



# **Entwicklung und Charakterisierung von pharmazeutischen Mikroemulsionen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität  
zu Kiel

vorgelegt von  
Kai Hückstädt

Kiel  
2005

Referent:

Prof. Dr. Dr. h.c. B.W. Müller

Korreferent:

PD Dr. H. Steckel

Tag der mündlichen Prüfung:

19. & 30. Januar, 2. Februar 2006

Zum Druck genehmigt:

26. Januar 2006

Prof. Dr. J. Grotemeyer

(Dekan)

Meinen Eltern gewidmet

„Die Erfahrung lehrt jedoch, dass die Lösung komplexer Probleme um so aussichtsreicher ist, je besser man einfache Probleme beherrscht.“

Prof. M. Kahlweit, Göttingen



Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Rückschluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

## Verzeichnis verwendeter Symbole und Abkürzungen

Å	Angström, Längenmaßeinheit ( $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$ )
CMC	Kritische Mizellkonzentration (engl.: critical micelle concentration)
DAB	Deutsches Arzneibuch
$\gamma$ (gamma)	Grenzflächenspannung (N/m)
$\Delta$ (delta)	Differenz zweier Variablen
$k_B$	Boltzmann-Konstante ( $1,380662 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$ )
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl.: nuclear magnetic resonance)
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
$\omega$ (omega)	Winkelgeschwindigkeit ( $\text{s}^{-1}$ )
PAO <sup>®</sup>	Poly- $\alpha$ -Olefine (paraffinartige Kohlenwasserstoffe)
PCS	Photonenkorrelationspektroskopie
PEG	Polyethylenglycol (Polyoxyethylen)
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PIT	Phaseninversionstemperatur
$\rho$ (rho)	Dichte ( $\text{kg/m}^3$ )
TTS	Transdermales therapeutisches System

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b><i>Einleitung und Zielsetzung</i></b> .....	<b>3</b>
1.1	<b>Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.2	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b><i>Theoretischer Teil</i></b> .....	<b>6</b>
2.1	<b>Mikroemulsionen</b> .....	<b>6</b>
2.1.1	Definition und Strukturvorstellungen von Mikroemulsionen .....	6
2.1.2	Anwendungen .....	13
2.1.3	Pharmazeutische Anwendungen.....	14
<b>3</b>	<b><i>Praktischer Teil</i></b> .....	<b>20</b>
3.1	<b>Systematische Erstellung von Mikroemulsionen</b> .....	<b>20</b>
3.1.1	Einführung .....	20
3.1.2	Pseudoternäre Phasendiagramme .....	23
3.1.3	Bewertung.....	27
3.2	<b>Charakterisierung der Tensidkomponenten</b> .....	<b>30</b>
3.2.1	Einführung .....	30
3.2.2	Trübungspunktbestimmung .....	31
3.2.3	Bestimmung der Oberflächenspannung.....	35
3.2.4	Spinnig-drop-Tensiometer .....	37
3.3	<b>Untersuchungen an ausgewählten Mikroemulsionen</b> .....	<b>42</b>
3.3.1	Einführung .....	42
3.3.2	Temperaturstabilität .....	45
3.3.3	Wasseraufnahmekapazität von Mikroemulsionen .....	54
3.3.4	Viskositätsuntersuchungen .....	57
3.3.5	Teilchengrößenbestimmung.....	61
3.3.6	Messung des Zetapotentials .....	68

3.3.7	Thermodynamische Untersuchungen .....	69
<b>3.4</b>	<b>Freisetzung aus Diclofenac-haltigen Zubereitungen .....</b>	<b>78</b>
3.4.1	Einführung .....	78
3.4.2	Methodengewinnung .....	79
3.4.3	Verwendung künstlicher Membranen.....	82
3.4.4	Verwendung von Schweinehaut .....	85
3.4.5	Verwendung von Humanhaut .....	87
3.4.6	Bewertung und Vergleichbarkeit der Freisetzungsversuche .....	88
<b>4</b>	<b><i>Zusammenfassung</i> .....</b>	<b>91</b>
<b>5</b>	<b><i>Abstract (English Version)</i> .....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b><i>Anhang</i> .....</b>	<b>98</b>
6.1	<b>Verwendete Substanzen .....</b>	<b>98</b>
6.2	<b>Geräte .....</b>	<b>99</b>
6.3	<b>Spezielle Software .....</b>	<b>101</b>
6.4	<b>Methoden.....</b>	<b>101</b>
6.4.1	Physikalische Methoden .....	101
6.4.2	Chemische Methoden .....	104
6.4.3	Freisetzungsuntersuchungen.....	106
6.5	<b>Zusammensetzung der Mikroemulsionen.....</b>	<b>108</b>
6.5.1	Mikroemulsionen für die physikalischen Untersuchungen .....	108
6.5.2	Mikroemulsionen zur Freisetzung .....	113
6.5.3	Vorlagen und Titranden für das Mikrokalorimeter .....	115
<b>7</b>	<b><i>Literatur</i>.....</b>	<b>116</b>

# 1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

## 1.1 Einleitung

Die Aufnahme von Wirkstoffen in den menschlichen Körper über die Haut ist schon seit Jahrhunderten ein wesentlicher Bestandteil der medizinischen Versorgung. Schon im Altertum versuchten die Menschen sich die heilende Kraft von Pflanzen und anderen Drogen in Form von Umschlägen oder Salben aus tierischen Fetten nutzbar zu machen. Über die lokal begrenzte Wirkung hinaus gelang es jedoch schon recht früh, bestimmte Wirkstoffe durch die Haut hindurch systemisch verfügbar zu machen. Die „Flugsalben“ der Hexen, bei denen psychotrope Substanzen zur Wirkung gebracht wurden, sind ein solches Beispiel.

Heutzutage gibt es verschiedene wissenschaftlich untersuchte und optimierte technologische Ansätze, die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen über eine Aufnahme durch die Haut zu erreichen. Die wohl prominentesten Beispiele sind Nicotin-Pflaster oder andere TTS zum Einsatz in der Schmerztherapie. Besonders bei der Behandlung von Schmerzzuständen oder anderen Ereignissen des Bewegungs- und Stützapparates finden dermale Zubereitungen auch in der Selbstmedikation eine breite Anwendung.

Die größte Schwierigkeit besteht dabei in der Überwindung des Stratum corneum. Die Haut hat die Funktion, den Körper gegen die Umwelt abzugrenzen und das Eindringen exogener Faktoren zu verhindern. Es ist relativ schwer diese Barriere zu überwinden, ohne dabei deren Funktion zeitweise oder gar irreversibel zu schädigen. Die Erforschung neuer Arzneiformen, die diese Aufgabe erfüllen können, ist ein wichtiges Ziel besonders auch deshalb, weil der Weg über die Haut eine Möglichkeit darstellt, den Magen-Darm-Trakt und damit den First-pass-Effekt zu umgehen.

Eine potentielle Möglichkeit neue Wirkstoffe zur Anwendung zu bringen und die Aufnahme erprobter Arzneistoffe zu verbessern sind Mikroemulsionen. Dabei steht nicht zwangsläufig der Weg über die Haut im Mittelpunkt. Das Marktprodukt Sandimmun<sup>®</sup> Optoral (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) beweist, dass auch bei der oralen Gabe von Mikroemulsionen Vorteile für die Bioverfügbarkeit eines hochwirksamen Arzneistoffes erzielt werden können. In den vergangenen Jahren sind

zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, in denen die Vorteile von Mikroemulsionen bei der Applikation auf der Haut und bei oraler Gabe diskutiert wurden. Eine Übersicht liefern Constantinides [Constantinides and Scalart, 1997] für orale Anwendungen und Kreilgaard für dermale Mikroemulsionen [Kreilgaard, 2002]. Darüber hinaus wurden zahlreiche Vorschläge zur Ausdehnung des Anwendungsbereiches auf die ophthalmologische Applikation und die parenterale Gabe gemacht. Die Verwendung neuer Tenside macht es möglich, die in der Vergangenheit aufgetretenen Probleme mit der Verträglichkeit der oft in hohen Konzentrationen eingesetzten Substanzen zu lösen.

### **1.2 Zielsetzung**

Vor dem Hintergrund ständig steigender Anwendungsgebiete ist es umso verwunderlicher, dass die Struktur und der Mechanismus der Entstehung von Mikroemulsionen noch immer nicht vollständig geklärt bzw. umstritten sind. Besonders für die Herstellung in großen Mengen ist es notwendig, die Möglichkeiten und Grenzen einer Mikroemulsion genau zu kennen, um die Qualität eines pharmazeutischen Produktes gewährleisten zu können.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst, neue Mikroemulsionen zu entwickeln und dabei eine Vorgehensweise zu erarbeiten, die es ermöglicht, schnell und zuverlässig stabile Mikroemulsionen zu erhalten. Sie sollten in einem Dreikomponentendiagramm einen möglichst großen Bereich ausmachen und innerhalb eines Temperaturintervalls als homogenes System vorliegen. Für die Praxis spielte dabei die Forderung nach möglichst umfassenden Mikroemulsionsbereichen eine wesentliche Rolle, da gelöste Arzneistoffe und andere Hilfsstoffe wie z.B. Konservierungsmittel oder Duftstoffe die Wechselwirkungen zwischen den Komponenten beeinflussen und damit die Lage des Mikroemulsionsbereiches dramatisch verändern können.

Ferner soll die Frage nach der Vorhersagbarkeit des Entstehens der Mikroemulsionen geklärt werden, die mit der physikochemischen Charakterisierung der verwendeten Tenside zusammen hängt. Es sollten mögliche Zusammenhänge zwischen dem Mikroemulsionsbereich und stoffspezifischen Eigenschaften der Tenside, die leicht

über routinemäßige Untersuchungen zugänglich sind, erarbeitet werden. Einen wesentlichen Aspekt stellen die Grenzflächenphänomene zwischen einer wässrigen und einer lipophilen Phase dar.

Darüber hinaus stand die physikochemische Charakterisierung der Mikroemulsionen selbst im Mittelpunkt. Ausgehend von den neu entwickelten Systemen sollten Temperaturstabilität und Teilchengrößenuntersuchungen nähere Aufschlüsse über die Struktur und das Verhalten von Mikroemulsionen bringen. Ein besonderes Augenmerk lag hier auf den thermodynamischen Untersuchungen, die die Eigenschaft der spontanen Bildung von Mikroemulsionen mit wissenschaftlichen Daten untermauert sollte.

Am Ende stand das Ziel, die erhaltenen Mikroemulsionen auf ihr Freigabeverhalten zu untersuchen und mit am Markt befindlichen Präparaten zu vergleichen. Hier lag der Fokus auf Diclofenac-haltigen Zubereitungen, da diese besonders bei der Selbstmedikation in der Apotheke eine bedeutende Rolle spielen. In diesem Zusammenhang galt es zum einen eine optimale Rezeptur zu finden, die den gängigen Marktprodukten möglichst überlegen ist und zum anderen eine Rezeptur zu erarbeiten, die sich nur auf arzneibuchmonographierte Substanzen stützt.

## **2 THEORETISCHER TEIL**

### **2.1 Mikroemulsionen**

#### **2.1.1 Definition und Strukturvorstellungen von Mikroemulsionen**

Mikroemulsionen wurden zum ersten Mal 1943 [Hoar and Schulman, 1943] beschrieben. Dabei handelte es sich um Makroemulsionen, die durch Zusatz eines mittelkettigen Alkohols in ein transparentes bis leicht opaleszierendes System übergangen. Dieses Phänomen wurde in den 70er Jahren von verschiedenen Gruppen [Shinoda and Friberg, 1975; Scriven, 1976; Prince, 1977] näher untersucht und eine Definition für Mikroemulsionen entwickelt:

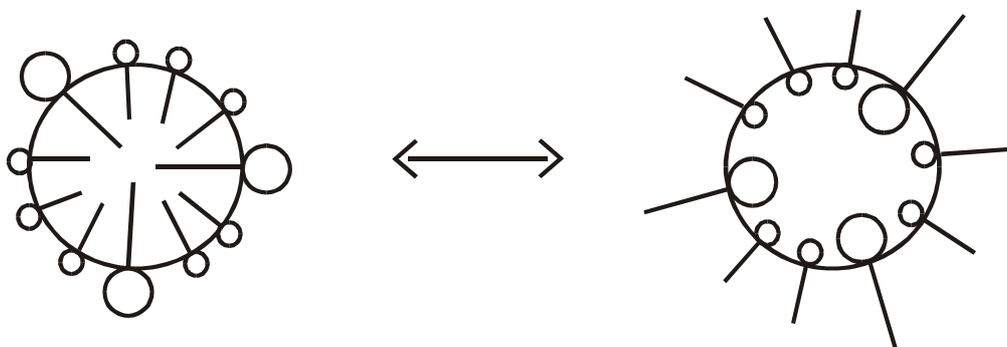
Mikroemulsionen sind klare bis opaleszente, dünnflüssige Mischungen aus wenigstens drei Bestandteilen. Zwei dieser Bestandteile sind charakteristischerweise nicht oder nur begrenzt miteinander mischbar – es handelt sich in der Regel um eine sehr hydrophile Komponente (Wasser) und eine sehr lipophile Komponente, die meist als Öl bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um flüssige Substanzen unterschiedlicher chemischer Struktur wie fette Öle, also Triglyceride, oder auch Silikonöle. Für die Verwendung in Mikroemulsionen wurden auch flüssige Wachse [Kleinebudde, 1987] oder Kohlenwasserstoffe (Paraffinöle) [Christiansen, 2001] verwendet. Die dritte und wichtigste Komponente ist das Tensid, dem häufig noch ein Cotensid hinzugefügt wird. Üblicherweise bezeichnet man von diesen beiden Komponenten diejenige als das Tensid, die die hydrophileren Eigenschaften besitzt, also den höheren HLB-Wert aufweist, während die lipophilere Komponente das Cotensid darstellt. Eine der wichtigsten Eigenschaften der Mikroemulsionen ist ihre thermodynamische Stabilität, was sie deutlich von den Makroemulsionen abgrenzt, die nur metastabil sind [Kleinebudde, 1987]. Die Abgrenzung von Mikroemulsionen zu anderen Erscheinungsformen von Mehrkomponentengemischen wie mizellaren Lösungen, flüssigkristallinen Bereichen oder Tensidgelen gelingt nur schwer. Der Einfachheit halber bezeichnet man alle Systeme aus Öl, Wasser und Tensiden, die optisch klar

aussehen und einen bei Raumtemperatur flüssigen Aggregatzustand aufweisen, als Mikroemulsionen [Trotta, 1999].

Die Struktur von Mikroemulsionen ist noch nicht endgültig geklärt, doch ist es in den vergangenen Jahren gelungen durch neue Erkenntnisse einige Fehlinterpretationen auszuschließen. Die anfänglich vermutete Theorie [Hoar and Schulman, 1943], nach der die innere Phase ähnlich einer Makroemulsion feine Tröpfchen bildet, die makroskopisch nicht mehr zu erkennen sind (5-150 nm), steht im Widerspruch zu der Tatsache, dass Mikroemulsionen thermodynamisch stabil sind. Wenn die innere Phase feinst verteilt vorliegen würde, so würde man eine sehr große Grenzfläche der dispergierten Phase erhalten, die das System metastabil machen würde. Auch würde die spontane Bildung – eine weitere wesentliche Eigenschaft der Mikroemulsionen – nicht mehr gegeben sein, da eine solche Oberfläche zunächst einmal geschaffen werden müsste, was wiederum einen hohen Energiebetrag erfordern würde. Trotzdem findet man sehr häufig Bezeichnungen über O/W – oder W/O – Mikroemulsionen [Constantinides et al., 1994; Constantinides, 1995; Constantinides and Yiv, 1995; Trotta et al., 1995; Constantinides et al., 1996; Trotta et al., 1996; Constantinides and Scalart, 1997; Trotta et al., 1997; Trotta et al., 1998; Trotta, 1999; Warisnoicharoen et al., 2000; Ugazio et al., 2001]. Diese Bezeichnung deutet allerdings nur darauf hin, welche der beiden nicht miteinander mischbaren Komponenten im Überschuss vorliegt, ist aber nicht mit der klassischen Emulsionstheorie zu verknüpfen. Dies belegen auch die Arbeiten der Arbeitsgruppe um Lindman [Lindman et al., 1980; Lindman et al., 1981; Lindman et al., 1982; Stilbs and Lindman, 1984]. Mittels NMR-Messungen fanden sie heraus, dass weder die wässrige noch die ölige Komponente in Mizellen gebunden vorliegt. Die mit Hilfe der NMR-Messungen bestimmten Selbstdiffusionskoeffizienten, zeigen, dass nur die Tenside in Mehrkomponentensystemen eine Struktur aufweisen, d.h. in Form von Aggregaten vorliegen und somit geringe Selbstdiffusionskoeffizienten aufweisen. Die Selbstdiffusionskoeffizienten des Öls und des Wassers jedoch liegen deutlich höher und unterscheiden sich voneinander nur wenig, was den Schluss zulässt, dass eine exakte Phasentrennung oder eine scharfe Grenzfläche zwischen diesen beiden Komponenten nicht vorhanden ist. Somit ist es

ausgeschlossen, dass es sich bei Mikroemulsionen um „verkleinerte“ Makroemulsionen handelt. Dies konnte auch an pharmazeutisch nutzbaren Mikroemulsionen gezeigt werden [Christiansen, 2001].

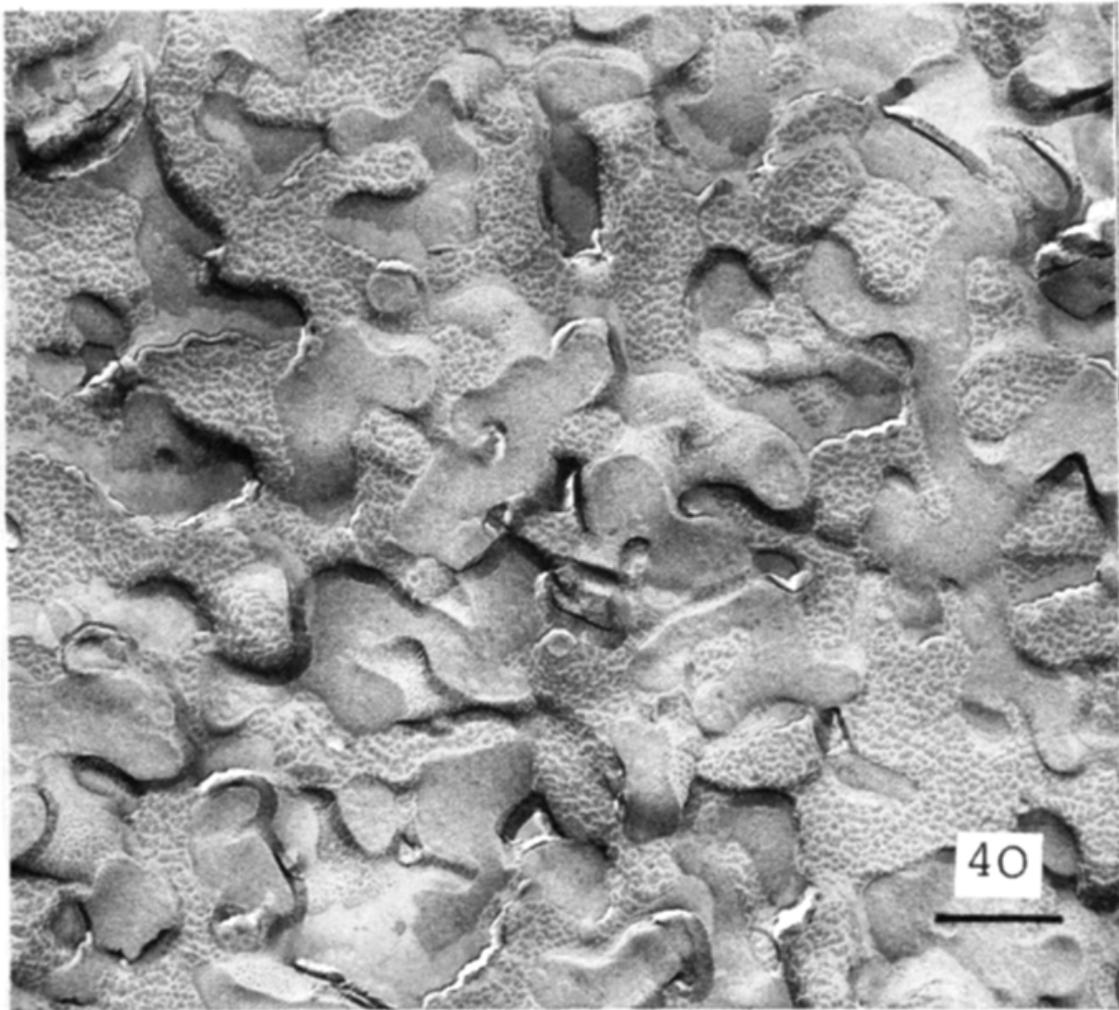
Einen besseren Ansatz zum Verständnis der Verhältnisse liefert die Definition als „kritische“ Lösung. Hierbei geht man davon aus, dass durch die lösungsvermittelnden Eigenschaften der Tenside die wässrige Phase im Öl löslich ist, wie auch umgekehrt. Heusch [Heusch, 1984] stellt die Mikroemulsion in ihrer Definition in Frage und legt dar, dass Systeme, die als Mikroemulsionen bezeichnet werden, sich auf die Unterscheidung zwischen Solubilisat und Emulsion reduzieren lassen. Nach dieser Vorstellung hat das Cotensid die Aufgabe, als „Quellmittel“ für das Tensid zu dienen und dadurch die Solubilitätskapazität des Tensids zu erhöhen. Modellhaft kann man sich ein dynamisches System vorstellen, in dem sich permanent für sehr kurze Zeiträume Öl- oder Wassertröpfchen bilden (Abbildung 2.1). Dies würde auch die Tatsache erklären, warum man bei einer Teilchengrößenbestimmung mittels Laserlichtstreuung durchaus sinnvolle Ergebnisse erhält, die sich im Nanometerbereich befinden und zudem gut reproduzierbar sind [Attwood and Ktistis, 1989; Attwood et al., 1992].



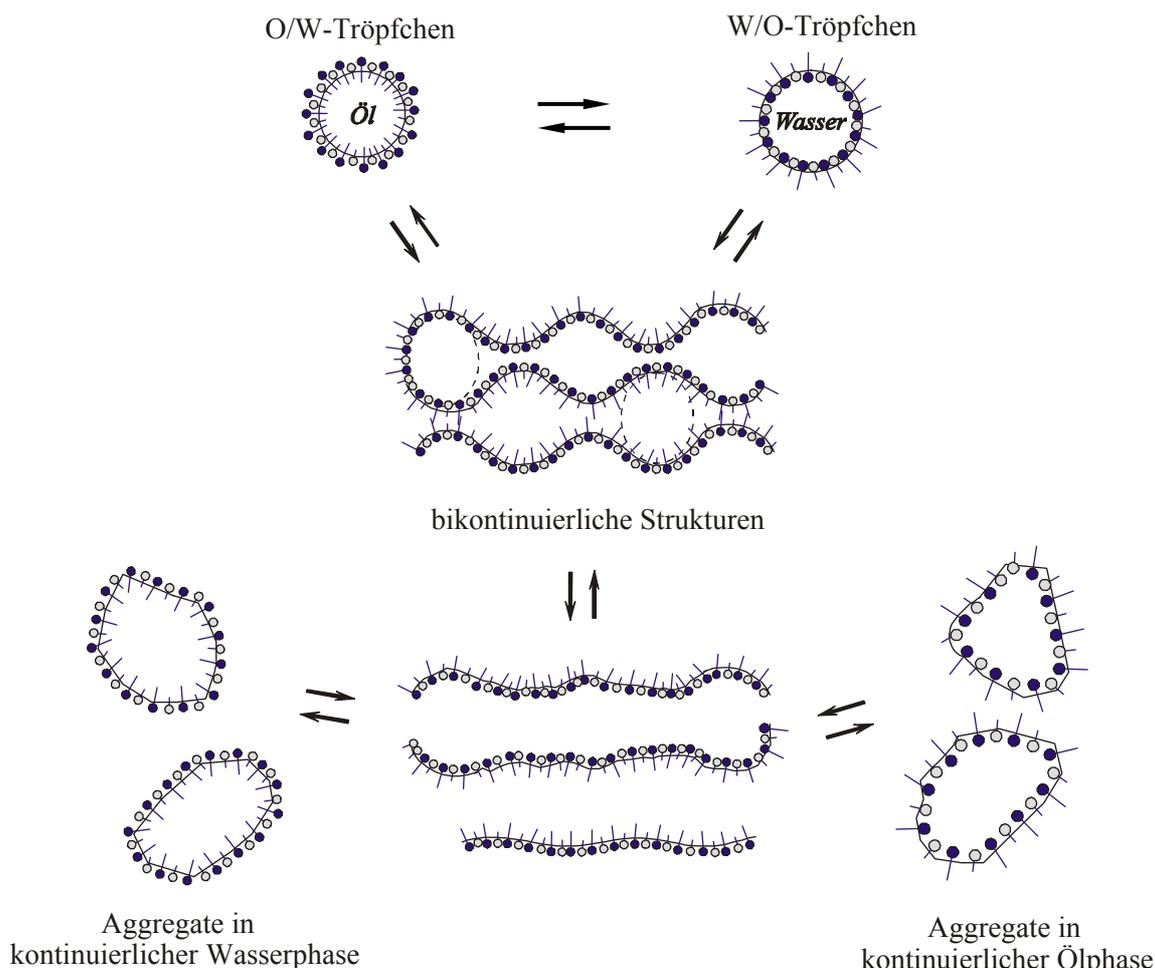
**Abbildung 2.1** *Modellvorstellung der dynamischen Umwandlung von Öltröpfchen und Wassertröpfchen vereinfacht nach Olsson [Olsson et al., 1986]*

Andererseits ist es selbst bei Verwendung ionischer Tenside nicht möglich ein Zeta-Potential zu bestimmen. Die Methode der Zeta-Potential-Bestimmung ist zu langsam, um in dem kurzen „Lebensintervall“ eines Tröpfchens im elektrischen Feld eine Bewegung zu messen. Somit ist es also nicht möglich, in dem Messintervall eine definierte Grenzfläche nachzuweisen [Franzky, 1986]. Eine sehr ähnliche Theorie geht

von bikontinuierlichen Strukturen aus, die bereits sehr früh diskutiert wurden [Scriven, 1976]. Auch hier handelt es sich um ein dynamisches System, bei dem sich über die ständigen Umwandlung von O/W-Tröpfchen in W/O-Tröpfchen hinaus der Tensidfilm zu lamellaren und röhrenförmigen Strukturen zusammenlagert, die dann wieder in so genannte „gequollene Mizellen“ übergehen können.



**Abbildung 2.2** *Elektronenmikroskopische Aufnahme bikontinuierlicher Strukturen (der Balken entspricht 2  $\mu\text{m}$ ) [Jahn and Strey, 1988]*



**Abbildung 2.3** *Mögliche Strukturen und deren denkbare Umwandlungen ineinander nach Scriven [Scriven, 1977]*

Diese Theorie wird durch die oben angeführten NMR-Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Lindman unterstrichen. Jahn und Strey [Jahn and Strey, 1988] konnten diese Strukturen mit dem Elektronenmikroskop sichtbar machen (Abbildung 2.2) und Bodet et al. [Bodet et al., 1988] kombinierten die elektronen-mikroskopischen Aufnahmen mit Ergebnissen aus NMR-Versuchen. Die Tensid/Cotensid-Komponente bildet, gut erkennbar, eine Art „Gerüst“ zwischen dem sich kontinuierliche Bereiche ausbilden. Man unterscheidet zwischen ölkontinuierlichen Domänen (erscheinen im Foto körnig) und wasserkontinuierlichen Domänen. Diese wandeln sich ständig ineinander um und sorgen so für die Dynamik des Systems. Zahlreiche Veröffentlichungen greifen seitdem auf diese Theorie zurück, die in Abbildung 2.3

noch einmal schematisch dargestellt ist. In Zusammenhang mit den Untersuchungen zur genauen mikroskopischen Struktur hat man versucht, kolloidchemisch Zugang zu den Gesetzmäßigkeiten zu finden, die für das Entstehen einer Mikroemulsion verantwortlich sind. Grundlage für diese Untersuchungen bildete ein Klassifizierungsmodell, das 1948 von Winsor [Winsor, 1948] vorgestellt wurde und von verschiedenen Autoren in modifizierter Form verwendet wird [Kleinebudde, 1987; Binks et al., 1989]:

- Typ 1: Öl steht mit einer wässrigen Tensidlösung im Gleichgewicht. In der Tensidlösung ist Öl mehr oder weniger solubilisiert (O/W). Diesem Typ wird ein R-Wert von kleiner 1 zugeordnet.
- Typ 2: Wasser steht mit einer öligen Tensidlösung im Gleichgewicht, die mehr oder weniger solubiliertes Wasser enthält (W/O). Diesem Typ wird ein R-Wert von größer 1 zugeordnet.
- Typ 3: Freie Öl- und Wasserphasen stehen im Gleichgewicht mit einer dritten Phase, die Tensid, Wasser und Öl enthält. Diese mittlere Phase entspricht einer Mikroemulsion, so wie sie heute definiert ist, und ihr wird der R-Wert 1 zugeordnet.
- Typ 4: Hier liegt eine Mikroemulsion vor, in der Öl, Wasser und Tensid ineinander solubilisiert vorliegen. Der R-Wert beträgt 1.

Der R-Wert lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$R = \frac{A_{HTO} + A_{LTO}}{A_{HTW} + A_{LTW}} \quad \text{Formel 2.1}$$

wobei:

$A_{HTO}$  = Hydrophile Wechselwirkungen zwischen dem Öl und dem Tensid

$A_{HTW}$  = Hydrophile Wechselwirkungen zwischen dem Tensid und Wasser

$A_{LTO}$  = Hydrophobe Wechselwirkungen zwischen dem Öl und dem Tensid

$A_{LTW}$  = Hydrophobe Wechselwirkungen zwischen dem Tensid und Wasser

Eine weitere Möglichkeit solche Mehrkomponentenmischungen zu beschreiben, ist die Angabe der Anzahl der auftretenden Phasen sowie eine Symbolik für die Lage der Phasen. Demnach wird ein Typ 4-System nach Winsor mit einer „1“ bezeichnet. Bei drei Phasen einer solchen Mischung gibt man entsprechend dem Winsor-Typ 3 eine „3“ an. Bei zweiphasigen Systemen, die nach Winsor mit Typ 1 oder 2 gekennzeichnet werden, wird eine „2“ angegeben, wobei man einen Querstrich hinzufügt, um zwischen Typ 1 und Typ 2 zu differenzieren. Der Querstrich kennzeichnet die Phase, die den größeren Volumenanteil beansprucht. Wenn also die Wasserphase den größeren Volumenanteil besitzt und sich unten befindet, was üblicherweise aufgrund der Dichteunterschiede der Fall ist, so wird diesem System die Bezeichnung „2“ zugeordnet und würde nach Winsor einem Typ 1 entsprechen. Umgekehrtes gilt dann für den Typ 2 nach Winsor und für den Fall, dass die beiden Phasen gleiche Volumina aufweisen, schreibt man „2“, was eine Erweiterung der Winsor-Einteilung darstellt.

Die Größe der mittleren Phase beim Winsor-Typ 3 ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Eine große Rolle spielt die Temperatur. Weiterhin ist die Größe dieses Bereiches von der Effizienz der Tenside für das betrachtete Öl von entscheidender Bedeutung [Kahlweit, 1993]. Nach Kahlweit existiert für ein gegebenes Öl und für ein gegebenes Tensid genau eine Temperatur, bei der die benötigte Menge Tensid zur Erstellung eines Typ-4-Systems minimal wird, wobei die Länge der Kohlenwasserstoffketten des Öls den weitaus entscheidenderen Einfluß hat als die Hydrophobierung des Tensids durch Vergrößerung des KW-Anteils bzw. Verringerung des hydrophilen Anteils. Jedoch hat sich auch gezeigt, dass die Effektivität des verwendeten Tensids nicht allein für das Entstehen eines Einphasensystems verantwortlich ist. Die Grenzflächenspannung zwischen der wässrigen Phase und der Ölphase spielt ebenfalls eine wichtige Rolle [Prince, 1977; Kahlweit, 1993]. Während Prince den Spreitungsdruck des Tensids als physikalischen Ansatz betrachtet, wonach der Spreitungsdruck steigt, indem sich Tenside und Öl in die Grenzfläche einlagern und somit die Grenzflächenspannung ( $\gamma_{ab}$ ) gegen Null läuft, postuliert Kahlweit einen anderen Ansatz. So zieht Kahlweit als tragende Größe neben

der Temperatur ( $T$ ) die Tröpfchengröße ( $r$ ) in einer Näherung mit der Boltzmannkonstanten ( $k_B$ ) als Proportionalitätsfaktor heran:

$$\gamma_{ab} \cdot r^2 \approx (k_B \cdot T) \quad \text{Formel 2.2}$$

Daraus ergeben sich für die Grenzflächenspannung bei Raumtemperatur (ca. 300 K) Werte zwischen  $10^{-2}$  und  $10^{-3}$  mN/m damit sich ein System ausbildet, in dem die Tröpfchen einen Radius kleiner 10 nm aufweisen. Solch geringe Grenzflächenspannungen sind messtechnisch nur schwer zugänglich. Eine Möglichkeit ist die Messung im Spinning-Drop-Tensiometer [Currie and Van Nieuwkoop, 1982; Kahl et al., 1996].

### 2.1.2 Anwendungen

Nachdem in den 70er und 80er Jahren die Grundlagen im Mittelpunkt der Forschung standen, so ist heute der Fokus der Wissenschaft auf die Anwendungsgebiete gerichtet. Mikroemulsionen weisen durch ihre Zusammensetzung bedingt einige für eine pharmazeutische Anwendung sehr vorteilhafte Eigenschaften auf. Zunächst einmal sind sie aufgrund der spontanen Bildung recht einfach und kostengünstig herzustellen. Aber auch die Mischung von chemisch sehr verschiedenen Komponenten in einem einphasigen System machen Mikroemulsionen einzigartig und verleihen ihnen besondere Lösungseigenschaften. Dabei vereinen sie Eigenschaften einer Emulsion, wie das Auftreten kleiner Teilchen bei Laserstreulichtmessungen, mit Eigenschaften von Lösungen, da gelöste Stoffe eine Sättigungslöslichkeit in dem jeweiligen System besitzen. Sowohl lipophile, als auch hydrophile Stoffe lassen sich in solchen Systemen lösen, können aber die Lage des Mikroemulsionsbereiches empfindlich verändern.

Ursprünglich wurden Mikroemulsionen für technische Zwecke eingesetzt. Erste Patente stammen aus den 20er Jahren, wo mikroemulsionsartige Flüssigkeiten mit gelöstem Carnaubawachs für die Autopflege eingesetzt wurden. Durch Verdünnen solcher Flüssigkeiten mit Wasser entstand eine Makroemulsion, aus der das Wachs ausfiel und einen pflegenden Film auf dem Lack hinterließ. Ein weiteres großes Anwendungsgebiet liegt in der Erdölindustrie, wo entsprechend zusammengesetzte Tensidlösungen zum Auswaschen von Erdöl aus porösem Gestein genutzt werden. Die

dabei entstehenden Mikroemulsionen weisen eine niedrige Viskosität auf und sind somit mit geringerem technischen Aufwand zu fördern. Durch Zugabe von Wasser lässt sich von dem dadurch entstehenden grobdispersen und koaleszierenden System das Erdöl abscheiden und die Tensidlösung nach Entzug des Wassers recyceln. Ein anderes wichtiges Anwendungsgebiet liegt in der Chemie, wo Mikroemulsionen inzwischen für chemische Reaktionen genutzt werden. Besonders die Synthese von komplizierten Polymeren lässt sich offenbar in einem derartigen System gut bewerkstelligen. Dieses Anwendungsgebiet stellt auch den Hintergrund für die Grundlagenforschung von Kahl et al. [Kahl et al., 1996] dar.

### **2.1.3 Pharmazeutische Anwendungen**

Einer pharmazeutischen Anwendung stand lange die Toxizität der verwendeten Tenside entgegen. Dies stellt noch immer trotz der Verwendung gut verträglicher nichtionischer Tenside ein Problem dar, da die Tenside in den Mehrkomponentenmischungen einen recht hohen Anteil ausmachen, und es dadurch zur Schädigung der Hautbarriere kommen kann. Daher versucht man möglichst geringe Tensidanteile zu erreichen und die Auswahl der Tenside auf Substanzen zu begrenzen, die sich durch eine besonders hohe Verträglichkeit auszeichnen. Mikroemulsionen mit Phospholipiden stehen dabei wegen ihrer sehr guten Verträglichkeit und der inzwischen problemlosen Beschaffung im Focus der Entwicklung [Shinoda et al., 1991; Aboofazeli and Lawrence, 1993; Aboofazeli et al., 1994; Aboofazeli and Lawrence, 1994; Aboofazeli et al., 1995; Dreher et al., 1996; Dreher et al., 1997; Paolino et al., 2001]. Auch moderne Tenside, wie die Alkylglykoside sind in verschiedenen Studien für neue Mikroemulsionen zum Einsatz gekommen [Keipert and Schulz, 1994; Kahl et al., 1996; Thevenin et al., 1996]. Jedoch zeigen solche Systeme meist nur einen sehr kleinen Mikroemulsionsbereich. Sie reagieren dann häufig sehr empfindlich auf Zusatz weiterer Komponenten und der Verdünnung mit Wasser oder zeigen geringe Temperaturstabilitäten.

Grundsätzlich erreicht man mit Mikroemulsionen aufgrund ihrer geringen Grenzflächenspannung sehr gute Penetrationsgeschwindigkeiten in die Haut, wobei

sich die Mikroemulsion mit den Lipidbestandteilen der Haut vermischt. Dadurch wird der inkorporierte Arzneistoff „mitgeschleppt“ und man kann hohe Konzentrationen des Wirkstoffes im Stratum corneum erreichen [Mueller, 1998]. Dies kann zum einen für eine lokale Wirkung (z.B. für Antimykotika) genutzt werden oder aber um einen Wirkstoff systemisch verfügbar zu machen.

Die systemische Verfügbarkeit kann man erreichen, indem man als Arzneistoffträger eine Mikroemulsion wählt, die in der Lage ist, größere Mengen Wasser aufzunehmen, ohne ihren kolloiddispersen Status zu verlieren. Wenn man den Arzneistoff in einer nahe der Sättigungskonzentration befindlichen Menge in der Mikroemulsion löst, so kommt es bei der Applikation auf der Haut durch Okklusionseffekte etc. zu einer Aufnahme von Wasser in die Mikroemulsion, was das System insgesamt hydrophiler macht. Damit ist dann ein Absinken der Sättigungslöslichkeit eines lipophilen Wirkstoffes verbunden. Dies führt zu einer Übersättigung, wodurch der Arzneistoff eine erhöhte thermodynamische Aktivität erreicht, die in einer gesteigerten Penetrationsgeschwindigkeit mündet. Auf diese Weise erzielt man einen Gleitschieneneneffekt ohne Zusatz eines Enhancers, allein auf physikochemischem Wege.

Das Spektrum der Arzneistoffe, die über die Haut systemisch verfügbar gemacht werden sollen, ist aus pharmakologischer Sicht sehr unterschiedlich. Aufgrund der Erfolge mit Fentanyl-haltigen Pflastern in der Schmerztherapie stehen auch andere nichtsteroidale Substanzen im Fokus der Entwicklungen, um die Compliance-Schwierigkeiten mit den Pflastern zu umgehen. So gibt es Ansätze, Diclofenac mit Hilfe von Mikroemulsionen zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit zu bringen [Kriwet and Mueller-Goymann, 1995; Mueller, 1995; Djordjevic et al., 2005; Kaehlig et al., 2005]. Ein anderer Wirkstoff dieser Klasse ist das Ketoprofen, das einige Arbeitsgruppen als Modellsubstanz verwenden [Paolino et al., 2001; Rhee et al., 2001].

Eine weitere Wirkstoffklasse mit denen Vorfälle des Bewegungs- und Stützapparates therapiert werden, sind Muskelrelaxantien vom Benzodiazepin-Typ. Prominentester Arzneistoff ist das Diazepam, das auch von einigen Arbeitsgruppen hinsichtlich der

Penetration aus Mikroemulsionen durch die Haut untersucht wurde [Ugazio et al., 2001; Li et al., 2002]. Besonders interessant ist hier die Arbeit von Li, Nandi et al., die den Weg über eine nasale Applikation erprobten. Der Anwendungsbereich liegt hier beim Status epilepticus und es wird eine Bioverfügbarkeit des Diazepam von 50% bei einem maximalen Plasmaspiegel nach 2-3 Minuten erreicht.

Bemerkenswert sind auch Versuche, in denen Arzneistoffe, für die eine geeignete orale Arzneiform existiert, hinsichtlich einer Anwendung auf der Haut getestet werden. So hat die Arbeitsgruppe Agyalides et al. den Einsatz von Furosemid auf der Haut versucht [Agyalides et al., 2004].

Eine besondere Stellung nehmen Zubereitungen ein, die Lokalanästhetika enthalten. Bei ihnen soll zwar eine lokale Wirkung erzielt werden, jedoch ist es notwendig, die Substanzen in tiefere Hautschichten diffundieren zu lassen, um eine ausreichende Anästhesie der gewünschten Hautareale zu erreichen. Wirkstoffe wie Lidocain [Carlfors et al., 1991; Lee et al., 2003] oder Tetracain [Christiansen, 2001] sind dabei bereits untersucht worden. Sie stellen eine Alternative zu dem Marktpräparat EMLA<sup>®</sup> (Astra Zeneca, Wedel) dar, das ein eutektisches Gemisch von Lidocain und Prilocain enthält. Es wird eingesetzt, um die Haut vor kleineren Eingriffen zu anästhesieren.

Neben der Anwendung von Mikroemulsionssystemen auf der Haut kann man Mikroemulsionen auch bei einer oralen Gabe nutzen, indem man die wasserfreie Mikroemulsion in einer Weichkapsel verpackt zuführt oder die Mikroemulsion als „Trinklösung“ gibt. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich eine Mikroemulsion günstig auf die Absorption verschiedener Arzneistoffe auswirkt. Dabei spielt nicht nur der lösungsvermittelnde Effekt der Mikroemulsionen eine Rolle. Auch hydrophile Substanzen zeigen eine erhöhte Bioverfügbarkeit, die offensichtlich durch die Verwendung von Komponenten mit kurzen Fettsäureketten ( $C_8 - C_{12}$ ) begünstigt wird [Constantinides et al., 1996]

Bei dieser Form der Applikation liegt ein starker Fokus auf der Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Peptidarzneistoffen. Zahlreiche Studien konnten tatsächlich Erfolge vorweisen. Eine Übersicht der verwendeten Technologien und Arzneistoffe liefern Constantinides [Constantinides, 1995] und Sarciaux [Sarciaux et al., 1995].

Ein bemerkenswertes Projekt für die orale Anwendung von Mikroemulsionen ist in Australien in Zusammenarbeit mit der WHO entstanden [Agatonovic-Kustrin et al., 2003]. Zur Behandlung von Tuberkulose in der Dritten Welt sollten Antituberkulotika wie Rifampicin und Isoniazid in eine Arzneiform gebracht werden, die eine hohe Bioverfügbarkeit und einfache individuelle Dosierung ermöglicht, sowie beide Stoffe in gelöster Form enthält.

Ein weiteres Beispiel für die Bemühungen, Arzneistoffe über die orale Gabe mit Hilfe von Mikroemulsionen verfügbar zu machen ist Paclitaxel für die Desensibilisierung bei allergischen Reaktionen [He et al., 2003].

Neben einem systemischen Effekt lassen sich Mikroemulsionen auch nutzen, um eine Wirkung direkt am Applikationsort zu erreichen. Durch geschickte Auswahl einer Mikroemulsionsrezeptur lässt sich auch eine Art Retardeffekt für lokal auf der Haut wirksame Arzneistoffe erzielen. Indem man die Wasseraufnahmefähigkeit derart begrenzt, dass die Mikroemulsion, kurz nachdem sie ins Stratum corneum penetriert ist, in eine Makroemulsion „umkippt“, kann der Arzneistoff in die entstehenden Öl- oder Wassertröpfchen eingeschlossen werden, aus denen er dann nur langsam hinaus diffundiert.

Für eine solche dermale Anwendung wurde eine Mikroemulsion auf Basis von Alkylglykosiden mit dem NSAR Nifluminsäure entwickelt. Dabei ließ sich im Vergleich zu einem vorhandenen Marktprodukt der Arzneistoffgehalt in der Zubereitung bei gleich bleibender Wirkung auf ein Drittel reduzieren [Bolzinger et al., 1998].

Über die beiden „Standardanwendungen“ auf der Haut und bei oraler Gabe hinaus, wurden auch Mikroemulsionen für andere Applikationsorte entwickelt.

Von großem Interesse sind Mikroemulsionen für die ophtalmologische Anwendung. Bei der ophtalmologischen Anwendung von Mikroemulsionen verspricht man sich, besonders als Alternative zur Applikation von öligen Zubereitungen, ein ähnliches Verhalten, was die Freigabe und Löslichkeit des Arzneistoffes angeht, aber eine verbesserte physiologische Verträglichkeit und eine erhöhte Compliance beim Anwender, da die Einschränkung der Sehtauglichkeit nicht so stark oder gar nicht

vorhanden sein soll [Hasse and Keipert, 1997]. Dies ist auf die Mischbarkeit des Arzneiträgers mit der Tränenflüssigkeit zurückzuführen, was aber nicht ohne Einschränkungen zu bewerten ist, da Mikroemulsionen durchaus in der Lage sind das Licht zu brechen [Siebenbrodt and Keipert, 1991].

Für die Anwendung am Auge wurde eine ganz besondere Mikroemulsion entwickelt, bei der der Arzneistoff Timolol Teil der Tensidkomponente ist. Dabei wird das Timolol als Ionenpaar mit Caprylsäure gekoppelt, die auch gleichzeitig mit dem Tensid (Lecithin) und dem Cotensid (Butanol) interagiert und so zur Stabilisierung der Mikroemulsion beiträgt [Gallarate et al., 1988].

Da diese Mikroemulsionen häufig eine sehr geringe Viskosität aufweisen, reicht die Kontaktzeit im Auge häufig nicht aus, so dass eine Kontaktlinse entwickelt wurde, die feine Mikroemulsionströpfchen enthält und eine Freigabedauer von bis zu 8 Tagen aufweisen können [Gulsen and Chauhan, 2005].

Bei der ophtalmologische Anwendung werden aufgrund der hohen physiologischen Verträglichkeit vorwiegend Phospholipide als Tensidkomponente eingesetzt. Sie bieten sogar den Vorteil, dass man Zubereitungen erhält, die für die parenterale Applikation geeignet sind [Park and Kim, 1999; Ugazio et al., 2001]. Allerdings ist die Löslichkeit von Phospholipiden in Wasser sehr gering, was für einige Einschränkungen in der Anwendung sorgt.

Über die direkte Anwendung von Mikroemulsionen hinaus gibt es einige andere pharmazeutisch relevante Verwendungen. So ist in der Literatur [Andersson and Lofroth, 2003] ein Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln aus Heparin und Chitosan beschrieben. Dabei werden die beiden Stoffe in Mikroemulsionen gelöst und durch das Zusammengeben der beiden Mikroemulsionen bildeten sich die Nanopartikel.

Weiterhin sind Versuche unternommen worden, Mikroemulsionen bei der Herstellung von Dosieraerosolen zu erzeugen [Evans et al., 1991]. Bei der Befüllung des Containers mit druckverflüssigtem Treibgas bildet sich durch den Anteil an Lecithin ein isotropes Stoffgemisch, das der Definition einer Mikroemulsion entspricht.

In Anbetracht der Fülle der Veröffentlichungen ist es umso erstaunlicher, dass die Anzahl der eingeführten Marktprodukte sehr gering ist. Eine Mikroemulsion für die kosmetische Anwendung (sebamed<sup>®</sup> mikro 100, sebapharma GmbH, Boppard) ist aufgrund mangelnder Kundenresonanz bereits wieder vom Markt genommen worden. Das bekannteste Marktprodukt ist Sandimmun<sup>®</sup> Neoral [Meinzer et al., 1998]. Es handelt sich bei diesem Präparat um ein Mikroemulsionspräkonzentrat oder Mikroemulsionsgrundlage, bei der die wässrige Komponente fehlt. Die Mischung der Tenside und des Öls mit dem inkorporierten Arzneistoff liegen in einer Weichkapsel vor. Im Magensaft bildet sich nach Auflösung der Gelatinehülle unter Zutritt von Wasser die Mikroemulsion aus. Hier konnte durch den Einsatz einer Mikroemulsion eine verbesserte Bioverfügbarkeit erreicht werden und intraindividuelle Schwankungen konnten minimiert werden [Gao et al., 1998].

### **3 PRAKTISCHER TEIL**

#### **3.1 Systematische Erstellung von Mikroemulsionen**

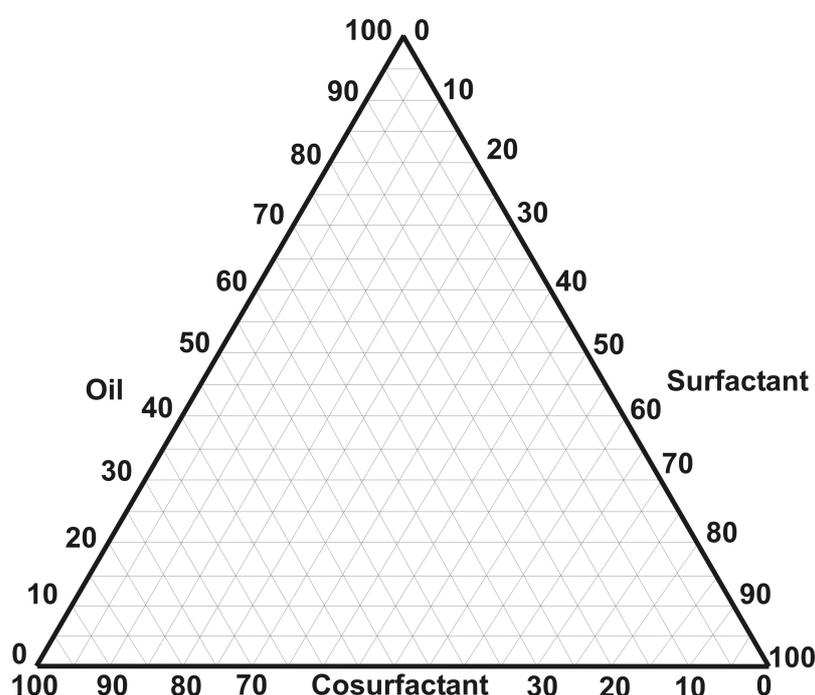
##### **3.1.1 Einführung**

Für die Erstellung neuer Mikroemulsionssysteme ist es wichtig, einen möglichst umfangreichen Bereich der Mehrkomponentenmischung zu kennen. Zur Charakterisierung der Phasensysteme zieht man üblicherweise das Phasengesetz nach Gibbs heran:

$$F = C - P + 2 \qquad \text{Formel 3.1}$$

Darin kennzeichnet  $F$  die Anzahl der Freiheitsgrade,  $C$  die Anzahl der Komponenten und  $P$  die Anzahl der Phasen. Unter den Freiheitsgraden versteht man physikalische Größen wie Temperatur und Druck, die dazu geeignet sind, ein System hinlänglich zu definieren. So weist ein einphasiges System aus einer reinen Komponente zwei Freiheitsgrade auf und damit müssen Temperatur und Druck angegeben werden, um das System eindeutig zu charakterisieren. Fügt man nun eine zweite Komponente hinzu wie bei einem binären System aus Wasser und Phenol genügt bei einem einphasigen System die Charakterisierung mittels Druck und Temperatur nicht mehr. In diesem Fall würde man eine dritte Größe – das Massenverhältnis der Komponenten – benötigen. In einer graphischen Darstellung würde man von einem zweidimensionalen Diagramm zu einem dreidimensionalen Diagramm gelangen. Diese komplizierte und unübersichtliche Darstellung kann man umgehen, indem man einfach einen Freiheitsgrad als Konstante definiert. Sinnvollerweise beschränkt man seine Betrachtungen von Zweikomponentenmischungen auf die Annahme von Normaldruck, so dass man wieder eine zweidimensionale Darstellung erhält, wie sie aus zahlreichen Lehrbüchern bekannt ist. Noch komplizierter wird die Darstellung von Dreikomponentenmischungen. Selbst unter der Vorgabe konstanter Druck- und Temperaturverhältnisse ist eine Darstellung der Massenverhältnisse der drei

Komponenten in einem einfachen rechtwinkligen x,y-Diagramm zwar möglich, aber es hat sich die Darstellung im Dreikomponentendreieck (Abbildung 3.1) etabliert. Hierbei werden die Massenanteile der Komponenten im Uhrzeigersinn an den drei Seiten eines gleichseitigen Dreiecks aufgetragen. Als konstante Freiheitsgrade legt man den Druck mit Normdruck ( $1,013 \cdot 10^5$  Pa) und die Temperatur mit Raumtemperatur (295 K) fest. So lässt sich für jeden Punkt innerhalb des Dreiecks die exakte Zusammensetzung der Dreikomponentenmischung bestimmen.



**Abbildung 3.1** *Dreikomponentendiagramm (die angegebenen Zahlen entsprechen Massenteilen oder % m/m)*

Abweichend von dieser Darstellung findet man häufiger, dass die Massenanteile nicht im Uhrzeigersinn sondern entgegen angeordnet sind.

Zur Charakterisierung von Mikroemulsionen reicht ein solches Dreikomponentendiagramm im strengen Sinne der Definition eigentlich aus. Jedoch ist bei pharmazeutischen Mikroemulsionen die dritte Komponente neben dem Öl und dem Wasser häufig ein Tensidgemisch. Streng genommen resultiert aus der Mischung von Tensid und Cotensid in diesem Falle ein Vierkomponentensystem. Es gibt zwei Möglichkeiten, diesem Umstand zu begegnen. Zum einen verwendet man eine

festgesetzte Zusammensetzung des Tensidgemisches und kann dann das Phasenverhalten dieser Mehrkomponentenmischungen in einem Dreieck darstellen. Die andere Möglichkeit besteht darin, eine der vier Komponenten als Konstante zu definieren und dann die verbleibenden drei in einem Dreieck anzuordnen. Davon ausgehend lässt sich dann der Massenanteil der vierten Komponente als dritte Dimension in die Darstellung einfügen, indem man bei einer vorgegebenen Konzentration dieser Komponente Dreiecke für die übrigen drei Komponenten erstellt. Diese Darstellung wird als pseudoternäres Phasendiagramm bezeichnet. So lässt sich zum Beispiel Wasser gut als vierte Komponente und damit als dritte Dimension verwenden und man erhält eine Aufreihung von Dreikomponentendreiecken, die sich auf einer Achse steigenden Wasseranteils aufreihen (Abbildung 3.2).

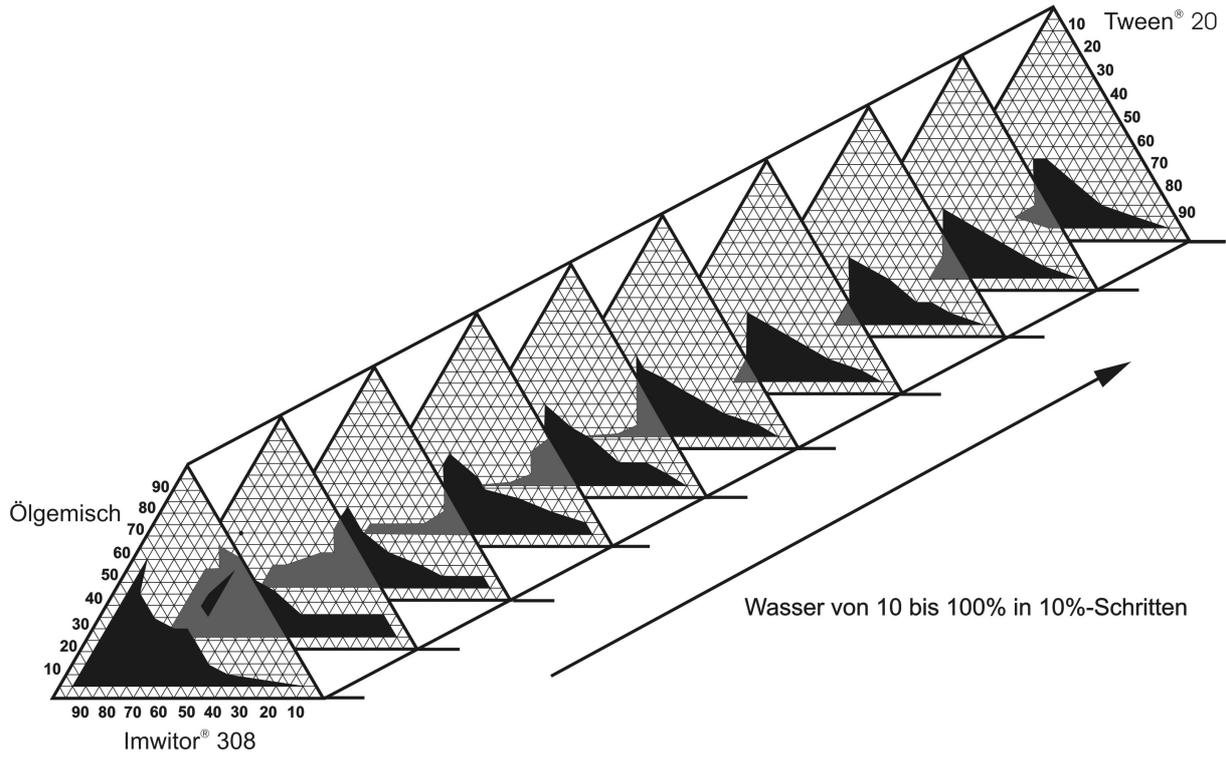
Diese theoretische Betrachtung hat auch einen ganz praktischen Hintergrund für die Erstellung von möglichst umfassenden Phasendiagrammen. Man erzeugt in einem 5 %-Raster (siehe Abbildung 3.1: jeder Schnittpunkt der eingezeichneten Linien innerhalb des Dreiecks weist eine Abweichung von 5 % (m/m) in zwei der Komponenten von jedem seiner Nachbarschnittpunkte auf) die Dreikomponentenmischung aus Tensid, Cotensid und Öl. Anschließend fügt man die Menge Wasser hinzu, die die niedrigste Konzentration repräsentiert. Der Vorteil am Hinzufügen des Wassers ist, dass man mit einer Pipette das Wasser volumetrisch hinzu dosieren kann, wenn man von einer Dichte von  $1,0022 \text{ g/cm}^3$  (295 K) ausgeht. Nach einer Equilibrierzeit von 48 Stunden lassen sich die Mischungen auswerten – im einfachsten Fall eine visuelle Prüfung auf eine homogene Phase oder ein mehrphasiges System. Anschließend wird einfach die nächste Konzentrationsstufe Wasser hinzugefügt. So lassen sich ausgehend von einem „Grunddreieck“ alle weiteren Dreiecke mit zunehmendem Wasseranteil erzeugen, ohne jedes Mal die Tenside und die lipophile Komponente erneut einzuwiegen. Der Vorteil einer solchen Vorgehensweise liegt in dem relativ geringen Einsatz an Substanzen und der Möglichkeit sehr schnell zu umfangreichen Mehrkomponentensystemen zu kommen.

### 3.1.2 Pseudoternäre Phasendiagramme

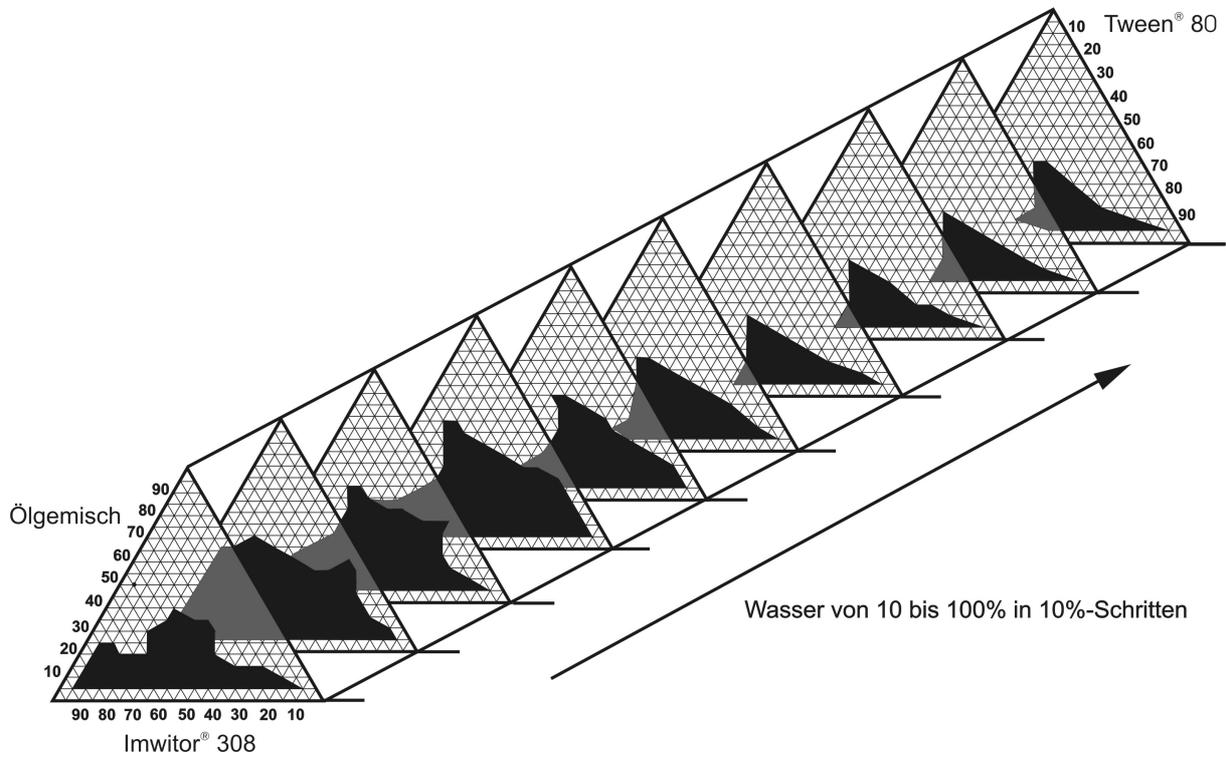
Anhand der theoretischen Betrachtung wurden die im Folgenden durchgeführten Versuche konzipiert. Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur (295 K) durchgeführt und der Druck wurde aufgrund seiner geringen Auswirkungen auf Flüssigkeiten als konstant angenommen. Alle angegebenen Verhältnisse der Komponenten beziehen sich auf Massenprozent wobei die angegebenen Massenprozent des Wassers, sofern nicht anders kenntlich gemacht, sich auf die Einwaage der wasserfreien Bestandteile (Öl, Tensid, Cotensid) beziehen. So lässt sich in den folgenden Abbildungen ein Wasseranteil von 100 % (m/m) ablesen. Das bedeutet, dass die Einwaage des Wassers genauso groß ist, wie die Summe der Einwaagen der restlichen Komponenten und bei einer Betrachtung der gesamten Mischung (Wasser + Öl/ Tensid/ Cotensid) ein Anteil von 50 % ausmacht.

Die Erstellung der Mehrkomponentenmischungen hatte neben der Erprobung der Verfahrensweise das Ziel, den Einfluss des Tensids auf die Lage des Mikroemulsionsbereiches zu ermitteln. Dazu wurden Mischungen erzeugt, bei denen als Cotensid Imwitor<sup>®</sup> 308 (Glycerinmonocaprylat) und als Ölkomponente eine Mischung aus gleichen Teilen Miglyol<sup>®</sup> 812 (Capryl-Caprinsäure-Triglycerid, Neutralöl) und PAO<sup>®</sup> 2 (Poly- $\alpha$ -Olefin, Polydecen) verwendet wurde. Bei dem Wasser handelte es sich grundsätzlich immer um Aqua bidest. Die Auswahl der Tenside erfolgte nach zwei Gesichtspunkten. Einerseits sollte die Kettenlänge des lipophilen Teils von Tensiden einer Substanzgruppe variiert werden. Zum anderen sollten verschiedene Substanzgruppen mit gleichen lipophilen Kettenlängen erprobt werden. Aus der Gruppe der PEG-Sorbitanfettsäureester wurden Tween<sup>®</sup> 20 (PEG(20)-Sorbitanmonolaurat) und Tween<sup>®</sup> 80 (PEG(20)-Sorbitanmonooleat) ausgewählt. Eine weitere Gruppe waren die PEG-Fettalkoholether, im Speziellen Brij<sup>®</sup> 35 (PEG(23)-laurylether und Brij<sup>®</sup> 96 (PEG(10)-oleylether). Als dritte wurden PEG-Glycerolfettsäureester wie Tagat<sup>®</sup> L2 (PEG(20)-glycerolmonolaurat) und Tagat<sup>®</sup> O2 (PEG(20)-glycerolmonooleat) verwendet.

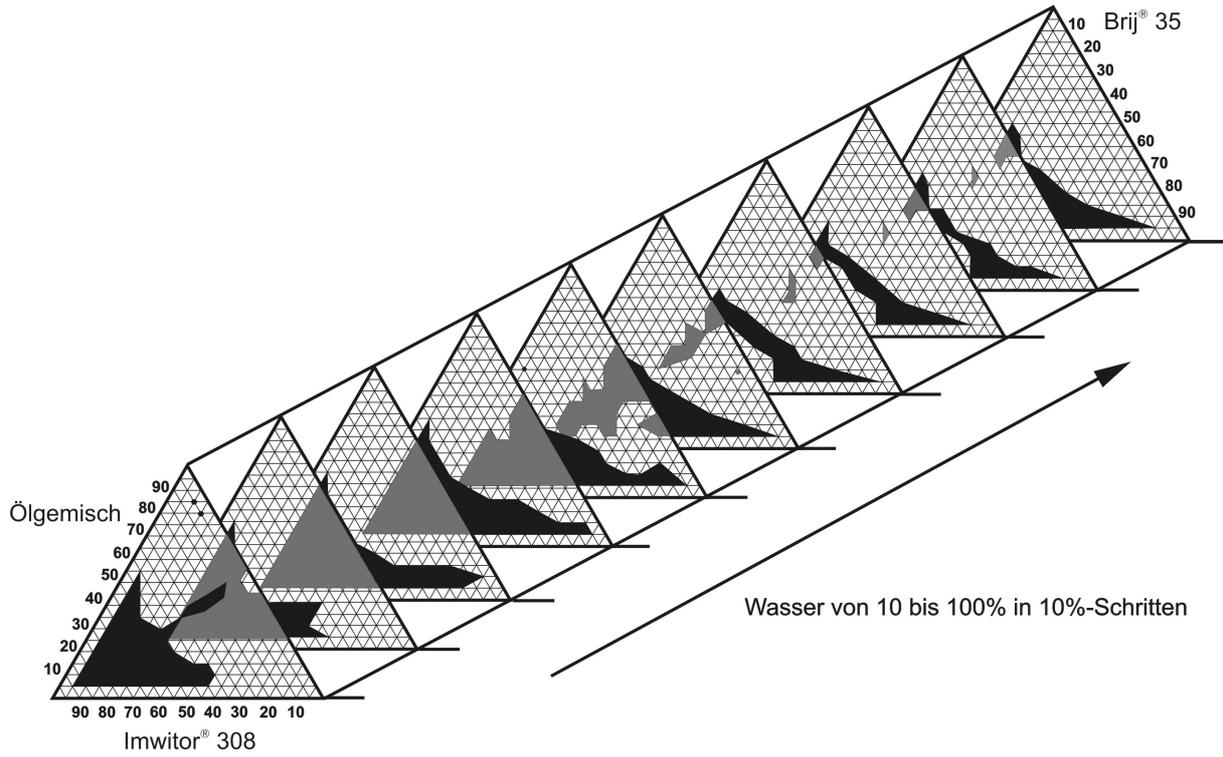
Die resultierenden Diagramme sind im Folgenden abgebildet.



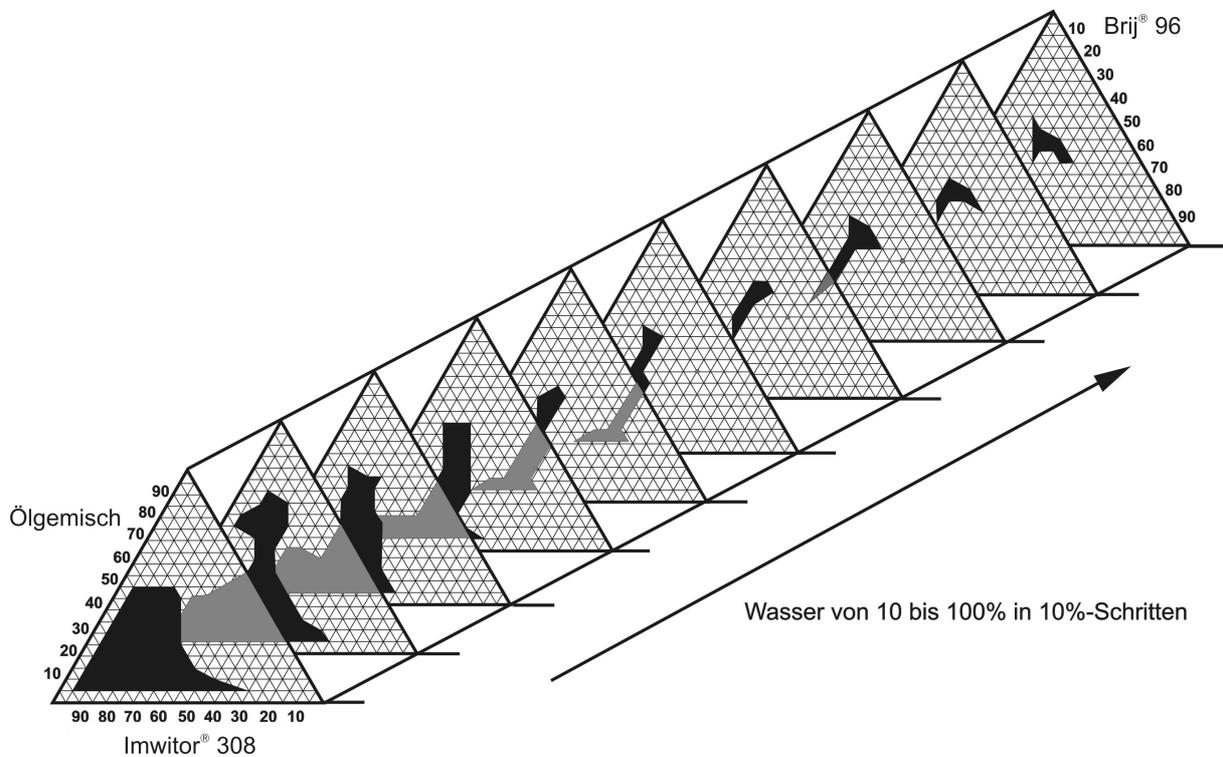
**Abbildung 3.2** Pseudoternäres Phasendiagramm mit Miglyol<sup>®</sup> 812, PAO<sup>®</sup> 2, Imwitor<sup>®</sup> 308, Tween<sup>®</sup> 20 und Wasser



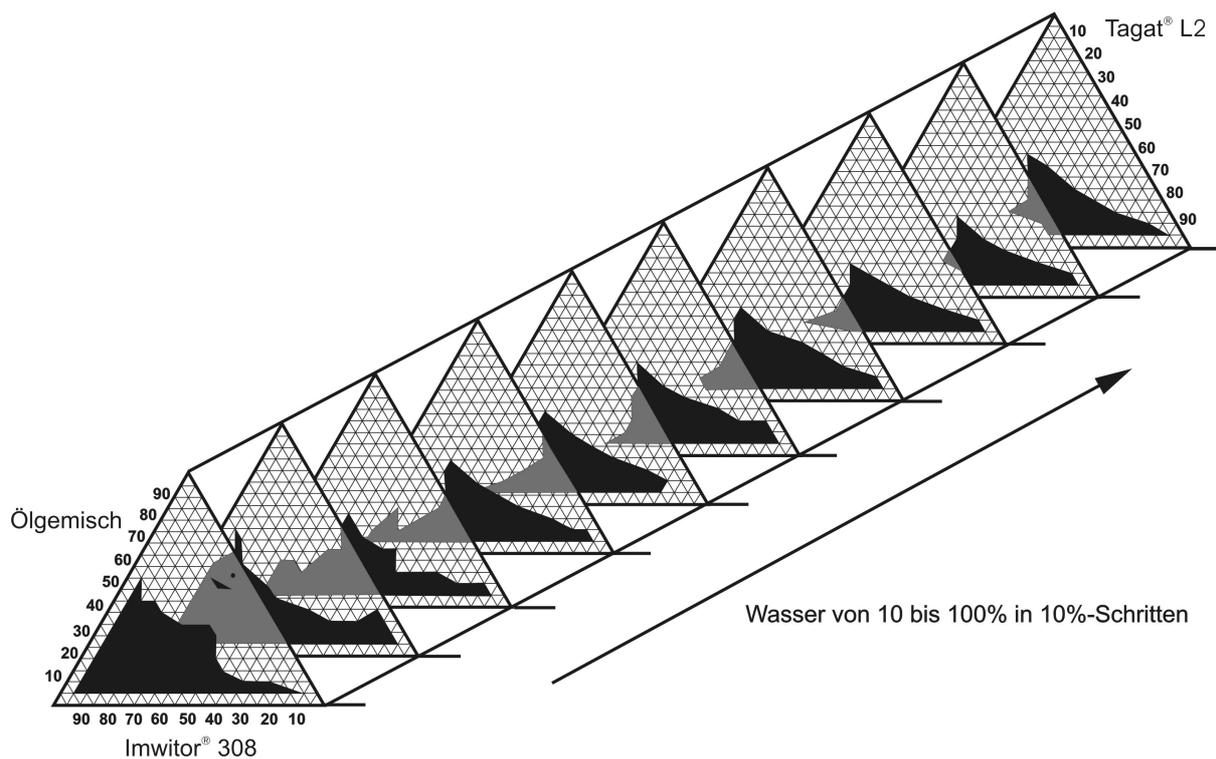
**Abbildung 3.3** Pseudoternäres Phasendiagramm mit Miglyol<sup>®</sup> 812, PAO<sup>®</sup> 2, Imwitor<sup>®</sup> 308, Tween<sup>®</sup> 80 und Wasser



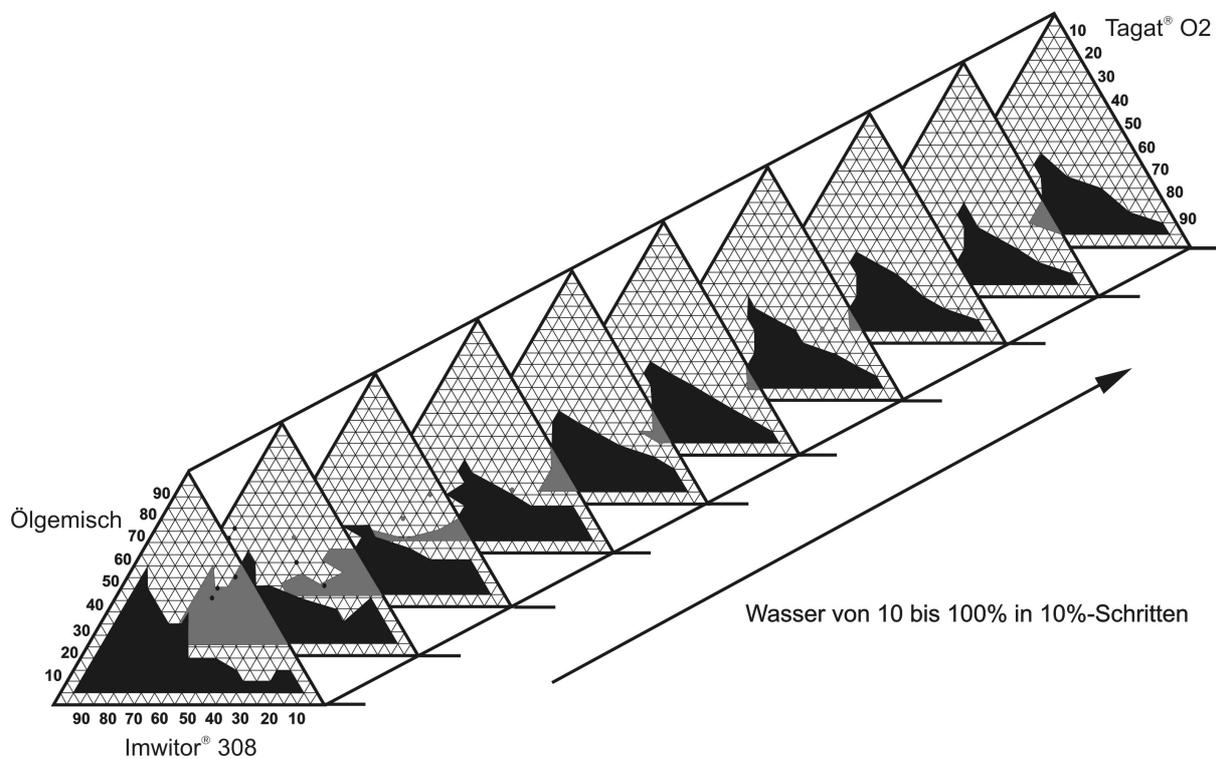
**Abbildung 3.4** Pseudoternäres Phasendiagramm mit Miglyol<sup>®</sup> 812, PAO<sup>®</sup> 2, Imwitor<sup>®</sup> 308, Brij<sup>®</sup> 35 und Wasser



**Abbildung 3.5** Pseudoternäres Phasendiagramm mit Miglyol<sup>®</sup> 812, PAO<sup>®</sup> 2, Imwitor<sup>®</sup> 308, Brij<sup>®</sup> 96 und Wasser



**Abbildung 3.6** Pseudoternäres Phasendiagramm mit Miglyol<sup>®</sup> 812, PAO<sup>®</sup> 2, Imwitor<sup>®</sup> 308, Tagat<sup>®</sup> L2 und Wasser



**Abbildung 3.7** Pseudoternäres Phasendiagramm mit Miglyol<sup>®</sup> 812, PAO<sup>®</sup> 2, Imwitor<sup>®</sup> 308, Tagat<sup>®</sup> O2 und Wasser

Mischungen, welche grafisch auf den Schenkeln des Dreiecks dargestellt werden sind nur Zweikomponentenmischungen, da hier die Konzentration einer Komponente gleich null ist. Diese wurden nicht bei der Herstellung der Proben berücksichtigt.

Die grauen Flächen kennzeichnen Bereiche, die durch das davor liegende Diagramm verdeckt werden. Die Diagramme (Abbildung 3.2 bis Abbildung 3.7) geben das Phasenverhalten wieder, dass sich bei einer Art „Titration“ mit Wasser zu den Dreikomponentenmischungen aus Öl, Tensid und Cotensid ergeben. Die Markierung der Fläche mit einer Mikroemulsion erfolgte ausschließlich aufgrund visueller Beurteilung. Dabei wurden gelegentlich auch Mischungen erfasst, die erst nach kurzem Schwenken der Anforderung auf Isotropie entsprachen. Dies ist auf die niedrigen Diffusionsgeschwindigkeiten der Komponenten zurückzuführen, die aufgrund der teilweise recht hohen Viskosität der eingesetzten Komponenten (Brij<sup>®</sup> 35 ist bei Raumtemperatur fest) eingeschränkt war. Es hat sich auch gezeigt, dass besonders die Mikroemulsionen mit Brij<sup>®</sup> 35 dazu neigten, hochviskose Systeme zu bilden. Dieses Phänomen widersprach allerdings in gewissem Maß der Definition von Mikroemulsionen, bei denen von niedrigviskosen Systemen ausgegangen wird. Vorwiegend im tensidreichen Bereich bildeten sich Mischungen aus, die nahezu schnittfest waren. Da der Anteil an Ölkomponente und Cotensid in diesem Bereich relativ gering ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den entstandenen Systemen um ein Tensidgel handelte, welches die beiden lipophilen Komponenten derart solubilisieren konnte, dass ein klar durchsichtiges Gel entstand. Die Abgrenzung zwischen Mikroemulsion und Tensidgel gelingt in diesem Fall nicht eindeutig und die Mischungen wurden in der Regel den Mikroemulsionen zugeordnet, sofern diese wirklich absolut klar durchsichtig und homogen waren. Bei diesen zeigte sich auch nach Zusatz von Wasser für die nächste Konzentrationsstufe, dass das Wasser nach den 2 Tagen Standzeit vollständig in das System integriert worden war.

### **3.1.3 Bewertung**

Unter den gewählten Voraussetzungen war es mit der dargelegten Versuchsanordnung möglich, innerhalb von 20 Tagen ein komplettes Diagramm zu erzeugen.

Das Vorgehen ließe sich noch weiter beschleunigen, indem man die Mischungen über Nacht vorsichtig schüttelt. Allerdings ist dies wieder kritisch zu betrachten, da definitions-gemäß eine Mikroemulsion sich spontan bilden sollte und der Energieeintrag in das System durch das Schütteln sicher nicht vollständig zu vernachlässigen ist. Andererseits ist ohne leichtes Schütteln, um die Komponenten miteinander zu vermischen, die Diffusion der Komponenten ein sehr langsamer Prozess.

Weiterhin erkennt man besonders bei den beiden Tween<sup>®</sup>-Systemen und den beiden Tagat<sup>®</sup>-Systemen, dass sich recht ausgedehnte Mikroemulsionsbereiche erzeugen lassen. Offensichtlich scheint auch die Länge der Fettsäurekette keinen großen Einfluss auf die Mikroemulsionsgebiete bei höheren Wasseranteilen zu haben. Man erkennt deutlich (Abbildung 3.2 bis Abbildung 3.7), dass die Systeme sich innerhalb der Substanzgruppe ab einem Wasseranteil von 60 % kaum unterscheiden. Bei den Brij<sup>®</sup>-Systemen kommt die veränderte PEG-Kette zum Tragen. Da beim Brij<sup>®</sup> 96 die PEG-Kette nur einen Umfang von 10 Monomereinheiten gegenüber 23 Monomereinheiten beim Brij<sup>®</sup> 35 aufweist, ist das Mikroemulsionsgebiet hier bei hohen Wasseranteilen deutlich kleiner. Obwohl eine fundierte wissenschaftliche Studie nicht existiert, zeigt doch die Erfahrung, dass die Tensidkomponente in Kombination mit einem Cotensid einen HLB-Wert aufweisen sollte, der zwischen 15 und 17 liegen sollte, um ein möglichst großes Mikroemulsionsgebiet zu erhalten. Die Literaturdaten [Fiedler, 2002] weisen für Brij<sup>®</sup> 35 einen HLB-Wert von 16,9 und für Brij<sup>®</sup> 96 einen HLB-Wert von 12,4 aus. Diese Daten verdeutlichen, dass der hydrophile Anteil in der Molekülstruktur des Tensids nicht zu klein sein darf, um eine Mikroemulsion zu erhalten, die einen hohen Anteil Wasser aufnehmen kann ohne dabei ihren kolloiddispersen Zustand zu verlieren. Bei den übrigen Tensiden unterscheiden sich die Mikroemulsionsgebiete trotz der unterschiedlichen HLB-Werte, wie bei den beiden Tween<sup>®</sup>-Substanzen (Tween<sup>®</sup> 20 HLB-Wert 16,7; Tween<sup>®</sup> 80 HLB-Wert 15,0), nur wenig oder gar nicht. Daher ist eine generelle Aussage über den Einfluss des HLB-Wertes auf die Lage und die Größe des Mikroemulsionsbereiches anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Hierbei spielen andere Faktoren wie die

Interaktion zwischen Tensid und Cotensid oder zwischen Tensid/Cotensid und der Ölkomponente ebenfalls eine bedeutende Rolle. Außerdem zeigte sich, dass bei steigenden Konzentrationen des Wassers der Anteil des hydrophileren Tensids an Bedeutung gewinnt. Während sich bei niedrigen Wassergehalten das Mikroemulsionsgebiet vornehmlich im cotensidreichen Bereich des Dreiecks (linke untere Ecke) befindet, verschiebt es sich mit steigendem Wassergehalt mehr in den tensidreichen Bereich des Dreiecks (rechte untere Ecke). Auch lassen sich bei den Mikroemulsionen mit einem geringen Wasseranteil und einem geringen Tensidanteil größere Mengen der Ölkomponente integrieren. So findet man beispielsweise für das Tween<sup>®</sup> 20-System bei einem Wasseranteil von 10 % noch Mikroemulsionen mit einem Ölanteil von 50 % (bezogen auf die Zusammensetzung innerhalb des Dreiecks). Bei einem Wasseranteil von 100 % sind es dann nur noch maximal 35 %. Tendenziell lässt sich demnach feststellen, dass für eine öltreiche Mikroemulsion die Cotensidkomponente den größeren Einfluss hat, während bei wasserreichen Mikroemulsionen das Tensid einen größeren Einfluss ausübt. Allerdings lassen sich diese Schlüsse nicht verallgemeinern, da sie sich nur für die vorliegende Zusammenstellung der einzelnen Komponenten anwenden lässt.

## 3.2 Charakterisierung der Tensidkomponenten

### 3.2.1 Einführung

Die Charakterisierung der Tenside sollte einen Einblick geben, ob bestimmte Eigenschaften, die sich mit einfachen und routinemäßigen Untersuchungsmethoden erfassen lassen, dazu geeignet sind, die das Auffinden von Mikroemulsionsbereichen zu vereinfachen oder zu beschleunigen. Eine mögliche Kenngröße wurde im vorhergehenden Kapitel bereits zur Erklärung herangezogen. Der HLB-Wert stellt eine die Hydrophilie eines amphiphilen Moleküls charakterisierende Größe dar, deren Einfluss auf die Mikroemulsionsbildung bereits eingehend untersucht [Christiansen, 2001] wurde. Es wurde festgestellt, dass eine generelle Tendenz für die Größe des Mikroemulsionsgebietes nicht nachweisbar ist. Allerdings hatte sich gezeigt, dass sich der HLB-Wert in umgekehrter Proportionalität zum Ölanteil verhält. Dies würde wiederum die These stützen, dass eine cotensidartige Komponente hohe Ölanteile begünstigt. Jedoch ist der HLB-Wert rein formal nur eine rechnerische Größe, die keinerlei Auskunft über das tatsächliche Verhalten besonders im Zusammenwirken mit einem Cotensid liefert. Daher standen im Folgenden auch Untersuchungen im Mittelpunkt, die den Einfluss der prozentualen (m/m) Zusammensetzung von Tensid und Cotensid auf physikochemische Parameter überprüfen sollten. Eine sehr einfache Methode die Interaktionen von Tensiden mit einer hydrophilen Phase zu untersuchen, ist die Bestimmung des Trübungspunktes. Bei der graphischen Darstellung des Verlaufs der Trübungstemperatur gegen die prozentuale Zusammensetzung der Tensid/Cotensid-Zusammensetzung müsste bei derjenigen Tensid/Cotensid-Zusammensetzung ein Minimum auftreten, bei der die optimale Mikroemulsion entsteht. Je geringer die Temperatur ist, bei der eine Trübung auftritt, desto geringer ist die Interaktion zwischen der hydrophilen Komponente und der Tensidkomponente. Eine starke Interaktion von hydrophiler Komponente und Tensiden jedoch würde eine Interaktion der Ölkomponente mit den Tensiden erschweren. Demnach müsste ein niedriger Trübungspunkt mit einem großen Mikroemulsionsbereich, also einem

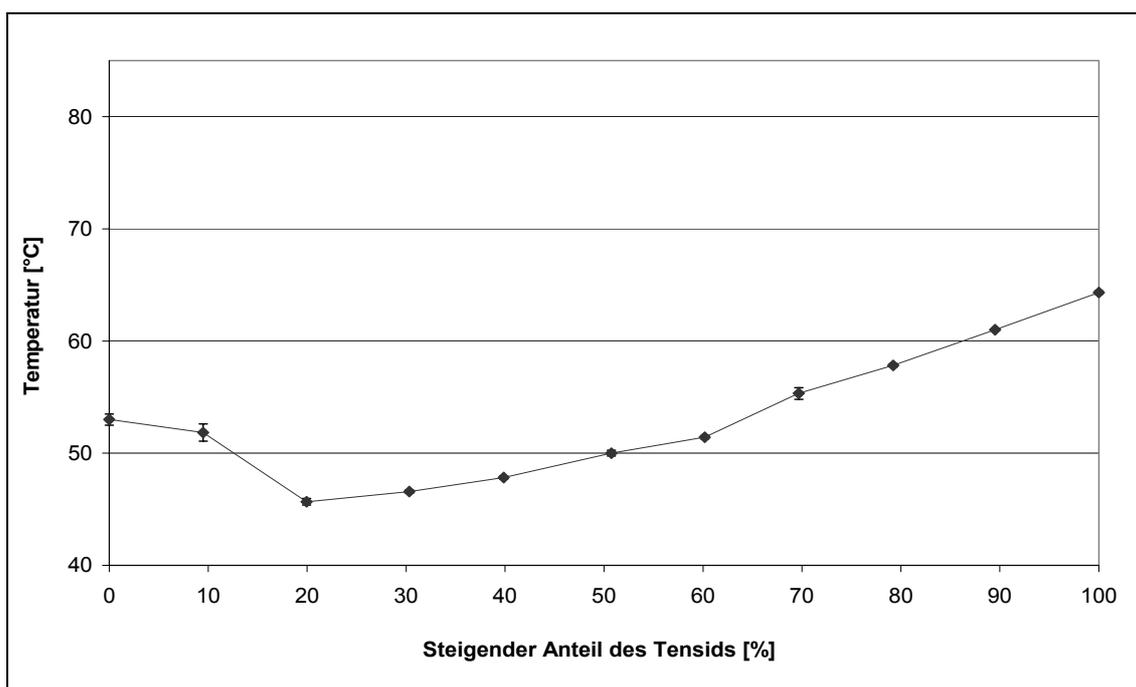
maximalen Ölanteil bei der jeweiligen Tensidzusammensetzung einhergehen. Eine weitere sehr einfache Methode Interaktionen zwischen verschiedenen Phasen zu ermitteln, ist die Messung der Oberflächenspannung und der Grenzflächenspannung zwischen zwei Flüssigkeiten. Auch hier würde ein Minimum in den Grenzflächenspannungen der Theorie nach ein umfangreiches Mikroemulsionsgebiet anzeigen. Je größer die Effektivität der Tenside ist, d.h. je besser sie die Grenzflächenkräfte zu senken vermögen, desto besser müsste demnach die Integration des Öls sein. Zudem legt Kahlweit [Kahlweit, 1993] dar, dass man, um eine empirische Teilchengröße von 10 nm zu erreichen eine Grenzflächenspannung benötigt, die gegen Null geht.

Ziel war es, diejenige Zusammensetzung der sechs aus dem vorhergehenden Kapitel bekannten Tenside und dem Cotensid Imwitor<sup>®</sup> 308 zu ermitteln, bei der die Interaktionen zwischen Tensid und Cotensid ein Optimum erreichen.

### **3.2.2 Trübungspunktbestimmung**

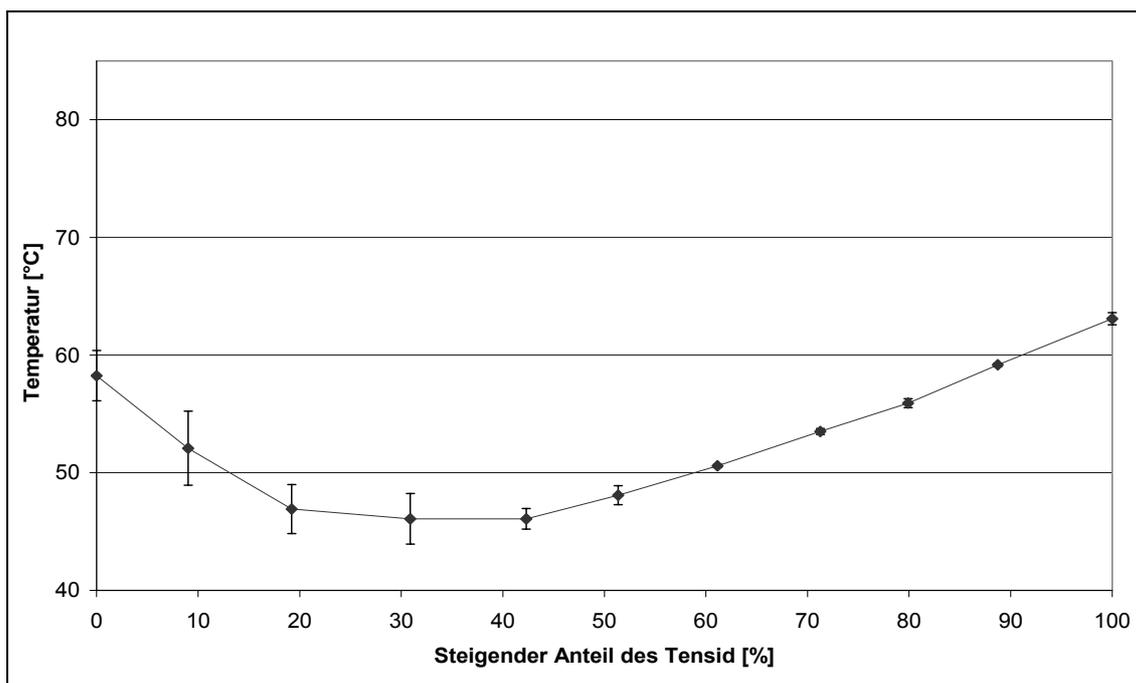
Die Schwierigkeit bestand darin, ein wässriges System zu finden, mit dem es möglich war, die Mischung aus Tensid und Cotensid zu lösen. Die hydrophilen Tenside lassen sich zumeist in Wasser lösen. Das Cotensid jedoch ist als Partialglycerid nur sehr schlecht in Wasser löslich. Daher war es notwendig, einen Lösungsvermittler hinzuzusetzen. Diethylenglykol-Monobutylether ist dafür gut geeignet und lässt trotzdem eine Bestimmung des Trübungspunktes zu. Die optimale Konzentration wurde experimentell ermittelt und für alle Messungen auf 12,5 % festgesetzt. Nachteil dieser Vorgehensweise ist, dass so nur eine relative Aussage möglich ist. Die ermittelten Trübungspunkte lassen sich nicht mit denen in reinem Wasser ermittelten vergleichen. Da das Cotensid die schlechteren Löslichkeitseigenschaften aufweist, ist davon auszugehen, dass das Auftreten einer Trübung wohl auf ein Ausfallen des Cotensid zurückzuführen sein wird. Demnach schränkt sich die Methode dahingehend ein, dass nur der Trübungspunkt des Cotensids in Abhängigkeit von der beteiligten Tensidkonzentration erfasst wird. Die genaue Vorgehensweise ist unter Kap. 6.4.1.1 nachzulesen.

Die besten Ergebnisse wurden mit Tween<sup>®</sup> 80 erhalten (Abbildung 3.8). Hier bildete sich tatsächlich ein Minimum aus, welches mit dem Ölanteil der Mikroemulsionen bei einem Wasseranteil von 50 % (bezogen auf die Gesamt Rezeptur) recht gut korrelierte. Die höchsten Anteile an Öl mit 17,5 % erreichte man bei einem Tween<sup>®</sup> 80-Anteil von 12,5 % bzw. 15 % und einem Imwitor<sup>®</sup> 308-Anteil von 20 % bzw. 17,5 %, was einem effektiven Anteil des Tensids an der Tensidkomponente von 38,5 % bzw. 46,1 % entsprach. (Zur Ermittlung der Massenanteile siehe Abbildung 3.3)



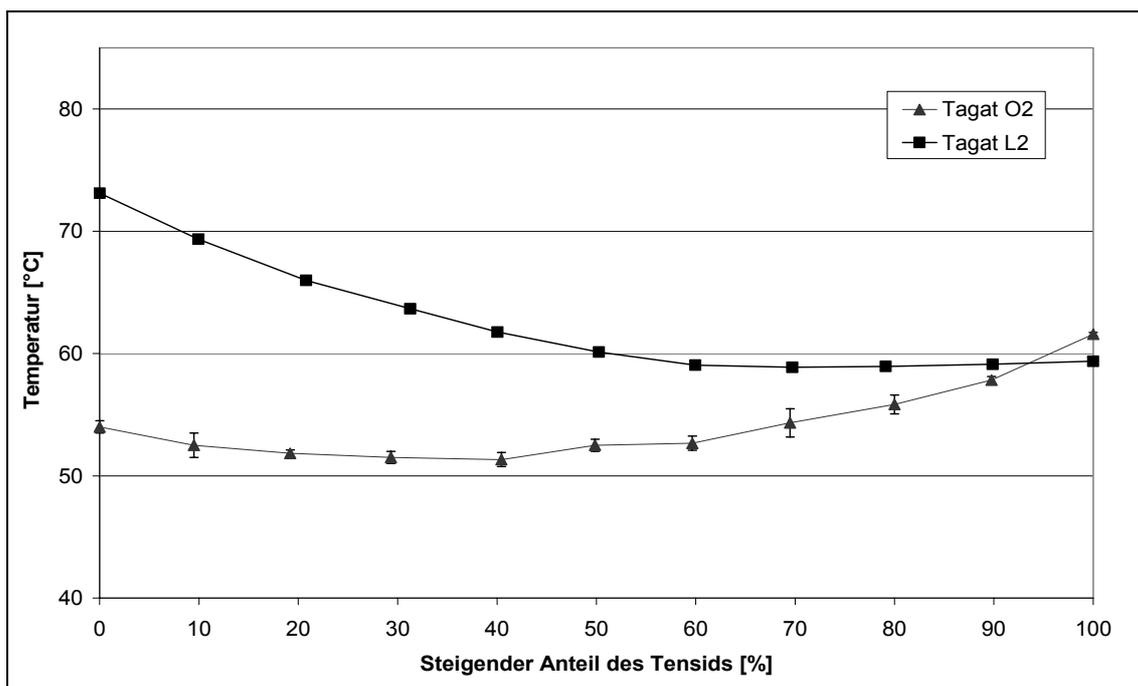
**Abbildung 3.8** Trübungspunktkurve für Tween<sup>®</sup> 80 mit Imwitor<sup>®</sup> 308

Abbildung 3.8 zeigt für das System Tween<sup>®</sup> 80/ Imwitor<sup>®</sup> 308 ein Minimum in der Trübungstemperatur-Kurve, das in Verbindung mit einem großen Vermögen bei einem Mikroemulsionssystem Öl aufzunehmen steht. Auch beim Tween<sup>®</sup> 20-System (Abbildung 3.9) bildet sich ein Minimum aus, allerdings weniger prägnant. Das Tensid/Cotensid-Verhältnis ist im Bereich der minimalen Trübungspunkte sowohl bei Tween<sup>®</sup> 80 als auch bei Tween<sup>®</sup> 20 gleich, weil die beiden Mikroemulsionssysteme bei der betrachteten Wasserkonzentration fast identisch sind. Im Fall von Tween<sup>®</sup> 20 wird allerdings erkennbar, dass das Minimum der Kurve nicht mehr mit der optimalen Konzentration des Tensidgemisches zur Ausbildung einer Mikroemulsion übereinstimmt.

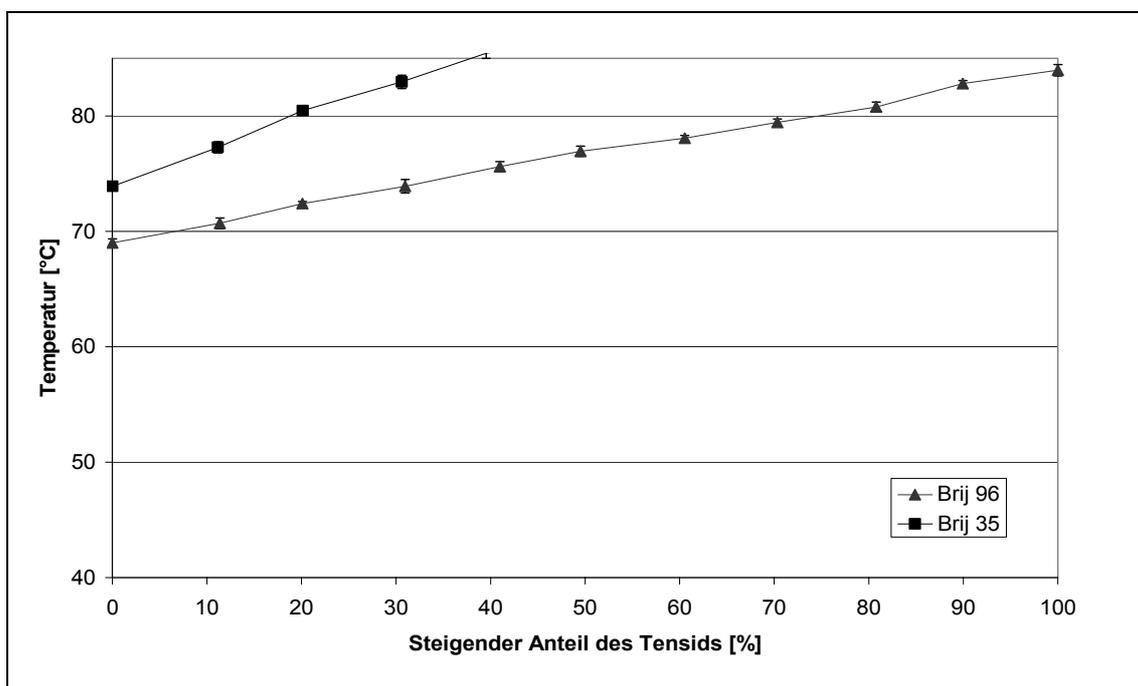


**Abbildung 3.9 Trübungspunktkurve für Tween<sup>®</sup> 20 mit Imwitor<sup>®</sup> 308**

Bei den anderen Tensiden war in den Kurven kein Minimum erkennbar, das tendenziell mit den Tensidmischungen übereinstimmte. Beim Tagat<sup>®</sup> L2 lag der maximal erreichbare Ölanteil bei 20 %, wobei das Tensid einen Anteil von 10 % und das Cotensid einen Anteil von 20 % hatte (Abbildung 3.6). Der maximal erreichbare Ölanteil bei dem System mit Tagat<sup>®</sup> O2 stimmte mit dem von L2 überein, allerdings bei leicht verschobenem Tensid/ Cotensidverhältnis. Hier waren dann in der Mischung 12,5 % Tensid und 17,5 % Cotensid enthalten (Abbildung 3.7). Die Trübungspunktkurven (Abbildung 3.10) zeigten jedoch kein ausgeprägtes Minimum und verliefen recht unterschiedlich. Auch die Brij<sup>®</sup>-Kurven (Abbildung 3.11) ließen keine Schlüsse auf besonders vorteilhafte Kombinationen der Anteile von Tensid und Cotensid zu. Hier bestand das Problem, dass die Trübungspunkte mit hohen Brij<sup>®</sup> 35-Anteilen nicht bestimmt werden konnten, da die Tensidlösung bereits zu sieden begann.



**Abbildung 3.10** Trübungspunktkurve für Tagat<sup>®</sup> L2 und Tagat<sup>®</sup> O2 mit Imwitor<sup>®</sup> 308



**Abbildung 3.11** Trübungspunktkurve für Brij<sup>®</sup> 35 und Brij<sup>®</sup> 96 mit Imwitor<sup>®</sup> 308

Für die Fettalkoholether (Brij<sup>®</sup> -Substanzen) wurden folgende Daten für die maximale Ölkapazität und der dazugehörigen Tensidmischung ermittelt (Abbildung 3.4,

Abbildung 3.5): der maximale Ölanteil bei Brij<sup>®</sup> 35 liegt bei 25 % mit einem Tensidanteil von 5 % und bei einem Cotensidanteil von 20 %. Mit Brij<sup>®</sup> 96 lassen sich maximal 27,5 % Öl integrieren bei einem Tensidanteil von 7,5 % und einem Cotensidanteil von 15 %.

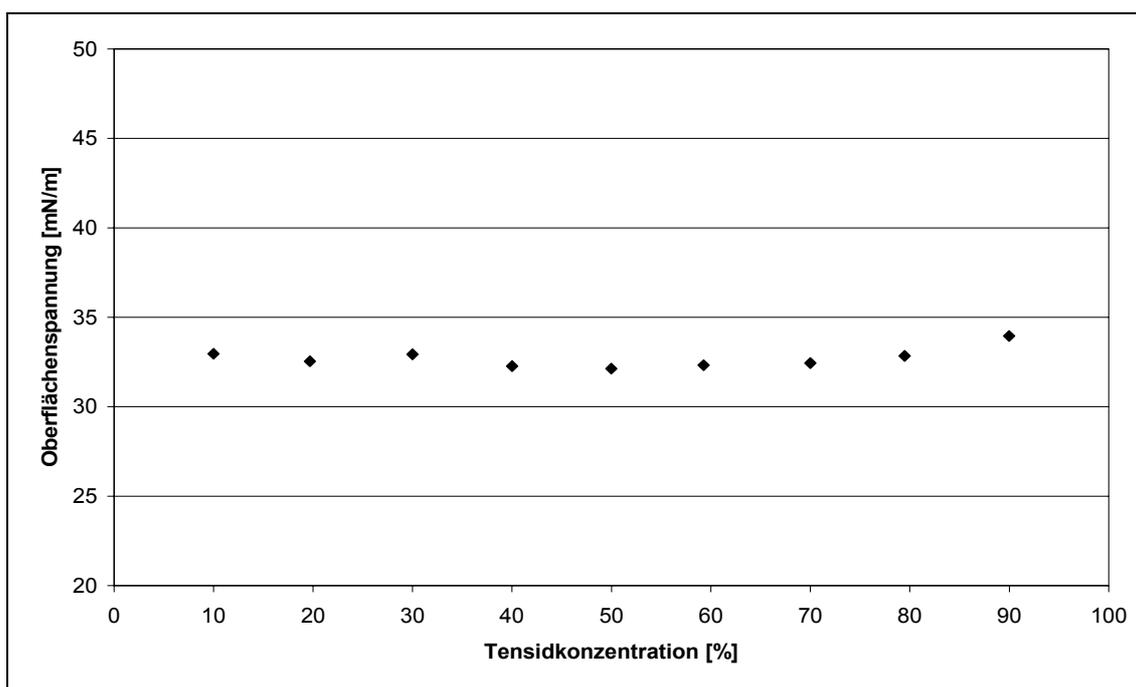
Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Erfassung von Trübungspunktkurven zwar im Einzelfall zu einer Aussage genutzt werden konnte, die das Erstellen von Mikroemulsionen erleichtern kann, jedoch ist eine generelle Anwendbarkeit dieser Methode nicht gegeben. Zudem handelt es sich um eine ausgesprochene „Relativmethode“, da sich in den Vorversuchen gezeigt hatte, dass der Einfluss der Konzentration des Lösungsmittels für das Tensid (Diethylenglykol-Monobutylether in Wasser) relativ große Schwankungen in den gemessenen Temperaturen verursacht. Hinzu kommt, dass die visuelle Prüfung der Tensidlösung auf Klarheit oder Trübung starken individuellen Schwankungen der durchführenden Person und Schwankungen in den Lichtverhältnissen unterworfen ist. So ist letztendlich diese Vorgehensweise nur geeignet, weiterführende Untersuchungen an bekannten Systemen durchzuführen.

### **3.2.3 Bestimmung der Oberflächenspannung**

Klassischerweise wird mit der Messung von Oberflächenspannungen der Tensidlösungen die Kritische Mizellkonzentration (CMC) des jeweiligen Tensids ermittelt. Die CMC befindet sich üblicherweise im Bereich von 0,0005 % bis 0,5 %. Weiterhin kann man mit Konzentrations-Oberflächenspannungskurven in begrenztem Ausmaß Aussagen über die Reinheit der Tenside treffen. Grundsätzlich lassen sich Effizienz und Effektivität eines Tensides ablesen. Für die Mikroemulsionstechnologie ist die Effizienz – also eine möglichst geringe CMC – wenig interessant, da die Einsatzkonzentrationen der Tenside sehr deutlich oberhalb der CMC liegen. Viel wichtiger ist die Effektivität – also die maximal erreichbare Senkung der Oberflächenspannung. Da sich bereits gezeigt hat, dass das Cotensid auch immer einen Einfluss auf die Eigenschaften des Tensids ausübt, stand die Frage im Raum, ob sich auch das Grenzflächenverhalten des Tensids verändert und ob sich über den Konzentrationsbereich hinaus, der üblicherweise bei einer CMC-Bestimmung mittels

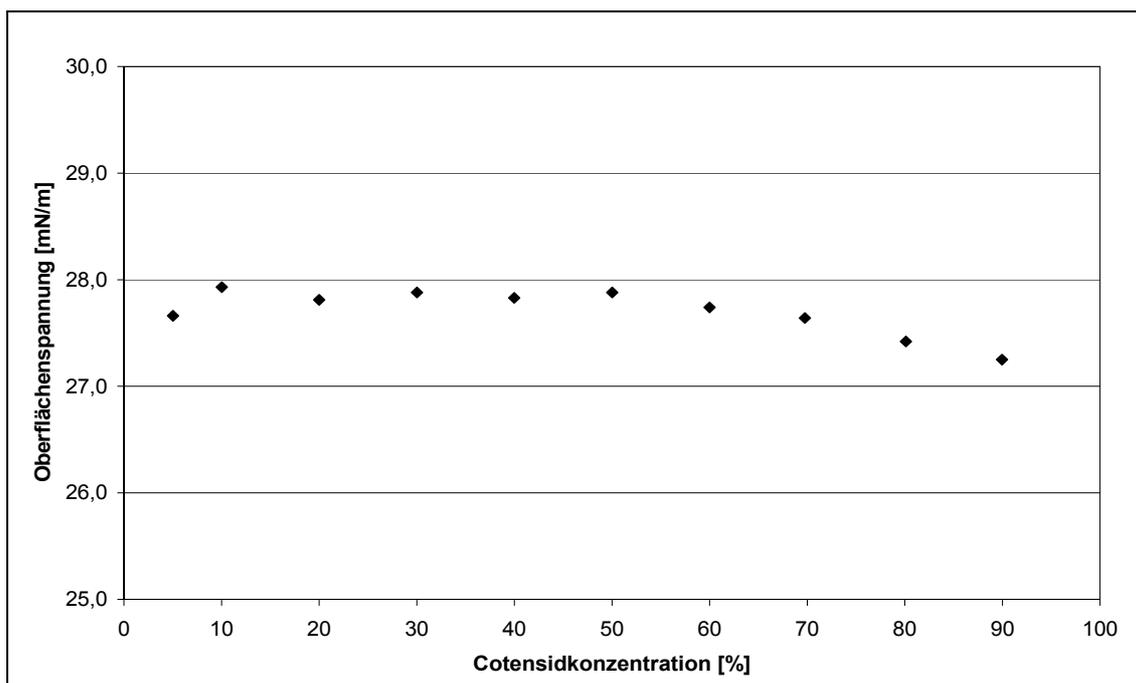
Messung von Oberflächenspannungen vermessen wird, eine weitere Absenkung auftritt.

Die Oberflächenspannungen wurden zunächst für die Mischung aus Tensid und Wasser bestimmt. Da die Oberflächenspannungen bei den hohen Konzentrationen innerhalb der Messgenauigkeit schwankten, wurde noch einmal die Bestimmung der Oberflächenspannungen in dem Bereich vorgenommen, der für die CMC relevant ist, um etwaige Veränderungen in diesem Bereich nicht zu vernachlässigen.



**Abbildung 3.12** Oberflächenspannungskurve einer Tween<sup>®</sup> 20-Lösung in Wasser

Die Ergebnisse der Messungen entsprachen der Theorie über das Tensidverhalten in wässriger Lösung. Die CMC von Tween<sup>®</sup> 20 lag erwartungsgemäß bei 0,01 % (m/V). Allerdings konnte kein weiteres Absinken der Oberflächenspannung nach Erreichen der CMC, festgestellt werden (Abbildung 3.12). Da sich in den vorangegangenen Versuchen bereits die Bedeutung des Cotensids gezeigt hatte, wurde eine weitere Messreihe aufgenommen, bei der der Einfluss des Cotensids Imwitor<sup>®</sup> 308 auf die Oberflächenspannung der Ölkomponente untersucht werden sollte. Auch hier schwankten die Messergebnisse nur geringfügig um einen Wert, der bei der reinen Ölkomponente gemessen wurde (27,5 mN/m). Eine Art CMC konnte für dieses System demzufolge nicht festgestellt werden.



**Abbildung 3.13** Oberflächenspannungskurve einer Imwitor® 308-Lösung in Miglyol® 812/PAO® 2

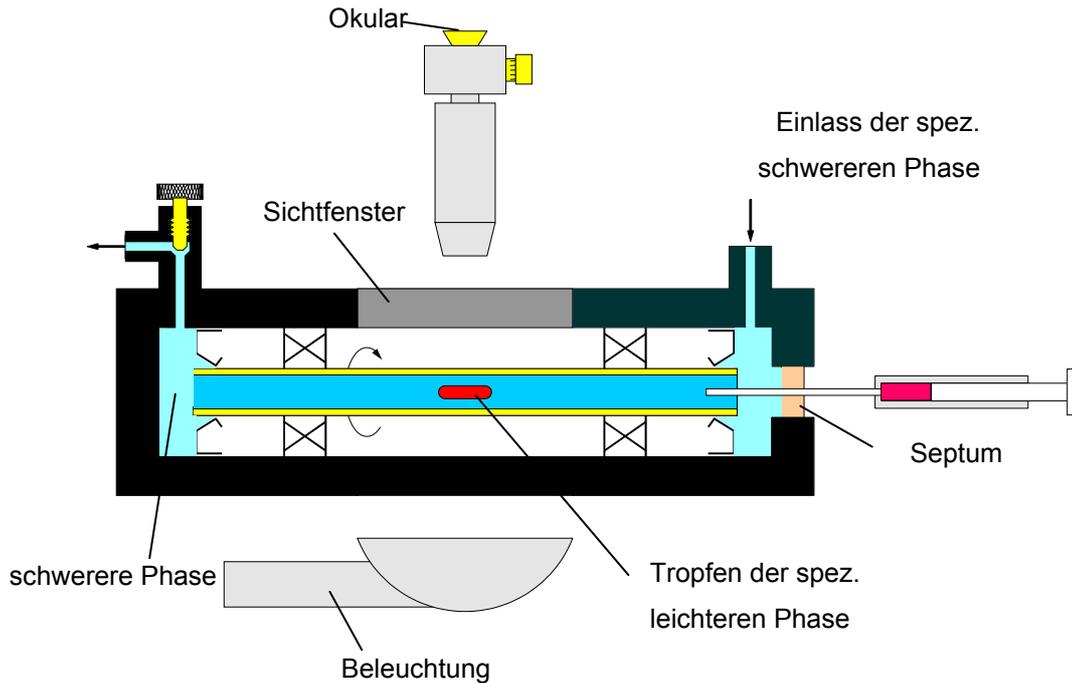
Die Ergebnisse machen deutlich, dass die Interaktionen zwischen hydrophiler Komponente und Tensid bzw. zwischen lipophiler Komponente und Cotensid offenbar keinen Effekt haben, der mit dieser Methode messbar wäre und der die Ausbildung einer Mikroemulsion begünstigen würde. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass es kaum möglich ist, eine Mikroemulsion zu erzeugen, die nur ein Tensid ohne ein Cotensid besitzt. Arbeiten mit Mikroemulsionsformulierungen, die nur ein Tensid enthalten nutzen die Cotensidwirkung der verwendeten Öle, die in diesem Fall sehr polar sein müssen. Weiterhin kann mit diesem Ergebnis die Aussage von Heusch [Heusch, 1984] belegt werden, dass erst die Interaktion zwischen Tensid und Cotensid das Entstehen einer Mikroemulsion möglich macht, wobei das Cotensid als eine Art „Quellmittel“ für das Tensid dient.

### 3.2.4 Spinnig-drop-Tensiometer

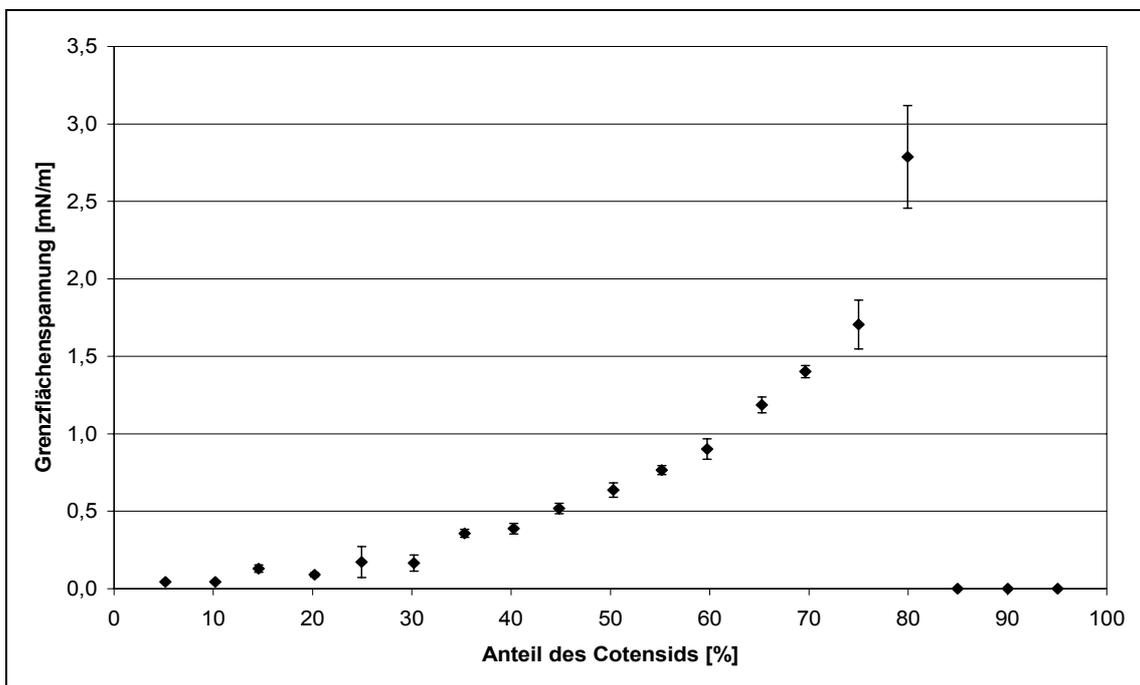
Die Erfassung von Grenzflächenspannungen zwischen zwei Flüssigkeiten ist messtechnisch nicht einfach durchzuführen. Dazu gibt es die Möglichkeit, mittels Ring- oder Plattenmethode wie bei einer Messung der Oberflächenspannung die Kräfte

an der Grenzfläche zwischen den beiden Flüssigkeiten aufzunehmen. Voraussetzung für eine solche Bestimmung ist, dass die beiden Flüssigkeiten nicht miteinander mischbar sein dürfen und eine deutliche Grenzfläche ausbilden. Dabei wird dann die spezifisch schwerere Flüssigkeit mit der leichteren überschichtet und der Messkörper in die Grenzfläche eingebracht. Diese Vorgehensweise ist jedoch nur bedingt bei der vorliegenden Problemstellung anwendbar. Aufgrund des hohen Anteils von Tensiden kann nicht sichergestellt werden, dass die beiden Flüssigkeiten sich vermischen und zum anderen ist die Grenzflächenspannung zwischen der hydrophilen und der lipophilen Phase unter Beteiligung der Tenside derart gering, dass das Messprinzip versagt. Vorversuche hatten dann tatsächlich ergeben, dass sich die Grenzfläche buchstäblich „auflöst“. Dieser Vorgang wurde durch die Bewegung des Messkörpers zudem auch noch beschleunigt. Hinzu kam, dass die Kräfte so gering waren, dass der Messkörper vollständig aus beiden Phasen herausgezogen wurde, ohne dass eine Kraft gemessen wurde. Wie Kahlweit [Kahlweit, 1993] bereits mit seiner Näherung empirisch berechnet hat, liegt die Grenzflächenspannung in einem Bereich von 1 – 10  $\mu\text{N/m}$ . Eine Möglichkeit, solch geringe Grenzflächenspannungen zu messen, stellt das Spinning-Drop-Tensiometer dar. Das Messprinzip beruht auf der Tatsache, dass in horizontal rotierenden Systemen der Einfluss der Gravitationskraft eliminiert werden kann. Man füllt in eine sich um die horizontal ausgerichtete Längsachse rotierende Kapillare die spezifisch schwerere Phase ein und gibt dann einen Tropfen der spezifisch leichteren Substanz in die rotierende Flüssigkeit. Der Tropfen wird sich nun durch die Rotation verformen und sich in Abhängigkeit von der Rotationsgeschwindigkeit in die Länge ziehen, wobei sich dann der Durchmesser des Tropfenquerschnitts verringert. Diesen kann man mit Hilfe eines Messokulars als Tropfenhöhe bestimmen. Das Tensiometer wird in Abbildung 3.14 dargestellt. Über den Tropfendurchmesser ( $r$ ) lässt sich die Grenzflächenspannung ( $\gamma$ ) mit Hilfe der Winkelgeschwindigkeit ( $\omega$ ) und der Dichtedifferenz ( $\Delta\rho$ ) der beiden Phasen bestimmen:

$$\gamma = \frac{1}{4} r^3 \cdot \Delta\rho \cdot \omega^2 \quad \text{Formel 3.2}$$

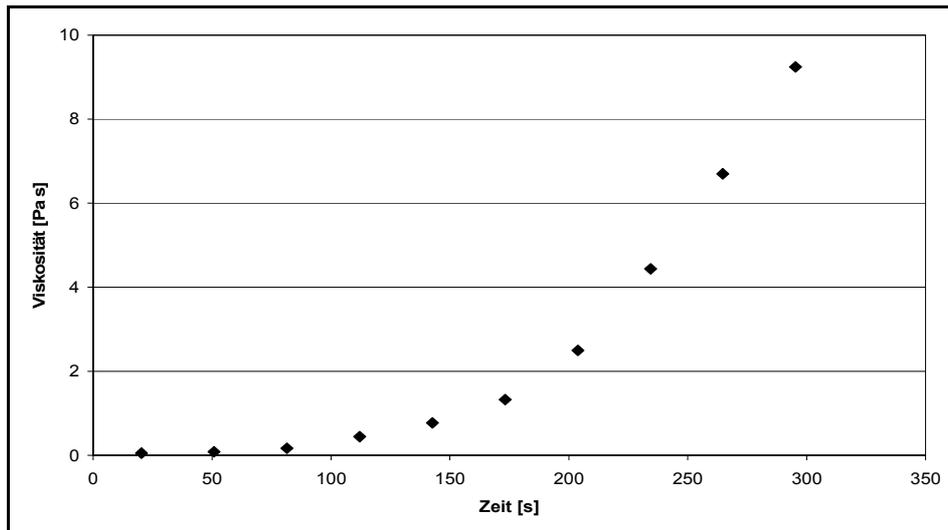


**Abbildung 3.14 Schematische Darstellung eines Spinning-drop-Tensiometers (mit freundlicher Genehmigung der Krüss GmbH, Hamburg)**

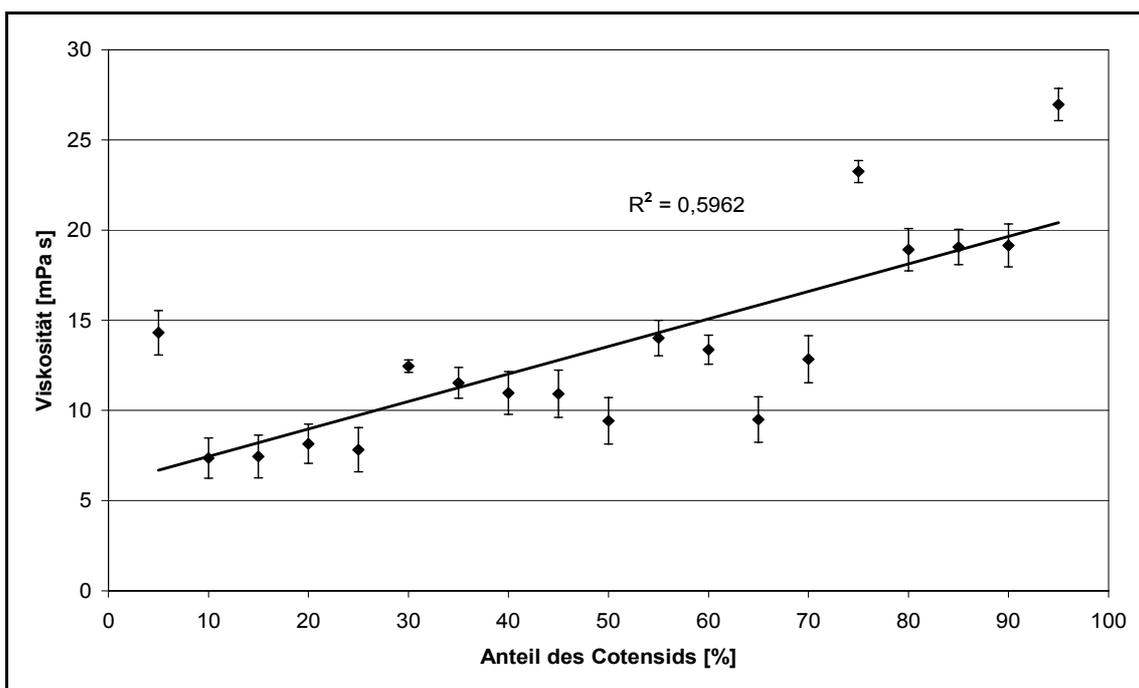


**Abbildung 3.15 Grenzflächenspannung zwischen 0,1 %iger Tween<sup>®</sup> 20-Lösung und Mischungen von Ölkomponente und Imwitor<sup>®</sup> 308**

Leider ließ sich auch mit diesem Gerät das Tensid nicht in den Konzentrationen verwenden, die zur Mikroemulsionbildung notwendig sind. Bei Einsatz höherer Konzentrationen ( $> 0,1 \%$ ) wurde die eingespritzte Mischung aus Ölkomponente und Cotensid sofort unter Schlierenbildung verteilt. Die höchste einsetzbare Konzentration des Tensids lag bei  $0,1 \%$  (m/V) und ist damit weit von der Konzentration des Tensids in der Mikroemulsion entfernt. In Abbildung 3.15 ist die Grenzflächenspannung in Abhängigkeit vom prozentualen Verhältnis aus Ölkomponente (Miglyol<sup>®</sup> 812/PAO<sup>®</sup> 2) und Cotensid (Imwitor<sup>®</sup> 308) dargestellt. Man sieht einen nahezu exponentiellen Anstieg in der Kurve, wobei die letzten drei Messungen nicht mehr durchgeführt werden konnten, da diese bereits außerhalb des Messbereiches des Gerätes lagen und die Umdrehungsgeschwindigkeit der Kapillare nicht mehr erhöht werden konnte. Diese Daten widersprachen allen Theorien und deshalb wurde eine visuelle Beobachtung angestellt. Beim Handling mit den Proben entstand der Eindruck, dass die Viskosität der Proben eine Rolle spielt. Besonders bei den Proben mit einem hohen Cotensidanteil kam es dann auch dazu, dass das Cotensid auskristallisierte, wenn die Umgebungstemperatur zu stark abgesunken war. Eigentlich ist die Viskosität keine abhängige Größe (Formel 3.2). Dennoch schien sie einen nicht unerheblichen Einfluss zu haben. Um diesem Phänomen nachzugehen, wurden die Proben einer Viskositätsmessung unterzogen. Tatsächlich ließ sich der visuelle Eindruck mit entsprechenden Ergebnissen belegen. Es zeigte sich, dass die Viskosität mit dem Anteil an Cotensid zunahm. Interessant war dabei, dass die Mischungen häufig eine ausgeprägte Rheopexie (Abbildung 3.16) zeigten, die darauf zurückzuführen war, dass unter der Scherung das Cotensid auskristallisierte. Dies führte dann zu einer je nach Cotensidanteil raschen Erhöhung der Viskosität. Obwohl eine Auskristallisation im Spinning-Drop-Tensiometer nicht beobachtet wurde, konnte jedoch gezeigt werden, dass die Viskosität der Proben offensichtlich bei der Verformung des Tropfens nicht vernachlässigbar ist (Abbildung 3.17). Das Diagramm zeigt stark schwankende Werte, die bei  $25^{\circ}\text{C}$  aufgenommen wurden. Die erhöhte Temperatur war wegen des Auskristallisierens des Cotensids notwendig geworden.



**Abbildung 3.16** Viskositäts-Zeit-Kurve einer Öl/Cotensid-Mischung mit einem Anteil von 40 % Cotensid bei 20°C



**Abbildung 3.17** Darstellung der Viskosität gegen den prozentualen Anteil des Cotensids bei 25°C

Anhand dieser Ergebnisse wurde darauf verzichtet, die anderen aus Kapitel 3.1.2 bekannten Tenside zu analysieren, da die Abhängigkeit der Grenzflächenspannung von Art und Menge des Tensids oder Cotensids durch den Einfluss der Viskosität der Proben überlagert wurde.

### 3.3 Untersuchungen an ausgewählten Mikroemulsionen

#### 3.3.1 Einführung

##### 3.3.1.1 Allgemeines

Für die Herstellung von Mikroemulsionen als Arzneiform ist nicht nur die Kenntnis über die Grenzen des Existenzbereiches hinsichtlich der Zusammensetzung wichtig. Für die Entwicklung eines Arzneimittels spielen auch Größen wie die Temperaturstabilität oder die Verträglichkeit auf der Haut eine wichtige Rolle. Für die Steuerung der Wirkstofffreisetzung ist wiederum die Wasseraufnahmefähigkeit wichtig. Da die Erkenntnisse aus den Untersuchungen der Tensidkomponenten nur Tendenzen aufzeigten, sollte die Untersuchung verschiedener physikochemischer Parameter zu einer Aussage genutzt werden, die einen Schluss auf eine optimale Mikroemulsion zulässt. Zumindest sollte jedoch eine Strategie entwickelt werden, um sich, je nach Problemstellung, einer idealen Mikroemulsion zu nähern.

##### 3.3.1.2 Statistik

In den folgenden Kapiteln werden häufiger Aussagen über Zusammenhänge, Tendenzen und Korrelationen getroffen, die für gewöhnlich einen statistischen Hintergrund haben. Diese Aussagen werden in der Regel nach einer Regressionsanalyse getroffen. Die einfachste Form der Regressionsanalyse ist die „Methode der kleinsten Quadrate“, die für den Fall nur einer einzigen unabhängigen Variablen (x) üblicherweise durchgeführt wird. Dabei wird eine Gerade (bei einer linearen Regression) durch eine Punkteschar gelegt, so dass die Quadratsumme der Abweichungen der Residuen minimal wird (Formel 3.3). Als Residuen bezeichnet man die senkrechte Abweichung der Einzelpunkte von der Ausgleichsgeraden.

$$\sum_{i=1}^n (y_i - (a + bx_i))^2 \rightarrow \min \quad \text{Formel 3.3}$$

In Formel 3.3 stellen die Variablen a und b jeweils den Achsenabschnitt und die Steigung der gesuchten Geraden dar. Nach mathematischer Umformung erhält man für den Anstieg der Geraden Formel 3.4:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{Formel 3.4}$$

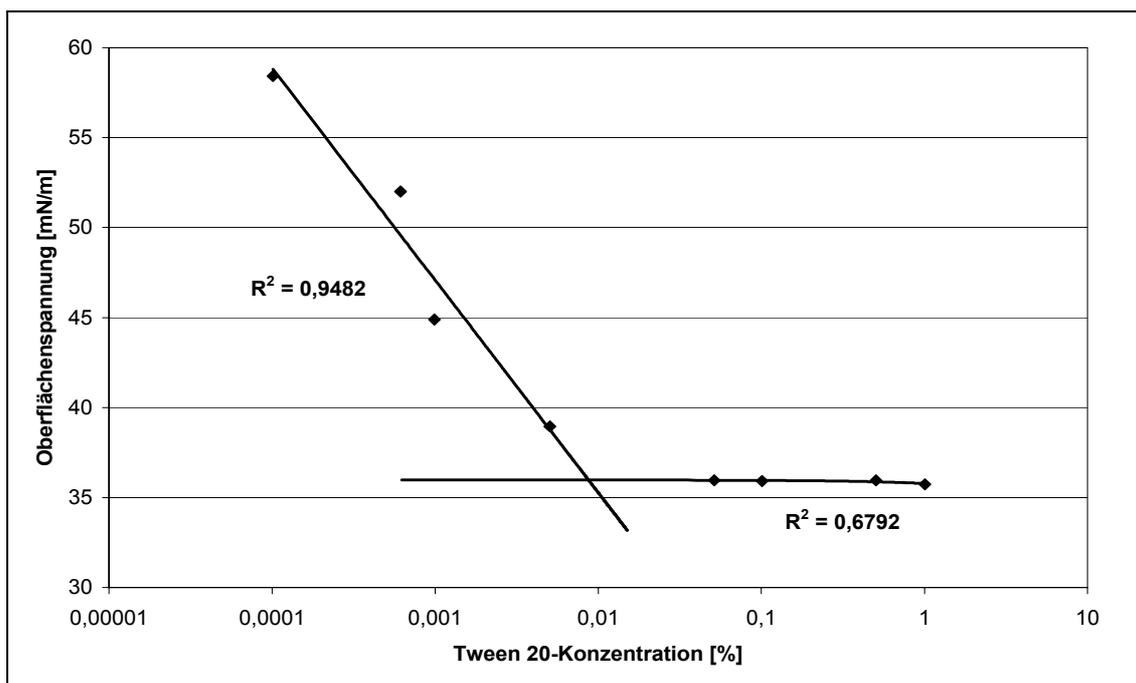
Wenn man diese Formel durch Erweitern des Bruches mit  $1/(n-1)$  weiter vereinfacht, so ist der Anstieg der Geraden der Quotient aus der Kovarianz von  $x$  und  $y$  und der Varianz von  $x$ . Der Achsenabschnitt ergibt sich dann aus Formel 3.5.

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \quad \text{Formel 3.5}$$

Das Bestimmtheitsmaß ist eine Größe, die häufig in Zusammenhang mit solchen Regressionsanalysen angegeben wird, um das Ausmaß des linearen Zusammenhangs darzustellen. Bei Matrizenrechenprogrammen wie Microsoft Excel<sup>®</sup> wird diese Größe mit dem Erstellen von Trendlinien ausgegeben. Rein mathematisch ist das Bestimmtheitsmaß das Quadrat des Korrelationskoeffizienten (Formel 3.6):

$$r^2 = \frac{(\sum_{i=1}^n x_i y_i - n \cdot \bar{x} \cdot \bar{y})^2}{(\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2)(\sum_{i=1}^n y_i^2 - n \cdot \bar{y}^2)} \quad \text{Formel 3.6}$$

Bei dieser Berechnung stellt der Ausdruck im Zähler das Quadrat der Kovarianz von  $x$  und  $y$  dar. Die Kovarianz nimmt Werte zwischen -1 und 1 an und Null, wenn sich als Ausgleichsgerade eine Parallele zur  $x$ -Achse ergibt. Das bedeutet, dass eine Regressionsgerade, wenn sie nur eine sehr geringe Steigung aufweist, immer einen „schlechten“ Korrelationskoeffizienten bzw. ein „schlechtes“ Bestimmtheitsmaß hat. Dies wird am Beispiel der Bestimmung der CMC deutlich (Abbildung 3.18). Rein optisch „passt“ die abfallende Gerade weniger zu den Punkten als die Gerade, welche durch die Punkte gelegt wurde, bei denen sich die Oberflächenspannung nicht mehr ändert. Dennoch weist die abfallende Gerade das höhere Bestimmtheitsmaß auf. Dies zeigt recht deutlich, dass bei vermuteten Zusammenhängen zwischen 2 Größen, der Korrelationskoeffizient oder das Bestimmtheitsmaß sehr kleine Werte annehmen, wenn die Anstiege sehr gering sind und die Punkteschar zudem eine gewisse Streuung aufweist.



**Abbildung 3.18** CMC-Bestimmung von Tween<sup>®</sup> 20

Grundsätzlich hat die mathematische Operation, die hinter der Regression steckt, zum Ziel, eine direkte oder umgekehrt direkte Abhängigkeit der Zielvariablen von der unabhängigen Variablen zu ermitteln. Im Falle einer Parallelen zur x-Achse hat die unabhängige Variable keinen Einfluss mehr auf die Zielvariable und so kann es auch keine Korrelation geben. In den folgenden Kapiteln ist, sofern nicht anders angegeben, das von Microsoft Excel<sup>®</sup> errechnete Bestimmtheitsmaß angegeben. Bei der Beurteilung von Zusammenhängen wird darauf Bezug genommen. In der Praxis hat sich bewährt, von einer echten Korrelation zu sprechen, wenn der Korrelationskoeffizient größer 0,95 ist. Ab einem Wert größer 0,5 zeigt ein Korrelationskoeffizient eine Tendenz an [Autorenteam, 2005]. Unterhalb von 0,5 besteht kein direkter Zusammenhang zwischen der Variablen und der abhängigen Größe. Es findet sich auch die Interpretation, dass z.B. bei einem Koeffizienten von 0,8 der Einfluss einer unabhängigen Variablen auf eine Zielvariable 80 % beträgt und die restlichen 20 % durch andere Variablen verursacht werden. Dies ist trotz einer quantitativ erscheinenden Angabe, zumindest statistisch betrachtet, noch keine Aussage über einen wirklichen kausalen Zusammenhang. Die Beschränkung auf eine

qualitative Aussage hinsichtlich Korrelation und Tendenz erschien bei der hier vorliegenden Problemstellung sinnvoll und ausreichend.

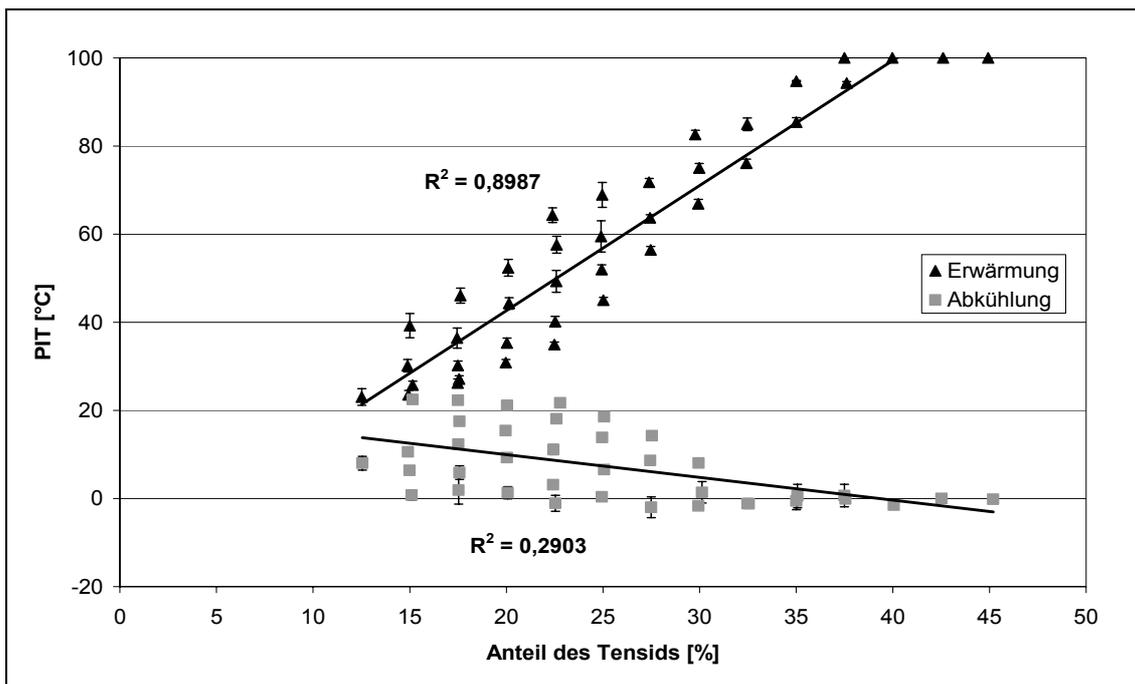
### 3.3.2 Temperaturstabilität

Die Temperaturstabilität ist für die Lagerung und den Transport von wesentlicher Bedeutung. Bei Mikroemulsionen kommt noch ein weiterer Aspekt hinzu: Häufig werden die Mehrkomponentenmischungen bei Raumtemperatur erstellt – wie auch bei den hier verwendeten Mikroemulsionen. Im Falle einer geringen Temperaturstabilität kann es dazu kommen, dass die Mikroemulsion bei Raumtemperatur zwar stabil ist, aber bei Körpertemperatur ihren kolloiddispersen Zustand verliert und in eine Makroemulsion „umkippt“. Das kann zum einen bedeuten, dass der Wirkstoff in die Öl- oder Wassertröpfchen eingeschlossen wird und keine oder eine verzögerte Freisetzung erfolgt. Zum anderen führt dies in der Regel zur Koaleszens und dann zu einer Phasentrennung. Als optimal wurde ein Temperaturbereich von Kühlschranktemperatur also 2°C – 8°C (nach Ph.Eur.) bis oberhalb der Körpertemperatur also ca. 45°C festgelegt. Als „gute Mikroemulsionen“ werden demnach Systeme eingestuft, die bei 2°C noch ihren kolloiddispersen Zustand besitzen und sich bis 45°C erwärmen lassen ohne diesen zu verlieren.

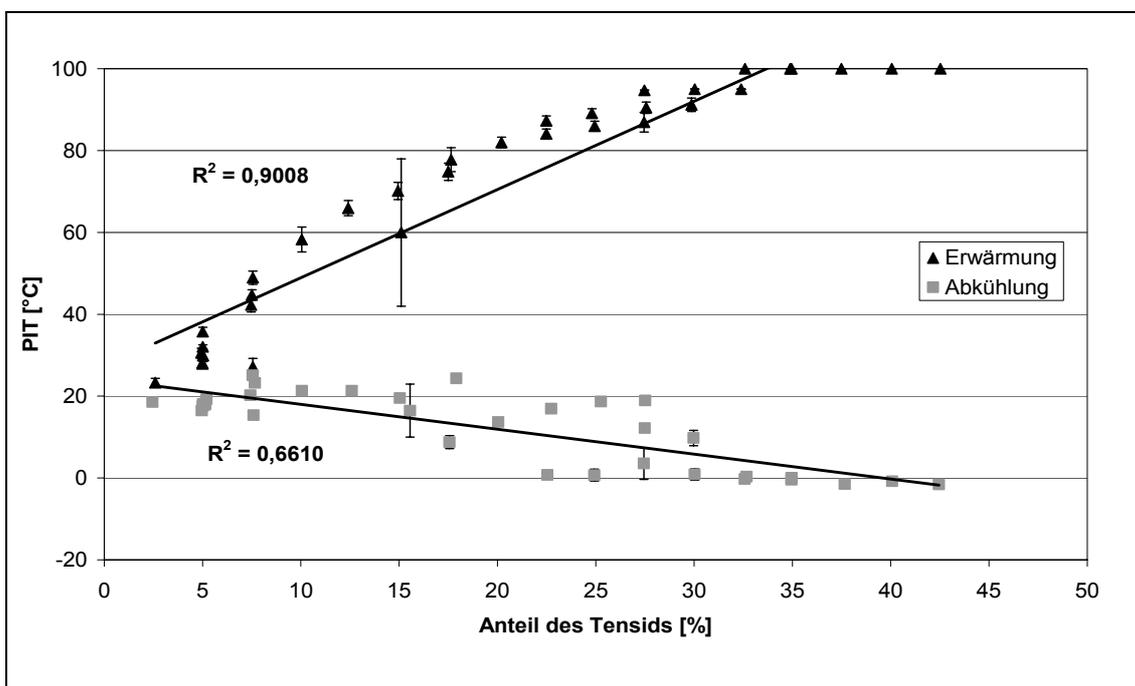
Die Untersuchung erfolgte ähnlich der Bestimmung der Trübungspunkte. Die Temperatur, bei der sich während der Erwärmung oder der Abkühlung die Mischung trübte, wurde als PIT (Phaseninversionstemperatur) bezeichnet. Für gewöhnlich kennzeichnet man mit dieser Bezeichnung in der klassischen Emulsionsterminologie die Temperatur, bei der eine Emulsion von W/O nach O/W bzw. umgekehrt umschlägt. Da man hier kein System vorliegen hat, das sich mit dieser Bezeichnung hinlänglich beschreiben ließe, ist dieser Begriff streng genommen nicht anwendbar. Allerdings beschreibt er sehr gut den Vorgang des Umschlagens von einer einheitlichen homogenen Phase in ein zweiphasiges System mit einer dispergierten Phase und einem Dispersionsmittel. Dabei spielte die Art des entstehenden Systems keine Rolle. Für diese Untersuchung wurden drei Systeme ausgewählt. Aus jeder der drei Stoffklassen wurde das System mit dem Tensid, das die kürzere Fettsäurekette

(Laurinsäure) besitzt, für die Untersuchung verwendet. Als Proben wurden jene Mikroemulsionen verwendet, welche in den pseudoternären Diagrammen die Fläche des hintersten Dreiecks ausmachten. Dabei handelte es sich um Mikroemulsionen, die über einen Wasseranteil von 100 % (bezogen auf die Einwaagen von Öl/Tensid/Cotensid) bzw. 50 % (bezogen auf die Gesamtmasse) verfügten. Die genaue Zusammensetzung der Proben ist unter 6.5.1 angegeben und die genaue Vorgehensweise unter 6.4.1.2.

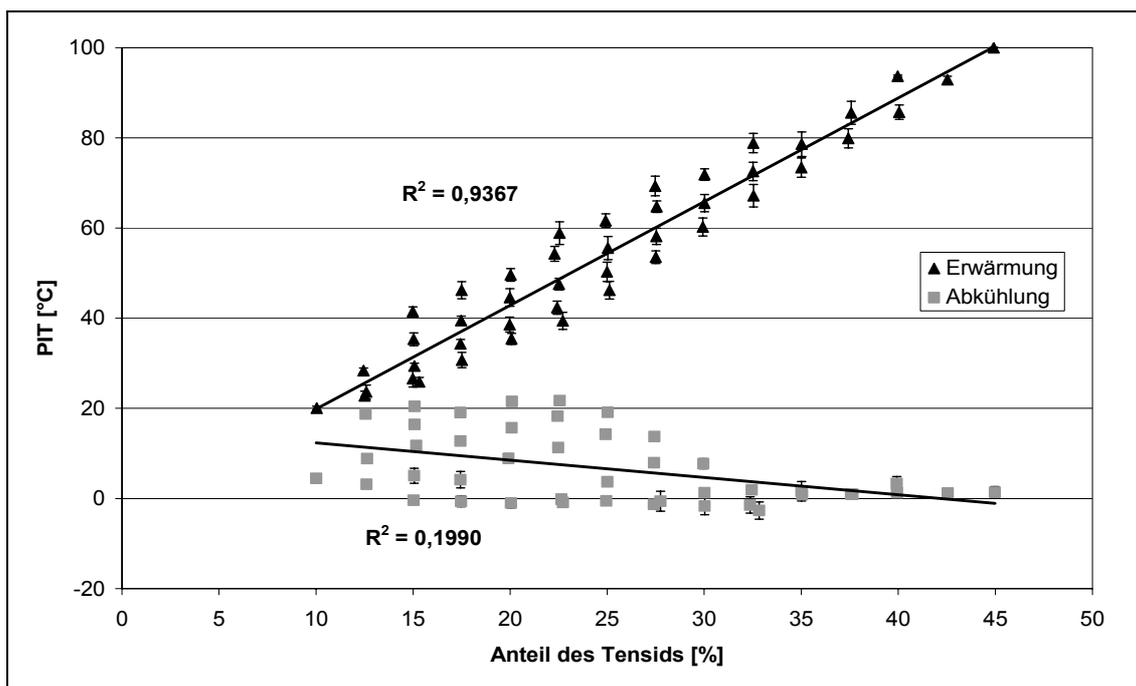
Die Ergebnisse geben ein inhomogenes Bild wieder. Die gemessenen Temperaturen ergeben in einer zweidimensionalen Darstellung gegen die einzelnen Komponenten für gleiche Konzentrationen recht unterschiedliche Werte. Das hängt damit zusammen, dass die anderen beiden Komponenten ebenfalls noch einen Einfluss ausüben. Trotzdem werden die erhaltenen Punktescharen der Einfachheit halber als Kurve bezeichnet. Die Mikroemulsionen verhalten sich je nach eingesetztem Tensid unterschiedlich. Abbildung 3.19 bis Abbildung 3.21 zeigen die Temperaturverläufe in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration. Die PIT-Kurven in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration unterscheiden sich im Gegensatz zu den Kurven in Abhängigkeit von Cotensid- oder Ölanteil nicht deutlich. Auffällig ist, dass die Verläufe beim Erwärmen nahezu eine lineare Korrelation zeigen. Bei der Abkühlung der Mikroemulsionen kann nur beim Brij<sup>®</sup> 35-System von einer Tendenz gesprochen werden. Die anderen angegebenen Bestimmtheitsmaße rechtfertigen nicht die Aussage, dass es sich um einen wirklichen Zusammenhang handelt. Allerdings konnte beobachtet werden, dass die Temperaturstabilität der Systeme bei hohen Tensidanteilen deutlich größer ist. Das heißt, dass man relativ hohe Anteile der Tenside benötigt, um Mikroemulsionen zu erhalten, die sich sehr hoch erwärmen lassen und auch bei niedrigen Temperaturen stabil sind.



*Abbildung 3.19 PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Tween<sup>®</sup> 20 in Abhängigkeit des Tensidanteils*



*Abbildung 3.20 PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Brij<sup>®</sup> 35 in Abhängigkeit des Tensidanteils*



**Abbildung 3.21** PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Tagat<sup>®</sup> L2 in Abhängigkeit des Tensidanteils

Die Ergebnisse zeigen auch, dass das Erreichen der oberen Grenze der selbst gewählten Anforderungen eher erreicht wird, als die untere Grenze. In der Praxis stellt sich die Frage, ob eine solche Temperaturstabilität wirklich immer nötig ist, weil man bestrebt ist, möglichst wenig Tensid zu verwenden. Sie wird nur dann interessant, wenn eine Arzneiform mit einem Wirkstoff benötigt wird, die aufgrund von Stabilitätsproblemen mit dem Wirkstoff in einer Kühlkette gelagert und transportiert werden muss. Es hat sich bei den Versuchen gezeigt, dass sich die Mikroemulsionen schnell wieder zurückbilden. Man könnte demnach auch auf eine Mikroemulsion zurückgreifen, die nicht bis 2°C stabil ist. Allerdings lag die betreffende Mikroemulsion dabei auch kurzzeitig als makroemulsionsartiges System vor. Im Einzelfall müsste man an einem solchen System untersuchen, ob die Löslichkeit des Arzneistoffes, die Stabilität oder das Ausmaß der Rückbildung zur Mikroemulsion durch die Lagerung beeinträchtigt wird. Wenn man die Temperaturen gegen den Anteil des Cotensids aufträgt, erkennt man für das Tween<sup>®</sup>-System und für das Tagat<sup>®</sup>-System ähnliche Bestimmtheitsmaße wie bei der Auftragung gegen den Tensidanteil. Allerdings ist hier der Zusammenhang umgekehrt proportional.

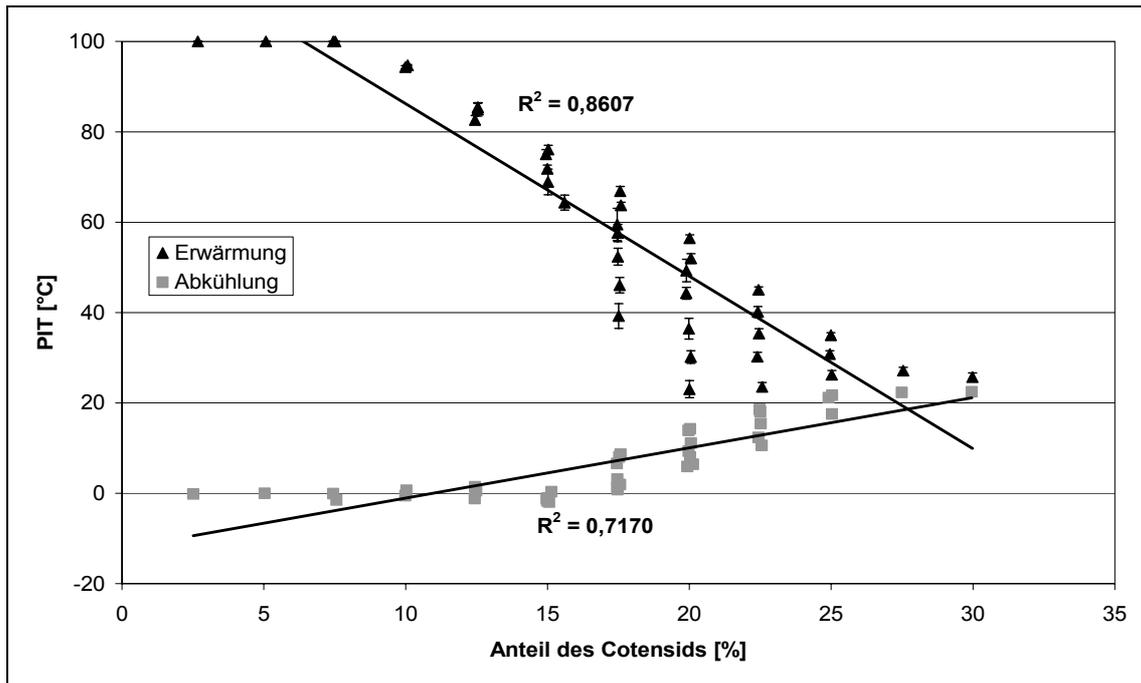


Abbildung 3.22 PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Tween<sup>®</sup> 20 in Abhängigkeit des Cotensidanteils (Imwitor<sup>®</sup> 308)

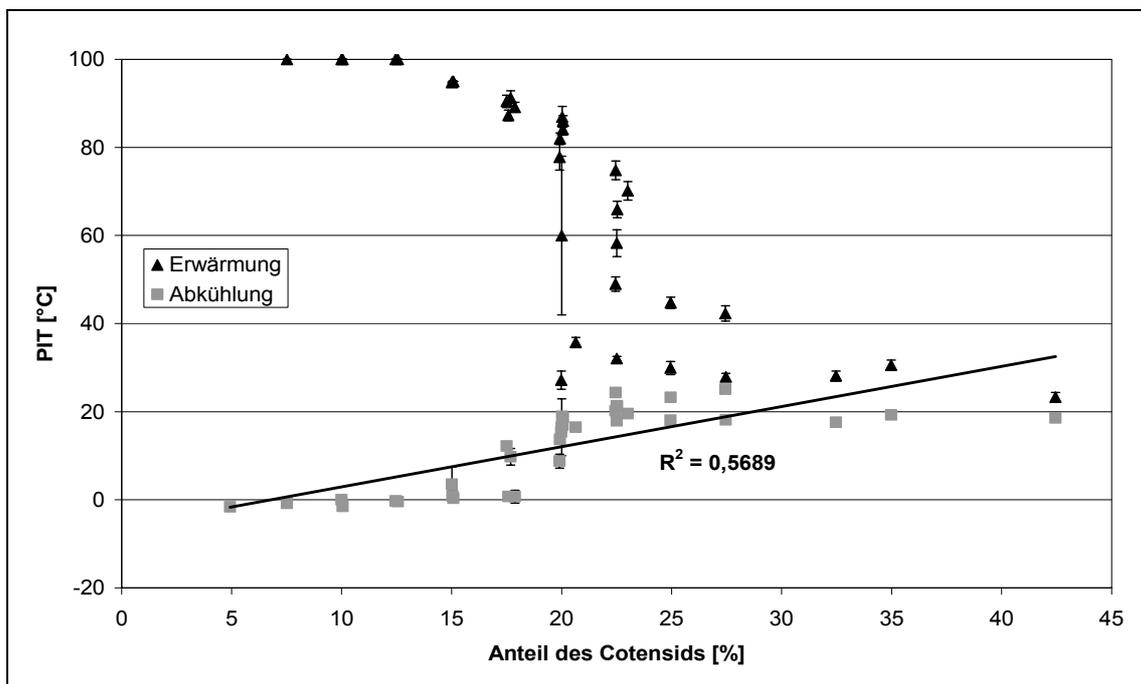
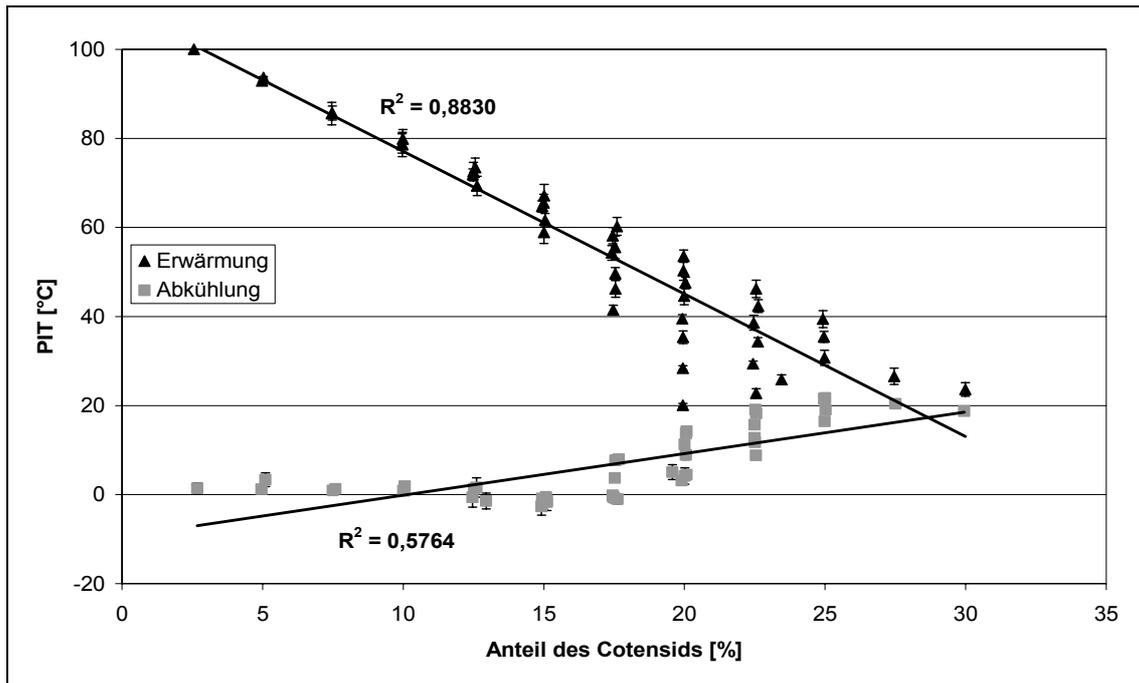


Abbildung 3.23 PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Brij<sup>®</sup> 35 in Abhängigkeit des Cotensidanteils (Imwitor<sup>®</sup> 308)



**Abbildung 3.24** PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Tagat<sup>®</sup> L2 in Abhängigkeit des Cotensidanteils (Imwitor<sup>®</sup> 308)

Bei dem Brij<sup>®</sup>-System jedoch ist bis zu einem Anteil von 20 % eine recht hohe PIT zu finden, die dann mehr oder weniger schlagartig abfällt. Diese „Stufe“ ist auch, allerdings nicht ganz so ausgeprägt, in der Abkühlkurve zu erkennen. Die Abkühlkurve beim Tween<sup>®</sup>-System verläuft ziemlich homogen, und es lässt sich fast eine Korrelation erkennen. Auch hier kann man eine kleine Stufe erkennen, die sich bei ca. 17,5 % Anteil des Cotensids befindet. Diese Stufe zeigt auch das Tagat<sup>®</sup>-System. Hier ist besonders deutlich zu sehen, dass bei Konzentrationen über 17,5 % Anteil des Cotensids die selbst definierten Anforderungen bezüglich eines optimalen Temperaturbereichs nicht mehr erfüllt werden. In Abbildung 3.25 ist die PIT gegen den Anteil des Ölgemisches aufgetragen. Dieses Bild findet sich in analoger Weise für das Tagat<sup>®</sup>-System wieder (nicht aufgeführt). Hier existieren sehr viele unterschiedliche Temperaturen für die gleiche Ölkonzentration. Eine generelle Aussage ist demnach nicht möglich, wenngleich man ablesen kann, dass bei geringeren Ölanteilen höhere Temperaturen bei der Erwärmung erreichbar sind.

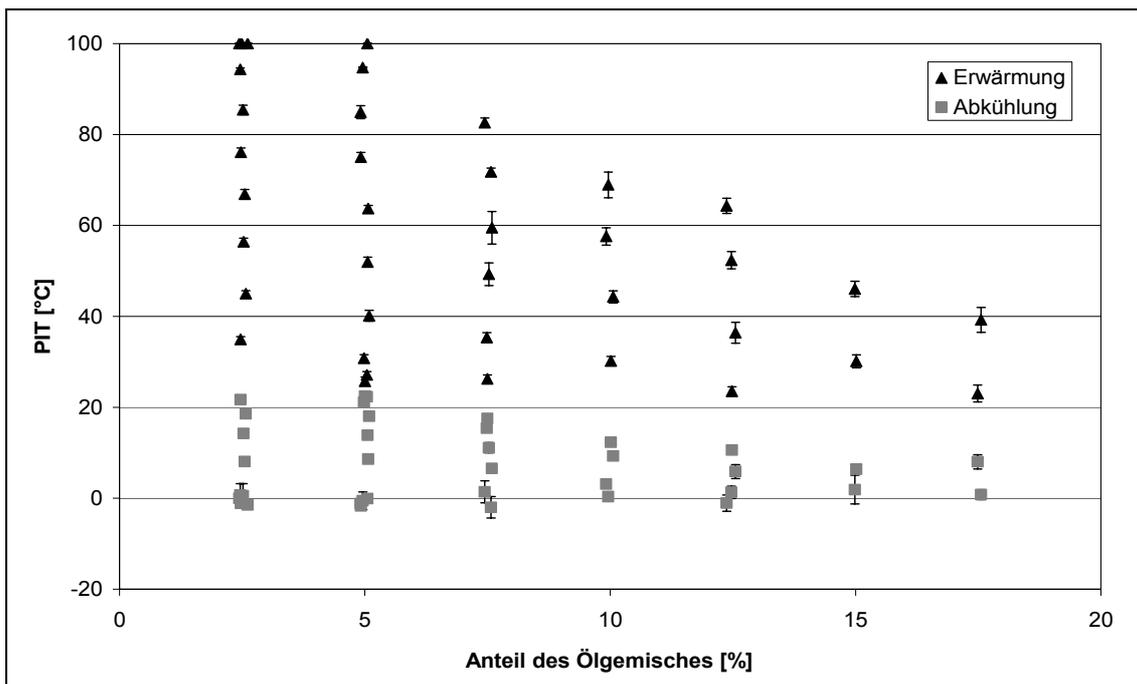


Abbildung 3.25 PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Tween<sup>®</sup> 20 in Abhängigkeit des Ölanteils (Miglyol<sup>®</sup> 812/ PAO<sup>®</sup> 2)

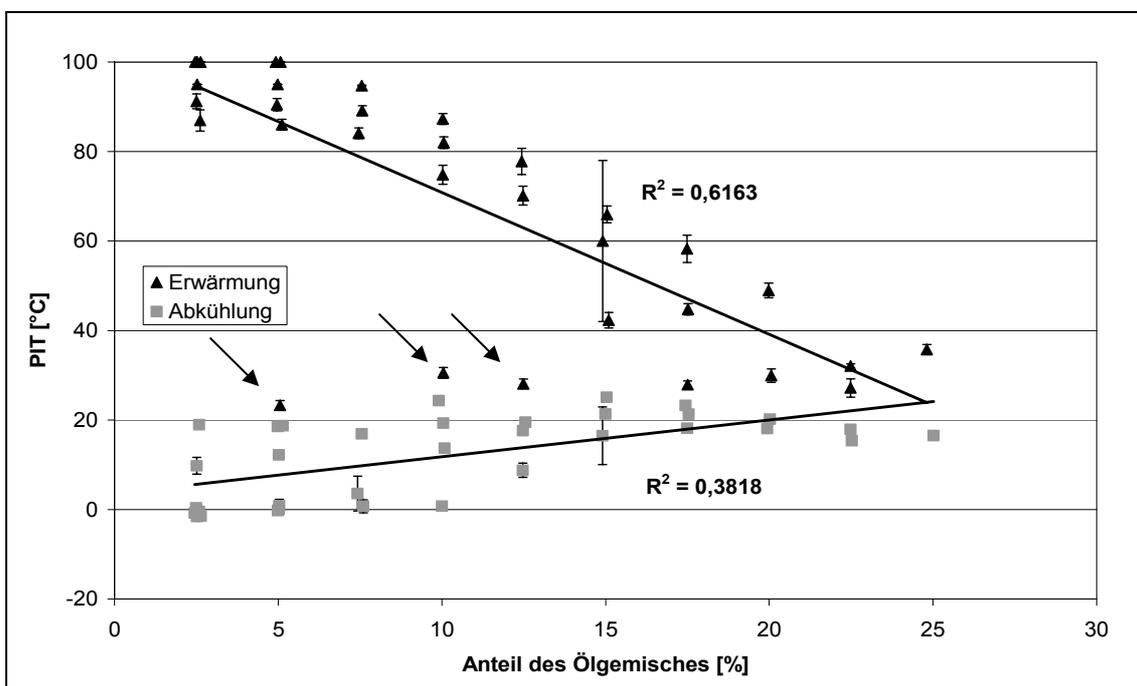
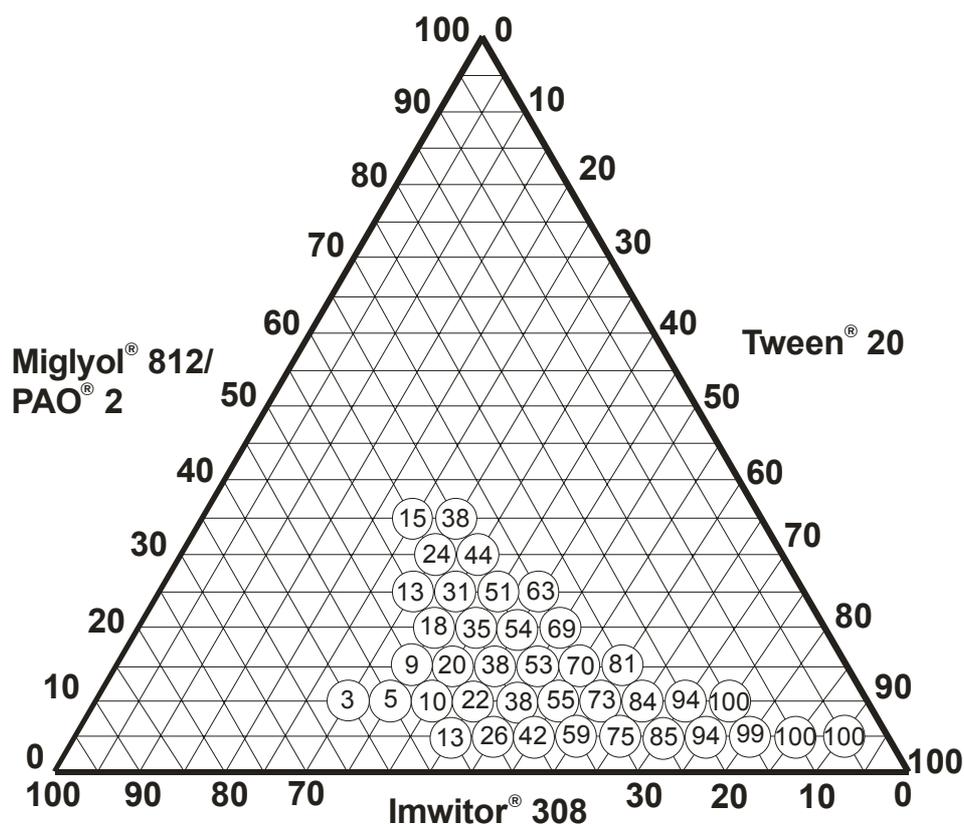


Abbildung 3.26 PIT-Darstellung des Mikroemulsionssystems mit Brij<sup>®</sup> 35 in Abhängigkeit des Ölanteils (Miglyol<sup>®</sup> 812/ PAO<sup>®</sup> 2)

Allerdings ist dies eher auf den damit verbundenen erhöhten Tensidanteil zurückzuführen. Eine Ausnahme bei der Betrachtung der PIT gegen den Ölanteil stellt wieder das Brij<sup>®</sup>-System (Abbildung 3.26) dar. Zwar kann man wieder nicht von echten Korrelationen sprechen, jedoch zeigt sich eine gewisse Tendenz in der Erwärmungskurve. Man kann erkennen, dass die Temperaturstabilität der Mikroemulsionen mit sinkendem Ölanteil zunimmt. Besonders die Erwärmungskurve lässt diesen Schluss zu, obwohl hier 3 Werte zu finden sind (Abbildung 3.26 →), die aus dieser Tendenz herausfallen und somit für das schlechte Bestimmtheitsmaß verantwortlich sind.

Grundsätzlich lassen sich einige Feststellungen treffen, die wiederum keine Allgemeingültigkeit besitzen, sondern nur auf das hier untersuchte System anwendbar sind. Offenbar scheint die Tensidkomponente den größeren Einfluss auf die Temperaturstabilität zu haben.



**Abbildung 3.27 Dreikomponentendreieck bei einem Wasseranteil von 50 % mit eingezeichneten PIT (Erklärung siehe Text)**

Je größer dieser Anteil, desto größer ist der Temperaturbereich, bei dem die Mikroemulsion stabil ist. Auf der anderen Seite ist für das Cotensid sehr deutlich und für den Ölanteil vermutlich erkennbar geworden, dass deren Anteil umgekehrt zu einer hohen Temperaturstabilität wirkt. Für die Auswahl einer Mikroemulsion bei vorliegendem pseudoternären Diagramm bedeutet das, dass man die gewünschte Mikroemulsion eher aus dem Bereich der tensidreichen Ecke (unten rechts) auswählen sollte, will man einen möglichst großen Temperaturbereich abdecken. In Abbildung 3.27 ist dieser Zusammenhang noch einmal in einem Dreikomponentendreieck dargestellt. Die Kreise kennzeichnen jeweils eine Mikroemulsionsprobe. Die darin befindliche Zahl ist die Differenz der PIT aus Erwärmung und Abkühlung in Kelvin auf einen ganzzahligen Wert gerundet. Das Dreieck entspricht dem hintersten Dreieck aus Abbildung 3.2. Die aufgeführte Darstellung ließe sich in analoger Weise für das Tagat<sup>®</sup>-System und das Brij<sup>®</sup>-System erstellen. Dass die Konzentration des Tensids eine solch große Rolle spielt, unterstützt wiederum die Ergebnisse aus dem vorhergehenden Kapitel (3.3.2). Allerdings zieht ein hoher Tensidanteil zwangsläufig einen geringeren Anteil der übrigen Komponenten nach sich. Auch ist man aus Gründen physiologischer Verträglichkeit eher geneigt, zu einem System mit geringerem Tensidanteil zu greifen. Häufig ist auch ein möglichst hoher Anteil Öl erwünscht, weil sich ein möglicher Wirkstoff besser in einer lipophilen Komponente löst. Aus den Ergebnissen wurde jeweils die Probe herausgegriffen, die den ursprünglichen Anforderungen bezüglich des Temperaturbereiches genügt und über einen möglichst hohen Ölanteil verfügt:

- Tween<sup>®</sup>-System: 15 % Öl, je 17,5 % Tensid und Cotensid, stabil zwischen 2°C und 46°C ( $\Delta T = 44$  K)
- Tagat<sup>®</sup>-System: 15 % Öl, je 17,5 % Tensid und Cotensid, stabil zwischen 1°C und 46°C ( $\Delta T = 45$  K)
- Brij<sup>®</sup>-System: 10 % Öl, 22,5 % Tensid, 17,5 % Cotensid, stabil zwischen -1°C und 87°C ( $\Delta T = 88$  K)

Auch hier zeigt sich wieder, wie ähnlich sich die beiden Tensidgruppen Tagat<sup>®</sup> und Tween<sup>®</sup> sind. Das Brij<sup>®</sup> 35-System unterscheidet sich hier wieder von den anderen

beiden Tensiden. Grund ist hier vermutlich die längere PEG-Kette in der Molekülstruktur, die für eine größere Wasserhülle sorgt. Durch diese bessere Solubilisation schlägt das System erst bei höheren Temperaturen in ein grobdisperses System um.

### **3.3.3 Wasseraufnahmekapazität von Mikroemulsionen**

Nachdem sich die Temperaturstabilität als eine vom Tensidanteil abhängige Größe erwiesen hatte, sollten die Mikroemulsionen auf ihr Wasseraufnahmevermögen untersucht werden. Bereits bei der Erstellung der pseudoternären Diagramme gab es einige Mehrkomponentenmischungen, die bei Wasserzugabe nicht mehr der Definition einer Mikroemulsion entsprachen. In den Diagrammen zeigte sich das dadurch, dass die Flächen immer kleiner wurden und sich innerhalb des Dreiecks verschoben haben. Interessant erschien die Frage, ob die Wasseraufnahmekapazität vom Anteil einer Komponente besonders stark abhängig ist, und ob die Wasseraufnahmefähigkeit in einem Zusammenhang mit der Temperaturstabilität steht. Interessant ist dies vor allem deshalb, weil man mit dem Wasseranteil in gewissem Maße das Freisetzungsverhalten steuern bzw. mit der Auswahl einer Mikroemulsion mit geringer Wasseraufnahmefähigkeit auch die Wirkung lokal begrenzen kann.

Zu diesem Zweck wurden von dem Tween<sup>®</sup>-System die gleichen Proben wie für die PIT-Versuche bereitgestellt und portionsweise Wasser hinzugefügt. Die Proben wurden nach kurzem Schütteln einer Sichtprobe unterzogen, um sie auf Klarheit zu prüfen. Der Endpunkt ergab sich als Trübung („Brechen der Mikroemulsion“) und der Wasseranteil der letzten gerade noch klaren Mischung wurde als Messergebnis aufgenommen. Bei einem Gesamtwasseranteil von 95 % wurden die Messungen in der Regel abgebrochen, da der Anteil der nichtwässerigen Komponenten zu gering war. Bei solch hohen Wasseranteilen, die meist mit, relativ zu den anderen Komponenten betrachtet, hohen Tensidanteilen einhergingen, musste befürchtet werden, dass es sich nicht mehr um Mikroemulsionen handelte sondern um Solubilisate.

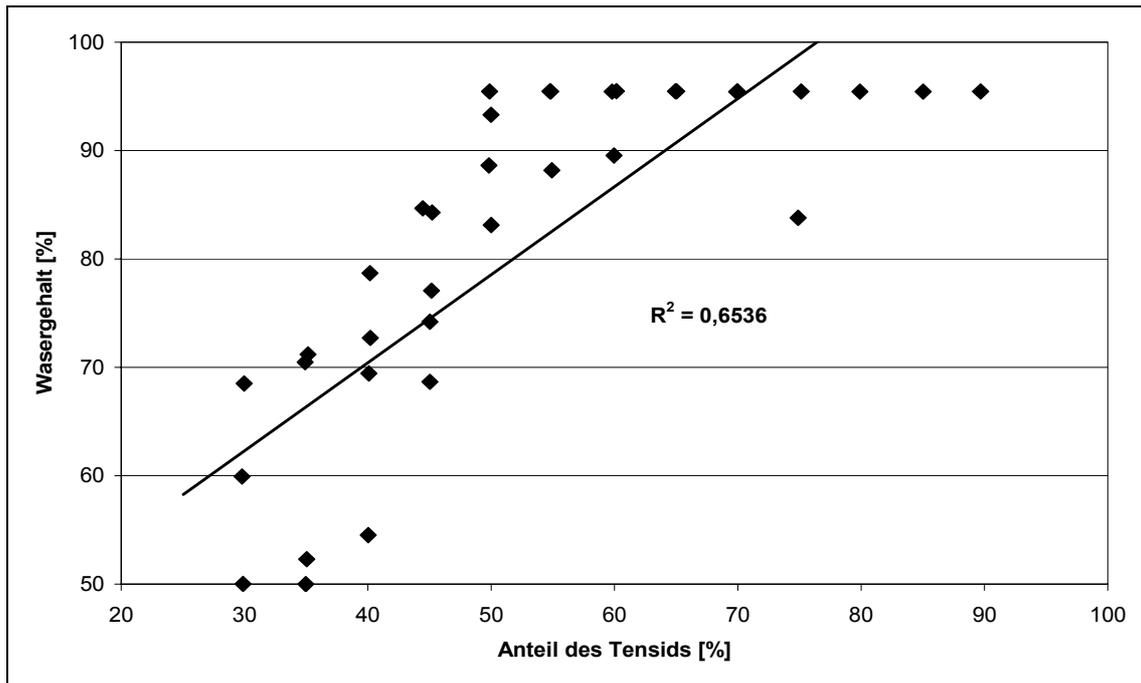


Abbildung 3.28 Erreichbarer absoluter Wasseranteil in Abhängigkeit vom Anteil an Tween® 20 der wasserfreien Komponenten

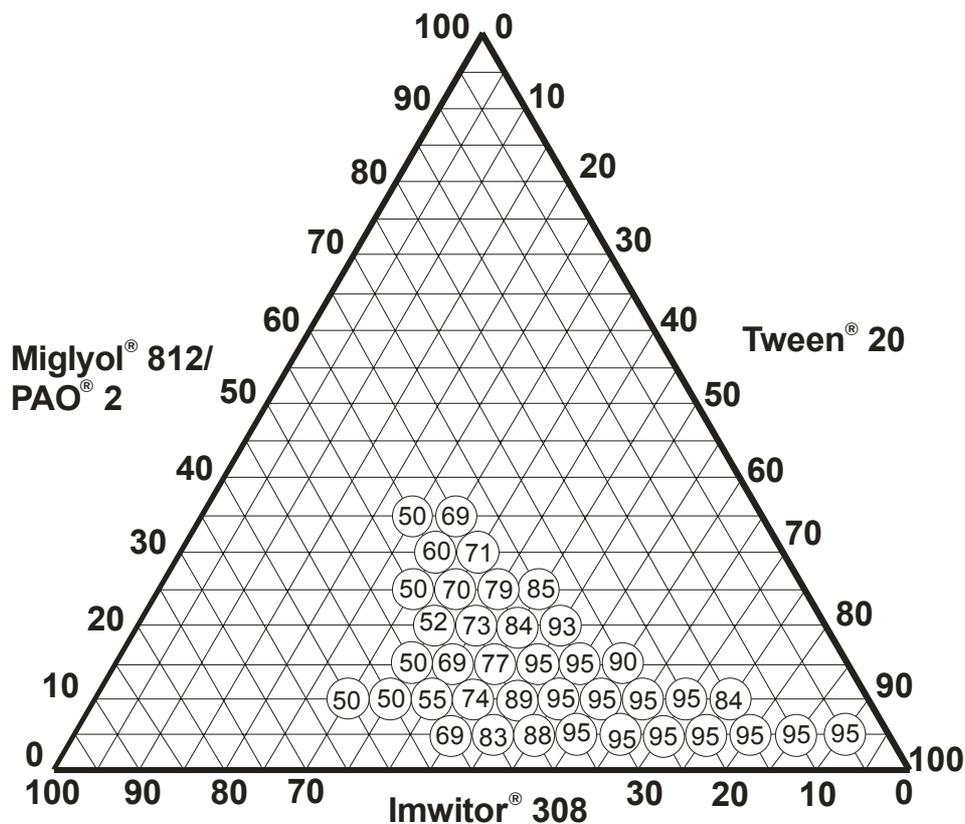
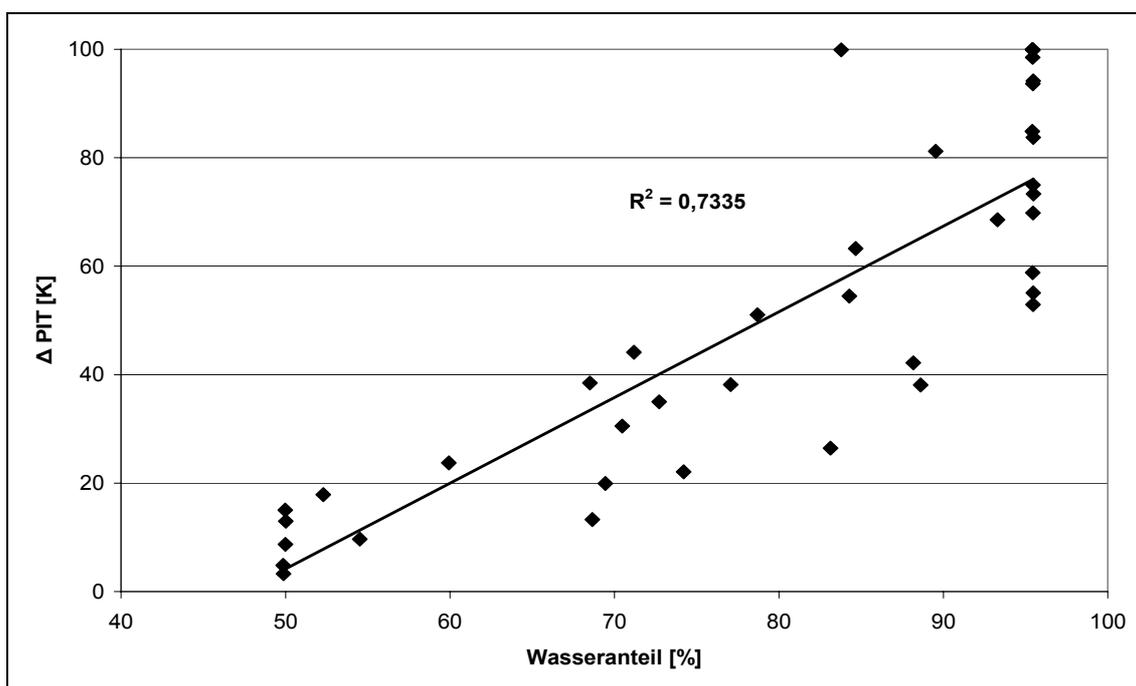


Abbildung 3.29 Dreikomponentendreieck mit Angabe des maximal erreichbaren Wasseranteils in % (Erklärung siehe Text)

Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.28 und Abbildung 3.29 dargestellt. Aus der Auftragung des maximal erreichbaren Wasseranteils gegen den Tensidanteil ergibt sich wie schon bei den PIT-Versuchen ein recht inhomogenes Bild. Eine echte Korrelation ist nicht erkennbar. Allerdings lässt sich eine Tendenz ablesen. Demnach ist eine höhere Wasseraufnahmekapazität zu ermitteln, je höher der Tensidanteil ist. Ein umgekehrtes Bild würde sich für den Cotensidanteil ergeben. Für den Ölanteil würde man wieder wie bei den PIT-Versuchen eine Punkteschar ohne Tendenz erhalten. In Abbildung 3.29 sind die Kapazitäten in einem Dreikomponentendreieck den entsprechenden Proben zugeordnet. Die Zahlen in den kleinen Kreisen entsprechen dem maximal erreichbaren Wasseranteil an der Gesamtprobe. Es ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den PIT. Je mehr man sich in der Zusammensetzung der Komponenten der unteren rechten Ecke nähert, desto größer ist das Vermögen der Mischung zusätzliches Wasser aufzunehmen. Das ließ einen Zusammenhang zwischen der PIT und der Wasseraufnahmekapazität vermuten.



**Abbildung 3.30 Zusammenhang zwischen der PIT und der Wasseraufnahmefähigkeit für das Tween® 20-System**

In Abbildung 3.30 ist dieser Zusammenhang grafisch deutlich gemacht. Wie gewohnt erkennt man nur eine Tendenz. Dennoch kann als Aussage festgehalten werden, dass

man bei einem hohen Anteil hinzufügbarem Wasser meist auch eine hohe Temperaturstabilität vorfinden kann. Die Unterschiede, die in den Messergebnissen bei gleichem Wasseranteil zu finden sind, sind zu einem großen Teil darauf zurückzuführen, dass die Komponentenzusammensetzung einen erheblichen Einfluss ausübt. Hinzu kommt, dass die Proben für die beiden Messreihen nicht exakt die gleiche Zusammensetzung hatten. Auch die Methoden an sich sind recht individuell abweichende Prozesse.

Diese Ergebnisse zeigen jedoch wieder die Bedeutung des Tensids für die Entwicklung von Mikroemulsionen. Offenbar ist das Tensid im Besonderen für die Integration des Wassers in das Gesamtsystem verantwortlich. Das erscheint auf den ersten Blick aufgrund der Struktur der Tenside und den dazugehörigen hydrophilen Eigenschaften auch sehr logisch. Andererseits widerlegen die Ergebnisse auch einen streng linearen Zusammenhang zwischen dem Wasseranteil und dem Tensidanteil. Zwar spielen Tenside eine übergeordnete Rolle bei der Integration von Wasser in die Mikroemulsion, aber das Zusammenspiel zwischen Tensid und Cotensid ist die wichtigste Wechselwirkung und ermöglicht erst die Integration von lipophilen Komponenten.

### **3.3.4 Viskositätsuntersuchungen**

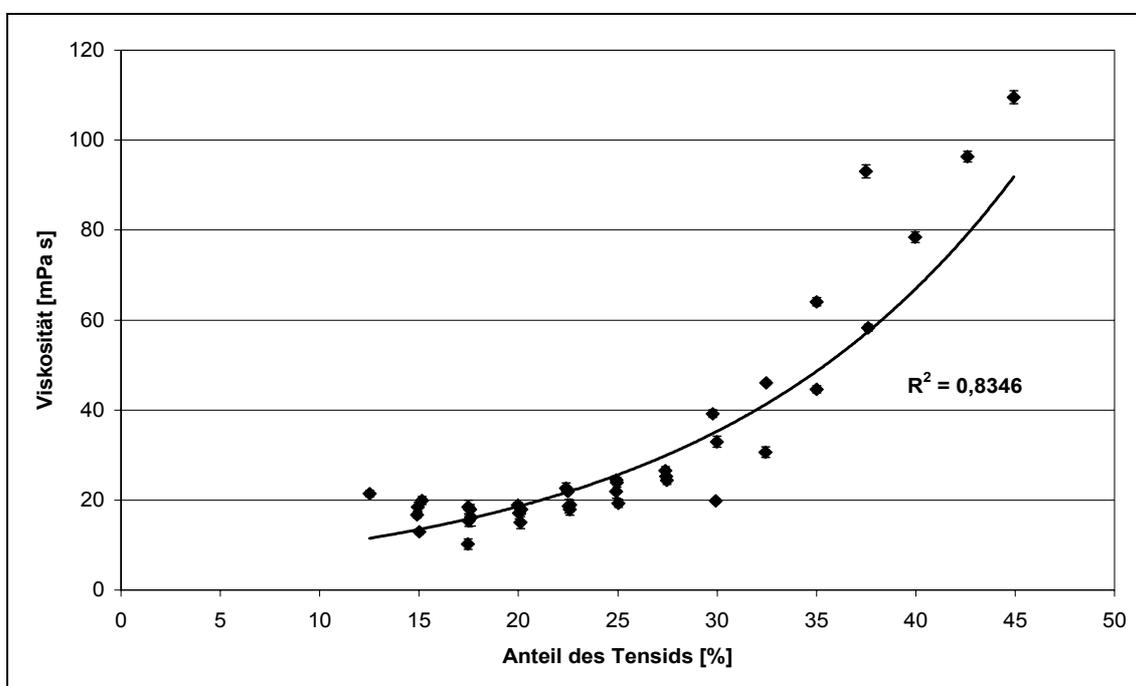
Bei der Erstellung der Phasendiagramme war bereits aufgefallen, dass die Viskositäten der Mischungen stark variieren. Besonders das Brij<sup>®</sup> 35-System stach hierbei hervor. Hier bildeten sich vorwiegend im tensidreichen Bereich Mikroemulsionen die fast eine schnittfeste Konsistenz hatten. Solche Zubereitungen sind für die praktische Anwendung natürlich denkbar ungeeignet, nicht zuletzt aufgrund des damit verbundenen hohen Tensidanteils. Niedrigviskose Zubereitungen sind aus technischer Sicht von großem Vorteil, da sie sich leichter pumpen und abfüllen lassen. Damit ist der Energieaufwand geringer, was wiederum eine Kostenersparnis bedeutet.

Die im Folgenden dargestellten Untersuchungen hatten allerdings noch einen anderen Hintergrund. Für eine Messung der Teilchengröße mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) ist die Viskosität der Probe von großer Bedeutung (siehe dazu

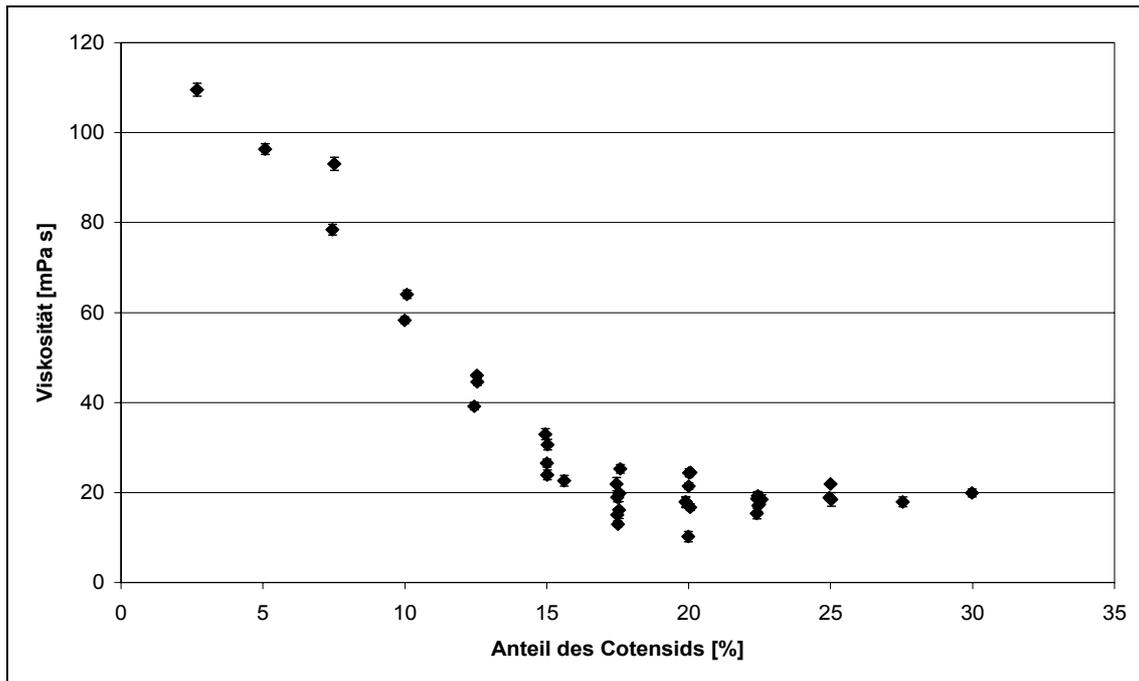
Kap. 3.3.5). Eine weitere Überlegung war, zu prüfen, ob das Cotensid die Viskosität nachhaltig beeinflusst. Imwitor<sup>®</sup> 308 besitzt bei Raumtemperatur eine wachsartige bis butterartige Konsistenz und stellt damit die Komponente mit der höchsten Viskosität dar. Bei der Untersuchung der Grenzflächenspannung war bereits aufgefallen, dass der viskositätserhöhende Einfluss nicht unerheblich ist.

Untersucht wurden das Tween<sup>®</sup>-System und das Tagat<sup>®</sup>-System. Das Brij<sup>®</sup>-System ließ sich unter den gewählten Versuchsbedingungen aufgrund der teilweise auftretenden extrem hohen Viskosität nicht vermessen, so dass eine Vergleichbarkeit zu den anderen Proben nicht gegeben gewesen wäre. Für die Messung wurde ein Rotationsviskosimeter mit einer Platte-Platte-Einrichtung verwendet. Um die Scherbelastung für die Proben so gering wie möglich zu halten, wurden Oszillationsmessungen vorgenommen. Die genaue Vorgehensweise ist unter Anlage 6.4.1.4 beschrieben.

Erstaunlicherweise liegen die Ergebnisse nicht im Erwartungsbereich. Die Viskositätskurven zeigen bei beiden Tensiden einen deutlichen Anstieg der Viskosität mit steigendem Tensidanteil bzw. mit sinkendem Cotensidanteil.

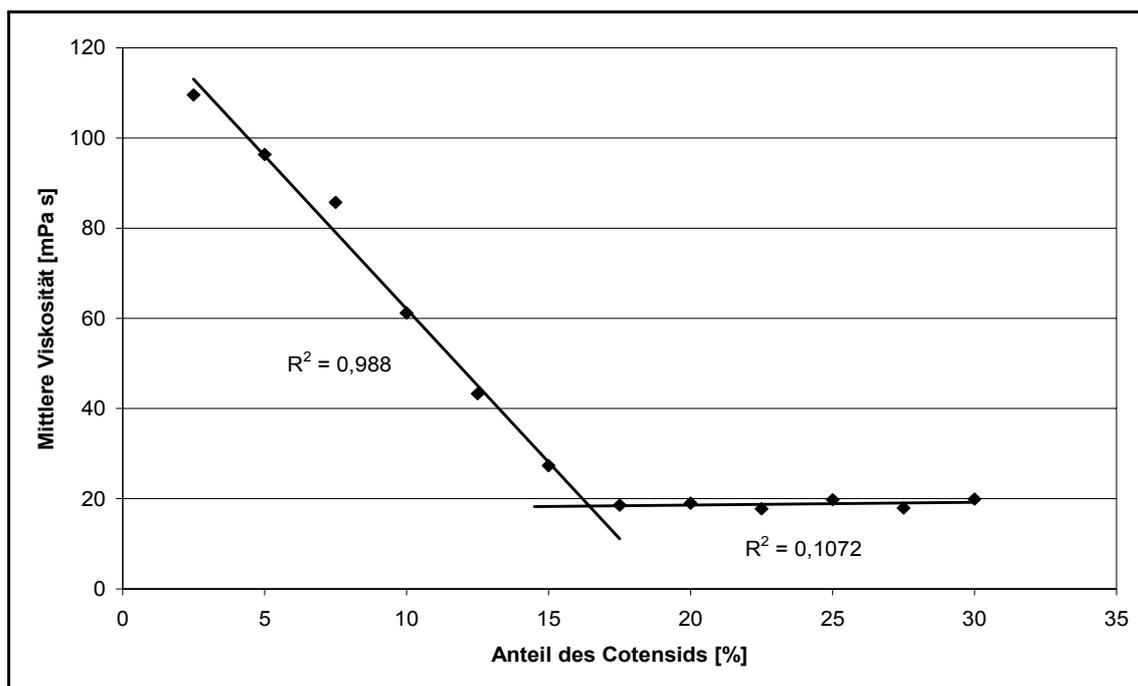


**Abbildung 3.31** Viskositätskurve des Tween<sup>®</sup> 20-Systems in Abhängigkeit vom Anteil an Tween<sup>®</sup> 20



**Abbildung 3.32** Viskositätskurve des Tween<sup>®</sup> 20-Systems in Abhängigkeit vom Anteil an Imwitor<sup>®</sup> 308

Entgegen der Vermutung, dass der Anteil des Cotensids die viskositätsbestimmende Komponente ist, erweist sich das Tensid als bestimmende Komponente. Die Viskositätskurven des Tagat<sup>®</sup>-Systems sehen sehr ähnlich aus (hier nicht aufgeführt). Tendenziell besteht ein exponentieller Zusammenhang zwischen dem Tensidanteil und der Viskosität. Offenbar haben sich Tensidgele gebildet. Die Ausbildung eines Tensidgels ist abhängig von der Struktur des Tensids, seinem Vermögen Netzwerke (Clusterstruktur des Wassers) zu brechen und damit natürlich auch abhängig von der Konzentration. Bei Brij<sup>®</sup> 35 verbinden sich die Assoziate schon bei geringen Konzentrationen, was bereits bei der Entwicklung der Mikroemulsionen zu schnittfesten Gelen führte. Besonders interessant ist außerdem noch die Viskositätskurve des Tween<sup>®</sup> 20-Systems, bei der die Viskosität gegen den Cotensidanteil aufgetragen wurde. Hier scheint es so, als wenn es einen linearen Abfall in der Viskosität gibt. Nach diesem Abfall scheint die Viskosität ab einer bestimmten Konzentration konstant zu werden.



**Abbildung 3.33** Gemittelte Viskositätswerte des Tween<sup>®</sup> 20-Systems in Abhängigkeit vom Gemittelten Anteil an Imwitor<sup>®</sup> 308 (Erklärung im Text)

In Abbildung 3.33 ist auf der x-Achse der mittlere Anteil des Cotensids in den Proben aufgetragen. Die Daten wurden nach steigendem Cotensidanteil geordnet und es wurden bei gleichen Cotensidanteilen bei Wiederholungsmessungen mehrere Viskositätswerte bestimmt. Diese wurden gemittelt und auf der y-Achse aufgetragen. Das Ergebnis ist ein Punkteverlauf, der weitgehend linear erscheint. In den absteigenden und den konstanten Teil der Punkteschar wurde jeweils eine Trendlinie konstruiert. Es zeigt sich tatsächlich, dass die entsprechenden Bereiche lineare Zusammenhänge abbilden (auf die Problematik des Bestimmtheitsmaßes wurde bereits hingewiesen: Kap. 3.3.1.2). Aus den Geradengleichungen lässt sich der Schnittpunkt berechnen: dieser liegt bei einem Anteil von 16,4 % Imwitor<sup>®</sup> 308 und einer Viskosität von 18,4 mPa s. Für den Fall, dass man für eine bestimmte Anwendung eine möglichst geringe Viskosität bei einem möglichst geringen Anteil Cotensid benötigt, könnte man auf diese Weise den optimalen Anteil ermitteln. Allerdings sind auch diese Resultate wieder nicht ohne weiteres übertragbar auf andere Mikroemulsionssysteme.

### 3.3.5 Teilchengrößenbestimmung

Die Messung von Teilchengrößen in Mikroemulsionen ist ein sehr umstrittenes Gebiet der wissenschaftlichen Untersuchung solcher Systeme. Wie bereits im theoretischen Teil dieser Arbeit dargelegt, haben verschiedene Arbeitsgruppen diesen Versuch unternommen. Tatsächlich erhält man reproduzierbare Ergebnisse, deren Größenordnung im Nanometerbereich liegen. Dies ist, gängigen Theorien zufolge, eine Erscheinung, die auf die kurzzeitige Bildung echter Tröpfchen zurückgeführt wird. Der Zeitrahmen des Auftretens solcher Tröpfchen liegt im Millisekundenbereich und ist ein dynamischer Prozess. Die Messung solch geringer Teilchengrößen stellt den Wissenschaftler vor eine große Herausforderung, da konventionelle Messmethoden versagen. Die Messung mittels Laserlichtbeugung wird durch die Wellenlänge des Lasers nach unten begrenzt. Eine Messung über das Coulter-Counter-Verfahren ist ebenfalls nicht möglich. Hier würde der Zusatz von Elektrolyten zum Erreichen einer geeigneten Leitfähigkeit der Probe die Mikroemulsion empfindlich beeinflussen und die Messzeit wäre zu lang. Für die Messung von Teilchen im Nanometerbereich hat sich indes die Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) etabliert. Das Prinzip beruht auf dem Tyndall-Effekt. Dieser entsteht in kolloidalen Lösungen beim Eintritt von Licht. Das Licht wird in der Lösung an den Kolloiden gestreut. Dieser Effekt nimmt mit abnehmender Wellenlänge zu, so dass kolloidale Lösungen im Auflicht leicht bläulich erscheinen bzw. im Durchlicht leicht rötlich. Da zur Lichtstreuung die Teilchen, an denen das Licht gestreut wird, sehr viel kleiner als die Wellenlänge des eingestrahnten Lichts sein kann, lässt sich dies zur Teilchengrößenbestimmung im Nanometerbereich verwenden. Die Messung von Partikelgrößen mittels PCS nutzt die Lichtstreuung nur indirekt. Im Wesentlichen wird die Diffusionsgeschwindigkeit der Partikel ermittelt. Dabei dient die Messung des gestreuten Lichts nur zur Erfassung der zeitlichen Veränderung der Position der Partikel innerhalb der Probe. Über die Viskosität der Probe errechnet man über den Diffusionskoeffizienten der Partikel deren Größe. Grundlage der Berechnung ist die Stokes-Einstein-Beziehung (Formel 3.7). Darin ist  $k_B$  die Boltzmannkonstante,  $T$  die absolute Temperatur,  $f$  der Reibungskoeffizient sphärischer Partikel. Der

Reibungskoeffizient lässt sich durch die Viskosität  $\eta$  und den hydrodynamischen Radius  $r$  darstellen.

$$D = \frac{k_B \cdot T}{f} = \frac{k_B \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r} \quad \text{Formel 3.7}$$

Die Berechnung des Diffusionskoeffizienten erfolgt softwareseitig durch die Kumulanten-Analyse, wie sie auch in der ISO Norm 13321 festgelegt ist. Bei der Messung wird als Ergebnis der Z-Average angegeben, der ein intensitätsmittlerer Wert für die Partikelgröße ist. Als Maß für die Breite der Verteilung ergibt sich aus den Messdaten der Polydispersitätsindex (PDI) als einheitslose Größe. In der Praxis wird der PDI folgendermaßen bewertet:

- PDI < 0,05 monodispers
- 0,1 < PDI < 0,2 enge Verteilung
- 0,2 < PDI < 0,5 breite Verteilung
- 0,5 < PDI < 0,7 sehr breite Verteilung
- 0,7 < PDI praktisch nicht auswertbar

Abbildung 3.34 zeigt den PDI in Abhängigkeit von der Partikelgröße. Die Daten stammen aus der Partikelgrößenbestimmung von Mikroemulsionen des Tween® 20-Systems. Der PDI weist eine sehr starke Streuung auf und zeigt die Tendenz, mit sinkendem Partikeldurchmesser stark anzusteigen. Bei den Messungen war zu beobachten, dass der PDI knapp unter 1 lag, wenn die Partikelgröße kleiner als 1 nm wurde.

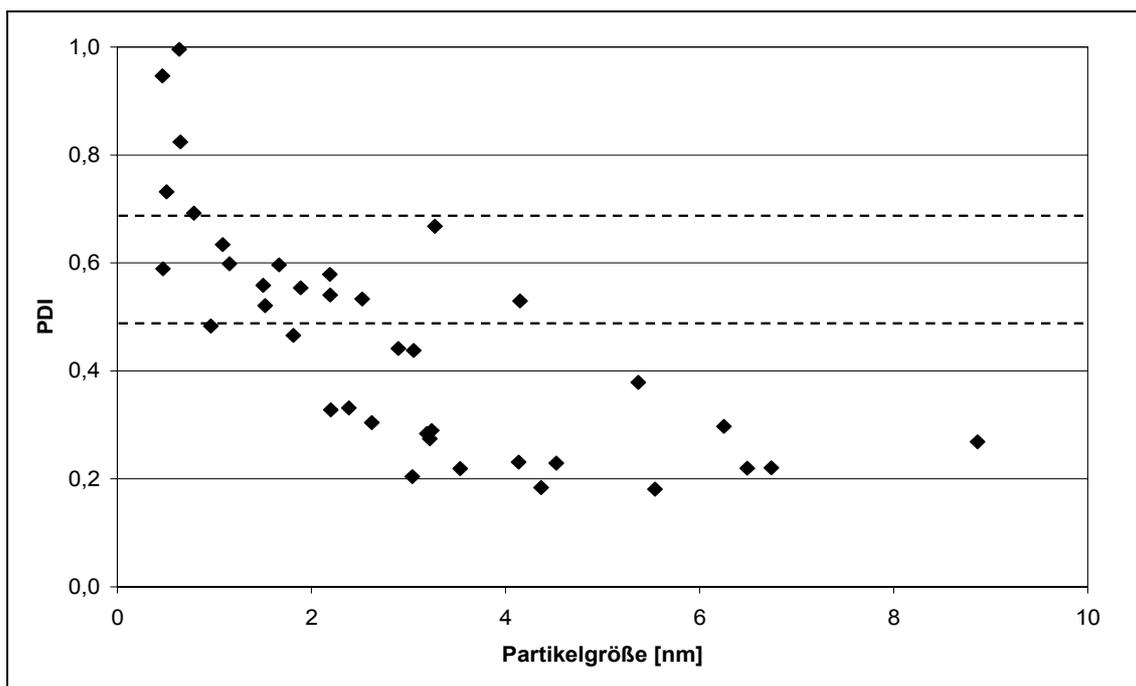


Abbildung 3.34 PDI in Abhängigkeit von der Partikelgröße (Erklärung siehe Text)

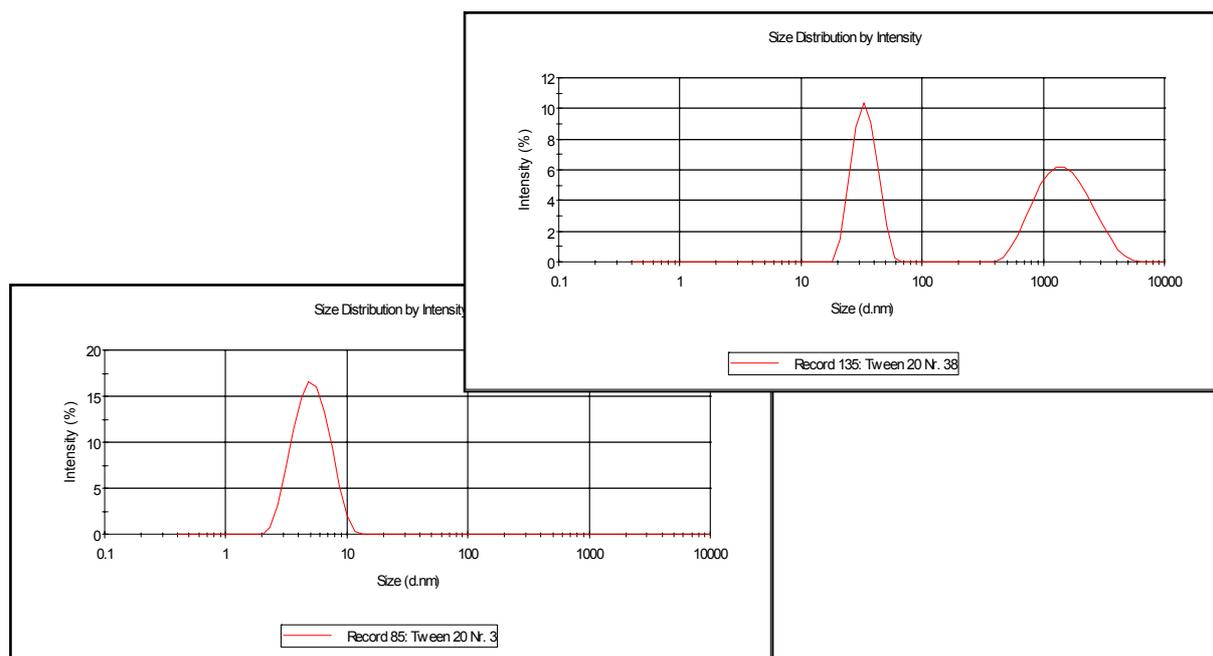
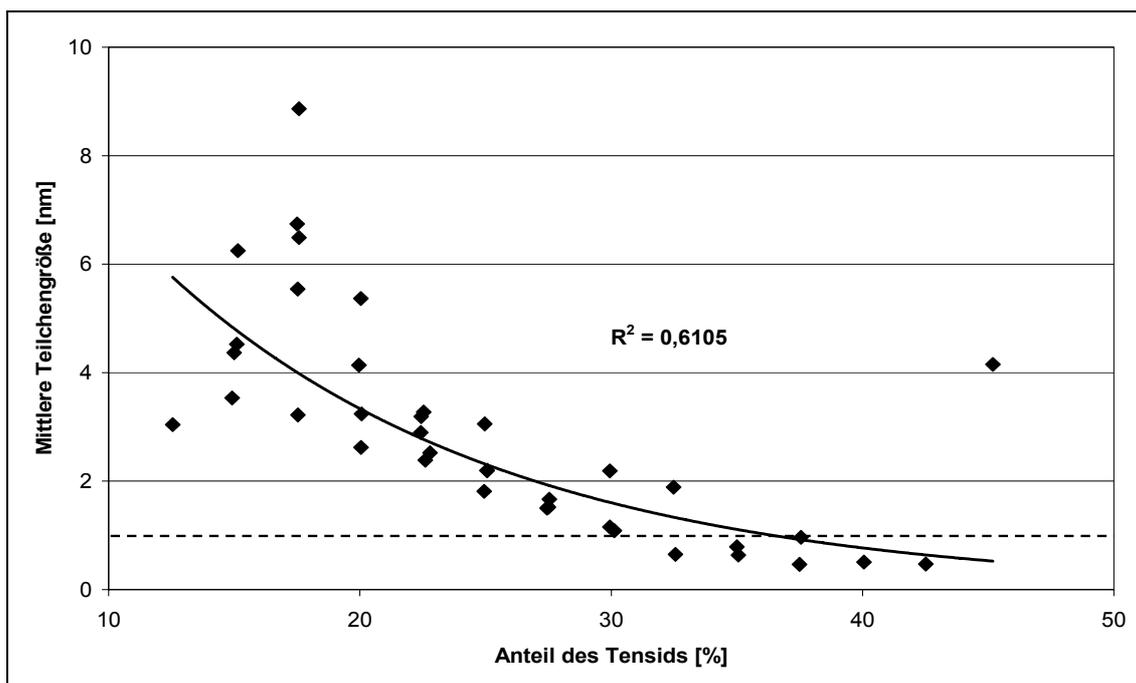


Abbildung 3.35 Intensitäts-Größen-Kurven zweier ausgewählter Proben des Tween® 20-Systems

In der Grafik sind entsprechend der obig abgegrenzten Bereiche die gestrichelten Linien bei 0,5 und 0,7 eingezeichnet. Die hohen Werte für den PDI kommen unter anderem zustande, weil nicht selten eine bimodale Verteilung entstand (Abbildung

3.35). Die beiden Beispiele entstammen der Messreihe mit dem Tween<sup>®</sup> 20-System. Die hier aufgeführte Probe Nr. 38 (oben rechts, Zusammensetzung siehe 6.5.1.1) zeigt deutlich eine bimodale Verteilung, aus der dann auch ein PDI von 0,530 resultiert. Dieser ist zwar noch in einem Bereich, der als auswertbar angesehen wird. Jedoch ist dadurch eine sehr breite Verteilung das Ergebnis. Die Probe Nr. 3 (unten links Zusammensetzung siehe 6.5.1.1), zeigt eine monomodale Verteilung in der Intensitätskurve. Dazu wird ein PDI von 0,184 ausgegeben. Diese Beispiele sind mit Bedacht ausgewählt, so dass der Unterschied deutlich wird. Es zeigen nicht alle Proben solch ausgeprägte Verläufe. Häufig macht der 2. Peak weniger als 10 % der Gesamtintensität aus. Bei der Anzahlverteilung relativiert sich dieser Anteil meist, weil während der Messung des Streulichts wenige große Partikel in der Regel eine höhere Streulichtintensität verursachen als viele kleine. Die Gründe für das Auftreten solcher bimodalen Verteilungen sind unterschiedlich. Zum einen könnten Verunreinigungen als Ursache in Betracht kommen. Andererseits zeigt sich an den Grenzen des Mikroemulsionsbereiches, dass die Mikroemulsionen leicht in Makroemulsionen umschlagen. Die Grenzen werden durch Einflussgrößen wie Wasseraufnahmekapazität und Temperaturstabilität gesetzt. Bei der Messung wurde daher versucht eine Temperatur zu wählen, bei der alle Mischungen als Mikroemulsion vorliegen.

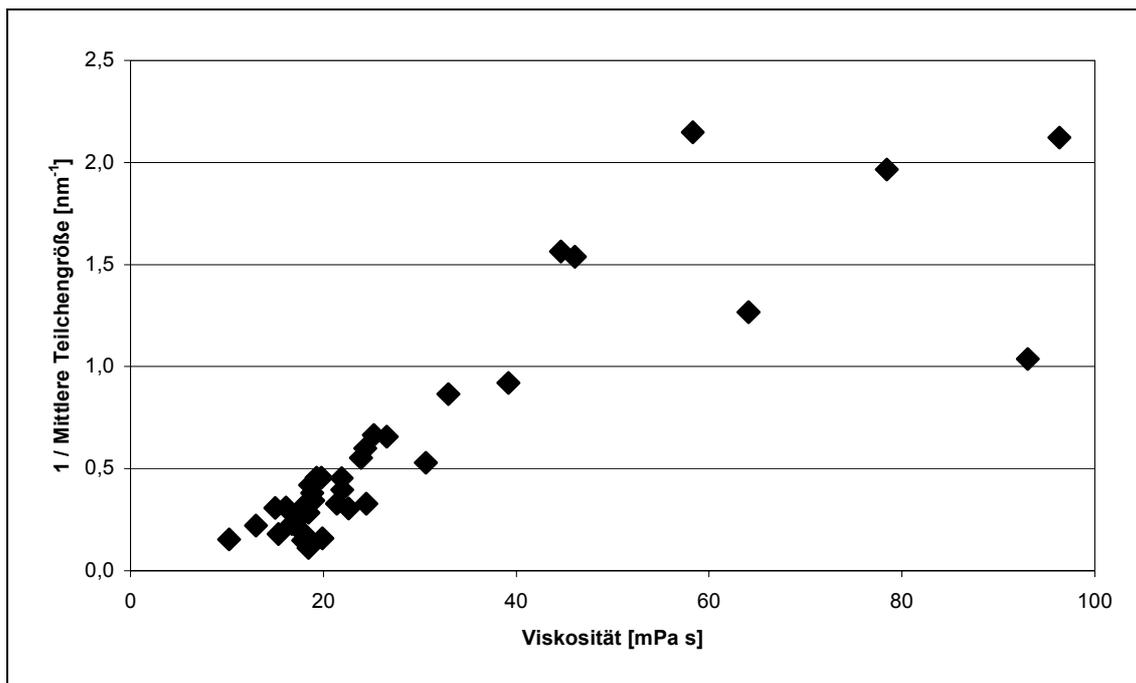
In den folgenden Diagrammen wurde auf eine Angabe des Fehlerbereiches der gemessenen Partikelgrößen verzichtet. Eine Aufnahme der Breite der Verteilung als Fehlerbalken hätte die Grafik sehr unübersichtlich gemacht. In der Grafik ist wieder eine gestrichelte Linie zu finden, die den Bereich unterhalb von 1 nm kennzeichnet. Bei solch kleinen Messergebnissen kann zum einen nicht mehr davon ausgegangen werden, dass es sich um wirkliche Teilchengrößen handelt und zum anderen liegt hier der PDI teilweise deutlich über 0,7. Man erkennt aber trotzdem eine exponentielle Tendenz in dem Diagramm. Mit steigendem Tensidanteil nimmt die Partikelgröße stark ab. Hier ist wieder ein wenig Interpretationsspielraum gegeben. Zum einen kann es tatsächlich sein, dass der höhere Tensidanteil dafür verantwortlich ist, dass die temporär auftretenden Partikel immer kleiner werden.



**Abbildung 3.36 Partikelgrößenkurve (Z-Average) in Abhängigkeit des Anteils an Tween<sup>®</sup> 20**

Andererseits erscheint auch ein anderer Erklärungsansatz denkbar. So geht mit einem steigenden Tensidanteil auch immer ein absinkender Anteil an Cotensid und Ölkomponente einher. Besonders bei den Proben mit den sehr kleinen Partikeln macht der Anteil der Ölkomponente nur noch 2,5 % an der Gesamtmischung aus. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass es sich bei der Mischung eher um ein Tensidgel als eine Mikroemulsion handelt. Dabei liegt dann das Öl solubilisiert und immobilisiert in dem „Gel“ vor. Dies würde dann bedeuten, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Tröpfchen entsteht, an dem das Licht gestreut werden könnte relativ gering ist. Um dieser These nachzugehen, wurde Wasser vermessen. Es ergaben sich Daten im Bereich von 350 bis 630 nm und PDI's von 0,572 bis 0,9. Dies lässt darauf schließen, dass bereits Werte von größer 0,5 für den PDI ein sicheres Zeichen sind, dass die Partikelgrößen nicht verwertbar sind. Ein anderer Aspekt ist allerdings bislang vernachlässigt worden. Es gibt eine entscheidende Größe, die in der Auswertung der Messungen eine entscheidende Rolle spielt. Die Viskosität hat einen nicht unerheblichen Einfluss. Die Auswertungssoftware bot die Möglichkeit, nachträglich die Werte für die Viskosität zu ändern und die Partikelgröße anhand dessen neu zu

berechnen. Die Viskosität der „dünnflüssigsten“ Probe lag bei 10,2 mPa s und damit um mehr als den Faktor 10 höher als bei Wasser (0,95 mPa s). Gleicht man die Werte des Wassers daran an, so gelangt man mit der Partikelgröße in den gleichen Größenordnungsbereich wie die Mikroemulsionen. Damit wären die gemessenen Partikelgrößen eher ein Effekt der Viskosität. Dies wurde versucht, in Abbildung 3.37 visuell zu verdeutlichen.

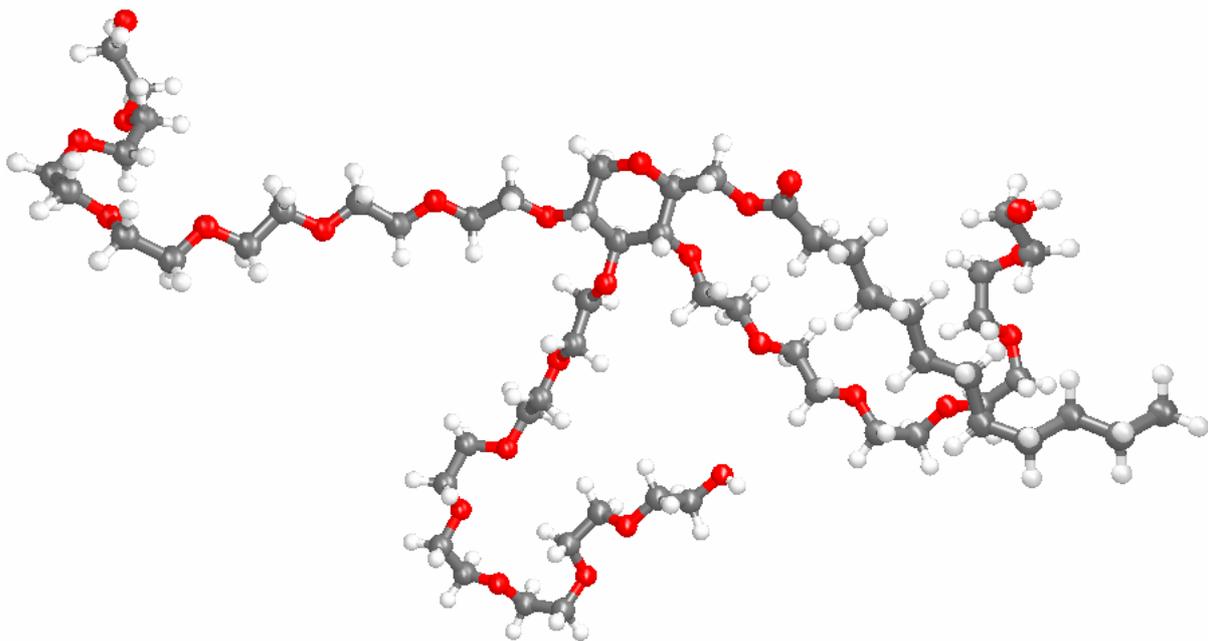


**Abbildung 3.37** *1 / Teilchengröße (Z-Average) gegen die dazugehörige Viskosität des Tween<sup>®</sup> 20-Systems*

In dem Diagramm ist wegen des umgekehrt proportionalen Zusammenhangs der Kehrwert der mittleren Teilchengröße gegen die Viskosität aufgetragen. Besonders im Bereich niedriger Viskositäten, gibt es eine Tendenz, dass die Viskosität die Größe der Partikel beeinflusst. Unter Vernachlässigung der „Ausreißer“ oberhalb einer Viskosität von 60 mPa s erreicht eine Trendlinie sogar ein Bestimmtheitsmaß, bei dem eine echte Korrelation gezeigt werden kann.

Die hier durchgeführten Betrachtungen wurden alle am Tween<sup>®</sup> 20-System durchgeführt, lassen sich aber analog auf das ebenfalls analysierte Tagat<sup>®</sup> L2 anwenden. Auch hier gibt es kaum Unterschiede zwischen den beiden Systemen. Allerdings liegen die gemessenen Werte schon bei niedrigeren Tensidanteilen

unterhalb von 1 nm, da hier die Viskosität insgesamt höher ist. Man kann jedoch feststellen, dass mittels der PCS zwar Werte erhalten werden, denen man eine gewisse Reproduzierbarkeit nicht absprechen kann. Im Grunde stellt man eigentlich nur messtechnisch fest, dass die Zubereitungen klar durchsichtig sind. Natürlich könnte es sein, dass die Dynamik des Mikroemulsionssystems falsch niedrige Daten erzeugt. Dies wäre denkbar, wenn man davon ausgeht, dass die Streuung des Lichts von mehreren Tröpfchen verursacht wird, die sich an unterschiedlichen Stellen in der Probe befinden und zeitlich betrachtet niemals gleichzeitig existieren. Dem Messsystem würde demnach vorgegaukelt werden, dass ein Partikel innerhalb der Probe seine Position gewechselt hat, obwohl es sich um zwei verschiedene Partikel handelt. Dass bei dieser Messung keine echten Partikel gemessen wurden, verdeutlicht auch die Tatsache, dass selbst das Tween<sup>®</sup> 20-Molekül schon größer ist als viele der gemessenen Partikelgrößen.



**Abbildung 3.38** *Dreidimensionale Darstellung eines Tween<sup>®</sup> 20-Moleküls*  
(schwarz = O, grau = C, weiß = H)

Mit Hilfe eines Molekülprojektionsprogramms (Atomsmith<sup>®</sup>) kann man die geometrischen Ausmaße des Moleküls bestimmen lassen. Dazu gibt man dem Programm die Strukturformel in der Fischer-Projektion vor und lässt vom Programm die energetisch günstigste dreidimensionale Lage berechnen und darstellen (Abbildung 3.38). Die geometrischen Ausmaße errechnet das Programm als X,Y,Z-Ausdehnung mit 35,9747 Å, 20,3118 Å und 10,5100 Å (1 Å = 0,1 nm). Damit müssten alle gemessenen Größen über 1 nm liegen, da die kleinste Ausdehnung eines Tween<sup>®</sup> 20-Moleküls bereits größer als 1 nm ist.

### 3.3.6 Messung des Zetapotentials

Wenn es wirklich keine Teilchen in den Mikroemulsionen gibt bzw. diese nur temporär existieren, dürfte man auch kein Zeta-Potential messen. Das Zeta-Potential ist eine elektrische Potentialdifferenz zwischen der Oberfläche von Partikeln und dem umgebenden Medium in dispersen Systemen. Sie entsteht aufgrund echter Ladungen, wenn sich zum Beispiel negativ geladene Ionen in der Grenzfläche zwischen disperser Phase und Dispersionsmedium anreichern. Eine elektrostatische Aufladung kann aber auch durch die Dissoziation freier Fettsäureanteile hervorgerufen werden. Praktische Bedeutung erlangt das Zeta-Potential aufgrund der Tatsache, dass es die Abstoßung und Anziehung dispergierter Partikel wesentlich beeinflusst. Das Auftreten eines Zeta-Potentials ist an die Existenz einer definierten Grenzfläche gebunden. Da es definitionsgemäß in einer Mikroemulsion keine Grenzfläche gibt, die der klassischen Definition einer Grenzfläche entspricht, dürfte man demnach auch kein Zeta-Potential messen. Für Öltröpfchen in Wasser gibt man als unterste Potentialdifferenz einen Wert von -40 mV an [Martin et al., 2002]. Dieser Überlegung wurde bereits einmal nachgegangen [Franzky, 1986] und soll hier nur zur Bestätigung der Daten aus dem vorhergehenden Abschnitt herangezogen werden.

Exemplarisch für alle Mikroemulsionen wurde nur das Tween<sup>®</sup> 20-System einer Bestimmung des Zeta-Potentials unterzogen. Die Ergebnisse sind hier nicht im Detail aufgeführt. Es zeigte sich in den Ergebnissen, dass die zuvor angestellten Überlegungen durchaus den Tatsachen entsprachen. Die gemessenen Werte

schwankten zwischen 0,5 und -0,5 mV. Teilweise ergaben sich Werte von unter 0,1 mV. Die Schwankungen zwischen negativen und positiven Werten waren sogar bei gleicher Probe in zwei aufeinanderfolgenden Messzyklen zu beobachten. Selbst bei Proben, die eine deutliche bimodale Verteilung zeigen dieses Phänomen (Abbildung 3.35). Im Grunde bedeutet dies, dass es kein Zeta-Potential gibt. Demnach existiert innerhalb des Messintervalls keine Grenzfläche, die sich über diese Methode nachweisen ließe. Somit kann man also feststellen, dass sich weder durch eine Partikelgrößenbestimmung mittels PCS noch durch eine Messung von Zeta-Potentialen der Nachweis erbringen lässt, dass innerhalb einer Mikroemulsion Partikel existieren. Zumindest reicht die durch die Dynamik des Systems bedingte kurze „Lebensdauer“ möglicher Partikel nicht aus, um sie mit den zur Verfügung stehenden Methoden zu erfassen.

### 3.3.7 Thermodynamische Untersuchungen

Eine der Modellvorstellungen über die Struktur von Mikroemulsionen geht von einer kritischen Lösung aus. Die Entstehung einer Lösung ist häufig mit einer organoleptisch wahrnehmbaren Wärmetönung verbunden. So erwärmt sich eine Lösung, wenn man z.B. NaOH in Wasser löst.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  andererseits verursacht eine Abkühlung der Lösung. Das Auftreten solcher Phänomene ist auf das Wechselspiel zwischen zwei Energienformen zurückzuführen. Zunächst einmal muss Energie aufgebracht werden, um die Ionen aus dem Kristallgitter herauszulösen. Dem gegenüber steht die Energie, die frei wird, wenn das soeben heraus gelöste Teilchen solubilisiert wird. Je nachdem, welche der beiden Energien den höheren Betrag aufweist, stellt man eine positive (Abkühlung) oder negative (Erwärmung) Wärmetönung fest. Dies allein sagt allerdings noch nichts über den Gesamtenergieumsatz aus. Bei Lösungsprozessen kommt wie auch bei chemischen Reaktionen zur umgesetzten Wärmeenergie noch die Entropie hinzu. Dies ist in der Gibbs-Helmholtz-Gleichung formuliert (Formel 3.8).

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad \text{Formel 3.8}$$

$\Delta G$  – Änderung der Freien Energie/ Gibbs-Energie

$\Delta H$  – Änderung der Reaktionsenthalpie

$T$  – Absolute Temperatur

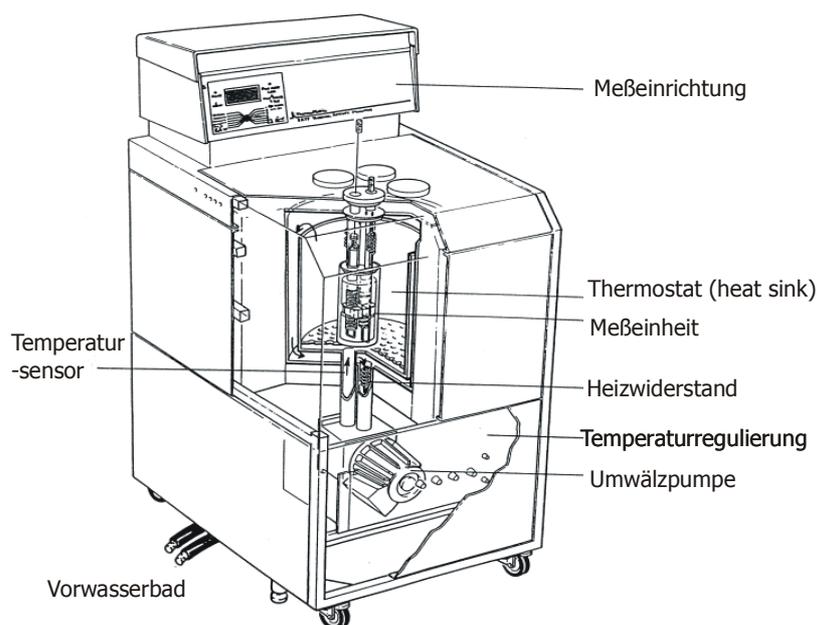
$\Delta S$  – Änderung der Entropie

Freiwillig verlaufende Prozesse zeigen eine negative Änderung der Freien Energie. Das heißt, dass ein System sich freiwillig nur in einen energieärmeren Zustand umwandelt. Mikroemulsionen zeichnen sich durch ihre spontane Bildung aus und müssten demnach ebenfalls eine negative Änderung der Freien Energie aufweisen. Bei „echten“ Emulsionen dagegen handelt es sich um ein thermodynamisch instabiles System. Bei der Erzeugung der Emulsionströpfchen wird für die Erzeugung einer vergrößerten Oberfläche Energie benötigt. Das heißt, dass in dem System die Freie Grenzflächenenergie ( $E_{GF}$ ) zunimmt. Diese wiederum ist abhängig von der Grenzflächenspannung ( $\gamma$ ) und vom Ausmaß der Fläche ( $A$ ) (Formel 3.9).

$$dE_{GF} = \gamma \cdot dA \quad \text{Formel 3.9}$$

Bei Mikroemulsionen ist die Grenzflächenspannung sehr klein und geht nach der Kahlweitschen Näherung (Formel 2.2) bei kleiner werdenden Tröpfchen gegen Null. In diesem Falle ergibt sich für die Freie Grenzflächenenergie ebenfalls ein geringer Wert bzw. ein gegen Null laufendes Ergebnis. Natürlich kommt bei der Erstellung von Mikroemulsionen noch die Solubilisationsenergie hinzu, die frei wird, wenn die hydrophilen Teile der Tenside hydratisiert werden.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob die spontane Bildung auf einen rein entropischen Effekt zurückzuführen ist, oder ob ein enthalpischer Effekt hinzukommt. Dabei gilt es, einige falsche Interpretationen obiger Zusammenhänge zu widerlegen, die von einer negativen Grenzflächenspannung in einer Mikroemulsion sprechen. Allerdings ist die Entropie messtechnisch nicht zugänglich. Nur die Enthalpie kann über die Messung von Wärmetönungen gemessen werden. Im einfachsten Falle einer solchen Messung lässt man eine Reaktion in einem geschlossenen Gefäß stattfinden, dass in ein Wasserbad eingebracht wird.



**Abbildung 3.39 Skizze eines Mikrokalorimeters (TAM 2277, Thermometric AB, Schweden)**

Nach Beendigung der Reaktion misst man die Temperaturänderung des Wassers und kann über die spezifische Wärmekapazität die umgesetzte Energiemenge ermitteln. Diese Vorgehensweise ist jedoch recht grob und nicht geeignet, kleine Wärmemengen zu erfassen. In der Routinepraxis verwendet man für eine solche Analytik ein Mikrokalorimeter, welches die Messung kleinster Wärmemengen ermöglicht. Die Wärme wird über die Messung von Temperaturänderungen über Peltier-Elemente realisiert. Die Messeinheit ist dabei in ein hochkonstantes Wasserbad eingelassen, um eine hohe Temperaturstabilität zu erreichen. Eine solche Apparatur ist in Abbildung 3.39 dargestellt. Die Experimente mit dem Mikrokalorimeter wurden als Titrationsexperiment durchgeführt. Dazu wird eine Perfusionseinheit verwendet, die die Möglichkeit bietet zu einer vorgelegten Probe flüssige Komponenten (z.B. Lösungen oder reine Lösungsmittel) hinzu zu titrieren. Um den Solubilisationseffekt zu minimieren wurde als Vorlage eine Mischung aus Ölkomponente und Cotensid gewählt und als Titrand eine wässrige Tensidlösung. Die genaue Vorgehensweise findet sich unter 6.4.1.7.

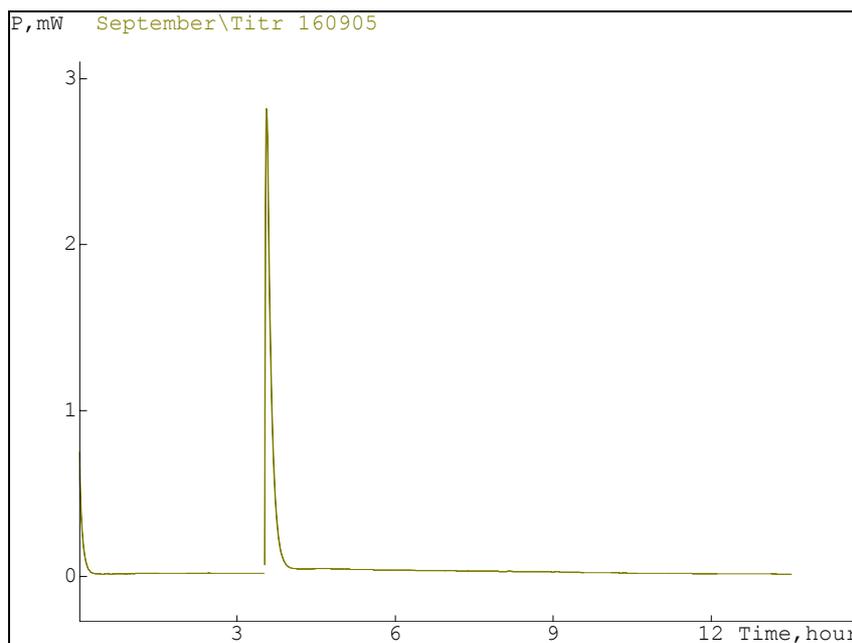


Abbildung 3.40 Screenplot Mikrokalorimeter: Wärmefluss gegen die Zeit

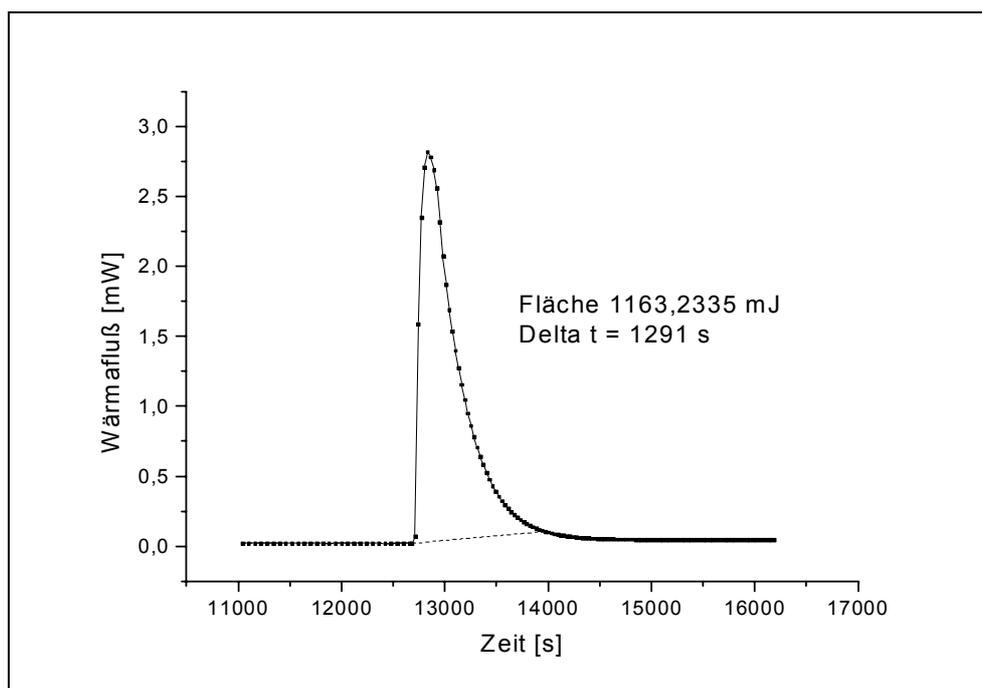


Abbildung 3.41 Datenanalyse eines Screenplots in Origin®

Eine typische Kurve einer solchen Messung ist in Abbildung 3.40 dargestellt. Die Daten eines solchen Screenplots wurden exportiert und mit dem Kalkulationsprogramm Origin® dargestellt. Unter Origin® wurde der Peak eingegrenzt und die Fläche unter der Kurve bestimmt. Die Fläche unter der Kurve gibt die

Wärmemenge in mJ an, die insgesamt umgesetzt wurde. In Abbildung 3.41 ist die zu obiger Grafik gehörige Datenanalyse durch Origin<sup>®</sup> dargestellt. Dabei weist ein nach oben gerichteter Peak auf freiwerdende Energie hin, also auf einen exothermen Vorgang. Da alle Flächen oberhalb der Basislinie als positive Werte berechnet werden, es sich aber um eine negative Energie handelt, muss das Integrationsergebnis demnach entsprechend korrigiert werden. Die Festlegung der Basislinie folgte zwei Gesichtspunkten. Zum einen sollte die Peakbreite ( $\Delta t$ ) bei den drei bis vier Messungen pro Probe etwa gleich sein. Zum anderen sollte aber auch soviel Fläche des Peaks wie möglich bei der Berechnung erfasst werden. Leider war dies nicht immer konsequent umzusetzen, da die Daten des Mikrokalorimeters nicht selten durch Störsignale beeinträchtigt wurden. Als Vorlage für den Titrationsversuch wurde eine konstante Menge eines Öl/Cotensidgemisches von gleich bleibender Zusammensetzung verwendet. Die Zusammensetzung des Titranden wurde zwar verändert, aber es wurden immer gleiche Volumina der Tensidlösung eingesetzt. Da die Dichteunterschiede zwischen den verschiedenen konzentrierten Lösungen nicht sehr groß waren, kann man davon ausgehen, dass annähernd immer die gleiche Masse hinzugesetzt wurde.

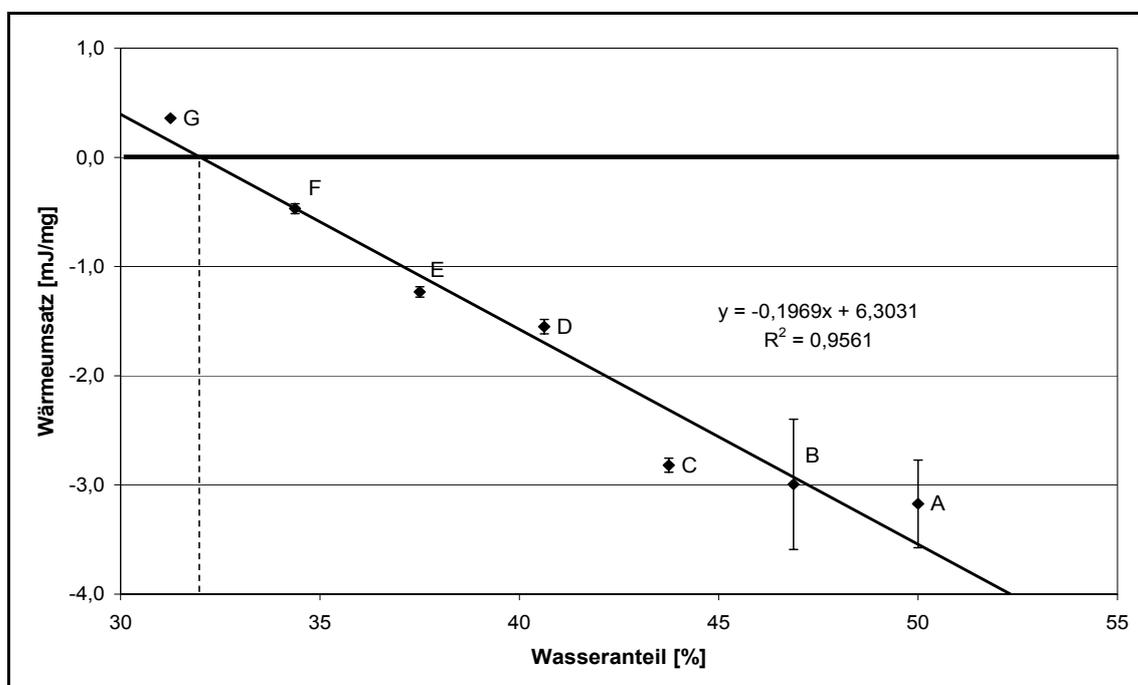
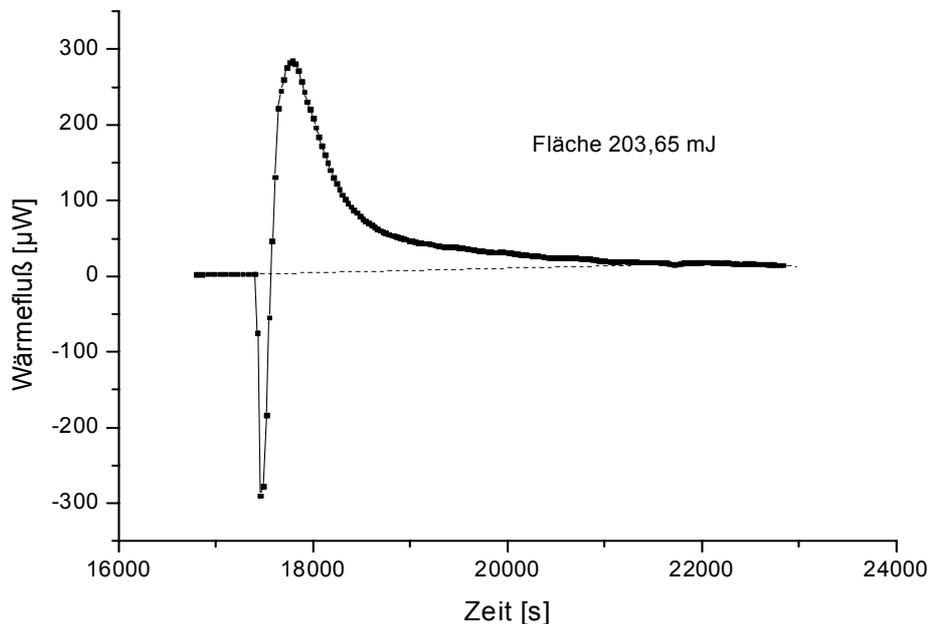


Abbildung 3.42 Wärmeumsatzkurve gegen den Wasseranteil der Gesamtprobe

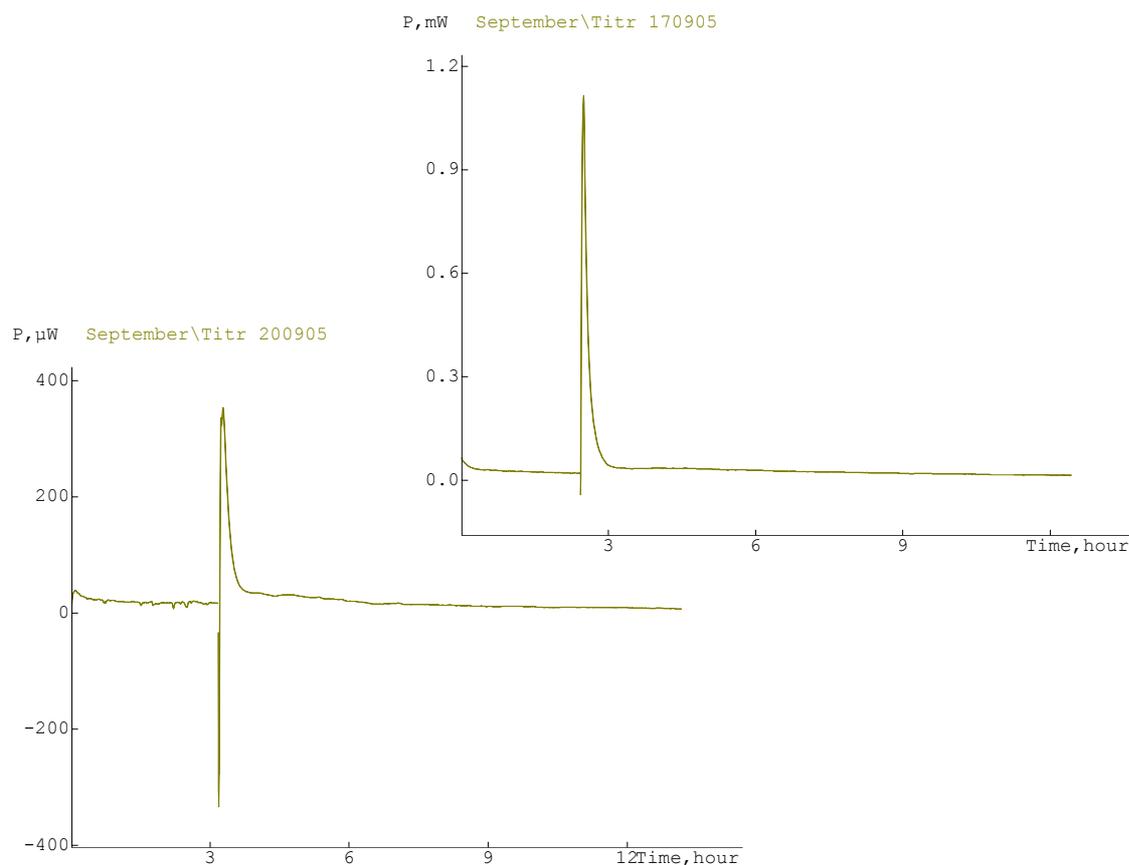
Da die Berechnung der Zusammensetzung von Mikroemulsionen immer massenmäßig durchgeführt werden, wird der Dichteunterschied vernachlässigt und die Betrachtungen anhand der Massen durchgeführt. Die Masse der Gesamtprobe beträgt nach der Titration ca. 800 mg. Die Wärmemengen werden zur Analyse korrigiert, indem die Energie durch die Einwaage geteilt wurde und sich so ein Wert in mJ/mg ergab. In der Abbildung 3.42 ist dieser Wert des Wärmeflusses gegen den Anteil des Wassers aufgetragen. Der Wärmeumsatz bei der Entstehung einer Mikroemulsion zeigt eine gute Korrelation mit steigendem Wasseranteil. Die Trendlinie schneidet die x-Achse bei 32,0 %. Das entspricht einer Masse von rund 256 mg. Der Versuch anhand dieser Daten eine Titration durchzuführen, die eine solche Menge Wasser enthält, führte leider nicht zum Erfolg. Theoretisch hätte sich bei dieser Wasserkonzentration der Wärmefluss idealerweise so darstellen sollen, dass die Flächen eines exothermen Peaks und eines endothermen Peaks annähernd gleich groß sind. Danach hätte dann die Gesamtenthalpie des Vorgangs Null sein müssen.



**Abbildung 3.43** Wärmeflusskurve für eine Titration mit einem Wasseranteil von **260 mg**

Die Messwerte jedoch liegen im gleichen Größenordnungsbereich wie die der Probe F (Abbildung 3.43). Auf die Einwaage korrigiert lässt sich ein Wert von  $-0,58$  mJ/mg berechnen. Wahrscheinlich ist diese Abweichung von der Erwartung auf das Auftreten einer hohen Verdünnungsenthalpie zurückzuführen.

Allerdings gelangt man nicht bei allen Titrationsmischungen zu einer Mikroemulsion. Einige der Mischungen liegen außerhalb der Bereiche, die in Abbildung 3.2 als Mikroemulsion identifiziert wurden. So entsteht bei Probe A keine Mikroemulsion – die resultierende Zusammensetzung (25 % Öl, 62,5 % Cotensid, 12,5 % Tensid mit 100 % Wasser) der Probe liegt außerhalb des Mikroemulsionsbereiches des hintersten Dreiecks in der Darstellung in Abbildung 3.2. Erst mit Probe E (20 % Öl, 50 % Cotensid, 30 % Tensid mit 60 % Wasser) haben sich die Anteile derart verschoben, dass bei der Titration eine Mikroemulsion entsteht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die gemessenen Wärmesignale eine Folge der Hydratation des Cotensids sind.



**Abbildung 3.44** Wärmeflusskurve bei Probe D (oben rechts) und Probe F (unten links)

Im Titrationsversuch mit tensidfreiem Wasser als Titrand erhöhte sich der Wärmeumsatz auf -3,6 mJ/mg. Da die zugesetzte Masse Wasser recht stark mit der freiwerdenden Energie korreliert, ist wahrscheinlich, dass ein etwaiger anderer Prozess überlagert wird. Bei Probe G ist erstmals zu erkennen, dass bei der Abbildung der Mikroemulsion Energie verbraucht wird. Bei den vorherigen Proben war schon immer zu Beginn der Titration ein Peak zu erkennen, der nach unten wies. Das Ausmaß dieses negativen Peaks war jedoch nie sehr groß und die Fläche nahezu vernachlässigbar gering. Das Auftreten dieses negativen Peaks kann seine Ursache in der Dehydratation des Tensids haben. Zu Beginn der Untersuchungen mit dem Mikrokalorimeter ist dieser negative Peak zunächst als systematischer Fehler betrachtet worden. Es hatte sich in den Vorversuchen gezeigt, dass der Beginn der Titration häufig einen solchen Peak verursacht. Besonders bei sehr kalten Raumbedingungen war dies zu beobachten. Offensichtlich war die Titrationsflüssigkeit noch nicht auf der gleichen Temperatur wie sie in der Messampulle vorlag. Die Erwärmung verbrauchte dann eine entsprechende Menge Wärme. Dies ließ sich eine Reduzierung der Titrationsgeschwindigkeit, so dass sich die Temperaturen besser angleichen konnten, minimieren. Erst bei den Proben mit hohem Tensidanteil trat hervor, dass dieser negative Peak kein „Störsignal“ ist. Leider ließen sich keine weiteren Titrationsen mit noch weiter verringertem Wasseranteil durchführen. Die Viskosität der Titranden wurde so hoch, dass diese sich unmöglich durch die dünne Edelstahlkapillare pumpen ließen.

Abschließend bleibt festzustellen, dass bei der Entstehung von Mikroemulsionen Energie frei wird, die aber durch einen Hydratationseffekt zu begründen ist. Die Menge der frei werdenden Energie hängt direkt von der Wassermenge ab. Zudem wird ein Teil der Energie verbraucht, um einen Teil der Hydrathüllen vom Tensid abzuziehen und damit den hydrophilen Teil des Cotensids zu hydratisieren. Dieser Effekt ist umso ausgeprägter je mehr sich das Verhältnis Wasser/Cotensid zu Gunsten des Cotensids verschiebt. Bei dem vorliegenden System liegt der Umschlagpunkt von einem exothermen zu einem endothermen Vorgang rein rechnerisch bei folgender Zusammensetzung der Mikroemulsion: Öl (Miglyol<sup>®</sup> 812/ PAO<sup>®</sup> 2 12,5 %, Cotensid

(Imwitor<sup>®</sup> 308) 31,25 %, Tensid (Tween<sup>®</sup> 20) 24,25 %, Wasser 32,0 %. Leider ließ sich diese rechnerische Betrachtung nicht mit praktischen Daten untermauern. Diese Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass es sich bei der Bildung von Mikroemulsionen um einen rein entropischen Prozess handelt. Es gibt offenbar keinen messbaren Energiebetrag, der frei oder verbraucht werden würde und dabei unabhängig von der Hydratation der Tenside ist. So sind die gemessenen Wärmeübergänge nur eine Folge des Verdünnungseffekts und der Energien, die beim Wechselspiel zwischen Hydratation und Dehydratation der Tenside umgesetzt werden.

### **3.4 Freisetzung aus Diclofenac-haltigen Zubereitungen**

#### **3.4.1 Einführung**

Nachdem verschiedenste physikochemische Charakterisierungen vorgenommen wurden, sollte abschließend noch die Fähigkeit von Mikroemulsionen untersucht werden, die Absorption eines Arzneistoffes über die Haut zu beeinflussen. Als Modellschubstanz wurde Diclofenac verwendet. Diclofenac gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Diclofenac ist in verschiedenen Salzformen in einer großen Anzahl von Arzneiformen auf dem Markt. Neben zahlreichen oralen Darreichungsformen gibt es einige Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut. Diese finden besonders in der Selbstmedikation eine breite Anwendung bei Prellungen und Verstauchungen. Dabei findet sowohl das Diethylaminsalz Verwendung als auch das Natriumsalz. Außerdem gibt es noch ein Kaliumsalz, das aber hauptsächlich in oralen Arzneiformen zu finden ist. Mit Hinblick auf die Anwendung in der Selbstmedikation schien die Wahl von Diclofenac eine Möglichkeit, gängige Marktprodukte auf ihre Freigabe hin zu untersuchen und mit selbst entwickelten Mikroemulsionen zu vergleichen.

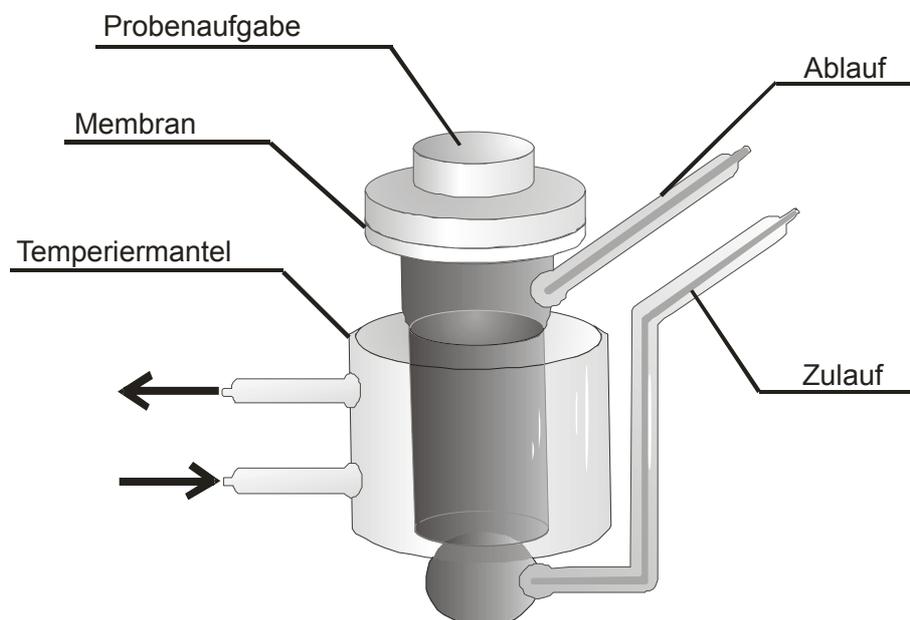
Die in-vitro-Prüfung dermalen Arzneiformen stellt nach wie vor eine große Herausforderung an die apparative Gestaltung dar. Die Korrelation zwischen in-vivo- und in-vitro-Daten ist sehr schwer. In der Routineanalytik greift man aus Kostengründen und aus praktischen Gründen häufig auf künstliche Membranen zurück, die die Haut simulieren sollen. Allerdings gibt es bislang kein künstliches System, mit dem sich die Hautbarriere derart simulieren ließe, dass man von einer wirklichen in-vivo/in-vitro Korrelation sprechen könnte. Es gibt zwar inzwischen künstliche Membranen auf Basis von menschlichen Hautzellkulturen, die jedoch auch nicht mit den in-vivo-Daten korrelieren [Netzlauff et al., 2005]. Besonders kostengünstige Modelle stellen Systeme dar, bei denen einfache Sterilfilter aus Celluloseacetat verwendet werden, die mit einer Flüssigkeit getränkt werden, die dann als Barriere fungiert. Das können Öle mit einer sehr geringen Polarität sein oder

langkettige Alkohole wie Octanol [Csoka et al., 2005; Djordjevic et al., 2005]. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Hautpräparate zu verwenden. Diese sind sehr unterschiedlich. Häufig findet man Präparate von Ratten, haarlosen Mäusen oder Guinea-Schweinen [Chen et al., 2004]. Auch Präparate von Humanhaut sind häufiger als Barriere in Publikationen zu finden [Dreher et al., 1996; Dreher et al., 1997]. Bei der Verwendung von Humanhautpräparaten gibt es allerdings behördliche und sicherheitstechnische Auflagen. Die damit verbundenen Kosten und die Belastung der Mitarbeiter mit entsprechender Dokumentation versucht man in Pilotstudien zu umgehen. In den Versuchen zur Freisetzung in dieser Arbeit wird eine dritte Möglichkeit erprobt. Als Barriere für die Freisetzung wurde auf Schweinehaut zurückgegriffen. Die Haut wird aus Schlachtabfällen gewonnen, die uns von einer Fleischerei überlassen wurden. Während der Schlachtung wurden die Ohren der Tiere entfernt und anschließend die Haut, die sich hinter den Ohren befindet präpariert. Dieser Bereich zeichnet sich dadurch aus, dass hier normalerweise kaum Haare wachsen und die Haut etwas dünner ist als am übrigen Körper. Die Hautstücke wurden so präpariert, dass sich 25 mm große kreisrunde Proben ausstanzen ließen. Diese wurden dann bis zur Verwendung tiefgefroren. Kurz vor der Verwendung wurden die kreisrunden Stücke im halbgefrorenen Zustand auf eine Schichtdicke von 1 mm zugeschnitten. Die Freisetzung erfolgte dann mit Hilfe von Franz-Zellen, einer gängigen Apparatur zur Testung dermalen Arzneiformen (Abbildung 3.45).

### **3.4.2 Methodengewinnung**

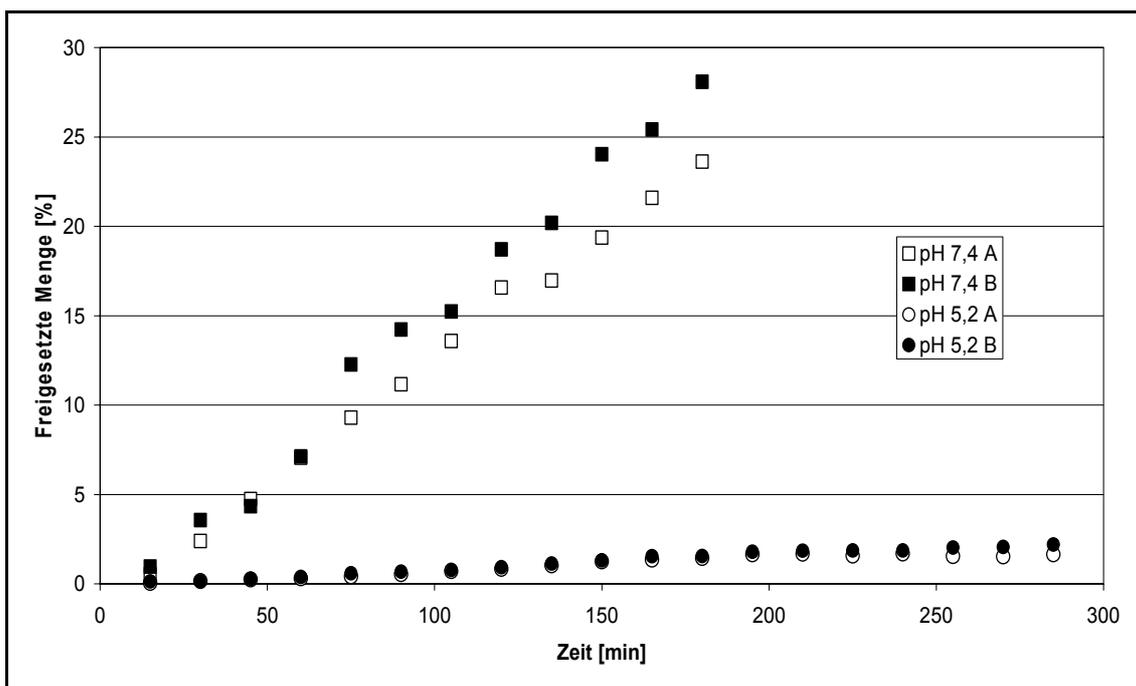
In der Literatur sind unabhängig von der verwendeten Membran verschiedene Methoden der Freisetzungsdurchführung zu finden. Dabei variieren die Temperatur und der pH-Wert des Freisetzungsmediums. Physiologisch liegt der pH-Wert auf der Haut bei 5,2 und man misst eine Oberflächentemperatur von 32 °C. Die normalen Freisetzungen von oralen Darreichungsformen werden nach Ph.Eur. bei pH 7,4 und einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. In der Literatur werden nun alle Möglichkeiten der Kombination dieser 4 Parameter ausgeschöpft. Da hierbei keine

allgemeine Vorgehensweise erkennbar war, bestand die erste Aufgabe dieser Versuchsreihe darin, die Parameter festzulegen.



**Abbildung 3.45 Modell einer Franz-Zelle zur Freisetzung topischer Arzneiformen**

Die Frage nach der Temperatur unterlag der Überlegung, dass physiologischerweise das Blut, welches als analoges Absorptionsmedium betrachtet wird, eine Temperatur von 37 °C hat. Es zeigte sich in den Vorversuchen, dass die Temperierung des Freisetzungsmediums auf 37 °C am ehesten den natürlichen Verhältnissen entsprach. Durch die relativ langen Schlauchverbindungen vom Temperierbad zur Freisetzungszelle, wird in der Zelle eine etwas geringere Temperatur gemessen. Die Oberflächentemperatur der Membranen lag dann annähernd bei 32 °C, wobei dieser Wert geringen Schwankungen unterworfen war, die von den äußeren Bedingungen abhingen. Beim pH-Wert wurde ein Wert von 7,4 gewählt. Vorversuche zeigten, dass die freigesetzte Menge bei pH 5,2 deutlich unter der Menge bei pH 7,4 lag (Abbildung 3.46). Die schlechte Freisetzung bei pH 5,2 ist mit dem Säure/Base-Charakter des Diclofenac zu erklären. Bei diesem pH-Wert liegt das Diclofenac vorwiegend protoniert als Säure vor und zeigt damit eine schlechte Wasserlöslichkeit.



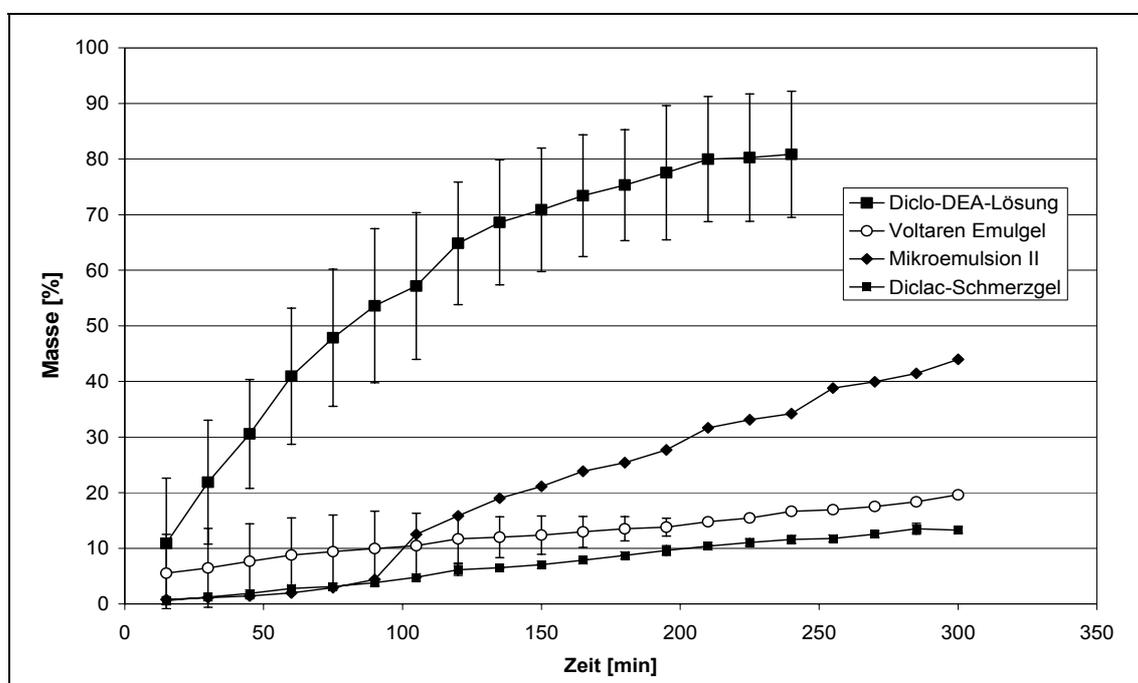
**Abbildung 3.46** Vergleich der Freisetzung einer Diclofenac-Na Lösung bei unterschiedlichen pH-Werten

Wahrscheinlich ist, dass das Diclofenac nach Durchtritt durch die Membran ausgefallen ist und nicht mehr vom Absorptionsmedium aufgenommen werden kann. Spätestens bei Erreichen der Sättigungslöslichkeit im Puffer wird die Säure nicht mehr von der Analytik erfasst. Aus diesem Grund wurden alle späteren Freisetzungsversuche mit pH-Puffer 7,4 Ph.Eur. (natriumchloridhaltiger Phosphatpuffer, isoton) durchgeführt.

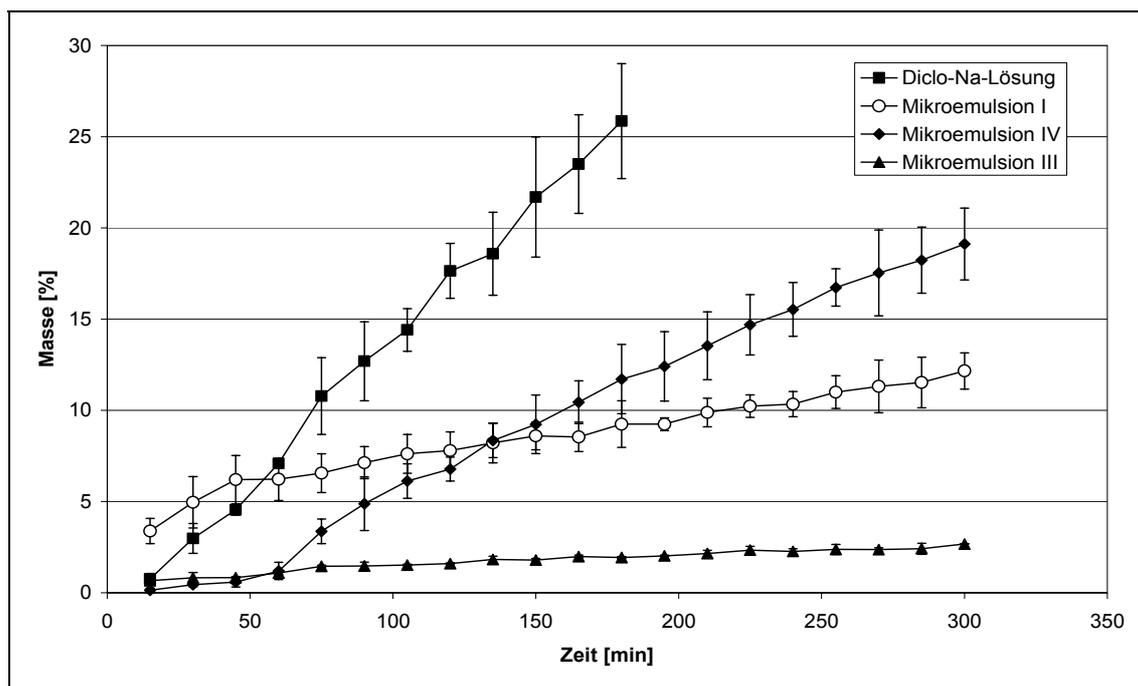
### 3.4.3 Verwendung künstlicher Membranen

Die Verwendung künstlicher Membranen ist aufgrund der nicht immer einfachen und häufig auch kostenintensiven Beschaffung von Hautpräparaten eine Alternative für die in-vitro-Prüfung von dermalen Arzneiformen. In der Literatur werden dabei die verschiedensten Membranen diskutiert. Das Spektrum reicht von einfachen Celluloseacetatfiltern bis zu Spezialanfertigungen oder in Zellkulturen erzeugten Diffusionsbarrieren. Allen gemein ist jedoch, dass sie das wirkliche Freisetzungverhalten dermalen Arzneiformen nur unzureichend simulieren und es meist keine in-vivo/ in-vitro Korrelation gibt. Sie eignen sich daher nur für relative Aussagen. Nur der Vergleich zweier unterschiedlicher Zubereitungen ist möglich, eine absolute Aussage dagegen nur mit gesicherten in-vivo-Daten. An den Versuchen mit künstlichen Membranen sollte zum einen die Methode der Freisetzungsprüfung erarbeitet werden und zum anderen überprüft werden, ob sich die erhaltenen Daten mit denen aus den Versuchen mit den Schweinehautpräparaten vergleichen lassen. Als Membran wurden zwei aus der Literatur bekannte Varianten ausgewählt. Beide Diffusionsbarrieren bestehen aus einem Celluloseacetatfilter der Porenweite  $0,2\ \mu\text{m}$ , die mit 2 verschiedenen lipophilen Flüssigkeiten getränkt wurden. Das waren zum einen Octanol und zum anderen Isopropylmyristat (IPM). Octanol wird häufig für die Bestimmung des Nernstschen Verteilungskoeffizienten verwendet. Diese stoffspezifische Konstante ist ein Maß für die Lipophilie bzw. Hydrophilie eines Stoffes und eine wichtige Kenngröße zur Beurteilung der Penetration durch natürliche Membranen. Aus diesem Grund wurde diese Form der künstlichen Membran verwendet. Das IPM hat ähnliche Eigenschaften, ist allerdings etwas lipophiler und passt von der Kettenlänge der Fettsäure recht gut zu den Bestandteilen der getesteten Mikroemulsionen. Diese Ähnlichkeit in der Art der Fettsäure stellt allerdings in auch ein Problem dar, das beim Octanol nicht ganz so ausgeprägt in Erscheinung tritt. Die Mikroemulsionen verhalten sich nämlich genau so, was sie sich auch auf der menschlichen Haut im Idealfall verhalten sollten. Sie dringen in die Diffusionsbarriere ein und solubilisieren die lipophilen flüssigen Bestandteile der Membran. Das führt

dann aber dazu, dass die Membran löchrig wird und die Zubereitung den Arzneistoff schlagartig freigibt. Dieses Phänomen trat sehr oft bei den IPM-getränkten Filtern auf, was zur Folge hatte, dass dabei keine Daten erhalten wurden, die auswertbar waren. Ein Teil dieses Effektes ist auch auf den hohen osmotischen Druck zurückzuführen, den eine Mikroemulsion ausübt. Die recht dünnen Flüssigkeitssäulen innerhalb des Filters halten dem für gewöhnlich nicht lange stand. Mit dem „Octanol-Filter“ jedoch wurde eine komplette Reihe von Daten aufgenommen ( $n = 2$ ). Die Freisetzungskurven sind in Abbildung 3.47 und Abbildung 3.48 dargestellt. Die genaue Zusammensetzung der Mikroemulsionen ist dem Anhang (6.5.2) zu entnehmen. In Abbildung 3.47 sind die Freisetzungskurven der Fertigarzneimittel Voltaren® Emulgel und Diclac® Schmerzgel zu sehen. Ferner wird das Freisetzungsprofil der Mikroemulsion mit der höchsten Freisetzung und das Freisetzungsprofil einer 1%igen Diclofenac-Diethylamin Lösung (Diclo-DEA) wiedergegeben. Sehr deutlich hebt sich die Freisetzungskurve der Diclo-DEA-Lösung von den anderen Daten ab. Hier gibt es auch die größte Diskrepanz zwischen den beiden Freisetzungsversuchen, was man am sehr großen Fehlerbalken ablesen kann.



**Abbildung 3.47** Freisetzungskurven von Diclofenac-Zubereitungen mit Franz-Zelle über Octanol-haltigem Membranfilter bei 32°C



**Abbildung 3.48 Freisetzungskurven von Diclofenac-Zubereitungen mit Franz-Zelle über Octanol-haltigem Membranfilter bei 32°C**

Die Mikroemulsion übertrifft die Freisetzungsraten der beiden Marktprodukte, wenn auch erst nach einer gewissen Anlaufphase. Erst nach ca. 100 min ist die freigesetzte Menge höher als die der etablierten Produkte. Die Frage nach der für den Patienten vorteilhaftesten Freisetzung ist dabei schwierig. Es stellt sich die Frage, ob man möglichst schnell eine wirksame Konzentration des Arzneistoffes am Wirkort haben möchte oder ob eine längerfristig höhere freigesetzte Menge erwünscht ist. In Abbildung 3.48 sind die Freisetzungprofile von drei Mikroemulsionen sowie das Freisetzungprofil einer 1 %igen Diclofenac-Na-Lösung zu sehen. Die Diclofenac-Na-Lösung zeigt ungefähr die gleiche Freisetzungsrates wie in Abbildung 3.47 die Mikroemulsion. Die Mikroemulsion IV (Abbildung 3.48) bewegt sich zahlenmäßig im selben Bereich wie das Voltaren<sup>®</sup> Emulgel. Diese Ergebnisse erweckten den Eindruck, dass nur die Mikroemulsion II (Abbildung 3.47) in der Lage ist, den Arzneistoff in größerem Maße in bzw. durch die Haut zu bringen, als es die Marktprodukte können. Eigens für diesen Versuch wurde eine Mikroemulsion entwickelt, deren Komponenten in Arzneibüchern monographiert sind. Solche Substanzen werden aufgrund der einfacheren behördlichen Zulassung gern in Arzneimitteln verwendet. Prinzipiell

wurde, wie unter Kap. 3.1 gezeigt, vorgegangen und dabei Mikroemulsion IV erhalten. Die Bestandteile sind wie folgt monographiert: Mittelkettige Triglyceride im Ph.Eur. (Miglyol<sup>®</sup> 812), Polysorbat 20 im Ph.Eur. (Tween<sup>®</sup> 20), mittelkettige Partialglyceride im DAB 1996 (Imwitor<sup>®</sup> 742). Diese Mikroemulsion zeigt hier im „Membran-Versuch“ von knapp 18 % nach 5 h. Damit liegt die freigesetzte Menge im Bereich der beiden Marktprodukte.

#### **3.4.4 Verwendung von Schweinehaut**

Bei den Versuchen mit der präparierten Schweinehaut ging es darum, die Ergebnisse aus den Versuchen mit dem „Octanol-Filter“ zu bestätigen und eventuell zu zeigen, dass die beiden Formen der Diffusionsbarriere äquivalent sind. Die Vorgehensweise zur Präparation der Schweinehaut wurde unter Kap. 3.4.1 bereits kurz dargelegt. Bei der Präparation der Haut war es leider nicht immer möglich, exakt die gleiche Schichtdicke zu erzeugen. Daraus resultiert auch, dass die Ergebnisse tendenziell eine höhere Fehlerspanne aufweisen, als die Daten aus den Versuchen mit dem „Octanol-Filter“.

Leider konnten die Versuche die Erwartungen nicht bestätigen. Die Freisetzungsprofile bleiben deutlich hinter den Ergebnissen aus den vorangegangenen Versuchen zurück. In Abbildung 3.49 sind alle vier getesteten Mikroemulsionen zusammengefasst. Keine der Zubereitungen erreicht die freigesetzte Menge der „besten“ Mikroemulsion aus den Versuchen mit dem „Octanol-Filter“. Mit maximal 4 % nach 23 Stunden Freisetzungsdauer liegt die Freisetzungsrate knapp über der „schlechtesten“ Mikroemulsion aus diesen Versuchen. Wobei natürlich beachtet werden muss, dass dabei nur der Endwert betrachtet wurde. Der zeitliche Rahmen ist jedoch ein völlig anderer. Vergleicht man bei den entsprechend gleichen Zeitintervallen die freigesetzten Mengen, stellt sich heraus, dass die Freisetzung deutlich unter der Freisetzung mit dem Filter liegt.

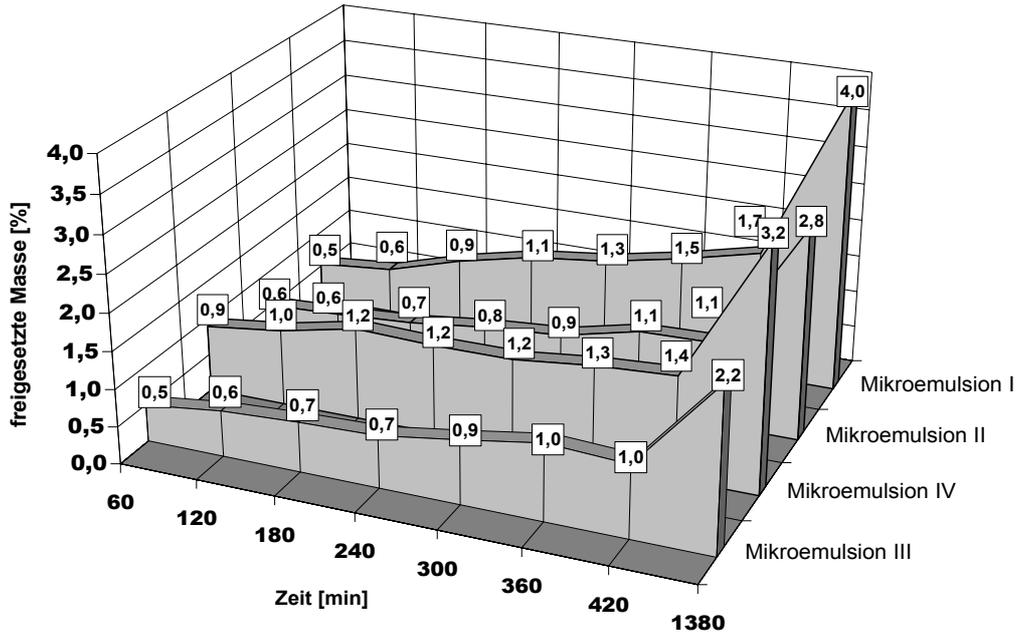


Abbildung 3.49 Freisetzungskurven der getesteten Mikroemulsionen über Schweinehaut bei 32°C (Cave: die Zeitachse ist nicht bis zum Ende linear skaliert)

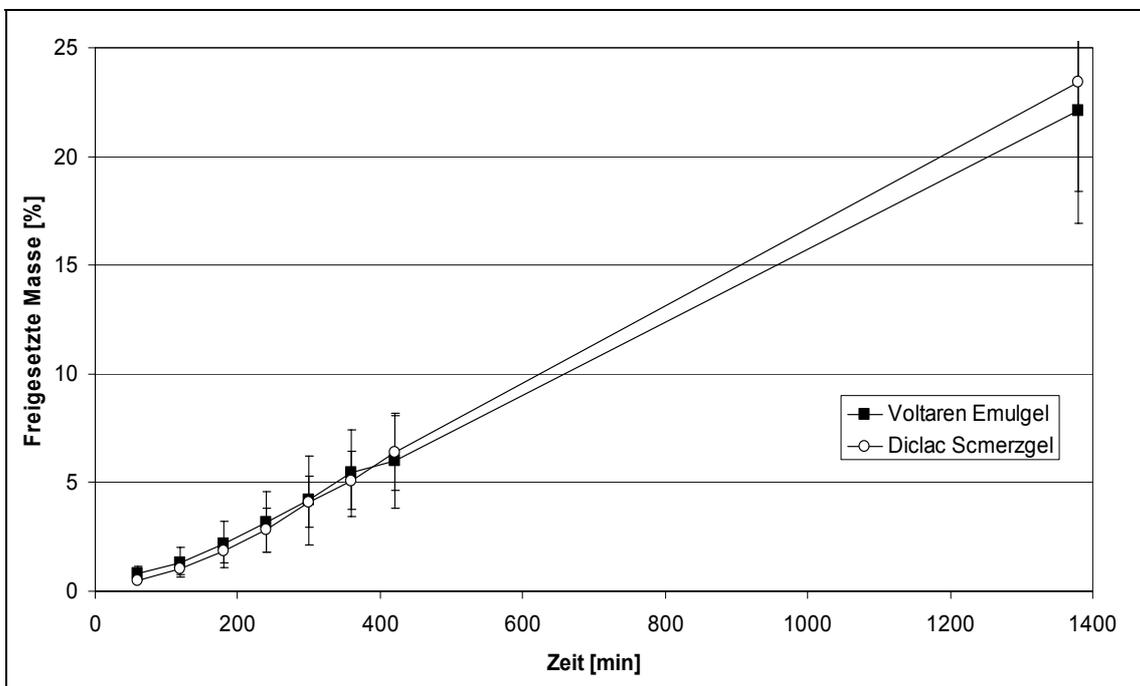


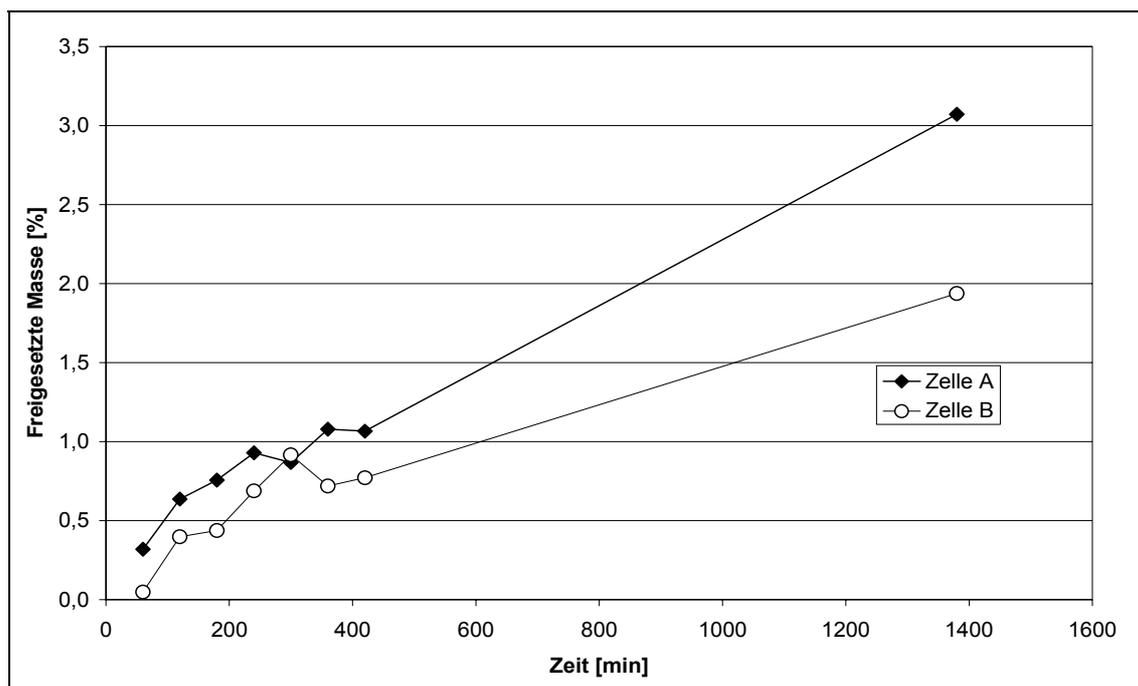
Abbildung 3.50 Freisetzung von Voltaren<sup>®</sup> Emulgel und Diclac<sup>®</sup> Schmerzgel über Schweinehaut bei 32°C

Bei den etablierten Produkten (Abbildung 3.50) stellt sich dieser Sachverhalt nicht anders dar. Überraschenderweise setzen diese zwar insgesamt viel besser frei (ca. Faktor 5), bleiben jedoch auch deutlich (Faktor 5) hinter den dazugehörigen Werten aus dem Filterversuch zurück. Leider bleiben die selbst entwickelten Mikroemulsionen in diesem Versuch weit hinter den Erwartungen aus den „Filterversuchen“ zurück. Auch der Zusatz eines Penetrationsenhancers in Mikroemulsion III führte zu keiner erhöhten Freisetzungsrates.

Zusätzlich zu den Versuchen mit Diclofenac als Modellarzneistoff wurde eine Freisetzung mit Tetracain durchgeführt (Mikroemulsion V). Es sollte festgestellt werden, ob mit diesem Mikroemulsionssystem höhere Raten an freigesetztem Arzneistoff erreichen ließen. Dazu wurde die Tetracain-Base verwendet, die zuvor aus Tetracain-HCL gewonnen wurde(6.4.2.1). Die Base ist deutlich lipophiler als das Hydrochlorid und müsste demnach leichter durch die lipophilen Hautschichten diffundieren. Weiterhin wurde der Mikroemulsion noch Isopropanol zugesetzt, um die Sättigungslöslichkeit in der ursprünglichen Rezeptur zu erhöhen und nach Verdunstung auf der Haut das System in einen übersättigten Zustand zu bringen. Dieser Ansatz schien auch soweit sehr Erfolg versprechend zu sein. Die Freisetzung des Tetracains lag auch mit ca. 11 % nach 23 h deutlich höher. Allerdings war der Arzneistoffanteil um den Faktor 50 höher als bei den Diclofenac-Zubereitungen. Ein Austausch des Tetracains durch Diclofenac-Na oder Diclofenac-Diethylamin in der gewählten Rezeptur brachte aber leider keine Verbesserung der Freisetzung.

### **Verwendung von Humanhaut**

Für diese Versuche stand Probenmaterial aus einer Operation der Bauchdecke einer 75-jährigen Frau zur Verfügung. Die Hautproben wurden genauso aufbereitet wie die Proben der Schweinehaut. Die Anzahl der Zubereitungen für die Freisetzung-untersuchungen wurde auf 3 eingegrenzt. Da sich in den vorhergehenden Versuchen gezeigt hatte, dass die beiden Handelspräparate sich nicht stark voneinander unterscheiden, wurde die Untersuchung auf die Freisetzung von Voltaren® Emulgel verwendet.



**Abbildung 3.51** Freisetzungskurve von Voltaren® Emulgel über Humanhaut bei 32°C

Bei den Mikroemulsionen wurden nur noch Mikroemulsion I und IV freigesetzt, da diese bisher die besten Resultate lieferten. Die Ergebnisse aus den Versuchen mit der Humanhaut bleiben hinter den Ergebnissen mit Schweinehaut deutlich zurück. Während bei den Schweinehaut-Versuchen mit den beiden Handelsprodukten eine Freisetzung von teilweise über 20 % nach 23 Stunden erreicht wurde, liegt hier die Menge des freigesetzten Arzneistoffes bei knapp 3 % und darunter (Abbildung 3.51). Bei den Mikroemulsionen bestätigt sich der Trend, dass sie deutlich schlechter freisetzen. Hier liegen die Ergebnisse sogar nur im Bereich von 0,5 % bis 1 %.

### 3.4.6 Bewertung und Vergleichbarkeit der Freisetzungsversuche

Die hier verwendeten Membranen sind alle nicht miteinander vergleichbar. Alle zeigen nach bestimmten Zeitintervallen unterschiedliche Freisetzungsmengen. Dies bestätigt, dass solche in-vitro-Versuche nur Modelle darstellen und ohne dazugehörige in-vivo-Daten keine gesicherte Aussage zulassen. Es ist mit den beschriebenen

Modellen nur möglich eine relative Aussage zu treffen und die unterschiedlichen Zubereitungen miteinander zu vergleichen.

Interessant ist, wenn man die beiden Hautmodelle vergleicht, dass offenbar die Humanhaut eine noch größere Barriere für exogene Stoffe darstellt, als es die Schweinehaut zu leisten vermag. Allerdings ist Haut des Schweins natürlich auch deutlich dicker als die des Menschen. Dies war bei der Vorbereitung der Hautpräparate auch deutlich zu erkennen. Ein weiterer Aspekt ist die Tatsache, dass die Schweinehaut sehr viel mehr von Poren (Haarfollikel) durchzogen ist als die Humanhaut. Bei der Präparation wurde zwar darauf geachtet, dass solche Poren nicht angeschnitten werden, aber auszuschließen ist dies nicht gänzlich. Die Humanproben wiesen so gut wie gar keine solchen Poren auf. Etwaige Poren sorgen natürlich für eine Beschleunigung der Freisetzung. Hinzu kommt, dass die Schweinehaut durch die Handhabungen während der Schlachtung durch die Wasserdampfbehandlung natürlich stark geschädigt ist. Die Humanhaut hat als einzig schädigende Prozedur das Einfrieren zur Lagerung zu überstehen, so dass die Barrierefunktion nicht ganz so stark in Mitleidenschaft gezogen wurde. So wäre zu erklären, dass die Schweinehaut ein besseres Freisetzungsverhalten bedingt als die Humanhaut.

Die Versuche mit der Humanhaut machen auch deutlich, dass in der Praxis bei der Anwendung solcher topischer Diclofenac-Zubereitungen der therapeutische Effekt des Wirkstoffes in Frage gestellt wird. Auch marketinginduzierte „Neuerungen“ wie die Liposomentechnologie beim Diclac<sup>®</sup> Schmerzgel bringen, wie die Versuche mit der Schweinehaut gezeigt haben, keine Vorteile gegenüber konventionellen Produkten. Die hier vorgestellten Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass der therapeutische Nutzen solcher Arzneimittel eher auf einem Placebo-Effekt beruht.

Weiterhin war erwartet worden, dass die Art des Salzes für die Freisetzung von wesentlicher Bedeutung ist. Hier zeigen die Daten ein sehr uneinheitliches Bild. Während im „Filterversuch“ die Penetration des Diethylaminsalzes aus einer wässrigen Lösung wesentlich effektiver ist als die des Natriumsalzes, spiegelt sich das in den Hautmodellen nicht wieder. Die beiden Marktprodukte sind trotz

unterschiedlicher Salze nicht sehr verschieden und bei den Mikroemulsionen I und II, die bis auf den Wirkstoff gleich sind, setzt Mikroemulsion I besser frei.

Enttäuschend war, dass keine der getesteten Mikroemulsionen in der Lage war mit den Marktprodukten „zu konkurrieren“. Das liegt zu einem großen Teil daran, dass die Vorteile einer Mikroemulsion erst deutlich werden, wenn man den Arzneistoff in einer Konzentration nahe der Sättigungslöslichkeit in eine solche Arzneiform integriert. Das würde für die hier verwendeten Mikroemulsionen deutlich höhere Arzneistoffanteile bedeuten und damit wäre die Vergleichbarkeit der Versuche nicht mehr gegeben gewesen. Eine höhere Konzentration wäre andererseits durchaus sinnvoll, da durch die niedrige Viskosität der Mikroemulsionen sich diese auf der Haut sehr viel besser verteilen lassen als die Marktprodukte. Man benötigt deutlich weniger Zubereitung um eine bestimmtes Hautareal einzureiben als von einem Emulsionsgel. Abschließend bleibt also festzustellen, dass die Marktprodukte noch immer vorteilhafter sind und das auch, weil sie aufgrund des geringen Tensidanteils besser auf der Haut vertragen werden, als die Mikroemulsionen.

## 4 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Systematik zu entwickeln, mit der es möglich ist, schnell und umfassend Mikroemulsionen zu entwickeln und zu charakterisieren. Dabei war eine wesentliche Fragestellung die Vorhersagbarkeit für das Entstehen von Mikroemulsionen.

Im ersten Schritt wurden neue Mikroemulsionssysteme entwickelt und dabei eine Methode erprobt, die es ermöglicht, diese Systeme möglichst schnell und mit geringem Materialaufwand zu erzeugen. Die Mischungen aus Tensid, Cotensid und Öl wurden dazu in einer Art Titrationsverfahren mit Wasser versetzt. Die Auswahl der eingesetzten Komponenten beschränkte sich auf die Verwendung verschiedener Tenside bei einem festgelegten Cotensid und einer festgelegten Ölmischung, die sich in vorangegangenen Versuchen als besonders hautverträglich herausgestellt hatten. Im Fokus der Untersuchung standen 6 Tenside, die eine ähnliche chemische Struktur aufwiesen und drei verschiedenen Tensidgruppen entstammten. Es wurden aus der Gruppe der Polysorbate das Tween<sup>®</sup> 20 und das Tween<sup>®</sup> 80, aus der Gruppe der PEG-Glycerolfettsäureester das Tagat<sup>®</sup> L2 und das Tagat<sup>®</sup> O2 und aus der Gruppe der PEG-Fettalkoholether das Brij<sup>®</sup> 35 und das Brij<sup>®</sup> 96 ausgewählt. So war es möglich, den Einfluss der Tensidkomponente zu untersuchen. Mischungen, bei denen sich aus der Mischung der Komponenten eine Mikroemulsion bildete, wurden in Dreikomponentendiagrammen als Mikroemulsionsfläche kenntlich gemacht. Es war zu erkennen, dass eine ähnliche chemische Struktur des Tensids auch zu ähnlichen Mikroemulsionsbereichen führte.

Daraufhin wurden einige physikalische Untersuchungen mit den Tensiden durchgeführt, die zum Ziel hatten, einen Zusammenhang zwischen stoffspezifischen Größen und dem Auftreten einer Mikroemulsion zu ermitteln. Die Tensid/Cotensid-Mischungen wurden einer Trübungspunktbestimmung unterzogen und es wurde versucht die Grenzflächenspannungen dieser Mischungen zu messen. Die erzielten Ergebnisse ließen jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen den Tensideigenschaften oder den Eigenschaften der Tensid/Cotensid-Mischung und der Größe des Mikroemulsionsbereiches erkennen.

Für eine Verwendung der entwickelten Mikroemulsionen als Arzneiträger sollten diese eine gewisse Stabilität aufweisen. Sie sollten nicht ihren kolloiddispersen Zustand verlieren, wenn sie auf die Haut aufgetragen werden oder peroral appliziert werden und dabei auf Körpertemperatur erwärmt werden. Um dieser Forderung nachzukommen und die Temperaturstabilität zu untersuchen, wurden die Mikroemulsionen erwärmt und abgekühlt bis sie in einen grobdispersen Zustand umschlugen. Es zeigte sich bei allen untersuchten Rezepturen, dass die Temperaturstabilität zu einem großen Teil auf den Einfluss der Tensidkomponente zurückzuführen ist. Tendenziell ist der Temperaturbereich, in dem eine Mikroemulsion in einem kolloiddispersen Zustand vorliegt umso größer, je größer der Anteil des Tensids an der Gesamtmischung ist. Ein ähnliches Phänomen ließ sich beobachten, wenn man das Wasseraufnahmevermögen untersucht. Das Wasseraufnahmevermögen bzw. der Wassergehalt ist eine wichtige Größe für die Integration von Arzneistoffen und die Freisetzung inkorporierter Arzneistoffe. Besonders die sehr tensidreichen Mischungen zeigten bei dieser Untersuchung sehr hohe Kapazitäten für Wasser. Es ließ sich soviel Wasser hinzufügen, dass bei der resultierenden Mischung die Anwendbarkeit der Definition von einer Mikroemulsion fragwürdig erschien.

Ein wichtiges Qualitätskriterium bei grobdispersen gewöhnlichen Emulsionen ist die Tröpfchengröße der inneren Phase. Diese Bestimmung wird auch bei Mikroemulsionen durchgeführt, obwohl es keine innere und äußere Phase gibt. Die gemessenen Partikelgrößen sind im Nanometerbereich anzusiedeln und eine Folge der Dynamik einer Mikroemulsion. Zur Charakterisierung der entwickelten Mikroemulsionen wurden diese mittels Photonenkorrelationsspektroskopie vermessen. Die Ergebnisse jedoch deuten darauf hin, dass sich in den vermessenen Proben keine Tröpfchen nachweisen lassen. Die gemessenen Partikelgrößen liegen teilweise unterhalb der Größe der Tensidmoleküle und sind daher nicht als Tröpfchen zu bezeichnen. Dies wird durch die Ergebnisse aus der Bestimmung des Zeta-Potentials unterstützt. Es wurden keine Potentiale ermittelt, die den Nachweis einer definierten Grenzfläche zwischen den lipophilen Komponenten und der hydrophilen Komponente

erbringen. Die gemessenen Potentiale schwanken um den Nullpunkt herum und können wie die Partikelgrößen keinen Tröpfchen zugeordnet werden.

Eine weitere wichtige Eigenschaft von Mikroemulsionen ist ihre thermodynamische Stabilität und ihre spontane Bildung. Diese Besonderheit grenzt sie von den grobdispersen Emulsionen ab. Bei den Untersuchungen der Mikroemulsionen im Mikrokalorimeter sollte überprüft werden, ob diese spontane Bildung nur auf einen entropischen Effekt zurückzuführen ist oder ob ein Wärmeumsatz bei der Bildung stattfindet. Bei der Bildung der Mikroemulsion gibt es offensichtlich zwei entgegengesetzte Energien. Zum einen spielt die Hydratation hydrophiler Bestandteile eine wichtige Rolle und zum anderen werden hydratisierte Bestandteile zugunsten anderer wieder dehydratisiert. Die Hydratation korreliert streng mit der eingebrachten Wassermenge. Die Dehydratation gewinnt dagegen erst mit geringen Wasseranteilen an Bedeutung. Die beiden Prozesse überlagern sich und führen aufgrund des großen Ausmaßes des Hydratationsprozesses zu einem Anstieg der freiwerdenden Energie mit steigendem Wasseranteil. Da die beiden Prozesse zum einen Wärme verbrauchen und zum anderen Wärme frei wird, kann man nicht von einem Zusammenhang mit der Entstehung der Mikroemulsion ausgehen. Es hat sich gezeigt, dass die Bildung einer Mikroemulsion unabhängig davon passiert, ob ein positiver oder negativer Gesamtwärmeumsatz gemessen wird. Somit wäre die Bildung einer Mikroemulsion auf einen rein entropischen Effekt zurückzuführen.

Zum Schluss wurden die entwickelten Mikroemulsionen noch hinsichtlich ihrer Freisetzung untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine weitere Mikroemulsion entwickelt, die nur aus Komponenten bestand, die in Arzneibüchern monographiert sind. Die Freisetzung des Modellarzneistoffes Diclofenac aus den Mikroemulsionen wurde über drei verschiedene Diffusionsbarrieren getestet und mit marktüblichen Produkten verglichen. Dabei stand auch die Vergleichbarkeit der drei Membransystem im Fokus. Es zeigte sich, dass die Membranen nicht miteinander zu vergleichen sind und die Ergebnisse nur eine relative Aussage ermöglichen. Weiterhin war es nicht möglich, eine Mikroemulsion zu finden, die eine bessere Freisetzung hatte als die untersuchten Marktprodukte Voltaren<sup>®</sup> Emulgel und Diclac<sup>®</sup> Schmerzgel.

In dieser Arbeit konnten wichtige theoretische Ansätze zur Struktur und Bildung von Mikroemulsionen mit praktischen Messergebnissen bewiesen werden. Eine Vorhersagbarkeit für das Entstehen von Mikroemulsionen jedoch ist nach wie vor schwierig und konnte nicht in genügender Art dargestellt werden.

## 5 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

The aim of this study was to develop a system which enables the rapid and extensive development and characterisation of microemulsions. An essential question was the predictability of microemulsion formation.

In the first step new microemulsion systems were developed and a method was tested which enabled these systems to be produced as fast as possible and with low cost for material and supplies. Water was added to the mixtures from surfactant, cosurfactant and oil by titration to microemulsion area. A fixed cosurfactant and a fixed oil, which are physiological acceptable, were used with different surfactants. In previous trials the investigation focused on 6 surfactants, which all exhibited a similar chemical structure and derived from three different groups of surfactants. Tween<sup>®</sup> 20 and Tween<sup>®</sup> 80 were selected from the group of polysorbates, Tagat<sup>®</sup> L2 and Tagat<sup>®</sup> O2 from the group of the PEG glycerol fatty acid esters and Brij<sup>®</sup> 35 and the Brij<sup>®</sup> 96 from the group of the PEG fatty alcohol ethers. In this way it was possible to examine the influence of the surfactant component. Mixtures which formed a microemulsion were marked in three-component-diagrams as microemulsion surfaces. It could be observed that a similar chemical structure of the surfactants led also to similar microemulsion ranges.

Accordingly some physico-chemical properties of the surfactants were assessed with the aim to determine a correlation between material specific characteristics and the ability to form a microemulsion. The cloudpoint of surfactant and cosurfactant mixtures was determined and an attempt was made to measure the surface tension of these mixtures. However, the obtained results showed no direct correlation between surfactant properties or the characteristics of the mixture of surfactant and cosurfactant and the size of the microemulsion range.

For use of the developed microemulsions as drug carriers these should exhibit certain stability. They should maintain their colloidal dispersity if they are applied to the skin or orally, and warmed up to body temperature. In order to meet this requirement and to examine the temperature stability, the microemulsions were warmed and cooled until they changed to a coarse dispersion. It could be observed with all examined

microemulsion systems that the temperature stability is to be attributed to a large extent to the influence of the surfactant. By trend, a higher portion of surfactant in the mixture, the larger the temperature range in which a microemulsion is in a colloidal-dispers state. A similar phenomenon could be observed if one examines the water absorption ability. The water absorption ability and/or the water content are an important factor for the integration of drugs and the release of included drugs. Particularly the mixtures with high content of surfactant showed very high water uptake capacities during this investigation. Systems with high water content (> 95 %) are close to the order to solubilisates and do not fulfilled the definition of a microemulsion. An important quality parameter of standard emulsions is the droplet size of the inner phase. This requirement is also applied to microemulsions, although there is no inner and outer phase. The measured particle sizes are in the nanometer range and are a consequence of the dynamics of a microemulsion. For the characterisation of the developed microemulsions these were measured by means of photon correlation spectroscopy. However, results of PCS measurements indicated that droplets are not present in the system. The measured particle sizes partly lie below the size of the molecules of the surfactant and can, therefore, not be attributed to liquid droplets. This is supported by the results from the determination of the Zeta potential. No potentials which offered proof of a defined boundary surface between the lipophilic components and the hydrophilic component could be determined. The measured potentials vary around the zero point and can be assigned like the particle sizes to no droplets. A further important characteristic of microemulsions is their thermodynamic stability and their spontaneous formation. This characteristic distinguishes it from the emulsions with coarse dispersity. During the investigations of the microemulsions in the microcalorimeter it should be examined whether this spontaneous formation is only due to an entropic effect or whether a heat transformation takes place at formation. With the formation of the microemulsion there are obviously two opposite energies. On the one hand the hydration of hydrophilic components plays an important role and on the other hand some hydrated components are dehydrated to the advantage of others. The hydration correlates strictly

with the quantity of water which is added. The dehydration only gains significance with a small content of water. The two processes overlay and lead due to the large extent of the hydration process to a rise of the free energy with rising content of water. Since the two processes use heat, and also heat is released, cannot presume that there is a relationship with ability to form a microemulsion. It was shown that the formation of a microemulsion happens independently of whether a positive or negative total heat transformation is measured. Thus the formation of a microemulsion would be due to a purely entropic effect.

Finally the developed microemulsions were examined regarding their drug release properties. In addition, a microemulsion, consisting of monographed excipients was developed. The release of the model drug Diclofenac from the microemulsions was tested over three different diffusion barriers and compared with usual market products. Here the focus was on comparability of the three membrane systems. It was shown that the membranes cannot be compared and the results only enable a relative statement to be made. In addition it was not possible to find a microemulsion which had a better release than the examined market products Voltaren<sup>®</sup> Emulgel and Diclac<sup>®</sup> Schmerzgel.

The findings of the present study give important theoretical insight into the structure and formation of microemulsions. However, predictability for developing microemulsions still remains difficult and could not adequately be solved.

## 6 ANHANG

### 6.1 Verwendete Substanzen

Substanz	Firma
Acetonitril, HPLC – grade	Carl Roth GmbH + Co, Karlsruhe
Brij <sup>®</sup> 35	Uniquema, Everberg, Belgien
Brij <sup>®</sup> 96	Uniquema, Everberg, Belgien
Cellulose-Acetat-Filter 0,2 µm	Sartorius AG, Göttingen
Diclac <sup>®</sup> Schmerzgel	Hexal AG, Holzkirchen
Diclofenac-Na	Heumann Pharma, Feucht
Diclofenac-Diethylamin	Amoli Organics, Mumbai, Indien
Diethylether	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
Diethylenglykol-Monobutylether	Sigma Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
Diethylamin	Sigma Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Riedel-deHaën GmbH, Seelze
Essigsäure, HPLC – grade	Promochem GmbH, Wesel
Ethylenglykol	Sigma Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
Eutanol <sup>®</sup> G	Cognis Deutschland GmbH, Düsseldorf
Imwitor <sup>®</sup> 308	Sasol Germany GmbH, Witten
Imwitor <sup>®</sup> 742	Condea Chemie GmbH, Witten
Isopropanol	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
Kaliumdihydrogenphosphat	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
Miglyol <sup>®</sup> 812	Sasol Germany GmbH, Witten
Natriumchlorid	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
Natriumhydroxid	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
Natrim sulfat	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
Octanol	Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
PAO <sup>®</sup> 2	Hansen & Rosenthal, Hamburg
Softigen <sup>®</sup> 767	Condea Chemie GmbH, Witten

Substanz	Firma
Streusalz	Hausmeister, Tiefgarage
Tagat <sup>®</sup> L2	Th. Goldschmidt AG, Essen
Tagat <sup>®</sup> O2	Th. Goldschmidt AG, Essen
Tetrahydrofuran, HPLC – grade	Promochem GmbH, Wesel
Tetracain HCl	Hermal GmbH, Reinbek
Tween <sup>®</sup> 20	Uniquema, Everberg, Belgien
Tween <sup>®</sup> 80	Uniquema, Everberg, Belgien
Voltaren <sup>®</sup> Emulgel	Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

## 6.2 Geräte

### HPLC-Anlage:

Autosampler Firma Kontron Instruments, Neufahrn,  
Typ: HPLC 360

Detektor Firma Gynkotek, München,  
Typ: Spektrophotometer SP-4

Pumpe Firma Gynkotek, München,  
Typ: 300B

Integrationsprogramm Firma Kontron Instruments, Neufahrn,  
Typ: MT 450

Beheizbarer Magnetrührer Firma IKA-Werke, Janke & Kunkel  
GmbH, Stauffen  
Typ: IKAMAG RET basic mit ETS-D4  
fuzzy (Temperatursteuerung)

Analysenwaage Firma Satorius AG, Göttingen,  
Typ: Satorius A 200 S

Mikrowaage	Firma Satorius AG, Göttingen, Typ: Satorius 4501 micro
Mikrokalorimeter	Firma Thermometric, Järfälla, Schweden Thermal Activity Monitor 2277, Perfusion System 2277-401
Steuerungssoftware	Digitam-Software 4.1
Titrationpumpe	Firma Hamilton, Bonaduz, Schweiz Hamilton Microlab M
pH-Checker	Firma Hanna instruments, Kehl am Rhein, Typ: Satorius 4501 micro
Zetasizer	Firma Malvern, Worcestershire, UK Zetasizer Nano ZS Typ: ZEN 3600
Steuerungssoftware	Dispersion Technology Software 4.10 Malvern Instruments Ltd.
Differential Scanning Calorimetrie (DSC)	Firma Perkin-Elmer, US-Norwalk, Typ: DSC7
Schlauchpumpe	Firma Ismatec, Wertheim-Mondfeld Typ: IPS 8
Thermometer	Firma Greisinger electronic, Regenstauf Digitalthermometer GTH 175/ MO

---

Spinning-drop-Tensiometer	Firma Krüss, Hamburg Typ: Site 02
Plattentensiometer	Firma Krüss, Hamburg Typ: K12
Oszillations-Rheometer	Bohlin Instruments, Firma Malvern, Worcestershire, UK Typ: CVO 120
Biegeschwinger	Firma Anton Paar, Graaz, Österreich Typ: DMA 55

### 6.3 Spezielle Software

OriginPro7 <sup>®</sup>	OriginLab Corporation, Northampton, USA
CorelDraw <sup>®</sup> 10/12	Corel Corporation, Ottawa, Kanada
Atomsmith <sup>®</sup> , Vers. 1.5.0.	Bitwixt Software Systems LLC, Minnetonka, USA

### 6.4 Methoden

#### 6.4.1 Physikalische Methoden

##### 6.4.1.1 Bestimmung der Trübungspunkte

0,5 g der zu untersuchenden Tensidmischungen wurden in einer 12,5%-igen Diethylenglykol-Monobutylether Lösung in Aqua bidest zu 100 ml gelöst und unter Rühren ca. 2 °C/min in einem Propylenglykol-Bad erwärmt bis die Lösung trüb wurde. Die Lösung wurde nicht mehr als 10 °C über diese Trübungstemperatur hinaus erwärmt. Anschließend wurde die Lösung langsam (2 °C/min) abgekühlt. Der Mittelwert der Temperatur, bei der die Lösung trüb wurde und derjenigen, an der sie

wieder klar wurde, charakterisiert den Trübungspunkt. Die Messungen wurden zweimal wiederholt ( $n = 3$ ), Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

### **6.4.1.2 Bestimmung der „Phaseninversionstemperatur“ (PIT)**

Je 5 g der zu untersuchenden Mikroemulsionen wurden bis zur Trübung unter leichtem Schütteln erwärmt. Bei der Erwärmung über Raumtemperatur wurde obig angeführter beheizter Magnetrührer verwendet. Anschließend wurde die Mikroemulsion solange abgekühlt (teilweise unter Verwendung von Eis) bis die Trübung verschwand. Der Mittelwert der beiden gemessenen Temperaturen wurde als PIT festgelegt. Diese Vorgehensweise wurde zweimal wiederholt ( $n = 3$ ).

Bei der Bestimmung der PIT bei Abkühlung unterhalb der Raumtemperatur wurde die Probe auf eine Kältemischung (Eis/ Streusalz) gestellt, regelmäßig vorsichtig geschüttelt und die Temperatur beim Eintritt der Trübung der Mikroemulsion gemessen. Anschließend wurde die Temperatur gemessen, bei der die Probe unter Einfluss von Raumtemperatur unter leichtem Schütteln wieder klar wurde. Die Auswertung erfolgte wie bei Erwärmung der Proben über Raumtemperatur und der Versuch wurde zweimal wiederholt. Bei allen Versuchen wurden die entsprechenden Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet.

### **6.4.1.3 Messung der Oberflächenspannung**

Die Messungen wurden mit dem Krüss Plattentensiometer durchgeführt. Die Proben wurden in die Glasschälchen überführt und 5 min auf 22 °C temperiert. Es wurde eine Messreihe mit 10 Messpunkten vermessen und daraus Mittelwert und Standardabweichung abgeleitet. Die Dichte jeder Probe wurde zuvor mit dem Biegeschwinger ermittelt, da die korrekte Dichte von der Software für die Berechnung der Oberflächenspannung benötigt wird. Das Gerät wurde täglich mit Aqua bidest (72-74 mN/m) kalibriert.

### **6.4.1.4 Viskositätsmessungen**

Die Untersuchung der Viskosität wurde mit einem Bohlin Rheometer durchgeführt. Als Messeinrichtung stand ein Platte-Platte-System zur Verfügung, das auf 20°C

---

temperiert wurde. Pro Messung sind 10 Messpunkte aufgenommen worden. Die Proben wurden üblicherweise 2-mal vermessen. Eine dritte Messung wurde nur durchgeführt, wenn die Ergebnisse der ersten beiden Messungen stark schwankten. Die Messungen erfolgten bei konstanter Scherrate, wobei es sich um eine Oszillationsmessung handelte (Standardvorgaben durch die Steuerungssoftware). Die Werte wurden gemittelt und die Standardabweichung berechnet.

#### **6.4.1.5 Messung von Grenzflächenspannungen**

Die Grenzflächenspannungen wurden mit dem Spinning-drop-Tensiometer bei einer Temperatur von 22 °C ermittelt. Als „äußere“ Phase wurde eine 0,1 %ige Tween<sup>®</sup> 20-Lösung verwendet. Die zu vermessende Probe wurde mittels einer HPLC-Spritze tröpfchenweise in die rotierende Kapillare gespritzt. Ein geeigneter Tropfen wurde mittels Ablassventil und Neigungsregulierung des Messtisches in die Mitte des Beobachtungsfensters gebracht. Nachdem die Umdrehungsgeschwindigkeit der Kapillare so weit erhöht wurde, dass der Tropfen in seiner Ausdehnung die 4-fache Länge im Verhältnis zur Höhe erreicht hatte, wurde die Höhe des Tropfens in Skalenteilen bestimmt. Die Skalenteile wurden mit Hilfe eines Kalibrierdrahtes in Millimeter umgerechnet. Dabei entsprach ein Skalenteil 0,25 mm. Mit Hilfe der Formel Formel 3.2 wurde die der Durchmesser des Tropfens in eine Grenzflächenspannung umgerechnet. Die Messungen wurden jeweils zweimal (n = 3) wiederholt.

#### **6.4.1.6 Teilchengrößenmessung, Messung des Zeta-Potentials**

Für die Teilchengrößenmessung im Nanometerbereich stand der Zetasizer zur Verfügung. Die zuvor auf Viskosität und Brechungsindex untersuchten Proben wurden bei 22 °C temperiert und mittels der geräteeigenen Automatikfunktion vermessen. Als Vorgaben wurden die disperse Phase mit einer Absorption von 0,01 (Standardvorgabe) und dem zur Probe gehörigen Brechungsindex und die kontinuierliche Phase mit dem gleichen Brechungsindex und der zuvor ermittelten Viskosität sowie ebenfalls einer Absorption von 0,01 angegeben. Es sind jeweils drei Bestimmungen durchgeführt worden, bei denen das Gerät selbstständig die Anzahl der Messpunkte pro Reihe

festlegte. Die Anzahl der Messpunkte lag zwischen 14 und 17. Aus den drei Ergebnissen wurden Mittelwert und Standardabweichung abgeleitet.

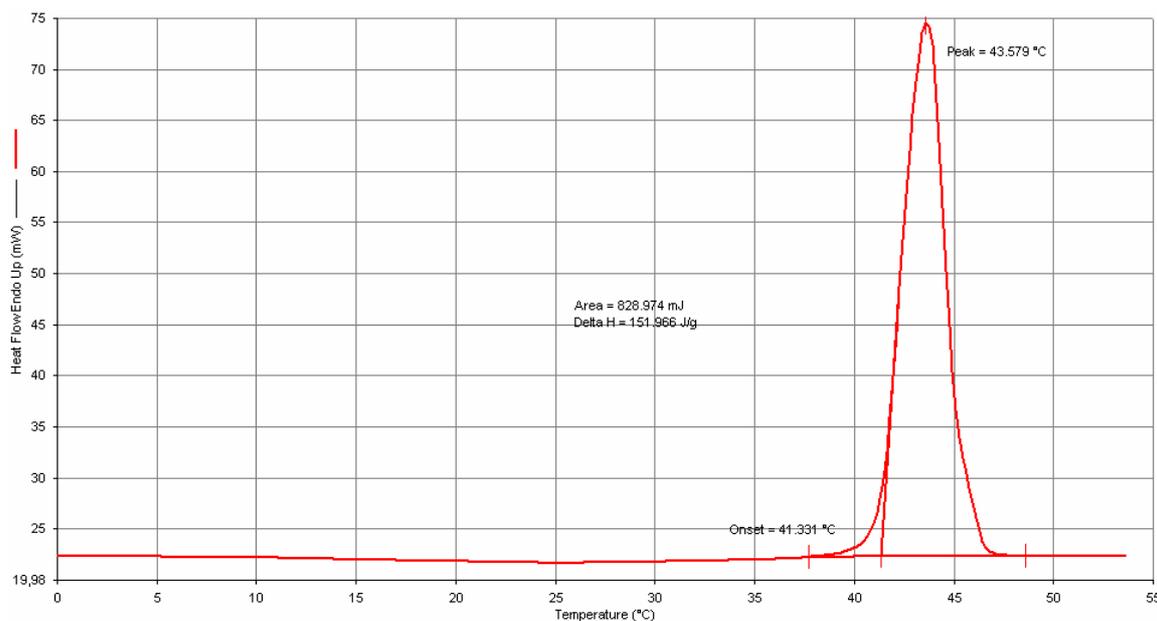
### **6.4.1.7 Messungen mit dem Mikrokalorimeter**

Bei dem Messgerät handelt es sich um ein isothermes Wärmeleitungs-Kalorimeter, dessen Handhabung ausführlich in so genannten „Technical Notes“ beschrieben wird, die von der Herstellerfirma zur Verfügung gestellt werden. Die Probe wurden zunächst über 30 min auf die Arbeitstemperatur des Kalorimeters (25 °C) equilibriert, indem die Titrationseinheit (Perfusion System 2277-401) mit der Vorlage auf halbe Höhe in die Messzelle gehängt wurde. Anschließend wurde die Titrationseinheit vollständig in die Messzelle hinab gelassen und die Messung gestartet. Die Titration erfolgte nachdem die Probe mindestens weitere 120 min auf die Messtemperatur equilibriert war und dass Basisliniensignal zwischen 30 und - 30  $\mu$ W lag, sowie über mindestens 10 min stabil war. Für ein Mikroemulsionssystem wurden immer gleiche Mengen Vorlage und Titrand verwendet, um Volumeneffekte auszuschließen. Die Ergebnisse der Messung wurden exportiert und mit dem Kalkulationsprogramm OriginPro 7G dargestellt und dabei die Fläche unter der Kurve bestimmt. Jede Messung wurde zweimal wiederholt ( $n = 3$ ). Das Gerät wurde vor jeder neuen Messreihe einer Kalibrierung mittels eines internen elektrischen Impulses (Statische Kalibrierung) unterzogen und halbjährlich wurde ein „General Performance Test“ zur Überprüfung der Messzellen durchgeführt.

## **6.4.2 Chemische Methoden**

### **6.4.2.1 Herstellung von Tetracain-Base**

Die benötigte Menge Tetracain-HCl wurde in 10 %iger NaOH-Lösung (ca. 10 g Substanz pro 100 ml) gelöst. Anschließend wurde einmal mit 100 ml und zweimal mit jeweils 50 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Ether abrotiert. Die zurückbleibende Substanz wurde anhand ihres Schmelzpunktes in der DSC (Abbildung 6.1) charakterisiert. Dieser sollte zwischen 41°C und 46°C liegen.



**Abbildung 6.1 DSC-Kurve der Tetracain-Base**

#### 6.4.2.2 HPLC-Methoden

##### 6.4.2.2.1 Analytik für Diclofenac-Na und Diclofenac-Diethylamin

Probenvorbereitung: Die Proben für die Gehaltsbestimmung wurden in Acetonitril gelöst und mit Fließmittel soweit verdünnt, dass der Erwartungswert innerhalb der Kalibriergeraden lag. Die Freisetzungspuren und die Proben für die Kalibrierung lagen gelöst in Puffer pH 7,4 Ph.Eur. vor. Die Kalibrierung erfolgte über einen Bereich von 2,5 µg/ml bis 50 µg/ml (n = 6)

Stationäre Phase: Merck Kartuschensystem

Säule: LiChroCart<sup>®</sup> 125 – 4  
LiChrospher<sup>®</sup> 100 RP – 18 (5µm)

Vorsäule: LiChroCart<sup>®</sup> 4 – 4  
LiChrospher<sup>®</sup> 100 RP – 18 (5µm)

Mobile Phase: 50 % Acetonitril; 44,8 % Aqua bidest.; 5 % Tetrahydrofuran, 0,2 % Essigsäure

Flußrate: 2,0 ml / min  
Detektion: UV bei 276 nm  
Druck: 138 bar  
Injektionsvolumen: 50 µl  
Retentionszeiten:  $2,2 \pm 0,1$  min

### 6.4.2.2.2 Analytik für Tetracain

Probenvorbereitung: Die Proben für die Gehaltsbestimmung wurden in Acetonitril gelöst und mit Fließmittel soweit verdünnt, dass der Erwartungswert innerhalb der Kalibriergeraden lag. Die Freisetzungspuren und die Proben für die Kalibrierung lagen gelöst in Puffer pH 7,4 Ph.Eur. vor.

Stationäre Phase: Merck Kartuschensystem  
Säule: LiChroCart<sup>®</sup> 125 – 4  
LiChrospher<sup>®</sup> 100 RP – 18 (5µm)  
Vorsäule: LiChroCart<sup>®</sup> 4 – 4  
LiChrospher<sup>®</sup> 100 RP – 18 (5µm)  
Mobile Phase: 49,3 % Acetonitril; 50,3 % Aqua bidest.; 0,4 % Dimethylamin

Flußrate: 1,5 ml / min  
Detektion: UV bei 254 nm  
Druck: 112 bar  
Injektionsvolumen: 50 µl  
Retentionszeiten:  $5,0 \pm 0,1$  min

### 6.4.3 Freisetzungsuntersuchungen

Für alle Freisetzungsuntersuchungen wurden „Franz-Zellen“ verwendet. Die Zellen waren mit einem Temperiermantel versehen, der mit Aqua bidest (37 °C) durchspült

---

wurde. Als Freisetzungsmedium wurde in allen Fällen 100 ml Puffer pH 7,4 Ph.Eur. (natriumchloridhaltig, isoton) verwendet, der über eine Schlauchpumpe mit ca. 3 ml/min (Pumpeneinstellung 10 %) im Umlauf gepumpt wurde. Die Auffanggefäße wurden ebenfalls auf 37 °C temperiert. Durch die langen Schlauchverbindungen wurde auf den Membranen zur Freisetzung eine Temperatur von 32 °C ermittelt. Die Freisetzung erfolgte bei den natürlichen Membranen über 23 Stunden, der Probenzug in den ersten acht Stunden stündlich und danach einmal nach 23 Stunden. Die Probenmenge betrug 500 µl. Bei den künstlichen Membranen genügte eine Freisetzungsdauer von 5 Stunden und ein Probenzugintervall von 15 min. Die Freisetzungsprouben wurden mittels HPLC vermessen und die erhaltenen Peakflächen über eine Kalibrierung mit dem jeweiligen Arzneistoff in die freigesetzten Massen umgerechnet. Alle Zubereitungen wurden in einer Menge auf die Membranen gegeben, die einer Arzneistoffmenge von 10 mg entsprach. Über den künstlichen Membranen sind die Zubereitungen zweimal und über der präparierten Schweinehaut viermal freigesetzt worden.

## 6.5 Zusammensetzung der Mikroemulsionen

Bei allen Angaben handelt es sich um die Sollvorgaben für die einzelnen Proben. Die exakten Einwaagen bleiben hier unberücksichtigt, da sie sich zum einen nicht stark von den Solleinwaagen unterscheiden und zum anderen die Aufführung aller Einwaagen den Rahmen sprengen würde.

### 6.5.1 Mikroemulsionen für die physikalischen Untersuchungen

Allen Mikroemulsionen ist das Ölgemisch gleich, das zu gleichen Teilen aus Miglyol<sup>®</sup> 812 und PAO<sup>®</sup> 2 besteht.

#### 6.5.1.1 Tween<sup>®</sup> 20 - Reihe

Probe Nr.	Tween <sup>®</sup> 20[%]	Imwitor <sup>®</sup> 308[%]	Öl[%]	Wasser[%]
Tween 1	12,5	20,0	17,5	50,0
Tween 2	15,0	17,5	17,5	50,0
Tween 3	15,0	20,0	15,0	50,0
Tween 4	17,5	17,5	15,0	50,0
Tween 5	15,0	22,5	12,5	50,0
Tween 6	17,5	20,0	12,5	50,0
Tween 7	20,0	17,5	12,5	50,0
Tween 8	22,5	15,0	12,5	50,0
Tween 9	17,5	22,5	10,0	50,0
Tween 10	20,0	20,0	10,0	50,0
Tween 11	22,5	17,5	10,0	50,0
Tween 12	25,0	15,0	10,0	50,0
Tween 13	17,5	25,0	7,5	50,0
Tween 14	20,0	22,5	7,5	50,0
Tween 15	22,5	20,0	7,5	50,0
Tween 16	25,0	17,5	7,5	50,0

<b>Probe Nr.</b>	<b>Tween<sup>®</sup> 20[%]</b>	<b>Imwitor<sup>®</sup> 308[%]</b>	<b>Öl[%]</b>	<b>Wasser[%]</b>
Tween 17	27,5	15,0	7,5	50,0
Tween 18	30,0	12,5	7,5	50,0
Tween 19	15,0	30,0	5,0	50,0
Tween 20	17,5	27,5	5,0	50,0
Tween 21	20,0	25,0	5,0	50,0
Tween 22	22,5	22,5	5,0	50,0
Tween 23	25,0	20,0	5,0	50,0
Tween 24	27,5	17,5	5,0	50,0
Tween 25	30,0	15,0	5,0	50,0
Tween 26	32,5	12,5	5,0	50,0
Tween 27	35,0	10,0	5,0	50,0
Tween 28	37,5	7,5	5,0	50,0
Tween 29	22,5	25,0	2,5	50,0
Tween 30	25,0	22,5	2,5	50,0
Tween 31	27,5	20,0	2,5	50,0
Tween 32	30,0	17,5	2,5	50,0
Tween 33	32,5	15,0	2,5	50,0
Tween 34	35,0	12,5	2,5	50,0
Tween 35	37,5	10,0	2,5	50,0
Tween 36	40,0	7,5	2,5	50,0
Tween 37	42,5	5,0	2,5	50,0
Tween 38	45,0	2,5	2,5	50,0

**6.5.1.2 Tagat<sup>®</sup> L2 - Reihe**

<b>Probe Nr.</b>	<b>Tagat<sup>®</sup> L2[%]</b>	<b>Imwitor<sup>®</sup> 308[%]</b>	<b>Öl[%]</b>	<b>Wasser[%]</b>
Tagat 1	10,0	20,0	20,0	50,0
Tagat 2	12,5	20,0	17,5	50,0
Tagat 3	15,0	17,5	17,5	50,0
Tagat 4	12,5	22,5	15,0	50,0
Tagat 5	15,0	20,0	15,0	50,0
Tagat 6	17,5	17,5	15,0	50,0
Tagat 7	15,0	22,5	12,5	50,0
Tagat 8	17,5	20,0	12,5	50,0
Tagat 9	20,0	17,5	12,5	50,0
Tagat 10	22,5	15,0	12,5	50,0
Tagat 11	15,0	25,0	10,0	50,0
Tagat 12	17,5	22,5	10,0	50,0
Tagat 13	20,0	20,0	10,0	50,0
Tagat 14	22,5	17,5	10,0	50,0
Tagat 15	25,0	15,0	10,0	50,0
Tagat 16	27,5	12,5	10,0	50,0
Tagat 17	12,5	30,0	7,5	50,0
Tagat 18	15,0	27,5	7,5	50,0
Tagat 19	17,5	25,0	7,5	50,0
Tagat 20	20,0	22,5	7,5	50,0
Tagat 21	22,5	20,0	7,5	50,0
Tagat 22	25,0	17,5	7,5	50,0
Tagat 23	27,5	15,0	7,5	50,0
Tagat 24	30,0	12,5	7,5	50,0
Tagat 25	32,5	10,0	7,5	50,0

<b>Probe Nr.</b>	<b>Tagat<sup>®</sup> L2[%]</b>	<b>Imwitor<sup>®</sup> 308[%]</b>	<b>Öl[%]</b>	<b>Wasser[%]</b>
Tagat 26	20,0	25,0	5,0	50,0
Tagat 27	22,5	22,5	5,0	50,0
Tagat 28	25,0	20,0	5,0	50,0
Tagat 29	27,5	17,5	5,0	50,0
Tagat 30	30,0	15,0	5,0	50,0
Tagat 31	32,5	12,5	5,0	50,0
Tagat 32	35,0	10,0	5,0	50,0
Tagat 33	37,5	7,5	5,0	50,0
Tagat 34	40,0	5,0	5,0	50,0
Tagat 35	22,5	25,0	2,5	50,0
Tagat 36	25,0	22,5	2,5	50,0
Tagat 37	27,5	20,0	2,5	50,0
Tagat 38	30,0	17,5	2,5	50,0
Tagat 39	32,5	15,0	2,5	50,0
Tagat 40	35,0	12,5	2,5	50,0
Tagat 41	37,5	10,0	2,5	50,0
Tagat 42	40,0	7,5	2,5	50,0
Tagat 43	42,5	5,0	2,5	50,0
Tagat 44	45,0	2,5	2,5	50,0

**6.5.1.3 Brij® 35 – Reihe**

<b>Probe Nr.</b>	<b>Brij® 35[%]</b>	<b>Imwitor® 308[%]</b>	<b>Öl[%]</b>	<b>Wasser[%]</b>
Brij 1	5,0	20,0	25,0	50,0
Brij 2	5,0	22,5	22,5	50,0
Brij 3	7,5	20,0	22,5	50,0
Brij 4	5,0	25,0	20,0	50,0
Brij 5	7,5	22,5	20,0	50,0
Brij 6	5,0	27,5	17,5	50,0
Brij 7	7,5	25,0	17,5	50,0
Brij 8	10,0	22,5	17,5	50,0
Brij 9	2,5	32,5	15,0	50,0
Brij 10	7,5	27,5	15,0	50,0
Brij 11	12,5	22,5	15,0	50,0
Brij 12	15,0	20,0	15,0	50,0
Brij 13	5,0	32,5	12,5	50,0
Brij 14	15,0	22,5	12,5	50,0
Brij 15	17,5	20,0	12,5	50,0
Brij 16	5,0	35,0	10,0	50,0
Brij 17	17,5	22,5	10,0	50,0
Brij 18	20,0	20,0	10,0	50,0
Brij 19	22,5	17,5	10,0	50,0
Brij 20	22,5	20,0	7,5	50,0
Brij 21	25,0	17,5	7,5	50,0
Brij 22	27,5	15,0	7,5	50,0
Brij 23	2,5	42,5	5,0	50,0
Brij 24	25,0	20,0	5,0	50,0
Brij 25	27,5	17,5	5,0	50,0

<b>Probe Nr.</b>	<b>Brij<sup>®</sup> 35[%]</b>	<b>Imwitor<sup>®</sup> 308[%]</b>	<b>Öl[%]</b>	<b>Wasser[%]</b>
Brij 26	30,0	15,0	5,0	50,0
Brij 27	32,5	12,5	5,0	50,0
Brij 28	35,0	10,0	5,0	50,0
Brij 29	27,5	20,0	2,5	50,0
Brij 30	30,0	17,5	2,5	50,0
Brij 31	32,5	15,0	2,5	50,0
Brij 32	35,0	12,5	2,5	50,0
Brij 33	37,5	10,0	2,5	50,0
Brij 34	40,0	7,5	2,5	50,0
Brij 35	42,5	5,0	2,5	50,0

## 6.5.2 Mikroemulsionen zur Freisetzung

### Mikroemulsion I

Imwitor <sup>®</sup> 308	2,0 g
Tween <sup>®</sup> 20	1,75 g
Miglyol <sup>®</sup> 812	0,625 g
PAO <sup>®</sup> 2	0,625 g
Aqua bidest	2,5 g
Diclofenac-Na	0,075 g

### Mikroemulsion II

Imwitor <sup>®</sup> 308	2,0 g
Tween <sup>®</sup> 20	1,75 g
Miglyol <sup>®</sup> 812	0,625 g

PAO<sup>®</sup> 2 0,625 g

Aqua bidest 2,5 g

***Diclofenac-Diethylamin 0,075 g***

**Mikroemulsion III**

Imwitor<sup>®</sup> 308 2,0 g

Tween<sup>®</sup> 20 1,75 g

Miglyol<sup>®</sup> 812 0,9 g

DMSO 0,35 g

Aqua bidest 2,5 g

Diclofenac-Diethylamin 0,07 g

**Mikroemulsion IV**

Imwitor<sup>®</sup> 742 1,5 g

Tween<sup>®</sup> 20 2,5 g

Miglyol<sup>®</sup> 812 1,0 g

Aqua bidest 2,5 g

Diclofenac-Diethylamin 0,075 g

**Mikroemulsion V**

Imwitor<sup>®</sup> 308 2,5 g

Tween<sup>®</sup> 80 5,0 g

Miglyol<sup>®</sup> 812 1,25 g

PAO<sup>®</sup> 2 1,25 g

Aqua bidest 2,0 g

Isopropanol 4,0 g

Tetracain (Base) 4,0 g

---

### 6.5.3 Vorlagen und Titranden für das Mikrokolorimeter

#### 6.5.3.1 Tween® 20 – System

Vorlage:	50 mg Miglyol® 812
	50 mg PAO® 2
	250 mg Imwitor® 308
Titrand A:	50 mg Tween® 20
	400 mg Aqua bidest
Titrand B	75 mg Tween® 20
	375 mg Aqua bidest
Titrand C	100 mg Tween® 20
	350 mg Aqua bidest
Titrand D	125 mg Tween® 20
	325 mg Aqua bidest
Titrand E	150 mg Tween® 20
	300 mg Aqua bidest
Titrand F	175 mg Tween® 20
	275 mg Aqua bidest
Titrand G	200 mg Tween® 20
	250 mg Aqua bidest

## 7 LITERATUR

- Aboofazeli, R., Lawrence, C. B., Wicks, S. R. and Lawrence, M. J. "Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and either an alkanolic acid, amine, alkanediol, polyethylene glycol alkyl ether or alcohol as cosurfactant." *International Journal of Pharmaceutics* (1994) 63-72
- Aboofazeli, R. and Lawrence, M. J. "Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. I. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol-isopropyl myristate." *International Journal of Pharmaceutics* (1993) 161-75
- Aboofazeli, R. and Lawrence, M. J. "Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. II. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and alcohol: influence of purity of lecithin." *International Journal of Pharmaceutics* (1994) 51-61
- Aboofazeli, R., Patel, N., Thomas, M. and Lawrence, M. J. "Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. IV. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol and oil; the influence of oil." *International Journal of Pharmaceutics* (1995) 107-16
- Agatonovic-Kustrin, S., Glass, B. D., Wisch, M. H. and Alany, R. G. "Prediction of a stable microemulsion formulation for the oral delivery of a combination of antitubercular drugs using ANN methodology." *Pharm Res* (2003) 1760-5
- Agyralides, G. G., Dallas, P. P. and Rekkas, D. M. "Development and in vitro evaluation of furosemide transdermal formulations using experimental design techniques." *International Journal of Pharmaceutics* (2004) 35-43
- Andersson, M. and Lofroth, J. E. "Small particles of a heparin/chitosan complex prepared from a pharmaceutically acceptable microemulsion." *Int J Pharm* (2003) 305-9
- Attwood, D. and Ktistis, G. "A light scattering study on oil-in-water microemulsions." *International Journal of Pharmaceutics* (1989) 165-71

- 
- Attwood, D., Mallon, C., Ktistis, G. and Taylor, C. J. "A study on factors influencing the droplet size in nonionic oil-in-water microemulsions." *International Journal of Pharmaceutics* (1992) 417-22
- Autorenteam, Einführung in die Regressionsrechnung, Wikipedia - Die freie Enzyklopädie: <http://de.wikipedia.org/wiki/Regressionsanalyse>, 13.11.2005
- Binks, B. P., Meunier, J. and Langevin, D. "Characteristic sizes, film rigidity and interfacial tensions in microemulsion systems." *Progress in Colloid & Polymer Science* (1989) 208-13
- Bodet, J. F., Bellare, J. R., Davis, H. T., Scriven, L. E. and Miller, W. G. "Fluid microstructure transition from globular to bicontinuous in mid-range microemulsion." *Journal of Physical Chemistry* (1988) 1898-902
- Bolzinger, M. A., Carduner, T. C. and Poelman, M. C. "Bicontinuous sucrose ester microemulsion: a new vehicle for topical delivery of niflumic acid." *International Journal of Pharmaceutics* (1998) 39-45
- Carlfors, J., Blute, I. and Schmidt, V. "Lidocaine in microemulsion - a dermal delivery system." *Journal of Dispersion Science and Technology* (1991) 467-82
- Chen, H., Chang, X., Weng, T., Zhao, X., Gao, Z., Yang, Y., Xu, H. and Yang, X. "A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide." *Journal of Controlled Release* (2004) 427-436
- Christiansen, C. Mikroemulsionen zur Penetrationsverbesserung. Dissertation, (2001)
- Constantinides, P. P. "Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects." *Pharm Res* (1995) 1561-72
- Constantinides, P. P. and Scalart, J.-P. "Formulation and physical characterization of water-in-oil microemulsions containing long- versus medium-chain glycerides." *International Journal of Pharmaceutics* (1997) 57-68
- Constantinides, P. P., Scalart, J. P., Lancaster, C., Marcello, J., Marks, G., Ellens, H. and Smith, P. L. "Formulation and intestinal absorption enhancement evaluation of water-in-oil microemulsions incorporating medium-chain glycerides." *Pharm Res* (1994) 1385-90

- Constantinides, P. P., Welzel, G., Ellens, H., Smith, P. L., Sturgis, S., Yiv, S. H. and Owen, A. B. "Water-in-oil microemulsions containing medium-chain fatty acids/salts: formulation and intestinal absorption enhancement evaluation." *Pharm Res* (1996) 210-5
- Constantinides, P. P. and Yiv, S. H. "Particle size determination of phase-inverted water-in-oil microemulsions under different dilution and storage conditions." *International Journal of Pharmaceutics* (1995) 225-34
- Csoka, I., Csanyi, E., Zapantis, G., Nagy, E., Feher-Kiss, A., Horvath, G., Blazso, G. and Eros, I. "In vitro and in vivo percutaneous absorption of topical dosage forms: case studies." *Int J Pharm* (2005) 11-9
- Currie, P. K. and Van Nieuwkoop, J. "Buoyancy effects in the spinning-drop interfacial tensiometer." *Journal of Colloid and Interface Science* (1982) 301-16
- Djordjevic, L., Primorac, M. and Stupar, M. "In vitro release of diclofenac diethylamine from caprylocaproyl macrogolglycerides based microemulsions." *International Journal of Pharmaceutics* (2005) 73-79
- Dreher, F., Walde, P., Luisi, P. L. and Elsner, P. "Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes." *Skin Pharmacol* (1996) 124-9
- Dreher, F., Walde, P., Walther, P. and Wehrli, E. "Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport." *Journal of Controlled Release* (1997) 131-140
- Evans, R. M., Farr, S. J., Armstrong, N. A. and Chatham, S. M. "Formulation and in vitro evaluation of pressurized inhalation aerosols containing isotropic systems of lecithin and water." *Pharmaceutical Research* (1991) 629-35
- Fiedler, H. P. *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*. Aulendorf, Ecv. (2002)
- Franzky, H. J. *Mikroemulsionen, Mizellen oder Lösungen? Untersuchungen an isotropen Phasen von Mehrkomponentensystemen*. Dissertation, (1986)
- Gallarate, M., Gasco, M. R. and Trotta, M. "Influence of octanoic acid on membrane permeability of timolol from solutions and from microemulsions." *Acta Pharmaceutica Technologica* (1988) 102-5

- 
- Gao, Z.-G., Choi, H.-G., Shin, H.-J., Park, K.-M., Lim, S.-J., Hwang, K.-J. and Kim, C.-K. "Physicochemical characterization and evaluation of a microemulsion system for oral delivery of cyclosporin A." *International Journal of Pharmaceutics* (1998) 75-86
- Gulsen, D. and Chauhan, A. "Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle." *International Journal of Pharmaceutics* (2005) 95-117
- Hasse, A. and Keipert, S. "Development and characterization of microemulsions for ocular application." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (1997) 179-183
- He, L., Wang, G. L. and Zhang, Q. "An alternative paclitaxel microemulsion formulation: hypersensitivity evaluation and pharmacokinetic profile." *Int J Pharm* (2003) 45-50
- Heusch, R. "Swelling of micelles and the formation of solubilizates, microemulsions, and emulsions." *Progress in Colloid & Polymer Science* (1984) 29-38
- Hoar, T. P. and Schulman, J. H. "Transparent water in oil dispersions." *Nature* (1943) 102-103
- Jahn, W. and Strey, R. "Microstructure of microemulsions by freeze fracture electron microscopy." *Journal of Physical Chemistry* (1988) 2294-301
- Kaehlig, H., Valenta, C., Dampfhart, U. and Auner, B. G. "Rheology and NMR self-diffusion experiments as well as skin permeation of diclofenac-sodium and cyproterone acetate of new gel preparations." *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2005) 288-296
- Kahl, H., Kirmse, K. and Quitzsch, K. "Interfacial tensions in multiphase mixed systems with alkyl polyglucosides." *Tenside, Surfactants, Detergents* (1996) 26-30, 32
- Kahlweit, M. "Microemulsions." *Tenside, Surfactants, Detergents* (1993) 83-9
- Keipert, S. and Schulz, G. "Microemulsions with sucrose fatty ester surfactants. Part 1. In-vitro characterization." *Pharmazie* (1994) 195-7

- Kleinebudde, P. "Untersuchungen an pharmazeutisch verwendbaren flüssigen Mehrkomponentensystemen mit nicht mischbaren Komponentenpaaren." Dissertation (1987)
- Kreilgaard, M. "Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery." *Adv Drug Deliv Rev* (2002) S77-98
- Kriwet, K. and Mueller-Goymann, C. C. "Diclofenac release from phospholipid drug systems and permeation through excised human stratum corneum." *International Journal of Pharmaceutics* (1995) 231-42
- Lee, P. J., Langer, R. and Shastri, V. P. "Novel microemulsion enhancer formulation for simultaneous transdermal delivery of hydrophilic and hydrophobic drugs." *Pharm Res* (2003) 264-9
- Li, L., Nandi, I. and Kim, K. H. "Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam." *Int J Pharm* (2002) 77-85
- Lindman, B., Kamenka, N., Brun, B. and Nilsson, P. G. "On the structure and dynamics of microemulsions self-diffusion studies." *Microemulsions, [Proc. Conf. Phys. Chem. Microemulsions]* (1982) 115-29
- Lindman, B., Kamenka, N., Kathopoulis, T. M., Brun, B. and Nilsson, P. G. "Translational diffusion and solution structure of microemulsions." *Journal of Physical Chemistry* (1980) 2485-90
- Lindman, B., Stilbs, P. and Moseley, M. E. "Fourier transform NMR self-diffusion and microemulsion structure." *Journal of Colloid and Interface Science* (1981) 569-82
- Martin, A. N., Leuenberger, H. and Eichhorst, O. *Physikalische Pharmazie : pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen*. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges. (2002)
- Meinzer, A., Mueller, E. and Vonderscher, J. "Perorale Mikroemulsionsformulierung - Sandimmun Optoral/Neoral." Mueller, R.H.; Hildebrand, G.E.; *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998) 169-177
- Mueller, B. W. Liquid pharmaceutical system for cutaneous application. Application: DE, (Jenapharm GmbH, Germany). (1995) 8 pp

- Mueller, B. W. "Mikroemulsionen als neue Wirkstoff-Trägersysteme." Mueller, R.H.; Hildebrand, G.E.; Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998) 161-168
- Netzlaff, F., Lehr, C. M., Wertz, P. W. and Schaefer, U. F. "The human epidermis models EpiSkin, SkinEthic and EpiDerm: an evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport." *Eur J Pharm Biopharm* (2005) 167-78
- Olsson, U., Shinoda, K. and Lindman, B. "Change of the structure of microemulsions with the hydrophile-lipophile balance of nonionic surfactant as revealed by NMR self-diffusion studies." *Journal of Physical Chemistry* (1986) 4083-8
- Paolino, D., Fresta, M. and Puglisi, G. "Improved percutaneous absorption of ketoprofen by lecithin microemulsions." *Acta Technologiae et Legis Medicamenti* (2001) 119-122
- Park, K. M. and Kim, C. K. "Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsion for parenteral delivery." *Int J Pharm* (1999) 173-9
- Prince, L. M. "Microemulsions: Theory and practice." Academic Press, New York (1977)
- Rhee, Y. S., Choi, J. G., Park, E. S. and Chi, S. C. "Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions." *International Journal of Pharmaceutics* (2001) 161-170
- Sarciaux, J. M., Acar, L. and Sado, P. A. "Using microemulsion formulations for oral drug delivery of therapeutic peptides." *International Journal of Pharmaceutics* (1995) 127-36
- Scriven, L. E. "Equilibrium bicontinuous structure." *Nature* (London, United Kingdom) (1976) 123-5
- Scriven, L. E. "Equilibrium bicontinuous structures." *Micellization, Solubilization, Microemulsions, [Proc. Int. Symp.]* (1977) 877-93
- Shinoda, K., Araki, M., Sadaghiani, A., Khan, A. and Lindman, B. "Lecithin-based microemulsions: phase behavior and microstructure." *Journal of Physical Chemistry* (1991) 989-93

- Shinoda, K. and Friberg, S. "Microemulsions. Colloidal aspects." *Advances in Colloid and Interface Science* (1975) 281-300
- Siebenbrodt, I. and Keipert, S. "Development and characterization of multicomponent systems containing surfactants for possible ophthalmic use." *Pharmazie* (1991) 435-8
- Stilbs, P. and Lindman, B. "NMR measurements on microemulsions." *Progress in Colloid & Polymer Science* (1984) 39-47
- Thevenin, M. A., Grossiord, J. L. and Poelman, M. C. "Sucrose esters/cosurfactant microemulsion systems for transdermal delivery: assessment of di-continuous structures." *International Journal of Pharmaceutics* (1996) 177-186
- Trotta, M. "Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions." *J Control Release* (1999) 399-405
- Trotta, M., Cavalli, R., Ugazio, E. and Gasco, M. R. "Phase behavior of microemulsion systems containing lecithin and lysolecithin as surfactants." *International Journal of Pharmaceutics* (1996) 67-73
- Trotta, M., Gallarate, M. and Gasco, M. R. "Effect of the variation of microemulsion water content on the in vitro permeation of hydrocortison." *Acta technologiae et Legis Medicamenti* (1995) 67-78
- Trotta, M., Morel, S. and Gasco, M. R. "Effect of oil phase composition on the skin permeation of felodipine from o/w microemulsions." *Pharmazie* (1997) 50-3
- Trotta, M., Pattarino, F. and Grosa, G. "Formation of lecithin-based microemulsions containing n-alkanol phosphocholines." *International Journal of Pharmaceutics* (1998) 253-259
- Ugazio, E., Peira, E. and Gasco, M. R. "Oil-in-water microemulsion carrying diazepam." *Acta Technologiae et Legis Medicamenti* (2001) 45-52
- Warisnoicharoen, W., Lansley, A. B. and Lawrence, M. J. "Nonionic oil-in-water microemulsions: the effect of oil type on phase behaviour." *Int J Pharm* (2000) 7-27
- Winsor, P. A. "Hydrotropy, solubilisation and related emulsification process." *Trans. Faraday Soc.* (1948) 376-398



---

## DANKSAGUNG

Zum Schluss folgt der wohl schwierigste Teil der schriftlichen Aufarbeitung der Promotionszeit. Quälende Fragen, wer hier Erwähnung findet und wer nicht, sind die unangenehmen Begleiterscheinungen dieses zwischenmenschlich so bedeutsamen Abschnittes.

Zu aller erst richtet sich mein herzlichster Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. B.W. Müller für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die Überlassung einer sehr interessanten und vielschichtigen Thematik und natürlich ein Dank seinem unermüdlichen Wirken, optimale Forschungsbedingungen am Institut zu schaffen.

Ein großes Dankeschön geht an PD Dr. Steckel (Hardy), der immer ein offenes Ohr für meine großen und kleinen Probleme hatte und der mir bei meiner Tätigkeit als „Oberassi“ einen großen Ermessensspielraum und eine Menge Vertrauen entgegen gebracht hat. Nicht unerwähnt möchte ich Deine Unterstützung bei der Beschaffung von Humanmaterial und Dein Rat bei den Versuchen mit dem Mikrokalorimeter lassen.

Auch wenn Euer Anteil – liebe Eltern – nicht direkt an dieser Arbeit ablesbar ist, so kommt Euch doch ein bedeutender Anteil an dem vorliegenden Werk zu. Ich danke Euch für das, was man neudeutsch als „financial support“ bezeichnet, und die Möglichkeit jederzeit Rückhalt bei Euch zu finden. Ohne Eure Aufopferung für meine Ausbildung würde ich heute nicht hier sitzen und diese Zeilen verfassen.

Lars und Peter sei an dieser Stelle zunächst einmal für Ihre Mühe beim Korrekturlesen gedankt. Lars hat sich aber noch anderer Dinge verdient gemacht: Dem Burschi und Katrin gebührt ein herzliches Dankeschön dafür, dass sie einfach immer und in allen Belangen für mich da waren. Ebenfalls eine feste moralische Stütze waren mir Olli und Verena, denen ich für die langjährige Freundschaft ein dickes Dankeschön ausspreche. Genauso stand mir auch Günny zur Seite, dem ich hier für die langen sommerlichen (Bier-)Abende auf dem „B-Deck“ und das EDV-Wettrüsten danken möchte. Peter gebührt mein Dank für den Versuch der Integration alternativer PC-Technik und für die ganzen „Take away’s“, die sich nach einem kleinen Plausch bei Dir im Büro nun in meiner Sammlung wieder finden.

---

Dann war da noch eine ganze Riege von „Altassistenten“, die sich um meine Integration in den AK verdient gemacht haben. Allen voran „Onkel Basti“, der nie um einen Spruch verlegen aber dennoch immer für einen ernsten Rat zu haben war. Weiterhin gehören dazu „Dr. No“, „Vaddi Krohn“, „Miss Money Penny“, Nachbar Kai L. und „Flower-Power“-Frau Katja. Besondere Erwähnung muss noch unser kleiner „Arbeits-Ägypter“ finden, der sogar mich als Frohnatur noch in seiner guten Laune übertroffen hat und für wirklich jeden Sch...(..eibenhonig) zu haben war. Auch möchte ich hier noch Malte erwähnen, der meinen statistischen Horizont etwas erweitert hat und mit dem es ein echter Gaudi ist, über seine Ansichten von Politik etc. zu philosophieren. Den etwas jüngeren Kollegen (bzgl. des Promotionsbeginns) wie Dennis, Heike, Christina, Imke, Franky, Totti, Holger und Steve gebühren dankende Worte für die schöne Zeit am Institut. Allen Jungdoktoranden (Regina, Julia, Susanne, Alexandra, Henrike) wünsche ich eine schöne Zeit und es hat mich gefreut, euch noch kennen zu lernen.

Dem Team von festen Mitarbeitern danke ich dafür, dass Ihr mich all die Jahre ertragen habt und dass ich bei Euch immer Hilfe gefunden habe (Gell' - Kalle, Dirk?!). Hervorheben möchte dabei auch Sie, Frau Schütt, da Sie mir Unterstützung bei einer echten sprachlichen Barriere geboten haben.

Für die Möglichkeit das bescheidene Entgelt des Landes Schleswig-Holstein aufzubessern und ein wenig praktisch als Apotheker zu arbeiten danke ich der Familie Sievert mit ihrem kleinen Apotheken-Imperium.

Und dann gab es noch zwei Hiwi's, die mich in meinem Wirken sehr gut unterstützt haben. Moni und Berni sei hier ein herzliches Dankeschön ausgesprochen.

Alle, die ich hier nicht erwähnt habe, die aber einen Anteil an dieser Arbeit für sich beanspruchen, mögen mir Ihre Nicht-Erwähnung bitte nachsehen und sich in meine Dankbarkeit eingeschlossen fühlen.

Zu guter letzt geht ein **ganz besonderer Dank** an Dich liebe Petra. Danke, dass du mir den „Rücken gestärkt“ hast und mich in der finalen Phase immer wieder motiviert und unterstützt hast.



---

# ***Lebenslauf***

## **■ Persönliche Daten**

---

Name	Kai Hückstädt
Geburtsdaten	9. Februar 1977 in Stralsund
Staatsangehörigkeit	deutsch

## **■ Schulbildung**

---

1983 – 1991	Fritz-Reuter-Oberschule, Barth
1991 – 1995	CJD „Albert-Einstein-Gymnasium“, Rostock
23. Juni 1995	Abitur

## **■ Studium**

---

April 1996 – Mai 2000	Studium der Pharmazie an der CAU Kiel
-----------------------	---------------------------------------

## **■ Tätigkeiten**

---

Juli 1995 – April 1996	Wehrdienst	beim
	Panzerflugabwehrkanonenregiment	14,
	Basepohl	
Juni 2000 – Nov. 2000	1. Teil des Praktischen Jahres in der Apotheke am ZOB in Kiel	
Dez. 2000 – Mai 2001	2. Teil des Praktischen Jahres bei der Ferring GmbH, Kiel in der Forschungs- und Entwicklungsabteilung	

## **■ Promotion**

---

Sep. 2001 – Februar 2006	Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie Leitung: Prof. Dr. Dr. B.W. Müller, PD Dr. H. Steckel
--------------------------	---



---

## Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß §9 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Universität zur Begutachtung vorgelegt.

---

Kai Hückstädt