

# 6 Feste Polymernanopartikel mit Schellack

Als letzte chemische Klasse sollte nun Schellack als ein natürliches Harz auf seine Verarbeitbarkeit im Hochdruckhomogenisationsprozess und die Erzeugung von Nanopartikeln hin näher untersucht werden. Potentielle Einsatzgebiete wären hier die Herstellung von magensaftresistenten Compounds, die sich anschließend im Darm auflösen und Nanokristalle freigegeben.

Wie bereits in den Kapiteln 1.3.2 und 2.1.3 erläutert, konnten Specht et al. bereits wäßrige Schellack-Dispersionen über Hochdruckhomogenisation erzeugen. Der Blätterschellack wurde hier zunächst im Alkalischen gelöst und anschließend im Sauren präzipitiert. Nach der Homogenisation bei hohen Temperaturen resultierte eine mittlere Partikelgröße von 600-800 nm [49, 59]. Cook et al. beschreiben ein ähnliches Verfahren, in dem jedoch auf die Hochdruckhomogenisation zu Gunsten einer Präzipitation unter Dispergierung mittels hochtourigem Rührer verzichtet wird. Die Partikelgröße beträgt hier ca. 2 µm, das Verfahren wird bei Raumtemperatur durchgeführt [113].

Da mit dem Polymer Ethylcellulose, wie im vorangegangenen Kapitel erläutert, keine Dispersionen erzeugt werden konnten, deren mittlere Partikelgrößen im Nanometerbereich lagen, erschien die nähere Untersuchung der kleineren Schellackdispersionen im Vergleich besonders vielversprechend.

## 6.1 Herstellung

Analog der von Specht beschriebenen Methode mußte der grobe Blätterschellack zuerst in eine homogenisierbare Form gebracht werden. Da die Löslichkeit von Schellack aufgrund der sauren Bestandteile stark pH-abhängig ist, wurden die Blätter im Alkalischen aufgelöst und anschließend durch Säurezugabe als Mikropartikeldispersion wieder ausgefällt. Diese konnten anschließend der Homogenisation zugeführt werden ohne das Risiko einzugehen, daß sich der Homogenisationsspalt mit zu großen Partikeln zusetzt.

Für die erste Charge wurden 30 g Blätterschellack in einem Mörser grob zerkleinert und in 270 g Wasser dispergiert. Mit Hilfe eines Magnetrührers wurde diese Dispersion auf 60°C erwärmt. Währenddessen wurde der pH-Wert durch Zugabe von Natriumhydroxidplätzchen auf 9 – 10 angehoben. Die entstandene Lösung wurde filtriert und der Schellack durch Absenken des pH-Wertes wieder ausgefällt. Dazu wurde die

Lösung mit Hilfe eines Ultra-Turrax bei 9500 rpm gerührt, während langsam 10 %ige HCl-Lösung zugetropft wurde, bis ein pH-Wert zwischen 6 und 7 erreicht war. In der sich ausbildenden grobdispersen, wäßrigen Suspension lag der Partikeldurchmesser der Hauptpopulation bei ca. 110  $\mu\text{m}$ . Abbildung 6-1 zeigt die Partikelgrößenverteilung der Dispersion direkt nach der Fällung.

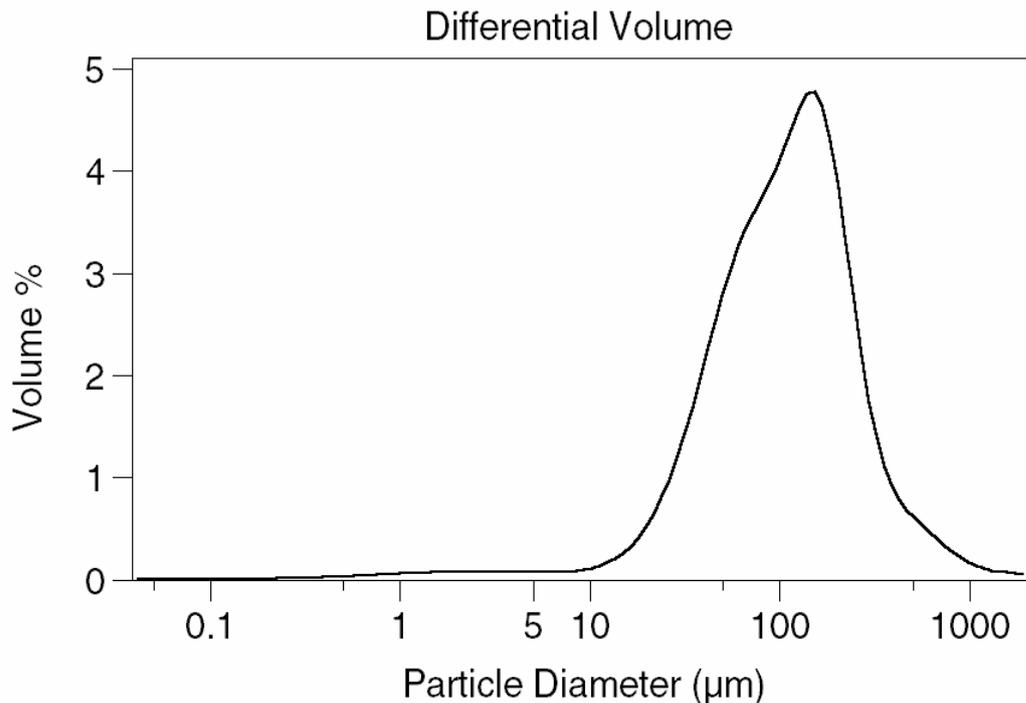


Abbildung 6-1: Partikelgrößenverteilung der wäßrigen Schellackdispersion direkt nach der Fällung, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Um bei der Homogenisation eine möglichst effektive Zerkleinerung zu erreichen, sollte der Schellack oberhalb seines Schmelzbereiches homogenisiert werden. Dies ließ sich problemlos realisieren, da der Schmelzbereich von Schellack verhältnismäßig niedrig liegt (70°-80°C). Es bildete sich eine Emulsion mit einer niedrigviskosen inneren Phase, deren Tröpfchen sich leichter zerteilen ließen als feste Partikel. Nach der Homogenisation sollte das Produkt langsam kaltgerührt werden, um zu verhindern, daß die feinen Tröpfchen vor dem Erstarren wieder koaleszieren.

Dazu wurden 40 ml der Dispersion auf 80°C erwärmt und im ebenfalls auf 80°C vorgeheizten Micron LAB 40 fünf Zyklen bei 500 bar homogenisiert. Diese Bedingungen wurden ausgewählt, da sie als eine gängige Methode zur Herstellung von SLN eingesetzt werden. Diese „Solid Lipid Nanoparticles“ werden ebenfalls als Emulsion o-

berhalb des Schmelzpunktes der Lipide homogenisiert, um sie hinterher zu festen Partikeln erstarren zu lassen [136].

Im Anschluß an die Homogenisation wurde die Dispersion mit Hilfe des Magnetrührers auf kleiner Stufe kaltgerührt.

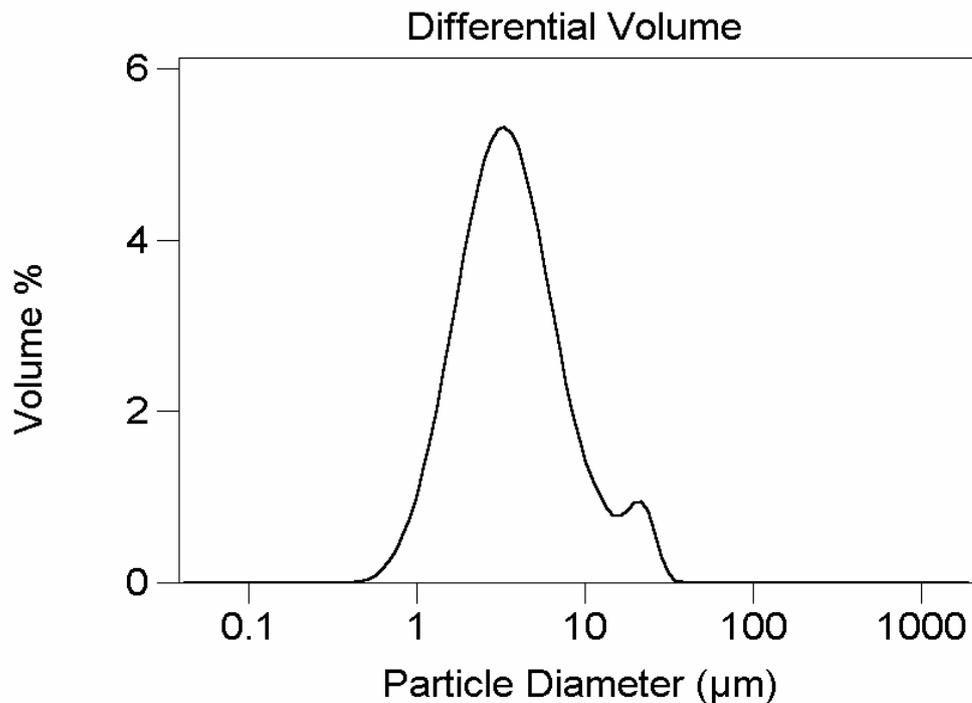


Abbildung 6-2: Partikelgrößenverteilung der wäßrigen Schellackdispersion direkt nach der Homogenisation, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Abbildung 6-2 zeigt die Partikelgrößenverteilung der wäßrigen Dispersion direkt nach der Homogenisation. Der Durchmesser der Hauptpopulation liegt bei 3,5 µm, es sind jedoch einige der Partikel zu Aggregaten verbunden, die eine Größe von bis zu 40 µm erreichen.

Aufgrund der Größe und der Aggregationsneigung der Partikel war die physikalische Stabilität nur unzureichend. Schon nach ein bis zwei Stunden bildete sich ein Sediment, welches sich nicht wieder aufschütteln ließ.

Bereits während der Homogenisation war offensichtlich, daß die Schellackdispersion eine starke Tendenz zeigt, auf Oberflächen Filme auszubilden, was zu größeren Verlusten und Handling-Problemen während der Produktion führte.

Anhand der Beobachtungen während der Produktion und der Eigenschaften der fertigen Dispersion läßt sich feststellen, daß eine solche Dispersion zum Coaten von Pellets oder Tabletten völlig ungeeignet wäre, da innerhalb kürzester Zeit alle überzogenen Objekte aneinander haften würden. Dieses Phänomen wird von Specht et al. nicht beschrieben. Cook et al. beschreiben diesbezüglich das Abfiltrieren von Reststoffen, die in einer bestimmten Menge eines definierten basischen Mediums nicht gelöst werden können. Erfahrungsgemäß sind diese Komponenten für das „Kleben“ des Schellacks verantwortlich.

Es wurde daher untersucht, analog Cook den schwerer löslichen Anteil des Schellacks vor der Homogenisation durch eine genauere Einstellung der Lösungsparameter zu entfernen.

Dazu wurde der gleiche Ansatz wie bereits beschrieben noch einmal hergestellt, allerdings wurde die Auflösungstemperatur etwas reduziert, so daß sie stets zwischen 50°C und 60°C lag. Des weiteren wurde ebenfalls auf eine genauere Einstellung des pH-Wertes geachtet. Das Natriumhydroxid wurde nicht auf einmal sondern nach und nach zugegeben, wobei der pH-Wert zwischen 8 und 9 gehalten wurde. Unter diesen Bedingungen löste sich die eingesetzte Menge Blätterschellack nicht komplett auf, ein gewisser Rückstand blieb nach der Filtration zurück.

Nach der Fällung mit 10 %iger HCl-Lösung wie oben beschrieben, wurde ein Teil dieses Ansatzes ebenfalls bei einer Produktionstemperatur von 80°C 5 Zyklen bei 500 bar homogenisiert. Diesmal „klebte“ der Film, den die Suspension beim Antrocknen auf den heißen Oberflächen hinterließ, weniger stark, die Verarbeitung erfolgte problemloser und die Ausbeute war höher.

Um zu untersuchen, ob sich die resultierende Partikelgröße durch Erhöhung des Homogenisationsdrucks weiter verkleinern läßt oder es möglicherweise durch den höheren Energieeintrag wieder zu Aggregation der Partikel kommt, wurde ein anderer Teil der Dispersion 5 Zyklen bei 1000 bar homogenisiert.

Abbildung 6-3 zeigt die Partikelgrößenverteilungen der entsprechenden Dispersionen nach der Homogenisation bei verschiedenen Drücken. Der Unterschied der beiden Kurven ist nur minimal. Daraus läßt sich schließen, daß eine Erhöhung des Drucks in diesem Fall bei der Homogenisation keinen wesentlichen Einfluß auf die resultierende Partikelgröße hat. Wie man jedoch deutlich sieht, ist bei beiden Kurven der kleine, durch Aggregate verursachte Peak verschwunden und der Durchmesser der Hauptpopulation ist bei 500 bar auf 2,1 µm und bei 1000 bar auf 2,0 µm zurückgegangen. Die Aggregationsneigung der Partikel ist durch die Entfernung der schwer löslichen Komponenten deutlich reduziert worden. Jedoch waren die Partikel immer noch so groß, daß sich innerhalb weniger Stunden ein Sediment bildete, welches nach einer Standzeit von einigen Tagen nur schwer wieder aufzuschütteln war.

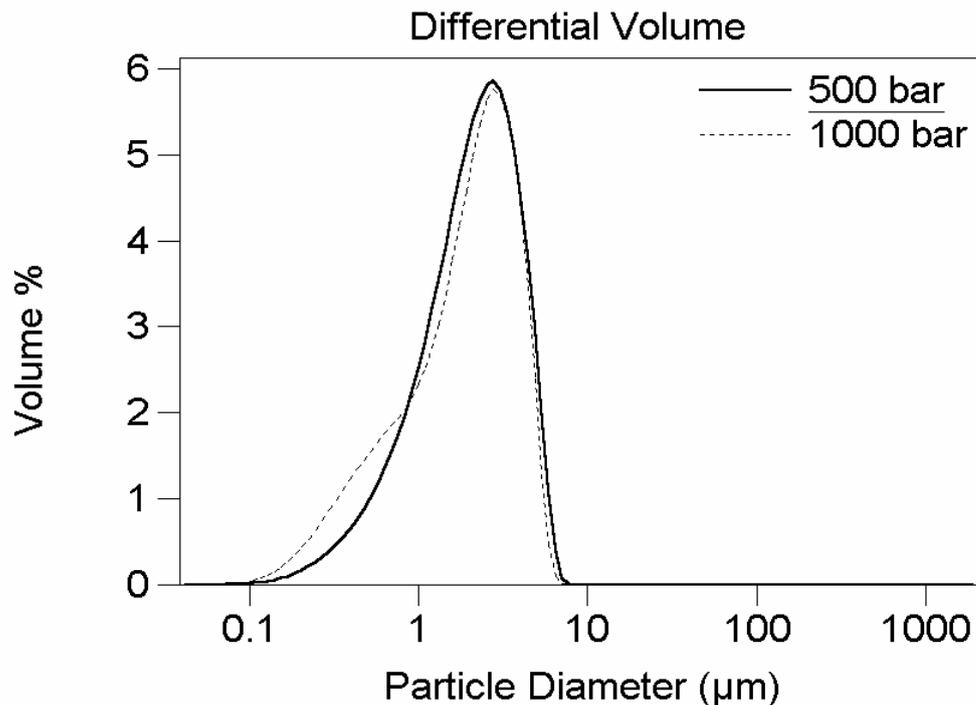


Abbildung 6-3: Partikelgrößenverteilung der wässrigen Schellackdispersion nach Entfernung des Wachsanteils homogenisiert bei 500 und bei 1000 bar, gemessen mittels Laserdiffraktometrie direkt nach der Homogenisation.

Ein Nachteil des diskontinuierlichen Micron Lab Homogenisators ist die Schwierigkeit, eine konstante Temperatur zu gewährleisten. Zwar wird der Homogenisationsblock beheizt, dennoch ist das Präparat einigen Temperaturschwankungen unterworfen, wenn es aus dem nicht beheizbaren Auffangbehälter zunächst wieder in ein Becherglas und anschließend in die Homogenisationseinheit rücküberführt werden muß. Es ist also nicht auszuschließen, daß durch diese Handhabung und die ständige Unterbrechung des Prozesses keine optimale Partikelgrößenverteilung erreicht werden kann. Im nächsten Schritt sollte daher eine Großcharge an einem kontinuierlich arbeitenden Homogenisator hergestellt werden.

### 6.1.1 Herstellung einer Großcharge

Da eine Coatingdispersion stets in großen Mengen benötigt wird, sollte nun untersucht werden, ob ein Upscaling der Herstellung vom Labormaßstab in den Großmaßstab problemlos möglich ist und ob auf diese Weise tatsächlich Partikel von homogenerer Qualität erzeugt werden können.

Zu diesem Zweck sollte eine 1,5 l Charge mit Hilfe des Lab 60 hergestellt werden. Es wurden 375 g Blätterschellack grob zerkleinert, in 1100 g Wasser dispergiert und mit

Hilfe eines Magnetrührers auf 50°C – 60°C erwärmt. Die Auflösung und Fällung erfolgten analog der Laborcharge. Im Anschluß an die Fällung wurde die Dispersion auf 80°C erwärmt und im ebenfalls auf 80°C vorgeheizten LAB 60 im kontinuierlichen Modus 30 Minuten bei 600 bar homogenisiert. Dabei wurden im Abstand von 5 Minuten 15 ml Proben gezogen. Nach Ablauf der Zeit wurde der Homogenisationsprozess unterbrochen und die Dispersion mit Hilfe der Zahnscheibe im Vorratsbehälter kaltgerührt. Die Verarbeitung der Dispersion konnte zwar problemlos erfolgen, es wurde jedoch beobachtet, daß die produktberührenden Flächen des Gerätes nach Herstellung einen stark haftenden Schellackfilm aufwiesen, der die Reinigung erschwerte.

### 6.1.1.1 Partikelgrößen

Direkt nach der Homogenisation wurden die Proben mittels Laserdiffraktometrie vermessen. Abbildung 6-4 zeigt die abnehmende Partikelgröße im Verlauf der Homogenisation.

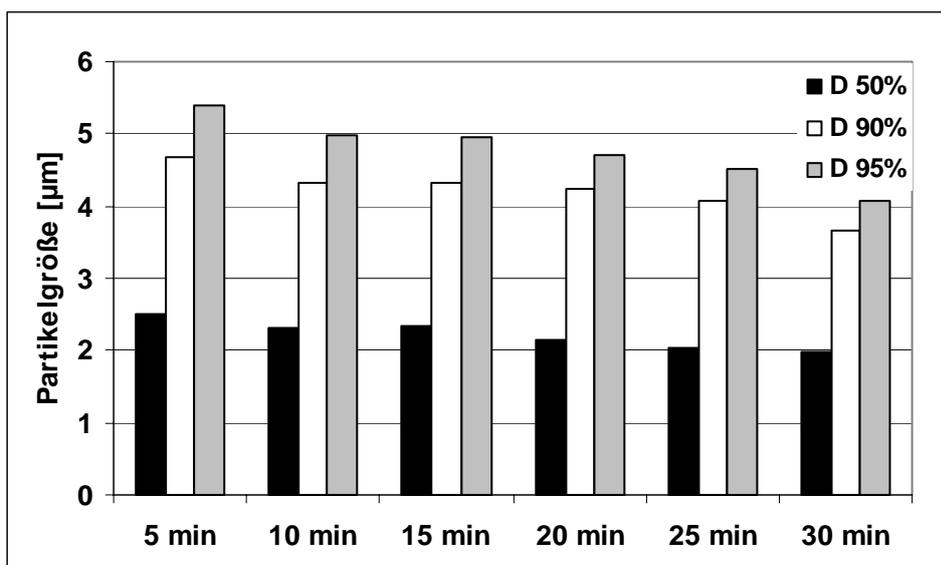


Abbildung 6-4: Partikelgrößen der wäßrigen Schellackdispersion (Großproduktion) als Funktion der Homogenisationszeit, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Die nach einer Homogenisationszeit von 30 Minuten resultierende Dispersion entsprach in der Partikelgröße ihrer Hauptpopulation (D 50 %) nur den vorher produzierten Laborchargen. Die größten enthaltenen Partikel waren jedoch in der Großcharge kleiner als in den Laborchargen. Das läßt sich dadurch erklären, daß die Dispersion

während der Homogenisation im LAB 60 die ganze Zeit konstant auf 80°C gehalten werden konnte, da der Homogenisationsblock, der Auffangbehälter und das Leitungssystem bei diesem Gerät temperierbar sind.

### 6.1.1.2 Stabilität

Da für eine kommerzielle Coatingdispersion eine ausreichende Lagerstabilität unerlässlich ist, sollte nun die physikalische Stabilität der Großcharge untersucht werden. Dazu wurden jeweils 15 ml der Dispersion in 10 Glasvials abgefüllt und bei Raumtemperatur gelagert. Es bildete sich jedoch auch hier nach ein bis zwei Tagen am Boden der Vials ein Sediment. Dieses ließ sich nach einer Woche noch recht gut redispergieren. Es verdichtete sich jedoch immer weiter und war nach 14 Tagen Lagerung kaum noch aufzuschütteln. Aufgrund dieser Tatsache wurde die Studie nach 14 Tagen abgebrochen. Abbildung 6-5 zeigt die Partikelgrößen im Verlauf von 14 Tagen Lagerung nach der Herstellung. Anfangs blieb die Partikelgröße recht konstant, aber mit zunehmenden Problemen bei der Redispergierung, nahm auch die Aggregatbildung in der Dispersion zu. Eine Lagerstabilität von einer Woche ist für eine wässrige Schellackdispersion nicht ausreichend.

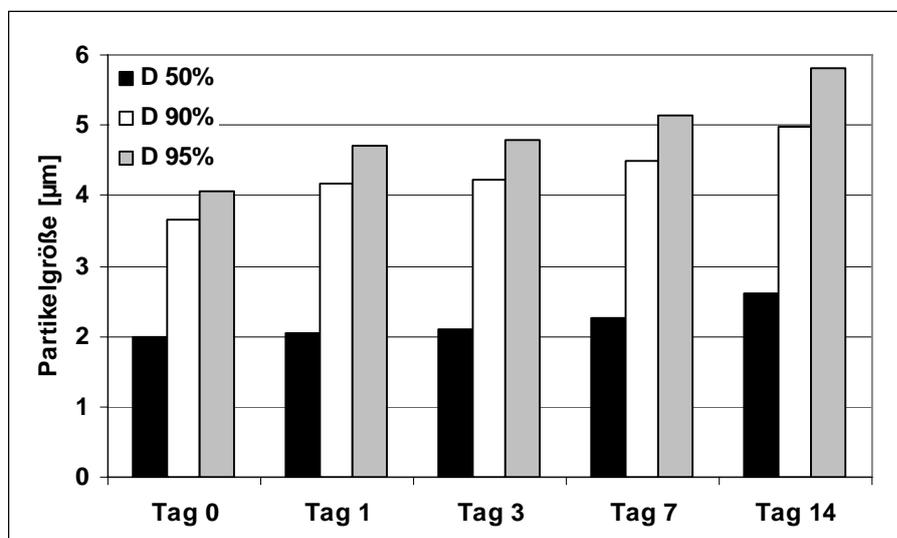


Abbildung 6-5: Partikelgrößen der wässrigen Schellackdispersion (Großproduktion) nach Lagerung bei Raumtemperatur, gemessen mittels Laserdiffraktometrie

### 6.1.2 Zetapotential

Da die Lagerstabilität der homogenisierten Schellacksuspension unzureichend war, wurde nun nach Möglichkeiten gesucht, die physikalische Stabilität der Dispersion zu

erhöhen. Ein wichtiger Stabilitätsparameter ist das Zetapotential, da die Partikelladung einen großen Einfluß auf die Langzeitstabilität von Suspensionen hat. Durch Beeinflussung dieses Potentials ließen sich möglicherweise die Eigenschaften der Partikel verbessern. Zuerst wurde die Oberflächenladung der Partikel bestimmt. Da bei Schellackpartikeln zu erwarten ist, daß sich diese aufgrund der Säuregruppen auf der Partikeloberfläche mit dem pH-Wert verändert, wurde ein pH-Profil erstellt. Das sollte dazu dienen, den für die Lagerung optimalen pH-Wert zu ermitteln.

Dazu wurden die Partikel in einem Medium mit möglichst geringer Leitfähigkeit vermessen. Normalerweise wählt man für eine solche Messung eine Leitfähigkeit von 50  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Sie sollte nicht niedriger sein, da sonst schon geringe Schwankungen in der Leitfähigkeit, besonders im Bereich unter 10  $\mu\text{S}/\text{cm}$  das gemessene Zetapotential stark beeinflussen. Solche Schwankungen können beispielsweise dadurch verursacht werden, daß die zu vermessende Probe sehr viele Elektrolyte enthält, die bei Zugabe zum Meßmedium die Gesamtleitfähigkeit erhöhen. Bei ca. 50  $\mu\text{S}/\text{cm}$  wird ein Plateau erreicht, so daß leichte Schwankungen nicht mehr so stark ins Gewicht fallen. Bei dieser Meßreihe wurde eine Leitfähigkeit von 200  $\mu\text{S}/\text{cm}$  gewählt, da eine Einstellung des pH-Wertes aufgrund des Elektrolytzusatzes sonst nicht möglich gewesen wäre. Es wurden keine Pufferlösungen verwendet, da viele Puffer Ionen enthalten, die eine gewisse Affinität zu Oberflächen besitzen. Sie adsorbieren auf den Partikeln und verfälschen somit das Meßergebnis. Um dies zu verhindern wurden nur starke Säuren und Basen (Salzäure- und Natriumhydroxidllösung) zur Einstellung des pH-Wertes verwendet. Anschließend wurde die Leitfähigkeit mit NaCl-Lösung auf 200  $\mu\text{S}/\text{cm}$  eingestellt.

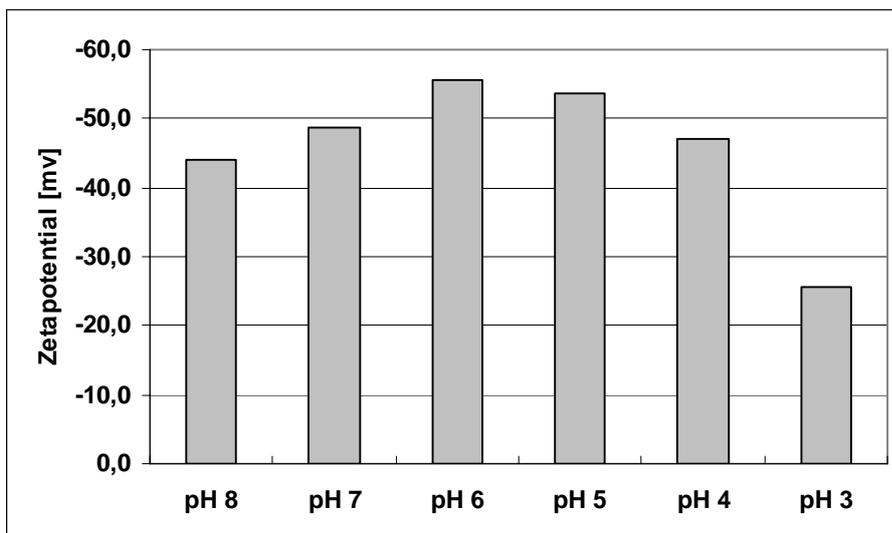


Abbildung 6-6: Zetapotential der wäßrigen Schellackdispersion bei verschiedenen pH-Werten, gemessen in 200  $\mu\text{S}/\text{cm}$  Leitfähigkeitswasser mittels Laser-Doppler-Anemometrie.

Abbildung 6-6 zeigt das Ergebnis der Messung. Die höchste Oberflächenladung besitzen die Partikel bei einem pH-Wert von 6. Abweichungen sowohl nach oben als auch nach unten führen zu einer deutlichen Verringerung des Potentials.

Der pH-Wert der frisch hergestellten Schellack-Dispersion lag mit 6,6 fast im neutralen Bereich. Anhand der Grafik kann man erkennen, daß die Oberflächenladung der Partikel in der Dispersion über 50 mV beträgt. Eine Dispersion mit einem solchen Wert verfügt normalerweise über eine ausgezeichnete physikalische Stabilität, da die Abstoßungskräfte zwischen den Partikeln sehr groß sind und es daher kaum zur Aggregation kommt. Die schlechte Lagerstabilität der Schellackdispersion ist daher überraschend.

Daraufhin wurde die Leitfähigkeit der Schellackdispersion gemessen. Diese lag bei 16,2 mS/cm, was die geringe Stabilität der Suspension erklärt. Die einzelnen Partikel besitzen zwar eine große Oberflächenladung, die diffuse Schicht, welche die Partikel umgibt, wird jedoch durch die hohe Elektrolytkonzentration im Dispersionsmedium auf ein Minimum komprimiert. Durch die starke Kompression der diffusen Schicht führt das hohe Oberflächenpotential bei der Annäherung zweier Partikel erst dann zu Abstoßungskräften, wenn sie einander schon sehr nahe gekommen sind, so daß es trotz der hohen Oberflächenladung häufig zur Kollision und anschließenden Aggregation kommt.

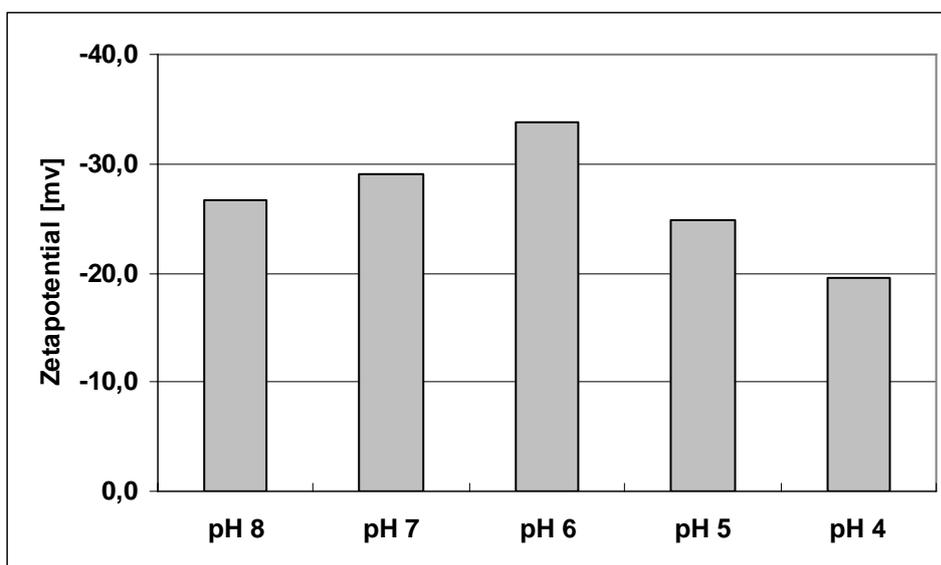


Abbildung 6-7: Zetapotential der wäßrigen Schellackdispersion bei verschiedenen pH-Werten im original Dispersionsmedium (Leitfähigkeit 16,2 mS/cm) gemessen mittels Laser-Doppler-Anemometrie

Um zu untersuchen welchen Einfluß die hohe Elektrolytkonzentration auf das Zetapotential hat, wurde die gleiche Meßreihe noch einmal durchgeführt, allerdings wurde die Leitfähigkeit des Meßmediums mittels NaCl-Lösung auf 16,2 mS/cm eingestellt. Das Ergebnis dieser Messung kann Abbildung 6-7 entnommen werden. Bei pH 6 ist das Zetapotential zwar immer noch am höchsten, liegt aber 20 mV unter dem Meßwert in Leitfähigkeitswasser. Für pH 3 konnte der Wert nicht bestimmt werden, da die Schellackdispersion spontan aggregierte, wenn sie in dieses Medium eingebracht wurde. Ein Zetapotential von 30 mV gewährleistet lediglich eine mäßige Stabilität, wie sie bei der Schellackdispersion zu beobachten ist. Das größte Problem dieser Formulierung ist außerdem die Sedimentation aufgrund der Größe der Partikel.

## 6.2 Optimierung der Herstellungsparameter

Eine Lagerstabilität von sieben Tagen ist für eine kommerziell nutzbare Coatingdispersion zu gering. Um eine wäßrige Schellacksuspension herstellen zu können, deren physikalische Stabilität über eine Woche hinausgeht, muß als wichtigster Parameter die Partikelgröße deutlich verringert werden, damit die Sedimentation und das anschließende Caking des Sedimentes verhindert wird.

### 6.2.1 Auflösungsvorgang

Um einen reproduzierbaren Auflösungsprozeß zu gewährleisten, sollten die eingesetzten Bruchstücke des Blätterschellacks eine definierte Größe haben. Dazu wurden die großen Schellackblätter mit Hilfe einer Schlagkreuzmühle grob zerkleinert und anschließend der Feinanteil (< 1 mm) durch Sieben entfernt. Während des gesamten Lösungsprozesses wurde die Temperatur konstant auf 50°C gehalten. Die Zugabe des Natriumhydroxids erfolgte nicht länger in Plätzchenform sondern als konzentrierte Lösung, so konnte die eingesetzte Menge besser gesteuert werden. Dabei sollte jeweils immer gerade so viel zugegeben werden, daß die Lösung durchgehend eine tief dunkelbraune Farbe hat (ca. pH 8,7). Die nicht gelösten Bestandteile wurden wiederum abgetrennt. Da die Masse des Rückstandes weitestgehend konstant war, konnte der Substanzverlust im Vorfeld entsprechend berücksichtigt werden.

### 6.2.2 Ausfällungsprozess

Bei der Fällung war es wichtig diese zügig und bei einem definierten pH-Wert zu Ende zu führen. Daher wurde der erste Teil der Fällung weiterhin zügig mit 10 %iger Salzsäurelösung durchgeführt. Am Ende der Fällung sollte der pH-Wert der Dispersion 6,6 bis 6,7 betragen. War er höher, lösten sich die Partikel beim Erwärmen wieder auf, war er niedriger, neigten sie zu spontaner Aggregation. Um diesen schmalen Bereich optimal einzuhalten wurde zum Ende der Fällung (pH ca. 6,9) zu einer 1 %igen Salzsäurelösung gewechselt, die eine feinere Einstellung des pH-Wertes ermöglichte.

### 6.2.3 Partikelgrößen

Durch die Feinabstimmung der Fällungsbedingungen konnte nun eine Schellack-Suspension erhalten werden deren Partikelgrößenverteilung sehr eng ist und vollständig im Nanometerbereich liegt, wie in Abbildung 6-8 zu sehen ist.

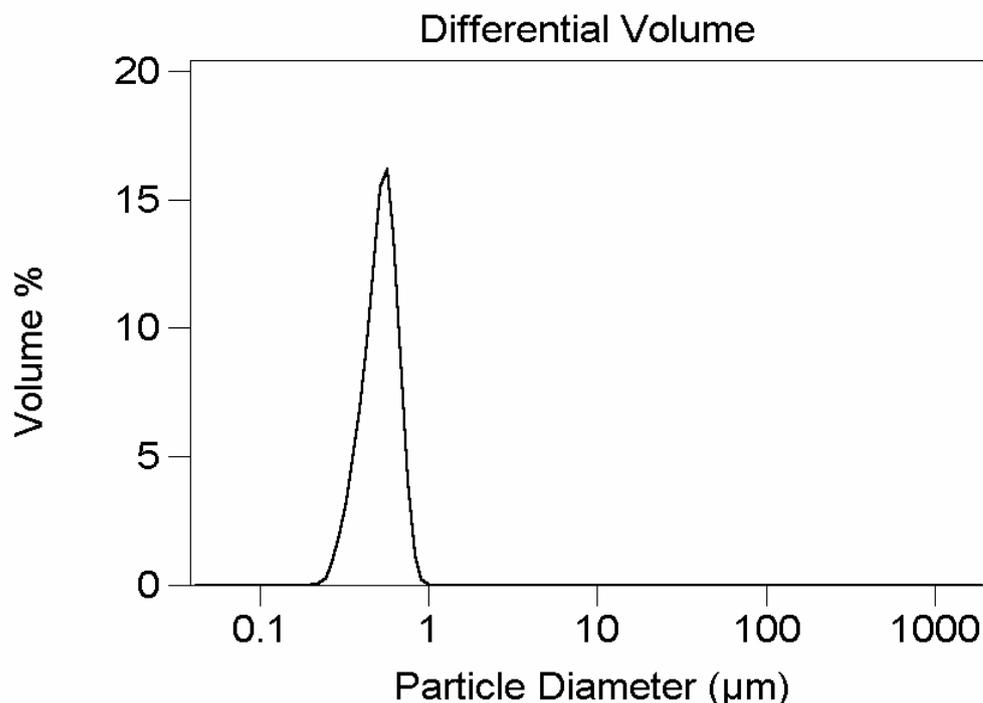


Abbildung 6-8: Partikelgrößenverteilung einer Schellack-Nanosuspension direkt nach der Herstellung, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Bei dieser Nanosuspension beträgt der Durchmesser der Hauptpopulation 520 nm und die größten Partikel sind etwa einen Mikrometer groß (D 99 %). Der mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie bestimmte mittlere Teilchendurchmesser beträgt 368 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0,135. Da die Parameter während der Herstellung jedoch nur wenig Spielraum zulassen, sollte nun mit weiteren Chargen überprüft werden, ob sich diese Ergebnisse reproduzieren lassen.

## 6.2.4 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens sollte anhand der Charakterisierung von vier nacheinander hergestellten Laborchargen beurteilt werden. Dazu wurden jeweils 60 g zerkleinerter Schellack und 140 g Wasser eingesetzt. Die Herstellung der Nanosuspensionen erfolgte wie oben beschrieben. Die vier Chargen wurden direkt nach der Produktion mittels Laserdiffraktometrie und Photonenkorrelationspektroskopie analysiert. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 6-9. Es sind bei den vier Chargen zwar durchaus Schwankungen in der resultierenden Partikelgröße zu erkennen, diese sind jedoch in Anbetracht des komplizierten Herstellungsprozesses zu vernachlässigen.

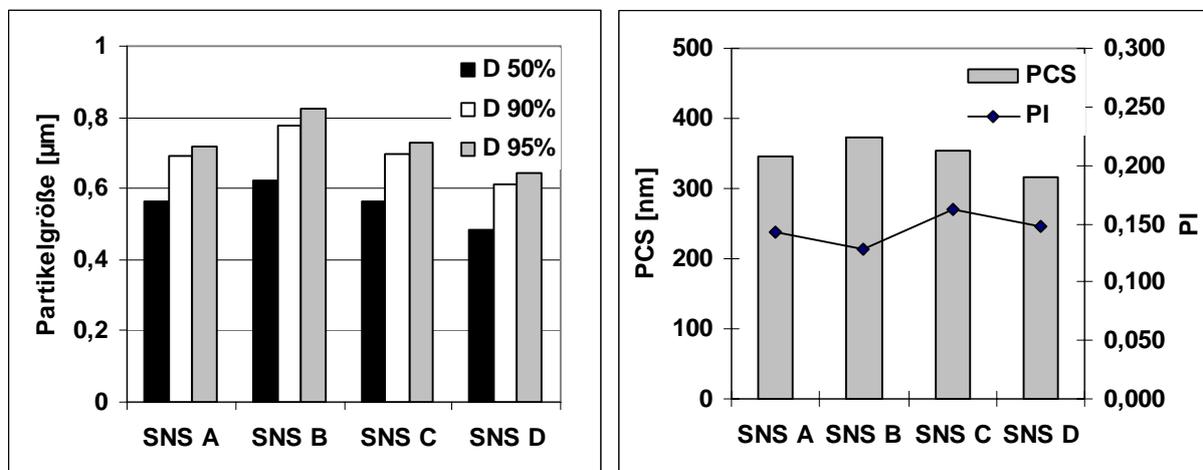


Abbildung 6-9: Partikelgrößen der vier Laborchargen zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit direkt nach der Herstellung. Links bestimmt mittels Laserdiffraktometrie, rechts mittels Photonenkorrelationsspektroskopie.

Das nächste Kriterium, das zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit herangezogen wurde, war der Gehalt an nicht flüchtigen Substanzen. Dazu wurden von jeder der vier Chargen jeweils ca. 5,0 g Suspension in drei Abdampfschalen genau eingewogen und bei 40°C im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Er-

gebnis der Gehaltsbestimmung zeigt Abbildung 6-10. Alle vier Chargen liegen deutlich über den angestrebten 20 % (m/m).

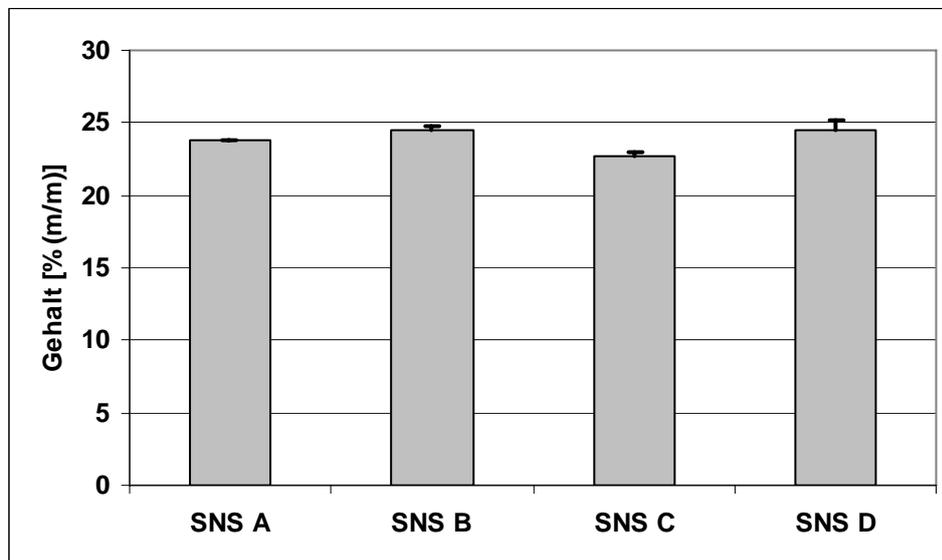


Abbildung 6-10: Gehalt in % (m/m) der vier Chargen einer Schellack-Nanosuspension zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit.

Auch das Zetapotential wurde zum Vergleich der vier Chargen herangezogen. Um dieses korrekt bestimmen zu können, mußte vorher die Leitfähigkeit der Nanosuspensionen untersucht werden. Die Messungen ergaben nur geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Dispersionen. Alle vier Werte lagen im Bereich zwischen 13,5 mS/cm und 13,9 mS/cm. Aufgrund der genauen Fällungsparameter lag der pH-Wert bei allen vier Suspensionen bei 6,6.

Im Anschluß wurde unter Berücksichtigung dieser Parameter nun die Partikelladung bestimmt. Zuerst wurden die Partikel mittels Laser-Doppler-Anemometrie in 50 µS/cm Leitfähigkeitswasser bei pH 6 vermessen, um ihre Oberflächenladung zu analysieren. Im Anschluß daran wurde das Zetapotential in einer dem Dispersionsmedium nachempfundenen Elektrolytlösung bestimmt, bei der die Leitfähigkeit mit Hilfe von Natriumchloridlösung angeglichen wurde. Die Resultate der beiden Meßreihen zeigt Abbildung 6-11. Wenn auch in der Oberflächenladung der Partikel noch leichte Unterschiede bestehen, so werden diese durch die hohe Leitfähigkeit des Dispersionsmediums nivelliert. Bei allen Chargen liegt das Zetapotential deutlich höher als bei den weiter oben beschriebenen Chargen. Das läßt sich dadurch erklären, daß durch die Optimierung der Herstellung während des Prozesses weniger Elektrolyte in

die Dispersion eingebracht wurden und somit die Leitfähigkeit des Dispersionsmediums von vorher 16,2 mS/cm abgenommen hat.

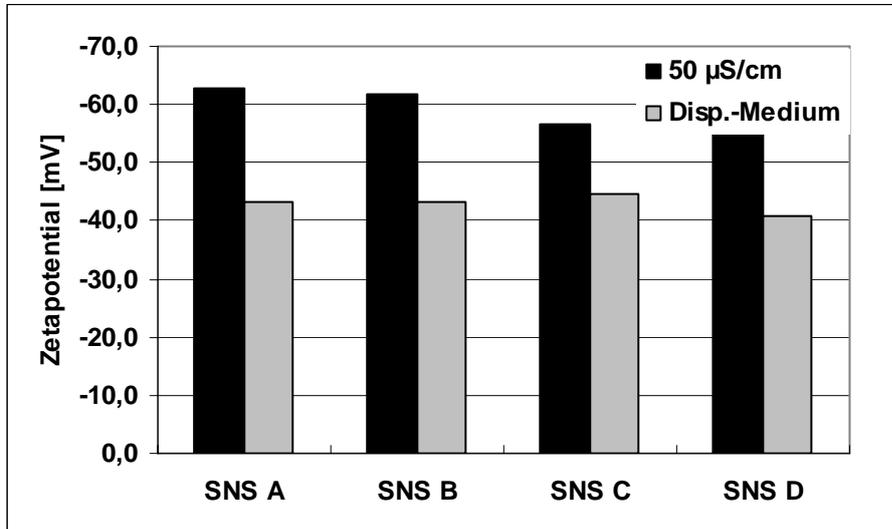


Abbildung 6-11: Zetapotential der vier Chargen einer Schellack-Nanosuspension zum einen bestimmt in Leitfähigkeitswasser zum anderen in original Dispersionsmedium, gemessen mittels Laserdoppleranemometrie.

Eine Suspension, die über ein Zetapotential von 40 mV verfügt, sollte schon eine recht gute physikalische Stabilität aufweisen. Das ist auch bei diesen Schellack-Nanosuspensionen der Fall. Über einen Zeitraum von 4 Wochen kam es zu keinem nennenswerten Partikelwachstum. Der Durchmesser der Hauptpopulation war im Mittel noch immer  $<0,6 \mu\text{m}$ . Es fand jedoch auch hier Sedimentation statt, wenn auch in weitaus geringerem Maße als bei den vorher hergestellten Suspensionen. Nach einer Standzeit von weiteren vier Wochen kam es auch bei diesen Suspensionen zu einer Verdichtung des Sedimentes, welches sich nach drei Monaten Lagerung nur schwer wieder redispergieren ließ. Die von Specht postulierte Haltbarkeit von mindestens einem Jahr konnte im Rahmen dieser Arbeit demnach nicht nachvollzogen werden.

## 6.3 Physikalische Stabilität einer Schellack-Nanosuspension

Zur Untersuchung der physikalischen Stabilität einer Schellack-Nanosuspension wurden drei weitere Chargen á 200 ml nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Diese wurden gepoolt, der Gehalt mittels der Trocknungsmethode bestimmt und durch Zugabe von Wasser auf 20 % (m/m) eingestellt. Der pH-Wert der Suspension betrug 6,6 und die Leitfähigkeit 13,4 mS/cm. Das Zetapotential gemessen im Originaldispersionsmedium lag bei  $-41$  mV. Anhand dieser Daten wird deutlich, daß diese Nanosuspension den im vorherigen Kapitel charakterisierten Chargen ebenfalls vergleichbar ist. Es sollte nun untersucht werden, ob sich durch Zusatz von Tensiden zur fertigen Suspension das Verkleben des Sedimentes verhindern und somit die Redispergierbarkeit verbessern läßt.

### 6.3.1 Rezepturen

Um eine geeignete Formulierung mit verbesserter Redispergierbarkeit zu finden, wurden jeweils 15 ml der Nanosuspension in Glasvials abgefüllt. In den einzelnen Proben wurden verschiedene Stabilisatoren in unterschiedlichen Konzentrationen gelöst. Dabei wurden diesmal nur einzelne Tenside getestet, deren stabilisierende Wirkungen jedoch auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Auf den Einsatz von Tensidkombinationen wurde verzichtet. Die Zusammensetzung der jeweiligen Proben zeigt Tabelle 6-1. Zur Untersuchung der Sedimentation und der Eigenschaften des Sediments wurden alle Proben über einen Zeitraum von 3 Monaten bei Raumtemperatur gelagert

Tabelle 6-1: Zusammensetzung der Formulierungen für das Rezepturscreening der Schellack-Nanosuspension (alle Angaben in % m/m)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
SDS	x	0,03	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Na-Citrat	x	x	0,03	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kaliumoleat	x	x	x	0,5	1,0	x	x	x	x	x	x	x	x
Poloxamer 188	x	x	x	x	x	0,5	1,0	x	x	x	x	x	x
Polysorbat 80	x	x	x	x	x	x	x	0,5	1,0	x	x	x	x
PVP	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,5	1,0	x	x
PVA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,5	1,0

### 6.3.2 Zetapotential

Um zu untersuchen, ob die zugesetzten Tenside die Ladung der Partikel und somit die zu erwartende Stabilität beeinflussen, wurde von allen Formulierungen das Zetapotential bestimmt. Dazu wurden erst alle Partikel in 50  $\mu\text{S}/\text{cm}$  Leitfähigkeitswasser bei pH 6,6 vermessen, um ihre Oberflächenladung zu bestimmen. Im Anschluß daran wurde das Zetapotential der verschiedenen Formulierungen im jeweiligen Dispersionsmedium bestimmt.

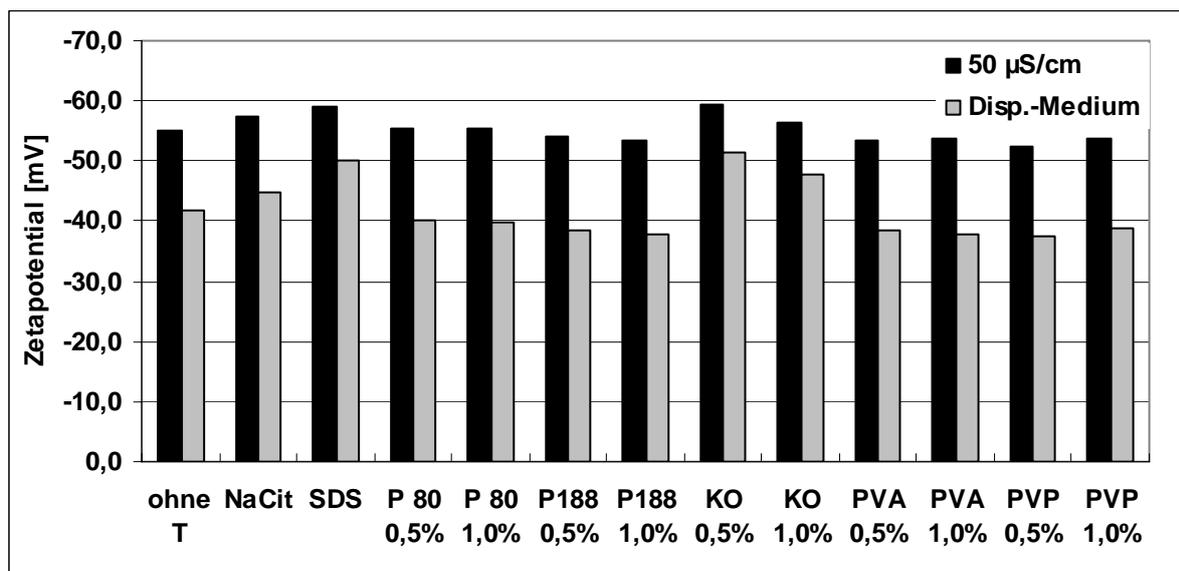


Abbildung 6-12: Zetapotential der verschiedenen Formulierungen zum einen bestimmt in Leitfähigkeitswasser zum anderen in original Dispersionsmedium, gemessen mittels Laserdoppleranemometrie

Abbildung 6-12 zeigt die Resultate dieser Messungen. In der Oberflächenladung unterscheiden sich die Partikel nur wenig. Lediglich die geladenen Tenside, die auf der Oberfläche der Partikel adsorbieren, erhöhen deren Potential geringfügig. Die Messung im Dispersionsmedium zeigt diese Unterschiede noch deutlicher, wobei auch die Formulierungen mit ungeladenen Tensiden einen Wert erreichen, der eine gute Stabilität erwarten läßt.

### 6.3.3 Partikelgrößen

Nach einer Lagerzeit von zwei Woche waren die Partikelgrößen der verschiedenen Formulierungen erwartungsgemäß unverändert. Es hatte bis zu diesem Zeitpunkt auch noch keine nennenswerte Sedimentation stattgefunden.

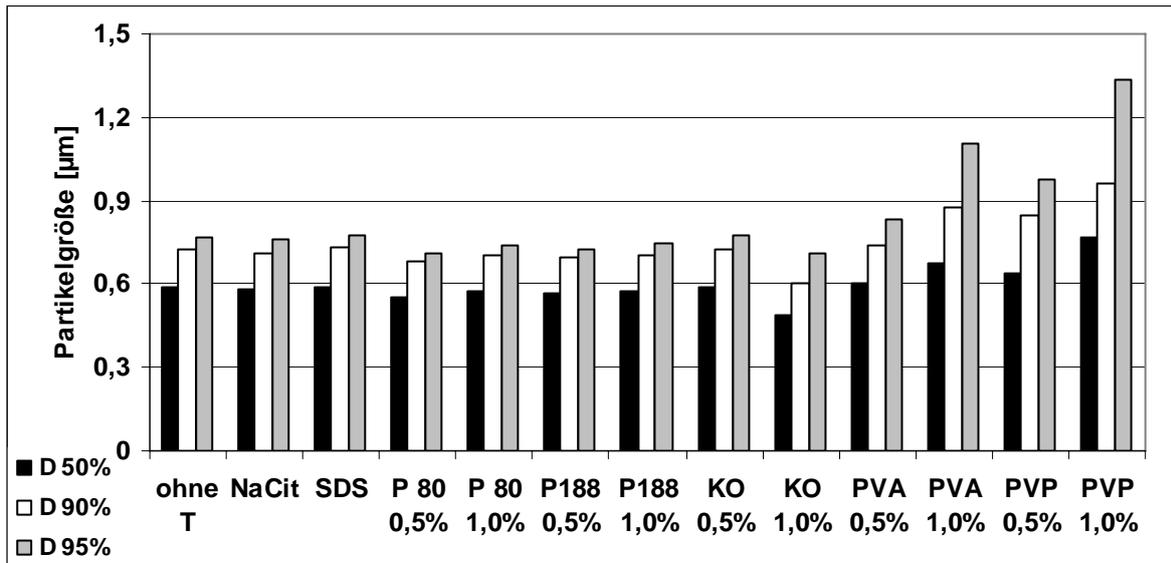


Abbildung 6-13 Partikelgrößen der verschiedenen Schellackformulierungen nach 30 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Abbildung 6-13 zeigt die verschiedenen Formulierungen nach einer Lagerzeit von 30 Tagen. Auch jetzt sind bei fast allen Formulierungen die gemessenen Partikelgrößen unverändert. Lediglich die Formulierungen mit Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol zeigen ein leichtes Anwachsen der Partikelgrößen. Es hatte sich bei allen Proben ein Sediment gebildet, das sich aber in allen Fällen noch aufschütteln ließ. Allerdings war die Redispersierung bei den Rezepturen mit PVP und PVA am schwierigsten.

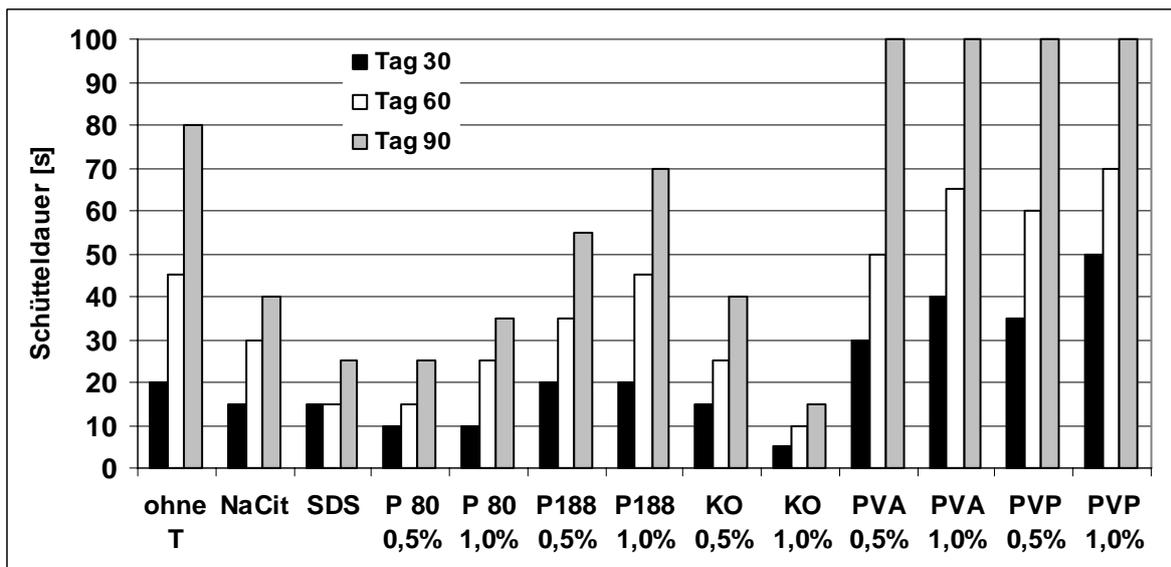


Abbildung 6-14: Dauer der Redispersierung der Schellackformulierungen nach verschiedenen Lagerzeiten.

Um die Redispergierung der einzelnen Proben untereinander vergleichen zu können, mußte dieser Vorgang quantifiziert werden. Dazu wurden die Proben mit Hilfe eines Vortex-Schüttlers in 5 Sekunden Intervallen solange geschüttelt, bis das gebildete Sediment vollständig verschwunden war. Sollte das nach 100 Sekunden noch nicht geschehen sein, wurde die Probe als nicht mehr redispergierbar klassifiziert. Die dafür benötigte Gesamtzeit wurde notiert. Abbildung 6-14 zeigt die Ergebnisse der Redispergierung der einzelnen Proben nach 30, 60 und 90 Tagen Lagerung. Man kann deutlich erkennen, daß die Formulierungen mit PVP und PVA am schlechtesten aufschüttelbar waren. Diese Substanzen scheinen das Verkleben im Sediment noch zu fördern, so daß sich deren Ablagerungen am Ende der Lagerzeit nicht mehr redispergieren ließen. Die beste Aufschüttelbarkeit zeigen die Rezepturen mit SDS und mit Polysorbat 80. Beide waren auch nach einer Lagerzeit von 90 Tagen nach 25 Sekunden vollständig redispergiert.

Abbildung 6-15 zeigt die Partikelgrößen der verschiedenen Formulierungen nach 90 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur. Vergleicht man dieses Diagramm mit Abbildung 6-14, so kann man erkennen, daß die Formulierungen, die sich am besten redispergieren lassen auch die geringste Partikelgröße haben, da die Partikel im Sediment am wenigsten aggregiert sind.

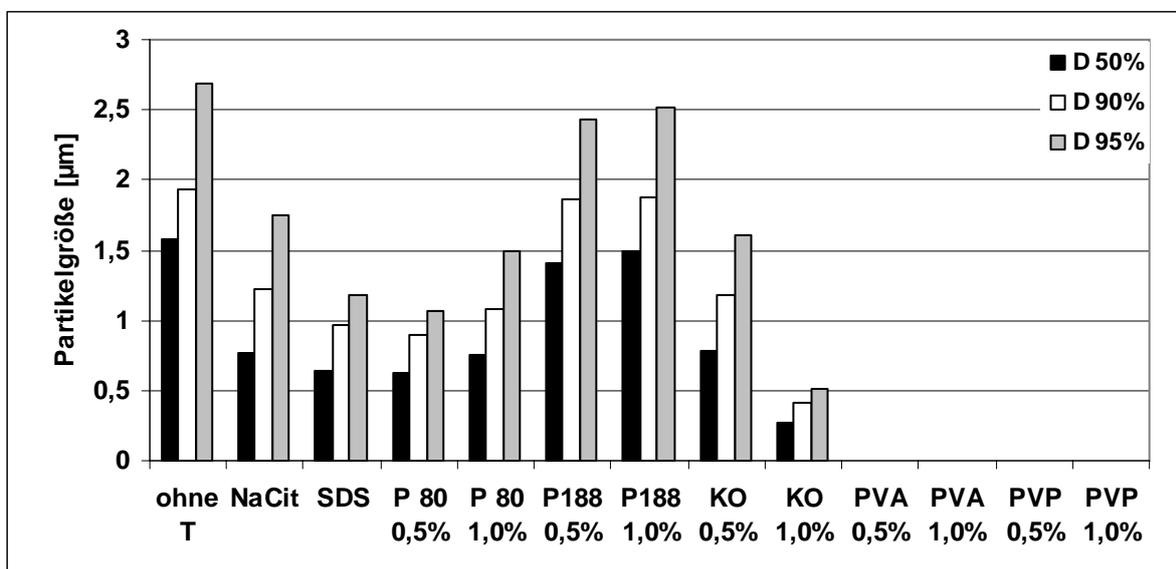


Abbildung 6-15: Partikelgrößen der verschiedenen Schellackformulierungen nach 90 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur gemessen mittels Laserdiffraktometrie

Die Formulierungen mit PVP und PVA sind im Diagramm nicht aufgeführt, da sie sich nicht mehr vollständig redispergieren ließen und die gemessenen Partikelgrößen die starke Aggregation bestätigten. Diese Substanzen sind zur Stabilisierung einer Schellackdispersion nicht geeignet, da sie die Aggregationsneigung der Polymerpartikel noch verstärken. Die Formulierungen mit Poloxamer 188 liefern keinen zusätzlichen Nutzen, da sie sich in ihren Resultaten kaum von der Charge ohne zusätzliche Stabilisatoren unterscheiden. Die besten Ergebnisse zeigen sich bei den Proben mit SDS und Polysorbat 80 (0,5 %). Diese Formulierungen lassen sich nach einer Lagerung von 90 Tagen noch recht gut redispergieren und die resultierenden Partikelgrößen liegen nur etwas höher als am Tag der Produktion. Die Partikel der Formulierung mit 1 % Kaliumoleat sind nach der Lagerung deutlich kleiner als direkt nach der Herstellung. Das läßt sich dadurch erklären, daß der Zusatz einer Base den pH-Wert des Dispersionsmediums auf 6,9 angehoben hat und sich die Partikel demzufolge langsam aufgelöst haben.

### **6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Herstellung fester Polymernanopartikel mit Schellack**

Es ist gelungen ein Verfahren zu entwickeln, mit dem sich ohne Zuhilfenahme organischer Lösungsmittel allein mittels Hochdruckhomogenisation eine wäßrige Schellacksuspension herstellen läßt. Durch Optimierung der Herstellungsparameter konnte die resultierende Partikelgröße bis in den Nanometerbereich abgesenkt werden, so daß beim Versprühen dieser Dispersion keine Gefahr besteht, daß Partikel aufgrund ihrer Größe die Düsen blockieren. Es konnte gezeigt werden, daß diese Methode reproduzierbar ist, da mehrere Suspensionen von gleichbleibender Qualität hergestellt werden konnten. Durch Zusatz von Tensiden konnte das anfangs auftretende Problem des Cakings im Sediment soweit vermindert werden, daß sich am Ende eine Lagerstabilität von mindestens drei Monaten ergab.

Trotz dieses Erfolges wurde die Schellack-Dispersion aus folgendem Grund nicht für die Herstellung von Compounds verwendet:

Die Herstellung der Compounds erfolgt in einem Sprühtrockner Typ Büchi 190 Mini Spray Dryer bei Temperaturen von mindestens 70° unter Zusatz von Laktose. Wie bereits erwähnt, bildete die Schellackdispersion in erwärmtem Zustand, also in erster Linie während der Hochdruckhomogenisation, stark haftende Filme auf allen produktberührenden Oberflächen aus, die die Reinigung erschwerten. Wenn auch eine gute Haftung des Polymerfilms während eines Coatingprozesses von Tablettenkernen oder Pellets äußerst wünschenswert ist, war zu erwarten, daß sich die Verarbei-

tung in dem verwendeten Mini Spray Dryer mit äußerst geringer Fallstrecke als problematisch erweist und zur starken Verschmutzung des Gerätes führt, die aufgrund des Zuckergehaltes der Formulierung auch unter mikrobiologischen Gesichtspunkten bedenklich erschien. Erste Vorversuche bestätigten diese Vermutung. Es wurde daher an dieser Stelle auf die Testung der Schellack-Dispersionen verzichtet, vor allem, weil die ersten grundlegenden Untersuchungen über die Compound-Herstellung auch mit wässrigen Dispersionen der Polymere durchgeführt werden können, die diese Nachteile nicht in gleichem Ausmaß mit sich brachten. Als Polymer mit vergleichbaren Eigenschaften, wurde ein anionisches Polyacrylat in wässriger Dispersion ausgewählt (Eudragit L30D), das ebenfalls zur Erzeugung magensaftresistenter Formulierungen eingesetzt werden kann (siehe Kapitel 2.4.2.3).

Es soll jedoch festgehalten werden, daß grundsätzlich von einer Eignung der Schellack-Dispersion für die Herstellung von Compounds ausgegangen werden kann. Ein Einsatz in Geräten ausreichender Größe, die eine vollständige Trocknung der versprühten Tropfen vor Auftreffen auf die Wandungen garantiert, auch wenn bei niedrigerer Temperatur gearbeitet wird, sollte problemlos möglich sein.