionen von Phospholipon 90 H ein von der Herstellungstemperatur abhängiges Aufschäumverhalten. Nach einer Erwärmung auf 70 °C ist keine Schaumbildung feststellbar. Dies unterstützt die vorliegenden Ergebnisse, dass das zur Emulsionsstabilisierung eingesetzte Phosphatidylcholin keine Funktion bei der Schaumbildung einnimmt.

Anhand der Schaumhöhe am Ende der Messung kann man erkennen, dass die erzeugten Schaumsysteme nicht sonderlich stabil sind (Abbildung 4.10). Am Ende der Messung ist die Schaumhöhe aufgrund der Zerfallsprozesse immer auf einen niedrigeren Wert abgesunken. Nimmt der Messwert am Ende den Wert Null oder zumindest annähernd Null an, so wird der festgesetzte Startwert detektiert, welcher sich durch die eingefüllte Probenmenge bei trüben Emulsionen ergibt; es entsteht kein Schaum. Dies ist der Fall für die Experimente Nr. 6, 7, 10, 12, 13 und 14, also alle PVA-freien Systeme. Bei den Zubereitungen mit 3 % PVA schneiden die Emulsionen gegenüber der Lösung hinsichtlich der Stabilität der Schaumsäule besser ab. Dementsprechend scheint, in Übereinstimmung mit Bildir (2021), das Vorhandensein einer Innenphase einen verlangsamten Schaumzerfall hervorzurufen. Der Zentralpunkt liefert auch für die Stabilität das beste Ergebnis unter den makroskopisch akzeptablen Schäumen, sodass die Endhöhe noch 85,4 % der Höhe nach 50 s entspricht. Experiment Nr. 1 und der Zentralpunkt Z enthalten beide 3 % PVA 8-88. In Emulsion Nr. 1 sind außerdem 10,7 % Paraffin enthalten, beim Zentralpunkt sind es 10,0 % Paraffin sowie 1,0 % Phospholipon. Zwar zeigt der Zentralpunkt makroskopisch eine etwas gröbere Schaumstruktur als Experiment Nr. 1, jedoch ist die Stabilität bei Phospholipidzusatz erhöht. Eine Möglichkeit für die erhöhte Stabilität könnte das zusätzlich stabilisierte Emulsionssystem darstellen, welches die Gaspermeabilität der Lamellen reduziert und so die Ostwald-Reifung hinauszögert. Zusätzlich sind diese strukturellen Unterschiede möglicherweise für eine Verlangsamung der Drainage verantwortlich.

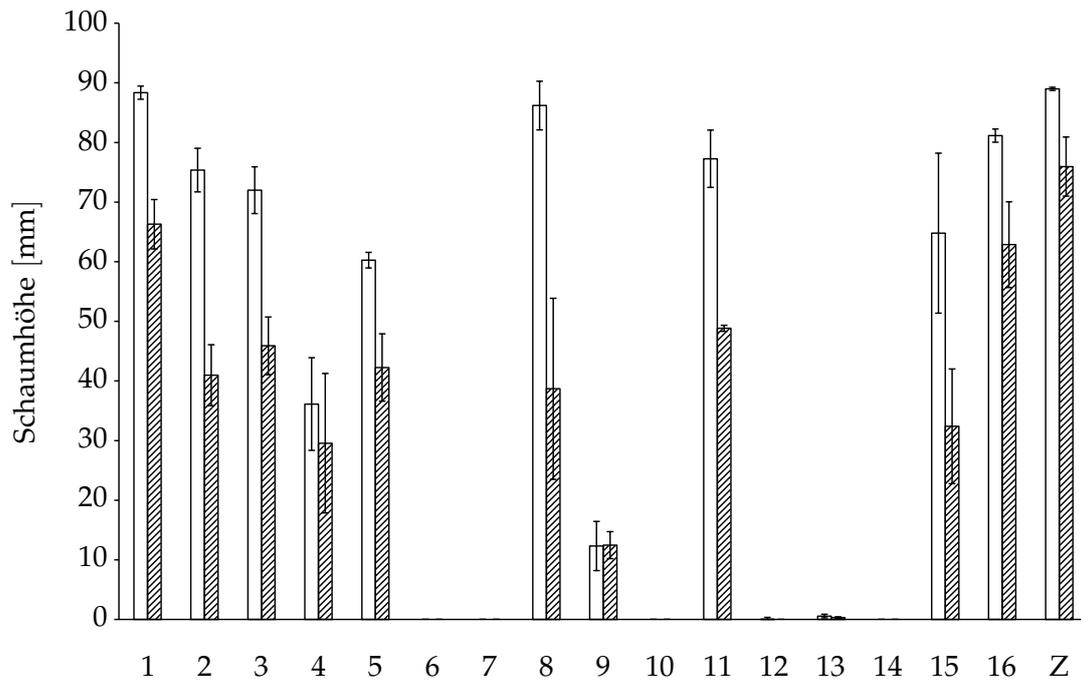
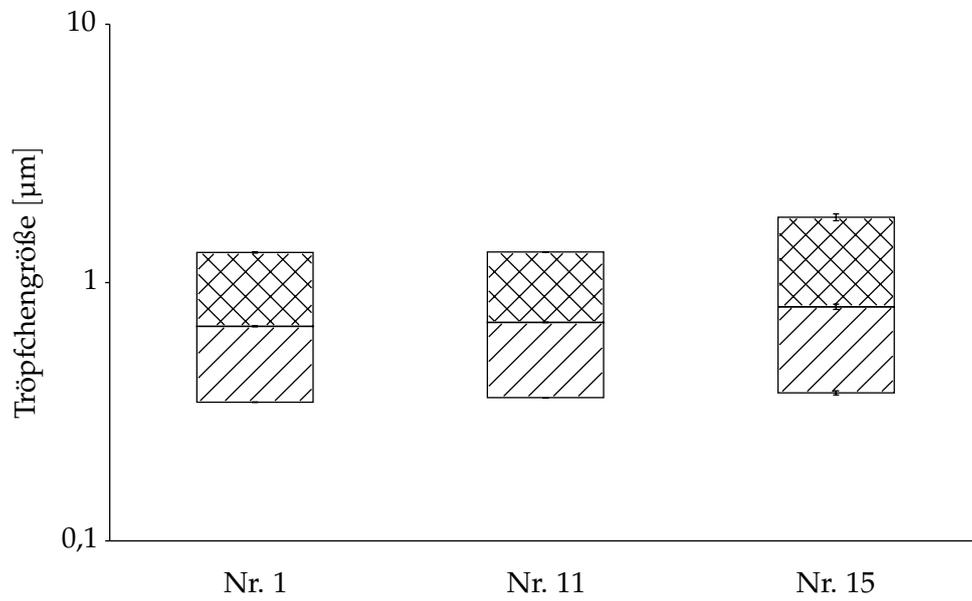


Abbildung 4.10: Jeweilige Schaumstabilität der Formulierungen im Emulsions-Versuchsplan, links die Schaumhöhe nach dem Aufschäumvorgang (ohne Füllung) und rechts am Messende (schraffiert), sortiert nach der Nummer des Experiments; Z steht für den Zentralpunkt

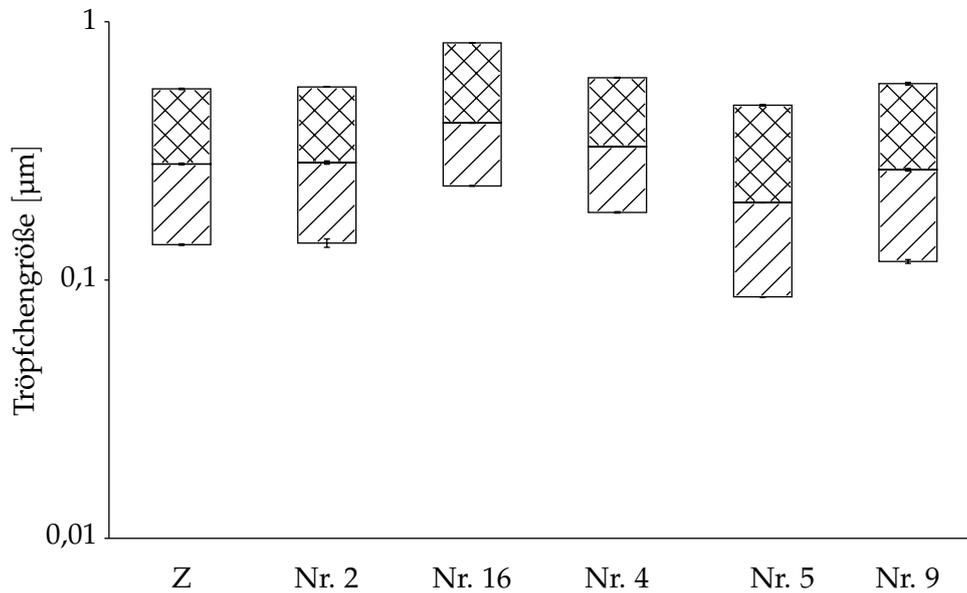
PVA 8-88 wird nach der Auswertung des Versuchsplanes als alleiniger Schaumbildner identifiziert, sodass alle PVA-haltigen Emulsionen bezüglich der Tröpfchengröße betrachtet werden. Wie aus Abbildung 4.11 zu ersehen, sind die Tröpfchen in den nur mit Rotor-Stator-Homogenisator dispergierten Emulsionen erwartungsgemäß gröber als in denjenigen, die durch Hochdruckhomogenisation hergestellt worden sind. Bei Experiment Nr. 15 mit 6 % PVA sowie 20 % Paraffin wird eine bimodale Verteilung detektiert (vgl. Abbildung 4.12), weswegen die Tröpfchengröße dieser Zubereitung einen höheren Wert aufweist als die anderen beiden mittels Rotor-Stator homogenisierten Systeme. Die Dauer der Rotor-Stator-Behandlung ist bei allen drei Emulsionen (Nr. 1, 11, 15) gleich gewählt worden. Vermutlich ist im Fall der Emulsion Nr. 15 die Homogenisierungszeit für den höheren Innenphasenanteil nicht ausreichend lang gewesen, um dieselbe Tröpfchengrößenreduktion und deren Homogenisierung zu erzielen. Dennoch ist die detektierte Tröpfchengröße aller Ultra-Turrax-Emulsionen sehr klein für diese Herstellungsmethode. Entsprechend wird aufgrund der geringen Unterschiede keine Auswirkung auf die Schaumbildung erwartet. Eventuell kann ein Einfluss auf die Schaumstruktur resultieren, welche jedoch in diesem Versuchsteil nicht vom DFA100 erfasst bzw. ausgewertet wird.

Die Phospholipid-stabilisierten Emulsionen werden im Anschluss an die Rotor-Stator-Dispergierung einer Hochdruckhomogenisation unterzogen. Hierbei ist der Energieeintrag höher und es ergibt sich eine geringere Tröpfchengröße mit einer engeren Partikelgrößenverteilung. Als mittlere Tröpfchengröße von Intralipid-Emulsionen mit 10 % bzw. 20 % Sojabohnenöl und Lecithin findet man einen Wert von $0,3\ \mu\text{m}$ (Klang und Benita, 1998, S. 123). Auch die im Rahmen des Versuchsplanes hergestellten hochdruckhomogenisierten Emulsionen mit PVA liegen in diesem Bereich. Lediglich Experiment Nr. 16 weicht etwas nach oben ab. Betrachtet man dessen Partikelgrößenverteilung in Abbildung 4.13, so fällt ein starkes Abflachen der rechts schiefen Verteilung auf. Leichtere Formen desselben Effektes können auch bei anderen Emulsionen, welche mittels Hochdruckhomogenisator hergestellt worden sind, erkannt werden (hier nicht dargestellt). Der Grund hierfür wird im Homogenisierungsschritt gesehen. Während der Hochdruckhomogenisation kann eine gewisse Schaumbildung nicht vollständig verhindert werden, sodass gelegentlich Druckschwankungen auftreten, welche wiederum Einfluss auf die Güte der Homogenisierung haben. Die Abweichung des D90-Wertes ist aufgrund des Abflachens der Verteilungskurve etwas stärker ausgeprägt als die des D50-Wertes. Mit D90-Werten von $<1,0\ \mu\text{m}$ handelt es sich bei den Emulsionen mit Hochdruckhomogenisationsschritt um Submikronemulsionen, sodass die physikalische Stabilität bzgl. der Aufrahmvorgänge erhöht ist, jedoch durch den hohen Dispersitätsgrad das Koaleszenzrisiko steigt. Alle Emulsionssysteme mit PVA weisen jedoch über 4 w stabile Tröpfchengrößen auf, auch die Emulsion mit der Experiment-Nr. 16. Teilweise bei der makroskopischen Untersuchung am Morgen des Versuchstages bemerkte Instabilitäten sind vermutlich durch Flockung und Aufrahmung begründet und entsprechend reversibel. Man kann von einer ausreichenden kinetischen Stabilität ausgehen, da keine Koaleszenz beobachtet wird. Indem die Zubereitungen vor allen Messungen umgeschwenkt werden, wird ein homogener Probenzug gewährleistet.

Es kann festgehalten werden, dass der Einsatz von PVA 8-88 die Bildung und Stabilisierung von Schäumen auch in Emulsionssystemen ermöglicht. Die makroskopische Betrachtung sowie die Auswertung des Versuchsplanes zeigen, dass es ein Optimum für die PVA-Einsatzkonzentration gibt und dass ein niedrigerer Innenphasenanteil zu besseren Ergebnissen führt. Der Einsatz von Phospholipiden zur Emulsionsstabilisierung erweist sich als sinnvoll, wobei sich die Kombination 20 Teile Öl + 2 Teile Phospholipon 90 H aufgrund einer höheren Viskosität oder struktureller Emulsionseigenschaften für feinporige, voluminöse Schäume im Rahmen dieses DoE weniger gut eignet. Auch für Emulsionen ist die Einsatzkonzentration von 6,0 % PVA 8-88 zu hoch, sodass wie für die 6%ige Lösung nach dem Einleiten der Luft sehr grobe Systeme erhalten werden. Alle hergestellten Emulsionen weisen über vier Wochen stabile Werte für die Tröpfchengröße auf.



(a) Homogenisationsmethode: Rotor-Stator



(b) Homogenisationsmethode: Hochdruck

Abbildung 4.11: Erzielte Tröpfchengrößen der Emulsionen mit PVA im Emulsions-Versuchsplan; dargestellt sind die D10-D50-Werte (schraffiert) sowie die D50-D90-Werte (Kreuzschraffur)

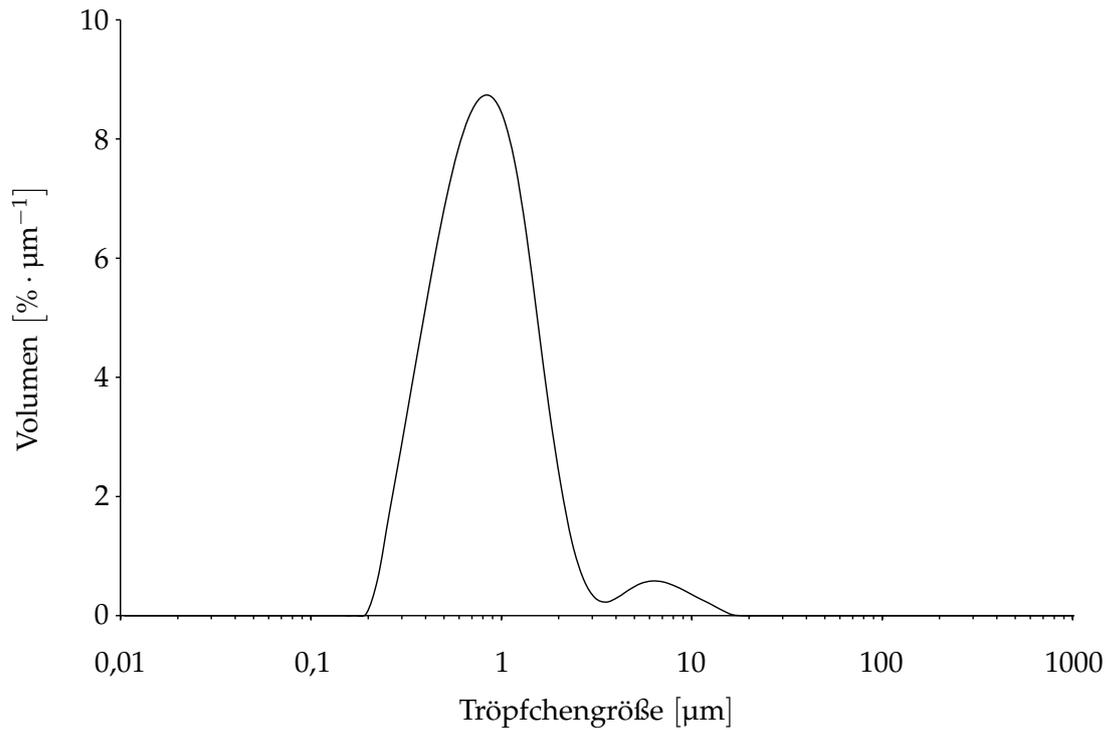


Abbildung 4.12: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße von Formulierung Nr. 15 im Emulsions-Versuchsplan, hergestellt mittels Rotor-Stator-Homogenisation; Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

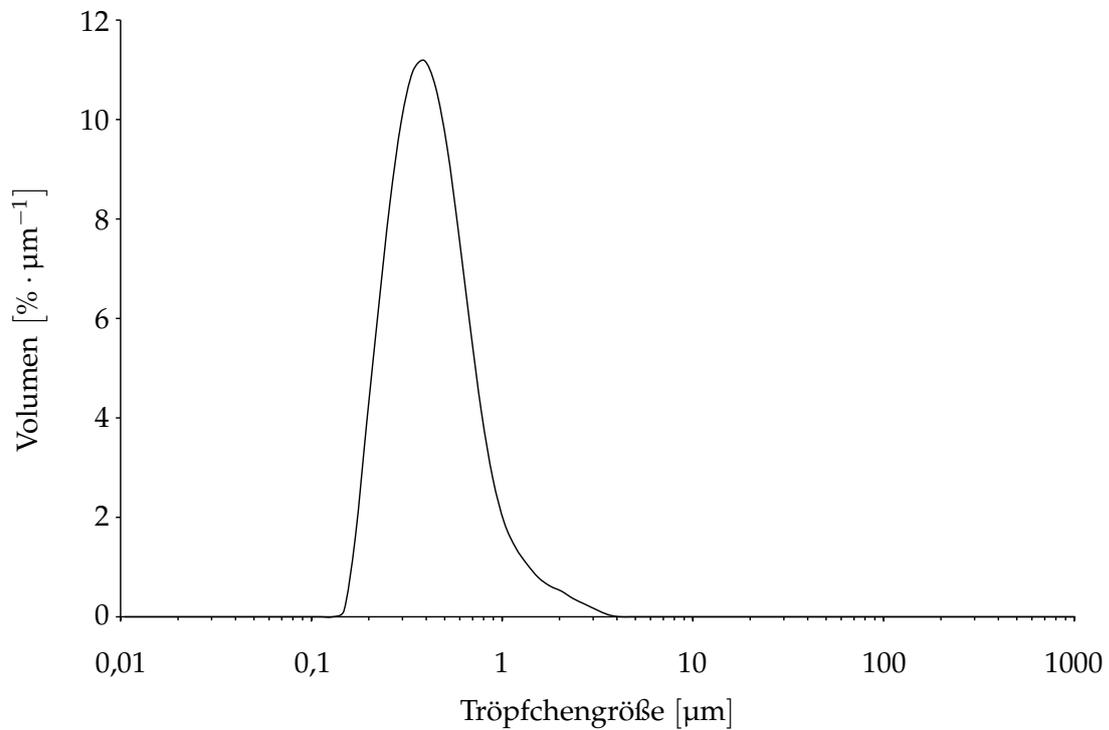


Abbildung 4.13: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße von Formulierung Nr. 16 im Emulsions-Versuchsplan, hergestellt mittels Rotor-Stator-Homogenisation; Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

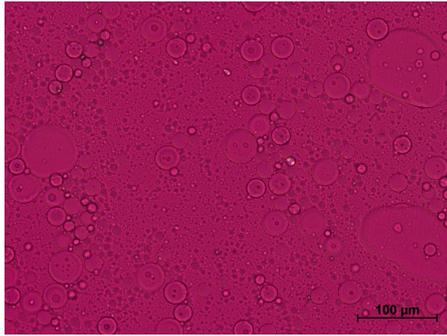
4.4 Absteckung des Design Space

Das Design of Experiments hat eindeutige Hinweise darauf gegeben, dass ein Zusammenhang zwischen den Eigenschaften der Emulsion und der resultierenden Schaumbildung sowie -stabilität besteht. Die Emulsionssysteme mit PVA und Phospholipiden haben sich als geeignet für die neue Aufschäummethode erwiesen. Nun soll der Design Space für die mithilfe der Membran-Methode aufschäumbaren Emulsionen abgesteckt werden. Variationsmöglichkeiten bei den bisher untersuchten Emulsionssystemen wären später bei einer Formulierungsentwicklung hilfreich. Für die folgenden Untersuchungen wird eine mittlere Einsatzkonzentration von 3,0 % PVA als Schaumbildner gewählt, da hierfür im Versuchsdesign zur Aufschäumbarkeit von Emulsionen bessere Ergebnisse als für die hohen Konzentrationen erzielt worden sind und auch die beobachtete Klebrigkeit weniger stark ausgeprägt ist. In den Experimenten wird zudem ein Innenphasenanteil von 10 sowie von 20 % eingesetzt; hierunter ist jeweils der Anteil in der Endformulierung nach Zugabe von 3,0 % PVA zu verstehen, wobei das Verhältnis von Lipid zu Phospholipon konstant 10 + 1 beträgt.

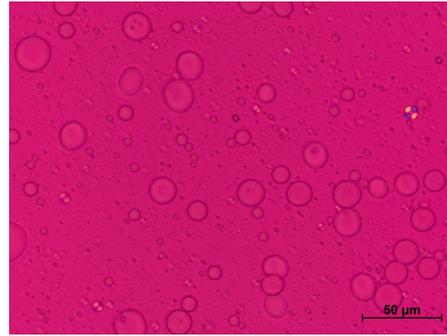
4.4.1 Untersuchung der Emulsionssysteme

Zuerst wird das Emulsionssystem nach den unterschiedlichen Herstellungsschritten, also sowohl nach der Dispergierung mittels Rotor-Stator-Homogenisator, nach der Hochdruckhomogenisation als auch nach dem Mischungsschritt im Speedmixer, betrachtet. Hierfür werden Vormischungen mit dünnflüssigem Paraffin und mit mittelkettigen Triglyceriden durch Rotor-Stator-Dispergierung hergestellt. Diese Vormischungen enthalten gereinigtes Wasser, die entsprechende Ölphase zu 20 bzw. 40 % und Phospholipon 90 H zu 2 bzw. 4 %. Bereits vor der Zugabe der Ölphase kann bei dem Rührprozess des Phosphatidylcholins im erhitzten gereinigten Wasser beobachtet werden, dass die Hydratisierung der Moleküle bei erhöhter Temperatur begünstigt ist, da sie sich oberhalb der Phasenübergangstemperatur im flüssigkristallinen Zustand befinden (van Hoogevest, 2017). Aus den eher verklumpten weißen Phospholipidpartikeln in klarem Wasser werden in der Hitze fein verteilte Partikel, welche die Flüssigkeit weißlich eintrüben. Während des Dispergiervorganges mithilfe des Rotor-Stator-Homogenisators ist eine leichte Schaumbildung feststellbar. Direkt im Anschluss werden die Vormischungen unter dem Polarisationsmikroskop betrachtet. Die heterogene Tröpfchengröße ist sowohl in den Aufnahmen in Abbildung 4.14 als auch wegen der sehr großen Öltröpfchen mit dem bloßen Auge erkennbar. Aufgrund des Polarisationsfilters kann die lamellare Anordnung der Phospholipide anhand der Malteserkreuze sowie der blau-gelb schattierten Öltröpfchenränder bestätigt werden. Bei der doppelten Ölkonzentration sind entsprechend mehr Tröpfchen zu sehen, welche insgesamt größer ausfallen als bei dem niedrigeren Innenphasen-

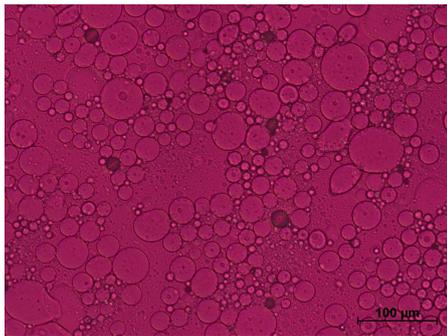
anteil. Es ist bereits während der Lichtmikroskopie erkennbar, dass die Ölphase lediglich sehr grob verteilt ist und Aufrahmprozesse stattfinden. Nach der lichtmikroskopischen Betrachtung folgt die Untersuchung der Tröpfchengröße mittels Laserdiffraktion. Die Tröpfchengrößenverteilung der Emulsionen bestätigt die makroskopischen und lichtmikroskopischen Beobachtungen (siehe Abbildung 4.15).



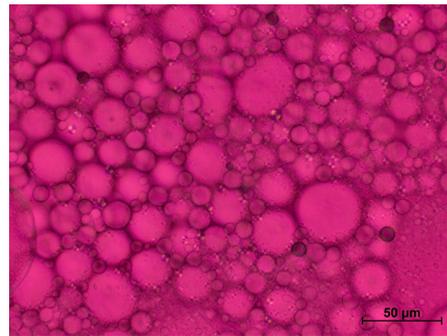
(a) MCT 20 %, 200 x



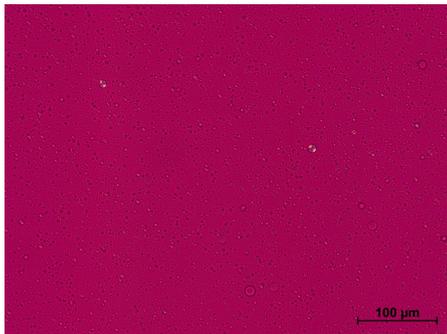
(b) MCT 20 %, 400 x



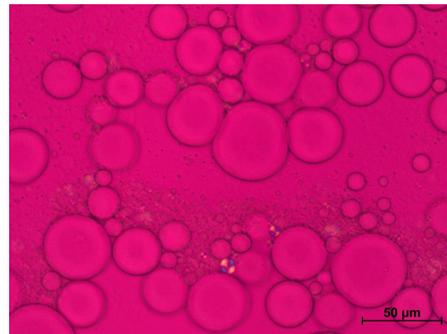
(c) MCT 40 %, 200 x



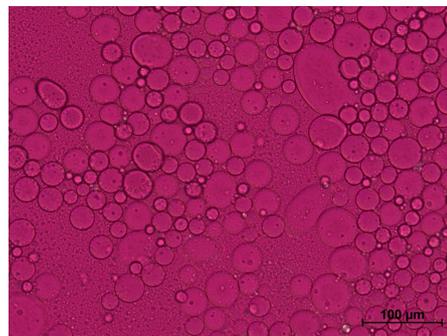
(d) MCT 40 %, 400 x



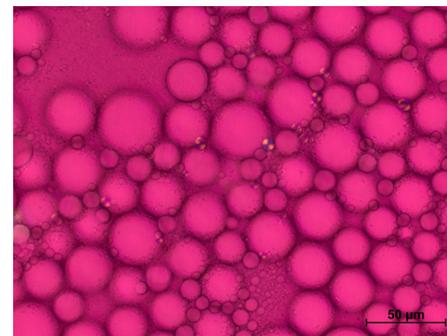
(e) Düninflüssiges Paraffin 20 %, 200 x



(f) Düninflüssiges Paraffin 20 %, 400 x

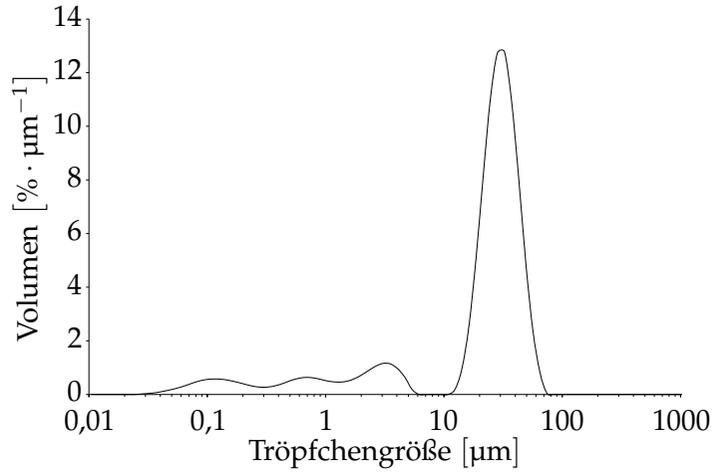


(g) Düninflüssiges Paraffin 40 %, 200 x

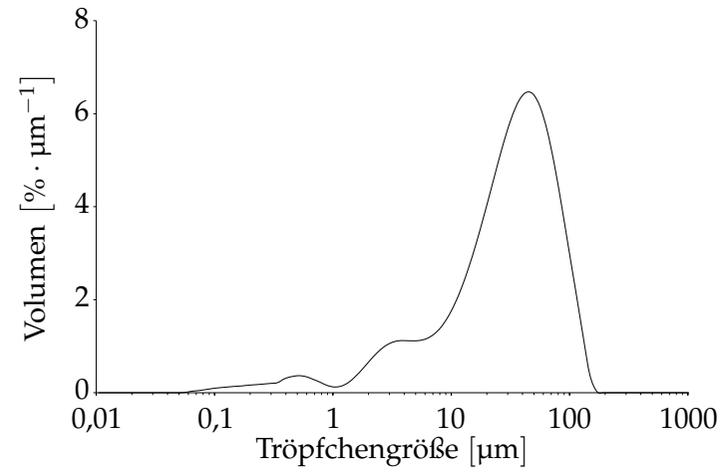


(h) Düninflüssiges Paraffin 40 %, 400 x

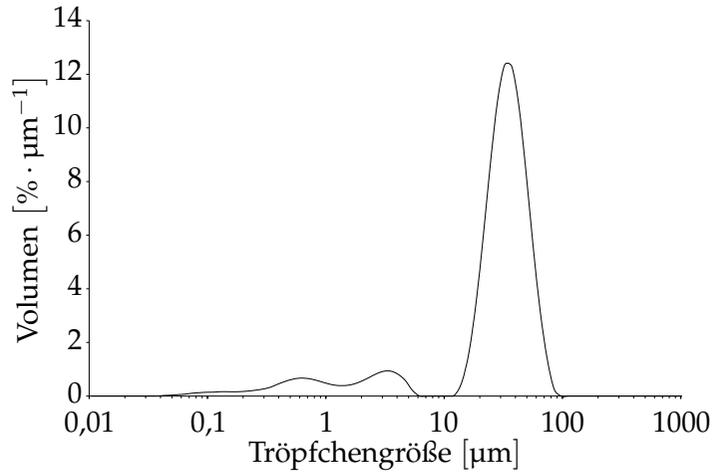
Abbildung 4.14: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen direkt nach dem Dispergiervorgang in jeweils zwei Vergrößerungen; der Phospholipidanteil beträgt bei 20 % Ölphase 2 % bzw. bei 40 % Ölphase 4 %



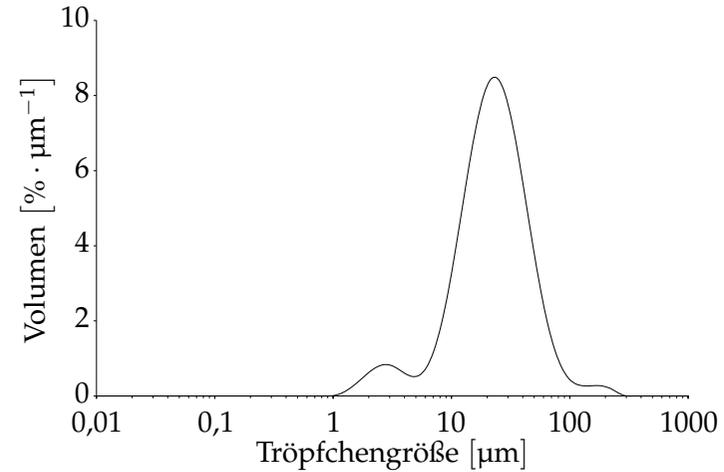
(a) Düninflüssiges Paraffin 20 %



(b) MCT 20 %



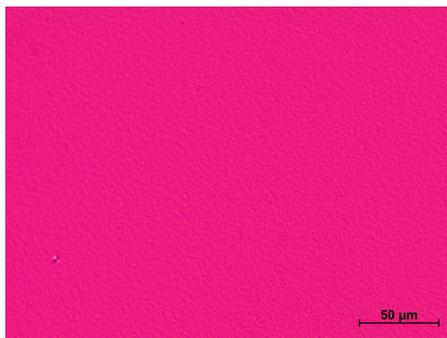
(c) Düninflüssiges Paraffin 40 %



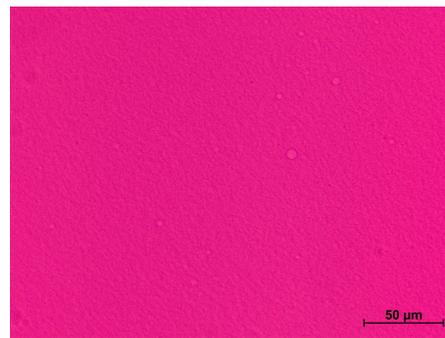
(d) MCT 40 %

Abbildung 4.15: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße direkt nach dem Dispergiervorgang; der Phospholipidanteil beträgt bei 20 % Ölphase 2 % bzw. bei 40 % Ölphase 4 %, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

Im Diagramm für die Volumendichteverteilung ist der hohe Anteil an sehr großen Öltröpfchen deutlich erkennbar. Bei den Vormischungen mit MCT sind die Werte höher als bei den Vormischungen mit Paraffin. Es deckt sich mit der lichtmikroskopischen Beobachtung, dass bei dem höheren Innenphasenanteil größere Tröpfchengrößen festgestellt werden können. Da die Dispergierzeit für beide Konzentrationen gleich lang ist, führt sie bei dem doppelten Ölanteil zu einem schlechteren Ergebnis. Für die endgültige Tröpfchengröße der Emulsion ist dies jedoch unproblematisch, da der Energieeintrag während des finalen Homogenisierschrittes entscheidend sein sollte. Der Aspekt, dass bei der Tröpfchengrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie eine starke Verdünnung der Probe erfolgt, was bei den instabilen Vormischungen nach der Rotor-Stator-Dispergierung das Ergebnis beeinträchtigen kann, sollte bedacht werden. Für einen Vergleich mit den homogenisierten Emulsionen ist dies jedoch weniger relevant. Aufgrund der Messungen und die sich hierdurch ergebende zeitliche Verzögerung ist die Vormischung abgekühlt und der Aufrahmprozess in gewissem Grad fortgeschritten, bis die Weiterverarbeitung im Hochdruckhomogenisator stattfinden kann. Bei den Herstellungsschritten für die anderen Versuchsteile wird die Herstellung direkt nach dem Dispergieren fortgesetzt und eventuelle Instabilitätsprozesse durch Verzögerungen vermieden. Der Hochdruckhomogenisator ist vorgeheizt und die Emulsion wird durch den Prozess wieder erwärmt. Nach dem Durchlauf der 15 Zyklen wird die Emulsion gerührt, sodass sich durch den Temperaturunterschied zur Raumtemperatur keine Haut an der Emulsionsoberfläche bildet. Eine derartige Hautbildung ist in Vorversuchen gelegentlich aufgetreten und kommt vermutlich dadurch zustande, dass in der Wärme teilweise gelöste Phospholipide an der abkühlenden Oberfläche suspendiert vorliegen und eine durchgängige Oberflächenschicht verbleibt. Da der Emulgator dann an der Oberfläche angereichert vorliegt, kann die verbleibende Menge in der Emulsion eventuell zu gering sein, um die sehr feinverteilten Öltröpfchen zu stabilisieren. Daher wird der Rührvorgang fortgesetzt, bis die hochdruckhomogenisierte Emulsion mit der PVA-Lösung eingewogen worden ist und sich der Mischungsvorgang im Speedmixer anschließt. Nach der Hochdruckhomogenisation ist die Tröpfchengröße zu gering für eine Detektion im Lichtmikroskop. Lediglich einige wenige größere Tröpfchen sind aufgrund der durch Schaumbläschen resultierenden, leichten Druckschwankungen im Hochdruckhomogenisationsprozess übrig und in Abbildung 4.16 erkennbar. Dies trifft insbesondere auf die Emulsion mit dünnflüssigem Paraffin zu. Werden bei der Laserdiffraktometrie einige deutlich größere Tröpfchen detektiert, so unterscheidet sich das Resultat einer Anzahlverteilung je nach Probenumfang üblicherweise deutlich von der relevanteren volumenbasierten Verteilung (Jellinek, 1950). Bei den untersuchten Emulsionen kann trotz einzelner erkennbarer Öltröpfchen unter dem Mikroskop keine Verschiebung der Volumendichteverteilung nach rechts erkannt werden. Durch die Hoch-



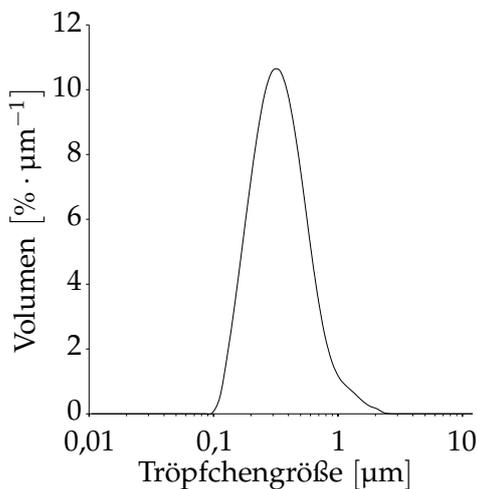
(a) MCT 40 %, 400 x



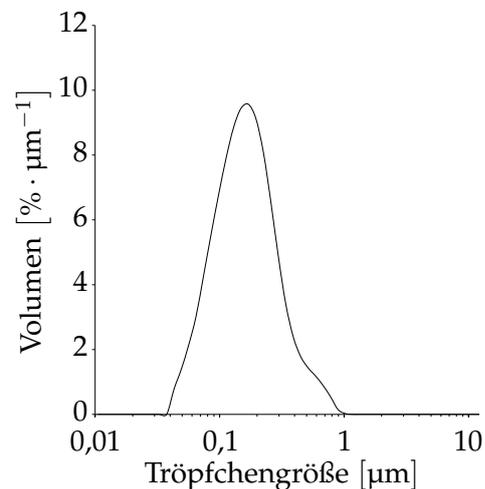
(b) Düninflüssiges Paraffin 40 %, 400 x

Abbildung 4.16: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen direkt nach der Hochdruckhomogenisation; der Phospholipidanteil beträgt jeweils 4 %

druckhomogenisation wird eine enge Tröpfchengrößenverteilung erhalten. Beispielhaft sind die Tröpfchengrößenverteilungen nach dem Homogenisierungsschritt der beiden Emulsionssysteme mit düninflüssigem Paraffin in Abbildung 4.17 dargestellt. Ein Abflachen oder eine Art „Fuß“ zu den größeren Werten hin ist erkennbar. Eine mögliche Erklärung sind die noch nicht final stabilisierten Emulsionssysteme zum Messzeitpunkt sowie die geringfügige Problematik der Druckschwankungen. Die Laserdiffraktometrie ist für Partikelgrößen $< 1 \mu\text{m}$ nicht die Methode der Wahl. Sie wird dennoch eingesetzt, da gelegentlich einzelne größere Öltröpfchen detektiert werden und ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Systemen im Vordergrund steht.



(a) Düninflüssiges Paraffin 20 %



(b) Düninflüssiges Paraffin 40 %

Abbildung 4.17: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit Paraffin direkt nach dem Homogenisierungsschritt; der Phospholipidanteil beträgt bei 20 % Ölphase 2 % bzw. bei 40 % Ölphase 4 %, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

In Tabelle 4.4 sind die resultierenden Tröpfchengrößen aufgeführt. Hierbei dient Messung direkt nach der Herstellung zum Zeitpunkt t_0 lediglich dem Vergleich zwischen der Vormischung, welche aus der Rotor-Stator-Dispergierung resultiert, und der hochdruckhomogenisierten Emulsion ohne PVA. Zu diesem Zeitpunkt ist das Emulsionssystem noch nicht vollständig ausgebildet bzw. es kann noch einer gewissen Veränderung unterliegen. Die Werte nach einem Tag sind daher für die hochdruckhomogenisierten Emulsionen verlässlicher. Über den Zeitraum von vier Wochen können für die hochdruckhomogenisierten Emulsionen mit PVA keine Veränderungen festgestellt werden und somit kann eine ausreichende physikalische Stabilität belegt werden. Bei der hochdruckhomogenisierten Emulsion mit 20,0% dünnflüssigem Paraffin als Ölphase liegen die Werte etwas höher als für die anderen drei Emulsionen. Generell liegen die Messwerte für die Zubereitungen nach dem Homogenisierungsschritt in einem ähnlichen Bereich, wobei die Werte mit PVA tendenziell etwas niedriger sind. Auch hier können Druckschwankungen die Ursache sein. Sowohl die Phospholipide als auch die eingesetzten Ölphasen sind gesättigt, sodass eine Betrachtung der Tröpfchengröße nach vier Wochen erfolgt, ohne Oxidationsvorgänge beachten zu müssen. Über die Lagerungsdauer wird ebenfalls keine Veränderung des typischen Geruches der phospholipidhaltigen Emulsionen bemerkt, welcher von van Hoogevest (2017) und an anderer Stelle (van Hoogevest und Fahr, 2019, S. 101) als nussiger Geschmack bzw. Geruch der Phospholipide beschrieben wird.

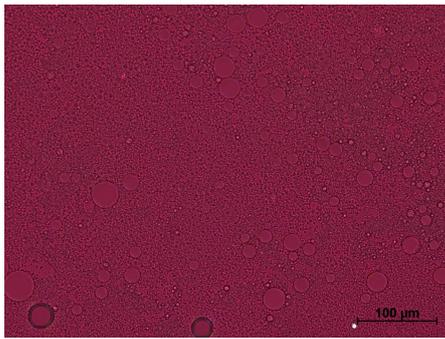
Tabelle 4.4: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] zur Charakterisierung der Emulsionssysteme; angegeben ist lediglich die Ölphase mit Konzentration, unter Bedingung steht RS für die Vormischung nach Rotor-Stator-Dispergierung und der jeweilige PVA-Typ ist in 3%iger Konzentration im Speedmixer nach der HDH hinzugefügt worden

Ölphase	Bedingung	t_0		1 d		1 w		4 w	
		D50	D90	D50	D90	D50	D90	D50	D90
MCT 20 %	RS	$32,39 \pm 2,74$	$81,94 \pm 6,84$	$33,16 \pm 3,48$	$93,41 \pm 7,92$	$35,06 \pm 1,42$	$97,88 \pm 4,22$		
MCT 20 %	HDH	$0,20 \pm 0,00$	$0,46 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,00$	$0,43 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,00$	$0,46 \pm 0,01$
MCT 10 %	4-88			$0,16 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,00$	$0,49 \pm 0,02$
MCT 10 %	8-88			$0,16 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,00$	$0,17 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,19 \pm 0,00$	$0,47 \pm 0,02$
MCT 40 %	RS	$22,25 \pm 0,79$	$50,44 \pm 2,89$	$23,44 \pm 0,15$	$60,59 \pm 0,85$	$25,75 \pm 0,45$	$67,12 \pm 1,57$		
MCT 40 %	HDH	$0,18 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,01$
MCT 20 %	4-88			$0,17 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,02$
MCT 20 %	8-88			$0,17 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,00$
Paraffin 20 %	RS	$27,17 \pm 0,95$	$44,10 \pm 1,91$	$29,47 \pm 0,81$	$53,01 \pm 2,23$	$31,61 \pm 0,71$	$57,11 \pm 2,31$		
Paraffin 20 %	HDH	$0,33 \pm 0,00$	$0,66 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,00$	$0,78 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,00$	$0,85 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,03$
Paraffin 10 %	4-88			$0,25 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,00$	$0,26 \pm 0,00$	$0,53 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,00$	$0,52 \pm 0,01$
Paraffin 10 %	8-88			$0,25 \pm 0,00$	$0,53 \pm 0,00$	$0,26 \pm 0,00$	$0,53 \pm 0,00$	$0,26 \pm 0,00$	$0,53 \pm 0,00$
Paraffin 40 %	RS	$31,74 \pm 0,62$	$52,94 \pm 2,34$	$34,57 \pm 2,54$	$61,91 \pm 3,64$	$37,21 \pm 0,46$	$66,74 \pm 2,55$		
Paraffin 40 %	HDH	$0,16 \pm 0,00$	$0,34 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,00$	$0,20 \pm 0,00$	$0,52 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,02$
Paraffin 20 %	4-88			$0,16 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,16 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$
Paraffin 20 %	8-88			$0,16 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,00$

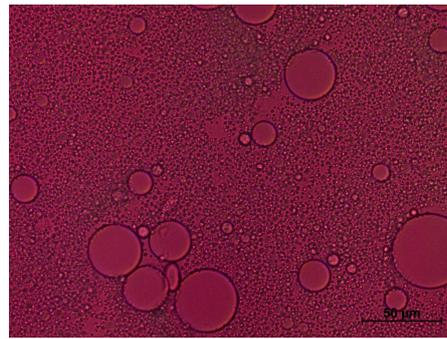
4.4.2 Evaluation der Autoklavierstabilität

Der Autoklavierprozess dient einerseits der Sterilisation, kann bei Emulsionen allerdings auch zur Überprüfung der Stabilität unter Stressbedingungen eingesetzt werden. Während des Autoklaviervorganges werden die flüssigen Systeme in Glasvials für 15 min bei 2 bar auf einer Temperatur von 121 °C gehalten. Unter diesen Bedingungen ist eine Hydrolyse der Phospholipide möglich. Es entstehen dabei neben Lysophospholipiden auch Fettsäuresalze, welche unter Umständen destabilisierend auf die vorliegenden Emulsionssysteme wirken. Dies geschieht durch grenzflächenaktive Eigenschaften, welche die Stabilisierung der Emulsionströpfchen sowie nachfolgend auch des Schaumes beeinträchtigen können. Zudem ist eine Benetzung der PP-Membran möglich, was den Aufschäumprozess zum Erliegen bringen würde. Des Weiteren ist eine Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich denkbar.

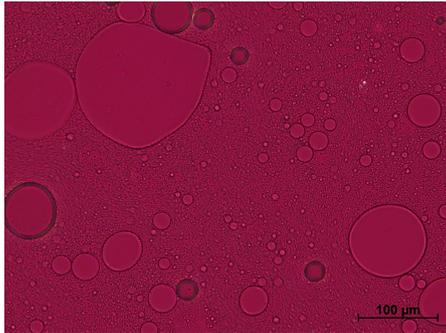
Es wird eine Emulsion mit dünnflüssigem Paraffin in der niedrigeren Konzentration von 20,0 % Innenphase ohne PVA und entsprechend 10,0 % Innenphase in der Emulsion mit 3,0 % PVA 8-88 hergestellt. Der Phospholipidanteil beträgt folglich 2,0 % bzw. in der PVA-haltigen Emulsion 1,0 %. Für den Vergleich werden die Emulsionen auf je zwei Injektionsvials aufgeteilt und verbördelt. Das erste Vial wird autoklaviert, das zweite bei Raumtemperatur gelagert. Überstehen diese Emulsionen den Autoklavierprozess nicht, ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis auf Emulsionen mit höherem Innenphasenanteil übertragbar ist. Am nächsten Tag folgt zuerst die makroskopische Begutachtung. Die bei Raumtemperatur gelagerten Emulsionen sehen unverändert aus. Dementgegen weisen die autoklavierten Emulsionen eine Phasentrennung auf, welche auch nach Schwenken und Schütteln bestehen bleibt und somit als irreversibel angesehen werden kann. Ein eher „wässriges“ Aussehen mit großen Öltröpfchen und entsprechender Konsistenz steht den homogen weißen, etwas viskoserem Emulsionen vor dem Autoklavieren gegenüber. Anstatt milchig-weiß ist besonders die PVA-haltige Emulsion trüb und flockig. Bei der PVA-freien sowie bei der PVA-haltigen Emulsion sind Flüssigkeitströpfchen an der Glasinnenwand erkennbar. Dies könnten Paraffintröpfchen sein, welche an die hydrophobe Oberfläche adsorbieren. Erklärt werden kann diese Beobachtung durch eine nicht ausreichend stabilisierende Wirkung der Phospholipide auf die Emulsion, ggf. auch durch einen Verlust aufgrund von Anhaftung an die Glaswand. Der Emulgatorverlust führt anschließend zum Brechen der Emulsion. Die polarisationsmikroskopische Betrachtung in Abbildung 4.18 zeigt sehr heterogene Tröpfchen, jedoch sind auch lamellare Strukturen erkennbar.



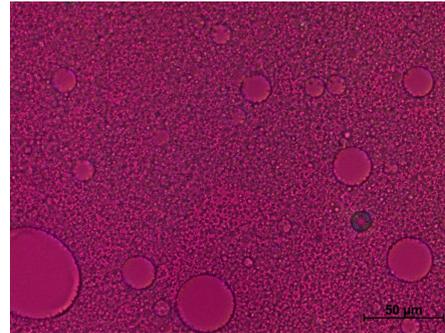
(a) Emulsion ohne PVA, 200 x



(b) Emulsion ohne PVA, 400 x



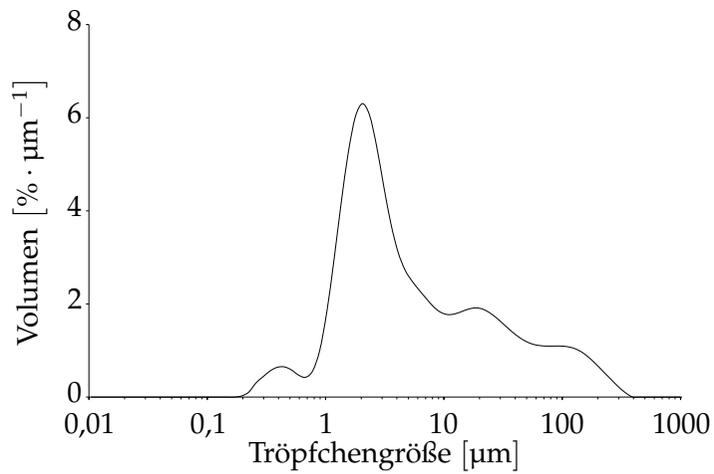
(c) Emulsion mit PVA, 200 x



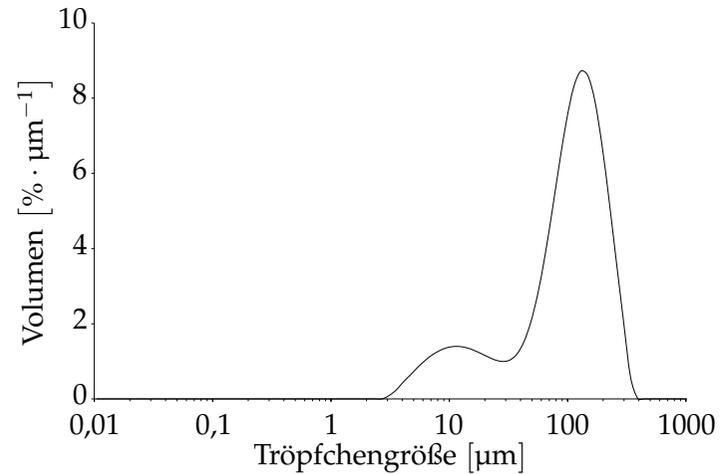
(d) Emulsion mit PVA, 400 x

Abbildung 4.18: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Emulsionen nach Durchlaufen des Autoklavierprozesses bei verschiedenen Vergrößerungen

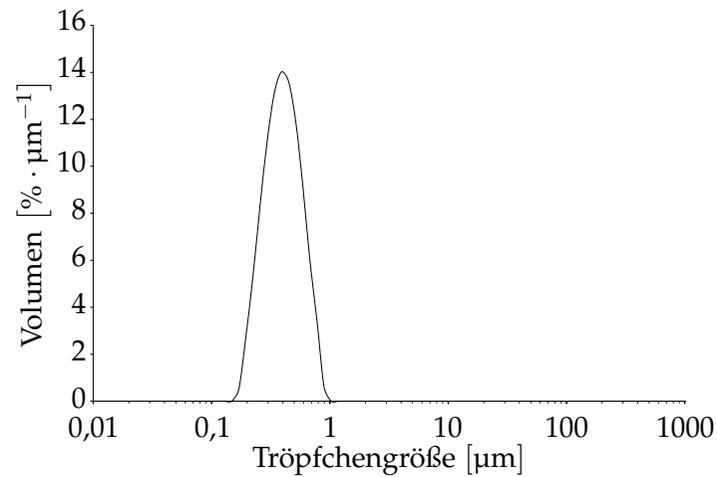
Am Tag nach der Herstellung wird zudem eine Partikelgrößenmessung mittels Laserdiffraktometrie durchgeführt. Abbildung 4.19 zeigt deutlich, dass die Emulsionen die Bedingungen im Autoklaven nicht überstehen. In der getesteten Zusammensetzung ist eine Sterilisation nicht möglich. Dies wird – wie bereits oben stehend erwähnt – entsprechend auch für einen höheren Innenphasenanteil erwartet. Einem derartigen Temperaturstress werden die Emulsionen bei der Lagerung typischerweise nicht ausgesetzt und ein Schluss auf eine mögliche Verwendbarkeitsdauer kann nicht gezogen werden. Dennoch ist überraschend, dass die Emulsion mit Polyvinylalkohol noch ausgeprägtere Zeichen einer Instabilität aufweist als die Emulsion, welche lediglich gereinigtes Wasser, dünnflüssiges Paraffin sowie Phospholipon 90 H enthält.



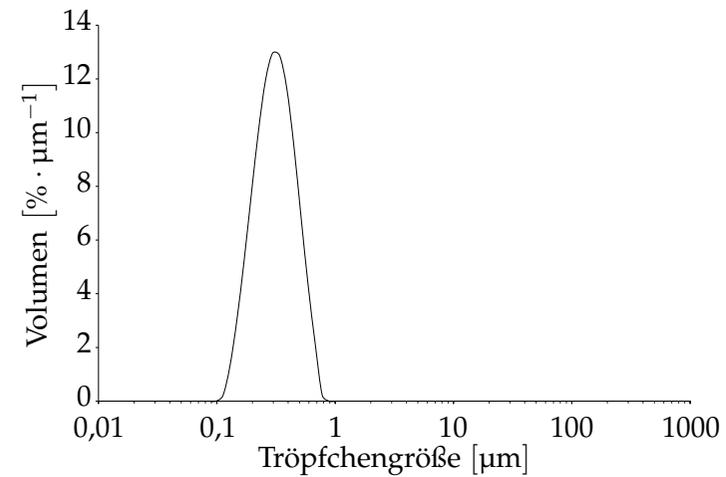
(a) Emulsion ohne PVA, autoklaviert



(b) Emulsion mit PVA, autoklaviert



(c) Emulsion ohne PVA, RT



(d) Emulsion mit PVA, RT

Abbildung 4.19: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit und ohne Durchlauf des Autoklavierprozesses; RT steht für Lagerung bei Raumtemperatur, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

4.4.3 Einsatz von Lysophospholipiden in den Emulsionen

Den Autoklavierprozess haben die Emulsionen sowohl mit als auch ohne PVA in der getesteten Zusammensetzung nicht überstanden. Es ist jedoch unklar, ob die Bildung von Lysophospholipiden oder lediglich der thermische Stress zu dieser Beobachtung beigetragen hat. Monoacylphospholipide stellen aufgrund ihrer höheren Grenzflächenaktivität bessere O/W-Emulgatoren dar als Diacylphospholipide. Dieser Aspekt kann bei der Realisierung aufschäumbarer Emulsionen von Vorteil sein. Daher werden hochdruckhomogenisierte Emulsionen mit 10 % Lysophospholipiden am gesamten Phospholipidanteil, der einem Zehntel der Ölphase entspricht, hergestellt. Auch in diesem Experiment wird die Innenphasenkonzentration auf 20,0 % festgesetzt, welche nach Zugabe der PVA-Lösung in 10,0 % resultiert. Untersucht werden sowohl Emulsionen mit MCT als auch mit dünnflüssigem Paraffin. Um die Temperaturbelastung etwas zu minimieren, wird das Lipoid S LPC 20-3 erst kurz vor dem Dispergierungsschritt mittels Rotor-Stator-Instrument hinzugefügt. Da eine erniedrigte Oberflächenspannung durch den Monoacylphospholipidanteil erwartet wird, erfolgt zunächst eine Bestimmung derselben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst. Für die PVA-freien Emulsionen kann kein Wert für die Oberflächenspannung ermittelt werden. Das Problem liegt vermutlich darin, dass die hydrierten Diacylphospholipide weder in der Wasser- noch in der Ölphase vollständig löslich sind. Diese suspendierten Partikel scheinen an den Grenzflächen zu einer Störung der Tropfenform und damit deren Detektion zu führen. Polyvinylalkohol kann auf die Systeme stabilisierend wirken und eine ungestörte Detektion ermöglichen. Hierbei setzt das Polymer mit der niedrigeren Kettenlänge erwartungsgemäß die Oberflächenspannung der Emulsion etwas stärker herab (vgl. Abschnitt 4.2.1). Unerwartet ist hingegen der deutlich höhere Wert für die Emulsionen mit dünnflüssigem Paraffin als Ölphase. Eventuell kann dies durch eine Interaktion der Polymerketten mit den Paraffintröpfchen bedingt sein, sodass weniger grenzflächenaktive Moleküle zur Diffusion an die Grenzfläche zwischen Emulsion und Luft zur Verfügung stehen. Später in der Arbeit weisen weitere Beobachtungen auf die Vermutung einer Interaktion hin, wobei auch die geringen Tröpfchengrößen der mittels Rotor-Stator-Homogenisator hergestellten PVA-stabilisierten Emulsionen aus Abschnitt 4.3 bereits auf etwas Derartiges hindeuten. Der Vergleich mit einer Emulsion, die ausschließlich Diacylphospholipide enthält, zeigt eine Oberflächenspannung im ähnlichen Wertebereich wie die Emulsion mit Lysophospholipidanteil. Dies lässt darauf schließen, dass der PVA-Anteil einen größeren Einfluss auf die Oberflächenspannung hat als der Austausch von 10 % des Phospholipon 90 H durch Lysophosphatidylcholin. Da sich die in diesem Versuchsteil gemessenen Werte der kritischen Benetzungsspannung nicht annähern, scheint der Einsatz von Lysophospholipiden in den aufschäumbaren Emulsionssystemen generell möglich zu sein.

Tabelle 4.5: Ermittelte Oberflächenspannungen der Emulsionen mit Lysophospholipidanteil bei 20 °C

Emulsion	Oberflächenspannung [mN · m⁻¹]
MCT als Ölphase	
ohne PVA	-
mit PVA 4-88	45,44 ± 0,34
mit PVA 8-88	46,02 ± 0,12
Paraffin als Ölphase	
ohne PVA	-
mit PVA 4-88	52,18 ± 0,05
mit PVA 8-88	52,59 ± 0,09
zum Vergleich	
Paraffin 10 % + Phospholipon 90 H 1 % + PVA 8-88 3 %	51,11 ± 0,39

Folglich wird ein Aufschäumtest am DFA100 durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die hergestellten Emulsionen zur Stabilisierung von Schaumblasen eignen. Hierbei wird klar, dass die Emulsion mit Lipoid S LPC 20-3 zwar von der Druckluft durchströmt wird, sich jedoch keine Schaumsäule ausbildet; die Hohlfasermembran wird bei der Prozedur nicht benetzt. Durch den Zusatz von PVA kann sich beim Aufschäumtest eine Schaumsäule ausbilden. Die Stabilisierung der Luftblasen wird auch in diesem Versuchsteil offensichtlich nur von PVA gewährleistet. Hieraus kann man schlussfolgern, dass der Einsatz von Lysophospholipiden in den Emulsionen keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Verwendung von Phospholipon 90 H für das Aufschäumverhalten mit sich bringt.

Zudem werden am Messtag eine Woche nach der Herstellung in allen drei Ansätzen der Emulsionen mit dünnflüssigem Paraffin sowie in der MCT-Emulsion ohne PVA Fäden und teilweise Klümpchen in den Ansätzen bemerkt. Dies deutet auf eine Inkompatibilität oder eine Instabilität hin. Dennoch ist das Aussehen typisch milchig-weiß und nicht trüb mit Phasentrennung wie nach dem Autoklavieren. Bei der Vermessung nach vier Wochen sind auch die MCT-Emulsionen mit PVA betroffen. In den Ergebnissen der Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie kann diese Beobachtung nicht erkannt werden. Über vier Wochen bleiben die Tröpfchengrößen konstant. Lediglich die PVA-freie Emulsion mit dünnflüssigem Paraffin zeigt am Messtag vier Wochen nach der Herstellung größere Tröpfchen, wie in Abbildung 4.20 ersichtlich.

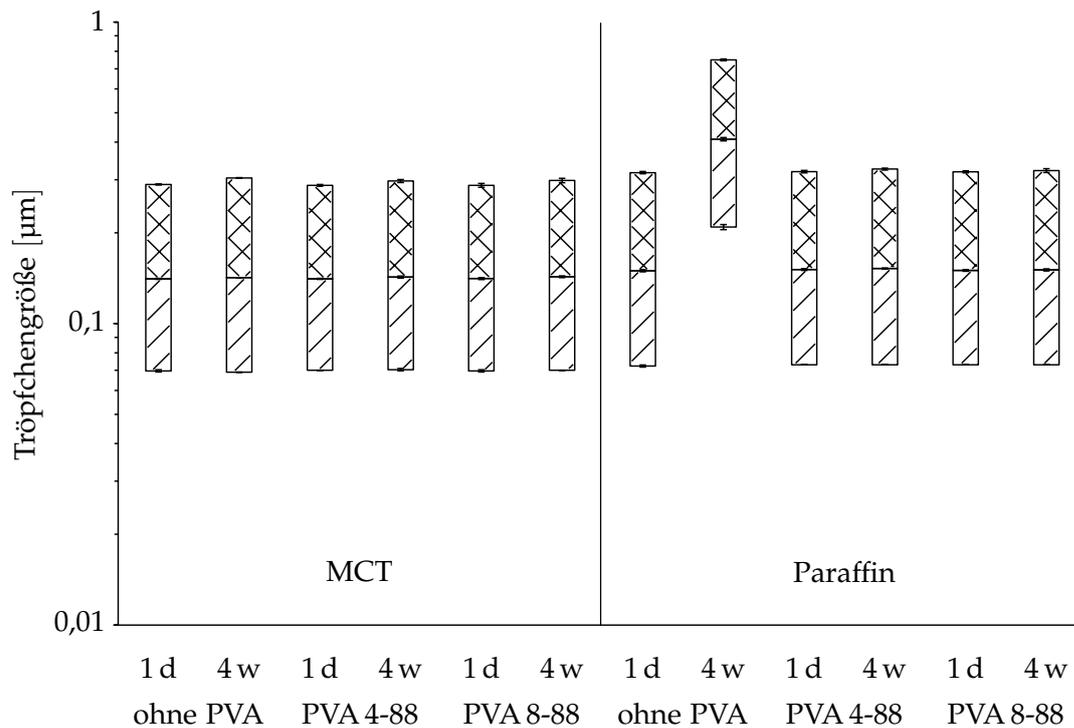
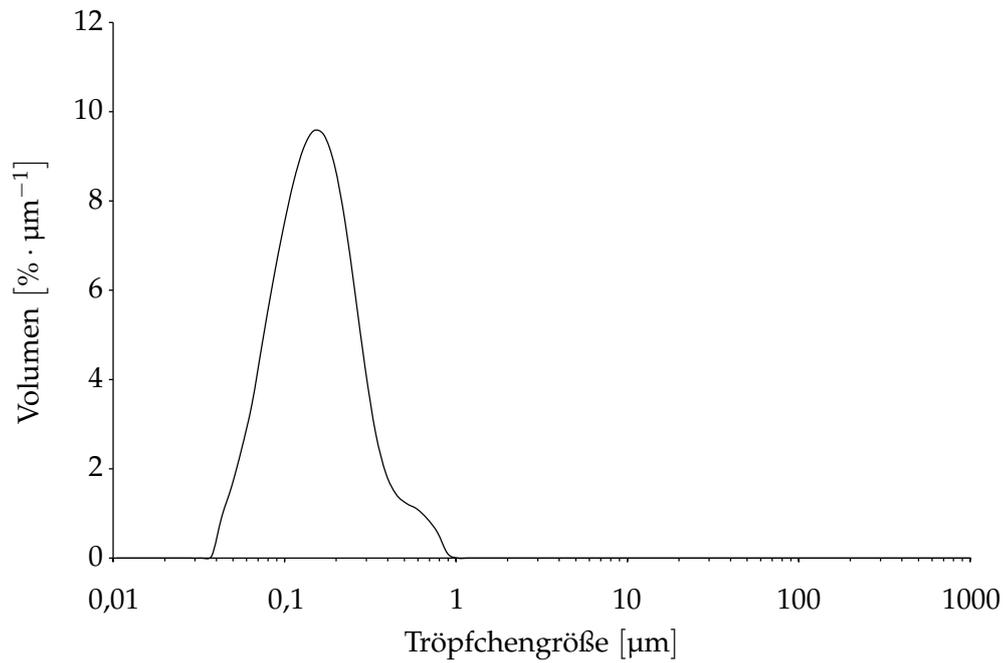
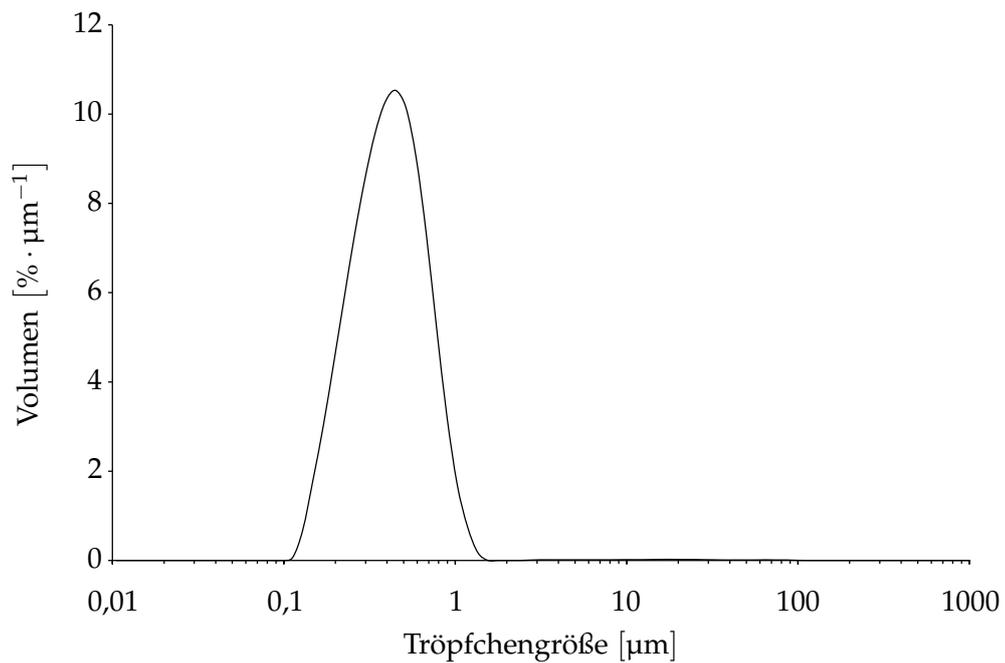


Abbildung 4.20: Erzielte Tröpfchengrößen der Emulsionen mit Lysophospholipidanteil; dargestellt sind die D10-D50-Werte (schraffiert) sowie die D50-D90-Werte (Kreuzschraffur)

Das Diagramm der Tröpfchengrößenverteilung zeigt in der Wiederholungsmessung sehr wenige Tröpfchen von größeren Werten. Zur Verdeutlichung sind die Ergebnisse zur Volumendichteverteilung der PVA-freien Emulsion mit dünnflüssigem Paraffin einen Tag nach der Herstellung den Ergebnissen vier Wochen nach der Herstellung gegenübergestellt (Abbildung 4.21). Die einzelnen, großen Öltröpfchen wirken sich auf das Diagramm 4.21b praktisch nicht aus, jedoch ist die Verschiebung der Verteilungskurve nach rechts deutlich zu sehen.



(a) 1 d nach der Herstellung



(b) 4 w nach der Herstellung

Abbildung 4.21: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der PVA-freien Emulsion mit 20 % dünnflüssigem Paraffin und Lysophospholipidanteil; Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

Außerdem wird einen Tag und eine Woche nach der Herstellung der pH-Wert der Emulsionen überprüft; hier in Tabelle 4.6 abgebildet. Als Vergleich dienen die Werte der Emulsionen, die lediglich mit Diacylphospholipiden anstelle eines Zusatzes von Lysophospholipiden hergestellt worden sind. Dass die Ölphase mit 20 % einen doppelt so hohen Anteil an der Emulsion hat gegenüber den Lysophospholipid-Emulsionen mit 10 %, ist für den pH-Wert nicht von Belang. Bei den Emulsionen mit Lysophospholipidanteil ohne PVA sinkt der pH-Wert innerhalb der ersten Woche um ca. eine Einheit ab. Unter sauren Bedingungen sind Phospholipide weniger stabil. Doch ein Hinweis auf die bemerkte Instabilität wird hierdurch nicht vermutet, da die Paraffin-Emulsionen mit PVA 4-88 sowie 8-88 nach einer Woche ebenfalls makroskopische Auffälligkeiten gezeigt haben, obwohl bei diesen beiden Formulierungen eine Verschiebung des pH-Wertes nicht gemessen worden ist. Der pH-Wert bietet keine Möglichkeit, die makroskopischen Auffälligkeiten zu bestätigen. Änderungen des pH-Wertes sind offensichtlich unabhängig von der physikalischen Stabilität der Emulsion.

Tabelle 4.6: Ermittelte pH-Werte der Emulsionen mit Lysophospholipidanteil

Emulsion	pH-Wert	
	1 d	1 w
MCT als Ölphase		
ohne PVA	5,96	4,94
mit PVA 4-88	5,58	5,55
mit PVA 8-88	5,40	5,41
zum Vergleich		
MCT 20 % + Phospholipon 90 H 2 % + PVA 4-88 3 %	5,58	5,61
MCT 20 % + Phospholipon 90 H 2 % + PVA 8-88 3 %	5,55	5,66
Paraffin als Ölphase		
ohne PVA	5,15	4,33
mit PVA 4-88	5,52	5,66
mit PVA 8-88	5,34	5,43
zum Vergleich		
Paraffin 20 % + Phospholipon 90 H 2 % + PVA 4-88 3 %	5,52	5,53
Paraffin 20 % + Phospholipon 90 H 2 % + PVA 8-88 3 %	5,48	5,47

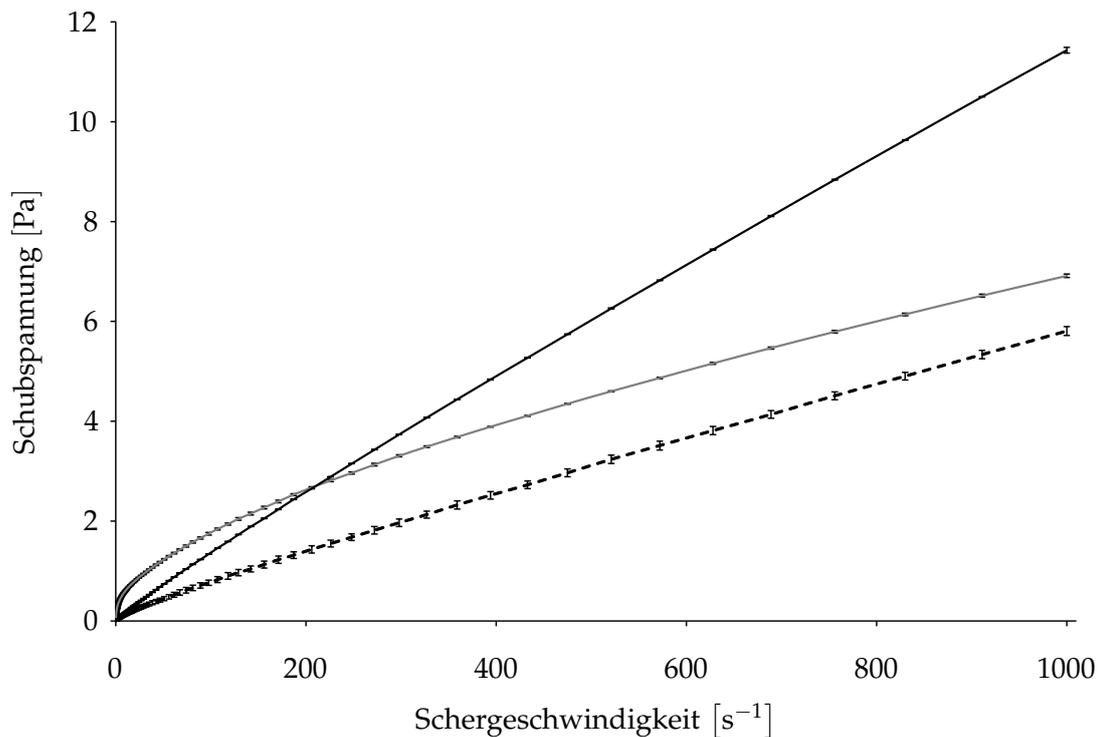


Abbildung 4.22: Rheogramm der Paraffin-Emulsionen mit Lysophospholipidanteil bei 20 °C, dargestellt ist die Kurve für PVA 4-88 (schwarz gestrichelt), PVA 8-88 (schwarz durchgängig) sowie für die PVA-freie Emulsion (grau durchgängig); einen Tag nach der Herstellung

Eine Möglichkeit zur Detektion der makroskopischen Instabilität könnte die rheologische Charakterisierung bieten. Hierfür wird in Rotationsmessungen die dynamische Viskosität der Emulsionen ermittelt. Die Fließkurven in Abbildung 4.22 zeigen eine gewisse Scherverdünnung auf, welche bei den PVA-freien Emulsionen über einen weiteren Schergeschwindigkeitsbereich und zudem stärker ausgeprägt ist als bei den PVA-haltigen Emulsionen. Vier Wochen nach der Herstellung sind alle sechs Emulsionen weniger viskos, was an den Werten für die dynamische Viskosität bei $1\ 000\ s^{-1}$ zu erkennen ist. Lediglich die Emulsion mit PVA 8-88 und dünnflüssigem Paraffin als Ölphase zeigt unveränderte Werte (Tabelle 4.7). Eine mögliche Erklärung ist der Verlust von Phospholipiden sowie Polyvinylalkohol durch Abwanderung aus der Emulsion in die sichtbaren Fäden und Klümpchen. Dies kann eine Viskositätsabnahme des flüssigen Systemes bewirken.

Zusätzlich werden mit den Emulsionen Oszillationsmessungen durchgeführt. Am Tag nach der Herstellung überwiegt bei den Emulsionen mit PVA der Flüssigkeitscharakter. Die Werte sind sowohl für den Speicher- als auch für den Verlustmodul sehr niedrig. Liegt der Verlustmodul über dem Speichermodul, so betragen dessen Werte $< 0,030\ Pa$. Die Werte sind bei den Emulsionen mit PVA 8-88 höher als bei den Emulsionen mit PVA 4-88. Beide PVA-freien Emulsionen weisen im

Tabelle 4.7: Ermittelte Viskositäten für die Emulsionen mit Lysophospholipidanteil bei 20 °C und 1 000 s⁻¹

Emulsion	Viskosität [mPa · s]	
	1 d	4 w
MCT als Ölphase		
ohne PVA	5,35 ± 0,01	4,31 ± 0,03
mit PVA 4-88	5,47 ± 0,02	4,66 ± 0,01
mit PVA 8-88	10,58 ± 0,02	9,75 ± 0,02
Paraffin als Ölphase		
ohne PVA	6,88 ± 0,02	4,18 ± 0,05
mit PVA 4-88	5,80 ± 0,00	5,31 ± 0,01
mit PVA 8-88	11,41 ± 0,02	11,44 ± 0,01

Amplituden Sweep am gleichen Messtag einen Crossover auf, wobei allerdings alle Messwerte in einem niedrigen Wertebereich liegen. Betrachtet man die Ergebnisse der Zubereitungen mit dünnflüssigem Paraffin nach einer Woche, so kann man nur für die Emulsion mit PVA 4-88 von einem überwiegenden Flüssigkeitscharakter sprechen. Die anderen beiden Emulsionen zeigen sehr unterschiedliche Kurvenverläufe bei Messwiederholung. Es überwiegt dennoch der elastische Feststoffcharakter bis zur Detektion des Crossover-Punktes. Nach vier Wochen sind die Ergebnisse der PVA-haltigen Emulsionen in der Wiederholung sehr heterogen, sodass keine klare Aussage getroffen werden kann. Der Kurvenverlauf sowie der Crossover bei der PVA-freien Emulsion mit Paraffin liegt nun bei höheren Werten. Für den Crossover-Punkt wird im Mittel eine Schubspannung von 0,095 Pa mit einem Speichermodul von $G' = 0,684$ Pa detektiert. Etwas einheitlicher fallen die ersten Messungen der MCT-Emulsionen aus. Am Tag nach der Herstellung ist die Beobachtung vergleichbar mit den Paraffin-Emulsionen: Die PVA-freie Emulsion zeigt einen Crossover, während bei den beiden PVA-haltigen Emulsionen der Flüssigkeitscharakter überwiegt. Nach einer Woche ist die Beobachtung ähnlich. Vier Wochen nach der Herstellung zeigt die Emulsion mit PVA 4-88 noch immer Flüssigkeitscharakter. Die Emulsion mit PVA 8-88 weist einen Crossover auf, doch die einzelnen Kurvenverläufe weichen stark voneinander ab. Bei den Ergebnissen der PVA-freien Emulsion sind die Kurvenverläufe auch eher verschieden, liegen allerdings in einem etwas höheren Wertebereich. So wird der Crossover-Punkt im Mittel mit einer Schubspannung von 0,314 Pa und einem Speichermodul von $G' = 0,301$ Pa detektiert. Die hohen Standardabweichungen bei den meisten Messungen sind aufgrund der sichtbaren Instabilitäten

zu erwarten gewesen. Daher ist eine klare Aussage auch durch die Oszillationsmessungen nicht zu treffen. Hierdurch wird erneut deutlich, wie wichtig makroskopische Inspektionen sind, da manche Auffälligkeiten in anderen Untersuchungen nicht erkannt werden können.

4.4.4 Einfluss der Polarität der Ölphase

Als Einflussfaktor auf die Eigenschaften der Emulsion und folglich auch auf deren Aufschäumverhalten wird nachfolgend die Polarität der Ölphase untersucht. Eingesetzt werden raffiniertes Rizinusöl, mittelkettige Triglyceride sowie dünnflüssiges Paraffin. Um zudem eine Aussage über den Einfluss der Viskosität treffen zu können, werden ergänzend Emulsionen mit dickflüssigem Paraffin hergestellt. Zunächst erfolgt die Charakterisierung der Öle anhand ihrer Oberflächenspannungen sowie deren Viskosität. Die Ergebnisse der Oberflächenspannungsmessungen sind in Tabelle 4.8 dargestellt. Der Wert der Oberflächenspannung lässt die Polarität der Ölphase abschätzen: Je niedriger der Wert, desto höher der unpolare Charakter der Substanz. Die mittelkettigen Triglyceride liegen im Bereich des Paraffins, obwohl sie zu den mittelpolaren Ölen zählen. Im Versuchsdesign in Abschnitt 4.3 ist es bei dem Versuch, die Wasser-Paraffin-Mischung einem Aufschäumtest zu unterziehen, zur Benetzung der Hohlfasermembran gekommen. Dies wird unter anderem der Unbeständigkeit gegenüber Kohlenwasserstoffen zugeschrieben. Doch auch der Wert der Oberflächenspannung, welcher sehr nah an der kritischen Benetzungsspannung der PP-Membran liegt, ist mit ausschlaggebend. Dies hat zur Folge, dass das Aufschäumen zum Erliegen kommt, da der Luftdruck des DFA100 zu gering ist, um die benetzende Flüssigkeit aus den Poren zu verdrängen.

Tabelle 4.8: Übersicht über die Oberflächenspannung der verschiedenen Öle bei 20 °C, jeweils angegeben: Messwert und Literaturwert

Öl	Messwert	Literaturwert	Literaturwert
	[mN · m ⁻¹]	Schmidt und Lang (2013) [mN · m ⁻¹]	Martin et al. (1987) [mN · m ⁻¹]
Rizinusöl, raffiniert	35,06 ± 0,06	39,0	39,0
Triglyceride, mittelkettig	29,30 ± 0,10	29,4 (31,0 - 32,5)	
Paraffin, dünnflüssig	30,28 ± 0,02	ca. 35	33,1
Paraffin, dickflüssig	31,18 ± 0,17	ca. 35	33,1

Ein weiteres Element zur Charakterisierung der Öle ist deren Viskosität, welche per Rotationsmessung erfasst worden ist. In Tabelle 4.9 sind die Ergebnisse den Literaturwerten gegenübergestellt. Die Messwerte stimmen mit den Literaturwerten überein, lediglich der Messwert für raffiniertes Rizinusöl ist etwas niedriger. Während die Werte der mittelkettigen Triglyceride und des dünnflüssigen Paraffins in einem ähnlichen Bereich liegen, weicht der Wert für dickflüssiges Paraffin deutlich ab. Wie erwartet weist raffiniertes Rizinusöl mit Abstand den höchsten Viskositätswert auf.

Tabelle 4.9: Ermittelte Viskositäten für die verschiedenen Öle bei 20 °C und 1 000 s⁻¹; zum Vergleich der Literaturwert (Schmidt und Lang, 2013)

Öl	Messwert [mPa · s]	Literaturwert [mPa · s]
Rizinusöl, raffiniert	824,47 ± 0,38	ca. 1000
Triglyceride, mittelkettig	25,63 ± 0,00	25 - 33
Paraffin, dünnflüssig	27,85 ± 0,02	25 - 80
Paraffin, dickflüssig	163,20 ± 0,17	110 - 230

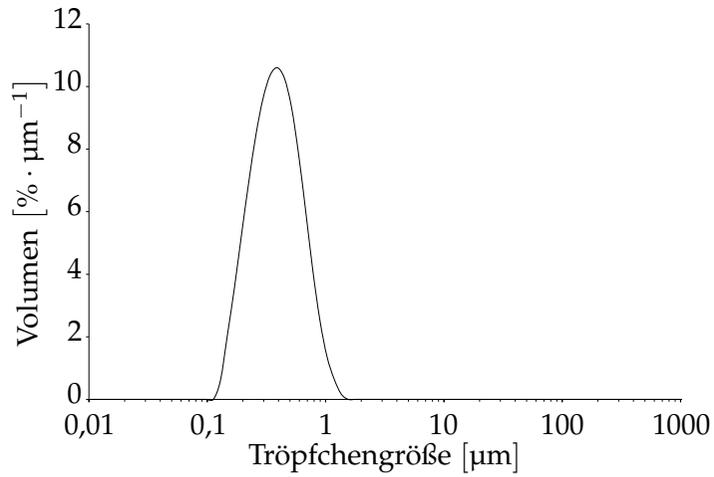
Für jedes Öl wird jeweils ein Großansatz homogenisiert und erst anschließend erfolgt die Zumischung der drei PVA-Typen. Dies ist aufgrund der durchgeführten Einfluss-Analyse (Abschnitt 4.3) möglich, die gezeigt hat, dass lediglich der Polyvinylalkohol für die Aufschäumbarkeit der Emulsionen verantwortlich ist. Um nun den Einfluss der Ölphase möglichst gut erfassen zu können, werden die Emulsionen mit 3,0 % PVA und einer hohen Konzentration von 20,0 % Innenphase hergestellt. Das Verhältnis zwischen Ölphase und Phosphatidylcholin bleibt gleich, sodass dessen Konzentration 2,0 % beträgt. Zunächst erfolgt die Bestimmung der Tröpfchengröße für die einzelnen Emulsionen. Begründet durch die Herstellung der Emulsionen mittels separatem Großansatz je Öl, unterscheiden sich die ermittelten Tröpfchengrößen für die Emulsionen mit den drei PVA-Typen nicht (Tabelle 4.10). Zudem wird deutlich, dass die Tröpfchengrößen sich über einen Zeitraum von vier Wochen nicht verändern. Tendenziell neigen die PVA-freien Emulsionen zu etwas größeren Öltröpfchen. Unter Beachtung der Methodengenauigkeit sind die Unterschiede jedoch zu gering, um dies belegen zu können. Bei allen Emulsionen, insbesondere den für die Aufschäumbarkeit interessanten PVA-haltigen Emulsionen, handelt es sich um Submikronemulsionen; auch wenn bei MCT teils sehr wenige größere Tröpfchen detektiert worden sind.

In Abbildung 4.23 sind beispielhaft für alle Emulsionssysteme mit PVA die Tröpfchengrößenverteilungen der Emulsionen mit PVA 4-88 für die unterschiedlichen hydrophoben Phasen

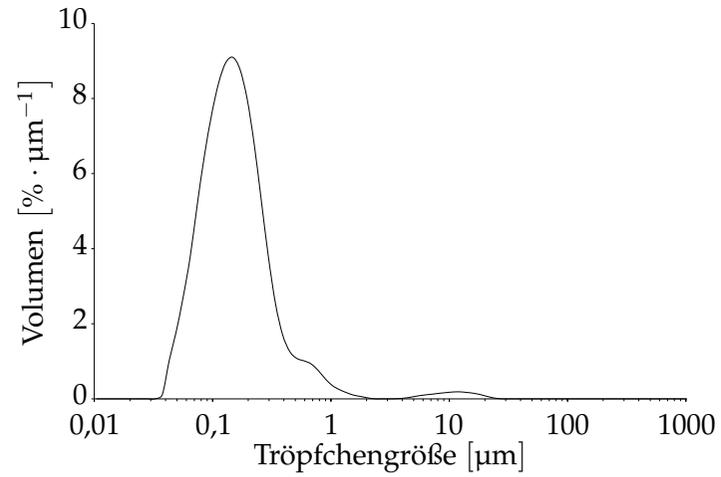
dargestellt. Es ist der Zeitpunkt eine Woche nach der Herstellung gewählt worden. Man kann sich aufgrund der starken Ähnlichkeit auf alle Emulsionen beziehen. Betrachtet man die Diagramme zur Größenverteilung, so sieht man für die Emulsionen mit Rizinusöl höhere Werte aufgrund eines leichten Abflachens der schmalen Verteilungskurve sowie aufgrund einer Verschiebung nach rechts auf der x -Achse. Die MCT-Emulsionen weisen hingegen wieder eine Art Stufe oder Fuß an der Kurve nach rechts auf. Zudem ist die Verteilung der PVA-freien Emulsion am Tag nach der Herstellung bimodal mit den Peaks ungefähr bei $0,1\ \mu\text{m}$ und $0,6\ \mu\text{m}$. Nach einer Woche zeigen alle vier Emulsionen mit MCT einen sehr niedrigen Peak bei ca. $10\ \mu\text{m}$ sowie die Emulsion mit PVA 4-88 auch nach vier Wochen. Anhand der D90-Werte ist dies nicht ersichtlich, da der prozentuale Volumenanteil zu gering ausfällt. Unabhängig davon, ob dünnflüssiges oder dickflüssiges Paraffin die Innenphase darstellt, ist die Tröpfchengrößenverteilung bei den entsprechenden Emulsionen breiter als bei den beiden Ölen mit höherer Polarität. Gerade die PVA-freien Emulsionen zeigen mit Paraffin größere Abweichungen bei den Einzelmessungen.

Tabelle 4.10: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen; angegeben ist lediglich das eingesetzte Öl. Ohne PVA beträgt dessen Konzentration 40 % und nach Zusatz von 3 % PVA beträgt die Konzentration entsprechend 20 %

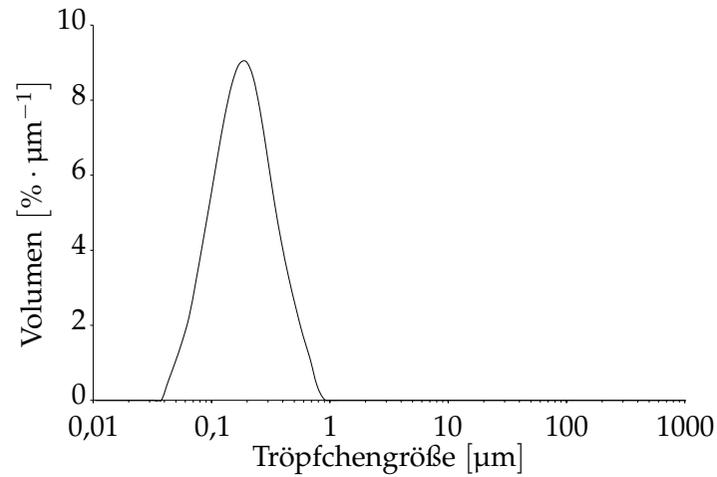
Ölphase	PVA	1 d		1 w		4 w	
		D50	D90	D50	D90	D50	D90
Rizinusöl, raffiniert		$0,39 \pm 0,00$	$0,72 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,00$	$0,79 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,04$
	4-88	$0,38 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$
	8-88	$0,38 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,69 \pm 0,00$
	40-88	$0,38 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,69 \pm 0,00$
Triglyceride, mittelkettig		$0,19 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,08$	$0,15 \pm 0,00$	$0,31 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,01$
	4-88	$0,15 \pm 0,00$	$0,31 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,01$
	8-88	$0,14 \pm 0,00$	$0,31 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,00$	$0,33 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,00$
	40-88	$0,14 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,00$	$0,15 \pm 0,00$	$0,33 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,01$
Paraffin, dünnflüssig		$0,28 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03$
	4-88	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,00$	$0,17 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,00$
	8-88	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,00$
	40-88	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,17 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,00$
Paraffin, dickflüssig		$0,31 \pm 0,00$	$0,73 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,05$
	4-88	$0,19 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,00$	$0,42 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,01$
	8-88	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,00$	$0,42 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,01$
	40-88	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$



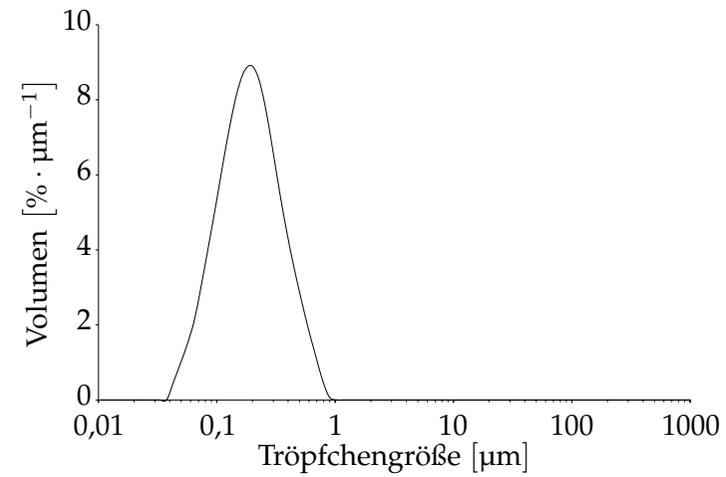
(a) Ölphase: Raffiniertes Rizinusöl



(b) Ölphase: Mittelkettige Triglyceride



(c) Ölphase: Düninflüssiges Paraffin



(d) Ölphase: Dickflüssiges Paraffin

Abbildung 4.23: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit PVA 4-88 und den unterschiedlichen Ölphasen; eine Woche nach der Herstellung, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

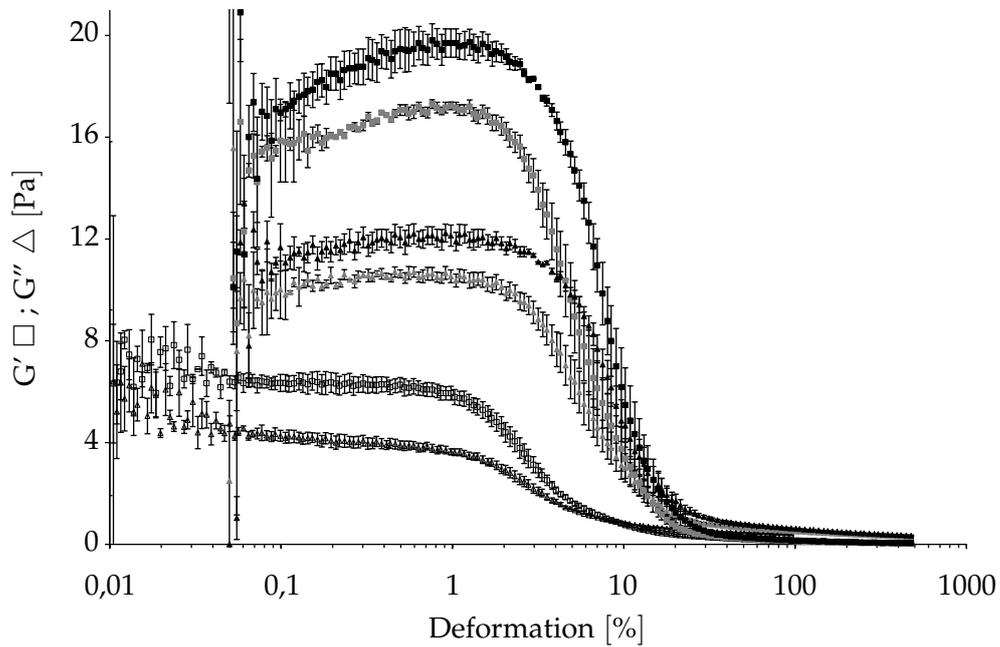
Tabelle 4.11: Ermittelte Viskositäten der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen bei 20 °C und 1 000 s⁻¹

Ölphase	PVA	Viskosität [mPa · s]		
		1 d	1 w	4 w
Rizinusöl, raffiniert	4-88	18,37 ± 0,11	18,42 ± 0,05	20,80 ± 0,03
	8-88	34,00 ± 0,15	32,45 ± 0,11	35,98 ± 0,08
	40-88	158,18 ± 0,48	151,87 ± 0,37	162,52 ± 0,20
Triglyceride, mittelkettig	4-88	18,51 ± 0,08	18,71 ± 0,09	29,91 ± 0,07
	8-88	32,72 ± 0,12	34,22 ± 0,12	42,76 ± 0,16
	40-88	154,78 ± 0,31	163,28 ± 0,16	175,72 ± 0,59
Paraffin, dünnflüssig	4-88	27,99 ± 0,05	27,39 ± 0,04	32,01 ± 0,05
	8-88	46,77 ± 0,03	45,17 ± 0,05	49,07 ± 0,08
	40-88	155,55 ± 0,27	157,23 ± 0,54	163,98 ± 0,31
Paraffin, dickflüssig	4-88	25,94 ± 0,01	27,16 ± 0,02	30,62 ± 0,04
	8-88	44,57 ± 0,01	46,43 ± 0,04	51,28 ± 0,03
	40-88	150,42 ± 0,64	158,17 ± 0,37	185,65 ± 0,33

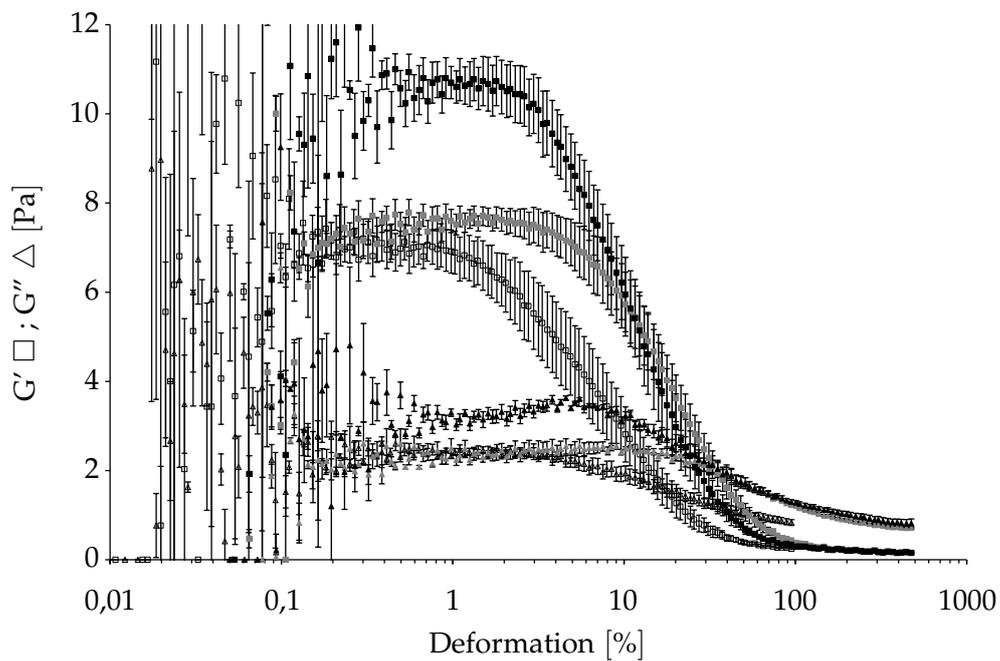
Bereits makroskopisch ist ein Unterschied in den rheologischen Eigenschaften der Emulsionen mit den unterschiedlich polaren Ölphasen zu erkennen. Zu den Fließkurven ist grundsätzlich zu sagen, dass die Emulsionen ein scherverdünnendes Verhalten zeigen und entsprechend nicht als Newtonsche Fluide bezeichnet werden können. Bei den Rotationsmessungen ergeben sich die in Tabelle 4.11 aufgeführten Werte für die Viskosität bei 1 000 s⁻¹. Auf den ersten Blick ist auffällig, dass sich die Werte für die beiden Öle mit höherer Polarität, also mit MCT und Rizinusöl, ähneln. Über vier Wochen steigt die Viskosität bei Verwendung von MCT als lipophile Phase stärker an. Die Emulsionen mit Paraffin weisen bereits am Tag nach der Herstellung deutlich höhere Viskositäten auf. Dies gilt nicht für PVA 40-88. Hier scheinen die Werte unabhängig von der Ölphase zu sein. Lediglich die Emulsionen mit dickflüssigem Paraffin und Rizinusöl zeigen vier Wochen nach der Herstellung einen noch höheren Wert für die Viskosität. In den Emulsionen ist das Polymer für die Viskosität ausschlaggebend. Hierdurch erklärt sich der Unterschied zwischen PVA 4-88 und 8-88 sowie die eher konstanten Werte für PVA 40-88. Allerdings sind die Werte bei Verwendung der unpolaren Paraffine höher als für die Rizinusöl-Emulsionen, welches als reines Öl eine deutlich höhere Viskosität aufweist. Die Paraffine unterscheiden sich in ihrer „reinen“ Form ebenfalls in der Viskosität. Doch im emulgierten Zustand scheint eine Interaktion

zwischen den Paraffintröpfchen und den kürzeren PVA-Ketten zu erfolgen, was die Unterschiede in der Viskosität zu den polaren Ölen erklären könnte. Die Tröpfchengrößen unterscheiden sich kaum, sodass hierdurch ein Viskositätsunterschied nicht erklärt werden kann. Verglichen mit den PVA-Lösungen (Abschnitt 4.2.2) sind die hergestellten Emulsionen deutlich viskoser. Lediglich die Lösung mit PVA 40-88 in 6%iger Konzentration weist einen ähnlichen Wert auf. Diese Lösung hat sich für ein Aufschäumen mit der Membranmethode jedoch nicht geeignet. Wie bereits erwähnt, gibt es für unterschiedliche Aufschäummethoden einen geeigneten Viskositätsbereich, in welchem die aufzuschäumenden Systeme liegen sollen. Daher ist interessant, wie das Aufschäumverhalten der Emulsionen mit 20 % Innenphase ausfällt.

Doch zunächst folgt eine Untersuchung der viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen. Anhand des zuvor durchgeführten 3-Phasen-Thixotropietests lässt sich sagen, dass sich je nach Emulsion unterschiedliche Regenerationszeiten ergeben. Diese Schererholung dauert teilweise sehr lang, sodass bei der Messung eine Pause von 90 s eingestellt wird. Auch wenn die Regeneration der Struktur zum eigentlichen Messbeginn noch nicht abgeschlossen ist, wird diese Zeit für alle Systeme gewählt. Hierdurch ist eine Vergleichbarkeit der Messungen gegeben, wobei die Bestimmung des linearviskoelastischen Bereiches leider nicht möglich ist. Abbildungen 4.24, 4.25 und 4.26 zeigen jeweils den Kurvenverlauf für die Emulsionen mit Rizinusöl sowie dickflüssigem Paraffin der drei PVA-Typen als Beispiele für die eher polaren und die unpolaren Ölphasen. Bei allen Emulsionen überwiegt vorerst der Feststoffcharakter, der Verlustfaktor nimmt einen Wert kleiner 1 an. Trotz Vorliegen eines Fließpunktes werden die Zubereitungen in dieser Arbeit aufgrund des niedrigen Fließpunktes und der daraus resultierenden Gießfähigkeit weiterhin als Emulsionen bezeichnet. Die Struktur scheint vergleichbar mit der eines Hydrodispersionsgels eher geringer Gelstärke. Vier Wochen nach der Herstellung wird eine zusätzliche Oszillationsmessung mit einem Regenerationsschritt von 5 min durchgeführt, um einen weiteren Vergleich der Ergebnisse vornehmen zu können. Über vier Wochen steigen sowohl der Speicher- als auch der Verlustmodul an. Dies ist mit dem Anstieg der dynamischen Viskosität in Einklang zu bringen. PVA 4-88 sowie 8-88 als die beiden Polymere mit eher kurzer Kettenlänge zeigen bei MCT und Rizinusöl einen deutlichen Anstieg der Messkurve. Bei den Emulsionen mit Paraffin – sowohl dünnflüssig als auch dickflüssig – sind die Werte über den gesamten Betrachtungszeitraum deutlich konstanter. Zudem scheinen bei den Paraffinen die Regenerationszeiten etwas kürzer zu sein. Hier sind die Speichermodulkurven zu Beginn annähernd linear, wohingegen für die polaren Öle ein Anstieg bis zum Erreichen des Crossover-Punktes aufgezeichnet wird. Dafür steigt der Verlustmodul bei den Emulsionen mit den unpolaren Paraffinen kurz vor diesem Punkt etwas an, was den Kurvenverlauf ebenfalls von dem der Emulsionen mit den polaren Ölen unterscheidet.

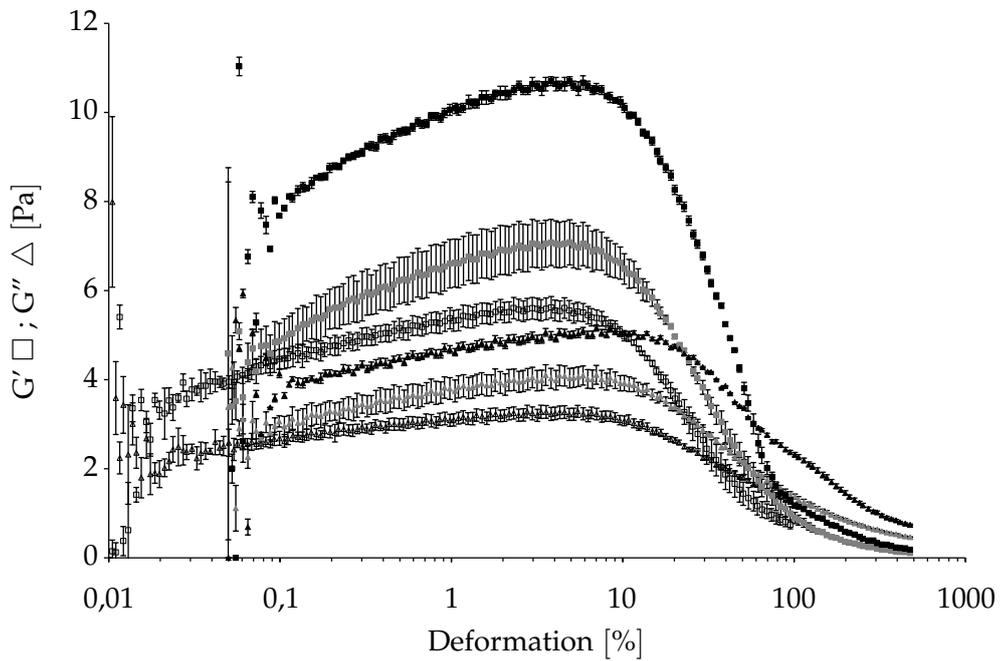


(a) Emulsion mit 3 % PVA 4-88 und 20 % Rizinusöl

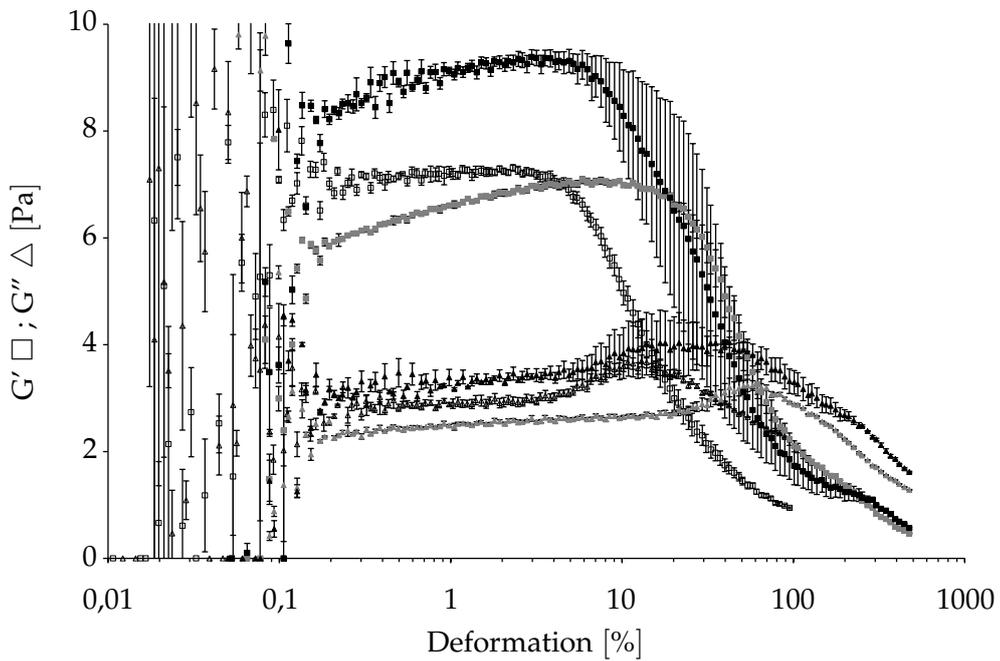


(b) Emulsion mit 3 % PVA 4-88 und 20 % dickflüssigem Paraffin

Abbildung 4.24: Amplituden Sweep der PVA 4-88-Emulsionen mit Rizinusöl und dickflüssigem Paraffin zu den Messzeitpunkten 1 d (leer), 1 w (grau) sowie 4 w (schwarz) nach der Herstellung; Messtemperatur: 20 °C

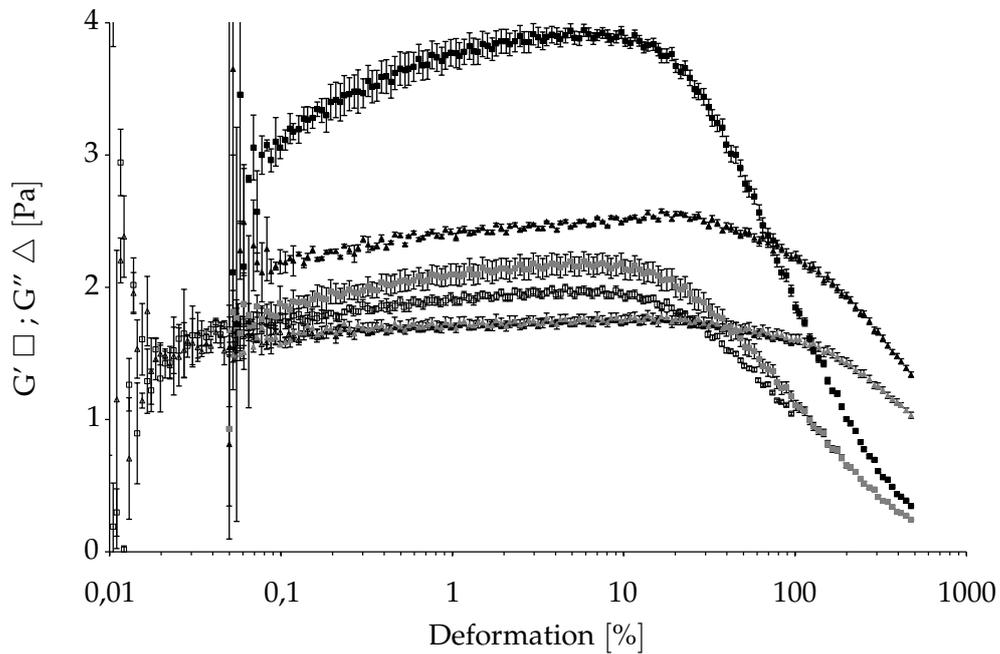


(a) Emulsion mit 3 % PVA 8-88 und 20 % Rizinusöl

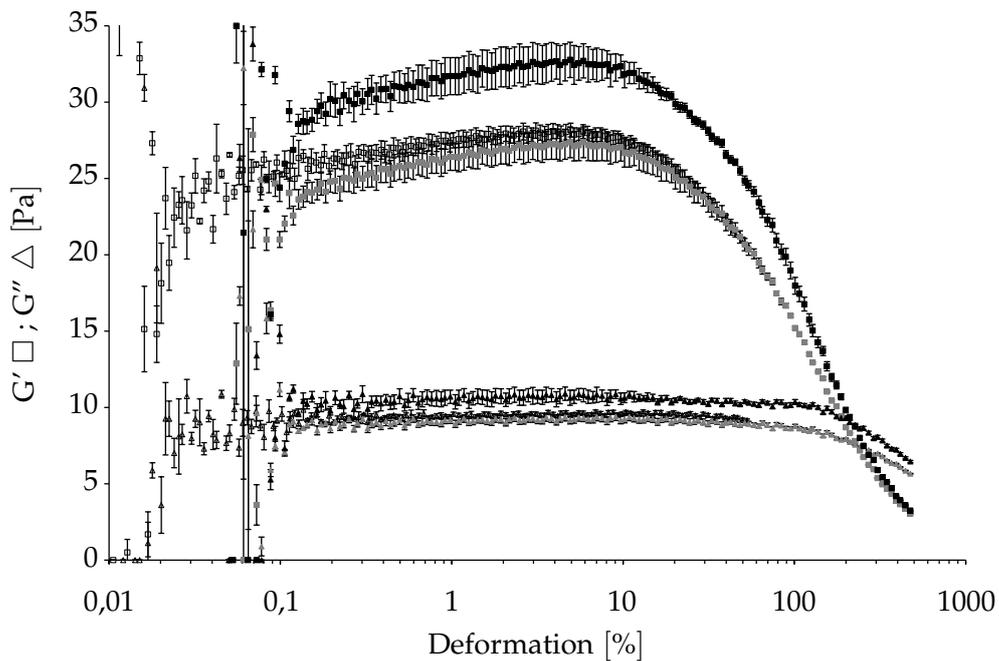


(b) Emulsion mit 3 % PVA 8-88 und 20 % dickflüssigem Paraffin

Abbildung 4.25: Amplituden Sweep der PVA 8-88-Emulsionen mit Rizinusöl und dickflüssigem Paraffin zu den Messzeitpunkten 1 d (leer), 1 w (grau) sowie 4 w (schwarz) nach der Herstellung; Messtemperatur: 20 °C



(a) Emulsion mit 3 % PVA 40-88 und 20 % Rizinusöl



(b) Emulsion mit 3 % PVA 40-88 und 20 % dickflüssigem Paraffin

Abbildung 4.26: Amplituden Sweep der PVA 40-88-Emulsionen mit Rizinusöl und dickflüssigem Paraffin zu den Messzeitpunkten 1 d (leer), 1 w (grau) sowie 4 w (schwarz) nach der Herstellung; Messtemperatur: 20 °C

Bei den Emulsionen mit dem langkettigen PVA 40-88 liegen die Speicher- und Verlustmoduln am Tag nach der Herstellung für Rizinusöl sowie MCT sehr nah beieinander. Der Feststoffcharakter ist entsprechend nicht sehr stark ausgeprägt. Dementgegen ist er bei beiden Paraffin-Arten ebenfalls einen Tag nach der Herstellung stark ausgeprägt mit einem sehr hohen Wert für den Speichermodul. Über vier Wochen steigen die Werte für die Emulsionen mit dem langkettigen Polymer im Vergleich zu PVA 4-88 sowie 8-88 kaum an. Bezüglich des Crossover-Punktes ähneln sich die Emulsionen mit dünnflüssigem und dickflüssigem Paraffin ebenfalls wie bereits bei den Viskositätswerten für den jeweiligen PVA. Eine Übersicht bietet Tabelle 4.12. Der Fließpunkt τ entspricht bei den Paraffin-Emulsionen den Erwartungen, da die Schubspannung von PVA 4-88 über 8-88 zu 40-88 im Wert steigt. Für die Emulsionen mit Rizinusöl und den Triglyceriden ist dies lediglich bei der Messung nach vier Wochen erkennbar, wenn ein Regenerationsschritt von 5 min anstelle von 90 s eingehalten wird. Hier zeigt sich, dass sich der Gleichgewichtszustand nach der Vorschörung gerade bei der kürzeren Pause noch nicht wieder eingestellt hat. Mit den hydrophoben Paraffinen zeigt auch die Messung im Amplituden Sweep ein besonderes Verhalten, sodass die Vermutung einer Interaktion mit PVA bestärkt wird. Es ist zu beachten, dass die Gelstrukturen nicht sehr starr sind, da die Messwerte im Amplituden Sweep in einem eher niedrigen Wertebereich liegen. Ebenso sind die Werte für den Fließpunkt nicht hoch, mit Ausnahme der Paraffin-Emulsionen mit PVA 40-88. Auch die Schwankungen der Messwerte können durch diese Beobachtung erklärt werden.

Tabelle 4.12: Ermittelte Fließpunkte τ der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen; angegeben ist zusätzlich der Wert des Speichermodul G' am Crossover-Punkt

Emulsion	1 d		1 w		4 w		4 w, 5 min Pause	
	τ [Pa]	G' [Pa]						
Rizinusöl								
PVA 4-88	$0,111 \pm 0,007$	$0,938 \pm 0,069$	$0,338 \pm 0,045$	$2,102 \pm 0,145$	$0,540 \pm 0,070$	$2,652 \pm 0,146$	$0,462 \pm 0,036$	$1,656 \pm 0,171$
PVA 8-88	$0,379 \pm 0,655$	$2,468 \pm 0,607$	$1,552 \pm 0,125$	$2,063 \pm 0,445$	$2,476 \pm 0,040$	$3,045 \pm 0,096$	$1,095 \pm 0,126$	$3,461 \pm 0,127$
PVA 40-88	$0,442 \pm 0,385$	$1,731 \pm 0,018$	$0,990 \pm 0,107$	$1,697 \pm 0,033$	$2,464 \pm 0,050$	$2,296 \pm 0,037$	$2,752 \pm 0,017$	$2,503 \pm 0,010$
MCT								
PVA 4-88	$0,131 \pm 0,028$	$2,154 \pm 0,214$	$0,906 \pm 0,198$	$3,115 \pm 0,469$	$0,458 \pm 0,035$	$0,981 \pm 0,098$	$0,510 \pm 0,063$	$1,113 \pm 0,116$
PVA 8-88	$1,159 \pm 0,033$	$1,298 \pm 0,127$	$1,596 \pm 0,029$	$1,587 \pm 0,208$	$3,232 \pm 0,036$	$3,739 \pm 0,067$	$2,622 \pm 0,387$	$4,351 \pm 0,217$
PVA 40-88	$0,611 \pm 0,138$	$3,250 \pm 0,025$	$1,651 \pm 0,088$	$3818 \pm 0,067$	$25,679 \pm 0,124$	$4,326 \pm 0,054$	$5,857 \pm 0,083$	$4,343 \pm 0,071$
Dünnfl. Paraffin								
PVA 4-88	$0,219 \pm 0,103$	$2,230 \pm 0,564$	$0,895 \pm 0,107$	$1,968 \pm 0,060$	$1,356 \pm 0,198$	$2,792 \pm 0,261$	$0,746 \pm 0,140$	$2,265 \pm 0,049$
PVA 8-88	$0,962 \pm 0,046$	$3,882 \pm 0,063$	$2,541 \pm 1,010$	$3,633 \pm 0,319$	$2,729 \pm 0,782$	$4,316 \pm 0,230$	$1,669 \pm 0,377$	$4,147 \pm 0,258$
PVA 40-88	$24,067 \pm 1,695$	$7,342 \pm 0,504$	$23,357 \pm 0,110$	$7,260 \pm 0,047$	$26,003 \pm 0,313$	$7,566 \pm 0,063$	$27,760 \pm 0,280$	$7,890 \pm 0,086$
Dickfl. Paraffin								
PVA 4-88	$0,389 \pm 0,076$	$1,623 \pm 0,077$	$0,981 \pm 0,117$	$2,015 \pm 0,163$	$0,799 \pm 0,140$	$2,453 \pm 0,194$	$0,603 \pm 0,087$	$2,127 \pm 0,148$
PVA 8-88	$0,828 \pm 0,091$	$3,528 \pm 0,143$	$2,854 \pm 0,240$	$3,234 \pm 0,120$	$2,178 \pm 0,750$	$4,146 \pm 0,129$	$2,354 \pm 1,128$	$4,114 \pm 0,128$
PVA 40-88	$24,457 \pm 0,220$	$7,564 \pm 0,045$	$24,690 \pm 0,114$	$7,480 \pm 0,072$	$27,900 \pm 0,440$	$8,882 \pm 0,114$	$29,120 \pm 0,461$	$9,129 \pm 0,218$

Es schließt sich die Bewertung der Aufschäumeigenschaften der Emulsionen an. Im Live-Bild ist direkt erkennbar, dass die Strukturdetektion gestört wird. Die Emulsionssysteme sind relativ dickflüssig und sehr milchig, sodass Schlieren an der Glasinnenwand der Messsäule mit Prisma entstehen und auch die dicken Lamellen mit ausgesprochen kleinen Bläschen zwischen größeren Exemplaren erschweren die Strukturanalyse. Hierdurch verursachte Messartefakte stören eine korrekte Darstellung. Auf einen Vergleich der Strukturparameter muss folglich verzichtet werden, die Betrachtung kann lediglich makroskopisch für die gesamte Schaumsäule erfolgen. Zunächst werden die erzielten Schaumhöhen für die Emulsionen verglichen. Abbildung 4.27 bietet eine Übersicht über die Schaumhöhen der Emulsionen mit PVA 4-88. Von den drei Polymeren erzielt der kurzkettige PVA 4-88 für jedes Öl den höchsten Wert für die maximale Schaumhöhe. Der Messzeitpunkt t_{\max} und der nach 50 s, also nach Beendigung des Aufschäumvorganges mit Nachschäumen, liegen nah beieinander, weswegen sich die Höhen zu diesen beiden Zeitpunkten nicht stark unterscheiden. Anschließend werden die Unterschiede in der Schaumhöhe deutlicher. Mit den beiden polaren Ölphasen werden weniger stabile Schaumsäulen gebildet. Am Messende liegen die Werte nur noch ungefähr bei der Hälfte im Vergleich zum Messzeitpunkt bei 50 s. Mit den unpolaren Paraffinen sind die resultierenden Schaumhöhen vom Wert her ähnlich, allerdings weisen sie eine höhere Stabilität von ca. 90 % auf. Dies ist durch eine weniger starke Expansion

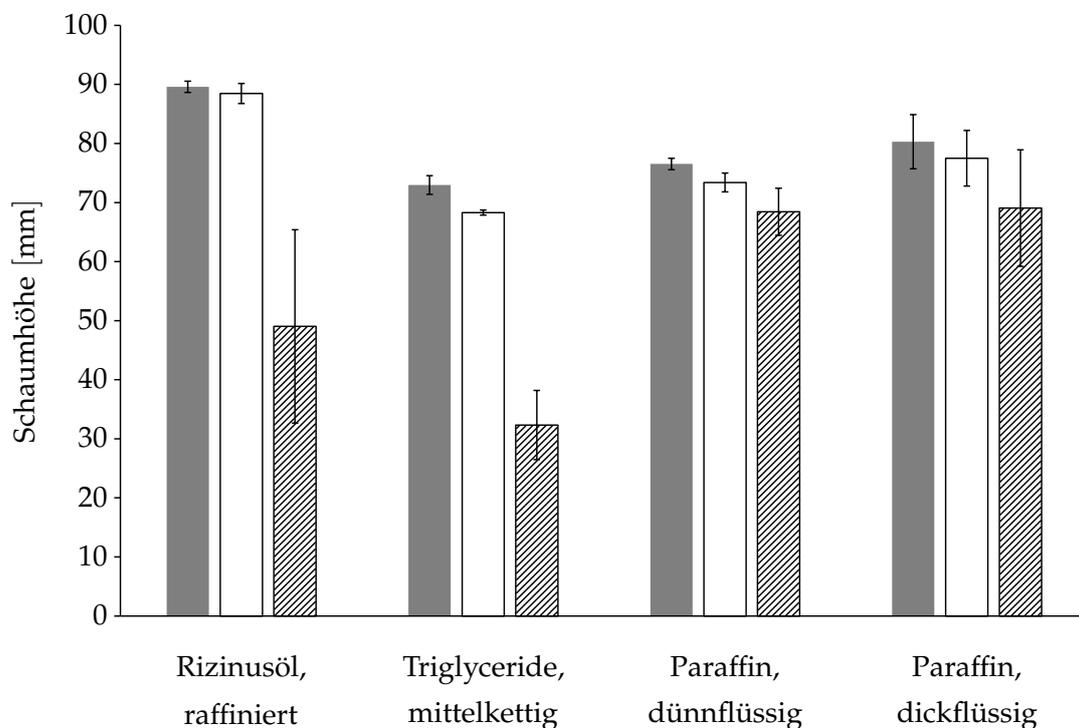


Abbildung 4.27: Erzielte Schaumhöhen der PVA 4-88-Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen zum Zeitpunkt t_{\max} (grau), nach dem Aufschäumvorgang (leer) sowie am Messende (schraffiert); sortiert nach der Polarität der Ölphase

zu erklären. Die Ergebnisse für die Schaumhöhe der PVA 4-88-Emulsionen am Messende deuten erneut auf eine Interaktion des PVA mit den Phospholipiden und Paraffin hin, welche anscheinend für die höhere Stabilität des gebildeten Schaumes verantwortlich ist. Leider weisen die Schaumsysteme eine sehr breite Bläschengrößenverteilung auf, welche sich durch die oben beschriebenen breiten Lamellen mit sehr kleinen eingeschlossenen Luftblasen zwischen auffallend großen Bläschen auszeichnet. Die sehr groben Schäume sind der makroskopischen Bewertung nach nicht akzeptabel und zudem mit Rizinusöl und MCT als Innenphase über 5 min nicht stabil. Makroskopisch wird der Schaum für die Rizinusöl-Emulsion mit PVA 4-88 aufgrund der feineren Porung als am schönsten bewertet, wobei die mittlere Bläschengröße dennoch ziemlich groß ausfällt. Eine gewisse Einheitlichkeit ist durch eine schmalere Größenverteilung (geschätzt, anzahlbasiert) im Vergleich zu den anderen Schaumsystemen gegeben. Die Stabilität der Schaumsäule kann mit der dynamischen Viskosität in Verbindung gebracht werden. Sowohl die MCT- als auch die Rizinusöl-Emulsion weisen einen Wert von ca. $18,5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ auf und die beiden Paraffin-Emulsionen von $28,0 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ bzw. $25,9 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ liegen ebenfalls in einem sehr ähnlichen Wertebereich. Doch nur die Paraffin-Emulsionen sind über den Beobachtungszeitraum stabil. Eine Verknüpfung mit den gemessenen Fließpunkten kann nicht hergestellt werden. Im Amplituden Sweep überwiegt bei den Paraffin-Emulsionen im annähernd linearen bzw. niedrigeren Deformationsbereich der Speichermodul substantiell den Verlustmodul. Bei den Paraffin-Emulsionen hat folglich der Verlustfaktor einen niedrigeren Wert, was auf ausgeprägtere elastische Eigenschaften hinweist. Diese Strukturen können die Schaumbildung bzw. die Expansion während des Aufschäumprozesses stören, wodurch sich die niedrigeren maximalen Schaumhöhen erklären lassen. Zudem wird aufgrund einer Interaktion der Polymerketten mit den Paraffintröpfchen und den Phospholipiden eine Diffusion der grenzflächenaktiven Moleküle an die Grenzfläche zur Luft behindert, was sich auf die Grenzflächenstabilisierung während des Aufschäumens negativ auswirkt. Für die Stabilität der aus der Emulsion erzeugten Schaumsäule ist die verlangsamte Diffusion und der viskoelastische Feststoffcharakter hingegen von Vorteil.

Bei PVA 8-88 als schaumbildendem Agens sind die erzielten Schaumhöhen bereits niedriger als bei Verwendung von PVA 4-88, wie in Abbildung 4.28 zu erkennen ist. Die Schlierenbildung und das Vorhandensein größerer Schaumblasen an der Schaum-Luft-Grenze sind im Vergleich zu PVA 4-88 ausgeprägter, sodass die Höhendetektion erschwert wird. Hieraus resultieren höhere Standardabweichungen. Dies ist besonders bei Rizinusöl und den Paraffinen zu erkennen. Auch mit PVA 8-88 sind die gebildeten Schäume der Paraffin-Emulsionen stabiler als die der Emulsionen mit den polaren Ölphasen. MCT führt erneut zu den schlechtesten Ergebnissen. Da die Emulsionen mit den polaren Ölen und PVA 8-88 höhere Viskositäten aufweisen als die Paraffin-Emulsionen

mit PVA 4-88, kann der Wert der Viskosität nicht absolut mit der Schaumstabilität korreliert werden. Das Aufschäumverhalten unterschiedlicher Emulsionen mit einer ähnlichen Viskosität ist nicht vergleichbar, sodass keine Vorhersage anhand dieses Parameters getroffen werden kann. Makroskopisch kann auch für PVA 8-88 der Schaum der Rizinusöl-Emulsion als der feinporigste bewertet werden. Hierbei werden dieselben Beobachtungen wie mit PVA 4-88 zugrunde gelegt. Die makroskopisch abgeschätzten Bläschengrößenverteilungen sind für die anderen drei Ölphasen breiter, allerdings sind auch mit PVA 8-88 die Schäume insgesamt nicht feinporig und weisen entsprechend eine geringere Qualität auf.

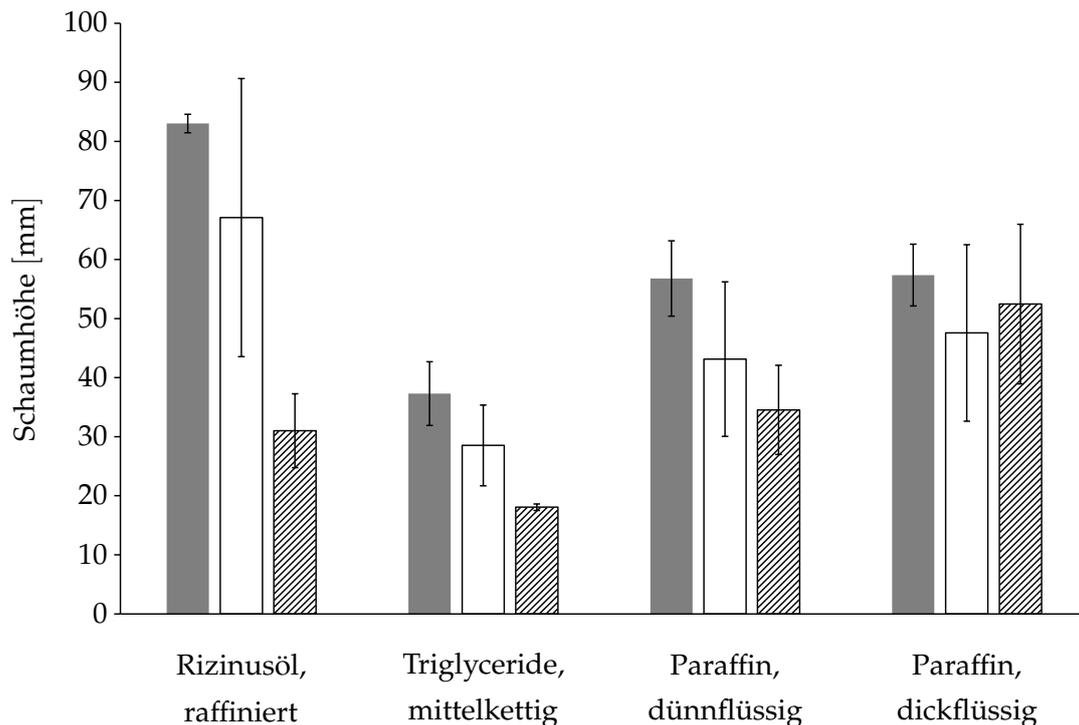


Abbildung 4.28: Erzielte Schaumhöhen der PVA 8-88-Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen zum Zeitpunkt t_{\max} (grau), nach dem Aufschäumvorgang (leer) sowie am Messende (schraffiert); sortiert nach der Polarität der Ölphase

Mit PVA 40-88 (vgl. Abbildung 4.29) zeigen die beiden Paraffin-Emulsionen keine Schaumbildung, was die niedrigen Messwerte der max. Schaumhöhe widerspiegeln. Dient Rizinusöl als Innenphase, so kann kaum Luft in die Emulsion inkorporiert werden, doch eine niedrige Schaumkrone mit breiter Blasengrößenverteilung entsteht auf der Emulsion. Auch bei Verwendung von MCT als Ölphase bilden sich Blasen, die an die Oberfläche aufsteigen. Diese sind jedoch von der Anzahl her sehr gering und zudem größer als mit Rizinusöl. Das Verhalten der Emulsionen mit den polaren Ölphasen ist vergleichbar. Ebenso trifft es auf die zwei Paraffin-Emulsionen zu. Hierbei ist der Endwert für die gemessene Höhe deutlich größer als der Wert nach 50 s. Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass die Emulsionen vergleichsweise viskos sind und

hohe Werte für den Fließpunkt bzw. niedrige Werte für den Verlustfaktor aufweisen. Es kommt während dem Aufschäumvorgang lediglich zu einem Aufblähen der Emulsion. Die Luft kann nicht in stabile Bläschen eingeschlossen werden. Nur ein paar einzelne, große Blasen bilden sich an der Oberfläche. Aufgrund der niedrigen Gesamthöhe, die noch unterhalb der Kameraposition für die Strukturanalyse liegt, kann auch für einzelne entstehende Blasen keine Größenanalyse durchgeführt werden.

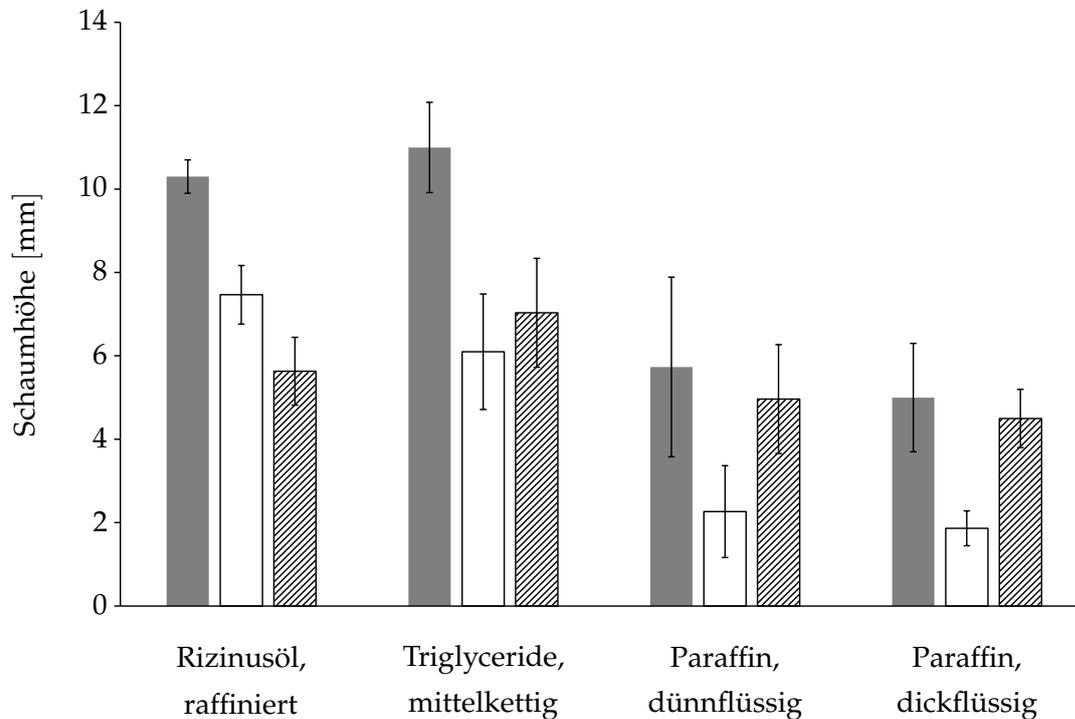


Abbildung 4.29: Erzielte Schaumhöhen der PVA 40-88-Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen zum Zeitpunkt t_{max} (grau), nach dem Aufschäumvorgang (leer) sowie am Messende (schraffiert); sortiert nach der Polarität der Ölphase

Überwiegt der Speichermodul deutlich, sodass der Verlustfaktor einen geringen Wert annimmt, so können die Eigenschaften der Emulsion durch viskoelastische Festkörper beschrieben werden. Dadurch wird der Inkorporation der Luft im Rahmen des Aufschäumens mit der Membranmethode entgegengewirkt; die inneren Strukturen sind eher starr. Auch dass die maximale Schaumhöhe bei allen Paraffin-Emulsionen unabhängig vom PVA-Typ erst nach über 100 s erreicht wird, spricht dafür, dass innere Strukturen den Aufschäumprozess erschweren. Da die Strukturерholung in den Emulsionen zumindest teilweise länger dauert als 5 min, was der Messzeit nach dem Aufschäumvorgang unter Berücksichtigung der Nachschäumzeit entspricht, wird durch diese Strukturen kein eindeutiger Vorteil oder ein unterstützender Effekt auf die Schaumstabilität erwartet. Dies gilt insbesondere für die Schaumsysteme, welche über den Messzeitraum bereits zerfallen.

Zuletzt ist der pH-Wert der Zubereitungen überprüft worden; die Übersicht bietet Tabelle 4.13. Über eine Woche sind die Werte konstant, doch vier Wochen nach der Herstellung wird ein erhöhter pH-Wert gemessen. Lediglich die Emulsion mit dickflüssigem Paraffin und PVA 40-88 zeigt über den gesamten Messzeitraum einen gleich bleibenden Wert. Die Verschiebung um etwa eine pH-Einheit ist jedoch weder problematisch noch unerwartet, da den Emulsionen keine puffernden Substanzen zugesetzt worden sind. Für dermale Formulierungen liegen die gemessenen pH-Werte in einem akzeptablen Bereich.

Tabelle 4.13: Ermittelte pH-Werte der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen

Emulsion	pH-Wert		
	1 d	1 w	4 w
Rizinusöl, raffiniert			
PVA 4-88	5,52	5,82	6,94
PVA 8-88	5,49	5,48	6,94
PVA 40-88	5,31	5,30	6,48
Triglyceride, mittelkettig			
PVA 4-88	5,58	5,61	6,78
PVA 8-88	5,55	5,66	6,69
PVA 40-88	5,37	5,65	6,96
Paraffin, dünnflüssig			
PVA 4-88	5,52	5,53	7,19
PVA 8-88	5,48	5,47	7,04
PVA 40-88	5,21	5,24	7,06
Paraffin, dickflüssig			
PVA 4-88	5,51	5,50	6,96
PVA 8-88	5,47	5,46	7,16
PVA 40-88	5,20	5,20	5,22

Zusammenfassung der Experimente zum Design Space

Die voremulgierten Systeme können mithilfe der Hochdruckhomogenisation in feindisperse Emulsionen mit einem D90-Wert von $< 1 \mu\text{m}$ und einer engen Tröpfchengrößenverteilung überführt werden. Eine physikalische Stabilität kann für die Tröpfchengrößen über vier Wochen bestätigt werden. Phospholipon 90 H kann für unterschiedliche Ölphasen als alleiniger Emulgator erfolgreich eingesetzt werden, wie auch von van Hoogevest und Fahr (2019, S. 115 f.) in Abhängigkeit des erforderlichen HLB-Wertes beschrieben. Während eines Autoklaviervorganges werden die Emulsionen mit Phospholipiden und PVA zu stark gestresst, sodass sie brechen und Aggregate als Klümpchen erkennbar sind. Weitere Schlüsse auf eine begrenzte Verwendbarkeit oder Lagerungsdauer bei erhöhten Temperaturen können aus den Beobachtungen nicht gezogen werden. Zur Verbesserung der Emulsions- und Schaumstabilisierung wird ein Zusatz von Lysophosphatidylcholin erwogen. Dieser Einsatz von Lysophospholipiden in den untersuchten Emulsionssystemen ist für das Aufschäumverhalten jedoch nicht von Vorteil. Darüber hinaus wird eine makroskopische Veränderung der Emulsionen bemerkt, welche die Verwendung von Monoacylphospholipiden ausschließen. In den bisherigen Versuchen stellt sich hydriertes Phosphatidylcholin als geeigneter Emulgator für die untersuchten O/W-Emulsionen dar. Dieser erfolgreiche Anwendungsbereich ist für Diacylphospholipide bekannt (Ghyczy und Vacata, 2002; van Hoogevest und Fahr, 2019). Zudem wird die Herstellungsweise bei alleiniger Verwendung von Phospholipon 90 H beibehalten, welche vergleichbar auch bei van Hoogevest und Fahr (2019, S. 115 f.) erwähnt wird. Aus der Untersuchung, welchen Einfluss die Ölphase auf die Emulsionen und deren Aufschäumbarkeit hat, lassen sich mehrere Schlüsse ziehen. Zunächst kann festgehalten werden, dass der pH-Wert in einem akzeptablen Bereich für Dermatika liegt und eine stabile Tröpfchengröße über 4 w gewährleistet werden kann. Die Emulsionen mit 20 % Innenphasenanteil sowie 3 % des entsprechenden PVA-Typs zeigen im Amplituden Sweep alle einen Crossover-Punkt, welcher auch als Fließpunkt bezeichnet wird. Hieraus kann man folgern, dass es sich um halb feste Zubereitungen mit Emulsionscharakter handelt. Allein durch makroskopische Betrachtung kann dieser Schluss nicht gezogen werden, besonders da die Fließpunkte meist in einem sehr niedrigen Wertebereich liegen. Die Ergebnisse der Schaumanalyse sind nicht zufriedenstellend. Eine Strukturdetektion ist nicht möglich und die PVA 40-88-Emulsionen können nicht in Schaumcremes überführt werden. Mit den polaren Ölphasen und den beiden kürzer kettigen Polymeren sind die Schaumsysteme über 5 min nicht ausreichend stabil. Bessere Ergebnisse für die Schaumstabilität können mit den Paraffinen erzielt werden, doch die Expansion ist geringer. Aufgrund höherer Viskositätswerte sowie ausgeprägteren viskoelastischen Festkörper-Eigenschaften können sich gröbere Luft einschlüsse bilden, welche anstatt der gewünschten feinen Schaumbläschen

aufsteigen und zu grobporigen, luftreichen Emulsionen führen. Eine vermutete Interaktion der Polyvinylalkohole mit Phospholipiden und Paraffinen kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher charakterisiert und nicht abschließend bestätigt werden. Da die Ölphase einen Einfluss auf die Schaumbildung und -stabilität hat, engt dies den möglichen Design Space ein. Es ist nahezu keine Variation der Ölphase möglich, ohne eine umfassende Schaumanalyse durchzuführen. Dasselbe gilt beispielsweise auch für die Inkorporation weiterer Bestandteile in die Emulsion. Das Verhalten der Emulsionen mit PVA 40-88 hat in den durchgeführten Experimenten nicht überzeugt.

4.5 Optimierung der Aufschäum-Eigenschaften durch Polymer-Kombination

Zur Hautpflege eingesetzte Produkte enthalten häufig hochwertige Pflanzenöle, wohingegen Paraffine bzw. Mineralöle eher negativ belastet sind. Rizinusöl sowie die erwähnten Pflanzenöle weisen allerdings Doppelbindungen auf, sodass der Einsatz eines Antioxidans empfehlenswert ist. Da die Formulierungen im Rahmen dieser Arbeit aus möglichst wenigen Bestandteilen zusammengesetzt sein sollen, um Einflüsse genauer erkennen und zuordnen zu können, fällt die Wahl auf mittelkettige Triglyceride, welche den Pflanzenölen von der Grundstruktur her ähneln, aber als oxidationsstabil gelten. Diese Entscheidung wird getroffen, obwohl die MCT-Emulsionen bei der Untersuchung des Einflusses der Ölphase nicht gut abgeschnitten haben. Im Optimierungsschritt soll sich zeigen, ob die Eigenschaften der aufzuschäumenden Emulsion in Hinblick auf die Schaumqualität an die neuartige Membranmethode angepasst werden können. Zu diesem Zweck wird der Innenphasenanteil von 20,0 % auf 10,0 % MCT gesenkt, da die hochkonzentrierten Emulsionen in den vorherigen Versuchen keine wünschenswerten Ergebnisse geliefert haben. Eine Ölkonzentration von 10,0 % soll dennoch in der aufschäumbaren Emulsion erreicht werden, um pflegende Eigenschaften zu gewährleisten und eine Inkorporation aktiver Substanzen grundsätzlich nicht zu erschweren. Auch weiterhin bleibt das Verhältnis von Öl zu Phosphatidylcholin konstant bei 10 + 1, was zu einer Einsatzkonzentration von 1,0 % Phospholipon 90 H in den Emulsionen führt. Da bei der Überprüfung des Einflusses der Ölphase PVA 40-88 in 3%iger Konzentration keine Schaumbildung ermöglicht hat und auch bei der Untersuchung des Verhaltens von PVA 40-88 in Lösung bereits bei 4,0 % eine deutlich grobe und nicht erstrebenswerte Schaumstruktur resultiert, scheint dessen Verwendung als schaumbildendes Agens nur in einem sehr geringen Konzentrationsbereich möglich zu sein. Als Konsequenz werden die beiden Polymere mit kürzerer Kettenlänge ausgewählt, um die MCT-Emulsionen in Schaumcremes zu überführen und hierfür mehr Variationsmöglichkeiten bei den Einsatzkonzentrationen zu haben. Aufgrund der ähnlichen Eigenschaften von PVA 4-88 und 8-88 kann der gesamte PVA-Gehalt in der Formulierung zwischen 1,2 und 6,0 % betragen. Hierbei sollte die Gesamtkonzentration für die Schaumbildung sowie -stabilisierung ausreichend sein, gleichzeitig aber möglichst gering, um eine Beeinträchtigung des Hautgefühls durch die Klebrigkeit von PVA in Lösung zu vermeiden. Der Vorteil einer Kombination zweier Polymere unterschiedlicher Kettenlängen ist die Vereinigung der zügigen Besetzung der Grenzflächen durch PVA 4-88 während des Aufschäumens mit den strukturellen Vorteilen von PVA 8-88 bei der Stabilisierung der Schaumblasen. Ähnliche Beobachtungen für die schnelle Grenzflächenbelegung von Polymeren kürzerer Kettenlänge und eine erhöhte physikalische Stabilität aufgrund eines stabileren Netzwerkes um die disperse Phase

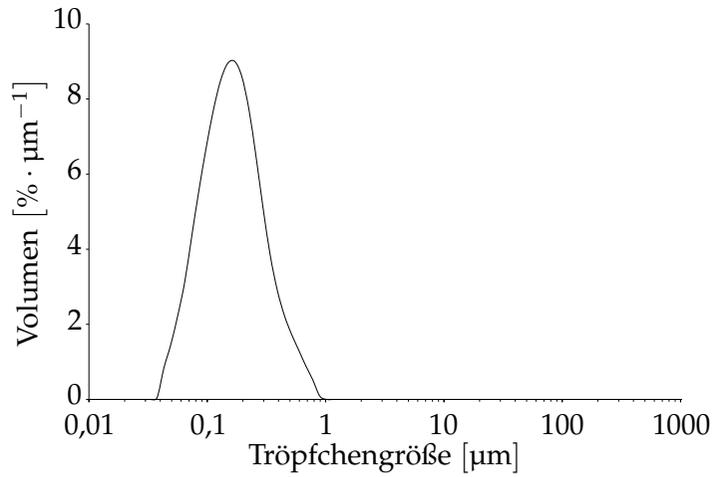
durch Moleküle längerer Ketten sind bereits Emulsionen unter Verwendung von Hypromellose als Polymeremulgator zugeschrieben worden (Ferdous, 1993; Schulz und Daniels, 2000). Zudem ist für derartige Systeme durch Kombination von Polymeren kürzerer mit Polymeren längerer Kettenlänge eine positive Auswirkung auf die Aufrahmstabilität und entsprechend auf die Fixierung der dispersen Phase festgestellt worden (Oliczewski, 2008).

4.5.1 Tröpfchengröße der Emulsionen

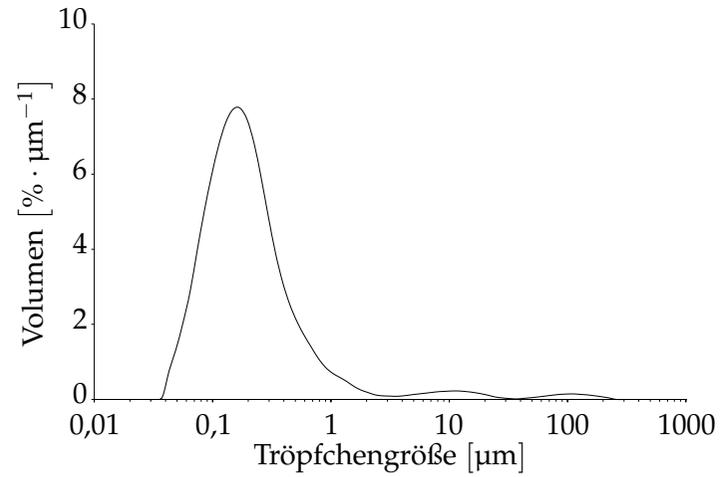
Die Emulsionen werden dem statistischen Versuchsplan entsprechend hergestellt und vermessen. Zuerst erfolgt die Betrachtung der Tröpfchengrößen. Eine Übersicht über die Ergebnisse liefert Tabelle 4.14. Bei allen Emulsionen handelt es sich um Submikronemulsionen. Im Diagramm der Tröpfchengrößenverteilung kann bei allen Zubereitungen beobachtet werden, dass die Verteilungskurven rechts schief sind. Die Tröpfchengrößen der MCT-Emulsionen zur Überprüfung des Einflusses der Ölphase liegen in einem vergleichbaren Wertebereich. Über einen Zeitraum von vier Wochen sind die in diesem Versuchsteil betrachteten Formulierungen stabil und die Tröpfchengrößen unverändert. Lediglich die Formulierungen der Experimente Nr. 10 mit 3,6 % PVA 8-88 und Nr. 11 mit 6,0 % PVA 4-88 weisen 4 w nach der Herstellung größere Tröpfchen auf. Diese größeren Öltröpfchen nehmen allerdings keinen großen Volumenanteil ein. Anders sieht es mit Formulierung Nr. 17 aus, welche offensichtlich instabil ist; makroskopisch ist dies nicht erkennbar. Da die PVA-Konzentration in dieser Zubereitung insgesamt 2,0 % beträgt, jeweils zu gleichen Teilen PVA 4-88 und 8-88, und somit zwischen Nr. 13 (insgesamt 1,2 % PVA, kombiniert) und Nr. 16 (insgesamt 3,0 % PVA, kombiniert) einzuordnen ist, kann die Ursache nicht mit der Konzentration oder der Kombination beider PVA-Typen in Zusammenhang gebracht werden. Abbildung 4.30 illustriert die Beobachtungen der volumenbasierten Größenverteilung. Möglich ist eine mikrobielle Kontamination am Messtag eine Woche nach der Herstellung, die zum beobachteten Tröpfchenwachstum geführt hat. Aufgrund der großen Öffnung des Lagerbehältnisses und den Emulsionsresten, welche sich im Schraubgewinde sammeln können, kann eine Kontamination bei der Entnahme der Proben zu den Messzeitpunkten nicht völlig ausgeschlossen werden. Da die Ergebnisse der Tröpfchengrößen nach einer Woche unauffällig sind und die Schaumanalyse vorher stattfindet, resultieren keine negativen Auswirkungen auf die Auswertung der Daten und den anschließenden Optimierungsschritt. Es handelt sich offensichtlich um einen Ausreißer. Erwähnenswert ist – auch für die weiteren Messungen – die Doppelung der Versuche mit 6,0 % PVA 4-88, was den Experimenten Nr. 9 und 11 entspricht, mit 6,0 % PVA 8-88 in den Experimenten Nr. 3 und 7 sowie in den Experimenten Nr. 1 und 4 eine Gesamtkonzentration von 6,0 % PVA, jeweils mit PVA 4-88 und 8-88 in gleichen Anteilen.

Tabelle 4.14: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften

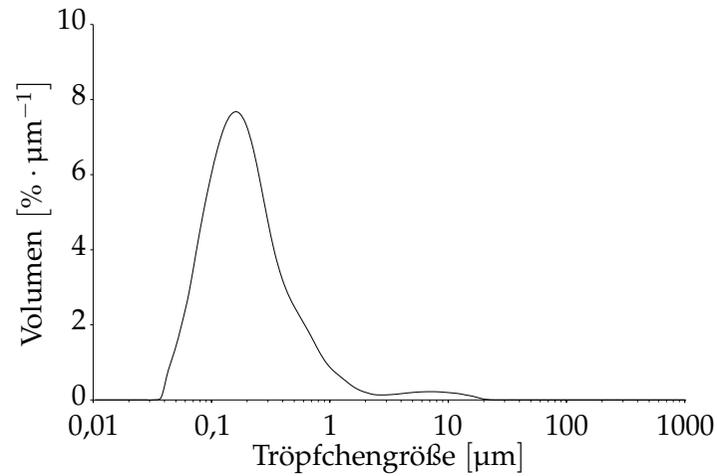
Experiment	PVA 4-88	PVA 8-88	1 d		1 w		4 w	
			D50	D90	D50	D90	D50	D90
1	3,0 %	3,0 %	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,00
2	3,4 %		0,15 ± 0,00	0,34 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,40 ± 0,00
3		6,0 %	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,39 ± 0,01
4	3,0 %	3,0 %	0,16 ± 0,00	0,34 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00
5		1,2 %	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00
6		3,3 %	0,16 ± 0,00	0,34 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,00
7		6,0 %	0,16 ± 0,00	0,34 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,01	0,17 ± 0,00	0,38 ± 0,01
8	3,6 %		0,15 ± 0,00	0,34 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,01
9	6,0 %		0,16 ± 0,00	0,38 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,00	0,17 ± 0,00	0,42 ± 0,00
10		3,6 %	0,16 ± 0,00	0,34 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,00	0,18 ± 0,01	0,64 ± 0,09
11	6,0 %		0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,18 ± 0,00	0,62 ± 0,05
12	1,2 %		0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,39 ± 0,01
13	0,6 %	0,6 %	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,01
14	3,0 %		0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,00	0,17 ± 0,01	0,40 ± 0,02
15		3,0 %	0,16 ± 0,00	0,36 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,35 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,01
16	1,5 %	1,5 %	0,17 ± 0,00	0,38 ± 0,01	0,17 ± 0,00	0,38 ± 0,00	0,17 ± 0,00	0,38 ± 0,00
17	1,0 %	1,0 %	0,17 ± 0,00	0,38 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,37 ± 0,00	3,75 ± 0,29	29,77 ± 0,08
18	2,0 %	2,0 %	0,17 ± 0,00	0,40 ± 0,01	0,17 ± 0,00	0,39 ± 0,00	0,18 ± 0,00	0,41 ± 0,01



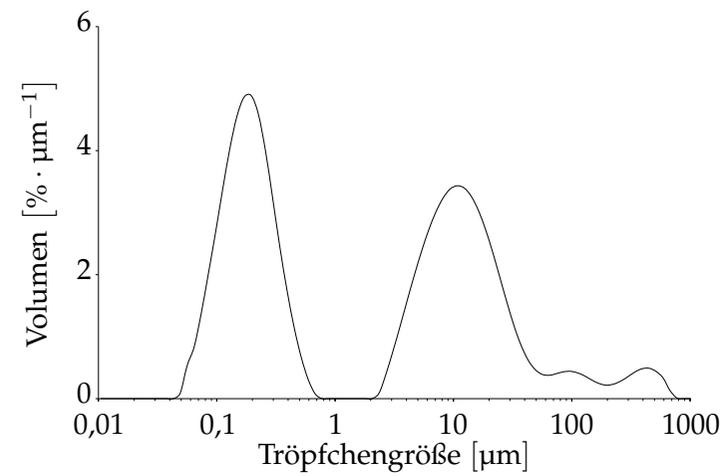
(a) Emulsion Nr. 4, Referenz



(b) Emulsion Nr. 10, weitere Peaks bei 10 sowie 100 µm



(c) Emulsion Nr. 11, zweiter Peak bei 10 µm



(d) Emulsion Nr. 17, instabil

Abbildung 4.30: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften; vier Wochen nach der Herstellung, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

4.5.2 Rheologische Eigenschaften der Emulsionen

Es ist bereits für die Polymer-Lösungen sowie die bisher untersuchten Emulsionssysteme beobachtet worden, dass die rheologischen Eigenschaften zwar nicht absolut mit dem Aufschäumverhalten korreliert werden können. Jedoch nehmen die Viskosität sowie die Viskoelastizität Einfluss auf das Verhalten der Schaumcreme in Bezug auf die Expansion und die Stabilität der gebildeten Schaumsäule. Daher werden auch die Emulsionen mit niedrigerer Ölkonzentration mittels Viskosimeter untersucht. Bei den hergestellten Emulsionen mit demselben Innenphasenanteil ergibt sich die Viskosität wie zuvor durch den PVA-Zusatz. Die Unterschiede hinsichtlich der Viskosität sind makroskopisch nicht bei allen Zubereitungen einfach einzuschätzen. Durch die Rotationsmessungen erhält man die in Tabelle 4.15 aufgeführten Werte für die scheinbare Viskosität bei $1\,000\text{ s}^{-1}$. Die Experimente sind nun nach dem enthaltenen PVA-Typ sortiert: PVA 4-88 ist in Nr. 12, 14, 2, 8, 9 sowie 11 enthalten, PVA 8-88 in Nr. 5, 15, 6, 10, 3 sowie 7 und die PVA-Kombination in Nr. 13, 17, 16, 18, 1 sowie 4. Gewählt ist die Reihenfolge jeweils gemäß zunehmender Gesamtkonzentration an PVA in der Zubereitung. Zum Vergleich sind die Werte für die PVA-Lösungen mit jeweils 0,1 % sowie mit 6,0 % des Polymers in der Tabelle aufgeführt. Steigt die Gesamtkonzentration an PVA, so steigt die Viskosität ebenfalls an. Wie bereits in früheren Versuchen beobachtet, nimmt die Viskosität der Emulsionen während der vierwöchigen Lagerung höhere Werte an. Bei den PVA-Lösungen wird keine derartige Viskositätserhöhung festgestellt. Die niedrig konzentrierten PVA-Lösungen unterscheiden sich für PVA 4-88 und PVA 8-88 nicht in ihrem Wert, der ungefähr dem von reinem Wasser entspricht. Während die Lösung mit 6,0 % PVA 4-88 eine Viskosität von etwa $6,0\text{ mPa} \cdot \text{s}$ aufweist, ist der Wert der Emulsionen mit 6,0 % PVA 4-88 deutlich höher und liegt nach vier Wochen bei knapp $20\text{ mPa} \cdot \text{s}$. Betrachtet man die 6%ige PVA 8-88-Lösung mit einer Viskosität von ca. $15\text{ mPa} \cdot \text{s}$, so liegen die Emulsionen mit derselben PVA 8-88-Konzentration ebenfalls in einem deutlich höheren Wertebereich. Werden Emulsionen doppelt hergestellt, so liegt die ermittelte Viskosität erwartungsgemäß in einem ähnlichen Größenbereich. Dies weist auf ein reproduzierbares Herstellungsverfahren hin. Bei dem länger kettigen Polymer in einer Konzentration von 6,0 % sind die Abweichungen bei den Messwerten nach vier Wochen geringer als für PVA 4-88 in 6%iger Konzentration (Experimente Nr. 3 und 7 gegenüber Nr. 9 und 11). Kombiniert man die beiden Polymere, wird eine Viskosität gemessen, die zwischen dem Wert für PVA 4-88 und 8-88 liegt. Für die Emulsionen der Polymer-Kombination kann kein Zusammenhang zu den reinen PVA-Lösungen gefunden werden.

Tabelle 4.15: Ermittelte Viskositäten der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften bei 20 °C und 1 000 s⁻¹

Experiment	PVA 4-88	PVA 8-88	Viskosität [mPa · s]		
			1 d	1 w	4 w
12	1,2 %		2,25 ± 0,00	2,16 ± 0,00	4,38 ± 0,04
14	3,0 %		6,44 ± 0,02	5,49 ± 0,01	6,29 ± 0,01
2	3,4 %		7,14 ± 0,00	7,10 ± 0,01	7,72 ± 0,03
8	3,6 %		7,56 ± 0,00	7,49 ± 0,01	7,73 ± 0,00
9	6,0 %		18,27 ± 0,09	17,62 ± 0,09	19,97 ± 0,10
11	6,0 %		17,19 ± 0,06	17,57 ± 0,06	18,95 ± 0,14
5		1,2 %	3,16 ± 0,00	3,07 ± 0,00	4,57 ± 0,00
15		3,0 %	10,53 ± 0,03	9,86 ± 0,01	9,95 ± 0,02
6		3,3 %	11,70 ± 0,00	11,63 ± 0,01	13,08 ± 0,02
10		3,6 %	13,82 ± 0,02	13,71 ± 0,01	15,94 ± 0,07
3		6,0 %	47,80 ± 0,08	46,95 ± 0,13	49,45 ± 0,06
7		6,0 %	46,71 ± 0,11	46,96 ± 0,11	49,62 ± 0,09
13	0,6 %	0,6 %	2,67 ± 0,00	2,55 ± 0,00	4,03 ± 0,12
17	1,0 %	1,0 %	4,05 ± 0,01	4,08 ± 0,00	4,87 ± 0,01
16	1,5 %	1,5 %	6,87 ± 0,01	7,27 ± 0,01	8,14 ± 0,03
18	2,0 %	2,0 %	11,70 ± 0,02	12,47 ± 0,01	13,61 ± 0,03
1	3,0 %	3,0 %	29,42 ± 0,05	28,71 ± 0,07	32,15 ± 0,11
4	3,0 %	3,0 %	29,14 ± 0,06	29,03 ± 0,06	30,00 ± 0,08
PVA-Lösung					
	0,1 %			0,85 ± 0,00	0,87 ± 0,00
	6,0 %			5,98 ± 0,00	5,96 ± 0,00
		0,1 %		0,87 ± 0,00	0,87 ± 0,00
		6,0 %		15,10 ± 0,00	15,20 ± 0,01

Während die Zubereitungen mit einem niedrigen PVA-Anteil (Nr. 12, 5, 13 und 17) einen Tag sowie eine Woche nach der Herstellung lineares Fließverhalten zeigen, weist Emulsion Nr. 16 nur am Tag nach der Herstellung eine konstante Viskosität auf. Anschließend wird wie bei den übrigen Formulierungen Scherverdünnung detektiert (Abbildung 4.31). Emulsion Nr. 16 weist eine

Art Grenzverhalten auf, da die Gesamtkonzentration an PVA 3,0% beträgt. Ist nur ein PVA-Typ zu 3,0% in der Emulsion enthalten, wird eine Scherverdünnung über den Messbereich nachgewiesen. Doch in Emulsion Nr.16 resultiert die Kombination von jeweils 1,5% PVA vorerst in einem Newtonschen Fluid.

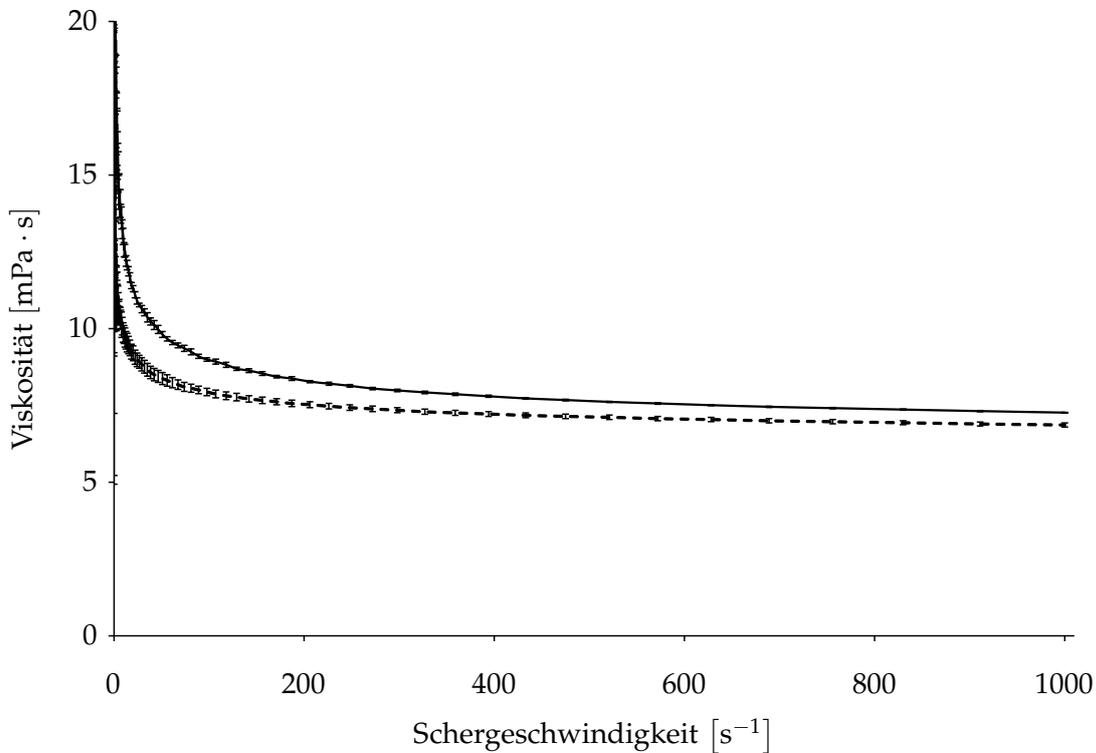


Abbildung 4.31: Viskogramm der Emulsion Nr. 16 im DoE zur Optimierung der Schaumhöhe, bei 20 °C; einen Tag (gestrichelte Line) und eine Woche (durchgängige Linie) nach der Herstellung

Im Anschluss an die Fließkurve wird ein Amplituden Sweep aufgezeichnet. Anders als bei den Fließkurven stellen Staubkörnchen oder auch inhomogene Proben aufgrund des niedrigen Wertebereiches eine größere Herausforderung bei diesen Messungen dar. Besonders das Auftreten sehr kleiner, stabilisierter Lufteinschlüsse ist kritisch für die Messergebnisse. Da die Schaumanalyse zwischen einem Tag und einer Woche nach Herstellung erfolgt, werden lediglich die Messungen zum Zeitpunkt nach einer Woche in Tabelle 4.16 aufgeführt und für einen Vergleich herangezogen. Offensichtlich ist, dass bei den meisten Emulsionen die Eigenschaften eher einer viskoelastischen Flüssigkeit gleichen. Es wird kein Crossover-Punkt detektiert. Steigt die PVA-Konzentration, so steigt auch der Wert des Speichermodul an. Auch für den Verlustmodul kann dies, besonders bei Überwiegen der viskosen Eigenschaften, beobachtet werden.

Tabelle 4.16: Ermittelte Fließpunkte τ der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften eine Woche nach der Herstellung; angegeben ist zusätzlich der Wert des Speichermodul G' am Crossover-Punkt

Experiment	PVA 4-88	PVA 8-88	1 w	
			τ [Pa]	G' [Pa]
12	1,2 %			
14	3,0 %			
2	3,4 %		$0,067 \pm 0,033$	$0,264 \pm 0,011$
8	3,6 %		$0,098 \pm 0,018$	$0,323 \pm 0,017$
9	6,0 %		$0,165 \pm 0,112$	$0,634 \pm 0,110$
11	6,0 %		$0,447 \pm 0,051$	$0,375 \pm 0,028$
5		1,2 %		
15		3,0 %		
6		3,3 %		
10		3,6 %		
3		6,0 %	$0,734 \pm 0,020$	$0,475 \pm 0,039$
7		6,0 %	$0,608 \pm 0,004$	$0,413 \pm 0,035$
13	0,6 %	0,6 %		
17	1,0 %	1,0 %		
16	1,5 %	1,5 %		
18	2,0 %	2,0 %		
1	3,0 %	3,0 %	$0,540 \pm 0,043$	$0,705 \pm 0,037$
4	3,0 %	3,0 %	$0,457 \pm 0,051$	$0,760 \pm 0,015$

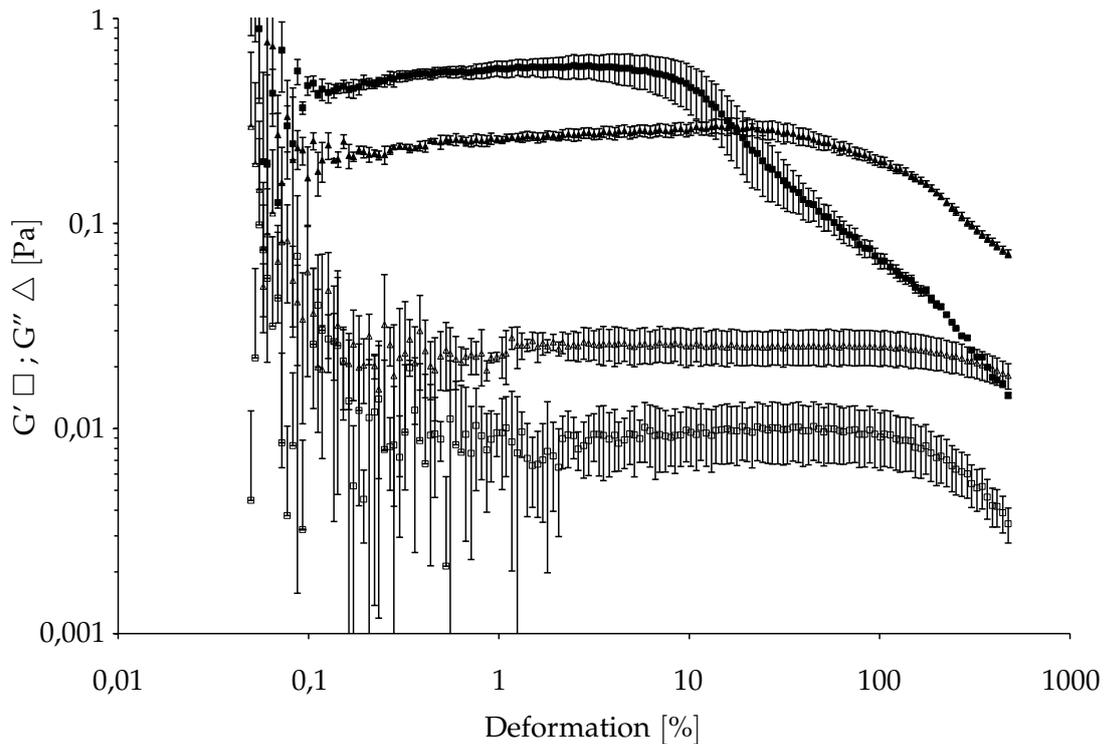
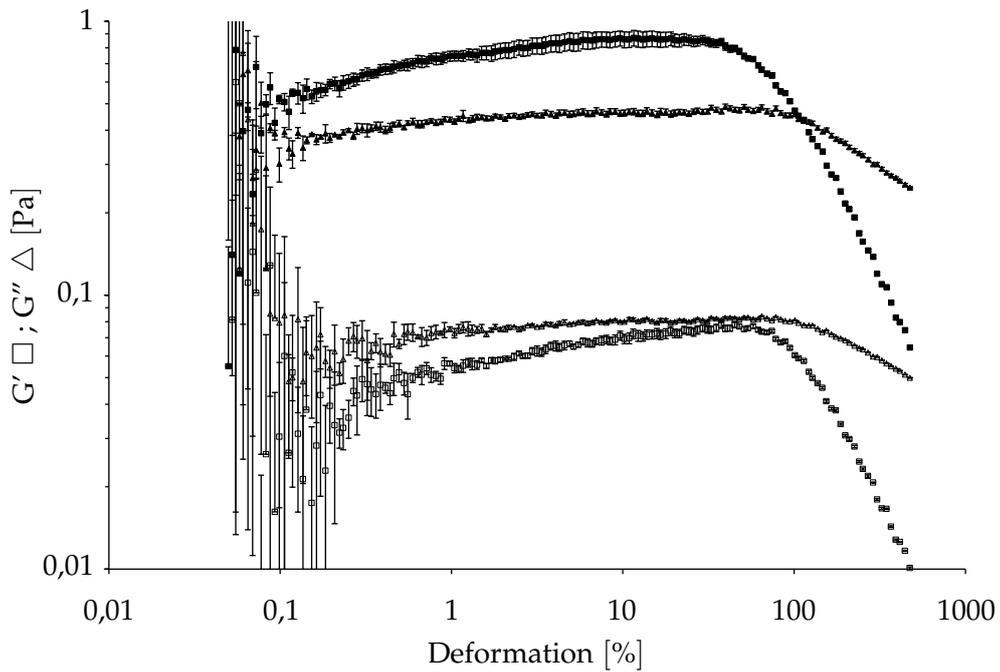
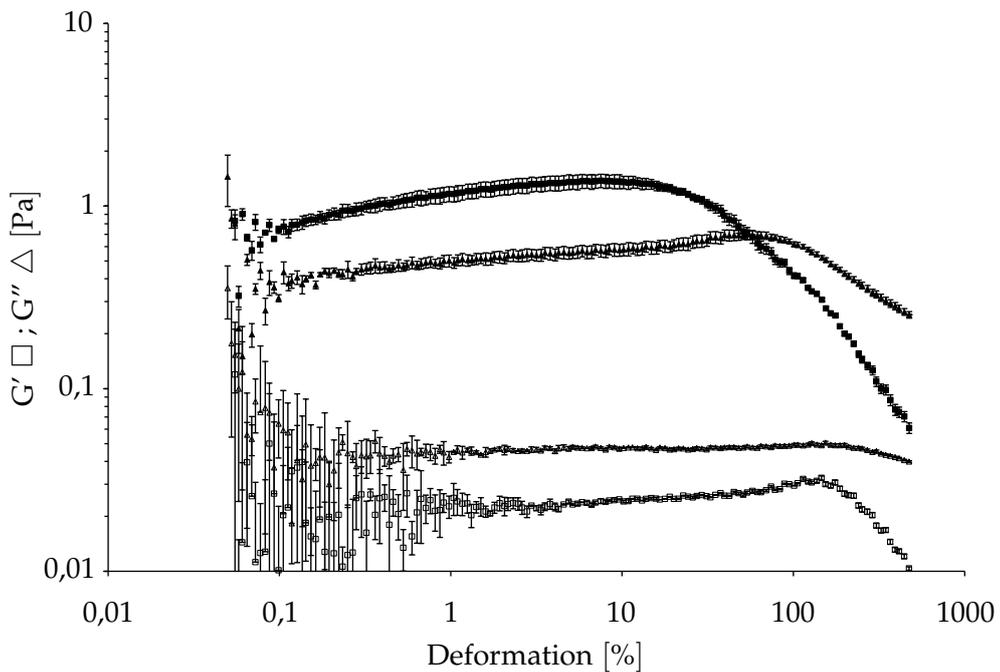


Abbildung 4.32: Amplituden Sweep der Emulsionen Nr.14 und 2 im DoE zur Optimierung der Schaumhöhe, bei Emulsion Nr.14 mit 3,0% PVA 4-88 (leer) überwiegt der Verlustmodul und bei Nr.2 mit 3,4% PVA 4-88 (gefüllt) überwiegt der Speichermodul; einen Tag nach der Herstellung, Messtemperatur: 20 °C

Bei PVA 4-88 liegt die Konzentration, ab der die gebildeten Strukturen für elastische Eigenschaften und einen Fließpunkt ausreichen, zwischen 3,0 und 3,4% (vgl. Abbildung 4.32). Somit ist dies bei niedrigerer Konzentration der Fall als bei Verwendung des länger kettigen PVA 8-88, bei welchem diese Konzentration oberhalb 3,6% liegt. Kombiniert man die Polymere, so erreicht man dieses Verhalten ab 4,0% im untersuchten Konzentrationsbereich; PVA 4-88 gibt hier den Ausschlag. Diese beiden Grenzbereiche der PVA-Konzentration für ein Überwiegen der elastischen Eigenschaften zeigt Abbildung 4.33. Nach vier Wochen weisen alle Emulsionen einen Crossover-Punkt auf außer Nr. 5, 15, 13 und die instabile Emulsion Nr. 17. Dies entspricht den PVA 8-88-Konzentrationen 1,2% und 3,0% sowie der Kombination der Polymere mit einer Gesamtkonzentration von 1,2% und 2,0%. Die doppelten Experimente (Nr. 9 und 11, Nr. 3 und 7 sowie Nr. 1 und 4) zeigen bei den Ergebnissen des Amplituden Sweeps deutliche Unterschiede, während die Viskositäten sehr ähnlich sind. Dies ist auf die sehr niedrigen Werte sowie die Messparameter zurückzuführen. Für eine Einschätzung sind die Ergebnisse ausreichend.



(a) Emulsion Nr. 10 mit 3,6 % PVA 8-88 (leer) und Nr. 3 mit 6,0 % PVA 8-88 (gefüllt)



(b) Emulsion Nr. 18 mit 4,0% PVA (leer) und Nr. 1 mit 6,0% PVA (gefüllt), jeweils gleiche Anteile an PVA 4-88 und 8-88

Abbildung 4.33: Amplituden Sweep der Emulsionen mit PVA 8-88 sowie mit der Polymer-Kombination, in niedriger Konzentration überwiegt der Verlustmodul und später der Speichermodul; einen Tag nach der Herstellung, Messtemperatur: 20 °C

4.5.3 Schaumeigenschaften der Emulsionen mit PVA-Mischungen

Die Phospholipid-stabilisierten Emulsionen weisen unabhängig vom Anteil an Polyvinylalkohol eine stabile Tröpfchengröße über vier Wochen auf. Allerdings sind die rheologischen Eigenschaften unterschiedlich, sodass als nächstes untersucht wird, ob diese mit der maximal erreichbaren Schaumhöhe und der Schaumstabilität in Zusammenhang gebracht werden können. Abbildung 4.34 bietet eine Übersicht über die maximal erzielten Schaumhöhen. Der höchste Wert von 94,9 mm wird mit der Emulsion erreicht, welche 3,6 % PVA 4-88 enthält (Nr. 8), der niedrigste Wert von 78,2 mm wird bei 6,0 % PVA 8-88 (Nr. 3) gemessen. Die Ergebnisse liegen in einem vergleichsweise engen und hohen Wertebereich. Betrachtet man die maximalen Schaumhöhen über die steigende PVA-Konzentration, so ergeben sich für die Emulsionen, die ausschließlich PVA 4-88 bzw. ausschließlich PVA 8-88 enthalten, zuerst ansteigende Werte. Mit 6,0 % PVA-Anteil sind die Schaumsäulen wieder niedriger. Dies deutet darauf hin, dass bei Verwendung eines einzigen PVA-Typs die optimale Konzentration für die höchste Schaumsäule im untersuchten Bereich von 1,2-6,0 % zu finden ist. Kombiniert man beide Polymere miteinander, so erhält man ein ähnliches Bild, sodass auch hier für den Optimierungsschritt der untersuchte Konzentrationsbereich geschickt gewählt worden ist. Ein Zusammenhang mit der dynamischen Viskosität ist nicht so einfach herzustellen wie bei der Untersuchung des Einflusses der Ölphase. Bei den hier untersuchten Emulsionen liegen die Viskositätswerte in einem engeren Wertebereich. Lediglich die Aussage, dass die Emulsionen mit 6,0 % PVA 8-88 bei der höchsten Viskosität weniger stark expandiert werden können, ist zu treffen. Die minimale Volumenvergrößerung entspricht bei Emulsion Nr. 3 dem Faktor 4,9. Maximal wird eine Volumenvergrößerung bei Emulsion Nr. 8 mit dem Faktor 6,0 erzielt. Anhand der ähnlichen Ergebnisse für die maximalen Schaumhöhen, besonders unter Berücksichtigung der Standardabweichungen, erscheint eine Optimierung diesbezüglich schwierig.

Daher werden die Daten zur Schaumstabilität herangezogen und verglichen (Abbildung 4.35). Beträgt die PVA-Konzentration in der Zubereitung insgesamt nur 1,2 %, so zerfällt die Schaumsäule innerhalb der Messzeit fast vollständig. Hierdurch ergeben sich trotz teilweise hoher Standardabweichungen deutlichere Unterschiede in der Stabilität und folglich in der Endhöhe. Nach dem Aufschäumen weisen die Emulsionen mit 3,6 % PVA 4-88 (Nr. 8) und mit 6,0 % PVA 8-88 (Nr. 3) wie auch für die maximale Schaumhöhe den bisher höchsten sowie niedrigsten Wert auf und umschließen somit den Wertebereich. Legt man das Augenmerk jedoch auf die Endhöhen, um die Schaumstabilität abzuschätzen, so erhält man für 3,4 % PVA 4-88 (Nr. 2) das beste Ergebnis. Prozentual gesehen weist hingegen Emulsion Nr. 4 (6,0 % PVA, kombiniert) mit einer niedrigeren absoluten Endhöhe den stabilsten Schaum mit 88,2 % der Höhe nach dem Aufschäumen auf. Am

schlechtesten schneidet Emulsion Nr. 5 ab, welche 1,2 % PVA 8-88 enthält. Die Endhöhen betragen entsprechend noch 10,7 - 88,2 % der Höhe nach 50 s. Auch die Endhöhe kann im untersuchten Wertebereich für die Konzentration des Schaumbildners optimiert werden, was gut an den Emulsionen mit 6,0 % PVA 8-88 erkennbar ist. Von den viskoelastischen Eigenschaften kann nicht auf die Schaumstabilität geschlossen werden, da sowohl mit Überwiegen des Verlustmodul als auch bei Aufweisen eines Fließpunktes ähnliche Stabilitätsergebnisse erzielt werden. In den Emulsionen mit den niedrigsten Viskositätswerten wird die Flüssigkeit in der Schaumsäule am wenigsten am Abfließen gehindert, sodass die Drainage begünstigt ist und Zerfallsprozesse schneller vonstatten gehen können. Da die Experimente mit einer Gesamtkonzentration an Polymer von 6,0 % doppelt durchgeführt worden sind, kann man deren gemessene Schaumhöhen jeweils gegenüberstellen. Sowohl für die maximale Schaumhöhe als auch für die Schaumstabilität sind die Ergebnisse vergleichbar.

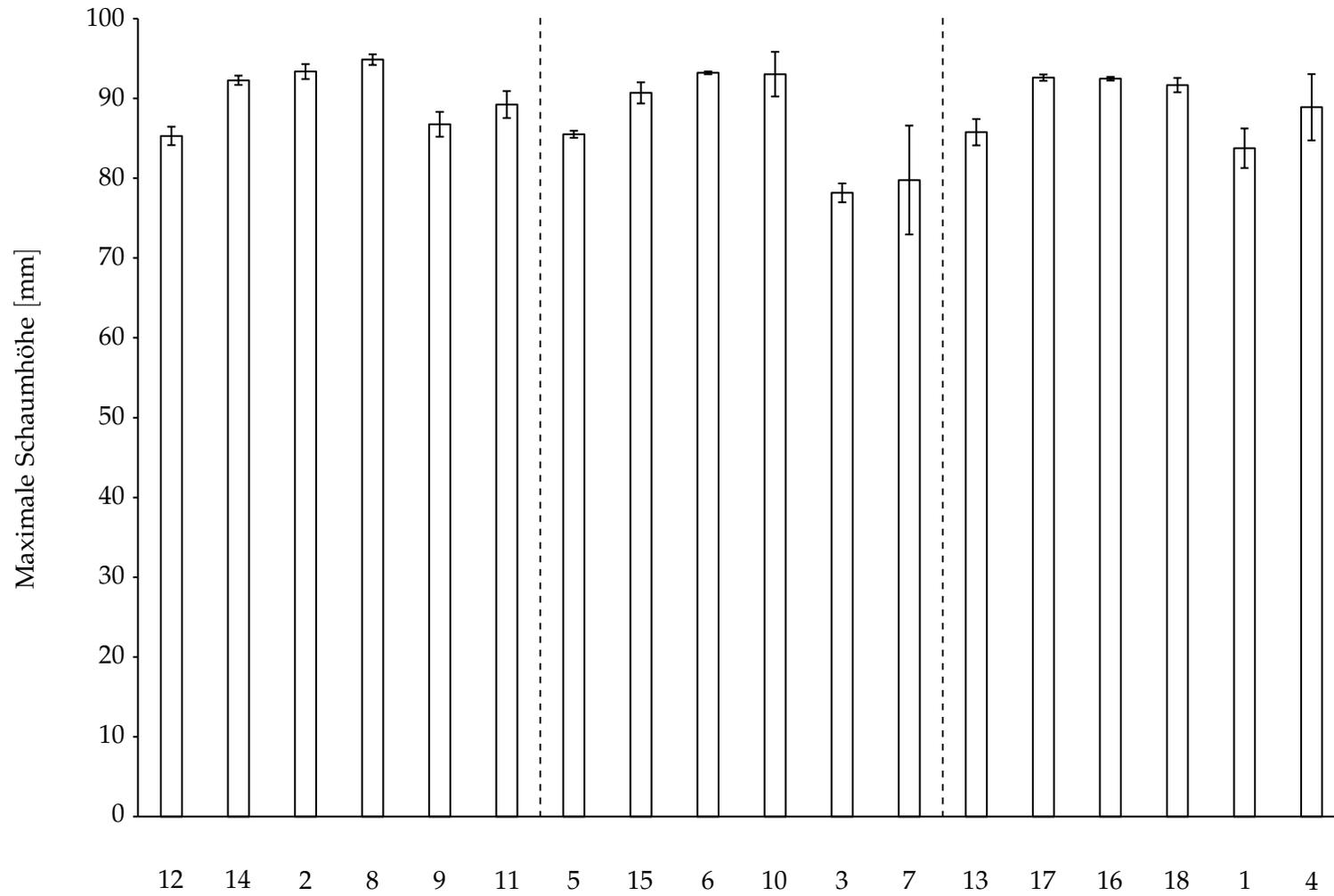


Abbildung 4.34: Maximale Schaumhöhen der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften; sortiert nach PVA-Typ und jeweils steigender Gesamtkonzentration an PVA

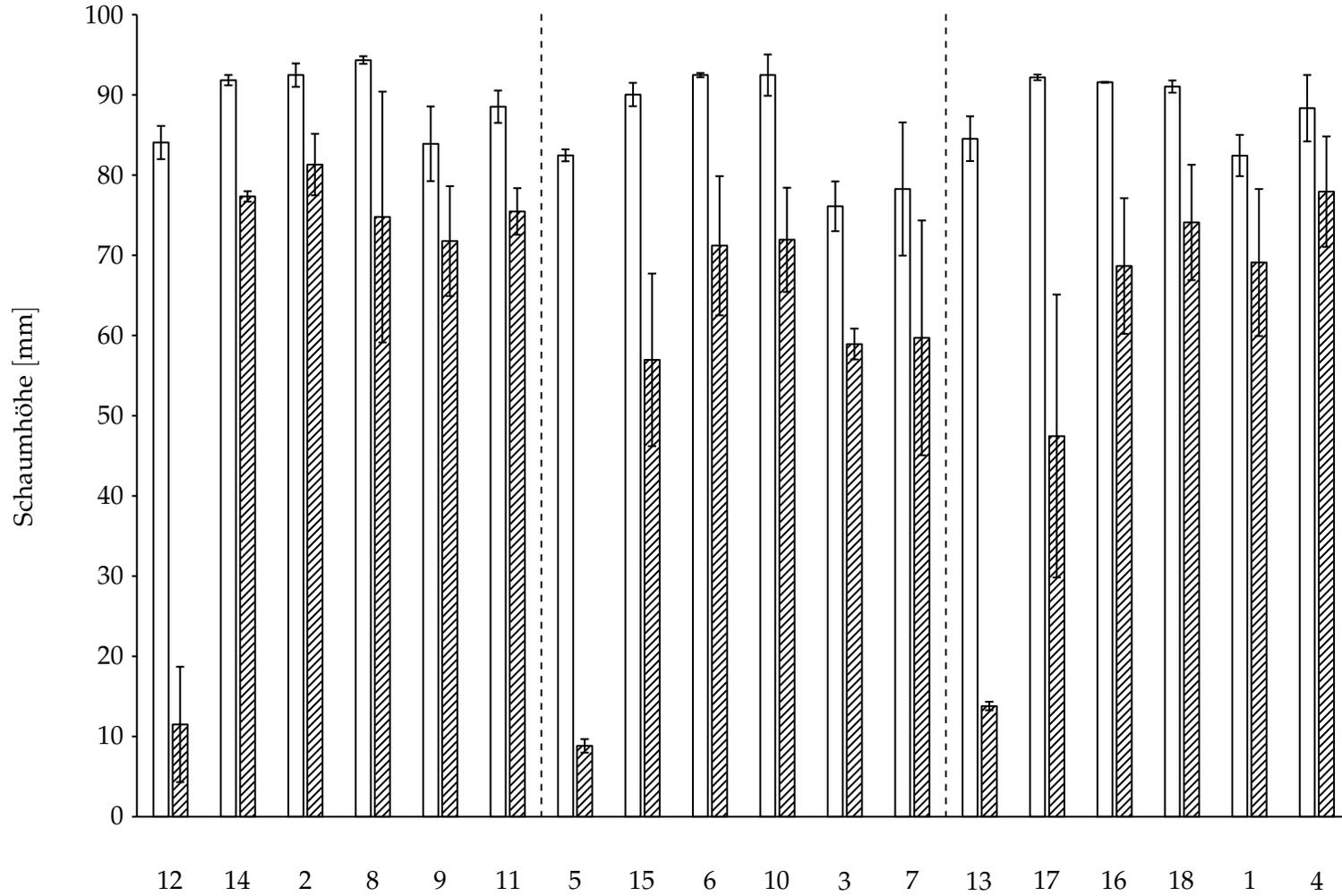
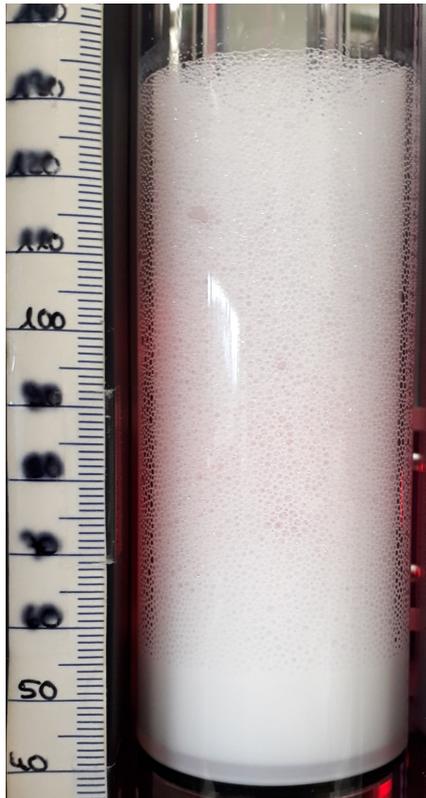


Abbildung 4.35: Schaumstabilitäten der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften; jeweilige Schaumhöhe der Emulsion links nach dem Aufschäumvorgang (ohne Füllung) und rechts am Messende (schraffiert), sortiert nach PVA-Typ und jeweils steigender Gesamtkonzentration an PVA

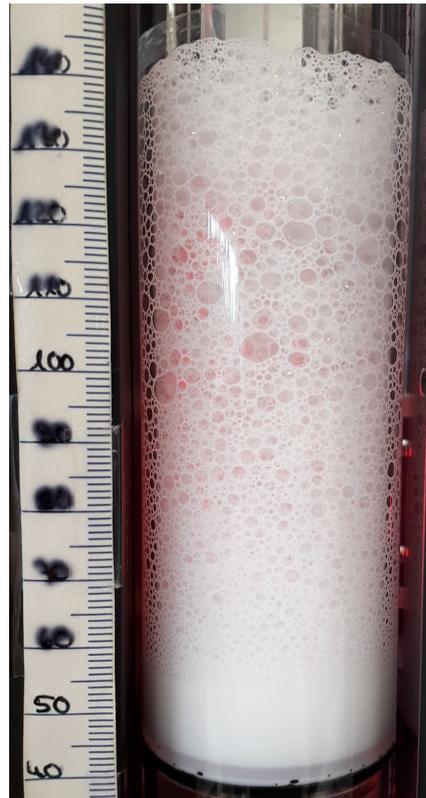
Makroskopisch ergeben sich feinporige Schäume für die Experimente mit einer Gesamtkonzentration an PVA von 1,2 % bis 3,0 % – sowohl für die einzelnen PVA-Typen als auch für deren Kombination (Nr. 12, 14, 5, 15, 13, 17 sowie 16). Ist PVA 4-88 als Schaumbildner enthalten, so ergeben sich für die Konzentrationen 3,4 % sowie 3,6 % noch akzeptable Schäume, welche bereits eine gröbere Struktur aufweisen. Mit 6,0 % Polymer ist die Struktur grob und die geschätzte Blasengrößenverteilung breit. Beispielbilder für die Einschätzung der unterschiedlich feinen Schaumsäulen liefert Abbildung 4.36. Auch für PVA 8-88 sind die mittleren untersuchten Konzentrationen, also 3,3 % und 3,6 %, akzeptabel und bereits gröber als die beiden niedriger konzentrierten Schäume. Beträgt die Konzentration 6,0 %, sind die Schaumsysteme grob mit einer breiten Blasengrößenverteilung. Vergleichbar fällt das Ergebnis für die PVA-Kombinationen in den Emulsionen Nr. 17 (2,0 %) und Nr. 16 (3,0 %) als akzeptabel aus. Bei höheren Gesamtkonzentrationen in den Emulsionen Nr. 18 mit 4,0 %, Nr. 1 und 4 mit jeweils 6,0 % sind die Schäume erneut grob mit einer breiten Größenverteilung. Doch bei allen Schäumen mit 1,2 - 3,0 % PVA ist die Drainage deutlich erkennbar, wenn der Schaum am Messende nicht sogar vollständig zerfallen ist. Oben an der Schaum-Luft-Grenze ist der Schaum bzw. sind die Lamellen dann etwas transparenter, sodass der Schaum „trocken“ wirkt. Sind die Bläschen in der Schaumsäule gröber, so trifft dies auch auf die Bläschen oben auf der Schaumkrone zu. Hierdurch kann die Schaumobergrenze oft nicht exakt detektiert werden, sodass es zu Fehlmessungen der Schaumhöhe kommt.

Aufgrund der Zerfallsprozesse erhält man bei der Strukturanalyse zum Messende mit den Emulsionen Nr. 12 (1,2 % PVA 4-88) und 5 (1,2 % PVA 8-88) keine vollständigen Kamerabilder. Zudem führt eine PVA-Konzentration von 6,0 % zu erhöhtem Rauschen in der Strukturanalyse. Diese Daten stehen folglich nicht zur Verfügung, um die Bläschengröße am Ende der Messung zu minimieren. Eine Optimierung ist aufgrund des unvollständigen Datensatzes mithilfe der Statistiksoftware daher nicht möglich. Alle anderen Emulsionen weisen am Messende kaum Artefakte in den Live-Bildern auf, sodass ein Vergleich angestellt werden kann.

Betrachtet man die diskutierten Ergebnisse, so erscheint es sinnvoll, die Schaumstabilität für die Optimierung der Schaumeigenschaften heranzuziehen. Durch eine Kombination der PVA-Typen wird im nächsten Schritt entsprechend versucht, die Endhöhe als Maß für die Schaumstabilität zu maximieren.



(a) Emulsion Nr. 12 mit 1,2 % PVA 4-88



(b) Emulsion Nr. 8 mit 3,6 % PVA 4-88



(c) Emulsion Nr. 9 mit 6,0 % PVA 4-88

Abbildung 4.36: Beispielbilder für die Qualität der erzeugten Schaumsäule, verschiedene Porositäten bei steigender PVA-Konzentration

4.5.4 DoE-gestützte Optimierung

Der statistische Versuchsplan zur Optimierung der Schaumeigenschaften setzt sich aus zwölf Versuchen zusammen, welche die Statistiksoftware aufgrund der vorgegebenen Parameter und Faktoren kalkuliert hat. Diese Experimente sind für eine Auswertung mindestens erforderlich. In diesen Plan sind lediglich zwei Emulsionen mit einer PVA-Kombination integriert. Um deren Anzahl und damit den Informationsgehalt zu erhöhen, sind sechs weitere Experimente (Nr. 13-18) manuell ergänzt worden. Mit dem Ziel, die Endhöhe des produzierten Schaumes zu maximieren, werden zwei Korrelationsschritte in der Statistiksoftware berechnet; zuerst werden die Ergebnisse für die Emulsionen Nr. 1-12 einbezogen, beim zweiten Durchlauf werden alle 18 Emulsionen berücksichtigt. Die erhaltenen Daten für Optimum I unter Einbezug der ersten zwölf Versuche sowie für Optimum II unter Verwendung aller Informationen sind in der Tabelle 4.17 aufgeführt.

Tabelle 4.17: Ergebnisse der Korrelation zur Optimierung der Schaumstabilität

Experimente Nr. 1-12	Optimum I
Korrelation Endhöhe	$r^2 = 0,98664$
Wünschbarkeit maximieren	$\hat{=} 0,947394$
ergibt eine vorhergesagte Endhöhe von bei folgender Einsatzkonzentration	86,79 mm
PVA 4-88	3,6 %
PVA 8-88	1,1 %
Experimente Nr. 1-18	Optimum II
Korrelation Endhöhe	$r^2 = 0,97$
Wünschbarkeit maximieren	$\hat{=} 0,947545$
ergibt eine vorhergesagte Endhöhe von bei folgender Einsatzkonzentration	86,80 mm
PVA 4-88	4,5 %
PVA 8-88	0,1 %

In Abbildung 4.37 ist das Diagramm der Konturanalyse zugehörig zur Korrelation gemäß Methode 2, also unter Einbezug der Experimente Nr. 1-18, abgebildet. Der optimale Bereich liegt bei einer Gesamtkonzentration an Schaumbildnern von 4,6 % bzw. 4,7 %. Die Interpretation des Ergebnisses der statistischen Auswertung erfolgt beispielhaft anhand des Plots zugehörig zur

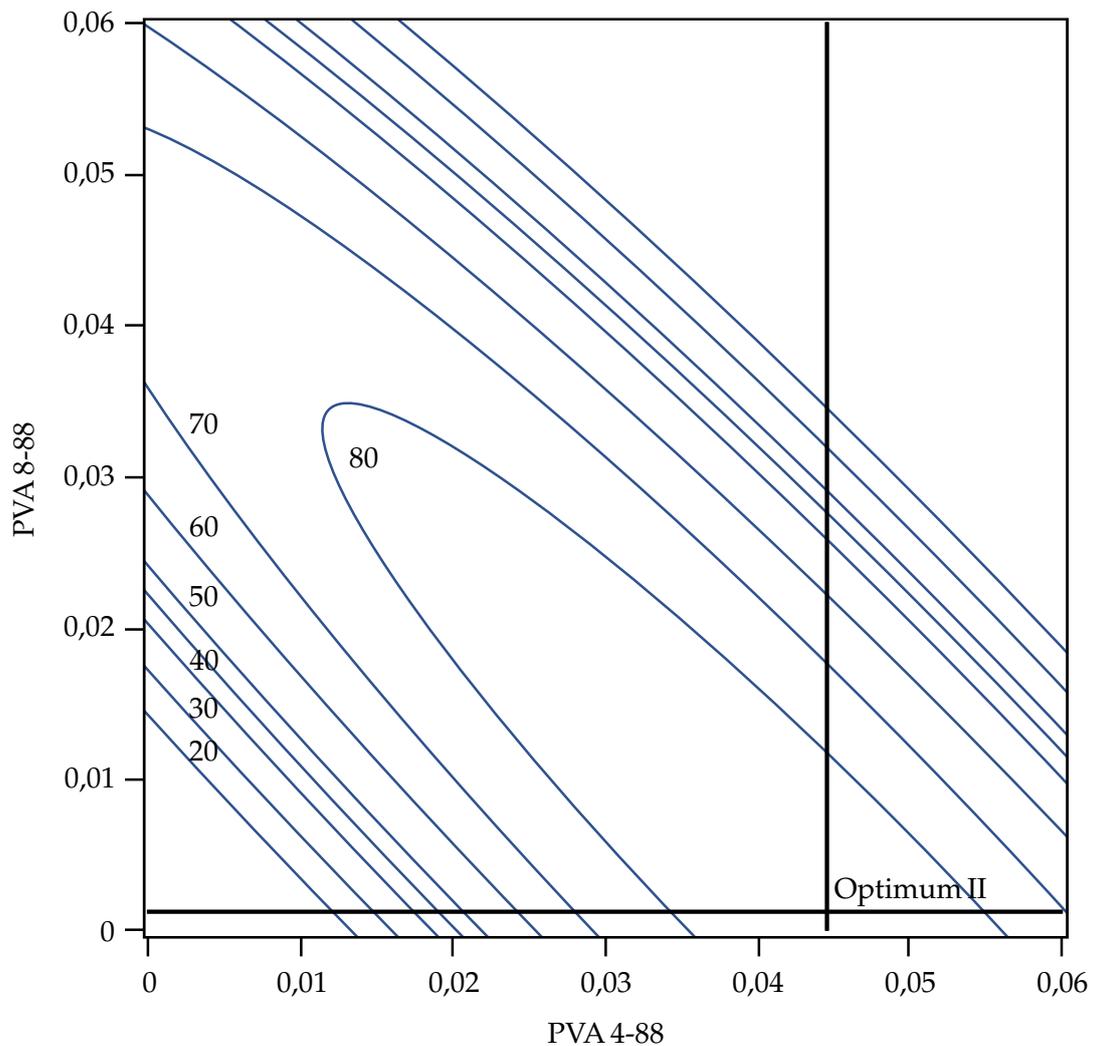
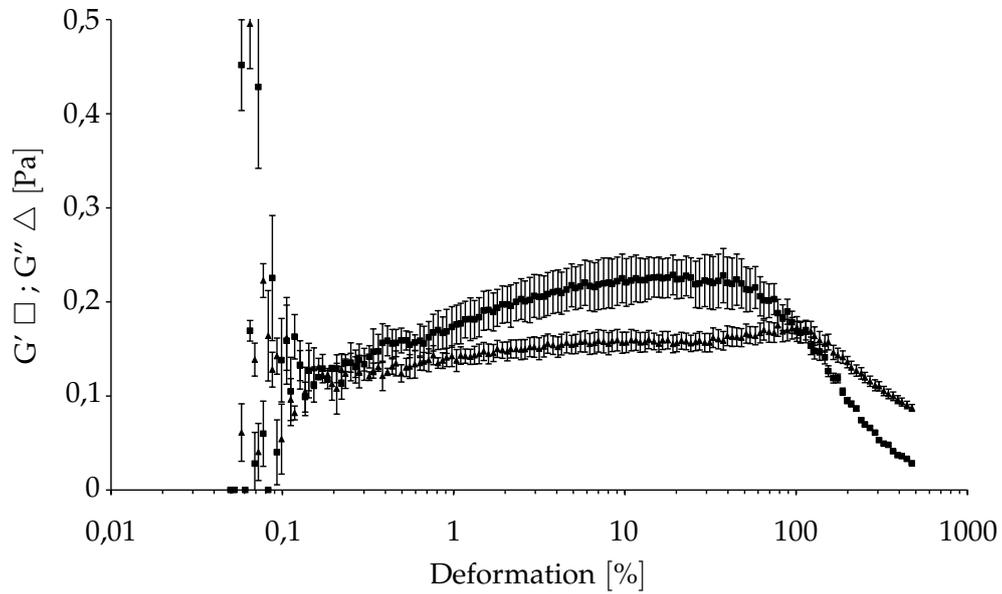


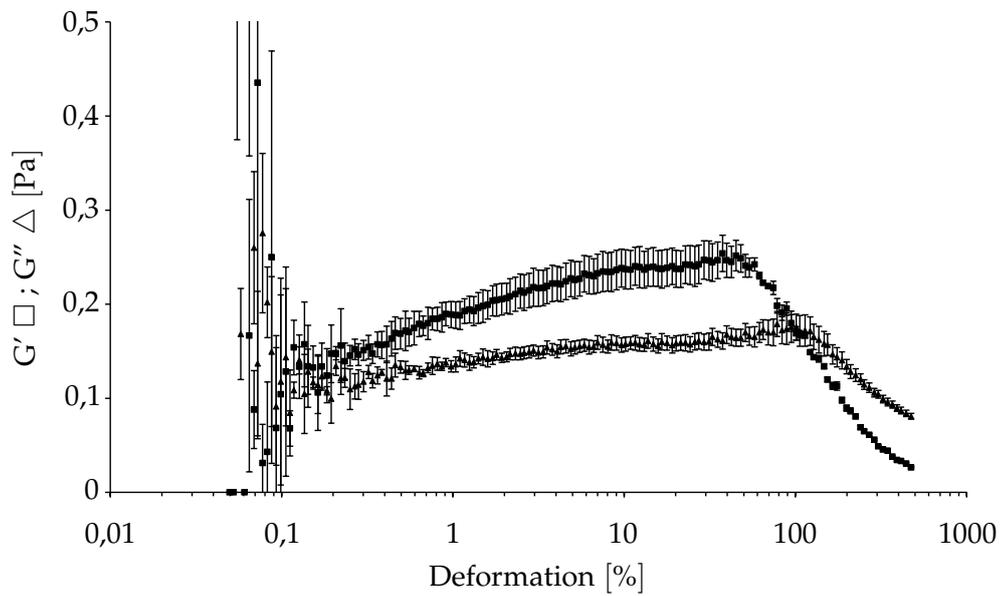
Abbildung 4.37: Konturanalyse zur Korrelation mithilfe der Experimente Nr. 1-18 mit dem Ziel der Maximierung der Endhöhe des erzeugten Schaumes; aufgetragen sind die jeweiligen Anteile des PVA-Typs, die beiden dicken Linien kreuzen sich im Punkt für Optimum II

Auswertung „Optimum II“. Verringert man den Anteil an PVA 4-88 zugunsten des Anteils an PVA 8-88, so sollten zunächst vergleichbare Ergebnisse für die Endhöhe erhalten werden. Sinkt die Konzentration an PVA 4-88 jedoch unter ca. 1,5 %, so wird der Bereich der maximalen Endhöhe verlassen. Dementsprechend kann abgelesen werden, dass der Anteil an PVA 4-88 in der aufschäumbaren Emulsion den wichtigeren Beitrag leistet, der optimale Konzentrationsbereich jedoch vergleichsweise groß ist und sich kein stark ausgeprägtes Optimum ergibt. Da die Korrelationen in beiden Auswertungen zu einer ähnlichen Gesamtkonzentration sowie der gleichen vorhergesagten Endhöhe des Schaumes führen, werden beide Möglichkeiten vergleichend verifiziert, indem für beide als optimal berechneten Zubereitungen eine Herstellung mit anschließender Analyse erfolgt.

Die Tröpfchengrößenanalyse dieser beiden Emulsionen liefert vergleichbare Werte, die während der vierwöchigen Lagerung stabil sind. Aus den Fließkurven ergibt sich für die Emulsion Optimum I eine geringfügig um ca. $3 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ höhere Viskosität, welche sich durch den höheren Anteil an PVA 8-88 erklärt. Beide Formulierungen verhalten sich scherverdünnend. Über den Messzeitraum von vier Wochen steigen die Viskositätswerte für beide Emulsionen nur geringfügig an. Bei der oszillationsrheologischen Charakterisierung mittels Amplituden Sweep weisen beide Emulsionen einen Fließpunkt auf. Dies entspricht den Erwartungen, da zuvor ab einer Konzentration von 3,4 % PVA 4-88 (Nr. 2 im statistischen Versuchsplan) ein Crossover-Punkt detektiert worden ist. In den Emulsionen Optimum I und Optimum II wird diese Konzentration an PVA 4-88 überschritten. Man kann in Abbildung 4.38 erkennen, dass die Kurvenverläufe annähernd deckungsgleich sind. Auch bei diesen beiden Formulierungen wird kein linearviskoelastischer Bereich aufgezeichnet, was erneut durch eine längere Regenerationszeit als die 90 s Pause vor der Messung bzw. durch die Schwankungen aufgrund des Messbereiches bei einer sehr niedrigen Deformation erklärt werden kann.



(a) Emulsion Optimum I mit 3,6% PVA 4-88 und 1,1 % PVA 8-88



(b) Emulsion Optimum II mit 4,5% PVA 4-88 und 0,1 % PVA 8-88

Abbildung 4.38: Amplituden Sweep der Emulsionen Optimum I sowie Optimum II eine Woche nach der Herstellung; Messtemperatur: 20 °C

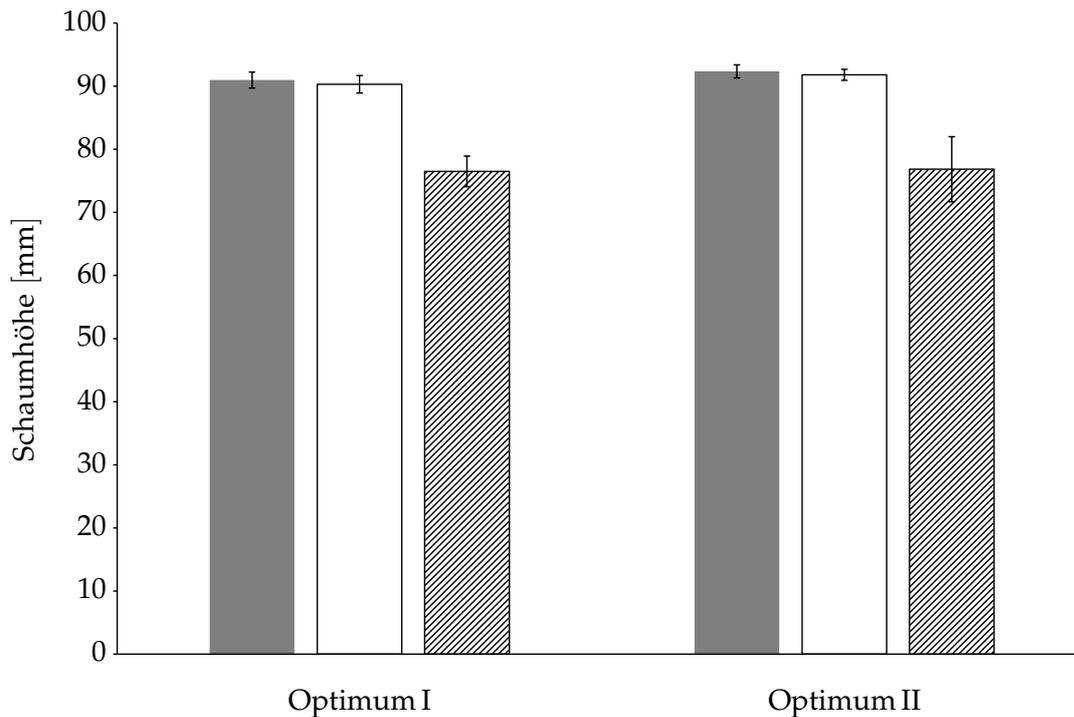


Abbildung 4.39: Erzielte Schaumhöhen der Emulsionen Optimum I und Optimum II zum Zeitpunkt t_{\max} (grau), nach dem Aufschäumvorgang (leer) sowie am Messende (schraffiert)

Größere Bedeutung als der Tröpfchengröße und den rheologischen Parametern kommt im Rahmen dieses Optimierungsschrittes der Schaumanalyse zu. Daher sind in Abbildung 4.39 die erreichten Schaumhöhen für die optimierten Emulsionen dargestellt. Alle drei Messwerte sind für beide Emulsionen sehr ähnlich. Die statistische Bewertung ergibt, dass die Daten für die maximale Schaumhöhe sowie für die resultierende Endhöhe des Schaumes sowohl für die Emulsion Optimum I als auch für Optimum II gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt sind ($p > 0,05$). Zudem unterscheiden sich die Varianzen von Optimum I und Optimum II für die maximale Schaumhöhe nicht signifikant, sodass von homogenen Varianzen ausgegangen werden kann, was ein F-Test zeigt ($F(2,2) = 1,498; p = 0,400; n = 6$). Auch für die Endhöhe der Schaumsäule wird gemäß F-Test von Homoskedastizität ausgegangen ($F(2,2) = 4,520; p = 0,181; n = 6$). Es kann weder für die maximale Schaumhöhe ($t(4) = 1,439; p = 0,224$) noch für die Endhöhe ($t(4) = 0,101; p = 0,924$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Emulsionen festgestellt werden. Besonders für die Endhöhe ist dies relevant, da dieser Parameter mittels der statistischen Analyse optimiert worden ist. Doch weder die maximale Höhe noch die Endhöhe der Schaumsäule der optimierten Emulsionen übersteigen die Ergebnisse der besten Emulsionen des Versuchsplans. Zudem wird von beiden Emulsionen der vorhergesagte Wert für die Endhöhe des Schaumes nicht erreicht. Die prozentuale Höhe am Messende im Vergleich zur Höhe nach

50 Sekunden weist mit einem Wert von 83,7% bzw. 84,7% allerdings auf eine akzeptable Stabilität hin. Makroskopisch sind beide Schäume eher grob und weisen eine breite Blasengrößenverteilung auf. Eine Optimierung der Schaumstruktur kann zeitgleich mit der Optimierung der Endhöhe des Schaumes nicht realisiert werden.

4.5.5 Charakterisierung der optimierten Emulsion

Um die bezüglich der Schaumstabilität optimierte Rezeptur weiter zu charakterisieren, wird von Emulsion „Optimum II“ ein Großansatz (Batchgröße: 300 g) hergestellt, um ergänzend zu der Tröpfchengröße sowie den rheologischen Eigenschaften Stabilitätsdaten über einen Zeitraum von vier Wochen erheben zu können. Zunächst wird die Oberflächenspannung der Emulsion bei 20 °C zu den drei Messzeitpunkten 1 d, 1 w und 4 w bestimmt (vgl. Tabelle 4.18).

Tabelle 4.18: Ermittelte Oberflächenspannungen für den Großansatz von Optimum II bei 20 °C

Emulsion	Oberflächenspannung [mN · m ⁻¹]		
	1 d	1 w	4 w
Optimum II Großansatz	46,84 ± 0,10	46,72 ± 0,16	46,86 ± 0,09

Diese Werte sind weit von der kritischen Benetzungsspannung der PP-Membran entfernt, sodass ein Aufschäumen der Emulsion generell möglich ist. Über vier Wochen ist der Wert konstant.

Die zugehörigen pH-Werte sind in Tabelle 4.19 aufgeführt. Wie auch für die Oberflächenspannung kann für den pH-Wert keine Veränderung über einen Zeitraum von vier Wochen festgestellt werden. Für eine Anwendung auf der Haut ist der Wert der hier untersuchten Zubereitung auch ohne pH-Korrigentien gut geeignet.

Tabelle 4.19: Ermittelte pH-Werte der optimierten Emulsion

Emulsion	pH-Wert		
	1 d	1 w	4 w
Optimum II Großansatz	5,54	5,53	5,55

Es folgt die Bestimmung der Tröpfchengröße der Emulsion. In Abbildung 4.40 sind die Tröpfchengrößen für die Emulsionen Optimum I, Optimum II sowie den Großansatz von Optimum II zusammenfassend dargestellt. Die Werte liegen im Submikrometerbereich und es sind keine

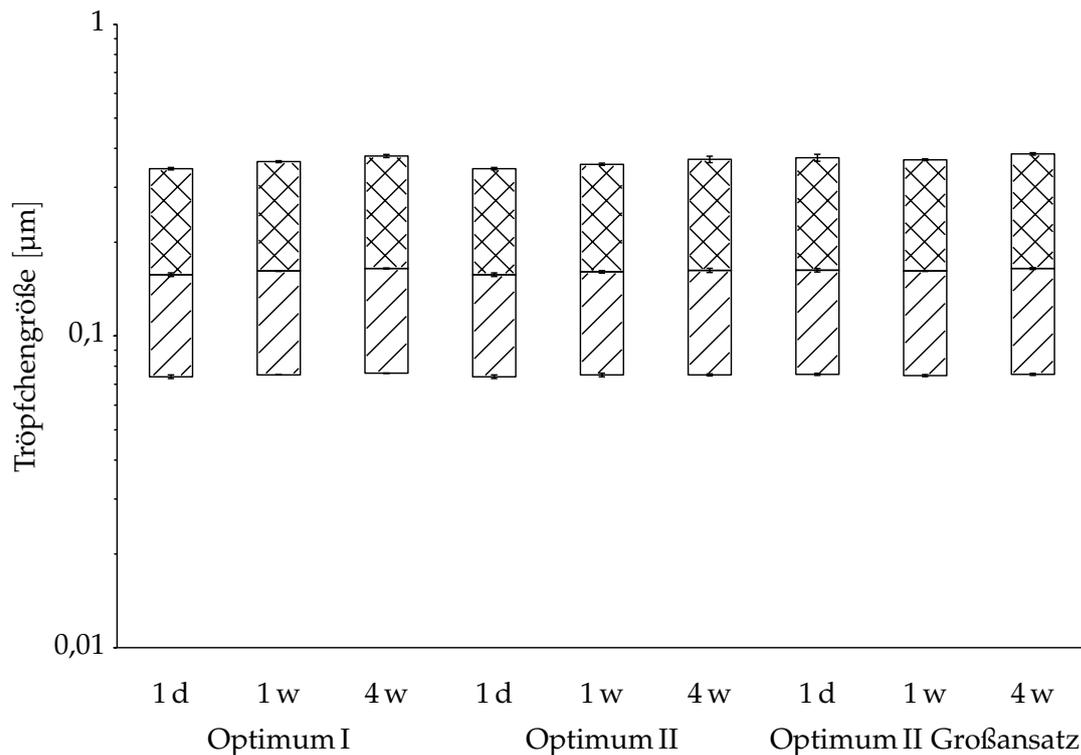


Abbildung 4.40: Erzielte Tröpfchengrößen der optimierten Emulsionen; dargestellt sind die D10-D50-Werte (schraffiert) sowie die D50-D90-Werte (Kreuzschraffur)

ausschlaggebenden Unterschiede oder eine Vergrößerung der Tröpfchen über vier Wochen detektiert worden. Beispielhaft ist die Veränderung der Tröpfchengrößenverteilung des Großansatzes von Optimum II in Abbildung 4.41 gezeigt. Der Vergleich der Messung nach einem Tag mit der nach vier Wochen zeigt ein fast deckungsgleiches Bild. Es wird eine schmale Verteilung für die volumenbasierte Darstellung erhalten, welche keine deutlich schiefe Verteilungskurve aufweist, wie es zuvor für einige Emulsionen der Fall gewesen ist.

Auch die rheologischen Eigenschaften werden erneut betrachtet. Vergleicht man die Werte der Messungen von Optimum II mit den Ergebnissen für den Großansatz der gleichen Emulsion, so zeigen sich erwartungsgemäß lediglich geringfügige Unterschiede; besonders bei den Fließpunkten sowie dem Wert für den Speichermodul G' am Crossover-Punkt. Beim Großansatz liegen die Werte für G' und G'' etwas niedriger.

Zuletzt werden die Ergebnisse der Schaumanalyse bewertet. Die Daten zur maximalen Schaumhöhe sowie zur Schaumstabilität sind der Abbildung 4.42 zu entnehmen, in welcher zu Vergleichszwecken auch die Höhen für Optimum I sowie für Optimum II zusätzlich zu den Daten für den Großansatz aufgeführt sind. Zwischen Optimum I und Optimum II unterscheiden sich die Daten für die maximale Schaumhöhe und ebenso für die Endhöhe des Schaumes nicht signifikant. Die Emulsion, die als Großansatz hergestellt worden ist, zeigt zu allen drei Messzeitpunkten

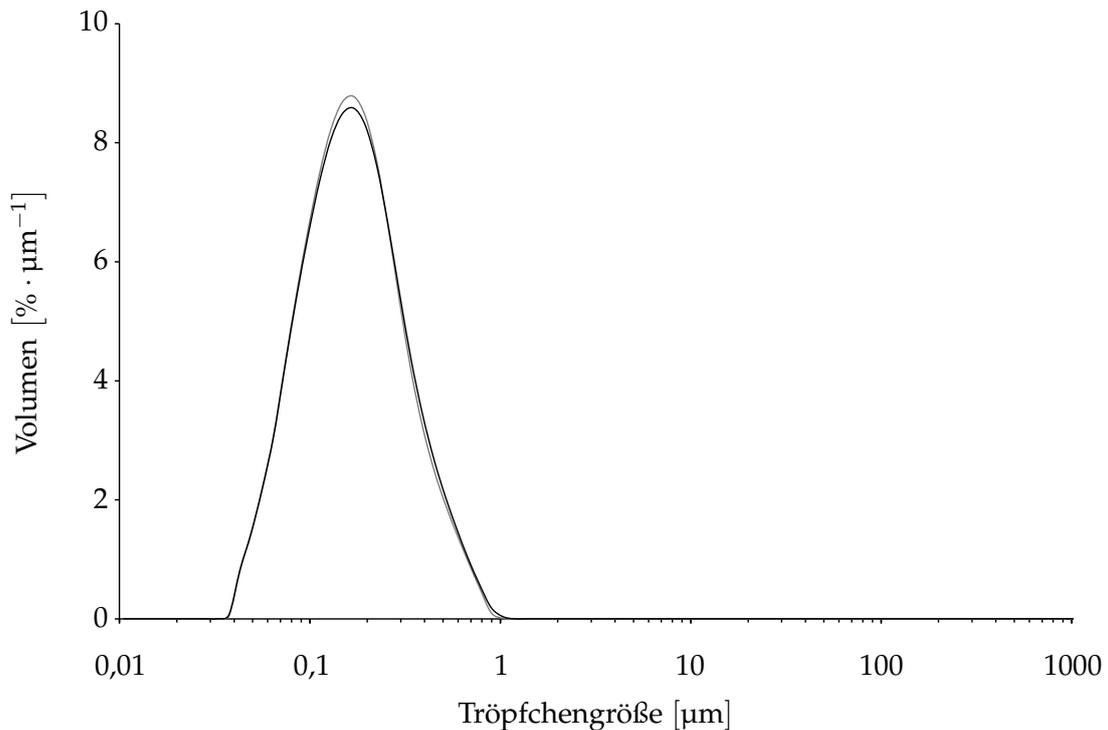


Abbildung 4.41: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße des Großansatzes von Optimum II; einen Tag (grau) sowie vier Wochen (schwarz) nach der Herstellung, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

prozentual gesehen den stabilsten produzierten Schaum mit 88,3-91,2 % der Höhe nach dem Aufschäumvorgang. In Absolutwerten erhält man sowohl einen Tag als auch eine Woche nach der Herstellung die höchsten bisher im Versuchsdesign erzielten Endhöhen. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann zwischen der Emulsion Optimum II und deren Großansatz weder für die maximale Schaumhöhe noch für die Endhöhe festgestellt werden. Auch die makroskopischen Beobachtungen der Schaumstruktur über die gesamte Höhe der Schaumsäule fallen ähnlich aus. Eine statistische Bewertung der Ergebnisse des Großansatzes führt allerdings zu folgendem Resultat: Für die maximal erreichte Schaumhöhe zeigt der Tukey-Test einen signifikanten Unterschied zwischen der Messung einen Tag und vier Wochen nach der Herstellung ($p < 0,05$). Der Tukey-Test zeigt zudem einen signifikanten Unterschied für die Endhöhe nach einem Tag im Vergleich zu vier Wochen ($p < 0,05$) sowie für die Endhöhe nach einer Woche im Vergleich zu vier Wochen ($p < 0,05$). Es scheint also den Trend zu geben, dass die erzeugte Schaumsäule über die Lagerungsdauer eine geringere Stabilität aufweist. Diese Beobachtung wirkt sich nicht positiv auf den Formulierungsfreiraum aus, da eine gleichbleibende Qualität und Stabilität über die Laufzeit gewährleistet sein sollte.

Die Emulsion zeigt eine annehmbare Strukturdetektion im Livebild mit wenig bis keinen Störungen am Ende der Messung. Entsprechend kann für diese Emulsion eine Auswertung

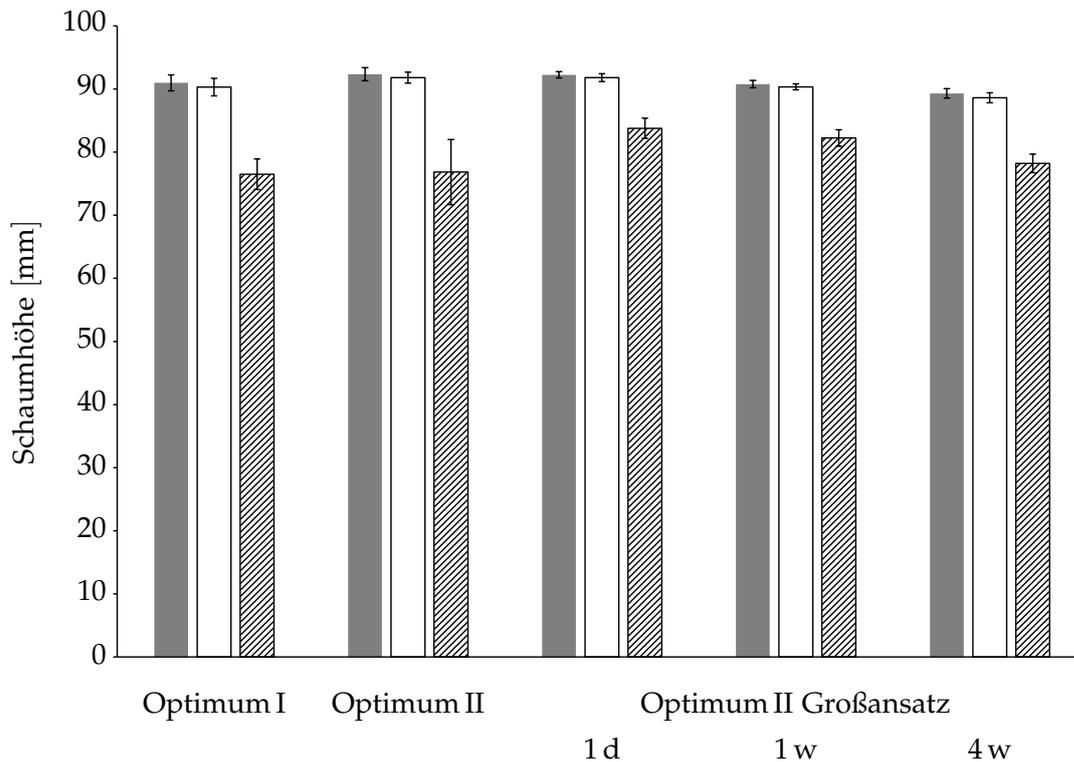


Abbildung 4.42: Erzielte Schaumhöhen der optimierten Emulsionen zum Zeitpunkt t_{\max} (grau), nach dem Aufschäumvorgang (leer) sowie am Messende (schraffiert)

der Strukturdaten am Messende erfolgen. Das Diagramm für die drei Messzeitpunkte ist in Abbildung 4.43 zu sehen. Einen Tag nach der Herstellung erhält man im Emulsionsschaum etwa 29 Bläschen pro Quadratmillimeter mit einer mittleren Fläche von ca. $36\,000\ \mu\text{m}^2$. Während der Lagerung nimmt beim Aufschäumen die Blasengröße ab und deren Anzahl zu. Dabei steigt die gemessene Bläschenanzahl von rund $29\ \text{mm}^{-2}$ auf $33\ \text{mm}^{-2}$ und die mittlere Bläschengröße sinkt von ungefähr $35\,700\ \mu\text{m}^2$ auf $30\,000\ \mu\text{m}^2$. Dieser Trend stellt im Gegensatz zur Abnahme der Schaumstabilität eine positive Beobachtung dar. Während für die PVA-Lösungen, die einen feinporigen und analysierbaren Schaum hervorgebracht haben, eine mittlere Bläschengröße von ca. $18\,000\ \mu\text{m}^2$ und eine Bläschenanzahl von etwa $55\ \text{mm}^{-2}$ bestimmt worden ist, weichen die Ergebnisse für die nun betrachtete Emulsion deutlich von diesen Werten ab. Dass aus Emulsionen weniger feine Schäume entstehen als aus den Polymerlösungen, entspricht den Erwartungen. Denn die disperse Ölphase muss zusätzlich zu den Schaumblasen stabilisiert werden und beeinträchtigt die Dynamik während des Aufschäumprozesses. Für die Emulsionen des Versuchsplans, die eine mittlere Polymerkonzentration enthalten, kann ebenfalls eine Strukturauswertung am Messende erfolgen. Die gemessenen Werte der Bläschenanzahl belaufen sich auf einen Bereich von $13\text{-}24\ \text{mm}^{-2}$ und für die mittlere Bläschengröße auf etwa $42\,000\text{-}80\,000\ \mu\text{m}^2$. In diesem Vergleich schneidet die im Großansatz hergestellte Emulsion besser ab. Beachten muss man bei diesen

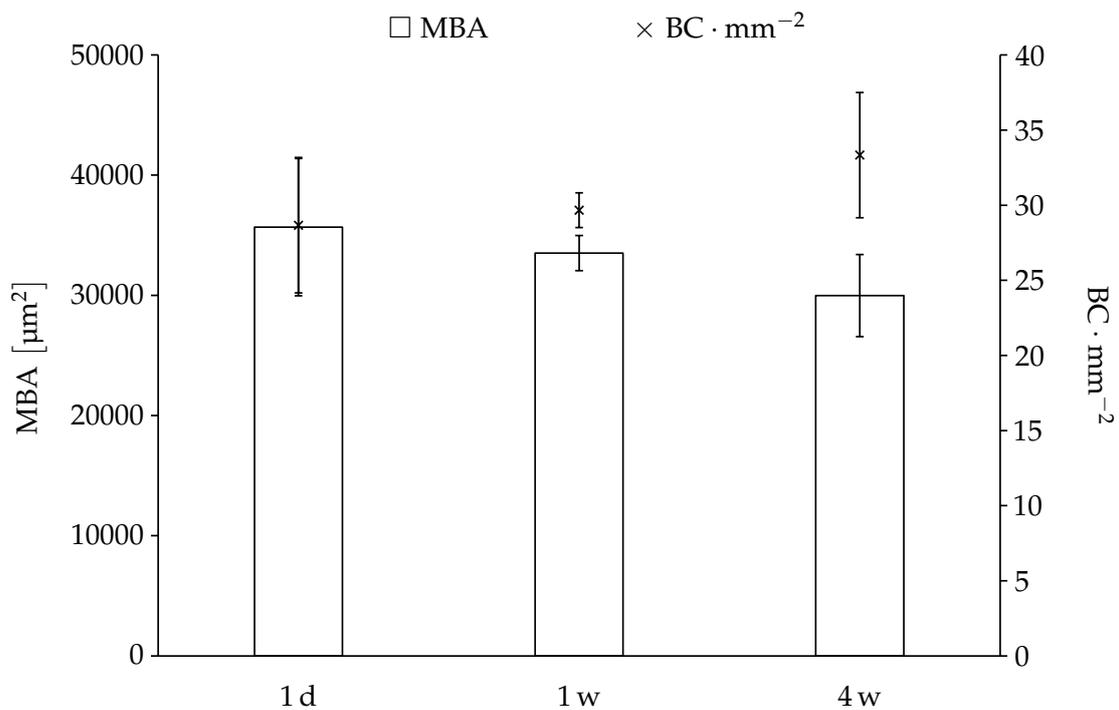


Abbildung 4.43: Daten zur Schaumstruktur des Großansatzes von Optimum II am Messende; jeweils MBA und BC der Emulsion

Daten allerdings, dass lediglich die Bläschen analysiert werden, die sich im unteren Bereich der Schaumsäule gebildet haben. Die größeren Luftblasen befinden sich in einer größeren Höhe und werden von der Kamera nicht erfasst. Daher sieht es so aus, als hätte die Optimierung der Schaumstabilität zugleich eine Optimierung der Schaumstruktur bewirkt. Makroskopisch ist dies jedoch nicht der Fall, wie oben bereits erwähnt.

Es ist gelungen, durch die Kombination der zwei Polymere PVA 4-88 und PVA 8-88 im Rahmen eines statistischen Versuchsplans, die Schaumstabilität einer Emulsion mit 10% mittelkettigen Triglyceriden sowie 1% Phospholipon 90 H zu optimieren. Bei der Auswertung der Daten zur max. Schaumhöhe zeigt die Emulsion nach vierwöchiger Lagerung niedrigere Werte. Ob diese Veränderung praxisrelevant ist, lässt sich nicht beurteilen, da kein längerer Zeitraum untersucht worden ist. Dementgegen sind die Ergebnisse der Schaumstruktur nach der untersuchten Lagerdauer besser, wobei makroskopisch kein Unterschied zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt werden kann.

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, eine neuartige Aufschäumethode unter Verwendung einer von Druckluft durchströmten mikroporösen Polypropylen-Hohlfasermembran zu untersuchen. Dabei galt es auch, einen für diese Methode geeigneten Schaumbildner zu identifizieren und basierend darauf flüssige O/W-Emulsionen zu formulieren, die in Schaumcremes überführt werden sollten.

Zunächst wurde mithilfe eines „Ethanoltests“ die kritische Benetzungsspannung für die PP-Membran mit einem Wert von $28 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ ermittelt. Daraus ergab sich, dass klassische Tenside nicht für die Formulierung der aufzuschäumenden Emulsionen in Betracht kommen. Als alternative Schaumbildner erwiesen sich Polyvinylalkohole unterschiedlicher Kettenlänge als geeignet. Derartige Polymerlösungen weisen eine Oberflächenspannung auf, die deutlich oberhalb des ermittelten Grenzwerts liegt, sodass eine Benetzung der Membran unterbleibt und der Aufschäumprozess auch bei wiederholter Nutzung möglich wird.

In Schaumcremes müssen zusätzlich zu den Öltröpfchen die während des Aufschäumens neu entstehenden Grenzflächen stabilisiert werden. Hierzu ist PVA zwar im Stande, jedoch konnte dieser Parameter durch Verwendung eines weiteren amphiphilen Moleküls verbessert werden. Um diese korrigierte Emulsionsstabilisierung ohne gleichzeitig eine merkliche Beeinflussung der Oberflächenspannung zu bewirken, wurden hydrierte Phospholipide als Emulgatoren ausgewählt. Hieraus resultieren Emulsionssysteme, welche frei von klassischen Tensiden sind, die physikalisch-chemischen Rahmenbedingungen erfüllen sowie darüber hinaus gut hautverträglich sind und die Barriereigenschaften der Haut stärken können (Daehnhardt et al., 2016; Daniels, 2017b; van Hoogevest, Prusseit et al., 2013). Die Tröpfchengröße der hergestellten Emulsionen lag nach einer Hochdruckhomogenisierung stets im Submikronbereich. Ein vierwöchiger Stabilitätstest ergab, dass die Emulsionen eine ausreichende Lagerstabilität aufweisen. Die untersuchten Emulsionen erwiesen sich als nicht autoklavierstabil. Zugewetztes Lysophosphatidylcholin bewirkte keine Destabilisierung, sodass eine Hydrolyse der hydrierten Phospholipide während des Autoklavierens als Ursache ausgeschlossen werden konnte.

Die Abklärung der Einflussfaktoren auf die Schaumbildung bei Lösungen sowie bei Emulsionen wurde mittels statistischer Versuchsplanung durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass auch in Emulsionssystemen die Schaumbildung ausschließlich vom Polyvinylalkohol abhängig ist und dass innerhalb des untersuchten Konzentrationsbereiches für PVA 8-88 von 0-6 % ein optimaler Wert für die maximale Schaumhöhe erzielt werden kann.

Phospholipid-stabilisierte Emulsionen mit 10,0 % Ölphase sind mittels PVA aufschäumbar. Diese erzeugten Schäume sind über eine Dauer von 5 min ausreichend stabil, um sie auf Hautarealen

applizieren zu können. Zwischen den rheologischen Eigenschaften einer Emulsion und deren Aufschäumbarkeit bzw. der Schaumstabilität konnte kein allgemeingültiger Zusammenhang, z.B. anhand von Grenzwerten für die Viskosität, gefunden werden. Ist der viskoelastische Feststoffcharakter jedoch zu stark ausgeprägt, wirkt die innere Gelstruktur dem Aufschäumen entgegen und es kann kein feinporiger Schaum gebildet werden. Der Formulierungsfreiraum wird durch die Abhängigkeit der Aufschäumeigenschaften von der eingesetzten Ölphase eingeschränkt. Bei einer veränderten Zusammensetzung der Formulierung ist stets eine umfangreiche Schaumanalyse nötig.

Während der Untersuchungen ergaben sich starke Hinweise darauf, dass PVA mit Phospholipiden und Paraffinen interagiert. Dies stellte sich beispielsweise durch höhere Viskositätswerte, stärker ausgeprägte elastische Eigenschaften sowie daraus resultierende stabilere Schäume der Emulsionen verglichen mit anderen Ölphasen dar. Insbesondere gelten die Beobachtungen für die eingesetzten Polyvinylalkohole kürzerer Kettenlänge. Eine abschließende Bestätigung dieser vermuteten Wechselwirkungen war jedoch nicht möglich.

Zur Optimierung der Schaumeigenschaften wurden zwei Polymere unterschiedlicher Kettenlänge kombiniert. Zugleich wurde die Gesamtkonzentration an Schaumbildner in der Formulierung auf das nötige Minimum reduziert. Im Design of Experiments zeigte sich, dass eine Optimierung der Schaumstabilität mit diesem Werkzeug möglich ist. Es glückte hingegen nicht, die Schaumstruktur im Zuge der Maximierung der Schaumstabilität ebenfalls zu optimieren.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, eine bisher anderweitig genutzte, kommerziell verfügbare Hohlfasermembran zur Bildung dermal applizierbarer Schaumsysteme einzusetzen. Die getestete Methode ist ein neuartiger Ansatz, Schäume mithilfe von Druckluft aus flüssigen sowie halbfesten Zubereitungen zu generieren und die Schaumqualität direkt in einem Messgerät zu analysieren. Da die Membran nach Ablauf der Laufzeit der Emulsion ausgetauscht werden sollte, kann diese anschließend der Wertstoffverwertung zugeführt werden. Hierdurch wird eine hygienische Anwendung sowie eine gleichbleibende Schaumqualität bei gleichzeitig geringer Umweltbelastung gewährleistet. Mithilfe der neuartigen Aufschäummethode basierend auf einer mikroporösen Membran können emulgatorfreie Submikronemulsionen in dermal anwendbare Schaumcremes überführt werden.

In Zukunft kann das Aufschäumen mittels Druckluft-durchströmter Hohlfasermembranen weiter an Bedeutung gewinnen. Stärker hydrophobe Materialien als Polypropylen zur Herstellung der Membranen ermöglichen einen vergrößerten Design Space bei der Formulierung, da die kritische Benetzungsspannung niedriger ist.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

- Ananthapadmanabhan, K. P., A. Lips et al. (2003). „pH-induced alterations in stratum corneum properties“. *International journal of cosmetic science* 25.3, S. 103–112.
- Ananthapadmanabhan, K. P., D. J. Moore et al. (2004). „Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing“. *Dermatologic therapy* 17 Suppl 1, S. 16–25.
- Arzhavitina, A. (2009). „Foams as novel delivery vehicle for topical application“. Dissertation. Kiel: Christian-Albrechts-Universität.
- Arzhavitina, A. und H. Steckel (2010). „Foams for pharmaceutical and cosmetic application“. *International journal of pharmaceutics* 394.1-2, S. 1–17.
- AWMF (2015). *S2k-Leitlinie: Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis), gültig bis 05/2018. derzeit in Überarbeitung*. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf (besucht am 30.01.2022).
- AWMF (2019). *S2k-Leitlinie: Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0941_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf (besucht am 30.01.2022).
- AWMF (2021). *S3-Leitlinie: Therapie der Psoriasis vulgaris*. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07.pdf (besucht am 30.01.2022).
- Bals, A. und U. Kulozik (2003). „The influence of the pore size, the foaming temperature and the viscosity of the continuous phase on the properties of foams produced by membrane foaming“. *Journal of Membrane Science* 220.1-2, S. 5–11.
- Bhattacharya, A. und P. Ray (2004). „Studies on surface tension of poly(vinyl alcohol): Effect of concentration, temperature, and addition of chaotropic agents“. *Journal of Applied Polymer Science* 93.1, S. 122–130.
- Bikerman, J. J. (1973). *Foams*. Bd. 10. Berlin und Heidelberg: Springer.
- Bildir, A. (2021). „Entwicklung und Charakterisierung von Methoden zur treibgasfreien Erzeugung von Schäumen aus Lösungen und Emulsionen“. Dissertation. Tübingen: Eberhard Karls Universität.
- Burnett, C. L. (2017). „Polyvinyl Alcohol“. *International journal of toxicology* 36.5_suppl2, 46S–47S.
- Bury, C. R. und J. Browning (1953). „Comparison of ionic and non-ionic detergents“. *Transactions of the Faraday Society* 49, S. 209–211.

- Caesar & Loretz GmbH (29. Nov. 2018). *Sicherheitsdatenblatt - Oleum Ricini raffinatum*.
- Charlet, E. (1989). *Kosmetik für Apotheker*. S. 157, 181. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Cognis und Care Chemicals (2. Feb. 2004). *Product Data Sheet - MYRITOL 312*.
- Cornwell, P. A. (2018). „A review of shampoo surfactant technology: consumer benefits, raw materials and recent developments“. *International journal of cosmetic science* 40.1, S. 16–30.
- Daehnhardt, D. et al. (2016). „The Influence of Two Different Foam Creams on Skin Barrier Repair of Foot Xerosis: A Prospective, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Intra-Individual Study“. *Skin pharmacology and physiology* 29.5, S. 266–272.
- Dangelmayer, A. (2016). „Entwicklung und Charakterisierung von triterpenhaltigen Schäumen zur Anwendung in der Wundheilung“. Dissertation. Tübingen: Eberhard Karls Universität.
- Daniels, R. (2017a). „Basistherapeutika. Was zeichnet moderne Pflegeprodukte zum Schutz und zur Wiederherstellung der Hautbarriere aus?“ *Der Hautarzt* 68.11, S. 912–915.
- Daniels, R. (2017b). „Innovative Hautpflege. Welche Ansätze bietet die galenische Forschung?“ *HAUT* 06/17 Ästhetik, S. 308–313.
- Daniels, R. (2019). „Die Formulierung macht’s“. *Pharmazeutische Zeitung* 02.06.2019.
- DeMerlis, C. und D. Schoneker (2003). „Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA)“. *Food and Chemical Toxicology* 41.3, S. 319–326.
- Deotale, S. et al. (2020). „Foaming Characteristics of Beverages and Its Relevance to Food Processing“. *Food Eng Rev* 12.2, S. 229–250.
- DIMDI (2022). *Arzneimittelinformationssystem (AMIce) - Öffentlicher Teil. Modul Arzneimittel*. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml> (besucht am 30.01.2022).
- Drenckhan, W. und A. Saint-Jalmes (2015). „The science of foaming“. *Advances in colloid and interface science* 222, S. 228–259.
- Drescher, S. und P. van Hoogevest (2020). „The Phospholipid Research Center: Current Research in Phospholipids and Their Use in Drug Delivery“. *Pharmaceutics* 12.12, 1235 (1–36).
- Ferdous, A. J. (1993). „Viscosity and Stability Studies of Liquid Paraffin Emulsions Prepared by Hydroxypropyl Methylcellulose“. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19.9, S. 1083–1088.
- Fiume, Z. (2001). „Final report on the safety assessment of Lecithin and Hydrogenated Lecithin“. *International journal of toxicology* 20 Suppl 1, S. 21–45.
- Fresenius Kabi Canada Ltd. (11. Mai 2017). *Product Monograph Intralipid. Pharmaceutical Information*.
- Ghyczy, M. und V. Vacata (2002). „Phosphatidylcholine and Skin Hydration“. *Skin moisturization*. Hrsg. von J. J. Leyden und A. V. Rawlings. Cosmetic science and technology series 25. New York: Dekker, S. 303–321.

- Greenaway, R. E. et al. (2018). „Impact of hand sanitizer format (gel/foam/liquid) and dose amount on its sensory properties and acceptability for improving hand hygiene compliance“. *The Journal of hospital infection* 100.2, S. 195–201.
- Gryta, M. (2007). „Influence of polypropylene membrane surface porosity on the performance of membrane distillation process“. *Journal of Membrane Science* 287.1, S. 67–78.
- Gryta, M. (2019). „Capillary Polypropylene Membranes for Membrane Distillation“. *Fibers* 7.1, S. 1–16.
- Gryta, M. et al. (2009). „The influence of polypropylene degradation on the membrane wettability during membrane distillation“. *Journal of Membrane Science* 326.2, S. 493–502.
- Hänni-Ciunel, K., N. Schelero und R. von Klitzing (2009). „Negative charges at the air/water interface and their consequences for aqueous wetting films containing surfactants“. *Faraday discussions* 141, S. 41–53.
- IUPAC, Hrsg. (1997). *Compendium of Chemical Terminology („Gold Book“)*. Unter Mitarb. von A. D. McNaught und A. Wilkinson. 2. Aufl. Online Version (2019-2021) von S. J. Chalk. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Jaiswal, M., R. Dudhe und P. K. Sharma (2015). „Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system“. *3 Biotech* 5.2, S. 123–127.
- Jellinek, H. H. G. (1950). „SIZE DISTRIBUTIONS OF EMULSIONS“. *Journal of the Society of Chemical Industry* 69.8, S. 225–229.
- Jing, J. L. J. et al. (2020). „Hand Sanitizers: A Review on Formulation Aspects, Adverse Effects, and Regulations“. *International journal of environmental research and public health* 17.9.
- Jungsbluth, M. (17. Feb. 2020). *Telefonat*. Hamburg: KRÜSS GmbH.
- Kayes, M. I. et al. (2018). „Stable lotus leaf-inspired hierarchical, fluorinated polypropylene surfaces for reduced bacterial adhesion“. *Reactive and Functional Polymers* 128, S. 40–46.
- Klang, S. und S. Benita (1998). „5. Design and evaluation of submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration“. *Submicron emulsions in drug targeting and delivery*. Hrsg. von S. Benita. 9. Amsterdam: Harwood Academic Publ, S. 119–152.
- KRÜSS GmbH (2010). *Dynamic Foam Analyzer - DFA100*. Benutzerhandbuch V4-02 (2010-2016). Hamburg.
- Kuraray Europe GmbH (2019). *Kuraray Poval & Exceval - Technisches Datenblatt*.
- Langevin, D. (2008). „Aqueous foams: a field of investigation at the frontier between chemistry and physics“. *Chemphyschem* 9.4, S. 510–522.
- Lexis, M. und N. Willenbacher (2013). „Einfluss der Flüssigkeitsviskosität auf das rheologische Verhalten von Schäumen“. *Chemie Ingenieur Technik* 85.8, S. 1317–1323.

- Lipoid GmbH (2019a). *LIPOID S LPC 20-3 - Ausgangs-Analyse*.
- Lipoid GmbH (2019b). *PHOSPHOLIPON 90 H - Ausgangs-Analyse*.
- Lodén, M. (2003). „Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders“. *American journal of clinical dermatology* 4.11, S. 771–788.
- Lunter, D. J. (2012). „Filmbildende Emulsionen zur Retardierung der dermalen Wirkstoffpermeation“. Dissertation. Tübingen: Eberhard Karls Universität.
- Malvern Instruments Ltd. (2007). *Sample dispersion and refractive index guide. Mastersizer 2000, Reference manual*. MAN0396 Issue 1.0 April 2007. UK - Malvern.
- Martin, A. N., J. Swarbrick und A. Cammarata (1987). *Physikalische Pharmazie. Pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen*. 3. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Maurath, S. (2007). „Charakterisierung und Optimierung der Grenzflächenstabilisierung von Wasser-in-Öl-Emulsionen mit Ethylcellulose als Polymeremulgator“. Dissertation. Tübingen: Eberhard Karls Universität.
- Membrana GmbH (20. Dez. 2002). *Technical Product Reference Accurel PP Q3/1, PP Q3/2 & PP S6/2*.
- Membrana GmbH (2012). *ACCUREL PP S6/2 - Data sheet*.
- Mirtič, J. et al. (2017). „Development of medicated foams that combine incompatible hydrophilic and lipophilic drugs for psoriasis treatment“. *International journal of pharmaceutics* 524.1-2, S. 65–76.
- Oliczewski, S. (2008). „Formulierung von Öl-in-Wasser Emulsionen mit Hypromellose-Mischungen und Charakterisierung ihrer Aufrahm-, Koaleszenz- und Flockungskinetik mit einem neuartigen Laser-Photometer“. Dissertation. Braunschweig: Technische Universität.
- Otzen, D. (2011). „Protein-surfactant interactions: a tale of many states“. *Biochimica et biophysica acta* 1814.5, S. 562–591.
- Petkova, B., S. Tcholakova, M. Cherkova et al. (2020). „Foamability of aqueous solutions: Role of surfactant type and concentration“. *Advances in colloid and interface science* 276, 102084 (1–19).
- Petkova, B., S. Tcholakova und N. Denkov (2021). „Foamability of surfactant solutions: Interplay between adsorption and hydrodynamic conditions“. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 626, S. 127009.
- Ph. Eur. (2020a). 5.5. *Ethanoltablette*. Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe, 10. Ausgabe. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Ph. Eur. (2020b). *Flüssige Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut - Praeparationes liquidae ad usum dermicum*. Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe, 10. Ausgabe. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.

- Ph. Eur. (2020c). *Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut - Praeparationes semi solidae ad usum dermicum*. Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe, 10. Ausgabe. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Ph. Eur. (2020d). *Wirkstoffhaltige Schäume - Musci medicati*. Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe, 10. Ausgabe. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Ph. Eur. (2020e). *Zubereitungen in Druckbehältnissen - Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu*. Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe, 10. Ausgabe. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Pugh, R. J. (1996). „Foaming, foam films, antifoaming and defoaming“. *Advances in colloid and interface science* 64.9, S. 67–142.
- Ricciatti-Sibbald, D. und R. Sibbald (1989). „Dermatologic vehicles“. *Clinics in Dermatology* 7.3, S. 11–24.
- Rieger, M. (1996). „Foams in Personal Care Products“. *Foams: Theory, Measurements, Applications*. Hrsg. von R. K. Prud'homme und S. A. Khan. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Ross, J. und G. D. Miles (1941). „An apparatus for comparison of foaming properties of soaps and detergents“. *Oil & Soap* 18.5, S. 99–102.
- Schmidt, P. C. und S. Lang (2013). *Pharmazeutische Hilfsstoffe. Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte*. Eschborn: Govi-Verl.
- Schulz, M. B. und R. Daniels (2000). „Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as emulsifier for submicron emulsions: influence of molecular weight and substitution type on the droplet size after high-pressure homogenization“. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 49.3, S. 231–236.
- Seweryn, A. (2018). „Interactions between surfactants and the skin - Theory and practice“. *Advances in colloid and interface science* 256, S. 242–255.
- Shah, P., D. Bhalodia und P. Shelat (2010). „Nanoemulsion: A pharmaceutical review“. *Systematic Reviews in Pharmacy* 1.1, S. 24.
- Shapiro, S. S. und M. B. Wilk (1965). „An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)“. *Biometrika* 52.3/4, S. 591.
- Siekmann, B. und K. Westesen (1998). „8. Submicron lipid suspensions (solid lipid nanoparticles) versus lipid nanoemulsions: similarities and differences“. *Submicron emulsions in drug targeting and delivery*. Hrsg. von S. Benita. 9. Amsterdam: Harwood Academic Publ, S. 205–218.
- Silva, H. D., M. A. Cerqueira und A. A. Vicente (2015). „Influence of surfactant and processing conditions in the stability of oil-in-water nanoemulsions“. *Journal of Food Engineering* 167, S. 89–98.

- Simovic, S., N. Ghouchi-Eskandar und C. A. Prestidge (2011). „Pickering emulsions for dermal delivery“. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 21.1, S. 123–133.
- Solans, C. et al. (2005). „Nano-emulsions“. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 10.3-4, S. 102–110.
- Staubach, P. und D. J. Lunter (2014). „Basistherapie in der Dermatologie. Geeignete Grundlagen, Möglichkeiten und Grenzen“. *Der Hautarzt* 65.1, S. 63–74.
- Stevenson, D. G. (1952). „The Role of Foam in Detergent Action“. *Journal of the Society of Dyers and Colourists* 68.2, S. 57–59.
- Tamarkin, D., D. Friedman und A. Shemer (2006). „Emollient foam in topical drug delivery“. *Expert opinion on drug delivery* 3.6, S. 799–807.
- Uluata, S., E. A. Decker und D. J. McClements (2016). „Optimization of Nanoemulsion Fabrication Using Microfluidization: Role of Surfactant Concentration on Formation and Stability“. *Food Biophysics* 11.1, S. 52–59.
- van Hoogevest, P. (2017). „Review - An update on the use of oral phospholipid excipients“. *European journal of pharmaceutical sciences* 108, S. 1–12.
- van Hoogevest, P. und A. Fahr (2019). „Phospholipids in Cosmetic Carriers“. *Nanocosmetics*. Hrsg. von J. Cornier, C. M. Keck und M. van de Voorde. Cham: Springer International Publishing, S. 95–140.
- van Hoogevest, P., B. Prusseit und R. Wajda (2013). „Phospholipids: Natural Functional Ingredients and Actives for Cosmetic Products“. *SOFW-Journal* 139, S. 9–14.
- van Hoogevest, P., H. Tiemessen et al. (2021). „The Use of Phospholipids to Make Pharmaceutical Form Line Extensions“. *European Journal of Lipid Science and Technology* 123.4, 2000297 (1–38).
- Wang, J., A. V. Nguyen und S. Farrokhpay (2016). „A critical review of the growth, drainage and collapse of foams“. *Advances in colloid and interface science* 228, S. 55–70.
- Wiedemann, Y. (2020). „Schäumbarkeit von Phospholipiden und deren Mischung mit Tensiden in Wasser durch Luft“. Masterthesis. Tübingen: Eberhard Karls Universität.
- Wijnen, M. E. et al. (2013). „METHOD AND SYSTEM FOR DISPENSING A PRODUCT“. EP 2 268 173 B1.
- Wilkinson, M. A. C. et al. (2018). „Comparison of the efficacy and drying times of liquid, gel and foam formats of alcohol-based hand rubs“. *The Journal of hospital infection* 98.4, S. 359–364.
- Wolfram, E. (1962). „Adhäsion von Flüssigkeiten an Kunststoffoberflächen“. *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* 182.1-2, S. 75–85.

- Zhang, Z. und D. J. Lunter (2018a). „Confocal Raman microspectroscopy as an alternative method to investigate the extraction of lipids from stratum corneum by emulsifiers and formulations“. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics* 127, S. 61–71.
- Zhang, Z. und D. J. Lunter (2018b). „Confocal Raman microspectroscopy as an alternative to differential scanning calorimetry to detect the impact of emulsifiers and formulations on stratum corneum lipid conformation“. *European journal of pharmaceutical sciences* 121, S. 1–8.
- Zhao, Y., M. B. Brown und S. A. Jones (2010). „Pharmaceutical foams: are they the answer to the dilemma of topical nanoparticles?“ *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine* 6.2, S. 227–236.
- Zhao, Y., S. A. Jones und M. B. Brown (2010). „Dynamic foams in topical drug delivery“. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62.6, S. 678–684.

6.2 Abbildungsverzeichnis

1.1	Strukturformel von Polyvinylalkohol	3
1.2	Modul zur Erfassung der Schaumstruktur	10
1.3	Strukturformel eines Phospholipides	18
1.4	Aggregationsverhalten von Phospholipiden	19
3.1	Schematische Darstellung des Aufschäummoduls	33
4.1	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der PP-Membran	44
4.2	Oberflächenspannungen der PVA-Verdünnungen	48
4.3	Rheogramm der 4%igen Lösung von PVA 40-88	49
4.4	Viskositäten der PVA-Verdünnungen	50
4.5	Max. Schaumhöhen der PVA-Verdünnungen	51
4.6	Schaumstabilität der PVA-Verdünnungen	52
4.7	DFA100: Strukturbilder der PVA-Verdünnungen	54
4.8	Strukturdaten der PVA-Verdünnungen	55
4.9	Einfluss von PVA auf die Aufschäumbarkeit	61
4.10	Schaumstabilität der Formulierungen im Emulsions-Versuchsplan	63
4.11	Erzielte Tröpfchengrößen der Emulsionen mit PVA im Emulsions-Versuchsplan	65
4.12	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße von Formulierung Nr. 15 im Emulsions-Versuchsplan	66
4.13	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße von Formulierung Nr. 16 im Emulsions-Versuchsplan	66
4.14	Polarisationsmikroskopische Aufnahmen nach dem Dispergiervorgang	69
4.15	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße nach dem Dispergiervorgang	70
4.16	Polarisationsmikroskopische Aufnahmen nach der Hochdruckhomogenisation	72
4.17	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit Paraffin nach dem Homogenisierungsschritt	72
4.18	Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Emulsionen nach Durchlaufen des Autoklavierprozesses	76
4.19	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit und ohne Durchlauf des Autoklavierprozesses	77
4.20	Erzielte Tröpfchengrößen der Emulsionen mit Lysophospholipidanteil	80
4.21	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsion mit Paraffin und Lysophospholipidanteil	81

4.22	Rheogramm der Paraffin-Emulsionen mit Lysophospholipidanteil	83
4.23	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit PVA 4-88 und den unterschiedlichen Ölphasen	89
4.24	Amplituden Sweep der PVA 4-88-Emulsionen mit Rizinusöl und dickflüssigem Paraffin	92
4.25	Amplituden Sweep der PVA 8-88-Emulsionen mit Rizinusöl und dickflüssigem Paraffin	93
4.26	Amplituden Sweep der PVA 40-88-Emulsionen mit Rizinusöl und dickflüssigem Paraffin	94
4.27	Erzielte Schaumhöhen der PVA 4-88-Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen . .	97
4.28	Erzielte Schaumhöhen der PVA 8-88-Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen . .	99
4.29	Erzielte Schaumhöhen der PVA 40-88-Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen . .	100
4.30	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	107
4.31	Viskogramm der Emulsion Nr. 16 im Kombi-DoE	110
4.32	Amplituden Sweep der Emulsionen Nr. 14 und 2 im Kombi-DoE	112
4.33	Amplituden Sweep der Emulsionen Nr. 10, 3, 18 und 1 im Kombi-DoE	113
4.34	Maximale Schaumhöhen der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	116
4.35	Schaumstabilitäten der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften .	117
4.36	Beispielbilder für die Qualität der Schaumsäule	119
4.37	Konturanalyse zur Korrelation mithilfe der Experimente Nr. 1-18	121
4.38	Amplituden Sweep der Emulsionen Optimum I sowie Optimum II	123
4.39	Erzielte Schaumhöhen der Emulsionen Optimum I und Optimum II	124
4.40	Erzielte Tröpfchengrößen der optimierten Emulsionen	126
4.41	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße des Großansatzes von Optimum II .	127
4.42	Erzielte Schaumhöhen der optimierten Emulsionen	128
4.43	Strukturdaten des Großansatzes von Optimum II	129
7.1	Einfluss von Paraffin auf die Aufschäumbarkeit	150
7.2	Einfluss der Phospholipide auf die Aufschäumbarkeit	150
7.3	Einfluss von Wasser auf die Aufschäumbarkeit	151
7.4	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit MCT nach dem Homogenisierungsschritt	152
7.5	Amplituden Sweep der PVA 4-88-Emulsion mit Rizinusöl nach 4 w	154
7.6	Amplituden Sweep der PVA 8-88-Emulsion mit Rizinusöl nach 4 w	154

7.7	Amplituden Sweep der PVA 40-88-Emulsion mit Rizinusöl nach 4 w	155
7.8	Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der PVA-freien Emulsionen zum Öleinfluss mit MCT und dickflüssigem Paraffin	156
7.9	Erzielte Tröpfchengrößen der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	158

6.3 Tabellenverzeichnis

1.1	Eigenschaften der PVA-Typen nach Herstellerangaben (Kuraray Europe GmbH, 2019)	4
1.2	Zusammensetzung von Phospholipon 90 H	18
1.3	Zusammensetzung von Lipoid S LPC 20-3	19
3.1	Verbrauchsmaterialien	23
3.2	Hilfsstoffe, Reinigungs- und Lösungsmittel	25
3.3	Verwendete Geräte	26
3.4	Verwendete Software	29
3.5	Brechungsindices der Öle, die die disperse Phase bilden	36
3.6	Messparameter der Rotationsmessungen für die Öle und die PVA-Verdünnungen	38
3.7	Messparameter der Rotationsmessungen für die Emulsionen	39
3.8	Faktordefinition für das Mischungsdesign	40
3.9	Faktordefinition für die Optimierung	41
3.10	Übersicht über den statistischen Versuchsplan zur Optimierung der Schaumeigenschaften	42
4.1	Ethanoltest, Übersicht über die relevanten Dichten und Oberflächenspannungen .	46
4.2	Übersicht über den statistischen Versuchsplan zur Überprüfung der Eignung von PVA 8-88 als Schaumbildner in Emulsionen	58
4.3	Übersicht über die erzielten max. Schaumhöhen im DoE zur Aufschäumbarkeit von Emulsionen	59
4.4	Ermittelte Tröpfchengrößen zur Charakterisierung der Emulsionssysteme	74
4.5	Ermittelte Oberflächenspannungen der Emulsionen mit Lysophospholipidanteil .	79
4.6	Ermittelte pH-Werte der Emulsionen mit Lysophospholipidanteil	82
4.7	Ermittelte Viskositäten für die Emulsionen mit Lysophospholipidanteil	84
4.8	Übersicht über die Oberflächenspannung der verschiedenen Öle	85
4.9	Ermittelte Viskositäten für die verschiedenen Öle	86
4.10	Ermittelte Tröpfchengrößen der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen	88
4.11	Ermittelte Viskositäten der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen	90
4.12	Ermittelte Fließpunkte der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen	96
4.13	Ermittelte pH-Werte der Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen	101
4.14	Ermittelte Tröpfchengrößen der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	106

4.15	Ermittelte Viskositäten der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	109
4.16	Ermittelte Fließpunkte der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	111
4.17	Ergebnisse der Korrelation zur Optimierung der Schaumstabilität	120
4.18	Ermittelte Oberflächenspannungen für den Großansatz von Optimum II	125
4.19	Ermittelte pH-Werte der optimierten Emulsion	125
7.1	Ermittelte Dichten für die PVA-Verdünnungen	147
7.2	Ermittelte Dichten für die Emulsionen mit Lysophospholipidanteil	147
7.3	Ermittelte Dichten für Wasser und die verschiedenen Öle	148
7.4	Ermittelte Oberflächenspannungen für die PVA-Verdünnungen	149
7.5	Ermittelte Viskositäten für die PVA-Verdünnungen	149
7.6	Ermittelte Tröpfchengrößen für die Emulsionen mit PVA, gemäß statistischem Versuchsplan zur Aufschäumbarkeit von Emulsionen	152
7.7	Ermittelte Tröpfchengrößen für die Emulsionen im Rahmen des Autoklaviertests	153
7.8	Ermittelte Tröpfchengrößen für die Emulsionen mit Lysophospholipidanteil . . .	153
7.9	Übersicht über die erzielten Schaumhöhen für die Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen	157
7.10	Übersicht über die erzielten Schaumhöhen für die Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	159
7.11	Ermittelte Tröpfchengrößen der optimierten Emulsionen	160
7.12	Ermittelte Fließpunkte der optimierten Emulsionen	160
7.13	Ermittelte Viskositäten der optimierten Emulsionen	161
7.14	Übersicht über die erzielten Schaumhöhen für die optimierten Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften	161
7.15	Ergebnisse für den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung	162
7.16	Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum I und Optimum II . . .	163
7.17	Ergebnis für den t-Test unabhängiger Stichproben, Optimum I und Optimum II .	163
7.18	Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum II und Optimum II Großansatz 1 d	164
7.19	Ergebnis für den t-Test unabhängiger Stichproben, Optimum II und Optimum II Großansatz	164
7.20	Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum II Großansatz 1 d und Optimum II Großansatz 4 w für die maximale Schaumhöhe	165
7.21	Ergebnis der ANOVA, Optimum II Großansatz für die maximale Schaumhöhe . .	165
7.22	Ergebnis des Tukey-Tests, Optimum II Großansatz für die maximale Schaumhöhe	165

7.23	Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum II Großansatz 1 d und Optimum II Großansatz 1 w für die Endhöhe des Schaumes	166
7.24	Ergebnis der ANOVA, Optimum II Großansatz für die Endhöhe des Schaumes . .	166
7.25	Ergebnis des Tukey-Tests, Optimum II Großansatz für die Endhöhe des Schaumes	166

7 Anhang

7.1 Messwerte der Dichte zur Bestimmung der Oberflächenspannung

Tabelle 7.1: Ermittelte Dichten für die unterschiedlich konzentrierten PVA-Verdünnungen bei 20 °C

Typ	Dichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]		
	0,1 %	4,0 %	6,0 %
PVA 4-88	0,99841		1,01220
PVA 8-88	0,99844		1,01223
PVA 40-88	0,99843	1,00738	1,01239

Tabelle 7.2: Ermittelte Dichten für die Emulsionen mit Lysophospholipidanteil bei 20 °C

Emulsion	Dichte [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]
MCT als Ölphase	
ohne PVA	0,98700
mit PVA 4-88	0,99929
mit PVA 8-88	0,99951
Paraffin als Ölphase	
ohne PVA	0,96057
mit PVA 4-88	0,98566
mit PVA 8-88	0,98587

Tabelle 7.3: Ermittelte Dichten für Wasser und die verschiedenen Öle bei 20 °C

Substanz	Messwert [g · cm ⁻³]	Literaturwert 1 [g · cm ⁻³]	Literaturwert 2 [g · cm ⁻³]
Wasser, gereinigt	0,99822		
Rizinusöl, raffiniert	0,95973	ca. 0,958	0,958
Triglyceride, mittelkettig	0,94513	0,93 - 0,96	0,943 - 0,950
Paraffin, dünnflüssig	0,84991	0,830 - 0,870	
Paraffin, dickflüssig	0,86624	0,827 - 0,890	

Literaturwert 1 entspricht den Daten aus Schmidt und Lang (2013, S. 210, 220, 234) und Literaturwert 2 den Daten der Sicherheitsdatenblätter (Caesar & Loretz GmbH, 2018; Cognis und Care Chemicals, 2004), wobei für Myritol 312 Daten von Cognis statt von der BASF herangezogen worden sind.

7.2 Ergänzende Daten zum Ergebnisteil

Tabelle 7.4: Ermittelte Oberflächenspannungen für die PVA-Verdünnungen unterschiedlicher Konzentrationen bei 20 °C

Typ	Oberflächenspannung [mN · m ⁻¹]		
	0,1 %	4,0 %	6,0 %
PVA 4-88	47,90 ± 0,24		42,86 ± 0,25
PVA 8-88	50,17 ± 0,26		44,11 ± 0,34
PVA 40-88	48,90 ± 0,42	47,15 ± 0,26	46,60 ± 0,29

Tabelle 7.5: Ermittelte Viskositäten für die PVA-Verdünnungen bei 20 °C

Typ	Konz.	Viskosität [mPa · s]		
		Aufwärtskurve 100 s ⁻¹	Halteschritt 1 000 s ⁻¹	Abwärtskurve 100 s ⁻¹
nach 1 w				
PVA 4-88	0,1 %	0,85 ± 0,02	0,85 ± 0,00	0,88 ± 0,02
	6,0 %	6,23 ± 0,01	5,98 ± 0,00	6,03 ± 0,08
PVA 8-88	0,1 %	0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,00	0,89 ± 0,04
	6,0 %	15,13 ± 0,06	15,10 ± 0,00	15,10 ± 0,00
PVA 40-88	0,1 %	0,95 ± 0,01	0,93 ± 0,00	0,92 ± 0,01
	4,0 %	31,60 ± 0,26	31,34 ± 0,01	31,43 ± 0,06
	6,0 %	149,00 ± 3,00	143,07 ± 0,14	149,00 ± 3,00
nach 4 w				
PVA 4-88	0,1 %	0,88 ± 0,01	0,87 ± 0,00	0,85 ± 0,01
	6,0 %	6,18 ± 0,02	5,96 ± 0,00	5,99 ± 0,08
PVA 8-88	0,1 %	0,88 ± 0,00	0,87 ± 0,00	0,86 ± 0,00
	6,0 %	15,27 ± 0,12	15,20 ± 0,01	15,20 ± 0,00
PVA 40-88	0,1 %	0,94 ± 0,01	0,92 ± 0,00	0,90 ± 0,01
	4,0 %	31,60 ± 0,00	31,50 ± 0,00	31,60 ± 0,00
	6,0 %	148,00 ± 0,00	142,98 ± 0,07	148,67 ± 0,58

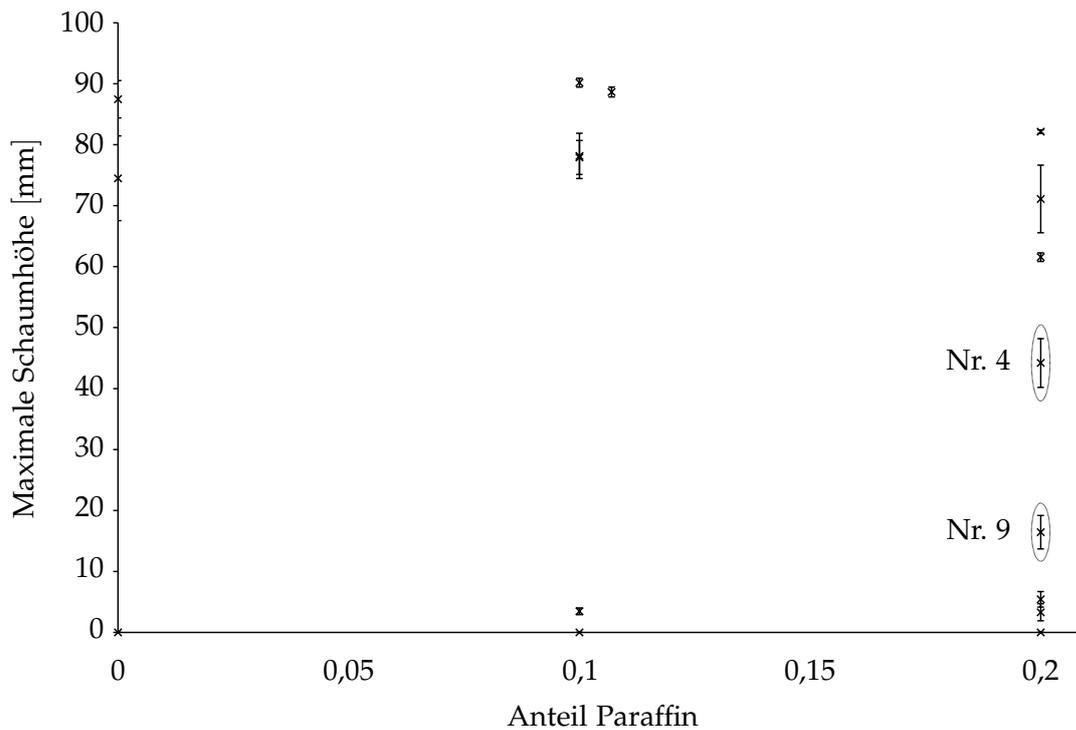


Abbildung 7.1: Einfluss von Paraffin auf die Aufsäumbarkeit der Zubereitungen gemäß Versuchsplan, auf der x-Achse ist der Anteil in den Formulierungen aufgetragen; Experiment Nr. 4 sowie Nr. 9 ist gekennzeichnet

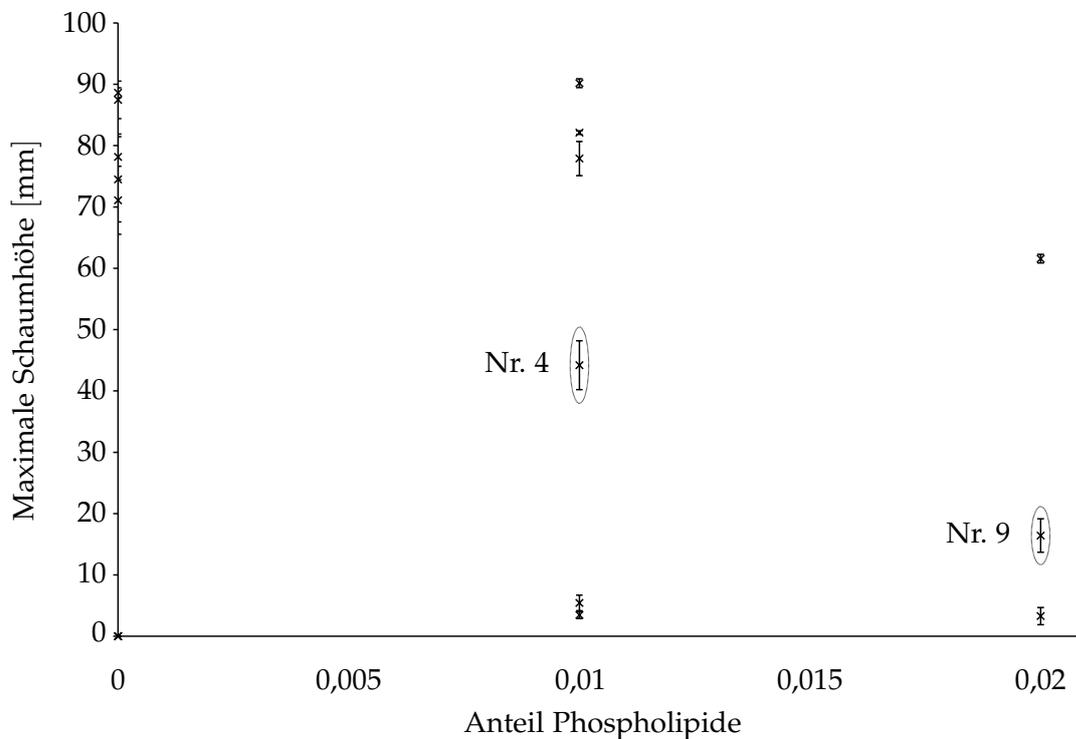


Abbildung 7.2: Einfluss der Phospholipide auf die Aufsäumbarkeit der Zubereitungen gemäß Versuchsplan, auf der x-Achse ist der Anteil in den Formulierungen aufgetragen; Experiment Nr. 4 sowie Nr. 9 ist gekennzeichnet

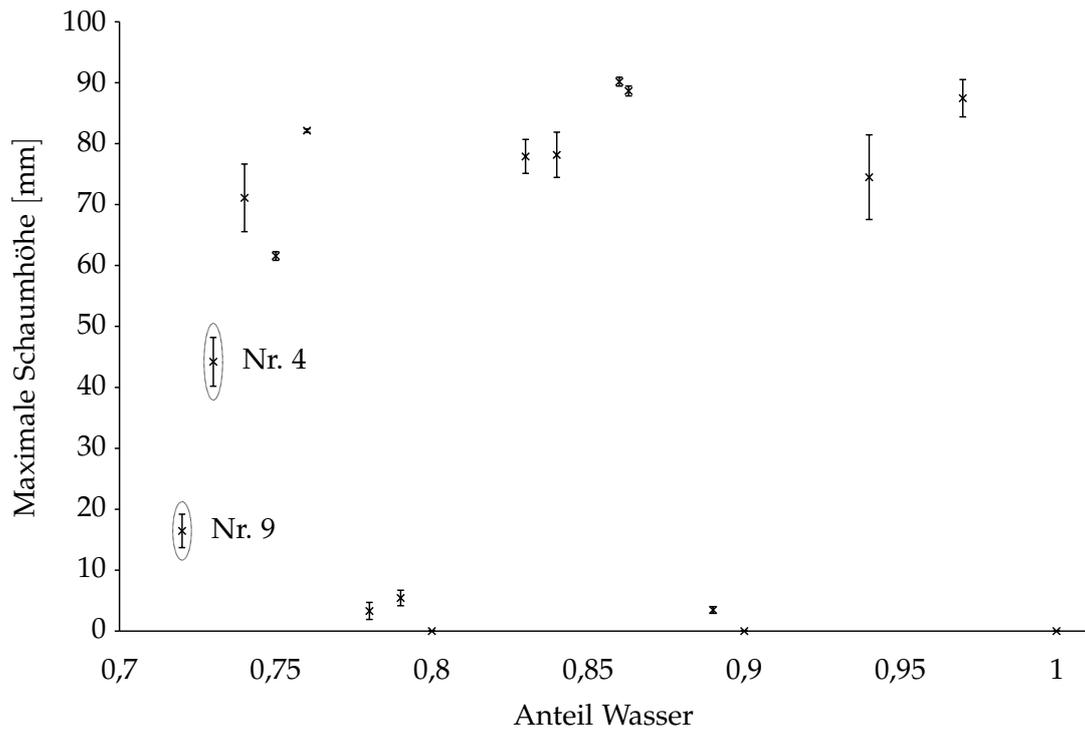
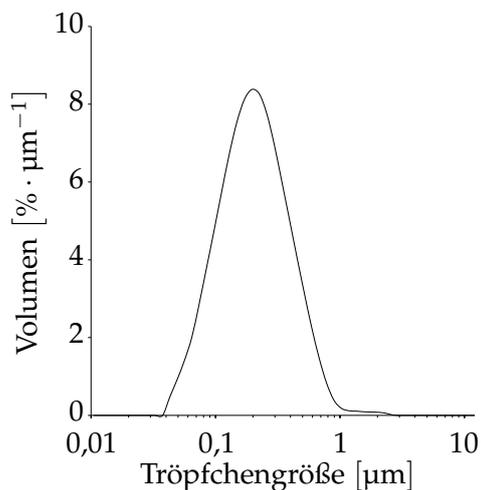


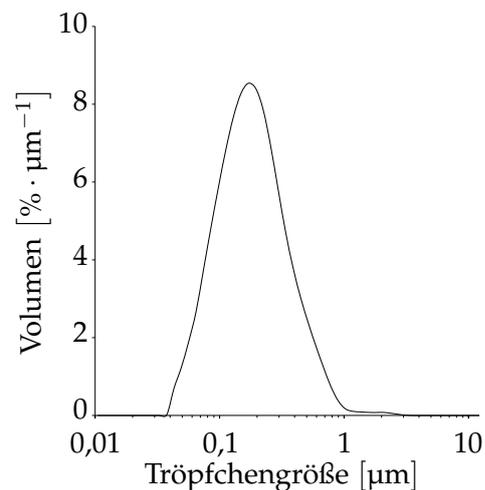
Abbildung 7.3: Einfluss des gereinigten Wassers auf die Aufschäumbarkeit der Zubereitungen gemäß Versuchsplan, auf der x-Achse ist der Anteil in den Formulierungen aufgetragen; Experiment Nr. 4 sowie Nr. 9 ist gekennzeichnet

Tabelle 7.6: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] für die Emulsionen mit PVA, gemäß statistischem Versuchsplan zur Aufschäumbarkeit von Emulsionen; sortiert nach Herstellungsart und PVA-Anteil, Z steht für Zentralpunkt

Experiment	1 w		4 w	
	D50	D90	D50	D90
Rotor-Stator				
1	$0,68 \pm 0,00$	$1,31 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,00$	$1,31 \pm 0,00$
11	$0,70 \pm 0,00$	$1,31 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$1,31 \pm 0,00$
15	$0,81 \pm 0,02$	$1,79 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,01$	$1,79 \pm 0,02$
Hochdruck				
Z	$0,28 \pm 0,00$	$0,55 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,00$	$0,56 \pm 0,00$
16	$0,41 \pm 0,00$	$0,83 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,82 \pm 0,01$
5	$0,20 \pm 0,00$	$0,48 \pm 0,00$	$0,20 \pm 0,00$	$0,46 \pm 0,01$
2	$0,29 \pm 0,00$	$0,56 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,00$	$0,57 \pm 0,00$
4	$0,33 \pm 0,00$	$0,61 \pm 0,00$	$0,33 \pm 0,00$	$0,61 \pm 0,00$
9	$0,27 \pm 0,00$	$0,58 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,00$	$0,54 \pm 0,00$



(a) MCT 20 %



(b) MCT 40 %

Abbildung 7.4: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der Emulsionen mit MCT direkt nach dem Homogenisierungsschritt; der Phospholipidanteil beträgt bei 20 % Ölphase 2 % bzw. bei 40 % Ölphase 4 %, Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung

Tabelle 7.7: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] für die Emulsionen im Rahmen des Autoklaviertests am Tag nach der Herstellung; RT steht für Lagerung bei Raumtemperatur, Auto für den durchlaufenen Autoklavierprozess

Emulsion	Bedingung	1 d	
		D50	D90
ohne PVA			
Paraffin 20 % Phospholipide 2 %	RT	$0,40 \pm 0,00$	$0,63 \pm 0,00$
Paraffin 20 % Phospholipide 2 %	Auto	$3,66 \pm 0,74$	$68,66 \pm 50,19$
mit PVA 8-88 3 %			
Paraffin 10 % Phospholipide 1 %	RT	$0,31 \pm 0,00$	$0,51 \pm 0,00$
Paraffin 10 % Phospholipide 1 %	Auto	$108,59 \pm 11,91$	$216,69 \pm 17,43$

Tabelle 7.8: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] für die Emulsionen mit Lysophospholipidanteil

Emulsion	1 d		4 w	
	D50	D90	D50	D90
MCT als Ölphase				
ohne PVA	$0,14 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,00$	$0,14 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,00$
mit PVA 4-88	$0,14 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,00$	$0,14 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,00$
mit PVA 8-88	$0,14 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,00$	$0,14 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,01$
Paraffin als Ölphase				
ohne PVA	$0,15 \pm 0,00$	$0,32 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,01$
mit PVA 4-88	$0,15 \pm 0,00$	$0,32 \pm 0,00$	$0,15 \pm 0,00$	$0,33 \pm 0,00$
mit PVA 8-88	$0,15 \pm 0,00$	$0,32 \pm 0,00$	$0,15 \pm 0,00$	$0,32 \pm 0,00$

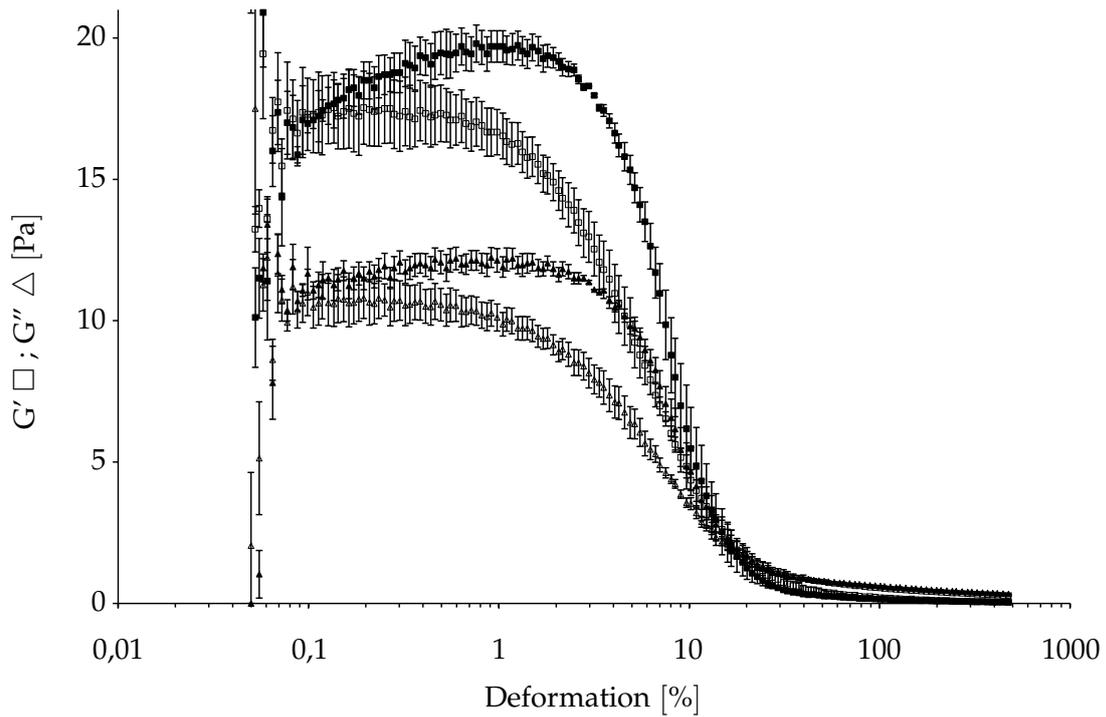


Abbildung 7.5: Amplituden Sweep der PVA 4-88-Emulsion mit Rizinusöl nach 4 w (schwarz) sowie nach 4 w mit 5 min Pause vor Messstart (leer), Messtemperatur: 20 °C

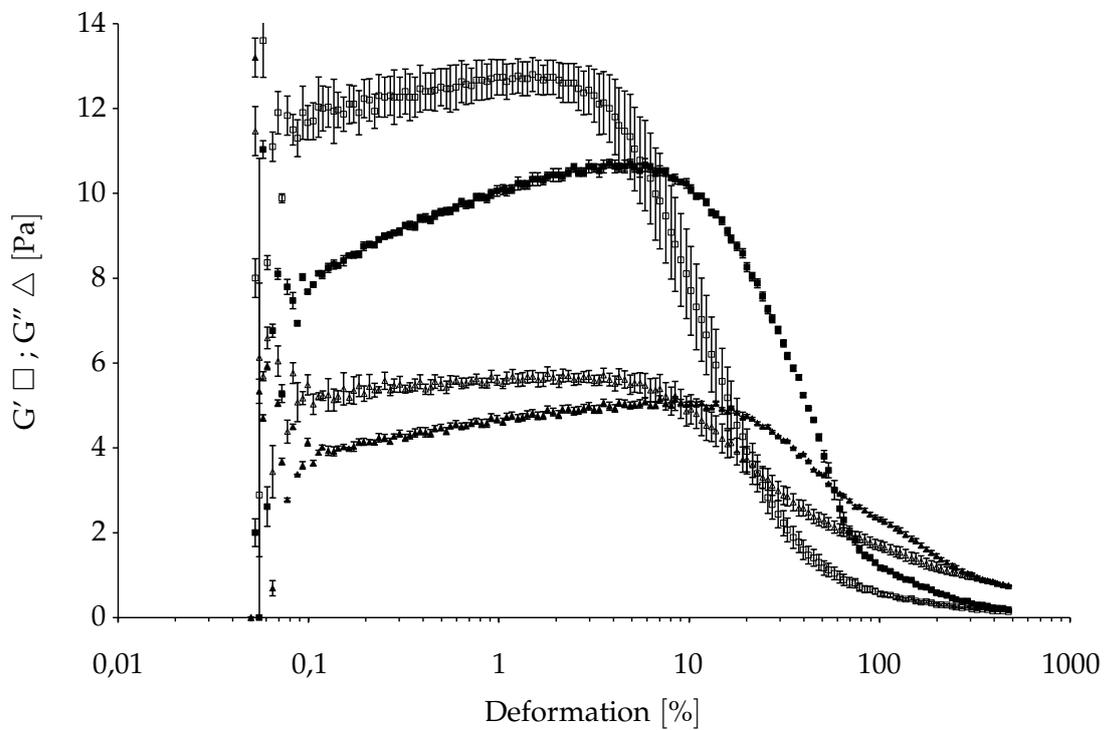


Abbildung 7.6: Amplituden Sweep der PVA 8-88-Emulsion mit Rizinusöl nach 4 w (schwarz) sowie nach 4 w mit 5 min Pause vor Messstart (leer), Messtemperatur: 20 °C

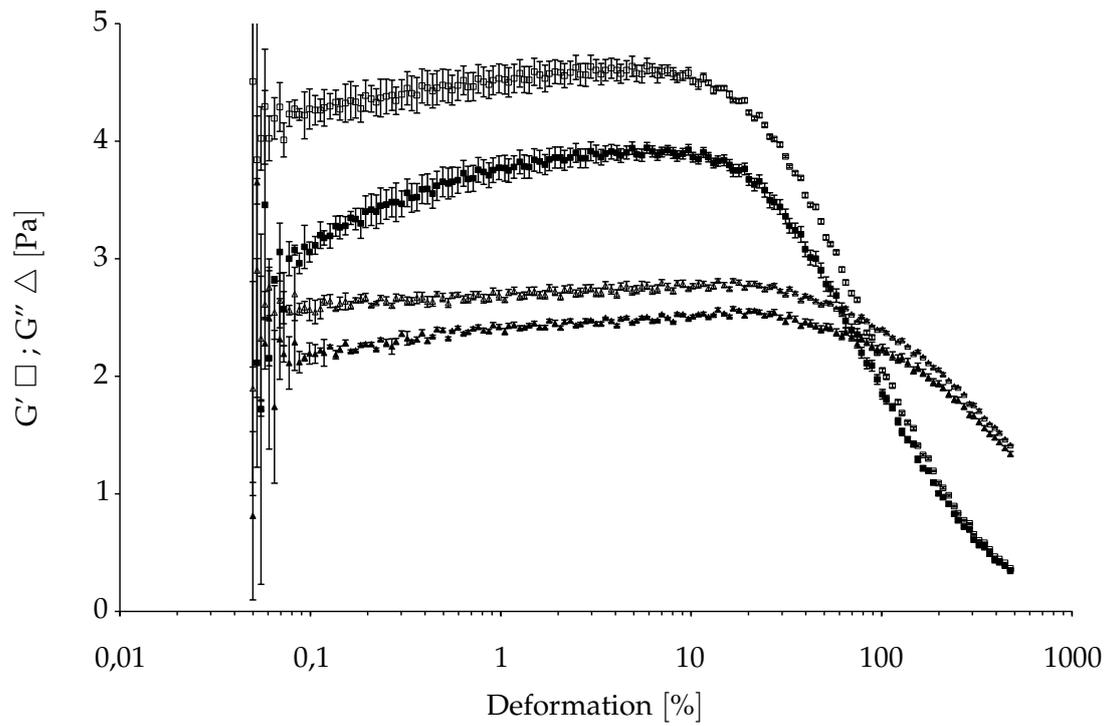
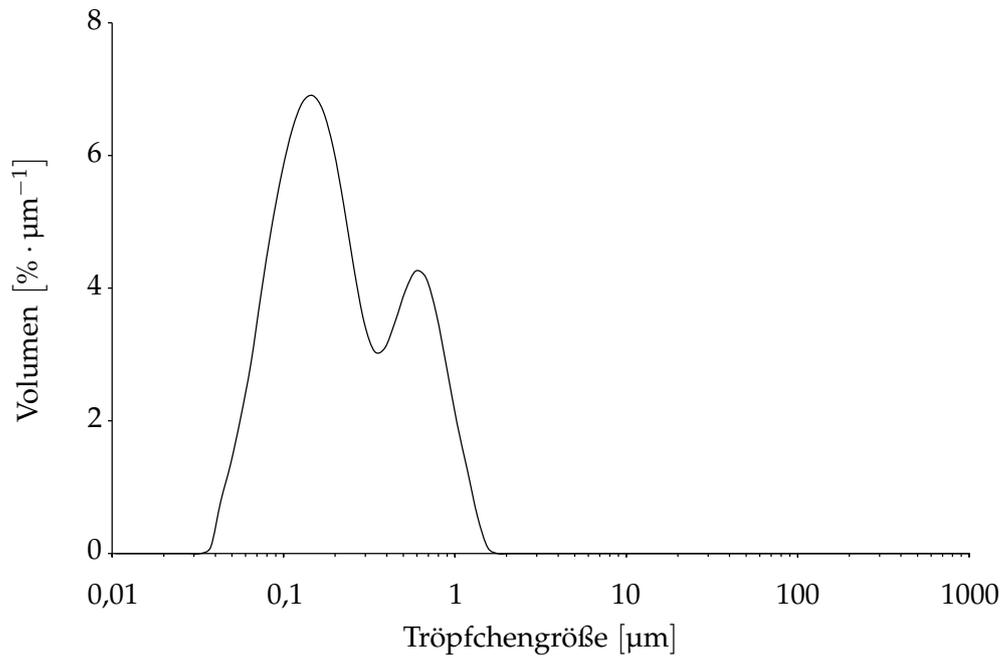
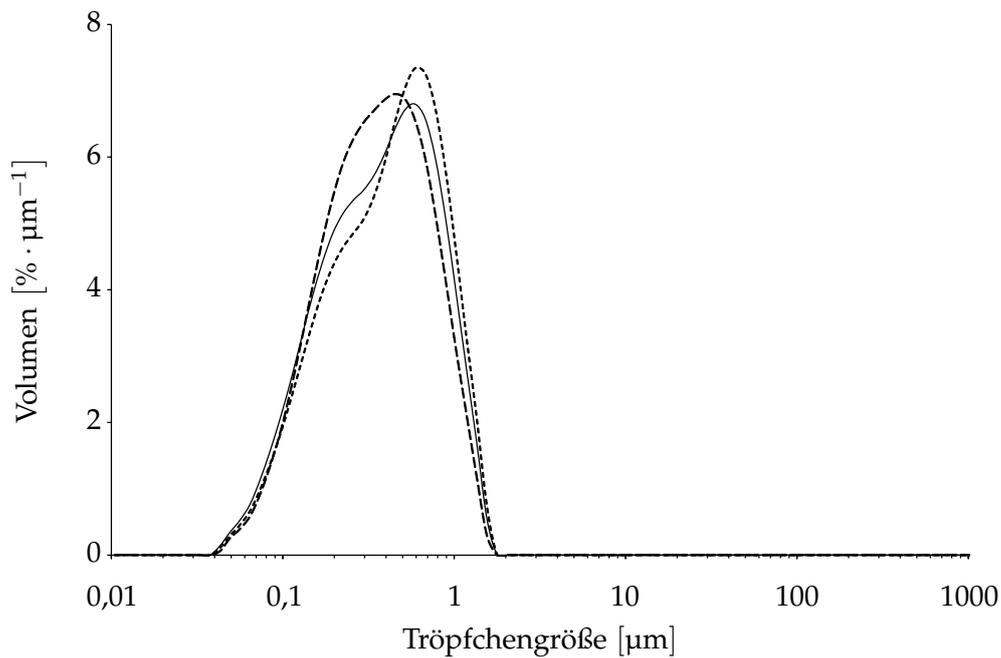


Abbildung 7.7: Amplituden Sweep der PVA 40-88-Emulsion mit Rizinusöl nach 4 w (schwarz) sowie nach 4 w mit 5 min Pause vor Messstart (leer), Messtemperatur: 20 °C



(a) Emulsion mit MCT, bimodal, 1 d nach der Herstellung; Darstellung als Mittelwert ohne Standardabweichung



(b) Emulsion mit dickflüssigem Paraffin, inkongruente Einzelmessungen, 1 w nach der Herstellung

Abbildung 7.8: Volumendichteverteilung der Tröpfchengröße der PVA-freien Emulsionen zum Öleinfluss mit 40 % MCT bzw. dickflüssigem Paraffin und 4 % Phosphatidylcholin

Tabelle 7.9: Übersicht über die erzielten Schaumhöhen für die Emulsionen mit verschiedenen Ölphasen zu den angegebenen Zeitpunkten; sortiert nach der Polarität des Öls

Emulsion	t_{\max}	Schaumhöhe [mm]		
	[s]	t_{\max}	50 s	350 s
Rizinusöl, raffiniert				
PVA 4-88	68,3	$89,6 \pm 1,0$	$88,5 \pm 1,7$	$49,0 \pm 16,4$
PVA 8-88	58,7	$83,0 \pm 1,6$	$67,1 \pm 23,6$	$31,0 \pm 6,3$
PVA 40-88	136,6	$10,3 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,8$
Triglyceride, mittelkettig				
PVA 4-88	60,7	$73,0 \pm 1,6$	$68,3 \pm 0,4$	$32,3 \pm 5,9$
PVA 8-88	35,5	$37,3 \pm 5,4$	$28,5 \pm 6,8$	$18,1 \pm 0,6$
PVA 40-88	33,5	$11,0 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,4$	$7,0 \pm 1,3$
Paraffin, dünnflüssig				
PVA 4-88	108,7	$76,5 \pm 1,0$	$73,4 \pm 1,6$	$68,4 \pm 4,0$
PVA 8-88	129,5	$56,8 \pm 6,4$	$43,1 \pm 13,1$	$34,5 \pm 7,6$
PVA 40-88	226,4	$5,7 \pm 2,2$	$2,3 \pm 1,1$	$5,0 \pm 1,3$
Paraffin, dickflüssig				
PVA 4-88	110,1	$80,3 \pm 4,6$	$77,5 \pm 4,7$	$69,1 \pm 9,9$
PVA 8-88	201,2	$57,4 \pm 5,2$	$47,6 \pm 14,9$	$52,5 \pm 13,5$
PVA 40-88	292,9	$5,0 \pm 1,3$	$1,9 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,7$

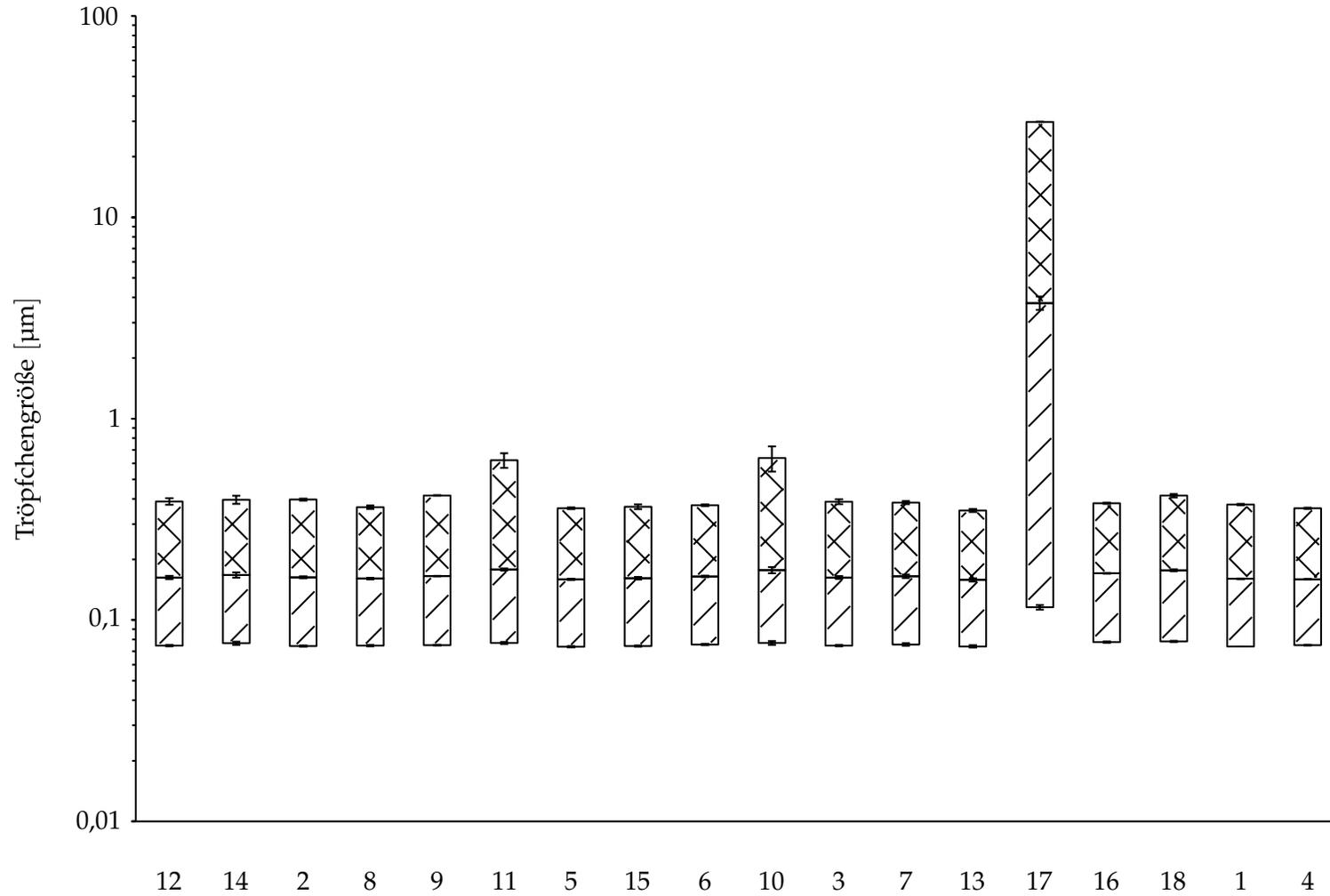


Abbildung 7.9: Erzielte Tröpfchengrößen der Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften vier Wochen nach der Herstellung; dargestellt sind die D10-D50-Werte (schraffiert) sowie die D50-D90-Werte (Kreuzschraffur), sortiert nach PVA-Typ und jeweils steigender Gesamtkonzentration

Tabelle 7.10: Übersicht über die erzielten Schaumhöhen für die Emulsionen zur Optimierung der Schaumeigenschaften; sortiert nach PVA-Typ und jeweils steigender Gesamtkonzentration

Experiment	t_{\max} [s]	Schaumhöhe [mm]			Verhältnis 350 zu 50 s [%]
		t_{\max}	50 s	350 s	
12	42,1	85,3 ± 1,2	84,1 ± 2,1	11,5 ± 7,2	13,7
14	69,1	92,3 ± 0,6	91,8 ± 0,6	77,3 ± 0,7	84,2
2	73,6	93,4 ± 0,9	92,5 ± 1,5	81,3 ± 3,8	87,9
8	63,9	94,9 ± 0,7	94,3 ± 0,5	74,8 ± 15,6	79,3
9	60,6	86,8 ± 1,6	83,9 ± 4,7	71,8 ± 6,9	85,5
11	89,2	89,2 ± 1,7	88,5 ± 2,0	75,5 ± 2,9	85,2
5	42,5	85,5 ± 0,4	82,5 ± 0,8	8,8 ± 0,9	10,7
15	58,7	90,7 ± 1,3	90,0 ± 1,5	57,0 ± 10,8	63,3
6	66,7	93,2 ± 0,2	92,5 ± 0,3	71,2 ± 8,7	77,0
10	62,7	93,0 ± 2,8	92,5 ± 2,6	71,9 ± 6,5	77,8
3	123,4	78,2 ± 1,2	76,1 ± 3,1	58,9 ± 1,9	77,4
7	47,0	79,8 ± 6,8	78,3 ± 8,3	59,7 ± 14,6	76,3
13	44,4	85,8 ± 1,7	84,5 ± 2,8	13,8 ± 0,5	16,3
17	57,1	92,6 ± 0,4	92,2 ± 0,4	47,5 ± 17,6	51,5
16	65,6	92,5 ± 0,2	91,6 ± 0,1	68,7 ± 8,5	75,0
18	59,5	91,7 ± 0,9	91,0 ± 0,8	74,1 ± 7,2	81,4
1	106,0	83,8 ± 2,5	82,4 ± 2,6	69,1 ± 9,2	83,8
4	70,3	88,9 ± 4,2	88,3 ± 4,1	77,9 ± 6,9	88,2

Tabelle 7.11: Ermittelte Tröpfchengrößen [μm] der optimierten Emulsionen

Emulsion	PVA 4-88	PVA 8-88	1 d		1 w		4 w	
			D50	D90	D50	D90	D50	D90
Optimum I	3,6 %	1,1 %	$0,16 \pm 0,00$	$0,35 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,00$	$0,16 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,00$
Optimum II	4,5 %	0,1 %	$0,16 \pm 0,00$	$0,34 \pm 0,00$	$0,16 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,00$	$0,16 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,01$
Optimum II Großansatz	4,5 %	0,1 %	$0,16 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,00$	$0,37 \pm 0,00$	$0,16 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,00$

Tabelle 7.12: Ermittelte Fließpunkte τ der optimierten Emulsionen bei 20 °C; angegeben ist zusätzlich der Wert des Speichermodul G' am Crossover-Punkt

Emulsion	1 d		1 w		4 w	
	τ [Pa]	G' [Pa]	τ [Pa]	G' [Pa]	τ [Pa]	G' [Pa]
Optimum I	$0,248 \pm 0,021$	$0,162 \pm 0,006$	$0,273 \pm 0,017$	$0,168 \pm 0,011$	$0,267 \pm 0,051$	$0,266 \pm 0,016$
Optimum II	$0,126 \pm 0,009$	$0,182 \pm 0,011$	$0,246 \pm 0,014$	$0,174 \pm 0,018$	$0,297 \pm 0,022$	$0,245 \pm 0,007$
Optimum II Großansatz	$0,186 \pm 0,005$	$0,142 \pm 0,007$	$0,193 \pm 0,032$	$0,156 \pm 0,013$	$0,177 \pm 0,035$	$0,206 \pm 0,008$

Tabelle 7.13: Ermittelte Viskositäten der optimierten Emulsionen bei 20 °C und 1 000 s⁻¹

Emulsion	Viskosität [mPa · s]		
	1 d	1 w	4 w
Optimum I	13,18 ± 0,05	13,38 ± 0,03	14,52 ± 0,06
Optimum II	10,69 ± 0,01	10,53 ± 0,02	11,04 ± 0,02
Optimum II Großansatz	10,53 ± 0,03	10,41 ± 0,02	10,73 ± 0,04

Tabelle 7.14: Übersicht über die erzielten Schaumhöhen für die optimierten Emulsionen; G steht für den Großansatz

Emulsion	t _{max} [s]	Schaumhöhe [mm]			Verhältnis 350 zu 50 s [%]
		t _{max}	50 s	350 s	
Optimum I	60,3	91,0 ± 1,3	90,3 ± 1,4	76,5 ± 2,4	84,7
Optimum II	55,0	92,3 ± 1,0	91,8 ± 0,9	76,8 ± 5,2	83,7
Optimum II G 1 d	56,8	92,2 ± 0,5	91,8 ± 0,6	83,8 ± 1,6	91,2
Optimum II G 1 w	64,0	90,8 ± 0,6	90,3 ± 0,5	82,2 ± 1,3	91,0
Optimum II G 4 w	61,3	89,3 ± 0,8	88,6 ± 0,8	78,2 ± 1,5	88,3

7.3 Ergebnisse der statistischen Tests

Tabelle 7.15: Ergebnisse für den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

Gruppe	n	W-Wert	P-Wert
max. Schaumhöhe			
Optimum I	3	0,815	0,160
Optimum II	3	0,923	0,415
Optimum II Großansatz 1 d	3	0,987	0,785
Optimum II Großansatz 1 w	3	0,881	0,317
Optimum II Großansatz 4 w	3	0,987	0,785
Endhöhe			
Optimum I	3	0,785	0,090
Optimum II	3	0,996	0,881
Optimum II Großansatz 1 d	3	0,827	0,189
Optimum II Großansatz 1 w	3	0,992	0,840
Optimum II Großansatz 4 w	3	0,969	0,601

Tabelle 7.16: Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum I und Optimum II

Variablen	Freiheitsgrade	Prüfgröße F	P-Wert
max. Schaumhöhe			
Optimum I	2	1,498	0,400
Optimum II	2		
Endhöhe			
Optimum I	2	4,520	0,181
Optimum II	2		

Tabelle 7.17: Ergebnis für den zweiseitigen t-Test unabhängiger Stichproben, Optimum I und Optimum II

Variablen	Freiheitsgrade	t-Statistik	P-Wert	signifikant
max. Schaumhöhe				
Optimum I	4	1,439	0,224	nein
Optimum II				
Endhöhe				
Optimum I	4	0,101	0,924	nein
Optimum II				

Tabelle 7.18: Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum II und Optimum II Großansatz 1 d

Variablen	Freiheitsgrade	Prüfgröße F	P-Wert
max. Schaumhöhe			
Optimum II	2	4,276	0,190
Optimum II Großansatz 1 d	2		
Endhöhe			
Optimum II	2	10,468	0,087
Optimum II Großansatz 1 d	2		

Tabelle 7.19: Ergebnis für den zweiseitigen t-Test unabhängiger Stichproben, Optimum II und Optimum II Großansatz 1 d

Variablen	Freiheitsgrade	t-Statistik	P-Wert	signifikant
max. Schaumhöhe				
Optimum II	4	0,150	0,888	nein
Optimum II Großansatz				
Endhöhe				
Optimum II	4	2,224	0,090	nein
Optimum II Großansatz				

Tabelle 7.20: Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum II Großansatz 1 d und Optimum II Großansatz 4 w für die maximale Schaumhöhe; repräsentativ anhand der größten und kleinsten Varianz

Variablen	Freiheitsgrade	Prüfgröße F	P-Wert
Optimum II Großansatz 1 d	2	2,250	0,308
Optimum II Großansatz 4 w	2		

Tabelle 7.21: Ergebnis der ANOVA, Optimum II Großansatz für die maximale Schaumhöhe zu den Zeitpunkten 1 d, 1 w und 4 w

Streuungsursache	Freiheitsgrade	Prüfgröße F	P-Wert
Zwischen den Gruppen	2	16,594	0,004
Innerhalb der Gruppen	6		

Tabelle 7.22: Ergebnis des Tukey-Tests, Optimum II Großansatz für die maximale Schaumhöhe zu den Zeitpunkten 1 d, 1 w und 4 w; Gruppenanzahl $k = 3$

Vergleich	Freiheitsgrade	Prüfgröße q	signifikant
1 d und 1 w	6	4,074	nein
1 d und 4 w	6	8,147	ja
1 w und 4 w	6	4,074	nein

Tabelle 7.23: Ergebnis für den F-Test auf Varianzhomogenität, Optimum II Großansatz 1 d und Optimum II Großansatz 1 w für die Endhöhe des Schaumes; repräsentativ anhand der größten und kleinsten Varianz

Variablen	Freiheitsgrade	Prüfgröße F	P-Wert
Optimum II Großansatz 1 d	2	1,493	0,401
Optimum II Großansatz 1 w	2		

Tabelle 7.24: Ergebnis der ANOVA, Optimum II Großansatz für die Endhöhe des Schaumes zu den Zeitpunkten 1 d, 1 w und 4 w

Streuungsursache	Freiheitsgrade	Prüfgröße F	P-Wert
Zwischen den Gruppen	2	11,596	0,009
Innerhalb der Gruppen	6		

Tabelle 7.25: Ergebnis des Tukey-Tests, Optimum II Großansatz für die Endhöhe des Schaumes zu den Zeitpunkten 1 d, 1 w und 4 w; Gruppenanzahl $k = 3$

Vergleich	Freiheitsgrade	Prüfgröße q	signifikant
1 d und 1 w	6	1,816	nein
1 d und 4 w	6	6,593	ja
1 w und 4 w	6	4,777	ja