



Mikropartikelherstellung in Rührreaktoren für pharmazeutische Anwendungen

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Technischen Wissenschaften (Dr.techn.)

vorgelegt von

Nikolett Kiss, MSc

geboren in Budapest

Betreuer:

Univ.-Prof. DI. Dr.-Ing.habil. Günter Brenn, TU Graz

Graz, September 2012

Deutsche Fassung:
Beschluss der Curricula-Kommission für Bachelor-, Master- und Diplomstudien vom 10.11.2008
Genehmigung des Senates am 1.12.2008

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtliche und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am
.....
(Unterschrift)

Englische Fassung:

STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources / resources, and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources.

.....
date
.....
(signature)

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Strömungslehre und Wärmeübertragung der Technischen Universität Graz in Zusammenarbeit mit dem Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE). Die hier dokumentierten Forschungsarbeiten wurden im Rahmen des K1 Projekts „A PAT Strategy for Microparticle Production Processes“ durchgeführt, das in Kooperation mit dem Pharmaunternehmen Sandoz GmbH mit Sitz in Kundl bearbeitet wurde.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Günter Brenn für das Ermöglichen dieser Dissertation, die wissenschaftliche Betreuung, die ständige Bereitschaft zur Diskussion und die besondere Unterstützung bei der Anfertigung von Publikationen und Vorbereitung auf Konferenzen.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Johannes Khinast, dem wissenschaftlichen Geschäftsführer des RCPE für die Begutachtung der Arbeit, die Unterstützung bei Projektmeetings, die Durchsicht von Manuskripten und für die Ermöglichung meiner Teilnahme an internationalen Konferenzen.

Dem Leiter des Projekts, Herrn Dr. Daniele Suzzi danke ich für seine Unterstützung über die ganze Laufzeit des Projekts hinweg und dass er immer ansprechbar für Fragen und Probleme war, auch nachdem er das RCPE verlassen hat.

Bei der Firma Sandoz GmbH danke ich Herrn Dr. Jennewein für die Initiierung des Projekts und unserer Ansprechperson, Herrn Dr. Scheler für die gute Kooperation und für die Unterstützung bei Publikationen. Weiterhin bedanke ich mich bei unserem industriellen Projektpartner, dass er die Einrichtung für die Freisetzungsversuche zur Verfügung gestellt hat.

Ein weiterer Dank gilt den MitarbeiterInnen der Arbeitsgruppe „Advanced Simulation Technology“ des RCPE für die numerische Strömungssimulationen, die zur Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wesentlich beigetragen haben.

Ich bedanke mich beim Laborteam des RCPE für die Unterstützung bei der Durchführung der analytischen Messungen. Besonderer Dank gilt Juliana Wieser, die durch ihre Mitwirkung im Labor die praktische Durchführung der Experimente erleichtert hat.

Ich danke den KollegInnen am Institut für Strömungslehre und Wärmeübertragung für die Diskussionen und für das angenehme Arbeitsklima.

Ich danke meiner Familie sehr, dass sie mich in dieser beruflich aufregenden Zeit immer unterstützt und ermutigt haben.

ABSTRACT

In the present work, controlled release poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microparticles were prepared for use as drug carriers by the emulsion extraction method. To provide a comprehensive understanding of the process, the first, emulsification step and the extraction step were analysed in detail. The first process step for the production of microspheres for pharmaceutical applications by the emulsion extraction method is the oil-in-water emulsification. The emulsions were produced by static mixers in the laminar flow regime. From measured data we deduce a non-dimensional correlation for predicting the Sauter mean oil drop size as a function of the static mixer operation parameters and the liquid properties. First, the material properties of the organic and water phases were characterized. Second, the oil drop size spectra of the emulsions were measured by laser diffraction. Dimensional analysis was used to describe the relationship between the process parameters of the static mixer and the Sauter mean oil droplet size. The present work provides results covering a wide range of all process parameters, which were identified influencing the droplet size of the emulsion. The correlation achieved is related to the drop-size based Ohnesorge number of the emulsification process and allows for the prediction of the mean oil droplet size with good accuracy, which is essential information about the emulsion properties relevant for the pharmaceutical application.

In the second step of the analysis the extraction of the oil droplets was investigated. The goal of these studies was to find a relationship between the formulation parameters and the particle characteristics. Furthermore, the release properties of the microparticles should be derived from their properties. Particle formation experiments were carried out in a stirred vessel. The local flow conditions in these experiments, i.e., local shear rates, dissipation rates, and the extraction rate of the organic solvent were examined by numerical simulations. The local flow conditions in the stirred tank reactor have a significant influence on the final properties: specific surface area, skeletal density, organic solvent content and size of the microparticles. We determined non-dimensional correlations for predicting these particle properties as functions of the process parameters as, e.g., the stirrer speed, emulsion injection point and oil droplet size in the initial emulsion. The results demonstrate that CFD simulations offer insight into the particle formation process for different batch sizes and provide a basis for scale-up and optimization of the process.

KURZFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Polylactid-co-Glykolid (PLGA) Mikropartikel mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren für pharmazeutische Anwendungen hergestellt. Solche mikropartikuläre Trägersysteme werden in der pharmazeutischen Technologie für die kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen verwendet. Die Kenntnis der physikalischen Eigenschaften der Ausgangsphasen und über den Einfluss der Betriebsbedingungen auf die Mikropartikelcharakteristika und Freisetzungsverhalten ist essenziell hinsichtlich der Steuerung und Maßstabsübertragung des Prozesses. Ziel dieser Arbeit war, die Prozessschritte Emulgierung und Lösungsmittelextraktion zu untersuchen und aufgrund der Messdaten Korrelationen für die Öltropfengröße der Emulsion und für die Mikropartikeleigenschaften zu entwickeln.

Im ersten Prozessschritt wurde eine Öl-in-Wasser-Emulsion mittels eines statischen Mixers hergestellt. Die Emulsion wurde im laminaren Strömungsregime erzeugt. Zuerst wurden die Stoffeigenschaften der dispersen und kontinuierlichen Phasen der Emulsionen gemessen. Die Öltropfengröße der Emulsion wurde mittels Laserbeugung gemessen. Dimensionsanalyse wurde angewandt, um den Zusammenhang zwischen den Betriebsbedingungen des Mixers und der Öltropfengröße zu quantifizieren. Eine dimensionslose Korrelation wurde für die Öltropfengröße der Emulsion entwickelt, die durch die Betriebsparameter des Mixers und Stoffeigenschaften der Ausgangsphasen bestimmt wird. Die Öltropfengröße als Längenmaß wurde in der Ohnesorge-Kennzahl berücksichtigt. Die Korrelation deckt einen breiten Stoffeigenschaft- und Prozessparameterbereich ab und ermöglicht mit Kenntnis einfach zugänglicher Parameter die Öltropfengröße von Emulsionen zu beschreiben.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Extraktion des Lösungsmittels aus den Öltropfen der Emulsion untersucht, um Zusammenhänge zwischen den Prozessparametern der Mikropartikelaushärtung und der Partikeleigenschaften zu finden. Weiters wurde angestrebt, das Freisetzungsverhalten der Partikel mit den Betriebsbedingungen der Extraktion und mit den Partikeleigenschaften in Verbindung zu bringen. Um die Betriebsbedingungen und das im Extraktionsmedium herrschende Strömungsfeld besser zu verstehen, wurden numerische Strömungssimulationen durchgeführt. Es erfolgte eine umfassende Charakterisierung der Mikropartikel und anhand der volumengemittelten und lokalen Strömungseigenschaften aus den Simulationen wurden Korrelationen für die folgenden vier Mikropartikeleigenschaften entwickelt: spezifische Oberfläche, Skelettdichte, Restlösemittelgehalt und Partikelgröße. In diesen Korrelationen sind alle dimensionslosen Partikeleigenschaften als Funktionen der Schmidt-Zahl, der lokalen Dissipationsrate, der Ausgangsgröße der Öltropfen und des Diffusionskoeffizienten des Lösungsmittels im Extraktionsmedium dargestellt. Hierdurch können die Mikropartikeleigenschaften und das Freisetzungsverhalten der Partikel mit Kenntnis von Prozessparametern wie Rührerdrehzahl und Ausgangsgröße der Öltropfen sowie Simulationsdaten beschrieben werden.

SYMBOLVERZEICHNIS

Verzeichnis lateinischer Symbole

Formelzeichen	Dimension	Bedeutung
A	[m ²]	Grenzfläche/Querschnittsfläche
a	[kg/s ²]	Koeffizient des Polynoms zweiter Ordnung für die Extraktion
A _{spec}	[m ² /kg]	Spezifische Oberfläche der Mikropartikel
a _{vd}	[m ² /m ³]	Dynamische spezifische Oberfläche der Mischerelemente
<i>b, j, q, x, y, z,</i>	[-]	Exponenten von dimensionslosen Kennzahlen in der Dimensionsanalyse
B, K, Q, S, X	[-]	Multiplikative Faktoren von dimensionslosen Kennzahlen in der Dimensionsanalyse
c	[kg/m ³]	Konzentration
C	[-]	Konstante
Ca	[-]	Kapillaritätszahl
d	[m]	Durchmesser
D	[m/s ²]	Diffusionskoeffizient
d ₃₂	[m]	Sauterdurchmesser
E	[keV]	Energie der Röntgenquanten
E _T	[J]	Energieeintrag des statischen Mixers
E _V	[J/m ³]	Volumenspezifische Energiedichte eines Emulgierapparats
f	[-]	Reibungsbeiwert
F	[-]	Konstante
f _{HB}	[-]	Empirischer Korrekturfaktor bei der Messung der Grenzflächenspannung
g	[m/s ²]	Erdbeschleunigung
G	[J/mol]	Molare Gibbs'sche freie Enthalpie
h _e	[m]	Einfüllhöhe der Emulsion
I	[-]	Die Steigung der BET-Isotherme/Signalintensität der EDX-Spektren
J	[-]	Ordinatenabschnitt der BET-Isotherme
k	[-]	Konstante
K _L	[-]	Faktor bei der Berechnung des Druckverlusts des Mixers
L	[m]	Länge des Mischbereichs im statischen Mischer
L _s	[m]	Maßstab der Konzentrationsschwankung in der Corrsin-Gleichung

Formelzeichen	Dimension	Bedeutung
m	[kg]	Masse
M	[g/mol]	Molmasse
M	[Nm]	Drehmoment
M_n	[g/mol]	Zahlenmittlere Molmasse
M_w	[g/mol]	Gewichtsmittlere Molmasse
n	[-]	Anzahl der Mischerelemente
N	[1/s]	Rührerdrehzahl
N_i	[-]	Anzahl der Tropfen mit dem Durchmesser d_i
N_p	[-]	Leistungszahl
p	[Pa]	Druck
P	[W]	Leistung
P_{spec}	[W/m ³]	Spezifische Leistung des statischen Mixers
P_V	[W/m ³]	Volumenbezogener Energieeintrag des Mixers
q_r^*	[-]	Volumengewichtete logarithmische Partikelgrößenverteilung
Q_r	[-]	Mengenanteil in der Summenverteilung
r	[m]	Tropfenradius
Re	[-]	Reynolds-Zahl
s	[Å ²]	Der Flächenbedarf für eine in der vollständigen Mono-Schicht adsorbierte Kr-Molekül
Sc	[-]	Schmidt-Zahl
Sh	[-]	Sherwood-Zahl
t	[s]	Zeit
T	[°C]	Temperatur
T(50%)	[Tage]	Zeitpunkt, zu dem 50% des Wirkstoffs freigesetzt sind
T_g	[°C]	Glasübergangstemperatur
u	[m/s]	Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den statischen Mischer
V	[m ³]	Volumen
v	[m/s]	Geschwindigkeit
\dot{V}	[m ³ /s]	Durchflussrate
w	[%m/m]	Massenanteil
We	[-]	Weber-Zahl
Δp	[Pa]	Druckverlust

Verzeichnis griechischer Symbole

Formelzeichen	Dimension	Bedeutung
α	[-]	Exponent der Mark-Houwink-Gleichung
β	[m/s]	Stoffübergangskoeffizient
$\dot{\gamma}$	[1/s]	Scherrate
δ	[kgm ⁻¹ s ⁻²]	Spannungen
ε	[m ² /s ³]	Dissipationsrate
η	[kgm ⁻¹ s ⁻¹]	Dynamische Viskosität
$[\eta]$	[kgm ⁻¹ s ⁻¹]	Grenzviskosität
λ	[m]	Kolmogorov-Längenmaß
ν	[m ² /s]	Kinematische Viskosität
ρ	[kg/m ³]	Dichte
ρ_{sk}	[kg/m ³]	Skelettdichte der Mikropartikel
σ	[N/m]	Grenzflächenspannung
τ	[s]	Kolmogorov-Zeitskala
φ	[-]	Dispersphasen-Hold-up
χ	[-]	Exponent in der Gleichung der Molmassenverteilung des Polymers
ψ	[-]	Porosität der Mischerelemente
$\phi, \kappa, \theta, \vartheta,$ ω, ξ, ζ	[-]	Exponenten von dimensionslosen Kennzahlen in der Dimensionsanalyse

Verzeichnis der Indizes

Formelzeichen	Bedeutung
c	Kontinuierliche Phase
d	Disperse Phase
e	Emulsion
extr	Extraktionsmedium
inh	Inhärent
L	Laplace
loc	Lokal
macro	Makromischen
max	Maximal
meso	Mesomischen
oil	Ölphase der Emulsion
p	Partikel
pore	Poren
R	Reaktor
Ref	Referenz

Formelzeichen	Bedeutung
rel	Relativ
res	Restlösemittel
s	Rührer („Stirrer“)
St	Stokes
t	Leerrohr („tube“)
tot	Gesamt
void	Leerraum
vol	Volumengemittelt

Verzeichnis der Abkürzungen

Formelzeichen	Bedeutung
API	Wirkstoff („Active Pharmaceutical Ingredient“)
CFD	Numerische Strömungssimulation („Computational Fluid Dynamics“)
CMC	Kritische Mizellbildungskonzentration
CP	Kontinuierliche Phase
DP	Disperse Phase
DSC	Differentialrasterkalorimetrie
EDAX	“Energy-dispersive X-ray spectroscopy”
EE	Verkapselungseffizienz des Wirkstoffs („Encapsulation Efficiency“)
GC	Gaschromatographie
GPC	Gelpermeationschromatographie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie („High Performance Liquid Chromatography“)
O/W	Öl-in-Wasser
PBS	Phosphate buffered Saline
PLA	Poly(lactic acid)
PLGA	Poly-D,L-lactid-co-glycolid
PVA	Polyvinylalkohol
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SMX	Mischertyp der Firma Sulzer
SPAN	Breite der Partikel- bzw. Tropfengrößenverteilung
THF	Tetrahydrofuran
W/O	Wasser-in-Öl

INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	III
DANKSAGUNG	IV
ABSTRACT	V
KURZFASSUNG	VI
SYMBOLVERZEICHNIS.....	VII
INHALTSVERZEICHNIS	XI
1. Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Polymer Mikropartikel als Wirkstoffträger	1
1.2 Ziel der Arbeit	3
2. Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Grundlagen der Emulgiertechnik	5
2.2 Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen.....	9
2.2.1 Tropfenzerfall in laminaren und turbulenten Strömungen	12
2.2.2 Statische Mischer zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen	16
2.2.3 Korrelationen der Öltropfengröße hergestellt mithilfe von statischen Mischern im laminaren und turbulenten Strömungsregime	20
2.3 Bioabbaubare Mikropartikel.....	23
2.3.1 Bioabbaubare Polymere.....	24
2.3.2 Das Polymer PLGA	26
2.4 Herstellungsmethoden bioabbaubarer Mikropartikel	29
2.4.1 Mikropartikelbildung nach dem Lösungsmittelextraktions/-verdunstungs- Verfahren	32
2.4.2 Einfluss der Herstellungsparameter auf die Mikropartikeleigenschaften ...	34
3. Prozessablauf, Versuchsanlagen, Material und Methoden	37
3.1 Prozessablauf.....	37
3.2 Versuchsanlagen.....	38
3.2.1 Versuchsaufbau für die Emulgierung	38

3.2.2	Versuchsaufbau für die Mikropartikelherstellung	39
3.3	Material.....	42
3.3.1	Verwendete Substanzen.....	42
3.3.2	Charakterisierung der kontinuierlichen und dispersen Phase der Emulsionen – Messung der Dichte, Viskosität und Grenzflächenspannung	43
3.3.2.1	Dichtemessung.....	43
3.3.2.2	Messung der Grenzflächenspannung.....	44
3.3.2.3	Viskositätsmessungen.....	46
3.4	Methoden	50
3.4.1	Tropfen- und Partikelgrößenmessung mit Laserbeugung	50
3.4.2	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	52
3.4.3	Wirkstoffgehaltsmessung mit HPLC und Messung der Wirkstofffreisetzung.....	53
3.4.4	Messung des Restlösemittelgehalts mit Gaschromatographie.....	55
3.4.5	Messung der spezifischen Oberfläche und der Skelettdichte der Partikeln mit Gasadsorption.....	56
3.4.6	Dimensionsanalyse.....	57
4.	Ergebnisse und Diskussion.....	59
4.1	Emulsionserzeugung mithilfe von statischen Mischern	59
4.1.1	Dimensionsanalytische Behandlung der Emulsionserzeugung.....	59
4.1.2	Versuchsplanung	61
4.1.3	Dichte und Viskosität von Emulsionen.....	62
4.1.4	Modellversuche.....	64
4.1.4.1	Serie 1 – Veränderung der Durchflussrate	64
4.1.4.2	Serie 2 – Veränderung der Anzahl der Mischerelemente	67
4.1.4.3	Serie 3 – Veränderung der Konzentration des PLGA-Polymers	69
4.1.4.4	Serie 4 – Veränderung des Dispersphasenanteils.....	71
4.1.4.5	Serie 5 – Veränderung der Konzentration des PVA-Stabilisators in der kontinuierlichen Phase.....	73

4.1.5	Dimensionsanalytische Darstellung der Öltropfengröße	76
4.1.6	Zusammenhang zwischen der Öltropfengröße und der Energie- bzw. Leistungsdichte des Emulgierapparats	78
4.2	Partikelbildungsversuche.....	82
4.2.1	Versuchsplanung	82
4.2.2	Simulationsergebnisse	84
4.2.3	Berechnung der Stoffübergangskoeffizienten und der Mikro- bzw. Makromischzeiten im Reaktor	88
4.2.4	Dimensionsanalytische Behandlung der Partikelbildung.....	94
4.2.5	Ergebnisse der Partikelcharakterisierung	95
4.2.5.1	Partikelgrößenmessung.....	95
4.2.5.2	Messung der spezifischen Oberfläche und Skelettdichte	98
4.2.5.3	Restlösemittelgehalt	101
4.2.5.4	Wirkstoffgehaltsmessung.....	104
4.2.5.5	Partikelmorphologie und Wirkstoffverteilung.....	105
4.2.6	Dimensionsanalytische Darstellung der Partikeleigenschaften	117
4.3	Freisetzungsversuche	122
4.3.1	Freisetzung des Wirkstoffs bei 45 °C	122
4.3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse der Freisetzungsversuche.....	126
5.	Zusammenfassung.....	134
	Literaturverzeichnis	136
	Anhang	143

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Polymer Mikropartikel als Wirkstoffträger

Die Bedeutung bioabbaubarer Polymermikropartikel in der modernen pharmazeutischen Technologie ist offensichtlich: sie können als Trägersysteme für die kontrollierte und gezielte Freigabe von pharmazeutischen Wirkstoffen verwendet werden [1], [2]. Der größte Vorteil dieser mikropartikulären Darreichungsformen¹ mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung gegenüber den herkömmlichen Verabreichungsformen ist, dass die Konzentration des Wirkstoffs nicht nur örtlich, sondern auch zeitlich kontrolliert werden kann. Herkömmliche Formulierungen lösen direkt nach der Verabreichung eine hohe Wirkstoffkonzentration im Körper aus, die aber mit der Zeit exponentiell abnimmt. Retardierte mikropartikuläre Formulierungen ermöglichen eine Freisetzungskinetik nullter Ordnung und somit eine dauerhafte, konstante Wirkstoffkonzentration im optimalen therapeutischen Konzentrationsbereich für einen längeren Zeitraum [3]. Aus diesem Verhalten resultierende weitere Vorteile von Polymer-Wirkstoffträgersystemen sind [3]: (1) verzögerte, konstante Wirkstoffkonzentration im Blut mit geringen Fluktuationen; (2) voraussagbare und reproduzierbare Freisetzungsraten für einen längeren Zeitraum; (3) Schutz von Substanzen mit kurzen Halbwertzeiten durch die Einbettung in eine Polymermatrix; (4) weniger Nebenwirkungen, die Wirkstoffverabreichung ist seltener nötig; (5) Optimierung der Therapie und bessere Verträglichkeit bei PatientInnen; (6) durch diese Formulierung können die Löslichkeits- und Stabilitätsprobleme von unterschiedlichen Substanzen gelöst werden.

Bioabbaubare Polymere haben Anwendung als Trägersysteme von nieder- und makromolekularen pharmazeutisch aktiven Substanzen (Active Pharmaceutical Ingredient – API) gefunden, wie Antigene, DNA/RNA, Proteine, Peptide, Steroide. Als Polymermatrix können sowohl natürliche als auch synthetische Polymere verwendet werden. Natürliche Polymere mit Bedeutung für Depotpräparate sind Proteine (z.B. Kollagene, Gelatine, Albumine) und Polysaccharide (z.B. Chitosan, Alginate, Dextran, Stärke) [2]. Obwohl natürliche Biopolymere über eine ausgezeichnete Biokompatibilität verfügen, haben sie gewisse Abgrenzungen. Durch ihre Antigenität können sie Allergien auslösen, und durch die veränderlichen Eigenschaften des Materials von Charge zu Charge kann die konstante Qualität des Endprodukts nicht garantiert werden. Synthetische Polymere haben den Vorteil, dass sie für eine bestimmte Anwendung gezielt mit spezifischen Eigenschaften unter kontrollierten

¹ Eine Darreichungsform oder Arzneiform ist die Zubereitung eines Arzneistoffs aus Wirk- und Hilfsstoffen. Eine Darreichungsform kann entweder fest (Pulver, Granulate, Kapseln, Zäpfchen) oder flüssig (Lösungen, Suspensionen, Emulsionen) sein [105].

Bedingungen hergestellt werden. Biologisch abbaubare synthetische Polymere, die in der pharmazeutischen Anwendung Bedeutung gefunden haben, sind vor allem Polyester, Poly(ortho)ester, Polyacrylate und Polycyanoacrylate. Für die vorliegende Arbeit sind vor allem Polyester, insbesondere das Polymer Poly(lactid-co-Glycolid) (PLGA) relevant.

Bioabbaubare Polymermikropartikel stellen für die retardierte Freisetzung unterschiedlicher APIs ein interessantes Trägersystem dar. Bei der Auswahl der Darreichungsform sollen mehrere Aspekte beachtet werden: die Eigenschaften des Polymers und des Wirkstoffs, die Krankheit, die mit dem Wirkstoff behandelt werden soll, die Behandlungszeit, usw. [2]. Bei der Anwendung von mikropartikulären Trägersystemen für kontrollierte Wirkstofffreisetzung soll die Partikelgröße immer an die Applikationsform² angepasst werden. Für pulmonale³ Anwendungen wird eine Partikelgröße zwischen 1 und 3 µm bevorzugt [4]. Bioabbaubare Mikropartikel werden z.B. für die Verabreichung von Insulin als Inhalationsträgermaterial untersucht [5]. Für parenterale⁴ Applikationen, insbesondere für subkutane⁵, intravenöse und intramuskuläre Anwendungen, wird eine Partikelgröße zwischen 10 und 250 µm bevorzugt [4]. Diese Anwendungen von injizierbaren Mikropartikeln können die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen, die nicht oder nur wenig wasserlöslich sind, signifikant erhöhen [6]. Die Verkapselung des Wirkstoffs bietet weitere Vorteile, die besonders bei der Verabreichung von Chemotherapeutika, Schmerzmitteln, Antiphlogistika⁶ und Antibiotika wichtig sind. Die gezielte Freigabe dieser Wirkstoffe im Körper direkt an Tumorzellen oder an der Stelle einer Entzündung kann die systemische Toxizität des Produkts reduzieren und der Entstehung einer Wirkstoffresistenz vorbeugen. Folgende Wirkstoffe für die Chemo- und Schmerztherapie werden verkapselt in Polymer-Mikropartikel-Formulierungen verabreicht: Morphine, Paclitaxel, Docetaxel, Ibuprofen, Diclofenac, Lidocaine, usw. [1]. Infolge der retardierten Freisetzung dieser APIs kann eine lang anhaltende lokale Wirkstoffkonzentration erreicht werden, die besonders bei Zelltherapien für Tumorpatienten und bei der Verkapselung von Antigenen von großer Bedeutung ist [7]. Durch die Einbettung des APIs in eine Polymermatrix kann die Häufigkeit der Verabreichung des Medikaments reduziert werden, was bei der Applikation von Wachstumshormonen und Antipsycho-

² Als Applikationsform wird die Art und Weise bezeichnet, wie der Arzneistoff verabreicht wird, also wie das Medikament an den Wirkort gelangt. In der Pharmakokinetik werden lokale und systemische Applikationsarten unterschieden. Zu den systemischen Anwendungen gehören z.B. orale und parenterale Applikationen [106].

³ Pulmonal – über die Lunge

⁴ Definition von Parenteralia nach dem Arzneibuch: Zubereitungen, die zu Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind [107].

⁵ Subkutan – Injektion unter die Haut

⁶ Antiphlogistikum – entzündungshemmendes Mittel

tika ein großer Vorteil gegenüber den konventionellen oralen Verabreichungsformen ist.

In den meisten zugelassenen mikropartikulären Arzneistoffträgersystemen werden die Polyester Polymilchsäure (Poly(lactic acid), PLA) oder Polylactid-co-Glycolid (Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) verwendet [7]. Das PLGA-Polymer ist ein Copolymerisat aus Milch- und Glycolsäure. Aufgrund ihrer hervorragenden Bioabbaubarkeit, Biokompatibilität, niedrigen Immunogenität und keinerlei toxischen Verhaltens haben die Polymere PLA und PLGA den sog. „GRAS“-Status erreicht („Generally Recognized As Safe“) und wurden sowohl von der U.S. Amerikanischen (FDA) als auch von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen.

Die meisten Methoden zur Herstellung von Mikropartikeln sind Modifikationen der folgenden drei grundlegenden Techniken: Lösungsmittelextraktion/-verdunstung, Phasenseparation (Koazervation) und Sprühtrocknung [8], [9]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Polymermikropartikel mit Lösungsmittelextraktion hergestellt, die auch als Emulgier-Diffusions-Verfahren bezeichnet wird. Bei dieser Methode wird zuerst eine Emulsion gebildet, deren Tröpfchen das gelöste bioabbaubare Polymer und den gelösten oder dispergierten Wirkstoff enthalten. Diese Öltröpfchen werden mit oberflächenaktiven Substanzen stabilisiert, die in der äußeren Phase der Emulsion gelöst sind. Diese Emulsion wird dann in eine meist wässrige Lösung eingebracht, in der die Extraktion des Lösungsmittels des Polymers und des Wirkstoffs stattfindet. Dieser Prozessschritt wird oft vom Lösungsmittelentzug begleitet, um die Aushärtung des Polymers zu beschleunigen [8]. Bei Abzug des Lösungsmittels entsteht aus jedem Öltröpfchen der Emulsion ein Feststoffpartikel, das in einer Polymermatrix den eingebetteten Wirkstoff enthält [10]. Die Eigenschaften der wirkstoffbeladenen Mikropartikel werden durch die Ausgangsmaterialien und die Herstellungsparameter bestimmt. Die Emulgierung bestimmt maßgeblich den Sauterdurchmesser und die Partikelgrößenverteilung des Endprodukts [11]. Das Freisetzungsverhalten der Mikropartikel wird sowohl durch die Partikelgröße [12], als auch durch die Porosität und innere Morphologie der Mikropartikel beeinflusst [13]. Eine sorgfältige Auswahl der Materialien und die Erkennung des Einflusses der Herstellungsmethode und Prozessparameter ist essentiell für das Erreichen einer dauerhaften, konstanten Freisetzungskinetik nullter Ordnung.

1.2 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Polymer-Wirkstoffträgersysteme mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung herzustellen, die sich als retardierte mikropartikuläre Arzneiformulierungen eignen. Des Weiteren wird die Beschreibung und Festlegung der Zusammenhänge zwischen Partikeleigenschaften und den Prozessparametern und dem Prozessmaßstab angestrebt. Ferner ist ein Ziel dieser Arbeit, auf Basis eines umfassenden Prozessverständnisses Partikeln mit definiertem Freisetzungsverhalten herzustellen. Für die Herstellung dieser Polymermikropartikel wurde das Emulgier-

Diffusions-Verfahren ausgewählt, wobei als Matrixmaterial das kommerziell erhältliche Polymer Poly-D,L-lactid-co-glycolid verwendet wurde. Um alle Parameter des Herstellungsprozesses festzustellen, die die Wirkstofffreisetzung des Endprodukts beeinflussen können, wurde zuerst die Emulgierung mittels statischen Mischers untersucht. Es wurde dabei die Öltropfengröße und die Tropfengrößenverteilung mit Laserbeugung gemessen. Durch Variation der Stoffeigenschaften der Ausgangslösungen und der Prozessparameter des Mischers wurde mit Dimensionsanalyse eine universelle Korrelation entwickelt, die die Vorhersage von Öltropfengrößen von Emulsionen ermöglicht, die mit demselben Mischertyp hergestellt werden. Desweiteren wurde die Aushärtung der Mikropartikel mittels Lösungsmittelextraktion untersucht. In diesem zweiten großen Teil der Arbeit wurde die Abhängigkeit von diversen Partikeleigenschaften, wie spezifische Oberfläche, Skelettdichte, Partikelgröße und Restlösemittelgehalt, mit den Prozessparametern der Extraktion in Verbindung gebracht. Die entwickelten dimensionslosen Zusammenhänge bilden die Grundlage für die weitere Optimierung der Partikeleigenschaften und den Scale-up des Prozesses.

Im nächsten Kapitel wird der theoretische Hintergrund der Arbeit, die Bildung von Öl-in-Wasser-Emulsionen und der Tropfenzerfall in laminarer Strömung, die Verwendung von statischen Mixern zur Herstellung von Emulsionen und die Mikropartikelbildung nach dem Emulgier-Diffusions-Verfahren, zusammengefasst. In Kapitel 3 wird der Versuchsaufbau für die Emulgierung und Mikropartikelherstellung, die Materialien und Charakterisierungsmethoden der Emulsionen und der Mikropartikel vorgestellt. Die Ergebnisse der Öltropfenmessungen und die dimensionsanalytische Behandlung der Emulgierung werden in Kapitel 4 diskutiert. Im selben Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen der Öltropfengröße und der Energie- bzw. Leistungsdichte des statischen Mischers dargelegt. Weiterer Gegenstand dieses vierten Kapitels sind die Partikelbildungsversuche. Die Versuchsplanung, die Ergebnisse der Partikelcharakterisierung und die dimensionsanalytische Behandlung der Partikelbildung werden im zweiten Teil des 4. Kapitels vorgestellt. Den dritten Teil dieses Kapitels stellen die Freisetzungsversuche dar. Die Ergebnisse der Arbeit werden in Kapitel 5 zusammengefasst.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen der Emulgiertechnik

Emulsionen haben eine vielseitige Anwendung in der Lebensmittel-, Bau-, Papier-, Holz- sowie in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie gefunden [14]. Emulsionen sind Dispersionen aus mindestens zwei Flüssigphasen, die ineinander nicht löslich oder nahezu unlöslich sind. Bei der Herstellung von Emulsionen wird die eine Flüssigphase in der zweiten fein dispergiert. Da die zwei Phasen miteinander nicht mischbar sind, werden dabei Tropfen der dispersen Phase gebildet, die von der äußeren, kontinuierlichen Phase umgeben sind. Welche Flüssigkeit die disperse und kontinuierliche Phase bildet, hängt immer vom Charakter der Flüssigkeiten (hydrophil oder lipophil) ab, bzw. in welcher Phase der Stabilisator gelöst ist. Multiple Emulsionen, die aus mehr als zwei Phasen bestehen, weisen eine komplexere Struktur auf. Die disperse Phase ist in diesem Fall selbst eine zweiphasige Emulsion. In dieser Arbeit wurden einfache, zweiphasige Emulsionen angewandt.

Abbildung 2.1 zeigt die schematische Darstellung der Struktur von zweiphasigen Emulsionen. Links wird die Struktur einer Öl-in-Wasser (O/W)-Emulsion veranschaulicht, bei der die disperse Ölphase in einer Wasserphase dispergiert ist. Rechts wird eine Wasser-in-Öl (W/O)-Emulsion verdeutlicht. In diesem zweiten Fall liegt die Wasserphase in Form von Tropfen in der Ölphase vor.

Ein kritischer Punkt bei der Herstellung von Emulsionen ist deren Stabilität. Da Emulsionen thermodynamisch instabil sind, kommt es mit der Zeit zu Veränderungen in ihrer Tropfengrößenverteilung. Ein System ist immer bestrebt, in einem möglichst energiearmen Zustand zu bleiben. Dieses Bestreben kann thermodynamisch mit der Gibbs'schen freien Enthalpie ausgedrückt werden, die aus der folgenden Gleichung hervorgeht [15]:

$$dG = \left(\frac{\partial G}{\partial T} \right)_{p, n_i, A} dT + \left(\frac{\partial G}{\partial p} \right)_{T, n_i, A} dp + \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{T, p, A} dn_i + \left(\frac{\partial G}{\partial A} \right)_{T, n_i, p} dA \quad (2.1)$$

Um seine freie Enthalpie zu reduzieren und in einen Zustand minimaler Energie zurückzukehren, soll das System die Grenzfläche der Phasen reduzieren, wenn die Temperatur T , der Druck p und die Zusammensetzung des Systems konstant sind.

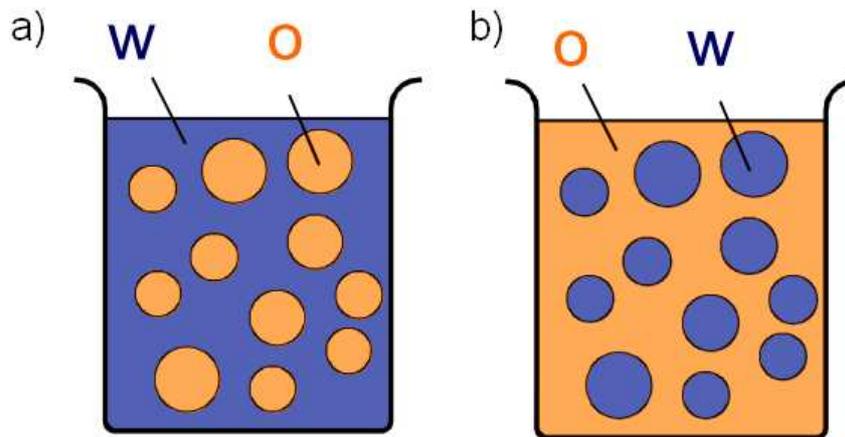


Abbildung 2.1 Aufbau von (a) Öl-in-Wasser (O/W)- und (b) Wasser-in-Öl (W/O)-Emulsionen (adaptiert von [16]).

Instabilitätserscheinungen, die zur Veränderung der Tropfengrößenverteilung einer Emulsion in Zeit und Raum führen können, sind [14]:

- Flockung/Aggregation
- Sedimentation/Aufrahmen
- Koaleszenz
- Ostwald-Reifung
- Phaseninversion
- Brechen der Emulsion

Bei der Flockung bzw. Aggregation lagern sich die Tropfen aneinander „traubenartig“ ab. Diese Instabilitätserscheinung entsteht durch die anziehenden Kräfte zwischen den Tropfen (hydrophobe Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Kräfte) und kann durch die Erhöhung abstoßender Kräfte verhindert werden. Durch Flockung/Aggregation wird der Vorgang der Sedimentation/Aufrahmen oft beschleunigt, die durch den Dichteunterschied der Phasen ausgelöst wird. Koaleszenz bedeutet das Zusammenfließen der dispersen Tropfen. Bei der Ostwald-Reifung wachsen die in der Emulsion existierenden größeren Tropfen an, während die kleinen Tropfen verschwinden. Die Kraft, die diesen Vorgang treibt, ist die Diffusion der Moleküle aus den kleineren Tropfen in die großen. Eine weitere unerwünschte Erscheinung ist die Phaseninversion, die den Austausch der beiden Phasen bedeutet. Der unerwünschte Grenzfall dieser Instabilitäten ist das Brechen der Emulsion, wobei die zwei Phasen sich wieder vollständig trennen und in undispergierter Form wieder gebildet werden [14], [17], [18].

Diese physikalischen Instabilitäten sollen für den geforderten Zeitraum vorgebeugt werden. Um physikalische Instabilitäten von Emulsionen vorzubeugen, müssen Emulgierhilfsstoffe zugesetzt werden.

Emulgierhilfsstoffe können in Emulgatoren und Stabilisatoren unterteilt werden. Allen Emulgatoren ist gemein, dass deren Molekülstrukturen amphiphilen Charakter besitzen. Ein Emulgator kann in einer Lösung in Form gelöster Einzelmoleküle oder in Form von Mizellen vorliegen [14]. Ist eine Grenzfläche Wasser/Öl vorhanden, so führt die unterschiedliche Affinität der molekularen Bestandteile zu einer Anreicherung und Ausrichtung der Emulgatoren an der Grenzfläche. Es wird ein Emulgatorfilm an der Grenzfläche gebildet, wodurch die Grenzflächenspannung gesenkt und die tropfenerhaltenden Kapillarkräfte erhöht werden [17]. Die an der Grenzfläche adsorbierten Emulgatormoleküle bieten außerdem eine statische Stabilisierung der Tropfen: sie können als sterische oder elektrostatische Barriere wirken. Eine dynamische Stabilisierung der Emulsion kann durch die Drainage der Zwickelflüssigkeit entstehen. Die Bewegung der Emulgatormoleküle während der Emulgierung schleppt Moleküle der kontinuierlichen Phase in den Zwickelbereich zwischen den Tropfen mit, wodurch der Druck lokal erhöht wird. Dieses Phänomen hat auch einen Stabilisierungseffekt und wird als Gibbs-Marangoni-Effekt bezeichnet [14].

Durch die Erhöhung der Emulgatorkonzentration entsteht ein dynamisches Gleichgewicht in der Emulsion, und die Belegung der Grenzfläche mit Emulgatormolekülen nimmt zu. Die Aufnahmekapazität der Grenzfläche hängt von der Gleichgewichtsbelegungsdichte und von der Größe der Grenzfläche ab. Die Gleichgewichtsbelegungsdichte in einem bestimmten System ist eine Funktion des verwendeten Emulgators, der Temperatur und der Emulgatorkonzentration [14]. Unter der maximalen Grenzflächenbelegung werden die Emulgatormoleküle entweder gelöst oder an der Grenzfläche adsorbiert. Wenn die maximale Löslichkeit und maximale Belegungsdichte erreicht sind, kann die Grenzflächenspannung durch Zugabe von Emulgatoren zur äußeren Phase nicht weiter reduziert werden. Diese Emulgatorkonzentration, bei der die minimale Grenzflächenspannung erreicht wird, wird als kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) bezeichnet [14], [17]. Über dieser Konzentration kann der Emulgator weder gelöst noch an der Grenzfläche adsorbiert werden, die Moleküle lagern sich zu Mizellen zusammen. Die Moleküle ordnen sich aufgrund der unterschiedlichen Polarität der Molekülteile an. Die Molekülanordnung hängt hauptsächlich von der Phase ab, in der sich die Mizellen befinden. In einer O/W-Emulsion sind die Emulgatormoleküle in der wässrigen Phase enthalten. Über der CMC entstehen kugelförmige Mizellen, deren Größe von der Emulgatorkonzentration abhängt. Die hydrophoben Molekülteile ordnen sich in die Richtung des Mittelpunkts der Kugel, während sich die hydrophilen Molekülteile nach außen, zu den angrenzenden Wassermolekülen richten.

Wie oben erwähnt, verfügen Emulgatormoleküle über einen polaren und apolaren Molekülteil, die eine Affinität zu Flüssigkeiten mit unterschiedlicher Polarität aufwei-

sen. Emulgatoren können nach der Ladung des hydrophilen Molekülteils klassifiziert werden [14]:

- Nichtionische Tenside (Mono- und Diglyceride, Polysorbate, Polyalkohole, usw.)
- Anionische Tenside (Seifen, Sulfate, Sulfonate, Phosphate, Phosphonate)
- Kationische Tenside (Ammoniumsalze, Alkanolammoniumsalze, Pyridiniumsalze, Phosphoniumsalze, usw.)
- Ampholyte (Aminocarbonsäuren, Aminoxide, Proteine, Phospholipide, Betaine)

Zu der zweiten Gruppe von Emulgierhilfsstoffen gehören die Stabilisatoren. Stabilisatoren sind natürliche oder synthetische Makromoleküle, die die Viskosität der kontinuierlichen Phase erhöhen. Sie wirken als Dickungsmittel in der Emulsion, wodurch die Beweglichkeit der fein dispergierten dispersen Phase reduziert wird, woraus eine reduzierte Koaleszenzwahrscheinlichkeit folgt. Da die Beweglichkeit der Tropfen eingeschränkt wird, wird die Sedimentations- bzw. Aufrahmggeschwindigkeit auch kleiner.

In dieser Arbeit wurde für die Stabilisierung der Öltropfen der Stabilisator Polyvinylalkohol (PVA) verwendet. PVA wird in der wässrigen Phase der Emulsion gelöst und es wird eine schwache chemische Bindung zwischen den Kohlenwasserstoffketten der PVA-Molekülen und der Öltropfenoberfläche gebildet [19], [20]. Durch diese hydrophobe Bindung werden die PVA-Moleküle an der Oberfläche der Öltropfen der dispersen Phase chemisch adsorbiert und die Tropfen werden stabilisiert. Durch die Auflösung von PVA in der wässrigen Phase wird die Viskosität erhöht. Diese Erhöhte Viskosität hat auch einen Stabilisierungseffekt.

Die Kurz- bzw. Langzeitstabilität von Emulsionen gegen zeitliche, mechanische, thermische, mikrobielle Einflüsse hängt von vielen Faktoren ab [14]. Die Größe der Tropfen der dispersen Phase, die Konzentration, die Art und Wirkungsweise des Emulgators, die Stoffeigenschaften der Phasen und der Phasenanteil (Phasenvolumenverhältnis) spielen dabei eine entscheidende Rolle.

Im Falle von verdünnten Emulsionen beschreibt den Einfluss dieser Faktoren auf die Geschwindigkeit der Sedimentation bzw. Aufrahmen v_{St} das Gesetz nach Stokes (Gl. (2.2)) [17]. Emulsionen mit weniger als 1 % Volumenanteil der dispersen Phase ($\phi < 0,01$) können als „verdünnt“ bezeichnet werden.

$$v_{St} = \frac{2gd_{oil}^2\Delta\rho}{9\eta_c} \quad (2.2)$$

Die Stokes-Geschwindigkeit ist eine Funktion der Erdbeschleunigung g , des Tropfendurchmessers d_{oil} , der Dichtedifferenz der dispersen und kontinuierlichen Phase $\Delta\rho$ und der Viskosität der kontinuierlichen Phase η_c . Diese Geschwindigkeit kann mit der Änderung der Faktoren beeinflusst werden: die Reduzierung der Tropfengröße und der Dichtedifferenz bzw. die Erhöhung der Viskosität der kontinuierlichen Phase bewirken die Verlangsamung der Sedimentation/Aufrahmung.

In mäßig konzentrierten Emulsionen ($0,1 < \varphi < 0,2$) kann die Geschwindigkeit der Sedimentation bzw. Aufrahmen mit der folgenden Gleichung beschrieben werden [21]:

$$v = v_0(1 - k\varphi) \quad (2.3)$$

wobei k eine Konstante ist, die sich auf die hydrodynamische Wechselwirkung beläuft.

In konzentrierten Emulsionen ($0,2 < \varphi$) ist die Sedimentationsgeschwindigkeit eine Funktion der in Gl (2.2) definierten Geschwindigkeit und des Volumenanteils der dispersen Phase [22].

2.2 Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen

Um neue Phasengrenzfläche herzustellen wird Energie benötigt, die in der Dispergierzone der Emulgiermaschine in die Emulsion eingetragen wird. In dieser Arbeit wurden die Emulsionen durch mechanisches Emulgieren hergestellt, wobei die Tropfen durch äußere Kräfte zerkleinert werden und die dazu benötigte Energie durch die kontinuierliche Phase übertragen wird. Andere, nicht mechanische Emulgiervverfahren (z.B. Flockung) haben keine große industrielle Bedeutung.

Das Ziel mechanischer Emulgiervverfahren ist es, die disperse Phase, die am Anfang des Prozesses in undispergierter Form vorliegt, durch Energieeintrag zu zerkleinern. Abbildung 2.2 zeigt die Abschnitte mechanischer Emulgierprozesse.

Im Allgemeinen gliedern sich mechanische Emulgierprozesse in folgende Teilschritte [14], [16]:

- Vormischen der kontinuierlichen und der dispersen Phase zu einem grob dispersen Premix: der Emulgator oder der Stabilisator wird dabei zur kontinuierlichen Phase zugefügt und mit der dispersen Phase durch

Rühren vermischt, so dass sich eine grob disperse Emulsion bildet, deren Tropfengröße größer ist, als die gewünschte.

- Feinemulgieren der dispersen Rohemulsion: die im ersten Schritt hergestellten Tropfen werden durch mechanischen Energieeintrag zerkleinert. Deformation und Zerfall der Tropfen wird von der Art des Energieeintrags und der Deformationszeit bestimmt. Die Herstellung der gewünschten Tropfengröße durch Zerfall der Tropfen erfolgt in diesem Prozessschritt, obwohl die Koaleszenz der gebildeten Tropfen das Ergebnis ändern kann.
- Stabilisierung der neu entstandenen Phasengrenzflächen: um die Re-Koaleszenz der gebildeten Tropfen zu verhindern, müssen sie unmittelbar durch die Adsorption der Emulgatormoleküle an der Grenzfläche und durch hydrodynamische Einflüsse (Gibbs-Marangoni-Effekt) stabilisiert werden [23]. Wie effektiv diese Stabilisierung ist, hängt von der Häufigkeit der Zusammenstöße der Tropfen (d.h. vom Dispersphasenteil) und von der Geschwindigkeit der Adsorption der Emulgatormoleküle ab.

Zur Herstellung von Emulsionen durch mechanisches Emulgieren stehen die unterschiedlichsten Emulgierverfahren und Systeme zur Verfügung: Hochdruck-Homogenisier-Systeme, mikroporöse Systeme (Membranverfahren), Rotor-Stator- und Rotor-Rotor-Maschinen und Ultraschallhomogenisatoren.

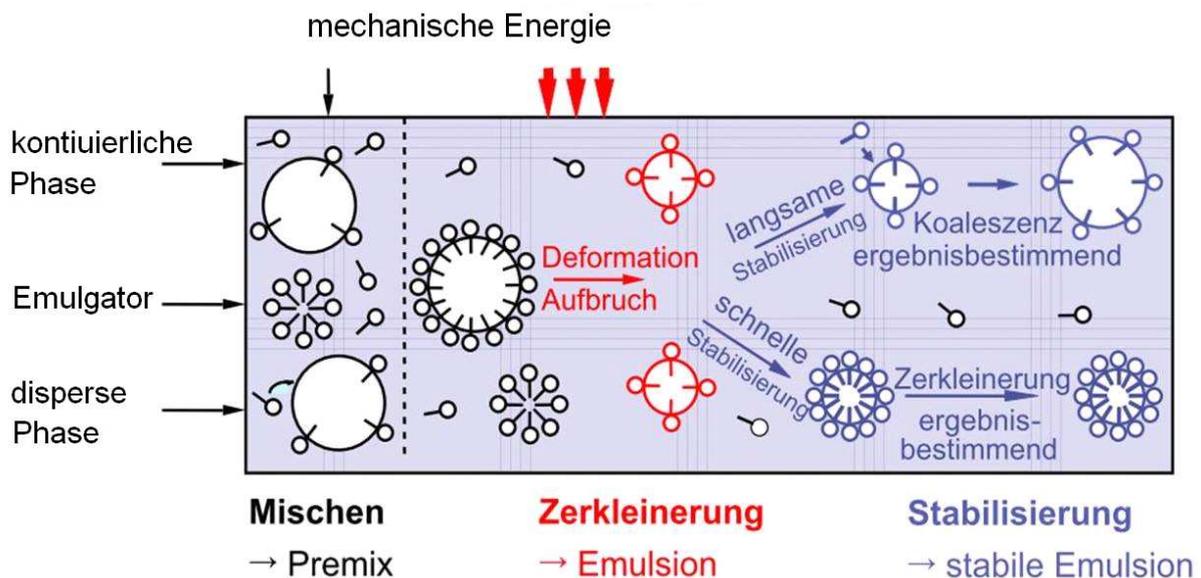


Abbildung 2.2 Abschnitte des mechanischen Emulgierens (adaptiert von [16]).

Bei Rotor-Stator-Systemen wird die mechanische Energie immer durch rotierende Teile in die Emulsion eingebracht. Diese Maschinen bestehen daher immer aus einem rotierenden und einem statischen, nicht beweglichen Bauteil. Den einfachsten Aufbau haben Rührbehälter, deren Nachteil der relativ inhomogene Energieeintrag und die daraus folgende breite Tropfengrößenverteilung ist. Rotor-Stator-Maschinen, die einen kontinuierlichen Betrieb ermöglichen und daher eine größere großtechnische Bedeutung gewonnen haben, sind Zahnkranzdispergiermaschinen und Kolloidmühlen [14]. In diesen Emulgiermaschinen erfolgt die Tropfenzerkleinerung hauptsächlich durch laminare Scherströmung und turbulente Strömung [23], [24].

Beim Emulgieren mittels Hochdruckhomogenisatoren werden die Phasen mit einer Hochdruckpumpe durch ein Homogenisierventil gepresst, wobei die Rohemulsion bis auf mehrere tausend bar gespannt wird [16]. Die Energie, die zum Tropfenzerfall nötig ist, wird dabei durch die Scher- und Dehnströmung sowie durch turbulente Trägheitskräfte und Kavitation übertragen [25].

Fein disperse Emulsionen können im Labormaßstab mittels Ultraschall-Emulgieren hergestellt werden. Die mechanische Energie für den Tropfenzerfall wird bei diesem Verfahren mit Ultraschallsonotroden in die Emulsion eingebracht. Diese Schallenergie erzeugt in der Flüssigkeit Kavitation und mikroturbulente Strömungen, die zur Zerkleinerung der Tropfen führen [26], [27].

Eine relativ neue, kontinuierliche Methode für die Herstellung von Emulsionen mit sehr engen Tropfengrößenverteilungen ist das Membranemulgieren [28]. Bei dieser Methode wird die disperse Phase durch ein poröses Material in die kontinuierliche Phase gepresst. Dieses Material enthält Kanäle und Poren, deren Durchmesser genau definiert ist. Die erzeugte Tropfengröße kann daher sehr genau kontrolliert werden. Weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Tropfen direkt erzeugt werden, die Strömungsenergie wird daher nicht in Wärme umgewandelt, wie bei anderen Methoden, und geht nicht verloren [16].

Bei der Herstellung von Polymer-Mikropartikeln für pharmazeutische Anwendungen spielt die Emulgierung eine entscheidende Rolle. Die Endpartikelgröße der Mikropartikel bzw. die Partikelgrößenverteilung werden durch die Zerkleinerung der dispersen Phase während der Emulgierung bestimmt. In der pharmazeutischen Industrie werden folgende Methoden für die Herstellung von Dispersionen mit Tropfen im Mikrometerbereich angewandt [8]: Rotor-Stator-Systeme (vor allem Rührbehälter), statische Mischer, Mikromixer [29] und Membranen. In dieser Arbeit wurden die Emulsionen mit statischen Mixern hergestellt, die im Kapitel 2.1.2. ausführlich diskutiert werden.

Zur theoretischen Beschreibung des Tropfenzerfalls im Emulgierprozess ist es notwendig, das im Emulgierapparat herrschende Strömungsfeld zu kennen und zu wissen, wie sich ein Tropfen in diesen Strömungen verhalten wird.

2.2.1 Tropfenzerfall in laminaren und turbulenten Strömungen

Wie Abbildung 2.2 zeigt, soll Energie eingetragen werden, um die Phasengrenzfläche zu erhöhen. Der Energieeintrag wird durch die Emulgiermaschine übertragen und die Kräfte, die dabei entstehen, werden durch die kontinuierliche Phase überführt. Die Tropfen des Premixes werden von diesen mechanischen Kräften deformiert und wenn die Tropfen ausreichend lange über ein kritisches Maß verformt werden, zerfallen sie [14].

Um einen Tropfen zu zerteilen, muss er zuerst deformiert werden, was von den formerhaltenden Spannungen entgegengesetzt wird. Diese formerhaltenden Spannungen sind die Grenzflächenspannung und die viskosen Spannungen. Die Grenzflächenspannung kann in Abhängigkeit des Laplace-Drucks beschrieben werden, der nach folgender Gleichung berechnet werden kann [23]:

$$p_L = \sigma \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (2.4)$$

wobei σ die Grenzflächenspannung und r_1 bzw. r_2 die Hauptkrümmungsradien des Oberflächenelements sind. Dieser Ausdruck beschreibt die Differenz zwischen der konkaven und konvexen Seite einer Grenzfläche. Für kugelförmige Tropfen kann die Laplace-Gleichung in folgende Form umgeschrieben werden [23]:

$$p_L = \sigma \frac{4}{d} \quad (2.5)$$

wobei d der Tropfendurchmesser ist und $r_1=r_2=d/2$.

Aus der Gleichung (2.4) geht hervor, dass die zur Deformation erforderlichen Spannungen (und damit der Energieeintrag) bei reduzierter Grenzflächenspannung niedriger sind. Wie früher schon diskutiert, kann die Grenzflächenspannung zwischen disperser und kontinuierlicher Phase durch die Zugabe von Emulgatoren reduziert werden. Der zweite Grund, warum beim Emulgieren oberflächenaktive Substanzen angewandt werden, wurde in Abbildung 2.2 verdeutlicht: die schnelle Re-Koaleszenz der Tropfen nach der Feindispersierung wird dadurch verhindert.

Beim Tropfenzerfall wirken gegen die formerhaltende Grenzflächenspannung deformierende Spannungen [30]. Die dimensionslose Weber-Zahl gibt das Verhältnis dieser beiden Spannungen an [23]. Eine weitere dimensionslose Größe, die für diesen Prozess charakteristisch ist, ist die Reynolds-Zahl:

$$We = \frac{v^2 d \rho_c}{\sigma} \quad (2.6)$$

$$\text{Re} = \frac{vd\rho_c}{\eta_c} \quad (2.7)$$

wobei v die Geschwindigkeit der kontinuierlichen Phase relativ zum Tropfen, d die Tropfengröße, σ die Grenzflächenspannung, ρ_c die Dichte und η_c die Viskosität der kontinuierlichen Phase ist.

Die dimensionslose Kapillaritätszahl gibt das Verhältnis der Weber- und der Reynolds-Zahl an:

$$\text{Ca} = \frac{\eta_c v}{\sigma} \quad (2.8)$$

Ein Tropfen kann nur dann zerfallen, wenn ein kritischer Wert der Kapillaritätszahl überschritten wird [23]. Die Größe der kritischen Kapillaritätszahl hängt in allen Systemen von der Art der Strömung (laminar oder turbulent) und vom Viskositätsverhältnis der dispersen und kontinuierlichen Phase η_d/η_c ab.

In laminarer Strömung kann der Tropfenzerfall entweder durch Scherung oder durch Dehnung erfolgen. Die beiden Strömungen unterscheiden sich im Verlauf der Stromlinien. In laminarer Scherströmung sind die Stromlinien parallel, d.h. der Geschwindigkeitsgradient verläuft senkrecht zur Strömungsrichtung. In Dehnströmung ändert sich die Geschwindigkeit in Strömungsrichtung.

Aus Gl. (2.8) ist ersichtlich, dass bei niedrigen Viskositäten der kontinuierlichen Phase ein hoher Geschwindigkeitsgradient benötigt wird, um die kritische Kapillaritätszahl zu erreichen und die Tropfen aufzubrechen. Experimente haben gezeigt, dass in laminarer Scherströmung über das Viskositätsverhältnis $\eta_d/\eta_c > 4$ kein Tropfenzerfall mehr auftritt [31]. Die Deformationszeit eines Tropfens ist proportional zu seiner Viskosität und umgekehrt proportional zur Scherung [23]. In Systemen mit hohem Viskositätsverhältnis können die Tropfen den von der Strömung induzierten Veränderungen wegen den erhöhten Deformationszeiten nicht mehr folgen. Die Tropfen fangen an zu rotieren [31]. Dieses maximale Viskositätsverhältnis ist $\eta_d/\eta_c = 4$. Über diesem Wert strebt die kritische Kapillaritätszahl nach Unendlich, und die Tropfen können in laminarer Scherströmung nicht zerfallen. Welchen Einfluss in laminarer Scherströmung das Viskositätsverhältnis der beiden Phasen auf die kritische Kapillaritätszahl ausübt, wird in Abbildung 2.3 verdeutlicht.

In laminarer Dehnströmung zeigt der Geschwindigkeitsgradient in Fließrichtung. Es können auch Tropfen mit hoher Viskosität aufgebrochen werden, wenn sie lange genug deformiert werden, da in dieser Strömung keine Rotation induziert wird. Abbildung 2.3 zeigt, dass in laminarer Dehnströmung die kritische Kapillaritätszahl über $\eta_d/\eta_c = 8$ konstant bleibt. In Dehnströmung können also auch hochviskose Tropfen zerfallen [32]. In [23] wird das Viskositätsverhältnis $\eta_d/\eta_c = 0,3$ angegeben, über dem sich Ca_{krit} nicht mehr ändert.

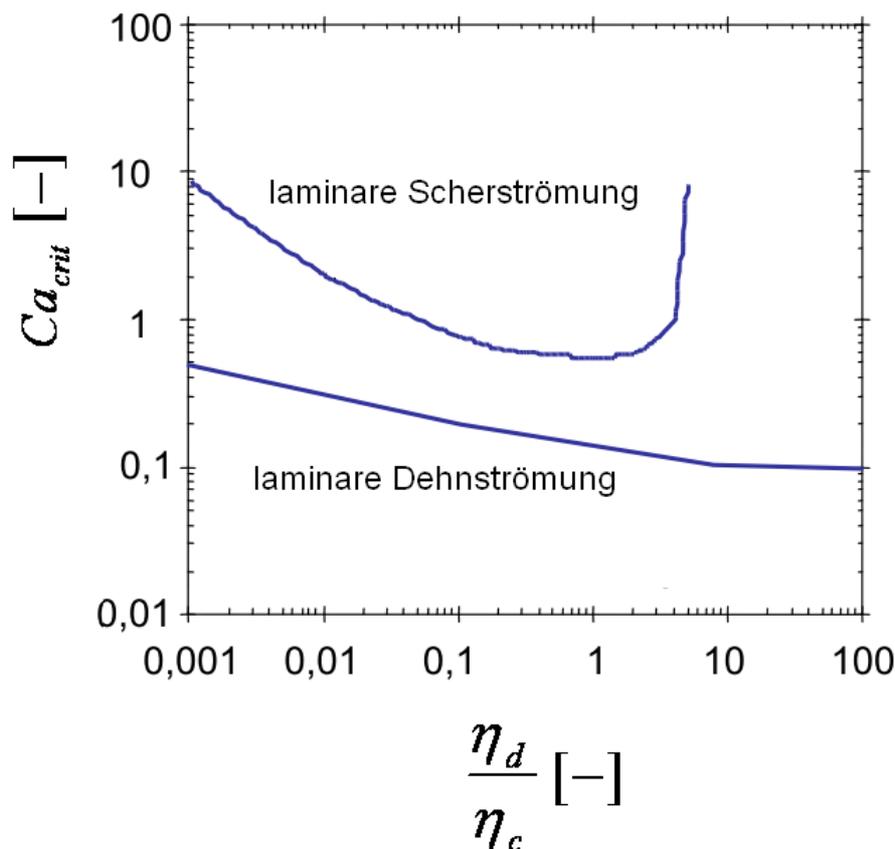


Abbildung 2.3 Einfluss des Viskositätsverhältnisses η_d/η_c auf die kritische Kapillaritätszahl Ca_{crit} in laminarer Scher- und Dehnströmung (adaptiert von [14] und [32]).

Bei den Untersuchungen von [31], [32] wurde angenommen, dass beide Phasen newtonsches Verhalten aufweisen. Bei Fluiden mit anderen rheologischen Eigenschaften (z.B. viskoelastisches Verhalten) ist der Zerfall von Einzeltropfen komplizierter [23].

In der Literatur [33], [34] wird meistens das Viskositätsverhältnis $\eta_d/\eta_c \approx 1$ untersucht. In dieser Arbeit wurde in der Dispergierzone des Emulgierapparats laminare Strömung realisiert. Das Viskositätsverhältnis der dispersen zur kontinuierlichen Phase war relativ hoch, zwischen 7 und 128. Die Verformung der Tropfen mit hoher Viskosität in reiner Scherströmung ist nicht möglich (Abbildung 2.3). Wir sollen in unserer Emulgiermaschine intermediäres Strömungsfeld mit Scherung und Dehnung realisieren, um eine feindisperse Emulsion herstellen zu können.

In turbulenter Strömung ändert sich die lokale Geschwindigkeit im Strömungsfeld chaotisch. Die Strömungsgeschwindigkeit setzt sich aus einem zeitlichen Mittelwert und einer Schwankungsgröße zusammen [14]. In ausgebildeten homogenen isotropen turbulenten Strömungen, wenn die Reynolds-Zahl groß und die Längenskala klein ist, kann die Strömung mit der Kolmogorov-Theorie beschrieben werden. In einem turbulenten Strömungsfeld existieren energiedissipierende Wirbel mit einem breiten Größenspektrum. Je kleiner diese Wirbel sind, desto größer deren Ge-

schwindigkeitsgradient. Die Größe der kleinsten Wirbel wird als Kolmogorov-Längenskala bezeichnet, und Tropfen, die kleiner als diese Größe sind, werden nicht deformiert.

Für Wirbel, die bei isotroper Turbulenz für den Tropfenzerfall verantwortlich sind, gilt die folgende Gleichung [23]:

$$v' = C_1 P_v^{1/3} d^{1/3} \rho^{-1/3} \quad (2.9)$$

wobei v' die Geschwindigkeit in einem Wirbel, C_1 eine Konstante, P_v der volumenbezogene Energieeintrag pro Zeit, d die Größe des Wirbels und ρ die Dichte des Fluids ist. Turbulente Wirbel verursachen Druckdifferenzen in der Strömung, und wenn diese Schwankungen größer sind als der Laplace-Druck (Gl. 2.5) eines Tropfens mit demselben Durchmesser d , zerfällt der Tropfen. Der maximale Durchmesser des Tropfens, der im turbulenten Strömungsfeld existiert, kann mit der folgenden Gleichung angegeben werden [23]:

$$d_{\max} = C_2 P_v^{-2/5} \sigma^{3/5} \rho^{-1/5} \quad (2.10)$$

In Gleichung (2.9) ist der Einfluss der Viskosität der kontinuierlichen Phase auf die Tropfengröße nicht berücksichtigt, obwohl Experimente gezeigt haben, dass die Tropfengröße mit der Erhöhung von η_c abnimmt [23]. Außer den turbulenten Schwankungen können auch Scherkräfte zum Tropfenzerfall führen, wenn diese Tropfen kleiner als das Kolmogorov-Längenmaß sind. In diesem Fall geht die maximale Tropfengröße aus der folgenden Gleichung hervor:

$$d_{\max} = C_3 P_v^{-1/2} \sigma \eta_c^{-1/2} \quad (2.11)$$

Die Viskosität der dispersen Phase ist in Gl. (2.9) auch nicht berücksichtigt, obwohl Experimente gezeigt haben, dass η_d auch in turbulenter Strömung einen signifikanten Einfluss auf d_{\max} hat [35]. Der Wert d_{\max} geht bei der Berücksichtigung von η_d aus der folgenden Gleichung hervor:

$$d_{\max} = C_4 P_v^{-2/5} (\sigma + \eta_d v' / 4)^{3/5} \rho^{-1/5} \quad (2.12)$$

In turbulenter Strömung wirken in den Tropfen gegen die äußeren deformierenden Spannungen viskose Spannungen und die Grenzflächenspannung. Zur Beschreibung des Tropfenzerfalls in turbulenter Strömung sind folgende dimensionslose Kennzahlen relevant [14], [36]:

- Die Weber-Zahl (Verhältnis der deformierenden und Grenzflächenkräfte, Gl. 2.6)

- Die Ohnesorge-Zahl, die den dämpfenden Viskositätseffekt der Flüssigkeit im Tropfen beschreibt:

$$Oh = \frac{\eta_d}{(\sigma \rho_d d_{oil})^{1/2}} \quad (2.13)$$

Die kritische Weber-Zahl kann bei turbulenten Strömungsfeldern mit dem folgenden Zusammenhang ausgedrückt werden [14]:

$$We_{crit} = C_5 [1 + f(Oh)] \quad (2.14)$$

Beim kontinuierlichen Emulgieren kann die Emulsionsfeinheit mit der volumenbezogenen Leistung der Emulgiermaschine und der Emulgierzeit in Beziehung gesetzt werden, unabhängig vom Emulgiervorgang [37]. Fürs Design und die Steuerung mechanischer Emulgierprozesse kann das sog. Energiedichtekonzept angewandt werden [38], [39]. Laut diesem Konzept kann die mittlere Öltropfengröße mit der folgenden Gleichung ausgedrückt werden:

$$d_{32} = C_6 E_V^C \quad (2.15)$$

Die Konstanten C_5 und C_6 hängen vom System (Emulgator, Stoffeigenschaften der Phasen, Emulgiermaschine) ab. E_V ist die volumenspezifische Energiedichte, die das Verhältnis des mittleren volumenspezifischen Leistungseintrags des Emulgierapparats P_V und der mittleren Verweilzeit angibt. Wenn diese Parameter nicht bekannt sind, kann die Energiedichte nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$E_V = \frac{P}{\dot{V}} \quad (2.16)$$

wobei P die bei der Emulgierung eingetragene Leistung und \dot{V} der Volumenstrom sind. Die Gleichung (2.14) gilt nur, wenn die Tropfen länger deformiert werden als die für den Tropfenzerfall erforderliche Deformationszeit. Außerdem müssen die deformierenden Spannungen, die in der Dispergierzone der Emulgiermaschine existieren, die zum Tropfenzerfall erforderlichen Spannungen überschreiten [14].

2.2.2 Statische Mischer zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen

Statische Mischer sind Apparate mit feststehenden, gleichartigen Mischer-elementen. Diese nicht beweglichen Mischer-elemente werden in ein Rohr hintereinander eingebaut und um 90° versetzt, um die bestmögliche Mischung des Produkts zu erreichen [40]. Statische Mischer haben keine beweglichen Teile, sie nutzen die Strömungsenergie der Fluide zur Mischung der Mischgüter. Der Mischprozess kann sowohl im laminaren, als auch im turbulenten Strömungsregime stattfinden. Der laminare Strömungsfall hat in der industriellen Anwendung zunehmend an Bedeu-

tung gewonnen. In laminarer Strömung wird das Fluid durch die Stege und Kreuzungen der Mischer Elemente in Filamente aufgeteilt, indem die Ströme gedehnt, deformiert, geteilt, rekombiniert und rückvermischt werden [41]. Die laminare Vermischung der Mischgüter in den ersten beiden Mischer Elementen eines statischen Mixers ist in Abbildung 2.4 schematisch dargestellt.

Statische Mixer werden oft zur Mischung von Mehrphasensystemen verwendet, wenn in einer kontinuierlichen Flüssigkeitsphase ein Gas oder eine mit der ersten nicht mischbare Flüssigkeit dispergiert werden soll. Es entsteht dabei eine Blasen- oder Tropfendispersion. Die mittlere Blasen- oder Tropfengröße hängt immer vom Energieeintrag des Mixers ab. Außer den Mehrphasenanwendungen, bei denen der Mixer für die Bildung neuer Phasengrenzflächen verwendet wird, kann mit diesem Mischertyp auch die Homogenisierung einphasiger Schüttgüter durchgeführt werden. Diese Apparate, die hauptsächlich im laminaren Strömungsregime betrieben werden, können für die Vermischung sowohl newtonscher als auch nicht-newtonscher, z.B. strukturviskoser Flüssigkeiten angewandt werden [41]. Ein weiterer Vorteil von statischen Mixern ist, dass die Scale-up-Kriterien dieser Systeme gut bekannt sind. In Abbildung 2.5 sind diverse statische Mischertypen dargestellt, die in der industriellen Praxis verwendet werden.

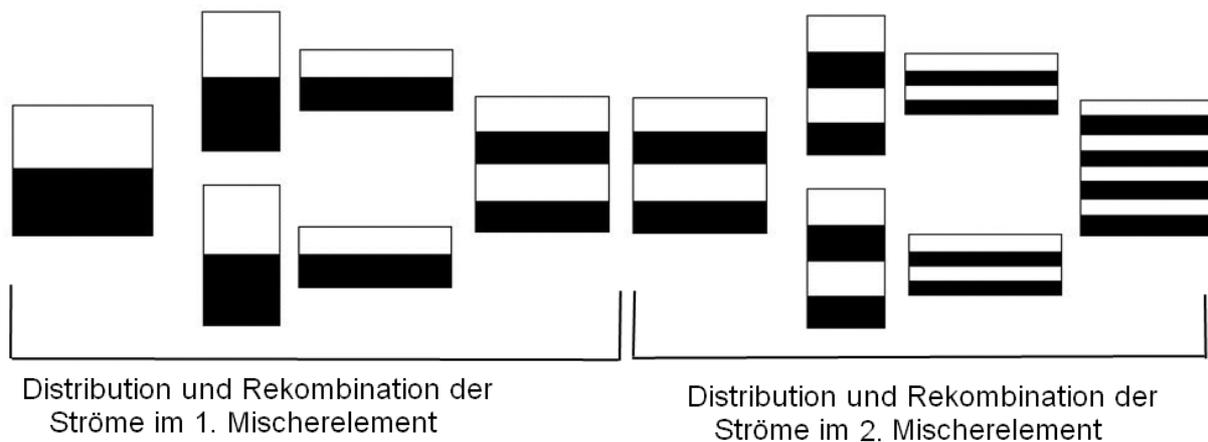


Abbildung 2.4 Laminare Vermischung der Mischgüter in einem statischen Mixer, adaptiert von [41].



Abbildung 2.5 Statische Mischervarianten: KVM, SMV, SMF, SMX, KHT und SMXL (von links nach rechts), adaptiert von [41].

Folgende verfahrenstechnische Anwendungen können in der Praxis mithilfe von statischen Mixern realisiert werden [40], [42], [43]:

- Mischaufgaben
 - Homogenisieren (Konzentrations-, Viskositäts- und Temperaturengleich) mischbarer Fluide im laminaren oder turbulenten Strömungsregime
 - Erhöhung der Wärmeübertragung: Fluidtransport von und zu der Austauschfläche
 - Bildung neuer Grenzflächen (Emulgieren, Begasen, Suspendieren)
- Stoffübertragungsprozesse
 - Extrahieren
 - Auflösen
 - Sorbieren
- Chemische Reaktionen (Einengung des Verweilzeitspektrums)

Statische Mixer sind fast in allen Bereichen des Chemie-Ingenieur-Wesens in Verwendung. Im Folgenden werden die wichtigsten industriellen Anwendungsgebiete aufgelistet [40], [42].

- Chemikalien
- Kosmetische Industrie und Detergens

- Energie- und Brennstoffindustrie
- Umweltschutz
- Nahrungsmittelindustrie, Pharmazie
- Kunststoff- und Textilfasertechnik
- Papier, Lacke
- Abwasserbehandlung

In dieser Arbeit wurde für die Emulgierung zweier nicht mischbarer Flüssigphasen der Mischerelementtyp Sulzer SMX angewandt. Mit diesem Mischertyp kann das Strömungsfeld realisiert werden, die zum Tropfenzerfall durch Scher- und Dehnströmungen im laminaren Bereich notwendig sind.

Wie Abbildung 2.6 verdeutlicht, bestehen SMX-Mischerelemente aus Leitflächen (Stegen), die gitterförmig nebeneinander geneigt sind. Der Winkel der Stege zur Rohrachse, die Breite der Stege und ihr Abstand kann je nach Aufgabenstellung variiert werden [40].

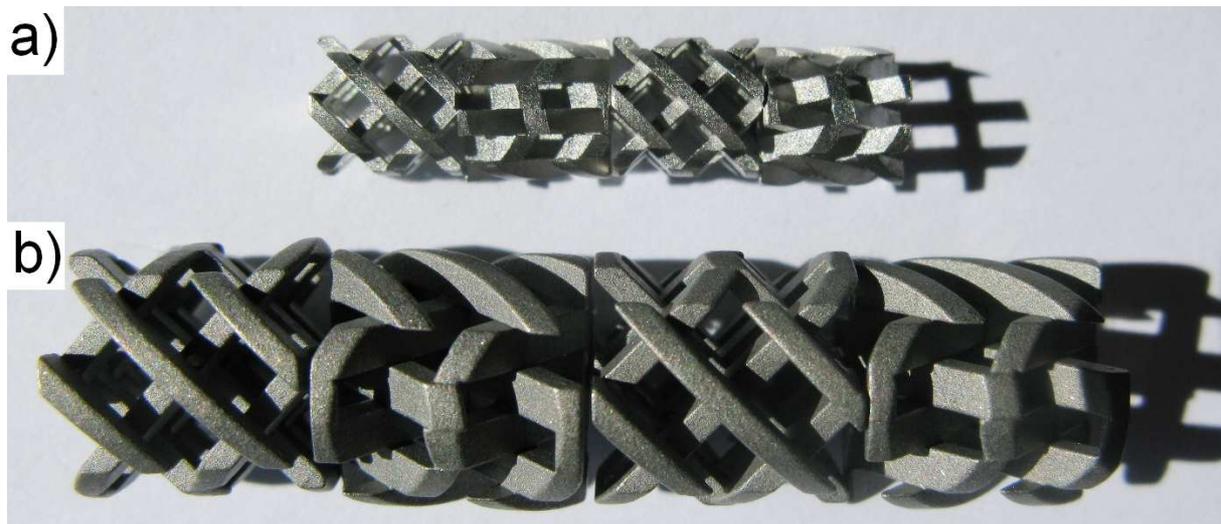


Abbildung 2.6 Statische Mischerelemente Sulzer SMX (a) DN 6 und (b) DN 10 in der Versuchsanordnung: immer um 90° versetzt relativ zum Nachbarelement.

2.2.3 Korrelationen der Öltropfengröße hergestellt mithilfe von statischen Mischern im laminaren und turbulenten Strömungsregime

Zahlreiche mathematische Modelle wurden für die Berechnung der mittleren Tropfengröße einer Emulsion - hergestellt mithilfe von statischen Mischern - in der Literatur veröffentlicht. Die meisten Korrelationen wurden für isotrop turbulente Strömungen entwickelt und beruhen auf der Theorie von Kolmogorov.

Eine der meist zitierten Arbeiten ist der Beitrag von Middleman [44], in dem eine Beschreibung der Öltropfengröße, hergestellt in Kenics-Mischern, entwickelt wurde. Die mittlere Öltropfengröße d_{32} wird in dieser Publikation nach folgender Gleichung beschrieben:

$$\frac{d_{32}}{d} = C_7 We^{-3/5} f^{2/5} \quad (2.17)$$

wobei d der Durchmesser des Rohres, C_7 eine Konstante und f ein Reibungsbeiwert ist, der den Druckverlust des Mischers beschreibt. Der Reibungsbeiwert ist durch die folgende Gleichung definiert:

$$f = \frac{d\Delta p}{2\rho v^2 L} \quad (2.18)$$

wobei v die Geschwindigkeit des Fluids und $\Delta p/L$ der Druckverlust pro Längeneinheit ist. Middleman hat den Zusammenhang des Reibungsbeiwerts für turbulente Strömung in einem hydraulisch glatten Rohrs verwendet ($f \sim Re^{-1/4}$). Die Reynolds- und Weber-Zahlen für die Rohrströmung können mit den folgenden Gleichungen beschrieben werden:

$$Re = \frac{dv\rho}{\eta} \quad (2.19)$$

$$We = \frac{dv^2\rho}{\sigma} \quad (2.20)$$

wo d der Durchmesser des Rohrs und σ die Grenzflächenspannung sind. Die Korrelation von Middleman für die mittlere Öltropfengröße lautet damit:

$$\frac{d_{32}}{d} = C_8 We^{-3/5} Re^{-1/10} \quad (2.21)$$

In Gl. (2.20) wird das Viskositätsverhältnis der beiden Phasen nicht berücksichtigt, obwohl die Öltropfengröße auch in turbulenter Strömung durch die Stoffparameter

der Phasen beeinflusst wird. Folgende Gleichungen beschreiben weiterentwickelte Formen von Gl. (2.21) [45], [46], [47]:

$$\frac{d_{32}}{d} = C_9 We^{-0,65} Re^{-0,2} \left(\frac{\eta_d}{\eta_c} \right)^{0,5} \quad (2.22)$$

$$\frac{d_{32}}{d} = 0,49 We^{-3/5} \left[1 + 1,38 Vi \left(\frac{d_{32}}{d} \right)^{1/3} \right]^{3/5} \quad (2.23)$$

wobei Vi die Viskositätszahl ist und aus der folgenden Gleichung hervorgeht:

$$Vi = \frac{\eta_d v}{\sigma} \left(\frac{\rho_d}{\rho_c} \right)^{0,5} \quad (2.24)$$

In dieser Arbeit wurden Emulsionen nicht im turbulenten, sondern im laminaren Strömungsregime hergestellt. Wie oben erwähnt, wird das Fluid in laminarer Strömung von den Mischerelementen geteilt und zwischen den Stegen wieder zusammengeführt. Durch die mehrfache Verteilung der Fluidschichten kann eine Durchmischung erreicht werden. Die Emulgierung von Flüssigkeiten im laminaren Strömungsregime mit großen Viskositätsverhältnissen kann mit der folgenden Gleichung ausgedrückt werden [48]:

$$\frac{d_{32}}{d_{32(n,\max)}} = C_{10} + C_{11} e^{-nC_{12}} \quad (2.25)$$

Bei der Entwicklung dieser Korrelation wurde kein Emulgator oder Stabilisator zur kontinuierlichen Phase hinzugefügt. Mit $d_{32(n,\max)}$ ist die mit der maximalen Anzahl der Mischerelemente erreichbare Öltropfengröße bezeichnet. Die Gleichung (2.25) beschreibt die Veränderung der Öltropfengröße entlang des Mixers und quantifiziert das in Abbildung 2.4 dargestellte Phänomen. Für die Konstanten C_{10} bis C_{12} ergeben sich die Werte: $C_{10}=1$, $C_{11}=25-34$ und $C_{12}=0,58-0,68$ [48].

Da der Mechanismus des Mischprozesses in den beiden Strömungsregimen unterschiedlich ist, wird die Öltropfengröße auch anders korreliert. Für diese Arbeit sind Korrelationen relevant, die mit SMX statischen Mixern entwickelt wurden. Eine Gruppe hat den Emulgierprozess mittels SMX-Mixern in einem breiten Re-Zahl-Bereich untersucht [49], [50], [51]. Im niedrigen Re-Zahl-Bereich kann die Öltropfengröße als Funktion der Kapillaritätszahl ausgedrückt werden [51]. In [51] wurde angenommen, dass die im Gehäuse befindlichen statischen Mischerelemente über

die Eigenschaften einer Schütttschicht verfügen. Die Struktur dieser Schütttschicht kann mit dem Porendurchmesser d_{pore} , der Porosität ψ und der Geschwindigkeit des Fluids in den Poren v_{pore} ausgedrückt werden. Mit diesen strukturellen Eigenschaften der Mischerelemente können die Poren-Re-Zahl und die Poren-We-Zahl definiert werden. Die folgende Gleichung beschreibt den Porendurchmesser der Schütttschicht, wobei a_{vd} die dynamische spezifische Oberfläche der Mischerelemente ist, die als Verhältnis der benetzten Fläche zum Gesamtvolumen ausgedrückt werden kann.

$$d_{pore} = \frac{4\psi}{a_{vd}(1-\psi)} \quad (2.26)$$

Die Porosität Ψ der Schütttschicht geht aus der folgenden Gleichung hervor:

$$\psi = \frac{V_{void}}{V_{tot}} \quad (2.27)$$

Die Berechnung der dimensionslosen Poren-Re- und We-Zahlen erfolgt nach folgenden Gleichungen:

$$Re_{pore} = \frac{\rho_e v_{pore} d_{pore}}{\eta_e} \quad (2.28)$$

$$We_{pore} = \frac{\rho_e v_{pore}^2 d_{pore}}{\sigma} \quad (2.29)$$

wo ρ_e die Dichte der Emulsion ist. Die Kapillaritätszahl gibt das Verhältnis der Weber- und der Reynolds-Zahl an. Die maximale Öltropfengröße der Emulsion kann im laminaren Strömungsregime mit der folgenden Gleichung angegeben werden [51]:

$$\frac{d_{max}}{d_{pore}} = \frac{2\sigma Ca_{crit}}{\eta_e v_{pore}} \quad (2.30)$$

2.3 Bioabbaubare Mikropartikel

Bioabbaubare Polymermikropartikel werden in der pharmazeutischen Industrie verbreitet als Vektoren für parenterale Applikationen verwendet. Durch die Einbettung des Wirkstoffs in eine Polymermatrix kann die Freisetzungskinetik beeinflusst werden. Mikropartikel sind kolloidale Systeme, deren Äquivalentdurchmesser zwischen 0,1 und 100 μm liegt [52]. In der Praxis werden auch Polymermikropartikel über 100 μm (bis ca. 1000 μm) angewandt.

Polymermikropartikel als Wirkstoffträger können in zwei Gruppen unterteilt werden: Polymermikrokapseln und Polymermikromatrices (Abbildung 2.7). Polymermikrokapseln sind Zweiphasensysteme, die einen gasförmigen, flüssigen oder festen Kern enthalten, der mit einer bioabbaubaren Polymerschicht umhüllt ist [52]. Bei der Freisetzung wird der Wirkstoff zuerst in dieser Polymerschicht gelöst, die als Diffusionsbarriere wirkt. Der Wirkstoff diffundiert durch diese Schicht und wird freigesetzt. In Polymermikromatrices liegt der Wirkstoff in der Polymermatrix gleichmäßig dispergiert oder gelöst vor. Die Freisetzung des Wirkstoffs kann bei diesen Systemen durch Diffusion oder Erosion erfolgen [2], [9]. Als Matrixmaterial können sowohl natürliche, als auch synthetisch hergestellte Polymere verwendet werden.

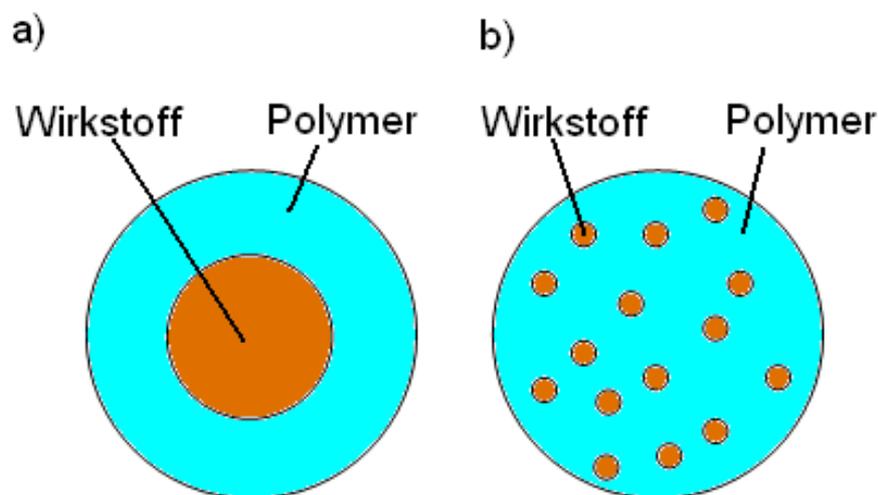


Abbildung 2.7 Schematische Darstellung von (a) Polymermikrokapseln und (b) Polymermikromatrices (adaptiert von [53]).

2.3.1 Bioabbaubare Polymere

Die wichtigsten Eigenschaften, über die ein Polymer-Matrixmaterial für pharmazeutische Anwendungen verfügen soll, sind Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit. Biokompatibilität bedeutet, dass das Polymer und dessen Abbauprodukte keinerlei toxische oder schädliche Wirkung aufweisen dürfen [1]. Der Abbau dieser Polymersysteme im Körper ist ein komplizierter Vorgang, der durch Diffusions- und Erosionsprozesse zustande kommt [54]. Bei der Bulk-Erosion wird das Polymermaterial vollständig hydratisiert. Die Polymerketten werden dabei hydrolysiert und die durch die Hydrolyse reduzierte Kettenlänge, Molekulargewicht und erhöhte Beweglichkeit der Molekülketten führen zum beschleunigten Abbau des Polymers und erhöhter Wirkstofffreisetzung [1], [9]. Wenn das Material nicht oder nur wenig hydratisierbar ist, kommt es zur Oberflächenerosion. Bei diesem Vorgang wird nur die Oberfläche des Materials in wasserlösliche Abbauprodukte umgewandelt, der Kern und damit der verkapselte Wirkstoff bleiben unversehrt (s. Abbildung 2.8).

Als Polymermatrix können sowohl natürliche, als auch synthetische Polymere verwendet werden. Natürliche Biopolymere verfügen über eine ausgezeichnete Biokompatibilität, weil sie mit der extrazellulären Matrix des menschlichen Körpers eine sehr starke Ähnlichkeit aufweisen. Die erste große Gruppe natürlicher Polymere mit pharmazeutischer Bedeutung sind Polysaccharide.

Polysaccharide sind aus entweder einer oder zwei Zuckermomereinheiten aufgebaute Biopolymere. Die Eigenschaften und Anwendungsbereiche dieser Polymere hängen von der Kettenlänge, den Monomereinheiten und deren Endgruppen und von der Verzweigung der Polymerketten ab [1]. Stärke besteht aus Amylose- und Amylopektin-Einheiten. Die Verarbeitung der natürlichen Form dieses Polysaccharides ist schwer, weil das Polymer sehr brüchig ist. Um die physischen Eigenschaften des Materials zu verbessern, werden Weichmacher hinzugefügt: Wasser oder Alkohole mit geringem Molekulargewicht [55]. Mit diesen Zusatzstoffen kann die Flexibilität bzw. Dehnbarkeit erhöht und die Bearbeitung des Polymers für pharmazeutische Anwendungen erleichtert werden.

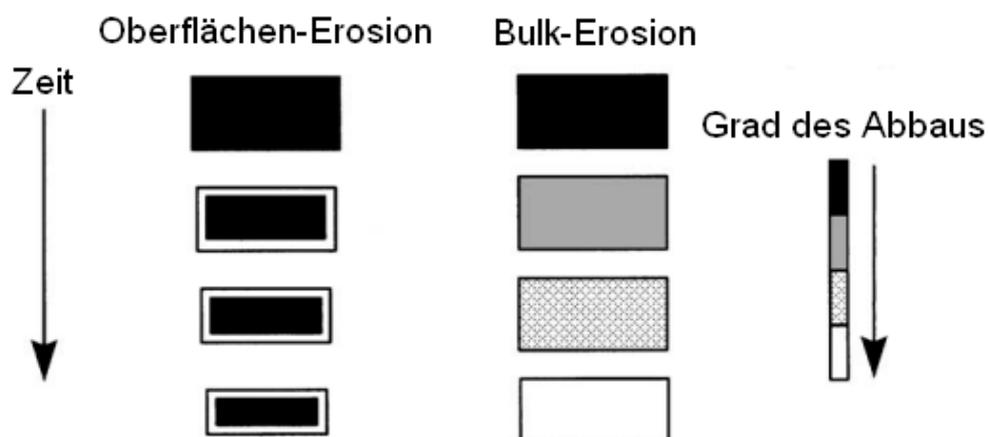


Abbildung 2.8 Schematische Darstellung der Vorgänge des Bioabbaus von Polymeren mit (a) Oberflächen-Erosion und (b) Bulk-Erosion (adaptiert von [54]).

Ein weiteres natürliches Biopolymer stellt das Chitosan dar. Chitosan wird aus Chitin hergestellt [55] und dank dem Stabilisierungseffekt intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxyl- und Aminogruppen ist das Polymer sehr thermostabil. Alginat ist auch ein Polysaccharid, das aus Meeresalgen extrahiert wird und hauptsächlich als Matrixmaterial von pharmazeutischen Hydrogelen angewandt wird.

Neben Polysacchariden bilden Proteine die zweite große Gruppe von natürlichen Biopolymeren. Folgende Proteine sind als Wirkstoffträgersysteme bekannt: Bovine Serum Albumin (BSA), Hyaluronsäure, Kollagen und Gelatine [1]. Hyaluronsäure und Kollagen sind eine der wichtigsten Komponenten der menschlichen extrazellulären Matrix [55] und verfügen daher über eine sehr gute immunologische Toleranz, die bei pharmazeutischen Trägermaterialien eine wichtige Eigenschaft ist.

Natürliche Polymere sind für den kommerziellen Gebrauch nicht gut geeignet. Die Reinheit und konstante Zusammensetzung der Chargen kann nicht garantiert werden. Zur Herstellung pharmazeutischer Trägersysteme ist oft eine chemische Modifizierung dieser Biopolymere erforderlich (z.B. Vernetzung), die sowohl in der Biokompatibilität, als auch in der immunologischen Verträglichkeit des Endprodukts Probleme darstellt [1], [56].

Synthetische Polymere haben den Vorteil, dass sie für eine bestimmte Anwendung gezielt mit spezifischen Eigenschaften hergestellt werden. Biologisch abbaubare synthetische Polymere mit Bedeutung im pharmazeutischen Anwendungsbereich sind vor allem Polyester. Aufgrund ihrer hervorragenden Bioabbaubarkeit, Biokompatibilität, niedriger Immunogenität und keinerlei toxischen Verhaltens haben die Polymere PLA und PLGA den sog. „GRAS“ Status erreicht („Generally Recognized As Safe“) und wurden sowohl von der U.S.-amerikanischen FDA, als auch von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen. In Tabelle 2.1 sind die wichtigsten natürlichen und synthetischen Polymere aufgelistet, die von der FDA als pharmazeutische Trägersysteme zugelassen wurden. Die am intensivsten untersuchten Polymere sind Polymilchsäure (PLA) und Polylactid-co-Glykolid (PLGA). PLA ist ein aus Milchsäure-Einheiten bestehendes Homopolymer. PLGA ist ein Copolymerisat aus Milch- und Glycolsäure-Einheiten. Aufgrund ihrer langsamen Wirkstofffreisetzung über Monate wird das Homopolymer PLA immer weniger als Trägermaterial verwendet. Das Copolymer PLGA bietet eine schnellere und besser steuerbare Freisetzungskinetik, die für 2-6 Wochen eine konstante Wirkstoffkonzentration ermöglicht [6]. Das Polymer PLGA wird im Abschnitt 2.2.1.1 ausführlich vorgestellt.

In die Gruppe der synthetischen Polyester gehören auch Polyethylenglycol und Polyvinylalkohol (PVA). Polyvinylalkohol spielt eine sehr wichtige Rolle in den Systemen für kontrollierte Wirkstofffreisetzung als (i) Matrixmaterial, (ii) Stabilisator bei der Herstellung von pharmazeutischen Emulsionen und (iii) als Hydrogel. In dieser Arbeit wurde PVA als Stabilisator verwendet.

Polyester (synthetische Biopolymere)	PLGA
	PLA
	PEG
	PVA
	Poloxamer
	Povidone
Natürliche Polymere	Stärke
	Kollagen
	Gelatine
	Alginat
	Hyaluronsäure
	Human Albumin

Tabelle 2.1 Von der U.S.-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassene natürliche und synthetische Biopolymere [1].

2.3.2 Das Polymer PLGA

In den meisten zugelassenen mikropartikulären Arzneistoffträgersystemen wird das Polyester Polylactid-co-Glykolid (Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) verwendet (s. Abbildung 2.9).

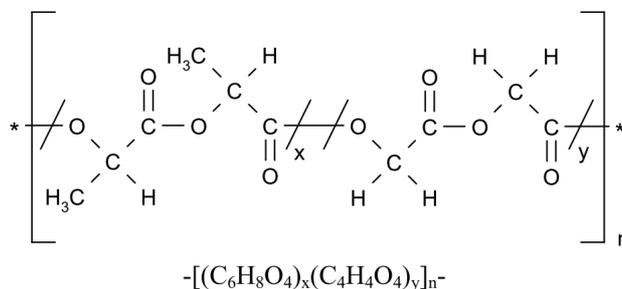


Abbildung 2.9 Strukturformel des PLGA-Polymers [57].

Das PLGA ist ein statistisches Copolymer, d.h., dass die Verteilung der Milchsäure- und Glykolsäureeinheiten in der Kette zufällig ist. Die Zusammensetzung der variierenden Sequenzen bestimmt die physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften des Materials. Die Kenntnis dieser Eigenschaften ist für die Formulierung des Wirkstoffs essenziell. PLGA mit niedrigerem Molekulargewicht baut schneller ab und löst eine schnelle Wirkstofffreisetzung und eventuell einen initialen Burst⁷ aus. Da das Monomer Milchsäure hydrophober ist als Glykolsäure, können die

⁷ Initialer Burst: der Wirkstoff, der im oberflächennahen Bereich der Mikropartikel lokalisiert ist, wird gleich am Anfang der Dissolution freigegeben und aus den Partikeln ausgelöst. Demzufolge wird das Freisetzungsprofil ungünstig modifiziert: die Konzentration des Wirkstoffs wird im FreisetzungsmEDIUM innerhalb weniger Minuten oder Stunden stark erhöht [9].

hydrophilen Eigenschaften des PLGA-Polymers mit dem Lactid/Glykolid-Verhältnis beschrieben werden. Je größer dieses Verhältnis, desto hydrophober das Polymer und langsamer die Freisetzung [1], [58]. Durch Variierung der Zusammensetzung des Copolymers kann das Abbauverhalten der Formulierung modifiziert werden.

Die Kristallinität des Polymers steht auch mit seiner Zusammensetzung in Verbindung. Die Kristallinität von PLGA kann entweder mittels Differentialrasterkalorimetrie (DSC) oder Röntgendiffraktometrie gemessen werden. Das Copolymer Poly(D,L-lactide-co-glycolide) ist amorph bis zu einem Glykolidanteil von 70 % [59].

Da die Glasübergangstemperatur⁸ T_g des Copolymers über der Körpertemperatur (37 °C) liegt, verfügt PLGA über sehr gute mechanische Eigenschaften [58]. Die Glasübergangstemperatur eines Polymers kann mittels DSC bestimmt werden. Sie kann durch die Zusammensetzung des PLGA-Copolymers beeinflusst werden: ein höherer Milchsäuregehalt führt zur erhöhten Glasübergangstemperatur. PLGA-Moleküle mit höherer Molmasse verfügen über eine höhere Glasübergangstemperatur [53].

Die Molmasse von PLGA kann mit Viskosimetrie oder mit Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmt werden.

Zur Qualitätsbeurteilung von PLGA wird bei der Firma Boehringer Ingelheim die sog. inhärente Viskosität angegeben, die aus der folgenden Gleichung hervorgeht:

$$\eta_{inh} = \frac{\ln \eta_{rel}}{c} = \frac{\ln \frac{\eta_c}{\eta}}{c} \quad (2.31)$$

wobei c die Konzentration der Polymerlösung, η_{rel} die relative Viskosität der Lösung, η_c die Viskosität der Polymerlösung und η die Viskosität des reinen Lösungsmittels ist.

Bei linearen, unverzweigten Polymeren stehen die Viskosität der Polymerlösung und die viskositätsmittlere Molmasse M des Polymers nach der Mark-Houwink-Gleichung in direkter Verbindung:

$$[\eta] = C_{13} M^\alpha \quad (2.32)$$

wobei C_{13} und α Konstanten und $[\eta]$ die sog. Grenzviskosität oder der Staudinger-Index sind. In verdünnten Lösungen gilt:

⁸ Glasübergangstemperatur: die Temperatur, bei der ein Übergang zwischen dem amorphen und glasartigen Zustand des Polymers stattfindet. Die mechanischen Eigenschaften ändern sich auch: amorphe Polymere sind plastisch, flexibel, während sie im glasartigen Zustand starr sind.

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \eta_{inh} \quad (2.33)$$

Wie aus Gleichung (2.33) zu erkennen ist, wenn $c \rightarrow 0$, konvergiert die inhärente Viskosität gegen den Staudinger-Index. Aus diesem Grund ist die Messung der inhärenten Viskosität für die Bestimmung der Molmassenverteilung des PLGA-Polymers essentiell. Da die Konstanten C_{13} und α für PLGA-Polymere mit unterschiedlichen Monomerverhältnissen bekannt sind [60], kann die Molmassenverteilung direkt von der Messung der inhärenten Viskosität ermittelt werden.

Synthetische Polymere wie PLGA enthalten Monomere mit unterschiedlichen Molmassen in einer Kette. Der Monomeranteil, der Aufbau und die Länge der Polymerkette können während der Polymerisationsreaktion kontrolliert werden [61]. Für ein Copolymer kann auch eine Molmassenverteilung angegeben werden. Diese Molmassenverteilung kann mit dem arithmetischen Mittelwert beschrieben werden [61]:

$$M_\chi = \frac{\sum_i w_i M_i^\chi}{\sum_i w_i M_i^{\chi-1}} \quad (2.34)$$

wobei w_i der Massenanteil der Moleküle mit der Molmasse M_i ist. Abhängig vom Exponenten χ können die gewichtsmittlere ($\chi=1$) M_w und anzahlmittlere ($\chi=0$) Molmasse des Polymers M_n berechnet werden:

$$M_w = \frac{\sum_i w_i M_i}{\sum_i w_i} = \sum_i w_i M_i \quad (2.35)$$

$$\frac{1}{M_n} = \sum_i \frac{w_i}{M_i} \quad (2.36)$$

Zur Quantifizierung der Molmassenverteilung kann die Polydispersität des Polymers berechnet werden, die als Quotient aus M_w und M_n gebildet wird. Mit GPC können M_w , M_n und die Polydispersität des Polymers gemessen werden.

Die Freisetzungsrates von PLGA-Wirkstoffträgersystemen hängt vom Molverhältnis der Monomereinheiten, dem Molekulargewicht des Polymers, dem Kristallisationsgrad und der Glasübergangstemperatur des Copolymers ab.

2.4 Herstellungsmethoden bioabbaubarer Mikropartikel

Bioabbaubare Polymer-Mikropartikel haben im pharmazeutischen Bereich in den letzten Jahrzehnten verbreitete Anwendung als Wirkstoffträgersysteme für Formulierungen mit einer kontrollierten Freisetzungskinetik gefunden [6]. Es gibt verschiedenartige Technologien für die Herstellung solcher polymerbasierten Mikropartikel. Alle Herstellungsmethoden sollen den folgenden Anforderungen entsprechen [53], [62]:

- Der Wirkstoff soll seine biologische Aktivität nach der Formulierung behalten.
- Die Technologie soll eine hohe Verkapselungseffizienz und einen optimalen Wirkstoffgehalt der Partikel ermöglichen.
- Das gewünschte Freisetzungsprofil sollte erreicht werden und reproduzierbar sein, ohne einen initialen Burst.
- Die Mikropartikel sollten über ein gutes Fließverhalten verfügen und geeignet für Injektionsanwendungen sein.
- Der Prozess sollte einfach, reproduzierbar und leicht skalierbar sein.

Bei der Auswahl der Herstellungsmethode sollen die Eigenschaften des APIs beachtet werden. Das PLGA-Polymer hat verbreitete Anwendung als Matrixmaterial von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen, wie Peptiden, Proteinen, DNA/RNA und Molekülen mit niedrigem Molekulargewicht gefunden. Da der in dieser Arbeit verwendete Wirkstoff in die letzte Gruppe gehört, werden die wichtigsten Eigenschaften dieser Substanzen diskutiert.

Um die geeignete Herstellungsmethode auswählen zu können, soll die Löslichkeit des Wirkstoffs in wässrigen und organischen Medien untersucht werden [6]. API-Moleküle mit kleiner Molmasse sind meistens hydrophob, d.h. sie sind nur begrenzt wasserlöslich, lösen sich aber gut in organischen Lösungsmitteln. Da Prozesse zur Herstellung von Mikropartikeln oft einen Emulgierschritt enthalten, ist die Löslichkeit des Wirkstoffs in den verwendeten Medien entscheidend, in Hinsicht auf die zu erreichende Verkapselungseffizienz und den Wirkstoffgehalt der Partikel. Es ist daher essenziell, die Löslichkeit des APIs in Wasser und in den meist verwendeten organischen Lösungsmitteln (Methylenchlorid, Ethylacetat, Methanol, Ethanol, Aceton, THF) zu messen [6].

Bei der Auswahl der Herstellungsmethode muss auch die Stabilität des APIs berücksichtigt werden. Bei neuen Molekülen wird die Sensitivität auf Temperatur, Säuren und Lauge, Oxidation, Feuchtigkeit und Lichteinfluss getestet. Teilschritte der Herstellungsmethode, z. B. Ultraschallermulgierung, können auch zum Abbau des Wirkstoffs führen. Der verkapselte Wirkstoff, wenn er eine schwache Base oder Säure ist, kann den Abbau der PLGA-Polymermatrix katalysieren. Dieser wirkstoffinduzierte Polymerabbau soll bei der Wahl des Verfahrens auch berücksichtigt werden. Die Kristallinität des Wirkstoffs ist auch ein wichtiger Faktor. Bei pharmazeutischen Formulierungen wird meistens das thermodynamisch stabilste Polymorph verwendet, weil sich beim Übergang in einen anderen Zustand wichtige Eigenschaften des Wirkstoffs (z.B. die Löslichkeit) ändern können, die die Haltbarkeit und das Freisetzungprofil des Produkts beeinflussen.

Zur Mikropartikelherstellung werden in der Praxis folgende Techniken angewandt: Phasenseparation (Koazervation), Sprühtrocknung und Lösungsmittlextraktion/-verdunstung. In dieser Arbeit wurden die Mikropartikel mit Lösungsmittlextraktion hergestellt. Diese Methode wird daher im Abschnitt 2.3.1 ausführlich vorgestellt.

Koazervation ermöglicht die kontrollierte Herstellung von Polymermikropartikeln durch Phasenseparation (auch als Aussalzen bezeichnet) [6]. Der Wirkstoff liegt dabei in einer Wasserphase gelöst oder als mikronisierter Feststoff vor. Das bioabbaubare Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel aufgelöst. Diese organische Phase wird entweder mit der wässrigen Phase, die den Wirkstoff enthält, emulgiert, oder der Wirkstoff wird in dieser organischen Phase als Festsubstanz suspendiert. Die Auftrennung der Polymerlösung kann entweder thermisch oder durch Zugabe eines Phasentrennmittels induziert werden. Die Löslichkeit der Polymermoleküle wird gesenkt, und es entsteht eine hochkonzentrierte Polymerphase, die die Tropfen oder die Feststoffpartikel, die den Wirkstoff enthalten, umhüllt. Um die entstandene flüssige Koazervatphase auszuhärten wird ein sog. Nicht-Lösungsmittel (non-solvent) angewandt, womit das Phasentrennmittel aus dem System ausgewaschen wird. Die Mikrokapseln werden ausgehärtet und der Wirkstoff in die Polymerhülle eingeschlossen. Mit diesem Verfahren können Mikrokapseln hergestellt werden, deren Aufbau in Abbildung 2.7 (a) dargestellt ist. Die Nachteile dieser Herstellungsmethode sind, dass der Scale-up des Prozesses kompliziert ist und die Technologie große Mengen an organischen Lösungsmitteln verwendet [53].

Sprühtrocknung ist eine der meistverwendeten Methoden für die Herstellung von PLGA-Mikropartikeln. Die Vorteile dieser Technik sind, dass sie schnell und leicht in den Produktionsmaßstab übertragbar so wie schonend für temperatursensitive Substanzen ist und die Formulierung nicht stark von der Löslichkeit des APIs abhängt [58]. Bei der Sprühtrocknung wird das Polymer in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser aufgelöst [6]. Der Wirkstoff liegt in derselben Lösung entweder gelöst oder suspendiert vor. Abbildung 2.10 zeigt die schematische Darstellung eines Sprühtrockners. Die Lösung oder Suspension wird mittels einer Düse in einem warmen Luftstrom zerstäubt. Die Tropfen, die an der Düse entstehen,

werden schnell getrocknet. Da die Verdunstung des Lösungsmittels und die Bildung der festen Polymermatrix schnell vor sich gehen, wird der Wirkstoff nur kurz belastet [9]. Der Luftstrom und die trockenen Mikropartikel werden in einem Zyklon getrennt.

Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass es außer der Luft keine äußere Phase gibt. Die Verwendung von oberflächenaktiven Substanzen ist also nicht erforderlich und die Oberfläche des Endprodukts ist frei von Stabilisatormolekülen [58].

Das dritte Verfahren für die Herstellung von Polymermikropartikeln ist die Lösungsmittlextraktion/-verdunstung.

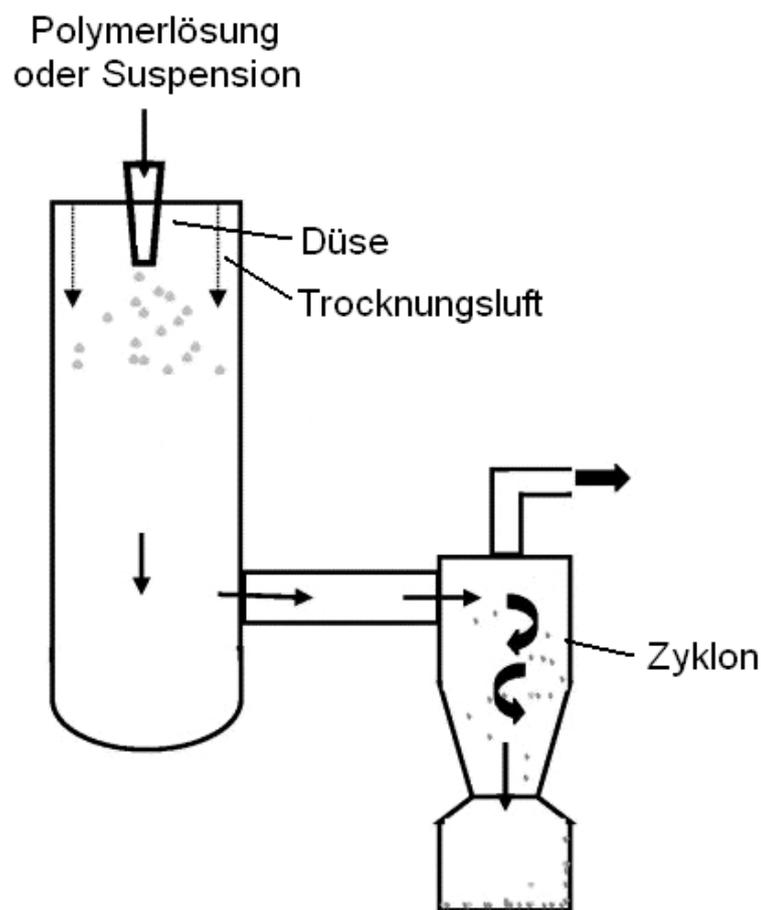


Abbildung 2.10 Schematische Darstellung der Mikropartikelherstellung mittels Sprühtrocknung (adaptiert von [63]).

2.4.1 Mikropartikelbildung nach dem Lösungsmittelextraktions/-verdunstungs-Verfahren

Der Vorteil dieser Methode gegenüber den oben erwähnten Techniken ist, dass zur Extraktion bzw. Verdunstung des Lösungsmittels keine Phasentrennmittel oder keine erhöhte Temperatur nötig sind. Die Hauptschritte des Verfahrens sind in Abbildung 2.11 veranschaulicht. Die Hauptschritte des Lösungsmittelextraktions/-verdunstungs-Verfahrens sind [8]:

- Der Wirkstoff wird in die Lösung des Polymers eingebracht. Das API liegt entweder als Feststoff oder gelöst vor. Das bioabbaubare Polymer wird meistens in einem organischen Lösungsmittel (Dichlormethan oder Ethylacetat) gelöst (s. Abbildung 2.11 (a)).
- Emulgierung der ersten dispersen Phase in der zweiten (kontinuierlichen oder äußeren) Phase (s. Abbildung 2.11 (b)).
- Extraktion des Lösungsmittels/der Lösungsmittel der dispersen Phase. Der kontinuierliche Entzug des Lösungsmittels in die äußere Phase kann durch Verdunstung beschleunigt werden. In diesem Prozessschritt findet die Aushärtung der Polymermatrix statt, in der der Wirkstoff eingebettet vorliegt (s. Abbildung 2.11 (c)).
- Abfiltrierung und Trocknung der festen Mikropartikeln (s. Abbildung 2.11 (d)).

Wie oben erwähnt kann der Wirkstoff auf verschiedene Weise in die disperse Phase der Emulsion eingeschlossen sein.

Für die Verkapselung hydrophober Wirkstoffe werden das Polymer und der Wirkstoff im selben organischen Lösungsmittel gelöst. Cosolvents können bei diesem Prozessschritt eingesetzt werden, um eine homogene Lösung des Polymers und des APIs zu bilden. Das Lösungsmittel ist mit Wasser nicht mischbar. Die gebildete disperse Phase wird in einer wässrigen Phase emulgiert und eine **O/W-Emulsion** gebildet. Die äußere Phase enthält einen Emulgator (meistens PVA), die die dispersen Tropfen stabilisiert. Wenn das organische Lösungsmittel wasserlöslich ist, wird die wässrige Phase zuerst mit dem Lösungsmittel gesättigt, um eine stabile Emulsion herstellen zu können. Um eine hohe Verkapselungseffizienz zu erreichen, sollte der Wirkstoff in der äußeren Phase der Emulsion nicht oder nur schwer löslich sein. Diese Emulsion wird dann in ein Extraktionsmedium eingebracht, in dem das organische Lösungsmittel der dispersen Phase gut löslich ist. Das Lösungsmittel wird zuerst ins Extraktionsmedium extrahiert und gelöst. Dieser Vorgang kann durch Verdunstung des Lösungsmittels durch die Flüssigkeitsoberfläche in die Gasphase beschleunigt werden [6].

Wesentlicher Nachteil dieser Methode ist die kleine Verkapselungseffizienz, wenn der Wirkstoff hydrophil ist. Um dieses Problem zu umgehen, wurde die **O/O-Methode** entwickelt, die eine Abwandlung der O/W-Emulgierung ist. Bei diesem Verfahren

werden im ersten Prozessschritt der Wirkstoff und das Polymer in einem organischen Lösungsmittel gelöst. Diese organische Phase wird in einem zweiten Öl (meistens in einem Mineralöl) dispergiert [62]. Da die beiden Ölphasen nicht miteinander mischbar sind, entsteht dabei eine O/O-Emulsion (2. Prozessschritt). Die weiteren Prozessschritte spielen sich gleich ab wie bei der O/W-Methode (siehe oben).

Wenn der Wirkstoff wasserlöslich ist, wird die **W/O/W-Methode** angewandt, die den API durch Bildung einer Dopplemulsion schützt. Der Wirkstoff wird dabei in Wasser aufgelöst. Diese Lösung kann einen Stabilisator enthalten, um die Viskosität der Lösung zu erhöhen [62]. Diese Wasserphase wird in einer organischen Phase emulgiert, die das gelöste PLGA-Polymer enthält. Diese Emulsion wird unter schonenden Bedingungen in einer zweiten Wasserphase emulgiert, in der ein Emulgator (z.B. PVA) gelöst ist. Das Lösungsmittel wird aus der gebildeten W/O/W-Dopplemulsion im dritten Schritt des Prozesses (Abbildung 2.11 (c)) extrahiert [62].

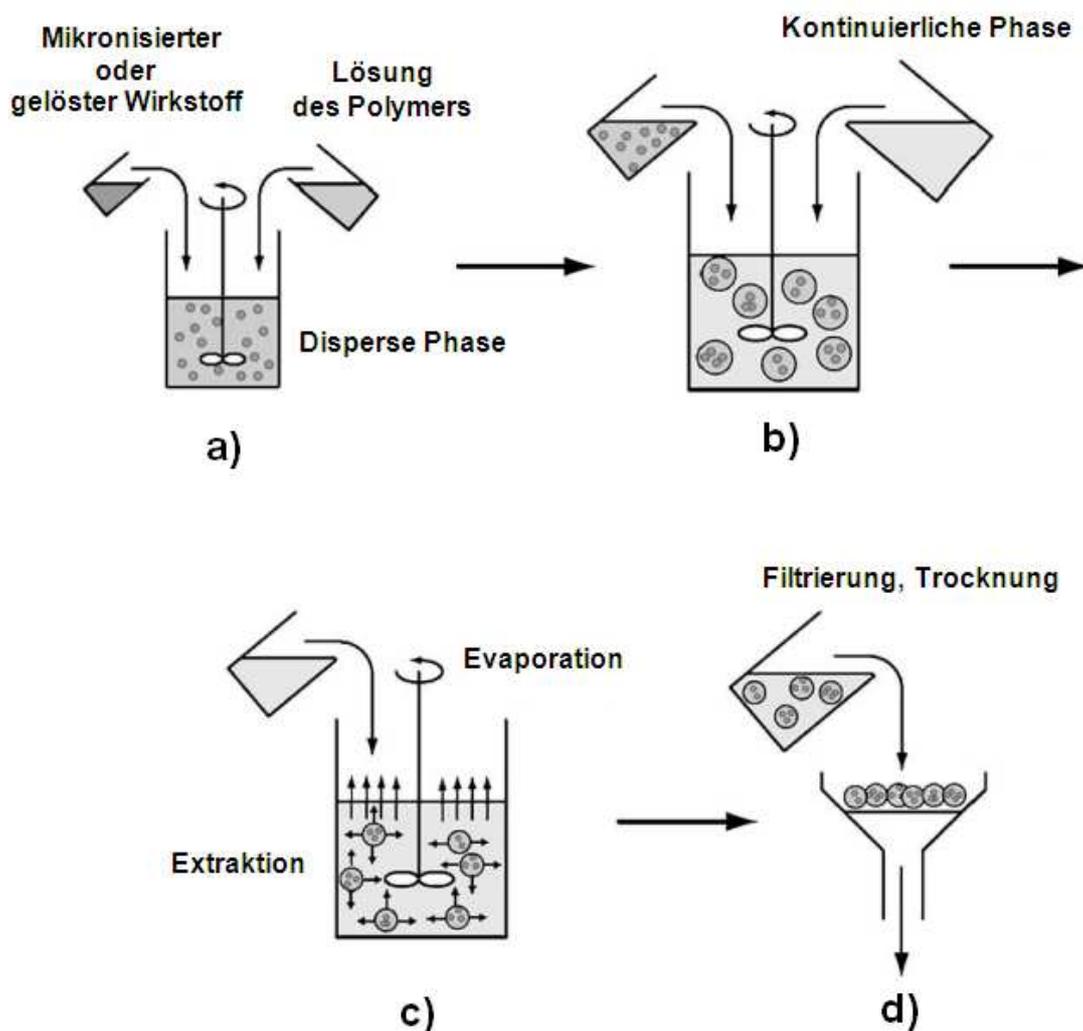


Abbildung 2.11 Schematische Darstellung der Hauptschritte (a)-(d) der Mikropartikelherstellung mittels Lösungsmittelextraktion/-verdunstung (adaptiert von [8]).

Wenn der Wirkstoff im Lösungsmittel des Polymers nicht löslich ist und kein Cosolvent eingesetzt werden kann, wird die sog. **S/O/W-Methode** verwendet [58]. Mikronisierte Wirkstoffkristalle werden dabei in der organischen Phase dispergiert, in der auch das PLGA-Polymer gelöst ist. Diese Suspension wird in der wässrigen Phase emulgiert und das Lösungsmittel der organischen Phase mittels Lösungsmittelextraktion entfernt.

Wie schon im Kapitel 2.2. diskutiert stehen verschiedenste Methoden zur Herstellung von Emulsionen zur Verfügung. Im zweiten Schritt des Lösungsmittelextraktions-/verdunstungs-Verfahrens (Abbildung 2.11 (b)) werden hauptsächlich Rotor/Stator-Systeme, statische Mischer, Extrusion, Membranen und Ultraschall für die Emulgierung verwendet [8].

Bei der Entfernung des organischen Lösungsmittels aus der dispersen Phase ist die Löslichkeit dieses Lösungsmittels im Extraktionsmedium ein wichtiger Aspekt. Bei Lösungsmittelextraktion soll bei der Auswahl des Extraktionsmittels und seiner Menge berücksichtigt werden, dass der gesamte Lösungsmittelgehalt der dispersen Phase in dieser Lösung gelöst werden soll. Bei schlechter Löslichkeit des organischen Lösungsmittels kann die Konzentration im Extraktionsmedium durch Verdunstung reduziert werden. Dieser Vorgang kann durch die Temperatur und durch Absaugung kontrolliert werden. Die Löslichkeit des Wirkstoffs betreffend ist ein Nicht-Lösungsmittel des APIs als Extraktionsmedium ideal [8].

Die Abtrennung der ausgehärteten Mikropartikel erfolgt durch Filtrierung oder Zentrifugation. Die Partikel werden meistens ab gespült, um auf der Oberfläche haftende Substanzen (z.B. Stabilisatormoleküle) zu entfernen [8].

In dieser Arbeit wurden die Mikropartikel mit der O/W-Methode ohne Verdunstung hergestellt. Dieses Verfahren wird auch als „Emulgier-Lösungsmittelextraktion“ oder „Emulgier-Diffusionsverfahren“ bezeichnet.

2.4.2 Einfluss der Herstellungsparameter auf die Mikropartikeleigenschaften

Wie in den letzten Abschnitten erläutert, haben für die Herstellung von Polymermikropartikeln in der industriellen Praxis folgende drei Techniken Anwendung gefunden: Phasenseparation (Koazervation), Sprühtrocknung und Lösungsmittelextraktion/-verdunstung. Die Mikropartikeleigenschaften, die die Qualität des Endprodukts bestimmen, werden durch die Herstellungsmethode und Herstellungsparameter stark beeinflusst. Qualitätsmerkmale der hergestellten Mikropartikel sind ihr Freisetzungsverhalten und die Partikeleigenschaften, die damit sehr stark verbunden sind: Partikelgröße, innere und äußere Partikelmorphologie, Porosität, API-Gehalt und die Verteilung des Wirkstoffs im Partikelinneren, Restlösemittelgehalt und Restfeuchtegehalt [64]. Die Eigenschaften der wirkstoffbeladenen Mikropartikel werden durch die Ausgangsmaterialien und die Herstellungsparameter bestimmt. In dieser Arbeit wurden die Mikropartikel mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren hergestellt. Die Ausgangsgröße der Öltröpfchen in der Emulsion und die Geschwindigkeit der Extrakti-

on im dritten Prozessschritt spielen daher in Bezug auf die Partikeleigenschaften eine wichtige Rolle. Die Eigenschaften des Polymers (Zusammensetzung und Molekulargewicht), des Wirkstoffs, die Konzentrationen der Phasen und das Phasenverhältnis wurden bei allen durchgeführten Prozessschritten konstant gelassen, obwohl sie die Partikelcharakteristik und Freisetzungsrates beeinflussen können [65], [66].

Die Porosität der Mikropartikel spielt bei der Einstellung des Freisetzungsprofils und bei der Erreichung der gezielten und kontrollierten Wirkstofffreigabe eine entscheidende Rolle. Beim Lösungsmittelextraktionsverfahren wird die Porosität der Mikropartikel durch die Extraktionsrate stark beeinflusst [13], [67]. Wenn die Extraktion langsam durchgeführt wird, d.h. die Partikel langsam aushärten und länger in einem „weichen“ Zustand gehalten werden, in dem sie nicht mehr flüssig aber auch nicht ganz fest sind, kann Wasser in die Polymerphase eindringen und kleine Kanäle und Poren hinterlassen. Außerdem haben die Mikropartikel genügend Zeit zu schrumpfen. Diese Mikropartikel haben eine große spezifische Oberfläche, sind porös und dicht (Abbildung 2.12 (a)), und wegen der hohen Porosität neigen sie zum initialen Burst, der am Anfang der Freisetzung passiert. Wenn die Extraktion schnell passiert, kann das Extraktionsmedium nicht in die disperse Phase eindringen. Die Partikel sind größer, weniger porös und ihre Verkapselungseffizienz ist größer (Abbildung 2.12 (b)). Eine zu schnelle Extraktion ist ungünstig, weil die zu schnelle Aushärtung des Polymers zu Konzentrationsinhomogenitäten führt, die einen schnellen initialen Burst zur Folge haben [66].

Die Porosität und die Porengröße haben einen signifikanten Einfluss auf das Freisetzungsprofil [67], [68]. Diese Partikeleigenschaften können durch die Extraktionsrate gesteuert werden. Wie schnell das Lösungsmittel aus der dispersen Phase extrahiert wird, hängt von der Löslichkeit des Lösungsmittels im Extraktionsmedium, vom Druck

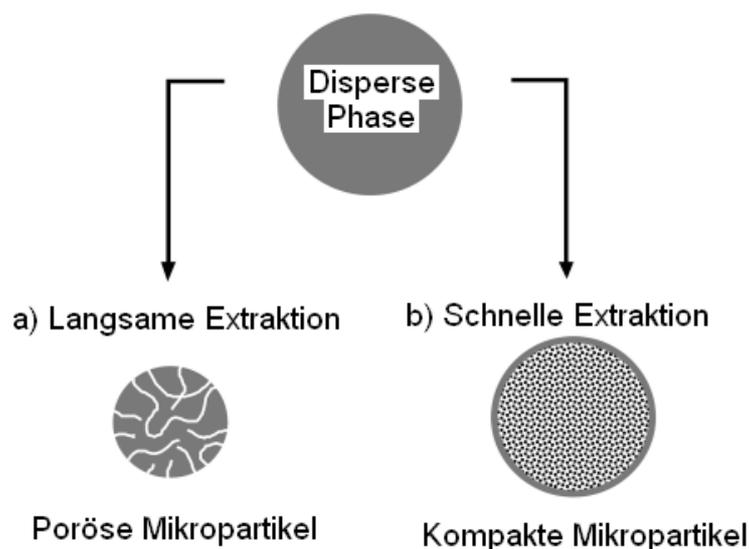


Abbildung 2.12 Zusammenhang zwischen der Extraktionsrate und der Porosität (adaptiert von [13]).

und davon ab, ob die Extraktion durch Verdunstung beschleunigt wird. Einflussfaktoren sind ferner die Öltropfengröße, der DP-Hold-up der Emulsion, die Temperatur und das im Extraktionsmedium herrschende Strömungsfeld.

Die Extraktionsrate beeinflusst nicht nur die Porosität der Mikropartikel, sondern auch ihre Form. Es wurde berichtet, dass eine zu schnelle Extraktion zu deformierten Partikeln führt, mit Eindrücken in der Partikeloberfläche [69]. Des Weiteren wird die Bildung von voll- oder hohlkugelartigen Partikeln durch die Extraktionsrate bestimmt. Eine zu schnelle Extraktion kann zu einer frühzeitigen Polymerausfällung in den äußeren Schichten der Tropfen führen, die die Bildung von hohlen Strukturen zur Folge hat [70].

Die Geschwindigkeit der Extraktion kann auch durch die Erhöhung der Temperatur oder durch die Verdünnung des Extraktionsmediums gesteigert werden. Es wurde gezeigt, dass bei der Lösungsmittlextraktion/-verdunstung die Porosität und Struktur der Mikropartikel durch Änderung der Temperatur des Extraktionsmediums beeinflusst werden kann [71]. Wie die innere Struktur der Polymermatrix von der Temperatur abhängt, wurde auch untersucht [65]. Eine langsame Extraktion bei niedrigen Temperaturen ergab Mikropartikel mit rauer Porenstruktur und großen Poren. Eine schnelle Extraktion bei höheren Temperaturen hatte die Bildung einer dichten Polymerschicht um die Partikeln zur Folge.

Auch die Partikelgröße steht mit dem Freisetzungsprofil auch in engem Zusammenhang. Je kleiner die Partikel sind, desto größer ist ihre spezifische Oberfläche. Da Oberflächenerosion ein wichtiger Abbaumechanismus bei PLGA-Mikropartikeln ist, wird der Wirkstoff umso schneller freigesetzt je kleiner die Partikeln sind [12].

3. Prozessablauf, Versuchsanlagen, Material und Methoden

3.1 Prozessablauf

Die PLGA-Mikropartikel wurden mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren hergestellt. Abbildung 3.1 zeigt den Ablauf des Prozesses. Das bioabbaubare Polymer und der Wirkstoff werden dabei in einem organischen Lösungsmittelgemisch durch intensives Mischen aufgelöst. Diese organische Lösung wird in Gegenwart eines Stabilisators in einer mit organischem Lösungsmittel gesättigten Wasserphase emulgiert. Durch die Sättigung der Wasserphase wird das thermodynamische Gleichgewicht beider Phasen gewährleistet, sodass keine Polymerehärtung während der Emulgierung stattfindet. Dieses Gleichgewicht wird durch Zugabe von Wasser im ersten Extraktionsschritt verschoben. Durch die Verdünnung der Emulsion mit Wasser beginnt die Diffusion des organischen Lösungsmittels aus den dispergierten Öltröpfchen in das wässrige Extraktionsmedium. Das gelöste Polymer fällt aus, und feste Mikropartikel werden gebildet, die einen mikrokristallinen Wirkstoff eingebettet enthalten. Dieser erste Extraktionsschritt wird 20 Stunden lang bei 5 °C durchgeführt. Die festen Mikropartikel werden vom Extraktionsmedium abgetrennt und mit einem kalten Luftstrom entwässert. Dabei wird darauf geachtet, dass die Lufttemperatur unter 10 °C bleibt, damit die Glasübergangstemperatur des Polymers nicht überschritten wird. Im nächsten Prozessschritt werden die Mikropartikel 6 Stunden lang gewaschen, um Lösungsmittelreste zu entfernen. Nach dem letzten Entwässerungsschritt werden die Mikropartikel in einem gekühlten Exsikkator gelagert [72].

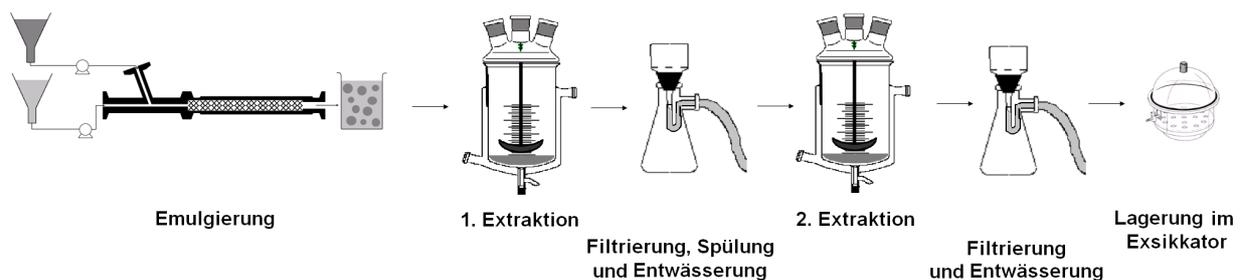


Abbildung 3.1 Prozessablauf der Mikropartikelherstellung mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren.

3.2 Versuchsanlagen

3.2.1 Versuchsaufbau für die Emulgierung

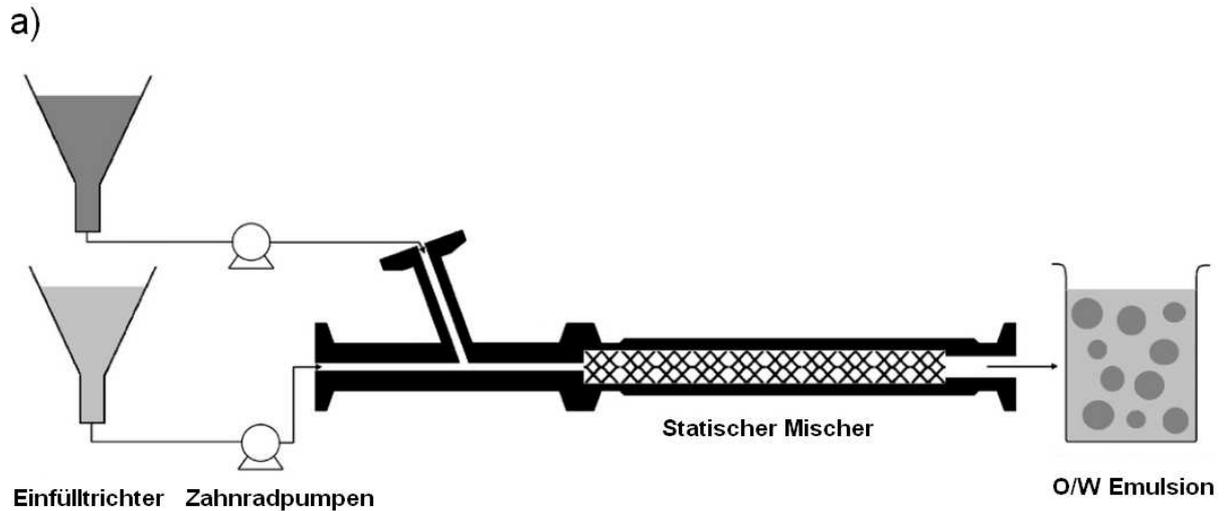
Der Versuchsaufbau, der für die Herstellung von O/W-Emulsionen verwendet wurde, ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Der Aufbau besteht aus zwei Einfülltrichtern für die beiden Phasen und aus dem statischen Mischer. Die disperse und kontinuierliche Phase wird mit zwei Zahnradpumpen aus den Trichtern in den statischen Mischer gefördert. Die Verwendung dieses Pumpentyps (Ismatec IP65) ermöglicht eine gleichmäßige Förderung der beiden Flüssigphasen. Beim Standardverfahren waren die Durchflussraten der dispersen bzw. kontinuierlichen Phase 18 bzw. 110 ml/min. Die organische Phase wurde durch die obere Öffnung des Y-Stützens, die wässrige Phase durch die untere Öffnung in den Mischer dosiert.

In unseren Experimenten wurden Emulgierversuche mit zwei unterschiedlichen Mischererelementdurchmessern durchgeführt. Die Mischererelemente mit 6 und 10 mm Durchmesser wurden von Sulzer ChemTech zur Verfügung gestellt. Abbildung 3.3 zeigt die verwendete SMX-Mischererelemente, die in das Mischererelementgehäuse eingebracht wurden.

Die Spezifikationen der Mischererelemente sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Für die zwei Mischererelementgrößen wurden zwei unterschiedliche Gehäuse mit den passenden inneren Bohrungsdurchmessern verwendet. Beim Auslegen des größeren statischen Mixers wurde darauf geachtet, dass das Größenverhältnis der beiden Mischer gleich bleibt. Beide Gehäuse sind für jeweils 10 Mischererelemente ausgelegt. Um die optimale Vermischung der beiden Phasen zu erreichen, wurden alle Mischererelemente relativ zum Nachbarelement immer mit 90° rotiert (siehe Abbildung 3.3 (a)). Diese Vorgehensweise wurde in der Betriebsanleitung des Sulzer-Mixers vom Hersteller empfohlen.

Mischertyp	Abmessungen		
	d [mm]	n	ψ
SMX DN6	5,79	10	0,65
SMX DN10	10,11	10	0,66

Tabelle 3.1 Spezifikationen der Mischererelementtypen Sulzer SMX DN6 und DN10.



b)

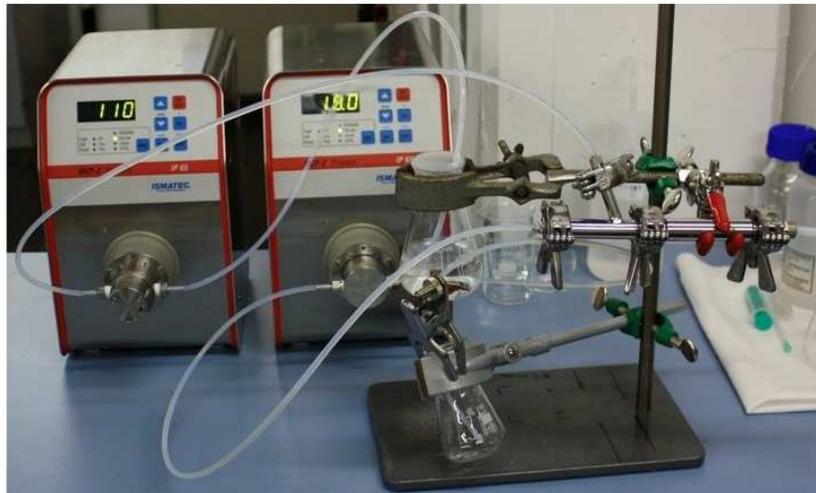


Abbildung 3.2 Versuchsaufbau für die Emulgierung (a) schematisch dargestellt und (b) Versuchsanordnung im Labor.

Das Durchmesser-/Längen-Verhältnis der Mischerelemente hatte bei beiden Größen den Wert 1. Die Abmessungen der Mischerelemente wurden mit einer Schieblehre gemessen. Die Länge des Mischbereichs (L) kann somit aus der Anzahl der Mischerelemente leicht berechnet werden. Die Porosität ψ der Mischerelemente wurde mit einem Pyknometer gemessen. Dieser Wert ist bei den kleinen und großen Mischerelementen etwa gleich, $\psi=0,65$ [73].

3.2.2 Versuchsaufbau für die Mikropartikelherstellung

Die Mikropartikel wurden mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren hergestellt. Die mit dem statischen Mischer hergestellte Emulsion wurde direkt in einen 5 l doppelwandigen Rührreaktor aus Glas gefördert, der 3,5 l wässriges Extraktionsmedium enthält. Der Innendurchmesser des Reaktors war 180 mm, und der Durchmesser des

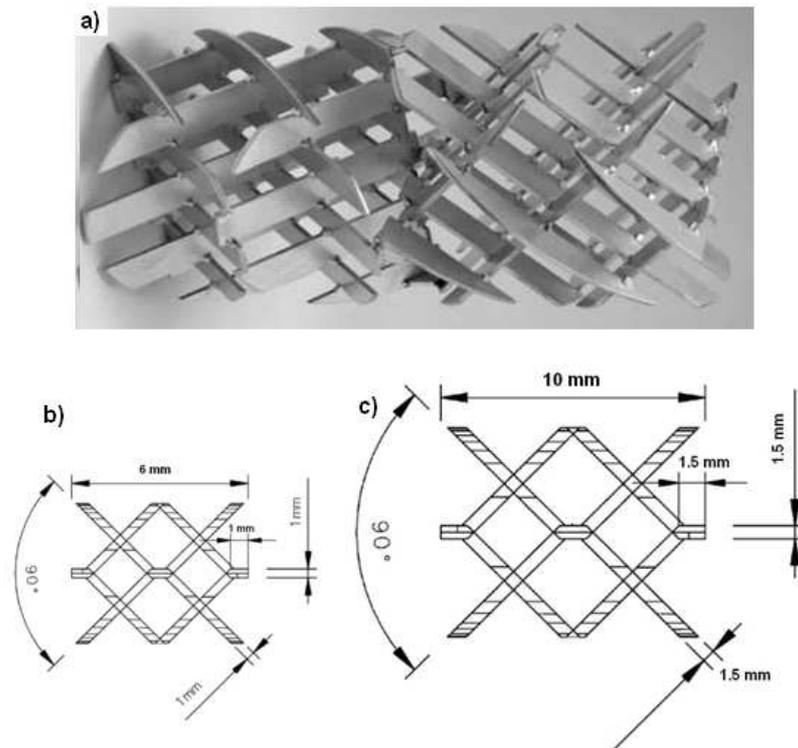


Abbildung 3.3 Sulzer SMX-Mischererelemente in der Versuchsanordnung: (a) relativ zum Nachbarelement mit 90° rotiert; (b) Abmessungen der SMX Sulzer DN6 und (c) DN10 Mischererelemente.

Ankerrührers war 112 mm. Der Innendurchmesser des Glasrohrs, das für die Einbringung der Emulsion verwendet wurde, war 7 mm. Um den Einfluss der Rührgeschwindigkeit, der Tropfengröße der Emulsion und der Position der Einbringvorrichtung der Emulsion zu untersuchen, wurden bei den Partikelbildungsversuchen die Rührerdrehzahl N , die mittlere Öltropfengröße in der Emulsion $d_{32,oil}$ und die Position der Einbringung der Emulsion h_e geändert. Abbildung 3.4 zeigt den Versuchsaufbau für die Mikropartikelherstellung mit den zwei unterschiedlichen Einbringstellen der Emulsion.

Im Reaktor fand der Transport des Lösungsmittels aus den Öltropfen ins Extraktionsmedium statt, der zur Bildung von festen Mikropartikeln führte. Die ausgehärteten Mikropartikel wurden abfiltriert und bei 5°C mit Luftstrom getrocknet. Für die Filtrierung und Entwässerung wurde eine Filternutsche mit eingeschmolzener Filterplatte verwendet (DURAN Group, Porosität 1). Nach der Entwässerung wurden die Mikropartikel in 4 l 25 vol% wässrigen Ethanollösung suspendiert. Die Partikel wurden in dieser Lösung 6 Stunden lang bei 25°C im selben Rührreaktor gewaschen. Dieser zweite Extraktionsschritt wurde durchgeführt, um den Restlösemittelgehalt der Mikropartikel zu reduzieren und der Agglomeration der Partikel vorzubeugen. Am Ende des Prozesses wurden die Mikropartikel wieder abgetrennt und mit einem Luftstrom bei Raumtemperatur entwässert.

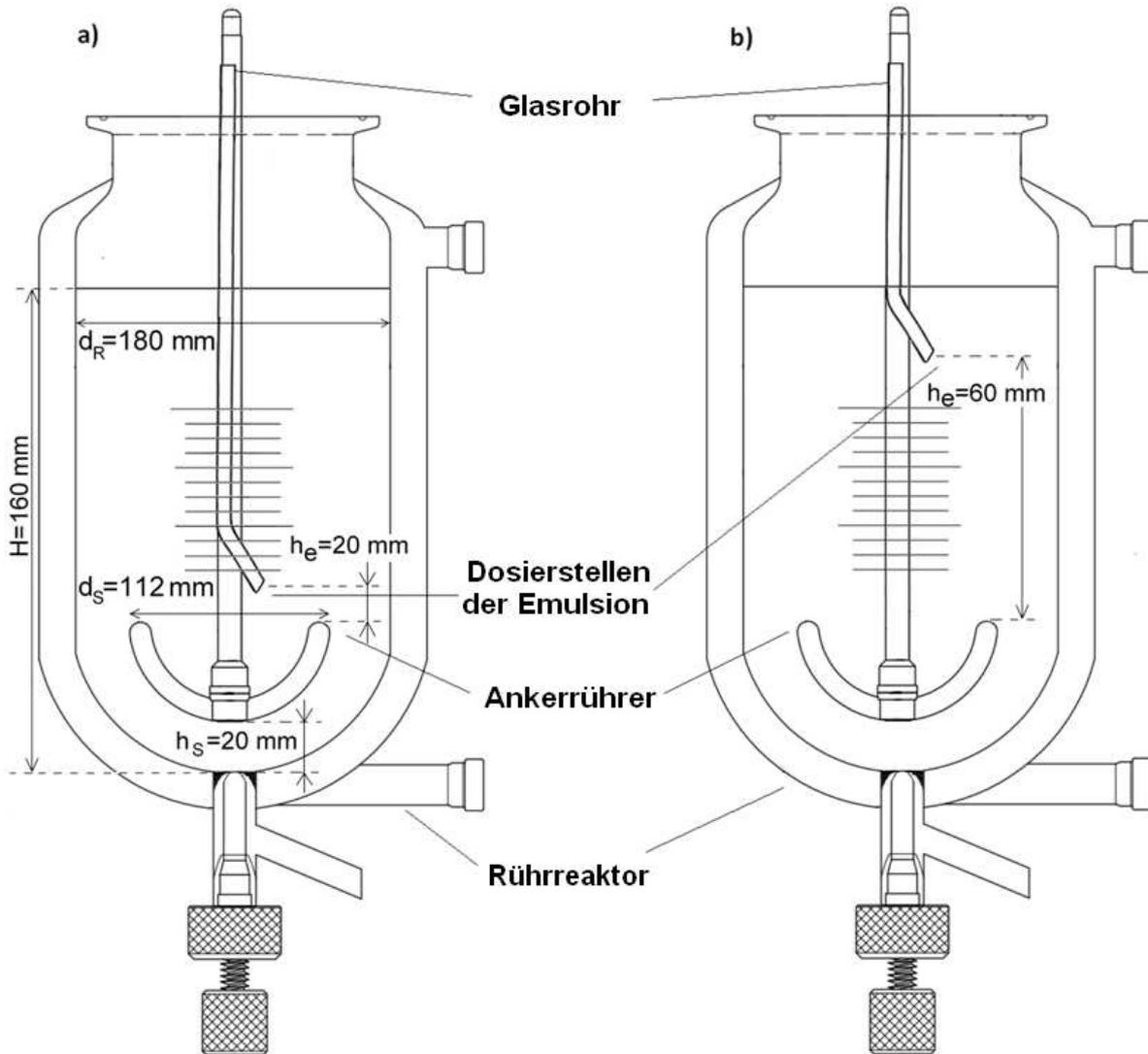


Abbildung 3.4 Darstellung des Reaktors für die Mikropartikelherstellung mit den zwei Einbringstelle der Emulsion (a) in einer Entfernung von 20 mm von der Spitze des Ankerrührers (unten), und (b) in einer Entfernung von 60 mm von der Spitze des Ankerrührers (oben).

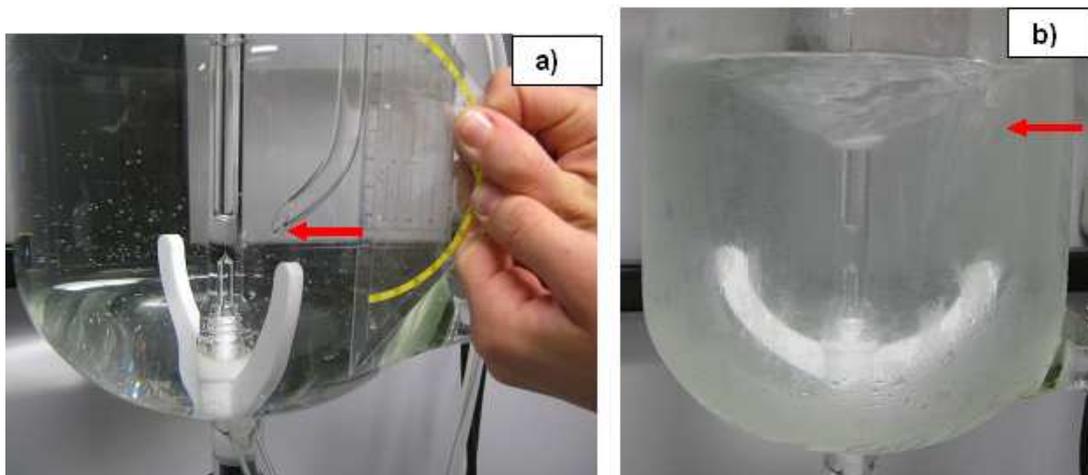


Abbildung 3.5 Darstellung der beiden Positionierungen der Einbringvorrichtung, (a) in der Nähe des Ankerrührers (unten), (b) in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels (oben).

Die Emulsion wurde bei einigen Versuchen in der Nähe des Ankerrührers in den Reaktor dosiert. Die Entfernung des Rohrendes vom Rührer war in diesem Fall 20 mm (Abbildung 3.4 (a) und Abbildung 3.5 (a)). Bei anderen Versuchen wurde die Emulsion in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels in die Extraktionslösung dosiert. Die Entfernung des Glasrohrs vom Ankerrührer war in diesem Fall 60 mm (Abbildung 3.4 (b) und Abbildung 3.5 (b)). Die Emulsion wurde mit der Einbringvorrichtung immer in Strömungsrichtung in die Flüssigkeit entlassen.

3.3 Material

3.3.1 Verwendete Substanzen

Im ersten Schritt wurde die kontinuierliche und die disperse Phase der Emulsion hergestellt. Für die Herstellung der kontinuierlichen Phase wurden folgende Substanzen eingesetzt: destilliertes Wasser, Ethylacetat (99,5 vol%) und Polyvinylalkohol (PVA) 26-88 als Emulgator von VWR. Das feste PVA wurde im destillierten Wasser aufgelöst, indem das Wasser auf 80 °C aufgeheizt wurde. Die Konzentration des Polyvinylalkohols wurde zwischen 0,5 und 5 %m/m variiert. Der Auflöseprozess dauerte 1-2 Stunden, abhängig von der PVA-Konzentration.

Für die Herstellung der dispersen Phase wurden folgende Substanzen eingesetzt: Ethylacetat (99,5 vol%) und Benzylalkohol (99 vol%) von VWR; Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) der Firma Boehringer Ingelheim (Deutschland), wobei die Zusammensetzung des Polymers, d.h. das Molverhältnis der Milchsäure-Einheiten und der Glykolsäure-Einheiten, bei 75:25 lagen und die für dieses Polymer charakteristische Molmasse $M_w=64,710$ vorhanden war; der Wirkstoff, 3-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-4-H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one wurde von Jubilant Organosys Ltd., India erworben.

Die disperse Phase der Emulsion wurde folgendermaßen hergestellt: das PLGA-Polymer wurde in Ethylacetat (0,0931-0,2297 g/ml) und der Wirkstoff in Benzylalkohol (0,34 g/ml) durch intensives Mischen aufgelöst. Diese beiden Lösungen wurden dann zusammengemischt und 3 Stunden lang bei 20 °C temperiert, um das Polymer auf das gewünschte Molekulargewicht abzubauen. Dieses Molekulargewicht und die dazu erforderliche Inkubationszeit und Temperatur wurden von Firma Sandoz bestimmt und vorgegeben. Das Volumenverhältnis der beiden Lösungen (Ethylacetat mit PLGA : Benzylalkohol mit dem Wirkstoff) war 2.

Für die Herstellung der Emulsionen wurden 60 ml der dispersen Phase verwendet, die in 635 ml kontinuierlicher Phase dispergiert wurde. Die kontinuierlichen und dispersen Phasen wurden mittels der Zahnradpumpen in die Y-förmige Dosiereinrichtung des statischen Mischers transportiert. Die Emulgierung beider Phasen fand in den statischen Mischerelementen statt. Für die Messung der Öltropfengröße der Emulsionen, im Verlauf der Emulgierversuche wurde die hergestellte Emulsion in einem Becherglas gesammelt und die Messung gleich durchgeführt. Bei den Parti-

kelbildungsversuchen wurde die hergestellte O/W-Emulsion direkt in den Rührreaktor dosiert.

Das Extraktionsmedium im 1. Extraktionsschritt (siehe Abbildung 3.1) war eine Mischung von destilliertem Wasser und Ethylacetat (2,4 %m/m). Das Extraktionsmedium im 2. Extraktionsschritt war eine Ethanollösung (25 vol%) in Wasser.

Die stofflichen Parameter des ersten Extraktionsmediums stammen aus der Literatur und sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst [74]. D ist der Diffusionskoeffizient des Ethylacetats in Wasser.

v_{extr} [m ² /s]	ρ_{extr} [kg/m ³]	D [m ² /s]
1.52E-6	1000	8,4E-10

Tabelle 3.2 Stofflichen Parameter des Extraktionsmediums mit 2,4 %m/m Ethylacetat in der ersten Extraktionsschritt.

3.3.2 Charakterisierung der kontinuierlichen und dispersen Phase der Emulsionen – Messung der Dichte, Viskosität und Grenzflächenspannung

Alle zum Emulgierungsmodell benötigten stofflichen Parameter (Dichte, Grenzflächenspannung, Viskosität) der äußeren kontinuierlichen Phase (CP) und der dispersen Phase (DP) wurden gemessen.

3.3.2.1 Dichtemessung

Die Dichten der beiden Phasen wurden mit dem Dichtemessgerät PAAR DMA 45 bestimmt.

Arbeitsweise des Dichtemessgeräts: Die frisch hergestellte Lösung wird mittels einer Plastikspritze in ein U-förmig gebogenes Glasrohr eingeführt, das sich im Gerät befindet. Die Masse der eingefüllten Probe wird direkt vom Gerät auf elektronischem Weg gemessen. Das Volumen, das der Probe im Gerät zur Verfügung steht, ist begrenzt und deshalb genau definiert. Die Dichte der Probe wird vom Gerät direkt angezeigt.

Die Dichte der dispersen Phase hängt von der Konzentration des gelösten PLGA-Polymers ab. Die Konzentration der anderen Komponenten wurde bei diesen Messungen konstant gehalten. Die Dichte wurde bei drei unterschiedlichen PLGA-Polymer-Konzentrationen untersucht. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst. Die Konzentrationen, die in dieser Tabelle dargestellt sind, beziehen sich auf die ganze disperse Phase, d.h. auf die Mischung der Ethylacetat- bzw. Benzylalkohol-Lösungen.

C _{PLGA} [g/ml]	ρ _d [kg/m ³]
0,067	980,5
0,122	994,8
0,155	1005,7

Tabelle 3.3 Dichten der dispersen Phase mit unterschiedlichen PLGA-Polymer-Konzentrationen.

Die Dichte der kontinuierlichen Phase hängt von der Konzentration des gelösten PVA-Polymers ab. Die Dichte der äußeren Phase wurde bei sieben unterschiedlichen PVA-Konzentrationen gemessen (s. Tabelle 3.4).

w _{PVA} [%m/m]	ρ _c [kg/m ³]
0	998,2
0,5	999,3
1	999,9
2	1002,5
3	1004,8
4	1005,8
5	1008,6

Tabelle 3.4 Dichten der kontinuierlichen Phase mit unterschiedlichen PVA-Konzentrationen.

3.3.2.2 Messung der Grenzflächenspannung

Die Grenzflächenspannung zwischen disperser und kontinuierlicher Phase wurde mit der Tropfenvolumenmethode, mit dem Gerät LAUDA Tropfenvolumentensiometer TVT 1 gemessen. Das Messgerät hat das Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Umwelttechnik der TU Graz zur Verfügung gestellt.

Arbeitsweise des Geräts:

Es werden Tropfen der Flüssigkeit mit hoher Dichte in der Flüssigkeit mit geringerer Dichte erzeugt. Beide Flüssigkeiten sind nicht mischbar. Die Aushärtung des Polymers wird durch die Zugabe von Ethylacetat zu der kontinuierlichen Phase verhindert. Die Flüssigkeit mit der höheren Dichte wird in eine Spritze, die mit der geringeren Dichte in eine Küvette gefüllt. Die Spritze wird in die Flüssigkeit, die sich in der Küvette befindet getaucht und es werden Tropfen der Flüssigkeit mit der höheren Dichte gebildet. Sobald das um den Auftrieb verminderte Gewicht die gleiche Größe wie die Haftkraft hat, reißt der Tropfen ab. Das Volumen des abfallenden Tropfens wird gemessen und die Grenzflächenspannung über das folgende Kräftegleichgewicht bestimmt [75]:

$$2\pi r \sigma f_{HB} = g \Delta \rho V \quad (3.1)$$

wo r der Kapillarradius, σ die Grenzflächenspannung, f_{HB} ein empirischer Korrekturfaktor, $\Delta \rho$ die Differenz der Dichten der beiden Phasen, g die Erdbeschleunigung und V das Volumen des Tropfens ist.

Der an der Grenzfläche adsorbierte PVA bewirkt eine Verringerung der Grenzflächenspannung des Systems gegenüber der Paarung der Mischungen allein. Mit steigender Konzentration des PVA in der wässrigen Phase nimmt die Belegungsdichte an der Grenzfläche zu, und die sich im Gleichgewicht einstellende Grenzflächenspannung nimmt ab. Bei etwa 3 % PVA in der kontinuierlichen Phase wird ein Maximum der Grenzflächenbelegung erreicht (siehe Abbildung 3.6). Eine weitere Erhöhung der PVA-Konzentration hat keine Auswirkung auf die Grenzflächenspannung. Diese kritische Tensidkonzentration wird auch als kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) bezeichnet [14].

Abbildung 3.7 zeigt die Änderung der Grenzflächenspannung mit der Erhöhung der PLGA-Polymerkonzentration in der dispersen Phase. Die genauen Zahlenwerte der Grenzflächenspannungsmessungen bei unterschiedlichen PVA- und PLGA-Konzentrationen sind in den Tabellen 3.5 und 3.6 zusammengefasst.

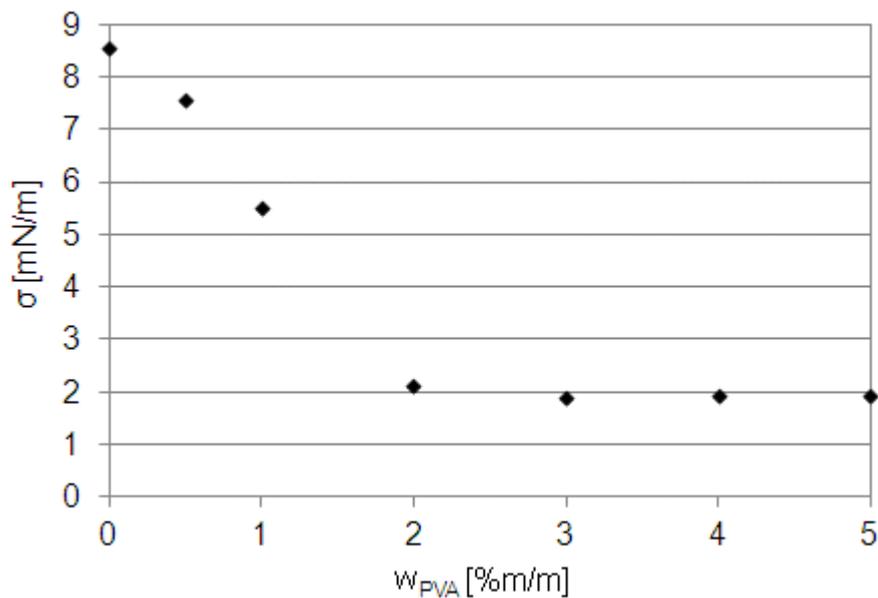


Abbildung 3.6 Die Grenzflächenspannung σ der beiden Phasen als Funktion der Konzentration des gelösten Polyvinylalkohols in der wässrigen Phase. Die PLGA-Konzentration war bei diesen Messungen 0,122 g/ml.

C_{PLGA} [g/ml]	σ [mN/m]
0,067	2,06
0,122	5,52
0,155	6,91

Tabelle 3.5 Grenzflächenspannung bei unterschiedlichen PLGA-Konzentrationen in der dispersen Phase. Die PVA-Konzentration war bei diesen Messungen 1 %m/m.

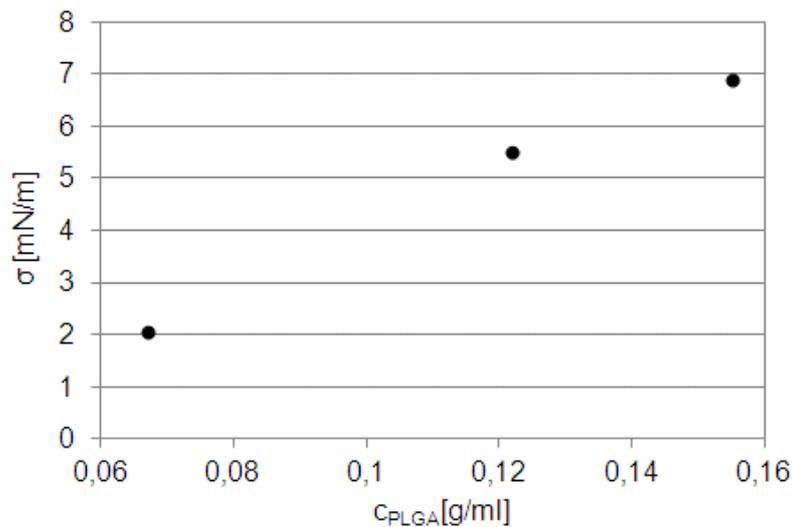


Abbildung 3.7 Die Grenzflächenspannung σ zwischen den beiden Phasen als Funktion der Konzentration des gelösten PLGA-Polymers in der dispersen Phase. Die PVA-Konzentration war bei diesen Messungen 1 %m/m.

w_{PVA} [%m/m]	σ [mN/m]
0	8,55
0,5	7,58
1	5,52
2	2,13
3	1,90
4	1,94
5	1,94

Tabelle 3.6 Grenzflächenspannung bei unterschiedlichen PVA Konzentrationen in der kontinuierlichen Phase. Die PLGA-Konzentration war bei diesen Messungen 0,122 g/ml.

3.3.2.3 Viskositätsmessungen

Die dynamische Viskosität der beiden Phasen der Emulsion wurde mit dem Gerät Anton Paar Physica MCR 301 gemessen.

Arbeitsweise des Viskosimeters:

Bei der Untersuchung der kontinuierlichen und der dispersen Phase wurde wegen der geringen Viskosität beider Phasen bei allen Versuchen die Zylinderspalt-Messgeometrie verwendet (s. Abbildung 3.8).

Die Bestimmung der Abhängigkeit der Viskosität von der Scherzeit erfolgte durch die Aufnahme der Viskosität bei konstanter Schergeschwindigkeit (100 s^{-1} bei allen Messungen). Um die Abhängigkeit der Viskosität von der Schergeschwindigkeit zu bestimmen, wurden Fließkurven (Scherkurven) aufgenommen [76].



Abbildung 3.8 Anton Paar Physica MCR 301 Viskositätsmessgerät mit der Zylinderspalt-Messgeometrie.

Viskositätsmessungen der DP

Die Ergebnisse der Viskositätsmessungen der dispersen Phase bei drei unterschiedlichen PLGA-Polymer-Konzentrationen sind in Abbildung 3.9 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 3.7 zusammengefasst. Da die Viskosität der dispersen Phase bei den zwei kleineren Konzentrationen unabhängig von der Scherrate ist, können wir die disperse Phase in diesen beiden Fällen als newtonisch betrachten (s. Abbildung 3.10). Die Lösung mit 0,155 g/ml PLGA zeigt leichte strukturviskose Eigenschaften.

c_{PLGA} [g/ml]	η_d [mPas]
0,067	25,70
0,122	174,01
0,155	410,50

Tabelle 3.7 Viskosität der dispersen Phase bei unterschiedlichen Konzentrationen des PLGA.

w_{PVA} [%m/m]	η_c [mPas]
0	1,419
0,5	2,201
1	3,238
2	6,677
3	14,556
4	24,548
5	48,536

Tabelle 3.8 Viskosität der kontinuierlichen Phase bei unterschiedlichen Konzentrationen des PVA.

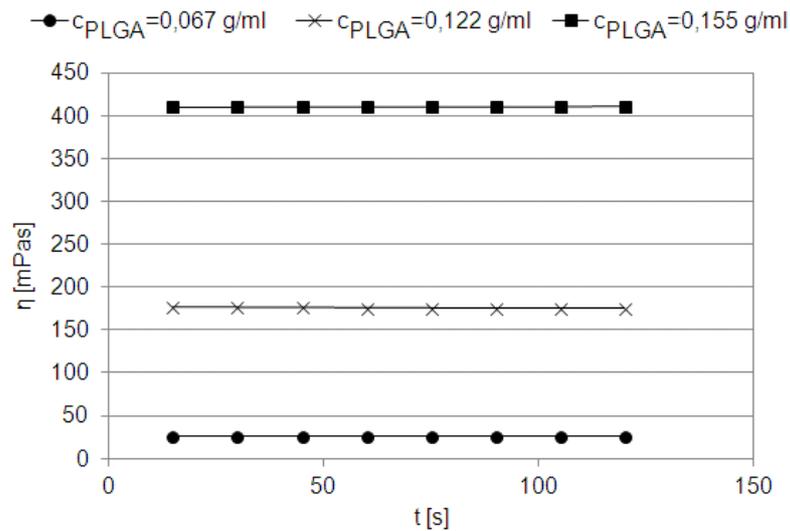


Abbildung 3.9 Viskositätsmessung der dispersen Phase bei unterschiedlichen PLGA-Polymerkonzentrationen bei der konstanten Scherrate 100 s^{-1} .

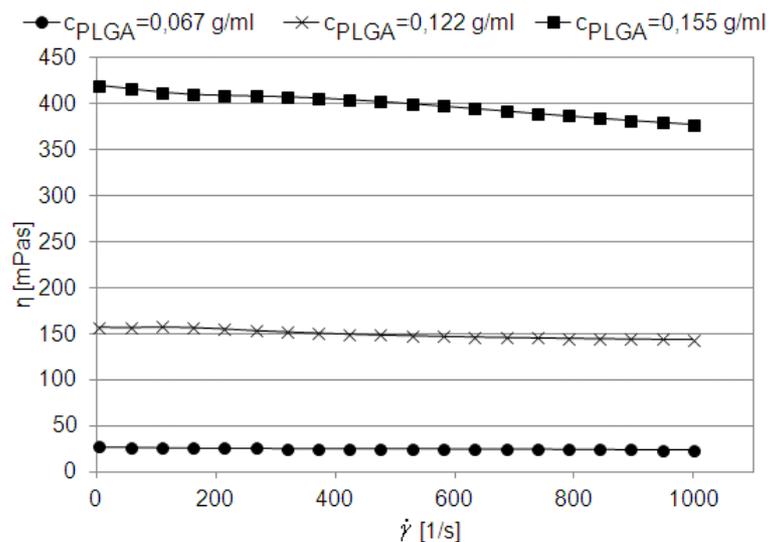


Abbildung 3.10 Fließkurven der dispersen Phase.

Viskositätsmessungen der CP

Die Ergebnisse der Viskositätsmessungen der kontinuierlichen Phase bei der konstanten Scherrate 100 s^{-1} sind in Abbildung 3.11 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse dieser Messungen bei allen PVA-Konzentrationen sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Wegen der geringen Polymerkonzentration wurden die Fließkurven der kontinuierlichen Phase nur mit hohem PVA-Gehalt (3, 4, 5 %) aufgenommen (s. Abbildung 3.12). Die Lösung mit 5 % PVA zeigt leichte strukturviskose Eigenschaften.

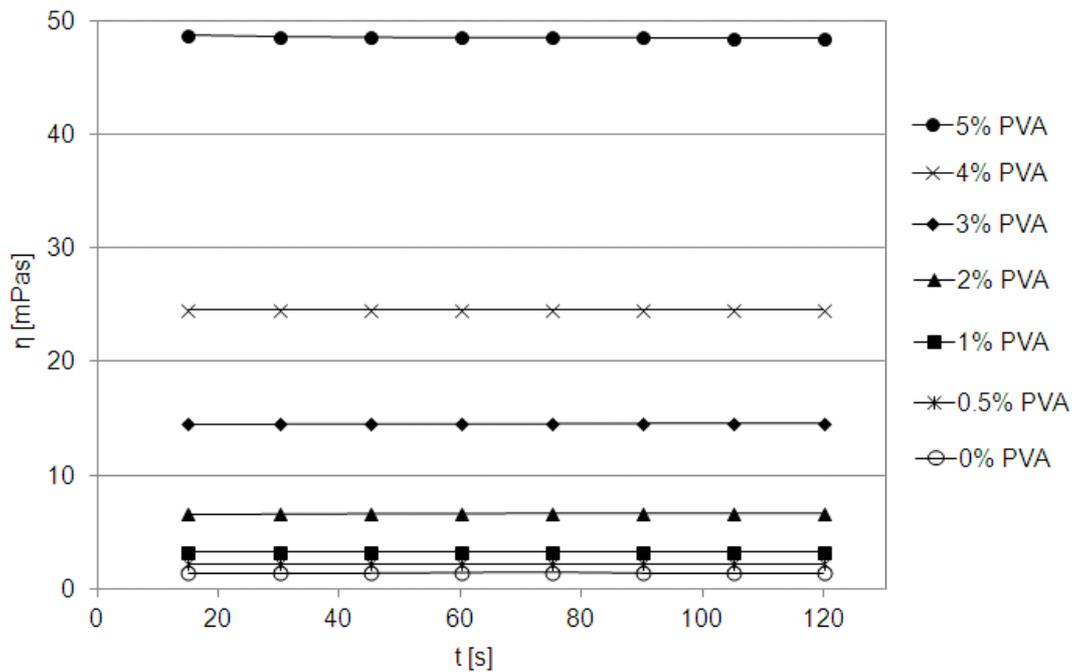


Abbildung 3.11 Viskositätsmessung der kontinuierlichen Phase bei unterschiedlichen PVA-Konzentrationen, bei konstanter Scherrate (100 s^{-1}).

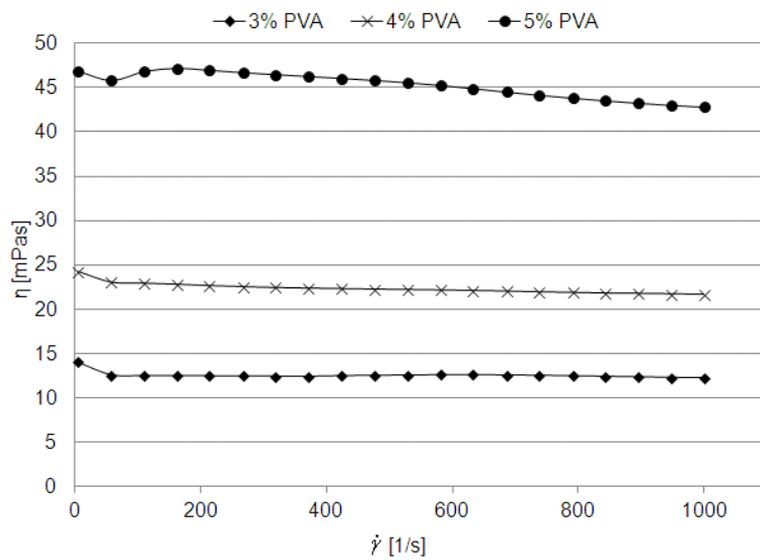


Abbildung 3.12 Fließkurven der kontinuierlichen Phase.

3.4 Methoden

3.4.1 Tropfen- und Partikelgrößenmessung mit Laserbeugung

Die Tropfen- und Partikelgrößen wurden nass mittels Laserbeugung mit dem Gerät Sympatec HELOS 2395 unter Anwendung des Dispergiersystems CUVETTE gemessen. Die CUVETTE ist ein Nassdispergiersystem für HELOS für die Partikelgrößenanalyse von Suspensionen und Emulsionen [77]. Alle Proben wurden mit dem Fourieroptik-Modul R5 in dem Partikelgrößenmessbereich zwischen 4,5 und 875 μm gemessen. Die Steuerung der Instrumente und Auswertung der Daten aus der Partikelgrößenanalyse erfolgte mit der WINDOX 5-Software. Die Auswertung der statischen Lichtstreuung erfolgte nach der Fraunhofer-Theorie. Als charakteristische Partikelgröße für jedes Tropfen- oder Partikelkollektiv wurde der Sauterdurchmesser berechnet:

$$d_{32} = \frac{\sum_i N_i d_i^3}{\sum_i N_i d_i^2} \quad (3.2)$$

wo N_i die Anzahl der Tropfen oder Partikel mit dem Durchmesser d_i ist.

Die Breite der Tropfengrößenverteilung (SPAN) ist folgendermaßen definiert:

$$SPAN = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}} \quad (3.3)$$

Hierbei bedeuten die d_i diejenigen Tropfendurchmesser, bei denen die kumulative Volumenverteilung des Tropfendurchmessers den Wert $i\%$ erreicht hat.

Die Größenverteilung der Tropfen bzw. Partikel wurde als volumengewichtete logarithmische Partikelgrößenverteilung q_3^* angegeben, die aus der folgenden Gleichung hervorgeht:

$$q_3^* = \frac{\Delta Q_{r,i}}{\lg \frac{d_i}{d_{i-1}}} \quad (3.4)$$

wobei $\Delta Q_{r,i}$ die Differenz zwischen den Mengenanteilen Q_r der Äquivalentdurchmesser d_{i-1} und d_i ist:

$$\Delta Q_{r,i} = Q_r(d_i) - Q_r(d_{i-1}) \quad (3.5)$$

Arbeitsweise des Laserdiffraktometers

Die Lichtquelle des Laserdiffraktometers HELOS 2395 ist ein HeNe-Gaslaser. Die verwendete Versuchsanordnung für die Tropfen- und Partikelgrößenmessungen ist in Abbildung 3.13 gezeigt. Das in der Messzone befindliche Tropfen- oder Partikelkollektiv wird mit dem von dem HeNe-Laser erzeugten monochromatischen Licht beleuchtet. Das erzeugte Laserlicht wird in der Messzone von den Tropfen/Partikeln gebeugt, und die Intensität des gebeugten Lichts wird durch einen ringförmigen Detektor erfasst. Durch die Wechselwirkung des Laserlichts mit den Partikeln wird ein radialsymmetrisches Fraunhofersches Beugungsspektrum erzeugt, dessen Form und Intensität durch die Partikelgrößenverteilung bestimmt ist. Der Detektor wird vom Gerät vor der Messung automatisch in den optimalen Brennpunkt positioniert, da die Brennweite (der Abstand des Detektors von der Fourierlinse) bei der Berechnung der Partikelgröße eine wichtige Rolle spielt [78], [79].

Die Tropfengröße der O/W-Emulsionen wurde direkt nach der Emulgierung gemessen. Um in der Messzone eine optimale Tropfenkonzentration zu erreichen, wurden die Proben vor der Messung in der Küvette verdünnt. Die mit dem statischen Mischer hergestellten Emulsionen wurden mit der kontinuierlichen Phase verdünnt, die die gleiche PVA-Konzentration hatte wie die wässrige Phase der Emulsion. Das Volumenverhältnis der Emulsion und der kontinuierlichen Phase war zwischen 1/50 und 1/80, je nach Dispersphasen-Hold-up und Tropfengröße. Bei allen Proben wurden mindestens drei Messungen durchgeführt.

Die Partikelgröße der PLGA-Mikropartikel nach der ersten Extraktion wurde direkt nach der Probenentnahme aus dem Rührreaktor unverdünnt gemessen.

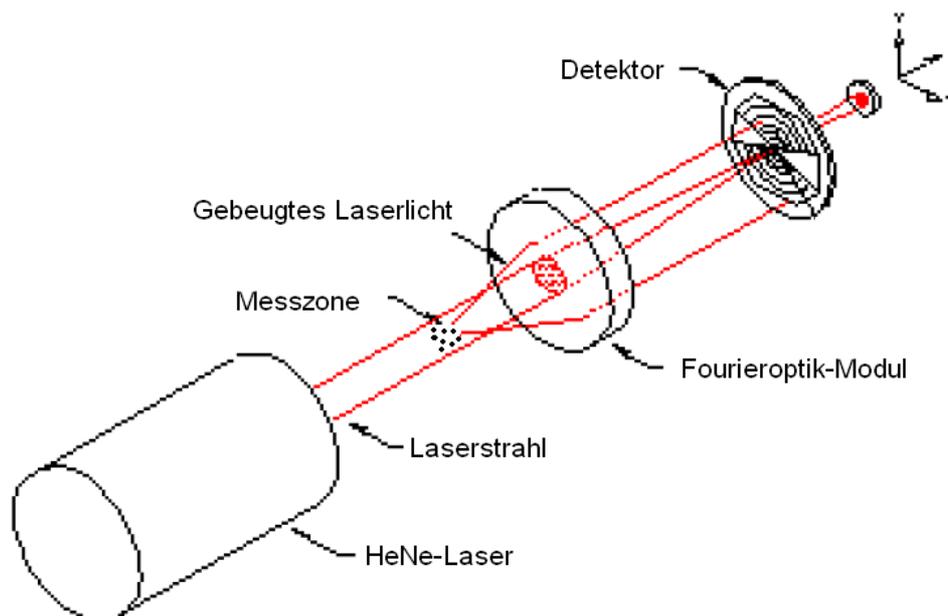


Abbildung 3.13 Prinzipieller Aufbau des Laserdiffraktometers mit HeNe-Laser, offener Messzone mit dispergierten Tropfen oder Partikeln, Fourieroptik-Modul und Detektor [80].

3.4.2 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die Morphologie der getrockneten Mikropartikel wurde am Ende des Prozesses mittels Elektronenmikroskopie untersucht. Die Messungen wurden am FELMI-ZFE (Institut für Elektronenmikroskopie und Feinstrukturforschung der TU Graz) durchgeführt. Das verwendete Gerät war ein Zeiss Ultra 55, Carl Zeiss NTS GmbH, Oberkochen, Deutschland. Um Aufnahmen der inneren Porenstruktur machen zu können, wurde an den Proben die Gefrierbruchtechnik angewandt: die Mikropartikel wurden mit flüssigem Stickstoff gefroren und in der Mitte geteilt. Anschließend wurden sie mit einer 20 nm dicken Goldschicht überzogen. Folgende Detektoren wurden bei den REM-Messungen verwendet:

- Der Detektor SE2, ein Sekundärelektronen-Detektor. Sekundärelektronen liefern vor allem topographische Informationen über die Probenoberfläche.
- Der InLens Detektor, ein zweiter Sekundärelektronen-Detektor, der direkt über der Probe angebracht wird. Mit dieser Darstellung sieht man besser in die Poren hinein, man bekommt aber nur geringe Höheninformation über die Probe. Deshalb wirken die Strukturen flach.
- Der Detektor AsB, ein Rückstreuelektronen-Detektor. Rückstreuelektronen geben uns Auskunft über die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome eines bestimmten Probenbereiches (Materialkontrast). Elemente mit einer höheren Ordnungszahl (in unserem Fall Fluor) erscheinen auf diesen Bildern heller.

Zur Charakterisierung der Elementzusammensetzung wurde die Röntgenanalyse angewandt (EDAX Genesis, EDAX Inc., Mahwah, USA). EDX („Energy-dispersive X-ray spectroscopy“) ist eine Röntgenspektroskopische Methode, bei der die von der durchstrahlten Probenoberfläche ausgesandte Röntgenstrahlung gemessen wird. Diese Röntgenstrahlung ist für das bestrahlte Atom charakteristisch, und liefert qualitative Informationen über den inneren Aufbau der Fläche. Diese Methode ermöglicht somit die Untersuchung der elementaren Zusammensetzung kleinster Probenbereiche.

Abbildung 3.14 zeigt die Strukturformel der in dieser Arbeit eingesetzten Wirkstoffs (3-{2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl) piperidino]ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-on). Da das Molekül ein Fluor-Atom enthält, kann der Wirkstoff mit Hilfe von EDX identifiziert werden.

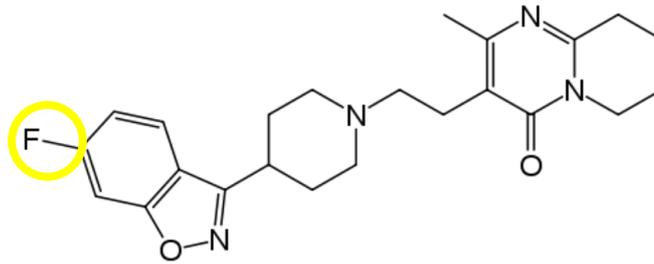


Abbildung 3.14 Die Strukturformel des Wirkstoffs (3-{2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl) piperidino]ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-on).

3.4.3 Wirkstoffgehaltsmessung mit HPLC und Messung der Wirkstofffreisetzung

Der Wirkstoffgehalt der getrockneten Mikropartikel wurde am Ende des Prozesses mit HPLC gemessen. Das verwendete Gerät war ein ACQUITY HPLC H-Class Quaternary Solvent Manager mit einem Sample Manager.

Bei chromatographischen Methoden werden die einzelnen Bestandteile einer Probe, die in der mobilen Phase gelöst sind, auf einer chromatographischen Säule aufgetrennt. Die mobile Phase kann sowohl flüssig (HPLC) als auch gasförmig (GC) sein. Die getrennten Substanzen werden am Ende der Säule detektiert, und als Ergebnis erhält man ein Chromatogramm (siehe Abbildung im Anhang). Die qualitative und quantitative Information über die Substanzen der Probe geben die Peaks, die im Chromatogramm erscheinen. Die Zeit, die von der Injektion der Substanz auf die Säule bis zur Detektion am Ende der Säule vergeht, nennt sich Retentionszeit. Da die Retentionszeit bei unterschiedlichen Substanzen unterschiedlich lang ist, gibt sie die qualitative Information über die Probe, d.h. welche Substanzen in der Probe enthalten sind. Die Fläche unter dem Meßschrieb gibt die quantitative Information über die Konzentration der Substanz.

Der Wirkstoffgehalt und die Verkapselungseffizienz (Encapsulation Efficiency, EE-Wert) wurden mit den folgenden Gleichungen berechnet:

$$w_{API,T} = \frac{m_{API}}{m_{API} + m_{PLGA}} \quad (3.6)$$

$$w_{API,A} = \frac{c_{API} V}{m} \quad (3.7)$$

$$EE = \frac{w_{API,A}}{w_{API,T}} \quad (3.8)$$

Der theoretische Wirkstoffgehalt $w_{API,T}$ (Gl. (3.6)) kann mit den Stoffmengen berechnet werden, die zur Herstellung der dispersen Phase eingewogen wurden. Vom Wirkstoff wird 6,13 g in 18,9 g Benzylalkohol, vom Polymer 8,8 g in 44,76 g Ethylacetat aufgelöst. Die Mischung dieser beiden Lösungen bildet die disperse Phase der Emulsion. Bei den ausgehärteten Mikropartikeln ergibt also der Quotient der eingewogenen Wirkstoffmasse m_{API} und der Summe der Masse des Wirkstoffs und des Polymers ($m_{API}+m_{PLGA}$) den theoretischen Wirkstoffgehalt.

Den tatsächlichen Massenanteil des Wirkstoffs $w_{API,A}$ kann man mit Hilfe der HPLC-Messungen berechnen. Die trockene Mikropartikelprobe wird bei der Probenvorbereitung in einer Lösung, die auch das PLGA löst aufgelöst und weiterverdünnt. Mit HPLC wird die Konzentration des aufgelösten Wirkstoffs c_{API} in dieser verdünnten Lösung gemessen. Bei der Ermittlung des tatsächlichen Massenanteils des Wirkstoffs wird im Zähler des Bruchs der Gleichung (3.7) die Masse des Wirkstoffs in unserer Probe berechnet, indem wir die mit HPLC gemessene Konzentration c_{API} mit dem Gesamtvolumen der verdünnten Lösung V multiplizieren. Der Zähler dieses Bruchs gibt die Masse des Wirkstoffs in der eingewogenen Probe an. Diese Wirkstoffmasse wird dann auf die Gesamtmasse der Mikropartikelprobe m bezogen, die bei der Probenvorbereitung der HPLC-Analyse eingewogen wurde. Die Daten der verwendeten HPLC-Säule und der Messung sind in Tabelle 3.9 aufgelistet.

Die Verkapselungseffizienz (Encapsulation Efficiency, EE-Wert) können wir mit dem tatsächlichen und dem theoretischen Wirkstoffgehalt berechnen, indem wir den Quotienten der beiden Werte bilden.

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den hergestellten Mikropartikeln wurde auch mittels HPLC gemessen. Die Freisetzungsversuche wurden mit dem Inkubationsschüttler Edmund Bühler SM 30 C Control durchgeführt, der von Sandoz zur Verfügung gestellt wurde. Als Dissolutions-Medium wurde eine PBS-Pufferlösung verwendet. Eine Menge von 17 mg der Mikropartikelprobe wurde in 100 ml PBS-Lösung in einer 100 ml-Schraubflasche mit Silikonseptum suspendiert. Der Versuch wurde bei 200 rpm des Schüttlers und 45 °C 8,5 Tage lang durchgeführt. In den von Sandoz vorgeschlagenen Zeitabständen wurden von allen Flaschen manuell mit Hilfe einer 1 ml-Feindosierungsspritze 200 µl-Proben gezogen. Diese Proben wurden mittels HPLC analysiert. Die Daten der verwendeten HPLC-Säule und der Messung sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

HPLC-Analyse	Wirkstoffgehalt	Wirkstofffreisetzung
Säule	Waters XTerra 3.5 µm	Acquity HPLC BEH C18 1.7 µm
Stationäre Phase	RP18	C18
Mobile Phase	Phosphat Buffer pH 8.5 : Acetonitril (3:1)	Phosphat Buffer pH 8.5 : Acetonitril (3:1)
Durchflussrate	1 ml/min	0,5 ml/min
Temperatur	25 °C	30 °C
Injektionsvolumen	10 µl	40 µl
Laufzeit	10 min	10 min
Detektion	UV 235 nm	UV 235 nm

Tabelle 3.9 Angaben zur HPLC-Analyse bei den Wirkstoffgehaltsmessungen und Freisetzungsversuchen.

Der aus den eingewogenen Mikropartikeln freigesetzte Wirkstoff wurde anhand der Fläche A unter dem Meßschrieb des jeweiligen Chromatogramms in %m/m berechnet. Es wurde dabei eine Referenzlösung hergestellt, deren Konzentration c_{REF} bekannt war. Anhand dieser Messung kann die unbekannte Konzentration der Testlösung c_{API} ermittelt werden:

$$c_{API} = \frac{A_{API}}{A_{REF}} c_{REF} \quad (3.9)$$

A_{API} Fläche unter dem Meßschrieb des Wirkstoffs gemessen in der Probe

A_{REF} Fläche unter dem Meßschrieb des Wirkstoffs gemessen in der Referenzlösung

Da der Wirkstoffgehalt der Mikropartikelproben gemessen wurde, ist die theoretische, maximale Wirkstoffkonzentration in der Testlösung bekannt $c_{API,max}$. Diese Konzentration stellt sich ein, wenn der ganze Wirkstoffgehalt der Proben im Dissolution-Medium aufgelöst wird. Die prozentuelle Wirkstofffreisetzung $c_{API}/c_{API,max}$ kann mit diesen beiden bekannten Konzentrationen berechnet werden.

Die Referenzlösung wurde mit der neuen Methode in der beschriebenen Säule gemessen. Die Abnahme des Volumens der Testlösung aufgrund der Probenentnahmen wurde bei der Berechnung der prozentuellen Wirkstofffreisetzung berücksichtigt.

3.4.4 Messung des Restlösemittelgehalts mit Gaschromatographie

Der Restlösemittelgehalt der Mikropartikel an Ethylacetat, Benzylalkohol und Ethanol wurde am Ende des Prozesses mit Gaschromatographie gemessen. Das verwendete Gerät war ein Claurus 500 Gaschromatograph. Die mobile Phase war Stickstoff und als stationäre Phase wurde eine Optima-5 MS Kapillarsäule (Macherey-Nagel, 30.0

m x 320 µm x 0.25 µm nominal) verwendet. Der Restlösemittelgehalt wurde in Massen-Prozent, bezogen auf die getrocknete Mikropartikelmasse, anhand der Kalibrationsgeraden (s. Anhang) berechnet.

3.4.5 Messung der spezifischen Oberfläche und der Skelettdichte der Partikeln mit Gasadsorption

Die Porosität von PLGA-Mikropartikeln beeinflusst deren In-vivo-Verhalten und die Wirkstofffreisetzung sehr stark. Die Porosität ψ von PLGA Partikeln geht aus der folgenden Gleichung hervor:

$$\psi = \frac{V_{pore}}{V_{pore} + V_{PLGA}} \quad (3.10)$$

wo V_{pore} das Gesamtvolumen der Poren und V_{PLGA} das Volumen der Polymermatrix ist. Die Untersuchung der Größe der spezifischen Oberfläche sowie die Messung der Skelettdichte können dabei behilflich sein, den Freigabemechanismus des Wirkstoffs aus den Partikeln zu verstehen.

Die Gasadsorptionsuntersuchungen der mit unterschiedlichen Betriebsparametern hergestellten Mikropartikelproben erfolgten mit Hilfe der He- und Kr-Pyknometrie.

Mit He-Pyknometrie erhält man eine Information über die Skelettdichte ρ_{sk} der Mikropartikeln, die aus der folgenden Gleichung hervorgeht:

$$\rho_{sk} = \frac{V_{PLGA}}{m} \quad (3.11)$$

wobei m die Mikropartikelmasse und V_{PLGA} das Skelettvolumen ist, das das Volumen der PLGA-Matrix ohne offene Poren umfasst. Helium kann in die offenen Poren, die sich auf der Partikeloberfläche befinden, eindringen. Das Volumen dieser Poren ist in V_{PLGA} nicht enthalten. Geschlossene Poren, die von der PLGA-Polymermatrix umgeben sind, sind für das Helium nicht zugänglich und werden bei der Messung des Skelettvolumens mitgemessen.

Die Dichte der Feststoffproben wurde mit dem Helium-Pyknometer AccuPyc II 1340 folgendermaßen gemessen: am Ende des Herstellungsprozesses wurden die Proben in einem gekühlten Exsikkator gelagert. Von diesen Proben wurden ca. 3 g im He-Pyknometer gemessen und die Skelettdichte direkt nach der Messung vom Display des Geräts abgelesen.

Die spezifische Oberfläche der Mikropartikel wurde mit dem Gasadsorptionsgerät Tristar II 3020 von Micrometrics gemessen. Die Dimension der massenbezogenen spezifischen Oberfläche A_{spec} ist m^2/g und kann mit der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$A_{spec} = \frac{A_{PLGA}}{m} \quad (3.12)$$

wo A_{PLGA} die mit Gasadsorption gemessene Oberfläche der Mikropartikel ist. In dieser Arbeit wurde die spezifische Oberfläche der Proben mit dem Adsorbat Krypton bestimmt. Da Krypton in die offenen Poren des Materials eindringen kann, werden diese bei der Bestimmung der spezifischen Oberfläche nicht mitgemessen. Die Auswertung der Messungen und die Ermittlung der spezifischen BET-(Brunauer-Emmett-Teller) Oberfläche der Proben erfolgte mit der Software des Messgeräts. Vor der Messung wurden alle Proben 24 Stunden lang mit Stickstoff bei Raumtemperatur getrocknet. Die BET-Analysen wurden mit Krypton durchgeführt.

Bei der Ermittlung der BET-Oberfläche wird die Menge des Adsorbates V_m bestimmt, die zur Bedeckung der Oberfläche des Materials mit einer Mono-Schicht erforderlich ist [81]. Diese Menge kann von der Adsorptions-Isotherme abgelesen werden (s. Abbildung 3.15), die durch die Messung des Gleichgewichtsdrucks p , des Sättigungsdrucks p_0 und des adsorbierten Kryptonvolumens V_{Kr} aufgetragen wird.

Die Menge des Adsorbates in der Mono-Schicht V_m und die gesamte Oberfläche A_{PLGA} gehen aus den folgenden Gleichungen hervor:

$$V_m = \frac{1}{I + J} \quad (3.13)$$

$$A_{PLGA} = \frac{V_m N s}{M_{Kr}} \quad (3.14)$$

wo N die Avogadro-Konstante und s der Flächenbedarf für ein in der vollständigen Mono-Schicht adsorbiertes Kr-Molekül ist. I und J sind die Steigung und der Ordinatenabschnitt der BET-Isotherme. Die Berechnung der spezifischen Oberfläche A_{spec} erfolgt durch die Gleichung (3.12).

3.4.6 Dimensionsanalyse

Um den Prozess der Mikropartikelherstellung mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren zu charakterisieren, soll die Beziehung zwischen den Betriebs- und Systemparametern und den Zielgrößen (mittlerer Tropfendurchmesser der O/W-Emulsion und Eigenschaften der fertigen Mikropartikel) dimensionshomogen formuliert werden, damit sie in einem beliebigen Dimensionssystem gültig ist. Die Prozedur der Dimensionsanalyse besteht aus den folgenden Schritten [82]:

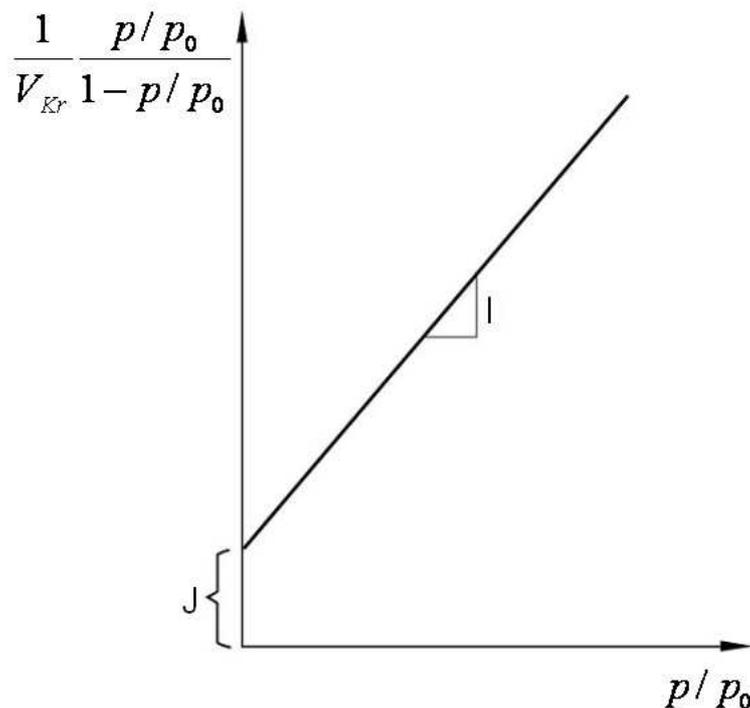


Abbildung 3.15 BET-Adsorptions-Isotherme (adaptiert von [83]).

- Wir nehmen an, dass die Partikeleigenschaften (die Zielgrößen) als Funktionen der relevanten Prozessparameter ausgedrückt werden können. Daher werden alle relevanten Parameter, die die Zielgröße beeinflussen, aufgelistet.
- Aus den Dimensionen aller Größen wird eine Dimensionsmatrix gebildet.
- Die Matrix wird in einen quadratischen Teil und einen Rest unterteilt. Die quadratische Matrix wird auf die Einheitsmatrix transformiert.
- Nach einer Matrizenumformung werden die für den Prozess charakteristischen dimensionslosen Kennzahlen gebildet.
- Die Form der Funktion, d.h. die Koeffizienten und Exponenten des Zusammenhangs zwischen der dimensionslosen Zielgröße und der Systemparametern wird durch Experimente ermittelt.

Das pi-Theorem besagt, dass sich die Anzahl der in der Relevanzliste aufgelisteten Größen n auf m voneinander unabhängige dimensionslose Kennzahlen reduzieren lässt. Hierbei gilt: $m=n-r$, wo r den Rang der Dimensionsmatrix bedeutet [82]. Die gebildeten dimensionslosen Kennzahlen beschreiben das Problem auch vollständig, deren Anzahl ist aber kleiner als n . Der Vorteil der Anwendung der Dimensionsanalyse ist, dass komplizierte Prozesse mit Hilfe weniger Experimente quantitativ beschrieben werden können.

Der zweite bedeutende Vorteil der Dimensionsanalyse ist, dass die dimensionshomogene Formulierung eine sichere und verbindliche Maßstabsübertragung ermöglicht [82]. Die Vorgänge, die sich im gleichen pi-Raum abspielen, können so durch die dimensionslosen Kennzahlen leicht kontrolliert werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Emulsionserzeugung mithilfe von statischen Mixern

Der erste Schritt des Mikropartikelherstellungsprozesses, die Emulgierung, wurde dimensionsanalytisch behandelt, um den Einfluss der unterschiedlichen Betriebs- und stofflichen Parameter auf die Tropfengröße und Tropfengrößenverteilung zu untersuchen. Die Tropfengröße wurde mit einem Laserbeugungsspektrometer gemessen. Die aus der Dimensionsanalyse gewonnenen dimensionslosen Größen wurden voneinander unabhängig variiert und die Ergebnisse der Modellversuche mit Matlab ausgewertet. Mit linearer Mehrfachregression wurde eine Korrelation für einen mittleren Öltropfendurchmesser in der Emulsion entwickelt. Mit dieser Korrelation ist es möglich, die Tropfengröße mit einer guten Genauigkeit vorherzusagen.

4.1.1 Dimensionsanalytische Behandlung der Emulsionserzeugung

Wie unter 3.4.6 schon diskutiert, um die Emulgierung zu charakterisieren, soll die Beziehung zwischen den Betriebs- und Systemparametern und der Zielgröße (mittlerer Tropfendurchmesser) dimensionshomogen formuliert werden, damit sie in einem beliebigen Dimensionssystem gültig ist. Dimensionsanalyse wurde zur Quantifizierung der Skalierungsgesetze der Emulgierung mit dem untersuchten statischen Mischer verwendet, die eine Basis für die zukünftige Maßstabsübertragung des Prozesses schafft.

Die Relevanzliste der Fragestellung der Emulsionserzeugung lautet:

$$d_{32,oil} = f(u, d, n, \eta_d, \eta_c, \rho_d, \rho_c, c_{PLGA}, c_{PVA}, \sigma, \varphi) \quad (4.1)$$

Die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion u durch den Mischer ist in Gleichung (4.2) definiert. Sie hängt von den Durchflussraten der Phasen, von der freien Querschnittsfläche der Mischerelemente, und damit vom Durchmesser der Mischerelemente ab.

$$u = \frac{\dot{V}_d + \dot{V}_c}{A_{SMX}} \quad (4.2)$$

Die radiale Abmessung des Mischbereichs wird vom Mischerelementdurchmesser d bestimmt. Bei den SMX DN6- und DN10-Mischerelementen sind die Durchmesser und die Längen der Elemente gleich groß. In Fließrichtung gibt daher die folgende Gleichung die Länge des Mischbereichs an:

$$L = nd \quad (4.3)$$

wo n die Anzahl der Mischerelemente ist.

Die Änderung der Konzentration des PLGA-Polymers und des Polyvinylalkohols wird durch die Variierung der stofflichen Parameter η_d , ρ_d und η_c , ρ_c , σ berücksichtigt. Die Konzentrationen c_{PLGA} , w_{PVA} können daher aus unserer Relevanzliste weggelassen werden. Die Quotienten der Viskositäten und Dichten beider Phasen können als dimensionslose Kennzahlen betrachtet werden. Die Berechnung des dimensionslosen Dispersphasenanteils aus den Durchflussraten der Zahnradpumpen erfolgt nach der Gleichung

$$\varphi = \frac{\dot{V}_d}{\dot{V}_d + \dot{V}_c} \quad (4.4)$$

Nach der Aufstellung der Dimensionsmatrix können mittels Matrizenumformung folgende dimensionslose Größen zur Beschreibung des mittleren Öltropfendurchmessers gewonnen werden:

$$\left[\frac{\eta_d}{\sqrt{d_{32,oil} \sigma \rho_d}}, \frac{\eta_d}{\sqrt{d \sigma \rho_d}}, \frac{u \eta_d}{\sigma}, \frac{L}{d}, \frac{\eta_c}{\eta_d}, \frac{\rho_c}{\rho_d}, \varphi \right] \quad (4.5)$$

Der Prozess der Emulgierung kann also mit zwei Ohnesorge-Kennzahlen, einer Kapillaritätszahl, mit dem Quotienten der charakteristischen Abmessungen des Mixers, mit dem Viskositäts- und Dichteverhältnis beider Phasen und mit dem Dispersphasen-Hold-up beschrieben werden. Im untersuchten Konzentrationsbereich hat sich das Dichteverhältnis sehr wenig geändert, daher wurde diese dimensionslose Größe aus der Modellgleichung weggelassen.

Unsere Aufgabe ist es nun, diese dimensionslosen Kennzahlen voneinander unabhängig zu variieren und dadurch die Exponenten und den multiplikativen Faktor des folgenden Zusammenhangs experimentell zu bestimmen.

$$\frac{\eta_d}{\sqrt{d_{32,oil} \sigma \rho_d}} = B \left(\frac{\eta_d}{\sqrt{d \sigma \rho_d}} \right)^b \left(\frac{u \eta_d}{\sigma} \right)^j \left(\frac{L}{d} \right)^q \left(\frac{\eta_c}{\eta_d} \right)^x \varphi^y \quad (4.6)$$

Die Modellversuche wurden in 5 Serien gegliedert und bei allen Serien wurde jeweils ein Systemparameter oder Stoffparameter der Emulgierung geändert.

4.1.2 Versuchsplanung

Folgende Stoffeigenschaften und Betriebsparameter wurden in den 5 Serien der Modellversuche variiert: (1) die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den statischen Mischer u , (2) der Durchmesser d und die Anzahl n der statischen Mischer-elemente im Mischergehäuse, (3) die Konzentration des PLGA-Polymers in der disper-sen Phase c_{PLGA} , (4) die Konzentration des Polyvinylalkohols in der kontinuierlichen Phase w_{PVA} und (5) der Dispersphasenanteil (Hold-up) in der Emulsion ϕ . Diese Parameter wurden für die Bildung der Öltröpfen als relevant gefunden und variiert. Die variierten Parameter und der für unsere Dimensionsanalyse relevante Messbereich sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. In allen Serien wurde jeweils immer nur ein Parameter geändert. Die anderen Größen hatten den Standardwert.

Serie	Veränderter Parameter	Erzielter Wertebereich	Standardwert
1	u	0,0426-0,2 m/s	0,0755 m/s
2	n	6-10	10
3	c_{PLGA}	0,067-0,155 g/ml	0,122 g/ml
4	ϕ	0,094-0,391	0,14
5	w_{PVA}	0-5 %m/m	1 %m/m

Tabelle 4.1 Für die Dimensionsanalyse relevante Parameter und deren Wertebereich in den 5 Serien der Modellversuche.

In der ersten Serie wurde die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion u durch den statischen Mischer variiert, während der Phasenanteil konstant gehalten wurde. Die Durchflussgeschwindigkeit beider Phasen wurde durch die Zahnradpumpen modifiziert, indem die Durchflussraten der beiden Phasen \dot{V}_d und \dot{V}_c geändert wurden (Abbildung 3.2). Die Durchflussgeschwindigkeit u und der Dispersphasenanteil ϕ gehen aus den Gleichungen (4.2) und (4.4) hervor.

In der zweiten Serie wurde die Anzahl der Mischer-elemente n zwischen 6 und 10 variiert. Die Reduzierung der Mischer-elementzahl unter den Wert 10 führte zur Bildung größerer Tropfen mit Durchmessern außerhalb des Messbereichs des Laserdiffraktometers. Um dennoch Tropfen mit einer Tropfengröße zwischen 4,5 und 875 μm zu erzeugen, wurde die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion bei 6 und 8 Mischer-elementen erhöht.

Die Stoffeigenschaften der dispersen Phase wurden in der dritten Serie durch Änderung der Konzentration des gelösten PLGA-Polymers modifiziert.

In der vierten Versuchsserie wurde der Hold-up φ der dispersen Phase in der Emulsion variiert. Der Dispersphasenanteil wurde nach Gleichung (4.4) berechnet. Bei diesen Versuchen wurde darauf geachtet, dass die Gesamtgeschwindigkeit der beiden Phasen konstant bleibt:

$$\dot{V} = \dot{V}_d + \dot{V}_c = konst. \quad (4.7)$$

Die Dichte und Viskosität der wässrigen Phase wurde in der letzten, fünften Versuchsserie variiert, indem die Konzentration des gelösten Polyvinylalkohols geändert wurde. Die Änderung der Stoffeigenschaften der dispersen und wässrigen Phase in den Serien 3 und 5 führte zur Änderung der Grenzflächenspannung der beiden Phasen.

Die physikalischen Eigenschaften der dispersen und wässrigen Phase bei allen Versuchsserien sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Bei den Serien 1, 2 und 4 wurde die Zusammensetzung der beiden Phasen nicht geändert. Die PLGA-Konzentration in der dispersen Phase war 0,122 g/ml und die PVA-Konzentration in der wässrigen Phase war 1% m/m. Diese Konzentrationen entsprechen die Standardzusammensetzung der Phasen. Die Standardwerte der dynamischen Viskosität, Dichte und Grenzflächenspannung der dispersen und kontinuierlichen Phase sind daher in der ersten Zeile der Tabelle 4.2 dargestellt.

	η_d [mPas]	η_c [mPas]	ρ_d [kg/m ³]	ρ_c [kg/m ³]	σ [mN/m]
Serie 1, 2, 4	174,01	3,24	994,8	999,9	5,52
Serie 3	25,7-410,5	3,24	980,5-1005,7	999,9	2,06-6,91
Serie 5	174,01	1,42-48,54	994,8	998,2-1008,6	1,90-8,55

Tabelle 4.2 Viskositäten, Dichten und Grenzflächenspannung der dispersen und kontinuierlichen Phase von allen untersuchten Phasenzusammensetzungen.

4.1.3 Dichte und Viskosität von Emulsionen

Mit der Zusammensetzung der dispersen und kontinuierlichen Phase und mit dem Dispersphasenanteil ändert sich die Dichte und dynamische Viskosität der hergestellten Emulsion.

Die Dichte einer Emulsion geht bei idealer Behandlung der beiden Komponente ohne Volumendefekt aus der folgenden Gleichung hervor:

$$\rho_e = \varphi\rho_d + (1 - \varphi)\rho_c \quad (4.8)$$

Die Viskosität einer Emulsion wird durch die Gleichung von Einstein, in der Modifikation durch Taylor, beschrieben [84]:

$$\eta_e = \eta_c \left[1 + 2,5\varphi \left(\frac{\eta_d + \frac{2}{5}\eta_c}{\eta_d + \eta_c} \right) \right] \quad (4.9)$$

Bei der Entwicklung dieses Zusammenhangs wurde angenommen, dass

- der DP-Hold-up klein ist,
- die Tropfen klein und ungefähr kugelförmig sind,
- es kein Gleiten auf der Oberfläche der Tropfen gibt,
- die Scherbeanspruchung der Tropfenoberfläche kontinuierlich ist.

Serie	Veränderte Versuchsbedingung	ρ_e [kg/m ³]	η_e [mPas]	$\eta_{e,Taylor}$ [mPas]
3	$C_{PLGA}=0,067$ g/ml	997	4,520	4,422
	$C_{PLGA}=0,122$ g/ml	999	3,930	4,495
	$C_{PLGA}=0,155$ g/ml	1000	3,640	4,503
4	$\varphi=0,09$	999	4,254	4,0267
	$\varphi=0,14$	999	3,939	4,5034
	$\varphi=0,19$	999	5,608	5,0351
	$\varphi=0,27$	999	7,387	6,1882
5	$w_{PVA}=0$ %m/m	998	1,439	1,969
	$w_{PVA}=0,5$ %m/m	999	4,214	3,0933
	$w_{PVA}=2$ %m/m	999	8,745	9,379
	$w_{PVA}=3$ %m/m	1000	16,719	20,2953

Tabelle 4.3 Veränderte Versuchsbedingungen, die sich auf die Dichte und Viskosität der Emulsionen auswirken, und deren Einfluss auf die gemessene Dichte ρ_e und Viskosität η_e der Emulsionen. ρ_e wurde mit Gleichung (4.8) berechnet. Der Wert von $\eta_{e,Taylor}$ wurde mit Gleichung (4.9) berechnet.

In Tabelle 4.3 sind die Werte der gemessenen η_e und die mit der Taylor-Gleichung berechneten Viskositäten $\eta_{e,Taylor}$ der Emulsionen aufgelistet. In Serie 3 (Abschnitt 4.1.4.3) wurde die Konzentration des PLGA-Polymers in der dispersen Phase geändert, in Serie 4 (Abschnitt 4.1.4.4) wurde der Disperphasenanteil variiert und in Serie 5 (Abschnitt 4.1.4.5) wurde die Konzentration des Emulgators in der kontinuierlichen Phase modifiziert.

Die Taylor-Gleichung bietet die Möglichkeit, die Viskosität von Emulsionen mit guter Genauigkeit vorherzusagen. Dies zeigt der Vergleich zwischen unseren Messdaten und den Ergebnissen aus Taylors Gleichung in Abbildung 4.1.

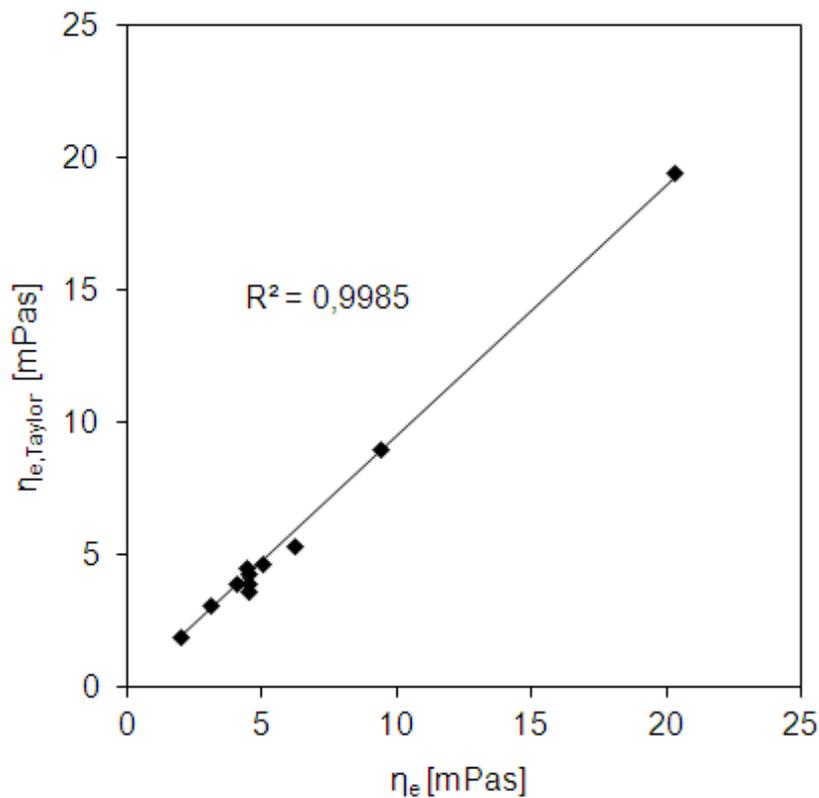


Abbildung 4.1 Vergleich der Ergebnisse der Viskositätsmessungen der Emulsionen η_e mit den mit der Gleichung (4.9) berechneten Werte $\eta_{e,Taylor}$.

4.1.4 Modellversuche

4.1.4.1 Serie 1 – Veränderung der Durchflussrate

Um den Einfluss der Durchströmungsgeschwindigkeit der Emulsion durch den statischen Mischer zu testen, wurden die Durchflussraten beider Phasen variiert. Der Hold-up φ der dispersen Phase, also der Volumenanteil der dispersen Phase in der Emulsion, wurde bei allen Versuchen konstant gelassen. Außer der Durchflussgeschwindigkeit hatten alle Herstellungsparameter den Standardwert (siehe Tabellen 4.1 und 4.2)

In Tabelle 4.4 sind die Versuchsbedingungen und die Ergebnisse der Tropfengrößmessungen mit Laserbeugung dargestellt.

Mischertyp	\dot{V}_d [ml/min]	\dot{V}_c [ml/min]	u [m/s]	$d_{32,oil}$ [μm]	SPAN
SMX DN6	10	62	0,0426	247	1,01
	18	110	0,0755	168	0,96
	28	173	0,1180	146	1,11
	38	234	0,1600	116	1,20
	48	292	0,2000	103	1,40
SMX DN10	36	220	0,0543	224	0,98
	50	306	0,0755	163	1,05
	72	440	0,1086	125	1,15
	90	550	0,1358	92	1,25

Tabelle 4.4 Versuchsbedingungen und Messergebnisse der ersten Versuchsserie: Mischertyp, Durchflussraten der dispersen \dot{V}_d und kontinuierlichen Phase \dot{V}_c , Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion u, gemessene Partikelgrößen $d_{32,oil}$ und Breiten der Partikelgrößenverteilungen SPAN. Der DP-Hold-up war bei allen Experimenten $\varphi=0,14$.

Wie aus der Tabelle 4.4 ersichtlich ist, wurde die Durchströmungsgeschwindigkeit der Emulsion zwischen 0,0426 und 0,2 m/s geändert. Um das im Mischergehäuse herrschende Strömungsregime bestimmen zu können, soll die Reynolds-Zahl berechnet werden, die aus der folgenden Gleichung hervorgeht:

$$\text{Re} = \frac{du\rho_e}{\eta_e} \quad (4.10)$$

In dieser Gleichung bedeuten ρ_e und η_e die Dichte und dynamische Viskosität der Emulsion. Mit der Zusammensetzung der dispersen und wässrigen Phase und mit dem Dispersphasen-Hold-up ändert sich die Dichte und Viskosität der hergestellten Emulsionen. Um die Reynolds-Zahl bei unterschiedlichen Versuchsverhältnissen berechnen zu können, wurden die stofflichen Parameter dieses dispersen Mehrphasensystems gemessen. In dieser Versuchsserie wurden die Konzentration der Phasen bzw. der Hold-up nicht geändert. Die Dichte der Emulsion ist 999 kg/m^3 , die Viskosität der Emulsion ist $4,308 \text{ mPas}$. Basierend auf diesen Daten bewegt sich die Re-Zahl in dieser Versuchsserie zwischen 91 und 484. Die Emulgierversuche wurden also bei dieser Versuchsserie im laminaren Strömungsregime durchgeführt.

Abbildung 4.2 zeigt die Veränderung des Sauter-Durchmessers der Öltröpfen in der Emulsion mit der Durchflussgeschwindigkeit bei beiden SMX-Mischern. Wie aufgrund existierender Literaturdaten erwartet [85], nimmt die Tropfengröße mit der Erhöhung der Geschwindigkeit ab. Aus Tabelle 4.4 und aus der Abbildung 4.2 ist ersichtlich, dass mit dem SMX DN6-Mischer Tropfen mit Sauterdurchmessern zwischen 103 und $274 \mu\text{m}$ produziert wurden. Mit dem Mischertyp SMX DN10 konnten Emulsionen mit Tropfengrößen zwischen 92 und $224 \mu\text{m}$ hergestellt werden. Mit der Erhöhung der Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion nehmen auch die Reynolds-Zahl und der Druckabfall im

Mischer zu, die zur Bildung von Tropfen mit einem kleineren Sauterdurchmesser und mit einer breiteren Tropfengrößenverteilung beitragen.

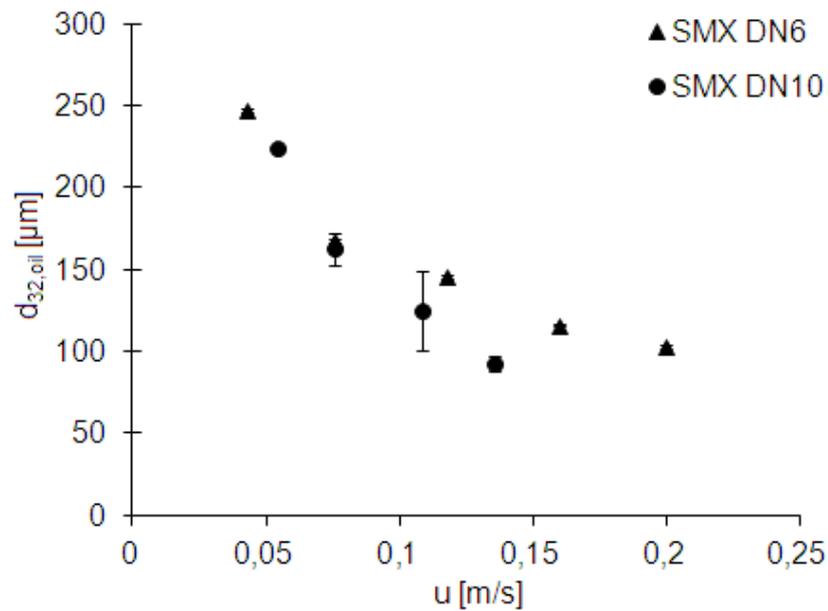


Abbildung 4.2 Abhängigkeit des Sauterdurchmessers $d_{32,oil}$ von der Durchflussgeschwindigkeit u der Emulsion durch die Mischer der beiden Größen.

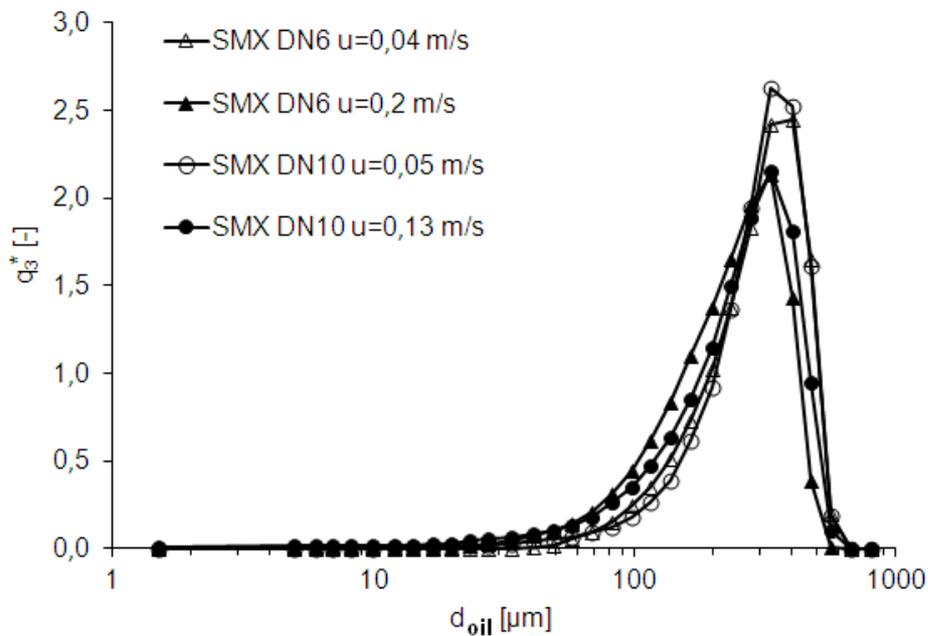


Abbildung 4.3 Tropfengrößenverteilung in zwei Bereichen der Durchflussgeschwindigkeit bei beiden Mischertypen.

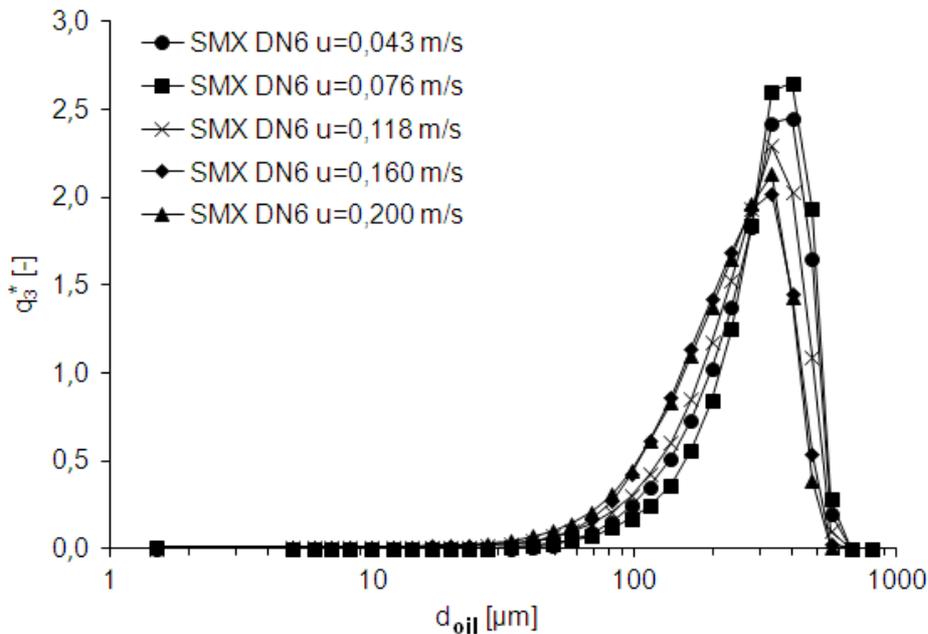


Abbildung 4.4 Abhängigkeit der Tropfengrößenverteilung von der Durchströmungsgeschwindigkeit der Emulsion beim SMX DN6 Mischer.

Abbildung 4.3 zeigt, dass die Breite der Tropfengrößenverteilung mit der Erhöhung der Durchflussgeschwindigkeit bei beiden Mischertypen zunimmt. Dies ist dadurch zu erklären, dass mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit auch die Scherrate im Mischer erhöht wird, und damit die Anzahl kleiner Tropfen im Spektrum zunimmt, während ein Spektralanteil großer Tropfen dennoch vorhanden bleibt. Hierdurch verbreitert sich die Verteilung. Dieses Phänomen tritt auch in Abbildung 4.4 auf, in der die Tropfengrößenverteilungen der Emulsionen dargestellt sind, die mit dem SMX DN6-Mischer bei fünf unterschiedlichen Durchströmungsgeschwindigkeiten hergestellt wurden.

4.1.4.2 Serie 2 – Veränderung der Anzahl der Mischerelemente

Durch Variieren der Anzahl der statischen Mischerelemente im Mischer wird die Länge des Dispergierraums der Emulgierung geändert. Beim mechanischen Emulgieren werden die Tropfen der Emulsion durch äußere Kräfte zerkleinert. Die Tropfengröße wird durch die Größe des Energieeintrags und die Deformationszeit in der Dispergierzzone bestimmt. Je größer die Scherkräfte und der Druckverlust im statischen Mischer, desto kleinere Tropfen können erreicht werden, d.h. mit der Anzahl der Mischerelemente kann die Scherbeanspruchung im Mischer und damit die Tropfengröße beeinflusst werden [14].

Bei den Experimenten mit 8 bzw. 6 Mischerelementen mit 0,0755 m/s Durchflussgeschwindigkeit kam es zur Messbereichsüberschreitung durch große Tropfen. Je weniger Mischerelemente während der Emulgierung eingesetzt wurden,

desto größer waren die durch den SMX DN6-Mischer produzierten Tropfen. Das gleiche Phänomen wurde in der Literatur in mehreren Publikationen beschrieben (z.B. [85], [86]). Da diese Emulsionen nicht genau gemessen werden konnten, wurde die Durchflussgeschwindigkeit bei 6 und 8 Mischererelementen erhöht, um kleinere Tropfen zu erzeugen, die mit dem Laserdiffraktometer gemessen werden können. Die Durchflussgeschwindigkeit wurde von 0,0755 m/s auf 0,16 und 0,118 m/s erhöht. In dieser Versuchsserie wurden also zwei Betriebsparameter auf einmal geändert: die Anzahl der Mischererelemente und die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den Mischer. Die Zusammensetzung der Phasen und der Hold-up wurden allerdings nicht geändert (siehe Tabelle 4.1 für die Standardwerte). Abbildung 4.5 zeigt, dass eine größere Geschwindigkeit erforderlich ist, um Tropfen im Messbereich des Tropfengrößenmessgeräts erzeugen zu können, wenn die Länge des Mixers zunimmt.

Experiment #	n [-]	u [m/s]	$d_{32,oil}$ [μm]	SPAN
1	6	0,160	99	1,38
2	8	0,118	146	1,06
3	10	0,0755	161	0,99

Tabelle 4.5 Versuchsbedingungen in der zweiten Versuchsserie: Anzahl der Mischererelemente im Mischergehäuse n, die eingesetzte Durchflussgeschwindigkeit u und die Ergebnisse der Tropfengrößenmessungen ($d_{32,oil}$, SPAN).

In dieser Versuchsserie wurden drei Emulgierversuche durchgeführt. In Tabelle 4.5 sind die Anzahl der Mischererelemente, die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den Mischer und die gemessene Tropfengröße aufgelistet.

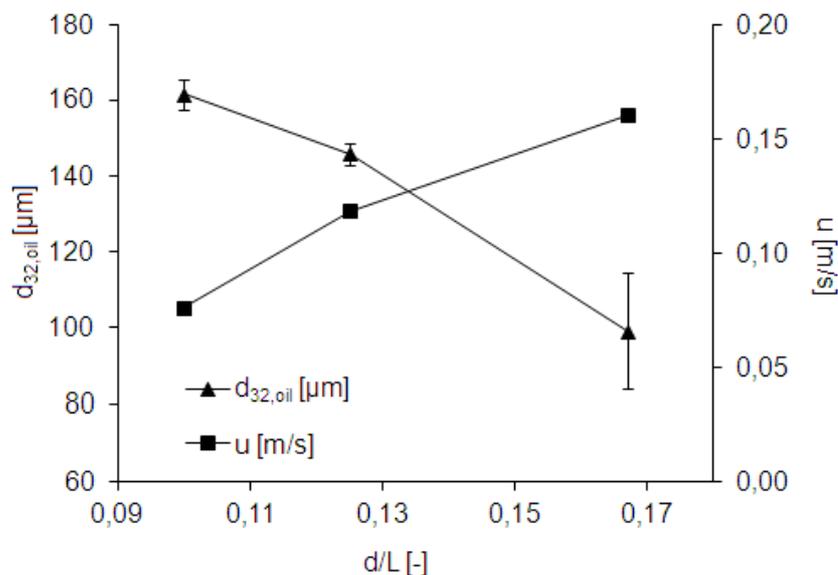


Abbildung 4.5 Abhängigkeit des Sauterdurchmessers $d_{32,oil}$ von der Länge der Dispergierzone L und von der Durchströmungsgeschwindigkeit der Emulsion u.

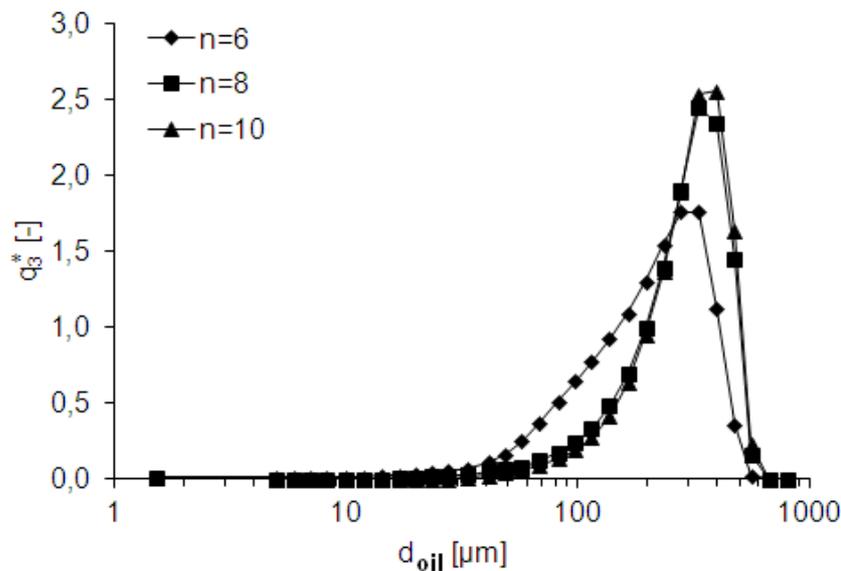


Abbildung 4.6 Änderung der Tropfengrößenverteilung mit der Mischerelementanzahl. (siehe Tabelle 4.5 für die Versuchsbedingungen).

Wie in Abbildung 4.6 zu erkennen ist, hat die Emulsion, die mit 6 Mischerelementen hergestellt wurde, die breiteste Tropfengrößenverteilung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei diesem Experiment die größte Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion angewandt wurde. Das gleiche Phänomen wurde bei der ersten Versuchsserie beobachtet (Abschnitt 4.1.4.1), die Tropfengröße wurde also bei dieser Versuchsserie hauptsächlich durch die Durchflussrate beeinflusst.

4.1.4.3 Serie 3 – Veränderung der Konzentration des PLGA-Polymers

Durch Variieren der PLGA-Konzentration werden die stofflichen Eigenschaften der dispersen Phase (Dichte und Viskosität) und die Grenzflächenspannung geändert. Alle anderen Betriebsparameter wurden bei diesen Experimenten konstant gehalten (siehe Tabelle 4.1 für die Standardwerte). Die Konzentration des Polyvinylalkohols in der wässrigen Phase hatte auch den Standardwert: 1 %m/m. Die physikalischen Eigenschaften der wässrigen Phase bei dieser Versuchsserie und die Standardwerte der dynamischen Viskosität, Dichte und Grenzflächenspannung sind in Tabelle 4.2 aufgelistet. In Tabelle 4.6 sind die Werte der Viskosität, Dichte und Grenzflächenspannung dargestellt, die bei den drei unterschiedlichen PLGA-Konzentrationen gemessen wurden. In dieser Tabelle sind auch die gemessenen Tropfengrößen und Verteilungsbreiten aufgelistet.

Experiment #	c_{PLGA} [g/ml]	η_d [mPas]	ρ_d [kg/m ³]	σ [mN/m]	$d_{32,\text{oil}}$ [μm]	SPAN
1	0,067	25,7	980,5	2,06	160	1,01
2	0,122	174,0	994,8	5,52	163	1,02
3	0,155	410,5	1005,7	6,91	189	1,05

Tabelle 4.6 Versuchsbedingungen in der dritten Versuchsserie: Konzentration des PLGA-Polymeres in der dispersen Phase c_{PLGA} und die geänderten Stoffeigenschaften der DP; Ergebnisse der Tropfengrößenmessungen ($d_{32,\text{oil}}$, SPAN).

Der Einfluss der Änderung der Polymerkonzentration in der dispersen Phase auf die Dichte, Viskosität und Grenzflächenspannung wurde im Abschnitt 3.3.2 verdeutlicht: je größer die Konzentration des PLGA-Polymeres, desto größer werden die Werte der stofflichen Parameter der dispersen Phase. Die Änderung der dynamischen Viskosität und der Dichte der dispersen Phase mit der PLGA-Konzentration sind in Abbildung 3.9 und in Tabelle 3.3 dargestellt. Die Abhängigkeit der Grenzflächenspannung von der PLGA-Konzentration der dispersen Phase wurde in Abbildung 3.7 verdeutlicht.

Abbildung 4.7 (a) zeigt die Änderung der Tropfengröße mit der PLGA-Konzentration. Die gemessenen Sauterdurchmesser liegen zwischen 160 und 189 μm . Die größte Tropfengröße wurde bei der Polymerkonzentration 0,155 g/ml gemessen. Diese Tropfengröße ist 15 % größer als die im Experiment 1 gemessene. Die Tropfengrößenverteilungen dieser drei Emulsionen waren sehr ähnlich (siehe Abbildung 4.7 (b)), obwohl mit der Erhöhung der PLGA-Konzentration ein leichter Anstieg der Breite der Öltropfengrößenverteilung beobachtet werden kann. Der SPAN-Wert hat sich bei den Experimenten 1 und 3 von 1,01 auf 1,05 erhöht.

Wie im Abschnitt 2.1.1 beschrieben, hat in laminarer Strömung das Verhältnis zwischen der Viskosität der dispersen und der kontinuierlichen Phase η_d/η_c einen sehr großen Einfluss auf den Tropfenzerfall. Je größer dieses Verhältnis, desto schwieriger ist es in laminarer Strömung die Tropfen zu zerkleinern. Die Abhängigkeit der laminaren kritischen Kapillaritätszahl vom Viskositätsverhältnis wurde in Abbildung 2.3 veranschaulicht. In der Versuchsserie 3 wurde nur η_d erhöht, η_c wurde konstant gehalten. Mit der Erhöhung des Viskositätsverhältnisses konnte die zum Tropfenzerfall erforderliche kritische Deformation nur bei größeren Öltropfengrößen erreicht werden. Dieses Phänomen erklärt die beim Experiment 3 gemessene erhöhte mittlere Öltropfengröße.

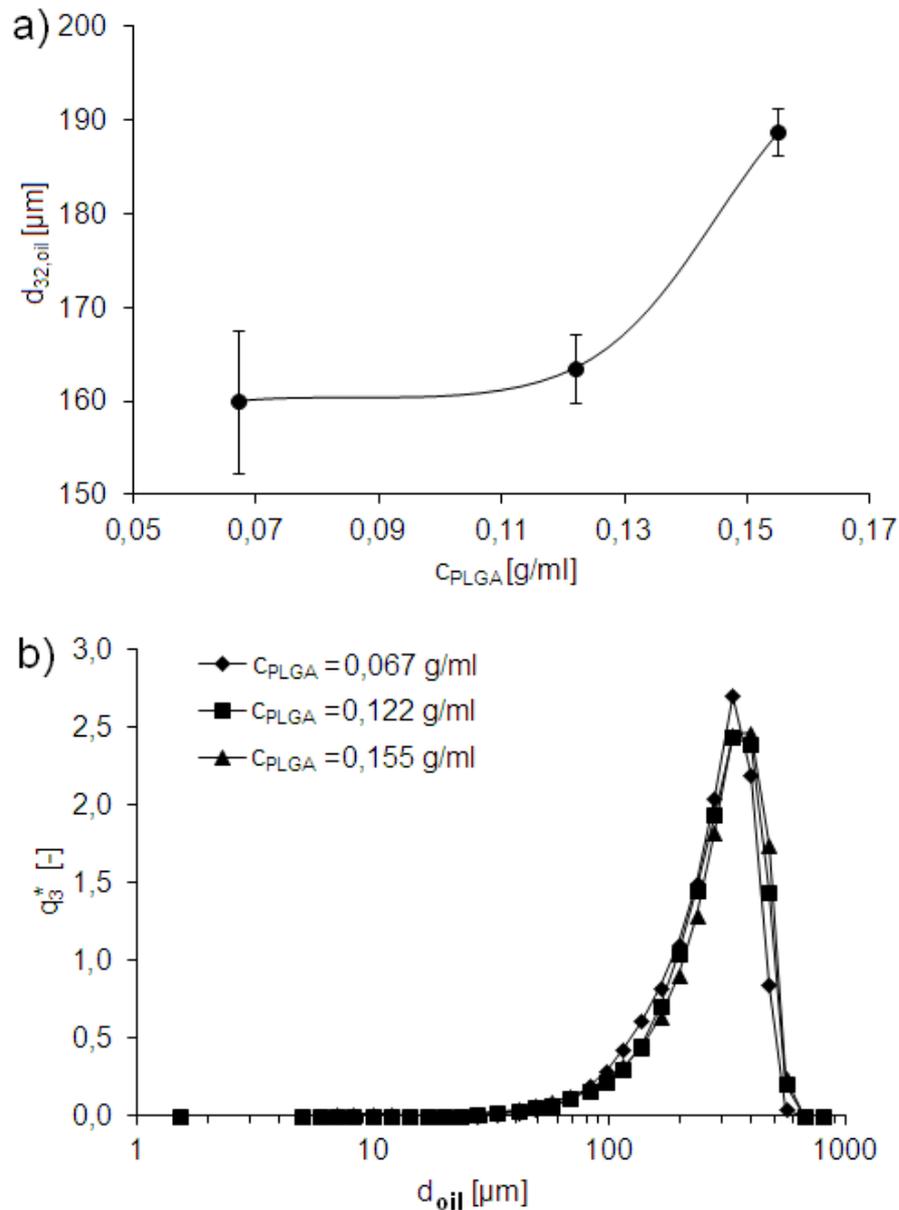


Abbildung 4.7 (a) Einfluss der PLGA-Konzentration auf die mittlere Tropfengröße der Emulsion; (b) Einfluss von c_{PLGA} auf die Tropfengrößenverteilung.

4.1.4.4 Serie 4 – Veränderung des Dispersphasenanteils

Das Variieren des Volumenanteils (Hold-ups) der dispersen Phase in der Emulsion wurde durch Änderung der Durchflussgeschwindigkeiten beider Phasen erreicht. Die stofflichen Eigenschaften der einzelnen Phasen (disperse und wässrige Phase) wurden nicht geändert (siehe Tabelle 4.1 für die Standardwerte), aber die Variation der Anteile der beiden Phasen führte zur Veränderung der stofflichen Parameter der Emulsion. Die Summe der Durchflussraten, und damit die gesamte Durchflussgeschwindigkeit, wurden unverändert gelassen (0,0755 m/s). Der Dispersphasenanteil wurde zwischen 9 und 39 vol% variiert.

Experiment #	\dot{V}_d [ml/min]	\dot{V}_c [ml/min]	φ [-]	$d_{32,oil}$ [μm]	SPAN
1	12	116	0,09	163,70	1,03
2	18	110	0,14	163,49	1,02
3	24	104	0,19	145,91	1,31
4	35	93	0,27	165,32	0,96
5	50	78	0,39	163,07	0,99

Tabelle 4.7 Versuchsbedingungen in der vierten Versuchsserie: Durchflussraten der dispersen \dot{V}_d und kontinuierlichen Phase \dot{V}_c , und der daraus folgende Hold-up φ ; Ergebnisse der Tropfengrößenmessungen ($d_{32,oil}$, SPAN).

Die Veränderung des Dispersphasen-Hold-ups hat keinen großen Einfluss auf die Tropfengröße (siehe Tabelle 4.7 und Abbildung 4.8), und die Breite der Partikelgrößenverteilung (SPAN) ändert sich mit dem DP-Anteil auch nicht signifikant. Bei 19 vol% Dispersphase wurde eine ca. 10 % kleinere Tropfengröße gemessen. Bei den Experimenten 1, 2, 4 und 5 ist die gemessene mittlere Öltropfengröße ungefähr gleich, die Standardabweichung dieser Messungen beträgt 0,98 μm . Die Abnahme der Öltropfengröße beim Experiment 3 kann somit nur mit Umwelteinflüssen während der Messung (z.B. starke Änderung der Temperatur) erklärt werden. Eine zufällige Messabweichung kann ausgeschlossen werden, da die Messung der Öltropfengröße bei allen Proben mehrmals wiederholt wurde.

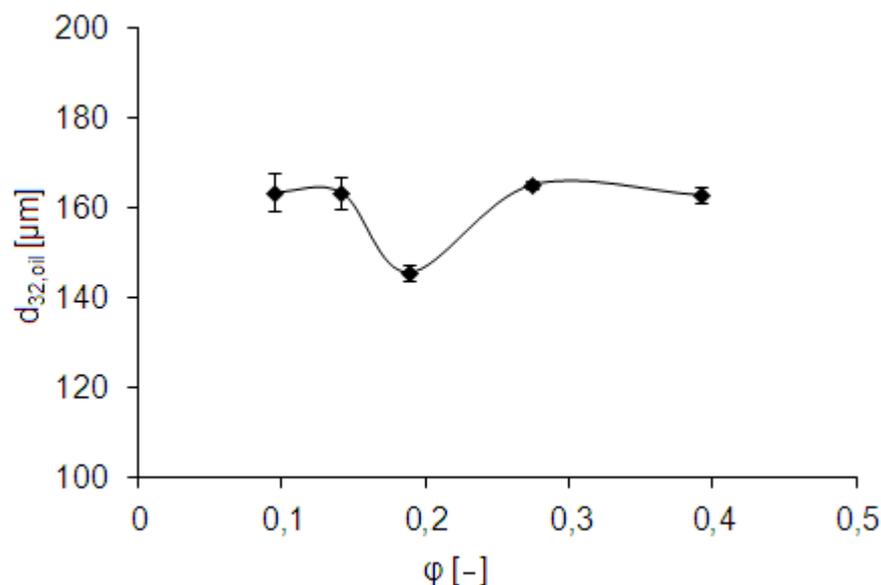


Abbildung 4.8 Einfluss des Hold-ups φ auf die Tropfengröße $d_{32,oil}$.

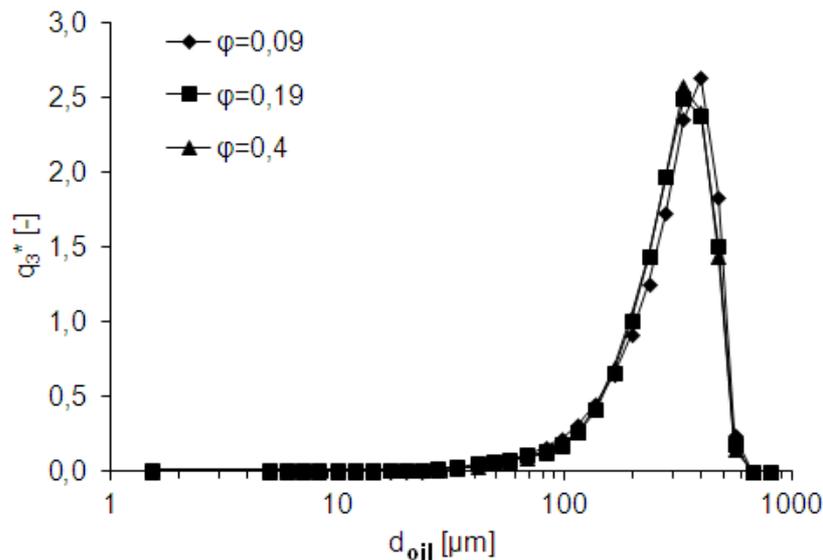


Abbildung 4.9 Einfluss des Hold-ups ϕ auf die Tropfengrößenverteilung.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Emulsionen auch bei höheren Dispersphasenkonzentrationen vom PVA-Emulgator effektiv stabilisiert waren und die Koaleszenzwahrscheinlichkeit mit der Erhöhung der Tropfenzahl nicht geändert wurde. Wir haben unser disperses Mehrphasensystem bis $\phi=39$ vol% untersucht. Die in [14] dargestellten Ergebnisse zeigen, dass bei einem erhöhten Dispersphasenanteil die Kollisionsrate sowie die Koaleszenzrate der Tropfen zunehmen. Bei $\phi=60$ vol% disperser Phase wird eine steigende Koaleszenzwahrscheinlichkeit und damit verstärkte Tropfenkoaleszenz beschrieben. Durch die erhöhte Koaleszenzrate wird auch die Kurzzeitstabilität der Emulsionen verschlechtert. Sowohl die Ergebnisse der mittleren Partikelgrößenmessung (Abbildung 4.8), als auch die Verteilungskurven (Abbildung 4.9) zeigen also, dass wir in unserem System unter einem kritischen Dispersphasenanteil geblieben sind, und die Erhöhung des Ölgehalts in der Emulsion nicht zur Steigerung des Sauterdurchmessers führte.

4.1.4.5 Serie 5 – Veränderung der Konzentration des PVA-Stabilisators in der kontinuierlichen Phase

Die Emulgatorkonzentration in der äußeren Phase hat einen großen Einfluss auf die Stabilität von Emulsionen. Tabelle 4.8 zeigt, dass sich mit der Variierung der PVA-Konzentration in der kontinuierlichen Phase die stofflichen Eigenschaften ändern. Wie sich die Dichte, die Viskosität der wässrigen Phase und die Grenzflächenspannung mit der PVA-Konzentration ändern, wurde im Abschnitt 3.3.2 diskutiert. Die Konzentration des PLGA-Polymers in der wässrigen Phase hatte den Standardwert: 1,22 g/ml. Die physikalischen Eigenschaften der dispersen Phase bei dieser Versuchsserie und die Standardwerte der dynamischen Viskosität, Dichte und Grenzflächenspannung sind in Tabelle 4.2 aufgelistet.

Experiment #	w_{PVA} [%m/m]	η_c [mPas]	ρ_c [kg/m ³]	$d_{32,oil}$ [μ m]	SPAN
1	0	1,42	998,2	265	1,18
2	0,5	2,20	999,3	184	0,93
3	1	3,24	999,9	164	0,92
4	2	6,68	1002,5	164	0,91
5	3	14,56	1004,8	78	1,35
6	4	24,55	1005,8	66	1,48
7	5	48,54	1008,6	28	2,11

Tabelle 4.8 Versuchsbedingungen in der fünften Versuchsserie: Konzentration des PVA-Polymers in der kontinuierlichen Phase w_{PVA} und die geänderte Stoffeigenschaften der CP; Ergebnisse der Tropfengrößenmessungen ($d_{32,oil}$, SPAN).

Die Änderung der dynamischen Viskosität und der Dichte der wässrigen Phase mit der PVA-Konzentration sind in Abbildung 3.11 und in Tabelle 3.4 dargestellt. Die Abhängigkeit der Grenzflächenspannung von der PVA-Konzentration der äußeren wässrigen Phase zeigt Abbildung 3.6. Die Dichte und Viskosität der wässrigen Phase werden mit steigender PVA-Konzentration höher. Die minimale Grenzflächenspannung wird bei ca. 2 %m/m Polyvinylalkohol erreicht. Bei dieser Emulgatorkonzentration wird die maximale Grenzflächenbelegung erreicht, und eine weitere Erhöhung der Tensidkonzentration hat keinen Einfluss mehr auf die Grenzflächenspannung.

Die Veränderung der Konzentration des PVA-Stabilisators in der wässrigen Phase hat einen großen Einfluss auf die Tropfengröße in der hergestellten Emulsion. Wir erwarten, je mehr Emulgator in der wässrigen Phase gelöst ist, desto kleinere Tropfen werden mit den gleichen Betriebsparametern erzeugt (Abbildung 4.10).

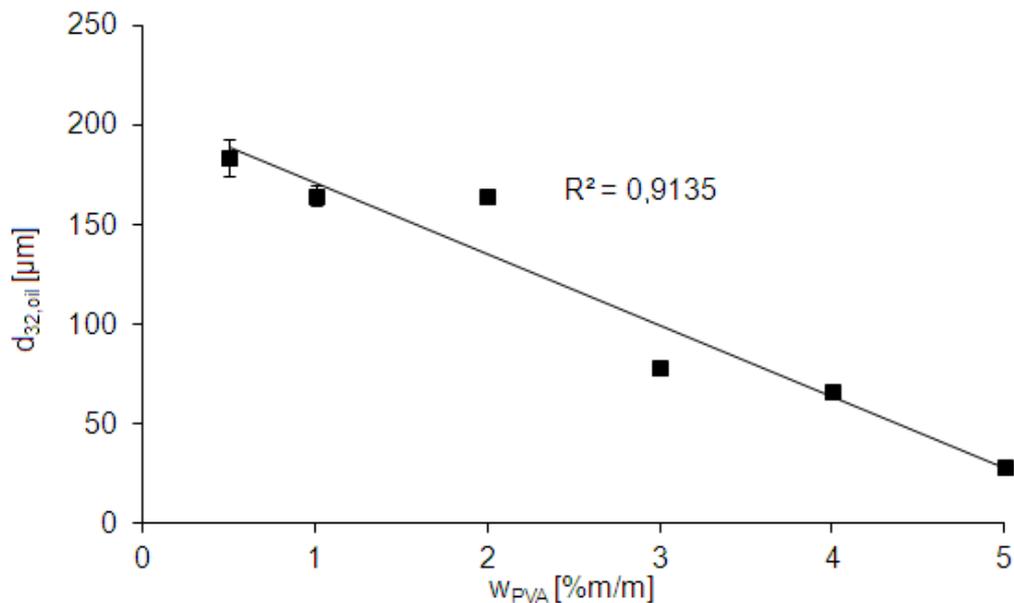


Abbildung 4.10 Einfluss der PVA-Konzentration auf die mittlere Öltropfengröße in der Emulsion.

Polyvinylalkohol ist ein wasserlösliches Polymer. PVA ist einerseits oberflächenaktiv: die Hydroxylgruppen von PVA werden von den Acetylgruppen der PLGA-Polymerketten auf der Oberfläche der Tropfen/PLGA-Partikel durch hydrophobe Bindungen adsorbiert [20]. Andererseits, wie in Tabelle 3.4 und Abbildung 3.11 veranschaulicht, hat eine erhöhte PVA-Konzentration einen großen Einfluss auf die Dichte und dynamische Viskosität der wässrigen Phase. Die Viskosität der Lösung bei 5 %m/m PVA ist 48,54 mPas, die fast fünfzigmal größer ist, als die Viskosität von reinem Wasser bei 20 °C. Der Polyvinylalkohol wirkt also als verdickendes Polymer in der Lösung, das die Bewegungsfreiheit der dispergierten Tropfen einschränkt. Damit wird das System „eingefroren“ und die Tropfenkoaleszenz verhindert bzw. Sedimentationsvorgänge werden verlangsamt. Die zweite Folge der Erhöhung der PVA-Konzentration in der kontinuierlichen Phase ist, dass das Viskositätsverhältnis der beiden Phasen reduziert wird. Abbildung 4.11 zeigt das Viskositätsverhältnis η_d/η_c als Funktion der Stabilisatorkonzentration. In dieser Versuchsserie wurde das Viskositätsverhältnis zwischen 79 (0,5 %m/m PVA) und 3,6 (5 %m/m PVA) geändert. Es wurde beobachtet, dass die Anzahl, Volumen und Größe der Tochter-/Satellitentropfen, die beim Tropfenzerfall gebildet werden, sehr stark vom Viskositätsverhältnis der Phasen abhängt [87], [88]. Form und Länge des dünnen Fluidfadens, der beim Tropfenzerfall des Muttertropfens gebildet wird, hängt auch vom Viskositätsverhältnis ab. Mit dem Viskositätsverhältnis kann also das Zerfallsverhalten der dispersen Phase beeinflusst werden. Je kleiner das Viskositätsverhältnis, desto stärker kann die disperse Phase gedehnt werden, d.h. der gebildete Fluidfaden wird länger und dünner. Bei niedrigen Viskositätsverhältnissen ist somit die Anzahl der gebildeten Tochter-/Satellitentropfen höher, und es wurde nach der Entstehung des ersten Tochtertropfens die Bildung weiterer Satellitentropfen mit kleiner Tropfengröße beobachtet [88].

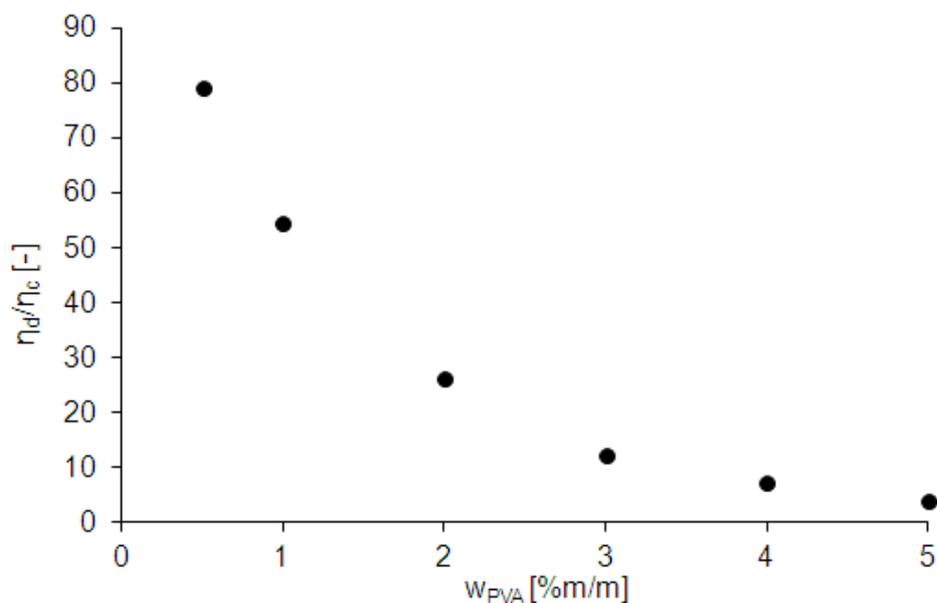


Abbildung 4.11 Einfluss der PVA-Konzentration auf das Viskositätsverhältnis η_d/η_c .

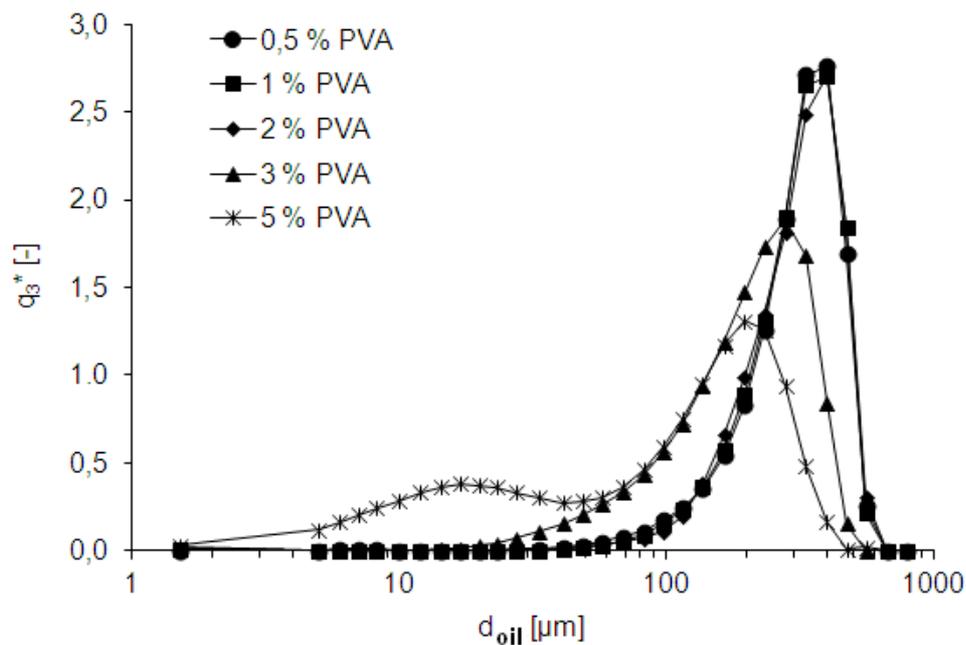


Abbildung 4.12 Änderung der Tropfengrößenverteilung mit der Emulgatorkonzentration in der wässrigen Phase.

Der Einfluss der Emulgatorkonzentration auf die Tropfengrößenverteilung wird in Abbildung 4.12 verdeutlicht. Über 2 %m/m PVA wird die kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) erreicht (siehe Abbildung 3.6). Ab dieser Konzentration wurde eine breitere Verteilung gemessen (siehe auch SPAN in Tabelle 4.8) und bei 5 % PVA wurde sogar die Bildung einer zweiten Tropfenfraktion mit ca. 25 µm Durchmesser beobachtet. Dieses Phänomen kann dadurch erklärt werden, dass es beim Tropfenzerfall bei höheren PVA-Konzentrationen, d.h. bei niedrigeren Viskositätsverhältnissen, mehr Tochter-/Satellitropfen gebildet wurden, die über die CMC durch die erhöhte Viskosität und Emulgatorkonzentration der äußeren Phase stabilisiert wurden. Bei den Viskositätsverhältnissen 7,1 (4 %m/m PVA) und 3,6 (5 %m/m PVA) wurde beim Tropfenzerfall die Anzahl der gebildeten Tochter-/Satellitropfen erhöht und deren Tropfengröße reduziert. Diese Tochter-/Satellitropfen-Fraktion wurde durch die erhöhte Stabilisatorkonzentration effektiv stabilisiert. Damit wurde die Rekoaleszenz der Tropfen verhindert, und breitere bzw. bimodale Tropfengrößenverteilungen wurden gebildet [14].

4.1.5 Dimensionsanalytische Darstellung der Öltropfengröße

Die in den Abschnitten 4.1.4.1-4.1.4.5 beschriebene Ergebnisse der Modellversuche wurden mit Matlab ausgewertet und die Exponenten und der Koeffizient der Modellgleichung (4.6) wurden mit linearer Mehrfachregression bestimmt.

Die folgende Gleichung (4.11) beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Öltropfendurchmesser und den dimensionslosen Kennzahlen. Die Kennzahlen wurden, wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben, durch Dimensionsanalyse gewonnen.

$$\frac{\eta_d}{\sqrt{d_{32,oil} \sigma \rho_d}} = 8.2084 \left(\frac{\eta_d}{\sqrt{d \sigma \rho_d}} \right)^{0.8338} \left(\frac{u \eta_d}{\sigma} \right)^{0.2501} \left(\frac{\eta_c}{\eta_d} \right)^{0.1328} \quad (4.11)$$

Die Korrelation, die im laminaren Strömungsfeld entwickelt wurde, enthält die Ohnesorge-Zahl, eine Kapillaritätszahl und das Viskositätsverhältnis der beiden Phasen. Da sich das Dichteverhältnis im für uns interessanten Konzentrationsbereich nur wenig verändert hat (siehe Tabelle 4.2), wurde diese Kennzahl in der Korrelation nicht berücksichtigt. Der Hold-up der dispersen Phase wurde ebenso vernachlässigt, da die Emulgierversuche gezeigt haben, dass dieser die Tropfengröße der Emulsion nur wenig beeinflusst (siehe Abschnitt 4.1.4.4). Da in der zweiten Versuchsserie neben dem Verhältnis der Länge der Dispergierzone zum Mischerelementdurchmesser auch die Durchströmungsgeschwindigkeit der Emulsion geändert wurde, haben wir die Kennzahl L/d in der Korrelation auch nicht berücksichtigt. Wie im Abschnitt 4.1.4.2 erwähnt, wurde bei diesen Experimenten die Tropfengröße hauptsächlich von der Durchflussgeschwindigkeit und nicht vom Längenverhältnis L/d beeinflusst. Die Ergebnisse der Modell-Experimente und die gemessenen Tropfengrößen sind in Abbildung 4.13 dargestellt.

Die Korrelation gibt die Messdaten in dem für uns interessanten Messbereich mit einer guten Genauigkeit ($R^2=0,9906$) wieder.

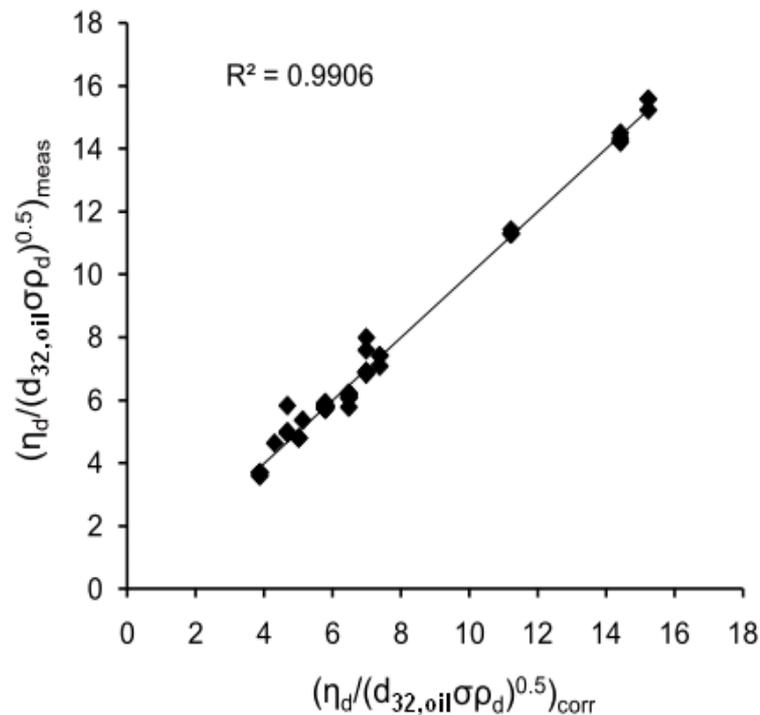


Abbildung 4.13 Darstellung der dimensionslosen Partikelgröße wie gemessen und mit Gleichung (4.11) korreliert.

4.1.6 Zusammenhang zwischen der Öltropfengröße und der Energie- bzw. Leistungsdichte des Emulgierapparats

Die Qualitätseigenschaften einer Emulsion werden durch ihre Zusammensetzung, aber auch durch das Tropfendurchmesser-Spektrum beeinflusst. Bei der Zerkleinerung der Tropfen der dispersen Phase entstehen neue Phasengrenzflächen. Dabei nimmt die Grenzflächenenergie zu. Zum Herstellen von Emulsionen muss daher Energie aufgewendet werden, die in der Dispergierzone des Emulgierapparats in die Emulsion eingetragen wird. Die endgültige Tropfengröße und Verteilung werden daher durch die Energiedichte der Maschine (siehe Gleichung (2.16)) und die Koaleszenzrate der Tropfen bestimmt [89].

Um die Energie- bzw. Leistungsdichte des statischen Mixers berechnen zu können, muss der Druckverlust im Mischer bekannt sein.

Die Reynolds-Zahl im Leerrohr und der Fanning friction factor für Re-Zahlen unter 2000 (laminare Strömung) sind wie folgt definiert [90]:

$$\text{Re}_t = \frac{\rho_e u d}{\eta_e} \quad (4.12)$$

$$f = \frac{16}{\text{Re}} \quad (4.13)$$

Der Standard Druckverlust im leeren Rohr wird mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$\Delta p_t = 4f \frac{L}{d} \frac{1}{2} \rho_e u^2 \quad (4.14)$$

In einem statischen Mischer ist der Druckverlust höher als im leeren Rohr, da die eingelegten Mischerelemente, die zum Mischen erforderliche Energie erhöhen. Der in einem statischen Mischer entstehende Druckverlust kann daher als Vielfaches des Druckverlustes im leeren Rohr mit dem gleichen Durchmesser angegeben werden. Der Druckverlust der statischen Mischer vom Typ Sulzer SMX kann mit dem folgenden Zusammenhang berechnet werden [90]:

$$\Delta p_{SMX} = K_L \Delta p_t \quad (4.15)$$

$$K_L = 37,5 \quad (4.16)$$

Die Literaturstelle [90] gibt also an, dass für die SMX-Mischer der Druckverlust im leeren Rohr mit einem Faktor von 37,5 multipliziert werden muss, um den Druckverlust des mit SMX-Mischerelementen gefüllten Rohres zu berechnen.

Der Energieeintrag des statischen Mixers hängt vom Druckverlust des Mixers und vom Gesamtvolumen des Mixers ab (siehe z.B. [91]). In einem statischen Mischer ist das Volumen, in dem die Mischung des Fluids stattfindet kleiner als im leeren Rohr, da die eingelegten Mischerelemente das effektive Volumen reduzieren. In der folgenden Gleichung wurde bei der Berechnung des Volumens des statischen Mixers die Porosität ψ berücksichtigt [92], weil für die Berechnung des Energieeintrags die freie Querschnittsfläche des Mixers relevant ist:

$$E_T = \Delta p_{SMX} \frac{\pi d^2}{4} L \psi \quad (4.17)$$

Die spezifische Leistung des Mixers steht mit dem Druckverlust Δp_{SMX} , der Durchflussrate der beiden Phasen \dot{V} (siehe Gleichung (4.7)), und dem Gesamtvolumen des Mixers im Zusammenhang. Die Porosität der Mischerelemente ψ wurde auch bei der folgenden Gleichung berücksichtigt [92], weil für die Berechnung der spezifischen Leistung die freie Querschnittsfläche des Mixers relevant ist:

$$P_{spez.} = \frac{\Delta p_{SMX} \dot{V}}{\frac{\pi d^2}{4} L \psi} = \frac{\Delta p_{SMX} \dot{V}}{V} \quad (4.18)$$

Die folgenden beiden Abbildungen 4.14 (a) und (b) bestätigen die Theorie, dass, je mehr Energie bzw. Leistung in die Emulgierung investiert wird, der Zerfall der dispersen Phase in Tropfen umso effizienter ist. Entsprechend können bei höherem Energieeintrag kleinere Tropfen entstehen.

Diese Abbildungen zeigen die Verringerung des Tropfendurchmessers mit Erhöhung des Energieeintrags bzw. der Leistung des Mixers. In diesen Abbildungen repräsentiert jeder Punkt jeweils eine einzelne Messung, die im Rahmen des „Experimental designs“ durchgeführt wurde. Alle durchgeführten Messungen von allen Serien sind in diesen Darstellungen inkludiert.

Bei der Berechnung der spezifischen Leistung (Gl. (4.18)) wurde außer dem Druckverlust und dem Volumen des statischen Mixers auch die Durchflussrate des Fluids berücksichtigt. Die Streuung der Messwerte ist in Abbildung 4.14 (b) größer, als in Abbildung 4.14 (a). Die abweichenden Punkte bei 0,011 J bzw. 18 570 W/m³ stammen von der Serie 5, Experiment 7. Bei diesen Messungen wurde die Konzentration des PVA-Polymers in der wässrigen Phase auf 5 %/m erhöht, was zur Erhöhung der dynamischen Viskosität und Dichte dieser Phase und der Emulsion führte. In Gleichung (4.15) trägt zum Druckverlust des Mixers auch die Dichte der Emulsion bei. Beim Experiment 7 in der Versuchsserie 5 wurde also eine erhöhte spezifische Leistung des Mixers realisiert. Wie im Abschnitt 4.1.4.5 diskutiert, wurde bei dieser Stabilisatorkonzentration eine bimodale Öltropfengrößenverteilung beobachtet, die zum reduzierten Sauterdurchmesser beitragen kann. Dieses Phänomen kann die Ausreißer bei 0,011 J bzw. 18 570 W/m³ erklären. Weitere abweichende Punkte in Abbildung 4.14 (b) stammen von der ersten Versuchsserie. Bei der Serie 1 wurde die Durchströmungsgeschwindigkeit der Emulsion durch den statischen Mixer variiert. Abbildung 4.2 zeigt die Abhängigkeit des erzielbaren Sauterdurchmessers der Öltropfen von der Durchflussgeschwindigkeit. Diese Abhängigkeit ist nicht linear. Bei einer bestimmten Emulgiermaschine kann die Öltropfengröße mit der Erhöhung der Durchflussgeschwindigkeit bis zu einem bestimmten minimalen Wert, aber nicht beliebig reduziert werden. Die Punkte, die in Abbildung 4.14 (b) über der Trendlinie liegen, stammen von den Öltropfengrößenmessungen bei erhöhter Durchflussgeschwindigkeit. Bei diesen Messungen wurde bei erhöhten Leistungsdichten größere Öltropfen als erwartet gemessen. Da in der Gleichung (4.18) die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion nicht nur im Druckver-

lust, sondern auch in der Durchflussrate berücksichtigt wurde, ist die Streuung der Messwerte bei dieser Darstellung größer.

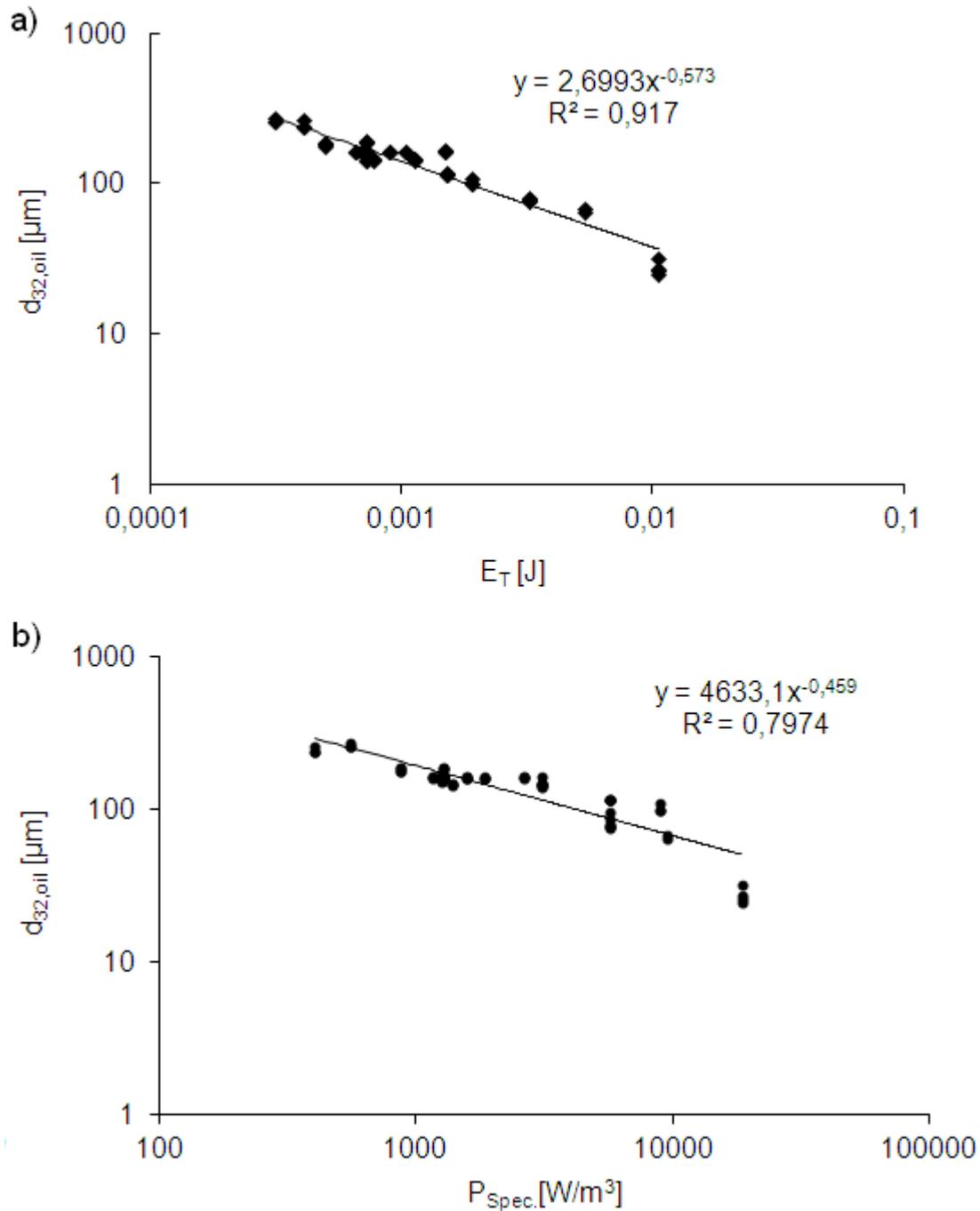


Abbildung 4.14 Abhängigkeit des Sauterdurchmessers der Öltropfen in den Emulsionen bei allen Versuchsserien (a) von der Energiedichte E_T und (b) von der Leistungsdichte P_{Spec} des Mischers.

4.2 Partikelbildungsversuche

Wie Abbildung 3.1 schematisch zeigt, stellt die Extraktion den zweiten Prozessschritt der Mikropartikelherstellung mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren dar. Die Entfernung des Lösungsmittels aus den Öltröpfen bewirkt die Bildung einer festen Polymermatrix mit dem eingebetteten Wirkstoff. Das Ziel der Untersuchungen ist dabei, die Aushärtungsbedingungen als Input mit den Partikeleigenschaften als Output zu verbinden. Mit den durchgeführten Reaktorversuchen wird der Einfluss der Rührgeschwindigkeit, die Ausgangsgröße der Öltröpfen in der Emulsion und die Position der Einbringvorrichtung der Emulsion im Reaktor auf die Partikeleigenschaften untersucht.

Ferner ist Ziel dieser Arbeit, eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Partikelcharakterisierung und den Simulationsergebnissen zu finden. Bei allen durchgeführten Reaktorversuchen wurden die volumengemittelten und lokalen Strömungseigenschaften in dem Rührreaktor mit CFD berechnet. Die Geschwindigkeit der Extraktion wurde auch ermittelt: die Entwicklung der Ethylacetatkonzentration in den ersten Sekunden der Extraktion wurde für alle Fälle berechnet und wird in einem Diagramm verglichen. Dimensionsanalyse wurde angewandt, um den Einfluss der Prozessparameter auf die dimensionslosen Partikeleigenschaften zu quantifizieren.

4.2.1 Versuchsplanung

Um den Einfluss der Rührgeschwindigkeit, der Öltröpfengröße der Emulsion und der Position der Einbringvorrichtung der Emulsion zu untersuchen, wurden bei den Partikelbildungsversuchen 1-7 die Rührerdrehzahl N , die mittlere Öltröpfengröße in der Emulsion $d_{32,oil}$ und die Position der Einbringung h_e der Emulsion geändert (Tabelle 4.9). Die Rührerdrehzahl wurde zwischen 100 und 260 rpm variiert. Die zwei getesteten mittleren Öltröpfengrößen waren 116 und 163 μm . Die Entfernung der Öffnung des Dosierrohrs von der Spitze des Ankerrührers war entweder 20 mm oder 60 mm. Abbildung 3.4 zeigt die verwendete Versuchsanordnung für die Extraktion mit beiden Einbringstellen.

Reaktorversuch #	N [1/min]	h_e [mm]	$d_{32,oil}$ [μm]
1	260	20	163
2	100	20	163
3	180	20	163
4	180	20	116
5	260	60	163
6	180	60	163
7	100	60	116

Tabelle 4.9 Versuchsbedingungen bei den sieben Reaktorversuchen zur Partikelbildung.

Die Emulsion wurde bei den ersten vier Versuchen (Experimente 1-4) in der Nähe des Ankerrührers in den Reaktor eingebracht. Die Entfernung des Rohrendes vom Rührer war in diesem Fall 20 mm (s. Abbildung 3.4 (a) und Abbildung 3.5 (a)). Bei den letzten drei Versuchen (Experimente 5-7) wurde die Emulsion in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels in die Extraktionslösung eingebracht. Die Entfernung des Glasrohrs vom Ankerrührer war in diesem Fall 60 mm (s. Abbildung 3.4 (b) und Abbildung 3.5 (b)). Die Emulsion wurde mit der Einbringvorrichtung immer in Strömungsrichtung in die Flüssigkeit entlassen. Bei den unterschiedlichen Rührerdrehzahlen und Einbringstellen wurden unterschiedliche lokale kinetische Energien realisiert.

Bei den Reaktorversuchen betrug die Rührerdrehzahl während der Einbringung der Emulsion und während des ganzen Extraktionsvorganges 260 rpm (Experimente 1 und 6), 180 rpm (Experimente 3, 4 und 5) bzw. 100 rpm (Experimente 2 und 7). Im vierten und siebten Versuch war die mittlere Öltropfengröße in der eingebrachten Emulsion mit 116 μm gegenüber dem Wert von 163 μm bei den anderen fünf Versuchen verringert. Die Größe der Phasengrenzfläche spielt bei Transportvorgängen eine entscheidende Rolle. Beim Emulgier-Diffusions-Verfahren gilt: je kleiner ist die Öltropfengröße, umso schneller ist die Extraktion. Die Durchflussraten der dispersen bzw. der wässrigen Phase beim Emulgieren waren 18 ml/min und 110 ml/min (Experimente 1, 2, 3, 5, 6) bzw. 38 ml/min und 234 ml/min (Experimente 4 und 7). Die zu diesen Durchflussraten gehörenden Durchflussgeschwindigkeiten sind 0,075 m/s bzw. 0,16 m/s. Durch Erhöhung der Durchflussrate der Emulsion durch den statischen Mischer kann (wie in Abschnitt 4.1.4.1 und in [73] beschrieben) die Öltropfengröße der hergestellten Emulsion reduziert und die Breite der Tropfengrößenverteilung erhöht werden (siehe Abbildung 4.15).

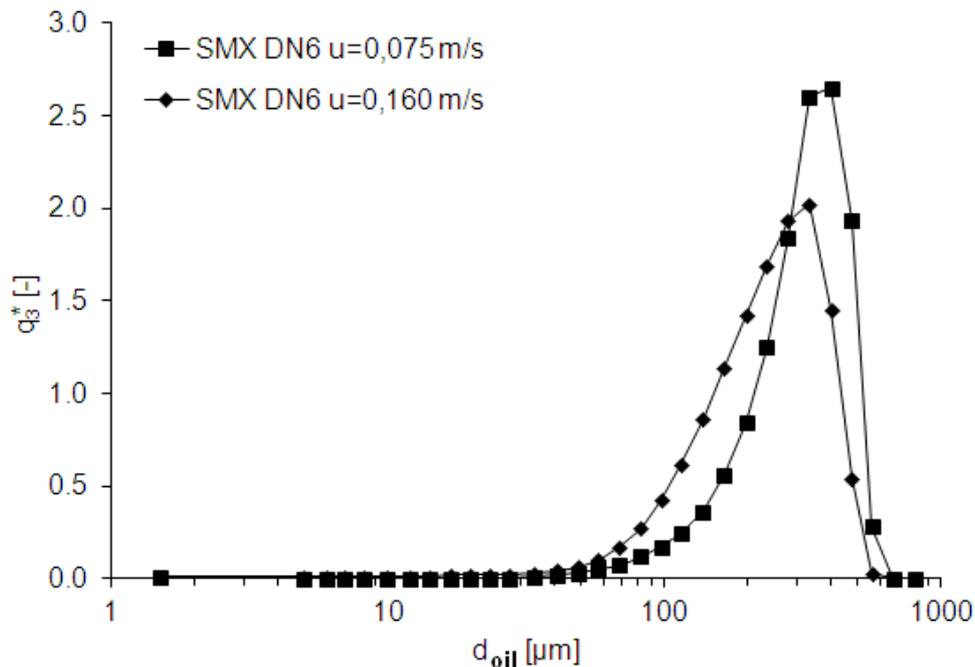


Abbildung 4.15 Öltropfengrößenverteilungen bei den beiden Ausgangsgrößen der Öltropfen in der Emulsion: 163 μm (hergestellt mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 0,075 m/s durch den Mischer) und 116 μm (hergestellt mit 0,16 m/s).

4.2.2 Simulationsergebnisse

Parallel zu den Experimenten zur Mikropartikelherstellung im Labor wurden numerische Strömungssimulationen durchgeführt, um das im Extraktionsmedium herrschende Strömungsfeld besser zu verstehen. Die numerischen Strömungssimulationen (CFD) wurden mit der Simulationssoftware AVL FIRE v2010 durchgeführt. Die Ergebnisse der numerischen Strömungssimulationen wurden von einer anderen Arbeitsgruppe am RCPE (Research Center Pharmaceutical Engineering) zur Verfügung gestellt. In dieser Arbeit wurden die volumengemittelten und lokalen Scherraten, Dissipationsraten und Extraktionsraten aus der CFD zur Dimensionsanalyse verwendet. In diesem Abschnitt werden die Daten dargestellt, die zur Entwicklung der Korrelation zwischen den Betriebsparametern der Extraktion und den Partikeleigenschaften verwendet wurden.

Die Strömung im Reaktor bei den drei unterschiedlichen Rührerdrehzahlen wurde durch Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen beschrieben. Zur Lösung wurde das Finite-Volumen-Verfahren eingesetzt, mit 550 000 Gitterzellen. Die mittlere Zellengröße war 2 mm. Die Verteilung der Scherrate und Dissipationsrate im Reaktor bei unterschiedlichen Rührerdrehzahlen wurde mit CFD berechnet. Die volumengemittelten und lokalen Werte können wir aus den Simulationen ermitteln. Diese Daten sind in Tabelle 4.10 zusammengefasst.

Exp #	$\dot{\gamma}_{loc}$ [1/s]	ε_{loc} [m ² /s ³]	v_{loc} [m/s]	$\dot{\gamma}_{vol}$ [1/s]	ε_{vol} [m ² /s ³]	v_{vol} [m/s]	a [mg/s ²]
1	16,4	0,03722	0,374	24,02	0,0526	0,3012	0,1044
2	6,6	0,00257	0,151	9,57	0,0033	0,1133	0,0418
3	11,4	0,01274	0,262	16,94	0,0178	0,2071	0,074
4	11,4	0,01274	0,262	16,94	0,0178	0,2071	0,163
5	8,2	0,00342	0,233	16,94	0,0178	0,2071	0,0876
6	12,0	0,01054	0,336	24,02	0,0526	0,3012	0,146
7	4,4	0,00052	0,128	9,57	0,0033	0,1133	0,3658

Tabelle 4.10 Lokale und volumengemittelte Scherraten $\dot{\gamma}$, Dissipationsraten ε , volumengemittelte Absolutgeschwindigkeit v_{vol} und der Koeffizient a des Polynoms zweiter Ordnung an der Einbringstelle.

Um die Drehung des Rührers zu beschreiben wurde das Sliding-Mesh-Modell verwendet. Es wurde dabei angenommen, dass die freie Oberfläche des Extraktionsmediums im Reaktor eben ist. Die Geometrie des Glasrohrs für die Einbringung der Emulsion wurde beim CFD nicht berücksichtigt, da das Rohr unmittelbar nach der Einbringung der Emulsion aus dem Reaktor entfernt wurde.

Die Turbulenz wurde mit der k - ζ - f -Annäherung modelliert [93], [94]. k steht hier für die turbulente kinetische Energie, ζ für eine Variable des Modells und f für die elliptische Relaxationsfunktion.

In Abbildung 4.16 ist die lokale Geschwindigkeitsverteilung des Extraktionsmediums im Rührreaktor bei den drei unterschiedlichen Rührerdrehzahlen (100, 180 und 260 rpm) dargestellt.

Aus den Simulationen wurden sowohl die lokalen, als auch volumengemittelte Eigenschaften der Strömung ermittelt, weil am Anfang der Untersuchungen noch nicht klar war, ob die Mikro- oder Makromischung der Öltröpfen die Partikeleigenschaften beeinflusst. Die lokalen Daten beziehen sich immer auf die Einbringstelle der Emulsion und wurden folgendermaßen berechnet: es wurden die Mittelwerte der lokalen Dissipationsrate, Scherrate und Absolutgeschwindigkeit entlang eines Kreises durch die Position der Einbringung gebildet.

Um die Bewegung der Öltröpfen im Reaktor und die Extraktion des Lösungsmittels aus den Öltröpfen zu beschreiben wurde die Lagrange-Monte-Carlo-Methode angewandt [95]. Die Extraktionsrate des Lösungsmittels ist eine Funktion der Löslichkeit des Lösungsmittels im Extraktionsmedium, der spezifischen Oberfläche der Öltröpfen A , der Konzentration des Lösungsmittels, des Diffusionskoeffizienten des Lösungsmittels im Extraktionsmedium D und der relativen Geschwindigkeit der Öltröpfen zum Extraktionsmedium. In dieser Arbeit wurde die Rate der Stoffübertragung mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$\dot{m}_{\text{Extr}} = \frac{\text{Sh } D}{d_{32,\text{oil}}} A M (c_s - c_\infty) \quad (4.19)$$

wo Sh die Sherwood-Zahl, M die molare Masse des extrahierten Lösungsmittels, c_s die Sättigungskonzentration des Lösungsmittels bei 5 °C und c_∞ die Konzentration des Lösungsmittels im Extraktionsmedium ist [74]. Um den Stoffübergangskoeffizienten für den Transport des organischen Lösungsmittels aus den Öltröpfchen ins Extraktionsmedium berechnen zu können, muss zuerst eine Partikel-Reynolds-Zahl ermittelt werden. Diese Partikel-Reynolds-Zahl geht aus der folgenden Gleichung hervor:

$$\text{Re}_p = \frac{v_{\text{rel}} d_{32,\text{oil}}}{\nu_{\text{extr}}} = v_0 \left(\frac{d_{32,\text{oil}}}{d_s} \right)^{1/3} \frac{d_{32,\text{oil}}}{\nu_{\text{extr}}} = \pi d_s \left(\frac{d_{32,\text{oil}}}{d_s} \right)^{1/3} \frac{d_{32,\text{oil}}}{\nu_{\text{extr}}} \quad (4.20)$$

Als Längenmaß wird in dieser Gleichung der Sauterdurchmesser der Öltröpfchen der Emulsion berücksichtigt. In turbulenter Strömung kann die Berechnung der relativen Geschwindigkeit nach der Kolmogorov-Geschwindigkeit erfolgen. Die Kolmogorov-Geschwindigkeit kann aus der Blattspitzengeschwindigkeit des Rührers und dem Verhältnis $(d_{32,\text{oil}}/d_s)^{1/3}$ berechnet werden, wo d_s der Rührerdurchmesser ist [96].

Um den gesamten Stoffstrom zu ermitteln, der an der Kugeloberfläche der Öltröpfchen der Emulsion ins Extraktionsmedium übergeht, wurde die über die gesamte Kugeloberfläche gemittelte Sherwood-Zahl berechnet [97]. In dieser Arbeit wurde die Sherwoodbeziehung nach Frössling verwendet:

$$\text{Sh} = 2 + 0.552 \sqrt{\text{Re}_p} \text{Sc}^{1/3} \quad (4.21)$$

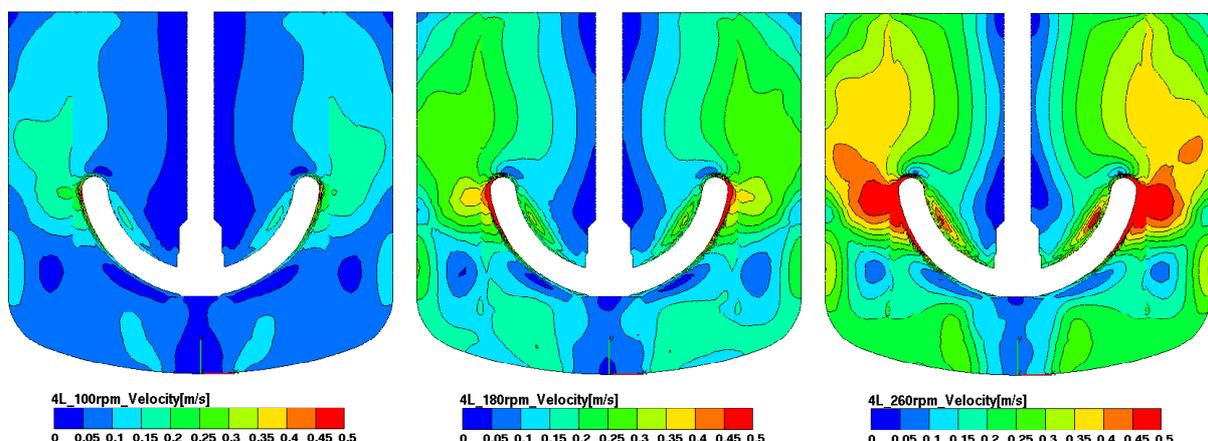


Abbildung 4.16 Lokale Geschwindigkeitsverteilung im Laborreaktor bei 100, 180 und 260 rpm, ermittelt durch CFD.

Abbildung 4.17 zeigt die Entwicklung der Ethylacetatkonzentration im Reaktor in den ersten Sekunden der Extraktion. Die zwei schnellsten Extraktionen sind die Versuche, die mit erniedrigten Ausgangsgrößen der Öltropfen durchgeführt wurden (Experimente 4 und 7). Laut Simulationen unterscheiden sich die Versuche 1 und 6 (260 rpm, Einbringung unten bzw. oben) kaum. Das gleiche gilt für die Versuche 3 und 5 (180 rpm, Einbringung unten bzw. oben). Die Extraktionsrate bei den 7 Reaktorversuchen wurde anhand des Diagramms Abbildung 4.17 berechnet. Zu allen Kurven, die die einzelnen Reaktorversuche mit unterschiedlichen Betriebsparametern repräsentieren, wurde ein Polynom zweiter Ordnung gefittet: $m = \frac{1}{2}at^2 + bt + c$. Aus dieser Gleichung geht der Koeffizient a hervor, der als Maß für die Extraktionsrate verwendet wurde. Der Koeffizient a ist die Krümmung der Parabel, die zeitunabhängig ist und die Kinetik des Extraktionsprozesses charakterisiert.

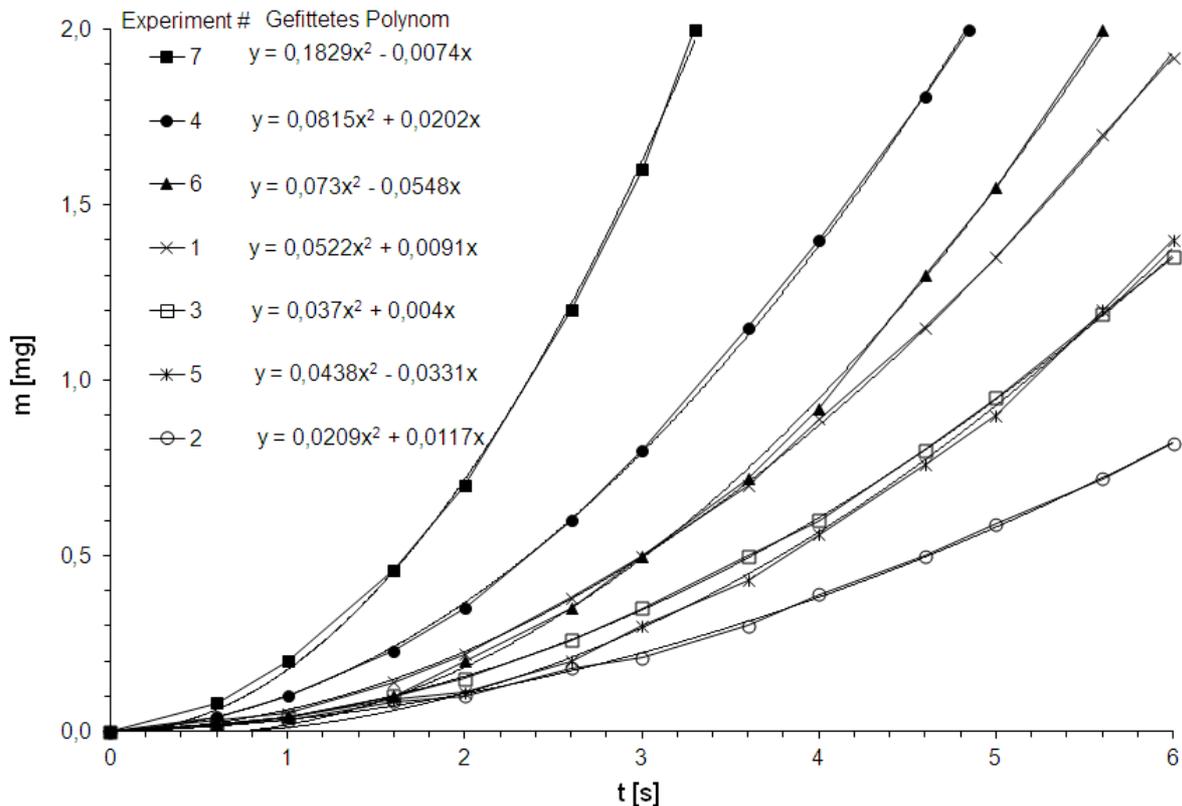


Abbildung 4.17 Entwicklung der Ethylacetatkonzentration im Extraktionsmedium in den ersten Sekunden der Extraktion und die zu den einzelnen Experimenten gefitteten Polynome zweiter Ordnung.

4.2.3 Berechnung der Stoffübergangskoeffizienten und der Mikro- bzw. Makromischzeiten im Reaktor

Da die Konzentration des Extraktionsmediums nicht geändert wurde, war die Schmidt-Zahl $Sc = v_{extr} / D$ bei allen Versuchen konstant 1809. Die Berechnung des Stoffübergangskoeffizienten des Ethylacetats erfolgte nach folgender Gleichung:

$$\beta = ShD/d_{32,oil} \quad (4.22)$$

Die Rührer-Reynolds-Zahl wurde auch berechnet, um die gesamte Strömung des Extraktionsmediums im Rührreaktor beurteilen zu können. Diese Re-Zahl kann aus der Rührerdrehzahl N , dem Rührerdurchmesser d_s und den stofflichen Parametern des Extraktionsmediums berechnet werden:

$$Re_s = \frac{Nd_s^2 \rho_{extr}}{\eta_{extr}} \quad (4.23)$$

Aus den in Tabelle 4.10 dargestellten lokalen Dissipationsraten kann das Kolmogorov-Längenmaß nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$\lambda = \left(\frac{v_{extr}^3}{\epsilon_{loc}} \right)^{1/4} \quad (4.24)$$

Die Ausgangsgröße der Öltröpfen in der Emulsion, das Kolmogorov-Längenmaß, die dimensionslosen Kennzahlen Re_P , Sh , Re_s und der Stoffübergangskoeffizient β des Ethylacetats sind in Tabelle 4.11 dargestellt.

Experiment #	$d_{32,oil}$ [μm]	λ [μm]	Re_P [-]	Sh [-]	β [m/s]	Re_s
1	163	98	18,5	31	0,000160	35 697
2	163	193	7,1	20	0,000103	13 730
3	163	129	12,8	26,1	0,000134	24 713
4	116	129	8,2	21,2	0,000154	24 713
5	163	179	12,8	26,1	0,000134	24 713
6	163	135	18,5	31	0,000160	35 697
7	116	287	4,5	16,3	0,000118	13 730

Tabelle 4.11 Die Öltröpfengröße, das Kolmogorov-Längenmaß, die Partikel Re-Zahl, Sh-Zahl, der Stoffübergangskoeffizient β und die Rührer-Re-Zahl, berechnet mit den Gleichungen (4.20)-(4.24). Die Schmidt-Zahl des Extraktionsmediums war bei allen Versuchen 1809.

Bei den Experimenten 1, 3 und 6 ist λ kleiner, als die mittlere Ausgangsöltropfengröße der Emulsion. Bei diesen Versuchen kann die lokale Turbulenz des Strömungsfeldes gleich nach der Einbringung der Emulsion zur Tropfendeformation und zum Tropfenzerfall führen. Die Endpartikelgröße kann also von der lokalen Strömung an der Einbringstelle beeinflusst werden. Bei den Experimenten 4 und 5 sind die Werte der Öltropfengröße und des Kolmogorov-Längenmaßes ungefähr gleich. Bei den Versuchen 2 und 7 ist das Kolmogorov-Längenmaß größer als die Ausgangsgröße der Öltropfen. Bei diesen Experimenten kann aufgrund der milden Strömung an der Einbringstelle nicht mit Tropfendeformation gerechnet werden.

Wie in Tabelle 4.11 zu sehen ist, ändern sich Re_P , Sh , Re_s und β mit der Rührerdrehzahl und $d_{32,oil}$. Diese Kennzahlen stehen mit der Einbringstelle der Emulsion nicht in Verbindung, obwohl die Eigenschaften von mikropartikulären Depotarzneiformen sehr stark von den Herstellungsbedingungen abhängen [98], [99]. Die Aufgabe unserer Analyse ist, die Frage zu beantworten, welche Eigenschaften des Strömungsfeldes sich auf die Eigenschaften der Mikropartikel auswirken. Die Eigenschaften des Strömungsfeldes, die untersucht werden, sind in Tabelle 4.10 und Tabelle 4.11 aufgelistet.

Für Werte $Re_s > 10\,000$ gilt der Rührkessel als turbulent durchmischt. Der Tabelle 4.11 ist zu entnehmen, dass die Re_s -Zahlen bei allen Rührerdrehzahlen im turbulenten Bereich liegen. Turbulente Mischprozesse spielen sich in mehreren Teilschritten ab (siehe auch Abbildung 4.18):

- Mikromischen: der Vorgang des Mikromischens spielt sich in der Größenordnung der Kolmogorov-Wirbelgröße λ ab. Das Mischen in diesem Maßstab wird durch molekulare Diffusion bestimmt. Die Mikromischzeit gibt diejenige Zeit an, die zum Konzentrationsausgleich durch molekulare Diffusion innerhalb der kleinsten Wirbel der Strömung erforderlich ist [90].
- Mesomischen: der Maßstab dieses Mischvorgangs liegt zwischen der großräumigen Zirkulation des Makromischens und der charakteristischen Kolmogorov-Wirbelgröße. Mesomischen ist bei Anwendungen relevant, bei denen eine Substanz mit Hilfe eines Einbringrohrs in den Reaktor eingebracht wird. Dies kann zur Bildung einer Fahne mit größerer Konzentration einer Substanz an der Stelle der Zudosierung führen [100], [90].
- Makromischen: das Mischen der Flüssigkeit wird durch die großräumige Flüssigkeitszirkulation im größten Maßstab des Systems bestimmt. Die Makromischzeit gibt diejenige Zeit an, die vergeht, bis eine an einer Stelle zugegebene Substanz gleichmäßig über dem gesamten Rührkessel makroskopisch dispergiert, also homogen verteilt wird [101].

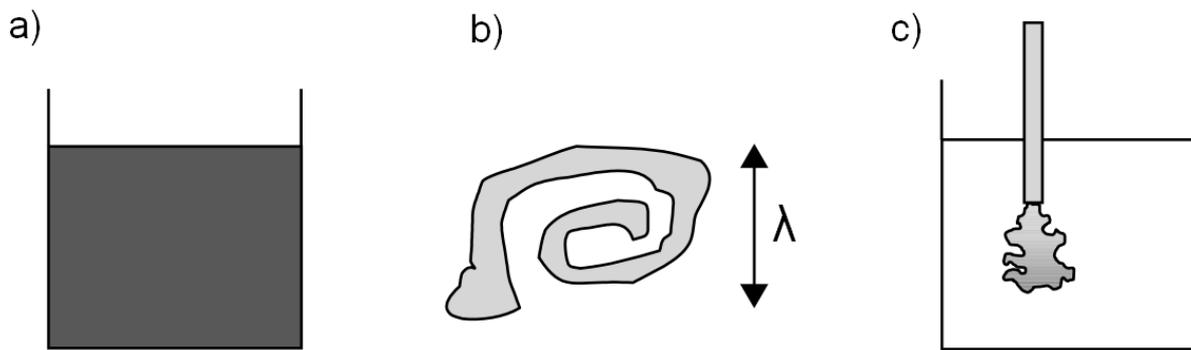


Abbildung 4.18 (a) Makromischen durch die Globalströmung im Maßstab des Reaktors; (b) Mikromischen im Dissipationsbereich, bestimmt durch die turbulenten Schwankungen der Strömung; (c) Mesomischen an der Stelle der Zudosierung (adaptiert von [90]).

Die turbulente Makromischzeit im Reaktor kann anhand des Grenville-Zusammenhangs berechnet werden [90]:

$$t_{macro} = \frac{1}{N} \frac{5,4}{Np^{1/3}} \left(\frac{d_R}{d_s} \right)^2 \quad (4.25)$$

wo die Leistungszahl Np für einen bestimmten Rührertyp bei hohen Re_s -Zahlen konstant ist. In [90] wird für Ankerrührer im Re_s -Bereich zwischen 15 000 und 35 000 $Np \approx 0,3$ vorgeschlagen. Die Leistungszahl geht aus der folgenden Gleichung hervor:

$$Np = \frac{P}{\rho N^3 D^5} = \frac{2\pi NM}{\rho N^3 D^5} \quad (4.26)$$

Wobei P der Leistungseintrag und M das Drehmoment ist.

Die Berechnung der Mikromischzeiten erfolgt nach der Kolmogorov-Zeitskala:

$$\tau = \left(\frac{v_{extr}}{\epsilon_{loc}} \right)^{1/2} \quad (4.27)$$

Die Mesomischzeit kann als eine lokale Mischzeit nach Corrsin als Funktion der lokalen Energiedissipation interpretiert werden, wenn sich die lokale Dissipationsrate im Prozessraum von Stelle zur Stelle signifikant ändert [100]. Im folgenden Zusammenhang bedeutet L_s den größten Maßstab der Konzentrationsschwankung (z.B. Durchmesser des Dosierrohrs):

$$t_{meso} = 2 \left(\frac{L_s^2}{\epsilon_{loc}} \right)^{1/3} + \frac{1}{2} \left(\frac{v_{extr}}{\epsilon_{loc}} \right)^{1/2} \ln(Sc) \quad (4.28)$$

Die Bildung einer Fahne der zudosierten Substanz hängt von der Geschwindigkeit der Einbringung ab. Wenn die Zudosierung schneller ist als die durch die turbulenten Schwankungen entstehende Mikromischung, wird die Substanz langsamer abtransportiert als zudosiert. Im ersten Summanden des Ausdrucks für die Mesomischzeit (4.28) kommt daher als Längenmaß der Durchmesser des Dosierrohrs L_s vor. Dieser Faktor bezieht sich auf die Mesomischung der zudosierten Substanz. Der zweite Summand des Zusammenhangs (4.28) steht für die Mikromischung. Wenn der erste Summand dieses Ausdrucks größer ist als der zweite, wird die Verteilung der Substanz an der Einbringstelle nicht durch die Mikrovermischung limitiert [90].

In Tabelle 4.12 sind die Makro-, Mikro- und Mesomischzeiten aufgelistet, die mit den Gleichungen (4.25), (4.27) und (4.28) für die sieben Experimente berechnet wurden.

Experiment #	t_{macro} [s]	τ [s]	t_{meso} [s]
1	4,8	0,0064	0,24
2	12,5	0,0243	0,63
3	6,9	0,0109	0,35
4	6,9	0,0109	0,35
5	6,9	0,0211	0,57
6	4,8	0,0120	0,38
7	12,5	0,0540	1,11

Tabelle 4.12 Makro-, Mikro- und Mesomischzeiten im Rührkessel.

Nachdem alle drei Skalen der Vermischung berechnet wurden, kann der limitierende Schritt im gesamten Mischvorgang bei allen Experimenten ermittelt werden. In Abbildung 4.19 sind alle drei Mischzeiten als Funktionen der Partikel-Reynolds-Zahl Re_P (Gl. (4.20)) und der Rührer-Reynolds-Zahl Re_S (Gl. (4.23)) veranschaulicht. Diese Abbildungen zeigen, dass alle drei Mischzeiten mit steigender Partikel-Reynolds-Zahl und Rührer-Reynolds-Zahl abnehmen. Die Makromischzeiten sind bei allen Experimenten am längsten. Die Mesomischung spielt sich wesentlich schneller ab und die Mikromischung läuft am schnellsten ab. Die Mikromischung wird daher durch die Mesomischung an der Einbringstelle der Emulsion limitiert und die Mesomischung wird durch die Makrovermischung begrenzt.

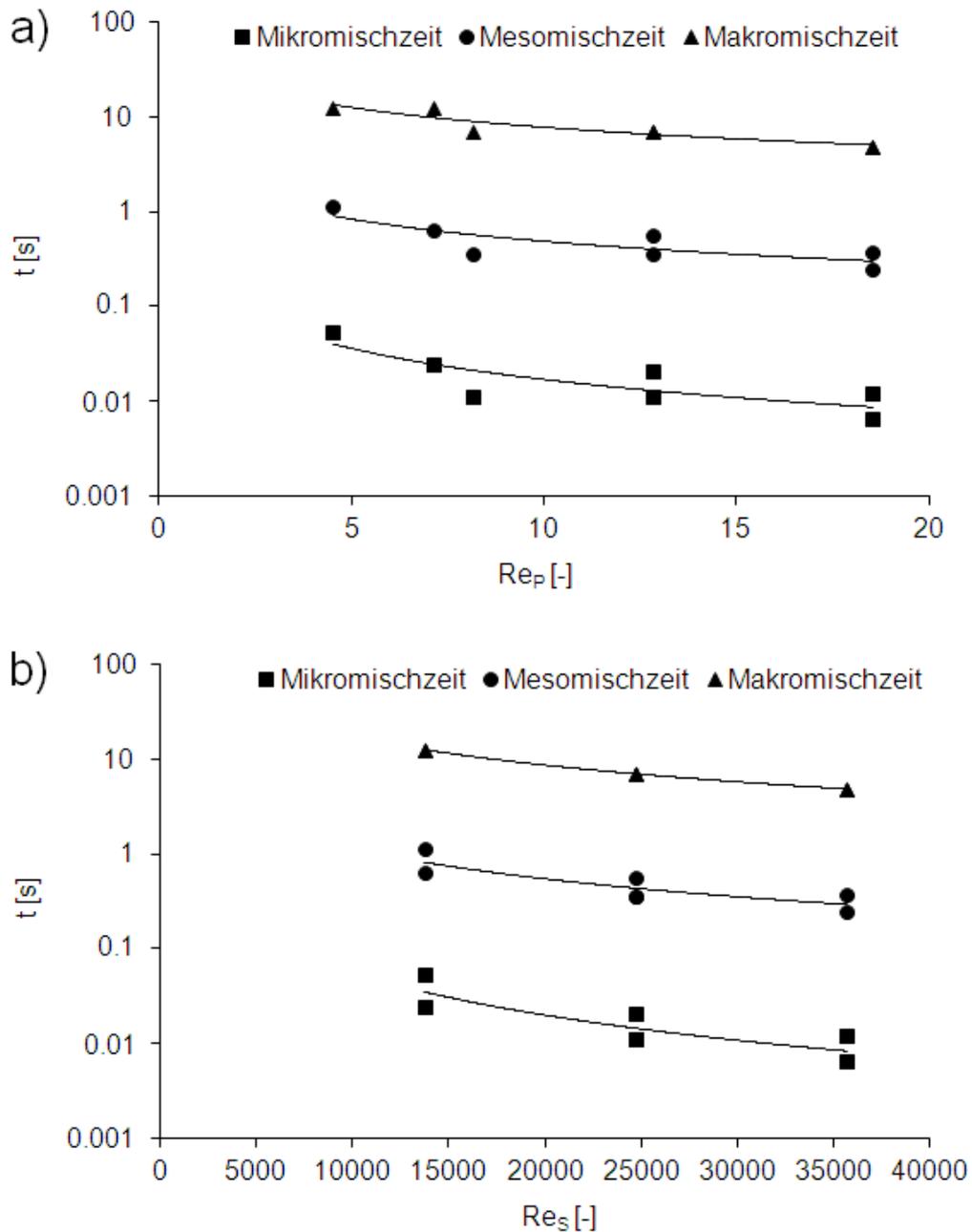


Abbildung 4.19 Die Mikro-, Meso- und Makromischzeit als Funktion (a) der Partikel Reynolds-Zahl Re_p (Gleichung (4.20)) und (b) der Rührer-Reynolds-Zahl Re_s (Gleichung (4.23)).

Die Makromischzeit im Reaktor liegt zwischen 4,8 und 12,5 s, abhängig von der Rührerdrehzahl. Bei 260 rpm werden also die Öltröpfen innerhalb von 4,8 s im Reaktor homogen verteilt, bei 180 rpm dauert der gleiche Vorgang 6,9 s lang. Bei 100 rpm dauert die homogene Vermischung der Emulsion im Extraktionsmedium 12,5 s.

Die Kolmogorov-Zeitskala τ beschreibt die Lebensdauer der Wirbel, deren Längemaß die Kolmogorov-Längenskala entspricht. Die Mikromischzeit hängt von der kinematischen Viskosität des Fluids und der lokalen turbulenten kinetischen Energie

ab. Eine kurze Mikromischzeit deutet auf schnellen Konzentrationsausgleich durch molekulare Diffusion hin. Wenn das Lösungsmittel während der Aushärtung von der Oberfläche der Öltropfen schnell wegtransportiert wird, wird dadurch die Extraktion des Lösungsmittels aus den Öltropfen beschleunigt. Anhand der Mikromischzeiten können wir beim Experiment 1 (260 rpm) 20 mm über dem Ankerrührer mit der schnellsten Extraktion rechnen ($\tau = 0,0064s$). Bei der gleichen Rührerdrehzahl verdoppelt sich die Mikromischzeit 60 mm über dem Rührer ($\tau = 0,012s$). Kurze Mikromischzeiten wurden auch bei den Experimenten 3 und 4 ($\tau = 0,0109s$) prognostiziert. Die Versuche 3 und 4 wurden bei 180 rpm durchgeführt, und die Emulsion wurde in der Nähe des Rührers in den Reaktor eingebracht. Bei der selben Rührerdrehzahl ist die Mikromischzeit in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels 0,0211 s (Experiment # 5). Bei 100 rpm wurde eine Mikromischzeit von 0,0243 bzw. 0,054 s berechnet (Einbringung der Emulsion 20 mm bzw. 60 mm über dem Ankerrührer). Da für die Mikromischung die lokale Dissipationsrate entscheidend ist, sind die Mikromischzeiten bei einer bestimmten Rührerdrehzahl in der Nähe des Ankerrührers (Experimente 1-4) kleiner als bei den gleichen Rührerdrehzahlen in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels (Experimente 5-7).

Die Mesomischzeiten können aus der Mesomischung an der Einbringstelle und der Mikromischung durch die turbulenten Schwankungen des Fluids berechnet werden (Gleichung 4.28). Der erste Summand dieses Ausdrucks ist bei allen Experimenten größer als der zweite. Das bedeutet, dass die Mesomischung an dem Dosierrohr maßgebend ist und der Mischvorgang im Reaktor nicht durch die Mikromischung begrenzt wird. Die Mesomischzeiten hängen bei allen drei Rührerdrehzahlen von der Position der Einbringung ab. Bei allen drei Rührerdrehzahlen sind die Mesomischzeiten in der Nähe des Ankerrührers ungefähr 40 % kleiner als bei der Einbringstelle nahe der Flüssigkeitsoberfläche.

Die Geschwindigkeit der Zudosierung der Emulsion war bei den Experimenten 1, 2, 3, 5 und 6 0,055 m/s. Bei den Experimenten 4 und 7 wurde die Durchflussrate durch den statischen Mischer erhöht, um die Öltropfengröße zu reduzieren. Bei diesen Versuchen betrug die Ausflussgeschwindigkeit der Emulsion aus dem Dosierrohr 0,118 m/s. Der Innendurchmesser des Rohrs war 7 mm. Die Geschwindigkeit des Extraktionsmediums relativ zum Tropfen v_{rel} geht aus der Gleichung der Partikel-Reynolds-Zahl (4.20) hervor. Diese Kolmogorov-Geschwindigkeit kann aus der Blattspitzengeschwindigkeit des Rührers und dem Verhältnis $(d_{32,oil}/d_s)^{1/3}$ berechnet werden, wo d_s der Rührerdurchmesser ist [96]. Diese Kolmogorov-Geschwindigkeit liegt bei den Experimenten 1, 2, 3, 5 und 6 zwischen 0,06 und 0,17 m/s, also nur wenig über der Geschwindigkeit der Zudosierung der Emulsion. Bei den Experimenten 4 und 7 liegt diese Relativgeschwindigkeit zwischen 0,059 und 0,104 m/s, also wenig unter der Geschwindigkeit der Zudosierung der Emulsion. Die Vermischung der Emulsion kann also bei diesen Experimenten durch die relative Geschwindigkeit des Extraktionsmediums zu den Tropfen begrenzt werden.

Da der Stofftransport bei allen Experimenten durch die konvektive Makrovermischung bestimmt wird und die Zeitskala der Makrovermischung im Vergleich zur gesamten Batchzeit (20 Stunden) relativ klein ist, können wir davon ausgehen, dass die Mikropartikeleigenschaften durch die volumengemittelte Dissipationsrate oder Scherrate bestimmt werden. Vorversuche haben gezeigt, dass die Zeitskala der Bildung der Partikeloberfläche klein ist und die Tropfen unmittelbar nach ihrer Einbringung in das Extraktionsmedium ausgehärtet werden. Die Frage bleibt also erhalten, welche Rolle die lokalen Dissipationsraten und Scherraten in der Aushärtung der Partikel spielen.

4.2.4 Dimensionsanalytische Behandlung der Partikelbildung

Um die folgenden vier Partikeleigenschaften (1) Spezifische Oberfläche A_{spec} , (2) Skelettdichte ρ_{sk} , (3) Restlösemittelgehalt w_{res} und (4) mittlere Partikelgröße $d_{32,p}$ quantitativ und universell zu beschreiben, wurde die Dimensionsanalyse verwendet. Diese vier Größen sind die Zielgrößen der Dimensionsanalyse. Die Beziehungen zwischen den Betriebs- und Systemparametern, die teilweise aus der numerischen Strömungssimulation stammen, und den Zielgrößen sollen dimensionshomogen formuliert werden, damit sie in einem beliebigen Dimensionssystem gültig sind. Die Systemparameter, die in die Relevanzliste aufgenommen wurden, sind die mittlere Öltropfengröße in der O/W-Emulsion $d_{32,\text{oil}}$, der Diffusionskoeffizient von Ethylacetat in Wasser D , die Dichte ρ_{extr} und die dynamische Viskosität η_{extr} des Extraktionsmediums, die Scherrate $\dot{\gamma}$ und die turbulente Dissipationsrate ε im Reaktor. Die Werte der lokalen und volumengemittelten Scherrate und Dissipationsrate stammen aus den numerischen Strömungssimulationen und sind in Tabelle 4.10 aufgelistet. Da am Anfang der Analyse noch nicht klar war, welche Daten maßgebend für die Mikropartikeleigenschaften sind, wurde der Einfluss von allen untersucht.

Die geometrischen Eigenschaften des Reaktors und des Ankerrührers wurden nicht verändert. Der Diffusionskoeffizient des organischen Lösungsmittels in der organischen Phase wurde nicht berücksichtigt, da die Zusammensetzung der beiden Phasen bei allen Experimenten konstant war, d.h. der Diffusionskoeffizient stellte keine variierte Größe dar. Das Verhältnis des Emulsions- und Wasservolumens im Reaktor, sowie die Einfüllhöhe des Reaktors ist während der Versuche auch konstant geblieben.

Die folgenden Gleichungen beschreiben den Zusammenhang zwischen den dimensionslos formulierten Zielgrößen und den mit der Dimensionsanalyse gewonnenen dimensionslosen Kennzahlen der Einflussgrößen.

$$\frac{A_{\text{spec}} \eta_{\text{extr}}}{d_{32,\text{oil}}^{1/3} \varepsilon^{1/3}} = K S c^z \left(\frac{\varepsilon d_{32,\text{oil}}^4}{D^3} \right)^\phi \quad (4.29)$$

$$\frac{\rho_{sk}^3 \varepsilon d_{32,oil}^4}{\eta_{extr}^3} = QSc^\kappa \left(\frac{\varepsilon d_{32,oil}^4}{D^3} \right)^\theta \quad (4.30)$$

$$\frac{w_{res}^{1/3} D}{\varepsilon^{1/3} d_{32,oil}^{4/3}} = SSc^\vartheta \left(\frac{\varepsilon d_{32,oil}^4}{D^3} \right)^\omega \quad (4.31)$$

$$\frac{D}{\varepsilon^{1/3} d_{32,p}^{4/3}} = XSc^\xi \left(\frac{\varepsilon d_{32,oil}^4}{D^3} \right)^\zeta \quad (4.32)$$

Die Korrelationen, die für die vier Partikeleigenschaften entwickelt wurden, enthalten alle die Schmidt-Zahl $Sc = v_{extr} / D$ und eine zweite dimensionslose Kennzahl. Diese dimensionslosen Kennzahlen wurden durch die Rührerdrehzahl, die Einbringstelle und die Ausgangsgröße der Öltropfen in der Emulsion voneinander unabhängig variiert und dadurch die Exponenten $\kappa, \theta, \vartheta, \omega, \xi$ und ζ und die multiplikativen Faktoren K, Q, S und X der Zusammenhänge (4.29) – (4.32) experimentell bestimmt.

4.2.5 Ergebnisse der Partikelcharakterisierung

4.2.5.1 Partikelgrößenmessung

Die Partikelgröße wurde nass, direkt am Ende des ersten Extraktionsschrittes mittels Laserbeugung mit dem Gerät Sympatec HELOS 2395 unter Anwendung des Dispergiersystems CUVETTE gemessen. Die Proben wurden direkt nach der Probenentnahme unverdünnt mindestens dreifach gemessen.

Abbildung 4.20 zeigt die Ergebnisse der Partikelgrößenmessungen nach Abschluss der ersten Extraktion. Beim Versuch 1 wurde ein Sauterdurchmesser von 117 μm gemessen und die Standardabweichung der einzelnen Messungen war größer als bei den anderen Versuchen. Bei diesem Reaktorversuch wurde die Emulsion in der Nähe des Ankerrührers eingebracht. Die Rührerdrehzahl war 260 rpm. Die Öltropfen wurden vermutlich während der Einbringung weiter zerkleinert. Beim Versuch 6 wurde die Emulsion bei derselben Rührerdrehzahl in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels in den Reaktor eingebracht. Da die Scherrate bzw. die turbulente Dissipationsrate im Reaktor oben niedriger ist (12 1/s bzw. 0,0105 m^2/s^3) als in der Nähe des Rührers (16,4 1/s bzw. 0,037 m^2/s^3) wurden beim Experiment 6 im Unterschied zu 1 die Tropfen dank der niedrigeren Scherraten vermutlich nicht weiter zerkleinert. Dies kann dadurch belegt werden, dass die Ausgangsgröße der Öltropfen bei den Experimenten 1 und 6 gleich war.

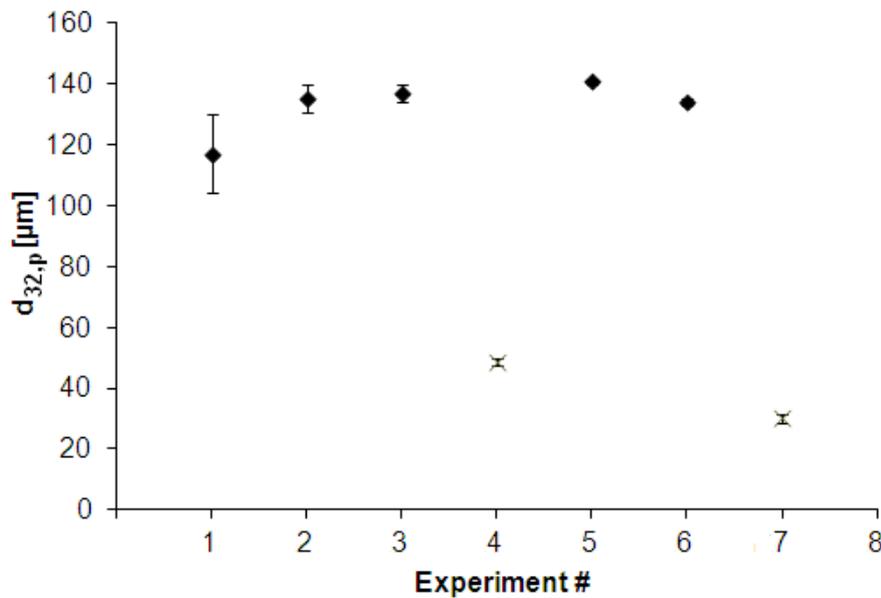


Abbildung 4.20 Sauterdurchmesser der ausgehärteten Partikeln $d_{32,p}$ nach Abschluss der ersten Extraktion.

Beim Versuch 1 wurde es trotzdem eine 13 % kleinere Endpartikelgröße und eine 15 % größere Verteilungsbreite gemessen. Abbildung 4.21 stellt die Zerkleinerung der Öltröpfen an der Dosiereinrichtung während der Einbringung der Emulsion beim Experiment 1 dar.

Beim Experiment 1 liegt das Kolmogorov Längenmaß (98 μm , siehe Tabelle 4.11) deutlich unter der Öltröpfengröße der Emulsion (163 μm). Die Zerkleinerung der flüssigen Tropfen kann also mit der hohen lokalen Dissipationsrate und mit dem im Extraktionsmedium herrschenden Strömungsfeld erklärt werden. Über dieser lokalen Scherrate bzw. Dissipationsrate im Reaktor können wir mit einem Tropfenzerfall rechnen. Wie Abbildung 4.21 veranschaulicht, führt das bei der höchsten Rührerdrehzahl an der Einbringstelle zur Deformation der Tropfen und zur Bildung irregulärer Polymerausfällungen.

In Tabelle 4.13 sind die mittleren Öltröpfengrößen, Partikelgrößen und die Breiten der Spektren zusammengefasst. Die Breite der Partikelgrößenverteilung geht aus Gleichung (3.3) hervor. Bei den Experimenten 2, 3, 5 und 6 wurden sehr ähnliche Partikelgrößen gemessen (135-141 μm), da die Ausgangsöltröpfengröße in der Emulsion gleich war. Die Abweichung bei der mittleren Partikelgröße ist weniger als 5 %. Da bei den Experimenten 4 und 7 die Öltröpfengröße in der Emulsion reduziert wurde, war die Endpartikelgröße auch viel kleiner (49 bzw. 30 μm) als bei den Versuchen 1-3. Die unterschiedliche Partikelgröße bei den Experimenten 4 und 7 kann dadurch erklärt werden, dass beim Versuch 7 eine niedrigere Rührerdrehzahl (100 rpm) angewandt wurde, als beim Versuch 4 (180 rpm). Beim Versuch 7 wurde die Extraktion daher langsamer durchgeführt und die Partikel haben mehr Zeit zu schrumpfen gehabt.



Abbildung 4.21 (a) Tropfendeformation beim Versuch 1 und (b) eine lichtmikroskopische Aufnahme von einem ausgehärteten, deformierten Mikropartikel. Auf der Oberfläche des Rohrs für die Einbringung der Emulsion sind deformierte Öltropfen bzw. durch die Deformation entstandene Polymerfäden sichtbar.

In Abbildung 4.22 sind die gemessenen Partikelgrößenspektren dargestellt.

Experiment #	$d_{32,oil}$ [μm]	$d_{32,p}$ [μm]	SPAN
1	163	117	1,38
2	163	135	1,20
3	163	137	1,12
4	116	49	1,73
5	163	141	1,08
6	163	134	1,17
7	116	30	2,01

Tabelle 4.13 Zusammenfassung der Partikelgrößen und der Breiten der Partikelgrößenverteilungen.

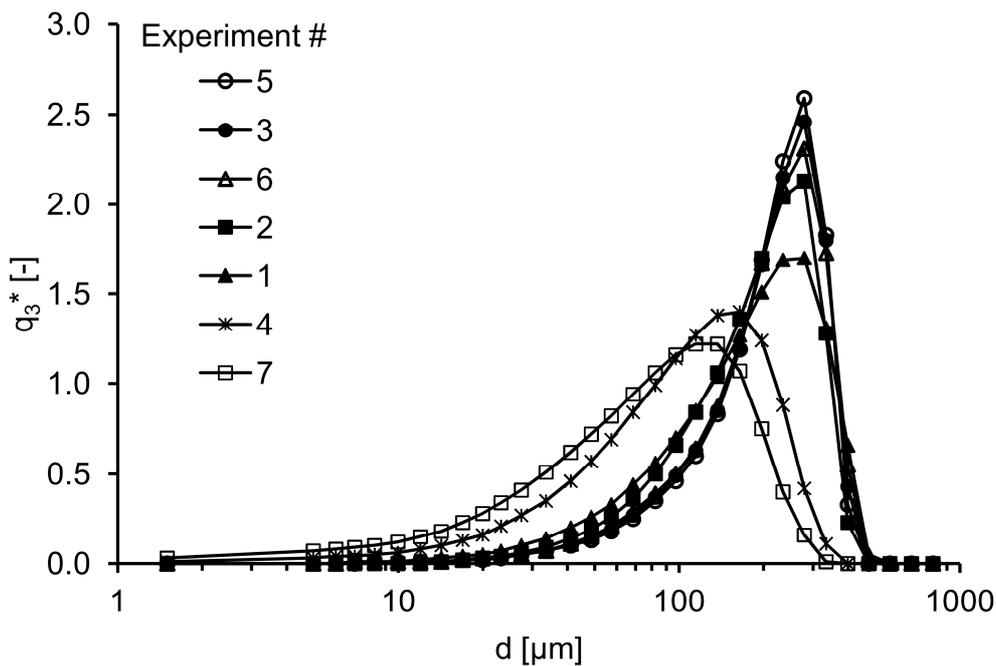


Abbildung 4.22 Darstellung der Partikelgrößenpektren bei den Experimenten 1-7.

Wie in Abbildung 4.22 zu erkennen ist, wurden bei den Reaktorversuchen bei denen die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den statischen Mischer erhöht wurde (Versuche 4 und 7), deutlich breitere Partikelgrößenverteilungen (SPAN=1,73 bzw. 2,01) und kleinere Partikelgrößen gemessen als bei allen anderen Experimenten. Dieses Phänomen wurde auch bei der Emulgierung bei unterschiedlichen Durchströmungsgeschwindigkeiten der Emulsion beobachtet (Abschnitt 4.1.4.1). Bei den Reaktorversuchen 2, 3, 5 und 6 wurden sehr ähnliche Partikelgrößenverteilungen (SPAN=1,08-1,2) gemessen. Der Grund für die breitere Partikelgrößenverteilung (SPAN=1,38) bei Versuch 1 wurde bereits diskutiert (höhere Scherrate). Der einzige Unterschied zwischen den Versuchen 1 und 6 war die Positionierung der Einbringvorrichtung. Wenn wir die Partikelgrößen und Partikelgrößenverteilungen der Versuche 1 und 6 vergleichen, lässt sich sagen, dass die Position der Einbringung einen großen Einfluss auf die Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung hat. Bei der mittleren Rührerdrehzahl (180 rpm, Experimente 3 und 5) ist der Einfluss der Einbringung der Emulsion bei der höheren Scherrate und Dissipationsrate nicht so signifikant: beim Experiment 3 wurde eine um 3 % kleinere Partikelgröße und um 3,6 % breitere Partikelgrößenverteilung gemessen als bei Versuch 5.

4.2.5.2 Messung der spezifischen Oberfläche und Skelettdichte

Die spezifische Oberfläche und Skelettdichte der hergestellten Mikropartikel wurde am Ende des Prozesses gemessen. Die Porosität von PLGA-Mikropartikeln beeinflusst deren In-vivo-Verhalten und die Wirkstofffreisetzung sehr stark. Die Untersuchung der Größe der spezifischen Oberfläche sowie die Verteilung der Porendurchmesser kann dabei behilflich sein, den Freigabemechanismus des

Wirkstoffs aus den Partikeln zu verstehen. Die spezifische Oberfläche der Mikropartikel wurde mittels Kryptonadsorption gemessen. Das verwendete Gerät war ein Tristar II 3020 von Micrometrics. Die Skelettdichte der Proben wurde mit He-Pyknometrie bestimmt (mit dem Gerät AccuPyc II 1340 von Micrometrics). In Tabelle 4.14 sind die Ergebnisse dieser Messungen aufgelistet.

Experiment #	A_{spec} [m^2/g]	ρ_{sk} [g/cm^3]
1	0,0457	1,2724
2	0,0313	1,2801
3	0,0359	1,2845
4	0,0601	1,2861
5	0,0303	1,2502
6	0,0359	1,2441
7	0,0684	1,2501

Tabelle 4.14 Zusammenfassung der Ergebnisse der Messungen der spezifischen Oberfläche A_{spec} und Skelettdichte ρ_{sk} .

Der Zusammenhang zwischen der spezifischen Oberfläche der Mikropartikel und der Partikelgröße wird in Abbildung 4.23 verdeutlicht. In dieser Abbildung wurde A_{spec} absteigend nach Größe sortiert, damit der Trend ersichtlich wird. Die Abbildung zeigt, dass Mikropartikel mit kleinerer Partikelgröße eine höhere spezifische Oberfläche haben. Die Endpartikelgröße wird hauptsächlich durch die Öltropfengröße der Emulsion beeinflusst, die im ersten Prozessschritt hergestellt wird. Wie in Abschnitt 4.2.4.1 dargestellt, kann es bei hohen Scherraten an der Einbringstelle zum Tropfenzerfall kommen, der zu einer reduzierten Tropfengröße und einer breiteren Größenverteilung führt.

Der Einfluss des Koeffizienten a auf die spezifische Oberfläche der Partikel ist in Abbildung 4.24 dargestellt. Der Koeffizient a wurde als Maß für die Extraktionsrate verwendet. Die Stoffübertragung zwischen den beiden Flüssigphasen, d.h. zwischen den im Reaktor dispergierten Tropfen und dem Extraktionsmedium, wird in unserem Fall von der Tropfengröße und von dem im Extraktionsmedium herrschenden Strömungsfeld beeinflusst. Wie in Abbildung 4.23 dargestellt wurde, je größer die Partikel sind, umso kleiner ist deren spezifische Oberfläche. Da die Extraktion bei kleineren Partikeln wegen der größeren spezifischen Oberfläche schneller ist, folgen A_{spec} und a den gleichen Trend.

Abbildung 4.23 und Abbildung 4.24 zeigen, dass die Partikelgröße bzw. die spezifische Oberfläche mit dem Koeffizienten a korreliert werden können, der mit der Extraktionsrate zusammenhängt. Der Koeffizient a gibt Auskunft über die Kinetik des Extraktionsvorgangs und ist somit mit der Aushärtung der Partikel im ganzen Reaktor verbunden. Die Frage bleibt also offen, ob die Partikelgröße und die spezifische Oberfläche von den lokalen oder von dem globalen Strömungsfeld abhängen. Die Ergebnisse der Strömungssimulation in Kombination mit den Messdaten sollten helfen, diese Frage zu beantworten.

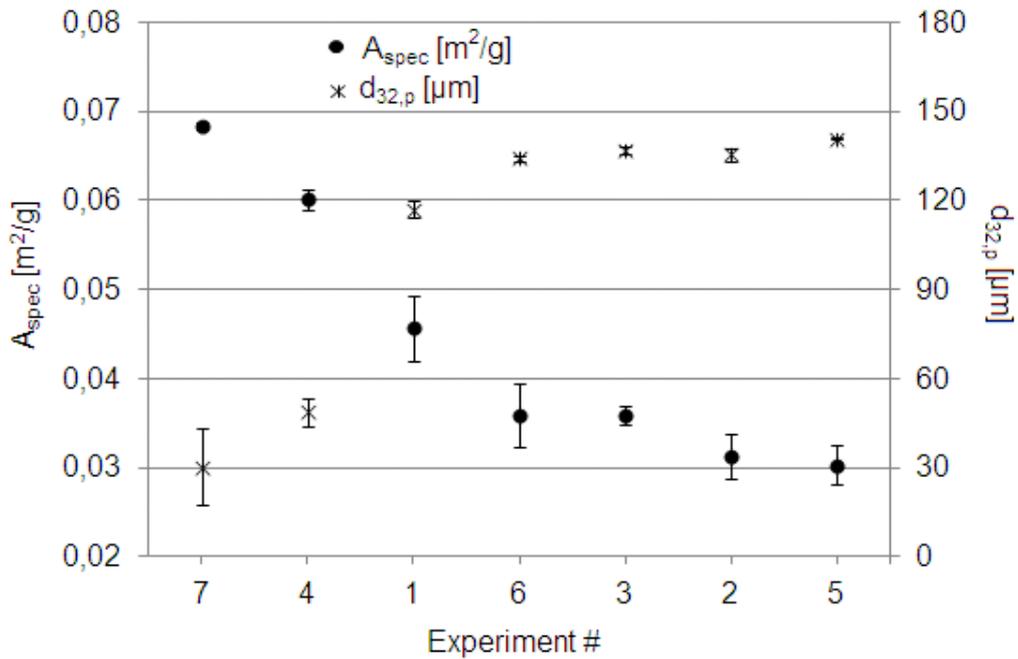


Abbildung 4.23 BET spezifische Oberfläche der Mikropartikelproben A_{spec} dargestellt mit den gemessenen Partikelgrößen $d_{32,p}$.

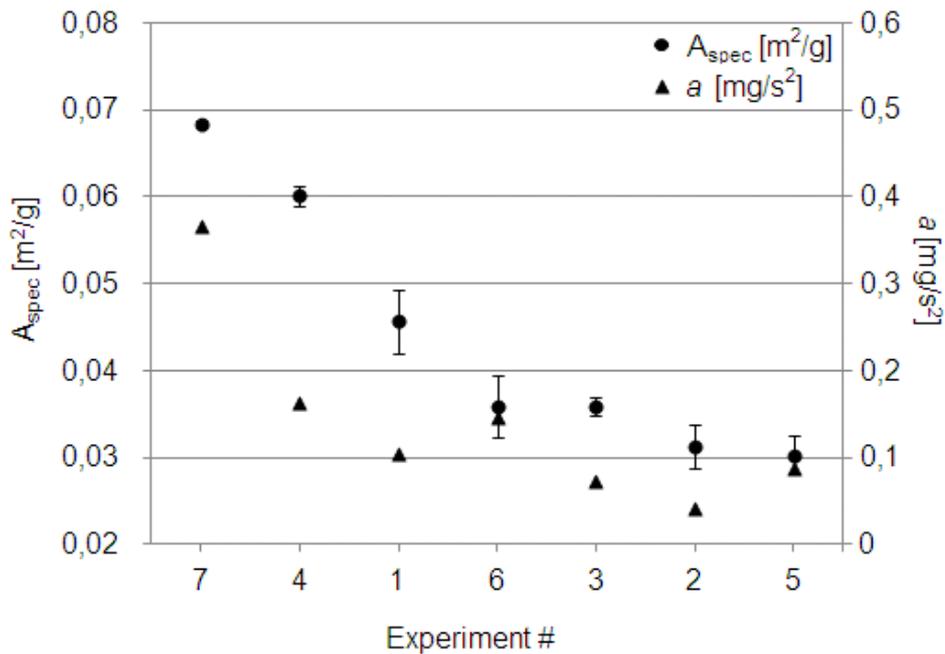


Abbildung 4.24 BET spezifische Oberfläche der Mikropartikelproben A_{spec} dargestellt mit dem Koeffizienten a (berechnet durch die Simulationen).

In Abbildung 4.25 ist die Abhängigkeit der Skelettdichte der Mikropartikel von der lokalen Dissipationsrate an der Einbringstelle der Emulsion dargestellt. Bei den Experimenten 1, 2, 3 und 4 wurde die Emulsion neben dem Ankerrührer, d.h. bei höheren Dissipationsraten in den Reaktor eingebracht. Daraus folgten höhere Skelettdichten (1,2724-1,2861 g/cm^3). Bei den letzten drei Versuchen (5, 6 und 7)

wurde das Dosierrohr der Emulsion in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels positioniert. Die niedrigeren lokalen Dissipationsraten führten zur Abnahme der Skelettdichte ($1,2441\text{-}1,2501\text{ g/cm}^3$). Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Skelettdichte von der Porenstruktur der Mikropartikel bestimmt wird. Bei höheren Scherraten und Dissipationsraten wurde eine schnelle Extraktion unmittelbar nach der Einbringung der Emulsion realisiert. Ein schneller Stofftransport von der dispersen Phase ins Extraktionsmedium kann zur inhomogenen inneren Morphologie der Partikel (zur Bildung hohler Strukturen) führen [65], [102]. Es muss allerdings erwähnt werden, dass die gemessenen Werte der Skelettdichte nur um 1,4 % variieren. Da die Skelettdichte nicht nur mit der Geschwindigkeit der Extraktion, sondern auch mit dem Restlösemittelgehalt zusammenhängt, werden diese beiden Partikeleigenschaften im Kapitel 4.2.4.3 gemeinsam diskutiert.

4.2.5.3 Restlösemittelgehalt

Der Restlösemittelgehalt der Mikropartikel wurde am Ende des Prozesses mit Gaschromatographie (GC) gemessen. Das verwendete Gerät ist ein Claurus 500 Gaschromatograph. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 4.15 zusammengefasst.

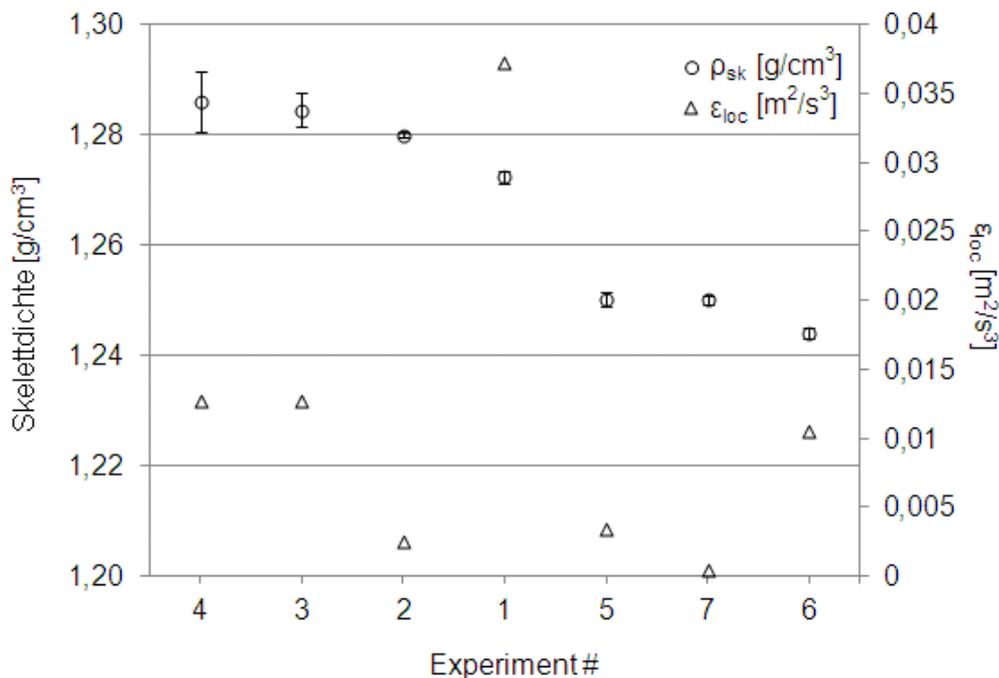


Abbildung 4.25 Einfluss der lokalen Dissipationsrate ϵ_{loc} , auf die Skelettdichte der Mikropartikel ρ_{sk} .

Experiment #	Lösungsmittelgehalt [%m/m]			w_{res} [%m/m]
	Ethylacetat	Benzylalkohol	EtOH	
1	0,2374	2,8896	0,3766	3,5036
2	0,2667	3,0252	0,5473	3,8392
3	0,3115	3,3014	0,4997	4,1126
4	0,2592	2,7512	0,4733	3,4837
5	0,3491	0,5526	0,4673	1,3689
6	0,3062	0,8487	0,6899	1,8449
7	0,1764	0,4371	0,4483	1,0619

Tabelle 4.15 Restlösemittelgehalt der Partikeln für alle drei organischen Lösungsmittel und ihre Summe w_{res} für alle Mikropartikelchargen in Massen-Prozent.

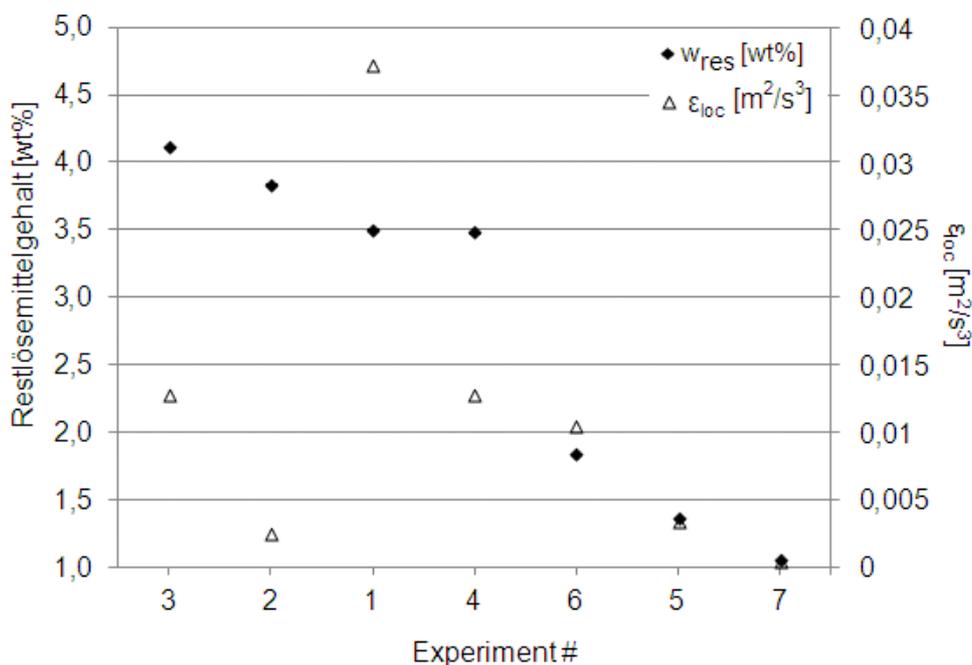


Abbildung 4.26 Mit GC gemessener Restlösemittelgehalt w_{res} der Partikel und die lokale Dissipationsrate ϵ_{loc} für die sieben Versuchsserien.

Die in Abbildung 4.26 dargestellten Ergebnisse zeigen den Zusammenhang zwischen dem Restlösemittelgehalt der Mikropartikel und der lokalen Dissipationsrate. Der Restlösemittelgehalt der ersten vier Chargen ist sehr ähnlich; die gesamte Konzentration der 3 Lösungsmittel unterscheidet sich maximal um 0,6 %m/m. Die höchste Benzylalkohol- und Ethylacetatkonzentration wurde bei der Probe 3 (180 rpm), die niedrigste bei der Probe 4 gemessen. Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass bei der Probe 4 die Partikelgröße reduziert wurde. Die kleine Partikelgröße und große spezifische Oberfläche haben einen effektiveren Lösungsmittelentzug, während der Aushärtung und der Entwässerung ermöglicht, der einen niedrigeren Restlösemittelgehalt bei kleineren Partikelgrößen zur Folge hat.

Der Restlösemittelgehalt der letzten drei Chargen ändert sich zwischen 1,062 und 1,845 %m/m. Die höchste Benzylalkoholkonzentration wurde bei der Probe 6 (260 rpm), die höchste Ethylacetatkonzentration bei der Probe 5 (180 rpm) gemessen.

Den niedrigsten Restlösemittelgehalt hat die Probe mit der reduzierten Partikelgröße (Experiment 7). Die Probe 7 hat die niedrigste Ethylacetatkonzentration (0,1764 %m/m). Der Grund für die effektive Extraktion und den niedrigen Restlösemittelgehalt ist wieder die erhöhte spezifische Oberfläche.

Die Summe der restlichen Lösungsmittel liegt bei den Proben 1 bis 4 zwischen 3,48 und 4,11 %m/m. Der Benzylalkoholgehalt dieser Proben schwankt zwischen 2,75 und 3,30 %m/m. Bei den letzten drei Chargen wurden hingegen deutlich niedrigere Restlösemittelkonzentrationen gemessen. Die Benzylalkoholkonzentration ist bei den Proben 5-7 mit 0,44–0,85 %m/m deutlich niedriger als bei den Proben 1-4.

Die Skelettdichte (s. Abbildung 4.25) und der Restlösemittelgehalt (s. Abbildung 4.26) konnten mit der lokalen Strömung an der Einbringstelle korreliert werden. Eine hohe Scherrate bzw. Dissipationsrate bedeutet einen sofortigen schnellen Stofftransport, der zur Bildung einer undurchlässigen Polymerschicht um den Tropfen und zu inhomogenen Partikelstrukturen führen kann [70]. Der hohe Restlösemittelgehalt der Partikelchargen 1-4 kann durch eine Erhärtung der Partikeloberfläche gleich bei der Einbringung am Anfang der Extraktion erklärt werden. Der weitere Lösungsmittelentzug wird durch diese Polymerhaut gehemmt.

Da die Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung der Mikropartikelchargen 2, 3, 5, 6 bzw. 4, 7 sehr ähnlich sind, können die Unterschiede in der Skelettdichte mit der Partikelstruktur und Morphologie erklärt werden. Die Skelettdichte der Partikel und der Restlösemittelgehalt der Partikel werden durch die Extraktions- und Entwässerungsbedingungen beeinflusst. Ein hoher organischer Restlösemittelgehalt erhöht die Plastizität des Polymers und die Beweglichkeit der Polymerketten. Die Glasübergangstemperatur kann durch das nicht entzogene Lösungsmittel abgesenkt werden, und wenn die Temperatur der Entwässerung höher ist als diese abgesenkte Glasübergangstemperatur, kann dies zur Bildung von kompakten Partikelstrukturen führen, mit dem Resultat einer hohen Skelettdichte [103]. Bei niedrigen Lösungsmittelkonzentrationen (bei den Proben 5-7) wirkt sich die plastifizierende Wirkung des Lösungsmittels nicht mehr aus. Die Polymerketten sind nicht mehr so beweglich und können während der Entwässerung ihre poröse Partikelstruktur bewahren. Das Resultat ist eine niedrige Skelettdichte.

Wie aus den Abbildungen 4.23 und 4.24 ersichtlich ist, kann die Partikelgröße und die spezifische Oberfläche der Mikropartikel mit dem Koeffizienten a korreliert werden. Der Koeffizient a ist die Krümmung der Parabel, die zur Entwicklung der Ethylacetatkonzentration im Extraktionsmedium in den ersten Sekunden der Extraktion gefittet wurde. Der Koeffizient a ist also ein Parameter, der die Kinetik des Extraktionsprozesses beschreibt. Die Partikelgröße und die spezifische Oberfläche werden von diesem Parameter beeinflusst. Der Restlösemittelgehalt und die Skelettdichte scheinen stark von der Einbringstelle und der Rührerdrehzahl abzuhängen. Ziel unserer Analyse ist aufzuklären, welche Strömungseigenschaften bei der Partikelbildung die wichtigste Rolle spielen.

4.2.5.4 Wirkstoffgehaltsmessung

Der Wirkstoffgehalt der getrockneten Mikropartikeln wurde am Ende des Prozesses mit HPLC gemessen. Wie der Wirkstoffgehalt und die „Encapsulation Efficiency“ (EE) berechnet werden können, wurde im Abschnitt 3.4.3 beschrieben.

Die Ergebnisse der HPLC-Messungen sind in Tabelle 4.16 und in Abbildung 4.27 zusammengefasst. Abbildung 4.27 zeigt die EE-Werte der Proben mit den Fehlerbalken der 3 Wiederholungsmessungen.

Experiment #	Encapsulation Efficiency [%m/m]
1	87,3
2	86,4
3	88,4
4	81,6
5	85,3
6	87,9
7	88,7

Tabelle 4.16 Zusammenfassung der Ergebnisse der GC- und HPLC-Messungen.

Die EE-Werte der Proben 1-7 liegen zwischen 81,6 % (4) und 88,7 % (7). Den geringsten Wirkstoffgehalt haben wir bei der Probe 4 gemessen (81,6 %). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Partikelgröße bei diesem Versuch reduziert und damit die spezifische Oberfläche erhöht wurde. Durch die erhöhte spezifische Oberfläche wurde während der Extraktion mehr Wirkstoff ins Extraktionsmedium transportiert und eine niedrige Verkapselungseffizienz erreicht.

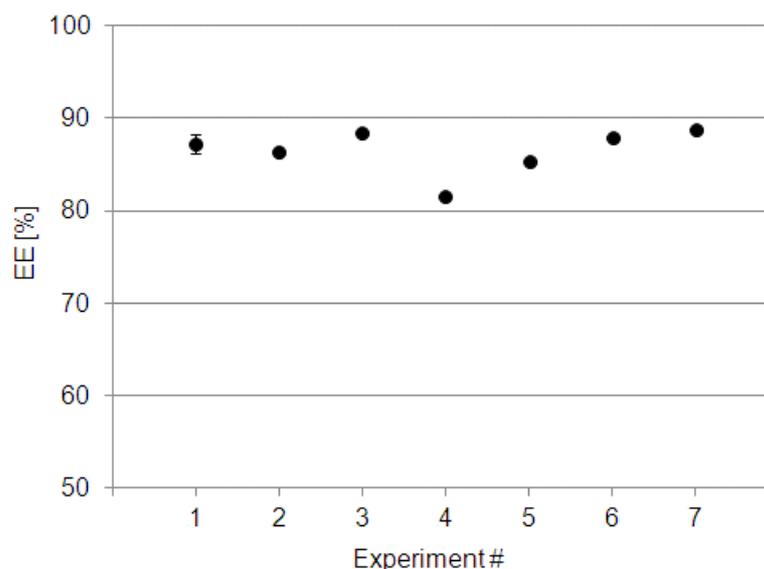


Abbildung 4.27 Ergebnisse der Wirkstoffgehaltsmessungen mittels HPLC, angegeben als „Encapsulation Efficiency“ EE.

4.2.5.5 Partikelmorphologie und Wirkstoffverteilung

Elektronenmikroskopie ist eine Methode, die die Visualisierung von Strukturen im unteren Mikrometer- bis Nanometerbereich ermöglicht und wurde zur Charakterisierung der PLGA-Mikropartikel verwendet. Mit Elektronenmikroskopie kann die innere Porosität der Proben und die Verteilung des Wirkstoffs analysiert werden. Bei FELMI (Institute for Electron Microscopy and Fine Structure Research) der Technischen Universität Graz wurden elektronenmikroskopische Bilder von den Proben aufgenommen, an denen die Gefrierbruchtechnik angewandt wurde. Die Querschnittsoberfläche wurde mit REM analysiert. Die Elementanalyse wurde angewandt, um die Elementverteilung zu visualisieren und die Fluoranreicherungen zu veranschaulichen, die auf die Verteilung des Wirkstoffs hindeuten.

Eine allgemeine Beobachtung des Operators des Elektronenmikroskops war, dass alle Mikropartikel mit einer 2-3 μm dicken Schicht umhüllt sind (Abbildung 4.28 (a) und (b)).

Die chemische Zusammensetzung dieser Schicht unterscheidet sich vom Polymermaterial der Mikropartikel. Die Schicht reagiert auf eine stärkere Bestrahlung während der Untersuchung anders als das Hauptmaterial.

Polyvinylalkohol (PVA) wird in der wässrigen Phase der Emulsion als Stabilisator verwendet. In der Emulsion wird eine schwache chemische Bindung zwischen den Kohlenwasserstoffketten der PVA-Moleküle und der Öltropfenoberfläche gebildet [19], [20]. Durch diese hydrophobe Bindung werden die PVA-Moleküle an der Oberfläche chemisch adsorbiert und bilden während der Aushärtung der Partikel die 2-3 μm dicke Schicht um den ausgehärteten Mikropartikel, die auch mit Elektronenmikroskopie sichtbar ist. Die hydrophilen Kettenteile der PVA-Moleküle werden hydratisiert, und die Tropfen werden durch diese sterische Hinderung stabilisiert.

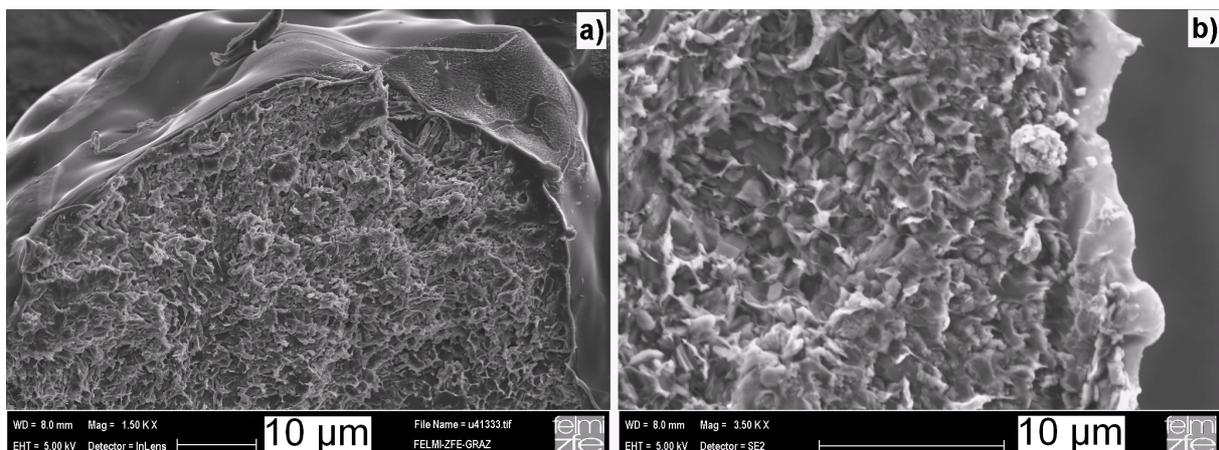


Abbildung 4.28 Querschnittsoberfläche der Mikropartikel der 6. Versuchsserie. Die Partikel sind mit einer Polymerschicht umhüllt (a), die vom PVA-Stabilisator stammt. Diese Schicht ist ca. 2-3 μm dick (b).

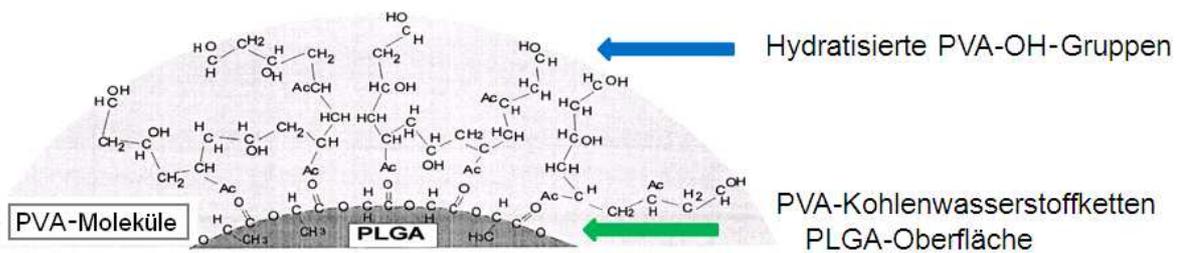


Abbildung 4.29 Der Wirkungsmechanismus von PVA und die Entstehung der Polymerschicht um den Partikel (adaptiert von [20]).

Um die innere Porosität besser zu veranschaulichen, wurden die Mikropartikel mit Sekundärelektronen-Detektoren (SE2, InLens) und mit einem Rückstreuerelektronen-Detektor (AsB) untersucht. Sekundärelektronen liefern vor allem topographische Informationen über die Probenoberfläche. Rückstreuerelektronen geben Information über die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome eines bestimmten Probenbereiches.

Zur Charakterisierung der Elementzusammensetzung wurde die Röntgenanalyse EDX angewandt. Die von der durchstrahlten Probenoberfläche ausgesandte Röntgenstrahlung wird gemessen, die charakteristisch für das bestrahlte Atom ist und quantitative Informationen über den inneren Aufbau der Fläche liefert. Wie Abbildung 4.30 zeigt, ermöglicht diese Methode die Untersuchung der elementaren Zusammensetzung.

In Abbildung 4.30 (a) und (b) sind die Sekundär- und Rückstreuerelektronenbilder des gleichen Probenbereichs der Probe 1 dargestellt. Diese Aufnahmen wurden mit zwei unterschiedlichen Detektoren gemacht: mit dem Sekundärelektronen-Detektor (SE2) gewinnt man einen Einblick in die Porenstruktur. Der Detektor AsB, ein Rückstreuerelektronen-Detektor gibt Auskunft über den Phasenkontrast. Die Abbildungen (c) und (d) sind Röntgenspektren, die an unterschiedlichen Stellen der Bruchfläche lokal aufgenommen wurden. In Abbildung 4.30 (b) sehen wir starke Fluoranreicherungen auf der Querschnittsoberfläche, die von der EDX-Analyse (Abbildung 4.30 (c) und (d)) bestätigt werden. Es scheinen sich vor allem im Übergangsbereich zwischen glatter und poröser Bruchfläche zu finden. Das Fluorsignal kommt aus einer maximalen Tiefe von etwa $0,7\ \mu\text{m}$.

Die Elementverteilung kann nicht nur lokal, sondern auch für eine ganze Bruchfläche untersucht werden. Da das Fluorsignal (gelb) nur von dem Wirkstoff stammen kann, zeigt die gelbe Fluorverteilung in den Abbildungen immer die Verteilung des Wirkstoffs auf der Bruchoberfläche.

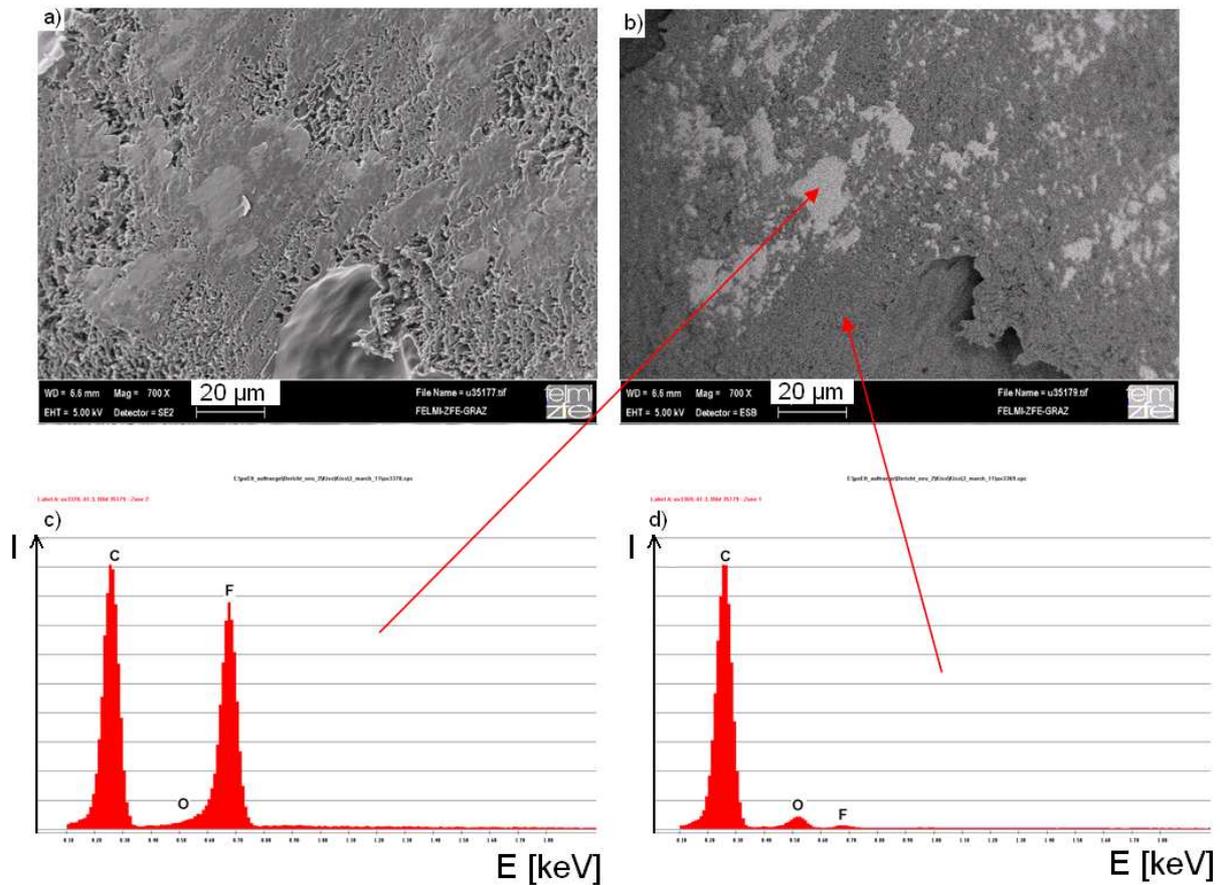


Abbildung 4.30 Aufnahme der Querschnittsoberfläche der Mikropartikel der 1. Versuchsserie (a) mit einem Sekundärelektronen-Detektor, der topographische Informationen liefert, (b) mit einem Rückstreuelektronen-Detektor, der die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im Querschnitt veranschaulicht (Elemente mit einer höheren Ordnungszahl erscheinen heller); (c) und (d) sind die EDX Spektren der in (b) markierten Probenbereiche. Bereiche, die in (b) hell sind, haben einen hohen Fluorgehalt.

Mit Hilfe der Aufnahmen des Elektronenmikroskops kann man bei der Probe 1 erkennen (Abbildung 4.31 (a)-(d)), dass die Bereiche mit der stärksten Porosität immer im Teilcheninneren und nicht am Rand liegen. In Abbildung 4.31 sind die Aufnahmen (a) und (b) Sekundärelektronenbilder, (c) ist ein Rückstreuelektronenbild und (d) zeigt die Verteilung von Fluor auf der Bruchfläche. Generell scheinen die Teilchen von einer Haut überzogen zu sein, welche zumindest bei den betreffenden Vergrößerungen keine sichtbare Porosität aufweist. Besonders schön sieht man dies in der Abbildung 4.31 (a) und (b). Diese ca. 15 μm dicke Schicht ist nicht identisch mit der 2-3 μm dicken PVA Schicht, die in Abbildung 4.28 dargestellt wurde. Eine solche ca. 15 μm dicke Schicht konnte auch bei der Probe 3 festgestellt werden. Bei der Probe 1 ist auch am Elektronenmikroskop zu sehen, dass die Partikel stark deformiert sind (siehe Abbildung 4.32).

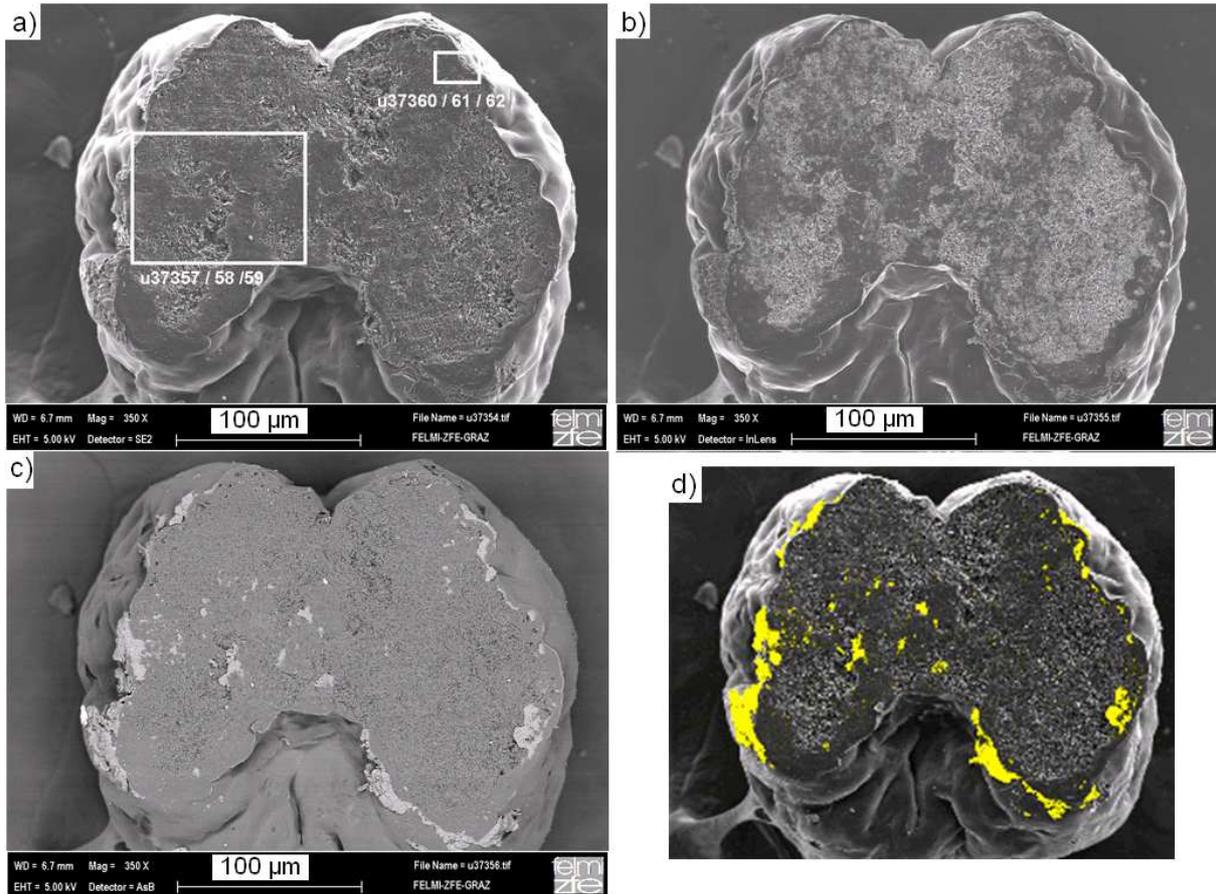


Abbildung 4.31 REM-Aufnahmen der Querschnittsoberfläche der Probe 1 (260 rpm) mit dem (a) Sekundärelektronen-Detektor SE2, der topographische Informationen liefert, (b) Sekundärelektronen-Detektor InLens, (c) mit einem Rückstreuelektronen-Detektor, der die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im Querschnitt veranschaulicht (Elemente mit einer höheren Ordnungszahl erscheinen heller) und (d) ein Elementverteilungsbild des gleichen Querschnitts, wobei helle Bereiche in (c) mit den Bereichen mit hohem Fluorgehalt (gelb) in (d) sehr gut übereinstimmen.

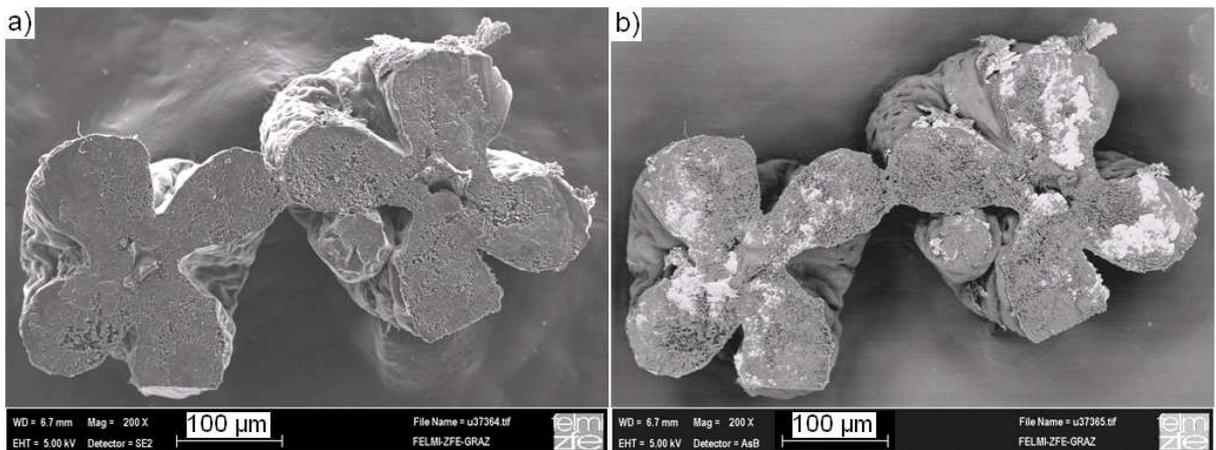


Abbildung 4.32 REM-Aufnahme der Querschnittsoberfläche der Probe 1 (100 rpm) mit dem (a) Sekundärelektronen-Detektor SE2, der topographische Informationen liefert, und (b) Rückstreuelektronen-Detektor, der die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im Querschnitt veranschaulicht.

Das Sekundärelektronenbild Abbildung 4.33 (a) zeigt die innere Porenverteilung einer Partikel der Probe 2. In den Bildern (b) und (c) wird die Elementen- bzw. Fluorverteilung auf der Bruchfläche veranschaulicht. Die Abbildung 4.33 (d) zeigt das Fluorsignal im Probenbereich, der in Abbildung 4.33 (c) markiert wurde. Bei der Probe 2 kann man auch erkennen, dass die Bereiche der stärksten Porosität im Teilcheninneren liegen. Die Verteilung des Wirkstoffs ist homogener als bei Probe 1. Abbildung 4.34 (a) zeigt, dass die Mikropartikel rund sind, d.h. die Partikel sind nicht deformiert. Vermutlich ist es bei der Einbringung der Emulsion zu keinem Tropfenzerfall gekommen. Die Abbildung 4.34 (b) ist ein Sekundärelektronenbild, das die Porenverteilung der Probe 2 veranschaulicht.

In Abbildung 4.35 (a) und (b) sind zwei Sekundärelektronenbilder über die Probe 3 dargestellt. Die Aufnahme (c) zeigt die Fluorverteilung. Das Röntgenspektrum (d) deutet auf die Fluorkonzentration in der in (c) markierten Probenregion. Bei der Probe 3 können wir auch eine sehr inhomogene Porengrößenverteilung feststellen (Abbildung 4.35 (a) und (b)). Der Wirkstoff konzentriert sich an der Außenwand der Partikel.

Die Proben 1, 2 und 3 wurden bei drei unterschiedlichen Rührerdrehzahlen (260, 100 bzw. 180 rpm) hergestellt. Bei diesen Versuchen war die Ausgangsgröße der Öltropfen in der Emulsion gleich, und die Emulsion wurde in allen Fällen in der Nähe des Ankerrührers in den Reaktor eingebracht. Die Position der Einbringung war also gleich, das im Extraktionsmedium herrschende Strömungsfeld war aber unterschiedlich. Bei den Proben 1 und 3 ist die innere Porenstruktur der Partikel sehr inhomogen (Abbildung 4.31 (b) und Abbildung 4.35 (a)-(b)). Wie in Abbildung 4.33 (a) veranschaulicht, ist die Porenverteilung der Probe 2, die bei einer niedrigeren Rührerdrehzahl (100 rpm) und bei niedrigeren lokalen Scherraten und Dissipationsraten hergestellt wurde viel homogener. Bei den Proben 1 und 3 findet man in den am stärksten porösen Bereichen generell keine starken Anreicherungen von Fluor (Abbildung 4.31 (c)-(d) und Abbildung 4.35 (c)-(d)). Die Wirkstoffverteilung in der Probe 2 ist homogen (Abbildung 4.33 (c)).

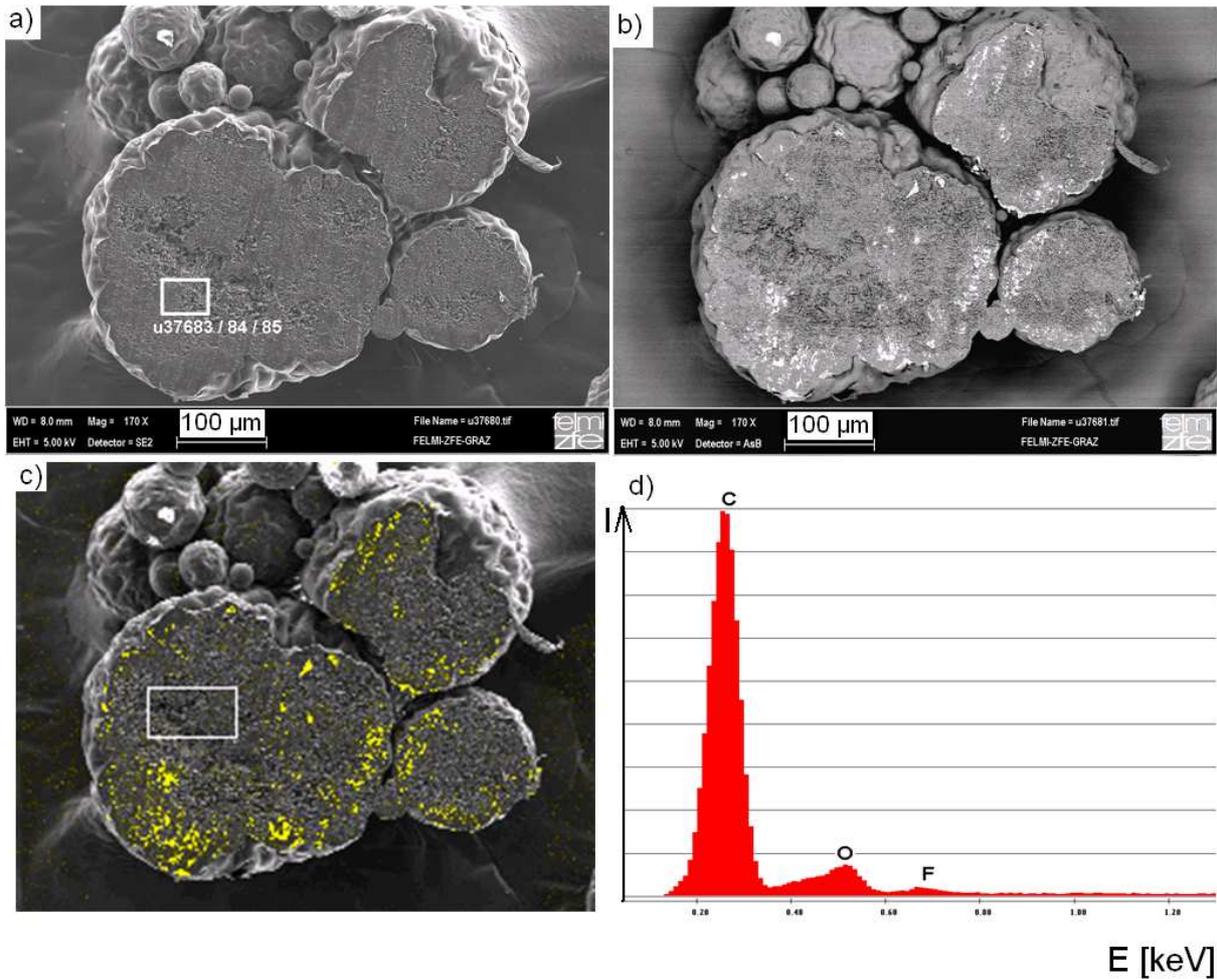


Abbildung 4.33 REM-Aufnahme der Querschnittsoberfläche der Probe 2 (100 rpm) mit dem (a) Sekundärelektronen-Detektor SE2, der topographische Informationen über die Probe liefert, (b) ist ein Rückstreuelektronenbild, in dem die Elemente mit einer höheren Ordnungszahl heller erscheinen, (c) ist ein Elementverteilungsbild der gleichen Probe und (d) Röntgenspektrum des in (c) markierten Probenbereichs.

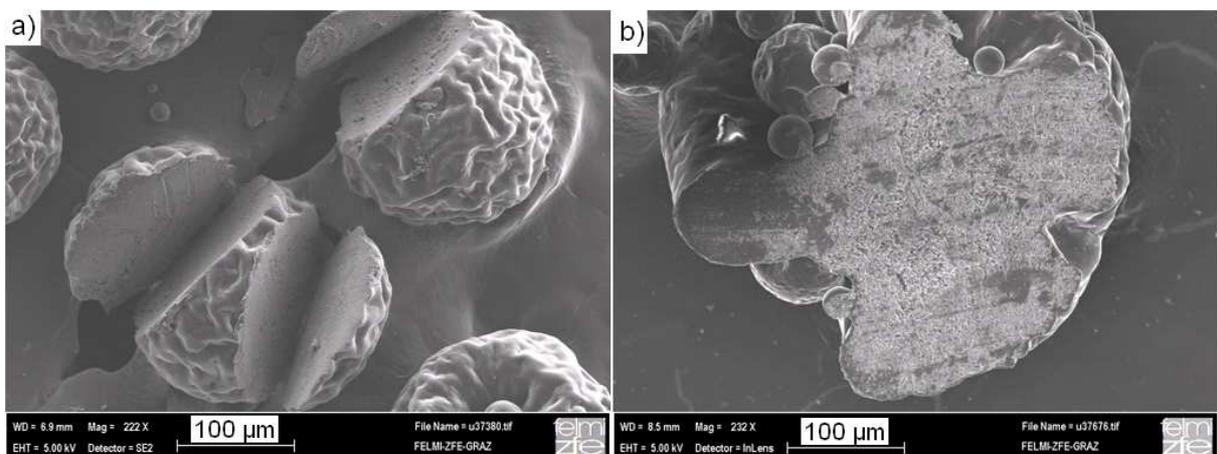


Abbildung 4.34 REM-Aufnahmen der (a) runden Mikropartikel und (b) Querschnittsoberfläche der Probe 2 (100 rpm).

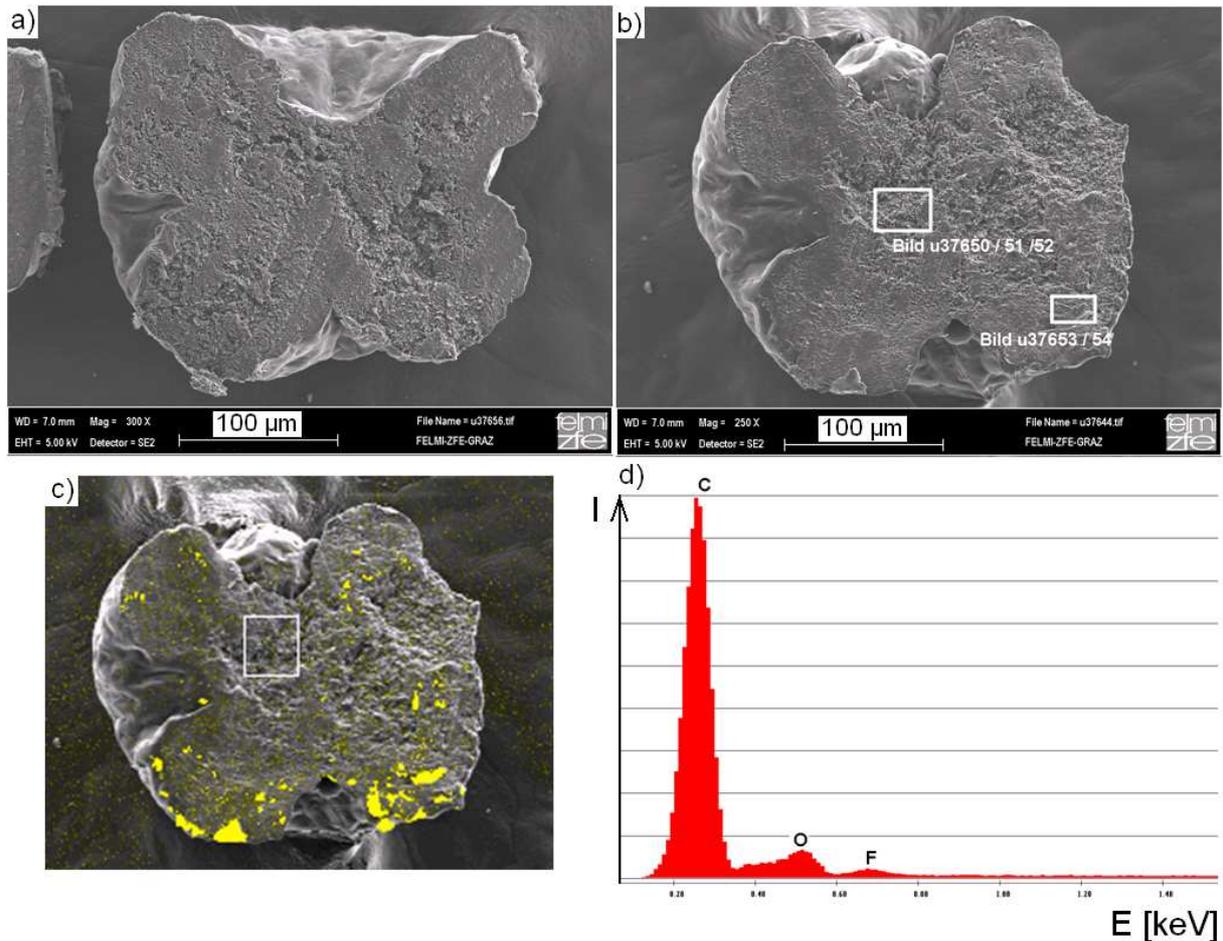


Abbildung 4.35 REM-Aufnahmen der Querschnittsoberfläche der Probe 3 (180 rpm) mit einem (a)-(b) Sekundärelektronen-Detektor, der topographische Informationen liefert und die Porenverteilung veranschaulicht. Aufnahme (c) ist das Fluorverteilungsbild der Probe 2 und (d) Röntgenspektrum des in (c) markierten Probenbereichs.

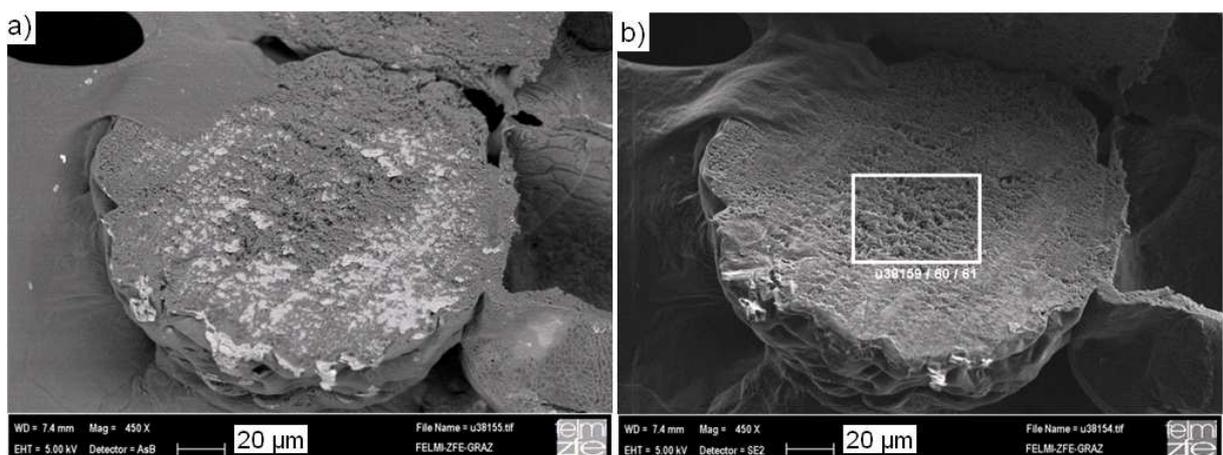


Abbildung 4.36 REM-Aufnahme der Querschnittsoberfläche der Probe 4, (a) Rückstreuelektronenbild, das die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im Querschnitt veranschaulicht, (b) Sekundärelektronen-Bild, das topographische Informationen über die Probe liefert.

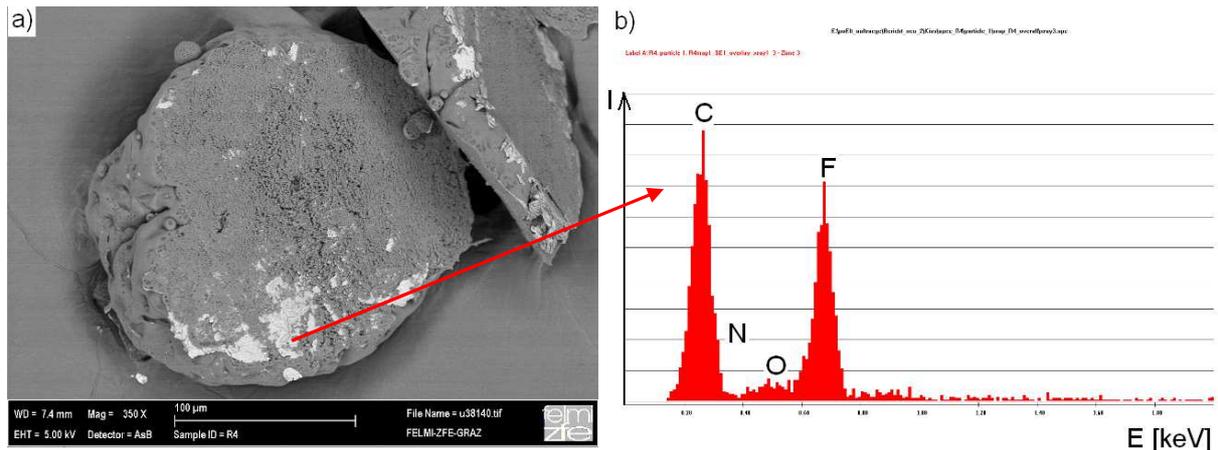


Abbildung 4.37 (a) REM-Aufnahme der Querschnittsoberfläche der Probe 4. Bereiche, die in (a) heller erscheinen, haben einen hohen Fluorgehalt. (b) Röntgenspektrum des hellen Probenbereichs der Probe 4.

Die Abbildung 4.36 (a) und (b) zeigen die gleichen Probenbereiche der Probe 4. Die Aufnahmen wurden mit zwei unterschiedlichen Detektoren gemacht: mit dem Rückstreu- und mit dem Sekundärelektronen-Detektor. Abbildung 4.37 (a) ist ein Rückstreuelektronenbild der Probe 4, das die Verteilung des Wirkstoffs im Querschnitt veranschaulicht. Der API konzentriert sich an der Außenwand (siehe das Röntgenspektrum Abbildung 4.37 (b)). Die Abbildung 4.38 informiert über Probe 5. Die Bilder (a) und (b) sind Sekundärelektronenbilder, (c) ist ein Rückstreuelektronenbild und in (d) ist die Fluorverteilung dargestellt. Abbildung 4.38 (e) und (f) sind Röntgenspektren, die die Elementverteilung in den in (d) markierten Probenbereiche veranschaulichen. Wie man in diesen Abbildungen erkennen kann, ist die Porositätsverteilung dieser Probe homogen und es lässt sich keine starke Wirkstoffanreicherungen an der Partikeloberfläche finden. In Abbildung 4.39 (a)-(c) sind die Sekundärelektronenbilder der Probe 6 veranschaulicht, die eine sehr homogene Morphologie zeigen. Ein Rückstreuelektronenbild der gleichen Probe wird in Abbildung 4.39 (d) dargestellt. Aus dieser Abbildung ist ersichtlich, dass die Elementverteilung, d.h. die Wirkstoffverteilung dieser Probe auch sehr homogen ist. Das Röntgenspektrum des in in (c) markierten Probenbereichs zeigt Abbildung 4.39 (e).

Die Poren- bzw. Wirkstoffverteilung der Probe 7 wird in Abbildung 4.40 veranschaulicht. Das Bild (a) ist ein Rückstreuelektronenbild, das eine inhomogene Poren- und Wirkstoffverteilung zeigt. Im ganzen Querschnitt sind flache und poröse Probenregionen zu erkennen. Abbildung 4.40 (b) zeigt die Verteilung des Fluors im Querschnitt. In diesem Bild sind Fluoranreicherungen im Partikelinneren zu erkennen. Die inhomogene API-Verteilung wird von den EDX-Spektren (c) und (d) der Abbildung 4.40 bestätigt.

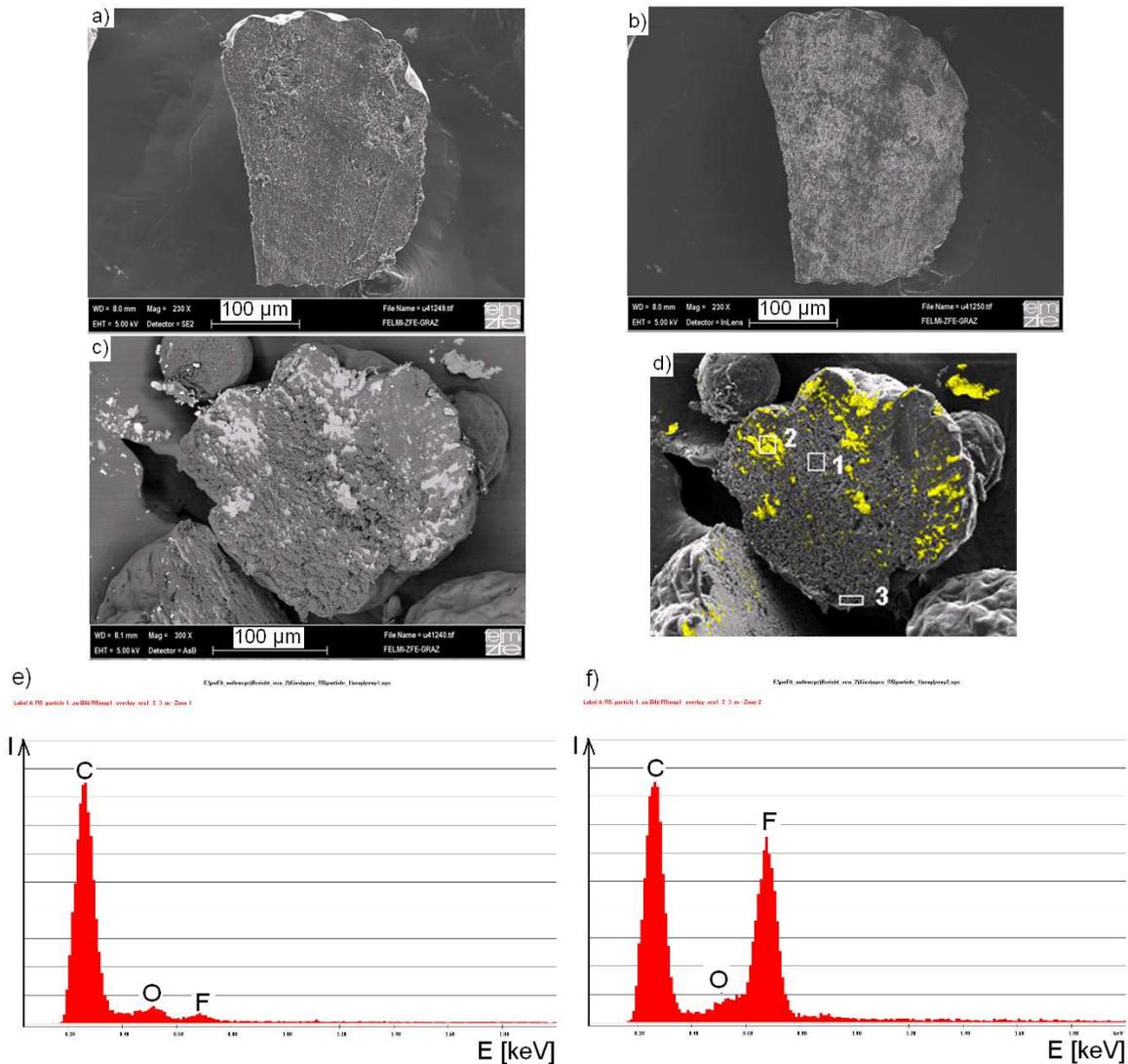
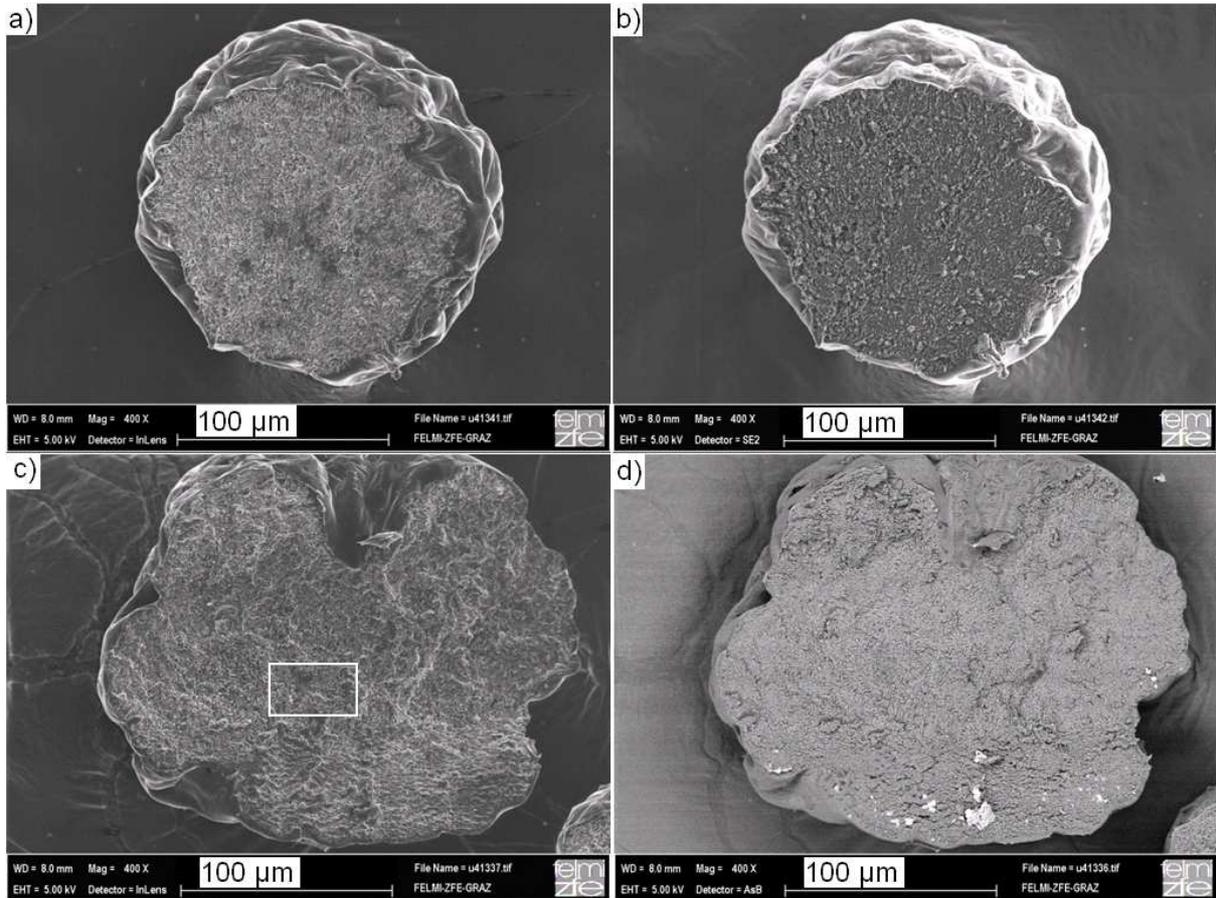


Abbildung 4.38 REM-Aufnahmen der Querschnittsoberfläche der Probe 5 (180 rpm), (a) und (b) sind Sekundärelektronenbilder, die topographische Informationen über die Probe liefern, (c) ist ein Rückstreuelektronenbild, das die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im Querschnitt veranschaulicht (Elemente mit einer höheren Ordnungszahl erscheinen heller), (d) ist das Fluorverteilungsbild der Probe 5, (e) und (f) sind Röntgenspektren der Probenbereiche 1 und 2 in (d).



E:\pm\EM\sub\ncp\Bord\ncu_2\Kivlog\ncu_2\Bj\partide_1\ncu4821.jpg

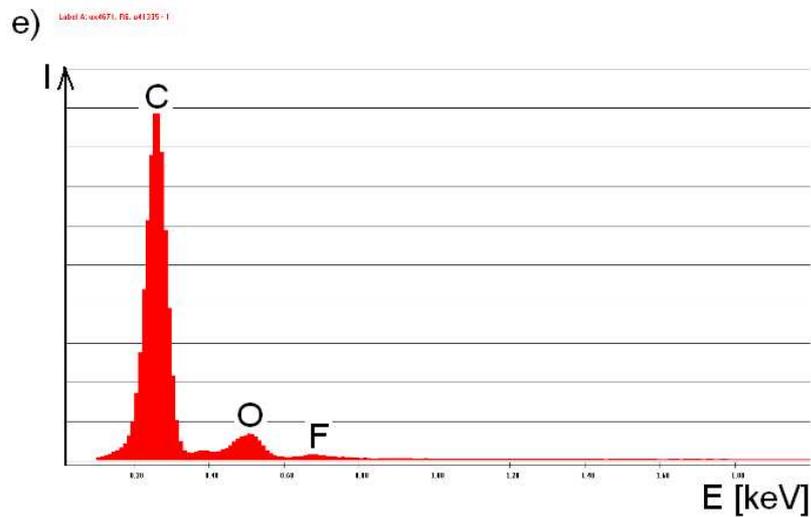


Abbildung 4.39 (a)-(c) REM-Aufnahmen der Querschnittsoberfläche der Probe 6 (260 rpm) mit den Sekundärelektronen-Detektoren, die vor allem topographische Informationen über die Querschnittsfläche liefern, (d) Rückstreuelektronenbild, das die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im Querschnitt veranschaulicht (Elemente mit einer höheren Ordnungszahl erscheinen heller), und (e) Röntgenspektrum des in (c) markierten Probenbereichs.

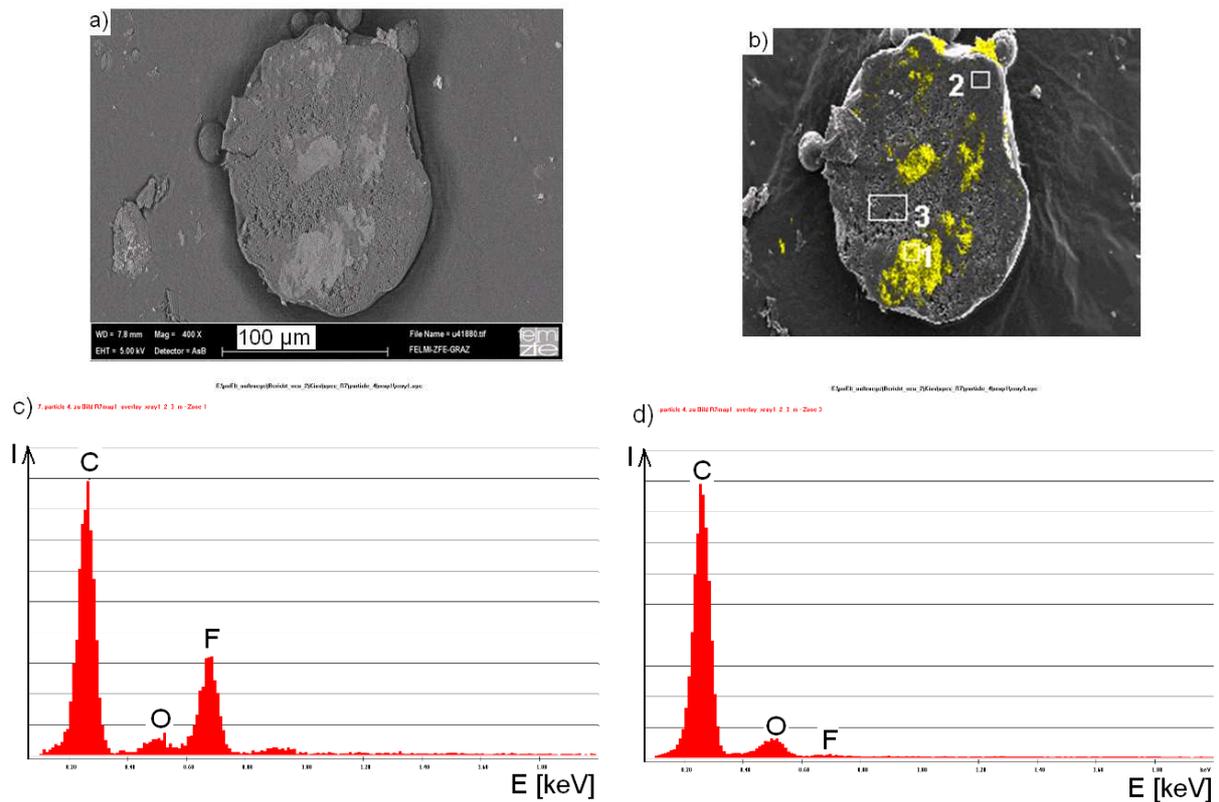


Abbildung 4.40 REM-Aufnahme der Querschnittsoberfläche der Probe 7 mit dem (a) Sekundärelektronen-Detektor, der topographische Informationen liefert, (b) ist das Fluorverteilungsbild der Probe 7, (c) und (d) sind EDX-Spektren der in (b) mit 1 und 3 markierten Probenbereiche.

In den Versuchsserien 1-3 wurde die Emulsion in der Nähe des Ankerrührers in den Reaktor entlassen (Abbildung 3.5 (a)). Die höchsten Scherraten, Dissipationsraten und Extraktionsraten wurden bei diesen Experimenten realisiert (siehe Tabelle 4.10). Bei den Proben 1 und 3 haben wir eine sehr inhomogene Poren- und Wirkstoffverteilung festgestellt (Abbildung 4.31 (a)-(d) bzw. Abbildung 4.35 (a)-(c)). Aufgrund des Tropfenzerfalls bei der Einbringung der Emulsion im Experiment 1 wurden in dieser Versuchsserie deformierte, unregelmäßig geformte Partikel produziert. Durch das im Extraktionsmedium herrschende Strömungsfeld in der Versuchsserie 2 ist die Poren- bzw. Wirkstoffverteilung dieser Partikel viel homogener (Abbildung 4.33 (a)-(c)) und es wurden runde, nicht deformierte Partikel gebildet (Abbildung 4.34 (a)).

In den Versuchsserien 5 und 6 wurden die Partikel bei 180 bzw. 260 rpm hergestellt. Die Emulsion wurde in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels in den Reaktor entlassen (siehe Abbildung 3.6 (b)). Die Proben 1 und 6 wurden demnach bei den gleichen Versuchsbedingungen hergestellt (260 rpm). Den einzigen Unterschied stellte die Position der Einbringung der Emulsion dar. Wenn wir die Abbildungen 4.31 (a)-(b) mit den Bildern 4.39 (a)-(c) vergleichen, können wir feststellen, dass die innere Morphologie der Probe 6 viel homogener ist als die von Probe 1. Bei der Probe 1 haben wir außerdem die Bildung einer 15 µm dicken Polymerschicht festgestellt, die nicht mit der PVA-Hülle (Abbildung 4.28 (a) und (b)) identisch ist. Diese undurchlässige

Polymerschicht wird wegen der hohen Extraktionsrate in der Nähe des Rührers gleich nach der Einbringung der Emulsion um den Tropfen gebildet und wirkt während der Aushärtung als Barriere. Der weitere Lösungsmittelentzug wird durch diese Polymerhaut gehemmt, und mit dieser Polymerschicht kann der höhere Restlösemittelgehalt der Proben 1-4 (siehe Tabelle 4.15 und Abbildung 4.26) und die Bildung inhomogener Partikelstrukturen erklärt werden. Der Vergleich der inhomogenen Porenverteilung der Probe 1 mit der Probe 6 wird auch in Abbildung 4.41 veranschaulicht. Die Partikelstruktur der Probe 6 (Abbildung 4.41 (b)) wirkt viel homogener.

Bei den Experimenten 3 und 5 wurde eine Rührerdrehzahl von 180 rpm angewandt. Der Unterschied bei diesen Versuchsserien war die Position der Einbringung der Emulsion in die Strömung des Extraktionsmittels. Wie Abbildung 4.35 (a)-(b) und Abbildung 4.38 (a)-(b) veranschaulichen, ist die Porenstruktur der Probe 5 homogener als die der Probe 3. Der Unterschied kann mit der unterschiedlichen lokalen Strömung an der Einbringstelle und mit den unterschiedlichen Mikromischzeiten erklärt werden. Die Mikromischzeit charakterisiert diejenige Zeit, die zum Konzentrationsausgleich durch molekulare Diffusion innerhalb der kleinsten Wirbel erforderlich ist [101]. Je kürzer diese Mikromischzeit, umso schneller wird die Konzentration durch Diffusion ausgeglichen und umso schneller wird das Lösungsmittel aus den Öltropfen extrahiert. Die lokale Mikromischzeit war bei der Probe 3 kürzer, als bei der Probe 5 ($0,0109 \text{ s} < 0,0211 \text{ s}$), die Unterschiede in der Porenstruktur können also auf das Mikromischen und die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleichs zurückgeführt werden. Die Wirkstoffverteilung ist bei beiden Proben inhomogen (Abbildung 4.35 (c) und Abbildung 4.38 (c)-(d)), obwohl wir bei der Probe 5 Fluorakkumulationen auch im Partikelinneren feststellen können, während bei Probe 3 der Wirkstoff hauptsächlich am Partikelrand konzentriert ist.

Die Mikropartikelproben 4 und 7 wurden mit einer gegenüber den anderen Proben reduzierten Ausgangsgröße der Öltropfen in der Emulsion hergestellt. Da die Extraktionsrate sehr stark mit der Tropfengröße zusammenhängt, wurden die höchsten Werte für den Koeffizienten a bei diesen Versuchsserien prognostiziert (siehe Tabelle 4.10). Die Abbildungen 4.36 (b) und 4.40 (a) zeigen, dass die schnelle Extraktion bei beiden Proben eine inhomogene Partikelstruktur verursacht hat. Wenn wir die Wirkstoffverteilung der beiden Proben vergleichen, können wir feststellen, dass bei der Probe 4 das Fluorsignal im äußeren Partikelbereich am stärksten ist, während bei Probe 7 der Wirkstoff in der ganzen Probe verteilt ist. Die Verteilung ist nicht homogen, es gibt Fluorakkumulationen auch innerhalb des Partikels.

Der Trend ist also, dass bei höheren lokalen Dissipationsraten immer eine homogenere Porosität bzw. Wirkstoffverteilung festgestellt wurde. Höhere Dissipationsraten können in der Nähe des Ankerrührers realisiert werden. Niedrige Dissipationsraten existieren im Reaktor immer in größerer Entfernung vom Rührer oder bei niedrigen

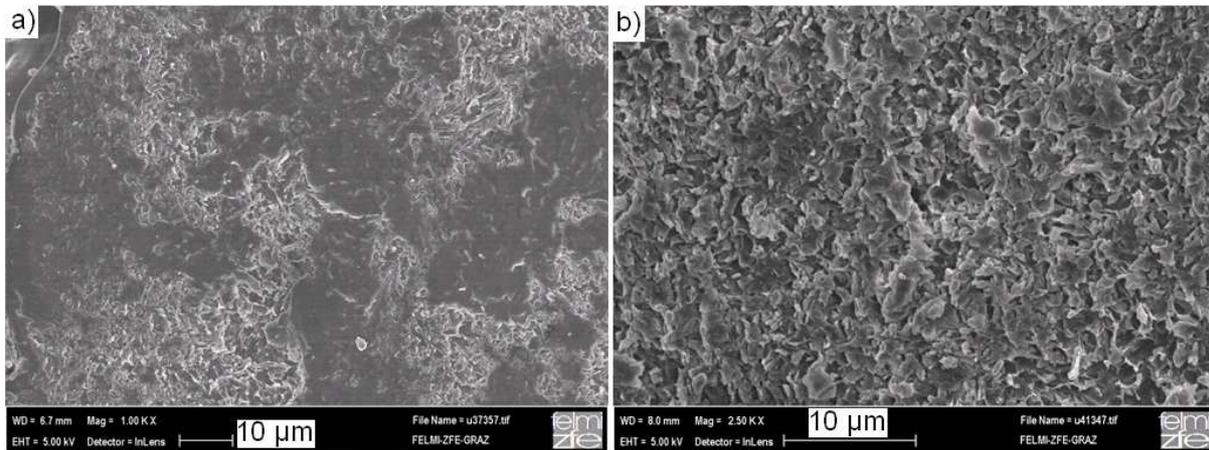


Abbildung 4.41 Sekundärelektronenbilder der Querschnittsflächen der Proben 1 und 6, wobei die Porenverteilung der Probe 6 viel homogener ist.

Rührerdrehzahlen im ganzen Reaktor. Die Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop haben unsere Vermutung, die bei der Skelettdichte- (Abschnitt 4.2.4.2) und Restlösemittelgehaltmessungen (Abschnitt 4.2.4.3) beschrieben wurde, bestätigt: bei höheren lokalen Scherraten und Dissipationsraten an der Einbringstelle kann eine schnelle Extraktion realisiert werden, die auf die Aushärtung schon während der Einbringung der Emulsion einen großen Einfluss hat. Ein schneller Stofftransport von der dispersen Phase ins Extraktionsmedium kann zur Bildung einer Polymerschicht um den Tropfen führen, als Folge davon entstehen Partikel mit einer inhomogenen inneren Morphologie, höherem Restlösemittelgehalt und hoher Skelettdichte.

4.2.6 Dimensionsanalytische Darstellung der Partikeleigenschaften

Die Mikropartikel wurden mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren hergestellt, und die Mikropartikeleigenschaften wurden mittels Laserbeugung, Gasadsorption, HPLC, GC und Elektronenmikroskopie charakterisiert. Die Prozessparameter, die während der Versuche geändert wurden, sind die Rührerdrehzahl N , die Ausgangsgröße der Öltropfen in der Emulsion $d_{32,oil}$ und die Position der Einbringvorrichtung der Emulsion h_e . Die gemessenen Partikeleigenschaften, die durch Korrelationen beschrieben werden sollen, sind (1) Spezifische Oberfläche A_{spec} , (2) Skelettdichte ρ_{sk} , (3) Restlösemittelgehalt w_{res} und (4) mittlere Partikelgröße $d_{32,p}$. Die Parameter, die in die Relevanzliste aufgenommen wurden, stammen teilweise aus den numerischen Strömungssimulationen. Die Parameter der Relevanzliste wurden im Kapitel 4.2.3 aufgelistet. Die Gleichungen (4.29) - (4.32) beschreiben den Zusammenhang zwischen den dimensionslos formulierten Partikeleigenschaften und den mit der Dimensionsanalyse gewonnenen dimensionslosen Kennzahlen. Anhand der Ergebnisse der experimentellen Partikelcharakterisierung können wir die Exponenten $z, \phi, \kappa, \theta, \vartheta, \omega, \xi$ und ζ die multiplikativen Faktoren K, Q, S und X dieser Modellgleichungen bestimmen. Die Korrelationen, die für die vier Partikeleigenschaften entwickelt wurden, enthalten alle die Schmidt-Zahl $Sc = v_{extr} / D$ und eine zweite

dimensionslose Kennzahl ($\varepsilon_{loc} d_{32,oil}^4 / D^3$). Die gemessenen und korrelierten Daten sind in Abbildung 4.42 verglichen.

Die Analyse der Zeitskalen der Vermischung im Reaktor hat gezeigt, dass die Mikromischung durch die Mesomischung limitiert ist, und die Mesomischung durch die Makrovermischung begrenzt wird. Da der Stofftransport bei allen Experimenten durch die konvektive Makrovermischung bestimmt wird und die Zeitskala der Makrovermischung im Vergleich zur gesamten Batchzeit (20 Stunden) relativ klein ist (4,8-12,5 s), wurde angenommen, dass die Mikropartikeleigenschaften durch die volumengemittelte Dissipationsrate oder Scherrate bestimmt werden. Die im Folgenden zusammengefasste dimensionsanalytische Darstellung der Partikeleigenschaften zeigt, dass die spezifische Oberfläche, Skelettdichte, Restlösemittelgehalt und Partikelgröße der Mikropartikel durch die lokale Dissipationsrate bestimmt werden. Dieses Ergebnis kann durch die kleine Zeitskala der Bildung der Partikeloberfläche erklärt werden. Die schnelle Formung der Polymerschicht um die Partikel spielt eine entscheidende Rolle im weiteren Ablauf der Extraktion und der Entwicklung der Partikelmorphologie.

Die Messungen der spezifischen Oberfläche können mit der folgenden Gleichung korreliert werden:

$$\frac{A_{spec} \eta_{extr}}{d_{32,oil}^{1/3} \varepsilon_{loc}^{1/3}} = 6Sc^{1,26} \left(\frac{\varepsilon_{loc} d_{32,oil}^4}{D^3} \right)^{-0,417} \quad (4.33)$$

Diese Gleichung verdeutlicht, dass die spezifische Oberfläche eine Funktion der Schmidt-Zahl des Extraktionsmediums und einer zweiten dimensionslosen Zahl ist, die die Ausgangsgröße der Öltropfen, den Diffusionskoeffizienten und die lokale Dissipationsrate im Strömungsfeld des Extraktionsmediums beinhaltet. Die Abhängigkeit der spezifischen Oberfläche von der lokalen Dissipationsrate bietet ein interessantes Ergebnis. Die Gasadsorptionsmessungen zeigten, dass Mikropartikel mit kleinerer Partikelgröße eine höhere spezifische Oberfläche haben (Abbildung 4.23). Die spezifische Oberfläche wird also hauptsächlich durch die Partikelgröße beeinflusst. Die Partikelgrößenmessungen haben darauf hingedeutet, dass die Endpartikelgröße eine Funktion der Ausgangsgröße der Öltropfen und der lokalen Dissipationsrate ist. Der Einfluss der Öltropfengröße $d_{32,oil}$ auf die spezifische Oberfläche wird auf der rechten Seite der Gleichung (4.33) in der zweiten dimensionslosen Größe zum Ausdruck gebracht.

Die Experimente 6 und 1 haben gezeigt, dass durch die Erhöhung der lokalen Dissipationsrate an der Einbringstelle von $0,01054 \text{ m}^2/\text{s}^3$ auf $0,03722 \text{ m}^2/\text{s}^3$ die Partikelgröße reduziert und die Verteilungsbreite erhöht wurde, weil die Tropfen bei der höheren Dissipationsrate weiter zerkleinert wurden (s. Abbildung 4.21). Bei der

Erhöhung der lokalen Dissipationsrate von $0,00342 \text{ m}^2/\text{s}^3$ auf $0,01274 \text{ m}^2/\text{s}^3$ bei den Experimenten 5 und 3 konnte mit den Partikelgrößenmessungen kein Tropfenzerfall detektiert werden. Die Partikelgröße und die Breite der Verteilung waren bei den Versuchen 2, 3, 5 und 6 ungefähr gleich. Diese Versuche wurden mit der gleichen Ausgangsgröße der Öltropfen in der Emulsion durchgeführt. Die Partikelgröße, und damit die spezifische Oberfläche der Partikel, werden eindeutig durch die lokale Dissipationsrate beeinflusst. Dieser Einfluss wird auf der rechten Seite der Gleichung (4.33) in der zweiten dimensionslosen Größe zum Ausdruck gebracht. Unsere Ergebnisse zeigen also, dass die Bildung der Partikeloberfläche von der Ausgangsgröße der Öltropfen und der lokalen Dissipationsrate an der Einbringstelle bestimmt wird. Die entwickelte Korrelation wird in Abbildung 4.42 (a) dargestellt.

Für die Skelettdichte wurde die folgende Korrelation entwickelt (Abbildung 4.42 (b)):

$$\frac{\rho_{sk}^3 \varepsilon_{loc} d_{32,oil}^4}{\eta_{extr}^3} = 0,7 Sc^{-2,85} \left(\frac{\varepsilon_{loc} d_{32,oil}^4}{D^3} \right) \quad (4.34)$$

Literaturdaten haben darauf hingedeutet, dass die lokale Dissipationsrate die Skelettdichte beeinflussen wird. Ein schneller Stofftransport des Lösungsmittels aus den Öltropfen ins Extraktionsmedium kann die innere Morphologie und den Aufbau der Polymermatrix der Partikel ungünstig beeinflussen [65]. Nach Vereinfachung des Zusammenhangs (4.34) geht die Skelettdichte aus der folgenden Gleichung hervor:

$$\frac{\rho_{sk}^3}{\rho_{extr}^3} = 0,7 Sc^{0,15} \quad (4.35)$$

Aus dieser Gleichung resultiert für ρ_{sk} der Wert 1290 kg/m^3 . Wenn wir uns die Ergebnisse der Skelettdichtemessungen in der Tabelle 4.14 ansehen, wird klar, dass dieser Wert von den gemessenen nur maximal um 3,5 % abweicht. Aus diesen experimentellen Bedingungen resultiert also eine konstante Skelettdichte, die von der Schmidt-Zahl des Extraktionsmediums abhängt. Die Schmidt-Zahl ist das Verhältnis der kinematischen Viskosität des Extraktionsmediums und des Diffusionskoeffizienten des organischen Lösungsmittels im Extraktionsmedium ($Sc = \nu_{extr} / D$). Anhand der Gleichung (4.35) kann die Skelettdichte der Mikroartikel nur durch die Stoffeigenschaften des Extraktionsmediums und durch die Änderung des Diffusionskoeffizienten im Extraktionsmedium geändert werden. Die Zusammensetzung und damit die Stoffeigenschaften (Dichte und kinematische Viskosität) des Extraktionsmediums wurden in dieser Arbeit nicht variiert. Dies führte zu einer ungefähr konstanten Skelettdichte bei allen Mikroartikelproben zwischen $1,24$ und $1,29 \text{ g/cm}^3$.

In der Verwendbarkeit dieser mikropartikulären Polymerpräparate als Wirkstoffträgersysteme spielt der Restlösemittelgehalt eine entscheidende Rolle. Mikroartikel,

deren organischer Lösungsmittelgehalt einen bestimmten Grenzwert überschreitet, können als Arzneimittel nicht verwendet werden.

Für die Berechnung des Restlösemittelgehalts der Mikropartikel wurde folgende Gleichung erhalten:

$$\frac{w_{res}^{1/3} D}{\varepsilon_{loc}^{1/3} d_{32,oil}^{4/3}} = 0,017 Sc^{0,34} \left(\frac{\varepsilon_{loc} d_{32,oil}^4}{D^3} \right)^{-0,25} \quad (4.36)$$

Anhand der Gleichung (4.36) können wir die Schlussfolgerung ziehen, dass der Restlösemittelgehalt durch die Schmidt-Zahl des Extraktionsmediums, die Öltropfen-größe, den Diffusionskoeffizienten im Extraktionsmedium und die lokale Dissipations-rate bestimmt wird. Obwohl, wie aus Abbildung 4.42 (c) ersichtlich, diese Korrelation die ungenaueste ($R^2=0,9464$) ist, zeigen die Ergebnisse eindeutig, dass trotz der langen Batchzeiten bei allen Versuchen (20 Stunden) der Restlösemittelgehalt gleich am Anfang des Prozesses an der Einbringstelle bestimmt wird. Kurze Mikromischzeiten bzw. hohe Dissipationsraten deuten auf einen sofortigen schnellen Stofftransport hin, der zur Bildung einer undurchlässigen Polymerschicht um den Tropfen führen kann [70]. Der hohe Restlösemittelgehalt kann also durch die lokale Dissipationsrate an der Einbringstelle, durch die Bildung einer Polymerschicht gleich bei der Einbringung der Emulsion, am Anfang der Extraktion beeinflusst werden. Der weitere Lösungsmittelentzug wird durch diese Polymerhaut gehemmt. Für die Bildung dieser Barriere-Schicht beim schnellen Lösungsmittelentzug ist die inhomogene Konzentrationsverteilung des Lösungsmittels des Polymers innerhalb des Tropfens verantwortlich.

Abbildung 4.42 (d) zeigt die entwickelte Korrelation für die mittlere Partikelgröße. In diesem Zusammenhang spielt wieder die turbulente lokale Dissipationsrate eine entscheidende Rolle wie bei den anderen drei Korrelationen.

$$\frac{D}{\varepsilon_{loc}^{1/3} d_{32,p}^{4/3}} = 23 Sc^{0,78} \left(\frac{\varepsilon_{loc} d_{32,oil}^4}{D^3} \right)^{-0,72} \quad (4.37)$$

Die Partikelgrößenmessungen haben gezeigt, dass mit der Erhöhung der lokalen Dissipationsrate die Partikelgröße reduziert und die Verteilungsbreite erhöht wurde. Dieses Verhalten trat nur bei der höchsten Rührerdrehzahl, bei den Proben 1 und 6 auf. In turbulenter Strömung soll zur Zerteilung der Tropfen die kritische Dissipations-rate überschritten werden. Über dieser Dissipationsrate werden die Öltropfen der Emulsion im Reaktor weiter zerkleinert. Bei der durchgeführten Versuchsserie wurde diese kritische Dissipationsrate nur bei Versuch 1 erreicht, da die Partikelgröße bei dieser Messung um 13 % reduziert wurde. Bei den anderen Experimenten wurde bei gleicher Ausgangsgröße der Öltropfen eine konstante Endpartikelgröße gemessen.

Die Korrelationen geben die Messdaten mit einer sehr guten Genauigkeit ($R^2=0,9464-0,9995$) wieder. Wir nahmen an, dass wir die für uns wichtigen Partikeleigenschaften als Funktionen der Prozess- und Systemparameter der Extraktion ausdrücken können. Laut unserer Dimensionsanalyse können alle dimensionslosen Partikeleigenschaften mit der Schmidt-Zahl und mit einer zweiten dimensionslosen Zahl korreliert werden, die die turbulente lokale Dissipationsrate enthält.

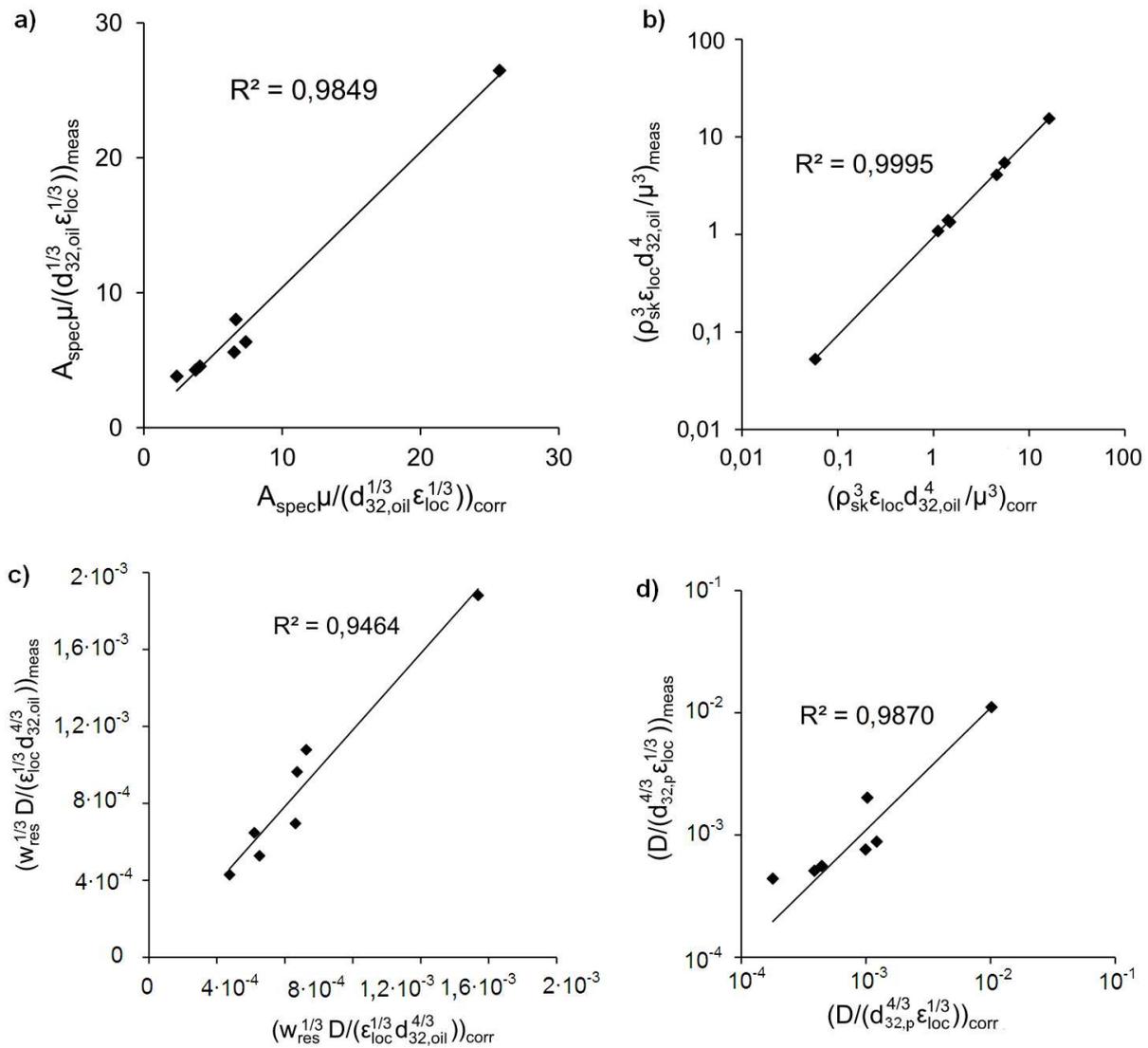


Abbildung 4.42 (a) Dimensionslose Darstellung der spezifischen Oberfläche der Mikropartikel, wie gemessen und mit Gl. (4.33) berechnet; (b) der dimensionslosen Skelettdichte, wie gemessen und mit Gl. (4.34) berechnet; (c) des bezogenen Restlösemittelgehalts der Partikel, wie gemessen und mit Gl. (4.36) berechnet; (d) der Partikelgröße, wie gemessen und mit Gl. (4.37) berechnet.

4.3 Freisetzungsversuche

4.3.1 Freisetzung des Wirkstoffs bei 45 °C

Die Freisetzungsversuche wurden mit dem Inkubationsschüttler Edmund Bühler SM 30 C Control durchgeführt, der von Sandoz zur Verfügung gestellt wurde (s. Abschnitt 3.4.3). Bei allen Mikropartikelproben wurden mindestens 2 parallele Freisetzungsversuche durchgeführt. In den vorgeschriebenen Zeitabständen wurden aus allen Flaschen manuell Proben gezogen und der Wirkstoffgehalt mittels HPLC analysiert. Die Freisetzung des Wirkstoffs wird in den Abbildungen 4.43-4.49 graphisch dargestellt.

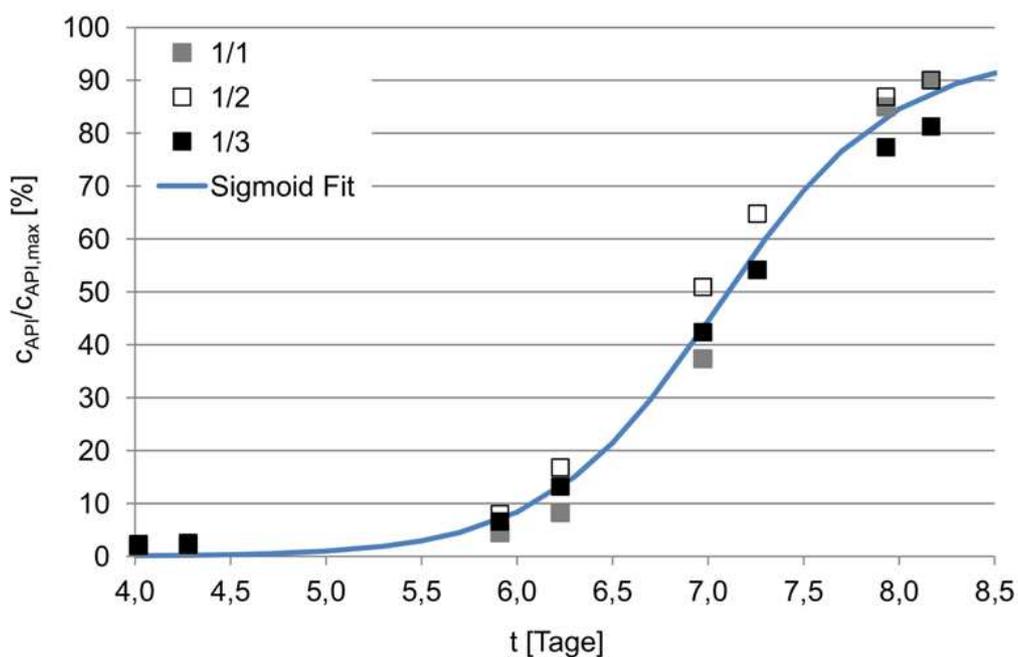


Abbildung 4.43 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 1.

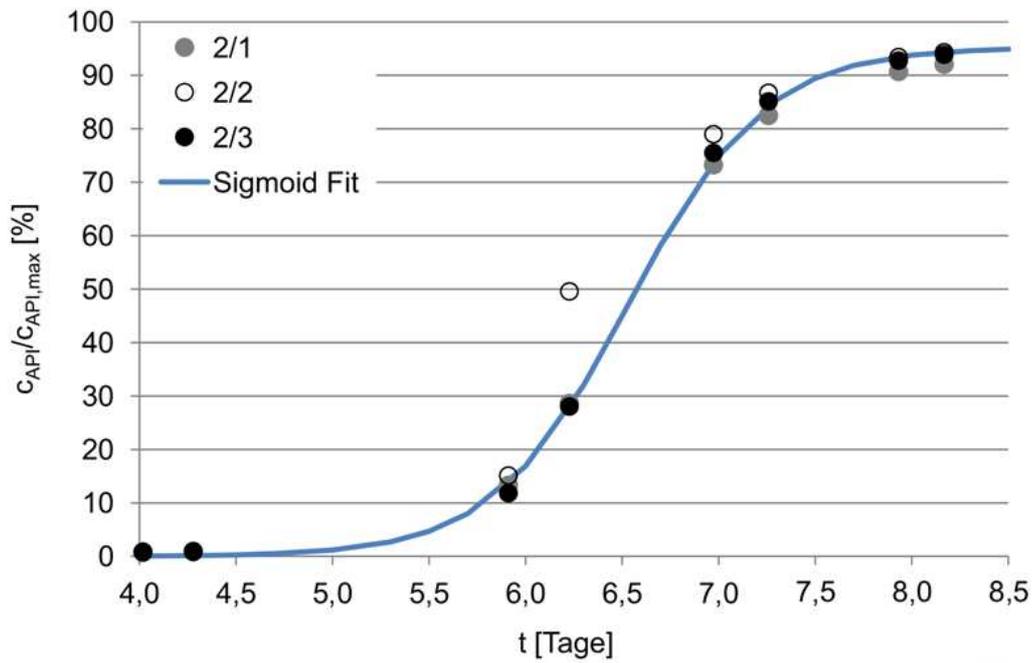


Abbildung 4.44 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 2.

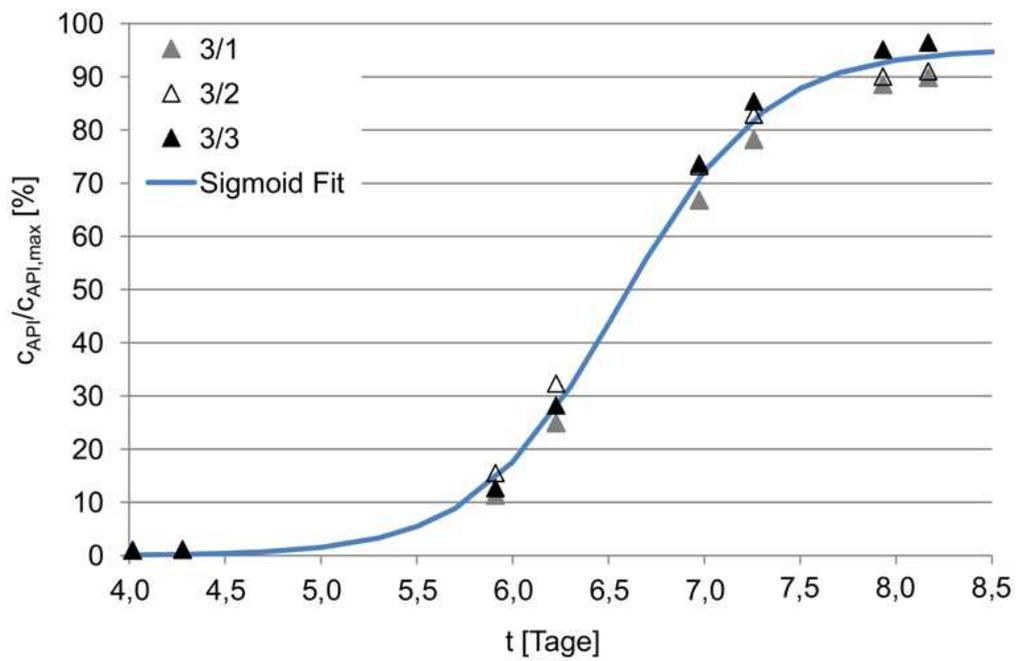


Abbildung 4.45 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 3.

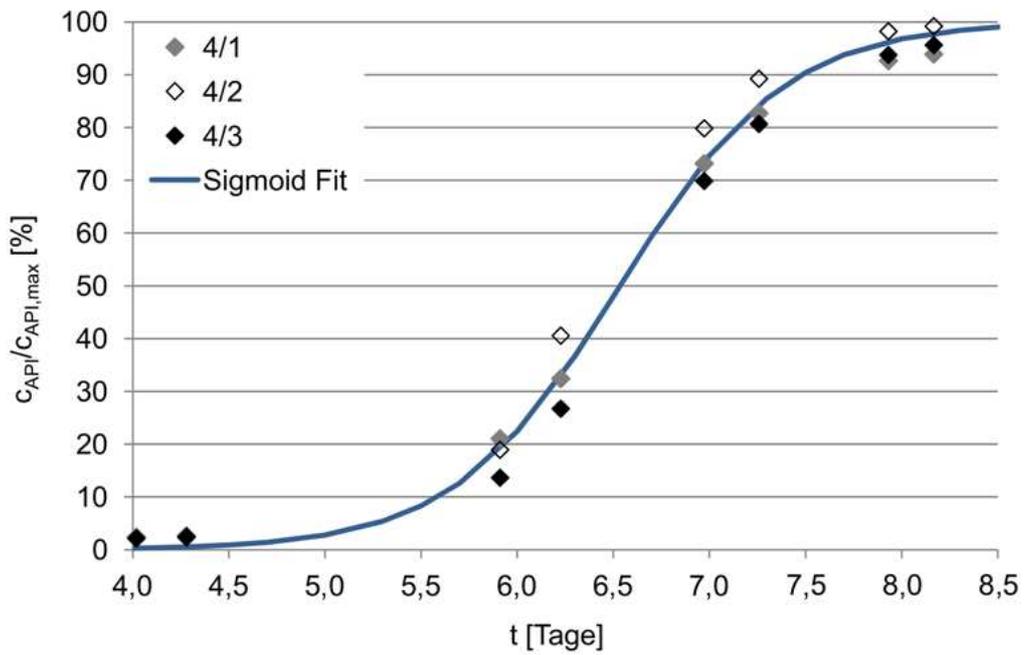


Abbildung 4.46 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 4.

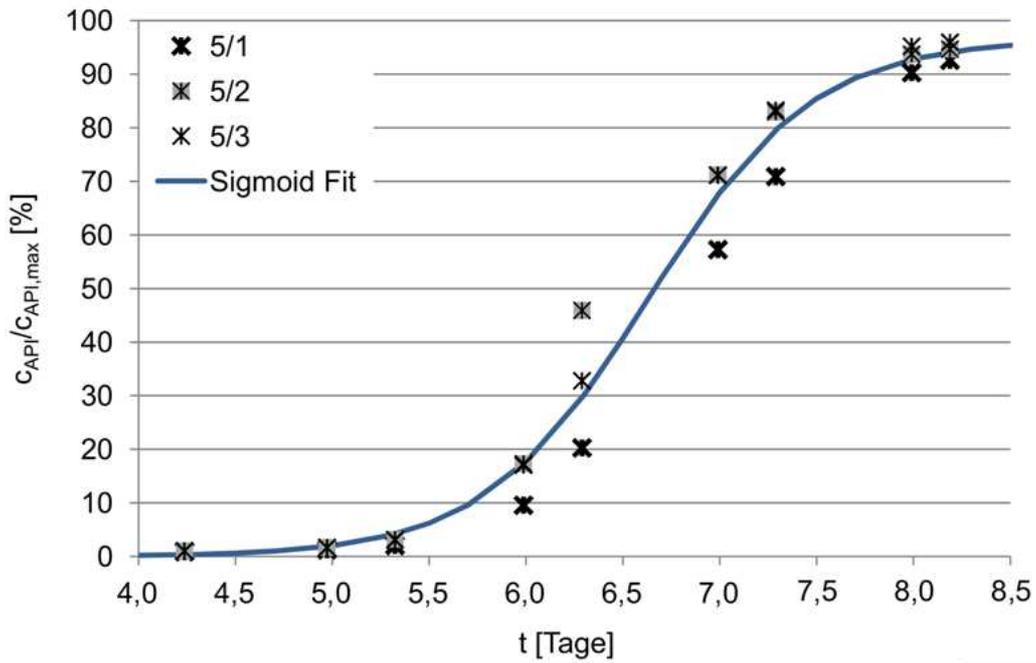


Abbildung 4.47 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 5.

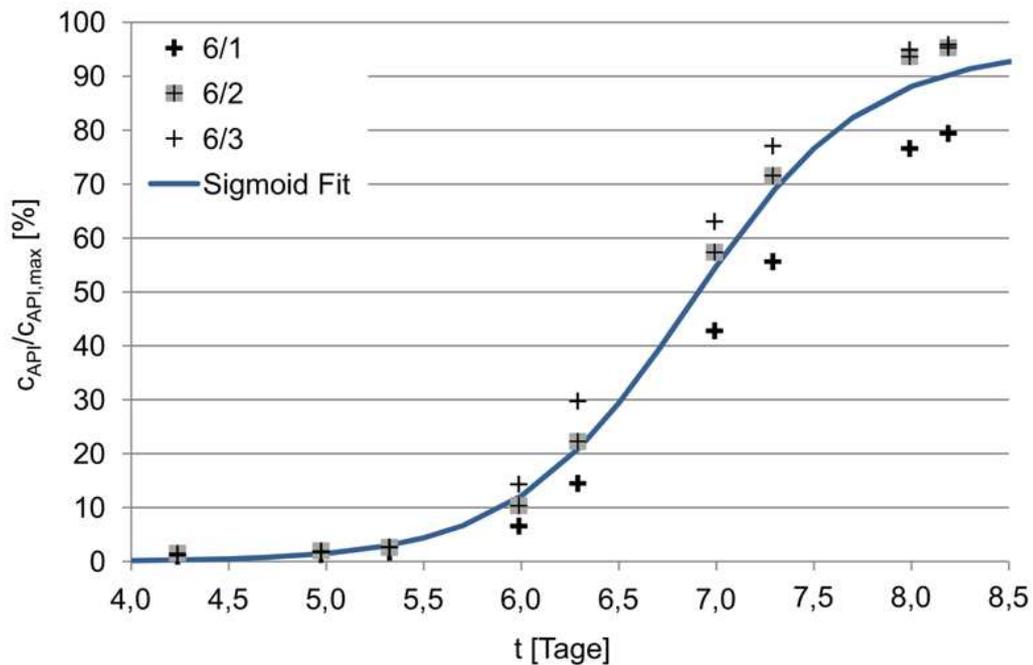


Abbildung 4.48 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 6.

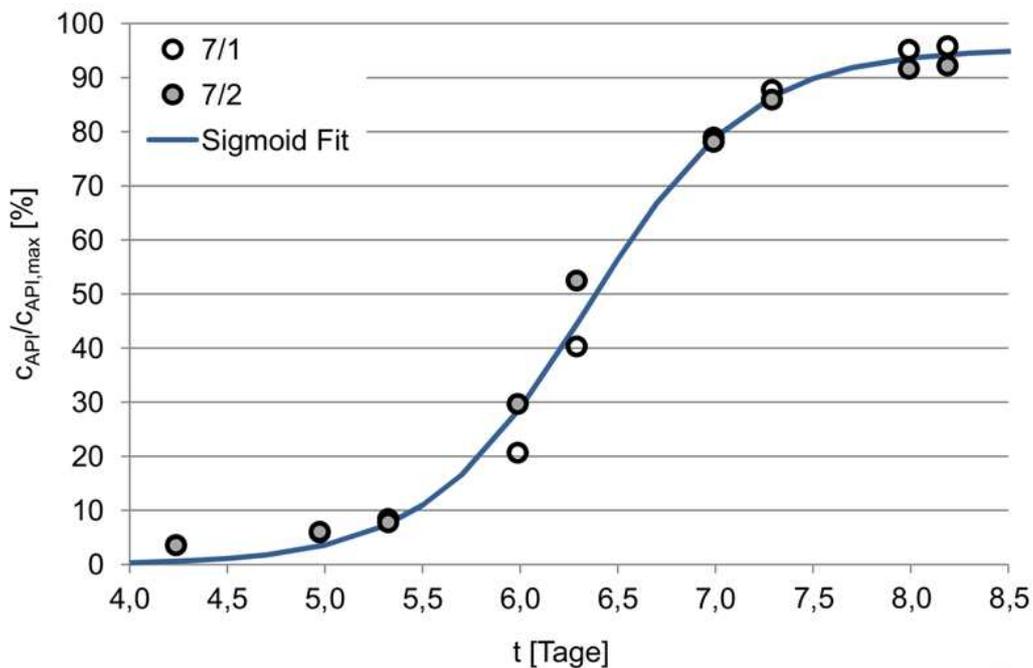


Abbildung 4.49 Freisetzung des Wirkstoffs bei der Probe 7.

Bei der Probe 6 wurde die Messung 6/1 nicht berücksichtigt, weil der Ablauf der Kurve von den anderen beiden parallelen Messungen stark abweicht. Bei dieser Messung wurden bis Ende des Versuchs nur 80 % des Wirkstoffs freigesetzt. Dieser Wert ist bei den Messungen 6/2 und 6/3 95,3 % bzw. 95,9 %. Die Ergebnisse dieser beiden Messungen deuten darauf hin, dass bei der Einwaage der Probe 6/1 vermutlich ein Fehler unterlaufen ist und weniger Mikropartikel als für den Versuch erforderlich eingewogen wurden.

4.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Freisetzungsversuche

Wesentlich für die Leistungsfähigkeit und Anwendbarkeit der Partikel ist das Freisetzungsverhalten des API. Von der Freisetzung des Wirkstoffs wird ein S-förmiger (sigmoider) Verlauf erwartet. Anfangs sollte nur eine geringe Menge bzw. kein API aus den Mikropartikeln ausgelöst werden. Nach einer längeren Verzögerungs- (Lag-) Phase sollte eine rasche und kontinuierliche Wirkstofffreisetzung eintreten, die mit einer flachen letzten Phase abgeschlossen wird. Dieses Freisetzungsverhalten ist essenziell für die Anwendbarkeit der Partikel als Trägersysteme für die kontrollierte Freigabe des Wirkstoffs. Dieses Freisetzungsverhalten kann durch die Einbettung des Wirkstoffs in die PLGA-Polymermatrix beeinflusst werden. Wie im Abschnitt 2.3.1 beschrieben, können bioabbaubare Mikropartikel entweder durch Oberflächen- oder Bulk-Erosion abgebaut werden. Das Polymer PLGA wird im von uns angewandten pH-Bereich (pH=7,4) durch Bulk-Erosion abgebaut [54]. Die Polymermatrix wird dabei zuerst langsam hydratisiert und die Polymerketten durch Hydrolyse zu Oligomeren, später zu niedermolekularen Abbauprodukten und Monomeren abgebaut. Während dessen wird der in der Polymermatrix dispergierte Wirkstoff durch Diffusion in der Matrix und ins Extraktionsmedium freigesetzt. Das Ergebnis dieses Freisetzungsmechanismus ist ein S-förmiger Verlauf der Wirkstoffkonzentration als Funktion der Zeit, der sich mit einer Sigmoidfunktion beschreiben lässt. Die Sigmoidfunktion oder S-Funktion ist eine Tangens-hyperbolicus-Funktion.

Die Abbildungen 4.43-4.49 zeigen alle einen S-förmigen Verlauf. Die zu den Messdaten gefittete Sigmoidfunktion wird durch die folgende Gleichung definiert:

$$\frac{c_{API}}{c_{API,max}} = \frac{1}{1 + e^{-Bt+C}} F \quad (4.38)$$

wo $c_{API}/c_{API,max}$ den Anteil des freigesetzten Wirkstoffs bezogen auf den gesamten Wirkstoffgehalt der Partikel in Prozent beschreibt. Die Konstanten B und C und der Koeffizient F wurden mit linearer Mehrfachregression bestimmt. Die ermittelten Werte für die drei Konstanten sind in Tabelle 4.17 zusammengefasst.

Experiment #	B [1/Tage]	C [-]	F [%]
1	2,21	15,62	95,10
2	2,85	18,61	95,26
3	2,63	17,29	95,28
4	2,32	15,16	100,06
5	2,36	15,66	96,53
6	2,23	15,28	95,08
7	2,41	15,30	95,38

Tabelle 4.17 Parameter der Funktion nach Gleichung (4.38).

In der Gleichung (4.38) beschreibt der Koeffizient F den maximalen Wert von $c_{API}/c_{API,max}$, also die obere Grenze der Freisetzung. Die Funktion besitzt einen

Wendepunkt bei $-Bt+C=0$, also bei $t=C/B$. Die Steilheit des Anstiegs stellt der Parameter B dar. Die Konstante B steht also für die Freisetzungsrates [104].

Von den Ergebnissen der parallelen Messungen der Proben 1-7 wurde zu jedem gegebenen Zeitpunkt ein Mittelwert gebildet. Abbildung 4.50 zeigt alle Mittelwertverläufe im Vergleich.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Proben kann entweder anhand der Freisetzungsrates oder des T(50%)-Werts der Proben verglichen werden. Die Freisetzungsrates wird durch den Parameter B der Gleichung (4.38) beschrieben. Um den T(50%)-Wert der Proben zu bestimmen wurde aus Abbildung 4.50 der Zeitpunkt abgelesen, an dem 50 % des Wirkstoffgehalts der eingewogenen Mikropartikel ausgelöst war (siehe Abbildung 4.50, Probe 1). Dieser T(50%) Wert kann auch anhand der Gleichung (4.38) ermittelt werden, indem der Zeitpunkt t berechnet wird, wo $C_{API}/C_{API,max}=0,5$. Die berechneten und manuell bestimmten Werte stimmen sehr gut überein und sind in Tabelle 4.18 zusammengefasst.

Die Freisetzungsrates beschreibt die Steilheit des Anstiegs der Wirkstoffkonzentration während der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung nach der Lag-Phase. Der T(50%)-Wert ist für die ganze Freisetzung, auch für die Länge der Lag-Phase charakteristisch.

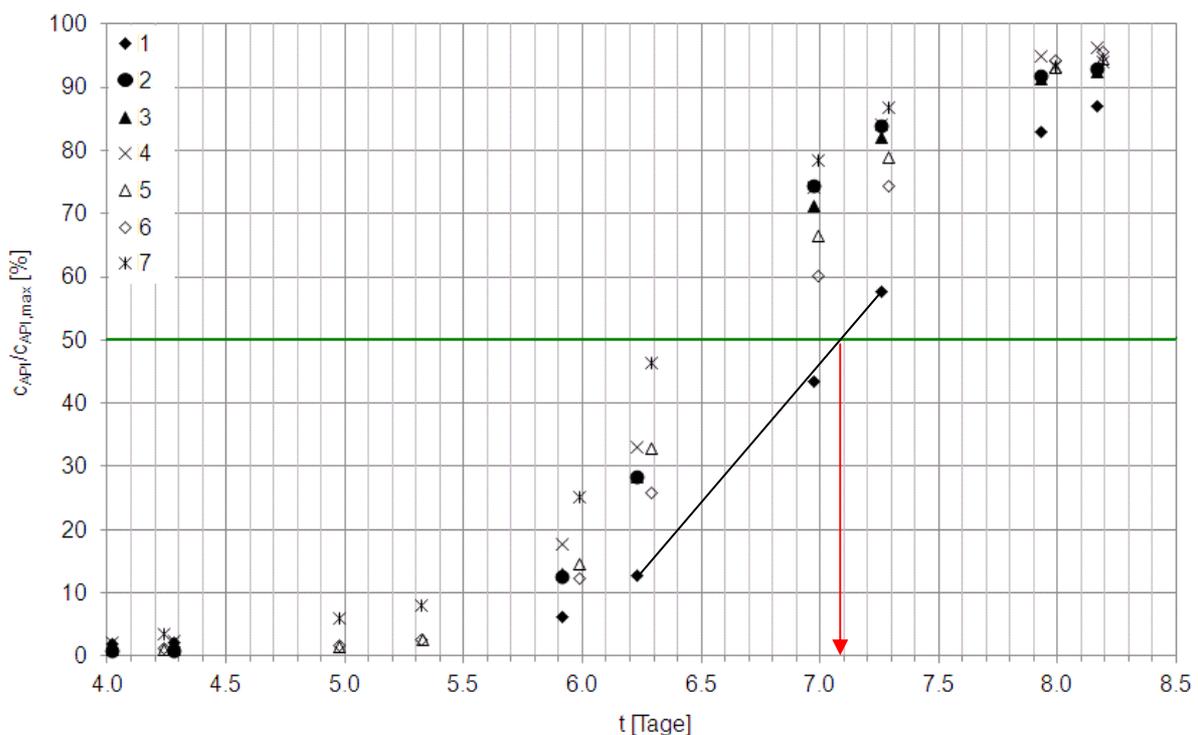


Abbildung 4.50 Ablauf der Wirkstofffreisetzung bei den Mikropartikelproben 1-7.

Abbildung 4.50 zeigt, dass die Lag-Phase bei den Proben 4 und 7 am kürzesten war. Bei diesen Proben war die Ausgangsgröße der Öltropfen in der Emulsion reduziert. Bei diesen beiden Experimenten wurden kleine Partikel mit einer großen spezifischen Oberfläche produziert. Wie schon vorher in der Literatur beschrieben, wurde bei kleineren Mikropartikeln eine kürzere Lag-Phase und größere Freisetzungsraten beobachtet [2], [12].

Experiment #	T(50%) [Tage]	T(50%) [Tage]
	manuell bestimmt (Abb. 4.50)	berechnet (Gleichung (4.38))
1	7,10	7,10
2	6,58	6,58
3	6,60	6,61
4	6,53	6,54
5	6,65	6,67
6	6,80	6,91
7	6,39	6,39

Tabelle 4.18 Manuell bestimmte und mit der Gleichung (4.38) berechnete T(50%) Werte der Proben 1-7.

Besonders lange Lag-Phasen wurden bei den Proben 1 und 6 gemessen. Bei der Probe 1 wurden 50 % des Wirkstoffs nach 7,1 Tagen freigesetzt. Bei der Probe 6 liegt dieser Wert bei 6,8 Tagen. Der Vergleich der Freisetzungsraten ergibt das gleiche Ergebnis. Die Konstante B war bei den Proben 1 und 6 am kleinsten (2,21 und 2,23). Diese beiden Experimente wurden bei der höchsten Rührerdrehzahl von 260 rpm durchgeführt. Im ersten Fall (Probe 1) wurde die Emulsion direkt neben dem Ankerrührer, also bei einer hohen Dissipationsrate, in das Extraktionsmedium eingebracht. Im zweiten Fall (Probe 6) wurde die Emulsion in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels, also bei einer niedrigeren Dissipationsrate, ins Extraktionsmedium gefördert. Es wurde bereits früher diskutiert, dass Mikropartikel, die bei einer höheren lokalen Dissipationsrate eingebracht wurden, eine höhere Skelettdichte und einen höheren Restlösemittelgehalt haben. Die hohe lokale Dissipationsrate und die schnelle Extraktion bei diesen Proben kann zur Bildung einer Polymerhaut auf der Partikeloberfläche führen. Diese Polymerhaut, die während des Freisetzungsversuchs als Barriere wirkt, erklärt die relativ langsame Wirkstofffreisetzung bei den Proben 1 und 6.

Der T(50%)-Wert der Proben 2, 3 und 5 ist sehr ähnlich. Die Werte der Größe T(50%) betragen 6,58, 6,60 und 6,65 Tagen, welche sich um nicht mehr als 1,05 % unterscheiden. Bei diesen Proben wurde kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Freisetzungskurven festgestellt.

Die Freisetzungsraten folgen einem anderen Trend. Der Unterschied im Verlauf der T(50%)-Werte und der Koeffizienten B der Gleichung (4.38) kann dadurch erklärt werden, dass der T(50%)-Wert für die Länge der Lag-Phase charakteristisch ist. Die Freisetzungsraten beschreiben die Steilheit des Anstiegs der Wirkstoffkonzentration während der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung, unabhängig von der Lag-Phase.

Die höchste Freisetzungsrates wurde bei der Probe 2 gemessen. Dieser Versuch wurde bei 100 rpm durchgeführt, das Lösungsmittel wurde also langsam aus den Tropfen entfernt. Wie im Abschnitt 2.4.2 beschrieben, eine langsame Extraktion führt zur Bildung poröser Mikropartikel, deren Partikelstruktur eine schnelle Freisetzung verursachen kann. Die Freisetzungsrates der Proben 4, 5 und 7 betragen 2,32, 2,36 und 2,41 1/Tagen, welche sich um nicht mehr als 3,7 % unterscheiden.

Abbildung 4.51 zeigt den Zusammenhang zwischen dem T(50%)-Wert der Proben und der Partikel-Reynolds-Zahl Re_p , die durch die Gleichung (4.20) definiert ist. Diese Partikel-Reynolds-Zahl wurde bei der Bildung der Partikel ermittelt und ist eine Funktion der Öltropfengröße der Emulsion, der kinematischen Viskosität des Extraktionsmediums bei der Partikelbildung und der Kolmogorov-Geschwindigkeit. Durch diese Darstellung (Abbildung 4.51) wird der Zusammenhang zwischen der Partikelbildung und dem Freisetzungsverhalten erkennbar. Wie in dieser Abbildung zu erkennen ist, nimmt die Freisetzungsrates mit steigender Re_p eindeutig ab. Die Mikropartikelproben 7 und 4, die eine kleinere Ausgangsgröße der Öltropfen hatten, und die bei der kleinsten Rührerdrehzahl hergestellt wurden (100 rpm, Experiment 2) haben eine schnelle Freisetzung. Die Proben 3 und 5 wurden bei 180 rpm bei unterschiedlichen Einbringstellen hergestellt und haben ungefähr das gleiche Freisetzungsverhalten. Die Proben 1 und 6 wurden beide bei 260 rpm hergestellt. Diese beiden Proben haben in diesen Versuchen eine verzögerte Freisetzung gezeigt.

Im Abschnitt 4.2.5 wurde festgestellt, dass die untersuchten Eigenschaften der Mikropartikel durch die lokale Dissipationsrate an der Einbringstelle bestimmt werden. Der Einfluss, den die lokale Dissipationsrate auf den T(50%)-Wert ausübt, wird in Abbildung 4.52 graphisch dargestellt. Diese Darstellung sollte uns dabei helfen, den Zusammenhang zwischen dem Freisetzungsverhalten der Partikel und den Betriebsbedingungen der Partikelherstellung aufzuklären. Die lokalen Dissipationsraten im Rührreaktor bei der Partikelbildung, die in Abbildung 4.52 dargestellt wurden, sind in Tabelle 4.10 zusammengefasst.

Sowohl bei der Einbringung neben dem Ankerrührer ($h_e=20$ mm, Experimente 1, 2 und 3), als auch in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels ($h_e=60$ mm, Experimente 5 und 6) und bei einer reduzierten Öltropfengröße ($d_{32,oil}=116$ μm , Experimente 4 und 7) kann beobachtet werden, dass die Erhöhung der lokalen Dissipationsrate zur Veränderung des Freisetzungsverhaltens führt. Die Erhöhung dieses Parameters führt zu einem gebremsten Freisetzungsprofil, d.h. der T(50%)-Wert wird größer und die Lag-Phase länger. Ausnahmen von diesem Verhalten bilden die Proben 3 und 4. Beim Experiment 4 wurden die Mikropartikel mit einer reduzierten Ausgangsgröße der Öltropfen hergestellt. Die Ursache für die relativ schnelle Freisetzung der Probe 4 ist also die kleine Partikelgröße und die hohe spezifische Oberfläche. Wegen der großen Kontaktfläche der Mikropartikel mit dem Extraktionsmedium wird der Transport des Wirkstoffs in die Extraktionslösung und die Erosion der Polymermatrix beschleunigt, die zu einer schnelleren Freisetzung führt.

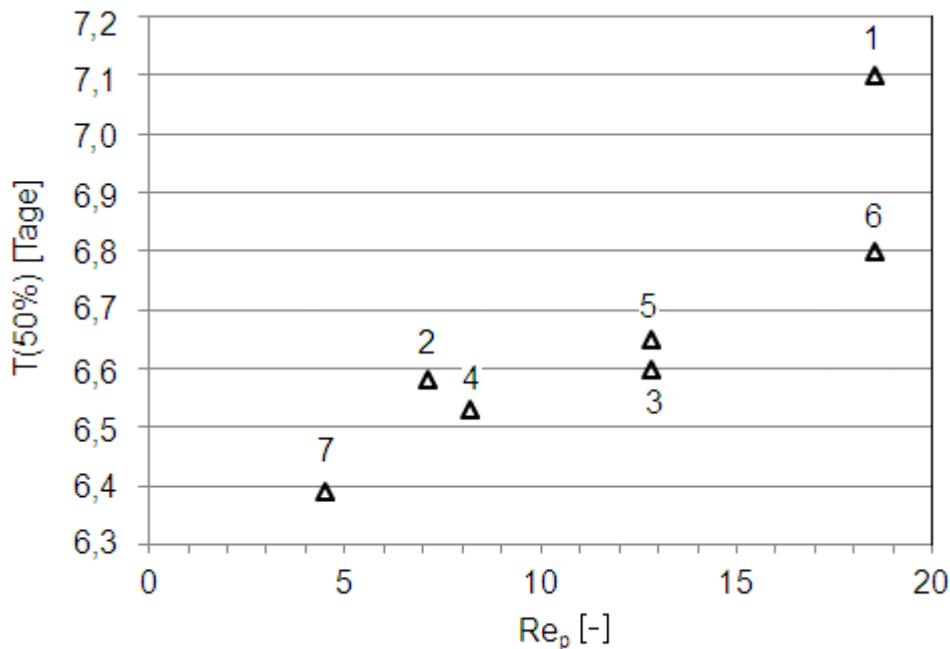


Abbildung 4.51 Der T(50%)-Wert als Funktion der Partikel-Reynolds-Zahl Re_p bei den Mikropartikelproben 1-7.

Die Experimente 3 und 5 wurden mit der gleichen Ausgangsgröße der Öltropfen bei 180 rpm durchgeführt. Der Unterschied lag in der Stelle der Zudosierung der Emulsion. Obwohl beim Versuch 3 eine höhere lokale Dissipationsrate ($0,01274 \text{ m}^2/\text{s}^3$) realisiert wurde als bei Versuch 5 ($0,00342 \text{ m}^2/\text{s}^3$), sind die T(50%)-Werte dieser beiden Proben fast gleich (6,6 bzw. 6,65 Tage). Bei der höchsten Rührerdrehzahl (260 rpm, Experimente 1 und 6) ist der Einfluss der lokalen Dissipationsrate eindeutig: die höhere Dissipationsrate verursacht bei Probe 1 einen schnelleren Lösungsmittelentzug und die Bildung einer Polymerschicht, die eine schnelle Freisetzung verhindert. Bei 180 rpm ist diese Wirkung der Strömung nicht so eindeutig. Wie in Tabelle 4.10 angegeben, liegt der Koeffizient a bei diesen Experimenten trotz der unterschiedlichen lokalen Scherraten und Dissipationsraten in der gleichen Größenordnung: $0,074 \text{ mg}/\text{s}^2$ beim Experiment 3 und $0,088 \text{ mg}/\text{s}^2$ beim Experiment 5. Der Koeffizient a ist die Krümmung der Parabel, die zur Entwicklung der Ethylacetatkonzentration im Extraktionsmedium in den ersten Sekunden der Extraktion gefittet wurde. Der Koeffizient a ist also ein Parameter, der die Kinetik des Extraktionsprozesses beschreibt. Der Unterschied in der Stelle der Einbringung der Emulsion bei den Experimenten 3 und 5 wurde also nicht zum Ausdruck gebracht, weil die T(50%)-Werte dieser Proben fast gleich sind. Vermutlich wurden die Partikeleigenschaften, die diesen Wert ändern können im lokalen Dissipationsbereich zwischen $0,00342 \text{ m}^2/\text{s}^3$ und $0,01274 \text{ m}^2/\text{s}^3$ nicht beeinflusst. Bei der Probe 6 (260 rpm) wurde eine ähnliche Dissipationsrate realisiert ($0,01054 \text{ m}^2/\text{s}^3$), wie bei der Probe 3 (180 rpm), aber der Koeffizient a war bei diesen beiden Proben unterschiedlich: $0,146$ bzw. $0,074$. Daraus folgt, dass das Freisetzungsprofil der Mikropartikel nicht durch einzelne Parameter bestimmt wird. Aus den Abbildungen 4.51 und 4.52 folgt, dass sowohl die Partikel-Reynolds-Zahl, als auch die lokale Dissipationsrate einen Einfluss

auf das Freisetzungsverhalten ausüben. Die Analyse der Abbildung 4.52 hat gezeigt, dass das Freisetzungsprofil auch durch die Partikelgröße und des Koeffizienten a beeinflusst wird.

Im Abschnitt 4.2.4.5 wurde festgestellt, dass bei höheren lokalen Dissipationsraten eine immer inhomogenere Porosität bzw. Wirkstoffverteilung vorliegt. Höhere Dissipationsraten können in der Nähe des Ankerrührers realisiert werden (Experimente 1, 3 und 4). Niedrige Dissipationsraten existieren im Reaktor immer in größerer Entfernung vom Rührer oder bei niedrigen Rührerdrehzahlen im ganzen Reaktor (Experimente 5, 6, 7 und 2). Bei höheren lokalen Dissipationsraten an der Einbringstelle kann eine schnelle Extraktion realisiert werden, die auf die Aushärtung schon während der Einbringung der Emulsion einen großen Einfluss hat. Ein schneller Stofftransport von der dispersen Phase ins Extraktionsmedium kann zur Bildung einer Polymerschicht um den Tropfen führen. Als Folge davon entstehen Partikel mit einer inhomogenen inneren Morphologie, höherem Restlösemittelgehalt und hoher Skelettdichte. Über einer kritischen Dissipationsrate werden die Tropfen deformiert und weiter zerkleinert. Das Freisetzungsverhalten der Mikropartikel wird sowohl durch diese Partikeleigenschaften, als auch durch die Partikelgröße beeinflusst. Eine hohe Dissipationsrate und schneller Lösungsmittelentzug führte bei den Proben 1 und 6 (260 rpm) zur Erhöhung der $T(50\%)$ -Werte (7,1 und 6,8 Tage). Bei niedrigeren Rührerdrehzahlen war der Einfluss der lokalen Dissipationsrate auf $T(50\%)$ nicht so signifikant. Bei den Proben 2 (100 rpm), 3 und 5 (180 rpm) lagen die $T(50\%)$ -Werte zwischen 6,58 und 6,67 Tagen. Bei den Experimenten, die mit erniedrigter Ausgangsgröße der Öltropfen der Emulsion durchgeführt wurden (Versuche 4 und 7) wurde der Wirkstoff am schnellsten freigesetzt ($T(50\%)$: 6,54 und 6,39 Tage).

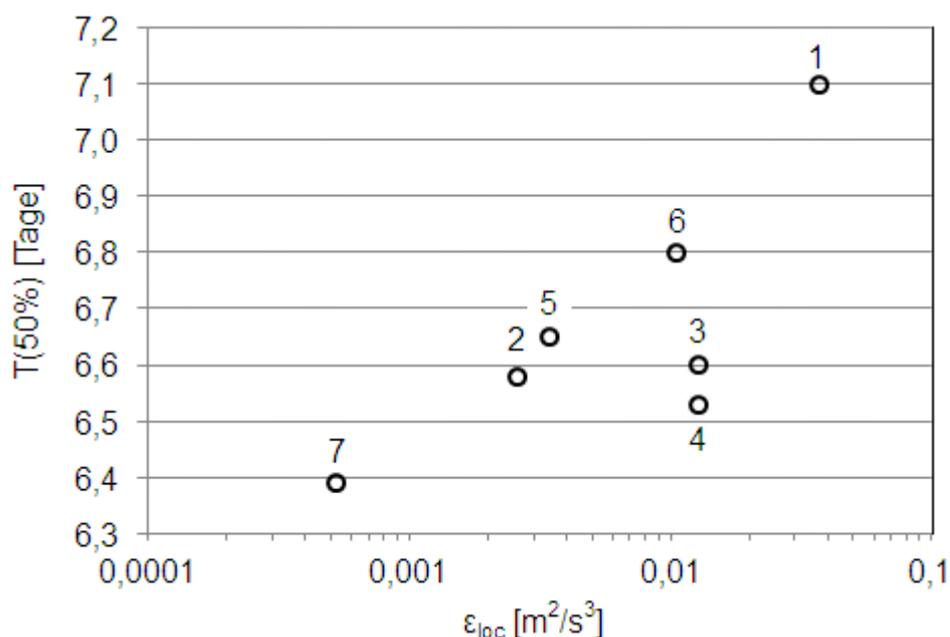


Abbildung 4.52 Der $T(50\%)$ -Wert als Funktion der lokalen Dissipationsrate bei den Mikropartikelproben 1-7.

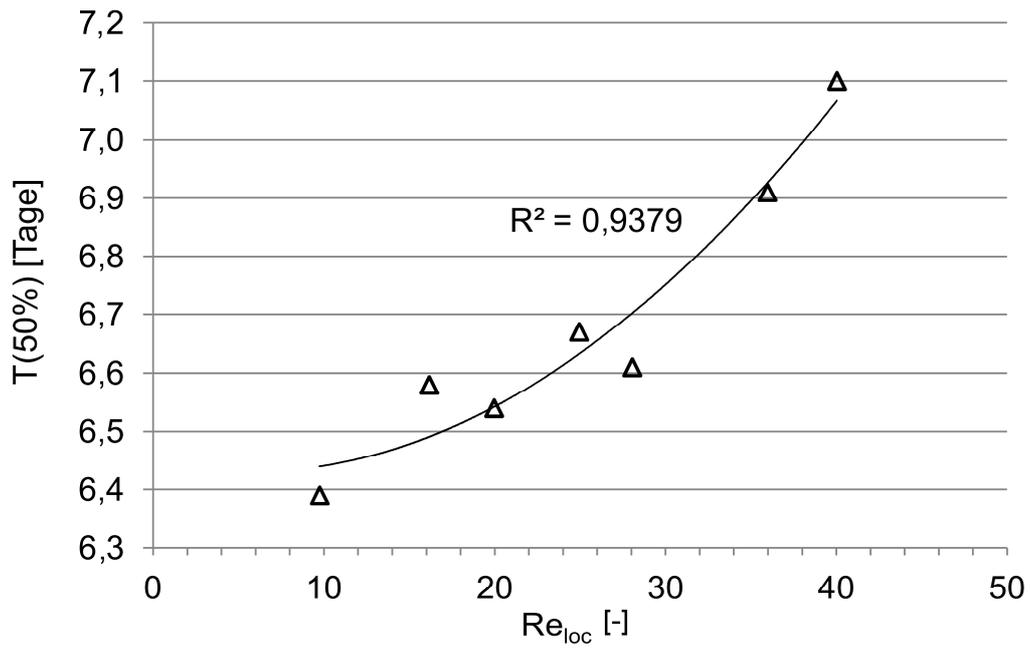


Abbildung 4.53 Der $T(50\%)$ -Wert als Funktion der Reynolds-Zahl (Gleichung (4.39)).

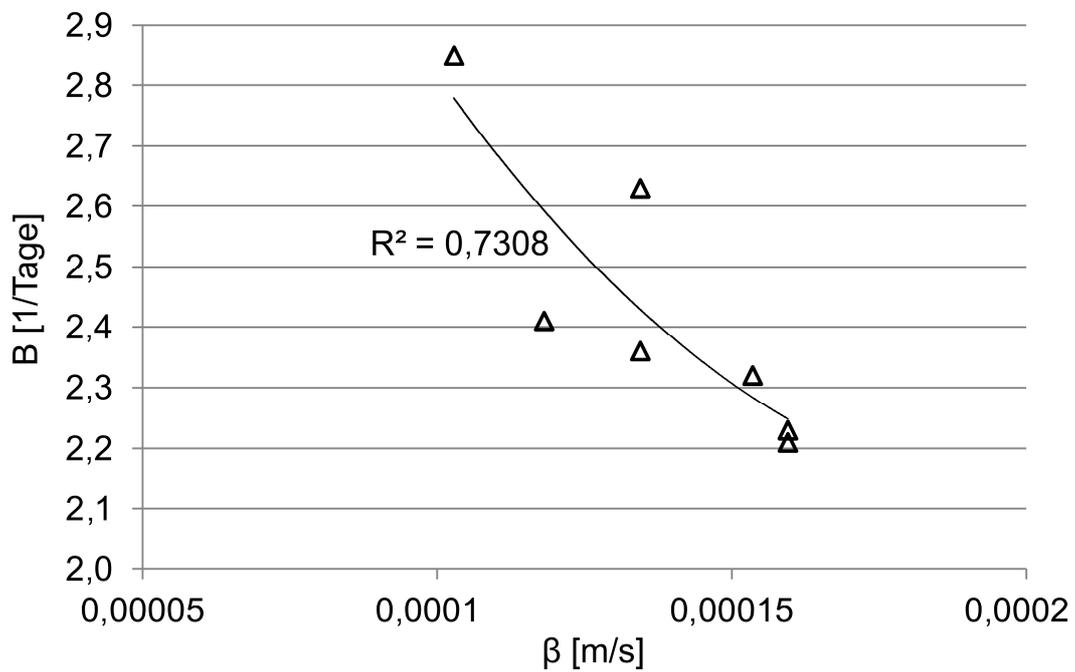


Abbildung 4.54 Der Koeffizient B der Gleichung (4.38) als Funktion des Stoffüberttragungskoeffizienten β (Gleichung (4.22)).

Abbildung 4.53 zeigt den Zusammenhang zwischen dem T(50%)-Wert der Proben 1-7 und der Reynolds-Zahl, die aus der folgenden Gleichung hervorgeht:

$$\text{Re}_{loc} = \frac{d_{32,oil} v_{loc}}{\nu_{extr}} \quad (4.39)$$

wo $d_{32,oil}$ die Öltropfengröße der Emulsion am Anfang der Extraktion bei der Partikelbildung, v_{loc} die lokale Geschwindigkeit des Extraktionsmediums an der Einbringstelle der Emulsion bei der Partikelherstellung (s. Tabelle 4.10) und ν_{extr} die kinematische Viskosität des Extraktionsmediums im zweiten Prozessschritt der Mikropartikelherstellung ist. Wie aus dieser Abbildung ersichtlich ist, können die Messdaten der Freisetzungsversuche mit der lokalen Reynolds-Zahl sehr gut korreliert werden. Der Bestimmtheitsmaß dieser Darstellung R^2 ist 0,9379.

Abbildung 4.54 zeigt, dass die Konstante B der Gleichung (4.38) mit dem Stoffübergangskoeffizienten zusammenhängt. Der Stoffübergangskoeffizient β geht aus der Gleichung (4.22) hervor. Die Konstante B der Gl. (4.38) stellt die Steilheit des Anstiegs der Freisetzung dar und ist damit ein Maß für die Freisetzungsrage.

Zusammenfassen kann festgestellt werden, dass das Freisetzungsprofil der Mikropartikel nicht durch einzelne Herstellungsparameter bestimmt wird. Wie aus den Abbildungen 4.51 und 4.52 ersichtlich, wird das Freisetzungsverhalten sowohl durch die Partikelgröße, als auch durch die Rührerdrehzahl und lokale Dissipationsrate an der Einbringstelle der Emulsion beeinflusst. Wie aus der Abbildung 4.53 ersichtlich, wird der T(50%)-Wert hauptsächlich durch die Reynolds-Zahl bestimmt, die die lokale Geschwindigkeit des Extraktionsmediums an der Einbringstelle der Emulsion beinhaltet. Diese lokale Geschwindigkeit wurde bei der Bildung der Partikel ermittelt. Der T(50%)-Wert ist für das ganze Freisetzungsprofil charakteristisch, d.h. auch für die Länge der Lag-Phase. Der Verlauf des Freisetzungsprofils wird also hauptsächlich durch die lokale Strömung an der Einbringstelle der Emulsion beeinflusst.

Abbildung 4.54 zeigt, dass die Geschwindigkeit der Freisetzung nach der Lag-Phase, d.h. die Steilheit des Anstiegs der Wirkstoffkonzentration durch β beeinflusst wird. Der Stoffübergangskoeffizient ist eine Funktion der Sherwood-Zahl, des Diffusionskoeffizienten des Lösungsmittels im Extraktionsmedium und der Öltropfengröße. Der Stoffübergangskoeffizient ist eine Kennzahl für den Stofftransport des Lösungsmittels aus den Tropfen ins Extraktionsmedium bei der Bildung der Partikel durch Diffusion. Wie im Abschnitt 4.2.5 dargestellt, die Geschwindigkeit der Extraktion hat einen großen Einfluss auf die Bildung der Polymermatrix während der Mikropartikelherstellung. Das Freisetzungsverhalten hängt auch stark mit der Extraktion des Lösungsmittels zusammen, da die Freisetzung umso schneller ist, je größer der Stoffübergangskoeffizient bei der Partikelbildung.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bioabbaubare Mikropartikel aus dem Polymer Polylactid-co-Glykolid (PLGA) mittels eines Emulgier-Diffusions-Verfahrens hergestellt. Unter Berücksichtigung aller Prozessparameter sollten die Eigenschaften der Mikropartikel optimiert werden. Ferner wurde als Ziel dieser Arbeit auf Basis eines umfassenden Prozessverständnisses die Herstellung von Partikeln mit definiertem Freisetzungverhalten gesetzt.

Die Mikropartikel wurden mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren hergestellt. Die Hauptschritte dieser Methode sind: die Herstellung einer Öl-in-Wasser-Emulsion, die Extraktion des organischen Lösungsmittels aus den Öltröpfen und Aushärtung der Tropfen, Filtrierung und Entwässerung der festen Mikropartikeln, Waschen und am Ende des Prozesses die Filtrierung und Entwässerung der Partikel. Im ersten Teil der Arbeit wurde der erste Schritt des Herstellungsprozesses, die O/W-Emulgierung mittels statischer Mischern untersucht, um die Parameter dieses Prozessschritts zu definieren, die die Öltröpfengröße der hergestellten Emulsionen beeinflussen.

Emulgierversuche wurden durchgeführt, um den Einfluss der Betriebsparameter des Mixers und der Stoffeigenschaften der dispersen und kontinuierlichen Phase der Emulsion auf die Öltröpfengröße zu untersuchen. Folgende Parameter wurden dabei voneinander unabhängig variiert: die Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den Mixer, die Anzahl der Mischerelemente und der Mischerelementdurchmesser, die Konzentration und damit die Stoffeigenschaften der Phasen und das Volumenverhältnis der beiden Phasen in der Emulsion. Die Öltröpfengröße der Emulsionen wurde mittels Laserbeugung gemessen. Als charakteristische mittlere Öltröpfengröße wurde der Sauterdurchmesser bestimmt. Dabei stellte sich heraus, dass die Öltröpfengröße mit der Erhöhung der Durchflussgeschwindigkeit der Emulsion durch den Mixer abnimmt. Die Erhöhung der Anzahl der statischen Mischerelemente und der Stabilisatorkonzentration in der kontinuierlichen Phase haben den gleichen Effekt: die Öltröpfengröße wird reduziert. Die Erhöhung des Mischerelementdurchmessers und der PLGA-Konzentration in der dispersen Phase hat größere Tropfen zur Folge. Die Variierung des Volumenverhältnisses der Phasen hatte im untersuchten Bereich keinen Einfluss auf die Öltröpfengröße.

Anhand der Messungen der Öltröpfengröße wurde mittels Dimensionsanalyse eine Korrelation für die Öltröpfengröße entwickelt. Diese Korrelation ist im laminaren Strömungsregime für Emulsionen gültig, die mit dem Mischertyp Sulzer SMX hergestellt werden. Die Korrelation enthält eine Ohnesorge-Zahl, eine Kapillaritätszahl und das Viskositätsverhältnis der beiden Phasen. Die System- und Stoffparameter, die in diesen dimensionslosen Kennzahlen vorkommen sind leicht zugänglich oder messbar, die entwickelte Korrelation ermöglicht also eine einfache und genaue Vorhersage der Öltröpfengröße.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der zweite Schritt des Herstellungsprozesses, die Lösungsmittelextraktion aus den Öltröpfen und deren Einfluss auf die Partikelcharakteristik untersucht. Partikelbildungsversuche wurden bei drei unterschiedlichen Rührerdrehzahlen mit zwei Ausgangsgrößen der Öltröpfen und zwei Einbringstellen der Emulsion in einem temperierbaren Rührreaktor aus Glas durchgeführt. Es erfolgte eine umfassende Charakterisierung der hergestellten Mikropartikel, um Zusammenhänge zwischen den Prozessparametern und der Partikeleigenschaften zu finden. Es wurde dabei die Partikelgröße, die spezifische Oberfläche, der Restlösemittelgehalt, die Porosität und die Skelettdichte der Mikropartikel gemessen. Die Morphologie der Mikropartikel wurde mittels Elektronenmikroskopie untersucht. Parallel zu den Mikropartikelherstellungsversuchen wurden numerische Strömungssimulationen durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, dass die Partikeleigenschaften hauptsächlich von der lokalen Dissipationsrate an der Einbringstelle der Emulsion beeinflusst werden und nicht wie erwartet, von der Strömung im Gesamtvolumen des Reaktors. Um den Einfluss der lokalen turbulenten Dissipationsrate, der Öltröpfengröße, des Diffusionskoeffizienten des Lösungsmittels im Extraktionsmedium und der Stoffeigenschaften des Extraktionsmediums auf die Partikeleigenschaften zu quantifizieren, wurden mittels Dimensionsanalyse Korrelationen für die Partikeleigenschaften entwickelt.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war, Polymer-Wirkstoffträgersysteme mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung herzustellen. Es wurden Freisetzungsversuche durchgeführt, und es wurde dabei festgestellt, dass das Freisetzungsverhalten mit den Mikropartikeleigenschaften stark zusammenhängt. Sowohl der Verlauf des Freisetzungsprofils, als auch die Freisetzungsrates des Wirkstoffs werden durch die Herstellungsparameter bei der Bildung der Mikropartikel beeinflusst.

Da der Stofftransport bei allen Experimenten durch die konvektive Makrovermischung bestimmt wird und die Zeitskala der Makrovermischung im Vergleich zur gesamten Batchzeit relativ klein ist, sind wir davon ausgegangen, dass die Mikropartikeleigenschaften durch die volumengemittelte Dissipationsrate oder Scherrate bestimmt werden. Die Ergebnisse der Dimensionsanalyse und die Untersuchung der Morphologie der Partikel und des Freisetzungsverhaltens haben gezeigt, dass die Partikeleigenschaften durch die lokale Dissipationsrate an der Einbringstelle der Emulsion bestimmt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die detaillierte Untersuchung der Prozessschritte der Mikropartikelherstellung mit dem Emulgier-Diffusions-Verfahren das Prozessverständnis gefördert hat und die Zusammenhänge, die in dieser Arbeit festgelegt wurden, zur Optimierung und Übertragung des Prozesses im Produktionsmaßstab beitragen können.

Literaturverzeichnis

- [1] H.M. Mansour, M.J. Sohn, A. Al-Ghananeem, P.P. DeLuca. Materials for pharmaceutical dosage forms: Molecular pharmaceuticals and controlled release drug delivery aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, 11 (9): 3298–3322, 2010.
- [2] J.F. Coelho, P.C. Ferreira, P. Alves, R. Cordeiro, A.C. Fonseca, J.R. Góis, M.H. Gil. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *The EPMA Journal*, 1 (1): 164–209, 2010.
- [3] A.K. Bajpai, S.K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33 (11): 1088–1118, 2008.
- [4] V.T. Tran, J.P. Benoit, M.C. Venier-Julienne. Why and how to prepare biodegradable, monodispersed, polymeric microparticles in the field of pharmacy? *International journal of pharmaceuticals*, 407 (1): 1–11, 2011.
- [5] F. Ungaro, I. d'Angelo, A. Miro, M.I. La Rotonda, F. Quaglia. Engineered PLGA nano- and micro-carriers for pulmonary delivery: challenges and promises. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64: 1217–1235, 2012.
- [6] C. Wischke and S.P. Schwendeman. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 364 (2): 298–327, 2008.
- [7] R.C. Mundargi, V.R. Babu, V. Rangaswamy, P. Patel, T.M. Aminabhavi. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives. *Journal of Controlled Release*, 125 (3): 193–209, 2008.
- [8] S. Freitas, H.P. Merkle, B. Gander. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *Journal of controlled Release*, 102 (2): 313–332, 2005.
- [9] S. Scheler. *Moderne Pharmazeutische Technologie*. 35-42, 2009.
- [10] J. Rieger and D. Horn. Organische Nanopartikel in wässriger Phase. *Angewandte Chemie*, 113: 4460–4492, 2001.
- [11] D. Moinard-Checot, Y. Chevalier, S. Briancon, L. Beney, H. Fessi. Mechanism of nanocapsules formation by the emulsion–diffusion process. *Journal of Colloid and Interface Science*, 317 (2): 458–468, 2008.
- [12] Z. Su, F. Sun, Y. Shi, C. Jiang, Q. Meng, L. Teng, Y. Li. Effects of formulation parameters on encapsulation efficiency and release behavior of risperidone poly (D,L-lactide-co-glycolide) microsphere. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 57 (11): 1251–1256, 2009.
- [13] Y. Yeo and K. Park. Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric microparticle systems. *Archives of pharmaceutical research*, 27 (1): 1–12, 2004.
- [14] H. Schubert. *Emulgiertechnik: Grundlagen, Verfahren und Anwendungen*. Behr's Verlag DE, 2005.
- [15] M.W. Zemansky and R.H. Dittman. *Heat and thermodynamics: an intermediate textbook*, 5th edition. McGraw-Hill London, 1981.

- [16] H.P. Schuchmann and T. Danner. Emulgieren: mehr als nur Zerkleinern. *Chemie Ingenieur Technik*, 76 (4), 2004.
- [17] T.F. Tadros. *Emulsion Science and Technology: A General Introduction*. Wiley Online Library, 2009.
- [18] K. Frank. *Formulieren von Anthocyanen in Doppalemulsionen*. PhD thesis, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Germany, 2012.
- [19] H. Murakami, Y. Kawashima, T. Niwa, T. Hino, H. Takeuchi, M. Kobayashi. Influence of the degrees of hydrolyzation and polymerization of poly (vinylalcohol) on the preparation and properties of poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle. *International Journal of Pharmaceutics*, 149 (1): 43–49, 1997.
- [20] H. Murakami, M. Kobayashi, H. Takeuchi, Y. Kawashima. Preparation of poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method. *International journal of pharmaceutics*, 187 (2): 143–152, 1999.
- [21] G.K. Batchelor. Sedimentation in a dilute dispersion of spheres. *Journal of fluid mechanics*, 52 (02): 245–268, 1972.
- [22] R. Buscall, J.W. Goodwin, R.H. Ottewill, T.F. Tadros. The settling of particles through newtonian and non-newtonian media. *Journal of Colloid and Interface Science*, 85 (1): 78–86, 1982.
- [23] P. Walstra. Principles of emulsion formation. *Chemical Engineering Science*, 48 (2): 333–349, 1993.
- [24] H.P. Schuchmann. Hochschulkurs Emulgiertechnik Karlsruhe. In *Emulgieren in Theorie und Praxis*, 2010.
- [25] F. Aguilar, K. Köhler, H. Schubert, H.P. Schuchmann. Herstellen von Emulsionen in einfachen und modifizierten Lochblenden: Einfluss der Geometrie auf die Effizienz der Zerkleinerung und Folgen für die Maßstabsvergrößerung. *Chemie Ingenieur Technik*, 80 (5): 607–613, 2008.
- [26] S. Bechtel, N. Gilbert, H.G. Wagner. Grundlagenuntersuchungen zur Herstellung von Öl/Wasser-Emulsionen im Ultraschallfeld. *Chemie Ingenieur Technik*, 71 (8): 810–817, 1999.
- [27] S. Bechtel, N. Gilbert, H.G. Wagner. Grundlagenuntersuchungen zur Herstellung von Emulsionen im Ultraschallfeld—Teil 2. *Chemie Ingenieur Technik*, 72 (5): 451–457, 2000.
- [28] G.T. Vladisavljevic and R.A. Williams. Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membranes. *Advances in colloid and interface science*, 113 (1): 1–20, 2005.
- [29] S. Freitas, A. Walz, H.P. Merkle, B. Gander. Solvent extraction employing a static micromixer: a simple, robust and versatile technology for the microencapsulation of proteins. *Journal of microencapsulation*, 20 (1): 67–85, 2003.
- [30] G.I. Taylor. The viscosity of a fluid containing small drops of another fluid. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 138 (834): 41–48, 1932.

- [31] H.P. Grace. Dispersion phenomena in high viscosity immiscible fluid systems and application of static mixers as dispersion devices in such systems. *Chemical Engineering Communications*, 14 (3): 225–277, 1982.
- [32] B.J. Bentley and L.G. Leal. An experimental investigation of drop deformation and breakup in steady, two-dimensional linear flows. *Journal of Fluid Mechanics*, 167 (1): 241–283, 1986.
- [33] S. Guido, F. Greco, M. Villone. Experimental determination of drop shape in slow steady shear flow. *Journal of colloid and interface science*, 219 (2): 298–309, 1999.
- [34] V. Cristini, S. Guido, A. Alfani, J. Bawdziewicz, M. Loewenberg. Drop breakup and fragment size distribution in shear flow. *Journal of rheology*, 47: 1283, 2003.
- [35] J.T. Davies. Drop sizes of emulsions related to turbulent energy dissipation rates. *Chemical engineering science*, 40 (5): 839–842, 1985.
- [36] J.O. Hinze. Fundamentals of the hydrodynamic mechanism of splitting in dispersion processes. *AIChE Journal*, 1 (3): 289–295, 1955.
- [37] B. Koglin, J. Pawlowski, H. Schnöring. Kontinuierliches Emulgieren mit Rotor/Stator-Maschinen: Einfluß der volumenbezogenen Dispergierleistung und der Verweilzeit auf die Emulsionsfeinheit. *Chemie Ingenieur Technik*, 53 (8): 641–647, 1981.
- [38] H. Karbstein and H. Schubert. Developments in the continuous mechanical production of oil-in-water macro-emulsions. *Chemical engineering and processing*, 34 (3): 205–211, 1995.
- [39] H. Schubert and R. Engel. Product and formulation engineering of emulsions. *Chemical Engineering Research and Design*, 82 (9): 1137–1143, 2004.
- [40] M.H. Pahl and E. Muschelknautz. Einsatz und Auslegung statischer Mischer. *Chemie Ingenieur Technik*, 51 (5): 347–364, 1979.
- [41] A.W. Etchells III and C.F. Meyer. *Handbook of Industrial Mixing*, Chapter Mixing in pipelines, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 391–479, 2004.
- [42] M. Zlokarnik. Problems in the application of dimensional analysis and scale-up of mixing operations. *Chemical Engineering Science*, 53 (17): 3023–3030, 1998.
- [43] R.K. Thakur, C. Vial, K.D.P. Nigam, E.B. Nauman, G. Djelveh. Static Mixers in the Process Industries—A Review. *Chemical Engineering Research and Design*, 81 (7): 787–826, 2003.
- [44] S. Middleman. Drop size distributions produced by turbulent pipe flow of immiscible fluids through a static mixer. *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, 13 (1): 78–83, 1974.
- [45] A.M. Al Taweel and L.D. Walker. Liquid dispersion in static in-line mixers. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 61 (4): 527–533, 1983.
- [46] P.D. Berkman and R.V. Calabrese. Dispersion of viscous liquids by turbulent flow in a static mixer. *AIChE Journal*, 34 (4): 602–609, 1988.
- [47] P.A. Haas. Turbulent dispersion of aqueous drops in organic liquids. *AIChE Journal*, 33 (6): 987–995, 1987.

- [48] L. Fradette, P. Tanguy, H.Z. Li, L. Choplin. Liquid/liquid viscous dispersions with a SMX static mixer. *Chemical Engineering Research and Design*, 85 (3): 395–405, 2007.
- [49] P. Morançais, K. Hirech, G. Carnelle, J. Legrand. Friction factor in static mixer and determination of geometric parameters of SMX Sulzer mixers. *Chemical Engineering Communications*, 171 (1): 77–93, 1999.
- [50] J. Legrand, P. Morançais, G. Carnelle. Liquid-liquid dispersion in an SMX-Sulzer static mixer. *Chemical Engineering Research and Design*, 79 (8): 949–956, 2001.
- [51] P.K. Das, J. Legrand, P. Morançais, G. Carnelle. Drop breakage model in static mixers at low and intermediate Reynolds number. *Chemical engineering science*, 60 (1): 231–238, 2005.
- [52] S. Slomkowski, J.V. Alemán, R.G. Gilbert, M. Hess, K. Horie, R.G. Jones, P. Kubisa, I. Meisel, W. Mormann, S. Penczek, et al. Terminology of polymers and polymerization processes in dispersed systems (IUPAC recommendations 2011). *Pure and Applied Chemistry*, 83 (12): 2229, 2011.
- [53] X. Luan. *Biodegradable Microparticle and In Situ Microparticle Systems*. PhD thesis, Freie Universität Berlin, 2005.
- [54] F. Burkersroda, L. Schedl, A. Göpferich. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. *Biomaterials*, 23 (21): 4221–4231, 2002.
- [55] P.B. Malafaya, G.A. Silva, R.L. Reis. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Advanced drug delivery reviews*, 59 (4-5): 207–233, 2007.
- [56] S. Maul and S. Schmidt. Mikropartikel - Arzneiformen zur parenteralen Applikation. 2003.
- [57] Safety Data Sheet RESOMER® RG 756 S, 2008.
- [58] A. Chakrapani. *Processing and characterization of polymer microparticles for controlled drug delivery systems*. PhD thesis, The Ohio State University, 2006.
- [59] D.K. Gilding and A.M. Reed. Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly (lactic acid) homo- and copolymers: 1. *Polymer*, 20 (12): 1459–1464, 1979.
- [60] A. Schindler and D. Harper. Polylactide. II. viscosity–molecular weight relationships and unperturbed chain dimensions. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 17 (8): 2593–2599, 1979.
- [61] N02-06: Molecular Weight of RESOMER®, 2006.
- [62] R.A. Jain. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide)(PLGA) devices. *Biomaterials*, 21 (23): 2475–2490, 2000.
- [63] H.K. Chan and N.Y.K. Chew. Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma. *Advanced drug delivery reviews*, 55 (7): 793–805, 2003.
- [64] N. Kiss, G. Brenn, D. Suzzi, S. Scheler, H. Jennewein, J. Wieser, J. Khinast. The influence of process parameters on the properties of PLGA-microparticles produced by the emulsion extraction method. *AIChE Journal*, Submitted, 2012.

- [65] R. Jeyanthi, B.C. Thanoo, R.C. Metha, P.P. DeLuca. Effect of solvent removal technique on the matrix characteristics of polylactide/glycolide microspheres for peptide delivery. *Journal of Controlled Release*, 38 (2-3): 235–244, 1996.
- [66] S. Mao, J. Xu, C. Cai, O. Germershaus, A. Schaper, T. Kissel. Effect of wov process parameters on morphology and burst release of fitc-dextran loaded PLGA microspheres. *International journal of pharmaceutics*, 334 (1-2): 137–148, 2007.
- [67] S. Freiberg and X.X. Zhu. Polymer microspheres for controlled drug release. *International journal of pharmaceutics*, 282 (1-2): 1–18, 2004.
- [68] D. Klose, F. Siepman, K. Elkharraz, S. Krenzlin, J. Siepman. How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles. *International journal of pharmaceutics*, 314 (2): 198–206, 2006.
- [69] H. Sah. Microencapsulation techniques using ethyl acetate as a dispersed solvent: effects of its extraction rate on the characteristics of PLGA microspheres. *Journal of controlled release*, 47 (3): 233–245, 1997.
- [70] W.I. Li, K.W. Anderson, R.C. Mehta, P.P. Deluca. Prediction of solvent removal profile and effect on properties for peptide-loaded PLGA microspheres prepared by solvent extraction/evaporation method. *Journal of controlled release*, 37 (3): 199–214, 1995.
- [71] K. Vay, S. Scheler, W. Frieß. New insights into the pore structure of Poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres. *International journal of pharmaceutics*, 402: 20–26, 2010.
- [72] S.L. Lyons. Preparation of microparticles having a selected release profile, 11 2005.
- [73] N. Kiss, G. Brenn, H. Pucher, J. Wieser, S. Scheler, H. Jennewein, D. Suzzi, J. Khinast. Formation of O/W emulsions by static mixers for pharmaceutical applications. *Chemical Engineering Science*, 66: 5084–5094, 2011.
- [74] R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney. *Perry's chemical engineers' handbook*, 7th edition. McGraw-Hill New York, 1984.
- [75] LAUDA. *Manual Tropfenvolumensiemeter TVT 1*.
- [76] A.N. Sembira, J.C. Merchuk, D. Wolf. Characteristics of a motionless mixer for dispersion of immiscible fluids–I. A modified electroresistivity probe technique. *Chemical Engineering Science*, 41 (3): 445–455, 1986.
- [77] <http://www.sympatec.com/DE/LaserDiffraction/CUVETTE.html>.
- [78] W. Witt, T. Stübinger, U. Köhler, J. List, J. Jordan. Partikelgrößenanalyse mit absoluter Genauigkeit. *Chemie Ingenieur Technik*, 84: 21–222, 2012.
- [79] M. Heuer. Verfahren zur Berechnung der Partikelgrößenverteilungen aus Beugungsspektren. In *Vortrag bei der 3. Fachtagung "Granulometrie"*, 1983.
- [80] http://www.malvern.de/processger/systems/laser_diffraction/technology/technology.htm
- [81] RAW Haul. Bestimmung kleiner Oberflächengrößen durch Krypton-Adsorption. *Angewandte Chemie*, 68 (7): 238–243, 1956.
- [82] M. Zlokarnik. *Scale-up: Modellübertragung in der Verfahrenstechnik*, 2nd edition. WILEY-VCH, 2005.
- [83] Johannes Khinast. Lecture notes pharmaceutical engineering II, 2010.

- [84] P. Taylor. The effect of an anionic surfactant on the rheology and stability of high volume fraction O/W emulsion stabilized by PVA. *Colloid & Polymer Science*, 274 (11): 1061–1071, 1996.
- [85] K. Schalper, S. Harnisch, R.H. Müller, G.E. Hildebrand. Preparation of microparticles by micromixers: Characterization of oil/water process and prediction of particle size. *Pharmaceutical research*, 22 (2): 276–284, 2005.
- [86] U. El-Jaby, M. Cunningham, T.F.L. McKenna. Continuous production of miniemulsions using in-line SMX elements. *AIChE Journal*, 57: 1585–1594, 2010.
- [87] H.A. Stone. Dynamics of drop deformation and breakup in viscous fluids. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 26 (1): 65–102, 1994.
- [88] M. Tjahjadi, HA Stone, JM Ottino. Satellite and subsatellite formation in capillary breakup. *Journal of Fluid Mechanics*, 243: 297–297, 1992.
- [89] H. Karbstein and H. Schubert. Einflussparameter auf die Auswahl einer Maschine zum Erzeugen feindisperser O/W-Emulsionen. *Chemie Ingenieur Technik-CIT*, 67 (5): 616–619, 1995.
- [90] E.L. Paul, V.A. Atiemo-Obeng, S.M. Kresta, editors. *Handbook of industrial mixing: science and practice*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2004.
- [91] J.P. Gingras, L. Fradette, P. Tanguy, J. Bousquet. Inline bitumen emulsification using static mixers. *Ind. Eng. Chem. Res*, 46 (8): 2618–2627, 2007.
- [92] F. Theron, N. Le Sauze, A. Ricard. Turbulent Liquid- Liquid Dispersion in Sulzer SMX Mixer. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 49: 623–632, 2010.
- [93] K. Hanjalic, M. Popovac, M. Hadžiabdic. A robust near-wall elliptic-relaxation eddy-viscosity turbulence model for CFD. *International journal of heat and fluid flow*, 25 (6): 1047–1051, 2004.
- [94] PA Durbin. Near-wall turbulence closure modeling without “damping functions”. *Theoretical and Computational Fluid Dynamics*, 3 (1): 1–13, 1991.
- [95] J.K. Dukowicz. Quasi-steady droplet phase change in the presence of convection. Technical report, Los Alamos Scientific Lab., NM (USA), 1979.
- [96] P. Lal, S. Kumar, S.N. Upadhyay, Y.D. Upadhya. Solid-liquid mass transfer in agitated newtonian and non-newtonian fluids. *Industrial & engineering chemistry research*, 27 (7): 1246–1259, 1988.
- [97] G. Brenn. Vorlesungsskriptum Stoffübertragung, 2008.
- [98] H. Hamishehkar, J. Emami, A.R. Najafabadi, K. Gilani, M. Minaiyan, H. Mahdavi, A. Nokhodchi. The effect of formulation variables on the characteristics of insulin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres prepared by a single phase oil in oil solvent evaporation method. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 74 (1): 340–349, 2009.
- [99] H. Katou, A.J. Wandrey, B. Gander. Kinetics of solvent extraction/evaporation process for PLGA microparticle fabrication. *International Journal of Pharmaceutics*, 364 (1): 45–53, 2008.
- [100] Stefan Radl. Lecture notes pharmaceutical multiphase reactors, 2010.
- [101] R. Geisler, A. Mersmann, H. Voit. Makro-und Mikromischen im Rührkessel. *Chemie Ingenieur Technik*, 60 (12): 947–955, 1988.

- [102] G. Brenn. Concentration fields in evaporating droplets. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 48 (2): 395–402, 2005.
- [103] K. Vay, W. Frieß, S. Scheler. A detailed view of microparticle formation by in-process monitoring of the glass transition temperature. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012.
- [104] D.E. Hutchings and A. Sakr. Influence of pH and plasticizers on drug release from ethylcellulose pseudolatex coated pellets. *Journal of pharmaceutical sciences*, 83 (10): 1386–1390, 1994.
- [105] Jacobsen. *Arzneiformenlehre*. Weißensee Verlag, 2010.
- [106] H. Lüllmann and K. Mohr. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen-Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker*. Georg Thieme Verlag, 2006.
- [107] D. Arzneibuch. Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), Amtl. Ausgabe in der jeweils geltenden Fassung.

Anhang

7.1 Ergebnisse der Viskositätsmessungen der dispersen Phase bei 100 s^{-1}

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	25,807	25,771	25,765
2	30	25,768	25,721	25,739
3	45	25,751	25,709	25,737
4	60	25,753	25,702	25,745
5	75	25,737	25,704	25,764
6	90	25,729	25,695	25,742
7	105	25,724	25,698	25,775
8	120	25,714	25,692	25,788

Tabelle 7.1 $c_{\text{PLGA}}=0,067 \text{ g/ml}$

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	176,411	174,639	173,394
2	30	176,032	174,325	173,101
3	45	175,745	174,133	172,864
4	60	175,461	173,992	172,696
5	75	175,209	173,817	172,588
6	90	175,002	173,624	172,461
7	105	174,851	173,471	172,292
8	120	174,710	173,354	172,133

Tabelle 7.2 $c_{\text{PLGA}}=0,122 \text{ g/ml}$

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	409,958	410,962	410,005
2	30	410,270	410,714	409,926
3	45	410,415	410,516	409,852
4	60	410,395	410,302	409,765
5	75	410,348	410,260	409,795
6	90	410,396	410,297	409,915
7	105	410,524	410,138	409,960
8	120	411,001	409,984	409,847

Tabelle 7.3 $c_{\text{PLGA}}=0,155 \text{ g/ml}$

7.2 Fließkurvenmessung der dispersen Phase

Messpunkt	Scherrate [1/s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	5	26,651	25,804	27,349
2	57,4	26,277	25,604	25,777
3	110	25,831	25,343	25,426
4	162	25,515	25,116	25,316
5	214	25,315	24,959	25,190
6	267	25,130	24,845	25,056
7	319	24,994	24,777	24,959
8	372	24,914	24,681	24,891
9	424	24,827	24,620	24,830
10	476	24,757	24,577	24,756
11	529	24,700	24,569	24,697
12	581	24,639	24,471	24,620
13	633	24,551	24,400	24,505
14	686	24,440	24,278	24,364
15	738	24,309	24,123	24,211
16	790	24,129	23,969	24,018
17	843	23,932	23,801	23,819
18	895	23,737	23,627	23,631
19	948	23,541	23,460	23,465
20	1000	23,393	23,277	23,346

Tabelle 7.4 $c_{PLGA}=0,067$ g/ml

Messpunkt	Scherrate [1/s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	5	157,049	154,055	152,349
2	57,4	156,601	154,577	152,846
3	110	157,165	155,185	153,160
4	162	156,585	154,848	152,500
5	214	155,077	153,469	150,984
6	267	153,192	151,787	149,416
7	319	151,734	150,358	148,134
8	372	150,450	149,079	146,883
9	424	149,329	148,012	145,872
10	476	148,353	147,084	145,056
11	529	147,584	146,326	144,297
12	581	146,895	145,650	143,667
13	633	146,266	145,079	143,136
14	686	145,723	144,564	142,656
15	738	145,233	144,074	142,233
16	790	144,782	143,659	141,856
17	843	144,368	143,254	141,501
18	895	144,008	142,898	141,150
19	948	143,655	142,576	140,828
20	1000	143,348	142,243	140,520

Tabelle 7.5 $c_{PLGA}=0,122$ g/ml

Messpunkt	Scherrate [1/s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	5	419,300	417,410	441,595
2	57,4	415,779	415,760	421,290
3	110	411,987	412,261	414,533
4	162	409,544	411,478	409,882
5	214	408,624	411,652	408,084
6	267	407,892	411,765	406,740
7	319	407,042	411,161	405,500
8	372	405,743	409,591	404,103
9	424	403,917	407,221	402,632
10	476	401,808	404,259	401,008
11	529	399,459	401,010	399,121
12	581	396,945	397,631	397,096
13	633	394,293	394,247	394,954
14	686	391,564	391,045	392,736
15	738	388,878	388,023	390,529
16	790	386,247	385,233	388,286
17	843	383,823	382,548	386,066
18	895	381,505	380,093	383,858
19	948	379,252	377,760	381,785
20	1000	377,083	375,628	379,762

Tabelle 7.6 $c_{PLGA}=0,155$ g/ml7.3 Viskositätsmessung der kontinuierlichen Phase bei 100 s^{-1}

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	1,426	1,418	1,413
2	30	1,426	1,416	1,412
3	45	1,428	1,416	1,412
4	60	1,433	1,417	1,412
5	75	1,437	1,418	1,414
6	90	1,428	1,414	1,411
7	105	1,425	1,413	1,410
8	120	1,425	1,414	1,410

Tabelle 7.7 $w_{PVA}=0$ %m/m

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	2,216	2,215	2,212
2	30	2,212	2,214	2,212
3	45	2,213	2,211	2,214
4	60	2,213	2,211	2,212
5	75	2,215	2,212	2,210
6	90	2,213	2,215	2,211
7	105	2,211	2,212	2,213
8	120	2,212	2,211	2,213

Tabelle 7.8 $w_{PVA}=0,5$ %m/m

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	3,250	3,241	3,235
2	30	3,252	3,238	3,233
3	45	3,248	3,236	3,232
4	60	3,244	3,236	3,231
5	75	3,243	3,238	3,234
6	90	3,246	3,236	3,234
7	105	3,240	3,232	3,232
8	120	3,237	3,231	3,230

Tabelle 7.9 $w_{PVA}=1\ %m/m$

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	6,574	6,693	6,694
2	30	6,615	6,693	6,691
3	45	6,636	6,695	6,689
4	60	6,650	6,694	6,688
5	75	6,667	6,691	6,689
6	90	6,679	6,691	6,692
7	105	6,682	6,691	6,690
8	120	6,684	6,693	6,688

Tabelle 7.10 $w_{PVA}=2\ %m/m$

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	14,518	14,548	14,576
2	30	14,525	14,550	14,574
3	45	14,527	14,556	14,575
4	60	14,530	14,554	14,579
5	75	14,533	14,554	14,584
6	90	14,538	14,557	14,582
7	105	14,543	14,561	14,583
8	120	14,543	14,568	14,587

Tabelle 7.11 $w_{PVA}=3\ %m/m$

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	24,566	24,532	24,555
2	30	24,546	24,531	24,565
3	45	24,533	24,534	24,569
4	60	24,534	24,543	24,564
5	75	24,539	24,542	24,562
6	90	24,536	24,536	24,569
7	105	24,527	24,539	24,581
8	120	24,526	24,546	24,584

Tabelle 7.12 $w_{PVA}=4\ %m/m$

Messpunkt	Zeit [s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	15	48,699	48,573	48,653
2	30	48,572	48,506	48,580
3	45	48,512	48,478	48,570
4	60	48,479	48,466	48,564
5	75	48,486	48,468	48,570
6	90	48,472	48,496	48,594
7	105	48,453	48,506	48,611
8	120	48,434	48,502	48,613

Tabelle 7.13 $w_{PVA}=5\text{ %m/m}$

7.4 Fließkurvenmessung der kontinuierlichen Phase

Messpunkt	Scherrate [1/s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	5	14,524	14,380	13,057
2	57,4	12,424	12,647	12,532
3	110	12,362	12,544	12,472
4	162	12,340	12,534	12,450
5	214	12,326	12,517	12,440
6	267	12,335	12,487	12,415
7	319	12,331	12,444	12,393
8	372	12,349	12,423	12,345
9	424	12,626	12,399	12,301
10	476	12,793	12,392	12,273
11	529	12,833	12,481	12,223
12	581	12,825	12,647	12,188
13	633	12,811	12,694	12,148
14	686	12,777	12,685	12,112
15	738	12,706	12,640	12,099
16	790	12,654	12,577	12,056
17	843	12,567	12,490	12,041
18	895	12,503	12,426	11,988
19	948	12,442	12,361	11,942
20	1000	12,351	12,317	11,919

Tabelle 7.14 $w_{PVA}=3\text{ %m/m}$

Messpunkt	Scherrate [1/s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	5	25,178	23,903	23,580
2	57,4	24,784	22,402	21,804
3	110	24,543	22,368	21,753
4	162	24,205	22,325	21,733
5	214	23,804	22,280	21,713
6	267	23,496	22,250	21,706
7	319	23,249	22,202	21,686
8	372	23,104	22,149	21,672
9	424	23,012	22,106	21,659
10	476	22,924	22,049	21,625
11	529	22,870	21,999	21,608
12	581	22,791	21,938	21,569
13	633	22,706	21,884	21,532
14	686	22,613	21,823	21,489
15	738	22,489	21,739	21,417
16	790	22,406	21,693	21,381
17	843	22,300	21,623	21,317
18	895	22,239	21,582	21,289
19	948	22,181	21,543	21,262
20	1000	22,107	21,470	21,205

Tabelle 7.15 $w_{PVA}=4\text{ \%m/m}$

Messpunkt	Scherrate [1/s]	Viskosität [mPas]		
		Messung #1	Messung #2	Messung #3
1	5	46,282	48,282	45,964
2	57,4	45,915	45,786	45,760
3	110	46,810	46,899	46,739
4	162	47,126	47,171	47,220
5	214	46,902	46,928	46,994
6	267	46,642	46,703	46,731
7	319	46,417	46,484	46,504
8	372	46,232	46,239	46,312
9	424	46,023	46,028	46,087
10	476	45,795	45,814	45,839
11	529	45,571	45,552	45,575
12	581	45,307	45,246	45,247
13	633	44,975	44,891	44,843
14	686	44,600	44,504	44,459
15	738	44,237	44,131	44,133
16	790	43,887	43,829	43,806
17	843	43,586	43,540	43,519
18	895	43,313	43,277	43,259
19	948	43,066	43,043	43,027
20	1000	42,868	42,800	42,844

Tabelle 7.16 $w_{PVA}=5\text{ \%m/m}$

7.5 Kalibrationsgeraden für die Restlösemittelgehaltsmessungen, gemessen mittels Gaschromatographie

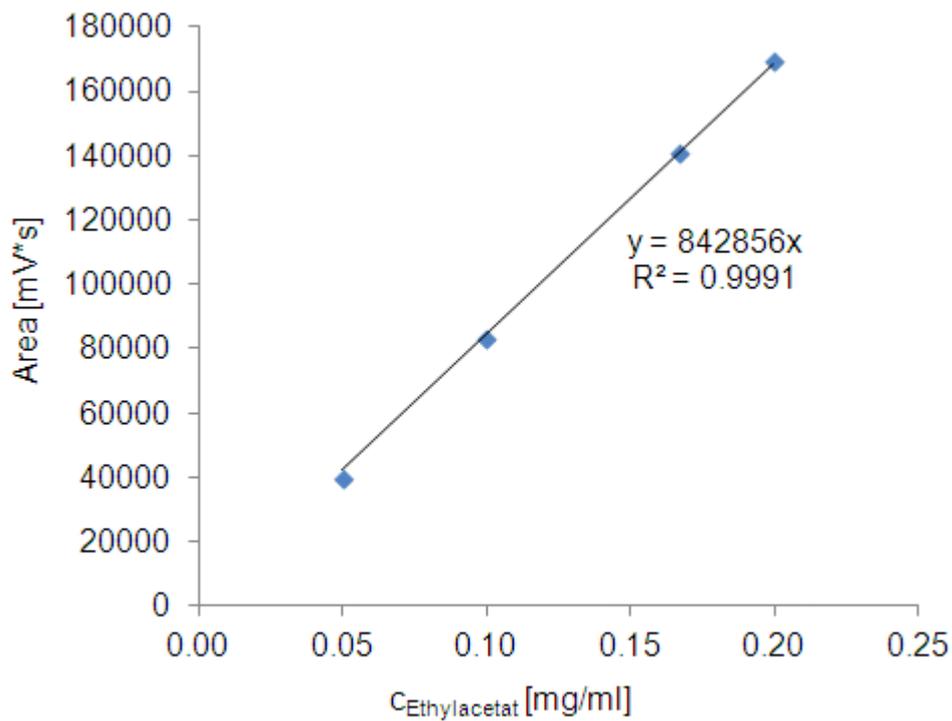


Abbildung 7.1 Kalibrationsgerade für Ethylacetat

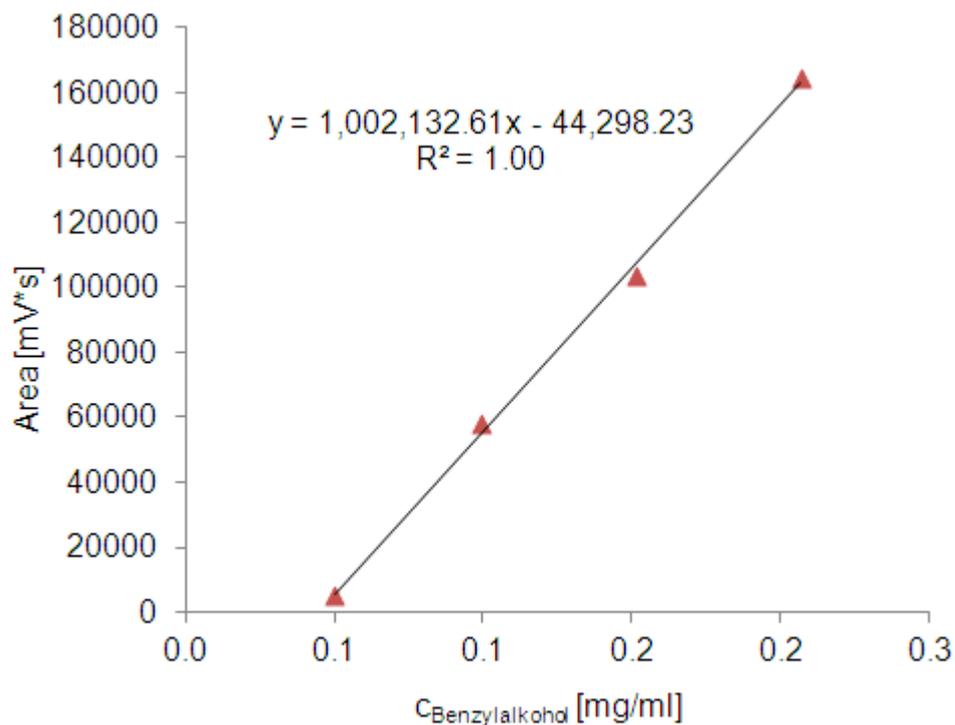


Abbildung 7.2 Kalibrationsgerade für Benzylalkohol

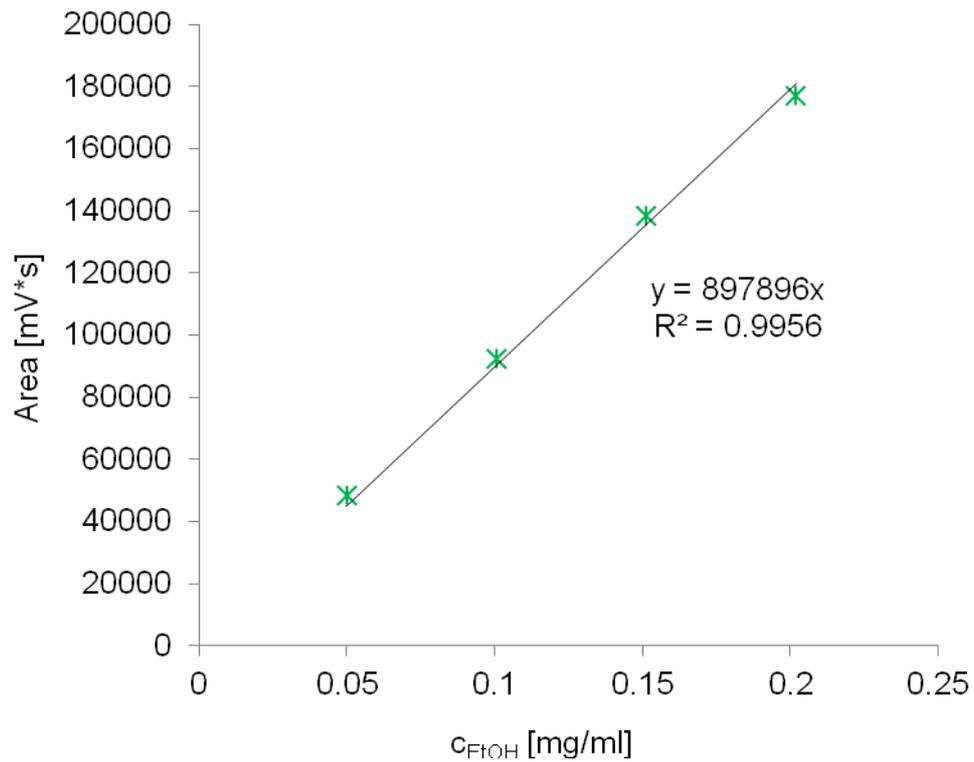


Abbildung 7.3 Kalibrationsgerade für Ethanol

7.6 HPLC-Referenzmessung des Wirkstoffs

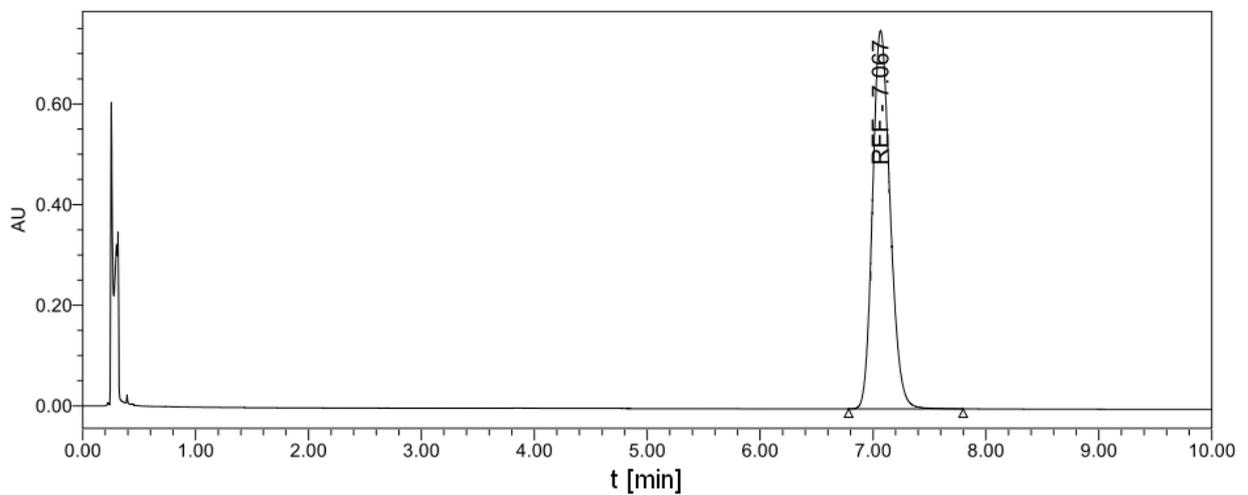


Abbildung 7.4 HPLC-Chromatogramm des Wirkstoffs

Integrationswert des Wirkstoffs in der Referenzlösung: $IV_{\text{R}}=8131313$

Retentionszeit des Wirkstoffs: $t_{\text{ret}}=7,067$ min