

Abschlussbericht zum AiF-Projekt Nr. 11227 N

# Vorhersage der Lagerstabilität von Salben, Cremes und Emulsionen

Projektleiter:

Prof. Dr. Rolf Daniels

Institut für Pharmazeutische Technologie

Technische Universität Braunschweig

Die Untersuchungen (AiF-Forschungsvorhaben-Nr. 11227) wurden aus  
Haushaltsmitteln des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie  
(BMWi) über die Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen  
„Otto von Guericke“ e.V. (AiF) und gefördert.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Untersuchungen an Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe DAB 1996</b>	<b>3</b>
2.1	Kolloidchemischer Aufbau von O/W-Cremes am Beispiel der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe3	
2.2	<b>Grundcharakterisierung</b>	<b>5</b>
2.2.1	Zentrifugation	5
2.2.2	Rheologie	7
2.2.3	Röntgenuntersuchungen	27
2.2.4	DSC-Untersuchungen	31
2.2.5	Transmissionselektronenmikroskopie	34
2.3	<b>Stabilitätsprüfung</b>	<b>38</b>
2.3.1	Verlauf der Fließgrenzen mit der Lagerzeit	39
2.3.2	Oszillationsrheologische Untersuchungen an WHS mit 3 und 4 % NaCl	40
2.3.3	Oszillationsrheologische Untersuchungen des Lagerverhaltens	45
2.3.4	Geruchsmessung	68
2.3.5	DSC-Untersuchung des Lagerverhaltens	80
2.3.6	Ultraschallabtastung zur Bestimmung der Phasentrennung	94
2.3.7	Insitu-Partikelgrößenmessung	94
2.4	<b>Diskussion der Untersuchungsergebnisse an WHS-Systemen</b>	<b>94</b>
2.4.1	Einfluss von Elektrolyten auf die Struktur und Stabilität der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe	94
2.4.2	Stabilitätsuntersuchungen	97
2.4.3	Der Einsatz von Geruchssensoren zur Stabilitätsprüfung	100
	-	
<b>3</b>	<b>Untersuchungen an O/W-Emulsionen mit Methylhydroxypropylcellulose als Emulgator</b>	<b>101</b>
3.1	<b>Einleitung</b>	<b>101</b>
3.2	<b>Charakterisierung der untersuchten Zubereitungen</b>	<b>101</b>
3.2.1	Tropfengrößen der dispersen Phase	101
3.2.2	Rheologische Eigenschaften	112
3.3	<b>Stabilitätsuntersuchungen</b>	<b>121</b>
3.3.1	Lagerung unter isothermen Bedingungen	121

3.3.2	Lagerung zwischen -5°C und 40°C im periodischen Wechsel (Schaukeltest)	122
3.3.3	Rheologische Stabilität	129
3.3.4	Ultraschallabtastung	129
3.3.5	Geruchsmessung	132
3.4	<b>Zusammenfassung</b>	132
<b>4</b>	<b>Untersuchungen an Homöopathischen Salben</b>	<b>133</b>
4.1	Einleitung	133
4.2	Grundlagen	133
4.3	Untersuchte Rezepturvarianten	135
4.3.1	Rezepturvariante A	136
4.3.2	Rezepturvariante B	137
4.4	Stabilitätsuntersuchungen	137
4.4.1	Viskosimetrie	138
4.4.2	Oszillationsrheometrie	140
4.4.3	Vergleich der Messdaten	144
4.4.4	Elektronische Nase – Aromascan A 32S	145
4.4.5	Vergleich der Messdaten	148
4.4.6	Ultraschallabtastung	149
4.5	<b>Zusammenfassung</b>	152
<b>5</b>	<b>Wissenschaftlich-technischer und wirtschaftlicher Nutzen der Untersuchungen</b>	<b>154</b>
<b>6</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>156</b>
6.1	Substanzen	156
6.1.1	Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A (Lanette N®)	156
6.1.2	Weißes Vaseline	156
6.1.3	Dickflüssiges Paraffin	156
6.1.4	Natriumchlorid	157
6.1.5	Calciumchlorid	157
6.1.6	Sorbinsäure	157
6.1.7	Wasser	157
6.1.8	Ätherische Öle	158

6.1.9	Methylhydroxypropylcellulosen	159
6.1.10	Ethanol	160
6.1.11	Mittelkettige Triglyceride	160
6.1.12	Wasserhaltig Hydrophile Salbe (WHS)	160
6.1.13	Herstellung der destabilisierten Cremesysteme	160
<b>6.2</b>	<b>Methoden und Geräte</b>	<b>161</b>
6.2.1	Zentrifugation	161
6.2.2	Dynamische Differenz Kalorimetrie (DSC)	161
6.2.3	Rheologie	161
6.2.4	Karl-Fischer-Titration	163
6.2.5	Röntgenkleinwinkeluntersuchungen (SAXD) mit Kiessig OED	163
6.2.6	Gefrierbruchtechnik	163
6.2.7	Transmissionselektronenmikroskopie	164
6.2.8	Geruchsmessung - Elektronische Nasen	164
6.2.9	Partikelgrößenanalyse	167
6.2.10	Ultraschallabtastung	167
6.2.11	Lagerbedingungen	168
<b>6.3</b>	<b>Modellanpassung der rheologischen Daten</b>	<b>169</b>
<b>6.4</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>169</b>
6.4.1	Vergleich zweier Mittelwerte, t-Test	169
6.4.2	Vergleich der Standardabweichungen, F-Test	169
6.4.3	Vorzeichentest	170
6.4.4	Test beim Regressionskoeffizienten	171
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>172</b>

-  
-

# 1 Einleitung

Arzneimittel sind heterogene Systeme, die einer ständigen Veränderung unterworfen sind. Arzneimittelhersteller sind daher verpflichtet bis zum Ende der Laufzeit eines Präparates dessen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu garantieren. Die dabei angestrebten Laufzeiten liegen im Bereich von 3 - 5 Jahren, wobei die Belastungen während einer Lagerung in den unterschiedlichsten Klimazonen wie auch die teilweise extremen Beanspruchungen während des Transports zu keiner qualitätsmindernden Beeinträchtigung des Produktes führen dürfen. Primär betrifft dies die Haltbarkeit von Wirkstoffen, aber auch ein gleichbleibender physikalischer Zustand der Arzneiform selbst ist zu garantieren.

Dies wird dann zu einem vorrangigen Problem, wenn die Arzneiform selbst häufig unzureichende Lagerstabilität aufweist. In besonderem Maße sind hiervon im pharmazeutischen wie auch kosmetischen Bereich „Halbfeste Zubereitungen“ wie Salben, Cremes und Emulsionen betroffen, die als mehrphasige disperse Systeme - wie alle derartigen Formulierungen aus den unterschiedlichsten Bereichen - thermodynamisch instabil sind. Im Verlauf der Lagerung treten daher Phasenumwandlungen und Phasentrennung auf. Die Kinetik dieser Reaktionen bestimmt nun ob ein Produkt eine ausreichende Haltbarkeit aufweist oder durch ein besser geeignetes System zu ersetzen ist. Daher sind während der Entwicklung einer „Halbfesten Arzneizubereitung“, aber auch in der Scaling up-Phase sowie bei jeder Änderung des Produktionsprozesses umfangreiche Untersuchungen zu deren physikalischen Lagerstabilität notwendig.

Verlässliche Aussagen über die Laufzeit solcher Produkte sind im allgemeinen nur nach entsprechenden Langzeituntersuchungen unter praxisrelevanten Lagerbedingungen möglich. Dies ist Zeit und Kosten intensiv und stellt daher für kleine und mittelständische Unternehmen ein besonderes Problem dar.

Um den notwendigen Untersuchungszeitraum und damit auch Aufwand auf ein verträgliches Maß zu reduzieren, werden beschleunigte Haltbarkeitsuntersuchungen durchgeführt, deren Ziel es ist, innerhalb eines kürzest möglichen Zeitraumes eine zuverlässige Aussage über die Haltbarkeit einer Zubereitung zu gewinnen.

Obwohl alle Hersteller „Halbfester Arzneiformen“ mit diesem Problem konfrontiert sind, ist es bisher nur unbefriedigend gelungen, praxisrelevante Vorhersagen der Lagestabilität aus beschleunigten Haltbarkeitsuntersuchungen zu treffen. Demgegenüber gibt es auf dem Gebiet

## 2 Untersuchungen an Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe DAB 1996

### 2.1 Kolloidchemischer Aufbau von O/W-Cremes am Beispiel der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe

Der Aufbau der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe ist auf viele andere O/W-Cremes, wie z.B. auf die Nichtionische Hydrophile Creme DAB 1996, übertragbar. Da in vorliegender Arbeit die Wasserhaltige Hydrophile Salbe als Cremegrundlage verwendet wird, soll auch nur ihr kolloidchemischer Aufbau beschrieben werden. Zur Beschreibung des Aufbaus anderer Halbfester Zubereitungen sei auf die entsprechende Literatur verwiesen (z.B. Junginger 1992).

Die Wasserhaltige Hydrophile Salbe besitzt nach den Strukturvorstellungen einen 4-phasigen Aufbau, bestehend aus der gequollenen hydrophilen Gelphase, der lipophilen Gelphase, der kohärenten, wässrigen, äußeren Phase und der dispersen lipophilen inneren Phase (Abbildung 2-1).

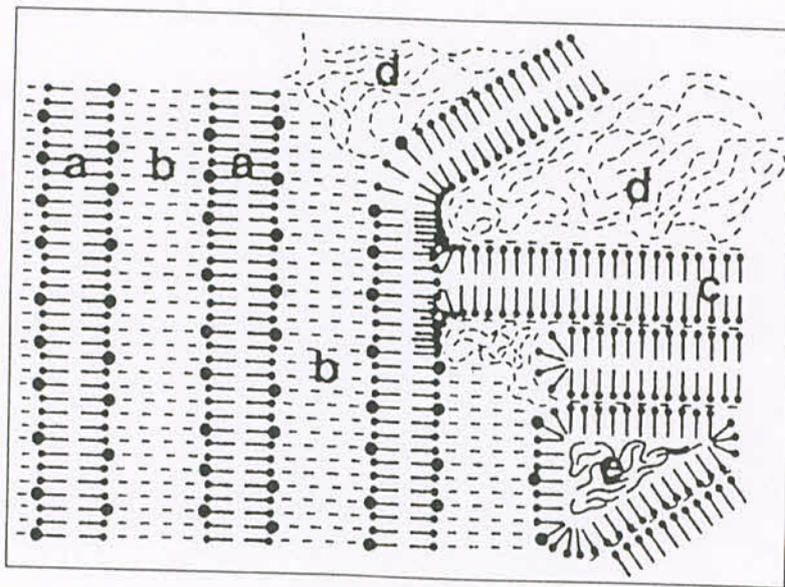


Abbildung 2-1: Kolloidchemischer Aufbau der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe  
a) Flüssigkristallines, lamellares Gelgerüst aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol  
b) interlamellar fixiertes Wasser, c) Cetylstearylalkohol-Semihydrat-Gelgerüst,  
d) Bulkwasserphase, e) lipophile, disperse Phase.

Die hydrophile Gelphase wird durch ein Mischkristallinat aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol gebildet, das lamellar auskristallisiert und zur interlamellaren Fixierung von Wasser befähigt ist. Die lipophile Gelphase wird durch überschüssigen Cetylstearylalkohol gebildet, der als Semihydrat auskristallisiert. Beide Gelphasen bilden ein dreidimensionales, kohärentes Gelgerüst aus. Nicht interlamellar fixiertes Wasser liegt ungebunden vor, bildet eine eigene Phase und wird als Bulkwasserphase bezeichnet. Das Bulkwasser wird nach den Strukturvorstellungen nur mechanisch immobilisiert. Beide Wasserphasen stehen in einem Gleichgewicht (Junginger 1984). Paraffin und Vaseline bilden als letztes die lipophile, disperse Phase.

## 2.2 Grundcharakterisierung

### 2.2.1 Zentrifugation

Die Zentrifugation ist eine Möglichkeit durch höhere Beschleunigungen als die Erdbeschleunigung Phasenseparationen in Halbfesten Systemen frühzeitiger herbeizuführen. Die Zentrifugationsstabilität von Halbfesten Zubereitungen wird als Stabilitätskriterium angesehen (Grimm 1985).

Die Cremesysteme wurden einen Tag nach Herstellung vermessen.

Durch die Einarbeitung von Elektrolyten wird die Wasserhaltige Hydrophile Salbe destabilisiert, wie man aus Tabelle 2-1. an bei geringeren Umdrehungszahlen früher eintretenden Phasenseparationen erkennt. Die beginnende Phasenseparation wurde visuell ermittelt, erkennbar an einer Wasserabscheidung, während der Überstand die abzentrifugierten lipophilen Cremebestandteile enthielt.

Auffällig ist hierbei, dass bei Zugabe von  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  eine Phasenseparation bei viel geringeren Umdrehungsgeschwindigkeiten, bzw. Schwerefeldbeschleunigungen auftritt. Dies lässt sich über die Ladungszahl der Elektrolyte erklären. NaCl liefert im dissoziierten Zustand 2 Ladungen, während  $\text{CaCl}_2$  4 Ladungen liefert.

Derartige Ladungseinflüsse auf die Stabilität von Cremesystemen lassen Analogieschlüsse zur Stabilität von Solen zu, wie sie Schulze und Hardy bei Flockungsexperimenten feststellten (Sonntag 1977). Die Schulze-Hardysche Regel besagt, dass sich die Flockungskonzentration reziprok zur 6. Potenz der Wertigkeit der Ionen verhält (Myers 1991, Everett 1992).

$$\text{Also } 1:2:3 \cong \frac{1}{1^6} : \frac{1}{2^6} : \frac{1}{3^6} \cong 1 : 0,016 : 0,0013$$

Mit anderen Worten: Die Anzahl der Ladungen entscheidet über die Destabilisierung des Kolloids (Everett 1992). Somit erfolgt durch  $\text{CaCl}_2$  eine stärkere Destabilisierung der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe als durch NaCl.

Tabelle 2-1: Umdrehungsgeschwindigkeiten der beginnenden Phasenseparation Tabellenwerte der Umdrehungsgeschwindigkeiten in Umdrehungen pro Minute.

Elektrolytkonzentration in %	NaCl	CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O
0	> 12000	> 12000
0,25	-	6000
0,5	-	< 2000
1	8000	-
1,5	6000	-
2	4000	-
3	2500	-

Bei der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe konnte selbst bei höchsten Umdrehungsgeschwindigkeiten keine Trennung der Phasen induziert werden. Eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 12000 U/Min. entsprach bei der eingesetzten Zentrifuge dem 6400-fachen der Erdbeschleunigung und spricht für die Stärke der Kräfte, die das eingearbeitete Wasser in der Creme immobilisieren.

Diese Zentrifugationsergebnisse geben lediglich Hinweis auf eine stärkere Destabilisierung der Creme durch steigenden Elektrolytzusatz. Kritisch ist bei diesen Zentrifugationstesten jedoch die Tatsache zu sehen, dass derartig hohe Beschleunigungen während der Lagerung nicht auftreten (Davis 1985).

Weiterhin wurde versucht, über eine Lagerzeit von 14 Tagen die Änderungen in der Zentrifugationsstabilität der Cremesysteme zu verfolgen. Eine Änderung hinsichtlich einer bei höheren oder niedrigeren Umdrehungsgeschwindigkeiten einsetzenden Phasenseparation konnte nicht festgestellt werden.

### 2.2.2.2 Charakterisierung des Fließverhaltens

Abbildung 2-2 gibt das Fließverhalten von WHS mit und ohne Zusatz von NaCl wieder.

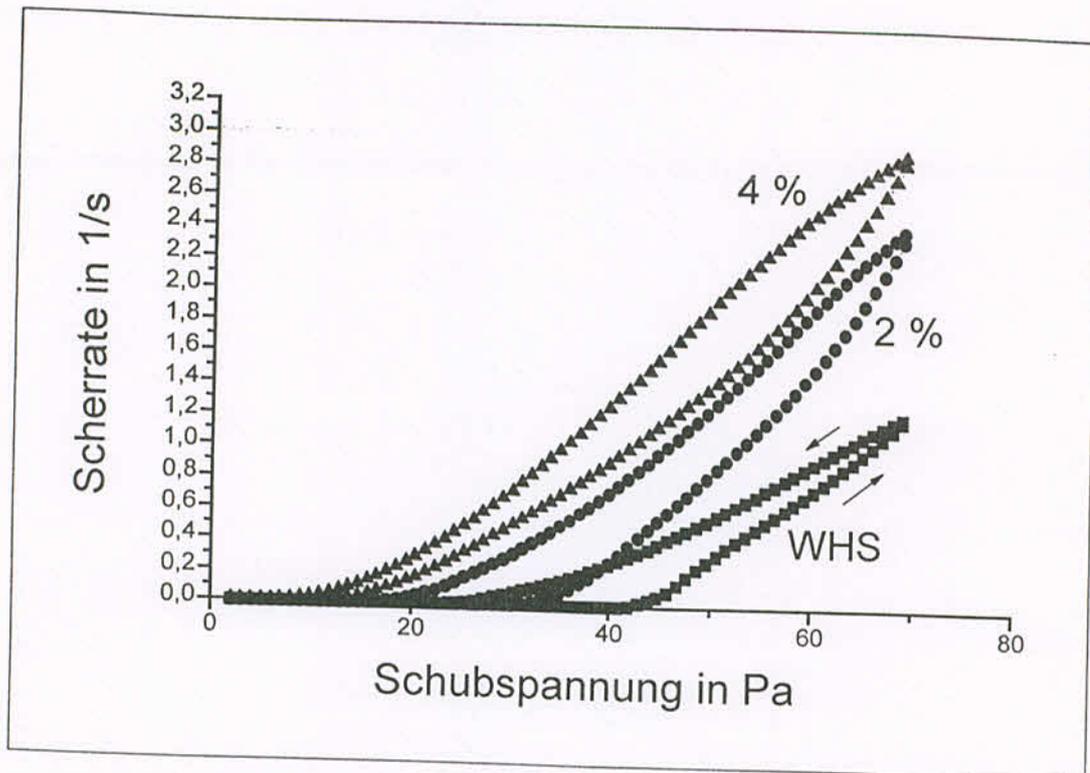


Abbildung 2-2: Fließkurven von WHS, WHS mit 2 und 4 % NaCl

Für die WHS, sowie die kochsalzhaltigen Zubereitungen, ergab sich ein typisch plastisch, thixotropes Fließverhalten, wobei mit steigendem NaCl-Gehalt bei gleicher Schubspannung höhere Scherraten erhalten wurden. D.h., dass die scheinbare Viskosität  $\eta_s$  bei gleicher Schubspannung mit steigender Kochsalzzugabe sinkt.

Um scheinbare Viskositäten  $\eta_s$  miteinander vergleichen zu können, wurde die scheinbare Viskosität  $\eta_s$  am Apex jeder Hysteresisschleife (Eccleston 1975) berechnet. Die Schubspannung betrug dort jeweils 70 Pa. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2-3. aufgeführt.

Tabelle 2-3: Scheinbare Viskositäten  $\eta_s$  am Apex jeder Hysteresisschleife ( $n = 4$ ) von WHS mit unterschiedlichem NaCl-Gehalt

Konz. an NaCl in der WHS in %	$\eta_s$ in Pas
0	$58,5 \pm 11,2$
1	$27,9 \pm 0,9$
2	$29,8 \pm 5,3$
3	$23,1 \pm 1,0$
4	$24,7 \pm 4,2$
5	$11,1 \pm 1,3$

Der Strukturabbau in den Cremezubereitungen mit steigendem NaCl-Gehalt erklärt die geringere scheinbare Viskosität  $\eta_s$ . Die Proben setzen der angelegten Schubspannung immer geringere Fließwiderstände entgegen.

Obwohl derartige Fließkurven in der Literatur als thixotrop bezeichnet werden (List 1985), sollte daraufhin gewiesen werden, dass echte Thixotropie dann auftritt, wenn sich nach einer gewissen Erholungszeit nahezu deckungsgleiche Kurvenzüge ergeben. Ansonsten ließe sich bei den durchgeführten Experimenten nicht zwischen echter Thixotropie und einem „Structural Breakdown“ (Barry 1974), im Deutschen als Rheodestruktion bezeichnet, unterscheiden. Bei vielen Systemen ist aber eine Überlagerung beider Verhaltensweisen zu erwarten.

Derartige Versuche wurden für die WHS und die WHS mit 2 % NaCl durchgeführt, indem den Proben nach der ersten Scherung eine Stunde zur Erholung Zeit gelassen wurde und dann die Cremeproben den gleichen Versuchsbedingungen nochmals ausgesetzt wurden. Tabelle 2-4. zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2-4: Nachweis der Thixotropie (n = 3)  
 $\tau_{\text{auf}} / \tau_{\text{ab}}$  = Fließgrenze der Aufwärtskurve, bzw. Abwärtskurve

	WHS t = 0 h	WHS t = 1 h	WHS 2 % NaCl t = 0 h	WHS 2 % NaCl t = 1 h
$\eta_s$ am Apex in Pas	97,2 ± 33,0	79,8 ± 12,5	29,8 ± 5,2	25,0 ± 3,6
$\tau_{\text{auf}}$ in Pa	41,3 ± 2,3	43,4 ± 6,0	31,8 ± 4,6	31,3 ± 1,5
$\tau_{\text{ab}}$ in Pa	26,7 ± 5,8	26,0 ± 6,1	17,3 ± 2,2	16,0 ± 1,7
Hysteresis (Pas <sup>-1</sup> )	6,5 ± 2,7	7,1 ± 1,9	16,4 ± 2,0	17,6 ± 4,0

Die Bestimmung der Hysteresisflächen erfolgte über die Anpassung der Fließkurven an die Herschel-Bulkley-Beziehung.

Dass beide Formulierungen plastisch, thixotropes Verhalten zeigen, erkennt man an einer weitestgehenden Übereinstimmung der Zahlenwerte der scheinbaren Viskosität am Apex, den Hysteresisflächen und den Fließgrenzen (Tabelle 2-4). Abbildung 2-3 und Abbildung 2-4 vermitteln diesen Sachverhalt durch deckungsgleiche Kurvenzüge.

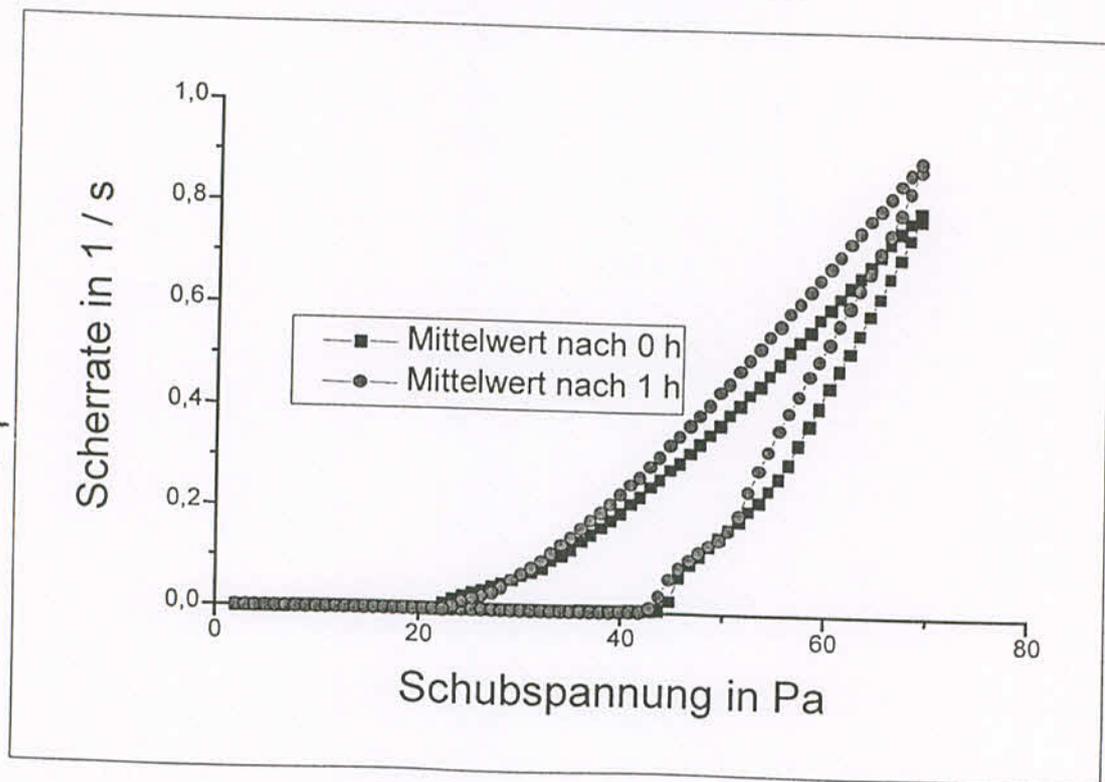


Abbildung 2-3: Thixotropie bei einer WHS

Nach erfolgter Scherung findet bei beiden Formulierungen wieder ein Strukturaufbau auf den Ausgangszustand hin statt. Wie man aus den Abbildungen erkennt, ergeben sich leichte Differenzen in der maximalen Scherrate am Apex. Daher rührt auch die leichte Differenz in der Viskosität am Umkehrpunkt. Jedoch liegen im Bereich niedriger Schergeschwindigkeiten die Kurven weitestgehend übereinander, so dass hier der Thixotropiebegriff, sowohl für die WHS als auch für die WHS mit 2 % NaCl, anwendbar ist und die leichten Unterschiede rein zufälliger Natur sind.

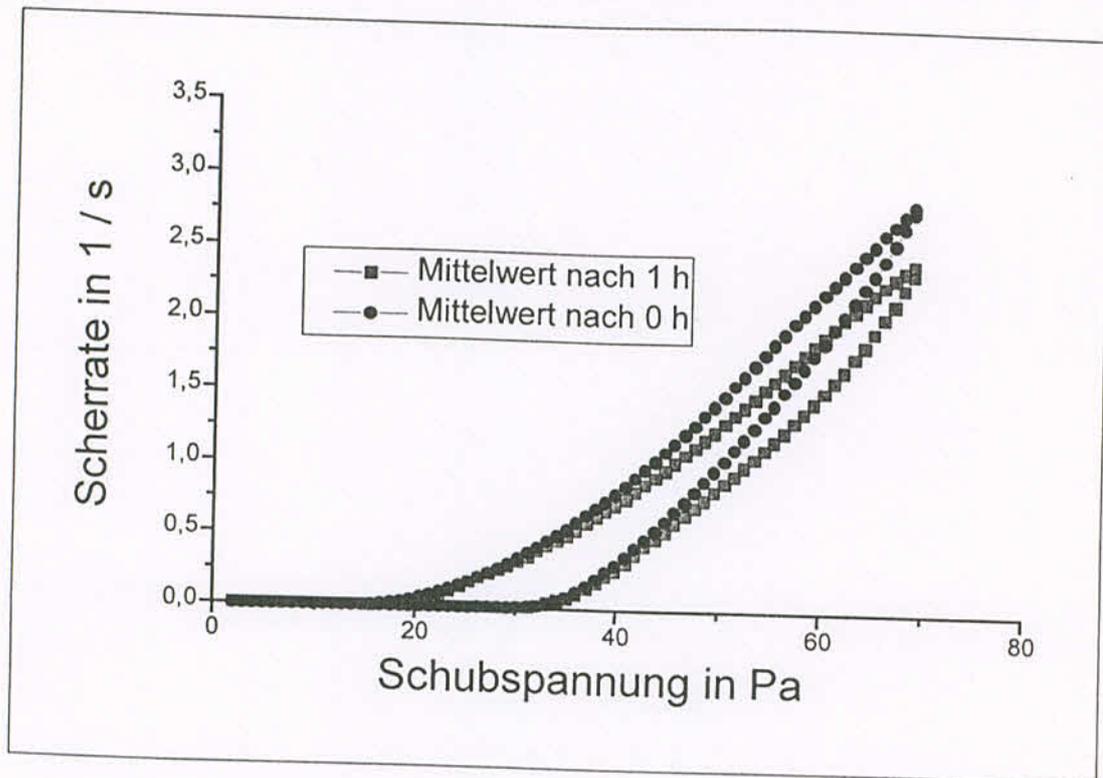


Abbildung 2-4: Thixotropie bei einer WHS mit 2 % NaCl

### 2.2.2.3 Approximation der Fließkurven an die Herschel-Bulkley-Beziehung

Um das Fließverhalten von WHS in Abhängigkeit vom Salzgehalt in Zahlenwerten auszudrücken, wurden die Fließkurven im weiteren an die Herschel-Bulkley-Beziehung approximiert.

Die Herschel-Bulkley-Beziehung lautet :  $\tau = \tau_0 + KD^n$

$\tau_0$  ist die Fließgrenze in Pa, K ist die Konsistenz in  $\text{Pa s}^n$ , D ist die Schergeschwindigkeit in  $1/\text{s}$ , n ist der dimensionslose Ostwald-de Waele-Index.

Die Herschel-Bulkley-Beziehung ist der um die Fließgrenze  $\tau_0$  erweiterte Ansatz nach Ostwald-de Waele, der ein Potenzansatz darstellt und das Fließverhalten dilatanter und pseudoplastischer Systeme beschreiben kann (Bamba 1995). Die Konsistenz  $K$  ist hierbei kein echter Stoffparameter wie die Viskosität, sondern ein Approximationsparameter, was man auch daran erkennt, das sich die Einheit der Konsistenz nach dem Ostwald-de Waele-Index richtet.

Die Ergebnisse der Approximation sind in Tabelle 2-5. dargestellt. Dabei erfolgte die Anpassung aus dem Teil der Kurven, in denen deutliches Fließen auftrat. Auf- und Abwärtskurven wurden jeweils getrennt approximiert.

Tabelle 2-5: Approximation der Fließkurven an das Herschel-Bulkley-Modell ( $n = 4$ )

	Aufwärtskurve	Abwärtskurve	Hysteresis in $\text{Pas}^{-1}$
WHS	$\tau = 42,3 + 23,3D^{0,91}$	$\tau = 23,3 + 39,7D^{0,67}$	$7,9 \pm 1,6$
WHS 1% NaCl	$\tau = 29,3 + 20,7D^{0,78}$	$\tau = 15,8 + 28,1D^{0,67}$	$15,2 \pm 2,0$
WHS 2 % NaCl	$\tau = 31,8 + 20,8D^{0,72}$	$\tau = 17,3 + 28,1D^{0,69}$	$16,3 \pm 2,0$
WHS 3 % NaCl	$\tau = 33,5 + 13,8D^{0,91}$	$\tau = 15,0 + 22,9D^{0,73}$	$25,9 \pm 0,6$
WHS 4 % NaCl	$\tau = 10,0 + 32,0D^{0,62}$	$\tau = 9,0 + 26,4D^{0,74}$	$17,1 \pm 3,9$
WHS 5 % NaCl	$\tau = 1,3 + 22,4D^{0,62}$	$\tau = 3,5 + 15,5D^{0,74}$	$37,7 \pm 11,4$

Die Summe der Abweichungsquadrate  $\chi^2$  von der Modellfunktion betrug im schlechtesten Falle 0,68 und zeigt demzufolge die Brauchbarkeit dieses Modells, die Fließkurven im ausgewählten Schubspannungsbereich bis 70 Pa zu beschreiben. Kritisch wird die Anpassung nach Herschel-Bulkley, wenn sich das Fließverhalten bei höheren Schubspannungen ändert. Dies war nicht der Fall. Dementsprechend ist eine optimale Anpassung, wie sie hier gefunden wird, an die Auswahl geeigneter Messbedingungen gebunden.

Der Fließindex  $n$  ist bei allen Systemen kleiner 1 und deutet damit auf ein scherverdünnendes Fließen nach Überschreitung der Fließgrenze hin. Damit lässt sich das Fließverhalten als typische Casson-Charakteristik beschreiben.

Integriert man die Funktionsverläufe für Auf- und Abwärtskurve in den Grenzen von 0 bis zur maximalen Scherrate und bildet die Differenz, so erhält man die Hysteresisflächen.

Hysteresisflächen treten bei thixotropem, rheopexem oder einem aus beiderlei Verhalten zusammengesetztem Fließverhalten auf (Bauer 1991).

Die Hysterese bei thixotropem Fließverhalten wird vielfach als Maß für den Strukturabbau angesehen (Barry 1974, Martin 1964). Kritisch ist hier jedoch anzumerken, dass das Ausmaß der Hysterese fläche vom Strukturabbau der von vornherein in der Creme vorhandenen Gerüststrukturen, von der zeitlichen Abhängigkeit der „Ausheilprozesse“ der gescherten Bereiche und der Geschwindigkeit abhängt, mit der der gesamte Kurvenzug durchlaufen wird.

Demzufolge gestaltet sich die Interpretation der Hysterese flächen schwierig. Dass die WHS selbst die kleinste Hysterese fläche aufweist, ist mit einem schnelleren „Ausheilen“ der Gitterstrukturen noch während der Scherung in der Abwärtskurve, als auch mit einem geringeren relativen Strukturabbau in der Aufwärtskurve aufgrund der höheren mechanischen Stabilität zu erklären. Bei den kochsalzhaltigen Systemen könnte das „Ausheilen“ der Gitterstruktur nach erfolgter Scherung langsamer erfolgen, weil sich das NaCl an die aufgebrochenen Gerüststrukturen anlagert, und diese so räumlich, als auch über ionische Wechselwirkungen trennt. Ebenso ist eine größere Hysterese fläche aufgrund eines weiteren n Strukturabbaus in der Abwärtskurve denkbar.

Bei hohen Kochsalzkonzentrationen ist jedoch ein Absinken der Hysterese fläche zu erwarten, da es durch die Einarbeitung von NaCl zu einem Abbau der Gerüststrukturen der WHS kommt, die während der Scherung ausheilen können, und durch deren geringeres Vorkommen die Systeme eine immer flüssigere Konsistenz erhalten. Durch letzteres geht die Halbfeste Zubereitung in eine Lotio über und daher wäre das für eine Lotio typische pseudoplastische Fließverhalten mit geringer Thixotropie zu erwarten. Dennoch sollte man sich nicht täuschen, dass nämlich auch hier im Gegensatz zu dem angesprochenen Ideal höhere Hysterese flächen herauskommen können. Liegen die Kurven nicht ganz deckungsgleich, können aufgrund der höheren Scherraten, die sich einstellen, auch wiederum betragsmäßig große Flächen resultieren. So lag die Hysterese bei einer WHS mit 5 % NaCl bei ca.  $38 \text{ Pas}^{-1}$ , obwohl sich Auf- und Abwärtskurve in den Zahlenwerten (Tabelle 2-5) und graphisch nur geringfügig unterschieden.

Entsprechend einfacher als die Hysterese flächen gibt die Lage der Fließgrenzen von Auf- und Abwärtskurven den Strukturabbau während und den Strukturaufbau nach der Scherung an. So liegen bei der WHS mit 4 und 5 % NaCl die Fließgrenzen von Auf- und Abwärtskurve nah beieinander. Hier wurde schon durch die Einarbeitung von NaCl in die Grundlage soviel Gerüststruktur von vornherein zerstört, dass es zu keinem nennenswerten Strukturaufbau nach der Scherung kommen kann. Die Systeme sind stark verflüssigt und müssen im Falle der WHS mit 5 % NaCl schon als Lotio bezeichnet werden. Die Hysterese flächen resultieren hier

nur aus einem nicht deckungsgleichen Verlauf von Auf- und Abwärtskurve aufgrund einer Viskositätserniedrigung während der Abwärtskurve. Hier ist es entsprechend schwieriger, den Begriff der Thixotropie für die Ergebnisse mit diesen Konzentrationen zu gebrauchen.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich mit dem Herschel-Bulkley-Modell die Fließkurven optimal anpassen lassen und sich das Fließverhalten gut in Zahlen ausdrücken lässt. Eine eindeutige Interpretation der Hysteresisflächen als Maß für einen Strukturabbau während der Scherung sowie als Maß für den Strukturaufbau nach der Scherung gestaltet sich aber schwierig. Entsprechend einfacher gibt die Lage der Fließgrenzen vor und nach Scherung den Strukturabbau und die Möglichkeit eines Strukturaufbaus wieder.

#### 2.2.2.4 Kriechversuche

Bei Kriechversuchen wird eine Schubspannung als Sprungfunktion auf das zu untersuchende Material aufgegeben. Ermittelt wird die Nachgiebigkeit  $J$ , die der Quotient aus Deformation und angelegter Schubspannung ist. Kriechversuche dienen der Ermittlung von viskosen und elastischen Anteilen aus der Kriechkurve und der Kriecherholungskurve (Heritage 1995).

Durch die Einarbeitung von NaCl in die WHS kommt es zu einer Zunahme der Nachgiebigkeit. Der Übersicht halber sind in Abbildung 2-5 nur die Kurven der WHS und der WHS mit 4 % NaCl gezeigt, weil die Kurven der Systeme mit weniger NaCl fast deckungsgleich mit der WHS mit 4 % NaCl liefen.

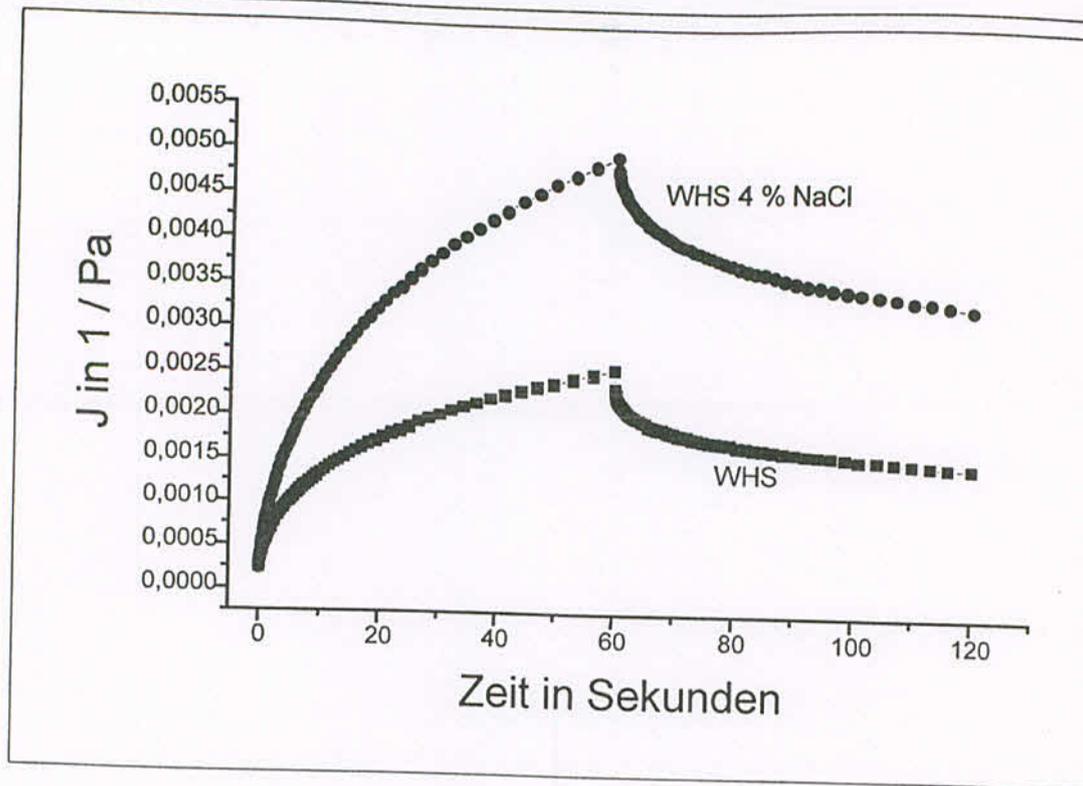


Abbildung 2-5: Verlauf der Nachgiebigkeit  $J$  bei der WHS und der WHS mit 4 % NaCl

#### 2.2.2.4.1 Das Burger-Modell

Das Verhalten von viskoelastischen Körpern, zu denen auch Salben und Cremes zählen, kann mit dem Burger-Modell (Physica 1992) beschrieben werden.

Viskoelastische Körper zeigen in Kriechversuchen eine Mittelstellung zwischen rein elastischem und rein viskosem Verhalten. Die Nachgiebigkeit des reinen Festkörpers folgt der als Sprungfunktion angelegten Schubspannung augenblicklich und geht bei ihrer Wegnahme sofort auf Null zurück. Bei einer newtonschen Flüssigkeit steigt die Nachgiebigkeit dagegen mit-der Zeit, in der die Schubspannung auf das Material einwirkt, linear an, um bei Wegnahme der Schubspannung auf dem maximalen Niveau stehenzubleiben.

Viskoelastische Körper erreichen bei Anlegen der Schubspannung nicht sofort ihre maximale Nachgiebigkeit, sondern kriechen ihr entgegen, daher auch der Name dieser Versuche.

Bei Wegnahme der Schubspannung erfolgt in der Kriecherholungsphase von viskoelastischen Körpern eine zeitlich verzögerte Rückstellung um den elastischen Anteil, während die Nachgiebigkeit des viskosen Anteils bestehen bleibt. Insofern lassen sich elastische und viskose Anteile ermitteln.

Das Burger-Modell kann mit folgenden Ersatzschaltbildern gekennzeichnet werden:

Als Modell für eine newtonsche Flüssigkeit dient ein Dämpfer, für den elastischen Körper eine Feder. Das Burger Modell besteht aus hintereinandergeschalteter Feder, Kelvin-Voigt-Element (Parallelschaltung von Feder und Dämpfer) und Dämpfer.

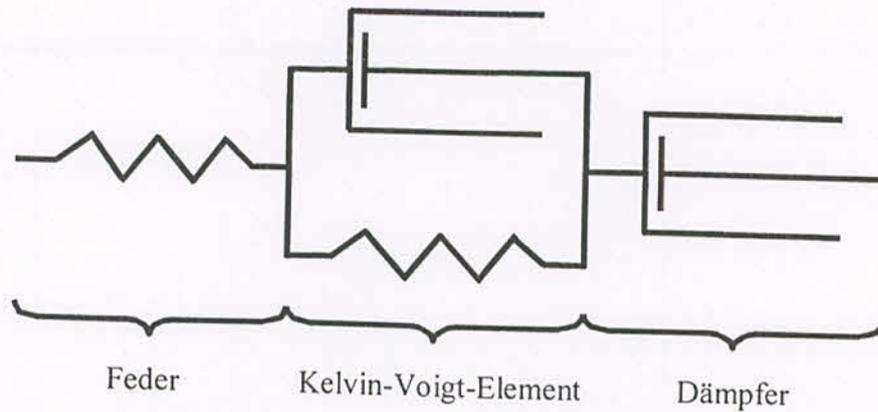


Abbildung 2-6: Das Burger-Modell

Bei Belastung reagiert das System folgendermaßen: Zuerst kommt es zur elastischen Deformation, im Modell dehnt sich die Feder, dann kriecht das Material, im Modell durch die Deformation des Kelvin-Voigt-Elementes verdeutlicht, und letztendlich erreicht man den Bereich des Fließens, dargestellt durch den Dämpfer (Physica 1992).

Mathematisch wird das Burger-Modell durch folgende Gleichungen beschrieben:

a) in der Kriechphase

$$J(t) = J_g + J_d \left( 1 - e^{-\frac{t}{\lambda}} \right) + \frac{t}{\eta_0}$$

b) in der Kriecherholungsphase

$$J(t) = J_{\max.} - J_g - J_d \left( 1 - e^{-\frac{t}{\lambda}} \right)$$

$J_g$  = elastische Nachgiebigkeit

$J_d$  = gedämpfte Nachgiebigkeit

$\eta_0$  = Nullviskosität = Viskosität am Fließpunkt

$\lambda$  = Relaxationszeit = die Zeit, in der  $J_d$  um den Faktor  $1/e$  abfällt.

$t$  = Zeit

Im Zusammenhang mit dem Burger-Modell soll noch die dimensionslose Deborahzahl<sup>1</sup> (Weipert, Tscheuschner, Windhab, 1993) angesprochen werden. Sie ist das Verhältnis von  $\lambda$  zur Versuchsdauer  $T$  und ist für die Interpretation wichtig, ob elastisches oder viskoses Verhalten der Probe in Abhängigkeit der Belastungszeit auftritt.

Definition der Deborahzahl  $D$  : 
$$D = \frac{\lambda}{T}$$

Ist  $D < 1$  so liegt viskoses Verhalten vor, ist  $D > 1$  reagiert das untersuchte Material hauptsächlich elastisch, bei  $D \approx 1$  spricht man von viskoelastischem Verhalten.

#### 2.2.2.4.2 Modellanpassung der Kriechdaten an das Burger-Modell

Die Gültigkeit des Burger-Modells zur rheologischen Beschreibung der WHS lässt sich mit den Vorstellungen des kolloidchemischen Aufbaus wie folgt erklären:

Nach den Strukturvorstellungen von Heering (Heering 1985) wird die WHS von einem dreidimensionalen, flüssigkristallinen Gelgerüst aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol durchzogen. Dieses Gelgerüst bedingt die mechanische Festigkeit. Zwischen den Kristallgitterebenen ist Wasser interlamellar fixiert. Für die elastische Antwort der Cremezubereitungen ist das Gitter als Ganzes verantwortlich, das elastisch, reversibel defor-

---

<sup>1</sup> Die Deborahzahl leitet sich von der alttestamentarischen Prophetin Deborah ab, die sagte, dass selbst Berge im Angesicht Gottes Fließen würden.

miert werden kann. Wirkt die Schubspannung länger ein, so können sich Scherebenen in der interlamellaren Wasserphase zwischen den Flüssigkristallgitterebenen ausbilden. Ein Verschieben dieser lamellaren Schichten gegeneinander führt zum viskoelastischen Verhalten. Den Zustand des stationären Fließens erreicht man dann, wenn die Schubspannung noch länger einwirkt und dann letztendlich ein Fließen auf immer kleineren Scherebenen stattfindet bis hin zum Fließen auf molekularer Ebene.

Trotz einer weitestgehenden Überlagerung der Kriechkurven ab einer Konzentration von 1 % NaCl in der WHS konnte in den Systemen durch Anpassung der Kriechdaten an das Burger-Modell eine signifikante Zunahme der viskosen Anteile und eine Abnahme der elastischen Anteile ermittelt werden. Tabelle 2-6 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2-6: Ergebnisse der Modellanpassung der Kriechdaten an das Burger-Modell (n=4).

	WHS	1 %	2 %	3 %	4 %
$J_g$ in $10^{-4}$ /Pa	$3,5 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,2$
$J_d$ in $10^{-4}$ /Pa	$10,4 \pm 0,3$	$22,6 \pm 0,5$	$24,7 \pm 0,6$	$19,8 \pm 0,5$	$21,4 \pm 0,5$
$\lambda$ in s	$6,2 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,3$
$\eta_0$ in Pas	$48978 \pm 1723$	$24562 \pm 877$	$22562 \pm 808$	$16196 \pm 520$	$23461 \pm 721$
$J_e$ in $10^{-3}$ / Pa	$1,07 \pm 0,07$	$2,16 \pm 0,04$	$2,24 \pm 0,07$	$2,02 \pm 0,15$	$1,69 \pm 0,06$
$\chi^2$	1,2 E-9	5,6 E-9	6,2 E-9	2,9 E-9	3,62 E-9
$J_v : J_e$	$1,38 \pm 0,27$	$1,44 \pm 0,23$	$1,53 \pm 0,14$	$1,71 \pm 0,39$	$1,93 \pm 0,15$

$\chi^2$  ist die Summe der Abweichungsquadrate, die im Bereich von  $10^{-9}$  liegt. Dies spricht für die Güte der Anpassung und für die optimale Beschreibung der untersuchten Cremezubereitungen bei den verwendeten Einstellungen durch das Burger-Modell.

Die Zunahme des Verhältnisses  $J_v : J_e$ , also der viskosen Nachgiebigkeit zu der elastischen Nachgiebigkeit, spricht für einen Strukturabbau mit steigender Kochsalzkonzentration. Die elastischen Anteile der Creme werden abgebaut, die viskosen nehmen zu.

Des weiteren erkennt man die Zunahme der Destabilisierung der WHS bei Kochsalzeinarbeitung an einer Abnahme der Viskosität am Fließpunkt (Nullviskosität  $\eta_0$ ). Die  $\eta_0$ -Werte der kochsalzhaltigen Formulierungen sind niedriger als der Wert der WHS.

Vorweggreifend soll hier auf die Tatsache hingedeutet werden, dass bei den Oszillationsversuchen im Gegensatz zu den Kriechtesten die elastischen Anteile in der Probe über die viskosen Anteile dominieren. Dies ist kein Widerspruch, denn aus beiden Versuchen wird ein Strukturabbau mit steigender NaCl-Konzentration in der WHS deutlich. Die Begründung ist in der Deborahzahl zu suchen.

Da hier bei den Kriechversuchen typische Relaxationszeiten  $\lambda$  von ca. 6 Sekunden ermittelt wurden, ist elastisches Verhalten nur bei Versuchszeiten  $T$  kleiner als 6 Sekunden zu erwarten.

Genau dies ist bei den Oszillationsmessungen der Fall, wo die Probe einer sinusförmigen Schubspannung für eine Sekunde, bzw. Frequenz gleich 1 Hz, ausgesetzt wird. Die Deborahzahl ist dann größer als 1, und damit dominiert elastisches Verhalten.

#### 2.2.2.5 Oszillation

Die Oszillationsrheologie ist eine weitere Möglichkeit elastische und viskose Anteile in einer Probe zu bestimmen. Des weiteren misst man die Probe zerstörungsfrei, wenn die Messung im linearviskoelastischen Bereich erfolgt. Innerhalb dieses Bereiches sind die oszillationsrheologischen Kenngrößen wie Phasenwinkel und Speichermodule konstant.

Dieser Bereich wurde für verschiedene Cremesysteme mit variierendem Kochsalzgehalt durch die kontinuierliche Erhöhung der Schubspannung bestimmt. Die Frequenz der Schwingung betrug 1 Hz. Aufgetragen ist der Mittelwert aus 3 Messungen.

Wie Abbildung 2-7 zeigt, wird das Ende der linearviskoelastischen Bereiches, erkennbar an dem Abfallen der Geraden, bei NaCl-haltigen WHS-Formulierungen bei geringeren Schubspannungen als bei der WHS erreicht.

Während die Gerade der Speichermodule bei der WHS zwischen 60 und 70 Pa drastisch abfällt, geschieht das bei der WHS mit 1 und 2 % NaCl bei ca. 40 Pa und bei Konzentrationen von 3 und 4 % bei ca. 30 Pa. Das heißt, dass die Struktur der WHS stabiler gegenüber den kochsalzhaltigen Formulierungen bei Einwirken von oszillierenden Schubspannungen ist.

Das Abknicken der Speichermodule resultiert daher, dass bei entsprechend hohen Amplituden eine partielle Zerstörung der Ruhestruktur erfolgt. Die Deformation nimmt folglich zu, verbunden mit beginnenden Fließvorgängen während der oszillatorischen Scherung.

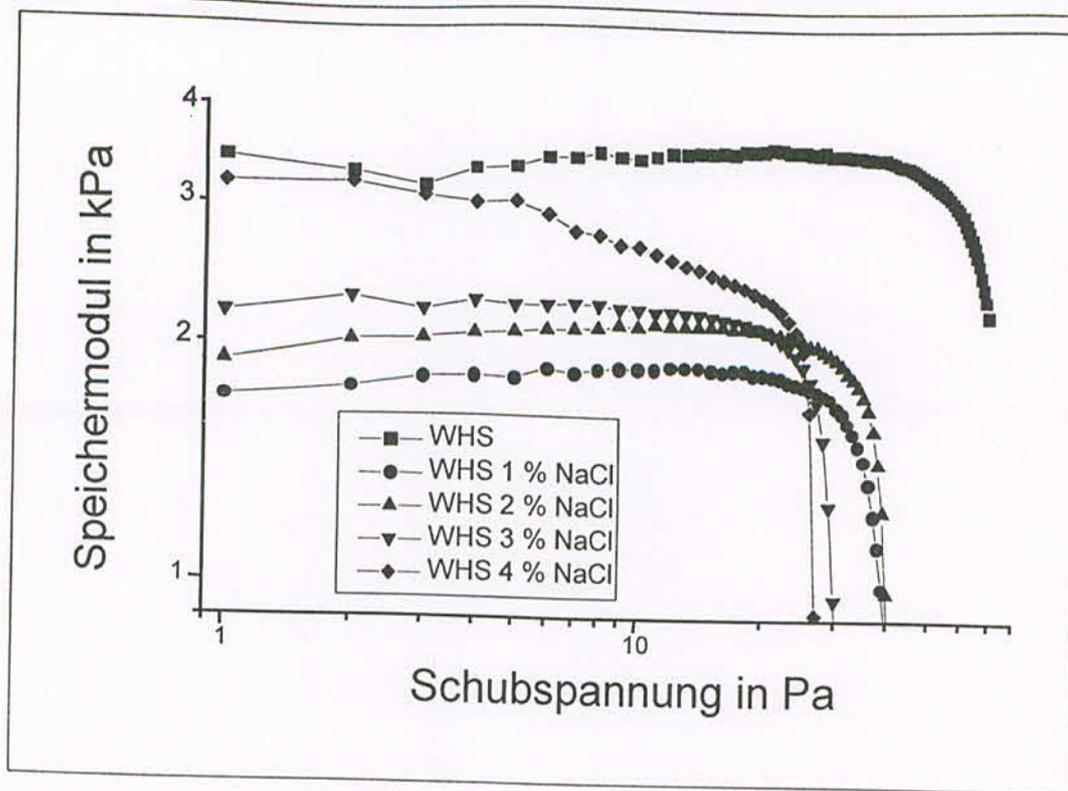


Abbildung 2-7: Ermittlung des linearviskoelastischen Bereiches

Misst man jedoch innerhalb des linearviskoelastischen Bereiches, so wird die innere Struktur der Probe nicht zerstört; die Messung erfolgt also unter Strukturerehalt.

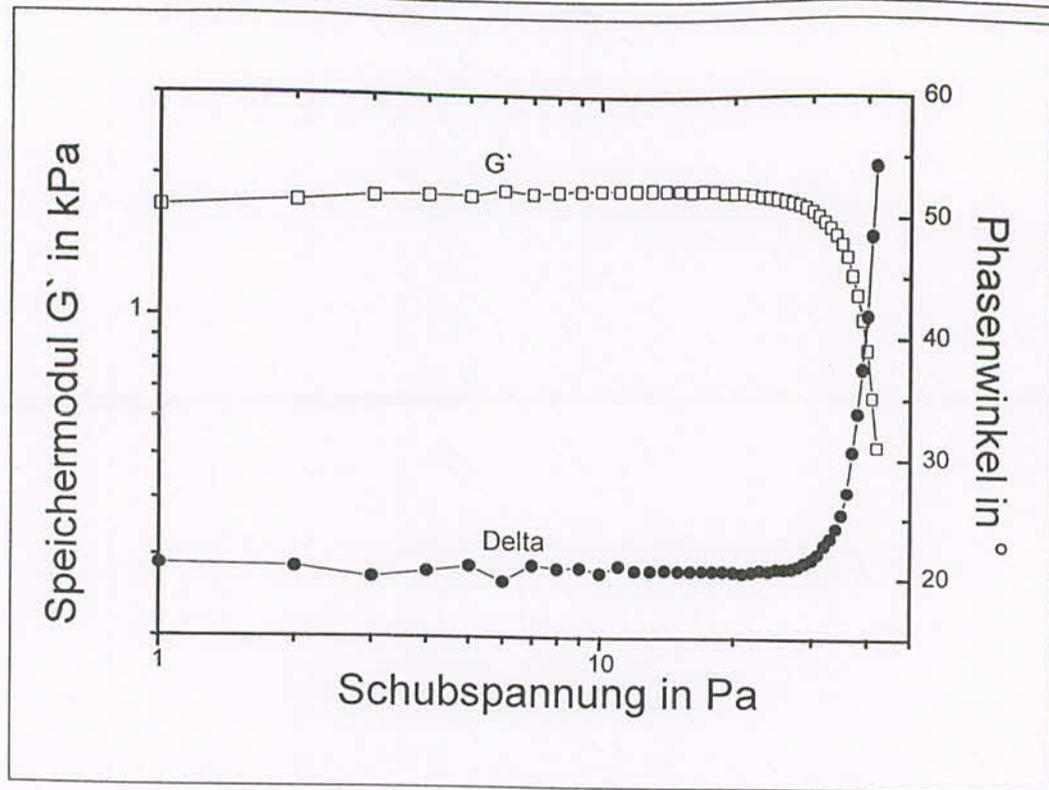


Abbildung 2-8: Verlauf von  $G'$  und  $\delta$  bei einer WHS mit 1 % NaCl

Überschreitet man den linearviskoelastischen Bereich, so erkennt man das beginnende Fließen, in Abbildung 2-8. exemplarisch an einer WHS mit 1 % NaCl gezeigt, auch an dem Ansteigen des Phasenwinkels  $\delta$ , der sich auf  $90^\circ$  zubewegt. Ist  $\delta$  gleich  $90^\circ$  hat man es mit einer idealen Flüssigkeit zu tun, bei  $\delta$  gleich  $0^\circ$  verhält sich die Probe wie ein idealer Festkörper.

WHS und Zubereitungen mit 2 und 3 % NaCl zeigen gleiches Verhalten. D.h., wenn die Speichermodulwerte abfallen, steigt  $\delta$  an.

Unterhalb 15 Pa befindet man sich in allen Fällen im linearviskoelastischen Bereich. Dass die Proben viskoelastisches Verhalten zeigen, wie schon die Ergebnisse des Kriechtestes zeigten, erkennt man daran, dass  $\delta$  zwischen den Extremwerten  $0^\circ$  und  $90^\circ$  liegt. Da  $\delta$  innerhalb dieses Bereiches kleiner als  $45^\circ$  ist, überwiegt in den Oszillationsversuchen entsprechend elastisches Verhalten.

Betrachtet man den Phasenwinkel in Abhängigkeit der Oszillationsfrequenz, überwiegt über einen weiten Frequenzbereich elastisches Verhalten, wie Abbildung 2-9 verdeutlicht.

Die Messung erfolgte im Frequenzbereich von 0,07 bis 5 Hz. Die Schubspannung betrug 5 Pa. Damit war gewährleistet, dass alle Messungen im linearviskoelastischen Bereich erfolgten.

WHS zeigt von allen Zubereitungen den niedrigsten Phasenwinkel. Mit steigendem NaCl-Gehalt kommt es zu einem Strukturabbau, der an einem Anstieg des Phasenwinkels erkennbar wird.

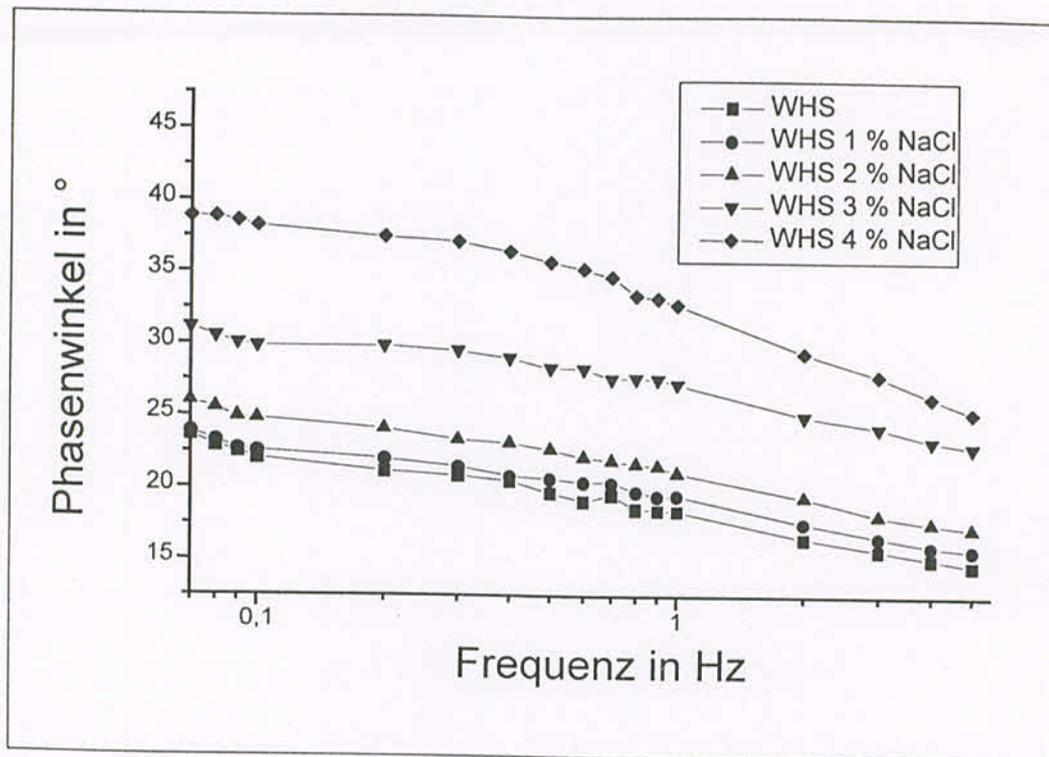


Abbildung 2-9: Phasenwinkel in Abhängigkeit der Oszillationsfrequenz. Aufgetragen ist der Mittelwert aus 3 Messungen.

Das Absinken des Phasenwinkels bei höheren Frequenzen ist wieder über die Deborahzahl zu interpretieren. Je größer die Frequenz wird, desto schneller erfolgt die Belastung, die auf das System wirkt. Die Versuchsdauer wird kürzer und folglich wird  $D$  bei konstant angenommener Relaxationszeit  $\lambda$  steigen. Dadurch tritt das elastische Verhalten deutlicher hervor und als Folge davon muss der Phasenwinkel  $\delta$  abnehmen.

D.h. aber auch, dass alle oszillationsrheologischen Kenngrößen eine Frequenzabhängigkeit zeigen und die Angabe der Frequenz für das Nachvollziehen von Oszillationsmessungen unerlässlich ist.

Im folgenden wurden bei einer Frequenz von 1 Hz und 5 Pa Schubspannung die Phasenwinkel  $\delta$ , Speichermodule  $G'$  und Deformationen  $\gamma$  bestimmt. Die angegebenen Mittelwerte in Tabelle 2-7 stammen aus 9 Messungen.

Tabelle 2-7: Oszillationsrheologische Kenngrößen bei 1 Hz und 5 Pa

	Phasenwinkel in °	$G'$ in kPa	Deformation in $10^{-3}$
WHS	$18,7 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,1$	$1,38 \pm 0,04$
WHS 1 % NaCl	$19,4 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,1$	$2,78 \pm 0,08$
WHS 2 % NaCl	$21,0 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,1$	$2,62 \pm 0,11$
WHS 3 % NaCl	$27,2 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,1$	$2,22 \pm 0,11$
WHS 4 % NaCl	$33,5 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,07$

Grundsätzlich wird man zunächst erwarten, dass die Werte der Speichermodule mit steigendem Phasenwinkel, bedingt durch die Kochsalzeinarbeitung, immer kleiner werden, weil durch den Strukturabbau immer weniger Energie elastisch gespeichert wird. Denn  $G'$  ist ein Maß für die elastisch gespeicherte Energie. Die Messdaten für  $G'$  zeigen aber ein anderes Bild (Tabelle 2-7), das nicht mit dem Verlauf der Phasenwinkel alleine zu erklären ist. Die Speichermodule fallen bei geringen NaCl-Gehalten gegenüber der zuerst WHS ab, um dann wieder anzusteigen.

Für die Interpretation dieses Verhaltens der Speichermodulwerte muss neben dem Phasenwinkel auch die Deformation herangezogen werden. Denn  $G'$  errechnet sich zu :

$$G' = \frac{\tau}{\gamma} \cos \delta$$

Mit  $\tau$  = Schubspannung,  $\gamma$  = Deformation und  $\delta$  = Phasenwinkel.

Nach Tadros (Tadros 1993) errechnet sich der Phasenwinkel  $\delta$  zu

$$\delta = \omega \Delta t$$

$\Delta t$  ist hierbei der Zeitunterschied zwischen dem Auftreten der maximalen Schubspannung und der maximalen Deformation.

Aus den Formeln wird ersichtlich, dass für den Wert des Speichermoduls  $G'$  die Deformation  $\gamma$  und der Phasenwinkel  $\delta$  von Bedeutung sind. Phasenwinkel und Deformation sind voneinander unabhängige Größen. Es gibt keine Gleichung in der Oszillationsrheologie, die zwischen ihnen einen Zusammenhang aufstellt. Welche Wertepaare letztendlich auftreten, wird durch die Eigenschaften der untersuchten Proben bestimmt. Im vorliegenden Fall resultiert die Veränderung der Cremesysteme aus ihrer Zusammensetzung, d.h. durch die zugesetzte NaCl-Menge.

Würde man eine konstante Deformation von  $1,38 \cdot 10^{-3}$  (WHS-Wert) annehmen, so würden sich mit den ermittelten Phasenwinkeln in der Berechnung für  $G'$  ein monotoner Abfall von 3,4 kPa (WHS) auf 3,0 kPa (WHS mit 4 % NaCl) ergeben. Die gemessene Abweichung hiervon ist hauptsächlich mit dem Verlauf der Deformation zu erklären. Wie aus Tabelle A.4.7. ersichtlich, ändert sich der Phasenwinkel von  $18,7^\circ$  (WHS) auf  $33,5^\circ$  (WHS mit 4 % NaCl). Die Kosinuswerte betragen 0,95 (WHS) und 0,83 (WHS mit 4 % NaCl). Sie verändern sich nicht großartig und tragen dementsprechend nicht stark zur Änderung des Speichermoduls bei. Daher hat der Verlauf der Deformation einen stärkeren Einfluss auf die  $G'$ -Werte.

Durch die Kochsalzeinarbeitung kommt es von der WHS zu der WHS mit 1 % NaCl zu einer Zunahme der Deformation. Deswegen sinkt auch  $G'$ . Mit steigender NaCl-Konzentration kommt es jedoch wieder zu einer Abnahme der Deformation, und dies bewirkt den Anstieg der Modulwerte.

Als Grund für die anfängliche Abnahme der Modulwerte von der WHS zur WHS mit 1 % NaCl ist ein Strukturabbau am flüssigkristallinen Gelgerüst als Ganzes anzunehmen. Die Kohärenz des Gelgerüsts wird teilweise zerstört. Es ist nicht mehr so stabil und kann dadurch stärker deformiert werden. Im Laufe einer weiteren Kochsalzzugabe erniedrigt sich die Deformation wieder. Dies kann über mögliche Reibungen innerhalb der flüssigkristallinen Gitterebenen mit Scherebene in der interlamellar fixierten Wasserphase erklärt werden. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen zeigen nämlich eine Abnahme der Schichtgitterebenen. Folglich müssen sich die Ebenen räumlich näher kommen, und dies kann

zu einer Zunahme der Reibung während der Oszillationsexperimente führen. Eventuell verkeilen sich auch Gitterbruchstücke, die durch die Einarbeitung des Kochsalzes entstanden sind, in den Scherebenen und führen so zu höherer Reibung während des Experimentes. Hierdurch würde die Deformation entsprechend geringer ausfallen.

Anscheinend macht sich das Deformationsverhalten in dieser Deutlichkeit nur bei den Oszillationsversuchen bemerkbar. Bei den Kriechtesten konnte eine derartige Differenzierung nicht festgestellt werden. Außerdem scheinen die Oszillationsversuche den Strukturabbau aufgrund geringerer relativer Standardabweichungen bei der Bestimmung von elastischen und viskosen Anteilen sensitiver zu erfassen als die Kriechteste wie Tabelle 2-8 zeigt.

Tabelle 2-8: Elastische und viskose Anteile sowie deren relative Standardabweichungen aus den Oszillations- und Kriechversuchen (n=4) von WHS mit NaCl

	Oszillationsversuche			Kriechversuche	
	$\delta$ in °	$G'' : G'$	$\sigma_{rel}$ in %	$J_v : J_e$	$\sigma_{rel}$ in %
WHS	$18,7 \pm 0,3$	$0,34 \pm 0,01$	2,9	$1,38 \pm 0,27$	19,6
WHS 1 %	$19,4 \pm 0,3$	$0,36 \pm 0,01$	2,8	$1,44 \pm 0,23$	16,0
WHS 2 %	$21,0 \pm 0,4$	$0,39 \pm 0,01$	2,6	$1,53 \pm 0,14$	9,2
WHS 3 %	$27,2 \pm 0,5$	$0,52 \pm 0,02$	3,8	$1,71 \pm 0,39$	22,8
WHS 4 %	$33,5 \pm 0,5$	$0,66 \pm 0,01$	1,5	$1,93 \pm 0,15$	7,8

Das Verhältnis der viskosen zu den elastischen Anteilen wurde für die Ergebnisse der Oszillationsrheologie aus  $\tan \delta$  berechnet, denn :

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

Bei den Kriechversuchen ergeben sich die viskosen Anteile aus  $J_v$ , die elastischen Anteile aus  $J_e$ . Die relativen Standardabweichungen für das Verhältnis von  $G''$  zu  $G'$ , also Verlustmodul zu Speichermodul und damit gleichbedeutend für das Verhältnis von viskosen zu elastischen Anteilen in der Probe, sind deutlich niedriger als die relativen Standardabweichungen für das Verhältnis  $J_v$  zu  $J_e$  aus den Kriechversuchen. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass es sich um zwei verschiedene Untersuchungsmethoden handelt, wobei die Proben unterschiedlich

---

belastet werden. Grundsätzlich lässt sich aber eine gewisse Korrelation erkennen, wobei der Quotient  $J_v/J_e$  etwa dreimal höher ausfällt als das Verhältnis von  $G''/G'$ .

#### **2.2.2.6 Fazit der rheologischen Grundcharakterisierung**

Mit Hilfe der Rheologie lässt sich ein Strukturabbau in der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe mit steigendem NaCl-Gehalt nachweisen. Hierfür eignen sich die Bestimmung der Fließgrenzen, Fließkurven, Kriechteste und Oszillationsmessungen. Detailliertere Einblicke in den Strukturabbau geben Versuche zur Ermittlung von viskoelastischem Verhalten, wie es andere Autoren ebenfalls beobachteten (Davis 1985). Hier zeichnet sich vor allem die Oszillationsrheologie gegenüber den Kriechtesten durch eine sensitivere Erfassung der viskosen und elastischen Anteile aus.

### 2.2.3 Röntgenuntersuchungen

Mit Hilfe der Röntgenkleinwinkelstreuung lassen sich die Schichtgitterabstände des in der WHS vorhandenen flüssigkristallinen Gelgerüsts detektieren (Junginger, Führer 1979). Dabei konnten Führer und Junginger zeigen, dass der Emulgierende Cetylstearylalkohol in Modellmischungen mit Wasser das gleiche Quellungsverhalten wie in der WHS zeigt, also eine Gleichwertigkeit der Systeme hinsichtlich der Schichtgitterabstände besteht.

Um das flüssigkristalline Gelgerüst in der WHS zu detektieren, bedarf es Expositionszeiten von mehreren Tagen, da die WHS eine hohe Absorption der Röntgenstrahlung aufweist. Weil sich die Cremezubereitungen aber mit der Zeit verändern, wurden Untersuchungen an Modellmischungen aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol, Wasser und NaCl durchgeführt. Die Schichtgitterabstände konnten hierbei innerhalb einer Expositionszeit von 800 Sekunden erhalten werden.

#### 2.2.3.1 Quellungsverhalten von Emulgierendem Cetylstearylalkohol mit Wasser

Zuerst wurden Untersuchungen zum Quellungsverhalten von Emulgierendem Cetylstearylalkohol mit Wasser durchgeführt. Entsprechende Messungen wurden wie schon oben erwähnt von Junginger und Führer gemacht. Im Rahmen der eigenen Arbeit sollten diese Werte nochmals überprüft werden, da es durchaus möglich ist, dass das Quellungsverhalten von Emulgierendem Cetylstearylalkohol von Charge zu Charge variieren kann.

Wie aus Abbildung 2-10 zu sehen ist, ergeben sich aber mit der Literatur vergleichbare Werte.

Man erkennt deutlich die Zunahme des Schichtgitterabstandes mit steigendem Wassergehalt. Das Quellungsverhalten der interlamellar fixierten Wasserschicht wurde mit einer Exponentialfunktion approximiert. Es ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$A = 20,67 + 29,59e^{\frac{x}{45,74}}$$

A ist der Schichtgitterabstand in Å, x ist der Wassergehalt in %. Die Summe der Abweichungsquadrate betrug für diese Approximation an die Messwerte 31,8.

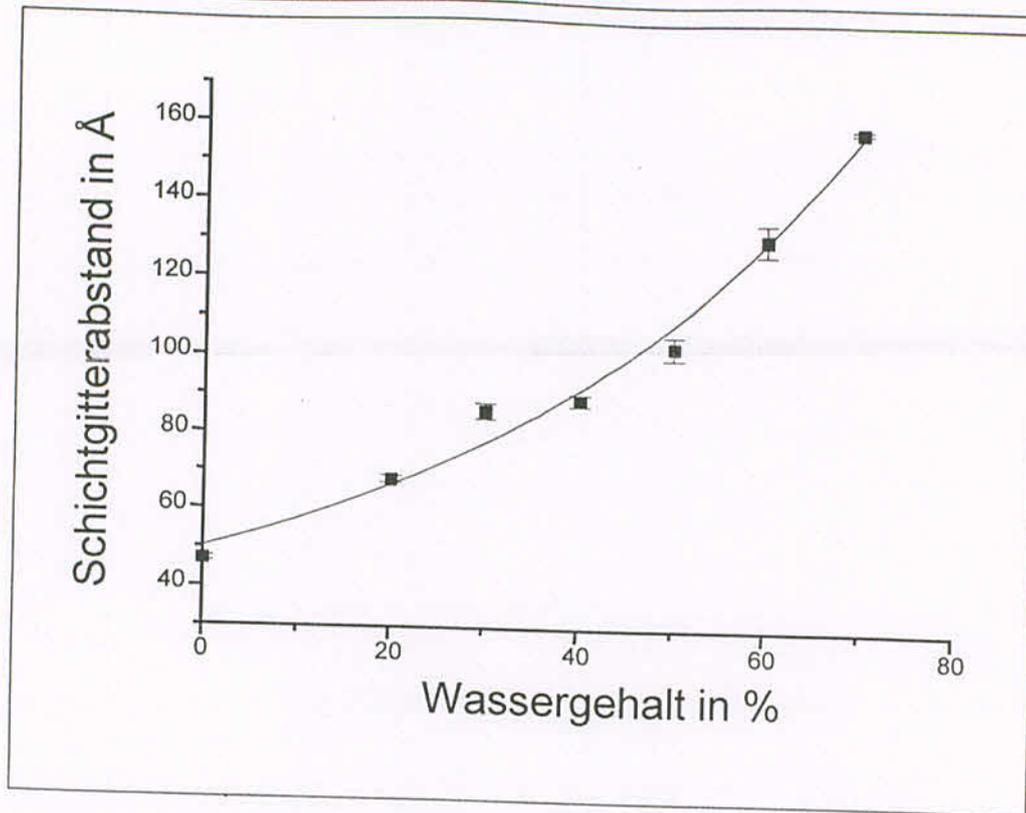


Abbildung 2-10: Quellungsverhalten von Emulgierendem Cetylstearylalkohol mit Wasser. Die durchgezogene Linie zeigt den Verlauf der Modellfunktion.

In Übereinstimmung mit der Literatur ergibt sich im wasserfreien System mit knapp 50 Å ein Schichtgitterabstand, der der doppelten Länge eines Moleküls des Emulgierenden Cetylstearylalkohols entspricht (Junginger, Führer 1979). Für eine Wasserkonzentration von 70 %, d.h. den Wassergehalt der WHS, errechnet sich mit dieser Gleichung ein Schichtgitterabstand von 157 Å, der ebenfalls mit der bereits angesprochenen Literatur gut übereinstimmt. Da die Modellmischung äquivalentes Quellungsverhalten wie die WHS aufzeigt, kann man den Schichtgitterabstand von 157 Å auf die WHS übertragen.

### 2.2.3.2 Untersuchungen zum Verlauf des Schichtgitterabstandes in Gegenwart von NaCl

Ausgehend von einer Mischung aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol und Wasser im Verhältnis 30:70 (m/m) - bei diesem Verhältnis ist der Schichtgitterabstand in der Modellmischung äquivalent dem der WHS - wurden steigende Mengen an NaCl eingearbeitet. Hierdurch verringert sich, wie in Abbildung 2-11. verdeutlicht, der Schichtgitterabstand.

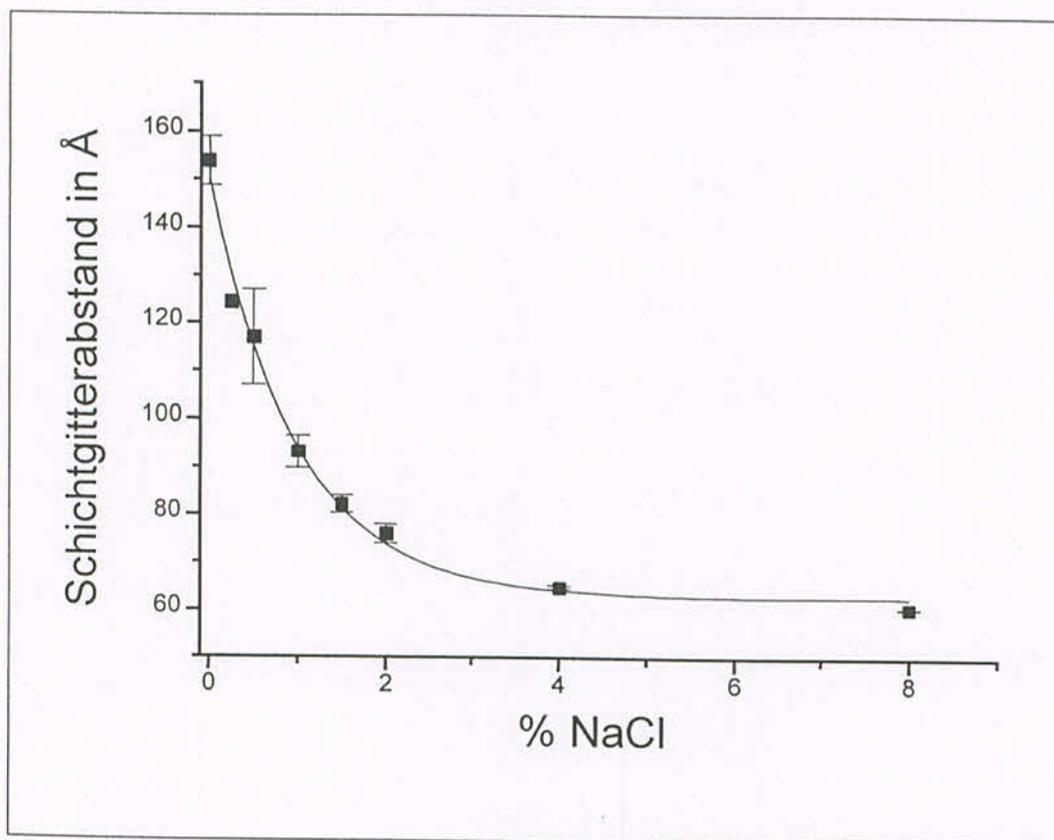


Abbildung 2-11: Verlauf des Schichtgitterabstandes unter NaCl-Einfluss.  
Die durchgezogene Linie zeigt den Verlauf der Modellfunktion.

Die Anpassung der Messdaten an eine Exponentialfunktion ergab folgenden Zusammenhang:

$$A = 62,73 + 87,80e^{\frac{-x}{45,74}}$$

A ist hierbei der Schichtgitterabstand in Å, x ist die NaCl in Menge in %. Die Summe der Abweichungsquadrate lag bei 12,78.

Wie man der Abnahme des Schichtgitterabstandes entnehmen kann, hat NaCl einen destabilisierenden Einfluss auf die Bindungskräfte des Emulgierenden Cetylstearylalkohols, die das Wasser interlamellar fixieren. Die weitreichenden Wasserbindungskräfte, ionische Bindungen, Wasserstoffbrückenbindungen und van der Waals-Kräfte, werden durch NaCl verringert.

Den Einfluss ionischer Ladungen auf die Stabilität von kolloidalen Systemen haben Schulze und Hardy bereits im letzten Jahrhundert empirisch festgestellt (Schulze 1882, 1883).

Die mathematische Beschreibung erfolgte durch Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeck Mitte der 40er Jahre dieses Jahrhunderts und führte zur DLVO-Theorie. In dieser Theorie wird die Wechselwirkung zwischen Teilchen durch attraktive van der Waals- und abstoßende ionische Kräfte beschrieben. Eine Kurzabhandlung der DLVO-Theorie findet sich z.B. bei Lagaly (Lagaly 1984). Gerade der Einfluss von Ionen führt in der Regel bei kolloidalen Strukturen zur Destabilisierung, wie z.B. Zetapotentialmessungen in Übereinstimmung mit der DLVO-Theorie ergaben (Müller 1996). Dabei zeigte sich, dass mehrwertige Elektrolyte stärker destabilisieren als einwertige Elektrolyte. Zwar wurden keine Messungen mit Calciumchlorid an den Modellsystemen aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol und Wasser durchgeführt, es lässt sich aber ein stärkerer Abfall des Schichtgitterabstandes annehmen, weil es zu einer stärkeren Abnahme der Zentrifugationsstabilität als bei NaCl-Zusatz kam.

Insofern lässt sich die Natur der interlamellaren Wasserbindungskräfte in der WHS bestätigen, wie sie Heering als Summe von ionischen Kräften und Wasserstoffbrückenbindungen vorgeschlagen hat (Heering 1985).

Die Abnahme des interlamellaren Schichtgitterabstandes hat nun eine Konsequenz auf das Verhältnis von interlamellar fixiertem Wasser und Bulkwasser, welches nach den Strukturvorstellungen rein mechanisch durch das kohärente Gelgerüst immobilisiert wird (Junginger 1984). Verringert sich der Schichtgitterabstand, so muss zwangsläufig die Menge an Bulkwasser zunehmen.

Ferner zeigten die rheologischen Messungen bereits eine Schädigung des Gelgerüsts der WHS nach NaCl-Zusatz. D.h., dass ein zunehmend geschwächtes Gelgerüst steigende Mengen an Bulkwasser immobilisieren muss. Die Immobilisationskapazität des Gelgerüsts für das eingearbeitete Wasser könnte ab einer bestimmten Elektrolytkonzentration erschöpft sein. Daher ist zu erwarten, dass Phasenseparationen mit Austreten von Wasser und Syneräseeffekte auftreten, was sich bei den Lagerversuchen bei hohen NaCl-Gehalten zeigte.

## 2.2.4 DSC-Untersuchungen

Mit Hilfe der DSC wurde der Einfluss von NaCl auf das flüssigkristalline lamellare Gelgerüst der WHS untersucht. Von Interesse war hierbei der Verlauf des Schmelzpunktes mit steigender NaCl-Konzentration, als auch Untersuchungen zur Schmelzenthalpie, also der Energiemenge, die für den gesamten Schmelzprozess benötigt wird.

### 2.2.4.1 Verlauf der Kurvenform

Dominiert wird der Kurvenverlauf der grafischen Darstellung der DSC vom Schmelzpeak des flüssigkristallinen Gelgerüsts, wie in Abbildung 2-12 bei einer WHS zu sehen ist. Die Phase, der dieser Übergang zugeschrieben wird, wird als  $\alpha$ -Phase bezeichnet und stellt die Hochtemperaturmodifikation dar. Der Schmelzprozess wird von einer Schulter eingeleitet. Heering erklärte sie als Mikrodomänen, in denen die Alkylketten der Fettalkohole und Fettalkohol-sulfate dichter gepackt sind, als aufgrund des Platzbedarfes der rotierenden Alkylreste in der hexagonalen Anordnung zu erwarten ist (Heering 1985, Folger 1994). Hier liegen die Moleküle des Emulgierenden Cetylstearylalkohols nicht in definierten Kristallen vor, sondern in stark gestörten, flüssigkeitsähnlichen Assoziaten, die keine definierten Schmelzpunkte, sondern unscharfe Phasenübergänge aufweisen (Alberg 1998).

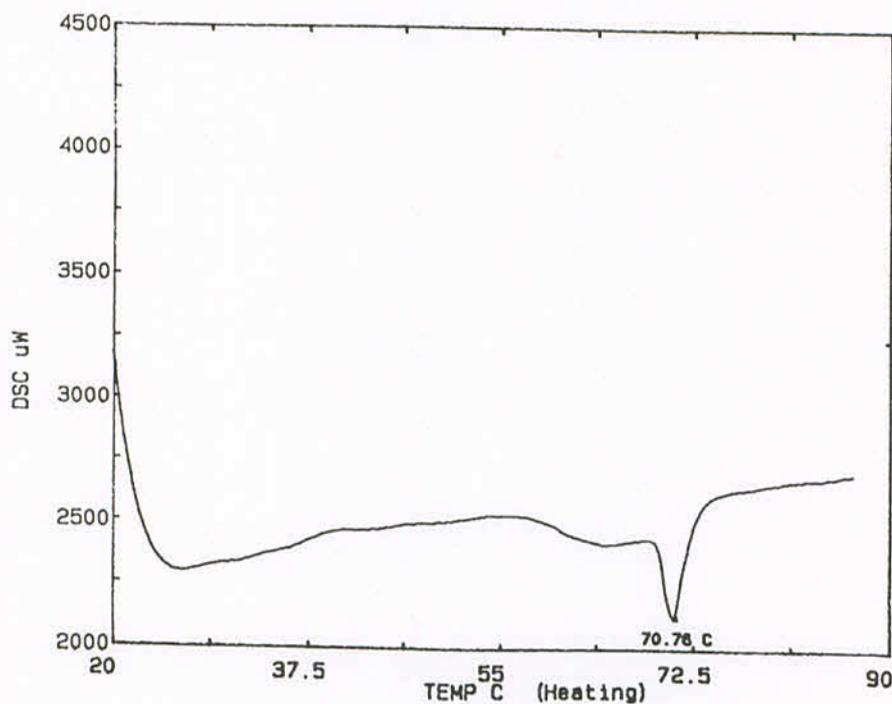


Abbildung 2-12: DSC-Diagramm der WHS

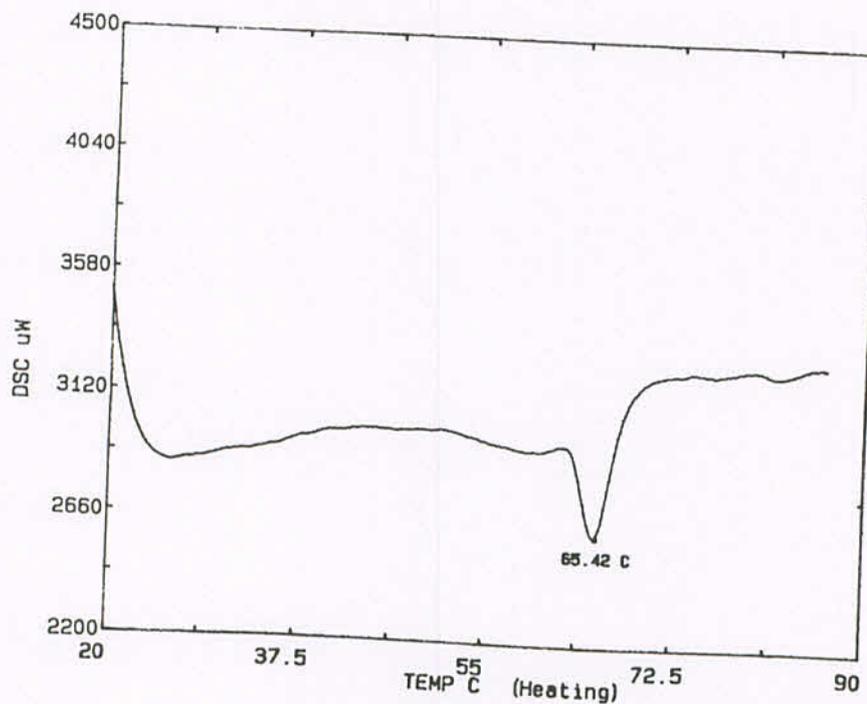
### 2.2.4.2 Verlauf der Schmelzpunktwerte und Schmelzenthalpien

In die WHS wurden bis zu 3 % NaCl eingearbeitet. Wie Tabelle 2-9 und Abbildung 2-13 zeigen, fällt in Gegenwart von Elektrolyten der Schmelzpunkt der WHS deutlich ab. Die Werte für den Schmelzpunkt der WHS und die dazugehörige Schmelzenthalpie stimmen dabei gut mit den Werten anderer Autoren überein (Alberg 1998, Folger 1994).

Tabelle 2-9: Schmelzpunkte (Smp.) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$ ) bei WHS mit verschiedenem NaCl-Gehalt (n=3).

	Smp. in °C	$\Delta H$ in mJ / mg
WHS	$70,50 \pm 0,09$	$5,4 \pm 0,3$
WHS 1 % NaCl	$65,12 \pm 0,01$	$7,0 \pm 0,6$
WHS 2 % NaCl	$65,64 \pm 0,09$	$7,0 \pm 1,0$
WHS 3 % NaCl	$65,65 \pm 0,09$	$7,8 \pm 0,3$

Abbildung 2-13: DSC-Diagramm von WHS mit 2 % NaCl



Durch die Einarbeitung von NaCl in die WHS kommt es zu einer Schmelzpunktdepression um ca. 5 Kelvin. Der DSC-Kurvenverlauf einer WHS mit 2 % NaCl (Abbildung 2-13) ist optisch vergleichbar mit dem der reinen WHS, nur zu tieferen Temperaturen verschoben. Erstaunlich ist, dass die Schmelzpunktdepression bei 1, 2 und 3 % NaCl einen nahezu konstanten Wert von 5 Kelvin gegenüber der WHS aufweist. Anscheinend reichen bereits geringe

Mengen NaCl aus, um die endliche Oberfläche des flüssigkristallinen Gitters abzusättigen, und damit die weitreichenden Gitterbindungskräfte des Emulgierenden Cetylstearylalkohols abzubauen, die der Immobilisierung des Wassers dienen. Dies wirkt sich unmittelbar auf das Schmelzverhalten aus, denn beim Schmelzen des flüssigkristallinen Gelgerüsts muss sowohl Energie aufgebracht werden, um die interlamellaren Wasserstrukturen zu zerstören, als auch die lipophilen Bindungskräfte der Emulgatoren untereinander aufzulösen. Offensichtlich erfolgt schon bei Einarbeitung von 1 % NaCl eine Absättigung der Gitteroberfläche und eine maximale Auflösung der interlamellar fixierten Wasserstrukturen. Ein weiterer Strukturabbau innerhalb des lamellaren Gitters durch Einarbeitung von NaCl kann nicht erfolgen und der Schmelzpunkt bleibt konstant. Ob dabei die Kochsalzkonzentration in der interlamellar fixierten Wasserphase eine andere als in der Bulkwasserphase ist, kann nicht entschieden werden. Jedoch wurden verschiedene physikochemische Eigenschaften von Bulkwassers und interlamellar fixiertem Wassers von Heering (Heering 1985) postuliert.

Interessant erscheint die Korrelation der Schmelzpunkte der WHS mit NaCl zu denen von Hydrophiler Salbe mit variierendem Gehalt an Wasser (Tabelle 2-10). In einem Bereich von 70 bis 50 % Wasserzugabe bleibt der Schmelzpunkt in etwa identisch mit dem Schmelzpunkt von reiner WHS. Ab 40 % Wassergehalt kommt es zu einem signifikanten Abfall um ca. 3 Kelvin. D.h., dass der Schmelzpunkt des Gitters eine Abhängigkeit von der interlamellar fixierten Wassermenge aufweist. Allerdings senkt die Einarbeitung von NaCl in die WHS den Schmelzpunkt jedoch um ca. 5 Kelvin. Insofern muss man den Beitrag von ca. 2 Kelvin zur Schmelzpunktniedrigung dem NaCl-Einfluss zuschreiben.

Tabelle 2-10: Schmelzpunkte (Smp.) bei Hydrophiler Salbe (HS) mit variierendem Wassergehalt

Gehalt an HS in %	Smp. in °C
30 = WHS	70,85 ± 0,34 ( 5 )
40	70,80 ± 0,22 ( 3 )
50	70,65 ± 0,34 ( 4 )
60	67,59 ± 1,17 ( 4 )
70	67,80 ± 0,53 ( 6 )
80	66,70 ± 0,79 ( 6 )

## 2.2.5 Transmissionselektronenmikroskopie

Mit Hilfe der Transmissionselektronenmikroskopie ist es möglich, Strukturen bis in den kolloidalen Bereich hinein zu visualisieren (Junginger, Heering 1981, 1983). Untersucht wurden Zubereitungen der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe bis 4 % NaCl. Die Proben wurden einerseits aufgebrochen und andererseits nach dem Aufbrechen angeätzt, um Wasserstrukturen der Cremesysteme kontrastreicher darzustellen.

### 2.2.5.1 Erscheinungsbild der aufgebrochenen Proben

Sowohl bei der WHS, als auch bei den Kochsalzhaltigen Proben, ist deutlich eine lamellare Schichtung an den Bruchkanten zu erkennen, wie sie auch andere Autoren berichteten (Alberg 1998, Junginger und Heering 1983).

Diese lamellare Schichtung der Bruchkanten beweist das Vorhandensein der flüssig-kristallinen Lamellarphase, die zur Fixierung von Wasser befähigt ist. Aussagen über den Schichtgitterabstand lassen sich aufgrund perspektivischer Verzerrungen schwerlich machen, weil man nicht direkt von der Seite auf die Bruchkanten schaut, sondern immer etwas schräg von oben. Abbildung 2-14 gibt das typische Erscheinungsbild einer WHS wieder.

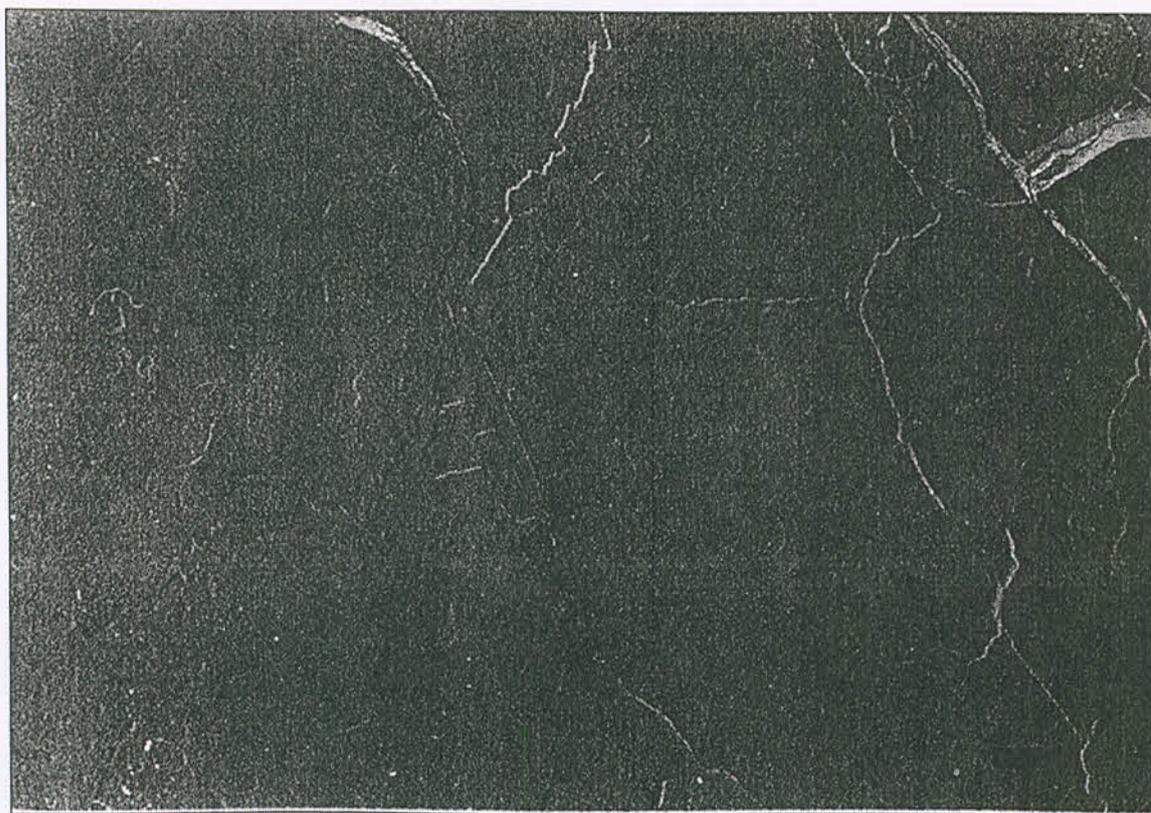


Abbildung 2-14: WHS 20000-fach, Balken 250  $\mu\text{m}$

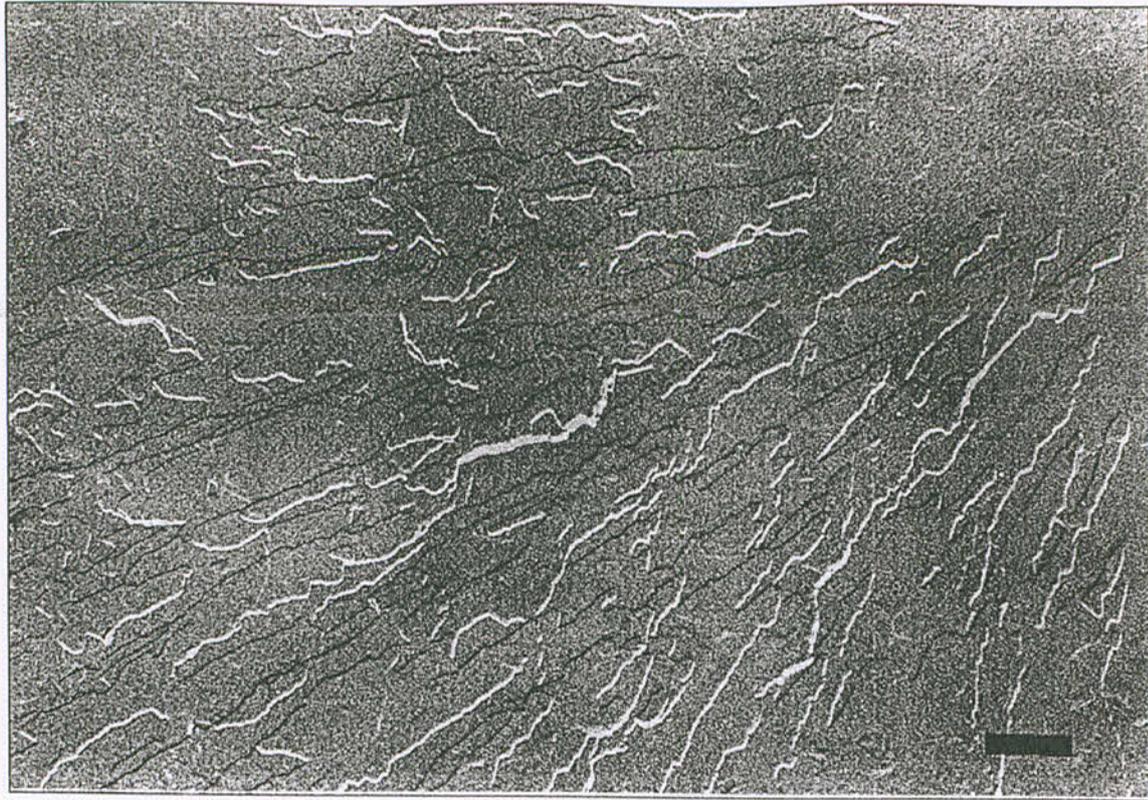


Abbildung 2-15: WHS mit 4 % NaCl, 20000-fach, Balken 250  $\mu\text{m}$

Abbildung 2-15 zeigt eine WHS mit 4 % NaCl. Gegenüber der reinen WHS sind hier mehr Bruchkanten vorhanden. Auch verlaufen die Bruchflächen hier nicht so glatt und eben wie bei der WHS, sondern reißen leicht terrassiert innerhalb der Bruchkantenebene auf. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass das NaCl auch direkt mit der Oberfläche des flüssigkristallinen Gitters aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol wechselwirkt und dort die Störstellendichte erhöht. Denn aus der Bruchmechanik ist bekannt, dass Proben vor allem an Störstellen aufbrechen (Stieß 1993), deren Anzahl im vorliegenden Fall durch die Einarbeitung von NaCl erhöht wird.

Jedoch ist dieser Sachverhalt schwer zu objektivieren, weil sich die Transmissionselektronenmikroskopie eher zur Erkennung von qualitativen Unterschieden, als deren Quantifizierung eignet. Eine Objektivierung der Bruchkantenanzahl wäre über die Bildung eines Verhältnisses Bruchkantenanzahl pro Fläche möglich. Dies wäre aber entsprechend aufwendig, weil die Brauchbarkeit der einzelnen Proben von der schwierigen und sauberen Präparationstechnik abhängt.

### 2.2.5.2 Erscheinungsbild der angeätzten Proben

Ätzt man die Proben an, so sublimiert während der Präparationsphase schockgefrorenes Wasser aus der Probe. Dadurch bekommen die interlamellaren Wasserstrukturen ein reliefartiges, grobkörniges Erscheinungsbild, sofern die Bruchkante genau durch die Zone des interlamellar fixierten Wasserbereiches geht (Abbildung 2-16). Durch die Einarbeitung von NaCl bleiben die reliefartigen Strukturen erhalten. Es macht aber den Eindruck, dass die Körnung des Reliefs nicht mehr so sehr in die Tiefe geht (Abbildung 2-17). Dies könnte mit der Entquellung und dem Kollabieren des Gitters, sowie der Verkleinerung des interlamellaren Schichtgitterabstandes zusammenhängen, wie durch die Röntgenuntersuchungen gezeigt wurde. Eine hierdurch verringerte Menge an interlamellar fixiertem Wasser führt zu einer geringeren Ausprägung der Reliefstrukturen. Insofern unterstützen auch die Ergebnisse der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchung die Vorstellung von einer Entquellung und Kollabierung des Gelgerüsts nach Zusatz von NaCl.

Eine Erhöhung der Ätzzeit von 30 Sekunden auf eine Minute veränderte das Erscheinungsbild der gefriergebrochenen Proben nicht.



Abbildung 2-16: WHS, 20000-fach, Balken 250 $\mu$ m



Abbildung 2-17: WHS mit 3 % NaCl, 20000-fach, Balken 250  $\mu\text{m}$

### 2.3 Stabilitätsprüfung

Mit Hilfe von Lagerversuchen sollte geklärt werden, wie sich die durch NaCl destabilisierten Cremeproben innerhalb einer Beobachtungszeit von 2 Wochen verändern und durch welche Möglichkeiten der Verlauf der Instabilität messtechnisch zufriedenstellend erfasst werden kann.

Röntgenmessungen zur Überprüfung des Lagerverhaltens schieden aufgrund der hohen Eigenabsorption der WHS, und den damit verbundenen langen Belichtungszeiten von mehreren Tagen, in denen sich die Systeme verändert hätten, aus. Auch wäre es schwierig gewesen, mit Hilfe der Transmissionselektronenmikroskopie das Lagerverhalten zu verfolgen, da eine Quantifizierung der Instabilität, wie schon im Ergebnisteil bei der Charakterisierung der Ausgangsformulierungen angesprochen, schwierig zu realisieren ist.

Daher beziehen sich die in diesem Kapitel präsentierten Ergebnisse auf rheologische Messungen, DSC-Untersuchungen, auf eine Überprüfung des Wassergehaltes nach Karl-Fischer innerhalb des Lagergefäßes und Messungen mit elektronischen Nasen. Die rheologische Charakterisierung des Lagerverhaltens der Cremeproben über einen Beobachtungszeitraum von 2 Wochen erfolgte durch Messen der Fließgrenzen und mittels der Oszillationsrheologie. Sie konnte die viskosen und elastischen Anteile in den Proben mit einer geringeren relativen Standardabweichung detektieren als die Kriechversuche, mit denen man ebenfalls viskoelastisches Verhalten hätte bestimmen können. Die oszillationsrheologischen Daten wurden statistisch mit einem t-Test, einem F-Test und einem Vorzeichentest bewertet. Bei der Veränderung der Fließgrenzen wurde überprüft, ob die Werte parallel zur x-Achse über die Zeit laufen, oder ob sie ansteigen. Alle statistischen Aussagen wurden mit 95%iger Wahrscheinlichkeit getroffen.

Zur Erfassung einer mögliche Veränderung des Geruchsspektrums, das man als Charakteristikum der Cremeproben auffassen kann, wurde der Aromascan A32S, eine elektronische Nase mit leitfähigen Polymeren, und der HS 40-QMB 6, ein Gerät auf Basis von Schwingquarzen, verwendet

### 2.3.1 Verlauf der Fließgrenzen mit der Lagerzeit

Untersucht wurde über einen Zeitraum von ca. 14 Tagen, ob eine Veränderung der Fließgrenze bei einer Wasserhaltig Hydrophilen Salbe (WHS) und einer WHS mit 4,75 % NaCl eintritt. Der Verlauf der Messwerte ist in Abbildung 2-18 grafisch dargestellt. Dabei ergaben sich für beide Systeme trotz leichter Steigungen auf einem 95%igen Konfidenzniveau zur x-Achse waagerechte Verläufe. Es waren keine Veränderungen mit der Zeit erkennbar, die Fließgrenze blieb konstant. Die Gleichungen für die Bestgeraden lauten :

Für die WHS :  $\text{Fließgrenze in Pa} = 39,4 + 0,2 \cdot \text{Tage}$

Für die WHS mit 4,5 % NaCl :  $\text{Fließgrenze in Pa} = 11,6 + 0,1 \cdot \text{Tage}$

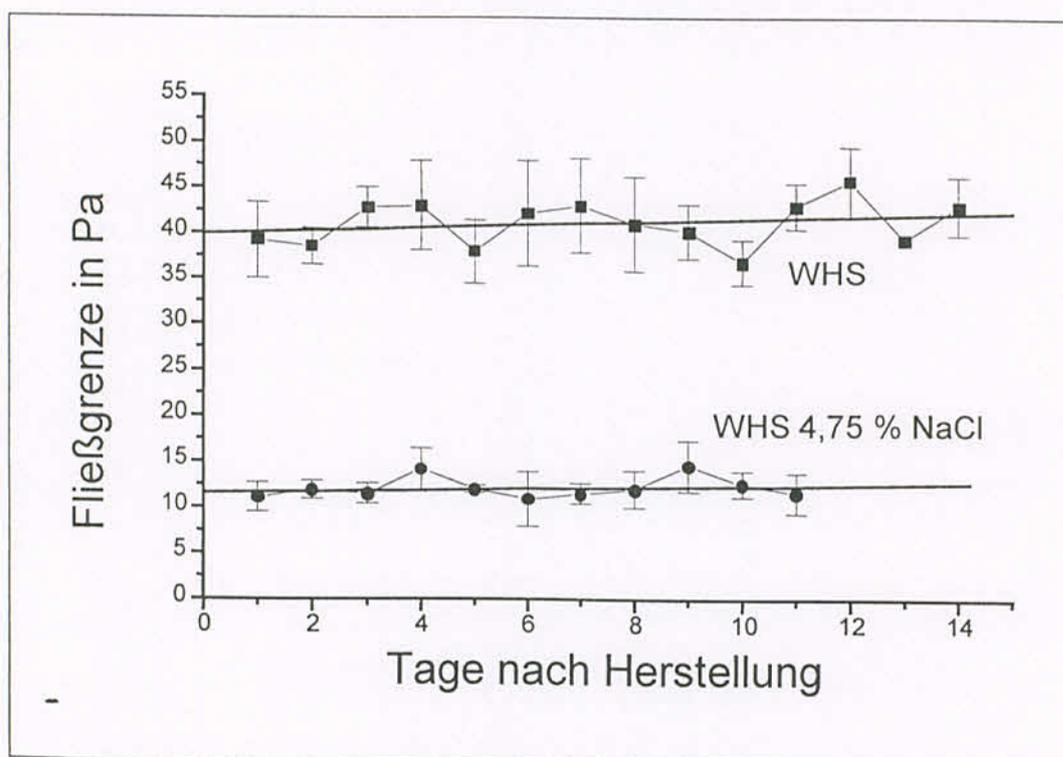


Abbildung 2-18: Verlauf der Fließgrenze mit der Lagerzeit

Da sich keine Veränderungen in den Fließgrenzen mit der Lagerzeit zeigten und die Charakterisierung des Fließverhalten über Hysterisflächen zu wenig aussagekräftig ist, erfolgte die weitere rheologische Charakterisierung mit Hilfe der Oszillationsrheologie, um viskose und elastische Anteile, bzw. deren Veränderungen zu bestimmen.

## 2.3.2 Oszillationsrheologische Untersuchungen an WHS mit 3 und 4 % NaCl

### 2.3.2.1 Einfluss der Probenvorbereitung auf die oszillationsrheologischen Messungen

Vor der Messung wurden Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes für eine Minute mit einem Pistill durchgerührt. Dass diese Vorbehandlung bei frisch hergestellten Proben zu keinen Unterschieden in den Speichermodulwerten führt, wurde mit folgendem Versuch überprüft:

300 g einer WHS mit 3 % NaCl wurden hergestellt und in Kruken zu 50 g eingefüllt. Vor der rheologischen Messung wurde aus dem oberen und unteren Teil der Kruke jeweils das gleiche Volumen an Zubereitung entnommen und leicht mit einem Pistill in einer Fantaschale für eine Minute durchgerührt. Aus 5 Ansätzen wurden 13 Messwerte von Proben von „oben“ und „unten“ gewonnen (Tabelle 2-11).

Tabelle 2-11: Mittelwert der Speichermodule ( $G'$  in kPa) und relative Standardabweichungen (in %) bei der Probenvorbereitung,  $n = 13$ .

	$G'$	$\sigma_{rel}$
<b>oben</b>	$2,25 \pm 0,05$	2,2
<b>unten</b>	$2,25 \pm 0,08$	3,6

Es ergeben sich vergleichbare Mittelwerte zwischen oben und unten. Damit ist eine Reproduzierbarkeit der Probenvorbereitung innerhalb einer Charge gewährleistet.

Mit einem F-Test auf 95%igen Konfidenzniveau wurde die Gleichmäßigkeit der Messwerte untersucht, für die die Varianz ein Maß ist. Konkret wurde hier überprüft, ob die Varianz „unten“ größer als die Varianz „oben“ ist.

Dabei ergab sich, dass zwischen den Varianzen auf einem 95%igen Konfidenzniveau kein signifikanter Unterschiede besteht. Damit ist gezeigt, dass nicht nur die Mittelwerte, sondern auch die Varianzen der Messwerte, die mit dieser Probenvorbehandlung gewonnen werden, übereinstimmen. Daraus lässt sich ableiten, dass die gewählte Art der Probenvorbereitung zu reproduzierbaren Ergebnissen führt.

### 2.3.2.2 Verhalten von WHS mit 3 und 4 % NaCl

In Vorversuchen zeigte sich, dass die Speichermodule einer WHS bis einschließlich einer WHS mit 3 % NaCl nahezu konstante Werte aufwiesen, und es zu keiner Phasenseparation innerhalb des Lagergefäßes kam. Cremeprouben, die Konzentrationen ab 4 % NaCl enthielten, zeigten mit der Lagerzeit im oberen Teil des Lagergefäßes höhere Speichermodulwerte und im unteren Teil niedrigere Speichermodulwerte (Abbildung 2-19 und 2-20). Um den Unterschied in den Speichermodulen zahlenmäßig zu verdeutlichen, wurde eine Differenz definiert. Positive Differenzen besagen, dass die Speichermodule von Proben aus dem oberen Teil des Lagergefäßes größer als die aus dem unteren Teil sind.

$$\text{Diff. in \%} = \left( \frac{G' \text{ oben}}{G' \text{ unten}} - 1 \right) \cdot 100$$

$G'$  oben / unten = Speichermodulwert aus dem oberen, bzw. unteren Teil des Lagergefäßes

Die Werte der Differenzen und die jeweiligen Speichermodulwerte, die bei der WHS mit 4 % NaCl über knapp 2 Wochen auftraten, sind in Tabelle 2-12 aufgelistet.

Tabelle 2-12: Differenz und Speichermodule bei einer WHS mit 4 % NaCl (n= 3)

Tage nach Herstellung	$G'$ oben in kPa	$G'$ unten in kPa	Differenz in %
1	$3,68 \pm 0,05$	$3,71 \pm 0,24$	-0,8
4	$4,08 \pm 0,12$	$3,74 \pm 0,19$	9,1
8	$4,27 \pm 0,13$	$3,67 \pm 0,06$	16,4
13	$4,15 \pm 0,06$	$3,52 \pm 0,08$	17,9

Unschwer erkennt man den größer werdenden Unterschied in den Speichermodulwerten an einem Anwachsen der Differenz. Abbildung 2-20 zeigt diesen Sachverhalt graphisch für eine WHS mit 4 % NaCl. In Abbildung 2-19 ist das Verhalten einer WHS mit 3 % NaCl gezeigt. Man sieht im Gegensatz zur WHS mit 4 % NaCl keine großartigen Unterschiede in den Speichermodulen.

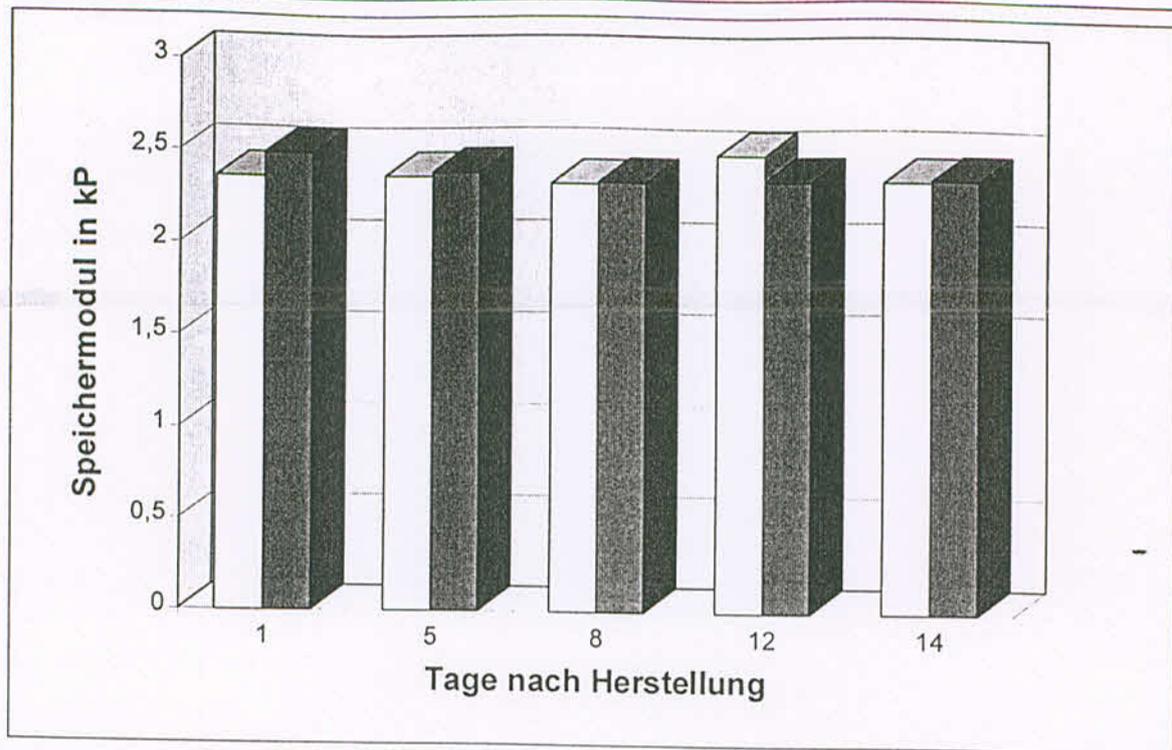


Abbildung 2-19: Verlauf der Speichermodule bei einer WHS mit 3 % NaCl  
linke Säule : oberer Teil, rechte Säule : unterer Teil des Lagergefäßes

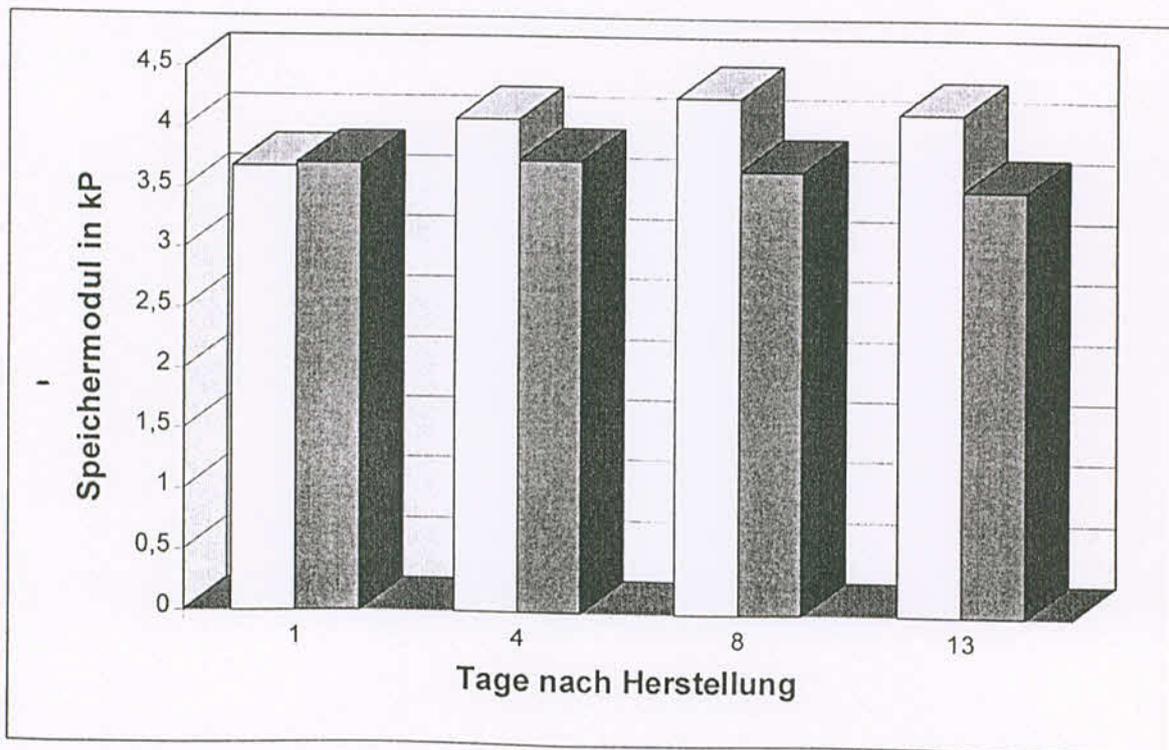


Abbildung 2-20: Verlauf der Speichermodule bei einer WHS mit 4 % NaCl  
linke Säule : oberer Teil, rechte Säule : unterer Teil des Lagergefäßes

Der Unterschied in den Speichermodulwerten rührt von unterschiedlichen Wassergehalten in den Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes her, wie die Ergebnisse der Wasserbestimmung nach Karl-Fischer in Tabelle 2-13 zeigen.

Tabelle 2-13: Wassergehalt in % während der Lagerung über 2 Wochen bei 20 °C  
Die Zahl in Klammern gibt die Probenanzahl an.

	WHS 3 % NaCl	WHS 4 % NaCl	WHS 4,5 % NaCl
<b>Grundwert</b>	67,5 ± 0,5 (12)	66,5 ± 0,3 (4)	66,5 ± 0,2 (3)
<b>1. Woche oben</b>	67,3 ± 0,8 (6)	63,9 ± 0,5 (4)	65,4 ± 0,4 (5)
<b>1. Woche unten</b>	67,1 ± 0,3 (6)	67,1 ± 1,1 (5)	67,3 ± 0,6 (6)
<b>2. Woche oben</b>	66,9 ± 0,9 (6)	64,2 ± 1,2 (5)	63,6 ± 1,0 (4)
<b>2. Woche unten</b>	67,5 ± 0,5 (6)	67,8 ± 0,3 (4)	67,7 ± 0,2 (3)

Dabei zeigt die WHS mit 3 % NaCl innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmende Wassergehalte. Unterschiede im Wassergehalt treten zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes bei dieser Konzentration nicht auf. Daher zeigten die Speichermodule keine Differenzen.

Anders ist es bei NaCl-Konzentrationen von 4 und 4,5 % NaCl: Hier treten deutliche Unterschiede im Wassergehalt auf. Im oberen Teil des Lagergefäßes verarmen die Proben an Wasser, das sich folglich im unteren Teil ansammelt. Deswegen kam es auch zu den Differenzen in den Speichermodulwerten. Durch die Verarmung an Wasser im oberen Teil wird die Probe fester, im unteren Teil ist die mechanische Festigkeit nicht so stark, wodurch dort niedrigere Speichermodule resultieren.

Dabei waren die Unterschiede im Wassergehalt bei der WHS mit 4 % und 4,5 % NaCl makroskopisch als Flüssigkeitsabscheidung im unteren Teil der Lagergefäße noch nicht erkennbar.

Die Grundcharakterisierung zeigte bereits den Gerüstabbau der WHS durch NaCl. Dabei kam es zu einer Verminderung der Bindungskräfte, die das eingearbeitete Wasser der Creme immobilisieren. Bei hohen NaCl-Konzentrationen ist die Immobilisationskapazität erschöpft und es kommt zu einer Phasenseparation.

Das Wasser sammelt sich im unteren Teil des Lagergefäßes an und verdünnt dort das flüssigkristalline Gelgerüst. Daher resultiert eine geringere mechanische Festigkeit, die sich in

geringeren Speichermodulwerten mit steigendem Wassergehalt äußert. Ein Austritt von Wasser ist erst bei Zusatz von 5 % NaCl nach einer Woche makroskopisch erkennbar.

Da der Phasenwinkel relativ konstant bleibt (Tabelle 2-14), resultiert die Änderung der Speichermodule aus der Deformation der Probe, die mit steigendem Wassergehalt für Proben aus dem unteren Teil des Lagergefäßes größer, für Proben aus dem oberen Teil kleiner wird.

Tabelle 2-14: Verlauf des Phasenwinkels bei einer WHS mit 4 % NaCl (n = 3)

Tage nach Herstellung	Phasenwinkel in ° oben	Phasenwinkel in ° unten
1	33,88 ± 0,51	33,67 ± 0,22
4	34,49 ± 0,33	34,46 ± 0,24
8	34,83 ± 0,40	34,70 ± 0,06
13	34,50 ± 0,73	35,01 ± 0,20

Unterschiede im Phasenwinkel ergeben sich im Gegensatz zu den Speichermodulen nicht (Tabelle 2-14). Anscheinend vermögen die Speichermodule die Veränderungen sensibler wiederzugeben als die entsprechenden Werte der Phasenwinkel. Dass sich der Phasenwinkel nicht verändert, liegt daran, dass sich Speichermodul  $G'$  und Verlustmodul  $G''$  gleichmäßig ändern. Davon unabhängig können sich aber die Absolutwerte von  $G'$  und  $G''$  ändern und zu einem Anwachsen der Differenz führen.

Der Phasenwinkel  $\delta$  lässt sich durch  $G'$  und  $G''$  als  $\arctan(G''/G')$  berechnen. Bleibt das Verhältnis von  $G''$  zu  $G'$  konstant so ändert sich  $\delta$  nicht. Welche Änderungen auf kolloidaler Ebene in den Cremesystemen mit der Konstanz des Phasenwinkels, also einem konstanten Verhältnis von elastischen und viskosen Anteilen korrelieren, ist auf diese Art und Weise nicht zu ergründen. Hier sind klar die Grenzen der Oszillationsrheologie erreicht und alle Erklärungsmodelle wären spekulativer Natur.

Um den Zusammenhang zwischen Speichermodulen, Phasenwinkel und Wassergehalt experimentell nachzuweisen, wurde in die Hydrophile Salbe unterschiedliche Mengen an Wasser eingearbeitet. Tabelle 2-15 zeigt die Ergebnisse auf.

**Tabelle 2-15: Zusammenhang zwischen Wassergehalt, Speichermodulen und Phasenwinkel**  
Die Zahl in Klammern gibt die Probenanzahl an.

Wassergehalt in %	Speichermodul in kPa	Phasenwinkel $\delta$ in °
50	$6,03 \pm 0,11$ (2)	$19,00 \pm 0,08$ (2)
60	$5,21 \pm 0,42$ (2)	$19,57 \pm 0,21$ (2)
70	$3,38 \pm 0,09$ (3)	$19,30 \pm 0,08$ (3)
72,5	$2,43 \pm 0,05$ (2)	$18,13 \pm 0,46$ (2)
75	$2,11 \pm 0,04$ (2)	$17,59 \pm 0,40$ (2)
77,5	$1,73 \pm 0,10$ (2)	$16,80 \pm 0,09$ (2) -

Deutlich erkennbar ist ein Abfallen der Speichermodule mit steigendem Wassergehalt. Gleiches Verhalten wurde bei einer Hydrophilen Salbe mit 2 % NaCl gefunden, in die variierende Mengen an Wasser eingearbeitet wurden. Damit ist gezeigt, dass unterschiedliche Speichermodule innerhalb des Lagergefäßes mit unterschiedlichem Wassergehalt korrelieren.

Das leichte Absinken des Phasenwinkels mit steigendem Wassergehalt in der Hydrophilen Salbe sollte hierbei nicht überinterpretiert werden. Berechnet man das Verhältnis der elastischen Anteile zu den viskosen Anteilen aus  $\cot \delta$ , so ergibt sich eine Zunahme der elastischen Anteile von einem Verhältnis 2,9 : 1 bei der Hydrophilen Salbe mit 50 % Wasser zu 3,3 : 1 bei der Hydrophilen Salbe mit 77,5 % Wasser. Tendenziell ist eine Zunahme der elastischen Anteile zu erkennen. Ein Erklärungsmodell für die Veränderungen auf kolloidaler Ebene kann aus diesen Daten jedoch nicht abgeleitet werden.

### 2.3.3 Oszillationsrheologische Untersuchungen des Lagerverhaltens

#### 2.3.3.1 Lagerung bei 20 °C

Untersuchungen an kochsalzhaltigen WHS-Formulierungen ab 3 % NaCl zeigten drastische Differenzen in den Speichermodulwerten zwischen oberem und unterem Teil des Lagergefäßes, die ihre Ursache in einem unterschiedlichen Wassergehalt aufgrund einer Phasenseparation hatten. Untersucht wurden im folgenden Konzentrationen bis 3 % NaCl in der WHS über 14 Tage. Jede Versuchsreihe wurde dreimal wiederholt. Die Werte der Versuchsreihen, Speichermodul und Phasenwinkel, sind in Tabellenteil aufgeführt.

Zuerst interessierte, ob es bei diesen Konzentrationen zu kleineren Unterschieden in den Speichermodulwerten kam, die auf eine beginnende Phasenseparation hätten hindeuten können.

Pro Versuchsreihe wurden mindestens 6 Proben aus dem oberen und mindestens 6 Proben aus dem unteren Teil des Lagergefäßes genommen, mit denen dann ein t-Test auf 95%igen Konfidenzniveau durchgerechnet wurde. Es konnte so zwischen signifikanten und nicht signifikanten Differenzen unterschieden werden (siehe Tabelle 2-16).

Tabelle 2-16: Anzahl der signifikanten und nicht signifikanten Differenzen; pro Woche 3 Versuchsreihen.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche
WHS	0	1	0
WHS 1 % NaCl	0	1	0
WHS 2 % NaCl	0	0	0
WHS 3 % NaCl	0	1	2

Deutlich ist der stabile Charakter der Systeme bis einschließlich 2 % NaCl zu erkennen. Dagegen tauchten bei der WHS mit 3 % NaCl insgesamt 3 signifikante Differenzen in dieser Versuchsreihe auf. Dies könnte einen Hinweis auf eine beginnende Phasenseparation geben, zumal 2 signifikante Differenzen in der 2. Woche, also bei längerer Lagerzeit, auftraten.

Fasst man alle Einzelwerte der 3 Versuchsreihen aus dem oberen Teil des Lagergefäßes zusammen und verfährt ebenso mit denen aus dem unteren Teil, so ergibt sich bei den so gemittelten Werten folgendes Bild. Beim Phasenwinkel sind, wie Abbildung 2-21 zeigt, keine Unterschiede mit der Lagerzeit erkennbar.

Dagegen zeigt der Verlauf der Speichermodule bei allen Zubereitungen eine leichte Abnahme (Abbildung 2-22). Auffällig ist dabei der Abfall von den Werten direkt nach Herstellung, die jedoch 1 Tag nach der Herstellung vermessen wurden, zu denen der folgenden Wochen. Von der ersten zur zweiten Woche ist nur eine leichte abfallende Tendenz erkennbar.

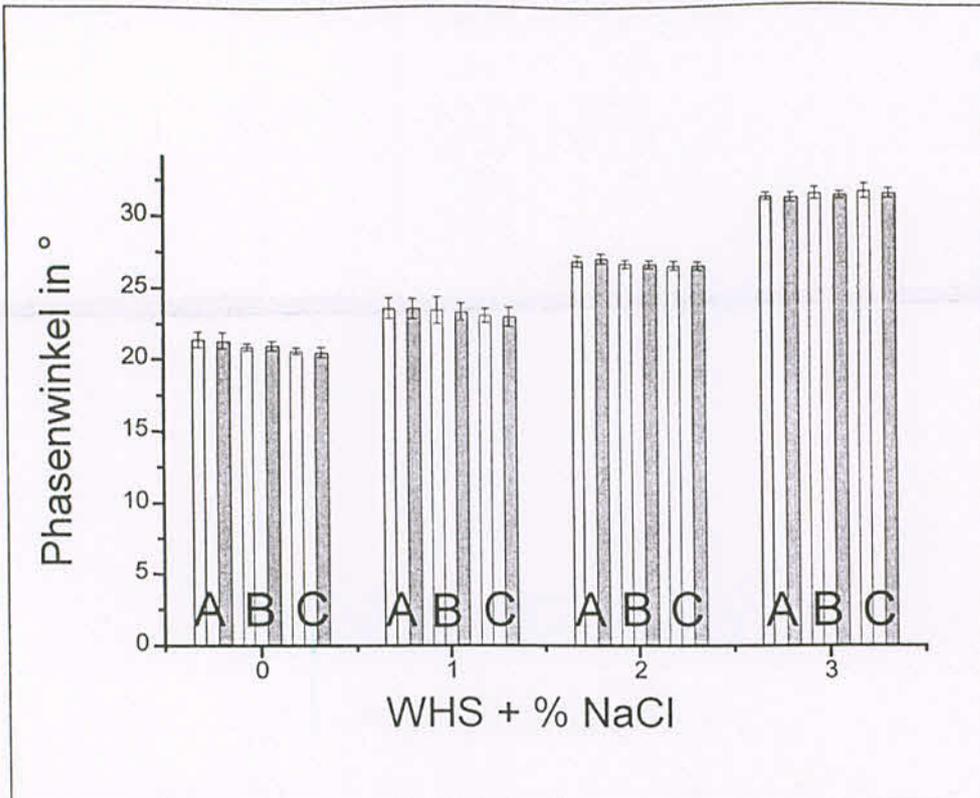


Abbildung 2-21: Verlauf des Phasenwinkels bei 20 °C.  
 Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A = Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

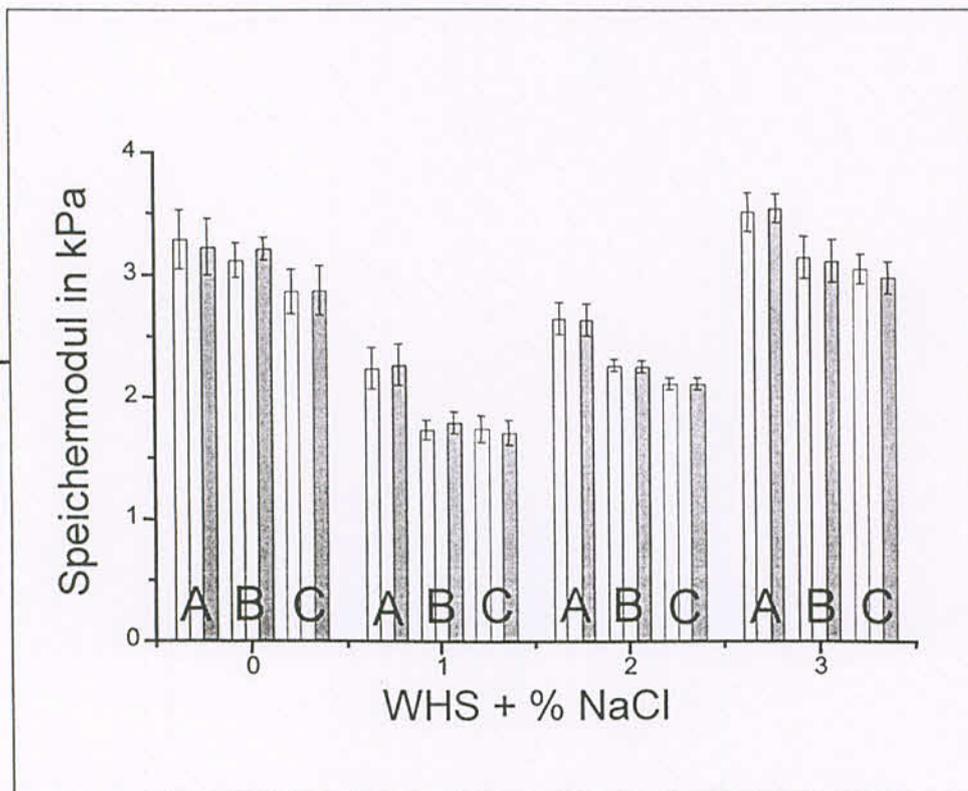


Abbildung 2-22: Verlauf der Speichermodulwerte bei 20 °C.  
 Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A = Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

Dass keine Veränderungen im Phasenwinkel im Gegensatz zu den Speichermodulwerten zu detektieren sind, liegt daran, dass sich Speichermodul und Verlustmodul gleichermaßen ändern. Insofern gilt auch hier, dass Änderungen der Speichermodulwerte sensitiver sind als Änderungen im Phasenwinkel.

Mittelt man alle Einzelwerte der 3 Versuchsreihen für die Speichermodule, so wird auch hier die Abnahme von der ersten zur zweiten Woche bei den meisten Zubereitungen deutlich. Die Gleichmäßigkeit der Werte, für die die Varianz ein Maß ist, bleibt aber auch hier, auf einem 95%igen Konfidenzniveau, berechnet durch einen F-Test, erhalten. Das heißt, dass die Streuung der Werte bezogen auf die Grundvarianz der 0. Woche nicht zunimmt. Die Probe behält ihre relative Gleichmäßigkeit (Tabelle 2-17).

Tabelle 2-17: Zunahme der Varianz der Speichermodule auf einem 95%igen Konfidenzniveau. Tabellenwerte in kPa. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
WHS	3,26 ± 0,23 (26)	3,17 ± 0,12 (36)	2,87 ± 0,19 (36)	nein
WHS 1 % NaCl	2,25 ± 0,17 (36)	1,75 ± 0,09 (39)	1,72 ± 0,11 (52)	nein
WHS 2 % NaCl	2,63 ± 0,12 (42)	2,26 ± 0,05 (49)	2,11 ± 0,05 (54)	nein
WHS 3 % NaCl	3,52 ± 0,14 (42)	3,12 ± 0,17 (60)	3,00 ± 0,13 (26)	nein

Verfährt man ebenso mit den Phasenwinkeln, so ist hier nur eine Zunahme der Varianz während der Lagerung bei der WHS mit 3 % NaCl in der zweiten Woche zu erkennen. Die Abweichung von 0,42° ist aber durchaus noch im Bereich der normalen Fehlergrenze anzusiedeln, sodass sich die Abweichung relativiert (Tabelle 2-18).

**Tabelle 2-18: Zunahme der Varianz des Phasenwinkels auf einem 95%igen Konfidenzniveau. Tabellenwerte in °. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.**

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
<b>WHS</b>	21,37 ± 0,56 (36)	20,92 ± 0,29 (36)	20,55 ± 0,30 (36)	nein
<b>WHS 1 % NaCl</b>	23,58 ± 0,72 (36)	23,38 ± 0,80 (39)	23,02 ± 0,58 (46)	nein
<b>WHS 2 % NaCl</b>	26,99 ± 0,35 (40)	26,68 ± 0,25 (49)	26,54 ± 0,29 (53)	nein
<b>WHS 3 % NaCl</b>	31,22 ± 0,30 (42)	31,38 ± 0,35 (60)	31,52 ± 0,42 (60)	in der 2. Woche

### 2.3.3.2 Lagerung bei + 5 °C

Die Auswertung der Daten bei der Lagerung bei 5 °C erfolgte wie bei der 20 °C Lagerung. Zuerst interessierte, ob es während der Lagerung zu Unterschieden in den Speichermodulwerten aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes kam. Tabelle 2-19 zeigt, dass die WHS bis zu der WHS mit 3 % NaCl stabil blieben.

**Tabelle 2-19: Anzahl der signifikanten und nicht signifikanten Differenzen; pro Woche 3 Versuchsreihen.**

	0. Woche	1. Woche	2. Woche
<b>WHS</b>	1	0	0
<b>WHS 1 % NaCl</b>	0	0	0
<b>WHS 2 % NaCl</b>	0	1	0
<b>WHS 3 % NaCl</b>	0	0	0

Nimmt man die Lagerungsbedingung bei 20 °C und die bei 5 °C als gleichwertig an, und führt einen Vorzeichentest durch, das heißt, man bildet die Differenz an signifikanten Differenzen zwischen den Lagerbedingungen, so ergibt sich folgendes Bild, das Tabelle 2-20 wider spiegelt.

Tabelle 2-20: Vorzeichentest - Unterschied in der Lagerung bei 5 °C und 20 °C

	Lagerung 5 °C	Lagerung 20 °C	Unterschied
<b>WHS</b>	1	1	0
<b>WHS 1 % NaCl</b>	0	1	1
<b>WHS 2 % NaCl</b>	1	0	1
<b>WHS 3 % NaCl</b>	0	3	3

In der Spalte der Lagertemperaturen ist die Anzahl an signifikanten Differenzen, die während der 9 Versuche über 2 Wochen aufgetreten waren, aufgelistet. Der Unterschied ist die Differenz der Werte zwischen der Lagerung bei 5 °C und bei 20 °C.

Bei der WHS trat über die 2 Wochen Lagerzeit in 9 Versuchen bei beiden Lagerbedingungen eine signifikante Differenz auf. Der zahlenmäßige Unterschied ist demzufolge 0. Wie Tabelle A.4.20. zu entnehmen ist, ergaben sich bei der WHS mit 3 % NaCl ein Unterschied von 3 signifikanten Differenzen, die bei der 20 °C Lagerung auftraten.

Ein Vorzeichentest unter Annahme der Gleichwertigkeit beider Lagertemperaturen besagt nun, dass bei 9 durchgeführten Versuchen ein Unterschied von mindestens 3 auf einem 95%igen Konfidenzniveau einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt.

Ein Unterschied hinsichtlich der Lagerung ist nur bei der WHS mit 3 % NaCl gegeben. Die Lagerung bei 5 °C übt einen stabilisierenden Einfluss auf die Zubereitung mit 3 % NaCl aus.

Fasst man alle Einzelwerte der 3 Versuchsreihen aus dem oberen Teil des Lagergefäßes zusammen und verfährt ebenso mit denen aus dem unteren Teil, so ergibt sich bei den so gemittelten Werten für die Phasenwinkel (Abbildung 2-23) und Speichermodule (Abbildung 2-24) folgendes Bild. Beim Phasenwinkel sind, wie Abbildung 2-23 zeigt, keine Unterschiede mit der Lagerzeit erkennbar.

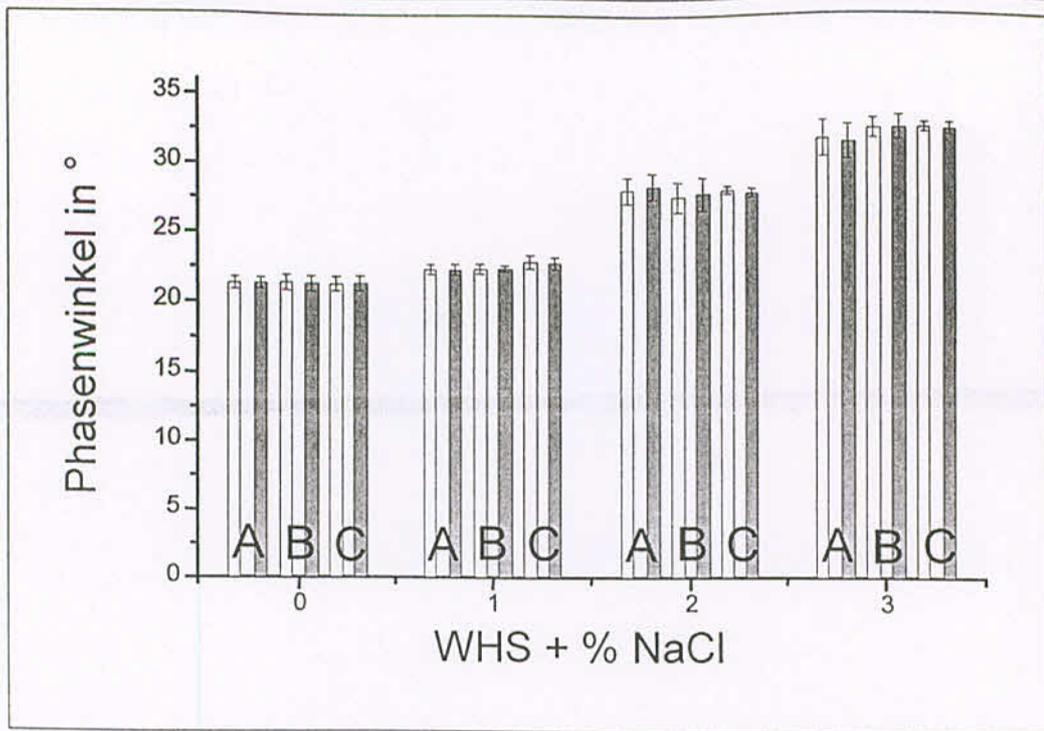


Abbildung 2-23: Verlauf des Phasenwinkels bei 5 °C.

Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A = Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

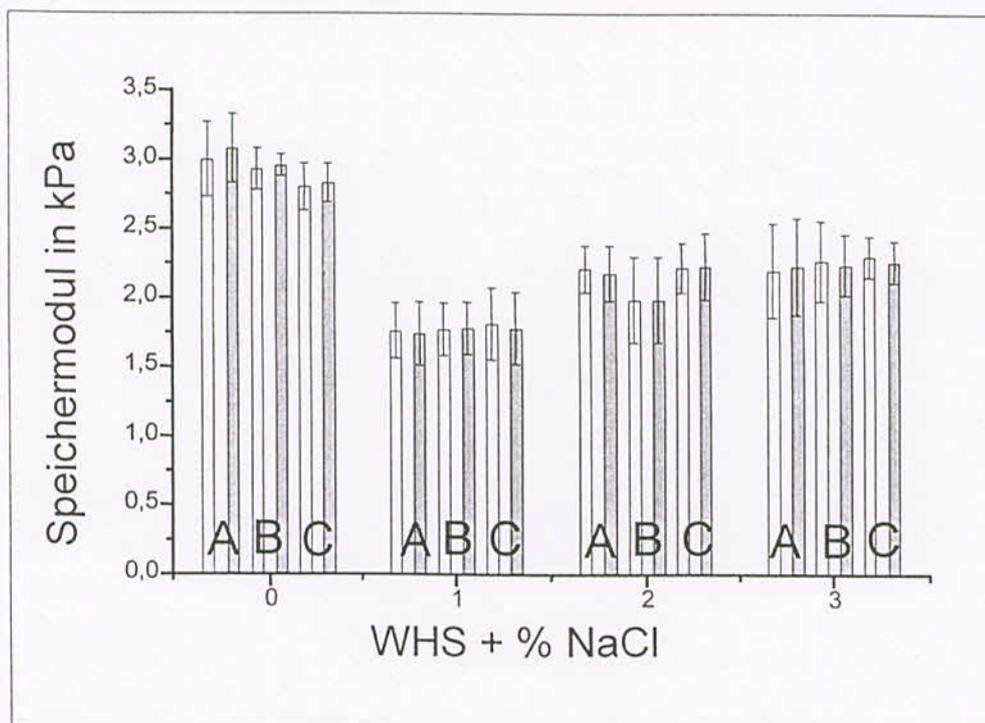


Abbildung 2-24: Verlauf der Speichermodule bei 5 °C.

Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A = Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche.

Tabelle 2-22: Zunahme der Varianz des Phasenwinkels auf einem 95%igen Konfidenzniveau.  
Tabellenwerte in °. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
WHS	21,34 ± 0,41 (36)	21,33 ± 0,54 (36)	21,27 ± 0,51 (36)	nein
WHS 1 % NaCl	22,32 ± 0,36 (36)	22,43 ± 0,28 (36)	22,91 ± 0,46 (46)	nein
WHS 2 % NaCl	28,19 ± 0,95 (36)	27,63 ± 1,13 (35)	27,92 ± 0,31 (36)	nein
WHS 3 % NaCl	31,68 ± 1,29 (36)	32,61 ± 0,80 (36)	32,65 ± 0,40 (26)	nein

Abschließend lässt sich sagen, dass die Lagerung bei 5 °C gegenüber der Lagerung bei 20 °C einen geringfügig stabilisierenden Einfluss hat.

### 2.3.3.3 Lagerung bei 40 °C

Die Auswertung der Daten bei der Lagerung bei 40 °C erfolgte wie bei der 20 °C Lagerung. Zuerst interessierte, ob es während der Lagerung zu Unterschieden in den Speichermodulwerten aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes kam. Tabelle 2-23 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2-23: Anzahl der signifikanten und nicht signifikanten Differenzen; pro Woche 3 Versuchsreihen.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche
WHS	0	1	0
WHS 1 % NaCl	0	1	1
WHS 2 % NaCl	0	1	3
WHS 3 % NaCl	0	3	3

Während die WHS und die WHS mit 1 % NaCl stabil bleiben, sie zeigen maximal 2 signifikante Differenzen, ist bei der WHS mit 2 und 3 % NaCl die zunehmende Instabilisierung an dem Auftreten von 4 bzw. 6 signifikanten Differenzen erkennbar.

Mit einem Vorzeichentest wurde nun die Gleichwertigkeit beider Lagertemperaturen auf einem 95%igen Konfidenzniveau untersucht (siehe Tabelle 2-24).

Tabelle 2-24: Vorzeichentest - Unterschied in der Lagerung bei 40 °C und 20 °C

	Lagerung 40 °C	Lagerung 20 °C	Unterschied
WHS	0	1	1
WHS 1 % NaCl	2	1	1
WHS 2 % NaCl	4	0	4
WHS 3 % NaCl	6	3	3

In der Spalte der Lagertemperaturen ist die Anzahl an signifikanten Differenzen, die während der 9 Versuche über 2 Wochen aufgetreten waren, aufgelistet. Der Unterschied ist die Differenz der Werte zwischen der Lagerung bei 20 °C und 40 °C.

Ein Vorzeichentest unter der Annahme der Gleichwertigkeit beider Lagertemperaturen besagt nun, dass bei 9 durchgeführten Versuchen ein Unterschied von mindestens 3 einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt (Konfidenzniveau 95 %).

Demzufolge führt die Lagerung bei 40 °C nicht zum gleichen Ergebnis wie die bei 20 °C und man kann sagen, dass die Lagerung bei 40 °C einen destabilisierenden Einfluss auf die Zubereitung mit 2 und 3 % NaCl ausübt.

Insofern ist eine Unterscheidung im Stabilitätsverhalten mit der Lagertemperatur bei der WHS mit 2 % NaCl möglich. Während die WHS mit 2 % NaCl bei 20 °C keine signifikanten Differenzen aufzeigte, man also bei 20 °C auf die Stabilität der Zubereitung schließen muss, traten bei der Lagerung bei 40 °C über die 2 Wochen Versuchsdauer 4 signifikante Differenzen aus. Daher muss man schließen, dass die Einarbeitung von 2 % Kochsalz in die WHS zu instabilen Cremesystemen führt.

Fasst man alle Einzelwerte der 3 Versuchsreihen aus dem oberen Teil des Lagergefäßes zusammen und verfährt ebenso mit denen aus dem unteren Teil, so ergibt sich bei den so gemittelten Werten für die Phasenwinkel (Abbildung 2-25) und Speichermodule (Abbildung 2-26) folgendes Bild. Es ergaben sich keine Unterschiede im Phasenwinkel bei der 40 °C Lagerung.

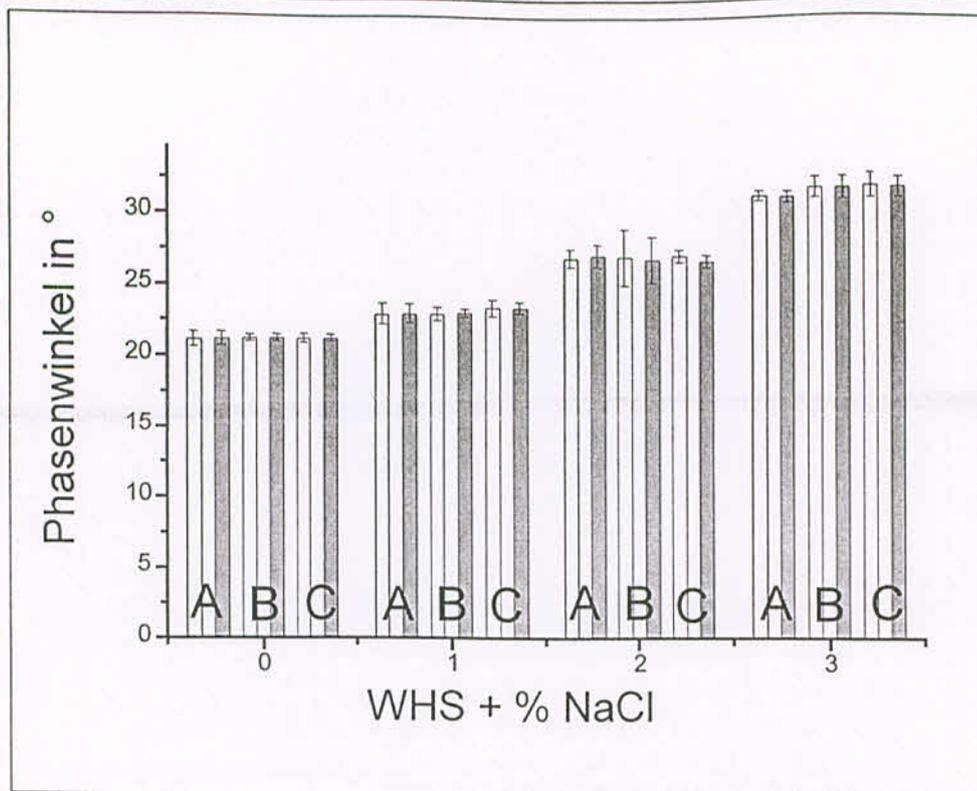


Abbildung 2-25: Verlauf des Phasenwinkels bei 40 °C.

Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A = Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

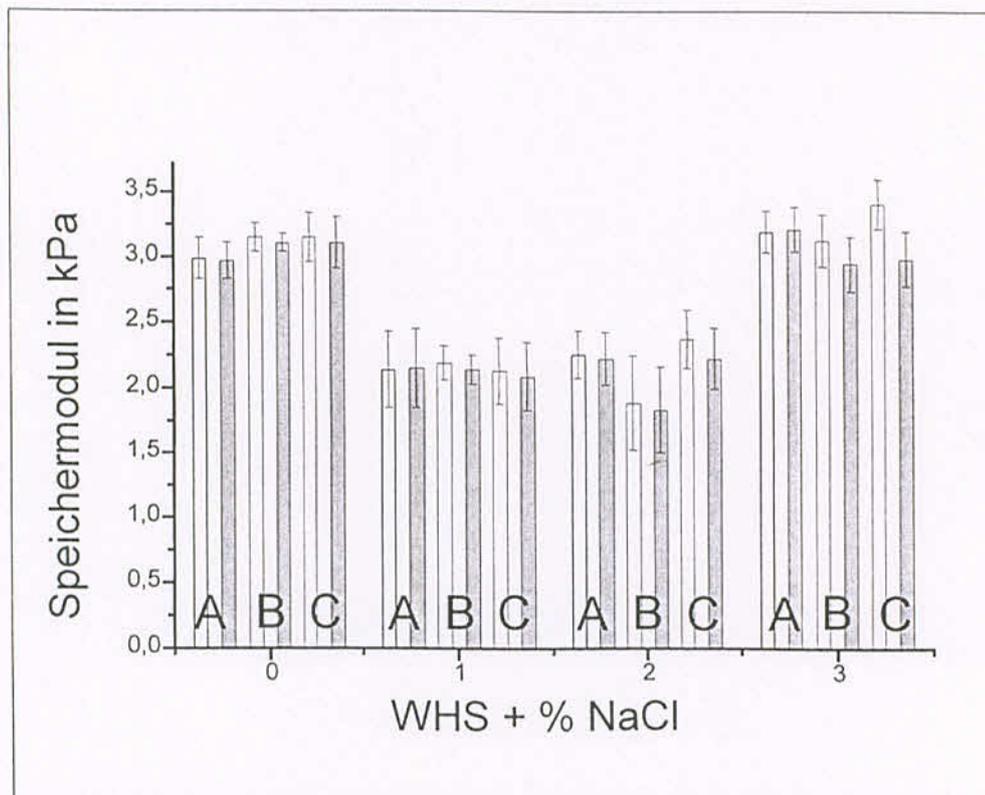


Abbildung 2-26: Verlauf der Speichermodule bei 40 °C.

Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A = Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

Der Verlauf der Speichermodule bei 40 °C in Abbildung 2-26 zeigt ein gleichmäßiges Erscheinungsbild. Die Module bleiben bei der WHS und WHS mit 1 % NaCl über den Zeitraum von 14 Tagen weitestgehend konstant. Bei der WHS mit 2 % NaCl erkennt man in der 2. Woche deutlich die Differenz in den Speichermodulwerten von Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes. Bei der WHS mit 3 % NaCl ist dieser Sachverhalt schon ab der 1. Woche deutlich erkennbar.

Im folgenden wurden alle Werte aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes gemittelt, und es wurde untersucht, ob die Varianz der Werte während der Lagerung zunahm (F-Test). Tabelle 2-25 gibt die Werte für die Speichermodule wieder, Tabelle 2-26 für den Phasenwinkel.

Tabelle 2-25: Zunahme der Varianz der Speichermodule auf einem 95%igen Konfidenzniveau. Tabellenwerte in kPa. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
WHS	2,98 ± 0,15 (49)	3,13 ± 0,10 (54)	3,13 ± 0,19 (50)	nein
WHS 1 % NaCl	2,14 ± 0,29 (42)	2,17 ± 0,12 (48)	2,11 ± 0,25 (54)	nein
WHS 2 % NaCl	2,24 ± 0,19 (48)	1,86 ± 0,34 (49)	2,31 ± 0,24 (60)	in der 1. Woche
WHS 3 % NaCl	3,21 ± 0,17 (42)	3,04 ± 0,22 (48)	3,20 ± 0,29(48)	ab 1. Woche

Die Zunahme der Varianz bei der WHS mit 3 % NaCl ab der 1. Woche resultiert aus dem Unterschied der Speichermodulwerte aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes. Dadurch nimmt zwangsläufig die Varianz der aus „oben“ und „unten“ gemittelten Werte zu und zeigt so die zunehmende Inhomogenität während der Lagerzeit. Bei der WHS mit 2 % ist zwar eine statistisch signifikante Zunahme der Varianz in der ersten Woche zu verzeichnen, die in der zweiten Woche nicht mehr auftritt. Tendenziell hat sie aber auch zugenommen.

**Tabelle 2-26: Zunahme der Varianz des Phasenwinkels auf einem 95%igen Konfidenzniveau.**  
 Tabellenwerte in °. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
WHS	21,13 ± 0,50 (49)	21,21 ± 0,23 (54)	21,18 ± 0,27 (49)	nein
WHS 1 % NaCl	22,91 ± 0,69 (42)	22,95 ± 0,39 (48)	23,39 ± 0,49 (50)	nein
WHS 2 % NaCl	26,99 ± 0,71 (48)	26,88 ± 1,79 (49)	26,86 ± 0,48 (60)	in der 1. Woche
WHS 3 % NaCl	31,23 ± 0,37 (41)	31,86 ± 0,76 (48)	31,95 ± 0,78 (48)	ab der 1. Woche

Bei der WHS und der WHS mit 1 % NaCl kommt es zu keiner signifikanten Änderung der Varianz des Phasenwinkels. Bei der WHS mit 2 % NaCl nur in der 1. Woche und bei der WHS mit 3 % NaCl ab der 1. Woche.

Als Hinweis auf eine Destabilisierung sollte man die Ergebnisse der Auswertung des Phasenwinkels aber nicht überinterpretieren, da, wie man sieht, bei der WHS mit 2 % NaCl nach Herstellung durchaus Standardabweichungen von 0,71° vorkommen können. Die statistische Bewertung der Varianz bei der WHS mit 3 % NaCl deutet auf eine Zunahme ab der 1. Woche hin. Jedoch sprechen die experimentellen Daten für ein geringes Ansprechen des Phasenwinkels auf Veränderungen während der Lagerzeit und scheinen weniger aussagekräftig zu sein als vergleichbare Änderungen in den Speichermodulwerten, die außerordentlich deutlich eine Phasenseparation aufgrund differierender Speichermodule aufzeigen.

Resümierend lässt sich sagen, dass die Lagerung bei 40 °C die Destabilisierung, wie man an der Zunahme der Differenzen erkennen kann, gegenüber der Lagerung bei 5 °C und 20 °C beschleunigt.

Um die Ursache der rheologischen Veränderungen zu dokumentieren, wurde nochmals die Korrelation zwischen Speichermodulwerten und dem Wassergehalt am Beispiel einer WHS mit 2 % NaCl und einer WHS überprüft (Tabelle 2-27 und 2-28).

Tabelle 2-27: Zusammenhang zwischen Speichermodul und Wassergehalt bei einer WHS mit 2 % NaCl bei 40 °C. Wg = Wassergehalt, G' = Speichermodul, Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	oben	unten	Differenz in %
Grundwert G' in kPa	1,89 ± 0,08 (6)		0
Grundwert Wg in %	68,41 ± 1,03 (4)		-
G' in kPa 1. Woche	1,91 ± 0,04 (4)	1,79 ± 0,04 (4)	6,7
Wg in % 1. Woche	67,07 ± 0,60 (4)	68,45 ± 0,08 (4)	-
G' in kPa 2. Woche	1,92 ± 0,04 (4)	1,71 ± 0,05 (4)	12,3
Wg in % 2. Woche	66,58 ± 0,43 (3)	69,05 ± 0,71 (3)	-

Der Sollwassergehalt beträgt bei einer WHS mit 2 % NaCl 68,6 %. Deutlich sind die signifikanten Unterschiede im Wassergehalt mit der Lagerzeit zu erkennen. Im unteren Teil des Lagergefäßes befindet sich mehr Wasser als im oberen Teil, wobei der Wassergehalt „unten“ in der 2. Woche über dem Sollwert von 68,6 % liegt. Die Differenz der Speichermodule beträgt hier in der 1. Woche 6,7 % und in der 2. Woche 12,3 %. Die Differenzen sind jeweils statistisch signifikant (95%iges Konfidenzniveau).

Tabelle 2-28: Zusammenhang zwischen Speichermodul und Wassergehalt bei einer WHS bei 40 °C. Wg = Wassergehalt, G' = Speichermodul, Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	oben	unten	Differenz
Grundwert G' in kPa	2,99 ± 0,23 (6)		0
Grundwert Wg in %	70,34 ± 0,71 (4)		-
G' in kPa 1. Woche	3,15 ± 0,18 (4)	3,13 ± 0,02 (4)	0,6
Wg in % 1. Woche	69,84 ± 0,04 (3)	69,88 ± 0,68 (3)	
G' in kPa 2. Woche	3,02 ± 0,10 (3)	2,95 ± 0,03 (3)	2,4
Wg in % 2. Woche	69,28 ± 0,18 (3)	69,74 ± 0,63 (3)	

Der Sollwassergehalt in der WHS beträgt 70 %. Geringe Differenzen im Wassergehalt treten zwar in der 2. Woche auf, aber im Vergleich zur WHS mit 2 % NaCl, wo der Gehaltsunterschied in der 2. Woche 2,47 % zwischen „oben“ und „unten“ ausmachte, beträgt hier der Unterschied lediglich 0,46 % und ist darüber hinaus statistisch nicht signifikant. Die dazugehörige Differenz der Speichermodule beträgt 2,4 % und ist ebenfalls statistisch (t-Test,

95 % Konfidenzniveau) nicht signifikant und verdeutlicht so die Stabilität der WHS auch bei einer Lagertemperatur von 40 °C über den Beobachtungszeitraum.

#### 2.3.3.4 Lagerung bei 50 °C

Die Lagerung bei 50 °C führte auch bei der WHS ohne Elektrolytzusatz bereits nach einwöchiger Lagerung zu signifikanten Differenzen (Tabelle 2-29). So ergaben sich bei der WHS über die 2 Wochen insgesamt 5 signifikante Differenzen bei der 50 °C Lagerung.

Tabelle 2-29: Signifikante Differenzen während der Lagerung bei 50 °C bei der WHS

	Differenz signifikant
1. Versuch, 1. Woche	ja
2. Versuch, 1. Woche	ja
3. Versuch, 1. Woche	nein
1. Versuch 2. Woche	ja
2. Versuch., 2. Woche	ja
3. Versuch, 2. Woche	ja

Abbildung 2-27 verdeutlicht den Verlauf der Speichermodule aus den Einzelwerten von „oben“ und „unten“ und die hierbei auftretenden Differenzen. Auch hier ist eine leicht abnehmende Tendenz der Werte festzustellen. Eine Bestimmung der Grundwerte aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes erfolgte nicht, da direkt nach Herstellung keine Unterschiede in den Speichermodulen zu erwarten waren.

Da die Langzeitstabilität der WHS durch Folger (Folger 1994) belegt wurde, machte es demzufolge keinen Sinn, diese Zubereitung einem so hohen Temperaturstress auszusetzen. Allerdings hätte man die Versuchsdauer auf einen geringeren Zeitraum reduzieren können. Dies ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht erfolgt.

Beim Phasenwinkel waren unter diesen Versuchsbedingungen keine Änderungen zu erkennen (Abbildung 2-28).

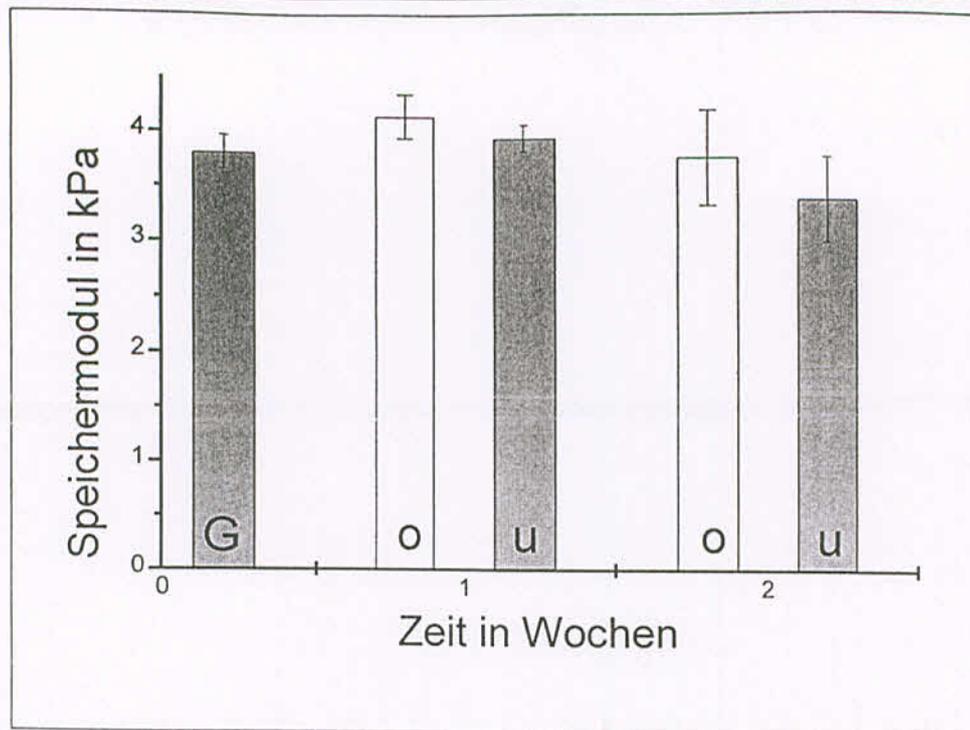


Abbildung 2-27: Verlauf der Speichermodule bei 50 °C. G = Grundwert, o = oben, u = unten

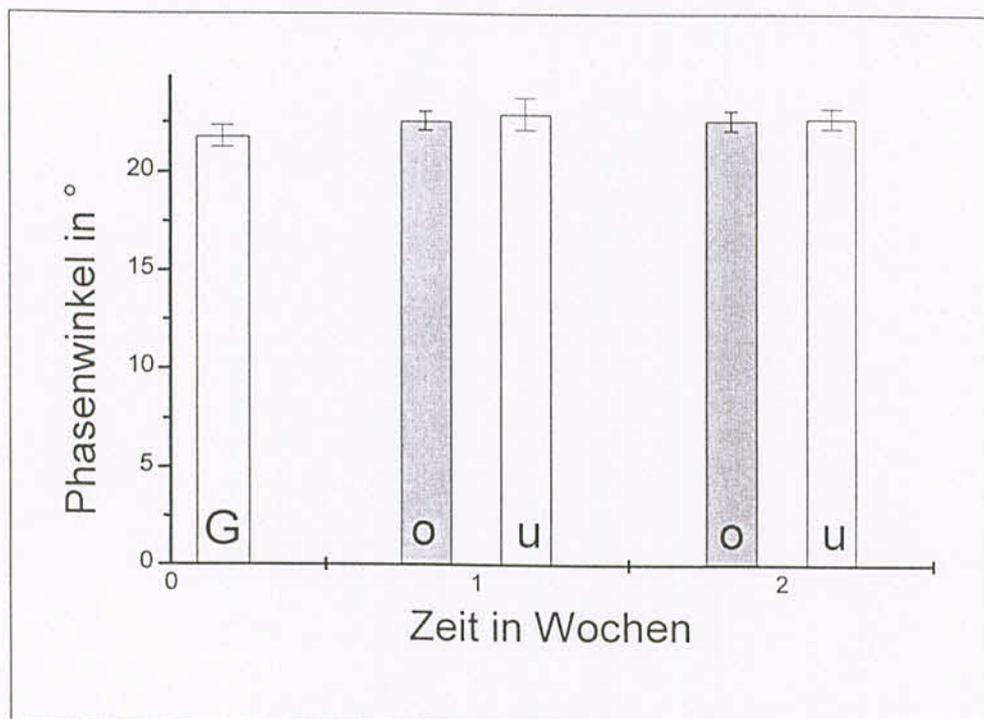


Abbildung 2-28: Verlauf des Phasenwinkels bei 50 °C. G = Grundwert, o = oben, u = unten

### 2.3.3.5 Lagerung bei -5 / +40 °C, täglicher Temperaturwechsel

Die Auswertung der Daten bei der Lagerung bei -5 / +40 °C erfolgte wie bei der 20 °C Lagerung. Zuerst interessierte, ob es während der Lagerung zu Unterschieden in den Speichermodulwerten aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes kam. Tabelle 2-30 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2-30: Anzahl der signifikanten und nicht signifikanten Differenzen; pro Woche 3 Versuchsreihen.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche
WHS	0	1	1
WHS 1 % NaCl	0	0	0
WHS 2 % NaCl	1	0	0
WHS 3 % NaCl	0	0	0

Obwohl nur wenige signifikanten Differenzen auftraten, zeigte der Verlauf des Phasenwinkels drastische Zunahmen (Abbildung 2-29) und der Verlauf der Speichermodule (Abbildung 2-30) drastische Abnahmen bei der WHS mit 2 und 3 % NaCl.

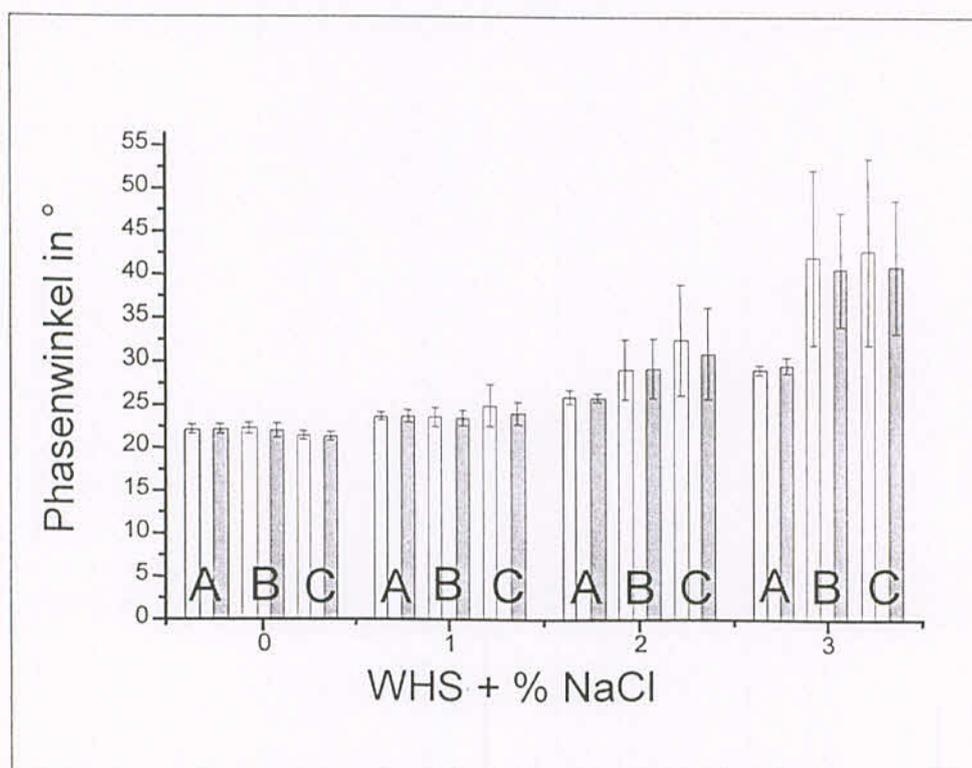


Abbildung 2-29: Verlauf des Phasenwinkels bei -5 / +40 °C.

Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten, A= Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

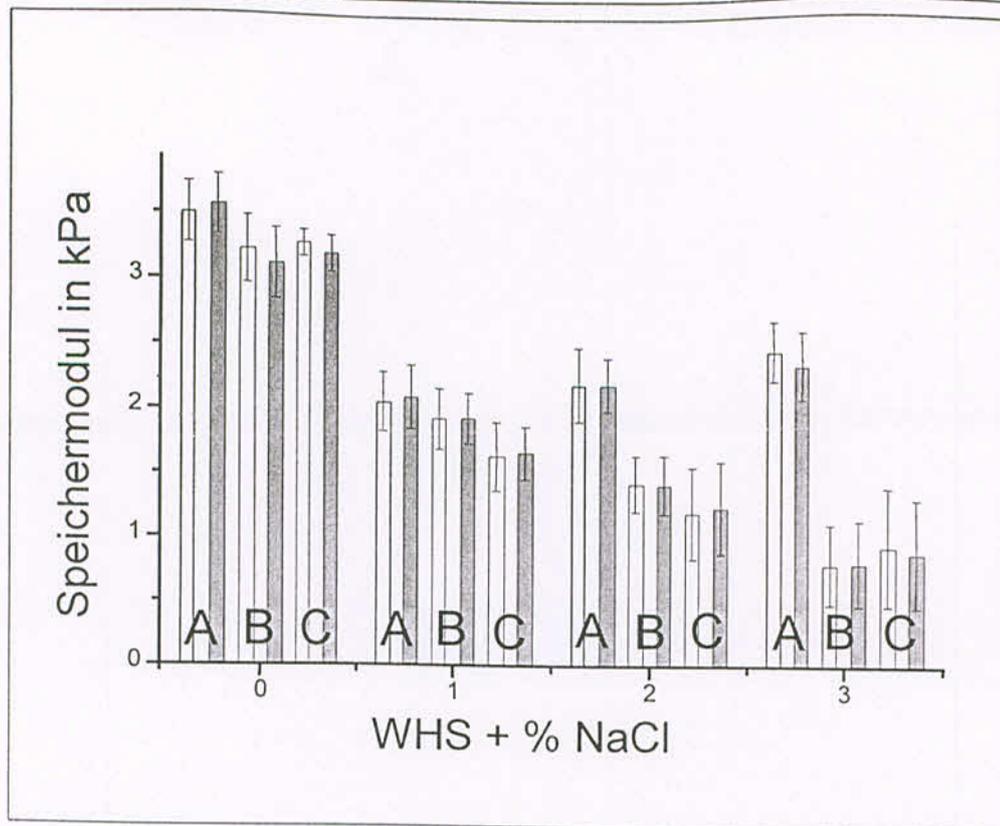


Abbildung 2-30: Verlauf der Speichermodule bei -5 / +40 °C.

Helle Säule = oben dunkle Säule = unten, A= Grundwert, B = 1. Woche, C = 2. Woche

Im folgenden wurden alle Einzelwerte aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes gemittelt, und es wurde untersucht, ob deren Varianz während der Lagerung zunahm (F-Test). Tabelle 2-31 gibt die Werte für den Phasenwinkel wieder, Tabelle 2-32 für die Speichermodule.

Tabelle 2-31: Zunahme der Varianz des Phasenwinkels auf einem 95%igen Konfidenzniveau. Tabellenwerte in °. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
WHS	22,18 ± 0,54 (36)	22,17 ± 0,76 (36)	21,42 ± 0,51 (44)	in der 1. Woche
WHS 1 % NaCl	23,71 ± 0,59 (40)	23,55 ± 1,02 (41)	24,52 ± 1,97 (51)	ab der 1. Woche
WHS 2 % NaCl	25,98 ± 0,66 (48)	29,26 ± 3,40 (48)	31,80 ± 5,81 (48)	ab der 1. Woche
WHS 3 % NaCl	29,38 ± 0,79 (55)	41,41 ± 8,53 (54)	41,91 ± 9,40 (54)	ab der 1. Woche

Tabelle 2-32: Zunahme der Varianz der Speichermodule auf einem 95%igen Konfidenzniveau. Tabellenwerte in kPa. Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
WHS	3,53 ± 0,23 (36)	3,17 ± 0,27 (36)	3,23 ± 0,12 (44)	nein
WHS 1 % NaCl	2,07 ± 0,24 (40)	1,93 ± 0,22 (41)	1,64 ± 0,24 (51)	nein
WHS 2 % NaCl	2,20 ± 0,25 (48)	1,41 ± 0,22 (48)	1,21 ± 0,35 (48)	ab der 2. Woche
WHS 3 % NaCl	2,40 ± 0,25 (45)	0,80 ± 0,32 (54)	0,91 ± 0,44 (58)	ab der 2. Woche

Die Ergebnisse der Lagerung bei -5 / + 40 °C lassen sich nicht unmittelbar mit denen der anderen Lagerbedingungen vergleichen. Während sich hier keine nennenswerten Unterschiede in den Speichermodulwerten aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes ergeben, kommt es jedoch zu einem Ansteigen des Phasenwinkels und einer Abnahme der Speichermodule; besonders deutlich bei der WHS mit 2 und 3 % NaCl. Ebenso nimmt die Varianz der gemittelten Werte aus „oben“ und „unten“ zu (Tabelle 2-32) und zeigt damit an, dass die Proben ungleichmäßiger werden. Das Ansteigen der Varianz kann auch ein Grund sein, warum kein statistisch nachweisbarer Unterschied in den Modulen aus dem oberen und unteren Teil auftrat, weil sich die Normalverteilungskurven der Messwerte zu stark überschneiden haben.

Der drastische Zusammenbruch der Speichermodule bei den Zubereitungen mit 2 und 3 % NaCl resultiert aus den Lagerbedingungen. Durch das Einfrieren der Systeme auf -5 °C kommt es zu einer Volumenvergrößerung der Wasserphase. Beim Gefrieren dehnt sich Wasser um 1/11 seines Volumens aus (Holleman 1985).

Dieser zusätzliche Volumendruck schwächt das flüssigkristalline Gitter aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol und es resultieren höhere Phasenwinkel und niedrigere Speichermodulwerte.

### 2.3.3.6 Lagerung im Extremschaukelprogramm

Während des Extremlagerprogramms werden zeitweise Temperaturen von - 10 und + 45 °C erreicht. Der Temperaturwechsel erfolgt relativ schnell (s. Experimenteller Teil).

Die Auswertung dieser Daten erfolgte wie bei der 20 °C Lagerung. Zuerst interessierte, ob es während der Lagerung zu Unterschieden in den Speichermodulwerten aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes kam. Tabelle 2-33 zeigt die Ergebnisse für die WHS.

Tabelle 2-33: Anzahl der signifikanten Differenzen während der Extremlagerung; pro Woche 3 Versuchsreihen.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche
WHS	0	1	2

Wie der Tabelle 2-33 zu entnehmen ist, kommt es bei diesen Lagerbedingungen auch bei der WHS zu dem Auftreten von signifikanten Differenzen. Da die Versuchsbedingungen für die Cremegrundlage zu drastisch sind, ist eine Differenzierung des Stabilitätsverhaltens bei den NaCl-haltigen Formulierungen aussichtslos. Von Versuchen mit kochsalzhaltigen Systemen wurde daher abgesehen.

Der Verlauf des Phasenwinkels aus den für „oben“ und „unten“ getrennt gemittelten Werte zeigte einen leichten Anstieg ähnlich der Lagerung bei -5 / +40 °C bei der WHS mit 2 % NaCl. Ebenso kam es zu einer Zunahme der Standardabweichung, bzw. Varianz (Abbildung 2-31 und Tabelle 2-34).

Bei den Modulwerten ist eine Abnahme erkennbar (Abbildung 2-32). Während es bei der Lagerung bei -5 / +40 °C bei der WHS nur zu einer Abnahme der Speichermodule von 3,53 kPa auf 3,23 kPa kam, geht hier die Änderung von 3,4 kPa auf ca. 2,5 kPa. Somit verdeutlichen die Ergebnisse den destabilisierenden Einfluss derartiger Lagerbedingungen, die bei unsachgemäßer Lagerung im Winter durchaus realistisch sind.

Deutlich erkennbar ist in Abbildung A.4.33. auch der Unterschied in den Modulen zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes in der 2. Woche.

Mittelt man alle Werte der Proben der WHS aus dem oberen und unteren Teil, so sieht man eine deutliche Zunahme der Varianz der Messwerte, sowohl von Speichermodulen und Phasenwinkeln auf einem 95%igen Konfidenzniveau (F-Test) (Tabelle 2-34).

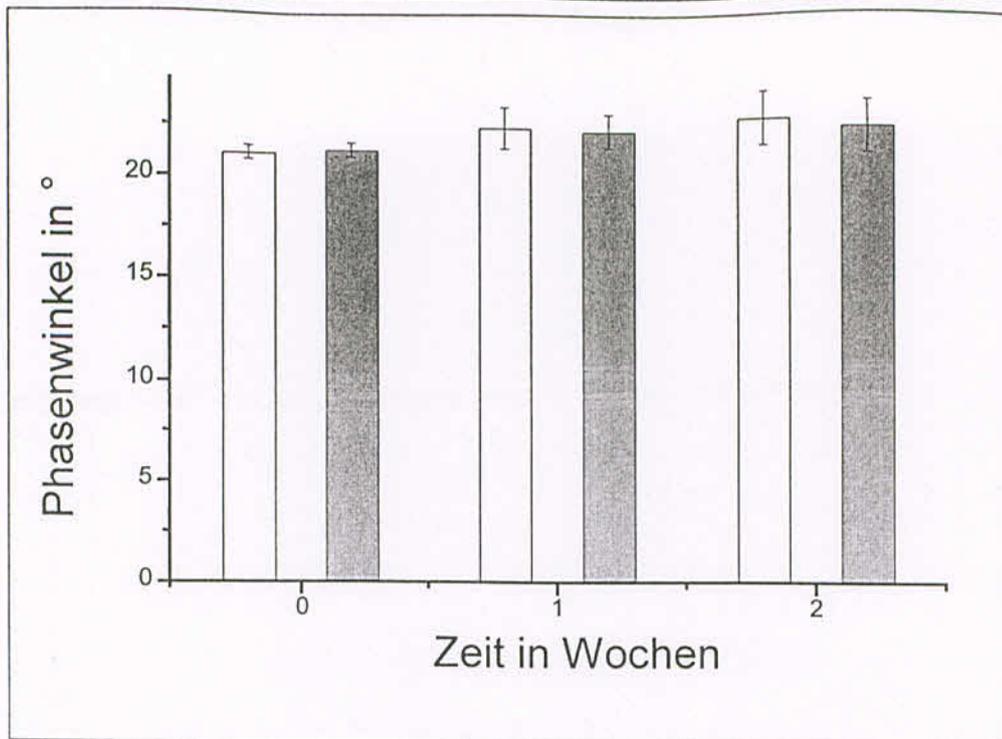


Abbildung 2-31: Verlauf des Phasenwinkels während der Extremlagerung  
Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten

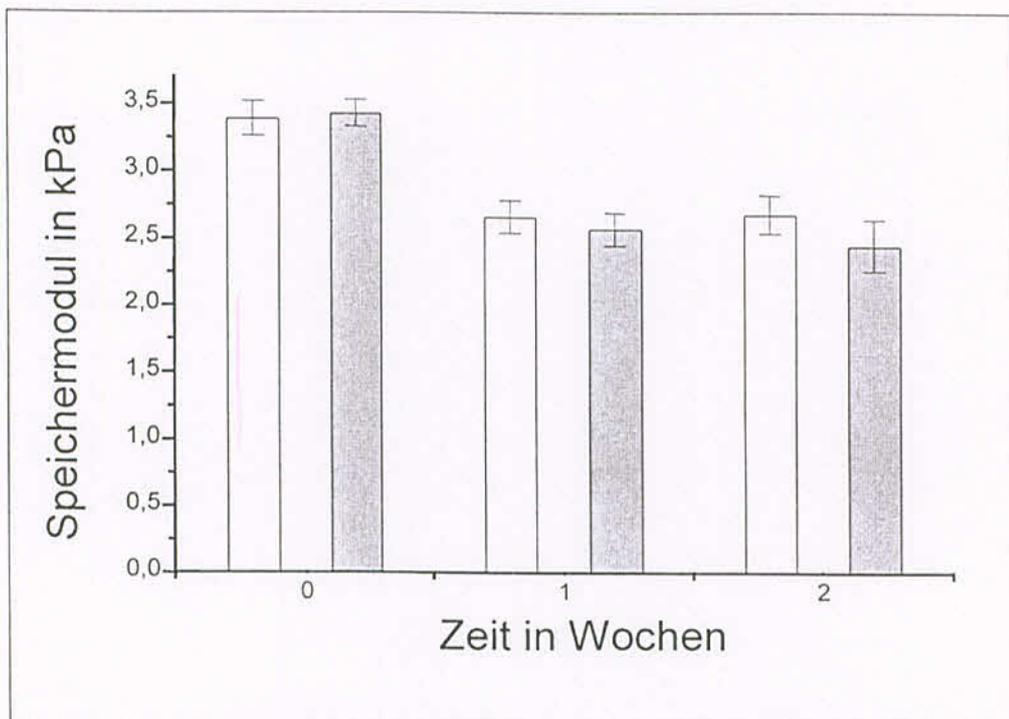


Abbildung 2-32: Verlauf der Speichermodule während der Extremlagerung  
Helle Säule = oben, dunkle Säule = unten

Tabelle 2-34: Zunahme der Varianz der Speichermodule (kPa) und Phasenwinkel (°).  
Zahl in Klammern = Stichprobenanzahl.

	0. Woche	1. Woche	2. Woche	Zunahme der Varianz
Speichermodul	3,41 ± 0,11 (42)	2,61 ± 0,12 (44)	2,57 ± 0,20 (42)	in der 2. Woche
Phasenwinkel	21,18 ± 0,35 (42)	22,36 ± 0,91 (44)	22,64 ± 1,29 (42)	ab der 1. Woche

Die zunehmende Instabilität während der Lagerungszeit (Tabelle 2-34) wird hier hauptsächlich durch die Zunahme der Varianz des Phasenwinkels verdeutlicht. Die Zunahme der Varianz der Speichermodule aus den aus „oben“ und „unten“ gemittelten Werten resultiert ab der 1. Woche aus der Differenz der Speichermodulwerte. Abschließend lässt sich sagen, dass diese Lagerbedingungen für die Grundlage zu drastisch waren und sie somit eine Differenzierung des Stabilitätsverhaltens der kochsalzhaltigen Zubereitungen gegenüber der WHS unter der Beibehaltung der Lagerdauer nicht zulassen würde.

### 2.3.3.7 Zusammenfassung

Lagerte man die WHS mit und ohne Elektrolytzusatz bei unterschiedlichen Bedingungen, so traten deutlich beschleunigte Destabilisierungen bei der Lagerung bei 40 °C auf. Es kam zu mehr signifikanten Differenzen der Speichermodule als bei den anderen isothermen Lagerbedingungen. Bei Temperaturschaukelbelastungen machte sich die zunehmende Destabilisierung in einer Zunahme der Varianz der Phasenwinkel und Speichermodule und an einer drastischen Zunahme des Phasenwinkels, sowie einer starken Abnahme der Modulwerte bemerkbar. Insofern muss festgehalten werden, dass die Ergebnisse der isothermen Lagerbedingungen nicht unmittelbar übertragbar auf die Schaukelteste sind. Dennoch ist auch mit ihnen eine Zunahme der Destabilisierung an einer Zunahme der Varianz der Speichermodulwerte und der Phasenwinkel zu erkennen. Eine Lagertemperatur von 50 °C und das Extremschaukelprogramm waren zu drastisch und führten selbst bei der als lagerstabil bekannten WHS zu Veränderungen. Mit einem Vorzeichentest zum Vergleich der isothermen Lagerbedingungen lassen sich die WHS mit 2 und 3 % NaCl als instabile Systeme erkennen. Eine Entscheidung hinsichtlich der Lagerstabilität einer WHS mit 1 % NaCl anhand der durchgeführten Lagerversuche ist nicht eindeutig möglich.

Zwar kommt es von der WHS zu der WHS mit 1 % NaCl zu einer Abnahme des Speichermoduls und einer Zunahme des Phasenwinkels, was auf einen Strukturabbau hindeutet, in Lagerversuchen ergaben sich aber keine deutlichen Hinweise auf eine Zunahme

---

der Destabilisierung. Insofern muss man aus den rheologischen Daten annehmen, dass eine Zugabe von 1 % NaCl in die WHS deren Lagerstabilität nicht übermäßig beeinflusst.

## 2.3.4 Geruchsmessung

### 2.3.4.1 Aromascan A32S

#### 2.3.4.1.1 Bestimmung der Trennleistung des Aromascans

Während der Lagerung der kochsalzhaltigen Zubereitungen mit mehr als 3 % NaCl in der WHS kam es innerhalb des Lagergefäßes zu unterschiedlichen Wassergehalten, wie die Karl-Fischer-Titration zeigte. Rheologisch führte dieser Sachverhalt zu differierenden Speichermodulwerten. Dementsprechend liegt die Vermutung nahe, dass es bedingt durch die unterschiedliche mengenmäßige Zusammensetzung infolge der Phasenseparation innerhalb des Lagergefäßes zu einem Unterschied im Geruchsmuster, vor allem an den Extrempunkten „oben“ und „unten“, kommen könnte.

Da der Unterschied auf einer Differenz im Wassergehalt beruht, wurde zur Bestimmung der Trennleistung des Aromascans in die Hydrophile Salbe (HS) steigende Wassermengen eingearbeitet (Abbildung 2-33).

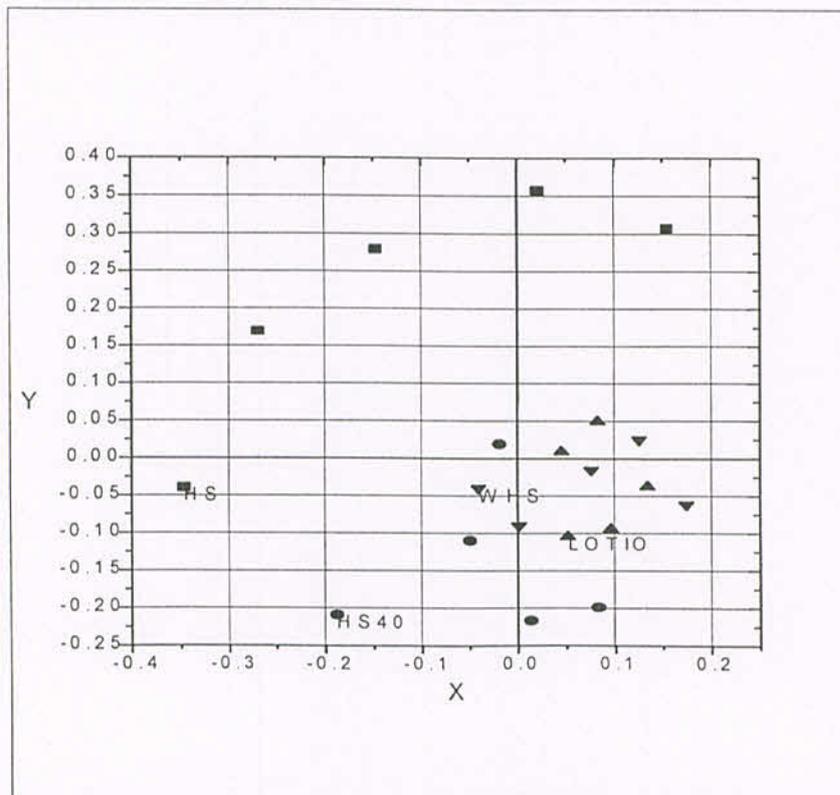


Abbildung 2-33: Sammon-Plot von HS mit unterschiedlichem Gehalt an Wasser

In der Abbildung 2-33 erkennt man deutlich einen Unterschied im Geruchsmuster zwischen der Hydrophilen Salbe und den Zubereitungen mit Wasser. Unterschiede im Cremegebiet lassen sich nur zwischen der Hydrophilen Salbe mit 40 % Wasser (HS 40) von einem gemeinsamen Gebiet der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe (WHS) und der Lotio (HS mit 80 % Wasser, deutlich flüssige Konsistenz) ausmachen.

Eine Objektivierung der Abstände der einzelnen Geruchscluster im mehrdimensionalen Raum voneinander ist mit Hilfe des Quality-Factors möglich (Tabelle 2-35). Erst bei Werten über 1 werden die Geruchsmuster als verschieden betrachtet (Aromascan 1995). So ist erkennbar, dass die WHS und die Lotio, sowie die Hydrophile Salbe mit 40 % Wasser schwer zu trennen sind.

Tabelle 2-35: Quality-Factors der Geruchsanalyse von HS mit unterschiedlichem Wassergehalt

	HS	WHS
HS	-	2,0
HS + 40 % Wasser	2,0	1,2
WHS	2,0	-
Lotio	2,3	0,2

#### 2.3.4.1.2 Einarbeitung von Geruchsmarkern zur Verbesserung der Trennleistung

Offensichtlich wirkt sich ein unterschiedlicher Wassergehalt nicht relevant auf das Geruchsmuster aus. Daher wurden den Cremezubereitungen ätherische Öle als Geruchsmarker zugesetzt. Ätherische Öle sind meistens ein Gemisch mehrerer Komponenten (Steinegger 1992), wobei sich die einzelnen Komponenten in ihrer chemischen Struktur und damit folglich auch in ihren physikochemischen Eigenschaften wie Lipophilie, Hydrophilie und daraus resultierend dem Verteilungskoeffizienten unterscheiden können. Kommt es nun während der Lagerung zu einer Phasenseparation, so könnte es zu einer Migration der Komponenten entsprechend ihres Verteilungskoeffizienten in dem Lagergefäß kommen, so dass der Geruchsunterschied verstärkt wird.

Als ätherische Ölmischung wurde Eucalyptusöl und Pfefferminzöl im Verhältnis 1:1 in steigender Konzentration in die WHS eingearbeitet. Wie aus Abbildung 2-34 und Tabelle 2-36 der Quality-Factors erkennbar wird, kann der Aromascan Gehaltsunterschiede von 2 % ätherischer Ölmischung in der WHS trennen.

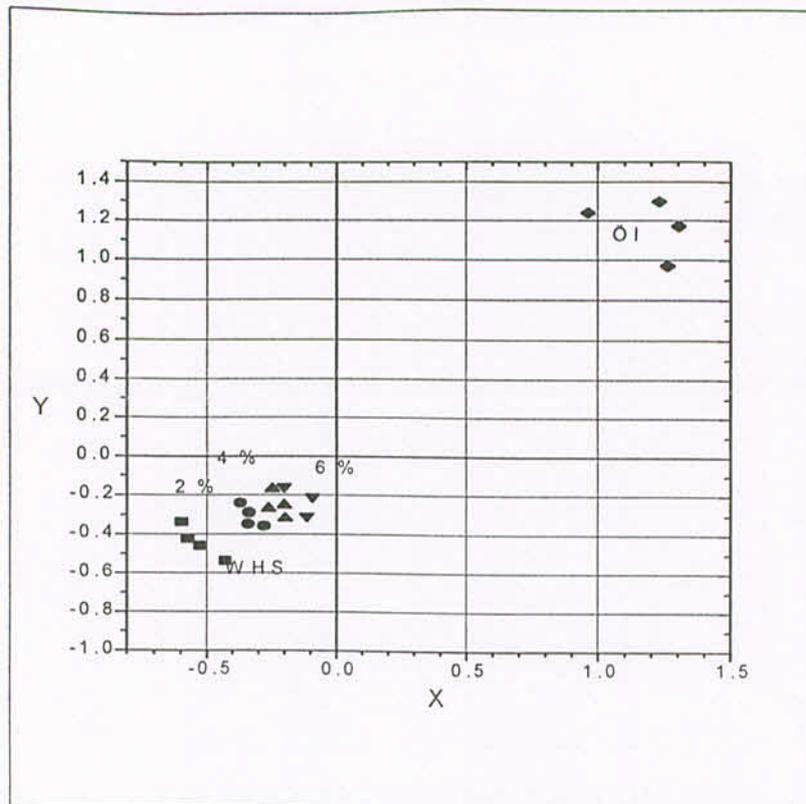


Abbildung 2-34: Sammon-Plot der Geruchsmuster von WHS, WHS mit äth. Öl und äth. Öl

Es kommt zu keiner Überschneidung der einzelnen Geruchscluster. Weiterhin ist erkennbar, dass in dem Sammon-Plot die Systeme annähernd vom WHS-Gebiet bis zum Gebiet des ätherischen Öls auf einer Geraden liegen. Diese Tatsache resultiert aus dem Auswertalgorithmus nach Sammon, der die zweidimensionale Änderung der Zusammensetzung (WHS und steigende Mengen Öl) entsprechend als Änderung auf einer Geraden liegend wiedergibt.

Tabelle 2-36: Quality-Factors der Geruchsanalyse von WHS mit verschiedenem Gehalt an ätherischem Öl

	WHS	WHS + 4 %äth Öl
WHS	-	4,1
WHS + 2 % äth. Öl	2,7	1,7
WHS + 4 % äth. Öl	4,1	-
WHS + 6 % äth. Öl	4,4	1,2
Äth. Öl	14,9	13,9

Die Auftrennung im Geruchsmuster erfolgte noch bis zu Gehaltsunterschieden von 1 % ätherischem Öl. Bei einem Gehaltsunterschied von 0,5 % ätherischem Öl scheint jedoch die Auflösungsgrenze erreicht zu sein, wie Abbildung 2-35 an überschneidenden Clustern von der WHS mit 1,5 und 2 % ätherischem Öl verdeutlicht. Objektiver wird dieser Sachverhalt durch die Quality-Factors wiedergegeben, wie Tabelle 2-37 zeigt. So beträgt der Quality-Factor von der WHS mit 1,5 % Öl zu der mit 2 % Öl nur 0,4. Daher müssen diese Geruchsspektren als gleich betrachtet werden.

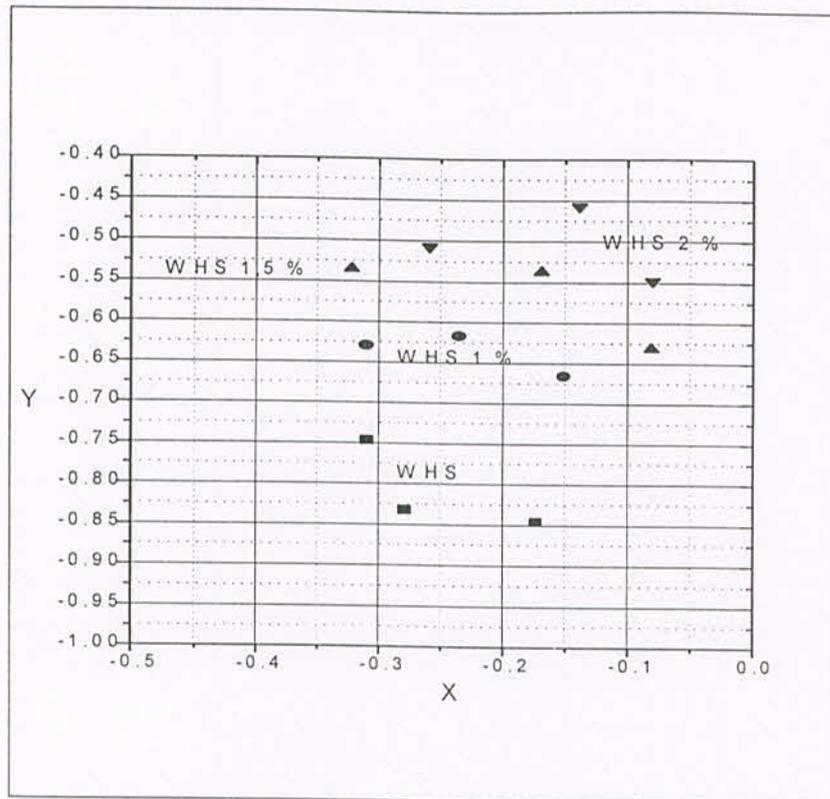


Abbildung 2-35: Sammon-Plot von WHS und WHS mit 1, 1,5 und 2 % ätherischem Öl

Tabelle 2-37: Quality-Factors der Geruchsanalyse von WHS mit verschiedenem Gehalt an ätherischem Öl

	WHS	WHS + 1,5 % äth Öl
WHS	-	2,4
WHS + 1 % äth. Öl	2,4	1,0
WHS + 1,5 % äth. Öl	2,8	-
WHS + 2 % äth. Öl	3,3	0,4
Äth. Öl	23,9	18,7

Hieraus lässt sich folgern, dass für die Anwendung des Aromascans zur Detektion von Instabilitäten in Cremezubereitungen erstens größere Wassergehaltsunterschiede und zweitens Auftrennungen im ätherisch Ölgehalt von mindestens 0,5 % innerhalb des Lagergefäßes vorhanden sein müssen.

Dies könnte auch der Grund sein, warum es zu keiner Trennung im Geruchsmuster bei einer WHS kam, die mit 5 % NaCl destabilisiert wurde (Abbildung 2-36). Der Quality-Factor betrug 0,2. Als Geruchsmarker diente die Mischung aus Eucalyptusöl und Pfefferminzöl im Verhältnis 1:1, die in einer Konzentration von 2 % in die Creme eingearbeitet worden war. Die Messung des Geruchsspektrums erfolgte 14 Tage nach Herstellung. Der Unterschied im Wassergehalt wurde nach Karl-Fischer bestimmt und ergab Werte für Probe aus dem oberen Teil der Kruke von  $59,4 \% \pm 0,7 \%$  und für Probe aus dem unteren Teil der Kruke von  $77,0 \% \pm 0,7 \%$  (n jeweils = 3).

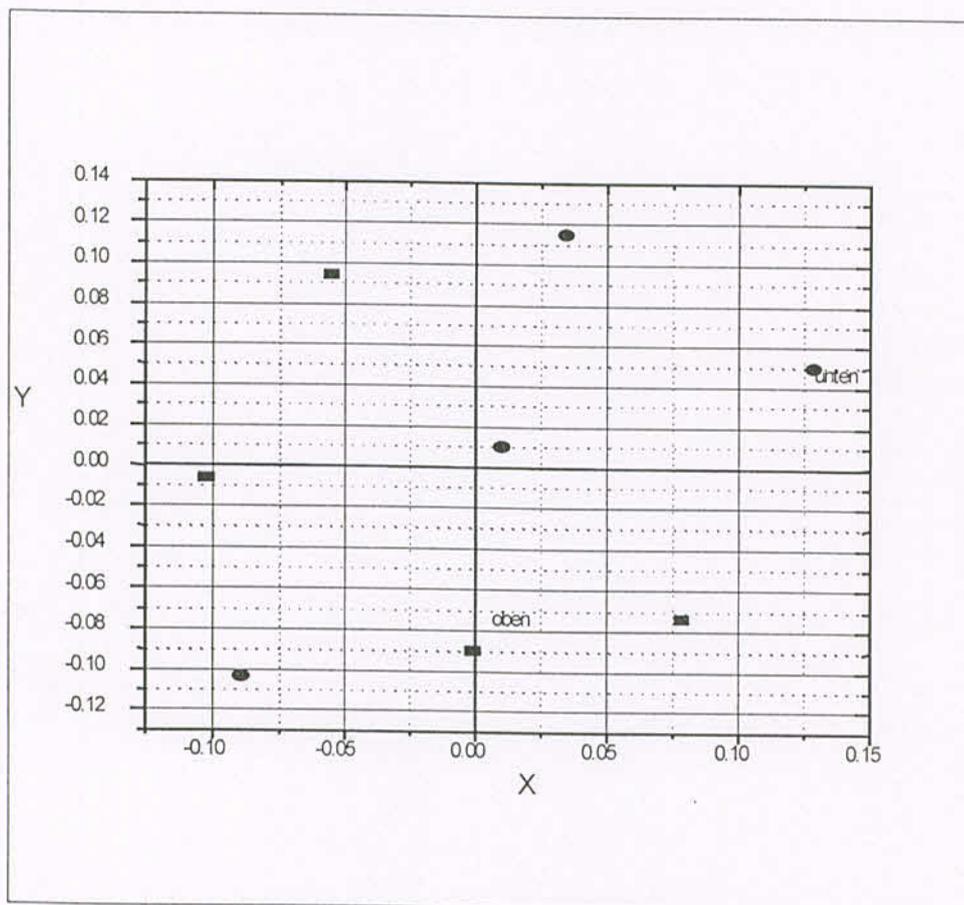


Abbildung 2-36 : Sammon-Plot einer mit 5 % NaCl destabilisierten WHS

#### 2.3.4.1.3 Variation der Messbedingungen und andere Geruchsmarker

In einer weiteren Versuchsreihe wurde versucht, an einer WHS, die mit 5 % NaCl destabilisiert wurde, durch Variation der Messbedingungen eine Trennung zu erzielen. Als wichtige Einflussgrößen wurden die Probertemperatur von 30 °C bis 60 °C und die Äquilibrationszeit von 2 Minuten bis 20 Minuten variiert. Eine Auftrennung konnte nicht erzielt werden. Die Geruchsmarker wurden durch Verwendung von Thymianöl und Orangenöl im Verhältnis 1:1 variiert, aber auch hier kam es zu keiner Auftrennung.

#### 2.3.4.1.4 Dynamic-Stripping-Methode

Es wurde die Dynamic-Stripping-Methode als weitere Headspace-Sampling-Technik angewendet. Hierbei wird der Headspace mit der Zeit durch Stickstoff eluiert, wodurch die Möglichkeit zur Aufnahme einer Abdampfcharakteristik der einzelnen Geruchskomponenten erfolgen kann. Jedoch erbrachte diese Methode auch nicht den gewünschten Erfolg.

#### 2.3.4.1.5 HS 40-QMB 6

Um zu überprüfen, ob elektronische Nasen mit anderen Messprinzipien bessere Ergebnisse liefern, wurde für orientierende Untersuchungen auch ein Gerät mit Schwingquarzen verwendet<sup>2</sup>. Vermessen wurden WHS-Proben ohne sowie mit 1, 2 und 3 % NaCl Zusatz. Zusätzlich wurden 0,5 % Thymianöl, Orangenöl bzw. eine Mischung der beiden Öle als Geruchsmarker zugesetzt.

Die Abbildungen 2-37bis 2-40 fassen die Ergebnisse der Messungen an WHS-Proben ohne Geruchsmarker zusammen. Das Schwingquarz-System kann jeweils zwischen allen Proben eindeutig differenzieren. Hierbei ist zu bemerken, dass die Datencluster mit fortschreitender Destabilisierung sich nicht linear vom Anfangswert wegbewegen, sondern eine typische sichelförmige Abfolge zu erkennen ist. Die Trennschärfe wird entscheidend von der Streuung der Einzelmessungen beeinflusst, sodass auch WHS ohne Kochsalzzusatz nach unterschiedlicher thermischer Belastung von Proben ohne solche Belastung getrennt werden kann.

---

<sup>2</sup> Für die Möglichkeit Messungen an dem Geruchsanalyzesystem HS40-QMB6 danken wir dem Zentralinstitut für Arzneimittelforschung, Sinzig

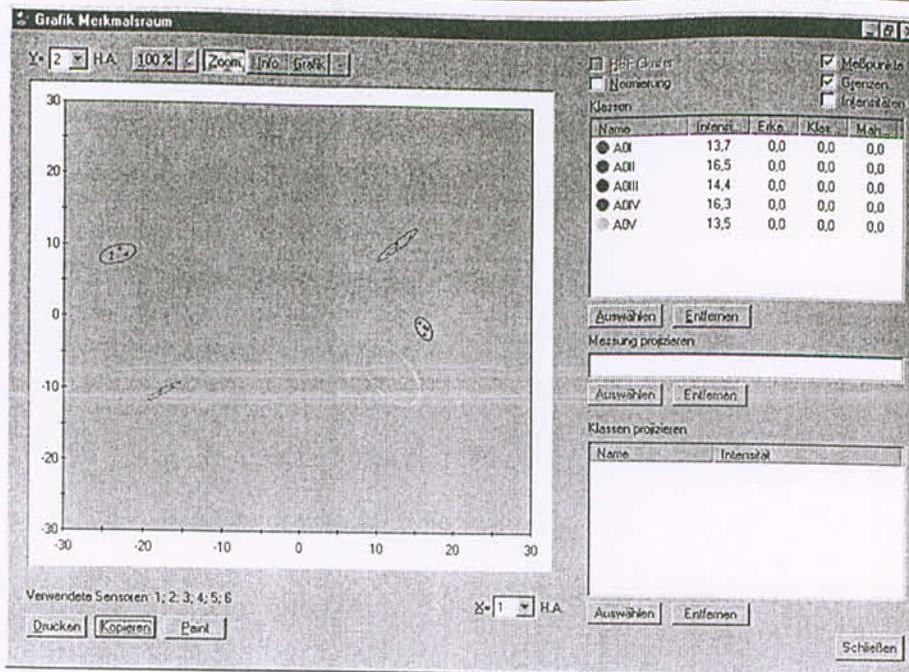


Abbildung 2-37 : PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS ohne NaCl und ohne Geruchsmarker

- A0I ohne thermische Bealstung
- A0II 1 Woche 40 °C    A0III 2 Wochen 40 °C
- A0IV 1 Woche Schaukeltest    A0V 2 Wochen Schaukeltest

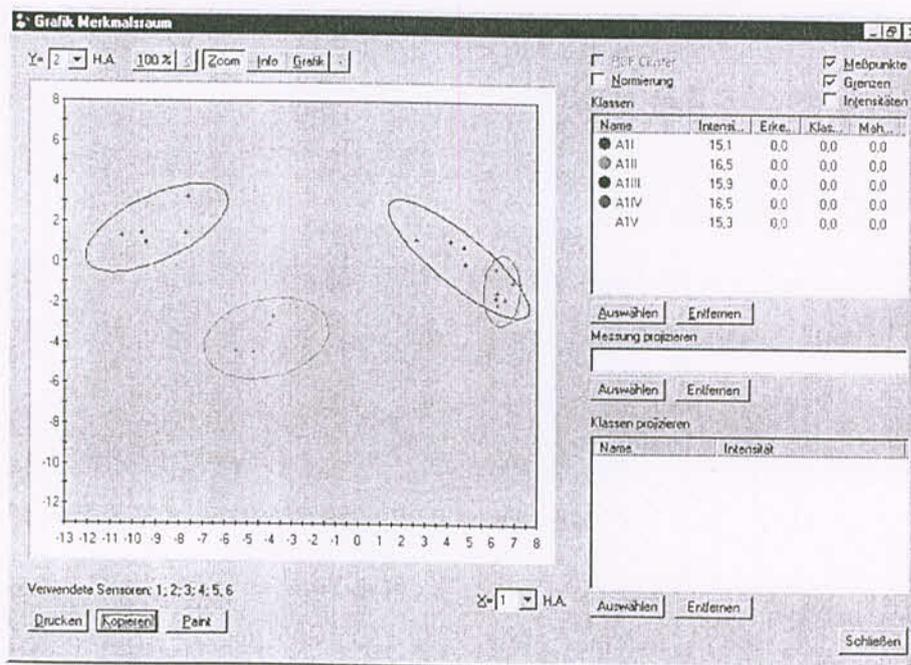


Abbildung 2-38: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS mit 1 % NaCl und ohne Geruchsmarker

- A1I ohne thermische Bealstung
- A1III 1 Woche 40 °C    A1III 2 Wochen 40 °C
- A1IV 1 Woche Schaukeltest    A1V 2 Wochen Schaukeltest

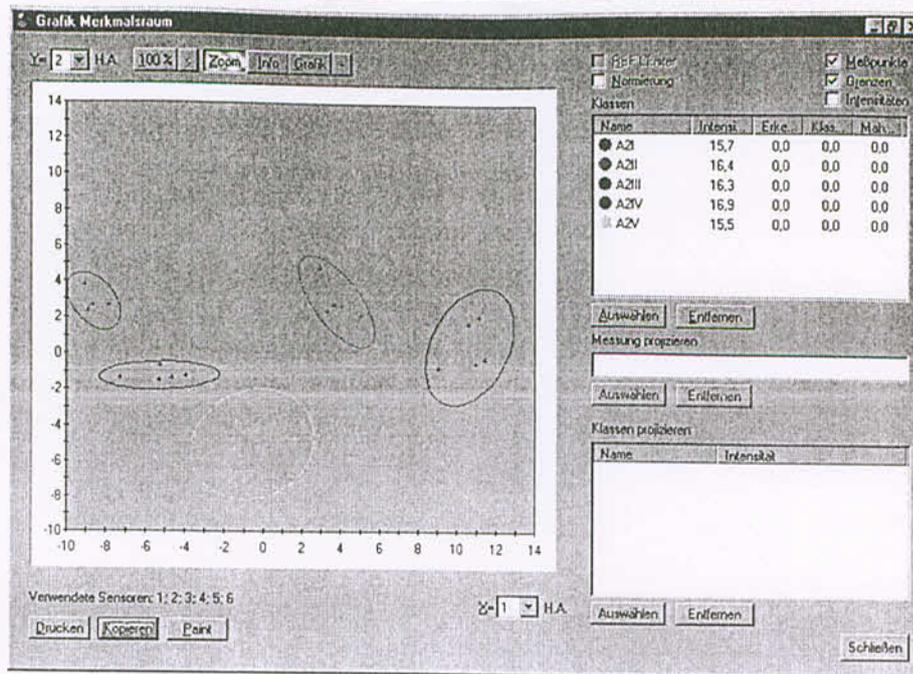


Abbildung 2-39: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS mit 2 % NaCl und ohne Geruchsmarker

A2I ohne thermische Bealstung

A2II 1 Woche 40 °C A2III 2 Wochen 40 °C

A2IV 1 Woche Schaukeltest A2V 2 Wochen Schaukeltest

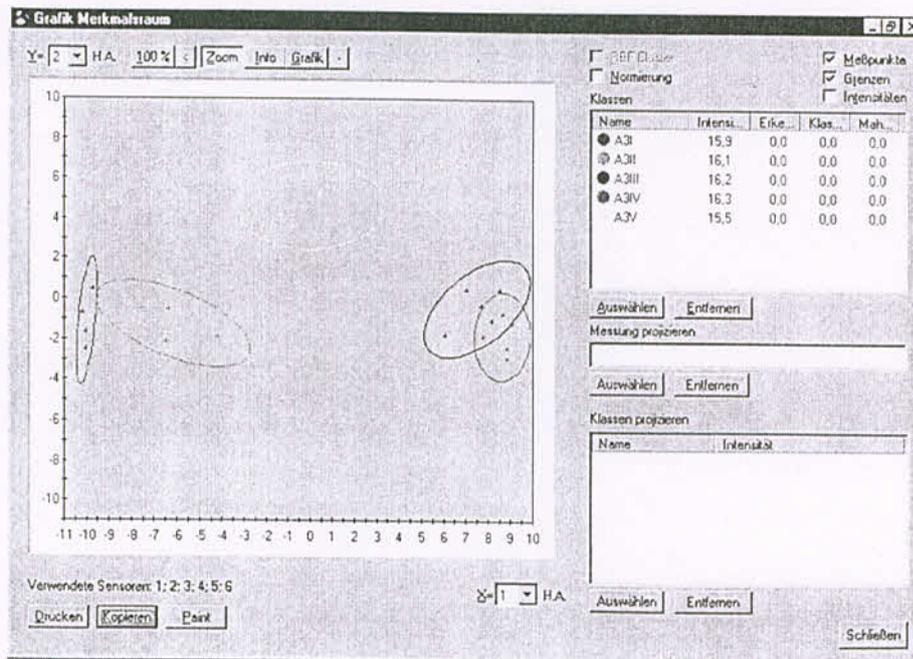


Abbildung 2-40: CA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS mit 3 % NaCl und ohne Geruchsmarker

A3I ohne thermische Bealstung

A3II 1 Woche 40 °C A3III 2 Wochen 40 °C

A3IV 1 Woche Schaukeltest A3V 2 Wochen Schaukeltest

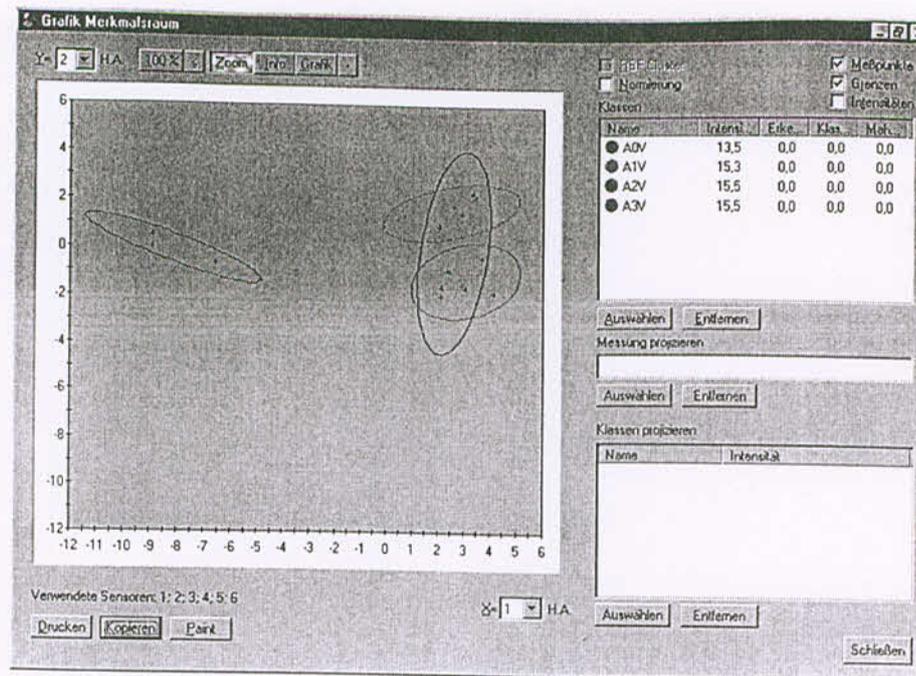


Abbildung 2-41: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS mit unterschiedlichem NaCl-Zusatz nach 2 Wochen Schaukeltest und ohne Geruchsmarker

A0V ohne NaCl      A1V 1 % NaCl  
 A2V 2 % NaCl      A3V 3 % NaCl

Ein aussagekräftiges Bild ergibt sich bei der Gegenüberstellung der WHS-Proben mit unterschiedlichem Salzgehalt nach 2-wöchigem Schaukeltest (Abbildung 2-41). Hier zeigt sich die stärkere Veränderung der Kochsalzhaltigen Proben im Vergleich zum System ohne NaCl.

Die Abbildungen 2-42 und 2-43 zeigen den Einfluss des Geruchsmarkers Orangenöl am Beispiel einer WHS mit 1 bzw. 3 % NaCl auf. In beiden Fällen kann die Veränderung nach thermischer Behandlung klar erkannt werden, wobei eine Differenzierung zwischen 1- und 2-wöchigem Temperaturstress kaum gegeben ist.



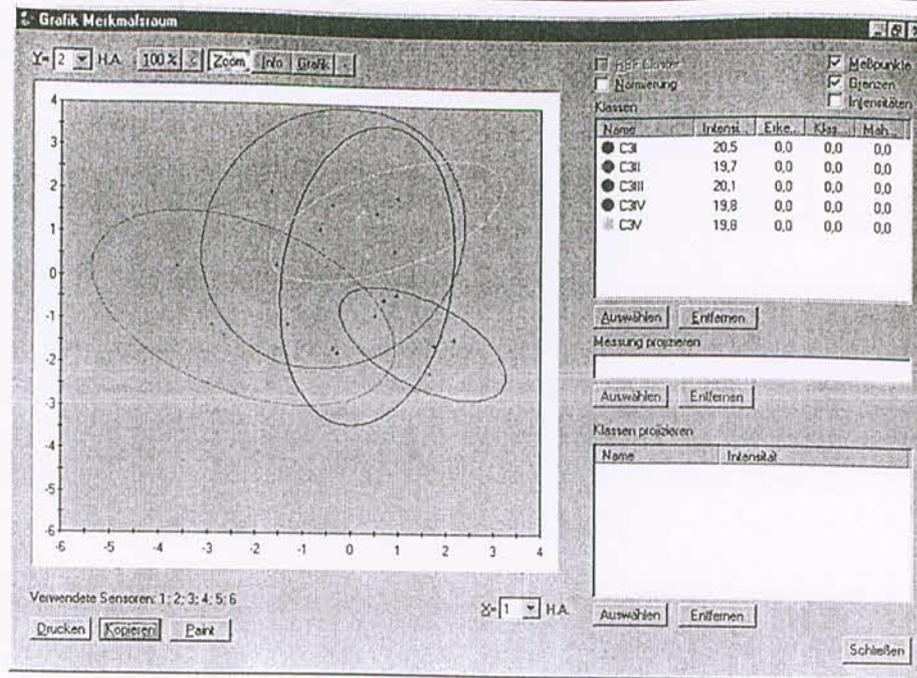


Abbildung 2-44: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS mit 3 % NaCl und 0,5 % Thymianöl als Geruchsmarker

C3I ohne thermische Belastung  
 C3II 1 Woche 40 °C C3III 2 Wochen 40 °C  
 C3IV 1 Woche Schaukeltest C3V 2 Wochen Schaukeltest

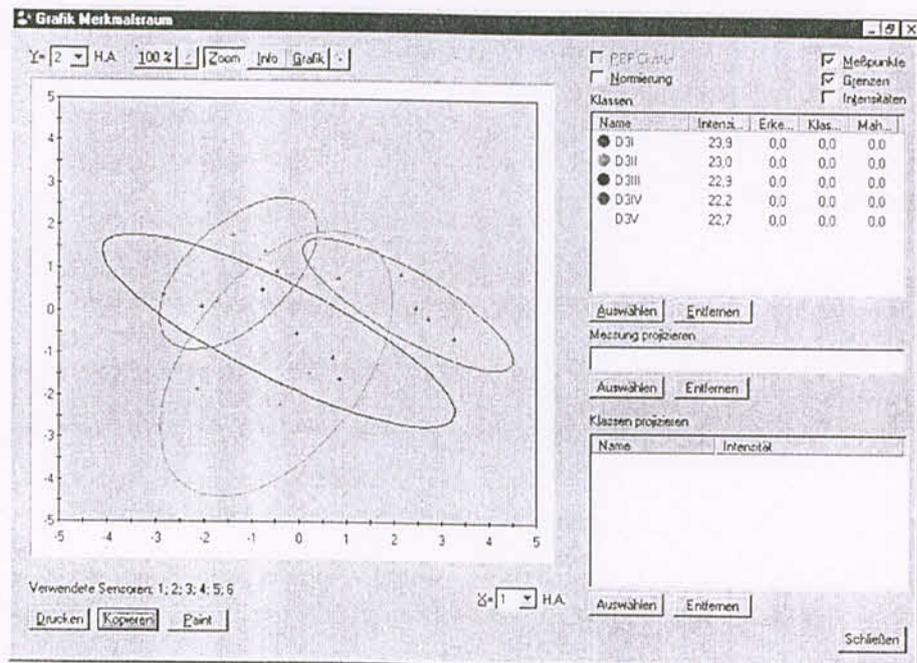


Abbildung 2-45: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. WHS mit 1 % NaCl und 0,5 % Orangenöl/Thyminanöl als Geruchsmarker

D3I ohne thermische Belastung  
 D3II 1 Woche 40 °C D3III 2 Wochen 40 °C  
 D3IV 1 Woche Schaukeltest D3V 2 Wochen Schaukeltest

Abbildung 2-44 zeigt den PCA-Plot für WHS-Proben mit 3 % NaCl und 0,5 % Thymianöl als Geruchsmarker nach der Lagerung unter verschiedenen Bedingungen. Hier wie auch beim Zusatz einer Mischung aus Orangen- und Thymianöl (Abb. 2-45) tritt eine Nivellierung ein. Offensichtlich dominiert hier Thymianöl das Geruchsmuster in ähnlicher Weise wie Wasser bei den Messungen mit dem AromaScan, sodass keine Differenzierung mehr möglich ist.

#### 2.3.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Geruchsmessung

Die Ergebnisse der Geruchsmessung hängen stark vom verwendeten Gerätetyp ab. Nachteilig an dem Aromascan scheint die hohe Ansprechbarkeit auf Wasser, verbunden mit einer geringen Differenzierungsvermögen für den Wassergehalt zu sein, wie es auch die neuere Literatur beschreibt (Horner, Keil 1999). Hier waren Wassergehaltsunterschiede von größer 10 %, wie sie bei einer WHS mit 5 % NaCl nach einer Woche zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes auftraten, nicht detektierbar. Auch konnte eine WHS von einer Hydrophilen Salbe mit 80 % Wasser nicht getrennt werden. Eine bessere Differenzierung im Gehalt war bei der Einarbeitung von ätherischen Ölen gegeben. Es konnten Unterschiede von 1 % ätherischem Ölgehalt in der WHS eindeutig getrennt werden. Dennoch vermochte die Einarbeitung von ätherischen Ölen bei Systemen, die während der Lagerzeit eine Phasenseparation zeigten und damit verbunden unterschiedliche Geruchsmuster zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes aufweisen sollten, nicht nachgewiesen werden. Man konnte von keiner Trennung sprechen, was auch in den niedrigen Zahlenwerten der Quality-Factors zum Ausdruck kam, die damit eine nicht ausreichende Differenzierung dokumentieren.

Vielversprechender verliefen orientierende Messungen mit dem HS 40-QMB 6, einem Gerät mit Schwingquarzsensoren. Es zeigt sich hier eine Trennbarkeit der unterschiedlichen Proben. Bei geringer Streuung der Messwerte können sogar stabile Proben noch unterschieden werden. Diese hyperdiskriminierende Eigenschaft kann durch Wahl geeigneter Bezugsmessungen jedoch kompensiert werden. Der Einsatz eines Geruchsmarkers wirkt sich dämpfend auf die Trennleistung aus (Orangenöl) oder verhindert sogar gänzlich eine Differenzierung zwischen den Proben (Thymianöl). Eine abschließende, statistisch abgesicherte Bewertung setzt jedoch die Durchführung entsprechender Wiederholungsanalysen voraus.

### 2.3.5 DSC-Untersuchung des Lagerverhaltens

Die NaCl-haltigen WHS-Zubereitungen bis 3 % Kochsalz wurden unter verschiedenen Bedingungen gelagert. Von Interesse war hierbei die Frage, ob die DSC in der Lage ist, das Lagerverhalten der Proben zu charakterisieren und Stabilitätsunterschiede, inklusive einer Phasenseparation ähnlich wie die Oszillationsrheologie zu erfassen.

Durchgeführt wurde ein Lagerversuch über 6 Monate bei 20 °C, bei dem die Proben, wie es das DAB 10 vorschlug, mit Sorbinsäure konserviert wurden. Des weiteren wurden die Proben 2 Wochen lang bei 40 °C gelagert und weiterhin fanden 2 Schaukelteste statt. Bei dem einen wurde die Proben im täglichen Wechsel einer Temperatur von -5 °C bis +40 °C ausgesetzt. Des weiteren wurden ein Lagerprogramm durchgeführt bei dem zwischenzeitlich Temperaturen von -10 und +45 °C erreicht wurden. Es wird hier als Extremschaukelprogramm bezeichnet.

Von Interesse waren in erster Linie bei den DSC-Untersuchungen die Schmelzpunkte und die Schmelzenthalpien  $\Delta H$  in Abhängigkeit des Ortes der Probennahme, also ob ein Unterschied zwischen oberem und unterem Teil des Lagergefäßes detektierbar war. Im weiteren Verlauf interessierte auch die Form des DSC-Kurvenverlaufes. In den Tabellen sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen aus 3 Messungen aufgelistet.

#### 2.3.5.1 Lagerverhalten bei Raumtemperatur

Tabelle 2-38: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS, konserviert mit Sorbinsäure, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	70,50 ± 0,09		5,5 ± 0,3	
<b>1. Monat</b>	70,66 ± 0,08	70,60 ± 0,15	7,0 ± 0,6	6,4 ± 0,3
<b>2. Monat</b>	70,60 ± 0,01	70,45 ± 0,01	7,1 ± 0,4	7,3 ± 0,2
<b>3. Monat</b>	70,55 ± 0,10	70,63 ± 0,10	7,6 ± 0,7	7,7 ± 0,4
<b>4. Monat</b>	70,62 ± 0,04	70,66 ± 0,09	7,6 ± 0,2	7,0 ± 0,1
<b>5. Monat</b>	70,70 ± 0,09	70,71 ± 0,10	7,0 ± 1,0	7,5 ± 0,2
<b>6. Monat</b>	70,51 ± 0,09	70,49 ± 0,08	8,0 ± 0,5	7,2 ± 0,2

Tabelle 2-39: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 1 % NaCl, konserviert mit Sorbinsäure, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,12 $\pm$ 0,01		7,0 $\pm$ 0,6	
<b>1. Monat</b>	65,05 $\pm$ 0,09	65,12 $\pm$ 0,15	7,5 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,2
<b>2. Monat</b>	64,96 $\pm$ 0,01	65,11 $\pm$ 0,15	9,2 $\pm$ 0,8	9,4 $\pm$ 1,1
<b>3. Monat</b>	65,13 $\pm$ 0,01	65,12 $\pm$ 0,01	8,8 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,3
<b>4. Monat</b>	65,27 $\pm$ 0,16	65,22 $\pm$ 0,08	8,4 $\pm$ 0,3	9,3 $\pm$ 0,1
<b>5. Monat</b>	65,64 $\pm$ 0,24	65,38 $\pm$ 0,08	8,6 $\pm$ 0,1	7,7 $\pm$ 0,2
<b>6. Monat</b>	65,16 $\pm$ 0,09	65,29 $\pm$ 0,16	8,8 $\pm$ 0,4	8,5 $\pm$ 0,9

Tabelle 2-40: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 2 % NaCl, konserviert mit Sorbinsäure, n = 3.

	Smp ( oben )	Smp ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,64 $\pm$ 0,09		7,0 $\pm$ 1,0	
<b>1. Monat</b>	65,64 $\pm$ 0,10	65,64 $\pm$ 0,10	8,3 $\pm$ 0,4	7,7 $\pm$ 0,7
<b>2. Monat</b>	65,64 $\pm$ 0,09	65,69 $\pm$ 0,09	8,3 $\pm$ 1,3	7,9 $\pm$ 0,6
<b>3. Monat</b>	65,61 $\pm$ 0,10	65,61 $\pm$ 0,10	9,0 $\pm$ 0,7	8,5 $\pm$ 0,6
<b>4. Monat</b>	65,54 $\pm$ 0,09	65,58 $\pm$ 0,01	8,8 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,6
<b>5. Monat</b>	65,59 $\pm$ 0,13	65,59 $\pm$ 0,17	8,1 $\pm$ 0,6	7,9 $\pm$ 0,6
<b>6. Monat</b>	65,64 $\pm$ 0,24	65,63 $\pm$ 0,09	8,0 $\pm$ 0,9	8,4 $\pm$ 0,1

Tabelle 2-41: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 3 % NaCl, konserviert mit Sorbinsäure, n = 3.

	Smp ( oben )	Smp ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,65 ± 0,09		7,8 ± 0,3	
<b>1. Monat</b>	65,63 ± 0,09	65,78 ± 0,09	7,7 ± 0,3	8,1 ± 0,4
<b>2. Monat</b>	65,59 ± 0,16	65,63 ± 0,10	8,3 ± 0,4	8,1 ± 0,7
<b>3. Monat</b>	65,61 ± 0,10	65,54 ± 0,11	9,4 ± 1,2	8,0 ± 0,9
<b>4. Monat</b>	65,59 ± 0,09	65,49 ± 0,10	9,4 ± 0,7	9,2 ± 0,6
<b>5. Monat</b>	65,59 ± 0,01	65,55 ± 0,09	9,2 ± 0,6	7,4 ± 0,4
<b>6. Monat</b>	65,55 ± 0,05	65,53 ± 0,09	8,8 ± 1,2	7,6 ± 0,4

Direkt nach Herstellung wurden nur drei Werte aus dem oberen Teil des Lagergefäßes bestimmt, weil man davon ausgehen kann, dass es direkt nach Herstellung zu keinen Unterschieden innerhalb der Kruke kommt.

Bei allen Zubereitungen lagen die Änderungen der Mittelwerte der Schmelzpunkte während der 6monatigen Lagerung innerhalb der Standardabweichungen (siehe Tabellen 2-38 bis 2-41). Änderungen ergaben sich aber im Kurvenverlauf des Schmelzverhaltens bei den kochsalzhaltigen Zubereitungen ab einem Monat Lagerzeit. Bei der WHS wird der Schmelzvorgang durch eine Schulter vor dem eigentlichen Schmelzpeak eingeleitet. In der Literatur (Folger 1994, Alberg 1998) wird diese Schulter mit dem Schmelzen von Mikrodomänen gedeutet. Diese Schulter ist bei den NaCl-haltigen Formulierungen bei den Kurvenverläufen nach Herstellung noch vorhanden, löst sich aber schon innerhalb eines Monats auf und deutet so auf eine Fluidisierung des Kristallgerüsts hin. Insofern kann das Packungsverhalten der Gitterbereiche, die sich durch die Schulter verraten, als ein Stabilitätskriterium angesehen werden, da die WHS diese Fluidisierung nicht zeigt (Abbildungen 2-44 bis 2-49).

Somit müssen die Veränderungen der Kurvenform bei einer WHS mit 1 % NaCl auf die Instabilität des Systems hindeuten, weil im Umkehrschluss alle NaCl-haltigen Systeme, die dieses Verhalten zeigen, rheologisch Instabilitäten zeigten. Eine genau Zeitangabe, wann die Veränderungen innerhalb des 1. Lagermonats auftreten, kann allerdings nicht gemacht werden.

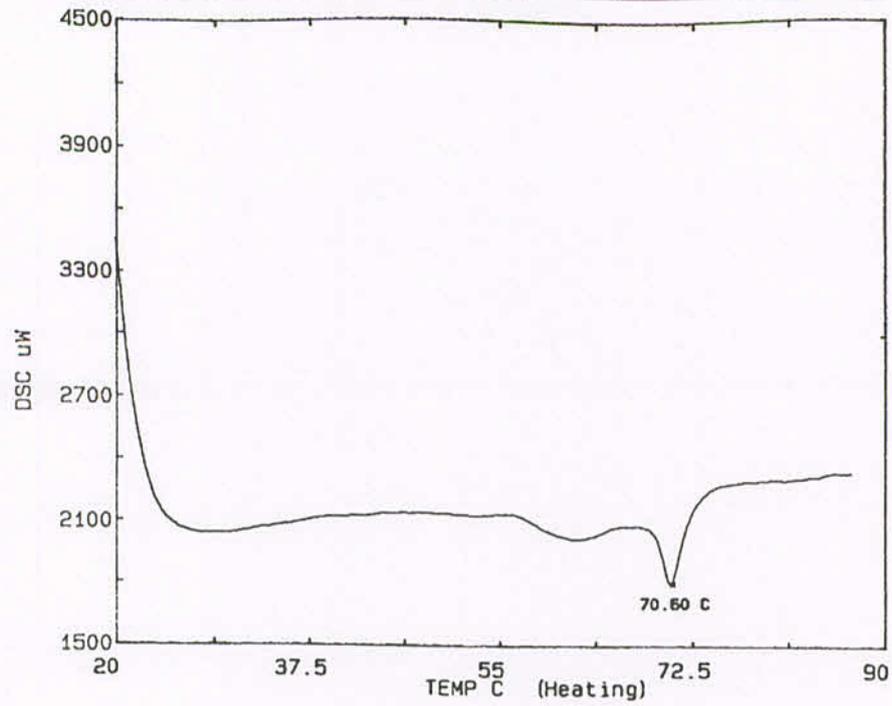


Abbildung 2-46: DSC-Diagramm einer WHS direkt nach Herstellung

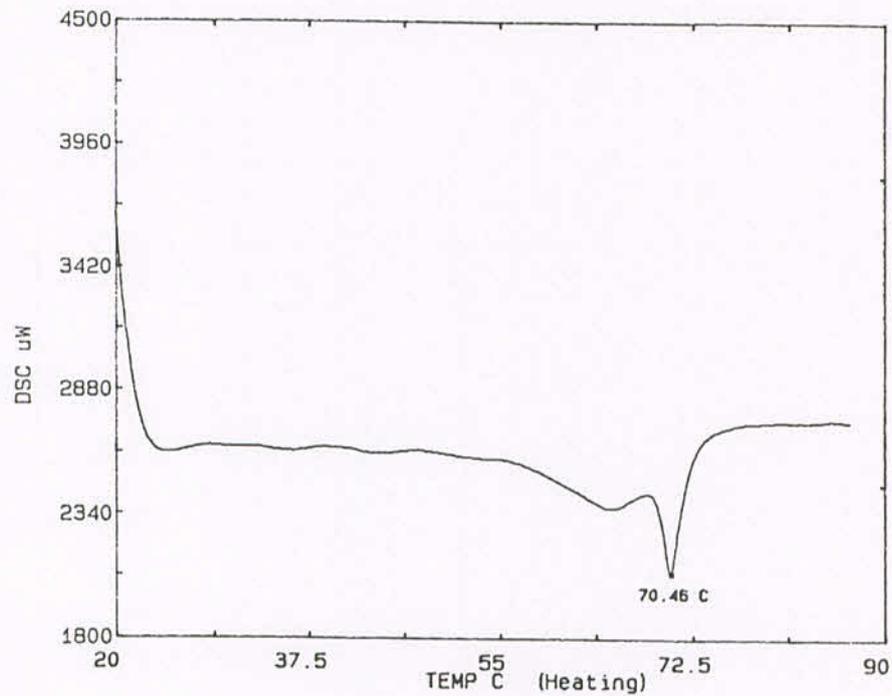


Abbildung 2-47: DSC-Diagramm einer WHS nach 6 Monaten

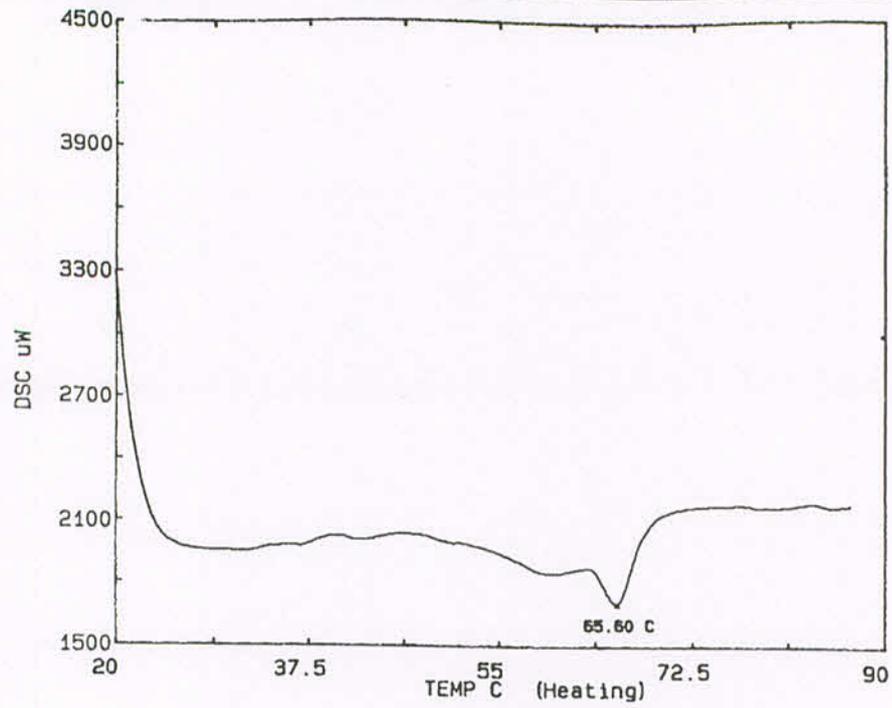


Abbildung 2-48: DSC-Diagramm einer WHS mit 3 % NaCl direkt nach Herstellung

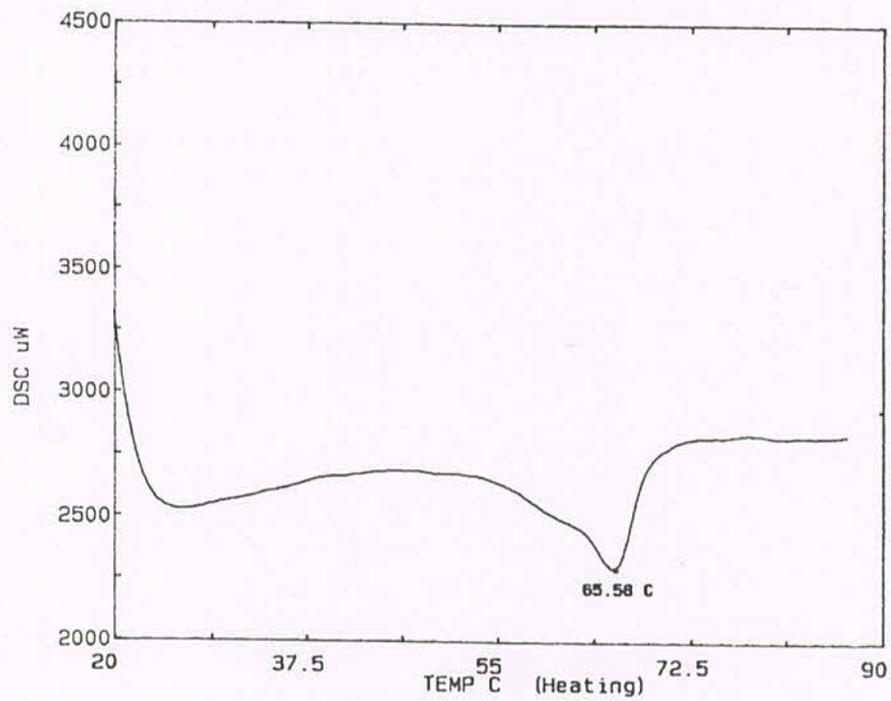


Abbildung 2-49: DSC-Diagramm einer WHS mit 3 % NaCl nach 6 Monaten

Des weiteren kommt es bei länger gelagerten Proben zu einem Abknicken der Schmelzkurve nach dem Schmelzvorgang, wie beispielhaft in Abbildung 2-50 für eine WHS mit 1 % NaCl nach 5monatiger Lagerung wiedergegeben ist. Dieses Phänomen taucht jedoch nicht durchgängig bei allen Proben auf und spricht so für ein zufällig verteiltes Auftreten. Es wird aber nur bei längerer Lagerzeit beobachtet. Junginger et al. (Junginger 1979) beschreiben ein entsprechendes Verhalten bei Lanette<sup>®</sup> N-Wasser-Mischungen bei hohen Wassergehalten. Dort kam es bei steigender Temperatur zu einem immer stärker werdenden endothermen Abweichen von der Basislinie, dass sie auf das Verdampfen von freiem, rein mechanisch gebundenem Wasser zurückführten. Folgt man dieser Interpretation, so deutet dies bei den NaCl-haltigen WHS-Formulierungen nach der entsprechenden Lagerzeit auf eine veränderte Gleichgewichtseinstellung zwischen interlamellar gebundenem Wasser und Bulkwasser hin. Es ist aber kritisch anzumerken, dass das Abfallen der Basislinie nach dem eigentlichen Schmelzvorgang nicht durchgehend bei allen Proben auftrat. Dass dieses Verhalten aber bei der reinen WHS über den Lagerzeitraum von 6 Monaten nicht auftrat, spricht für die Stabilität der Cremegrundlage.

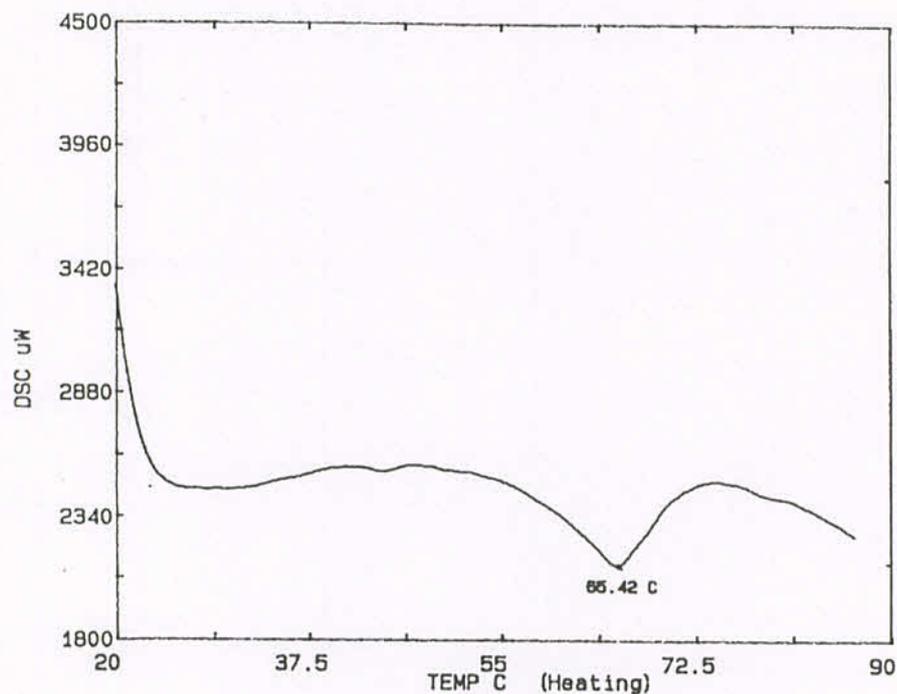


Abbildung 2-50: DSC-Diagramm bei einer WHS mit 1 % NaCl (5. Monat )

Betrachtet man die Schmelzenthalpien bei der WHS (Tabelle 2-38), so findet man einen Monat nach Herstellung einen Anstieg, den man als Nachkristallisation interpretieren kann. Im weiteren Verlauf bleiben die Schmelzenthalpien jedoch im Rahmen der Standardabweichungen konstant.

Bei den kochsalzhaltigen Zubereitungen (Tabelle 2-39 bis 2-41) ist ebenfalls ein Ansteigen der Schmelzenthalpien innerhalb des ersten Lagermonats zu erkennen. Dieses Verhalten ist auf die Veränderung der Mikrodomänen zurückzuführen, da die Schulter, die den Schmelzvorgang einleitet, mit dem Bereich des Schmelzpunktes verschmilzt und dadurch eine größere Fläche unter der Kurve resultiert, für die die Schmelzenthalpie ein Maß darstellt. Im weiteren Verlauf bleiben die Schmelzenthalpien ebenso konstant.

Einen Unterschied in den Schmelzenthalpien zwischen „oben“ und „unten“ kann man lediglich bei der WHS mit 3 % NaCl ab dem 4. Monat erkennen. Die Schmelzenthalpien sind oben größer als unten. Erklärbar ist dies über einen möglichen Verdünnungseffekt des Systems durch nicht fixiertes Wasser der Creme. Durch den Verdünnungseffekt ist im unteren Teil des Lagergefäßes weniger kristallines Gelgerüst vorhanden. Daher könnten die geringeren Schmelzenthalpien resultieren. Festzuhalten bleibt, dass mit Hilfe der DSC Phasenseparationen im Gegensatz zur Oszillationsrheologie nicht detektiert werden können.

### 2.3.5.2 Lagerverhalten bei + 40 °C über 2 Wochen

Tabelle 2-42: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	70,70 $\pm$ 0,10		5,5 $\pm$ 0,4	
<b>1. Woche</b>	70,59 $\pm$ 0,01	70,76 $\pm$ 0,02	7,3 $\pm$ 0,4	7,3 $\pm$ 0,2
<b>2. Woche</b>	70,64 $\pm$ 0,10	70,66 $\pm$ 0,10	7,3 $\pm$ 0,2	7,5 $\pm$ 0,3

Tabelle 2-43: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 1 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,01 $\pm$ 0,09		6,3 $\pm$ 0,4	
<b>1. Woche</b>	65,07 $\pm$ 0,08	65,03 $\pm$ 0,08	7,8 $\pm$ 0,6	7,8 $\pm$ 0,1
<b>2. Woche</b>	64,96 $\pm$ 0,01	65,01 $\pm$ 0,08	8,0 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,6

Tabelle 2-44: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 2 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,37 $\pm$ 0,09		7,0 $\pm$ 0,7	
<b>1. Woche</b>	65,33 $\pm$ 0,09	65,43 $\pm$ 0,01	8,9 $\pm$ 0,8	8,1 $\pm$ 1,1
<b>2. Woche</b>	65,49 $\pm$ 0,10	65,43 $\pm$ 0,17	9,3 $\pm$ 0,9	9,0 $\pm$ 0,4

Tabelle 2-45: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 3 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,38 $\pm$ 0,09		8,8 $\pm$ 0,8	
<b>1. Woche</b>	65,49 $\pm$ 0,10	65,41 $\pm$ 0,12	8,0 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 0,2
<b>2. Woche</b>	65,59 $\pm$ 0,16	65,55 $\pm$ 0,21	8,5 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 0,9

Auch in dieser Versuchsreihe wurden direkt nach Herstellung nur 3 Proben aus dem oberen Teil des Lagergefäßes genommen, weil von einer gleichmäßigen Probenverteilung innerhalb des Lagergefäßes ausgegangen wurde.

Im Rahmen der Standardabweichungen ergeben sich auch hier, wie bereits bei der Lagerung bei Raumtemperatur gezeigt, gleiche Schmelzpunkte und Schmelzenthalpien während der Lagerzeit. Einen Hinweis auf eine Phasenseparation erhält man nicht (Tabelle 2-42 bis 2-45).

Änderungen ergaben sich aber im Verlauf der Kurvenzüge. Während bei der WHS die den Schmelzvorgang einleitende Schulter während der Lagerzeit erhalten blieb, fiel bei den NaCl-haltigen Zubereitungen der Anstieg der Schulter vor dem eigentlichen Schmelzpeak weg. Die

Schulter verschmolz dabei nicht vollständig mit dem eigentlichen Schmelzpeak der flüssigkristallinen Lamellarphase, sondern es war noch ein Geradenverlauf mit 2 Steigungen innerhalb des Schmelzintervalles erkennbar. Abbildung 2-51 und 2-52 verdeutlichen dieses Verhalten bei einer WHS mit 2 % NaCl.

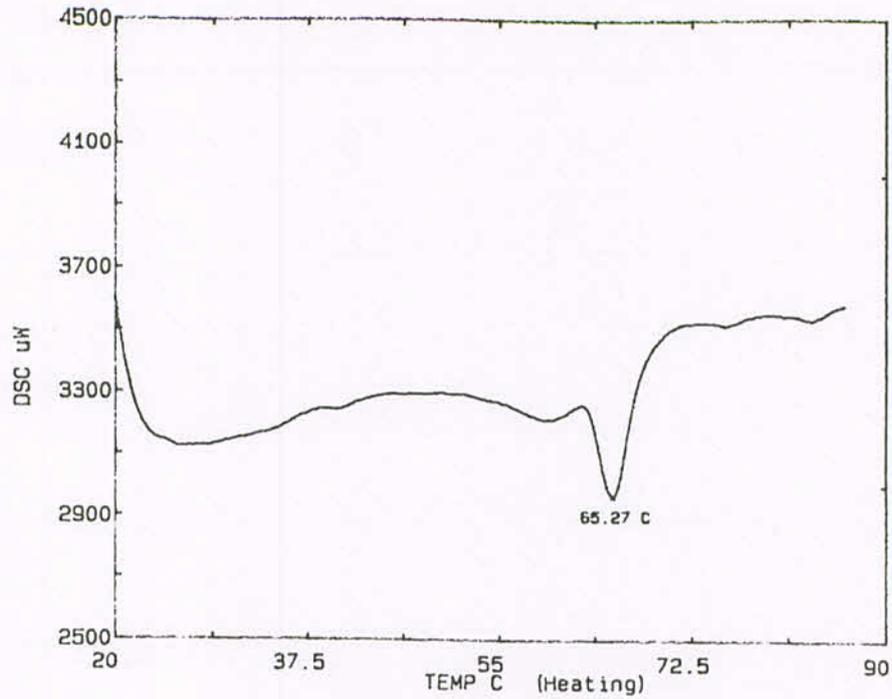


Abbildung 2-51: DSC-Diagramm bei einer WHS mit 2 % NaCl nach Herstellung

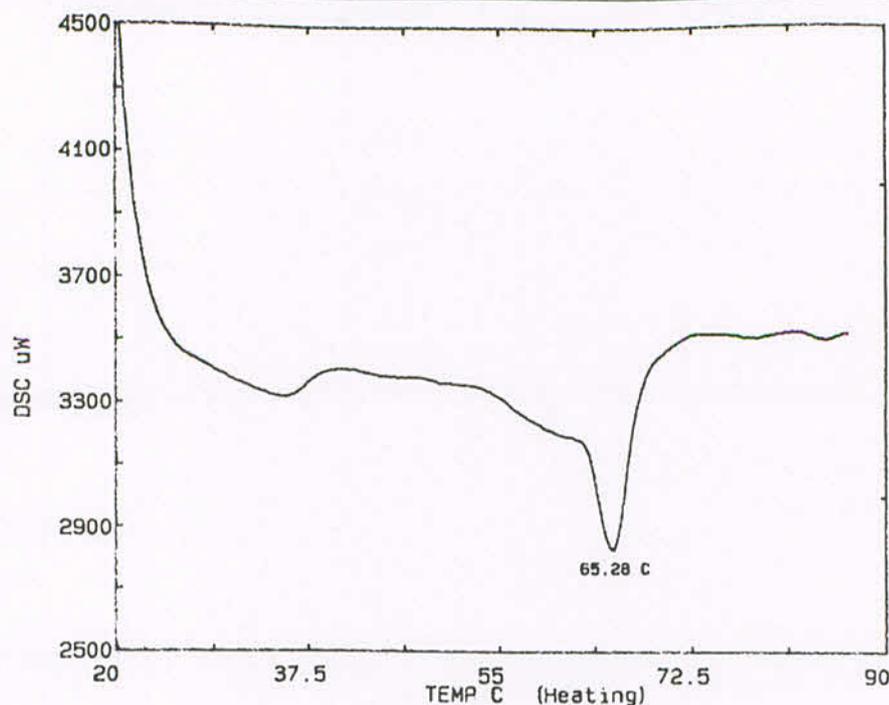


Abbildung 2-52: DSC-Diagramm einer WHS mit 2 % NaCl nach 2 Wochen

### 2.3.5.3 Lagerverhalten im Schaukeltest

Das Lagerverhalten bei  $-5\text{ °C}$  /  $+40\text{ °C}$  ist mit der isothermen Lagerung bei  $40\text{ °C}$  vergleichbar. Unterschiede in den Schmelzpunkten und Schmelzenthalpien traten nicht auf (Tabelle 2-46 bis 2-49). Das Ansteigen der Schulter vor dem eigentlichen Schmelzvorgang blieb bei der WHS erhalten, fiel aber bei den NaCl-haltigen Formulierungen mit der Zeit weg, wie die Abbildungen 2-53 und 2-54 am Beispiel einer WHS mit 2 % NaCl verdeutlichen.

Tabelle 2-46: Schmelzpunkte (Smp. in  $^{\circ}\text{C}$ ) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in  $\text{mJ/mg}$ ) bei WHS,  $n = 3$ .

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	$70,56 \pm 0,11$		$7,3 \pm 0,4$	
<b>1. Woche</b>	$70,55 \pm 0,09$	$70,70 \pm 0,08$	$7,8 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,7$
<b>2. Woche</b>	$70,76 \pm 0,16$	$70,60 \pm 0,01$	$7,6 \pm 0,2$	$6,7 \pm 1,0$

Tabelle 2-47: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 1 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,67 $\pm$ 0,02		6,7 $\pm$ 0,8	
<b>1. Woche</b>	65,79 $\pm$ 0,09	65,54 $\pm$ 0,09	6,7 $\pm$ 0,3	6,7 $\pm$ 0,6
<b>2. Woche</b>	65,79 $\pm$ 0,09	65,90 $\pm$ 0,16	7,3 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,1

Tabelle 2-48: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 2 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	65,96 $\pm$ 0,09		8,0 $\pm$ 0,6	
<b>1. Woche</b>	66,07 $\pm$ 0,01	66,21 $\pm$ 0,13	6,9 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,4
<b>2. Woche</b>	66,12 $\pm$ 0,10	66,16 $\pm$ 0,10	6,9 $\pm$ 0,5	6,9 $\pm$ 0,5

Tabelle 2-49: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 3 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	66,15 $\pm$ 0,09		5,2 $\pm$ 0,5	
<b>1. Woche</b>	66,16 $\pm$ 0,18	66,13 $\pm$ 0,09	5,7 $\pm$ 0,2	7,5 $\pm$ 2,6
<b>2. Woche</b>	66,05 $\pm$ 0,02	66,16 $\pm$ 0,10	6,8 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,4

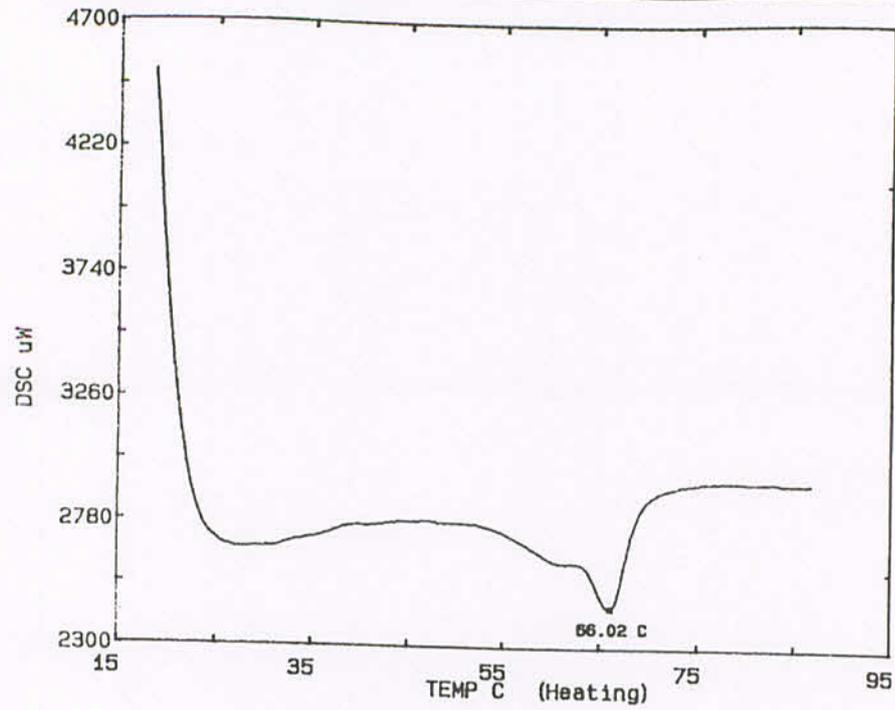


Abbildung 2-53: DSC-Diagramm einer WHS mit 2 % NaCl direkt nach Herstellung

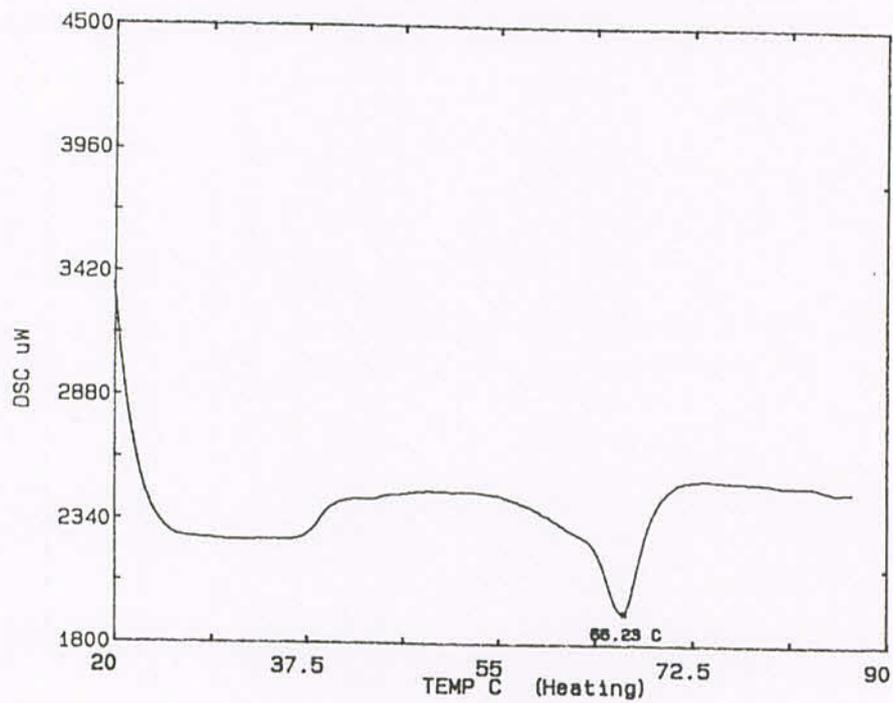


Abbildung 2-54: DSC-Diagramm einer WHS mit 2 % NaCl nach 2 Wochen

## 2.3.5.4 Lagerverhalten im Extremschaukelprogramm

Tabelle 2-50: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
Herstellung	72,21 $\pm$ 0,09		9,3 $\pm$ 0,8	
1. Woche	72,20 $\pm$ 0,11	72,16 $\pm$ 0,01	9,7 $\pm$ 1,1	9,2 $\pm$ 0,2
2. Woche	72,16 $\pm$ 0,00	72,12 $\pm$ 0,08	10,4 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 1,4

Tabelle 2-51: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 1 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
Herstellung	67,00 $\pm$ 0,00		7,4 $\pm$ 1,3	
1. Woche	66,94 $\pm$ 0,10	67,00 $\pm$ 0,15	8,2 $\pm$ 0,6	8,6 $\pm$ 0,5
2. Woche	67,10 $\pm$ 0,10	66,89 $\pm$ 0,18	9,3 $\pm$ 0,1	9,1 $\pm$ 0,2

Tabelle 2-52: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 2 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
Herstellung	67,67 $\pm$ 0,08		9,8 $\pm$ 1,7	
1. Woche	67,67 $\pm$ 0,09	67,78 $\pm$ 0,02	8,7 $\pm$ 0,7	9,0 $\pm$ 1,2
2. Woche	67,67 $\pm$ 0,09	67,62 $\pm$ 0,01	8,4 $\pm$ 0,5	8,8 $\pm$ 1,3

Tabelle 2-53: Schmelzpunkte (Smp. in °C) und Schmelzenthalpien ( $\Delta H$  in mJ/mg) bei WHS mit 3 % NaCl, n = 3.

	Smp. ( oben )	Smp. ( unten )	$\Delta H$ ( oben )	$\Delta H$ ( unten )
<b>Herstellung</b>	67,78 $\pm$ 0,01		10,0 $\pm$ 0,2	
<b>1. Woche</b>	67,84 $\pm$ 0,15	67,83 $\pm$ 0,08	8,5 $\pm$ 0,6	8,3 $\pm$ 0,4
<b>2. Woche</b>	67,78 $\pm$ 0,01	67,83 $\pm$ 0,10	8,9 $\pm$ 0,4	8,0 $\pm$ 0,2

Änderungen in den Schmelzpunktwerten und den Schmelzenthalpien der flüssigkristallinen Lamellarphase ergaben sich auch hier nicht (Tabellen 2-50 bis 2-53). Stattdessen ändert sich wiederum die Form des DSC-Kurvenverlaufes bei den NaCl-haltigen Zubereitungen, wie es schon bei den anderen Lagerungen aufgetreten ist. Bei der WHS blieb die den Schmelzvorgang einleitende Schulter erhalten. Im Gegensatz zur Rheologie, wo sich bei der WHS bei diesen Versuchsbedingungen Unterschiede in den Speichermodulwerten ergaben, ist hier kein Hinweis auf eine Phasenseparation erkennbar.

### 2.3.5.5 Zusammenfassung der DSC-Untersuchungen des Lagerverhaltens

Die DSC ist in der Lage, Unterschiede im Stabilitätsverhalten der Cremeproben aufzuzeigen und zeitliche Änderungen zu detektieren. Die zeitlichen Änderungen zeigen sich dabei in der Kurvenform der DSC-Kurve im Bereich der Schulter, die den Schmelzvorgang einleitet. Die Schulter verschmilzt mit dem Hauptpeak. Die WHS mit 2 und 3 % NaCl, bei denen sich der Kurvenverlauf im Bereich der Schulter ändert, zeigten bei oszillationsrheologischen Versuchen ihren instabilen Charakter. Aus den Ergebnissen muss geschlossen werden, dass die WHS mit 1 % NaCl ebenfalls instabil ist, weil sich die Form des Schmelzkurvenverlaufes im Bereich der Schulter auch ändert.

Der Vergleich der Schmelzpunktwerte und der Schmelzenthalpien von Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes führt jedoch zu keinen signifikanten Unterschieden. Hinweise auf Phasenseparationen innerhalb des Lagergefäßes werden hiermit nicht erhalten. Ebenso zeigt der Kurvenverlauf keine Unterschiede zwischen Proben von „unten“ und „oben“.

### **2.3.6 Ultraschallabtastung zur Bestimmung der Phasentrennung**

Die Ermittlung der Phasenverteilung bzw. deren Veränderung während der Lagerung mit Hilfe der Ultraschallabtastung führte zu keinem verwertbaren Ergebnis, da die Dämpfung des Ultraschallsignals durch die WHS so ausgeprägt ist, dass eine Bestimmung der Ultraschallgeschwindigkeit nicht möglich war. Dabei war die Dämpfung im wesentlichen auf die teilkristalline Struktur dieser Zubereitung zurückzuführen, die in Analogie zur Röntgenstrukturuntersuchung auch eine Charakterisierung mit dieser Methode verhindert.

### **2.3.7 Insitu-Partikelgrößenmessung**

Aufgrund der komplexen kolloid-chemischen Struktur der WHS waren bei der insitu-Partikelgrößenmessung keine eindeutig zuzuordnenden Signale zu erhalten. Auf eine Messung während des Lagerprogramms wurde daher verzichtet.

## **2.4 Diskussion der Untersuchungsergebnisse an WHS-Systemen**

Ausgehend von der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe DAB 1996 wurden Cremesysteme mit unterschiedlichen Stabilitätsprofilen durch abgestufte Einarbeitung von Elektrolyten,  $\text{CaCl}_2$  und hauptsächlich  $\text{NaCl}$ , hergestellt. Mit dem Ziel zu sehen, welche Analysemethoden die Destabilisierung messtechnisch zufriedenstellend erfassen können und im Zusammenhang mit Lagerversuchen bei unterschiedlicher thermischer Belastung zwischen stabilen und instabilen Zubereitungen zu differenzieren vermögen.

### **2.4.1 Einfluss von Elektrolyten auf die Struktur und Stabilität der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe**

Mit Zentrifugationstesten konnte relativ schnell die zunehmende Instabilität der WHS mit steigendem Elektrolytgehalt erkannt werden, da eine Phasenseparation bei geringeren Umdrehungsgeschwindigkeiten auftrat.  $\text{CaCl}_2$ -Zusatz führte ebenfalls zur Phasenseparationen, die bei geringeren Zentrifugalbeschleunigungen auftraten als bei vergleichbarem  $\text{NaCl}$ -Zusatz. Diese Tatsache konnte mit der Schulze-Hardy-Regel interpretiert werden, die einen Zusammenhang zwischen der Stabilität von kolloidalen Systemen, Elektrolytkonzentrationen und deren Wertigkeit empirisch beschreibt. Da das in die

Cremegrundlage eingearbeitete Wasser auf kolloidaler Ebene immobilisiert wird, ist die Korrelation zur Schulze-Hardy-Regel gegeben.

Eine stärkere Destabilisierung der WHS durch  $\text{CaCl}_2$  als durch  $\text{NaCl}$  zeigt sich auch bei rheologischen Messungen in einer stärkeren Abnahme der Fließgrenze. Statische rheologische Messungen zur Bestimmung des Fließverhaltens der WHS und einer WHS mit 2 %  $\text{NaCl}$  zeigten plastisch thixotropes Verhalten. Eine Wiederholung des Versuches nach einer Stunde ergab deckungsgleiche Kurvenzüge. Um Hysteresisflächen berechnen zu können und das Fließverhalten zahlenmäßig zu erfassen, wurden die Fließkurven an die Herschel-Bulkley-Beziehung approximiert. Es zeigte sich ein guter Zusammenhang zwischen Theorie und Praxis. Die Interpretation der sich ergebenden Hysteresisflächen als Maß für den Strukturabbau erwies sich jedoch als schwierig, weil selbst bei nur wenig voneinander unterscheidbaren Kurvenverläufen wie z.B. bei einer WHS mit 5 %  $\text{NaCl}$ , durchaus sehr große Hysteresisflächen resultieren konnten. Eine Hysteresis deutet bei den hier experimentell bestimmten Kurvenverläufen auf einen Strukturabbau hin, als objektives Maß im Vergleich mit anderen Zubereitungen ist sie aber ungeeignet.

Detaillierte Einblicke in den Aufbau der Cremezubereitungen hinsichtlich elastischer und viskoser Anteile ergaben sich mit Hilfe von Kriechversuchen und oszillationsrheologischen Untersuchungsmethoden.

Die Messdaten der Kriechversuche wurden für eine weitergehende Auswertung an das Burger-Modell für viskoelastische Körper approximiert, dass sich sehr gut auf die untersuchten Cremesysteme anwenden ließ. Beide Methoden, Oszillationsrheologie und Kriechversuche, konnten einen Strukturabbau nachweisen. Die Oszillationsrheologie zeigte dies an einem Anstieg des Phasenwinkels bei Erhöhung der eingearbeiteten  $\text{NaCl}$ -Menge in die WHS, die Kriechversuche in einer Zunahme des Verhältnisses von viskoser zu elastischer Nachgiebigkeit, deren Werte aus der Approximation an des Burger-Modells erhalten wurden.

Bei den Oszillationsmessungen verhielten sich die Proben im Gegensatz zu den Kriechversuchen überwiegend elastisch. Dieser Widerspruch konnte durch Berücksichtigung der Deborahzahl geklärt werden. In Abhängigkeit der Versuchsdauer ergab sich bei den Oszillationsversuchen eine Deborahzahl größer 1, bei den Kriechtesten kleiner 1. Daher tritt bei den Oszillationsversuchen das elastische Verhalten der Proben deutlicher zu Tage. Ferner zeigte sich, dass die Oszillationsrheologie den Strukturabbau sensitiver erfassen konnte als die Kriechversuche. Das Verhältnis von elastischen zu viskosen Anteilen wies bei oszillationsrheologischen Messungen geringere relative Standardabweichungen auf.

Röntgenuntersuchungen an Modellmischungen aus Emulgierendem Cetylstearylalkohol, Wasser und variierenden Mengen an NaCl zeigten eine Beeinflussung des lamellaren flüssigkristallinen Gelgerüsts und zwar eine Abnahme der Schichtdicke an interlamellar fixiertem Wasser. Da der Emulgierende Cetylstearylalkohol in der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe das gleiche Quellungsverhalten aufweist wie in den Modellmischungen (Junginger, Führer 1979), kann in den Cremezubereitungen von einer Zunahme des Bulkwassers auf Kosten des interlamellar fixierten Wassers ausgegangen werden. Aufgrund der geringen mechanischen Immobilisationskapazität für freies Bulkwasser konnten bei entsprechendem Elektrolytzusatz während der Lagerung Phasenseparationen erwartet werden.

Bildgebende Verfahren wie die Transmissionselektronenmikroskopie zeigten eine Zunahme der Bruchkantenanzahl bei hohen NaCl-Gehalten im Gegensatz zur reinen Grundlage. Daher kann auf eine Interaktion des NaCl mit dem Gitter geschlossen werden, weil die Dichte der Störstellen, an denen ein Aufbrechen der Proben erfolgt, erhöht wird. Durch das Anätzen der Proben konnten Wasserstrukturen reliefartig visualisiert werden. Bei höheren Kochsalzkonzentrationen trat die reliefartige Struktur nicht mehr so deutlich zu Tage wie in der Grundlage. Dies steht im Zusammenhang mit der Entquellung des lamellaren flüssigkristallinen Gitters. Je weniger Wasser interlamellar fixiert wird, desto geringer fällt die Tiefe der reliefartigen Struktur aus.

Die Dynamische Differenz Kalorimetrie zeigte, dass der Schmelzpunkt des Kristallgitters der Creme durch NaCl-Zusatz sinkt. Dabei blieb der Schmelzpunkt ca. 5 K unter dem des Gitters der reinen Grundlage (WHS) und erreichte bei Konzentrationen von 1 bis 3 % NaCl in der WHS konstante Werte. Anscheinend wird die endliche Gitteroberfläche ab NaCl-Konzentrationen von 1 % bereits abgesättigt und die interlamellare Wasserstruktur maximal zerstört, sodass ein weiterer NaCl-Zusatz zu keiner Veränderung im Schmelzverhalten führt. Hierbei muss aber berücksichtigt werden, dass der Schmelzpunkt des Gitters eine Abhängigkeit von der zugesetzten Menge an Wasser aufweist, wie Untersuchungen zum Schmelzverhalten der Hydrophilen Salbe mit unterschiedlichem Wassergehalt zeigten. Bei einem Wassergehalt von 50 bis 70 % in der Hydrophilen Salbe war der Schmelzpunkt mit dem der WHS vergleichbar. Bei Wasserzusatz kleiner 50 % fiel der Schmelzpunkt um ca. 3 Kelvin gegenüber der WHS. Insofern muss man die weitere Depression um 2 Kelvin bei den kochsalzhaltigen Proben dem Einfluss des NaCl zuschreiben.

Als Gesamtbild ergibt sich durch die Einarbeitung von Elektrolyten eine Veränderung an der Gerüststruktur der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe. Welche Konsequenzen dies für die Lagerstabilität der einzelnen Formulierungen mit sich bringt, wurde durch eine

Charakterisierung der Proben nach Lagerung unter verschiedenen Temperaturbedingungen untersucht.

#### 2.4.2 Stabilitätsuntersuchungen

Das Lagerverhalten der Cremeproben wurde mittels Dynamischer Differenz Kalorimetrie, Oszillationsrheologie und der Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl-Fischer untersucht.

Cremezubereitungen ab 4 % NaCl zeigten bereits bei 20 °C Phasenseparation. Makroskopisch war dies jedoch erst bei Konzentrationen von 5 % NaCl nach ca. einer Woche erkennbar. Durch die Einarbeitung von NaCl kam es zu einer Entquellung des flüssigkristallinen Gelgerüsts. Dadurch sammelte sich das Wasser im Laufe der Lagerung im unteren Teil des Lagergefäßes an und verdünnte dort die Cremezubereitungen je nach Elektrolytzusatz mehr oder weniger stark, während die Proben im oberen Teil des Lagergefäßes an Wasser verarmten. WHS-Systeme mit NaCl-Konzentrationen bis zu 3 % zeigten diesen Sachverhalt bei 20 °C Lagertemperatur in orientierenden Versuchen (Kapitel 4.2.2.2.) nicht. Der Unterschied im Wassergehalt, der während der Lagerung von Cremeproben mit hohem Kochsalzgehalten auftrat, konnte durch die Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl-Fischer ermittelt werden. Durch die Oszillationsrheologie konnte eine Korrelation zwischen Speichermodulen und Wassergehalt festgestellt werden. Höhere Speichermodule korrelieren mit niedrigeren Wassergehalten und umgekehrt. Insofern konnte aus den Differenzen der Speichermodulwerte von Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes auf eine beginnende Phasenseparation geschlossen werden, die bei Cremezubereitungen, die maximal 3 % NaCl enthielten makroskopisch nicht erkennbar waren.

Mit Hilfe des t-Testes konnte statistisch auf 95%igem Konfidenzniveau zwischen signifikanten und nicht signifikanten Differenzen der Speichermodule, die während der Lagerungen auftraten, differenziert werden. Die Anzahl an signifikanten Differenzen, die über die Versuchsdauer von 2 Wochen auftraten, wurden dann in Bezug zur Lagertemperatur mit einem Vorzeichentest, ebenfalls auf 95%igem Niveau, verglichen. Dabei zeigte sich, dass eine Lagerung der Zubereitungen bei 5 °C die wenigsten signifikanten Differenzen aufzeigte und im Vergleich zu der Lagerung bei 20 °C und 40 °C die Proben stabilisierte. Ein Vergleich der Lagerung bei 5 und 20 °C zeigte, dass eine WHS mit 3 % NaCl bei 20 °C im Gegensatz zu den orientierenden Versuchen ein instabiles System darstellt. Gleiches gelang bei einer WHS mit 2 % NaCl durch den Vergleich der Lagerungen bei 5 und 20 °C im Vergleich zu der 40 °C-Lagerung. Bei 40 °C kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme an Differenzen

in den Speichermodulen. Der Phasenwinkel, ebenfalls aus Oszillationsmessungen bestimmt, zeigte bei allen isothermen Lagerbedingungen weitestgehend konstante Werte, während die Speichermodule durchaus Veränderungen aufwiesen. Die relative Konstanz des Phasenwinkels erklärte sich aus einer gleichzeitigen Veränderungen von Speichermodul und Verlustmodul. Somit konnte festgestellt werden, dass der Verlauf der Speichermodule während der Lagerung die Veränderungen in den Cremesystemen sensitiver erfassen konnte als der Verlauf des Phasenwinkels.

Setzte man die Proben einem 14-tägigen Schaukeltest aus, bei dem die Temperatur täglich zwischen  $-5\text{ °C}$  und  $+40\text{ °C}$  variiert wurde, ergab sich ein anderes Verhalten als bei den isothermen Versuchen. Es kam im Gegensatz zur Lagerung bei konstanter Temperatur zu keinen nennenswerten Unterschieden in den Speichermodulen zwischen Proben aus dem oberen Teil und unteren Teil des Lagergefäßes. Stattdessen fielen die Speichermodulwerte bei der WHS mit 2 und 3 % NaCl drastisch ab und es zeigte sich ein Anstieg des Phasenwinkels. Des weiteren konnte die zunehmende Instabilität während der Lagerung durch die Zunahme der Varianz der Werte der Speichermodule und Phasenwinkel statistisch auf einem 95%igen Konfidenzniveau abgesichert werden.

Eine isotherme Lagerung bei  $50\text{ °C}$  führte bei der WHS bereits nach einer Woche zu signifikanten Differenzen in den Speichermodulen. Hier wäre eine Reduzierung des Versuches auf einen geringeren Beobachtungszeitraum denkbar gewesen. Jedoch machte eine weitere Untersuchung des Lagerverhaltens bei dieser Bedingung keinen Sinn, da man bei dieser Temperatur in den Schmelzbereich des Gitters vordrang. Die WHS zeigte hier schon 5 von 6 möglichen signifikanten Differenzen der Speichermodule während der zweiwöchigen Lagerung bei  $50\text{ °C}$ . Eine Differenzierung hinsichtlich der Ursache für die Destabilisierung, Temperatureinfluss und / oder NaCl-Zusatz, wäre schwer möglich. Ebenso erwies sich ein drastischeres Schaukelprogramm, bei dem zeitweise Temperaturen von  $-10\text{ °C}$  und  $+45\text{ °C}$  erreicht wurden, für die Cremegrundlage, die WHS, als außerordentlich destabilisierend. Auch hier kam es, wie bei der Lagerung bei  $50\text{ °C}$ , zu dem Auftreten von signifikanten Differenzen. Daher wurde von weiteren Untersuchungen aus den eben aufgeführten Gründen abgesehen.

Mit Hilfe der Dynamischen Differenz Kalorimetrie konnten wiederum Veränderungen während der Lagerung der Cremeproben detektiert werden. Zwar ergaben sich keine Unterschiede in den Schmelzpunktwerten und Schmelzenthalpien des flüssigkristallinen Gitters zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes, dafür unterscheiden sich aber die Form des DSC-Kurvenverlaufes während der Lagerzeit. Das

Schmelzen der flüssigkristallinen Lamellarphase wird durch eine Schulter eingeleitet. Bei der WHS bleibt diese Schulter bei allen Lagerbedingungen, sogar bei den Schaukelprogrammen, bei denen Minusgrade erreicht wurden, erhalten. Bei den Zubereitungen mit Elektrolyt verändert sie sich mit der Zeit. Die Schulter verschmilzt bei Lagerungen bei 20 °C innerhalb eines Monats mit dem Hauptpeak. Bei den Lagerungen bei 40 °C, im Schaukelprogramm von -5 bis 40 °C und im Extremschaukelprogramm geschieht dies schon innerhalb der ersten Woche. Jedoch traten weitere Veränderungen in diesem Bereich des Kurvenverlaufes bei längerer Lagerzeit nicht auf.

Hinweise auf eine Phasenseparation ergaben sich mit Hilfe der DSC nicht. Wie beschrieben zeigten die Form des Kurvenverlaufes zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil, sowie die Werte der Schmelzpunkte und Schmelzenthalpien, keine Unterschiede. Folglich vermochte ausschließlich die Oszillationsrheologie eine beginnende Phasenseparation innerhalb des Lagergefäßes durch Unterschiede in den Speichermodulen eindeutig zu detektieren. Jedoch liegt die Vermutung nahe, dass nur die DSC das Stabilitätsverhalten einer WHS mit 1 % NaCl frühzeitig als instabiles System detektieren kann. Bei der WHS mit 1 % NaCl veränderte sich wie bei höher konzentrierten WHS-NaCl-Zubereitungen die Form der Schmelzpunktkurve im Bereich der Schulter. Da alle höher konzentrierten Systeme oszillationsrheologisch Instabilitäten aufzeigten, muss dies auch für die WHS mit 1 % NaCl, über einen längeren Beobachtungszeitraum als hier untersucht, vermutet werden.

Ultraschallabtastung und in situ-Partikelgrößenbestimmung liefern für die WHS-Systeme keine verwertbaren Signale und können daher zur Stabilitätsbeurteilung nicht mitherangezogen werden.

#### **Fazit der Lagerversuche :**

Um zu einer Stabilitätsaussage bei O/W-Cremesystemen vom Typus WHS zu gelangen, empfiehlt sich der Einsatz von Rheologie und DSC in Kombination mit unterschiedlichen Temperatur-lagerbedingungen. Temperaturen über 40 °C und unter -5 °C destabilisieren die Cremeproben zu stark und sollten vermieden werden. Optimale Ergebnisse erzielen isotherme Lagerungen im Zusammenhang mit statistischen Prüfmethode bei +40 °C und ein Schaukeltest zwischen -5 °C und +40 °C im täglichen Wechsel. Beide Versuchsbedingungen führten innerhalb von 2 Wochen hinsichtlich der Stabilitätsaussage zu äquivalenten Ergebnissen. Bei Systemen, bei denen mit diesen Methoden keine eindeutige Aussage erzielt werden konnte, gelang es, durch gezielte Rückschlüsse der Ergebnisse von DSC- und rheologischen Versuchen das Lagerverhalten abzuschätzen.

### 2.4.3 Der Einsatz von Geruchssensoren zur Stabilitätsprüfung

Aufgrund der Phasenseparation instabiler Zubereitungen der WHS mit NaCl, schien ein Einsatz von elektronischen Nasen zur Detektierung der unterschiedlichen Zusammensetzung von Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes vielversprechend. Eingesetzt wurde ein Gerät auf Basis von leitfähigen Polymeren und ein weiteres auf Basis von Schwingquarzen. Untersuchungen zur Auflösungsgrenze des Gerätes mit leitfähigen Polymeren zeigten ein starkes Ansprechen der Sensoren auf Wasser, aber mit einer geringen Differenzierungsfähigkeit für den Gehalt. Dementsprechend konnten selbst Unterschiede im Wassergehalt von 10 % bei einer Hydrophilen Salbe mit 70 und 80 % Wasser, sowie bei Systemen mit eindeutigen Phasenseparationen (WHS mit 5 % NaCl nach einer Woche) nicht erkannt werden. Erst größere Unterschiede im Wassergehalt waren durch eindeutig getrennte Geruchsmuster und durch Quality-Faktoren größer 1 nachweisbar. So konnte die elektronische Nase die Hydrophile Salbe, eine Hydrophile Salbe mit 40 % Wasser und die WHS, eine Hydrophile Salbe mit 70 % Wasser eindeutig trennen. Bei Systemen, die eine Phasenseparation zeigten, konnte selbst die Einarbeitung von ätherischen Ölen als Geruchsmarker und als Stoffsysteme mit verschiedenen lipophilen und hydrophilen Einzelkomponenten, von denen man sich während der Lagerung eine Auftrennung gemäß ihres Verteilungskoeffizienten erhoffte, zu keiner Unterscheidung im Geruchsmuster führen. Ebenso verlief eine Variation der wichtigsten Einflussgrößen des Analyseverfahrens, wie die der Messtemperatur negativ. Es bleibt aber festzuhalten, dass die elektronische Nase mit leitfähigen Polymeren Gehaltsunterschiede an ätherischem Öl in der WHS bis hinunter zu 1 % eindeutig unterscheiden konnte.

Bessere Ergebnisse konnten bei orientierenden Versuchen mit einer elektronischen Nase auf Basis von Schwingquarzen erzielt werden. Dieses Gerät konnte Veränderungen während der Lagerung detektieren. Der Zusatz eines geeigneten Geruchsmarkers, wie z. B. Orangenöl, kann die Hyperdiskriminierung zwischen Proben vermeiden helfen. Für eine sinnvolle Bewertung der Daten ist die Wahl einer geeigneten Vergleichsbasis wichtig.

Prinzipiell ist der Einsatz von Geruchssensoren für die Stabilitätsprüfung sinnvoll, wie die Ergebnisse der Messungen mit dem HS 40-QMB 6 belegen. Für eine endgültige Bewertung und zur statistischen Absicherung sind jedoch in Ergänzung zu den bisher durchgeführten, orientierenden Untersuchungen eine entsprechende Anzahl von Wiederholungsanalysen notwendig.

## **3 Untersuchungen an O/W-Emulsionen mit Methylhydroxypropylcellulose als Emulgator**

### **3.1 Einleitung**

MHPC-stabilisierte Emulsionen sind im allgemeinen gießfähige Zubereitungen und entsprechen in ihrem strukturellen Aufbau einer klassischen O/W-Emulsion, d.h. Öltröpfchen sind in einer kontinuierlichen Wasserphase dispergiert. Die physikalische Stabilität dieser Systeme wird im wesentlichen durch Aufrahmen und Koaleszenzvorgänge determiniert.

### **3.2 Charakterisierung der untersuchten Zubereitungen**

#### **3.2.1 Tropfengrößen der dispersen Phase**

Abbildung 3-1 zeigt den Einfluss des Phasenvolumenverhältnisses auf die Tropfengrößenverteilungen von MHPC 2208 Emulsionen.

Bis zu einem Phasenvolumenverhältnis von 0.7 erscheinen alle Emulsionen makroskopisch homogen. Mischungen mit einem Ölgehalt von 80 % lassen sich nicht mehr vollständig homogenisieren. Das maximale Phasenvolumenverhältnis, welches in die Emulsionen eingearbeitet werden kann, liegt also zwischen 0.7 und 0.8. Der Ölgehalt hat nur einen geringen Einfluss auf die Tropfengrößenverteilungen der Emulsionen. Eine Zunahme der Tropfengrößen mit steigendem Phasenvolumenverhältnis, wie sie in der Literatur vielfach beschrieben wird (Kipke, 1984; Holley, 1984), ist nicht zu erkennen. Die mittleren  $D(3) 50\%$  Werte  $5.5\ \mu\text{m}$ . Die Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen von Rimpler (Rimpler, 1996) und Berger (Berger, 1997), die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des MCT-Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfengrößen von MHPC 2208 stabilisierten Emulsionen nachweisen konnten.

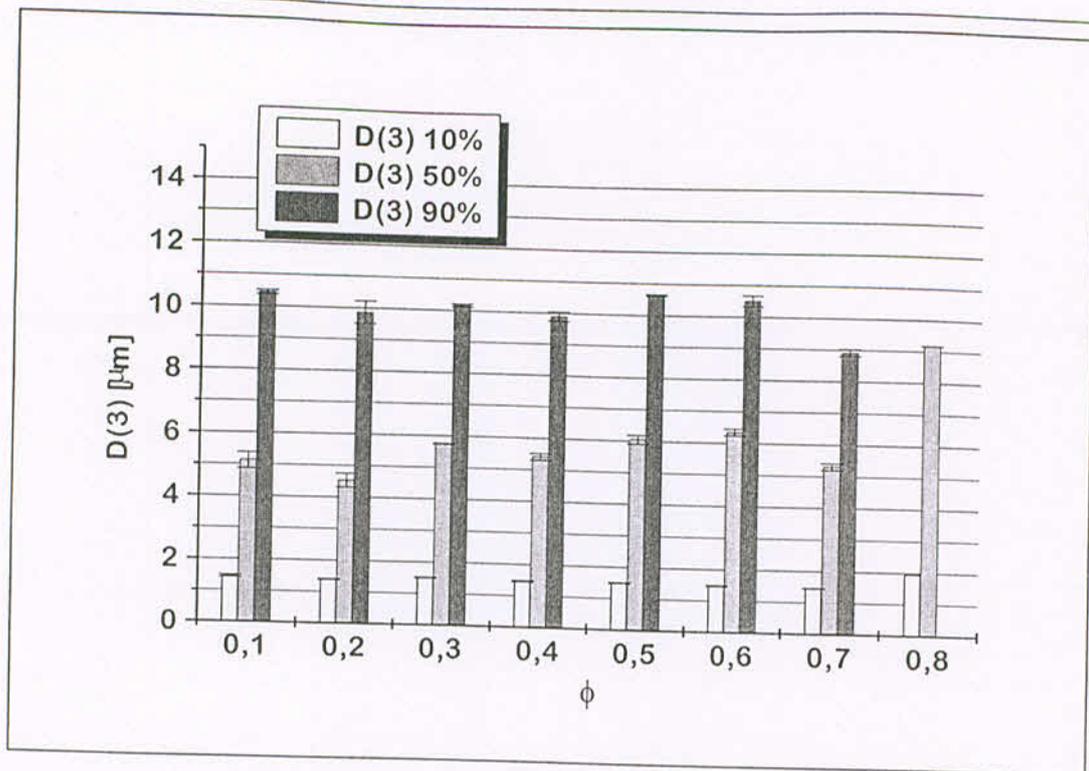


Abbildung 3-1: Einfluss des Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfendurchmesser der Volumendurchgangssummen  $D(3)$  von MHPC 2208 Emulsionen.

### 3.2.1.1 Ethanolhaltige MHPC 2208 Emulsionen

Im folgenden wird am Beispiel MHPC 2208 Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % der Ethanoleinfluss auf die Tropfengröße und Mikrostruktur der Zubereitungen beschrieben.

In Abbildung 3-2 ist der Einfluss von Ethanol auf die Tropfengrößenverteilung der Emulsionen dargestellt. Steigender Ethanolgehalt der wässrigen Phase bis 30 % führt zu einer signifikanten Reduzierung der Tropfengrößen. Die Spannweite als Maß für die Polydispersität der Tropfengrößenverteilung wird verringert. Minimale Tropfengrößen werden bei Emulsionen mit einem Ethanolgehalt von 30 % erreicht. Oberhalb dieser Konzentration sind keine stabilen Emulsionen herstellbar. Es kommt zu einer sofortigen Trennung der Emulsionsphasen.

Die ethanolabhängigen Tropfengrößen der Emulsionen lassen sich folgendermaßen erklären: Durch Ethanolzusatz wird die Grenzflächenspannung zwischen der wässrigen Phase und der Ölphase erniedrigt. Alle Emulsionen werden unter identischen Bedingungen hergestellt, so dass von einem gleichmäßigen Energieeintrag in das System während der Herstellung ausgegangen werden kann. Unter der Voraussetzung, dass die während der Homogenisierung

**Tabelle 3-1: Lichtmikroskopisch ermittelte maximale Tropfendurchmesser ( $d_{\max}$ ) und D(3) 90 % Tropfendurchmesser ( $\pm$  Stabw.) von MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2.**

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	10	15	20	30
$d_{\max}$ [ $\mu$ m]	12	10	7	5	4	3
D(3) 90 % [ $\mu$ m]	10.43 ( $\pm$ 0.05)	7.56 ( $\pm$ 0.18)	5.75 ( $\pm$ 0.03)	4.57 ( $\pm$ 0.01)	3.08 ( $\pm$ 0.05)	2.73 ( $\pm$ 0.01)

Weiterhin liefert die lichtmikroskopische Bewertung der Emulsionen wichtige Informationen über den Aggregationszustand (Flockung) der Öltröpfen. Ethanolfreie und 5 % ethanolhaltige Emulsionen zeigen deutlich Tropfenaggregate, die den teilgeflockten Charakter dieser Emulsionen belegen. Mit steigendem Ethanolgehalt nimmt der Flockungsgrad ab, die einzelnen Öltröpfen liegen in der wässrigen Phase äquidistant zueinander vor, die Emulsionen sind entflokt.

Ursache der Flockung sind anziehende Wechselwirkungen der MHPC-Grenzflächenfilme. Durch Ethanolzusatz wird sowohl die Solvation der Polymere in der Volumenphase als auch die der MHPC-Grenzflächenfilme erhöht. Folglich kommt es zu einer Abnahme anziehenden der Wechselwirkungen der Adsorptionsschichten und somit zu einer Verringerung der Flockung. Die sterische Stabilisierung wird verbessert.

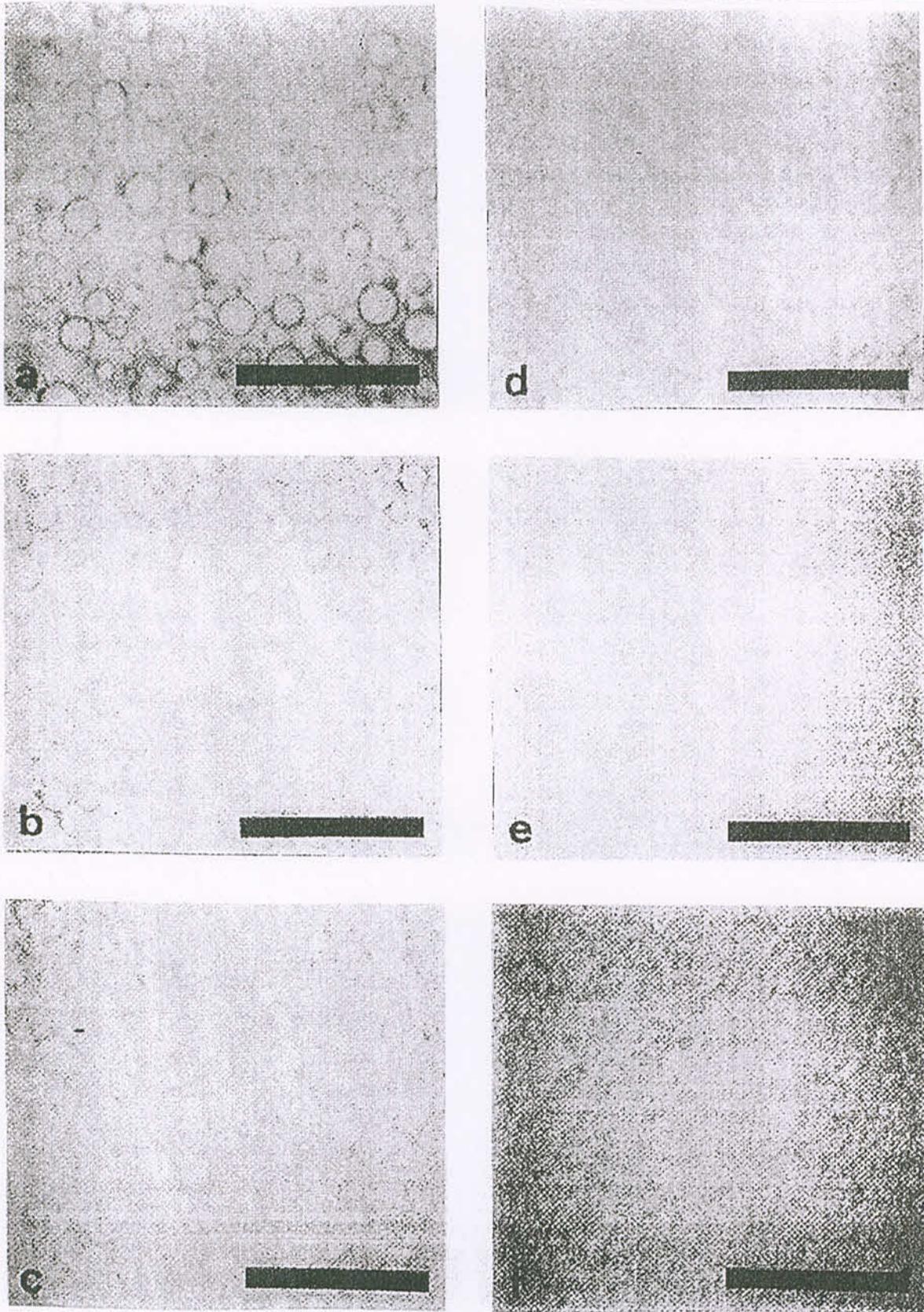


Abbildung 3-3: Lichtmikroskopische Aufnahmen ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Die Balkenlängen entsprechen 50 µm. a: 0 %, b: 5 %, c: 10 %, d: 15 %, e: 20 %, f: 30 %

Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen der Emulsionen liefern bei geringer Vergrößerung grobe Hinweise auf die Tropfengrößen der Proben. In Tabelle 3-2 sind die mittleren Tropfendurchmesser ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen aufgeführt. Die Durchmesser wurden bei 3300-facher Vergrößerung bestimmt. Mit steigendem Ethanolgehalt der Emulsionen ist eine Abnahme der mittleren Tropfendurchmesser zu erkennen. Eine statistische Absicherung der Ergebnisse ist aufgrund der geringen Anzahl der ausgewerteten Öltropfen nicht möglich. Ein weiterer methodischer Nachteil liegt in der Präparation der Proben, die nicht gewährleisten kann, dass die Tropfen in der Ebene ihres maximalen Durchmessers aufbrechen. Dennoch ergänzen die Ergebnisse die Aussagen der Tropfengrößenmessung und der lichtmikroskopischen Untersuchungen.

Tabelle 3-2: Durch TEM ermittelte mittlere Tropfendurchmesser ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen. n: Anzahl der ausgewerteten Tropfen

c EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	15	30
d <sub>mittel</sub> [μm]	8.1 (± 4.0) n = 9	5.8 (± 2.6) n = 14	1.7 (± 0.9) n = 10	1.2 (± 1.1) n = 14

Wesentlichere Informationen, vor allem über die Mikrostruktur der Emulsionen, liefern TEM Aufnahmen bei Vergrößerungen, die den Nanometerbereich der Proben auflösen. Die Abbildungen 3-4a-d zeigen TEM-Aufnahmen von ethanolhaltigen MHPC 2208 Emulsionen bei 27000-facher Vergrößerung. Auf den Aufnahmen sind Ausschnitte von aufgebrochenen Öltropfen zu erkennen. Die Ölphase weist immer eine gewisse Strukturierung auf. Die wässrige Phase stellt sich bei ethanolfreien Emulsionen nahezu strukturlos dar. Mit steigendem Ethanolgehalt wird in der wässrigen Phase eine Strukturierung sichtbar. Bei allen Emulsionen ist die Phasengrenzfläche klar und deutlich abgebildet. Strukturen, die auf einen Grenzflächenfilm hindeuten, sind allerdings nicht erkennbar.

Auf dem Öltropfen der ethanolfreien Emulsion ist eine so genannte „Wasserlinse“ (Rimpler, 1996) zu erkennen. Diese Strukturen sind für ethanolfreie Emulsionen charakteristisch. Sie lassen sich durch den Einschluss eines Wassertropfens zwischen zwei Öltropfen erklären. „Wasserlinsen“ können bei Emulsionen mit einer Ethanolkonzentration > 5 % nicht beobachtet werden. Das Fehlen von „Wasserlinsen“ in ethanolhaltigen Emulsionen kann durch verringerte Tropfenwechselwirkungen erklärt werden. Damit ergänzen die Transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen die lichtmikroskopischen Aussagen zum Ethanoleinfluss auf den Aggregationszustand der Emulsionen. Mit steigendem

Ethanolgehalt erscheinen die Bruchflächen der Emulsionen glatter. An- oder herausgebrochene Tropfen sind nicht mehr zu erkennen. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der Grenzflächenspannung zwischen wässriger Phase und Ölphase. Mit steigendem Ethanolgehalt nimmt die Grenzflächenspannung zwischen wässriger und Ölphase und damit die Grenzflächenenergie ab. Bei der Präparation der Replika brechen die Proben bevorzugt in Bereichen hohen Grenzflächenenergie. Die Öltropfen ethanolfreier Emulsionen brechen daher an ihrer Grenzfläche und erscheinen auf dem Replikum als herausgebrochene Strukturen, während die Öltropfen der ethanolhaltigen Emulsionen in einer Ebene mit der wässrigen Phase gebrochen werden. Die Bruchflächen vor allem 30 % ethanolhaltiger Emulsionen erscheinen damit glatter.

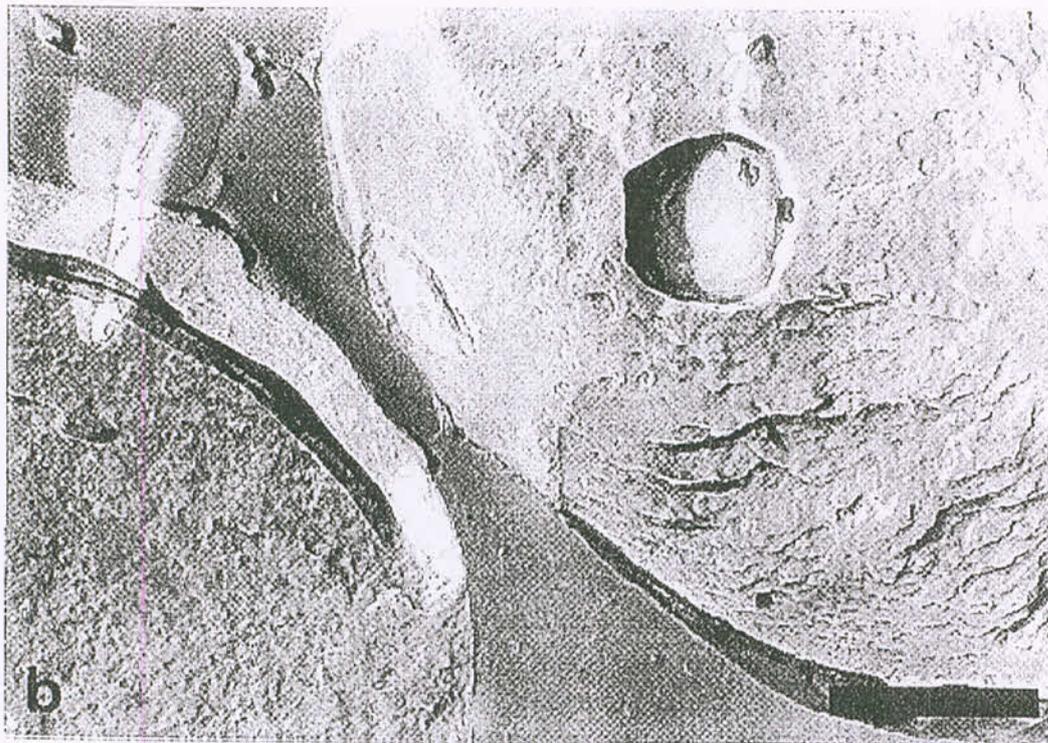
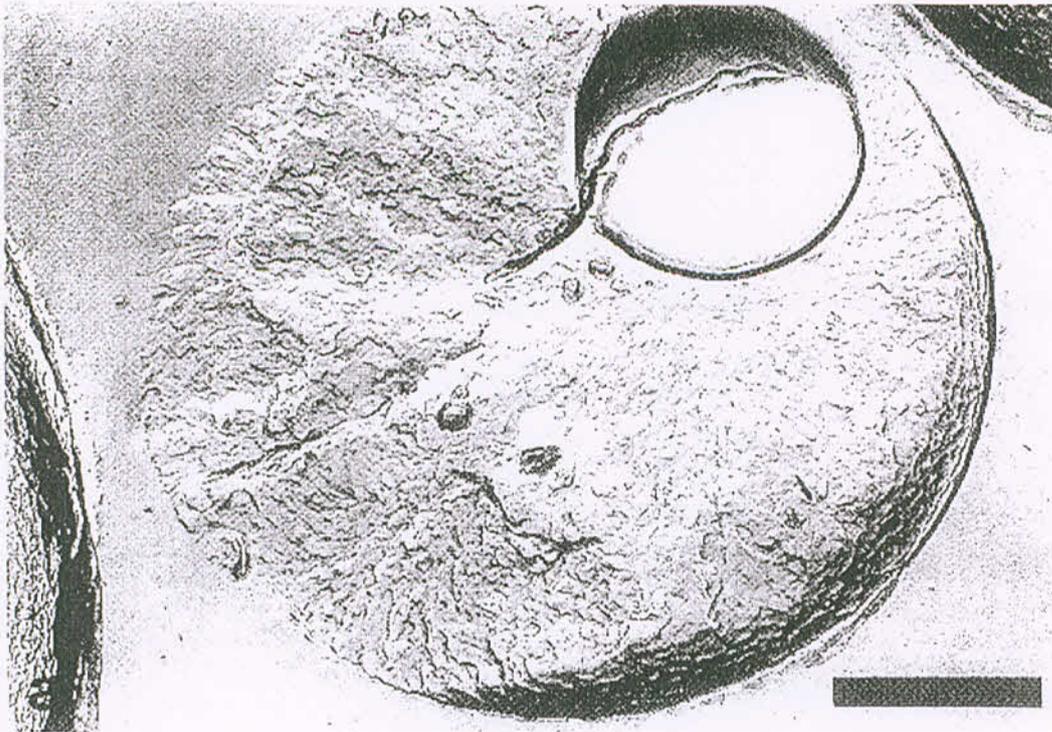




Abbildung 3-4: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen ethanolhaltiger MHPC 2208 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2. Die Balkenlängen entsprechen 1  $\mu\text{m}$ . a: 0 %, b: 5 %, c: 15 %, d: 30 % Ethanol.

### 3.2.1.2 Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis

Der Einfluss von MHPC-Typ und Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfengröße ethanolhaltiger MHPC-Emulsionen wird im Folgenden untersucht (Abbildung 3-5). Als charakteristischer Tropfendurchmesser wird der  $D(3) 50\%$  angegeben.

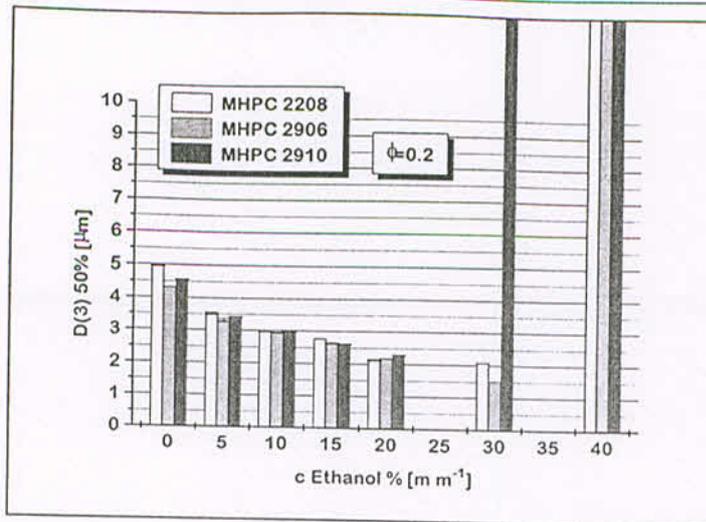
Durch Ethanolzusatz bis 20 % werden die Tropfengrößen aller Emulsionen reduziert. Eine eindeutige Abhängigkeit der Tropfendurchmesser vom MHPC-Typ ist in diesem Ethanolkonzentrationsbereich nicht zu erkennen. Ebenfalls führt die Erhöhung des Phasenvolumenverhältnisses zu keiner deutlichen Änderung der Tropfengrößen.

Oberhalb einer 20 %igen Ethanolkonzentration kommt es in Abhängigkeit des MHPC-Typs zu einer Zunahme der Tropfengrößen. 30 % ethanolhaltige MHPC 2910 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 und 0.4, sowie alle 40 % ethanolhaltigen Emulsionen zeigen schon während der Herstellung Phasentrennung.

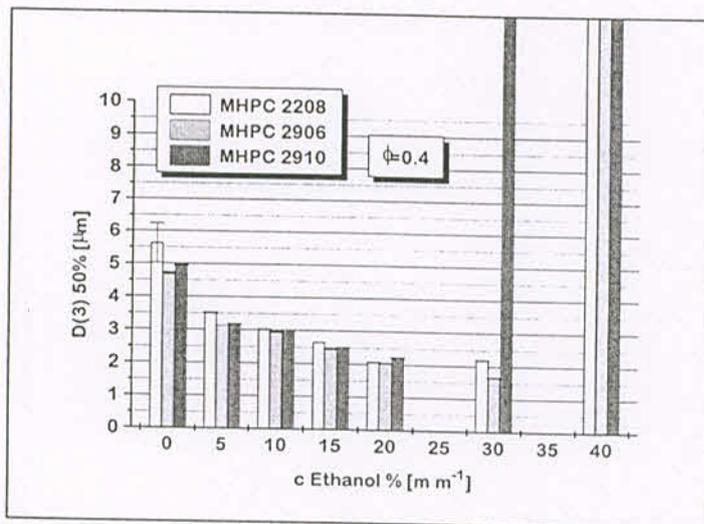
Die Erklärung für die Reduzierung der Tropfengrößen im Ethanolkonzentrationsbereich bis 20 % liegt in der ethanolabhängigen Senkung der Grenzflächenspannung. Die Phasentrennung lässt sich durch die MHPC-Grenzflächenaffinität erklären, die mit steigender Ethanolkonzentration abnimmt. Dieser Effekt ist bei MHPC 2910 Emulsionen, die im Vergleich die geringste Toleranz gegenüber Ethanol aufweisen, am deutlichsten ausgeprägt.

Eine Stabilisierung der Grenzfläche ist nur bei einer ausreichenden Menge an Polymer in der wässrigen Phase möglich. Die Grenzfläche wird einerseits durch die ethanolabhängige Abnahme der Tropfengrößen und andererseits durch die Erhöhung des Phasenvolumenverhältnis vergrößert. Die Messungen zeigen, dass eine 2.5 %ige MHPC-Konzentration der wässrigen Phase zur Stabilisierung aller Emulsionen im Ethanolkonzentrationsbereich bis 20 % ausreichend ist.

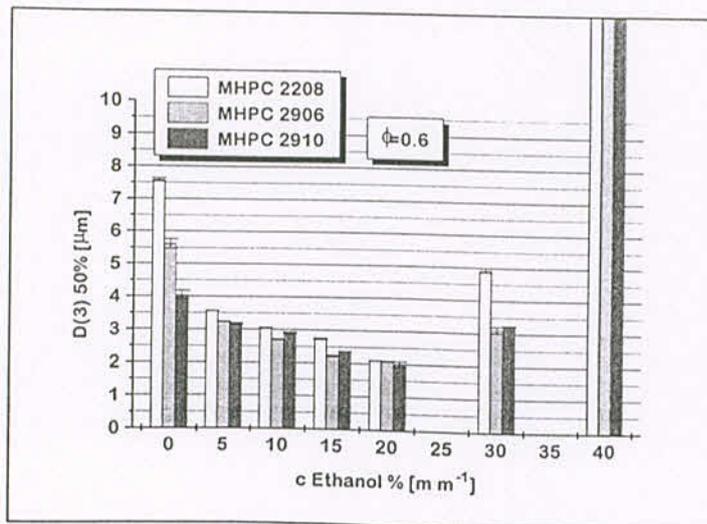
Betrachtet man den Einfluss der Viskosität der wässrigen Phase und den des Phasenvolumenverhältnis auf die Tropfengrößen, so zeigen die Messungen, dass diese Faktoren die Tropfendurchmesser, wenn überhaupt, nur geringfügig beeinflussen. Vielmehr sind die Grenzflächenspannung und die Grenzflächenaffinität der Polymere von entscheidender Bedeutung für die Tropfengrößen und die Emulsionsstabilität.



a



b



c

Abbildung 3-5: Einfluss von MHPC-Typ und Phasenvolumenverhältnis auf die D(3) 50 % Durchmesser der Volumendurchgangssummenverteilung von ethanolhaltigen MHPC-Emulsionen. a:  $\phi = 0.2$ , b:  $\phi = 0.4$ , c:  $\phi = 0.6$ .

### 3.2.2 Rheologische Eigenschaften

Sowohl unter Herstellungs-, Stabilitäts- und Anwendungsaspekten sind das Fließverhalten und die viskoelastische Eigenschaften von Emulsionen von Interesse. Die wichtigsten Herstellungsschritte einer Emulsion, wie Mischen, Homogenisieren, Pumpen und Abfüllen, werden maßgeblich durch die rheologischen Eigenschaften der Emulsion bestimmt. Die Optimierung der Herstellung erfordert daher Kenntnis dieser Eigenschaften. Bei der Lagerung wird vor allem Aufrahmen und Koaleszenz erheblich durch die Viskosität der Außenphase beeinflusst. Weiterhin werden die Gebrauchseigenschaften wesentlich durch das Fließverhalten bestimmt. Beispielsweise sollte eine Emulsion bei der Entnahme aus der Verpackung, bei der niedrige Deformationsgeschwindigkeiten von  $10^{-2}$  -  $10^1$   $s^{-1}$  vorherrschen, eine hohe Viskosität besitzen, um eine ausreichende Dosiergenauigkeit zu gewährleisten. Bei der Verteilung auf der Haut unter hohen Deformationsgeschwindigkeiten von  $10^2$  -  $10^4$   $s^{-1}$  sollte die Viskosität niedrig sein, um eine optimale Verteilung zu erreichen.

Die rheologischen Eigenschaften von Öl-in-Wasser Emulsionen werden im Allgemeinen durch komplexe Wechselwirkung verschiedener Faktoren beeinflusst. Diese sind vor allem das Phasenvolumenverhältnis, die Viskosität und die Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase sowie die Viskosität der äußeren Phase.

Im folgenden wird der Einfluss von MHPC-Typ, Ethanolgehalt der wässrigen Phase sowie Phasenvolumenverhältnis und Tropfengrößenverteilung der dispersen Phase auf das Fließverhalten und die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen untersucht. Das Fließverhalten wird dabei mit Rotationsmessungen untersucht, die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen werden mit Hilfe von Oszillationsmessungen charakterisiert.

#### 3.2.2.1 Fließverhalten

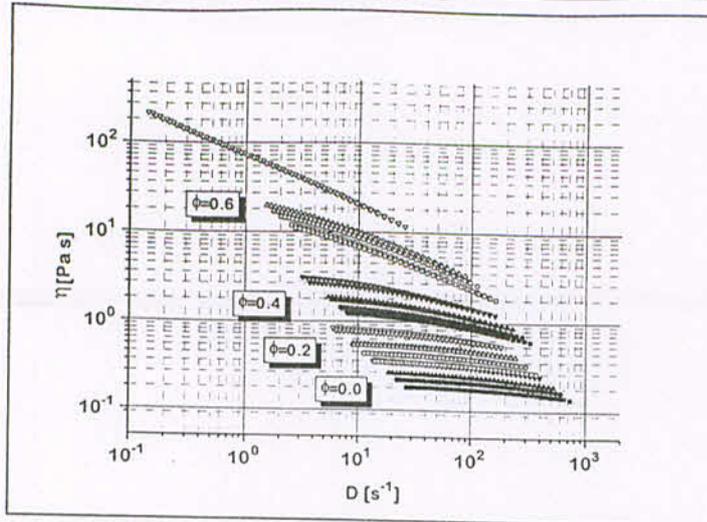
##### 3.2.2.1.1 Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis

In Abbildung 3-6 ist der Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die Fließkurven von MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Emulsionen dargestellt. Zum Vergleich sind die Fließkurven der entsprechenden Polymerlösungen ebenfalls wiedergegeben. Die Viskosität ist, wie in der Literatur üblich, in Abhängigkeit der Deformationsgeschwindigkeit doppelt logarithmisch aufgetragen.

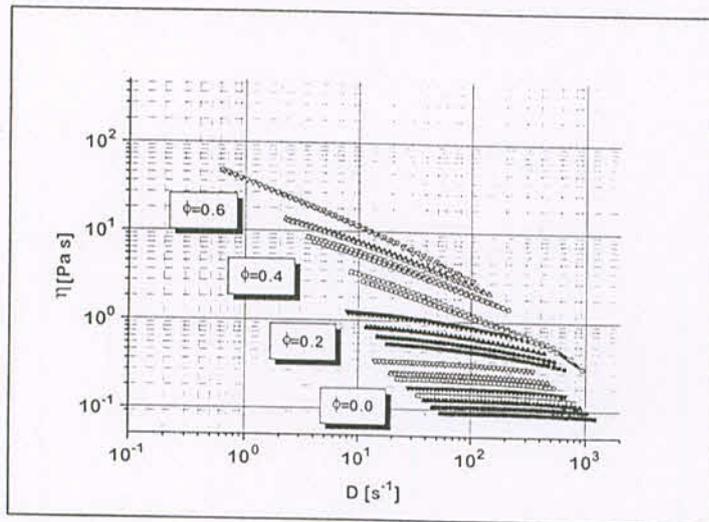
Bei allen Emulsionen nimmt die Viskosität mit steigendem Phasenvolumen zu. Erwartungsgemäß zeigen MHPC 2208 Emulsionen im Vergleich zu den entsprechenden MHPC 2906 und MHPC 2910 Lösungen und Emulsionen deutlich höhere Viskositäten. Ursache hierfür sind die Molmassenunterschiede der verwendeten Polymere. Ethanolzusatz wirkt sich viskositätssteigernd aus. Da alle „Aufwärts-“ und „Abwärtsfließkurven“ nahezu deckungsgleich verlaufen, können scherzeitabhängige Fließeffekte ausgeschlossen werden. Alle Emulsionen zeigen pseudoplastisches Fließverhalten, das mit steigendem Phasenvolumenverhältnis zunimmt. Strukturviskosität ist besonders deutlich bei Emulsionen

---

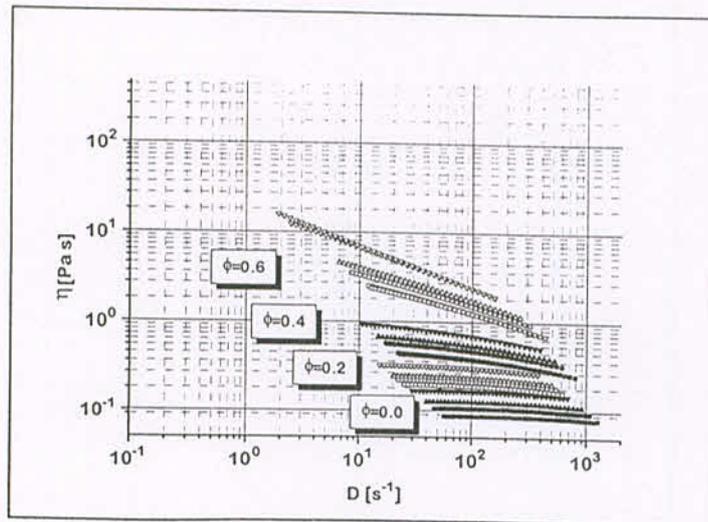
mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.6 ausgeprägt. Als Ursache für das pseudoplastische Fließen der Emulsionen können Strukturabbau und Deformations- bzw. Orientierungseffekte der Öltröpfen im laminaren Strömungsfeld angenommen werden (Tscheuschner (b), 1993). Demnach ist das Ausmaß der Scherverdünnung von den Wechselwirkungen der Öltröpfen, den Tropfendurchmessern und dem Verhältnis der Viskosität der äußeren Phase zu der der Ölphase abhängig. Alle diese Effekte nehmen mit steigender Deformationsgeschwindigkeit zu.



a



b



c

Abbildungen 3-6: Einfluss von Ethanolgehalt der wässrigen Phase (0 %: ■ □, 5 %: ● ○, 10 %: ▲ △, 20 %: ▼ ▽) und Phasenvolumenverhältnis auf die „Auf- bzw. Abwärts“ Fließkurven von MHPC-Lösungen und Emulsionen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.

Zur mathematischen Beschreibung des Fließverhaltens von Polymerlösungen und Emulsionen finden sich in der Literatur zahlreiche, empirische Ansätze (Tscheuschner (a), 1993; Pahl, 1991). Das hier angewandte modifizierte De Kee Modell (Carreau, 1997) beschreibt die Viskosität in Abhängigkeit der Deformationsgeschwindigkeit durch folgende Exponentialgleichung:

$$\eta = \eta_1 \cdot e^{-(t_1 \cdot D)} + \eta_2 \cdot e^{-0.1 \cdot (t_2 \cdot D)} + \eta_\infty$$

$\eta$	Viskosität [Pa s]
$\eta_{1,2}$	empirische Konstanten [Pa s]
$t_{1,2}$	empirische Konstanten [s]
$\eta_\infty$	Viskosität bei unendlicher Deformationsgeschwindigkeit [Pa s]
D	Deformationsgeschwindigkeit [ $s^{-1}$ ]

Die Null- oder Ruhescherviskosität  $\eta_0$  der Polymerlösungen und Emulsionen, welche die Viskosität bei einer Deformationsgeschwindigkeit von Null angibt, errechnet sich aus  $\eta_1 + \eta_2 + \eta_\infty$ . Tabelle 3-3 fasst die Ruhescherviskositäten der Polymerlösungen und Emulsionen zusammen. Auffallend ist, dass die Fließkurven von Polymerlösungen und Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis  $\leq 0.4$  durch eine Exponentialgleichung erster Ordnung ( $\eta_2 \cdot e^{-0.1 \cdot (t_2 \cdot D)} = 0$ ) beschrieben werden können, während dieses bei Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.6 nur mit einer Exponentialgleichung zweiter Ordnung möglich ist. Als Ursache hierfür kann ein mit steigendem Phasenvolumenverhältnis zunehmend komplexer werdendes Fließverhalten angeführt werden.

Tabelle 3-3: Durch Anpassung an das De Kee Modell berechnete Ruhescherviskositäten ethanolhaltiger Polymerlösungen und Emulsionen.

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]		0	5	10	15	20
MHPC	$\phi$	$\eta_0$ [Pa s]				
2208	0.0	0.186	0.227	0.269	0.330	0.375
	0.2	0.361	0.447	0.562	0.695	0.853
	0.4	1.284	1.474	1.898	2.413	3.227
	0.6	12.82	18.10	20.97	39.05	221.9
2906	0.0	0.091	0.109	0.129	0.158	0.179
	0.2	0.149	0.225	0.259	0.307	0.360
	0.4	0.575	0.695	0.884	1.070	1.319
	0.6	5.341	11.67	18.56	27.65	81.46
2910	0.0	0.087	0.107	0.127	0.148	0.169
	0.2	0.202	0.228	0.249	0.287	0.328
	0.4	0.458	0.588	0.685	0.836	0.957
	0.6	2.710	3.871	4.971	7.598	15.51

### 3.2.2.2 Viskoelastische Eigenschaften

Die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen wurden mit Hilfe von isothermen und temperaturabhängigen Oszillationsmessungen untersucht.

Die wichtigsten Parameter, die sich aus den Schwingungsmessungen ergeben, sind die komplexe Viskosität und der Phasenwinkel sowie die Speicher- und Verlustmodule der Proben. Das Speichermodul  $G'$  ist ein Maß für die elastischen Anteile der Probe, während das Verlustmodul  $G''$  die viskosen Anteile beschreibt. Der Phasenwinkel  $\delta$  definiert das Verhältnis von viskosen und elastischen Anteilen. Die aus Speicher- und Verlustmodulen abgeleitete komplexe Viskosität  $\eta^*$  entspricht dem Zahlenwert der Viskosität aus

Schermessungen, wenn die Messungen bei gleicher Kreisfrequenz bzw. Schergeschwindigkeit durchgeführt werden. (Cox, Merz, 1958).

### 3.2.2.2.1 Linear-viskoelastischer Bereich

Aussagekräftige und vergleichbare Oszillationsmessungen sind nur im linear-viskoelastischen (LVE-) Bereich der Proben möglich, in dem es zu keinem irreversiblen Abbau von Strukturen kommt. Der LVE-Bereich ist durch einen konstanten Verlauf von  $G'$ ,  $G''$ ,  $\delta$  oder  $\eta^*$  in Abhängigkeit der Schubspannung gekennzeichnet.

Um den LVE-Bereich zu bestimmen, wurden Messungen bei konstanter Oszillationsfrequenz und variabler Schubspannung durchgeführt. Die Grenze des linear-viskoelastischen Bereiches ist dabei die Schubspannung, bei der  $G'$ ,  $G''$ ,  $\delta$  oder  $\eta^*$  von ihrem konstanten Plateauwert  $\bar{\eta}$  abweichen. Oberhalb dieser Grenze kann davon ausgegangen werden, dass es zu einem irreversiblen Strukturabbau innerhalb der Probe gekommen ist. In Abbildung 3-7 ist am Beispiel von ethanolfreien MHPC 2208 Emulsionen mit unterschiedlichen Phasenvolumenverhältnissen der schubspannungsabhängige Verlauf der komplexen Viskosität aufgetragen. Die Grenze des linear-viskoelastischen Bereiches wird mit steigendem Phasenvolumenverhältnis bzw. Ethanolgehalt zu größeren Schubspannungen verschoben.

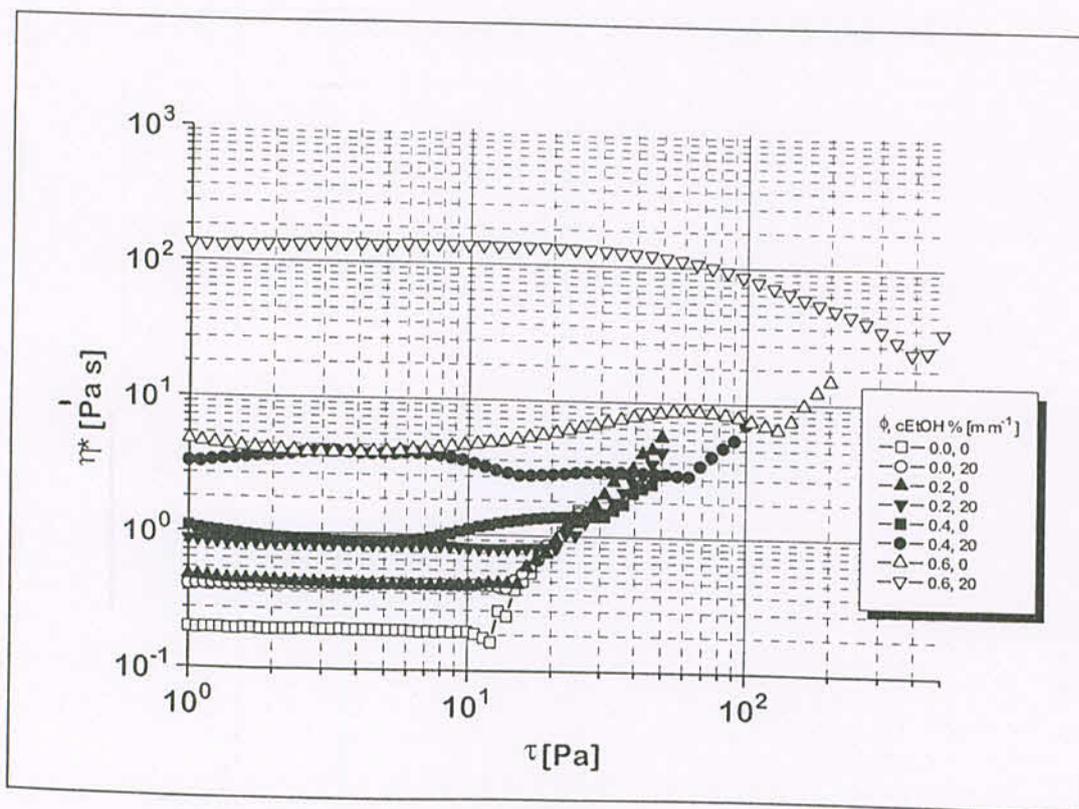


Abbildung 3-7: Einfluss der Schubspannung auf die komplexe Viskosität von MHPC 2208 Lösungen und Emulsionen mit unterschiedlichem Ethanolgehalt und Phasenvolumenverhältnis.

In Abbildung 3-8 ist am Beispiel ethanolfreien und 20 % ethanolhaltigen MHPC-Lösungen und Emulsionen der Einfluss des MHPC-Substitutionstyps und der des Phasenvolumenverhältnis auf die Grenze des LVE-Bereiches dargestellt. Als Parameter wurde die kritische Schubspannung  $\tau_{krit}$  aufgetragen, bei der die komplexe Viskosität vom linearen Verhalten abweichen. Die Schubspannungsgrenze des LVE-Bereiches und damit die Energie, die zum Strukturabbau notwendig ist, wird mit steigendem Phasenvolumenverhältnis der Emulsionen und Ethanolgehalt der wässrigen Phasen erhöht. Bei MHPC 2208 Emulsionen ist im Vergleich zu den entsprechenden MHPC 2906 und MHPC 2910 Emulsionen die Grenze des LVE zu höheren Werten verschoben.

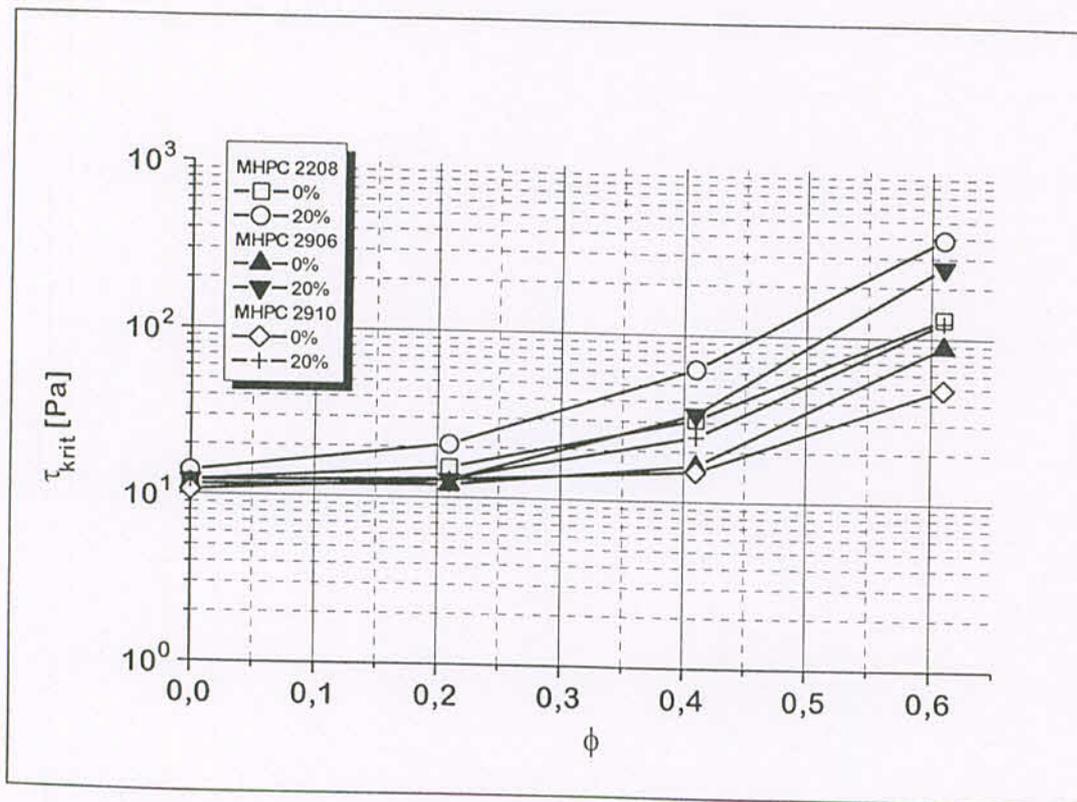


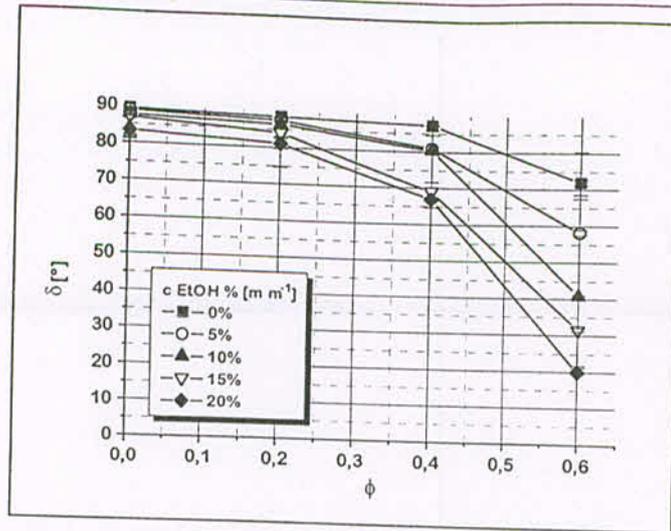
Abbildung 3-8: Einfluss des Phasenvolumenverhältnis auf die Schubspannungsgrenze des linear-viskoelastischen Bereiches von ethanolfreien und 20 % ethanolhaltigen MHPC 2208, MHPC 2906 und MHPC 2910 Lösungen und Emulsionen.

### 3.2.2.2.2 Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis

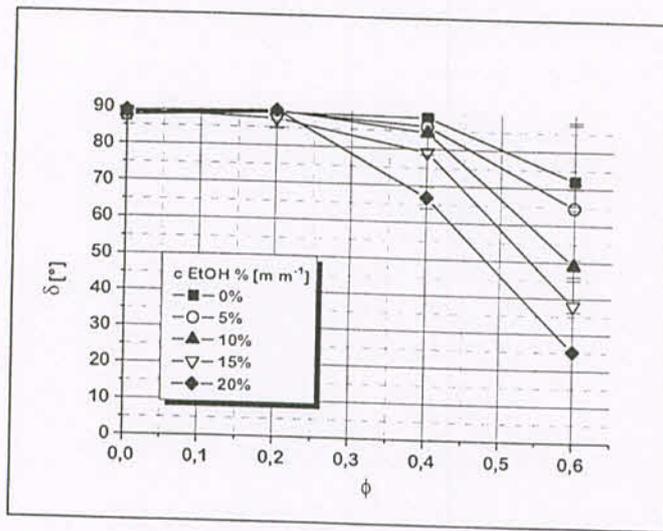
Im Folgenden wird der Einfluss von MHPC-Typ, Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die viskoelastischen Eigenschaften der Emulsionen untersucht. Die Messungen wurden alle im LVE-Bereich bei einer Oszillationsfrequenz von 1 Hz und einer Schubspannung von 5 Pa durchgeführt. Als Parameter für die viskoelastischen Eigenschaften der Proben wurde der Phasenwinkel gewählt.

Abbildung 3-9 zeigt den Einfluss von Phasenvolumenverhältnis und Ethanolgehalt der wässrigen Phase auf den Phasenwinkel von MHPC 2208 (a), MHPC 2906 (b) und

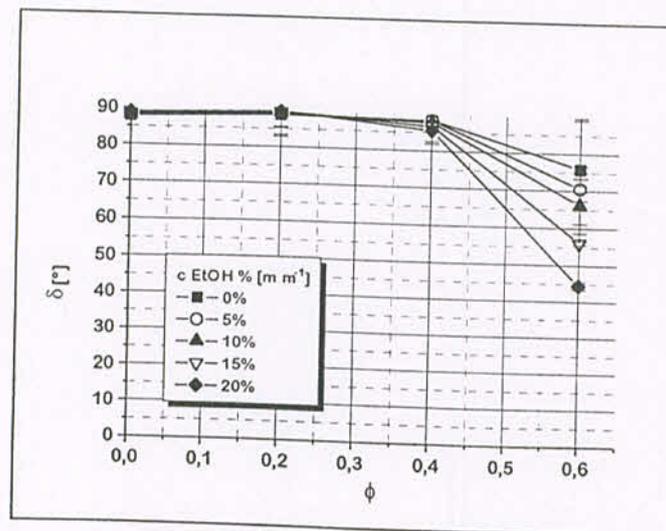
MHPC 2910 (c) Lösungen und Emulsionen. Der Phasenwinkel wird mit steigendem Öl- bzw. Ethanolgehalt zu niedrigeren Werten verschoben. Der Phasenwinkel aller MHPC-Lösungen und Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  liegt zwischen  $90$  und  $80^\circ$  und deutet damit auf überwiegend viskose Strukturanteile innerhalb der Proben hin. MHPC 2208 bzw. MHPC 2906 Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von  $0.6$  und Ethanolgehalt der wässrigen Phase von  $10$ ,  $15$ ,  $20\%$  bzw.  $15$  und  $20\%$  zeigen Phasenwinkel  $< 45^\circ$ , d.h. es überwiegen elastische Eigenschaften.



a



b



c

Abbildung 3-9: Einfluss von Phasenvolumenverhältnis und Ethanolgehalt der wässrigen Phase auf die Phasenwinkel von MHPC Lösungen und Emulsionen. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910.

### 3.3 Stabilitätsuntersuchungen

Ausgehend von den Erkenntnissen, die bei der Charakterisierung der MHPC-stabilisierten Emulsionen gewonnen wurden, erfolgten Lagerversuche, die die Erfahrungen bei der Untersuchung der Wasserhaltigen Hydrophiler Salbe aufgreifen. Aufgrund der Tatsache, dass Aufrahmen und Koaleszenz die Lagerstabilität dieser Zubereitungen bestimmen, werden Veränderungen makroskopisch und mikroskopisch sowie apparativ im Wesentlichen durch Partikelgrößenbestimmung sowie der Ultraschallabtastung registriert.

#### 3.3.1 Lagerung unter isothermen Bedingungen

##### 3.3.1.1 Ethanolhaltige Emulsionen

Tabelle 3-4 fasst den Einfluss von MHPC-Typ, Ethanolgehalt der wässrigen Phase und Phasenvolumenverhältnis auf die makroskopisch beurteilte Stabilität der Emulsionen während 12-monatiger Lagerung bei 20°C zusammen.

Mit Ausnahme der ethanolfreien MHPC 2910 Emulsion mit  $\phi = 0.2$ , welche nach neunmonatiger Lagerung eine redispergierbare Rahmschicht aufweisen, können alle Emulsionen mit einem Ethanolgehalt der wässrigen Phase bis zu 20 % nach makroskopischer Beurteilung als lagerstabil bezeichnet werden. Koaleszenz ist bei keiner dieser Emulsionen zu beobachten. MHPC 2906 Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  und 30%igen Ethanolgehalt der wässrigen Phase trennen sich nach sechsmonatiger Lagerzeit. MHPC 2910 Emulsionen, die 30 % Ethanol in der wässrigen Phase enthalten, zeigen nach der Herstellung völlige Phasentrennung ( $\phi = 0.2$  und  $0.4$ ) bzw. Abscheidung eines Ölfilms ( $\phi = 0.6$ ). Alle Emulsionen mit 40 %igen Ethanolgehalt zeigen schon während der Herstellung Phasentrennung.

Die Untersuchungen zeigen, dass MHPC-Emulsionen einen 20%igen Ethanolzusatz zur wässrigen Phase tolerieren. Während der 12-monatigen Lagerung bei 20 °C treten keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen auf, welche die Qualität der Emulsionen mindern. Irreversible Veränderungen, wie Koaleszenz bzw. Phasentrennung sind erst bei einem Ethanolgehalt der wässrigen Phase > 20 % zu beobachten. Oberhalb dieser Ethanolkonzentration weisen MHPC 2910 Emulsionen die geringste Lagerstabilität auf.

Tabelle 3-4: Einfluss des MHPC-Typs, des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase und des Phasenvolumenverhältnis auf die Stabilität der Emulsionen. Lagerung in 200 ml Braunglasflaschen. -: keine Veränderung, R: Rahmschicht, Ö: Ölfilm, P: Phasentrennung, h: nach der Herstellung, d: Tag, w: Woche, m: Monat.

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	2.5	5	10	15	20	30	40
$\phi$	MHPC 2208							
0.2	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
0.4	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
0.6	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
$\phi$	MHPC 2906							
0.2	-	-	-	-	-	-	P (6m)	P (h)
0.4	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
0.6	-	-	-	-	-	-	-	P (h)
$\phi$	MHPC 2910							
0.2	R (9m)	-	-	-	-	-	P (h)	P (h)
0.4	-	-	-	-	-	-	P (h)	P (h)
0.6	-	-	-	-	-	-	Ö (h)	P (h)

### 3.3.2 Lagerung zwischen -5°C und 40°C im periodischen Wechsel (Schaukeltest)

Zusätzlich zur Lagerung bei 20 °C wurden die Emulsionen zwischen -5°C und 40°C in einem 12-stündigen, periodischen Wechsel gelagert. Bei diesem Stresstest werden die Proben sowohl einer erhöhten Wärme- als auch Kältebelastung ausgesetzt. Ziel der Untersuchungen ist es, Instabilitätsvorgänge zu beschleunigen und frühzeitig zu erkennen.

Tabelle 3-5 gibt eine Übersicht über den Zeitpunkt des Auftretens von makroskopisch erkennbaren Instabilitätserscheinungen während der insgesamt sechsmonatigen Lagerung. Alle MHPC 2910 Emulsionen scheiden nach wenigen Wochen einen Ölfilm ab. Die Menge an abgeschiedenen Öl nimmt mit steigendem Phasenvolumenverhältnis der Emulsionen zu. Die Bildung einer redispergierbaren Rahmschicht tritt bei allen ethanolfreien Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.2 auf. Der MHPC-Typ beeinflusst das Aufrahmen

nicht. Das Aufrahmen der Emulsionen wird einerseits durch Ethanolzusatz und andererseits durch eine Erhöhung des Ölgehaltes verhindert. Keine der Emulsionen zeigte während der 6 monatigen Lagerung eine Phasentrennung.

MHPC 2910 Emulsionen weisen insgesamt die geringste Lagerstabilität auf. Das Aufrahmen wird hauptsächlich durch die Dichtedifferenz zwischen wässriger und disperser Phase, durch die Tropfendurchmesser und durch die Viskosität der Außenphase beeinflusst. Durch den ethanolabhängigen Dichteangleich der Emulsionsphasen und die gleichzeitige Verringerung der Tropfendurchmesser wird daher, wie erwartet, die Aufrahmggeschwindigkeit mit steigendem Ethanolgehalt der wässrigen Phase verlangsamt. Eine weitere Ursache für die Verringerung der Aufrahmggeschwindigkeit liegt in der Viskositätserhöhung der Emulsionen – sowohl in Abhängigkeit vom Ölgehaltes als auch vom Ethanolgehalt.

Tabelle 3-5: Einfluss des MHPC-Typs, des Ethanolgehaltes der wässrigen Phase und des Phasenvolumenverhältnis auf die Stabilität der Emulsionen. Lagerung in 20 ml Injektionsflaschen. -: keine Veränderung, R: Rahmschicht, Ö: Ölfilm, P: Phasentrennung, h: nach der Herstellung, d: Tag, w: Woche, m: Monat

EtOH % [m m <sup>-1</sup> ]	0	5	10	20
$\phi$	MHPC 2208			
0.2	R (10w)	-	-	-
0.4	-	-	-	-
0.6	-	-	-	-
$\phi$	MHPC 2906			
0.2	R (10w)	R (21w)	-	-
0.4	-	-	-	-
0.6	-	-	-	-
$\phi$	MHPC 2910			
0.2	Ö (2w), R (11w)	Ö (3w), R (21w)	Ö (5w)	Ö (5w)
0.4	Ö (2w)	Ö (3w)	Ö (4w)	Ö (4w)
0.6	Ö (2w)	Ö (3w)	Ö (3w)	Ö (3w)

Die Lagerstabilität der Emulsionen wurde weiterhin durch Tropfengrößenbestimmung mit verschiedenen Methoden beurteilt.

Die Abbildungen 3-10 bis 3-12 zeigen den Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative  $D(3) 90\%$  Tropfendurchmesser Veränderung. Der  $D(3) 90\%_{rel}$  ist der Quotient aus  $D(3) 90\%$  nach Lagerung und  $D(3) 90\%$  nach Herstellung.

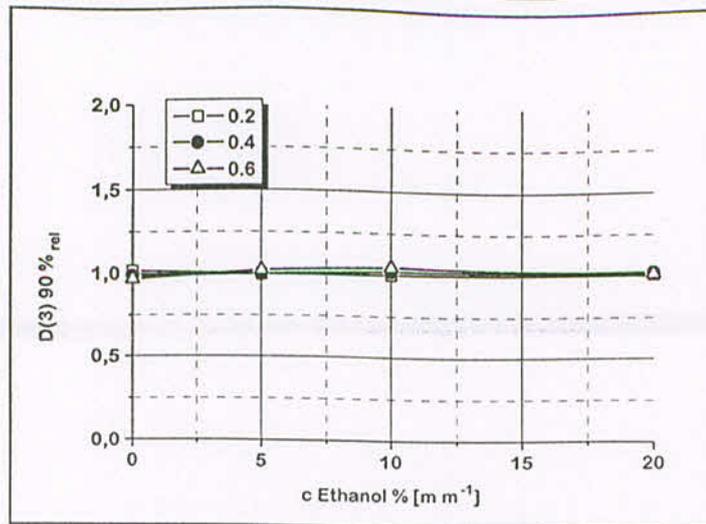
Nach einmonatiger Lagerung sind im Rahmen der Messgenauigkeit nur geringfügige Änderungen der relativen Tropfendurchmesser erkennbar. Nach dreimonatiger Lagerung zeigen ethanolfreie MHPC 2910 Emulsionen mit  $\phi = 0.2$  eine Zunahme des  $D(3) 90\%$  Tropfendurchmesser um den Faktor 2.9. Nach sechsmonatiger Lagerung ist bei dieser Emulsion eine weitere Zunahme des  $D(3) 90\%$  um den Faktor von 3.6 festzustellen. Zusätzlich zeigt die entsprechende 5 % ethanolhaltige Emulsion eine Zunahme des  $D(3) 90\%$  um den Faktor 3.1. Auffallend ist, dass der makroskopisch erkennbare Ölfilm der MHPC 2910 Emulsionen die bestimmten Tropfengrößen nicht oder nur geringfügig beeinflusst.

Die lichtmikroskopische Untersuchung nach einem Monat zeigt vor allem bei ethanolfreien MHPC 2910 mit Emulsionen  $\phi = 0.2$  vereinzelt größere Tropfen ( $d > 20 \mu\text{m}$ ). Ein ähnliches Bild ergibt sich nach dreimonatiger Lagerung: Mit Ausnahme der MHPC 2910 Emulsion mit  $\phi = 0.2$  zeigt keine der Emulsionen eine deutliche Zunahme der Tropfendurchmesser ( $d > 20 \mu\text{m}$ ). Nach sechsmonatiger Lagerung ist bei den ethanolfreien MHPC 2906 und MHPC 2910 sowie bei 5 % ethanolhaltigen MHPC 2910 Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % eine deutliche Zunahme der Tropfendurchmesser ( $d > 20 \mu\text{m}$ ) erkennbar.

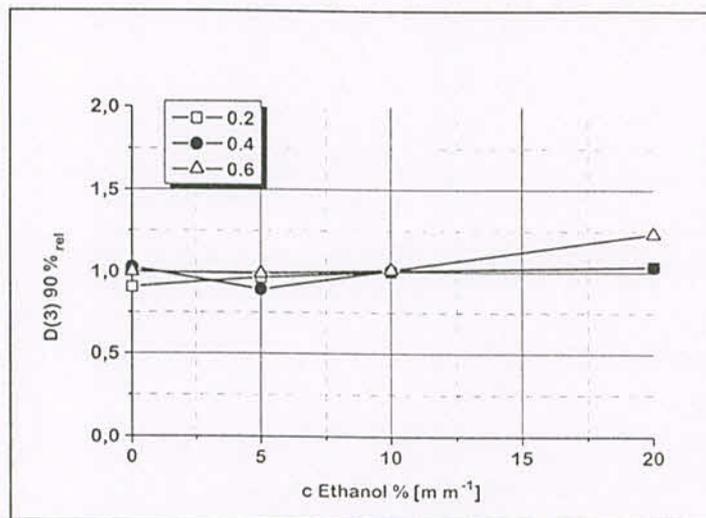
Abbildung 3-13 zeigt exemplarisch lichtmikroskopische Aufnahmen von ethanolfreien MHPC-Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % nach der Herstellung (a-c) und nach 6-monatiger Lagerung (d-f).

Aus den Ergebnissen des „Schaukeltestes“ lassen sich bezüglich der Stabilität folgende Schlüsse ziehen:

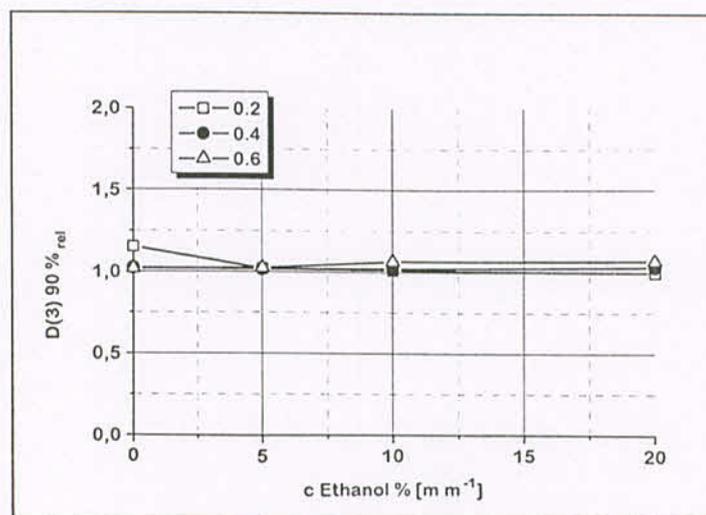
- Die Lagerstabilität der Emulsionen zwischen  $-5^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$  wird hauptsächlich durch den MHPC-Typ beeinflusst. Alle MHPC 2910-Emulsionen scheiden aufgrund von Tropfenkoaleszenz einen Ölfilm ab und zeigen somit die geringste Lagerstabilität.
- Die Aufrahmstabilität der Emulsionen mit einem Ölgehalt von 20 % wird durch Ethanolzusatz erhöht. Alle Emulsionen mit einem Phasenvolumenverhältnis von 0.4 und 0.6 sind aufrahmstabil.
- Unter makroskopischen Gesichtspunkten sind alle MHPC 2208 und MHPC 2906 Emulsionen über einen Zeitraum von sechs Monaten lagerstabil.



a

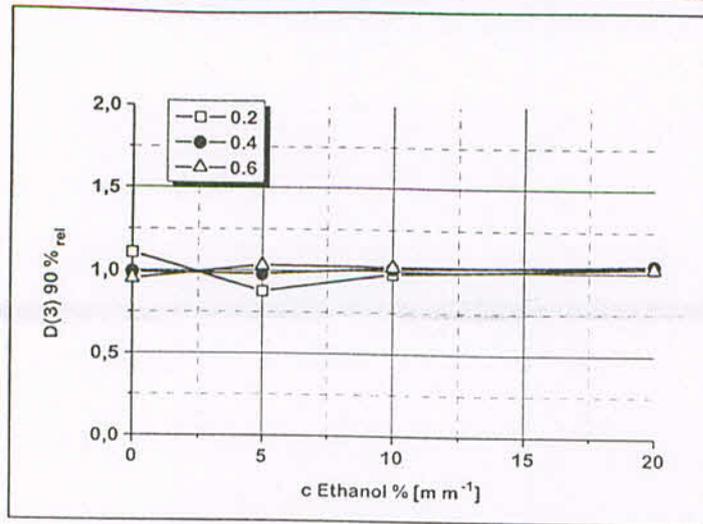


b

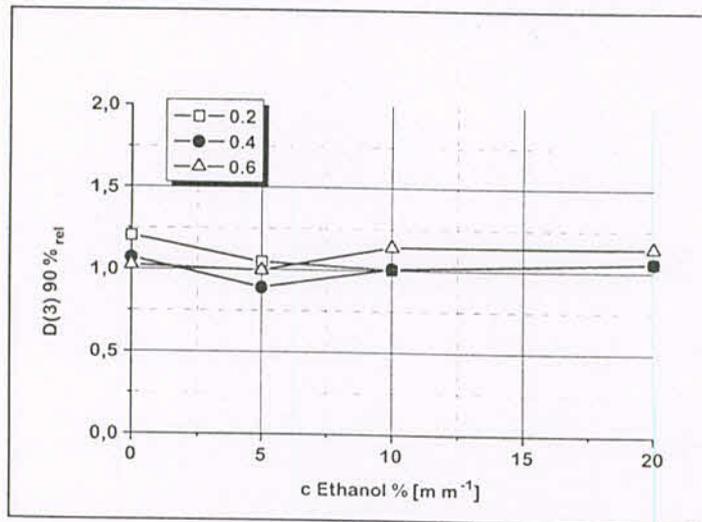


c

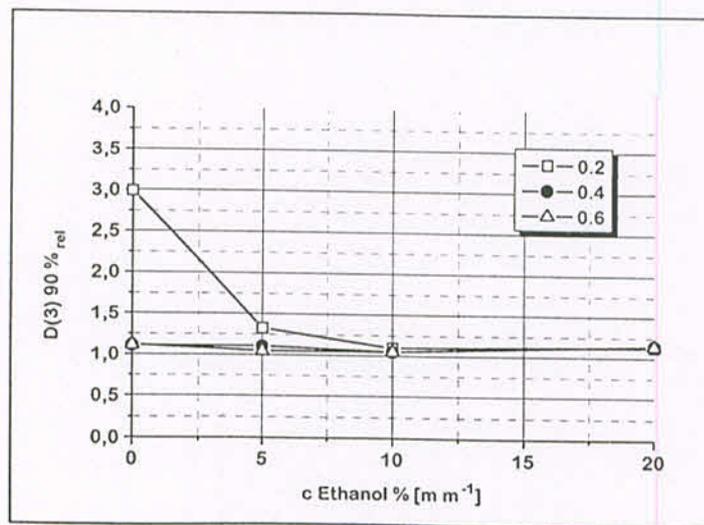
Abbildungen 3-10: Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des D(3) 90 % der Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Lagerung: 1 Monat.



a

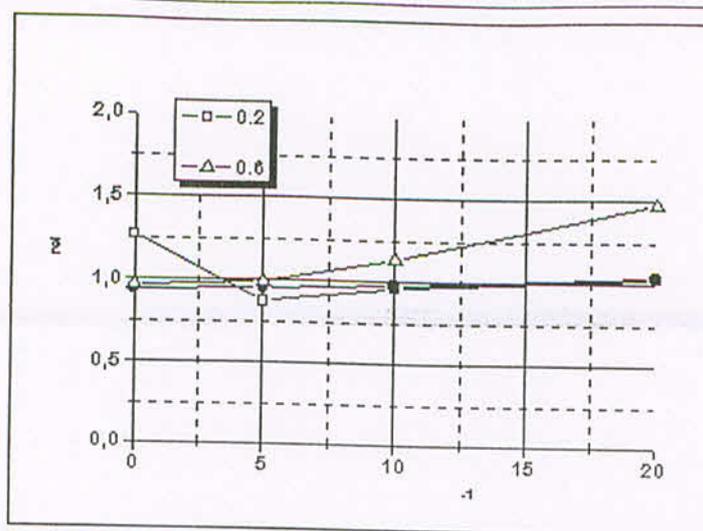


b

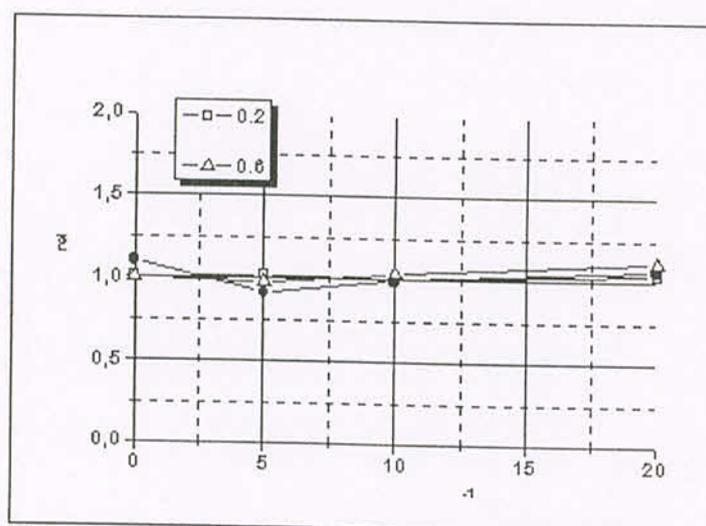


c

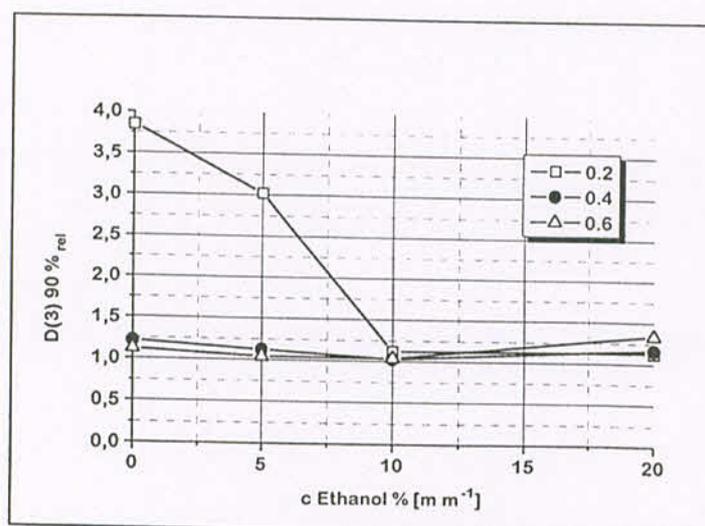
Abbildungen 3-11: Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des D(3) 90 % der Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Lagerung: 3 Monate.



a



b



c

Abbildungen 3-12: Einfluss von Ethanol und Phasenvolumenverhältnis auf die relative Änderung des D(3) 90 % der Emulsionen.. a: MHPC 2208, b: MHPC 2906, c: MHPC 2910. Lagerung: 6 Monate.

### 3.3.3 Rheologische Stabilität

MHPC-stabilisierte Emulsionen sind in Abhängigkeit vom Phasenvolumenverhältnis mehr oder weniger gießfähige Zubereitungen. Die äußere Phase bestimmt ihr rheologisches Verhalten. Es handelt sich um Systeme die eine leichte Fließverdünnung zeigen, jedoch keine messbare Fließgrenze aufweisen. Während der Lagerung kommt es in diesen Systemen zu keiner merklichen Veränderung der rheologischen Parameter, wie Viskosität, Speichermodul oder Phasenwinkel.

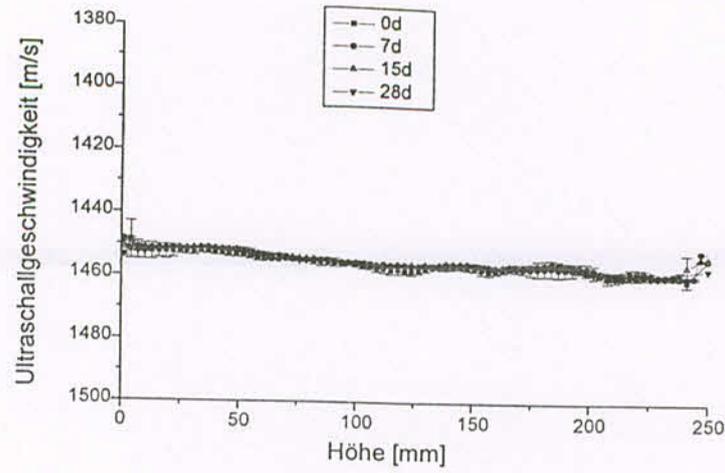
### 3.3.4 Ultraschallabtastung

MHPC-stabilisierte Emulsionen ohne und mit 5 % Ethanolzusatz zeigen in Abhängigkeit von dem eingesetzten Substitutionstyp der MHPC unterschiedliche Stabilität der Phasenverteilung und eignen sich daher optimal die Möglichkeiten und Grenzen der Ultraschallabtastung zu erkennen. Die Ultraschallprofile MHPC-stabilsierter Emulsionen während der Lagerung im Schaukeltest sind in den beiden nachfolgenden Abbildungen wiedergegeben.

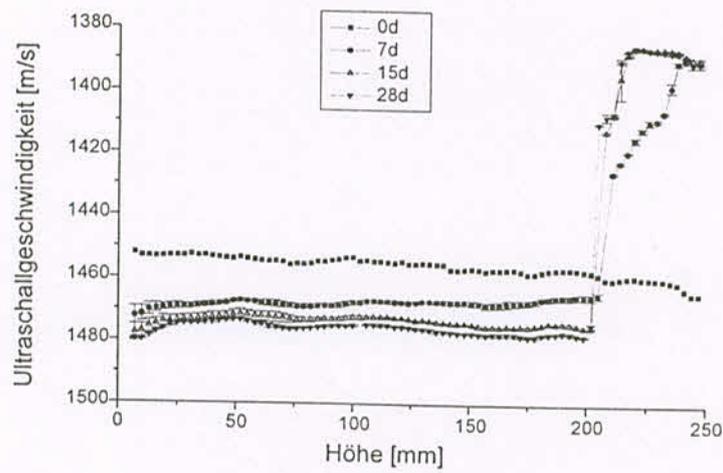
Ethanolfreie Emulsionen zeigen in Abhängigkeit vom Substitutionstyp der MHPC ein sehr differenziertes Verhalten: Emulsionen mit MHPC 2906 zeigen innerhalb der vierwöchigen Lagerung im Schaukeltest keine Veränderung. Bei Verwendung von MHPC 2208 zeigen sich nach einer Woche erste Anzeichen eines Aufrahmens, das sich im Verlauf der weiteren Lagerung fortsetzt. Eine rasche Phasentrennung ist bei Systemen mit MHPC 2910 zu beobachten, wobei bereits nach einer Woche eine weitestgehende Separation eingetreten ist.

Emulsionen mit 5 % Ethanol in der Wasserphase erweisen sich unabhängig vom MHPC-Typ über einen Zeitraum von 6 Wochen als aufrahmstabil. Als Besonderheit ist hier jedoch zu beobachten, das Spuren von Luft, die sich auf das Ausgasen nach dem Mischen von Ethanol und Wasser zurückführen lassen, innerhalb der ersten Lagerwoche aus der Emulsion abgegeben werden. Dabei ist offensichtlich die Bindung in Gegenwart von MHPC 2208 zunächst am stärksten, während aus Emulsionen mit MHPC 2910 die Abgabe der Luft bereits nach einem Tag weitgehend abgeschlossen ist.

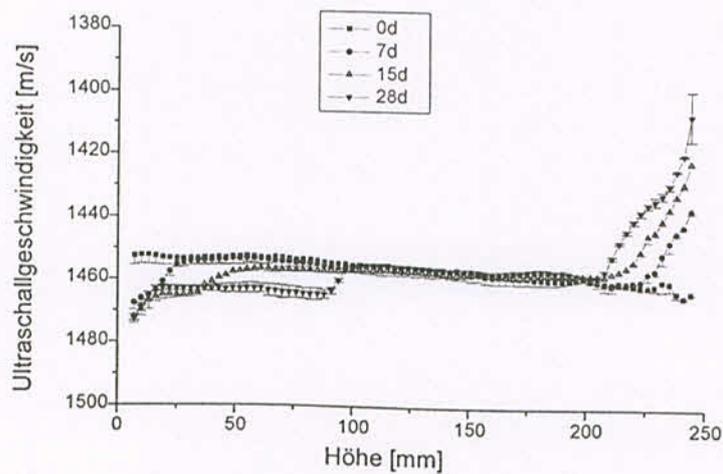
Diese Beobachtung, die nicht in direktem Zusammenhang mit der Stabilität der Emulsionen zu sehen ist, unterstreicht aber die hohe Empfindlichkeit der Methode. Insgesamt lassen sich Veränderungen in der Phasenverteilung wesentlich eher detektieren, d.h. bereits nach 1 Woche im Vergleich zu 10 Wochen bei makroskopischer Beobachtung. Die Abscheidung eines dünnen Ölfilms, der Makroskopisch in Emulsionen mit MHPC 2910 beobachtet wurde, ist unterhalb der Auflösungsgrenze (1 mm) der Ultraschallabtastung.



A



B



C

Abbildung 3-14: Ultraschallprofile MHPC-stabilsierter Emulsionen ohne Ethanol.  
 A: MHPC 2906 B: MHPC 2910 C: MHPC 2208

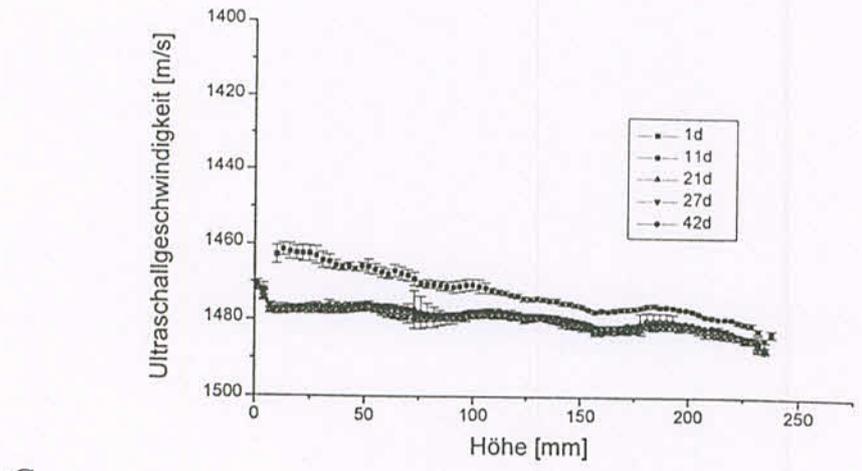
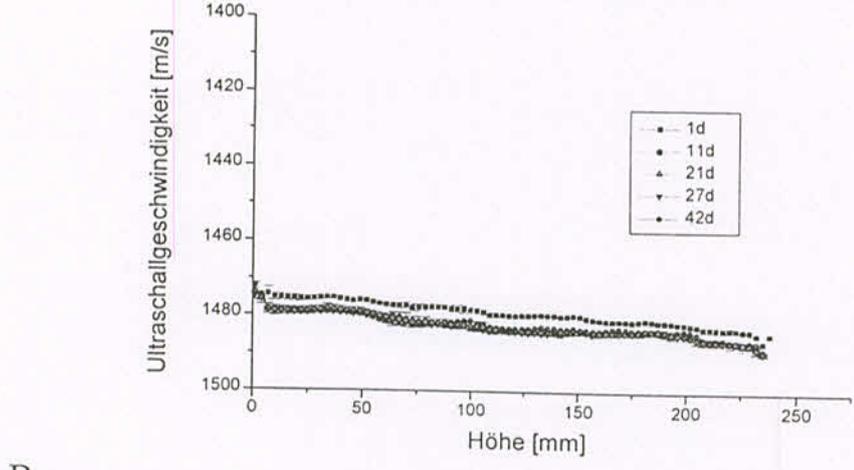
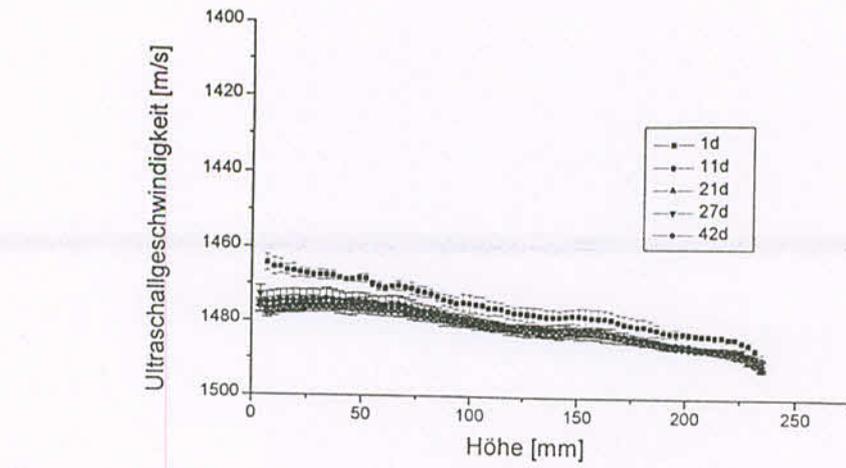


Abbildung 3-15: Ultraschallprofile MHPC-stabilisierter Emulsionen mit 5 % Ethanol.  
 A: MHPC 2906 B: MHPC 2910 C: MHPC 2208

### 3.3.5 Geruchsmessung

Veränderungen des Geruchsmusters konnte an MHPC-stabilisierten Emulsionen im Laufe der Lagerung mit Hilfe des AromaScan nicht detektiert werden. Als Ursache hierfür ist insbesondere der Wasseranteil in der äußeren Phase zu diskutieren, der, wie bei der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe bereits angeführt zu einer starken Nivellierung der Messsignale führt.

### 3.4 Zusammenfassung

MHPC-stabilisierte Emulsionen weisen bei Raumtemperatur eine hohe Lagerstabilität auf. Eine physikalische Stabilität wurde für alle untersuchten Proben mit bis zu 20 % Ethanolzusatz für einen Zeitraum von 12 Monaten nachgewiesen.

Die Lagerung im Schaukeltest beschleunigt die Destabilisierung und ermöglicht daher ein differenzierteres Bild. Makroskopisch können hier ein Aufrahmen frühestens nach 10 Wochen detektiert werden, teilweise begleitet von der Abscheidung eines dünnen Ölfilms. Während letzterer unterhalb der Auflösungsgrenze der Ultraschallabtastung liegt und nicht erfasst wird, kann das Aufrahmen differenzierter und schneller erkannt werden. Bereits nach 1wöchiger Lagerung kann bei ethanolfreien Systemen eine Unterscheidung bezüglich der Lagerstabilität getroffen werden.

Ethanolhaltige Systeme zeigen auch nach 6-wöchiger Lagerung im Schaukeltest keine signifikanten Anzeichen für eine Phasentrennung.

Für die Beurteilung der Veränderungen in der Teilchengröße kann die Partikelgrößenbestimmung eingesetzt werden um einen objektiven Parameter zu gewinnen. Erste deutliche Veränderungen in der Partikelgröße lassen sich in den untersuchten Systemen nach 3-monatiger Lagerung ablesen. Ergänzend ist eine mikroskopische Untersuchung zu empfehlen, um das Auftreten vereinzelter großer Tropfen, die außerhalb des Messbereiches liegen zu erkennen.

Rheologische Untersuchungen ergeben keine Änderung im Laufe der Lagerung, da die nur schwach strukturierten Zubereitungen keine Veränderung des Fließverhaltens zeigen.

## 4 Untersuchungen an Homöopathischen Salben

### 4.1 Einleitung

In Ergänzung zu den Untersuchungen an den Modellsystemen - Wasserhaltige Hydrophile Salbe und MHPC-stabilisierte Emulsionen – wurde zur Abstützung der gesammelten Erfahrungen ergänzend Halbfeste Zubereitungen in die Untersuchungen einbezogen, bei denen zum Teil Stabilitätsdaten des Herstellers vorlagen. Hierbei handelt es sich um homöopathische Salben auf der Basis der Wasserhaltigen Wollwachsalkoholsalbe, die eine mittlere Lagerstabilität aufweisen.

### 4.2 Grundlagen

Das Einarbeiten von alkoholischen Pflanzenextrakten in Salbengrundlagen erweist sich häufig als problematisch. Dies liegt zum einen an dem relativ hohen Ethanolgehalt des Drogenauszugs, zum anderen an den oft wechselnden Begleitstoffen des Extraktes. Diese Begleitstoffe können einerseits eine Erhöhung der physikalischen Stabilität bewirken (wie z.B. ein jahreszeitlich bedingt höherer Anteil an emulgatorartig wirkenden Saponinen), andererseits aber auch zu Instabilitäten führen (wie z.B. steigende Gerbstoffanteile je nach Herkunftsland der Droge), die zu einem vorzeitigen Brechen der jeweiligen Emulsion führen können.

Die für die folgenden Untersuchungen ausgewählte homöopathische Salbe enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Calendula-Urtinktur, gewonnen aus *Calendula officinalis L.* (*Asteraceae*), der Ringelblume. Inhaltsstoffe der Ringelblume sind u.a. wenige Prozent etherisches Öl, Calendulin, Calenduloside und einige weitere Triterpene und Flavonoide. Diesen Substanzen wird ein entzündungshemmender, bakterizider und granulationsfördernder Effekt zugeschrieben, sodass die Salbe als Fertigarzneimittel insbesondere bei schlecht heilenden Wunden und Geschwüren eingesetzt wird.

Die Urtinktur wird nach **Vorschrift 3a** des Homöopathischen Arzneibuches (HAB) hergestellt, sodass der Alkoholanteil an der Urtinktur gemäß Vorschrift folglich etwa 60% (m/m) beträgt. Da im vorliegenden Fall ohne weitere Potenzierung die Urtinktur als

Rezepturbestandteil eingesetzt wird, liegt der Ethanolgehalt des eingearbeiteten Extraktes bei dem oben angeführten Wert.

Als Salbengrundlage kommt in Übereinstimmung mit den Vorschriften des Homöopathischen Arzneibuchs Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe zum Einsatz.

Diese Grundlage stellt mit ihrem Emulgator, den Wollwachsalkoholen, eine Absorptionsbase dar, d.h. eine zur Wasseraufnahme befähigte Absorptionssalbe. Beim Aufbau der W/O-Absorptionsgele dominiert die Struktur der KW-Gele, wobei sowohl Cholesterin als auch Cetylstearylalkohol zum Aufbau des Gelgerüsts mit beitragen können (Abbildung 4-1).



Abbildung 4-1: Schematischer Aufbau einer W/O-Absorptionsgrundlage nach Junginger 1992.

Wird aus dieser Grundlage durch Einbringen von Wasser eine W/O-Emulsionscreme, so befindet sich das Wasser in Form von Tröpfchen in diesem System. Die zugesetzten W/O-Emulgatoren (Cholesterin, Lanette O) reichern sich bevorzugt an der Grenzfläche zwischen lipophiler Phase (weißes Vaseline) und Wasser an. Sie setzen dabei die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Paraffinen unter Ausbildung eines stabilen Grenzflächenfilmes herab (Abbildung 4-2). Die Emulgatormoleküle liegen in dieser Grenzfläche in einem flüssigkristallinen Zustand vor.

Dominierender Gerüstbildner bei der vorliegenden Wollwachsalkoholsalbe ist Vaseline mit seinen typischen Fransenmizellen. Diese W/O-Cremes stellen somit durch Gelgerüste stabilisierte Emulsionen dar.

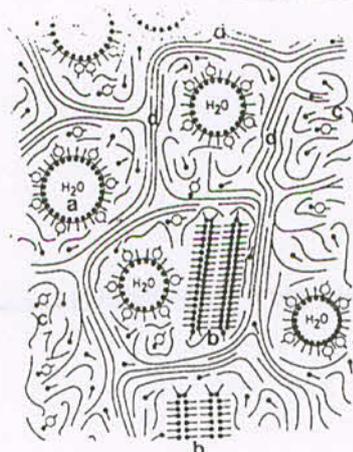


Abbildung 4-2: Schematischer Aufbau einer W/O-Creme nach Junginger 1992.

- a) Wassertropfen, durch Mischemulgatorsystem stabilisiert
- b) Überschusskristallat der Emulgatoren
- c) lipophile flüssige Phase mit gelöstem Emulgator
- d) lipophile Gelphase

Aufgrund ihres hohen Ethanol-Anteils befindet sich die Urtinktur in der hydrophilen Phase. Dies bedeutet, dass eventuelle Instabilitäten insbesondere auf Interaktionen des vorhandenen Ethanol und der Pflanzeninhaltsstoffe mit der Emulgatorschicht um den hydrophilen Bereich beruhen können. Diese Interaktionen können durch Veränderungen in der Grundlagenzusammensetzung verändert werden, d.h. zu einem stabileren oder weniger stabilen Produkt führen. Darüber hinaus ist es vorstellbar, dass Veränderungen im Herstellprozess, d.h. z.B. Einsatz eines anderen Maschinentyps, ebenfalls dazu beitragen die Lagerstabilität zu modifizieren.

Vor diesem Hintergrund wurden in die Untersuchungen 2 Rezepturvarianten einbezogen deren Herstellung zum einen auf einer Technikums-Prozessanlage (Koruma DISHO V 100/15) und zum anderen in einer Laborsalbenmaschine (Stephan UMC/ SK 5) erfolgte.

### 4.3 Untersuchte Rezepturvarianten

Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Untersuchten Rezepturvarianten.

Tabelle 4-1: Überblick über die drei untersuchten Rezepturvarianten

Pos.	Bestandteil	Variante A	Variante B
1	Calendula-Urtinktur (HAB 3a)	10.0	10.0
2	Eucerin anhydricum DAB 1997	-	35.0
3	Eucerin anh. mit Aluminiumstearat	35.0	-
4	Wollwachs DAB 1997	15.0	15.0
5	Paraffin, dickflüssig	12.5	12.5
6	Wasser, bidestilliert	27.5	27.5

#### 4.3.1 Rezepturvariante A

Zusammensetzung:

Pos. 1: Calendula-Urtinktur n. Vorschr. 3a des HAB	10.0	Teile
Pos. 3: Wollwachsalkoholsalbe mit Aluminiumstearat	35.0	Teile
Pos. 4: Wollwachs	15.0	Teile
Pos. 5: Paraffin, dickflüssig	12.5	Teile
Pos. 6: Wasser, bidestilliert	27.5	Teile

In Rezeptur A wurde die Grundlage dadurch modifiziert, dass die offizinelle Wollwachsalkoholsalbe nach DAB 1997 durch ein Produkt ersetzt wurde, das zusätzlich Aluminiumstearat enthielt. Diese Metallseife enthält ein Gemisch aus C<sub>16</sub>- (Hexadecansäure) und C<sub>18</sub>- (Octadecansäure) Kohlenstoffgrundkörpern, die als Aluminiumsalze ihrer jeweiligen Carbonsäuren vorliegen. Von diesem Zusatz erhoffte man sich durch Gelbildung und Grenzflächeneffekte des W/O-Emulgators eine verbesserte Lagerstabilität insbesondere auch bei erhöhter Lagertemperatur.

### 4.3.2 Rezepturvariante B

Zusammensetzung:

Pos. 1: Calendula-Urtinktur ( <b>HAB 3a</b> )	10.0	Teile
Pos. 2: Wollwachsalkoholsalbe n. <b>DAB 1997</b>	35.0	Teile
Pos. 4: Wollwachs	15.0	Teile
Pos. 5: Paraffin, dickflüssig	12.5	Teile
Pos. 6: Wasser, bidestilliert	27.5	Teile

Diese Variante ist das arzneibuch-konforme Fertigarzneimittel des Herstellers. Basis ist hier – entsprechend den Vorgaben des HAB die Wollwachsalkoholsalbe.

Das eingesetzte Wollwachs (*Golden Vliess; Westbrook Lanolin Company*) entsprach Arzneibuchqualität (DAB 10). Das Wasseraufnahmevermögen wurde im Analysenzertifikat mit 250% spezifiziert.

Als Emulgator nach **HAB** zugelassen werden hierbei Wollwachsalkohole eingesetzt. Das dickflüssige Paraffin dient zur Erhöhung der Geschmeidigkeit, also Herabsetzung der Duktilität der Salbe und Wasser als feuchtigkeitsspendender Faktor.

Für diese Rezepturvariante liegen umfangreiche Stabilitätsdaten des Herstellers vor. Deshalb dient sie als Vergleichsbasis für die Beurteilung der Ergebnisse der Rezepturvariante A.

### 4.4 Stabilitätsuntersuchungen

Die Lagerung im Kurzzeitstabilitätstest erfolgt bei drei unterschiedlichen Temperaturbedingungen, nämlich isotherm bei 20 bzw. 40 °C sowie im Schaukeltest bei –5 / 40 °C im 12stündigen Wechsel.

Die Charakterisierung der Proben erfolgt rheologisch, durch Geruchsmessung sowie Ultraschallabtastung. Zusätzlich werden transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von gefriergebrochenen Replica angefertigt.

Tabelle 4-2 gibt vorab eine Übersicht über die nachfolgend verwendeten Abkürzungen zur Identifizierung der jeweiligen Proben.

Tabelle 4-2: Erläuterung zu den verwendeten Abkürzungen (Dreierkombination)

1. Buchstabe	Herstellungs- apparatur	2. Buchstabe	Rezeptur- variante	3. Buchstabe	Lagerungsart
K	Koruma Prozessanlag e	A	Variante A	R	Raum- temperatur + 20 °C isotherm
W	Stephan	B	Variante B	S	Schaukeltest - 5 / + 40 °C

So bedeutet zum Beispiel die Kombination

*WAS* ⇨ System hergestellt auf der Stephan Salbenmaschine, Rezepturvariante A, gelagert im Schaukeltest für zwei Wochen

oder

*KBR* ⇨ System auf der Koruma produziert, Rezepturvariante B, gelagert für zwei Wochen bei Raumtemperatur.

#### 4.4.1 Viskosimetrie

Von jedem System, d.h. von jeder der drei Rezepturvarianten A, B und C, von jeder Herstellungsmethode (Koruma bzw. Stephan) sowie jeder Lagerungsart (Raumtemperatur, isothermer Stresstest und Schaukeltest) wurden jeweils Proben entnommen und hiervon die Fließkurven sowie die zugehörigen Fließgrenzen ermittelt.

##### 4.4.1.1 Fließverhalten

Abbildung 4-3 zeigt am Beispiel der Variante A, hergestellt mittels der Koruma DISHO V 100/15 und gelagert bei Raumtemperatur für 7 Tage, die rheologische Charakteristik der bearbeiteten Systeme auf.

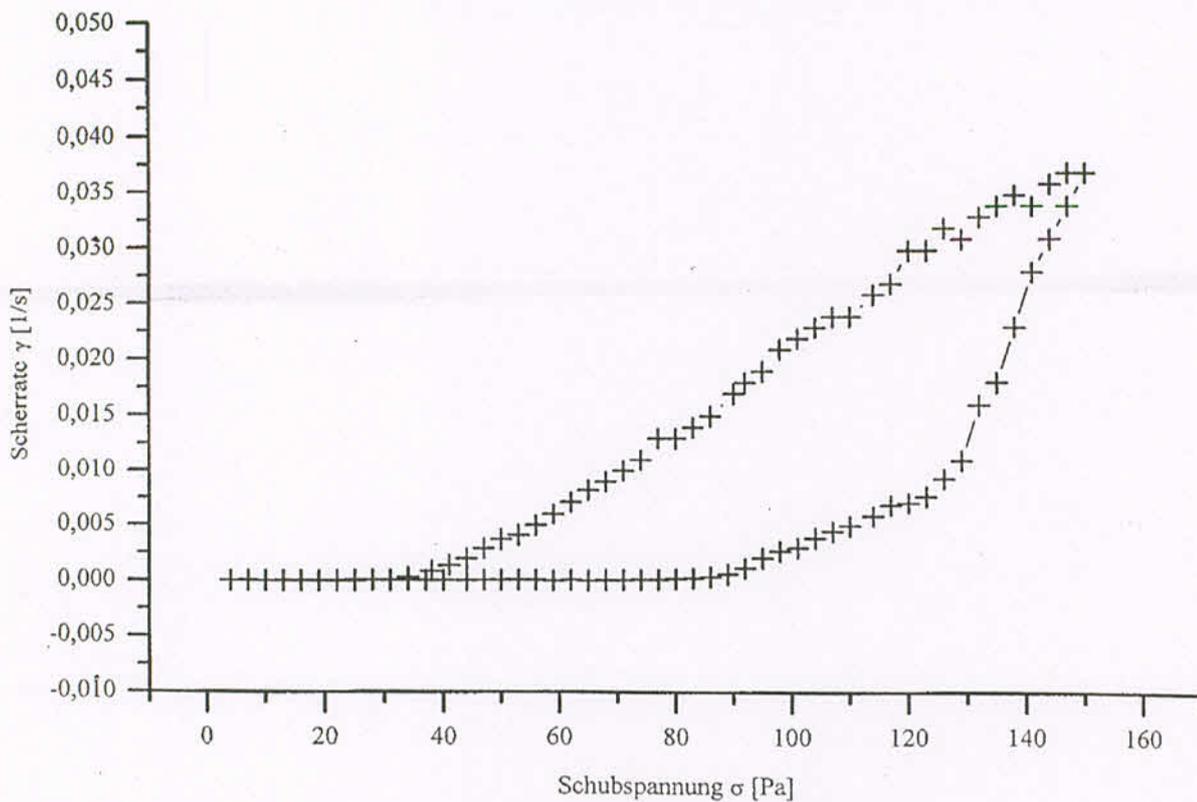


Abbildung 4-3: Fließkurve für Variante A, Herstellung Koruma

Aus Abbildung 4-3 lässt sich erkennen, dass es sich bei der W/O-Creme auf Basis der Wasserhaltigen Wollwachsalkoholsalbe um einen thixotropen Körper handelt, d.h. unter Scherbelastung tritt ein Strukturabbau ein, der während der Entlastungsphase von einem Aufbau der Struktur gefolgt wird; es ergibt sich eine Hysteresisschleife.

Vergleichbare Fließkurven werden auch mit den anderen Varianten und bei Herstellung in dem Stephansystem erhalten.

Tabelle 4-3 gibt die zugehörigen Fließgrenzen der jeweiligen Systeme wieder.

Tabelle 4-3: Fließgrenzen der Rezepturvarianten bei Raumtemperatur im Vergleich der einzelnen Herstellungsarten

Bezeichnung der Probe	Fließgrenze $\tau_0$ [Pa]
KAR	130
KBR	139
WAR	71
WBR	78

Bei gleicher Herstellungsart ergeben sich unterschiedliche Fließgrenzen für die jeweiligen Varianten. Dabei zeigt die Variante B die höhere Fließgrenze auf. Diese Unterschiede sind jedoch gering verglichen mit denjenigen, die sich bei Herstellung der gleichen Rezeptur mit unterschiedlichem Equipment ergeben.

#### 4.4.2 Oszillationsrheometrie

Die Oszillationsmessungen werden im linear-viskoelastischen Bereich der Proben bei einer Schubspannung von 50 Pa und einer Frequenz von 1 Hz vorgenommen, nachdem die Proben jeweils vor der Messung zwei Stunden bei + 20 °C äquilibriert wurden.

##### 4.4.2.1 Oszillationsrheometrie – Rezepturvariante A

Die Werte der Oszillationsmessungen für die Rezepturvariante A finden sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Oszillationsrheometrie / Rezepturvariante A (n=42)

Position	Charge	Elastischer Modul $G'$ [Pa]	Standardabweichung [Pa]	Phasenwinkel $\delta$ [°]	Standardabweichung [°]
1	KAR	12948	1200	26.25	0.57
2	KAH	15833	1074	34.35	0.51
3	KAS	15000	1867	32.98	0.51
4	WAR	2658	228	32.01	0.59
5 -	WAH	12779	579	34.51	0.48
6	WAS	8080	598	36.56	0.62

Die Lage des Speichermoduls (Elastischer Modul  $G'$ ) ist im Bereich von streichfähigen Zubereitungen wie beispielsweise Salben oder Cremes (ca.  $10^3$  bis  $10^4$  Pa).

Wie aus Abbildung 4-4 zu ersehen ist, steigt das Speichermodul  $G'$  nach thermischer Belastung im Vergleich zur Lagerung bei Raumtemperatur eindeutig an. Dieser Effekt ist bei den Proben besonders ausgeprägt, die mit der Stephanmaschine hergestellt wurden.

Bei der Betrachtung des Phasenwinkels  $\delta$  zeigt sich für beide Maschinentypen ein Anstieg bei geringer Standardabweichung der jeweiligen Probenreihen. Die Stephan-Herstellung ergibt geringere Veränderungen nach thermischer Belastung als die Herstellung in der Koruma-

Prozessanlage. Die Differenzen zwischen den Werten für den Stresstest und den Schaukeltest fallen äußerst gering aus.

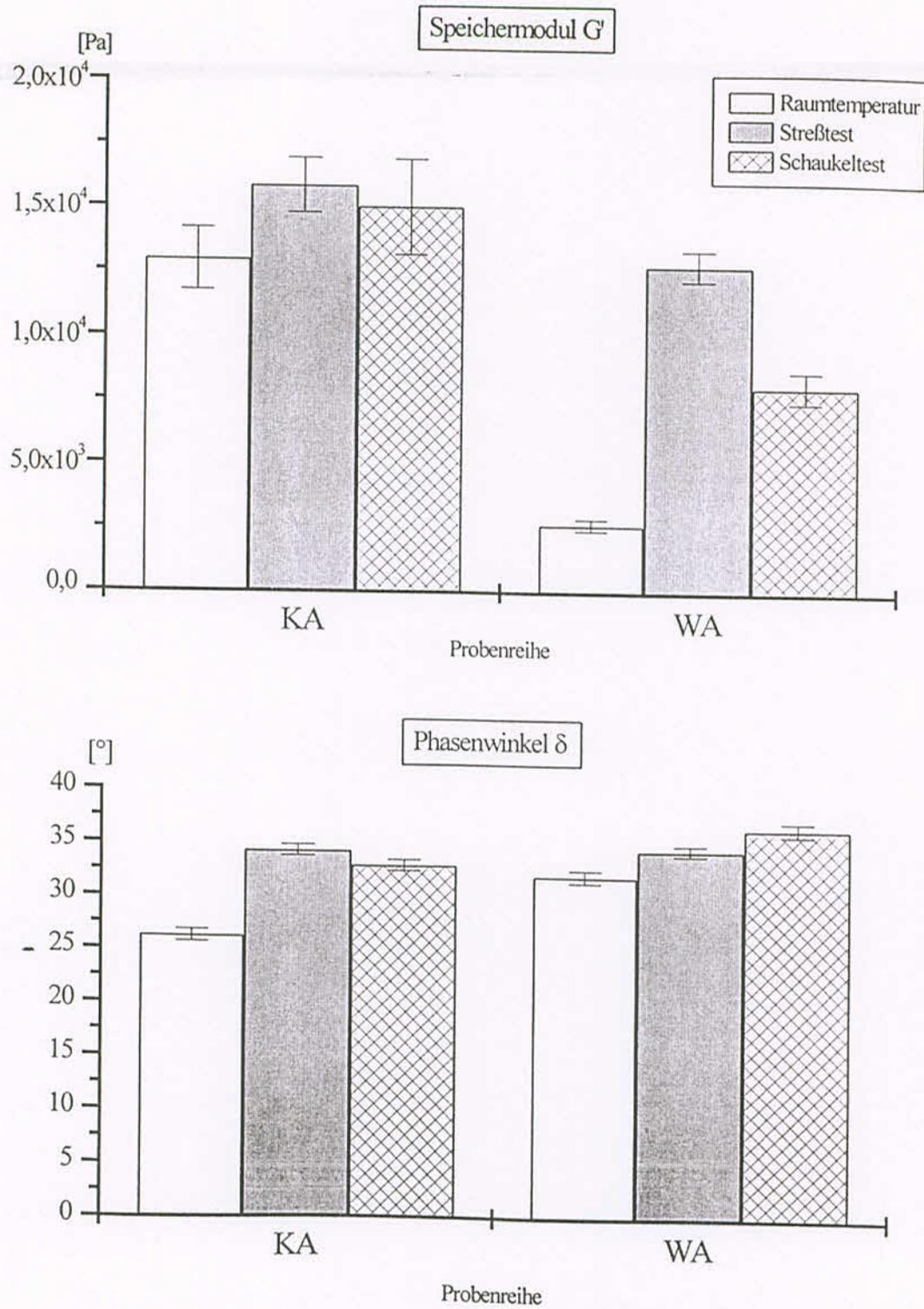


Abbildung 4-4: Speichermodul  $G'$  und Phasenwinkel  $\delta$  in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen und der Herstellung für Rezepturvariante A.

#### 4.4.2.2 Oszillationsrheometrie – Rezepturvariante B

Die gewonnenen Messdaten für die Variante B sind in Tabelle 4-5 aufgeführt.

Tabelle 4-5: Oszillationsrheometrie / Rezepturvariante B (n=42)

Position	Charge	Elastischer Modul $G'$ [Pa]	Standardabweichung [Pa]	Phasenwinkel $\delta$ [°]	Standardabweichung [°]
1	KBR	9624	514	21.92	0.32
2	KBH	16571	1490	27.63	0.32
3	KBS	16154	1020	27.01	0.48
4	WBR	11278	432	20.82	0.23
5	WBH	11574	470	22.92	0.43
6	WBS	12865	448	22.39	0.48

Die nachfolgenden Diagramme fassen diese Daten nochmals zusammen.

Hierbei fällt insbesondere der hohe Anstieg zwischen den Proben der Raumtemperaturlagerung im Vergleich zu den thermisch belasteten Systemen der Koruma auf. Diese Differenz ist bei der Herstellung mit der Stephan-Maschine deutlich geringer.

Gleiches gilt ebenfalls bei der Betrachtung der Werte der bei der Gegenüberstellung der beiden Herstellarten.

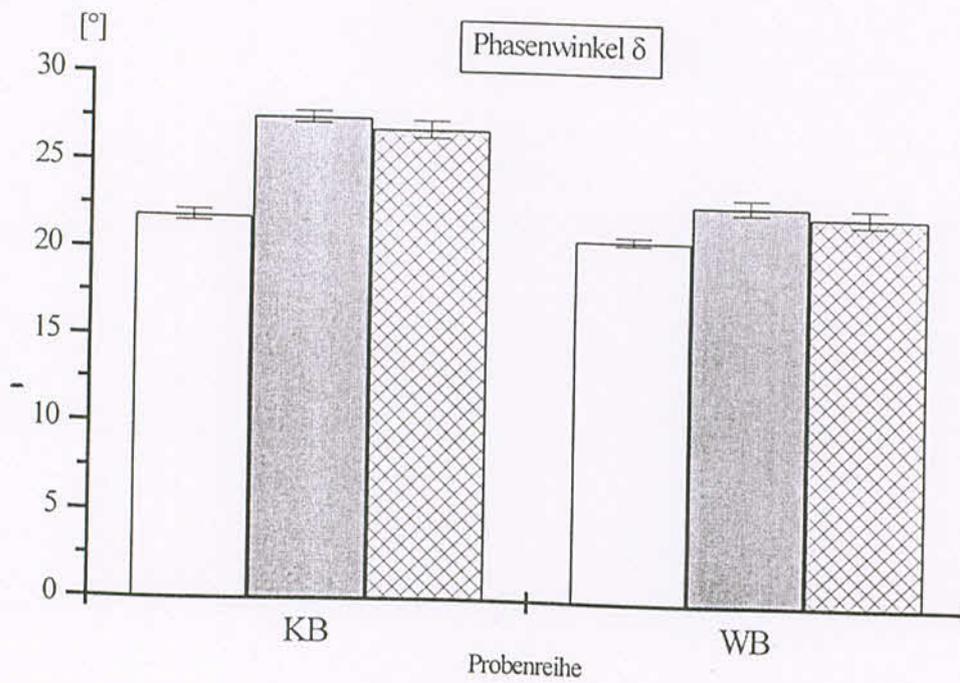
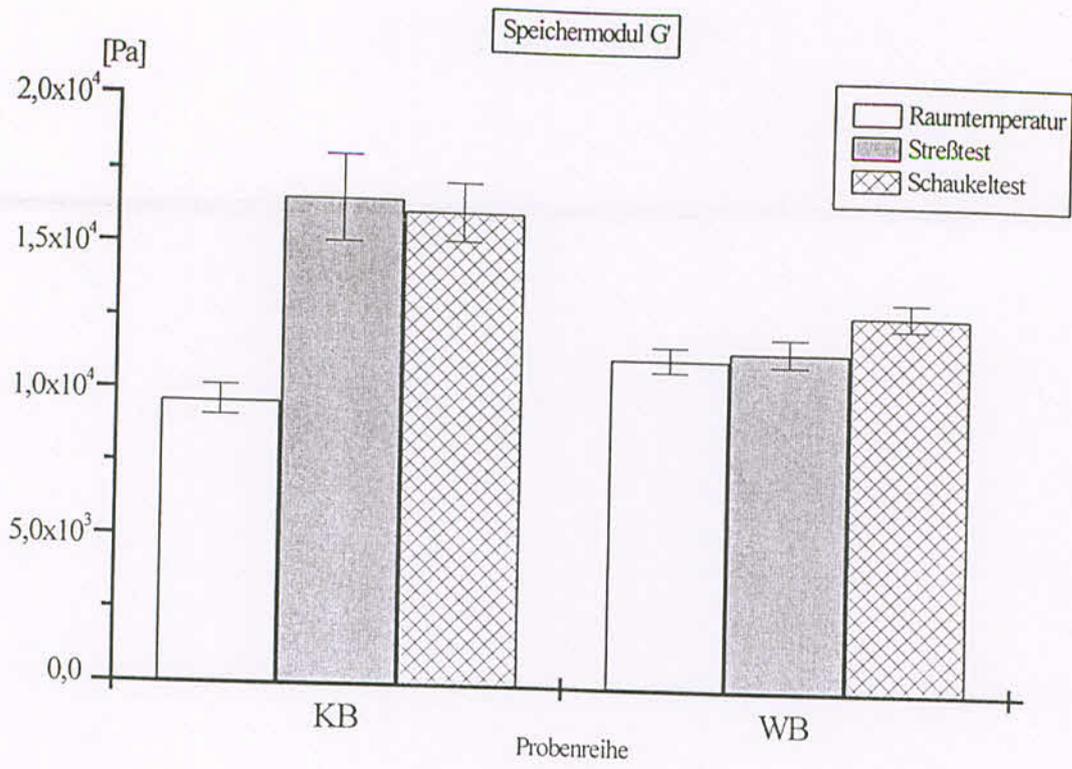


Abbildung 4-5: Speichermodul  $G'$  und Phasenwinkel  $\delta$  in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen und der Herstellung für Rezepturvariante B.

### 4.4.3 Vergleich der Messdaten

Tabelle 4-6 fasst die Veränderungen der oszillationsrheologischen Parameter für die untersuchten Proben zusammen.

Tabelle 4-6: Überblick über die Daten der Schwingungsrheometrie

Charge	Speichermodul $G'$		Phasenwinkel $\delta$	
	Prozentuale Steigerung der Werte für Raumtemperaturlagerung im Vgl. zum Schaukel- bzw. Stresstest		Prozentuale Steigerung der Werte für Raumtemperaturlagerung im Vgl. zum Schaukel- bzw. Stresstest	
	$R \leftrightarrow S$	$R \leftrightarrow H$	$R \leftrightarrow S$	$R \leftrightarrow H$
Var. A <i>Koruma</i>	+ 16 %	+ 22 %	+ 26 %	+ 31 %
Var. A <i>Stephan</i>	+ 204 %	+ 381 %	+ 7.8 %	+ 14 %
Var. B <i>Koruma</i>	+ 68 %	+ 72 %	+ 23 %	+ 26 %
Var. B <i>Stephan</i>	+ 14 %	+ 2.6 %	+ 7.5 %	+ 10 %

#### 1. Speichermodul $G'$

Rezepturvariante B weist für die Koruma-Proben prozentuale Steigerungen um 70 % im Vergleich der thermisch stärker belasteten Proben zu den bei Raumtemperatur gelagerten Salben auf. Dieser Trend setzt sich bei den Stephan-Proben nicht fort, hier werden nur Steigerungen von ca. 3 bzw. 14 % erreicht, sie liegen also weitaus niedriger.

Uneinheitlicher ist es hingegen bei der Rezepturvariante A; die Koruma-Proben weisen hier die gleichmäßigste Verteilung auf, wobei auch hier, wie bei der Variante B, die Messwerte der Stresstest- und der Schaukeltestlagerung wiederum im Bereich der Messschwankungen liegen, wie man an den sich überschneidenden Standardabweichungen unschwer erkennen kann (vgl. Abbildung 4-5). Das Stephan-System weist hingegen eklatant hohe Steigerungszahlen (+ 204 bzw. + 381 %) auf.

## 2. Phasenwinkel $\delta$

Der Vergleich der beiden Herstellarten ergibt, dass eine größere Konformität bei den Messdaten für die Stephan-Proben auftritt als bei denjenigen der Koruma-Proben.

Die Prozentzahlen der Tabelle 4-6 belegen eine im Vergleich zu den Speichermodulen G<sup>+</sup> insgesamt geringere Steigerung der Zahlen für den Phasenwinkel  $\delta$ .

In Bezug zur Variante A erkennt man die geringste Veränderung für das Stephan-System. Hier liegen die Veränderungen bei + 14 % im Gegensatz zu den Koruma-Proben mit gleichsam + 30 %.

Bei Variante B treten die Differenzen deutlicher zutage; die prozentuale Steigerung für die Koruma-Proben liegt im Mittel bei + 25 %, diejenige für die Stephan-Systeme hingegen bei maximal + 10 %.

### 4.4.4 Elektronische Nase – Aromascan A 32S

In Ergänzung zu den rheologischen Messungen werden die Proben aus dem Stabilitätsprogramm auch der Geruchsmessung zugeführt.

Für einen Untersuchungszyklus werden aus je zwei Lagergefäßen von jeder Rezepturvariante und den drei Lagerungsarten (Raumtemperatur, Stresstest und Schaukeltest) je drei Proben oben und unten aus einer Kruke genommen. Die Untersuchungszyklen werden zur statistischen Absicherung 7-fach wiederholt

#### 4.4.4.1 Variante A - Vergleich Koruma/Stephan

Abbildung 4-6 zeigt das Ergebnis der PCA-Analyse der Rezepturvariante A bei unterschiedlicher Herstellung. Die Datenreduktion zeigt eine befriedigende Güte (ca. 83 %) bei deutlicher Trennschärfe zwischen den beiden unterschiedlichen Herstellarten. Durch den Gesamtüberblick geht hier etwas die ebenso klare Differenzierung innerhalb der einzelnen Herstellungsmethoden Koruma bzw. Stephan verloren, obwohl jeweils eine prägnante Separation zwischen den bei Raumtemperatur und den bei thermisch höherer Belastung gelagerten Proben gegeben ist.

Auch hier liegt die MQR-Faktor im Bereich zwischen 5 und 9, und weisen damit wiederum auf eine erkennbare Trennung zwischen den beiden Herstellungsmethoden hin.

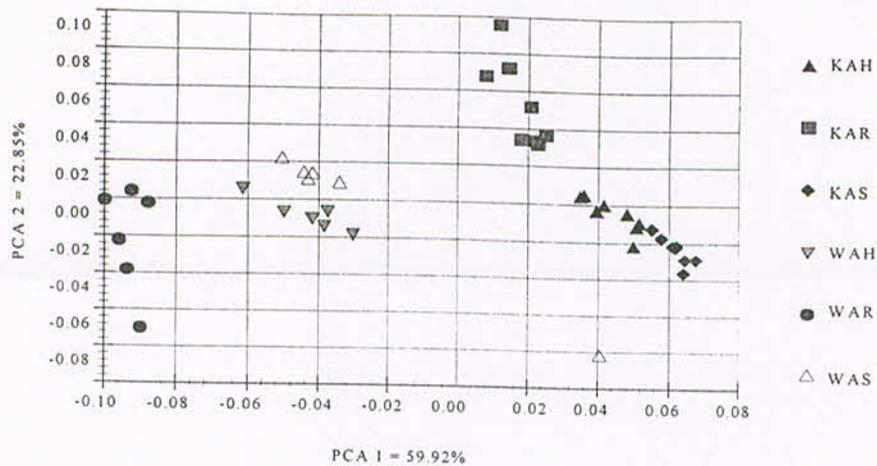


Abbildung 4-6: PCA-Plot zum Vergleich der Rezepturvariante A bei unterschiedlicher Herstellung

Nachfolgend soll aufgrund der relativ ähnlichen Diagramme exemplarisch die grundsätzliche Trennungsmöglichkeit zwischen verschiedenen Systemen dargestellt werden.

#### 4.4.4.2 Variante B - Stephan-Salbenmaschine

Abbildung 4-7 belegt klar, dass eine Trennung dieser Proben nicht mehr möglich ist.

Die MQR-Faktoren liegen in diesem Beispiel bei 0.2 (WBH vs. WBR) bis 1.2 (WBH vs. WBS) und damit weit unter dem geforderten Schwellenwert von 3.0; d.h. eine Trennung ist in diesem Bereich nicht mehr möglich. Durch die thermische Belastung ergeben sich offensichtlich keine nachweisbaren Veränderungen in den Proben.

In Übereinstimmung mit den rheologischen Befunden und weist dies eindeutig auf die vergleichsweise gute Lagerstabilität hin.

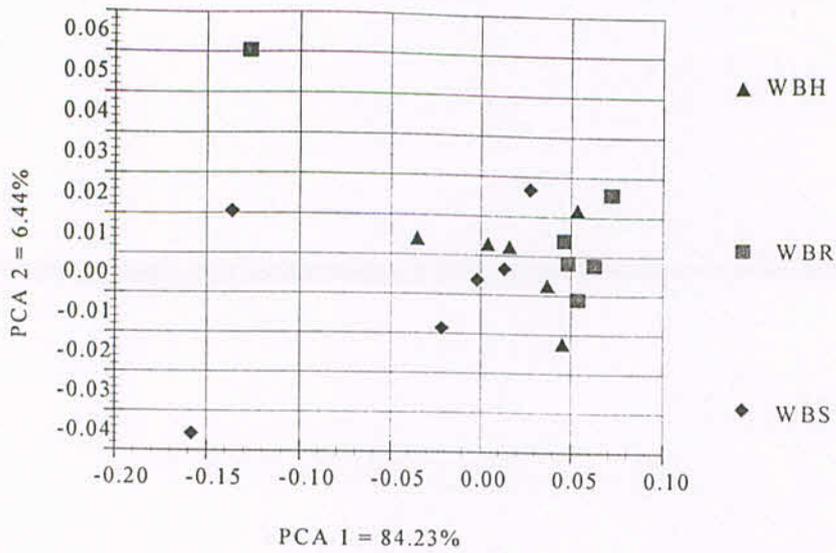


Abbildung 4-7: PCA-Plot der Rezepturvariante B / Herstellung Stephan

#### 4.4.4.3 Vergleich Entnahme Kruke oben vs. unten

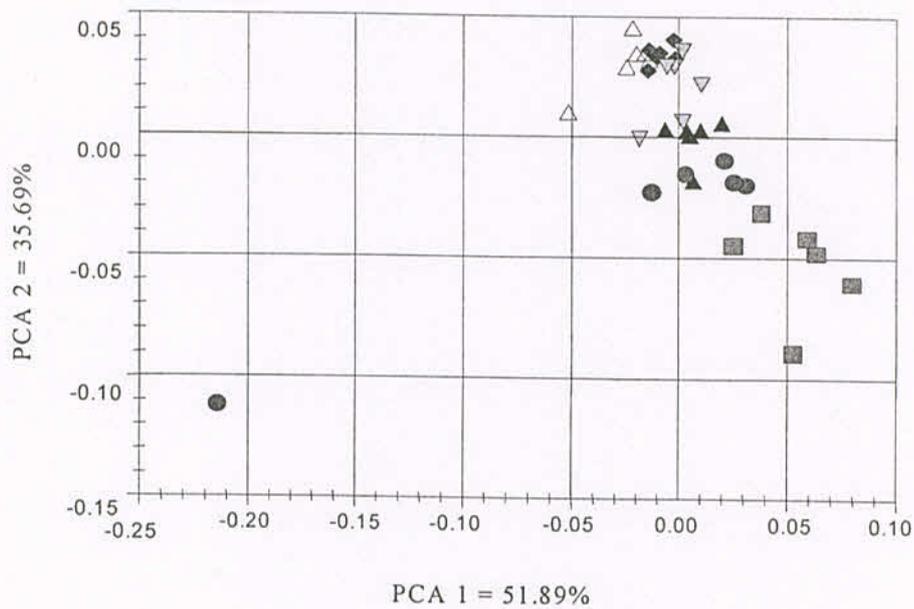


Abbildung 4-8: Vergleich der Entnahme aus dem oberen und dem unteren Krukenbereich an Beispiel Rezepturvariante A / Herstellung Stephan

Abbildung 4-8 zeigt sehr einprägsam, dass eine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Entnahmebereichen in der Messung mit der elektronischen Nase, wie auch rheologisch, keine ersichtlichen Differenzierungsmöglichkeiten ergibt. Dies bedeutet, dass der Entnahmeort bei dieser Zubereitung unwesentlich ist, da die Daten, gleich ob man oben oder unten aus der Kruke entnimmt, zum gleichen Ergebnis führen. Eine Entmischung der Probe – Aufrahmen oder Sedimentieren - ist demnach nicht gegeben.

Die gleiche Aussage lässt sich auch für alle anderen untersuchten Proben treffen.

#### 4.4.5 Vergleich der Messdaten

Die nachfolgenden Tabellen fassen die Ergebnisse der Geruchsmessungen anhand der MQR-Faktoren zusammen. Dabei ist zu beachten, dass die MQR-Faktoren jedoch abhängig sind von der Wiedergabequalität der Berechnungsmethode, also den PCA-Dimensionen, die für jeden Messzyklus individuell unterschiedlich sind. Folglich dürfen die MQR-Faktoren nicht als isolierte Einzelwerte betrachtet werden sondern sind besser als Vergleichsbasis innerhalb eines Messzyklus geeignet.

Tabelle 4-7: MQR-Faktoren der geruchsanalytischen Trennung der Proben der Variante A

MQR	KAR	KAH	KAS	WAR	WAH	WAS
KAR	X	3.4	2.6	2.5	3.2	2.4
KAH	3.4	X	2.2	3.6	4.8	4.2
KAS	2.6	2.2	X	5.2	5.8	4.9
WAR	2.5	3.6	5.2	X	2.8	1.9
WAH	3.2	4.8	5.8	2.8	X	0.9
WAR	2.4	4.2	4.9	1.9	0.9	X

Diese Datensätze zeigen deutlich, dass eine Differenzierung zwischen den Lagerbedingungen sowie den Herstellungsarten möglich ist.

Eine ebensolche Aussage lässt sich für Variante B treffen (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: MQR-Faktoren der geruchsanalytischen Trennung der Proben der Variante B

MQR	KBR	KBH	KBS	WBR	WBH	WBS
KBR	X	2.0	2.9	2.0	2.5	2.5
KBH	2.0	X	3.3	2.9	3.7	3.7
KBS	2.9	3.3	X	3.3	3.5	3.3
WBR	2.0	2.9	3.3	X	1.9	2.4
WBH	2.5	3.7	3.5	1.9	X	0.5
WBS	2.5	3.7	3.3	2.4	0.5	X

Das Meßsystem erlaubt somit eine eindeutige und reproduzierbare Trennung zwischen den Koruma-Proben und den jeweiligen Stephanproben.

Für die Unterscheidung der unterschiedlichen thermischen Belastung lassen sich am Beispiel der einer Herstellungsart (z. B. Koruma > K <) ein und derselben Variante (z. B. > B <) folgende Aussagen treffen: Die Werte der MQR-Faktoren, die die Trennung zwischen den einzelnen Herstellungsarten charakterisieren, liegen mit Zahlen zwischen 3.3 (KBH vs. KBS), 2.0 (KBR vs. KBH) und 2.9 (KBR vs. KBS) vergleichsweise niedrig, sind aber innerhalb einer Problemstellung, die sich nur mit der Differenzierung der einzelnen Lagerungsarten einer einzigen Rezepturvariante befasst, aussagekräftig genug. Dieses Beispiel kann ohne Einschränkung auf die übrigen Rezepturvarianten und beide Arten der Herstellung übertragen werden. Dabei ergeben sich bei der Herstellung mit der Stephan UMC/SK 5 für alle Rezepturvarianten niedrigere MQR-Faktoren als für die entsprechenden Zubereitungen, die auf der Prozessanlage Koruma DISHO V 100/15 produziert wurden.

Eine Differenzierung zwischen der Entnahme aus den unterschiedlichen Bereichen des Lagergefäßes ergibt sich nicht. Dies bestätigt, dass die Instabilität der Wasserhaltigen Wollwachsalkoholsalben nicht mit einer Phasenseparation im Sinne eines Aufrahmens oder Sedimentierens einhergeht.

#### 4.4.6 Ultraschallabtastung

Zur Erfassung einer möglichen Phasentrennung während der Lagerung wurde Rezepturvariante B mit Hilfe des AcoustiScan über einen Zeitraum von 5 Wochen und isothermer Lagerung bei 20 und 40 °C sowie im Schaukeltest untersucht.

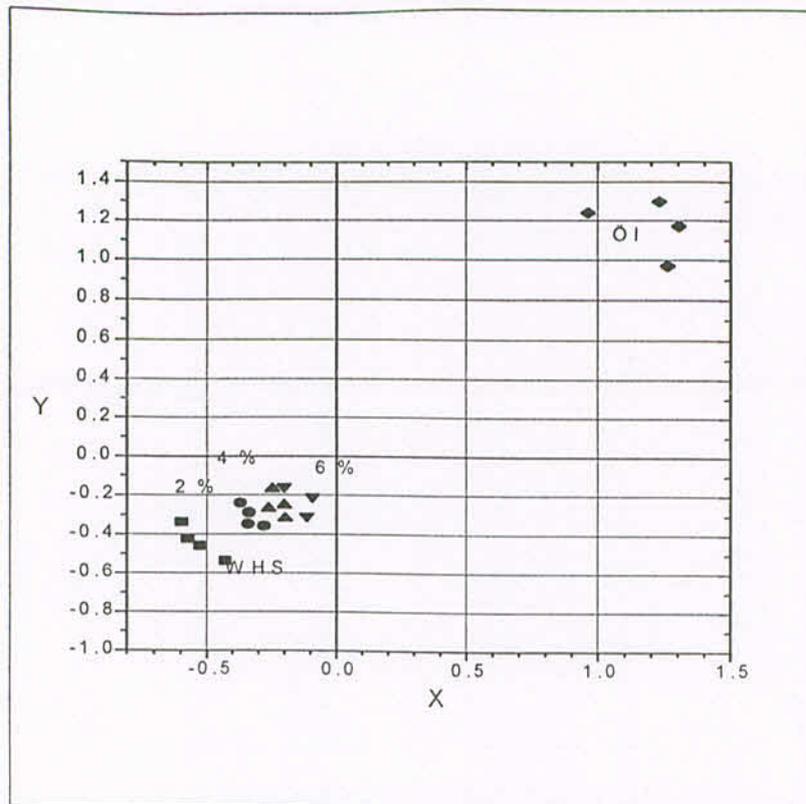
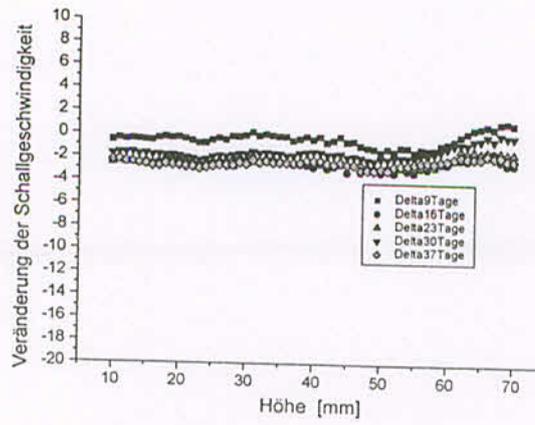


Abbildung 2-34: Sammon-Plot der Geruchsmuster von WHS, WHS mit äth. Öl und äth. Öl

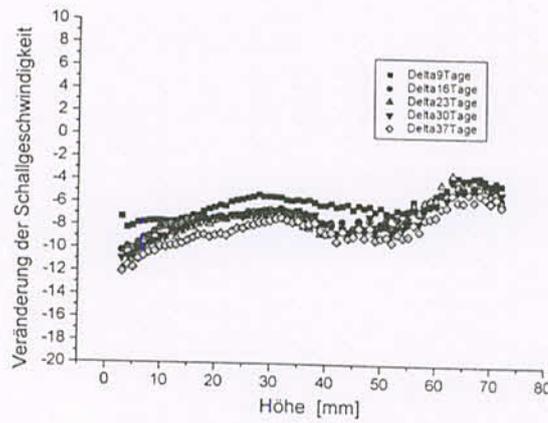
Es kommt zu keiner Überschneidung der einzelnen Geruchscluster. Weiterhin ist erkennbar, dass in dem Sammon-Plot die Systeme annähernd vom WHS-Gebiet bis zum Gebiet des ätherischen Öls auf einer Geraden liegen. Diese Tatsache resultiert aus dem Auswertalgorithmus nach Sammon, der die zweidimensionale Änderung der Zusammensetzung (WHS und steigende Mengen Öl) entsprechend als Änderung auf einer Geraden liegend wiedergibt.

Tabelle 2-36: Quality-Factors der Geruchsanalyse von WHS mit verschiedenem Gehalt an ätherischem Öl

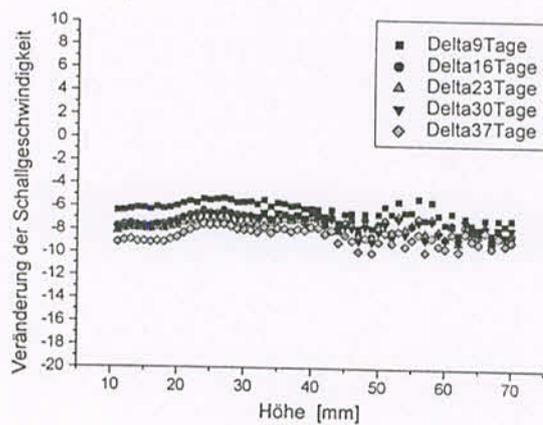
	WHS	WHS + 4 %äth Öl
WHS	-	4,1
WHS + 2 % äth. Öl	2,7	1,7
WHS + 4 % äth. Öl	4,1	-
WHS + 6 % äth. Öl	4,4	1,2
Äth. Öl	14,9	13,9



isotherme Lagerung bei 20 °C



isotherme Lagerung bei 40 °C



Schaukeltest -5/+40 °C

Abbildung 4-10: Veränderung des Ultraschallgeschwindigkeitsprofils in Abhängigkeit von der Lagerdauer und den Lagerbedingungen

Lagerung bei 20 °C führt nur zu geringen Änderungen im Ultraschallgeschwindigkeitsprofil, die noch innerhalb der Streubreite der Ausgangswerte liegen. Dies deutet auf geringfügige Veränderungen auch unter diesen Lagerbedingungen hin. Ein Abfall oder Anstieg der Kurve ist nicht zu erkennen, d.h. es besteht keine Tendenz zur Phasentrennung durch Aufrahmen oder Sedimentieren. Signifikant stärker ausgeprägt sind die Veränderungen die sich bei thermischer Belastung ergeben. Hierbei unterscheiden sich die Kurven bereits nach einwöchiger Lagerung eindeutig von den Ausgangswerten. Der Prozess schreitet im Zuge der weiteren Lagerung beständig fort. Ein klarer Unterschied zwischen der Lagerung im Schaukeltest und der isothermen Lagerung bei 40 °C ist nicht zu erkennen. Es deutet sich jedoch bei der isothermen Lagerung eine geringe Tendenz zur Phasenseparation an, dadurch gekennzeichnet durch die Differenzen im oberen Teil des Lagergefäßes anscheinend etwas geringer ausfallen als im unteren Teil des Lagergefäßes. Als Ursache für den Anstieg im oberen Kurvenabschnitt ist ein geringfügiges Abdunsten des Alkohols in die Gasphase über der Probe zu diskutieren.

Die Messungen mit dem AcoustiScan bestätigen somit die Resultate der rheologischen Untersuchungen sowie der Geruchsmessung, dass Rezepturvariante B eine begrenzte Stabilität aufweist und sich diese Veränderung bereits nach 1-wöchiger Lagerung erstmals nachweisen lässt. Da es nach dieser Zeit zu keinem Stillstand der Veränderungen kommt, sind kurzfristige Umlagerung zu einer stabilen Struktur, wie sie unmittelbar nach der Herstellung durchaus vorkommen könnten, auszuschließen. Es handelt sich demnach wirklich um eine verminderte Lagerfähigkeit. Auch wenn aus den 20 °C-Messungen alleine nicht dieser Rückschluss möglich ist, so bekräftigen sie dennoch den Rückschluss, dass die beobachteten Veränderungen auch bei niedrigen Lagertemperaturen ablaufen.

#### 4.5 Zusammenfassung

Die Untersuchungen an dem Praxisbeispiel „Homöopathische Salbe“ zeigen, dass die entwickelte Untersuchungsstrategie in der Lage ist instabile Formulierungen klar zu erkennen. Die Stabilitätsaussage deckt sich mit den Erkenntnissen des Herstellers. Demnach ist Rezepturvariante B besser lagerfähig als Variante A. Die Herstellung mit der Stephan-Salbenmaschine ist in der Lage die Stabilität der Rezeptur B zu verbessern.

Im Vergleich zum konventionellen Stabilitätsprogramm, bei dem Instabilitäten für Rezeptur A erstmals nach einem Monat detektiert wurden, zeigen sich diese Instabilitäten im entwickelten Kurzzeittest bereits nach einwöchiger Lagerung.

Von den eingesetzten Untersuchungsmethoden erweist sich insbesondere die Oszillationsrheologie als wichtig. Zur Absicherung dieser Befunde eignen sich sowohl die Geruchsmessung wie auch die Ultraschallabtastung. Letztere erweist sich als sehr empfindliches Verfahren nicht nur um eine Phasentrennung zu erfassen sondern auch um strukturelle Veränderungen zu verfolgen. Der Vorteil der Geruchsmessung liegt im geringen Materialbedarf und in einem hohen Grad der Automatisierbarkeit, weshalb sie als Screening-Methode empfehlenswert erscheint. Die Partikelgrößenmessung liefert für diese Art der W/O-Cremes keine verwertbaren Informationen, da die Struktur im erkalteten Zustand zu komplex ist um definierte Einzelsignale erhalten zu können.

## 5 Wissenschaftlich-technischer und wirtschaftlicher Nutzen der Untersuchungen

Aus den Untersuchungen ergibt sich folgende Strategie für die Stabilitätsprüfung an Salben, Cremes und Emulsionen:

Die Lagerung der Proben sollte vorzugsweise in einem Schaukeltest mit einem Wechsel der Temperatur im Bereich  $-5/40$  °C erfolgen.

Zur empfindlichen Charakterisierung werden folgende Methoden empfohlen, je nachdem ob es sich um strukturierte halb feste Zubereitungen oder gießfähige Emulsionen handelt:

### 1. Halb feste Zubereitungen:

Basis der Charakterisierung sollte die Oszillationsrheologie sein. Sie erlaubt es empfindlich und reproduzierbar strukturelle Veränderungen zu erfassen. Die Untersuchung von Proben aus unterschiedlichen Bereichen kann die Empfindlichkeit der Aussage steigern und helfen eine beginnende Phasenseparation zu erkennen. Die Aussagekraft lässt sich durch eine statistische Bewertung der Daten erhöhen. Die Rheologie sollte durch die Ultraschallabtastung ergänzt werden, die sich ebenfalls als eine sehr sensitive Methode erwies. Bei Proben, die eine zu hohe Dämpfung aufweisen (wie z.B. Wasserhaltige Hydrophile Salbe), kann dies schnell in einer Voruntersuchung festgestellt werden, sodass keine unnötigen Kapazitäten gebunden werden. Die Geruchsmessung bietet sich - eine ausreichende Differenzierfähigkeit für die jeweilige Probe vorausgesetzt - als Screening-Methode an, da sie eine weitgehende Automatisierbarkeit erlaubt.

### 2. Gießfähige Emulsionen

Basis der Charakterisierung sollte hier die Ultraschallabtastung sein, um Veränderungen in der Phasenverteilung sehr frühzeitig zu erkennen. Als Ergänzung empfiehlt sich die Partikelgrößenmessung um Koaleszenz nachweisen zu können. Rheologische Messungen erscheinen bei einer unstrukturierten Außenphase im Kurzzeittest verzichtbar. Der Einsatz der Geruchsmessung hängt davon ab ob eine geruchliche Differenzierung möglich ist. Bei hoch wasserhaltigen Systemen ist beim Einsatz einer elektronischen Nase auf Basis leitfähiger Polymere kein Unterschied messbar.

Aus den Untersuchungen lässt sich ableiten, dass unzureichend stabile Formulierungen bei Anwendung der oben dargestellten Strategie sich in einem Kurzzeittest sicher erkennen lassen. Kommt es innerhalb einer 2wöchigen Lagerung bereits zu Veränderung, so ist davon

auszugehen, dass eine 12monatige Haltbarkeit nicht sicher erreicht wird. Lassen sich in dieser Zeit keine Veränderungen erkennen, so kann eine längere Lagerfähigkeit vorausgesetzt werden. Eine genauere Differenzierung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch noch nicht möglich, d.h. die Untersuchungsstrategie hilft primär Instabilitäten früher als bei konventioneller Lagerung zu erkennen.

Hierdurch lassen sich die anfallenden Untersuchungskosten bei der Entwicklung eines halbfesten Produktes bis hin zur Produktionsreife zu reduzieren, da Formulierungs- oder Prozessvarianten, die zu Produkten mit ungenügender Haltbarkeit führen, frühzeitig aus dem weiteren Untersuchungsprogramm eliminiert werden können. Am Beispiel einer Homöopathischen Salbe konnte z.B. gezeigt werden, dass eine Verfahrensumstellung ein stabileres Produkt erwarten lässt, während der Austausch eines bestimmten Hilfsstoffes nicht zum gewünschten Erfolg führt.

Daraus lässt sich ableiten, dass im Bereich der Verfahrensoptimierung sich ebenfalls ein beachtliches Einsparpotential ergibt, da auch bei jeder Verfahrensumstellung umfangreiche Stabilitätstests notwendig sind, um eine gleichbleibende Qualität zu dokumentieren. Ferner könnte so relativ rasch der Einfluss einer Veränderung bei der Herstellung oder neue Verfahrenstechniken bezüglich ihres Einflusses auf die Stabilität beurteilt werden.

## 6 Material und Methoden

### 6.1 Substanzen

#### 6.1.1 Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A (Lanette N<sup>®</sup>)

Lanette N<sup>®</sup> ist die Firmenbezeichnung der Firma Henkel für Emulgierenden Cetylstearylalkohol Typ A (EAB 1997). Lanette N<sup>®</sup> besteht aus 9 Teilen Cetylstearylalkohol und zu einem Teil aus Cetylstearylalkoholsulfat als Natriumsalz (Fiedler 1996).

Typ : Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A

Chargen : 666247, 18007 und 287132.

Hersteller : Henkel KgaA, D-40191 Düsseldorf.

Die verwendeten Chargen entsprechen den Anforderungen des Arzneibuches (DAB 1996).

#### 6.1.2 Weißes Vaseline

Typ : Merkur 771

Charge : G 2726281195 MG

Hersteller : DEA Mineralöl-AG, D-22204 Hamburg.

#### 6.1.3 Dickflüssiges Paraffin

Typ : Merkur Weißöl Pharma 240

Hersteller : DEA-Mineralöl-AG, 22204 Hamburg.

Die Dichte betrug 0,870 g/cm<sup>3</sup>. Der Wert lag in dem vom Arzneibuch geforderten Bereich.

#### 6.1.4 Natriumchlorid

Zur Destabilisierung der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe wurde Solse<sup>®</sup> Siedespeisesalz verwendet.

Typ : Solse<sup>®</sup> Siedespeisesalz

Charge : 601939

Hersteller : Solvay Salz GmbH, Karlstraße 80, D-47495 Rheinberg.

Das Kochsalz besaß laut Analysenzertifikat einen Reinheitsgehalt von 99,9 %.

#### 6.1.5 Calciumchlorid

Zur Destabilisierung der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe wurde alternativ Calciumchlorid-Dihydrat verwendet.

Charge : 36754.020C6

Hersteller : E. Wasserfuhr GmbH, Röhfeldstraße 46, D-53227 Bonn.

Der Gehalt des Calciumchlorid-Dihydrats betrug laut Analysenzertifikat 99,4 %.

#### 6.1.6 Sorbinsäure

Zur Konservierung der Cremesysteme bei Langzeitversuchen wurde Sorbinsäure verwendet.

Charge : 73754138

Lieferant : Caesar&Loretz GmbH, D-40721 Hilden.

#### 6.1.7 Wasser

Wasser wurde in bidestillierter Form verwendet.

Zur Herstellung der Cremesysteme wurde das bidestillierte Wasser kurz vorher abgekocht und auf die Herstellungstemperatur der Creme abkühlen gelassen.

### 6.1.8 Ätherische Öle

#### **Pfefferminzöl**

Pfefferminzöl, doppelt rektifiziert, naturidentisch.

Charge : 490786

Hersteller : Cosnaderm, Siemensstraße 12, D-68526 Ladenburg.

#### **Eucalyptusöl**

Eucalyptusöl Globulus.

Charge : 572541

Hersteller : Cosnaderm, Siemensstraße 12, D-68526 Ladenburg.

#### **Orangenöl**

Orangenöl, süß, natürlich.

Charge : 522068

Hersteller : Cosnaderm, Siemensstraße 12, D-68526 Ladenburg.

#### **Thymianöl**

Thymianöl, hell, naturidentisch.

Charge : 451386

Hersteller : Cosnaderm, Siemensstraße 12, D-68526 Ladenburg.

### 6.1.9 Methylhydroxypropylcellulosen

Die wichtigsten Kenngrößen der verwendeten Methylhydroxypropylcellulosen MHPC (Metolosen, Shin Etsu, J-Tokyo) sind in der nachfolgend tabellarisch aufgeführt. Die Celluloseether entsprechen den Monografien „Hypromellose“ EAB 1997 bzw. „Hydroxypropylmethylcellulose 2208“, „Hydroxypropylmethylcellulose 2906“ und „Hydroxypropylmethylcellulose 2910“ USP XXIII.

Methylhydroxypropylcellulose MHPC				
USP-Substitutionstyp		2208	2906	2910
Herstellerbezeichnung		Metolose 90 SH 100	Metolose 65 SH 50	Metolose 60 SH 50
Charge		509026	509063	601044
$\eta$ [Pa s] ( $\gamma = 10 \text{ s}^{-1}$ )	a (2)	112	61	56
$[\eta]$ [g cm <sup>-3</sup> ] (Huggins)	c	273	242	237
$M_m$ [g mol <sup>-1</sup> ] (SMH)	c	51500	44900	43900
DP	c	268	228	212
Methylgehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	b	23.6	28.0	28.8
Hydroxypropylgehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	b	5.5	4.6	8.9
DS (Methyl)	c	1.44	1.74	1.86
MS (Hydroxypropyl)	c	0.18	0.16	0.29
TG % [m m <sup>-1</sup> ]	a (1)	4.3	3.2	2.7
KF Wassergehalt % [m m <sup>-1</sup> ]	a (1)	4.4	3.9	2.9
$\sigma_{\text{Luft}}$ [mN m <sup>-1</sup> ] (Platte)	a (3)	50.9	49.3	46.3
$\gamma_{\text{MCT}}$ [mN m <sup>-1</sup> ] (ADSA)	a (3)	14.7	13.4	12.2
$T_{\text{trüb}}$ [°C]	a (3)	75	67	57
$T_{\text{gel}}$ [°C]	a (3)	76	64	56
$\rho$ [g cm <sup>-3</sup> ]	a (3)	1.0056	1.0054	1.0048
N	a (3)	1.3369	1.3362	1.3369

Abbildung 2-44 zeigt den PCA-Plot für WHS-Proben mit 3 % NaCl und 0,5 % Thymianöl als Geruchsmarker nach der Lagerung unter verschiedenen Bedingungen. Hier wie auch beim Zusatz einer Mischung aus Orangen- und Thymianöl (Abb. 2-45) tritt eine Nivellierung ein. Offensichtlich dominiert hier Thymianöl das Geruchsmuster in ähnlicher Weise wie Wasser bei den Messungen mit dem AromaScan, sodass keine Differenzierung mehr möglich ist.

#### 2.3.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Geruchsmessung

Die Ergebnisse der Geruchsmessung hängen stark vom verwendeten Gerätetyp ab. Nachteilig an dem Aromascan scheint die hohe Ansprechbarkeit auf Wasser, verbunden mit einer geringen Differenzierungsvermögen für den Wassergehalt zu sein, wie es auch die neuere Literatur beschreibt (Horner, Keil 1999). Hier waren Wassergehaltsunterschiede von größer 10 %, wie sie bei einer WHS mit 5 % NaCl nach einer Woche zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes auftraten, nicht detektierbar. Auch konnte eine WHS von einer Hydrophilen Salbe mit 80 % Wasser nicht getrennt werden. Eine bessere Differenzierung im Gehalt war bei der Einarbeitung von ätherischen Ölen gegeben. Es konnten Unterschiede von 1 % ätherischem Ölgehalt in der WHS eindeutig getrennt werden. Dennoch vermochte die Einarbeitung von ätherischen Ölen bei Systemen, die während der Lagerzeit eine Phasenseparation zeigten und damit verbunden unterschiedliche Geruchsmuster zwischen Proben aus dem oberen und unteren Teil des Lagergefäßes aufweisen sollten, nicht nachgewiesen werden. Man konnte von keiner Trennung sprechen, was auch in den niedrigen Zahlenwerten der Quality-Factors zum Ausdruck kam, die damit eine nicht ausreichende Differenzierung dokumentieren.

Vielversprechender verliefen orientierende Messungen mit dem HS 40-QMB 6, einem Gerät mit Schwingquarzsensoren. Es zeigt sich hier eine Trennbarkeit der unterschiedlichen Proben. Bei geringer Streuung der Messwerte können sogar stabile Proben noch unterschieden werden. Diese hyperdiskriminierende Eigenschaft kann durch Wahl geeigneter Bezugsmessungen jedoch kompensiert werden. Der Einsatz eines Geruchsmarkers wirkt sich dämpfend auf die Trennleistung aus (Orangenöl) oder verhindert sogar gänzlich eine Differenzierung zwischen den Proben (Thymianöl). Eine abschließende, statistisch abgesicherte Bewertung setzt jedoch die Durchführung entsprechender Wiederholungsanalysen voraus.

erfolgte. Die Creme wurde sodann in 50 g Aponorm<sup>®</sup>-Kruken randvoll eingefüllt, um das Abdampfen von Wasser in einen „Headspace“ unterhalb des Krukendeckels zu unterbinden. Eine Zugabe der Elektrolyte in die Schmelze erwies sich als nicht sinnvoll, weil selbst bei kleinen Zugabemengen das Kristallisationsverhalten der Emulgatoren derart gestört wurde, dass keine Cremekonsistenz erzielbar war (Bergsträsser, Rose 1997).

## 6.2 Methoden und Geräte

### 6.2.1 Zentrifugation

Cremeproben, die NaCl und CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O enthielten, wurden zentrifugiert, um eine Phasenseparation herbeizuführen. Jeweils 1 g Probe wurde in Eppendorfhütchen gefüllt und sodann für 5 Minuten bei einer bestimmten Umdrehungszahl zentrifugiert. Erfolgte keine sichtbare Phasenseparation wurde bei einer höheren Umdrehungsgeschwindigkeit weiter zentrifugiert.

Gerät : Zentrifuge von Heraeus Christ UJ 15, Nr.: 53805 mit Drehzahlsteuerung.

Hersteller : Heraeus Christ, Osterode Harz.

### 6.2.2 Dynamische Differenz Kalorimetrie (DSC)

Verwendet wurde eine DSC 220 C mit einer Diskstation SSC 5200 H (Seiko, J-Tokyo).

Die Proben wurden in kaltverschweißten Aluminiumtiegeln gegen luftgefüllte Referenztiegel vermessen. Die Standardheizrate betrug 5 °C/Minute. Die Kalibrierung erfolgte mit Indium und Zinn.

Schmelzpunkte und Schmelzenthalpien wurden mit der geräteeigenen Software (Version 2.4) ermittelt.

### 6.2.3 Rheologie

Rheologische Untersuchungen wurden an einem Rheometer Typ CVO/CS der Firma Bohlin Instruments, D-75417 Mühlacker, durchgeführt.

Messverfahren waren die Viskositätsmessung zur Ermittlung des Fließverhaltens und der Fließgrenze, sowie der Kriechtest und die Oszillation zur Bestimmung von viskoelastischen

Eigenschaften der Cremesysteme. Die Messgrößen wie Deformation, Viskosität, Nachgiebigkeit und Speichermodul wurden mit der geräteeigenen Software ausgerechnet. Softwareversion 5.40.

Als Messgeometrie diente die Kegel-Platte-Einrichtung CP 4/40 mit Kegelöffnungswinkel von  $4^\circ$  und einem Durchmesser von 40 mm. Der Messspalt betrug  $150 \mu\text{m}$ .

Alle Messungen erfolgten bei einer Temperatur von  $20^\circ\text{C}$ .

Zur Bestimmung der Fließgrenze, des Fließverhaltens und der Nachgiebigkeit in Kriechversuchen wurden die Cremeproben unbehandelt dem Lagergefäß entnommen. Zur Oszillationsmessung wurde mit einem Salbenspatel ein Volumen entsprechend einer Tiefe von 1,5 cm aus dem oberen und dem unteren Teil der Kruke entnommen. Die Probe wurden sodann leicht mit einem Pistill per Hand in einer Fantaschale für eine Minute durchgerührt, wobei übermäßige Scherkräfte vermieden wurden. Damit wurde die Homogenität des Probenvolumens gewährleistet, weil es bei Lagerversuchen zu Phasenseparationen kam. Ohne diese Vorbereitung wären die Standardabweichungen der oszillationsrheologischen Kenngrößen größer als die unten erwähnten 3 % gewesen.

Sodann erfolgten drei Messungen, wobei die Probe nach erfolgter Messung immer wieder neu aufgetragen wurde. Entsprechend wurde mit Probe aus dem unteren Teil der Kruke verfahren. Diese Probenvorbehandlung lieferte für frische Proben statistisch auf einem 95%igen Konfidenzniveau gleiche Modulwerte für „oben“ und „unten“ mit relativen Standardabweichungen von ca. 3 %.

Einstellungen für die Fließkurven : 1 bis 70 Pa, 70 steps, linear, 80 Sekunden.

Einstellungen für die Kriechversuche : Kriechen 5 Pa für 60 Sekunden,  
Erholen 0 Pa für 60 Sekunden.

Aus der Kriechkurve wurden die Parameter des Burger-Modells bestimmt.  $J_e$  wurde berechnet als maximale Nachgiebigkeit der Kriechkurve minus letzter Wert der Erholungskurve, der gleich  $J_v$  gesetzt wurde.

Einstellung für Oszillationsversuche : 5 Pa, 1 Hz, 10 steps (Einstellung für Messung im linearviskoelastischen Bereich).

### 6.2.4 Karl-Fischer-Titration

Die Wasserbestimmung erfolgte mit einem Karl-Fischer-Titrator 701 Titrino mit 703 Ti Stand (Metrohm, D-Filderstadt). 20 bis 40 ml Methanol p.A. (Merck, D-Darmstadt) wurden vorgelegt und die Probe wurde mit Hydranal Composite 5 (Riedel de Hæn, D-Seelze) titriert.

### 6.2.5 Röntgenkleinwinkeluntersuchungen (SAXD) mit Kiessig OED

#### Gerät und Messeinstellungen :

Röntgeneratore	: PW 1730 (Philips GmbH)
Röntgenröhre	: PW 2253/11
Beschleunigungsspannung	: 40 kV; Anodenstrom : 35 mA
Strahlung	: CuK $\alpha$ , ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ )
Detektion	: OED-50 (Fa. M. Braun, D-München)
Vielkanalanalysator	: MCA 8100 (Canberra Elektronik, Frankfurt/M.)
Auflösung	: 24,5 Kanäle/mm
Abstand Probe-Detektor	: 29,5 mm
Spülgas	: Argon/Methan 90 : 10
Probenträger	: Würfel (Eigenbau des Institutes für Pharmazeutische Technologie der TU-Braunschweig), röntgenamorphe Kaptonfolie zur Abdichtung (Fa. Krempel, D-Vaihingen).

Die Auswertung erfolgte über das Bragg'sche Gesetz, wobei nur die erste Hauptinterferenz ausgewertet wurde.

Bragg'sches Gesetz : 
$$n\lambda = 2d \sin\theta$$

$\theta$  = Glanzwinkel,  $\lambda$  = Wellenlänge,  $d$  = Größe des beugenden Hindernisses,  $n = 1,2,3, \dots$

### 6.2.6 Gefrierbruchtechnik

Es wurde eine Gefrierbruchanlage BAF 400 D (Balzers AG, FI-Balzers) verwendet. Die Proben wurden zwischen zwei Probenträgern aus Gold fixiert und durch Eintauchen in

schmelzendem Stickstoff bei  $-210\text{ }^{\circ}\text{C}$  schockgefroren (Abkühlrate 20000 Kelvin/Sekunde). Nach Einführen in den Rezipienten der Gefrierbruchanlage wurden die Proben bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  und einem Druck  $< 10^{-6}$  bar aufgebrochen. Die aufgebrochenen Probe wurde zunächst mit Platin (99,99 % rein, als Kontrastbildner) als Einsatz in einem Kohlestab aus spektralreiner Kohle als Kristallisationszerstörer mit einem Beschattungswinkel von  $45^{\circ}$  und einer Schichtdicke von 2 nm bedampft. Zur Stabilisierung wurde die Probe anschließend mit spektralreiner Kohle in einem Winkel von  $90^{\circ}$  und 20 nm Schichtdicke bedampft. Die Schichtdickenkontrolle erfolgte mit einem Schwingquarz QSG 20 (Balzers AG). Die Replika wurden zur transmissionselektronenmikroskopischen Auswertung durch Ablösen der Abdrücke in einem 1:1 Gemisch aus Chloroform p.A. (Merck, D-Darmstadt) und Methanol p.A. (Merck, D-Darmstadt) oder in Aceton p.A. (Merck, D-Darmstadt) erhalten und in frisch bidestilliertem Wasser gereinigt.

Um Wasserstrukturen zu visualisieren, wurde nach dem Aufbrechen der Proben das Bruchmesser 30 Sekunden, bzw. 1 Minute über den Proben stehen gelassen, damit Wasser aus der Probe sublimieren und am Messer wiederum solidensieren kann. Danach wurden die Proben bedampft und wie oben beschrieben weiterbehandelt.

### 6.2.7 Transmissionselektronenmikroskopie

Die Replika wurden auf Kupfernetzchen in einem Philips EM 300 (Philips, D-Kassel) mit einer Beschleunigungsspannung von 80 kV ausgewertet. Als Filmmaterial diente Kodak Scientia 23 D 56 P 3 (Kodak Eastman comp., USA-Rochester).

### 6.2.8 Geruchsmessung - Elektronische Nasen

In die Untersuchungen wurden zwei verschiedene elektronische Nasen einbezogen. Der Aromascan arbeitet mit leitfähigen Polymeren, während der HS 40-QMB 6 mit Schwingquarzen arbeitet.

#### 6.2.8.1 Aromascan

Gerät : Aromascan A 32 S

Hersteller : Aromascan, Crewe, UK.

Messprinzip : 32 leitfähige Polymere (Polypyrrole unterschiedlich substituiert), deren Widerstand sich durch die Wechselwirkung mit einem Geruchsmolekül ändert.

Die Auswertung erfolgte mit der geräteeigenen Software nach dem Sammon-Plot oder der Principle Component Analysis. Softwareversion 2.3.

#### Grundeinstellungen für statische Messungen :

Platen : 30 °C	Loop Fill Time : 0,4 Min.
Platen Equilibration Time : 1 Min.	Loop Equilibration Time : 0,2 Min.
Sample Equilibration Time : 20 Min.	Inject Time : 1 Min.
Vial Size : 22 ml	Sample Loop Temperature : 40 °C
Vial Pressurization Time : 1 Min.	Line Temperature : 40 °C
Pressure Equilibration Time : 0,25 Min.	A32S Analysis Time : 7 Min.
Sampling Conditions :	Reference air 31 s, sample time 120 s, wash time 20 s, reference air 120 s.

Die Proben wurden jeweils alternierend gemessen (Reihenfolge ABCABCABC.....).

#### Grundeinstellungen für die Dynamic-Headspace-Methode (Purge and trap)

Platen : 40 °C	Sampling Time : 5 Min.
Platen Equilibration Time : 1 Min.	Wash Time : 4 Min.
Sample Equilibration Time : 15 Min.	Data collection Time : 12 Min.
Vial Size : 22 ml	Time between injections : 17 Min.
Reference Humidity : 5 % r.H.	Spülgas : Stickstoff

#### 6.2.8.2 HS 40-QMB 6

Sensor : QMB 6, beschichtet mit stationären Phasen der Gaschromatographie mit automatischem Headspacesampler.

Hersteller : HKR Sensorsysteme GmbH, Gotzinger Straße 56, D-81371 München.

Messprinzip : Schwingquarze, bei denen sich die Eigenfrequenz der Schwingung durch

Anlagerung eines Geruchsmoleküls in Abhängigkeit der adsorbierten Menge ändert.

Automatischer Headspace-sampler HS 40 XL.

Hersteller: Perkin Elmer, Rengoldshauser Str. 11, D-88647 Überlingen.

Die Auswertung der Meßdaten erfolgte über die Principle Component Analysis mit der Software QMBSOFT/NT.

### Sampling Parameter

Sample-Temperature : 40 °C

Purge : 20 Min.

Needle-Temperature : 42 °C

Zero Level : 30 s

Sensor cell-Temperature : 44 °C

Building-up : 2 Min. 15 s

Thermostat : 20 Min.

Signal level : 45 s

Pressure : 2 Min.

### 6.2.9 Partikelgrößenanalyse

**Geräte:**

ECA 08.015 (Messtechnik Schwarz, Düsseldorf): Meßbereich 0,1 - 125  $\mu\text{m}$ ,

Rührwerk RZR 2051 electronic (Heidolph, Kehlheim) mit Propellerrührer

Stativ für Messsonde und Rührer mit Becherglas.

Becherglas 600 ml (Schott, Zwiesel).

**Durchführung:**

Die Messsonde wird senkrecht in die Probe eingetaucht. Der Rührer läuft mit 400 UpM und ist so fixiert, dass eine frontale Anströmung der Sonde gewährleistet ist. Der Mittelwert aus fünf Messzyklen wird als Messergebnis abgespeichert. Der Messwert wird immer zwei Minuten nach Beginn der Messung gespeichert. Zur Kontrolle werden zu späteren Zeitpunkten ebenfalls noch Werte genommen.

**Auswertung:**

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des Software Paketes DISPAS (Messtechnik Schwarz, Düsseldorf) auf der Basis des Kugeläquivalentdurchmessers.

### 6.2.10 Ultraschallabtastung

**Geräte:**

Acoustiscan Ultrasonic Profiler AUP (Innovation Ltd., University of Leeds, GB-Leeds) mit Ultraschallgeschwindigkeitsmesser UVM 1 (Cygnus Ltd., GB-Leeds)

Planglasküvetten 25x25x350 mm

**Durchführung:**

Die Probenküvetten werden in das Karussell des AUP eingesetzt und die Ultraschallgeschwindigkeit mit der Standard Messroutine in Höhenabständen von 1 mm gemessen. Messwerte sind Mittelwerte aus 3 Einzelmessungen.

**Auswertung:**

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des Excel©-basierten Auswerteprogramms (Innovation Ltd., University of Leeds, GB-Leeds).

### 6.2.11 Lagerbedingungen

Die Stabilitätsproben wurden unter verschiedenen Temperaturbedingungen gelagert. Die Aufbewahrung der Proben während der Lagerprogramme erfolgte in einem programmierbaren Kühl-Brutschrank Typ 3401 der (Rumed, Rubarth Apparate GmbH, Laatzen).

Mit Hilfe des Kühlbrutschrankes wurden die Proben bei 5 °C, 40 °C und 50 °C gelagert. Weiterhin erfolgten Temperaturschaukelungen bei -5 °C bis +40 °C im täglichen Wechsel und eine als „Extremschaukelprogramm“ bezeichnete Temperaturlagerung, bei der zwischenzeitlich Temperaturen von -10 °C und +45 °C erreicht wurden. Der zeitliche Verlauf des Extremschaukelprogramms ist nachfolgend grafisch dargestellt.

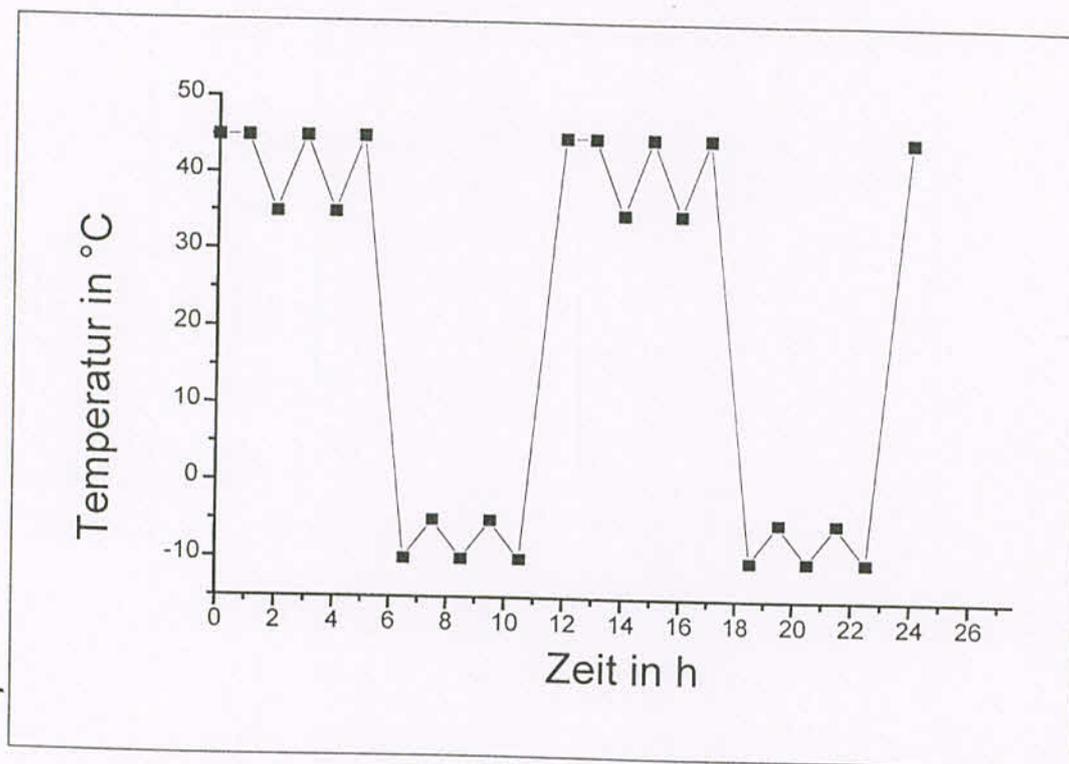


Abbildung 6-1: Temperaturverlauf des Extremschaukelprogramms

oszillationsrheologischen Kenngrößen Speichermodul und Phasenwinkel während der Lagerung kam.

Test der Hypothese ob  $s^2$  (Lagerung) =  $s^2$  (Grundwert) gegen die Alternative

$s^2$  (Lagerung) >  $s^2$  (Grundwert).

**Vorgehensweise :**

1. Schritt : Man wähle eine Signifikanzzahl  $\alpha$  (hier 5 %).
2. Schritt: Man bestimme die Zahl  $c$  aus  $P(v \leq c) = 1 - \alpha$  aus der F-Verteilung mit  $(n_1 - 1, n_2 - 1)$ -Freiheitsgraden.
3. Schritt : Man berechne die Varianzen  $s^2$  (Lagerung) und  $s^2$  (Grundwert) der Stichproben.
4. Schritt : Man berechne  $v = s^2$  (Lagerung) /  $s^2$  (Grundwert). Ist  $v \leq c$ , so wird die Hypothese angenommen. Ist  $v > c$ , so wird sie verworfen.

### 6.4.3 Vorzeichentest

Um zu erkennen, ob zwischen der Lagerung der Cremeproben z.B. bei 20 °C und der Lagerung bei 40 °C ein Unterschied hinsichtlich der Anzahl der signifikanten Differenzen der Speichermodulwerte besteht, wurde ein Vorzeichentest durchgeführt. Dabei wurde angenommen, dass beide Lagertemperaturen gleichwertig sind, also zu der gleichen Anzahl an signifikanten Differenzen führen müssten.

Insgesamt wurden pro Lagerversuchstemperatur 9 Versuche pro Zubereitung miteinander verglichen. Würden sich z.B. bei der Lagerung bei 40 °C bei einer Zubereitung 5 signifikante Differenzen ergeben, bei der Lagerung 20 °C dagegen nur 2, so betrüge der Unterschied an signifikanten Differenzen zwischen beiden 3. Nimmt man aber an, dass beide Versuche zur gleichen Anzahl an signifikanten Differenzen führen sollten, die Wahrscheinlichkeit  $p$  für ihr Auftreten 0,5 beträgt, wäre ein Unterschied von 3 auf einem 95%igen und 90%igen Konfidenzniveau ein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Unterschied von 1 wäre auf einem 95%igen Konfidenzniveau mit  $p = 0,5$  kein signifikanter Unterschied. Auf 90%igen Niveau wäre ein Unterschied von 2 noch nicht signifikant. Dem Test liegt als statistische Grundverteilung die Binomialverteilung zugrunde. Das genaue Vorgehen zu diesem Test ist z.B. bei E. Kreyszig (1982) beschrieben.

#### 6.4.4 Test beim Regressionskoeffizienten

Führt man lineare Regressionen durch, so interessiert die Frage, ob die Steigung der Geraden waagrecht verläuft, ansteigt oder abfällt. Im konkreten Fall wurde die Hypothese getestet, ob sich die Fließgrenzen bei einer WHS und einer WHS mit 4,75 % NaCl mit der Zeit verändern oder ob die Werte waagrecht zur x-Achse laufen. Als Aussagewahrscheinlichkeit wurde ein 95%iges Konfidenzniveau gewählt.

##### Vorgehensweise :

1. Schritt : Man wähle eine Signifikanzzahl  $\alpha$  (hier 5 %).
2. Schritt : Man bestimme die Zahl  $c$  aus  $P(T \leq c) = 1 - \alpha$  und der t-Verteilung für  $n-2$  Freiheitsgrade.
3. Schritt : Man berechne  $s_1^2 = \text{Varianz der x-Werte}$ ,  $s_2^2 = \text{Varianz der y-Werte}$ ,  
 $b = \text{Regressionskoeffizient} = \text{Steigung}$  und  $a = \text{Summe der Abstandskvadrat}$ .
4. Schritt : Man berechne

$$t_0 = s_1 \sqrt{(n-1)(n-2)} \frac{b - \beta}{\sqrt{a}}$$

Hier  $\beta = 0$ .

Ist  $t_0 \leq c$ , so wird die Hypothese angenommen. Ist  $t_0 > c$ , so wird sie verworfen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Alberg U., Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB mit suspendiertem Hydrocortisonacetat-Einfluß von Ethanol auf die Mikrostruktur der Cremes, Arzneistofffreigabe und Arzneistoffpermeation durch humanes Stratum corneum, Dissertation TU Braunschweig 1998.
- APV, Haltbarkeit und Haltbarkeitsprüfung von Arzneimitteln, APV-Richtlinie mit Kommentar, Pharm. Ind. **47**, 627-632, 1985.
- Aromascan, Handbuch zum Aromascan A 32 S, Axel Semrau GmbH, Sprockhövel 1995.
- Atkins P., Kurzlehrbuch Physikalische Chemie, Kapitel 3, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford 1993.
- Atkins P., Physikalische Chemie, 2. Auflage, Kapitel 25.1.5., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1996.
- Baltes H., Göpel W., Hesse J., Sensors Update, Kapitel 5, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1996.
- Bamba J. et al., Cryoprotection of emulsions in freeze-drying: Freezing Process Analysis, Drug Development and Industrial Pharmacy, **21**, 1749-1760, 1995.
- Barry B.W., Rheology of Pharmaceutical and Cosmetic Semisolids, Adv. Pharm. Sci. **4**, 1-72, 1974.
- Barta, A., Herstellung und Bewertung von O/W-Emulsionen unter Verwendung von Celluloseethern als Polymeremulgatoren. Dissertation, Universität Regensburg, 1992.
- Bauer K., Frömming K.-H., Führer C., Pharmazeutische Technologie, Kapitel 4, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1991.
- Beer A., Führer C., Junginger H., Untersuchungen über das Mischungsverhalten normaler langkettiger Alkohole, Acta Pharm. Technol., **26**, 284, 1980.

- Bergsträsser S., Marzok M., Rose C., Beeinflussung des Emulgiervermögens von Lanette N® durch Ionenzusätze am Beispiel der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe, Seminararbeit TU Braunschweig 1997.
- Birrenbach G., Stabilitätsprüfung mittels Impedanzmessung, *Pharm. Ind.* **38**, 478, 1976.
- Bohlin, Bohlin CS Software User Manual 8903, Bohlin Rheology AB, Sweden 1989.
- Bonadeo, I., Lodi, V. und Ghidini D., Hydrophilic properties of aromatics. *Int. J. Cosmetic Sci.* **2**, 215 – 229, 1980.
- Brandau R., Bold K.W., Die Qualitätskontrolle von Emulsionen mit Hilfe des Leitfähigkeitsspektrums, *Fette-Seifen-Anstrichmittel*, **81**, 366, 1979.
- Buchbauer G., Wie arbeitet der Geruchssinn?, *Deutsche Apotheker Zeitung*, **137**, 81-100, 1997.
- Bury, M., Gerhards, J. und Erni W., Monitoring sedimentation processes by conductivity measurements. *Int. J. Pharm.* **76**, 207-216, 1991.
- DAB 1996, Deutsches Arzneibuch, amtliche Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn 1996.
- Davis S.S., *Physicochemical Criteria for semi-solid dosage forms*, Kap. 2, APV-Paperback-Reihe Band 16, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1987.
- Daniels, R. und Barta, A., Erfahrungen beim Einsatz der in situ-Partikelmessung sowie der Messung der elektrischen Leitfähigkeit bei der Rezepturoptimierung von Emulsionen. *Chemie-Anlagen + Verfahren* 8/93, 62-66, 1993.
- Daniels, R., Einsatz der in situ-Dispersphasenbestimmung bei der Entwicklung und Stabilitätsprüfung von Emulsionen. *GMA-Bericht* 28, VDI/VDE-GMA Fachtagung, 1./2. Februar 1996. 163-172, 1996.
- Dickinson E. (Ed.): *New physico-chemical techniques for the characterization of complex food systems*. London: Blackie Academic & Professional 1995.
- Dickinson E., *An Introduction to Food Colloids*, Kapitel 4, Oxford University Press, Oxford 1992.

- EAB, Europäisches Arzneibuch 1997, 3. Auflage, amtliche deutsche Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Govi-Verlag Eschborn 1997.
- Eccleston G. M., Multiple-phase oil-in-water emulsions, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **41**, 1-22, 1990.
- Eccleston G.M., Beattie L., Microstructural changes during the storage of systems containing cetostearylalcohol/polyoxyethylene alkyl ether surfactants, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **14**, 2499-2518, 1988.
- Eccleston G.M., The Structure and Rheology of Pharmaceutical and Cosmetic Creams, *J. Colloid Interf. Sci.* **57**, 66-74, 1976.
- Ettre L. S., Kolb B., Headspace-Gas Chromatography : The Influence of Sample Volume on Analytical Results, *Chromatographia*, **32**, 5, 1991.
- Everett D. H., Grundzüge der Kolloidchemie, Kapitel 6.1.2., Steinkopff Verlag Darmstadt 1992.
- FDA, FDA Draft-Guidance for Industry, Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, U.S. Department of Health and Human Services, June 1998.
- Fiedler H.P., Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Aulendorf, 1996.
- Folger M., Einfluß der Herstellungstechnologie auf die Stabilität flüssigkristalliner Strukturen in topischen Zubereitungen, Dissertation TU Braunschweig 1994.
- Folger M., Investigations on long-term stability of an O/W-Cream containing either Bufexamac or Bethamethason-17-valerate, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **4**, 58-63, 1994.
- Führer C., Systematik der Dermatika, *Acta Pharm. Technol.* **27**, 67-75, 1981.
- Garbe C.; Reimann H.; Sander-Bähr Chr., Rationelle dermatologische Rezeptur. Thieme/Govi-Verlag. 1997.
- Gardner J., Bartlett P., A brief history of electronic noses, *Sensors and Actuators B*, **18/19**, 211-220, 1994.
- Gardner J.W., Shurmer H.V., Tan T.T., Application of an electronic nose to the discrimination of coffees, *Sensors and Actuators B* **6**, 71-75, 1992.

- Gasperlin M., Lipophilic semisolid emulsion systems : viscoelastic behaviour and prediction of physical stability by neural network modelling, *Int. J. Pharm.* **168**, 243-254 (1998).
- Göpel W., Entwicklungstrends der Chemo- und Biosensorik, *GIT Fachzeitschrift Labor* **4**, 330-385, 1996
- Göpel W., Ultimate limits in the miniturization of chemical sensors, *Sensors and Actuators A* **56**, 83-102, 1996.
- Grimm W., Stabilitätsprüfung pharmazeutischer Zubereitungen, Durchführung von Langzeittests, *Acta Pharm. Technol.* **21**, 2, 1975.
- Grimm W., Krummen K., Stability Testing in the EC, Japan and the USA, APV-Paperback Band 32, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1993.
- Grimm W., Stability testing of Drug Products, Kap. 2., APV-Paperback-Reihe Band 16, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1987.
- Haas U., Physik für Pharmazeuten und Mediziner, Kapitel 5, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1988.
- Hartmann J., Chemische Sensoren mit Rezeptorschichten, Einfluß der Struktur von Cavitäten auf die Detektion von Lösungsmitteldämpfen, *GIT Labor-Fachzeitschrift* **12**, 1168, 1997
- Hatfield J.V., Neaves P., Towards an integrated electronic nose using conducting polymer sensors, *Sensors and Actuators B*, **18-19**, 221-228, 1994.
- Haynes J. D., Worldwide Virtual Temperature for Product Stability Testing, *J. Pharm. Sci.* **60**, 927, 1971.
- Heering W., Die Struktur des Gelgerüsts der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe DAB 8, Dissertation TU Braunschweig 1985.
- Henck J.-O., Polymorphie von Arzneistoffen, *Pharm. Ind.* **59**, 165, 1997.
- Heritage A., Einführung in die praktische Rheologie, Bohlin Instruments Ltd., Bohlin Referenz Nummer : BIR-V1.0, 1995.

- HKR Sensorysysteme, Produktbeschreibung QMB 6 Chemosensory-System, HKR Sensorysysteme GmbH München 1998.
- Hollemann A.F., Wiberg E., Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 91.-100. Auflage, 464, Walter de Gruyter Berlin New York 1985.
- Horner G., Vonach B., Ein intelligentes Sensorsystem erkennt Gerüche, Labor Praxis, 28-30, 1995.
- Howe, A.M., Mackie, A.R. und Robins M.M., Technique to measure emulsion creaming by velocity of ultrasound. *J. Dispersion Sci. Technol.* **7**, 231-243, 1986.
- Hübschmann H.-J., Handbuch der GC/MS, Grundlagen und Anwendungen, Kapitel 2, VCH-Verlag, Weinheim 1996.
- Hüttinger R., Zur Prüfung der Stabilität kosmetischer Emulsionen. Erfahrungen aus einem Ringtest, *Parfümerie und Kosmetik* **61**, 41-47, 1980,
- ICH, International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Stability testing of new drug substances and products, ICH steering committee 1993.
- Ioffe B.V. und Vitenberg A.G., Head-Space Analysis and Related Methods in Gas Chromatography, Kapitel 1, Verlag John Wiley&Sons, 1984.
- Junginger H. und Heering W., Darstellung kolloider Strukturen von Salben, Cremes, Emulsionen und Mikroemulsionen mittels Gefrierbruch-Ätztechnik und TEM, *Acta Pharm. Technol.* **29** (2), 85 ff. (1983).
- Junginger H., Führer C., Beer A., Ziegenmeyer J., Polymorphie bei Salben, *Pharm. Ind.* **41**, 380 ff. (1979).
- Junginger H., Führer C., Ziegenmeyer J. und Friberg S., Strukturuntersuchungen von Salben, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **30**, 9-23, 1979.
- Junginger H., Heering W., Führer C., Geffers I., Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den kolloidchemischen Aufbau von Salben und Cremes, *Colloid Polym. Sci.* **259**, 561-567, 1981.

### **2.3.6 Ultraschallabtastung zur Bestimmung der Phasentrennung**

Die Ermittlung der Phasenverteilung bzw. deren Veränderung während der Lagerung mit Hilfe der Ultraschallabtastung führte zu keinem verwertbaren Ergebnis, da die Dämpfung des Ultraschallsignals durch die WHS so ausgeprägt ist, dass eine Bestimmung der Ultraschallgeschwindigkeit nicht möglich war. Dabei war die Dämpfung im wesentlichen auf die teilkristalline Struktur dieser Zubereitung zurückzuführen, die in Analogie zur Röntgenstrukturuntersuchung auch eine Charakterisierung mit dieser Methode verhindert.

### **2.3.7 Insitu-Partikelgrößenmessung**

Aufgrund der komplexen kolloid-chemischen Struktur der WHS waren bei der insitu-Partikelgrößenmessung keine eindeutig zuzuordnenden Signale zu erhalten. Auf eine Messung während des Lagerprogramms wurde daher verzichtet.

## **2.4 Diskussion der Untersuchungsergebnisse an WHS-Systemen**

Ausgehend von der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe DAB 1996 wurden Cremesysteme mit unterschiedlichen Stabilitätsprofilen durch abgestufte Einarbeitung von Elektrolyten,  $\text{CaCl}_2$  und hauptsächlich  $\text{NaCl}$ , hergestellt. Mit dem Ziel zu sehen, welche Analysemethoden die Destabilisierung messtechnisch zufriedenstellend erfassen können und im Zusammenhang mit Lagerversuchen bei unterschiedlicher thermischer Belastung zwischen stabilen und instabilen Zubereitungen zu differenzieren vermögen.

### **2.4.1 Einfluss von Elektrolyten auf die Struktur und Stabilität der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe**

Mit Zentrifugationstesten konnte relativ schnell die zunehmende Instabilität der WHS mit steigendem Elektrolytgehalt erkannt werden, da eine Phasenseparation bei geringeren Umdrehungsgeschwindigkeiten auftrat.  $\text{CaCl}_2$ -Zusatz führte ebenfalls zur Phasenseparationen, die bei geringeren Zentrifugalbeschleunigungen auftraten als bei vergleichbarem  $\text{NaCl}$ -Zusatz. Diese Tatsache konnte mit der Schulze-Hardy-Regel interpretiert werden, die einen Zusammenhang zwischen der Stabilität von kolloidalen Systemen, Elektrolytkonzentrationen und deren Wertigkeit empirisch beschreibt. Da das in die

- Lennartz electronic GmbH, MOSES 2, Produktbeschreibung Modular sensor system, Tübingen 1998.
- List P. H., Arzneiformenlehre, Kapitel 12.5., 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1985.
- Martin A., Banker G.S., Rheology. In: Advances in Pharmaceutical Sciences, Vol. 1, Academic Press London, New York 1964.
- Mielck J. B., Möglichkeiten und Grenzen der beschleunigten Untersuchung zur Vorhersage der Haltbarkeit, Acta Pharm. Technol., **21** (1), 43-69, 1975.
- Moy L., Collins M., Elektronische Nasen und Neuronale Netzwerke, LaborPraxis, 14, Mai 1996.
- Moy L., T. Tan, Monitoring the Stability of Perfume and Body Odors with an Electronic Nose, Perfumer and Flavorist, **19**, 11, 1994.
- Müller R. H., Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis, APV Paperback Band 37, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1996.
- Müller-Goymann, C.C., Strukturuntersuchungen an 4-Komponenten.Mischungen als Beitrag zur Aufklärung des W/O-Creme-Zustandes. Dissertation, TU Braunschweig, 1981.
- Münzel K., Versuch einer Systematik der Salben nach galenischen Gesichtspunkten, Pharm. Acta Helv. **28**, 320, 1953.
- Myers D., Surfaces, Interfaces and Colloids, VCH Weinheim 1991.
- Oschmann, R., Persönliche Mitteilung, 1995.
- Pahl M., Gleißle W., Laun H.-M., Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere, VDI-Gesellschaft Kunststofftechnik, 4. Auflage, VDI-Verlag, Düsseldorf 1995.
- Patel H.K., Rowe R.C., An investigation of the structural changes occurring in a cetostearyl alcohol/cetrimid/water gel after prolonged low temperature (4 °C) storage, J. Pharm. Pharmacol. **37**, 899-902 1995.
- Paus H. J., Physik in Experiment und Beispielen, Kapitel 42, Hanser Verlag München Wien, 1995.

- Pearce T. C., Gardner J. W., Friel S., Electronic Nose for Monitoring the Flavour of Beers, *Analyst* **18**, 371, 1993.
- Physica Meßtechnik GmbH, Ein kleiner Rheologiekurs, Teil 1 Rotation, Stuttgart 1992.
- Pinfield, V.J., Dickinson, E. und Povey M.J.W., Modeling of concentration profiles and ultrasound velocity profiles in a creaming emulsion: Importance and scattering effects. *J. Colloid Interf. Sci.* **166**, 363-374, 1994.
- Povey M.J.W. und Daniels R., Unveröffentlichte Versuchsergebnisse 1996.
- Povey M.J.W., Ultrasound studies of shelf-life and crystallization. In: New physico-chemical techniques for the characterization of complex food systems (Ed., E. Dickinson). London: Blackie Academic & Professional 1995, 196-213.
- Quack J. M., Stabilitätsprüfung kosmetischer Emulsionen. *Parfümerie und Kosmetik* **56**, 309-323, 1975.
- Rapp M.; Reibel J., Gasanalytik mit Sensorsystemen: Ein Weg zur elektronischen Nase ? *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **44**, 1088 – 1092, 1996.
- Reinhard E., Pharmazeutische Biologie, Kapitel Viren, 4. Auflage (Studienausgabe), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1990.
- Reng A.K., Stabilitätsprüfungen von dispersen Zubereitungen. In *Asche, Essig, Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen. APV-Paperback-Reihe Band 10*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1984.
- Rieger M. M., The Predictive Determination of Emulsion Stability, Current Aspects of Cosmetic Science. VII., *Cosmetics and Toiletries* **97**, 27-31, 1982.
- Rimpler, S., Pharmazeutisch-technologische Charakterisierung von O/W-Emulsionen mit MHPC als Polymeremulgator. Dissertation, Universität Regensburg, 1996.
- Roehl E.-L., Untersuchungen über die Stabilitätsprüfung von Emulsionen und Prüfung ihrer Gleichmäßigkeit im Betrieb, *Seifen-Öle-Fette-Wachse*, **98**, 568-576, 1972.
- Rogers P., An Introduction to Electronic Nose Technology, Neotronic Scientific, Essex UK 1996.

- Römp Chemielexikon, Herausgeber Falbe J. und Regitz M., Stichwort : Elektrisch leitfähige Polymere, 9. Auflage des Römp Chemie Lexikons auf CD-Rom, Version 1.0, 1995.
- Ross-Murphy S.B., Rheology of Biopolymer Solutions and Gels. In: New physico-chemical techniques for the characterization of complex food systems (Ed., E. Dickinson). London: Blackie Academic & Professional 1995, 139-156.
- Rowe R.C., Water distribution in creams prepared using cetostearyl alcohol and cetrimide, *J. Pharm. Pharmacol.* **39**, 642-643, 1987.
- Sammon J.W., A Nonlinear Mapping for Data Structure Analysis, *IEEE Transactions on Computers*, Volume C-18, 401, 1969.
- Sanchez C., Berjano M., Guerrero A., Gallegos C., Influence of processing on the viscoelasticity of O/W Emulsions, Proceedings of the 2 nd world congress on emulsion, 23-26 Sept. 1997 Bordeaux-France.
- Sax, B.-M., Schön G., Paasch, S. und Schwuger, M.J., Dielectric spectroscopy-a method of investigating the stability of water-oil emulsions. *Progr. Colloid & Polymer Sci.* **77**, 109-114, 1988.
- Schambil, F., Paasch, S. und Sax, B., Neue Methoden zur Charakterisierung der Stabilität von O/W- und W/O-Emulsionen. *Seifen, Öle, Fette, Wachse* **115**, 515-521, 1989.
- Schepper K., Daniels R., Künstliche Nasen in der Pharmazeutischen Analytik, *PZ-Prisma*, **4**, 245-255 (1997).
- Schuhmann R., Physikalische Stabilität parenteraler Fettemulsionen-Entwicklung eines Untersuchungsschemas unter besonderem Aspekt analytischer Möglichkeiten, Dissertation Freie Universität Berlin 1995.
- Schuhmann W., Sensoren mit leitfähigen Polymeren, *GIT Fachz. Lab.*, 6/95, 563-564, 1995.
- Schulze H., Antimontrisulfid in wässriger Lösung, *J. Prakt. Chem.* **27**, 320-332, 1883.
- Schulze H., Schwefelarsen in wässriger Lösung, *J. Prakt. Chem.* **25**, 431-452, 1882.
- Semenzato A. et al., A new rheological approach for studying cosmetic emulsion stability, Proceedings of the 2 nd world congress on emulsion, 23-26 Sept. 1997, Bordeaux-France.

Zimmermann I., Pharmazeutische Technologie, Kapitel 5, Dimensionsanalyse und Maßstabsvergrößerung, Springer Verlag, 1998.

**Durchführende Forschungsstelle:**

Institut für Pharmazeutische Technologie  
der Technischen Universität Braunschweig  
Mendelssohnstr. 1  
D-38106 Braunschweig

**Projektleiter:**

Prof. Dr. Rolf Daniels

Braunschweig, 30. Januar 2000



Prof. Dr. Rolf Daniels