

3 Materialien

3.1 Lipide

3.1.1 Cetylpalmitat

Cetylpalmitat (Cutina CP, Henkel, Düsseldorf) („künstliches Walrat“) ist ein Wachs, das hauptsächlich aus Hexadecylhexadecanoat ($C_{32}H_{64}O_2$), einem Ester aus Cetylalkohol und Palmitinsäure, besteht. Weiter, zu einem geringeren Anteil enthaltene, Komponenten sind Myristin- und Stearinsäure als Säurekomponenten bzw. Myristyl- und Stearylalkohol als Alkoholkomponenten. Die Einzelbestandteile besitzen GRAS-Status („Generally Recognized as Safe“), jedoch ist die Substanz Cetylpalmitat an sich nicht in der Lebensmittelzusatzstoffliste der FDA (2005) registriert. Für Cetylpalmitat ist das Vorliegen von zwei Modifikationen bekannt, deren Tropfpunkte im DAB 2001 mit 52,4-52,9°C bzw. 53,2-53,8°C angegeben werden. Es wird als Konsistenzgeber in Salben, Cremes und flüssigen Emulsionen eingesetzt (Fiedler, 1996). Außerdem wurde Cetylpalmitat erfolgreich eingesetzt, um Coenzym Q10 zu verkapseln (Dingler, 1998).

3.1.2 Compritol 888 ATO

Compritol 888 ATO ist ein Handelsprodukt der Firma Gattefossé (Weil am Rhein). Als Hauptkomponenten liegen Glyceroltribehenat (28-32%), Glyceroldibehenat (52-54%) und Glycerolmonobehenat (12-18%) vor. Die Behensäure (C_{22} , gesättigt) ist mit 85% die Hauptfettsäurekomponente, des weiteren werden auch kürzere Fettsäuren gefunden (C_{16} - C_{20}). Compritol entspricht der US/NF XVII-Monographie „Glyceryl behenate“ und wird nach INCI („International Nomenclature of Cosmetic Ingredients“) missverständlich als Tribehenin bezeichnet. Der gelagerte Rohstoff liegt in der β' Modifikation vor. Als Tropfpunkt werden vom Hersteller 69-74°C angegeben. Auch dieses Produkt besitzt GRAS-Status (FDA, 2005) und wird hauptsächlich in Emulsionen als Konsistenzgeber eingesetzt (Fiedler, 1996).

3.1.3 Witepsol E 85

Witepsole sind Handelsprodukte der Firma Sasol (Witten). Es sind weiße, geruchlose Hartfette, bestehend aus aufgereinigten Glyceriden pflanzlicher, gesättigter und unverzweigter C_{12} - C_{18} Fettsäuren (v. a. Laurinsäure). Sie werden vor allem als

Suppositorien-Grundmassen eingesetzt und haben da - aufgrund diverser Vorteile als semisynthetisches Fett - die Kakaobutter als Grundlage fast vollständig verdrängt. Witepsole der E-Reihe besitzen einen Schmelzpunkt, der über der Körpertemperatur liegt (E85: zwischen 42°C und 44°C), weshalb sie in erster Linie mit Wirkstoffen oder Hilfsstoffen eingesetzt werden, die den Schmelzpunkt erniedrigen. Witepsol E 85 enthält einen hohen Triglyceridanteil (ca. 90%) und entspricht der Monographie Hartfett („Adeps solidus“) des Ph. Eur. 2000.

3.1.4 Dynasan 118

Dynasane sind wie Witepsole Handelsprodukte der Firma Sasol (Witten) mit einem noch höheren Triglyceridanteil von über 95%. Die Triglyceride enthalten ausschließlich gesättigte, geradzahlige und unverzweigte Fettsäuren. In Dynasan 118 liegt als Fettsäurekomponente Stearinsäure vor (Tristearin). Aufgrund der homogenen Zusammensetzung sind Dynasane hochkristallin und weisen eine ausgeprägte Unterkühlungstendenz auf (Westesen und Bunjes, 1995). Der Schmelzbereich von Dynasan 118 liegt zwischen 70°C und 73°C. Da die Bestandteile der Dynasane physiologisch vorkommende Substanzen sind, sind diese Fette als toxikologisch unproblematisch einzustufen. Alle Dynasan-Typen weisen einen LD₅₀-Wert der Ratte von mehr als 5 g/kg Körpergewicht auf (Sasol, 2003), jedoch nur Tristearin besitzt GRAS-Status (FDA, 2005). Eingesetzt werden sie z. B. bei der Tablettierung als Gleitmittel, als Konsistenzregulator in dermalen Formulierungen und in Pudern als fettende Komponente (Fiedler, 1996).

3.1.5 Stearinsäure

Stearinsäure (Octadecansäure) wurde von der Firma Sigma (St. Louis, USA) bezogen. Es besteht aus einem Gemisch gesättigter Fettsäuren, hauptsächlich aus Stearin- und Palmitinsäure (Summe der beiden ca. 90%, > 40% Stearinsäure). Der Schmelzbereich liegt zwischen 52°C und 70°C. Stearinsäure kommt in großen Mengen in Form von Glyceriden in festen oder halbfesten tierischen und pflanzlichen Fetten und Ölen vor und genießt ebenfalls GRAS-Status (FDA, 2005). In der pharmazeutischen Technologie findet Stearinsäure Verwendung bei der Tablettierung als Schmier- und Formtrennmittel und bei Salben als Konsistenzgeber.

keine Hämolyse (Dosen bis zu 6 g/kg werden ohne jede Reaktion toleriert (Vasko et al., 1972)), weshalb es auch als Emulgator für parenterale Zubereitungen verwendet wird.

Tabelle 3.2-1 listet die in dieser Arbeit verwendeten Block-Copolymere und ihre Kennzahlen auf, wobei (n) für die Anzahl der Ethylenoxid (EO)-Einheiten und (m) für die Anzahl der Propylenoxid (PO)-Einheiten steht.

Tab. 3.2-1: Verwendete Block-Copolymere mit entsprechenden Handelsnamen, Hersteller und Kennzahlen (MW = Molekulargewicht, HLB = Hydrophilic-Lipophilic-Balance)

	Hersteller	MW	(n)	(m)	HLB-Wert
Poloxamer 184 (Synperonic L64)	C. H. Erbslöh (Düsseldorf)	2900	13	30	15
Poloxamer 235 (Synperonic P85)	C. H. Erbslöh (Düsseldorf)	4600	27	39	16
Poloxamer 237 (Synperonic F87)	ICI Surfactants (Eversberg, Belgien)	7700	62	35	24
Poloxamer 188 (Lutrol F68)	BASF (Ludwigshafen)	8350	75	30	29
Poloxamer 238 (Synperonic F88)	ICI Surfactants (Eversberg, Belgien)	10800	97	39	28
Poloxamer 407 (Synperonic F127)	C. H. Erbslöh (Düsseldorf)	11500	98	67	22
Poloxamer 338 (Synperonic F108)	ICI Surfactants (Eversberg, Belgien)	14000	128	54	> 24
Poloxamine 908 (Tetronic 908)	ICI Surfactants (Eversberg, Belgien)	25000	121	16	> 24

3.2.1.2 Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester (Polysorbate)

POE-Sorbitanfettsäureester (abgekürzt Polysorbate, Handelsname Tween®) sind Mischungen von Partialestern des Sorbitans und seiner Anhydride mit Fettsäuren, die mit 20 mol Ethylenoxid pro mol Sorbitan copolymerisiert sind (Abb. 3.2-2). Es sind nichtionische, sterische O/W-Emulgatoren und Lösungsvermittler mit geringer Toxizität (Fiedler, 1996). Vor allem Polysorbat 80 (Tween 80) ist als Hilfsstoff in zahlreichen oralen (z. B. Adalat®) und parenteralen (z. B. Cordarex®) Arzneimitteln zugelassen (RoteListe®, 2005).

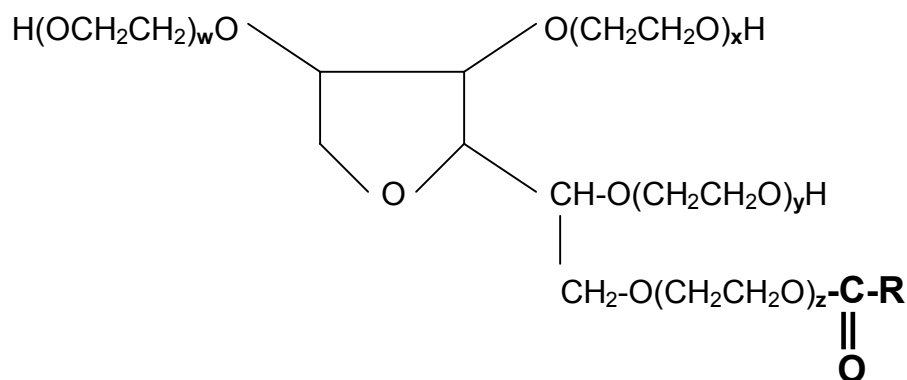


Abb. 3.2-2: Strukturformel der Polysorbate. Die Polymerisationsgrade $w + x + y + z$ entsprechen einem Durchschnittswert von 20. Je länger der Fettsäurerest R im Molekül ist, desto lipophiler wird das Tensid und desto kleiner wird sein HLB-Wert.

Folgende Polysorbate wurden von der Firma ICI Surfactants (Eversberg, Belgien) bezogen und in der Arbeit verwendet:

Polysorbat 20 (Tween 20)	POE-20-Sorbitanmonolaurat	HLB 16,7
Polysorbat 40 (Tween 40)	POE-20-Sorbitanmonopalmitat	HLB 15,6
Polysorbat 60 (Tween 60)	POE-20-Sorbitanmonostearat	HLB 14,9
Polysorbat 80 (Tween 80)	POE-20-Sorbitanmonooleat	HLB 15,0

3.2.1.3 Sorbitanfettsäureester

Sorbitanfettsäureester (Handelsname Span[®]) sind Gemische von partiellen Fettsäureestern des Sorbitans und seiner Anhydride mit Fettsäuren. Es sind vorwiegend lipophile, in Wasser nicht lösliche, jedoch dispergierbare Tenside (W/O-Emulgatoren) (Bauer et al., 2002). Span 85 (ICI Surfactants) ist ein Sorbitantrioleat mit einem HLB-Wert von 1,8 (Fiedler, 1996). Es ist eine bernsteinfarbene, zähe Flüssigkeit und gilt als wenig toxischer Emulgator und Lösungsvermittler. In Kombination mit hydrophilen Emulgatoren (z. B. Tween) werden Spans auch zur Stabilisation von O/W-Emulsionen eingesetzt. Span 85 ist unter anderem auch für die intramuskuläre (Fluad[®]) Applikation in Deutschland zugelassen (RoteListe[®], 2005).

3.2.1.4 Tego Care 450

Dieses Produkt der Firma Goldschmidt Personal Care (Essen) besteht aus Polyglyceryl-3-Methylglucosedistearat. Die Besonderheit von Tego Care 450 ist, wie bei den Sorbitanfettsäureestern, das Fehlen von POE als hydrophilem Molekülteil. Es ist ein O/W-Emulgator mit einem HLB-Wert von ca. 12 und wird insbesondere als Emulgator in O/W-Cremes und Lotionen eingesetzt. Dabei ist die Stabilität, bei einem

pH zwischen 4,5 und 8,5, über einen großen Temperaturbereich gegeben (Degussa, 2003).

3.2.1.5 Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride

Cremophor[®] EL ist die Handelsbezeichnung für ein Glycerin-Polyethylenglykol-ricinoleat (Abb. 3.2-3). Es wird hergestellt durch Umsetzung von 1 Mol Ricinusöl (engl. Castor oil) (DAB-Qualität) mit 35 Mol Ethylenoxid (Fiedler, 1996), daher auch die Namen Macrogol-35-glycerolricinoleat (Ph. Eur. 97) oder Polyoxyl-35-Castor Oil (USP/NF). Die Hauptbestandteile von Cremophor EL sind Fettsäureglycerinpolyglykolester und Fettsäurepolyglykolester, welche den hydrophoben Teil des Produktes darstellen. Der kleinere, hydrophile Teil besteht aus Polyethylenglykolen und ethoxyliertem Glycerol. Der HLB-Wert dieses nichtionogenen Emulgators und Solubilisators liegt zwischen 12 und 14.

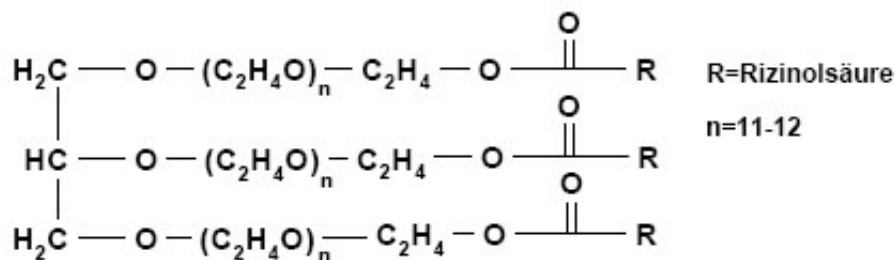


Abb. 3.2-3: Strukturformel des Hauptbestandteils von Cremophor EL (Rizinolsäure-glycerinpolyglykolester).

Cremophor[®] RH 40 ist die Handelsbezeichnung für ein Glycerin-Polyethylenglykoloxystearat. Es ist die hydrierte Form von Cremophor EL und trägt deshalb auch die Bezeichnung Polyoxyethylene hydrogenated castor oil. Es ist ein universell einsetzbarer Lösungsvermittler mit einem HLB-Wert von 14 bis 16. Durch die Hydrierung hat es im Gegensatz zu Cremophor EL nur einen sehr geringen Eigengeruch und -geschmack, weshalb es vor allem bei oralen Zubereitungen Cremophor EL vorgezogen wird.

Beide Produkte wurden von der Firma BASF (Ludwigshafen) bezogen.

3.2.1.6 Eastman Vitamin E TPGS

Eastman Vitamin E TPGS 1000 (D- α -Tocopheryl-Polyethylenglykol-1000-succinat, TPGS) ist ein Handelsprodukt der Firma Eastman (Kingsport, Tennessee, USA) und wird hergestellt durch Veresterung der Carboxylgruppe von D- α -Tocopherylsuccinat mit Polyethylenglykol 1000 (Abb. 3.2-3). Es ist eine wachsartige, weiße bis leicht

Abbauprodukt, welches bei der hydrolytischen Zersetzung der Phospholipide entsteht.

Verwendet wurde Lipoid S75[®], ein nach speziellen Verfahren aufbereitetes Sojalecithin der Firma Lipoid KG (Ludwigshafen). Es enthält einen Phosphatidylcholinanteil von ca. 68%. Der Anteil an Phosphatidylethanolamin bzw. Lysophosphatidylcholin ist mit 7-10% bzw. max. 3% angegeben. Neben den Phospholipiden können laut Hersteller bis zu 15% Glykolipide enthalten sein. Als Fettsäurekomponenten finden sich Palmitinsäure, Stearinsäure, Linolsäure, Ölsäure und Linolensäure.

Für die Herstellung der Fettemulsionen als Träger für das Narkosegas Xenon wurde Eilecithin der Firma B. Braun Melsungen (Melsungen) verwendet.

3.3 Gelatine

Kollagen ist ein Faserprotein des Bindegewebes, aus dem man durch partielle Hydrolyse Gelatine herstellen kann. Je nach verwendetem Herstellungsverfahren und Ausgangsmaterial unterscheidet man zwei verschiedene Gelatine-Typen. Das „saure Verfahren“ mit Schweineschwarten liefert Gelatine Typ A („acid“), bei dem die Säureamidgruppen von Glutamin und Asparagin erhalten bleiben. Der isoelektrische Punkt (pI) liegt bei pH 8,5 bis 9,0. Das kalkalkalische Aufschlussverfahren von Kalbs- oder Rinderhäuten bzw. Knochen (sog. Äscherprozess, der über zwei bis drei Monate geht) liefert den Gelatine Typ B („basic“). Ein Teil der Säureamidgruppen wird hierdurch verseift, sodass der pI hier zwischen pH 4,8 und 5,0 liegt.

Gelatine ist in Form von weißlichen bis schwach gelblichen Blättchen oder in gekörnter Form im Handel, sie ist in kaltem Wasser quellbar und in heißem Wasser löslich. Das Gelbildungsvermögen ist ein wesentliches Qualitätsmerkmal der Gelatine. Es wird mittels einer Konventionsmethode (Bloom-Gelometer als spezieller Penetrometer) bestimmt und in Bloom-Werten angegeben.

Verwendung findet Gelatine vor allem in der Lebensmitteltechnologie zum Gelieren von Nahrungsmitteln (z. B. Gummibärchen, Joghurt, Saft, Aspik) aber auch in der pharmazeutischen Technologie als Bindemittel, Verdickungsmittel und zur Herstellung von Hart- und Weichgelatine kapseln.

Zur Herstellung der in dieser Arbeit untersuchten Gelatine-NP wurde Gelatine Typ A (Sigma, Taufkirchen) verwendet.

3.4 Wasser

Das für die Versuche verwendete Wasser entsprach der Arzneibuchmonographie „Aqua purificata“. Es wurde durch Umkehrosmose gewonnen und mit einer MilliQ Plus Anlage (Millipore, Eschborn) aufgereinigt. Dadurch ergibt sich eine hohe Wasserqualität, die durch einen spezifischem Widerstand von 18 M Ω x cm sowie durch einen TOC (total organic content) von < 10 ppb gekennzeichnet ist.

3.5 Weitere Materialien

Substanz	Hersteller/Bezugsquelle
1,4-Dithioerythritol (DTE)	Merck (Darmstadt)
2,7-Naphtalindisulfonsäure, Dinatriumsalz	Arcos (Geel, Belgien)
2-Butanol	Fluka (Buchs, Schweiz)
Acrylamid	Serva (Heidelberg)
Acrylamid-BIS-Lsg. (37,5 : 1), 30% (w/v)	Serva
Agarose	Bio-Rad (München)
Ammoniaklösung, 25%	Merck
Ammoniumpersulfat	Bio-Rad
Bromphenolblau, Natriumsalz	Merck
3-(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio-1-propansulfat (CHAPS)	Sigma (St. Louis, USA)
Cholamin (2-Aminoethyl-trimethylammoniumchlorid)	Sigma
Citronensäure-Monohydrat	Merck
Dinatriumhydrogenphosphat x 12 H ₂ O	Merck
EDC (1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimid)	Sigma
Essigsäure (99%)	Merck
Ethanol (unvergällt, 96%)	Branntwein-Monopolstelle (Berlin)
Formaldehydlösung (mind. 37%)	Merck
Glutaraldehydlösung (50%)	Merck
Glycerol (87%)	Merck
Glycin	Fluka

Substanz	Hersteller/Bezugsquelle
Harnstoff	Merck
Iodoacetamid	Sigma
Kerosin	Fluka
N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED)	Bio-Rad
Natriumacetat-Trihydrat	Merck
Natriumazid	Merck
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	Merck
Natriumdodecylsulfat (SDS)	Merck
Natriumhydroxid	Fluka
Natriumthiosulfat-Pentahydrat	Merck
Paraffin	Merck
Piperazindiacrylamid (PDA)	Bio-Rad
Resolyte pH 3,5-10 (Electran [®])	BDH Laboratory Supplies (Poole, England)
Salzsäure (37%)	Merck
Silbernitrat	Merck
Thioharnstoff	Merck
TRIS	Merck
