

5 Feste Polymernanopartikel mit Ethylcellulose

Polymerdispersionen werden zurzeit hauptsächlich zum Coaten verschiedenartiger Arzneiformen wie Filmtabletten und Pellets verwendet. Wie bereits einleitend erwähnt, könnten die Solid Polymer Nanoparticle (SPN)-Dispersionen dabei eine Alternative zu den z. B. über Emulsionspolymerisation oder Phaseninversion gewonnenen Latex-Dispersionen darstellen, da die Herstellung mittels Hochdruckhomogenisation einfach, kostengünstig und ohne organische Lösungsmittel erfolgt.

Hauptzielsetzung der im folgenden beschriebenen Untersuchungen war es daher, wässrige Polymersuspensionen im Nanometer- oder kleineren Mikrometerbereich zu entwickeln, die den im Handel befindlichen Dispersionen (z. B. Aquacoat[®]) bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften und Einsatzmöglichkeiten vergleichbar sind.

Auch war von Interesse, wie sich die Polymerpartikel im Vergleich zu den bereits beschriebenen kristallinen und amorphen Substanzen Nifedipin, ADA und Kohle während der Hochdruckhomogenisation verhalten.

Während für die Weiterverarbeitung als gerüstbildende Komponente der Compounds in erster Linie die Frage beantwortet werden sollte, ob die durch Hochdruckhomogenisation gewonnenen Dispersionen mit ausreichend geringer Partikelgröße und auch in höherer Konzentration hergestellt werden können, sollte im Hinblick auf einen möglichen Einsatz als Coating-Suspension versucht werden, die Lagerstabilität zu maximieren.

5.1 Rezepturscreening

Im Rahmen dieses Rezepturscreenings sollte eine Formulierung zur Herstellung einer Suspension mit Ethylcellulose entwickelt und im Hinblick auf ihre Partikelgrößenverteilung und ihre physikalische Stabilität untersucht werden.

5.1.1 Herstellung

Durch Anreiben der Ethylcellulose mit der jeweiligen Tensidlösung wurde zuerst eine Stammsuspension hergestellt. Diese wurde anschließend eine Minute mit dem Ultra-Turrax bei 9500 U/min dispergiert. Der so entstandene Prämix wurde zur Vorzerkleinerung mit dem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 jeweils 2 Zyklen bei 150

bar und bei 500 bar homogenisiert. Dieser Schritt war bei der Verarbeitung von Ethylcellulose besonders wichtig, da die Partikel vor der Homogenisation noch bis zu 1000 μm groß waren und somit sehr schnell zu einer Verstopfung des Ventils hätten führen können. Zum Abschluß folgte die eigentliche Homogenisation, bei 1500 bar über 10 Zyklen. Diese Bedingungen sind deutlich schärfer als die von Specht und Müller beschriebenen Maximaldrücke für Ethylcellulose von 500 bar [60]. Sie wurden jedoch gewählt, da zunächst ohne Erwärmung, d. h. unterhalb der Glasübergangstemperatur gearbeitet wurde, um zu untersuchen, ob allein durch geeignete Hilfsstoffwahl und höheren Druck ein ausreichende Zerkleinerung und Stabilisierung der festen Partikel erfolgen kann.

5.1.2 Rezepturen

Um die Ergebnisse der Rezepturentwicklung besser beurteilen zu können, sollte zunächst das Verhalten von Ethylcellulose während der Hochdruckhomogenisation ohne Zusatz von Tensiden und die Stabilität der erhaltenen Suspension untersucht werden.

Dazu wurde eine Charge mit 10 % Polymer ohne Stabilisatoren unter den oben genannten Bedingungen produziert. Der resultierende Partikelgrößen-Durchmesser der Hauptpopulation (D 50 %) betrug 4,5 μm , die Parameter LD 90 % und LD 95 % lassen mit Werten von 12,0 μm und 16,7 μm eine Aggregation der Partikel vermuten. In Abbildung 5-1 kann man anhand der lichtmikroskopischen Aufnahme auch tatsächlich deutlich die Aggregate erkennen, die aus vielen kleineren Partikeln bestehen.

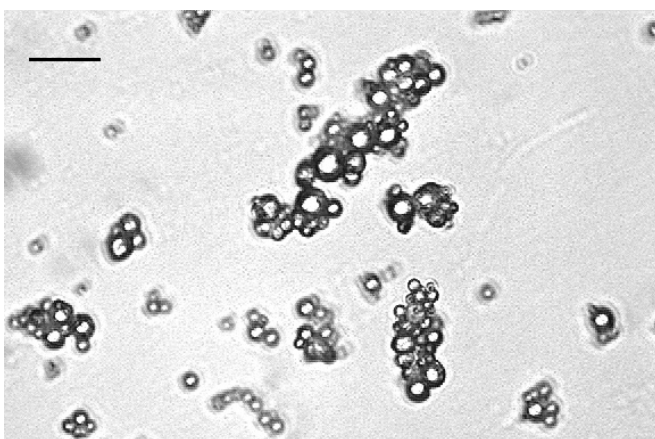


Abbildung 5-1 Lichtmikroskopische Aufnahme der stabilisatorfreien Ethylcellulosecharge, 10 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert. Der Balken entspricht 20 μm .

Es bleibt jedoch festzuhalten, daß die Verarbeitung der Ethylcellulose auch ohne Erwärmen und Stabilisation problemlos möglich war und die Partikelgröße im Vergleich zu der ausschließlich mit dem Ultra-Turrax behandelten Dispersion durch den Homogenisationsschritt deutlich abgenommen hat. Auch liegt der mittlere Durchmesser bereits in dem von Müller und Specht angegebenen, sehr weiten Bereich einer Ethylcellulose Dispersion von 0,1 - 20 µm, der jedoch mit 500 bar erst bei hohen Temperaturen und unter Zusatz eines Weichmachers erreicht wurde.

Um eine optimale Rezeptur zu finden, wurden nun verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichen Stabilisatoren hergestellt. Dabei wurden sowohl einzelne Tenside getestet, als auch Kombinationen verschiedener Tenside, deren stabilisierende Wirkungen auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Die Tabelle 5-1 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzungen der verschiedenen Rezepturen.

Tabelle 5-1: Zusammensetzung der Formulierungen für das Rezepturscreening der Ethylcellulosedispersionen (alle Angaben in % m/m)

Substanz	ECS1	ECS2	ECS3	ECS4	ECS5	ECS6
Ethylcellulose	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Poloxamer 188	1,3	1,0			1,0	
Polysorbat 80		0,5	0,5			
PVA			1,0	1,0		
SDS				0,5	0,5	
Ölsäure						1,2
NaOH						ca. 0,2

5.1.3 Partikelgrößen

Die Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen Dispersionen wurden direkt nach der Produktion (d0), einen Tag nach der Produktion (d1) und sieben Tage nach der Produktion (d7) mit Hilfe der Laserdiffraktometrie bestimmt. Abbildung 5-2 zeigt die Partikelgrößen der verschiedenen Rezepturen jeweils 10 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert und direkt nach der Produktion mittels Laserdiffraktometrie vermessen. Es wird deutlich, daß im Vergleich zur nicht stabilisatorfreien Charge nur eine leichte Absenkung der Partikelgröße erreicht werden konnte. Aufgrund der Partikelgröße der Hauptpopulation der einzelnen Proben wurde auf eine Analyse mittels Photonenkorrelationsspektroskopie verzichtet, da die Werte bereits an der Obergrenze des Meßbereiches dieser Methode liegen.

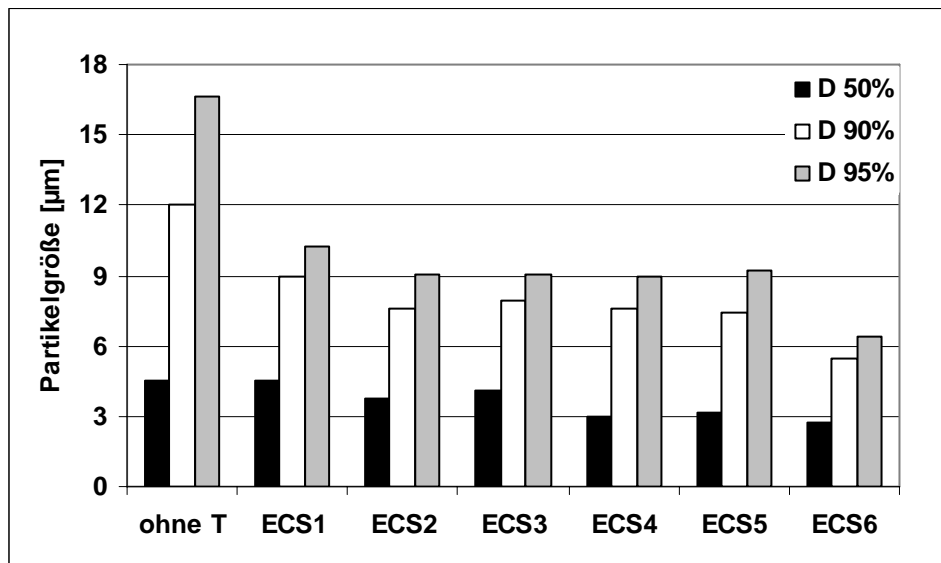


Abbildung 5-2: Partikelgrößen der verschiedenen Ethylcellulose-Formulierungen des Rezepturscreenings homogenisiert bei 1500 bar über 10 Zyklen, gemessen mittels Laserdiffraktometrie (LD) direkt nach der Produktion.

Bei den verschiedenen Formulierungen des Screenings lassen sich zwischen den rein sterisch stabilisierten Rezepturen ECS1 – ECS3 und denen mit einer Kombination aus sterischen und elektrostatischen Tensiden ECS4 – ECS6 deutliche Unterschiede im Durchmesser der Hauptpopulation erkennen. Daraus kann gefolgert werden, daß der Zusatz von sterischen Tensiden allein für eine optimale Stabilisierung nicht ausreicht. Im Hinblick auf die Aggregationsneigung bewertet anhand der Parameter D90 und D95 ist dagegen kein genereller Unterschied festzustellen. Lediglich Rezeptur ECS6 weist eine deutlich verringerte Tendenz auf. Eine mögliche Ursache dafür sind die elektrostatischen Abstoßungskräfte zwischen den Partikeln, die sich aufgrund der unterschiedlichen Tensidkombinationen in den einzelnen Formulierungen voneinander unterscheiden.

5.1.4 Zetapotential

Um diesen Effekt näher zu untersuchen wurde von allen Formulierungen das Zetapotential bestimmt. Dabei wurde darauf geachtet, die Messung jeweils im Dispersionsmedium der jeweiligen Formulierung durchzuführen.

Abbildung 5-3 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung. Das Potential der reinen Ethylcellulosedispersion ohne jeglichen Zusatz liegt bei -23 mV. Ein so niedriges Potential ist nicht geeignet eine Dispersion über längere Zeit zu stabilisieren.

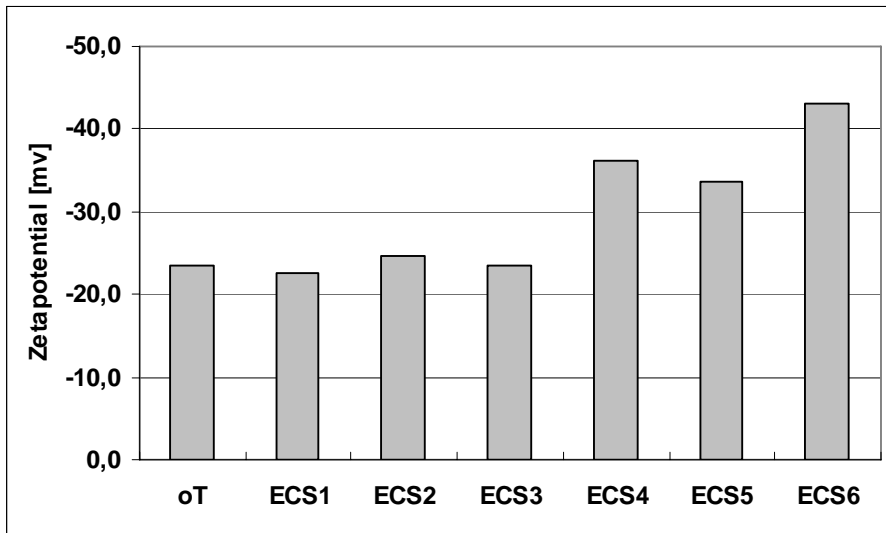


Abbildung 5-3: Zetapotential der Formulierungen des Rezepturscreenings mit Ethylcellulose und einer Charge ohne stabilisierende Zusätze (oT), bestimmt mittels Laser-Doppler-Anemometrie.

Die Werte der ausschließlich sterisch stabilisierten Rezepturen liegen im selben Bereich. Daher kann man annehmen, daß die Reduktion der Größe der Aggregate (D 90 % und D 95 %) dieser Chargen durch den sterischen Effekt der enthaltenen Tenside erreicht wurde. Das Zetapotential der mit SDS stabilisierten Chargen (ECS4 und ECS5) dagegen liegt bei ca. -35mV. Diese starke Erhöhung der Partikelladung erklärt die deutliche Reduktion der Partikelgröße dieser Rezepturen. Eine Suspension mit einem Zetapotential von über 30 mV kann schon als relativ stabil angesehen werden. Diese Ladung reicht aus, um die Partikelkollisionen, die durch die Brown'sche Molekularbewegung verursacht werden, deutlich zu reduzieren. Bei den hier betrachteten Dispersionen sind die Partikel allerdings so groß, daß sie vorrangig der Schwerkraft folgend sedimentieren. Bei diesem Vorgang ist die kinetische Energie höher und es bedarf eines noch höheren Zetapotentials, um Partikelkollisionen zu verhindern. Die letzte Formulierung (ECS6) hat ein Potential von -43 mV. Damit liegt sie im Bereich der industriell angebotenen Ethylcellulosedispersionen (Aquacoat[®], Surelease[®]).

Wie man an der Partikelgröße in Abbildung 5-2 deutlich erkennen kann, führt eine nochmalige Erhöhung der Partikelladung auch zu einer Reduktion der Größe der Partikelaggregate.

5.1.5 Stabilität

Die Dispersionen wurden bei Raumtemperatur gelagert. An Tag 1 nach der Produktion hatte sich in allen Vials am Boden ein Sediment gebildet. Dieses ließ sich aber bei allen sechs Formulierungen durch mehrmaliges Umschwenken des Gefäßes gut redispergieren. Die anschließende Bestimmung der Partikelgröße mittels Laserdiffraktometrie ergab vergleichbare Werte wie am Tag zuvor.

Das Ergebnis nach einer Woche Lagerzeit bei Raumtemperatur war jedoch ein anderes. Das gebildete Sediment hatte sich durch die längere Standzeit so weit verfestigt, daß es sich bei einigen Formulierungen gar nicht mehr (ECS1, ECS3, ECS 4) bei anderen nur noch schwer (ECS2, ECS5, ECS6) redispergieren ließ. Das beste Resultat bei der Bestimmung der Partikelgröße lieferte Rezeptur ECS5. Den Vergleich zwischen D 0 und D 7 kann man Abbildung 5-4 entnehmen.

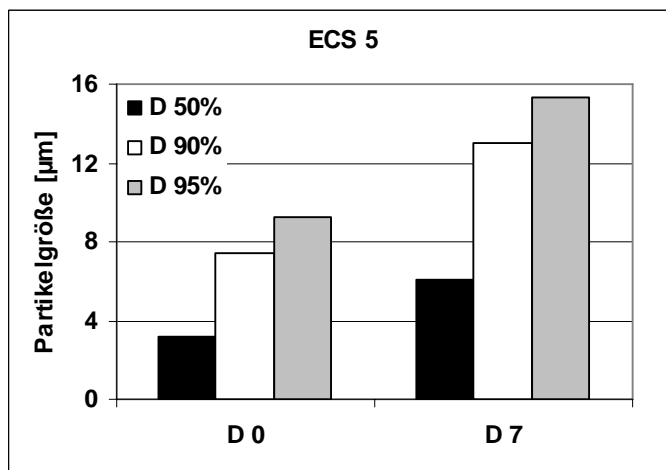


Abbildung 5-4: Partikelgrößen der Formulierung ECS 5 10 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert, bestimmt am Tag der Produktion (D0) und nach einer Woche Lagerung (D7) mittels Laserdiffraktometrie.

Bei einer Lagerung über einen längeren Zeitraum als eine Woche ließen sich auch die vorher noch schwer redispergierbaren Formulierungen nicht mehr aufschütteln. Das größte Problem bei der Stabilität der Suspensionen war demnach das Verkleben der einzelnen Partikel im Sediment. Da Rezeptur ECS5 die beste Aufschüttelbarkeit zeigte und somit die geringste Neigung zum Caking hatte, wurde versucht durch Optimierung der Konzentration von SDS, das Zetapotential und somit die Stabilität weiter zu erhöhen. Zu diesem Zweck wurden wie oben beschrieben drei weitere Formulierungen hergestellt, die als Stabilisatoren jeweils 1 % Poloxamer 188 enthielten und

zusätzlich verschiedene Konzentrationen von SDS, die genaue Zusammensetzungen sind Tabelle 5-2 zu entnehmen.

Tabelle 5-2: Zusammensetzung der Rezepturen zur Optimierung der Konzentration von SDS (in % m/m).

Substanz	ECS5	ECS7	ECS8	ECS9
Ethylcellulose	10,0	10,0	10,0	10,0
Poloxamer 188	1,0	1,0	1,0	1,0
SDS	0,50	0,25	0,75	1,00

Das Ergebnis war in so fern überraschend, als die ursprüngliche Rezeptur ECS5 das höchste Zetapotential von allen besaß. Bei einer SDS-Konzentration von 0,25 % war die Partikeloberfläche anscheinend noch nicht voll besetzt, so daß das Potential sein Maximum noch nicht erreicht hatte. Bei einer Konzentration von 0,75 % war schon ein Überschuß an SDS vorhanden, der aufgrund der höheren Elektrolytkonzentration im Medium zu einer Abnahme des Zetapotentials führte. Dieser Effekt ist bei der Formulierung ECS9 noch stärker ausgeprägt. Abbildung 5-5 zeigt die Werte der einzelnen Rezepturen. Darüber hinaus kann man in der Abbildung erkennen, daß eine leichte Schwankung des Zetapotentials keinen großen Einfluß auf die resultierende Partikelgröße hat. Erst ein deutlicher Abfall, wie bei Rezeptur ECS9, führt zu einer stärkeren Aggregation der Partikel.

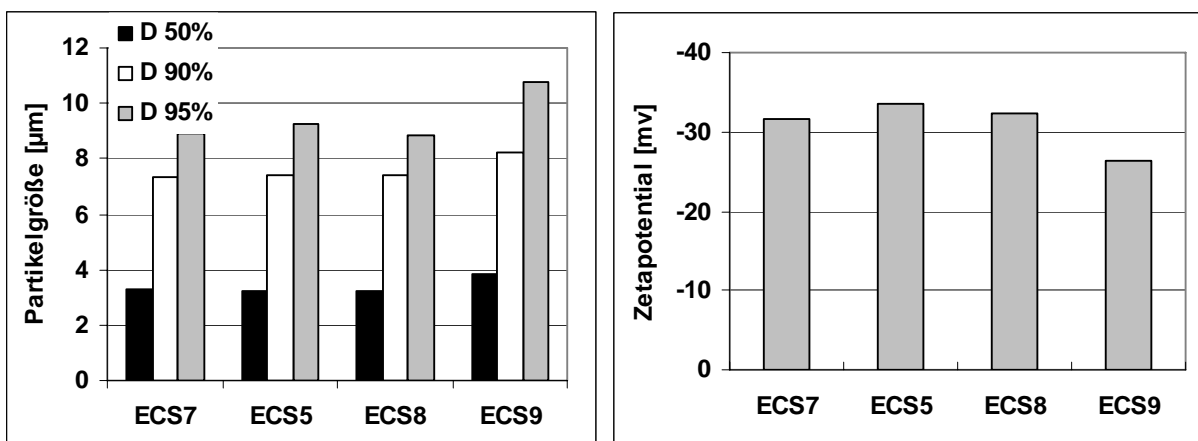


Abbildung 5-5: links: Partikelgrößen der Formulierungen zur Optimierung der SDS-Konzentration, 10 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.
rechts: Zetapotential dieser Formulierungen gemessen im Originalmedium mittels Laser-Doppler-Anemometrie.

5.2 Einfluß der Produktionstemperatur auf die Partikelgröße

Eine weitere Option, die Stabilität der Polymerdispersionen zu erhöhen, ist es, die Partikelgröße noch weiter abzusenken. Dadurch sollte die Sedimentationstendenz abnehmen und die Verfestigung des Sedimentes bei Lagerung ausbleiben.

Analog Specht wurde daher zunächst die Produktionstemperatur erhöht. Da die Glasübergangstemperatur mit 121°C deutlich über der Siedetemperatur des Wassers liegt, kann über die Maßnahme alleine noch keine Verflüssigung des Polymers erreicht werden. Es sollte jedoch zunächst untersucht werden, in wie weit sich die Effektivität der Zerkleinerung auch unterhalb der Erweichungstemperatur bei hohen Drücken beeinflussen läßt.

5.2.1 Partikelgrößen

Als Formulierung für diese Studie wurde ECS6 ausgewählt, da sich im Rezepturscreening gezeigt hatte, daß sich mit dieser Tensidkombination die kleinsten Partikel mit dem höchsten Zetapotential erzeugen lassen.

Die Herstellung erfolgte wie bereits beschrieben, allerdings wurde die Produktionstemperatur zwischen den Chargen variiert. Dazu wurde die Suspension vor Beginn der Homogenisation mit Hilfe eines Magnetrührers auf die entsprechende Temperatur erwärmt und zwischen den einzelnen Zyklen auf dieser gehalten. Der Homogenisator wurde mit Hilfe eines von Wasser durchströmten Heizmantels ebenfalls temperiert. Es wurden vier Chargen hergestellt und diese wurden bei 20°C, 40°C, 60°C und 85°C prozessiert. Abbildung 5-6 zeigt die Partikelgrößen der Dispersionen direkt nach der Produktion nach Abkühlung auf Raumtemperatur.

Wie man unschwer erkennen kann, hat die Temperaturerhöhung im Hinblick auf eine Reduktion der Partikelgröße keine weiteren Vorteile gebracht.

Das Postulat von Specht, daß eine hocheffiziente Zerkleinerung erst oberhalb der Glasübergangstemperatur erfolgen kann [59], schien sich demnach zu bestätigen und sollte nachfolgend überprüft werden.

Da der Siedepunkt des Wassers eine entsprechende Erhöhung der Temperatur jedoch unmöglich macht, muß der Erweichungsbereich des Polymers deutlich abgesenkt werden. Das kann durch Zugabe von Weichmachern erreicht werden. Ein für Ethylcellulose gut geeigneter Weichmacher ist Dibutylsebacat (siehe Kapitel 2.4.3), welches der Rezeptur in einer Konzentration von 1,74 % zugesetzt wurde. Anschließend wurden wieder vier Chargen analog zur ersten Temperaturstudie produziert.

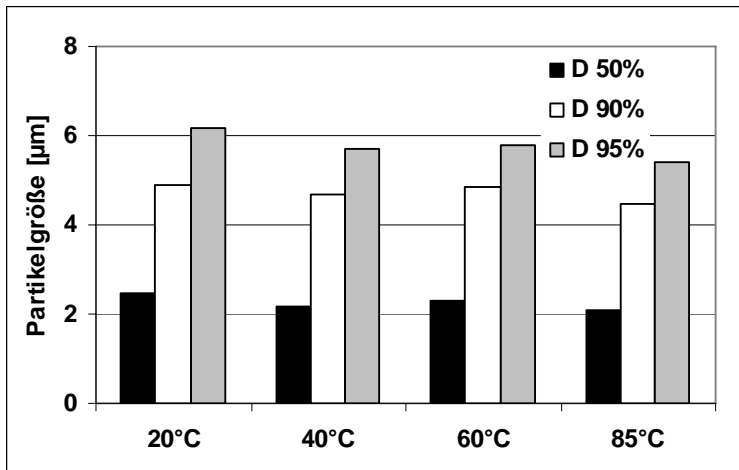


Abbildung 5-6: Partikelgrößen der ECS6-Dispersionen 10 Zyklen mit 1500 bar bei verschiedenen Temperaturen homogenisiert, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

In Abbildung 5-7 kann man erkennen, daß die Partikelgrößen der weichmacherhaltigen Dispersionen bei 20°C und 40°C ungefähr denen der weichmacherfreien Formulierungen entsprechen. Steigt die Produktionstemperatur jedoch in den Bereich des Erweichungspunktes des Polymers, nimmt die Partikelgröße nicht wie erwartet weiter ab sondern steigt stark an. Das kann dadurch erklärt werden, daß das Polymer oberhalb des Erweichungspunktes nicht wie postuliert leichter zu zerkleinern war, sondern lediglich elastischer wurde. Dadurch reagiert das Polymer auf die bei der

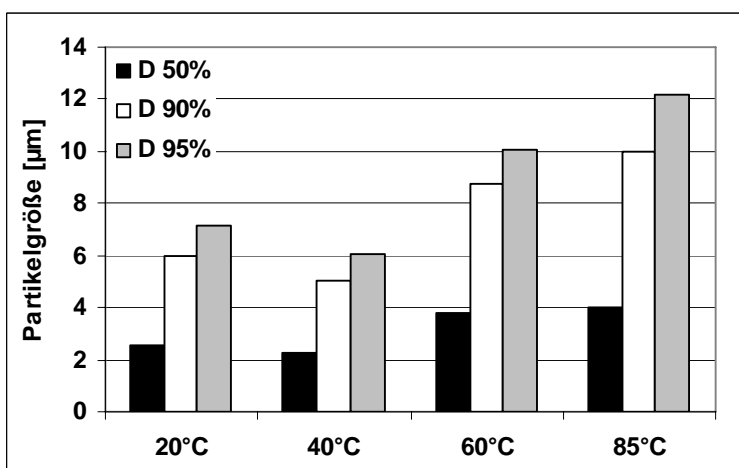


Abbildung 5-7: Partikelgrößen der ECS6-Dispersionen mit einem Zusatz von 1,74 % Dibutylsebacat bei verschiedenen Temperaturen 10 Zyklen mit 1500 bar homogenisiert, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Homogenisation auftretenden Kräfte mehr mit Verformung als mit Bruch, was zu einer Zunahme der mittleren Partikelgröße führt.

Da eine Erwärmung zwar zur Erweichung des Polymers aber zu keiner weiteren Zerkleinerung führte, könnte eine Absenkung der Temperatur die Elastizität der Partikel verringern und damit ihre Sprödigkeit erhöhen, so daß sie sich bei der Homogenisation leichter zerbrechen lassen. Um diesen Effekt zu untersuchen, wurde eine weitere Charge ohne Weichmacher produziert. Diese wurde in einem Eisbad auf 4°C gekühlt, ebenso wie der Homogenisationsturm, der mit Hilfe des Temperiermantels auf die gleiche Temperatur gebracht wurde.

Auch hier blieb jedoch der gewünschte Erfolg aus. Die Partikelgrößenverteilung unterschied sich nur minimal von der Charge, die bei Raumtemperatur hergestellt wurde. Um den Temperatureffekt auf die Sprödigkeit von Ethylcellulose weiter zu untersuchen und abschätzen zu können, müßte die Temperatur weiter abgesenkt werden. Da es sich hier aber um wäßrige Dispersionen handelt und der flüssige Aggregatzustand für die Homogenisation unerläßlich ist, ist diese Möglichkeit nicht in Betracht zu ziehen.

5.2.2 Kaliumoleat

Bei der bisher verwendeten Rezeptur bestand stets die Notwendigkeit, die Ölsäure mit Natronlauge zu neutralisieren, um sie als elektrostatischen Stabilisator nutzen zu können. Durch diesen Neutralisationsvorgang wurden aber viele zusätzliche Ionen in die Dispersion eingebracht, welche die Ionenstärke des Dispersionsmediums erhöhten und sich dadurch negativ auf das Zetapotential auswirkten. Darüber hinaus ist die Herstellungsmethode umständlich, da der pH-Wert auf 10 eingestellt und nach der Homogenisation erneut überprüft werden muß. Aus diesen Gründen sollte getestet werden, ob die Kombination aus Ölsäure und Natronlauge in der Rezeptur durch ein Salz der Ölsäure ersetzt werden kann. Zu diesem Zweck wurde Kaliumoleat ausgewählt. Es wurde eine Formulierung hergestellt, die als einzigen Stabilisator Kaliumoleat enthielt. Die Konzentration wurde mit 1,3 % (m/m) so gewählt, daß sie der vorher verwendeten Menge an Ölsäure entspricht. Eine anschließende Messung des pH-Wertes ergab 9,8. Damit ist ohne Zusatz von Natronlauge fast der gleiche pH-Wert erreicht.

Aus Abbildung 5-8 kann man entnehmen, daß die resultierende Partikelgröße bei Verwendung von Kaliumoleat als Stabilisator sogar noch etwas kleiner ist, als bei der Formulierung ECS6. Das Zetapotential der neuen Rezeptur, das direkt nach der Herstellung bestimmt wurde, war sogar auf -44,2 mV gestiegen. Jedoch reichten auch diese Veränderungen der Formulierung nicht aus, um die Sedimentation und das damit verbundene Caking zu verringern.

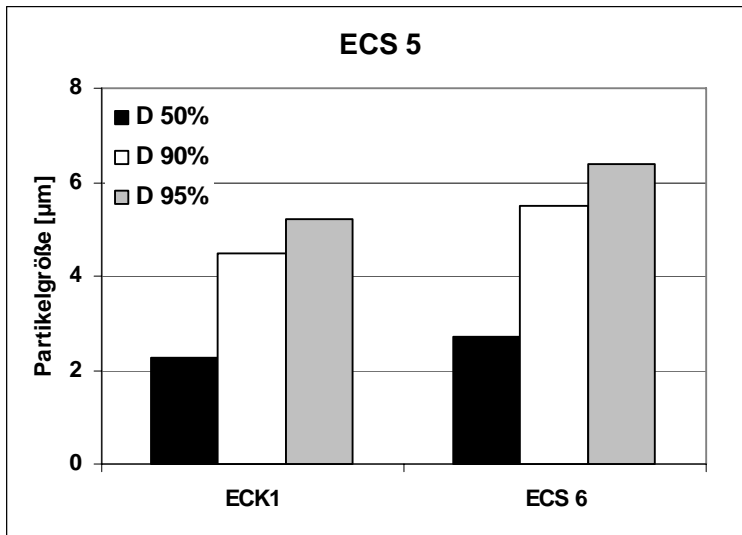


Abbildung 5-8: Partikelgrößen zweier Ethylcellulosedispersionen stabilisiert mit Kaliumoleat (ECK1) und mit Ölsäure/Natronlauge (ECS6), gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

In vielen Fällen hat sich gezeigt, daß die Wirkung eines Stabilisators durch eine sinnvolle Kombination mit einem Kotensid verbessert werden konnte. Daher wurde ein weiteres Rezepturscreening durchgeführt, um herauszufinden, ob die Wirkung von Kaliumoleat als Stabilisator durch ein Kotensid sinnvoll ergänzt werden kann. Zu diesem Zweck wurden weitere vier Rezepturen hergestellt und wie oben beschrieben bei Raumtemperatur homogenisiert. Eine genaue Übersicht über die Zusammensetzungen gibt Tabelle 5-3.

Tabelle 5-3: Zusammensetzungen der Formulierungen für das Rezepturscreening der Ethylcellulosedispersionen zur Ermittlung eines geeigneten Co-tensids für Kaliumoleat (alle Angaben in % m/m)

	ECK1	ECK2	ECK3	ECK4	ECK5
Ethylcellulose	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Kaliumoleat	1,3	1,0	1,0	1,0	1,0
Poloxamer 188		0,5			
Polysorbat 80			0,5		
PVA				0,5	
SDS					0,5

Die Partikelgrößen der verschiedenen Rezepturen kann man Abbildung 5-9 entnehmen. Es zeigte sich, daß unabhängig von der Art des Cotensids das Resultat schlechter war als bei alleinigem Einsatz von Kaliumoleat. Daher wurde nun für weitere Versuche die Formulierung ECK1 als Standardrezeptur ausgewählt.

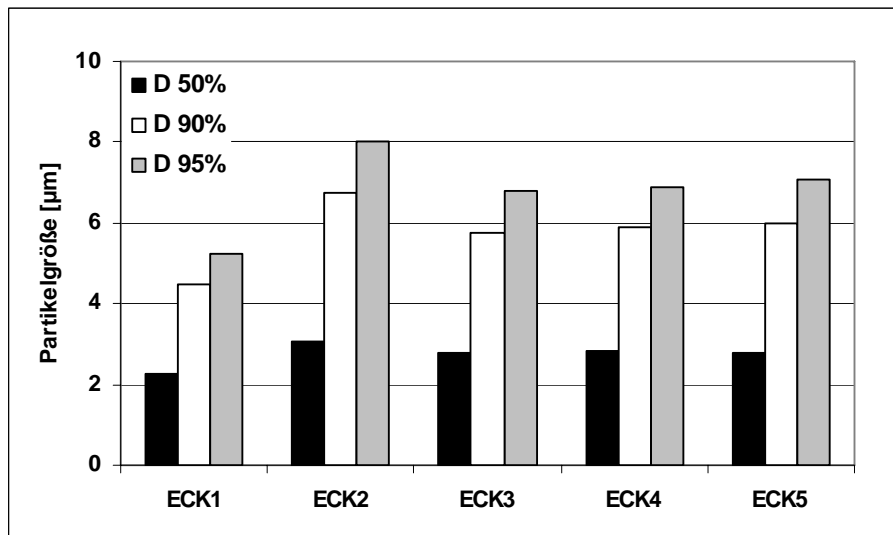


Abbildung 5-9: Partikelgrößen der verschiedenen Ethylcellulose-Formulierungen mit Kaliumoleat, homogenisiert bei 1500 bar über 10 Zyklen, gemessen mittels Laserdiffraktometrie (LD) direkt nach der Produktion

5.2.3 Erhöhung der Zyklenzahl

Da auch bei der Formulierung ECK1 die Partikelgröße noch zu einer starken Sedimentation innerhalb weniger Stunden führte, sollte nun versucht werden die Partikel durch eine Erhöhung der Zyklenzahl bei der Homogenisation weiter zu zerkleinern. Zu diesem Zweck wurde eine Charge nach der Rezeptur von ECK1 unter den oben beschriebenen Bedingungen bei Raumtemperatur hergestellt. Allerdings wurde sie nicht wie bisher 10 sondern 20 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert. Aufgrund der starken Reibung bedingt durch die hohe Feststoffkonzentration und die lange Produktionsdauer (hohe Zyklenzahl), kam es zu einer Erwärmung der Suspension auf ca. 70°C. Diese wirkte sich nachteilig auf die resultierende Partikelgröße aus, so daß ein weiterer Ansatz hergestellt wurde, der mit Hilfe eines Eisbades nach jedem zweiten Homogenisationszyklus auf Raumtemperatur gekühlt wurde. Das Ergebnis ist in Abbildung 5-10 zu sehen. Bei dieser Formulierung war es möglich durch Erhöhung der Zyklenzahl und ohne Erwärmungsschritt die resultierende Partikelgröße weiter zu

verringern und damit sogar trotz weit geringerer Hilfsstoffkonzentration zu besseren Ergebnissen zu gelangen als von Müller und Specht beschrieben [60].

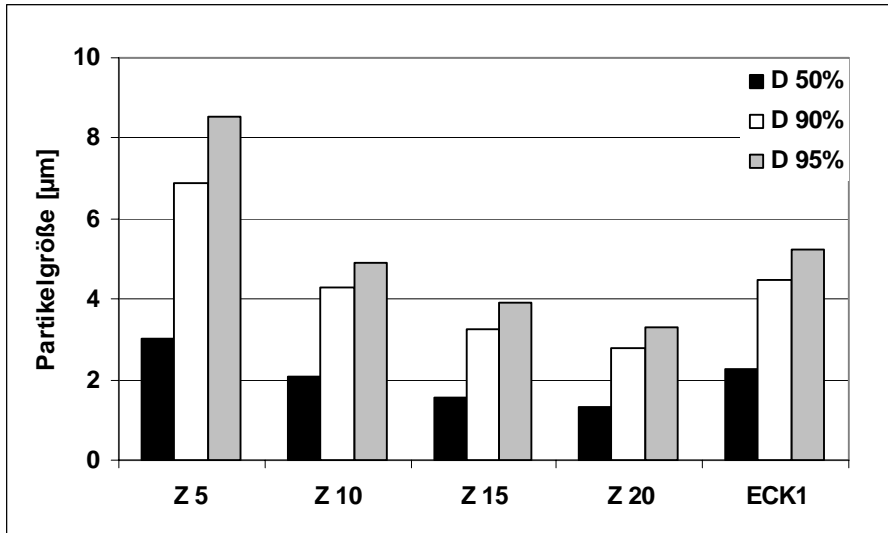


Abbildung 5-10: Partikelgrößen der Ethylcellulose-Formulierung mit Kaliumoleat, homogenisiert bei 1500 bar über 20 Zyklen und ganz rechts zum Vergleich Charge ECK1 nach Zyklus 10, gemessen mittels Laserdiffraktometrie (LD) direkt nach der Produktion

Diese reduzierte Partikelgröße sollte nun positive Auswirkungen auf die physikalische Stabilität der Dispersion haben. Um diese zu untersuchen wurden noch zwei weitere Ansätze gleicher Art produziert, diese drei Chargen gepoolt und jeweils 25 ml in einem Vial bei Raumtemperatur gelagert.

Nach einer Woche ließ sich die Probe durch mehrmaliges Umschwenken gut aufschütteln und zeigte im Laserdiffraktometer kein nennenswertes Partikelwachstum. Nach zwei Wochen mußte das Vial schon mehrmals heftig geschüttelt werden, um das Sediment vom Boden zu lösen, allerdings war der LD 95 % nur auf 5,1 µm angestiegen. Nach drei Wochen ließ sich auch bei dieser Dispersion das Sediment nur noch schwer redispersieren und die Partikel waren stark aggregiert (LD 95 % 11,4 µm). Nach fünf Wochen war das Sediment durch Schütteln nicht mehr zu redispersieren.

Es bleibt jedoch festzuhalten, daß durch eine Erhöhung der Zyklenzahl auf 20 die Stabilität der Ethylcellulosedispersion ECK1 von wenigen Tagen auf zwei Wochen bei kaum veränderter Partikelgröße gesteigert werden konnte. Diese Zeitspanne sollte ausreichen, um die Dispersion ihrer Weiterverarbeitung beispielsweise zu einem Compound zuzuführen. Die bisherige Annahme, daß für eine optimale Zerkleinerung

der Partikel in jedem Fall eine Verarbeitung der Dispersion oberhalb der Glasübergangstemperatur nötig ist, konnte widerlegt werden. Dadurch kann eine übermäßige Zugabe von Weichmachern vermieden werden.

5.3 Hochkonzentrierte SPN-Dispersionen

Als weitere Möglichkeit die Sedimentation und somit das Caking der Polymersuspension zu vermindern, ist die Erhöhung der Viskosität des Dispersionsmediums in Betracht zu ziehen. Dies könnte zum einen dadurch erreicht werden, daß man der Dispersion viskositätserhöhende Substanzen zusetzt. Das hätte jedoch zur Folge, daß die Dispersion weitere Hilfsstoffe in relativ hoher Konzentration enthält, die bei einer späteren Verarbeitung unter Umständen nicht erwünscht sind.

Eine andere Möglichkeit zur Viskositätserhöhung besteht darin, die Konzentration von Polymer und Emulgator zu erhöhen bis die Dispersion eine pastöse Form annimmt. Die Vorteile dieser Methode liegen klar auf der Hand. Die Suspension würde in ihrer jetzigen Zusammensetzung erhalten bleiben, denn es müßte kein weiterer Hilfsstoff zugesetzt werden. Sie könnte dann direkt vor der Anwendung je nach Bedarf mit Wasser auf die gewünschte Viskosität bzw. Polymerkonzentration verdünnt werden.

5.3.1 Herstellung

Als Grundlage für die Rezeptur wurde die Formulierung ECK1 verwendet, allerdings wurde die Konzentration aller eingesetzten Substanzen verdoppelt, so daß die Polymerkonzentration nun bei 20 % lag. Die Konsistenz der Dispersion war sehr pastös und durch Schwerkrafteinwirkung alleine nicht fließfähig. Die Homogenisation erfolgte analog der Herstellung der niedrigviskosen Chargen mit je zwei Vorzyklen bei 150 bar und 500 bar und anschließend 10 Zyklen bei 1500 bar. Während der Haupthomogenisation bei hohem Druck erwärmte sich die Dispersion aufgrund der Reibung sehr stark und mußte daher mit Hilfe eines Eisbades auf Raumtemperatur gekühlt werden. Die Überführung der Dispersion nach jedem Zyklus aus dem Produktbehälter zurück in den Homogenisator erfolgte mittels eines Spatels.

Nach ca. fünf Zyklen änderte sich die Konsistenz der Dispersion. Sie verlor ihren pastenartigen Charakter und wurde etwas fließfähiger. Die Veränderung der rheologischen Eigenschaften der Dispersion sind vermutlich in der Zerkleinerung der Partikel begründet, welche sich bei einer Größe von wenigen Mikrometern gegenseitig weniger behindern und sich besser den Bewegungen des Dispersionsmediums anpassen

können. Es wurde noch ein zweiter Ansatz mit einer Polymerkonzentration von 25 % produziert, bei dessen Herstellung die gleichen Beobachtungen gemacht werden konnten. Die Konzentration noch weiter zu steigern, war nicht möglich, da der LAB 40 nicht für die Verarbeitung von so hochviskosen Dispersionen geeignet ist. Um das Gerät nicht zu beschädigen, wurde die Produktion einer 30 %igen Charge abgebrochen.

5.3.2 Partikelgrößen

Zur Bestimmung der Partikelgrößen wurde die Dispersion mit Wasser auf eine Feststoffkonzentration von 10 % verdünnt und gründlich durch Schütteln per Hand homogenisiert. Damit konnte ausgeschlossen werden, daß sich Tröpfchen der hochviskosen Flüssigkeit durch den Rührer im Meßgerät nicht völlig zerteilen lassen und auf diese Weise das Meßergebnis zu Gunsten großer Partikel verfälschen.

Abbildung 5-11 zeigt die Ergebnisse der Herstellung.

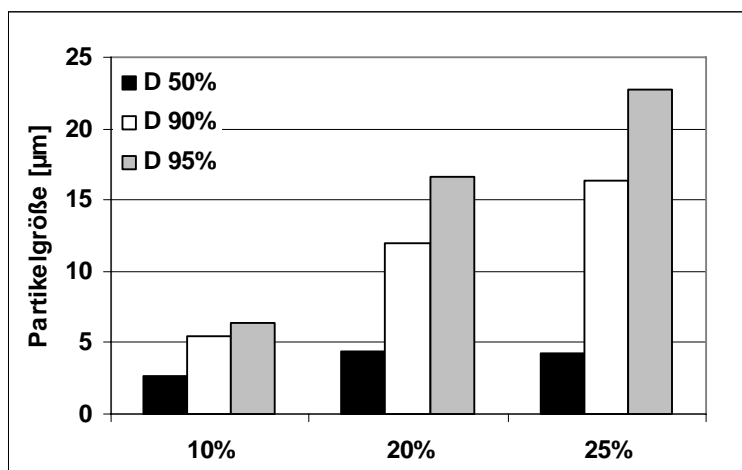


Abbildung 5-11 Partikelgrößen der hochkonzentrierten SPN-Dispersionen homogenisiert bei Raumtemperatur für 10 Zyklen bei 1500 bar, und zum Vergleich die 10 %ige Formulierung, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Im Vergleich zu der 10 %igen Dispersion sind die Partikel der höher konzentrierten Suspensionen deutlich größer. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß aufgrund der hohen Partikelkonzentration und der damit verbundenen hohen Viskosität die Homogenisation nicht mehr so effektiv ablaufen kann. Im Homogenisationsspalt werden die Partikel durch die turbulenten Strömungen stark beschleunigt. Sie treffen dann mit hoher Geschwindigkeit auf ein Hindernis, an dem sie stark abgebremst werden.

Dieses Hindernis kann entweder aus anderen Partikeln oder der Innenwand des Homogenisators bestehen. Durch diesen Zusammenprall zerbrechen die Partikel und werden so zerkleinert. Ist nun aber die Viskosität der Dispersionsmediums sehr hoch, ist die Maximalgeschwindigkeit, welche die Partikel erreichen können deutlich geringer, da sie durch Reibung im Dispersionsmedium viel Energie verlieren. Treffen sie dann auf ein Hindernis, ist die Prallwirkung geringer und die Zerkleinerung der Partikel ist weniger effektiv. Dazu kommt, daß sich die Partikel aufgrund ihrer hohen Konzentration gegenseitig behindern, so daß sie oft gar nicht erst die Maximalgeschwindigkeit erreichen, bevor sie miteinander kollidieren.

Ein anderer Grund für das schlechtere Ergebnis liegt auch in der Herstellung selbst. Aufgrund der Konsistenz der zu homogenisierenden Masse ist die Überführung der Dispersion von einem Gefäß in das andere deutlich schwieriger als bei einer gießbaren Flüssigkeit. Um die Substanzverluste während der Homogenisation in Grenzen zu halten, wurde der Homogenisator nicht nach jedem Zyklus zerlegt und gründlich gereinigt. Daher ist es nicht auszuschließen, daß die Dispersion immer wieder mit größeren Partikeln aus vorhergehenden Zyklen verunreinigt wurde.

5.3.3 Stabilität

Die Dispersionen wurden bei Raumtemperatur gelagert und ihre Partikelgröße regelmäßig kontrolliert. Über einen Zeitraum von sechs Wochen wurde keine nennenswerte Veränderung der Partikelgröße festgestellt. Nach sechs Wochen wurde am Boden der Vials eine Sedimentationschicht sichtbar, die in den folgenden Wochen immer weiter anwuchs. Aufgrund der hohen Viskosität der Dispersion ließ sich diese zu keiner Zeit wieder aufschütteln. Daraufhin wurde eine der Proben nach drei Monaten Lagerung mit Wasser wieder auf die ursprüngliche Polymerkonzentration von 10 % verdünnt. Bei dem Versuch das Sediment aufzuschütteln wurde festgestellt, daß auch hier genau wie bei den niedrig konzentrierten Dispersionen Caking stattgefunden hatte, so daß sich das Sediment nicht mehr aufschütteln ließ.

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Herstellung fester Polymernanopartikel mit Ethylcellulose

Im Rahmen des Rezepturscreenings ist es gelungen eine Formulierung zu finden, die aufgrund ihrer Partikelgrößenverteilung geeignet ist, zu einem Compound weiterverarbeitet zu werden. Als entscheidender Prozeßparameter für eine optimale Absenkung der Partikelgröße wurden der Homogenisationsdruck und die Zyklenzahl sowie die Auswahl geeigneter Stabilisatoren identifiziert. Eine Herstellung oberhalb der Glasübergangstemperatur des Polymers war dagegen entgegen der ersten Untersuchungen von Müller und Specht in diesem Fall nicht von Vorteil, und auch die Homogenisation kurz über dem Gefrierpunkt ergab keine besseren Ergebnisse.

Ein Nachteil dieser Rezeptur ist die relativ geringe Lagerstabilität von nur zwei Wochen. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit keine Methode gefunden werden, mit deren Hilfe sich die Sedimentation der Partikel und das damit verbundene Caking verhindern ließ. Eine weitere Absenkung der Partikelgröße in den Bereich der handelsüblichen Polymerdispersionen (mittlerer Durchmesser bei Aquacoat® ca. 170 nm), die diesbezüglich zu deutlichen Verbesserungen hätte führen können, gelang im Labormaßstab nicht. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß eine weitere Zerkleinerung der Partikel im kontinuierlichen Betrieb an größeren Homogenisatoren realisiert werden könnte.

Darüber hinaus konnten auch hochkonzentrierte Ethylcellulosedispersionen mit einer Polymerkonzentration von bis zu 25 % hergestellt werden, deren Partikelgrößen noch in einem zur Weiterverarbeitung geeigneten Bereich lagen. Diese Suspensionen erwiesen sich aufgrund ihrer hohen Viskosität als deutlich stabiler, so daß eine Lagerung von bis zu sechs Wochen möglich erscheint.