

**Pickering-Emulsionen als Basis
Lipid-basierter oraler Drug Delivery Systeme
mit veränderter Wirkstofffreisetzung**

Dissertation

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

vorgelegt von
Angelika Ellermann
aus Dieburg

Tübingen
2015

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

Tag der mündlichen Qualifikation:	10.07.2015
Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Rolf Daniels
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin A. Wahl

In Erinnerung an meinen Opa

Teile dieser Arbeit wurden bereits als Tagungsbeiträge veröffentlicht:

Ellermann, A., Daniels, R.

Posterbeitrag: "Compatibility of O/W Pickering- Emulsions with various polymers"

8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical
Technology, Istanbul 19th - 22nd March 2012

Ellermann, A., Daniels, R.

Posterbeitrag und Vortrag: "Suitability of Eudragit® Polymers for the preparation of dry
Pickering-Emulsions"

Controlled release society German chapter meeting, Ludwigshafen 21th - 22nd March
2013

Ellermann, A., Daniels, R.

Posterbeitrag: "Interaction of functional polymer dispersions and Pickering-Emulsions -
studied by zetapotential measurements"

DPhG annual conference, Freiburg, 09th – 11th October 2013

Besondere Hinweise:

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Die Fehlerbalken in den Abbildungen geben die Standardabweichungen des Mittelwertes an.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN.....	1
1.1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.2	ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	4
1.2.1	<i>Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme.....</i>	<i>4</i>
1.2.1.1	Siliciumdioxid-Lipid-Mikropartikel (SLH-Mikropartikel)	5
1.2.1.2	Feste selbst-emulgierende Drug Delivery Systeme	5
1.2.1.3	Liposomale Formulierungen / pro-vesikuläre Formulierungen	6
1.2.1.4	Feste lipidhaltige Nanopartikel	6
1.2.1.5	Trocknemulsionen	6
1.2.2	<i>Emulsionen.....</i>	<i>8</i>
1.2.2.1	Bedeutung der Emulgatoren	11
1.2.3	<i>Feststoffstabilisierte Emulsionen.....</i>	<i>12</i>
1.2.3.1	Rolle der Benetzbarkeit.....	13
1.2.3.2	Rolle der Partikelgröße.....	15
1.2.3.3	Rolle der Grenzflächenspannung.....	16
1.2.3.4	Stabilisierung über dreidimensionales Netzwerk.....	16
1.2.3.5	Vorteile, Chancen und Einsatzgebiete feststoffstabilisierter Emulsionen	17
1.2.3.6	Herstellung von Trocknemulsionen aus Pickering-Emulsionen.....	18
1.2.4	<i>Einsatz funktionaler Polymere zur Beeinflussung der Wirkstofffreigabe</i>	<i>19</i>
1.2.4.1	Filmbildung.....	19
1.2.4.2	Einsatz von Weichmachern.....	21
1.2.4.3	Übersicht der verwendeten Polymere	22
1.2.5	<i>Stabilisierungsmechanismen von Dispersionen</i>	<i>26</i>
1.2.6	<i>Elektrostatische Stabilisierung.....</i>	<i>27</i>
1.2.6.1	Entstehung von Oberflächenladung.....	27
1.2.6.2	Elektrochemische Doppelschicht und Zetapotential.....	30
1.2.6.3	DLVO-Theorie.....	32
1.2.7	<i>Sterische Stabilisierung.....</i>	<i>33</i>
1.2.8	<i>Konzepte zur Stabilisierung von verschiedenen Dispersionen.....</i>	<i>35</i>

2	MATERIALIEN UND METHODEN	37
2.1	VERWENDETE MATERIALIEN	37
2.1.1	<i>Chemikalien, Hilfsstoffe und sonstige Materialien.....</i>	<i>37</i>
2.1.2	<i>verwendete Geräte.....</i>	<i>39</i>
2.1.3	<i>verwendete Software</i>	<i>40</i>
2.2	METHODEN	41
2.2.1	<i>Herstellung der Pickering-Stamm-Emulsion</i>	<i>41</i>
2.2.1.1	Herstellung der Sudan III-haltigen Lipidphase.....	41
2.2.1.2	Herstellung der Cumarin-haltigen Lipidphase	42
2.2.2	<i>Polymer-haltige Pickering-Emulsionen</i>	<i>42</i>
2.2.2.1	HPMC-Lösung.....	43
2.2.2.2	Polymerdispersionen.....	43
2.2.3	<i>Charakterisierung der Pickering-Emulsionen.....</i>	<i>43</i>
2.2.3.1	Tröpfchengrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie	43
2.2.3.2	Lichtmikroskopie	44
2.2.3.3	Fluoreszenzmikroskopie.....	44
2.2.3.4	Kompatibilitätsuntersuchungen	44
2.2.3.5	Zetapotential	45
2.2.4	<i>Herstellung isolierter Filme aus Pickering-Emulsionen</i>	<i>45</i>
2.2.5	<i>Charakterisierung isolierter Filme aus Pickering-Emulsionen</i>	<i>46</i>
2.2.5.1	Bestimmung der Glasübergangstemperatur mittels DSC.....	46
2.2.6	<i>Granulation mittels Polymer-haltiger-Pickering-Stamm-Emulsion.....</i>	<i>46</i>
2.2.7	<i>Charakterisierung der Granulate</i>	<i>47</i>
2.2.7.1	Partikelgrößenbestimmung der Granulate.....	47
2.2.7.2	Schütt- und Stampfdichte	47
2.2.7.3	Ausölverhalten der Granulate.....	47
2.2.7.4	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	48

2.2.8	<i>Cumarin als Modellarzneistoff</i>	48
2.2.8.1	Verteilungskoeffizienten	48
2.2.8.2	Sättigungslöslichkeiten.....	49
2.2.9	<i>Freisetzungsuntersuchungen</i>	49
2.2.10	<i>Quantitative Cumarinbestimmung</i>	50
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	51
3.1	UNTERSUCHUNG DER HERSTELLUNG VON PICKERING-STAMM-EMULSIONEN.....	51
3.2	KOMPATIBILITÄT VON POLYMERLÖSUNG UND POLYMERDISPERSIONEN MIT PICKERING-STAMM-EMULSIONEN	54
3.2.1	<i>Kompatibilität von HPMC-haltiger Lösung mit Pickering-Stamm-Emulsionen</i>	54
3.2.2	<i>Kompatibilität von funktionalen Polymerdispersionen mit Pickering-Stamm-Emulsionen</i>	57
3.2.3	<i>Interaktion zwischen funktionalen Polymerdispersionen und Eusolex T-2000</i>	61
3.2.4	<i>Untersuchung der Inkompatibilität zwischen Polymerdispersionen und Eusolex T-2000 stabilisierten Pickering-Stamm-Emulsionen mittels Zetapotentialmessungen</i>	63
3.2.5	<i>Zusammenfassung der Einflüsse unterschiedlicher, polymerer Bindemittel auf die Stabilität von Pickering-Stamm-Emulsionen</i>	67
3.3	KOMPATIBILITÄTSVERBESSERUNGEN	72
3.3.1	<i>Sterische Stabilisierung der Polymerdispersionen</i>	72
3.3.1.1	Grenzwertbestimmung für Polysorbat 80	78
3.3.2	<i>Elektrostatische Stabilisierung</i>	82
3.3.2.1	Einfluss des pH-Wertes.....	82
3.3.2.2	Mischen von Eudragit-Polymerdispersionen	86
3.3.3	<i>Zusammenfassung der verschiedenen Mechanismen zur Steigerung der Kompatibilität</i>	92
3.4	CHARAKTERISIERUNG ISOLIERTER FILME OHNE MODELLWIRKSTOFF.....	96
3.4.1	<i>Bestimmungen der Glasübergangstemperaturen</i>	96
3.5	EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER CHARGEN EUDRAGIT NE 30 D	99

3.6	CUMARIN-HALTIGE PICKERING-STAMM-EMULSIONEN	101
3.6.1	<i>Cumarin als Modellwirkstoff</i>	101
3.6.1.1	Physikochemische Charakterisierung des Modellwirkstoffs Cumarin.....	101
3.6.2	<i>Einfluss des Cumarins auf Pickering-Stamm-Emulsionen</i>	103
3.6.3	<i>Einfluss des Cumarins auf die Stabilität der Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion</i>	105
3.6.4	<i>Zusammenfassung zur Wahl des Modellwirkstoffes</i>	107
3.7	FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN AUS CUMARIN-HALTIGEN, ISOLIERTEN FILMEN .	108
3.7.1	<i>Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D</i>	109
3.7.2	<i>Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D</i>	114
3.7.3	<i>Zusammenfassung der Freisetzung aus Cumarin-haltigen, isolierten Filmen</i>	119
3.8	CHARAKTERISIERUNG CUMARIN-HALTIGER GRANULATE	125
3.8.1	<i>Partikelgrößenbestimmung</i>	125
3.8.2	<i>Fließigenschaften der Granulate</i>	127
3.8.3	<i>Ausölverhalten der Granulate</i>	128
3.8.4	<i>Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen</i>	129
3.8.5	<i>Freisetzungsuntersuchungen</i>	131
3.8.6	<i>Zusammenfassung der Granulate</i>	138
4	ZUSAMMENFASSUNG	142
5	ANHANG	145
5.1	UV-ANALYTIK VON CUMARIN	145
5.2	DETAILLIERTE FREISETZUNGSKURVEN	150
5.2.1	<i>Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D</i>	150
5.2.2	<i>Granulate aus Lactose und Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und den verschiedenen Polymerdispersionen als Granulierflüssigkeiten</i>	151
5.2.3	<i>Granulate aus Lactose und einer Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D in verschiedenen Verhältnissen von Polymer zu Öl, als Granulierflüssigkeit</i>	152
5.2.4	<i>Granulate aus Lactose und einer Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D in verschiedenen Verhältnissen von Polymer zu Öl und einem Weichmacher, als Granulierflüssigkeit</i>	154
6	LITERATURVERZEICHNIS	157

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
d10	Teilchengröße, unter der 10 % (V/V) der Teilchen liegen
d50	Teilchengröße, unter der 50 % (V/V) der Teilchen liegen
d90	Teilchengröße, unter der 90 % (V/V) der Teilchen liegen
et al.	et alii
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenfalls
HLB	hydrophilic-lipophilic Balance
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
IEP	Isoelektrischer Punkt
inkl.	Inklusive
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MCT	Mittelkettige Triglyceride
MFT	Mindestfilmbildungstemperatur
O/W	Emulsionstyp Öl-in-Wasser
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
PD	Polymerdispersion
PSE	Pickering-Stamm-Emulsion
REM	Rasterelektronen-Mikroskopie
T	Temperatur
T _g	Glasübergangstemperatur
u. a.	unter anderem
UV	Ultravioletter Bereich des Spektrums
UpM	Umdrehungen pro Minute
VK	Verteilungskoeffizient
vgl.	vergleiche
W/O	Emulsionstyp Wasser-in-Öl
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung und allgemeine Grundlagen

1.1 Einleitung und Zielsetzung

Im Jahr 1981 kamen zum ersten Mal einfache, wirkstoffhaltige Lipidlösungen als orale Lipid-basierte Formulierungen auf den Markt (Haus, 2013). Inzwischen gibt es eine recht breite Auswahl unterschiedlichster Lipid-basierter Systeme. Grund dafür, diese Art der Darreichungsformen zu entwickeln, ist, dass ca. 40 % der neu entwickelten Arzneistoffe schwer wasserlöslich und meist lipophil sind (Lipinski et al., 2012). Sie gehören der Klasse II oder IV, des von Amidon vorgeschlagenen biopharmazeutischen Klassifizierungssystems an (Amidon et al., 1995) und sind somit entweder schwer löslich und gut permeabel oder schwer löslich und schwer permeabel.

Allen Lipid-basierten Formulierungen ist gemein, dass sie eine Lipidkomponente enthalten, um die Bioverfügbarkeit von in Wasser schwer löslichen, lipophilen Arzneistoffen erhöhen zu können. Durch eine einsetzende Fettverdauung bilden die Lipide und deren Abbauprodukte mit den Gallensalzen und den Phospholipiden Vesikel und Mischmizellen. Durch diese Vesikelbildung wird der Arzneistoff verstärkt im Duodenum solubilisiert. Durch die Verbesserung der Solubilisierung des Wirkstoffes, kann die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes erhöht werden (Tan et al., 2013).

Aufgrund einer guten Therapietreue bei der Einnahme von festen, oralen Darreichungsformen, ist die Transformation von flüssigen und halbfesten Lipid-basierten Drug Delivery Systemen in eine feste Arzneiform sinnvoll. Darüber hinaus sind die mögliche Reduktion des Applikationsvolumens, die hohe Dosiergenauigkeit, die kostengünstige Herstellung sowie Konfektionierung und die einfachere Lagerung von Bedeutung. Abbildung 1-1 gibt schematisch einen Überblick möglicher Überführungsmöglichkeiten wieder (Tan et al., 2013). Den meisten Überführungstechniken ist gemeinsam, dass ein chemisch inerte, fester Hilfsstoff zugesetzt werden muss, um die physikalische Stabilität der festen Darreichungsform zu ermöglichen.

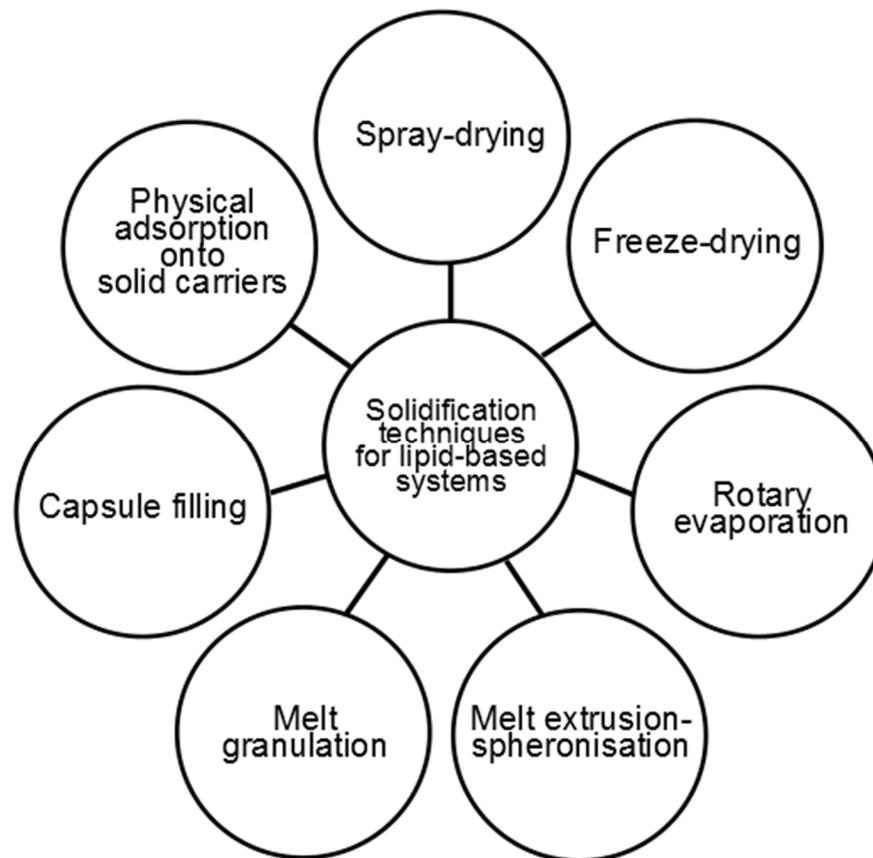


Abbildung 1-1 Möglichkeiten der Überführung eines flüssigen oder halbfesten Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systems in eine feste Darreichungsform, (Tan et al., 2013).

Emulsionen vom Öl-in-Wasser-Typ können über einen Trocknungsschritt in feste Arzneiformen überführt werden. Die hierbei erhaltenen Produkte werden als Trockenemulsionen bezeichnet. Kannen (Kannen, 2010) konnte das Verfahren der Wirbelschichtgranulation zur Herstellung eines Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systems etablieren, wobei die eingesetzte Emulsion mit einer HPMC-haltigen Lösung als Granulierflüssigkeit diente. Diese Technik bietet die Möglichkeit, dass bei der Herstellung gut tablettierbare Granulate mit ausreichenden Fließ-, Binde- und Zerfallseigenschaften direkt entstehen können. Neben diesem Verfahren, konnte Kannen weiterhin zeigen, dass feststoffstabilisierte Emulsionen als Lipidkomponente für die Herstellung fester Lipid-basierter oraler Drug Delivery Systeme eingesetzt werden können. Feststoffe bilden hierbei eine mechanische Barriere um die Tröpfchen der inneren Phase und verhindern ihre Koaleszenz (Binks, 2002). Der Vorteil gegenüber klassischen Emulsionen ist die Abwesenheit irritativer Bestandteile (Emulgatoren) und die fehlende negative

Beeinflussung der Fettverdauung durch grenzflächenaktive Substanzen (Pedersen et al., 1998).

Lipid-basierte Drug Delivery Systeme bieten auch die Option, eine Modifizierung der Wirkstofffreisetzung zu berücksichtigen. Ziele einer derartigen Modifizierung können zum einen ein Schutz des Wirkstoffes vor einem stark saurem pH-Wert im Magen (Toorisaka et al., 2005), oder zum anderen eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs über einen bestimmten Zeitraum sein. Um dies zu realisieren, können den Emulsionen funktionale Polymerdispersionen zugesetzt werden. Im getrockneten Zustand können diese Polymerdispersionen um die Emulsionströpfchen eine Matrix ausbilden und so die Freisetzung des Arzneistoffs steuern.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung eines Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systems, welches auf der Grundlage einer Pickering-Emulsion hergestellt werden soll. Dieser Pickering-Emulsion sollen Polymerdispersionen zugesetzt werden, die eine modifizierte Wirkstofffreisetzung ermöglichen. Der Einfluss der Polymerdispersionen auf die Stabilität der Pickering-Emulsion soll hierbei charakterisiert werden. Cumarin wird als Modellwirkstoff eingesetzt und dessen mögliche Wechselwirkung mit den Bestandteilen der verschiedenen Rezepturen untersucht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollen Trockenemulsionen durch Granulation hergestellt werden. Die Freisetzung des Cumarins des jeweiligen Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systems soll anhand von Freisetzungsforschungen überprüft und beurteilt werden.

1.2 Allgemeine Grundlagen

1.2.1 Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme

In der heutigen Arzneistoffentwicklung werden sehr viele hochpotente Arzneistoffe entwickelt, die oft lipophil und in Wasser sehr schwer löslich sind. Das stellt an die Formulierung solcher Medikamente immer wieder sehr hohe Anforderungen. Das größte Problem stellt die geringe Lösungsgeschwindigkeit des enthaltenen Arzneistoffs und die damit einhergehende reduzierte Bioverfügbarkeit dar. Daher wurde, und wird auch heute noch untersucht, welchen Einfluss Formulierungen mit natürlichen oder synthetischen Lipiden auf diese Arzneistoffe haben. Diese Art der Formulierungen werden unter dem Gebiet der Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systeme (LBODDS) zusammengefasst. Es finden sich darunter feste, flüssige, halbfeste Lipid-basierte und Lipid-basierte kolloidale Formulierungen. Ihnen allen ist gemein, dass sie eine Lipidkomponente enthalten, in der der Arzneistoff gelöst vorliegt. Diese Lipide bzw. lipophilen Hilfsstoffe können einen positiven Einfluss auf die Absorption, Bioverfügbarkeit und Verteilung schwer wasserlöslicher Arzneistoffe aufweisen, der durch verschiedene Mechanismen erklärt werden kann (Porter et al., 2007):

- Erhöhte Ausscheidung von Gallenflüssigkeit, die zu einer erhöhten Solubilisierung der Arzneistoffe führt
- Verstärkung des intestinalen lymphatischen Arzneistofftransports unter Umgehung eines Firstpass Effektes
- Erhöhung der Verweildauer des Arzneistoffs im Gastrointestinaltrakt durch eine Reduktion der intestinalen Mobilität

Die auf dem Markt befindlichen Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systeme sind häufig flüssige oder halbfeste Zubereitungen, die in Weichgelatinekapselform abgefüllt werden. Dadurch werden sie zu einer festen, oralen Arzneiform, die vom Patienten am besten akzeptiert wird. Für die Herstellung von Weichgelatinekapseln benötigt man zum einen spezielle Maschinen, zum anderen stößt die chemische und physikalische Stabilität des flüssigen oder halbfesten Inhalts der Weichgelatinekapsel immer wieder an Grenzen. Eine einfachere Handhabung und Herstellungsweise ermöglichen daher Lipid-basierte Systeme, die durch einen unkomplizierten Trocknungsschritt (Abbildung 1-1) in feste Arzneiformen umgewandelt werden können.

Im Folgenden sollen verschiedene Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme kurz vorgestellt werden.

1.2.1.1 Siliciumdioxid-Lipid-Mikropartikel (SLH-Mikropartikel)

SLH-Mikropartikel basieren auf einer emulgatorhaltigen Öl-in-Wasser-Emulsion. Durch die Zugabe von Siliciumdioxid Mikropartikeln können die Öltröpfchen verkapselt werden. Durch eine Entfernung der wässrigen Außenphase, durch verschiedene Trocknungsmöglichkeiten kann ein festes Endprodukt entstehen. Oft wird das Verfahren der Sprühtrocknung zur Entfernung der wässrigen Phase angewendet (Tan et al., 2011). Bei der Herstellung der SLH-Mikropartikel ist die Wahl des Emulgators der Emulsion von besonderer Bedeutung. Durch ihn kommt nämlich die Interaktion der Siliciumdioxidpartikel mit den Öltröpfchen zustande (Simovic et al., 2012). Aus dem erhaltenen trockenen Produkt können unter anderem Tabletten hergestellt werden (Bremmell et al., 2013).

1.2.1.2 Feste selbst-emulgierende Drug Delivery Systeme

Selbst-emulgierende Drug Delivery Systeme (SEDDS) bilden die Vorstufe der festen selbst-emulgierenden Drug Delivery Systeme (solid SEDDS). SEDDS bestehen aus einer Mischung aus Öl, Emulgator und bei Bedarf aus einem Co-Emulgator. Diese Mischung kann bei Kontakt mit einem wässrigen Medium feine Öl-in-Wasser-Emulsionen erzeugen. Die SEDDS werden häufig in Weich- oder Hartgelatine kapseln verpackt. Aus den SEDDS können jedoch auch durch verschiedene Techniken feste SEDDS hergestellt werden. Wang et al. (Zhiyuan Wang et al., 2010) konnten zeigen, dass es möglich ist, die Mischung aus Öl, Emulgator und Co-Emulgator durch Zugabe von porösem Siliciumdioxid an dieses durch Kneten zu binden. Durch Zugabe von mikrokristalliner Cellulose und Wasser, konnten sie eine extrudierfähige Masse erzeugen und aus ihr Pellets herstellen. Sander et al. stellten mit SEDDS beladene Tabletten her (Sander und Holm, 2009). Die unbeladenen Tabletten bestehen hierbei aus einem porösen Magnesium-Aluminiummetasilicat, welches durch seine Porosität SEDDS zu binden vermag. Die Beladung der Tablette erfolgt durch einfache Interaktion mit der SEDDS-Mischung, indem sich die Tablette wie ein Schwamm verhält und die Flüssigkeit adsorbiert.

1.2.1.3 Liposomale Formulierungen / pro-vesikuläre Formulierungen

Auch liposomale Formulierungen können eingesetzt werden. Liposomen sind Vesikel, deren Membran aus einer Doppellipidschicht aufgebaut ist. Dies bedeutet, dass sowohl lipophile Arzneistoffe, die sich in der Lipiddoppelschicht aufhalten, als auch hydrophile Arzneistoffe, die sich im Inneren des Vesikels befinden, transportiert werden können. Neben den Liposomen, die aus Phospholipiden und Cholesterol aufgebaut sind, existieren auch Niosomen, die aus nichtionischen, grenzflächenaktiven Substanzen aufgebaut sind. Beide Zubereitungen kann man auch in trockener Form herstellen. Man spricht dann von Proliposomen und Proniosomen. Diese pro-vesikulären Formulierungen werden häufig durch die Abscheidung eines Lipidfilms durch Rotationsverdampfung gewonnen (Radha et al., 2013). Hierzu ist ein wasserlöslicher Träger (z. B. Sorbitol oder Maltodextrin) notwendig. Es kann ein Pulver entstehen, welches durch den Zusatz eines wässrigen Mediums eine lipo- oder niosomale Suspension bilden kann.

1.2.1.4 Feste lipidhaltige Nanopartikel

Feste lipidhaltige Nanopartikel (solid lipid nanoparticles; SLN) können ebenfalls als orale lipid basierte Drug Delivery Systeme eingesetzt werden. Sie bestehen aus einer, bei Raumtemperatur, festen Lipidkomponente, Emulgatoren und Wasser und werden häufig durch Hochdruckhomogenisation (Lippacher et al., 2000) hergestellt. Die SLN können Partikelgrößen < 500 nm erreichen und sowohl lipophile, als auch hydrophile Wirkstoffe können eingearbeitet werden. Durch Entfernung der wässrigen Phase kann auch das SLN-System in eine feste Form überführt werden. Häufig werden Lyophilisation (Schwarz und Mehnert, 1997) oder Sprühtrocknung (Freitas und Müller, 1998) angewendet, wobei Trehalose als Stabilisator eingesetzt wird.

1.2.1.5 Trockenemulsionen

Auch Emulsionen können als Drug Delivery Systeme eingesetzt werden. Hierzu werden häufig Öl-in-Wasser-Emulsionen eingesetzt, da hierbei durch Trocknung die äußere, wässrige Phase entfernt werden kann. Dabei ist von Vorteil, dass die Emulsionen durch einen Trocknungsschritt chemisch, physikalisch und mikrobiell stabiler sind, als im flüssigen Zustand. Die dispergierten Öltröpfchen sind bei der Trocknung nicht flüchtig und verbleiben daher im flüssigen Zustand. Bei der Überführung der Emulsion in den trockenen Zustand muss darauf geachtet werden, dass die Öltröpfchen nicht koaleszieren. Um dies zu verhindern, werden den Emulsionen lösliche oder unlösliche

Trägerstoffe hinzugesetzt. In der Literatur werden verschiedene lösliche Trägerstoffe beschrieben: Gelatine (Ahmed und Aboul-Einien, 2007; Ahmed et al., 2008; Nakamoto et al., 1975), Glycin (Lladser et al., 1968), Lactose (Heinzelmann und Franke, 1999; Kannen, 2010; Pedersen et al., 1998), Maltodextrin (Dollo et al., 2003; Heinzelmann und Franke, 1999; Myers und Shively, 1993), Mannitol (Hansen et al., 2004; Molina und Cadorniga, 1995), Povidon (Shively, 1993; Yi et al., 2008) und Saccharose (Christensen et al., 2002). Als unlöslicher Trägerstoff kann kolloidales Siliziumdioxid eingesetzt werden (Tan et al., 2009). Hergestellt werden Trockenemulsionen über verschiedene Verfahren. Häufig wird hierbei die Sprühtrocknung (Baek et al., 2014; Gharsallaoui et al., 2010; Möllgaard, 2006) angewendet. Auch die Lyophilisation (Ahmed und Aboul-Einien, 2007; Ahmed et al., 2008) oder die Rotationsverdampfung (Myers und Shively, 1993) eignen sich zur Entfernung der wässrigen Phase. Trockenemulsionen können somit als Ausgangsstoff für konventionelle Einzeldosen-Formulierungen (z.B. Granulate, Tabletten, Sachets) eingesetzt werden. Hierbei ist die Option der Weiterverarbeitung der Trockenemulsionen zu Tabletten von besonderer Bedeutung. Die Herstellung von einem gut fließfähigen, nicht cohäsivem Pulver aus Emulsionen, stellt jedoch eine große Herausforderung dar (Christensen et al., 2001). Kannen (Kannen, 2010) war es möglich durch Granulation unter Verwendung einer feststoffstabilisierten Emulsion und HPMC-Lösung als Bindemittel, und Lactose als Feststoff, ein Granulat zu erzeugen, welches gute Fließeigenschaften aufwies.

Die in dieser Arbeit eingesetzte Lipidkomponente des Drug Delivery Systems stellt eine Emulsion dar. Aus diesem Grund werden im nachfolgenden Abschnitt (1.2.2) diese genauer betrachtet.

1.2.2 Emulsionen

Nach der Definition der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) (IUPAC, 1972) sind Emulsionen disperse Systeme aus zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten, bzw. Flüssigkristallen. Hierbei liegt die disperse Phase verteilt in der kontinuierlichen Phase vor. Die beiden Phasen unterscheiden sich in ihrer Polarität zueinander, wobei die stärker polare Phase hydrophil und die weniger polare Phase lipophil ist. Aufgrund dieser Eigenschaften werden die Phasen umgangssprachlich auch als „wässrige Phase“ (hydrophile Phase) und als „ölige Phase“ (hydrophobe Phase) bezeichnet. Je nachdem, welche Phase die kontinuierliche Phase darstellt, liegt eine Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W), oder eine Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O) vor. Zudem existieren auch Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen (W/O/W) oder auch Öl-in-Wasser-in-Öl-Emulsionen (O/W/O), welche auch als multiple Emulsionen bezeichnet werden (Abbildung 1-2). Hierbei enthält die disperse Phase in ihrem Inneren nochmals kleine Tropfen, die in ihrer Polarität der äußeren, kontinuierlichen Phase entsprechen. Auf weitere Arten der Emulsionen (Öl-in-Öl-Emulsionen, Wasser-in-Wasser-Emulsionen und Mikroemulsionen) soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

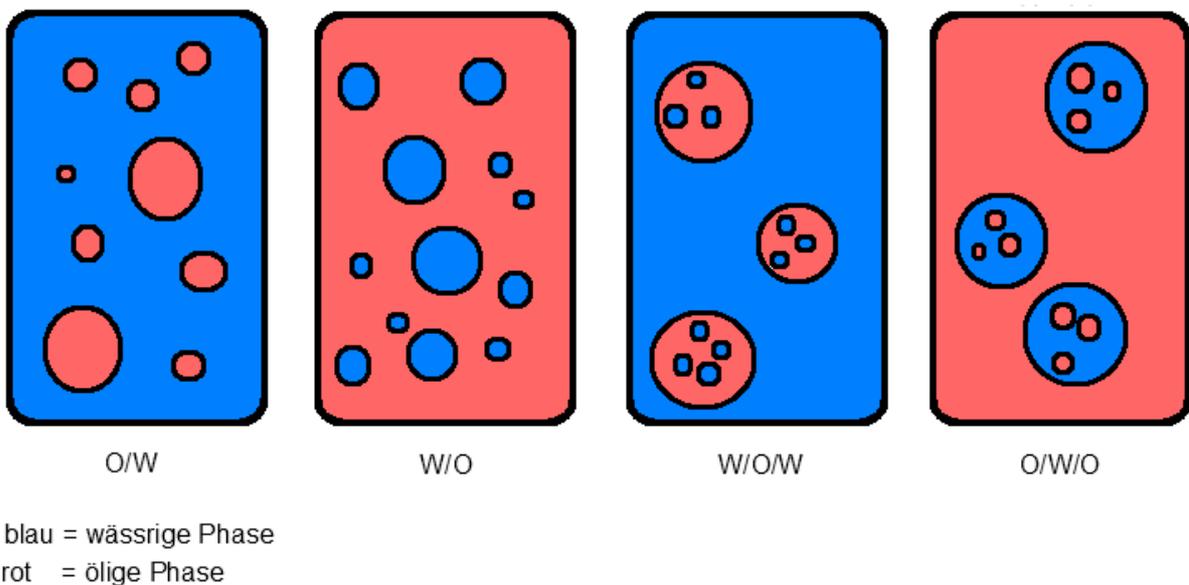


Abbildung 1-2 Verschiedene Emulsionstypen.

Emulsionen werden durch Dispergieren der dispersen Phase in der kontinuierlichen Phase hergestellt. Hierbei steigt die Grenzfläche (ΔA) der beiden Phasen zueinander an, was mit einer Erhöhung der Grenzflächenenergie (ΔE) einhergeht:

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

Gleichung 1-1

ΔE = Grenzflächenenergie

γ = Grenzflächenspannung

ΔA = Zunahme der Grenzfläche

Durch die Zunahme der Grenzflächenenergie sind Emulsionen thermodynamisch instabil. Diese thermodynamische Instabilität resultiert in einer Verringerung der freien Grenzflächenenergie, wodurch Phänomene wie Aufrahmung, Sedimentation, Flockung, Koaleszenz oder sogar eine weitgehende Phasentrennung auftreten können.

Aufrahmung oder Sedimentation tritt infolge eines Dichteunterschieds zwischen der Öl- und der Wasserphase auf. Die Tröpfchen einer O/W-Emulsion bewegen sich aufgrund der geringeren Dichte des Öles nach oben und bilden dort eine Rahmschicht. Bei W/O-Emulsionen sinken die Wassertröpfchen aufgrund ihrer höheren Dichte nach unten. Die Geschwindigkeit, mit der Aufrahmung und Sedimentation geschehen, lässt sich mit dem Stokes'schen-Gesetz beschreiben:

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

Gleichung 1-2

v = Sinkgeschwindigkeit

d = Durchmesser der Tröpfchen der inneren Phase

ρ_i = Dichte der inneren Phase

ρ_a = Dichte der äußeren Phase

g = Erdbeschleunigung

η = Viskosität der äußeren Phase

Beide Phänomene sind reversibel, da sich die Emulsion durch einen geringen Energieeintrag (Umschütteln) wieder stabilisieren lässt.

Flockung entsteht aufgrund der stetigen Bewegung der Emulsionströpfchen und der vorhandenen Van-der-Waals Anziehungskraft zwischen den Emulsionströpfchen. Es bilden sich Aggregate von mehreren einzelnen Tröpfchen, deren Individualität trotz der Zusammenlagerung bestehen bleibt. Auch eine Flockung lässt sich durch Umschütteln beseitigen.

Kommt es zu einer Annäherung einzelner Emulsionstropfen, können sich diese Tropfen zu einem größeren Tropfen zusammenschließen (Koaleszenz), was energetisch günstiger ist, da die Grenzflächenenergie durch den Zusammenschluss der Emulsionströpfchen sinkt (Gleichung 1-1). Dieser Zusammenschluss ist irreversibel.

Fortschreitende Koaleszenz endet mit der vollständigen Trennung von wässriger und öliger Phase; man spricht dann von Emulsionsbruch.

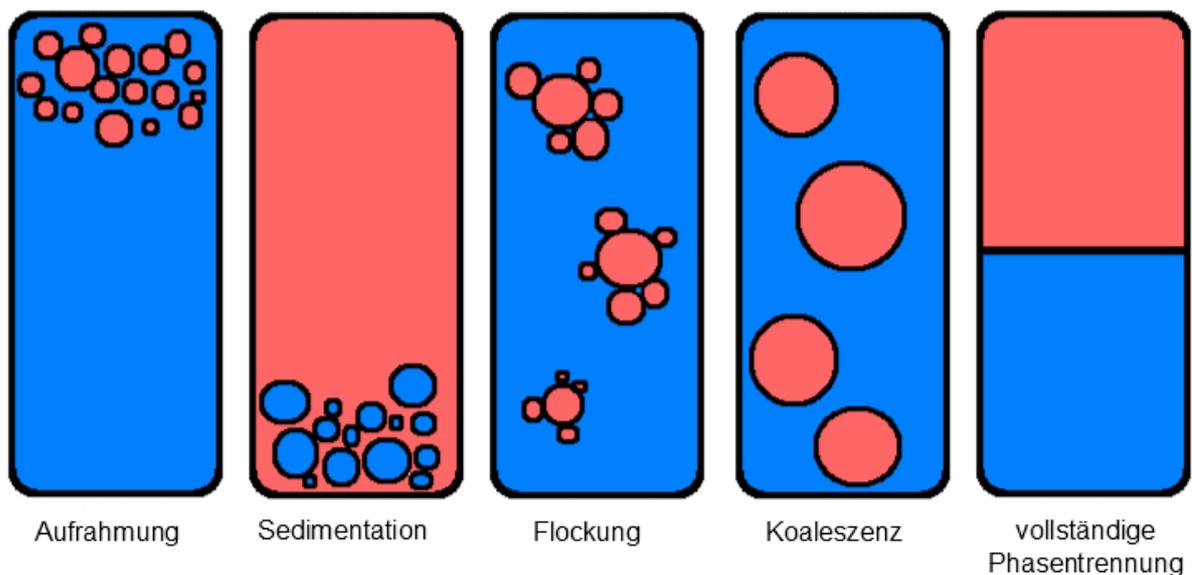


Abbildung 1-3 Instabilitäten von Emulsionen.

1.2.2.1 Bedeutung der Emulgatoren

Um Emulsionen über einen längeren Zeitraum Stabilität zu verleihen, werden Emulgatoren eingesetzt. Emulgatoren sind grenzflächenaktive Stoffe, die sich bevorzugt an der Grenzfläche zwischen Öl- und Wasserphase aufhalten. Sie senken dadurch die Grenzflächenspannung und infolgedessen die Grenzflächenenergie. Zusätzlich müssen Emulgatoren die Emulsionsbildung bereits in einer niedrigen Konzentration erleichtern. Die Stabilität der Emulsion wird weiterhin verbessert, indem Aggregation und/oder Koaleszenz langsamer verlaufen (IUPAC, 1972).

Zum Einsatz kommen unterschiedliche Stoffe, wobei es sich meist um klassische Emulgatoren handelt. Sie sind von ihrem physikalisch-chemischen Verhalten den Tensiden zuzuordnen, was bedeutet, dass sie amphiphil und zur Mizellbildung befähigt sind. Sie ordnen sich an der Grenzfläche so an, dass ihre hydrophilen Strukturen in die wässrige Phase ragen und die lipophilen Strukturen in die ölige Phase. Sie bilden einen Grenzflächenfilm und tragen so zur Stabilisierung bei.

Neben den klassischen Emulgatoren gehören weiterhin geeignete Polymere in die Gruppe der echten Emulgatoren. Sie sind in der Lage, sich an der Grenzfläche anzulagern, die Grenzflächenenergie zu senken und einen Grenzflächenfilm auszubilden. Auch sie besitzen hydrophile und lipophile Bereiche, die durch entsprechende funktionelle Gruppen erzeugt werden. Die genaue Anordnung lässt sich mit dem Tail-Loop-Train-Modell beschreiben (Mezdour et al., 2008; Silberberg, 1968). Die Molekülteile, die entlang der Grenzfläche verlaufen, werden als „trains“ bezeichnet, die in die kontinuierliche Phase hineinragenden Molekülmittelteile als „loops“ und die Moleküleenden als „tails“. Für die genaue Verteilung der Strukturen sind die lipophilen und hydrophilen Bereiche maßgebend (Daniels, 1998). Wirken Polymere ausschließlich oder überwiegend als viskositätserhöhende Zusätze der kohärenten Phase, bezeichnet man sie als Quasiemulgatoren, da sie die Emulsion nicht durch ein Herabsetzen der Grenzflächenenergie stabilisieren, sondern durch die Viskositätserhöhung der äußeren Phase das Wandern der Emulsionstropfen in der kohärenten Phase, und somit das Zusammenfließen, verlangsamen.

Eine weitere, für diese Arbeit bedeutende, Gruppe der Emulgatoren, stellen Feststoffe dar. Auf diese soll im folgenden Kapitel (1.2.3) detaillierter eingegangen werden.

1.2.3 Feststoffstabilisierte Emulsionen

Erstmals beschrieb Ramsden 1903 die Anlagerung von Feststoffen um Luftblasen und Öltröpfchen in Wasser (Ramsden, 1903). 1907 stellte S.U. Pickering Paraffin-Wassermischungen her, die durch Feststoffe stabilisiert wurden. Dazu gehörten z.B. basisches Kupfersulfat und basisches Eisensulfat (Pickering, 1907). Ab diesem Zeitpunkt erhielten die mit Feststoffen stabilisierten Emulsionen den Namen Pickering-Emulsionen.

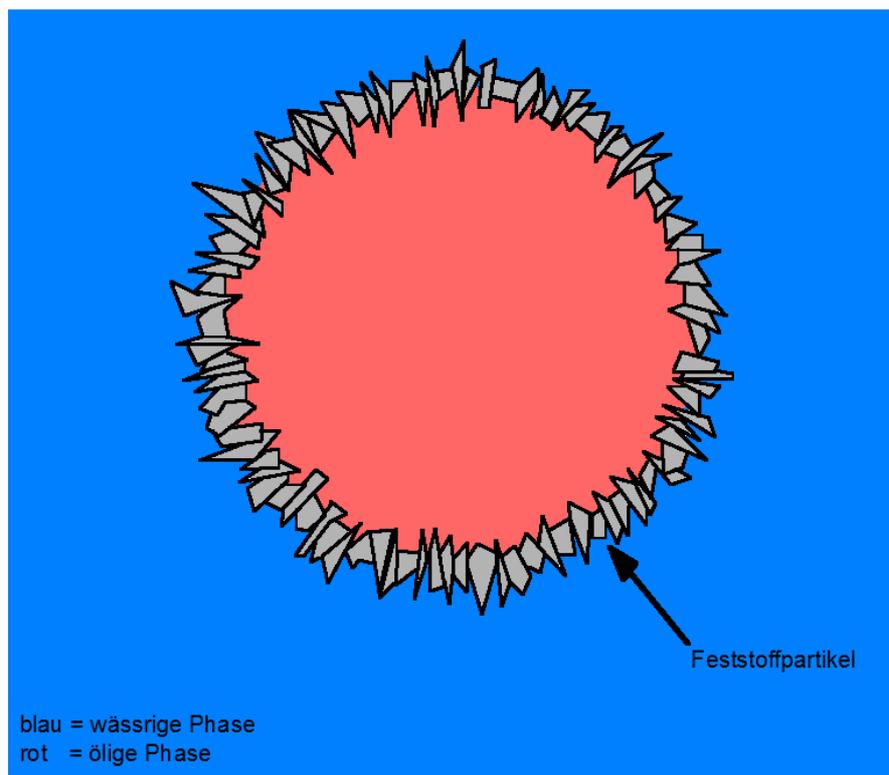


Abbildung 1-4 Schematische Darstellung einer Öl-in-Wasser-Pickering-Emulsion.

Die eingesetzten Feststoffe stellen hierbei eine sterische Barriere der beiden miteinander nicht mischbaren Phasen dar und bieten insbesondere Schutz vor Koaleszenz. Die Feststoffpartikel adsorbieren bei der Herstellung von Pickering-Emulsionen an die Phasengrenzfläche. Bei einer genügend hohen Feststoffkonzentration kann dies zu einer sehr dichten Belegung der Grenzfläche führen, wodurch ein Zusammenfließen der beiden Phasen verhindert wird. Die Stärke der Barriere ist davon abhängig, wieviel Energie aufgebracht werden muss, um die Feststoffe wieder von der Phasengrenzfläche zu desorbieren. Parameter, die die Adsorptionsenergie eines Feststoffteilchens beeinflussen, sind Kontaktwinkel, Partikelgröße und Grenzflächenspannung, was aus Gleichung 1-3 ersichtlich wird.

$$E = \pi \cdot r^2 \cdot \gamma_{OW} \cdot (1 \pm \cos\theta)^2$$

Gleichung 1-3

E	=	Adsorptionsenergie
r	=	Pigmentradius
γ_{OW}	=	Grenzflächenspannung
θ	=	Kontaktwinkel

1.2.3.1 Rolle der Benetzbarkeit

Voraussetzung für die Stabilisierung von Emulsionen mit Feststoffen ist, dass diese eine Affinität zu beiden Phasen aufweisen. Ist die Affinität zu einer bestimmten Phase viel stärker ausgeprägt als zu einer anderen, wird der Feststoff von dieser Phase vollständig benetzt und steht nicht mehr mit der Grenzfläche in Kontakt. Über die Messung des Kontaktwinkels lässt sich eine Aussage über die Benetzbarkeit von Feststoffoberflächen durch Flüssigkeiten treffen. Abbildung 1-5 illustriert, dass Feststoffe, die entweder sehr hohe oder sehr niedrige Kontaktwinkel besitzen, Emulsionen nur ungenügend stabilisieren. Sie liegen hier dispergiert in einer der beiden Phasen vor und befinden sich nicht mehr an der Grenzfläche dieser beiden Phasen. Nimmt der Kontaktwinkel den Wert $\theta = 0^\circ$ an, ist der Feststoff vollständig von der lipophilen Flüssigkeit benetzbar. Steigt der Kontaktwinkel auf 180° , wird der Feststoff gar nicht mehr von ihr benetzt. Somit kann man auch Feststoffe, analog der Einteilung von Tensiden nach dem HLB-Wert (hydrophilic-lipophilic-balance), über ihren Kontaktwinkel charakterisieren. In Übereinstimmung mit der Bancroft-Regel (Bancroft, 1912) gilt weiterhin, dass die Phase, die den Feststoff besser benetzen kann, die äußere Phase darstellt (Ruckenstein, 1996). 1923 wurde der Zusammenhang zwischen Feststofftyp und Phasenlage der Emulsion entdeckt (Finkle et al., 1923). Feststoffe mit einem Kontaktwinkel für Wasser von $\theta < 90^\circ$ bilden hauptsächlich O/W-Emulsionen, wohingegen W/O-Emulsionen bevorzugt von Feststoffen mit einem Kontaktwinkel für Wasser von $\theta > 90^\circ$ gebildet werden (Schulman und Leja, 1954).

Beispielhaft sind in Tabelle 1-1 Feststoffemulgatoren dargestellt, die O/W-Pickering-Emulsionen stabilisieren können.

Tabelle 1-1 Beispiele von Feststoffemulgatoren für O/W-Pickering-Emulsionen.

Feststoff	Literatur
Calciumcarbonat	(Xiaoli Wang et al., 2012)
Ethylcellulose	(Melzer et al., 2003)
hochdisperses Siliciumdioxid	(Frelichowska, Bolzinger, Pelletier, et al., 2009)
Titandioxid, gecoatet	(Kannen, 2010; S. Stiller et al., 2004)
Zinkoxid, gecoatet	(Kannen, 2010; S. Stiller et al., 2004)

Ein System aus Wasser, Toluol und Siliciumdioxid wurde im Jahr 2000 beschrieben (Binks und Lumsdon, 2000a). Bei konstanter Grenzflächenspannung und Pigmentgröße wurden die Kontaktwinkel der Siliciumdioxide variiert. Dabei konnten sie eine maximale Adsorptionsenergie für $\Theta = 90^\circ$ beobachten, was gleichbedeutend mit einer maximal stabilen Pickering-Emulsion ist. Das bedeutet, dass die Energie, um die Feststoffpartikel wieder von der Phasengrenzfläche zu desorbieren, sehr hoch sein muss. Ein Feststoff sollte also einen Kontaktwinkel nahe an $\Theta = 90^\circ$ aufweisen, damit stabile Emulsionen entstehen können. Je weiter der Kontaktwinkel von $\Theta = 90^\circ$ entfernt ist, desto weniger sind die Emulsionen stabilisiert (Simovic und Prestidge, 2004; Th. F. Tadros, 1983).

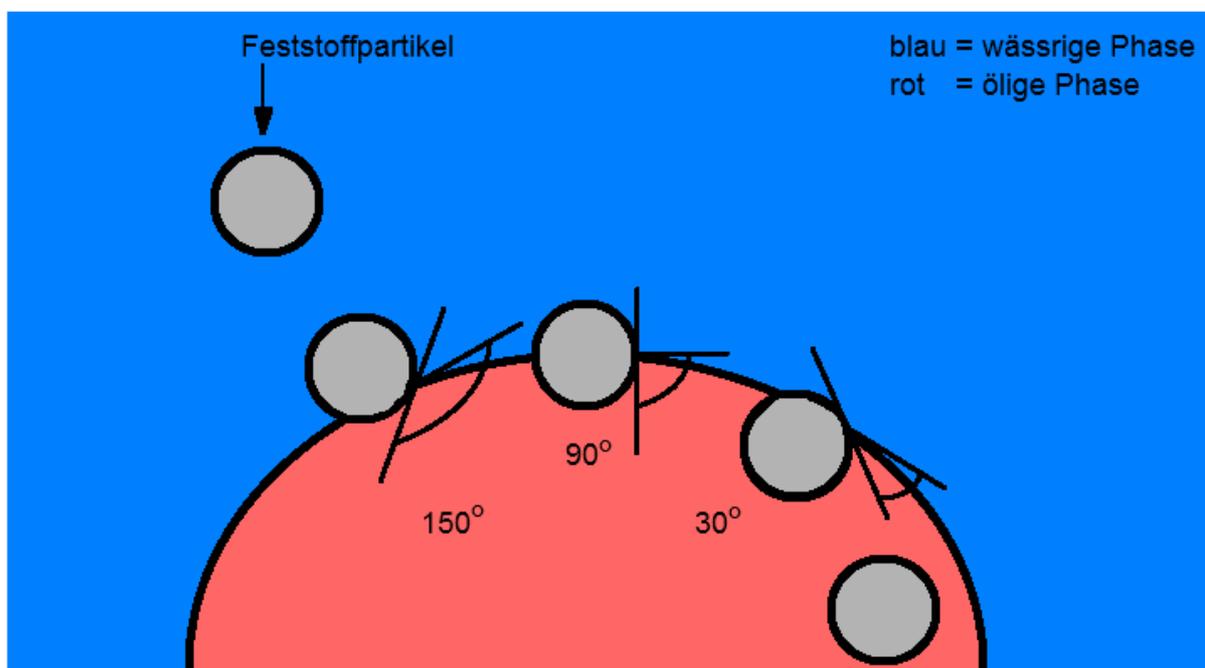


Abbildung 1-5 Feststoffpositionierung in Abhängigkeit vom Kontaktwinkel.

1.2.3.2 Rolle der Partikelgröße

Die Abhängigkeit der Adsorptionsenergie vom Partikelradius wurde von Binks (Binks, 2002) beschrieben. Damit Gleichung 1-3 hier Gültigkeit behält, muss angenommen werden, dass die Partikel nicht dem Einfluß der Gravitation unterliegen. Daher werden nur Feststoffpartikel betrachtet, die kleiner 1 µm sind. Für Partikel mit einer hypothetischen Größe von 0,1 bis 100 nm berechnete Binks eine exponentielle Zunahme der Adsorptionsenergie mit steigender Partikelgröße. Daraus lässt sich ableiten, dass die Stabilität der Pickering-Emulsionen, die mit dieser Größenspanne an Feststoffpartikeln hergestellt wurde, steigt. Werden hingegen sehr kleine Feststoffpartikel verwendet (< 0,5 nm), wird nur eine geringe Adsorptionsenergie berechnet. Diese Feststoffe sind in ihrer Größe mit Tensidmolekülen zu vergleichen. Somit wird auch für sehr kleine Partikel angenommen, dass sie leicht von der Grenzfläche desorbiert werden und möglicherweise, analog zu Tensiden, an Grenzflächen in einem Gleichgewichtsprozess ad- und desorbieren können. Solche Partikel stabilisieren Pickering-Emulsionen nur ungenügend, da die ausgebildete Feststoffschicht nicht ausreichend stabil ist und die Feststoffe die Grenzflächenspannung nicht herabsetzen können.

Nicht nur zu kleinen Partikelgrößen hin gibt es eine Beschränkung, es existiert auch eine Obergrenze für Partikelgrößen zur Stabilisierung von Pickering-Emulsionen. Hierbei ist zu bedenken, dass sich eine dichte Feststoffschicht ausbilden muss, um ausreichende Stabilität zu gewährleisten. Binks und Lumsdon konnten zeigen, dass die Stabilität von Pickering-Emulsionen ab einer Größe von 500 nm der Feststoffpartikel abnimmt (Binks und Lumsdon, 2001). Betrachtet man nun erneut Gleichung 1-3 ergibt sich anscheinend ein Widerspruch. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Gleichung 1-3 lediglich einzelne Partikel und nicht das gesamte Partikelkollektiv betrachtet. Für Pickering-Emulsionen gilt, je geringer die Partikelgröße, desto mehr Partikel können an der Stabilisierung eines Emulsionstropfens teilnehmen und in Summe steigt die Adsorptionsenergie E an.

1.2.3.3 Rolle der Grenzflächenspannung

Neben Partikelgröße und Benetzbarkeit hat auch die Grenzflächenspannung zwischen hydrophiler und öliger Phase Einfluss auf die Adsorptionsenergie (Gleichung 1-3).

Binks und Lumsdon (Binks und Lumsdon, 2000b) konnten zeigen, dass mit Silikapartikeln einer mittleren Hydrophobizität und einer unpolaren Ölphase O/W-Emulsionen, und mit einer polaren Ölphase W/O-Emulsionen entstehen. Öle, deren Grenzflächenspannung mit Wasser niedrig ist, erzeugen hohe Kontaktwinkel der Partikel, wodurch W/O-Emulsionen gebildet werden. Theoretische Berechnungen (Binks und Clint, 2002) konnten diese Untersuchungen bestätigen. Somit lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass Feststoffpartikel an Phasengrenzen mit niedrigerer Grenzflächenspannung hydrophobere Oberflächeneigenschaften annehmen, als an Phasengrenzen mit höherer Grenzflächenspannung.

Einen weiteren Aspekt stellt die initiale Einarbeitung der Partikel in die jeweilige kontinuierliche Phase dar (Binks und Rodrigues, 2003). Es konnte gezeigt werden, dass Partikel kleinere Kontaktwinkel erzeugen, wenn sie in der wässrigen Phase initial dispergiert werden und bei Zugabe der Ölphase O/W-Emulsionen bilden. Werden hingegen die stabilisierenden Partikel zuerst im Öl dispergiert, entstehen größere Kontaktwinkel und in Folge dessen W/O-Emulsion.

1.2.3.4 Stabilisierung über dreidimensionales Netzwerk

Neben der, in Kapitel 1.2.3 beschriebenen, sterischen Stabilisierung durch Feststoffpartikel an Phasengrenzen, erfahren Pickering-Emulsionen eine weitere Stabilisierung. Über die in der Emulsion enthaltenen Feststoffpartikel kann sich ein dreidimensionales Netzwerk in der kontinuierlichen Phase aufbauen. Durch eine so erreichte Viskositätserhöhung werden die Emulsionstropfen immobilisiert, was zu einer Verminderung von Aufräumung, Sedimentation, Aggregation und Koaleszenz führt (Grysko, 2012; Thieme et al., 1999).

1.2.3.5 Vorteile, Chancen und Einsatzgebiete feststoffstabilisierter Emulsionen

Pickering-Emulsionen weisen zahlreiche Vorteile gegenüber klassischen Emulsionen auf. Zu nennen sind hier die einfache Herstellung, die z.B. keine Wärme benötigt oder keine organischen Lösungsmittel, und die Abwesenheit von irritativen Tensiden. Die Stabilität gegenüber klassischen Emulsionen ist z.B. erhöht (Arditty et al., 2003; Rojas-Reyna et al., 2010). Weiterhin ist es möglich, durch den Einsatz von Pickering-Emulsionen einen Wirkstoff z.B. vor Licht und Sauerstoff zu schützen (Eskandar et al., 2009), oder auch zu verkapseln (Tan et al., 2009). Außerdem berichten verschiedene Autoren von einer kontrollierten Freisetzung durch die an der Phasengrenzfläche adsorbierte Feststoffschicht (Prestidge und Simovic, 2006; Simovic et al., 2010; Simovic und Prestidge, 2007).

Im pharmazeutischen Bereich wird ein Einsatz der Pickering-Emulsionen hauptsächlich in getrockneter und somit fester Form untersucht. Es handelt sich hierbei um O/W-Emulsionen, da hier die äußere Phase Wasser darstellt und durch Trocknung entfernt werden kann (Simovic et al., 2009). Auch die topische Anwendung von Pickering-Emulsionen ist von Interesse. Frelichowska et al. (Frelichowska, Bolzinger, Valour, et al., 2009) konnten zeigen, dass Coffein enthaltende W/O-Pickering-Emulsionen höhere Permeationsraten erzielen, als vergleichbare klassische Emulsionen. Für O/W-Pickering-Emulsionen konnten sie aufzeigen, dass sich all-trans-Retinol im Stratum corneum ansammelt. Somit konnte mit Hilfe von Pickering-Emulsionen erreicht werden, dass sich der lipophile Arzneistoff vom Stratum corneum aus langsam weiter verteilen kann.

Im kosmetischen Bereich werden Pickering-Emulsionen erfolgreich als Sonnenschutzmittel eingesetzt, wie zum Beispiel im Produkt Sundance-sensitiv.

1.2.3.6 Herstellung von Trockenemulsionen aus Pickering-Emulsionen

Wie in 1.2.1.5 bereits beschrieben ist, können Emulsionen verwendet werden, um als Lipid-haltiges orales Drug Delivery System eingesetzt zu werden. Gewöhnlich werden hierzu Emulsionen mit grenzflächenaktiven Substanzen eingesetzt. In dieser Arbeit wird jedoch der Einsatz von Pickering-Emulsionen als Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme untersucht. Der Vorteil dieser Emulsionen, gegenüber klassischen Emulsionen, ist das Fehlen von grenzflächenaktiven Stoffen, da diese ein irritatives Potential aufweisen und möglicherweise auch die Fettverdauung negativ beeinflussen können (Humberstone und Charman, 1997).

Dass es möglich ist Pickering-Emulsionen in eine orale Formulierung zu überführen, konnten auch schon andere Autoren zeigen. Wobei die Verfahren der Sprühtrocknung und der Wirbelschichtgranulation bereits eingesetzt werden konnten (Kannen, 2010; Möllgaard, 2006; Sabine Stiller, 2003). Möllgaard konnte jedoch durch die Sprühtrocknung nur schlecht fließende Pulver erhalten. Speziell durch das Verfahren der Wirbelschichtgranulation konnte Kannen zeigen, dass Pickering-Emulsionen vom O/W-Typ sehr gut als Granulierflüssigkeit eingesetzt werden können, wenn Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel in der wässrigen Phase enthalten ist. Die feststoffstabilisierte Ölphase sowie das verwendete Bindemittel lagern sich durch die Granulation an das vorgelegte Gut an. Es resultiert ein Haufwerk, welches durch verbesserte Fließeigenschaften, im Vergleich zu sprühgetrockneten Pickering-Emulsionen, charakterisiert ist. Zudem lassen sich durch Granulation definierte Teilchengrößenverteilungen erzeugen und Entmischungen verhindern.

Wie bereits gezeigt werden konnte, können Pickering-Emulsionen in Kombination eines Bindemittels (Hydroxypropylmethylcellulose) zur Granulation verwendet werden (Kannen, 2010). Das untersuchte Bindemittel hatte hierbei keinen Einfluss auf die Freisetzung des Modellarzneistoffes. Auch die feststoffstabilisierende Schicht aus Eusolex T-2000, stellte keine Barriere der Wirkstofffreisetzung dar. Daher sollen in der präsentierten Arbeit unterschiedliche Polymere als Bindemittel eingesetzt werden, um zu untersuchen, ob durch Granulation fließfähige Pulver erzeugt werden können, die zusätzlich auch verschiedene Freisetzungseigenschaften aufweisen können. Diese Polymere werden im nächsten Kapitel (1.2.4) genauer betrachtet.

1.2.4 Einsatz funktionaler Polymere zur Beeinflussung der Wirkstofffreigabe

Arzneiformen mit einer kontrollierten Wirkstofffreisetzung bieten in der Pharmakotherapie viele Vorteile. Zum Beispiel kann durch eine retardierte Freisetzung des Wirkstoffs ein gleichmäßiger Wirkstoffspiegel im Blut erreicht werden und zu hohe systemische Blutspiegel werden vermieden. Zum anderen werden Schwankungen der Wirkstoffspiegel so gering wie möglich gehalten, was zu einer Reduzierung der Wirkstoffmenge führt, und zudem Nebenwirkungen reduzieren kann. Neben der retardierten Freisetzung ist auch eine verzögerte Wirkstofffreigabe von Interesse. Arzneiformen mit magensaftresistenten Überzügen können nützlich sein, um den Wirkstoff vor dem sauren Milieu des Magens, oder aber auch die Magenschleimhaut vor aggressiven Wirkstoffen zu schützen, indem die Wirkstofffreigabe erst in den Darmabschnitten erfolgt.

Um diese Ziele zu erreichen, werden unter anderem Polymere eingesetzt und z.B. als Überzugsmaterial verwendet (Guthmann, 2005). Außerdem können Matrixformulierungen generiert werden (Follonier et al., 1994; Hayashi et al., 2005).

Gebräuchlich ist das Überziehen (Coaten) der jeweiligen Arzneiform. Hierzu können entweder wässrige oder organische Polymerlösungen, oder wässrige Polymerdispersionen eingesetzt werden. Letztere finden, aufgrund von Umweltaspekten und dem Verzicht auf organische Lösemittel, vermehrt Anwendung.

1.2.4.1 Filmbildung

Um einer Arzneiform die jeweilige Funktion des verwendeten Polymers zu übertragen, muss das Polymer einen Film um die Arzneiform herum ausbilden. Hierbei ist der Filmbildungsprozess von großer Bedeutung. Polymerlösungen und Polymerdispersionen unterscheiden sich dabei sehr stark. Aus Polymerlösungen entstehen Filme durch das Verdampfen oder Verdunsten des jeweiligen Lösemittels. Die Polymerketten nähern sich hierbei immer weiter an, bis sie sich zunehmend durchdringen.

Der Filmbildungsprozess aus Polymerdispersionen beruht auf einem anderen Mechanismus, der in drei Stufen dargestellt werden kann (Abbildung 1-6).

Stufe 1, Wasserentzug (Verdunsten) und Ordnen der Teilchen:

Das Wasser der Polymerdispersion wird entzogen und die Polymerteilchen nehmen Kontakt zueinander auf. Im Idealfall bildet sich eine dichteste Kugelpackung.

Stufe 2, Teilchendeformation:

Die Polymerteilchen kommen oberhalb der Mindestfilmbildungstemperatur (MFT) durch Deformation in Kontakt zueinander.

Stufe 3, Polymerkettendiffusion über Teilchengrenzen:

Die Polymerketten diffundieren oberhalb der Glasübergangstemperatur (T_g) über die Partikelgrenzen hinweg, was zur Bildung eines mechanisch stabilen Films führt.

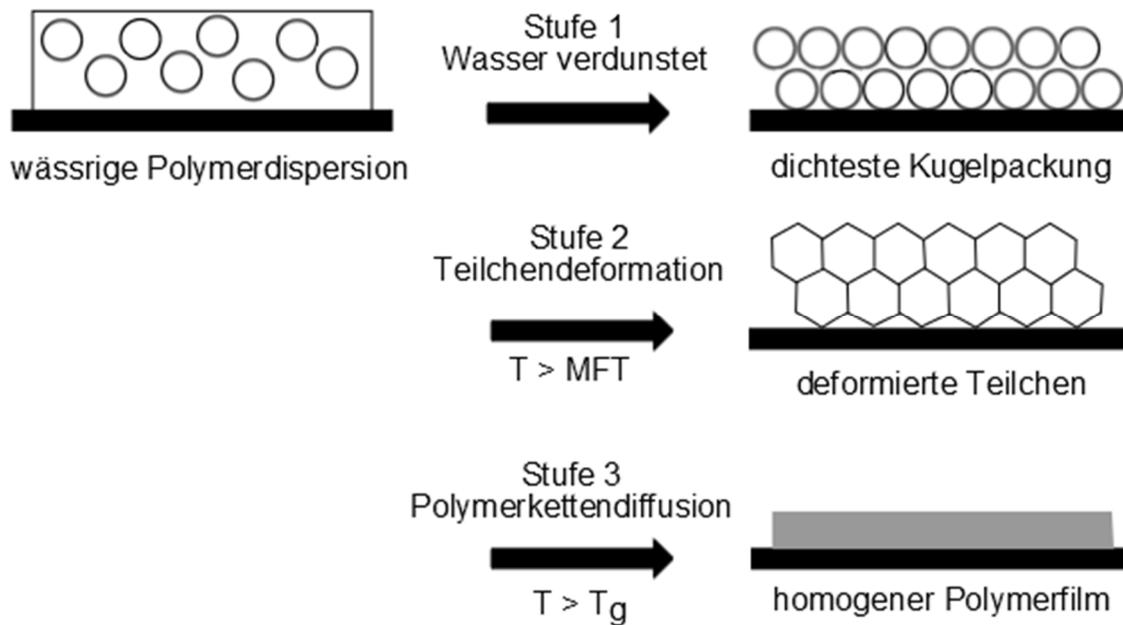


Abbildung 1-6 Schematisches Modell der Filmbildung aus wässrigen Polymerdispersionen nach Winnik (Winnik, 1997).

1.2.4.2 Einsatz von Weichmachern

Weichmacher sind niedermolekulare, hochsiedende Flüssigkeiten. Man unterscheidet zwischen lipophilen, z.B. Citrate, Phthalate oder Sebacate, und hydrophilen Weichmachern, z.B. Glycerol, Macrogol oder Triacetin. Durch eine homogene Verteilung der Weichmacher in der Polymerlösung oder -dispersion, verändern sie die physikalischen und mechanischen Eigenschaften des entstehenden Filmes. Weichmacher verleihen dem Film eine erhöhte Flexibilität, was durch eine Schwächung der intra- und intermolekularen Wechselwirkungen der Polymerketten untereinander zustande kommt (Bodmeier und Paeratakul, 1997). Dadurch wird eine erhöhte Beweglichkeit der Ketten erreicht, was die Senkung der Mindestfilmbildungstemperatur und der Glasübergangstemperatur mit sich bringt. Dadurch kann der Filmbildungsprozess bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden.

1.2.4.3 Übersicht der verwendeten Polymere

1.2.4.3.1 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Im europäischen Arzneibuch und in der U.S. Pharmacopeial Convention ist HPMC unter dem Namen Hypromellose monographiert. Sie stellt eine partiell methylierte und hydroxypropylierte Cellulose dar (Abbildung 1-7). Die in dieser Arbeit verwendete HPMC enthält 29 % Methoxygruppen und 9 % Hydroxypropoxygruppen. Eingesetzt wird HPMC in der Granulation als Bindemittel in Konzentrationen von 1-5 %. HPMC kommt als wasserlöslicher Filmbildner bei der Herstellung von Filmüberzügen zum Einsatz. In der vorliegenden Arbeit wird HPMC als Bindemittel für die Herstellung von bestimmten Granulaten aus Pickering-Emulsionen eingesetzt.

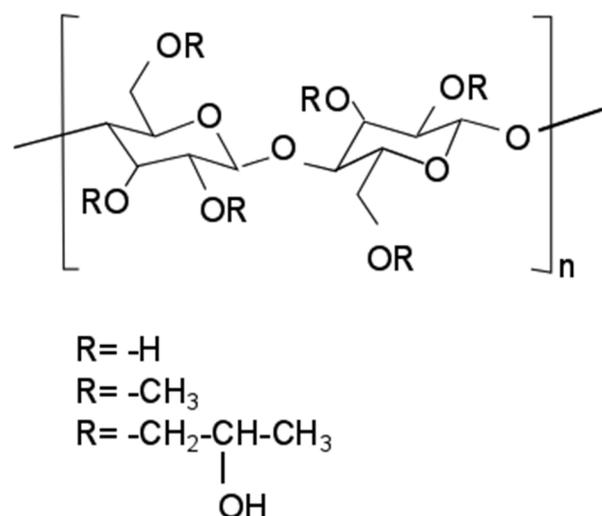


Abbildung 1-7 Strukturformel Hydroxypropylmethylcellulose.

1.2.4.3.2 Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) ist aus Methacrylsäure und Ethylacrylat im Verhältnis 1:1 aufgebaut (Abbildung 1-8). In dieser Arbeit werden die Handelsprodukte Eudragit L 30 D-55 und Kollicoat MAE 30 DP verwendet. Die Säuregruppen, die im Polymer enthalten sind, liegen im sauren pH-Bereich undissoziiert vor, wodurch der Film im Magensaft unlöslich ist. Ab einem pKs-Wert von 4,6 (Liu et al., 2009) dissoziiert die Säuregruppe und sorgt somit für ein schnelles Auflösen des Films (Schmidt und Teuber, 1991). Beide unterscheiden sich durch die Menge an oberflächenaktiven Zusätzen. Eudragit L 30 D-55 enthält 0,2 % Natriumlaurylsulfat und 0,7 % Polysorbat 80, wohingegen Kollicoat MAE 30 DP 0,7 % Natriumlaurylsulfat und 2,3 % Polysorbat 80

enthält. Für beide Polymerdispersionen wird die Zugabe eines Weichmachers empfohlen, um die hohe Glasübergangstemperatur von ca. 96 °C (+/- 5 °C) zu senken (Bühler, 2007; Evonik Industries AG, 2014). Ein Zusatz an Weichmacher von 10 bis 25 %, bezogen auf die Polymertrockensubstanz, wird positiv bewertet (Schmidt, 2012).

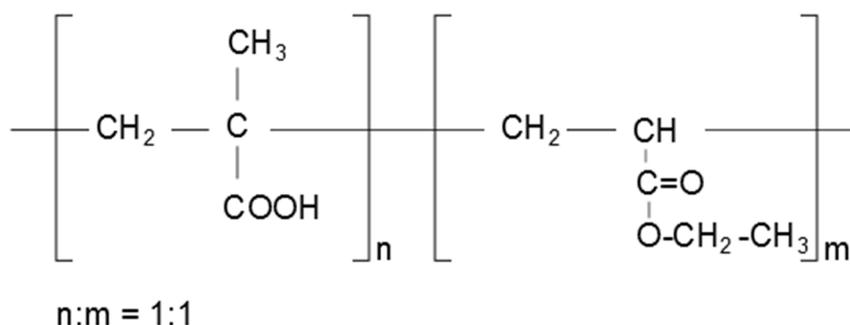


Abbildung 1-8 Strukturformel Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1).

1.2.4.3.3 Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ A und B

Ammoniummethacrylat-Copolymer besteht aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und 2-(Trimethylammonium)ethylmethacrylat Chlorid. Der Unterschied zwischen Typ A und Typ B wird durch den Anteil an quartären Ammoniumgruppen erzeugt. Typ A (1:2:0,2) enthält mehr (Trimethylammonium)ethylmethacrylat Chlorid als Typ B (1:2:0,1) (Abbildung 1-9). Beide Polymere sind durch die quartären Ammoniumgruppen in Wasser quellbar, wobei Filme aus Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ A durch die etwas höhere Anzahl an quartären Ammoniumgruppen stärker quellbar und durchlässiger sind, als Filme aus Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B. Sie eignen sich somit beide für die Herstellung retardierter Filmüberzüge. Die Mindestfilmbildungstemperatur liegt bei 40 °C für Eudragit RL 30 D, bzw. bei 45 °C für Eudragit RS 30 D. Die Glasübergangstemperatur beider Polymere liegt bei ca. 55 °C (Evonik Industries AG, 2014). Daher kann es ggf. notwendig sein, einen adäquaten Weichmacher zur Polymerdispersion hinzuzugeben. Beide Polymerdispersionen enthalten Sorbinsäure als Konservierungsmittel in unterschiedlichen Konzentrationen (0,25 % Eudragit RL 30 D und 0,1 % Eudragit RS 30 D), sowie 0,1 % NaOH zur Einstellung des pH-Wertes (pH-Wert 4-6).

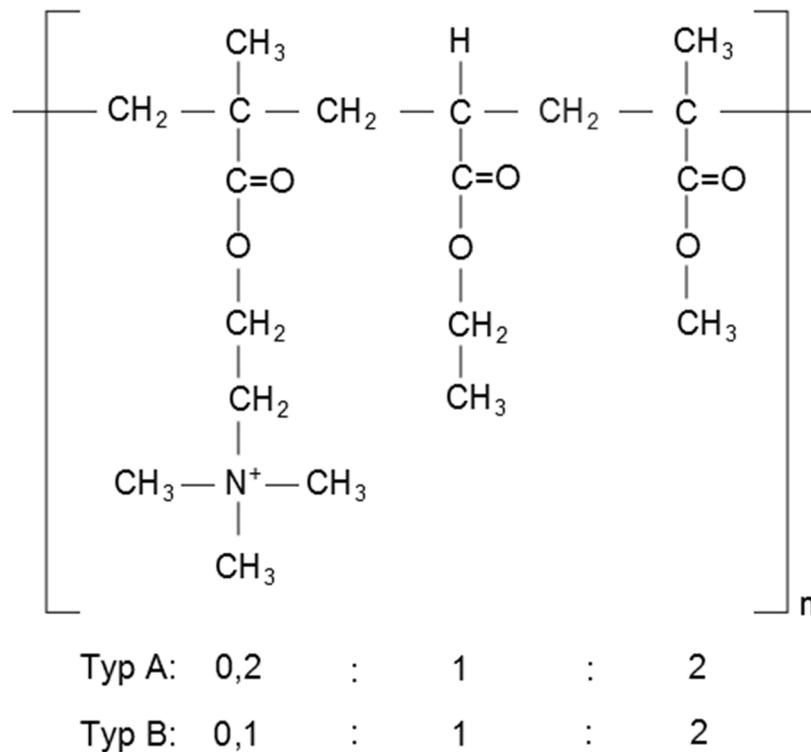


Abbildung 1-9 Strukturformel Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ A + B.

1.2.4.3.4 Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer

Diese Polymerdispersion ist im europäischen Arzneibuch unter der Bezeichnung Polyacrylat-Dispersion 30 % monographiert. Das Copolymer setzt sich aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2:1 zusammen (Abbildung 1-10). Es wird in dieser Arbeit das Handelspräparat Eudragit NE 30 D verwendet, welches zusätzlich 1,5 % Nonoxinol 100 enthält. Eudragit NE 30 D kann ohne den Zusatz von Weichmachern eingesetzt werden, da es sehr weiche und äußerst flexible Filme bildet. Die Mindestfilmbildungstemperatur beträgt ca. 5 °C und die Glasübergangstemperatur ca. 8 °C (Evonik Industries AG, 2014). Eudragit NE 30 D ist in Wasser nicht löslich, sondern quellbar, was eine retardierte Freisetzung gewährleistet.

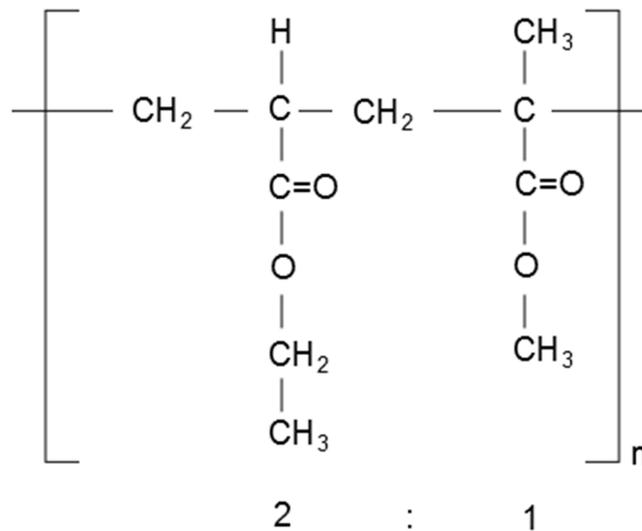


Abbildung 1-10 Strukturformel Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer.

1.2.4.3.5 Poly(vinylacetat)

Das in dieser Arbeit eingesetzte Handelspräparat ist Kollicoat SR 30 D (Abbildung 1-11). Es enthält als weitere Hilfsstoffe noch 2,7 % Polyvinylpyrrolidon und 0,3 % Natriumlaurylsulfat als Stabilisatoren. Kollicoat SR 30 D besitzt eine Mindestfilmbildungstemperatur von ca. 18 °C (Dashevsky et al., 2005) und eine Glasübergangstemperatur von ca. 28 °C (Schmidt, 2012). Daher kann diese Dispersion ohne Weichmacher flexible Filme bilden. Kollicoat SR 30 D ist, wie Eudragit NE 30 D, in Wasser nicht löslich, sondern quellbar, wodurch es auch zur retardierten Freisetzung von Wirkstoffen eingesetzt werden kann (Dashevsky et al., 2005).

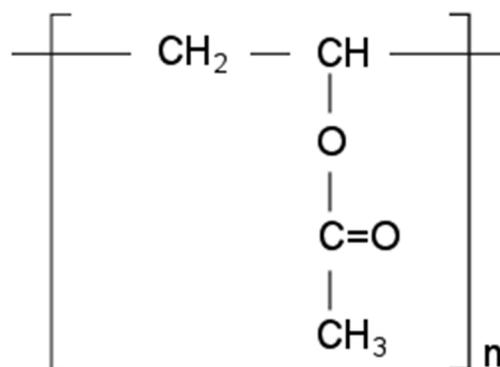


Abbildung 1-11 Strukturformel Poly(vinylacetat).

1.2.5 Stabilisierungsmechanismen von Dispersionen

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Mischungen zweier disperser Systeme, nämlich Pickering-Emulsionen mit Polymerdispersionen. Daher kann es aufgrund von Interaktionen der jeweils dispergierten Teilchen zu einer Instabilität des Gesamtsystems kommen. Die folgenden Kapitel geben eine Übersicht über mögliche Wechselwirkungen von Partikeln und entsprechende Stabilisierungsmöglichkeiten.

Im kolloidchemischen Sinn ist eine Dispersion nur stabil, solange die dispergierten Teilchen durch abstoßende Kräfte auseinander gehalten werden. Die Stabilität eines dispersen Systems kann durch zwei Stabilisierungsmechanismen erreicht werden (siehe auch Abbildung 1-12):

1. Elektrostatische Stabilisierung
2. Sterische Stabilisierung

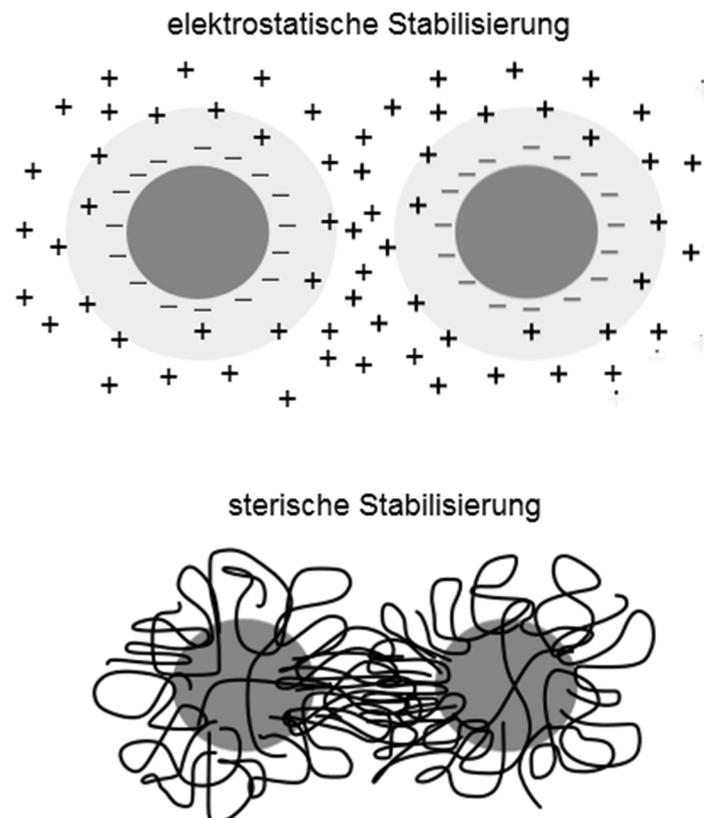


Abbildung 1-12 Stabilisierungsmöglichkeiten von Dispersionen.

Beide Stabilisierungsmechanismen werden in den Kapiteln 1.2.6 und 1.2.7 näher erörtert.

1.2.6 Elektrostatische Stabilisierung

Die elektrostatische Stabilisierung setzt eine Ladung an der Partikeloberfläche voraus. Oberflächenladung an Partikeln kann auf unterschiedlichste Art und Weise entstehen und durch verschiedene Parameter beeinflusst werden. Möglich ist dies z.B. durch die Änderung der Ionenkonzentration oder des pH-Wertes des Dispersionsmediums (Lagaly et al., 1997). Kapitel 1.2.6.1 stellt einige Entstehungsmöglichkeiten dazu vor.

1.2.6.1 Entstehung von Oberflächenladung

1.2.6.1.1 Ionisierung von Oberflächengruppen

Viele Feststoffe tragen an ihrer Oberfläche funktionelle Gruppen, z.B. —OH , —COOH oder —NH_2 -Gruppen. So können z. B. die OH-Gruppen an einer Partikeloberfläche amphoter sein, und je nach pH-Wert der Suspension als Brönsted-Säure oder -Base reagieren. Diese Säure-Base-Reaktion erzeugt eine Oberflächenladung, die vom pH-Wert abhängig ist (Abbildung 1-13). Der Punkt, an dem die Oberfläche ungeladen ist, bzw. die Anzahl positiver und negativer Ladung gleich groß ist, wird als isoelektrischer Punkt bezeichnet. Oberhalb dieses Punktes ist die Oberfläche negativ, unterhalb positiv geladen (Köhler und Schläpfer, 1993).

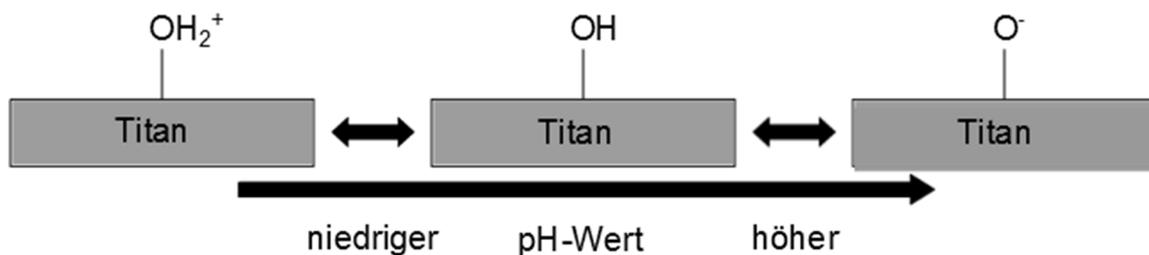


Abbildung 1-13 Entstehung von Oberflächenladung an Partikeln (z.B. Titan): Ionisierung von Oberflächengruppen.

1.2.6.1.2 Differentielle Lösung von Ionen aus der Oberfläche eines schwer löslichen Kristalls

Wird beispielsweise ein Silberiodidkristall in Wasser gelegt, löst sich dieser bis das Produkt der Ionenkonzentration gleich dem Löslichkeitsprodukt ist. Hierbei werden mehr Silberionen als Iodidionen aus dem Kristall gelöst. Hierdurch erhält der Silberiodidkristall eine negative Oberflächenladung. Wird zu dem Kristall eine Silbernitratlösung zugegeben, werden die enthaltenen Silberionen vom Kristall adsorbiert und als Folge davon nimmt die negative Oberflächenladung des Kristalls ab. Wird noch mehr Silbernitratlösung hinzugegeben, kann die Oberfläche des Kristalls positiv geladen werden, indem der Kristall weitere Silberionen anlagert (Abbildung 1-14). Setzt man statt der Silbernitratlösung eine Kaliumiodidlösung hinzu, werden verstärkt Iodidionen aufgenommen, die dann eine negative Oberflächenladung erzeugen können.

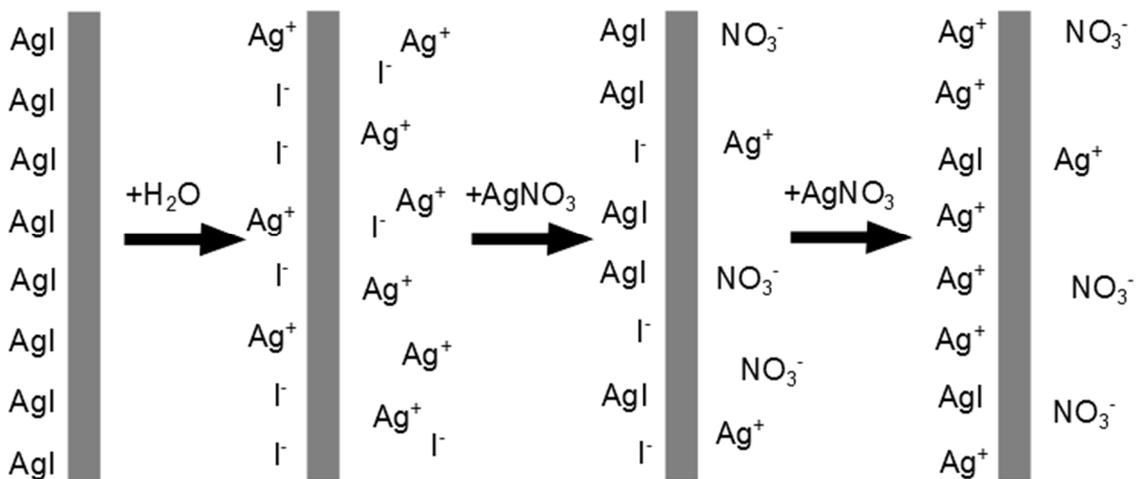


Abbildung 1-14 Lösung von Ionen aus der Oberfläche eines schwach löslichen Kristalls.

1.2.6.1.3 Isomorphe Substitution

An den Randflächen von Tonmineralen kristallen kann in einem SiO_4 -Tetraeder durch isomorphe Substitution Si^{4+} durch Al^{3+} ersetzt sein. Hierdurch kann eine negative Oberflächenladung entstehen. Kommen diese Tonmineralen kristalle in Kontakt mit einem wässrigen Medium, dessen pH-Wert erniedrigt ist, können die enthaltenen H^+ -Ionen die negativen Ladungen an der Oberfläche durch OH-Gruppenbildung kompensieren. Der Ladungsnullpunkt wird erreicht.

1.2.6.1.4 Geladene Kristalloberflächen

Wird ein Kristall gebrochen, können die so entstandenen neuen Oberflächen andere Eigenschaften aufweisen als die ursprünglichen. Einige Tonminerale können so brechen, dass OH-Gruppen an den Kanten entstehen. Durch Anlagerung von H⁺-Ionen, können diese neuen Kanten oberflächlich positiv geladen sein. Die ursprünglichen Kanten des Kristalls können daher anders geladen vorliegen als diese neuen Bruchkanten.

1.2.6.1.5 Spezifische Ionenadsorption

Ionische Tenside können an den Partikeloberflächen spezifisch adsorbiert werden. Sind kationische Tenside adsorbiert, entsteht eine positive Oberflächenladung, sind anionische Tenside adsorbiert, entsteht eine anionische Oberflächenladung (Abbildung 1-15).

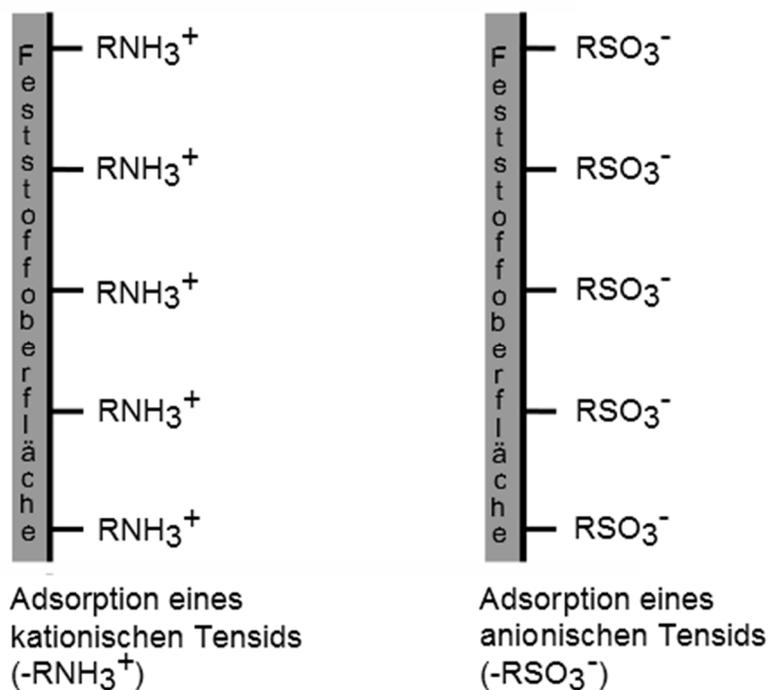


Abbildung 1-15 Spezifische Ionenadsorption.

1.2.6.2 Elektrochemische Doppelschicht und Zetapotential

Liegen Feststoffpartikel in einem Dispersionsmedium verteilt vor, wird ein Ladungsüberschuss an der Partikeloberfläche durch die, im Dispersionsmittel vorliegenden, Elektrolyte kompensiert. Es bildet sich eine sogenannte elektrische Doppelschicht aus (Helmholtz, 1879). Der Aufbau der elektrischen Doppelschicht und der Potentialverlauf ist schematisch in Abbildung 1-16 am Beispiel eines negativ geladenen Partikels dargestellt. In elektrolythaltigem Wasser liegen Anionen und Kationen hydratisiert vor. Diese Hydrathüllen sind unterschiedlich stabil. Die der Anionen ist sehr instabil und kann durch Diffusion der Anionen abgestreift werden. Hierdurch kommt es zu einem Entropiegewinn. Die so dehydratisierten Anionen können die elektrostatische Abstoßungsbarriere zur negativ geladenen Partikeloberfläche überwinden und werden über Van-der-Waals-Anziehungskräfte direkt als Monoschicht an der Partikeloberfläche adsorbiert. Diese erste Schicht auf der Partikeloberfläche wird innere Helmholtzschicht genannt. An diese schließt sich die nächste Monoschicht an. Sie wird durch hydratisierte Kationen gebildet und wird als äußere Helmholtzschicht bezeichnet. Beide Helmholtzschichten sind fest an die Partikeloberfläche fixiert. Gemeinsam bilden sie auch die sogenannte Sternschicht. Durch den größeren Platzbedarf der hydratisierten Kationen, kann die, von den dehydratisierten Anionen und die durch die Partikeloberfläche erzeugte, negative Ladung nicht vollständig kompensiert werden. Das Ausgleichen dieser Ladungsdifferenz übernimmt die diffuse Schicht, auch Gouy-Chapman-Schicht genannt (Chapman, 1913; Gouy, 1910). Die Kationen sind an der Grenze zur Sternschicht häufiger anzutreffen als hydratisierte Anionen und werden mit größerem Abstand zur Partikeloberfläche weniger. Mit zunehmendem Abstand nähert sich die Konzentration an positiven und negativen Ionen an. Liegen diese im ausgeglichenen Verhältnis vor beträgt das Potential Null.

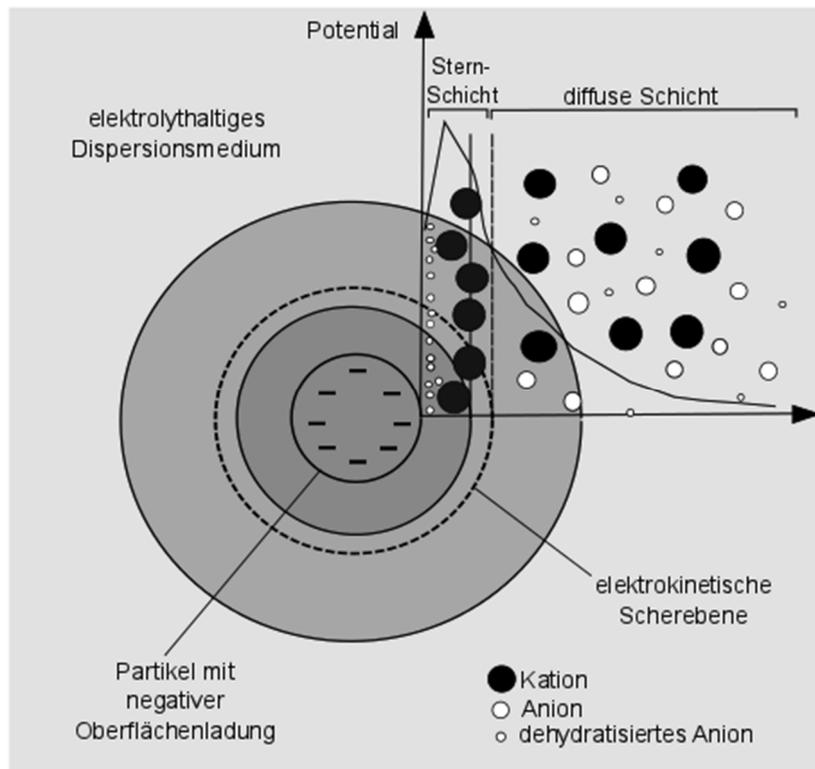


Abbildung 1-16 Partikel mit negativer Nettoladung in elektrolythaltiger, wässriger Umgebung, sowie die schematische Darstellung der ausgebildeten Doppelschicht und das Potentialdiagramm (nach Malvern).

Bewegt sich nun das Feststoffpartikel im Dispergiermedium kann ein Teil der diffusen Schicht abgestreift werden, da sie weniger fest als die Sternschicht an das Partikel fixiert ist. Es entsteht eine Scherebene. Das Potential an dieser Scherebene wird als Zetapotential bezeichnet und ist geringfügig niedriger als das Potential direkt an der fest fixierten äußeren Helmholtzschicht.

Ein für diese Arbeit wichtiger Einflussfaktor auf das Zetapotential ist der pH-Wert. Wie in Abbildung 1-13 dargestellt, kommt der pH-Wert besonders bei Partikeln zutragen, wenn die Oberfläche dieser Partikel dissoziationsfähige funktionelle Gruppen enthält. Diese funktionellen Gruppen können zum Beispiel Carboxylgruppen sein, die pH-abhängig dissoziieren (Morris et al., 1999; Panya et al., 2004). Durch diese Veränderung an der Partikeloberfläche können verschiedene Zetapotentiale entstehen.

1.2.6.3 DLVO-Theorie

Auf Partikel wirken neben den abstoßenden elektrostatischen Kräften auch die anziehenden Van-der-Waals-Kräfte. Der Einfluß dieser beiden Kräfte auf zwei Partikel in einer Dispersion wird durch die DLVO-Theorie beschrieben. Die Wissenschaftler Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek entwickelten diese Theorie (Derjaguin und Landau, 1941; Verwey und Overbeek, 1947). Sie besagt, dass bei der Annäherung zweier gleichsinnig geladener Teilchen mit gleichem Partikelradius, die elektrostatische Abstoßungsenergie (V_R) mit abnehmendem Abstand der beiden Partikel steigt (Abbildung 1-17).

Die interpartikuläre Abstoßung kann durch eine hohe Oberflächenladung verstärkt werden. Wird dem Dispersionsmedium jedoch Elektrolyt zugesetzt, führt dies zu einer Komprimierung der elektrischen Doppelschicht und im Folgenden zu einer Destabilisierung der Dispersion. Partikel mit einem kleinen Abstand zueinander unterliegen zusätzlich einem Anstieg der Van-der-Waals-Anziehungskraft. Bei sehr geringen Abständen wirkt zudem die Born'sche-Abstoßungskraft. Diese Energie muss aufgebracht werden, um die Hydrathüllen der Partikel zu entfernen (Lagaly et al., 1997). Eine Überlagerung der Born'schen-Abstoßungskraft (V_B) mit der resultierenden Kraft (V_T) aus der Van-der-Waals-Anziehungskraft (V_A) und der elektrostatischen Abstoßung (V_R) ergibt das primäre Minimum. Aggregate, die hier gebildet werden, können trotz Einbringung hoher kinetischer Energie, nicht mehr redispersiert werden (harte Flocken) (Müller et al., 1996). Dominieren die Van-der-Waals-Anziehungskräfte bei größerem Abstand der Partikel zueinander, kann ein sekundäres Minimum gebildet werden. Das ausgebildete Potential der Anziehungskräfte ist stark genug, um Partikel zu aggregieren. Im sekundären Minimum ist es aber trotzdem möglich, die Aggregate durch geringe kinetische Energie zu redispersieren, da es sich um lockere Agglomerate handelt (weiche Flocken). Diese Suspensionen bezeichnet man als kinetisch stabil (Israelachvili, 2011). Zwischen dem primären und sekundären Minimum befindet sich das primäre Maximum und stellt einen weiteren wichtigen Zustand der Partikelwechselwirkungen dar. Je größer diese Barriere, desto stabiler ist die Suspension.

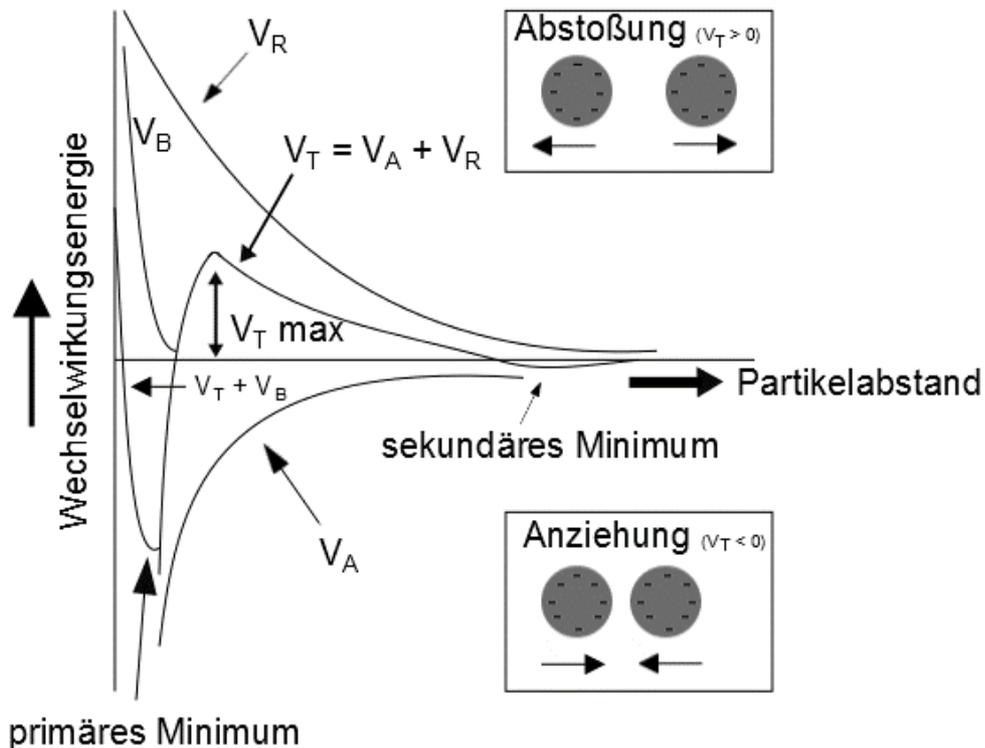


Abbildung 1-17 Schematische Darstellung der Änderung der Potentialenergie mit zunehmendem Partikelabstand, entsprechend der DLVO-Theorie, nach Lagaly und Schulz (Lagaly et al., 1997).

1.2.7 Sterische Stabilisierung

Dispersionen sind auch durch sterische Wechselwirkungen stabilisierbar, was häufig zur Anwendung kommt. Sterische Stabilisierung tritt auf, wenn die disperse Phase von einer Hülle von Makromolekülen umgeben ist. Als erster beschrieb diesen Stabilisierungsmechanismus Mackor (Mackor, 1951). Hierzu müssen die Makromoleküle an der Oberfläche der zu stabilisierenden Partikel gebunden werden. Nähern sich nun zwei, mit Makromolekülen stabilisierte Partikel, kommt es zunächst zu einem Durchdringen der Polymerschichten, wodurch die Konzentration an Polymer steigt und bei gut solvatierten Polymeren steigt auch der osmotische Druck im Berührungsbereich der Makromoleküle. Hierdurch kommt es zu einem Einstrom des Dispersionsmediums, sodass die Partikel auseinandergeschwemmt werden (Sato und Ruch, 1980; Zecha, 1981). Durch die erhöhte Konzentration an Polymer kommt es weiterhin zu einer Deformation und Kompression der Polymerketten, wodurch der Ordnungszustand erhöht und die Entropie gesenkt wird (Lagaly et al., 1997). Somit tragen beide Effekte zur Stabilisierung der Partikel bei, da sich andernfalls die Energie des Systems erhöhen und damit ein thermodynamisch ungünstiger Zustand eingenommen werden würde.

Die Stärke dieses Abstoßungseffektes hängt deutlich von der Schichtdicke der adsorbierten Polymere ab. Je dichter sie ist, desto effektiver kann sie eine Annäherung der Teilchen zueinander verhindern.

Der Verlauf des abstoßenden Potentials ist in Abbildung 1-18 dargestellt. Er ist durch das plötzliche Einsetzen ab einem bestimmten Abstand von den Partikeloberflächen aus gekennzeichnet.

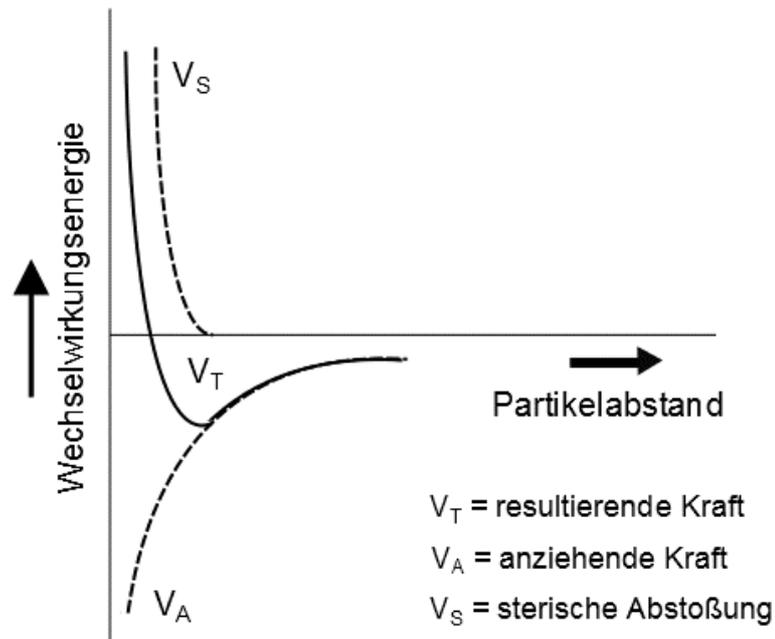


Abbildung 1-18 Potentialverlauf der sterischen Stabilisierung.

Um eine gute sterische Abstoßung zu erzielen, sollte die ins Dispersionsmedium hineinragende Polymerkette möglichst lang und gut solvatisiert sein. Hierbei spielt die Konformation der Polymere auf der Partikeloberfläche eine besondere Rolle. Die Polymere enthalten verschiedene Segmente, die entweder direkt auf der Oberfläche der Partikel aufliegen (Züge, trains) oder ins Dispersionsmedium hineinragen (Schlaufen, loops und Schwänze, tails). Hierbei ist die Bildung langer Schwänze von hoher Bedeutung. Ob jedoch viele, lange Schwänze gebildet werden, ist maßgeblich von der Konzentration an Polymer im Dispersionsmedium abhängig. Werden viele lange Schwänze gebildet, kann eine gute sterische Abstoßung erreicht werden (Fleer et al., 1988) (Abbildung 1-19).

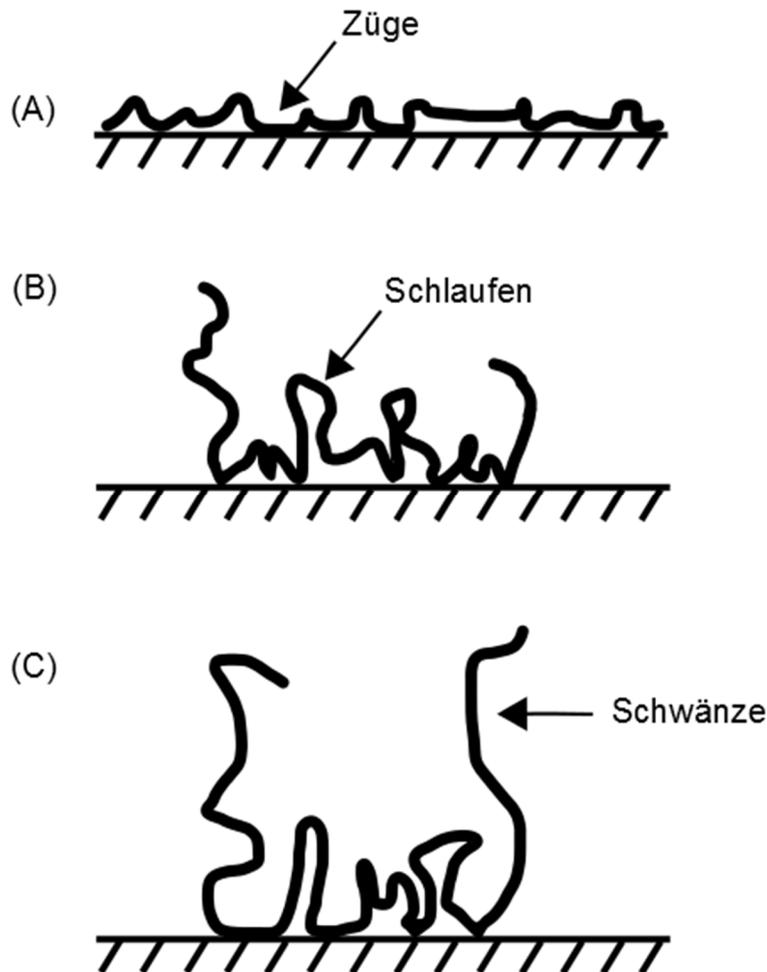


Abbildung 1-19 Konformation adsorbierter Makromoleküle mit Schwänzen, Zügen und Schlaufen in sehr verdünnter Lösung (A), verdünnter Lösung (B) und konzentrierter Lösung (C).

1.2.8 Konzepte zur Stabilisierung von verschiedenen Dispersionen

Die Vielfalt, mit der man disperse Systeme stabilisieren kann, ist groß. Man kann sich hierbei der sterischen-, der elektrostatischen- oder der elektrosterischen Stabilisierung bedienen. Nachfolgend werden hierzu verschiedene Beispiele erläutert.

In der pharmazeutischen Industrie kann durch eine Verkleinerung der Wirkstoffpartikel eine verbesserte Auflösung dieser Partikel erreicht werden. Durch eine Verkleinerung ist es aber auch möglich, dass die Wirkstoffpartikel zur Agglomeration neigen. Um dies zu verhindern, kann die Suspension sterisch durch Polymere stabilisiert werden. Durch Nanovermahlung aus einem lipophilen Arzneistoff und Vitamin E TPGS (als Stabilisator während der Nanovermahlung) ist es möglich eine Nanosuspension herzustellen (Ghosh et al., 2011). Nach Lagerung der Suspension wurde jedoch festgestellt, dass die Partikel

der Suspension agglomerierten. Ghosh et al. konnten weiterhin zeigen, dass das Polymer HPMC an der Oberfläche der Wirkstoffpartikel durch die Methoxy- und Hydroxypropylgruppen adsorbieren kann und somit zur sterischen Stabilisierung eingesetzt werden kann.

Auch in der Farbenindustrie ist die Stabilität von Dispersionen bedeutend. Die Stabilität von wässrigen Titandioxiddispersionen kann z. B. durch elektrostatische Mechanismen gesteuert werden. Bei einer wässrigen Dispersion kann durch die Veränderung des pH-Wertes der Dispersion erreicht werden, dass die Titandioxidpartikel bei niedrigem pH-Wert positiv geladen sind und bei einem hohen pH-Wert negativ geladen sind (1.2.6.1.1). Somit beeinflusst der pH-Wert auch das Zetapotential der Titandioxidpartikel und es kann zu einer elektrostatischen Abstoßung der Partikel, bei einem ausreichend hohen Zetapotential, kommen (Mikulášek et al., 1997).

Neben der sterischen und der elektrostatischen Stabilisierung gibt es auch die Möglichkeit ein disperses System elektrosterisch zu stabilisieren. Dies bedeutet, dass weder die sterische noch die elektrostatische Stabilisierung allein ein ausreichend stabiles System ermöglichen, sondern nur die Kombination beider Stabilisierungsarten. Z. B. konnte gezeigt werden, dass Al_2O_3 -Suspensionen durch die Zugabe von Natrium-Polymethacrylsäure elektrosterisch stabilisiert werden können (Cesarano et al., 1988). Hierbei wurde eine Abhängigkeit der Menge an adsorbiertem Polyelektrolyt und dem pH-Wert der wässrigen Suspension festgestellt. Bei niedrigem pH-Wert ist eine höhere Menge an adsorbiertem Polymer nötig, um eine elektrosterische Stabilisierung zu erzeugen und bei höherem pH-Wert können weniger adsorbierte Polyelektrolyte ein stabiles System erzeugen.

2 Materialien und Methoden

2.1 Verwendete Materialien

2.1.1 Chemikalien, Hilfsstoffe und sonstige Materialien

Tabelle 2-1 Bestandteile der Formulierungen.

Substanz	Hersteller
Cumarin	Sigma Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim
Eudragit L 30 D	Evonik Industries AG, D-Essen
Eudragit NE 30 D	Evonik Industries AG, D-Essen
Eudragit RL 30 D	Evonik Industries AG, D-Essen
Eudragit RS 30 D	Evonik Industries AG, D-Essen
Eusolex T-2000	Merck KGaA, D-Darmstadt
Granulac 200	Meggle AG, D-Wasserburg am Inn
Kollicoat MAE 30 D	BASF, D-Ludwigshafen
Kollicoat SR 30 D	BASF, D-Ludwigshafen
Myritol 318	BASF, D-Ludwigshafen
Pharmacoat 606	Shin Etsu, D-Muehlheim a. d. Ruhr
Sudan III	Sigma Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim
Triacetin	Sigma Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim
Tween 80-LQ-(CQ)	Croda GmbH, D-Nettetal

Tabelle 2-2 Weitere Chemikalien.

Substanz	Hersteller
Kaliumhydroxid Plätzchen	Merck KGaA, D-Darmstadt
Tri-Natriumphosphat-Dodecahydrat	Merck KGaA, D-Darmstadt
Salzsäure konz. 37 %	Merck KGaA, D-Darmstadt

Tabelle 2-3 Verwendete Materialien.

Artikel	Hersteller/Lieferant
Cellulose-Acetat Membranfilter 0,2 µm	Sartorius Stedim Biotech, D-Göttingen
Cellulose-Acetat Membranfilter 0,8 µm	Sartorius Stedim Biotech, D-Göttingen
15 ml Centrifuge Tubes	VWR International GmbH, D-Darmstadt
50 ml Centrifuge Tubes	VWR International GmbH, D-Darmstadt
Clear disposable Zeta-Cell DTS 1060C	Malvern Instruments, D-Herrenberg
Deckgläser	VWR International GmbH, D-Darmstadt
Einmalspritzen 5 ml, 10 ml, 30 ml	B-Braun Melsungen AG, D-Melsungen
Eppendorf ep Tips 2-200 µl + 50-1000 µl	Eppendorf AG, D-Hamburg
Microcentrifuge Tubes 1,7 ml	VWR, D-Darmstadt
PTFE Filter 5,0 µm	Sartorius Stedim Biotech, D-Göttingen
Glasobjektträger	VWR International GmbH, D-Darmstadt
Immersol 518	Carl Zeiss Jena AG, D-Oberkochen
Pufferlösungen Cetripur pH 4.01, 7.00, 9.00	Merck KGaA, D-Darmstadt
Standardaluminiumtiegel 40 µl	Mettler-Toledo GmbH, D-Gießen
UV-Star Microplate, 96 Well, F-Bottom, Chimney Well, µclear	Greiner Bio-One GmbH; D-Frickenhausen

2.1.2 verwendete Geräte

Tabelle 2-4 Verwendete Geräte.

Gerät	Hersteller
Becomix RW 2,5	Becomix Mischtechnik A. Berents GmbH & Co. KG, D-Stuhr
Dissolution PT-DT	Pharma Test Apparatebau AG, D-Hainburg
DCS 820	Mettler-Toledo GmbH, D-Gießen
Erweka AR 400 + PRS-Aufsatz	Erweka GmbH, D-Heusenstamm
Erweka AR 402 + FGS-Aufsatz	Erweka GmbH, D-Heusenstamm
Feuchtefühler testo 625	Testo AG, D-Lenzkirchen
Heidolph EKT 3001	Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, D-Schwabach
Heidolph MR 3001 K	Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, D-Schwabach
Kombischüttler KL2	Edmund Bühler GmbH, D-Hechingen
Mastersizer 2000	Malvern Instruments GmbH, D-Herrenberg
Megafuge 1.0 R	Fisher Scientific GmbH, D-Schwerte
Mettler Toledo Excellence Plus + RS P42 Printer	Mettler Toledo GmbH, D-Gießen
Mettler Toledo Seven Easy	Mettler Toledo GmbH, D-Gießen
Mettler Toledo XS4002S Delta Range	Mettler Toledo GmbH, D-Gießen
MiniSpin	Eppendorf AG, D-Hamburg
Mikroplattenleser Synergy HT	BioTec, D-Bad Friedrichshall
Nanoseries Nano ZS +	Malvern Instruments GmbH, D-Herrenberg
Autotitrator MPT-2	
PURELAB Option Q	ELGA LabWater, D-Celle
Zeiss DSM 940 A + integrierte Frame	Carl Zeiss Jena AG, D-Oberkochen
Grabber Karte	

Geräte	Hersteller
Research Pipette 200 µl + 1000 µl	Eppendorf AG, D-Hamburg
Sonorex Super RK 510H	Bandelin electronic GmbH, D-Berlin
Sartorius LE 34001 P	Sartorius AG, D-Göttingen
STAV 2003, Stampfvolumeter	J. Engelsmann AG, D-Ludwigshafen
Sympatec-HELOS-Laser-Diffraktor	Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld
Trockenschrank ULE 700	Memmert GmbH & Co.KG, D-Schwabach
Wärmeschrank Hereus T5042	Heraeus GmbH, D-Hanau
Vortex mixer SA 8	stuart Bibby Scientific Limited, UK-Staffordshire
Zeiss Imager. Z1 mit HBO 100 Quecksilberkurzbogenlampe + Filter 43 HE Cy 3	Carl Zeiss Jena AG, D-Oberkochen

2.1.3 verwendete Software

Tabelle 2-5 Verwendete Software.

Software	Hersteller
Axiovision 4.6.3	Carl Zeiss Jena AG, D-Oberkochen
iPhoto 8.1.2	Apple Inc., IE-Cork
Inkscape	Inkscape Project, US-New York
KC4	BioTec, D-Bad Friedrichshall
Mastersizer 2000 5.22 + 5.60	Malvern Instruments GmbH, D-Herrenberg
Microsoft Word für Mac 2011	Microsoft Corporation, US-Redmond
Microsoft Excel für Mac 2011	Microsoft Corporation, US-Redmond
MarvinSketch 5.7.1	ChemAxon, HU-Budapest
REM-Software Orion 5.25	E.L.I. Microscopy, B-Chaleroi
STAR ^e SW 8.10	Mettler-Toledo GmbH, D-Gießen
Windox Software, Version 3.1	Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld
Zetasizersoftware 7.01	Malvern Instruments GmbH, D-Herrenberg

2.2 Methoden

2.2.1 Herstellung der Pickering-Stamm-Emulsion

Die Herstellung von 2,5 kg Pickering-Stamm-Emulsion erfolgt in dem Universal-Homogenisierer-Mischer Becomix RW 2,5. 1350 g Wasser und 150 g Eusolex T 2000 werden in den Kessel vorgelegt. Dieser Ansatz wird für ca. 1 min durch den Abstreifrührer bei einer Geschwindigkeit von 1 m/s und im Rechts-Links-Wechsel gerührt. Darauffolgend wird der Homogenisator für 1 min bei 25 m/s dazugeschaltet. Für weitere 5 min läuft der Homogenisator bei 20 m/s. Hierbei wird die Zubereitung über die Umlaufleitung rezikuliert. Für die Zugabe des Ölanteils wird ein Unterdruck von 0,5 bar angelegt. Die Zugabe von 1000 g Lipidphase (ggf. Sudan III- oder Cumarin-haltig) erfolgt innerhalb 5 min über ein angeschlossenes Dosiergefäß mit Membranventil. Der Abstreifrührer wird weiter bei 1 m/s betrieben, jedoch nur im Rechts-Modus. Für 5 min wird der Homogenisator auf 20 m/s dazugeschaltet und erneut im Umlauf gearbeitet. Die entstandene Pickering-Stamm-Emulsion wird über das Auslassventil entnommen.

Tabelle 2-6 Rezepturbestandteile für die Herstellung einer Pickering-Stamm-Emulsion in der Becomix RW 2,5.

Rezepturbestandteile für die Herstellung von 2500 g Pickering-Stamm-Emulsion	Menge [g]
Wasser	1350
Eusolex T-200	150
Myritol 318	1000

2.2.1.1 Herstellung der Sudan III-haltigen Lipidphase

Werden Sudan III-haltige Pickering-Stamm-Emulsionen hergestellt, wird Sudan III 0,1 % ig (bezogen auf die Ölphase) zur Ölphase hinzugegeben. Mit Hilfe von Ultraschall (Sonorex Super RK 510H) wird es in der Ölphase gelöst. Anschließend wird, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, die Pickering-Stamm-Emulsion hergestellt.

2.2.1.2 Herstellung der Cumarin-haltigen Lipidphase

Werden Cumarin-haltige Pickering-Stamm-Emulsionen hergestellt, werden 80 g Cumarin zu 1000 g Ölphase zugegeben und darin gelöst (Heidolph MR 3001 K). Anschließend wird die Pickering-Stamm-Emulsion, wie in 2.2.1 beschrieben, hergestellt, wobei von der Cumarin-haltigen Lipidphase 1000 g eingesetzt werden.

2.2.2 Polymer-haltige Pickering-Emulsionen

Die Außenphase der, unter 2.2.1 beschrieben, hergestellten Pickering-Stamm-Emulsion, wird mit dem jeweils zu verwendenden Polymer in entsprechender Konzentration im Verhältnis 1:1 durch leichtes Schütteln verdünnt.

In Tabelle 2-7 ist die Zusammensetzung der Grundrezeptur einer Polymer-haltigen Pickering-Emulsion wiedergegeben.

Tabelle 2-7 Grundrezeptur einer Polymer-haltigen Pickering-Emulsion (Verhältnis Pickering-Stamm-Emulsion:Polymerdispersion: 1:1).

Rezepturbestandteile für 100 g	Menge [g]	Teile
Wasser	27	
Eusolex T-200	3	1
Myritol 318	20	
Polymerlösung oder -dispersion	50	1

2.2.2.1 HPMC-Lösung

HPMC-haltige Lösungen werden in einer 10 %igen Konzentration verwendet. Hierzu wird die entsprechende Menge an HPMC in 60 °C warmem Wasser suspendiert. Diese Suspension wird auf einem Magnetrührer mit Heizfunktion (Heidolph MR 3001 K) unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierbei entsteht eine klare Lösung. Anschließend wird die HPMC-haltige Lösung für 24 h zum Ausquellen aufbewahrt. Vor Gebrauch wird das verdunstete Wasser ergänzt.

2.2.2.2 Polymerdispersionen

Die eingesetzten Polymerdispersionen sind als 30 %ige wässrige Dispersionen im Handel erhältlich. In dieser Arbeit werden sie in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt, wofür sie vor der Einarbeitung in die Pickering-Stamm-Emulsion mit einer entsprechenden Menge an Wasser verdünnt werden.

2.2.3 Charakterisierung der Pickering-Emulsionen

2.2.3.1 Tröpfchengrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie

Zur Ermittlung der Tröpfchengrößenverteilung der Pickering-Stamm-Emulsionen und der Polymer-enthaltenden Pickering-Emulsionen wird das Verfahren der Laserdiffraktometrie angewendet (Sympatec-HELOS-Laser-Diffractor). Hierzu werden 250 µl der zu untersuchenden Emulsion mit 1000 µl Wasser in einem Mikrozentrifugenröhrchen verdünnt und vor jeder Messung mit dem Vortexer (Vortex mixer SA8) für 10 s bei 2500 UpM gemischt. Die Quarzglasküvette (CUVETT CUV-50ML/US) enthält einen Rührfisch, der die Probe während der gesamten Messung dispergiert. Mit der, mit ca. 40 ml Wasser, befüllten Quarzglasküvette wird vor jeder Messung ein Nullabgleich durchgeführt. Daran anschließend wird eine Probe von 15 bis 20 µl in die Quarzglasküvette einpipettiert, sodass eine optische Konzentration von ca. 30 % resultiert. Die Auswertung der erzeugten Daten liegt der Fraunhofer-Theorie zugrunde und erfolgt durch die Windox Software, Version 3.1. Die Beschreibung der Tröpfchengrößenverteilung erfolgt anhand der d10-, d50- und d90-Werte der Volumenverteilung. Jede Messung wird dreimal durchgeführt und ein Mittelwert der Ergebnisse wird berechnet.

2.2.3.2 Lichtmikroskopie

Zur optischen Beurteilung der Emulsionen wird die Lichtmikroskopie angewendet (Zeiss Imager.Z1). Es wird die gleiche Probe verwendet, die, wie in Kapitel 2.2.3.1 beschrieben, eingesetzt wird. Einige Tropfen werden auf einen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas möglichst luftblasenfrei bedeckt. Die Probe wird durch Bilder eines repräsentativen Ausschnittes (AxioCam MRm) beurteilt.

2.2.3.3 Fluoreszenzmikroskopie

Für weitergehende Untersuchungen, der in der Emulsion enthaltenen Öltröpfchen, werden Emulsionen, deren Ölphase mit Sudan III angefärbt ist, verwendet. Es wird für diese Zwecke ein Fluoreszenzmikroskop (Zeiss Imager.Z1) mit einer HB0-Kurzbogenlampe, einer Leistung von 100 W und der Filtereinsatz 43 HE Cy 3 mit einem Anregungsbereich von 550/25 nm verwendet. Die zu untersuchende Probe wird optisch beurteilt und es werden Bilder eines repräsentativen Ausschnittes mit einer Kamera (AxioCam MRm) angefertigt.

2.2.3.4 Kompatibilitätsuntersuchungen

Werden Kompatibilitätsuntersuchungen durchgeführt, werden die Polymerdispersionen als 1 %ige Dispersionen eingesetzt und jeweils Eusolex T-2000 1 %ig zugegeben. Diese Ansätze werden für 2 h auf einem Schüttler (Kombischüttler KL2) bei 420 Schüttelbewegungen/min geschüttelt. Anschließend werden die Reaktionsgefäße für 120 min bei 6000 UpM zentrifugiert (Megafue 1.0 R). Als Kontrolle dienen 1 %ige Dispersionen ohne Eusolex T-2000 Zusatz.

2.2.3.5 Zetapotential

Zetapotentialmessungen werden in dieser Arbeit mit einem Zetapotentialmesser (Nanoseries Nano ZS + Autotitrator MPT-2) durchgeführt. Ca. 7 ml einer 1 %igen Suspension aus Eusolex T-2000 oder einer zu untersuchenden Polymerdispersion und Wasser werden in das Probengefäß mit Magnetrührer des Autotitrators gefüllt und über ein Schlauchsystem mit der Zetazelle (Clear disposable Zeta-Cell DTS 1060C) verbunden. Zur pH-abhängigen Messung des Zetapotentials werden 0,1 M Salzsäurelösung und 0,5 M Kaliumhydroxidlösung eingesetzt. Hierbei wird der pH-Wert in Schritten von einer pH-Einheit automatisch neu eingestellt. Die Messungen werden bei 23 °C durchgeführt und eine Spannung von 50 V wird angelegt. Das Zetapotential wird über die elektrophoretische Mobilität mit Hilfe der Helmholtz-Smulochowski-Gleichung mit der Auswertesoftware (Zetasizersoftware 7.01) berechnet. Hierbei wird eine monomodale Verteilung angenommen. Den Messergebnissen liegen jeweils 4 Einzelmessungen zugrunde.

2.2.4 Herstellung isolierter Filme aus Pickering-Emulsionen

Zur Herstellung isolierter Filme werden je 10 ml Polymer-haltige Pickering-Emulsion in eine Spritze aufgezogen und anschließend in einen runden Kunststoffring ausgedrückt. Diese Kunststoffringe sind 2 cm hoch und haben einen Durchmesser von 8 cm. Zur besseren Entnahme der ausgebildeten, isolierten Filme werden die Kunststoffringe auf einer mit Teflon beschichteten Glasplatte befüllt. Zur Erzeugung des Filmes werden die Emulsionen für 15 h im Heißluftschrank (Heraeus T5042), bei 45 ± 5 °C, getrocknet.

2.2.5 Charakterisierung isolierter Filme aus Pickering-Emulsionen

2.2.5.1 Bestimmung der Glasübergangstemperatur mittels DSC

Zur Bestimmung des Glasübergangs (Mettler DSC 820) der isolierten Filme, werden ca. 20 mg eines getrockneten Films in einen tarierten Standardaluminiumtiegel 40 µl eingewogen, der Deckel gelocht und der Tiegel durch Kaltschweißen verschlossen. Als Referenz dient ein leerer Standardaluminiumtiegel, der dem gleichen Temperaturverlauf unterworfen wird. Beide Tiegel durchlaufen folgenden Temperaturverlauf: Aufheizen auf 100 °C, Abkühlen auf -40 °C und anschließend erneutes Aufheizen auf 100 °C und abschließendes Abkühlen auf 25 °C. Die Heizrate beträgt 20 °C/min. Filme aus den Polymerdispersionen Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D werden jedoch auf eine höhere Temperatur aufgeheizt. Die Aufheiztemperatur beträgt jeweils 150 °C. Als Spülgas wird Stickstoff und als Kühlmittel Flüssigstickstoff verwendet. Die Glasübergangstemperatur wird aus der 2. Aufheizung mit Hilfe der Auswertesoftware (STAR[®] SW 8.10) berechnet.

2.2.6 Granulation mittels Polymer-haltiger-Pickering-Stamm-Emulsion

Die Polymer-enthaltende Pickering-Stamm-Emulsion wird mit Hilfe einer klassischen Eintopfmethod mit Lactose als Träger granuliert (Erweka AR 400 + PRS-Aufsatz). Hierzu werden 500 g Lactose in das Granuliergefäß eingewogen. Bei einer mittleren Geschwindigkeit von Mischwerkzeug und Abstreifer werden 90 g Polymer-enthaltende Pickering-Stamm-Emulsion mit Hilfe einer Pippette zur Lactose innerhalb von ca. 4 min zugegeben. Anschließend wird für 1 min bei hoher Geschwindigkeit gemischt. Im direkten Anschluss wird durch ein Sieb der Maschenweite 1,6 mm gesiebt (Erweka AR 402 + FSG-Aufsatz). Das feuchte Granulat wird bei einer Temperatur von 45 ± 5 °C (Trockenschrank ULE 700) bis zu einer relativen Feuchte von 20-25 % (Feuchtefühler testo 625) getrocknet. Das trockene Granulat wird anschließend durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm gesiebt (Erweka AR 402 mit FSG-Aufsatz).

2.2.7 Charakterisierung der Granulate

2.2.7.1 Partikelgrößenbestimmung der Granulate

Die Partikelgrößenverteilung der Granulate wird mit Hilfe der Laserdiffraktometrie bestimmt (Mastersizer 2000 und der Trockendispergiereinheit Scirocco 2000). Der verwendete Dispergierdruck beträgt 0,3 bar und die Laserverdunkelung 2-6 %. Die Substanz wird mit einem Löffelspatel gleichmäßig auf der Aluminiumrinne (Standardrüttelrinne mit aufgeklebter verkleinerter Aluminiumrinne zur Minimierung des Materialverbrauches (Eigenbau)) verteilt. Um grobe Partikel zurückzuhalten, befindet sich nach der Rüttelrinne ein Sieb mit einer Maschenweite von 2 mm. Nach jeder Messreihe werden Rüttelrinne, Sieb und das an der Venturi-Düse anhaftende Material abgesaugt. Die Auswertung erfolgt nach der Mie-Theorie, wobei ein Brechungsindex von 1,52 und ein Absorptionsindex von 0,1 angenommen werden. Es wird jeweils der Mittelwert aus 3 Messungen berechnet.

2.2.7.2 Schütt- und Stampfdichte

100 g Granulat werden locker und ohne Erschütterung in einen 250 ml Messzylinder eingefüllt. Die Oberfläche wird vorsichtig geglättet. Das abgelesene Volumen stellt das Schüttvolumen dar. Aus dem Schüttvolumen und der Einwaage wird die Schüttdichte errechnet. Das Pulver im Messzylinder wird mit Hilfe des Stampfvolumeters (STAV 2003) mit einer definierten Anzahl an Stößen komprimiert. Das Volumen nach 1250 Stampfbewegungen wird abgelesen und die Stampfdichte daraus berechnet. Es wird der Quotient aus Stampfdichte und Schüttdichte berechnet. Dieser Wert ergibt den Hausner-Faktor und beschreibt die Fließeigenschaften eines Haufwerks. Es werden 3 Messergebnisse erfasst und daraus der Mittelwert berechnet.

2.2.7.3 Ausölverhalten der Granulate

Zur Untersuchung des Ausölverhaltens der Granulate werden 4 g des zu untersuchenden Granulates in ein Schnappdeckelglas eingewogen. Es werden Filterpapierstreifen (1 cm Breite und 13 cm Höhe), die vor Inkubation mit dem Granulat gewogen wurden, in die Schnappdeckelgläser zu dem jeweiligen Granulat eingebracht.

Nach einer Inkubationszeit von 5 Tagen werden die Filterpapierstreifen erneut gewogen und der prozentuale Massenzuwachs berechnet:

$$\text{Zuwachs [\%]} = (\text{Masse FS nach Inkubation} / \text{Masse FS vor Inkubation} - 1) \cdot 100$$

(Gleichung 2-1)

Es werden 3 Einzelmessungen durchgeführt. Als Positivkontrolle dient öliges Granulac 200 (20 g Granulac 200 und 0,72 g Myritol 318, das in einer Reibschale gut verrieben wird), als Negativkontrolle wird unbehandeltes Granulac 200 verwendet.

2.2.7.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Zur Erstellung der REM-Aufnahmen wird die jeweilige Probe auf einen Aluminiumniet mit doppelseitigem, leitendem Klebeband aufgebracht. So präpariert, wird die Probe mit Gold bedampft (ca. 0,04 mbar, Beschleunigungsspannung: 2,1 kV, Stromstärke: 20 mA, Sputterzeit: 4 mal 60 s). Bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV werden die Proben rasterelektronenmikroskopisch untersucht (Zeiss DSM 940 A und Frame Grabber (Orion 5.25)).

2.2.8 Cumarin als Modellarzneistoff

2.2.8.1 Verteilungskoeffizienten

Der Verteilungskoeffizient von Cumarin zwischen der Ölphase und 0,1 mol/l HCl oder Puffer pH 6,8 wird bestimmt, indem 50,0 mg Cumarin in 60,0 ml Ölphase in einem Iodzahlkolben unter Einwirkung von Ultraschall (Sonorex Super RK 510H) gelöst werden. Von dieser Lösung werden 50,0 ml in einen 250 ml Schütteltrichter vorgelegt. Anschließend werden entweder 50,0 ml 0,1 mol/l HCl oder Puffer pH 6,8 dazugegeben und für ca. 2 min kräftig geschüttelt. Die Phasentrennung wird abgewartet und die wässrige Phase entnommen. Diese wird mindestens zweimal bei 6000 UpM für 30 min zentrifugiert (Megafuge 1.0 R). Im Anschluss wird mit einer 10 ml Spritze mit Kanüle 10 ml der wässrigen Phase aufgenommen. Ein Vorlauf wird verworfen und 1,5 ml werden in ein Mikrozentrifugenröhrchen überführt. Das Mikrozentrifugenröhrchen wird für 15 min bei 13.500 UpM erneut zentrifugiert (MiniSpin). Die Proben können nach dem Verdünnen UV-metrisch (Mikroplattenleser Synergy HT) vermessen werden. Es wird ein Mittelwert aus jeweils 3 Messungen berechnet.

2.2.8.2 Sättigungslöslichkeiten

Zur Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten von Cumarin in der Ölphase, wird Cumarin in 50,0 ml des jeweiligen Lösungsmittels im Überschuss in einen 200 ml Messkolben eingebracht. Dieser Ansatz wird für 48 h bei 250 UpM geschüttelt (Kombischüttler KL2). Die mit Cumarin gesättigte, flüssige Phase wird in der Zentrifuge (Megafuge 1.0 R) vom Sediment abgetrennt, indem für 2 h bei 6000 UpM zentrifugiert wird. 30 ml des Überstandes werden mit einer Spritze aufgenommen. 20 ml Vorlauf werden entweder durch Celluloseacetat-Filter (0,2 µm), bzw. durch einen Polytetrafluorethylen-Filter (5,0 µm) filtriert. Von den restlichen 10 ml wird je 1 ml in 3 Mikrozentrifugenröhrchen gefiltert. Die erhaltenen Proben werden UV-metrisch (Mikroplattenleser Synergy HT) vermessen und bei Bedarf vorher verdünnt. Es wird der Mittelwert aus 3 Messungen berechnet.

2.2.9 Freisetzungsuntersuchungen

In Anlehnung an das Europäische Arzneibuch (2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen) wird das Freisetzungsverhalten der Cumarin-haltigen Granulate mit der Blattrührer-Apparatur (Dissolution PT-DT), das der freien Filme mit der Dreh-Körbchen-Apparatur (Dissolution PT-DT) untersucht. Hierbei werden 750 ml 0,1 mol/l HCl (Puffer pH 1) in die Freisetzungsgefäße gegeben und die Apparatur zusammengesetzt. Die Prüflüssigkeit wird zum Äquilibrieren bei 37 °C gerührt. Nach Erreichen dieser Temperatur wird eine entsprechende Probenmenge in jedes Freisetzungsgefäß gegeben. Die Apparatur wird mit einer Drehzahl von 150 UpM für die Granulate, und mit 100 UpM für die isolierten Filme betrieben. Der Zugang zur Freisetzungskammer wird über ein Probenzugsröhrchen, an dessen Unterseite sich ein Sinterfilter befindet (Porengröße 5 µm), gewährleistet. An der Oberseite des Probenzugsröhrchens wird ein Celluloseacetatfilter 0,8 µm angebracht, um kleinere Partikel zu filtrieren. Der Probenzug (15 ml) erfolgt in den ersten 60 min alle 10 min, anschließend alle 30 min. Das entnommene Probenvolumen wird durch entsprechendes Medium ersetzt. Nach dem Probenzug für 120 min wird jedes Freisetzungsgefäß mit 250 ml, auf 37 °C äquilibrierte, 0,2 mol/l Natriumphosphatlösung auf 1000 ml aufgefüllt. Es entsteht somit ein Puffer mit einem pH-Wert von 6,8. Falls erforderlich, wird die erhaltene Prüflüssigkeit mit 2 mol/l HCl oder 2 mol/l NaOH auf einen pH-Wert von $6,8 \pm 0,5$

eingestellt (Mettler Toledo Seven Easy). Der Probenzug erfolgt bis zur min 240 alle 30 min und daran anschließend alle 60 min bis zur letzten Probennahme nach 480 min.

Bei der Freisetzung aus Granulaten mit magensaftresistenten Polymeren wird zur 0,1 mol/l HCl 1% Polysorbat 80 zugegeben. Weiterhin werden andere Probennahmepunkte gewählt. Es werden bis zur min 180 alle 30 min, danach stündlich bis zur min 360 Proben entnommen. Ab dem pH-Wechsel wird den gezogenen Proben 400 µl an 2 mol/l HCl zur Ausfällung des Polymers zugegeben. Diese Proben werden dann mit einem Celluloseacetatfilter 0,2 µm gefiltert, wobei ein Vorlauf von 11 ml verworfen wird und die restlichen 4 ml zur Messung der Absorption eingesetzt werden. Die Freisetzungen werden je dreimal durchgeführt und der Mittelwert bestimmt.

2.2.10 Quantitative Cumarinbestimmung

Die Konzentration des Cumarins wird für jeden Probeentnahmezeitpunkt bestimmt (Microplattenleser Synergy HT). Es wird ein Probenvolumen von 200 µl in eine 96 Well-Platte pipettiert und die Proben bei einer Wellenlänge von 280 nm vermessen. Mit Hilfe von, vorher bestimmten, Kalibriergeraden werden die kumulativ freigesetzten Cumarinmengen berechnet.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Untersuchung der Herstellung von Pickering-Stamm-Emulsionen

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Pickering-Emulsionen als Grundlage eines Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systemes einzusetzen. Da die Pickering-Emulsion im flüssigen Zustand hierzu mit den verschiedenen flüssigen Polymeren gemischt werden soll, wird eine Pickering-Stamm-Emulsion hergestellt. So kann die Herstellung und Charakterisierung der Pickering-Emulsion vor jeder Untersuchung entfallen. Folglich ist es wichtig die Herstellungsweise der Pickering-Stamm-Emulsion zu untersuchen.

Zur Herstellung einer feststoffstabilisierten Emulsion ist unter anderem ein hoher Energieeintrag (vgl. Kapitel 1.2.3) notwendig, da Feststoffe, im Vergleich zu anderen Emulgatoren, die Oberflächenspannung nicht herabsetzen können (Binks, 2002). Der Energieeintrag erfolgt im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe des Universal-Mischers Becomix RW 2,5.

Bereits Stiller konnte zeigen, dass bei einem Einsatz des Universal-Mischers-Becomix RW 2,5, ab einer Homogenisierstärke von 4200 UpM, der d_{50} -Wert der Tröpfchengröße, einer mit Eusolex T-2000 stabilisierten O/W-Emulsion, deutlich sinkt. Die Ölphase wurde hierbei in den Kessel eingefüllt, auf 60 °C erwärmt und das darin eingewogene Eusolex T-2000 dispergiert. Die wässrige Phase wurde ebenfalls auf 60 °C erwärmt und unter Homogenisierung zur öligen Feststoffdispersion zugegeben. Es wurde für 2 min homogenisiert und unter Rühren die fertige Emulsion auf 30 °C abgekühlt. Weiterhin konnte Stiller zeigen, dass die Auswahl des Vordispersiermediums eine untergeordnete Rolle für die später entstehende Emulsion spielt (S. Stiller, 2003).

In dieser Arbeit wird daher untersucht, ob durch ein ähnliches Herstellungsverfahren (2.2.1) vergleichbare Pickering-Stamm-Emulsionen hergestellt werden können, wobei die Eusolex T-2000 Partikel in der wässrigen Phase dispergiert werden. Weiterhin soll untersucht werden, ob eine Temperatur von 60 °C notwendig ist, um vergleichbare Tröpfchengrößen der O/W-Emulsion zu erhalten.

Hierbei wird, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, vorgegangen und die Emulsionsherstellung dreimal wiederholt. Zusätzlich wird einer der drei Ansätze hinsichtlich seiner Lagerstabilität geprüft. Zur Beurteilung der Ergebnisse werden mikroskopische Bilder (2.2.3.2 und 2.2.3.3) angefertigt und Tröpfchengrößenuntersuchungen (2.2.3.1) durchgeführt.

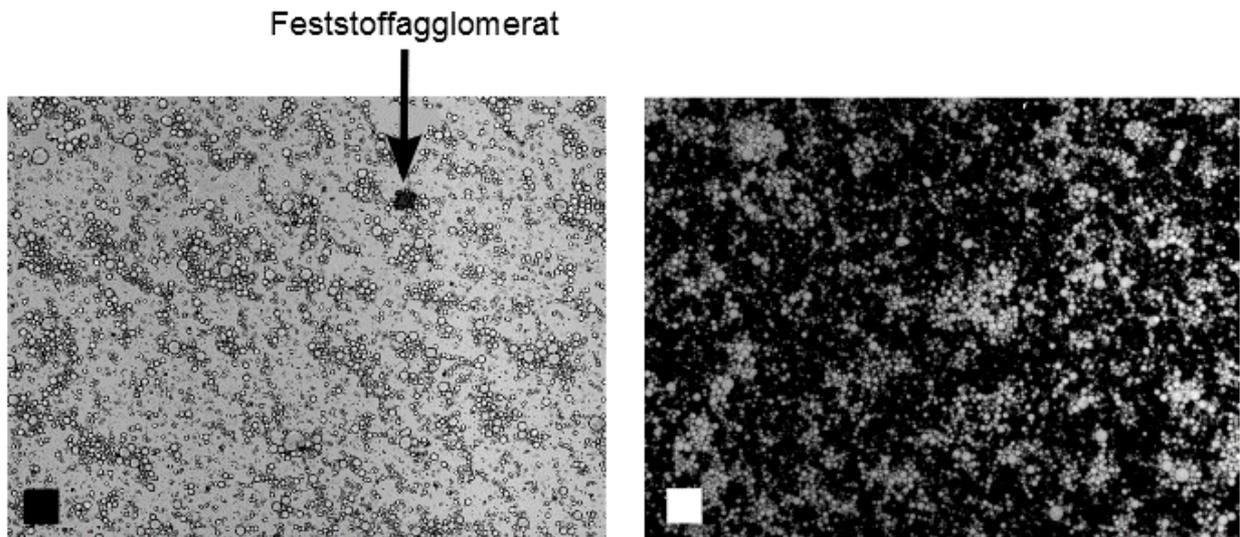


Abbildung 3-1 Lichtmikroskopische (links) und fluoreszenzmikroskopische (rechts) Aufnahmen der Pickering-Stamm-Emulsion (Ansatz 3), am Tag der Herstellung, Maßstabsbalken 20 μm .

Die licht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 3-1 lassen erkennen, dass die entstandenen Emulsionströpfchen kleiner 10 μm sind und eine relativ homogene Tröpfchengrößenverteilung aufweisen. Man kann weiterhin erkennen, dass sich immer wieder Emulsionstropfen wie an einer Schnur entlang aufreihen, was für teilgeflockte Systeme typisch ist. Zusätzlich sind vereinzelt Feststoffagglomerate zu erkennen, die auch als solche eindeutig zu charakterisieren sind, da sie in der fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme nicht zu erkennen sind (Eusolex T-2000 ist nicht zur Fluoreszenz befähigt).

Abbildung 3-2 zeigt die Tröpfchengrößenverteilung der 3 Ansätze der Pickering-Stamm-Emulsion nach der Herstellung, sowie die Tröpfchengrößen nach 28 bzw. 56 Tagen isothermer Lagerung.

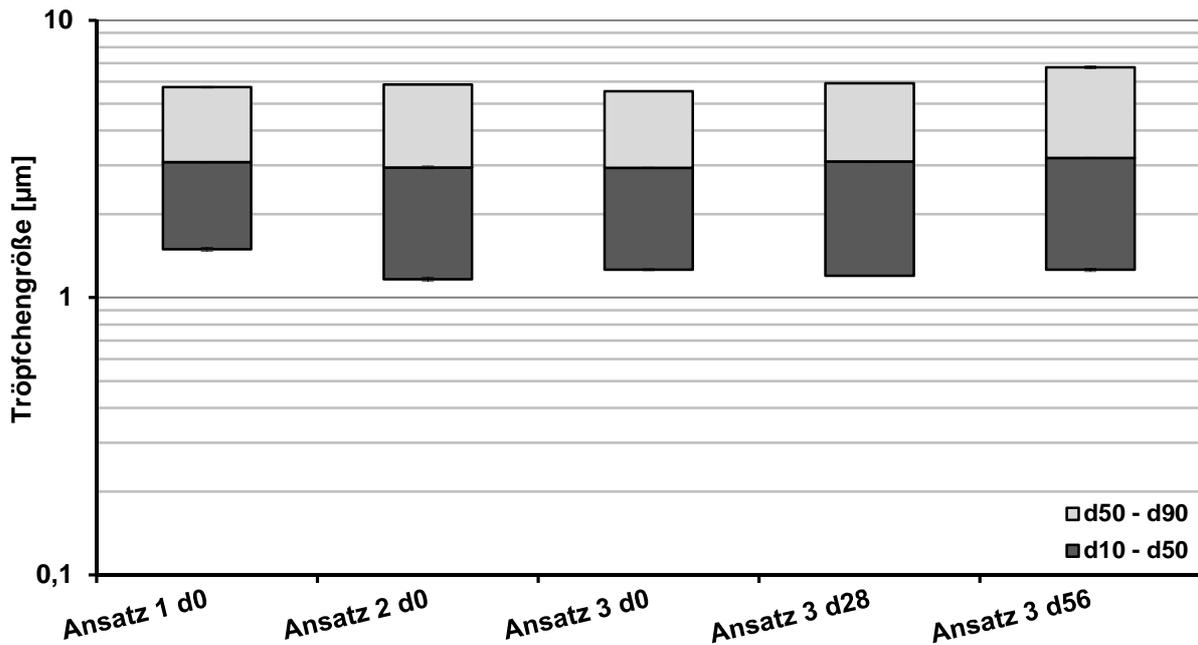


Abbildung 3-2 Tröpfchengrößenverteilung von Pickering-Stamm-Emulsionen direkt nach der Herstellung und nach isothermer Lagerung bei 40 °C.

Aus Abbildung 3-2 wird ersichtlich, dass die drei Ansätze der Pickering-Stamm-Emulsion einen mittleren Tröpfchengrößendurchmesser von ca. 3 µm aufweisen. Auch in ihrem d90-Wert von ca. 6 µm entsprechen sich diese drei Ansätze. Vergleicht man die Tröpfchengrößenverteilung erkennt man weiterhin, dass es sich um eine homogene Verteilung zwischen kleineren und größeren Emulsionströpfchen handelt. Dies deutet auf eine gleichmäßige Durchmischung während der Homogenisierung hin.

Ansatz 3 wurde, um die Lagerstabilität zu überprüfen, unter isothermen Bedingungen bei 40 °C gelagert und anschließend erneut die Tröpfchengröße an Tag 28 und 56 untersucht. Vergleicht man hier den mittleren Tröpfchengrößendurchmesser der Pickering-Emulsionen, nimmt dieser nur geringfügig von 2,95 µm auf 3,19 µm zu. Für den d90-Wert misst man am Tag der Herstellung einen Tröpfchendurchmesser von 5,55 µm und nach 56 Tagen einen von 6,76 µm

Vergleicht man nun die erhaltenen Werte für das hier zu untersuchende Verfahren mit den Tröpfchengrößen für das Herstellungsverfahren von Stiller (2003) kann festgestellt werden, dass die Pickering-Emulsionen miteinander vergleichbar sind. Stiller erreichte einen d50-Wert von 3 µm und einen d90-Wert von 6 µm.

Somit erweist sich aufgrund der homogenen Tröpfchengrößen der drei hergestellten Ansätze, der guten Lagerstabilität bei erhöhter Temperatur und durch die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Stiller das hier verwendete Verfahren zur Herstellung einer Pickering-Stamm-Emulsion als geeignet.

3.2 Kompatibilität von Polymerlösung und Polymerdispersionen mit Pickering-Stamm-Emulsionen

Um Pickering-Emulsionen in ein festes, orales Drug Delivery System überführen zu können, werden die Emulsionen als Granulierflüssigkeit eingesetzt. Hierbei ist zum einen die Zugabe eines Bindemittels zur Pickering-Emulsion essentiell, wodurch es erst möglich wird ein Klebstoffgranulat herzustellen. Zum anderen soll eine modifizierte Wirkstofffreisetzung durch die verschiedenen Polymere auf das später erhaltene Granulat übertragen werden. Daher wird zunächst die Kompatibilität zwischen verschiedenen Polymeren, die später als Bindemittel und zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung eingesetzt werden sollen, und der Pickering-Stamm-Emulsion untersucht.

3.2.1 Kompatibilität von HPMC-haltiger Lösung mit Pickering-Stamm-Emulsionen

In einer vorangegangenen Arbeit wurde eine 10 %ige HPMC-Lösung als polymeres Bindemittel für die Granulation eingesetzt und die Stabilität, bzw. Kompatibilität untersucht (Kannen, 2010). Eine ähnlich hergestellte polymerhaltige Pickering-Stamm-Emulsion (2.2.2) soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden und als ein schnell freisetzendes, orales Drug Delivery System eingesetzt werden. Daher wird im Folgenden der Einfluss einer 10%igen HPMC-haltigen Lösung auf die Stabilität einer Pickering-Stamm-Emulsion untersucht und mit bereits bekannten Ergebnissen verglichen.

Abbildung 3-4 zeigt die lichtmikroskopische Aufnahme einer Pickering-Stamm-Emulsion mit 10 %igem HPMC-Zusatz. Hierbei ist zu erkennen, dass die Emulsionströpfchen einzeln vorliegen, die Tröpfchengrößen recht homogen verteilt sind und die Tröpfchen kleiner als 10 μm sind.

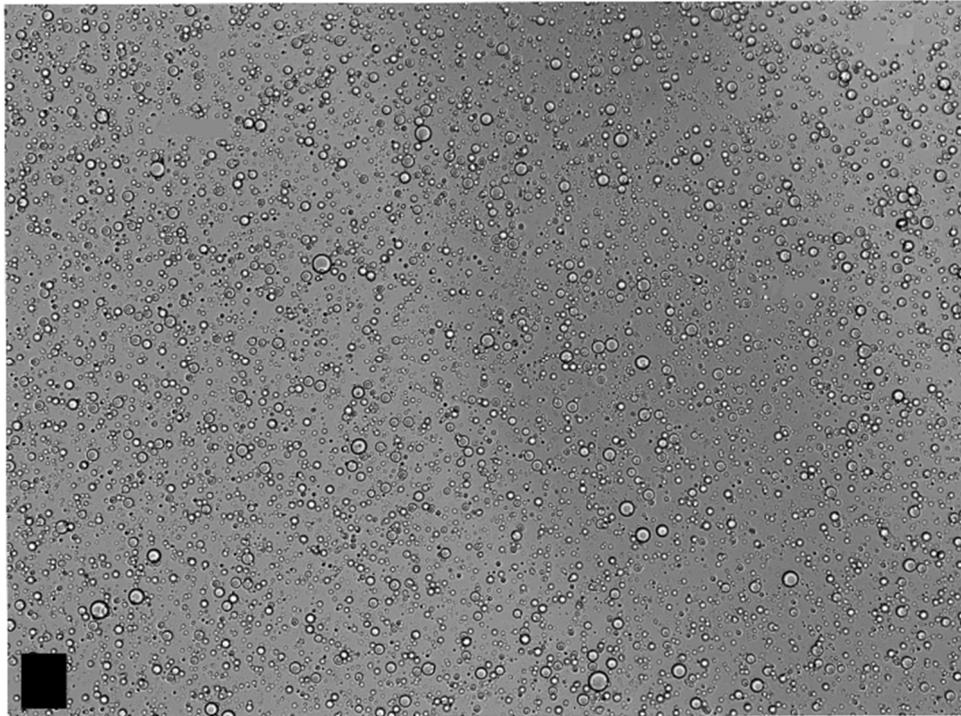


Abbildung 3-3 Lichtmikroskopische Aufnahme einer Pickering-Stamm-Emulsion mit 10 %iger HPMC-Lösung, im Verhältnis 1:1 gemischt, Maßstabsbalken 20 µm.

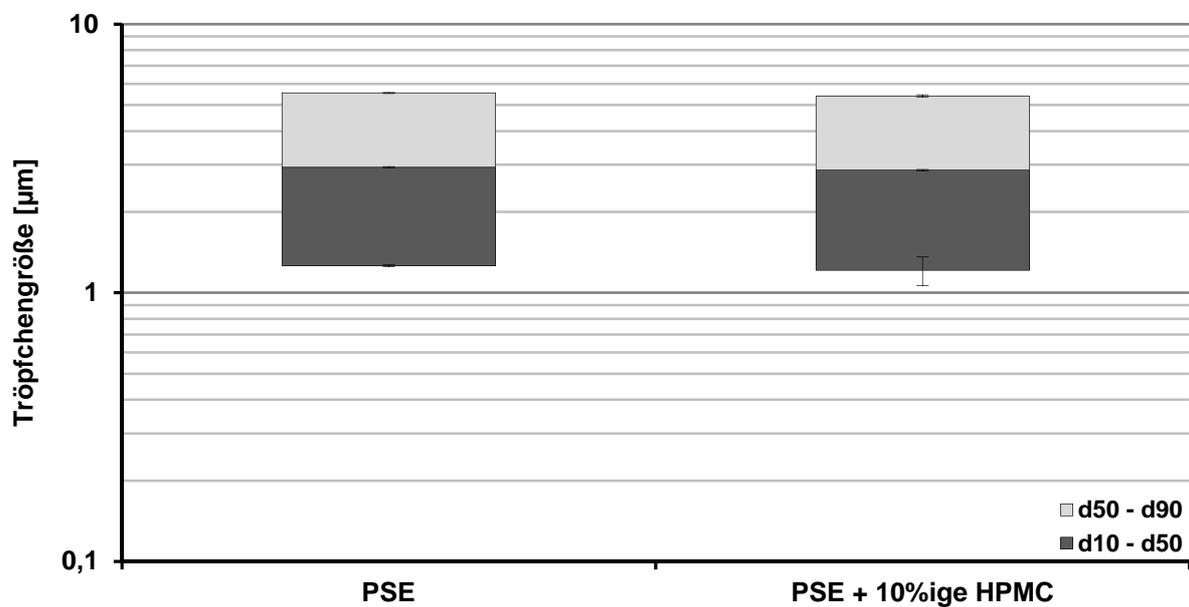


Abbildung 3-4 Tröpfchengrößenverteilung von Pickering-Stamm-Emulsionen mit Wasser (PSE) und mit 10%iger HPMC-Lösung; beide im Verhältnis 1:1 gemischt.

Vergleicht man die Tröpfchengrößen einer Pickering-Stamm-Emulsion mit Wasser, mit denen einer Pickering-Stamm-Emulsion, der eine HPMC-haltige Lösung im Verhältnis 1:1 zugemischt wurde (Abbildung 3-4), lassen sich keine Unterschiede zwischen der Pickering-Stamm-Emulsion und der HPMC-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion feststellen. Man erhält für beide Emulsionen d_{50} -Werte um $2,9 \mu\text{m}$ und d_{90} -Werte um $5,5 \mu\text{m}$.

Lichtmikroskopische Untersuchungen und Tröpfchengrößenbestimmungen können daher zeigen, dass HPMC keinen Einfluss auf die Stabilität der erhaltenen Emulsionen ausübt. Bei der Vermischung der Pickering-Stamm-Emulsion und der Polymerlösung, unter leichtem Schütteln, wird keine nennenswerte Energie in das System eingebracht, wodurch die Eusolex T-2000 Feststoffpartikel von der Phasengrenzfläche desorbiert werden und die Tröpfchengrößen sich ändern könnten. Die Barriere zwischen ölicher und wässriger Phase bleibt bestehen. Es kommt nicht zur Koaleszens der Öltröpfchen, und dadurch nicht zu einem Anstieg der Tröpfchengröße.

3.2.2 Kompatibilität von funktionalen Polymerdispersionen mit Pickering-Stamm-Emulsionen

Um die Freisetzung von festen Arzneiformen zu modifizieren, ist die Zugabe von Polymeren notwendig, die eine veränderte Wirkstofffreisetzung ermöglichen. Diese funktionalen Polymere können in Form einer Polymerdispersion eingesetzt werden. Der Vorteil von wässrigen Polymerdispersionen ist das Fehlen von organischen Lösungsmitteln. Es stehen verschiedene Polymerdispersionen zur Verfügung, die verschiedene Wirkstofffreisetzungprofile auf die Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systeme übertragen können.

Tabelle 3-1 zeigt eine Übersicht der verwendeten Polymerdispersionen und ihrer jeweiligen Funktion in Bezug auf das Freisetzungsverhalten.

Tabelle 3-1 Verwendete Polymerdispersionen und ihre Funktionen.

Polymerdispersion	Funktion
Eudragit RL 30 D	retardierte Freisetzung, pH-unabhängig
Eudragit RS 30 D	retardierte Freisetzung; pH-unabhängig
Eudragit NE 30 D	retardierte Freisetzung; pH-unabhängig
Kollicoat SR 30 D	retardierte Freisetzung; pH-unabhängig
Eudragit L 30 D	Freisetzung ab pH 5,5
Kollicoat MAE 30 D	Freisetzung ab pH 5,5

Für die spätere Granulation werden die Polymerdispersionen der Pickering-Stamm-Emulsion zugemischt und diese Mischung als Granulierflüssigkeit verwendet. Daher wird nachfolgend die Kompatibilität, der in Tabelle 3-1 aufgeführten Polymerdispersionen, mit der Pickering-Stamm-Emulsion untersucht werden (2.2.1.1). Durch makroskopische und lichtmikroskopische Aufnahmen (2.2.3.2) und Tröpfchengrößenuntersuchungen (2.2.3.1) wird die Kompatibilität zwischen beiden Rezepturbestandteilen überprüft.

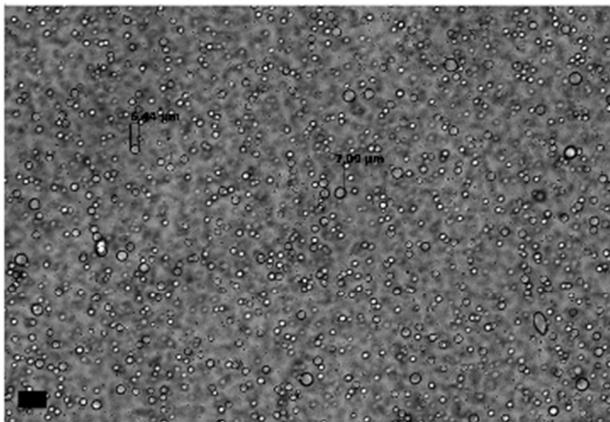
Makroskopische Aufnahmen von Pickering-Stamm-Emulsionen mit den verschiedenen Polymerdispersionen sind in Abbildung 3-5 zu sehen.



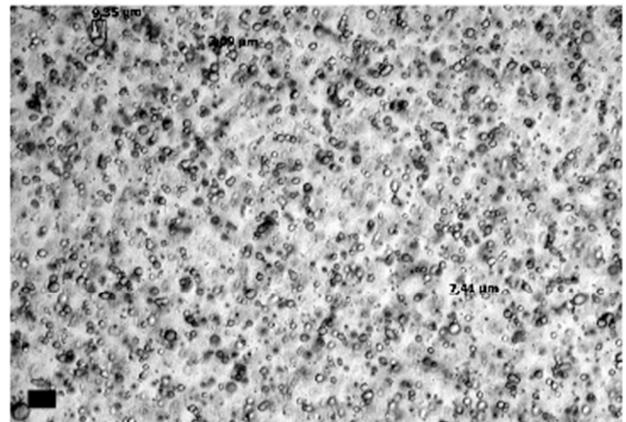
Abbildung 3-5 Makroskopische Aufnahmen der Pickering-Stamm-Emulsionen (PSE) mit verschiedenen 10%igen Polymerdispersionen, im Verhältnis 1:1 gemischt.

In Abbildung 3-5 zeigen sich Unterschiede in der Textur der entstandenen Emulsionen in Abhängigkeit zum Polymerzusatz. Während bei den Zusätzen Eudragit RL 30 D, Eudragit RS 30 D, Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D makroskopisch die Emulsionen sich als homogen und mit einer glatten Textur darstellen, ergeben die Zusätze Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D Emulsionen mit einer gelartigen Textur. Dieses Ergebnis lässt den Anschein aufkommen, dass es sich bei den Emulsionen mit den Zusätzen an Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D um geflochtene Systeme handelt und somit um eine Inkompatibilität zwischen der Pickering-Stamm-Emulsion und diesen beiden Polymerdispersionen.

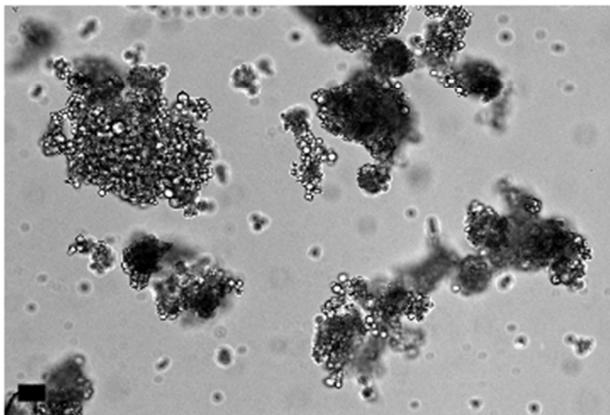
Um diese Aussagen genauer zu verifizieren, werden lichtmikroskopische Aufnahmen angefertigt, welche in Abbildung 3-6 dargestellt sind.



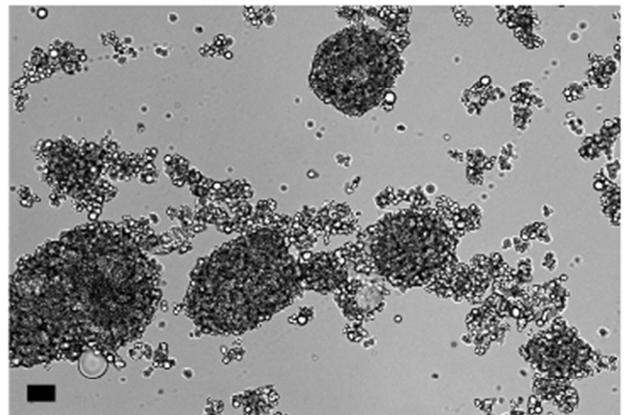
PSE + Eudragit RL 30 D 10%



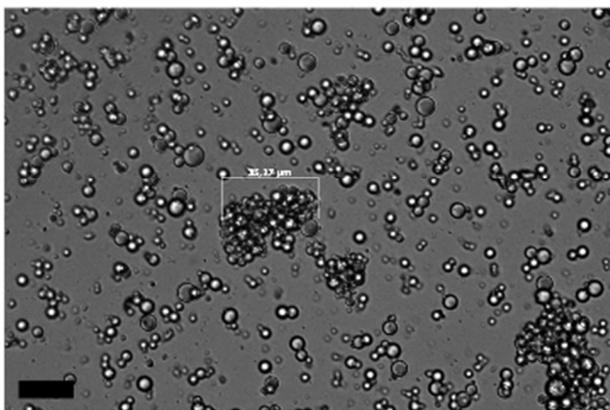
PSE + Eudragit RS 30 D 10%



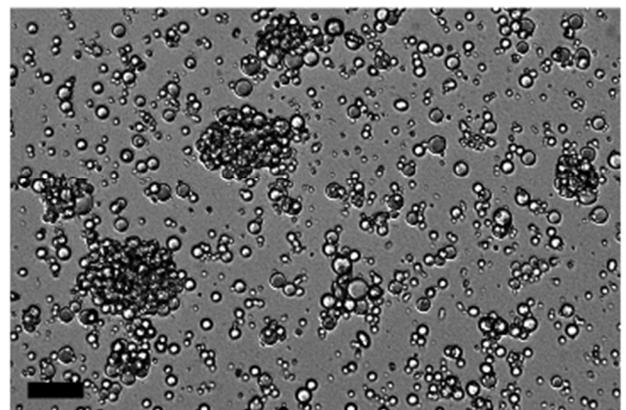
PSE + Eudragit NE 30 D 10%



PSE + Kollicoat SR 30 D 10%



PSE + Eudragit L 30 D 10%



PSE + Kollicoat MAE 30 D 10%

Abbildung 3-6 Lichtmikroskopische Aufnahmen der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und Polymerdispersionen, im Verhältnis 1:1 gemischt; Maßstabsbalken 20 µm.

Die mikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 3-6 zeigen, dass in Emulsionen mit Eudragit RL 30 D und Eudragit RS 30 D einzelne Tröpfchen vorliegen. Betrachtet man die Aufnahmen der Emulsionen mit Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D kann man deutlich erkennen, dass es sich um geflockte Systeme handelt. Die Flocken bestehen aus einzelnen, zusammengelagerten Emulsionströpfchen. Weiterhin ist zu beobachten, dass sich in der äußeren Phase nur noch wenige einzeln vorliegende Emulsionströpfchen befinden. Emulsionen mit Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D hingegen zeigen ein anderes Bild. Man erkennt, dass sich neben vielen einzelnen Emulsionströpfchen auch Flocken gebildet haben, welche ca. 30 µm groß sind.

Abbildung 3-7 stellt die Tröpfchengrößenverteilung der verschiedenen Mischungen von Pickering-Stamm-Emulsion mit verschiedenen Polymerdispersionen dar.

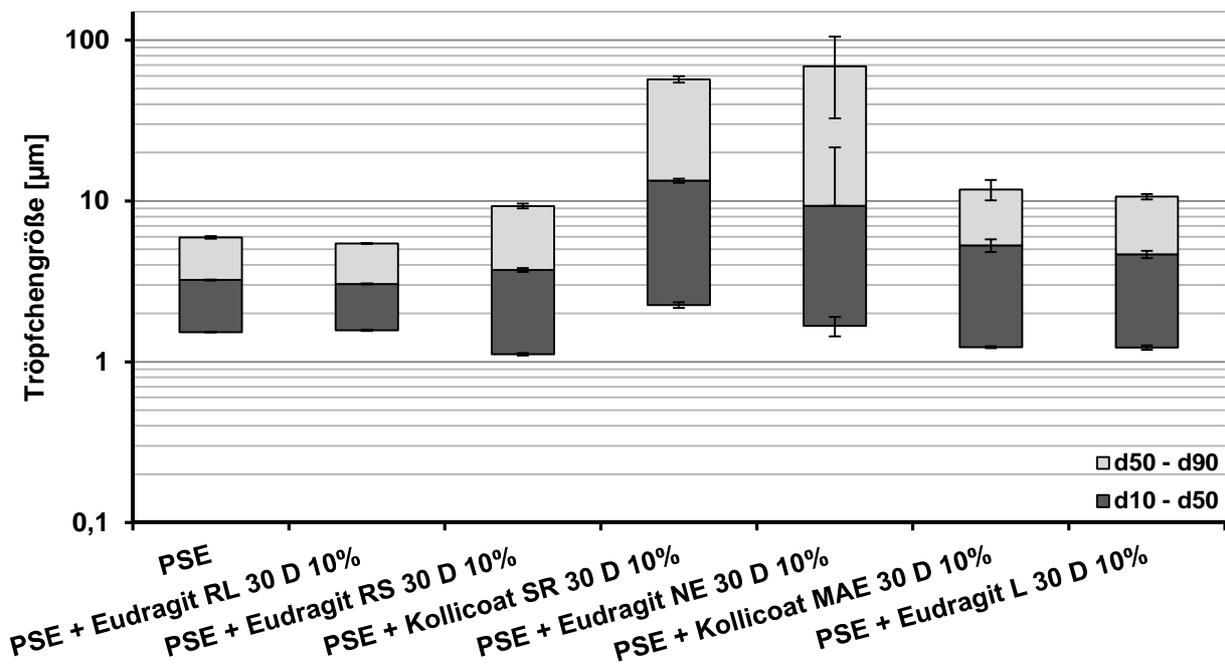


Abbildung 3-7 Tröpfchengrößenverteilung von Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und funktionalen Polymerdispersionen im Verhältniss 1:1.

Untersucht man die Tröpfchengrößenverteilung der Mischungen (Abbildung 3-7), zeigt sich, dass sich Emulsionen mit Eudragit RL 30 D nicht von der Pickering-Stamm-Emulsion ohne Polymerzusatz unterscheiden. Sie weisen einen d90-Wert von ca. 6 µm auf. Die Tröpfchengrößenverteilung der Emulsionen mit Eudragit RS 30 D zeigen eine Erhöhung des d90-Wertes von 6 µm auf 9 µm. Emulsionen mit Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D zeigen d90-Werte knapp über 10 µm.

Deutlich höhere Tröpfchengrößen von $d_{90} = 70 \mu\text{m}$ und $d_{90} = 60 \mu\text{m}$ lassen die Emulsionen mit Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D erkennen.

Vergleicht man jedoch die Tröpfchengrößenuntersuchungen der Polymere Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D mit den jeweiligen lichtmikroskopischen Aufnahmen, sind diese nicht Einklang zu bringen. Bei der Messung der Tröpfchengrößenverteilung werden d_{90} -Werte von ca. $10 - 15 \mu\text{m}$ gefunden, wohingegen die lichtmikroskopischen Aufnahmen Flocken von ca. $30 \mu\text{m}$ zeigen. Diese Unstimmigkeit der Ergebnisse kann darauf zurückgeführt werden, dass bei der Tröpfchengrößenbestimmung die Emulsion in eine Küvette mit einem Rührfisch gegeben wird. Während der Messung sorgt dieser für eine gute Durchmischung der Emulsion. Aufgrund dieses geringen mechanischen Energieeintrags ist es möglich, diese Flocken zu desagglomerieren. Scheinbar werden sie nur von schwachen Anziehungskräften zusammengehalten. Da bei der mikroskopischen Untersuchung genau dieser Energieeintrag fehlt, lagern sich die Emulsionströpfchen wieder zu größeren Aggregaten, Flocken, zusammen. Somit ist für die Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und den Polymerdispersionen Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D nicht davon auszugehen, dass es sich um einen starken Zusammenhalt, der vereinzelt vorkommenden Flocken handelt.

3.2.3 Interaktion zwischen funktionalen Polymerdispersionen und Eusolex T-2000

Flockungen können nicht nur bei Emulsionen auftreten, sie spielen auch bei Dispersionen eine große Rolle. Um zu untersuchen, ob die in der Pickering-Stamm-Emulsion enthaltenen Feststoffpartikel Eusolex T-2000 in Kombination mit den zugegeben Polymerdispersionen diese Flockung verursachen, werden Kompatibilitätsuntersuchungen (2.2.3.4) durchgeführt. Als Referenz dienen jeweils die entsprechenden 1%igen Polymerdispersionen, die unter gleichen Bedingungen geschüttelt und zentrifugiert werden. Es werden makroskopische Bilder der Kompatibilitätsuntersuchungen angefertigt, welche in Abbildung 3-8 dargestellt sind.

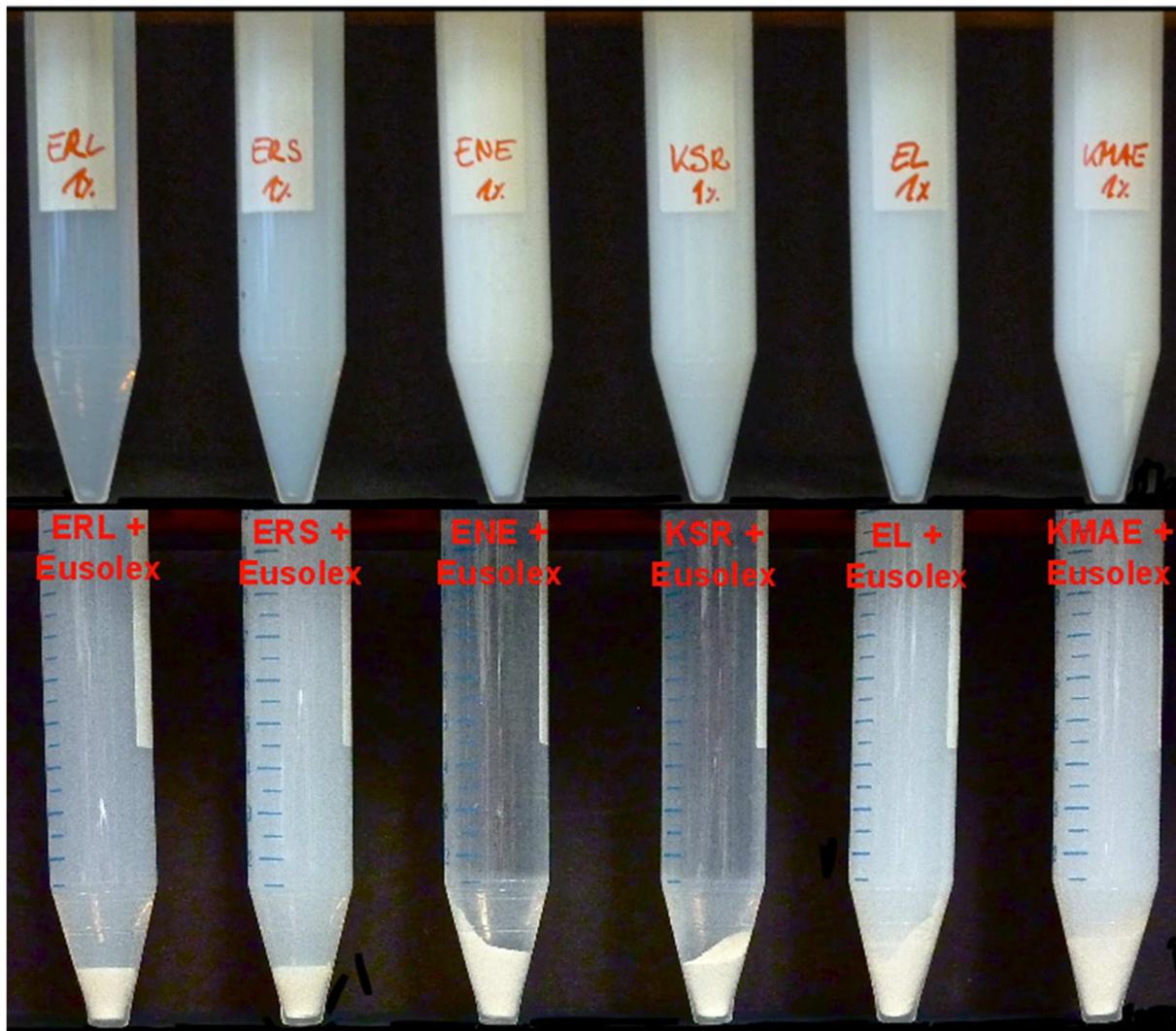


Abbildung 3-8 1%ige Polymerdispersionen nach Zentrifugation (obere Reihe) und Mischungen aus 1%igen Polymerdispersionen und 1 % Eusolex T-2000 nach Zentrifugation (untere Reihe).

Wie man mithilfe von Abbildung 3-8 deutlich erkennen kann, bleiben alle 1%igen Polymerdispersionen nach Schütteln und Zentrifugation stabil, was durch die milchige Trübung der Dispersionen deutlich wird (obere Reihe). Vergleicht man hierzu die Polymerdispersionen mit Zusatz von Eusolex T-2000 (untere Reihe), stellt man ein anderes Bild fest. Die Mischungen aus Polymerdispersionen Eudragit NE 30 D oder Kollicoat SR 30 D und Eusolex T-2000 weisen einen klaren Überstand über einem Sediment auf. Offensichtlich interagiert Eusolex T-2000 mit den Partikeln der Polymerdispersion. Eben dieses Verhalten lässt darauf schließen, dass die Flockung im Polymer-Emulsions-Gemisch zwischen den feststoffstabilisierenden Eusolex T-2000 Partikeln der Pickering-Stamm-Emulsion und den Partikeln der Polymerdispersion stattfindet.

Die anderen untersuchten Polymerdispersionen zeigen ein solches Verhalten nicht. Über dem Sediment aus Eusolex T-2000 Partikeln verbleibt die jeweilige Polymerdispersion optisch im gleichen Zustand wie die Polymerdispersion ohne Eusolex T-2000. Auch dies stimmt mit den bereits gewonnenen Ergebnissen überein. Es findet keine Interaktion zwischen diesen Polymerdispersionen und der Pickering-Stamm-Emulsion statt.

3.2.4 Untersuchung der Inkompatibilität zwischen Polymerdispersionen und Eusolex T-2000 stabilisierten Pickering-Stamm-Emulsionen mittels Zetapotentialmessungen

Aufgrund der vorherigen Versuchsergebnisse wird angenommen, dass die Kompatibilität, bzw. die Inkompatibilität mit der Pickering-Stamm-Emulsion und den verschiedenen Polymerdispersionen durch die Wechselwirkung der Eusolex T-2000 Partikel und den Polymerpartikeln stattfindet. Um nun zu untersuchen, warum einige Mischungen von Polymerdispersionen mit Pickering-Stamm-Emulsionen in Interaktion treten und andere wiederum nicht, wird überprüft, welche Zetapotentiale (2.2.3.5) bei den Polymerdispersionen und bei einer Eusolex T-2000 Suspension vorliegen. Das Zetapotential trifft hierbei eine indirekte Aussage über die Oberflächeneigenschaften, der in den Dispersionen enthaltenen Partikel und ist somit ein Maß für die Größenordnung der elektrostatischen Abstoßung oder Anziehung zwischen Partikeln. Zetapotentiale um $\zeta = > \pm 30 \text{ mV}$ bedeuten für die Dispersion eine genügend große elektrostatische Abstoßung, was zu einer stabilen Dispersion führt (Everett, 1992). Dispersionen, die kleinere Werte aufweisen, können sich als instabil erweisen.

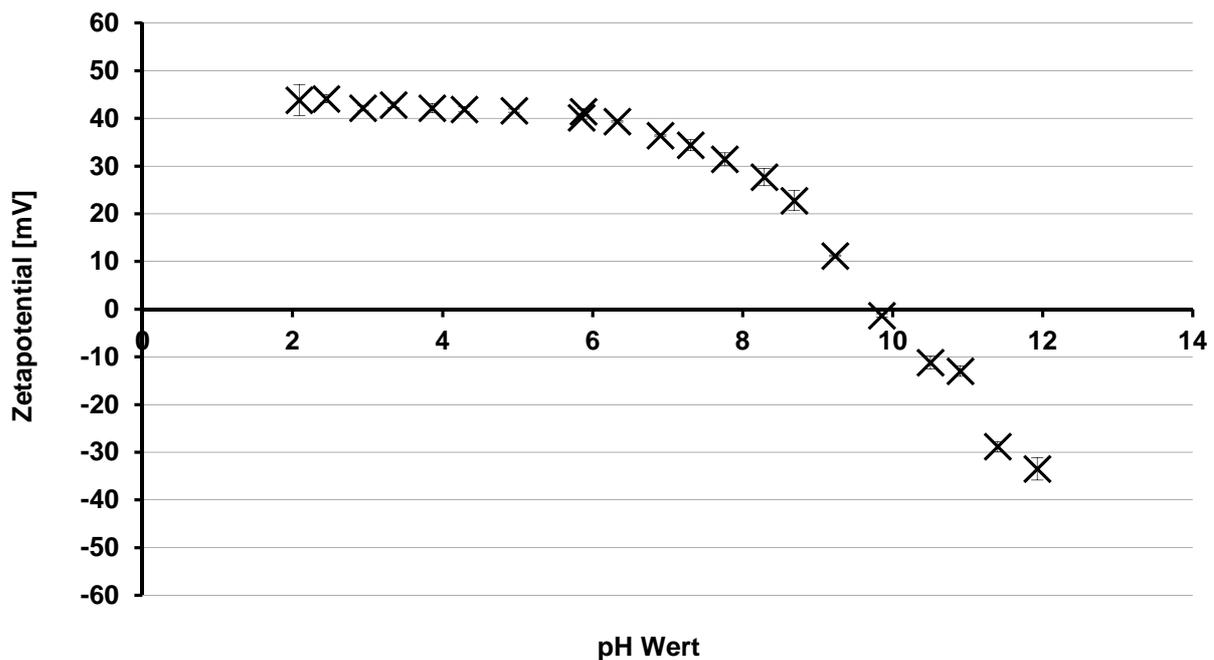


Abbildung 3-9 pH-abhängiger Zetapotentialverlauf einer 1%igen Eusolex T-2000 Suspension.

Abbildung 3-9 zeigt den Zetapotentialverlauf einer 1%igen Eusolex T-2000 Suspension über einem pH-Bereich von pH 2 bis pH 12. Die Kurve schneidet bei pH 9,8 die x-Achse. Dieser Schnittpunkt mit der x-Achse stellt den isoelektrischen Punkt (pH_{IEP}) dar. Hier hat das Zetapotential den Wert $\zeta = 0$. Die Oberflächenladung ist 0, bzw. die positiven und negativen Ladungen liegen in einem ausgeglichenen Zustand vor. Bis zu einem pH-Wert von 8 liegt das Zetapotential der Eusolex T-2000 Dispersion über $\zeta = +30$ mV, was auf eine ausreichende elektrostatische Stabilisierung hinweist. Anschließend sinkt das Zetapotential bis zum isoelektrischen Punkt und fällt bei weiterer Erhöhung des pH-Wertes zu negativen Zetapotentialwerten ab. Ab einem pH-Wert von 11,5 erlangt das Potential wieder Werte um $\zeta = -30$ mV. Begründet ist dieser Verlauf des Zetapotentials in der Oberflächenladung der Eusolex T-2000 Partikel, die vom pH-Wert abhängig ist (vgl. Abbildung 1-13). Oberhalb des Ladungsnullpunktes bei pH 9,8 ist die Oberfläche negativ und unterhalb dessen positiv geladen. Die Ladung der Oberfläche kommt durch die Beschichtung des TiO_2 zustande. TiO_2 ist mit Al_2O_3 beschichtet, was für den gezeigten Verlauf des Zetapotentials verantwortlich ist.

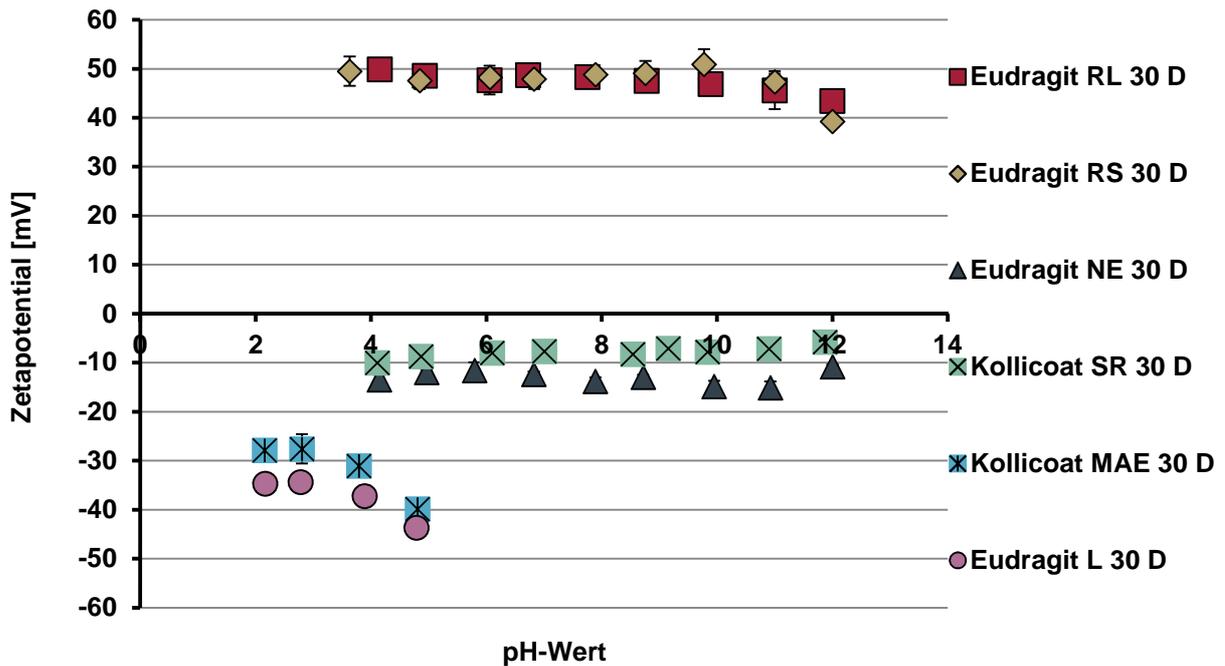


Abbildung 3-10 pH-abhängiger Verlauf des Zetapotentials von verschiedenen 1%igen Polymerdispersionen.

In Abbildung 3-10 sind die pH-abhängigen Zetapotentiale der Polymerdispersionen dargestellt. Alle Potentialverläufe schneiden nicht die x-Achse, was bedeutet, dass keine Polymerdispersion im untersuchten pH-Bereich den Ladungsnullpunkt erreicht. Die Polymerdispersionen Eudragit RL 30 D und Eudragit RS 30 D weisen ein hohes positives Zetapotential auf, welches bei ca. $\zeta = +40$ bis $+50$ mV liegt. Dieser Wert zeigt eine ausreichend elektrostatisch stabile Dispersion an. Betrachtet man die Strukturformel beider Polymerdispersionen ist hier auch eine Übereinstimmung zu finden. Beide Polymerdispersionen tragen positiv geladene Ammoniumgruppen (Abbildung 1-9), die potentialbestimmend sind.

Für die Eudragit NE 30 D Dispersion wird über den untersuchten pH-Bereich ein kleines, negatives Zetapotential von ca. $\zeta = -13$ mV gemessen. Der Zetapotentialverlauf der Kollicoat SR 30 D Dispersion zeigt ein ähnliches Verhalten wie das der Eudragit NE 30 D Dispersion. Das Zetapotential liegt mit $\zeta = -8$ mV nahe am Ladungsnullpunkt. Aufgrund dieser niedrigen Zetapotentiale kann für beide Polymerdispersionen keine elektrostatische Stabilisierung angenommen werden. Die Dispersion Kollicoat SR 30 D enthält zusätzlich zum Filmbildner noch Polyvinylpyrrolidon und Natriumlaurylsulfat. Polyvinylpyrrolidon kann zum einen zur Viskositätserhöhung der äußeren Phase und zum

anderen als Polymer zur sterischen Stabilisierung der Dispersion eingesetzt werden. Als anionisches Tensid kann Natriumlaurylsulfat die Stabilität der Dispersion elektrostatisch verbessern. Eudragit NE 30 D enthält neben dem Polymer noch Nonoxinol 100, was ein nichtionisches Tensid darstellt und zur sterischen Stabilisierung eingesetzt werden kann. Aufgrund des niedrigen, negativen Zetapotentials der beiden Polymerdispersionen kann man annehmen, dass sie durch ihre verschiedenen Zusätze, vorwiegend sterisch stabilisiert werden.

Auch die Zetapotentialverläufe von Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D zeigen einen vergleichbaren Verlauf. Das Zetapotential wurde in einem pH-Bereich von 2 bis 5 gemessen, da beide Polymerdispersionen bei pH 5,5 anfangen sich aufzulösen. Kollicoat MAE 30 D zeigt einen Verlauf des Potentials von $\zeta = -28$ mV zu -40 mV und Eudragit L 30 D von $\zeta = -35$ mV zu -45 mV (Abbildung 3-10). Der Verlauf, hin zu höheren, negativeren Werten, lässt sich durch eine beginnende Deprotonierung der enthaltenen Säuregruppen erklären, die einen pKs-Wert von ca. 4,6 aufweisen (Liu et al., 2009). Beide Polymerdispersionen besitzen Zetapotentiale um einen Wert von $\zeta = -30$ mV, was für eine ausreichende elektrostatische Stabilisierung der Dispersion alleine spricht. Aber auch diese beiden Polymerdispersionen enthalten noch weitere stabilisierende Zusätze. Zum einen Polysorbat 80, welches eine sterische Stabilisierung gewährleistet und zum anderen Natriumlaurylsulfat, welches als anionisches Tensid das System elektrostatisch stabilisieren kann. Für diese beiden Polymerdispersionen kann man aufgrund der gemessenen Zetapotentiale und der weiteren Inhaltsstoffe der Dispersionen von einer elektrostatischen Stabilisierung ausgehen.

3.2.5 Zusammenfassung der Einflüsse unterschiedlicher, polymerer Bindemittel auf die Stabilität von Pickering-Stamm-Emulsionen

Um in einem Granulationsschritt feste orale Drug Delivery Systeme aus Pickering-Stamm-Emulsionen zu erhalten, ist es notwendig der Granulierflüssigkeit polymere Bindemittel zuzusetzen. Soll es möglich sein, die Freisetzung dieser Systeme zu steuern, ist es notwendig Polymerdispersionen, die in der Lage sind die Freisetzung zu steuern, hierfür einzusetzen. Diese Polymerdispersionen enthalten ungelöste Polymere, die z. B. bei Zugabe anderer Dispersionen eine Flockung hervorrufen können. Solch eine Instabilität ist zu vermeiden, da eine inhomogene Verteilung der Emulsion und der Polymerdispersion die später notwendige Filmbildung und Wirkstofffreisetzung negativ beeinflussen könnte.

Die dargestellten Ergebnisse des Kapitels 3.2 zeigen, dass Polymerdispersionen, wie Eudragit RL 30 D und Eudragit RS 30 D, die Emulsionen in ihrer Stabilität nicht beeinflussen. Es werden annähernd gleiche Tröpfchengrößen gemessen wie bei Emulsionen ohne Polymerzusatz. Betrachtet man die beiden Polymere Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D stellt man fest, dass die Tröpfchengrößenuntersuchungen etwas erhöhte d_{90} -Werte im Vergleich zu einer Pickering-Stamm-Emulsion ohne Polymerzusatz aufweisen. Die mikroskopischen Bilder zeigen, dass es zu einer Teilflockung der Emulsionen kommt. Die Untersuchung der Kompatibilität kann jedoch keine Interaktion zwischen den Eusolex T-2000 Partikeln und der Polymerdispersion aufzeigen. Emulsionen mit Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D weisen in allen Untersuchungen massive Interaktionen zwischen der Emulsion, bzw. den Feststoffpartikeln in der Emulsion und den Polymerdispersionen auf.

Die Ergebnisse der Kompatibilitätsuntersuchungen belegen, dass die Kompatibilität oder Inkompatibilität zwischen einer Pickering-Stamm-Emulsion und verschiedenen Polymerdispersionen durch eine Interaktion zwischen den Emulsions-stabilisierenden Eusolex T-2000 Partikeln und den Partikeln der Polymerdispersionen entsteht. Weshalb einige Polymerdispersionen kompatibel mit der Pickering-Stamm-Emulsion sind und andere wiederum nicht, kann anhand der bestimmten Zetapotentialwerte näher erörtert werden.

Für eine Eusolex T-2000 Suspension wird ein positives Zetapotential von $\zeta = +43$ mV bis $+30$ mV im pH-Bereich von 2 bis 8 gemessen. Die Polymerdispersionen

Eudragit RL 30 D und Eudragit RS 30 D zeigen ein hohes positives Zetapotential von $\zeta = +40$ bis $+50$ mV im pH-Bereich von 4 bis 12, welches durch die enthaltenen quartären Ammoniumgruppen zustande kommt. Eine Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D oder Eudragit RS 30 D weist einen pH-Wert von ca. 5,5 auf. Tragen nun die Emulsions-stabilisierenden Eusolex T-2000 Partikel eine ausreichend hohe, positive Ladung und die Partikel aus der Polymerdispersion ebenso, stoßen sich die Partikel elektrostatisch ab. Da somit alle Partikel ein hohes, positives Potential aufweisen, kann man ein stabiles Gesamtsystem aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion erhalten.

Um das Flockungsverhalten zwischen der Pickering-Stamm-Emulsion und den Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D Dispersionen zu erklären, kann eine elektrostatische Anziehung der verschieden geladenen Partikel angenommen werden. Für die Polymerdispersionen Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D werden zwischen pH 4 und 12 leicht negative Zetapotentiale von $\zeta = -13$ mV, bzw. -8 mV gemessen. Für die Eusolex-T 2000 Suspension wird zwischen pH 2 und 9,8 ein positives Zetapotential gemessen. Der pH-Wert einer Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und diesen Polymerdispersionen beträgt 6–7. Somit kommen nun die negativ geladenen Polymerpartikel mit den positiv geladenen Partikeln des Emulsions-stabilisierenden Feststoffes Eusolex T-2000 zusammen und ziehen sich aufgrund der gegensätzlichen Oberflächenladung an, was in einer Flockung mündet (Abbildung 3-11). Auch die, in den Polymerdispersionen enthaltenen, stabilisierenden Zusätze (in Eudragit NE 30D 1,5 % Nonoxinol 100 und in Kollicoat SR 30 D 2,7 % Polyvinylpyrrolidon und 0,3 % Natriumlaurylsulfat) können diese Flockung nicht verhindern.

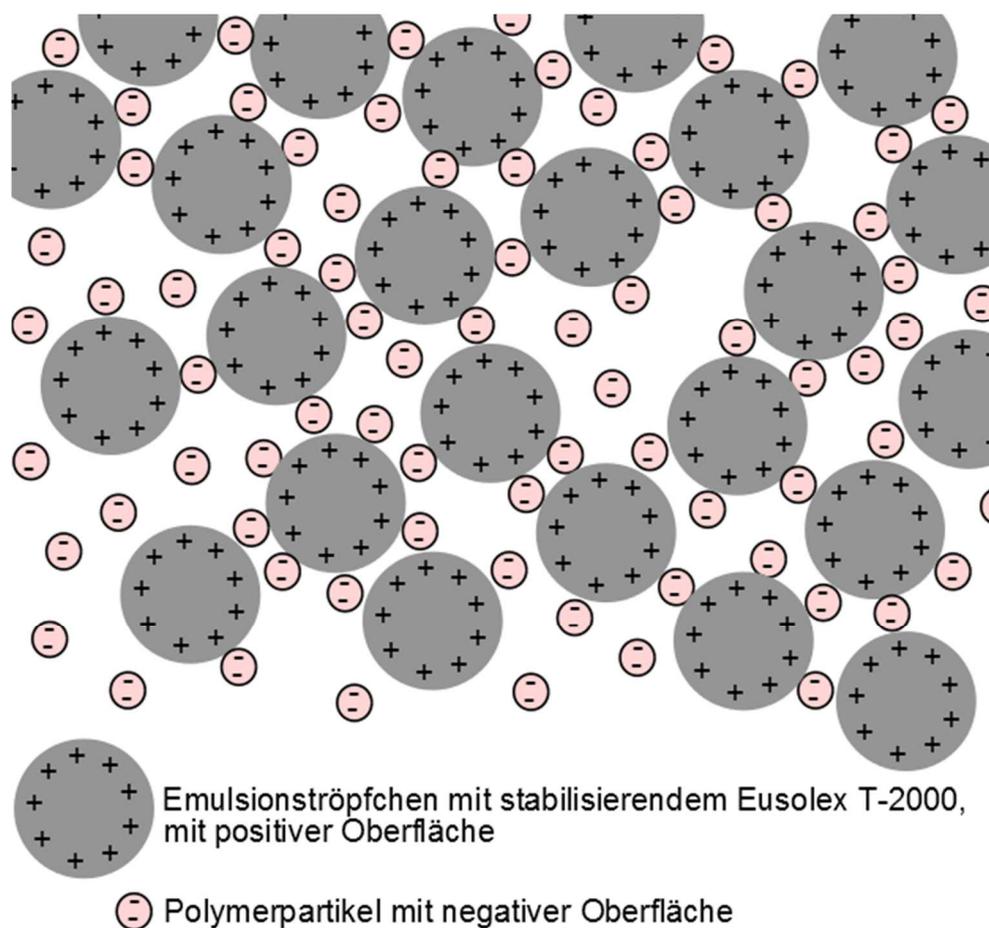


Abbildung 3-11 Schematische Darstellung des Flockungsverhaltens einer Pickering-Stamm-Emulsion mit einer Polymerdispersion mit negativer Oberflächenladung.

Nimmt man die oben beschriebene Theorie der elektrostatischen Anziehung gegensätzlich geladener Partikel auch für Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und den magensaftresistenten Polymeren Eudragit L 30 D oder Kollicoat MAE 30 D an (Eusolex T-2000 positives, und Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D negatives Zetapotential bei pH-Wert ca. 5,5 der Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und den Polymerdispersionen), müsste auch hier Flockung auftreten. Die Gesamtsysteme zeigen jedoch bei der Untersuchung der Kompatibilität keine Wechselwirkung zwischen Polymer und Eusolex T-2000. Zum einen kann die Kompatibilität der beiden Polymerdispersionen durch die jeweils enthaltenen Stabilisierungszusätze begründet werden, denn Eudragit L 30 D enthält 0,2 % Natriumlaurylsulfat und 0,7 % Polysorbat 80 und Kollicoat MAE 30 D 0,7 % Natriumlaurylsulfat und 2,3 % Polysorbat 80. Zum anderen ist auch vorstellbar, dass die negativ geladenen Polymerdispersionspartikel oder ggf. auch partiell gelöste Polymermoleküle an der positiven Oberfläche des Eusolex T-2000 adsorbieren und so eine Umladung dieser Oberfläche erzeugen (Abbildung 3-12). Da die

Oberflächen der Emulsionströpfchen somit gleich geladen sind, kann dies zu einer Abstoßung der Emulsionströpfchen untereinander führen und ein stabiles System kann resultieren.

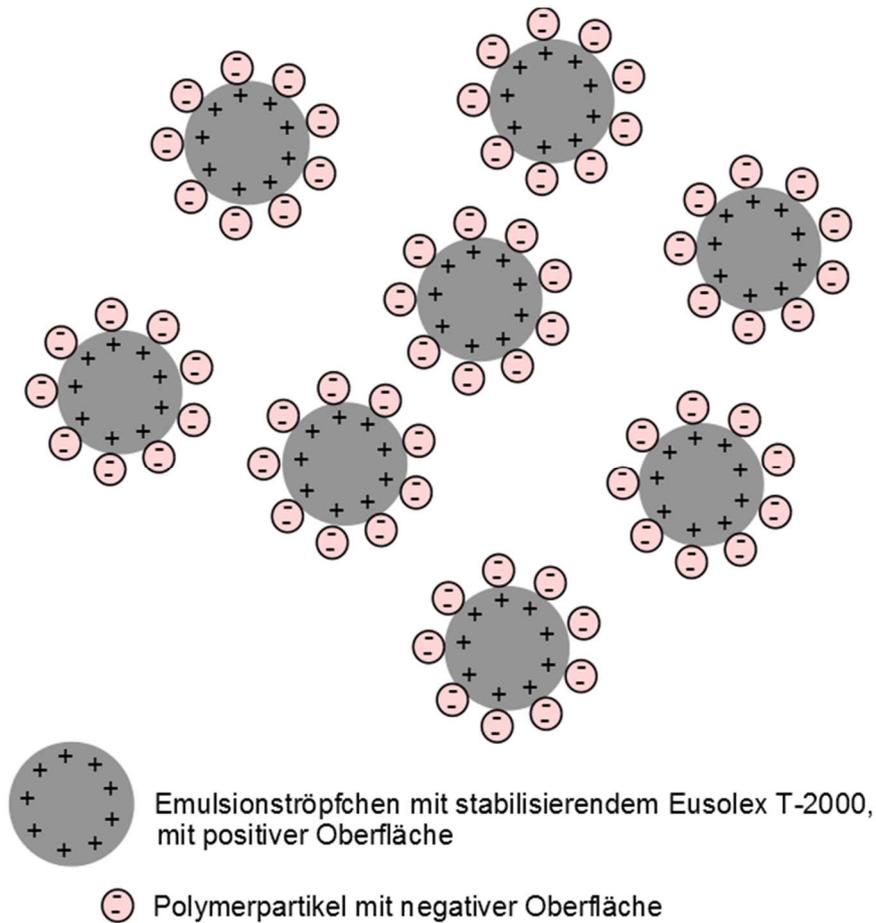


Abbildung 3-12 Schematische Darstellung der Umladung der Emulsionströpfchen durch Polymerpartikel mit negativer Oberfläche.

Trotz dieser unterschiedlichen Wechselwirkungen der Polymerdispersionen mit der Pickering-Stamm-Emulsion, lassen sich die funktionalen Polymere in Gruppen einteilen (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2 Einteilung der verschiedenen Polymerdispersionen anhand des Zetapotentials.

Polymerdispersionen	Funktionalität	Zetapotential	Kompatibilität mit PSE
Eudragit RL 30 D, Eudragit RS 30 D	gleichmäßig hinhaltende Freisetzung	hohes, positives Zetapotential	kompatibel
Kollicoat SR 30 D, Eudragit NE 30 D	gleichmäßig hinhaltende Freisetzung	sehr schwaches, negatives Zetapotential	nicht kompatibel
Kollicoat MAE 30 D, Eudragit L 30 D	Magensaftresistenz und Freisetzung ab pH 5,5	hohes, negatives Zetapotential	kompatibel

Wie aus Tabelle 3-2 ersichtlich ist, kann man die Polymerdispersionen anhand der Messung des Zetapotentials in 3 Gruppen einteilen. Zum einen die Gruppe der Polymere Eudragit RL 30 D und Eudragit RS 30 D, die aufgrund des hohen, positiven Potentials, welches durch die quartären Ammoniumgruppen hervorgerufen wird, in Kombination mit der Pickering-Stamm-Emulsion stabile Gesamtsysteme bilden. Zum anderen die Gruppe mit den ungeladenen Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D, die nur ein sehr schwaches negatives Zetapotential aufweisen und in Kombination mit der Pickering-Stamm-Emulsion instabile Systeme produzieren. Und die Gruppe der magensaftresistenten Polymere, die ein ausreichend negatives Zetapotential aufweisen und nur leicht mit der Pickering-Stamm-Emulsion wechselwirken. Somit erweist sich die Messung des Zetapotentials verschiedener Polymerdispersionen als ein nützlicher Parameter, mit dem man möglicherweise eine Vorhersage über die Stabilität oder die Instabilität einer Mischung der Polymerdispersion mit verschiedenen anderen, dispersen Systemen treffen kann. Informationen über das Zetapotential der zweiten dispersen Komponente sind hierbei genauso essentiell.

3.3 Kompatibilitätsverbesserungen

Wird eine Pickering-Stamm-Emulsion mit der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D oder Kollicoat SR 30 D gemischt, kommt es zur Flockenbildung. Als Ursache hierfür konnte die Wechselwirkung zwischen den Emulsion-stabilisierenden Eusolex T-2000 Partikeln und den Partikeln der Polymerdispersionen identifiziert werden.

Eine, durch Flockung hervorgerufene, inhomogene Verteilung der Emulsionsbestandteile könnte z. B. eine spätere Filmbildung und Wirkstofffreisetzung negativ beeinflussen. Daher sollten solche Inkompatibilitäten nicht auftreten, bzw. behoben werden. Hierbei stehen unterschiedliche Stabilisierungsmöglichkeiten zur Verfügung, welche in den nachfolgenden Kapiteln näher untersucht werden.

3.3.1 Sterische Stabilisierung der Polymerdispersionen

Die sterische Stabilisierung findet häufig Anwendung, um das Problem einer Flockung zu verhindern. Hierbei werden Partikel einer Dispersion, wie in Kapitel 1.2.7 beschrieben, durch eine sterische Barriere auf Abstand zueinander gehalten. Eine Anlagerung der Partikel untereinander kann so verhindert werden. Hierbei kommen Polymere oder nichtionische Emulgatoren zum Einsatz.

In der vorliegenden Arbeit wird Polysorbat 80 als sterischer Stabilisator eingesetzt. Es wird untersucht, ob er erfolgreich bei der Kompatibilitätsverbesserung zwischen der Pickering-Stamm-Emulsion und den Polymerdispersionen Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D eingesetzt werden kann. Zudem wird untersucht, ob ein Zusatz an Polysorbat 80 eine sterische Stabilisierung auch bei den Polymerdispersionen Eudragit L 30 D und Kollicoat MAE 30 D ermöglichen kann.

Es wird 1 g Polysorbat 80 pro 100 g einer 10%igen Polymerdispersion eingesetzt. Die Polymerdispersion mit dem enthaltenen Polysorbat 80 wird für 5 min auf einem Magnetrührer gerührt. Anschließend wird, wie in Kapitel 2.2.2 erläutert, die Pickering-Stamm-Emulsion zur Polymerdispersion mit Polysorbat 80 zugegeben. Es werden mikroskopische Aufnahmen (2.2.3.2) und die Messung der Tröpfchengröße zur Beurteilung herangezogen.

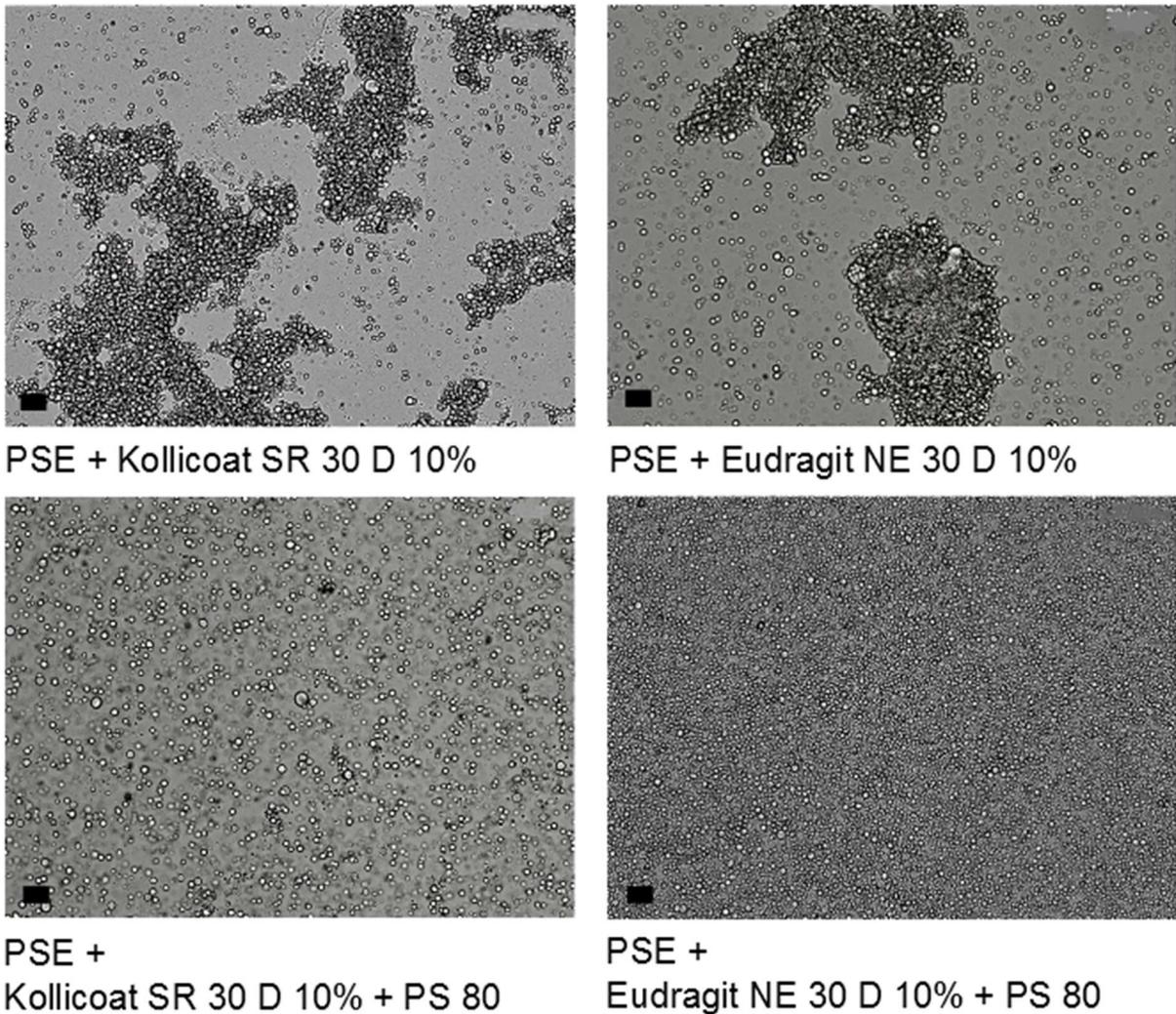


Abbildung 3-13 Mikroskopische Aufnahmen der Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersionen ohne (obere Reihe) und mit Polysorbat 80 (PS 80) (untere Reihe). Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion wurden im Verhältnis 1:1 gemischt; Maßstabsbalken 20 μm .

Die mikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 3-13 zeigen die beiden Polymerdispersionen Eudragit NE 30 D und Kollicoat SR 30 D in Mischungen mit der Pickering-Stamm-Emulsion. Man kann deutlich die geflockten Bereiche erkennen (obere Reihe). Wird den Polymerdispersionen Polysorbat 80 zugegeben und werden sie dann mit der Pickering-Stamm-Emulsion gemischt (untere Reihe), kann man keine Flocken mehr erkennen. Die Emulsionströpfchen liegen nun vereinzelt vor.

Abbildung 3-14 stellt die Tröpfchengrößenverteilungen der Pickering-Stamm-Emulsionen und der Polymerdispersion Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D, sowie den, zur sterischen Stabilisation zu untersuchenden, Ansatz mit Polysorbat 80 dar.

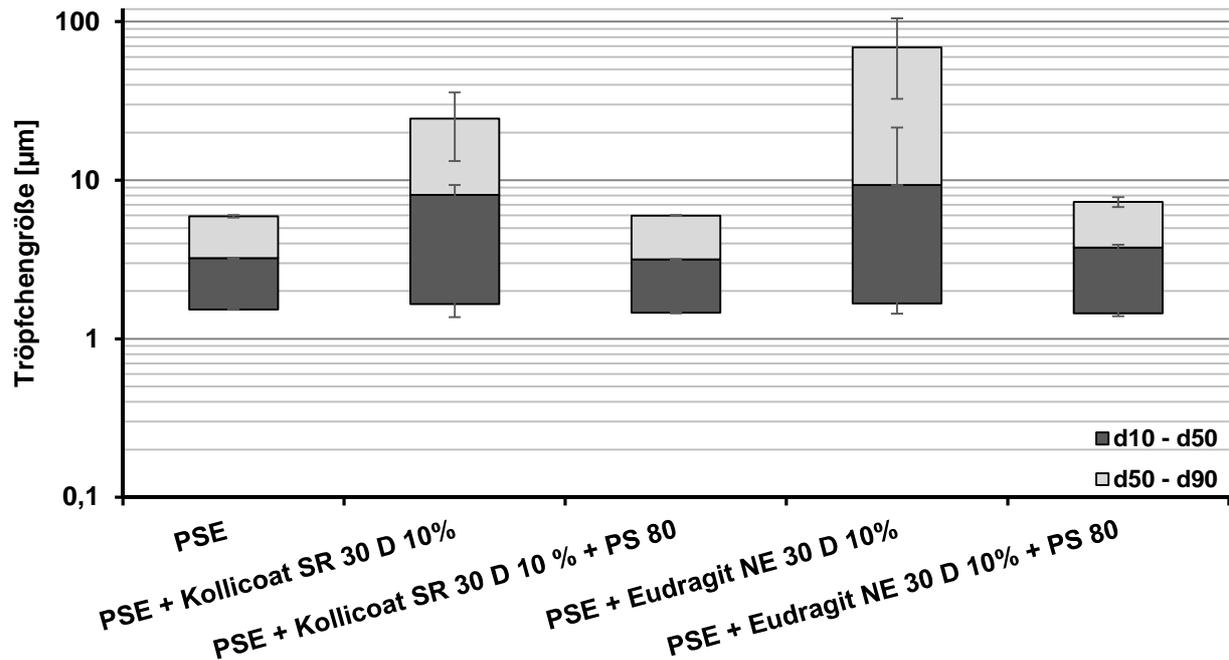
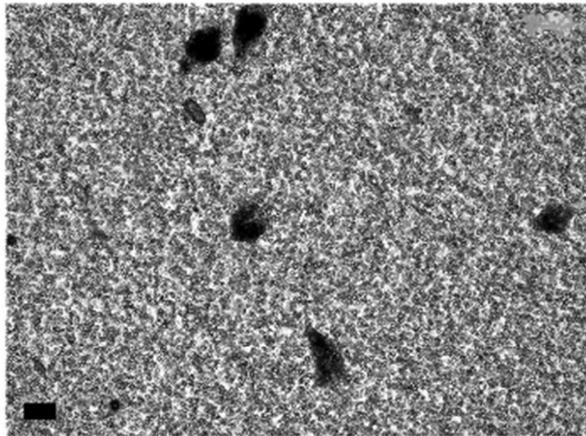
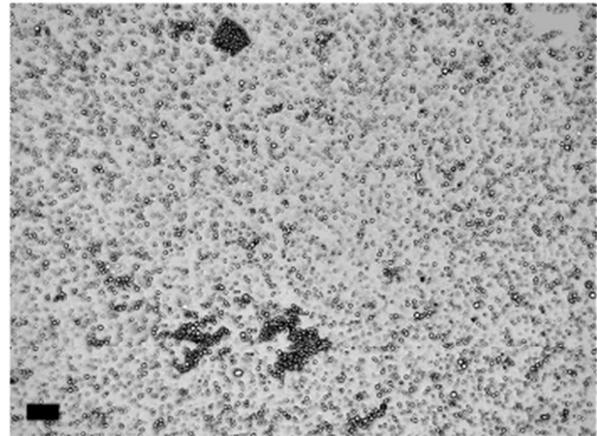


Abbildung 3-14 Tröpfchengrößenverteilungen von Pickering-Stamm-Emulsion (PSE), PSE mit Polymerdispersion und PSE mit Polymerdispersion und Polysorbat 80 (PS 80). Das Verhältnis PSE zu Polymerdispersion beträgt 1:1.

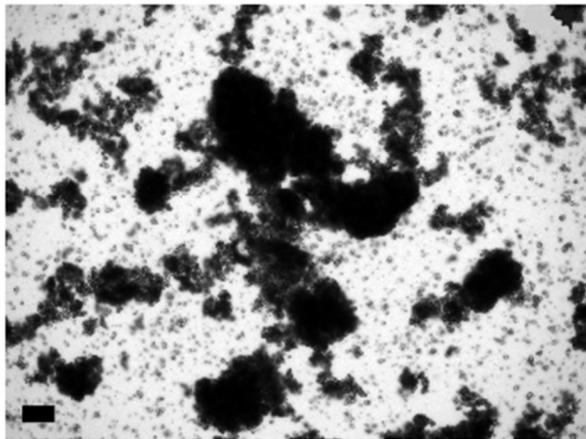
Anhand der Abbildung 3-14 kann man erkennen, dass bei den Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D die Tröpfchengrößen deutlich erhöht sind. Die Mischungen mit einem Zusatz von Polysorbat 80 zeigen deutlich verringerte Tröpfchengrößenverteilungen. Die d90-Werte liegen für beide Polymere unter 10 µm, was darauf schließen lässt, dass die einzelnen Tröpfchen der Emulsionen in der Mischung mit den Polymerdispersionen als solche erhalten bleiben (siehe Vergleich zur Pickering-Stamm-Emulsion ohne Polymerdispersion, Abbildung 3-14). Durch die lichtmikroskopischen Aufnahmen und die Tröpfchengrößenuntersuchungen kann bestätigt werden, dass durch den Zusatz von Polysorbat 80 zu den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D die Flockung verhindert werden kann. Man kann annehmen, dass die Polysorbat 80 Moleküle an den Latexpartikeln der Polymerdispersionen adsorbieren und mit ihren hydrophilen Macrogolresten eine sterische Barriere in der Wasserphase ausbilden. Diese Barriere bleibt auch nach der Zugabe der Pickering-Stamm-Emulsionen erhalten und das Phänomen der Flockung kann erfolgreich verhindert werden.



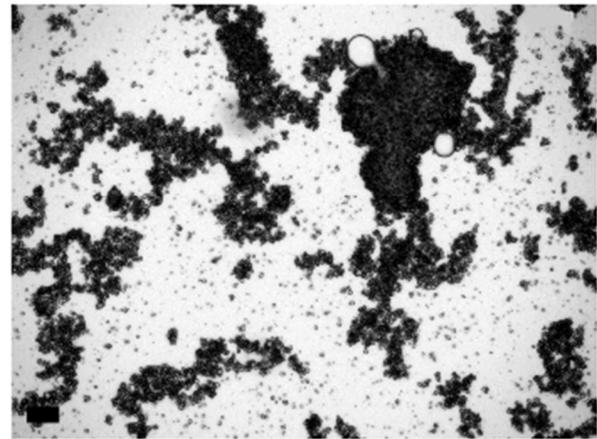
PSE + Kollicoat MAE 30 D 10%



PSE + Eudragit L 30 D 10%



PSE +
Kollicoat MAE 30 D 10% + PS 80



PSE +
Eudragit L 30 D 10% + PS 80

Abbildung 3-15 Mikroskopische Aufnahmen der Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersionen ohne (obere Reihe) und mit Polysorbat 80 (PS 80) (untere Reihe). Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion wurden im Verhältnis 1:1 gemischt; Maßstabsbalken 20 μm .

Abbildung 3-15 stellt die lichtmikroskopischen Aufnahmen von Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsionen und der Polymerdispersion Kollicoat MAE 30 D oder Eudragit NE 30 D ohne Polysorbat 80 (obere Reihe) und mit Polysorbat 80 (untere Reihe) gegenüber. In der oberen Reihe kann man, wie bereits in 3.2.2 beschrieben, einige wenige Flecken erkennen. Die Mehrzahl der Emulsionströpfchen liegt jedoch vereinzelt vor. Vergleicht man nun die lichtmikroskopischen Aufnahmen der unteren Reihe mit der oberen Reihe kann man feststellen, dass die Fleckenbildung bei beiden Mischungen zugenommen hat und, dass die vereinzelt vorkommenden Emulsionströpfchen weniger geworden sind.

Die Ergebnisse der entsprechenden Tröpfchengrößenuntersuchungen sind in Abbildung 3-16 dargestellt.

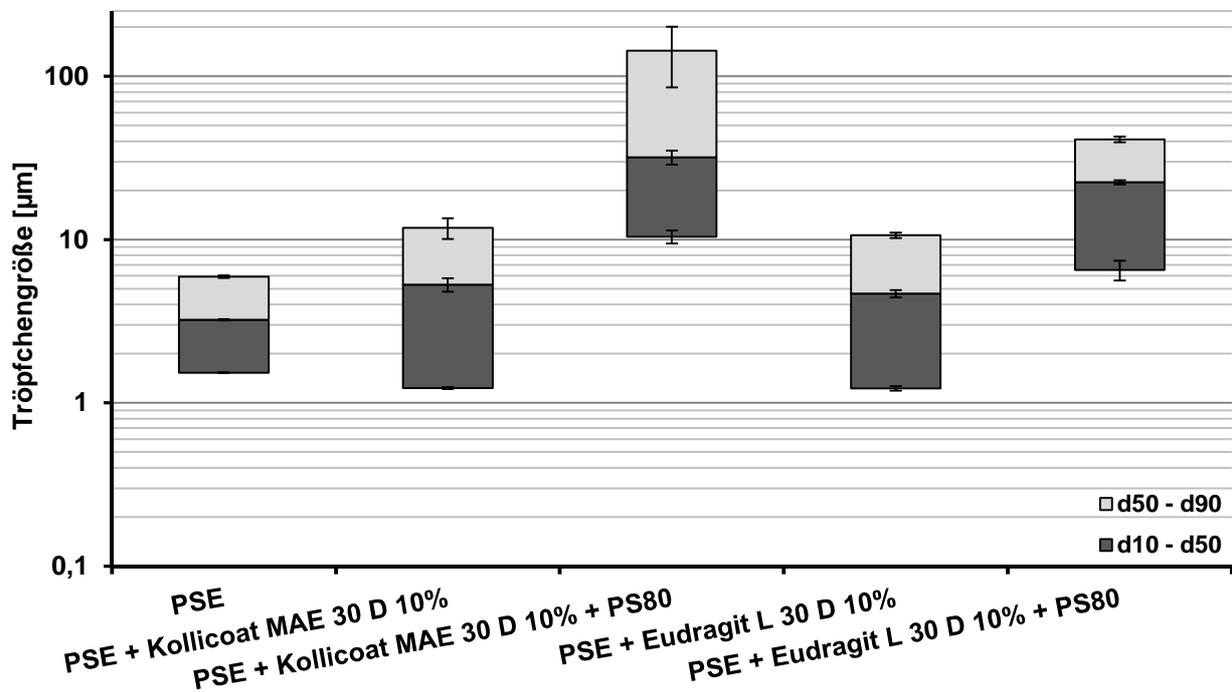


Abbildung 3-16 Tröpfchengrößenverteilungen von Pickering-Stamm-Emulsion (PSE), PSE mit Polymerdispersion und PSE mit Polymerdispersion und Polysorbat 80 (PS 80). Das Verhältnis PSE zu Polymerdispersion beträgt 1:1.

Vergleicht man die Tröpfchengrößenverteilung der Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Kollicoat MAE 30 D mit der Mischung mit Polysorbat 80 (Abbildung 3-16), lässt sich eine deutliche Verschiebung hin zu größeren Tröpfchengrößen feststellen. Der d90-Wert verschiebt sich von 11,8 µm auf 143,3 µm. Ebenso verhält es sich bei Zusatz von Polysorbat 80 unter Verwendung von Eudragit L 30 D. Der d90-Wert verschiebt sich von 10,6 µm zu 41,1 µm. In beiden Fällen führt ein Zusatz von Polysorbat 80 nicht zum erhofften Erfolg, sondern fördert das Flockungsverhalten erheblich.

Hierdurch werden auch die mikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 3-15) bestätigt und es handelt sich somit um ausreichend starke Wechselwirkungen, die die Flocken zusammenhalten. Vergleicht man hierzu das, in Kapitel 3.2.2 beschriebene, Phänomen der Auflösung der Flocken durch den mechanischen Energieeintrag des Magnetrührers während der Tröpfchengrößenbestimmung, kann man nun hier davon ausgehen, dass

es sich um harte Flocken handelt, da sie durch einfaches Rühren nicht zerstört werden können.

Ein Grund für die verstärkte Flockung könnte in beiden Fällen eine Destabilisierung durch nicht adsorbierte Polysorbat 80 Moleküle sein. In der Literatur wird dieses Phänomen als depletion flocculation (Lagaly et al., 1997) beschrieben. In beiden Polymerdispersionen befindet sich schon Polysorbat 80 zur sterischen Stabilisierung der Dispersion (2,3 % in Kollicoat MAE 30 D und 0,7 % in Eudragit L 30 D bezogen auf den Feststoffgehalt der Dispersion). Durch einen weiteren Stabilisatorzusatz erhöht sich die Konzentration an ungebundenem Stabilisator in der äußeren Phase. Diese Konzentrationserhöhung von Polysorbat 80 führt dazu, dass die Konzentration an Polysorbat 80 zwischen den zu stabilisierenden Teilchen geringer ist. Das zwischen den Partikeln vorhandene Dispersionsmittel diffundiert aufgrund der höheren Konzentration von Polysorbat 80 im umliegenden Dispersionsmedium aus dem Raum zwischen den zu stabilisierenden Teilchen heraus. Dies ist verbunden mit einer Verringerung des Abstandes der Teilchen zueinander. Durch eine Annäherung der beiden Teilchen, ist es möglich, dass die Van-der-Waals-Anziehungskräfte ihre Wirkung ausüben können, wodurch es zu einer Flockung kommt (Abbildung 3-17).

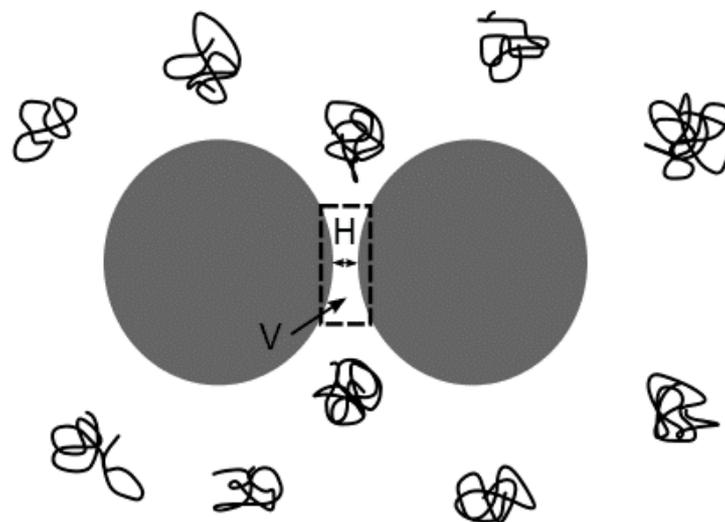


Abbildung 3-17 Flockung durch Verarmung an der Grenzschicht (depletion flocculation). Stabilisierungsmoleküle sind aus einem Volumen (V) zwischen den Teilchen mit dem Abstand (H) ausgeschlossen. Mit der Abnahme von H entsteht eine Anziehungskraft der Teilchen zueinander.

3.3.1.1 Grenzwertbestimmung für Polysorbat 80

In Kapitel 3.3.1 konnte gezeigt werden, dass sich ein Zusatz an Polysorbat 80 auf die Kompatibilität zwischen den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D sowie Eudragit NE 30 D und der Pickering-Stamm-Emulsion positiv auswirkt. Um zu untersuchen, ob dieser Einfluss sowohl von der Konzentration an zu stabilisierendem Zusatz, als auch von dem in der Polymerdispersion enthaltenen Feststoffanteil abhängig ist, werden zwei Untersuchungen durchgeführt. Zum einen wird der Feststoffgehalt der Polymerdispersion auf 10 % konstant gehalten und die Menge an Polysorbat 80 variiert. Die Konzentration wird hierbei von 1 g Polysorbat 80 pro 100 g Polymerdispersion zu 0,1 g pro 100 g reduziert. Zum anderen wird die Konzentration an Polysorbat 80 konstant auf 1 g pro 100 g Polymerdispersion gehalten und die Menge an Feststoffanteil der Polymerdispersion durch Verdünnen mit Wasser variiert. Es werden folgende Konzentrationen der Polymerdispersion eingesetzt: 30-, 20-, 10-, 5- und 2,5 %. Die so vorbereiteten Polymerdispersionen werden im Verhältnis 1 zu 1 mit der Pickering-Stamm-Emulsion gemischt. Die Versuche werden exemplarisch mit der Polymerdispersion Kollicoat SR 30 D durchgeführt, da davon auszugehen ist, dass sich die Ergebnisse auch auf die Polymerdispersion Eudragit NE 30 D übertragen lassen. Dies liegt begründet in dem gleichen Verhalten der Polymerdispersionen in den bisher durchgeführten Versuchen.

Den Einfluss der eingesetzten Konzentration an Polysorbat 80 im Verhältnis einer stets gleich konzentrierten Polymerdispersion in Kombination mit der Pickering-Stamm-Emulsion veranschaulicht Abbildung 3-18.

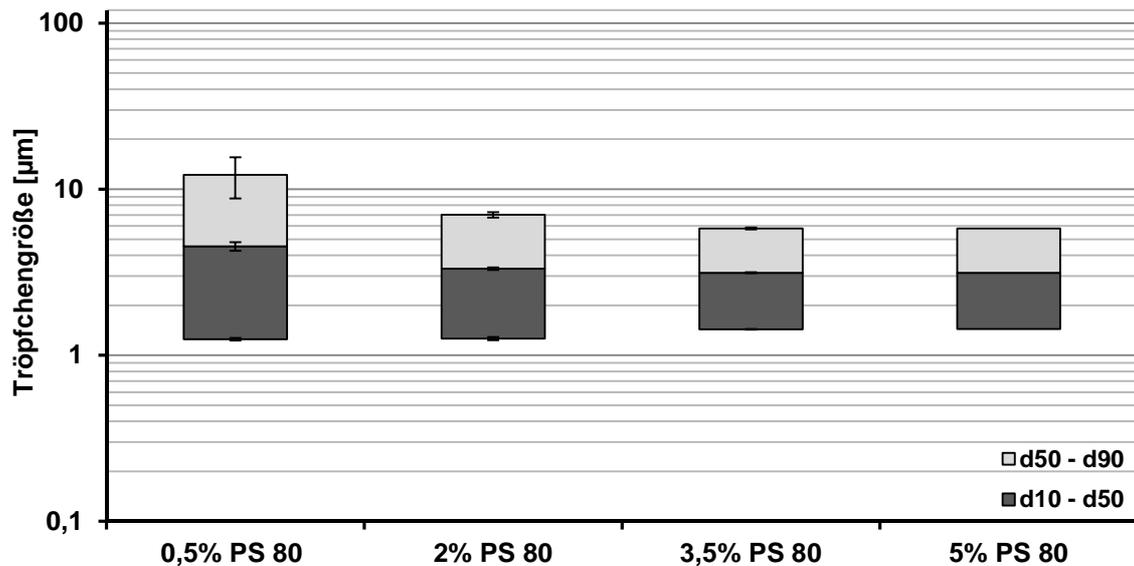


Abbildung 3-18 Variation der Polysorbat 80 (PS 80) Menge bei Verwendung von 10%iger Polymerdispersion Kollicoat SR 30 D. Polymerdispersion und Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) wurden im Verhältnis 1:1 gemischt. (Die %-Angabe bezieht sich hierbei auf den Feststoffgehalt der Polymerdispersion in der 1:1 Mischung aus PSE und Polymerdispersion.)

Anhand der Abbildung 3-18 kann man erkennen, dass der d90-Wert der Mischung mit 5 % Polysorbat 80 bezogen auf den Feststoffgehalt der Polymerdispersion in der 1:1 Mischung mit der Pickering-Stamm-Emulsion bei 5,8 µm und der für die Mischung mit 0,5 % Polysorbat 80 bei d90 = 12,2 µm liegt. Man kann erkennen, dass bei gleichbleibendem Feststoffgehalt der Polymerdispersion und einer Erniedrigung der Polysorbat 80 Konzentration der Stabilisierungseffekt abnimmt, da die Tröpfchengrößenverteilungen sich zu größeren Werten hin verschieben. Dieser Effekt ist nicht verwunderlich, da mit abnehmender Polysorbat 80 Konzentration keine ausreichend dichte, sterische Barriere ausgebildet werden kann. Einzelne Tröpfchen können sich somit untereinander anlagern, was zu etwas größeren Messwerten bei der Tröpfchengrößenuntersuchung führt.

In einem weiteren Versuch wurde die Konzentration an Polysorbat 80 konstant gehalten und der Feststoffgehalt der Polymerdispersion variiert (Abbildung 3-19).

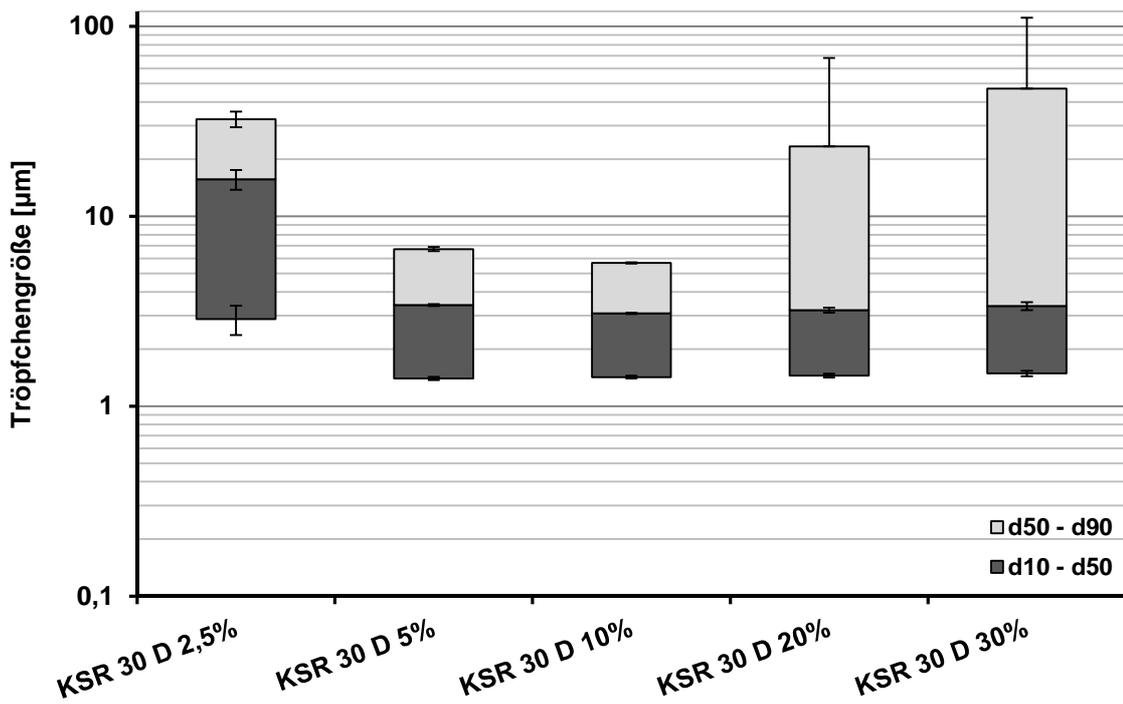


Abbildung 3-19 Variation der Menge an Feststoff in der Polymerdispersion bei Verwendung von 1 g Polysorbat 80 (PS 80) für 100 g Polymerdispersion. Polymerdispersion und Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) wurden im Verhältnis 1:1 gemischt. Als Polymerdispersion wurde Kollicoat SR 30 D eingesetzt.

Betrachtet man die Tröpfchengrößenverteilungen der Pickering-Stamm-Emulsion und der Polymerdispersion mit 5 bis 30 % Feststoffgehalt und gleicher Polysorbat 80 Menge (Abbildung 3-19), verschieben sich die Tröpfchengrößen hin zu größeren Werten von $d_{90} = 6,6 \mu\text{m}$ zu $d_{90} = 47,1 \mu\text{m}$. Dies deutet auf einen geringer werdenden, sterischen Stabilisierungseffekt hin. Da eine höhere Konzentration an Polymerdispersionsteilchen vorhanden ist, benötigen diese auch eine höhere Konzentration an stabilisierendem Zusatz. Da dieser aber konstant gehalten wird, kommt es erneut zur Flockenbildung. Vergleicht man aber die Verteilungen der Tröpfchengrößen zwischen der Mischung, die eine 10 %ige Polymerdispersion enthält, mit denen der Mischungen mit 20- und 30 %iger Polymerdispersion, so fällt auf, dass der Betrag des $d_{10} - d_{50}$ -Wert sich nicht verändert und lediglich der Betrag des $d_{50} - d_{90}$ -Wertes hin zu größeren Werten verschoben wird. Dies deutet darauf hin, dass es sich um wenige große Flocken in der Mischung handelt.

Auch bei sehr niedrig konzentrierten Polymerdispersionen kommt es zu einer Flockung, was in Abbildung 3-19 dargestellt wird. Der d_{90} -Wert für die Mischung mit 2,5 % Polymerdispersion liegt bei 32,5 μm . Bei einer niedrigen Konzentration von zu stabilisierender Polymerdispersion (Kollicoat SR 30 D 2,5 %) kann es, wie schon in Kapitel 3.3.1 beschrieben, zu einer depletion flocculation kommen. Möglich wäre hier, dass sich wiederum ein Teil des Polysorbat 80 zur sterischen Stabilisierung an die Latexpartikel des Kollicoats SR 30D anheftet und ein weiterer Anteil ungebunden im Dispersionsmittel verteilt bleibt. Dieses ungebundene Polysorbat 80 sorgt für eine höhere Konzentration desselben im Dispersionsmittel. Diese höhere Konzentration an Polysorbat 80 zieht also das Dispersionsmittel aus dem Zwischenraum der Partikel. Dabei wird der Abstand der beiden Teilchen zueinander kleiner und die vorhandenen Van-der-Waals-Anziehungskräfte kommen zum Tragen. Die Teilchen aggregieren, es kommt zu einer Flockung.

Aus beiden Untersuchungen lässt sich somit schließen, dass eine bestimmte Menge an Polysorbat 80 zur sterischen Stabilisierung zugegeben werden muss, damit man das Problem der Flockung beheben und eine zur Pickering-Stamm-Emulsion vergleichbare Tröpfchengröße erhalten kann. Der Zusatz richtet sich vorwiegend nach der Menge des zu stabilisierenden Feststoffes der Polymerdispersion. Bei Verwendung von 10 % Feststoffanteil in der Polymerdispersion sind mindestens 2 % Polysorbat 80 (bezogen auf den Feststoffgehalt der Polymerdispersion in der 1:1 Mischung mit der Pickering-Stamm-Emulsion) zur Stabilisierung notwendig. Variiert man aber die Menge an Feststoffgehalt der Polymerdispersion, ergeben sich zwei Grenzbereiche. Einerseits werden Feststoffkonzentrationen $> 10\%$ von 1 g Polysorbat 80 pro 100 g Polymerdispersion nicht mehr ausreichend stabilisiert, andererseits kann eine zu geringe, im Verhältnis zur Polysorbat 80 Menge eingesetzte, Feststoffkonzentration ($< 5\%$) auch zu einer Flockung führen. Daher wird in den weiteren Untersuchungen mit 1 g Polysorbat pro 100 g einer 10%igen Polymerdispersion gearbeitet.

3.3.2 Elektrostatische Stabilisierung

Neben der, bereits untersuchten, sterischen Stabilisierung, kann man auch die elektrostatische Stabilisierung nutzen, um eine Dispersion zu stabilisieren. Bei der elektrostatischen Stabilisierung müssen an der Oberfläche der Teilchen, bzw. im Grenzbereich, Ladungen vorhanden sein, die dann durch die Gegenionen in der diffusen Ionenschicht kompensiert werden. Die Abstoßung zwischen den diffusen Ionenschichten stabilisiert die Dispersion.

Die Stabilität der Dispersionen kann unter anderem durch die Einstellung des pH-Wertes der Dispersion variiert werden. Eine weitere Möglichkeit stellt eine Mischung der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D mit Eudragit RL 30 D oder Eudragit RS 30 D dar.

Im Folgenden sollen beide Möglichkeiten zur Verhinderung der Flockenbildung untersucht werden.

3.3.2.1 Einfluss des pH-Wertes

Trägt ein Teilchen oberflächenständige saure oder basische Gruppen, so resultiert bei deren Dissoziation eine negativ oder positiv geladene Oberfläche. Die Höhe der entstehenden Oberflächenladung hängt von der Säure- bzw. Basenstärke der Oberflächengruppen sowie dem pH-Wert der Lösung ab (Kapitel 1.2.6.1). Somit ist es möglich, dass der pH-Wert einer Dispersion, durch seinen Einfluss auf die Oberflächenladung entweder zu einer Stabilisierung oder einer Koagulation, der in der Dispersion vorhandenen Teilchen, führen kann.

Um den Einfluss des pH-Wertes in dem vorliegenden System zu untersuchen, wird einerseits der pH-Wert der Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D und der Pickering-Stamm-Emulsion andererseits variiert. Beide werden entweder auf pH 5 oder pH 10 eingestellt. Für die Magensaftresistenz erzeugenden Polymerdispersionen Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D, scheidet diese Möglichkeit aus, da sie sich laut Herstellerangaben, ab einem pH-Wert von pH 5,5, auflösen.

Zur Bewertung dieser Maßnahmen, werden mikroskopische Aufnahmen (2.2.3.2), Tröpfchengrößenuntersuchungen (2.2.3.1) durchgeführt.

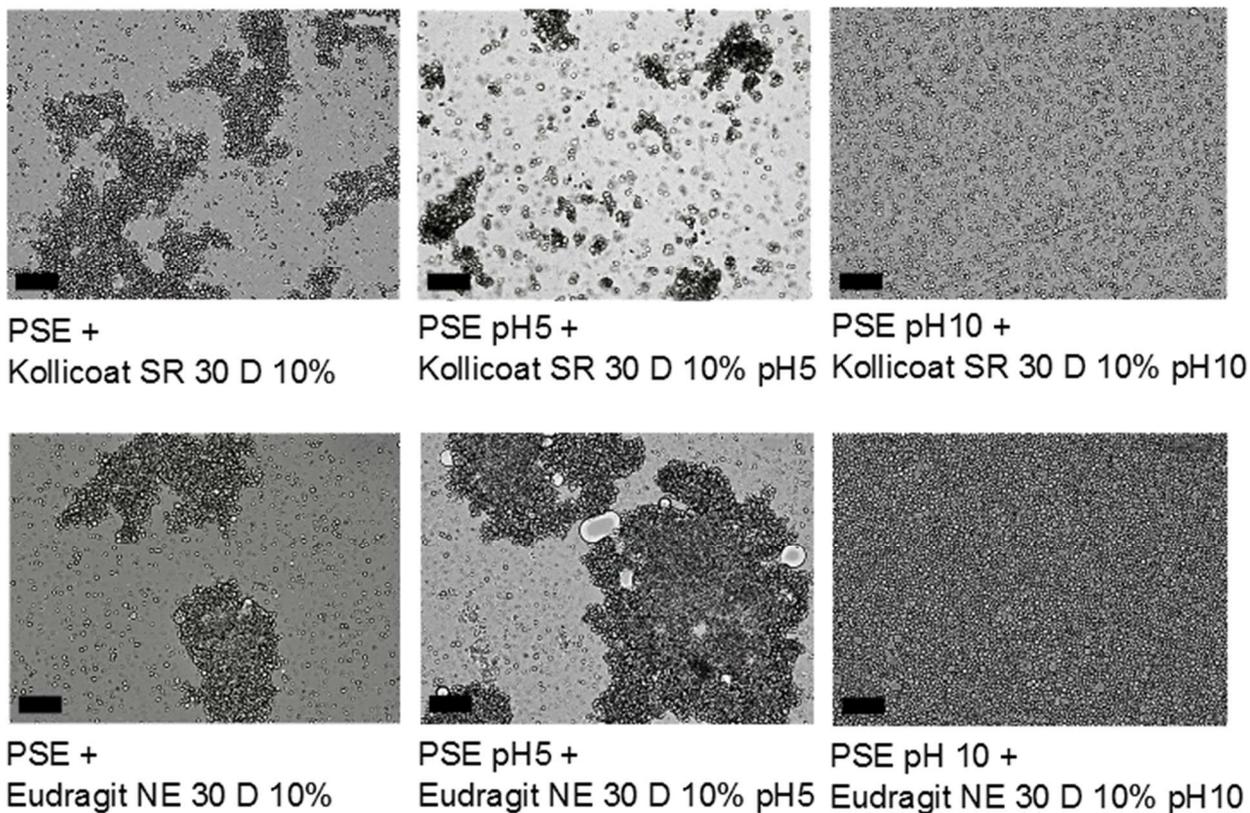


Abbildung 3-20 Mikroskopische Aufnahmen der Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und Kollicoat SR 30 D 10 % oder Eudragit NE 30 D 10 % im Verhältnis 1:1, sowie die Variation der pH-Werte beider Komponenten; Maßstabsbalken 50 µm.

Die mikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 3-20 stellen die Mischungen der Pickering-Stamm-Emulsion und den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D mit den verschiedenen pH-Variationen gegenüber. Es kann für beide Polymere festgestellt werden, dass eine pH-Wert-Einstellung auf 5 keine Verbesserung des Flockungsverhaltens mit sich bringt. Werden jedoch die Pickering-Stamm-Emulsion und die Polymerdispersion auf pH 10 eingestellt, liegen die Emulsionströpfchen einzeln, also entflokt, vor.

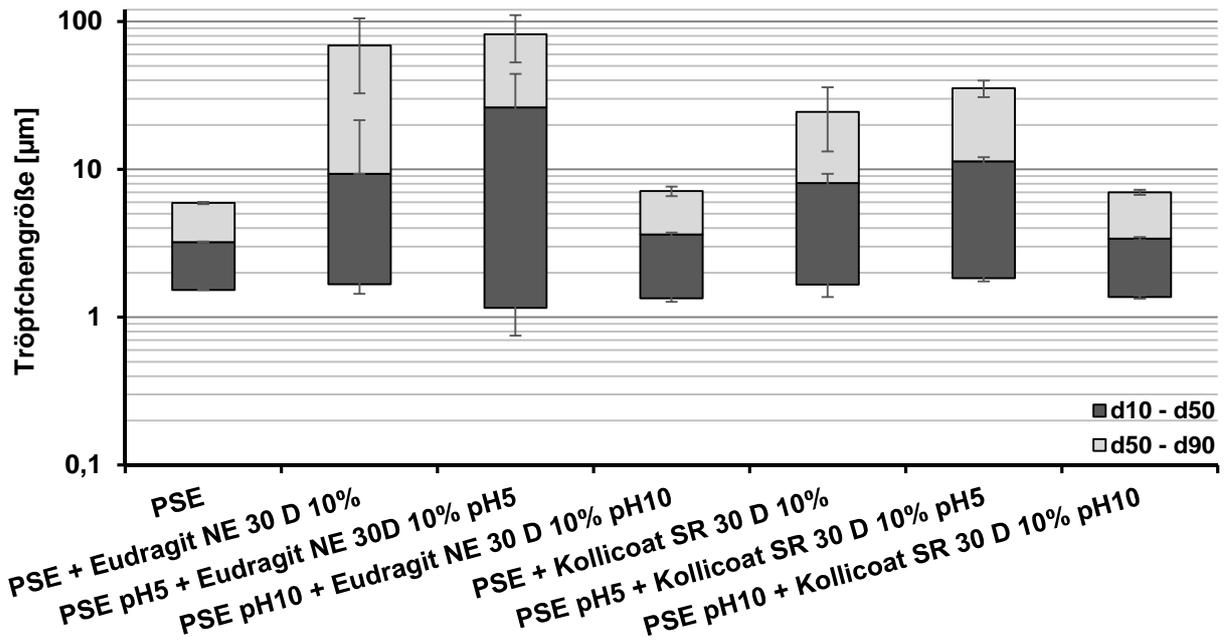


Abbildung 3-21 Tröpfchengrößenuntersuchung der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) in Mischungen 1 zu 1 mit den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D 10 % oder Eudragit NE 30 D 10 %, sowie bei Einstellung des pH-Wertes beider Komponenten auf pH 5 oder pH 10.

Anhand der Abbildung 3-21 ist zu erkennen, dass für die Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Kollicoat SR 30 D 10 % ein d90-Wert von 24,4 µm ermittelt wird. Für die Mischung der jeweils eingestellten Mischungspartner auf pH 5, erhält man einen leicht höheren, aber vergleichbaren d90-Wert von 35,3 µm. Ähnliches ist bei einer Mischung mit Eudragit NE 30 D festzustellen. Eine Pickering-Stamm-Emulsion mit Eudragit NE 30 D erzeugt einen d90-Wert von 68,8 µm und für die Mischung, der jeweils auf pH 5 eingestellten Mischungspartner einen d90-Wert von 81,7 µm. Dies bedeutet, dass die Veränderung des pH-Wertes der einzelnen Dispersionen nach pH 5 und eine anschließende Mischung der beiden nicht zu einer Verbesserung der Kompatibilität der Polymerdispersionen mit der Pickering-Stamm-Emulsion führt, was auch durch die mikroskopischen Untersuchungen festgestellt werden konnte (Abbildung 3-20).

Werden, im Gegensatz dazu, die Polymerdispersionen und die Pickering-Stamm-Emulsion vor ihrer Mischung auf pH 10 eingestellt (Abbildung 3-21), erhält man bei Verwendung von Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D d90-Werte von 7,0 µm oder 7,1 µm. Diese Ergebnisse zeigen somit auch (vgl. Abbildung 3-20), dass

eine Einstellung des pH-Wertes auf pH 10 die Kompatibilität der Mischungen aus Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D und der Pickering-Stamm-Emulsion verbessert.

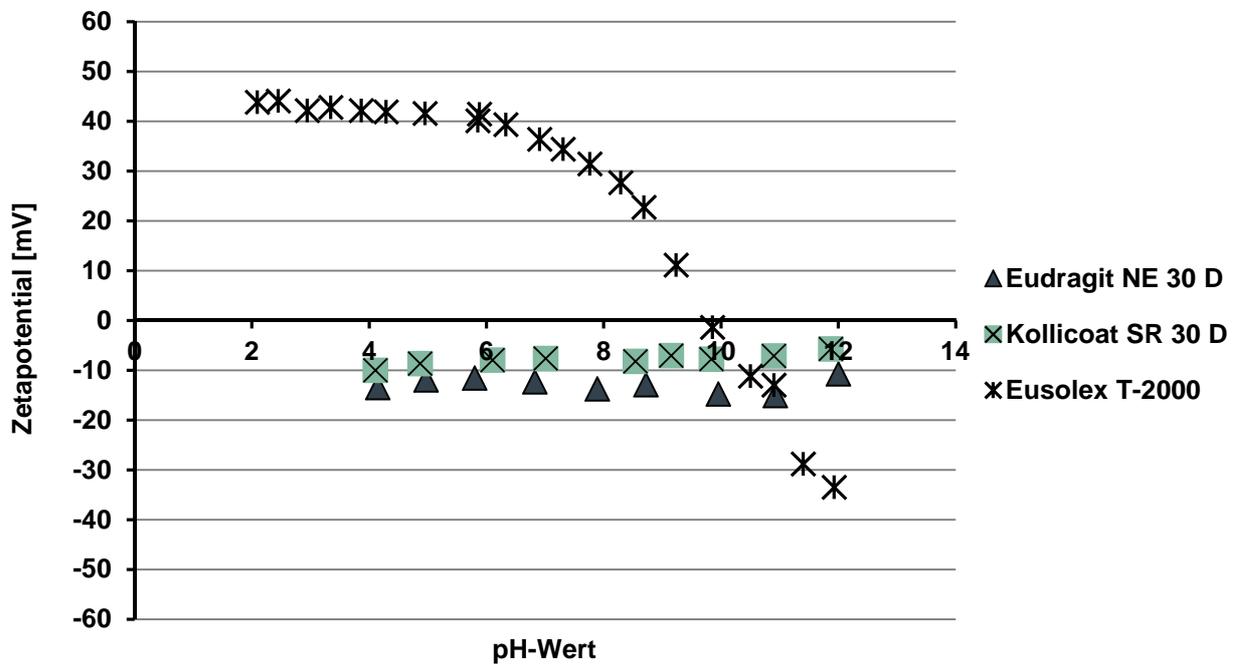


Abbildung 3-22 pH-abhängiger Zetapotentialverlauf der 1%igen Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D und der 1%igen Eusolex T-2000 Suspension.

Abbildung 3-22 stellt den Verlauf des Zetapotentials der in diesem Zusammenhang wichtigen Komponenten dar. Bei pH 5 liegt das Zetapotential für Eusolex T-2000 bei $\zeta = +41,6$ mV. Die beiden Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D weisen bei diesem pH-Wert nur ein leicht negatives Zetapotential von $\zeta = -8,7$ mV, bzw. $-11,9$ mV auf. Somit liegt hier eine vergleichbare Ausgangssituation der interagierenden Bestandteile vor, wie sie schon für das System aus Pickering-Stamm-Emulsion und den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D in Kapitel 3.2.5 beschrieben wurde. Negativ geladene Polymerpartikel können sich mit den positiv geladenen Partikeln des Emulsions-stabilisierenden Feststoffes Eusolex T-2000 zusammenlagern und Flocken bilden.

Betrachtet man nun die Ergebnisse aus den pH-abhängigen Zetapotentialmessungen (Abbildung 3-22), ist die Verhinderung der Flockung bei Einstellen des pH-Werts auf pH 10 nicht durch elektrostatische Abstoßung der Teilchen zu erklären. Beide Polymerdispersionen sind bei pH 10 nur leicht negativ geladen. Kollicoat SR 30 D weist ein Zetapotential von $\zeta = -7,8$ mV und Eudragit NE 30 D eines von $\zeta = -14,8$ mV auf. Eine 1%ige Eusolex T-2000 Suspension besitzt ihren Ladungsnullpunkt bei pH = 9,8, was bedeutet, dass die Partikel der Pickering-Stamm-Emulsion bei pH 10 nur sehr gering oder gar nicht geladen sind. Ein Grund für eine, offensichtlich existierende, Stabilisierung könnte in der Zusammensetzung der verwendeten Polymerdispersionen zu finden sein. Beide Polymerdispersionen enthalten Zusätze, die ihre Stabilität verbessern. Kollicoat SR 30 D enthält 2,7 % Polyvinylpyrrolidon als stabilisierendes Polymer und 0,3 % Natriumlaurylsulfat als anionisches Tensid. Eudragit NE 30 D enthält das nichtionische Tensid Nonoxinol 100 (1,5 %). Man könnte sich nun vorstellen, dass aufgrund der fehlenden elektrostatischen Stabilisierung diese Additive der Polymerdispersionen dazu beitragen, die Systeme aus Polymerdispersion und Pickering-Stamm-Emulsion, nahe am Ladungsnullpunkt, zu stabilisieren. Zum einen könnte das in Kollicoat SR 30 D enthaltene Polymer Polyvinylpyrrolidon eine sterische Stabilisierung erzeugen. Bei Zugabe der Eudragit NE 30 D Dispersion könnte es durch das Nonoxinol 100 zu einer sterischen Stabilisierung kommen.

3.3.2.2 Mischen von Eudragit-Polymerdispersionen

Um die Eigenschaften verschiedener Eudragit-Dispersionen zu variieren, schlägt der Hersteller ein Mischen unterschiedlicher Eudragit-Dispersionen vor. Im Nachfolgenden soll daher untersucht werden, ob durch vorheriges Mischen der Polymerdispersionen Eudragit RL- oder RS 30D mit der Pickering-Stamm-Emulsion und anschließende Zugabe der inkompatiblen Polymerdispersion Eudragit NE 30 D eine Kompatibilitätsverbesserung mit der Pickering-Stamm-Emulsion ermöglicht wird. Hierzu wird der Pickering-Stamm-Emulsion eine Hälfte der einzusetzenden Menge an Polymerdispersion zugegeben. Diese Polymerdispersion ist entweder Eudragit RL 30 D oder Eudragit RS 30 D. Anschließend wird die zweite Hälfte der Polymerdispersion, bestehend aus Eudragit NE 30 D, zugefügt und vermischt. Die so entstehenden Emulsionen werden auf ihr mikroskopisches Aussehen (2.2.3.2) und ihre Tröpfchengrößenverteilung (2.2.3.1) hin beurteilt.

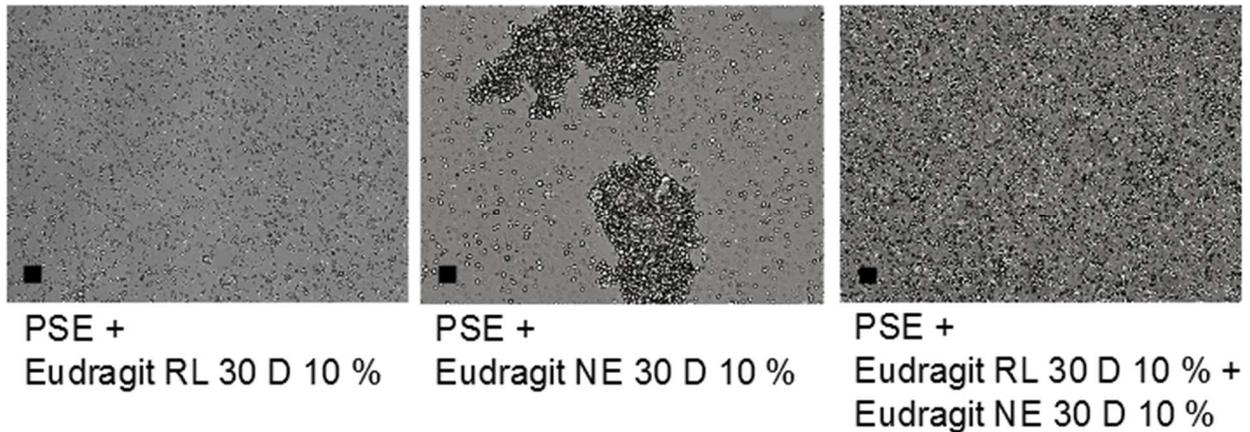


Abbildung 3-23 Mikroskopische Darstellung der Mischungen der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und der Polymerdispersionen Eudragit RL 30 D, Eudragit NE 30 D und der Mischung aus beiden Polymerdispersionen; Maßstabsbalken 20 μ m.

In Abbildung 3-23 sind die mikroskopischen Aufnahmen der Pickering-Stamm-Emulsion mit den Polymeren Eudragit RL 30 D und Eudragit NE 30 D sowie die Mischung mit beiden Polymeren dargestellt. Während bei Mischungen mit Eudragit RL 30 D einzeln vorliegende Emulsionströpfchen zu erkennen sind, kann man bei Mischungen mit Eudragit NE 30 D Flocken feststellen. Wird nun zur Pickering-Stamm-Emulsion als erstes die Polymerdispersion Eudragit RL 30 D zugegeben und daran anschließend Eudragit NE 30 D, entsteht ein Gesamtsystem ohne geflockte Bereiche, es sind nur vereinzelt vorliegende Emulsionströpfchen zu erkennen.

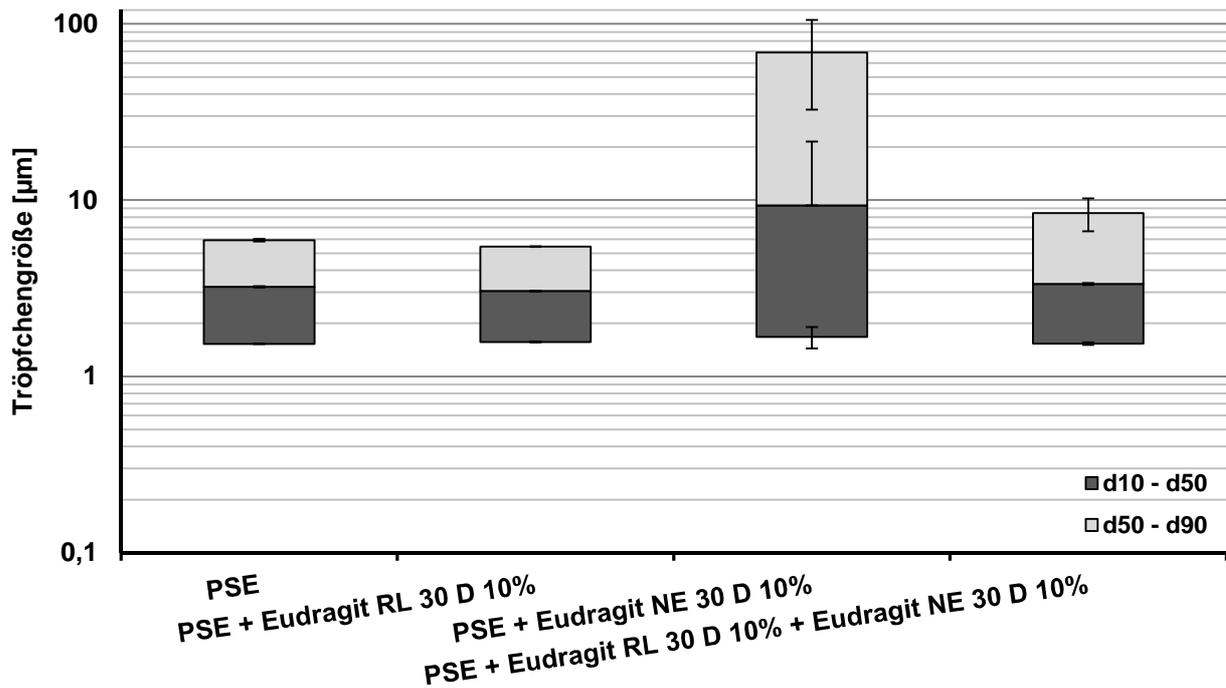


Abbildung 3-24 Tröpfchengrößenuntersuchung bezüglich des Einflusses der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D 10 % auf die Kompatibilität der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D 10 % und der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE).

Die Tröpfchengrößenuntersuchungen der Mischungen mit Pickering-Stamm-Emulsion, Eudragit RL 30 D und Eudragit NE 30 D gibt Abbildung 3-24 wieder. Sie zeigt, dass eine Zugabe von Eudragit RL 30 D zur Pickering-Stamm-Emulsion zu einer gleichbleibenden Tröpfchengrößenverteilung führt, was auch schon in Kapitel 3.2.2 gezeigt werden konnte. Ein alleiniger Zusatz an Eudragit NE 30 D führt zu einer Verschiebung zu höheren Tröpfchengrößen mit einem d90-Wert = 68,7 µm. Die Emulsionen bilden Flocken. Ein Zusatz der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D zur Pickering-Stamm-Emulsion und die anschließende Zugabe an Eudragit NE 30 D führt zu einer polymerhaltigen Emulsion, die vergleichbare Tröpfchengrößen, d90-Wert = 8,4 µm, wie die reine Pickering-Stamm-Emulsion, d90-Wert = 5,9 µm, aufweist.

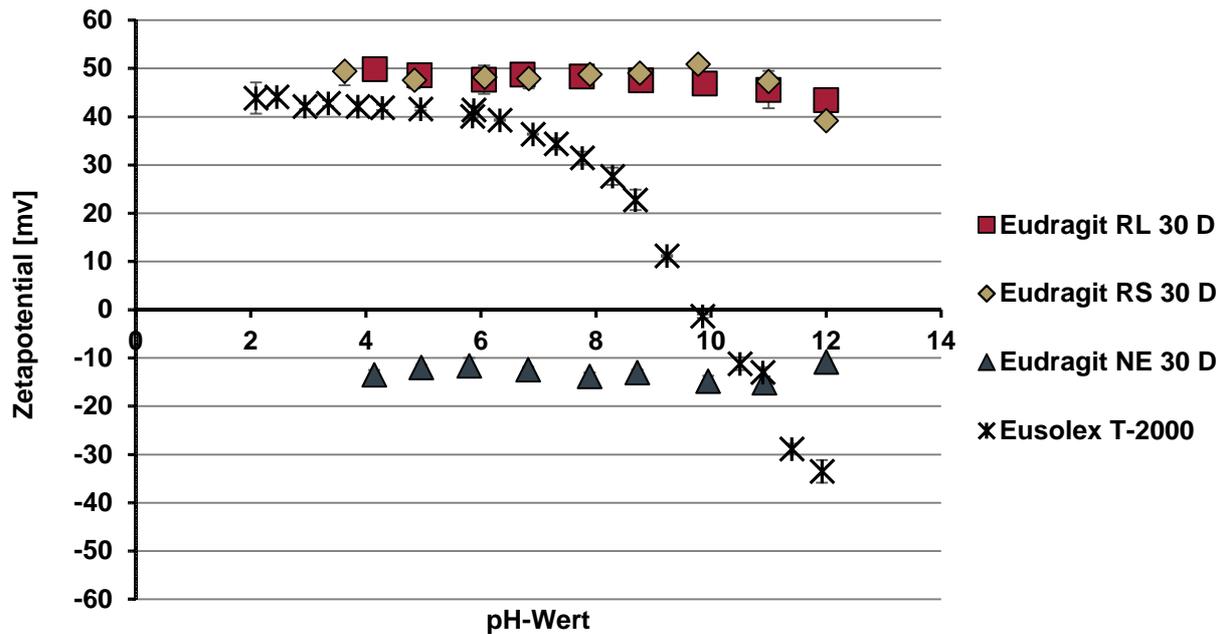


Abbildung 3-25 Zetapotentiale der 1%igen Polymerdispersionen und der Eusolex T-2000 Suspension.

Betrachtet man die Zetapotentiale dieser drei Komponenten (Abbildung 3-25) bei pH 7 (pH-Wert einer Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion, Eudragit RL 30 D und Eudragit NE 30 D), kann man erkennen, dass sowohl die Emulsions-stabilisierenden Eusolex T-2000 Partikel, als auch die Partikel der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D eine hohe positive Ladung tragen. Die Partikel der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D haben eine leicht negative Ladung. Da diese Mischung nun in ein stabiles System mündet, kann folgende Erklärung angenommen werden: Die, durch die Eusolex T-2000 stabilisierten, positiv geladenen, Emulsionströpfchen stoßen sich mit den auch positiv geladenen Partikeln der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D ab. Wird zu diesem stabilen System die Polymerdispersion Eudragit NE 30 D zugegeben, deren Partikel leicht negativ geladen sind, werden sie durch die positiven Eudragit RL 30 D Partikel umgeladen, bzw. maskiert und so kann das Gesamtsystem weiterhin stabil bleiben.

Die Ergebnisse zu den lichtmikroskopischen Untersuchungen mit den Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion, Eudragit RS 30 D und Eudragit NE 30 D sind in Abbildung 3-26 dargestellt.

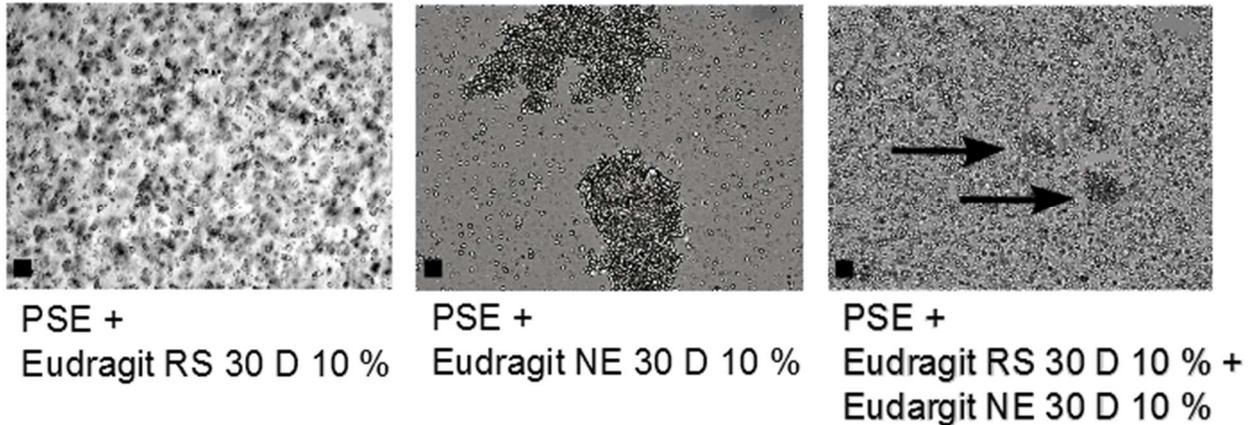


Abbildung 3-26 Mikroskopische Darstellung der Mischungen der Pickering-Stamm-Emulsion und der Polymerdispersionen Eudragit RS 30 D, Eudragit NE 30 D und der Mischung aus beiden Polymerdispersionen; Maßstabsbalken 20µm.

Wird einer Pickering-Stamm-Emulsion zuerst ein Teil Eudragit RS 30 D zugemischt, bevor ein weiterer Teil Eudragit NE30 D zugegeben wird, kann man anhand der lichtmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 3-27), feststellen, dass auch hier die Emulsionströpfchen hauptsächlich vereinzelt vorliegen. Man kann aber auch Bereiche erkennen, die einzelne Flocken enthalten (markierte Bereiche).

Die Ergebnisse zu den Tröpfchengrößenuntersuchungen aus den Mischungen mit Pickering-Stamm-Emulsion, Eudragit RS 30 D und Eudragit NE 30 D sind in Abbildung 3-27 dargestellt.

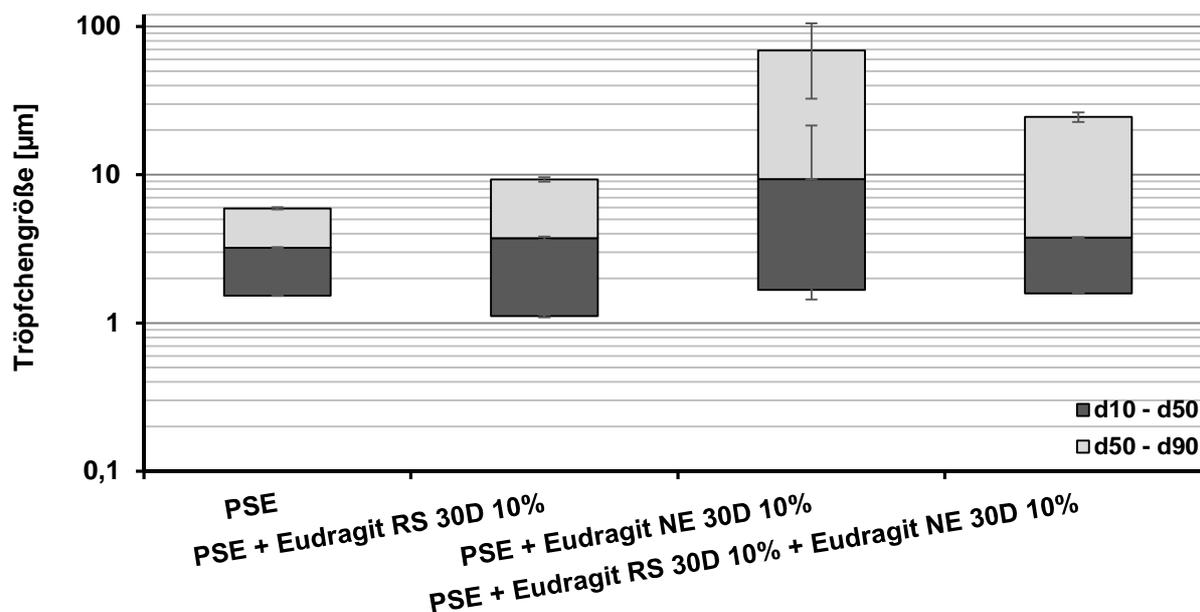


Abbildung 3-27 Tröpfchengrößenuntersuchung bezüglich des Einflusses der Polymerdispersion Eudragit RS 30 D 10 % auf die Kompatibilität der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D 10 % und der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE).

Auch anhand der dargestellten Ergebnisse in Abbildung 3-27, kann man erkennen, dass durch den Einsatz der beiden Eudragit-Dispersionen die Tröpfchengrößen von einem d90-Wert von 68,7 µm (Pickering-Stamm-Emulsion + Eudragit NE 30 D) auf einen d90-Wert von 24,6 µm (Pickering-Stamm-Emulsion + Eudragit RS 30 D + Eudragit NE 30 D) reduziert werden. Eine Zugabe an Eudragit RS 30 D zur Pickering-Stamm-Emulsion kann somit auch die Kompatibilität mit der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D verbessern. Jedoch wird die Flockung bei einer Kombination aus beiden Polymerdispersionen nicht vollständig aufgehoben. Auch hier kann man davon ausgehen, dass die Partikel der Polymerdispersion Eudragit RS 30 D die Partikel der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D maskieren und somit umladen. Weshalb das Ausmaß jedoch geringer als bei der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D ist, kann durch die unterschiedliche Anzahl an positiv geladenen quartären Ammoniumgruppen erklärt werden. In der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D sind diese häufiger vertreten, als in der Polymerdispersion Eudragit RS 30 D. Daher kann Eudragit RL 30 D das Gesamtsystem effektiver stabilisieren.

3.3.3 Zusammenfassung der verschiedenen Mechanismen zur Steigerung der Kompatibilität

Um die Kompatibilität der verschiedenen Polymerdispersionen mit der Pickering-Stamm-Emulsion zu verbessern, kann entweder eine sterische oder eine elektrostatische Stabilisierung erfolgen.

Ein Zusatz an Polysorbat 80 zur sterischen Stabilisierung eignet sich nur bei den Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30, die zu einer verzögerten Freisetzung eingesetzt werden können. Polysorbat 80 adsorbiert an den Latexpartikeln der Polymerdispersionen und durch die hydrophilen Polyoxethylenketten kann eine sterische Barriere im wässrigen Medium ausgebildet werden.

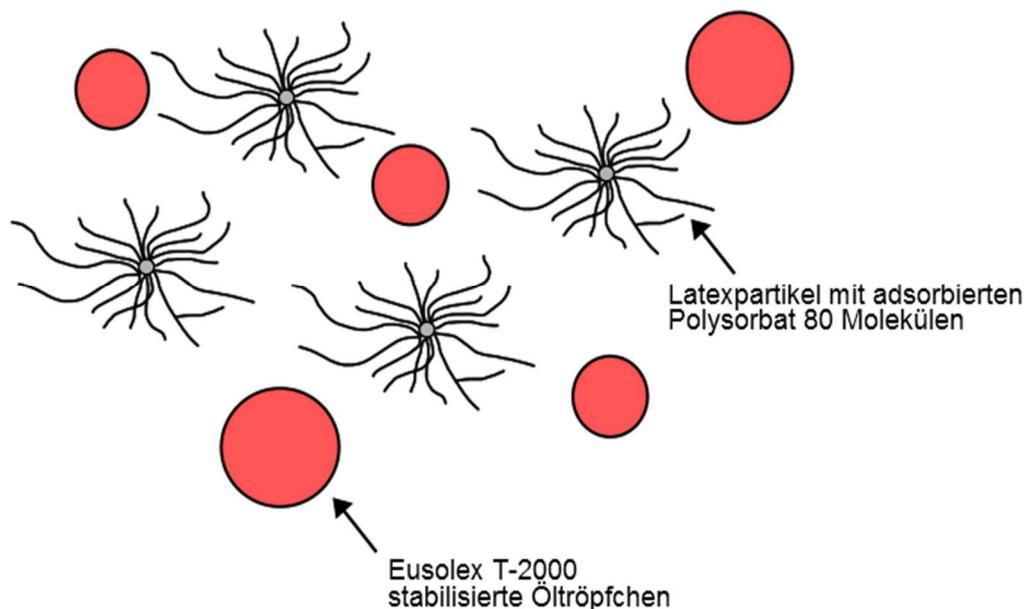


Abbildung 3-28 Schematische Darstellung des Mechanismus der sterischen Stabilisierung von Polymerdispersionen mit Pickering-Stamm-Emulsionen durch Polysorbat 80.

Die zu stabilisierende Feststoffkonzentration in der Polymerdispersion ist dafür ausschlaggebend, ob ein stabiles System erhalten wird oder nicht. Es werden Feststoffkonzentrationen der Polymerdispersion von $> 10\%$ von 1 g Polysorbat 80 für 100 g Polymerdispersion nicht mehr ausreichend stabilisiert. Auch kann eine eingesetzte Feststoffkonzentration von $< 5\%$ mit 1 g Polysorbat 80 pro 100 g Polymerdispersion zu

einer Flockung führen. Daher wird in den weiteren Untersuchungen 1 g Polysorbat 80 pro 100 g 10%iger Polymerdispersion verwendet.

Bei den Polymeren Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D, die Magensaftresistenz erzeugen, ist eine sterische Stabilisierung durch Polysorbat 80 nicht möglich. Der Zusatz führt zu einer verstärkten Flockung. Beide enthalten bereits in der Dispersion Polysorbat 80 zu ihrer eigenen Stabilität (2,3 % in Kollicoat MAE 30 D und 0,7 % in Eudragit L 30 D, bezogen auf den Feststoffgehalt der Dispersion). Durch eine weitere Zugabe an Polysorbat 80 kann es zu einer depletion flocculation (Lagaly et al., 1997) kommen, die durch nicht adsorbierte Polysorbat 80 Moleküle ausgelöst wird. Aufgrund der höheren Konzentration von Polysorbat 80 im umliegenden Medium kann das Dispersionsmedium aus dem Raum zwischen den zu stabilisierenden Teilchen heraus diffundieren, was mit einer Verringerung des Abstandes der Teilchen zueinander einhergeht. Durch den Abstandsverlust können Van-der-Waals-Anziehungskräfte wirken und dadurch die Partikel aggregieren.

Über eine Veränderung des pH-Wertes der Dispersionen und der Pickering-Stamm-Emulsionen kann auch eine Stabilisierung erfolgen. Wird jedoch der pH-Wert auf pH 5 eingestellt, fördert dies bei Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D die Flockenbildung. Hingegen führen Einstellungen auf pH 10 zu stabilen Systemen. Hier kann davon ausgegangen werden, dass die, in den Polymerdispersionen von Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D enthaltenen, stabilisierenden Zusätze (Polyvinylpyrrolidon bzw. Nonoxinol 100) zum Tragen kommen und durch sterische Abstoßung die Mischungen stabilisieren.

Eigenschaften der Polymerdispersionen können über das Mischen verschiedener Polymerdispersionen verändert werden (Evonik Industries AG, 2014). Jedoch berichten verschiedene Autoren, dass Mischungen nicht ohne weiteres durchgeführt werden können (Lehmann und Dreher, 1986), bzw., dass Mischungen aus Eudragit RS 30 D und Eudragit NE 30 D zu Inkompatibilitäten führen (Lunter, 2012). Obwohl diese Inkompatibilitäten bekannt sind, kann, im vorliegenden Fall, eine elektrostatische Stabilisierung über das Mischen von Eudragit RL 30 D zur Pickering-Stamm-Emulsion und durch die anschließende Zugabe der Eudragit NE 30 D Dispersion erfolgen. Offensichtlich spielen die, aus der Literatur bekannten Inkompatibilitäten, aufgrund der komplexeren Zusammenetzungen, keine Rolle mehr. Ausschlaggebend für die Stabilisierung des Gesamtsystems ist, dass die positiv geladenen Partikel der

Polymerdispersion Eudragit RL 30 D die leicht negativ geladenen Partikel der Eudragit NE 30 D-Dispersion umladen können. Durch die ebenfalls positiv geladenen Emulsions-stabilisierenden Eusolex T-2000 Partikel kommt es zur elektrostatischen Abstoßung (Abbildung 3-29) und somit resultiert ein stabiles Gesamtsystem. Mischungen mit Eudragit RS 30 D, anstelle von Eudragit RL 30 D, sind weniger stabil, da der Gehalt an quartären Ammoniumgruppen niedriger ist.

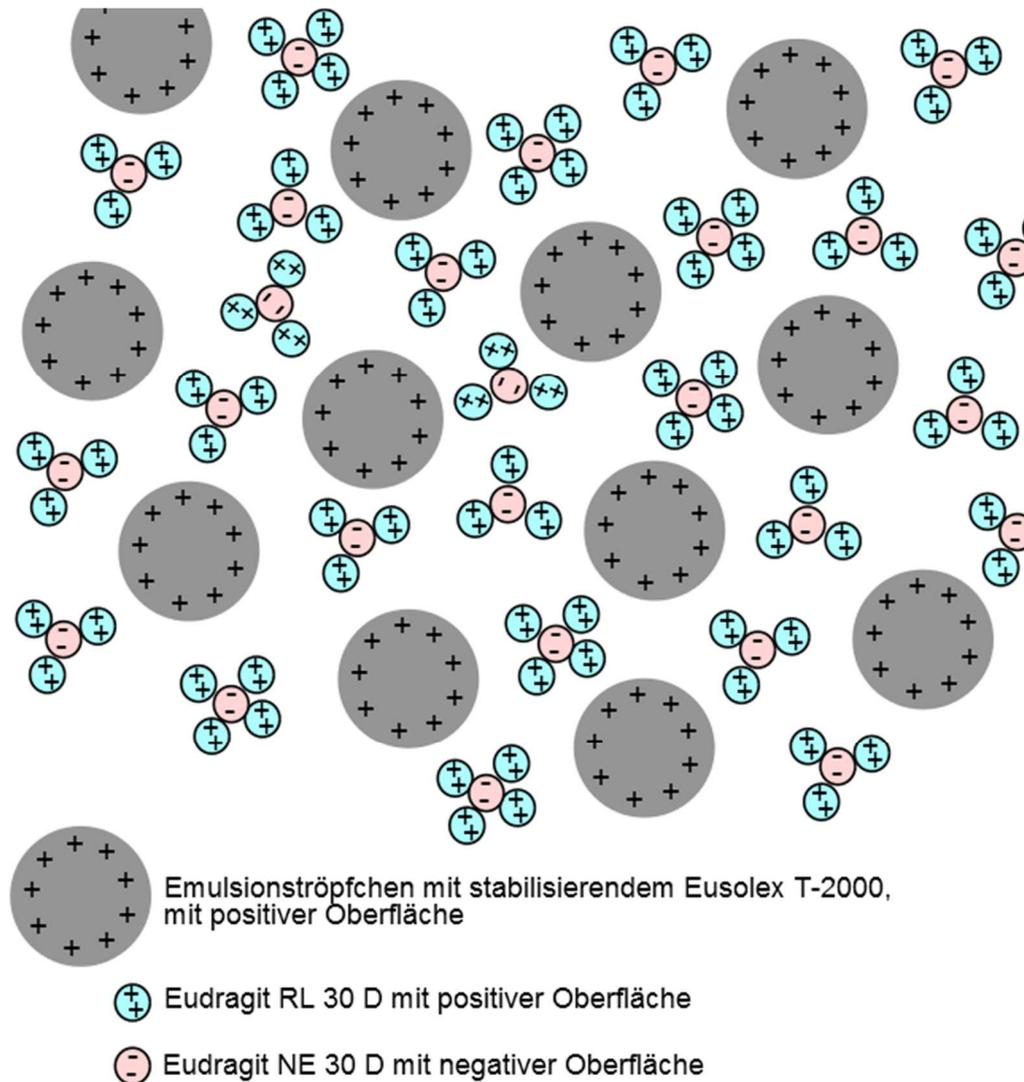


Abbildung 3-29 Schematische Darstellung des Mechanismus der Stabilisierung von Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit NE 30 D mit Hilfe von Eudragit RL 30 D.

Die aufgezeigten Maßnahmen zeigen, dass auch zuvor inkompatible Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und verschiedenen Polymerdispersionen in ein kompatibles Gesamtsystem überführt werden können. Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3 Übersicht der Zusammensetzungen der kompatiblen Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und verschiedenen Polymerdispersionen.

Zusammensetzung	Stabilisierungszusatz	Kompatibilität	Mechanismus
PSE+Kollicoat SR 30 D	PS 80	stabil	sterisch
PSE + Eudragit NE 30 D	PS 80	stabil	sterisch
PSE + Eudragit RL- oder RS 30D		stabil	elektrostatische Abstoßung: der positiven Polymergruppen und des positiven Eusolex T-2000
PSE + Eudragit NE30D	Eudragit RL30D	stabil	elektrostatisch: Umladung Eudragit NE 30
PSE + Eudragit NE 30 D	pH-Wert auf 10 einstellen	stabil	sterisch: Nonoxynol
PSE + Kollicoat SR 30 D	pH-Wert auf 10 einstellen	stabil	sterisch: Polyvinylpyrrolidon
PSE + Eudragit L 30 D		stabil, mit Teilflockung	elektrostatisch
PSE + Kollicoat MAE 30 D		stabil, mit Teilflockung	elektrostatisch

3.4 Charakterisierung isolierter Filme ohne Modellwirkstoff

In der vorliegenden Arbeit, soll eine Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und verschiedenen, funktionalen Polymeren, zum einen, als Bindemittel bei der Granulation eingesetzt werden und zum anderen die Freisetzung, des in der Ölphase gelösten Modellwirkstoffes, steuern. Dafür sollte sich bei der Granulation ein Film bilden, in den die Öltröpfchen eingeschlossen sind. Daher ist es wichtig, die Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersionen auch als getrocknete, isolierte Filme zu beurteilen. Entsprechende Filme können durch einen einfachen Trockenschritt erzeugt (2.2.4) werden. Es wird jeweils der Glasübergang bestimmt.

3.4.1 Bestimmungen der Glasübergangstemperaturen

Die funktionalisierte Pickering-Stamm-Emulsion soll zur Herstellung eines Granulates als Granulierflüssigkeit eingesetzt werden. Hierbei schließt sich nach dem Granulieren ein Trockenschritt an. An dieser Stelle des Herstellungsprozesses sollte die Temperatur des Trocknungsprozesses ausreichend hoch sein, damit die enthaltenen Polymere einen stabilen und geschlossenen Film um die, mit Eusolex T-2000 stabilisierten, Öltröpfchen bilden können. Ein hierbei wichtiger Parameter ist die Glasübergangstemperatur. Ab dem Glasübergang (T_g) diffundieren die Polymerketten der Polymerdispersion über die Partikelgrenzen hinweg und bilden einen geschlossenen Film. Die Ergebnisse der Glasübergangstemperaturen sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4 Glasübergangstemperaturen der freien Filme aus Polymerdispersionen mit 5 % Feststoffanteil. Literaturwerte aus ¹ Herstellerangaben und aus ² (Scheiffele et al., 1998). Sowie Glasübergangstemperaturen aus Filmen, bestehend aus Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und Polymerdispersionen 10%ig im Verhältnis 1:1.

Eingesetzte Polymerdispersion	Film aus Polymerdispersion	Literaturwert	Film aus PSE + Polymerdispersion
Eudragit RL 30 D	66 °C	~ 55 °C ¹	43 °C
Eudragit RS 30 D	66 °C	~ 55 °C ¹	56 °C
Eudragit RL + NE 30D	33 °C	k. A.	n. b.*
Eudragit NE 30 D + Polysorbat 80	1 °C	k. A.	n. b.*
Kollicoat SR 30 D + Polysorbat 80	38 °C	k. A.	32 °C
Eudragit NE 30 D pH10	13 °C	k. A.	n. b.*
Kollicoat SR 30 D pH10	45 °C	k. A.	35 °C
Kollicoat MAE 30 D	128 °C	~ 119 C ⁰ ²	113 °C
Eudragit L 30 D	106 °C	~ 96 °C ¹	92 °C

* n. b. = nicht bestimmbar, da ein Schmelzereignis der Ölphase über dem Ereignis des Glasübergangs liegt und dieses somit nicht detektierbar macht.

Tabelle 3-4 zeigt, dass die ermittelten Glasübergangstemperaturen sich weitgehend mit jenen aus der Literatur decken. Es ist hierbei zu bedenken, dass diese Werte nicht aus dem gleichen Versuchsaufbau resultieren, wodurch sich die abweichenden Werte erklären lassen. Vergleicht man die Werte der Filme aus reiner Polymerdispersion mit denen der Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion, lässt sich erkennen, dass durch den Zusatz der Pickering-Stamm-Emulsion die Glasübergangstemperaturen bei allen isolierten Filmen gesenkt werden. Dies wird durch das, in der Emulsion enthaltene, Öl hervorgerufen, welches als Weichmacher fungieren kann. Dieser Effekt ist bei Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsionen mit Eudragit RL 30 D stark ausgeprägt, die Temperaturdifferenz beträgt hier 23 °C. Bei

Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion mit Eudragit RS 30 D ist sie weniger stark ausgeprägt. Hier wird die Glasübergangstemperatur um nur 10 °C abgesenkt.

Betrachtet man die Glasübergangstemperaturen der Mischungen, kann man feststellen, dass nicht alle im gewählten Trocknungsbereich von 40 bis 50 °C liegen. Bei den langsam freisetzenden Polymeren liegt die Mischung mit Eudragit RS 30 D über dem verwendeten Temperaturbereich. Die Glasübergangstemperatur liegt hier bei ca. 56 °C. Auch die beiden magensaftresistenten Polymere, Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D, zeigen Glasübergangstemperaturen deutlich über 50 °C. Eventuell von Bedeutung wäre hier, dass die Prozesstemperatur beim Trocknen zu gering ist und eine vollständige Verfilmung ausbleibt.

Bestimmungen der Glasübergangstemperaturen können somit zeigen, dass durch eine Mischung der Polymerdispersionen mit der Pickering-Stamm-Emulsion, die Glasübergangstemperatur gesenkt werden kann. Der jeweilige Einfluss der Pickering-Stamm-Emulsion muss jedoch für jedes Polymer einzeln ermittelt werden.

3.5 Einfluss unterschiedlicher Chargen Eudragit NE 30 D

In der vorliegenden Arbeit müssen, aufgrund des Verbrauchs an Eudragit-Dispersionen, verschiedene Eudragit NE 30 D-Chargen eingesetzt werden. Es werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Chargen eingesetzt. Folgende Chargen werden verwendet: 1. Charge B111012090 (verwendet bis einschließlich Versuche 3.4), 2. Charge B130212039 und 3. Charge B130512071 (verwendet ab Versuche 3.5). Es werden zur Untersuchung der verschiedenen Chargen Eudragit NE 30 D makroskopische Aufnahmen, die in Abbildung 3-30 dargestellt sind, angefertigt.



PSE + Eudragit NE 30D 10%
(Charge B111012090)
+Polysorbat 80



PSE + Eudragit NE 30D 10%
(Charge B130212039)
+ Polysorbat 80



PSE + Eudragit NE 30D 10%
(Charge B130512071)
+ Polysorbat 80

Abbildung 3-30 Makroskopische Aufnahmen der Untersuchung verschiedener Chargen Eudragit NE 30 D. Die linke Seite zeigt die verwendete Charge B111012090 von Eudragit NE 30 D und die rechte Seite zeigt die Chargen B130212039 und B130512071, wobei alle dargestellten Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit NE 30 D 10% im Verhältnis 1:1 hergestellt wurden und den Zusatz Polysorbat 80 zur Stabilisierung enthalten.

Abbildung 3-30 stellt dar, dass der Einsatz verschiedener Chargen Eudragit NE 30 D zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Flockenbildung führt. Die Chargen B130212039 und B130512071 der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D führen, trotz Zusatz von Polysorbat 80, zu einer Flockung. Auch durch Erhöhung oder Erniedrigung der eingesetzten Polysorbat 80 Menge (Ergebnisse nicht dargestellt), lässt sich hier keine sterische Stabilisierung des Systems erreichen. Die genaue Ursache dieses Phänomens kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden. Daher wird das System, bestehend aus Pickering-Stamm-Emulsion, Eudragit NE 30 D und Polysorbat 80 in den weiteren Experimenten nicht weiter betrachtet. In den weiteren Untersuchungen mit der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D erfolgt die Stabilisierung durch Einstellung des pH-Wertes auf 10, oder durch den Zusatz von Eudragit RL 30 D.

3.6 Cumarin-haltige Pickering-Stamm-Emulsionen

Um den Einfluss der verwendeten funktionalen Polymere in Bezug auf das Freisetzungsverhalten zu untersuchen, ist ein Modellwirkstoff notwendig. Da es sich bei dem zu entwickelnden oralen Drug Delivery System um ein Lipid-basiertes System handelt, was lipophile und schwer wasserlösliche Arzneistoffe besser bioverfügbar machen soll, wird ein lipophiler Modellwirkstoff eingesetzt. Weiterhin sollte der verwendete Modellwirkstoff auch eine gewisse Hydrophilie aufweisen, damit eine Freisetzung in wässrigen Medien möglich ist.

3.6.1 Cumarin als Modellwirkstoff

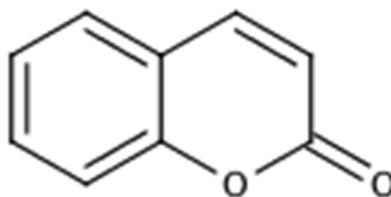


Abbildung 3-31 Strukturformel von Cumarin.

Cumarin gehört zur Stoffgruppe der Lactone. Es wird selbst nicht als Arzneistoff eingesetzt, sondern nur Derivate des Cumarins. Hierbei sind vor allem die 4-Hydroxycumarin-Derivate wie Warfarin und Phenprocumon von Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wird Cumarin als Modellwirkstoff zur Untersuchung der Freisetzung aus den entwickelten Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systemen eingesetzt, da es eine gute Löslichkeit in Ölen besitzt (Ritschel und Hoffmann, 1981) und nur wenig löslich in Wasser (1,7 g/l) ist (MerckMillipore, 2014). Für die Freisetzungsuntersuchungen weist Cumarin aber eine ausreichend hohe Wasserlöslichkeit auf.

3.6.1.1 Physikochemische Charakterisierung des Modellwirkstoffs Cumarin

Um eine hohe Beladung des im Granulat vorhanden verkapselten Öles zu erreichen, muss sich möglichst viel Cumarin in der Ölphase lösen. Wieviel Cumarin sich maximal in einem bestimmten Volumen an Öl lösen kann, wird durch die Untersuchung der Sättigungslöslichkeit (2.2.8.2) von Cumarin bestimmt. Weiterhin wird untersucht, wieviel Cumarin sich in den beiden Freisetzungsmitteln maximal lösen kann (2.2.8.2).

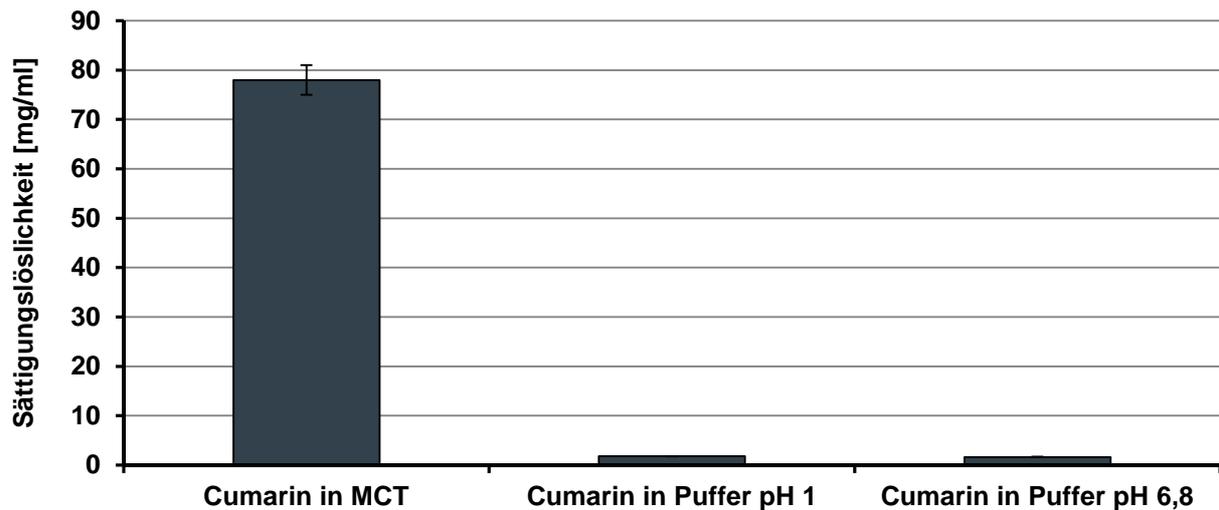


Abbildung 3-32 Sättigungslöslichkeit von Cumarin in verschiedenen Medien bei Raumtemperatur.

Abbildung 3-32 zeigt die Löslichkeiten von Cumarin in der Ölphase (MCT), Puffer pH 1 und Puffer pH 6,8. Die Löslichkeit von Cumarin in der Ölphase (MCT) beträgt 78,00 mg/ml ($\pm 3,025$). Für die beiden Freisetzungsmidien erhält man Werte von 1,79 mg/ml ($\pm 0,050$) für Puffer pH 1 und 1,64 mg/ml ($\pm 0,053$) für Puffer pH 6,8. Somit kann man davon ausgehen, dass die Löslichkeit von Cumarin in den beiden Freisetzungsmidien pH-unabhängig ist.

Um den Verteilungskoeffizienten zwischen Cumarin der Ölphase (MCT) und Cumarin der beiden Freisetzungsmidien zu bestimmen, wird, wie in 2.2.8.1 beschrieben, vorgegangen. Der Verteilungskoeffizient (VK) ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$VK = \frac{c \text{ Cumarin (MCT)}}{c \text{ Cumarin (Puffermedium)}}$$

(Gleichung 3-1)

Für die Verteilung von Cumarin aus der MCT-Phase in die Pufferphase pH 1 liegt der Verteilungskoeffizient bei 37,40 ($\pm 0,400$) und der log P-Wert bei 1,57 ($\pm 0,004$). Für die Verteilung aus der MCT-Phase in die Pufferphase pH 6,8 nimmt der Verteilungskoeffizient den Wert 40,42 ($\pm 0,946$), und der log P-Wert den von 1,61 ($\pm 0,010$) an. Somit weist Cumarin eine gute Lipophilie auf und der Übertritt in die wässrige Phase ist gegeben.

3.6.2 Einfluss des Cumarins auf Pickering-Stamm-Emulsionen

Um zu untersuchen, ob die Zugabe von Cumarin zur Ölphase der Pickering-Stamm-Emulsion einen Einfluss auf die Tröpfchengröße der resultierenden Emulsion ausübt, wird die Pickering-Stamm-Emulsion nach 2.2.1.2 hergestellt. Sie wird mit einer Cumarin-freien Pickering-Stamm-Emulsion durch mikroskopische Aufnahmen (2.2.3.2) in Abbildung 3-33 und Tröpfchengrößenbestimmung (2.2.3.1) in Abbildung 3-34 verglichen.

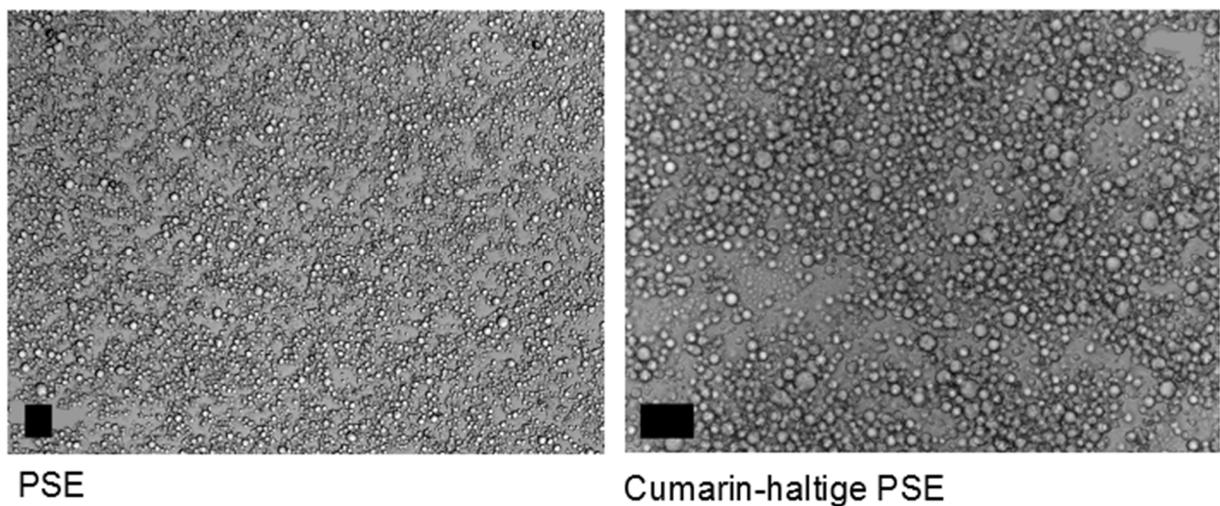


Abbildung 3-33 Lichtmikroskopische Aufnahmen der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion; Maßstabsbalken 20 µm.

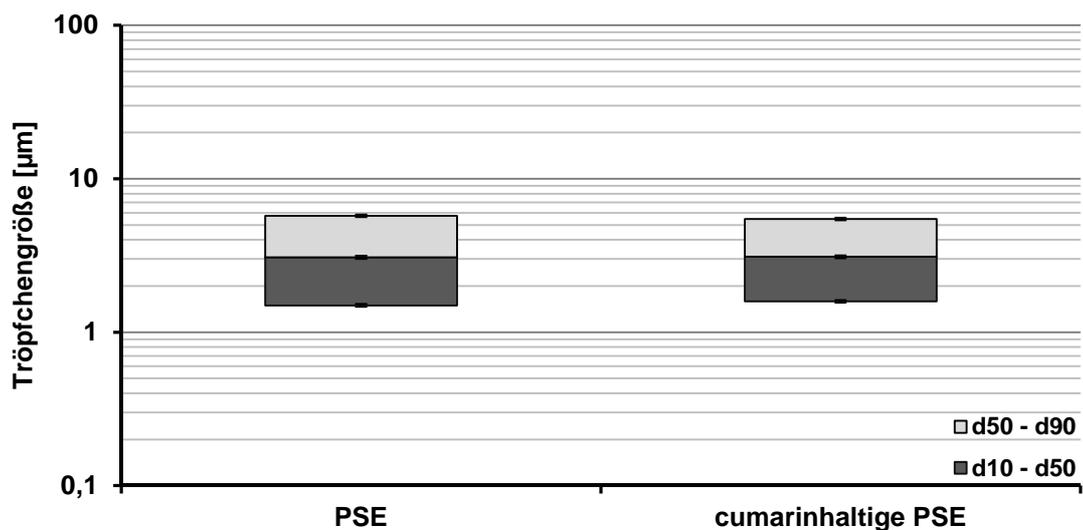


Abbildung 3-34 Tröpfchengrößenverteilung der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion.

Anhand der Abbildung 3-33 lässt sich erkennen, dass eine Pickering-Stamm-Emulsion mit Cumarin optisch vergleichbar mit einer Cumarin-freien Emulsion ist. Auch die Tröpfchengrößen liefern vergleichbare Werte. Eine Cumarin-freie Emulsion weist einen d_{90} -Wert von $5,7 \mu\text{m}$ auf, und die Cumarin-haltige Emulsion einen d_{90} -Wert von $5,5 \mu\text{m}$. Es lässt sich kein Unterschied der Ergebnisse zwischen der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion zu einer Cumarin-freien Emulsion feststellen. Somit übt Cumarin keinen Einfluss auf die Tröpfchengrößenverteilung der Pickering-Stamm-Emulsion aus.

3.6.3 Einfluss des Cumarins auf die Stabilität der Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion

Im Folgenden soll untersucht werden, ob beim Mischen der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion mit den verschiedenen Polymerdispersionen und den ggf. nötigen Stabilisierungsmaßnahmen die Stabilität der Emulsionen weiter bestehen bleibt.

Die Tröpfchengrößenuntersuchungen werden, wie in 2.2.3.1 beschrieben, durchgeführt. Die Messungen werden mit den Tröpfchengrößen der bereits untersuchten Cumarin-freien Varianten aus 3.2.2 und 3.3 verglichen und sind in Abbildung 3-35 dargestellt.

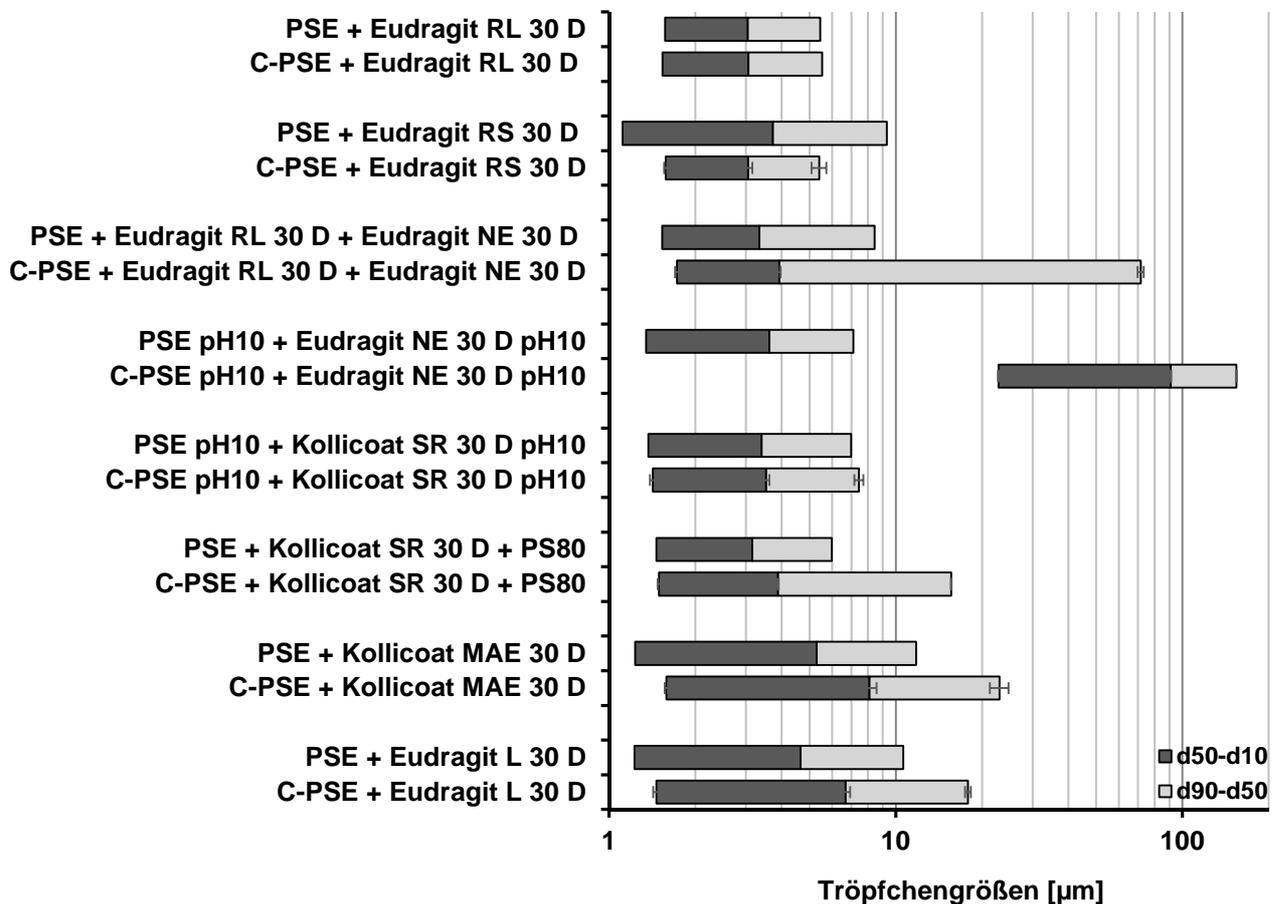


Abbildung 3-35 Tröpfchengrößenuntersuchung von Cumarin- und Polymer-haltigen Pickering-Stamm-Emulsionen (C-PSE) im Vergleich zu Cumarin-freien Varianten (PSE). Das Verhältnis Polymerdispersion zu Pickering-Stamm-Emulsion beträgt in allen Fällen 1:1 und die Feststoffkonzentration der Polymerdispersion 10 %.

Abbildung 3-35 stellt jeweils die Tröpfchengrößenverteilung einer Pickering-Stamm-Emulsion ohne Cumarin (PSE) und einer Pickering-Stamm-Emulsion mit Cumarin (C-PSE) in Mischungen mit verschiedenen Polymerdispersionen (ggf. mit Zusatz von Stabilisator) gegenüber. Die Mischungen der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion mit Eudragit RL 30 D oder Eudragit RS 30 D weisen einen nahezu identischen d90-Wert wie die jeweiligen Mischungen ohne Cumarin auf.

Mischungen, die Cumarin-haltige Pickering-Stamm-Emulsion mit Eudragit NE 30 D und einen stabilisierenden Zusatz enthalten, verschieben ihre Tröpfchengrößen hin zu größeren Werten. Cumarin-haltige Varianten mit Eudragit RL 30 D und Eudragit NE 30 D weisen d90-Werte von 71,6 μm auf, Varianten, die eine pH-Wert Einstellung auf pH 10 durchlaufen haben, erzielen d90-Werte von 154,3 μm .

Für die Cumarin-haltigen Mischungen mit Kollicoat SR 30 D erhält man jedoch durch Einstellen des pH-Wertes vergleichbare d90-Werte. Für Cumarin-haltige Mischungen einen d90-Wert von 7,4 μm und 7 μm für eine Cumarin-freie Zubereitung. Durch den Zusatz an Polysorbat 80 wird ein d90-Wert von 15,6 μm , im Vergleich zur Cumarin-freien Variante von 6,0 μm gemessen. Für die Polymere, die eine Magensaftresistenz erzeugen sollen, findet man auch leicht erhöhte Werte. Für Kollicoat MAE 30 D einen d90-Wert von 23,0 μm und für Eudragit L 30 D einen d90-Wert von 17,9 μm . Geht man davon aus, dass der d90-Wert eines einzelnen Emulsionstropfens ca. 6 μm beträgt, bedeutet das, dass nur wenige Einzeltröpfchen bei diesen Mischungen eine Flocke bilden. Daher liegen die Ergebnisse für die magensaftresistenten Polymere, wie die Ergebnisse für Kollicoat SR 30 D in Kombination mit Polysorbat 80, im akzeptablen Bereich, da die Tröpfchengrößen um nicht mehr als 10 μm vergrößert werden. Diese Mischungen werden daher als weitgehend stabil angesehen.

Für die Mischungen mit Eudragit NE 30 D liegen die gemessenen Werte nicht mehr in einem akzeptablen Bereich. Es bilden sich trotz der verbesserten Kompatibilität Flocken aus, was zu Instabilitäten zwischen der Polymerdispersion und der Cumarin-haltigen Emulsion führt.

3.6.4 Zusammenfassung zur Wahl des Modellwirkstoffes

Die physikochemischen Eigenschaften des Cumarins erlauben es die Substanz als Modellwirkstoff des oralen Drug Delivery Systems einzusetzen. Cumarin ist ausreichend lipophil, um eine genügend hohe Beladung der Öltröpfchen zu erlangen. Trotzdem ist seine Wasserlöslichkeit so hoch, dass bei Erreichen des Verteilungsgleichgewichts praktisch 100 % freigesetzt werden und sink-Bedingungen eingehalten werden können.

Auch die Emulsionsbildung ist durch das, in der Ölphase vorhandene, Cumarin nicht beeinträchtigt. Die Cumarin-haltige Pickering-Stamm-Emulsion ist nahezu identisch mit einer Cumarin-freien Emulsion in Bezug auf die mikroskopische Beurteilung und die Tröpfchengrößenverteilung.

Bei Zugabe der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion zu den Polymerdispersionen und den, gegebenenfalls notwendigen, Stabilisierungszusätzen tritt aber, besonders bei Emulsionen mit Eudragit NE 30 D, eine erneute Flockung des Gesamtsystems auf. Höchstwahrscheinlich verteilt sich das Cumarin, aufgrund seiner Lipophilie, aus den Öltröpfchen in die Polymer-haltige äußere Phase und stört so die Kompatibilität des Gesamtsystems. Dass Cumarin mit Eudragit Dispersionen in Wechselwirkung treten kann, konnte bereits in einer anderen Arbeit gezeigt werden (Metzger, 2011). Mischungen von Kollicoat SR 30 D mit Polysorbat 80 und der Pickering-Stamm-Emulsion, sowie Mischungen mit Kollicoat MAE 30 D oder Eudragit L 30 D zeigen hingegen nur eine leichte Flockenbildung. Hier ist die Verteilung von Cumarin in die Polymerdispersionen wahrscheinlich nicht genügend hoch, um das Gesamtsystem zu destabilisieren.

3.7 Freisetzungsuntersuchungen aus Cumarin-haltigen, isolierten Filmen

Um festzustellen, ob das entwickelte System aus einer Pickering-Stamm-Emulsion und einem Polymer, als isolierter Film die Eigenschaften des Polymers aufweisen kann, wird das Freisetzungsverhalten der isolierten Filme untersucht. Hierbei werden zwei Polymere genauer betrachtet. Zum einen Eudragit RL 30 D, welches eine retardierte Freisetzung gewährleisten soll, und Eudragit L 30 D, was eine Freisetzung im sauren Milieu verhindern und ab einem pH-Wert von pH 5,5 den Wirkstoff freisetzen soll. Die Filme werden, wie in 2.2.4 beschrieben, hergestellt. Die Zusammensetzung der verschiedenen Verhältnisse stellt Tabelle 3-5 dar. Um die Filmeigenschaften optisch darzustellen, werden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Filme angefertigt (2.2.7.4). Die Freisetzungsuntersuchungen werden nach 2.2.9 durchgeführt.

Tabelle 3-5 Darstellung der Filmzusammensetzung für 90 g Polymer-enthaltende Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) (PD = Polymerdispersion).

Filmzusammensetzung	PD 10 %	PD 30 %	PSE	Weichmacher
Verhältnis PD:Öl = 1:4; +/- WM	45 g	-	45 g	+/- 0,9 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 1:1; +/- WM	-	45 g	45 g	+/- 2,7 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 4:1; +/- WM	-	75,6	14,4	+/- 4,5 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 8:1; +/- WM	-	82,2 g	7,8 g	+/- 4,9 g

3.7.1 Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D

Durch den Einsatz von Eudragit RL 30 D erwartet man eine pH-unabhängige, retardierte Freisetzung des Modellwirkstoffes, was bedeutet, dass dieser kontrolliert langsam über einen längeren Zeitraum aus der Arzneiform freigesetzt wird. Anhand isolierter Filme (2.2.4) aus einer Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D soll untersucht werden, ob dieser Film den Modellwirkstoff Cumarin langsam freisetzen kann. Unterschiedliche Polymer zu Öl-Verhältnisse werden hierbei betrachtet.

Um zu evaluieren, ob die, durch die Polymere, mögliche Funktionalität in dem resultierenden Film erhalten bleibt, werden die Freisetzungen mit verschiedenen Referenzsystemen verglichen. Es werden Cumarinkristalle und die flüssige Cumarin-haltige Pickering-Stamm-Emulsion hierzu untersucht.

In Abbildung 3-37 sind die kumulativ freigesetzten Mengen Cumarin der Referenzen nach 60 min dargestellt.

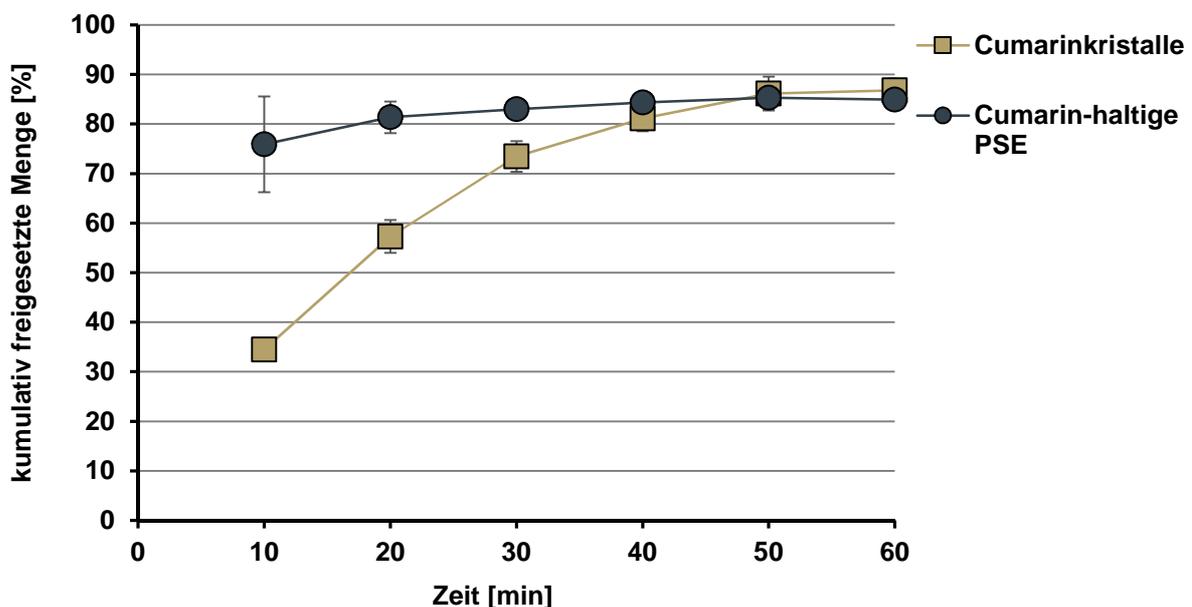


Abbildung 3-36 Kumulierte Freisetzung aus verschiedenen Freisetzungreferenzen bei pH 1 nach 60 min.

Bei allen Referenzen wird nach 60 min fast die gesamte Cumarinmenge freigesetzt. Bei der Freisetzung der Cumarinkristalle beobachtet man einen Anstieg der Konzentration auf ca. 90 % nach 60 min. Die Cumarinkristalle liegen nicht gelöst vor. Daher ist zu Beginn der Freisetzung die Auflösung der Kristalle der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Vergleicht man die Freisetzung der Cumarinkristalle mit der Freisetzung aus der Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion, lässt sich feststellen, dass bei letzterer direkt bei der 1. Probennahme (10 min) nahezu 80 % des Cumarins freigesetzt werden. Dies erscheint schlüssig, da in der Emulsion das Cumarin bereits im Öl gelöst vorliegt. Die Auflösung der Kristalle entfällt hierbei, das Cumarin verteilt sich aus den Öltröpfchen in das FreisetzungsmEDIUM. Eusolex T-2000 Partikel stellen somit keine Freisetzungsbarrriere für Cumarin dar. Die hier gewonnenen Ergebnisse stimmen so mit bereits publizierten Daten überein (Kannen, 2010; Simovic und Prestidge, 2007). Beide konnten feststellen, dass hydrophilere Pigmente die Freisetzung aus feststoffstabilisierten Emulsionen nicht beeinflussen, wohingegen hydrophobere Feststoffe eine Multischicht ausbilden, deren Permeabilität für Wirkstoffe geringer ausfällt.

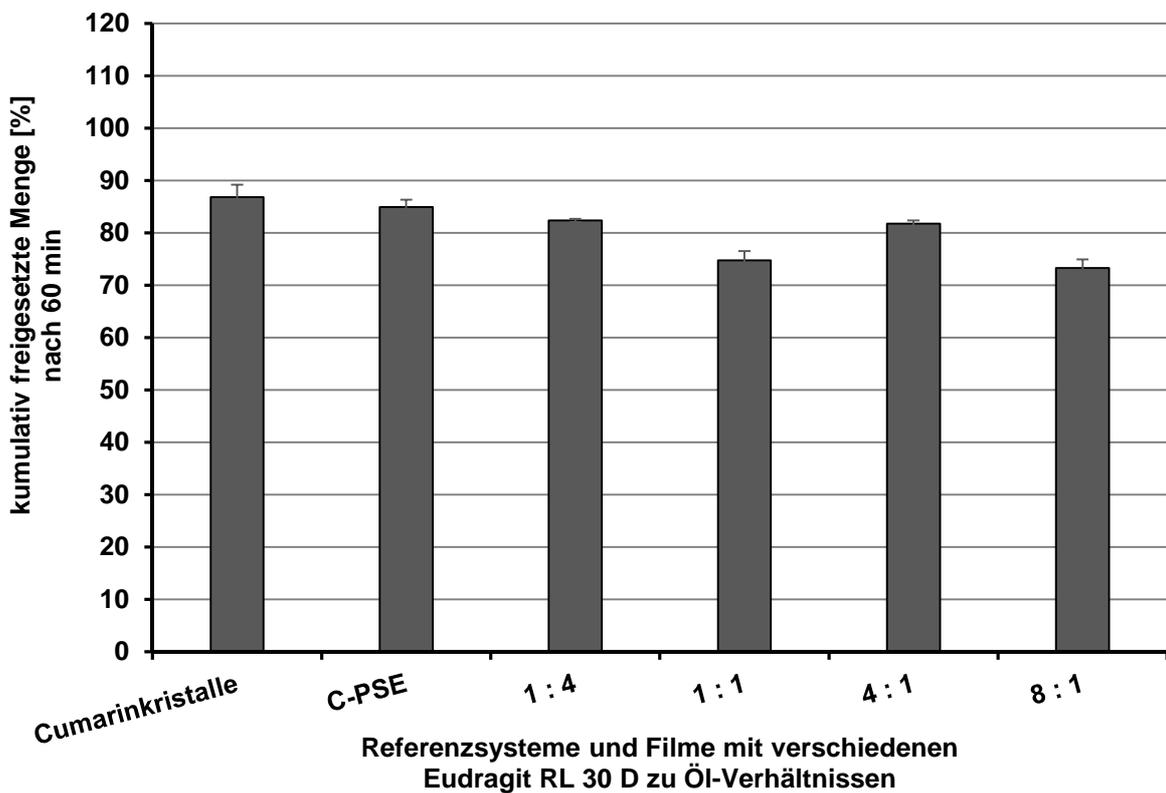
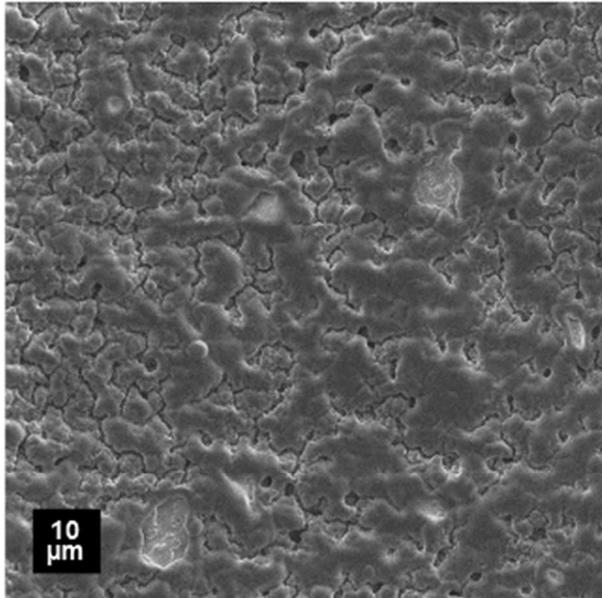


Abbildung 3-37 Kumulierte Freisetzung aus Referenzsystemen und isolierten Filmen nach 60 min. Filme wurden hergestellt aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D. Das Verhältnis der Polymermenge zur Ölmenge variiert. Eine detaillierte Darstellung der Freisetzungen über die Zeit befindet sich im Anhang 5.2.1.

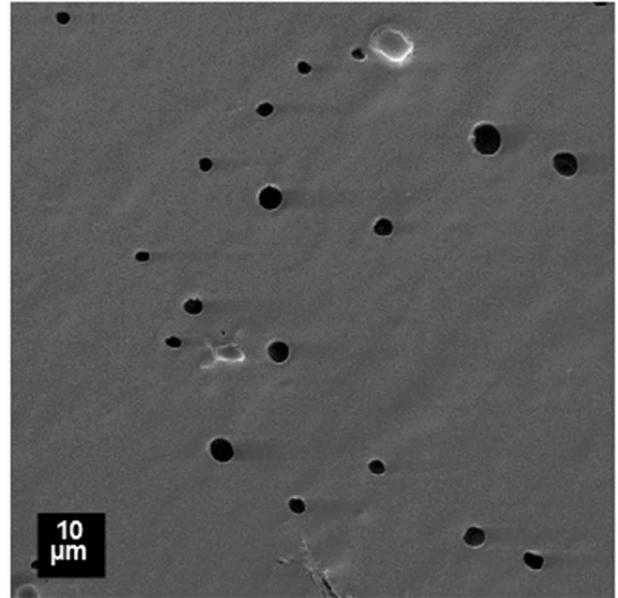
Abbildung 3-37 zeigt, dass alle isolierten Filme, unabhängig vom Polymer zu Öl-Verhältnis, bereits innerhalb der ersten 60 min 73 bis 82 % Cumarin freisetzen. Diese Werte sind vergleichbar mit der Freisetzung von Cumarin aus einer flüssigen Pickering-Stamm-Emulsion oder aus Cumarinkristallen. Das bedeutet, dass Cumarin durch das enthaltene Polymer nicht verlangsamt freigesetzt wird.

Der Trocknungsprozess der isolierten Filme wird bei $45\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ geführt. In der Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D liegt die Glasübergangstemperatur bei ca. 43 °C (vgl. 3.4.1). Möglicherweise liegen daher die isolierten Filme nicht vollständig verfilmt vor, da die Glasübergangstemperatur eventuell nicht erreicht wurde. Um die Filmeigenschaften der isolierten Filme zu verbessern, kann ein Weichmacher, wie z. B. Triacetin, zugesetzt werden. Der Weichmacher kann zum einen die Glasübergangstemperatur senken, und zum anderen die Flexibilität des entstehenden Filmes erhöhen, was beides zu einem dichten, geschlossenen Film führen kann.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Filmen aus einer Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D mit Triacetinzusatz zeigt Abbildung 3-38. Exemplarisch sind Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 und 8:1 (geringstes und höchstes Polymer zu Öl-Verhältnis) dargestellt.



Polymer zu Öl Verhältnis 1 : 4
mit Weichmacher



Polymer zu Öl Verhältnis 8 : 1
mit Weichmacher

Abbildung 3-38 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche isolierter Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D, in unterschiedlichen Polymer zu Öl-Verhältnissen und mit Triacetin als Weichmacher.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 3-38) lassen deutlich erkennen, dass die Oberflächenstruktur des Filmes mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 immer wieder Stellen aufweist, die nicht vollständig homogen und glatt vorliegen. Man kann Risse erkennen, was darauf hindeutet, dass ein zu geringer Polymergehalt vorhanden ist. Die Aufnahme des isolierten Films mit dem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1 hingegen, zeigt eine sehr glatte und homogene Textur der Oberfläche. Weiterhin kann man an der Oberfläche schwarze Kreise mit einem Durchmesser von ca. 2 - 7 µm sehen, welche höchstwahrscheinlich an der Oberfläche befindliche, feststoffstabilisierte Öltröpfchen darstellen. Genau in diesem Größenbereich befinden sich auch die Tröpfchengrößen der flüssigen Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D. Durch die Probenaufbereitung, die einen Unterdruck erfordert, wird den, an der Oberfläche befindlichen, Öltröpfchen das Öl entzogen und es entstehen diese hohlen, kreisförmigen Bereiche.

Abbildung 3-39 zeigt die Freisetzung der Cumarin-haltigen Filme mit Eudragit RL 30 D als retardierendes Polymer. Alle untersuchten isolierten Filme enthalten Triacetin als Weichmacher und das Polymer zu Öl-Verhältnis variiert.

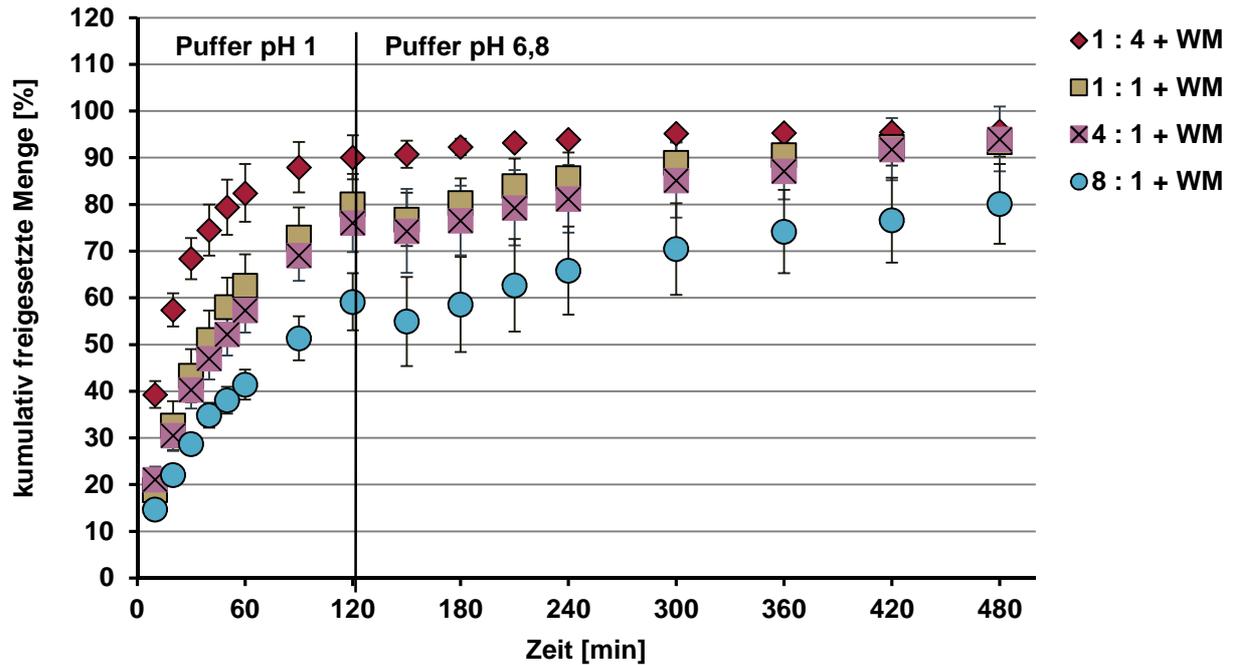


Abbildung 3-39 Kumulierte Freisetzung aus isolierten Filmen über die Zeit und einem pH-Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Hergestellt aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D. Das Verhältnis der Polymermenge zur Ölmenge variiert. Als Weichmacher (WM) wurde Triacetin eingesetzt.

Aus Abbildung 3-39 geht hervor, dass die Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 innerhalb der ersten 60 min 83 % Cumarin freisetzen, was vergleichbar mit einer flüssigen Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion ist (Abbildung 3-36) und somit keine verlangsamte Freisetzung darstellt. Ab einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:1 bei gleichzeitiger Zugabe eines Weichmachers, wird Cumarin verlangsamt freigesetzt. Eine Erhöhung des Polymer zu Öl-Verhältnisses auf 4:1 und der Weichmacherzusatz erbringen keine deutlichere Verlangsamung der Freisetzung im Vergleich zu dem 1:1 Verhältnis. Die Freisetzung aus Filmen mit dem Verhältnis 8:1 und Weichmacher hingegen verlangsamen die Freisetzung von Cumarin am stärksten. Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 bis 4:1 (mit Weichmacher) erreichen nach 8 h ca. 95 % freigesetztes Cumarin. Wohingegen aus Filmen mit einem Verhältnis von 8:1 und Weichmacher nur 80 % Cumarin freigesetzt werden.

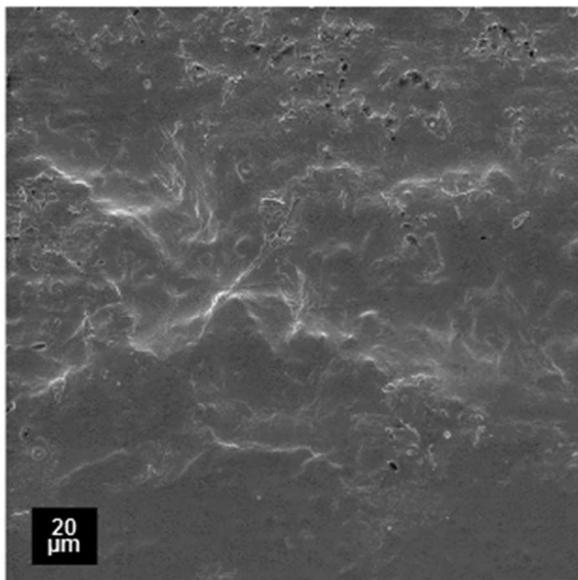
Diese Ergebnisse zeigen, dass man für eine verlangsamte Freisetzung aus isolierten Filmen, bestehend aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D, mindestens

ein Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:1 benötigt und, dass ein Weichmacher, der die Filmeigenschaften verbessert, zugegeben werden muss.

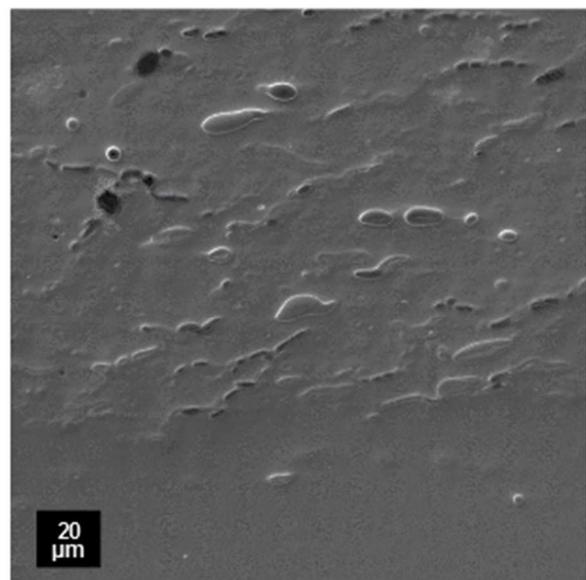
3.7.2 Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D

Neben einer retardierten Freisetzung durch Eudragit RL 30 D (3.7.1), wird eine verzögerte Freisetzung der isolierten Filme mit Eudragit L 30 D genauer untersucht. Eudragit L 30 D, als magensaftresistenter Filmbildner, soll hierbei die Freisetzung in einem sauren Prüfmedium verhindern, und nach einem pH-Wechsel der Prüflüssigkeit zu pH 6,8, den Modellwirkstoff rasch und möglichst vollständig freisetzen.

Abbildung 3-40 zeigt rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Filme aus einer Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D. Beispielhaft sind Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 4:1 und 8:1 dargestellt.



Polymer zu Öl-Verhältnis 4 : 1



Polymer zu Öl-Verhältnis 8 : 1

Abbildung 3-40 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche isolierter Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D, in unterschiedlichen Polymer zu Öl-Verhältnissen.

Betrachtet man die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Filme mit Eudragit L 30 D in dem Polymer zu Öl-Verhältnis von 4:1 oder 8:1 (Abbildung 3-40), kann man aufgrund der Oberflächenstruktur der Filme Unterschiede feststellen. Der Film mit einem höheren Anteil an Polymer zeigt einen deutlich glatteren, homogeneren Film, als der Film mit einem geringeren Polymeranteil. Dies könnte in einer höheren Menge an

Polymer begründet sein, was auch bei den isolierten Filmen mit Eudragit RL 30 D und Triacetin festgestellt werden konnte (Abbildung 3-38).

Die Freisetzungverläufe isolierter Filme mit unterschiedlichen Polymer zu Öl-Verhältnissen, gibt Abbildung 3-41 wieder.

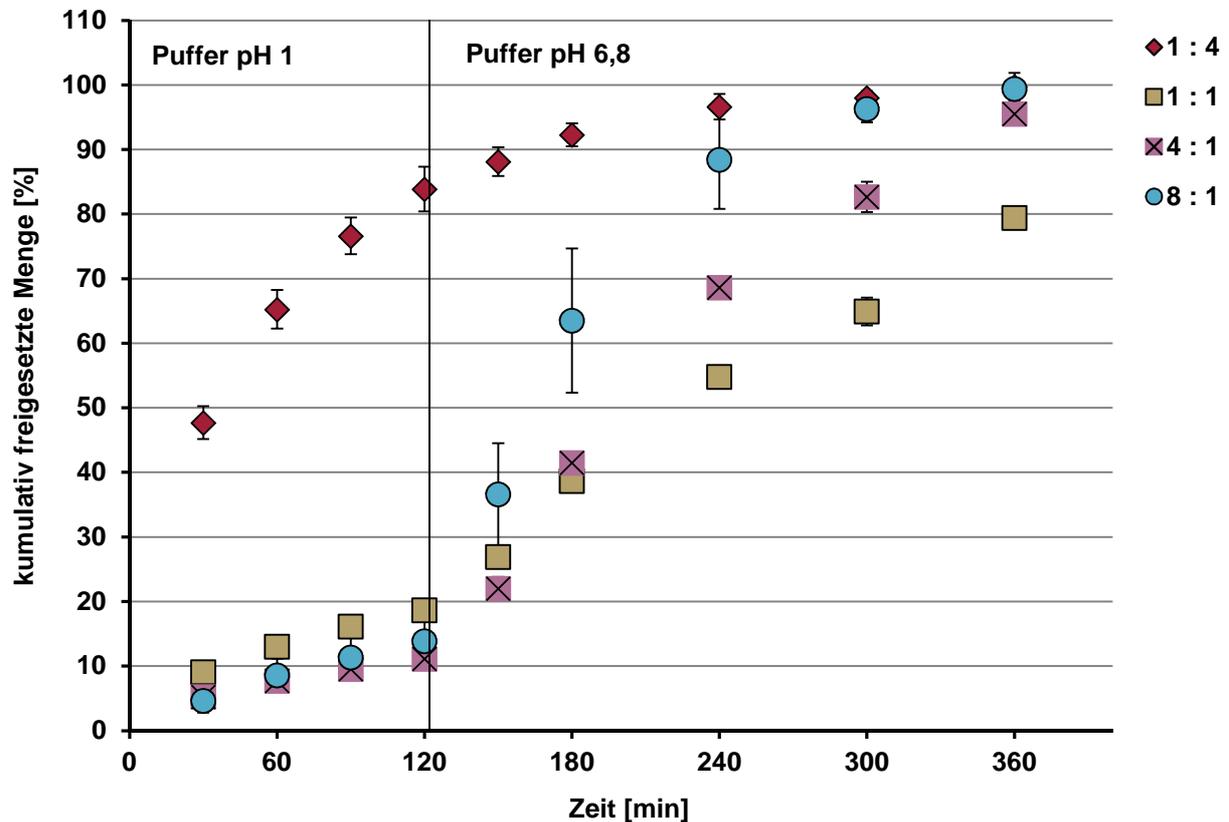


Abbildung 3-41 Kumulierte Freisetzung aus isolierten Filmen über die Zeit und einem pH-Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Hergestellt aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D. Das Verhältnis von Polymer zu Öl variiert.

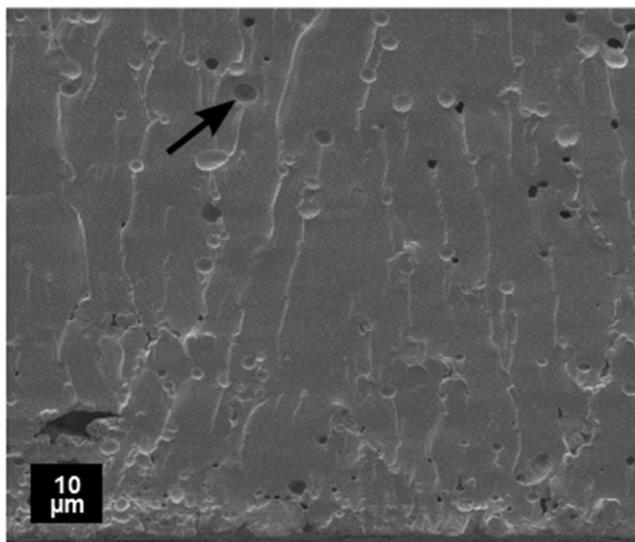
Die Filme mit dem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 zeigen kein magensaftresistentes Verhalten, da bereits nach 30 min (pH 1) nahezu 50 % des Cumarins freigesetzt sind. Ab einem Verhältnis von 1:1 wird innerhalb der ersten 2 Stunden (pH 1) < 20 % des Cumarins freigegeben. Nach dem pH-Wechsel zu pH 6,8 wird Cumarin unterschiedlich schnell freigesetzt. Überraschenderweise setzen die untersuchten Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1 nach dem pH-Wechsel das Cumarin am schnellsten frei. Filme mit dem Verhältnis 1:1 setzen das Cumarin am langsamsten frei. Filme mit einem Verhältnis von 4:1 setzen Cumarin schneller frei als Filme mit einem 1:1 Verhältnis, aber langsamer als Filme mit einem 8:1 Verhältnis. Es ist also eine Abhängigkeit der

Freisetzung vom Polymergehalt nach dem pH-Wechsel zu erkennen. Dies lässt sich damit erklären, dass sich Cumarin, abhängig von der Polymermenge, aus der Ölphase in die Filmphase hinein verteilt. Cumarin beeinflusst die Filmeigenschaften in gleicher Weise wie ein Weichmacher. Dass Cumarin als Weichmacher angesehen werden kann, konnte bereits für Eudragit RS 30 D beschrieben werden (Metzger, 2011). Hier wurde vermutet, dass Cumarin aufgrund seiner lipophilen Struktur, die vergleichbar mit anderen eingesetzten Weichmachern (Phthalsäureester, Sebacinsäuredibutylester, Methylparaben) ist, als Weichmacher fungieren kann. Durch Messungen der Glasübergangstemperatur aus physikalischen Mischungen von Eudragit RS 30 D und Cumarin konnte diese Vermutung bestätigt werden. Die Glasübergangstemperatur wurde von ca. 57 °C auf 20 °C gesenkt. Das Thermogramm der Mischung zeigte zudem auch kein separates Schmelzereignis von Cumarin, sondern nur den gesenkten Glasübergang des Polymers. Somit konnte gezeigt werden, dass Cumarin gelöst im Polymer vorliegen muss. Aufgrund dieser Ergebnisse kann dies auch für das hier vorliegende System angenommen werden. Cumarin verteilt sich, abhängig vom Polymergehalt, in das Polymer Eudragit L 30 D. Daher verteilt sich Cumarin in Filmen mit einem höheren Polymergehalt in das Polymer hinein und kann von dort schneller in das Freisetzungsmittel diffundieren als Cumarin, welches aus den feststoffstabilisierten Öltröpfchen freigesetzt wird.

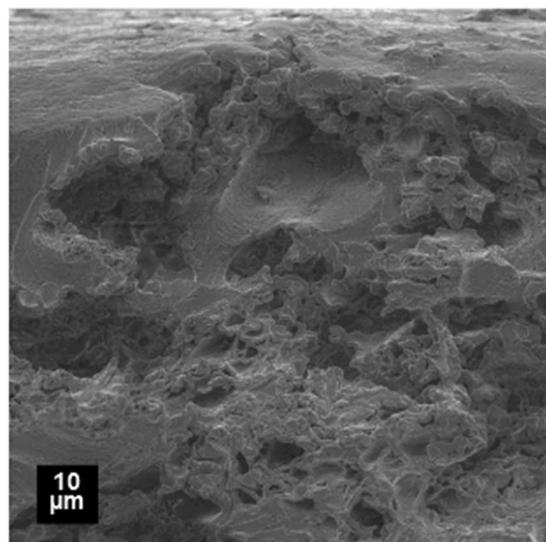
Anhand der Freisetzungsdaten aus isolierten Filmen mit Eudragit L 30 D kann man weiterhin annehmen, dass die ermittelten Glasübergangstemperaturen aus Kapitel 3.4.1 somit auch nur auf Systeme übertragen werden können, in welchen kein Cumarin enthalten ist. Gerade die isolierten Filme aus einer Pickering-Stamm-Emulsion ohne Cumarin und Eudragit L 30 D zeigen eine sehr hohe Glasübergangstemperatur von ca. 92 °C. Der Trocknungsprozess wird aber bei einer niedrigeren Temperatur von 45 °C ± 5 °C durchgeführt. Dies bedeutet, dass der Filmbildungsprozess eigentlich nicht vollständig abgelaufen sein könnte. Da aber bereits bei isolierten Filmen mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:1 eine, dem Polymer entsprechende, Wirkstofffreisetzung stattfindet, ist dies erneut ein Hinweis darauf, dass Cumarin in die Polymerphase gelangt und neben der Freisetzung auch die Filmeigenschaften beeinflussen kann.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Zugabe eines Weichmachers auf isolierte Filme mit Eudragit L 30 D ausübt, wird zu ihrer Herstellung Triacetin als Weichmacher zugesetzt. Hierzu werden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Schnittfläche

der isolierten Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1 mit und ohne Weichmacherzusatz untersucht. Diese sind in Abbildung 3-42 dargestellt. Im Unterschied zu den vorherigen Filmen wird hier die Schnittfläche betrachtet, um mögliche, verschiedene innere Strukturen detektieren zu können.



Polymer zu Öl-Verhältnis von 8 : 1



Polymer zu Öl-Verhältnis von 8 : 1
und Weichmacher

Abbildung 3-42 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Schnittfläche isolierter Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D, in einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1, ohne und mit Weichmacher (Triacetin).

Vergleicht man die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen isolierter Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1, mit und ohne Weichmacher, kann ein deutlicher Unterschied festgestellt werden (Abbildung 3-42). Ohne Weichmacher zeigt sich die Schnittfläche homogen und es können, ehemals gefüllte, feststoffstabilisierte Öltröpfchen (Pfeil) erkannt werden. Mit Weichmacher ist die innere Struktur des Films deutlich inhomogen und sehr porig. An der Oberseite lässt sich jedoch eine recht glatte und geschlossene Fläche erkennen.

Abbildung 3-43 zeigt die Freisetzungen der isolierten Filme mit verschiedenen Polymer zu Öl-Verhältnissen und 20 % Triacetin (bezogen auf den Feststoffgehalt der Polymerdispersion) als Weichmacher.

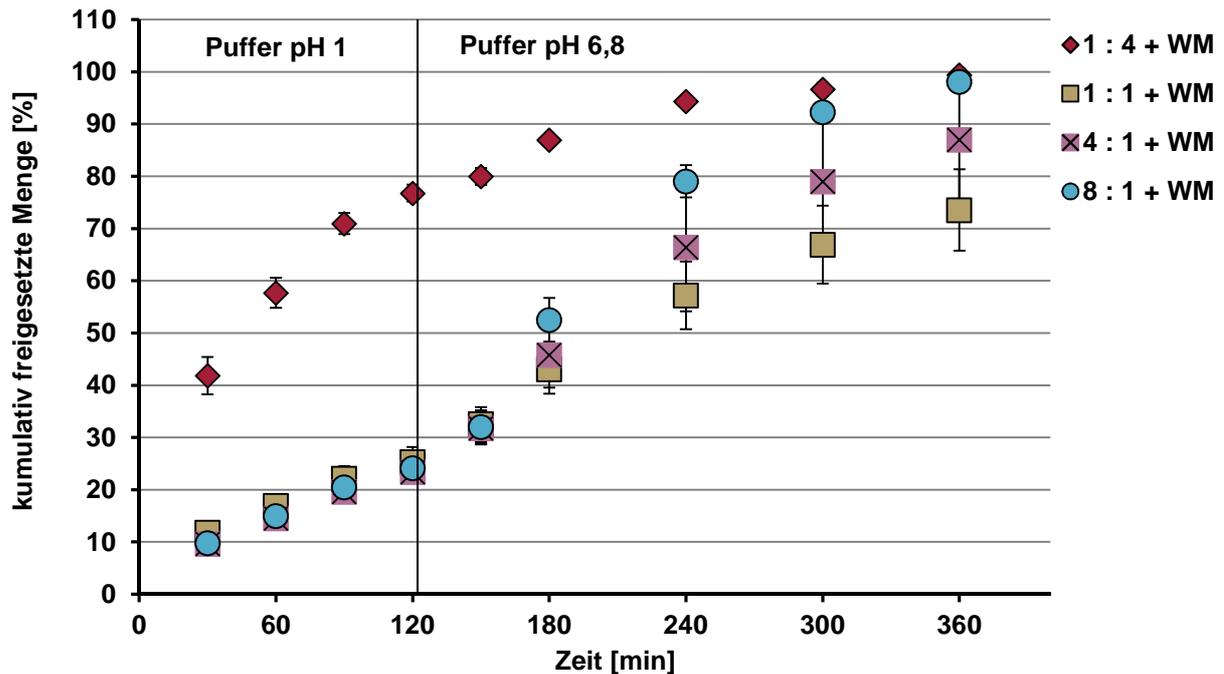


Abbildung 3-43 Kumulierte Freisetzung aus isolierten Filmen über die Zeit und einem pH-Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Hergestellt aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit L 30 D. Das Verhältnis Polymer zu Öl variiert. Als Weichmacher (WM) wurde Triacetin eingesetzt.

Auch hier setzen die Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 innerhalb der ersten 60 min bereits 42 % Cumarin frei, was bedeutet, dass die eingesetzte Menge an Polymer dem isolierten Film keine Magensaftresistenz verleiht.

Die Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:1 bis 8:1 und Weichmacher zeigen, dass nach 120 min, die kumulativ freigesetzte Menge Cumarin < 25 % beträgt. Nach dem Wechsel zu pH 6,8 setzen Filme mit einem höheren Polymer zu Öl-Verhältnis Cumarin schneller frei, als solche mit einem niedrigeren Verhältnis. Dies stellt einen vergleichbaren Verlauf, wie zu Filmen ohne Weichmacher (Abbildung 3-41), dar. Betrachtet man jedoch den Freisetzungsverlauf im sauren Freisetzungsmedium der Filme ab einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:1 fällt auf, dass hier, im Vergleich zu den isolierten Filmen ohne Weichmacher (Abbildung 3-41), mehr Cumarin freigesetzt wird. Hier wäre denkbar, dass die Diffusionsgeschwindigkeit des Cumarins im weichgemachten Film erhöht wird und dadurch zu Beginn mehr Cumarin freigesetzt werden kann. Vorstellbar wäre zudem, dass der Weichmacher die Löslichkeit des Cumarins in der äußeren Phase steigern kann, was auch zu einer erhöhten Freisetzung führen kann.

Für isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und dem magensaftresistenten Eudragit L 30 D ist ein Verhältnis von Polymer zu Öl von 1:1 mindestens notwendig, um im sauren Milieu wenig Cumarin freizusetzen. Der Einsatz eines Weichmachers steigert die freizusetzende Menge Cumarin im Säuren, was allerdings bei einer magensaftresistenten Formulierung nicht erwünscht ist.

3.7.3 Zusammenfassung der Freisetzung aus Cumarin-haltigen, isolierten Filmen

Isolierte Filme aus einer Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion und dem pH-unabhängig, retardiert freisetzenden Polymer Eudragit RL 30 D benötigen einen Zusatz an Weichmacher und ein höheres Polymer zu Öl-Verhältnis, um eine verlangsamte Freisetzung zu gewährleisten.

Aus Tabelle 3-6 wird ersichtlich, dass ein Zusatz an Weichmacher, bei einem Verhältnis Polymer zu Öl von 1:4, keinen Einfluss auf die Wirkstofffreigabe ausübt, da ungefähr die gleiche Cumarinmenge nach 60 min freigesetzt ist. Hier ist tatsächlich zu wenig Polymer im Verhältnis zur Ölmenge enthalten. Ab dem Verhältnis von 1:1 ändert sich dies jedoch. Bei einem Verhältnis von 8:1 ist dies am deutlichsten. Hier beträgt die nach 60 min freigesetzte Cumarinmenge 73 % für die Filme ohne Weichmacher und 41 % für die Filme mit Weichmacher. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird somit deutlich verlangsamt. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass bei einer Retardierung frühestens nach 4 Stunden 80 % der Gesamtmenge des Modellwirkstoffs freigesetzt wird, zeigt nur der Film mit einem Verhältnis von 8:1 und Weichmacher eine Freisetzung des Cumarins von unter 80 %. Alle anderen Filme zeigen Werte über 80 %. Dies bedeutet, dass mindestens ein Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1 eingesetzt werden muss, wenn die Wirkstofffreisetzung deutlich verlangsamt stattfinden soll.

Tabelle 3-6 Kumulierte Freisetzung aus isolierten Filmen nach 60 und 240 min. Filme wurden hergestellt aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D. Das Verhältnis Polymer zu Öl, und der Zusatz an Weichmacher variieren.

Verhältnis Polymer zu Öl	Kumulativ freigesetzte Menge Cumarin nach 60 min	Kumulativ freigesetzte Menge Cumarin nach 240 min
1:4	82 % ± 0,506	99 % ± 0,697
1:4 + WM	83 % ± 6,199	94 % ± 5,487
1:1	75 % ± 5,003	100 % ± 0,718
1:1 + WM	63 % ± 6,694	86 % ± 7,236
4:1	82 % ± 3,567	93 % ± 0,540
4:1 + WM	57 % ± 4,775	81 % ± 9,428
8:1	73 % ± 13,838	86 % ± 1,404
8:1 + WM	41 % ± 3,224	65 % ± 9,430

In den Filmen mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1 ist 24,66 g Polymer enthalten. Um zu überprüfen, ob hierbei jedes einzelne Emulsionströpfchen umhüllt vorliegen kann, wird eine Modellrechnung durchgeführt. Hierzu muss zuerst berechnet werden, welche Schichtdicke maximal benötigt wird, um die Freisetzung zu steuern. Verschiedene Parameter werden hierfür für spärliche Partikel vorgegeben (Evonik Industries AG, 2014):

$$\text{Durchmesser} = 0,5 \text{ mm}$$

$$\text{Oberfläche} = 0,8 \text{ mm}^2$$

$$\text{Volumen} = 0,065 \text{ mm}^3$$

Weiterhin wird angegeben, dass für einen Überzug mit verlangsamter Freisetzung ca. 5 - 20 % Film bezogen auf den zu überziehenden Feststoff benötigt wird (Evonik Industries AG, 2014).

Wird davon ausgegangen, dass die Dichte des Films 1 g/cm³ beträgt und eine Polymermenge von 20 % (bezogen auf den Feststoff) notwendig ist, kann man über die Anzahl der spärlichen Partikel und über die Oberfläche aller Partikel die Schichtdicke des Polymerfilms um einen Partikel herum bestimmen:

$$1 \text{ g sphärische Partikel (Dichte von } 1 \text{ g/cm}^3) = 15278,8745 \text{ Partikel}$$

$$\text{Oberfläche aller sphärischen Partikel} = 12223,0996 \text{ mm}^2$$

$$\text{Volumen des Films} = 0,2 \text{ g} / 1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3} = 0,2 \text{ cm}^3 = 200 \text{ mm}^3$$

$$\text{Schichtdicke} = 200 \text{ mm}^3 / 12223,0996 \text{ mm}^2 = 0,016 \text{ mm} = 16 \text{ }\mu\text{m}$$

Dies bedeutet, dass jedes sphärische Partikel mit maximal 16 μm Film umhüllt sein muss, damit die Freisetzung gesteuert werden kann.

Um eine Schichtdicke von 16 μm um einen Emulsionstropfen mit einem Durchmesser von 6 μm zu erhalten, berechnet sich die notwendige Polymermenge wie folgt:

$$\text{Volumen eines Emulsionstropfens ohne Film} = \frac{4}{3} \cdot \pi (r)^3 = 1,13 \cdot 10^{-10} \text{ cm}^3$$

$$\text{Volumen eines Emulsionstropfens mit Film} = \frac{4}{3} \cdot \pi (r)^3 = 2,87 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^3$$

Volumen Film

$$\begin{aligned} &= \text{Volumen Emulsionstropfen mit Film} - \text{Volumen Emulsionstropfen ohne Film} \\ &= 2,86 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^3 \end{aligned}$$

$$\text{Masse Polymer (bei einer Dichte von } 1 \text{ g/cm}^3) \text{ für 1 Tröpfchen} = 2,86 \cdot 10^{-8} \text{ g}$$

Bezieht man diese Menge an Polymer auf alle enthaltenen Tröpfchen (Masse Öl: 3,12 g) in einem Film mit dem Verhältnis Polymer zu Öl von 8:1, benötigt man 835,42 g Polymer. Setzt man diesen Wert in Relation zu der tatsächlich eingesetzten Menge an Polymer (24,66 g), so erhält man für jeden Emulsionstropfen eine Schichtdicke von 0,47 μm , was im Verhältnis zur benötigten Menge an Polymer (16 μm) eine ca. 34-fach dünnere Filmdicke bedeutet.

Somit kann gezeigt werden, dass nicht jeder Tropfen einzeln mit Polymer umhüllt vorliegen kann, da lediglich 24,66 g Polymer in diesen Filmen enthalten ist und die Freisetzung trotzdem gesteuert werden kann.

Es ist daher davon auszugehen, dass die Emulsionströpfchen in größeren Verbänden umhüllt vorliegen. Analog zu oben aufgeführter Rechnung, müssen rechnerisch ca. 140 Emulsionstropfen als 1 Tropfen umhüllt betrachtet werden, wenn bei einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 8:1 der Tröpfchendurchmesser 6 μm betragen würde und die Freisetzung verlangsamt stattfindet.

Da mit den isolierten Filmen aus Eudragit RL 30 D und einem Weichmacher ein System zur verlangsamt Freisetzung hergestellt werden kann, ist nun weiterhin interessant, welches galenische Prinzip hinter den isolierten Filmen steht. Möglicherweise kann man von einem Matrixsystem ausgehen. Matrixsysteme sind Systeme in denen der Wirkstoff in einem Hilfsstoff, der eine Matrix oder ein Gerüst bildet, eingebettet vorliegt. Um zu überprüfen, ob die isolierten Filme Matrixsysteme darstellen, wird die kumulativ freigesetzte Menge Cumarin über der Quadratwurzel der Zeit aufgetragen (Abbildung 3-44) Sollten die isolierten Filme Matrixsysteme darstellen, müssten sich dabei lineare Zusammenhänge ergeben.

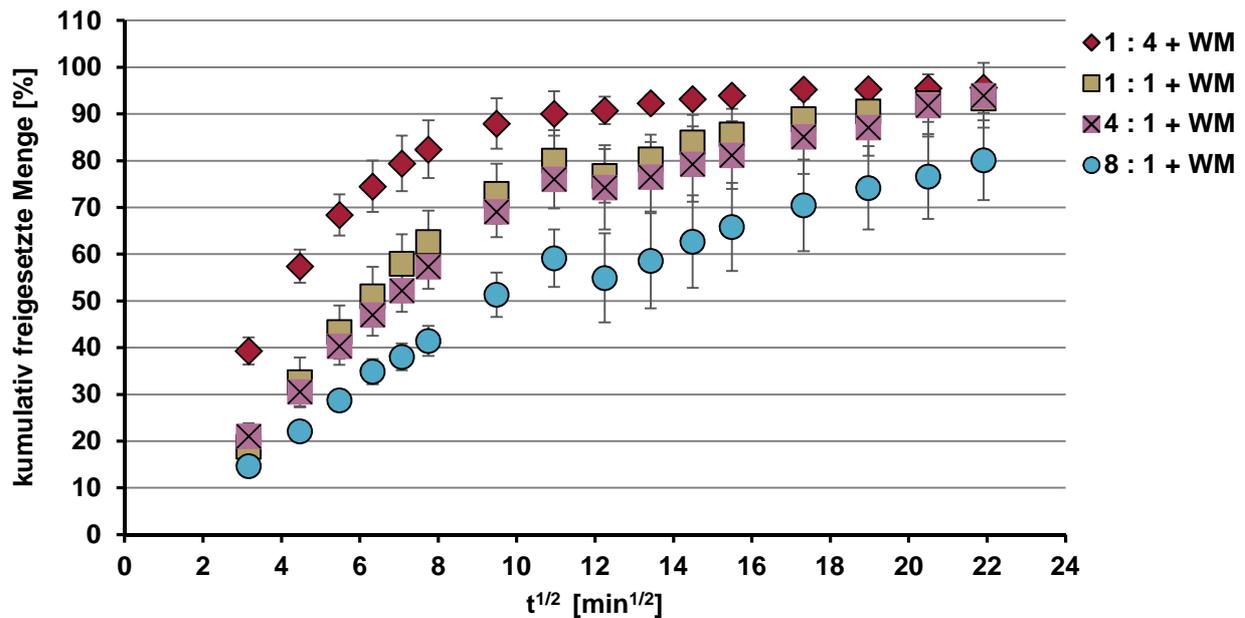


Abbildung 3-44 Kumulativ freigesetzte Menge an Cumarin über der Wurzel der Zeit aufgetragen (Higuchi-Plott).

Betrachtet man nun diese Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 3-44 für die Freisetzung aus isolierten Filmen, kann man erkennen, dass Filme mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4 keine Linearität aufweisen. Die Verläufe der anderen Polymer zu Öl-Verhältnisse lassen erkennen, dass ein linearer Zusammenhang jeweils bis zu 60 % der kumulativ freigesetzten Menge besteht. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass für die initiale Freisetzung eine Matrixdiffusion als Freisetzungsmechanismus vorliegt.

Für Filme aus Mischungen mit Eudragit L 30 D und Pickering-Stamm-Emulsion erwartet man theoretisch eine verzögerte Freisetzung. Es sollte über 120 min (bei pH 1) kein bis wenig Cumarin freigesetzt werden und ab dem pH-Wechsel zu pH 6,8 eine schnelle Freisetzung erfolgen. Hier können Filme ohne Weichmacher mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:1 bereits Erfolge zeigen. In den ersten beiden Stunden werden < 20 % Cumarin freigesetzt, nach dem pH-Anstieg auf 6,8 setzen die Filme in Abhängigkeit ihres Polymer zu Öl-Verhältnisses das Cumarin frei. Was bedeutet, dass Filme mit einem Verhältnis von 8:1 am raschesten, und Filme mit einem Verhältnis von 1:1 am langsamsten im neutralen Milieu Cumarin freisetzen. Cumarin kann sich, abhängig von der Polymermenge, aus der Ölphase in die Filmphase verteilen, von wo es schneller in das Freisetzungsmilieu diffundieren kann. Dass Cumarin als Weichmacher angesehen werden kann, ist bereits für Eudragit RS 30 D beschrieben worden (Metzger, 2011).

Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion, Eudragit L 30 D und einem Weichmacher setzen Cumarin stärker frei als identische Filme ohne Weichmacher. Dies kann entweder durch eine gesteigerte Diffusionsgeschwindigkeit des Cumarins im weichgemachten Film, oder durch eine verbesserte Löslichkeit, hervorgerufen durch den Weichmacher, des Cumarins im Polymer erklärt werden.

Betrachtet man in diesem Kontext die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Filme mit Eudragit L 30 D mit und ohne Weichmacher (Abbildung 3-42), wäre zusätzlich denkbar, dass der verwendete Weichmacher (Triacetin) an der Oberfläche des Films ausgewaschen wird und Poren bilden kann. Ähnliches konnte für isolierte Filme mit einem Weichmacherkomplex und Eudragit RS 30 D gezeigt werden (Grützmann, 2005). Werden an der relativ dünnen, oberflächlich geschlossenen Schicht aus Eudragit L 30 D Poren gebildet, kann das Freisetzungsmilieu besser in die innere Struktur des Filmes eindringen. Da diese innere Struktur des Films schwammartig ist, kann das Freisetzungsmilieu schneller in Kontakt mit diesen Oberflächen treten und durch eine schneller eintretende Quellung des Films kann Cumarin rascher freigesetzt werden.

3.8 Charakterisierung Cumarin-haltiger Granulate

Um Mischungen aus funktionalen Polymeren und Pickering-Stamm-Emulsion in feste, Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme zu überführen, werden Granulate hergestellt. In der vorliegenden Arbeit werden die Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion, Polymerdispersionen und die notwendigen Stabilisierungszusätze, als Granulierflüssigkeit bei der Herstellung von Granulaten eingesetzt. Die enthaltenen Polymere sollen hierbei, neben ihrem funktionellen Einsatz, auch als Bindemittel dienen. Die Granulate werden, wie in 2.2.6 beschrieben, hergestellt, wobei Lactose als zu granulierender Feststoff verwendet wird. Zum Vergleich wird ein Granulat mit der Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und HPMC hergestellt und untersucht. In einer vorherigen Arbeit hat sich das bereits als ein schnellfreisetzendes System erwiesen (Kannen, 2010).

Die Granulate werden auf folgende Merkmale hin untersucht: Partikelgrößenverteilung, Fließeigenschaften, Ausölverhalten und Freisetzungverhalten. Von Cumarin-freien Granulaten werden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt.

3.8.1 Partikelgrößenbestimmung

Zur Charakterisierung der erhaltenen Granulate werden die Granulatgrößen nach 2.2.7.1 bestimmt und beurteilt. Aus Abbildung 3-45 gehen die Partikelgrößen der hergestellten Granulate und der ungranulierten Lactose hervor.

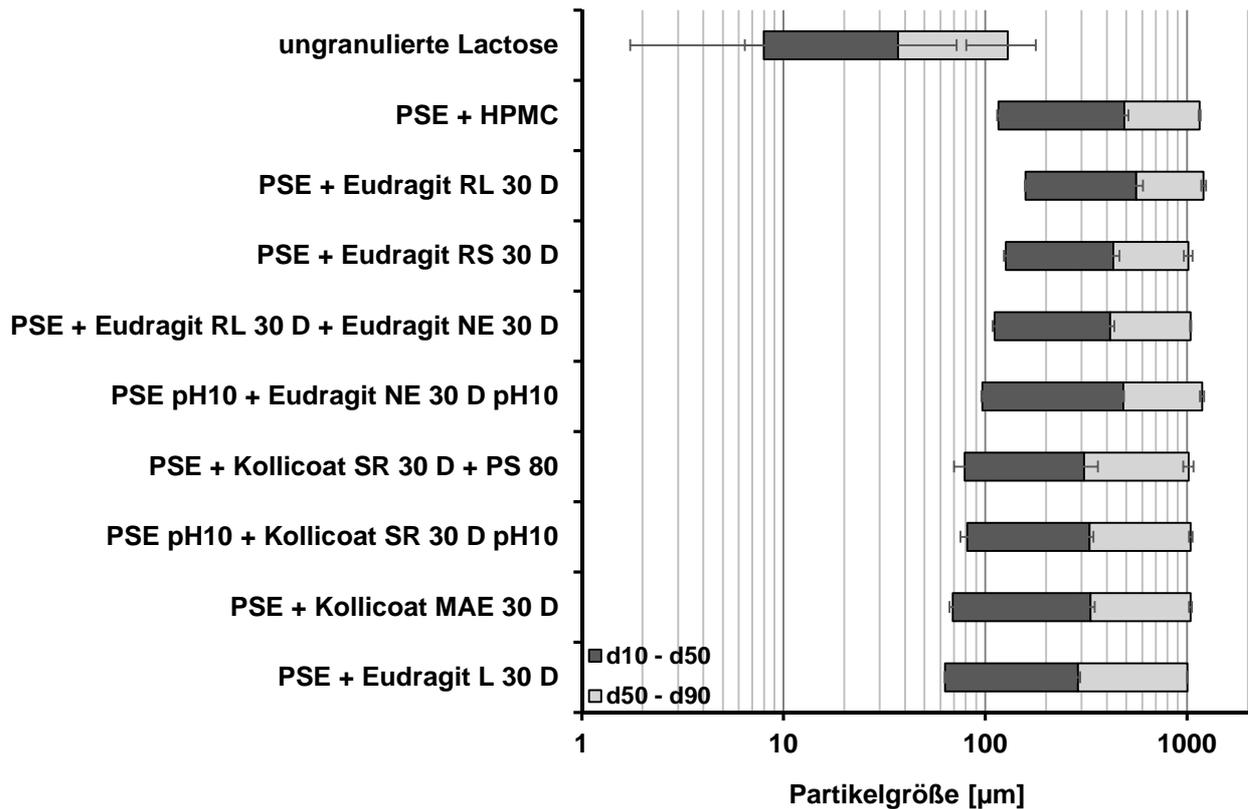


Abbildung 3-45 Partikelgrößenverteilung der aus Pickering-Stamm-Emulsion und Polymerdispersion hergestellten Granulate. Das Verhältnis von Pickering-Stamm-Emulsion zu Polymerdispersion beträgt 1:1 und die Polymerdispersionen enthalten 10 % Feststoffanteil. Ein Vergleichswert wurde mit ungranulierter Lactose gewonnen.

Es ist anhand der Abbildung 3-45 zu erkennen, dass der d50-Wert der unbehandelten Lactose bei 37 µm liegt. Die d50-Werte der Granulate befinden sich zwischen 288 µm und 560 µm, was bedeutet, dass durch den Granulationsprozess die mittlere Korngröße deutlich erhöht wird. Ein Einfluss des verwendeten Polymers lässt sich nicht feststellen, da sich die Granulate in ihren Größen weitgehend entsprechen. Auch ein Unterschied zwischen dem HPMC-haltigen Granulat und den anderen Granulaten ist nicht auszumachen.

3.8.2 Fließeigenschaften der Granulate

Neben speziellen Messmethoden können Fließeigenschaften von Granulaten auch aus dem Verdichtungsverhalten durch Stampfen (2.2.7.2) gewonnen werden. Durch die Bestimmung der Schütt- und der Stampfdichte lässt sich der Hausnerfaktor berechnen (2.2.7.2). Ein Hausnerfaktor von 1 bis 1,11 repräsentiert ausgezeichnete Fließeigenschaften. Hausnerfaktoren von 1,12 bis 1,18 bedeuten, dass das Haufwerk gut und von 1,19 bis 1,25 zufriedenstellend fließt. Werte über 1,6 stellen eine ungenügende Fließfähigkeit des Haufwerks dar (Voigt, 2010).

Die in Abbildung 3-46 dargestellten Ergebnisse geben den jeweiligen Hausnerfaktor der hergestellten Granulate, im Vergleich zu ungranulierter Lactose, an.

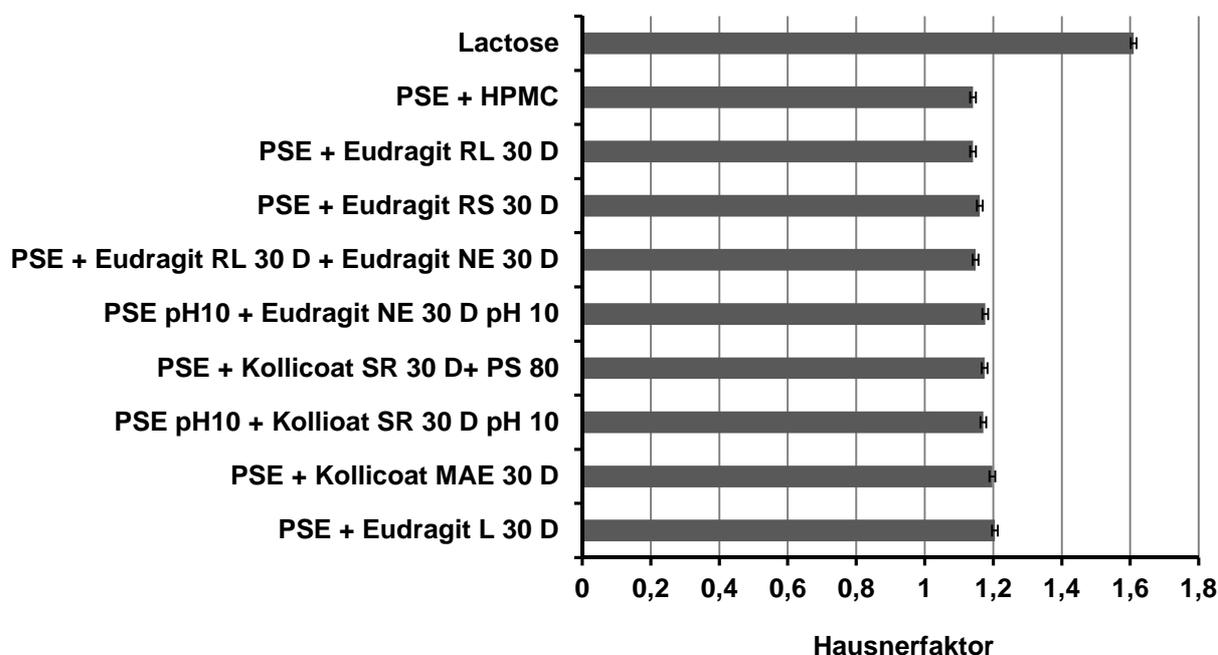


Abbildung 3-46 Hausnerfaktor der Granulate in Abhängigkeit der verschiedenen Granulierflüssigkeiten; im Vergleich zu ungranulierter Lactose.

Der Hausnerfaktor für ungranulierte Lactose liegt bei 1,6, was eine ungenügende Fließfähigkeit beschreibt. Alle hergestellten Granulate weisen einen deutlich niedrigeren Hausnerfaktor, im Bereich zwischen 1,14 bis 1,20, auf. Das bedeutet, dass die erzeugten Granulate gute bis zufriedenstellende Fließeigenschaften besitzen. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Granulaten ist nicht zu erkennen, auch nicht im Vergleich zu einem HPMC-haltigen Granulat.

3.8.3 Ausölverhalten der Granulate

Die untersuchten Lipid-basierten oralen Drug Delivery Systeme enthalten als Wirkstoffträger eine Lipidkomponente. In diesem Versuchsaufbau soll untersucht werden, ob das im Granulat enthaltene Öl, welches theoretisch durch die feststoffstabilisierende Schicht und die eingesetzten funktionalen Polymere verkapselt vorliegen soll, auch tatsächlich eingeschlossen vorliegt. Hierzu werden den verschiedenen Granulaten Filterpapierstreifen zugegeben und anhand einer Massenzunahme des Filterpapierstreifens das Ausölverhalten der Granulate bestimmt (2.2.7.3). In Abbildung 3-47 wird der prozentuale Massenzuwachs des Filterpapierstreifens aus den verschiedenen Granulaten und den Referenzen dargestellt. Als Positivkontrolle dient hierbei, wie in 2.2.7.3 beschrieben, mit Ölphase behandelte Lactose und als Negativkontrolle wird unbehandelte Lactose eingesetzt.

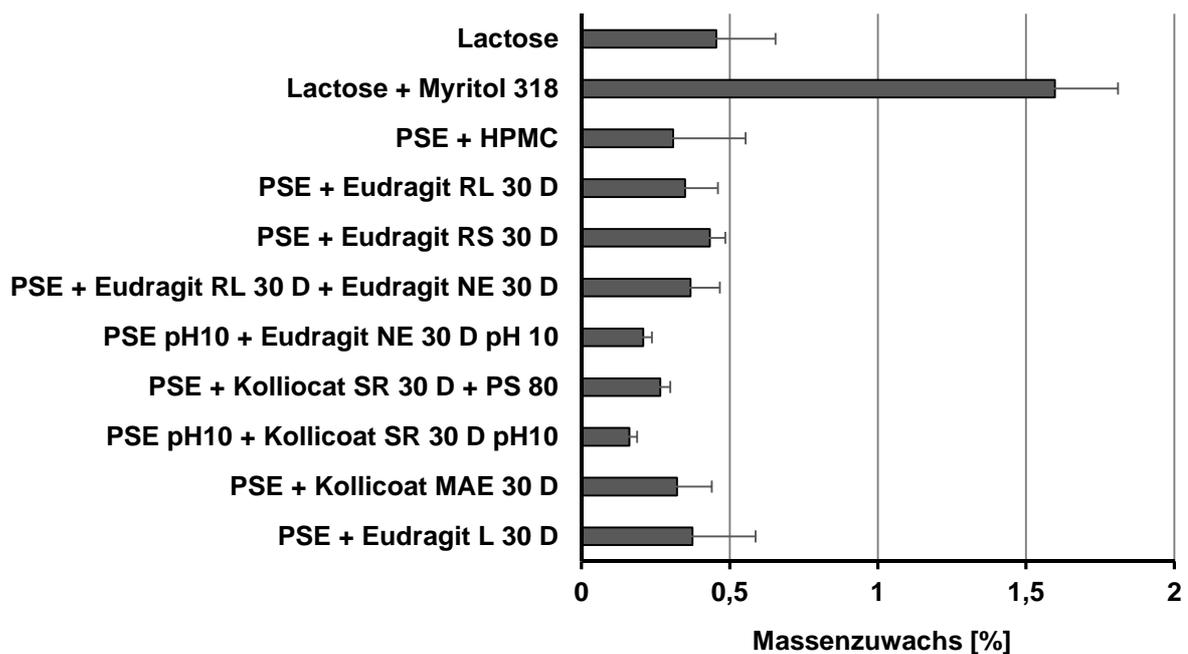


Abbildung 3-47 Prozentualer Massenzuwachs der Filterpapierstreifen der jeweiligen Granulate und der Referenzen von Lactose und von Lactose mit Ölphase versetzt.

Durch den Massenzuwachs in Abbildung 3-47 ist zu erkennen, dass die Positivkontrolle einen deutlichen Massenzuwachs von 1,6 % aufweist, was in Bezug auf die aufgebrachte Menge an Öl 2,30 mg ($\pm 0,308$) beträgt. Das Öl liegt hier unverkapselt an der Lactose gebunden vor. Der Filterpapierstreifen kann durch seine Saugwirkung eine bestimmte Menge an Ölphase aufnehmen. Unbehandelte Lactose nimmt einen 4-fach kleineren Wert (0,4 %), gegenüber behandelter Lactose, an. Dass reine Lactose ohne einen Zusatz

jedoch auch einen Zuwachs erfährt, kann daran liegen, dass sie vor der Untersuchung nicht, wie die Granulate, einem Trocknungsschritt unterzogen wurde. Vergleicht man den Massenzuwachs der Granulate untereinander, kann ein Zuwachs zwischen 0,16 % und 0,43 % festgestellt werden, was in Bezug auf die Ölmenge 0,23 mg ($\pm 0,037$) - 0,62 mg ($\pm 0,075$) ausmacht und vergleichbar mit dem Massenzuwachs von unbehandelter Lactose ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei keinem Granulat Öl austritt. Somit kann man weiterhin annehmen, dass im Granulat die wirkstoffhaltigen Öltröpfchen tatsächlich durch die Feststoffschicht und die Polymerschicht verkapselt vorliegen. Vergleicht man das HPMC-haltige Granulat mit den anderen Granulaten, ist auch hier kein Unterschied festzustellen.

3.8.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Um detailliertere Aussagen über die Beschaffenheit der Oberfläche hergestellter Granulate treffen zu können, werden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt. Aufgrund der Eigenschaft von Cumarin bei höheren Drücken zu sublimieren (Metzger, 2011), werden für die Untersuchung der Granulate durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen Cumarin-freie Granulate eingesetzt. Zum Vergleich wird auch ungranulierte Lactose untersucht (Abbildung 3-48).

Aufgrund der Ähnlichkeiten der aus der Pickering-Stamm-Emulsion und den verschiedenen Polymerdispersionen hergestellten Granulaten wird in Abbildung 3-48 stellvertretend das Granulat aus Lactose und der Bindemittelmischung Pickering-Stamm-Emulsion pH 10 und Kollicoat SR 30 D 10 % pH 10 dargestellt. Es ist ein deutlicher Unterschied zu der ungranulierten Lactose (Bild A + B) zu erkennen. Die einzelnen, bzw. agglomerierten, Lactosepartikel zeigen scharfe Kanten und sind kleiner als das, in den Bildern C – F, dargestellte Granulat. Das Granulat weist deutlich agglomerierte Partikel auf, die unterschiedlich ausgerundete Formen zeigen. Bei näherer Betrachtung, besonders der Bilder E und F, ist zu erkennen, dass die scharfen Kanten der Lactosepartikel nicht mehr festzustellen sind. Es sieht aus, als würde sich ein Film über den agglomerierten Lactosepartikeln befinden und die scharfen Kanten abrunden. Öltröpfchen, die durch die Eusolex T-2000-Partikel stabilisiert sind, können nicht festgestellt werden.

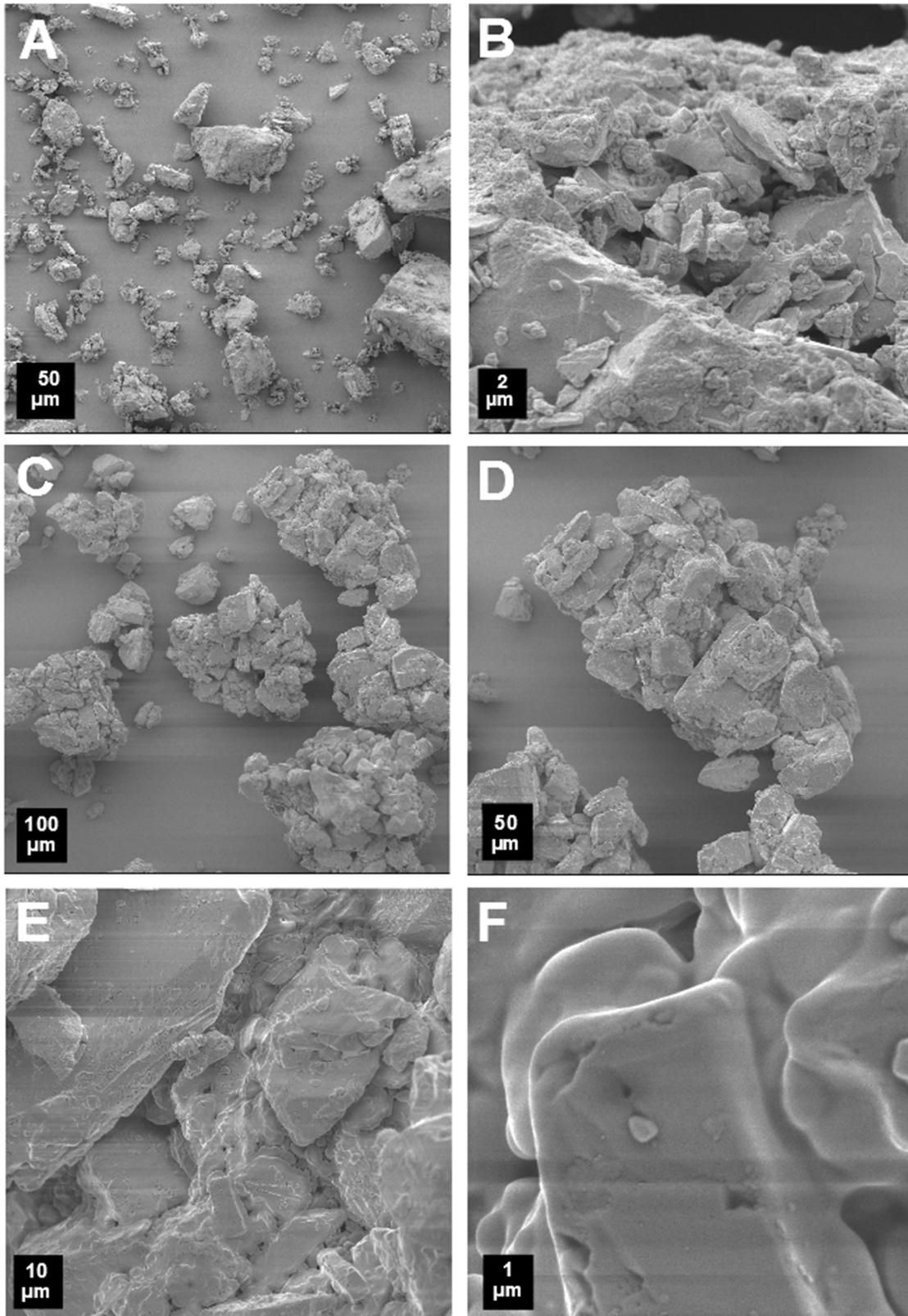


Abbildung 3-48 REM-Aufnahmen ungranulierter Lactose (Granulac 200) in Bild A und B, und Granulate mit Pickering-Stamm-Emulsion pH 10 und Kollicoat SR 30 D 10 % pH 10, im Verhältnis 1:1 in den Bildern C-F. Alle bei verschiedenen Auflösungen.

3.8.5 Freisetzungsuntersuchungen

Das in dieser Arbeit entwickelte orale Drug Delivery System kann eine denkbare Arzneiform für schwer wasserlösliche, aber lipophile Arzneistoffe darstellen. Durch die Verwendung einer Mischung aus einer Cumarin-haltigen Pickering-Stamm-Emulsion und unterschiedlichen funktionalen Polymerdispersionen als Granulierflüssigkeit, kann durch Granulation und Trocknung eine flüssige Emulsion in eine feste Arzneiform überführt werden. Hierbei wird untersucht, ob diese feste Arzneiform, aufgrund verschiedener funktionaler Polymere, unterschiedliche Freisetzungseigenschaften aufweisen kann. Polymere, die die Freisetzung des Modellwirkstoffes im Magen verhindern sollen, sind: Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D. Polymere, die pH-unabhängig und retardiert den Modellwirkstoff freisetzen sollen, sind: Eudragit RL, RS und NE 30 D, sowie Kollicoat SR 30 D. Als Modellwirkstoff wird Cumarin eingesetzt. Die Freisetzungsuntersuchungen werden, wie in 2.2.9 beschrieben, und in Anlehnung an das Europäische Arzneibuch (2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen) durchgeführt. Um zu evaluieren, ob die durch die Polymere mögliche Funktionalität in dem resultierenden Granulat erhalten bleibt, werden die Freisetzungen mit verschiedenen Referenzsystemen verglichen. Zum einen werden Cumarinkristalle, die flüssige Cumarin-haltige Pickering-Stamm-Emulsion und ein Granulat, welches als Granulierflüssigkeit Pickering-Stamm-Emulsion und HPMC-Lösung 10%ig im Verhältnis 1:1 enthält, untersucht.

In Abbildung 3-49 ist der Freisetzungsverlauf der verschiedenen Referenzsysteme dargestellt.

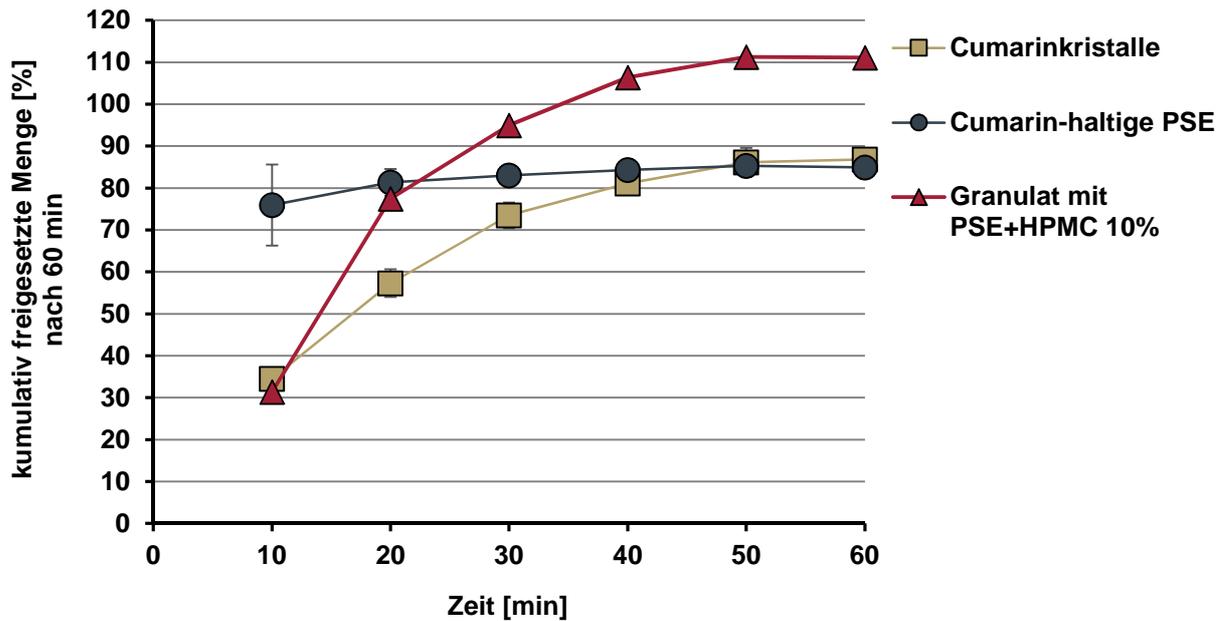


Abbildung 3-49 Freisetzungverlauf verschiedener Referenzsysteme nach 60 min.

Die Freisetzung der Cumarinkristalle und des Cumarins aus einer Pickering-Stamm-Emulsion wurde bereits in 3.7.1 detailliert dargestellt. Vergleicht man nun hier die Freisetzung des Cumarins aus Granulaten mit Pickering-Stamm-Emulsion und HPMC, kann man erkennen, dass zu Beginn Cumarin langsamer freigesetzt wird als aus einer flüssigen Pickering-Emulsion. Es kann davon ausgegangen werden, dass durch die HPMC die Freisetzung des Cumarins leicht behindert wird. Nach deren Auflösung, nach ca. 30 min, werden nahezu 100 % Cumarin freigesetzt, da das Cumarin im Öl gelöst vorliegt und die stabilisierenden Feststoffe die Diffusion nicht beeinflussen.

In einem weiteren Schritt werden verschiedene Granulate auf ihr Freisetzungsverhalten hin untersucht. Hierbei wird das Polymer zu Öl-Verhältnis zuerst nicht variiert, um mögliche Unterschiede der Granulate zu verifizieren. Abbildung 3-50 gibt hierfür die kumulativ freigesetzte Cumarinmenge nach 60 min aus verschiedenen Granulaten wieder.

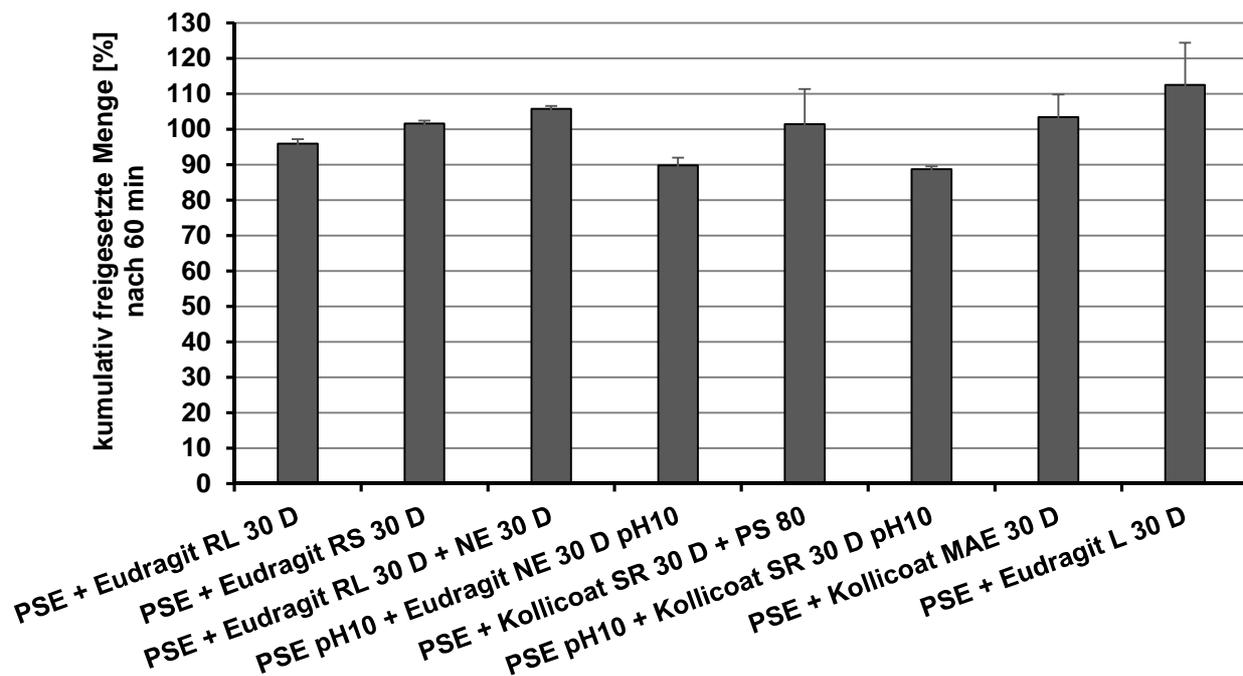


Abbildung 3-50 Kumulierte Freisetzung aus verschiedenen Granulaten nach 60 min. Das Verhältnis der Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und funktionalem Polymer 10% beträgt 1:1. Eine detaillierte Darstellung der Freisetzungen über die Zeit befindet sich im Anhang 5.2.2.

Alle untersuchten Granulate setzten, unabhängig vom zugesetzten Polymer, nahezu die gesamte Menge an Cumarin innerhalb der ersten 60 min frei. Dies bedeutet, dass die Funktionalität, der in der Granulierflüssigkeit enthaltenen Polymere, sich in den Granulaten nicht wiederfindet. Weder eine langsame Freisetzung noch eine Verhinderung der Freisetzung bei niedrigem pH-Wert kann beobachtet werden. Diese Tatsache kann auch hier, wie schon bei den isolierten Filmen (3.7), unterschiedlich begründet sein. Zum einen könnte die eingesetzte Menge an Polymer zu gering sein, um einen geschlossenen Film bilden zu können. Zum anderen könnte bei den Granulaten mit den Polymeren Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D, wenn ausreichend Polymer vorhanden wäre, der Film aufgrund einer nicht erreichten Glasübergangstemperatur (3.4.1) nicht vollständig verfilmt vorliegen. Die Glasübergangstemperaturen der Mischungen dieser beiden Polymere und der Pickering-Stamm-Emulsion liegen mit 90 °C bis 110 °C (Tabelle 3-4) deutlich über der angewendeten Trocknungstemperatur von 45 °C ± 5 °C. Auch die Glasübergangstemperatur für die Mischung mit Eudragit RS 30 D liegt mit 55 °C knapp über dem Trocknungsbereich. Sollte es tatsächlich an einer nicht erreichten Glasübergangstemperatur liegen, müssten jedoch die Granulate mit

Eudragit NE- oder RL 30 D und Kollicoat SR 30 D andere Freisetzungverläufe aufweisen. Sie befinden sich mit ihren Glasübergangstemperaturen unterhalb der Trocknungstemperatur, bzw. Eudragit RL 30 D liegt mit 42 °C in dem angewendeten Trocknungsbereich. Daher erscheint in diesen Fällen das Nichterreichen der Glasübergangstemperatur als unwahrscheinlich und bei den isolierten Filmen konnte zudem schon gezeigt werden, dass Cumarin höchstwahrscheinlich die Filmeigenschaften verbessert und die Glasübergangstemperaturen weiter senken kann (3.7).

Wahrscheinlich ist auch hier, wie bei den isolierten Filmen bereits gezeigt werden konnte (3.7), eine ungenügende Polymermenge dafür verantwortlich, oder aber ein brüchiger Film ist entstanden, der die Freisetzung nicht genügend steuern kann. Unter anderem konnte dies für das Überziehen von Pellets mit Kollicoat SR 30 D festgestellt werden (Dashevsky et al., 2004).

Um genauer zu charakterisieren, weshalb die Granulate keine Funktionalität aufweisen, wird im Folgenden untersucht, ob eine Erhöhung der Polymermenge im Verhältnis zur Ölmenge, und der Einsatz eines Weichmachers die Eigenschaften des Films verbessern. Es werden hierfür nur Granulate mit der Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D untersucht. Als Weichmacher wird Triacetin verwendet. Die genaue Rezeptur der eingesetzten Granulierflüssigkeiten stellt Tabelle 3-7 dar.

Tabelle 3-7 Zusammensetzung der Granulierflüssigkeit für 90 g Polymer enthaltende Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) (PD = Polymerdispersion).

Zusammensetzung der Granulierflüssigkeit	PD 10 %	PD 30 %	PSE	Weichmacher
Verhältnis PD:Öl = 1:4; +/- WM	45 g	-	45 g	+/- 0,9 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 1:1; +/- WM	-	45 g	45 g	+/- 2,7 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 2:1; +/- WM		65,3 g	24,7	+/- 3,8 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 4:1; +/- WM	-	75,6	14,4	+/- 4,5 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 6:1; +/- WM		80,2 g	9,8 g	+/- 4,8 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 8:1; +/- WM	-	82,2 g	7,8 g	+/- 4,9 g
Verhältnis PD:Öl = ~ 10:1; +/- WM		83,7 g	6,3 g	+/- 5,0 g

Abbildung 3-51 veranschaulicht die, aus Granulaten mit verschiedenen Polymer zu Öl-Verhältnissen, freigesetzte Cumarinmenge nach 60 min.

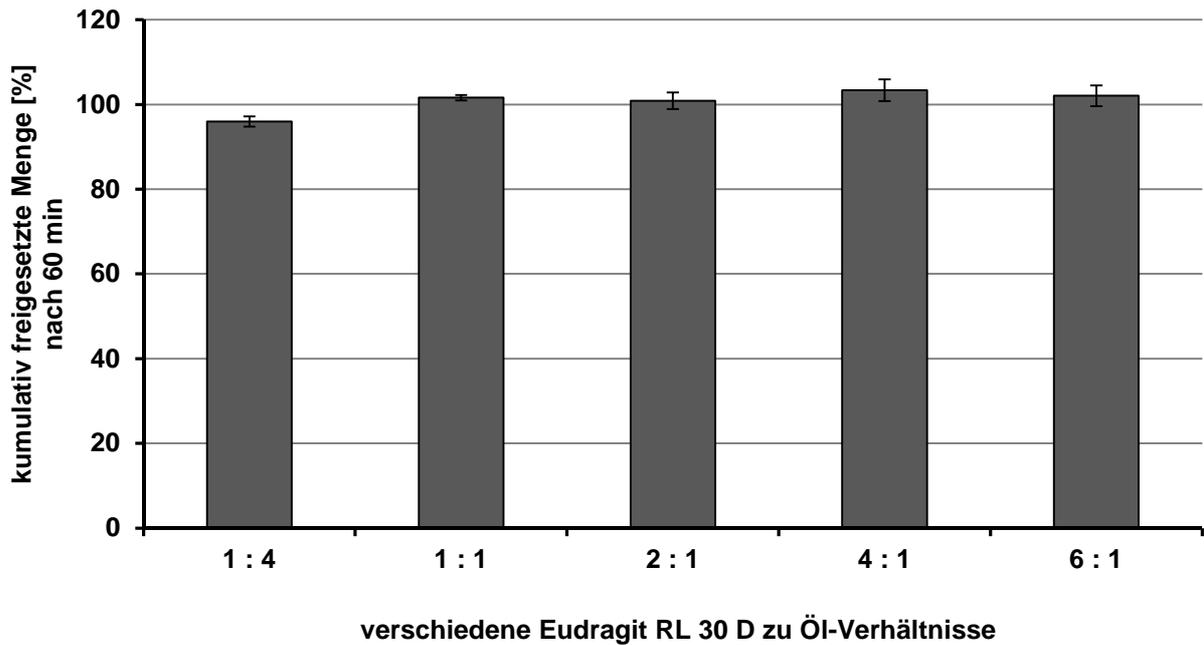


Abbildung 3-51 Kumulierte Freisetzung aus Granulaten, hergestellt mit einer Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D, nach 60 min. Das Verhältnis der Polymermenge zur Ölmenge variiert. Eine detaillierte Darstellung der Freisetzungen über die Zeit befindet sich im Anhang unter 5.2.3.

Wie in Abbildung 3-51 dargestellt ist, wurde das Polymer zu Öl-Verhältnis von 1:4, bis zu einem Verhältnis von 6:1 variiert. Auch bei diesen Polymer zu Öl-Verhältnissen wird bereits nach 60 min die gesamte Menge an Cumarin freigesetzt. Das erhaltene Ergebnis weist darauf hin, dass auch mit einer deutlichen Erhöhung des Polymers die Funktionalität im Granulat nicht wiedergefunden werden kann.

In einem weiteren Schritt wird daher, zum einen, das Polymer zu Öl-Verhältnis der Granulierflüssigkeit zugunsten des Polymers weiter erhöht, und, zum anderen, ein Weichmacher zugesetzt. Eine Weichmacherzugabe kann die Filmeigenschaften verbessern, indem die Flexibilität des Filmes erhöht, und die Glasübergangstemperatur gesenkt wird, was bereits auch bei isolierten Filmen aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D zu einem verbesserten Ergebnis geführt hat (3.7.1).

Hierzu stellt Abbildung 3-52 die Freisetzungsergebnisse von Granulaten mit verschiedenen Polymer zu Öl-Verhältnissen und Weichmacherzusatz dar. Das Polymer zu Öl-Verhältnis wurde zwischen 1:4 und 10:1 variiert.

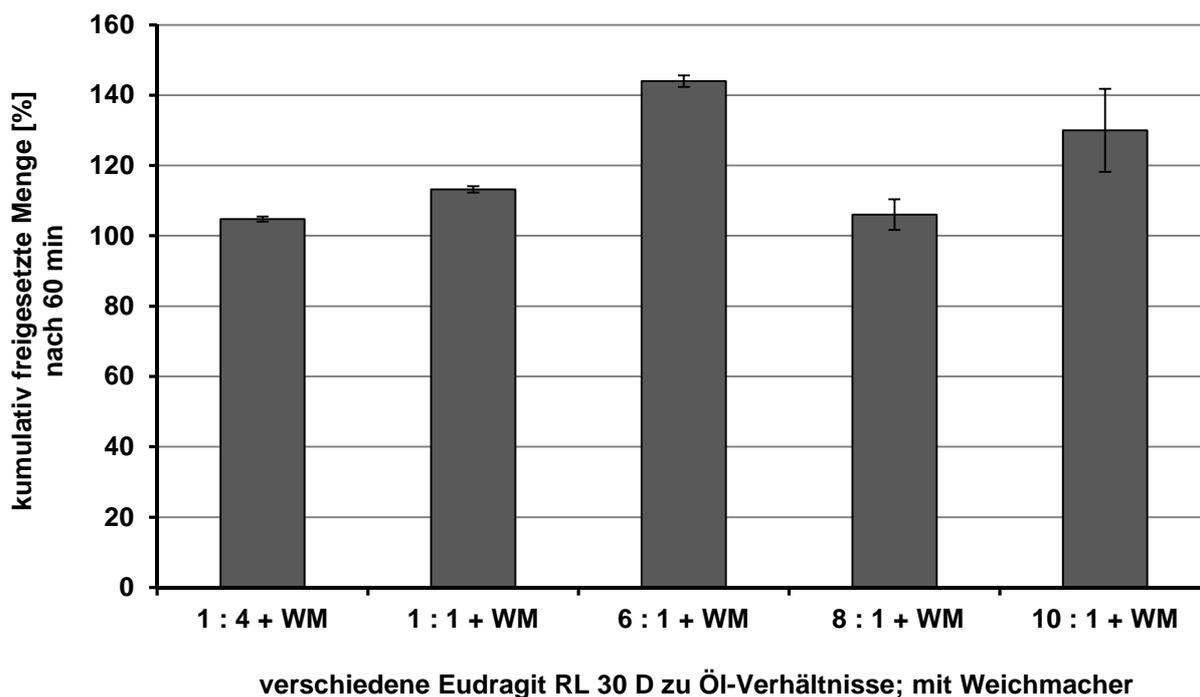


Abbildung 3-52 Kumulierte Freisetzung aus Granulaten, hergestellt mit einer Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) und Eudragit RL 30 D, nach 60 min. Das Verhältnis der Polymermenge zur Ölmenge variiert, als Weichmacher (WM) wurde Triacetin eingesetzt. Eine detaillierte Darstellung der Freisetzungen über die Zeit befindet sich im Anhang 5.2.4.

Abbildung 3-52 zeigt die kumulierte Freisetzung von Cumarin nach 60 min. Die dargestellten, freigesetzten Cumarinmengen, in Abhängigkeit des Polymer zu Öl-Verhältnisses, zeigen, dass trotz Einsatz des Weichmachers und einer weiteren Erhöhung der Polymermenge, erneut 100 % Cumarin freigesetzt werden und die Filmeigenschaften, auch durch die Zugabe eines Weichmachers, nicht verbessert werden können.

3.8.6 Zusammenfassung der Granulate

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und funktionalen Polymeren als Granulierflüssigkeit zur Herstellung von Granulaten eingesetzt werden können. Die eingesetzten Polymere dienen hierbei zum einen als Bindemittel bei der Granulation und zum anderen sollen sie den Granulaten eine, dem Polymer entsprechende, Funktionalität verleihen. Dass die Granulation erfolgreich durchgeführt werden kann, zeigen die Zunahmen der Partikelgrößen und die verbesserten Fließeigenschaften der Granulate gegenüber ungranulierter Lactose. Ein Unterschied zwischen Granulaten verschiedener Polymere ist hierbei nicht festzustellen.

Das Europäische Arzneibuch macht zu den Korngrößen von Granulaten keine näheren Angaben. Es werden unterschiedliche Größenbereiche für verschiedene Anwendungen in der Literatur beschrieben. Während Granulate für die Weiterverarbeitung zu Tabletten, oder zur Abfüllung in Kapseln, meist im Größenbereich von 300 bis 800 µm liegen, werden für Granulate in Mehrdosenbehältnissen, oder auch für überzogene Granulate Größen von 1000 bis 2000 µm angegeben (Serno, 2007). Mit den ermittelten, mittleren Korngrößen der hergestellten Granulate von 288 µm - 560 µm liegen die Granulate somit in einem Größenbereich, in dem sie zur Herstellung von Tabletten oder auch zur Kapselfüllung eingesetzt werden könnten.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen auf der Granulatoberfläche ausgerundete, agglomerierte Lactosepartikel. Es hat sich ein Film über das Granulat gelegt. Auch anhand des geringen Ausölverhaltens der Granulate kann belegt werden, dass die Öltröpfchen eingeschlossen vorliegen.

Die Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit ist, eine Pickering-Emulsion mit verschiedenen Polymerdispersionen, die unterschiedliche Freisetzungseigenschaften hervorrufen können, zu kombinieren. Diese stabilen Mischungen sollen dann zur Herstellung eines Granulates als Granulierflüssigkeit eingesetzt werden. Durch einen Trocknungsschritt soll daraus ein Lipid-basiertes orales Drug Delivery System entstehen, welches einen Modellwirkstoff, entsprechend der Funktionalität des eingesetzten Polymers, modifiziert freisetzen kann (Abbildung 3-53).

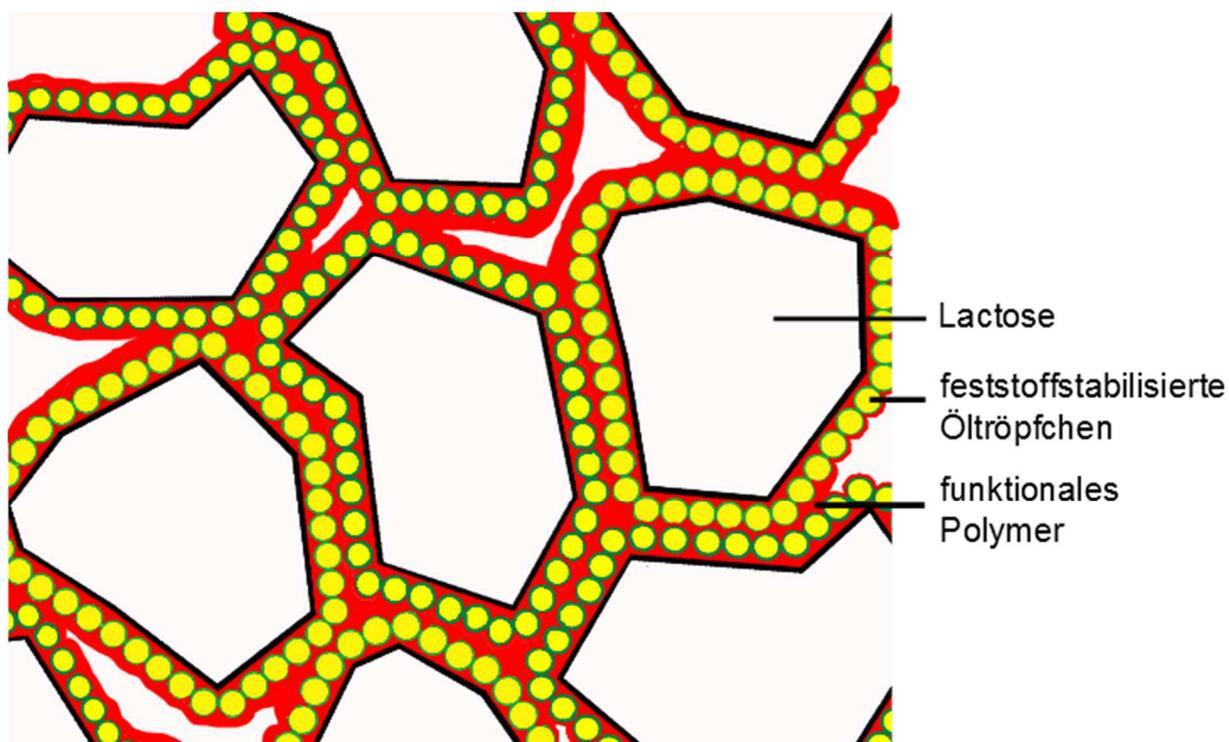


Abbildung 3-53 Granulate als funktionalisierte, Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme; schematische Darstellung.

Durch den Einsatz einer Lipidkomponente im System ist es möglich, die Löslichkeit schwer wasserlöslicher, lipophiler Arzneistoffe zu verbessern und die Bioverfügbarkeit dieser Stoffe zu erhöhen. Zusätzlich kann durch das Überführen der Emulsion in eine feste Arzneiform die Therapietreue der Patienten gefördert werden.

Alle hergestellten Granulate zeigen den gleichen Freisetzungsverlauf, unabhängig davon, welches funktionale Polymer das Granulat beinhaltet. Bereits nach 60 min wird nahezu 100 % Cumarin freigesetzt. Drei mögliche Gründe können hier von Bedeutung sein. Zum einen könnte a) eine zu geringe Menge an Polymer im Vergleich zur Ölmenge in der Granulierflüssigkeit enthalten sein, wodurch nicht alle Tröpfchen von Polymer ausreichend umschlossen vorliegen könnten. Zum anderen könnte b) durch die Trocknungstemperatur von $45 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$, nicht bei allen Polymeren die Glasübergangstemperatur erreicht worden sein (besonders bei den Polymeren Kollicoat MAE 30 D und Eudragit L 30 D), oder c) ein Film gebildet worden sein, der nicht ausreichend flexible Eigenschaften aufweist und dadurch brüchig wird. a) kann durch die Erhöhung des Polymeranteils untersucht werden, b) und c) können durch die Zugabe eines Weichmachers verifiziert werden.

Verändert man das Polymer zu Öl-Verhältnis zu Gunsten des Polymers, von 1:4 auf 6:1, kann für das Granulat mit dem Polymer Eudragit RL 30 D erneut keine verlangsamte Freisetzung festgestellt werden. Auch hier werden innerhalb der ersten Stunde nahezu 100 % Cumarin freigesetzt. Eine weitere Erhöhung der Polymermenge auf 10:1 und der Zusatz von Triacetin als Weichmacher ermöglichen auch keine verlangsamte Freisetzung. Dies bedeutet, dass, weder die Erhöhung der Polymermenge, noch ein Senken der Glasübergangstemperatur von Eudragit RL 30 D und eine Verbesserung der Filmeigenschaften durch Triacetin als Weichmacher eine Auswirkung auf die Freisetzung des Cumarins aus Granulaten zeigen.

Andere, modifiziert freisetzende, Arzneiformen werden meist durch einen Filmüberzug funktionalisiert. Hierbei spielt die Oberfläche, der zu überziehenden Arzneiform, eine wichtige Rolle. Anhand dieser Parameter und durch die Angabe der, durchschnittlich notwendigen, Polymermasse pro Überzugsfläche (Hersteller), kann eine entsprechende Menge an Polymer zur Funktionalisierung eingesetzt werden. In der vorliegenden Arbeit wird aber nicht ein Granulat Korn mit der funktionalisierten Emulsion umhüllt, sondern eine funktionalisierte Emulsion wird als Granulierflüssigkeit eingesetzt. Dies bedeutet, dass die Granulierflüssigkeit die Lactosepartikel zur Agglomeration vollständig oder auch nur teilweise benetzt. Diese Benetzung mit Polymer scheint zur Erzeugung eines Granulates ausreichend hoch zu sein, aber höchstwahrscheinlich ist die Schichtdicke des dabei erzeugten Films auf und im Granulat, zu gering, um eine modifizierte Freisetzung des Modellwirkstoffs zu realisieren, wobei aber hierbei die Schichtdicke des Polymerfilms um die Emulsionströpfchen herum zu verstehen ist, bzw. die Ausbildung eines Matrixsystems (3.7.3.).

Im Folgenden soll die oben formulierte Aussage durch eine Modellrechnung quantifiziert werden. Es soll, wie in 3.7.3 bereits beschrieben, von einer Filmdicke von 16 μm ausgegangen werden. Die zu granulierende Lactose soll vereinfacht eine Oberfläche von 1 m^2/g besitzen und nur aus runden Partikeln bestehen. Weiterhin wird angenommen, dass alle Tröpfchen der Pickering-Emulsion einen Durchmesser von 6 μm besitzen.

Durchmesser des Tröpfchens mit 2x der Filmdicke = $6 \mu\text{m} + (2 \cdot 16 \mu\text{m}) = 38 \mu\text{m}$

Durchmesser einer Lactosekugel = $\frac{\text{Oberfläche Lactose}}{\pi} = 564189,58 \mu\text{m}$

Durchmesser einer Lactosekugel mit Film = $564189,58 \mu\text{m} + 38 \mu\text{m} = 564227,58 \mu\text{m}$

Volumen Lactose ohne Film = $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 = 94031597,3 \text{ mm}^3$

Volumen Lactose mit Film = $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 = 94050598,5 \text{ mm}^3$

Volumen Film = $94050598,5 \text{ mm}^3 - 94031597,3 \text{ mm}^3 = 19,00 \text{ cm}^3$

Masse Polymer (bei einer Dichte von 1 g/cm^3) = $19,00 \text{ g}$ für 1 g Lactose

Vergleicht man diesen erhaltenen Wert mit der tatsächlich eingesetzten Menge für das Granulat mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 10:1, dann ist auch hier mit 25 g Polymer, bezogen auf 500 g Lactose, deutlich zu wenig Polymer im Granulat enthalten.

Die Cumarin-beladenen Öltröpfchen sitzen somit wahrscheinlich direkt unter einer sehr dünnen Filmschicht oder direkt an der Filmoberfläche des Granulates, was zur Folge hat, dass die Freisetzung des Cumarins nicht steuerbar ist. Sollte jedoch letzteres der Fall sein, müssten feststoffstabilisierte Öltröpfchen bei den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen an der Oberfläche der Granulate sichtbar sein. Da dies jedoch nicht der Fall ist, kann man davon ausgehen, dass sich die Öltröpfchen unter einem dünnen Film befinden.

4 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit setzt sich mit dem Einfluss des Polymerzusatzes auf Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme auseinander.

Um die Freisetzung aus Arzneiformen zu modifizieren, können Polymerdispersionen als Filmbildner eingesetzt werden. Da die Wirkstofffreisetzung, der zu entwickelnden Systeme, modifiziert werden sollte, wurde zum einen untersucht, welchen Einfluss verschiedene funktionale Polymerdispersionen auf die Stabilität von feststoffstabilisierten Emulsionen ausüben. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es Polymerdispersionen gibt, die die Stabilität des Gesamtsystems nicht beeinflussen, solche, die sie nur leicht beeinflussen und andere, die die Stabilität stark beeinträchtigen. Durch Messungen des Zetapotentials konnte aufgeklärt werden, weshalb einige Mischungen kompatibel sind und andere hingegen nicht.

Zur Verbesserung der Kompatibilität sind vor allem die verschiedenen Stabilisierungsmechanismen für Dispersionen von Bedeutung. Einerseits kann durch den Zusatz von Polysorbat 80 eine sterische Stabilisierung für die Mischungen aus einer Pickering-Emulsion und der Polymerdispersion Kollicoat SR 30 D oder Eudragit NE 30 D erreicht werden. Andererseits kann durch vorheriges Mischen der Polymerdispersion Eudragit RL 30 D mit der Pickering-Emulsion die Kompatibilität der Polymerdispersion Eudragit NE 30 D verbessert werden, was durch elektrostatische Abstoßung der verschiedenen Partikel im System erreicht werden kann. Eine weitere Kompatibilitätsverbesserung steht mit einer pH-Wert Einstellung der Pickering-Emulsion und der Polymerdispersionen Kollicoat SR 30 D und Eudragit NE 30 D, auf pH 10, zur Verfügung. Hier können die Additive der Polymerdispersionen das Gesamtsystem stabilisieren.

Als Modellwirkstoff wurde Cumarin gewählt, da es ausreichend lipophil ist und seine Wasserlöslichkeit so hoch ist, dass bei Erreichen des Verteilungsgleichgewichts praktisch 100 % des Cumarins freigesetzt und sink-Bedingungen eingehalten werden können. Die Untersuchungen zeigen, dass eine Einarbeitung von Cumarin in eine Pickering-Emulsion möglich ist. Die Kombination einer Cumarin-haltigen Pickering-Emulsion mit den verschiedenen Polymerdispersionen kann unter Umständen erneut zu Instabilitäten führen, da Cumarin, durch seine Lipophilie, in der Lage ist, mit den ebenfalls lipophilen Polymeren der Dispersion in Wechselwirkung zu treten.

Werden aus den Polymer-enthaltenden Pickering-Emulsionen isolierte Filme hergestellt, können diese, in einem entsprechenden Polymer zu Öl-Verhältnis und gegebenenfalls durch Zusatz eines Weichmachers, den Modellwirkstoff Cumarin, entsprechend ihrer Freisetzungseigenschaft freigegeben.

Durch den Einsatz der Mischungen aus einer Pickering-Emulsion und den verschiedenen Polymerdispersionen als Granulierflüssigkeit und Lactose als Trägerstoff, ist es möglich, ein Granulat als feste Darreichungsform zu generieren. Die Granulate unterscheiden sich in Bezug auf Partikelgröße, Fließeigenschaften und Ausöilverhalten nicht voneinander.

Die Freisetzung des Cumarins aus den Granulaten, als Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme, sollte gemäß der Freisetzungseigenschaft des verwendeten Polymers verlaufen. Alle untersuchten Granulate können jedoch die Freisetzung nicht entsprechend steuern. Auch eine Steigerung des Polymeranteils im Vergleich zum Ölanteil, sowie der Zusatz eines Weichmachers führen nicht zum gewünschten Ergebnis.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass Pickering-Emulsionen eine mögliche lipidenthaltende Komponente darstellen, um für Lipid-basierte orale Drug Delivery Systeme eingesetzt zu werden. Es konnten wirkungsvolle Mechanismen gefunden werden, um die Kompatibilität zwischen funktionalen Polymerzusätzen und der Pickering-Emulsion zu ermöglichen, bzw. zu verbessern. Eine Überführung in ein festes, orales Drug Delivery System konnte durch den Einsatz der funktionalisierten Pickering-Emulsionen als Granulierflüssigkeit umgesetzt werden. Die Granulate zeigten allerdings nicht die Freisetzungseigenschaften der jeweils eingesetzten Polymere. Daher können funktionalisierte Pickering-Emulsionen zwar als Granulierflüssigkeit eingesetzt werden, aber das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit, dass unter den untersuchten Bedingungen, auch die Freisetzung eines Modellwirkstoffes modifizierbar

wird, konnte durch die, hier im Vordergrund stehende, Arzneiform des Granulates nicht verwirklicht werden. Die Untersuchungen an freien Filmen zeigen hingegen, dass eine Übertragung der Funktionalität von Polymeren auf getrocknete Pickering-Emulsionen durchaus möglich ist. Zukünftige Untersuchungen sollten sich daher darauf konzentrieren a) zu evaluieren, worin genau der Unterschied in der Freisetzung der Filme hervorgerufen wird und b) auf welche Art und Weise diese isolierten Filme eingesetzt werden können, um eine feste Arzneiform daraus zu generieren.

5 Anhang

5.1 UV-Analytik von Cumarin

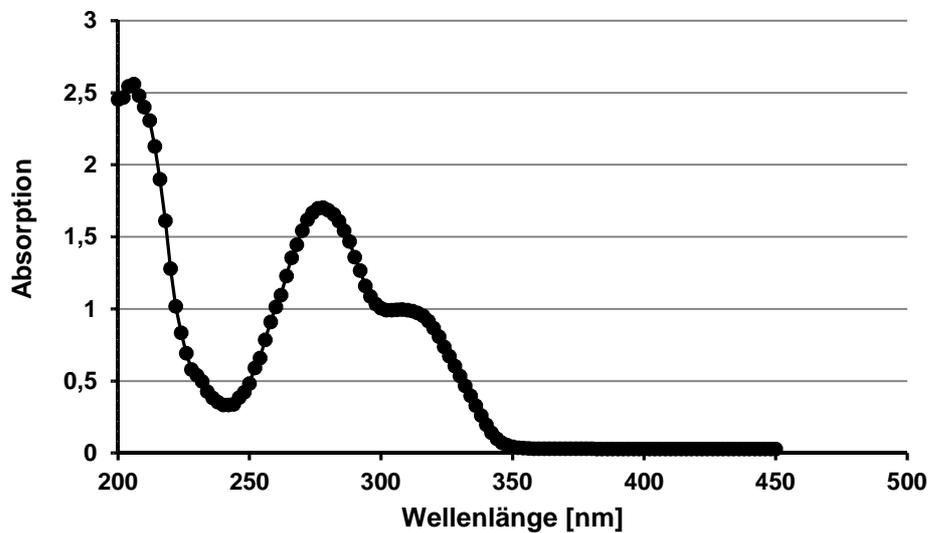


Abbildung 5-1 UV-Spektrum von Cumarin in Puffer pH 1.

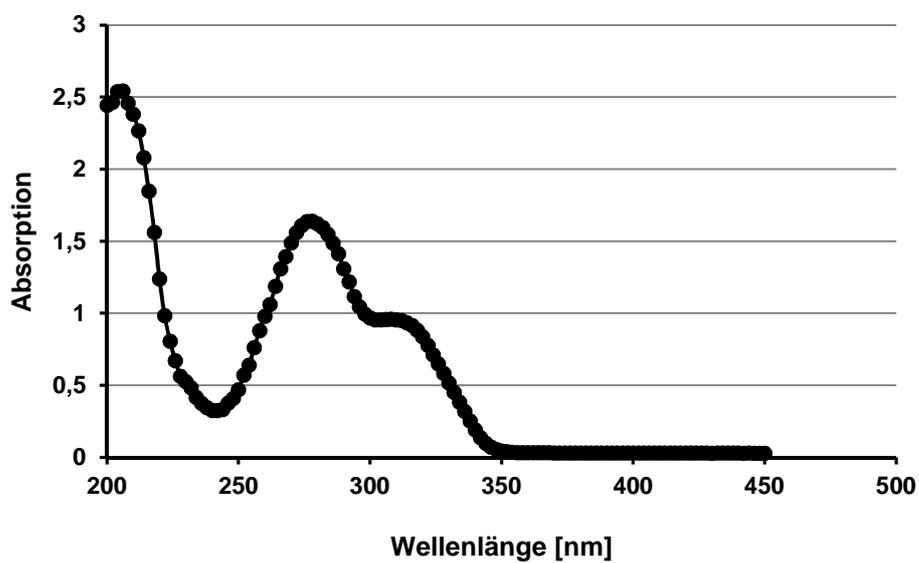


Abbildung 5-2 UV-Spektrum von Cumarin in Puffer pH 6,8.

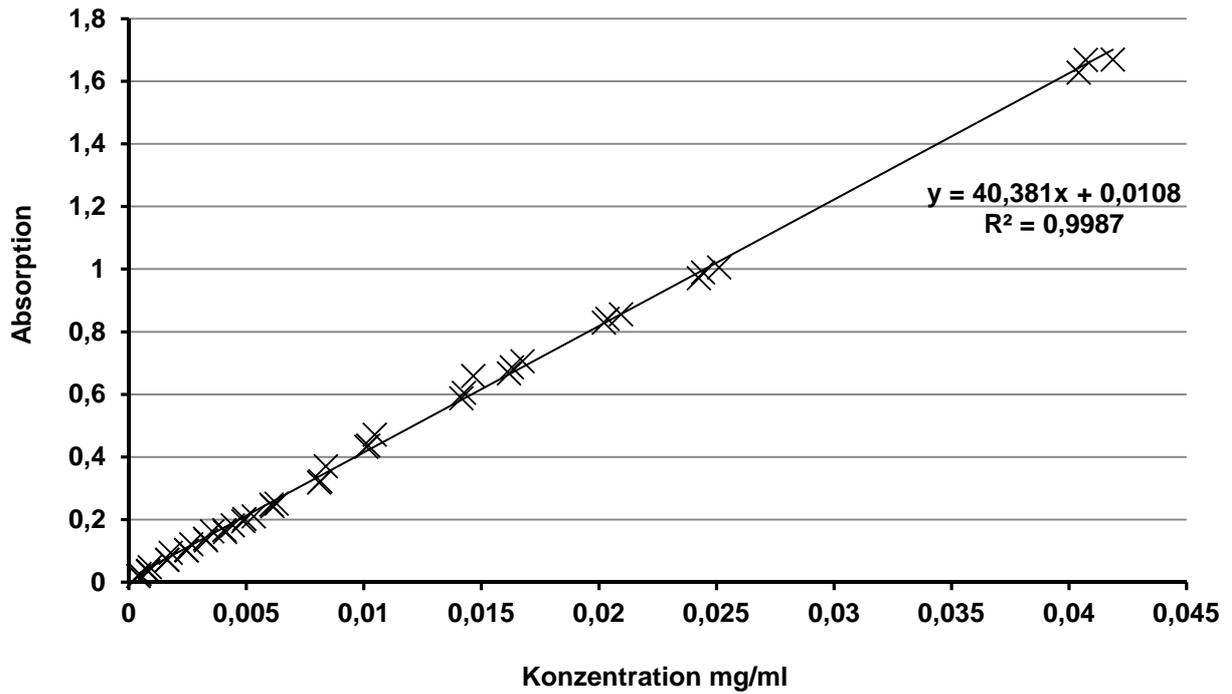


Abbildung 5-3 Kalibriergerade für die Bestimmung von Cumarin in Puffer pH 1.

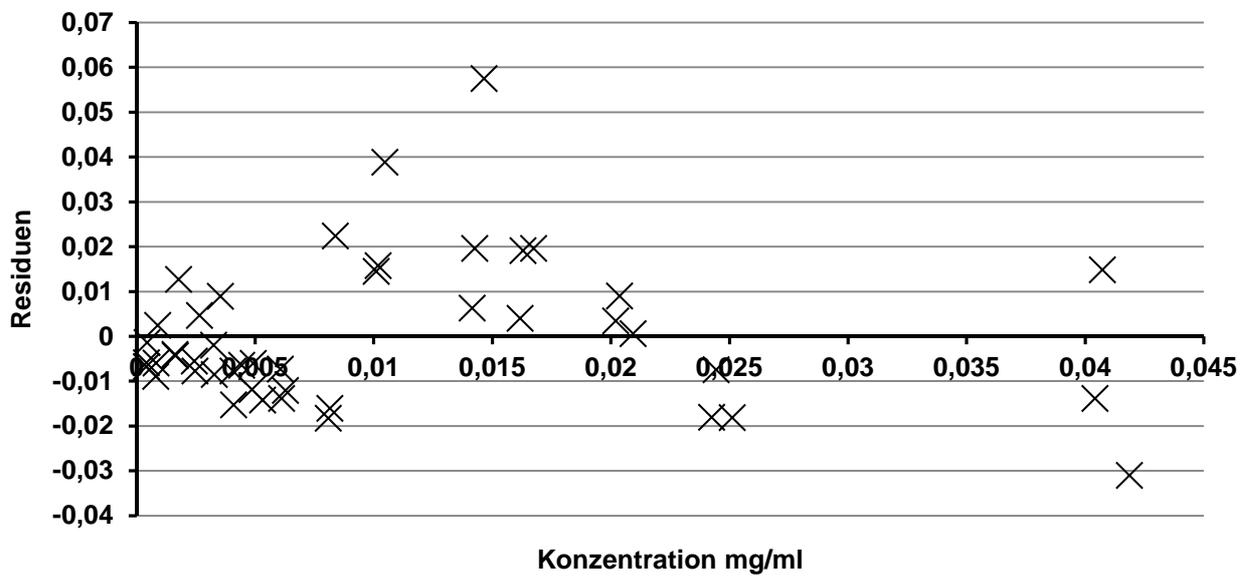


Abbildung 5-4 Residuenplot für Cumarin in Puffer pH 1.

Tabelle 5-1 Richtigkeit für Cumarin in Puffer pH 1.

Soll [mg/ml]	0,041	0,016	0,005
Ist [mg/ml]	0,041	0,017	0,004
	0,040	0,016	0,005
	0,041	0,017	0,005
Mittelwert	0,041	0,017	0,005
SD	0,0004	0,0005	2,6479E-04
relative SD [%]	1,0035	2,9568	5,6317
Wiederfindung [%]	99,69	102,308	93,47
mittlere Wiederfindung [%]		98,49	

Tabelle 5-2. Systempräzision für Cumarin in Puffer pH 1.

Soll-Konzentration [mg/ml]	Ist-Konzentration [mg/ml]
0,041	0,041
	0,040
	0,041
	0,041
	0,040
	0,041
Mittelwert	0,041
SD	0,0001
relative SD	1,5818

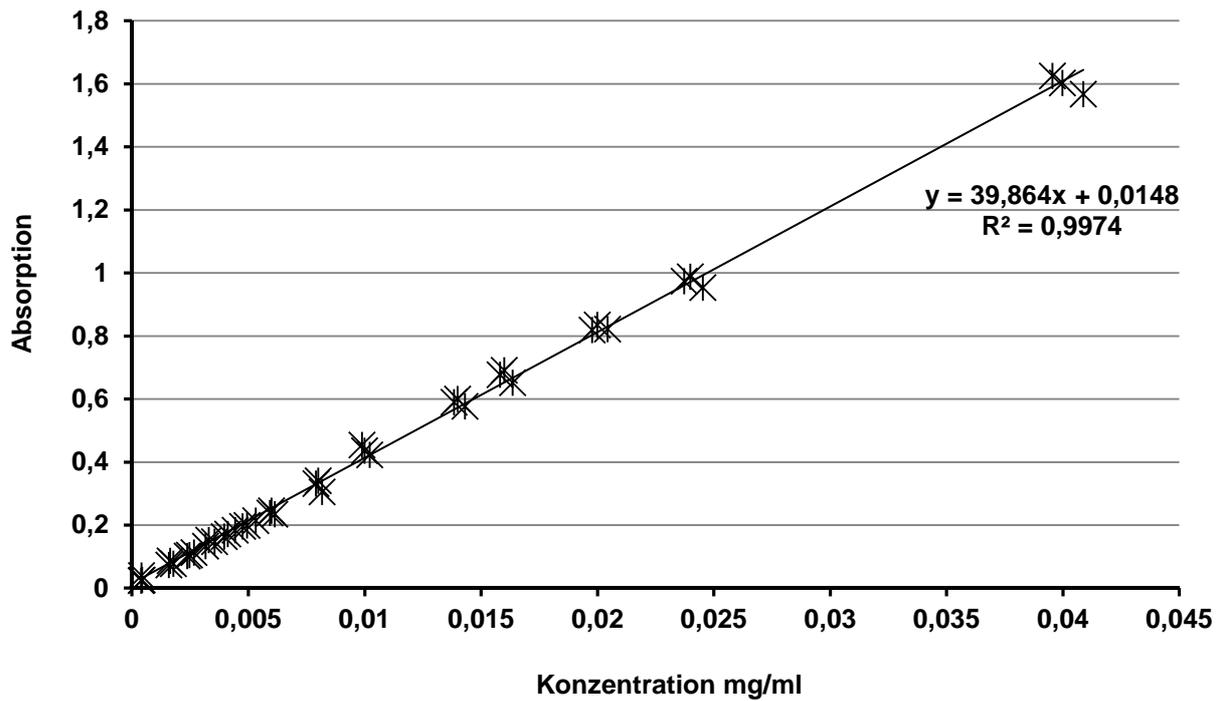


Abbildung 5-5 Kalibriergerade für die Bestimmung von Cumarin in Puffer pH 6,8.

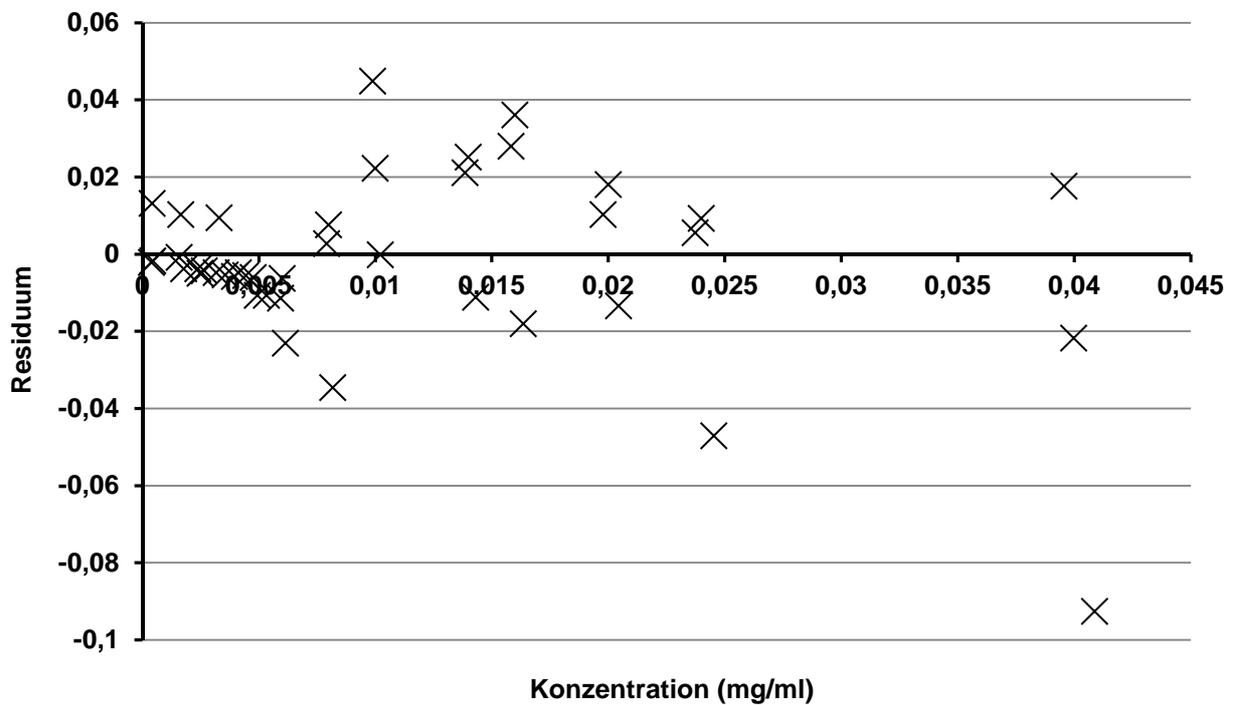


Abbildung 5-6 Residuenplot für Cumarin in Puffer pH 6,8.

Tabelle 5-3 Richtigkeit für Cumarin in Puffer pH 6,8.

Soll [mg/ml]	0,040	0,016	0,005
Ist [mg/ml]	0,039	0,016	0,005
	0,041	0,017	0,005
	0,040	0,017	0,005
Mittelwert	0,040	0,017	0,005
SD	0,0009	0,0006	2,75E-04
relative SD [%]	2,2376	3,4171	5,8494
Wiederfindung [%]	99,56	102,79	94,01
mittlere Wiederfindung [%]		98,80	

Tabelle 5-4 Systempräzision für Cumarin in Puffer pH 6,8.

Soll-Konzentration [mg/ml]	Ist-Konzentration [mg/ml]
0,040	0,039
	0,039
	0,040
	0,040
	0,040
	0,040
Mittelwert	0,040
SD	0,0010
relative SD	1,5460

5.2 Detaillierte Freisetzungskurven

5.2.1 Isolierte Filme aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D

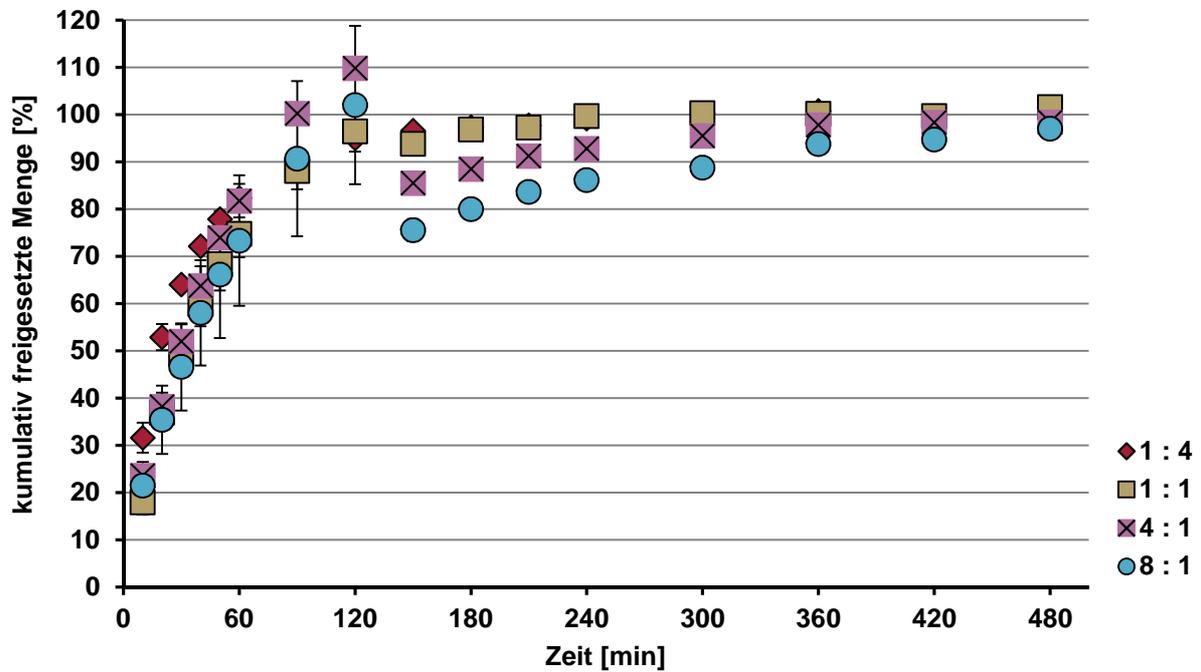


Abbildung 5-7 Kumulierte Freisetzungen von Cumarin aus isolierten Filmen über die Zeit und einem pH-Wert Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 Minuten. Isolierte Filme wurden aus einer Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D hergestellt, bei Variation des Polymer zu Öl-Verhältnisses.

5.2.2 Granulate aus Lactose und Mischungen aus Pickering-Stamm-Emulsion und den verschiedenen Polymerdispersionen als Granulierflüssigkeiten

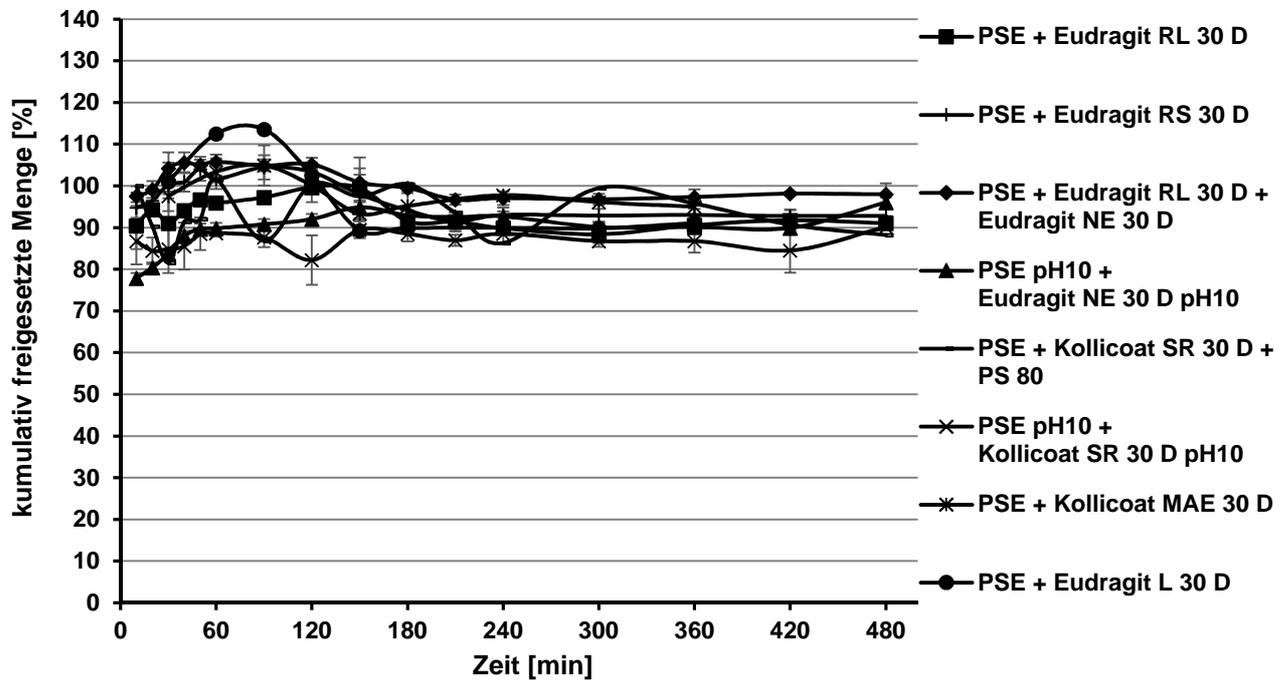


Abbildung 5-8 Kumulierte Freisetzungen von Cumarin aus Granulaten mit verschiedenen funktionalen Polymeren 10%ig und der Pickering-Stamm-Emulsion (PSE) im Verhältnis 1:1 über die Zeit und einem pH-Wertwechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min.

5.2.3 Granulate aus Lactose und einer Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D in verschiedenen Verhältnissen von Polymer zu Öl, als Granulierflüssigkeit

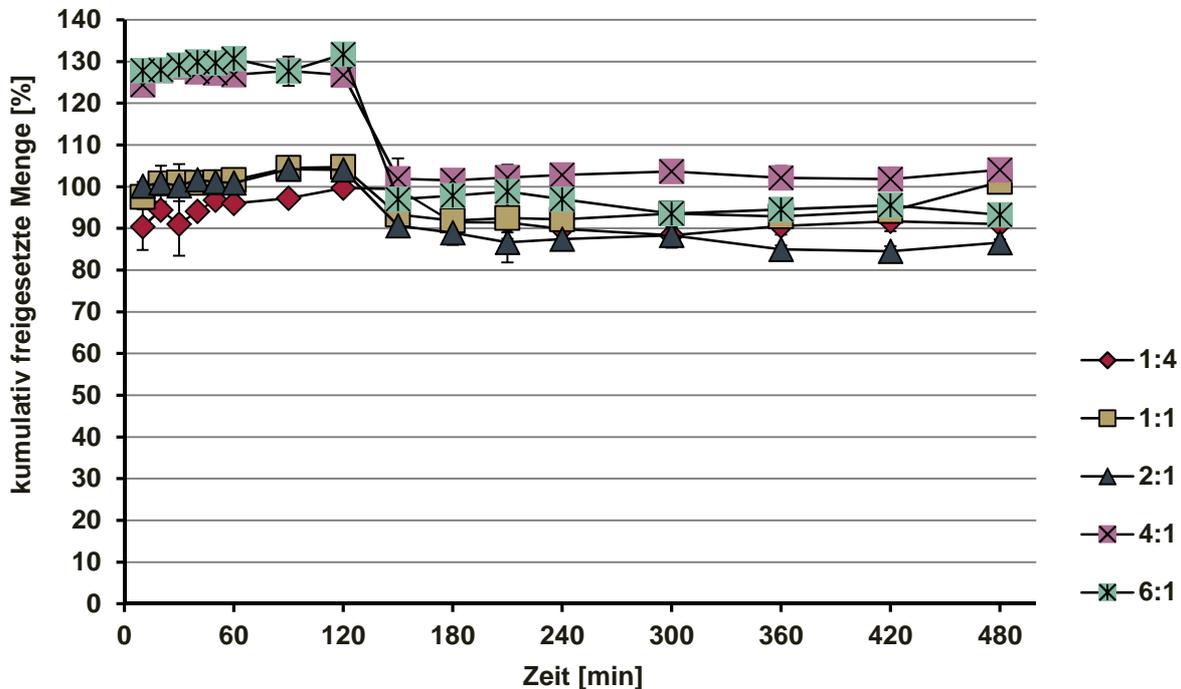


Abbildung 5-9 Kumulierte Freisetzung von Cumarin aus Granulaten über die Zeit und einem pH-Wertwechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Granulate wurden hergestellt mit einer Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D, bei Variation des Polymer zu Öl-Verhältnisses.

Bei Betrachtung der Abbildung 5-9 fällt auf, dass ab einem Verhältnis von Polymer zu Öl von 4:1, sehr hohe, freigesetzte Mengen an Cumarin zu finden sind. Die Vermutung liegt nahe, dass durch den gesteigerten Zusatz an Polymer die Detektion von Cumarin gestört wird und falsch zu hohe Werte ermittelt werden. Daher werden für die Granulate der Verhältnisse Polymer zu Öl von 4:1 und 6:1, Cumarin-freie Granulate vermessen und deren Leerwerte (falsch zu hohe Cumarinmengen) berechnet (Abbildung 5-10).

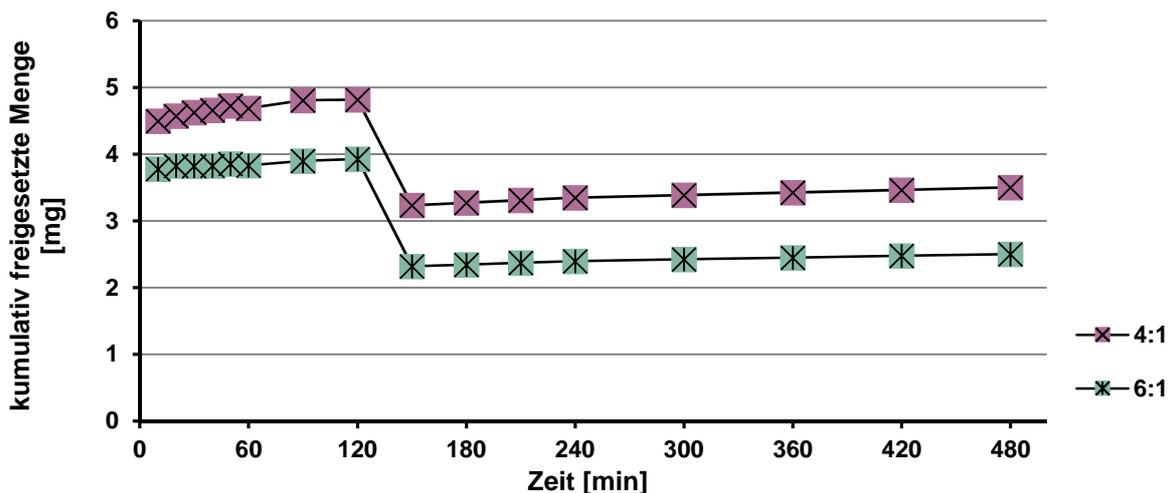


Abbildung 5-10 Leerwertkonzentration an „Cumarin“, ermittelt aus Cumarin-freien Granulaten für die Verhältnisse Polymer zu Öl von 4:1 und 6:1.

Diese erhaltenen Leerwerte werden von den Werten der Cumarin-haltigen Granulate abgezogen. So ist es möglich, dass die tatsächlich freigesetzte Menge an Cumarin in diesen beiden Granulaten erhalten werden kann (Abbildung 5-11).

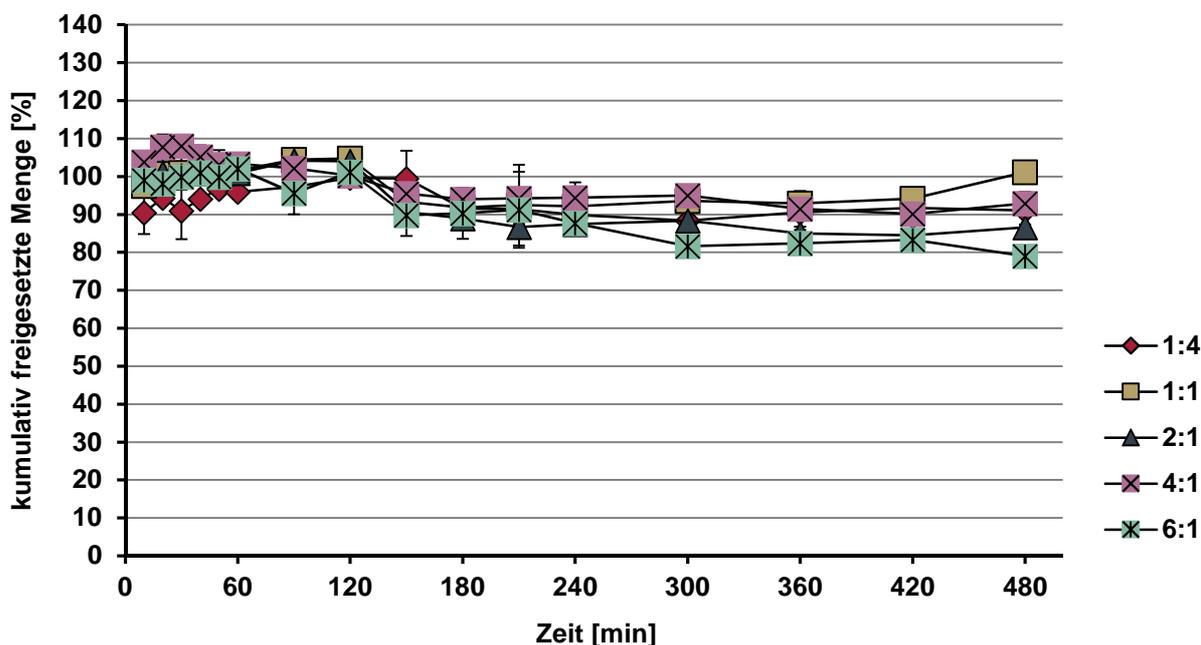


Abbildung 5-11 Kumulierte Freisetzung von Cumarin aus Granulaten über die Zeit und einem pH-Wert Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Granulate wurden hergestellt mit einer Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D, bei Variation der Polymermenge zur Ölmenge und der Korrektur der, falsch, zu hohen Freisetzung von Cumarin aus den Granulaten mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 4:1 und 6:1.

5.2.4 Granulate aus Lactose und einer Mischung aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D in verschiedenen Verhältnissen von Polymer zu Öl und einem Weichmacher, als Granulierflüssigkeit

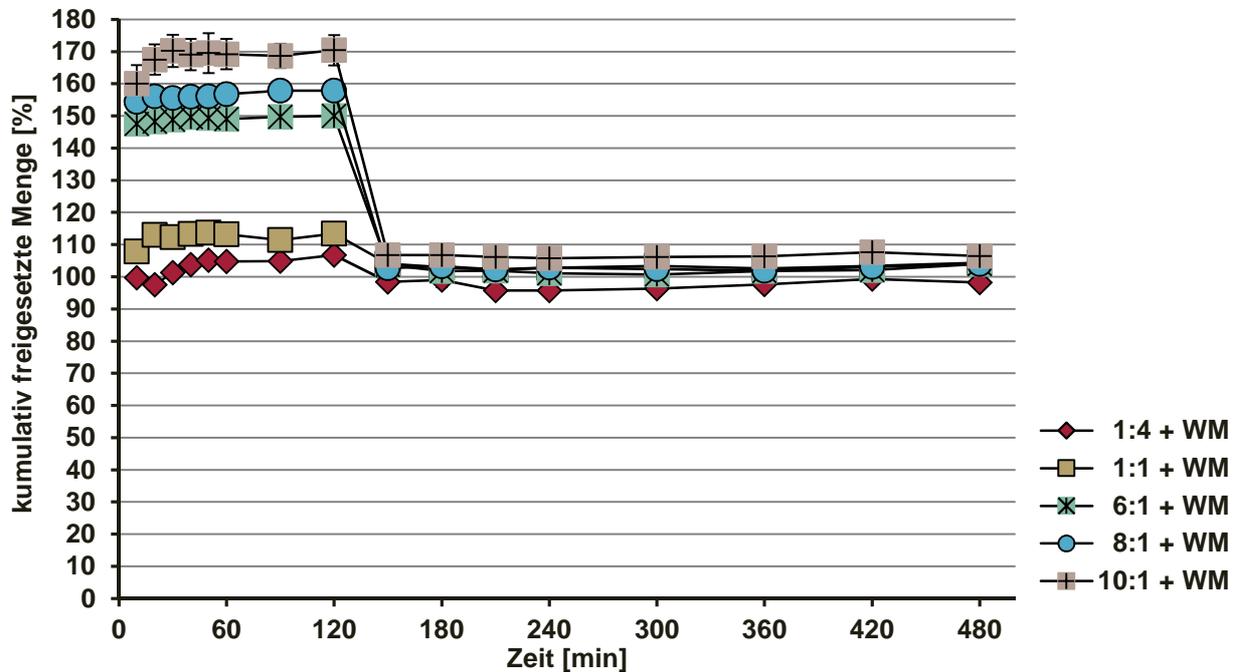


Abbildung 5-12 Kumulierte Freisetzen von Cumarin aus Granulaten über die Zeit und einem pH-Wert Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Granulate wurden hergestellt mit einer Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D und einem Weichmacher, bei Variation der Polymer- zur Ölmenge.

Auch bei Betrachtung der Abbildung 5-12 fällt auf, dass ab dem Verhältnis von Polymer zu Öl von 6:1, sehr hohe, freigesetzte Mengen an Cumarin zu finden sind. Auch hier ist von einer Interaktion des Polymers bei der Vermessung der Proben auszugehen. Daher werden auch für diese Granulate, der Verhältnisse Polymer zu Öl 6:1, 8:1 und 10:1 Cumarin-freie Granulate vermessen und deren Leerwerte (falsch, zu hohe Cumarinmengen) berechnet (Abbildung 5-13).

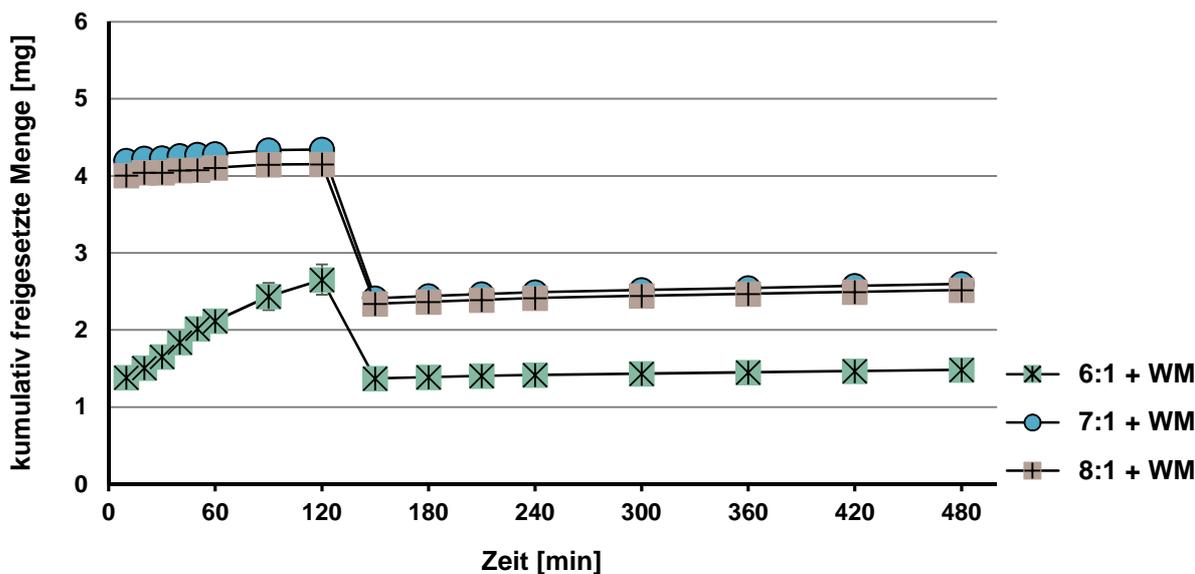


Abbildung 5-13 Leerwertkonzentration an „Cumarin“, ermittelt aus Cumarin-freien Granulaten für die Verhältnisse Polymer zu Öl von 6:1, 8:1 und 10:1.

Diese erhaltenen Leerwerte werden von den Werten Cumarin-haltiger Granulate abgezogen. So ist es möglich, dass man die tatsächlich freigesetzte Menge an Cumarin in den Granulaten erhalten kann (Abbildung 5-14).

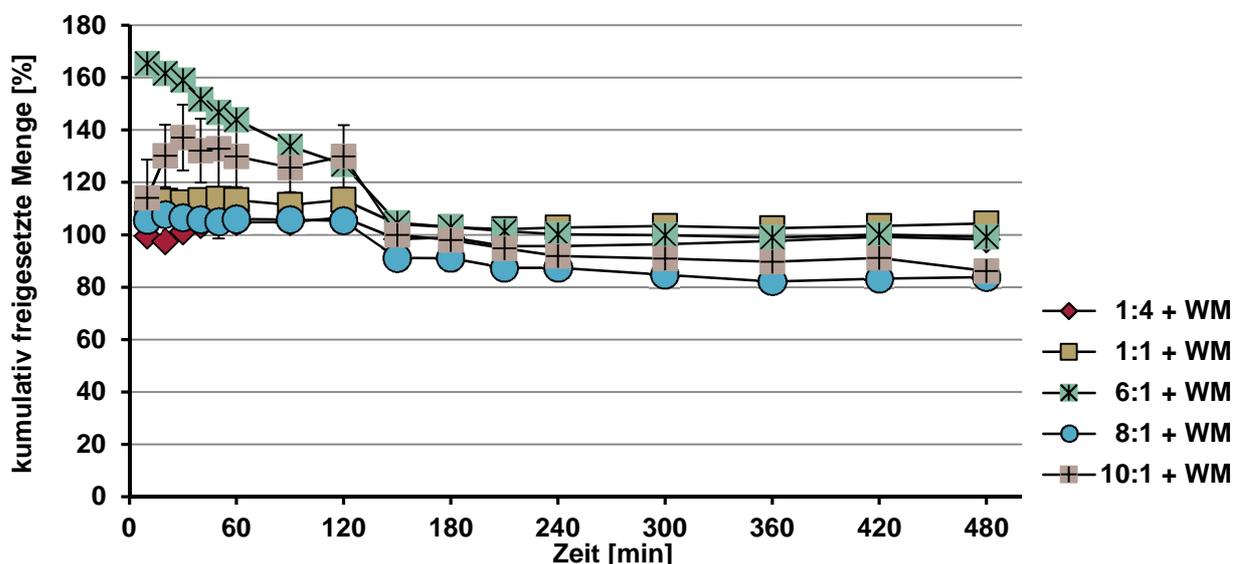


Abbildung 5-14 Kumulierte Freisetzungen von Cumarin aus Granulaten über die Zeit und einem pH-Wert Wechsel von pH 1 zu pH 6,8 nach 120 min. Granulate wurden hergestellt mit einer Granulierflüssigkeit aus Pickering-Stamm-Emulsion und Eudragit RL 30 D und einem Weichmacher, bei Variation der Polymermenge zur Ölmenge und der Korrektur der, falsch, zu hohen Freisetzung von Cumarin aus den Granulaten mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 6:1, 8:1 und 10:1.

Die in Abbildung 5-14 dargestellten, bereinigten Freisetzungsdaten für die Mischungen mit einem Polymer zu Öl-Verhältnis von 6:1 und 10:1, liegen trotz Differenzbildung sehr hoch. Auch eine Wiederholung dieser Freisetzungsversuche erbrachte keine Datenänderung.

6 Literaturverzeichnis

- Ahmed, I. S., & Aboul-Einien, M. H. (2007).** *In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 32(1), 58-68
- Ahmed, I. S., Aboul-Einien, M. H., Mohamed, O. H., & Farid, S. F. (2008).** *Relative bioavailability of griseofulvin lyophilized dry emulsion tablet vs. immediate release tablet: A single-dose, randomized, open-label, six-period, crossover study in healthy adult volunteers in the fasted and fed states.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 35(3), 219-225
- Amidon, G., Lennernäs, H., Shah, V., & Crison, J. (1995).** *A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability.* Pharmaceutical Research, 12(3), 413-420
- Arditty, S., Whitby, C. P., Binks, B. P., Schmitt, V., & Leal-Calderon, F. (2003).** *Some general features of limited coalescence in solid-stabilized emulsions.* The European Physical Journal E, 11(3), 273-281
- Baek, I.-h., Kim, J.-S., Ha, E.-S., Choo, G.-H., Cho, W., Hwang, S.-J., & Kim, M.-S. (2014).** *Oral absorption of a valsartan-loaded spray-dried emulsion based on hydroxypropylmethyl cellulose.* International Journal of Biological Macromolecules, 69(0), 222-228
- Bancroft, W. D. (1912).** *The Theory of Emulsification, V.* The Journal of Physical Chemistry, 17(6), 501-519
- Binks, B. P. (2002).** *Particles as surfactants—similarities and differences.* Current Opinion in Colloid & Interface Science, 7(1–2), 21-41
- Binks, B. P., & Clint, J. H. (2002).** *Solid Wettability from Surface Energy Components: Relevance to Pickering Emulsions.* Langmuir, 18(4), 1270-1273

- Binks, B. P., & Lumsdon, S. O. (2000a).** *Catastrophic Phase Inversion of Water-in-Oil Emulsions Stabilized by Hydrophobic Silica*. *Langmuir*, 16(6), 2539-2547
- Binks, B. P., & Lumsdon, S. O. (2000b).** *Effects of oil type and aqueous phase composition on oil-water mixtures containing particles of intermediate hydrophobicity*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2(13), 2959-2967
- Binks, B. P., & Lumsdon, S. O. (2001).** *Pickering Emulsions Stabilized by Monodisperse Latex Particles: Effects of Particle Size*. *Langmuir*, 17(15), 4540-4547
- Binks, B. P., & Rodrigues, J. A. (2003).** *Types of Phase Inversion of Silica Particle Stabilized Emulsions Containing Triglyceride Oil*. *Langmuir*, 19(12), 4905-4912
- Bodmeier, R., & Paeratakul, O. (1997).** *Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms*. *International Journal of Pharmaceutics*, 152(1), 17-26
- Bremmell, K. E., Tan, A., Martin, A., & Prestidge, C. A. (2013).** *Tableting lipid-based formulations for oral drug delivery: A case study with silica nanoparticle–lipid–mannitol hybrid microparticles*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(2), 684-693
- Bühler, V. (2007).** *Kollocoat grades: Pharma Ingredients and Services*. BASF Aktiengesellschaft.
- Cesarano, J., Aksay, I. A., & Bleier, A. (1988).** *Stability of Aqueous α -Al₂O₃ Suspensions with Poly(methacrylic acid) Polyelectrolyte*. *Journal of the American Ceramic Society*, 71(4), 250-255
- Chapman, D. L. (1913).** *L1. A contribution to the theory of electrocapillarity*. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 25(148), 475-481

- Christensen, K. L., Pedersen, G. P., & Kristensen, H. G. (2001).** *Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying.* International Journal of Pharmaceutics, 212(2), 187-194
- Christensen, K. L., Pedersen, G. P., & Kristensen, H. G. (2002).** *Physical stability of redispersible dry emulsions containing amorphous sucrose.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 53(2), 147-153
- Daniels, R. (1998).** Polymerstabilisierte Submikron-Emulsionen als Arzneiträgersysteme. *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen:* In: Müller RH, Hildebrand GE.
- Dashevsky, A., Kolter, K., & Bodmeier, R. (2004).** *Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions.* International Journal of Pharmaceutics, 279(1–2), 19-26
- Dashevsky, A., Wagner, K., Kolter, K., & Bodmeier, R. (2005).** *Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release.* International Journal of Pharmaceutics, 290(1–2), 15-23
- Derjaguin, B., & Landau, L. (1941).** *A theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and the coalescence of strongly charged particles in electrolytical solution.* Acta Phys.-Chim. USSR, 14, 633-662
- Dollo, G., Le Corre, P., Guérin, A., Chevanne, F., Burgot, J. L., & Leverge, R. (2003).** *Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 19(4), 273-280

- Eskandar, N. G., Simovic, S., & Prestidge, C. A. (2009).** *Chemical stability and phase distribution of all-trans-retinol in nanoparticle-coated emulsions.* International Journal of Pharmaceutics, 376(1–2), 186-194
- Everett, D. H. (1992).** *Grundzüge der Kolloidwissenschaft.* Steinkopff.
- Evonik Industries AG (2014).** *EUDRAGIT Application Guidelines.* In D. B. Skalsky (Ed.), (Vol. 12). Darmstadt: Evonik Industries AG.
- Finkle, P., Draper, H. D., & Hildebrand, J. H. (1923).** *THE THEORY OF EMULSIFICATION*¹. Journal of the American Chemical Society, 45(12), 2780-2788
- Fleer, G. J., Scheutjens, J. M. H. M., & Stuart, M. A. C. (1988).** *Theoretical progress in polymer adsorption, steric stabilization and flocculation.* Colloids and Surfaces, 31(0), 1-29
- Follonier, N., Doelker, E., & Cole, E. T. (1994).** *Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(8), 1323-1339
- Freitas, C., & Müller, R. H. (1998).** *Spray-drying of solid lipid nanoparticles (SLNTM).* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 46(2), 145-151
- Frelichowska, J., Bolzinger, M.-A., Pelletier, J., Valour, J.-P., & Chevalier, Y. (2009).** *Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions.* International Journal of Pharmaceutics, 371(1–2), 56-63
- Frelichowska, J., Bolzinger, M.-A., Valour, J.-P., Mouaziz, H., Pelletier, J., & Chevalier, Y. (2009).** *Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery.* International Journal of Pharmaceutics, 368(1–2), 7-15

Gharsallaoui, A., Saurel, R., Chambin, O., Cases, E., Voilley, A., & Cayot, P. (2010). *Utilisation of pectin coating to enhance spray-dry stability of pea protein-stabilised oil-in-water emulsions.* Food Chemistry, 122(2), 447-454

Ghosh, I., Bose, S., Vippagunta, R., & Harmon, F. (2011). *Nanosuspension for improving the bioavailability of a poorly soluble drug and screening of stabilizing agents to inhibit crystal growth.* International Journal of Pharmaceutics, 409(1–2), 260-268

Gouy, M. (1910). *Sur la constitution de la charge électrique à la surface d'un électrolyte.* J. Phys. Theor. Appl., 9(1), 457-468

Grützmann, R. (2005). *Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylathüberzüge.* (Dissertation), Eberhard Karls Universität Tübingen.

Grysko, M. (2012). *Herstellung und Charakterisierung von halbfesten Systemen auf der Basis von Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork.* (Dissertation), Eberhard Karls Universität Tübingen.

Guthmann, C. (2005). *Entwicklung von Pelletformulierungen mit retardierter pH-unabhängiger Wirkstofffreisetzung für schwach basische Arzneistoffe.* (Dissertation), Freie Universität Berlin.

Hansen, T., Holm, P., & Schultz, K. (2004). *Process characteristics and compaction of spray-dried emulsions containing a drug dissolved in lipid.* International Journal of Pharmaceutics, 287(1–2), 55-66

Hauss, D. J. (2013). *Oral lipid-based formulations: enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs.* CRC Press.

- Hayashi, T., Kanbe, H., Okada, M., Suzuki, M., Ikeda, Y., Onuki, Y., . . . Sonobe, T. (2005).** *Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation.* International Journal of Pharmaceutics, 304(1–2), 91-101
- Heinzelmann, K., & Franke, K. (1999).** *Using freezing and drying techniques of emulsions for the microencapsulation of fish oil to improve oxidation stability.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 12(3–6), 223-229
- Helmholtz, H. (1879).** *Studien über electrische Grenzschichten.* Annalen der Physik, 243(7), 337-382
- Humberstone, A. J., & Charman, W. N. (1997).** *Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs.* Advanced Drug Delivery Reviews, 25(1), 103-128
- Israelachvili, J. N. (2011).** *Intermolecular and surface forces: revised third edition.* Academic press.
- IUPAC. (1972).** *Manual of symbols and terminology for physicochemical quantities and units. Appendix II. Definitions, terminology and symbols in colloid and surface chemistry.* Pure and Applied Chemistry, 31(4)
- Kannen, B. (2010).** *Herstellung und Charakterisierung fester Darreichungsformen unter Verwendung von Pickering-Emulsionen als Drug Delivery Systeme.* (Dissertation), Eberhard Karls Universität Tübingen.
- Köhler, K., & Schläpfer, C. W. (1993).** *Koordinationschemie an Oxidoberflächen.* Chemie in unserer Zeit, 27(5), 248-255
- Lagaly, G., Schulz, O., & Zimehl, R. (1997).** *Dispersionen und Emulsionen:* Steinkopff.
- Lehmann, K. und Dreher, D. (1986)** *Mischbarkeit wässriger Poly(meth)acrylat-Dispersionen für Arzneimittelüberzüge.* Pharm Ind, 10, 1182-1183

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, Supplement(0), 4-17

Lippacher, A., Müller, R. H., & Mäder, K. (2000). *Investigation on the viscoelastic properties of lipid based colloidal drug carriers.* *International Journal of Pharmaceutics*, 196(2), 227-230

Liu, F., Lizio, R., Meier, C., Petereit, H.-U., Blakey, P., & Basit, A. W. (2009). *A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine.* *Journal of Controlled Release*, 133(2), 119-124

Lladser, M., Medrano, C., & Arancibia, A. (1968). *The use of supports in the lyophilization of oil-in-water emulsions.* *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20(6), 450-455

Lunter, D. J. (2012). *Filmbildende Emulsionen zur Retardierung der dermalen Wirkstoffpermeation.* (Dissertation), Eberhard Karls Universität Tübingen.

Mackor, E. L. (1951). *A theoretical approach of the colloid-chemical stability of dispersions in hydrocarbons.* *Journal of Colloid Science*, 6(5), 492-495

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

MerckMillipore.(2014)

http://www.merckmillipore.com/DE/de/product/Cumarin,MDA_CHEM-822316#anchor_COA

- Metzger, P. J. O. (2011).** *Systematische Untersuchung der kontrollierten Partikelabscheidung aus überkritischem Kohlendioxid und Entwicklung geeigneter Trägersysteme.* (Dissertation), Eberhard Karls Universität Tübingen.
- Mezdour, S., Lepine, A., Erazo-Majewicz, P., Ducept, F., & Michon, C. (2008).** *Oil/water surface rheological properties of hydroxypropyl cellulose (HPC) alone and mixed with lecithin: Contribution to emulsion stability.* *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 331(1–2), 76-83
- Mikulášek, P., Wakeman, R. J., & Marchant, J. Q. (1997).** *The influence of pH and temperature on the rheology and stability of aqueous titanium dioxide dispersions.* *Chemical Engineering Journal*, 67(2), 97-102
- Molina, C., & Cadorniga, R. (1995).** *Physical stability of lyophilized and sterilized emulsions.* *STP pharma pratiques*, 5(1), 63-72
- Möllgaard, S. L. (2006).** *Sprühgetrocknete Lichtschutzformulierungen auf Basis tensidfreier O/W-Emulsionen* (Dissertation), Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig.
- Morris, G. E., Skinner, W. A., Self, P. G., & Smart, R. S. C. (1999).** *Surface chemistry and rheological behaviour of titania pigment suspensions.* *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 155(1), 27-41
- Müller, R. H., Nitzsche, R., & Paulke, B. R. (1996).** *Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis: Einführung in die Theorie, praktische Messdurchführung, Dateninterpretation ; Colloidal drug carriers (cdc) 1st expert meeting Berlin 15. - 17. 6 1995 ; mit 24 Tabellen:* Wiss. Verlag-Ges.
- Myers, S., & Shively, M. (1993).** *Solid-State Emulsions: The Effects of Maltodextrin on Microcrystalline Aging.* *Pharmaceutical Research*, 10(9), 1389-1391

- Nakamoto, Y., Hashida, M., Muranishi, S., & Sezaki, H. (1975).** *Studies on Pharmaceutical Modification of Anticancer Agents. II. Enhanced Delivery of Bleomycin into Lymph by Emulsions and Drying Emulsions.* Chemical & pharmaceutical bulletin, 23(12), 3125-3131
- Panya, P., Arquero, O.-a., Franks, G. V., & Wanless, E. J. (2004).** *Dispersion stability of a ceramic glaze achieved through ionic surfactant adsorption.* Journal of Colloid and Interface Science, 279(1), 23-35
- Pedersen, G. P., Fäldt, P., Bergenståhl, B., & Kristensen, H. G. (1998).** *Solid state characterisation of a dry emulsion: a potential drug delivery system.* International Journal of Pharmaceutics, 171(2), 257-270
- Pickering, S. U. (1907).** *CXCVI.-Emulsions.* Journal of the Chemical Society, Transactions, 91(0), 2001-2021
- Porter, C. J. H., Trevaskis, N. L., & Charman, W. N. (2007).** *Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs.* Nat Rev Drug Discov, 6(3), 231-248
- Prestidge, C. A., & Simovic, S. (2006).** *Nanoparticle encapsulation of emulsion droplets.* International Journal of Pharmaceutics, 324(1), 92-100
- Radha, G., Rani, T., & Sarvani, B. (2013).** *A review on proniosomal drug delivery system for targeted drug action (Vol. 4).*
- Ramsden, W. (1903).** *Separation of Solids in the Surface-Layers of Solutions and 'Suspensions' (Observations on Surface-Membranes, Bubbles, Emulsions, and Mechanical Coagulation). -- Preliminary Account.* Proceedings of the Royal Society of London, 72(ArticleType: research-article / Full publication date: 1903 - 1904 / Copyright © 1903 The Royal Society), 156-164

- Ritschel, W. A., & Hoffmann, K. A. (1981).** *Pilot Study on Bioavailability of Coumarin and 7-Hydroxycoumarin upon Peroral Administration of Coumarin in a Sustained-Release Dosage Form.* *The Journal of Clinical Pharmacology*, 21(7), 294-300
- Rojas-Reyna, R., Schwarz, S., Petzold, G., & Heinrich, G. (2010).** *Herstellung von Pickering-Emulsionen und deren Stabilität.* *Chemie Ingenieur Technik*, 82(5), 657-665
- Ruckenstein, E. (1996).** *Microemulsions, Macroemulsions, and the Bancroft Rule.* *Langmuir*, 12(26), 6351-6353
- Sander, C., & Holm, P. (2009).** *Porous Magnesium Aluminometasilicate Tablets as Carrier of a Cyclosporine Self-Emulsifying Formulation.* *AAPS PharmSciTech*, 10(4), 1388-1395
- Sato, T., & Ruch, R. (1980).** *Stabilization of colloidal dispersions by polymer adsorption:* Dekker.
- Scheiffele, S., Kolter, K., & Schepky, G. (1998).** *Studies Comparing Kollicoat MAE 30 D with Commercial Cellulose Derivatives for Enteric Coating on Caffeine Cores.* *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(9), 807-818
- Schmidt, P. C. (2012).** *Pharmazeutische Hilfsstoffe.* Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH.
- Schmidt, P. C., & Teuber, K. (1991).** *Magensaftresistenz – gibt es die überhaupt? Möglichkeiten und Grenzen magensaftresistenter Arzneiformen.* *Pharmazie in unserer Zeit*, 20(4), 164-178
- Schulman, J., & Leja, J. (1954).** *Control of contact angles at the oil-water-solid interfaces. Emulsions stabilized by solid particles (BaSO₄).* *Transactions of the Faraday Society*, 50, 598-605

- Schwarz, C., & Mehnert, W. (1997).** *Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles (SLN).* International Journal of Pharmaceutics, 157(2), 171-179
- Serno, K., Knop. (2007).** *Granulieren.* Aulendorf: Editor Cantor Verlag (Aulendorf).
- Shively, M. (1993).** *Characterization of Oil-in-Water Emulsions Prepared from Solid-State Emulsions: Effect of Matrix and Oil Phase.* Pharmaceutical Research, 10(8), 1153-1156
- Silberberg, A. (1968).** *Adsorption of Flexible Macromolecules. IV. Effect of Solvent-Solute Interactions, Solute Concentration, and Molecular Weight.* The Journal of Chemical Physics, 48(7), 2835-2851
- Simovic, S., Barnes, T. J., Tan, A., & Prestidge, C. A. (2012).** *Assembling nanoparticle coatings to improve the drug delivery performance of lipid based colloids.* Nanoscale, 4(4), 1220-1230
- Simovic, S., Heard, P., Hui, H., Song, Y., Peddie, F., Davey, A. K., . . . Prestidge, C. A. (2009).** *Dry Hybrid Lipid-Silica Microcapsules Engineered from Submicron Lipid Droplets and Nanoparticles as a Novel Delivery System for Poorly Soluble Drugs.* Molecular Pharmaceutics, 6(3), 861-872
- Simovic, S., Hui, H., Song, Y., Davey, A. K., Rades, T., & Prestidge, C. A. (2010).** *An oral delivery system for indomethacin engineered from cationic lipid emulsions and silica nanoparticles.* Journal of Controlled Release, 143(3), 367-373
- Simovic, S., & Prestidge, C. A. (2004).** *Nanoparticles of Varying Hydrophobicity at the Emulsion Droplet-Water Interface: Adsorption and Coalescence Stability.* Langmuir, 20(19), 8357-8365
- Simovic, S., & Prestidge, C. A. (2007).** *Nanoparticle layers controlling drug release from emulsions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 67(1), 39-47

- Stiller, S. (2003).** *Pickering-Emulsionen auf Basis anorganischer UV-Filter.* (Dissertation), Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig.
- Stiller, S., Gers-Barlag, H., Lergenmueller, M., Pflücker, F., Schulz, J., Wittern, K. P., & Daniels, R. (2004).** *Investigation of the stability in emulsions stabilized with different surface modified titanium dioxides.* *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 232(2–3), 261-267
- Tan, A., Davey, A., & Prestidge, C. (2011).** *Silica-Lipid Hybrid (SLH) Versus Non-lipid Formulations for Optimising the Dose-Dependent Oral Absorption of Celecoxib.* *Pharmaceutical Research*, 28(9), 2273-2287
- Tan, A., Rao, S., & Prestidge, C. (2013).** *Transforming Lipid-Based Oral Drug Delivery Systems into Solid Dosage Forms: An Overview of Solid Carriers, Physicochemical Properties, and Biopharmaceutical Performance.* *Pharmaceutical Research*, 30(12), 2993-3017
- Tan, A., Simovic, S., Davey, A. K., Rades, T., & Prestidge, C. A. (2009).** *Silica-lipid hybrid (SLH) microcapsules: A novel oral delivery system for poorly soluble drugs.* *Journal of Controlled Release*, 134(1), 62-70
- Th. F. Tadros, B. V., (1983),** *Emulsion Stability*, *Encyclopedia of Emulsion Technology*, Dekker, 1, 129-285
- Thieme, J., Abend, S., & Lagaly, G. (1999).** *Aggregation in Pickering emulsions.* *Colloid and Polymer Science*, 277(2-3), 257-260
- Tocqueville, A. d. (1835).** *Über die Demokratie in Amerika.* Stuttgart: Philipp Reclam jun.
- Toorisaka, E., Hashida, M., Kamiya, N., Ono, H., Kokazu, Y., & Goto, M. (2005).** *An enteric-coated dry emulsion formulation for oral insulin delivery.* *Journal of Controlled Release*, 107(1), 91-96

- Verwey, E. J. W., & Overbeek. (1947).** *Theory of the Stability of Lyophobic Colloids.* The Journal of Physical and Colloid Chemistry, 51(3), 631-636
- Voigt, R. (2010).** *Pharmazeutische Technologie* (Vol. 11). Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Wang, X., Zhou, W., Cao, J., Liu, W., & Zhu, S. (2012).** *Preparation of core-shell CaCO₃ capsules via Pickering emulsion templates.* Journal of Colloid and Interface Science, 372(1), 24-31
- Wang, Z., Sun, J., Wang, Y., Liu, X., Liu, Y., Fu, Q., . . . He, Z. (2010).** *Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: Preparation and in vitro/in vivo evaluation.* International Journal of Pharmaceutics, 383(1–2), 1-6
- Winnik, M. A. (1997).** *Latex film formation.* Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2(2), 192-199
- Yi, T., Wan, J., Xu, H., & Yang, X. (2008).** *A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 70(2), 439-444
- Zecha, H. (1981).** *Stabilization of colloidal dispersions by polymer adsorption.* Von TATSUO SATO und RICHARD RUCH. *Surfactant Science Series.* New York/Basel: Marcel Dekker Inc. 1980. 155 S., 46 Abb., 302 Lit. SFr. 58.—. Acta Polymerica, 32(9), 582-582