

**CHARAKTERISIERUNG UND OPTIMIERUNG DER  
GRENZFLÄCHENSTABILISIERUNG VON  
WASSER-IN-ÖL-EMULSIONEN MIT ETHYLCELLULOSE  
ALS POLYMEREMULGATOR**

**DISSERTATION**

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

**zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften**

**2007**

**vorgelegt von**

**STEPHAN MAURATH**

Tag der mündlichen Prüfung:	15.11.2007
Dekan:	Prof. Dr. Lars Wesemann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Rolf Daniels
2. Berichterstatter:	Dr. habil. Reinhard Miller

Meinen Eltern



## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels

am Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig und am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen nach dem Ruf von Prof. Dr. Rolf Daniels nach Tübingen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels danke ich herzlich für die Zuweisung des interessanten Themas, die Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Arbeit sowie die stets freundliche und persönliche Betreuung sowohl in Braunschweig als auch in Tübingen.

Herrn Dr. habil. Reinhard Miller vom Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam/Golm danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Ich danke Frau Prof. Dr. C. C. Müller-Goymann sowie allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Technologie in Braunschweig und des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie in Tübingen für das angenehme Arbeitsklima und die fachlichen Diskussionen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe um Herrn Dr. habil. Reinhard Miller am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam/Golm für die Einarbeitung in das komplexe Thema der Grenzflächenanalytik mit Hilfe der ADSA.

Den Firmen Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG und DOW Deutschland GmbH & Co. OHG danke ich sehr für das Überlassen von Versuchssubstanzen.

Meinen Kolleginnen und Kollegen Alexandra Baltisberger, Sandra Barisch, Barbara Kannen und Patrick Rother sowie Claudia und Angelika Pohl danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit.

Des Weiteren danke ich meinen Geschwistern Melanie und Johannes Maurath sowie Claudia, Anne-Kathrin, Angelika, Gabriele und Klaus-Dieter Pohl für die persönliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Johanna und Wolfgang Maurath, die mir die Möglichkeit für meine Ausbildung gegeben haben und mich dabei immer unterstützt und begleitet haben.

**Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit:**

**Tagungsbeiträge:**

**Maurath, S., Daniels, R.:** Einfluss der Herstellung und des Polymer-Anteiles auf die Stabilität von Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen (Poster), DPhG Jahrestagung und Joint Meeting, Regensburg (2004)

**Maurath, S., Daniels, R.:** Influence of the Addition of Hydrophilic and Lipophilic Plasticizers on the Stability of Ethylcellulose Stabilized W/O-Emulsions (Poster), Proceedings International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva (2006).

# INHALTSVERZEICHNIS

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Emulsionen.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Wasser-in-Öl-Emulsionen .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>Stabilisierung von Emulsionen mit Polymeren .....</b>	<b>10</b>
2.3.1	Adsorption von Polymeremulgatoren an der Öl/Wasser-Grenzfläche.....	11
2.3.1.1	Grenzflächen und Grenzflächenkonzentration.....	11
2.3.1.2	Adsorption von Polymeremulgatoren an flüssigen Grenzflächen.....	13
2.3.1.3	Quantitative Beschreibung der Adsorption von Polymeremulgatoren an der O/W-Grenzfläche .....	17
2.3.1.4	Geschwindigkeit der Adsorption von Polymeremulgatoren an der O/W-Grenzfläche .....	19
2.3.1.5	Einfluss der Kombination von verschiedenen Emulgatoren auf die Stabilität von Emulsionen.....	20
2.3.2	Axisymmetric Drop Shape Analysis (ADSA) zur Messung von dynamischen Grenzflächenspannungen .....	21
2.3.3	Grenzflächendilatationsrheologie und Grenzflächenscherrheologie .....	23
2.3.4	Zusammenhang zwischen Grenzflächenspannung, Grenzflächenrheologie und Emulsionsstabilität .....	25
<b>2.4</b>	<b>Herstellung von W/O-Emulsionen.....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Material.....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Ethylcellulose.....	30
3.1.2	Octyldodecanol.....	30

---

3.1.3	Wasser .....	31
3.1.4	Weitere Substanzen .....	31
3.1.4.1	Hypromellose .....	31
3.1.4.2	Lipide .....	32
3.1.4.3	Weichmacher .....	32
3.1.4.4	Sonstige .....	33
3.1.5	Zusammensetzung der W/O-Emulsionen .....	33
<b>3.2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Charakterisierung der Polymerfilme an der Öl/Wasser-Grenzfläche .....	35
3.2.1.1	Dynamische Grenzflächenspannungen .....	35
3.2.1.2	Grenzflächendilatationsrheologie .....	37
3.2.1.3	Grenzflächenscherrheologie .....	38
3.2.1.4	Bestimmung der Dichte der Polymerlösungen .....	39
3.2.2	Herstellung der Lipidphase (Lösung von Ethylcellulose in Octyldodecanol) .....	39
3.2.3	Herstellung der W/O-Emulsionen mit verschiedenen Standard-Mischeinheiten (konventionelle Herstellung) .....	40
3.2.3.1	Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 .....	40
3.2.3.2	Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion (konventionelle Wassergabe) .....	41
3.2.3.3	Herstellung mit dem Unguator .....	42
3.2.4	Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion .....	43
3.2.4.1	Funktions-Qualifizierung der Förderpumpe .....	45
3.2.4.2	Funktions-Qualifizierung des Moduls zur Direktampfinjektion .....	45
3.2.4.3	Herstellungsgang einer Standardrezeptur .....	50
3.2.5	Lagerung der W/O-Emulsionen .....	50
3.2.6	Charakterisierung der W/O-Emulsionen .....	51
3.2.6.1	Thermogravimetrie zur Bestimmung des Wassergehaltes .....	51
3.2.6.2	Makroskopische Beurteilung der Emulsionen .....	52
3.2.6.3	Mikroskopisch-optische Bestimmung der Tropfengrößenverteilung .....	52
3.2.6.4	Rheologische Untersuchungen .....	55
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>56</b>
<b>4.1</b>	<b>Untersuchung des Verhaltens von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche .....</b>	<b>56</b>



---

4.1.1	Stabilisierung der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche durch Ethylcellulose .....	57
4.1.1.1	Einfluss der Polymerkonzentration auf die Grenzflächenstabilisierung .....	57
4.1.1.2	Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung .....	62
4.1.2	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung zur Grenzflächenstabilisierung von Ethylcellulose .....	67
4.1.3	Stabilisierung der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche durch HPMC .....	69
4.1.3.1	Einfluss der Polymerkonzentration auf die Grenzflächenstabilisierung .....	69
4.1.3.2	Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung .....	72
4.1.3.3	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung zur Grenzflächenstabilisierung von Hypromellose .....	75
4.1.4	Stabilisierung der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche durch eine Kombination von Ethylcellulose mit Hypromellose .....	77
4.1.4.1	Einfluss der Polymerkonzentration auf die Grenzflächenstabilisierung .....	78
4.1.4.2	Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung .....	81
4.1.4.3	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung zur Grenzflächenstabilisierung durch eine Kombination von Ethylcellulose mit Hypromellose .....	83
<b>4.2</b>	<b>Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen</b>	<b>85</b>
4.2.1	Herstellung der W/O-Emulsionen mit verschiedenen Standard-Mischeinheiten (konventionelle Herstellung) .....	86
4.2.1.1	Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 .....	86
4.2.1.2	Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion (konventionelle Wasserzugabe) .....	89
4.2.1.3	Herstellung mit dem Unguator .....	91
4.2.2	Herstellung der W/O-Emulsionen mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion .....	93
4.2.2.1	Direktampfinjektion und Produkttemperatur .....	93
4.2.2.2	Einfluss der Prozessparameter auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen ..	94
4.2.2.3	Einfluss der Abkühldauer nach der Herstellung auf die Lager- stabilität der W/O-Emulsionen .....	99
4.2.2.4	Herstellung der W/O-Emulsionen unter Standardbedingungen .....	100
4.2.3	Zusammenfassende Diskussion des Einflusses des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen .....	106

<b>4.3</b>	<b>Einfluss der Rezeptur auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen .....</b>	<b>111</b>
4.3.1	Einfluss der Polymerkonzentration auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen.	112
4.3.1.1	Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 (konventionelle Herstellung) .....	112
4.3.1.2	Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampf-injektion .....	114
4.3.1.3	Zusammenfassende Diskussion des Einflusses der Polymerkonzentration auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen.....	116
4.3.2	Zusatz von Lipiden mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften .....	117
4.3.3	Zusammenfassende Diskussion des Einflusses des Zusatzes von Lipiden mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen .....	126
4.3.4	Zusatz von hydrophilen und lipophilen „Weichmachern“ .....	127
4.3.5	Einarbeitung hydrophiler Substanzen in die Wasserphase der W/O-Emulsion bei Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampf-injektion .....	130
4.3.5.1	Einarbeitung von HPMC .....	130
4.3.5.2	Einarbeitung von Kaliumchlorid und Fluorescein-Natrium.....	132
4.3.6	Zusammenfassende Diskussion des Einflusses des Zusatzes von „Weichmachern“ und der Einarbeitung hydrophiler Substanzen in die Wasserphase der W/O-Emulsion bei Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampf-injektion .....	134
<b>5</b>	<b>ABSCHLUSSDISKUSSION .....</b>	<b>137</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>151</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>154</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAC	Kritische Aggregationskonzentration
d. h.	das heißt
DDI	Direktdampfinjektion
DP	Durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DS	Durchschnittlicher Substitutionsgrad
EC	Ethylcellulose
et al.	et alii
GTA	Glyceroltriacetat
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose/Hypromellose
inkl.	inklusive
KCl	Kaliumchlorid
MCT	Mittelkettige Triglyceride
O/W	Öl-in-Wasser
Ph. Eur.	Pharmakopoea Europaea
PTFE	Polytetrafluorethylen
rel.	relativ
sog.	sogenannt
TEC	Triethylcitrat
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
W/O	Wasser-in-Öl
z. B.	zum Beispiel

## **Einheiten:**

%(m/m)	Massenprozent
°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
g	Gramm
m	Meter
mg	Milligramm

min	Minute
ml	Milliliter
mN/m	Millinewton pro Meter
Pa	Pascal
s	Sekunde
UpM	Umdrehungen pro Minute

**Besondere Hinweise:**

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

# 1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Emulsionen sind Dispersionen zweier nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten und/oder Flüssigkristalle (IUPAC 1972). In einer Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O) liegt eine innere, disperse Wasserphase fein verteilt in einer äußeren, kontinuierlichen Ölphase vor. Die Dispergierung geht mit einer beträchtlichen Zunahme der Grenzfläche einher. Da sich damit verbunden der Energieinhalt des Systems erhöht, sind Emulsionen thermodynamisch instabile Systeme. Sie sind stets bestrebt die Phasen zu trennen, um so die Grenzfläche zu minimieren und einen Zustand mit geringem Energieinhalt einzunehmen. Eine ausreichende Lagerstabilität von Emulsionen erfordert den Zusatz von geeigneten Stabilisatoren. Hierzu werden üblicherweise Emulgatoren eingesetzt, häufig in Form von niedermolekularen Tensiden. Aufgrund ihrer amphiphilen Struktur können diese Moleküle jedoch bei dermalen Anwendung in die Haut penetrieren oder die Penetration von anderen Substanzen (z. B. Rezepturbestandteile) begünstigen (Ashton et al. 1986). Dies kann häufig zu Irritationen, allergischen Reaktionen oder Schädigungen der Haut führen (Shukuwa et al. 1997).

Eine Alternative zu den „klassischen“ Emulgatoren stellen grenzflächenaktive Makromoleküle dar. Diese Polymeremulgatoren penetrieren, bedingt durch ihre Molekülgröße, kaum in das Stratum corneum, was ihnen bei topischer Anwendung ein wesentlich geringeres Irritationspotential gibt (Daniels 2001). Für pharmazeutische Anwendungen sind dabei besonders die in den Arzneibüchern monografierten Makromoleküle wie z. B. die Celluloseether interessant. Als Stabilisator für W/O-Emulsionen ist Ethylcellulose (EC) geeignet. Unter Verwendung von Octyldodecanol und dessen Mischungen mit anderen Ölen als Ölphase konnte dies von Melzer (Melzer et al. 2003) bereits nachgewiesen werden. Neben den für Polymeremulgatoren typischen Stabilisierungsmechanismen (Ward und Regan 1980, Beverung et al. 1999) erfolgt bei dem lipophilen Celluloseether Ethylcellulose zusätzlich ein Ausfällen des Polymers an der W/O-Grenzfläche, d. h. eine Stabilisierung im Sinne einer Feststoffstabilisierung (Pickering-Emulsion) (Melzer et al. 2003).

Die (Lager-)Stabilität der ausschließlich mit Ethylcellulose stabilisierten, gießfähigen W/O-Emulsionen ist jedoch für eine praktische Anwendung nicht ausreichend. Ziel der vorliegenden Arbeit ist deshalb – aufbauend auf eine systematische Charakterisierung – eine Optimierung der Grenzflächenstabilisierung dieser tensidfreien Emulsionssysteme.

Dazu werden Untersuchungen zum

- Verhalten von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche
- Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen
- Einfluss der Rezeptur auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen

durchgeführt.

Mit Hilfe von Messungen der dynamischen Grenzflächenspannung und der Grenzflächenrheologie (Grenzflächendilatationsrheologie und Grenzflächenscherrheologie) wird an verdünnten Polymerlösungen das Grenzflächenverhalten von Ethylcellulose in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration und der Temperatur untersucht. Die Ergebnisse dieser Messungen werden mit Daten zum Adsorptionsverhalten von Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC), einem wasserlöslichen Celluloseether, verglichen. HPMC wird als Vergleichssubstanz herangezogen, da in der Arbeitsgruppe Daniels bereits umfangreiche Erfahrung zur Stabilisierung von O/W-Emulsionen mit diesem Polymer bestehen (Daniels und Barta 1994, Schulz und Daniels 2000, Wollenweber et al. 2002). Beispielsweise wurde das Adsorptionsverhalten von HPMC an der Wasser/MCT-Grenzfläche von Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) ausführlich untersucht.

Der Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der Zubereitung wird anhand einer Standardrezeptur einer W/O-Emulsion (2 % EC, 38 % Wasser und 60 % Octyldodecanol) untersucht. Neben der konventionellen Herstellung mit verschiedenen Standard-Mischeinheiten werden die Systeme zusätzlich mit Hilfe einer Prozessanlage zur Direktampfinjektion hergestellt. Bei dieser innovativen Verfahrenstechnik, die hauptsächlich im Lebensmittelbereich angesiedelt ist (Erhitzen und Sterilisation von Lebensmitteln (Lechner 1974, Patel et al. 1996, Alvarez et al. 2000)), erfolgt der Wassereintrag in das System über eine Direktampfinjektion (DDI). Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005a und Brämer und Daniels 2005b) zeigten, dass dieses Verfahren auch zur Herstellung von Salben und Cremes geeignet ist und hier durchaus zur Optimierung der Stabilität bestimmter Zubereitungen beitragen kann.

Mit dem Ziel einer Rezepturoptimierung werden sowohl der Einfluss der EC-Konzentration als auch der Einfluss des Zusatzes unterschiedlicher Additive zur Öl- bzw. Wasserphase auf die (Lager-)Stabilität der W/O-Emulsionen untersucht. Zur Überprüfung der Effekte der getroffenen Maßnahmen werden die Koaleszenzstabilität sowie das Aussehen und das Fließverhalten der Zubereitungen bei Lagerung untersucht.

## 2 ALLGEMEINER TEIL

### 2.1 Emulsionen

Entsprechend der IUPAC-Definition (IUPAC 1972) sind Emulsionen Dispersionen zweier nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten und/oder Flüssigkristalle. In einer Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O) liegt eine innere, disperse Wasserphase fein verteilt in einer äußeren, kontinuierlichen Ölphase vor.

Abhängig vom Emulgiervorgang werden Tropfen mit einem Durchmesser zwischen 0,1 µm und 0,1 mm erhalten. Derartige Emulsionen werden Makroemulsionen genannt (Schubert und Armbruster 1989). Die Grenzflächenenergie  $E$  disperser Zweiphasensysteme ist abhängig von der Grenzflächenspannung  $\gamma$  zwischen Wasser- und Ölphase und der Größe der Grenzfläche  $A$ :

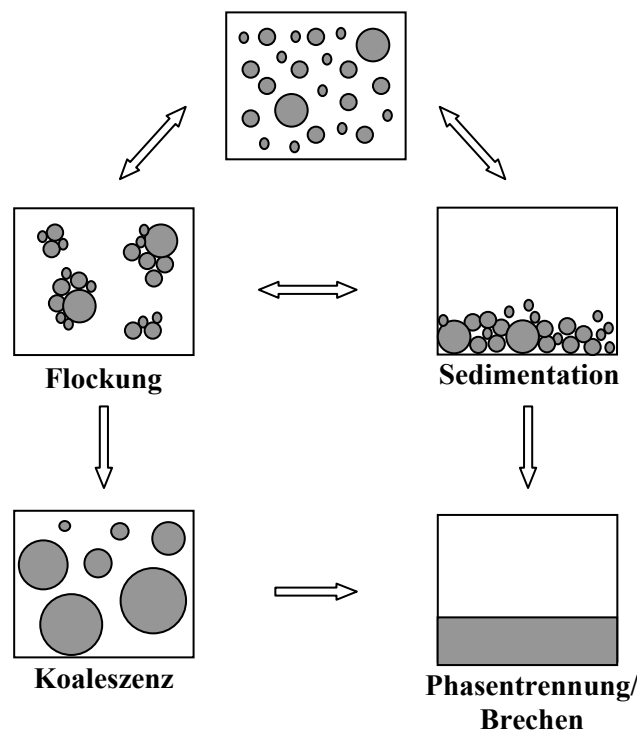
$$\Delta E = \gamma \cdot \Delta A$$

*Gleichung 2-1*

$\Delta E$	Grenzflächenenergie
$\gamma$	Grenzflächenspannung
$\Delta A$	Größe der Grenzfläche

Die Dispergierung geht mit einer beträchtlichen Zunahme der Grenzfläche einher. Da sich damit verbunden der Energieinhalt des Systems erhöht, sind Emulsionen thermodynamisch instabile Systeme. Sie sind stets bestrebt die Phasen zu trennen, um so die Grenzfläche zu minimieren und einen Zustand mit geringem Energieinhalt einzunehmen.

Die Beurteilung der Stabilität von Emulsionen erfolgt in der Praxis meist nicht nach thermodynamischen sondern nach kinetischen Gesichtspunkten. Die Zubereitungen werden demzufolge als stabil bezeichnet, wenn innerhalb eines adäquaten Zeitraumes keine Veränderungen hinsichtlich der makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften, sowie der Gebrauchseigenschaften beobachtet werden. Abbildung 2-1 zeigt schematisch mögliche physikalische Instabilitätserscheinungen von W/O-Emulsionen, deren Triebkraft hauptsächlich die Verringerung der freien Grenzflächenenergie der Tropfen ist.



**Abbildung 2-1:** *Physikalische Instabilitätserscheinungen von Wasser-in-Öl-Emulsionen (modifiziert nach Myers 1991a)*

Da die Dichte der dispergierten Wassertröpfchen in einer W/O-Emulsion meist größer ist als die der kontinuierlichen Ölphase, sinken die Partikel ab und reichern sich im unteren Teil des Lagergefäßes an. Diese als Sedimentation bezeichnete Erscheinung lässt sich mit Hilfe des Stokes'schen Gesetzes nach Gleichung 2-2 beschreiben.

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

v	Sinkgeschwindigkeit
d	Durchmesser der Wassertröpfchen
$\rho_i$	Dichte der inneren Wasserphase
$\rho_a$	Dichte der äußeren Ölphase
g	Erdbeschleunigung
$\eta$	Viskosität der äußeren Ölphase

Je größer der Dichteunterschied zwischen den beiden Phasen ist, je größer die Wassertröpfchen sind und je weniger viskos die äußere Phase ist, desto schneller sedimentieren die Teilchen. Der Tropfendurchmesser beeinflusst die Sedimentationsgeschwindigkeit am stärk-



sten. Bei einer Teilchengröße unter 1  $\mu\text{m}$  unterliegen die Tröpfchen überwiegend der Brownschen Molekularbewegung und sedimentieren praktisch nicht. Die Sedimentation der Innenphase einer W/O-Emulsion ist in der Regel ein reversibler Vorgang, der die Qualität der Zubereitungen zunächst nicht dauerhaft beeinträchtigt. Durch Umschütteln ist meist ein vollständiges Redispergieren der Systeme möglich.

Ursache der Flockung (flocculation) sind hauptsächlich van der Waals Wechselwirkungen zwischen einzelnen Tropfen einer Emulsion. Die Tröpfchen nähern sich einander so stark an, dass die einzelnen Partikel nur noch durch eine dünne Ölschicht voneinander getrennt sind (Lucassen-Reynders 1964). Die Individualität des einzelnen Teilchens bleibt bei der Aggregation erhalten. Geflockte Systeme sind in der Regel redispergierbar.

Wird der dünne Grenzflächenfilm zwischen zwei benachbarten Wassertropfen in einer W/O-Emulsion durchlässig und zerreißt, vereinigen sich die beiden Partikel (Lucassen-Reynders 1964, Bibette et al. 1999). Diese als Koaleszenz bezeichnete Instabilitätserscheinung ist irreversibel und stellt die Vorstufe zu einer gebrochenen Emulsion dar, bei welcher sich die wässrige Phase und die Ölphase weitestgehend getrennt haben. Die Neigung des Zusammenfließens der Tropfen ist besonders hoch, wenn diese dicht gepackt in einem Sediment oder als Aggregate vorliegen. Zusätzlich wird die Koaleszenzgeschwindigkeit durch die kinetische Energie der Partikel und die Eigenschaften des Grenzflächenfilms beeinflusst (Bibette et al. 1999, Wilde 2000, Bos und van Vliet 2001).

Eine ausreichende Lagerstabilität von Emulsionen erfordert den Zusatz geeigneter Stabilisatoren. Hierzu werden üblicherweise Emulgatoren eingesetzt. Gemäß der IUPAC-Definition (IUPAC 1972) sind dies grenzflächenaktive Substanzen, die an der Grenzfläche zwischen Wasser und Öl adsorbieren und die Grenzflächenspannung senken. Emulgatoren erleichtern bereits in niedriger Konzentration die Emulsionsbildung oder verbessern die Stabilität der Emulsionen durch Verringerung der Geschwindigkeit der Aggregation und/oder Koaleszenz.

Aus dem oben genannten ergeben sich folgende Maßnahmen zur Stabilisierung einer W/O-Emulsion: die thermodynamische Stabilität wird durch Verringerung der Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase erhöht. Durch Reduzierung der Tropfendurchmesser, Dichteangleich der Emulsionsphasen und Erhöhung der Viskosität der äußeren Phase werden sowohl Sedimentation als auch Koaleszenz vermindert. Weiterhin wird durch Verwendung von Emulgatoren, die einen stabilen elastischen Grenzflächenfilm bilden, ein

Zusammenfließen der Tropfen verhindert (Dickinson 1992, Norde 2003). Die elektrische Ladung der Emulsionströpfchen spielt bei der Stabilisierung von W/O-Emulsionen praktisch keine Rolle (Heusch 1983).

Zur Stabilisierung von Emulsionen sind allgemein vier Substanzklassen geeignet (Myers 1991a). Am häufigsten werden sog. „klassische“ Emulgatoren verwendet. Diese zählen ihrer Struktur und ihrem physikalisch-chemischen Verhalten nach zu den Tensiden. Sie sind niedermolekular, besitzen einen amphiphilen Aufbau und sind dazu in der Lage, Mizellen zu bilden. Ihre stabilisierende Wirkung erreichen Tenside durch eine schnelle Adsorption an der Phasengrenzfläche verbunden mit der Bildung eines ein- oder mehrschichtigen Grenzflächenfilmes und der daraus resultierenden Senkung der Grenzflächenspannung.

Alternativ dazu werden amphiphile, grenzflächenaktive Makromoleküle (sog. Polymeremulgatoren, vgl. hierzu Abschnitt 2.2 und 2.3.1) eingesetzt, die über sterische Wechselwirkungen, Veränderungen der Grenzflächenviskosität/–elastizität und/oder Veränderung der Bulkviskosität des Systems, sowie teilweise auch durch Senkung der Grenzflächenspannung Emulsionen stabilisieren können. In den meisten Fällen wird die Stabilisierung durch eine Kombination aus mehreren der genannten Effekte bewirkt.

Als dritte Möglichkeit kommt die sterische Stabilisierung von Emulsionen durch kolloidale Feststoffe in Frage. Pickering stellte 1907 erstmals Paraffin-Wasser-Emulsionen her, die nur durch den Zusatz verschiedener Feststoffe wie basisches Kupfersulfat, basisches Eisensulfat oder andere Metallsulfate stabilisiert wurden (Pickering 1907). Die kolloidalen Partikel legen sich in diesen als Pickering-Emulsionen bezeichneten Zubereitungen in einer dicht gepackten Schicht um die Tropfen der dispersen Phase und verhindern so deren Koaleszenz. Unter anderem aufgrund der großen Fortschritte auf dem Gebiet der Nanopartikel-Technologie gewinnt die Stabilisierung von Emulsionen mit nanopartikulären Feststoffen in jüngster Zeit vermehrt neue Impulse (Binks 2002).

Des Weiteren sind als vierte Substanzklasse Stoffe bekannt, die nur unterstützend emulsionsstabilisierend wirken. Diese sind nicht grenzflächenaktiv und erleichtern nicht in allen Fällen die Emulgierung, tragen aber z. B. durch elektrostatische Wechselwirkungen, Modifizierung der Emulgatoren und/oder Änderung der physikalischen Eigenschaften der Phasen (Viskosität oder Dichte) unterstützend zur Stabilisierung des Zweiphasensystems bei (z. B. Polysaccharide als nicht-grenzflächenaktive Hydrokolloide zur Stabilisierung von O/W-Emulsionen) (Schubert und Armbruster 1989).

## 2.2 Wasser-in-Öl-Emulsionen

Wasser-in-Öl-Emulsionen sind in vielen verschiedenen Anwendungsbereichen verbreitet. Als klassisches Beispiel aus der Lebensmittelindustrie ist Margarine zu nennen. Die Stabilisierung der inneren Wasserphase, in dem zu 80 % aus Fett als kontinuierlicher Phase bestehenden Zweiphasensystem, erfolgt durch partikuläre Fettkristalle als Pickering-Emulsion (Lucassen-Reynders 1964, Dickinson 1992, Balinov et al. 1994, Rähse 2004). Streng genommen stellt Margarine allerdings keine Emulsion, sondern eine Creme dar. Die äußere Phase der Zubereitung besitzt im Gegensatz zu einer Emulsion plastische Eigenschaften und ist nicht flüssig (Larsson 1992). Sobald die Fettkristalle schmelzen, trennt sich die Wasserphase von der Ölphase.

In der Erdölindustrie spielen W/O-Emulsionen ebenfalls eine große Rolle. Erdöl kommt immer mit Salzwasser vergesellschaftet im Porenraum der Sedimente der Lagerstätten vor. Bei der Förderung von Rohöl aus dem „Shelf“ bilden sich zusammen mit dem Meerwasser sehr beständige W/O-Emulsionen als Zwischenprodukte. Die Stabilisierung erfolgt durch eine Kombination aus im Erdöl vorhandenen Asphaltene, Harzen und Wachsen (Lee 1999). Diese Substanzen liegen dabei entweder molekulardispers gelöst, kolloidaldispers oder als Feststoffe vor (Neumann und Paczynska-Lahme 1981). Da Wasser-in Erdöl-Emulsionen immer eine höhere Viskosität als das reine Öl haben, ist ihre Spaltung als Verfahrensschritt der Erdöl-Aufbereitung vor dem Transport erforderlich, um die notwendige Pumpleistung als Kostenfaktor niedrig zu halten. Außerdem führen das Wasser und die darin gelösten Salze zur Korrosion der Anlagen zur Weiterverarbeitung des Öles (z. B. Destillation) (Kim et al. 2002). Aufgrund der Tatsache, dass Erdöl-Emulsionen durch sehr unterschiedliche Stoffe auf verschiedene Weise stabilisiert sind, gibt es weder einen universell anwendbaren Spalter noch einen allgemeingültigen Spaltmechanismus. Technisch kann die Demulsifikation z. B. durch Zentrifugieren, Sedimentation, thermische Methoden oder am effektivsten durch Anlegen eines elektrischen Hochspannungsfeldes erfolgen (Kim et al. 2002). Durch einen Zusatz von Demulgatoren kann ebenfalls eine Spaltung der W/O-Emulsionen vorgenommen werden. Bei diesen Substanzen handelt es sich meist um komplexe Gemische aus verschiedenen grenzflächenaktiven Tensiden, die sich an der Grenzfläche anlagern und die stabilisierenden Kolloide von dort verdrängen (Goldszal und Bourrel 2000).

In der Pharmazie und Kosmetik werden W/O-Emulsionen hauptsächlich zur Anwendung auf der Haut eingesetzt. Aufgrund der äußeren Ölphase finden diese Zubereitungen insbesondere

Anwendung zur Pflege trockener Haut (GD-online 2000, Reng und Quack 1984). In Form einer Sonnenschutzformulierung bieten Wasser-in-Öl-Emulsionen neben einer hohen Schutz- und Pflegewirkung zusätzlich den Vorteil der Wasserfestigkeit (Kawa 2000). Bedingt durch die Phasenlage ist es zudem möglich, die Freisetzung eines in der Innenphase des Zweiphasensystems gelösten hydrophilen Wirkstoffes zu verzögern. Des Weiteren sind W/O-Emulsionen Ausgangs- bzw. Zwischenprodukt bei der Herstellung von multiplen Emulsionen (Muscholik und Bunjes 2007) und von Polymermikropartikeln zur Verkapselung wasserlöslicher Wirkstoffe unter sehr schonenden Bedingungen (Kissel et al. 2006).

Die wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe DAB stellt ein klassisches Beispiel einer pharmazeutisch genutzten W/O-Emulsion dar. Streng genommen handelt es sich bei dieser Zubereitung allerdings nicht um eine Emulsion, sondern um eine Creme. Während zur Herstellung und Charakterisierung von O/W-Emulsionen zahlreiche Untersuchungen vorliegen, existieren für den Bereich der pharmazeutisch und kosmetisch genutzten flüssigen W/O-Emulsionen nur vergleichsweise wenige Studien. Oft wird versucht, die Strukturvorstellungen über den Aufbau der Systeme aus der Umkehr der Modellvorstellungen über die O/W-Systeme abzuleiten, was allerdings nur zu sehr unsicheren Ergebnissen führt (Rillmann 2000).

Bis etwa Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts war die großtechnische Herstellung lagerstabiler und kosmetisch ansprechender flüssiger W/O-Emulsionen problematisch (Reng und Quack 1984). Vor allem die Einarbeitung der Wasserphase in die Ölphase bereitete große Schwierigkeiten und war nur durch die Anwendung größerer mechanischer Energie mit Hilfe spezieller Rühraggregate möglich. Reng und Quack (Reng und Quack 1984) zeigen, dass durch eine Variation der Rezeptur und der Herstellungsbedingungen eine Verbesserung der Stabilität der Zubereitungen möglich ist. So lassen sich die Herstellung und die Stabilität flüssiger W/O-Emulsionen durch einen geringen Zusatz eines Netzmittels (Laroylsarkosid-Natriumsalz oder sekundärem Alkansulfonat oder Acylglutamat) wesentlich verbessern. Dies lässt eine Herstellung auch in relativ einfachen Mischaggregaten zu. Die Verwendung einer optimierten Emulgatormischung führt ebenfalls zu einem zusätzlichen Stabilitätsgewinn.

Zur Stabilisierung von W/O-Emulsionen werden lipidlösliche Emulgatoren eingesetzt. Bei den in Frage kommenden niedermolekularen Emulgatoren handelt es sich meist um Mono- und Diglyceride, Sorbitan- oder Polyoxyethylenester von Fettsäuren oder um Phospholipide (Timmermann 2005). Die Emulgiereigenschaften des Phospholipids Lecithin zur Herstellung von W/O-Emulsionen sind Gegenstand umfassender Untersuchungen. Abhängig von der Phospholipidzusammensetzung lassen sich disperse Systeme mit unterschiedlichen Eigen-

schaften und unterschiedlicher Stabilität erzeugen. Knoth und Mitarbeiter (Knoth et al. 2007) geben einen ausführlichen Literaturüberblick zur Herstellung von W/O-Emulsionen unter Verwendung von Lecithin. Die zweite wichtige Gruppe von Emulgatoren sind die Sorbitanfettsäureester. Diese Substanzen sind weit verbreitet und werden seit langem in Pharmazie, Kosmetik und im Lebensmittelbereich eingesetzt. Cottrell und van Peij (Cottrell und van Peij 2004) geben einen Überblick über die Herstellung und die chemischen Eigenschaften der Sorbitanester. Außerdem wird auf die Struktur-Wirkungsbeziehungen und die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Substanzen im Hinblick auf die Stabilität der Emulsionen eingegangen. Abhängig von der veresterten Fettsäure werden unterschiedliche Polaritäten der Moleküle erreicht, die die Eigenschaften der Sorbitanfettsäureester bezüglich ihres Stabilisierungsvermögens von W/O-Emulsionen bestimmen (Opawale und Burgess 1998).

Neben dem Emulgatortyp hat auch die Art der verwendeten Ölphase einen Einfluss auf die Stabilität von W/O-Emulsionen (Garti und Remon 1984). Die Emulsionsstabilität ist dabei stark von der Polarität und der Molekülmasse des Öls abhängig (Vasudevan und Naser 2002). Am Beispiel von Lecithin-stabilisierten Wasser-in-Öl-Emulsionen, die unterschiedliche Öle und Fette (Sonnenblumenöl, Olivenöl, MCT, Butterschmalz) als kontinuierliche Phase enthalten, stellen Knoth und Mitarbeiter (Knoth et al. 2005) fest, dass mit Zunahme des Grenzflächendruckes eine signifikante Zunahme der spezifischen Partikeloberfläche (kleinere Wassertropfen) einhergeht. Des Weiteren kann einerseits durch die Wahl des Emulgators bzw. dessen Konzentration und andererseits durch eine geeignete Zusammensetzung der Lipidphase die Viskosität der W/O-Emulsionen an die jeweiligen Anwendungen angepasst werden (Knoth et al. 2007).

Außer den bereits genannten Substanzen lassen sich W/O-Emulsionen auch mit Hilfe von Polymeremulgatoren und partikulären Feststoffen stabilisieren. Zur Stabilisierung von pharmazeutisch und kosmetisch verwendeten Zubereitungen kann der lipophile Celluloseether Ethylcellulose verwendet werden (vgl. Abschnitt 2.3). In Sonnenschutz-Emulsionen kann die Stabilisierung mit Hilfe von mikronisiertem Titandioxid oder Zinkoxid erfolgen (Pickering-Emulsionen), die dabei zusätzlich als anorganische Lichtfilter fungieren.

Für die Anwendung in Pharmazie und Kosmetik ist häufig eine Lagerfähigkeit der Emulsionen über mehrere Monate oder Jahre erforderlich, in der sich die makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften, sowie die Gebrauchseigenschaften der Produkte nicht verändern sollen. Daher ist die Bestimmung der Kinetik wichtig, mit der diese Änderungen ab-

laufen. Zur Beurteilung der Stabilität von Emulsionen wird die Koaleszenzrate der Tropfen der Innenphase der Zubereitungen bestimmt. Die Proben werden dazu nach der Herstellung über mehrere Tage, Wochen oder Monate, manchmal sogar Jahre bei unterschiedlichen Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit) eingelagert. In einem festgelegten Zeitintervall wird dann eine Bestimmung der Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase durchgeführt. Die Messung kann beispielsweise mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (Bjerregaard et al. 2001) oder der Laserlichtstreuung (Binks et al. 2005) erfolgen. Alternativ dazu werden zur Untersuchung von W/O-Emulsionen häufig Bildanalyseverfahren herangezogen. Die Bestimmung der Tropfengrößenverteilung wird hier anhand von lichtmikroskopischen Bildern (u. a. Lucassen-Reynders 1964, Saether 2001, Tadros et al. 2004b, Groeneweg et al. 1994, Lemaitre-Aghazarian et al. 2004, Dukhin und Goetz 2005, Binks et al. 2005) oder gelegentlich auch elektronenmikroskopischen Bildern (Berg et al. 2004) vorgenommen.

Zusätzlich zur mikroskopischen Beurteilung können die W/O-Emulsionen makroskopisch auf Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder Sedimentation untersucht werden (Opawale und Burgess 1998, Bjerregaard et al. 2001).

Darüber hinaus sind die rheologischen Eigenschaften der Zubereitung qualitätsrelevant. Allgemein wird insbesondere eine Erniedrigung der Viskosität im Laufe der Zeit als erstes Symptom einer beginnenden Instabilität angesehen (Barnes 1994, Berg et al. 2004, Lemaitre-Aghazarian et al. 2004, Binks et al. 2005). Die Bestimmung des rheologischen Verhaltens in Form einer Fließkurve kann deshalb Aufschlüsse über etwaige Veränderungen in der Emulsion geben.

## **2.3 Stabilisierung von Emulsionen mit Polymeren**

Aufgrund ihrer amphiphilen Struktur können Tenside als Emulsionsstabilisatoren bei dermalen Anwendung in die Haut penetrieren oder die Penetration von anderen Substanzen (z. B. Rezepturbestandteile) begünstigen (Ashton et al. 1986). Dies kann häufig zu Irritationen, allergischen Reaktionen oder Schädigungen der Haut führen (Shukuwa et al. 1997). Eine Alternative zu den „klassischen“ Emulgatoren stellen grenzflächenaktive Makromoleküle dar. Diese Polymeremulgatoren penetrieren, bedingt durch ihre Molekülgröße, kaum in das Stratum corneum, was ihnen bei topischer Anwendung ein wesentlich geringeres Irritationspotential gibt (Daniels 2001).

Grundsätzlich sind alle Polymere mit amphiphilen Eigenschaften zur Stabilisierung von Emulsionen geeignet. Für pharmazeutische Anwendungen sind dabei besonders die in den Arzneibüchern monografierten Makromoleküle wie z. B. die Celluloseether interessant. Durch deren pharmazeutische Akzeptanz sind die Anwendung in der Pharmazie und die dafür notwendige Zulassung erleichtert. Unter anderem konnte die Eignung der wasserlöslichen Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) zur Stabilisierung von O/W-Emulsionen schon mehrfach nachgewiesen werden (Daniels und Barta 1994, Schulz und Daniels 2000, Wollenweber et al. 2000, Wollenweber et al. 2002). Deutlich schwieriger ist es, ein geeignetes lipophiles Polymer zu finden, das in gebräuchlichen Ölphasen löslich ist und eine merkliche Grenzflächenaktivität zeigt. Als in den Arzneibüchern monografierte Substanz steht Ethylcellulose (EC) zur Verfügung. Dieser grenzflächenaktive Celluloseether ist nicht in allen Lipiden gut löslich. EC kann aber gelöst in Octyldodecanol und dessen Mischungen mit anderen Lipiden als Ölphase W/O-Emulsionen stabilisieren (Melzer et al. 2003). Ethylcellulose zeigt grundsätzlich die in Abschnitt 2.1 und 2.3.1 beschriebenen und für diese Gruppe der Emulgatoren typischen Stabilisierungsmechanismen. Darüber hinaus ist beschrieben, dass die Substanz an der O/W-Grenzfläche ausfällt und so im Sinne einer Feststoffstabilisierung wirkt (Melzer et al. 2003). Allerdings ist die Lagerstabilität gießfähiger Zubereitungen des Wasser-in-Öl-Typs mit Ethylcellulose als Polymeremulgator und den genannten Ölphasen nicht ausreichend und bedarf der Optimierung (Melzer et al. 2003). Durch einen Zusatz von HPMC in die Innenphase kann die Stabilität gegen Koaleszenz verbessert werden (Bunjes et al. 2007).

### **2.3.1 Adsorption von Polymeremulgatoren an der Öl/Wasser-Grenzfläche**

#### **2.3.1.1 Grenzflächen und Grenzflächenkonzentration**

Als Grenzfläche wird im Allgemeinen die Berührungsfläche zweier nichtmischbarer Phasen (z. B. Wasser und Öl) bezeichnet. Grenzt eine Flüssigkeit oder ein Festkörper an ein Gas (unter idealen Bedingungen an ein Vakuum) so spricht man von einer Oberfläche (Dörfler 2002).

Im Jahre 1878 wies Gibbs auf der Grundlage der Thermodynamik von Grenzflächenerscheinungen quantitativ nach, dass sich die Konzentration organischer Verbindungen in einer Grenzfläche von der Konzentration im Inneren der Phase unterscheiden kann. Damit

wird die Phasengrenze zu einem Ort mit spezifischen Eigenschaften, die von den Eigenschaften der Volumenphase abweichen (Gibbs 1928).

Mathematisch gesehen ist eine Grenzfläche eine Ebene der Berührung zweier Phasen. Stehen jedoch zwei nichtmischbare Flüssigkeiten ( $\alpha$  und  $\beta$ ) miteinander in Kontakt, entsteht ein Übergangsbereich, in dem die Zusammensetzung der Phase  $\alpha$  in die Zusammensetzung der Phase  $\beta$  übergeht. Dieser Ort besitzt molekulare Dimensionen und wird besser als Grenzphase bezeichnet (Dörfler 2002).

Fügt man einem flüssigen Zweiphasensystem eine niedermolekulare, nichtionische, grenzflächenaktive Substanz zu, die in einer oder beiden Phasen ( $\alpha$  oder  $\beta$ ) löslich ist, kommt es zu einer Anreicherung der grenzflächenaktiven Moleküle in der Grenzphase (Myers 1991a). Die grenzflächenaktiven Substanzen sind stets bestrebt, ein thermodynamisches Gleichgewicht zwischen der umgebenden Phase und der Grenzfläche herzustellen. Dieser Anlagerungsvorgang besteht typischerweise aus zwei Schritten: Diffusion der Moleküle innerhalb der Lösungsphase sowie aus der homogenen Phase an die Grenzphase und Adsorption der Moleküle an der Grenzfläche. Die beiden eng verknüpften, aber dennoch getrennt zu betrachtenden Prozesse laufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab. Der langsamste Schritt ist dabei geschwindigkeitsbestimmend.

Beschreiben lässt sich die Adsorption an flüssigen Grenzflächen bei konstanter Temperatur mit Hilfe der Gibbs'schen Adsorptionsgleichung:

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \cdot \frac{d\gamma}{d \ln a} \quad \text{Gleichung 2-3}$$

$\Gamma$	Grenzflächenkonzentration
$R$	Allgemeine Gaskonstante
$T$	absolute Temperatur
$\gamma$	Grenzflächenspannung im Gleichgewichtszustand
$a$	Aktivität

Gleichung 2-3 gibt den Zusammenhang zwischen der Konzentration des grenzflächenaktiven Stoffes in der Lösung und dessen Anreicherung in der Grenzschicht wieder. Trägt man die Grenzflächenspannung  $\gamma$  gegen den natürlichen Logarithmus der Aktivität  $a$  in einem Diagramm auf, so lässt sich aus der Steigung dieser Kurve die Grenzflächenkonzentration  $\Gamma$  einer



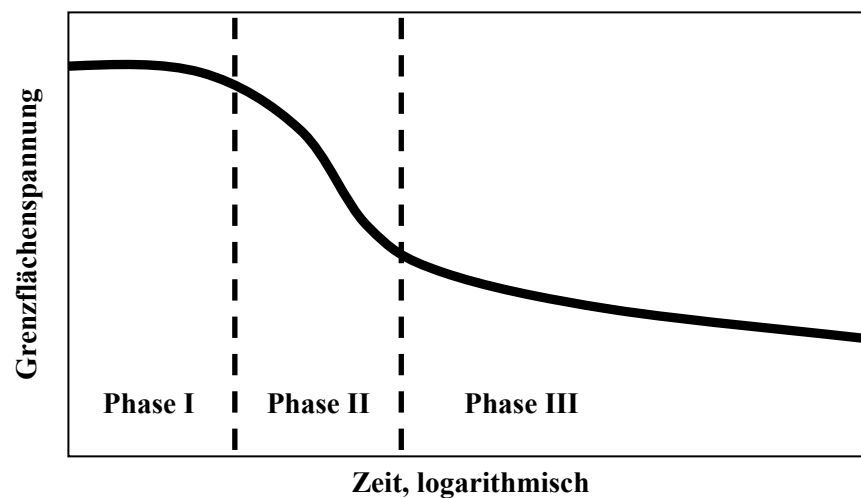
grenzflächenaktiven Substanz an der flüssig/flüssig-Phasengrenze berechnen. Bei verdünnten Lösungen kann die Aktivität  $a$  dabei ohne größeren Fehler durch die Konzentration  $c$  [mol/l] ersetzt werden. Für die praktische Anwendung lässt sich aus der Gibbs'schen Gleichung außerdem ableiten, dass die Adsorption einer grenzflächenaktiven Substanz durch die Messung der Grenzflächenspannung bestimmt werden kann (Myers 1991a). Bei einer Erhöhung der Konzentration dieser Stoffe in der Lösung kommt es zu einem Absinken der Grenzflächenspannung. Das geschieht so lange, bis eine Sättigung der Grenzfläche und damit ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. Die Geschwindigkeit der Reduktion der Grenzflächenspannung ist dabei abhängig von der Geschwindigkeit der Diffusion und der Adsorption (Dickinson 1992).

### 2.3.1.2 Adsorption von Polymeremulgatoren an flüssigen Grenzflächen

Die Adsorption von Polymeremulgatoren an der Phasengrenzfläche kann in drei Stufen unterteilt werden (Ward und Regan 1980):

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

Durch Messung der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen Wasser- und Ölphase lassen sich diese drei Schritte nachweisen. Wird bei geringer Polymerkonzentration die Grenzflächenspannung in Abhängigkeit von der Zeit in einem Diagramm aufgetragen, erhält man eine Grafik mit einem charakteristischen Kurvenverlauf (Abbildung 2-2) (Beverung et al. 1999).



**Abbildung 2-2:** *Typischer Kurvenverlauf der dynamischen Grenzflächenspannung bei Adsorption eines Polymeremulgators aus verdünnter Lösung an der Öl/Wasser-Grenzfläche (modifiziert nach Beverung et al. 1999)*

Die erste Stufe (Abbildung 2-2, Phase I) wird als Induktionszeit oder Induktionsphase bezeichnet (Nahringbauer 1997, Beverung et al. 1999, Miller et al. 2000, He et al. 2004). Während dieser Zeit sinkt die Grenzflächenspannung nicht oder nur sehr geringfügig ab. Es erfolgt die Diffusion der grenzflächenaktiven Polymere aus der Volumenphase an die Grenzphase.

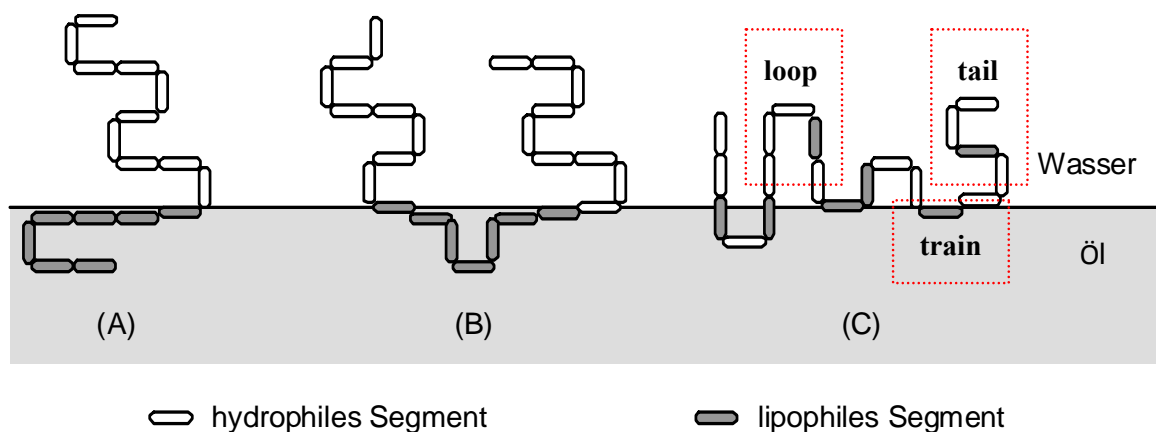
Nach dem Transport der amphiphilen Substanzen an die Phasengrenze adsorbieren die Moleküle als Monolayer an der Grenzfläche. Die treibende Kraft für diese freiwillig ablaufende Anlagerung ist die Erzielung eines energetisch günstigen Zustandes (Myers 1991b). Im Vergleich zu kleinen, niedermolekularen Tensiden treten Makromoleküle nicht mit allen aktiven Segmenten gleichzeitig mit der Phasengrenze in Kontakt. Aufgrund der Molekülgröße adsorbieren am Anfang nur wenige Teilbereiche der Polymere. Der Adsorptionsvorgang dauert dementsprechend länger.

Bis zu diesem Punkt weist die Grenzflächenspannung einen Wert auf, der zwischen den beiden reinen flüssigen Phasen gemessen wird. Erst wenn eine kritische Grenzflächenkonzentration an adsorbierten Polymersegmenten erreicht ist, sinkt die Grenzflächenspannung ab. Eine Induktionsphase wird nur für sehr verdünnte Lösungen beobachtet. Bei höheren Konzentrationen wird die kritische Grenzflächenkonzentration sehr schnell erreicht; eine Induktionsphase kann messtechnisch schwer erfasst werden (Beverung et al. 1999).

Der auf die Induktionsphase folgende zweite Schritt der Adsorptionskinetik ist charakterisiert durch einen starken Abfall der Grenzflächenspannung (Abbildung 2-2, Phase II). Die adsorbierten Makromoleküle breiten sich an der Phasengrenze aus und entfalten sich. Zusätzlich

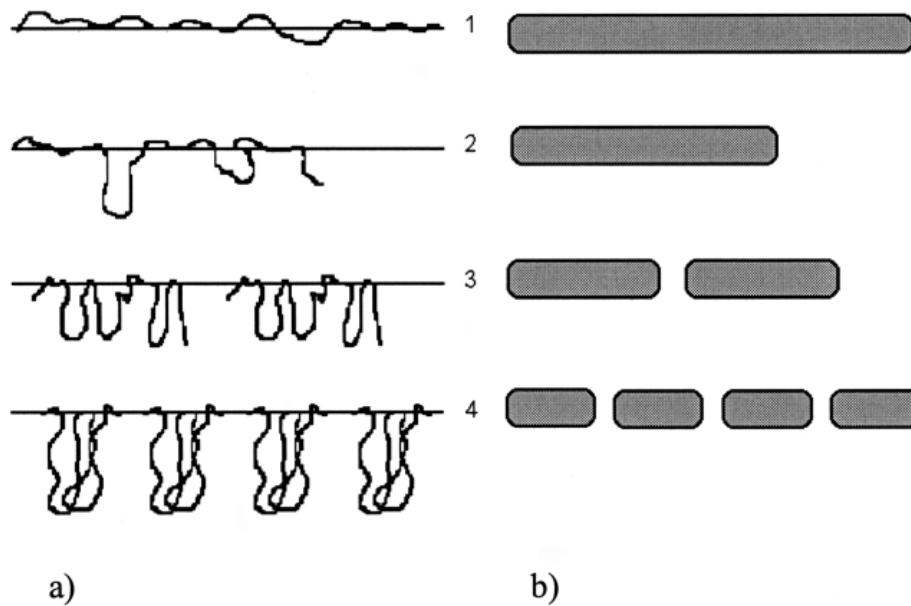
diffundieren kontinuierlich neue Moleküle zur Grenzphase. Die Zahl der Kontaktstellen wird auf diese Weise weiter erhöht, was ein verstärktes Absinken der Grenzflächenspannung zur Folge hat (Beverung et al. 1999).

Die Anordnung von Polymeren an der Grenzfläche lässt sich ganz allgemein durch das sog. „tail-loop-train-Modell“ beschreiben (Myers 1991b, Daniels 1998). Die Makromoleküle bilden zur Phasengrenze parallele Bereiche (trains), sowie in die wässrige bzw. ölige Phase hineinragende Enden (tails) und Schlaufen (loops) aus. Für die genaue Anordnung ist die durch das Substitutionsmuster des Polymers bestimmte Verteilung der lipophilen und hydrophilen Segmente verantwortlich. In Abbildung 2-3 sind die hierbei möglichen Anordnungen schematisch wiedergegeben.



**Abbildung 2-3:** *Mögliche Anordnung eines Polymeremulgators in Abhängigkeit von der Verteilung der lipophilen und hydrophilen Bausteine. (A) A-B-Blockcopolymere, (B) A-B-A-Blockcopolymere, (C) Polymere mit statistisch verteilten hydrophilen und lipophilen Segmenten (modifiziert nach Daniels 1998)*

Die Konformation der adsorbierten Makromoleküle wird von deren Grenzflächenkonzentration beeinflusst (Miller et al. 2000). Bei niedriger Konzentration liegen die Moleküle in gestreckter Form vor und bilden flache Grenzflächenfilme, während bei hohen Konzentrationen palisadenartige, dicke Filme gebildet werden können (Abbildung 2-4). Weiterhin wird die Konformation von den intra- und intermolekularen Polymerwechselwirkungen bestimmt.



**Abbildung 2-4:** Schematische Darstellung der Adsorption von Polymeren an der O/W-Grenzfläche:  
 a) Konformationsänderung der adsorbierten Makromoleküle, b) durch ein adsorbiertes Molekül belegte molare Fläche bei Erhöhung der Grenzflächenkonzentration (von 1 nach 4 ansteigend) (Miller et al. 2000)

Die Art der Anlagerung ist zusätzlich vom Lösungsmittel abhängig. Bei abnehmender Löslichkeit steigt die Zahl der an der Grenzfläche adsorbierten Makromoleküle an (Norde 2003, Tadros et al. 2004a). Gelöst in einem guten Solvens haben die Polymere ein geringeres Bestreben, sich in der Phasengrenze anzulagern (Heusch 1983). Die Adsorption ist in einem solchen Fall schwächer (Tadros et al. 2004a). Der Anlagerungsvorgang von Polymeremulgatoren an der Wasser-Öl-Phasengrenzfläche ist prinzipiell reversibel (Fainerman et al. 2006). Die Desorptionsrate ist dabei von der Grenzflächenbelegungsichte (Mac Ritchie 1998) sowie der allgemeinen Struktur des Grenzflächenfilmes abhängig. Je mehr Kettensegmente eines Polymeren an der Grenzfläche adsorbiert sind, desto schwieriger wird eine Desorption, da es unwahrscheinlich ist, dass alle adsorbierten Polymersegmente zum selben Zeitpunkt wieder desorbieren (Myers 1991b). Außerdem kann insbesondere bei Proteinen eine eventuelle Denaturierung der Moleküle an der Phasengrenze eine Adsorption irreversibel machen.

Im letzten Abschnitt des Adsorptionsprozesses sinkt die O/W-Grenzflächenspannung nur noch gering (Abbildung 2-2, Phase III). Dieser Schritt kann bis zu mehrere Tage dauern. Es erfolgt die komplette Belegung der Grenzfläche zu einem dichten Film (Nahrungbauer 1997), sowie eine Umorientierung der adsorbierten Polymere. Die Verteilung der hydrophilen und

lipophilen Segmente der Makromoleküle zur Wasser- bzw. Ölphase hin wird optimiert. Darüber hinaus bilden sich teilweise Multischichten (Beverung et al. 1999).

Die Struktur des Grenzflächenfilmes nimmt Einfluss auf die Koaleszenzstabilität der dispergierten Tropfen einer Emulsion. Neben der Reduktion der Grenzflächenspannung durch die grenzflächenaktiven Polymere, ist auch die Art der Anordnung der Moleküle an der Phasengrenze wichtig (Wilde 2000). Weit in die äußere Phase hineinreichende Polymer-Enden und -Schlaufen erhöhen die Stabilität durch sterische Wechselwirkungen mit Polymer-Enden und -Schlaufen der benachbarten Tröpfchen. Voraussetzung dafür ist eine feste Verankerung der adsorbierten Polymere in der Grenzfläche und eine vollständige Besetzung der Phasengrenze (Heusch 1983). Die stabilisierende Wirkung solcher Polymerschichten lässt sich mit zwei Mechanismen erklären: nähern sich zwei Tropfen einander an, durchdringen sich die Enden und Schlaufen beider Grenzflächenfilme. Im Überlappungsbereich steigen die Konzentration und gleichzeitig der osmotische Druck an. Weiterhin kommt es zu einem Entropieverlust durch Kompression und Deformation der Makromoleküle (Sonntag et al. 1979, Tadros et al. 2004a). Bei ausreichender Solvation der Polymerketten tragen beide Effekte zur Abstoßung bei, da sich der Energiegehalt des Systems bei Annäherung erhöht und damit ein thermodynamisch ungünstiger Zustand eingenommen würde.

### **2.3.1.3 Quantitative Beschreibung der Adsorption von Polymeremulgatoren an der O/W-Grenzfläche**

Zur quantitativen Beschreibung der Adsorptionsvorgänge von grenzflächenaktiven Polymeren an flüssig/flüssig-Grenzflächen existieren mehrere statistische und thermodynamische Modellvorstellungen (Miller et al. 1994, Miller et al. 2000, Miller et al. 2001, Dörfler 2002). Diese Adsorptionsisothermen zeigen das Verhältnis zwischen der Konzentration des Polymers in der Volumenphase  $C_b$  und der Grenzflächenkonzentration  $\Gamma$ . Stellt man  $\Gamma$  gegen  $C_b$  in einem Diagramm graphisch dar, erhält man eine charakteristische Kurve. Aus der Gestalt dieses Graphen lassen sich Rückschlüsse auf den Adsorptionsmechanismus der grenzflächenaktiven Substanz ziehen.

Die am häufigsten verwendete Isotherme ist die Langmuir-Isotherme:

$$\Gamma = \Gamma_{\infty} \frac{C_b}{a_L + C_b} \quad \text{Gleichung 2-4}$$

$\Gamma$	Grenzflächenkonzentration
$\Gamma_{\infty}$	Sättigungsadsorption
$C_b$	Konzentration des Polymers in der Bulkphase
$a_L$	Langmuir-Konstante (repräsentiert die Konzentration bei der die Hälfte der Grenzfläche durch die grenzflächenaktive Substanz belegt ist)

Unter der Annahme, dass Wechselwirkungen zwischen den adsorbierten Molekülen ausgeschlossen werden, gibt Gleichung 2-4 einen Zusammenhang zwischen der Grenzflächenkonzentration  $\Gamma$ , der Sättigungsadsorption  $\Gamma_{\infty}$ , der Konzentration des Polymers in der Volumenphase  $C_b$  und der Konzentration, bei der die Hälfte der Grenzfläche besetzt ist  $a_L$  (Langmuir-Konstante). Die Langmuir-Isotherme ist die Grundlage zur Erklärung der Adsorption der meisten Polymeremulgatoren, die zugleich den Eigenplatzbedarf der Moleküle in einer monomolekularen Adsorptionsschicht berücksichtigt (Dörfler 2002, Teipel und Aksel 2001).

Bei niedriger Konzentration befinden sich die grenzflächenaktiven Moleküle sowohl gelöst in der Volumenphase, als auch adsorbiert an der Grenzfläche. Wird die Bulkkonzentration erhöht, steigt die Belegungsdichte an der Phasengrenze solange an, bis eine sog. kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) bzw. kritische Aggregationskonzentration (CAC) erreicht ist. An diesem Punkt hat die Grenzflächenkonzentration ihr Maximum (Sättigungsadsorption  $\Gamma_{\infty}$ ) und die in der Lösung enthaltenen grenzflächenaktiven Moleküle lagern sich zu Mizellen bzw. Aggregaten zusammen. Auch bei weiterer Erhöhung der Konzentration bleibt die Grenzflächenkonzentration konstant.

Zur messtechnischen Erfassung der Adsorption von Polymeren an einer flüssig/flüssig-Grenzfläche bietet sich die Messung der Grenzflächenspannung an. Mit Hilfe von Grenzflächenspannungs-Konzentrations-Isothermen lässt sich die Grenzflächenkonzentration bestimmen. Durch die Kombination der Gibbs'schen Adsorptionsgleichung (Gleichung 2-3) mit der Langmuir-Adsorptionsisotherme (Gleichung 2-4) erhält man die Langmuir-von Szyszkowski-Isotherme:

$$\gamma = \gamma_0 - RT\Gamma_\infty \ln\left(1 + \frac{C_b}{a_L}\right) \quad \text{Gleichung 2-5}$$

$\gamma$	Grenzflächenspannung
$\gamma_0$	Grenzflächenspannung ohne grenzflächenaktive Substanz
R	allgemeine Gaskonstante
T	absolute Temperatur
$\Gamma_\infty$	Sättigungsadsorption
$C_b$	Konzentration des Polymers in der Bulkphase
$a_L$	Langmuir-Konstante (repräsentiert die Konzentration bei der die Hälfte der Grenzfläche durch die grenzflächenaktive Substanz belegt ist)

Gleichung 2-5 beschreibt den Zusammenhang zwischen der Grenzflächenspannung  $\gamma$  und der Konzentration des grenzflächenaktiven Polymers in der Bulkphase  $C_b$  (von Szyszkowski 1908, Miller et al. 2001, Teipel und Aksel 2001). Die klassischen Isothermen wie z. B. die Langmuir-Isotherme oder die weiterentwickelte Frumkin-Isotherme sind nicht in der Lage, alle experimentellen Daten vollständig zu beschreiben. Daher wurden im Laufe der Zeit immer neue Modelle entwickelt, um auch komplexeres Adsorptionsverhalten insbesondere von Makromolekülen erklären zu können (Miller et al. 2000).

### 2.3.1.4 Geschwindigkeit der Adsorption von Polymeremulgatoren an der O/W-Grenzfläche

Die Geschwindigkeit der Adsorption von Polymeren an der Öl/Wasser-Grenzfläche ist insbesondere aus verdünnter Lösung sehr niedrig. Die Einstellung eines Gleichgewichtes an der Phasengrenze kann mehrere Stunden bis Tage dauern (Myers 1991b, Beverung et al. 1999, Miller et al. 2000). Zur Erklärung der zeitlichen Veränderung der Konzentrationen der grenzflächenaktiven Moleküle existieren spezielle Geschwindigkeitsgesetze. Das am häufigsten verwendete theoretische Modell zur quantitativen Beschreibung der diffusionskontrollierten Adsorption von grenzflächenaktiven Molekülen an der Phasengrenze ist die klassische integrale Gleichung nach Ward und Tordai (Ward und Tordai 1946):

$$\Gamma(t) = 2\sqrt{\frac{D}{\Pi}} \left( C_b \sqrt{t} - \int_0^{\sqrt{t}} C(0, t - \tau) d\sqrt{\tau} \right) \quad \text{Gleichung 2-6}$$

$\Gamma(t)$	Grenzflächenkonzentration zur Zeit $t$
$C_b$	Konzentration in der Bulkphase
$C(0,t)$	Konzentration in der Grenzphase
$D$	Diffusionskoeffizient
$\Pi$	Grenzflächendruck ( $\Pi = \gamma_0 - \gamma$ )
$t$	Zeit
$\tau$	Dummy-Variable

Gleichung 2-6 kann nur auf numerischem Wege gelöst werden. Durch Annahme von Idealbedingungen, u. a. der Vernachlässigung der Rückdiffusion und Desorption der Polymere von der Grenzfläche (Beverung et al. 1999, Miller et al. 1994), erhält man eine stark vereinfachte Darstellung:

$$\Gamma(t) = 2C_b \sqrt{\frac{Dt}{\Pi}} \quad \text{Gleichung 2-7}$$

Gleichung 2-7 ist zu entnehmen, dass die Grenzflächenkonzentration  $\Gamma$  eines Makromoleküls zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$  von dessen Konzentration in der Bulkphase  $C_b$ , dem Diffusionskoeffizienten des Polymers in der Lösung  $D$  und damit verbunden u. a. auch von der Temperatur abhängig ist.

### 2.3.1.5 Einfluss der Kombination von verschiedenen Emulgatoren auf die Stabilität von Emulsionen

Durch die Kombination mehrerer grenzflächenaktiver Substanzen (z. B. verschiedene Polymere oder Polymere zusammen mit Tensiden) kann die Lagerstabilität von Emulsionen verbessert werden (Norde 2003). Es existieren jedoch nur wenige Modellvorstellungen zur Erklärung der sehr komplexen Adsorptionkinetik von Emulgatormischungen (Miller et al. 2000). Die Bildung des Grenzflächenfilms kann in einem solchen Fall langwierig sein und durch die Adsorption selbst beeinflusst werden. Beispielsweise lagern sich zuerst die schneller adsorbierenden Moleküle in großer Zahl an der Grenzfläche an. Diese werden dann im Laufe der



Zeit zumindest teilweise durch die langsamer adsorbierenden Makromoleküle mit der höheren Grenzflächenaffinität verdrängt (Myers 1991b, Norde 2003). Zusätzlich kann es zur Aggregation, Umorientierung und/oder Komplexbildung durch konkurrierende Moleküle an der Phasengrenze kommen. In einem solchen Fall ist die Struktur des Grenzflächenfilmes zeitabhängig; man kann nicht von Gleichgewichtsbedingungen ausgehen.

### 2.3.2 Axisymmetric Drop Shape Analysis (ADSA) zur Messung von dynamischen Grenzflächenspannungen

Der zeitliche Verlauf der Bildung von Adsorptionsschichten in Grenzflächen ist für die Emulsionsbildung von besonderem Interesse. Wie in Abschnitt 2.3.1 dargestellt, ist dieser entscheidend von der Diffusionsgeschwindigkeit und dem Adsorptionsverhalten der grenzflächenaktiven Polymere geprägt. Die damit verbundene Änderung der Grenzflächenspannung mit der Zeit (dynamische Grenzflächenspannung) kann mit verschiedenen Messverfahren verfolgt werden. Als Beispiele sind u. a. die modifizierte Wilhelmy-Methode, die Blasendruckmethode und die Tropfenprofilmethode zu nennen (Dörfler 2002). Letztere ist aufgrund zahlreicher Vorteile besonders geeignet: für die Messung ist nur ein sehr geringes Probenvolumen (wenige Milliliter) notwendig und es können sowohl Oberflächenspannungen einer Flüssigkeit, als auch Grenzflächenspannungen zwischen zwei Flüssigkeiten unterschiedlicher Art und Konzentration über einen langen Zeitraum (bis zu mehreren Tagen) vermessen werden (Miller et al. 2001).

Mit Hilfe der sog. Axisymmetric Drop Shape Analysis (ADSA) kann aus der Form eines an einer Kapillare hängenden Flüssigkeitstropfens (pendant drop) die Grenzflächenspannung zwischen zwei flüssigen Phasen bestimmt werden (Rotenberg et al. 1983, Möbius und Miller 1998, Miller et al. 2001, Hoorfar und Neumann 2004). Die Gestalt eines Tropfens lässt sich durch die Gauß-Laplace-Gleichung beschreiben.

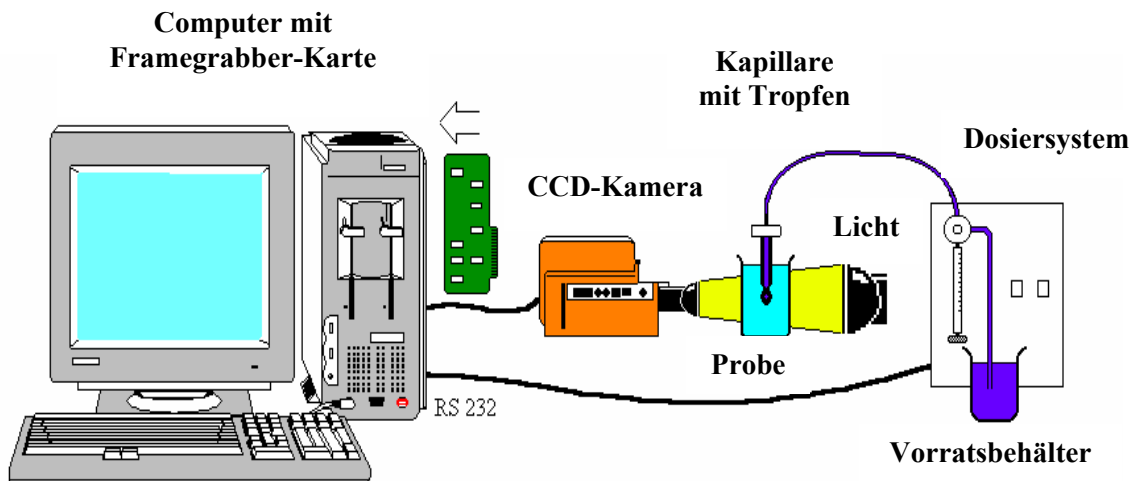
$$\gamma \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = \Delta P_0 + \Delta \rho g h \quad \text{Gleichung 2-8}$$

$\gamma$	Grenzflächenspannung
$R_1, R_2$	Hauptkrümmungsradien des Tropfens
$\Delta P_0$	Druckdifferenz zu einer Referenzebene
$\Delta \rho$	Dichtedifferenz

- g Fallbeschleunigung  
 h vertikale Höhe des Tropfens von der Referenzebene aus gemessen

Gleichung 2-8 stellt eine Beziehung zwischen der Krümmung des Flüssigkeitsmeniskus und der Grenzflächenspannung her. Auf die Gestalt des Tropfens haben die Dichtedifferenz zwischen der Flüssigkeit des Tropfens und des diesen umgebenden Mediums  $\Delta\rho$ , die Erdbeschleunigung  $g$  und die Grenzflächenspannung  $\gamma$  einen Einfluss.

Der typische Aufbau eines Profilanalysensometers (PAT1) zur Messung von dynamischen Grenzflächenspannungen zwischen einer Wasser- und einer Ölphase mit ADSA ist in Abbildung 2-1 dargestellt (Sinterface Technologies 2005a).



**Abbildung 2-5:** Schematischer Aufbau der Messapparatur des Profilanalysensometers PAT1 zur Messung von dynamischen Grenzflächenspannungen (nach Sinterface Technologies 2005a)

Zur Durchführung der Messung der Grenzflächenspannung wird die Flüssigkeit mit der niedrigeren Dichte in einer temperierbaren Glasküvette vorgelegt. An der Spitze einer senkrecht von oben in die Vorlage hineinragenden Kapillare wird über ein Dosiersystem ein hängender Tropfen der anderen, dichteren Phase erzeugt. Das Tropfenvolumen bzw. die Tropfenfläche wird während der Messung konstant gehalten. Mit Hilfe einer CCD-Kamera mit Objektiv werden nach einem vorgegebenen Zeitintervall Bilder des beleuchteten Tropfens aufgenommen, die über eine Framegrabber-Karte an einen Computer weitergeleitet werden. Nach der Messung werden alle Fotos einer Fittingprozedur unterworfen. Dazu werden von der Steuer- software des Profilanalysensometers die Ausmaße des Tropfens in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt. Mit Hilfe dieser Daten werden über die Gauß-Laplace-Gleichung theoretische

Tropfenprofile berechnet. Als einziger freier Parameter in dieser Formel, und damit Fittingparameter, dient die Grenzflächenspannung  $\gamma$ . Für verschiedene Werte von  $\gamma$  ergibt sich so eine Schar theoretischer Kurven. Diese Profile werden mit der experimentell aufgenommenen Kontur des Tropfens verglichen. Die Kurve, die am besten übereinstimmt, korrespondiert mit dem tatsächlichen Wert der Grenzflächenspannung (Sinterface Technologies 2005b, Möbius und Miller 1998, Miller et al. 2001). Als Ergebnis der Messung erhält man die Änderung der Grenzflächenspannung in Abhängigkeit von der Zeit (dynamische Grenzflächenspannung).

### 2.3.3 Grenzflächendilatationsrheologie und Grenzflächenscherrheologie

Die viskoelastischen Eigenschaften des Grenzflächenfilmes haben einen Einfluss auf dessen Stabilität gegen Zerreißen und damit verbunden der Koaleszenz der Emulsionstropfen (Wilde 2000, Bos und van Vliet 2001). Die Interpretation von grenzflächenrheologischen Daten ist allerdings schwierig. Es können jedoch Hinweise auf die interne Struktur der Grenzflächenschicht gewonnen werden. So werden zum Beispiel die Deformationen, die bei der Kollision und beim Zusammenfließen der Tropfen auftreten, durch eine Kombination aus Scherung und Dilatation verursacht (Miller et al. 2001, Freer et al. 2004).

Unter dem Begriff Grenzflächenrheologie fasst man im Wesentlichen zwei Gebiete zusammen: die Grenzflächendilatationsrheologie und die Grenzflächenscherrheologie. Bei der Dilatationsrheologie werden die Elastizität und die Viskosität des Grenzflächenfilmes aus sinusförmigen Veränderungen der Fläche eines hängenden Tropfens bei gleich bleibender Gestalt bestimmt. Bei der Grenzflächenscherrheologie erfolgt eine Deformation der Grenzfläche ohne Änderung der Größe der Fläche.

Die Messung der Dilatationselastizität und -viskosität des Grenzflächenfilmes kann z. B. mit Hilfe eines Profilanalysetensiometers (PAT1) der Firma Sinterface erfolgen (vgl. Abschnitt 2.3.2 und Abbildung 2-5). Dazu wird die dynamische Grenzflächenspannung zwischen einer Wasserphase und einer Ölphase gemessen. Nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes zwischen Adsorption und Desorption und damit verbunden einer konstanten Grenzflächenspannung, wird die Grenzfläche des hängenden Tropfens mit einer harmonischen Störung beaufschlagt. Diese Oszillationen werden durch Veränderungen des Volumens des Tropfens mit verschiedenen Frequenzen bei einer festgelegten Amplitude bewerkstelligt. Die Grenzfläche wird dabei abwechselnd komprimiert und gedehnt. Das Messgerät ist in der Lage, mit

Hilfe des Dosiersystems einen Frequenzbereich zwischen 0,001 bis 1 Hz zu erzeugen (Sinterface Technologies 2005a, Sinterface Technologies 2005b).

Die Grenzflächendilatationselastizität oder der Dilatationselastizitätsmodul  $\varepsilon$  ist definiert als die Änderung der Grenzflächenspannung bei Änderung der Adsorptionsfläche (Miller et al. 2000, Maldonado-Valderrama et al. 2005):

$$\varepsilon = \frac{d\gamma}{d \ln A} \qquad \text{Gleichung 2-9}$$

$\varepsilon$	Grenzflächendilatationselastizität
$\gamma$	Grenzflächenspannung
A	Adsorptionsfläche oder Grenzfläche

Der in Gleichung 2-9 dargestellte Dilatationselastizitätsmodul  $\varepsilon$  korrespondiert mit einer unendlich hohen Frequenz. Zur Bestimmung dieses Wertes werden Messungen bei endlicher Frequenz durchgeführt und diese Daten dann mit Hilfe der Fourieranalyse interpretiert. Aus der Phasenverschiebung zwischen der während der Oszillationen gemessenen Grenzflächenspannung  $\gamma(t)$  und der Flächenänderung des Tropfens  $A(t)$ , kann die Dilatationsviskosität  $\eta$  des Grenzflächenfilms berechnet werden. Die Amplitude von  $\gamma(t)$  ist bei gegebener Frequenz ein Maß für die Dilatationselastizität (Sinterface Technologies 2005a).

In Abbildung 2-6 ist ein gängiges Grenzflächenscherrheometer zur Messung der Grenzflächenscherrheologie zwischen einer Wasser- und einer Ölphase abgebildet (Erni et al. 2003). Im Rahmen dieser Arbeit wird ein derartiger Gerätetyp in Form des Rheometers MCR 501 der Firma Anton Paar mit einer Grenzflächenrheologie-Messzelle (IRS) als Zusatzmodul eingesetzt (vgl. Abschnitt 3.2.1.3). Zur Durchführung einer Messung werden die Wasserphase und die Ölphase in einem temperierbaren Gefäß übereinander geschichtet. Eine bikonisch geformte Messgeometrie ( $\alpha = 5^\circ$ ) wird zwischen die beiden Flüssigkeiten so positioniert, dass sich die Schneide des Bikonus direkt an der Phasengrenze befindet. Die Grenzfläche wird durch Rotationen oder Oszillationen deformiert, ohne dass sich die Größe der Fläche ändert. Zur Auswertung der Messdaten werden die grenzflächenrheologischen Parameter mit Hilfe einer Auswertesoftware berechnet (Erni et al. 2003).

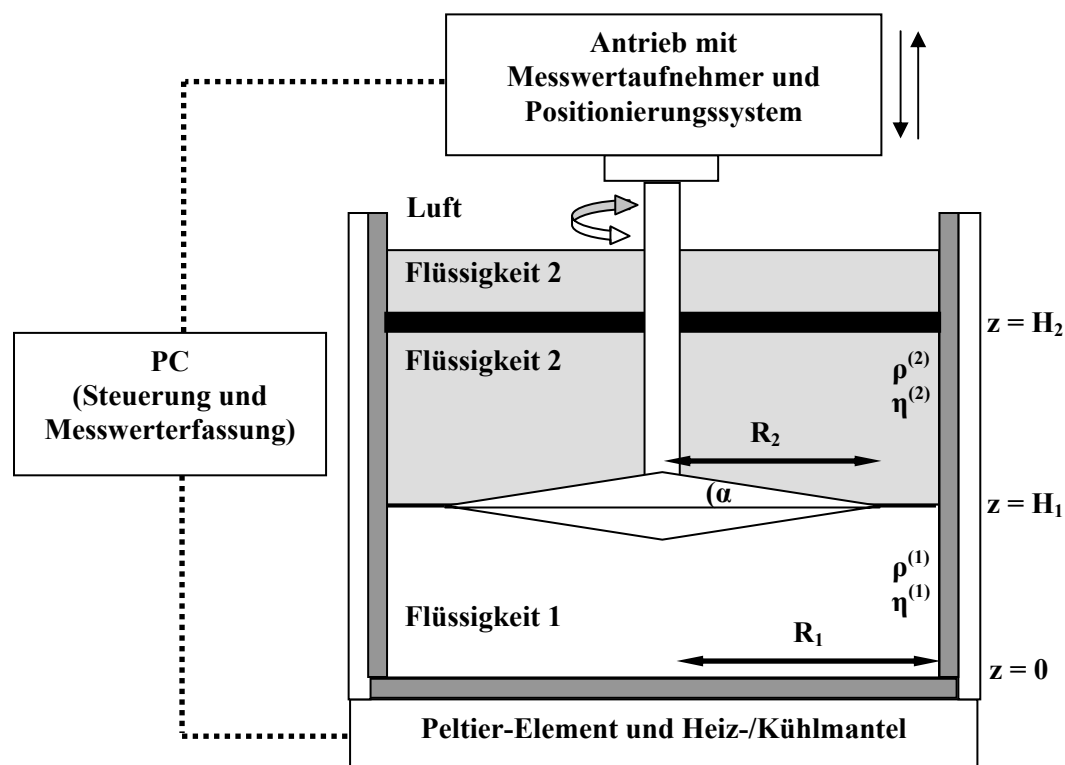


Abbildung 2-6: Schematische Darstellung eines Grenzflächenscherreometers (rotating biconical bob rheometer) zur Durchführung von scherrheologischen Messungen an der Öl/Wasser-Grenzfläche (nach Erni et al. 2003)

### 2.3.4 Zusammenhang zwischen Grenzflächenspannung, Grenzflächenrheologie und Emulsionsstabilität

Die Relation zwischen der Stabilität von Emulsionen und physikalisch-chemischen Parametern ist sehr schwierig und komplex (Wüstneck et al. 1999). Es reicht nicht aus, einen einzigen Parameter zur Beurteilung der Stabilität heranzuziehen. Nur aus der Kombination verschiedenartiger Untersuchungen (z. B. dynamische Grenzflächenspannung, Grenzflächenrheologie, Bestimmung der Partikelgrößenverteilung und rheologische Untersuchungen der Emulsionen) können Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Zur Emulsionsbildung müssen dem System grundsätzlich Emulgatoren (z. B. Polymeremulgatoren) zugesetzt werden, die die Grenzflächenspannung zwischen der inneren und der äußeren Phase möglichst schnell ausreichend erniedrigen sollen (Heusch 1983). Je schneller die Phasengrenze durch grenzflächenaktive Moleküle besetzt wird und je weiter die Grenzflächenspannung abgesenkt wird, desto besser lassen sich die Tropfen deformieren und desto leichter ist dementsprechend auch die Dispergierung der Flüssigkeiten (Wilde 2000). Die Besetzungskinetik von Emulgatoren kann dabei über den zeitlichen Verlauf der Grenzflächen-

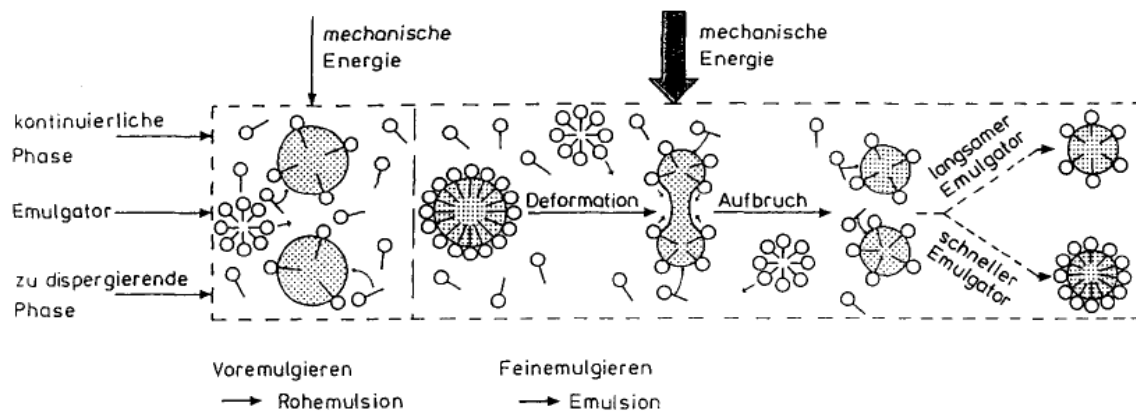
spannung ausgedrückt werden (Schubert und Armbruster 1989). Die Kenntnis dieser Werte ist daher für den Emulgierprozess von großer Bedeutung (vgl. hierzu Abschnitt 2.4).

Die Elastizität und die Viskosität der Grenzfläche, insbesondere die Dilatationselastizität und -viskosität werden ebenfalls als wichtige Einflussgrößen bei der Stabilisierung von dispersen Zweiphasensystemen angesehen (Wilde 2000, Freer et al. 2004). Es existiert allerdings zur Zeit kein verlässliches, allgemeingültiges Modell, das es ermöglicht, grenzflächenrheologische Parameter mit der Stabilität von Emulsionen in Verbindung zu bringen (Malhotra und Wasan 1988, Wilde 2000, Bos und van Vliet 2001, Miller et al. 2001). Problematisch ist unter anderem, dass die Messungen an makroskopischen Grenzflächen durchgeführt werden. Des Weiteren spiegeln die Möglichkeiten der Belastung des Systems nicht exakt die turbulenten Kräfte und Bedingungen wider, die während der Herstellung der Systeme auftreten. Zahlreiche Hinweise deuten jedoch darauf hin, dass Grenzflächenfilme, die höhere grenzflächenrheologische Kenngrößen aufweisen, oft zu stabileren Emulsionen führen. Diese Tatsache ist in der Zunahme der mechanischen Festigkeit und Belastbarkeit der Filme begründet.

## 2.4 Herstellung von W/O-Emulsionen

Um eine Emulsion herstellen zu können, muss die innere Phase möglichst fein in der äußeren Phase verteilt werden. Neben dem Phasenvolumenverhältnis, der Viskosität der Phasen und der Emulgatorkonzentration hat die Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase einen entscheidenden Einfluss auf die Produkteigenschaften und insbesondere die Stabilität der Zubereitung (Allen 1999). Eine Verringerung der Tropfengrößen wird dabei im Allgemeinen durch einen hohen Energieeintrag während der Homogenisierung erreicht.

Abbildung 2-1 zeigt schematisch die beim Emulgieren ablaufenden Vorgänge (Schubert und Armbruster 1989).



**Abbildung 2-7:** Vorgänge beim Emulgierprozess (Schubert und Armbruster 1989)

Im ersten Schritt, dem Voremulgieren, werden die Komponenten Öl, Wasser und Emulgator zusammengemischt. Im Falle einer W/O-Emulsion wird dazu der öllösliche Emulgator in der Ölphase gelöst und die entstandene Lösung in einem Mischbehälter vorgelegt. Die Wasserphase wird durch Anwendung von mechanischer Energie (Mischen bzw. Rühren) in die Vorlage eingearbeitet. Es entsteht eine grobdisperse Rohemulsion. Beim anschließenden Feinemulgieren, z. B. mit Hilfe von Rotor-Stator-Homogenisatoren, werden die groben Tropfen in einer turbulenten Strömung infolge von Druck-, Spannungs- und Scherkräften deformiert. Hält diese Verformung länger als die kritische Deformationszeit an und überschreitet die Deformation ein kritisches Maß, brechen die Tropfen auf und werden zerkleinert (Schubert und Armbruster 1989, Norde 2003, Schuchmann und Danner 2004). Dadurch entsteht eine neue Phasengrenzfläche, die durch adsorbierende Emulgatormoleküle mehr oder weniger schnell wieder belegt wird. In diesem Stadium sind die neu gebildeten Tropfen sehr anfällig gegenüber Koaleszenz wenn sie in Folge einer durch die Emulgiermaschine verursachten Strömung kollidieren. Eine schnelle Belegung der Phasengrenze mit Emulgatormolekülen führt zu einer besseren Stabilisierung der Grenzfläche. Außerdem sind die Tropfen aufgrund der geringeren Grenzflächenspannung in einem weiteren Schritt einfacher zu zerkleinern als bei langsamer Belegung. Hieraus wird deutlich, dass nur bei denjenigen Emulgatoren ausschließlich die mechanische Tropfenbeanspruchung, das heißt die pro Volumen aufgewandte mechanische Leistung bei turbulenter Strömung, für das Emulgierergebnis maßgeblich ist, die die Grenzfläche hinreichend schnell belegen. In allen anderen Fällen beeinflusst auch die Grenzflächenbesetzungskinetik die in einem Emulgierprozess erreichbare Tropfengröße (Schubert und Armbruster 1989); dies trifft häufig für makromolekulare Emulgatoren zu.

Die Höhe des Energieeintrages ist vom Emulgierverfahren abhängig. Mit Hilfe von Rührwerken, der ältesten Gruppe unter den Maschinen zur Herstellung von Emulsionen, wird die disperse Phase hauptsächlich durch Scherung in turbulenter Strömung zerkleinert. Mit diesen Geräten sind je nach Bauweise geringe bis hohe Energieeinträge möglich (Schuchmann und Danner 2004). Die für das Rühren aufzuwendende mechanische Energie bzw. Leistung wird im Vergleich zu den übrigen Emulgiermaschinen allerdings in einem großen Volumen meist ungünstig verteilt. Aus diesem Grund eignen sich Rührwerke in der Regel nur zum Herstellen grobdispenser Emulsionen bzw. von Rohemulsionen, die anschließend feinemulgiert werden müssen (Schubert und Armbruster 1989, Schuchmann und Danner 2004).

Deutlich höhere Energieeinträge erhält man mit Rotor-Stator-Homogenisatoren (z. B. Zahnkranzdispergiermaschinen). Durch ihre Bauweise ist das Dispergiervolumen, in das die mechanische Energie eingetragen wird, im Vergleich zu den Rührwerken erheblich kleiner. Diese Geräte eignen sich deshalb zur Herstellung von feindispersen Emulsionen. Zahnkranzdispergiermaschinen, wie z. B. ein Ultra-Turrax<sup>®</sup>, bestehen aus einem mit hoher Drehzahl umlaufenden, geschlitzten Rotor und einem ebenfalls geschlitzten Stator. Durch die auftretenden tangentialen Beschleunigungen und Verzögerungen in turbulenter Strömung erfolgt eine starke Zerkleinerung der Tropfen der dispersen Phase. Aufgrund des hohen Energieeintrages kann es allerdings bei empfindlichen Rezepturen zu einer Überhomogenisation und einer daraus resultierenden Vergrößerung der Teilchengröße kommen. Rotor-Stator-Homogenisatoren sind außerdem nicht geeignet, um feinstdisperse, sehr dünnflüssige Emulsionen ( $< 1 \mu\text{m}$ ) herzustellen. Ausreichend hohe spezifischen Energien können bei diesem Verfahren nur bei Produkten eingetragen werden, die eine gewisse Viskosität aufweisen (Schubert und Armbruster 1989, Schuchmann und Danner 2004).

Neben den oben erwähnten Verfahren existieren noch zahlreiche weitere Methoden zur Emulgierung, wie z. B. die Hochdruckhomogenisierung, die Homogenisierung mit Ultraschall sowie die Membranemulgierung (vgl. hierzu Myers 1991a, Schubert und Armbruster 1989, Schuchmann und Danner 2004). Da diese Emulgiermaschinen im Rahmen dieser Arbeit allerdings keine Anwendung finden, wird auf deren Erläuterung verzichtet.

In der in dieser Arbeit zur Herstellung der W/O-Emulsionen eingesetzten Prozessanlage zur Direktampfinjektion kommt ein Rotor-Stator-Homogenisator (Ultra-Turrax<sup>®</sup>) zum Einsatz. Der Wassereintrag in das System erfolgt bei diesem Herstellungsverfahren durch Injektion von Wasserdampf in die vorgelegte Ölphase. Dadurch wird neben einem mechanischen Energieeintrag zusätzlich ein hoher thermischer Energieeintrag in das System erreicht (Alvarez et



---

al. 2000), der sich positiv auf die Lagerstabilität bestimmter Zubereitungen auswirken kann. Am Beispiel von Extrakt-haltiger Wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe konnte gezeigt werden, dass sich durch diese Art der Herstellung hinsichtlich der Lagerstabilität insbesondere dort Vorteile zeigen, wo Rezepturbestandteile einen destabilisierenden Strukturabbau bewirken (Brämer und Daniels 2005b).

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Material

#### 3.1.1 Ethylcellulose

**Ethylcellulose** (EC), ein Ethylether der Cellulose. Verwendet wird ein Polymer-Typ mit einem Ethoxylgehalt nach Herstellerangaben zwischen 48,0 und 49,5 %, in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0). (ETHOCEL Standard 10 Premium, DOW Deutschland GmbH & Co. OHG, D-Schwalbach, Charge QF16013T01). Ethylcellulose ist in zahlreichen organischen Lösungsmitteln wie Estern, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ketonen und chlorierten Solventien löslich. Aufgrund der sehr geringen Zahl an freien Hydroxylgruppen, ist die verwendete Substanz praktisch unlöslich in Wasser. Die Viskosität einer 5 %igen Lösung in 80 % Toluol und 20 % Ethanol bei 25 °C beträgt nach Herstellerangaben zwischen 9 und 11 mPa·s. Die Substanz wurde freundlicher Weise von Firma DOW Deutschland GmbH & Co. OHG zur Verfügung gestellt.

#### 3.1.2 Octyldodecanol

**Octyldodecanol**, ein verzweigter, primärer Alkohol in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0). (EUTANOL G, Cognis GmbH & Co. KG, D-Düsseldorf). Der Gehalt an 2-Octyldodecanol im Handelsprodukt beträgt nach der Monographie des Europäischen Arzneibuchs mindestens 90 %; als Rest sind hauptsächlich verwandte Alkohole enthalten. Octyldodecanol ist eine klare, farblose bis gelblich gefärbte, ölige Flüssigkeit, die praktisch unlöslich ist in Wasser. Die Substanz wurde freundlicher Weise von Firma Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG zur Verfügung gestellt. Chargen: S300548, S400422 und S600795.

Da die im Handelsprodukt EUTANOL<sup>®</sup>G vorhandenen verwandten Alkohole die Messung der Grenzflächenspannungen stören (vgl. Abschnitt 4.1.1), werden diese mit Hilfe von Aktivkohle und durch Ausschütteln mit Gereinigtem Wasser entfernt.

Dazu wird die zu reinigende Menge an Octyldodecanol im Verhältnis 3:1 mit Aktivkohle (Aktivkohle Granulat 1,5 mm reinst, Caesar und Loretz, D-Hilden) versetzt. Die Suspension wird mit einem Magnetrührer (Typ Mr 2002, Heidolph, D-Schwabach) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden die Kohlepartikel mit einem Papierfilter (hydrophobe Papier-Rundfilter, Schleicher & Schuell, D-Dassel) abfiltriert und das Filtrat mit Gereinigtem Wasser (im Verhältnis 3:1) ausgeschüttelt. Nach der Phasentrennung wird das nun gereinigte Octyldodecanol von der Wasserphase abgetrennt und für die Messungen der Grenzflächenspannungen verwendet.

### 3.1.3 Wasser

Im Rahmen dieser Arbeit werden je nach Verwendungszweck verschiedene Wasserqualitäten eingesetzt:

- Wasser für Messungen der Grenzflächenspannungen, Dilatationsrheologie und Scherrheologie: Gereinigtes Wasser gemäß Ph. Eur. 5.0, hergestellt aus Trinkwasser durch Umkehrosmose und nachfolgender Destillation. Zur Verlängerung der Verwendbarkeit wird das Wasser zusätzlich im Endbehältnis autoklaviert.
- Wasser für die konventionelle Herstellung der Emulsionen: Wasser für Injektionszwecke als Bulk gemäß Ph. Eur. 5.0, frisch hergestellt aus Trinkwasser durch Bidestillation.
- Wasser als Dampf zur Injektion in die Ölphase bei der Herstellung der Emulsionen mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion: hergestellt aus Trinkwasser durch den Dampferzeuger der Prozessanlage.

### 3.1.4 Weitere Substanzen

#### 3.1.4.1 Hypromellose

**Hypromellose** (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC), ein hydrophiler Methyl- und Hydroxypropyl-Mischether der Cellulose. Im Rahmen dieser Arbeit werden zwei verschiedenen Substitutionstypen in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) eingesetzt:

- Substitutionstyp **2208** mit einem Methoxylgehalt zwischen 19,0 und 24,0 % und einem Hydroxypropoxylgehalt zwischen 4,0 und 12,0 %. (METOLOSE 90 SH-100, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., JP-Tokyo). Die Viskosität einer 2 %igen wässrigen Lösung bei 20 °C beträgt nach Herstellerangaben 100 mPa·s.
- Substitutionstyp **2910** mit einem Methoxylgehalt zwischen 27,0 und 30,0 % und einem Hydroxypropoxylgehalt zwischen 7,0 und 12,0 %. (METOLOSE 60 SH-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., JP-Tokyo). Die Viskosität einer 2 %igen wässrigen Lösung bei 20 °C beträgt nach Herstellerangaben 50 mPa·s.

HPMC ist löslich in kaltem Wasser (kolloidale Lösung) und praktisch unlöslich in heißem Wasser, Aceton, wasserfreiem Ethanol und Toluol.

Für Messungen der dynamischen Grenzflächenspannung und Grenzflächenrheologie wird im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich der Substitutionstyp 2208 eingesetzt.

### 3.1.4.2 Lipide

**Mittelkettige Triglyceride** (MCT), ein Gemisch von Triglyceriden gesättigter Fettsäuren, hauptsächlich der Kokos- bzw. Palmkernfettsäuren Caprylsäure und Caprinsäure; in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (MIGLYOL 812 Neutralöl, Sasol, D-Hamburg).

**Cyclomethicon**, ein cyclisches Dimethylpolysiloxan (ABIL K4, Goldschmidt AG, D-Essen).

**Decyloleat**, ein Gemisch aus Decylestern von Fettsäuren, hauptsächlich Ölsäure; in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (TEGOSOFT DO, Goldschmidt AG, D-Essen).

**Di-C12-13 Alkyltartrat**, ein Diester der Weinsäure mit synthetischen, aliphatischen C12-13 Alkoholen (COSMACOL ETI, Sasol, D-Hamburg).

**Isopropylpalmitat**, 1-Methylhexadecanoat neben wechselnden Mengen anderer Fettsäureisopropylester; in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (ISOPROPYLPALMITAT PH, Cognis GmbH & Co. KG, D-Düsseldorf).

### 3.1.4.3 Weichmacher

**Glycerol**, Propan-1,2,3-triol; in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (GLYCERIN, Henry Lamotte GmbH, D-Bremen).

**Triacetin**, (Propan-1,2,3-triyl)triacetat; in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (GLYCERINTRIACETAT, Merck KGaA, D-Darmstadt).

**Triethylcitrat**, Triethyl(2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat); in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (TRIETHYLCITRAT Ph. Eur., Merck KGaA, D-Darmstadt).

### 3.1.4.4 Sonstige

**Kaliumchlorid**, in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (Kaliumchlorid), (KALIUMCHLORID, Caesar & Loretz GmbH, D-Hilden).

**Fluorescein-Natrium**, in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur. 5.0) (FLUORESCEIN-NATRIUM, Caesar & Loretz GmbH, D-Hilden).

### 3.1.5 Zusammensetzung der W/O-Emulsionen

In Tabelle 3-1 sind die Zusammensetzungen der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten W/O-Emulsionen aufgeführt. Alle Konzentrationen sind in [% (m/m)] angegeben.

**Tabelle 3-1:** *Zusammensetzung der untersuchten W/O-Emulsionen (mit \* gekennzeichnete Angaben: Anteile bezogen auf die Wasserphase)*

Rezeptursubstanz	Anteil [% (m/m)]					
	1 – 4	2	2	2	2	2
EC	1 – 4	2	2	2	2	2
Octyldodecanol	61 – 58	30	59	60	60	60
Lipidzusatz (jeweils 1 Substanz)		30				
Weichmacherzusatz (jeweils 1 Substanz)			1			
Kaliumchlorid				2,5*		
Fluorescein-Natrium					0,1*	
HPMC						2,5*
Wasser	38	38	38	38	38	38

Zur systematischen Charakterisierung und Optimierung der Grenzflächenstabilisierung von W/O-Emulsionen mit Ethylcellulose als Polymeremulgator werden dabei ausgehend von der in Tabelle 3-2 aufgeführten Referenzrezeptur bzw. Standardrezeptur verschiedenen Rezeptur-

varianten hergestellt. Die Zufuhr der Wasserphase erfolgt jeweils entweder in konventioneller Weise durch manuelle Zugabe oder als Wasserdampf durch Direktampfinjektion (DDI) (vgl. Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4).

***Tabelle 3-2: Zusammensetzung der Referenzrezeptur bzw. Standardrezeptur***

<b>Rezeptursubstanz</b>	<b>Anteil [% m/m]</b>
EC	2
Octyldodecanol	60
Wasser	38

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Charakterisierung der Polymerfilme an der Öl/Wasser-Grenzfläche

Zur Charakterisierung der Grenzflächenfilme an der Öl/Wasser-Grenzfläche werden dynamische Grenzflächenspannungen bestimmt. Außerdem werden grenzflächenrheologische Messungen (Grenzflächendilatationsrheologie und Grenzflächenscherrheologie) durchgeführt.

Die zu vermessenden Polymerlösungen werden durch gravimetrisches Verdünnen (Waage: Präzisionswaage LE1003S, Sartorius AG, D-Göttingen) aus einer 2 %igen (m/m) Polymer-Stammlösung erhalten. Die Herstellung dieser Stammlösungen erfolgt dabei nach folgenden Verfahren:

- **Ethylcellulose-Lösungen** werden analog der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Vorgehensweise (in Verbindung mit Abschnitt 3.1.2) frisch hergestellt.
- **HPMC-Lösungen** werden frisch hergestellt: Das Polymer wird dazu in 60 °C heißem Wasser unter Rühren mit einem Magnetrührer dispergiert. Diese Suspension wird unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt, bis sich eine klare, opaleszierende Lösung gebildet hat. Das verdunstete Wasser wird ergänzt. Vor dem Vermessen bzw. weiteren Verdünnen zur Einsatzkonzentration wird die Lösung 24 h zum Ausquellen bei Raumtemperatur gelagert.

Im Folgenden werden alle Polymerkonzentrationen stets in [% (m/m)] angegeben.

#### 3.2.1.1 Dynamische Grenzflächenspannungen

Die dynamischen Grenzflächenspannungen, d. h. die Änderung der Grenzflächenspannungen mit der Zeit, zwischen

- Octyldodecanol und Wasser
- Lösungen von EC in Octyldodecanol und Wasser
- Octyldodecanol und wässrigen HPMC-Lösungen sowie
- Lösungen von EC in Octyldodecanol und wässrigen HPMC-Lösungen

werden mit der sog. ADSA-Methode (axisymmetric drop shape analysis) ermittelt. Bei dieser Methode wird die Grenzflächenspannung aus dem Profil eines statisch an einer Kapillare hängenden Tropfens (pendant drop) bestimmt (vgl. Abschnitt 2.3.2).

Die Messungen erfolgen mit einem Profilanalysentensiometers (Profile Analysis Tensiometer - PAT1 mit zugehöriger Steuersoftware Version 5.03.1, Sinterface Technologies, D-Berlin). Dazu wird Octyldodecanol bzw. eine Lösung von EC in Octyldodecanol, als Phase mit niedrigerer Dichte, in einer Glasküvette aus „optischem Glas“ (Küvette OG, Hellma GmbH & Co. KG, D-Müllheim) vorgelegt. An der Spitze einer senkrecht von oben in diese Flüssigkeit hineinragenden Stahlkapillare ( $\varnothing$  3,0 mm) wird mit Hilfe einer Dosierpumpe ein hängender Tropfen der anderen, dichteren Phase (Wasser oder HPMC-Lösung) erzeugt. Die Bestimmung der Dichten wird in Abschnitt 3.2.1.4 erläutert. Die Messzelle wird während der Messung mit Hilfe eines Kälte-Umwälzthermostaten (F25-ME, JULABO Labortechnik GmbH, D-Seelbach) auf 23, 40 oder 60 °C temperiert. Um Messfehler durch Schwingungen zu minimieren, bzw. ein Abfallen des Tropfens während der Messungen zu verhindern, steht das Tensiometer auf einer schweren Granitplatte, die durch Schwingungsdämpfer von ihrem Betonsockel entkoppelt ist.

Alle verwendeten Glasgeräte werden vor der Messung mit Isopropanol, demineralisiertem Wasser und Aceton für Analysenzwecke gründlich gereinigt. Die Stahlkapillare, die Dosierpumpe und die zuführenden PTFE-Schläuche des Tensiometers werden ebenfalls sehr gründlich mit Isopropanol und demineralisiertem Wasser gespült. Vor jeder Messung wird der Focus der Videokamera, die Helligkeit der Lampe, die vertikale Position des Tropfens, sowie dessen Volumen am Tropfenprofil-Tensiometer so eingestellt, dass das Messgerät den hängenden Tropfen über den gesamten Messzeitraum hinweg (bis zu 100000 s) gut erfassen kann. Danach erfolgt eine Kalibrierung des Systems mit einer Stahlkugel ( $\varnothing$  3,0 mm).

Zu Beginn jeder Messung wird ein neuer Tropfen mit frischer, noch nicht belegter Grenzfläche erzeugt. Unmittelbar danach wird das Messprogramm gestartet. Die Zeitintervalle der Messwerterfassung sind in Tabelle 3-3 angegeben. Das Volumen des Tropfens wird durch das Dosierungssystem während des gesamten Messzeitraumes konstant gehalten. Zur Auswertung der Messdaten schließt sich nach dem Ende der Messung ein Fitting nach der Gauss-Laplace'schen Gleichung mit Hilfe eines Softwaremoduls (Fitting Version 5.06) der Steuersoftware des Tropfenprofil-Tensiometers an (vgl. Abschnitt 2.3.2). Die auf diese Weise ermittelten Grenzflächenspannungen werden in Abhängigkeit von der Zeit in Diagrammen grafisch dargestellt. Zur besseren Übersicht und Reduzierung der Dateigröße werden im Rahmen die-



ser Arbeit nur eine Auswahl der pro Messung aufgenommenen Datenpunkte abgebildet (vgl. Tabelle 3-3).

**Tabelle 3-3:** *Zeitintervalle der Messwerterfassung (A) und Auswahl der grafisch dargestellten Messwerte (B) der Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen*

A		B	
Messzeitraum	Messwert ermittelt nach jeweils	Messzeitraum	Messwert grafisch dargestellt im Abstand von
0 – 3600 s	2 s	0 – 10 s	2 s
3600 – 10000 s	5 s	10 – 100 s	4 s
10000 – 70000 s	10 s	100 – 3600 s	ca. 40 s
70000 – 100000 s	30 s	3600 – 10000 s	ca. 100 s
		10000 – Ende	ca. 2000 s

Während der Messungen treten sehr häufig von den übrigen Messwerten stark abweichende Grenzflächenspannungen auf (z. B. 0 mN/m). Diese wahrscheinlich durch Schwingungen hervorgerufenen willkürlich auftretenden Messfehler, die bei einigen Messungen bis zu 10 % der Gesamtzahl aller Messpunkte ausmachen können, werden als Ausreißer angesehen, manuell gelöscht und bei der grafischen Darstellung nicht berücksichtigt.

### 3.2.1.2 Grenzflächendilatationsrheologie

Zur Untersuchung der dilatationsrheologischen Eigenschaften der Polymerfilme an der Öl/Wasser-Grenzfläche werden Oszillationsexperimente am Profilanalysensensometer (Profile Analysis Tensiometer - PAT1 mit zugehöriger Steuersoftware Version 5.03.1, Sinterface Technologies, D-Berlin) durchgeführt (vgl. dazu Abschnitt 2.3.3).

Dazu werden, wie unter Abschnitt 3.2.1.1 beschrieben, Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen zwischen

- Lösungen von EC in Octyldodecanol und Wasser
- Octyldodecanol und wässrigen HPMC-Lösungen und
- Lösungen von EC in Octyldodecanol und wässrigen HPMC-Lösungen

am Profilanalysetensiometers vorgenommen. Nach Erreichen eines Gleichgewichtswertes der Grenzflächenspannung, abhängig von der Polymerkonzentration nach einer Messzeit zwischen 50000 und 70000 s, wird das Volumen des hängenden Tropfens und damit verbunden dessen Grenzfläche sinusförmig oszilliert. Es werden sieben jeweils 400 s dauernde Oszillationsschritte hintereinander bei einer Frequenz von 0,01, 0,02, 0,05, 0,08, 0,1, 0,2 und 0,5 Hz durchgeführt. Die Amplitude beträgt 5 % des Volumens des Tropfens, um ein lineares rheologisches Verhalten zu garantieren und eine Zerstörung der Strukturen an der Grenzfläche zu verhindern (Maldonado-Valderrama et al. 2005, Wüstneck et al. 1999). Zwischen den einzelnen Oszillationsschritten wird eine 400 s dauernde Oszillationspause zur Regeneration des Grenzflächenfilmes eingehalten.

Die Auswertung der Daten der Oszillationsexperimente erfolgt mit Hilfe eines Softwaremoduls der Steuersoftware des Profilanalysetensiometers (Fourier Transformation Version 5.06). Dieses berechnet die Dilatationselastizität und die Dilatationsviskosität des Grenzflächenfilmes mit Hilfe eines Fourier-Transformations-Algorithmus (vgl. Abschnitt 2.3.3). Auch bei der Auswertung der Oszillationsmessungen treten die in Abschnitt 3.2.1.1 beschriebenen willkürlichen Messfehler auf, die ebenfalls als Ausreißer angesehen und manuell entfernt werden. Es erfolgt eine Dreifachbestimmung jeder untersuchten Polymerkonzentration.

### 3.2.1.3 Grenzflächenscherrheologie

Zur Bestimmung der scherrheologischen Eigenschaften der Polymerfilme an der Öl/Wasser-Grenzfläche werden Messungen an einem Grenzflächenscherrheometer (Physica Modular Compact Rheometer MCR 501 mit Grenzflächenrheologie-Messzelle IRS, Bikonus-Messgeometrie Bi-C68-5° (Öffnungswinkel  $\alpha = 5^\circ$ ) und Steuersoftware Rheoplus/32 V2.66, Anton Paar Germany, D-Ostfildern) durchgeführt. Im Oszillationsmodus werden

- 1 % und 2 %ige Lösungen von EC in Octyldodecanol gegen Wasser
- 1 % und 2 %ige Lösungen von HPMC in Wasser gegen Octyldodecanol und
- Lösungen von EC in Octyldodecanol gegen wässrige HPMC-Lösungen (jeweils 1 % und 2 %ig)

bei einer Deformation von  $\gamma = 0,1 \%$  und einer Kreisfrequenz von  $\omega = 10 \text{ s}^{-1}$  über einen Zeitraum von 100000 s untersucht.

Alle verwendeten Geräte werden vor der Messung mit Isopropanol, demineralisiertem Wasser und Aceton für Analysenzwecke gründlich gereinigt. Die Ermittlung der Nullposition der Messgeometrie sowie deren genaue Positionierung an der Oberfläche der bis zur Markierung in das Probengefäß gefüllten Wasserphase erfolgt Normalkraft-gesteuert. Die Messtemperatur beträgt 23 °C. Nach dem Übersichten mit der Ölphase bis zur oberen Markierung wird innerhalb von ca. 30 s das Probengefäß mit dem zugehörigen Edelstahldeckel abgedeckt und das Messprogramm gestartet.

Die Auswertung der Daten erfolgt mit Hilfe der in der Steuersoftware des Rheometers (Rheoplus) enthaltenen Auswertemethode „Interfacial Oscillation“. Aus den Rohdaten werden u. a. die Beträge der Grenzflächenviskositäten  $|\eta_i^*|$  [mPa·m·s] berechnet. Die zur Berechnung benötigten Frequenzsweeps der Polymerlösungen werden separat bei 23 °C mit einer Platte-Platte-Geometrie (PP50) bei einer Amplitude von  $\gamma = 1\%$  im Frequenzbereich  $f = 1 - 10$  Hz bestimmt. Da die komplexen Viskositäten von reinem Wasser und reinem Octyldodecanol konstant sind, kann bei diesen Flüssigkeiten mit der komplexen Viskosität (Wasser:  $\eta = 0,001$  Pa·s und Octyldodecanol:  $\eta = 0,06$  Pa·s) gerechnet werden. Die Ermittlung der für die Messung benötigten Dichten ist in Abschnitt 3.2.1.4 erläutert.

Von jeder Probe wird eine 3-fach-Bestimmung durchgeführt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Beträge der Grenzflächenviskositäten aus einem Messzeitraum zwischen 99000 und 100000 s (in der Regel 100 Datenpunkte) der 3 Messungen werden in einer Tabelle dargestellt.

### **3.2.1.4 Bestimmung der Dichte der Polymerlösungen**

Die für die Auswertung der in den Abschnitten 3.2.1.1 bis 3.2.1.3 aufgeführten Messungen benötigten Dichten der Lösungen werden mit einem Biegeschwinger-Dichtemessgerät (DMA 4500 Density Meter, Anton Paar GmbH, A-Graz) bestimmt.

### **3.2.2 Herstellung der Lipidphase (Lösung von Ethylcellulose in Octyldodecanol)**

Die Herstellung der Lösung von Ethylcellulose in Octyldodecanol erfolgt nach einem von Melzer (Melzer et al. 2003) beschriebenen Verfahren. Dazu wird die Ölkomponente in einem Becherglas vorgelegt und unter Rühren mit Hilfe eines Rührwerkes mit Propellerrührer (Rührwerk Typ RW 16 Basic, IKA Labortechnik, D-Staufen) bei mittlerer Drehzahl auf einer

Heizplatte (Magnetrührer Combimag RCT, IKA Labortechnik, D-Staufen) auf 95 °C erhitzt. Das Polymer wird anschließend unter ständigem Rühren bei hoher Drehzahl langsam auf das Octyldodecanol aufgestreut und bei konstanter Temperatur über einen Zeitraum von einer Stunde gelöst. Die klare Lösung wird danach unter Rühren bei niedriger Drehzahl auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei dieser Vorgehensweise kann davon ausgegangen werden, dass es weder zur Zersetzung des Octyldodecanols noch der Ethylcellulose kommt.

Um ein vollständiges Ausquellen des Polymers zu gewährleisten wird die Ethylcellulose-Lösung vor der Verwendung mindestens 10 Stunden bei Raumtemperatur gelagert.

Alternativ werden zur Herstellung der Polymerlösungen ein Rührwerk mit Propellerrührer der Firma Heidolph (RZR 2102 control, Heidolph, D-Schwabach) und ein Magnetrührer mit Kontaktthermometer (MR 3001 K und EKT 3001, Heidolph, D-Schwabach) eingesetzt.

Wenn der Lipidphase Additive zugesetzt werden, werden diese, wenn nicht anders angegeben, vor der Herstellung der Emulsionen mit Hilfe eines Propellerrührers homogen in die Ölphase eingearbeitet.

### **3.2.3 Herstellung der W/O-Emulsionen mit verschiedenen Standard-Mischeinheiten (konventionelle Herstellung)**

Um den Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Stabilität der W/O-Emulsionen untersuchen zu können, wird angestrebt, bei allen angewandten Herstellungsmethoden ähnliche Bedingungen in Bezug auf Herstellungstemperatur, Energieeintrag (Homogenisierstärke und Homogenisierzeit) sowie Abkühlbedingungen einzuhalten.

#### **3.2.3.1 Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5**

Zur Herstellung der W/O-Emulsionen mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 (Berents, D-Stuhr) im 1000 g-Maßstab wird die Ölphase im Mischbehälter der Anlage vorgelegt und unter Rühren (0,5 m/s) auf 74 °C temperiert. Die Wasserphase wird separat in einem Becherglas mit einer Heizplatte (Magnetrührer Combimag RCT, IKA Labortechnik, D-Staufen) ebenfalls auf 74 °C gebracht. Zum Einarbeiten des Wassers in die Lipidphase wird die Umfangsgeschwindigkeit des Mixers auf 1,0 m/s erhöht und der Rotor-Stator-Homogenisator der Anlage eingeschaltet (19 m/s). Die Wasserphase wird der Vorlage im Mischer manuell über einen Fülltrichter innerhalb von 2 min zugesetzt. Nach erfolgter Phasenvereinigung wird

weitere 15 min bei gleich bleibender Umdrehungsgeschwindigkeit und Temperatur homogenisiert (Gesamthomogenisierzeit: 17 min). Die W/O-Emulsion wird unter Rühren (0,5 m/s) innerhalb von 30 min auf 25 °C abgekühlt.

Bei einigen Versuchen wird die Herstellungstemperatur auf 42 °C erniedrigt bzw. auf 98 °C erhöht.

### 3.2.3.2 Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion (konventionelle Wasserzugabe)

Zur Herstellung der W/O-Emulsionen im 1000 g-Maßstab in der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion (vgl. Abschnitt 3.2.4, Abbildung 3-1) mit konventioneller Wasserzugabe und ohne Direktdampfinjektion wird die Ölphase im Mischbehälter vorgelegt. Die Vorlage wird bei 1000 UpM gerührt und mit der Förderpumpe bei 1000 ml/min durch die Zirkulationsleitung der Anlage gepumpt. Die weitere Herstellung der Emulsionen erfolgt in zwei verschiedenen Varianten:

- **Variante 1:** die Lipidphase wird im Mischer der Anlage auf etwa 50 °C temperiert. Getrennt davon wird die erste Hälfte der benötigten Wassermenge mit einer Heizplatte (Magnetrührer Combimag RCT, IKA Labortechnik, D-Staufen) ebenfalls auf 50 °C erhitzt. Die Wasserphase wird manuell über einen Fülltrichter innerhalb von 5 min zur Ölphase gegeben und unter Homogenisierung bei 18000 UpM in diese eingearbeitet. Anschließend folgt eine 5 min dauernde Abkühlphase unter weiterer Homogenisierung bei unveränderter Drehzahl und Gegenkühlung mit Stadtwasser. In dieser Zeit sinkt die Produkttemperatur auf etwa 40 °C. Die zweite Hälfte der Wasserphase wird auf 50 °C erwärmt und in einem dritten Herstellungsabschnitt unter gleichzeitiger Temperierung der Vorlage auf 50 °C in diese eingearbeitet. Die Temperatur im Mischer steigt dabei auf etwa 55 °C an. Nach einem 2 min dauernden abschließenden Homogenisierungsschritt (Gesamthomogenisierzeit: 17 min) wird die W/O-Emulsion unter Rühren bei 1000 UpM innerhalb von 30 min mit Hilfe des Kälte-Umwälzthermostates zur Gegenkühlung auf etwa 25 °C abgekühlt.
- **Variante 2:** die Lipidphase wird analog der Herstellung mit dem Labormischer BE-COMIX RW 2,5 (vgl. Abschnitt 3.2.3.1) auf etwa 70 °C temperiert. Die Wasserphase wird getrennt davon in einem Becherglas mit einer Heizplatte (Magnetrührer Combimag RCT, IKA Labortechnik, D-Staufen) ebenfalls auf 70 °C gebracht. Das Wasser

wird danach unter Homogenisierung bei 18000 UpM innerhalb von 2 min durch manuelle Zugabe über einen Fülltrichter in die Ölphase eingearbeitet. Danach wird weitere 15 min bei unveränderter Drehzahl und Temperatur homogenisiert (Gesamthomogenisierzeit: 17 min). Die W/O-Emulsion wird unter Rühren bei 1000 UpM innerhalb von 30 min mit Hilfe des Kälte-Umwälzthermostaten zur Gegenkühlung auf etwa 25 °C abgekühlt.

### 3.2.3.3 Herstellung mit dem Unguator

Zur Herstellung der W/O-Emulsionen im 100 g-Maßstab mit einem Unguator (UNGUATOR E, GAKO Konietzko GmbH, D-Bamberg) wird die Ölphase in einer 100 g-Unguator-Kruke (UNGUATOR-Kruke, GAKO Konietzko GmbH, D-Bamberg) vorgelegt und mit einem Wasserbad (Memmert GmbH + Co. KG, D-Schwabach) auf etwa 50 °C temperiert. Die mit einer Heizplatte (Magnetrührer Combimag RCT, IKA Labortechnik, D-Staufen) auf die Temperatur der Vorlage erwärmte Wasserphase wird in sechs gleichgroße Anteile aufgeteilt. Unter Zuhilfenahme eines UNGUATOR-Standard-Flügelrührers (SFR, GAKO Konietzko GmbH, D-Bamberg) wird das Wasser anteilsweise unter 1-minütigen Rühren bei höchster Drehzahl nach jeder Wasserzugabe in die Ölphase eingearbeitet. Nach der letzten Wasserzugabe erfolgt eine 2 min dauernde Abschlusshomogenisierung bei höchster Drehzahl. Die fertige Zubereitung wird in der Kruke auf Raumtemperatur abgekühlt.

Ausgehend von diesen Standardbedingungen werden zusätzlich Emulsionen bei 25 °C und bei 70 °C hergestellt. Außerdem wird die Zahl und Größe der Anteile der zuzugebenden Wasserphase, die Drehzahl des Rührers und die Rührzeit variiert.

Zur Untersuchung des Einflusses von Lipiden mit unterschiedlichen Eigenschaften auf die Stabilität der W/O-Emulsion wird eine konzentrierte W/O-Stammemulsion (ca. 54 % Wasserphase und 3 % EC) im 1000 g-Maßstab mit der Prozessanlage zur Direkt dampfinjektion hergestellt. Im Gegensatz zu der in Abschnitt 3.2.4.3 beschriebenen Standardherstellung wird in diesem Versuch die benötigte Wassermenge in Form von drei 5minütigen Dampf-injektionen in die Ölphase eingetragen. Nach jeder Injektion wird eine 5 min dauernde Pause zur Zwischenkühlung eingehalten. Die Gesamthomogenisierzeit beträgt 27 min. Die auf diese Weise hergestellte Stammemulsion wird vor der weiteren Verwendung drei Tage bei 20 °C gelagert.

In einem zweiten Herstellungsschritt im 200 g-Maßstab werden Teilmengen dieser Stammemulsion in einer Unguator-Kruke (200 g) vorgelegt und unter 2-minütigem Rühren bei Raumtemperatur im Unguator (Drehzahlstufe 2) mit jeweils einer der gewünschten öligen Substanzen verdünnt. Die Menge des Zusatzes zur Standardrezeptur wird dabei so gewählt, dass bei 38 % Wasserphase und 2 % EC die Ölphase der Zubereitung zu gleichen Teilen aus Octyldodecanol und dem öligen Additiv besteht.

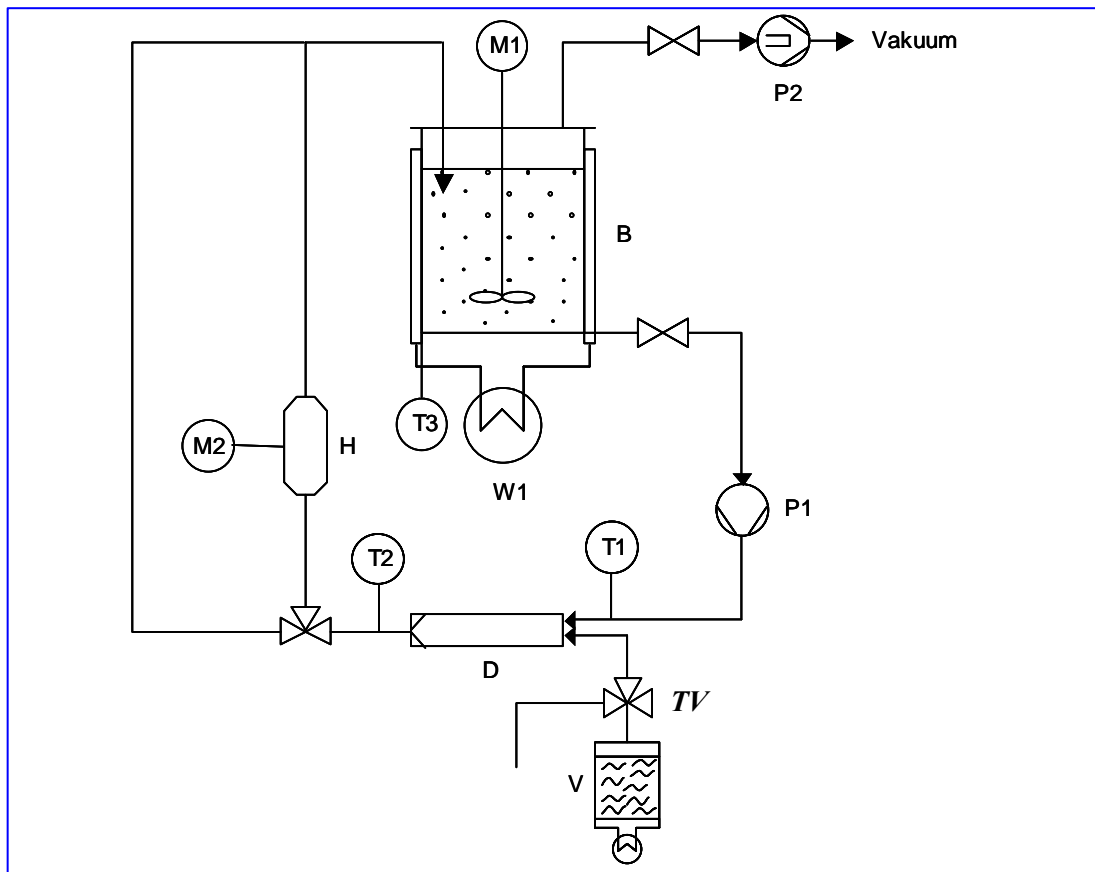
### **3.2.4 Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion**

Das Verfahren der Direktdampfinjektion ist eine innovative Verfahrenstechnik, die hauptsächlich im Lebensmittelbereich angesiedelt ist (Erhitzen und Sterilisation von Lebensmitteln (Lechner 1974, Patel et al. 1996, Alvarez et al. 2000)). Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005a und Brämer und Daniels 2005b) konnten zeigen, dass dieses Verfahren auch zur Herstellung von Salben und Cremes geeignet ist und hier durchaus zur Optimierung der Stabilität bestimmter Zubereitungen beitragen kann.

Abbildung 3-1 zeigt das Verfahrensfliießbild der im Rahmen dieser Arbeit zur Herstellung der W/O-Emulsionen im 1000 g-Maßstab eingesetzten Prozessanlage zur Direktdampfinjektion. Die Maschine wurde durch eine Kooperation der Firma Somakon (D-Selm) und Firma Stritzel Dampftechnik (D-Mülheim) realisiert.

Die wesentlichen Komponenten der Prozessanlage sind:

- Mehrzweckmischer MP-L (Multi Purpose for Lab Scale)
- Dampfmodul mit Dampferzeuger (inkl. Wasservorratsbehälter) und Injektionsdüse
- (Inline-)Homogenisator vom Rotor-Stator-Typ
- Förderpumpe
- Vakuumpumpe (wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingesetzt)
- Kälte-Umwälzthermostat zur Temperierung des Mischbehälters (inkl. Option zur Temperierung mit Stadtwasser)
- Steuerpult zur Steuerung der Anlage sowie zur Kontrolle der Prozessparameter



**Abbildung 3-1:** *Verfahrensfließbild der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion mit Düsenkammer (D), Doppelmantel-Mischbehälter (B) inkl. Temperierung (W1) und Rührwerk (M1), Förderpumpe (P1), Vakuumpumpe (P2), In-Line-Homogenisator (H) inkl. Antrieb (M2), Dampferzeuger mit Wasservorratsbehälter (V) inkl. T-Ventil (TV) zum „Ausdampfen“ der Injektionsleitung, sowie Temperaturmesspunkte (T1-T3) (modifiziert nach Brämer und Daniels 2005a)*

Im Rahmen einer Risikoanalyse werden von Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005a) das Modul zur Direktdampf-injektion sowie die Förderpumpe bezüglich der Direktdampf-technologie als kritisch eingestuft und diese beiden Anlagenteile deshalb einer Funktions-Qualifizierung unterzogen. Auf eine Qualifizierung der übrigen Komponenten der Prozess-anlage wird verzichtet, da diese mehr oder weniger als Standard und wenig kritisch für den Prozess angesehen werden können.

Die von Brämer und Daniels durchgeführten Untersuchungen werden im Rahmen dieser Arbeit teilweise wiederholt und um die zur Herstellung W/O-Emulsion benötigten Einstellungen/Bedingungen erweitert.



### 3.2.4.1 Funktions-Qualifizierung der Förderpumpe

Zur Funktions-Qualifizierung der Förderpumpe werden Untersuchungen zur Förderleistung mit Dickflüssigem Paraffin bei 20 °C durchgeführt. Dazu wird die Pumpe aus dem Mischbehälter mit Öl versorgt und die pro Zeiteinheit geförderte Menge in einem Becherglas gravimetrisch bestimmt. Die Messungen werden jeweils 4-fach wiederholt. Die Ergebnisse der Experimente sind in Tabelle 3-4 aufgeführt.

**Tabelle 3-4:** *Ergebnisse der Funktions-Qualifizierung der Förderpumpe (Dickflüssiges Paraffin bei 20 °C ± 1 °C; Mittelwerte und Standardabweichungen aus n = 4 Versuchen)*

Förderleistung SOLL [ml/min]	Förderleistung IST [g/min]
200	226 (± 1,0)
400	417 (± 1,3)
600	606 (± 1,7)
800	793 (± 1,9)
1000	1028 (± 2,9)

Die relativen Standardabweichungen zwischen den Messwerten einer Reihe liegen stets unter 0,5 %. Die maximal festgestellte Abweichung vom Sollwert beträgt +12,9 % bei einer Förderleistung von 200 ml/min. Bei den übrigen Förderleistungen bleibt dieser Wert immer unter einem vor der Qualifizierung als akzeptabel definierten Grenzwert von 5 %. Die Resultate dieser Untersuchungen entsprechen den von Brämer und Daniels ermittelten Daten. Da eine Förderleistung von 200 ml/min aufgrund später aufgeführter weiterer Gründe nicht zur Herstellung der mit Ethylcellulose-stabilisierten Emulsionen geeignet ist, wird die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Förderleistung als für den Prozess ausreichend angesehen und auf weitere Versuche verzichtet.

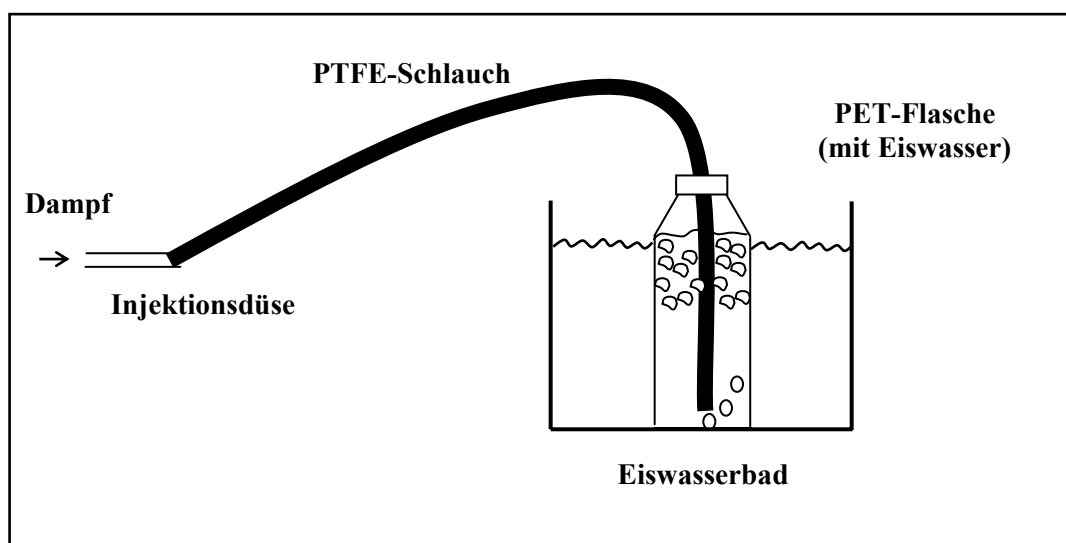
Im Rahmen dieser Arbeit wird eine Förderleistung von 1000 ml/min als Standard zur Herstellung der W/O-Emulsionen mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion gesetzt.

### 3.2.4.2 Funktions-Qualifizierung des Moduls zur Direktampfinjektion

Um die für die Herstellung der W/O-Emulsionen essentielle Reproduzierbarkeit der Direktampfinjektionen zu überprüfen, werden die von Brämer und Daniels (Brämer und Daniels

2005a) durchgeführten Untersuchungen für Vordrücke zwischen 1,50 und 2,00 bar in leicht modifizierter Form wiederholt und um 4 bzw. 5 min dauernde Dampfstöße erweitert.

Der Versuchsaufbau dieser Experimente ist Abbildung 3-2 zu entnehmen. Über einen an der Dampfdüse befestigten PTFE-Schlauch wird Sattdampf ohne Verluste in eine mit 1000 g Eiswasser gefüllte PET-Flasche (Volumen 1,5 l) geleitet. Zur Kühlung von außen steht diese Flasche zusätzlich in einer mit Eiswasser gefüllten Wanne, um auch bei länger andauernden Injektionen eine vollständige Kondensation des Dampfes zu gewährleisten.



**Abbildung 3-2:** Versuchsaufbau zur Funktions-Qualifizierung des Moduls zur Direktdampf-injektion

Vor der Einleitung des Wasserdampfes erfolgt ein 5- bis 10-minütiges „Ausdampfen“ der Injektionsleitung vom Dampferzeuger zur Injektionsdüse über ein T-Ventil in den Wasservorratsbehälter. Diese Maßnahme dient dazu, ein Mitreißen von bereits in der Zuleitung kondensiertem Wasser zu verhindern, das Rohrsystem aufzuheizen und damit die Reproduzierbarkeit der Injektionen zu erhöhen (vgl. Brämer und Daniels 2005a). Es werden 1 bis 5 Dampf-injektionen hintereinander bei konstantem Vordruck (1,50 bar, 1,75 bar und 2,00 bar) in die mit Eiswasser gefüllte Flasche durchgeführt. Zwischen den einzelnen Dampfstößen wird eine Wartezeit von 1 min eingehalten. In dieser Injektionspause wird die als Dampf injizierte Wassermenge (inkl. des im PTFE-Schlauch kondensierten Wassers) gravimetrisch bestimmt und erneut die Injektionsleitung vom Dampferzeuger zur Injektionsdüse ausgedampft.

Je höher der Druck und je länger die Injektionszeit, desto weniger Injektionen können nacheinander in eine Flasche erfolgen, da sich das Eiswasser stark erwärmt und dann eine kom-

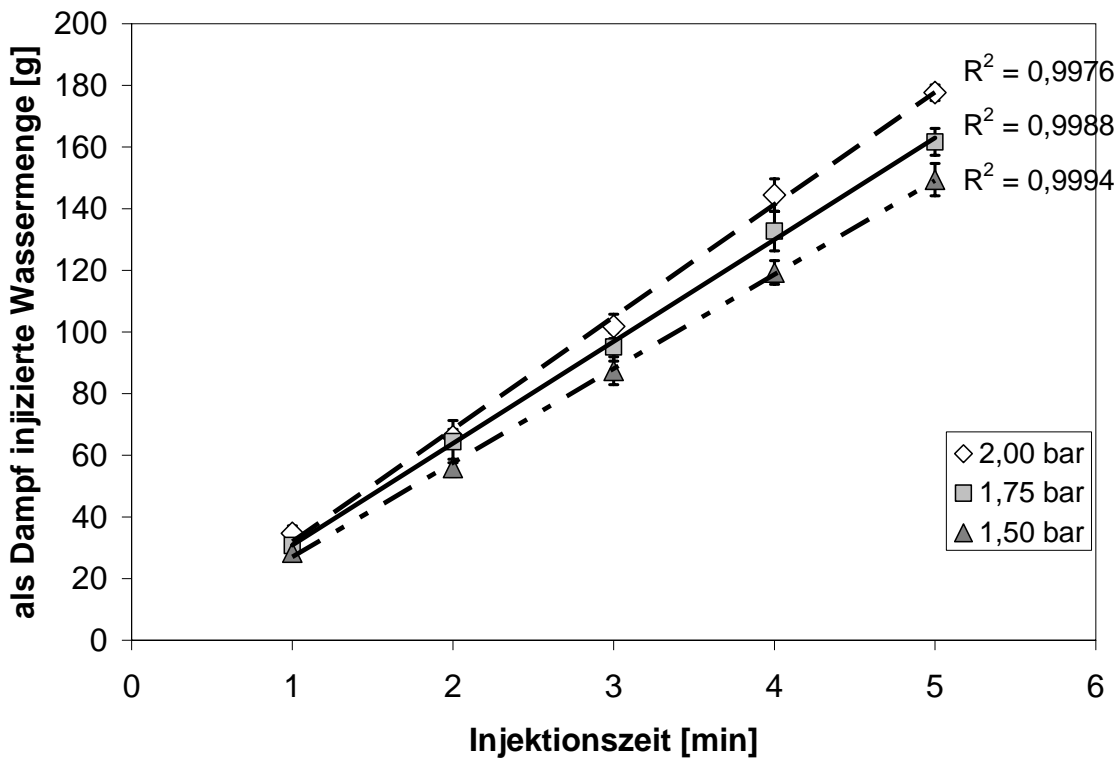
plette Kondensation des Sattdampfes in der Vorlage nicht gewährleistet werden kann. Bei einem Vordruck von 2,00 bar und einer Injektionszeit von 5 min ist deshalb nur 1 Dampf-injektion pro Flasche möglich. In diesem Falle wird jeder Dampfstoß in eine neue, mit frischem Eiswasser gefüllte Flasche abgegeben.

An 3 unterschiedlichen Tagen werden zwischen 3 und 7 Dampf-injektionen hintereinander durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst und in Abbildung 3-3 als Diagramm grafisch dargestellt.

**Tabelle 3-5:** *Ergebnisse der Funktions-Qualifizierung des Moduls für Direktdampf-injektion (Mittelwerte und Standardabweichungen aus 3-7 aufeinander folgenden Direkt-dampf-injektionen in Eiswasser an jeweils 3 unterschiedlichen Versuchstagen)*

Injektionszeit	als Dampf injizierte Wassermenge [g] bei eingestelltem Vordruck		
	1,50 bar	1,75 bar	2,00 bar
1 min	28,41 ( $\pm$ 1,95)	30,71 ( $\pm$ 2,02)	34,68 ( $\pm$ 2,49)
2 min	55,90 ( $\pm$ 2,79)	64,42 ( $\pm$ 6,84)	66,01 ( $\pm$ 2,43)
3 min	87,41 ( $\pm$ 4,54)	95,15 ( $\pm$ 4,59)	101,82 ( $\pm$ 3,95)
4 min	119,30 ( $\pm$ 3,87)	132,75 ( $\pm$ 6,41)	144,45 ( $\pm$ 5,27)
5 min	149,42 ( $\pm$ 5,24)	161,67 ( $\pm$ 4,37)	177,66 ( $\pm$ 2,55)

Bei allen untersuchten Vordrücken besteht ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der als Dampf injizierten Wassermenge und der Injektionszeit. Mit steigendem Druck und steigender Injektionsdauer nimmt die Reproduzierbarkeit der Dampf-stöße zu. Ab drei Minuten dauernden Dampf-injektionen bei Vordrücken zwischen 1,75 bar und 2,00 bar bleiben die relativen Standardabweichungen stets unter 5 %. Diese Messergebnisse sind mit den von Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005a) gewonnenen Daten vergleichbar.



**Abbildung 3-3:** grafische Darstellung der Ergebnisse der Funktions-Qualifizierung des Moduls für Direktampfinjektion (Mittelwerte und Standardabweichungen aus 3-7 aufeinander folgenden Direktampfinjektionen in Eiswasser an jeweils drei unterschiedlichen Versuchstagen)

Wird 5 min bei 2,00 bar injiziert, schwanken die Messwerte lediglich um  $\pm 1,44\%$ . Diese Maschinen-Einstellungen werden im Rahmen dieser Arbeit als Standardbedingungen zur Herstellung der W/O-Emulsionen gewählt, da eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Dampfstöße gewährleistet ist und die Möglichkeit besteht, in dieser Zeit eine vergleichsweise große Menge Wasser (177,66 g ( $\pm 2,55$  g)) in die Ölphase einzutragen.

Die sehr gute Reproduzierbarkeit der Direktampfinjektionen kann mit den Ergebnissen der thermogravimetrischen Bestimmungen des Wassergehaltes der Proben bestätigt werden (vgl. Abschnitt 3.2.6.1). Die relative Standardabweichung der in Tabelle 3-6 aufgeführten Messwerte ist mit 1,5 % sehr niedrig.

**Tabelle 3-6:** *Ergebnisse der thermogravimetrischen Bestimmung des Wassergehaltes von verschiedenen mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion hergestellten W/O-Emulsionen (zwei 5minütige DDI bei 2,00 bar Vordruck; Sollwert: 38 %)*

Probe	Wassergehalt [%]
1	37,6
2	37,2
3	37,1
3	37,8
4	37,4
5	37,2
6	38,8
7	38,5
8	38,1
9	38,2
10	36,6
11	38,2
12	38,1
13	38,1
14	37,5
15	37,6
Mittelwert	37,8
Standardabweichung	0,6
rel. Standardabweichung	1,5

Die im Rahmen der Funktions-Qualifizierung des Moduls zur Direktdampfinjektion ermittelten, als Dampf injizierten Wassermengen sind um 8 - 10 % niedriger als die thermogravimetrisch in den W/O-Emulsionen bestimmten Wasseranteilen. Als Ursache hierfür wird der Versuchsaufbau zur Qualifizierung angenommen. Bei diesen Experimenten herrschen etwas andere Injektionsbedingungen als bei der Direktdampfinjektion während der Herstellung der Emulsionen. So minimiert der an der Düse angeschlossene PTFE-Schlauch die austretende Dampfmenge. Die Reproduzierbarkeit der Injektionen wird dabei allerdings nicht beeinflusst oder verändert, wie aus den Ergebnissen in Tabelle 3-6 ersichtlich ist. Als Bezugspunkt zur Bestimmung des in Form von Wasserdampf bei der Herstellung der W/O-Emulsionen in die

Ölphase eingetragenen Wasserphase wird im Folgenden deshalb stets die mit Hilfe der Thermogravimetrie bestimmte Wassermenge herangezogen.

### 3.2.4.3 Herstellungsgang einer Standardrezeptur

Zur Herstellung der W/O-Emulsionen (Standardrezeptur) im 1000 g-Maßstab mit der Prozessanlage zur Direktampf-injektion wird die Ölphase im Mischbehälter vorgelegt und unter Rühren bei 1000 UpM mit Hilfe eines Kälte-Umwälzthermostat auf ca. 20 °C temperiert. Gleichzeitig wird die Lipidphase mit der Förderpumpe (1000 ml/min) durch die Zirkulationsleitung der Anlage gepumpt. Die Drehzahl des Mixers und der Förderpumpe wird während des gesamten Herstellungsprozesses nicht verändert.

Vor dem Einleiten des Wasserdampfes (Vordruck: 2,00 bar) in die Ölphase erfolgt ein 10-minütiges „Ausdampfen“ der Injektionsleitung vom Dampferzeuger zur Injektionsdüse über ein T-Ventil in den Wasservorratsbehälter. Danach wird die erste Hälfte der benötigten Wassermenge als Dampf in die Vorlage injiziert (5 min bei 2,00 bar) und darin mit Hilfe des Homogenisators bei 18000 UpM dispergiert. Auf diese erste Injektion folgt eine 5 min dauernde Injektionspause, um das Produkt zwischen zu kühlen. In dieser Zeit wird weiter bei unveränderter Drehzahl homogenisiert und die Injektionsleitung erneut „ausgedampft“. Die Zugabe der zweiten Hälfte der Wasserphase erfolgt in Form einer weiteren 5minütigen Direktampf-injektion unter gleichzeitiger Homogenisierung bei 18000 UpM. Danach schließt sich eine 2 min dauernde Abschluss-homogenisierung bei gleicher Drehzahl an. Die Gesamthomogenisierzeit zur Herstellung der W/O-Emulsionen beträgt 17 min. Die W/O-Emulsion wird unter Rühren (1000 UpM) innerhalb von 30 min mit Hilfe des Kälte-Umwälzthermostat zur Gegenkühlung auf etwa 25 °C abgekühlt.

Zur Produkttemperatur während der Direktampf-injektion vgl. Abschnitt 4.2.2.1.

### 3.2.5 Lagerung der W/O-Emulsionen

Nach der Herstellung der W/O-Emulsionen werden jeweils ca. 200 g der Zubereitung in 200 ml Braunglasflaschen mit Schraubdeckel (WEPA, D-Hannover) bzw. Weithals-Flaschen aus Klarglas mit Schraubdeckel (VWR International GmbH, D-Darmstadt) abgefüllt und in einem Klimaraum bei 20 °C über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten eingelagert.

Ein Teil der Proben wird zusätzlich einem Temperatur-Schaukeltest in einem programmierbaren Kühl-Brutschrank (RUMED Typ 3401, Rubarth Apparate, D-Laatzen) unterzogen. Während dieses Stresstests werden die Zubereitungen über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten Temperaturen von  $-5\text{ °C}$  und  $40\text{ °C}$  im periodischen 12-stündigen Wechsel ausgesetzt.

### **3.2.6 Charakterisierung der W/O-Emulsionen**

Zur Beurteilung der Lagerstabilität der W/O-Emulsionen werden die Zubereitungen, soweit nicht anders angegeben, jeweils 1, 4, 7, 14, 21, 28, 56 und 84 Tage nach der Herstellung untersucht.

#### **3.2.6.1 Thermogravimetrie zur Bestimmung des Wassergehaltes**

Der Wassergehalt der durch Direktampfinjektion hergestellten W/O-Emulsionen wird unmittelbar nach der Herstellung thermogravimetrisch bestimmt. Dazu werden 5,00 bis 10,00 mg der Zubereitung in offene Aluminiumtiegel (SSC000E030, C3-Analysentechnik, D-Baldham) eingewogen und mit einer TG-Anlage (TG/DTA 320 mit Diskstation, Seiko Instrument, J-Tokyo) bei einer Aufheizrate von  $5\text{ °C/min}$  von  $25\text{ °C}$  auf  $120\text{ °C}$  aufgeheizt. Die Haltezeit bei  $120\text{ °C}$  beträgt 45 min.

In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass Octyldodecanol sich unter den gewählten Bedingungen nicht verflüchtigt. Damit wird der Masseverlust beim Erhitzen nur durch das flüchtige Wasser bestimmt und damit die Messung nicht gestört. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wird eine Probe an drei unterschiedlichen Tagen fünfmal vermessen (Tabelle 3-7). Die Standardabweichung liegt bei 1,0 %. Die weiteren Messungen werden deshalb als Zweifachmessungen vorgenommen.

**Tabelle 3-7:** *Prüfung auf Reproduzierbarkeit der thermogravimetrischen Wassergehaltsbestimmungen der W/O-Emulsionen (5 Messungen an drei unterschiedlichen Tagen)*

Messung Nr.	Wassergehalt [%]
1	36,5
2	36,6
3	36,5
4	36,1
5	36,0
Mittelwert	36,5
Standardabweichung	0,36
rel. Standardabweichung	1,0

### 3.2.6.2 Makroskopische Beurteilung der Emulsionen

Die makroskopische Beurteilung der Emulsionen erfolgt visuell direkt im Lagergefäß. Die Proben werden untersucht auf Farbe, Homogenität, Konsistenz, Geruch und Anzeichen einer Phasentrennung. Die Klärung der Phasenlage erfolgt durch die Prüfung des Anfärbeverhaltens mit Methylenblau und Sudanrot.

Zur Bestimmung des Ausmaßes der Sedimentation der Wasserphase der W/O-Emulsionen während der Lagerung werden einige Zubereitungen (jeweils 50 g) zusätzlich in skalierten, durchsichtigen Kunststoffgefäßen (CELLSTAR PP-Zentrifugenröhrchen, 50 ml, Greiner-Bio-One GmbH, D-Frickenhausen) gelagert. Das Volumen des klaren Überstandes bezogen auf das Gesamtvolumen der Probe in Abhängigkeit von der Dauer der Lagerung wird bestimmt.

### 3.2.6.3 Mikroskopisch-optische Bestimmung der Tropfengrößenverteilung

Für eine Bestimmung der Tropfengrößenverteilung der W/O-Emulsionen mit Standardmethoden (Laserlichtbeugung und -streuung) müssen die zu untersuchenden Zubereitungen zur Messung sehr stark verdünnt werden. Da die Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen allerdings in hoher Verdünnung weder in organischen Lösungsmitteln noch in ihrer eigenen Ölphase stabil sind, wird zu deren Untersuchung ein von Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) entwickeltes optisches Verfahren herangezogen, das auf der Auswertung von mikroskopischen Bildern der Proben beruht. Die Vermessung kann dabei unabhängig vom Herstel-



lungsverfahren frühestens einen Tag nach der Herstellung der Emulsionen erfolgen, da vorher die Fotos teilweise unscharf und nicht reproduzierbar sind.

Zur Untersuchung werden die Emulsionen in den Lagergefäßen wenn nötig auf Raumtemperatur temperiert und durch zehnmaliges vorsichtiges Umschütteln redispergiert. Dann wird ein kleiner Tropfen der Zubereitung mit Hilfe eines Spatels auf einen Objektträger aufgetragen und dieser mit einem Deckglas mittig abgedeckt (Objektträger (76 x 26 mm) und Deckgläser (18 x 18 mm, Nr.1), Gerhard Menzel Glasbearbeitungswerk GmbH & Co. KG, D-Braunschweig). Unmittelbar nach dem Probenauftrag werden die Emulsionen dann mit Hilfe eines Mikroskops mit angeschlossener Digitalkamera fotografiert.

Im Rahmen dieser Arbeit werden von jeder Emulsion jeweils nacheinander drei Tropfen der Zubereitung auf einen Objektträger aufgetragen und entweder

- bei 16-facher Vergrößerung an drei zufällig gewählten Stellen des Deckglases Fotos aufgenommen (**Methode 1**)<sup>1</sup>

oder

- bei 10-facher Vergrößerung an fünf zufällig gewählten Stellen des Deckglases Fotos aufgenommen (**Methode 2**)<sup>1</sup>.

Im Folgenden wird angegeben, welche Methode jeweils angewandt wird.

Aus den Fotos wird nach einem von Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) entwickelten und beschriebenen Verfahren die Partikelgrößenverteilung (Anzahlverteilung) der W/O-Emulsionen bestimmt. Die Ergebnisse dieser Messungen werden als  $D_{10}$ -,  $D_{50}$ - und  $D_{90}$ -Werte (Durchgangssummen) angegeben und als Säulendiagramme grafisch dargestellt.

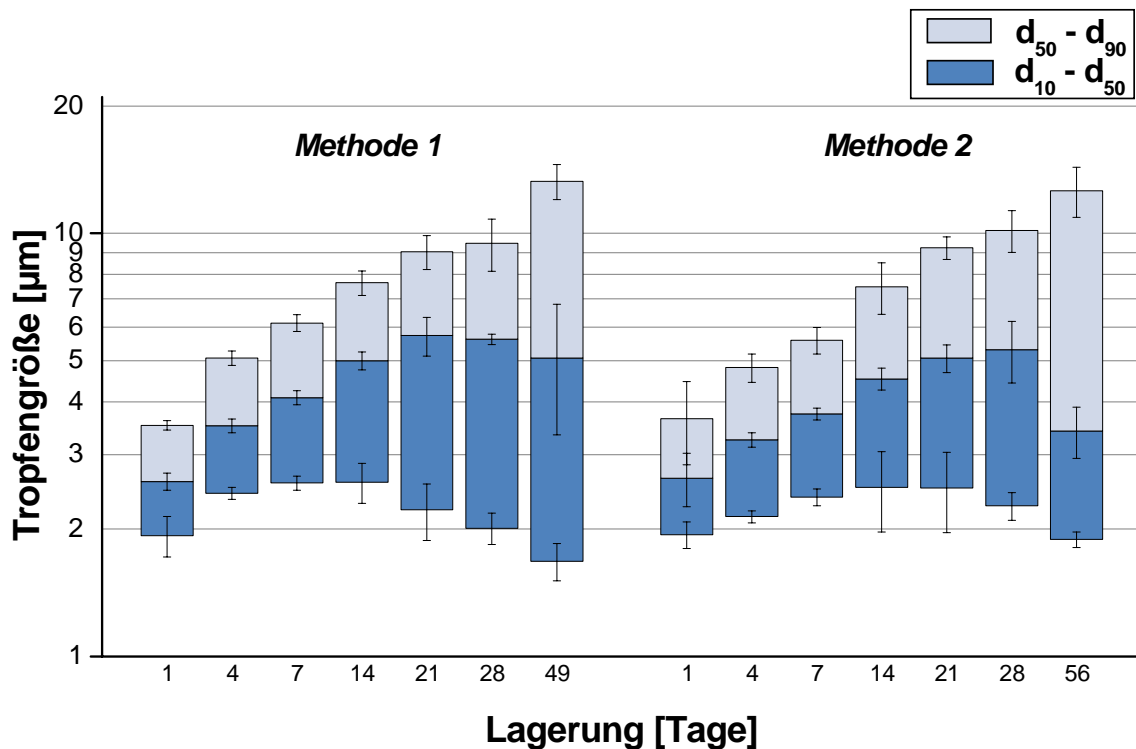
Abbildung 3-4 zeigt die mit Hilfe der beiden unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bestimmten Tropfengrößenverteilungen zweier mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion hergestellter W/O-Emulsionen (Standardrezeptur). Das untere Ende der freien, schwebenden Säulen zeigt den  $D_{10}$ -Wert, die Linie in der Mitte den  $D_{50}$ -Wert und das obere Ende den  $D_{90}$ -

---

<sup>1</sup> Anmerkung: Untersuchungsmethode 1 wurde im Laufe dieser Arbeit im Rahmen der Weiterentwicklung des mikroskopisch-optischen Verfahrens in der Arbeitsgruppe Daniels durch Untersuchungsmethode 2 ersetzt. Außerdem erfolgte der Austausch eines alten Mikroskops gegen ein neueres Modell.

Wert an. Der  $D_{10}$ -Wert gibt eine Grenze in  $\mu\text{m}$  an (Durchgangssumme), die besagt, dass 10 % der Öltröpfchen der Verteilung einen kleineren Durchmesser haben als dieser Wert. Der  $D_{50}$ -Wert entspricht analog einer Durchgangssumme von 50 %, der  $D_{90}$ -Wert einer Durchgangssumme von 90 %. Aus dem Diagramm ist ersichtlich, dass die Unterschiede zwischen den beiden Methoden innerhalb der Streuung des Analyseverfahrens liegen.

Nach etwa 28-tägiger Lagerung ist ein Absinken des  $d_{10}$ - und des  $d_{50}$ -Wertes zu erkennen. Infolge der Koaleszenz der Wassertropfen tauchen vermehrt kleine Tropfen auf, die vorher submikroskopisch und damit mit Hilfe des gewählten Verfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung nicht zu erkennen waren.



**Abbildung 3-4:** *Tropfengrößenverteilung mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion hergestellter W/O-Emulsionen; Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden des mikroskopisch-optischen Verfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C)*

Bei einigen Zubereitungen kommt es kurz nach dem Auflegen des Deckgläschens zu einem sehr schnellen Platzen der Wassertropfen der inneren Phase. Dadurch wird ein Fotografieren der Proben und damit eine Bestimmung der Partikelgrößenverteilung unmöglich. Tritt dieses Phänomen, das auf eine unzureichende Stabilität des Grenzflächenfilmes zurückzuführen ist, auch nach dreimaligem Tropfenauftrag wiederholt auf, wird diese Zubereitung als „nicht untersuchbar“ gewertet und damit als instabil eingestuft.

Zur lichtmikroskopischen und fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung einiger Proben wird zusätzlich ein Fluoreszenz-Mikroskop der Firma Zeiss eingesetzt (AxioImager Z.1 in Verbindung mit Digitalkamera AxioCam MRm, den Objektiven EC-Plan Neofluar 10x/0.3 Ph1 und Plan-Apochromat 20x/0.8 M27, Software AxioVision 4.5 SP1 (03/2006) sowie ggf. Cy3-Fluoreszenzfilter, Carl Zeiss MicroImaging GmbH, D-Jena).

### 3.2.6.4 Rheologische Untersuchungen

Zur rheologischen Untersuchung der W/O-Emulsionen werden Fließkurven durch Rotationsmessungen an einem schubspannungsgesteuerten Rheometer (CVO 50 mit Steuersoftware (Version 6.30, 1998), Bohlin Instruments, D-Pforzheim) aufgenommen. Als Messgeometrie dient eine Kegel/Platte-Einrichtung mit einem Durchmesser von 40 mm und einem Öffnungswinkel von  $1^\circ$  (CP1/40, Bohlin Instruments, D-Pforzheim). Der Messspalt beträgt  $150\ \mu\text{m}$ . Zur Messung werden die Emulsionen in den Lagergefäßen wenn nötig auf Raumtemperatur temperiert und durch zehnmaliges vorsichtiges Umschütteln redispergiert. Nach dem Probenauftrag mit Hilfe eines Spatels wird bei  $20\ ^\circ\text{C}$  die Scherrate in Abhängigkeit von der Schubspannung in einem Bereich zwischen 0,03 und 300 Pa (100 Messwerte, nur Aufwärtskurve) gemessen. Um ein Abdunsten von Wasser aus den Formulierungen zu verhindern wird eine mit Wasser befeuchtete Lösemittelfalle eingesetzt. In der Regel erfolgt pro Probe eine Zweifachmessung.

Zur Bestimmung der komplexen Viskosität der W/O-Emulsionen mit Lipid-Zusatz zur Ölphase werden zusätzlich oszillationsrheologische Untersuchungen bei  $20\ ^\circ\text{C}$  durchgeführt. Als Messgeometrie dient eine Kegel/Platte-Einrichtung mit einem Durchmesser von 40 mm und einem Öffnungswinkel von  $1^\circ$  (CP1/40, Bohlin Instruments, D-Pforzheim). Der Messspalt beträgt  $150\ \mu\text{m}$ . Die Oszillationsmessungen werden im linear viskoelastischen Bereich bei einer konstanten Schubspannung von 10 Pa und einer konstanten Frequenz von 5 Hz durchgeführt. Von einer Probe werden 10 Messwerte hintereinander aufgenommen. Der Wert für die komplexe Viskosität wird als Mittelwert der letzten 9 Messwerte gewonnen.

## 4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

### 4.1 Untersuchung des Verhaltens von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche

Zur Stabilisierung von W/O-Emulsionen mit Ethylcellulose als Polymeremulgator und Octyldodecanol als Ölkomponente tragen verschiedene Effekte bei (Melzer et al. 2003):

- die Senkung der Grenzflächenspannung  $\gamma$  zwischen Wasser- und Ölphase durch den Polymeremulgator
- die Bildung eines hochviskosen Grenzflächenfilmes aus adsorbiertem Polymer
- der viskositätserhöhende Effekt von überschüssigem Polymer in der Ölphase
- die Ausbildung einer Grenzflächenschicht aus partiell wieder ausgefallenen EC-Partikeln an der O/W-Grenzfläche (Pickering-Emulsion).

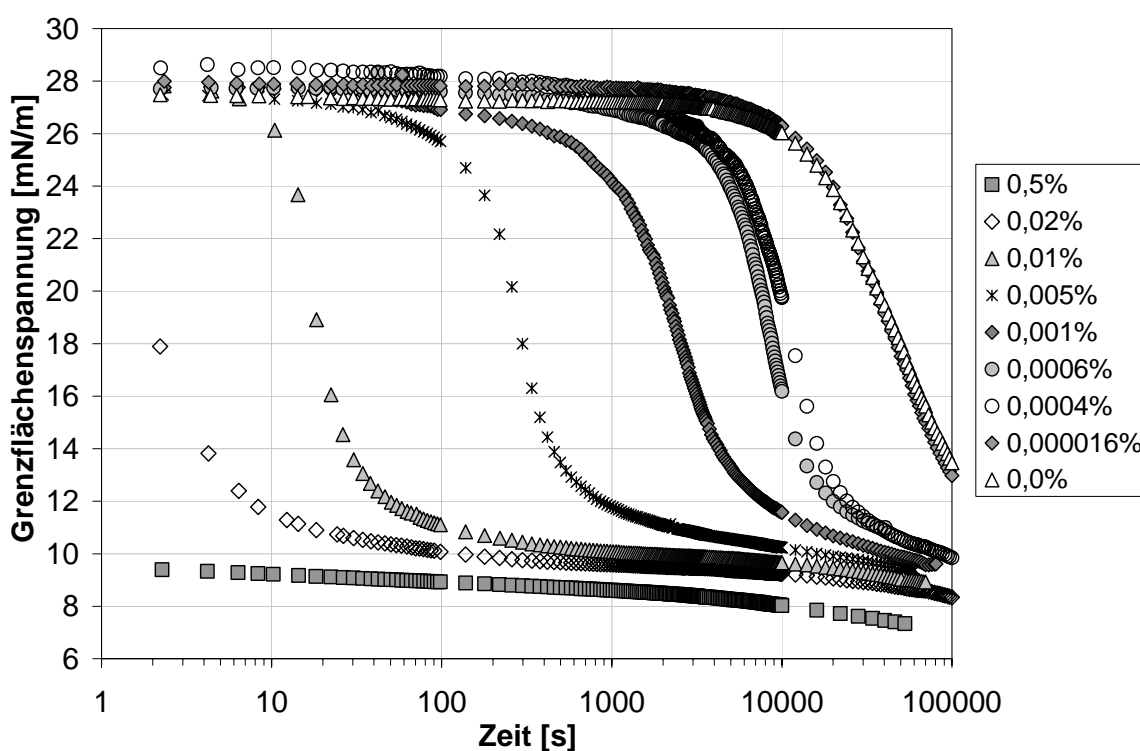
Alle Effekte sind unmittelbar an das Adsorptionsverhalten der Ethylcellulose an der Grenzfläche bzw. an die rheologischen Eigenschaften des gebildeten Grenzflächenfilms geknüpft. Daher ist die Untersuchung des Grenzflächenverhaltens des Polymeremulgators im Hinblick auf die Emulsionsstabilität für die systematische Charakterisierung und Optimierung der Grenzflächenstabilisierung der W/O-Emulsionen mit EC sehr interessant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen der dynamischen Grenzflächenspannung und der Grenzflächenrheologie unterschiedlich konzentrierter EC-Lösungen gegen Wasser in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration und der Temperatur dargestellt. Um einen Vergleich zum Grenzflächenverhalten eines wasserlöslichen Celluloseethers als Polymeremulgator zu erhalten, werden zusätzlich Messungen mit wässrigen HPMC-Lösungen als Wasserphase gegen Octyldodecanol als Ölphase durchgeführt. Außerdem wird das Verhalten der Kombination von EC und HPMC genauer untersucht.

### 4.1.1 Stabilisierung der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche durch Ethylcellulose

#### 4.1.1.1 Einfluss der Polymerkonzentration auf die Grenzflächenstabilisierung

Abbildung 4-1 zeigt den Verlauf der dynamischen Grenzflächenspannung  $\gamma$  unterschiedlich konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol gegen Wasser bei einer Temperatur von 23 °C. Der für die Adsorption von Polymeren an der O/W-Grenzfläche typische s-förmige Kurvenverlauf ist bei einer Konzentration  $\leq 0,01\%$  zu erkennen (vgl. Abschnitt 2.3.1.2). Mit sinkendem Polymergehalt nimmt sowohl die Dauer der Induktionsphase, als auch die Zeit bis zum Erreichen eines Gleichgewichtswertes der Grenzflächenspannung zu.



**Abbildung 4-1:** *Dynamische Grenzflächenspannung zwischen Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol und Wasser in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration bei 23 °C*

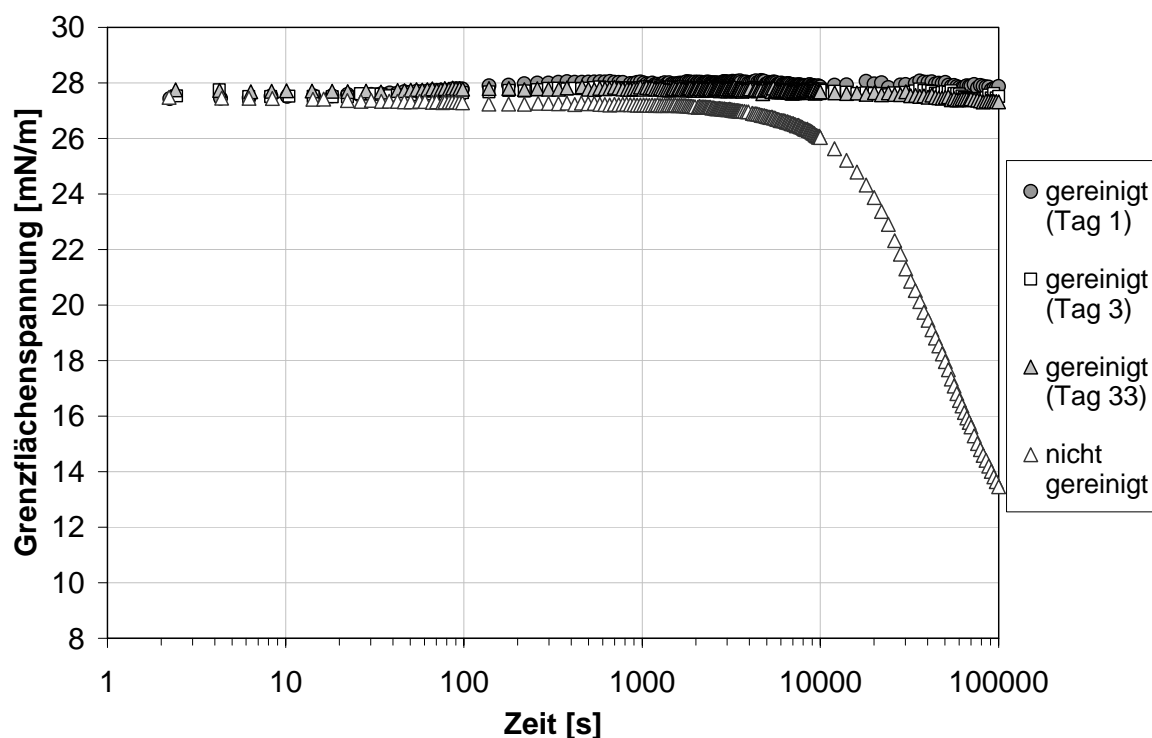
Beträgt die Ethylcellulose-Konzentration mehr als 0,01 %, ist keine Induktionsphase zu erkennen. Die Grenzflächenspannung sinkt unmittelbar und sehr schnell auf den Gleichgewichtswert ab. Um das Adsorptionsverhalten des Polymeremulgators mit Hilfe der gewählten Messmethode differenziert untersuchen zu können, werden deshalb zur Messung der dynamischen Grenzflächenspannungen stets deutlich niedrigere Konzentrationen eingesetzt,

als sie bei der Herstellung der W/O-Emulsionen zur Stabilisierung verwendet werden (vgl. Abschnitt 3.1.5).

Bei Betrachtung der Kurven in Abbildung 4-1 fällt weiter auf, dass unabhängig vom Polymeranteil stets der gleiche Gleichgewichtswert von ca. 8 mN/m erreicht wird. Außerdem zeigt das polymerfreie Öl/Wasser-System nach einer ca. 5000 s dauernden Induktionsphase ebenfalls eine erhebliche Absenkung der Grenzflächenspannung. Dieses Phänomen ist darauf zurückzuführen, dass das Handelsprodukt Octyldodecanol (EUTANOL<sup>®</sup>G) gemäß der Monographie des Europäischen Arzneibuchs „verwandte Alkohole“ als grenzflächenaktive Beiprodukte enthält. Diese, die Messung störenden Verunreinigungen, überlagern bei niedriger Ethylcellulose-Konzentration die Effekte des Polymeremulgators. Um die Adsorption von Ethylcellulose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche genauer untersuchen zu können, ist es notwendig, diese Beiprodukte zu entfernen. Im Rahmen dieser Arbeit wird dies durch Versetzen des Octyldodecanols mit Aktivkohle und nachfolgendes Ausschütteln mit Gereinigtem Wasser bewerkstelligt (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Zur Erfolgskontrolle werden nach der Reinigung erneut Messungen der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Octyldodecanol ohne Polymer durchgeführt. In Abbildung 4-2 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen in einem Diagramm dargestellt. Es ist zu erkennen, dass innerhalb des gesamten Messzeitraumes von 100000 s die Grenzflächenspannung im Rahmen der Messgenauigkeit bei ca. 28 mN/m konstant bleibt. Die störenden Verunreinigungen können demzufolge durch die Reinigung mit Aktivkohle und Gereinigtem Wasser vollständig entfernt werden. Selbst während einer Lagerung der gereinigten Lipidphase bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von bis zu 33 Tagen kann eine Neubildung dieser Substanzen, beispielsweise durch Oxidation, ausgeschlossen werden.

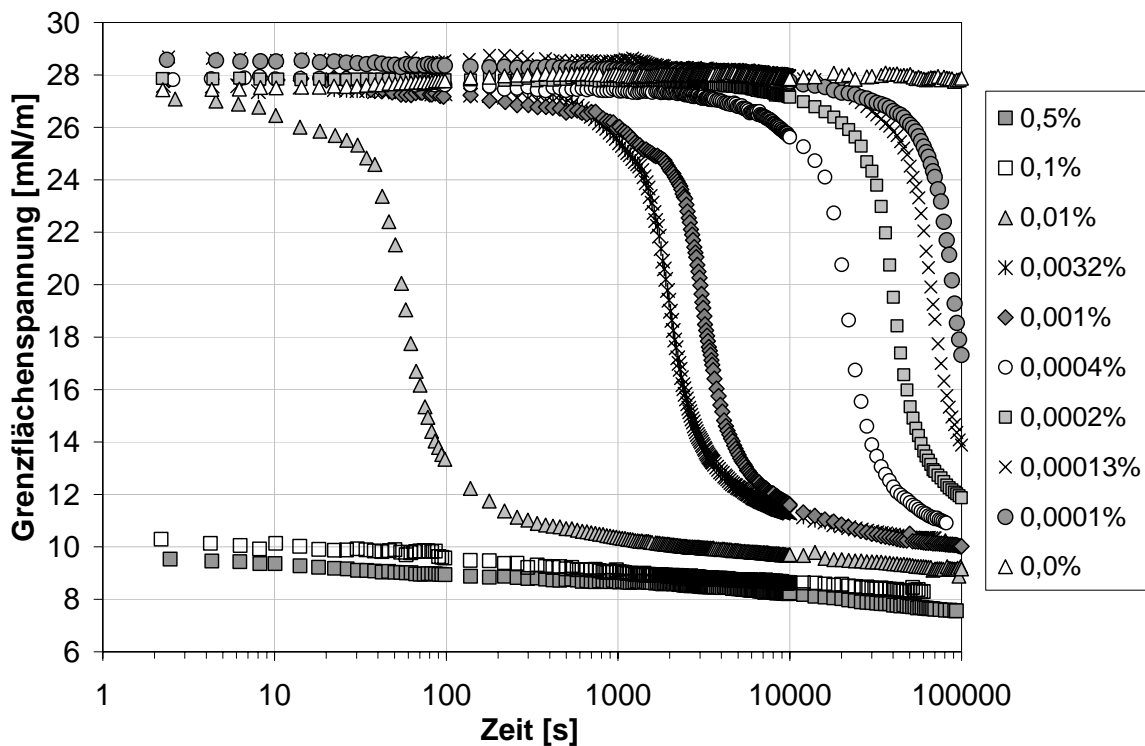
Aus diesem Grund wird für alle weiteren Messungen im Folgenden ausschließlich gereinigtes Octyldodecanol zur Herstellung der zu untersuchenden Ethylcellulose-Lösungen eingesetzt.



**Abbildung 4-2:** *Dynamische Grenzflächenspannung zwischen polymerfreiem, gereinigtem bzw. nicht-gereinigtem Octyldodecanol und Wasser bei 23 °C; Einfluss der Lagerzeit nach der Reinigung auf die Öl-Wasser-Grenzflächenspannung*

Abbildung 4-3 zeigt die dynamischen Grenzflächenspannungen verschieden konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C. Auch hier ist bei einer Polymerkonzentration  $\leq 0,01$  % der für die Adsorption von Polymeren an einer flüssigen Grenzfläche typische s-förmige Kurvenverlauf zu erkennen. Im Vergleich zu Abbildung 4-1 fällt auf, dass die Induktionsphasen bei gleichem Ethylcelluloseanteil deutlich verlängert sind. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass die grenzflächenaktiven Verunreinigungen durch die Reinigung der Lipidphase entfernt werden können. So ist es möglich, das unbeeinflusste Adsorptionsverhalten des Celluloseethers zu untersuchen.

Des Weiteren ist aus den Kurven in Abbildung 4-3 ersichtlich, dass unabhängig von der Polymerkonzentration auch hier stets der gleiche Gleichgewichtswert von ca. 8 mN/m erreicht wird. Selbst bei den niedrigsten untersuchten Ethylcelluloseanteilen (z. B. 0,0002 % EC) sinkt die Grenzflächenspannung mit der Zeit deutlich ab. Wenngleich bei derart niedrigen Konzentrationen der Abfall der Grenzflächenspannung innerhalb des Messzeitraumes von 100000 s noch nicht abgeschlossen ist, so lässt sich dennoch auch hier eine klare Tendenz erkennen, dass ein Endwert von ca. 8 mN/m erzielt wird.



**Abbildung 4-3:** *Dynamische Grenzflächenspannung zwischen Ethylcellulose-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol und Wasser in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration bei 23 °C*

Aus der Tropfengeometrie und den Konzentrationsverhältnissen bei der Tropfenkonturenanalyse lässt sich die maximale Belegungsichte der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche mit Hilfe von Gleichung 4-1 abschätzen.

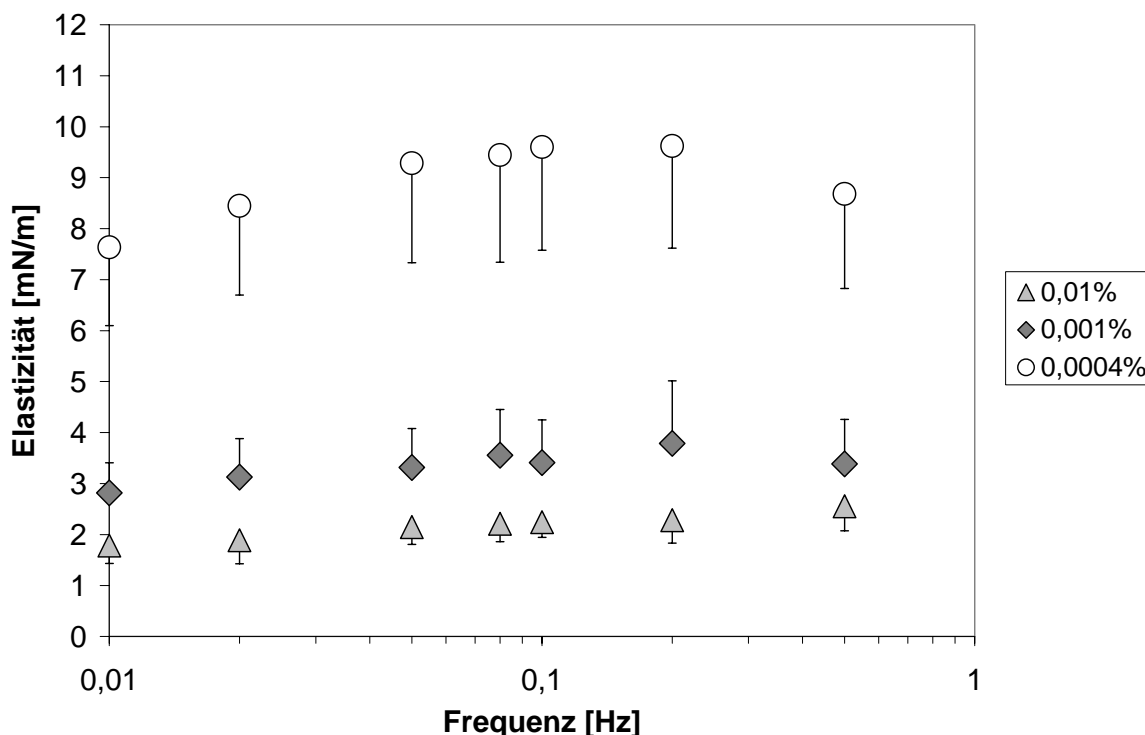
$$\Gamma = \frac{e_F}{A_F} \quad \text{Gleichung 4-1}$$

$\Gamma$	Grenzflächenkonzentration
$e_F$	Polymergehalt an der Grenzfläche [mg/g]
$A_F$	spezifische Tropfenoberfläche [m <sup>2</sup> /g]

Unter der Annahme, dass bei einer Konzentration von 0,0002 % EC das gesamte Polymer an der Grenzfläche gebunden wird, ergibt sich für Ethylcellulose bei einer Tropfenoberfläche von etwa  $3,85 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2$  und einem Tropfenvolumen von  $26 \text{ mm}^3$  eine maximale Belegungsichte in der Größenordnung von etwa  $1,35 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ .



Abbildung 4-4 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung der Dilatationselastizität unterschiedlich konzentrierter EC-Lösungen gegen Wasser bei 23 °C in Abhängigkeit von der Konzentration und der Frequenz. O/W-Grenzflächenfilme aus adsorbierter Ethylcellulose weisen niedrige Dilatationselastizitäten auf. Je geringer die Polymerkonzentration ist, desto höher sind die Elastizitätswerte. Bei Zunahme der Frequenz steigt die Elastizität ebenfalls minimal an.



**Abbildung 4-4:** Dilatationselastizität unterschiedlich konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C

Diese Ergebnisse entsprechen den theoretischen Vorstellungen zur Konzentrations- und Frequenzabhängigkeit der Dilatationselastizität und -viskosität (Stubenrauch und Miller 2004). Das System ist bestrebt, einen Gleichgewichtswert zu erreichen. Bei einer Kompression desorbieren die grenzflächenaktiven Moleküle von der Grenzfläche und bei einer Ausdehnung adsorbieren diese vermehrt an der Phasengrenze. Ist die Frequenz niedrig, hat das System genügend Zeit zur Einstellung des Gleichgewichtswertes. Damit wird weniger Widerstand gegen die Deformation ausgeübt, was sich in niedrigen Elastizitäts- und hohen Viskositätswerten äußert. Bei einer hohen Frequenz hat das System nicht ausreichend Zeit, einen Gleichgewichtswert zu erreichen; der Widerstand gegen die Deformation ist groß. Daraus folgen hohe Elastizitäten und niedrige Viskositäten der Grenzflächenfilme. Bei einem

Anstieg der Polymerkonzentration erhöht sich einerseits die Grenzflächenkonzentration und damit die Elastizität des Grenzflächenfilmes, andererseits nimmt jedoch auch der Austausch der Moleküle zwischen der Phasengrenze und der Bulkphase zu. Dies führt zu insgesamt niedrigeren Elastizitätswerten. Bei niedrigen Konzentrationen bestimmt also die Grenzflächenkonzentration des Polymers die Elastizität und bei hohen Konzentrationen der Austausch der Makromoleküle zwischen der Bulkphase und der Grenzfläche.

Aus Abbildung 4-4 ist weiter ersichtlich, dass ab einer Konzentration von  $\geq 0,001$  % Ethylcellulose eine Sättigung der Grenzfläche erreicht ist. Dies äußert sich in niedrigen Elastizitätswerten. Wobei die Unterschiede zwischen den Konzentrationen innerhalb der Standardabweichungen liegen, und die Werte praktisch gleich sind.

Tabelle 4-1 zeigt die Ergebnisse der Grenzflächenscherrheologie unterschiedlich konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C. Die Messungen geben keinen Hinweis auf eine Veränderung der Grenzflächenviskosität mit der Messzeit. In der Tabelle sind deshalb nur die Mittelwerte der Beträge der Grenzflächenviskositäten 1 %iger und 2 %iger Polymerlösungen nach einer Messzeit zwischen 99000 und 100000 s dargestellt. Bei diesen Konzentrationen ist die Grenzfläche vollständig mit adsorbierten Makromolekülen abgesättigt, und die Mittelwerte unterscheiden sich nicht voneinander.

**Tabelle 4-1:** *Beträge der Grenzflächenviskositäten  $|\eta_i^*|$  gewonnen aus Messungen der Grenzflächenscherrheologie unterschiedlich konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C*

EC-Konzentration [%(m/m)]	Betrag Grenzflächenviskosität [mPa·m·s]	
	Mittelwert	Standardabweichung
1	1,27	0,018
2	1,30	0,173

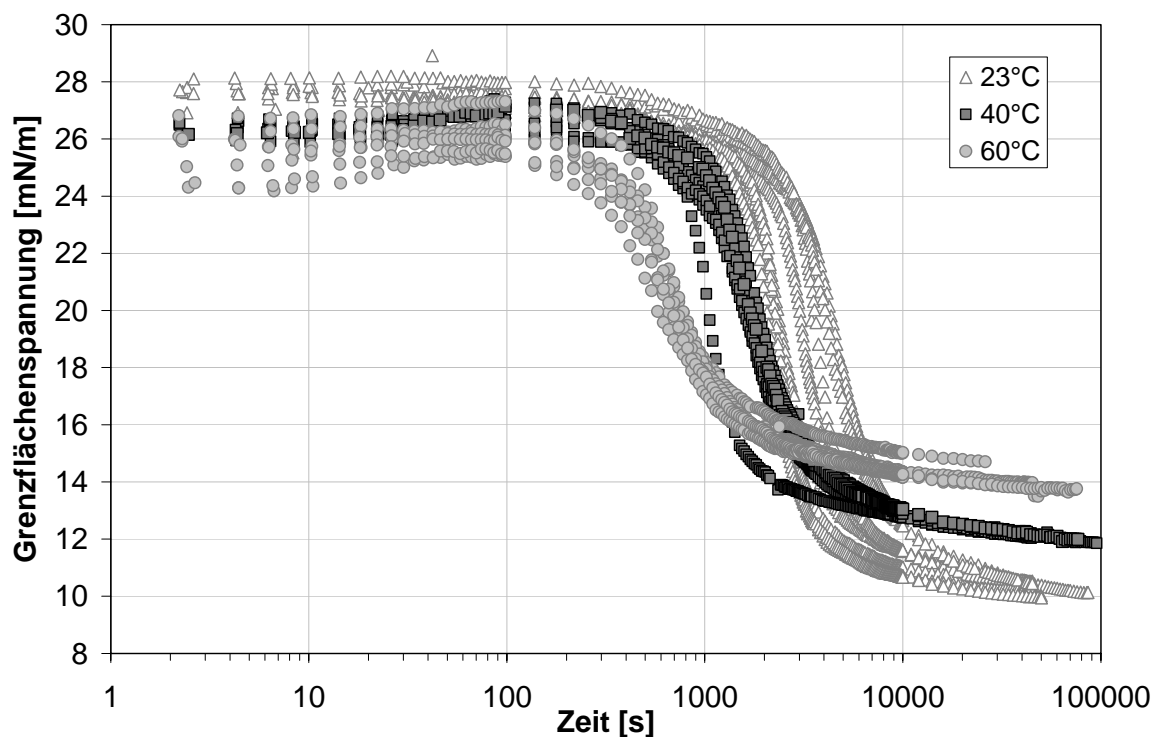
#### 4.1.1.2 Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung

Die Herstellungstemperatur hat einen großen Einfluss auf die Stabilität der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion. So zeigte Melzer (Melzer et al. 2003), dass temperaturabhängig W/O- oder O/W-Emulsionen gebildet werden. Die Unter-

suchung des Adsorptionsverhaltens von Ethylcellulose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche in Abhängigkeit von der Temperatur ist deshalb sehr interessant.

Der Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung wird stellvertretend für alle anderen untersuchten Polymeranteile anhand 0,001 %iger Ethylcellulose-Lösungen durchgeführt. Diese Konzentration wird gewählt, da sie einen guten Kompromiss zwischen Dauer einer Messung und Anschaulichkeit der Messergebnisse darstellt. Die Erkenntnisse können prinzipiell auf die übrigen höheren und niedrigeren Ethylcellulose-Anteile übertragen werden. Trotz unterschiedlich langer Induktionsphasen werden vergleichbare Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung erreicht; das grundlegende Adsorptionsverhalten bleibt gleich.

Abbildung 4-5 zeigt die dynamischen Grenzflächenspannungen 0,001%iger EC-Lösungen in Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C, 40 °C und 60 °C.



**Abbildung 4-5:** *Dynamische Grenzflächenspannung 0,001 %iger Ethylcellulose-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur*

Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass bei einer Erhöhung der Temperatur die Grenzflächenspannung früher sinkt als bei Raumtemperatur. Dies ist mit der Temperaturabhängigkeit der Diffusion zu erklären. Mit zunehmender Temperatur bewegen sich die Makromoleküle schneller an die Grenzfläche. Dadurch wird die kritische Grenzflächenkonzentration an adsorbiertem Polymeremulgator rascher erreicht und somit die Induktionsphase verkürzt. Die

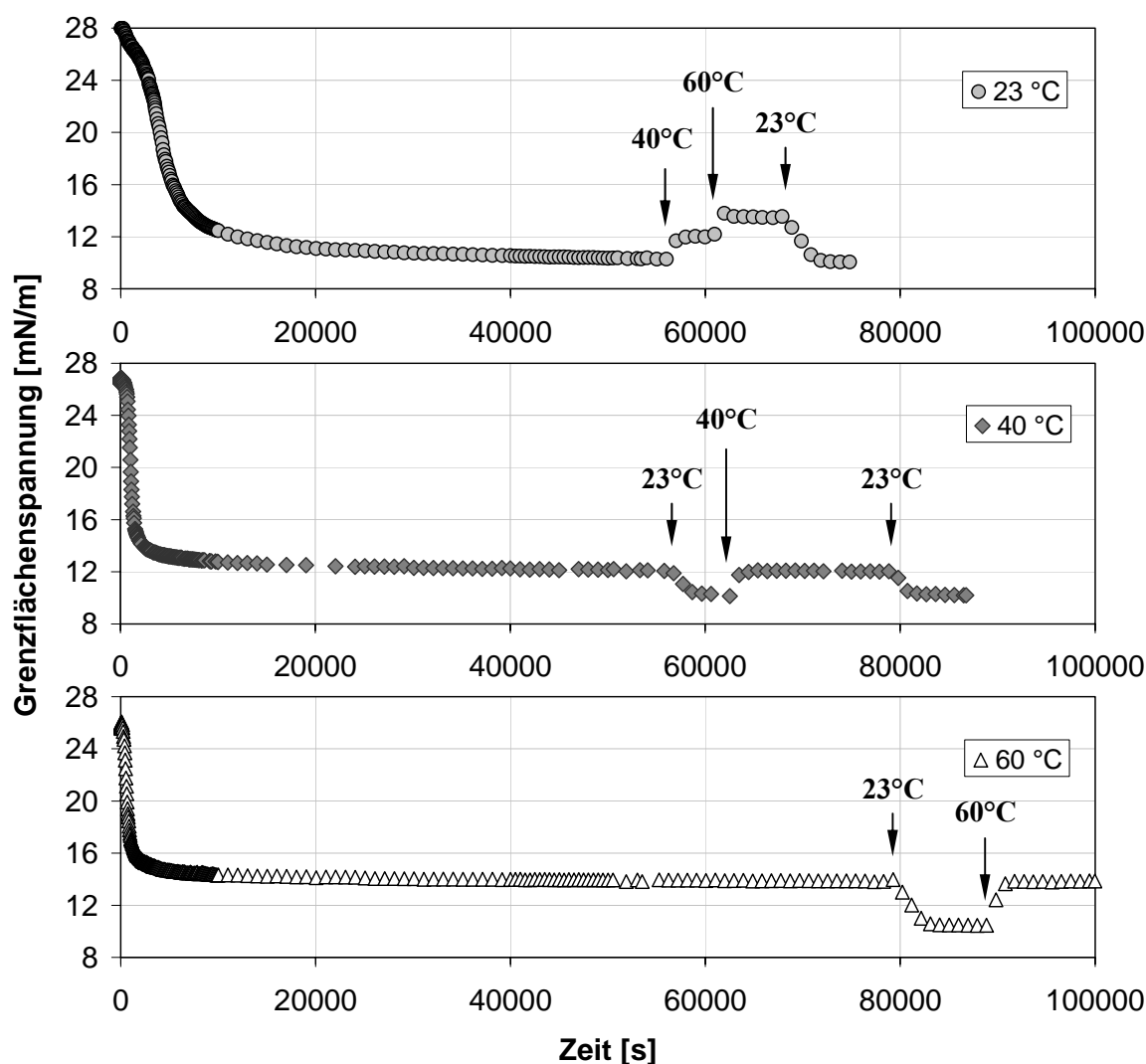
erhöhte Adsorptionsgeschwindigkeit ist mit dem temperaturabhängigen Anlagerungsverhalten von Proteinen an einer O/W-Grenzfläche vergleichbar (Ducel et al. 2004). Auch bei diesen Makromolekülen sinkt die dynamische Grenzflächenspannung beim Erwärmen rascher ab.

Bei Betrachtung der Kurvenverläufe in Abbildung 4-5 fällt weiter auf, dass der Anfangswert der Grenzflächenspannung bei Erhöhung der Temperatur leicht absinkt bzw. schwankt. Bedingt durch den Aufbau des Messgerätes benötigt der Tropfen kurz nach dessen Erzeugung und dem Beginn der Messung einige Sekunden Zeit, bis ein vollständiger Temperaturausgleich stattgefunden hat. Dies ist am leichten Ansteigen der Grenzflächenspannung innerhalb der ersten 100 s bei 40 °C und 60 °C sichtbar. Da für die Interpretation der Messwerte hier jedoch nur die Grenzflächenspannungswerte im Gleichgewicht nach langer Messzeit verwendet werden, können diese Schwankungen zu Beginn der Messung vernachlässigt werden.

Abbildung 4-5 ist zu entnehmen, dass eben diese Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung mit steigender Temperatur deutlich höhere Werte annehmen. Das Verhalten der Ethylcellulose steht damit im völligen Gegensatz zur Adsorption von Proteinen an einer O/W-Grenzfläche. Diese zeigen beim Erwärmen niedrigere Gleichgewichtswerte (Ducel et al. 2004).

Bei 23 °C ist die Messung der dynamischen Grenzflächenspannung nur schlecht reproduzierbar. Die Kurven in Abbildung 4-5 liegen bei Raumtemperatur weit auseinander. Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 40 °C bzw. 60 °C nimmt die Reproduzierbarkeit der Messung deutlich zu.

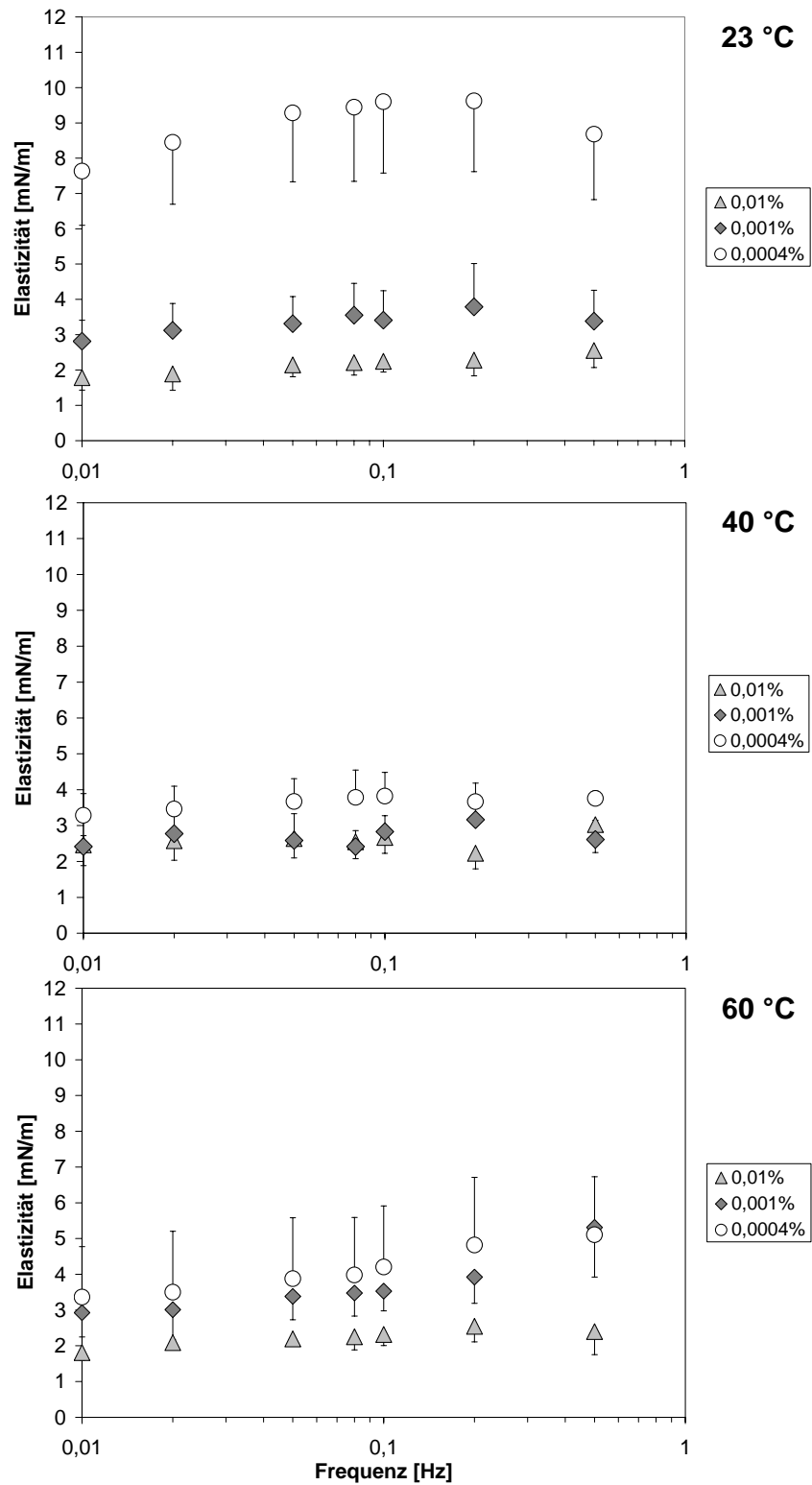
Abbildung 4-6 zeigt die dynamische Grenzflächenspannung einer 0,001 %igen Ethylcellulose-Lösung in Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C, 40 °C und 60 °C. Nach Erreichen eines Gleichgewichtes wird zu bestimmten Zeiten während der Messung die Temperatur der Messzelle auf 23 °C, 40 °C oder 60 °C verändert. Der Beginn der jeweiligen Temperaturänderung ist durch einen Pfeil im Diagramm markiert. Der Einfluss der sich ändernden Dichtedifferenz wird bei diesen Messungen vernachlässigt. Es ist zu erkennen, dass sich die O/W-Grenzflächenspannung in Abhängigkeit von der Temperatur ändert: beim Erwärmen steigen die Werte an und beim Abkühlen sinken diese ab. Die dabei erreichten Gleichgewichtswerte sind mit den in Abbildung 4-5 aufgeführten Werten identisch.



**Abbildung 4-6:** *Dynamische Grenzflächenspannung 0,001 %iger Ethylcellulose-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen Wasser bei unterschiedlichen Temperaturen. Veränderung der Temperatur während der Messung; die Pfeile geben den Beginn der Änderung der jeweils aufgeführten Temperatur an.*

Auch aus den in Abbildung 4-7 angegebenen Ergebnissen der Untersuchung der Dilatationselastizitäten unterschiedlich konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen gegen Wasser bei verschiedenen Temperaturen ist die Temperaturabhängigkeit der Adsorption des Polymeremulgators erkennbar. Es ist festzustellen, dass eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C bei Konzentrationen  $\leq 0,001$  % EC zu einer Abnahme der Elastizität der Grenzflächenfilme führt. Je niedriger der Polymeranteil, desto größer ist dieser Effekt. So nehmen beispielsweise die Elastizitätswerte bei einer Polymerkonzentration von 0,0004 % von allen untersuchten Konzentrationen am stärksten ab. Beträgt der Polymeranteil 0,01 % ist die Elastizität der Grenzflächenfilme unabhängig von der Temperatur. Bei 60 °C steigen die Elastizitäten wieder leicht an. Es sind allerdings nur Tendenzen zu erkennen, da sich bei 40 °C und bei 60 °C die

Standardabweichungen zwischen den Messwerten der unterschiedlich konzentrierten Lösungen überlappen.



**Abbildung 4-7:** Dilatationselastizität unterschiedlich konzentrierter Ethylcellulose-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen Wasser bei 23 °C, 40 °C und 60 °C

### 4.1.2 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung zur Grenzflächenstabilisierung von Ethylcellulose

Das Adsorptionsverhalten der Ethylcellulose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche ist bei 23 °C in Ansätzen mit dem Anlagerungsverhalten von Proteinen vergleichbar. Bei allen untersuchten Polymerkonzentrationen  $\leq 0,01\%$  ist der für die Adsorption von Makromolekülen an der O/W-Grenzfläche typische s-förmige Kurvenverlauf der dynamischen Grenzflächenspannung zu erkennen.

Auffällig ist jedoch, dass im Gegensatz zum Grenzflächenverhalten von Proteinen (vgl. Beverung et al. 1999) unabhängig vom Ethylcelluloseanteil stets der gleiche Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung von ca. 8 mN/m erreicht wird. Eine kritische Aggregationskonzentration (CAC) wird unter den experimentellen Bedingungen offensichtlich nicht unterschritten.

Die Beschreibung des sehr komplexen Adsorptionsverhaltens von Ethylcellulose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche mit thermodynamischen oder kinetischen Modellen, wie dies für Proteine durchgeführt werden kann (vgl. Abschnitt 2.3.1), ist deshalb nicht oder nur sehr schwer möglich. Es kann keine Adsorptionsisotherme aufgestellt werden. Bedingt durch die Tatsache, dass Ethylcellulose als Polymer keine einheitliche Molare Masse besitzt, kann außerdem keine genaue Grenzflächenkonzentration berechnet werden. So ist es nicht möglich, aus den im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe der Messung der dynamischen Grenzflächenspannungen gewonnenen Daten, eine weitergehende, quantitative Auswertung des Adsorptionsverhaltens der Ethylcellulose durchzuführen, wie dies beispielsweise von Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) für HPMC an der MCT/Wasser-Grenzfläche beschrieben wurde.

Bei 23 °C weisen die Ethylcellulose-Grenzflächenfilme unabhängig von der Polymerkonzentration allgemein niedrige Dilatationselastizitäten auf. Dies deutet auf eine geringe Belastbarkeit der Filme hin. Da sich hohe Elastizitäten im Hinblick auf die Emulsionsstabilität häufig als günstiger erweisen (Bos und van Vliet 2001), könnten die weniger elastischen Ethylcellulose-Filme für eine ausreichende Stabilisierung nicht optimal sein.

Die Untersuchungen zur Grenzflächenrheologie geben keinen Hinweis auf eine Veränderung der Grenzflächenviskosität mit der Messzeit. Offensichtlich wirkt sich eine Ausfällung der Ethylcellulose an der Grenzfläche nicht auf die Grenzflächenviskosität aus.

Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 40 °C und 60 °C werden bei der Untersuchung der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol und Wasser deutlich höhere Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung erreicht als bei 23 °C. Dieses Verhalten der Ethylcellulose steht im völligen Gegensatz zur Adsorption von Proteinen an einer O/W-Grenzfläche. Proteine entfalten sich als Reaktion auf eine Erwärmung und bilden eine dichtere Packung an der Grenzfläche. Dadurch sinkt die Grenzflächenspannung stärker ab, und es werden niedrigere Gleichgewichtswerte erreicht (Ducel et al. 2004).

Eine Erklärung für das außergewöhnliche Adsorptionsverhalten von Ethylcellulose ist die temperaturabhängige Löslichkeit des Celluloseethers in Octyldodecanol. Beim Erwärmen auf 40 °C bzw. 60 °C nimmt die Löslichkeit des Polymers in der Ölphase zu. Die intermolekularen Wechselwirkungen nehmen ab, wodurch die Viskosität der Volumenphase sinkt. Dies führt zu einer erhöhten Mobilität der Polymere. Die Makromoleküle erreichen die Grenzfläche schneller und die Grenzflächenspannung fällt rascher ab. Die Induktionsphase ist verkürzt.

Durch die Erwärmung nimmt allerdings auch die Affinität der Ethylcellulose zur Wasserphase ab. Die Ethergruppen des Makromoleküls werden bei hoher Temperatur von Wasser schlechter hydratisiert als bei niedriger Temperatur. Das Polymer hält sich dadurch vermehrt gelöst in der Ölphase und weniger in adsorbiertem Zustand an der Phasengrenze auf. Dies äußert sich in erhöhten Gleichgewichtswerten der Grenzflächenspannung.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen ist bei 23 °C im Vergleich zu 40 °C und 60 °C deutlich schlechter. Diese Beobachtung unterstützt zusätzlich die Erkenntnisse zur temperaturabhängigen Löslichkeit der Ethylcellulose in Octyldodecanol. Bei Raumtemperatur bilden sich Aggregate. Ethylcellulose fällt teilweise an der O/W-Grenzfläche aus. Dies deckt sich mit dem Befund von Melzer (Melzer et al. 2003). Es resultiert ein heterogenes, mehrphasiges System. Die Adsorptionskinetik der Ethylcellulose wird durch das partielle Ausfällen des Polymers überlagert. Die Grenzflächenspannung fällt unabhängig von der Polymerkonzentration immer auf den gleichen Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung ab.

Die Versuche zur Veränderung der Temperatur während der Messung der dynamischen Grenzflächenspannung bestätigen ebenfalls die temperaturabhängige Löslichkeit der Ethylcellulose. Bei einer Erhöhung der Temperatur steigt und bei einer Erniedrigung fällt der Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung immer auf den Wert, der bei den Messungen



bei konstanter Temperatur erreicht wird. Außerdem ist aus den Messungen weiterhin ersichtlich, dass bei der gewählten EC-Konzentration die Sättigungslöslichkeit des Polymers überschritten ist und die Adsorption des Makromoleküls an der O/W-Grenzfläche zumindest im Beobachtungszeitraum teilweise reversibel ist. Die Adsorption von Proteinen an flüssigen Grenzflächen ist ebenfalls thermodynamisch reversibel. Bedingt durch die langsame Desorptionskinetik lässt sich allerdings fälschlicherweise der Eindruck gewinnen, dass es sich um einen irreversiblen Prozess handelt (Fainerman et al. 2006).

Aus den Ergebnissen ist abzuleiten, dass sich für die Herstellung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen eine Herstellung bei erhöhter Temperatur (40 °C oder besser 60 °C) gegenüber Raumtemperatur als günstig erweisen sollte.

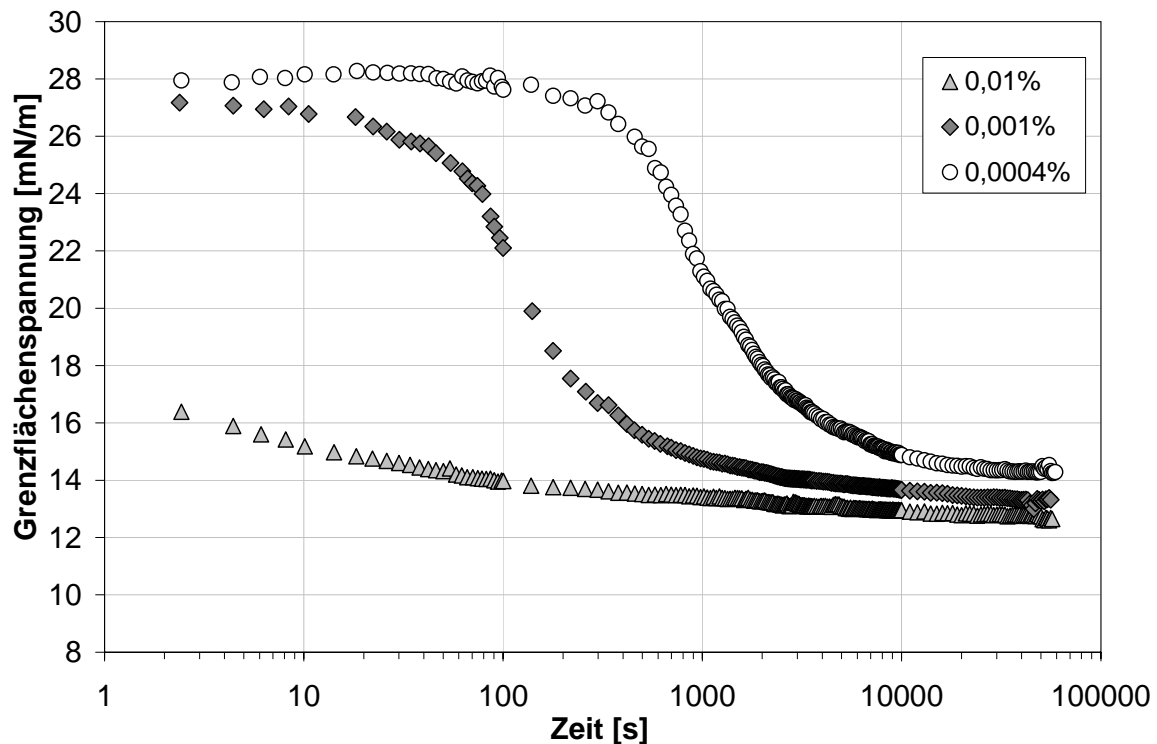
### **4.1.3 Stabilisierung der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche durch HPMC**

Um einen Vergleich zum Grenzflächenverhalten eines wasserlöslichen Celluloseethers als Polymeremulgator zu erhalten, werden zusätzlich Messungen mit HPMC (Substitutionstyp 2208), gelöst in der Wasserphase, gegen Octyldodecanol als Ölphase durchgeführt. Dieses Polymer wurde ausgewählt, da in der Arbeitsgruppe Daniels bereits umfangreiche Erfahrung zur Stabilisierung von O/W-Emulsionen mit HPMC bestehen (Daniels und Barta 1994, Schulz und Daniels 2000, Wollenweber et al. 2000, Wollenweber et al. 2002). Aufgrund der Tatsache, dass das Adsorptionsverhalten von HPMC an der Wasser/MCT-Grenzfläche durch Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) ausführlich untersucht wurde, werden im Rahmen dieser Arbeit nur Experimente durchgeführt, die zum besseren Verständnis der Grenzflächenstabilisierung durch Ethylcellulose beitragen.

#### **4.1.3.1 Einfluss der Polymerkonzentration auf die Grenzflächenstabilisierung**

In Abbildung 4-8 sind die Ergebnisse der Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen wässriger HPMC-Lösungen gegen Octyldodecanol bei 23 °C aufgetragen. Der für die Adsorption von Polymeren an der O/W-Grenzfläche typische s-förmige Kurvenverlauf ist bei einer Konzentration  $\leq 0,001$  % zu erkennen. Abhängig vom Polymeranteil werden Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung zwischen ca. 13 und 14 mN/m erreicht. Die Tendenz eines Anstiegs des Endwertes bei Erniedrigung der Polymerkonzentration ist zu sehen.

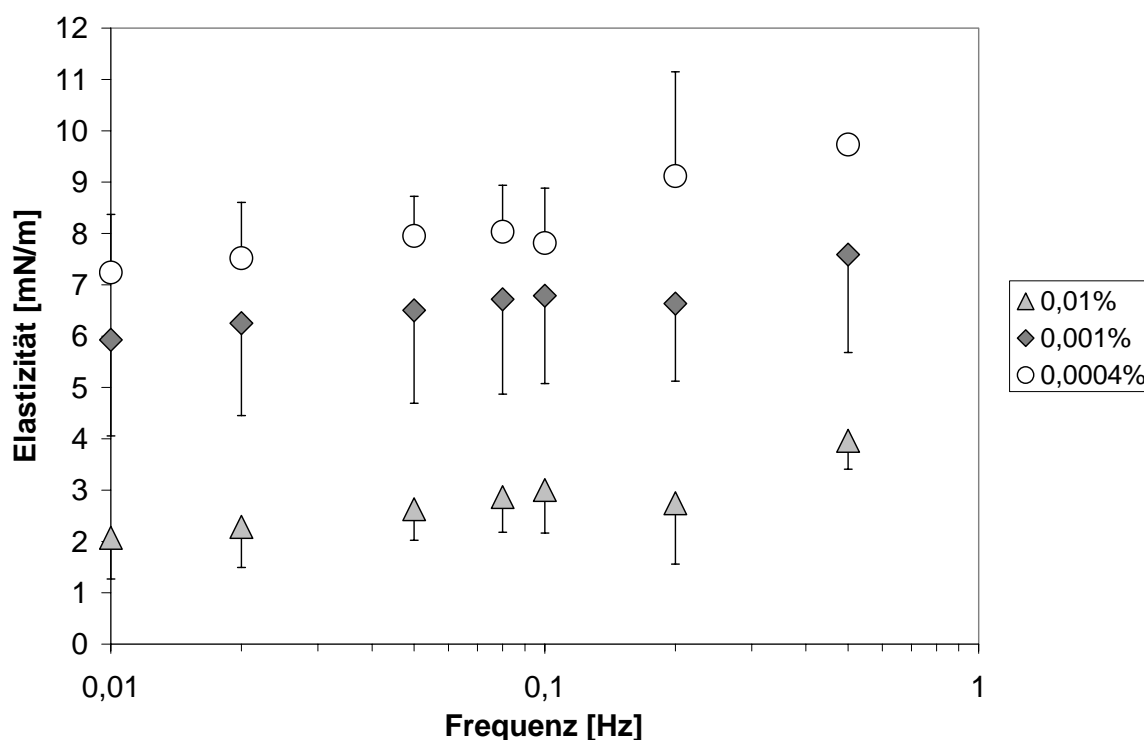
Aus den hier gewonnenen Daten bzw. dem betrachteten Konzentrationsbereich ist ebenfalls keine weitere quantitative Auswertung des Adsorptionsverhaltens, wie sie von Wollenweber am Beispiel wässriger HPMC-Lösungen gegen MCT durchgeführt wurde, möglich (Wollenweber et al. 2000). Die in Abbildung 4-8 gezeigten Kurvenverläufe der dynamischen Grenzflächenspannung sowie die Anfangs- und Gleichgewichtswerte sind den von Wollenweber gewonnenen Daten jedoch sehr ähnlich.



**Abbildung 4-8:** *Dynamische Grenzflächenspannung zwischen wässrigen HPMC-Lösungen gegen gereinigtes Octyldodecanol in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration bei 23 °C*

Aus den Ergebnissen der dilatationsrheologischen Messungen unterschiedlich konzentrierter wässriger HPMC-Lösungen gegen Octyldodecanol bei 23 °C in Abbildung 4-9 ist zu schließen, dass auch diese Daten den theoretischen Vorstellungen zur Konzentrations- und Frequenzabhängigkeit der Dilatationselastizität von Polymerfilmen an der Öl/Wasser-Grenzfläche entsprechen (vgl. Abschnitt 4.1.1.1). Bei Erhöhung der Frequenz und Erniedrigung der Polymerkonzentration ergeben sich höhere Elastizitäten der Grenzflächenfilme.

Ab einem Hypromellose-Anteil von 0,01 % ist eine Sättigung der Grenzfläche erreicht. Dies äußert sich in etwas niedrigen Elastizitätswerten im Vergleich zu den übrigen untersuchten, niedrigeren Konzentrationen. Die Unterschiede sind jedoch gering.



**Abbildung 4-9:** Dilatationselastizität unterschiedlich konzentrierter, wässriger HPMC-Lösungen gegen gereinigtes Octyldodecanol bei 23 °C

Tabelle 4-2 zeigt die Ergebnisse der Grenzflächenscherrheologie unterschiedlich konzentrierter, wässriger HPMC-Lösungen gegen Octyldodecanol bei 23 °C. Daraus ist zu entnehmen, dass analog zu Ethylcellulose bei den untersuchten Konzentrationen die Grenzfläche ebenfalls vollständig mit adsorbierten Makromolekülen abgesättigt ist. Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht voneinander. Die Beträge der Grenzflächenviskositäten der Hypromellosefilme sind jedoch deutlich niedriger als die der EC-Filme (vgl. Abschnitt 4.1.1.1, Tabelle 4-1).

**Tabelle 4-2:** Beträge der Grenzflächenviskositäten  $|\eta_i^*|$  gewonnen aus Messungen der Grenzflächenscherrheologie unterschiedlich konzentrierter, wässriger HPMC-Lösungen gegen Octyldodecanol bei 23 °C

HPMC-Konzentration [%(m/m)]	Betrag Grenzflächenviskosität [mPa·m·s]	
	Mittelwert	Standardabweichung
1	0,55	0,009
2	0,62	0,059

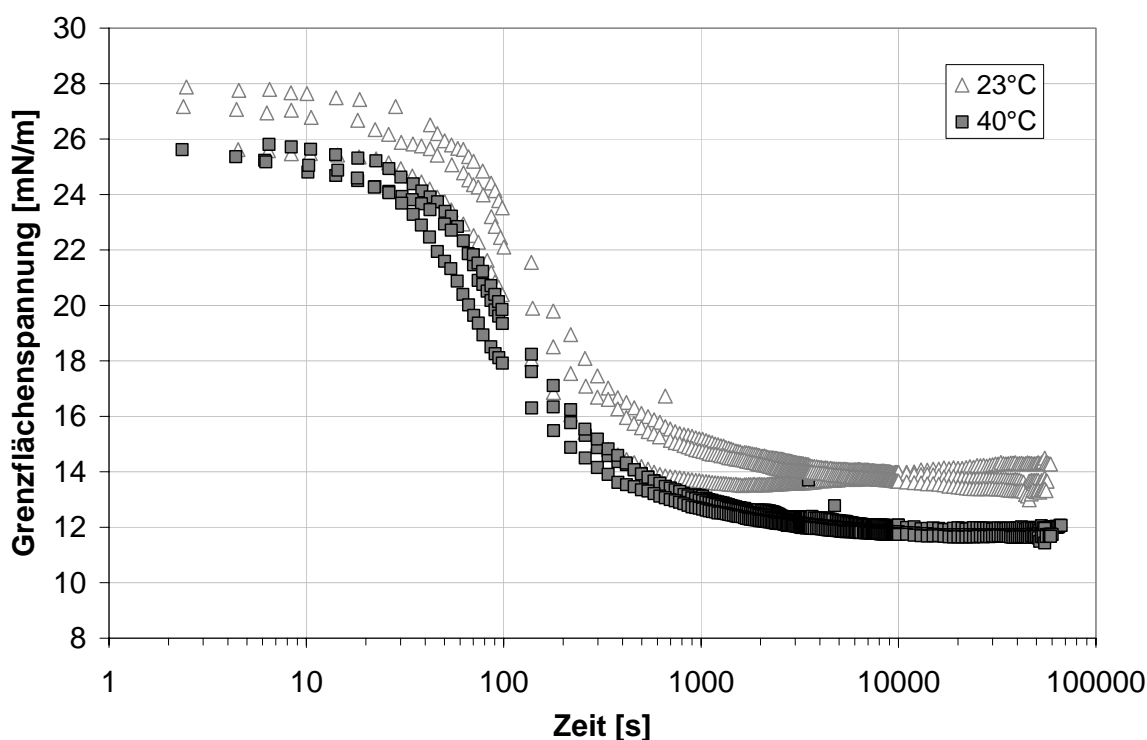
### 4.1.3.2 Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Untersuchung des Adsorptionsverhaltens von Ethylcellulose zu gewährleisten, wird bei diesen Messungen stellvertretend für alle anderen untersuchten Hypromellose-Konzentrationen ein Polymeranteil von 0,001 % gewählt. Die Erkenntnisse können prinzipiell auf die übrigen höheren und niedrigeren HPMC-Anteile übertragen werden. Trotz unterschiedlich langer Induktionsphasen werden vergleichbare Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung erreicht; das grundlegende Adsorptionsverhalten bleibt gleich.

In Abbildung 4-10 sind die Kurvenverläufe der dynamischen Grenzflächenspannung 0,001 %iger, wässriger HPMC-Lösungen gegen Octyldodecanol bei 23 °C und 40 °C aufgeführt. Bei 60 °C werden keine Messungen durchgeführt. Hypromellose zeigt ein temperaturabhängiges Adsorptionsverhalten an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche. Eine Erhöhung der Temperatur von 23 °C auf 40 °C führt zu einem früheren Absinken der Grenzflächenspannung. Bedingt durch die höhere Diffusionsgeschwindigkeit der Moleküle an die Grenzfläche ist hier die Induktionsphase verkürzt. Des Weiteren ist zu sehen, dass der Anfangswert bei 40 °C gegenüber dem Wert bei Raumtemperatur etwas erniedrigt ist. Wie in Abschnitt 4.1.1.2 beschrieben, wird dies durch Temperaturschwankungen kurz nach Beginn der Messung verursacht.

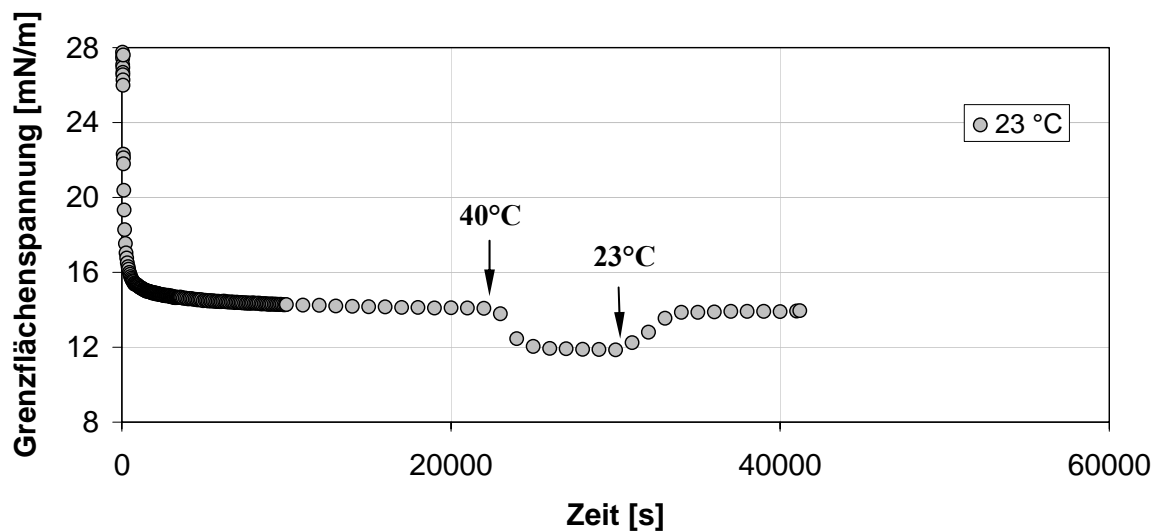
Abbildung 4-10 ist außerdem zu entnehmen, dass bei Erhöhung der Temperatur auf 40 °C deutlich niedrigere Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung erreicht werden. Dies steht im völligen Gegensatz zur Adsorption von Ethylcellulose (vgl. Abschnitt 4.1.1.2), entspricht aber dem Adsorptionsverhalten von Proteinen an der O/W-Grenzfläche (Ducel et al. 2004).

Die Messungen sind sowohl bei 23 °C als auch bei 40 °C gut reproduzierbar. Bis auf einen Ausreißer bei 23 °C liegen die Kurven in Abbildung 4-10 sehr eng zusammen. Es sind keine Unterschiede in der Reproduzierbarkeit zwischen den Messungen bei 23 °C und 40 °C zu erkennen.



**Abbildung 4-10:** *Dynamische Grenzflächenspannung 0,001 %iger wässriger HPMC-Lösungen gegen gereinigtes Octyldodecanol in Abhängigkeit von der Temperatur*

Abbildung 4-11 zeigt die dynamische Grenzflächenspannung einer wässrigen, 0,001 %igen Hypromellose-Lösung gegen Octyldodecanol bei 23 °C. Nach Erreichen eines Gleichgewichtes wird zu bestimmten Zeiten während der Messung die Temperatur der Messzelle verändert. Es erfolgt eine Erwärmung auf 40 °C und anschließendes Abkühlen auf 23 °C. Der Beginn der jeweiligen Temperaturänderung ist durch einen Pfeil im Diagramm markiert. Der Einfluss der sich ändernden Dichtedifferenz wird bei diesen Messungen vernachlässigt. Aus dem Diagramm ist zu erkennen, dass bei einer Änderung der Temperatur von 23 °C auf 40 °C der Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung von etwa 14 mN/m auf 12 mN/m absinkt. Dieser Wert entspricht dem Endwert, der bei der Messung der Grenzflächenspannung einer 0,001 %igen wässrigen HPMC-Lösung gegen Octyldodecanol bei 40 °C erreicht wird (vgl. Abbildung 4-10). Nach Abkühlen auf 23 °C stellt sich wieder der erwartete Gleichgewichtswert von 14 mN/m ein.



**Abbildung 4-11:** *Dynamische Grenzflächenspannung einer 0,001 %igen wässrigen HPMC-Lösung gegen gereinigtes Octyldodecanol bei 23 °C. Veränderung der Temperatur während der Messung; die Pfeile geben den Beginn der Änderung der jeweils aufgeführten Temperatur an.*

Abbildung 4-12 zeigt die Ergebnisse der dilatationsrheologischen Untersuchung unterschiedlich konzentrierter, wässriger Hypromellose-Lösungen bei 23 °C und 40 °C. Die Daten entsprechen den theoretischen Vorstellungen zur Konzentrations- und Frequenzabhängigkeit der Dilatationselastizität von Polymerfilmen an der Öl/Wasser-Grenzfläche (vgl. Abschnitt 4.1.1.1). Bei Erhöhung der Frequenz und Erniedrigung der Polymerkonzentration ergeben sich höhere Elastizitäten der Grenzflächenfilme.

Die Dilatationselastizitäten der HPMC-Grenzflächenfilme sind stark temperaturabhängig. Bei allen untersuchten Polymerkonzentrationen weisen die Filme bei Erwärmung auf 40 °C deutlich höhere Elastizitäten im Vergleich zur Raumtemperatur auf.

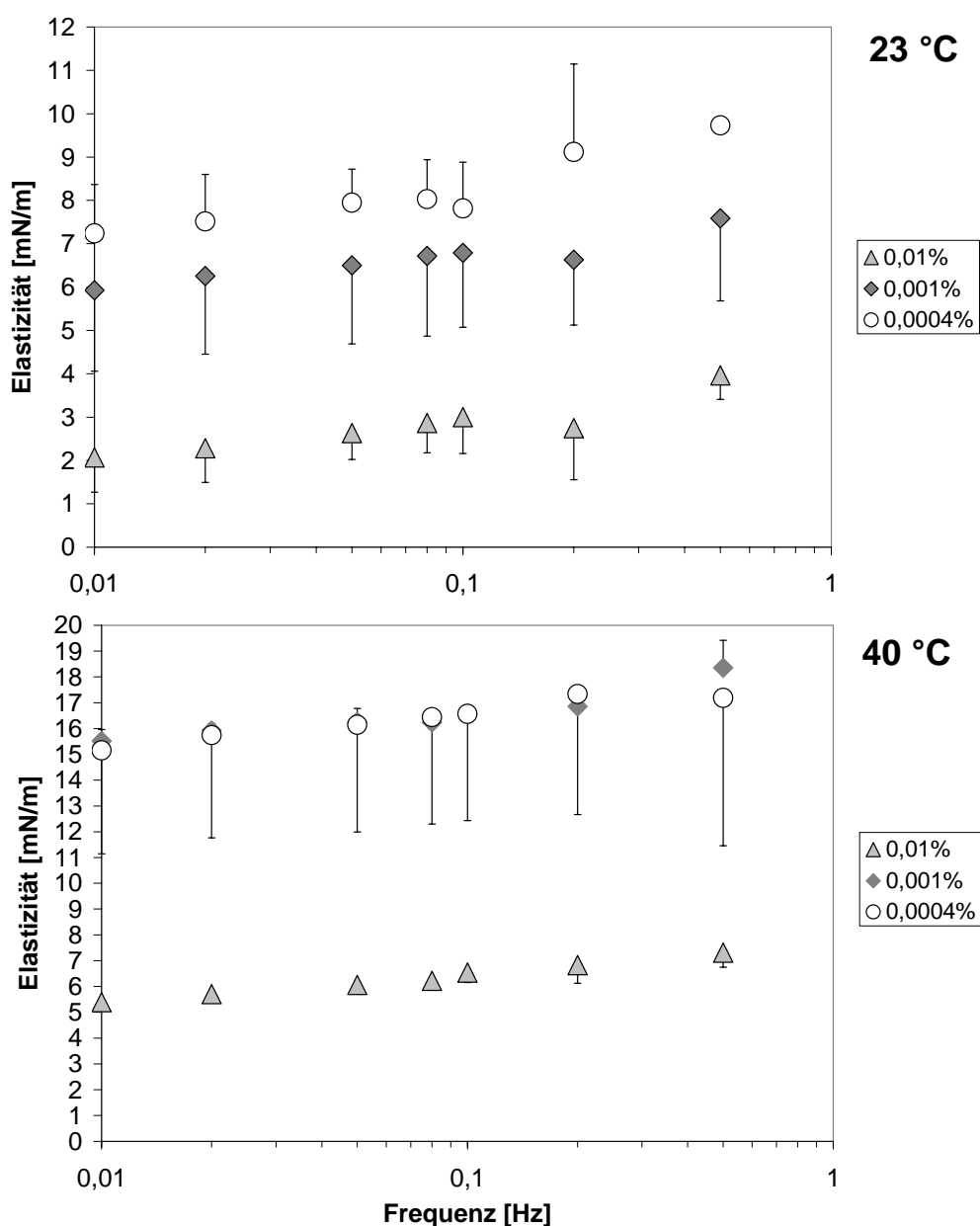


Abbildung 4-12: Dilatationselastizität unterschiedlich konzentrierter, wässriger HPMC-Lösungen gegen gereinigtes Octyldodecanol bei 23 °C und 40 °C

#### 4.1.3.3 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung zur Grenzflächenstabilisierung von Hypromellose

Das Adsorptionsverhalten der Hypromellose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche ist bei 23 °C mit dem Anlagerungsverhalten von Proteinen vergleichbar. Der für die Adsorption von Polymeren an der O/W-Grenzfläche typische s-förmige Kurvenverlauf ist bei einer Konzentration  $\leq 0,001\%$  zu erkennen. Die Kurvenverläufe sowie die Anfangs- und Gleich-

gewichtswerte der Grenzflächenspannung sind den von Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) beschriebenen Daten zur Adsorption von HPMC an der MCT/Wasser-Grenzfläche sehr ähnlich.

Im Vergleich zu Ethylcellulose zeigt Hypromellose in vergleichbaren Konzentrationen deutlich kürzere Induktionsphasen. Außerdem senkt HPMC die Grenzflächenspannung zwischen Wasser- und Ölphase weitaus weniger ab als der lipophile Celluloseether. Die Gleichgewichtswerte liegen stets um etwa 5 – 6 mN/m höher. Im Gegensatz zur Adsorption von Ethylcellulose ist bei Hypromellose die Tendenz eines Anstiegs des Endwertes bei Erniedrigung der Polymerkonzentration zu erkennen, wie dies beispielsweise für die Adsorption von Proteinen an der O/W-Grenzfläche typisch ist (Beverung et al. 1999) und von Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) für HPMC an der MCT/Wasser-Grenzfläche bereits gezeigt werden konnte. Eine kritische Aggregationskonzentration (CAC) wird unter den gewählten experimentellen Bedingungen allerdings nicht unterschritten.

Die Hypromellose-Grenzflächenfilme weisen bei 23 °C ebenso wie die Ethylcellulose-Filme, unabhängig von der Polymerkonzentration, allgemein niedrige Dilatationselastizitäten auf. Dies deutet auf eine geringe Belastbarkeit der Filme hin. Im gewählten Konzentrationsbereich sind bei Raumtemperatur nur sehr geringe Unterschiede zwischen den beiden Polymeren zu erkennen. Die HPMC- und EC-Grenzflächenfilme sind sich in ihren Elastizitäten sehr ähnlich. Im Gegensatz zu Ethylcellulose ist bei einem HPMC-Anteil von 0,001 % noch keine Sättigung der Grenzfläche erreicht. Die Elastizitätswerte des Hypromellose-Grenzflächenfilmes liegen bei dieser Konzentration etwas höher als die des EC-Filmes.

Die HPMC-Grenzflächenfilme weisen deutlich niedrigere Beträge der Grenzflächenviskositäten auf als die EC-Grenzflächenfilme.

Ebenso wie das Adsorptionsverhalten von Ethylcellulose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche ist auch das Grenzflächenverhalten von Hypromellose abhängig von der Temperatur. Im Gegensatz zu EC entspricht das Verhalten von HPMC bei einer Erwärmung auf 40 °C jedoch dem Adsorptionsverhalten von Proteinen an der O/W-Grenzfläche (Ducel et al. 2004). Wird die Temperatur erhöht, sinkt die Grenzflächenspannung aufgrund der schnelleren Diffusion der Makromoleküle an die Phasengrenze rascher ab als bei Raumtemperatur. Die Induktionsphase ist verkürzt. Da die Ethergruppen der Hypromellose bei hoher Temperatur



von Wasser schlechter hydratisiert werden als bei niedriger Temperatur, nimmt die Affinität des Celluloseethers zur Wasserphase bei Erwärmung ab. Anders als bei Ethylcellulose führt dies zu einer verstärkten Adsorption des Makromoleküls an der Phasengrenze. Die intermolekularen Wechselwirkungen steigen und ein dicht gepackter Grenzflächenfilm kann gebildet werden. Dies führt zu niedrigeren Gleichgewichtswerten der Grenzflächenspannung.

Im Gegensatz zu Ethylcellulose sind die Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen sowohl bei 23 °C als auch bei 40 °C gut reproduzierbar.

Wird die Temperatur während der Messung der dynamischen Grenzflächenspannung verändert, wird stets jeweils der gleiche Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung erreicht, der sich bei den entsprechenden isothermen Messungen einstellt. Bei hoher Temperatur sind die Werte niedriger als bei niedriger Temperatur. Aus den Messungen ist abzuleiten, dass bei der gewählten HPMC-Konzentration die Sättigungslöslichkeit des Polymers überschritten ist, und die Adsorption des Makromoleküls an der O/W-Grenzfläche zumindest im Beobachtungszeitraum teilweise reversibel ist.

Im Vergleich zu Ethylcellulose sind die Dilatationselastizitäten der Hypromellose-Grenzflächenfilme sehr viel stärker temperaturabhängig. Bei allen untersuchten Polymerkonzentrationen weisen die Filme bei Erwärmung auf 40 °C deutlich höhere Elastizitäten im Vergleich zur Raumtemperatur auf. Dies lässt darauf schließen, dass HPMC im Gegensatz zu EC bei einer Erhöhung der Temperatur deutlich elastischere und damit auch belastbarere Grenzflächenfilme aufweist.

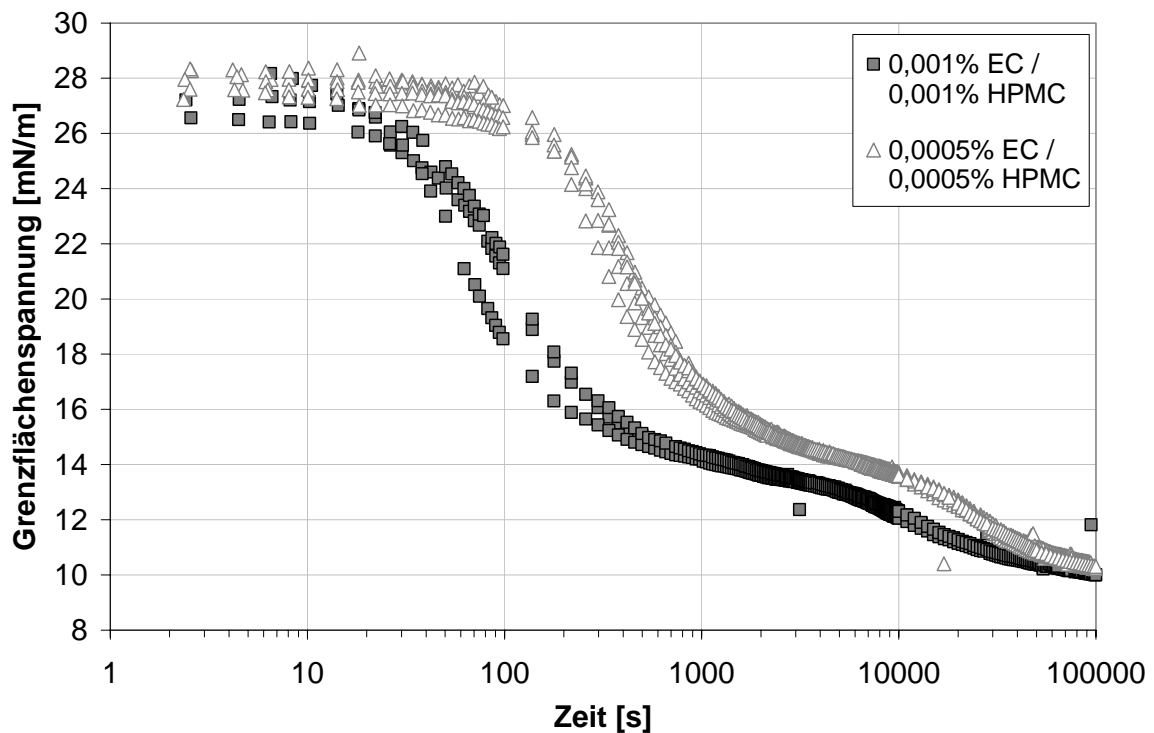
#### **4.1.4 Stabilisierung der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche durch eine Kombination von Ethylcellulose mit Hypromellose**

Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) konnte zeigen, dass die Stabilität einer Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion unter Verwendung von Octyldodecanol als Ölphase durch einen Zusatz von Hypromellose zur Wasserphase erhöht werden kann. Im Folgenden soll deshalb das Adsorptionsverhalten einer Kombination von EC mit HPMC (Substitutionstyp 2208) durch Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen und der Grenzflächenrheologie untersucht werden. Dabei wird sowohl die Abhängigkeit von der Polymerkonzentration als auch von der Temperatur betrachtet.

#### 4.1.4.1 Einfluss der Polymerkonzentration auf die Grenzflächenstabilisierung

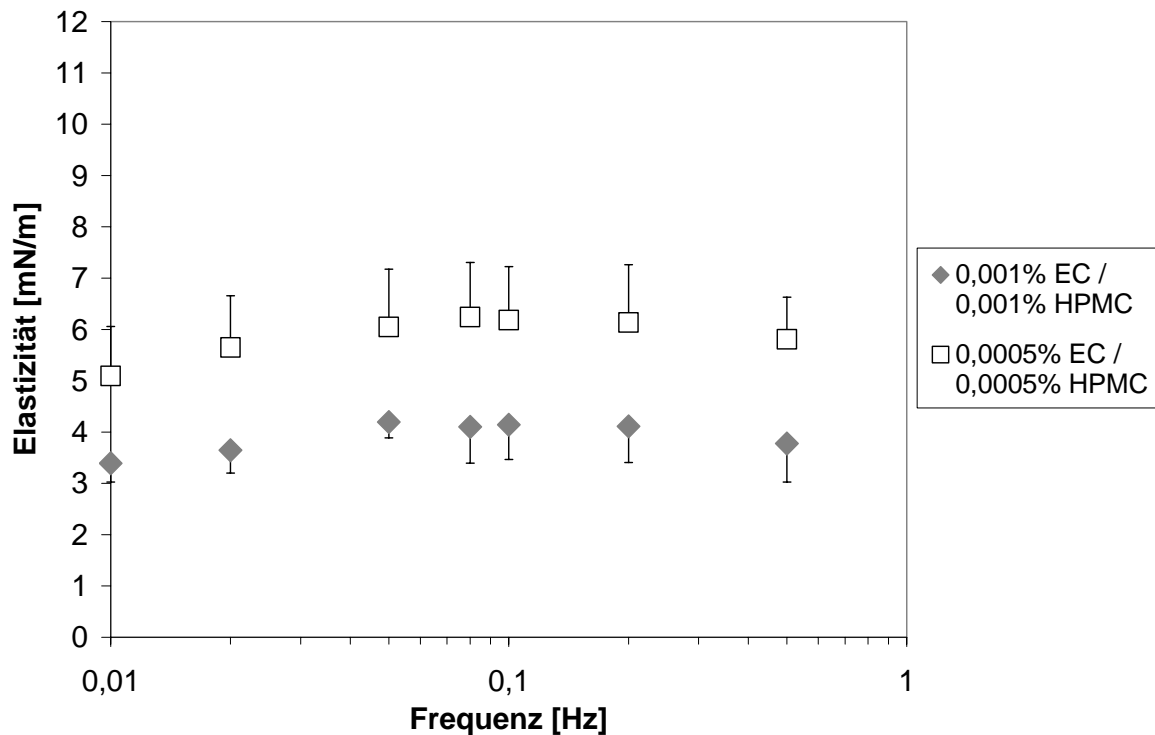
Abbildung 4-13 zeigt die zeitliche Veränderung der Grenzflächenspannung zwischen EC-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol und wässrigen HPMC-Lösungen bei 23 °C. Die Polymerkonzentrationen sind jeweils gleich und betragen 0,001 % bzw. 0,0005 %. Die Anlagerung der HPMC an die O/W-Grenzfläche erfolgt dabei von der Wasserphase, während EC von der Ölphase adsorbiert. Es fällt auf, dass die Kombination der beiden Celluloseether bis zu einer Messzeit von etwa 5000 s den klassischen s-förmigen Kurvenverlauf einer Polymeradsorption an der O/W-Grenzfläche zeigt. Dieser Anfangsbereich entspricht, wie in Abbildung 4-8 in Abschnitt 4.1.3.1 dargestellt, exakt dem Verlauf der dynamischen Grenzflächenspannung bei der Adsorption von HPMC an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche in gleicher Konzentration. Tendenziell wird innerhalb dieser Messzeit ein Gleichgewichtswert von ca. 13 mN/m bei 0,001 % EC und HPMC bzw. 14 mN/m bei 0,0005 % EC und HPMC erreicht. Diese Werte entsprechen den in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Gleichgewichtswerten der Grenzflächenspannung für Hypromellose bei 23 °C im gewählten Konzentrationsbereich.

Im Anschluss an den primären Abfall kommt es nach etwa 5000 s zu einer weiteren stufenweisen Absenkung der Grenzflächenspannung. Die Grenzflächenspannung sinkt innerhalb von insgesamt 60000 – 80000 s unabhängig von der Polymerkonzentration auf 10 mN/m. Dieser Wert ist etwa um 2 mN/m größer als der Gleichgewichtswert, der sich bei der Adsorption von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche bei Raumtemperatur einstellt (vgl. Abbildung 4-3 in Abschnitt 4.1.1.1).



**Abbildung 4-13:** *Dynamische Grenzflächenspannung 0,001 %iger bzw. 0,0005 %iger EC-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen 0,001 %ige bzw. 0,0005 %ige wässrige HPMC-Lösungen bei 23 °C*

In Abbildung 4-14 sind die Dilatationselastizitäten der kombinierten Grenzflächenfilme aus Ethylcellulose und Hypromellose bei 23 °C aufgetragen. Die Daten entsprechen den theoretischen Vorstellungen zur Konzentrations- und Frequenzabhängigkeit der Dilatationselastizität von Polymerfilmen an der Öl/Wasser-Grenzfläche (vgl. Abschnitt 4.1.1.1). Bei Erhöhung der Frequenz und Erniedrigung der Polymerkonzentration ergeben sich höhere Elastizitäten der Grenzflächenfilme.



**Abbildung 4-14:** Dilatationselastizität 0,001 %iger bzw. 0,0005 %iger EC-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen 0,001 %ige bzw. 0,0005 %ige wässrige HPMC-Lösungen bei 23 °C

Die Ergebnisse der durch Grenzflächenscherrheologie ermittelten Beträge der Grenzflächenviskositäten zwischen einer 1 % bzw. 2 %igen EC-Lösung in gereinigtem Octyldodecanol und einer wässrigen HPMC-Lösung gleicher Konzentration sind in Tabelle 4-3 wiedergegeben. Es sind wiederum keine Unterschiede zwischen den Messwerten der 1 %igen und der 2 %-Lösungen zu erkennen. Die Grenzfläche ist vollständig mit adsorbierten Polymermolekülen abgesättigt. Die Kombination beider Polymere führt zu deutlich höheren Grenzflächenviskositäten als unter Verwendung nur eines Polymeremulgators (vgl. Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.1.1.1 und Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.1.3.1).

**Tabelle 4-3:** *Beträge der Grenzflächenviskositäten  $|\eta_i^*|$  gewonnen aus Messungen der Grenzflächenscherrheologie zwischen 0,001 %igen bzw. 0,0005 %igen EC-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol und 0,001 %igen bzw. 0,0005 %igen wässrigen HPMC-Lösungen bei 23 °C*

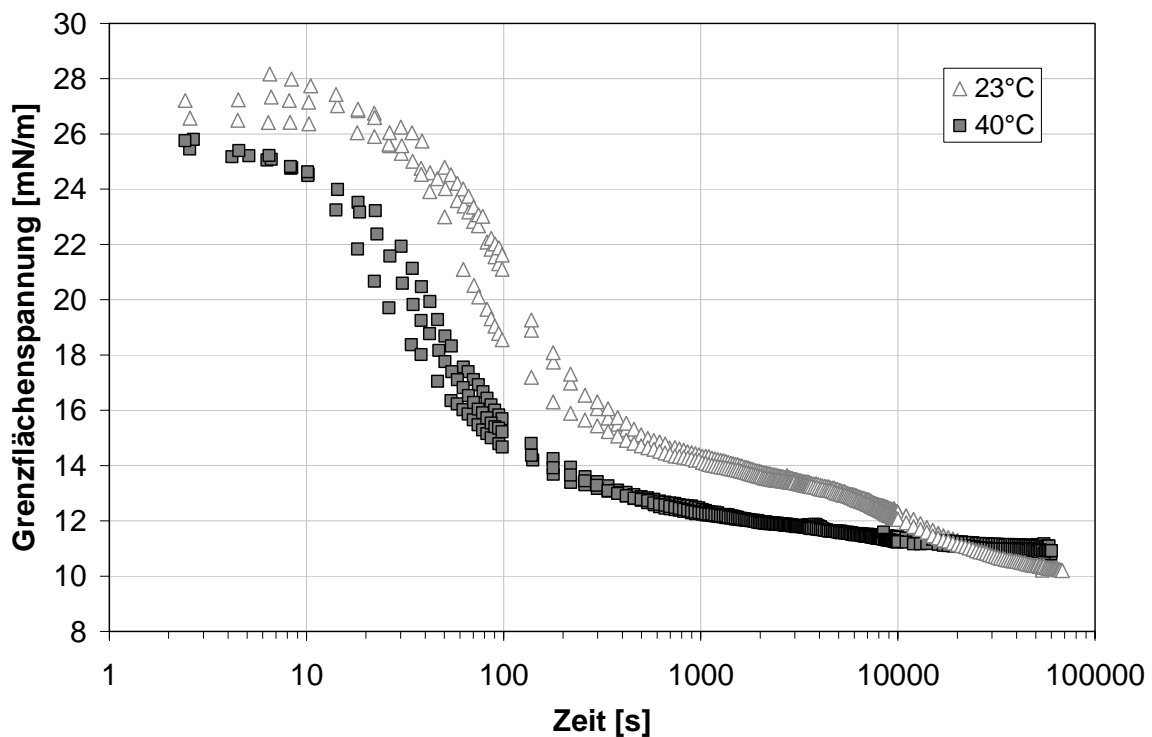
Polymer-Konzentration [%(m/m)]	Betrag Grenzflächenviskosität [mPa·m·s]	
	Mittelwert	Standardabweichung
1 % EC und 1 % HPMC	2,39	0,059
2 % EC und 2 % HPMC	2,45	0,048

#### 4.1.4.2 Einfluss der Temperatur auf die Grenzflächenstabilisierung

In Abbildung 4-15 sind die Kurvenverläufe der dynamischen Grenzflächenspannungen der Kombination von 0,001 % Ethylcellulose mit Hypromellose in gleicher Konzentration dargestellt. Es ist eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit erkennbar. Eine Erhöhung der Temperatur führt dazu, dass die Induktionsphase durch eine Zunahme der Diffusionsgeschwindigkeit der Polymere deutlich verkürzt wird. Zusätzlich sinkt die Grenzflächenspannung in den ersten 3000 s um ca. 2 mN/m weiter ab als bei Raumtemperatur. Dies entspricht dem temperaturabhängigen Adsorptionsverhalten von Hypromellose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche (vgl. Abbildung 4-10 in Abschnitt 4.1.3.2).

Nach etwa 3000 s nimmt die Grenzflächenspannung erneut leicht ab. Dies ist in einer stufenweisen weiteren Absenkung der Grenzflächenspannung im Anschluss an den primären Abfall in der Kurve in Abbildung 4-15 zu erkennen. Die Absenkung fällt bei 40 °C geringer aus als bei Raumtemperatur. Der Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung, welcher nach ca. 50000 s erreicht wird, liegt im Vergleich zur Messung bei 23 °C dagegen um ca. 1 mN/m höher. Dies entspricht dem temperaturabhängigen Adsorptionsverhalten von Ethylcellulose an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche (vgl. Abbildung 4-5 in Abschnitt 4.1.1.2).

Die Erkenntnisse sind auf EC- und HPMC-Konzentration von 0,0005 % übertragbar. Abgesehen von einer verlängerten Induktionsphase ist das Adsorptionsverhalten sehr ähnlich.



**Abbildung 4-15:** *Dynamische Grenzflächenspannung 0,001 %iger EC-Lösungen in gereinigtem Octyldodecanol gegen 0,001 %ige wässrige HPMC-Lösungen in Abhängigkeit von der Temperatur*

Abbildung 4-16 zeigt die Ergebnisse der dilatationsrheologischen Untersuchung der Kombination von 0,001 % bzw. 0,0005 % Ethylcellulose mit Hypromellose in jeweils gleicher Konzentration. Die Daten entsprechen den theoretischen Vorstellungen zur Konzentrations- und Frequenzabhängigkeit der Dilatationselastizität von Polymerfilmen an der Öl/Wasser-Grenzfläche (vgl. Abschnitt 4.1.1.1). Bei Erhöhung der Frequenz und Erniedrigung der Polymerkonzentration ergeben sich höhere Elastizitäten der Grenzflächenfilme.

Die Dilatationselastizitäten der kombinierten EC- und HPMC-Grenzflächenfilme sind stark temperaturabhängig. Bei beiden untersuchten Polymerkonzentrationen nimmt die Elastizität der Filme beim Erwärmen zu.

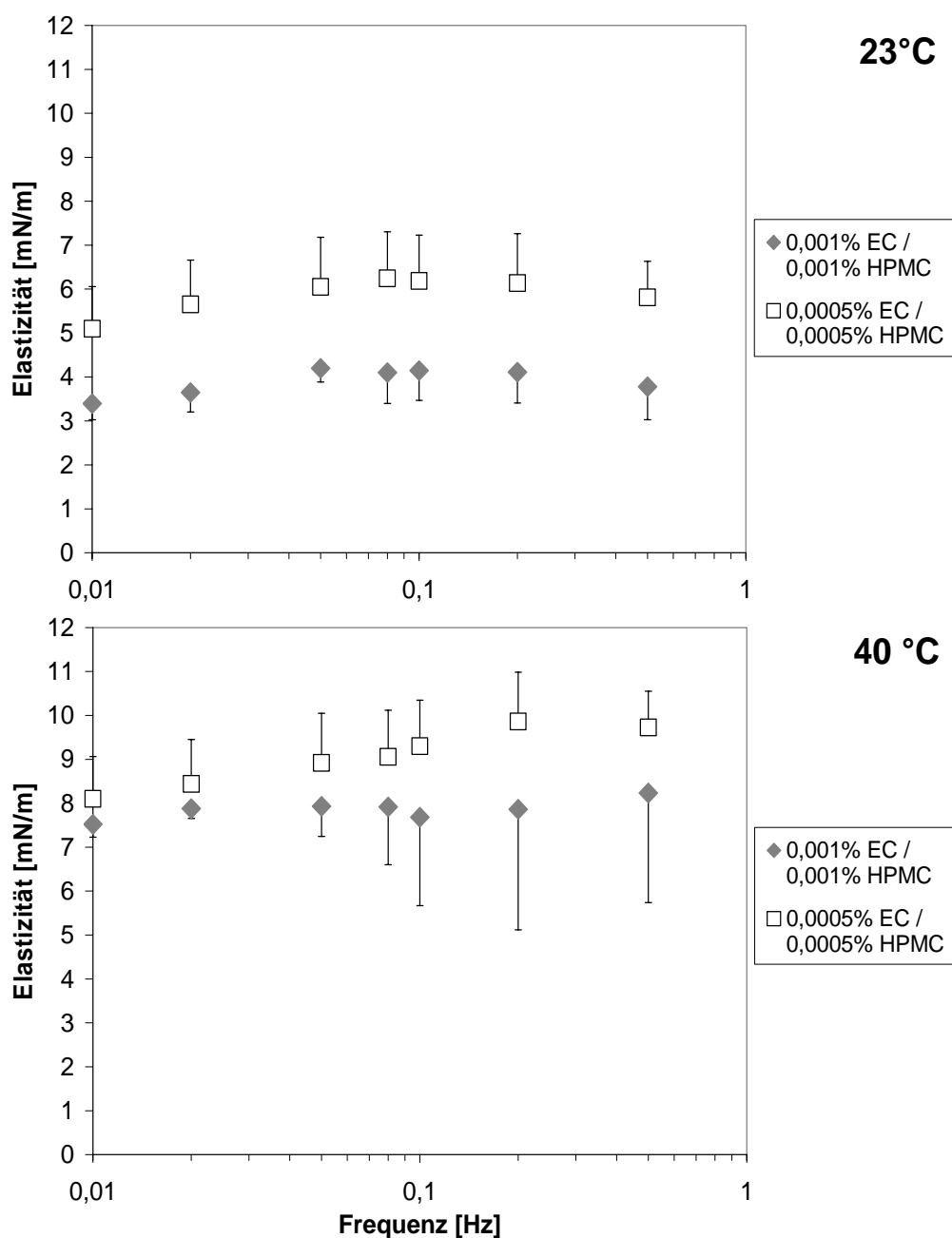


Abbildung 4-16: Dilatationselastizität einer 0,001 %igen bzw. 0,0005 %igen EC-Lösung in gereinigtem Octyldodecanol gegen eine 0,001 %ige bzw. 0,0005 %ige wässrige HPMC-Lösung bei 23 °C und 40 °C

#### 4.1.4.3 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung zur Grenzflächenstabilisierung durch eine Kombination von Ethylcellulose mit Hypromellose

Ethylcellulose und Hypromellose ergänzen sich in ihrem Adsorptionsverhalten an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche. Der erste Abschnitt des Kurvenverlaufes, die Induktionspha-

se und das erste Absinken der dynamischen Grenzflächenspannung wird maßgeblich durch die Anlagerung von HPMC aus der Wasserphase an die Grenzfläche bestimmt. Den terminalen Abfall und den Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung bestimmt jedoch die Adsorption von EC aus der Ölphase an die Phasengrenze. Unabhängig von der Polymerkonzentration wird stets der gleiche Endwert von etwa 10 mN/m erreicht. Dieser Wert ist ca. um 2 mN/m höher, als der Gleichgewichtswert, der sich bei der Adsorption von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche einstellt.

Kombinierte Grenzflächenfilme aus Ethylcellulose und Hypromellose weisen bei Raumtemperatur und einer Polymerkonzentration von jeweils 0,001 % tendenziell geringfügig höhere Dilatationselastizitäten auf als EC-Grenzflächenfilme ohne einen Zusatz von HPMC. Die Kombination beider Celluloseether führt zusätzlich zu deutlich höheren Grenzflächenviskositäten als unter Verwendung nur eines Polymers.

Bei einer Erwärmung auf 40 °C zeigt sich eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit des Adsorptionsverhaltens der Kombination beider Polymere. Auch bei diesen Untersuchungen wird deutlich, dass die Induktionszeit und der erste Abfall der Grenzflächenspannung durch die Adsorption von Hypromellose bestimmt wird und das terminale Absinken sowie der Gleichgewichtswert durch die Anlagerung von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche. Bedingt durch eine verbesserte Löslichkeit der EC bei 40 °C in Octyldodecanol und der Abnahme der Affinität des Polymers zur Wasserphase wird ein etwas höherer Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung erreicht als bei 23 °C. EC und HPMC ergänzen sich dabei an der Grenzfläche. Der Endwert liegt geringfügig tiefer als der Wert, der bei der Adsorption nur eines der beiden Polymere bei 40 °C erreicht wird.

Die kombinierten Grenzflächenfilme aus Ethylcellulose und Hypromellose weisen bei einer Temperaturerhöhung auf 40 °C erkennbar höhere Dilatationselastizitäten auf als die EC-Grenzflächenfilme ohne Zusatz von HPMC.

Die Daten deuten darauf hin, dass die Stabilität der Ethylcellulose-Grenzflächenfilme durch eine Kombination mit Hypromellose geringfügig verbessert werden kann. Im Hinblick auf die



Emulsionsstabilität Ethylcellulose-stabilisierter W/O-Emulsionen könnte, wie von Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) beschrieben, ein Zusatz von HPMC zur Wasserphase der Emulsion möglicherweise Vorteile bringen.

## **4.2 Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen**

Die Stabilität gießfähiger, Ethylcellulose-stabilisierter W/O-Emulsionen mit Octyldodecanol als Ölphase ist nicht ideal und optimierungsbedürftig (Melzer et al. 2003). Im vorherigen Kapitel konnte bereits gezeigt werden, dass das Verhalten des lipophilen Celluloseethers an der O/W-Grenzfläche sehr komplex ist. Unter anderem wird dieses durch die temperaturabhängige Löslichkeit des Polymers in der Ölphase beeinflusst. Zusätzlich trägt wahrscheinlich eine partielle Ausfällung des Polymers an der Phasengrenze zur Bildung des Grenzflächenfilmes und dessen Eigenschaften maßgeblich bei. Im folgenden Kapitel sollen diese Erkenntnisse auf die Herstellung der W/O-Emulsionen angewandt werden bzw. um Daten zum Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität erweitert werden.

Die in Abschnitt 3.1.5 beschriebene Standardrezeptur wird dazu mit unterschiedlichen Mischgeräten hergestellt. Neben der konventionellen Herstellung mit verschiedenen Standard-Mischeinheiten (Labormischer BECOMIX RW 2,5 und Unguator) kommt die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Prozessanlage zur Direktampfinjektion zum Einsatz. Wasser wird hierbei als Dampf in die Ölphase eingetragen und kondensiert. Die dabei freiwerdende Energie erwärmt das Produkt stark (Alvarez et al. 2000), so dass die Produkttemperatur erheblich ansteigt. Durch die Kombination aus thermischem und mechanischen Energieeintrag (Rührwerk des Mixers und in der Zirkulationsleitung integrierter Ultra-Turrax<sup>®</sup>) wird die Durchmischung der Öl- und Wasserphase gegenüber konventioneller Herstellung beschleunigt. Im Folgenden soll untersucht werden, in wieweit dies zur Optimierung der Stabilität der Emulsionen beispielsweise durch ein verändertes Adsorptionsverhalten des Polymeremulgators oder verstärktes Ausfallen der Ethylcellulose an der Grenzfläche im Vergleich zu der Herstellung mit den Standardverfahren führt. Es wird so weit wie möglich versucht, bei allen Maschinen ähnliche, vergleichbare Prozessparameter bzw. -zeiten einzuhalten.

Zur Charakterisierung und Beurteilung der (Lager-)Stabilität der Zubereitungen werden diese unmittelbar nach der Herstellung unter verschiedenen Bedingungen gelagert. In bestimmten Zeitabständen werden die Proben makroskopisch hinsichtlich Anzeichen für ein Brechen der

Emulsion und einer Sedimentation der inneren Wasserphase beurteilt. Mit Hilfe eines mikroskopisch-optischen Verfahrens werden die Tropfengrößenverteilungen der Zubereitungen bestimmt, um über die Koaleszenzrate der Tropfen der Innenphase auf die Stabilität der Systeme schließen zu können. Zusätzlich wird das rheologische Verhalten ausgewählter Emulsionen untersucht, um etwaige Strukturveränderungen bei Lagerung erkennen zu können.

#### **4.2.1 Herstellung der W/O-Emulsionen mit verschiedenen Standard-Mischeinheiten (konventionelle Herstellung)**

##### **4.2.1.1 Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5**

Wie bereits in Abschnitt 4.1.1.2 beschrieben, hat die Temperatur einen Einfluss auf die O/W-Grenzflächenstabilisierung von Ethylcellulose. Anhand der Herstellung einer Standardrezeptur (vgl. Abschnitt 3.1.5) mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 bei 42 °C, 74 °C und 98 °C wird deshalb untersucht, wie sich neben dem Verfahren selbst, die Herstellungstemperatur auf die Stabilität der Zubereitungen auswirkt.

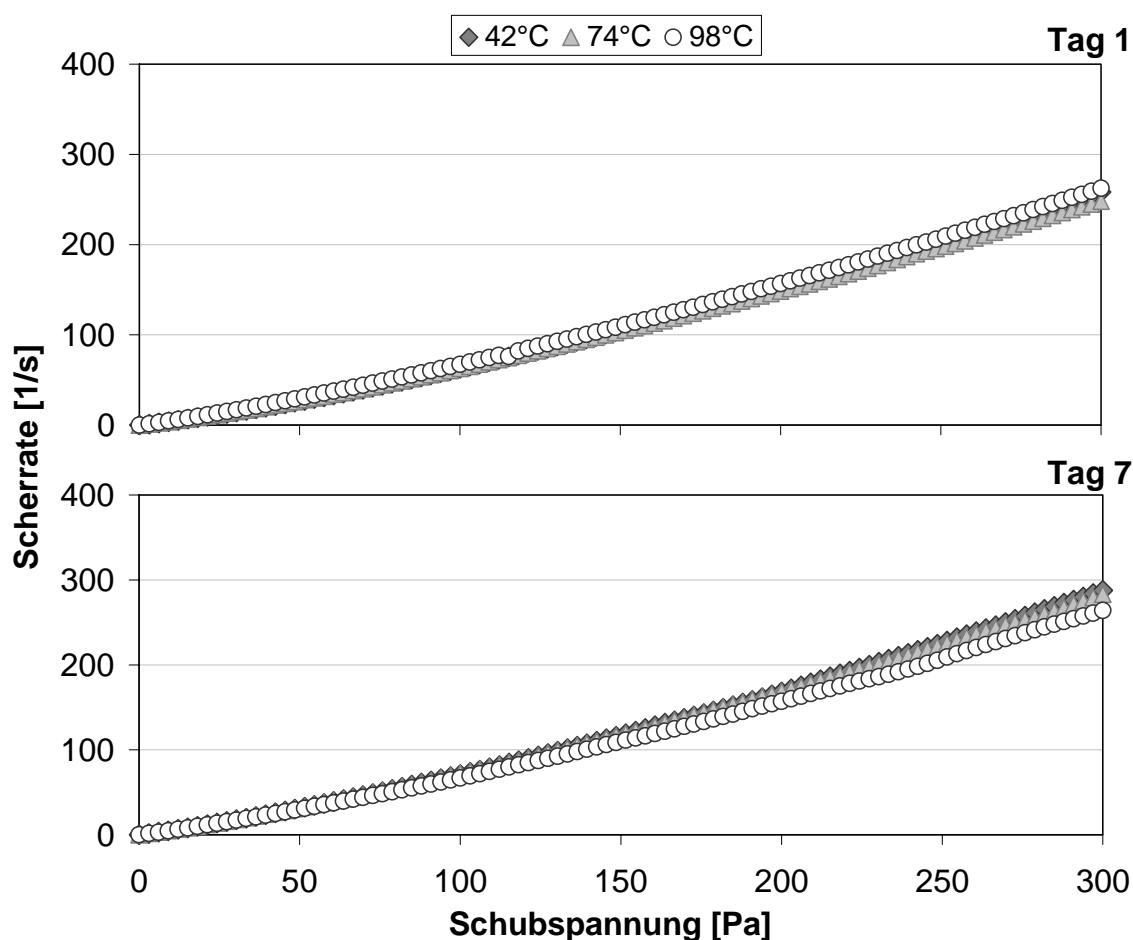
Mit Hilfe des Rotor-Stator-Homogenisators der Anlage, einem Zahnkranzhomogenisator, wird ein hoher mechanischer Energieeintrag in das System erreicht (Schuchmann und Danner 2004). Die Wasserphase wird in der Ölphase fein verteilt. Erwartungsgemäß ist die Dispergierleistung des Rührwerkes der Maschine, unabhängig von der Herstellungstemperatur, für eine feine Dispergierung der Wassertropfen nicht ausreichend. Dies bestätigt die Beobachtungen von Schubert und Armbruster (Schubert und Armbruster 1989) und Schuchmann und Danner (Schuchmann und Danner 2004) wonach sich Rührwerke in der Regel nur zum Herstellen grobdispenser Emulsionen bzw. von Rohemulsionen eignen, die anschließend fein-emulgiert werden müssen.

Unabhängig von der Herstellungstemperatur werden bei der Herstellung der Zubereitungen mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 stets homogene, weiße W/O-Emulsionen erhalten. Die Systeme sind alle gießfähig und nahezu geruchlos. Der theoretische Wassergehalt von 38 % (m/m) kann durch Thermogravimetrie bestätigt werden. Während der Herstellung kommt es zu keinem Verlust an Wasserphase (vgl. Abschnitt 3.2.4.2 und 3.2.6.1).

Nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C tritt bei allen Proben eine leichte Sedimentation der Innenphase auf. Diese Erscheinung verstärkt sich bis zum Ende des Lagerungszeitraumes von 3 Monaten. Das Absetzen der Innenphase ist jedoch nicht mit der Herstellungstemperatur

in Verbindung zu bringen. Die Emulsionen sind jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln vollständig redispergierbar. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf.

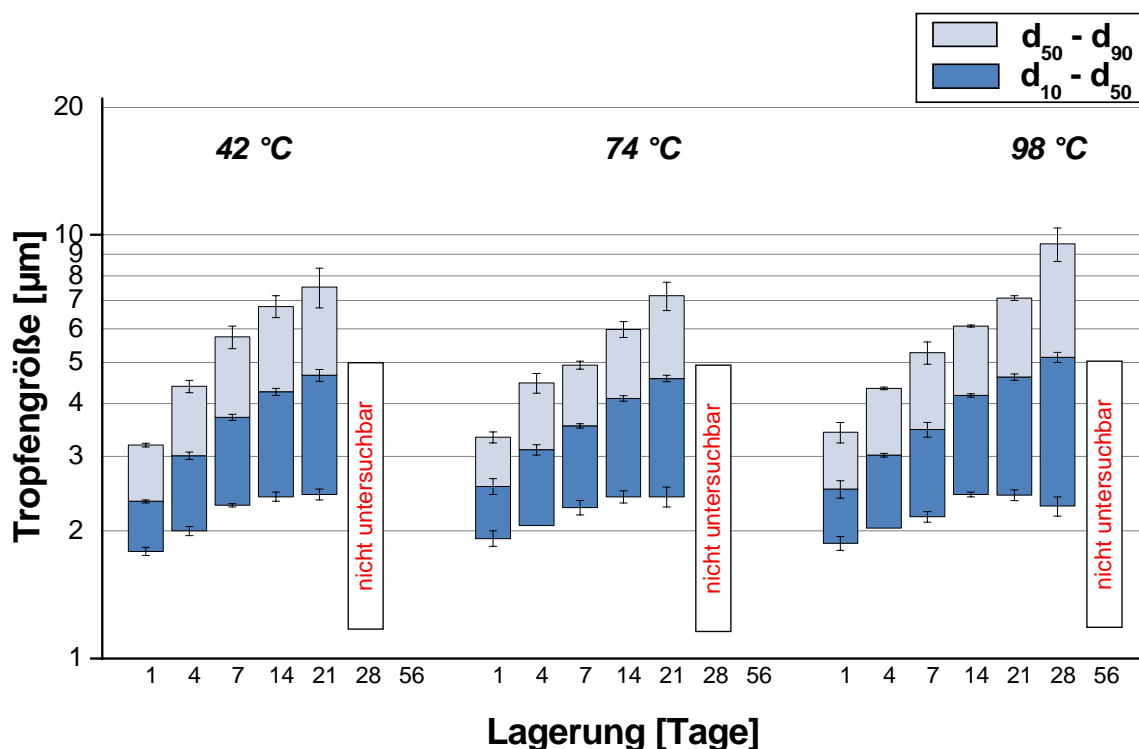
In Abbildung 4-17 sind Fließkurven der bei unterschiedlichen Temperaturen mit dem Labor-mischer BECOMIX RW 2,5 hergestellten W/O-Emulsionen nach 1-tägiger und 7-tägiger Lagerung bei 20 °C aufgetragen.



**Abbildung 4-17:** Fließkurven der bei unterschiedlichen Temperaturen mit Hilfe des Labor-mischer BECOMIX RW 2,5 hergestellten W/O-Emulsionen in Abhängigkeit von der Lagerung (Standardrezeptur, Lagerung 7 Tage bei 20 °C)

Alle Zubereitungen sind sowohl nach 1 Tag als auch nach 7 Tagen Lagerung leicht strukturviskos und besitzen keine Fließgrenze. Die Herstellungstemperatur hat keinen Einfluss auf die Fließeigenschaften des Systems. Die Unterschiede zwischen den Emulsionen liegen innerhalb der Streuung des Verfahrens. Des Weiteren ist zu erkennen, dass die Viskosität aller Zubereitungen bei Lagerung in gleichem Maße leicht abnimmt. Dies äußert sich im Diagramm in einer höheren Scherrate bei gleicher Schubspannung.

Abbildung 4-18 zeigt die Entwicklung der Tropfengrößenverteilungen der bei 42 °C, 74 °C und 98 °C hergestellten W/O-Emulsionen während einer Lagerung von 56 Tagen bei 20 °C. Das untere Ende der freien, schwebenden Säulen zeigt dabei den  $D_{10}$ -Wert, die Linie in der Mitte den  $D_{50}$ -Wert und das obere Ende den  $D_{90}$ -Wert an. Der  $D_{10}$ -Wert gibt eine Grenze in  $\mu\text{m}$  an (Durchgangssumme), die besagt, dass 10 % der Öltröpfchen der Verteilung einen kleineren Durchmesser haben als dieser Wert. Der  $D_{50}$ -Wert entspricht analog einer Durchgangssumme von 50 %, der  $D_{90}$ -Wert einer Durchgangssumme von 90 %.



**Abbildung 4-18:** Tropfengrößenverteilung der bei unterschiedlichen Temperaturen mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten W/O-Emulsionen (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 2)

Einen Tag nach der Herstellung sind die Wasserphasen der Zubereitungen unabhängig von der Herstellungstemperatur sehr fein verteilt. Die Verteilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$  sind eng. Bei weiterer Lagerung nehmen die dispersen Wassertropfen durch Koaleszenz in ihrer Größe jedoch kontinuierlich zu und die Verteilungen werden breiter. Nach etwa 21 Tagen geht die anfänglich monomodale Verteilung in eine bimodale über. In den ersten 28 Tagen ist das Teilchenwachstum bei allen untersuchten Emulsionen unabhängig von der Temperatur etwa gleich groß. Das bei 42 °C hergestellte System weist tendenziell im Vergleich zu den beiden anderen Zubereitungen minimal breitere Verteilungen auf. Die Unterschiede sind allerdings nur sehr gering und liegen meist innerhalb der Streuung des Verfahrens.

Nach 28 Tagen zeigen die bei 42 °C und 74 °C hergestellten Emulsionen deutliche Instabilitätserscheinungen. Die Tropfen der inneren Phase platzen kurz nach dem Probenauftrag auf den Objektträger und dem Abdecken mit einem Deckglas (vgl. Abschnitt 3.2.6.3). Aufgrund unzureichender Stabilität des Grenzflächenfilmes ist eine Bestimmung der Tropfengrößenverteilung dieser Systeme mit dem gewählten Messverfahren nicht möglich. Die bei 98 °C hergestellten Zubereitungen zeigen dieses Verhalten erst nach 56 Tagen. Bis dahin nimmt die Tropfengröße kontinuierlich zu.

Erwähnenswert ist allerdings, dass diese Instabilitätserscheinung nur bei der mikroskopisch-optischen Bestimmung der Tropfengrößenverteilung auftritt. Makroskopisch erscheinen die Systeme hingegen stabil. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung ist ein Brechen der Emulsion oder eine sonstige Strukturveränderung zu erkennen. Die Zubereitungen sind jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln redispergierbar. Erst der durch das Auflegen eines Deckglases aufgeprägte erhöhte Kapillardruck führt zu einer Ruptur des Grenzflächenfilmes.

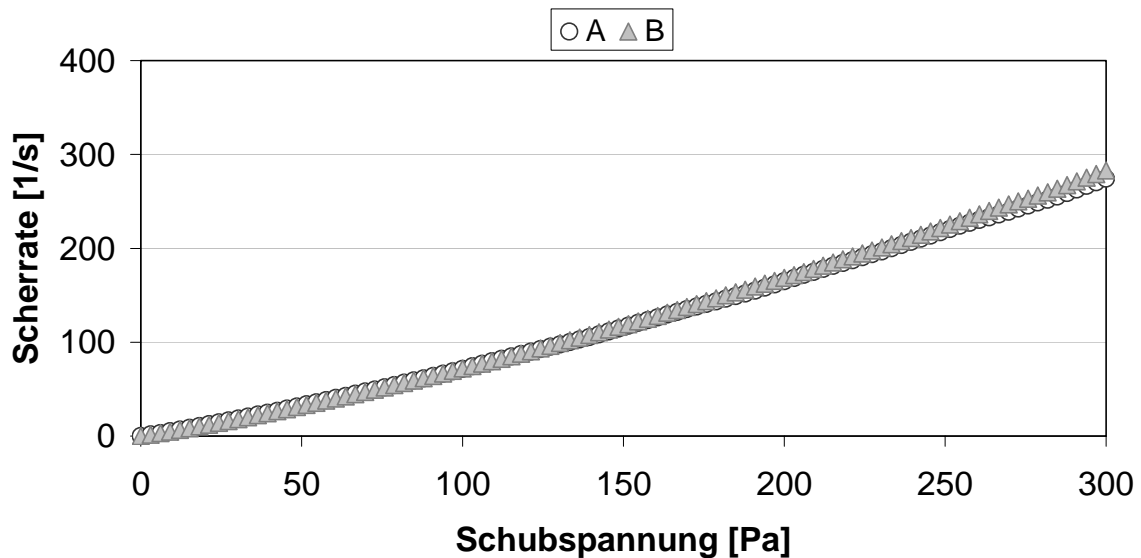
#### **4.2.1.2 Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion (konventionelle Wasserzugabe)**

Im Folgenden wird untersucht, wie sich eine Herstellung mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion mit konventioneller Wasserzugabe auf die Stabilität der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen auswirkt. Hierzu wird die Wasserphase der Zubereitung über einen Fülltrichter der Ölphase zugeführt. Wie in Abschnitt 3.2.3.2 beschrieben, erfolgt dies in 2 Herstellungsvarianten: bei Variante 1 wird die Wasserphase in zwei gleichgroße Anteile aufgeteilt und beide Teile nacheinander eingetragen. Nach der Zugabe des ersten Anteils erfolgt eine 5minütige Zwischenkühlung mit Stadtwasser. Bei Variante 2 wird das gesamte Wasser ohne zwischen zu kühlen in Anteilen der Ölphase zugeführt.

Der Eintrag mechanischer Energie erfolgt mit Hilfe des in der Zirkulationsleitung der Anlage integrierten Ultra-Turrax<sup>®</sup> in Kombination mit dem Rührwerkzeug des Mixers.

Mit beiden Herstellungsvarianten werden homogene, weiße Zubereitungen vom W/O-Typ erhalten. Während einer Lagerung von bis zu 3 Monaten sind makroskopisch keine Unterschiede zwischen den in beiden Varianten hergestellten Systemen sowie zu den im Labor-mischer BECOMIX RW 2,5 produzierten Emulsionen feststellbar.

Rheologisch unterscheiden sich die genannten Emulsionen ebenfalls nicht. Die Fließkurven in Abbildung 4-19 sind nahezu identisch.



**Abbildung 4-19:** Fließkurve einer mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion mit konventioneller Wasserzugabe (Variante 1) hergestellten W/O-Emulsion (A) im Vergleich zu einer mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 bei 74 °C hergestellten Zubereitung (B). (Standardrezeptur, Lagerung 7 Tage bei 20 °C)

Abbildung 4-20 zeigt die Tropfengrößenverteilungen der in zwei Varianten mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion mit konventioneller Wasserzugabe hergestellten und bei 20 °C gelagerten W/O-Emulsionen. Bis 1 Woche nach der Herstellung unterscheiden sich die beiden Zubereitungen nicht. Nach 14 Tagen zeigen die in Variante 2 hergestellten Emulsionen einen instabilen Grenzflächenfilm, der eine Bestimmung der Tropfengrößenverteilung unmöglich macht. Die in Variante 1 hergestellten Zubereitungen zeigen dieses Verhalten erst nach 56 Tagen. Bis dahin nimmt die Tropfengröße kontinuierlich zu. Die Unterschiede in Bezug auf die Teilchengröße und das Koaleszenzverhalten zu den im Labormischer BECOMIX RW 2,5 produzierten Zubereitungen sind dabei sehr gering und liegen innerhalb der Streuung des Analyseverfahrens.

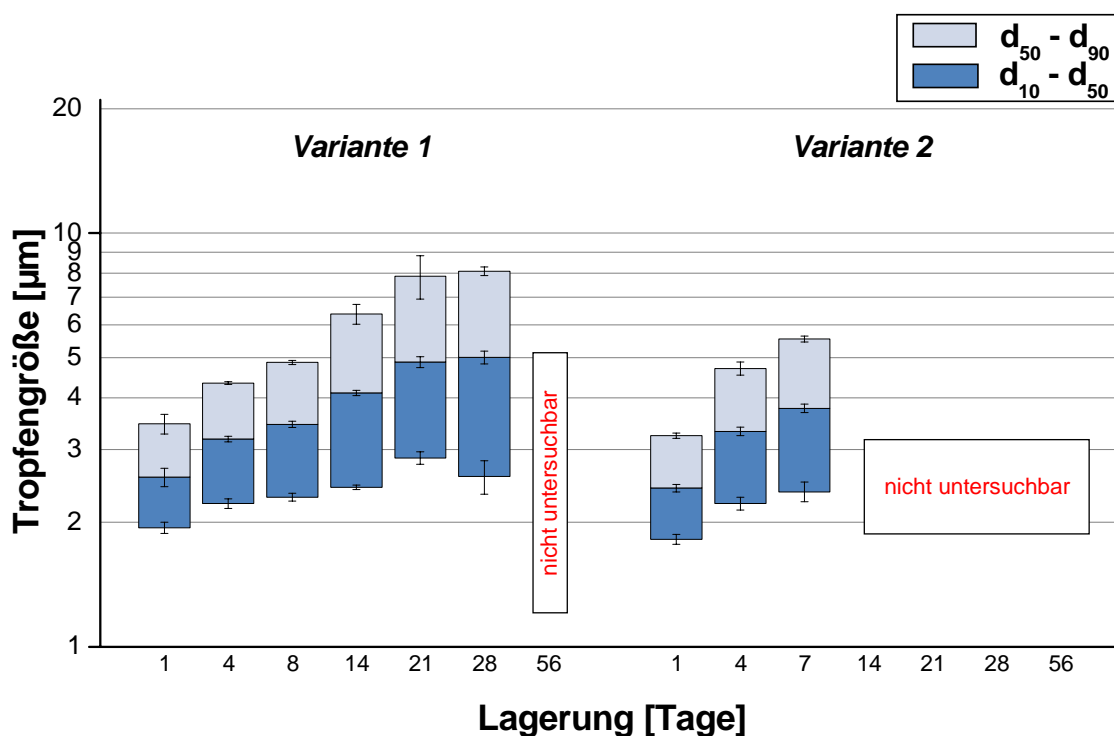


Abbildung 4-20: Tropfengrößenverteilung der in zwei Varianten mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampf-injektion mit konventioneller Wasserzugabe hergestellten W/O-Emulsionen. (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 2)

### 4.2.1.3 Herstellung mit dem Unguator

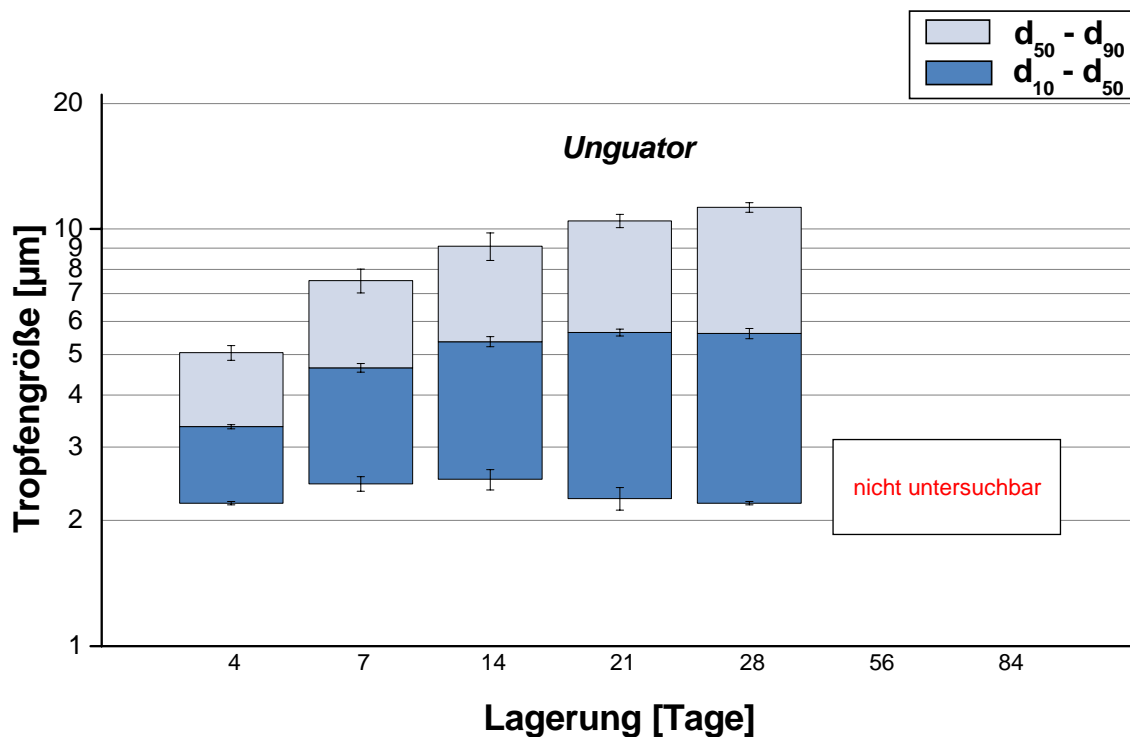
Als weitere Methode mit vergleichsweise geringem Energieeintrag wird zur Herstellung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion ein Unguator eingesetzt. Im Vergleich zu einem Ultra-Turrax<sup>®</sup> bzw. Zahnkranzhomogenisator tritt bei diesem Mischer eine geringere scherinduzierte Belastung auf. Außerdem ist der dissipierte Wärmestrom und damit verbunden die thermische Belastung des Produktes deutlich geringer (siehe Bunjes et al. 2007).

Die Herstellung einer Standardrezeptur gemäß Abschnitt 3.1.5 unter Einsatz eines Unguators ist nur sehr bedingt möglich. Unabhängig von der Herstellungstemperatur, der Drehzahl des Rührers, der Rührzeit und der Art der Wasserzugabe (zu den genauen Herstellungsbedingungen vgl. Abschnitt 3.2.3.3) besitzen nur etwa 2 von 5 hergestellten Zubereitungen die gewünschten Eigenschaften einer gießfähigen W/O-Emulsion. Trotz identischer Zusammensetzung und gleicher Vorgehensweise bei der Herstellung kommt es häufig schon während des Herstellungsprozesses zu einer Phasentrennung. Die Systeme sind sehr inhomogen und besitzen eine unklare Phasenlage. Es ist dabei kein Zusammenhang zwischen den Prozess-

parametern (Zahl und Größe der Anteile der zuzugebenden Wasserphase, Drehzahl des Rührers und Rührzeit) und der beobachteten Instabilität zu erkennen.

Erfolgreich mit dem Unguator hergestellte Emulsionen unterscheiden sich kurz nach der Herstellung makroskopisch nicht von den mit Hilfe der bereits beschriebenen Verfahren produzierten Zubereitungen. Bei der Lagerung zeigen sich jedoch leichte Unterschiede in Bezug auf das Sedimentationsverhalten der dispersen Tropfen. Das Absinken der Innenphase der Emulsion ist weniger stark ausgeprägt als bei den übrigen, mit Hilfe der Standard-Mischeinheiten hergestellten Systemen. Rheologisch sind keine Unterschiede zu den bisher untersuchten Zubereitungen zu erkennen.

Abbildung 4-21 zeigt die Tropfengrößenverteilung einer bei 50 °C erfolgreich hergestellten W/O-Emulsion bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests.



**Abbildung 4-21:** Tropfengrößenverteilung einer mit Hilfe des Unguators hergestellten W/O-Emulsion (Standardrezeptur, Herstellungstemperatur 50 °C, Lagerung im Temperatur-Schaukelchrank, Untersuchungsmethode 2)

Die Tropfengröße der Probe nimmt während des Untersuchungszeitraumes deutlich zu. Die Koaleszenzrate ist dabei gegenüber den mit Hilfe der übrigen Standard-Mischeinheiten hergestellten und bei 20 °C gelagerten Proben verstärkt. Dies äußert sich in breiteren Verteilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$ . Nach 56 Tagen Lagerung verhindert die unzureichende Stabilität des



Grenzflächenfilmes eine Bestimmung der Tropfengrößenverteilung mit Hilfe des mikroskopischen Analysenverfahrens.

#### **4.2.2 Herstellung der W/O-Emulsionen mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion**

Als Verfahrensalternative wird nachfolgend die Herstellung der Emulsionen mit Direktdampfinjektion untersucht. Bei diesem Verfahren wird die Wasserphase durch Injektion von Wasserdampf in die Ölphase eingetragen. Dadurch erfolgt neben einem hohen mechanischen Energieeintrag durch den in der Zirkulationsleitung integrierten Ultra-Turrax<sup>®</sup> (Schuchmann und Danner 2004) zusätzlich ein hoher thermischer Energieeintrag (Alvarez et al. 2000). Infolgedessen werden Wasser- und Ölphase im Vergleich zur Herstellung mit Hilfe einer der in dieser Arbeit verwendeten Standard-Mischeinheiten intensiver durchmischt. Dies könnte sich auf die Struktur des Grenzflächenfilmes und damit auf die Stabilität der Emulsionen auswirken.

##### **4.2.2.1 Direktdampfinjektion und Produkttemperatur**

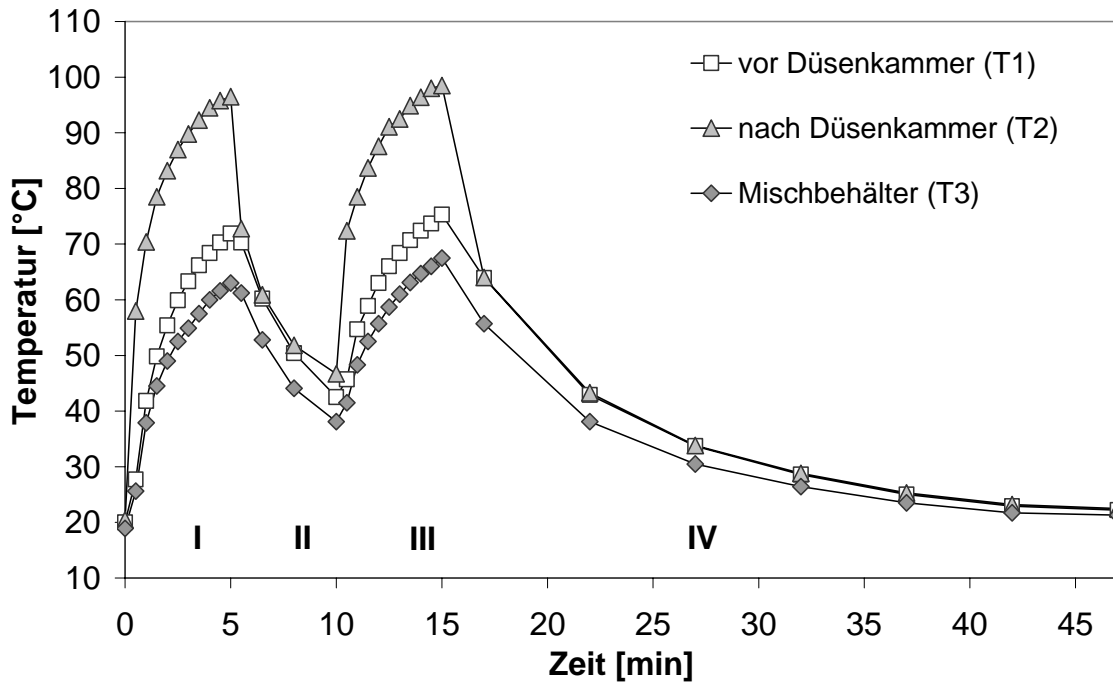
Durch Direktdampfinjektion wird ein hoher thermischer Energieeintrag in das System erreicht (Alvarez et al. 2000), der sich, wie von Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005a, Brämer und Daniels 2005b) berichtet, durchaus positiv auf die Lagerstabilität bestimmter Zubereitungen auswirken kann.

Der mit der DDI verbundene starke Anstieg der Produkttemperatur während der Herstellung kann einerseits Vorteile bezüglich der Stabilität der Zubereitungen bringen, stellt andererseits auch ein großes Problem dar. Bei Förderleistungen der Pumpe von unter 400 ml/min und hohen Vordrücken (vgl. Abschnitt 3.2.4.2) steigt die Temperatur in der Zirkulationsleitung der Anlage trotz einer Gegenkühlung mit Hilfe des Kälte-Umwälzthermostaten auf über 100 °C an. Die Fließgeschwindigkeit des Produktes in der Zirkulationsleitung wird stark herabgesetzt und viel Dampf, d. h. viel Energie wird in wenig Ölphase bzw. Emulsion injiziert. Dies führt zu einer Überhitzung des Produktes und die vollständige Kondensation des Wasserdampfes in der Ölphase ist nicht mehr gewährleistet; es werden inhomogene und instabile Emulsionen erhalten.

Durch die im Rahmen der Funktions-Qualifizierung des Moduls zur Direktdampfinjektion festgelegten Vordruckeinstellungen und Injektionszeiten (vgl. Abschnitt 3.2.4.2 und 3.2.4.3)

wird ein guter Kompromiss zwischen der Dauer der DDI, der Reproduzierbarkeit der Injektionen und der Erwärmung des Produktes bewerkstelligt.

Abbildung 4-22 zeigt Temperatur-Zeit-Profile in den Bereichen Mischbehälter, vor und nach der Düsenkammer während der Herstellung einer Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion unter Standardbedingungen.



**Abbildung 4-22:** Temperatur-Zeit-Profile der Bereiche Mischbehälter, vor und nach der Düsenkammer während der Herstellung einer W/O-Emulsion mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampf-injektion unter Standardbedingungen. (I): erste DDI, (II): Injektionspause mit Zwischenkühlung, (III): zweite DDI und Nachhomogenisierung, (IV): Abkühlung. (Temperatur des Kälte-Umwälzthermostaten ist während der gesamten Herstellung konstant bei 10 °C).

#### 4.2.2.2 Einfluss der Prozessparameter auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen

Mit dem Ziel optimierte Bedingungen zu finden werden folgende Prozessparameter variiert:

- Umpumprate der Förderpumpe
- Drehzahl des Mixers
- Drehzahl des Homogenisators und der Zeitpunkt der Homogenisierung.

Detaillierte Herstellungsbedingungen sind in Abschnitt 3.2.4.3 aufgeführt.

Eine Grundvoraussetzung für die Herstellung stabiler, homogener Emulsionen ist der Einsatz des Rotor-Stator-Homogenisators der Prozessanlage zur Direktampfinjektion. Alternative Prozessbedingungen führen meist zu inhomogenen Zubereitungen.

Eine Verringerung der Umpumprate der Förderpumpe auf  $< 400$  ml/min führt zu makroskopisch leicht inhomogenen Systemen. Wie bereits in Abschnitt 4.2.2.1 berichtet, steigt bei derart niedrigen Förderraten der Pumpe die Produkttemperatur stark an ( $\geq 100$  °C). Es entstehen inhomogene Emulsionen, die nicht mit Hilfe des gewählten mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens untersucht werden können.

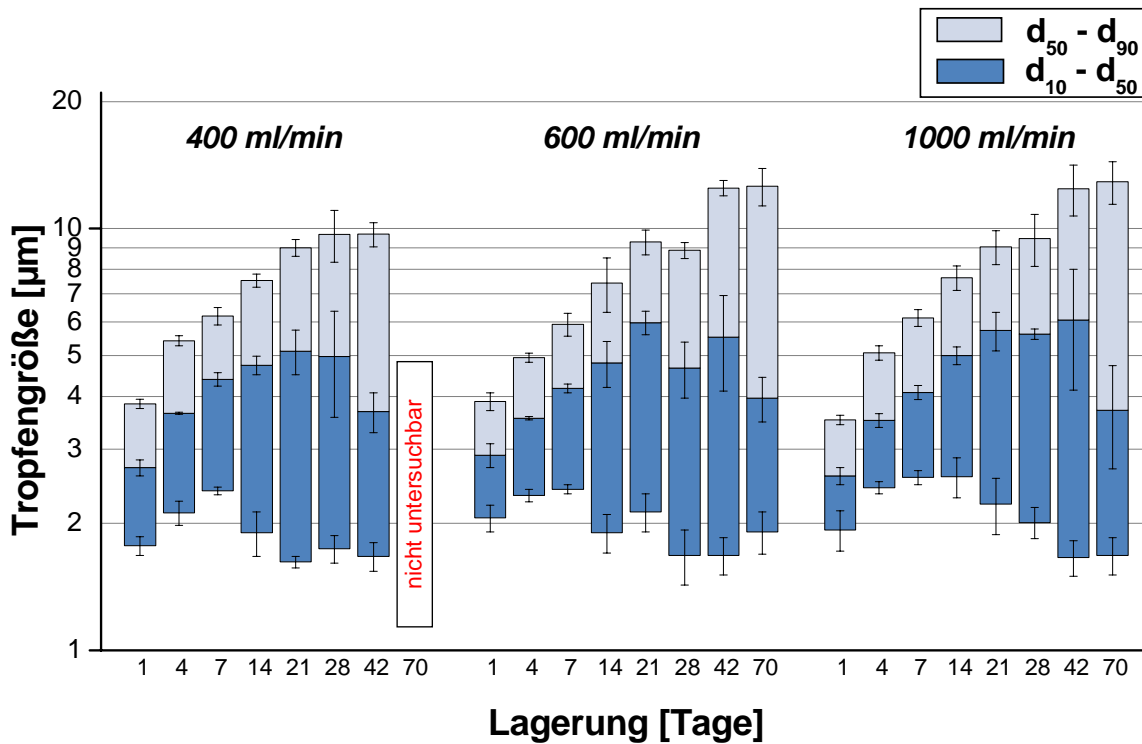
Bei allen anderen untersuchten Prozessparametern (Förderrate der Pumpe  $> 400$  ml/min, Drehzahl des Mixers 1000 UpM bzw. 2000 UpM, Drehzahl des Homogenisators 10000 UpM bzw. 18000 UpM, Homogenisierung während der DDI) werden stets homogene, weiße W/O-Emulsionen erhalten. Die Systeme sind alle gießfähig, nahezu geruchlos und unterscheiden sich makroskopisch nicht von den mit Hilfe der Standard-Mischeinheiten hergestellten Zubereitungen.

Nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C tritt bei allen durch Direktampfinjektion hergestellten Proben eine leichte Sedimentation der Innenphase auf, die sich bis zum Ende der Lagerung weiter verstärkt. Dieses Absetzen lässt sich nicht mit einem bestimmten Prozessparameter in Verbindung bringen. Einzig bei kurz nach der Herstellung makroskopisch leicht inhomogenen Systemen ist die Sedimentation minimal stärker ausgeprägt. Die Unterschiede sind jedoch sehr gering. Alle Emulsionen sind jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln redispergierbar. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf.

Rheologisch ist kein Einfluss der Prozessparameter auf die Stabilität der Systeme zu erkennen. Die mit Direktampfinjektion hergestellten Emulsionen unterscheiden sich nicht von den mit den Standard-Mischeinheiten produzierten Zubereitungen. Fließkurven dieser Systeme sind nicht dargestellt.

Abbildung 4-23 zeigt die Tropfengrößenverteilungen der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion hergestellten und bei 20 °C gelagerten W/O-Emulsionen in Abhängigkeit von der Umpumprate der Förderpumpe. Diese Zubereitungen weisen nach 1 Tag Lagerung eine sehr fein verteilte disperse Wasserphase auf. Die Verteilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$  sind eng. Im Laufe der Lagerung nehmen die dispersen Wassertropfen durch Koaleszenz deutlich an

Größe zu. Nach etwa 21 Tagen geht die anfänglich monomodale Verteilung in eine bimodale über. Es ist kein Zusammenhang zwischen der Umpumprate der Förderpumpe und der Teilchengröße bzw. der Koaleszenzrate der Tropfen zu erkennen. Die Unterschiede zwischen den Proben sind sehr klein und liegen innerhalb der Streuung des Verfahrens.



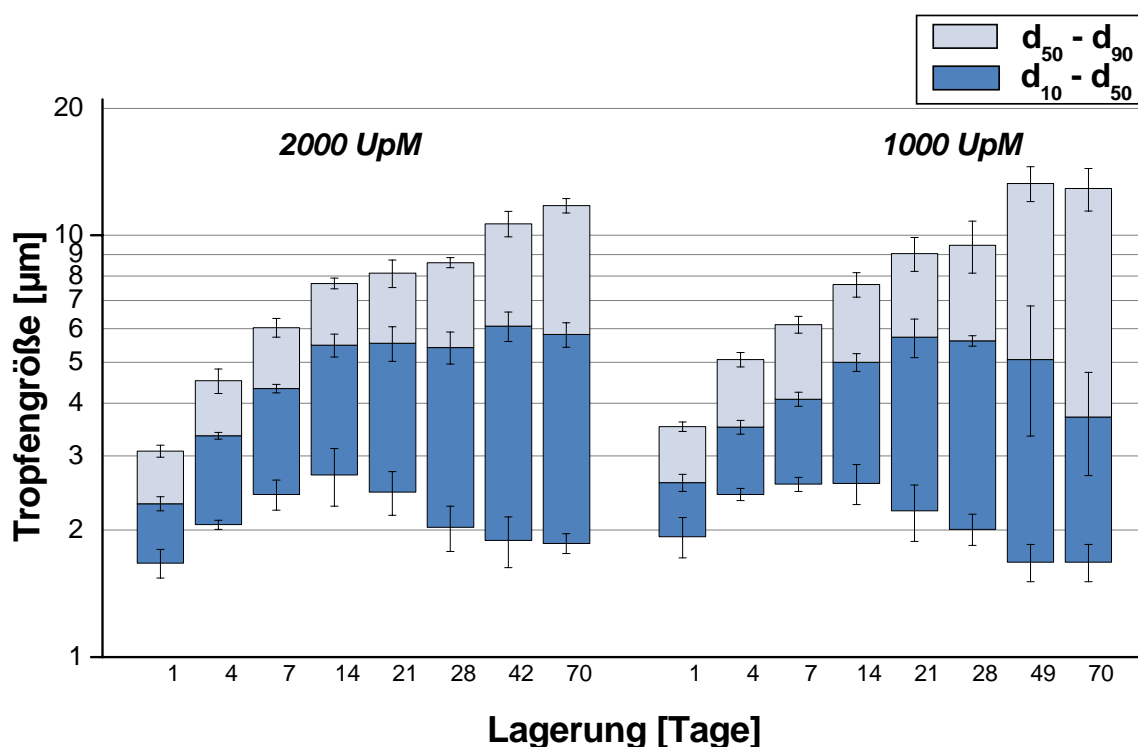
**Abbildung 4-23:** Tropfengrößenverteilung der bei unterschiedlicher Umpumprate der Förderpumpe mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfneinjektion hergestellten W/O-Emulsionen (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 1)

Die mit einer Umpumprate von 400 ml/min produzierte und von Beginn an bereits makroskopisch leicht inhomogene Emulsion zeigt nach 70 Tagen Lagerung eine verstärkte Instabilität des Grenzflächenfilmes, die eine Untersuchung mit Hilfe des mikroskopischen Analyseverfahrens unmöglich macht. Die Tropfen platzen kurz nach dem Abdecken der Probe mit einem Deckglas. Werden die Zubereitungen mit einer Förderrate von  $\geq 600$  ml/min hergestellt, sind die Proben auch nach einer Lagerung von 70 Tagen bei 20 °C noch gut zu untersuchen. Die Grenzflächenfilme dieser Systeme sind damit stabiler als die Filme der mit Hilfe der Standard-Mischeinheiten hergestellten Emulsionen. Aus Abbildung 4-23 ist des Weiteren ersichtlich, dass sich die Tropfengrößenverteilungen während der Lagerung unabhängig von der Umpumprate tendenziell auf einen Plateauwert hin entwickeln.

In Abbildung 4-24 ist die Tropfengrößenverteilung der bei unterschiedlicher Drehzahl des Mischers hergestellten W/O-Emulsionen dargestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass die Ver-

teilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$  bei einer Erhöhung der Drehzahl auf 2000 UpM im Vergleich zu 1000 UpM zwar geringfügig schmaler werden, eine stark ausgeprägte Koaleszenz der Wassertropfen kann im weiteren Verlauf der Lagerung durch eine Erhöhung dieses Parameters allerdings nicht verhindert werden. Die Drehzahl des Mixers der Prozessanlage zur Direktampfinjektion hat damit ebenfalls keinen Einfluss auf die Tropfengrößenverteilung. Die Unterschiede liegen meist innerhalb der Streuung des Analyseverfahrens. Beide Zubereitungen sind unabhängig von den Prozessparametern nach 70 Tagen Lagerung bei 20 °C mit Hilfe des mikroskopischen Verfahrens gut zu untersuchen; die Tropfen platzen nach dem Auflegen des Deckglases nicht.

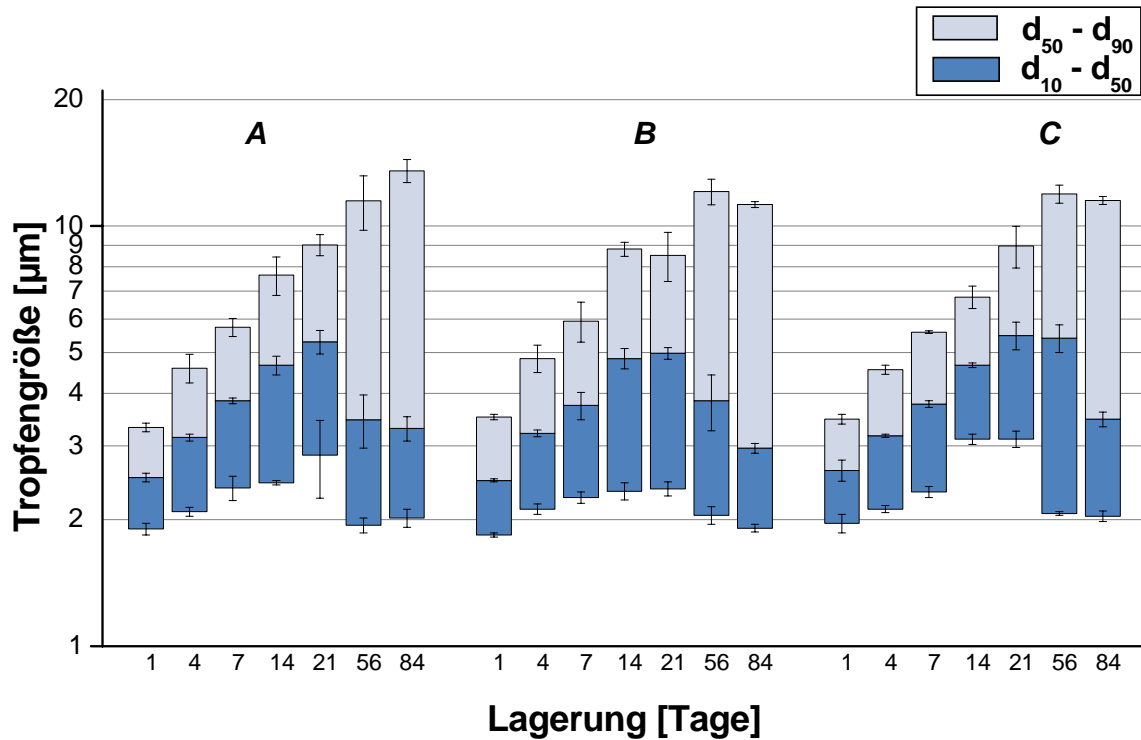
Die anfänglich monomodale Verteilung geht nach etwa 28 bis 42 Tagen Lagerung in eine bimodale über. Unbeeinflusst von der Drehzahl des Mixers strebt die Tropfengrößenverteilung während der Lagerung außerdem scheinbar einem Plateauwert zu.



**Abbildung 4-24:** Tropfengrößenverteilung der bei unterschiedlicher Drehzahl des Mixers mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion hergestellten W/O-Emulsionen (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 1)

In Abbildung 4-25 ist der Einfluss der Intensität und des Zeitpunktes des Homogenisierens auf die Koaleszenzstabilität der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen dargestellt. Unabhängig von den Prozessparametern zeigen die Zubereitungen deutliche Koaleszenz bei Lagerung. Hinsichtlich der Tropfengröße und der Verteilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$  sind keine Un-

terschiede zwischen den verschiedenen Proben und zu den bisher in diesem Abschnitt untersuchten Emulsionen feststellbar, die auf einen Einfluss der Drehzahl des Homogenisators bzw. des Zeitpunktes der Homogenisierung auf die Stabilität des Systeme schließen lassen. Die makroskopisch beobachtete, leichte Inhomogenität der nach der DDI homogenisierten Zubereitung spiegelt sich nicht in der Tropfengrößenverteilung wieder. Alle Proben sind während des gesamten Lagerzeitraumes untersuchbar.



**Abbildung 4-25:** *Tropfengrößenverteilung der bei unterschiedlicher Drehzahl des Homogenisators und unterschiedlichen Zeitpunkten der Homogenisierung mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampf-injektion hergestellten W/O-Emulsionen (A): 18000 UpM; Homogenisierung während der Direktampf-injektion (B): 10000 UpM; Homogenisierung während der Direktampf-injektion (C): 18000 UpM; Homogenisierung nach der Direktampf-injektion (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 2)*

Auf den in der Zirkulationsleitung der Anlage integrierten Ultra-Turrax® kann bei der Herstellung der Emulsionen nicht verzichtet werden. Eine Homogenisierung alleine mit Hilfe des Dampfstrahls und des Rührwerks des Mixers führt nicht zu einer ausreichend feinen Verteilung der Wasserphase in der Ölphase. Es entstehen nur sehr inhomogene Emulsionen.

Da sich anhand der makroskopischen Beurteilung und der mikroskopischen Bestimmung der Tropfengrößenverteilung der Proben kein großer Einfluss der Prozessparameter auf die Stabilität der W/O-Emulsionen bei Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampf-injektion

ergibt, wird im Folgenden eine Fördermenge der Pumpe von 1000 ml/min als Standard festgesetzt. Damit ist eine rasche und reproduzierbare Produktführung gewährleistet (vgl. Abschnitt 3.2.4.1). Eine hohe Umpumprate trägt zusätzlich dazu bei, dass die Produkttemperatur unter 100 °C bleibt. Dadurch wird eine vollständige Kondensation des Wasserdampfes garantiert (vgl. Abschnitt 4.2.2.1). Des Weiteren werden die Drehzahl des Mixers auf 1000 UpM und die Drehzahl des Homogenisators auf 18000 UpM als Standardbedingungen festgelegt. Die Homogenisierung erfolgt dabei immer während der Direktampfinjektion.

#### **4.2.2.3 Einfluss der Abkühldauer nach der Herstellung auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen**

Um untersuchen zu können, ob durch eine Verlängerung der Abkühldauer die Grenzflächenbelegung der Ethylcellulose an der Phasengrenze beeinflusst und damit die Stabilität der Emulsionen verbessert werden kann, wird während der Herstellung einer Standardrezeptur die Abkühlgeschwindigkeit auf zwei Arten modifiziert: in einem Experiment wird der Kälte-Umwälzthermostat nach der Direktampfinjektion für 30 min abgeschaltet. Dadurch wird eine deutliche Verzögerung der Abkühlgeschwindigkeit erreicht. Danach wird unter Zuhilfenahme des Thermostaten weiter bis auf Raumtemperatur abgekühlt.

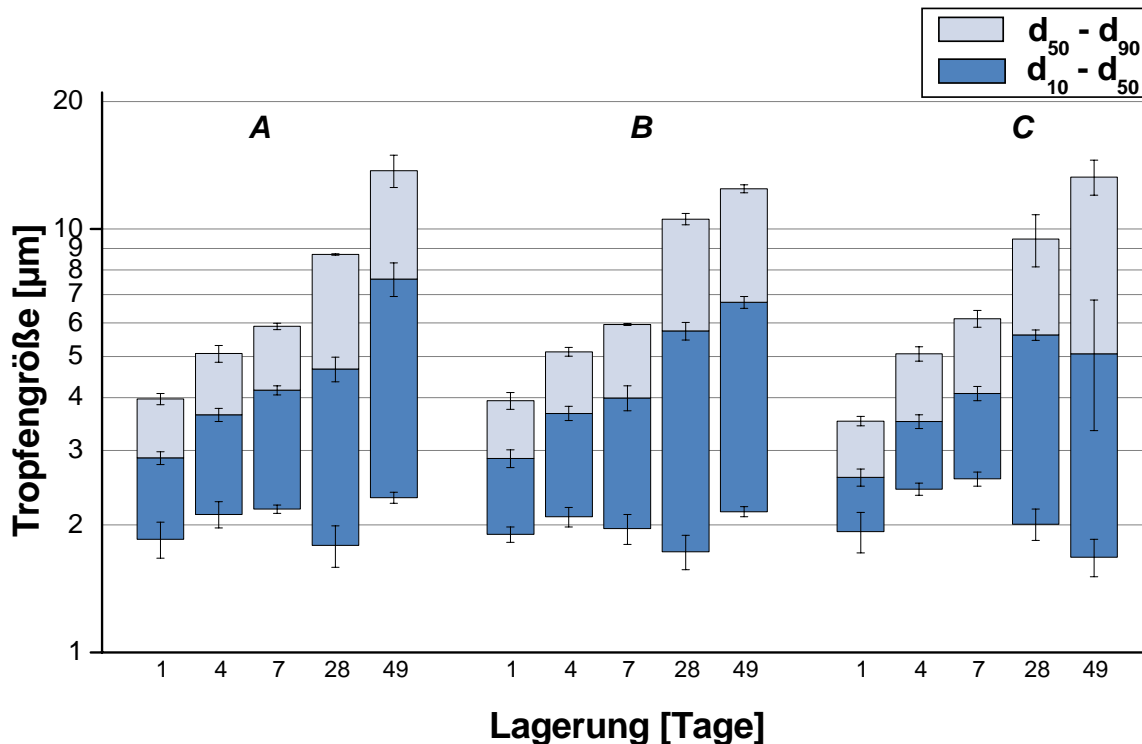
In einem zweiten Versuch wird nach der Direktampfinjektion die Produkttemperatur im Mischbehälter für 30 min auf ca. 68 °C gehalten. Nach 30 min wird unter Zuhilfenahme des Thermostaten weiter bis auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bei makroskopischer Betrachtung der W/O-Emulsionen sind unabhängig von der Abkühldauer nach der DDI keine Unterschiede zu den bereits beschriebenen, mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion und der Standard-Mischeinheiten hergestellten Zubereitungen erkennbar. Die Systeme sind gießfähig, homogen, weiß und vom W/O-Typ. Nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C tritt bei allen Proben eine leichte Sedimentation der Innenphase auf, die sich bis zum Ende des Lagerungszeitraumes weiter verstärkt. Makroskopisch ist weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Stabilität der Emulsionen durch die Veränderung der Abkühldauer festzustellen.

Rheologisch unterscheiden sich die Zubereitungen ebenfalls nicht von den übrigen Systemen.

Auch aus den Tropfengrößenverteilungen der Zubereitungen bei mikroskopischer Betrachtung in Abbildung 4-26 kann kein Unterschied zu den Emulsionen erkannt werden, die unter

Standardbedingungen abgekühlt werden (Abbildung 4-26 C). Die Koaleszenzrate der Wassertropfen kann durch eine Veränderung der Abkühlgeschwindigkeit nicht beeinflusst werden.



**Abbildung 4-26:** Tropfengrößenverteilung der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion hergestellten W/O-Emulsionen in Abhängigkeit von der Dauer der Abkühlung nach der Injektion der Wasserphase. (A): Kälte-Umwälzthermostat nach der DDI für 30 min ausgeschaltet, um Abkühlung zu verzögern, danach Thermostat wieder eingeschaltet (B): Temperatur für 30 min auf ca. 68 °C gehalten, danach Thermostat wieder eingeschaltet (C): standardmäßige Abkühlung mit Kälte-Umwälzthermostat (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 1)

#### 4.2.2.4 Herstellung der W/O-Emulsionen unter Standardbedingungen

Die Herstellung der Referenzrezeptur (vgl. Abschnitt 3.1.5) mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion erfolgt unter den in Abschnitt 3.2.4.3 beschriebenen Standardbedingungen. Die Wasserphase wird dazu in Form zweier 5 min dauernder DDI mit 5minütiger Injektionspause zwischen den beiden Injektionen in die Ölphase eingetragen.

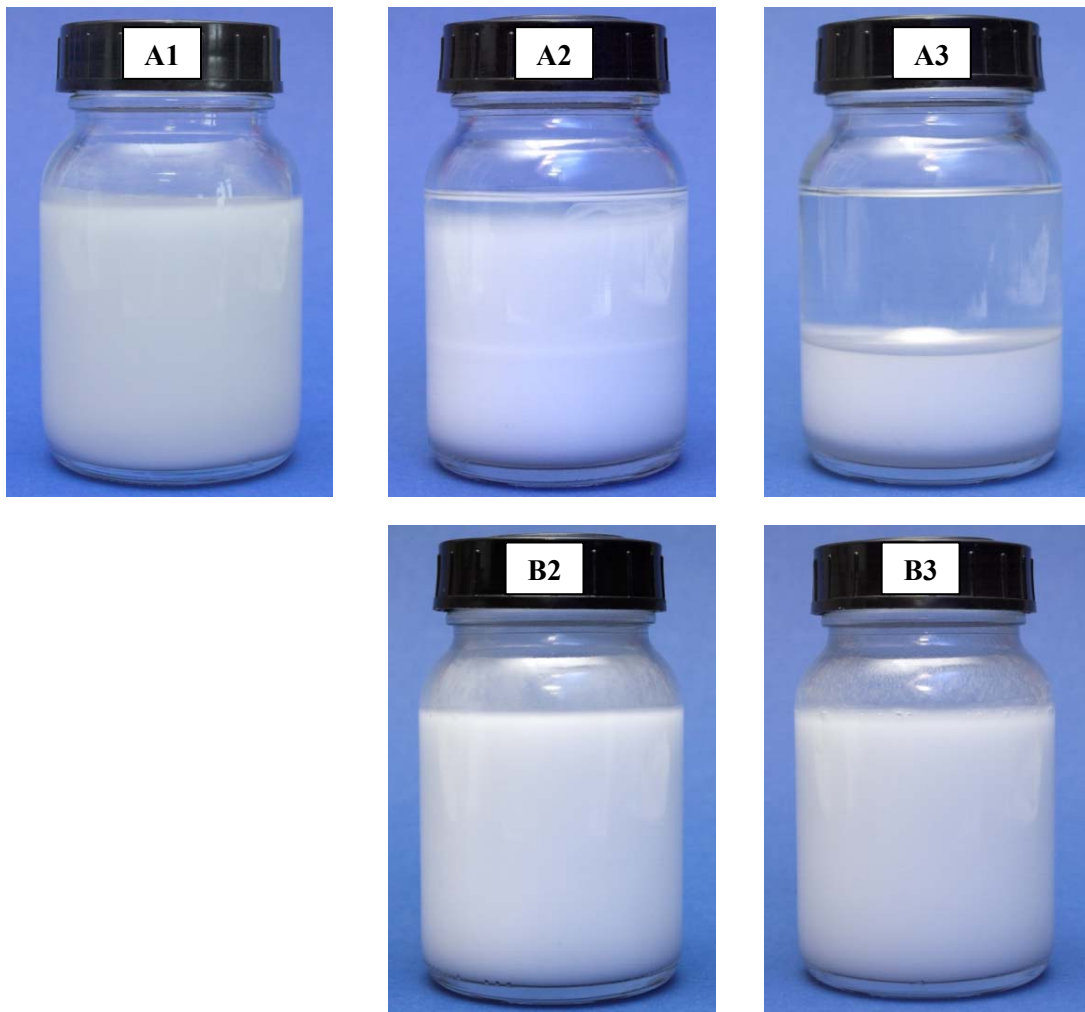
Es werden stets homogene, weiße W/O-Emulsionen erhalten. Die Systeme sind alle gießfähig und nahezu geruchlos.

Nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C tritt eine geringfügige Sedimentation der Innenphase auf. Werden die Proben unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests gela-



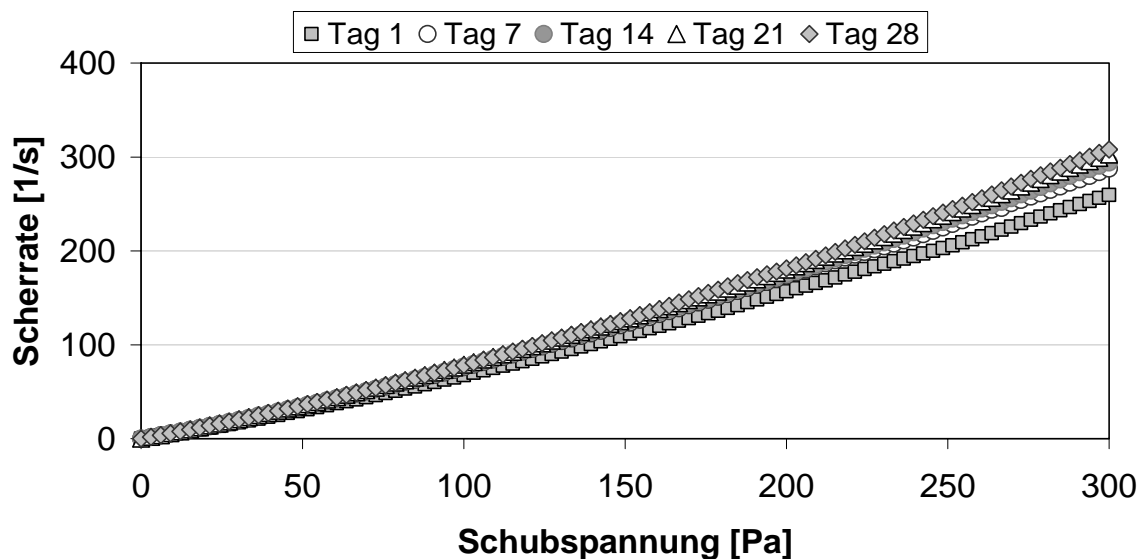
gert, ist ein Absinken der dispersen Tropfen bereits nach 7 Tagen an einem leichten, klaren Überstand zu erkennen. In Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen verstärkt sich diese Erscheinung weiter bis zu einem Punkt, an dem der makroskopisch sichtbare Zustand der Probe auch nach einer Lagerung von mehreren Monaten konstant bleibt. Dieses Verhalten ist typisch für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Ethylcellulose-stabilisierten Emulsionen. Sowohl die mit Hilfe der Standard-Mischeinheiten als auch die mit Direktdampf-injektion hergestellten Systeme weisen ein derartiges Sedimentationsverhalten auf.

Abbildung 4-27 zeigt Fotos einer dieser W/O-Emulsionen im Lagergefäß nach unterschiedlicher Lagerzeit bei 20 °C und unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests. Unabhängig von den Lagerbedingungen sinkt die Innenphase der Zubereitung während der Lagerung ab. Bei der im Schaukelschrank gelagerten Probe sedimentiert die disperse Phase vollständig. Über dem Bodensatz ist ein klarer Überstand zu erkennen, der mehr als die Hälfte des Gesamtvolumens der Zubereitung im Lagergefäß einnimmt. Wird die Probe bei 20 °C gelagert, bilden sich drei Zonen: ein Sediment als unterste Zone, gefolgt von einer mittleren, trüben Zone, die etwa knapp die Hälfte des Gesamtvolumens ausmacht und ein leichter, klarer Überstand. Alle Emulsionen sind jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln vollständig redispergierbar. Nach dem Redispergieren werden makroskopisch homogene Zubereitungen erhalten (Abbildung 4-27 B2 und B3). Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf.



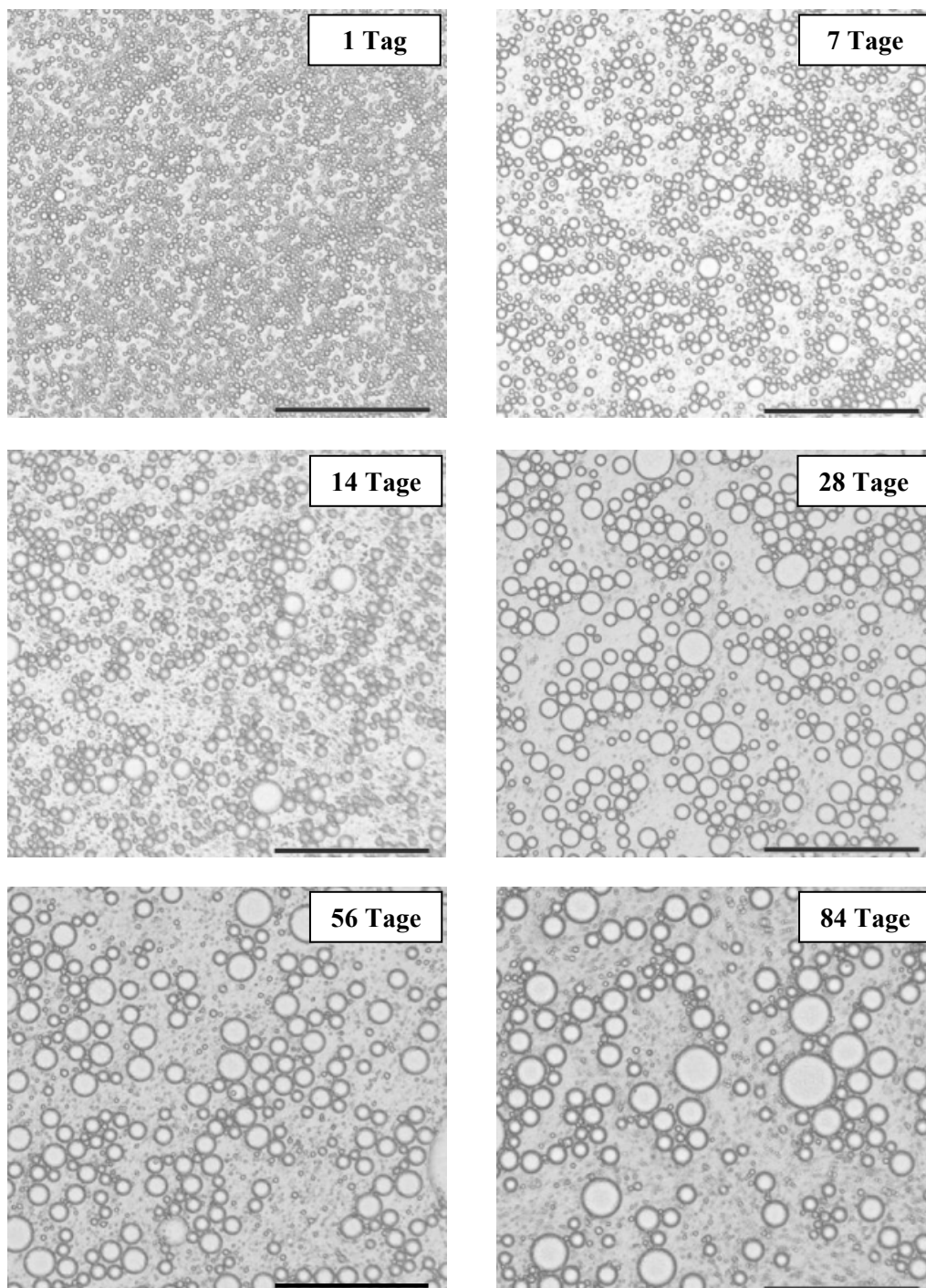
**Abbildung 4-27:** *Makroskopische Beurteilung einer unter Standardbedingungen mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion hergestellten W/O-Emulsion (Standardrezeptur). Beobachtung der Sedimentation der dispersen Innenphase während der Lagerung im Lagergefäß. (A1): 1 Tag Lagerung bei 23 °C (A2): 16 Monate Lagerung bei 23 °C; (B2): nach zehnmalem Umschütteln (A3): 16 Monate Temperatur-Schaukeltest; (B3): nach zehnmalem Umschütteln.*

Abbildung 4-28 zeigt Fließkurven einer mit Direktampfinjektion hergestellten Emulsion. Die Viskosität nimmt bei Lagerung leicht ab. Rheologisch entsprechen diese Zubereitungen den mit konventionellen Mischern hergestellten Produkten.



**Abbildung 4-28:** Fließkurven einer mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion hergestellten W/O-Emulsion in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C)

Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich, dass die dispergierten Wassertropfen der mit Direktdampfinjektion hergestellten W/O-Emulsionen gleichermaßen wie die Tropfen der mit den Standard-Mischeinheiten produzierten Systeme während der Lagerung bei 20 °C deutlich koaleszieren. Aus den Fotos in Abbildung 4-29 ist der Größenzuwachs der dispersen Phase gut zu erkennen. Die mit DDI hergestellten Zubereitungen lassen sich im Gegensatz zu den in den vorherigen Abschnitten betrachteten Emulsionen auch nach 84 Tagen noch gut mit Hilfe des gewählten Analyseverfahrens untersuchen. Die Tropfen platzen nicht beim Auflegen des Deckglases bei der Probenvorbereitung.



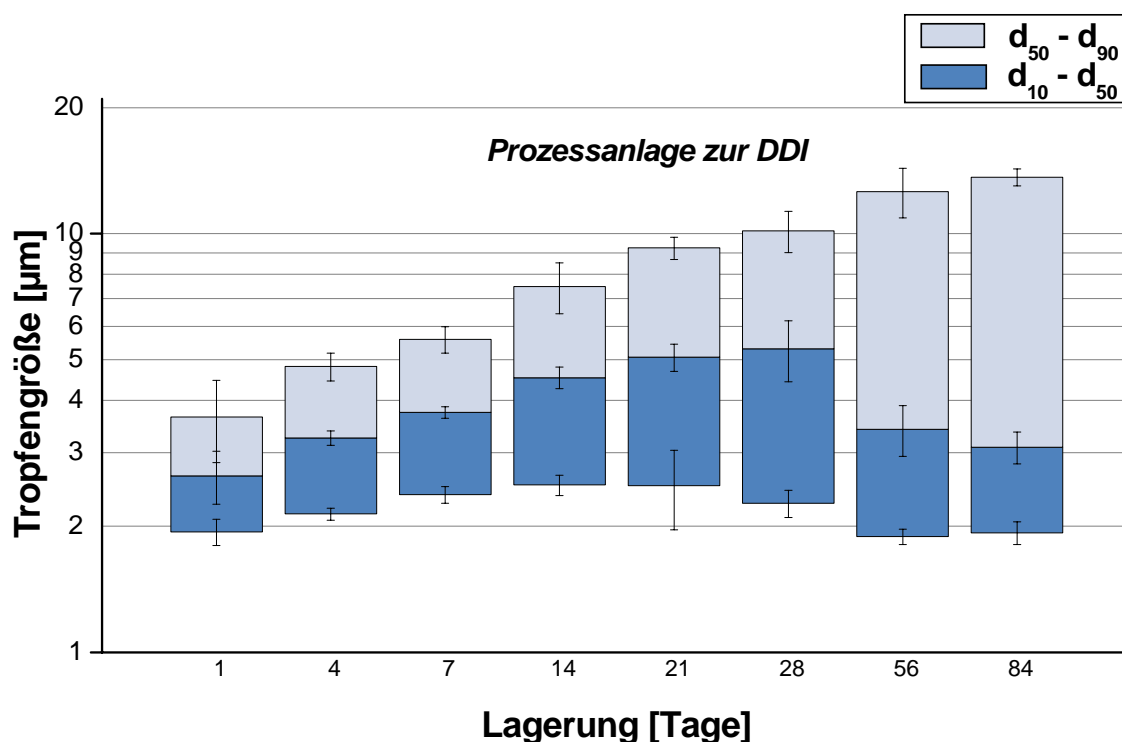
**Abbildung 4-29:** *Mikroskopische Aufnahmen von mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion unter Standardbedingungen hergestellten W/O-Emulsionen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Messbalken entsprechen 100 μm)*

Abbildung 4-30 zeigt die Tropfengrößenverteilungen einer mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion unter Standardbedingungen hergestellten und bei 20 °C gelagerten W/O-Emulsion. Diese Zubereitung weist ebenso wie die mit den Standard-Mischeinheiten produzierten Systeme nach 1 Tag Lagerung eine sehr fein verteilte disperse Wasserphase auf.

Die Verteilungsbreite  $d_{10} - d_{90}$  ist eng. Die Tropfengröße nimmt nach wenigen Tagen Lagerung durch Koaleszenz deutlich zu, und die Verteilungen werden breiter. Die Emulsionen lassen sich jedoch auch nach einer Lagerung von 84 Tagen mit Hilfe des gewählten Verfahrens gut untersuchen.

Nach 56-tägiger Lagerung ist ein Absinken des  $d_{10}$ - und des  $d_{50}$ -Wertes zu erkennen. Infolge der Koaleszenz der Wassertropfen tauchen vermehrt kleine Tropfen auf (vgl. Abbildung 4-29), die vorher submikroskopisch und damit mit Hilfe des gewählten Analyseverfahrens nicht zu erkennen waren.

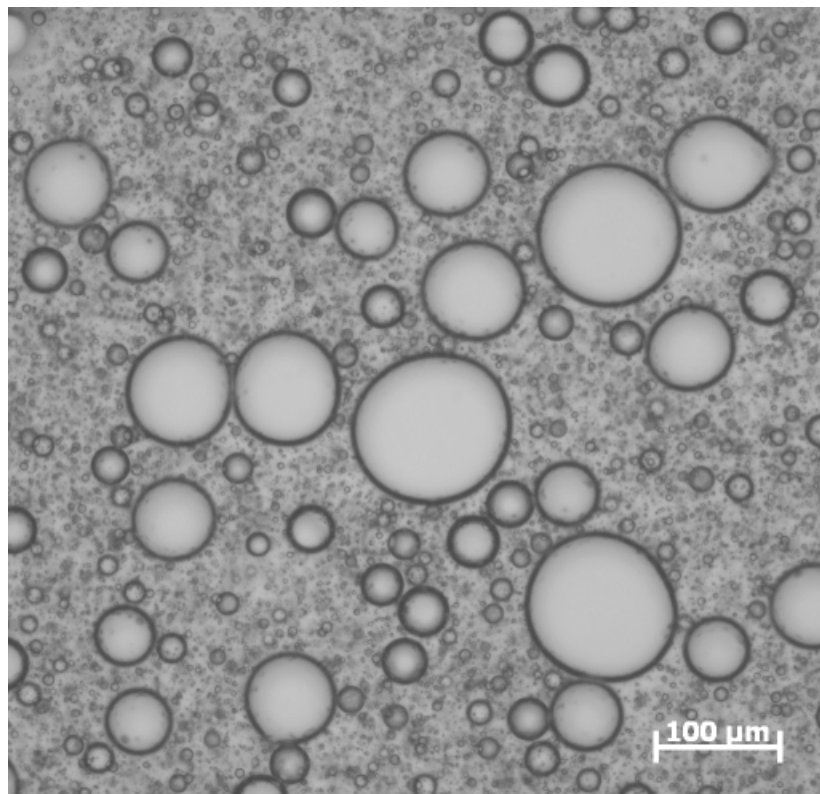
Darüber hinaus ist in Abbildung 4-30 zu sehen, dass nach etwa 21 Tagen Lagerung die anfänglich monomodale Verteilung in eine bimodale übergeht.



**Abbildung 4-30:** Tropfengrößenverteilung einer mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion unter Standardbedingungen hergestellten W/O-Emulsion (Standardrezeptur, Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 2)

Bei Betrachtung der Tropfengrößenverteilungen in Abbildung 4-30 fällt weiter auf, dass nach einem anfänglich starken Wachstum der Tropfen die Koaleszenzrate ab etwa 56 Tagen Lagerung bei 20 °C abnimmt. Es ist die Andeutung eines Plateaus einer charakteristischen Teilchengrößenverteilung zu erkennen.

Selbst nach einer Lagerung von 16 Monaten bei Raumtemperatur brechen die Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen nicht. Die Tropfen der Innenphase bleiben intakt, wie auf dem mikroskopischen Bild in Abbildung 4-31 zu sehen ist. Die disperse Phase ist allerdings sehr breit verteilt. Neben vielen nur wenige Mikrometer großen Tropfen sind auch Teilchen mit einer Größe von mehr als 100  $\mu\text{m}$  vorhanden. Diese platzen aufgrund ihrer enormen Größe nur wenige Sekunden nach dem Abdecken mit einem Deckglas. Eine Untersuchung mit dem gewählten Analyseverfahren zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung ist zu diesem Zeitpunkt der Lagerung nicht mehr möglich.



*Abbildung 4-31: Mikroskopische Aufnahmen einer mit Hilfe der Prozessanlage zur Direkt-dampfinjektion hergestellten W/O-Emulsion nach einer 16-monatigen Lagerung bei 23 °C. Aufnahme entstand nach zehnmalem Umschütteln des Lagergefäßes und nur wenige Sekunden nach dem Probenauftrag bzw. Abdecken mit einem Deckglas (Standardrezeptur, Messbalken entspricht 100  $\mu\text{m}$ )*

#### **4.2.3 Zusammenfassende Diskussion des Einflusses des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen**

Bei der Herstellung der Standardrezeptur mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 werden unabhängig von der Herstellungstemperatur (42 °C, 74 °C und 98 °C) homogene W/O-Emulsionen erhalten. Während einer 3-monatigen Lagerung bei 20 °C zeigen alle Zu-

bereitungen eine leichte Sedimentation der Innenphase und eine geringfügige Abnahme der Viskosität. Zu keinem Zeitpunkt treten jedoch Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf. Makroskopisch und rheologisch ergeben sich somit keine Hinweise auf eine Instabilität.

Mit Hilfe des Rotor-Stator-Homogenisators des Labormischers ist ein hoher mechanischer Energieeintrag möglich. Damit wird unabhängig von der Herstellungstemperatur eine feine Zerteilung der Wasserphase erzielt.

Während der Lagerung bei 20 °C koaleszieren die dispersen Tropfen aller untersuchten Emulsionen in gleichem Ausmaß. Die Unterschiede zwischen den Zubereitungen liegen innerhalb der Streuung des mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung. Nach 28 Tagen sind die bei 42 °C und 74 °C hergestellten Emulsionen aufgrund einer unzureichenden Stabilität des Grenzflächenfilmes mikroskopisch nicht mehr untersuchbar. Die Tropfen platzen nach dem Auflegen eines Deckglases. Die bei 98 °C hergestellte Zubereitung zeigt dieses Verhalten erst nach 56 Tagen.

Erwähnenswert ist allerdings, dass diese Instabilitätserscheinung nur bei der mikroskopisch-optischen Bestimmung der Tropfengrößenverteilung auftritt. Makroskopisch erscheinen die Systeme hingegen stabil. Erst der durch das Auflegen eines Deckglases aufgeprägte erhöhte Kapillardruck führt zu einer Ruptur des Grenzflächenfilmes.

Auch wenn durch die Herstellung bei 98 °C anscheinend ein geringfügig dichter Grenzflächenfilm erzeugt werden kann, ist die Stabilität der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen nicht optimal.

Bei der Herstellung der Standardrezeptur mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion mit konventioneller Wasserzugabe werden unabhängig von der Herstellungsvariante ebenfalls homogene W/O-Emulsionen erhalten. Sowohl makroskopisch als auch rheologisch sind keine Unterschiede zu den mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten Zubereitungen feststellbar. Die Emulsionen sind über einen Lagerzeitraum von 3 Monaten bei 20 °C makroskopisch stabil.

Verglichen mit dem Zahnkranzhomogenisator des Labormischers BECOMIX RW 2,5 wird durch den in der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion integrierten Ultra Turrax<sup>®</sup> gleichermaßen eine feine Zerteilung der inneren Wasserphase erreicht. Obwohl mit Hilfe des Zahnkranzhomogenisators des Labormischers BECOMIX RW 2,5 mehr Energie eingetragen wer-

den kann als mit einem Ultra-Turrax<sup>®</sup>, ist der Eintrag mechanischer Energie in beiden Fällen anscheinend ausreichend. Der Dispersitätsgrad der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen wird offensichtlich durch die Stabilisierung der Grenzfläche bestimmt (Schubert und Armbruster 1989).

Die mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion mit konventioneller Wasserzugabe und die mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten Systeme sind sich in Bezug auf Teilchengröße und Koaleszenzrate der dispersen Phase sehr ähnlich. Die Unterschiede liegen innerhalb der Streuung des mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens. Die Stabilität der W/O-Emulsionen ist nicht optimal und kann durch die Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion mit konventioneller Wasserzugabe nicht verbessert werden.

Bei der Herstellung der W/O-Emulsionen mit Hilfe eines Unguators erfolgt ein vergleichsweise geringer Energieeintrag. Die scherinduzierte Belastung für die Zubereitung wird dadurch einerseits deutlich reduziert (Bunjes et al. 2007, Myers 1991a), andererseits kann dies unter Umständen auch zu gröberen Emulsionen führen, da die Höhe des Energieeintrages für eine ausreichend feine Zerteilung der Innenphase zu gering sein könnte (Schubert und Armbruster 1989, Schuchmann und Danner 2004). Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) zeigte, dass es gerade durch den geringen Energieeintrag bei der Herstellung mit einem Unguator möglich ist, den Anteil der Wasserphase einer Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion mit Octyldodecanol als Ölkomponente auf über 33 % bei der Herstellung bei Raumtemperatur und gleichzeitiger Erhöhung des Polymeranteils auf 6 % zu steigern. Mit Hilfe eines Ultra-Turrax<sup>®</sup> als Homogenisator alleine ist dies bei Raumtemperatur nicht gelungen.

Im Rahmen dieser Arbeit ist die Herstellung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen mit Hilfe des Unguators nur sehr bedingt möglich. Trotz identischer Zusammensetzung der Zubereitungen und gleicher Vorgehensweise bei der Herstellung kommt es häufig schon während des Herstellungsprozesses zu einem Brechen der Emulsion.

Erfolgreich mit dem Unguator hergestellte Zubereitungen weisen dagegen eine im Vergleich zu den mit Hilfe der anderen bereits betrachteten Standard-Mischeinheiten hergestellten Systemen marginal verbesserte, aber dennoch suboptimale Stabilität auf.



Bei der Herstellung der Emulsionen mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion erfolgt neben einem mechanischen zusätzlich ein hoher thermischer Energieeintrag (Alvarez et al. 2000). Der mit der DDI verbundene starke Anstieg der Produkttemperatur während der Herstellung kann einerseits Vorteile bezüglich der Stabilität der Zubereitungen bringen (Brämer und Daniels 2005a, Brämer und Daniels 2005b), stellt andererseits auch ein großes Problem dar. Bei Förderleistungen der Pumpe  $< 400$  ml/min und hohen Vordrücken (vgl. Abschnitt 3.2.4.2) steigt die Temperatur in der Zirkulationsleitung der Prozessanlage trotz einer Gegenkühlung mit Hilfe des Kälte-Umwälzthermostaten auf über  $100$  °C an. Unter diesen Bedingungen wird bei geringer Fließgeschwindigkeit des Produktes in der Zirkulationsleitung viel Dampf, d. h. viel Energie in wenig Ölphase bzw. Emulsion injiziert. Dies führt zu einer Überhitzung des Produktes, und die vollständige Kondensation des Wasserdampfes in der Ölphase ist nicht mehr gewährleistet; es werden inhomogene und instabile Emulsionen erhalten.

Erfolgt die Herstellung der Emulsionen bei einer Umpumprate der Pumpe  $> 400$  ml/min, werden unabhängig von den weiteren im Rahmen dieser Arbeit variierten Prozessparametern (Drehzahl des Mischers, Drehzahl des Homogenisators, Zeitpunkt des Homogenisierens und Abkühldauer nach der Herstellung) homogene W/O-Emulsionen erhalten. Die Zubereitungen sind über einen Lagerzeitraum von 3 Monaten bei  $20$  °C makroskopisch stabil. Selbst während einer 16-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur und unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests brechen die Systeme nicht. Sowohl makroskopisch als auch rheologisch sind keine Unterschiede zu den mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten Zubereitungen feststellbar.

Das rheologische Verhalten der Emulsionen wird durch das Herstellungsverfahren nicht verändert. Die offensichtlich durch das Herstellungsverfahren verursachten minimalen Strukturänderungen und Verbesserungen der Stabilität der Grenzflächenfilme wirken sich nicht oder nur geringfügig auf die Fließeigenschaften der Emulsionen aus.

Die anfänglich fein verteilten Wassertropfen koaleszieren während der Lagerung. Bei einer Fördermenge der Pumpe  $> 400$  ml/min ist die Koaleszenzrate unabhängig von den Prozessparametern. Außerdem ist das Koaleszenzverhalten der dispersen Wassertropfen mit dem Verhalten der mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 hergestellten Emulsionen vergleichbar. Die Unterschiede liegen jeweils innerhalb der Streuung des mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung.

Die mit Direktampf injektion und einer Fördermenge der Pumpe  $> 400$  ml/min hergestellten Systeme sind im Gegensatz zu den mit Hilfe der Standard-Mischeinheiten hergestellten Zubereitungen auch nach 84-tägiger Lagerung bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mikroskopisch untersuchbar. Offensichtlich wird durch die Kombination aus einem hohen mechanischen und einem hohen thermischen Energieeintrag bei Verwendung der Prozessanlage zur Direktampf injektion die Struktur der O/W-Grenzflächenfilme geringfügig verändert und die Stabilität dieser Filme leicht erhöht. Diese Strukturänderungen und Stabilitätsverbesserungen äußern sich primär darin, dass die dispersen Wassertropfen der Emulsionen auch nach 84-tägiger Lagerung bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach dem Auflegen eines Deckglases bei mikroskopischer Untersuchung nicht platzen. Die Koaleszenz der Innenphase kann im Vergleich zu den Standard-Mischeinheiten nicht vermindert werden. Außerdem werden die Fließeigenschaften und das äußere Erscheinungsbild der Zubereitungen nicht oder nur sehr wenig beeinflusst.

Unabhängig von den Prozessparametern zeigen alle mit Direktampf injektion hergestellten Emulsionen die Tendenz, dass nach einem anfänglich starken Wachstum der Tropfen die Koaleszenzrate ab etwa 56 Tagen Lagerung bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  abnimmt. Es ist die Andeutung eines Plateaus einer charakteristischen Teilchengrößenverteilung zu erkennen. Dieses Verhalten ist typisch für Pickering-Emulsionen (Ashby und Binks 2000, Arditty et al. 2003) und unterstützt die Vorstellung, dass die grenzflächenstabilisierende Wirkung der Ethylcellulose zu einem mehr oder weniger großen Teil durch ausgefällte Polymerpartikeln an der Phasengrenze zustande kommt. Dies deckt sich mit dem Befund von Melzer (Melzer et al. 2003).

Ist in einer mit Feststoffen stabilisierten Emulsion kurz nach der Herstellung der Anteil aller Feststoffpartikeln an der Grenzfläche nicht hoch genug, um diese vollständig besetzen zu können, koaleszieren die dispersen Tropfen der Innenphase des Systems. Dieser Vorgang dauert solange an, bis die Grenzfläche derart klein ist, dass sich die an der Phasengrenze adsorbierten Partikeln berühren und eine dichte, geschlossene Schicht bilden (Ashby und Binks 2000, Arditty et al. 2003). Ist dieser Zustand erreicht, kommt das Wachstum der Tropfen zum Stillstand und die Emulsion ist über einen längeren Lagerzeitraum stabil. Die Koaleszenzrate ist dabei einzig von der Grenzflächenkonzentration der Feststoffpartikeln abhängig. Die Art der Herstellung sowie die anfängliche Tropfengrößenverteilung haben keinen Einfluss auf die finale Tropfengrößenverteilung. Durch einen hohen mechanischen Energieeintrag in das System, beispielsweise durch einen Ultra-Turrax<sup>®</sup>, kann jedoch die Verankerung der Partikeln an der O/W-Grenzfläche verbessert werden. Die für die Stabilisierung erforderliche Grenz-

flächenkonzentration an Feststoffpartikeln wird schneller erreicht und die Koaleszenz der Tropfen gestoppt (Arditty et al. 2003).

Für die im Rahmen dieser Arbeit gewählte Einsatzkonzentration von 2 % (m/m) EC ist allerdings keine Emulsionsstabilisierung ausschließlich im Sinne einer Feststoffstabilisierung zu erwarten. Um koaleszenzstabile Emulsionen zu erhalten, wird dazu in der Regel ein Feststoffanteil von mindestens 5 % (m/m) benötigt (Stiller 2003).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Herstellung der in Bezug auf die Herstellung sehr robusten Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion zu einer leicht verbesserten Lagerstabilität der Zubereitung führen kann. Offenbar bewirkt die andersartige Wasserzugabe eine intensivere Durchmischung der Wasser- und der Ölphase. Verbunden mit einer möglicherweise vermuteten Ausfällung der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche, führt dies zu einer minimal verbesserten Stabilität der Grenzflächenfilme. Sichtbar wird dies in einer leicht erhöhten Belastbarkeit der Grenzflächenfilme bei der Bestimmung der Tropfengrößenverteilung mit Hilfe des mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens. Die Koaleszenzkinetik wird durch die Herstellung mit Direktampfinjektion nur marginal beeinflusst. Aufgrund der starken Veränderung der Tropfengröße während der Lagerung ist die Stabilität der W/O-Emulsionen nicht optimal.

Der Wassereintrag durch DDI in die Ölphase bringt einerseits geringe Stabilitätsvorteile, andererseits ist aus den gewonnenen Daten zu erkennen, dass eine Steuerung des die Stabilität der Grenzflächenfilme bestimmenden Adsorptionsverhaltens der Ethylcellulose durch das Herstellungsverfahren nur mit starken Einschränkungen möglich ist.

### **4.3 Einfluss der Rezeptur auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen**

Neben dem Herstellungsverfahren kann insbesondere auch die Rezeptur einen erheblichen Einfluss auf die (Lager-)Stabilität von Emulsionen haben.

Ausgehend von der in Abschnitt 3.1.5 beschriebenen Standardrezeptur wird deshalb im Folgenden die Konzentration des Polymeremulgators variiert und die Stabilität dieser Systeme sowohl nach der Herstellung mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5, als auch mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion untersucht. Des Weiteren wird überprüft, in wie

weit ein Zusatz von Additiven die Stabilität der W/O-Emulsionen beeinflusst. Eingesetzt werden dabei verschiedene, in kosmetischen Produkten häufig verwendete Lipide mit unterschiedlichen Eigenschaften, sowie weitere lipophile und hydrophile Substanzen, die typischerweise in Filmüberzügen als Weichmacher verwendet werden.

Zusätzlich wird untersucht, ob es bei der Herstellung mit Direktampfinjektion möglich ist, sowohl den wasserlöslichen Celluloseether HPMC, als auch Kaliumchlorid und den Farbstoff Fluorescein-Natrium als Modelle für hydrophile, wasserlösliche Wirkstoffe in die Innenphase der W/O-Emulsionen einzuarbeiten.

### **4.3.1 Einfluss der Polymerkonzentration auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen**

Um den Einfluss der Ethylcellulose-Konzentration auf die Stabilität der W/O-Emulsionen zu untersuchen, werden Zubereitungen mit einem Polymeranteil von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % hergestellt. Eine Erhöhung der Polymerkonzentration auf über 4 % ist nicht sinnvoll, da die Emulsionen in diesem Falle nicht mehr gießfähig und die Stabilisierung überwiegend durch Viskosität und nicht primär durch Grenzflächenstabilisierung erfolgt.

#### **4.3.1.1 Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 (konventionelle Herstellung)**

Die Herstellung der W/O-Emulsionen mit einem Anteil des Polymeremulgators von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % ist mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 grundsätzlich problemlos möglich. Unabhängig von der Ethylcellulose-Konzentration werden stets homogene, weiße W/O-Emulsionen erhalten. Die Zubereitungen unterscheiden sich äußerlich durch ihre Viskosität. Alle Emulsionen sind unabhängig vom Polymeranteil strukturviskos. Eine Polymerkonzentration von 1 % ergibt sehr dünnflüssige, kurz nach der Herstellung leicht inhomogene Emulsionen. Ein Anteil von 4 % Ethylcellulose führt zu sehr zähflüssigen Systemen.

Nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C tritt bei allen mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 hergestellten Proben unabhängig von der Ethylcellulose-Konzentration eine leichte Sedimentation der Innenphase auf. Diese Erscheinung verstärkt sich bis zum Ende des Lagerungszeitraumes von 3 Monaten weiter. Emulsionen, die nur 1 % Polymeremulgator enthalten, zeigen nach 56 Tagen Lagerung bei 20 °C eine im Vergleich zu den übrigen Proben

verstärkte Sedimentation der Innenphase. Alle Emulsionen sind jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln vollständig redispersierbar. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf. Mit steigender Polymerkonzentration ist die Abnahme der Viskosität bei Lagerung geringer als bei niedrigerer Konzentration.

Bei mikroskopischer Betrachtung der mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 hergestellten Emulsionen fällt auf, dass die Grenzflächenfilme der Zubereitungen mit 1 % EC bereits einen Tag nach der Herstellung eine unzureichende Stabilität aufweisen. Die Bestimmung der Tropfengrößenverteilung dieser Proben ist mit Hilfe des gewählten Analyseverfahrens nicht möglich. Aus diesem Grund sind in Abbildung 4-32 nur die Verteilungen der Systeme mit 2 %, 3 % und 4 % EC aufgeführt. Im Gegensatz zur Standardrezeptur mit 2 % EC platzen die Tropfen bei einer Ethylcellulose-Konzentration von 3 % und 4 % nicht nach dem Auflegen des Deckglases bei der Probenvorbereitung zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung mit Hilfe des mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens. Auch nach 84 Tagen Lagerung sind die Emulsionen noch gut untersuchbar.

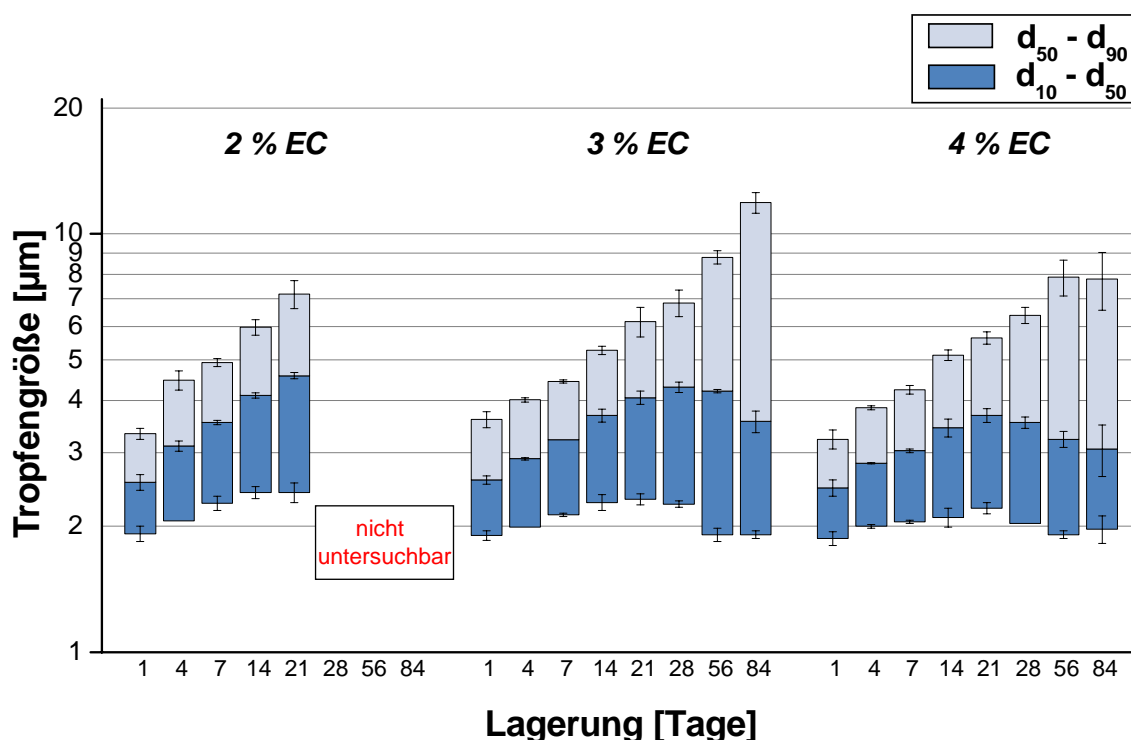


Abbildung 4-32: Tropfengrößenverteilung der mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten W/O-Emulsionen in Abhängigkeit von der Ethylcellulose-Konzentration (Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 2)

Mit steigender Polymerkonzentration wird die Koaleszenzrate der dispersen Tropfen bei Lagerung sichtbar erniedrigt. Hohe Ethylcellulose-Konzentrationen führen auch zu engeren Verteilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$ . Die Koaleszenz der Tropfen kann eingeschränkt, jedoch nicht vollständig verhindert werden.

Bei 3 % und 4 % EC geht nach etwa 56 Tagen Lagerung die anfänglich monomodale Verteilung in eine bimodale über. Außerdem deutet sich bei einem Ethylcelluloseanteil von 4 % an, dass die Tropfengrößenverteilung während der Lagerung scheinbar einem Plateauwert zustrebt.

#### 4.3.1.2 Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion

Die Herstellung der W/O-Emulsionen mit einem im Vergleich zur Standardrezeptur erhöhten bzw. erniedrigten Polymeranteil ist mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion problemlos möglich. Unabhängig von der Ethylcellulose-Konzentration werden stets homogene, weiße W/O-Emulsionen erhalten. Die Systeme sind alle gießfähig und nahezu geruchlos. Abbildung 4-33 zeigt Fließkurven dieser W/O-Emulsionen mit einem Ethylcellulose-Anteil von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % nach 7-tägiger Lagerung bei 20 °C.

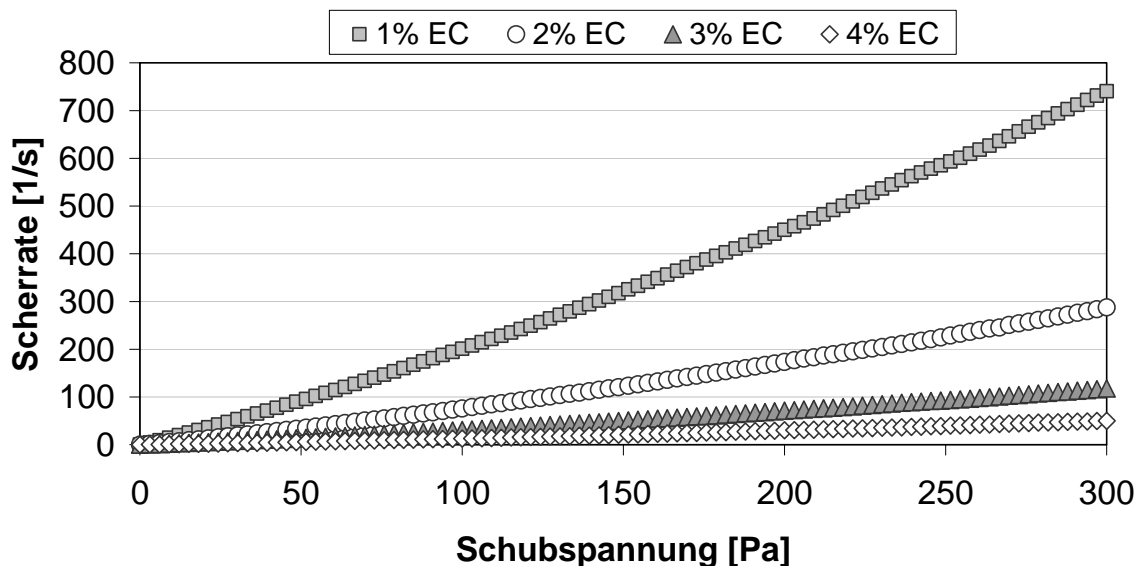


Abbildung 4-33: Fließkurven der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion hergestellten W/O-Emulsionen mit einem Ethylcellulose-Anteil von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % (Lagerung 7 Tage bei 20 °C)

Bezüglich der makroskopischen Eigenschaften und des rheologischen Verhaltens sind keine Unterschiede zu den stabilen, mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten Zubereitungen zu erkennen.

Deutliche Unterschiede sind bei der mikroskopischen Beurteilung der Emulsionen zu sehen. Bei Betrachtung der Tropfengrößenverteilungen in Abbildung 4-34 fällt auf, dass die mit DDI hergestellten Zubereitungen mit 1 % EC mit dem gewählten mikroskopischen Analyseverfahren gut zu untersuchen sind. Erst nach etwa 28 Tagen Lagerung bei 20 °C wird der Grenzflächenfilm dieser Emulsion instabil, so dass es zu einem Platzen der dispersen Tropfen kommt. Bei einer Erhöhung der Polymerkonzentration auf 3 % und 4 % EC sind im Vergleich zur Herstellung der Zubereitungen mit der Standard-Mischeinheit keine Unterschiede im Koaleszenzverhalten bzw. der Entwicklung der Tropfengrößenverteilungen der Systeme bei Lagerung zu erkennen.

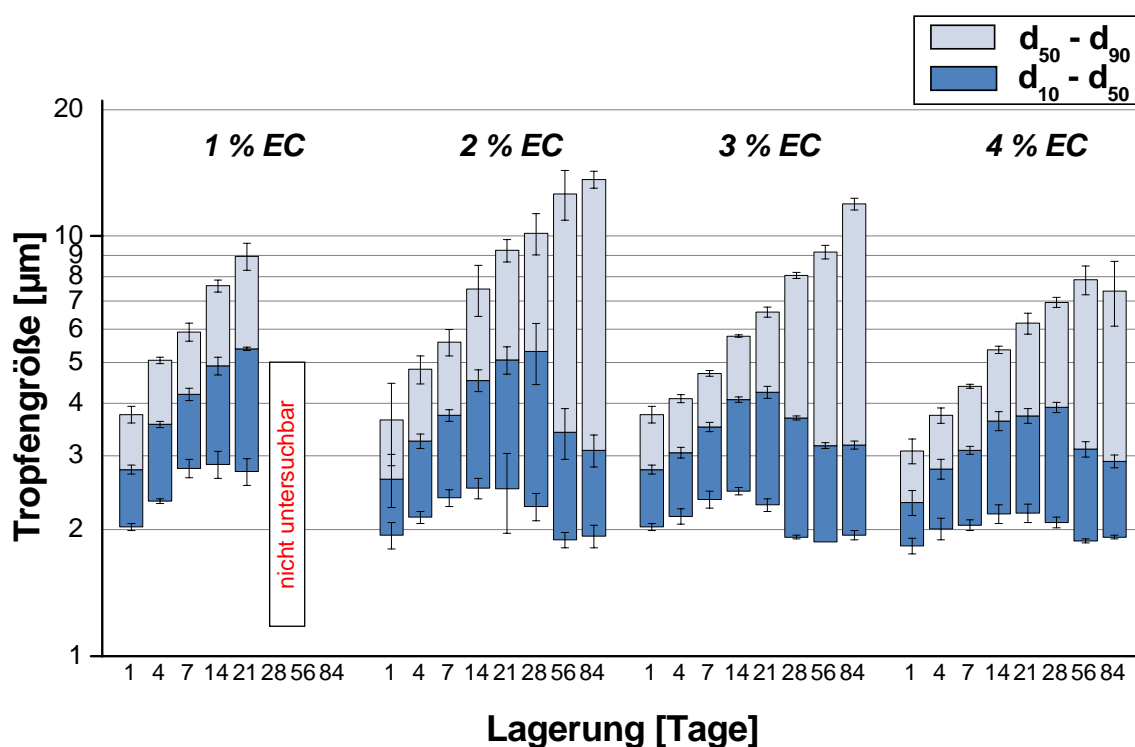


Abbildung 4-34: Tropfengrößenverteilung der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion hergestellten W/O-Emulsionen in Abhängigkeit von der Ethylcellulose-Konzentration (Lagerung bei 20 °C, Untersuchungsmethode 2)

### 4.3.1.3 Zusammenfassende Diskussion des Einflusses der Polymerkonzentration auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen

Die Herstellung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen mit einem Polymeranteil von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 ist grundsätzlich möglich. Bei Ethylcellulose-Konzentrationen  $\geq 2$  % werden homogene und über einen Lagerzeitraum von 3 Monaten bei 20 °C stabile W/O-Emulsionen erhalten. Je höher der Polymeranteil dieser Systeme ist, desto höher ist deren Viskosität. Während der Lagerung tritt eine leichte Sedimentation der Innenphase auf. Zu keinem Zeitpunkt sind Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen erkennbar. Makroskopisch und rheologisch ergeben sich somit keine Hinweise auf eine Instabilität.

Beträgt die Polymerkonzentration 1 %, sind die W/O-Emulsionen dagegen merklich instabil. Die sehr dünnflüssigen und bereits kurz nach der Herstellung leicht inhomogenen Zubereitungen weisen nach 56-tägiger Lagerung bei 20 °C eine im Vergleich zu den übrigen Proben verstärkte Sedimentation der Innenphase auf.

Die makroskopische Instabilität der Emulsionen bei 1 % EC äußert sich zusätzlich in einer mikroskopischen Instabilität dieser Systeme. Die dispersen Wassertropfen platzen bei mikroskopischer Untersuchung aufgrund einer unzureichenden Stabilität der Grenzflächenfilme. Eine Bestimmung der Tropfengrößenverteilung dieser Proben mit Hilfe des gewählten mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens ist nicht möglich.

Durch eine Erhöhung der Polymerkonzentration auf 3 % und 4 % wird dagegen die Koaleszenzstabilität der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen bei der Herstellung mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 gegenüber der Standardrezeptur merklich verbessert. Außerdem sind die Proben auch nach 84 Tagen Lagerung bei 20 °C mikroskopisch noch gut untersuchbar, und damit geringfügig stabiler als die Standardrezeptur mit 2 % EC. Die Koaleszenz der dispersen Wassertropfen kann durch eine Erhöhung der Polymerkonzentration dennoch nicht ganz verhindert werden.

Bei einem Ethylcelluloseanteil von 4 % deutet sich an, dass die Tropfengrößenverteilung während der Lagerung scheinbar einem Plateauwert zustrebt. Dieses Verhalten gibt erneut einen Hinweis darauf, dass die Grenzflächenstabilisierung der Zweiphasensysteme zumindest teilweise über eine Feststoffstabilisierung durch ausgefällte Polymerpartikel bewirkt wird.



Die Herstellung der W/O-Emulsionen mit einem Ethylcellulose-Anteil von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % ist mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion problemlos möglich. Im Gegensatz zum Labormischer BECOMIX RW 2,5 sind alle Zubereitungen homogen und über einen Lagerzeitraum von 3 Monaten bei 20 °C makroskopisch stabil. Bezüglich der makroskopischen Eigenschaften und des rheologischen Verhaltens sind keine Unterschiede zu den stabilen, mit Hilfe des Labormischers BECOMIX RW 2,5 hergestellten Zubereitungen zu erkennen.

Die mit Direktampfinjektion hergestellten Emulsionen mit 1 % EC lassen sich mit Hilfe des mikroskopisch-optischen Verfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung bis 21 Tage Lagerung bei 20 °C gut untersuchen. Erst nach 28 Tagen ist eine Untersuchung aufgrund der unzureichenden Stabilität der Grenzflächenfilme nicht mehr möglich. Wird die Polymerkonzentration ausgehend von der Standardrezeptur auf 3 % bzw. 4 % gesteigert, sind im Vergleich zur Herstellung der Zubereitungen mit der Standard-Mischeinheit keine Unterschiede im Koaleszenzverhalten bzw. der Entwicklung der Tropfengrößenverteilungen der Systeme bei Lagerung zu erkennen.

Durch Herstellung der W/O-Emulsionen mit Direktampfinjektion kann die Belastbarkeit der Grenzflächenfilme und damit die Stabilität der Emulsionen gegenüber konventioneller Herstellung geringfügig verbessert wird. Dies deckt sich mit den Befunden von Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005b), wonach DDI insbesondere dann Vorteile bringt, wenn die Zubereitung aufgrund der Zusammensetzung leicht instabil ist.

Die Polymerkonzentration hat im Gegensatz zum Herstellungsverfahren einen größeren Einfluss auf die Stabilität der Emulsionen. Durch die Erhöhung des Ethylcellulose-Anteils auf bis zu 4 % und die dadurch erhöhte Viskosität der Außenphase der Emulsion kann die Koaleszenz der dispersen Wassertropfen der Innenphase deutlich abgeschwächt werden. Vollständig verhindert werden kann das anfängliche Wachstum der Tropfen allerdings nicht.

#### **4.3.2 Zusatz von Lipiden mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften**

Um den Einfluss von Additiven auf die Lagerstabilität der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen zu überprüfen, werden Zubereitungen hergestellt, deren Ölphase neben Octyldodecanol zu gleichen Teilen aus einer weiteren öligen Substanz bestehen. Eingesetzt werden Lipide, die häufig in kosmetischen Produkten verwendet werden und unterschiedliche che-

mische und physikalische Eigenschaften aufweisen. Die genaue Zusammensetzung der Rezepturen ist in Abschnitt 3.1.5 beschrieben.

Insbesondere die Löslichkeit für Ethylcellulose stellt ein wichtiges Unterscheidungskriterium dieser Lipide dar. Die Verwendung eines Lipids, in der EC nur gering löslich ist, könnte eventuell zu einer verstärkten Ausfällung des Polymers an der Grenzfläche führen und die Stabilität beeinflussen. Zur Abschätzung und zahlenwertmäßigen Erfassung des Lösungsvermögens dieser Lipide für Ethylcellulose werden Löslichkeitsparameter nach Hildebrand herangezogen. Diese können aus der jeweiligen Verdampfungsenthalpie und dem Molvolumen der Substanzen berechnet werden (Hansen 2000, Barton 1983). In Tabelle 4-4 sind die Löslichkeitsparameter der verwendeten Rezepturbestandteile aufgeführt.

**Tabelle 4-4:** *Löslichkeitsparameter von Ethylcellulose, Octyldodecanol und der als Additive zur Ölphase der W/O-Emulsionen zugesetzten Lipide (entnommen aus bzw. berechnet nach Hansen 2000 und Barton 1983) und Grenzflächenspannungen der Additive gegen Wasser bei 23 °C (gemessen mit PAT1 (Fa. SINTERFACE); Messzeit: 10000 s; Werte bestimmt mit Hansen-Joos-Langzeitnäherung (Makievski et al. 1997))*

Substanzname	Löslichkeitsparameter nach Hildebrand $\delta$ [MPa <sup>1/2</sup> ]	Grenzflächenspannung [mN/m]
Ethylcellulose	18,6	
Octyldodecanol	17,8	
Wasser	48,0	
Di-C12-C13-Alkyltartrat	21,3	8,6
Decyloleat	17,6	7,6
Mittelkettige Triglyceride	17,2	21,6
Isopropylpalmitat	15,3	19,6
Cyclomethicon	11,3	26,8

Die eindimensionalen Löslichkeitsparameter nach Hildebrand sind mit großen Fehlern behaftet. Ihre Aussagekraft unterliegt sehr starken Einschränkungen. Außerdem sollte für Polymere und für Stoffgemische, wie es die verwendeten öligen Zusätze sind, besser ein Löslichkeitsbereich als ein einzelner Wert angegeben werden (Hansen 2000, Barton 1983). Zur groben Abschätzung des Lösungsvermögens der Additive für Ethylcellulose sind diese Parameter jedoch ausreichend.

Zur Entscheidung über die Löslichkeit werden die Parameter der einzelnen Substanzen miteinander verglichen. Je weniger sich die Werte unterscheiden, desto besser ist die Löslichkeit. Die Löslichkeitsparameter von Octyldodecanol, MCT und Decyloleat unterscheiden sich nur wenig vom Wert der Ethylcellulose. Der Celluloseether sollte somit in diesen Lipiden gut löslich sein. Die Löslichkeitsparameter von Di-C12-C13 Alkyltartrat, Cyclomethicon und Isopropylpalmitat dagegen unterscheiden sich deutlich vom Wert der Ethylcellulose. In diesen Substanzen sollte das Polymer nur mäßig oder schlecht löslich sein.

Wie in den vorherigen Abschnitten bereits festgestellt, zeigt Ethylcellulose selbst in einem aufgrund der Löslichkeitsparameter guten Lösungsmittel wie Octyldodecanol ein sehr komplexes, temperaturabhängiges Löslichkeitsverhalten. Außerdem haben Lösungsversuche gezeigt, dass Ethylcellulose trotz der ähnlichen Löslichkeitsparameter in Mittelkettigen Triglyceriden nur gering löslich ist. Im Folgenden soll deshalb untersucht werden, in wie weit das Verhalten des Polymeremulgators an der O/W-Grenzfläche durch die Zusammensetzung der Ölphase beeinflusst wird.

Tabelle 4-4 zeigt zusätzlich die Grenzflächenspannungen der verwendeten Lipide gegen Wasser bei 23 °C. Diese Werte können als Maß für die Polarität der Substanzen dienen. Octyldodecanol, Mittelkettige Triglyceride, Cyclomethicon und Isopropylpalmitat weisen im Vergleich eine hohe Grenzflächenspannung gegen Wasser auf. Diese Stoffe sind mittelpolar. Di-C12-C13 Alkyltartrat und Decyloleat weisen dagegen eine niedrigere Grenzflächenspannung gegen Wasser auf. Diese Substanzen sind polar.

Zur Herstellung der Emulsionen mit einem Zusatz von Di-C12-C13-Alkyltartrat, Decyloleat, Isopropylpalmitat und Cyclomethicon zur Ölphase wird eine konzentrierte Primäremulsion (ca. 54 % Wasserphase und 3 % EC) mit dem jeweils gewünschten Additiv mit Hilfe des Uniguators verdünnt. Die genaue Vorgehensweise ist in Abschnitt 3.2.3.3 beschrieben.

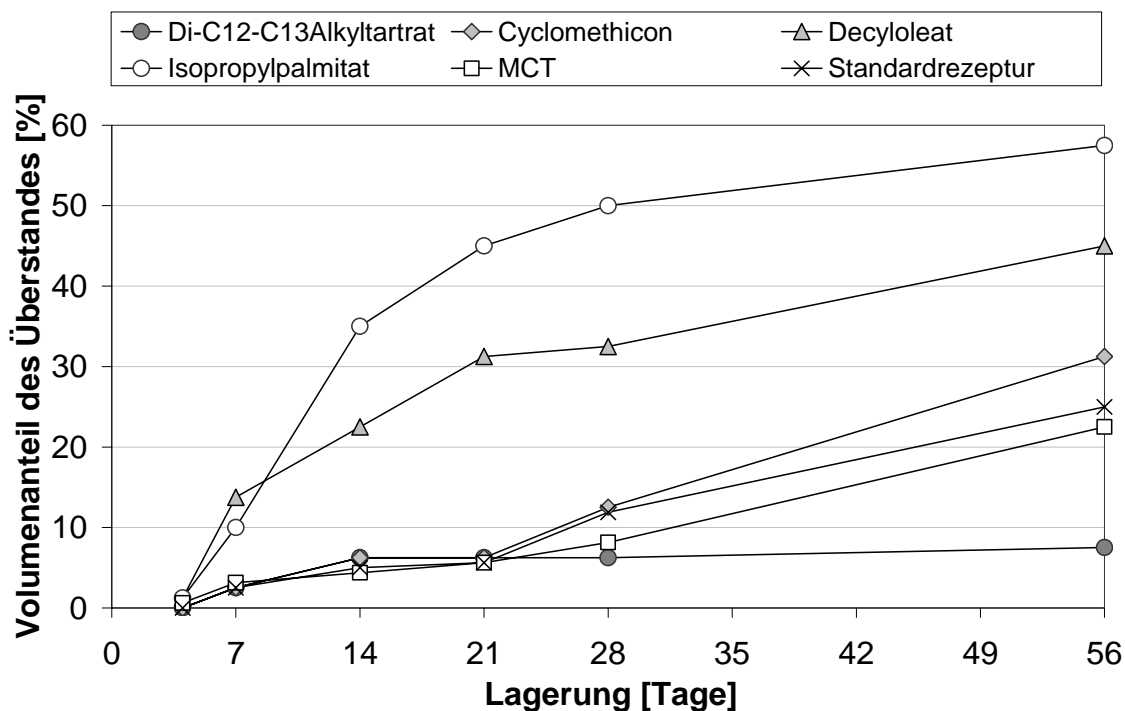
Die Herstellung der Emulsionen mit MCT-Zusatz zur Ölphase wird auf zwei verschiedene Arten durchgeführt: in einem Experiment wird der Polymeremulgator in einer Mischung aus gleichen Anteilen Octyldodecanol und MCT gelöst und anschließend die Wasserphase als Dampf injiziert. In einem weiteren Experiment wird Ethylcellulose in einer Mischung aus Octyldodecanol und der Hälfte der benötigten Menge MCT gelöst. Nach der Injektion der Wasserphase als Dampf wird diese Primäremulsion mit der restlichen Menge MCT verdünnt. Da sich die beiden Herstellungsvarianten makroskopisch, mikroskopisch und rheologisch

nicht unterscheiden, werden die Ergebnisse der Charakterisierung dieser Zubereitungen im Folgenden als Mittelwerte zusammengefasst dargestellt.

Alle Emulsionen mit Lipidzusatz zur Ölphase sind homogen, gießfähig und vom W/O-Typ. Die Zubereitungen mit einem Zusatz von Cyclomethicon und Isopropylpalmitat sind vergleichbar mit der Standardrezeptur weiß gefärbt. Dagegen zeigen die MCT, Di-C12-C13 Alkyltartrat und Decyloleat enthaltenden Systeme eine leichte Gelbfärbung. Bei Letzterem verstärkt sich diese Färbung deutlich während der Lagerung.

Alle Emulsionen zeigen nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C eine leichte Sedimentation der Innenphase. Diese Erscheinung ist bei allen Proben etwa gleichstark ausgeprägt und verstärkt sich bei weiterer Lagerung. Die Systeme unterscheiden sich in ihrem Sedimentationsverhalten nicht von der Standardrezeptur.

In Abbildung 4-35 ist das Sedimentationsverhalten der Emulsionen bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests dargestellt.



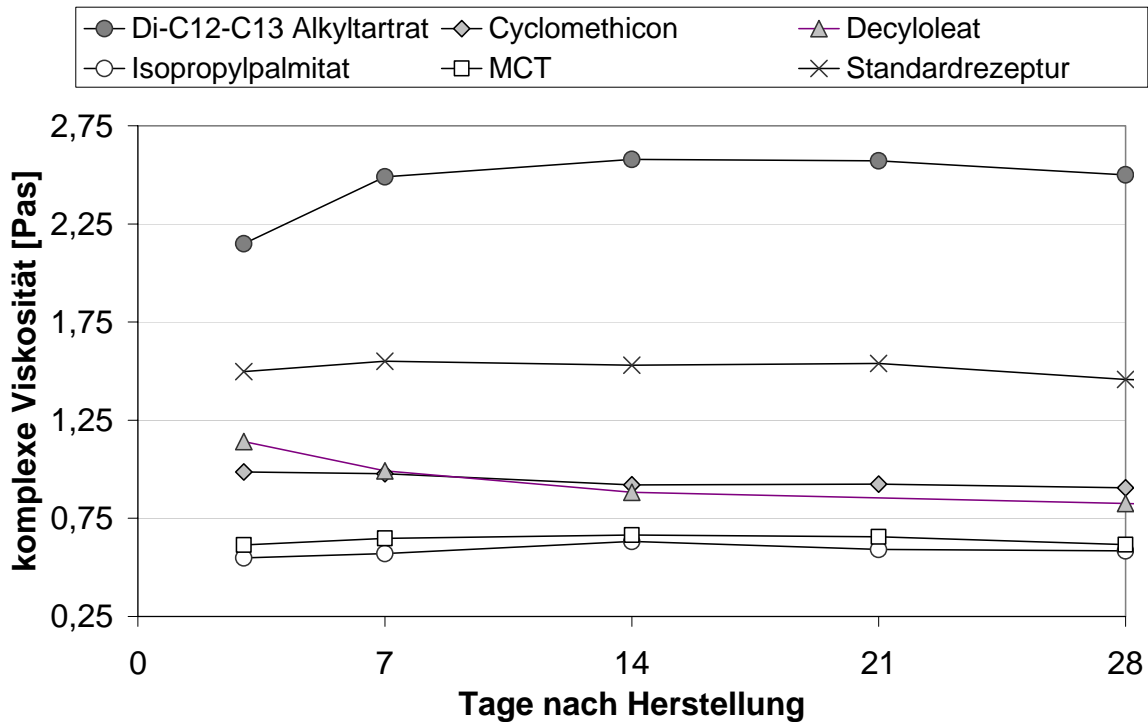
**Abbildung 4-35:** Sedimentationsverhalten der W/O-Emulsionen mit Zusatz verschiedener Lipide zur Ölphase in Abhängigkeit von der Lagerzeit. Volumenanteil des klaren Überstandes. (Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests)

Bei Betrachtung der Veränderung des Volumenanteiles des klaren Überstandes bei Lagerung sind große Unterschiede zwischen den verschiedenen Systemen festzustellen. So bewirkt sowohl ein Zusatz von Isopropylpalmitat, einem schlechten Lösungsmittel für Ethylcellulose (vgl. Tabelle 4-4), als auch von Decyloleat, einem guten Lösungsmittel für EC, eine deutlich verstärkte Sedimentation der dispersen Tropfen. Die übrigen Zubereitungen verhalten sich unabhängig von den Eigenschaften der verwendeten Lipide während der ersten 21 Tage Lagerung sehr ähnlich. Sie zeigen nur eine geringfügige Sedimentation der dispersen Innenphase der Emulsion. Die Di-C12-C13 Alkyltartrat-haltige Zubereitung verändert sich nach 21 Tagen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes von 56 Tagen nicht mehr. Bei allen anderen Emulsionen nimmt das Sedimentvolumen kontinuierlich zu.

Unabhängig vom Zusatz sind die Sedimente jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln vollständig redispergierbar. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsionen oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf.

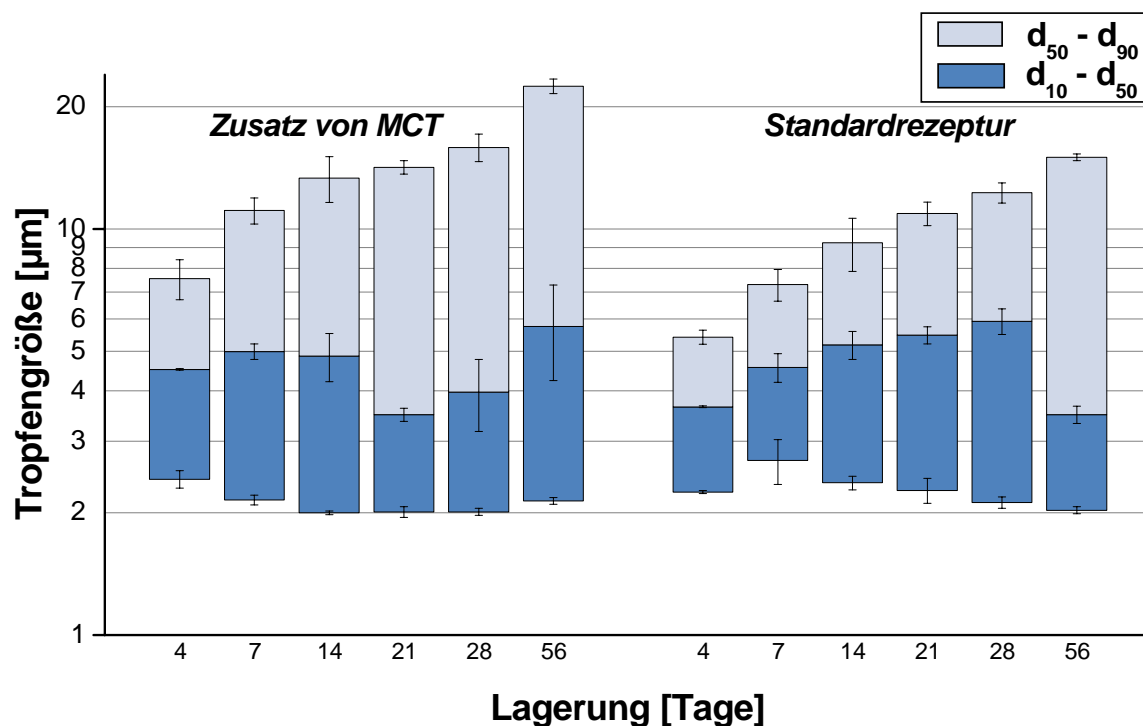
Alle Zubereitungen mit Lipidzusatz zur Ölphase sind strukturviskos und besitzen keine Fließgrenze.

Abbildung 4-36 zeigt die komplexe Viskosität der Emulsionen mit Lipidzusatz während 28-tägiger Lagerung bei 20 °C. Verglichen mit der Standardrezeptur bewirkt ein Zusatz von Di-C12-C13 Alkyltartrat eine leichte Zunahme der Viskosität. Die übrigen untersuchten Zubereitungen sind dagegen etwas dünnflüssiger als die Standardrezeptur. Während der Lagerung verändern sich die Systeme in ihrer Viskosität nur unwesentlich.



**Abbildung 4-36:** Komplexe Viskosität der Emulsionen mit Zusatz verschiedener Lipide zur Ölphase in Abhängigkeit von der Lagerzeit. (Lagerung bei 20 °C; Komplexe Viskosität ermittelt durch oszillationsrheologische Messungen bei 10 Pa und 5 Hz; MCT: 20 Pa und 10 Hz)

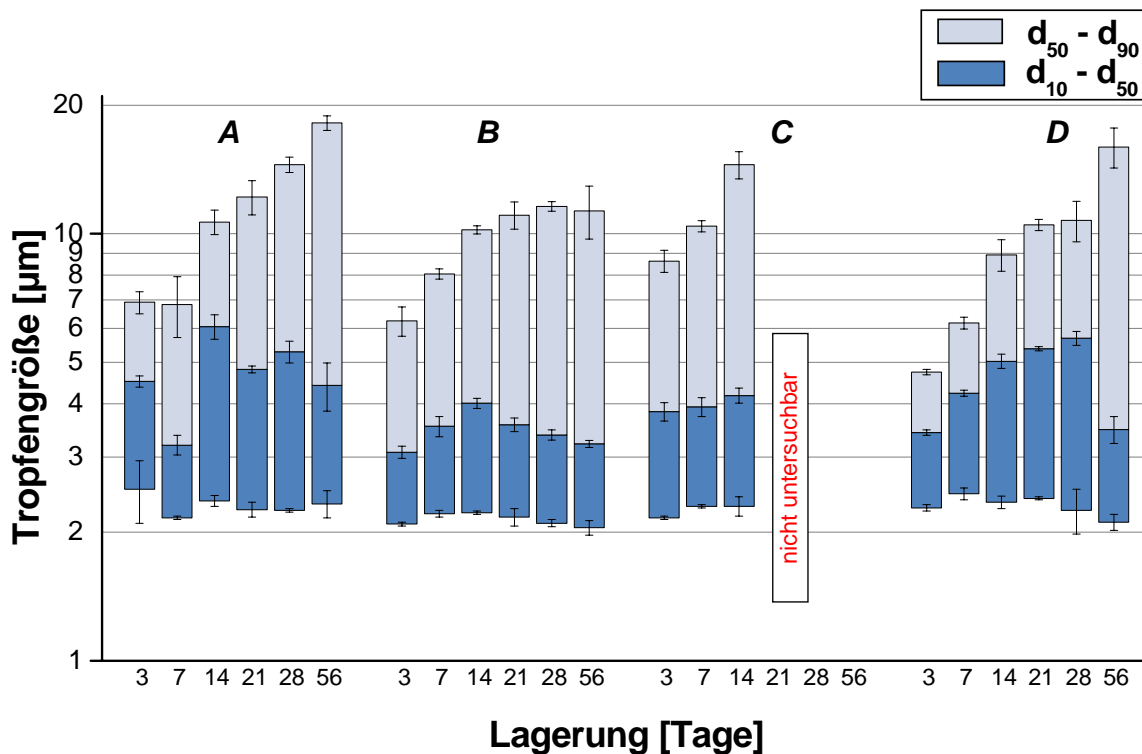
Abbildung 4-37 zeigt die Tropfengrößenverteilungen der W/O-Emulsionen mit MCT-Zusatz im Vergleich zu einer mit DDI hergestellten Standardrezeptur bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests. Es fällt auf, dass die Zubereitungen mit Additiv verglichen mit einem System ohne Zusatz deutlich breitere Verteilungen  $d_{10} - d_{90}$  aufweisen. Während der weiteren Lagerung nimmt die Tropfengröße durch Koaleszenz erheblich zu. Sieben Tage nach der Herstellung ist der  $d_{10}$ -Wert der Emulsionen größer als 10  $\mu\text{m}$  und nach 56 Tagen größer als 20  $\mu\text{m}$ . Die anfänglich monomodale Verteilung geht bereits nach etwa 7 Tagen Lagerung in eine bimodale über. Die Standardrezeptur zeigt diese Bimodalität unter den gewählten Lagerbedingungen erst nach 14 Tagen.



**Abbildung 4-37:** Tropfengrößenverteilung der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion hergestellten W/O-Emulsion mit Zusatz von MCT zur Ölphase im Vergleich zu einer Standardrezeptur (Lagerung unter den Bedingungen eines Schaukeltests, Untersuchungsmethode 2)

Trotz des ausgeprägten Tropfenwachstums und der enormen Größe der Tropfen platzen diese nicht beim Auflegen eines Deckglases bei der Probenvorbereitung für das mikroskopisch-optische Analyseverfahren zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung. Die Emulsionen lassen sich auch nach einer Lagerung von 56 Tagen noch gut untersuchen.

In Abbildung 4-38 sind die Tropfengrößenverteilungen der Emulsionen mit einem Zusatz von Cyclomethicon, Decyloleat und Isopropylpalmitat im Vergleich zu einer mit DDI hergestellten Standardrezeptur bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests aufgeführt. Alle Zubereitungen mit Lipidzusatz zeigen eine vergleichsweise erheblich verstärkte Koaleszenz der dispersen Phase. Bereits nach 3-tägiger Lagerung liegen bimodale Verteilungen der Tropfengröße vor.



**Abbildung 4-38:** Tropfengrößenverteilung der W/O-Emulsionen mit Zusatz von Cyclomethicon (A), Decyloleat (B) und Isopropylpalmitat (C) im Vergleich zu einer Standardrezeptur (D) (Lagerung unter den Bedingungen eines Schaukeltests, Untersuchungsmethode 2)

Die Emulsion mit einem Zusatz von Isopropylpalmitat ist nach 21-tägiger Lagerung mit Hilfe des gewählten Analyseverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung nicht mehr untersuchbar. Der Grenzflächenfilm weist eine unzureichende Stabilität auf und die Tropfen platzen beim Auflegen eines Deckglases.

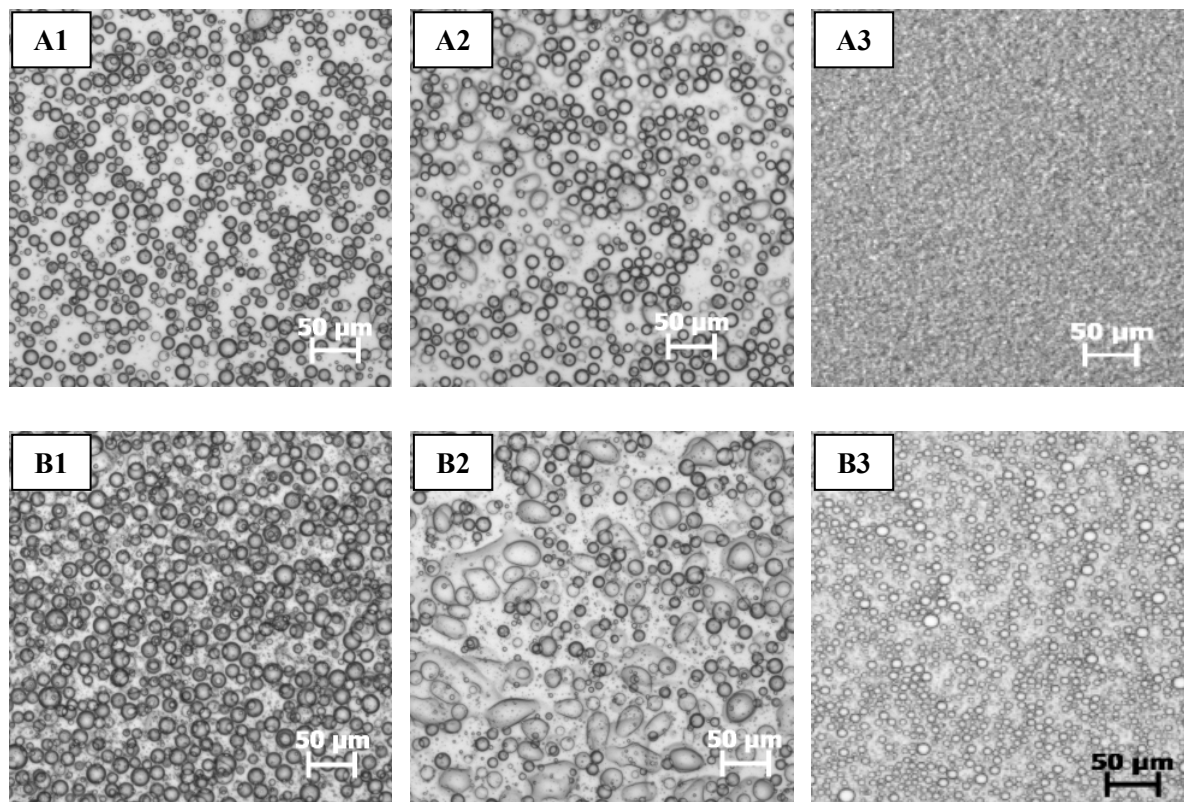
Sowohl die Cyclomethicon- als auch die Decyloleat-haltigen Zubereitungen sind trotz der Größe der Tropfen auch nach einer Lagerung von 56 Tagen mit Hilfe des gewählten Verfahrens gut untersuchbar.

Bei Zusatz von Decyloleat zur Ölphase der Emulsion strebt die Tropfengröße scheinbar einem Plateauwert zu.

Emulsionen mit einem Zusatz von Di-C12-C13-Alkyltartrat weisen bereits unmittelbar nach der Herstellung einen Grenzflächenfilm mit unzureichender Stabilität auf, der eine mikroskopisch-optische Bestimmung der Tropfengrößenverteilung während des gesamten Untersuchungszeitraumes verhindert. Das Fotografieren dieser Zubereitungen ist schwierig. In Abbil-



Abbildung 4-39 zeigt sechs mikroskopische Aufnahmen einer W/O-Emulsion im Vergleich zu einer Standardrezeptur. Die Zubereitung mit Lipidzusatz zur Ölphase weist vergleichsweise große Wassertropfen auf, die während der Lagerung bei 20 °C nur wenig koaleszieren. Unabhängig von der Lagerzeit platzen allerdings nahezu alle Wassertropfen innerhalb von 20 – 30 s nach dem Auflegen eines Deckglases.



**Abbildung 4-39:** Mikroskopische Aufnahmen einer W/O-Emulsion mit Zusatz von Di-C12-C13 Alkyltartrat zur Ölphase im Vergleich zu einer Standardrezeptur. (A1): 1 Tag nach Herstellung und 10 s nach Probenauftrag, (A2): 1 Tag nach Herstellung und 30 s nach Probenauftrag, (A3): Standardrezeptur 1 Tag nach Herstellung, (B1): 14 Tage nach Herstellung und 10 s nach Probenauftrag, (B2): 14 Tage nach Herstellung und 20 s nach Probenauftrag, (B3): Standardrezeptur 14 Tage nach Herstellung. (Lagerung bei 20 °C, Messbalken entsprechen 50 µm)

### **4.3.3 Zusammenfassende Diskussion des Einflusses des Zusatzes von Lipiden mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen**

Die Emulsionen mit einem Zusatz von MCT, Di-C12-C13-Alkyltartrat, Decyloleat, Isopropylpalmitat und Cyclomethicon zur Ölphase unterscheiden sich stark in ihrem Sedimentationsverhalten bei Lagerung. Während die Emulsionen mit einem Zusatz von Isopropylpalmitat, einem schlechten Lösungsmittel für Ethylcellulose, und Decyloleat, einem guten Lösungsmittel für EC, eine starke Sedimentation der dispersen Phase zeigen, weisen die übrigen Zubereitungen nur eine geringfügige Sedimentation der dispersen Phase auf. Ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen dem Sedimentationsverhalten der Emulsionen und den Eigenschaften der Lipidzusätze (Löslichkeitsparameter nach Hildebrand, Grenzflächen-spannung bzw. Polarität) ist aus den Untersuchungsdaten nicht zu erkennen.

Die unterschiedlichen Viskositäten der Emulsionen können ebenfalls nicht mit den Eigenschaften der Lipide in Verbindung gebracht werden. Außerdem ist eine Verknüpfung dieser Daten mit dem Sedimentationsverhalten der Zubereitungen nur beim System mit Di-C12-C13-Alkyltartrat-Zusatz möglich. Die gegenüber der Standardrezeptur leicht erhöhte Viskosität dieser Emulsion führt zu einer verminderten Sedimentation der Innenphase. Durch einen Zusatz von Di-C12-C13 Alkyltartrat, einem schlechten Lösungsmittel für Ethylcellulose, kann die makroskopische Stabilität der Emulsion gegenüber einer Standardrezeptur leicht verbessert werden.

Alle Emulsionen mit einem Zusatz von MCT, Decyloleat, Isopropylpalmitat und Cyclomethicon zur Ölphase zeigen gegenüber einer Standardrezeptur deutlich breitere Verteilungen  $d_{10} - d_{90}$ . Außerdem sind die Koaleszenzraten der dispersen Phase dieser Zubereitungen verstärkt.

Sowohl die MCT- als auch die Cyclomethicon- und Decyloleat-haltigen Zubereitungen sind trotz der Größe der Tropfen auch nach einer Lagerung von 56 Tagen mit Hilfe des gewählten Analysenverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung gut untersuchbar. Die Emulsion mit einem Zusatz von Di-C12-C13-Alkyltartrat weist bereits unmittelbar nach der Herstellung einen Grenzflächenfilm mit unzureichender Stabilität auf, der eine mikroskopisch-optische Bestimmung der Tropfengrößenverteilung während des gesamten Untersuchungszeitraumes verhindert. Das System mit einem Isopropylpalmitat-Zusatz zeigt diese Erscheinung nach 21-tägiger Lagerung bei 20 °C. Es ist kein Zusammenhang zwischen der

mikroskopischen Stabilität der Emulsionen und den Eigenschaften der Lipidzusätze zu erkennen.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung lässt sich schließen, dass ein Zusatz von in der Kosmetik häufig verwendeten Lipiden mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Ölphase der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion die Stabilität der Systeme gegenüber der Standardrezeptur nicht verbessert. Die erhoffte Stabilitätserhöhung bedingt durch ein verstärktes Ausfallen des Polymers an der Grenzfläche ist aus den Daten nicht ersichtlich. Außerdem ist die Steuerung einer eventuellen Ausfällung der EC an der Grenzfläche nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich.

#### **4.3.4 Zusatz von hydrophilen und lipophilen „Weichmachern“**

Im Folgenden wird untersucht, in wie weit der Zusatz niedermolekularer, lipophiler und hydrophiler Substanzen, die typischerweise in Filmüberzügen als Weichmacher verwendet werden, die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen verbessern kann. Als Additive werden das hydrophile Glycerol sowie die lipophilen Substanzen Glyceroltriacetat (GTA) und Triethylcitrat (TEC) eingesetzt.

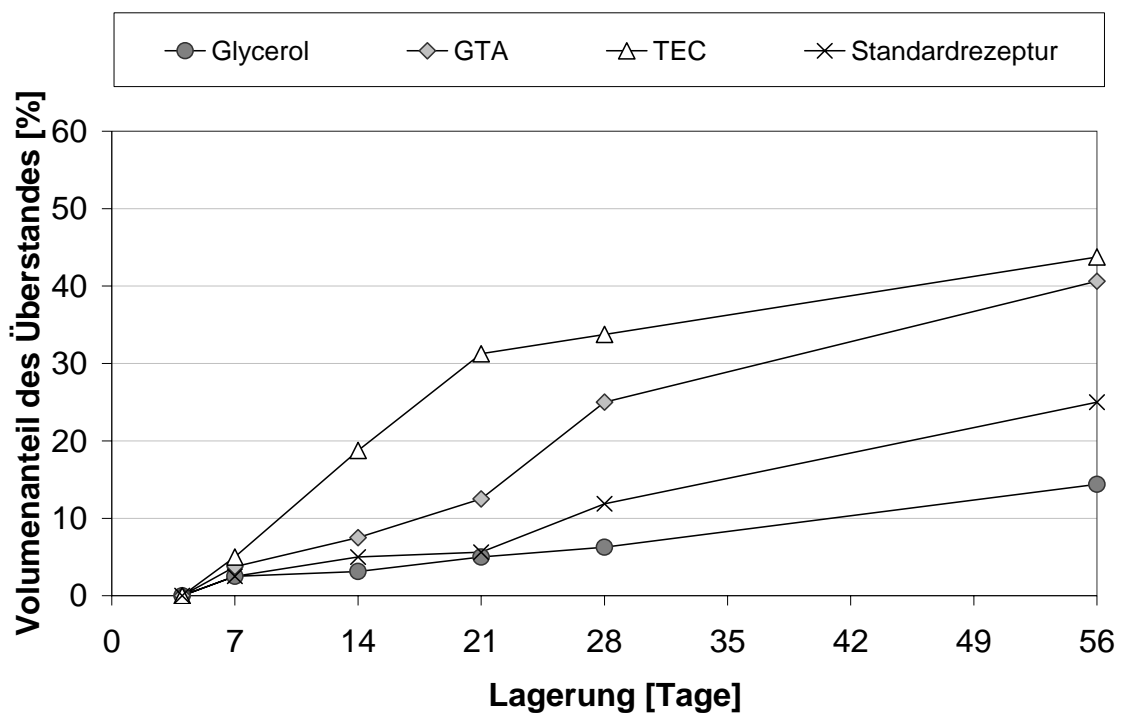
Die Zusätze werden in die frisch hergestellte und bereits abgekühlte EC-Lösung in Octyldodecanol durch Rühren eingearbeitet (vgl. Abschnitt 3.1.5 und 3.2.2). Die Zugabe der Wasserphase erfolgt durch Direktampfinjektion.

Kurz nach der Herstellung sind makroskopisch keine Unterschiede zwischen den Zubereitungen untereinander und zu einer Standardrezeptur festzustellen. Nach einer 3-wöchigen Lagerung bei 20 °C zeigen die Emulsionen eine geringfügige Sedimentation der Innenphase. Diese Erscheinung ist bei allen Proben etwa gleichstark ausgeprägt und verstärkt sich bei weiterer Lagerung. Die Systeme unterscheiden sich in ihrem Sedimentationsverhalten nicht von der Standardrezeptur.

Werden die Emulsionen unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests gelagert, sind deutliche Unterschiede im Sedimentationsverhalten zwischen den Systemen zu erkennen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4-40 dargestellt. Alle Proben zeigen bei Lagerung ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Absinken der Wasserphase. Die Emulsion mit einem Zusatz

der hydrophilen Substanz Glycerol weist im Vergleich zur Standardrezeptur einen etwas erniedrigten Sedimentationsgrad auf.

Im Gegensatz dazu zeigen die Zubereitungen mit Zusatz der lipophilen Substanzen GTA und TEC nach 14-tägiger Lagerung eine verstärkte Sedimentation der Innenphase. Ein Zusatz von TEC erhöht die Sedimentationsrate dabei am deutlichsten. Alle Emulsionen sind jedoch jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln redispergierbar. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf.



**Abbildung 4-40:** Sedimentationsverhalten der W/O-Emulsionen mit Zusatz von „Weichmachern“ in Abhängigkeit von der Lagerzeit. Volumenanteil des klaren Überstandes. (Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests)

Den Rheogrammen in Abbildung 4-41 ist zu entnehmen, dass alle Emulsionen unabhängig vom Zusatz strukturviskos sind und keine Fließgrenze aufweisen. Die Proben mit lipophilem Additiv (GTA und TEC) besitzen eine etwas niedrigere Viskosität als die Zubereitung mit Glycerol. Letztere unterscheidet sich nicht von der Standardrezeptur. Bei 21-tägiger Lagerung bei 20 °C nehmen die Viskositäten der GTA- und TEC-haltigen Emulsionen weiter ab, wohingegen sich das System mit Glycerol-Zusatz und die Standardrezeptur in ihrem Fließverhalten nur unwesentlich verändern. TEC zeigt die stärksten Effekte.

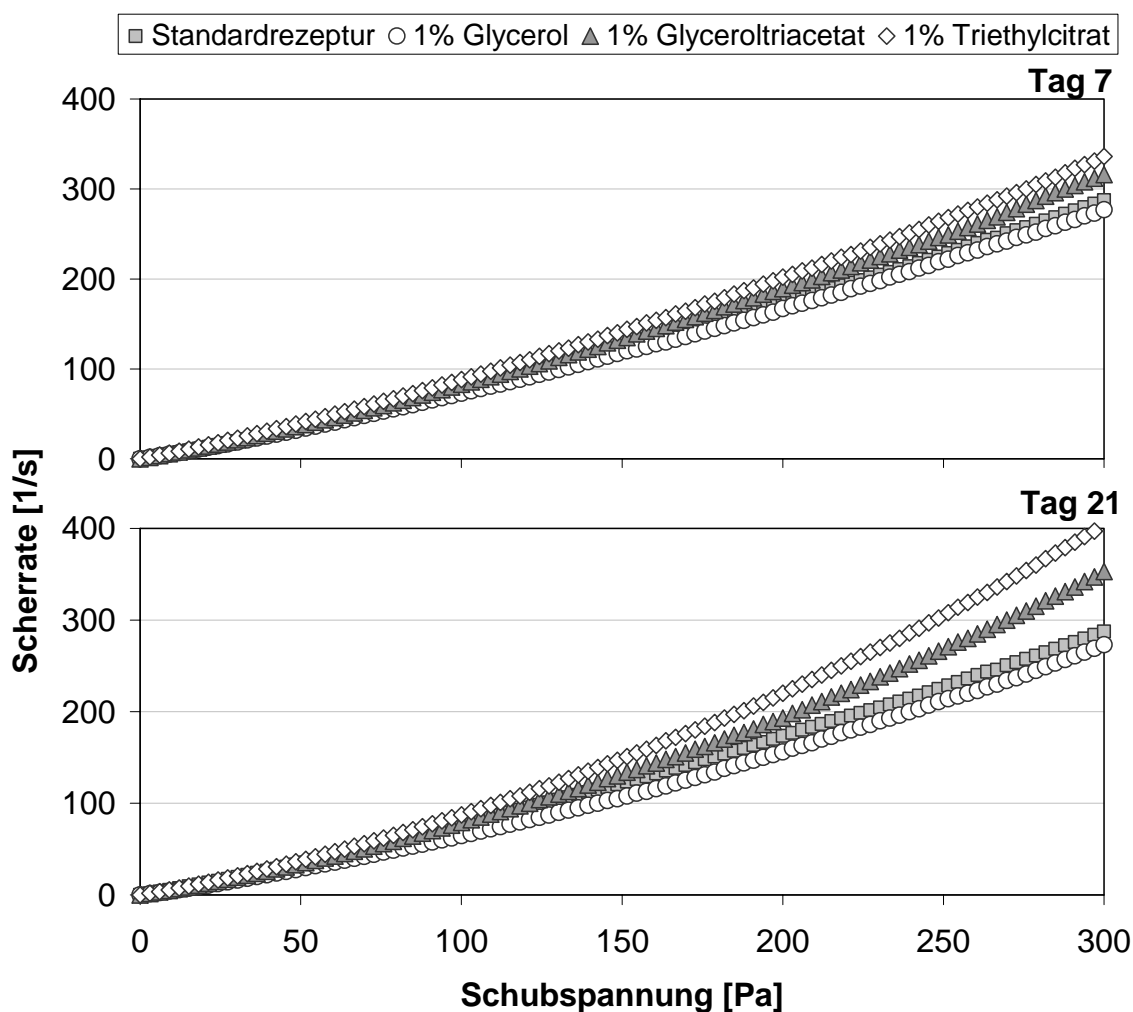


Abbildung 4-41: Fließkurven der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampf-injektion hergestellten W/O-Emulsionen mit und ohne Zusatz hydrophiler und lipophiler „Weichmacher“ (Lagerung 7 und 21 Tage bei 20 °C)

Abbildung 4-42 zeigt die Tropfengrößenverteilung einer W/O-Emulsion mit einem Zusatz von Glycerol im Vergleich zu einer Standardrezeptur bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests. Es sind keine Unterschiede zwischen den beiden Zubereitungen zu erkennen. Die Tropfen koaleszieren während der Lagerung. Die Verteilungen  $d_{10} - d_{90}$  werden breiter und die anfänglich monomodale Verteilung geht nach etwa 14 Tagen in eine bimodale über.

Eine Untersuchung der GTA- und TEC-haltigen Emulsionen mit Hilfe des gewählten mikroskopisch-optischen Verfahrens ist während des gesamten Lagerzeitraumes nicht möglich. Die Grenzflächenfilme weisen eine unzureichende Stabilität auf. Die Tropfen platzen kurz nach dem Auflegen eines Deckglases.

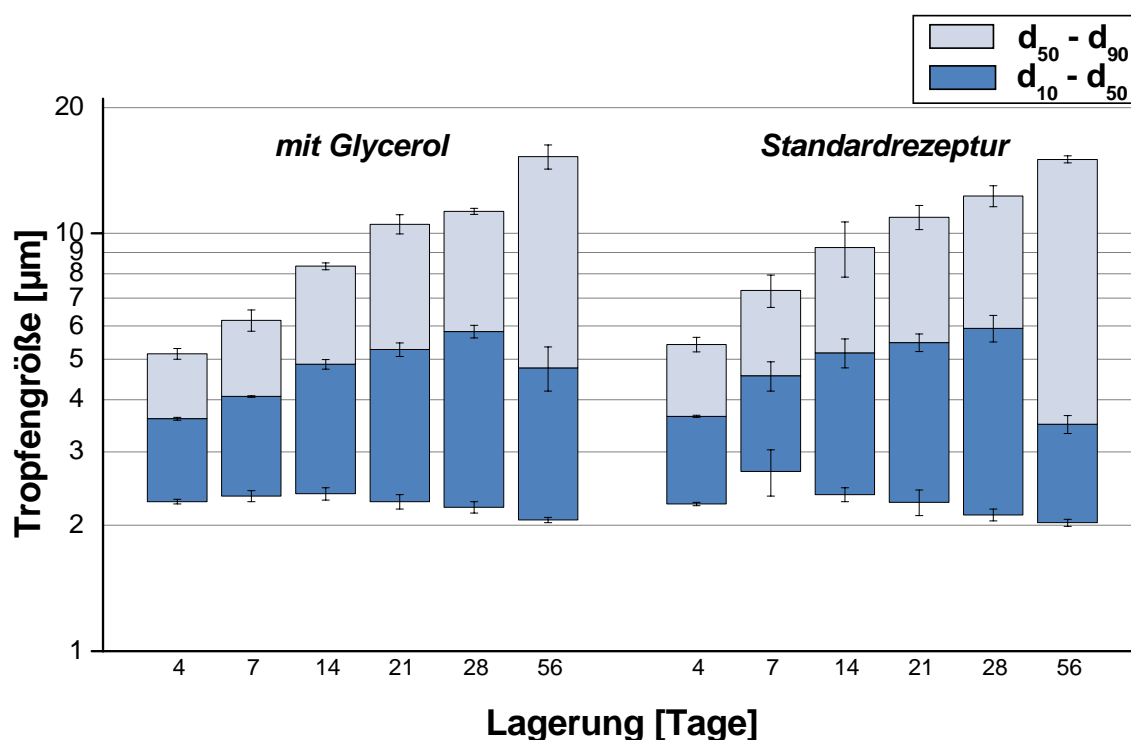


Abbildung 4-42: Tropfengrößenverteilung der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion hergestellten W/O-Emulsion mit Zusatz von Glycerol im Vergleich zu einer Standardrezeptur. (Lagerung unter den Bedingungen eines Schaukeltests, Untersuchungsmethode 2)

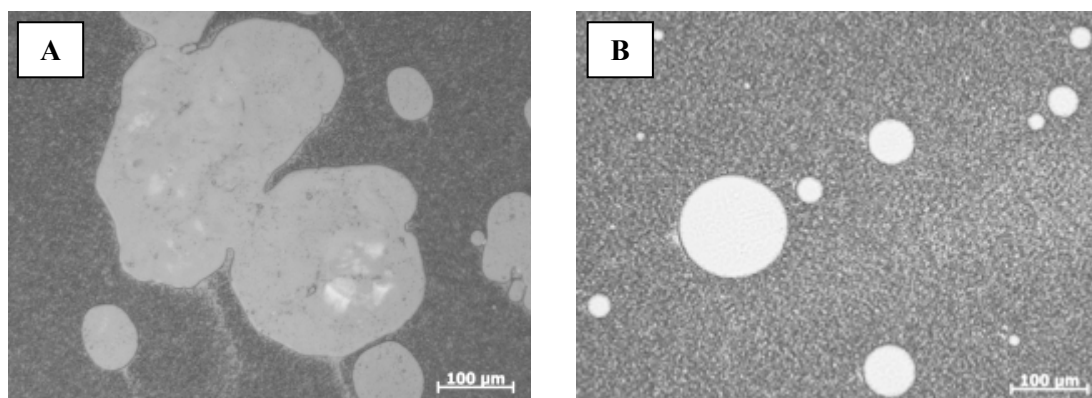
### 4.3.5 Einarbeitung hydrophiler Substanzen in die Wasserphase der W/O-Emulsion bei Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion

#### 4.3.5.1 Einarbeitung von HPMC

Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) zeigte, dass die Stabilität einer Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion unter Verwendung von Octyldodecanol als Ölphase durch einen Zusatz von Hypromellose zur Wasserphase erhöht werden kann. Aus diesem Grund wird im Folgenden untersucht, ob es möglich ist, den wasserlöslichen Celluloseether bei der Herstellung der Systeme mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion in die disperse Wasserphase einer Standardrezeptur (vgl. Abschnitt 3.1.5) einzuarbeiten. Verwendet werden dabei zwei unterschiedliche Substitutionstypen des Polymers: HPMC-Typ 2208 mit einem durchschnittlichen (Methyl-)Substitutionsgrad (DS) von 1,44 und einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad (DP) von 268, sowie HPMC-Typ 2910 mit DS 1,86 und DP 212.

Das Einarbeiten des Makromoleküls bzw. die Herstellung der Emulsionen erfolgt in zwei Varianten: in einem ersten Ansatz wird das additive Polymer (HPMC-Typ 2208) mit Hilfe des Rührwerkes des Mischers der Prozessanlage zur Direktampfinjektion in der Ölphase fein suspendiert und die Wasserphase anschließend als Dampf injiziert. In einem zweiten Experiment wird die benötigte Menge Hypromellose (Typ 2910) in Form einer 20 %igen wässrigen Lösung mit Hilfe des Rührwerkes des Mischers in der Ölphase vordispersiert und danach die Wasserphase als Dampf injiziert. Die Herstellung der Systeme erfolgt dabei jeweils unter den in Abschnitt 3.2.4.3 beschriebenen Standardbedingungen.

Unabhängig vom verwendeten Hypromellose Typ bzw. der angewandten Herstellungsvariante gelingt es bei der Herstellung mit Direktampfinjektion nicht, HPMC homogen in die Innenphase der W/O-Emulsionen einzuarbeiten. Wird das Makromolekül vor der DDI in der Ölphase fein suspendiert, entstehen Zubereitungen, die neben vielen, mikroskopisch kleinen Tropfen zusätzlich zahlreiche bereits mit bloßem Auge erkennbare Teilchen enthalten (vgl. Abbildung 4-43 A). Diese mehrere hundert Mikrometer großen Partikeln entstehen wahrscheinlich dadurch, dass die suspendierten HPMC-Teilchen während der DDI anquellen und sich zu Agglomeraten zusammenlagern, welche bereits nach wenigen Stunden vollständig sedimentieren. Makroskopisch sind die Emulsionen sehr inhomogen.



**Abbildung 4-43:** *Mikroskopische Aufnahmen der mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion hergestellten W/O-Emulsionen mit HPMC-Zusatz. Unterschiedliche Polymertypen und unterschiedliche Herstellungsvarianten: (A) HPMC-Typ 2208 vor der DDI suspendiert in Ölphase und (B) HPMC-Typ 2910 vor der DDI als 20 %ige wässrige Lösung dispergiert in Ölphase. (Messbalken entsprechen 100 µm)*

Wird das additive Polymer als konzentrierte wässrige Lösung dem System vor der Direktampfinjektion zugeführt, entstehen während der Herstellung ebenfalls zahlreiche sehr große

Tropfen (vgl. Abbildung 4-43 B), die kurz nach der Herstellung der Systeme innerhalb weniger Stunden sedimentieren. Agglomerate sind hier nicht zu sehen.

Wahrscheinlich geht nur ein geringer Teil des Zusatzes in die mikroskopisch fein verteilten Tropfen der dispersen Phase über. Mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Methoden kann dies allerdings nicht überprüft werden.

#### **4.3.5.2 Einarbeitung von Kaliumchlorid und Fluorescein-Natrium**

Da es nicht gelingt, HPMC bei der Herstellung mit Direktampfinjektion erfolgreich in die Innenphase der W/O-Emulsionen einzuarbeiten, werden weitere Versuche mit KCl und Fluorescein-Natrium durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Frage zu klären, ob es überhaupt möglich ist, eine wasserlösliche Substanz als Modell für hydrophile Wirkstoffe mit Hilfe dieses Herstellungsverfahrens in der dispersen Phase der Zubereitung homogen zu verteilen. Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) setzt KCl zur Klärung des Freisetzungsverhaltens aus multiplen W/O/W-Emulsionen mit Hilfe von Leitfähigkeitsmessungen ein. Das Salz hat dabei in der gewählten Konzentration keinen Einfluss auf die Stabilität der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion.

Im Rahmen dieser Arbeit wird das gut wasserlösliche KCl in der Ölphase der Emulsion (Standardrezeptur) mit Hilfe des Rührwerkes des Mixers suspendiert und die Wasserphase unter Standardeinstellungen als Dampf injiziert.

Auch das Einarbeiten von KCl in die Innenphase der W/O-Emulsion gelingt nicht bei der Herstellung mit Direktampfinjektion. Ein großer Teil der vor der DDI in der Ölphase suspendierten Substanz liegt nach der Herstellung der Systeme ungelöst kristallin vor. Die Kristalle sedimentieren bei Lagerung innerhalb weniger Stunden vollständig. Außerdem sind zusätzlich mehrere hundert Mikrometer große Wassertropfen in der Zubereitung vorhanden. Das System ist sehr inhomogen.

Trotz des hohen mechanischen und thermischen Energieeintrages bei Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktampfinjektion ist eine homogene Verteilung des gut wasserlöslichen Zusatzes nicht in ausreichendem Maße möglich.

Da weder eine qualitative noch eine quantitative Bestimmung des in die disperse Innenphase übergegangenen Zusatzes an HPMC und KCl realisierbar ist, werden weitere Versuche zum

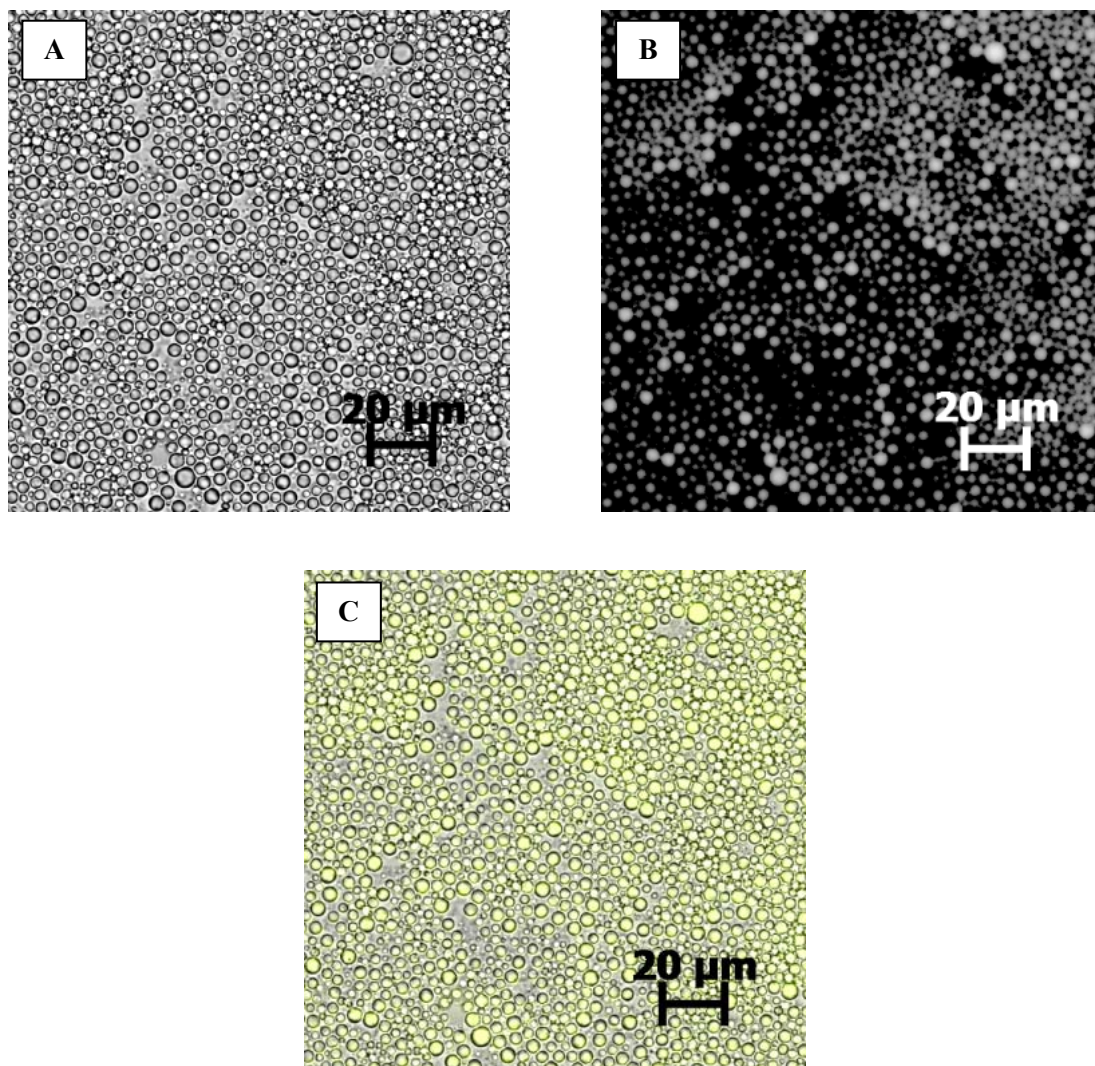


Einarbeiten des wasserlöslichen Farbstoffes Fluorescein-Natrium durchgeführt. Diese Substanz kann mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskopes unter Verwendung eines Cy3-Fluoreszenzfilters sichtbar gemacht werden (vgl. Abschnitt 3.2.6.3). Die gewählte Einsatzkonzentration in diesem Versuch ist mit 0,1 % Fluorescein-Natrium deutlich niedriger als die Konzentration der HPMC- und KCl-Zusätze in den vorherigen Experimenten (vgl. Abschnitt 3.1.5).

Das Einarbeiten des Farbstoff-Zusatzes erfolgt wiederum in zwei verschiedenen Varianten: in einem Ansatz wird das Additiv der Ölphase als wässrige Lösung (2,5 % der Wasserphase) zugesetzt. Nach der Vordispersierung wird das restliche Wasser als Dampf injiziert. In einem zweiten Versuch wird der Farbstoff unter dreiminütiger Homogenisierung mit Hilfe eines Ultra-Turrax® bei 10000 UpM in der Ölphase fein verteilt. Die Emulsion wird danach mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion unter Standardbedingungen hergestellt. Die W/O-Emulsionen sind nach der Herstellung unabhängig von der Herstellungsvariante homogen und einheitlich gelb gefärbt. Bis auf die Färbung unterscheiden sich die Zubereitungen makroskopisch nicht von den übrigen mit DDI hergestellten Systemen.

Mikroskopisch ergeben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Proben. Wie die lichtmikroskopische Aufnahme der nach der ersten Variante hergestellten Emulsion nach 24-stündiger Lagerung bei Raumtemperatur in Abbildung 4-44 A zeigt, ist die disperse Phase gleichmäßig fein verteilt. Anders als bei den Versuchen zum Einarbeiten von HPMC und KCl sind keine großen Tropfen, Aggregate oder Kristalle zu sehen.

Bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung derselben Probe (Abbildung 4-44 B) ist zu erkennen, dass der Farbstoff in der gewählten Konzentration bei der Herstellung mit Direktampfinjektion vollständig in die disperse wässrige Phase eingearbeitet werden kann. Der Farbstoff befindet sich in nahezu jedem Wassertropfen, was sich in einem hellen Leuchten der Partikel im mikroskopischen Bild äußert. Mit Hilfe eines Mischbildes (Abbildung 4-44 C), das durch ein Übereinanderlegen der beiden Einzelfotos entsteht, kann dieses Erkenntnis bestätigt werden. Die Variation der Herstellung hat keinen Einfluss auf das Ergebnis.



**Abbildung 4-44:** *Mikroskopische Aufnahmen einer mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktdampf-injektion hergestellten W/O-Emulsion mit Zusatz von Fluorescein-Natrium zur Wasserphase. (A) Lichtmikroskopie Durchlicht, (B) Fluoreszenzmikroskopie Auflicht, (C) Mischbild aus beiden Methoden. (Lagerung 24 h bei Raumtemperatur; Messbalken entsprechen 20 µm)*

#### **4.3.6 Zusammenfassende Diskussion des Einflusses des Zusatzes von „Weichmachern“ und der Einarbeitung hydrophiler Substanzen in die Wasserphase der W/O-Emulsion bei Herstellung mit der Prozessanlage zur Direktdampfinjektion**

Der Zusatz niedermolekularer, hydrophiler und lipophiler Substanzen, die typischerweise als Weichmacher für Ethylcellulose-Filme verwendet werden, zur Wasserphase bzw. Ölphase der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion führt zu Zubereitungen, die sich in ihrem Sedimentationsverhalten bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests stark unterscheiden. Das System mit Zusatz von Glycerol, als hydrophile Substanz, weist im

Vergleich zur Standardrezeptur einen geringfügig erniedrigten Sedimentationsgrad auf. Die lipophilen Additive Glyceroltriacetat (GTA) und Triethylcitrat (TEC) führen dagegen zu einer verstärkten Sedimentation der Innenphase bei Lagerung. Alle Emulsionen sind jedoch jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln redispersierbar. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung treten Anzeichen für ein Brechen der Emulsion oder sonstiger gravierender Strukturänderungen auf.

Die lipophilen Zusätze wirken sich ebenfalls auf das rheologische Verhalten der Zubereitungen aus. Die Systeme mit einem Zusatz von GTA und TEC weisen bei Lagerung eine etwas niedrigere Viskosität auf als die Zubereitung mit Glycerol. Die Emulsion mit Glycerol-Zusatz unterscheidet sich nicht von der Standardrezeptur.

Emulsionen mit einem Zusatz von GTA und TEC sind mikroskopisch instabil. Eine Untersuchung der Proben mit Hilfe des Analyseverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung ist während des gesamten Untersuchungszeitraumes nicht möglich. Zubereitungen mit Glycerol als Additiv zur Wasserphase unterscheiden sich mikroskopisch nur sehr wenig von der Standardrezeptur. Da die Verteilungsbreiten  $d_{10} - d_{90}$  dieser Systeme geringfügig enger sind als bei einer Standardrezeptur, ist durch einen Zusatz von Glycerol tendenziell ein leichter Stabilitätsgewinn zu erreichen.

Aus den Untersuchungsdaten lässt sich schließen, dass die lipophilen Substanzen GTA und TEC als Weichmacher mit dem Polymeremulgator interagieren und die Stabilität der Emulsionen herabsetzen. Glycerol dagegen geht keine Wechselwirkungen mit Ethylcellulose ein. Dennoch ist tendenziell eine leichte Verbesserung der Stabilität der Emulsionen mit Glycerol-Zusatz gegenüber einer Zubereitung ohne Additiv zu erkennen.

Das Einarbeiten wasserlöslicher, hydrophiler Substanzen in die Wasserphase einer Standardrezeptur einer Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion ist mit Hilfe der DDI nur sehr eingeschränkt möglich. So führen die Versuche mit HPMC und KCl in der gewählten Einsatzkonzentration zu sehr inhomogenen Emulsionen, die neben vielen kleinen, fein verteilten Tropfen zusätzlich zahlreiche mehrere hundert Mikrometer große Partikeln, Aggregate oder Kristalle enthalten. Diese Teilchen sedimentieren innerhalb weniger Stunden nach der Herstellung vollständig. Es ist unklar, ob und wie viel des Zusatzes in die disperse Phase der Zubereitung übergeht.

Anders verhält es sich bei Zusatz von Fluorescein-Natrium. In der gewählten Konzentration ist es möglich, diesen Farbstoff sowohl nach vorherigem Suspendieren in der Ölphase sowie gelöst in einem kleinen Anteil Wasserphase und dispergiert in der Außenphase bei der Herstellung mit Direktampfinjektion vollständig und homogen in die Innenphase einzuarbeiten. Dies kann durch fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen der Zubereitungen sehr gut bestätigt werden. Ein Zusatz von Fluorescein-Natrium zur Wasserphase hat in der gewählten Konzentration keinen Einfluss auf die Stabilität der W/O-Emulsionen.

Die Färbung der dispersen Wasserphase könnte zusätzlich als Möglichkeit zur Bestimmung der Tropfenverteilung mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie genutzt werden.

Aus den Daten ist abzuleiten, dass das Einarbeiten eines wasserlöslichen Arzneistoffes in die Innenphase der W/O-Emulsion nur sehr schwer möglich ist, wenn die Zubereitungen mit Hilfe der Direktampfinjektion hergestellt werden.

## 5 ABSCHLUSSDISKUSSION

Die Stabilisierung von W/O-Emulsionen mit Ethylcellulose (EC) als Polymeremulgator wurde von Melzer et al. (2003) als neue Art der Emulsionsstabilisierung beschrieben. Dabei wird dargelegt, dass die Stabilisierung mit Ethylcellulose auf mehreren Effekten beruht:

- Senkung der Grenzflächenspannung  $\gamma$  zwischen Wasser- und Ölphase durch den Polymeremulgator
- Bildung eines hochviskosen Grenzflächenfilmes aus adsorbiertem Polymer
- viskositätserhöhender Effekt von überschüssigem Polymer in der Ölphase
- Ausbildung einer Grenzflächenschicht aus partiell wieder ausgefallenen EC-Partikeln an der O/W-Grenzfläche (Pickering-Emulsion).

Darüber hinaus zeigen die Untersuchungen, dass in Abhängigkeit von der Temperatur entweder W/O- oder O/W-Emulsionen gebildet werden. Die Stabilität dieser Emulsionen mit Octyldodecanol als Ölkomponente ist allerdings nicht ausreichend und bedarf der Optimierung. Da alle Effekte zur Emulsionsstabilisierung unmittelbar an das Adsorptionsverhalten der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche bzw. an die rheologischen Eigenschaften des gebildeten Grenzflächenfilms geknüpft sind, ist eine Optimierung nur möglich, wenn man den Mechanismus der Stabilisierung genauer versteht.

Mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen verdünnten Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol und Wasser können die Erkenntnisse von Melzer (Melzer et al. 2003) bestätigt werden. EC ist grenzflächenaktiv und zeigt in niedriger Konzentration ( $\leq 0,01$  %(m/m)) den für die Adsorption von Polymeren an der O/W-Grenzfläche typischen s-förmigen Kurvenverlauf der Abnahme der Grenzflächenspannung mit der Zeit (Beverung et al. 1999).

Zur Messung der dynamischen Grenzflächenspannung muss die Ölphase allerdings gereinigt werden. Im Handelsprodukt EUTANOL<sup>®</sup>G bzw. Octyldodecanol nach Europäischem Arzneibuch sind „verwandte Alkohole“ enthalten. Diese Beiprodukte sind grenzflächenaktiv und überlagern die Effekte der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche bzw. bewirken einen deut-

lichen Abfall der Grenzflächenspannung bei Untersuchung des polymerfreien Systems. Durch Versetzen mit Aktivkohle und Ausschütteln mit Gereinigtem Wasser können die störenden Verunreinigungen erfolgreich entfernt werden. Die Grenzflächenspannung zwischen der polymerfreien, gereinigten Ölphase und Wasser bleibt über den gesamten Untersuchungszeitraum (100000 s) im Rahmen der Messgenauigkeit konstant bei etwa 28 mN/m.

Der Verlauf der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen verdünnten Ethylcellulose-Lösungen in Octyldodecanol und Wasser ist auf den ersten Blick den Kurvenverläufen der dynamischen Grenzflächenflächenspannung zwischen wässrigen Hypromellose-Lösungen (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) und Octyldodecanol recht ähnlich. HPMC wird im Rahmen dieser Arbeit als Vergleichssubstanz herangezogen, da in der Arbeitsgruppe Daniels bereits umfangreiche Erfahrung zur Stabilisierung von O/W-Emulsionen mit diesem wasserlöslichen Celluloseether bestehen (Daniels und Barta 1994, Schulz und Daniels 2000, Wollenweber et al. 2002). Das Adsorptionsverhalten von HPMC an der Wasser/MCT-Grenzfläche wurde von Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) bereits ausführlich untersucht.

Vergleicht man die Grenzflächenverhalten von EC und HPMC im Detail, sind deutliche Unterschiede zwischen den beiden Celluloseethern zu erkennen. So zeigt Ethylcellulose bei gleicher Konzentration (%(m/m)) längere Induktionsphasen als Hypromellose. Bedingt durch die erheblich größeren Moleküldimensionen der EC (mittleres Molekulargewicht: etwa 300000) gegenüber HPMC (mittleres Molekulargewicht: etwa 50000), diffundiert der lipophile Celluloseether langsamer an die Phasengrenzfläche als der hydrophile. Aufgrund der gewählten Maßeinheit (%(m/m)) sind bei gleicher Konzentration in einer HPMC-Lösung zahlenmäßig weitaus mehr grenzflächenaktive Makromoleküle vorhanden als in einer Ethylcellulose-Lösung. Damit wird die kritische Grenzflächenkonzentration an adsorbierten Makromolekülen bei Hypromellose früher erreicht als bei Ethylcellulose; die Induktionsphase ist verkürzt.

Ethylcellulose senkt die dynamische Grenzflächenspannung bei 23 °C unabhängig von der Polymerkonzentration von etwa 28 mN/m auf stets den gleichen Gleichgewichtswert von ca. 8 mN/m. Eine kritische Aggregationskonzentration (CAC) wird unter den experimentellen Bedingungen offensichtlich nicht unterschritten. Im Gegensatz dazu erniedrigt HPMC die Grenzflächenspannung bei Verwendung von Octyldodecanol als Ölphase ausgehend von 28 mN/m lediglich auf etwa 12 mN/m. Außerdem ist bei diesem hydrophilen Celluloseether die Tendenz eines Anstiegs des Endwertes bei Erniedrigung der Polymerkonzentration zu erkennen, wie dies beispielsweise für die Adsorption von Proteinen an der O/W-Grenzfläche

nach Unterschreiten einer CAC typisch ist (Beverung et al. 1999). Ein derartiges Verhalten lässt sich mit statistischen und thermodynamischen Modellvorstellungen für die Adsorption von grenzflächenaktiven Makromolekülen (insbesondere Proteinen) an flüssigen Phasengrenzflächen beschreiben (Miller et al. 1994, Miller et al. 2000, Miller et al. 2001, Dörfler 2002). Für HPMC wurde dies an der MCT/Wasser-Grenzfläche bereits von Wollenweber (Wollenweber et al. 2000) aufgezeigt.

Ethylcellulose besitzt eine höhere Grenzflächenaktivität als Hypromellose. Die maximale Belegungsdichte des lipophilen Celluloseethers lässt sich aus der Tropfengeometrie und den Konzentrationsverhältnissen bei der Tropfenkonturenanalyse abschätzen. Demnach liegt dieser Wert in der Größenordnung von ca.  $1,35 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , und ist geringer als die Sättigungskonzentration von Proteinen an der O/W-Grenzfläche. Proteine erreichen eine Sättigung bei  $2 - 3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  (Beverung et al. 1999). Bei der Adsorption von HPMC an lipophilen Grenzflächen (Barta 1992) sowie der Anlagerung anderer als Emulgatoren eingesetzter Hydrokolloide an der O/W-Grenzfläche (Garti und Leser 2001) werden Grenzflächenkonzentrationswerte zwischen  $3$  und  $10 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  erzielt. Damit lagern sich deutlich weniger Ethylcellulose-Moleküle an der Phasengrenze an. Bereits eine vergleichsweise geringe Anzahl adsorbierter Polymermoleküle bewirkt ein Erreichen der kritischen Grenzflächenkonzentration und damit ein starkes Absinken der Grenzflächenspannung. Des Weiteren kommt hinzu, dass Ethylcellulose, als wasserunlösliches Polymer, nach der Adsorption an der Phasengrenze mit der Wasserphase in Kontakt kommt. Zusätzlich bedingt durch das Vermögen des Octyldodecanols, eine gewisse Menge Wasser aufzunehmen, verschlechtern sich dadurch bei Raumtemperatur die Lösungsbedingungen für EC derart, dass der Celluloseether stärker geknäuelt in der Ölphase vorliegt, und es zu einer teilweisen Ausfällung des Polymeremulgators an der Grenzfläche kommt (Melzer et al. 2003). Durch die geringe Löslichkeit der Ethylcellulose bei  $23 \text{ }^\circ\text{C}$  sowie die niedrige maximale Belegungsdichte des Polymers, wird die Grenzflächenkonzentration des Makromoleküls so groß, dass selbst bei sehr niedrigen Einsatzkonzentrationen stets dessen Sättigungskonzentration überschritten wird und sich eine feste Phase ausbildet. Dies erklärt, warum die Grenzflächenspannung immer auf den gleichen Endwert von ca.  $8 \text{ mN/m}$  abfällt. Die Adsorptionskinetik der Ethylcellulose wird dabei durch das partielle Ausfällen des Polymers überlagert.

Das unterschiedliche Grenzflächenverhalten von Ethylcellulose und Hypromellose wird insbesondere bei Betrachtung des Adsorptionsverhaltens einer Kombination beider Polymere deutlich. Der erste Abschnitt des Kurvenverlaufes der dynamischen Grenzflächenspannung,

die Induktionsphase und das erste Absinken der dynamischen Grenzflächenspannung wird maßgeblich durch die Anlagerung von HPMC aus der Wasserphase an die Grenzfläche bestimmt. Den terminalen Abfall und den Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung bestimmt jedoch die Adsorption von EC aus der Ölphase an die Phasengrenze. Dies in einer stufenweisen weiteren Absenkung der Grenzflächenspannung im Anschluss an den primären Abfall zu erkennen.

Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 40 °C bzw. 60 °C zeigt Ethylcellulose ein dem Adsorptionsverhalten von HPMC und Proteinen an der O/W-Grenzfläche gegensätzliches Verhalten. Bei der Messung der dynamischen Grenzflächenspannung zwischen EC-Lösungen in Octyldodecanol und Wasser werden deutlich höhere Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung erreicht als bei 23 °C. HPMC und Proteine dagegen zeigen absinkende Werte mit steigender Temperatur. Proteine entfalten sich als Reaktion auf eine Erwärmung und bilden eine dichtere Packung an der Grenzfläche. Dadurch sinkt die Grenzflächenspannung stärker ab, und es werden niedrigere Gleichgewichtswerte als bei Raumtemperatur erreicht (Ducel et al. 2004). Da die Ethergruppen der Hypromellose bei hoher Temperatur von Wasser schlechter hydratisiert werden als bei niedriger Temperatur, nimmt die Affinität des Celluloseethers zur Wasserphase bei Erwärmung ab. Dies führt zu einer verstärkten Adsorption des Makromoleküls an der Phasengrenze. Die intermolekularen Wechselwirkungen steigen und ein dicht gepackter Grenzflächenfilm kann gebildet werden. Die Grenzflächenspannung erreicht niedrigere Gleichgewichtswerte.

Eine Erklärung für das außergewöhnliche Adsorptionsverhalten von Ethylcellulose ist die temperaturabhängige Löslichkeit des Celluloseethers in Octyldodecanol. Beim Erwärmen auf 40 °C bzw. 60 °C nimmt die Löslichkeit des Polymers in der Ölphase zu. Die intermolekularen Wechselwirkungen nehmen ab, wodurch die Viskosität der Volumenphase sinkt. Dies führt zu einer erhöhten Mobilität der Polymere. Die Makromoleküle erreichen die Grenzfläche schneller und die Grenzflächenspannung fällt rascher ab; die Induktionsphase ist verkürzt.

Vergleichbar mit Hypromellose werden auch die Ethergruppen der Ethylcellulose bei hoher Temperatur von Wasser schlechter hydratisiert als bei niedriger Temperatur. Dadurch nimmt die Affinität des lipophilen Celluloseethers zur Wasserphase beim Erwärmen ab. Das Polymer hält sich vermehrt gelöst in der Ölphase und weniger in adsorbiertem Zustand an der Phasengrenze auf. Dies äußert sich in erhöhten Gleichgewichtswerten der Grenzflächenspannung.



Die Reproduzierbarkeit der Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen ist bei 23 °C im Vergleich zu 40 °C und 60 °C und im Vergleich zu den Messungen mit Hypromellose deutlich schlechter. Diese Beobachtung unterstützt zusätzlich die Erkenntnisse zur temperaturabhängigen Löslichkeit der Ethylcellulose in Octyldodecanol. Wie bereits beschrieben, bilden sich bei Raumtemperatur Aggregate. Ethylcellulose liegt in der Ölphase stark geknäuel und teilweise an der O/W-Grenzfläche ausgefällt vor. Dies deckt sich mit dem Befund von Melzer (Melzer et al. 2003). Es resultiert ein heterogenes, mehrphasiges System.

Wird während der Messung der dynamischen Grenzflächenspannung die Temperatur verändert, so ist zu beobachten, dass beim Erwärmen der Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung steigt und bei einer Erniedrigung fällt. Es wird dabei stets wieder der Wert erreicht, der sich bei den entsprechenden isothermen Messungen einstellt. Die temperaturabhängige Löslichkeit von Ethylcellulose kann durch diese Versuche bestätigt werden. Aus den Messungen ist weiterhin ersichtlich, dass bei der im Rahmen dieser Untersuchung gewählten Konzentration (0,001 %) die EC-Adsorption an der O/W-Grenzfläche ebenso wie die Anlagerung von HPMC an der Phasengrenze zumindest im Beobachtungszeitraum teilweise reversibel ist. Die Adsorption von Proteinen an flüssigen Grenzflächen ist ebenfalls thermodynamisch reversibel. Bedingt durch die langsame Desorptionskinetik lässt sich allerdings fälschlicherweise der Eindruck gewinnen, dass es sich um einen irreversiblen Prozess handelt (Fainerman et al. 2006).

Die unterschiedlichen temperaturabhängigen Adsorptionsverhalten von Ethylcellulose und Hypromellose bleiben bei einer Kombination der beiden Celluloseether erhalten und sind aus dem Kurvenverlauf der dynamischen Grenzflächenspannung ersichtlich. Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 40 °C dominiert HPMC am Anfang und bestimmt die Induktionszeit sowie den ersten Abfall der Grenzflächenspannung. Der zweite Abschnitt, erkennbar an einer stufenweisen weiteren Absenkung der Grenzflächenspannung im Anschluss an den primären Abfall, wird von Ethylcellulose bewirkt. EC und HPMC ergänzen sich dabei an der Grenzfläche. Der Endwert liegt geringfügig tiefer als der Wert, der bei der Adsorption nur eines der beiden Polymere bei 40 °C erreicht wird.

Ethylcellulose-Grenzflächenfilme weisen im gleichen Konzentrationsbereich bei 23 °C niedrigere Dilatationselastizitäten und höhere Grenzflächenviskositäten auf als Filme aus adsorbierter HPMC. Dies deutet darauf hin, dass die Stabilität der Ethylcellulose-

Grenzflächenfilme allgemein gering ist. Die Unterschiede zwischen den beiden Polymeren sind bei Raumtemperatur allerdings klein.

Bei Erhöhung der Temperatur auf 40 °C werden die Unterschiede zwischen den Polymeren deutlicher: die Elastizitäten der HPMC-Filme werden größer. Dies ist u. a. auf die Bildung einer dichteren Packung an der Grenzfläche beim Erwärmen zurückzuführen. Außerdem zeigt HPMC in wässriger Lösung die Eigenschaft einer Thermogelierung (Haque 1993a, Haque 1993b): in niedrigen Temperaturbereichen liegen die HPMC-Moleküle gelöst und teilweise als Aggregate vor. Mit steigender Temperatur kommt es zunächst zu einer partiellen intra- und intermolekularen Dissoziation und Aufweitung der Moleküle bzw. Aggregate, das hydrodynamische Volumen nimmt zu. Wird die Temperatur weiter erhöht, folgt eine endotherme Dehydratisierung der Polymere und Ausbildung eines Gelgerüsts durch intermolekulare Wechselwirkungen. Die Thermogelierung tritt bei einer wässrigen HPMC-Lösung normalerweise erst ab Temperaturen  $\geq 50$  °C auf. Da dieses Phänomen jedoch u. a. von der Konzentration der Polymermoleküle abhängig ist, und die Konzentration des Makromoleküls in der O/W-Grenzschicht erhöht ist, ist der Effekt der Thermogelierung bereits bei 40 °C zu erkennen.

Die Dilatationselastizitäten der EC-Filme dagegen werden beim Erwärmen kleiner. Dies ist auf die verbesserte Affinität des lipophilen Celluloseethers zur Ölphase bei erhöhter Temperatur zurückzuführen. Aggregate lösen sich auf und an der Grenzfläche bereits ausgefallte Ethylcellulose geht wieder in Lösung.

Aus den Daten lässt sich schließen, dass HPMC im Gegensatz zu EC bei einer Erhöhung der Temperatur deutlich elastischere und damit auch belastbarere Grenzflächenfilme aufweist. Im Hinblick auf die Stabilität einer mit Ethylcellulose stabilisierten W/O-Emulsion ist dies als nicht optimal anzusehen. Hohe Elastizitäten erweisen sich hier häufig als günstiger (Bos und van Vliet 2001).

Ethylcellulose bildet vergleichsweise lockere und wenig kompakte O/W-Grenzflächenfilme. Bedingt durch die starke Knäuelung und die partielle Ausfällung der Makromoleküle an der Phasengrenze bei Raumtemperatur ist die Flexibilität der Polymerketten sehr gering oder fehlt gänzlich. Die EC-Grenzflächenfilme besitzen eine relativ starre Konformation und lassen sich schlecht zusammenschieben. Vermutlich liegen die entstandenen Filme sehr flach an der Grenzfläche an, sodass nur eine geringe sterische Stabilisierung möglich ist.

Durch eine Kombination von Ethylcellulose mit Hypromellose kann die Dilatationselastizität sowie die Grenzflächenscherviskosität und damit allgemein die Stabilität der Grenzflächenfilme geringfügig verbessert werden.

Obwohl bei 23 °C die stärkste Absenkung der Grenzflächenspannung erreicht wird, was für die Emulsionsbildung prinzipiell vorteilhaft ist, sollte sich für die Herstellung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen eine Produktion bei erhöhter Temperatur als günstig erweisen. Beim Erwärmen auf 40 °C und 60 °C nimmt die Geschwindigkeit der Adsorption der grenzflächenaktiven Moleküle an der Phasengrenze zu; eine rasche Belegung der Grenzfläche ist für die Grenzflächenstabilisierung wichtig. Außerdem liegt der Celluloseether bei erhöhter Temperatur vermehrt homogen gelöst im Octyldodecanol vor. Beim anschließenden Abkühlen auf Raumtemperatur nach dem Einarbeiten der Wasserphase nimmt die Löslichkeit des Polymers in der Ölphase wieder ab. Es kommt zu einer verstärkten Adsorption der Makromoleküle und einer partiellen Ausfällung der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche.

Zur Herstellung makroskopisch stabiler Ethylcellulose-stabiler W/O-Emulsionen (Standardrezeptur mit 2 % EC, 38 % Wasserphase und 60 % Ölphase) ist ein hoher mechanischer Energieeintrag mit Hilfe eines schnelldrehenden Rotor-Stator-Homogenisators nötig. Dies lässt sich gleichermaßen mit dem Zahnkranzhomogenisator des Labormischers BECOMIX RW 2,5 sowie dem in die Prozessanlage zur Direktampfinjektion integrierten Ultra Turrax<sup>®</sup> bewerkstelligen. Obwohl mit Hilfe des Zahnkranzhomogenisators des Labormischers BECOMIX RW 2,5 mehr Energie eingetragen werden kann als mit einem Ultra-Turrax<sup>®</sup>, ist der Eintrag mechanischer Energie in beiden Fällen anscheinend ausreichend. Die Homogenisierleistung der Rührwerke der Mischbehälter des Labormischers BECOMIX RW 2,5 und der Prozessanlage zur Direktampfinjektion ohne Verwendung der Rotor-Stator-Homogenisatoren, sowie der Energieeintrag eines Unguators reichen dagegen meist nicht aus, um die Wasserphase fein und homogen in der Ölphase zu dispergieren.

Bei der Herstellung der Emulsionen mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion erfolgt neben einem mechanischen, zusätzlich ein hoher thermischer Energieeintrag (Alvarez et al. 2000). Der mit der DDI verbundene starke Anstieg der Produkttemperatur während der Herstellung stellt unter bestimmten Bedingungen ein großes Problem dar: bei Förderleistungen der Pumpe < 400 ml/min und hohen Vordrücken steigt die Temperatur in der Zirkulationsleitung der Prozessanlage trotz einer Gegenkühlung mit Hilfe des Kälte-Umwälzthermostaten auf über 100 °C an. Unter diesen Bedingungen wird bei geringer Fließ-

geschwindigkeit des Produktes in der Zirkulationsleitung viel Dampf, d. h. viel Energie in wenig Ölphase bzw. Emulsion injiziert. Dies führt zu einer Überhitzung des Produktes, und die vollständige Kondensation des Wasserdampfes in der Ölphase ist nicht mehr gewährleistet; es werden inhomogene und instabile Emulsionen erhalten.

Unabhängig vom Herstellungsverfahren sind erfolgreich hergestellte Ethylcellulose-stabilisierte W/O-Emulsionen makroskopisch mindestens 16 Monate stabil. In dieser Zeit tritt bei allen Zubereitungen eine von den Lagerbedingungen und der Lagerzeit abhängige, mehr oder weniger stark ausgeprägte Sedimentation der Innenphase auf. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung ist jedoch ein Brechen der Emulsion zu erkennen. Die Zubereitungen sind jederzeit leicht durch zehnmaliges Umschütteln vollständig redispersierbar. Die Unterschiede zwischen den Herstellungsverfahren sind vernachlässigbar gering.

Alle W/O-Emulsionen sind strukturviskos und besitzen keine Fließgrenze. Das rheologische Verhalten der Zubereitungen wird durch das Herstellungsverfahren nicht verändert. Die Unterschiede liegen innerhalb der Streuung des Analyseverfahrens. Die offensichtlich durch das Herstellungsverfahren verursachten minimalen Strukturänderungen und Verbesserungen der Stabilität der Grenzflächenfilme der mit Direktampfinjektion hergestellten Emulsionen wirken sich nicht oder nur geringfügig auf die Fließeigenschaften der Zubereitungen aus. Im Laufe der Lagerung nimmt die Viskosität aller untersuchten Systeme leicht ab. Dies kann zwar als erstes Symptom einer beginnenden Instabilität angesehen werden (Barnes 1994, Berg et al. 2004, Lemaitre-Aghazarian et al. 2004, Binks et al. 2005), die Viskositätsabnahme ist jedoch gering. Damit ergeben sich makroskopisch und rheologisch keine Hinweise auf eine Instabilität.

Bei mikroskopischer Untersuchung und Betrachtung der Tropfengrößenverteilung der Emulsionen zeigt sich, dass alle Zubereitungen unabhängig vom Herstellungsverfahren sehr fein verteilte Wasserphasen aufweisen. Der Dispersitätsgrad der Systeme wird offensichtlich nicht nur durch die Art der Herstellung, sondern auch durch die Stabilisierung der Grenzfläche bestimmt (Schubert und Armbruster 1989). Während der Lagerung bei 20 °C tritt bei allen untersuchten Emulsionen eine deutliche Koaleszenz der dispersen Wassertropfen auf. Die anfänglich fein verteilten Tropfen nehmen stark an Größe zu. Nach etwa 21 Tagen geht die monomodale Verteilung in eine bimodale über. Das Herstellungsverfahren sowie die im Rahmen dieser Arbeit veränderten Prozessparameter haben dabei keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die Koaleszenzrate.

Nach einer Lagerung von etwa 28 Tagen bei 20 °C sind die mit den Standard-Mischeinheiten bzw. mit konventioneller Wasserzugabe hergestellten Emulsionen mit Hilfe des gewählten mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung nicht mehr untersuchbar. Aufgrund einer unzureichenden Stabilität der Grenzflächenfilme platzen die Tropfen nach Auflegen eines Deckglases bei der Probenvorbereitung. Erwähnenswert ist, dass diese Instabilitäterscheinung nur bei der mikroskopischen Untersuchung der Emulsionen auftritt. Makroskopisch erscheinen die Systeme hingegen stabil. Erst der durch das Auflegen eines Deckglases aufgeprägte erhöhte Kapillardruck führt zu einer Ruptur des Grenzflächenfilmes.

Die mit Direktampf injektion hergestellten Systeme dagegen zeigen diese Instabilität nicht. Diese Emulsionen sind auch nach 3-monatiger Lagerung bei 20 °C noch gut untersuchbar. Offensichtlich wird durch die Kombination aus einem hohen mechanischen und einem hohen thermischen Energieeintrag bei Verwendung der Prozessanlage zur Direktampf injektion die Struktur der O/W-Grenzflächenfilme geringfügig verändert und die Stabilität dieser Filme leicht erhöht. Diese Strukturänderungen und Stabilitätsverbesserungen äußern sich primär darin, dass die dispersen Wassertropfen der Emulsionen auch nach 84-tägiger Lagerung bei 20 °C nach dem Auflegen eines Deckglases bei mikroskopischer Untersuchung nicht platzen. Die Koaleszenz der Innenphase kann im Vergleich zu den Standard-Mischeinheiten nicht vermindert werden. Die Fließeigenschaften und das äußere Erscheinungsbild der Zubereitungen werden nicht oder nur sehr wenig beeinflusst.

Unabhängig von den Prozessparametern zeigen alle mit Direktampf injektion hergestellten Emulsionen die Tendenz, dass nach einem anfänglich starken Wachstum der Tropfen die Koaleszenzrate ab etwa 56 Tagen Lagerung bei 20 °C abnimmt. Es ist die Andeutung eines Plateaus einer charakteristischen Teilchengrößenverteilung zu erkennen. Dieses Verhalten ist typisch für Pickering-Emulsionen (Ashby und Binks 2000, Arditty et al. 2003) und unterstützt die Vorstellung, dass die grenzflächenstabilisierende Wirkung der Ethylcellulose zu einem mehr oder weniger großen Teil durch ausgefällte Polymerpartikeln an der Phasengrenze zustande kommt. Dies deckt sich mit dem Befund von Melzer (Melzer et al. 2003). Die Tropfen wachsen so lange, bis die Grenzfläche derart klein ist, dass sich die an der Phasengrenze adsorbierten Partikeln berühren und eine dichte, geschlossene Schicht bilden. Ist dieser Zustand erreicht, kommt das Wachstum der Tropfen zum Stillstand und die Emulsion ist über einen längeren Lagerzeitraum stabil (Ashby und Binks 2000, Arditty et al. 2003). Die Art der Herstellung, die im Rahmen dieser Arbeit veränderten Prozessparameter (Umpumprate der

Förderpumpe, Drehzahl des Mixers, Drehzahl des Homogenisators und Zeitpunkt der Homogenisierung, Veränderung der Abkühldauer) sowie die anfängliche Tropfengrößenverteilung haben keinen Einfluss auf die finale Tropfengrößenverteilung. Für die gewählte Einsatzkonzentration von 2 % (m/m) EC ist keine Emulsionsstabilisierung im Sinne einer reinen Feststoffstabilisierung zu erwarten. Um koaleszenzstabile Emulsionen zu erhalten, wird dazu in der Regel ein Feststoffanteil von mindestens 5 % (m/m) benötigt (Stiller 2003).

Durch die Herstellung der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten, in der Herstellung sehr robusten Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen mit Direktampfinjektion kann bei den gewählten Standardeinstellungen die Stabilität dieser Zubereitung leicht verbessert werden. Offenbar bewirkt die andersartige Wasserzugabe bzw. die Kombination aus hohem mechanischen und thermischen Energieeintrag eine intensivere Durchmischung der Wasser- und der Ölphase. Verbunden mit einer Ausfällung der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche, führt dies zu einer erhöhten Belastbarkeit und damit einer minimal verbesserten Stabilität der Grenzflächenfilme. Aufgrund der starken Veränderung der Tropfengröße während der Lagerung ist die Lagerstabilität der Ethylcellulose-stabilisierten Emulsionen dennoch suboptimal.

Eine Steuerung des die Stabilität der Grenzflächenfilme bestimmenden Adsorptionsverhaltens der Ethylcellulose ist durch das Herstellungsverfahren nur mit starken Einschränkungen möglich.

Bei einer Verringerung der Polymerkonzentration (ausgehend von der Standardrezeptur mit 2 % EC) auf 1 % werden die Vorteile der Herstellung mit Direktampfinjektion in Hinblick auf die Lagerstabilität der Emulsionen deutlich: auch bei einem sehr niedrigen Ethylcellulose-Anteil sind diese Zubereitungen nach bis zu 21-tägiger Lagerung bei 20 °C gut mit dem gewählten mikroskopisch-optischen Verfahren untersuchbar. Im Gegensatz dazu platzen die Tropfen der mit dem Labormischer BECOMIX RW 2,5 hergestellten Systeme nach dem Auflegen eines Deckglases bereits unmittelbar nach der Herstellung aufgrund einer unzureichenden Stabilität des Grenzflächenfilmes. Durch Herstellung der W/O-Emulsionen mit Direktampfinjektion kann die Belastbarkeit der Grenzflächenfilme und damit die Stabilität der Emulsionen bei niedriger Polymerkonzentration gegenüber konventioneller Herstellung geringfügig verbessert wird. Dies deckt sich mit den Befunden von Brämer und Daniels (Brämer und Daniels 2005b), wonach DDI insbesondere dann Vorteile bringt, wenn die Zubereitung aufgrund der Zusammensetzung leicht instabil ist.

Bei einer Erhöhung der EC-Konzentration ausgehend von der Standardrezeptur (2 %) auf 3 % und 4 % steigt unabhängig vom Herstellungsverfahren (Labormischer BECOMIX RW 2,5 und Prozessanlage zur DDI) die Viskosität der W/O-Emulsionen. Die Sedimentationsgeschwindigkeit der Innenphase nimmt ab. Die Mobilität der dispersen Wassertropfen in der Ölphase ist eingeschränkt. Unabhängig vom Herstellungsverfahren wird die Koaleszenzrate der dispersen Wassertropfen erheblich verringert. Dies äußert sich in engeren Verteilungsbreiten während der Lagerung. Bei einem hohen Anteil an grenzflächenaktiven Molekülen wird die Grenzfläche rascher vollständig mit Makromolekülen belegt als bei einer niedrigeren Konzentration. Ein Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung ist sehr schnell erreicht. Zusätzlich nimmt die Belastbarkeit der Grenzflächenfilme zu. Dies äußert sich in einer vom Herstellungsverfahren unabhängigen, erhöhten Stabilität der Tropfen gegen ein Platzen bei Untersuchung der Emulsionen mit Hilfe des gewählten mikroskopisch-optischen Analyseverfahrens zur Bestimmung der Tropfengrößenverteilung.

Durch die Erhöhung der Polymerkonzentration kann das Tropfenwachstum und die Sedimentation der Innenphase bei Lagerung zwar deutlich abgeschwächt werden, vollständig verhindert werden können diese Erscheinungen jedoch nicht. Prinzipiell wären EC-Anteile  $> 4\%$  möglich. Dies bringt allerdings den unerwünschten Verlust der Gießfähigkeit der Zubereitungen mit sich, da die Viskosität des Systems bei einer Erhöhung der Ethylcellulose-Konzentration deutlich ansteigt. Die Stabilisierung erfolgt dann überwiegend durch Viskosität und nicht primär durch Grenzflächenstabilisierung. Im Rahmen dieser Arbeit ist eine abschließende Klärung der vermutlich teilweisen Stabilisierung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen im Sinne eine Feststoffstabilisierung nicht möglich. Die für eine Emulsionsstabilisierung nach Pickering mindestens erforderlichen 5 % Feststoffanteil können aufgrund der starken Viskositätserhöhung nicht realisiert werden.

Die Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion mit einem Zusatz (50 % (m/m)) verschiedener, in der Kosmetik häufig verwendeter Lipide (MCT, Di-C12-C13-Alkyltartrat, Decyloleat, Isopropylpalmitat und Cyclomethicon) zur Ölphase unterscheiden sich stark in ihrem Sedimentationsverhalten bei Lagerung. Einen bedeutenden makroskopischen Stabilitätsvorteil gegenüber der Standardrezeptur kann jedoch durch keines der gewählten Additive erzielt werden. Alle Emulsionen sind bei Lagerung über einen Zeitraum von 3 Monaten unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests makroskopisch stabil. Ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen dem Sedimentationsverhalten der Emulsionen und den Eigenschaften

der Lipidzusätze (Löslichkeitsparameter nach Hildebrand, Grenzflächenspannung bzw. Polarität) ist aus den Untersuchungsdaten nicht zu erkennen.

Die unterschiedlichen Viskositäten der Emulsionen können ebenfalls nicht mit den Eigenschaften der Lipide in Verbindung gebracht werden. Außerdem ist eine Verknüpfung dieser Daten mit dem Sedimentationsverhalten der Zubereitungen nur beim System mit Di-C12-C13-Alkyltartrat-Zusatz möglich. Die gegenüber der Standardrezeptur leicht erhöhte Viskosität dieser Emulsion führt zu einer verminderten Sedimentation der Innenphase. Durch einen Zusatz von Di-C12-C13 Alkyltartrat, einem schlechten Lösungsmittel für Ethylcellulose, kann die makroskopische Stabilität der Emulsion gegenüber einer Standardrezeptur leicht verbessert werden.

Die mikroskopische Stabilität kann durch keinen der gewählten Lipidzusätze gegenüber der Standardrezeptur verbessert werden. Die Koaleszenzneigung der Tropfen wird durch die Additive sogar verstärkt. Es ist kein Zusammenhang zwischen den Eigenschaften der Lipide und der Emulsionsstabilität zu erkennen. Die Vermutung, dass durch einen Zusatz mit schlechten Lösungseigenschaften für Ethylcellulose eine verstärkte Ausfällung der Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche provoziert werden kann, hat sich somit nicht bestätigt.

Die lipophilen Zusätze Glyceroltriacetat (GTA) und Triethylcitrat (TEC), die in Filmüberzügen als Weichmacher eingesetzt werden, führen zu einer, gegenüber der Standardrezeptur, verstärkten Sedimentation der Innenphase der Emulsion bei Lagerung unter den Bedingungen eines Temperatur-Schaukeltests. Außerdem weisen diese Zubereitungen eine etwas niedrigere Viskosität als Systeme ohne Zusatz auf. Glycerol bewirkt dagegen eine geringfügig erniedrigte Sedimentation der dispersen Phase bei Lagerung. Rheologisch unterscheiden sich die Emulsionen mit einem Zusatz dieser hydrophilen Substanz nicht von der Standardrezeptur.

Die Emulsionen mit einem Zusatz von GTA und TEC sind mikroskopisch instabil. Aufgrund einer unzureichenden Stabilität des Grenzflächenfilmes sind diese Zubereitungen mikroskopisch nicht untersuchbar. Ein Zusatz des hydrophilen Glycerols führt gegenüber der Standardrezeptur zu einer geringfügig verbesserten Stabilität der Grenzflächenfilme. Dies äußert sich in minimal engeren Verteilungen  $d_{10}$ - $d_{90}$ . Die Unterschiede zur Standardrezeptur sind allerdings gering.

Aus den Untersuchungsdaten lässt sich schließen, dass die lipophilen Substanzen GTA und TEC intensiv mit dem Polymeremulgator interagieren und dadurch die Stabilität der Emul-



sionen herabsetzen. Glycerol dagegen geht keine Wechselwirkungen mit Ethylcellulose ein. Dennoch ist tendenziell eine marginale Verbesserung der Stabilität der Emulsionen mit Glycerol-Zusatz gegenüber einer Zubereitung ohne Additiv zu erkennen.

Im Rahmen der Untersuchungen des Grenzflächenverhaltens von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche wird festgestellt, dass ein Zusatz von HPMC die Elastizität und die allgemeine Belastbarkeit der EC-Grenzflächenfilme erhöht. Außerdem konnte Wengst (siehe Bunjes et al. 2007) zeigen, dass die Stabilität einer Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsion unter Verwendung von Octyldodecanol als Ölphase durch einen Zusatz von Hypromellose zur Wasserphase erhöht werden kann. Dieser Vorteil lässt sich allerdings bei Einsatz der Direkt-dampfinjektion nicht nutzen, da eine homogene Einarbeitung des wasserlöslichen Celluloseethers in die Innenphase nicht möglich ist. Dieses Ergebnis ist dabei unabhängig von der Art der Zugabe (Lösung oder Dispersion) sowie unabhängig vom Substitutionstyp des Polymers. Es bilden sich mehrere hundert Mikrometer große Tropfen, die nach wenigen Stunden vollständig sedimentieren. Die Zubereitungen sind makroskopisch sehr inhomogen. Als Ursache dieser Phänomene kommt die Eigenschaft der Hypromellose in Betracht, eine Thermogelierung zu zeigen. Ab einer Temperatur von etwa 50 °C, die bei der Herstellung der Zubereitungen mit Direktampfinjektion überschritten wird, steigt die Viskosität der HPMC-Lösungen stark an. Ein Lösen und Verteilen der suspendierten Polymerpartikel bzw. eine feine Zerteilung und Verdünnung der grob dispergierten, konzentrierten HPMC-Lösung mit der als Dampf dem System zugeführten Wasserphase ist in diesem Stadium nur sehr schwer möglich.

Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen die bei dem Versuch KCl in die Innenphase der W/O-Emulsionen einzuarbeiten gemacht werden. Auch hierbei werden makroskopisch sehr inhomogene Systeme erhalten. Ein großer Teil der vor der DDI in der Ölphase suspendierten Substanz liegt nach der Herstellung der Emulsionen ungelöst kristallin vor. Die Kristalle sedimentieren bei Lagerung innerhalb weniger Stunden vollständig.

Eine Einarbeitung des wasserlöslichen Farbstoffes Fluorescein-Natrium ist dagegen, wenn auch nur in sehr niedriger Einsatzkonzentration (0,1 % bezogen auf die Wasserphase), problemlos möglich. Sowohl nach vorherigem Suspendieren in der Ölphase, als auch gelöst in einem kleinen Anteil Wasserphase und dispergiert in der Außenphase, lässt sich die Substanz vollständig und homogen in die Innenphase der Emulsion bei Herstellung mit Direktampf-

injektion einarbeiten. Ein Zusatz von Fluorescein-Natrium zur Wasserphase hat in der gewählten Konzentration keinen Einfluss auf die Stabilität der W/O-Emulsionen.

Aus den Daten ist abzuleiten, dass das Einarbeiten einer wasserlöslichen Substanz bzw. eines potentiellen Arzneistoffes in die Innenphase der W/O-Emulsion nur sehr schwer möglich ist, wenn die Zubereitungen mit Hilfe der Direktampfinjektion hergestellt werden. Ein geeigneter Wirkstoff sollte dazu sehr gut wasserlöslich sein. Außerdem kann die Substanz nur in sehr niedriger Konzentration eingesetzt werden.

Mit Hilfe der Untersuchungen zur Grenzflächenstabilisierung von Ethylcellulose ist eine weitergehende Untersuchung des sehr komplexen Adsorptionsverhaltens des Celluloseethers an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche gelungen. Im Ansatz spiegelt sich dies bei der Herstellung der W/O-Emulsionen in einer Verbesserung der Stabilität der Zweiphasensysteme wider. Die Zubereitungen sind makroskopisch bei Lagerung über mindestens 16 Monate stabil. In dieser Zeit tritt eine leichte Sedimentation der Wasserphase auf und die dispersen Wassertropfen koaleszieren. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung ist jedoch ein Brechen der Emulsion zu erkennen. Die Sedimente lassen sich durch zehnmaliges Umschütteln leicht redispergieren.

Die mit Ethylcellulose stabilisierten W/O-Emulsionen präsentieren sich in Bezug auf die Herstellung als sehr robuste Systeme. Das Herstellungsverfahren und Variationen der Rezeptur haben nur wenig Einfluss auf die Stabilität der Zubereitungen. Unter normalen Lagerbedingungen sowie bei thermischem Stress sind die erhaltenen tensidfreien W/O-Emulsionen makroskopisch, wenn man von der Tendenz zur Sedimentation der Innenphase absieht, über Jahre stabil. Gegenüber mechanischem Stress, wie er bei der mikroskopischen Analyse aufgeprägt wird, ist die Stabilität der Emulsionen nicht ausreichend.

Ethylcellulose als Polymeremulgator für W/O-Emulsionen alleine stellt deshalb kein zukunftsweisendes Konzept dar. Gegenüber anderen Stabilisatoren ergeben sich keine Vorteile. Die Kombination aus Polymerstabilisierung und Polymerfällung an der Grenzfläche, d. h. einer teilweisen Stabilisierung im Sinne einer Feststoffstabilisierung, ist nur unzureichend steuerbar. Die Belastbarkeit und die Stabilität der resultierenden Ethylcellulose-Grenzflächenfilme sind für eine praktische Anwendung zu fragil.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die (Lager-)Stabilität ausschließlich mit Ethylcellulose (EC) stabilisierter, gießfähiger W/O-Emulsionen mit Octyldodecanol als Ölphase ist für eine praktische Anwendung nicht ausreichend. Ziel der vorliegenden Arbeit ist – aufbauend auf eine systematische Charakterisierung – eine Optimierung der Grenzflächenstabilisierung ausschließlich mit Ethylcellulose stabilisierter, gießfähiger W/O-Emulsionen.

Dazu wurden Untersuchungen zum

- Verhalten von Ethylcellulose an der O/W-Grenzfläche
- Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen
- Einfluss der Rezeptur auf die Lagerstabilität der W/O-Emulsionen

durchgeführt.

Mit Hilfe von Messungen der dynamischen Grenzflächenspannungen und Grenzflächenrheologie (Grenzflächendilatationsrheologie und Grenzflächenscherrheologie) in Abhängigkeit von der Ethylcellulose-Konzentration und der Temperatur kann die prinzipielle Eignung des lipophilen Celluloseethers zur Stabilisierung von W/O-Emulsionen bestätigt werden. Das Grenzflächenverhalten von Ethylcellulose ist sehr komplex und unterscheidet sich erheblich vom Adsorptionsverhalten von Hypromellose (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) an der O/W-Grenzfläche: so zeigt Ethylcellulose bei Messung der dynamischen Grenzflächenspannung in gleicher Konzentration (%(m/m)) deutlich längere Induktionszeiten als HPMC. Unter anderem aufgrund der größeren Moleküldimensionen diffundiert der lipophile Celluloseether langsamer an die Phasengrenze als der hydrophile Vertreter dieser Substanzgruppe. Des Weiteren senkt Ethylcellulose die Grenzflächenspannung bei Raumtemperatur merklich stärker ab als HPMC. Dabei wird bei EC unabhängig von der Polymerkonzentration stets der gleiche Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung erreicht. Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 40 °C und 60 °C zeigt Ethylcellulose ein temperaturabhängiges, sehr komplexes Löslichkeitsverhalten: die Affinität des Polymer zur Ölphase nimmt zu, und das Makromolekül liegt vermehrt gelöst in der Ölphase und weniger adsorbiert an der Phasen-

grenze vor. Daraus resultieren höhere Gleichgewichtswerte. HPMC und Proteine dagegen zeigen beim Erwärmen niedrigere Endwerte.

Die Stabilität der Ethylcellulose-Grenzflächenfilme ist vergleichsweise gering. Durch eine Kombination von EC und HPMC kann die Stabilität der Filme geringfügig verbessert werden.

Die gießfähigen Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen (Standardrezeptur mit 2 % EC, 38 % Wasserphase und 60 % Ölphase) sind makroskopisch bei Lagerung über mindestens 16 Monate stabil. In dieser Zeit tritt eine leichte Sedimentation der Wasserphase auf. Zu keinem Zeitpunkt der Lagerung ist jedoch ein Brechen der Emulsion zu erkennen. Die Sedimente lassen sich durch zehnmaliges Umschütteln leicht redispersieren. Makroskopisch und rheologisch ergeben sich keine Hinweise auf eine Instabilität.

Während der Lagerung tritt bei allen untersuchten Emulsionen eine deutliche Koaleszenz der dispersen Wassertropfen auf. Die Systeme zeigen teilweise ein für Pickering-Emulsionen typisches Verhalten: die Tropfengröße strebt ansatzweise einem Plateauwert zu. Die Grenzflächenfilme der Zubereitungen weisen häufig eine geringe Belastbarkeit und eine unzureichende Stabilität auf. Die Tropfen platzen bedingt durch einen erhöhten Kapillardruck, wie er z. B. beim Auflegen eines Deckglases bei der mikroskopischen Analyse aufgeprägt wird. Eine Untersuchung dieser Proben ist damit nicht möglich. Diese Instabilitätserscheinung tritt allerdings nur bei der mikroskopisch-optischen Bestimmung der Tropfengrößenverteilung auf. Makroskopisch erscheinen die Systeme hingegen stabil.

Die W/O-Emulsionen mit Ethylcellulose als Polymeremulgator sind in der Herstellung sehr robust. Das Herstellungsverfahren sowie unterschiedliche Prozessparameter haben keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die (Lager-)Stabilität der Zubereitungen. Durch eine Herstellung der Emulsionen mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion kann die Stabilität der Zubereitungen im Vergleich zu konventioneller Herstellung mit einem Standardmischer geringfügig verbessert werden. Die andersartige Wasserzugabe bzw. die Kombination aus hohem mechanischen und thermischen Energieeintrag bei Herstellung der Ethylcellulose-stabilisierten W/O-Emulsionen mit Direktampfinjektion bewirkt offenbar eine intensivere Durchmischung der Wasser- und der Ölphase. Verbunden mit einer Ausfällung des Polymers an der O/W-Grenzfläche, führt dies zu einer erhöhten Belastbarkeit und damit zu einer leicht verbesserten Stabilität der Grenzflächenfilme.

Durch eine Erhöhung der Polymerkonzentration ausgehend von der Standardrezeptur auf 3 % und 4 % ist unabhängig vom Herstellungsverfahren eine Verringerung der Koaleszenzrate

und damit eine Verbesserung der Stabilität der Zubereitungen möglich. Die allgemeine Stabilität der Emulsionen ist jedoch gering und für eine praktische Anwendung nicht ausreichend.

Durch einen Zusatz unterschiedlicher, in der Kosmetik häufig verwendeter Lipide mit verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften kann die Stabilität der Ethylcellulose-stabilisierten Emulsionen nicht verbessert werden. Es ist kein Zusammenhang zwischen den Eigenschaften der Additive und der Emulsionsstabilität zu erkennen. Der Zusatz niedermolekularer, lipophiler und hydrophiler Substanzen, die typischerweise als Weichmacher für Ethylcellulose-Filme verwendet werden zur Ölphase bewirkt ebenfalls keine Verbesserung der Stabilität gegenüber einer Standardrezeptur ohne Additiv.

Die homogene Einarbeitung von HPMC und KCl in die Innenphase der W/O-Emulsion ist bei der Herstellung mit Hilfe der Prozessanlage zur Direktampfinjektion nicht möglich. Einzig mit Fluorescein-Natrium, als potentiell wasserlöslichem Wirkstoff, gelingt dies in ausreichendem Maße, wenn die Substanz in niedriger Konzentration (0,1 %(m/m)) eingesetzt wird.

Mit Hilfe der Untersuchungen zur Grenzflächenstabilisierung von Ethylcellulose ist eine weitergehende Untersuchung des sehr komplexen Adsorptionsverhaltens des Celluloseethers an der Octyldodecanol/Wasser-Grenzfläche gelungen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Ethylcellulose als Polymeremulgator für W/O-Emulsionen alleine allerdings kein zukunftsweisendes Konzept darstellt. Gegenüber anderen Stabilisatoren ergeben sich hinsichtlich der physikalischen Stabilität der Systeme keine Vorteile. Die Kombination aus Polymerstabilisierung und Polymerfällung an der Grenzfläche, d. h. eine Stabilisierung im Sinne einer Feststoffstabilisierung, ist nur unzureichend steuerbar. Die Belastbarkeit und die Stabilität der resultierenden Ethylcellulose-Grenzflächenfilme sind für eine praktische Anwendung zu fragil.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

**Allen, L.V.:** The basics of compoundings - compounding creams and lotions. In: *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 3(2) (1999), S. 111-115

**Alvarez, E., Correa, J.M., Navaza, J.M., Riverol, C.:** Injection of steam into the mashing process as alternative method for the temperature control and low-cost of production. In: *Journal of Food Engineering*, 43 (2000), S. 193-196

**Arditty, S., Whitby, C.P., Binks, B.P., Schmitt, V., Leal-Calderon, F.:** Some general features of limited coalescence in solid-stabilized emulsions. In: *The European Physical Journal E*, 11 (2003), S. 273-281

**Ashby, N.P., Binks, B.P.:** Pickering emulsions stabilised by Laponite clay particles. In: *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2 (2000), S. 5640-5646

**Ashton, P., Hadgraft, J., Walters, K.A.:** Effects of surfactants in percutaneous adsorption. In: *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 61 (1986), S. 228-235

**Balinov, B., Söderman, O., Wärnheim, T.:** Determination of water droplet size in margarines and low-calorie spreads by nuclear magnetic resonance self-diffusion. In: *Journal of the American Oil Chemists' Society (JAOCS)*, 71(5) (1994), S. 513-518

**Barnes, H.A.:** Rheology of emulsions. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 91 (1994), S. 89-95

**Barta, A.:** Herstellung und Bewertung von O/W-Emulsionen unter der Verwendung von Celluloseethern als Polymeremulgatoren. Dissertation Universität Regensburg (1992)

**Barton, A.F.M.:** CRC handbook of solubility parameters and other cohesion parameters, CRC Press, Boca Raton (1983)

**Berg, T., Arlt, P., Brummer, R., Emeis, D., Kulicke, W-M., Wiesner, S., Wittern, K-P.:** Insights into the structure and dynamics of complex w/o-emulsions by combining NMR, rheology and electron microscopy. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 238 (2004), S. 59-69

- Beverung, C.J., Radke, C.J., Blanch, H.W.:** Protein adsorption at the oil/water interface: characterization of adsorption kinetics by dynamic interfacial tension measurements. In: *Biophysical Chemistry*, 81 (1999), S. 59-80
- Bibette, J., Leal Calderon, F., Poulin, P.:** Emulsions: basic principles. In: *Reports on Progress in Physics*, 62 (1999), S. 969-1033
- Binks, B.P.:** Particles as surfactants - similarities and differences. In: *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 7 (2002), S. 21-41
- Binks, B.P., Clint, J.H., Whitby, C.P.:** Rheological behavior of water-in-oil emulsions stabilized by hydrophobic bentonite particles. In: *Langmuir*, 21 (2005), S. 5307-5316
- Bjerregaard, S., Vermehren, C., Söderberg, I., Frokjaer, S.:** Accelerated stability testing of a water-in-oil-emulsion. In: *Journal of Dispersion Science and Technology*, 22(1) (2001), S. 23-31
- Bos, M.A., van Vliet, T.:** Interfacial rheological properties of adsorbed protein layers and surfactants: a review. In: *Advances in Colloidal and Interface Science*, 91 (2001), S. 437-471
- Brämer, A., Daniels, R.:** Direktdampf injektionstechnologie als innovatives Verfahren zur Herstellung halbfester Zubereitungen - Teil 1: Anlagendesign und Performance. In: *pharmind - die pharmazeutische industrie*, 67(9) (2005a), S. 1073-1078
- Brämer, A., Daniels, R.:** Direktdampf injektionstechnologie als innovatives Verfahren zur Herstellung halbfester Zubereitungen - Teil 2: Einfluß auf Struktur und Stabilität von W/O-Cremes. In: *pharmind - die pharmazeutische industrie*, 67(10) (2005b), S. 1203-1208
- Bunjes, H., Wengst, J., Daniels, R.:** Multiple Emulsionen für den Pharmabereich. In: *Multiple Emulsionen - Herstellung und Eigenschaften*. Hrsg.: Muschiolik, G, Bunjes, H, Behr's Verlag, Hamburg (2007), S. 207-268
- Cottrell, T., van Peij, J.:** Sorbitan esters and polysorbates. In: *Emulsifiers in Food Technology*. Hrsg.: Whitehurst, R, Blackwell Publishing (2004), S. 162-185
- Daniels, R.:** Polymerstabilisierte Submikron-Emulsionen als Arzneiträgersysteme. In: *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen : Lehrbuch für Studierende der Pharmazie, Nachschlagewerk für Apotheker in Offizin, Krankenhaus und Forschung*. Hrsg.: Müller, R, Hildebrand, G, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998), S. 401-412

- Daniels, R.:** Galenische Prinzipien moderner Hautpflegeprodukte. In: *Skin Care Forum*, 25 (2001) [http://www.scf-online.com/german/25\\_d/galenik\\_25\\_d.htm](http://www.scf-online.com/german/25_d/galenik_25_d.htm)
- Daniels, R., Barta, A.:** Pharmacopoeial cellulose ethers as oil-in-water emulsifiers I. Interfacial properties. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 40 (1994), S. 128-133
- Dickinson, E.:** An Introduction to Food Colloids, Oxford University Press, New York (1992)
- Ducel, V., Richard, J., Popineau, Y., Boury, F.:** Adsorption kinetics and rheological interfacial properties of plant protein at the oil-water interface. In: *Biomacromolecules*, 5 (2004), S. 2088-2093
- Dukhin, A., Goetz, P.:** Evolution of water-in-oil emulsion controlled by droplet-bulk ion exchange: acoustic, electroacoustic, conductivity and image analysis. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 253 (2005), S. 51-64
- Dörfler, H.-D.:** Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme - Physik und Chemie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio (2002)
- Erni, P., Fischer, P., Windhab, E.J., Kusnezov, V., Stettin, H., Läger, J.:** Stress- and strain-controlled measurements of interfacial shear viscosity and viscoelasticity at liquid/liquid and gas/liquid interfaces. In: *Review of Scientific Instruments*, 74(11) (2003), S. 4916-4924
- Fainerman, V.B., Miller, R., Ferri, J.K., Watzke, H., Leser, M.E., Michel, M.:** Reversibility and irreversibility of adsorption of surfactants and proteins at liquid interfaces. In: *Advances in Colloid and Interface Science*, 123-126 (2006), S. 163-171
- Freer, E.M., Yim S.K., Fuller, G.G., Radke, C.J.:** Shear and dilatational relaxation mechanisms of globular and flexible proteins at the hexadecane/water interface. In: *Langmuir*, 20 (2004), S. 10159-10167
- GD-online:** Leitlinie "Dermokosmetika für die Pflege der trockenen Haut", <http://www.gd-online.de/german/fgruppen/kosmetik/leitlinienkosmetik.htm> (2000)
- Garti, N., Leser, M.E.:** Emulsification properties of hydrocolloids. In: *Polymers for Advanced Technologies*, 12 (2001), S. 123-135



- Garti, N., Remon, G.F.:** Relationship between nature of vegetable oil, emulsifier and stability of w/o-emulsion. In: *Journal of Food Technology*, 19 (1984), S. 711-717
- Gibbs, J.W.:** The Collected Works of J. Willard Gibbs, Longmans Green and Co., New York, N.Y. (1928), S. 219-331
- Goldszal, A., Bourrel, M.:** Demulsification of crude oil emulsions: correlation to micro-emulsion phase behavior. In: *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39 (2000), S. 2746-2751
- Groeneweg, F., van Dieren, F., Agterof, W.G.M.:** Droplet break-up in a stirred water-in-oil emulsion in the presence of emulsifiers. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 91 (1994), S. 207-214
- Hansen, C.M.:** Hansen solubility parameters: a user's handbook, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington, D.C. (2000)
- Haque, A.M.:** Thermogelation of methylcellulose. Part I: Molecular structures and process. In: *Carbohydrate Polymers*, 22 (1993a), S. 161-173
- Haque, A.M.:** Thermogelation of methylcellulose: Part II: Effect of hydroxypropyl substituents. In: *Carbohydrate Polymers*, 22 (1993b), S. 175-186
- He, Y., Howes, T., Litster, J.D.:** Dynamic interfacial tension of aqueous solutions of PVAAAs and its role in liquid-liquid dispersion stabilisation. In: *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 37(2) (2004), S. 181-186
- Heusch, R.:** Elementarprozesse bei der Herstellung und Stabilisierung von Emulsionen. In: *Chemie Ingenieur Technik*, 55 (1983), S. 608-611
- Hoorfar, M., Neumann, A.W.:** Axisymmetric drop shape analysis (ADSA) for the determination of surface tension and contact angle. In: *The Journal of Adhesion*, 80 (2004), S. 727-743
- IUPAC:** Manual of symbols and terminology for physicochemical quantities and units, Appendix II Part I, Butterworths, London (1972), S. 611
- Kawa, R.:** Synergistic Sun System - Innovatives Konzept zur Formulierung von Sonnenschutzprodukten. In: *Skin Care Forum*, 21 (2000) [http://www.scf-online.com/german/ausgabe21/synergistic\\_21\\_d.htm](http://www.scf-online.com/german/ausgabe21/synergistic_21_d.htm)

- Kim, B.Y., Moon, J.H., Sung, T.H., Yang, S.M., Kim, J-D.:** Demulsification of water-in-crude oil emulsions by a continuous electrostatic dehydrator. In: *Separation Science and Technology*, 37(6) (2002), S. 1307-1320
- Kissel, T., Maretsche, S., Packhäuser, C., Schnieders, J., Seidel, N.:** Microencapsulation techniques for parenteral depot systems and their application in the pharmaceutical industry. In: *Microencapsulation. Methods and Industrial Applications*. Hrsg.: Benita, S, Taylor & Francis, London (2006), S. 99-122
- Knoth, A., Scherze, I., Fechner, A.:** Emulgatoren zur Bildung von multiplen Emulsionen. In: *Multiple Emulsionen - Herstellung und Eigenschaften*. Hrsg.: Muschiolik, G, Bunjes, H, Behr's Verlag, Hamburg (2007), S. 70-135
- Knoth, A., Scherze, I., Muschiolik, G.:** Effect of lipid type on water-in-oil-emulsion stabilized by phosphatidylcholine-depleted lecithin and polyglycerol polyricinoleate. In: *European Journal of Lipid Science and Technology*, 107 (2005), S. 857-863
- Larsson, K.:** Emulsions in the Food Industry. In: *Emulsions - A Fundamental and Practical Approach*. Hrsg.: Sjoblom, J, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1992), S. 41-50
- Lechner, E.:** Einfluß der UHT-Erhitzung auf die Denaturierung der Molkenproteine. In: *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung*, 156 (1974), S. 279-283
- Lee, R.F.:** Agents which promote and stabilize water-in-oil-emulsions. In: *Spill Science & Technology Bulletin*, 5(2) (1999), S. 117-126
- Lemaitre-Aghazarian, V, Piccerelle, P., Reynier, J.P., Joachim, J., Phan-Tan-Luu, R., Sergent, M.:** Texture optimization of water-in-oil-emulsions. In: *Pharmaceutical Development and Technology*, 9(2) (2004), S. 125-134
- Lucassen-Reynders, E.H.:** Stabilität von Wasser-in-Öl-Emulsionen gegen Koaleszenz. In: *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere*, 197(1-2) (1964), S. 137-142
- Mac Ritchie, F.:** Reversibility of protein adsorption, monograph in proteins at interfaces. In: *Studies on Interface Science (Vol. 7)*. Hrsg.: Möbius, D, Miller, R, Elsevier, Amsterdam (1998), S. 149

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

**Maldonado-Valderrama, J., Fainerman, V.B., Galvez-Ruiz, M.J., Martin-Rodriguez, A., Cabrerizo-Vilchez, M.A., Miller, R.:** Dilatational rheology of  $\beta$ -casein adsorbed layers at liquid-fluid interfaces. In: *The Journal of Physical Chemistry B*, 109 (2005), S. 17608-17616

**Malhotra, A.K., Wasan, D.T.:** Interfacial rheological properties of adsorbed surfactant films with applications to emulsion and foam stability. In: *Thin Liquid Films - Fundamentals and Applications*. Hrsg.: Ivanov, I, Marcel Dekker, New York (1988), S. 829-890

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

**Miller, R., Fainerman, V.B., Makievski, A.V., Krägel, J., Grigoriev, D.O., Kazakov, V.N., Sinyachenko, O.V.:** Dynamics of protein and mixed protein/surfactant adsorption layers at the water/fluid interface. In: *Advances in Colloid and Interface Science*, 86 (2000), S. 39-82

**Miller, R., Joos, P, Fainerman, V.B.:** Dynamic surface tension and interfacial tensions of surfactant and polymer solutions. In: *Advances in Colloid and Interface Science*, 49 (1994), S. 249-302

**Miller, R., Krägerl, J., Fainerman, V.B., Makievski, A.V., Grigoriev, D.O., Ravera, F., Liggieri, L., Kwok, D.Y., Neumann, A.W.:** Characterization of water/oil interfaces. In: *Encyclopedic Handbook of Emulsion Technology*. Hrsg.: Johan Sjöblom, Marcel Dekker, New York (2001), S. 1-45

**Muschiolik, G., Bunjes, H.:** Multiple Emulsionen - Herstellung und Charakterisierung. Hrsg.: Muschiolik, G, Bunjes, H, Behr's Verlag, Hamburg (2007)

**Myers, D.:** Emulsions. In: *Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Application*. Hrsg.: Myers, D, VCH Publishers, New York (1991a), S. 221-250

**Myers, D.:** Polymers at interfaces. In: *Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Application*. Hrsg.: Myers, D, VCH Publishers, New York (1991b), S. 283-298

- Möbius, D., Miller, R.:** Drops and bubbles in interfacial research. In: *Studies in Interface Science, Vol. 6*. Hrsg.: Möbius, D, Miller, R, Elsevier Science, Amsterdam (1998), S. 61
- Nahringbauer, I.:** Polymer-surfactant interaction as revealed by the time dependence of surface tension. The EHEC/SDS/water system. In: *Langmuir*, 13 (1997), S. 2242-2249
- Neumann, HJ, Paczynska-Lahme, B.:** Erdöl-Emulsionen -Eigenschaften, Stabilität und Spaltung. In: *Chemie Ingenieur Technik*, 53(12) (1981), S. 911-916
- Norde, W.:** Colloids and Interfaces in Life Sciences, Marcel Dekker, New York (2003)
- Opawale, F.O., Burgess, D.J.:** Influence of interfacial properties of lipophilic surfactants on water-in-oil emulsion stability. In: *Journal of Colloid and Interface Science*, 197 (1998), S. 142-150
- Patel, R., Varley, J., Couch, M.:** Design of stable steam injectors for continuous heating. In: *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 66 (1996), S. 327-339
- Pickering, S.U.:** Emulsions. In: *Journal of the Chemical Society*, 91 (1907), S. 2001-2021
- Reng, A.K., Quack, J. M.:** Emulgierung und Solubilisierung von Naturstoffen in kosmetischen Mitteln. In: *Parfümerie und Kosmetik*, 65(3) (1984), S. 111-120
- Rillmann, T.:** Untersuchungen an einfachen W/O-Modellsystemen. Dissertation Technische Universität Braunschweig (2000)
- Rotenberg, Y., Boruvka, L., Neumann, A.W.:** Determination of surface tension and contact angle from shapes of axisymmetric fluid interfaces. In: *Journal of Colloid and Interface Science*, 93 (1983), S. 169-183
- Rähse, W.:** Produktdesign - Möglichkeiten der Produktgestaltung. In: *Chemie Ingenieur Technik*, 76(8) (2004), S. 1051-1064
- Saether, O.:** Video-enhanced microscopy investigation of emulsion droplets and size distribution. In: *Encyclopedic Handbook of Emulsion Technology*. Hrsg.: Johan Sjöblom, Marcel Dekker, New York (2001), S. 349-360
- Schubert, H., Armbruster, H.:** Prinzipien der Herstellung und Stabilität von Emulsionen. In: *Chemie Ingenieur Technik*, 61 (1989), S. 701-711
- Schuchmann, H.P., Danner, T.:** Emulgieren: Mehr als nur Zerkleinern. In: *Chemie Ingenieur Technik*, 76(4) (2004), S. 364-375

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

**Shukuwa, T., Kligman, A.M., Stoudemeyer, T.J.:** A new model for assessing the damaging effects of soaps and surfactants on human stratum corneum. In: *Acta Dermatovenereologica*, 77(1) (1997), S. 29-34

**Sinterface Technologies:** Fundamentals of interfacial science, <http://www.sinterface.de/Fundamentals%20of%20Interfacial%20Science.pdf> (2005a)

**Sinterface Technologies:** Profile Analysis Tensiometer, Operation Manual, Version 5 (2005b)

**Sonntag, H., Unterberger, B., Zimontkowski, S.:** Experimentelle Untersuchung der Sterischen Stabilisierung von Emulsionen durch Polyvinylalkohol. In: *Colloid and Polymer Science*, 257 (1979), S. 286-291

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

**Stubenrauch, C., Miller, R.:** Stability of foam films and surface rheology: an oscillating bubble study at low frequencies. In: *The Journal of Physical Chemistry B*, 108 (2004), S. 6412-6421

**Tadros, T.F., Vandamme, A., Booten, K., Levecke, B., Stevens, C.V.:** Stabilisation of emulsions using hydrophobically modified inulin (polyfructose) . In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 250 (2004b), S. 133-140

**Tadros, T.F., Vandamme, A., Levecke, B., Booten, K., Stevens, C.V.:** Stabilization of emulsions using polymeric surfactants based on inulin. In: *Advances in Colloid and Interface Science*, 108-109 (2004a), S. 207-226

**Teipel, U., Aksel, N.:** Adsorption behavior of nonionic surfactants studied by drop volume technique. In: *Chemical Engineering & Technology*, 24(4) (2001), S. 393-400

- Timmermann, F.:** Emulgatoren: Aufbau und Wirkungsweise. In: *Emulgiertechnik - Grundlagen, Verfahren und Anwendungen*. Hrsg.: Schubert, H, Behr's Verlag, Hamburg (2005), S. 19-42
- Vasudevan, T.V., Naser, M.S.:** Some aspects of stability of multiple emulsions in personal cleansing systems. In: *Journal of Colloid and Interface Science*, 256 (2002), S. 208-215
- Ward, A.F.H., Tordai, L.:** Time-dependence of boundary tensions of solutions. I. The role of diffusion in time-effects. In: *The Journal of Chemical Physics*, 14(7) (1946), S. 453-461
- Ward, A.J.I., Regan, L.H.:** Pendant drop studies of adsorbed films of bovine serum albumin I. Interfacial tensions at the isooctane/water interface. In: *Journal of Colloid and Interface Science*, 78 (1980), S. 389-394
- Wilde, P.J.:** Interfaces: their role in foam and emulsion behavior. In: *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 5 (2000), S. 176-181
- Wollenweber, C., Makievski, A.V., Miller, R., Daniels, R.:** Adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the liquid/liquid interface and the effect on emulsion stability. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 172 (2000), S. 91-101
- Wollenweber, C., Oschmann, R., Daniels, R.:** Hypromellose-stabilisierte Emulsionen als Träger für homöopathische Urtinkturen. In: *pharmind - die pharmazeutische industrie*, 64(1) (2002), S. 81-88
- Wüstneck, R., Moser, B., Muschiolik, G.:** Interfacial dilational behavior of adsorbed  $\beta$ -lactoglobulin layers at the different fluid interfaces. In: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 15 (1999), S. 263-273
- von Szyszkowski, B.:** Experimentelle Studien über kapillare Eigenschaften der wässrigen Lösungen von Fettsäuren. In: *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 64 (1908), S. 385

## **AKADEMISCHE LEHRER**

Meine akademischen Lehrer an der Universität Tübingen waren die Damen und Herren Professoren und Privatdozenten:

Ammon, Daniels, Drews, Heide, Kovar, Laufer, Nagel, Pommer, Ruth, Safayhi, Schmidt, Schultz, Wagner, Wahl, Wankmüller

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten:

Name: Stephan Christian Maurath  
Geburtsdatum: 23.09.1977  
Geburtsort: Bühl/Baden

## Schul Ausbildung:

09/1984 – 07/1988 Grund- und Hauptschule Unzurst  
09/1988 – 06/1997 Windeck-Gymnasium Bühl  
1997 Abitur

## Wehrdienst:

07/1997 – 04/1998 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Horb und Sigmaringen

## Hochschulausbildung:

04/1998 – 04/2002 Pharmaziestudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
03/2000 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
03/2002 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
05/2002 – 10/2002 Pharmaziepraktikum in der Löwen-Apotheke in Baden-Baden  
11/2002 – 04/2003 Pharmaziepraktikum bei Fa. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG in Karlsruhe-Durlach  
05/2003 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
06/2003 Approbation als Apotheker

## Promotion:

06/2003 – 09/2005 Promotion am Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina in Braunschweig unter der Anleitung von Prof. Dr. Rolf Daniels  
10/2005 – 09/2007 Weiterführung der Promotion am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Rolf Daniels nach dessen Ruf an die Universität Tübingen  
Titel der Dissertation: „Charakterisierung und Optimierung der Grenzflächenstabilisierung von Wasser-in-Öl-Emulsionen mit Ethylcellulose als Polymeremulgator“