

Die Stabilisierung öliger Suspensionen

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Sabine Kölling

aus

Berlin

Bonn 2007

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. K.-J. Steffens
2. Referent: Prof. Dr. R. Daniels

Tag der Promotion: 20.11.2007

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens

am Institut der Formuliertchnik des Geschäftsbereiches Tiergesundheit der Bayer HealthCare AG, Monheim und am Institut für Pharmazeutische Technologie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. I. Heep für die Themenstellung, die fachlichen Diskussionen und die freundschaftliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens danke ich für seine Unterstützung und die Aufnahme in seinen Arbeitskreis.

Bei Herrn Prof. Dr. R. Daniels bedanke ich mich für die fachlichen Anregungen und die Übernahme des Koreferates.

Dem Geschäftsbereich Animal Health, insbesondere Herrn Dr. H.-J. Hamann und Frau Dr. I. Heep danke ich für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit und die Bereitstellung der dafür notwendigen Mittel.

Zuerst danke ich allen Kolleginnen und Kollegen der Formulierungsentwicklung und der Entwicklungsanalytik für die freundliche Aufnahme und Hilfsbereitschaft, die mir in den letzten 3 Jahren zuteil wurde.

Frau D. Reiffer danke ich für den fachlichen und vor allem freundschaftlichen, manchmal auch mütterlichen Beistand.

Bei Frau M. Krüger möchte ich mich für die geduldige Einarbeitung und Hilfestellung bei der Laserbeugung und an den Mahlanlagen bedanken, aber natürlich auch für die Unmengen an Spaß, den Ihr lustiges Wesen mit sich bringt.

Frau N. Maler und Herrn B. Gerhardt danke ich für Ihren Einsatz bei sämtlichen Formatierungsproblemen.

Frau P. Ohage-Spitzlei, Frau M. Krüger, Frau N. Maler, Frau D. Reiffer, Frau N. Kopp danke ich außerdem für die morgendlichen Diskussionsrunden, die so manchen Tag erst wertvoll gemacht haben.

Für die gute Zusammenarbeit und das nette Arbeitsklima danke ich außerdem Frau C. Eilermann, Frau U. Meyer, Frau D. Liskutin, Frau H. Kässner, Frau A. Petzgen, Herrn B. Bigalke, Herrn J. Heuser und Herrn J. Fahle.

Ein großer Dank auch an Frau R. Wagner für die Regelung sämtlicher organisatorischer Belange.

Herrn Dr. D. Gondol und Herrn Dr. G. Schulte und Ihren Laborgruppen danke ich für die analytische Betreuung meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn A. Buerling und Herrn B. Ulfik für Ihre Unterstützung und Anregungen hinsichtlich der Mikronisierung mittels Kaltmahlung.

Herrn S. Plug und Herrn S. Teitscheid danke ich für die Unterstützung bei der Charakterisierung der Modellarzneistoffe.

Bei Herrn Dr. H. Egger und Herrn Dr. J. Norwig möchte ich mich für die zahlreichen rheologischen Diskussionen und Hilfestellungen bedanken.

Ich danke außerdem meinen Bürokolleginnen und Mitdotorandinnen Frau C. Selbach, Frau B. Pausch und Frau J. Baronsky für jegliche Unterstützung, aber auch Ablenkung und die freundschaftliche Atmosphäre.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. O. Ziegenbalg und Herrn N. Förster für die unterhaltenden Kaffee- und Diskussionsrunden.

Für die mentale Unterstützung und die lustigen Abende während meiner Zeit hier im Rheinland danke ich außerdem Frau D. Fischer und Frau K. Gruner.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Familie, für ihre Hilfe und Fürsorge von Anfang an und an meine Berliner Freunde, auf die ich mich, trotz der Entfernung, immer verlassen kann.

Außerdem danke ich zwei mir sehr wichtigen Menschen, Andreas und Viola, für Ihre Freundschaft, die mir wesentlich dabei geholfen hat, mich auch hier heimisch zu fühlen.

Für alle meine Lieben

A	THEORETISCHER TEIL.....	11
1	Einleitung und Zielsetzung	11
2	Modellarzneistoffe	12
2.1	Toltrazuril	12
2.1.1	Einleitung und Struktur	12
2.1.2	Kokzidien und Kokzidiose	12
2.1.3	Vermehrungszyklus der Kokzidien	13
2.1.4	Wirkungsmechanismus von Toltrazuril	15
2.2	Enrofloxacin	15
2.2.1	Einleitung und Struktur	15
2.2.2	Struktur-Wirkungs-Beziehung	15
2.2.3	Wirkungsmechanismus	16
3	Suspensionen	17
3.1	Definition	17
3.2	Vor – und Nachteile von Suspensionen	17
3.3	Physikalisch – chemische Grundlagen	17
3.3.1	Benetzbarkeit der dispersen Phase	17
3.3.2	Wechselwirkungen von Feststoffteilchen in Suspensionen	18
3.3.3	Sedimentationsverhalten	19
3.3.4	Methoden der Sedimentationsanalyse	20
3.4	Herstellen von Suspensionen	20
3.5	Rheologie von Suspensionen	21
3.5.1	Grundbegriffe der Rheologie	21
3.5.2	Rotationsrheologie	25
3.5.3	Oszillationsrheologie	25
B	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	29
1	Herstellung und Prüfung von öligen Suspensionen	29
1.1	Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten von Enrofloxacin und Toltrazuril	29
1.2	Benetzungsverhalten von ausgewählten Trägerölen an den Modellarzneistoffen	32
2	Mikronisieren von Enrofloxacin und Toltrazuril	34
2.1	Nassmahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril	34
2.1.1	Nassmahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril auf einer kontinuierlichen, geschlossenen Glasperlmühle	36
2.1.2	Vorversuche zur Parameterfindung	36
2.2	Luftstrahlmahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril	43
2.2.1	Praktikabilität der Mahlungen	44
2.3	Herstellung einfacher Suspensionen	47
2.3.1	Vergleichende Betrachtung von Nassmahlung und Luftstrahlmahlung	47
2.4	Stabilisatoren	56
2.4.1	Wachse	56
2.4.2	Phospholipide (Lecithin)	56
2.4.3	Stabilisatoren zur Erhöhung der Partikeldichte	58
2.4.4	Thixotrope Gelbildner	61
2.4.5	Stabilisierung von Netzwerken	83

C	ZUSAMMENFASSUNG	116
D	METHODEN UND GERÄTE.....	119
1	Mikronisierung	119
2	Wirkstoffcharakterisierung	119
3	Sedimentationsanalyse.....	121
4	Rheologische Charakterisierung	121
5	Sonstige Geräte	122
E	LITERATURVERZEICHNIS	123
F	ANHANG	127
1	Abkürzungsverzeichnis	127
2	Synonymverzeichnis	128
G	LEBENS LAUF	130

A Theoretischer Teil

1 Einleitung und Zielsetzung

Eine Vielzahl der auf dem Markt befindlichen Suspensionen basiert auf einer wässrigen Grundlage. Wird über die Suchmaske der Onlineversion der Roten Liste 2006 nach Suspensionen selektiert, finden sich 241 Suspensionsformulierungen. Davon sind 239 wässriger und nur 2 ölicher Natur.

Viele neue Wirkstoffe sind jedoch schwierig in Hinblick auf ausreichende Stabilität und Bioverfügbarkeit. Kristallwachstum oder Hydrolyseprozesse (beispielsweise Antibiotika, unter anderem Penicilline) vermindern die Haltbarkeit der Formulierungen.

Es erweist sich als recht kompliziert, Darreichungsformen auf wässriger Basis für solche Wirkstoffe zu entwickeln.

Ölige Systeme könnten da Abhilfe schaffen. Eine bessere orale Applizierbarkeit und Akzeptanz bei Tieren spricht ebenfalls für solche Systeme.

Während die Auswahl rheologischer Additive und Suspendierhilfsmittel für wasserhaltige Systeme sehr vielfältig ist, gibt es weit weniger Hilfsstoffe für wasserfreie Formulierungen.

Ziel der Arbeit ist es, Möglichkeiten zur Stabilisierung von öligen Suspensionen mittels pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe zu untersuchen, geeignete Systeme zu entwickeln und deren Charakterisierung nach:

- Genereller Eignung der Formulierungen bzw. der Hilfsstoffe
- Konsistenz/ Viskosität der Zubereitungen
- Sedimentationsverhalten des Wirkstoffes
- Redispergierbarkeit des Sediments
- Einfluss von Wasser oder weiteren Einsatzstoffen auf die Systeme
- Lagerstabilität der Formulierungen bei verschiedenen Temperaturen

Als Modellarzneistoffe dienen Enrofloxacin (Antiinfektivum) und Toltrazuril (Antikokzidium).

2 Modellarzneistoffe

2.1 Toltrazuril

2.1.1 Einleitung und Struktur

Toltrazuril ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Triazinone mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen Kokzidien.

Kokzidien sind einzellige Darmparasiten, die Schäden an der Darmschleimhaut verursachen. Formulierungen mit Toltrazuril sind in der Veterinärmedizin auch unter dem Handelsnamen Baycox® bekannt (siehe Abb. 1).

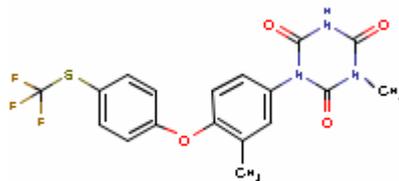


Abb. 1: Strukturformel von Toltrazuril.

2.1.2 Kokzidien und Kokzidiose

Kokzidien gehören zu den monoxenen Parasiten, das heißt ihre ganze Entwicklung vollzieht sich in einem Wirt.

Es gibt keine Beschränkung auf einen einzigen Zelltyp, der von den Kokzidien befallen wird, vor allem ist aber der Magen-Darm-Trakt betroffen.

Die bevorzugten Darmabschnitte sind Jejunum und Ileum, aber auch Duodenum, Caecum und Colon können befallen werden. Kokzidiose kommt weltweit bei allen Haus- und Nutztieren und bei Menschen vor. Sie hat vor allem in der Massentierhaltung wirtschaftliche Bedeutung.

Bei Saugferkeln z.B. äußert sie sich in unblutigen, gelben bis weißlichen Durchfällen. Aufgrund der schädigenden Wirkung auf die Darmschleimhaut wird die Aufnahme von Nährstoffen nur unzureichend gewährleistet. Die Ferkel zeigen deshalb einen schlechten Allgemeinzustand und Gewichtsverlust.

2.1.3 Vermehrungszyklus der Kokzidien

Der Lebenszyklus (siehe Abb. 3) beginnt mit einer asexuellen Vermehrungsphase bestehend aus Sporogonie und Schizogonie, gefolgt von einer geschlechtlichen Phase, der Gamegonie.

Man unterscheidet endogene und exogene Formen in der kokzidiellen Vermehrungsphase [8][46][35].

Das einzige exogene Stadium ist die sporulierte Oozyste, die oral aufgenommen wird und so die Infektion einleitet.

Im Magen-Darm-Trakt öffnet sich die Oozyste unter dem Einfluss von CO₂, Temperatur, Verdauungsenzymen und Gallensalzen und setzt die Sporozoiten frei. Die infektiösen Sporozoiten dringen in den Bürstensaum der Epithelzellen ein. Eine wichtige Rolle beim Infektionsvorgang spielen spezielle Adhäsionsproteine. Der so entstandene Trophozoit entwickelt sich zu einem Meronten (Typ 1). Durch mehrere aufeinanderfolgende ungeschlechtliche Teilungen entstehen Merozoiten. Nach ihrer Ausreifung werden diese freigesetzt und befallen neue Zellen. Dabei können die Merozoiten erneut zu Meronten vom Typ 1 oder zu Meronten vom Typ 2 ausreifen. Meronten vom Typ 2 entwickeln sich nach der Infektion neuer Zellen zu Gamonten weiter (Gamegonie). Die Gamonten durchlaufen mehrere Reifungsphasen von Makrogamonten zu Makrogametozyten weiter zu Mikrogametozyten. Durch ungeschlechtliche Teilung entwickeln sich daraus Mikrogameten. Nach der Befruchtung eines Makrogameten durch einen Mikrogameten entsteht die Zygote, welche weiter zur Oozyste reift. Die Oozysten sporulieren noch intrazellulär (Abb. 2), wodurch 4 Sporozoiten gebildet werden (Sporogonie).

Die Oozysten werden mit dem Kot ausgeschieden und können somit weiter verbreitet werden [39][40][7]



Abb. 2: sporulierte Oozyste

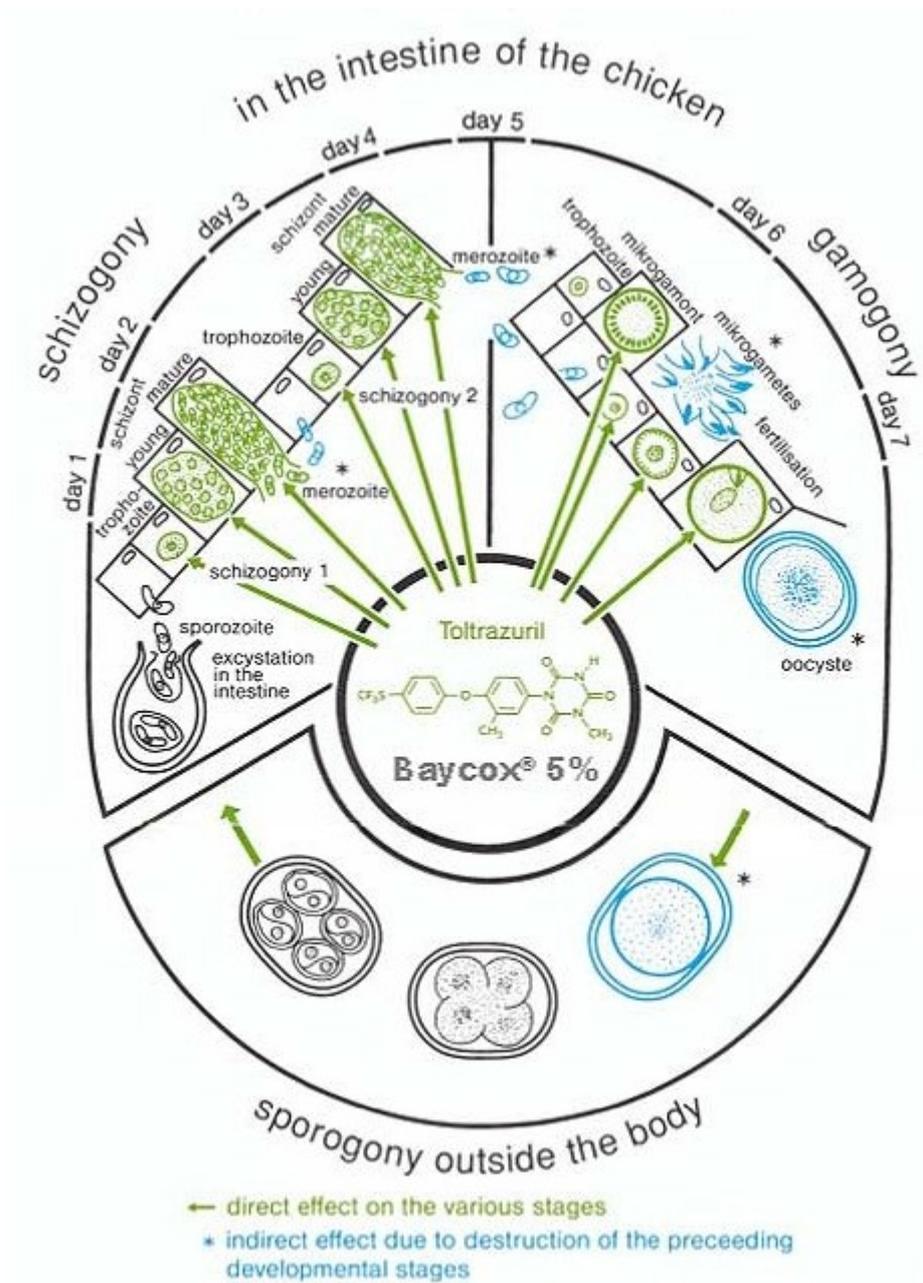


Abb. 3: Entwicklungszyklus der Kokzidien und Wirkprinzip von Toltrazuril.

2.1.4 Wirkungsmechanismus von Toltrazuril

Toltrazuril wirkt direkt gegen die erste und zweite Schizontengeneration, gegen Mikro- und Makrogamonten. Es hat keine Wirkung gegen freie Sporozysten und Merozoiten. Es wird angenommen, dass Toltrazuril die mitochondriale Atmungskette und die nukleäre Pyrimidinsynthese in der Parasitenzelle hemmt.

2.2 Enrofloxacin

2.2.1 Einleitung und Struktur

Enrofloxacin gehört zur Klasse der Fluorchinolon-Antibiotika.

In der Veterinärmedizin ist Enrofloxacin auch unter dem Handelsnamen Baytril® bekannt.

2.2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehung

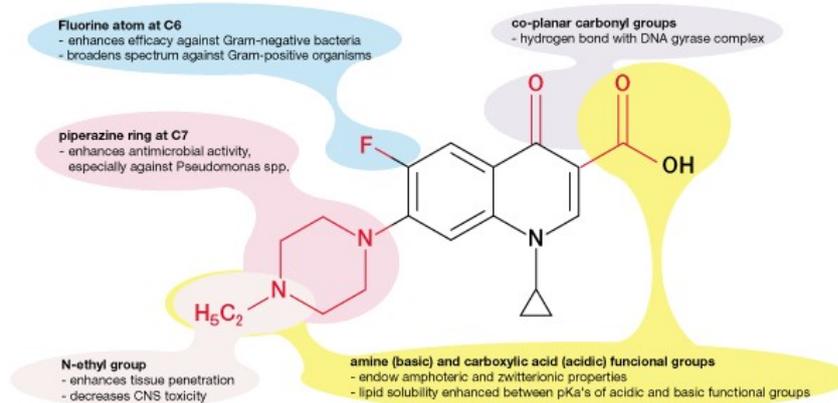


Abb. 4: Struktur-Wirkungsbeziehungen von Enrofloxacin.

Wichtig für das breite Wirkungsspektrum ist der Fluorsubstituent an Position C 6 und der Piperazinring an Position C 7. Das Fluoratom steigert die Effektivität gegen gramnegative und vergrößert den Bereich gegenüber grampositive Bakterien. Die Carbonyl Gruppen in Position 3 und 4 sind nötig für die antimikrobiellen Eigenschaften. Die Ethylgruppe am Piperazinring erleichtert die Penetration durch Gewebe und vermindert die Affinität der Wirkstoffbindung an GABA Rezeptoren im Gehirn und reduziert so zentralnervöse Nebenwirkungen. Die amphoteren, zwitterionischen Eigenschaften sind durch das Vorhandensein der Carbonsäure- und der basischen Aminofunktion zu erklären.

2.2.3 Wirkungsmechanismus

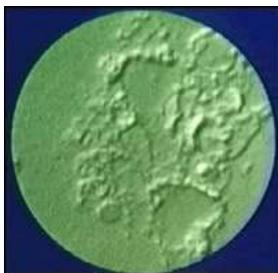
Der Angriffspunkt von Enrofloxacin ist das für Bakterien, zur Gruppe der Topoisomerasen zuzuordnende, essentielle Enzym DNS-Gyrase [29][2][6]. Dieses Enzym katalysiert die Verdrillung der circulären, doppelsträngigen DNS, wodurch ihre Funktionalität aufgrund der daraus resultierenden Raumstruktur erreicht wird, so dass Replikations-, Rekombinations-, Transkriptions- und Reparaturprozesse an der DNS ablaufen können [5][10]. Gyrasehemmer inhibieren eine Untereinheit der Gyrase, so dass die Verdrillung der DNS-Stränge nicht erreicht wird und dadurch vitale Funktionen der Bakterienzelle wie die Proteinbiosynthese nicht ablaufen können. Somit ergibt sich ein bakterizides Wirkprinzip [1][48]. Topoisomerasen von Säugetier- und Vogelzellen werden nicht inhibiert [43]. Enrofloxacin erfasst ein breites Spektrum grampositiver, -negativer Bakterien und Mycoplasmen [15] und wird bei Erkrankungen von Haus- und Nutztieren vielfach eingesetzt.



Vor der Behandlung mit Enrofloxacin:
intakte E.coli Bakterien.



Nach der Applikation von Enrofloxacin:
Die Bakterienzellen beginnen zu schwellen, einige Zellen sind bereits geplatzt.



7 Stunden später: Alle Bakterienzellen
sind geplatzt.

Abb. 5: Wirkung von Enrofloxacin.

3 Suspensionen

3.1 Definition

Suspensionen sind disperse Systeme, deren innere (disperse) Phase aus Feststoffpartikeln und deren äußere Phase (Dispersionsmittel, Vehikel) aus einer Flüssigkeit besteht. Die Teilchengröße der dispergierten Feststoffe liegt in den Grenzen zwischen 0,1 µm bis etwa 100 µm. Je nach äußerlichem, oralem oder parenteralem Gebrauch liegt der Feststoffanteil zwischen 0,5 % und 40 % [25]

3.2 Vor – und Nachteile von Suspensionen

Vorteilhaft erweisen sich solche Darreichungsformen für perorale bzw. äußerliche Applikation hochdosierter und/oder schwer löslicher Substanzen. Die Einstellung der individuellen Dosis nach Alter und Körpergewicht und die Möglichkeit einer Geschmackskorrektur machen Suspensionen besonders wichtig im Bereich der Pädiatrie.

Nachteilig ist oft die physikalische Instabilität. Suspensionen sind grob disperse Systeme, d.h. mit der Zeit trennt sich die disperse Phase von der Trägerphase. In diesem Zusammenhang ist die Dosierungsgenauigkeit kritisch zu bewerten. Es muss also darauf geachtet werden, dass vor einer Applikation die disperse Phase homogen im Vehikel verteilt ist oder durch einfaches Schütteln wieder redispersiert werden kann.

3.3 Physikalisch – chemische Grundlagen

Suspensionen sind grundsätzlich physikalisch instabil. Der zeitliche Verlauf der Phasentrennung von Feststoff-Flüssigkeitsgemischen hängt weitgehend von ihrer Zusammensetzung, der Grenzflächenspannung, der Teilchengröße der festen sowie den Fließeigenschaften der flüssigen Phase ab.

3.3.1 Benetzbarkeit der dispersen Phase

Der Zerteilungsgrad der suspendierten Pulverpartikel wird außer von der Korngröße auch von der Benetzbarkeit durch die flüssige Phase bestimmt. Die Feststoffteilchen können entweder lyophil sein, das bedeutet sie werden von der Trägerphase benetzt oder sie sind lyophob, d.h. sie sind nur schwer oder nicht benetzbar. Ist die Grenzflächenspannung derart hoch, dass keine Flüssigkeitsmoleküle an der

Pulveroberfläche adsorbiert werden können, bleiben ursprünglich vorhandene Partikelaggregate weitgehend erhalten [25]

3.3.2 Wechselwirkungen von Feststoffteilchen in Suspensionen

Es wird hier zwischen Kräften unterschieden, die zwischen den Feststoffteilchen in einer Suspension wirken, z.B.

- Adhäsionskräfte (z.B. Van-der-Waalskräfte)
- Coulombkräfte

und Kräften, die von außen auf die disperse Phase einwirken, wie z.B.

- Brownsche Molekularbewegung
- Gravitationskräfte.

Adhäsionskräfte am Beispiel der Van-der-Waalskräfte und ihre Bedeutung für Suspensionen:

Die Van-der-Waalschen Anziehungskräfte führen zum Agglomerieren von Partikeln. Bilden sich dabei großvolumige Flocken, so wird die Sedimentation und damit die Entmischung beschleunigt. Führt die Agglomeration aber zur Bildung von Netzwerken, so resultieren stabilere Systeme.

Das Zetapotential, auch Coulomb Potential genannt, ist vor allem in wässrigen Systemen ein gut untersuchter Stabilitätsfaktor.

In wässrigen Suspensionen und Emulsionen umgeben sich geladene, dispergierte Partikel mit den entsprechenden Gegenionen. Es entsteht damit an der Phasengrenze eine elektrostatische Doppelschicht. Diese reicht aber nicht aus, um die Ladung der Grenzfläche vollständig zu kompensieren. Daher lagern sich weitere Gegenionen an und bilden eine Ladungswolke. Bewegt sich ein Partikel in der dispersen Phase, so nimmt es nur einen Teil des umgebenden Dispersionsmittels mit. Das Zetapotential ist das elektrische Potential an der Abscherschicht des bewegten Partikels in Suspensionen. Es ist wichtig für die Stabilisierung disperser Systeme [3][25]

Die Erkenntnisse in dem Bereich der Grenzflächenphysik für wässrige Zubereitungen sind zahlreich. Hingegen gibt es nur wenige Veröffentlichungen über Zetapotentialmessungen in apolaren Systemen. J.A. Plaizier-Vercammen hat hierzu Untersuchungen an verschiedenen Suspensionssystemen durchgeführt [34]

3.3.2.1 Brownsche Molekularbewegung und Gravitation

Die Brownsche Molekularbewegung ist eine unregelmäßige Bewegung suspendierter Teilchen mit einer Teilchengröße $\ll 1\mu\text{m}$. Suspensionen mit Partikel größer $1\text{-}5\mu\text{m}$ neigen zur Sedimentation. Die Sedimentation von Suspensionspartikeln und deren Abhängigkeit wird beschrieben durch Stokes Gesetz, wie in folgender Gleichung (Gl. 1) dargestellt.

$$v = \frac{2}{9} \frac{(\rho_1 - \rho_2)r^2 g}{\eta} \quad (\text{Gl. 1})$$

v	Sedimentationsgeschwindigkeit
r	Teilchenradius
ρ_1	Dichte der suspendierten Phase
ρ_2	Dichte des Suspensionsmittels
η	Viskosität des Suspensionsmediums
g	Erdbeschleunigung

Nach Stokes Gesetz ist die Fallgeschwindigkeit v eines in einem Medium frei fallenden Partikels unter Einfluss der Erdbeschleunigung g . Diese Voraussetzung für die volle Gültigkeit des Gesetzes wird im Allgemeinen bei pharmazeutischen Suspensionen allein aufgrund der Konzentration nicht erfüllt. Das Gesetz zeigt, dass mit abnehmender Partikelgröße die Sedimentationsgeschwindigkeit reduziert wird. Stokes Gesetz zeigt auch, dass durch eine Erhöhung der Viskosität der Trägerphase die Sedimentation verlangsamt werden kann, z.B. durch den Einsatz von Rheologie-additiven. Eine weitere, wenn auch eher unpraktikable Möglichkeit wäre die Angleichung der Dichten von Trägerphase und disperser Phase [47]

3.3.3 Sedimentationsverhalten

In Abhängigkeit von der Größe der dispergierten Teilchen werden zwei Arten der Sedimentation, dargestellt in Abb. 6 und Abb. 7, beschrieben.

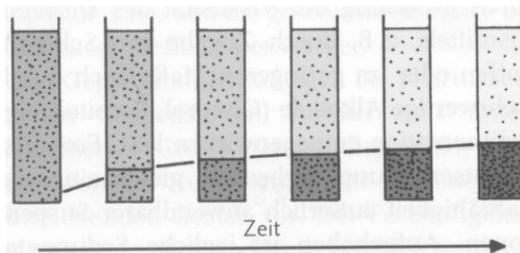
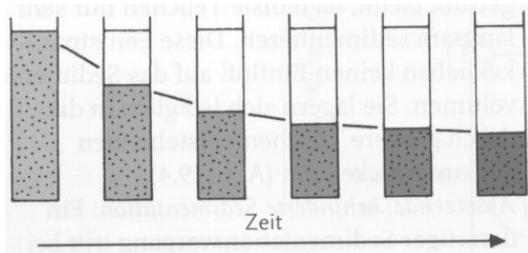


Abb. 6 Aufstockende Sedimentation.

Bei der Aufstockenden Sedimentation gibt es keine Beeinflussung der Feststoffpartikel untereinander.

Die Teilchen sedimentieren der Größe nach und die Feststoffkonzentration im Überstand nimmt ab. Der Überstand ist aufgrund sehr feiner Partikel aber noch sehr lange trüb.



Absetzende Sedimentation tritt bei Suspensionen auf, die zur Flockung neigen. Einzelpartikel vereinigen sich zu Flocken und bilden ein lockeres Sedimentgerüst, das langsam zusammensinkt. Der Überstand klärt rasch auf.

Abb. 7 Absetzende Sedimentation.

3.3.4 Methoden der Sedimentationsanalyse

Wichtige Charakteristika zur Beurteilung von Suspensionen sind

- Sedimentvolumen
- Halbsetzzeit; hierunter wird die Zeit verstanden, in der die Sedimentoberfläche die Hälfte ihres Weges zurückgelegt hat.

- Suspensionsquotient $SQ_t = \frac{SV}{GV}$ (Gl. 2)

dieser ergibt sich aus dem Verhältnis des Sedimentvolumens (SV) zum Gesamtvolumen (GV) unter Berücksichtigung der Zeit (t). Der Suspensionsquotient sollte möglichst nahe bei 1 liegen.

- Aufschüttelbarkeit des Sediments.

Diese Methoden werden unter anderem auch zur Charakterisierung der im Folgenden beschriebenen Suspensionen verwendet.

3.4 Herstellen von Suspensionen

Das Herstellen von Suspensionen erfolgt in vier Phasen

- 1) Mikronisierung der dispersen Phase
- 2) Benetzung der dispersen Phase mit dem Dispersionsmedium und vollständige Dispergierung
- 3) Stabilisierungsmaßnahmen zur Verhinderung bzw. Verminderung einer Phasentrennung
- 4) Homogenisierung der dispersen Phase im Träger

3.5 Rheologie von Suspensionen

Zur Charakterisierung von Suspensionen sind neben der in Abschnitt 3.3.4 genannten Methoden auch rheologische Untersuchungen wichtig.

Die Rheologie beschreibt, wie sich ein Körper bei Beanspruchung durch äußere Kräfte verformt. Körper können in diesem Zusammenhang Festkörper, Flüssigkeiten oder Gase sein [41].

Mit Hilfe der Rheologie können Stabilitätsvorhersagen getroffen werden. Es ist möglich, das Verhalten der Suspension bei unterschiedlicher Krafteinwirkung, z.B. bei der Abfüllung in der Produktion, bei Transportvorgängen und bei der Applikation zu charakterisieren, um möglichen Instabilitäten oder ungünstigen Eigenschaften (Suspension wird fester durch Rühren etc.) frühzeitig entgegen zu wirken.

Die Rheologie bietet aber auch die Möglichkeit, strukturelle Veränderungen (Vernetzungsgrad), insbesondere von Polymeren, anhand ihres rheologischen Verhaltens zu erfassen und zu charakterisieren [18][23][31].

3.5.1 Grundbegriffe der Rheologie

Die auf einen Körper von außen einwirkende Kraft (F , Kraft wirkt hier nicht senkrecht zur Fläche, sondern tangential siehe Abb. 8) pro Flächeneinheit (A) verursacht eine Materialspannung, die so genannte Schubspannung (τ) (Gl. 3).

$$\tau = \frac{F}{A} \quad (\text{Gl. 3})$$

τ	Schubspannung [Pa]
F	Kraft [N]
A	Fläche [m ²]

Die Schubspannung, die auf einen Körper einwirkt, ist nicht überall gleich groß (Abb. 8: Kartenblattmodell). Durch die wirkende Kraft (F) je Fläche (A) kommt es zu einer Bewegung des Körpers (Fließen) mit einer bestimmten Geschwindigkeit. Aufgrund der unterschiedlich angreifenden Kräfte an den einzelnen Schichten („Kartenblättern“) resultieren auch hier unterschiedliche Geschwindigkeiten. Es kommt zu einem Geschwindigkeitsgefälle.

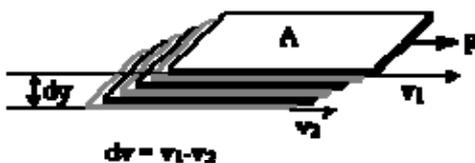


Abb. 8: Kartenblattmodell

Dieses Geschwindigkeitsgefälle, auch als Schergeschwindigkeit (D) bezeichnet, ist über folgende Gleichung (Gl. 4) definiert.

$$D = \dot{\gamma} = \frac{dv}{dy} \quad (\text{Gl. 4})$$

Das Grundgesetz der Viskosimetrie, welches das Verhalten einer idealen Flüssigkeit beschreibt, fand Isaac Newton (Gl. 5).

$$\tau = \eta \cdot \frac{dv}{dy} \quad (\text{Gl. 5})$$

τ Schubspannung [N/m^2] oder [Pa]
 η dynamische Viskosität [$\text{Pa}\cdot\text{s}$]
 dv/dy Geschwindigkeitsgefälle [s^{-1}]

Ideale Flüssigkeiten sind idealviskos, d.h. ihre Viskosität hängt nur von der Temperatur ab. Das Fließverhalten ist unabhängig von der Schubspannung und zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen dem Geschwindigkeitsgefälle (dv/dy) und der Schubspannung (τ), wie aus der oberen Gleichung (Gl. 5) ersichtlich.

Die dynamische Viskosität beschreibt den inneren Reibungswiderstand, den ein System einer Verformung entgegensetzt. Die dynamische Viskosität wird in „Pascalsekunde“ bzw. „Milli-Pascalsekunde“ angegeben.

Wird das Fließverhalten von Stoffen betrachtet, so ist zwischen idealviskosem (Newtonsches Fließverhalten, siehe auch Abb. 10/ Kurvenverlauf a) und strukturviskosem (Nichtnewtonsches Fließverhalten) zu unterscheiden. Newtonsches Fließverhalten gibt es fast ausschließlich bei reinen Flüssigkeiten oder sehr stark verdünnten Lösungen.

Viel häufiger kommt dagegen Nichtnewtonsches Fließverhalten vor. Stoffe, die dieses zeigen, weisen eine mehr oder weniger ausgeprägte Abhängigkeit vom Geschwindigkeitsgefälle (D) und der Schubspannung (τ) auf. Diese Abhängigkeiten werden in den Fließkurven, die das Fließverhalten näher charakterisieren, deutlich und lassen folgende in Abb. 9 dargestellte Einteilung zu.

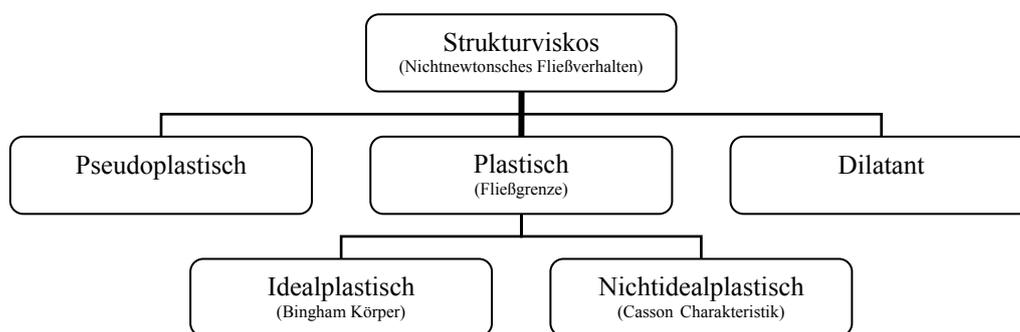


Abb. 9: Strukturviskoses, Nichtnewtonsches Fließverhalten.

Bei pseudoplastischen Körpern (Abb. 10, Kurvenverlauf b) findet bereits unter dem Einfluss der Schwerkraft ein Fließen statt. Wird die Schubspannung (τ) gegen das Geschwindigkeitsgefälle (auch Deformation [D]) aufgetragen, so resultiert eine Kurve, die ihren Ursprung im Nullpunkt hat.

Wirken höhere Scherkräfte auf eine solche Probe ein, geht das anfänglich verzögerte Fließen in ideales Fließen über. Beispielsweise Sole makromolekularer Fadenmoleküle (Cellulosederivate) zeigen solch ein Fließverhalten. Im gekrümmten Kurvenbereich kommt es zu einer Ausrichtung der Fadenmoleküle in Strömungsrichtung, der innere Widerstand (dadurch bedingt auch die Viskosität) sinkt.

Sind alle Moleküle ausgerichtet, bleibt die Viskosität konstant (ist also unabhängig von der Schubspannung), es resultiert ein nahezu linearer Kurvenverlauf.

Bei dilatanten Körpern (Abb. 10, Kurvenverlauf c) nimmt die Viskosität mit steigendem Geschwindigkeitsgefälle (D) zu. Es kommt zu einer Scherverdickung. Hierbei handelt es sich um Systeme mit hohem Feststoffanteil (z.B. hochkonzentrierte Suspensionen). Im Ruhezustand sind die dispergierten Partikel von einem Flüssigkeitsfilm (Solvathülle) umgeben und dadurch leicht gegeneinander verschiebbar. Infolge einer Scherung wird dieser Flüssigkeitsfilm herausgepresst. Durch das Aufeinandertreffen der Partikel steigt die Partikelreibung und dadurch bedingt die Viskosität.

Plastische Körper (Abb. 10, Kurvenverlauf d) sind durch die Existenz einer Fließgrenze gekennzeichnet. Als Fließgrenze τ_0 ist die Mindestschubspannung definiert, die aufgebracht werden muss, um einen Körper zum Fließen zu bringen. Unterhalb der Fließgrenze sind solche Systeme elastisch, d.h. reversibel verformbar. Oberhalb der Fließgrenze können plastische Körper unterschiedliches Verhalten zeigen. Die idealplastischen (Bingham-)Körper zeigen oberhalb von τ_0 idealviskoses Fließen. Bingham-Körper sind allerdings selten in der Pharmazie. Viel häufiger und für diese Arbeit von großer Bedeutung sind die nichtidealplastischen (Casson-)Körper. Casson-Körper zeigen nach Überschreiten der Fließgrenze strukturviskoses Fließverhalten. Beispielsweise Salben, Gele und Cremes gehören in diese Gruppe [47]

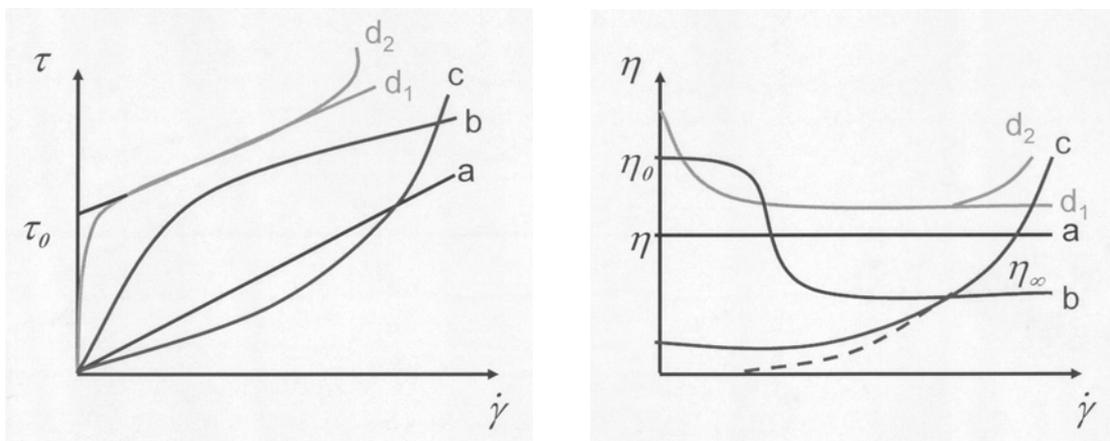


Abb. 10: Fließ- und Viskositätskurven unterschiedlicher Systeme: (a) Newtonsches Verhalten, (b) plastisches Verhalten, (c) dilatantes Verhalten, (d) pseudoplastisches Verhalten ohne (d1) und mit (d2) Scherverdickung bei hohen Scherraten.

Besitzen strukturviskose Systeme neben der Belastungsabhängigkeit der Viskosität zusätzlich eine Zeitabhängigkeit, zeigen sie den Effekt der Thixotropie. Thixotrope Körper sind Systeme, die unter mechanischer Krafteinwirkung einer vollständig reversiblen Fließverflüssigung unterliegen. Sie bilden im Ruhezustand über kovalente Bindungskräfte (wie z.B. Wasserstoffbrücken und van der Waalsche-Kräfte) eine dreidimensionale Gerüststruktur auf. Diese Kräfte zwischen den Partikeln sind relativ schwach. Bei Scherung zerfällt das Netzwerk des Gels und die Viskosität nimmt ab. Innerhalb einer bestimmten Ruhezeit bildet sich die Gelstruktur wieder zurück (siehe hierzu Abb. 11). Der Übergang vom Gel- zum Sol- und vom Sol- zum Gelzustand ist bei thixotropen Systemen beliebig oft reproduzierbar.

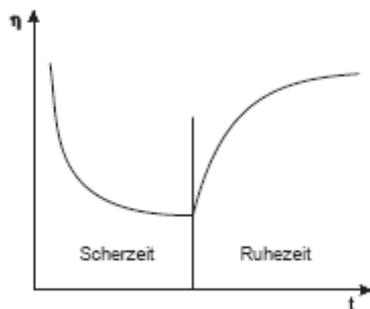


Abb. 11: Zeit-Viskositäts-Diagramm eines thixotropen Körpers.

Die zeitliche Verzögerung der Netzwerkstrukturen spiegelt sich auch in den Fließkurven thixotroper Systeme wieder. So sind die Abwärts- und Aufwärtskurven in Abb. 12 nicht deckungsgleich. Die Fläche, die von den beiden Kurvenästen eingeschlossen ist, beschreibt das Maß der zeitlichen Verzögerung im Wiederaufbau der Gelstruktur und wird auch als Hysterese bezeichnet.

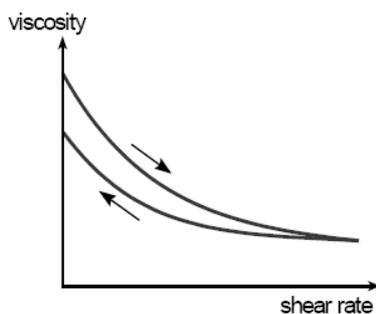


Abb. 12: Schergeschwindigkeit-Viskositäts-Diagramm eines thixotropen Körpers.

3.5.2 Rotationsrheologie

Rotationsuntersuchungen haben zum Ziel, das Verhalten eines Körpers unter einer Belastung zu untersuchen. Dabei werden allerdings Strukturen innerhalb des Körpers zerstört.

Es gibt generell zwei Möglichkeiten, solche Messungen zu realisieren. Zum einen durch die Vorgabe einer definierten Schubspannung und die Bestimmung des resultierenden viskositäts-proportionalen Geschwindigkeitsgefälles (CS-Modus aus dem Englischen: Controlled Stress).

Zum anderen kann ein definiertes Geschwindigkeitsgefälle vorgegeben werden und die resultierende viskositäts-proportionale Schubspannung wird gemessen (CR-Modus von englisch: Controlled Rate).

3.5.3 Oszillationsrheologie

Mit Hilfe der Oszillationsrheologie lassen sich viskoelastische Eigenschaften bestimmen. Hierbei wird die Probe harmonisch (sinusförmig im Zeitablauf, siehe auch Abb. 13) belastet. Vorteil dieser dynamischen Messungen ist, dass es sich hierbei um eine zerstörungsfreie Messmethode handelt. Auf diese Weise ist eine Analyse der Materialstruktur möglich. Zeit- oder temperaturabhängige Veränderungen, wie zum Beispiel Aushärtungs- und Vernetzungsreaktionen, können beobachtet werden.

Oszillationsmessungen ermöglichen die Trennung des viskosen (Verlustmodul G'') vom elastischen Anteil (Speichermodul G').

Die sinusförmige Schwingung wird definiert über die Amplitude {angegeben durch den Index 0, siehe (Gl. 6) bis (Gl. 8)} und die Kreisfrequenz ($\omega = 2\pi f$). Der Zusammenhang zwischen der Kreisfrequenz und der Zeit ist dadurch gegeben, dass der reziproke Wert der Kreisfrequenz der Zeit entspricht, die benötigt wird, um einen Messzyklus zu durchlaufen.

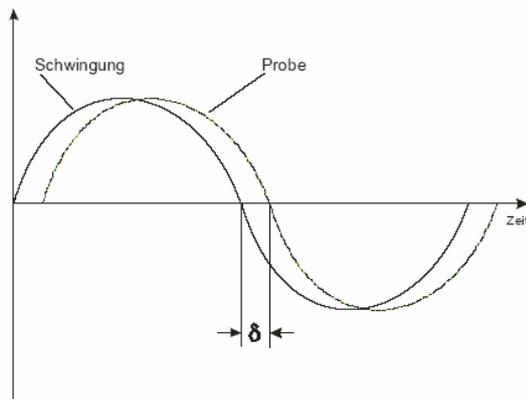
Auch in der Oszillationsrheologie gilt, wirkt eine Schubspannung τ auf eine Substanz, so beginnt sie zu fließen. In Abhängigkeit von den viskoelastischen Eigenschaften der untersuchten Probe wird die maximale Deformationsamplitude γ_0 nicht unbedingt gleichzeitig mit der Schubspannungsamplitude τ_0 erreicht. Es resultiert eine Phasenverschiebung δ zwischen Schubspannung und Deformation (siehe Abb. 13).

Elastische Substanzen zeigen eine Phasenverschiebung δ von 0° . Als Modell zur Veranschaulichung dient hier eine Spiralfeder, die bei Anwendung der maximalen Kraft bis zum Äußersten gespannt wird. Lässt die Kraft nach bzw. kommt es zur völligen Entlastung des Materials, erholt sich die Deformation vollständig. Die Verformung und die Schubspannung beschreiben Sinusfunktionen, die phasengleich verlaufen, d.h. wenn die Verformung am höchsten ist, hat auch die dafür nötige Schubspannung ihren höchsten Amplitudenwert.

Rein viskose Materialien besitzen eine Phasenverschiebung von 90° . Als Modell dient hier ein Stoßdämpfer. Erreicht die aufgewendete Kraft ihren Maximalwert, wird der Stoßdämpfer mit höchster Geschwindigkeit auseinander gezogen. Auch bei niedriger Kraft wird er länger, allerdings zeitlich verzögert. Die maximale Deformation wird erst dann erreicht, wenn die Kraft ihre Richtung ändert. Die Reaktion der Schubspannung τ gegenüber der Verformung γ ist um den Phasenwinkel $\delta = 90^\circ$ verschoben.

Wenn die Verformung in einem Stoßdämpfer am größten ist, dann ist die Veränderungsrate der Deformation gleich Null.

Bei einem Phasenverschiebungswinkel von $0^\circ < \delta < 90^\circ$ wird von einem viskoelastischen Substanzverhalten gesprochen.



Die Probe wird bei oszillatorischen Messungen einer sinusförmigen Oszillation ausgesetzt.

es resultieren zwei Sinuskurven, deren Phasenverschiebung δ das Relaxationsvermögen der Probe wiedergibt.

$\delta = 0^\circ$ Die Probe ist reinviskos.

$\delta = 90^\circ$ Die Probe ist reinelastisch.

Abb. 13: Kurvenverlauf bei viskoelastischen Messungen; x-Achse = Zeit (t) und Phasenverschiebung (δ) und y-Achse = Schubspannung (τ) als Input und die Deformation (D) als Antwort.

Das Messprinzip der Oszillation beruht auf folgenden Gleichungen:

Vorgabe (Input) $\tau = \tau_0 \sin(\omega t)$ (Gl. 6)

Reaktion $\gamma = \gamma_0 \sin(\omega t - \delta)$ (Gl. 7)

Zerlegung in elastische und viskose Komponenten $\gamma = \gamma_0 \sin(\omega t - \delta) = \gamma_0 [\sin(\omega t) \cos \delta - \cos(\omega t) \sin \delta]$ (Gl. 8)

viskoser Anteil elastischer Anteil

τ	Schubspannung (sinusförmiger Verlauf)
τ_0	Schubspannungsamplitude
ω	Kreisfrequenz/ Winkelgeschwindigkeit
t	Zeit
γ	Deformation (sinusförmiger Verlauf)
γ_0	Deformationsamplitude
δ	Phasenverschiebung

Im CR-Modus des Rheometers wird die Verformung durch die Amplitude γ_0 und die Winkelgeschwindigkeit (Kreisfrequenz) ω beschrieben (Gl. 6). Gemessen wird die resultierende Schubspannung τ , die durch die Schubspannungsamplitude τ_0 und den Phasenverschiebungswinkel δ charakterisiert wird (Gl. 7).

Vorgehensweise bei oszillatorischen Messungen

Zuerst wird ein Amplitudensweep (Schubspannungssweep) zur Ermittlung des linearviskoelastischen Bereiches durchgeführt (LVE Bereich, hier bleiben die Strukturen erhalten). Die Ergebnisse des Schubspannungssweeps können helfen, Aussagen über die Produktfestigkeit und – stabilität zu treffen.

Die Messparameter werden so eingestellt, dass Spannungs- und Deformationsamplitude eine lineare Beziehung zueinander haben, d.h. hier sind die Materialfunktionen (G' und G'') unabhängig vom Spannungs- bzw. Deformationswert.

Der LVE Bereich ist frequenzabhängig (Abb. 14, links).

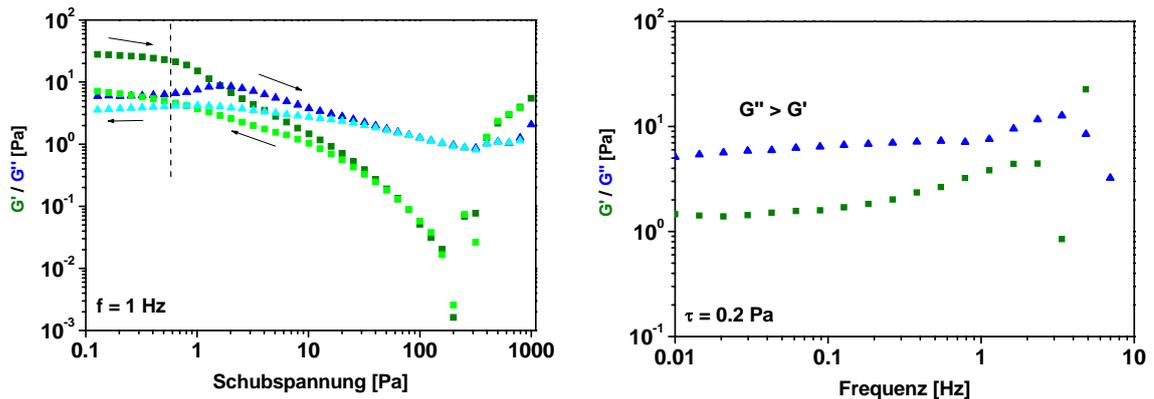


Abb. 14: Links dargestellt ein möglicher Kurvenverlauf im Schubspannungssweep zur Ermittlung des linearviskoelastischen Bereiches (LVE Bereich). In der Abbildung rechts – ein möglicher Kurvenverlauf im Frequenzsweep. Hier ist $G'' > G'$, es liegt also ein Sol vor.

Nach Ermittlung des LVE Bereiches werden die Viskositäts-/Elastizitätsmoduli in einem Frequenzsweep im LVE Bereich aufgenommen.

Der Frequenzsweep kann ungewöhnliches Fließverhalten beschreiben. Die Formen der Materialfunktionskurven geben Aufschluss über strukturelle Charakteristika der gemessenen Substanz (Abb. 14, rechts).

Die aus viskoelastischen Messungen erhaltenen Kenngrößen sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1: Kenngrößen aus Oszillationsmessungen

G' : Speicher-/Elastizitätsmodul	Maß für die gespeicherte Energie
G'' : Verlust-/Viskositätsmodul	Maß für die verlorene Energie
$\tan \delta = G'' / G'$	Verhältnis zwischen der verlorenen Energie und der gespeicherten Energie
$\tan \delta = 1; G'' = G'$	Sol-Gel-Übergang
$\tan \delta > 1; G'' > G'$	Sol
$\tan \delta < 1; G'' < G'$	Gel

Liegt das Speichermodul G' oberhalb des Verlustmoduls G'' , so handelt es sich um ein Gel, im umgekehrten Fall um ein Sol (Tab. 1). Aus der Abhängigkeit dieser Materialgrößen von der Frequenz können Aussagen über Änderungen im Verlauf der Zeit getroffen werden. Treten z.B. Kreuzpunkte von G' - und G'' - Verläufe auf, so

liegen Sol-Gel-Übergänge vor. Einen direkten Vergleich der Gelstärken bietet $\tan \delta$, der das Verhältnis aus Verlust- zu Speichermodul darstellt. Je weiter der Wert gegen Null geht, umso stärker das Gel (G' überwiegt). Ist $\tan \delta$ größer 1 liegt ein Sol vor (G'' überwiegt). Entsprechend kann $1/\tan \delta$ als relatives Maß für die Gelstärke interpretiert werden.

B Ergebnisse und Diskussion

1 Herstellung und Prüfung von öligen Suspensionen

Zunächst werden die Sättigungslöslichkeiten der Modellarzneistoffe in verschiedenen Dispergiergrundlagen untersucht.

1.1 Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten von Enrofloxacin und Toltrazuril

In einem temperierten Wasserbad werden Suspensionen von Enrofloxacin und Toltrazuril 24 h lang bei 22 °C gerührt, um eine Sättigung der Lösungsmittelphase zu erhalten. Die Proben werden anschließend noch 48h in Ruhe stehen gelassen. Die Probe wird zentrifugiert und der Gehalt von Enrofloxacin bzw. Toltrazuril im Überstand analysiert.

Die Ergebnisse sind in den Tab. 2 und Tab. 3 dargestellt.

Tab. 2: Sättigungslöslichkeit von Enrofloxacin.

Lösungsmittel	Sättigungslöslichkeit von Enrofloxacin bei 22 °C in % [g/g]
2-Pyrrolidon	0,5
Baumwollsaatöl	0,01
Benzylalkohol	24,6
Benzylbenzoat	0,7
Butandiol	0,3
Cetiol SN PH	0,01
Cremophor EL	0,3 (Überstand nicht klar)
Dimethylacetamid	3,3
Dowanol DPM	0,504 (0,4 % Enro-N-Oxid analysiert.)
Erdnussöl	0,01
Ethanol	0,4
Ethyloleat	0,03
Eutanol G	0,05 (0,08 % Enro-N-Oxid analysiert)
Glycerin	0,2 (Überstand nicht klar)
Glycerinformal	2,3
Isopropanol	0,2
Isopropylmyristat	0,02
Isopropylpalmitat	0,02
Linolsäure	19,1
Mandelöl	0,03 (0,01% Enro-N-Oxid analysiert)
Miglyol 812	0,02

Miglyol 840	0,05
n-Butanol	0,3
N-Methylpyrrolidon	4,9
Octansäure	29,2
Ölsäure	18,6
Paraffin, dünnflüssig	0,01
PEG 200	0,6
PEG 400	0,4
Propandiol	0,5
Propylencarbonat	1,2
Propylenglycoldiacetat	0,2
Rizinusöl	0,08
Safloröl	0,02
Sesamöl	0,01
Sojaöl	0,01
Solketal	1,7 (ca. 0,03% Enro-N-Oxid analysiert)
Tetraglycol	0,8
Transcutol P	0,7
Triacetin	0,1
Tween 80	0,3 (Überstand nicht klar)
Weizenkeimöl	0,1 (0,01% Enro-N-Oxid analysiert)

Tab. 3: Sättigungslöslichkeit von Toltrazuril.

Lösungsmittel	Sättigungslöslichkeit von Toltrazuril bei 22 °C in %[g/g]
2-Pyrrolidon	4,0
Baumwollsaatöl	0,1
Benzylalkohol	3,5
Benzylbenzoat	1,2
Butandiol	0,1
Cetiol SN PH	< 0,05
Cremonophor EL	1,9
Dimethylacetamid	bis 30 % klar gelöst, dann Auskristallisieren des Wirkstoffes
Dowanol DPM	3,1
Erdnussöl	0,1
Ethanol	0,7
Ethyloleat	0,1
Eutanol G	< 0,05
Glycerin	< 0,05
Glycerinformal	3,2
Isopropanol	0,3
Isopropylmyristat	0,1
Isopropylpalmitat	0,1
Linolsäure	0,1

Mandelöl	0,1
Miglyol 812	0,2
Miglyol 840	0,2
n-Butanol	0,3
N-Methylpyrrolidon	45,4
Octansäure	0,3
Ölsäure	0,1
Paraffin, dünnflüssig	< 0,05
PEG 200	1,3
PEG 400	2,0
Propandiol	0,4
Propylencarbonat	2,5
Propylenglycoldiacetat	2,6
Rizinusöl	0,2
Safloröl	0,1
Sesamöl	0,2
Sojaöl	0,1
Solketal	3,9
Tetraglycol	5,7
Transcutol P	4,4
Triacetin	1,5
Tween 80	1,9
Weizenkeimöl	0,1

Ergebnisse

Die Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten dient der Festlegung der Trägerphase für die öligen Systeme. Die disperse Phase sollte sich in der äußeren, flüssigen Phase praktisch nicht bzw. nur schwer lösen. Bei partieller Löslichkeit der dispersen Phase kann es zu einer Vergrößerung der Partikel infolge Kristallwachstums kommen. Zusätzlich ist es wichtig sich bei der Auswahl auch nach der oralen Verträglichkeit und Akzeptanz bei der Anwendung am Tier zu richten. Auch spielt der Kostenfaktor eine Rolle. Es werden daher aus Tab. 2 und Tab. 3 folgende Trägeröle ausgewählt:

- Baumwollsaatöl
- Miglyol 812
- Miglyol 840
- Paraffin, dünnflüssig

1.2 Benetzungsverhalten von ausgewählten Trägerölen an den Modellarzneistoffen

Wie unter 3.3.1 bereits beschrieben, wird der Zerteilungsgrad der suspendierten Pulverpartikel u.a. von der Benetzbarkeit durch die flüssige Phase bestimmt. Die Feststoffteilchen können entweder lyophil sein, das bedeutet sie werden von der Trägerphase benetzt oder sie sind lyophob, d.h. sie sind nur schwer oder nicht benetzbar. Ist die Grenzflächenspannung derart hoch, dass keine Flüssigkeitsmoleküle an der Pulveroberfläche adsorbiert werden können, bleiben ursprünglich vorhandene Partikelaggregate weitgehend erhalten [25]

Das Benetzungsverhalten am Beispiel einiger Dispergiermedien an den Modellarzneistoffen wird daher näher betrachtet.

Zu untersuchende Proben

Wirkstoffe:

Toltrazuril

Enrofloxacin

Dispergiermedien:

Miglyol 812 (mittelkettige Triglyceride)

dünnflüssiges Paraffin

Weizenkeimöl

Messmethode

Bestimmung des Benetzungsverhaltens an Pulvern:

Die Benetzungswinkel mit dünnflüssigem Paraffin, Miglyol und Weizenkeimöl an oben genannten Wirkstoffen wird über eine Sorptionsmessung durchgeführt (mittels Tensiometer). Dazu muss zur Bestimmung der Kapillarität der Pulverpackung jeweils eine Kalibrierungsmessung mit einer sehr gut benetzenden Flüssigkeit (HFE 7500 = Fluorkohlenstoff) durchgeführt werden. Die Messungen erfolgen bei Raumtemperatur (ca. 23 °C).

Vorgehensweise

Das zu untersuchende Pulver wird in definierter Menge in einem am unteren Ende mit einer Fritte verschlossenen Röhrchen eingebracht, mit einem Stempel leicht verdichtet und mit der Prüfliquidität in Kontakt gebracht. Durch Messung der Gewichtszunahme (m) pro Zeiteinheit (t) und unter Anwendung einer modifizierten Washbourn-Gleichung kann die Benetzung von Pulvern bestimmt werden:

$$\cos \vartheta = \frac{m^2}{t} \frac{\eta}{\rho^2 \gamma c} \quad (\text{Gl. 9})$$

c	Geometriefaktor (wird mit einer vollständig benetzenden Flüssigkeit bestimmt (t=0))
η	dynamische Viskosität [mPa·s]
ρ	Dichte [g/ m ³]
γ	Oberflächenspannung [mN/m]
t	Zeit [s]
m	Gewichtszunahme [g]

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Sorptionsmessung sind für Toltrazuril in und für Enrofloxacin in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tab. 4: Benetzungsrandwinkel an Toltrazuril.

Probe	Mittelwert aus 2 Messungen Randwinkel [°]	größter Randwinkel [°]	kleinster Randwinkel [°]
Miglyol	59,9	65,0	52,9
df. Paraffin	53,9	64,6	35,9
Weizenkeimöl	50,1	60,3	33,2

Tab. 5: Benetzungsrandwinkel an Enrofloxacin.

Probe	Mittelwert aus 2 Messungen Randwinkel [°]	größter Randwinkel [°]	kleinster Randwinkel [°]
Miglyol	44,0	48,3	39,0
df. Paraffin	0	26,5*	0
Weizenkeimöl	37,1	41,0	32,4

* Fehler des Winkels ist sehr groß, da $\cos(\Theta)$ über 1 bzw. knapp unter 1 liegt.

Diskussion

Bei Toltrazuril gibt es keine bevorzugte Benetzungsflüssigkeit, dies kommt durch die große Fehlerbreite bei den Messungen zustande. Würde dennoch eine Einstufung nach bevorzugten Benetzungspartnern erfolgen, so wäre Miglyol 812 (da die Fehlerbreite hier geringer ist) als schlechtester Benetzungspartner zu identifizieren.

Bei Enrofloxacin benetzt dünnflüssiges Paraffin sehr gut, da der Randwinkel nahe bei 0° liegt.

2 Mikronisieren von Enrofloxacin und Toltrazuril

Zur Herstellung oral applizierbarer, öliger Suspensionen werden die Modellarzneistoffe zunächst mikronisiert. Als pharmazeutisch gängige Methoden soll die Mikronisierung mittels Nassmahlung und Luftstrahlmahlung durchgeführt und miteinander verglichen werden. Zur Auswertung herangezogen wird die Partikelgrößenverteilung der dispersen Teilchen in den Suspensionen im Verlauf der Lagerung bei Raumtemperatur und 40 °C.

2.1 Nassmahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril

Als Nassmahlung wird die Vermahlung von Feststoffen in flüssigen, meist wässrigen Medien in einer Kugel- oder Rührwerkskugelmühle bezeichnet. Die Mahlung in einer Rührwerkskugelmühle wird im Vergleich zur Kugelmühle mit einem zusätzlichen Rührwerk und kleineren Mahlkörpern durchgeführt [11]

Üblicherweise werden Mahlkörper aus Glas, Sand, Stahl oder Keramik eingesetzt.

Durch Größe und Anzahl der Mahlkörper können die Berührungspunkte zum Mahlgut variiert werden. Die Konzentration des Feststoffes in der Suspension sollte zwischen 15 und 50 %, die Befüllung der Mühle insgesamt ca. 60 % betragen [12]

Rührwerkskugelmühlen können je nach Bauweise vertikal oder horizontal, offen oder geschlossen, diskontinuierlich oder kontinuierlich betrieben werden. Bei der vertikalen Anordnung ist die Möglichkeit der Sedimentation des Mahlguts durch die Schwerkraft größer als bei der horizontalen Anordnung. Ist der Mahlraum nach oben hin offen, so kann vermehrt Luft in das Mahlgut eingearbeitet werden. Bei der kontinuierlichen Mahlung wird die zu mahlende Suspension in die Mahlkammer gepumpt, durchläuft diese und wird über einen Schlauch in das Ausgangsgefäß gedrückt, um von dort erneut in die Mahlkammer gepumpt zu werden. Welcher Anteil der Suspension wie oft und wie lange gemahlen wird, kann letztendlich nicht kontrolliert und eine einheitliche Verweilzeit der Suspension in der Mahlkammer nicht garantiert werden. Unterschiedliche Verweilzeiten bedingen eine breitere Korngrößenverteilung als einheitliche Verweilzeiten. Je nach Bauweise der Mühle wird die gemahlene Suspension mittels Vakuum durch ein Sieb oder durch einen einstellbaren Reibspalt von den Mahlkörpern getrennt. Da der größte Teil der mechanischen Energie durch Reibung in thermische Energie übergeht, ist eine Kühlung der Mahlkammer notwendig [12]

Durch die Vermahlung können Korngrößen von bis zu 0,1 µm erzielt werden. Die Mikronisierung der Feststoffe durch Nassmahlung erfolgt zum einen durch Scherkräfte der sich unterschiedlich schnell bewegenden Bereiche in der Suspension und zum anderen durch den Aufprall der Partikel aufeinander und mit den Mahlkörpern [17]

In Abb. 15 ist eine horizontal betriebene Rührwerkskugelmühle dargestellt.



Abb. 15: Darstellung einer horizontalen, geschlossenen, kontinuierlichen Rührwerkskugelmühle, Dyno-Mill.

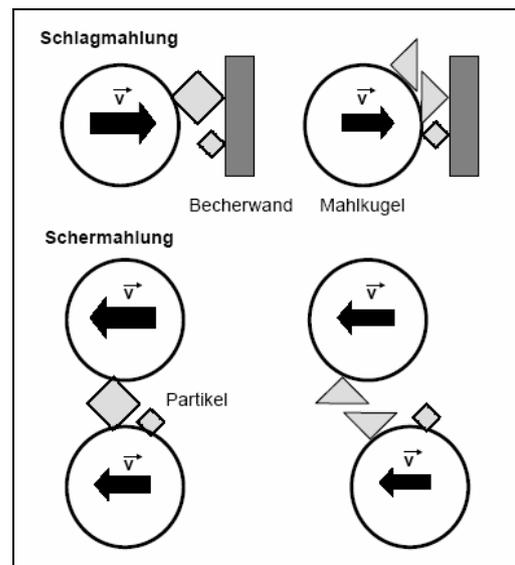


Abb. 16: Zerkleinerungsmechanismen in einer Kugelmühle.

Die Zerkleinerungsmechanismen in der Kugelmühle sind schematisch in Abb. 16 dargestellt. Zum einen wird das Mahlgut durch Schlagmahlung zerkleinert. Dies geschieht durch den Aufschlag einer Mahlkugel auf einen Pulverpartikel an der Becherwand. Zum anderen wird das Pulver durch Scherung der Partikel zwischen zwei Kugeln bzw. zwischen Kugel und Becherwand (Schermahlung) zerkleinert. Dieser Mechanismus ist weniger effektiv, allerdings selektiv, da große Partikel zerschert werden und dabei kleinere abschirmen [42].

2.1.1 Nassmahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril auf einer kontinuierlichen, geschlossenen Glasperlmühle

200 g Wirkstoff werden in einem 1000 ml Becherglas eingewogen. Das jeweilige Trägeröl (Miglyol 812, Miglyol 840, dünnflüssiges Paraffin oder Baumwollsaatöl) mit einer Menge von 800 g wird unter Rühren zugegeben. Die Suspension wird 20 Minuten mit dem Zahnrührer auf Stufe 2 bei Raumtemperatur gerührt bis ein homogenes Aussehen entstanden ist. Mit der Dyno-Mill wird die Suspension mikronisiert. Das Füllvolumen der Kammer beträgt 300 ml. Die Mühle wird zu 80 %, d.h. 240 ml Perlen (7503 Glasperlen SL 0,75-1 mm) befüllt. Der Eintrag (100 ml Probenmaterial) wird ständig auf dem Magnetrührer bei 350 UpM gerührt. Über eine Schlauchquetschpumpe wird die Suspension in die Mahlkammer befördert. Insgesamt wird die Suspension 3 mal hintereinander gemahlen, wobei die Suspension nach der Mahlung nicht im Kreislauf wieder in die Mühle gepumpt wird, sondern, zur besseren Kontrolle über die tatsächlichen Mahldurchgänge der gesamten Suspension, komplett aufgefangen und erneut gemahlen wird.

2.1.2 Vorversuche zur Parameterfindung

In den Vorversuchen werden folgende Parameter variiert:

- Breite des Reibspaltes
- Rotorgeschwindigkeit
- Perlengröße
- Fördergeschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe

2.1.2.1 Breite des Reibspaltes

Die Durchführung der Nassmahlung erfolgt wie unter 2.1.1 beschrieben. Die Fördergeschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe wird etwa so eingestellt, dass ein Durchsatz von 28 ml/min erreicht wird. Die Rotorgeschwindigkeit beträgt 6000 UpM. Verglichen werden die Partikelgrößenverteilungen, bestimmt mittels Laserbeugung nach dem 1., 2. und 3. Mahldurchgang. Es werden jeweils 2 Mahlungen zu je 3 Mahldurchgängen mit einem Reibspalt von 0,1 mm und 0,3 mm durchgeführt.

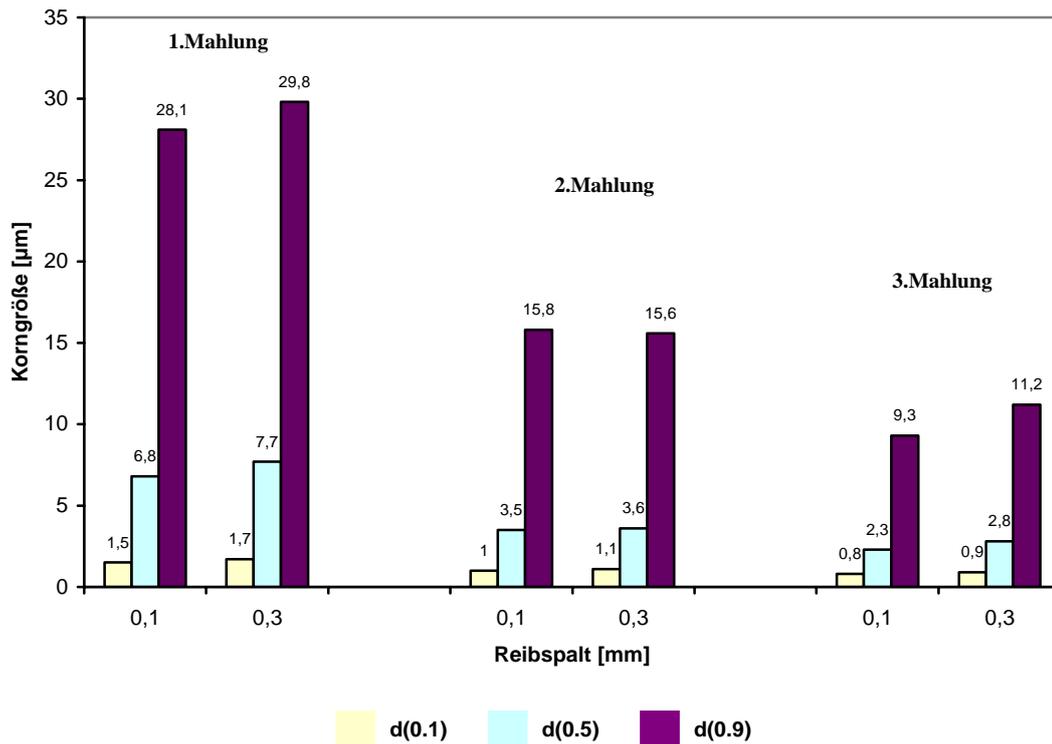


Abb. 17: Korngrößenanalyse der Nassmahlungen von Toltrazuril 20% [m/m] in Miglyol 812 bei Verwendung unterschiedlicher Reibspaltgrößen (0,1 mm und 0,3 mm). Rotorgeschwindigkeit 6000 UpM.

In Abb. 17 ist die Reibspaltgröße (0,1 mm und 0,3 mm) im Verhältnis zur Korngrößenverteilung als d(0.1)-gelb, d(0.5)-türkis und d(0.9)-lila Werte in [µm] nach dem 1., 2. und 3. Mahldurchgang aufgetragen.

Es ist zu sehen, dass eine Verringerung des Reibspaltes in dem hier untersuchten Beispiel keine Verbesserung im resultierenden Feinheitsgrad der Suspension ergibt. Allerdings wird auch deutlich, dass der Mahleffekt zu Beginn am stärksten ausgeprägt ist. Betrachtet wird der Mahleffekt am Beispiel der d(0.9) Werte. Unterhalb dieser Korngröße in [µm] liegen 90 % der Partikel. Der d(0.9) Wert des unmikronisierten Toltrazurils beträgt 119 µm. Bereits nach dem 1. Mahldurchgang liegt der d(0.9) Wert, je nach Reibspaltgröße, zwischen 28 und 30 µm. Ein erneuter Mahldurchgang halbiert die Korngröße noch einmal auf ca. 15 µm.

Die Unterschiede in der Partikelgrößenverteilung sind nur minimal. Ein weiterer Versuch bei einer Rotorgeschwindigkeit von 4500 UpM, ansonsten aber gleicher Parametrierung, wird durchgeführt. Die Durchführung der Nassmahlung erfolgt wie unter 2.1.1 beschrieben. Die Fördergeschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe wird etwa so eingestellt, dass ein Durchsatz von 28 ml/min erreicht wird. Die Rotorgeschwindigkeit beträgt 4500 UpM. Verglichen werden die Partikelgrößenverteilungen, bestimmt mittels Laserbeugung, nach dem 1., 2. und 3. Mahldurchgang.

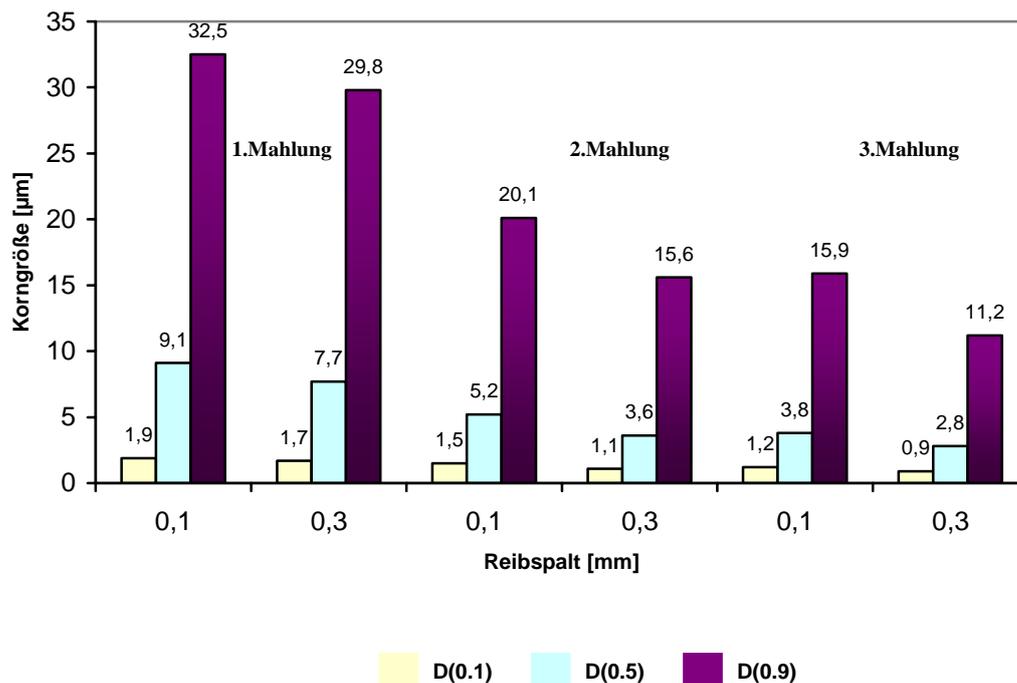


Abb. 18: Korngrößenanalyse der Nassmahlungen von Toltrazuril 20% [m/m] in Miglyol 812 bei Verwendung unterschiedlicher Reibspaltgrößen (0,1 mm und 0,3 mm) Rotorgeschwindigkeit 4500 UpM.

Die Ergebnisse der Korngrößenanalyse sind in Abb. 18 dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass tendenziell der Feinheitsgrad der Suspension, die mit einem Reibspalt von 0,3 mm gefertigt wurde, höher ist. Aus diesen beiden Beispielen lässt sich demnach nicht nachweisen, dass eine Verringerung des Reibspaltes einen zusätzlichen positiven Mahleffekt auf die Suspensionssysteme hat.

Die Reduzierung der Rotorgeschwindigkeit von 6000 UpM auf 4500 UpM äußert sich in etwas geringeren Mahleffekten. Im direkten Vergleich der $d(0.9)$ Werte miteinander, liegen die Korngrößen nach dem ersten Mahldurchgang bei 4500 UpM zwischen 30 und 33 µm (je nach Reibspaltgröße), während bei 6000 UpM hier bereits Werte zwischen 28 und 30 µm erreicht werden (unter 2.1.2.2 wird der Einfluss der Rotorgeschwindigkeit noch näher betrachtet).

Eine Verringerung des Reibspaltes zeigt eher vergleichbare bis schlechtere Ergebnisse und ist daher nicht sinnvoll.

2.1.2.2 Einfluss der Rotorgeschwindigkeit

Die Durchführung der Nassmahlung erfolgt wie unter 2.1.1 beschrieben. Die Fördergeschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe wird so eingestellt, dass ein Durchsatz von 28 ml/min erreicht wird. Die Spaltbreite beträgt 0,3 mm. Die Rotorgeschwindigkeit wird variiert. Verglichen werden die Partikelgrößenverteilungen, bestimmt mittels Laserbeugung nach dem 1., 2. und 3. Mahldurchgang.

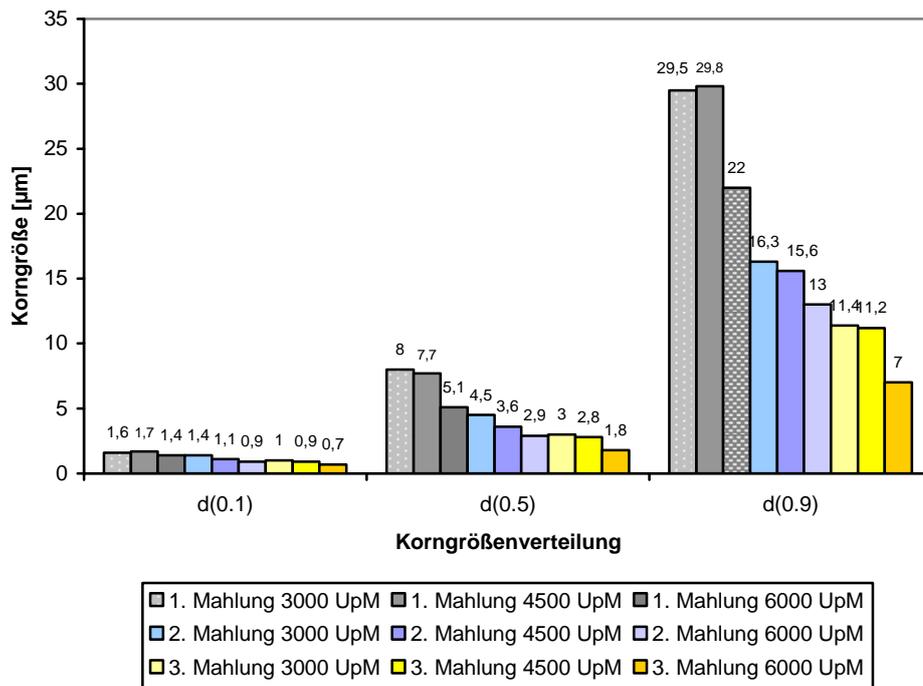


Abb. 19: Korngrößenanalyse der Nassmahlungen von Toltrazuril 20% [m/m] in Miglyol 812 bei Variation der Rotorgeschwindigkeit.

Es ist zu erkennen, dass mit zunehmender Rotorgeschwindigkeit (der Rotor treibt die Welle mit den Mahlscheiben an) der Feinheitsgrad der Suspensionen zunimmt. Dies ist auch zu erwarten, da durch eine Erhöhung der Rotorgeschwindigkeit der Mahleffekt durch die Erhöhung der Reibung zwischen den Wirkstoffteilchen untereinander, der Reibung mit den Glasperlen und den Wandungen aufgrund des sich stärker bewegenden Mahlbettes verbessert wird.

2.1.2.3 Einfluss der Perlengröße

Die Durchführung der Nassmahlung erfolgt wie unter 2.1.1 beschrieben. Die Fördergeschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe wird so eingestellt, dass ein Durchsatz von 28 ml/min erreicht wird. Die Rotorgeschwindigkeit beträgt 3000 UpM. Es werden statt der sonst genutzten Glasperlen (0,75-1 mm) feinere Glasperlen als Mahlkörper verwendet (0,3-0,4 mm). Verglichen werden die Partikelgrößenverteilungen, bestimmt mittels Laserbeugung nach dem 1., 2. und 3. Mahldurchgang.

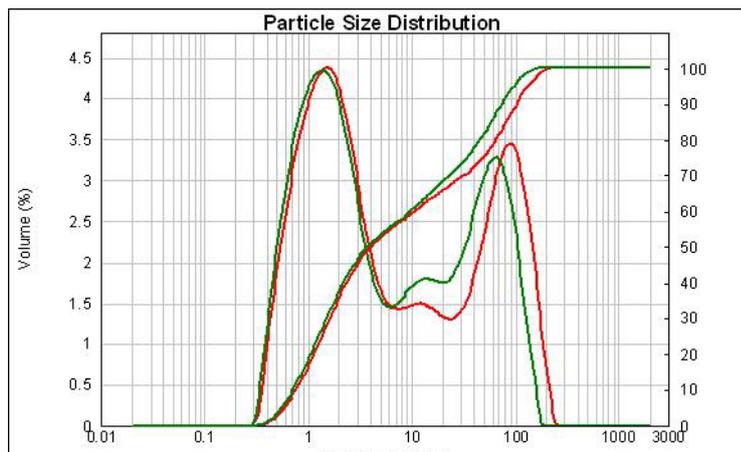


Abb. 20: Graph der Partikelgrößenverteilungen nach dem 3. Mahldurchgang von Toltrazuril 20 % [m/m] in Miglyol 812, Perlengröße 0,3-0,4 mm, der rote Kurvenverlauf beschreibt die Mahlung mit einem Reibspalt von 0,3 mm, der grüne Kurvenverlauf mit einem Reibspalt von 0,1 mm.

Die Auswertung des Reports der Korngrößenanalyse (Abb. 20) zeigt keine Normalverteilung, die die Partikelgrößenverteilung beschreibt, sondern einen Graphen mit zwei Maxima.

Das erste Maximum liegt um 2 µm, das zweite um 100 µm. Während des Mahlvorganges wurden die Mahlkörper vermutlich mit zerkleinert. Theoretisch ist Glasbruch auch bei den vorangegangenen Mahlungen nicht gänzlich auszuschließen. Allerdings zeigen hier die Partikelgrößenverteilungen keine zwei Maxima, es liegt eine Normalverteilung vor.

Auch eine Verkleinerung des Reibspaltes von 0,3 auf 0,1 mm hilft nicht, den Glasbruch in der Mahlkammer zurückzuhalten. Die kleineren Glasperlen eignen sich daher nicht, um die Suspensionen zu mikronisieren, außer es schließt sich der Nassmahlung noch ein Klassierschritt an, in dem die Glasfragmente, z.B. durch ein Sieb geeigneter Maschenweite, abgetrennt werden.

2.1.2.4 Einfluss der Fördergeschwindigkeit (Pumpe)

Die Durchführung der Nassmahlung erfolgt wie unter 2.1.1 beschrieben. Die Fördergeschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe wird variiert (48 ml/min und 34 ml/min). Die Rotorgeschwindigkeit beträgt 3000 UpM.

Der Reibspalt 0,3 mm. Verglichen werden die Partikelgrößenverteilungen, bestimmt mittels Laserbeugung nach dem 1., 2. und 3. Mahldurchgang.

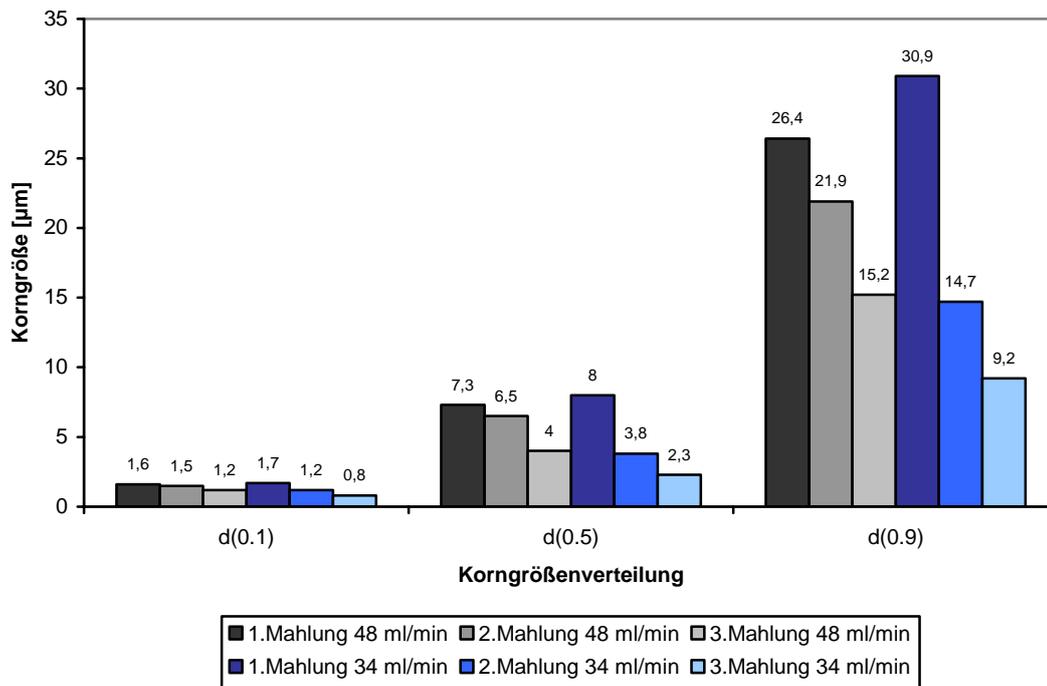


Abb. 21: Korngrößenanalyse der Nassmahlungen von Toltrazuril 20 % [m/m] in Miglyol 812 bei Variation der Geschwindigkeit der Schlauchquetschpumpe am Probeneintrag.

Es werden zwei verschiedene Geschwindigkeitseinstellungen für die Schlauchquetschpumpe getestet. Die Pumpe befindet sich am Probeneintrag der Perlmühle und befördert das Mahlgut in die Mahlkammer. Wird die Suspension schneller in die Kammer gepumpt (siehe Abb. 21 hier grau dargestellt) und verbleibt ihr somit auch weniger Zeit im Mahlraum, so resultiert eine weniger feine Suspension. Kann die Probe länger in der Mahlkammer verweilen und so in engeren Kontakt mit den Mahlkörpern gebracht werden, resultieren Suspensionen mit feinerem Partikelspektrum.

Zusammenfassung

Aufgrund der ermittelten Ergebnisse wird die Mikronisierung mittels Perlmühlmahlung auf der Dyno-Mill mit folgenden Geräteparametern durchgeführt:

Reibspalt: 0,3 mm

Rotorgeschwindigkeit: 6000 UpM

Pumpleistung: Stufe 5 (ca. 28 ml/min)

Glasperlengröße: 0,75 – 1 mm

Die Anzahl der Mahldurchgänge richtet sich nach der ermittelten Korngrößenverteilung nach jeder Mahlung. Für die weiteren Untersuchungen ist es wichtig, dass die Korngrößen der mikronisierten Wirkstoffe, ob Luftstrahl – oder Perlmühlgemahlen, nicht allzu sehr differieren. Als Richtwert sollten ca. 80 % der Partikel $< 7 \mu\text{m}$ sein.

Für die Mahlung werden Suspensionen mit einem Wirkstoffgehalt von 20% [m/m] in den im Abschnitt 1.1 („Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten“) ermittelten Trägerölen hergestellt.

Die Suspensionskonzentrate Toltrazuril 20% [m/m] in Miglyol 840 und Enrofloxacin 20% [m/m] in dünnflüssigem Paraffin werden mittels X-Ray-Diffraction auf eventuelle Modifikationsänderungen infolge des Energieeintrages während der Mikronisierung untersucht (Abb. 22).

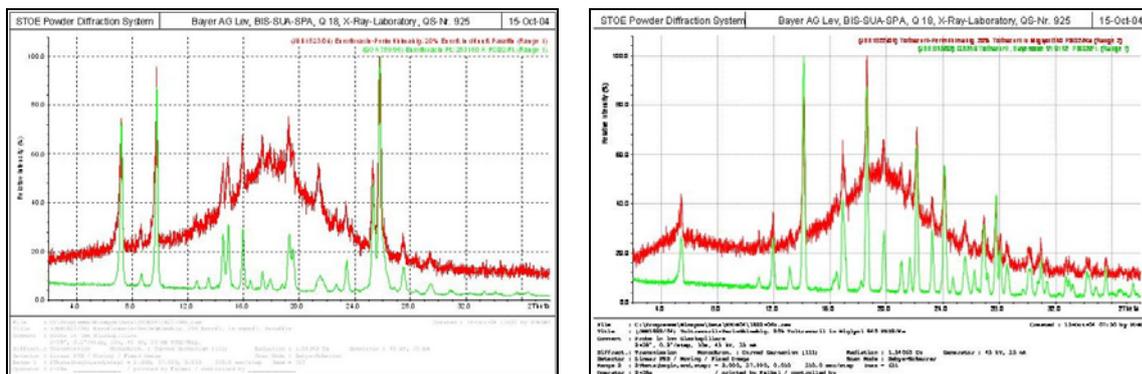


Abb. 22: Diffraktogramme von Enrofloxacin in dünnflüssigem Paraffin (links) und Toltrazuril in Miglyol 840 (rechts) dargestellt. Rot dargestellt sind die Wirkstoffe nach der Mikronisierung mittels Perlmühlmahlung. Der grüne Kurvenverlauf der Referenz ist zum Vergleich mit abgebildet.

Die Auswertung der Diffraktogramme zeigt, dass beide Proben weitgehend identisch sind, d.h. in wesentlichen, für den Wirkstoff charakteristischen Peaks übereinstimmen. Das hohe Untergrundrauschen im roten Diffraktogrammverlauf stammt vermutlich vom Miglyol 840 bzw. vom dünnflüssigen Paraffin.

Ergebnisse

Die Mikronisierung der Modellarzneistoffe mittels Nassmahlung erweist sich als schnelle, effektive und schonende Möglichkeit, die angestrebte Korngrößenverteilung zu erreichen (90 % $< 7,8 \mu\text{m}$). Dieser Zielwert entspricht dem $d[0.9]$ Wert von Toltrazuril nach Luftstrahlmahlung. Toltrazuril ist der Modellarzneistoff der sich am schlechtesten mikronisieren lässt. Für vergleichende Betrachtungen der Suspensionsysteme ist ebenfalls eine vergleichbare Partikelgrößenverteilung der Modellarzneistoffe gewünscht.

Wird die Anzahl der erforderlichen Mahldurchgänge der beiden Modellarzneistoffe verglichen, die nötig sind, um den gewünschten Feinheitsgrad zu erreichen, so wird deutlich, dass Enrofloxacin bereits nach einem Mahldurchgang, Toltrazuril dagegen erst nach zwei Mahldurchgängen im angestrebten Bereich liegt. Unter Berücksichtigung der Zerkleinerungsmechanismen in der Perlmühle (Schermahlung und Schlagmahlung wie unter 2.1 beschrieben) und der Ausgangsverteilungen der Arzneistoffe (Enrofloxacin – $d[0.9]$ $41,6 \mu\text{m}$ und Toltrazuril – $d[0.9]$ $119 \mu\text{m}$) wird deutlich, dass,

wenn die Schermahlung selektiv die größeren Partikel zerkleinert, mehr Zeit und Arbeit bei Toltrazuril benötigt wird.

2.2 Luftstrahlmahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril

Die Mahlung von pulverförmigen Feststoffen mit Luft oder Inertgasen wird als Luftstrahlmahlung oder Strahlmahlung bezeichnet. Je nach Aufbau werden die Mühlen Spiral-, Ovalrohr- oder Gegenstrahlmühle genannt [28]. Die Spiralstrahlmühle, auf der die Modellarzneistoffe gemahlen werden, besteht aus einer kreisförmigen Mahlkammer (siehe Abb. 23), in die das Mahlgut über eine Injektordüse tangential eingebracht wird. Im äußeren Bereich der Mahlkammer ist der Mahlring mit mehreren Düsen für die Mahlluft bzw. das Mahlgas angebracht. Inmitten der Mahlkammer befindet sich eine Auslassöffnung, an die sich je nach Bauart Filter, Zyklon oder Sammelbehältnis anschließen. Das zu mahlende Pulver wird mittels Schüttelrinne, Förderschnecke oder Schlauch in die Mahlkammer gesaugt und mit dem spiralförmig verlaufenden Mahlstrom beschleunigt. Die Zerkleinerung von Feststoffen in der Luftstrahlmühle erfolgt im Wesentlichen durch den Zusammenprall der Partikel aufeinander und durch Reibung. Schwere Partikel werden durch die Zentrifugalkraft in den äußeren Bereich der Mahlkammer getragen. Mit zunehmendem Maß an Zerkleinerung nähern sie sich der Austrittsöffnung und verlassen darüber letztendlich die Mahlkammer. Die Mahlfeinheit wird zum einen durch die Eigenschaften der Substanz, wie z.B. der Härte, bedingt, zum anderen kann sie durch den Mühlendurchmesser, den Luftstrom, der Aufgabemenge, der Größe der Austrittsöffnung, der Anzahl und der Form der Düsen und dem Düsenanstellwinkel beeinflusst werden. Ist die Aufgabemenge zu hoch, können die Partikel in der Mahlkammer nicht ausreichend beschleunigt werden, die Aufprallgeschwindigkeit sinkt. Ist die Aufgabemenge zu niedrig, dann sinkt die Aufprallwahrscheinlichkeit. Auch die Anordnung der Düsen (insbesondere der Düsenanstellwinkel) muss eine möglichst gute Beschleunigung gewährleisten, darf die Partikel aber nicht von vornherein zu nah an die Austrittsöffnung bringen. Für die Mahlung von Enrofloxacin und Toltrazuril wird eine 8-Zoll-Luftstrahlmühle eingesetzt [17]

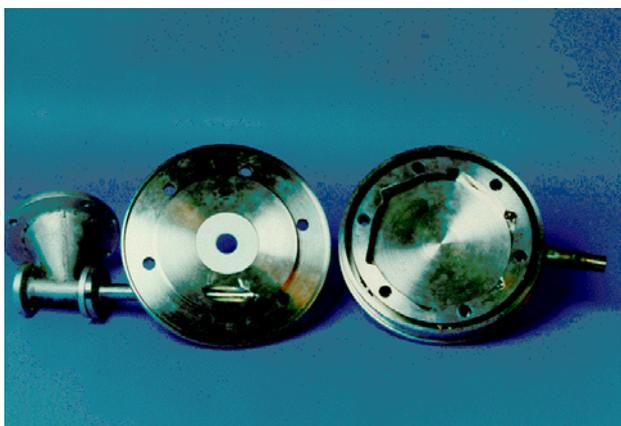


Abb. 23: Geöffnete Mahlkammer einer Luftstrahlmühle.

2.2.1 Praktikabilität der Mahlungen

Enrofloxacin lässt sich ohne Mahlhilfsmittel mikronisieren. Dabei wird der Wirkstoff auf einem Blech oder Wägebepapier verteilt und über einen Schlauch langsam und möglichst gleichmäßig in die Mahlkammer eingesaugt. Diese Methode ist allerdings recht umständlich und mit einem Durchsatz von etwa 0,5 kg/h auch sehr zeitaufwendig.

Tab. 6: Korngrößenverteilung von Enrofloxacin vor und nach der Mikronisierung mittels Luftstrahlmahlung.

Korngrößenverteilung	d(0.1) [μm]	d(0.5) [μm]	d(0.9) [μm]
Ausgangsstoff	2,7	17,3	41,6
1x gemahlen	0,6	3,5	13,7
2x gemahlen	0,6	3,6	8,3
3x gemahlen	0,6	3,3	8,0
10x gemahlen	0,6	2,9	6,2

Die Ergebnisse der Korngrößenverteilung, dargestellt in Tab. 6, von Enrofloxacin vor und nach der Mikronisierung mittels Luftstrahlmahlung zeigen, dass es zu der gewünschten Zerkleinerung des Wirkstoffes kommt (Vergleich Partikelgrößenverteilung des Ausgangsstoffes vor und nach dem 1. Mahldurchgang). Es wird aber auch deutlich, dass der Zerkleinerungshaupteffekt innerhalb der ersten zwei Mahldurchgänge stattfindet. Weitere Mahlungen anzuschließen ist daher nicht sinnvoll.

Toltrazuril hingegen lässt sich in analoger Weise nicht mikronisieren. Der Eintrag in die Mahlkammer erweist sich bereits aufgrund der schlechten Fließeigenschaften des Toltrazurils als schwierig. Die Mühle setzt sich sofort zu. In der Mahlkammer haftet Toltrazuril fest an den Wandungen. Der Zusatz von Mahlhilfsmitteln ist zwar betrachtet worden, ist aber nicht erwünscht, da der reine Wirkstoff für weitere Versuche benötigt wird.

Zur besseren Charakterisierung der Modellarzneistoffe und um mögliche Rückschlüsse auf das Mahl- und Fliessverhalten ziehen zu können, wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen von Enrofloxacin und Toltrazuril angefertigt (Abb. 24).

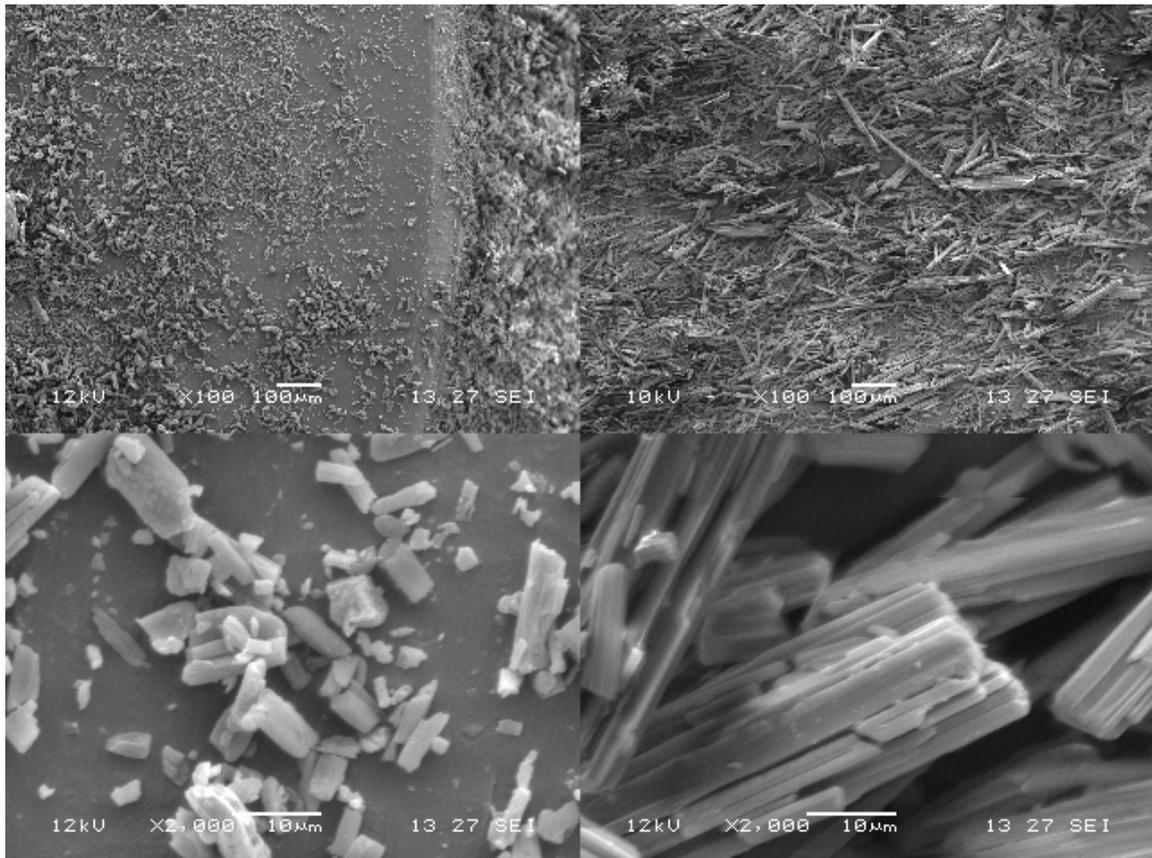


Abb. 24: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Enrofloxacin (links) und Toltrazuril (rechts), vor der Mikronisierung.

Die Enrofloxacinpartikel sind eher feiner und von rhombischer bzw. kubischer Statur. Für Toltrazuril sind lange, nadelförmige Partikel charakteristisch. Diese Struktur ist eine mögliche Ursache der schlechten Fließfähigkeit und somit auch, wahrscheinlich bedingt durch die unzureichende Beschleunigung des Wirkstoffes in der Mahlkammer, für die unzulängliche Mikronisierung des Arzneistoffes mitverantwortlich.

Die Produkteigenschaften in Hinblick auf die elastische Verformbarkeit könnten ein weiterer Grund für die schlechten Mahlergebnisse sein.

Eine Möglichkeit, auch solche Wirkstoffe auf einer Luftstrahlmühle (Spiralstrahlmühle) zu mikronisieren, ist in Abb. 25 dargestellt.

Das Mahlprinzip gleicht dem unter 2.2 Beschriebenen, allerdings wird hier als Mahlgas nicht Luft, sondern Stickstoff verwendet. Zusätzlich wird mit einer Stickstoffüberschleierung am Eintrag gearbeitet, um die Kondensation von Luftfeuchte zu vermeiden. Als Mahldüsen dienen Lavaldüsen. Durch die besondere Bauart wird die Injektorluft bzw. das Mahlgas optimal ausgenutzt, d.h. die ganze Energie der Druckluft wird in Bewegungsenergie umgewandelt, ohne dass der Strahl nach Verlassen der Düse seitlich expandiert. Die Betriebstemperatur bei der Mahlung von Toltrazuril liegt zwischen -66 °C und -70 °C . Der Produktdurchsatz beträgt $4,4\text{ kg/h}$. Die auf diese Weise erreichte Korngrößenverteilung im Vergleich zum nicht mikronisierten Ausgangsstoff ist in Abb. 26 dargestellt.

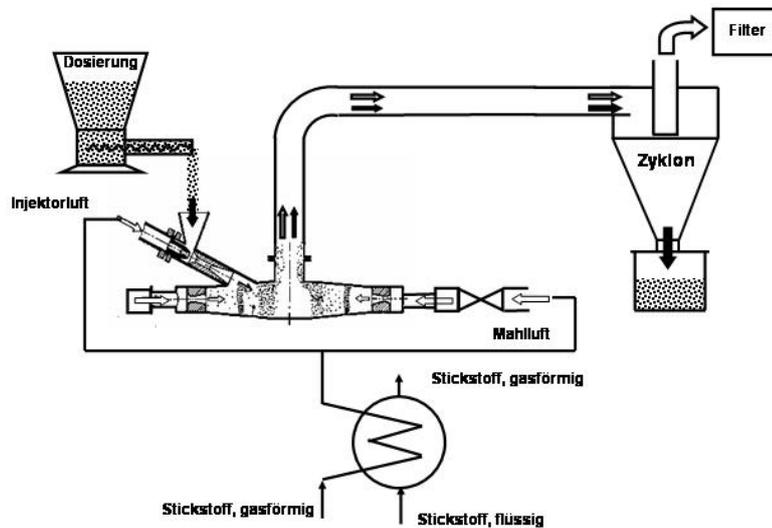


Abb. 25: Spiralstrahlmühle Typ LSM 100, Mahlgas-Kühlanlage, Betriebstemperatur $< -50^{\circ}\text{C}$.

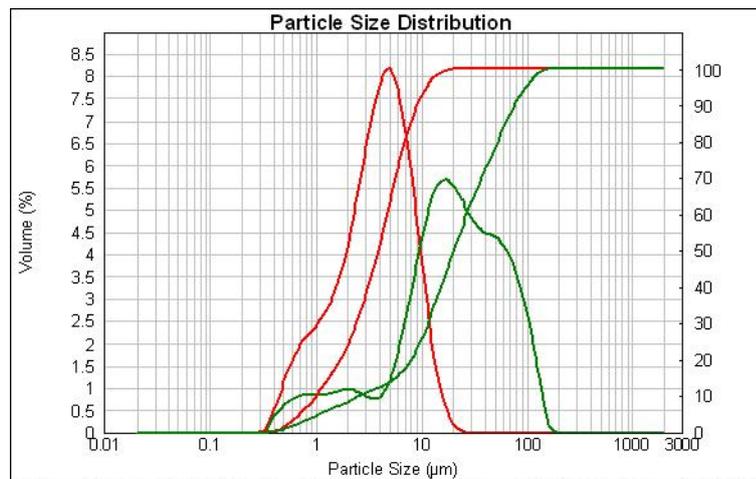


Abb. 26: Graph der Partikelgrößenverteilung von Toltrazuril; der grüne Kurvenverlauf beschreibt die Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes vor der Mikronisierung, der rote Kurvenverlauf nach Mikronisierung auf der Spiralstrahlmühle unter Stickstoffkühlung.

Ergebnisse

Die Mikronisierung mittels Luftstrahlmahlung ist besonders vorteilhaft, wenn der Wirkstoff in späteren Schritten nicht ohnehin zu öligen Zubereitungen weiter verarbeitet werden soll, d.h. der reine Wirkstoff benötigt wird.

Je nach Struktur und Aufbau des Mahlgutes kann es zu Problemen aufgrund z.B. schlechter Fließeigenschaften, hoher Haftfähigkeit an den Wandungen der Mahlkammer und dadurch bedingt zu einer unzureichenden Mikronisierung kommen.

Eine Möglichkeit für elastische, schlecht fließende Wirkstoffe und deren Mikronisierung stellt die Luftstrahlmahlung unter Stickstoffkühlung bei tiefen Betriebstemperaturen dar. „GMP konforme“ Mühlen dieser Bauart sind allerdings z.Zt. innerhalb Deutschlands nicht im Einsatz (lt. Gesellschaft für Mikronisierung in Bremen).

Generell erreichen die Korngrößenverteilungen bei der Luftstrahlmahlung jedoch nicht so einen hohen Feinheitsgrad wie während der Nassmahlung.

Speziell für die Modellarzneistoffe gilt, dass Enrofloxacin sich gut sowohl durch Nassmahlung, als auch durch Luftstrahlmahlung mikronisieren lässt. Toltrazuril lässt sich unter Beachtung der ermittelten Parameter für die Perlenmühle auch mittels Nassmahlung mikronisieren. Die Trockenmahlung gelingt aufgrund der großen, nadelförmigen Partikel nicht. Hier eignet sich die oben beschriebene Spiralstrahlmühle, die unter Stickstoffkühlung arbeitet.

2.3 Herstellung einfacher Suspensionen

2.3.1 Vergleichende Betrachtung von Nassmahlung und Luftstrahlmahlung

Die unter Punkt 2.1 hergestellten Suspensionskonzentrate (20 % [m/m] Wirkstoffgehalt/ jeweils in den Ölen mikronisiert) werden verwendet, um 5 % [m/m] Suspensionen von Enrofloxacin und Toltrazuril in Miglyol 812, Miglyol 840, Baumwollsaatöl und dünnflüssigem Paraffin herzustellen.

Die nach Punkt 2.2 mikronisierten Wirkstoffe werden durch Direkteinwaage und Homogenisierung mittels Rotor-Stator-System (Ultra Turrax®) zu 5 % [m/m] Suspensionen weiterverarbeitet.

Die so gefertigten Suspensionen werden jeweils bei Raumtemperatur (23 °C) und bei 40 °C im Wärmeschrank gelagert.

Die Beurteilung der Grundsysteme erfolgt über:

- Partikelgrößenverteilung im Verlauf der Lagerung, ermittelt durch Laserbeugung
- Mikroskopische Betrachtungen
- Sedimentationsverhalten
- Aufschüttelbarkeit der Suspensionen

2.3.1.1 Partikelgrößenverteilung im Verlauf der Lagerung

In Abb. 27 ist die Partikelgrößenverteilung von den Enrofloxacinsuspensionen im Verlauf der Lagerung über 600 Tage graphisch dargestellt. Die Lagerzeit in Tagen [d] wird gegen die Partikelgrößenverteilung am Beispiel der $d(0.9)$ Werte [μm] aufgetragen.

Generell sind die luftstrahlgemahlene (L) Wirkstoffsuspensionen vom Feinheitsgrad etwas gröber, als die aus den durch Perlmühlmahlung (P) gewonnenen Konzentraten.

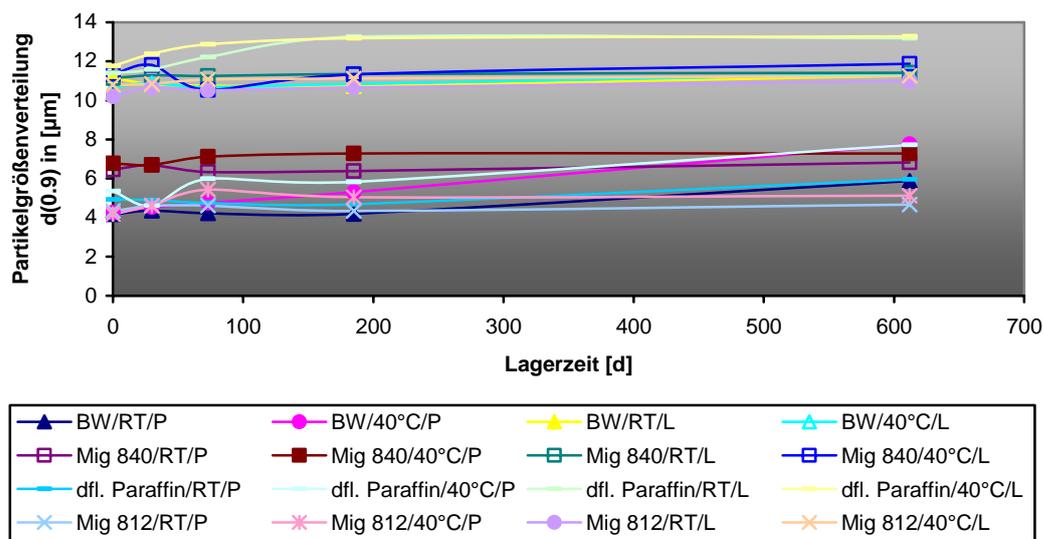


Abb. 27: Die Partikelgrößenverteilung im Verlauf der Lagerung von Enrofloxacin in verschiedenen Trägerölen, gelagert bei Raumtemperatur und 40 °C.

Der beobachtete Verlauf innerhalb von 600 Tagen zeigt keine signifikanten Veränderungen.

Gewisse Schwankungen im Kurvenverlauf sind auf Messfehler bei der Laserbeugung zurückzuführen. Kleine Änderungen von z.B. ca. 4 μm auf 5 μm werden bei einem Zeitraum von 600 Tagen als nicht relevant erachtet. Unterschiede in den Korngrößenverteilungen in Bezug auf die jeweilige Lagertemperatur konnten nicht gefunden werden.

In Abb. 28 ist die Partikelgrößenverteilung der Toltrazurilsuspensionen im Verlauf der Lagerung über einen Zeitraum von 600 Tagen graphisch dargestellt. Die Lagerzeit in Tagen [d] wird gegen die Partikelgrößenverteilung am Beispiel der $d(0.9)$ Werte [μm] aufgetragen.

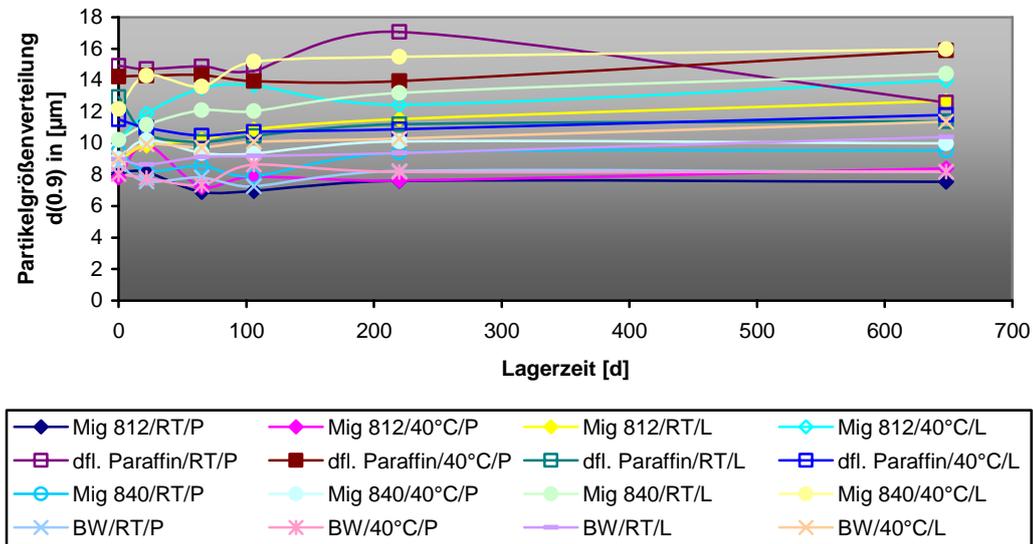


Abb. 28: Die Partikelgrößenverteilung im Verlauf der Lagerung von Toltrazuril in verschiedenen Trägerölen, gelagert bei Raumtemperatur und 40°C.

Bei Toltrazuril gibt es keine exakte Trennung der Korngrößen zwischen Luftstrahlmahlung und Perlmühlmahlung. Insgesamt liegen die Partikelgrößenverteilungen etwas höher als bei Enrofloxacin.

Auch hier zeigt der beobachtete Verlauf innerhalb von 600 Tagen keine signifikanten Veränderungen.

Gewisse Schwankungen im Kurvenverlauf sind ebenfalls geringfügig und auf Messfehler bei der Laserbeugung zurückzuführen. Unterschiede in den Korngrößenverteilungen in Bezug auf die jeweilige Lagertemperatur konnten nicht gefunden werden.

Der Vergleich der $d(0.1)$ und $d(0.5)$ Werte zeigt einen ähnlichen Verlauf, ist hier aber nicht abgebildet.

2.3.1.2 Mikroskopische Betrachtungen

Die Formulierungen werden, neben der Laserbeugung als optische Methode, auch mittels Lichtmikroskop auf Partikelgrößenveränderungen hin untersucht.

Wie im Abschnitt 2.3.1.1 bereits beschrieben, bestätigen die mikroskopischen Aufnahmen dieses Ergebnis. Auch hier sind keine Veränderungen sichtbar.

Ergebnis

Innerhalb des beobachteten Lagerzeitraumes von 600 Tagen kommt es zu keiner Partikelgrößenveränderung.

2.3.1.3 Sedimentationsverhalten und Aufschüttelbarkeit

Zur Charakterisierung des Sedimentationsverhaltens dienen die im Abschnitt 3.3.4 erwähnten Parameter.

Mit Hilfe des TURBISCAN LAB™ erfolgt die Bestimmung der Halbsetzzeit und des Suspensionsquotienten (Gl. 2).

Das Messprinzip des TURBISCAN beruht auf der gleichzeitigen Ermittlung der Transmission und der Rückstreuung von Licht im nahen Infrarot.

Tritt eine Phasenseparation oder Veränderung der Phasengleichgewichte auf, verändert sich die Konzentration der dispergierten Phase örtlich und damit die Transmission und/oder Rückstreuung in Abhängigkeit von der Höhe im Lagerungsgefäß [49].

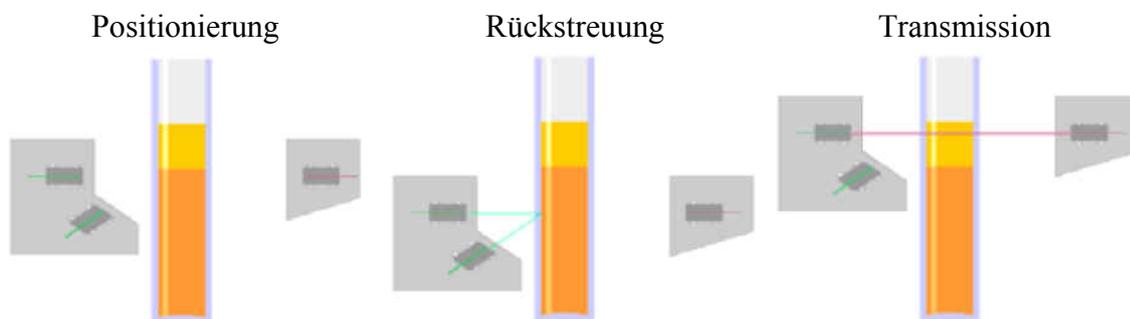


Abb. 29: Das Messprinzip des TURBISCAN LAB™ . Positionierung der Probe im Messkanal. Ermittlung der Intensität der Transmission und Rückstreuung im Verhältnis zur Intensität des eingestrahnten Lichtes.

Die Turbiscan® Messtechnik ermöglicht es, an transparenten und opaken Medien in Originalzusammensetzung und –konzentration, also ohne vorhergehende Verdünnung, den Zustand der örtlichen Phasenverhältnisse zu bestimmen und Aussagen über die Stabilität von Zubereitungen treffen zu können.

Die Enrofloxacin – und Toltrazurilsuspensionen werden hinsichtlich ihres Sedimentationsverhaltens und der Aufschüttelbarkeit charakterisiert.

Betrachtet werden die Einflussgrößen:

- Lagertemperatur (Raumtemperatur und 40°C)
- Trägeröle
- Mikronisiermethode (Luftstrahlmahlung oder Perlmühlmahlung)

Tab. 7: Systeme Enrofloxacin und Toltrazuril in Miglyol 812.

System	Toltrazuril 5 % [m/m] in Miglyol 812			
	P		L	
Mikronisierung				
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	59,9			
Suspensionsquotient	0,5	0,48	0,23	0,23
Beobachtungszeitraum [d]	50			
Halbsetzzeit [d]	5	2,5	2	1
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	9	>25	>25	>25

System	Enrofloxacin 5 % [m/m] in Miglyol 812			
	P		L	
Mikronisierung				
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	44			
Suspensionsquotient	0,63	0,51	0,28	0,31
Beobachtungszeitraum [d]	47			
Halbsetzzeit [d]	8	5	3	2,5
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	10	7	11	8

Eine Abhängigkeit des Sedimentationsverhaltens von der Lagertemperatur ist bei den Systemen in Miglyol 812 (Tab. 7) zu sehen. Werden die Halbsetzzeiten betrachtet, so ist feststellbar, dass die Sedimentationsvorgänge bei höheren Temperaturen auch schneller ablaufen. Die Ursache hierfür ist vor allem in der abnehmenden Viskosität der Trägerphase begründet. Der Suspensionsquotient der mittels Perlmühlmahlung mikronisierten Wirkstoffsuspensionen zeigt die höheren und damit auch günstigeren Werte (der Suspensionsquotient sollte möglichst nahe bei 1 liegen, siehe auch 3.3.4). [47]

Das Sediment ist weniger kompakt als bei den Wirkstoffsuspensionen, die mittels Luftstrahlmahlung mikronisiert werden. Während der Perlmühlmahlung kommt der Wirkstoff in engeren Kontakt mit dem Trägeröl. Die Dispergierung und der Feinheitsgrad in Hinblick auf die Korngrößenverteilung zeigt günstigere Eigenschaften. Die Halbsetzzeiten liegen ebenfalls höher.

Für die Prüfung auf Aufschüttelbarkeit wird das graduierte, mit einem Schraubverschluss versehene Reagenzglas kurz auf den Kopf gestellt und wieder umgedreht. Dabei wird auf die Abwesenheit eines Sediments geprüft. Dies wird so lange im 15 s Abstand wiederholt, bis kein Sediment mehr sichtbar ist. Die Anzahl der Drehungen wird notiert. Hier zeigt das Enrofloxacinssystem, sowohl das durch Nassmahlung mikronisierte, als auch das luftstrahlgemahlene, die geringere Wiederholungsfrequenz.

Tab. 8: Systeme Enrofloxacin und Toltrazuril in Miglyol 840.

System	Toltrazuril 5 % [m/m] in Miglyol 840			
	P		L	
Mikronisierung				
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	-			
Suspensionsquotient	0,55	0,53	0,23	0,25
Beobachtungszeitraum [d]	55			
Halbsetzzeit [d]	2,5	2	0,5	0,5
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	15	10	25	25

System	Enrofloxacin 5 % [m/m] in Miglyol 840			
	P		L	
Mikronisierung				
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	-			
Suspensionsquotient	0,43	0,4	0,26	0,26
Beobachtungszeitraum [d]	47			
Halbsetzzeit [d]	3	2,5	2	1,5
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	8	4	6	5

Bei den Systemen mit Miglyol 840 als Trägerphase (Tab. 8) zeigen ebenfalls die Suspensionen mit der höheren Lagertemperatur die niedrigeren Halbsetzzeiten. Der Suspensionsquotient der mittels Perlmühlmahlung mikronisierten Wirkstoffe liefert die höheren Werte.

Bei der Prüfung auf Aufschüttelbarkeit liegt die Wiederholungsrate bei dem Enrofloxacinssystem niedriger und somit günstiger. Die Toltrazurilsysteme, die den mittels Luftstrahlmahlung mikronisierten Wirkstoff enthalten, bilden das kompaktere, schlechter aufschüttelbare Sediment.

Tab. 9: Systeme Enrofloxacin und Toltrazuril in Paraffin, dünnflüssig.

System	Toltrazuril 5 % [m/m] in Paraffin			
	P		L	
Mikronisierung				
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	53,9			
Suspensionsquotient	0,58	0,58	0,43	0,45
Beobachtungszeitraum [d]	55			
Halbsetzzeit [d]	2	1	4	2
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	10	8	7	15

System	Enrofloxacin 5 % [m/m] in Paraffin			
	P		L	
Mikronisierung				
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	0			
Suspensionsquotient	0,78	0,73	0,45	0,39
Beobachtungszeitraum [d]	47			
Halbsetzzeit [d]	4	3	2	2
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	7	6	8	9

Der Vergleich der Systeme von Enrofloxacin und Toltrazuril in dünnflüssigem Paraffin (Tab. 9) ist besonders interessant, da die Modellarzneistoffe in der Trägerphase ein deutlich unterschiedliches Benetzungsverhalten zeigen. Enrofloxacin wird vom dünnflüssigem Paraffin sehr gut benetzt (Benetzungswinkel: 0°), Toltrazuril hingegen eher mäßig. Dies bedeutet für die Wirkstoffpartikel, wie im Abschnitt 3.3.1 bereits beschrieben, dass diese bei besserer Benetzbarkeit mit der Trägerphase auch feiner dispergiert werden können. Auch hier zeigen die mittels Perlmühlmahlung her-

gestellten Suspensionen die günstigeren Suspensionsquotienten, allerdings liegen die Enrofloxacin suspensionen mit ihrer höheren Dispersität noch näher an 1. Die Lagertemperatur beeinflusst auch hier das Sedimentationsverhalten, gekennzeichnet durch kürzere Halbwertzeiten bei höheren Temperaturen. Die Aufschüttelbarkeit der Paraffinsysteme ist vergleichbar gut.

Tab. 10: Systeme Enrofloxacin und Toltrazuril in Baumwollsaatöl.

System	Toltrazuril 5 % [m/m] in Baumwollsaatöl			
	P		L	
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	-			
Suspensionsquotient	0,23	0,25	0,3	0,33
Beobachtungszeitraum [d]	45			
Halbsetzzeit [d]	12	5	2,5	2
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	>25	>25	>25	>25

System	Enrofloxacin 5 % [m/m] in Baumwollsaatöl			
	P		L	
Lagertemperatur [°C]	RT	40	RT	40
Benetzungswinkel [°]	-			
Suspensionsquotient	0,79	0,68	0,63	0,33
Beobachtungszeitraum [d]	47			
Halbsetzzeit [d]	15	10	17	16
Aufschüttelbarkeit [Anzahl der Kippbewegungen um 120°]	>25	>25	>25	>25

Das Baumwollsaatöl als Trägerphase (Tab. 10) erweist sich für beide Modellarzneistoffe als ungünstig. Es hat bereits eine recht hohe Eigenviskosität, die sich bei Enrofloxacin positiv auf die Halbsetzzeit und den Suspensionsquotienten auswirkt. Das eigentliche Problem stellt die schlechte Aufschüttelbarkeit dar, die einer Homogenisierung und gleichförmigen Dosierung des Wirkstoffes entgegensteht.

Zusammenfassung

Die höheren Temperaturen (40°C im Vergleich zur Raumtemperatur) bewirken einerseits einen Anstieg der Brownschen Bewegung der Partikel und behindern so den Sedimentationsvorgang. Andererseits nimmt die dynamische Viskosität der Trägerphase ab, weil die Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen geringer werden. Da dieser Effekt durch die Brownsche Bewegung nicht kompensiert wird, sedimentieren die Wirkstoffpartikel schneller und die Halbsetzzeit nimmt ab. Die günstigsten Eigenschaften, bezogen auf den Suspensionsquotienten, zeigen die Systeme, die mittels Perlmühlmahlung hergestellt worden sind. Eine zusätzliche Verbesserung wird erreicht, wenn die Trägerphase die Wirkstoffpartikel benetzt.

Im direkten Vergleich der beiden Miglyole 812 und 840 gibt es keine Unterschiede.

Für weitere Untersuchungen wird daher nur noch das Miglyol 812 verwendet.

Dünnflüssiges Paraffin hat den Vorteil der sehr guten Benetzbarkeit des Enrofloxacins und zeigt bei beiden Wirkstoffen ein lockeres, leicht aufschüttelbares Sediment. Das Baumwollsaatöl kommt aufgrund seiner hohen Eigenviskosität und dadurch sehr schlechten Redispergierung als Trägerphase für weiterführende Versuche nicht in Frage.

2.3.1.4 Sedimentvolumina in Abhängigkeit von der Rührzeit

Es wird der Zusammenhang zwischen Homogenisierzeit mit dem Rotor-Stator-System (Ultra Turrax®) und der resultierenden Sedimentvolumina betrachtet. Ergänzend werden die resultierenden Suspensionen in Hinblick auf die Korngrößenverteilung untersucht.

Die Suspensionen werden durch Direkteinwaage von Toltrazuril und anschließendem Zusetzen des Dispersionsmittels (Miglyol 812) vorbereitet und bei 5, 10, 20 und 30 Minuten homogenisiert.

Es soll ermittelt werden, ob durch eine Rührzeitverlängerung eine Verbesserung in Bezug auf den Suspensionsquotienten erreicht werden kann.

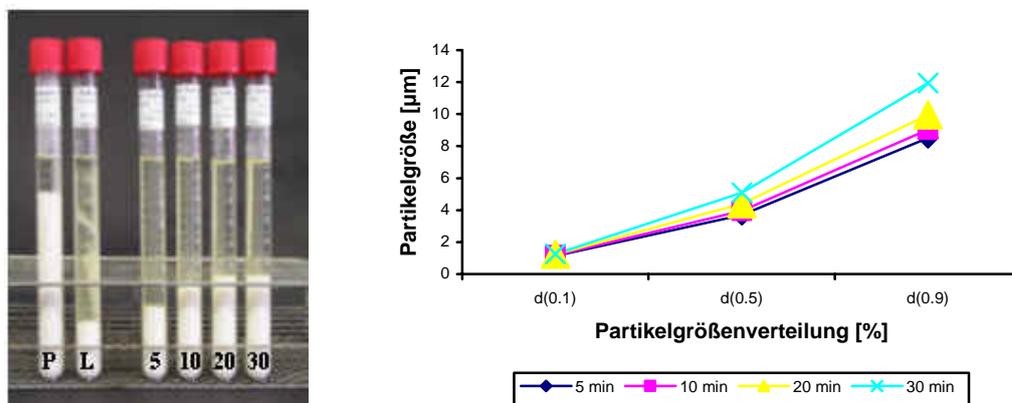


Abb. 30: Die Links in der Abbildung dargestellten; die mit P (Perlmühlmahlung) und L (Luftstrahlmahlung) beschrifteten Reagenzgläser dienen als Referenz. Die Reagenzgläser markiert mit 5, 10, 20 und 30 beschreiben die jeweilige Homogenisierzeit mit dem Ultra Turrax®. Rechts ist der Verlauf der Korngrößenverteilung mit steigender Rührzeit dargestellt.

Ergebnisse

In Abb. 30 sind links die Sedimentvolumina, die sich nach den unterschiedlichen Rührzeiten ergeben, dargestellt. Bei einer Rührzeit von 5 Minuten zeigt sich das kompaktere Sediment, der Sedimentationsquotient ist am kleinsten. Mit steigender Rührzeit nehmen auch die Sedimentvolumina zu, allerdings nur in einem gewissen Maße. Ab einer Rührzeit von etwa 20 Minuten ist kein weiterer Anstieg zu verzeichnen. Bei einem Homogenisator, der nach dem Rotor-Stator-Prinzip arbeitet, wird das Medium axial in den Dispergierkopf gesaugt, dort um 90° umgelenkt und durch Schlitze des Rotors gefördert. Der Rotor rotiert hierbei mit sehr hohen Drehzahlen. Der feststehende Stator hat ebenfalls Schlitze, durch die das Medium zum Homogenisatorausgang gelangt. Aufgrund der hohen Beschleunigung wird das Mischgut einer sehr großen Scherbeanspruchung ausgesetzt. Im Scherspalt zwischen Rotor und Stator treten zusätzlich Turbulenzen auf, die zu einer optimalen Durchmischung führen [14]. Gleichzeitig kommt es zu einer Desaggregation der dispersen Phase. Durch die zunehmende Desaggregation der Feststoffpartikel in der Trägerphase steigt das Sedimentvolumen.

Die optimale, mit dem Ultra Turrax® für die Beispielsuspension (Toltrazuril 5 % [m/m] in Miglyol 812) ermittelte Homogenisierzeit liegt zwischen 10 und 20 Minuten. Werden zusätzlich die Korngrößenverteilungen der Suspensionen in Abhängigkeit von der

Rührzeit betrachtet, in Abb. 30 rechts dargestellt, zeigen sich bei einer Rührzeit bis 20 Minuten kaum Unterschiede in den Korngrößenverteilungen. Bei noch längeren Rührzeiten nehmen die Korngrößen jedoch zu. Dies könnte ein Hinweis auf Um- und Auflösungsprozesse sein, die infolge der steigenden Wärmezufuhr während der Homogenisierung (von 50 °C bei 5 Minuten, auf 90 °C bei 30 Minuten Rührzeit) auftreten. In der Literatur ist beschrieben, dass zu langes Homogenisieren den erreichten Homogenisierungsgrad auch wieder verschlechtern kann [14][47]
In späteren Versuchen wird über eine Rührzeit von 8 Minuten homogenisiert.

2.4 Stabilisatoren

Wie bereits in den Abschnitten 3.2 und 3.3 beschrieben, handelt es sich bei Suspensionen um thermodynamisch instabile Systeme. Unter Stabilität soll dabei der Widerstand gegen die Entmischung von Feststoff – und Liquidphase bzw. die Erhaltung einer makroskopisch homogenen Feststoffverteilung verstanden werden. Hierzu dienen vor allem Hilfsstoffe, die die Viskosität des Dispersionsmittels erhöhen. Dabei soll aber die Fließfähigkeit der Suspension, insbesondere da es sich um Suspensionen zur oralen Anwendung handelt, erhalten bleiben. Erschwerend kommt hinzu, dass viskositäts-erhöhende Hilfsstoffe erforderlich sind, die auch in wasserfreien, öligen, relativ unpolaren Vehikeln ihre Wirkung entfalten.

2.4.1 Wachsartige Substanzen

Untersucht werden die Eigenschaften von Suspensionen, die durch Einarbeiten von verschiedenen Wachsen in die Trägerphase des Systems stabilisiert werden sollen. Als Trägerphase wird dünnflüssiges Paraffin verwendet. Die disperse Phase besteht aus Toltrazuril, luftstrahlgemahlen. Folgende wachsartige Substanzen werden eingesetzt:

- Candelilawachs (synthetisches Wachs)
- Brij 35 Pharma® (Polyoxyethylene [23] lauryl ether)
- Cetylstearylalkohol (Lanette O)

Da diese Stabilisatoren in der Trägerphase unlöslich sind, werden sie unter Rühren im Dispersionsmittel bei erhöhter Temperatur geschmolzen.

Zur Beurteilung der Stabilität werden die Suspensionen bei Raumtemperatur (23 °C), bei 40 °C und im Klimawechselschrank gelagert und mit dem TURBISCAN® (siehe hierzu Seite 50) vermessen.

Ergebnis

Systeme dieser Art sind nur in einem recht engen Temperaturbereich stabil. Lagerung im Klimawechselschrank bei zyklischen Temperaturänderungen von 0 °C bis 40 °C halten sie nicht stand. Der viskositätserhöhende Effekt nimmt bei Temperaturen über 30°C so rasch ab, dass eine Sedimentation der dispersen Phase innerhalb von Minuten beobachtet werden kann. Wachskristalle, die sich am Gefäßrand abscheiden, führen oft zur Bildung einer Wachsschicht auf der Oberfläche der Suspension.

2.4.2 Phospholipide (Lecithin)

Lecithin ist ein komplexes Gemisch, das hauptsächlich aus Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin besteht, kombiniert mit anderen Substanzen wie Triglyceriden, Fettsäuren und Kohlenwasserstoffen, wie sie in pflanzlichen Ölen vorkommen.[16] Durch Dispergieren in wässrigen Medien bilden sich Liposome. Diese können Träger für Wirkstoffe sein, wobei hydrophile Wirkstoffe in den Innen- und Zwischenräumen verkapselt, lipophile Wirkstoffe in den Lipidschichten der Membran

inkorporiert sind. Verwendung finden sie im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich. Die Anwendungsformen sind vor allem parenteral und topisch.

Aufgrund ihrer Instabilität gegen Magen-pH, Enzyme im Magen-Darm-Trakt und Gallensalzen im Dünndarm ist ein peroraler Einsatz bisher nicht sinnvoll [27].

Dennoch finden Lecithine (Sojalecithin) Verwendung in peroralen Darreichungsformen, z.B. in Antibiotikasäften (Ciprobay® Saft) werden sie als Stabilisatoren eingesetzt.

Für die Untersuchungen wurden 2 Sojalecithine, Lipoid S 45 und Lipoid S 75 (Firma Lipoid) ausgewählt. Sie unterscheiden sich im Gehalt an Phosphatidylcholin (Lipoid S 45 enthält mindestens 45 %; Lipoid S 75: 68-73 %).

Die Einarbeitung erfolgt auf zwei Wegen, zum einen hochoberflächlich mit dem Rotor-Stator System, zum anderen soll der Wirkstoff (Toltrazuril) mit dem Sojalecithin überzogen werden.

Die Suspensionen werden bei Raumtemperatur und bei 40 °C gelagert. Ihr Sedimentationsverhalten wird mittels TURBISCAN untersucht.

Ergebnisse

Die erste Methode zeigt in den wasserfreien Systemen aus Toltrazuril 5 % [m/m], dünnflüssigem Paraffin und Lipoid-Konzentrationen von 0,5 – 20 % [m/m] keine positiven Effekte. Die Suspensionen sind recht trüb (durch die braun-gelbe Eigenfarbe der Phospholipide) und nicht erkennbar für die Optik. Das nach 50 Tagen resultierende Sediment ist allerdings deutlich kompakter (Suspensionsquotient 0,25) als bei der lipoidfreien Referenzsuspension (Suspensionsquotient 0,43).

Die Vorgehensweise nach Methode zwei erwies sich insofern als problematisch, dass gewisse Spuren an Lösungsmittelrückständen, nach dem Beschichten des Wirkstoffes mit den Lipoiden, zurückbleiben.

Die so hergestellten Suspensionen zeigen vergleichbare Ergebnisse, in Bezug auf die Halbsatzzeit und den Suspensionsquotienten wie die Referenzsuspensionen.

Erst unter Verwendung von Methode eins und zusätzlicher Einarbeitung von Wasser in Mengen zwischen 1-5 % konnten Verbesserungen in Hinblick auf die Halbsatzzeit (bei einer Wasserkonzentration von 1 % und einer Lipoidkonzentration von 1 % [m/m]) und die Sedimentvolumina (bei allen Systemen) erzielt werden (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Darstellung der Sedimentationsanalysedaten der stabilisatorfreien Referenzsuspensionen im Vergleich zu den lipoid- und wasserhaltigen Systemen.

System	Lager-temperatur [°C]	Halbsatzzeit	Suspensionsquotient
Toltrazuril/ luftstrahlgem. 5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin	23	4 d	0,43
	40	2 d	0,43
+ Lipoid S 75 1 % und Wasser 1 %	40	39 d	0,53
+ Lipoid S 75 5 % und Wasser 1 %	23	12 h	0,5
+ Lipoid S 75 5 % und Wasser 1 %	40	12 h	0,88

Wie bereits in der Einleitung dieses Kapitels beschrieben, brauchen die Phospholipide gewisse Mengen an Wasser, um Strukturen ausbilden zu können, die in der Lage sind das Sedimentationsverhalten des Wirkstoffes entscheidend zu beeinflussen. Aber auch wasserfreie Suspensionen, allerdings für parenterale Anwendungen, werden in der Literatur beschrieben [22].

Da Phospholipide nicht nur sehr teuer, sondern auch recht empfindlich sind und Phospholipidsuspensionen oft nur eine recht kurze Lagerstabilität aufweisen, wird an dieser Stelle von weiteren, vertiefenden Untersuchungen Abstand genommen.

2.4.3 Stabilisatoren zur Erhöhung der Partikeldichte

Die Sedimentationsneigung bzw. – geschwindigkeit hängt von verschiedenen Parametern ab. Neben möglichst geringen Dichteunterschieden zwischen disperser Phase und Trägerphase, kleinen Partikelgrößen, hohen Dispersionsmittelviskositäten haben auch hohe Feststoffvolumenanteile eine sedimentationsbehindernde Wirkung.

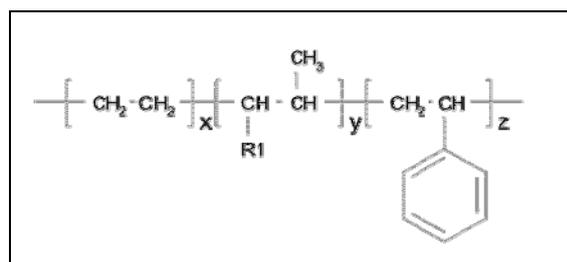
Zum Einsatz kommen hier chemisch inerte, feste Hilfsstoffe (z.B. Saccharose), die zusammen mit dem Wirkstoff in die Suspension eingearbeitet werden.

Ein ähnliches Wirkprinzip kombiniert mit der Ausbildung eines Gelnetzwerkes, das erst bei hohen Temperaturen teilweise löslich ist, zeigen auch die Kohlenwasserstoffgele vom Versagel® Typ.

Die Versagel® sind aufgebaut aus Ethylen/Propylen/Styrol Copolymeren und Butylen/Ethylen/Styrol Copolymeren. Die Gelbildung erfolgt über ein lösen der Butylen/Ethylen bzw. Ethylen/Propylen Segmente. Die Styrolbausteine bleiben intakt. Die unlöslichen Styrolsegmente ziehen sich gegenseitig an und formen so die Verknüpfungsstellen des 3-D Netzwerkes.

In diesem Netzwerk werden Trägerphase, Wirkstoff und ggf. weitere Additive eingelagert.

Die Versagel® sind viskoelastisch bei Raumtemperatur und zeigen reversible scherverdickende Eigenschaften [32].



Ethylen/Propylen/Styrol Copolymer (R1 =H)
Butylen/Ethylen/Styrol Copolymer (R1 =CH₃)

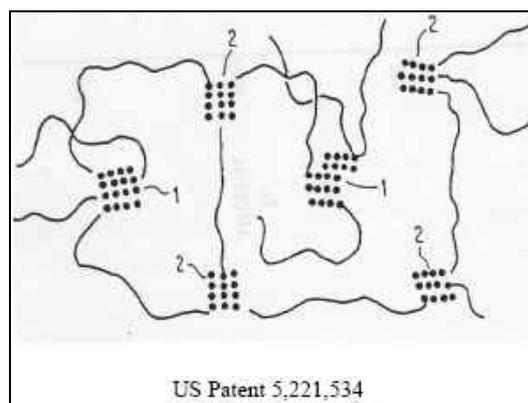


Abb. 31: In der Abbildung links dargestellt sind die Strukturformeln der Copolymere. Die rechte Abbildung zeigt den schematischen Aufbau eines Versagels® laut Patentschrift.

Geeignet sind Versagele® vor allem für mäßig bis unpolare Wirk- und Hilfsstoffe. Polare Additive zerstören das Gelnetzwerk.

Mögliche Einsatzgebiete von Oleogelen, die Versagele® als Gelbildner verwenden, sind:

- Säuglingspflegeprodukte (Babyölgele)
- Gesichtspflegeprodukte
- Lippenbalsame
- Sonnenschutz- und Bräunungsgele

Für die Stabilisierung öligiger Suspensionen werden zwei Versagel® -Typen verwendet, die besonders für die Suspendierung von Pigmenten und anderen Additiven geeignet sind. Versagel® ME 500 ist aufgebaut aus Ethylen/Propylen/Styrol und Butylen/Ethylen/Styrol Copolymeren und hat Polyisobuten als Basis.

Das Versagel® MD 1600 hat im Unterschied dazu Isododecan als Grundlage.

Die Versagele® werden unter Rühren auf die laut Spezifikation vorgegebene Temperatur erwärmt, die Trägerphase (dünnflüssiges Paraffin) wird mit dem Suspensionskonzentrat der Perlmühlmahlung oder dem luftstrahlmikronisierten Wirkstoff mittels Ultra Turrax® vordispersiert und dann dem Versagel® zugegeben. Die Suspension wird kaltgerührt.

Es werden Suspensionen mit unterschiedlichen Versagel®-Konzentrationen hergestellt. Das Sedimentationsverhalten wird beurteilt. Die Proben werden bei Raumtemperatur (23 °C), 40 °C und im Klimawechselschrank gelagert.

Tab. 12: Das Sedimentationsverhalten, beurteilt am System Toltrazuril 5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin unter Zusatz unterschiedlicher Versagel® Typen in verschiedenen Konzentrationen. Die Versagel®-freien Referenzsuspensionen sind grau unterlegt.

Beobachtungszeitraum [d]	System	Lagerbedingungen	t _{1/2} [d]	Suspensionsquotient
55	Toltrazuril 5% [m/m]/	23 °C	2	0,58
55	Perlmühlgemahlen in dfl. Paraffin	40 °C	1	0,58
36	+ Versagel® ME 500 20%	23 °C	14	0,43
36	+ Versagel® ME 500 20%	40 °C	6	0,75
36	+ Versagel® ME 500 25%	23 °C	10	0,4
36	+ Versagel® ME 500 25%	40 °C	6	0,3
36	+ Versagel® ME 500 30%	23 °C	15	0,53
36	+ Versagel® ME 500 30%	40 °C	9	0,38
193	+ Versagel® ME 500 40%	23°C/40°C/KW		Stabil*
193	+ Versagel® ME 500 50%	23°C/40°C/KW		Stabil*
153	+ Versagel® MD 1600 20%	23 °C	44	0,99
181	+ Versagel® MD 1600 20%	40 °C	85	0,7
153	+ Versagel® MD 1600 20%	KW	84	0,93
181	+ Versagel® MD 1600 35%	23°C/40°C/KW		Stabil*
55	Toltrazuril 5% [m/m]/ Luftstrahlgemahlen in dfl. Paraffin	23 °C	4	0,43
55		40 °C	2	0,43
181	+ Versagel® MD 1600 20%	40 °C		Stabil*

*Der Beobachtungszeitraum liegt inzwischen bei 500 Tagen, ohne Hinweise auf Instabilitäten.

Ergebnisse

Die Versagele® zeichnen sich durch ihre thermische Stabilität aus. Dies kommt allerdings erst bei relativ hohen Konzentrationen, Versagel® ME 500 ab 40 % [m/m] und Versagel® MD 1600 ab 20 % [m/m], zum Tragen (siehe Tab. 12). Hier zeigen die Suspensionen keine Abhängigkeit von der Lagertemperatur. Die Systeme sind über den Beobachtungszeitraum von 181 bzw. 193 Tagen stabil.

Werden die niedrig konzentrierten Versagel® ME 500 Systeme betrachtet, so wird deutlich, dass auch hier der Sedimentationsvorgang bei erhöhter Lagertemperatur (40°C) beschleunigt abläuft und sich in verkürzten Halbsetzzeiten widerspiegelt.

Versagele® sind zwar thermisch stabil, allerdings nimmt die dynamische Viskosität bei Versagelen® der ME Serie bei erhöhter Temperatur (im Bereich der Hauttemperatur) ab. Dies ist vom Hersteller durchaus erwünscht, da so ein besseres Verteilen von Versagel®-haltigen Kosmetika auf der Haut ermöglicht wird [33].

Die Versagel®-Suspensionen vom MD Typ zeigen diese Temperaturabhängigkeit nicht. Für die meisten Versagel®-Versuchsreihen wird perlmußmikronisierter Wirkstoff verwendet. Ein Ansatz mit luftstrahlgemahlenem Toltrazuril wird ergänzend untersucht (siehe Tab. 12). Die so hergestellte Suspension zeigt bei 40 °C keinerlei Phasenseparation.

Für Systeme, die über einen recht langen Zeitraum stabil bleiben, erweist es sich als sehr zeitintensiv, das Sedimentationsverhalten mit dem TURBISCAN zu ermitteln.

Hier bedarf es einer Methode, die das Entmischungsverhalten schnell und zuverlässig bestimmt und vorhersagt. Die LUMIFuge® ist eine analytische Zentrifuge, die Entmischungsprozesse disperser Stoffsysteme beschleunigt und diese während der Zentrifugation über einen optischen Sensor detektiert. Die entstehenden Transmissionsprofile in Abhängigkeit vom Zentrifugalfeld (11 bis 1100 xg) geben Auskunft über die Langzeitstabilität. Über die Software ist eine Interpolation der Daten im Schwerfeld auf Standardlagerbedingungen und Sedimentationsgeschwindigkeitsangaben von Millimetern pro Monat möglich [24].

Für die Messungen werden Polycarbonat-Küvetten verwendet. Die Messungen erfolgen bei 3 verschiedenen Geschwindigkeiten:

- 1) 24 h bei 14xg – simuliert eine Lagerzeit von etwa 2 Wochen
- 2) 12 h bei 28xg – simuliert eine Lagerzeit von weiteren 2 Wochen
- 3) 6 h bei 112xg – simuliert eine Lagerzeit von etwa 4 Wochen

Das gesamte Programm simuliert also eine Lagerzeit von 8 Wochen.

Die untersuchten stabilen Versagel®-Systeme zeigen keine Veränderungen im Zentrifugalfeld. Dies korreliert auch mit den ermittelten Stabilitätsdaten in Tab. 12.

Generell ist aber zu sagen, dass Versagele® als Additive in oralen Zubereitungen keine Zulassung haben. Aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu den Kohlenwasserstoffellen und der damit im Zusammenhang kritisch zu bewertenden Aspiration solcher Produkte, vielfach beschrieben für paraffinhaltige Zubereitungen, die in Folge einer Aspiration zu einer Lipidpneumonie führen können [19], wird es wohl dahingehend auch keine Änderungen geben. Für topische Anwendungsformen im kosmetischen Bereich bieten sie jedoch viele Möglichkeiten.

2.4.4 Thixotrope Gelbildner

2.4.4.1 organomodifizierte Bentonite

Organomodifizierte Bentonite werden in der Literatur bereits als Matrixbildner für lipophile Phasen beschrieben.

Bentonit, auch unter den Namen Montmorillonit, Quellton und Veegum® bekannt, ist ein natürliches, kolloidales, wasserhaltiges Aluminiumsilikat mit wechselndem Magnesium – und Calciumgehalt. Montmorillonite sind aus drei Schichten aufgebaut. Eine Aluminiumhydroxid-octaederschicht wird von zwei Kieselsäuretetraederschichten begrenzt [21].

Bei den organomodifizierten Bentoniten werden die Kationen der Zwischenschichten gegen polare, organische Moleküle (quaternäre Ammoniumverbindungen) ausgetauscht. Durch diese Hydrophobierung kann der Bentonit in apolaren Flüssigkeiten quellen.

Gele mit Bentoniten sind aufgrund der Eigenfarbe und Teilchengröße des Gelbildners bräunlich opak. Bentonit ist in Form von sehr feinem, grünlich bis gelblichen Pulver bekannt. Als inaktive Form liegt es in einer so genannten „Sandwichstruktur“ vor.

Erst durch Zusatz eines polaren Aktivators und durch scherintensive Dispergierung entsteht die aktive Form, diese bildet ein dreidimensionales Netzwerk mit Kartenhausstruktur (Abb. 32).

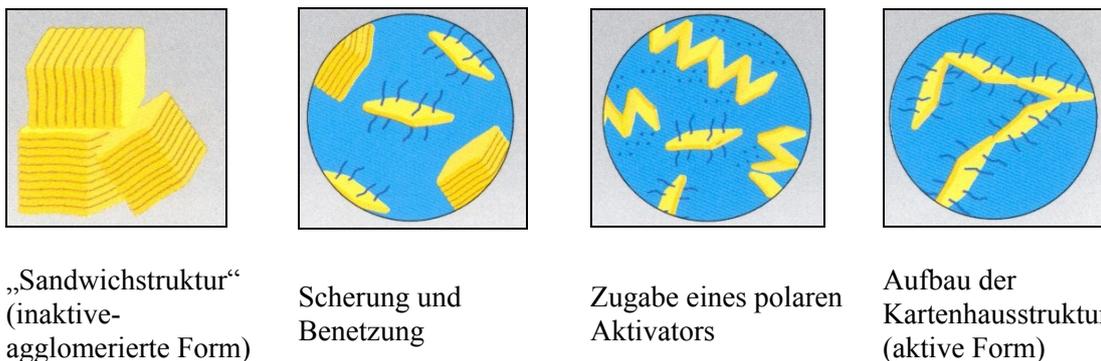


Abb. 32: Aktivierungsschritte der Bentonitverarbeitung.

Für die Versuche wird TIXOGEL®VP-V (Süd-Chemie), ein Quaternium-90 Bentonit (INCI-Name) verwendet.

TIXOGEL® VP-V dient der KonsistenzEinstellung in Produkten der Kosmetik und Körperpflege. Es hat den Vorteil, in einer Vielzahl unpolarer bis mittelpolarer Lösemittel und Öle wirksam zu sein [45].

Zur Erzielung der optimalen Wirksamkeit werden bei der Einarbeitung hohe Scherkräfte (Rotor-Stator-System) und polare Aktivatoren benötigt.

Als Aktivator wird ein Gemisch aus Ethanol/Wasser (95:5) im Verhältnis von 50 % bezogen auf TIXOGEL® VP-V verwendet.

Es werden Suspensionen mit luftstrahlgemahlenem Toltrazuril 5 % [m/m] in Miglyol 812 unter Verwendung von TIXOGEL® VP-V 5 % [m/m] und Ethanol/Wasser (95:5) 2,5 % [m/m] hergestellt. Das Sedimentationsverhalten wird mittels TURBISCAN und im Schwerkraftfeld mit Hilfe der LUMIFuge® charakterisiert.

Die Proben werden bei Raumtemperatur (ca. 23 °C) und bei 40 °C gelagert.

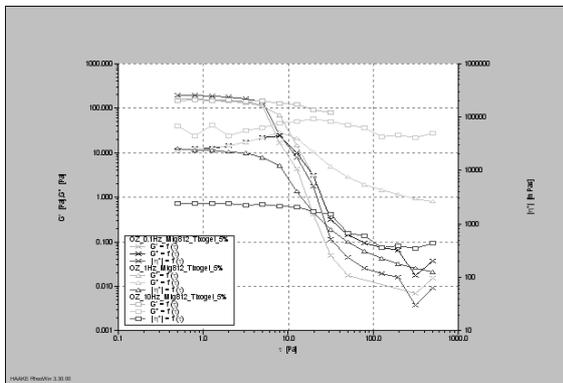
Ergebnisse

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 200 Tagen zeigt das System keine Veränderungen. Bei den Messungen im Zentrifugalfeld wird ebenfalls keine Phasenseparation beobachtet.

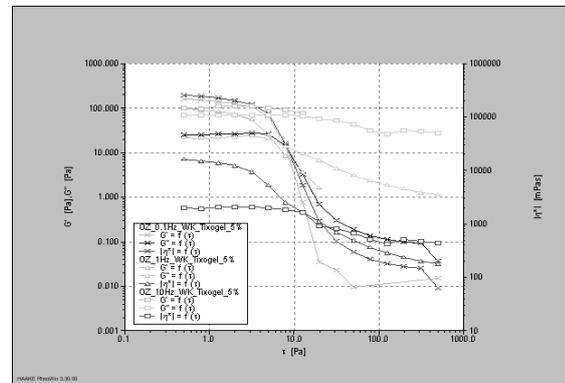
Um die Struktur der Suspension besser charakterisieren zu können, werden rheologische Untersuchungen durchgeführt.

Die Grundlagen der Rheologie sind bereits in Abschnitt 3.5 beschrieben.

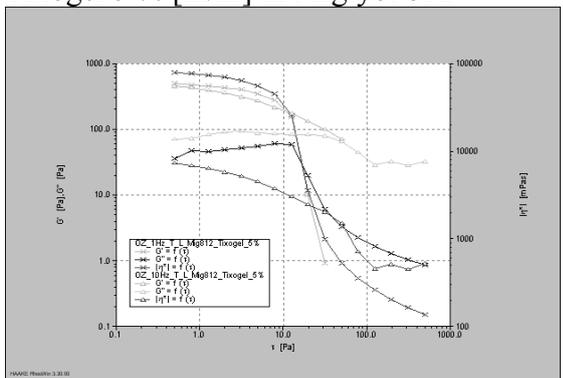
Zur rheologischen Charakterisierung der Trägerphase werden Zubereitungen von TIXOGEL® VP-V 5 % [m/m], Ethanol/Wasser (95:5) 2,5 % [m/m] in Miglyol 812 und zum Vergleich in Weizenkeimöl (empfohlen vom Hersteller) hergestellt. Zur Ermittlung der Wirkstoffeinflüsse auf die rheologischen Eigenschaften der Trägerphase werden analoge Zubereitungen unter Zusatz von Toltrazuril 5 % [m/m] angefertigt. Um strukturelle Aussagen treffen zu können, werden oszillatorische Messungen durchgeführt (Abb. 33).



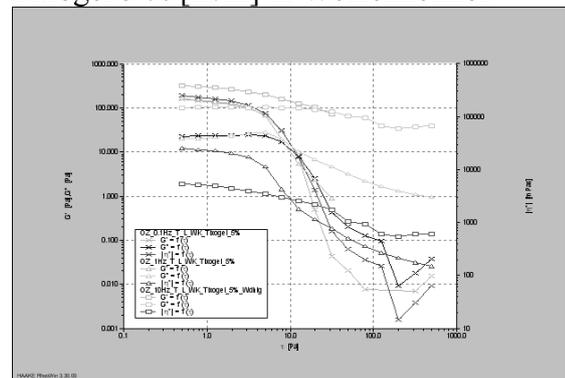
Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812



Tixogel 5 % [m/m] in Weizenkeimöl



Toltrazuril 5 % [m/m] und Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812



Toltrazuril 5 % [m/m] und Tixogel 5 % [m/m] in Weizenkeimöl

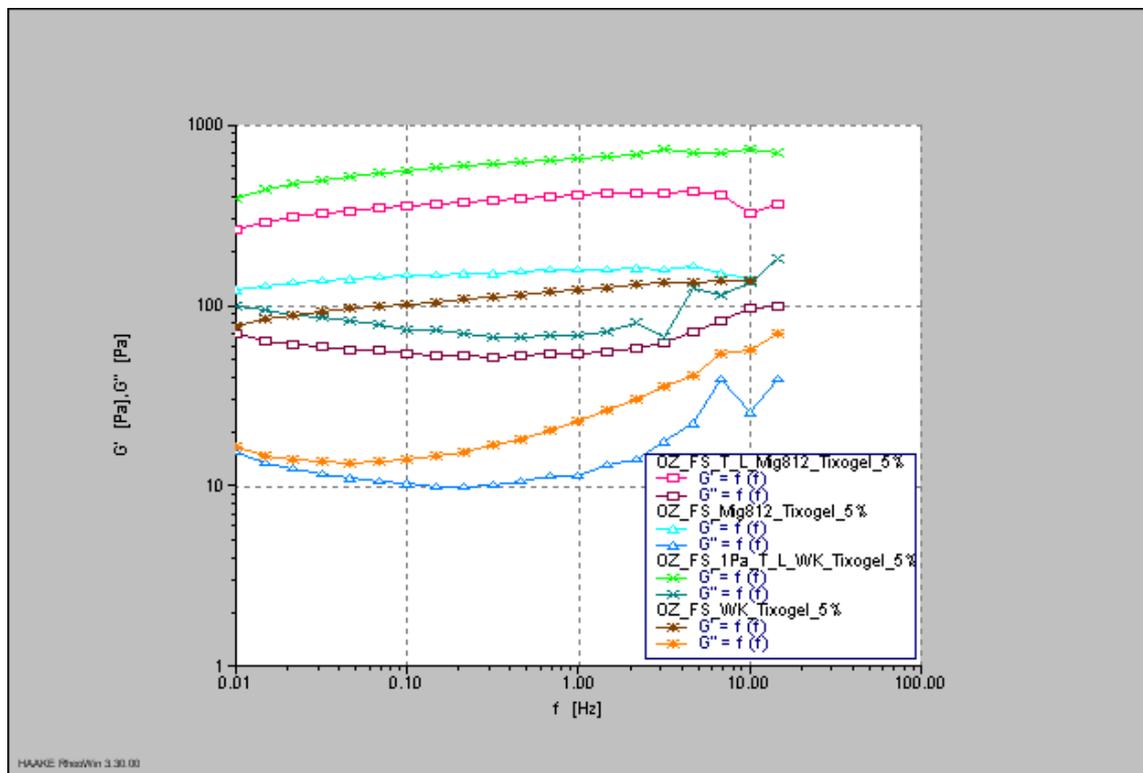
Abb. 33: Bestimmung des linear viskoelastischen Bereiches (Schubspannungssweep), gemessen bei unterschiedlichen Frequenzen (0,1 Hz, 1 Hz und 10 Hz).

Kommentar: Entscheidend bei der Betrachtung der Graphen in Abb. 33 ist nur der Bereich, in dem die Kurven parallel zueinander verlaufen (LVE Bereich).

Mit Hilfe des Schubspannungssweeps (Amplitudensweep) wird der linearviskoelastische Bereich (LVE Bereich) ermittelt. Hierbei wird die Amplitude variiert und die Frequenz konstant gehalten. Im LVE Bereich bleiben Netzwerkstrukturen erhalten. Je größer der LVE Bereich, desto stabiler die Netzwerkstrukturen (Abb. 33). Nach Überschreiten des LVE Bereiches ist die Substanzstruktur irreversibel verändert bzw. vollständig zerstört.

Im direkten Vergleich der LVE Bereiche sowohl der wirkstofffreien Trägerphasen untereinander, als auch im direkten Vergleich mit den wirkstoffhaltigen Zubereitungen, ist kein signifikanter Unterschied zu sehen. Der lineare Verlauf endet bei einer Schubspannung (τ) von ca. 2 Pascal.

In einem Frequenzsweep werden Speicher- und Verlustmoduli innerhalb des LVE Bereiches aufgenommen. Diese Materialfunktionen geben Auskunft, ob ein Gel oder ein Sol vorliegt (Abb. 34). Bei diesem Oszillationsversuch wird die Frequenz variiert und die Amplitude konstant gehalten.



Toltrazuril 5 % [m/m] und Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812

$G' > G''$ (Gel)

Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812

$G' > G''$ (Gel)

Toltrazuril 5 % [m/m] und Tixogel 5 % [m/m] in Weizenkeimöl

$G' > G''$ (Gel)

Tixogel 5 % [m/m] in Weizenkeimöl

$G' > G''$ (Gel)

Abb. 34: Ergebnisse der Frequenzsweeps innerhalb des linear viskoelastischen Bereiches.

Die in Abb. 34 dargestellten Kurvenverläufe im Frequenzsweep zeigen, dass Speicher- bzw. Elastizitätsmoduli (G') oberhalb der Verlust- bzw. Viskositätsmoduli (G'') liegen. Somit zeigen alle Zubereitungen Gel-Charakter.

Eine Möglichkeit, genaue Aussagen über die Gelstärke der Systeme zu treffen, bietet das Verhältnis aus Verlust und Speichermodul, dargestellt durch $\tan \delta$ (Detailinformationen dazu in Tab. 1, Seite 27).

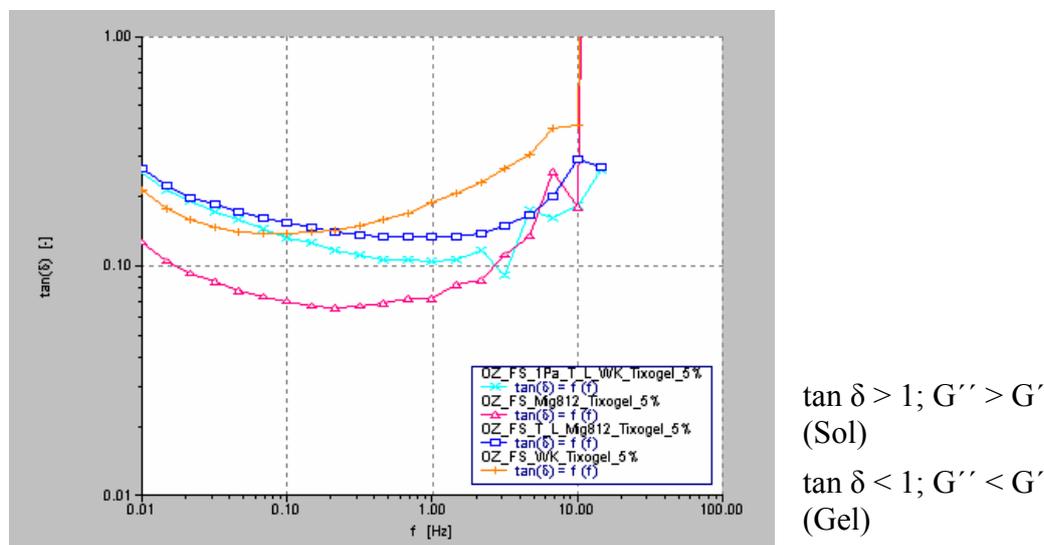


Abb. 35: Kreisfrequenz in [Hz] aufgetragen gegen den $\tan \delta$ zur Ermittlung der Gelstärke.

Abb. 35 zeigt die graphische Darstellung zur Ermittlung der Gelstärke über $\tan \delta$. Generell liegt $\tan \delta$ von allen Zubereitungen unterhalb von 1, d.h. die Ergebnisse aus dem Frequenzsweep über das Vorliegen von Gel-Netzwerken werden hier bestätigt. Die Kurvenverläufe der wirkstoffhaltigen Zubereitungen (hier blau und türkis-blau dargestellt) verlaufen annähernd gleich. Tendenziell liegt die hier rosa dargestellte Kurve (Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812) am niedrigsten, wenn auch nur recht geringfügig. Da sich über $1/\tan \delta$ ein relatives Maß für die Gelstärke berechnen lässt, ergeben sich folgende Werte:

Tab. 13: Berechnung der relativen Gelstärke am Beispiel der Tixogel-Systeme.

Systeme	$1/\tan \delta$ (bei 0,1 Hz)
Toltrazuril 5 % [m/m] und Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812	ca. 6,3
Tixogel 5 % [m/m] in Miglyol 812	ca. 14,3
Toltrazuril 5 % [m/m] und Tixogel 5 % [m/m] in Weizenkeimöl	ca. 6,6
Tixogel 5 % [m/m] in Weizenkeimöl	ca. 6,6

Während die wirkstoffhaltigen Systeme und auch das wirkstofffreie System mit Weizenkeimöl als Grundlage kaum Unterschiede in der ermittelten Gelstärke aufweisen (siehe Ergebnisse Tab. 13), ist die relative Gelstärke des wirkstofffreien Systems mit Miglyol 812 als Grundlage am größten, d.h. das Gel ist am stabilsten.

Im direkten Vergleich des wirkstofffreien und des wirkstoffhaltigen Systems wird deutlich, dass durch die Einarbeitung des Toltrazurils die Gelstärke abnimmt. Toltrazuril ist unpolar, so dass Wechselwirkungen mit dem Aktivator (Ethanol/Wasser) bzw. dem Bentonit nicht zu erwarten sind. Allerdings könnte es, bedingt durch die Einlagerung des Toltrazurils in das Bentonitgelgerüst, zu einer Verminderung der

Bentonit-Aktivator-Wechselwirkungen und damit zur Abschwächung der Gerüststruktur kommen.

TIXOGEL® VP-V ermöglicht es, wirkstoffhaltige Gele zu entwickeln, die über den betrachteten Zeitraum stabil sind, auch bei Lagertemperaturen bis 40 °C.

Allerdings werden geringe Mengen an Wasser und Ethanol zur Aktivierung des Schichtsilikates benötigt. Für Arzneistoffe, bei denen geringe Mengen an Wasser in der Formulierung unkritisch sind, könnten Systeme mit TIXOGEL® VP-V eine alternative Möglichkeit zur Stabilisierung darstellen. TIXOGEL® VP-V ist für Produkte der Kosmetik und Körperpflege zugelassen. Für den Einsatz in wasserfreien, oralen Suspensionen kann es, trotz der stabilisierenden Eigenschaften, nicht angewendet werden.

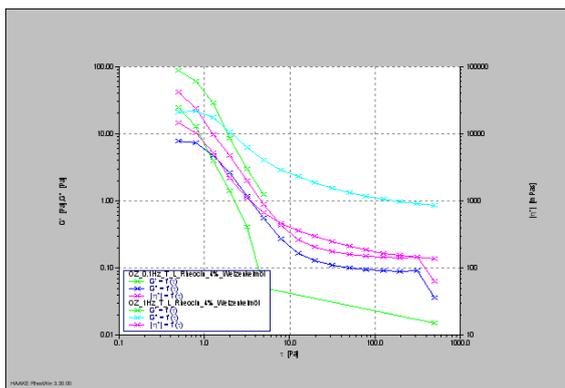
2.4.4.2 Rizinusölderivate

Trihydroxystearin (INCI Name) ist ein 1,2,3 Propantriyltris(12-hydroxyoctadecanoat). Es ist unter dem Handelsnamen RHEOCIN® auf dem Markt und wird als Thixotropiermittel und Geliermittel für Ölphasen in Produkten der Kosmetik und Körperpflege eingesetzt. RHEOCIN® wird im Allgemeinen für unpolare Lösemittel und Öle empfohlen und erfordert zur Aktivierung eine exakte Temperaturführung im Bereich zwischen 35 – 55 °C [44]. RHEOCIN® wird in der öligen Trägerphase dispergiert, anschließend werden die restlichen Additive hinzugefügt und auf 35 bis maximal 55 °C erwärmt. Die Zubereitung wird kalt gerührt.

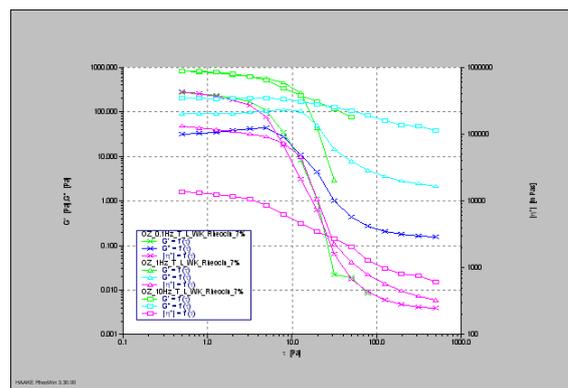
In Vorversuchen wurden RHEOCIN®-Konzentrationen von 4 und 7 % [m/m] in Weizenkeimöl und Miglyol 812 getestet (laut technischer Information empfohlen sind ca. 1 – 7 % [m/m]). Die Systeme sind seit inzwischen 370 Tagen lagerstabil bei Raumtemperatur und 40 °C. Auch im Zentrifugalfeld setzt keine Phasenseparation ein.

Es werden auch hier oszillatorische Messungen zur Strukturcharakterisierung der Proben durchgeführt.

Ergebnis



Toltrazuril 5 % [m/m] mit
RHEOCIN® 4 % [m/m] in Weizenkeimöl



Toltrazuril 5 % [m/m] mit
RHEOCIN® 7 % [m/m] in Weizenkeimöl

Abb. 36: Schubspannungssweep (Amplitudensweep) der Probe Toltrazuril 5 % [m/m] mit Rheocin® in Weizenkeimöl bei den Frequenzen 0,1 Hz, 1 Hz und 10 Hz.

Der linear viskoelastische Bereich der Zubereitung mit 4 % [m/m] RHEOCIN®, in Abb. 36 links zu sehen, ist kaum ausgeprägt. Erst nach der Konzentrationsanpassung auf 7 % [m/m], in Abb. 36 rechts dargestellt, ist der LVE Bereich deutlich erkennbar. Die 7%ige Zubereitung zeigt Gelcharakter ($G' > G''$) und hat eine relative Gelstärke von 10 (bei 0,1 Hz).

Die akute Toxizität von RHEOCIN® liegt im Tierversuch (LD 50 bei der Ratte) > 5,000 mg/kg Körpergewicht. Es ist also eher als unbedenklich einzustufen. RHEOCIN® ist allerdings für orale Formulierungen nicht zugelassen. Eine Anwendung als Stabilisator für die Suspensionssysteme ist mit dem derzeitigen Zulassungsstand nicht möglich. Sollte sich der Zulassungsstatus ändern, könnte RHEOCIN® durchaus als Hilfsstoff zur Stabilisierung öligler Systeme verwendet werden.

2.4.4.3 Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®)

Einleitung und Herstellung

Hochdisperses Siliciumdioxid, im Folgenden mit der Handelsbezeichnung Aerosil® benannt, wird bereits als Verdicker öligler Wirkstoffformulierungen in der Pharmazie eingesetzt. Die Herstellung von hydrophilem Aerosil® (u.a. Aerosil® 200) erfolgt ausschließlich durch kontinuierliche Flammenhydrolyse von Siliciumtetrachlorid (SiCl_4). Hydrophobes Aerosil® (u.a. Aerosil® R 972) wird durch die Umsetzung von hydrophilem Aerosil® mit Dimethyldichlorsilan erzeugt. Hierbei werden die Silanolgruppen irreversibel durch Methylgruppen ersetzt. Das so gewonnene Aerosil® R 972 hat ca. 30 % weniger Silanolgruppen als z.B. das Aerosil® 200. Der Vorteil derartig modifizierter Aerosile® ist in der geringeren Wasserdampfadsorption zu sehen.

Hochdisperses Siliciumdioxid ist aus nahezu kugelförmigen Primärteilchen aufgebaut, die ein lockeres Netzwerk bilden. Die mittlere Größe der Primärteilchen vom Aerosil® 200 liegen bei 12 nm bzw. bei Aerosil® R 972 um 16 nm. Je kleiner jedoch die Primärteilchen sind, desto stärker ist die Aggregat/Agglomerat-Bildung ausgeprägt. Die Bildung von Aggregaten bzw. Agglomeraten erschwert die Dispergierbarkeit. So lässt sich das hydrophobe Aerosil® besser in den Trägerölen dispergieren als das hydrophile.

Funktionelle Gruppen und ihre Bedeutung

Viele anwendungstechnische Eigenschaften begründen sich auf das Vorhandensein von im Wesentlichen zwei funktionellen Gruppen. Zum einen sind das die Silanolgruppen ($-\text{Si}-\text{OH}$), die besonders wichtig sind für die Netzwerkbildung z.B. in halbfesten Zubereitungen wie Gelen. Die Silanolgruppen zeigen einen hydrophilen Charakter. Sie sind sehr reaktiv und ermöglichen so die Modifizierung der Aerosile® zu den unterschiedlichen Typen. Zum anderen gibt es die Siloxangruppen ($-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-$). Die Siloxangruppen sind chemisch weitestgehend inert. Sie zeigen ein hydrophobes (wasserabstoßendes) Verhalten [9].

Die Silanolgruppen der Aerosile® interagieren über Wasserstoffbrückenbindungen und sind für die Vernetzung der komplizierten Molekülstrukturen (3-D Netzwerke) essentiell. Hierbei handelt es sich allerdings nicht um starre Gebilde. Die Verknüpfungen zwischen den Aerosil®-Agglomeraten tragen temporären Charakter. Es gibt allerdings auch noch weitere Wechselwirkungen, die Kieselsäuren eingehen können.

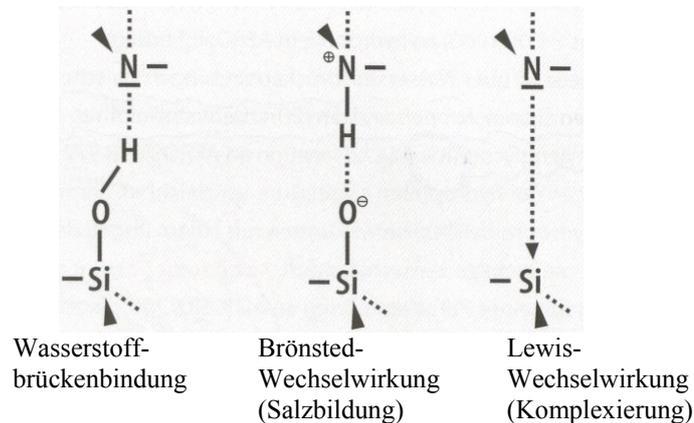


Abb. 37: Möglichkeiten der Wechselwirkungen von Aminen mit der Aerosil®- Oberfläche.

Die Adsorption von Aminen an Kieselsäuren ist in der Literatur beschrieben [4]. Mögliche Wechselwirkungen eines Amins mit Aerosil sind in Abb. 37 dargestellt. Durch Adsorption gelingt es, Wirkstoffe wie herzwirksame Glykoside (reversibel) oder Hilfsstoffe wie Polyethylenglykol (irreversibel) an hydrophile Kieselsäuren zu binden [36]. Die Adsorption von Polyethylenglykol an Aerosil® R 972 verläuft in gleicher Weise.

Für die Suspensionssysteme werden hydrophiles Aerosil® (Aerosil® 200) und hydrophobes Aerosil® (Aerosil® R 972) verwendet. Als Trägerphase dienen mittelkettige Triglyceride (Miglyol 812) und dünnflüssiges Paraffin. Um das Sedimentationsverhalten der Systeme beurteilen zu können, wird mit 5 % [m/m] an Enrofloxacin und Toltrazuril gearbeitet.

Ergebnisse

Werden die Aerosile® in Bezug auf ihre Gelstärke verglichen, so zeigen die hydrophoben Aerosile® im Vergleich zu den hydrophilen Kieselsäuren ein anderes Dispergier- und Verdickungsverhalten. Die Unterschiede sind die Folge der reduzierten Silanolgruppendichte bei den hydrophoben Aerosilen®.

Die verminderte Anzahl an Silanolgruppen bewirkt die Abnahme der Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, die wesentlich zum Aufbau des Gelnetzwerkes beitragen. Als Folge sind die Langzeitstabilitätsdaten für hydrophobe Typen nicht so günstig, wie die der hydrophilen (Vergleich in Tab. 14).

Tab. 14: Sedimentationsverhalten von Aerosil R 972 und Aerosil 200 im Vergleich; Systeme mit 5 % [m/m] Toltrazuril und 5 % [m/m] Enrofloxacin in dünnflüssigem Paraffin.

Beobachtungszeitraum [d]	System	Lagerbedingungen	t _{1/2} [d]	Suspensionsquotient
55	Toltrazuril 5 % [m/m] luftstrahl-gemahlen in dfl. Paraffin	23 °C	4	0,43
55		40 °C	2	0,43
139	+ Aerosil R 972 2 %	23 °C	2,5	0,56
139		40 °C	1	0,53
139	+ Aerosil R 972 2,5 %	40 °C	2	0,69
139	+ Aerosil R 972 3 %	40 °C	10	0,77
364	+ Aerosil R 972 3,5 %	40 °C	10	0,78

Beobachtungszeitraum [d]	System	Lagerbedingungen	t _{1/2} [d]	Suspensionsquotient
367	+ Aerosil 200 1,5 %	40 °C		stabil
393	+ Aerosil 200 1,5 %	RT/40 °C/KW	65	0,99
47	Enrofloxacin 5 % [m/m]	23 °C	2	0,45
47	luftstrahlgemahlen in dfl. Paraffin	40 °C	2	0,39
478	+ Aerosil R 972 3 %	23 °C		stabil
478		40 °C	100	0,99
478	+ Aerosil 200 1,5 %	40 °C		stabil

In der Tabelle (Tab. 14) dargestellt sind die Enrofloxacin- und Toltrazurilsysteme mit dem hydrophoben Aerosil® R 972 und dem hydrophilen Aerosil® 200. Bei den hydrophoben Systemen werden deutlich höhere Konzentrationen an Kieselsäure (ca. 3,5 % [m/m]) benötigt, um die Suspensionen zu stabilisieren. Bei niedrigeren Konzentrationen (bis 2,5 % [m/m]) an Kieselsäure ist die Halbsatzzeit sehr kurz (ca. 2 Tage) und der Suspensionsquotient sehr klein. Die Systeme sind in ihrem Sedimentationsverhalten vergleichbar mit den stabilisatorfreien Grundsystemen, zeigen also keinerlei Vorteile. Die stabilisierenden Effekte sind außerdem abhängig von den Eigenschaften der eingearbeiteten Substanzen, hier der Modellarzneistoffe.

Die Systeme mit Enrofloxacin sind in ihrem Sedimentationsverhalten den Toltrazurilsystemen überlegen. Bei Enrofloxacin reichen bereits 3 % [m/m] an Aerosil® R 972, um eine Phasenseparation zu verhindern (bei Raumtemperatur) bzw. zu minimieren (bei 40 °C). Neben den Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Silanolgruppen spielen hier sicherlich auch adsorptive Effekte eine Rolle. Wie bereits in Abb. 37 dargestellt, gibt es verschiedene Möglichkeiten für Wirk- und Hilfsstoffe mit reaktiven funktionellen Gruppen, wie z.B. der Aminofunktion und Carbonsäurefunktion von Enrofloxacin (siehe Abb. 4), mit der Aerosil® Oberfläche zu interagieren. Die Systeme mit der hydrophilen Kieselsäure lassen im Sedimentationsverhalten keine Unterschiede erkennen und sind bereits bei Konzentrationen von 1,5 % [m/m] Aerosil® 200 über den Beobachtungszeitraum stabil.

In Abb. 38 ist der Kurvenverlauf der Sedimentationskinetik für die verschiedenen Arzneistoff-Aerosil® Systeme dargestellt. Aufgetragen ist hier auf der x-Achse die Zeit der einzelnen Geschwindigkeitsstufen (14 g, 28 g und 112 g).

Auf der y-Achse wird die Höhe der Phasengrenze angegeben. Bleibt diese kontinuierlich bei 100 %, so ist keine Phasenseparation zu beobachten.

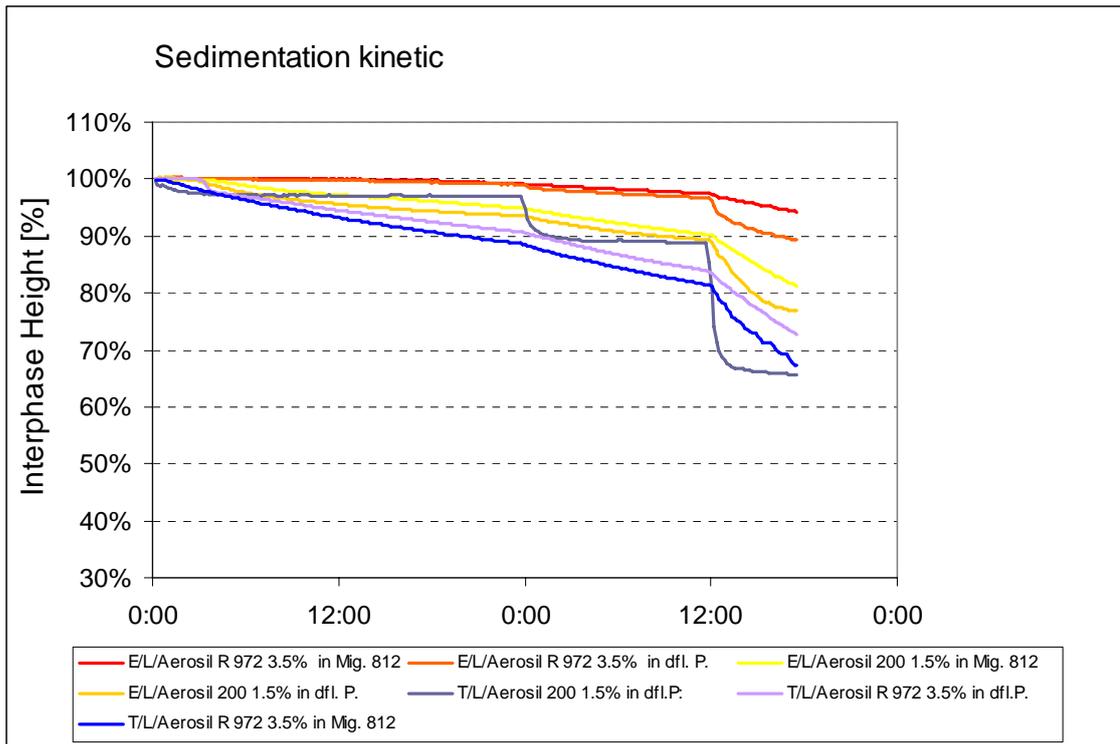


Abb. 38: Sedimentationsverlauf für die Aerosilsysteme: Aerosil® 200 1,5 % [m/m] und Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] mit den Modellarzneistoffen Enrofloxacin (E) und Toltrazuril (T) 5 % [m/m] in Miglyol 812 bzw. Paraffin, dünnflüssig.

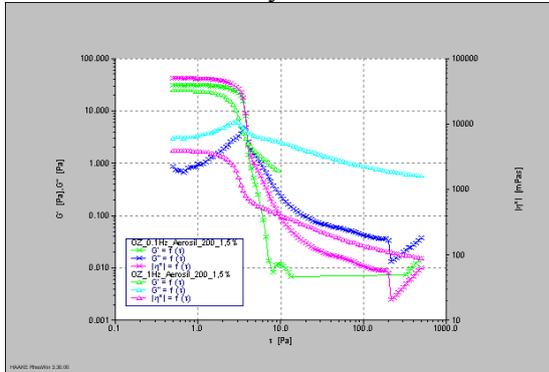
Das Sedimentationsverhalten im Zentrifugalfeld (Abb. 38) zeigt, dass für Enrofloxacin die Systeme mit der hydrophoben Kieselsäure (Aerosil® R 972) unabhängig von der Trägerphase (Miglyol 812 oder Paraffin, dünnflüssig) stabiler sind, im Sinne einer nur sehr geringfügigen Phasenseparation (rote und orange Kurve), im Vergleich zu den hydrophilen Systemen (hellgelb und dunkelgelb Kurve). Bei Enrofloxacin macht die hier getroffene Wahl der Trägerphase keinen Unterschied.

Das Toltrazurilsystem mit dem hydrophilen Aerosil (Aerosil® 200/ grau-blauer Kurvenverlauf) erweist sich im Zentrifugalfeld stabiler als die hydrophoben Systeme (lila und dunkelblau). Das System Toltrazuril 5 % [m/m], Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in Miglyol 812 ist hier nicht abgebildet, da es sich als so instabil erweist, dass eine Phasenseparation innerhalb kurzer Zeit ohne zusätzlichen Energieeintrag stattfindet. Die rheologischen Untersuchungen dieses Systems zeigen keinerlei Netzwerkstrukturen (kein linear viskoelastischer Bereich im Amplitudensweep). Der Kurvenverlauf im Frequenzsweep zeigt das Vorliegen eines Sols an. Bei Toltrazuril hat die Wahl der Trägerphase einen Einfluss auf die Suspensionsstabilität.

Zunächst werden die wirkstofffreien Aerosil®-Grundsysteme rheologisch näher charakterisiert, um den Einfluss der Wirkstoffe und der Trägerphase auf die Netzwerkbildung und Gelstärke beurteilen zu können. Die oszillatorischen Messungen zeigen, dass auch bei dem hydrophilen Aerosil® in Miglyol 812 der LVE Bereich kürzer, das Gelnetzwerk also weniger stabil ist (im Vergleich zum System mit dünnflüssigem Paraffin als Trägerphase). Bei dem hydrophoben Aerosil® in Miglyol 812 ist kein LVE Bereich messbar. Die Veränderungen des linear viskoelastischen

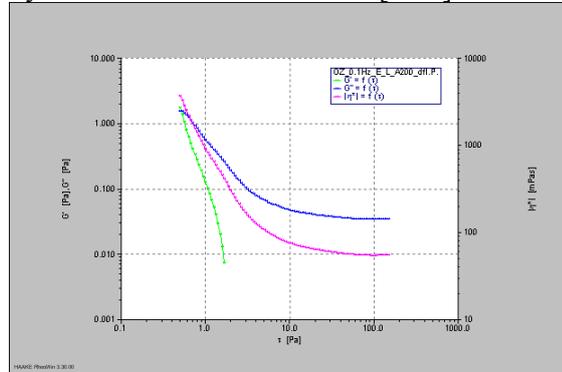
Bereiches mit der Einarbeitung von Wirkstoff ist für Enrofloxacin in Paraffin, dünnflüssig in Abb. 39 beschrieben.

Wirkstofffreie Grundsysteme in Paraffin

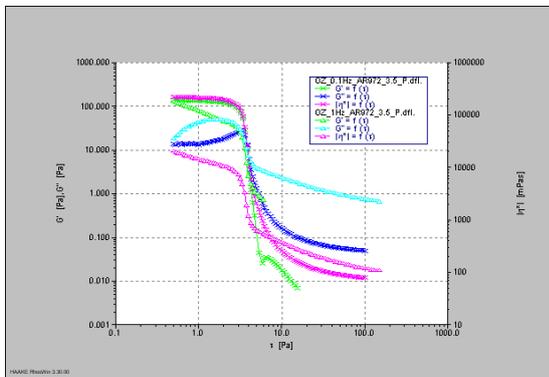


Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig

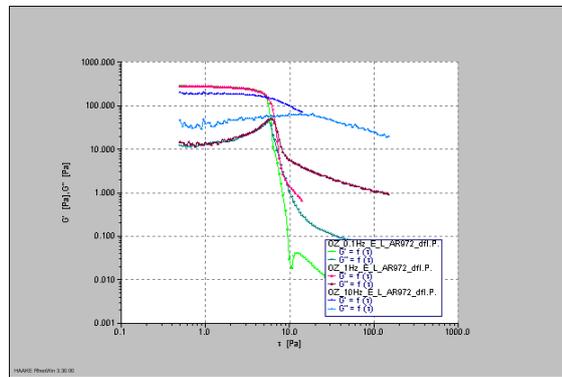
Systeme mit Enrofloxacin 5 % [m/m]



Enrofloxacin 5 % [m/m] und Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig



Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig



Enrofloxacin 5 % [m/m] und Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig

Abb. 39: Ergebnisse des Amplitudensweeps (Schubspannungssweep) zur Bestimmung des linear viskoelastischen Bereiches, Grundsysteme ohne Wirkstoff und mit Enrofloxacin im Vergleich.

Der linear viskoelastische Bereich der Grundsysteme (hier in der Abbildung links dargestellt) ist deutlich erkennbar. Er liegt für das Aerosil® 200 bei einer Schubspannung (τ) von etwa 3 Pascal, bei dem hydrophoben Aerosil® R 972 zwischen 3 und 4 Pascal.

Wird in die Grundsysteme Enrofloxacin eingebracht (hier in der Abbildung rechts dargestellt), so ist bei dem hydrophilen Aerosil® (rechts oben) kein linear viskoelastischer Bereich mehr sichtbar. Bei dem hydrophoben Aerosil® R 972 (rechts unten) dagegen nimmt der linear viskoelastische Bereich zu.

Toltrazuril hingegen verkürzt den linear viskoelastischen Bereich sowohl bei dem hydrophilen, als auch bei dem hydrophoben Aerosil®. Die Miglyol 812 Grundsysteme der beiden Aerosil®-Typen zeigen nur sehr schwache (Aerosil® 200) bzw. gar keine (Aerosil® R 972) Netzwerkstrukturen. Auch bei den wirkstoffhaltigen Systemen ist kein LVE Bereich messbar. Die Veränderungen bezüglich der Gelstärke der Systeme werden im Frequenzsweep ermittelt und sind für die Modellarzneistoffe im Vergleich mit den Grundsystemen in Abb. 40 für Enrofloxacin und in Abb. 42 für Toltrazuril zu sehen.

Graph	System	$1/\tan \delta$ (bei 0,1 Hz)
	Aerosil R 972 3,5 % [m/m] in Paraffin, dfl. (Graph Nr.4)	ca. 8,3
	Aerosil 200 1,5 % [m/m] in Paraffin, dfl. (Graph Nr.5)	ca. 38
	Aerosil 200 1,5 % [m/m] in Miglyol 812 (Graph Nr.1)	ca. 2
	Enrofloxacin 5 % [m/m] und Aerosil R 972 in dfl.P. (Graph Nr.3)	ca. 5
	Enrofloxacin 5 % [m/m] und Aerosil R 972 in Miglyol 812 (Graph Nr.2)	ca. 4,5

Abb. 40: Vergleich der Gelstärken ($1/\tan \delta$) der Grundsysteme mit den wirkstoffhaltigen Enrofloxacin-systemen; ermittelt über den Frequenzsweep.

Das Grundsystem aus Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] in Miglyol 812 bildet ein Sol und ist daher nicht aufgeführt. Gleiches gilt für die Enrofloxacinsysteme mit hydrophiler Kieselsäure (Aerosil® 200) in Miglyol 812 und dünnflüssigem Paraffin als Trägerphase. Wird Enrofloxacin in die Grundsysteme mit der hydrophilen Kieselsäure eingearbeitet, so resultieren sehr instabile Formulierungen, die keine Gelstruktur zeigen. Wie in Abb. 40 zu sehen, zeigen die Grundsysteme (wirkstofffrei) mit der hydrophilen Kieselsäure in Abhängigkeit von der Trägerphase eine Gelstärke von 2 (für Miglyol 812/ Graph 1) bzw. 38 (in dünnflüssigem Paraffin/ Graph Nr. 5). Der Grund für diese Unterschiede in den Gelstärken, trotz gleicher Menge an Aerosil® 200, liegt in den Eigenschaften der Trägerphasen. Flüssigkeiten, die keine Wasserstoffbrücken bilden können, gehen nur schwache physikalische Wechselwirkungen mit der Kieselsäureoberfläche ein. Hier wird eine Gelbildung bereits durch relativ niedrige Konzentrationen an Aerosil® erreicht [20]. Das dünnflüssige Paraffin besteht ausschließlich aus gesättigten Kohlenwasserstoffen. Hier ist keine Ausbildung von Wasserstoffbrücken möglich. Das Miglyol 812 gehört zu den Mittelkettigen Triglyceriden. Es ist aus Glycerol (Propan-1,2,3-triol) aufgebaut, das über seine Hydroxylgruppen mit Fettsäuren mit Kettenlängen von C_8 bis C_{12} verestert ist. Der schematische Aufbau von Triglyceriden ist in Abb. 41 beschrieben.

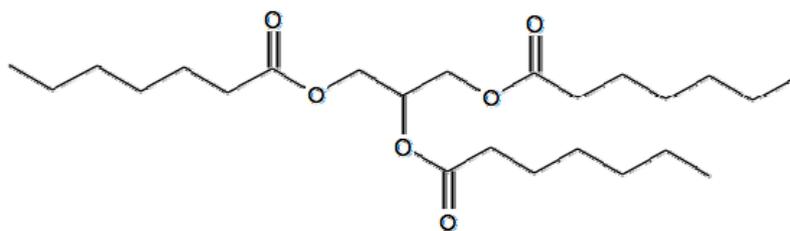


Abb. 41: Strukturformel eines Triglycerids, aufgebaut aus Glycerin (Propan-1,2,3-triol) verestert mit Fettsäuren.

Über die Carbonylgruppen sind Wechselwirkungen in Form von Wasserstoffbrücken mit den Silanolgruppen der Aerosil®-Oberfläche denkbar. In solchen Trägerphasen ist eine höhere Konzentration an Aerosil® nötig, um stabile Netzwerke zu erzeugen.

Hieraus lassen sich auch die unterschiedlichen Gelstärken bei gleicher Aerosil® Konzentration in Miglyol 812 und dünnflüssigem Paraffin erklären. Die Gelstärken der Miglyol 812-Systeme liegen niedriger als die der Paraffin-Systeme.

Durch die Einarbeitung des Enrofloxacin in das System aus dünnflüssigem Paraffin und Aerosil® R 972 werden die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Silanolgruppen der Aerosil®-Oberfläche reduziert. Wechselwirkungen zwischen der Trägerphase und dem Aerosil® über Wasserstoffbrücken gibt es nicht. Die Silanolgruppen interagieren nun mit den funktionellen Gruppen des Modellarzneistoffes, anstatt über Wasserstoffbrücken Netzwerke zwischen den Siliciumdioxidaggregaten zu bilden. Dadurch sinkt die Gelstärke des wirkstoffhaltigen Systems im Vergleich zum wirkstofffreien Grundsystem von 8,3 auf 5. Das Sinken der Gelstärke ist in diesem Versuch nur marginal, die Gelstruktur bleibt erhalten. Analog ist der Verlauf bei der hydrophilen Kieselsäure, nur sinkt hier die Gelstärke so stark, dass das wirkstoffhaltige System bereits nicht mehr als Gel, sondern als Sol vorliegt.

In den miglyolhaltigen Systemen verhält es sich etwas anders. Während die Einarbeitung von Enrofloxacin in das System aus Aerosil® 200 in Miglyol 812 die Gelstärke analog dem paraffinhaltigen System so reduziert, dass ein Sol resultiert, kommt es im System mit der hydrophoben Kieselsäure zu einem Anstieg der Gelstärke. Das Grundsystem aus Aerosil® R 972 in Miglyol liegt als Sol vor, erst nach Einarbeitung des Wirkstoffes ist eine Gelstärke von 4,5 messbar. Mögliche Ursachen hierfür könnten adsorptive Effekte (Vergleich Abb. 37) spielen.

In Abb. 42 sind die gelbildenden Grundsysteme und die Systeme mit Toltrazuril, die Netzwerkstrukturen zeigen, dargestellt. Das Verhalten der Grundsysteme in Abhängigkeit von der verwendeten Trägerphase ist eben bereits im Zusammenhang für Enrofloxacin beschrieben worden.

Graph	System	$1/\tan \delta$ (bei 0,1 Hz)
	Aerosil R 972 3,5 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig (Graph Nr. 3)	ca. 8,3
	Aerosil 200 1,5 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig (Graph Nr. 5)	ca. 38
	Aerosil 200 1,5 % [m/m] in Miglyol 812 (Graph Nr. 1)	ca. 2
	Toltrazuril 5 % [m/m] und Aerosil R 972 3,5 % [m/m] in dfl. P. (Graph Nr. 2)	ca. 5,6
	Toltrazuril 5 % [m/m] und Aerosil 200 1,5 % [m/m] in dfl. P. (Graph Nr. 4)	ca. 22

Abb. 42: Vergleich der Gelstärken ($1/\tan \delta$) der Grundsysteme mit den wirkstoffhaltigen Toltrazuril-systemen; ermittelt über den Frequenzsweep.

Der Wirkstoff Toltrazuril ist eher unpolar und zeigt keine Neigung, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Wird Toltrazuril in die Grundsysteme eingebracht, kommt es generell zu einer Abnahme der Gelstärke. Beispielsweise hat das System der hydrophilen Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin (Graph Nr. 5) eine Gelstärke von 38. Wird hier der Wirkstoff Toltrazuril eingearbeitet, so sinkt die Gelstärke auf einen Wert von etwa 22 (Graph Nr. 4). Bei den miglyolhaltigen Zubereitungen findet wieder die Umwandlung vom Gel zum Sol (bei Aerosil® 200) statt. Das Grundsystem mit dem hydrophoben Aerosil® liegt bereits als Sol vor.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bereits die Auswahl der Trägerphase, hier Miglyol 812 und dünnflüssiges Paraffin, einen Einfluss auf die Gelstärke bei gleichen Konzentrationen an Kieselsäure (Aerosil® 200 und Aerosil® R 972) hat.

Geht die Trägerphase bereits Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken mit den Silanolgruppen der Aerosil® Oberfläche ein, so werden höhere Konzentrationen an Kieselsäure für gleiche Gelstärken benötigt. Eingebrachte Wirkstoffe haben je nach Struktur zusätzliche Effekte. Das unpolare Toltrazuril neigt nicht zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Hier kommt es zu einer leichten Reduktion der Gelstärke, vermutlich durch eine Aufweitung des Gelgerüsts infolge der Einlagerung der Wirkstoffpartikel bzw. einer sterischen Behinderung der Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Enrofloxacin hingegen ist ein polarer Wirkstoff mit zwitterionischem Charakter. In wässriger Lösung liegt die Aminogruppe protoniert und die Carboxylgruppe deprotoniert vor (Strukturformel von Enrofloxacin siehe Abb. 4). Die funktionellen Gruppen im Enrofloxacin sind in der Lage, Wechselwirkungen mit der Aerosil® Oberfläche einzugehen. In den paraffinhaltigen Systemen beider Aerosil®-Typen resultiert eine Abnahme der Gelstärke analog zu Toltrazuril, allerdings ist der

Effekt auf die Aerosil® 200-haltigen Systeme besonders stark ausgeprägt, da es hier direkt zu chemischen Wechselwirkungen und nicht wie bei Toltrazuril zu einer bloßen sterischen Behinderung kommt. In den miglyolhaltigen Systemen scheint es einen Unterschied zwischen den Aerosilen® zu geben. Die Gelstärke des Systems mit der hydrophilen Kieselsäure wird ebenfalls herabgesetzt, jedoch nimmt die Gelstärke der hydrophoben Kieselsäure mit Enrofloxacin zu. Allein über die Ausbildung von Wasserstoffbrücken ist dies nicht zu erklären. Andere Adsorptionseffekte wie Salzbildung nach Brønsted oder Komplexierung nach Lewis (Abb. 37) sind denkbar.

Einfluss von Wasser auf die dynamische Viskosität der Systeme

Generell ist es das Ziel dieser Arbeit, wasserfreie Systeme zu entwickeln. Dennoch ist es wichtig, Veränderungen infolge von Wasser zu untersuchen. Wasser kann auf vielerlei Wegen in die Formulierung gelangen. Das hydrophile Aerosil® adsorbiert Wasser aus der Umgebung, aber auch Wirk- und Hilfsstoffe können Wasser in Form von Kristallwasser enthalten. Der Gehalt an adsorbiertem Wasser kann die Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken stark beeinflussen und stellt daher eine kritische Größe für die Vernetzung dar. Der Wassergehalt der Zubereitungen wird mittels Karl-Fischer Titration bestimmt. Untersucht werden die Grundsysteme von Aerosil® 200 und Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin und Miglyol 812 und die wirkstoffhaltigen Systeme von Enrofloxacin und Toltrazuril mit Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin und Miglyol 812.

In Abb. 43 ist die Abhängigkeit zwischen Wassergehalt, angegeben als Karl-Fischer Feuchte [%] auf der x-Achse, und der dynamischen Viskosität [mPa·s] auf der y-Achse dargestellt.

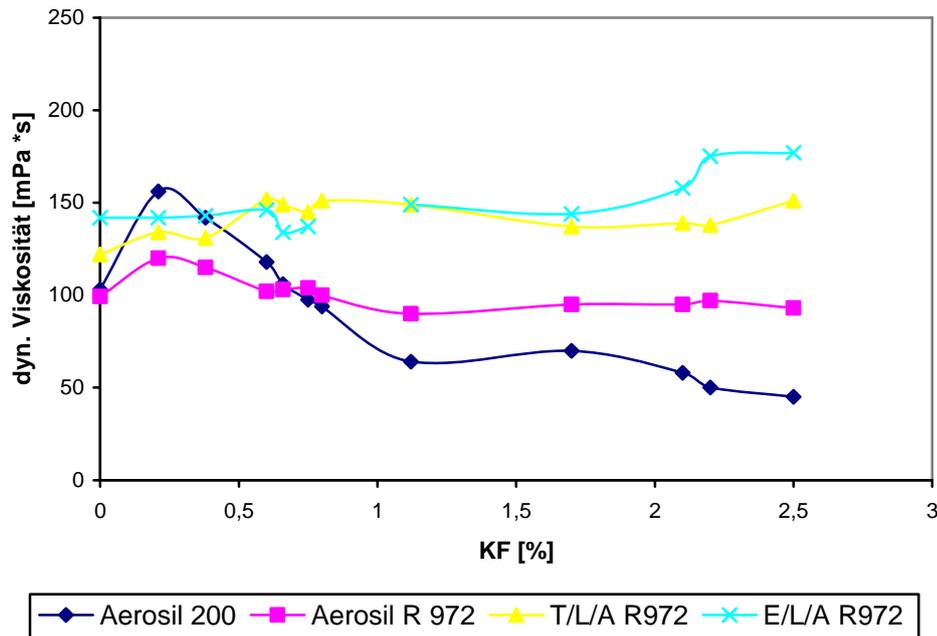


Abb. 43: Die Abhängigkeit der dynamischen Viskosität vom Wassergehalt in Paraffin, dünnflüssig.

Die Grundsysteme mit Aerosil® 200 1,5 % [m/m] und Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin zeigen im Kurvenverlauf beide einen kleinen Viskositätsanstieg bei einem Wassergehalt zwischen 0,2 und 0,3 %, der bei dem hydrophilen Aerosil® stärker ausfällt. Bei weiterer Erhöhung der Wasserkonzentration erfolgt dann allerdings auch eine deutliche Abnahme der Viskosität.

Die hydrophile Kieselsäure scheint also deutlich empfindlicher auf Änderungen der Feuchte zu reagieren. Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels geschildert, neigt die nicht modifizierte, hydrophile Kieselsäure deutlich stärker zur Wasseradsorption als die modifizierten, hydrophoben Typen. Bedingt dadurch ist auch der größere Einfluss des Wassers auf das Gelbildungsverhalten. Der Kurvenverlauf der hydrophoben Kieselsäure bleibt nach dem kleinen Maximum zwischen 0,2 und 0,3 % Wassergehalt relativ konstant. Hydrophile Aerosilteilchen haben die Neigung, der hydrophoben Phase auszuweichen. Es bilden sich kleinere Agglomerate. Ein Gel aus den Agglomeraten ist instabiler als ein Gel aus Primär aggregaten. Wird das Aerosil® in der Trägerphase dispergiert (hochtourig mit dem Rotor-Stator-System), so liegt es erstmal in Form von Primär aggregaten vor. Werden nun geringe Mengen an Wasser zugesetzt, bildet sich ein Netzwerk über Wasserstoffbrücken aus. Das Wasser erleichtert die Netzwerkbildung. Bei weiterer Erhöhung der Wasserkonzentration kommt es zur Bildung kompakter Agglomerate (Vergleich Partikelgrößenverteilung, siehe Tab. 15). Starke Agglomeration verhindert jedoch die Ausbildung eines ausgedehnten Netzwerkes. Geringe Mengen lose adsorbierten Wassers hingegen unterstützen die Netzwerkbildung.

In Tab. 15 ist die mittels Lichtbeugung gemessene Partikelgrößenverteilung in Abhängigkeit vom Wassergehalt für das System Toltrazuril 5 % [m/m] und Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin dargestellt.

Tab. 15: Partikelgrößenverteilung in Abhängigkeit vom Wassergehalt.

System	Partikelgrößenverteilung in [μm]		
	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)
Toltrazuril/Aerosil 200 in dfl. Paraffin	1,7	5,5	12,0
+ Wasser 1 %	1,9	7,4	17,6
+ Wasser 3 %	1,9	8,5	19,3
+ Wasser 5 %	3,2	17,2	36,3

Die zunehmende Bildung größerer Agglomerate wird in den steigenden Werten für die Partikelgrößenverteilung sichtbar. Dennoch sind die Auswirkungen von Wasser auf die Netzwerkstabilität der beiden Aerosil®-Typen unterschiedlich. Das hydrophobe Aerosil® zeigt bei höheren Wasserkonzentrationen einen recht stabilen Kurvenverlauf (siehe Abb. 43). Auch das wirkstoffhaltige Toltrazurilsystem, basierend auf dem hydrophoben Aerosil®, zeigt am Anfang einen kleinen Anstieg (bei ca. 0,6 % an Wasser) und verläuft dann recht konstant. Die Werte für das Enrofloxacinsystem sind hier zwar noch angegeben, jedoch stellt sich bei optischen Untersuchungen heraus, dass es hier innerhalb weniger Stunden zum Kristallwachstum kommt, welches weitere Untersuchungen, beispielsweise zum Sedimentationsverhalten zunichte macht. Die auskristallisierenden, wasserhaltigen Enrofloxacinsysteme sind nicht stabil. Für das Toltrazurilsystem werden an einigen Beispielen die Gelstärken ermittelt (Tab. 16).

Tab. 16: Die Abhängigkeit der Gelstärken vom Wassergehalt am Beispiel der Toltrazurilsysteme.

System	Gelstärke $1/\tan \delta$ bei 0,1 Hz
Toltrazuril 5 % [m/m], luftstrahlgemahlen und Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin	5,6
+ 0,2 % Wasser	12,5
+ 0,4 % Wasser	12,5
+ 1,0 % Wasser	10,0
+ 1,5 % Wasser	7,1
+ 5,0 % Wasser	7,1

Aus Tab. 16 wird deutlich, dass die Gelstärken je nach Wassergehalt variieren. Generell ist ein Anstieg der Gelstärke, im Vergleich zum wasserfreien Toltrazurilsystem, deutlich zu erkennen. Es werden also tatsächlich, bedingt durch das Wasser, stabilere Netzwerke aufgebaut. Die Gelstärke ist am höchsten (12,5) bei einer Wasserkonzentration von 0,2 – 0,4 %. Dieser Bereich ist bereits bei der Darstellung der dynamischen Viskosität in Abhängigkeit vom Wassergehalt (Vergleich Abb. 43) der Grundsysteme als Maximum detektiert worden. Bei dem System mit Toltrazuril ist der Anstieg der Viskosität etwas in Richtung höherer Wasserkonzentrationen (um 0,6 %) verschoben. Aus der Tabelle ist aber auch ersichtlich, dass bei höheren Wasserkonzentrationen die Gelstärke erst

absinkt, dann aber im Verlauf zwischen 1,5 und 5,0 % Wasser konstant (hier bei 7,1) bleibt. Dieser konstante Bereich spiegelt sich auch im Viskositätsverlauf (siehe Abb. 43) wider.

In Abb. 44 ist der Zusammenhang zwischen dem Wassergehalt und der dynamischen Viskosität in Miglyol 812 als Trägerphase dargestellt.

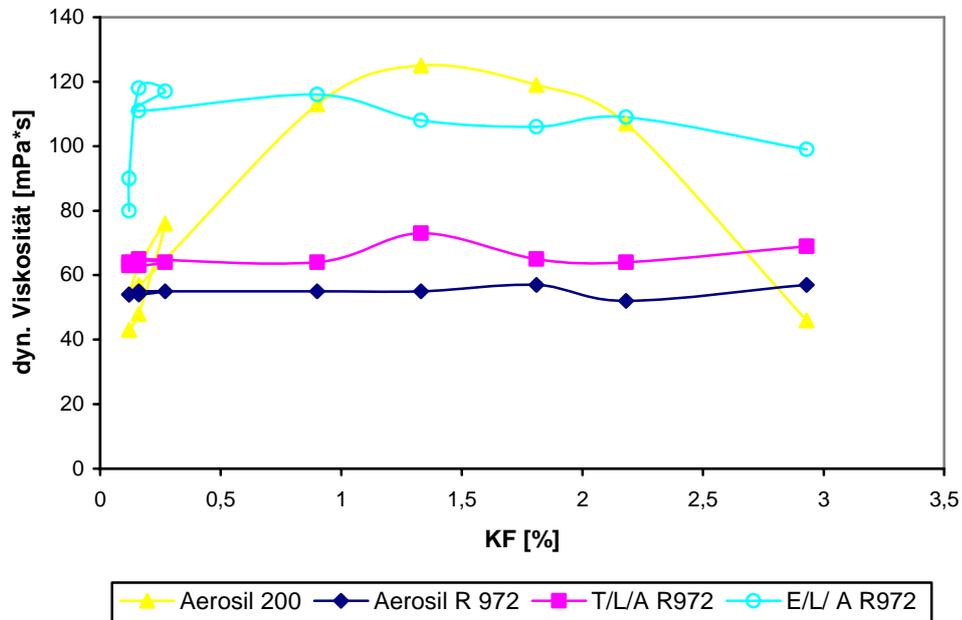


Abb. 44: Die Abhängigkeit der dynamischen Viskosität vom Wassergehalt in Miglyol 812.

Auf der x-Achse ist der Wassergehalt als Karl-Fischer Feuchte in [%] angegeben. Die dynamische Viskosität in [mPa*s] ist auf der y-Achse dargestellt. Die Systeme mit der hydrophoben Kieselsäure verhalten sich recht konstant im Viskositätsverlauf. Bei dem Grundsystem aus Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in Miglyol 812 (gelber Verlauf) ist ein ausgeprägter Kurvenverlauf mit starkem Anstieg, Maximum bei ca. 1,4 % Wassergehalt, und dann einem deutlichen Absinken der Viskosität auf Viskositätswerte, die mit den Anfangswerten vergleichbar sind, erkennbar. Gelstärkemessungen zeigen, dass bei den Systemen mit dem Aerosil® R 972 keine Gele, sondern Sole vorliegen. Auch bei dem hydrophilen System mit Aerosil® 200 liegen überwiegend Sole vor. Nur bei dem System mit ca. 1,0 % [m/m] Wasser konnte eine Gelstärke von 40 bei 0,1 Hz ermittelt werden.

Das Enrofloxacinssystem ist der Vollständigkeit halber in Abb. 44 mit abgebildet, ist rheologisch allerdings aufgrund des Kristallwachstums durch die Teillöslichkeit des Modellarzneistoffes nicht auswertbar.

Die rheologischen Daten einiger wasserhaltiger Systeme mit Aerosil® 200 in Miglyol sind in Tab. 17 dargestellt.

Tab. 17: Die Abhängigkeit der rheologischen Parameter: linear viskoelastischer Bereich (LVE), Fließgrenze, Thixotropie und dynamische Viskosität in Abhängigkeit vom Wassergehalt, angegeben als Karl-Fischer Feuchte [%] für das System mit Aerosil® 200 in Miglyol 812.

System	KF [%]	Fließgrenze [Pa]	Thixotropie [Pa/s]	dynamische Viskosität bei $[300\text{s}^{-1}]$ in $[\text{mPa}\cdot\text{s}]$	LVE [Pa]
Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in Miglyol 812	0,12	keine	-392	43	kein
	0,98	2,8	138	149	~1
	1,81	1,9	154	119	~1

In Abhängigkeit vom Wassergehalt ist die Ausbildung eines linear viskoelastischen Bereiches (ab ca. 1 % Wasserzusatz), der Anstieg der dynamischen Viskosität (von 43 auf 149 mPa·s) und das Vorhandensein einer Fließgrenze (bei ca. 1 % Wasser mit einer Fließgrenze von 2,8 Pascal) zu verzeichnen. Am Beispiel des Aerosil® 200 Systems in Miglyol 812 zeigt sich, dass auch hier Wasser in geringen Mengen stabilisierend wirkt. Aufgrund der geringen Ausgangsviskositätswerte ist der Effekt nicht so deutlich ausgeprägt wie bei dünnflüssigen Paraffin. Werden die Versuche mit einer höheren Aerosil® 200 Konzentration von 5 % [m/m] in Miglyol 812 durchgeführt, so liegt auch hier das Maximum des Gelstärkeanstiegs bei einem Wassergehalt von ca. 1,3 % [m/m]. Vergleichende Untersuchungen der Toltrazurilssysteme mit Aerosil® R 972 in Miglyol 812 bzw. dünnflüssigem Paraffin im Zentrifugalfeld werden durchgeführt. Die Sedimentationseigenschaften sollen in Abhängigkeit vom Wassergehalt der Suspensionen betrachtet werden.

In Abb. 45 ist das Sedimentationsverhalten der wasserhaltigen Toltrazurilsysteme für Paraffin, dünnflüssig, als Trägerphase dargestellt.

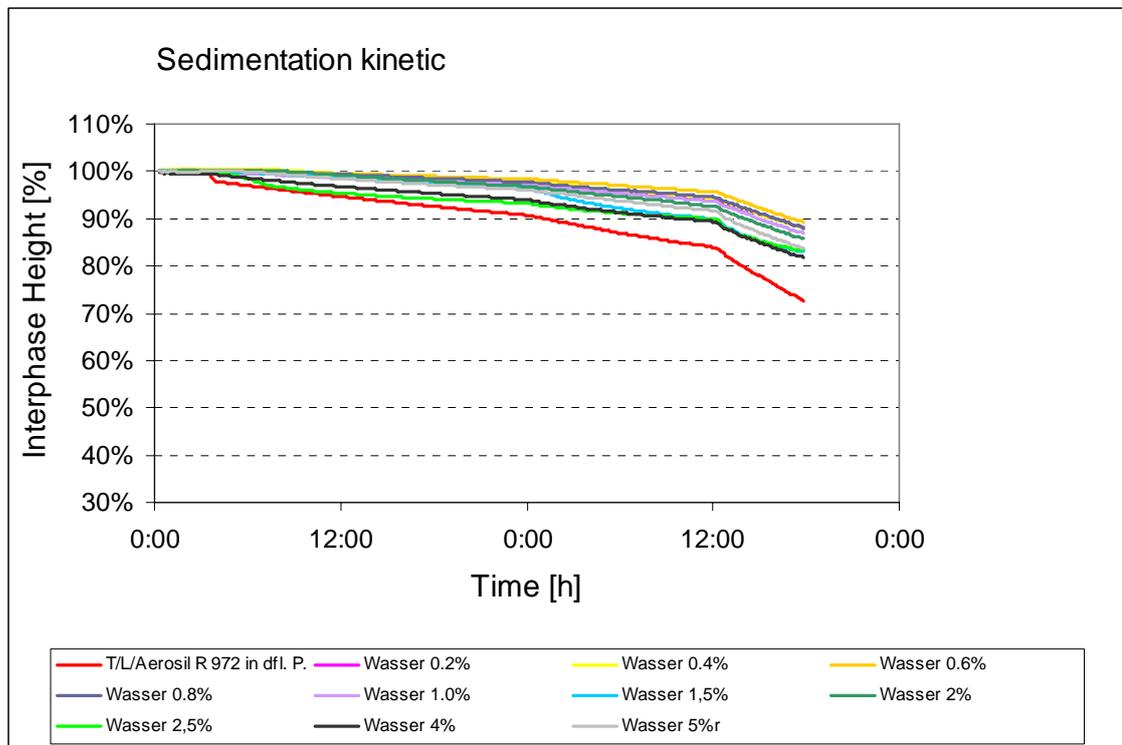


Abb. 45: Transmissionsprofile der wasserhaltigen Systeme (0,2 – 5 % Wasser [m/m]) von Toltrazuril, luftstrahlgemahlen, 5 % [m/m] und Aerosil® R 972 3,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin im Vergleich zum wasserfreien Grundsystem (roter Kurvenverlauf).

Das Grundsystem aus Toltrazuril, luftstrahlgemahlen, mit hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin, wird durch den roten Kurvenverlauf charakterisiert. Prinzipiell wird deutlich, dass alle Kurven oberhalb des wasserfreien Systems verlaufen, d.h. die Phasenseparation und die damit einhergehende Wanderung der Phasengrenze (Interphase Height) ist bei den wasserhaltigen Systemen nicht so stark ausgeprägt. Am stabilsten, also mit der geringsten Sedimentation im Zentrifugalfeld, zeigen sich die Systeme mit 0,4 % (gelb), 0,6 % (orange) und 0,8 % (blaugrau) [m/m] Wassergehalt. Die Suspensionen mit 0,2 % bzw. 1,0 % Wasser verhalten sich nahezu gleich in ihrem Sedimentationsverhalten und etwas schlechter als die 0,4 % bis 0,8%igen Systeme. Noch höhere Wasserkonzentrationen verschlechtern zwar das Sedimentationsverhalten, ergeben aber dennoch deutlich stabilere Systeme als die wasserfreie Referenz.

In Abb. 46 ist das Sedimentationsverhalten im Zentrifugalfeld für das System Toltrazuril (luftstrahlgemahlen) und hydrophober Kieselsäure in Miglyol 812 dargestellt.

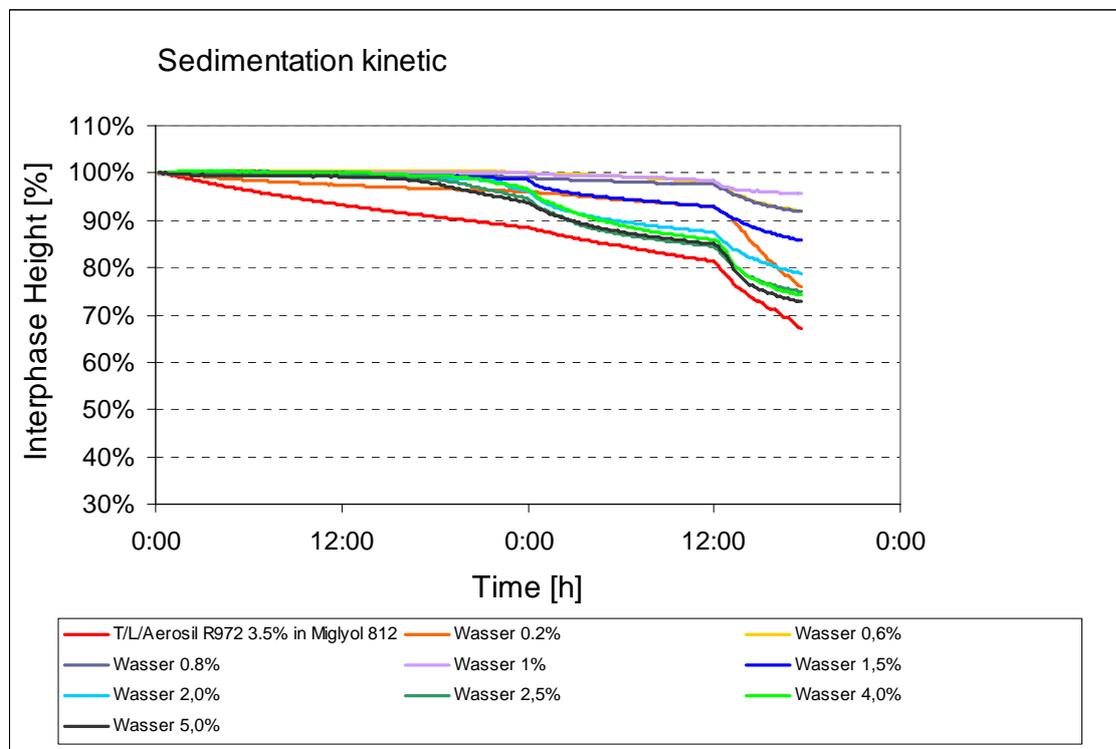


Abb. 46: Transmissionsprofile der wasserhaltigen Systeme (0,2 – 5 % Wasser [m/m]) von Toltrazuril, luftstrahlgemahlen, 5 % [m/m] und Aerosil R 972 3,5 % [m/m] in Miglyol 812 im Vergleich zum wasserfreien Grundsystem (roter Kurvenverlauf).

Analog zum Verhalten der Systeme mit Paraffin als Trägerphase ist auch hier erkennbar, dass die wasserfreie Referenz (roter Kurvenverlauf) nicht so stabil ist, wie die wasserhaltigen Formulierungen. Die Zubereitungen mit 0,6 % (hell-oranger), 0,8 % (blau-grauer) und 1,0 % (lila) [m/m] Wassergehalt zeigen die geringste Phasenseparation. Mit steigendem Wasseranteil von 1,5 % bis 5,0 % verschlechtert sich die Stabilität im Zentrifugalfeld, d.h. die Phasenseparation nimmt zu.

Die Ergebnisse der rheologischen Untersuchungen in Bezug auf den Wassergehalt der Formulierungen zeigen bereits, dass Wasserkonzentrationen von ca. 0,4 % [m/m] für Paraffin und zwischen 1 % bis 1,5 % [m/m] für Miglyol 812 sich als besonders günstig erweisen. Im Zentrifugalfeld verhalten sich die Systeme ähnlich. Für dünnflüssiges Paraffin als Trägerphase zeigen die Systeme mit 0,4 % bis 0,8 %, für Miglyol 812 die Systeme mit 0,6 % bis 1 % die geringste Phasenseparation.

Geringe Mengen an adsorbiertem Wasser scheinen die Netzwerkbildung zu unterstützen und wirken so stabilisierend auf die öligen Systeme. Allerdings ist dieser Effekt für Formulierungen mit wasserempfindlichen Wirkstoffen nicht nutzbar.

Deshalb soll im Folgenden untersucht werden, ob es mit Hilfe von anderen Additiven, die über funktionelle Gruppen verfügen, welche mit der Aerosil® Oberfläche

interagieren können, möglich ist, ebenfalls unterstützend zur Netzwerkbildung beitragen.

Suspensionen in unpolaren Flüssigkeiten werden auch durch elektrostatische Abstoßung stabilisiert, wichtiger sind jedoch die sterischen Abstoßungskräfte [26]

Um die Suspensionssysteme der Modellarzneistoffe möglicherweise auch über Zetapotentialmessungen charakterisieren zu können, werden Vorversuche mit Aerosilen durchgeführt.

Zetapotentialmessung von Aerosilen in Wasser und Paraffinöl

Untersuchungen von Zetapotentialen an hochdisperssem Siliziumdioxid (Aerosil® 200, Degussa) und hydrophobisiertem hochdispersen Siliziumdioxid (Aerosil® R972, Degussa) in Wasser und dünnflüssigem Paraffin werden durchgeführt.

Messprinzip

In einer Flüssigkeit dispergierte Partikel tragen häufig eine Ladung auf ihrer Oberfläche. Wird nun ein elektrisches Feld an eine solche Dispersion angelegt, so wandern die geladenen Partikel entweder zum negativen oder zum positiven Pol innerhalb des elektrischen Feldes. Die Richtung (negativer oder positiver Pol) ist abhängig von der Ladung, die die Teilchen auf ihrer Oberfläche tragen. Die Mobilität, die die Partikel zeigen bzw. die Geschwindigkeit mit der sie sich bewegen, ist proportional zur Ladung, die sie tragen. Die beobachtete Wanderungsgeschwindigkeit (v) ist unter Berücksichtigung der Stärke des angelegten elektrischen Feldes (E) ein direktes Maß für die elektrophoretische Mobilität (μ_E) der untersuchten Teilchen.

Die Wanderungsgeschwindigkeit ist aber auch abhängig von der Dielektrizität (ϵ) und der Viskosität (η) der Flüssigkeit, sowie dem Zetapotential (ξ) der Partikel.

Proben

- 0,1 % [m/m] Aerosil 200 in Wasser
- 0,1 % [m/m] Aerosil 200 in dünnflüssigem Paraffinöl
- 0,1 % [m/m] Aerosil R972 in Wasser
- 0,1 % [m/m] Aerosil R972 in dünnflüssigem Paraffinöl

Probenvorbereitung und Durchführung der Messungen

Für die Zetapotentialmessungen der wässrigen Suspensionen ist ein zusätzlicher Verdünnungsschritt nötig.

Die beiden trüben wässrigen Dispersionen werden mit Wasser verdünnt. Der Brechungsindex der Proben wird bestimmt, um zu sehen, ob die Probe vom Laser erkannt werden kann.

Parametrierung des Messgerätes für die wässrigen Systeme

Viskosität: 0,933 mPas (25 °C)

Brechungsindex: 1,330

Dielektrizitätskonstante: 79,27

Die Berechnung des Zetapotentials erfolgt nach der Smoluchowski- Näherung:

$$\mu_E = \frac{\varepsilon \cdot \xi}{4\pi\eta} \quad (\text{Gl. 10})$$

μ_E	elektrophoretische Mobilität
ε	Dielektrizitätskonstante des Mediums
ξ	Zetapotential
η	dynamische Viskosität

Über die ermittelte elektrophoretische Mobilität werden die Zetapotentiale mit Hilfe der Smoluchowski-Näherung für die wässrigen Aerosil® Dispersionen bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tab. 18: Zetapotentiale der Aerosile in Wasser.

Probe	pH-Wert	Zetapotential
	[]	[mV]
Aerosil 200	6,9	-40 +/-1
Aerosil R 972	8,0	-37 +/-2

Die Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich auf 5fach-Messungen. Die Zetapotentiale liegen für Siliziumdioxid im erwarteten, auf Erfahrungswerten gestützten Bereich.

Zetapotentiale in dünnflüssigem Paraffinöl

Die Einzelmessungen im dünnflüssigen Paraffin zeigen stark variierende Polaritäten und Signalhöhen. Die Ergebnisse lassen nicht auf ein messbares bzw. konstantes Oberflächenpotential schließen.

Daher wird von weiteren Untersuchungen diesbezüglich Abstand genommen.

2.4.5 Stabilisierung von Netzwerken

Die netzwerkstabilisierende Wirkung von Wasser in apolaren Systemen wurde in Abschnitt 2.4.4 hinreichend untersucht. Jetzt soll ermittelt werden, ob diese Ergebnisse auch auf Kombinationen der Aerosile® mit anderen Hilfsstoffen, die auch zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken befähigt sind, übertragen werden können.

2.4.5.1 Hochdisperse Kieselsäure und Poloxamere

Poloxamere (INN) gehören zur Gruppe der nichtionogenen Copolymere. Sie sind aufgebaut aus einer zentralen Polypropylenglykoleinheit, welche den hydrophoben Teil darstellt, die mit zwei hydrophilen Seitenketten aus Polyethylenglykol verbunden ist.

Anwendung finden die Ethylenoxid/Propylenoxid-Blockpolymere u.a. in Geschirrspül- und anderen Waschmitteln. Sie haben verdickende und gelbildende Eigenschaften in Wasser, welche in der Kosmetik interessant sind. Im pharmazeutischen Bereich werden hydrophile Typen unter dem Namen Poloxamer als Solubilisatoren eingesetzt.

Die Adsorption von Polyethylenglykol (Molekulargewicht > 5 000 000) an hydrophilem Aerosil® ist in der Literatur beschrieben. Die Bindung erfolgt überwiegend über Wasserstoffbrücken zwischen isolierten Silanolgruppen und den Ethersauerstoffatomen des Polyethylenglykols.[9][36] Eine weitere Möglichkeit der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxylgruppen der endständigen Ethylenoxideinheiten und isolierten Silanolgruppen ist in Abb. 47 schematisch dargestellt. Bei der Auswahl der Ethylenoxid/Propylenoxid-Blockpolymere wird auf einen möglichst großen Anteil an hydrophobem Polypropylenglykol (Anteil am Gesamtmolekül ~ 90 %) geachtet, um das Blockpolymer besser in das hydrophobe Trägeröl einarbeiten zu können. Als Blockpolymere werden Pluronic® PE 3100, Pluronic® PE 8100 und Pluronic® RPE 3110 (BASF) verwendet. Die Molaren Massen der Polymere liegen zwischen 1000 und 3500 g / mol.

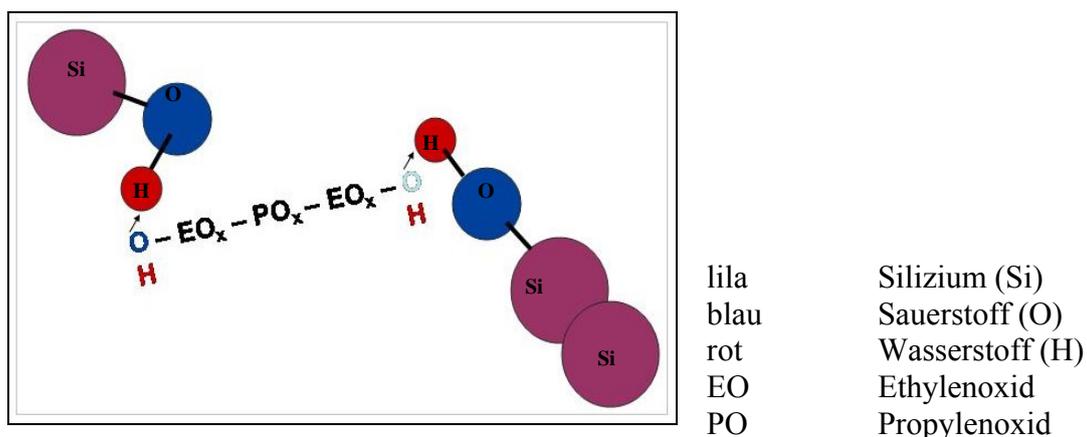
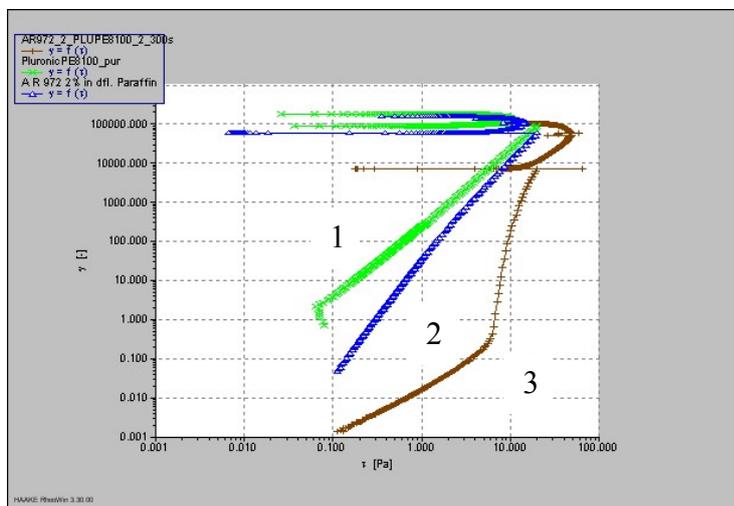


Abb. 47: Schematische Darstellung einer möglichen Verknüpfung zwischen den Silanolgruppen der Aerosil®-Oberfläche und den Hydroxylgruppen der endständigen Ethylenoxidgruppen.

Ergebnisse und Diskussion

In Abb. 48 ist der Einfluss des Pluronic® am Beispiel der Ausbildung von Fließgrenzen beschrieben.

In Vorversuchen wird das Verhältnis zwischen den Aerosilen® und den Blockpolymeren ermittelt. Die Effekte von Pluronic® 2 % [m/m] auf die Systeme der hydrophoben Kieselsäure sind so stark, dass hier die Konzentration von ursprünglich 3,5 % [m/m] auf 2 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig, zur Herstellung eines Gels reduziert werden kann. Die Wirkung von einem Pluronic® Zusatz von 2 % [m/m] auf das System Aerosil® R 972 2 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin in Bezug auf die Fließgrenze ist in Abb. 48 dargestellt. Die Effekte auf die Aerosil® 200-Systeme sind deutlich geringer bzw. zeigen keine Vorteile in Bezug auf die Stabilität des Systems. Daher werden die ersten Versuchsreihen ausschließlich mit Aerosil® R 972 2 % [m/m] und Pluronic® PE 8100 2 % [m/m] in Paraffin, dünnflüssig, durchgeführt.



- 1 Pluronic® 2 % [m/m] in Paraffin, dfl.
- 2 Aerosil® R 972 2 % [m/m] in Paraffin, dfl.
- 3 Aerosil® R 972 2 % [m/m] und Pluronic 2 % [m/m] in Paraffin, dfl.

Abb. 48: Einfluss von Pluronic® PE 8100 auf das System Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin in Bezug auf die Fließgrenze.

Auf der x-Achse in Abb. 48 ist die Schubspannung τ [Pa] angegeben, auf der y-Achse die Deformation. Über die Deformation als Funktion der Schubspannung kann die Fließgrenze bestimmt werden. Die Fließgrenze wird als Grenzscherubspannung bezeichnet, unterhalb dieser sich eine Substanz wie ein Festkörper verhält. Oberhalb der Fließgrenze beginnt der Körper tatsächlich zu fließen [41].

Das System aus Pluronic® PE 8100 in dünnflüssigem Paraffin (hellgrüne Kurve) zeigt keine Fließgrenze, genau wie das System aus Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin (blaue Kurve). Erst die Kombination von Pluronic® und Aerosil® in dünnflüssigem Paraffin (braune Kurve) zeigt eine Fließgrenze bei ca. 6 Pascal.

In Abb. 49 sind die Fließkurven der Systeme mit der hydrophoben Kieselsäure einmal mit Pluronic®- und einmal ohne Pluronic®-Zusatz dargestellt. Es wird eine Aufwärtsrampe gefahren, dann erfolgt eine Haltezeit von 300 s und im Anschluss daran folgt die rückwärtige Rampe. Bei der Aufwärtsrampe nimmt die Scherrate stufenweise zu, dadurch nimmt bei den thixotropen Systemen die dynamische Viskosität ab. Im Anschluss an die Haltezeit, in der die Scherrate konstant gehalten wird, erfolgt die stufenweise Verringerung der Scherrate (rückwärtige Rampe).

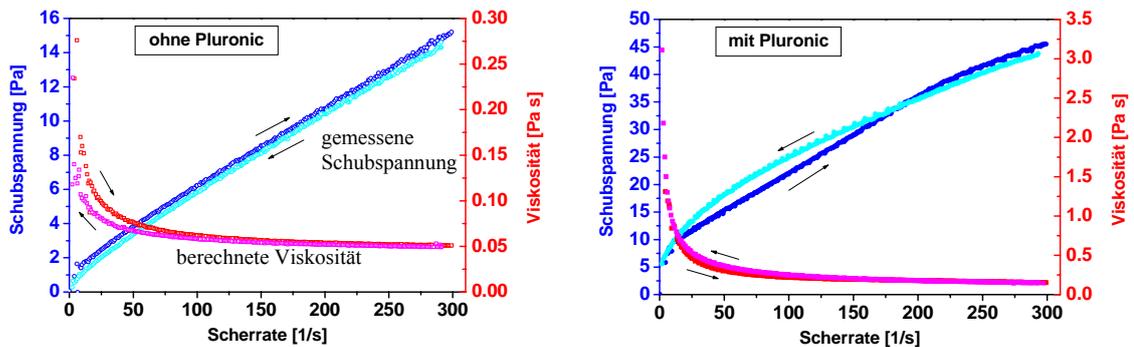


Abb. 49: Links in der Abbildung die Fließkurve vom System Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin ohne Pluronic®-Zusatz, rechts die Fließkurve mit Pluronic®-Zusatz.

Bei der Probe ohne Pluronic® kommt es zu keiner nennenswerten Hysterese. Die Hysterese beschreibt das Fortdauern einer Wirkung nach dem Wegfall ihrer Ursache. In Bezug auf die Rheologie bedeutet dies, dass durch die Kraft, die auf eine strukturviskose Probe einwirkt, Netzwerkstrukturen abgebaut werden. Wird die Kraft zurückgenommen, so wird das Netzwerk erst zeitversetzt wieder aufgebaut. Die Fließkurven von Aufwärtsrampe und Abwärtsrampe sind nicht deckungsgleich. Die Schubspannungskurven der Probe ohne Pluronic® verlaufen parallel und sind lediglich durch die Haltezeit nicht ganz deckungsgleich. Bei der Probe mit Pluronic® dagegen (Abb. 49, rechts) unterscheiden sich die Fließkurven bei auf- und absteigender Scherrate. Die durch die Hysterese eingeschlossene Fläche lässt sich für die Probe berechnen. Allerdings weisen die Fließkurven immer mindestens einen Schnittpunkt auf. So ergibt sich in der Auswertung für diese Fläche ein negativer Wert. Die Berechnung der Hysteresefläche als Maß für thixotropes bzw. rheopexes Fließverhalten beschreibt die aufgewendete Leistung, die zur Zerstörung bzw. zum Aufbau von Aggregaten nötig ist. Sie ist somit wichtig für die Strukturanalyse von kolloidalen Systemen. Negative Werte für die Hysteresefläche deuten eigentlich auf rheopexes Fließen hin. Bei der Probe mit Pluronic® tritt ein Wechsel von rheopexem (negative Hysteresefläche) zu thixotropem Verhalten auf. Die Struktur nach der Scherung ist somit stärker. Die Ursache hierfür kann in scherindizierter Auftrennung von kompakteren Primäraggregaten liegen, die dann ein weiteres Netzwerk ausbilden. Um das dynamische Verhalten der Proben genauer zu untersuchen, werden oszillatorische Messungen durchgeführt.

In Abb. 50 ist der Verlauf des Amplitudensweeps zur Bestimmung des LVE Bereiches der Systeme mit (rechts) und ohne Pluronic® (links) dargestellt.

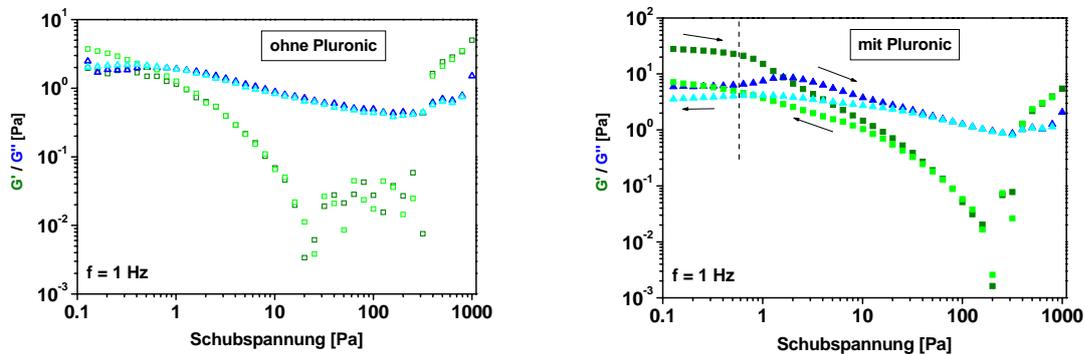


Abb. 50: Amplitudensweep bei konstanter Frequenz zur Bestimmung des linear viskoelastischen Bereiches, links ohne Pluronic®, rechts mit Pluronic® Zusatz mit hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin.

Die Probe ohne Pluronic®-Zusatz (links) zeigt nahezu keinen linear viskoelastischen Bereich. Nur bei extrem kleinen Schubspannungen ($< 0,4$ Pa) verlaufen G' und G'' annähernd parallel. Auch bei der Probe mit Pluronic® (rechts) ist der LVE Bereich schon bei einer Frequenz von 1 Hz ziemlich schmal. Ab ca. 0,7 Pa bei 1 Hz und 1,2 Pa bei 0,1 Hz beginnen die Kurven für G' und G'' abzuknicken. Aufgrund der Ergebnisse des Amplitudensweeps wird der Frequenzsweep bei möglichst geringer Schubspannung (0,2 Pa) durchgeführt. Wegen des gering ausgeprägten LVE Bereiches ist es schwierig, einen breiten Frequenzsweep durchzuführen.

In Abb. 51 ist der Frequenzsweep zur Ermittlung des Verhältnisses des elastischen Anteils (G') zum viskosen Anteil (G'') dargestellt.

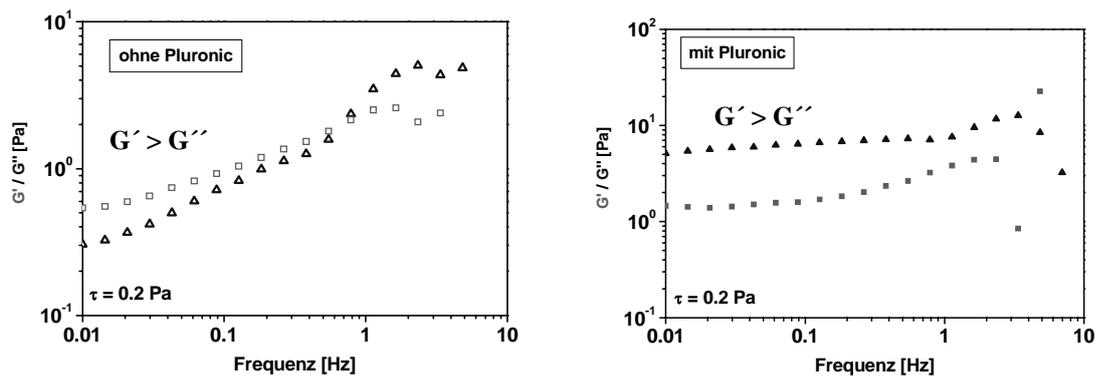


Abb. 51: Frequenzsweep bei konstanter Schubspannung, links ohne Pluronic®- und rechts mit Pluronic®-Zusatz mit hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin.

Für die Probe ohne Pluronic®-Zusatz gilt, dass der elastische Anteil (G') oberhalb des viskosen Anteils (G'') liegt. Es liegt also ein Gel vor. Der Schnittpunkt der beiden Kurven in der linken Abbildung charakterisiert den Sol-Gel-Übergang. Ab einer Frequenz von 1 Hz wird aus dem Gel bereits ein Sol.

Bei der Probe mit Pluronic® verhält es sich genauso. G' ist größer G'' . Auch hier liegt ein Gel vor. Allerdings ist hier der Sol-Gel-Übergang verschoben.

Um direkt die Zeitabhängigkeit des Relaxationsverhaltens der Blockpolymer enthaltenden Probe zu untersuchen, werden Oszillationszeittests durchgeführt (siehe Abb. 52). Hierbei wird bei konstanter Frequenz die Probe mit geringer Schubspannung vorgeschert, dann für eine definierte Zeitdauer mit hoher Schubspannung geschert, um anschließend auf die alte Schubspannung zurückzukehren und dabei die zeitliche Relaxation zu beobachten. Es werden Tests bei verschiedenen Frequenzen und Schubspannungen durchgeführt. Als Parameter sind eine Frequenz von 0,1 Hz sowie Schubspannungen von 1 Pa/50 Pa/1 Pa günstig. Bei 0,1 Hz und 1 Pa wird noch im LVE Bereich gemessen. Bei 50 Pa ist die Struktur in der Probe definitiv zerstört. Das Relaxationsverhalten entspricht generell dem einer thixotropen Substanz.

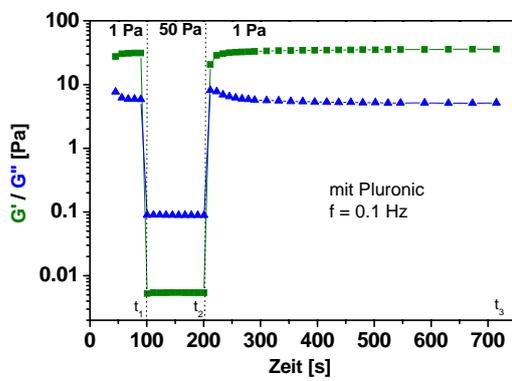


Abb. 52: Oszillationszeittest an der Probe mit Pluronic® und hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin.

Im direkten Vergleich der Proben mit und ohne Pluronic® sind Effekte zwar deutlich messbar, absolut allerdings nicht besonders stark ausgeprägt. Das macht die oszillatorischen Messungen, insbesondere aufgrund des schon bei niedrigen Frequenzen zusammenbrechenden linear viskoelastischen Bereiches, schwierig. Relaxationsexperimente zeigen, dass die Proben binnen Sekunden relaxieren, mitunter aber nicht wieder in den exakten Ausgangszustand zurückfinden. Es kann daher kaum von echter Thixotropie gesprochen werden.

Ein Erklärungsversuch als Begründung für den Schnittpunkt in der Fließkurve der Probe mit Pluronic® wurde bereits diskutiert. Welche Rolle hierbei die Blockcopolymere spielen, ist noch offen. Neben der Verbrückung von Aerosil®-Teilchen könnte eventuell überschüssiges Pluronic® mizellar oder molekulardispers vorliegen.

In weiteren Untersuchungen soll nun ermittelt werden, welcher Anteil des Polymers tatsächlich am Aerosil® adsorbiert und wie sich das Polymer in Abwesenheit von Aerosil® im Paraffinöl verhält.

Die Blockcopolymere werden mit dem Rotor-Stator-System in der Trägerphase dispergiert. Innerhalb von wenigen Stunden kommt es zur Phasenseparation. Das Pluronic® setzt sich am Boden des Gefäßes ab. Parallele Messungen der Partikelgrößenverteilung zeigen eine sehr breite Verteilung, die eher typisch ist für das Zusammenfließen von fein dispergierten Flüssigkeitströpfchen der Pluronic®-Phase. Eine Micellenbildung scheint eher unwahrscheinlich. Im Folgenden werden verschiedene Suspensionen von Aerosil® R 972 mit Pluronic® PE 8100 in Konzentrationen von 0 % bis 3 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin rheologisch untersucht, um den Konzentrationseinfluss des Blockcopolymers besser zu verstehen.

Hierzu werden Fließkurven der verschiedenen Proben in Abhängigkeit von der Pluronic®-Konzentration und von der Zeit betrachtet.

In Abb. 53 sind die Fließkurven mit Aerosil® R 972 2 % [m/m] und 0; 0,1; 0,5; 2 und 3 % Pluronic®-Zusatz aufgetragen.

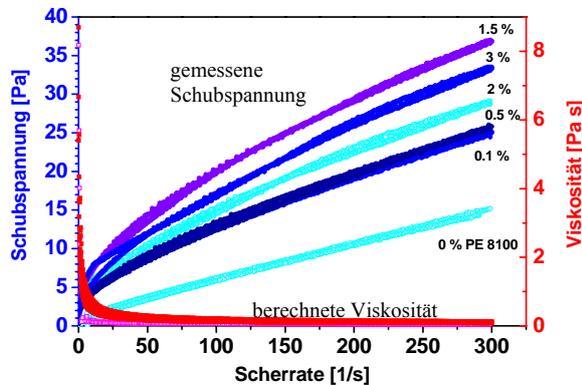


Abb. 53: Fließkurven in Abhängigkeit von der Pluronic® Konzentration

Generell zeigen die Kurvenverläufe einen Anstieg der Schubspannung bzw. ein Absinken der Viskosität bei steigender Scherrate. Mit zunehmenden Pluronic®-Anteil verschieben sich die Kurven zu höheren Schubspannungen. Die Probe mit 1,5 % [m/m] Pluronic® fällt aus dem Verlauf heraus. Neben der Zunahme der Schubspannung nimmt auch die Hysterese mit zunehmendem Pluronic®-Anteil stark zu. Bei 0 % und 0,1 % [m/m] Pluronic® ist noch keine Hysterese zu beobachten.

Um die zeitliche Abhängigkeit der Proben zu untersuchen, werden Fließkurven frisch hergestellter Proben (nach 24 h Lagerung) mit 0 % bzw. 2 % [m/m] Pluronic® mit den Fließkurven der gealterten Proben (nach 8 Wochen Lagerung) verglichen.

In Abb. 54 ist das Fließverhalten der Proben in Abhängigkeit von der Pluronic® Konzentration und vom Alter der Probe dargestellt.

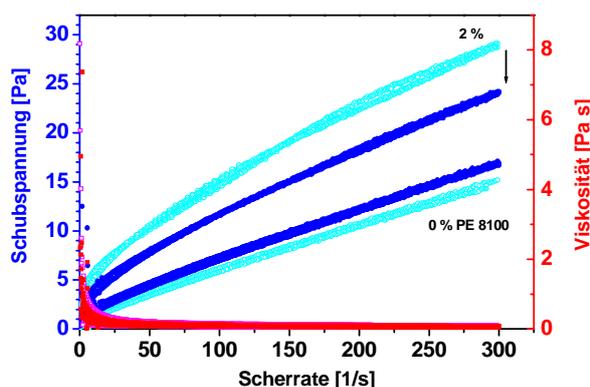


Abb. 54: Vergleich der Fließkurven zwischen gealterter (blau) und frischer (türkis) Probe für 0 % und 2 % [m/m] Pluronic® mit Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin.

Bei der Probe ohne Pluronic® (die unteren beiden Kurven) ist nur wenig Unterschied zwischen der frisch hergestellten (türkise Kurve) und der gealterten (blaue Kurve) Probe zu sehen. Die gealterte Probe liegt geringfügig oberhalb der frischen Probe. Die gealterte 2%ige Probe (blaue, obere Kurve) zeigt hingegen eine deutlich geringere Schubspannung als die frische Probe (türkise Kurve, ganz oben). Darüber hinaus zeigt die gealterte Probe keine Hysterese mehr.

Außerdem werden die Fließkurven der 3%igen Proben bei achtmaliger Auf- und Abwärtsscherung aufgenommen (Abb. 55).

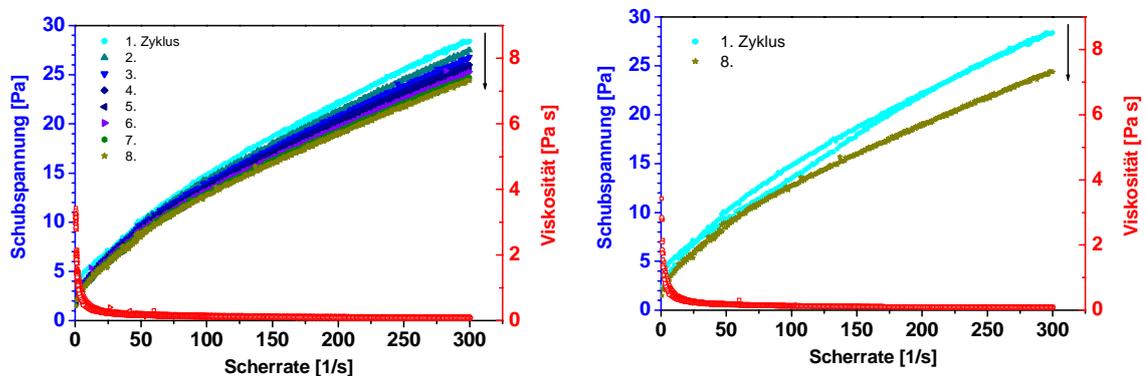


Abb. 55: Veränderungen der Fließkurven der Probe mit 3 % [m/m] Pluronic® und 2 % [m/m] Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin nach acht Scherdurchläufen; links – alle Fließkurven, rechts – die erste und achte Fließkurve im Vergleich.

Bei Proben ohne Pluronic® ist kein Effekt zu beobachten. Das 3%ige Pluronic®-System verändert sich dagegen deutlich (siehe Abb. 55). Mit jedem Messzyklus sinkt die Schubspannung. Die Hysterese wird ebenfalls mit jedem Zyklus geringer, bis sie schließlich ganz verschwindet. Die dauerhaft gescherte Probe zeigt also analoge Effekte zu den gealterten Proben (Vergleich Abb. 54 und Abb. 55). Die oszillatorischen Messungen zeigen einen Verlauf von G' (Speichermodul) oberhalb von G'' (Verlustmodul). Es liegen also Gelstrukturen vor. Mit steigender Pluronic®-Konzentration nehmen die absoluten Werte von G' und G'' zu.

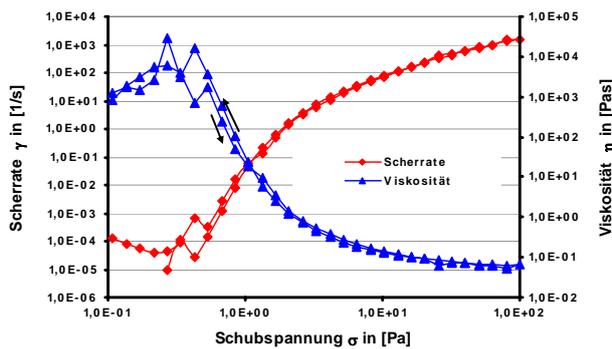
Feststellbar ist, dass die Hysterese mit zunehmender Pluronic® Konzentration kontinuierlich ansteigt. Die Proben mit Pluronic® zeigen außerdem Abhängigkeiten bezüglich ihrer Vorgeschichte (unter anderem der Lagerzeit und der Scherung). Mit dem Altern der Probe verschiebt sich die Fließkurve zu geringeren Schubspannungen und die Hysterese ist weniger ausgeprägt. Wird die Probe mehrfach hintereinander geschert, ist der gleiche Effekt zu beobachten. Also auch hier sinkt die Schubspannung und die Hysterese ist nach einigen Zyklen nicht mehr zu beobachten.

Durch den Eintrag von Scherenergie kann die zeitliche Umwandlung bzw. Veränderung der Probe beschleunigt werden. Es ergeben sich somit zwei Effekte, die für das Zustandekommen von Fließkurven mit mehrfachen Schnittpunkten verantwortlich sind. Zum einen zeigen vor allem die frisch hergestellten Proben eine leichte Thixotropie. Zum anderen verändern sich die Proben mit der Zeit irreversibel, was sich in der kontinuierlichen Abnahme der Schubspannung zeigt. Die Überlagerung dieser beiden Effekte führt möglicherweise zu den Schnittpunkten der Fließkurven. Daher ist es auch nicht möglich, sinnvolle Thixotropiewerte zu bestimmen.

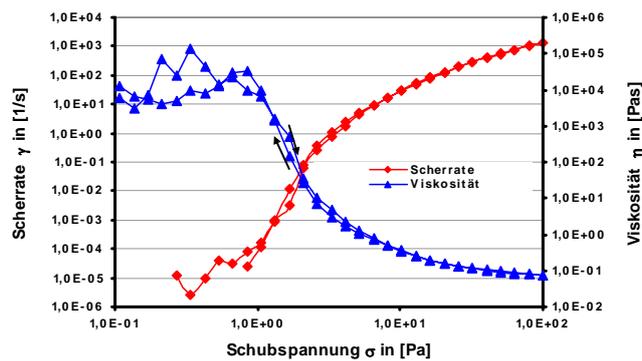
Die Pluronic®-Proben zeigen eine Abhängigkeit von ihrer Vorgeschichte. Dies könnte ein möglicher Grund sein, warum die Probe mit 1,5 % [m/m] Pluronic® (in Abb. 53) nicht ganz in die Konzentrationsmessreihe passt.

Allein aus den Rheologiemessungen ist es allerdings schwierig, ein Modell aufzustellen, was in diesem System mit Pluronic® und Aerosil® R 972 passiert.

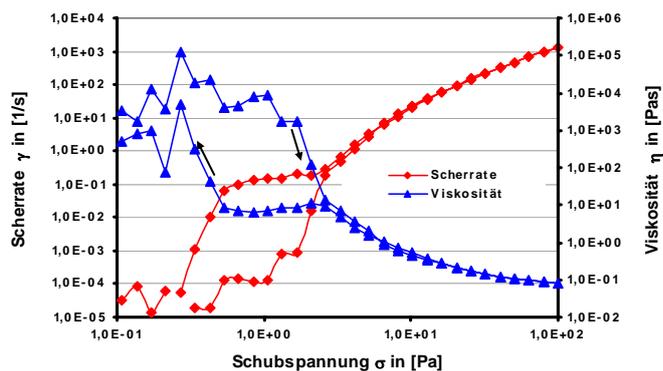
Um detailliertere Erkenntnisse über mögliche Pluronic®-Aerosil®-Wechselwirkungen zu bekommen, werden rheologische und optische Messmethoden gekoppelt. Es werden Systeme mit Aerosil® R 972 2 % [m/m] und Pluronic® PE 8100 von 0,01 %; 0,05 %; 0,1 % und 0,5 % [m/m] hergestellt und auf ihr Fließverhalten hin untersucht. Ziel ist es, die kritische Konzentration an Pluronic® zu finden, ab der sich Schnittpunkte in den Fließkurven und Hystereseeffekte bemerkbar machen. Parallel hierzu werden Trübungsmessungen mittels Photometer durchgeführt, um zeit- bzw. scherabhängige Phasentrennungen beobachten zu können. Die Fließkurven der Pluronic®-Systeme sind in Abb. 56 dargestellt.



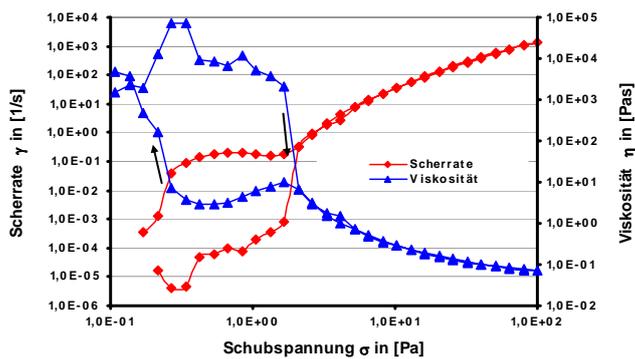
Pluronic® PE 8100 0,01 % [m/m]



Pluronic® PE 8100 0,05 % [m/m]



Pluronic® PE 8100 0,1 % [m/m]



Pluronic® PE 8100 0,5 % [m/m]

Abb. 56: Fließkurven der Systeme mit Aerosil® R 972 2 % [m/m] und mit Pluronic® PE 8100 0,01 %; 0,05 %; 0,1 % und 0,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin.

Die Abhängigkeit des Fließverhaltens von der Pluronic®-Konzentration ist bereits beschrieben worden. In Abb. 56 ist deutlich ein Aufweiten der Fließkurven, also die Ausbildung der Hysterese ab einer Konzentration von etwa 0,1 % [m/m] an Pluronic® sichtbar. Die Fließkurven der niedriger konzentrierten Systeme zeigen keine Hysterese. Der Kurvenverlauf ist nahezu parallel (deckungsgleich). Erst ab der kritischen Konzentration von etwa 0,1 % [m/m] Pluronic® laufen die Kurven auseinander und weisen wieder Schnittpunkte auf. Die Hysterese nimmt mit steigender Pluronic®-Konzentration (von 0,1 % zu 0,5 % [m/m]) zu. Eine weitere Möglichkeit für das Aufweiten im Kurvenverlauf könnte ein Meßartefakt sein, das durch Partikel hervorgerufen wird, die sich verhaken.

Parallel zu den rheologischen Messungen werden photometrische Untersuchungen der Proben durchgeführt. Bei der Photometrie wird ein Lichtstrahl einer bestimmten Intensität durch eine Probe, die sich in einer Küvette befindet, gesandt. Ein Teil der Strahlung wird hierbei an der Oberfläche der Probe reflektiert, ein Teil gestreut und ein anderer Teil absorbiert. Der Rest des Lichtes wird durchgelassen. Zur Charakterisierung der Probe interessiert vor allem das Absorptionsvermögen. Um Einflüsse durch Streuung und Reflexion minimieren zu können, wird zum Vergleich eine geeignete Blindlösung (hier die Trägerphase: dünnflüssiges Paraffin) und die Probe mit Pluronic® vermessen. Das in diesem Versuch verwendete Digital-Photometer arbeitet nach der Einstrahlmethode, d.h. Vergleichslösung und Probelösung werden nacheinander vermessen und die Anteile von Streuung und Reflexion durch Differenzbildung abgezogen. Gemessen wird die Extinktion. Die Extinktion berücksichtigt, im Unterschied zur reinen Absorption, die Abschwächung der Intensität der Strahlung bei Durchgang durch ein Medium durch Absorption und Streuung.[21] Die gemessene Extinktion ist abhängig von der Wellenlänge. Die Trübungsmessungen werden bei einer Wellenlänge von 650 nm durchgeführt.

Werden zwei nicht miteinander mischbare Phasen (z.B. dünnflüssiges Paraffin und Pluronic®) dispergiert, so liegt die eine Phase anschließend verteilt in der anderen Phase vor. Das System erscheint, in Abhängigkeit von der Konzentration der Komponenten, trüb. Bei nicht mischbaren Systemen fließen die dispergierten Tröpfchen innerhalb kurzer Zeit wieder zusammen. Letztendlich trennt sich das System wieder in seine Komponenten. Phasentrennungen sind mit einem Aufklaren der Probe verbunden. Bezogen auf den Extinktionswert bedeutet dies, eine Phasentrennung ist mit einer Abnahme des Extinktionswertes infolge verminderter Trübung der Probe und damit

geringerer Absorption und Streuung gekoppelt.

Die Proben mit Aerosil® R 972 2 % [m/m] und Pluronic® mit Konzentrationen zwischen 0,01 % und 0,5 % [m/m] werden nach ihrer Herstellung einmal ungeschert sofort und nach 24 Stunden vermessen. Außerdem werden die bereits gescherten Proben sofort und 24 Stunden später vermessen. Die Ergebnisse sind in Tab. 19 dargestellt.

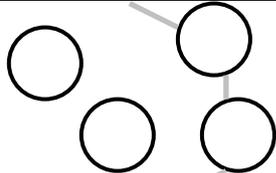
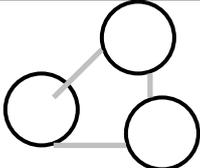
Tab. 19: Ergebnisse der Extinktionsmessungen der Pluronic®-Systeme in Abhängigkeit von der Konzentration, der Zeit und der Vorbehandlung (geschert/ ungeschert) der Probe.

Konzentration an Pluronic®	Probenbehandlung	Extinktion bei λ 650 nm	
		sofort	nach 24 Stunden
0,01 %	ungeschert	0,01	0,008
	geschert	0,009	0,011
0,05 %	ungeschert	0,012	0,011
	geschert	0,010	0,014
0,1 %	ungeschert	0,023	0,012
	geschert	0,018	0,017
0,5 %	ungeschert	0,081	0,022
	geschert	0,023	0,020

Bei den niedrig konzentrierten Systemen von 0,01 % und 0,05 % an Pluronic® sind keine signifikanten Veränderungen über die Extinktionsmessungen detektierbar. Die höher konzentrierten Systeme mit 0,1 % und 0,5 % Pluronic® zeigen Auffälligkeiten. Die Extinktionen der ungescherten Proben nehmen innerhalb von 24 Stunden deutlich ab, wobei der Effekt bei der 0,5%igen Probe größer ist. Die gescherten Systeme zeigen sehr niedrige Extinktionswerte, die auch nach 24 Stunden nahezu konstant und vergleichbar mit den ungescherten Proben nach 24 Stunden Lagerung sind.

Die Systeme mit 0,01 % und 0,05 % Pluronic® zeigen also keine Tendenz zur Phasentrennung. Bei den 0,1%igen und 0,5%igen Proben hingegen kommt es im zeitlichen Verlauf oder aber infolge von Scherung zur Phasenseparation, die durch ein Aufklaren der Probe sichtbar wird.

Ein mögliches Modell zur Erklärung der Vorgänge innerhalb der Pluronic®-/ Aerosil®-Systeme ist in Abb. 57 schematisch dargestellt.

0,01 % Pluronic®		Unterbelegung: nicht alle Aerosilpartikel können über die Blockpolymere verknüpft werden, da hierzu die Pluronic® Konzentration zu gering ist.
0,05 % Pluronic®		Optimale Belegung: alle Aerosilpartikel bilden ein Netzwerk. Die Verbrückung erfolgt über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Pluronic®.

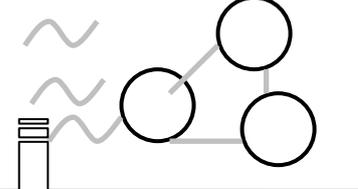
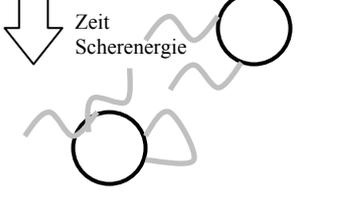
0,1 % Pluronic®		Optimale Belegung und Pluronic®-Überschuss: es ist mehr Pluronic vorhanden, als für die Verbrückung und Netzwerkbildung benötigt wird.
0,5 % Pluronic®		Überbelegung: eine zu hohe Konzentration an Pluronic® wirkt der Netzwerkbildung entgegen. Überschüssiges Pluronic® fließt zusammen. Durch eine Phasenseparation bedingt, beginnt die Aufklärung des Systems.

Abb. 57: Modellvorstellung für die Wechselwirkung von Aerosil® R 972 und Pluronic®.

Bei sehr geringen Pluronic®-Konzentrationen reicht die Menge nur zu einer partiellen Verbrückung der Aerosil® Partikel. Bei Konzentrationen von etwa 0,05 % Pluronic® ist die optimale Belegung gegeben, d.h. alle Pluronic®-Polymere koppeln über Wasserstoffbrückenbindungen bzw. über Wechselwirkungen mit den funktionellen Ethergruppen an die Aerosil® Oberfläche und unterstützen damit die Ausbildung eines Gelnetzwerkes. Wird der Anteil an Blockcopolymer weiter erhöht, liegen neben verknüpften auch freie Polymere in der Trägerphase vor. Im Laufe der Zeit bzw. durch das Einwirken von Scherenergie kommt es zur Phasentrennung. Die freien Polymere fließen zu einer Phase zusammen und nehmen dabei auch bereits verbrückte Polymere mit. Es kommt zur Destabilisierung des Netzwerkes. Die gleichen Effekte, nur deutlich schneller, laufen bei noch höheren Konzentrationen (ab etwa 0,5 % Pluronic®) ab.

In der Literatur sind Wechselwirkungen zwischen Aerosilen und Polyethylenglykolderivaten ebenfalls anhand von Modellen beschrieben. Die Untersuchungen wurden an Aerosil® 200 1% in Wasser und Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt. Die Sättigungssorption [g/mol] für Polyethylenglykol 400 aus Wasser beträgt $3,6 \cdot 10^{-5}$ g/mol. Über die spezifische Oberfläche des Aerosils lässt sich der mittlere Platzbedarf eines Tensidmoleküls auf der Aerosiloberfläche abschätzen. In Tetrachlorkohlenstoff wurde eine lineare Zunahme des Platzbedarfes gefunden. Für die Modellvorstellung bedeutet dies dass die Polyetherketten in Form einer Monoschicht flach auf der Aerosiloberfläche aufliegen. Aus Wasser wird hingegen doppelt so viel Polyethylenglykol gebunden wie aus Tetrachlorkohlenstoff. Hier kommt es vermutlich zu einer Ausbildung von Doppelschichten, die in Abhängigkeit von der Polyethylenglykolkettenlänge unterschiedlich dicht gepackt sind [37]. Die Sättigungswerte [$\mu\text{Mol/g}$] der Polyethylenglykoether aller Kettenlängen liegen unter Berücksichtigung der spezifischen Oberfläche für Aerosil® 200 zwischen 97 $\mu\text{Mol/g}$ (Derivat mit 50 Ethoxy-gruppen) und 880 $\mu\text{Mol/g}$ (Nonylphenol-polyethylenglykol/ Ethoxyierungsgrad 8,5). Das hydrophobe Aerosil® zeigt im Vergleich zu den Sorptionswerten mit den hydro-philen Kieselsäuren eine stärkere Bindung von höhermolekularen Homologen. Aber auch hier wurde für alle Untersuchungen Wasser als Dispersionsmittel verwendet [38]. Ergebnisse aus der Literatur die zur Abschätzung der Belegungsdichten von Polymeren in öligen Dispersionsmedien nützlich wären, konnten nicht gefunden werden.

Die bisherigen Untersuchungen wurden mit Pluronic® Konzentrationen von 2 % [m/m], also weit oberhalb des als kritisch zu erachtenden Wertes von 0,05 % [m/m] Pluronic® auf 2 % [m/m] Aerosil® R 972, durchgeführt. Um stabile Systeme zu erhalten, in denen eine optimale Belegung der Aerosil®-Oberfläche mit dem Blockcopolymer vorliegt, ist eine Konzentrationsanpassung notwendig. Zum einen wird der Pluronic®-Anteil der Formulierung variiert. Zum anderen erfolgt eine Anpassung des Anteils an hydrophober Kieselsäure. Zur Beurteilung der Systeme werden zuerst rheologische Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 20 zusammengestellt.

Tab. 20: Rheologische Daten der Grundsysteme und der Pluronic® PE 8100 Systeme in dünnflüssigem Paraffin nach Konzentrationsanpassung im Vergleich.

Konzentration in % [m/m]		Fließgrenze [Pa]	Thixotropie [Pa/s]	dynamische Viskosität [mPa·s] bei 300 s ⁻¹	linear viskoelas- tischer Bereich bis ca.[Pa]	G' = G'' [Pa] bei 0,1 Hz
Aerosil® R 972	Pluronic® PE 8100					
3,5	ohne	1,4	938	99	2	3,5
2	2	4,1	-979	145	< 1	0,8
2	0,05	4,1	42	115	< 1	2,4
2,5	0,06	6,5	95	152	3-4	4,4
3	0,08	7,5	15	191	7	8
3,5	0,09	5,7	44	157	7-8	10

In Tab. 20 sind die Fließgrenzen, die berechneten Thixotropiedaten, die Werte für die dynamische Viskosität (ermittelt bei einer Scherrate von 300 s⁻¹) und die Spanne des linear viskoelastischen Bereiches im Vergleich zum Grundsystem (ohne Pluronic®, dunkelgrau unterlegt) und zum zuvor untersuchten, in der Konzentration noch nicht angepassten 2%igen Pluronic®-System mit hydrophober Kieselsäure 2 % [m/m] (hellgrau unterlegt), dargestellt. Bereits die geringen Konzentrationen an Blockcopolymer reichen, um die Fließgrenze des Grundsystems (ca. 1,4 Pa) deutlich anzuheben. Fließgrenzen sind günstig, weil die Kraft, die nötig ist, diese zu überwinden, dem Sedimentieren des dispergierten Wirkstoffes entgegenwirkt. Je höher der Wert für die Fließgrenze, desto stabiler ist das System in Hinblick auf Phasentrennungen bedingt durch Sedimentationsvorgänge. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass bei einer Konzentration von 2 % [m/m] an hydrophober Kieselsäure ein Zusatz von 2 % Pluronic® gegenüber einer Konzentration von 0,05 % an Pluronic® keinen Vorteil bietet. Beide Zubereitungen zeigen einen Anstieg der Fließgrenze im Vergleich zum Grundsystem von 1,4 auf 4 Pascal. Die berechneten Werte für die Thixotropie beschreiben die Fläche, die von den Fließkurven nach Aufwärts- und Abwärtsscherung eingeschlossen wird. Die Fläche ist also ein Maß dafür, wie stark das Netzwerk innerhalb des Systems, bedingt durch die Scherung, abgebaut wird und wie schnell es sich im Anschluss wieder regeneriert. Je kleiner der Wert, desto schneller regeneriert sich das System. Wird das Netzwerk, das die Sedimentation des dispergierten Wirkstoffes verhindert, sehr schnell wieder aufgebaut, so ist die Gefahr einer Entmischung infolge der Sedimentation der dispersen Phase deutlich gemindert. Die Thixotropiewerte der Systeme mit den angepassten Pluronic®-Konzentrationen liegen bei sehr niedrigen Werten im Vergleich zum Grundsystem. Hier ist die eingeschlossene Hysterese fläche also sehr klein. Das Gelnetzwerk wird durch die Scherung zwar auch

abgebaut, regeneriert sich aber bereits nach kurzer Zeit wieder. Bei dem System aus Pluronic® 2 % und hydrophober Kieselsäure 2 % [m/m] ist wieder ein Schnittpunkt zu finden. Das System zeigt neben thixotropen Eigenschaften auch die bereits beschriebenen Effekte der Phasentrennung. Die Berechnung der Thixotropie ergibt einen nicht aussagekräftigen negativen Wert.

Beim Vergleich der Angaben für die dynamische Viskosität mit dem Grundsystem wird deutlich, dass auch bei einer geringeren Konzentration an hydrophober Kieselsäure in Kombination mit dem Blockcopolymer signifikant höher viskose Zubereitungen erhalten werden. Am günstigsten scheint die Kombination von Aerosil® R 972 3 % und Pluronic® 0,08 % [m/m]. Die Fließgrenze ist hier am höchsten, während der Thixotropiewert sehr niedrig und somit sehr günstig liegt. Die oszillatorischen Messungen zur Bestimmung des linear viskoelastischen Bereiches zeigen für die 0,08 und 0,09%igen Systeme einen ausgeprägten LVE Bereich. Diese Systeme besitzen also ein sehr stabiles Netzwerk, das erst bei einer Schubspannung von etwa 7 Pascal zerstört wird. Auch im Oszillationsmodus, aus dem Amplitudensweep, kann die Fließgrenze ermittelt werden. Wird nämlich der LVE Bereich überschritten und das Netzwerk zerstört, beginnt das System zu fließen. Dieser Übergang vom Gel zum Sol ist dadurch gekennzeichnet, dass Speichermodul (G') und Verlustmodul (G'') gleich groß sind. Der Schubspannungswert am Kreuzpunkt der G' und G'' Kurven ist also eine weitere Möglichkeit, eine Fließgrenze zu bestimmen. Die Daten, wann der Übergang vom Gel zum Sol unter oszillatorischen Bedingungen bei einer Frequenz von 1 Hertz erfolgt, sind ebenfalls in Tab. 20 dargestellt. Die auf diese Weise ermittelten Fließgrenzen unterscheiden sich in ihren zahlenmäßigen Werten von den Ergebnissen aus den Rotationsmessungen, ermittelt über die Software des Rheometers. Die Daten für die Fließgrenzen zeigen also nicht nur eine apparative Abhängigkeit, sondern auch eine subjektive, d.h. der jeweilige Auswertemodus ist entscheidend. Allerdings sind auch hier die Systeme mit 0,08 und 0,09 % [m/m] Pluronic®, die mit den höchsten Fließgrenzen, die günstigsten in Hinblick auf die Stabilisierung der dispersen Phase. Die Ergebnisse lassen sich auch auf die anderen Pluronic®-Typen übertragen.

Die Effekte des Pluronic® auf das System mit der hydrophilen Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin weniger ausgeprägt als bei Verwendung der hydrophoben Kieselsäure. Die Ergebnisse hierzu sind in Tab. 21 dargestellt.

Tab. 21: Rheologische Daten des Systems Aerosil® 200 1,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin in Abhängigkeit von der Pluronic®-Konzentration.

Konzentration an		Fließgrenze [Pa]	Thixotropie	dynamische Viskosität [mPa·s] bei 300 s ⁻¹	LVE Bereich [Pa]	Gelstärke 1/tan δ
Aerosil 200	Pluronic PE 8100					
1.5%	ohne	3,6	159	103	1	38
	0.01	1,6	129	66	< 1	
	0.05	2,4	374	80	< 1	
	0.1	4,7	231	91	1	20
	0.5	4,8	239	105	2	
	2.0	3,0	171	90	1	

Das hydrophile Grundsystem in Paraffin ist ohnehin schon sehr stabil. Die Gelstärke liegt bei ca. 38. Geringe Pluronic®-Konzentrationen scheinen das Gelnetzwerk eher zu

schwächen. Die Fließgrenzen fallen ab und auch die Viskositätswerte sinken. Der linear viskoelastische Bereich ist stark verkürzt. Erst bei den 0,1 bzw. 0,5%igen Zubereitungen liegen die Fließgrenzen etwas höher als bei dem Grundsystem. Der LVE Bereich ist vergleichbar. Die ermittelte Gelstärke jedoch liegt niedriger. Auch eine weitere Erhöhung des Pluronic® Anteils auf 2 % [m/m] destabilisiert das System eher. Die Fließgrenze liegt niedriger als bei der Referenz, nur der LVE Bereich ist vergleichbar.

In einem nächsten Versuch wird die Trägerphase variiert. Anstelle dünnflüssigen Paraffins wird Miglyol 812 verwendet. Außerdem werden sowohl die hydrophile, als auch die hydrophobe Kieselsäure betrachtet (siehe Tab. 22).

Tab. 22: Rheologische Daten für die Aerosile® in Miglyol 812 als Trägerphase in Abhängigkeit von der Pluronic® Konzentration.

Konzentration an		Fließgrenze [Pa]	Thixotropie	dynamische Viskosität [mPa·s] bei 300 s ⁻¹	LVE Bereich [Pa]	Gelstärke 1/tan δ
Aerosil 200	Pluronic PE 8100					
1.5 %	ohne	keine	34	43	< 1	2
	0.1	4,0	311	99	2-3	16
Aerosil R 972						
3.5 %	ohne	keine	25	54	kein	-
	0.064	2,9	191	141	2-3	6

Der Einfluss der Trägerphase auf die Aerosil® Grundsysteme ist bereits in Abschnitt 2.4.4 beschrieben worden. Generell sind für dünnflüssiges Paraffin keine Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken mit den Silanolgruppen der Aerosil®-Oberfläche zu erwarten. Mittelkettige Triglyceride können aufgrund ihrer funktionellen Gruppen Wechselwirkungen mit der Aerosil®-Oberfläche eingehen. Dies führt zu einer Destabilisierung des Netzwerkes, welche über eine Erhöhung der Konzentration an Kieselsäure wieder kompensiert werden kann. Die Grundsysteme (in Tab. 22, grau unterlegt) zeigen nur schwache (Aerosil® 200) bzw. keine (Aerosil® R 972) Gelstrukturen. Der Effekt von Pluronic® auf diese Systeme ist deutlich. Die Grundsysteme zeigen keine Fließgrenzen. Bei einem 0,1 bzw. 0,06%igen [m/m] Zusatz von Blockcopolymer sind Fließgrenzen detektierbar. Die Viskositätswerte steigen ebenfalls an. Die oszillatorischen Messungen ergeben eine Vergrößerung des linear viskoelastischen Bereiches. Es sind also stabilere Gelstrukturen (bei der hydrophilen Kieselsäure) bzw. überhaupt Gelnetzwerke entstanden. Die Gelstärken im Vergleich zu den Grundsystemen zeigen ebenfalls höhere Werte. Während das Pluronic® mit dünnflüssigem Paraffin als Trägerphase stabilisierende Effekte nur in Kombination mit der hydrophoben Kieselsäure zeigt, verhält es sich in Miglyol 812 als Trägerphase anders. Die Grundsysteme weisen keine bzw. nur sehr schwache Gelstrukturen auf. Hier bringt der Zusatz von Blockcopolymer deutliche Effekte. Bei der hydrophoben Kieselsäure findet die Umwandlung von einem Sol zu einem Gel statt. Die Gelstrukturen im System mit der hydrophilen Kieselsäure werden deutlich verstärkt. In weiteren Versuchen soll der Einfluss der Modellarzneistoffe (Enrofloxacin und Toltrazuril) auf die Pluronic®-haltigen Grundsysteme untersucht werden. Um die

Systeme miteinander vergleichen zu können, werden die Gelstärken ermittelt (siehe Abb. 58).

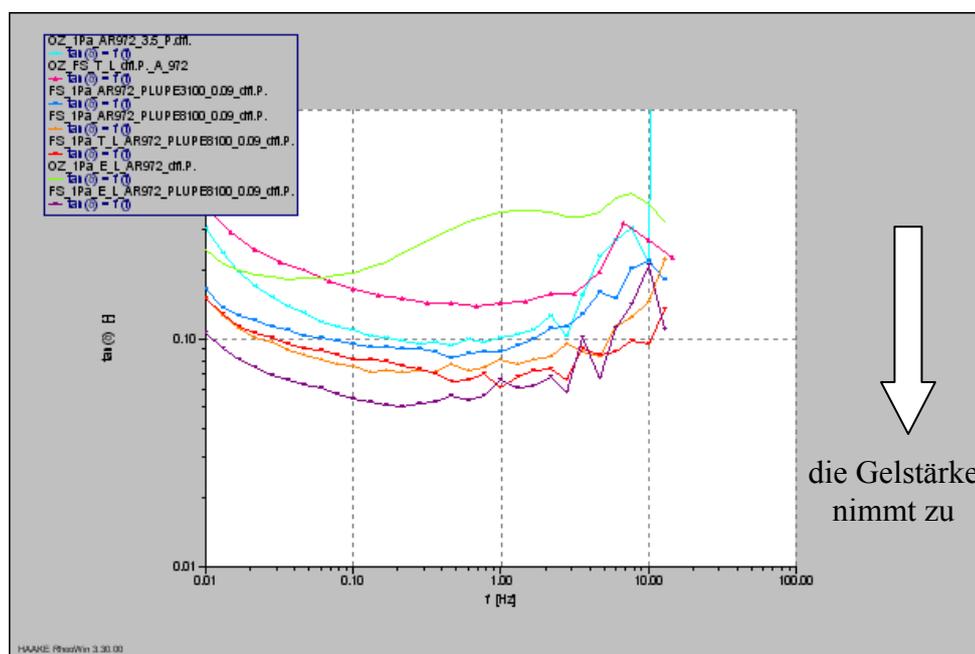


Abb. 58: Kurvenverlauf zur Ermittlung der Gelstärke der wirkstoffhaltigen Pluronic®-Systeme mit hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin im Vergleich zu den wirkstofffreien und wirkstoffhaltigen Grundsystemen.

Aus den Daten der graphischen Darstellung (Abb. 58) heraus erfolgt die Berechnung der Gelstärken. Die Werte sind in Tab. 23 zusammengestellt.

Tab. 23: Die Ergebnisse der Berechnung der Gelstärken für die wirkstofffreien und wirkstoffhaltigen Grundsysteme im Vergleich mit den 0,09%igen Pluronic® Systemen.

System	Gelstärke ($1/\tan \delta$)
Aerosil® R 972 3.5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin	8,3
+ Toltrazuril (luftstrahlgemahlen)	5,6
+ Toltrazuril (luftstrahlgemahlen) und Pluronic® PE 8100 0,09 % [m/m]	12,5
+ Toltrazuril (luftstrahlgemahlen) und Pluronic® PE 3100 0,09 % [m/m]	11,8
+ Enrofloxacin (luftstrahlgemahlen)	5,3
+ Enrofloxacin (luftstrahlgemahlen) und Pluronic® PE 8100 0,09 % [m/m]	18,2

Der Einfluss der Wirkstoffe auf die Grundsysteme ist bereits im Vorfeld beschrieben worden. Hier in Tab. 23 ist noch einmal deutlich zu sehen, dass die Gelstärke des wirkstofffreien Grundsystems nach Einarbeitung der Modellarzneistoffe abnimmt (von 8,3 auf 5,6 bzw. 5,3). Wird diesem System nun Pluronic® in einer Konzentration von 0,09 % [m/m] hinzugefügt, steigt die Gelstärke deutlich an (von 5,6 bzw. 5,3 auf 12,5 bzw. 18,2). Die so erhaltenen Gele sind in ihrer Stabilität dem Grundsystem überlegen.

Auch die Verwendung eines anderen Blockcopolymers zeigt den gleichen Effekt (Vergleich Toltrazuril und Pluronic® PE 8100 bzw. 3100). Die Pluronic®-haltigen Grundsysteme zeigen im Vergleich zu den wirkstoffhaltigen einen deutlichen Anstieg der Fließgrenze von 12 Pa auf etwa 20 Pa. Die dynamische Viskosität nimmt ebenfalls zu, bedingt durch die Einarbeitung der dispersen Phase in das System. Der linear viskoelastische Bereich bleibt in etwa gleich. Untersuchungen des Sedimentationsverhaltens im Zentrifugalfeld (siehe Abb. 59) bestätigen die rheologischen Daten. Toltrazurilhaltige Suspensionen mit verschiedenen Pluronic® und hydrophober Kieselsäure werden mit dem blockcopolymerfreien System verglichen.

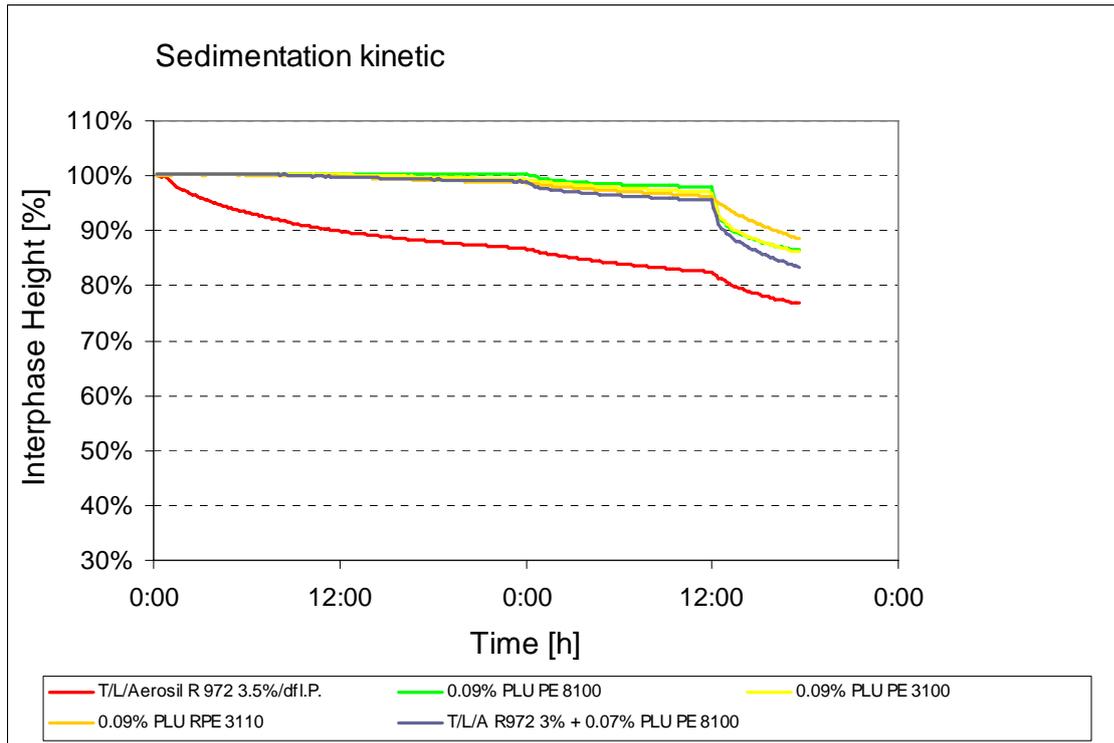


Abb. 59: Verhalten der Pluronic®-haltigen Systeme im Zentrifugalfeld im Vergleich zum wirkstoffhaltigen Grundsystem aus Toltrazuril, luftstrahlgemahlen, mit hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin.

Die Systeme mit Pluronic®, unabhängig vom verwendeten Typ, sind deutlich stabiler als die Referenz (roter Kurvenverlauf, Abb. 59). Die 0,09%igen Pluronic®-Systeme zeigen keinen signifikanten Unterschied in ihrem Sedimentationsverhalten. Es wird ein System mit 0,07 % [m/m] Pluronic® und 3 % [m/m] hydrophober Kieselsäure (blaugrauer Kurvenverlauf) hergestellt und mit den 0,09%igen Systemen verglichen. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Alle Systeme mit Blockcopolymer zeigen bei einer Beschleunigung im Schwerkraftfeld von 14g über 24 Stunden keinerlei Phasentrennung. Erst bei 28g über 12 Stunden beginnt die Phasengrenze zu wandern, bzw. die Suspension zeigt eine beginnende Sedimentation, die bei einer Beschleunigung von 112g über 6 Stunden noch etwas verstärkt wird. Erst bei höheren Beschleunigungen im Zentrifugalfeld ($> 28g \approx 275 \text{ m/s}^2$) wird die Fließgrenze der Pluronic®-haltigen Systeme überwunden und die Suspension zeigt eine Phasentrennung.

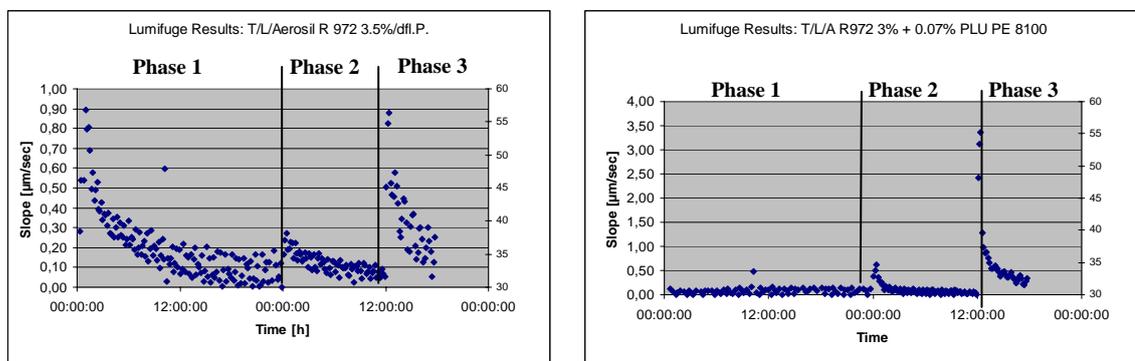


Abb. 60: Sedimentationskinetiken in $[\mu\text{m/s}]$ für das System aus Toltrazuril mit hydrophober Kieselsäure 3,5 % [m/m] in dünnflüssigem Paraffin (links) im Vergleich mit dem 0,07%igen Pluronic®-System mit hydrophober Kieselsäure 3 % [m/m] und Toltrazuril in dünnflüssigem Paraffin.

In Abb. 60 ist die Sedimentationskinetik als Sedimentationsgeschwindigkeit $[\mu\text{m/s}]$ in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf der jeweiligen Beschleunigungsstufe (Stufe 1 bei 14g über 24 h; Stufe 2 bei 28g über 12 h und Stufe 3 bei 112g über 6 h) dargestellt. Links der Verlauf für das Referenzsystem ohne Pluronic®. Gut zu erkennen ist das fast sofortige Einsetzen der Sedimentation. Eine Belastung der Formulierung bei 14g genügt, um die Fließgrenze dieses Systems zu überwinden. Die Sedimentationsgeschwindigkeit ist zu Beginn sehr hoch (Mittelwert: $0,186 \mu\text{m/s}$), nimmt dann aber ab. In Phase zwei (28g/12h) gibt es nur ein kleines Maximum (mittlere Geschwindigkeit hier: $0,116 \mu\text{m/s}$). In Phase 3 (112g/6h) erreicht die Sedimentationsgeschwindigkeit ein neues Maximum (Mittelwert: $0,327 \mu\text{m/s}$). Das Pluronic®-haltige System zeigt in Phase 1 (14g/24h) kaum Phasenseparation (mittlere Sedimentationsgeschwindigkeit: $0,017 \mu\text{m/s}$). Zu Beginn von Phase zwei ist ein kurzzeitiger Anstieg der Sedimentation (mittlere Geschwindigkeit: $0,094 \mu\text{m/s}$) zu erkennen. Erst in Phase 3 sind deutliche Phasentrennungen zu verzeichnen, die dann (mittlere Geschwindigkeit bei: $0,653 \mu\text{m/s}$) beschleunigter ablaufen als bei der Referenz.

Mit Hilfe der Blockcopolymeren ist es also gelungen, das recht schwache Netzwerk der hydrophoben Kieselsäure zu stabilisieren. Neben dem erhöhenden Effekt auf die Fließgrenzen ist es auch möglich, Sole in Gele zu überführen (Aerosil® R 972 in Miglyol 812 als Trägerphase). Ein Zusatz von Pluronic® zu Systemen mit hydrophiler

Kieselsäure ist nur sinnvoll, wenn das System aufgrund der Trägerphase nur eine geringe Gelstärke zeigt (z.B. Aerosil® 200 in Miglyol 812 als Trägerphase).

Wichtig ist auch, das richtige Verhältnis von Kieselsäure zu Pluronic® zu ermitteln. Eine zu hohe Konzentration an Pluronic® wirkt destabilisierend. Als optimal für die untersuchten Systeme der hydrophoben Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin als Trägerphase erweisen sich, bei Kieselsäurekonzentrationen zwischen 3 und 3,5 % [m/m], Pluronic®-Konzentrationen von 0,07 bis 0,09 % [m/m]. Werden mittelkettige Triglyceride als Trägerphase verwendet, liegen die optimalen Konzentrationen an Pluronic® mit etwa 0,1 bis 0,5 % [m/m] für beide Aerosile etwas höher.

Analogien zu den in Abschnitt 2.4.4 dargestellten Untersuchungen zur stabilisierenden Wirkung von Wasser auf die Aerosil®-Netzwerke in unpolaren Medien werden deutlich. Geringe Mengen an Zusätzen, die zur Wasserstoffbrückenbildung befähigt sind, fördern die Ausbildung von Gelnetzwerken. Zu große Mengen an Wasserstoffbrückenbildnern beschleunigen eine Phasentrennung.

Um die Struktur solcher Gele auch optisch sichtbar zu machen, werden Aufnahmen einer Zubereitung von Pluronic® und Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin mit Hilfe der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) gemacht. Das Transmissionselektronenmikroskop ist ein elektronenoptisches Instrument und ähnelt im optischen Aufbau dem Lichtmikroskop. Allerdings werden bei TEM zur Beleuchtung eine Elektronenquelle (statt der Glühbirne) und zur Strahlfokussierung elektromagnetische Linsen (statt Glaslinsen) benutzt. Außerdem wird im Vakuum gearbeitet, damit die freie Weglänge der Elektronen möglichst groß und die Wechselwirkung mit den Gasmolekülen möglichst klein ist. Die Wellenlängen des Elektronenstrahls sind sehr viel kleiner, als die von sichtbarem Licht. Dadurch ist es möglich, Abbildungen im atomaren Bereich zu machen. Das Bild der Probe, das durch Wechselwirkung der einfallenden Elektronen mit den Probenatomen entsteht, wird auf einem Leuchtschirm dargestellt.

Von der zu untersuchenden Probe wird ein Gefrierbruch hergestellt. Dazu wird die Probe zuerst in Stickstoff bei etwa -210 °C schockgefroren. Das Brechen der Probe erfolgt im Hochvakuum bei Temperaturen um etwa -100 °C . Das auf diese Weise erhaltene Relief der Probenoberfläche wird nun mit Platin schräg (zur Größenabschätzung der Objekte) und anschließend mit Kohle senkrecht (mechanische Stabilisierung des Abdrucks) bedampft. Der auf diese Weise gewonnene Abdruck der Bruchfläche wird anschließend wieder vom aufgetauten Präparat abgehoben und gereinigt. Die so erhaltene Replik wird im Transmissionselektronenmikroskop betrachtet (Abb. 61).

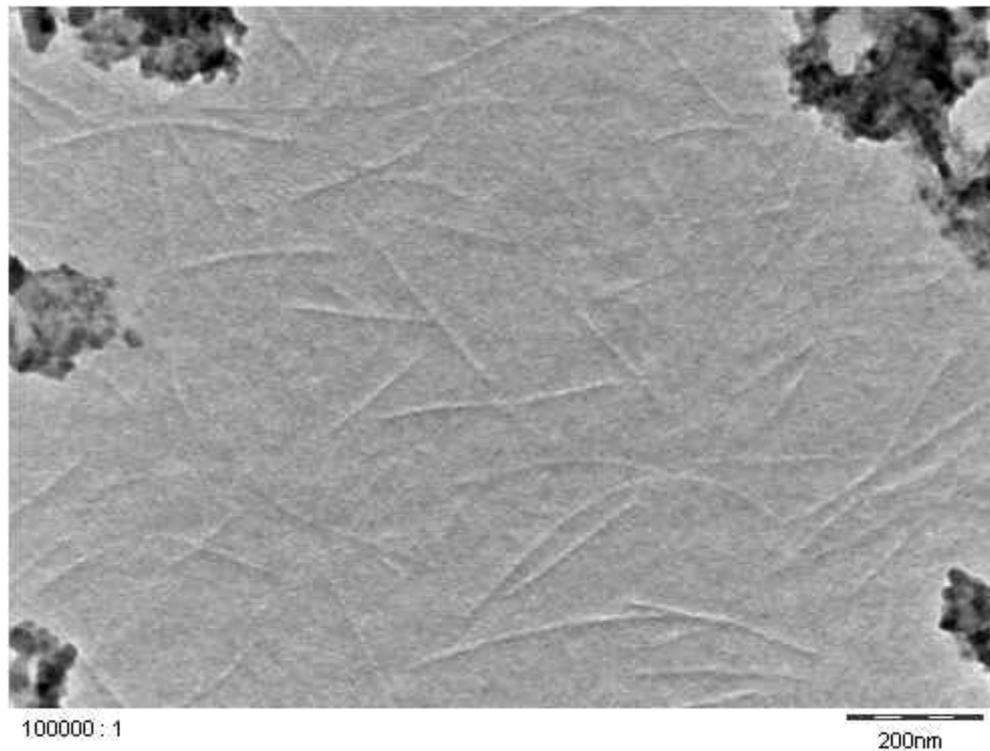


Abb. 61: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme einer Probe nach Gefrierbruch aus Pluronic® und Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin.

Die durch Gefrierbruchtechnik präparierte Probe zeigt zum einen verhältnismäßig große dunkle „Flecken“ (an den Rändern der Abbildung). Hierbei handelt es sich um Aerosilagglomerate. Aerosil® ist aus zahlreichen, nahezu kugelförmigen (hier schlecht erkennbar) Primärteilchen aufgebaut. Diese liegen aber praktisch nicht isoliert vor, sondern bilden ein Netzwerk bzw. es kommt zu einer Aggregat/Agglomerat-Bildung. Die Netzwerkstrukturen bei dem hydrophoben Aerosil® R 972 sind nur schwach ausgebildet (siehe vorangegangene Erläuterungen).[9] Außerdem fallen die stäbchenförmigen, teilweise verzweigten Gebilde (zentral im Bild) auf. Es könnte sich hierbei um linear angeordnete Aerosil®-Primärpartikel handeln, die mit Hilfe des Pluronic® linear verbrückt werden. Über die Verzweigungen bildet sich ein Netzwerk, das für die gezeigten rheologischen Veränderungen des Grundsystems (ohne Pluronic®) im Vergleich zum System mit Pluronic® verantwortlich ist.

TEM Aufnahmen liefern leider nur zweidimensionale Abbildungen, so dass ein Netzwerk nur vermutet werden kann.

2.4.5.2 Hochdisperse Kieselsäure und Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride

Cremophor® EL ist die Handelsbezeichnung für ein Glycerin-Polyethylenglykol-ricinoleat. Es wird hergestellt durch Umsetzung von 1 mol Rizinusöl mit 35 mol Ethylenoxid und gehört in die Gruppe der nichtionogenen Emulgatoren. Die Hauptbestandteile von Cremophor® EL sind Fettsäureglycerinpolyglykolester (siehe Abb. 62) und Fettsäurepolyglykolester, welche den hydrophoben Teil des Produktes darstellen. Der kleinere, hydrophile Teil besteht aus Polyethylenglykolen und ethoxyliertem Glycerol.

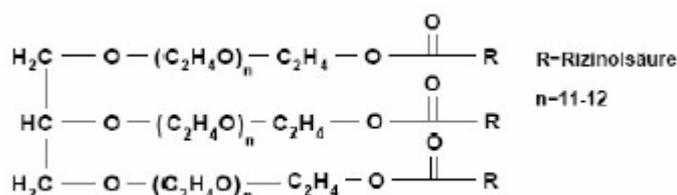


Abb. 62: Strukturformel des Rizinolsäureglycerinpolyglykolesters, dem Hauptbestandteil von Cremophor® EL.

Es soll nun untersucht werden, ob die Aerosil®-Netzwerk stabilisierenden Effekte des Wassers sich neben den Pluronic® auch auf andere zur Wasserstoffbrückenbildung befähigte Hilfsstoffe, die sowohl hydrophile Strukturen (für die Wechselwirkungen mit dem Aerosil®) als auch einen verbrückenden Mittelteil im Molekül besitzen, übertragen lassen.

Die funktionellen Gruppen der Cremophor® EL Bestandteile (Hydroxylgruppen der Rizinolsäure und Carbonylgruppen) ermöglichen die Ausbildung von Wasserstoffbrücken und dadurch wären auch hier Wechselwirkungen zwischen dem Cremophor® EL und den Silanolgruppen der Kieselsäuren denkbar.

Ergebnisse und Diskussion

Zuerst erfolgt die rheologische Charakterisierung der wirkstofffreien Systeme in Abhängigkeit vom Gehalt an Cremophor® EL. Die ermittelten Daten sind für beide Kieselsäuren in dünnflüssigem Paraffin als Trägerphase in Tab. 24 zusammengestellt.

Tab. 24: Rheologische Daten der Aerosil® Systeme in Abhängigkeit von der Konzentration an Cremophor® EL; Trägerphase: Paraffin, dünnflüssig.

Konzentration an		Fließgrenze [Pa]	Thixotropie	dynamische Viskosität [mPa·s] bei 300 s ⁻¹	LVE Bereich [Pa]	Gelstärke 1/tan δ bei 0,1 Hz
Aerosil 200	Cremophor EL					
1.5%	ohne	3,6	159	103	1	38,5
	0.05	8,9	819	123	1	35,7
	0.5	11	703	123	3	38,5
Aerosil R 972						
3.5%	ohne	1,4	938	99	2	8,3
	0.05	12,3	67	172	5	16,1
	0.5	16,9	231	315	10	15,4

Durch Zusatz bereits geringer Mengen an Cremophor® EL ist es möglich, die Fließgrenzen bei beiden Aerosil®-Systemen zu höheren Werten hin zu verschieben. Die dynamische Viskosität nimmt ebenfalls zu mit steigender Konzentration an Cremophor® EL, wobei die Effekte besonders stark bei Aerosil® R 972 ausgeprägt sind. Der Zusatz des Polyoxyethylen-Fettsäureglycerides hat die Bildung stabilerer Netzwerkstrukturen zur Folge. Dies zeigt sich in der Vergrößerung des linear viskoelastischen Bereiches und dem Anstieg der ermittelten Werte für die Gelstärke. Auch hier sind die Effekte bei der hydrophoben Kieselsäure am ausgeprägtesten. Im Vergleich zum Pluronic® zeigt sich hier allerdings bei der hydrophilen Kieselsäure kaum eine Verminderung in der Gelstärke. Es wäre also abzuwägen, ob je nach Kraft, die nötig ist zur Stabilisierung der dispersen Phase, ein Zusatz von Cremophor® EL nicht sinnvoll ist, um Fließgrenzen zu höheren Werten hin zu verschieben.

Analog wird nun die rheologische Charakterisierung der wirkstofffreien Zubereitungen in Abhängigkeit vom Gehalt an Cremophor® EL in Miglyol 812 als Trägerphase durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 25 zusammengestellt.

Tab. 25: Rheologische Daten der Aerosil®-Systeme in Abhängigkeit von der Konzentration an Cremophor® EL; Trägerphase: Miglyol 812.

Konzentration an		Fließgrenze [Pa]	Thixotropie [Pa/s]	dynamische Viskosität [mPa·s] bei 300 s ⁻¹	LVE Bereich [Pa]	Gelstärke 1/tan δ bei 0,1 Hz	
Aerosil 200	Cremophor EL						
1.5%	ohne	keine	34	43	< 1	2,0	
	0.05	5,6	186	98	< 1	29,0*	
	0.1	4,9	365	102	< 1		
	0.5	6,0	339	94	1-2	22,0*	
Aerosil R 972							
	3.5%	ohne	keine	25	54	kein	-
		0.05	3,6	393	128	1	10,5
		0.1	4,7	230	151	4	6,7
	0.5	11,2	219	237	5-6	7,7	

* Zur Ermittlung der Gelstärke wird die Kreisfrequenz [Hz] gegen tan δ aufgetragen. Für die Systeme mit Aerosil® 200 resultieren aufgrund des sehr kleinen LVE Bereiches Kurven, die über nur einen sehr schmalen Bereich stabil sind. Stabilität bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Kurven unabhängig von der Frequenz verlaufen. Die Berechnung der Gelstärke zeigt zwar für diese Systeme besonders stabile Gele an (im Vergleich zum hydrophoben Aerosil®), jedoch nimmt die Gelstärke in Abhängigkeit von der Frequenz hier drastisch ab, während die Systeme mit der hydrophoben Kieselsäure über einen recht großen Frequenzbereich stabil sind.

Auch bei der Verwendung von Miglyol 812 als Trägerphase ist es möglich, durch Cremophor® EL Fließgrenzen zu schaffen und die dynamische Viskosität der Systeme in Abhängigkeit von der Konzentration an Additiv zu erhöhen. Bei der hydrophilen Kieselsäure reicht der Zusatz an Cremophor® EL jedoch nicht aus, um deutlich stabilere Netzwerke mit ausgeprägtem linear viskoelastischen Bereich zu erzeugen. Der Einfluss auf die Netzwerkstabilität der hydrophoben Kieselsäure ist anhand der ansteigenden Gelstärke bzw. dem Übergang vom Sol (Vergleich System ohne und mit Cremophor® EL) zum Gel und der Verbreiterung des linear viskoelastischen Bereiches festzumachen.

Die Effekte auf die wirkstoffhaltigen Systeme werden ebenfalls untersucht. Der Einfluss von Cremophor® EL auf die Fließgrenzen des Systems aus Toltrazuril, hydrophiler Kieselsäure in Miglyol 812 und dünnflüssigem Paraffin als Trägerphasen ist in Abb. 63 dargestellt.

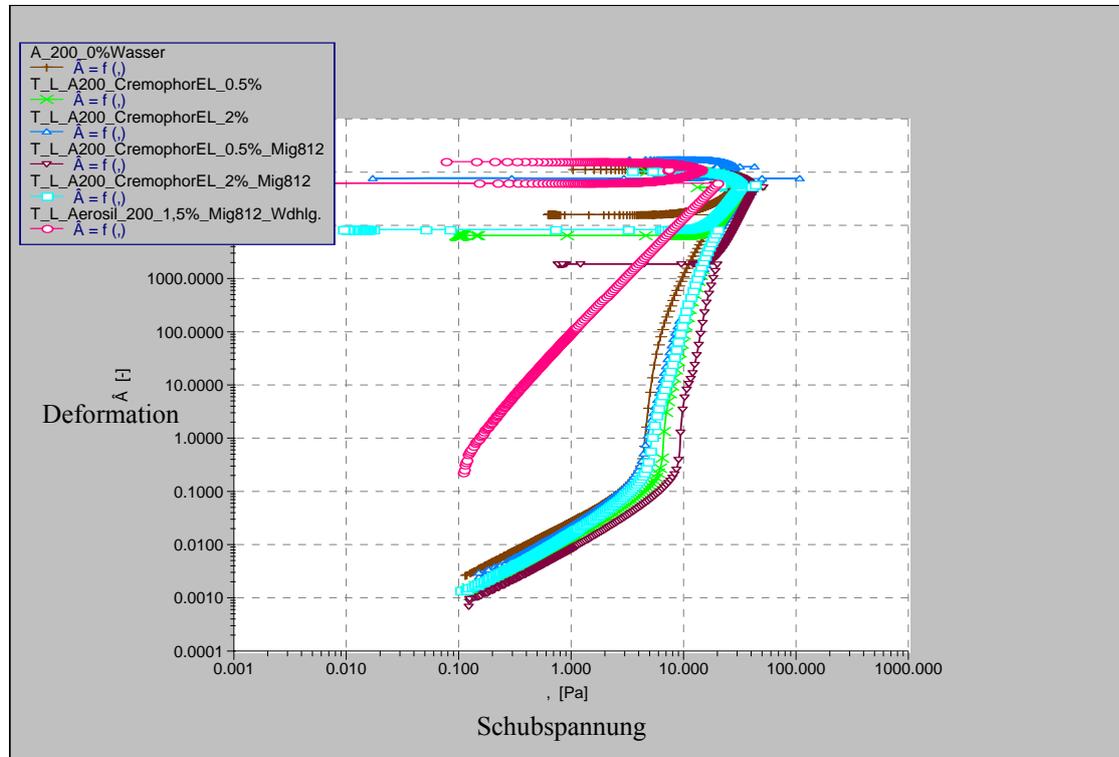


Abb. 63: Fließgrenzen [Pa] der Cremophor® EL-freien Systeme im Vergleich mit Cremophor® EL-haltigen Systemen mit Toltrazuril und hydrophiler Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin und Miglyol 812 als Trägerphasen.

Der Anstieg der Fließgrenzen durch den Zusatz des Cremophors® ist im System mit Miglyol 812 als Trägerphase am deutlichsten zu sehen. Ohne Cremophor® EL (roter Kurvenverlauf) ist keine Fließgrenze vorhanden. Bei einem Zusatz von 0,5 % [m/m] Cremophor® (brauner Kurvenverlauf mit Dreieckssymbolen) ist die Fließgrenze bei deutlich höheren Werten als unter Verwendung von 2 % [m/m] an Polyoxyethylen-Fettsäureglycerid (türkiser Kurvenverlauf). In dünnflüssigem Paraffin als Träger hat das System bereits ohne Additiv eine Fließgrenze, die sich durch einen Zusatz an Cremophor® nur noch geringfügig zu höheren Werten hin verschieben lässt. Allerdings erweist sich auch hier eine Zugabe von 0,5 % [m/m] an Cremophor® EL effektiver als 2 % [m/m]. Es werden Systeme mit 0,05 % [m/m] Cremophor® EL, Aerosil® 200 in Miglyol 812 und dünnflüssigem Paraffin als Trägerphasen hergestellt und in Abhängigkeit vom eingearbeiteten Modellarzneistoff und der Wirkung des Cremophors® anhand der Gel/Sol Zustände und der Gelstärken der Zubereitungen verglichen. Die Daten sind in Tab. 26 zusammengestellt. Der Einfluss der Modellarzneistoffe auf die Aerosil®-Grundsysteme ist bereits beschrieben worden. Prinzipiell vermindert ein Einarbeiten der Modellwirkstoffe in die Formulierungen mit hydrophiler Kieselsäure deren Gelstärke. Diese Effekte können durch einen Zusatz von Cremophor® EL wieder kompensiert bzw. sogar überkompensiert werden.

Tab. 26: Vergleich der Gelstärken der wirkstoffhaltigen Zubereitungen mit und ohne Cremophor® EL.

System	Gel: $G' > G''$ Sol: $G'' > G'$	Gelstärke $1/\tan \delta$ bei 0,1 Hz
Aerosil 200 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	38,5
T/L/Aerosil 200 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	22,2
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	20,8
E/L/Aerosil 200 in dünnflüssigem Paraffin	Sol	-
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	31,2
Aerosil 200 in Miglyol 812	Gel	2,0
T/L/Aerosil 200 in Miglyol 812	Sol	-
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	5,6
E/L/Aerosil 200 in Miglyol 812	Sol	-
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	20

E/L = Enrofloxacin mikronisiert durch Luftstrahlmahlung

T/L = Toltrazuril mikronisiert durch Luftstrahlmahlung

Wird zum System aus Aerosil® 200 in dünnflüssigem Paraffin Toltrazuril oder Enrofloxacin zugegeben, vermindert sich die Gelstärke (von 38 auf etwa 22 für Toltrazuril) bzw. bei Enrofloxacin kommt es zur Bildung eines Sols. Das Gelnetzwerk wird durch die Einarbeitung des polaren Modellarzneistoffes zerstört. Ein Zusatz von Cremophor® EL hat auf das ohnehin schon stabile System mit Toltrazuril keinen weiteren Einfluss. Wird Cremophor® jedoch dem Enrofloxacinssystem, das in Form eines Sols vorliegt, zugesetzt, resultiert ein Gel mit einer Gelstärke von etwa 31. Bei den Systemen der hydrophilen Kieselsäure in Miglyol 812 als Trägerphase liegen beide Wirkstoffsysteme in Solform vor. Auch hier erfolgt durch Zugabe von Cremophor eine Umwandlung vom Sol zum Gel.

Cremophor® EL hat ebenfalls netzwerkstabilisierende Eigenschaften. Sinnvoll ist ein Zusatz zu Systemen der hydrophilen Kieselsäure immer dann, wenn nicht ohnehin schon sehr stabile Formulierungen (z.B. mit Toltrazuril in dünnflüssigem Paraffin) vorliegen. Besonders die enrofloxacinhaltigen Systeme, die aufgrund der polaren Eigenschaften des Wirkstoffes destabilisiert werden, und die Systeme mit Miglyol 812 als Trägerphase können bereits durch geringe Mengen an Cremophor® EL vom Sol zum Gel überführt werden. Werden die Sedimentationseigenschaften der Systeme im Schwerkraftfeld untersucht, erweisen sich die Systeme allerdings als gleichwertig bzw. nur geringfügig stabiler als Systeme ohne Cremophor®. Die Fließgrenzen, die in den wirkstoffhaltigen Systemen unter Zusatz von Cremophor® erreicht werden (die Fließgrenzen liegen im Bereich von ca. 4 bis 6 Pascal), reichen nicht aus, um das System in der Lumifuge® stabil zu halten.

Der Einfluss verschiedener Cremophor® EL Konzentrationen auf die toltrazurilhaltigen Suspensionssysteme mit Aerosil® R 972 ist beispielhaft in Abb. 64 für dünnflüssiges Paraffin und Miglyol 812 als Dispersionsmittel dargestellt.

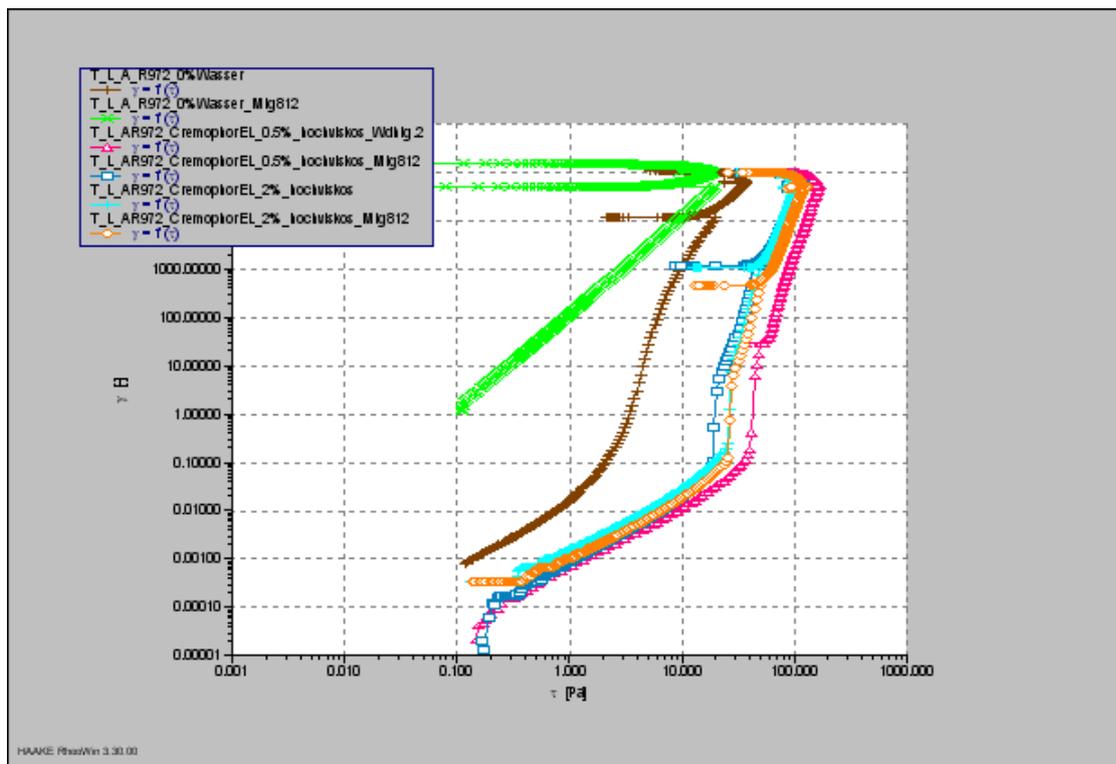


Abb. 64: Fließgrenzen [Pa] der Cremophor® EL freien Systeme im Vergleich mit Cremophor® EL-haltigen Systemen mit Toltrazuril und hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigen Paraffin und Miglyol 812 als Trägerphasen.

Die wirkstoffhaltigen Grundsysteme aus Toltrazuril und hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin (brauner Kurvenverlauf) bzw. Miglyol 812 (grüner Kurvenverlauf) zeigen keine (Miglyol 812) bzw. nur eine sehr niedrige (Paraffinsystem) Fließgrenze. Hier bewirkt der Zusatz von Cremophor® EL bei beiden Trägerphasen deutliche Effekte. Bei dem System mit Paraffin als Dispersionsmittel hat Cremophor® in der Konzentration von 0,5 % [m/m] die Fließgrenzen mit dem höchsten Wert zur Folge. 2,0 % [m/m] an Cremophorzusatz erweist sich als etwas schlechter. Bei Miglyol 812 als Vehikel liegt die 2%ige Zubereitung etwas höher und damit günstiger in Bezug auf die Stabilisierung der Zubereitung infolge von Fließgrenzen.

Auch hier sollen die Systeme in Abhängigkeit von der Polarität der Modellarzneistoffe betrachtet und charakterisiert werden. Tab. 27 gibt einen Überblick über die Gelstärken der wirkstoffhaltigen Systeme mit und ohne Cremophor® EL. Die detaillierten Beschreibungen und Erklärungen der Wirkstoffeinflüsse auf die Grundsysteme der hydrophoben Kieselsäure sind bereits erläutert worden. Toltrazuril, als eher unpolare Wirkstoff, geht keine weiteren Wechselwirkungen mit der Aerosil®-Oberfläche ein, sondern senkt die Gelstärke der Grundsysteme vermutlich aufgrund sterischer Behinderung der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Silanolgruppen. Enrofloxacin ist wegen seiner funktionellen Gruppen in der Lage, Wechselwirkungen mit der Aerosil®-Oberfläche einzugehen, die in Kombination mit der hydrophoben Kieselsäure in Miglyol 812 zusätzlich stabilisierend auf das Gelnetzwerk wirken. In dünnflüssigem Paraffin setzt auch Enrofloxacin die Gelstärke etwas herab.

Die eben kurz zusammengefassten Effekte spiegeln sich auch in den in Tab. 27 gelisteten Gelstärken wider.

Tab. 27: Vergleich der Gelstärken der wirkstoffhaltigen Zubereitungen mit und ohne Cremophor® EL.

System	Gel: $G' > G''$ Sol: $G'' > G'$	Gelstärke $1/\tan \delta$ bei 0,1 Hz
Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	8,3
T/L/Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	5,6
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	16,7
E/L/Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	5,0
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	14,7
Aerosil R 972 in Miglyol 812	Sol	-
T/L/Aerosil R 972 in Miglyol 812	Sol	-
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	6,3
E/L/Aerosil R 972 in Miglyol 812	Gel	4,6
+ Cremophor EL 0,05 % [m/m]	Gel	10,0

E/L = Enrofloxacin mikronisiert durch Luftstrahlmahlung

T/L = Toltrazuril mikronisiert durch Luftstrahlmahlung

Wird dem System aus hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin als Dispersionsmittel Toltrazuril zugesetzt, so sinkt die Gelstärke von ca. 8 auf ca. 6. Ein Zusatz von 0,05 % [m/m] an Cremophor® erhöht die Gelstärke auf rund 17. Das System mit Enrofloxacin als Wirkstoff verhält sich analog. Deutliche Unterschiede zwischen den Wirkstoffen gibt es bei den Formulierungen mit hydrophober Kieselsäure in Miglyol 812 als Trägerphase. Das Grundsystem ohne Wirkstoff liegt als Sol vor. Die Einarbeitung von Toltrazuril verändert diesen Zustand nicht. Mit Hilfe von Cremophor® ist es möglich, aus dem Sol ein Gel der Gelstärke 6 zu machen. Enrofloxacin hat aufgrund seiner funktionellen Gruppen bereits eine stabilisierende Wirkung auf das Aerosil® Netzwerk und es wird aus der Solform des Grundsystems ein Gel. Dieses Gel kann durch Zugabe von Cremophor® noch zusätzlich stabilisiert werden.

Auch im Schwerkraftfeld zeigen die Systeme mit Cremophor® EL deutliche Stabilitätsvorteile. Mit Hilfe von Cremophor® EL können Fließgrenzen geschaffen werden (zwischen 5 und 22 Pascal), die durch Zentrifugieren nur schwer überwunden werden. Die Netzwerkstabilität, die Fließgrenzen und im Zusammenhang damit die Stabilität gegen Sedimentation zeigen für diese Systeme deutlich bessere Werte als ohne Additiv. Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride stellen also eine weitere Möglichkeit dar, Netzwerke zu stabilisieren. Sie bieten die Möglichkeit, den Stabilitätsnachteil, den Systeme mit hydrophober Kieselsäure gegenüber den hydrophilen Vertretern zeigen, zu minimieren. So ist es möglich, die positiven Effekte dieser Systeme mit dem hydrophobisierten Aerosil® R 972, vor allem die Unempfindlichkeit gegenüber Wasser, zu nutzen.

2.4.5.3 Hochdisperse Kieselsäure und Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester

Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester (abgekürzt Polysorbate) sind auch unter dem Handelsnamen Tween® bekannt. Es handelt sich hierbei um Mischungen von Partialestern des Sorbitans und seiner Anhydride mit Fettsäuren. Polysorbate sind nichtionische O/W Emulgatoren. Vor allem Polysorbat 80 (Tween® 80, Strukturformel siehe Abb. 65) ist als Hilfsstoff in oralen und parenteralen Arzneimitteln zugelassen.

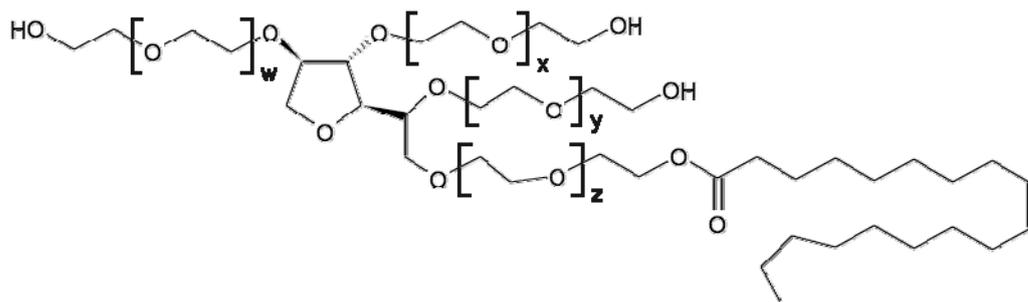


Abb. 65: Strukturformel von Polysorbat 80 (Tween® 80). Es handelt sich hierbei um ein Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonooleat. Die Polymerisationsgrade $w + x + y + z$ entsprechen einem Durchschnittswert von 20.

In den nächsten Versuchen soll ein weiterer Vertreter auf netzwerkstabilisierende Eigenschaften hin untersucht werden. Strukturell liegen viele funktionelle Gruppen vor (Carbonyl-, Hydroxyl und Etherfunktionen), über die Wechselwirkungen mit den Silanolgruppen der Aerosile® denkbar wären.

Ergebnisse und Diskussion

Zuerst werden auch hier die wirkstofffreien Grundsysteme mit verschiedenen Konzentrationen an Tween (0,01; 0,05; 0,1 und 0,5 % [m/m]) versetzt und rheologisch charakterisiert. Der Einfluss des Tweens® in Abhängigkeit des verwendeten Aerosil® Types und des Dispersionsmittels (Miglyol 812 bzw. dünnflüssiges Paraffin) soll betrachtet werden. Die Ergebnisse der rheologischen Messungen unter Verwendung der hydrophoben Kieselsäure sind in Tab. 28 zusammengefasst.

Tab. 28: Rheologische Daten der Systeme mit hydrophober Kieselsäure in Abhängigkeit von der Konzentration an Polysorbat 80 in Miglyol 812 und dünnflüssigem Paraffin.

Konzentration an		Fließgrenze [Pa]	Thixotropie	dynamische Viskosität [mPa·s] bei 300 s ⁻¹	LVE Bereich [Pa]	Gelstärke 1/tan δ bei 0,1 Hz
Aerosil R 972 in Paraffin dünnflüssig	Tween 80					
3.5%	ohne	1,4	938	99	2	8,3
	0.05	15,5	1474	193	1-2	14,3
	0.5	8,9	57	288	5	14,3
in Miglyol 812						
3.5%	ohne	-	25	54	kein	Sol
	0.05	3,6	100	113	2	5
	0.5	8,8	179	226	4	11,1

Die Formulierungen mit der hydrophilen Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin sind bereits ohne Tween® 80 sehr stabil. Das Polysorbat bewirkt hier nur einen leichten Anstieg der Fließgrenze. Ansonsten zeigt es für diese Systeme keinen effektiven Nutzen, d.h. es gibt keine positiven Effekte in Hinblick auf eine Verbreiterung des linear viskoelastischen Bereiches oder einen Anstieg der dynamischen Viskosität und der Gelstärke. Im Gegenteil, die Gelstärke fällt unter Zusatz von Tween® etwas ab. Wird Miglyol 812 als Trägerphase verwendet, so ist das Grundsystem (ohne Tween®) recht instabil. Es liegt ein sehr schwaches Gel (Gelstärke von etwa 2) ohne Fließgrenze und mit einem sehr schmalen LVE Bereich vor. Hier bewirkt das Polysorbat die Schaffung von Fließgrenzen. Die dynamische Viskosität nimmt zu (von etwa 43 mPa·s auf ca. 100 mPa·s) und der linear viskoelastische Bereich wird etwas vergrößert. Allerdings reicht auch hier die Fließgrenzenerhöhung nicht aus, um die Systeme effektiv im Zentrifugalfeld zu stabilisieren. Die größte Wirkung des Tween® 80 wird auch hier (siehe auch Abschnitt 2.4.5.1 und 2.4.5.2) bei den Systemen der hydrophoben Kieselsäure erreicht.

Wird Tween® 80 den Systemen der hydrophoben Kieselsäure zugesetzt, so resultieren, unabhängig von der Trägerphase, höhere Fließgrenzen, ein Anstieg der dynamischen Viskosität, die Vergrößerung des linear viskoelastischen Bereiches und im Zusammenhang damit steigt auch die Gelstärke. Das Polysorbat bewirkt also die Ausbildung stabilerer Netzwerke. Die optimalen Konzentrationen an Tween® unterscheiden sich je nach verwendetem Dispersionsmittel. Im dünnflüssigen Paraffin wird bereits bei einer Konzentration von 0,05 % [m/m] Tween® 80 eine Gelstärke von etwa 14 erreicht, die auch bei der zehnfachen Menge an Tween keine Veränderung zeigt. Für Miglyol 812 liegt die benötigte Konzentration etwas höher. Bei dem Miglyolsystem wird außerdem, vermittelt durch das Polysorbat, ein Übergang vom Sol (Grundsystem ohne Zusatz) zum Gel erreicht. Der Einfluss von Tween® 80 auf die wirkstoffhaltigen Systeme ist in Abb. 66 anhand der Fließgrenzen dargestellt.

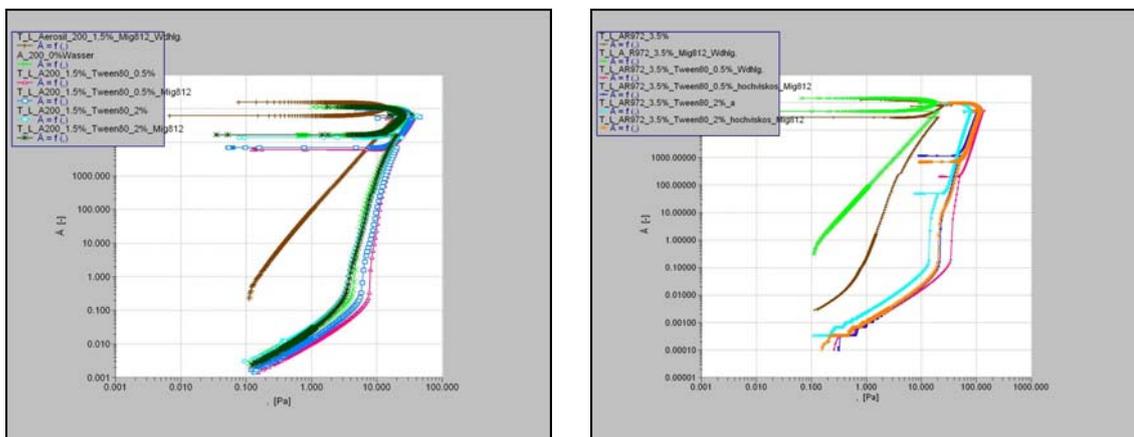


Abb. 66: Darstellung der Fließgrenzen der wirkstoffhaltigen Systeme mit und ohne Tween® 80; links für die hydrophile und rechts für die hydrophobe Kieselsäure.

Aufgetragen ist hier die Schubspannung (x-Achse) gegen die Deformation (y-Achse). Die linke Abbildung zeigt das System mit Aerosil® 200 mit Toltrazuril als Wirkstoff in dünnflüssigem Paraffin bzw. Miglyol 812. Der Einfluss des Tweens® auf das paraffinhaltige System zeigt auch hier bei den wirkstoffhaltigen Systemen keine deutlichen Effekte, da bereits ohne Additiv Fließgrenzen zu verzeichnen sind, die durch das Polysorbat nur noch geringfügig zu höheren Werten hin verschoben werden. Das System mit Miglyol 812 als Dispersionsmittel zeigt ohne Tween keine Fließgrenze (brauner Kurvenverlauf, links in der Abbildung). Durch Tween® 80 kommt es bei diesem System überhaupt erst zur Ausbildung von Fließgrenzen. Die Aerosil® R 972 Grundsysteme zeigen nur sehr schwache (in dünnflüssigem Paraffin, brauner Kurvenverlauf, rechts in der Abbildung) bzw. gar keine Fließgrenzen (in Miglyol 812, grüner Kurvenverlauf, rechts in der Abbildung). Hier zeigen die Formulierungen infolge des Tweens® deutlich ausgeprägte Fließgrenzen bei Werten um 10 Pascal. Zur Beurteilung der Modellarzneistoffeinflüsse auf die Systeme mit Tween® 80 werden Suspensionen mit Enrofloxacin bzw. Toltrazuril und hydrophober Kieselsäure in Miglyol 812 bzw. dünnflüssigem Paraffin mit und ohne Zusatz von Tween® 80 hergestellt und im Hinblick auf die Veränderungen in den Gelstärken miteinander verglichen. Ein Überblick über die Gelstärken gibt Tab. 29.

Tab. 29: Vergleich der Gelstärken der wirkstoffhaltigen Zubereitungen mit und ohne Tween® 80.

System	Gel: $G' > G''$ Sol: $G'' > G'$	Gelstärke 1/tan δ bei 0,1 Hz
Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	8,3
T/L/Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	5,6
+ Tween 80 0,05 % [m/m]	Gel	16,7
E/L/Aerosil R 972 in dünnflüssigem Paraffin	Gel	5,0
+ Tween 80 0,05 % [m/m]	Gel	19,2
Aerosil R 972 in Miglyol 812	Sol	-
T/L/Aerosil R 972 in Miglyol 812	Sol	-
+ Tween 80 0,05 % [m/m]	Sol	-
E/L/Aerosil R 972 in Miglyol 812	Gel	4,6
+ Tween 80 0,05 % [m/m]	Gel	10,6

E/L = Enrofloxacin mikronisiert durch Luftstrahlmahlung

T/L = Toltrazuril mikronisiert durch Luftstrahlmahlung

Wird dünnflüssiges Paraffin als Dispersionsmittel verwendet, so bewirkt die Einarbeitung der Modellarzneistoffe (wie bereits mehrfach im Vorfeld beschrieben) ein Absinken der Gelstärke. Ein Zusatz von Polysorbat 80 0,05 % [m/m] genügt, um deutlich stabilere Gele mit Gelstärken zwischen 16 und 19 zu erhalten. Miglyol 812 als Trägerphase geht bereits Wechselwirkungen mit dem Aerosil® R 972 ein, die einer Netzwerkbildung entgegengerichtet sind. Bereits das Grundsystem liegt als Sol vor. Wird in diese Formulierung Toltrazuril eingebracht, das ebenfalls über sterische Effekte einer Netzwerkbildung entgegenwirkt, so bleibt der Solzustand erhalten. Auch eine Zugabe von Tween® 80 genügt in der verwendeten Konzentration nicht, um das Sol in ein Gel zu überführen. Das deutlich polarere Enrofloxacin ist in der Lage, den Solzustand des Grundsystems in einen Gelzustand zu überführen. Hier bewirkt der ergänzende Zusatz von Tween® 80 die Ausbildung eines noch stabileren Gels (Gelstärke von etwa 10).

Es zeichnen sich deutliche Parallelen zu den vorangegangenen Untersuchungen an Poloxameren und den Polyoxyethylen-Fettsäureglyceriden ab.

Ein Zusatz von Wasserstoffbrückenbildnern zu bereits sehr stabilen Systemen, wie z.B. dem System der hydrophilen Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin, erweist sich nicht als sinnvoll. Es ist zwar möglich, auf diese Weise die Fließgrenze noch etwas zu erhöhen, allerdings kommt es hierbei zu einer Abnahme der Gelstärke.

Den größten positiven Nutzen durch Zusatz an Pluronic®, Cremophor® EL bzw. Tween® 80 zeigen die Systeme mit Aerosil® R 972. Die Anhebung der Fließgrenzen, der dynamischen Viskosität und die Verbreiterung des linear viskoelastischen Bereiches werden erreicht. Parallel dazu steigen die Gelstärken an. Im Schwerkraftfeld zeigen diese Systeme in Abhängigkeit von den Modellarzneistoffeigenschaften deutliche Vorteile gegenüber additivfreien Formulierungen (siehe Abb. 67).

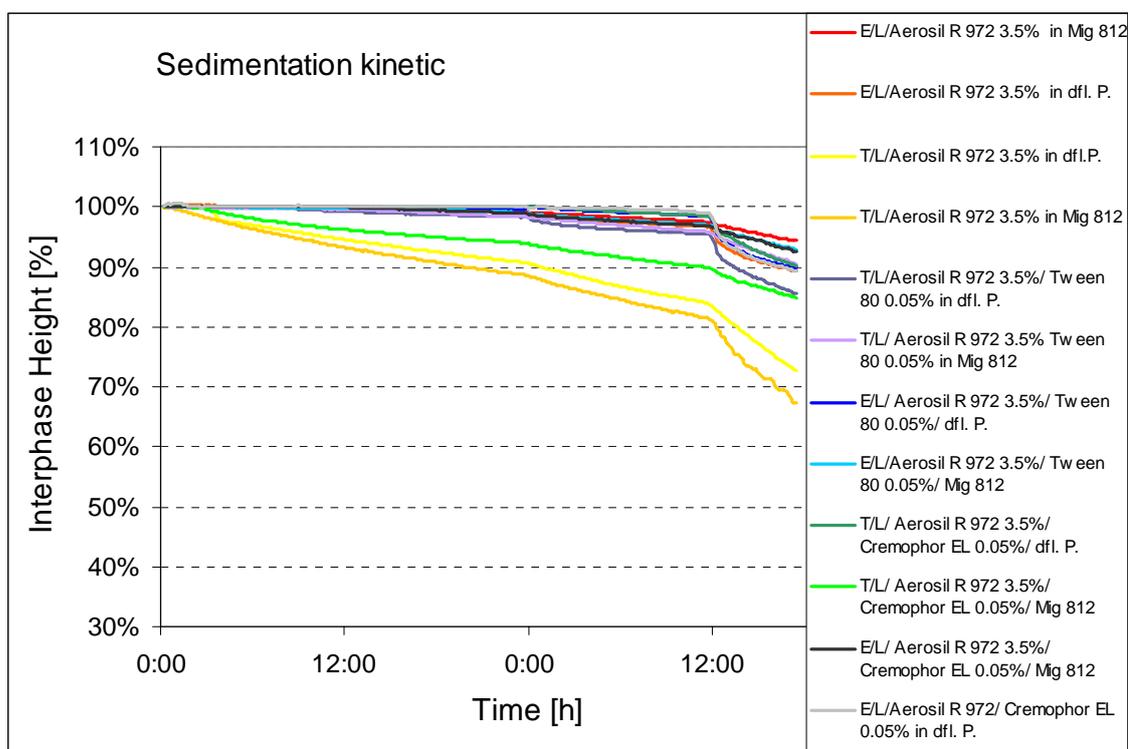


Abb. 67: Darstellung des Sedimentationsverhaltens der wirkstoffhaltigen Systeme mit hydrophober Kieselsäure unter Zusatz von Cremophor® EL und Tween® 80 in Miglyol 812 bzw. dünnflüssigem Paraffin als Dispersionsmittel.

In der obigen Abbildung ist das Sedimentationsverhalten der Formulierungen mit hydrophober Kieselsäure in Abhängigkeit vom Modellarzneistoff, vom Dispersionsmittel und im direkten Vergleich mit und ohne Zusatz von Cremophor® EL bzw. Tween® 80 dargestellt. Für die Systeme mit Toltrazuril als disperse Phase erweisen sich alle Systeme mit Additiv als deutlich stabiler im Vergleich zu den Grundsystemen (gelber und oranger Kurvenverlauf). Am instabilsten im Kurvenverlauf, aber immer noch oberhalb der Referenzsysteme, ist das System aus Toltrazuril mit Cremophor® EL in Miglyol 812 (hellgrüner Kurvenverlauf). Enrofloxacin geht aufgrund seiner funktionellen Gruppen mit der hydrophoben Kieselsäure Wechselwirkungen ein, die bereits ohne weitere Zusätze recht stabile Systeme erzeugen. Allein

aus der Sedimentationskinetik lässt sich der Nutzen von Wasserstoffbrückenbildnern für die Enrofloxacinsysteme nicht belegen. Allerdings sind bereits in Tab. 27 und Tab. 29 anhand der Gelstärken die positiven Effekte auch auf die Enrofloxacinformulierungen gezeigt worden.

An zwei weiteren, Hilfsstoffen mit ähnlichen funktionellen Gruppen (Polidocanol und Polyethylenglykol) sollen die netzwerkstabilisierenden Eigenschaften überprüft werden.

2.4.5.4 Hochdisperse Kieselsäure und Polyethylenglykol

Polyethylenglykol (kurz PEG) ist ein, je nach Kettenlänge, flüssiges oder festes, chemisch inertes, wasserlösliches und untoxisches Polymer. Chemisch gesehen handelt es sich bei PEG um einen Polyether des zweiwertigen Alkohols Glykol (Ethandiol). Die allgemeine Formel der Polyethylenglykole ist in Abb. 68 dargestellt.



Abb. 68: Allgemeine Formel der Polyethylenglykole; der Polymerisationsgrad n variiert zwischen 3 und 200.

Polyethylenglykole sind in verschiedenen Medikamenten enthalten. Sie haben eine penetrationsfördernde Wirkung, d.h. die Darmwand bzw. die Haut wird durchlässiger für Wirkstoffe.

Nachteilig ist, dass PEG mit einer großen Zahl von Stoffen Unverträglichkeiten zeigt. Phenolische Substanzen werden gebunden und dadurch teilweise inaktiviert. Die Ethersauerstoffbrücken, ebenso wie die endständige Hydroxylgruppe, ermöglichen die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und Dipolwechselwirkungen.[21]

Für die Versuche wird Polyethylenglykol 400 verwendet. Es liegt in flüssiger Form vor und hat eine Molaren Masse von 380 bis 420 g/mol.

Ergebnisse und Diskussion

Zur Überprüfung, ob sich netzwerkstabilisierende Eigenschaften auch für Polyethylenglykole am Beispiel von PEG 400 nachweisen lassen, wird das Grundsystem mit Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin mit Konzentrationen von 0,05, 0,1 und 0,5 % [m/m] an PEG 400 versetzt und rheologisch charakterisiert. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tab. 30 zusammengefasst.

Tab. 30: Rheologische Daten der Systeme mit hydrophober Kieselsäure in Abhängigkeit von der Konzentration an Polyethylenglykol 400 in dünnflüssigem Paraffin.

Konzentration in % [m/m]		Fließgrenze [Pa]	G' = G'' 0,1 Hz [Pa]	Thixotropie	dyn. Visk. bei 300 s ⁻¹ [mPa·s]	LVE [Pa]	Gelstärke 1/ tan δ
Aerosil R 972	PEG 400						
3,5	ohne	1,4	3,5	938	99	2	8,3
	0,05	8,9	9,5	24	188	3	15,2
	0,1	13,7	14	241	212	4	15,2
	0,5	12,5	15	191	307	3-4	15,2

Auch PEG 400 zeigt stabilisierende Effekte auf das Gelnetzwerk der hydrophoben Kieselsäure. Das Polyethylenglykol bewirkt ebenfalls eine Verschiebung der Fließgrenzen, unabhängig ob die Fließgrenzen mit Hilfe der Rotations- (aus den Fließkurven) oder Oszillationsrheologie (aus dem Amplitudensweep) bestimmt werden, zu höheren Werten. Die Abweichungen sind unter anderem auf die unterschiedliche Messmethodik und die Empfindlichkeit des verwendeten Rheometers zurückzuführen. Im Rotationsmodus wird zur Bestimmung der Fließgrenze $D \rightarrow 0$ extrapoliert. Im Oszillationsmodus wird die Schubspannung am Kreuzpunkt der G' und G'' Kurven ermittelt.

Die dynamische Viskosität steigt und auch der linear viskoelastische Bereich wird vergrößert. Die Gelstärke steigt deutlich, bleibt dann allerdings konstant und ändert sich auch bei weiterer Erhöhung der Konzentration an PEG 400 nicht. Die optimale Konzentration an Polyethylenglykol scheint bei diesem System bei etwa 0,1 % [m/m] zu liegen. Die Fließgrenze und der LVE Bereich liegen hier etwas höher als bei den anderen Konzentrationen.

Die Analogien zu den vorangegangenen Untersuchungen sind deutlich. Die funktionellen Gruppen des PEG 400 sind ebenfalls in der Lage, mit den Silanolgruppen des Aerosils® zu interagieren. In der richtigen Konzentration führt dies im untersuchten Dispersionsmittel zu einer deutlichen Stabilisierung der gebildeten Netzwerkstrukturen.

2.4.5.5 Hochdisperse Kieselsäure und Polidocanol

Hydroxypolyethoxydodecan (INN) ist auch unter dem Handelsnamen Thesit bekannt. In vielen Rezepturen ist es als Oberflächenanästhetikum enthalten. Polidocanol ist ein nichtionischer Emulgator. Die allgemeine Formel ist in Abb. 69 zu sehen.



Abb. 69: Allgemeine Formel von Polidocanol.

Die Molare Masse beträgt rund 600 g/mol. Polidocanol enthält durchschnittlich neun Ethylenoxideinheiten.

Die funktionellen Gruppen sind ähnlich denen im PEG 400 und ermöglichen ebenfalls die Ausbildung von Wasserstoffbrücken.

Ergebnisse und Diskussion

Es soll an einem weiteren Beispiel überprüft werden, ob sich die Ergebnisse aus den vorangegangenen Untersuchungen zur Netzwerkstabilisierung auch auf Polidocanol übertragen lassen. Dazu werden in das Grundsystem aus hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin verschiedene Konzentrationen an Polidocanol eingearbeitet (0,05, 0,1 und 0,5 % [m/m]) und rheologisch charakterisiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 31 abgebildet.

Tab. 31: Rheologische Daten der Systeme mit hydrophober Kieselsäure in Abhängigkeit von der Konzentration an Polidocanol in dünnflüssigem Paraffin.

Konzentration in % [m/m]		Fließgrenze [Pa]		$G' = G''$ 0,1 Hz [Pa]	Thixotropie	dyn. Visk. bei 300 s^{-1} [mPa·s]	LVE [Pa]	Gelstärke $1/\tan \delta$
Aerosil R 972	Polidocanol							
3,5%	ohne	1,4		3,5	938	99	2	8,33
	0,05	1,3	6,1	3,2	99	134	2	8
	0,1	3,3	8,8	3,4	13	167	3-4	8
	0,5	4,9	12	7	9	211	4	10,2

Auch unter Polidocanolzusatz zeigt sich ein Anstieg der Fließgrenze, allerdings fällt dieser nicht in dem Maße aus wie beispielsweise bei Pluronic® oder auch bei Polyethylenglykol 400. Außerdem zeigen die im Rotationsmodus ermittelten Kurven zwei Fließgrenzen (siehe Abb. 70, links und in Tab. 31). Es wäre möglich, dass durch das Polidocanol zwei unterschiedliche Agglomerattypen mit unterschiedlichen Aggregatstärken gebildet werden.

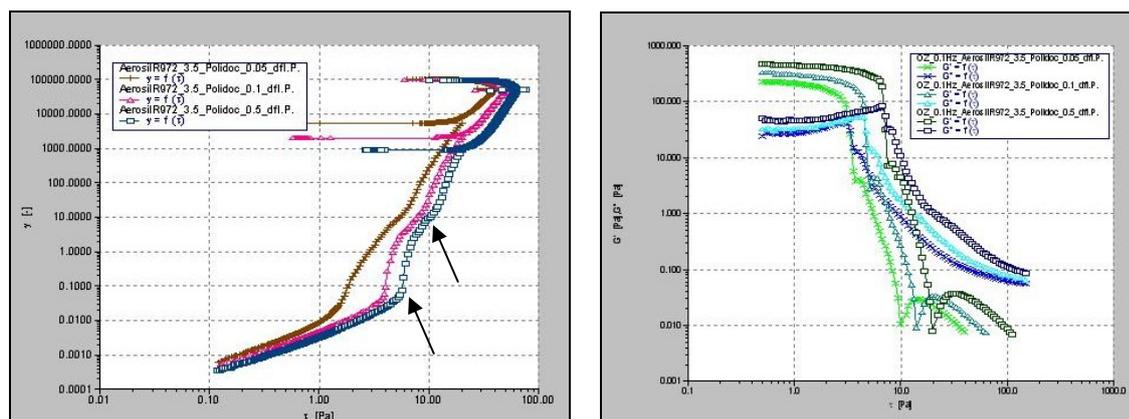


Abb. 70: Zwei Möglichkeiten zur Bestimmung der Fließgrenzen am Beispiel der wirkstofffreien Formulierungen mit hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin und 0,05; 0,1 bzw. 0,5 % [m/m] Zusatz an Polidocanol; links: Fließgrenzenbestimmung im Rotationsmodus; rechts: Fließgrenzenbestimmung am Kreuzpunkt von G' und G'' im Oszillationsmodus (Amplitudensweep).

Zur sicheren Bestimmung der Fließgrenzen wird der Gel-Sol-Übergang, also der im Amplitudensweep ermittelte Schnittpunkt der G' und G'' Kurven, herangezogen. Die deutlichen Effekte des Polidocanols zeigen sich erst bei einer Konzentration von etwa 0,5 % [m/m]. Hier zeigt sich auch für die dynamische Viskosität der höchste Wert. Der linear viskoelastische Bereich ist bei dieser Konzentration ebenfalls am größten, die Netzwerkstrukturen also am stabilsten. Dies spiegelt sich auch in der Gelstärke wieder, die hier auch den größten Wert erreicht. Allerdings sind die Effekte hier bei weitem nicht so ausgeprägt, wie bei den zuvor untersuchten Netzwerkstabilisatoren. Besonders der Unterschied zum strukturell sehr ähnlich aufgebauten Polyethylenglykol 400 fällt auf (Vergleich Abb. 68 und Abb. 69). Mit Hilfe der molaren Massen von Polidocanol (600 g/mol) und PEG 400 (400 g/mol) lässt sich ermitteln, wie viele $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -Einheiten in den Molekülen vorkommen. Für Polidocanol ergäbe sich für n ein Wert

von 12, laut Literaturangaben liegt der Wert aber durchschnittlich bei 9. Für PEG 400 beträgt $n = 8$. Die Anzahl der zur Wasserstoffbrückenbildung befähigten Ethersauerstoffeinheiten ist also sehr ähnlich bzw. etwas günstiger für Polidocanol. Allerdings zeigen sich Unterschiede in der Hydroxylgruppenanzahl. So hat PEG 400 pro Molekül zwei endständige Hydroxylgruppen, während Polidocanol nur eine aufweist. Also scheinen die stabilisierenden Eigenschaften im Wesentlichen von der Hydroxylgruppenanzahl abzuhängen. Da Polidocanol nur eine endständige Hydroxylgruppe besitzt, ist eine Verbrückung, wie sie in Abb. 47 schematisch für Pluronic® dargestellt ist, nicht möglich. Der strukturelle Aufbau von Pluronic®, Cremophor® EL (siehe Abb. 62) und Tween® 80 (siehe Abb. 65) zeigt bei allen Molekülen mindestens zwei endständige Hydroxylgruppen bzw. bei Cremophor® EL eine Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom Nummer 12 (C-12) der Rizinolsäure. Bei Cremophor® und Tween® gibt es zusätzlich noch Carbonylfunktionen. Wichtig ist also das Vorhandensein von mehreren Hydroxylgruppen innerhalb des Moleküls oder endständig im Molekül, um eine deutliche Netzwerkstabilisierung zu erreichen.

Für den unpolaren Modellarzneistoff Toltrazuril ergibt ein Zusatz von 0,05 % [m/m] Tween® 80 bzw. Cremophor® EL oder Pluronic® PE 0,07 bis 0,09 % [m/m] im System aus hydrophober Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin die stabilsten Systeme.

Der polare Modellarzneistoff Enrofloxacin wirkt bereits stabilisierend auf das System aus Aerosil® R 972 in dünnflüssigem Paraffin bzw. Miglyol 812. Ein ergänzender Zusatz von 0,05 % [m/m] Tween® 80 bzw. Cremophor® EL oder Pluronic® PE 0,09 % [m/m] führt zu einem Anstieg der Gelstärke.

C Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Möglichkeiten zur Stabilisierung öligere Suspensionsysteme aufgezeigt. Die Stabilisierung erfolgt in Hinblick auf eine Minimierung bzw. Unterbindung von Sedimentationsvorgängen der dispersen Phase. Für die zwei Modellarzneistoffe Enrofloxacin und Toltrazuril werden oral applizierbare Formulierungen erarbeitet.

Mit Hilfe der Sättigungslöslichkeiten der Modellarzneistoffe erfolgt die Bestimmung geeigneter öligere Trägerphasen für die Formulierungen, in die die mikronisierten Wirkstoffe eingebracht werden. Erste Untersuchungen werden mit Miglyol 812, Miglyol 840, Baumwollsaatöl und dünnflüssigem Paraffin durchgeführt.

Die Mikronisierung erfolgt sowohl über Nassmahlung in einer Glasperlmühle als auch, zum direkten Vergleich der Methoden, durch Luftstrahlmahlung auf einer Spiralstrahlmühle. Enrofloxacin besteht aus kleinen rhombischen bzw. quaderförmigen Wirkstoffpartikeln, die sich mit beiden Mahlmethoden mikronisieren lassen. Toltrazuril ist aus sehr langen, nadelförmigen Kristallen aufgebaut. Die Nassmahlung in der Glasperlmühle führt auch hier zum gewünschten Feinheitsgrad. Für die Mikronisierung mittels Luftstrahlmahlung erweist sich der Wirkstoff jedoch als nicht geeignet. Er fließt sehr schlecht, ist zu elastisch und haftet an den Wandungen der Mahlkammer. Die Mühle setzt sich sofort zu und die Mahlung muss abgebrochen werden. Der Zusatz von Mahlhilfsmitteln ist bei einer Weiterverarbeitung störend und daher nicht erwünscht. Die Mikronisierung des Toltrazurils in einer Spiralstrahlmühle unter Stickstoffkühlung bei Betriebstemperaturen um -70 °C verläuft ohne Komplikationen. Der Wirkstoff wird gut mikronisiert. Bei Enrofloxacin zeigen die über Nassmahlung hergestellten Suspensionskonzentrate feinere Partikelgrößenverteilungen als der luftstrahlmikronisierte Wirkstoff. Bei Toltrazuril sind die erreichten Partikelgrößenverteilungen beider Mikronisierungsmethoden vergleichbar, insgesamt aber etwas schlechter im Ergebnis als bei Enrofloxacin. Es werden mit Hilfe der mikronisierten Wirkstoffe einfache Suspensionssysteme der Modellarzneistoffe in den Trägerölen hergestellt. Diese werden bei Raumtemperatur und 40 °C gelagert. Beobachtet wird die Partikelgrößenverteilung im Verlauf der Lagerung in Abhängigkeit von der Lagertemperatur und von der Art der Mikronisierung (Nassmahlung oder Luftstrahlmahlung). Hier zeigen beide Wirkstoffe über einen Beobachtungszeitraum von 600 Tagen keine Veränderungen in den Partikelgrößenverteilungen. Die Systeme werden außerdem hinsichtlich ihres Sedimentationsverhalten und der Aufschüttelbarkeit charakterisiert. Generell zeigen die Systeme, die den perlmühlgemahlene Wirkstoff enthalten, ein lockereres Sediment, das sich leichter redispersieren lässt. Die Suspensionen mit den luftstrahlgemahlene Modellarzneistoffen neigen zur Bildung kompakterer Sedimente. In Abhängigkeit von der Lagertemperatur (Raumtemperatur oder 40 °C) laufen Sedimentationsprozesse beschleunigt ab, vermutlich aufgrund der temperaturbedingten Abnahme der Viskosität des Dispersionsmittels in den untersuchten Systemen. Die Aufschüttelbarkeit bei den Systemen mit Miglyol 812, Miglyol 840 und dünnflüssigem Paraffin ist etwa vergleichbar gut. Baumwollsaatöl zeigt aufgrund der relativ hohen Eigenviskosität sehr ungünstige Ergebnisse in Bezug auf die Redispersierbarkeit der dispersen Phase. Als

Trägerphase für die komplexen Systeme aus Wirkstoff und rheologisch aktivem Hilfsstoff werden Miglyol 812 und dünnflüssiges Paraffin verwendet.

Gelsysteme mit Ethylen/Propylen/Styrol und Butylen/Ethylen/Styrol Copolymeren (Versagel®), organomodifizierten Bentoniten (Tixogel®) und Trihydroxystearinderivaten (Rheocin®) ergeben besonders langzeitstabile Systeme. Die Zulassung dieser Stabilisatoren beschränkt sich allerdings ausschließlich auf den Kosmetikbereich. Chemisch inerte Feststoffe (wie z.B. Saccharose), die zusätzlich zum Wirkstoff in die ölige Trägerphase eingearbeitet werden, zeigen aufgrund der Erhöhung der Partikeldichte im System eine Verzögerung der Sedimentation. Neben der bereits bekannten hochdispersen Kieselsäure, Aerosil® 200, zeigt auch die hydrophob modifizierte Kieselsäure, Aerosil® R 972, günstige Eigenschaften, besonders für wasserfreie Systeme. Das hydrophobe Aerosil® bildet Systeme, deren dynamische Viskosität relativ unabhängig vom Wassergehalt ist. Geringe Mengen an Wasser haben einen kleinen Anstieg der Viskosität zur Folge, nimmt die Wasserkonzentration weiter zu, bleibt die Viskosität konstant. Während die hydrophile Kieselsäure bei geringen Wassermengen einen deutlichen Viskositätsanstieg zeigt, bricht bei einer weiteren Erhöhung des Wassergehaltes das Gelnetzwerk jedoch zusammen. Spuren an Wasser in der unpolaren Trägerphase scheinen die Ausbildung eines Gelnetzwerkes über die Silanolgruppen der Aerosil®-Oberfläche zu fördern. Höhere Wassermengen bewirken, dass die hydrophile Kieselsäure der hydrophoben, unpolaren Trägerphase ausweicht und agglomeriert. Diese Agglomerate sind mittels Laserbeugung detektierbar.

Die Stabilisierung des Gelnetzwerkes mittels geringer Mengen an Wasser zeigt sich sowohl im Sedimentationsverhalten im Schwerkraftfeld, als auch in der vergleichenden Betrachtung der Gelstärken der wasserfreien und wasserhaltigen Systeme. Der Nachteil des hydrophoben Aerosils® R 972 ist in seiner geringen Netzwerkstabilität und damit verknüpften recht kurzen Lagerzeit solcher Formulierungen zu sehen. Wasser als Zusatz zur Stabilisierung und Optimierung dieses Netzwerkes ist jedoch nicht erwünscht, da wasserfreie, ölige Formulierungen entwickelt werden sollen.

Untersuchungen zeigen, dass sich anstelle von Wasser auch andere Hilfsstoffe eignen, die zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken befähigt sind. Poloxamere®, Tween® 80 Cremophor® EL, Polyethylenglykol 400 und Polidocanol haben in den untersuchten Systemen ebenfalls netzwerkstabilisierende Eigenschaften. Bei Polidocanol zeigen sich diese Effekte nicht so deutlich. Strukturell ist Polidocanol den anderen Additiven recht ähnlich, allerdings besitzt es nur eine endständige Hydroxylgruppe, während die anderen Hilfsstoffe mindestens zwei endständige bzw. eine endständige und eine Hydroxylgruppe innerhalb des Moleküls tragen. Die Kombination aus Aerosil® R 972 und den Wasserstoffbrückenbildnern ermöglicht, neben der Verbesserung der Suspensionsstabilität (getestet im Zentrifugalfeld), auch einen Anstieg der Fließgrenzen, des linear viskoelastischen Bereiches (je größer, desto stabiler ist das Gelnetzwerk) und im Zusammenhang damit der Gelstärke.

Die Abhängigkeit der Aerosil®-Systeme von der Trägerphase (Miglyol 812 bzw. dünnflüssiges Paraffin) und von den Eigenschaften des dispergierten Wirkstoffes wird betrachtet. Es zeigt sich, dass dem dünnflüssigen Paraffin als Trägerphase relativ geringe Mengen an Aerosil® zur Stabilisierung und Viskositätserhöhung reichen. Strukturell gibt es hier keine Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken zwischen der Trägerphase und der Kieselsäureoberfläche. Bei Miglyol 812, ein mittelkettiges Triglycerid, sind solche Wechselwirkungen denkbar. Hier reichen die Aerosil®-

Konzentrationen, die für das dünnflüssige Paraffin als günstig befunden werden, nicht aus. Eine Konzentrationsanpassung ist nötig. Aber nicht nur die Art des Dispersionsmittels, sondern auch die Eigenschaften der dispersen Phase, beeinflussen das Gesamtsystem. Toltrazuril ist ein unpolarer Wirkstoff, der keine Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken mit der Trägerphase bzw. dem Aerosil® eingeht. Wird es in das System eingearbeitet, fällt die Gelstärke leicht ab, die Fließgrenzen und die dynamische Viskosität steigen infolge des Feststoffanteils in dem Gelsystem an.

Enrofloxacin hingegen ist polar und kann über Wasserstoffbrücken interagieren. Stabile Grundsysteme mit stabilen Gelnetzwerken, z.B. aus hydrophiler Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin, werden durch Enrofloxacin in ihrer Gelstärke geschwächt.

Die Silanolgruppen gehen Wechselwirkungen mit Enrofloxacin ein, anstatt über Wasserstoffbrücken der Silanolgruppen untereinander ein ausgedehntes Netzwerk auszubilden. Schwache Grundsysteme hingegen, wie z.B. hydrophobe Kieselsäure in dünnflüssigem Paraffin bzw. in Miglyol 812 oder hydrophile Kieselsäure in Miglyol 812, werden in ihrer Gelstärke und Netzwerkstabilität gestärkt.

Es wurde gezeigt, dass für Wirkstoffe mit unterschiedlichen Polaritäten in öligen Suspensionsgrundlagen jeweils unterschiedlich optimierte Formulierungen erforderlich sind. Für die Modellarzneistoffe Enrofloxacin und Toltrazuril wurde jeweils eine solche Formulierung erarbeitet. Dabei wurden Hilfsstoffe gefunden, die besonders die Netzwerke des hydrophoben Aerosils® stärken und die Lagerstabilität solcher Suspensionen deutlich erhöhen.

D Methoden und Geräte

1 Mikronisierung

Nassmahlung auf der Glasperlmühle Dyno-Mill, Typ KDL, 300 ml,
Bayer HealthCare AG, Monheim

Die Mahlung erfolgt wie unter 2.1.1 beschrieben:

200g Wirkstoff werden in einem 1000 ml Becherglas eingewogen. Das jeweilige Trägeröl (Miglyol 812, Miglyol 840, dünnflüssiges Paraffin oder Baumwollsaatöl) mit einer Menge von 800 g wird unter Rühren zugegeben. Die Suspension wird 20 Minuten mit dem Zahnrührer auf Stufe 2 bei Raumtemperatur gerührt bis ein homogenes Aussehen entstanden ist. Mit der Dyno-Mill wird die Suspension mikronisiert. Das Füllvolumen der Kammer beträgt 300 ml. Die Mühle wird mit 80 %, d.h. 240 ml Perlen (7503 Glasperlen SL 0,75-1 mm) befüllt. Der Eintrag (100 ml Probenmaterial) wird ständig auf dem Magnetrührer bei 350 UpM gerührt. Über eine Schlauchquetschpumpe wird die Suspension in die Mahlkammer befördert. Insgesamt wird die Suspension 3 mal hintereinander gemahlen, wobei die Suspension nach der Mahlung nicht im Kreislauf wieder in die Mühle gepumpt wird, sondern, zur besseren Kontrolle über die tatsächlichen Mahldurchgänge der gesamten Suspension, komplett aufgefangen und erneut gemahlen wird.

Luftstrahlmahlung, 8-Zoll-Luftstrahlmühle, Bayer HealthCare AG, Monheim

Die Wirkstoffe werden auf einem Blech verteilt und über einen Schlauch langsam und möglichst gleichmäßig über die Injektordüse in die 8-Zoll-Luftstrahlmühle eingesogen. Die 8-Zoll-Luftstrahlmühle ist eine Spiralstrahlmühle mit einer Mahlkammer von 200 mm Durchmesser. Der Mahlring enthält 6 Düsen mit einer Auslassöffnung von 2 mm, der Abscheidering hat einen inneren Durchmesser von 6 cm. Die Mahlung erfolgt bei einem Luftdruck und Mahldruck von 5,6 bar.

Luftstrahlmahlung/ Kaltmahlung, Spiralstrahlmühle Bayer AG, Leverkusen
Typ LSM 100 mit PTFE-Auskleidung

Mahldüsen: 1,5 – 1,6 mm Lavaldüsen aus Edelstahl

Injektordüse: 1,9 – 2,2 mm aus Edelstahl

Auslassscheibe mit Bohrung: 15 mm aus PTFE

Vordruck Injektor- und Mahldüsen: 11 bar

Temperatur: - 66 bis 70 °C

2 Wirkstoffcharakterisierung

Korngrößenanalyse, Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., UK

Dispersionsmittel: dünnflüssiges Paraffin

Messprinzip: Mie-Streuung

Lichtquellen: Rote Lichtquelle

Helium-Neon-Laser

Blaue Lichtquelle

Festkörperlichtquelle

Gehaltsbestimmung, HPLC

Toltrazuril:

Fließmittel	Eluent A: Wasser + 100 µl Phosphorsäure Eluent B: Acetonitril + 100 µl Phosphorsäure
Säule	Cromasil 100 C ₁₈ , 5 x 250 mm, 5 µm
Flussrate	1,0 ml/min
Detektions-Wellenlänge	UV 240 nm

Enrofloxacin:

Fließmittel	Triethylamin : Acetonitril 87:13 (v/v) (vorher pH Einstellung des Triethylamins auf pH 3 mit Phosphorsäure)
Säule	Nucleosil RP ₁₈ , 4,6 x 250 mm, 5 µm
Flussrate	1,5 ml/min
Detektions-Wellenlänge	UV 278 nm

Mikroskopie, Digitales Mikroskop der Modellreihe VHX-100, Firma KEYENCE, Japan

Benetzungswinkel, KRÜSS-Tensiometer K 100, KRÜSS GmbH, Hamburg

Zur Bestimmung der Kapillarität der Pulverpackung (Modellarzneistoffe) wird zuerst eine Kalibrierungsmessung mit einer sehr gut benetzenden Flüssigkeit (HFE 7500 = Fluorkohlenstoff) durchgeführt. Die Messungen erfolgen bei Raumtemperatur nach der Kapillar-Steigmethode.

Elektronenmikroskopie

Gerät: JEOL JSM-5600LV Scanning Electron Microscope

Modus: Hochvakuum

Signalart: Second Electron Image

Spannung am Filament: 10 kV

Gerät zur Goldbedampfung der Proben in Argonatmosphäre:

SCD 005 Sputter Coater – BAL-TEC

Transmissionsdiffraktometrie

Gerät: STOE STADI-P mit PSD2

3 Sedimentationsanalyse

TURBISCAN LAB™, KRÜSS GmbH, Hamburg

Das Messprinzip beruht auf der gleichzeitigen Ermittlung der Transmission und Rückstreuung von Licht im nahen Infrarot.

Messprinzip: Lichtstreuung

Lichtquelle: 880 nm

Detektoren: Photodioden

Temperaturbereich: 5 – 60 °C; verwendeter Bereich 20 – 40°C

Probenvolumen: max. 22 ml

LUMIFuge®, L.U.M. GmbH, Berlin

Die Lumifuge ist eine analytische Zentrifuge, die Entmischungsprozesse disperser Stoffsysteme beschleunigt und während der Zentrifugation über einen optischen Sensor detektiert.

Messprinzip: Lichtstreuung

Geschwindigkeit: 300 – 3000 UpM (12 – 1100g)

Probenvolumen: 0,1 – 2,0 ml

Programm: Kombitest_14_28_112g

Für die Messungen werden Polycarbonat Küvetten verwendet. Die Messungen erfolgen bei 3 verschiedenen Geschwindigkeiten:

24 h bei 14xg – simuliert* eine Lagerzeit von etwa 2 Wochen

12 h bei 28xg – simuliert* eine Lagerzeit von weiteren 2 Wochen

6 h bei 112xg – simuliert* eine Lagerzeit von etwa 4 Wochen

Das gesamte Programm simuliert* eine Lagerzeit von 8 Wochen.

* laut Angaben des Herstellers

4 Rheologische Charakterisierung

Gerät: Rheostress 600, Firma Haake, Karlsruhe

Das Rheostress 600 ermöglicht Messungen sowohl bei Schubspannungsvorgabe (Controlled Stress auch CS-Modus genannt) als auch bei Drehzahlvorgabe (Controlled Rate auch CR Modus genannt).

Messverfahren im Rotationsmodus zur Ermittlung des Fließverhaltens und der Fließgrenze, sowie vor allem oszillatorische Messungen zur Bestimmung von viskoelastischen Eigenschaften der Grund- und Suspensionssysteme werden durchgeführt. Die Messgrößen wie Deformation, dynamische Viskosität, Speichermoduli und Verlustmoduli werden mit der geräteeigenen Software ausgerechnet (Software RheoWin Pro, 01/2001).

Als Messgeometrie dient die Platte-Platte-Einrichtung. Der Messspalt beträgt 1 mm.

Alle Messungen erfolgen bei einer Temperatur von 20 °C.

Die Proben werden vor einer Messung mindestens 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert.

Vor der Messung werden die Formulierungen ggf. durch vorsichtiges Drehen des Probengefäßes homogenisiert und durch direktes Ausgießen auf den Probenteller aufgetragen. Die Messungen starten erst, wenn das gesamte System (Platte/Platte und Probe) auf 20 °C temperiert ist. Jeder Messung geht eine zusätzliche Ruhezeit für die Probe von 10 Minuten voraus.

Rotationsmessungen:

Einstellungen für Fließgrenzen CS Modus, linear
0,1 bis 20 Pa, 300 s

Einstellungen für Fließkurven CR Modus, linear
0 bis 300 1/s, 300 s
Wartezeit von 30 s
300 bis 0 1/s, 300 s

Oszillationsmessungen:

Schubspannungssweep
(Amplitudensweep) CS Modus, logarithmisch
0,5 bis 150 Pa, bei Frequenzen von 0,1
Hz; 1 Hz und 10 Hz

Frequenzsweep

CS Modus, logarithmisch
0,01 bis 15 Hz bei Schubspannungen
innerhalb des linear viskoelastischen
Bereiches (LVE Bereich ermittelt aus
Schubspannungssweep)

5 Sonstige Geräte

Bestimmung des Wassergehaltes

Gerät: KFP Titrino 784, Metrohm AG

Methode: Karl-Fischer-Festproben ohne Statistik

Zetapotentialmessungen

Gerät: Brookhaven BIC 90

Trübungsmessungen

Gerät: Dr. Lange; Digitalphotometer LP 1 W

Wellenlänge: 650 nm (Festfilter)

Transmissions Elektronen Mikroskopie

Gerät: TEM – Tecnai 20 und MegaView III

Methode: Gefrierbruch, C - Abdruck

E Literaturverzeichnis

- [1] **Adam, D.; Christ, W.:** *Antibiotika und Chemotherapeutika.* in: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W. (Hrsg.): *Allgemeine und spezifische Pharmakologie und Toxikologie*, 5. Auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich, S. 655-662, 1985
- [2] **Ball, AP.:** *European Journal of Microbiology*; 5:214-219, 1986
- [3] **Bauer, Frömming, Führer:** *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6. Auflage, 2002
- [4] **Child, M.J.; Heywood, M.J.; Yong, G.H.; Rochester, C.H.:** *Journal of Chemistry Soc. Farad. Trans. 1*, 78, 1982
- [5] **Cozarelli, NR.:** *Science* 207:953-960, 1980
- [6] **Crumplin, GC; Kenwright, M.; Hirst, T.:** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 13:9-23, 1984
- [7] **Current, WL; Blagburn, BL:** *Cryptosporidium: infections in man and domestic animals.* Boca Raton: CRC Press; 1990
- [8] **Current, WL; Reese NC:** *A comparison of endogenous development of three isolates of Cryptosporidium in suckling mice.* *J Protozool.*;33(1):98-108, 1986
- [9] **Degussa:** *Grundlagen von Aerosil®*, Schriftenreihe Fine Particles Nr. 11
- [10] **Drlica, K.:** *Microbiological Review* 48:273-289, 1984
- [11] **Dürr, H.:** *Feindispersieren Fest-Flüssig, Maschinen und Methoden in der modernen Betriebspraxis, Aufbereitungstechnik*, 6, S. 155-168, 1971
- [12] **Engels, K.:** *Die Dispergiervverfahren in der Lack- und Farbenindustrie unter besonderer Berücksichtigung der schnell laufenden Rührwerkskugelmühlen*, *Farbe und Lack*, 71, S. 375-385 und 464-472, 1965
- [13] **Fayer, R.; u.a.:** *The general biology of Cryptosporidium.* Boca Raton: CRC Press; 1997
- [14] **Firma Herbst;** *Rotor-Stator-Systeme*, S. 68-72
- [15] **Franklin, A.; Törnquist, M.:** *Feldversuche mit einer neuen antibakteriellen Substanz gegen Atemwegserkrankungen bei Kälbern*, *Proceedings: 14. Weltkongress Rinderkrankheiten*, Dublin, S. 83-87, 1986
- [16] **HagerROM 2001** – Springer Verlag, Heidelberg, 2001

- [17] **Heep, I.:** *Entwicklung geeigneter Arzneiformen eines neuen Anthelmintikums aus der Klasse der zyklischen Depsipeptide*, Dissertation an der Universität Bonn, S. 74, 1998
- [18] **Herzfeldt, C.-D., Kreuter, J.,** *Grundlagen der Arzneiformenlehre*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, S. 26 ff., 136, 159, 275 ff. 387 ff., 1999
- [19] **Hohlfeld, J.M.; Fabel H.:** *Journal Intensivmedizin und Notfallmedizin*, Vol. 37, Nr. 4, S. 298-306, Mai 2000
- [20] **Horsch, W.; Bombor, R.:** *Eigenschaften und Bewertung von Oleogelen*, Pharmazie 29, H.5, 1974
- [21] **Hunnius,** *Pharmazeutisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter, Berlin, New York, 7. Auflage, 1993
- [22] **Kenneth, S.; Quay F.; Campanale K.; Stucky J.:** *Nonaqueous Cephalosporin Suspension for Parenteral*, Journal of pharmaceutical Sciences, Vol 73, S. 1602- 1605, 1984
- [23] **Krase, S.;** *Einfluss von Formulierungsparametern auf die nasale Verfügbarkeit von Natriumcromoglicat, Xylometazolinhydrochlorid und Oxymetazolinhydrochlorid*, Dissertation vom 18.06.2003 an der Humboldt Universität zu Berlin, S. 85 ff.
- [24] **L.U.M. GmbH,** *Absetzverhalten eines dentalmedizinischen Präparates*, LUMiFuge®114 Applikation, 2000
- [25] **List, P.H.:** *Arzneiformenlehre*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 4. Auflage, S. 289-297, 1984
- [26] **Mollet, H.; Grubenmann, A.:** *Formulation Technology*, WILEY-VCH, S. 130-180
- [27] **Müller, R.H.; Hildebrand, G.E.;** *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S.171, 1997
- [28] **Muschelknautz, E.:** *Strömungsvorgänge bei der Zerkleinerung in Strahlmühlen*, Chemie und Ingenieur Technik, Zeitschrift für Verfahrenstechnik, Technische Chemie und Apparatewesen, 1:6-15, 1970
- [29] **Neu, HC; Labthavikul, P.:** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 22:23-27, 1982
- [30] **O'Donoghue, P.:** *Cryptosporidium and cryptosporidiosis in man and animals. Int J Parasitol.*;25(2): 517-25, 1995

- [31] **Pahl, M.H. (Hrsg.),** *Praktische Rheologie der Elastomere und Kunststoffe*, VDI-Verlag GmbH Düsseldorf, S. 10 ff., 136 ff., 1991
- [32] **Penreco,** *Product Bulletin-Versagel® Formulation Guide*, Januar 2004
- [33] **Penreco,** *Product Bulletin-Versagel® ME Series*, März 2000
- [34] **Plaizier-Vercammen, J.A.:** *Investigation of Alugel®30 DF, Aerosil®200, Thixin®R and Benton®38 for physical, rheological and suspending properties in non-aqueous media*, Congress International, Vol 2, S. 132-138, 1989
- [35] **Rommel, M.:** *Cryptosporidiose-Veterinärmedizinische Parasitologie*. Berlin: Parey Buchverlag; 2000
- [36] **Rubio, J.; Kitchener, J.A.;** *Journal of Colloidal Interf. Science*, Nr. 57, 132, 1976
- [37] **Rupprecht, H.; Liebl, H.:** *Grenzflächenreaktionen zwischen kolloidaler Kieselsäure und Polyäthylenglykol sowie Polyäthylenglykolderivaten*, *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere*, Band 239, Heft 2, 1970
- [38] **Rupprecht, H.; Liebl, H.; Ullmann, E.:** *Sorptionsvermögen von kolloidalen Kieselsäuren für homologe Polyäthylenglykole und Polyäthylenglykolderivate*, *Pharmazie* 28, H. 11/12, 1973
- [39] **Scheer, M.; Bauditz, R.; Linke, H.:** *Baytril: Antibakterielle Aktivität sowie Serum- und Gewebespiegel bei Schweinen*, *Proceedings: 9th Congress IPVS*, Barcelona, S. 46-49, 1986
- [40] **Scheer, M.; Bauditz, R.; Linke, H.:** *Baytril: Antibakterielle Aktivität sowie Serum- und Gewebespiegel beim Kalb*, *Proceedings: 14. Weltkongress Rinderkrankheiten*, Dublin, S. 64-65, 1986
- [41] **Schramm, G.;** *Einführung in die Rheologie*, Thermo Electron (Karlsruhe), 2. Auflage, 2004
- [42] **Schubert, H.:** *Mechanische Verfahrenstechnik*, Deutscher Verlag für Grundstofftechnik Leipzig, 3. Auflage, 1990
- [43] **Smith, J.T.:** *Mode of action of the 4-quinolone antibacterial agents in: Ciprofloxacin*, *Product Monograph*, Aids Press, New Zealand, S. 19-31, 1986
- [44] **Süd-Chemie AG,** *Technische Information – Gelbildner RHEOCIN*, Business Unit Performance Additives, 2003
- [45] **Süd-Chemie AG,** *Technische Information – Gelbildner TIXOGEL®VP-V*, Business Unit Performance Additives, 2003

- [46] **Tzipori, S. :** *Cryptosporidiosis in Perspective*. Advanced Parasitology.; 27:63-129, 1988
- [47] **Voigt, R.:** *Pharmazeutische Technologie*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 9. Auflage, 2000
- [48] **Wolfson, J.S.; Hooper, DC.:** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 28:581-586, 1985
- [49] **Zilles, J.U.;** *Bestimmung der Instabilität disperser Systeme und ihrer Ursachen*, Applikationsbericht 233d; KRÜSS GmbH

F Anhang

1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius
Abb.	Abbildung
BW	Baumwollsaatöl
C	Kohlenstoff, ev. + Index zur Beschreibung der Lage von funktionellen Gruppen
d	Tag
dfl.P.	dünflüssiges Paraffin
DNS	Desoxyribonucleinsäure
dyn. Visk.	dynamische Viskosität
E.coli	Escherichia coli, Kolibakterium
GABA	γ -Aminobuttersäure
Gl.	Gleichung
GMP	Good Manufacturing Practice
KW	Klimawechselschrank
L	Wirkstoff mikronisiert mittels Luftstrahlmahlung
LD	Letale Dosis für Versuchstiere
LVE	linear viskoelastischer Bereich
Mig	Miglyol (mittelkettige Triglyceride)
min	Minute
O/W Emulgator	Öl in Wasser Emulgator (die Ölphase ist die innere Phase)
P	Wirkstoff mikronisiert mittels Perlmühlmahlung

PEG	Polyethylenglykol
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
t	Zeit
Tab.	Tabelle
UpM	Umdrehungen pro Minute
WK	Weizenkeimöl

2 Synonymverzeichnis

Aerosil®	hochdisperse Kieselsäure
Aerosil® 200	hydrophile Kieselsäure, hydrophiles Aerosil
Aerosil® R 972	hydrophobe Kieselsäure, hydrophobes Aerosil
Cetiol	Ölsäureoleylester, Oleyloleat
Cremophor® EL	Polyoxyethylen-Fettsäureglycerid
Dowanol	(2-Methoxymethylethoxy)propanol
Eutanol G	2-Octyldodecanol
Glycerinformal	2,3-Dihydroxypropanal
Miglyol 812	mittelkettige Triglyceride
Miglyol 840	Propylenglycoldicaprylocaprat
PEG 200	Polyethylenglykol mit einer Molaren Masse von etwa 200 g/mol
PEG 400	Polyethylenglykol mit einer Molaren Masse von etwa 400 g/mol
Pluronic®	Ethylenoxid/Propylenoxid-Blockpolymere, Blockcopolymere
Poloxamer	siehe Pluronic®
Rheocin	Trihydroxystearin

Solketal	2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol, Glyceroldimethylketon, Acetonglycerol
Tixogel®	organomodifizierter Bentonit, Quaternium-90 Bentonite
Transcutol P	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol, Ethyldigol
Tween® 80	Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester
Versagel®	Kohlenwasserstoffgele aus Ethylen/Propylen/Styrol Copolymeren und Butylen/Ethylen/Styrol Copolymeren

G Lebenslauf

Name	Sabine Kölling
Geburtsdatum	04.01.1978
Geburtsort	Berlin
1984 - 1990	Grundschule in Berlin Lichtenberg
1990 - 1997	Georg Forster Gymnasium, Berlin
1997 - 2002	Studium der Pharmazie an der Humboldt-Universität zu Berlin
2000	Erstes Staatsexamen
2002	Zweites Staatsexamen
11.2002 – 04.2003	Praktikum in der „Grünberger Apotheke“, Berlin
05.2003 – 10.2003	Industriepraktikum bei der Bayer HealthCare AG, Leverkusen
2004	Drittes Staatsexamen, Approbation
02.2004 – 01.2007	Doktorandin bei der Bayer HealthCare AG, Geschäftsbereich Animal Health in Monheim und am Institut für Pharmazeutische Technologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. K.-J. Steffens
02.2004 – 01.2007	Vertretungstätigkeiten in verschiedenen Apotheken in Leverkusen