



Emulsionen

Entwicklung, Herstellung, Prüfung

Gerd Kutz
Rolf Daniels
Hagen Trommer



EDITIO CANTOR VERLAG

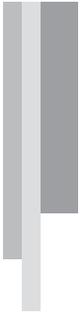
Emulsionen

Entwicklung, Herstellung,
Prüfung

Gerd Kutz, Rolf Daniels, Hagen Trommer



Editio Cantor Verlag Aulendorf (Germany)



Inhalt

Geleitwort	10
Vorwort	11
Kapitel 1		
Theoretische Grundlagen	12
1.1 Physikalisch-chemische Begriffsbestimmung	12
1.1.1 Emulsionen	12
1.1.2 Phasenbegriff	12
1.2 Emulsionen als disperse Systeme	13
1.2.1 Physikalische Eigenschaften von Emulsionen	13
1.2.2 Emulsionstypen	16
1.2.2.1 O/W-Emulsionen	17
1.2.2.2 W/O-Emulsionen	17
1.2.2.3 W/W- und O/O-Emulsionen	17
1.2.2.4 Multiple-Emulsionen	18
1.2.2.5 Mikroemulsionen	20
1.3 Lagerstabilität von Emulsionen	22
1.3.1 Physikalische Stabilität von Emulsionen	23
1.3.2 Mechanismen der Instabilität von Emulsionen	24
1.4 Stabilisierung des Verteilungszustandes	27
1.4.1 Verhinderung des Aufrahmens oder Sedimentierens	27
1.4.2 Verhinderung der Aggregation	28
1.4.3 Verhinderung der Koaleszenz	29

1.5	Emulgatoren	31
1.5.1	Polymere	32
1.5.2	Feststoffemulgatoren	34
1.5.3	Einfluss des Emulgators auf den Emulsionstyp	35
1.6	Literatur	37

Kapitel 2

	Rohstoffe für Emulsionen	41
2.1	Hilfsstoffe der Wasserphase	42
2.1.1	Wasser	42
2.1.2	Wassermischbare Alkohole	42
2.1.3	Polyethylenglykole	45
2.1.4	Hydrophile Gelbildner	46
2.1.5	Konservierungsmittel	50
2.2	Hilfsstoffe der Lipidphase	52
2.2.1	Kohlenwasserstoffe	53
2.2.2	Wachsester	54
2.2.3	Triglyceride	56
2.2.3.1	Native Öle und Fette	57
2.2.3.2	Synthetische Triglyceride	58
2.2.4	Silicone	59
2.2.5	Lipophile Gelbildner	60
2.2.6	Antioxidantien	60
2.3	Hilfsstoffe der Emulgatorphase	61
2.3.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften der Emulgatoren	62
2.3.1.1	Aggregation	62
2.3.1.2	Mesophasen	63
2.3.2	Chemische Klassifikation	66
2.3.2.1	Ionische Emulgatoren	66
2.3.2.1.1	Anionische Emulgatoren	66
2.3.2.1.2	Kationische Emulgatoren	69
2.3.2.1.3	Amphotere Emulgatoren	69
2.3.2.2	Nichtionische Emulgatoren	70
2.3.2.2.1	Fettalkohole, Sterole und Partialglyceride	70
2.3.2.2.2	Sorbitanfettsäureester	72
2.3.2.2.3	Ethoxylierte Verbindungen	72
2.3.2.2.3.1	Polyoxyethylen-Fettalkoholether und -Fettsäureester	73
2.3.2.2.3.2	Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride	73

2.3.2.2.3.3	Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester	73
2.3.2.2.4	Hydrophile Emulgatoren ohne Polyoxyethylenanteile	73
2.3.2.3	Makromolekulare synthetische Emulgatoren	74
2.3.2.3.1	Poloxamere und Polyacrylate	76
2.3.2.3.2	Siliconemulgatoren	77
2.3.3	HLB-Konzept	78
2.3.3.1	Definition	78
2.3.3.2	Phaseninversionstemperatur	80
2.4	Literatur	81

Kapitel 3

Systematik der Dermatika

		83
3.1	Flüssige Systeme	84
3.1.1	Lösungen	84
3.1.2	Flüssige Emulsionen	84
3.1.3	Suspensionen	85
3.2	Halbfeste Systeme	86
3.2.1	Wasserfreie Systeme	87
3.2.1.1	Hydrophobe Systeme	87
3.2.1.1.1	Kohlenwasserstoffgele	87
3.2.1.1.2	Lipogele	88
3.2.1.1.3	Oleogele	89
3.2.1.2	Polare Systeme	91
3.2.1.3	Wasserfreie Systeme mit Emulgatoren	92
3.2.2	Wasserhaltige Systeme	93
3.2.2.1	Einphasige Systeme – Hydrogele	93
3.2.2.1.1	Hydrogele mit anorganischen Gelbildnern	94
3.2.2.1.2	Hydrogele mit organischen Gelbildnern	96
3.2.2.1.3	Tensidgele	98
3.2.2.2	Mehrphasige, wasserhaltige Systeme – Cremes	100
3.2.2.2.1	O/W-Cremes	100
3.2.2.2.2	W/O-Cremes	103
3.2.2.2.3	Amphiphile Systeme	104
3.2.2.2.4	Hydrodispersionsgele	105
3.2.2.3	Nanopartikelartige Systeme	106
3.2.2.3.1	Liposomen/Niosomen	106
3.2.2.3.2	Solid Lipid Nanoparticles (SLN) und Nanostructured Lipid Carriers (NLC)	110
3.3	Literatur	112

Kapitel 4

Herstellung von Emulsionen	114
4.1 Verfahrensblick	114
4.1.1 Standardverfahren	117
4.1.2 Alternativverfahren	119
4.2 Apparate und Anlagen	120
4.2.1 Dispergierapparate	120
4.2.2 Prozessanlagen	124
4.2.2.1 Diskontinuierliche Anlagen	124
4.2.2.2 Kontinuierliche Anlagen	129
4.3 Validierung	130
4.3.1 Grundlagen der Qualifizierung	130
4.3.2 Grundlagen der Prozessvalidierung	132
4.3.3 Risikoanalyse	134
4.3.3.1 Ishikawa-Diagramm	135
4.3.3.2 FMEA (Failure Mode and Effects Analysis)	135
4.3.4 Prozessvalidierung – Durchführung	137
4.4 Literatur	143

Kapitel 5

Prüfung von Emulsionen	147
5.1 Physikalische und physikochemische Prüfungen	149
5.1.1 Organoleptische Prüfungen zum makroskopischen Erscheinungsbild	149
5.1.2 Mikroskopische Beurteilung von Emulsionen	152
5.1.3 Rheologische Prüfungen von Emulsionen	153
5.1.3.1 Grundlagen der Rheologie	153
5.1.3.2 Bestimmungsmöglichkeiten rheologischer Parameter von Emulsionen	156
5.1.3.2.1 Prüfung der Viskosität	156
5.1.3.2.2 Prüfung von Konsistenz und Spreitbarkeit	161
5.1.4 Prüfung der Temperaturstabilität	162
5.1.5 Prüfung des Emulsionstyps	163
5.1.6 Bestimmung des Wassergehalts	164
5.1.7 Weitere Prüfungen	165
5.1.7.1 Prüfung von Partikelgrößenverteilungen mit Laserdiffraktometrie und weiteren Verfahren	167

5.2	Prüfungen der mikrobiologischen Stabilität	169
5.2.1	Anforderungen an die mikrobiologische Qualität von Emulsionen	169
5.2.2	Prüfung auf ausreichende Konservierung	171
5.2.3	Konservierungsmittel für Emulsionssysteme	172
5.2.4	Alternative Möglichkeiten der mikrobiologischen Stabilisierung	176
5.2.4.1	Antimikrobielle Wirkstoffe	176
5.2.4.2	Antimikrobiell wirksame Hilfsstoffe	177
5.3	Prüfungen zur chemischen Stabilität	180
5.4	Literatur	181

Kapitel 6

Biopharmazeutische Charakterisierung von Emulsionen

		184
6.1	Emulsionen zur dermalen Applikation biopharmazeutisch betrachtet	184
6.2	Freisetzungsmodelle	187
6.2.1	Bestimmung der topischen Arzneistoffverfügbarkeit	189
6.2.2	Die Methoden der Arzneibücher	190
6.2.3	Die Enhancer-Zelle™ – eine Apparatur zur Bestimmung der Freisetzung	192
6.2.4	Die Diffusionzelle nach Franz – Standardsystem zur Untersuchung des Dermatika-Wirkstofftransports	193
6.2.5	Modifizierte Durchflusszellen zur Untersuchung der Liberation	195
6.3	Penetrationsmodelle	197
6.3.1	Das Mehrschichtmembranmodell	197
6.3.2	Das Saarbrücken-Penetrationsmodell	200
6.4	Regulatorische Anforderungen – die Sicht der Industrie	201
6.5	Korrelation zum <i>In-vivo</i> -Geschehen vorhanden?	202
6.6.	Zusammenfassung	202
6.7	Literatur	203

Kurzprofile der Autoren

.....	207
-------	-----



Geleitwort

Frank Stieneker

Vor einigen Jahren wurde von der Fachgruppe Feste Arzneiformen der APV (Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.) die Idee entwickelt, in Basiskursen zu den pharmazeutischen Grundoperationen das Expertenwissen der Fachgruppe weiterzugeben: Das war der Anfang erfolgreicher Kurse unter dem Warenzeichen APVbasics. Neu war auch, dass parallel zur Organisation der Seminare das Wissen zu den Grundoperationen auch in Form von Büchern zugänglich gemacht werden sollte. Diese Buchreihe wächst stetig, ich freue mich, dass jetzt der dritte Band der Reihe zum Thema Emulsionen vorliegt.

Emulsionen sind die Basis vieler unterschiedlicher Darreichungsformen, die doch sehr unterschiedlichen Anforderungen gerecht werden müssen. Nennen möchte ich hier exemplarisch zwei Extreme: Die Applikation einer Emulsion als topisches Arzneimittel auf der Haut oder die Injektion einer Emulsion im Falle von Parenteralia. Gemeinsam sind ihnen immer ihre Eigenschaften als disperse Systeme flüssig-flüssig und damit auch die Grundoperationen hinsichtlich Herstellung und Charakterisierung.

Im vorliegenden dritten Band der Reihe APVbasics haben die Autoren – jeder ein anerkannter Spezialist – einen umfassenden und praxisorientierten Überblick über die theoretischen Grundlagen, Rohstoffe, Systematik, Herstellung und Prüfung von Emulsionen sowie deren biopharmazeutische Charakterisierung verfasst. Das Buch bietet einen breiten Überblick über die genannten Inhalte und stellt diese didaktisch solide und übersichtlich aus den Perspektiven der Hochschule und der Industrie dar.

Ich möchte mich auch dieses Mal für die immer gute Zusammenarbeit mit dem Editio Cantor Verlag und seinen Mitarbeitern bedanken, hier gab und gibt es bei jedem gemeinsamen Publikationsprojekt immer jegliche Unterstützung und Hilfestellung. Ganz besonders sei den Autoren des Buches – Prof. Dr. Rolf Daniels, Prof. Dr. Gerd Kutz und Dr. Hagen Trommer gedankt, die mit dieser Publikation helfen, den Namen APV und die Idee, die hinter diesem Namen steht, weiterzuverbreiten.

APV, Mainz, im November 2010



Vorwort

Gerd Kutz, Rolf Daniels, Hagen Trommer

Ein Leben ohne Emulsionen ist zwar vorstellbar, aber nicht erstrebenswert. Folgen wären das Fehlen wichtiger Vehikelsysteme für Arzneimittel, Medizinprodukte und Kosmetika sowie der Verlust diverser Lebensmittel. Emulsionen spielen in den verschiedensten Bereichen der „Life Science Industries“ eine große Rolle und sind eine zentrale Produktform. Nur auf der Basis eines soliden Wissensfundamentes ist ein professioneller Umgang mit diesen Systemen möglich.

Mit dem vorliegenden Band aus der Schriftenreihe „APVbasics“ wurde eine solche Plattform geschaffen. Die Intention dieser Publikation besteht darin, Theorie und Praxis in einem ausgewogenen Verhältnis darzustellen und alle relevanten Aspekte zum Thema Emulsionen aufzugreifen, von den Grundlagen der Formulierungen über die wichtigsten Herstelloperationen bis hin zu den Untersuchungen im Rahmen von Qualitätskontrolle und Stabilitätsprüfung sowie der biopharmazeutischen Bewertung.

Um den Rahmen nicht zu sprengen, haben wir uns bewusst auf die dermalen Zubereitungen beschränkt, wobei sich viele Ausführungen auf die übrigen Applikationsarten von Emulsionen, wie etwa ihre perorale oder parenterale Anwendung, übertragen lassen.

Inhaltliche Wiederholungen wurden in vertretbarem Ausmaß in Kauf genommen, um das Verständnis im jeweiligen Zusammenhang zu erleichtern. Die Beiträge sollen den unmittelbaren Bezug zur Praxis erkennen lassen und heben darauf ab, den umfangreichen und vielschichtigen Stoff in übersichtlicher, direkt verwertbarer Form darzustellen.

Der Band richtet sich an alle, die sich mit Emulsionen beschäftigen, bevorzugt jedoch an die Praktiker aus der pharmazeutischen, kosmetischen und der Lebensmittelindustrie. Darüber hinaus will er wertvolle Hinweise für die Hersteller von Maschinen und Prüfgeräten vermitteln.

Die Autoren sind auf Ihre Meinung gespannt und freuen sich sowohl über Lob als auch konstruktive Kritik.

Wir bedanken uns für die gute Zusammenarbeit mit dem Verlag, ohne die die Realisierung des ehrgeizigen Zeitplans nicht möglich gewesen wäre.

Detmold, Tübingen, Hamburg, im November 2010



Kapitel I

Theoretische Grundlagen

1.1 Physikalisch-chemische Begriffsbestimmung

1.1.1 Emulsionen

Emulsionen sind disperse Systeme und bestehen in der Hauptsache aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. Eine treffende Definition gibt die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) [1]:

„In einer Emulsion liegen Tropfen einer Flüssigkeit und/oder Flüssigkristalle in einer weiteren Flüssigkeit fein verteilt vor.“

Diese Definition stellt eine Erweiterung der klassischen Vorstellung von Emulsionen dar, indem die disperse Phase auch flüssigkristalliner Natur sein kann, d. h. aus einer lyotropen Tensidmesophase, wie hexagonalen oder lamellaren Flüssigkristallen, bestehen kann (vgl. Kap. 2.3.1).

1.1.2 Phasenbegriff

Als Phase werden Bereiche gleicher physikalischer und chemischer Eigenschaften definiert, die von anderen Bereichen (Phasen) durch definierte Grenzen getrennt sind. An der Phasengrenze ändern sich physikalische und chemische Eigenschaften sprunghaft. Außerdem müssen sich mehr Bausteine (Moleküle) im Inneren einer Phase als an der Phasengrenzfläche befinden. Das heißt, eine Phase muss eine gewisse Größe aufweisen.

Emulsionen sind demnach mindestens zweiphasige Systeme. In der Praxis kommen auch komplexere, mehrphasige Systeme vor.

Der Begriff der Phase ist vom Begriff der Komponente abzugrenzen: Ein aus Wasser und Eis bestehendes System ist zweiphasig, besteht aber nur aus einer Komponente. Bei einer wässrigen Glukose-Lösung bilden 2 Komponenten ein einphasiges System.

1.2 Emulsionen als disperse Systeme

Emulsionen sind disperse Mehrphasensysteme und bestehen aus mindestens zwei ineinander nahezu unlöslichen Flüssigkeiten oder Flüssigkristallen. Diese unterscheiden sich normalerweise eindeutig hinsichtlich ihrer Polarität. Die stärker polare Phase ist hydrophil und wird deshalb verallgemeinernd als Wasserphase, Kürzel „W“, bezeichnet. Die weniger polare, hydrophobe Phase kann aus Triglyceriden, Kohlenwasserstoffen, Siliconölen oder anderen Lipiden zusammengesetzt sein. Sie wird ganz allgemein als Ölphase, Kürzel „O“ benannt, ohne dass dabei im Einzelnen auf ihre chemische Natur eingegangen wird.

1.2.1 Physikalische Eigenschaften von Emulsionen

Die physikalischen Eigenschaften von Emulsionen hängen von deren Phasen- volumenverhältnis, der Teilchengröße und der Teilchengrößenverteilung ab.

Entsprechend dem Feinheitegrad der dispersen Phase können ganz allgemein molekular-, kolloid- und grobdisperse Systeme unterschieden werden (Tab. 1-1).

Bei den meisten Emulsionen sind die Tropfen der inneren Phase 1 bis 40 μm groß; es sind grob disperse Systeme. Emulsionen, deren Tropfen kolloide Dimensionen aufweisen ($< 1 \mu\text{m}$), sind eher selten. Solche Emulsionen werden auch als Submikron-Emulsionen, Miniemulsionen oder Nanoemulsionen bezeichnet.

Der disperse Charakter von Emulsionen bedingt auch ihr visuelles Erscheinungsbild. Öl- und Wasserphase weisen nur selten den gleichen Brechungsindex auf, daher wird Licht an der Phasengrenze gebrochen, gebeugt und reflektiert. Einfallendes weißes Licht wird diffus in alle Richtungen gestreut und Emulsionen sehen milchig weiß aus. Die Tropfen der dispersen Phase werden mit bloßem Auge als solche sichtbar, wenn ihre Größe deutlich über 50 μm liegt. Sind alle Tropfen der dispersen Phase kleiner als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes, macht sich bemerkbar, dass blaues Licht stärker gestreut wird als rotes. Dadurch schimmern Emulsionen, deren Tröpfchen unter 500 nm

Bezeichnung	Teilchengröße	Beispiel
Molekular dispers	$< 1 \text{ nm}$	Glukose in Wasser
Kolloid dispers	1 nm bis 1 μm	Albumin in Wasser
Grob dispers	$> 1 \mu\text{m}$	Hautpflegeemulsion

Tab. 1-1: Teilchengröße und Dispersitätsgrad.

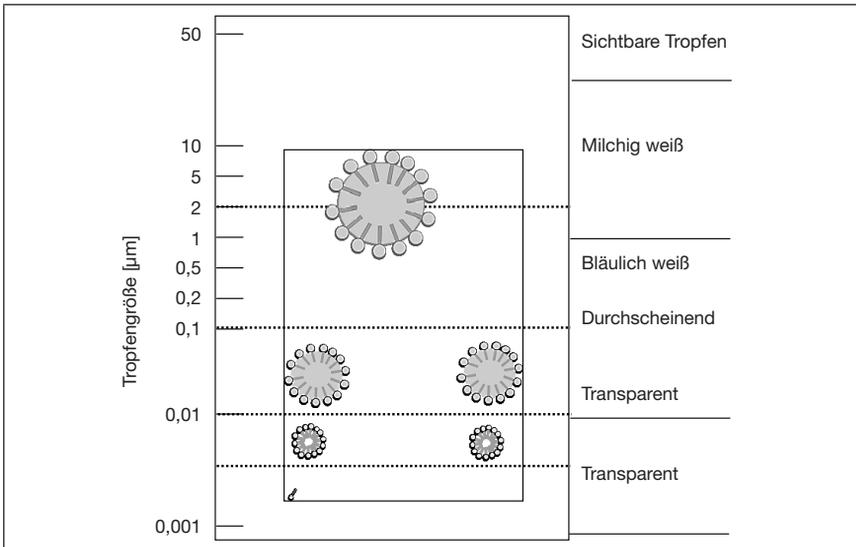


Abb. 1-1: Einfluss der Tropfengröße auf das Erscheinungsbild von Emulsionen.

liegen und die nicht allzu hoch konzentriert sind, im Auflicht bläulich weiß, im Durchlicht rötlich (Abb. 1-1).

Das Phasenvolumenverhältnis einer Emulsion ist der Quotient aus dem Volumen V_i der inneren Phase und dem der äußeren V_a :

$$\varphi = \frac{V_i}{V_a} \quad \text{Gl. 1-1}$$

Der Innenphasenanteil von Emulsionen kann in weiten Grenzen variieren. Bei gleichgroßen (monodispersen), kugelförmigen Tropfen ist eine theoretische Obergrenze bei 74% Innenphasenanteil (Phasenanteil $\phi = 0,74$; $\varphi \approx 3$) gegeben (Abb. 1-2A). Dabei wird die dichteste Kugelpackung erreicht und die Tropfen der Innenphase berühren einander. Eine weitere Erhöhung des Innenphasenanteils müsste nach Ostwald zur Phasenumkehr oder einem Brechen der Emulsion führen. In der Praxis sind Emulsionen jedoch heterodispers. Kleinere Tropfen können sich daher in die Zwischenräume der großen einlagern, sodass Innenphasenanteile bis etwa 0,8 ($\varphi \approx 4$) möglich werden (Abb. 1-2B). Noch höher konzentrierte Emulsionen sind nur möglich, wenn die Tropfen deformiert werden und sich ein polyedrisches System ausbildet. Die Innenphase wird dann nur noch von dünnen Lamellen der kontinuierlichen Phase voneinander getrennt (Abb. 1-2C).

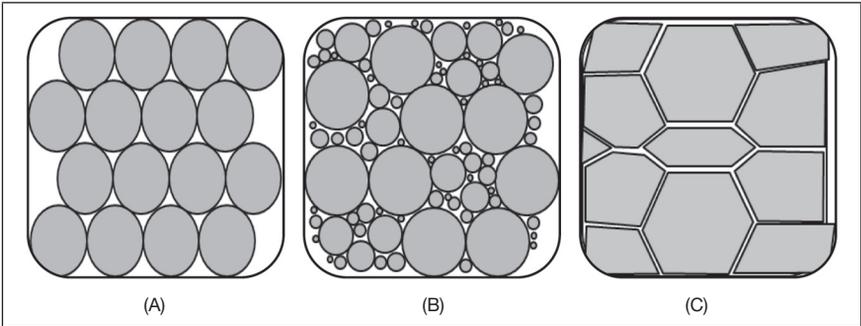


Abb. 1-2: Mögliche Packungsstrukturen in Emulsionen. (A) dichteste Kugelpackung ($\phi = 0,74$), (B) dichteste Packung eines heterodispersen Systems ($\phi \approx 0,8$), (C) polyedrische Packung ($\phi > 0,8$).

Der Innenphasenanteil einer Emulsion beeinflusst unmittelbar ihr rheologisches Verhalten (Abb. 1-3). Bei niedrigem Innenphasenanteil ($< 30\%$) wird das Fließverhalten im Wesentlichen durch die äußere Phase bestimmt, da sich die individuellen Tropfen in ihrer Bewegung nur geringfügig stören. Ist die Außenphase niedrig bis mittelviskos und weist keine Fließgrenze auf, so resultieren freifließende Emulsionen.

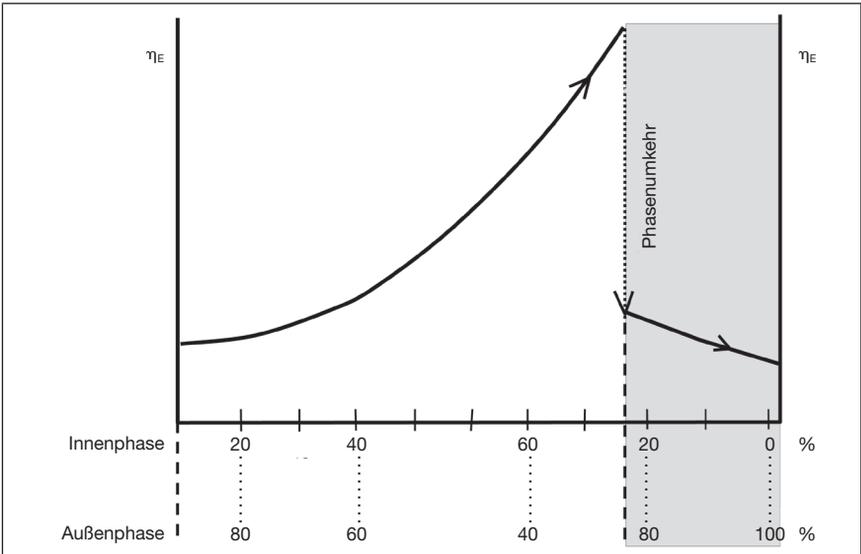


Abb. 1-3: Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses auf die Viskosität einer Emulsion.

Bei sehr niedrigem Innenphasenanteil gilt entsprechend der Einsteinschen Beziehung [2]:

$$\eta_{\text{rel}} = \frac{\eta_{\text{E}}}{\eta_{\text{a}}} = 2,5 \varphi \quad \text{Gl. 1-2}$$

η_{rel} = relative Viskosität

η_{E} = Viskosität der Emulsion

η_{a} = relative Viskosität der äußeren Phase

φ = Innenphasenanteil

Ab 40 % Innenphasenanteil behindern sich die Tropfen merklich in ihrer Bewegung, die Viskosität steigt überproportional an.

Die Viskosität lässt sich dann mithilfe zahlloser empirischer Ansätze berechnen. Nach Krieger-Dougherty gilt [3, 4]:

$$\eta_{\text{rel}} = \frac{\eta}{\eta_{\text{a}}} = \left(1 - \frac{\phi_{\text{eff}}}{\phi_{\text{max}}}\right)^{-[\eta]\phi_{\text{max}}} \quad \text{Gl. 1-3}$$

ϕ_{eff} = effektiver Innenphasenanteil (Innenphase + adsorbierter Grenzflächenfilm)

ϕ_{max} = maximaler Innenphasenanteil

$[\eta]$ = intrinsische Viskosität

Für die intrinsische Viskosität kann bei Vorliegen nicht deformierbarer, harter Kugeln entsprechend der Einsteinschen Beziehung näherungsweise der Wert 2,5 eingesetzt werden.

Übersteigt die Konzentration der Innenphase 50%, so werden die Systeme sehr zähflüssig und zeigen strukturviskoses, plastisches Fließen, obwohl innere und äußere Phase idealviskose, Newtonsche Flüssigkeiten sind. Ursache der beobachteten Scherverdünnung sind Tropfendehformation und Tropfenorientierung. Bei sehr hohen Beanspruchungen kann sich infolge von Tropfenaufbruch auch eine überproportionale Viskositätserhöhung ergeben; die Systeme zeigen dilatantes Fließen, d. h. eine Scherverdickung (vgl. Kap. 5.1.3).

1.2.2 Emulsionstypen

Aufgrund des dispersen Charakters von Emulsionen sind unterschiedliche Verteilungszustände von Öl- und Wasserphase möglich, je nachdem, ob die Wasserphase die äußere, kontinuierliche Phase bildet oder ob sie die zerteilte Innenphase ist (Abb. 1-4).

Ausschlaggebend dafür, welcher Emulsionstyp sich bildet, sind das Phasenverhältnis φ , das verwendete Emulgatorsystem sowie die Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Komponenten bei der Herstellung.

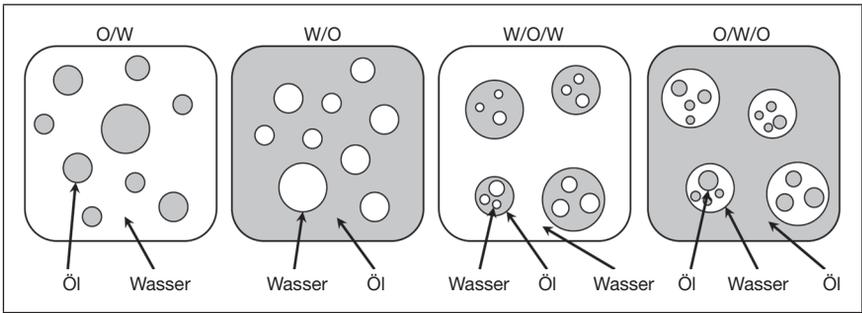


Abb. 1-4: Emulsionstypen.

1.2.2.1 O/W-Emulsionen

Bei Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsionen) ist die innere, disperse Phase die hydrophobe Phase, während die äußere, kontinuierliche Phase wässrig ist. O/W-Emulsionen sind hydrophile Emulsionen, die mit Wasser verdünnbar und daher leicht abwaschbar sind. Für die Stabilisierung werden hydrophile Emulgatoren benötigt. Bei niedriger Konzentration der Innenphase und ohne den Zusatz von Verdickungsmitteln weisen O/W-Emulsionen eine wasserähnliche Konsistenz auf.

1.2.2.2 W/O-Emulsionen

Bei Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O-Emulsionen) liegt eine polare wässrige Phase in einer unpolaren „Öl“-Phase verteilt vor. Die Stabilisierung erfolgt mit lipophilen Emulgatoren. Lipophile Emulsionen werden hauptsächlich zur dermatalen Anwendung eingesetzt. Da ihre äußere, kontinuierliche Phase von Lipiden gebildet wird, hinterlassen sie auf der Haut einen Fettfilm.

1.2.2.3 W/W- und O/O-Emulsionen

In seltenen Fällen kann es auch zu Mischungslücken in rein wässrigen oder rein „öligen“ Systemen kommen. Es entstehen dann Wasser-in-Wasser-Emulsionen (W/W-Emulsionen) oder Öl-in-Öl-Emulsionen (O/O-Emulsionen).

Eine wässrige und organische Phasenseparation, d.h. die Trennung in zwei flüssige Phasen, wird auch als Koazervation bezeichnet. Ein wässriges System, das sich in zwei nichtmischbare wässrige Phasen trennt, ergibt sich beispielsweise in ternären Systemen aus Wasser, Dextran und Macrogol. O/O-Emulsionen können erhalten werden, wenn Paraffin und Siliconöl mit begrenzter Mischbarkeit vermengt werden.

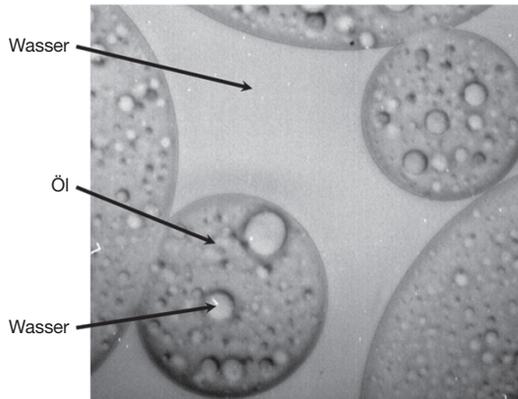


Abb. 1-5: Mikroskopisches Bild einer W/O/W-Emulsion.

1.2.2.4 Multiple-Emulsionen

Außer den einfachen Emulsionen gibt es auch mehrfach oder multiple Emulsionen [5]. Bei diesen Emulsionen höherer Ordnung befinden sich im Innern der dispergierten Phase nochmals kleinere Tropfen, die in ihrer Polarität ähnlich der äußeren, kohärenten Phase sind (Abb. 1-5). Man kann je nach Phasenlage Wasser-in-Öl-in-Wasser-Systeme ($W_1/O/W_2$) von $O_1/W/O_2$ -Emulsionen unterscheiden.

Die Herstellung von multiplen Emulsionen erfolgt klassischerweise in einem zweistufigen Prozess (2-Schritt-Verfahren). Dafür wird erst eine W_1/O -Emulsion hergestellt und diese anschließend in einer weiteren wässrigen Phase (W_2) dispergiert, um eine $W_1/O/W_2$ -Emulsion zu erhalten. Die Vorgehensweise zur Herstellung von $O/W/O$ -Emulsionen ist analog (Abb. 1-6).

Neben dem 2-Schrittverfahren sind in der Literatur weitere Verfahren zur Herstellung multipler Emulsionen beschrieben, die im Allgemeinen jedoch Probleme in der großtechnischen Umsetzbarkeit sowie der Stabilität der resultierenden Produkte aufweisen. Eine Beherrschung der genannten Schwierigkeit gelingt jedoch durch Einsatz einer speziellen Technologie, der partiellen Phasen-Solubilisierungs-Inversions-Technologie (PPSIT) (Abb. 1-7). Dabei werden eine Ölphase bestehend aus Öl, Tensid und einem Stabilisator mit einer elektrolythaltigen Wasserphase vermischt. Die sich primär bildende O/W -Emulsion wird durch Erwärmen und Überschreiten der Phaseninversionstemperatur in ein W/O -Intermediat überführt. Beim Abkühlen bilden sich zunächst komplexe Strukturen, die als $W/O/W$ -Canali bezeichnet werden. Beim weiteren Abkühlen gehen diese in eine instabile $W/O/W$ -Emulsion über, deren Lagerstabilität final durch die Ausbildung eines Gelnetzwerkes an der Phasengrenze zwischen innerer W/O -Emulsion und äußerer Wasserphase erreicht wird. Voraussetzungen für die PPSI-Technologie ist, dass die Öl- und die Wasserphase in ihrer Polarität

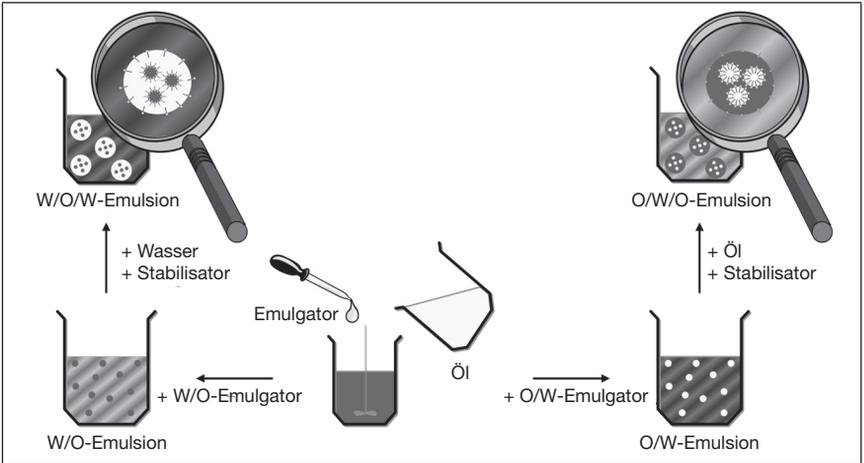


Abb. 1-6: Zwei-Schrittverfahren zur Herstellung von multiplen W/O/W- und O/W/O-Emulsionen.

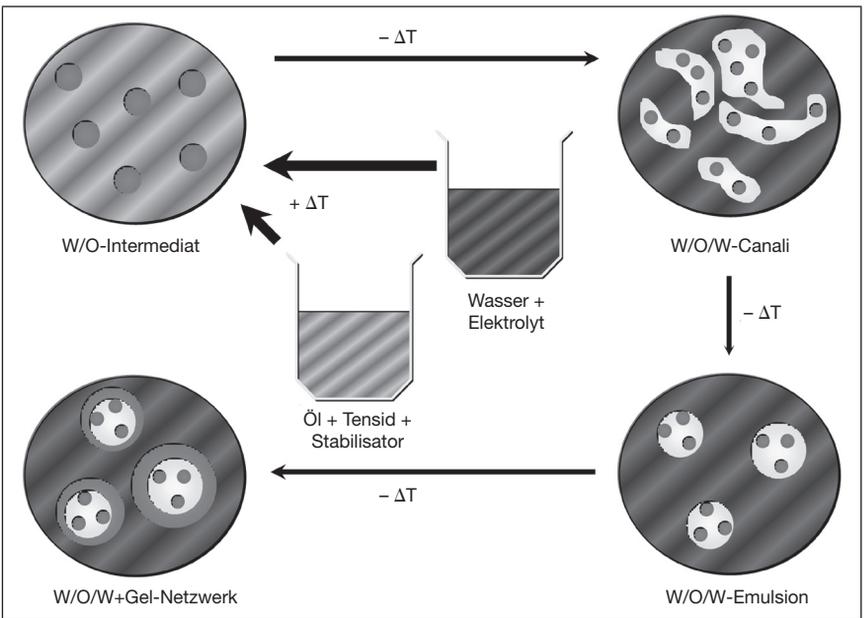


Abb. 1-7: PPSI-Technologie zur Herstellung von multiplen W/O/W-Emulsionen.

spezifisch aufeinander abgestimmt sind, sowie die Verwendung hierfür geeigneter Tensidsysteme [6].

Multiple Emulsionen finden hauptsächlich Anwendung im Bereich der kontrollierten Wirkstofffreisetzung. Für eine verzögerte Wirkstofffreisetzung ist Voraussetzung, dass der Wirkstoff aus der inneren Wasserphase W_1 mit geringerer Diffusionsgeschwindigkeit durch die Lipidphase in die äußere Wasserphase W_2 diffundiert, wobei während der Lagerung ein maximaler Anteil eines Wirkstoffs in der W_1 -Phase verbleiben muss.

Der Vorteil multipler Emulsionen bei kosmetischen Präparaten liegt darin begründet, dass sie die pflegenden Eigenschaften einer W/O-Formulierung mit dem äußeren Erscheinungsbild einer „leichteren“ O/W-Emulsion vereinigen. Unmittelbar nach der Applikation wird Wasser aus der kohärenten, äußeren Wasserphase abgegeben. Dies führt zu einer raschen Hydratation der Haut und einem Kühleffekt. Die zurückbleibenden Öltröpfchen fließen zusammen und bilden auf der Haut einen lipophilen Schutzfilm der den transepidermalen Wasserverlust reduziert. Die zusätzlich enthaltenen Wassertröpfchen stellen ein Feuchtigkeitsdepot dar, aus dem Wasser über einen längeren Zeitraum der Haut zugeführt wird. Dies führt bei länger andauernder Anwendung nachweislich zu einer vermehrten Hydratation der oberen Hautschichten.

1.2.2.5 Mikroemulsionen

Der Begriff Mikroemulsion, der aus heutiger Sicht eher unglücklich gewählt ist, wurde 1959 von Schulman eingeführt [7]. Mikroemulsionen sind Systeme, die sich aus einer wässrigen Phase, einer lipophilen Phase und einer amphiphilen Komponente zusammensetzen. Sie erscheinen transparent, da ihre disperse Phase kolloidale Dimensionen aufweist. Mikroemulsionen sind allerdings keine Emulsionen mit besonders kleinen Tröpfchen der dispergierten Phase (etwa < 100 nm), sondern Wasser-Öl-Tensid-Gemische, die im Gegensatz zu normalen (Makro-)Emulsionen thermodynamisch stabil sind [8]. Sie sind optisch transparent und bilden sich ohne die für die Herstellung von Emulsionen sonst nötige hohe Energiezufuhr (Tab. 1-2).

Meist verwendet man zur Darstellung von Mikroemulsionen Cotenside oder Cosolventien (z. B. mittelkettige Alkohole C_8 - C_{12}). Der Zusatz eines Cotensids ist allerdings nicht zwingend erforderlich. Mikroemulsionen lassen sich auch in bestimmten ternären Systemen darstellen. Grundsätzlich bilden sie sich aber nur in bestimmten Bereichen des Phasendiagramms ternärer oder quaternärer Stoffsysteme und bei bestimmten Temperaturen. Ihre Zusammensetzung ist durch einen hohen Tensidanteil, typischerweise im Bereich von ca. 20%, gekennzeichnet. Die Partikelgröße dieses kolloidalen Systems liegt im Bereich von ca. 10–100 nm. Verändert man die Temperatur von Mikroemulsionen, so entstehen daraus ober- und unterhalb der Bildungstemperatur echte (Makro-)Emulsionen, die dann milchig weiß oder trübe aussehen.

	Mikroemulsion	Makroemulsion
Tropfengröße	10–100 nm	> 100 nm
Aussehen	Opaleszierend klar	Milchig trübe
Bildungsenergie	Nicht notwendig	Mechanische Energie notwendig
Stabilität	Thermodynamisch stabil => keine Phasentrennung	Thermodynamisch instabil => Lagerstabilität kinetisch kontrolliert, keine Langzeitstabilität

Tab. 1-2: Eigenschaften von Mikro- und Makroemulsionen im Vergleich.

Die thermodynamische Stabilität von Mikroemulsionen ist darauf zurückzuführen, dass der Entropiegewinn die Grenzflächenenergie dieser Systeme kompensiert. Damit dies eintritt, muss die Grenzflächenspannung $\gamma_{O/W}$ extrem klein ($< 0,03 \text{ mN/m}$) sein. Winsor (1948) unterschied verschiedene Kombinationen transparenter Phasen im System Wasser, Öl und Tensid (Abb. 1-8) [9].

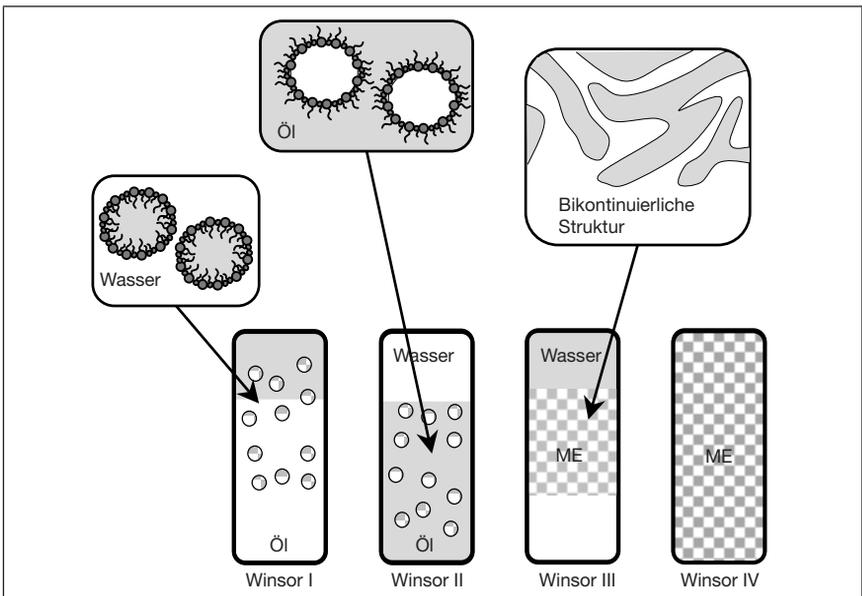


Abb. 1-8: Klassifizierung von Dreiphasengebieten nach Winsor, wobei die Mikroemulsionsphase Typ III bikontinuierlich ist, im Gegensatz zur isotropen Phase Typ IV.

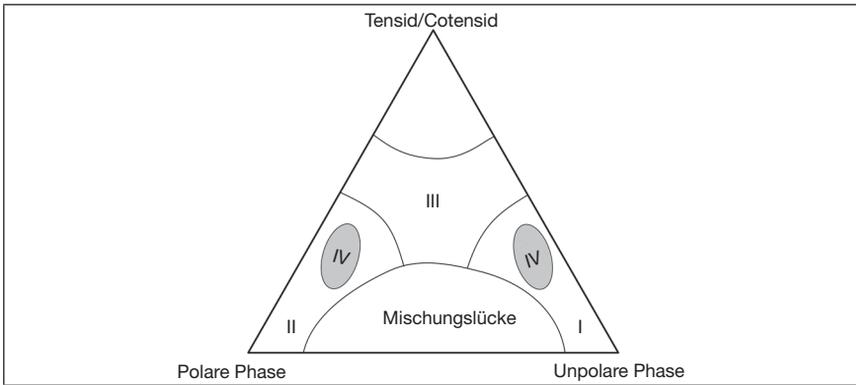


Abb. 1-9: Phasendiagramm von Mikroemulsionen. Die römischen Zahlen bezeichnen die Phasengebiete nach Winsor.

Dabei werden wasserkontinuierliche (Winsor-Typ I) ölkontinuierliche (Winsor-Typ II) und bikontinuierliche (Winsor-Typ III) Mikroemulsionen beschrieben. Abb. 1-9 stellt die Existenzgebiete der verschiedenen Zustände im ternären bzw. pseudoternären Phasendiagramm dar.

Da die Größe kleiner Mikroemulsionströpfchen in den Größenbereich gequollener Mizellen fällt, werden beide Begriffe gelegentlich, aber fälschlicherweise synonym gebraucht. Gequollene Mizellen und Mikroemulsionen unterscheiden sich deutlich, u. a. bei O/W-Mikroemulsionen im Anteil an interner Ölphase. Das Verhältnis von Öl zu Tensid beträgt bei gequollenen Mizellen demnach selten mehr als 2, während es in Mikroemulsionen 100 betragen kann und die Ölphase Eigenschaften der Bulkphase aufweist.

1.3 Lagerstabilität von Emulsionen

Eine nach der Herstellung homogene Emulsion kann sich während der anschließenden Lagerung auf vielfältige Weise verändern. Das Ausmaß der Instabilität kann geringfügig sein oder aber eine deutliche Wertminderung bis hin zur Unbrauchbarkeit der Emulsionen bewirken.

Die auslösenden Ursachen können dabei unterschiedlichster Natur sein. Sie lassen sich gliedern in:

- *Physikalische Einflüsse:*

Es kommt zur Veränderung des Verteilungszustandes der Emulsion durch Zusammenfließen von Öltröpfen bis hin zur vollständigen Phasentrennung.

- *Chemische Einflüsse:*

Die chemische Identität einzelner oder mehrerer Rezepturbestandteile wird z. B. durch Hydrolyse oder Oxidation verändert. Nachfolgend kann hierdurch auch die physikalische Stabilität beeinträchtigt werden (Näheres s. Antioxidanzien, Kap. 2.2.6).

- *Mikrobiologische Einflüsse:*

Die Wasserphase von Emulsionen bietet im Allgemeinen gute Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen. Insbesondere in O/W-Systemen kann daher die Sicherung der mikrobiologischen Qualität ernsthafte Probleme aufwerfen (Näheres s. Konservierungsmittel, Kap. 2.1.5 und 5.2.3).

1.3.1 Physikalische Stabilität von Emulsionen

Emulsionen sind wie alle anderen dispersen Systeme thermodynamisch instabil. Die Ursache hierfür liegt in der Grenzflächenspannung, die zwischen innerer und äußerer Phase herrscht. Durch den dispersen Charakter des Systems wird die Grenzfläche A zwischen Öl und Wasser vergrößert und es steigt die Grenzflächenenergie E dadurch proportional an:

$$E = A \cdot \gamma \quad \text{Gl. 1-4}$$

Je höher der Dispersitätsgrad der Emulsion desto größer wird auch ihre Grenzflächenenergie E und umso geringer ist die thermodynamische Stabilität des Systems.

Der Dispersitätsgrad DG errechnet sich für Emulsionen nach:

$$DG = \frac{\sum \text{Tropfenoberfläche}}{\sum \text{Tropfenvolumen}} \quad \text{Gl. 1-5}$$

Bei monodispersen kugelförmigen Tropfen ergibt sich unabhängig vom Phasenvolumenverhältnis:

$$DG = \frac{\sum \text{Kugeloberfläche}}{\sum \text{Kugelvolumen}} = \frac{n \cdot 4 \cdot \pi r^2}{n \cdot \frac{4}{3} \pi r^3} = \frac{16}{3 \cdot r} \quad \text{Gl. 1-6}$$

Die erhöhte Grenzflächenenergie E führt langfristig dazu, dass sich die Phasen einer Emulsion wieder vollständig entmischen und sich dadurch die O/W-Grenzfläche A minimiert. Es kommt zum sog. Brechen der Emulsion, wobei im Endzustand beide Phasen getrennt nebeneinander vorliegen [10]. Hierbei mögliche Reaktionswege sind in Abb. 1-10 wiedergegeben.

Für den praktischen Gebrauch ist die thermodynamische (In-)Stabilität jedoch von untergeordneter Bedeutung. Primär wichtig ist die Kinetik mit der die verschiedenen Prozesse hin zur Phasentrennung ablaufen. Geschieht dies langsam genug und kann während des vorgesehenen Verwendungszeitraums

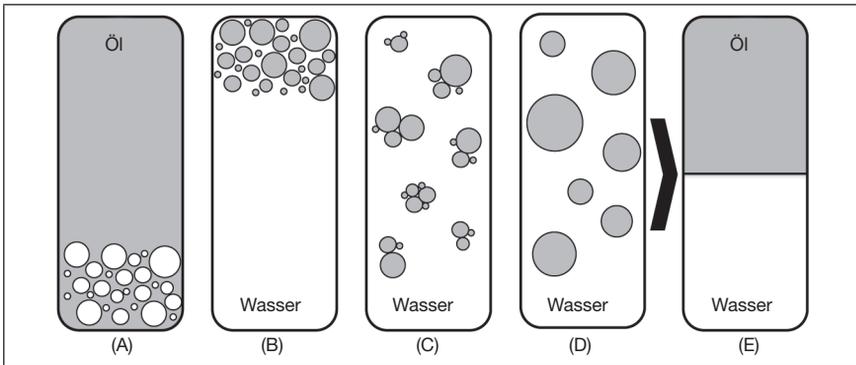


Abb. 1-10: Wesentliche Schritte beim Übergang einer stabilen Emulsion in ein System mit vollständig getrennten Phasen. (A) Sedimentieren, (B) Aufrahmen, (C) Flockung, (D) Koaleszenz, (E) vollständige Phasentrennung.

keine qualitätsmindernde Veränderung beobachtet werden, so bezeichnet man Emulsionen als lagerstabil. Zur Erzielung eines solchen metastabilen Zustandes müssen der Öl- und Wasserphase geeignete Stabilisatoren zugesetzt werden.

1.3.2 Mechanismen der Instabilität von Emulsionen

Aufrahmen oder Sedimentieren: Infolge des Dichteunterschiedes zwischen der Öl- und der Wasserphase kommt es zur Phasentrennung. Triebkraft ist eine Reduktion der potenziellen Energie (Lageenergie) des Systems. In O/W-Emulsionen bewegen sich die Tröpfchen der spezifisch meist leichteren Ölphase nach oben und bilden dort eine Rahmschicht. In W/O-Emulsionen dagegen sinken die Tröpfchen der Wasserphase aufgrund ihrer im Vergleich zur Ölphase höheren Dichte ab. Sie bilden ein Sediment. Solange der Dispersitätsgrad der Tropfen im Rahm bzw. Sediment unverändert ist, stellen Sedimentation und Aufrahmen reversible Veränderungen dar, die meist durch einfaches Umschütteln zu beseitigen sind.

Aggregation, Flockung: Die Tröpfchen der Innenphase einer Emulsion befinden sich in stetiger Bewegung und treffen dabei wiederholt aufeinander. Wirken zwischen den Teilchen keine besonderen Abstoßungskräfte, so bleiben die Tröpfchen aufgrund stets vorhandener Anziehungskräfte, wie z. B. Van-der-Waals-Kräfte, aneinander haften. Es resultiert ein geflocktes System. Innerhalb der sich bildenden, traubenartigen Aggregate bleibt die Identität der einzelnen Tröpfchen zunächst erhalten. Lässt sich die Desaggregation durch einfaches Umschütteln erreichen, so sind Aggregation bzw. Flockung als reversible Veränderungen zu betrachten.



Kurzprofile der Autoren

Prof. Dr. Rolf Daniels,

Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, Pharmazeutisches Institut,
Eberhard Karls Universität, Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen,
Tel: 07071-2972462, Fax: 07071-295531,
email: rolf.daniels@uni-tuebingen.de

Rolf Daniels studierte an der Universität Regensburg Pharmazie. Nach der Promotion in Pharmazeutischer Technologie im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. Rupprecht arbeitete er 2 Jahre lang als Laborleiter in der Pharmazeutischen Industrie und erwarb dabei die Qualifikation zum Herstellungs- und Kontrollleiter. 1994 habilitierte er sich an der Universität Regensburg und bekleidete von 1995-2005 eine C3-Professur für Pharmazeutische Technologie an der Technischen Universität Braunschweig. Seit April 2005 hat Prof. Daniels den Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard Karls Universität Tübingen inne. Seine Hauptforschungsgebiete umfassen die Entwicklung und Charakterisierung von tensidfreien Emulsionssystemen und Cremeschäumen, die Stabilitätsvorhersage halbfester Zubereitungen sowie die Entwicklung von lipidbasierten oralen Arzneiformen.

Prof. Dr. Gerd Kutz,

Hochschule OWL, Pharmatechnik, Georg- Weerth-Str. 20, 32756 Detmold,
Tel: 05231- 4580026, Fax: 05231- 4580060, e-mail: gerd.kutz@hs-owl.de

Gerd Kutz studierte Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach Beendigung des Studiums (1985) und Promotion (1988) im Fach Pharmazeutische Technologie am Arbeitskreis von Prof. Dr. Eberhard Nürnberg war er in der pharmazeutischen Industrie in der Entwicklung und der Herstellung verantwortlich tätig. Er erwarb die Qualifikation zum Herstellungs- und Kontrollleiter. Daneben übte er an der FH Hamburg im Fachbereich Bioingenieurwesen einen Lehrauftrag für Pharmakologie aus.

Im Jahr 1993 nahm er einen Ruf (C3) an die FH Lippe und Höxter (jetzt Hochschule Ostwestfalen-Lippe) für das Fach Technologie der Kosmetika und Waschmittel an. Mit dem Aufbau des Studienganges Pharmatechnik im Fachbereich Life Science Technologies ab 1997 übernahm er Lehr- und Entwicklungsaufgaben in den Bereichen Pharmazeutische Technologie und Pharmazeutische Qualitätssicherung.

2007 wurde sein Lehrgebiet um Pharmazeutische Technologie erweitert. Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeiten sind die Prozess- bzw. Produktoptimierung (QbD) im Rahmen der Arzneimittelherstellung.

Dr. Hagen Trommer, Doktorberg 36, 21029 Hamburg,
Tel. +49 (0)40 41626453, Fax +49 (0)40 41626453,
e-mail: hagen.trommer@pharmazie.uni-halle.de

Hagen Trommer studierte in Halle/Saale Pharmazie. Nach Approbation, Diplom und Promotion mit Forschungsschwerpunkt „Biomolekülschädigungen der Humanhaut durch UV-induzierten oxidativen Stress“, zu dem zahlreiche Veröffentlichungen vorliegen, war Hagen Trommer von 2002 bis 2006 bei Bayer Healthcare tätig. Als Leiter Validierung trug er die Verantwortung für die Durchführung von Prozessvalidierungen, Scaling-Up-Ansätzen und Experimentalpartien sowie für die prozesstechnologische Optimierung von Fertigungsabläufen in der Solidaproduktion. Seit 2007 ist er Leiter der galenischen Produktentwicklung und Leiter der Herstellung klinischer Prüfpräparate in der Dermatika-Entwicklungsabteilung von Almirall Hermal. Der ausgebildete Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie, für Pharmazeutische Analytik sowie für Arzneimittelinformation engagiert sich darüber hinaus neben Vortragstätigkeit in Fachgesellschaften in der Aus- und Weiterbildung.