

Thomas Kellner

**Struktur und Morphologie von Wirkstoffen
in Laminaten und deren Einfluss auf das
Freisetzungsverhalten**

Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Diplom-Ingenieur

in

Chemical and Pharmaceutical Engineering

[gemeinsames Studium im Rahmen von NAWI Graz]

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer: Dipl.-Ing. Dr. techn. Oliver Werzer
Institut für Pharmazeutische Technologie an der
Karl-Franzens-Universität Graz

Graz, Januar 2014

„Alles in der Welt läuft doch auf eine Lumperei hinaus, und ein
Mensch, der um anderer willen, ohne daß es seine eigene
Leidenschaft, sein eigenes Bedürfnis ist, sich um Geld oder Ehre oder
sonst was abarbeitet, ist immer ein Tor.“

(Johann Wolfgang von Goethe)

Danksagung

Ich danke allen, die mich im Laufe meines Studiums unterstützt haben und somit einen wesentlichen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit geleistet haben.

Diese Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften im Bereich Pharmazeutische Technologie verfasst und von Dr. Oliver Werzer betreut. Ich bedanke mich bei Dr. Werzer für seine Unterstützung, die konstruktiven Worte sowie für seine Geduld. Dr. Heike Ehmann danke ich für die Einführung in den präparativen Umgang mit der Filmherstellung und den Zellulosen. Des Weiteren bedanke ich mich bei Roman Keimel und DI Simone Schrank für die Unterstützung bei den DSC Messungen und Auswertungen, sowie bei allen Mitgliedern des Techno Teams für die gute Unterstützung und den kollegialen Umgebung, den sie mir während meiner Arbeit boten.

Prof. Roland Resel und Birgit Kuhnert vom Institut für Festkörperphysik und Dr. Heinz Amenitsch von Elettra Technologie (Italien) möchte ich Dank sagen für die Einführungen in die Röntgenstrukturanalyse, welche half die Eigenschaften meiner unzähligen Proben zu verstehen.

Die Arbeit war nur mit Hilfe finanzieller Mittel durchführbar und wurde im Rahmen des FWF Projektes: „Oberflächeninduzierte polymorphe Phasen von Arzneistoffen“ mit der Projektnummer P25541 unterstützt.

Sarah Barthelmann und meinen Freunden und Studienkollegen, die mir zur Seite standen.

Meiner Freundin Marianne, meinem Bruder und vor allem meinen Eltern und meiner Familie für die Ermöglichung des Studiums, die seelische Unterstützung und den Glauben an mich.

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

EIDESSTÄTLICHE 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 wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20. Januar 2014

.....
(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.

Graz, 20th January 2014

.....
(signature)

I. Zusammenfassung

Mit der Einschätzung, dass Peptide, Proteine, sowie ihre Derivate und Analoga die Therapie in Zukunft revolutionieren werden, wird nach geeigneten Applikationswegen gesucht, diese Arzneistoffe systemisch zur Wirkung zu bringen. Zukunftsweisend sind dabei Darreichungsformen, die in Form von buccalen Filmen bzw. Laminaten die Stabilitätsprobleme dieser neuen Arzneiformen bei oraler Applikation vermindern. In dieser Arbeit wurden Arzneistoffschichten auf festen Oberflächen mittels lösungsmittelbasierenden Methoden deponiert und hinsichtlich ihrer morphologischen, strukturellen und wirkstofffreisetzenden Eigenschaften untersucht. Durch Auftropfen und Spincoating ist es möglich gewesen, definierte Schichten herzustellen, die aus einem reinen Arzneistoff oder aus einem in einer Matrix gebundenen Arzneistoff bestehen. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftropfen die einfachste Möglichkeit ist, definierte Schichten an Oberflächen herzustellen. Des Weiteren ist es durch diesen Prozess möglich geworden, sehr dicke Schichten von mehreren Nanometern bis zu einigen Millimetern zu erhalten. Es hat sich gezeigt, dass das Spincoating ein sehr schneller Prozess für die Beschichtung von festen Oberflächen ist. Außerdem können mittels Spincoating gelöste Arzneistoffe wie Koffein oder Ibuprofen in Schichtdicken von wenigen Nanometern bis hin zu hundert Nanometern definiert und homogen auf den Oberflächen deponiert werden. Um den Laminaten unterschiedliche Film- und Freisetzungseigenschaften zu verleihen, kamen mehrere Polymermaterialien wie Polystyrol, Methylzellulose und Hydroxyethylzellulose zum Einsatz. Als Modellsubstanz wurde in diesen Matrixkombinationen immer Ibuprofen ausgewählt, welches zum Teil in der Matrix auskristallisierte oder auf einen dünnen Polymerfilm aufgebracht wurde. Untersuchungen der verschiedenen Lamine mit mikroskopischen Methoden wie dem Rasterkraftmikroskop zur Oberflächenanalyse verdeutlichten eine starke Abhängigkeit der Filmqualität bezüglich des Herstellungsverfahrens sowie des Lösungsmittels und des verwendeten Polymers. So konnte nachgewiesen werden, dass sich besonders mit Polystyrol als Matrixbildner sehr homogene Filme herstellen lassen. Untersuchungen der Kristallstrukturen mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie zeigten in den mittels Spincoating hergestellten Filmen eine Vorzugsorientierung der Ibuprofenkristalle. Diese Vorzugsorientierung der Kristalle war nur in den Spinlaminaten zu beobachten, da die aufgetropften Lamine einer willkürlichen Orientierung der Ibuprofenkristalle unterlagen. Diese willkürliche Orientierung der Ibuprofenkristalle in den Tropflaminaten ist umso

erstaunlicher, wenn man bedenkt, dass der Kristallisationsprozess bei den Tropflaminaten herstellungsbedingt deutlich langsamer abläuft als bei den Spinlaminaten. Die Vorzugsorientierung war zudem unabhängig von der Polymermatrix und trat bei allen Spinlaminaten in ähnlicher Weise in Erscheinung. Die Vorteile der Zellulosen als Matrixbildner wurden vor allem bei der Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus den Filmen deutlich. Hierbei zeigten die durch Spincoating hergestellten Lamine eine sehr schnelle Wirkstofffreisetzung innerhalb weniger Minuten. Die Tropflamine offenbarten hingegen eine retardierte Wirkstofffreisetzung, welche sich durch die dickere Filmschicht und den Quelleigenschaften der Zellulosen erklären lässt. Die Lamine mit Polystyrol als Matrixbildner zeigten hingegen zuerst eine schnelle Initialdosis von Oberflächenibuprofen, an welche sich dann aufgrund der wasserunlöslichen Polymermatrix eine verlangsamte Wirkstofffreisetzung anschloss. Die in dieser Arbeit untersuchten Modellamine zeigen ein vielversprechendes Verhalten hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften und können sowohl als schnellwirksame Darreichungsform produziert werden als auch in einer retardierenden Ausführung Verwendung finden.

Abstract

Due to the conclusion that peptides, proteins, and their derivatives and analogues will revolutionize the therapy in the future, the finding of suitable routes of administration to cause a systemic action of these drugs are necessary. In this case the buccal films or laminates are trend-setting possibilities that avoid the problems concerning the stability of the new forms of medicine which are supposed to be applied in an oral route. In this work drug layers were deposited on solid surfaces by using solvent-based methods and their morphology, their structure and their drug-eluting properties were examined. Layers were produced by dropping and spin coating. In this manner it was possible to produce defined layers which consist of a pure drug or a drug bound in a matrix. This work showed that dropping was the easiest option to produce defined layers on surfaces. Furthermore, the dropping method showed to be an opportunity obtain layers of several nanometers to several millimeters. On the other hand spin coating is a very quick process for coating of solid surfaces. As for instance caffeine or ibuprofen with few up to hundreds of nanometers thickness. For different release characteristics and film properties a lot of polymer materials such as polystyrene, methyl cellulose, and hydroxyethyl cellulose were used to form composite films. Ibuprofen was the model substance in these matrix combinations applied in various concentrations. Analysis of the different laminates with microscopic techniques such as atomic force microscope for surface analysis revealed a strong dependency of the film quality in terms of the manufacturing process, the solvent and the used polymer. It was demonstrated that especially with polystyrene as matrix material very homogeneous films are accessible. Investigations of the crystal structures by X-ray diffraction showed a preferential orientation of the ibuprofen crystals by films prepared by spin coating. In comparison to the drop laminates this is a surprising aspect, as such an effect is absent within drop laminates. A random orientation in the laminates was present although the crystallization process had more time. Moreover, the orientation in the laminates was also independent of the polymer matrix. The advantages of the celluloses as matrix polymer were particularly evident in the analysis of drug release from the films. Here, the laminates that were prepared by spin coating gave rise to a very fast release of active ingredient within a few minutes. However, the drop laminates had a retarded active ingredient release which could be explained by the thick film layer and the swelling properties of the celluloses. The laminates with polystyrene as matrix showed a quick first dose of ibuprofen from the

surface and followed by a slowed drug release due to the water-insoluble polymer matrix. The model laminate systems examined in this work featured a promising behavior in terms of their release properties and can thus be used as a fast-acting dosage form or as a sustained-release version.

II. Abkürzungsverzeichnis

Sofern nicht anders angegeben, bestehen alle Einheiten aus den sieben SI-Basiseinheiten bzw. sind aus diesen zusammengesetzt. Gegebenenfalls sind ihnen Dezimal-Präfixe, nach der SI-Definition auch SI-Präfixe, vorangestellt. Aus diesem Grund werden diese Abkürzungen bzw. Symbole nicht im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Abk.	Abkürzung
AFM	Atomic Force Microscope, dt. Rasterkraftmikroskop
API	Active Pharmaceutical Ingredient, dt. Wirkstoff im Arzneimittel, dem die arzneiliche Wirkung zugeschrieben wird
BCS	Biopharmaceutics Classification System, dt. Biopharmazeutische Klassifizierungssystem
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCD	Charge-Coupled Device, dt. ladungsgekoppeltes Bauelement - lichtempfindliche elektronische Bauelemente
CMC	Critical Micelle Concentration, dt. kritische Mizellbildungskonzentration
COX	Cyclooxygenasen, wichtige Enzyme am Anfang der Prostaglandinsynthese
DSC	Differential Scanning Calorimetry, dt. Dynamische Differenzkalorimetrie
DT	Dissolution Test, dt. Freisetzungstest
DTA	Differenz-Thermoanalyse
dt.	deutsch
engl.	englisch
et al.	et alii (Maskulinum), dt. und andere
EtOH	Ethanol
FDA	Food and Drug Administration, die behördliche Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten
ggf.	gegebenenfalls
Gew.-%	Gewichtsprozent (Massenprozent)
HEC	Hydroxyethylzellulose
evtl.	eventuell

Ibu	Ibuprofen
i.d.R.	in der Regel
lat.	lateinisch
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry, veröffentlicht verbindliche Empfehlungen unter anderem zu Nomenklatur, Symbolen, Terminologie und standardisierten Messmethoden
LADME	<i>das Schicksal der Arzneistoffe im Organismus</i> , ein Akronym aus den Begriffen Liberation, Absorption (Resorption), Distribution, Metabolismus und Elimination.
MC	Methylzellulose
OTC	Over The Counter, die Bezeichnung für nicht verschreibungspflichtige, apothekenpflichtige Medikamente
PBC	Periodic Bond Chain, Hartman-Perdoks Theorie zur Kristallmorphologie
PEG	Polyethylenglykol
p.d.u.	procedure defined unit, dt. prozessbedingte Einheit, früher arbitrary unit, dt. willkürliche Einheit; nach UPAC [20]
Ph. Eur.	Europäische Arzneibuch
PS	Polystyrol
PTFE	Polytetrafluorethylen
SAXS	small angle x-Ray scattering, dt. Kleinwinkel-Röntgenstreuung
SI	franz. Système international d'unités, dt. Internationales Einheitensystem
u. a.	unter anderem
USP	United States Pharmacopeia, das amerikanische Pendant zum deutschen Arzneibuch
v.l.n.r.	von links nach rechts

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung	6
II. Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung und Motivation	16
2. Theorie	18
2.1. Pharmazeutische Feststoffe	18
2.1.1. Kristallinität	18
2.1.1.1. Polymorphie	21
2.1.1.2. Pseudopolymorphie	23
2.1.1.3. Realkristalle	23
2.1.2. Amorphe Feststoffe	24
2.1.3. Kristallisation	25
2.1.3.1. Kristallisationskeim	25
2.1.3.2. Kristallwachstum	30
2.2. Löslichkeit	32
2.2.1. Elementare Prozesse	34
2.2.2. Abhängigkeit von der Temperatur	37
2.2.3. Abhängigkeit vom pH-Wert	38
2.2.4. Abhängigkeit von der Zustandsform	40
2.2.5. Abhängigkeit von der Partikelgröße	41
2.2.6. Maßnahmen zur Erhöhung der Löslichkeit	43
2.2.6.1. Veränderungen am Wirkstoffmolekül	43
2.2.6.1.1. Salzbildung	43
2.2.6.1.2. Hydrophilisieren	44
2.2.6.2. Zusatz von lösungsvermittelnden Hilfsstoffe	44
2.2.6.2.1. Komplexbildung	44
2.2.6.2.2. Cosolventien	46
2.2.6.2.3. Solubilisation	46

2.2.6.3.	Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit	47
2.2.6.3.1.	Erhöhung der Löslichkeits- bzw. Sättigungskonzentration	49
2.2.6.3.2.	Vergrößerung der Oberfläche	49
2.2.7.	Louche-Effekt	49
2.3.	Mukoadhäsion	50
2.3.1.	Lamine	50
2.3.2.	Mukoadhäsion durch kovalente Bindungen	51
3.	Materialien	52
3.1.	Anmerkungen	52
3.2.	Modellsubstanzen	53
3.2.1.	Koffein	53
3.2.2.	Ibuprofen	54
3.3.	Polymere	56
3.3.1.	Polystyrol	57
3.3.2.	Methylzellulose	57
3.3.3.	Hydroxyethylzellulose	59
3.4.	Lösungsmittel	60
3.4.1.	Wasser	60
3.4.2.	Toluol	61
3.4.3.	Ethanol	61
3.4.4.	Puffer	62
4.	Geräte	63
4.1.	Polarisationsmikroskop	63
4.2.	Dynamische Differenzkalorimetrie	65
4.3.	Rasterkraftmikroskop	67
4.4.	Röntgendiffraktometrie	70
4.4.1.	Strahlungsquellen	70
4.4.2.	Detektoren	71
4.4.3.	Physikalischer Hintergrund	71
4.5.	Photometer	75
4.6.	Spin-coater	77
4.7.	Zentrifuge	78
4.8.	Wärmeschrank	79
5.	Methoden	80
5.1.	Laminatherstellung	80
5.1.1.	Koffeinlamine	81

5.1.2.	Ibuprofenlamine	81
5.1.3.	Polystyrollamine	81
5.1.4.	Methylzelluloselamine	82
5.1.5.	Hydroxyethylzelluloselamine	84
5.2.	Freisetzungstest	85
6.	Ergebnisse	88
6.1.	Koffein	89
6.1.1.	Polarisationsmikroskop	89
6.1.2.	Rasterkraftmikroskop	92
6.2.	Ibuprofen	95
6.2.1.	Kristallisation aus Phosphatpuffer als Lösungsmittel	96
6.2.2.	Kristallisation aus Ethanol als Lösungsmittel	101
6.2.3.	Kristallisation aus Toluol als Lösungsmittel	103
6.2.4.	Kristallstrukturanalyse	105
6.2.5.	Thermische Analyse	107
6.2.6.	Freisetzungstest	108
6.3.	Polystyrol und Ibuprofen	109
6.3.1.	Polarisations- und Hellfeldmikroskopie	111
6.3.1.1.	Spinlamine	112
6.3.1.2.	Tropflamine	114
6.3.2.	Oberflächenanalyse	117
6.3.2.1.	Spinlamine	118
6.3.2.2.	Tropflamine	122
6.3.3.	Kristallstrukturanalyse	125
6.3.4.	Thermische Analyse	131
6.3.5.	Freisetzungstest	133
6.4.	Methylzellulose und Ibuprofen	139
6.4.1.	Charakterisierung der Methylzelluloselamine	139
6.4.2.	Polarisationsmikroskopie	141
6.4.2.1.	Spinlamine	141
6.4.2.2.	Tropflamine	143
6.4.3.	Oberflächenanalyse	145
6.4.3.1.	Spinlamine	147
6.4.3.2.	Tropflamine	150
6.4.4.	Kristallstrukturanalyse	153
6.4.5.	Thermische Analyse	155
6.4.6.	Freisetzungstest	156
6.5.	Hydroxyethylzellulose und Ibuprofen	158
6.5.1.	Charakterisierung der Hydroxyethylzelluloselamine	158

6.5.2. Polarisationsmikroskopie	160
6.5.3. Oberflächenanalyse	162
6.5.3.1. Spinlamine	164
6.5.3.2. Tropflamine	167
6.5.4. Kristallstrukturanalyse	170
6.5.5. Thermische Analyse	172
6.5.6. Freisetzungstest	173
6.6. Mechanisch induzierte Kristallisation	175
7. Diskussion	177
8. Fazit	185
III. Abbildungsverzeichnis	186
IV. Tabellenverzeichnis	190
V. Literaturverzeichnis	192

1. Einleitung und Motivation

Die Entwicklung von neuen, verbesserten Darreichungsformen für den Einsatz immer potenterer und komplexerer Arzneimittel ist ein großes Forschungsfeld der pharmazeutischen Technologie und soll im Speziellen für die Herstellung von oralen Filmen bzw. Laminaten in der vorliegenden Arbeit genauer thematisiert werden. Zur Zeit gibt es für die buccale bzw. sublinguale Applikation von festen Wirkstoffen nur einige wenige Darreichungsformen. Neben den sublingualen oder buccalen Tabletten sind vor allem die schnelllöslichen Filme oder Patches bzw. Lamine zu erwähnen. Die aufgezählten Darreichungsformen zeichnen sich durch einen schnelleren Wirkeintritt im Gegensatz zur klassischen oralen Applikation aus. Dies liegt vor allem daran, dass die Arzneistoffe durch die permeable Mundschleimhaut direkt in die obere Hohlvene gelangen und von dort systemisch wirken können. Neben dem schnelleren Wirkeintritt ist durch die Umgehung der Leberpassage, die obligatorisch bei allen oral applizierten Arzneistoffen erfolgt, bei buccalen bzw. sublingualen Applikationsformen auch mit einer niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen, zur Erzielung des therapeutischen Effektes, zu rechnen. Eine niedrigere Wirkstoffkonzentration korreliert wiederum mit geringeren Nebenwirkungen.

Abgesehen von den pharmakokinetischen Vorteilen haben die buccal bzw. sublingual applizierten Darreichungsformen auch Vorteile bei der Compliance. So lassen sie sich auch bei starken Schluckbeschwerden applizieren und garantieren zudem eine sichere Einnahme des Medikamentes, wie sie beispielsweise in der Psychiatrie gewährleistet sein muss, um ein Zwischenspeichern der Darreichungsform unter der Zunge oder ein Verstecken in der Wangentasche mit anschließendem Ausspucken zu verhindern.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt bei den mukoadhäsiven Patches bzw. Laminaten, welche auch den Einsatz von Arzneimitteln ermöglichen könnten, die oral normalerweise aus Stabilitätsgründen nicht applizierbar wären. Hierbei handelt es sich, bezogen auf neue Therapiemethoden, vor allem um zukunftsweisende Peptide, Proteine, sowie ihre Derivate und Analoga.

Da diese neuen Wirkstoffe aber in der Regel einen sehr komplexen Aufbau besitzen und damit im Bezug auf Temperatur, pH-Wert, Detergenzien, mechanische Belastung oder Strahlung zum Teil sehr empfindlich reagieren, wurde in der vorliegenden Arbeit durchgängig auf Modellschubstanzen wie Ibuprofen zurückgegriffen, da diese deutlich einfacher zu handhaben sind. Die Modellschubstanzen stehen dabei analog für andere

Arzneistoffe und sollen vor allem hinsichtlich ihres Verhaltens im Laminat untersucht werden. Nichtsdestotrotz eignet sich aber beispielsweise auch ein Ibuprofenlaminat für die direkte Anwendung, da die vorher beschriebenen Vorteile der Lamine weiterhin erhalten bleiben.

Um den produzierten Laminaten unterschiedliche Film- und Freisetzungseigenschaften zu verleihen, kamen mehrere Polymermaterialien wie Polystyrol, Methylzellulose oder Hydroxyethylzellulose zum Einsatz. Neben wasserlöslichen Polymeren ist mit Polystyrol auch ein wasserunlöslicher Matrixbildner vertreten, welcher vor allem für eine topische Anwendungen prädestiniert ist, bei der der Träger nach der therapeutischen Verwendung wieder entfernt wird.

Für die Differenzierung der unterschiedlichen Lamine kommen mehrere Analysemethoden wie die Rasterkraftmikroskopie zur Beurteilung der Oberflächen, die Polarisationsmikroskopie für die Untersuchung der Kristallbildung, die Röntgendiffraktometrie für die Differenzierung der Kristallorientierung und die dynamische Differenzkalorimetrie für die thermische Analyse zum Einsatz. Des Weiteren wurden die Lamine auf ihr Freisetzungsverhalten untersucht, um zu klären, ob der Wirkstoff schnell oder eher retardiert aus den unterschiedlichen Polymeren freigesetzt wird und über welche Prozessparameter ihr Freisetzungsverhalten reguliert werden kann.

Die durch die Versuchsreihen gewonnenen Erkenntnisse für die Laminatherstellung sollen einen Überblick darüber verschaffen, welchen Einfluss die analysierten Herstellungsparameter in Kombination mit den verwendeten Materialien auf die Produktion homogener, definierter Lamine mit kontrollierten Freisetzungparametern ausüben.

2. Theorie

In diesem Kapitel werden die theoretischen Hintergründe von pharmazeutischen Feststoffen und damit die grundlegenden Begriffe von festen Zustandsformen, über die Kristallisation bis hin zum Auflösungsprozess in unterschiedlichen Lösungsmitteln beschrieben.

2.1. Pharmazeutische Feststoffe

In der pharmazeutischen Industrie liegt die Mehrzahl der verwendeten Arznei- und Hilfsstoffe im festen Zustand vor [15], wobei die meisten Substanzen sowohl in der Produktion als auch in der Verarbeitung eine Pulverform besitzen [51]. Das Wissen über die Eigenschaften der Feststoffe ist zudem nicht nur in der Galenik, sondern ebenfalls im Prozessverständnis unverzichtbar [64, 106]. Neben kristallinen und amorphen Zuständen existieren auch teilkristalline Zwischenstufen. Bei einer kristallinen Substanz kann es aber zudem unterschiedlich stabile Modifikationen geben, man spricht dann von Polymorphie. Diese vielfältigen Erscheinungsformen der Feststoffe mit ihren unterschiedlichen Wechselwirkungen begründen die verschiedenen biopharmazeutischen Eigenschaften eines Arzneistoffs. Dies beinhaltet sowohl die Löslichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit als auch die Resorption und damit die ersten beiden Punkte des LADME-Systems, Liberation und Absorption (Resorption). Daher ist die Charakterisierung von Feststoffen ganz entscheidend für die Abschätzung der pharmakologischen Wechselwirkungen im Organismus [37, 46].

2.1.1. Kristallinität

Viele Wirkstoffe liegen aus Gründen der Stabilität und der einfacheren Handhabung in kristalliner Form vor. Ein kristalliner Zustand ist dann gegeben, wenn sich die atomaren Bausteine einer Substanz an definierten Punkten eines dreidimensionalen Gitters befinden [104]. Es herrscht eine Fernordnung der Atome bzw. Moleküle vor. Der Erhalt der Struktur von Molekülkristallen beruht sowohl auf unterschiedlichen Bindungen wie auch auf zwischenmolekularen Wechselwirkungen, meist Van-der-Waals Kräften. Welche Form die einzelnen Kristalle einnehmen, hängt nicht nur von ihrem inneren Aufbau, dem dreidimensionalen Gitter des Kristalls ab, sondern

auch davon, welche Flächen bevorzugt ausgebildet werden. Die bevorzugten Flächen werden unter anderem vom verwendeten Lösungsmittel beeinflusst [106].

Ein Kristall lässt sich durch ein mathematisches Punktgitter und durch eine physikalische Basis beschreiben, wobei jedem Gitterpunkt ein Translationsvektor zugeordnet werden kann. Der zum Translationsvektor zugehörige Vektorensatz besteht aus drei Vektoren, den sogenannten Basisvektoren, die das Punktgitter vollständig beschreiben. Die Basis besteht i.d.R. aus einem Atom oder Molekül und kann repräsentativ für jeden Punkt im Punktgitter eingesetzt werden. Dementsprechend können sehr komplexe Kristalle mit einem Punktgitter auf einfache Art beschrieben werden.

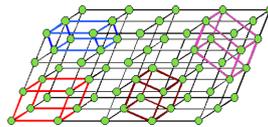


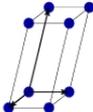
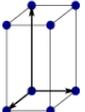
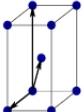
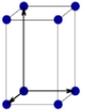
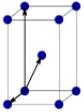
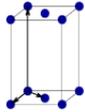
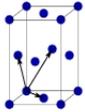
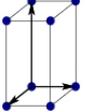
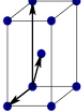
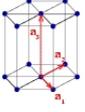
Abbildung 2.1.: Die Abbildung visualisiert die möglichen Einheitszellen in einem beliebigen Punktgitter. Abbildungen in Anlehnung an [32].

Neben der Translationssymmetrie existieren noch die Rotations-, Spiegel- und Inversionssymmetrien. Durch Sortierung aller möglichen Einheitszellen nach abnehmender Symmetrie ergeben sich die 14 Bravais-Gitter. Als Einheitszelle versteht man dabei das aufgespannte Parallelepipeden der Basisvektoren (Abbildung 2.1). In einem Punktgitter sind allerdings mehrere unterschiedliche Einheitszellen möglich. Zur Unterscheidung wird beispielsweise die Einheitszelle mit dem kleinsten Volumen primitive Einheitszelle genannt. Die Bravais-Gitter bestehen allerdings nicht nur aus primitiven Einheitszellen (Tabelle 2.1).

Die 14 Bravais-Gitter lassen sich mit aufsteigender Symmetrie in eine von sieben möglichen Kristallsystemen bzw. Arten von Einheitszellen (Tabelle 2.1) einteilen: triklin, monoklin, orthorhombisch, tetragonal, trigonal, hexagonal und kubisch. Die einzelnen Systeme unterscheiden sich dabei in ihrer individuellen Form der Einheitszelle, d.h. in ihren Dimensionen (a_1, a_2, a_3) und den dazugehörigen Winkeln (α, β, γ). Eine Übersicht aller Kristallsysteme und 32 möglichen Kristallformen (Kristallklassen) ist in Abbildung 2.2 dargestellt [14, 16]. Neben dem Konzept der Translationsgitter, die 14 Bravais-Gitter, kann ein Kristall auch in eine der 230 Raumgruppen eingeteilt werden [36].

Wie sich leicht erahnen lässt, hat die Kristallform auch auf die Verarbeitungseigenschaften wie Fließfähigkeit, Verdichtungsverhalten oder Separationserscheinungen einen großen Einfluss. Das Wissen über die Kristallform, Kristallgröße und deren Oberflächenbeschaffenheiten, Beispiele in Abbildung 2.2, sind deshalb elementare Bestandteile für ein umfangreiches Prozessverständnis und dem damit in Zusammenhang stehendem Quality by Design (QbD) für neue Arzneistoffe [52].

Tabelle 2.1.: Die Tabelle ermöglicht eine Übersicht der 14 Bravais-Gitter. Die Einheitszellen der sieben Kristallsysteme sind in der Reihenfolge Primitive- (P), Körperzentrierte- (I), Basiszentrierte- (C) und Oberflächenzentrierte- Einheitszelle (F) dargestellt [49, Tab. 1.1].

Bravais-Gitter	Parameter	Einheitszellen
Triklinisch	$a_1 \neq a_2 \neq a_3$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	
Monoklinisch	$a_1 \neq a_2 \neq a_3$ $\alpha = \beta = 90^\circ$ $\gamma \neq 90^\circ$	 
Orthorhombisch	$a_1 \neq a_2 \neq a_3$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	   
Tetragonal	$a_1 = a_2 \neq a_3$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	 
Trigonal	$a_1 = a_2 = a_3$ $\alpha = \beta = \gamma < 120^\circ$	
Hexagonal	$a_1 = a_2 \neq a_3$ $\alpha = 120^\circ$ $\beta = \gamma = 90^\circ$	
Kubisch	$a_1 = a_2 = a_3$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	  

kubisch							
tetragonal							
hexagonal / trigonal							
rhombisch							
monoklin							
triklin							

Abbildung 2.2.: Die sieben Kristallsysteme, wobei die trigonalen und hexagonalen Systeme zusammengefasst sind. Insgesamt ergeben sich aus diesen sieben Systemen 32 verschiedene Kristallformen (Kristallklassen) [36, 72].

2.1.1.1. Polymorphie

Polymorphie beschreibt die Eigenschaft einer Substanz in unterschiedlichen Modifikationen unterschiedliche Kristallstrukturen auszubilden. Die Stöchiometrie bleibt dabei identisch, aber die räumliche Anordnung der Atome bzw. Moleküle kann variieren, wodurch sich die herrschenden Bindungskräfte und Gitterenergien ändern. Es wird davon ausgegangen, dass die Mehrzahl der pharmazeutischen Arzneistoffe die Fähigkeit besitzen polymorphe Formen auszubilden [106]. Eine kleine Auswahl häufig verwendeter polymorpher Arzneiformen sind in Tabelle 2.2 aufgelistet.

Die einzelnen polymorphen Phasen unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich ihres Schmelzpunktes, ihrer Dichte, ihrer Lösungswärme, ihrer Löslichkeit (Kapitel Abhängigkeit von der Zustandsform, Seite 40) sowie ihres mechanischen Verhaltens.

Von allen polymorphen Formen, die eine Substanz einnehmen kann, ist unter den

Tabelle 2.2.: Auswahl einiger häufig verwendeter Arzneistoffe mit polymorphem Verhalten [106].

Arzneistoff	Anzahl bekannter polymorpher Formen
Acetylsalicylsäure	2 [105]
Carbamazepin	4 [86]
Koffein, Theophyllin	2 [27, 97]
Morphin	2 [50]
Paracetamol	2 stabile, eine instabile Form [78]

gegeben Umständen immer nur eine stabil. Diese stabile Form besitzt im Gegensatz zu den anderen Modifikationen die niedrigste freie Enthalpie und damit den jeweils niedrigsten Dampfdruck. Unstabile Modifikationen wandeln sich mit der Zeit in die stabile Form um, allerdings existieren auch metastabile Modifikationen, die für den Einsatz als API in Arzneiformen durchaus in Frage kommen. Innerhalb von Stabilitätsstudien werden die metastabilen Formen hinsichtlich ihrer Lagerstabilität untersucht und entsprechende Mindesthaltbarkeitsdaten erhoben. Die Umwandlung einzelner polymorpher Zustände ist sowohl durch die eingeschränkte Bewegung der Moleküle, als auch durch die oft hohe Aktivierungsenergie kinetisch gehemmt [106].

Es gibt innerhalb der Polymorphie verschiedene Einteilungen. So nennt man Substanzen, die in zwei möglichen Modifikationen vorkommen Dimorphe, Substanzen, die drei möglichen Modifikationen aufweisen Trimorphe und Substanzen, die spiegelbildliche Modifikation einnehmen können Enantiomorphe. Sind durch Änderung der äußeren Bedingungen, wie Druck- und Temperaturänderung verschiedene Modifikationen reversibel ineinander umwandelbar, so spricht man von Enantiotropie. Funktioniert die Umwandlung nur in eine Richtung, beschreibt man dies als Monotropie. Eine besondere Form der Polymorphie ist die Polytypie, in der die polymorphen Formen in Schichtgittern auftreten. Dies ist beispielsweise bei Siliciumcarbid oder Siliciumnitrid der Fall [106].

Besondere Bedeutung bekommt die Polymorphie bei der Tablettierung, bei Mahlvorgängen oder beim Kristallisieren aus unterschiedlichen Lösungsmitteln, weil durch Druck und Temperaturänderungen unterschiedliche Modifikationen entstehen können (Solvothermalsynthese). Dieser Umstand kann in fertigen Arzneiformen zu instabilen Modifikationen führen, die sich mit der Zeit in eine stabilere Modifikation umwandeln. Dies führt zu den schon beschriebenen Problemen wie beispielsweise eine veränderte Löslichkeit, was bei schwer löslichen Substanzen mit der Resorption als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu unterschiedlichen biopharmazeutischen Verhalten führt [106]. Des Weiteren ist ein Einfluss auf das Tablettierverhalten,

die Lichtempfindlichkeit oder sogar die Halbwertszeit im Organismus zu beobachten. Beispielsweise wird Chloramphenicolpalmitat abhängig von der Kristallmodifikation unterschiedlich schnell durch Esterasen gespalten [3].

2.1.1.2. Pseudopolymorphie

Unter dem Begriff Pseudopolymorphie fallen Solvate und Hydrate. Hierbei handelt es sich um Kristalle, die beim Auskristallisieren Lösungsmittelmoleküle in ihre Struktur einlagern. Im Falle von Wassermolekülen werden die Solvate Hydrate genannt. Einige ausgewählte Beispiele für Hydrate sind in Tabelle 2.3 aufgelistet. Wie am Beispiel Glaubersalz zu sehen ist, kann die Lösungsmittelmenge pro Molekül recht groß sein. Die durch die Lösungsmittel veränderten Kristallstrukturen unterscheiden sich gegenüber ihrer lösungsmittelfreien Modifikation im veränderten Lösungsverhalten und der Möglichkeit der Auf- und Abgabe von Lösungsmittelmolekülen.

Tabelle 2.3.: Beispiele für Hydrate

Beispiel	Anzahl der Wassermoleküle	chem. Formel
Magnesiumchlorid-Anhydrat	0	MgCl_2
Natriumhydrogensulfat-Monohydrat	1	$\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Kaliumcarbonat-Sesquihydrat	1,5	$\text{KCO}_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$
Calciumchlorid-Dihydrat	2	$\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
Natriumacetat-Trihydrat	3	$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$
Natriumsulfat-Decahydrat (Glaubersalz)	10	$\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$
Natriumhydrogensulfat-Monohydrat	1	$\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

2.1.1.3. Realkristalle

In der Praxis ist es sehr schwierig reine und fehlerfreie Kristalle zu züchten. Die hochgeordnete räumliche Struktur ist meist nur in kleinen Teilbereichen erfüllt. Durch Fremdatome bei der Kristallisation können Leerstellen, Fremdbausteine auf Zwischengitterplätzen oder eine leicht abweichende Anordnung des Kristallgitters auftreten (Abbildung 2.3). Die Kristalldefekte können sich auch als Stufen- oder Schraubenversetzungen manifestieren, was entlang der Versetzungslinie als Liniendefekte bezeichnet wird.

Wenn Kristalle von unterschiedlichen Kristallisationskeimen aufeinander zuwachsen wie im folgenden Kapitel Kristallisation beschrieben, ergeben sich je nach Auftreffwinkel unterschiedliche Verwachsungen.

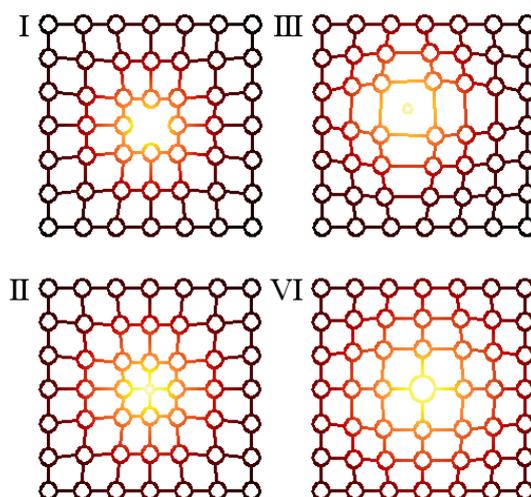


Abbildung 2.3.: Beispiele für punktuelle Gitterdefekte. In Abbildungsteil I handelt es sich um eine Leerstelle, in II um ein Fremdbaustein auf einem Zwischengitterplatz, in III um ein kleineres Fremdatom im Kristallgitter und in IV um ein zu den Kristallatomen größeres Fremdatom im Kristallgitter. Abbildung in Anlehnung an [98]

Außerdem beeinflussen auch noch makroskopische Defekte wie Risse und Poren die Kristallstruktur [106]. Kristalldefekte haben einen großen Einfluss auf das Prozessierungsverhalten.

2.1.2. Amorphe Feststoffe

Besitzen Substanzen keine Fernordnung, maximal eine Nahordnung, so spricht man von amorphem Verhalten. Vor allem Polymere fallen in diese Klasse, da sie aufgrund ihrer Molekülstruktur oft nicht in der Lage sind, ein hochgeordnetes Kristallgitter aufzubauen. Diese *erstarrten Flüssigkeiten* besitzen auch keinen exakten Schmelzpunkt, sondern eine Glasübergangstemperatur, ab dem die Festigkeit in der amorphen Substanz abnimmt (Kapitel Geräte S. 65).

Amorphe Substanzen sind optisch isotrop, weshalb es möglich ist, amorphe von kristallinen, anisotropen Substanzen im Polarisationsmikroskop zu unterscheiden (Kapitel Polarisationsmikroskop ab S. 63). Außerdem haben amorphe Substanzen im Vergleich zu kristallinen eine oftmals höhere Löslichkeit (Kapitel Löslichkeit Seite 32).

Viele Wirkstoffe zeigen ebenfalls ein amorphes Verhalten. Beispielsweise kristallisiert reines Ibuprofen nur sehr langsam aus (Kapitel Ergebnisse S. 95) und

auch Zellulose kristallisiert nur in Teilbereichen [106]. Zu schnelles Abkühlen einer Schmelze oder starke mechanische Beanspruchung können auch bei niedermolekularen Molekülen zu einer Amorphisierung führen wie im folgenden Kapitel beschrieben wird. Substanzen, die durch diesen Umstand in eine amorphe Form überführt wurden, sind meist instabil oder metastabil. Deshalb können sie sich über die Zeit wieder in einen kristallinen Zustand umwandeln.

Amorphe Feststoffe lassen sich mit üblichen pharmazeutischen Verfahren wie Abschrecken einer Schmelze, Gefrier- und Sprühtrocknung, Mahlen oder durch Nassgranulierung herstellen [109]. Die Stabilisierung und Lagerung amorpher Feststoffe, vor allem von instabilen Substanzen wie Proteine und Peptide ist schon seit längerem Gegenstand aktueller Forschung [18, 80].

2.1.3. Kristallisation

Die Kristallisation von Substanzen ist in der pharmazeutischen Industrie bei vielen Prozessen allgegenwärtig. Als konkrete Beispiele zu den weiter oben genannten Beispielen seien hier noch Vorgänge bei der Lyophilisation, der Sprühtrocknung, der Zuckerdragierung bzw. allgemein bei der Granulation genannt [106]. Der Kristallisationsprozess lässt sich in die Keimbildung und das Wachstum einteilen. Die Voraussetzungen dafür sind bei einer Lösung das Überschreiten der Sättigungskonzentration, beispielsweise durch Abdampfen des Lösungsmittels, durch Dialyse oder durch pH-Wert-Änderungen [11] und bei einer Schmelze das Abkühlen unter deren Schmelzpunkt. Im Folgenden wird die Kristallisation aus einer Lösung beschrieben, die aus einer Schmelze lässt sich aber analog dazu nachvollziehen.

2.1.3.1. Kristallisationskeim

Wird die Sättigungskonzentration einer Lösung überschritten, so spricht man von einer übersättigten Lösung. Die Übersättigung β lässt sich durch

$$\beta = \frac{C}{C_s} \quad (2.1.1)$$

beschreiben [11, 60]. Mit C als Konzentration der Substanz im Lösungsmittel und C_s als Sättigungskonzentration. Als Sättigungskonzentration ist die Konzentration zu verstehen, bei der die Lösung aus Substanz und Lösungsmittel den gleichen Energieinhalt (Kapitel Löslichkeit S. 32) besitzt wie das reine Lösungsmittel. Sobald die Konzentration der im Lösungsmittel gelösten Substanz die Sättigungskonzentration überschreitet, wird ein Mehrphasensystem thermodynamisch begünstigt. Dies bedeutet den Start der Kristallisation, bei der sich eine gewisse Anzahl von Molekülen aus der Lösung oder Schmelze in richtiger Orientierung zusammenlagern. Diese erste

Phase der Keimbildung ist allerdings, wie Abbildung 2.4 zeigt, energetisch durch die neu entstehende Grenzfläche der zusammengelagerten Moleküle zur Lösung gehemmt. Man spricht davon, dass der Grenzflächenbeitrag den Volumenbeitrag überwiegt und die zusammengelagerten Moleküle energetisch bedingt wieder zerfallen. Die Wahrscheinlichkeit einer Keimbildung steigt dabei mit zunehmender Übersättigung β bzw. Unterkühlung des Systems, weshalb ab einem kritischen Punkt eine spontane Keimbildung stattfindet. Bei der Keimbildung wird zwischen der homogenen und der heterogenen Keimbildung unterschieden. Während die homogene Keimbildung in einer Lösung durch spontane Aggregation von gelösten Teilchen stattfindet, vollzieht sich die heterogene Keimbildung an festen Oberflächen. Bei der homogenen Keimbildung spielt die erwähnte Sättigungskonzentration eine entscheidende Rolle bei der Kinetik und bei der heterogenen Keimbildung ist sie für die Affinität zum Feststoff wichtig. Als Feststoff kommen beispielsweise die Gefäßwand, der Rührer, das Substrat oder in der Lösung befindliche Partikel in Frage [1, 35, 112]. Soweit nicht anders angegeben, wird im Weiteren nur Bezug auf die homogene Keimbildung genommen.

Der Zusammenhang zwischen der Keimbildungswahrscheinlichkeit und der Sättigung der Lösung bzw. der Temperatur der Schmelze lässt sich anhand der freien Enthalpie (Gibbs-Energie) erklären. Die freie Enthalpie G nach

$$G(T; p; N) = U(S; V; N) + pV - TS \quad (2.1.2)$$

- T = Temperatur
- p = Druck
- N = Teilchenzahl
- U = Innere Energie
- S = Entropie
- V = Volumen

ist das entscheidende Kriterium, ob eine Reaktion freiwillig abläuft oder nicht. Nur bei einer exogenen Reaktion $\Delta G < 0$ ist das System bestrebt, freiwillig abzulaufen, um den damit energetisch günstigeren Zustand einzunehmen. Bei einer freien Enthalpie $\Delta G \geq 0$ handelt es sich hingegen um eine endogene Reaktion, bzw. um einen Gleichgewichtszustand, die für ihren Ablauf Energie benötigt [58].

Durch die Zusammenlagerung einzelner Moleküle erhöhen sich die Bindungskräfte zwischen diesen Molekülen, was eine freie Enthalpie $G < 0$ bewirkt und damit die Zusammenlagerung weiterer Moleküle begünstigt. Dem entgegen wirkt die neu entstehende Grenzfläche der zusammengelagerten Moleküle zur restlichen Lösung, was nach der Gleichung

$$G = \gamma \cdot A \quad (2.1.3)$$

zu einer Erhöhung der freien Enthalpie $G > 0$ führt. Hierbei beschreibt γ die Grenzflächenspannung mit der Grenzfläche A .

Im Anfangsstadium der Keimbildung überwiegt der Einfluss der energiereichen Grenzfläche, weshalb erst ab einem kritischen Keimradius r^* die Gesamtenergie der freien Enthalpie ΔG nicht mehr durch weitere Zusammenlagerung von Molekülen zunimmt. Nach Überschreiten des Keimradius r^* der als kritische Übersättigung, bzw. bei einer Schmelze als kritische Unterkühlung bezeichnet wird, ist der Kristallisationskeim stabil. Durch Anlagerung weiterer Moleküle $r > r^*$ beginnt das Kristallwachstum. Sollte sich allerdings ein Molekül abspalten $r < r^*$, zerfällt der Keim wieder.

Zusammenfassend lässt sich die freie Enthalpie ΔG der Keimbildung durch

$$\Delta G = -\frac{V}{\Omega} \cdot k_B \cdot T \cdot \ln \beta + \gamma \cdot A \quad (2.1.4)$$

- V = Volumen
- Ω = das Volumen eines Moleküls im Kristall
- k_B = Boltzmann Konstante
- T = Temperatur
- $\ln \beta$ = die aus Gleichung 2.1.1 berechnete Sättigungskonzentration
- γ = Grenzflächenspannung
- A = Grenzfläche

ausdrücken [11].

Der erste Term der Gleichung ist der Volumenterm, wobei $\frac{V}{\Omega}$ die Anzahl der Moleküle im Kristallkeim darstellt. Der zweite Term $A \cdot \gamma$ beschreibt die Grenzflächenenergie aus Gleichung 2.1.3.

Handelt sich bei dem Kristallisationskeim um eine sphärische Zusammenlagerung der Moleküle, so lässt sich die freie Enthalpie der Keimbildung durch Einsetzen in Gleichung 2.1.4 beschreiben.

$$\Delta G = -\frac{4\pi r^3}{3\Omega} \cdot k_B \cdot T \cdot \ln \beta + 4\pi r^2 \cdot \gamma \quad (2.1.5)$$

Die Gleichung 2.1.5 wurde ebenfalls zur Berechnung der Abbildung 2.4 herangezogen.

Die Abbildung 2.4 zeigt die Vorgänge der Kristallkeimbildung unter Berücksichtigung der freien Enthalpie als Funktion des Keimradius nach Gleichung 2.1.5. Durch die Zusammenlagerung einzelner Moleküle erhöhen sich die Bindungskräfte

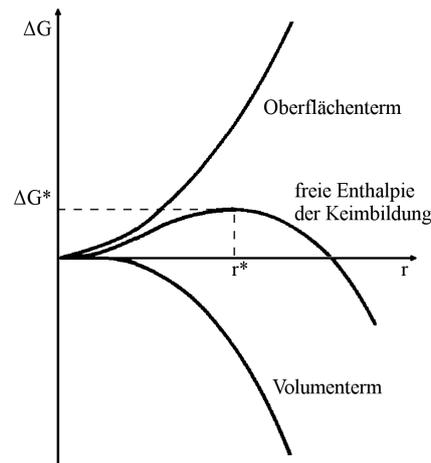


Abbildung 2.4.: Die Vorgänge der Kristallkeimbildung unter Berücksichtigung der freien Enthalpie als Funktion des Keimradius nach Gleichung 2.1.5. Zusätzlich zur Keimbildungsenergie sind die beiden Terme des Volumens und der Oberfläche in der Abbildung aufgetragen. Abbildung in Anlehnung an [11, Abb. 3].

zwischen den zusammengelagerten Molekülen, wodurch die freie Enthalpie sinkt $G < 0$ (Volumenterm). Dem entgegen wirkt die neu entstehende Grenzfläche der zusammengelagerten Moleküle, was zu einer Erhöhung der freien Enthalpie $G > 0$ führt (Oberflächenterm). In diesem Zustand ist die Energie der homogenen Lösung zwar höher als die der grobdispersen Phasentrennung, allerdings ist sie noch kleiner als die der feindispersen Abscheidung, die durch die zusammengelagerten Moleküle zustande kommt. Erst ab dem kritischen Keimradius r^* sinkt die Gesamtenergie der freien Enthalpie wieder. Der Punkt ΔG^* beschreibt die Aktivierungsenergie für die Keimbildung. Dieser Punkt, der als kritische Übersättigung, bzw. bei einer Schmelze als kritische Unterkühlung bezeichnet wird, ist das Ende der ersten Kristallisationsphase und resultiert in einem stabilen Kristallisationskeim, an dem sich das Kristallwachstums anschließt.

Der kritische Keimradius r^* berechnet sich nach

$$r^* = \frac{2\Omega\gamma}{k_B \cdot T \cdot \ln\beta} \quad (2.1.6)$$

und die dazugehörige Aktivierungsenergie ΔG^* nach folgender Gleichung.

$$\Delta G^* = \frac{16\pi\Omega^2\gamma^3}{3(k_B \cdot T \cdot \ln\beta)^2} \quad (2.1.7)$$

Aus der Gleichung 2.1.7 wird jetzt auch deutlich, weshalb die Keimbildungswahrscheinlichkeit mit zunehmender Übersättigung β steigt. Durch eine Erhöhung der Temperatur lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer Keimbildung weiter steigern. Die logische Begründung liegt darin, dass in beiden Fällen die Wahrscheinlichkeit für ein Zusammenstoßen einzelner Moleküle und damit deren Zusammenlagerung und Keimbildung erhöht wird.

Die Geschwindigkeit der Keimbildung J kann als Anzahl der Kristallisationskeime, die pro Zeit und Volumen gebildet werden, definiert nach

$$J = K_0 \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G^*}{k_B T}\right) \quad (2.1.8)$$

mit $K_0 = N_0 \cdot v_0$. Hier entspricht N_0 der Anzahl der Moleküle pro Volumen und v_0 der Frequenz (Häufigkeit) in der r größer r^* wird.

Da die Aktivierungsenergie ΔG^* mit in die Berechnung eingeht, hängt auch die Keimbildungsgeschwindigkeit von der Übersättigung und der Temperatur ab. Der kinetische Koeffizient K_0 ist proportional mit der Löslichkeit der potentiellen Kristalle verknüpft, weshalb eine gute Löslichkeit auch eine schnelle Kristallisation verspricht. Sind bei der Sättigungskonzentration aufgrund einer guten Löslichkeit viele Moleküle in einem kleinen Volumen gelöst, so ist auch hier wieder die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenstoß einzelner Moleküle und damit für deren Zusammenlagerung erhöht. Deshalb ist bei schlecht löslichen Substanzen der metastabile Bereich zwischen Sättigung und kritischer Übersättigung größer. Nach Erreichen der kritischen Übersättigung β^* nimmt die Geschwindigkeit der Keimbildung exponentiell zu (Abbildung 2.5).

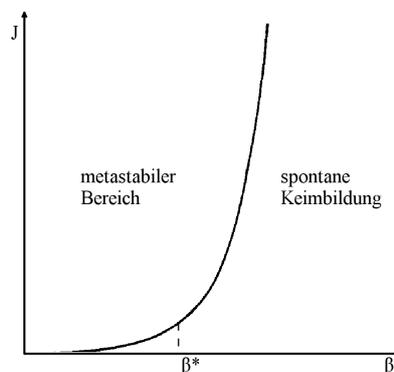


Abbildung 2.5.: Keimbildungsgeschwindigkeit J als Funktion der Übersättigung β . Ab β^* nimmt die Geschwindigkeit der Keimbildung exponentiell zu. Abbildung in Anlehnung an [11, Abb. 5].

Wie im vorherigen Abschnitt Polymorphie (Seite 21) beschrieben, können sich

bei der Kristallisation unterschiedliche Kristallmodifikationen ausbilden. Um diese einzuschränken, können der Lösung Impfkristalle einer bestimmten polymorphen Form zugegeben werden. Damit aus den Impfkristallen modifikationsreine Kristalle wachsen, muss sich die Lösung unterhalb der kritischen Übersättigung befinden, da sie ansonsten eigene Kristallisationskeime hervorbringen kann. Damit sich im Anschluss an die Animpfung der Lösung ein Kristallwachstum anschließen kann, muss sich die Lösung zusätzlich oberhalb ihrer Sättigungskonzentration befinden.

2.1.3.2. Kristallwachstum

Das Kristallwachstum entscheidet im Anschluss an die Keimbildung ganz entscheidend über die äußere Kristallform. Dabei sind die Kristallflächen, die am schnellsten wachsen, an die sich die Moleküle der Lösung also bevorzugt anlagern, im fertigen Kristall relativ klein oder verschwinden sogar ganz. Dominierend sind die langsam wachsenden Kristallflächen, an denen kaum eine Molekülanlagerung stattfindet.

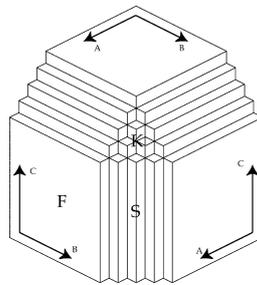


Abbildung 2.6.: Die möglichen Wachstumsrichtungen eines Würfels nach der Periodic Bond Chain bzw. Hartman-Perdok Theorie. A, B, C sind drei Periodic Bond Chains (PBC) und symbolisieren die Hauptwachstumsrichtungen. F ist eine ebene Fläche, welche mindestens zu zwei PBCs parallel ist. S ist eine Stufe, die zu einer PBC parallel ist und K ist eine Ecke bzw. Fehlstelle, welche keine Parallelen zu den drei PBCs aufweist [102]. Abbildung nach [38]

Der Moleküleinbau in das Kristallgitter erfolgt bevorzugt an Ecken, Kanten oder Fehlstellen (Abbildung 2.6), da hier die meisten Freiheitsgrade, in drei Richtungen, vorhanden sind. Durch die Besetzung bevorzugter Stellen am Kristall wird die Kristallisationsgeschwindigkeit verlangsamt. Die Geschwindigkeit des Kristallwachstums kann zudem auch durch die Diffusion der Moleküle aus der Lösung limitiert sein. Die Kristallisationsmasse pro Zeit beschreibt die nachfolgende Gleichung.

$$\frac{\Delta M}{\Delta t} = k_{Kr} \cdot (C - C_S) \cdot A \quad (2.1.9)$$

Die Konstante für die Wachstumsgeschwindigkeit k_{Kr} setzt sich aus zwei weiteren Konstanten zusammen,

$$k_{Kr} = \left(\frac{1}{k_D} + \frac{1}{k_R} \right)^{-1} \quad (2.1.10)$$

zum einen aus der Diffusionsgeschwindigkeit der Moleküle der Lösung k_D und zum anderen aus der Reaktionsgeschwindigkeit k_R , die den Einbau in das Kristallgitter beschreibt. Die Wachstumsgeschwindigkeitskonstante beinhaltet demnach die beiden limitierenden Faktoren. Die treibende Kraft in der Gleichung 2.1.9 wird durch den Konzentrationsgradienten $(C - C_S)$ beschrieben [60]. Dementsprechend beschleunigt eine hohe Übersättigung nicht nur die Keimbildung, sondern auch die Wachstumsgeschwindigkeit.

Die Gesamtheit aller zueinander symmetrieäquivalenten Kristallflächen bezeichnet man als Form. Insgesamt werden 32 Kristallklassen unterschieden [36]. Zur eindeutigen Beschreibung der Kristallflächen bzw. Ebenen im Kristallgitter werden die millerschen Indizes verwendet. Dabei werden zum einen die Lage der Flächen in Bezug auf das Achsensystem des Kristalls beschrieben (hkl) und zum anderen die Richtungen der Kanten $[uvw]$ durch die Richtungsindizes [63]. In der Röntgenbeugung (Röntgendiffraktometrie S. 70) finden die millerschen Indizes als Netzebenen-Schar Anwendung. Eine Auswahl der millerschen Indizes sind in Abbildung 2.7 wiedergegeben. Um eine Beugung höherer Ordnung wiederzugeben, werden auch Indizes größer 1 verwendet. Diese werden dann u.a. Laue- oder Bragg-Indizes genannt.

Eine Möglichkeit der Beeinflussung der Kristallflächen ist die Anwesenheit von Fremdatomen, die die Anlagerung der Lösungsmoleküle hemmt. In einer Schmelze kann eine Hemmung der Keimbildung auch durch schnelles Abkühlen erreicht werden. Durch die Zunahme der Viskosität beim Abkühlen der Schmelze wird die bereits energetisch gehemmte Keimbildung noch weiter erschwert. Dies kann bei einer Substanz wie dem bekanntem Beispiel *Fensterglas* zu einem amorphen Zustand führen, obwohl die Substanz in ihrem stabilen Zustand eher die kristalline Form einnimmt. Dieses Verhalten muss in vielen pharmazeutischen Prozessschritten berücksichtigt werden, da sich der amorphe metastabile Zustand über die Zeit in einen kristallinen umwandeln kann. Bezieht man dieses Verhalten beispielsweise auf das Auflösungsverhalten eines Arzneistoffes, so kann sich dieses über die Zeit ändern und damit zu unvorhersehbaren biopharmazeutischen Wechselwirkungen führen.

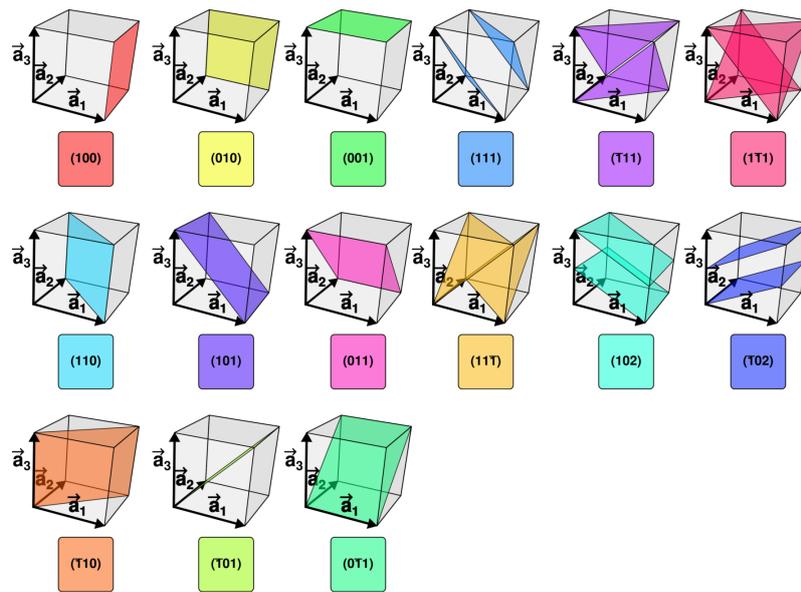


Abbildung 2.7.: Auswahl Millerscher Indizes in einem kubischen Kristallsystem.
Abbildung in Anlehnung an [48]

2.2. Löslichkeit

Lösungen sind homogene Gemische. Die Eigenschaft der Löslichkeit eines Arzneimittels in einem Lösungsmittel wird in der pharmazeutischen Industrie und Wissenschaft u. a. in der Präformulierung untersucht. Die Löslichkeit als physiochemische Eigenschaft eines Arzneistoffes kann unterschiedlich definiert werden. Nach dem Europäischen Arzneibuch wird die Löslichkeit unverbindlich im Abschnitt *Eigenschaften* bezogen auf eine Temperatur zwischen 15 und 25 °C beschrieben (Tabelle 2.4).

In der Regel besteht eine Lösung damit aus einer geringen Menge einer gelösten Substanz und einer größeren Menge Lösungsmittel. Lösungen können dabei flüssig oder fest sein. In den Lösungen können Gase, Flüssigkeiten oder Feststoffe gelöst sein. Beispiele für feste Lösungen sind Legierungen, Glas oder Mischkristalle. Eine echte Lösung zeichnet sich dadurch aus, dass die gelöste Substanz molekulardispers im Lösungsmittel vorliegt. Bei größeren gelösten Einheiten spricht man von kolloiddispersen Lösungen, welche sich durch den Tyndall-Effekt nachweisen lassen [21].

Die Eigenschaften einer Lösung werden zum größten Teil vom Lösungsmittel bestimmt. Der gelöste Stoff hat allerdings auch Einfluss auf die Eigenschaften des Lösungsmittels. So unterscheidet sich eine Lösung vom Lösungsmittel in ihrer

Tabelle 2.4.: Definition der Löslichkeit nach dem Europäischen Arzneibuch bei einer Temperatur zwischen 15 und 25 °C [79].

Bezeichnung	Ungefähre Anzahl Volumenteile Lösungsmittel für 1 Massenteil Substanz			
sehr leicht löslich	weniger als	1 Teil		
leicht löslich	von	1 Teil	bis	10 Teile
löslich	von	10 Teilen	bis	30 Teilen
wenig löslich	von	30 Teilen	bis	100
schwer löslich	von	100 Teilen	bis	1000 Teilen
sehr schwer löslich	von	1000 Teilen	bis	10000 Teilen
praktisch unlöslich	über	10000 Teile		

Dichte, dem Brechungsindex, ihrer Leitfähigkeit, dem Gefrier- und Siedepunkt, sowie ihrem osmotischen Verhalten [44]. Da in dieser Arbeit und auch in der Galenik meist mit Lösungssystemen von festen Substanzen in flüssigen Lösungsmitteln gearbeitet wird, soll dieses System im Folgenden genauer betrachtet werden.

Die Löslichkeit von Wirkstoffen ist ein komplexes Thema und stellt die Pharmaindustrie vor einige Aufgaben. Zur Beurteilung der zu erwartenden Bioverfügbarkeit des Arzneimittels wird das Biopharmaceutics Classification System (BCS) eingesetzt (Tabelle 2.5). Dieses Klassifizierungssystem gibt Auskunft darüber, ob die orale Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes eher von der Löslichkeit oder von seinem Permeationsvermögen abhängt [4].

Tabelle 2.5.: Einteilung der BCS-Klassen und Beispiele für Arzneistoffe [55].

Klasse	Löslichkeit	Permeationsvermögen	API-Beispiele
I	hoch	hoch	Koffein [93], Diazepam
II	niedrig	hoch	Ibuprofen [82], Diclofenac
III	hoch	niedrig	Atenolol, Paracetamol
IV	niedrig	niedrig	Furosemide, Indinavir

Eine hohe Löslichkeit liegt nach der FDA dann vor, wenn sich der Arzneistoff in seiner höchsten therapeutischen Einzeldosis in weniger als 250 ml Wasser innerhalb eines pH-Bereichs von 1 bis 7,5 auflösen lässt. Eine hohe Permeabilität wird mit einer Resorption (Absorption) von über 90 % des applizierten Wirkstoffs, bezogen auf die Massenbilanz oder einer auf eine intravenöse Referenzdosis beschrieben.

Des Weiteren beschreibt die FDA eine schnelle Auflösung damit, dass innerhalb von 30 min über 85 % des Wirkstoffs in einem Volumen von weniger als 900 ml Puffer gelöst sein müssen. Als Apparate für den Freisetzungstest wird auf die in der USP beschriebenen Apparate I und II verwiesen [29].

Die einzelnen Klassen des BCS lassen sich wie folgt beschreiben. Klasse I mit einer hohen Löslichkeit und Permeabilität besitzt eine gute Resorption, die nur durch die Geschwindigkeit der Magenentleerung kontrolliert wird. In der Klasse II wird die Resorption entweder durch die Löslichkeit und bzw. oder durch die Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs kontrolliert. Wie im Folgenden gezeigt wird, unterscheiden sich Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit im Bezug auf die Resorption voneinander. In der Klasse III ist die Resorption unabhängig von physikalischen Arzneistoffeigenschaften und nur von den physiologischen Gegebenheiten abhängig. Die Klasse IV ist die mit den schlechtesten Wirkstoffeigenschaften. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption sind von Fall zu Fall zu betrachten und nur schwer vorherzusagen [4, 30].

Die Löslichkeit stellt die Pharmaindustrie durchaus vor Probleme, da über 40 % aller am Markt vertretenen Arzneimittel den BCS Klassen II und IV angehören (Tabelle 2.5). Mit Blick auf die zur Zeit in der Pipeline befindlichen Arzneimittel, wird sich dieser Zustand in der Zukunft noch weiter auf über 90 % verschlechtern [40].

Der Grund für die schlechte Löslichkeit von bestimmten Wirkstoffen kann durch viele Effekte hervorgerufen werden. Beispiele sind eine hohe Kristallinität, unlösliche Salze, ein hohes Molekulargewicht, fehlende ionisierbare Gruppen oder Netzwerke aus Wasserstoffbrückenbindungen. Der im vorherigen Kapitel Abhängigkeit von der Zustandsform (S. 40) beschriebene Polymorphismus kann durch die unterschiedlichen Energiegehalte der einzelnen polymorphen Modifikationen zu unterschiedlichen Löslichkeiten und demzufolge auch zu unterschiedlichen Lösungsgeschwindigkeiten führen [106, S. 31].

2.2.1. Elementare Prozesse

Die Löslichkeit eines Stoffes wird mit seiner Sättigungskonzentration beschrieben. Die Sättigungskonzentration ist die Konzentration, welche ein Stoff in einem Lösungsmittel, bei einer bestimmten Temperatur und unter Normaldruck ¹ erreichen kann. Wie groß die Sättigungskonzentration ist, hängt sowohl vom gelösten Stoff als auch vom verwendeten Lösungsmittel ab. Mit dem Lehrsatz der alten Alchemisten *similia similibus solvuntur* (lat.: Ähnliches löst sich in Ähnlichem) lässt sich grob einschätzen, in welchem Verhältnis sich ein Stoff in einem Lösungsmittel lösen lässt.

¹Normaldruck = 1013,25 hPa [24]

Ein großes Unterscheidungskriterium der einzelnen Stoffe ist ihre Polarität. Ein Stoff ist dann polar, wenn er ein polares Molekül besitzt, welches ein permanentes Dipolmoment aufbaut. Es findet also aufgrund der unterschiedlichen Elektronegativitäten der einzelnen Atome in einem Molekül eine permanente Ladungsverschiebung statt. Wasser hat durch das im Verhältnis zu den Wasserstoffatomen elektronegativere Sauerstoffatom eine permanente Ladungsverschiebung zum Sauerstoff. Demnach ist Wasser ein polarer Stoff, genauso wie Salze, welche durch noch größere Elektronegativitätsunterschiede ihrer Bindungspartner untereinander Ionenbindungen eingehen. Befinden sich in einem Molekül mehrere Ladungsverschiebungen, so werden diese addiert. Dadurch kann sich ein Molekül mit Ladungsverschiebungen nach außen hin neutral und damit unpolar verhalten. So ist Kohlendioxid symmetriebedingt unpolar, da sich die beiden Ladungsverschiebungen zu den Sauerstoffatomen ausgleichen. Je ähnlicher sich die Wechselwirkungskräfte zwischen den Teilchen des Lösungsmittels und zwischen denen des gelösten Stoffes sind, desto besser löst sich der zu lösende Stoff im Lösungsmittel. Polare Stoffe lösen sich also bevorzugt in polaren Lösungsmitteln und unpolare Stoffe in unpolaren Lösungsmitteln. Eine Übersicht gibt die elutrope Reihe [65, S. 111].

Wieso eine Substanz überhaupt in Lösung geht, lässt sich mit der Lösungsenthalpie ΔH_L beschreiben. Die Lösungsenthalpie ist die Änderung der Enthalpie H beim Auflösen eines Stoffes in einem Lösungsmittel. Die Enthalpie setzt sich aus der im gesamten System enthaltenen Energie, der inneren Energie U und der im System zu leistenden Arbeit, der Volumenarbeit pV zusammen.

$$H = U + pV \quad (2.2.1)$$

Die bei einem Lösungsprozess beteiligten Vorgänge lassen sich in drei elementare Prozesse einteilen: Das Herauslösen eines Moleküls aus seinem festen Substanzverband, die Bildung eines *Hohlraums* im Lösungsmittel, um das Substanzmolekül aufzunehmen und die Solvatisierung, bzw. bei Wasser die Hydratisierung des Substanzmoleküls (Abbildung 2.8).

Das Herauslösen eines Moleküls aus seinem festen Substanzverband entspricht seiner Verdampfungsenthalpie bzw. der Gitterenthalpie ΔH_G und ist mit einem Arbeitsaufwand verbunden. Mit ΔH_G wird in der Literatur die bei der Kristallbildung eines Ionenkristalls freiwerdende Energie bezeichnet. Deshalb ist $\Delta H_G < 0$. Für die Solvatisierung, bzw. bei Wasser die Hydratisierung des Substanzmoleküls müssen die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Wassermolekülen getrennt werden und zudem müssen neue Bindungen bzw. Wechselwirkungen mit den zu lösenden Molekülen eingegangen werden. Diese Energiebilanz wird als Hydratationsenthalpie ΔH_H bezeichnet. Bei einer großen negativen Hydratationsenthalpie sind die Wechselwirkungen zwischen den Wassermolekülen größer als die zwischen der zu lösenden

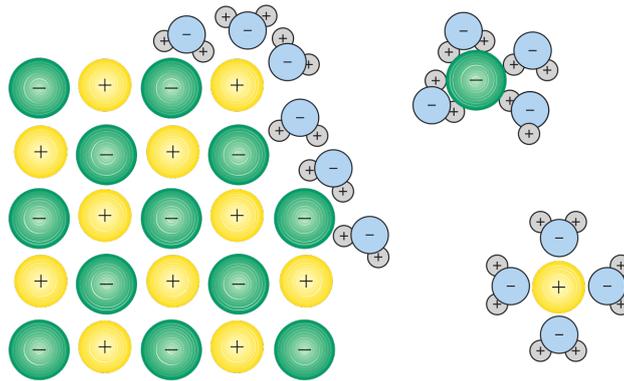


Abbildung 2.8.: Auflösungsprozess eines Ionenkristalls in Wasser. Abbildung in Anlehnung an [65]

Substanz und dem Wasser. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Vorzeichen die folgende Abhängigkeit für die Lösungsenthalpie [90].

$$\Delta H_L = \Delta H_H - \Delta H_G \quad (2.2.2)$$

Ist die Hydratationsenthalpie größer als die Gitterenthalpie, dann wird die Lösungswärme bzw. Lösungsenthalpie ΔH_L kleiner Null. Es wird Wärme frei und man spricht von einer exothermen Reaktion. Im umgekehrten Fall, wenn die Hydratationsenthalpie kleiner als die Gitterenergie ist, kühlt sich die Lösung beim Lösungsprozess ab. Es handelt sich dann um einen endothermen Prozess [65]. Bei unpolaren Lösungsmitteln sind die Solventationsenthalpien ΔH_H bzw. ΔH_S ebenfalls sehr gering, weshalb sie nicht ausreichen, die erforderliche Gitterenthalpie ΔH_G für ionische Substanzen wie Salze aufzubringen. Daher sind Salze in unpolaren Lösungsmitteln nahezu unlöslich [90].

Neben der Enthalpie spielt auch die Entropie eine Rolle bei Lösungen. So ist der Zustand der Mischung zwischen zwei Substanzen gegenüber dem entmischten Zustand stets begünstigt, da die Mischung der Substanzen mit einer Entropiezunahme verbunden ist [106].

Unter Berücksichtigung der Gleichung für die Lösungsenthalpie wird deutlich, dass die unterschiedlichen Wechselwirkungen der zu lösenden Substanz und die des Lösungsmittels entscheidenden Einfluss auf die Löslichkeit der Substanz haben. Die intermolekularen Wechselwirkungen des zu lösenden Stoffes ΔH_G haben dabei eine größere Bedeutung als die des Lösungsmittels. Ein Beispiel ist die Bindungsstärke der zu lösenden Substanz, die in ihrem amorphen Zustand geringer ist als in ihrem kristallinen Zustand. Damit besitzt die amorphe Zustandsform eine höhere Löslichkeit. Eine weitere Einschätzung über die Bindungskräfte einer Substanz geben

die Schmelz- und Verdampfungswärme. Substanzen, die neben den Van-der-Waals-Kräften auch noch Wasserstoffbrückenbindungen oder Ionenbindungen ausbilden können, haben nicht nur eine höhere Schmelz- und Verdampfungswärme, sondern benötigen auch mehr Energie, um ein einzelnes Molekül für den Lösungsprozess aus seinem festen Substanzverband herauszulösen.

Möchte man den Solvatisierungsvorgang abschätzen und damit die Wechselwirkungen zwischen der gelösten Substanz und dem Lösungsmittel ΔH_H beachten, so muss man die Struktur der einzelnen Moleküle genauer betrachten. Bei Wasser als Lösungsmittel spielen vor allem die an der Oberfläche des zu lösenden Stoffes verfügbaren polaren Gruppen eine entscheidende Rolle für dessen Löslichkeit [106].

2.2.2. Abhängigkeit von der Temperatur

Die im vorherigen Kapitel kurz beschriebenen Einflussfaktoren für die Löslichkeit sollen nun genauer betrachtet werden. Die Temperatur ist oft eine wichtige Einflussgröße für die Löslichkeit von Substanzen. Bei einer Temperaturerhöhung kann es sowohl zu einem Anstieg, als auch zu einer Abnahme oder zu fast gar keiner Veränderung der Löslichkeit des zu lösenden Stoffes kommen (Abbildung 2.9).

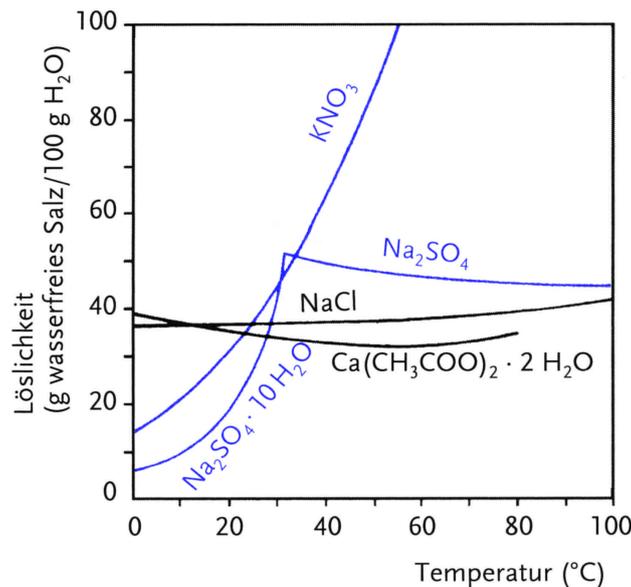


Abbildung 2.9.: Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur bei verschiedenen Substanzen. Abbildung in Anlehnung an [106].

Nach dem *Prinzip des kleinsten Zwanges* von Le Chatelier aus dem Jahre 1884 sorgt eine Temperaturerhöhung bei exothermen Lösungsprozessen für eine geringere

Löslichkeit (Abbildung 2.9 $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{J}_2\text{O}$), während eine Temperaturerhöhung bei endothermen Lösungsprozessen eher zu einer Zunahme der Löslichkeit führt (Abbildung 2.9 KNO_3). Die Löslichkeit kann vor allem bei Salzen Anomalien, so genannte Knickpunktkurven, aufweisen. Ein Blick in die Tabelle 2.3 des Kapitels Pseudopolymorphie auf der Seite 23 zeigt, dass Salze in verschiedenen Hydratformen auftreten können. Die Salze unterscheiden sich dabei hinsichtlich ihrer Löslichkeit zwischen der Hydratform und dem Anhydrat. Dies ist am Beispiel des Na_2SO_4 in Abbildung 2.9 gezeigt. Ist die Lösung des Dekahydrates noch ein exothermer Prozess, so ist die des Anhydrats eher ein endothermer Prozess (weitere Hydratbeispiele in Tabelle 2.6 auf S. 42) [65, 106].

2.2.3. Abhängigkeit vom pH-Wert

Wie schon erwähnt, ist die Löslichkeit einer Substanz abhängig von ihrer chemischen Struktur und der Orientierung ihrer funktionellen Gruppen. Ein Großteil der APIs besitzen Eigenschaften von schwachen Säuren oder Basen. Je nach eingestelltem pH-Wert der Umgebung liegen diese Wirkstoffe dann in ionischer oder nichtionischer Form vor (Abbildung 2.10). Der pH-Wert einer Darreichungsform ist somit nicht nur aus physiologischer Sicht wichtig, sondern aufgrund des großen Polaritätsunterschiedes der beiden Formen auch aus technologischer Sicht [7].

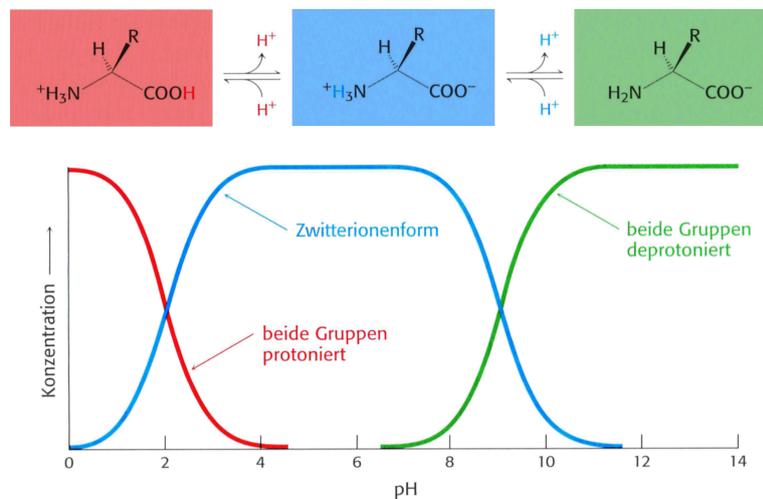


Abbildung 2.10.: Ionisationsgrad einer Aminosäure in Abhängigkeit vom pH-Wert. Um den physiologischen pH-Wert liegt meist die Zwitterform vor [7].

Solche Säure-Base-Amphotere, sogenannte Ampholyte reagieren gegenüber stär-

keren Säuren wie Basen und gegenüber stärkeren Basen wie Säuren. Ob sie als Säure oder als Base reagieren, hängt also von ihrem Umfeld und damit vom herrschenden pH-Wert ab [28, S. 80]. Wie in der Abbildung 2.10 gezeigt, zählen Aminosäuren zu den Amphoteren und nehmen daher im Bereich der Proteine eine wichtige Stellung ein. Das einfachste Ampholyt ist allerdings Wasser. Durch Autoprotolyse kann dieses sowohl als Säure, als auch als Base vorliegen $2 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$. Bei Anwesenheit von Säuren reagiert es zu H_3O^+ , bei Anwesenheit von Basen zu OH^- . Bei einer schwachen Säure liegt das Dissoziationsgleichgewicht auf der linken Seite und lautet wie folgt:



Die Angaben in eckigen Klammern bezeichnen Konzentrationen. Die Berechnung des Gleichgewichtes, die Säurekonstante, erhält man über das Massenwirkungsgesetz. Die Konzentration des Wassers bleibt nahezu gleich und kann deshalb vernachlässigt werden. Man erhält die Säurekonstante K_S .

$$K_S = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (2.2.4)$$

Durch Umstellen

$$\frac{K_S}{[\text{H}_3\text{O}^+]} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

und Logarithmieren mit dem negativen dekadischen Logarithmus erhält man die Henderson-Hasselbalch-Gleichung.

$$\text{pH} - \text{p}K_S = -\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (2.2.5)$$

Diese Gleichung wird auch Puffergleichung genannt. Durch Einsetzen der Gesamtlöslichkeit des APIs c_S , also der Summe aus der dissoziierten und der undissoziierten Form für HA und durch Einsetzen der Löslichkeit der undissoziierten Form des APIs c_{S_0} für A^- lässt sich die Gleichung berechnen. Nach den Logarithmenregeln lässt sich mit dem Kehrwert des Bruchs das Minuszeichen vor dem Logarithmus kompensieren.

$$\text{pH} - \text{p}K_S = \log \frac{c_{S_0}}{c_S - c_{S_0}} \quad (2.2.6)$$

Mit dem Wissen über die Löslichkeit der undissoziierten Form c_{S_0} und der Stärke der Säure, dem $\text{p}K_S$ -Wert des APIs, kann die Löslichkeit für jeden pH-Wert berechnet werden. Die Gleichung ist praktisch aber nur eingeschränkt nutzbar, da sie von einer

unendlich hohen Löslichkeit der ionisierten Form ausgeht [106, S. 73]. Zudem wird die Wahl eines geeigneten pH-Wertes durch die physiologische Verträglichkeit und durch die chemische Stabilität beschränkt. Ebenfalls zu beachten ist eine eventuelle durch Verdünnung auftretende Präzipitation während der Applikation. Wenn möglich kann diese durch die Wahl eines geeigneten Puffersystems abgeschwächt werden.

Eine weitere Eigenschaft, die sich aus der chemischen Struktur und der Orientierung der funktionalen Gruppen ergibt, ist die Hydrophilie bzw. die Hydrophobie. Hydrophile Substanzen sind *wasserliebend* und daher oft wasserlöslich. Sie besitzen teilweise die Fähigkeit, Wasser anzuziehen und zu binden. Sie werden dann auch hygroskopisch genannt. Im Gegensatz dazu stehen die lipophilen Substanzen, die einen hydrophoben Charakter aufweisen und sich lieber in Fetten und Ölen lösen. Zudem gibt es auch hier eine Mischform, die Amphiphilen, zu denen unter anderem die Tenside aber auch viele APIs gehören. Diese Stoffe lösen sich in beiden Medien und werden deshalb oft als Lösungsvermittler in Emulsionen eingesetzt. Ein Wert, mit dem das Verhältnis zwischen Lipophilie (Fettlöslichkeit) und Hydrophilie (Wasserlöslichkeit) einer Substanz gemessen werden kann, ist $\log P$. Der Parameter beruht auf dem n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient und besagt, zu welchem Anteil sich ein Stoff in Wasser und zu welchem in n-Octanol löst [89].

$$\log P = \log \frac{c_O}{c_W} \quad (2.2.7)$$

Ist $\log P$ positiv, ist die Substanzen also besser in fettähnlichen Lösungsmitteln wie n-Octanol löslich, ist sie lipophil $c_O > c_W$. Ist $\log P$ negativ, die Substanzen demnach in Wasser besser löslich, ist sie hydrophil $c_O < c_W$.

Dieser Verteilungskoeffizient hat durch Lipinski 1997 auch in die Pharmakologie und Toxikologie als eine der *Rule of five* Einzug gehalten. Die *Rule of five* gelten als Faustregel für die Berechnung der orale Bioverfügbarkeit neuer Arzneistoffe [56]. Der direkte Einfluss des Verteilungskoeffizienten auf die Wirksamkeit von Wirkstoffen konnte auch schon 1900 bei Narkosemitteln gezeigt werden, die eine umso höhere Potenz besitzen, je höher ihr $\log P$ -Wert ist, da die Lipophilität dieser Stoffe mit einer höheren Permeabilität für die Blut-Hirn-Schranke zusammenhängt [61, 74].

2.2.4. Abhängigkeit von der Zustandsform

Wie schon in den vorherigen Kapiteln erwähnt, ist die Löslichkeit stark von den intermolekularen Bindungskräften der zu lösenden Substanz abhängig. Aus diesem Grund besitzen amorphe und metastabile Kristallmodifikationen eine höhere Löslichkeit als die thermodynamisch stabilere Kristallform. Aus Sicht der stabilen Modifikation sind die metastabilen Lösungen übersättigt (Abbildung 2.11). Die

scheinbare Löslichkeit ist größer als die Sättigungskonzentration des gelösten Stoffes in seiner stabilen Form. Sollte sich im System ein Kristall der thermodynamisch stabilen Kristallform bilden, kommt es deshalb zur Kristallisation und damit zu einem Absinken der Sättigungskonzentration der stabilen Form. Die Transformation dieser metastabilen Systeme sind deshalb ein wichtiges Thema [106].

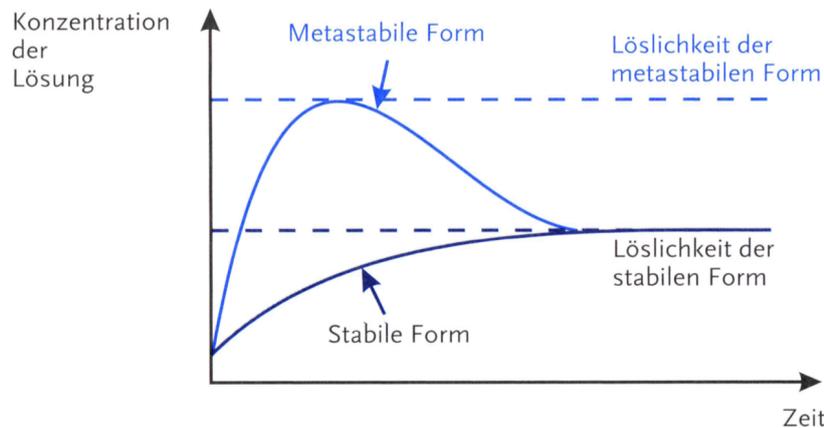


Abbildung 2.11.: Die Abbildung zeigt eine durch die metastabile Modifikation übersättigte Lösung [106].

Die für die Lagerstabilität problematischen instabilen Modifikationen, finden in der pharmazeutischen Industrie großflächig Anwendung. Der pharmazeutische Nutzen findet vor allem bei schwer wasserlöslichen Substanzen Anwendung. Beispielsweise ist das Antibiotikum Novobiocin nur in der amorphen Form biologisch aktiv [106]. Koffein löst sich in der amorphen Form 6,5-mal so gut wie in der kristallinen Form (Tabelle 2.6). Des Weiteren sind im Allgemeinen die Anhydrate von APIs besser löslich als ihre Hydrate. So lässt sich beispielsweise vom Breitbandantibiotikum Ampicillin aus der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika in der Anhydratform doppelt so viel lösen als in der Hydratform (Tabelle 2.6). Dies scheint im umgekehrten Fall für die Solvate aus organischen Lösungsmitteln zu gelten. So ist dies für Hydrocortisonester in Ethanol und für Succinylsulfathiazol in n-Pentanol nachgewiesen [106, S. 74].

2.2.5. Abhängigkeit von der Partikelgröße

Kleine Teilchen haben eine höhere Löslichkeit als große Teilchen. Dieser Zusammenhang darf nicht mit der Lösungsgeschwindigkeit und der größeren Oberfläche durch kleinere Partikel verwechselt werden. Deshalb ist diese Abhängigkeit der Löslichkeit hauptsächlich für sehr kleine Partikel von Bedeutung und findet erst bei Partikeln

Tabelle 2.6.: Auswahl einiger Wirkstoffe mit deutlich unterschiedlicher *scheinbarer Löslichkeit* ihrer unterschiedlichen Feststoffformen [106].

Wirkstoff	Temperatur [°C]	Besser lösliche/ weniger lösliche Form	Löslichkeits- verhältnis
Ampicillin	20	Anhydrat/ Hydrat	2,2
Coffein	25	Amorph/ kristallin	6,5
Erythromycin	30	Anhydrat/ Dihydrat	2,2
Meprobamat	25	II/ I	1,9
Morphin	20	Amorph/ kristallin	268
Theophillin	17	Amorph/ kristallin	58

im kolloidalen Bereich zwischen einem und 500 nm Anwendung. Einen Einfluss der unterschiedlichen Partikelgrößen kann allerdings die Ostwald-Reifung ausüben. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit von großen und kleinen Partikeln ist ein Wachstum der größeren Partikel auf Kosten der kleineren Partikel möglich (Abbildung 2.12). Dies kann in Arzneiformulierungen wie Suspensionsalben zu einer unerwünschten Verschiebung der Korngrößenverteilung führen [73].

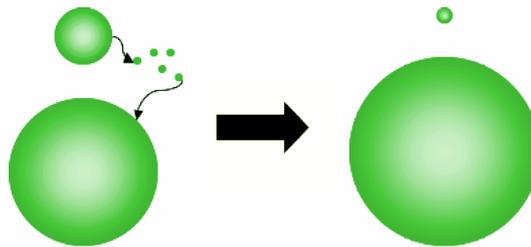


Abbildung 2.12.: Die Abbildung beschreibt die Ostwald-Reifung die bei unterschiedlichen Partikelgrößen auftreten kann. Abbildung in Anlehnung an [8].

Die Abhängigkeit der Löslichkeit zur Teilchengröße kann mit der Gleichung nach Ostwald und Freundlich in Beziehung gestellt werden.

$$\ln \frac{c_{S,r}}{c_{S,\infty}} = \frac{2\gamma \cdot V_m}{r \cdot R \cdot T} \quad (2.2.8)$$

$c_{S,r}$	=	Sättigungskonzentration eines kleinen Partikels mit dem Radius r
$c_{S,\infty}$	=	Löslichkeit (Sättigungskonzentration) eines großen Partikels
γ	=	Grenzflächenspannung
V_m	=	molares Partikelvolumen
R	=	allgemeine Gaskonstante
T	=	absolute Temperatur

Bei einem Partikelradius von unter 1 μm wird das Verhältnis zwischen Oberfläche zu Volumen so groß, dass die Sättigungskonzentration der zu lösenden Substanz steigen kann. Dies liegt hauptsächlich an der vergrößerten Angriffsfläche für die Lösemittelmoleküle an der Feststoffgrenzfläche und an der Verkleinerung der Dicke der Diffusionsschicht (Kapitel Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ab S. 47) [10].

2.2.6. Maßnahmen zur Erhöhung der Löslichkeit

Für topische oder perorale Arzneiformen kann man gegebenenfalls noch auf unterschiedliche Lösungsmittel ausweichen, aber spätestens bei Infusionen ist man auf Wasser als Lösungsmittel angewiesen. Auch wenn man bei manchen Arzneiformen andere Lösungsmittel verwenden kann, so muss der Wirkstoff am Ende immer in einer wässrigen Lösung vorliegen, da nur in Wasser gelöste Arzneimittel resorbiert werden können.

Die Möglichkeiten der Verbesserung der Löslichkeit erstrecken sich von Veränderungen am Wirkstoffmolekül, über lösungsvermittelnde Hilfsstoffe bis hin zu Maßnahmen zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit durch Erhöhung der Löslichkeits- bzw. Sättigungskonzentration und der Vergrößerung der für den Auflösungsprozess zur Verfügung stehenden Oberfläche.

2.2.6.1. Veränderungen am Wirkstoffmolekül

Die Idee dem Arzneistoff über den chemischen Weg optimale Eigenschaften zu verleihen klingt verlockend. Die so gewonnene verbesserte Löslichkeit konkurriert allerdings oft mit einer erhöhten Toxizität, mit einer verminderten Stabilität oder einer veränderten pharmakologischen Wirkung [106].

2.2.6.1.1. Salzbildung

Viele Wirkstoffe sind in ihrer Salzform deutlich besser wasserlöslich als in ihrer schwerlöslichen sauren oder basischen Form (Tabelle 2.7).

Wie in der Tabelle 2.7 am Beispiel Phenoxymethyl-Penicillin sichtbar wird, ist die Löslichkeit stark vom Gegenion abhängig. Hat das Kalziumsalz eine Löslichkeit von

Tabelle 2.7.: Beispiele für die Löslichkeitssteigerung durch Salzbildung [106].

Wirkstoff	Gegen- ion	Wasserlöslichkeit in	
		Säure-/ Basenform	Salzform
Phenobarbital	Na ⁺	1:5000	1:1,5
Phenoxymethyl-Penicillin	Ca ₂ ⁺	1:1700	1:120
Phenoxymethyl-Penicillin	K ⁺		1:1,5
Papaverin	Cl ⁻	1:50000	1:40
Procain	Cl ⁻	1:770	1:1
Acetylsalicylsäure	Ca ₂ ⁺	1:300	1:4

1:120, so erreicht das Kaliumsalz schon fast eine Löslichkeit von einem Teil Salz zu einem Teil Wasser.

2.2.6.1.2. Hydrophilisieren

Durch Einführung hydrophiler Gruppen wie Carboxyl-, Hydroxyl-, Hydroxyalkyl-, Sulfat- oder beispielsweise Aminogruppen kann die Polarität eines APIs deutlich gesteigert werden. Die verbesserte Löslichkeit in Wasser konkurriert wie schon erwähnt mit veränderten pharmakologischen Eigenschaften.

2.2.6.2. Zusatz von lösungsvermittelnden Hilfsstoffe

Neben den vorherigen beiden Beispielen der Veränderung des Wirkstoffmoleküls können auch lösungsvermittelnde Hilfsstoffe eingesetzt werden, vorausgesetzt diese gehen keine Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff ein.

2.2.6.2.1. Komplexbildung

Bei einer Komplexbildung herrschen zwischen Wirkstoff- und Hilfsstoffmolekül u. a. Wasserstoffbrückenbindungen, Dipol-Dipol Wechselwirkungen oder hydrophobe Wechselwirkungen vor. Durch die Komplexbildung können sich die Eigenschaften des Wirkstoffs ändern.

Eine besondere Rolle in der Komplexbildung spielen die Einschlusskomplexe mit Cyclodextrin. Diese zylindrischen Oligosaccharide bestehen aus sechs (α -Cyclodextrin) bis acht (γ -Cyclodextrin) Glukoseeinheiten mit entsprechend unterschiedlichen Ringgrößen (Abbildung 2.13 Teil a). Die Glukosemoleküle sind so ausgerichtet, dass die äußere Fläche hydrophil und die innere Fläche der Cyclodextrine hydrophob ist. Dies ermöglicht es, hydrophobe Substanzen vom Cyclodextrin zu umschließen und so als *getarnten* Komplex zu applizieren. Der Wirkstoff kann

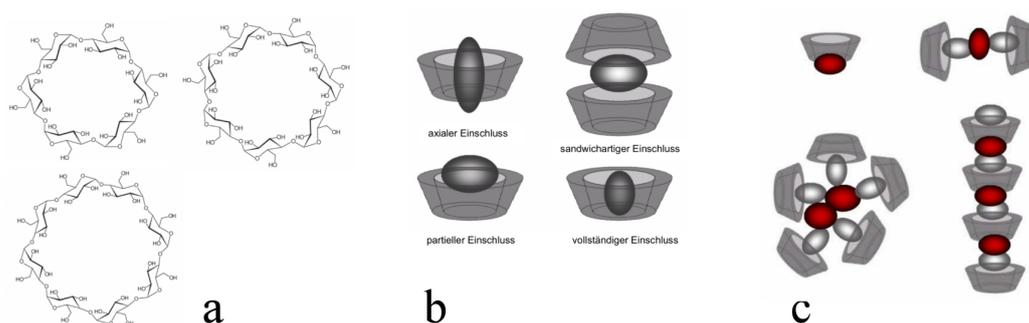


Abbildung 2.13.: Abschnitt a zeigt die drei gängigsten Cyclodextrine mit sechs, sieben und acht Glukoseeinheiten [108]. In Abbildungsteil b sind verschiedene Topologien von Einschlusskomplexen dargestellt [22, 31]. In c sind höhere Strukturen aus Cyclodextrinen und Gastmolekülen gezeigt. Die grauen Moleküle sind vom Cyclodextrin eingeschlossen, die roten nicht. [57].

dabei sowohl vollständig, als auch nur zum Teil vom Cyclodextrin eingeschlossen sein (Abbildung 2.13 Teil b). I.d.R. bilden sich 1:1 Komplexe aus, es sind aber auch, wie in Abbildung 2.13 Teil c gezeigt, höhere Strukturen möglich, vor allem wenn die Größe des Moleküls die des Cyclodextrinhohlraums überschreitet [31, 100, 106].

Durch verschiedene Cyclodextrinderivate lässt sich die Löslichkeit vor allem von β -Cyclodextrin deutlich erhöhen. Einige Beispiele sind der Tabelle 2.8 zu entnehmen.

Tabelle 2.8.: Beispiele für Cyclodextrine als Hilfsstoffe zur Lösungsvermittlung von Wirkstoffen [106].

Wirkstoff	Cyclodextrin	Anwendung
Alprostadil	α -Cyclodextrin	Infusionslösung zur Durchblutungsförderung und zur Gerinnungshemmung
Itraconazol	Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	Lösung zur oralen Anwendung (Antimykotikum)
Voriconazol	Sulfobutyl- β -cyclodextrin	Infusionslösung (Antimykotikum)
Ziprasidon	Sulfobutyl- β -cyclodextrin	Injektionslösung (Antipsychotikum)

Neben der Verbesserung der Löslichkeit können Komplexe ggf. auch als Retardar-

neiformen eingesetzt werden [9].

2.2.6.2.2. Cosolventien

Weitere lösungsvermittelnde Hilfsstoffe sind die Cosolventien. Diese organischen Lösungsmittel besitzen sowohl Kohlenwasserstoffketten als auch die Möglichkeit Wasserstoffbrückenbindungen aufzubauen. Beim Zumischen zu Wasser nehmen die Wechselwirkungen der Wassermoleküle untereinander ab, was zu verbesserten Lösungseigenschaften für nichtpolare Substanzen führt. Typisch ist eine logarithmische Zunahme der Löslichkeit der unpolaren Substanz pro Volumenanteil Cosolvents im Wasser [106]. Oft verwendete Cosolventien sind Polyethylenglycol 400 (Macrogol), Glycerol, Dimethylacetamid und das auch in dieser Arbeit verwendetet Ethanol. Bei späterer Verdünnung der Lösung, beispielsweise durch Applikation, ist ähnlich wie beim pH-Wert auf möglicherweise auftretende Präzipitation zu achten.

2.2.6.2.3. Solubilisation

Die dritte Möglichkeit über lösungsvermittelnde Hilfsstoffe eine Lösungsverbesserung herbeizuführen ist die Solubilisation in Mizellen. Mizellen entstehen oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) durch Zusammenlagerung oberflächenaktiver Substanzen, den Tensiden. Tenside bestehen aus einem hydrophilen und einem hydrophoben Teil. Der hydrophile Teil kann dabei ionischer oder nichtionischer Natur sein. Diese Amphiphilie begünstigt oberhalb der CMC die Mizellbildung. Dabei richten sich die Tenside so aus, dass die mit dem Wasser gut wechselwirkenden hydrophilen Tensidteile nach außen gerichtet sind und damit die nach innen gerichteten hydrophoben Anteile vom polaren Wasser abschirmen können (Abbildung 2.14).

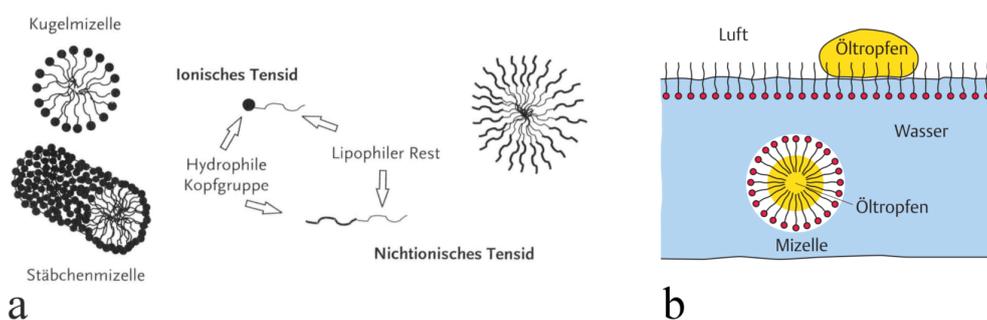


Abbildung 2.14.: Im linken Abbildungsteil (a) sind verschiedene Arten von Mizellen dargestellt. Im rechten Teil b ist die Solubilisation am Beispiel eines Öltropfens dargestellt [65, 106].

Mizellen bestehen je nach Tensid aus unter hundert bis zu mehreren tausend Molekülen. Nach Überschreiten der CMC bildet sich meist eine Kugelform aus. Bei höheren Tensidkonzentrationen sind auch stäbchenförmige, scheibenförmige oder bei sehr hohen Konzentrationen flüssigkristalline Strukturen möglich (Abbildung 2.14 Teil a).

In lipophilen Lösungsmitteln kehren sich die Mizellen um, es entstehen invertierte Mizellen mit nach innen gerichteten hydrophilen und nach außen zum Lösungsmittel gerichteten hydrophoben bzw. lipophilen Teilen. Nicht alle Tenside können in jedem Lösungsmittel Mizellen ausbilden.

Unter Solubilisation versteht man die lösungsvermittelnde Eigenschaft von i.d.R. Mizellen, durch Inkorporation schwer wasserlöslicher Substanzen (Abbildung 2.14 Teil b). Je nach Polarität richten sich die Substanzen in den Mizellstrukturen entsprechend aus.

Dabei lagern sich die Substanzen entsprechend ihrer Polarität nicht nur im hydrophilen oder hydrophoben Bereich der Mizelle an, sondern können bei Tensiden mit Polyoxyethylengruppen auch eine direkte Assoziation mit diesen eingehen.

Die thermodynamisch stabilen Mizell-Wirkstoff-Systeme finden weitreichende Anwendung bei Vitaminen (Vitamin A, D, E und K), Steroiden, Zytostatika oder bei ätherischen Ölen, sogenannten aromatischen Wässern [106].

Zu beachten ist, dass Tenside eine physiologische Eigenwirkung besitzen und ggf. toxische Reaktionen auslösen können. Dies ist besonders bei Injektions- und Infusionslösungen zu beachten. Die toxischen Reaktionen können bis zum anaphylaktischen Schock führen. Viele Tenside wirken hämolytisch. Tenside können auch eine verstärkende oder abschwächende Wirkung auf den Arzneistoff ausüben. Eine Verringerung der Wirkung wurde beispielsweise bei Anästhetika und Antibiotika beobachtet [106].

2.2.6.3. Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit

Die folgenden Verfahren dienen nicht mehr der Erhöhung der Löslichkeit, sondern der Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit. Die Lösungsgeschwindigkeit kann durch Erhöhung der Löslichkeits- bzw. Sättigungskonzentration oder durch Vergrößerung der zur Verfügung stehenden Oberfläche beeinflusst werden.

Die Lösungsgeschwindigkeit ist immer dann ausschlaggebend, wenn sie geringer ist als die Resorptionsgeschwindigkeit. In diesem Fall ist sie nämlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für den Resorptionsvorgang. Dies trifft auf viele schwerlösliche Arzneistoffe zu (BCS auf S. 33).

Noyes und Whitney beschrieben 1897 die Gesetzmäßigkeit zur Lösungsgeschwindigkeit.

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_S - c_t) \quad (2.2.9)$$

- $\frac{dc}{dt}$ = Lösungsgeschwindigkeit (Änderung der Konzentration pro Zeiteinheit)
 k = Stoffkonstante
 c_S = Löslichkeit (Sättigungskonzentration) des zu lösenden Stoffes
 c_t = Konzentration des zu lösenden Stoffes zur Zeit t

Die Stoffkonstante k enthält den Diffusionskoeffizienten, das Volumen der gesättigten Lösung und die Dicke der Diffusionsschicht. Die Diffusionsschicht ist ein dünner Bereich um ein Partikel, in dem vom Partikel weg ein Konzentrationsgradient zum umgebenden Lösungsmittel verläuft. Direkt an der Partikeloberfläche ist das Lösungsmittel gesättigt. Die Verteilung im restlichen Lösungsmittel erfolgt von der Partikeloberfläche durch Diffusion.

Nach der Gleichung ist die Lösungsgeschwindigkeit abhängig vom Konzentrationsgradienten zwischen der Sättigungskonzentration und der zur Zeit t vorherrschenden Konzentration. Dies wiederum besagt, dass die Lösungsgeschwindigkeit mit der Zeit abnimmt, da sich c_t immer weiter c_S annähert. Setzt man für k das 1. Ficksche Diffusionsgesetz ein,

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h \cdot V} \cdot (c_S - c_t) \quad (2.2.10)$$

so ergeben sich weitere Abhängigkeiten. Die Lösungsgeschwindigkeit ist jetzt auch direkt proportional zur Oberfläche A und zum Diffusionskoeffizienten D seiner Moleküle im Lösungsmittel. Umgekehrt proportional ist die Lösungsgeschwindigkeit zur Dicke h der Diffusionsschicht und zum Volumen V der Lösung. Der Gradient ($c_S - c_t$) spielt bei schwer löslichen Substanzen eine untergeordnete Rolle, weshalb die Partikelgröße zum wichtigsten Einflussfaktor wird. Da die Oberfläche während des Lösungsvorganges abnimmt, bleibt immer noch zu beobachten, dass auch jetzt noch die Lösungsgeschwindigkeit mit der Zeit abnimmt.

Noch genauer betrachtet das Kubikwurzelgesetz von Hixon und Crowell die Lösungsgeschwindigkeit, da dieses die kleiner werdende Partikeloberfläche und den Transport durch die Diffusionsschicht berücksichtigt. Das Kubikwurzelgesetz setzt aber standardisierte Apparate und gleichförmige Partikel voraus und vernachlässigt weiterhin die Strömungsverhältnisse in der Lösung. Deshalb ist in der Praxis nur der experimentelle Freisetzungstest (dissolution test) wirklich aussagekräftig (Seite 85).

2.2.6.3.1. Erhöhung der Löslichkeits- bzw. Sättigungskonzentration

Im Prinzip sind die wichtigsten Parameter schon genannt worden. Die Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ist somit eng mit der Erhöhung der Löslichkeit verknüpft. Eine Möglichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen, ist die Sättigungskonzentration des zu lösenden Stoffes anzuheben. Dies kann wie im vorherigen Abschnitt ab Seite 43 beschrieben durch direkte Veränderungen am Wirkstoffmolekül geschehen. Die beschriebenen Maßnahmen sind zum einen die Salzbildung und zum anderen die Einführung von hydrophilen Gruppen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit unterschiedliche Zustandsformen zu verwenden und wenn möglich auf die amorphen Formen zurückzugreifen. Allgemein muss auf die Stabilität der gesättigten Lösung im Gastrointestinaltrakt wenig Rücksicht genommen werden, da bei schwer löslichen Substanzen die Resorption schneller als die Lösungsgeschwindigkeit ist und es im Zuge dessen zu keiner gesättigten Lösung kommen kann.

2.2.6.3.2. Vergrößerung der Oberfläche

Der Einfluss der Partikelgröße auf die Löslichkeit, im vorherigen Abschnitt ab Seite 41 beschrieben, ist relativ gering. Die dadurch erzielte Oberflächenvergrößerung kann aber zu einer erheblichen Zunahme der Lösungsgeschwindigkeit führen. Neben der Oberflächenvergrößerung kann bei der Mikronisierung auch eine Amorphisierung der Teilchen auftreten, die zu einer weiteren Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit führt. Ein oft verwendetes Verfahren ist in diesem Bereich die Sprühtrocknung, die Partikelgrößen von 20 bis 200 µm liefert. Eine weitere Methode ist die Lyophilisation, bei der eine hochporöse Struktur mit hydrophilen Oberflächen entsteht. Als dritte Methode stehen Sprüh- oder Schmelzeinbettungsprodukte, sogenannte feste Dispersionen zur Verfügung. Hierbei wird der Wirkstoff in einem sehr gut wasserlöslichen ebenfalls festen Trägerstoff eingebettet. Der Wirkstoff ist dadurch feindispers im Trägerstoff verteilt. Nach Auflösen des Trägerstoffes im Lösungsmittel liegt der Wirkstoff teilweise in einzelnen Molekülen im Lösungsmittel vor und besitzt damit eine enorm große Oberfläche.

Wenn die Partikel auf Nanometergröße zerkleinert werden, nennt sich dies Nanoisierung.

2.2.7. Louche-Effekt

Die Löslichkeit von Substanzen ist wie im vorherigen Kapitel beschrieben ein äußerst komplexes Thema. So gibt es daneben auch allerlei Effekte, die bei zwei Substanzen gerade noch überschaubar sind, bei mehreren Reaktionsteilnehmern aber immer kompliziertere, meist physikalische Reaktionen auslösen. Einer dieser Effekte ist der Louche-Effekt, umgangssprachlich auch als Ouzo-Effekt bezeichnet.

Dieser sorgt bei der Zugabe von Wasser zu einer in Ethanol gelösten Substanz für eine Öl-in-Wasser-Emulsion. Beim Ouzo ist diese Substanz das für den Geschmack mitverantwortliche ätherische Öl Anethol. Durch den Thyndall-Effekt, der Lichtbrechung an der Grenzfläche zwischen Wasser und Öltröpfen, lässt sich dieser Effekt als Trübung beobachten. Der Ouzo-Effekt tritt auch dann auf, wenn dieser abgekühlt wird und dadurch das Lösungsvermögen des Ethanols für die ätherischen Öle sinkt [6].

2.3. Mukoadhäsion

Mit der Einschätzung, dass Peptide, Proteine, sowie ihre Derivate und Analoga die Therapie in Zukunft revolutionieren werden, wird nach geeigneten Applikationswegen gesucht, diese systematisch zur Wirkung zu bringen.

Das Hauptaugenmerk bei der oraler Applikation von Peptiden sind sie die Stabilitätsprobleme, weshalb eine große Motivation zur Entwicklung neuer Applikationswegen besteht.

Zukunftsweisend sind dabei die Schleimhaut-Adhäsionsformen (Mukoadhäsiva) zur bukkalen Applikation. Weitere Vorteile dieser Applikationsart sind die Umgehung des First-Pass-Effektes und des schnellen Wirkeintritts durch die verbesserte Resorption.

Die Bioadhäsion beschreibt die Möglichkeit von synthetischen oder biologischen Makromolekülen an biologischem Gewebe zu haften [39, 77]. Die Eigenschaft durch Adhäsion an der Schleimhaut (Mucosa) zu haften, bezeichnet man als Mukoadhäsion [54, 103].

2.3.1. Laminate

Die Darreichungsformen bestehen entweder aus schnell löslichen Filmen die buccal oder sublingal appliziert werden oder aus mukoadhäsiven Patches, den Laminaten. Die schnelllöslichen oralen Filme sind für Peptide und Proteine weniger geeignet, da durch die schnelle Auflösung ein Großteil des Wirkstoffs über den gastrointestinalen Trakt und nur ein Teil über die Mundschleimhaut aufgenommen wird.

Oftmals bestehen Laminate aus einer Doppelschicht (einem bilayer), der zum einen eine mukoadhäsive Schicht mit dem Arzneistoff besitzt und zum anderen eine drogenfreie Trägerschicht. Der Vorteil solcher Systeme ist, dass der Arzneistoff nicht durch den Speichel ausgewaschen werden kann, da die Trägerschicht diesen schützt. Somit sind auch Retardarzneiformen denkbar [75].

2.3.2. Mukoadhäsion durch kovalente Bindungen

Nach Lee, Park et al. können bioadhäsive Polymere in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die erste Generation geht hauptsächlich mit der Mundschleimhaut durch Wasserstoff-Brückenbindungen Wechselwirkungen ein, die zweite Generation kann direkt an der Zelloberfläche anhaften und interagiert mit dieser durch spezifische Rezeptoren oder kovalenten Bindungen, anstelle von unspezifischen Mechanismen [53]. Beispiele hierfür sind die Aufnahme von L-Cystein in thiolierten (SH) Polymeren und die zielspezifischen, lektinvermittelten Klebstoffpolymere. Diese Polymerklassen ermöglichen den Transport vieler neuer Wirkstoffmoleküle, insbesondere von Makromoleküle und schaffen dadurch neue Möglichkeiten für weitere spezifische Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen, gekoppelt an einen verbesserten Wirkstofftransport [88]

3. Materialien

Dieses Kapitel listet die verwendeten Chemikalien, Wirkstoffe und Lösungsmittel auf und gibt einen kurzen Überblick über ihren Eigenschaften und Verwendung.

3.1. Anmerkungen

Alle Konzentrationsangaben in dieser Arbeit beziehen sich auf die Masse, um den durch Temperaturschwankungen verursachten Dichte- und damit Volumenveränderungen vorzubeugen. Das in dieser Arbeit oft verwendete Gewichtsprozent (Abk.: Gew.-%) steht dabei als Synonym für Massenprozent (Abk.: Ma% oder m%) und wird aus der Multiplikation des Massenanteils ω mit 100 % gebildet. Der Massenanteil (Gleichung 3.1.1) beschreibt den Anteil einer Komponente in einem Gemisch und liegt demnach zwischen 0 und 1.

$$\omega_{\text{Komponente}} = \frac{m_{\text{Komponente}}}{m_{\text{Stoffgemisch}}} \quad (3.1.1)$$

Vereinzelt wurde auch auf die zweckgebundene Schreibweise mg/g zurückgegriffen. Der Umrechnungsfaktor zwischen 1 mg/g und 1 Gew.-% liegt bei 0,1.

$$\begin{aligned} 1 \text{ mg/g} &= 0,1 \text{ Gew.-%} \\ 1 \text{ Gew.-%} &= 10 \text{ mg/g} \end{aligned}$$

Die Begriffe Wirkstoff, Arzneistoff und API wurden synonym verwendet und beziehen sich immer auf die Substanz, die in einem Organismus eine spezifische pharmakologische Wirkung hervorrufen kann. Das Arzneimittel hingegen kann als fertige Darreichungsform sowohl Wirkstoffe als auch Hilfsstoffe enthalten und ist für die Applikation bestimmt.

Als Laminat wird in dieser Arbeit alles beschrieben was sich auf der Oberfläche eines Substrates befindet. Dabei werden sowohl auskristallisierte Wirkstoffschichten sowie auch eine Polymermatrix als Laminat bezeichnet. Gelegentlich wird auch der Begriff Film verwendet, dieser steht als Synonym für die Laminat.

3.2. Modellsubstanzen

In diesem Abschnitt werden die beiden verwendeten Modellsubstanzen Koffein und Ibuprofen beschrieben. Beide Modellsubstanzen sind zugleich auch Wirkstoffe, wobei Koffein nur in Kombinationspräparaten pharmakologische Anwendung findet.

3.2.1. Koffein

1,3,7-Trimethyl-2,6-purindion (Koffein) wurde aufgrund seines relativ guten Lösungsverhaltens und der guten Kristallisationseigenschaften als erste Modellsubstanz ausgewählt (Abbildung 3.1). Koffein zählt als psychotrope Substanz zu den Stimulantien und kommt aus der Gruppe der Xanthine. Es ist damit ein Alkaloid, welches im Kaffee- und Teestrauch, im Matebaum und in geringeren Mengen auch im Kakao vorkommt. Wegen seiner weiten Verbreitung in Genussmitteln, ist es die weltweit am häufigsten konsumierte pharmakologisch aktive Substanz [99].

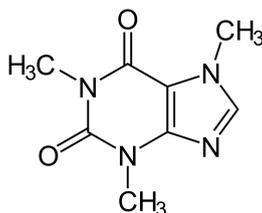


Abbildung 3.1.: Chemische Strukturformel von Koffein.

Das weiße, geruchlose, kristalline Pulver kommt in zwei enantiotrop polymorphen Kristallformen vor. Die bei Raumtemperatur stabile β -Form lässt sich durch Temperaturerhöhung bei 141 °C in die α -Form umwandeln. Durch eine kinetische Hemmung der Rückumwandlung von der α zur β -Form kann die metastabile α -Form über Wochen bei Raumtemperatur erhalten bleiben [27]. Der $\log P$ -Wert liegt bei 23 °C bei -0,09 womit Koffein mit ca. 20 mg/L nicht nur wasserlöslich ist, sondern sich zum Teil auch in unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol löst [59].

Koffein bildet bei Kristallisation aus Wasser ein kristallines Hydrat mit einem stöchiometrischen Anteil von 0,8 mol Wasser pro Mol Koffein im Kristallgitter. Die Morphologie der Kristalle entspricht langen Nadeln [12].

Das in dieser Arbeit verwendete wasserfreies Koffein nach Ph. Eur 6.00 (Tabelle 3.2) ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Es wurde ohne weitere Aufbereitung verwendet.



Abbildung 3.2.: Das verwendete Koffein.

3.2.2. Ibuprofen

Als weitere Modellsubstanz wurde (RS)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure (Ibuprofen) verwendet (Abbildung 3.3). Das nichtsteroidale Antirheumatikum (NSAID), als OTC unter den Top 10 der Absatzstärksten und am meist Verkauften Arzneimittel in Deutschland [34], wird hauptsächlich zur Behandlung von schwachen bis mittleren Schmerzen, Entzündungen, Fieber und rheumatischer Arthritis eingesetzt. Es wird i.d.R. als Racemat appliziert, aber teilweise auch als S(+)-Enantiomer unter dem Namen Dexibuprofen vermarktet [96]. Ibuprofen wird neben der freien Säureform auch als Salz, Ester oder anderen Komplexen verwendet. Des Racemates wirkt als nichselektiver COX-Inhibitor. Das S(+)-Enantiomer ist hingegen COX-1 selektiv, das R(-)-Enantiomer hat nur einen geringen pharmakodynamischen Effekt [101].

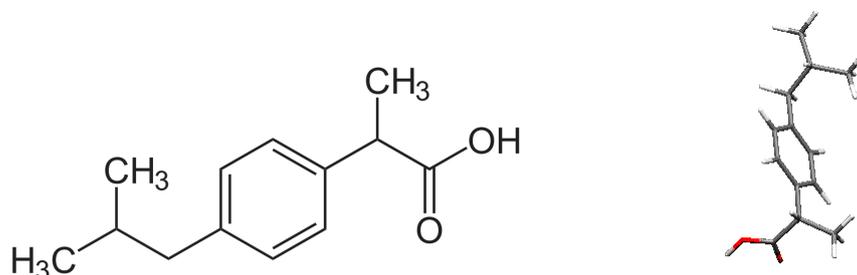


Abbildung 3.3.: Chemische Strukturformel von Ibuprofen. Im linken Bildausschnitt als Skelettformel, im rechten als dreidimensionales Stäbchenmodell.

Mit einem $\log P$ von 3,97 ist Ibuprofen nur schlecht wasserlöslich, was sich in der Tabelle 3.1 bestätigt. Mit einem pK_s -Wert von 4,5 bis 4,6 zählt Ibuprofen noch zu den mittelstarken Säuren und ist von seinem Dissoziationsgrad mit Essigsäure vergleichbar [13]. Nachdem Biopharmazeutische Klassifizierungssystem gehört Ibuprofen zu den Klasse II APIs und besitzt damit eine niedrige Löslichkeit, aber ein

hohes Permeationsvermögen. Ibuprofen zeigt keinen echten Polymorphismus, aber eine leichte Tendenz zu Modifikationen im Kristallgitter, die evtl. das Auflösungsverhalten beeinflussen können [13].

Tabelle 3.1.: Löslichkeit von Ibuprofen in mg/ml bei 20 °C und 37 °C und unterschiedlichen pH-Werten.

pH	20 °C			37 °C
	Higgins et al. [13]	Stippler [95]	Calculated [13]	Potthast er. al. [82]
1,0	<0,1		0,027	0,038
1,2		0,037		
2,0			0,027	
3,0	<0,1		0,028	0,043
4,0	<0,1		0,037	
4,5				0,084
5,0			0,13	
5,5		0,0894		0,685
6,0	1,0		1,1	
6,8		2,472		3,37
7,0			10	
7,2		4,52		
7,4				3,44
8,0	>100		80	

Die in dieser Arbeit untersuchten Ibuprofenproben kristallisieren alle in der gleichen polymorphen Phase mit einer monoklinen Einheitszelle von $a = 1,439$ nm, $b = 0,78$ nm, $c = 1,05$ nm $\alpha = \gamma = 90^\circ$ und $\beta = 99,7^\circ$ [92] aus. In Abbildung 3.4 ist die Anordnung der Ibuprofenmoleküle in der Einheitszelle dargestellt. Betrachtet man die Anordnung der Moleküle in einer allgemeinen Ansicht oder entlang der b-Achse erkennt man, dass sich die Moleküle schichtweise entlang der a-Achse anordnen. Die Betrachtung entlang der a-Achse zeigt des Weiteren, dass sich die Moleküle innerhalb einer Lage in einer fischgrätenartigen Anordnung befinden, d.h. die mittleren 2 Moleküle sind zu den anderen um ca. 90° verdreht. Weiterhin ordnen sich die Moleküle auf Grund von Wasserstoffbrückenbindungen und aploaren Wechselwirkungen an. Dies kann man in der Ansicht entlang der c-Achse gut erkennen, wob sich entweder die OH-O Atome gegenüberstehen oder die Alkylketten. Aus diesem komplexen Wechselspiel ergibt sich auch die Begründung, warum Ibuprofen lange für die Kristallisation braucht. Auf der einen Seite muss das Molekül sich in allen Raumrichtungen orientieren und zusätzlich noch eine geeignete Seite finden an

der es andocken kann, was in einer amorphen Matrix nur sehr langsam von statten gehen kann.

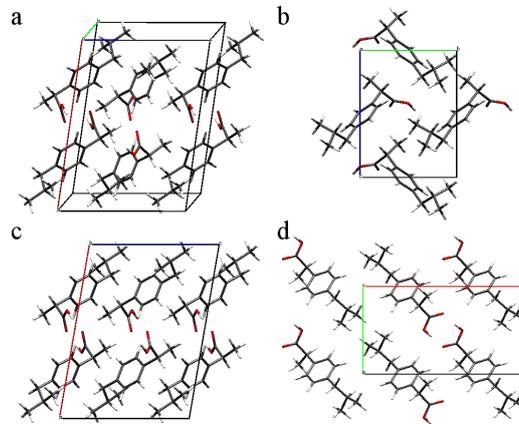


Abbildung 3.4.: Die Anordnung der Moleküle in der Einheitszelle in einer allgemeinen Ansicht (a), entlang der a-Achse (b), b-Achse (c) und entlang der c-Achse (d).

Das verwendete Ibuprofen in der Abbildung 3.5 (Tabelle 3.2) wurde ohne weitere Aufbereitung verwendet.



Abbildung 3.5.: Das verwendete Ibuprofen.

3.3. Polymere

Dieser Abschnitt widmet sich den verschiedenen Polymeren, die als Matrix für die Laminatbildung verwendet wurden. Neben dem Kunststoff Polystyrol waren das die beiden Zellulosen Methyl-, und Hydroxyethylzellulose.

3.3.1. Polystyrol

Poly(1-phenylethan-1,2-diy) (Polystyrol) ist ein weit verbreiteter Kunststoff und wird als Thermoplast oft in Form von Styropor verwendet. Neben der Verwendung als Dämmmaterial ist Polystyrol der einzige Kunststoff, der als Verpackung für rohes Fleisch oder Fisch verwendet werden darf. Aber auch sonst ist PS überall vertreten und kommt als Joghurtbecher, als Isolator in der Elektrotechnik oder als klassische CD-Verpackung vor. Das amorphe, spröde Polystyrol ist glasklar und hat eine Glasübergangstemperatur von etwa 100 °C [5].

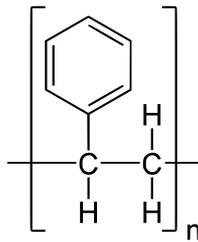


Abbildung 3.6.: Chemische Strukturformel von Polystyrol.

Das in der Arbeit verwendete Polystyrol wurde als festes amorphes Granulat verarbeitet (Abbildung 3.7).



Abbildung 3.7.: Das verwendete Polystyrolgranulat.

3.3.2. Methylzellulose

Bei der Methylzellulose handelt es sich um einen synthetischen Zelluloseether, bei dem einzelne Wasserstoffatome der Hydroxygruppen durch Methylgruppen ersetzt wurden. Die Anzahl der gegen Methylgruppen ausgetauschten Wasserstoffatome wird durch den Substitutionsgrad angegeben. Da das Monomer der Zellulose, die Glukose, drei Hydroxygruppen besitzt, ist der Substitutionsgrad auf 3,0 beschränkt. Die Abbildung 3.8 zeigt einen Ausschnitt aus einem Methylzellulosepolymer mit

einem Substitutionsgrad von 2,0. Methylzellulose, welche nach dem Europäischen Arzneibuch der pharmazeutischen Qualität entspricht, hat einem Substitutionsgrad von etwa 1,6 bis 2,0 [79, 87].

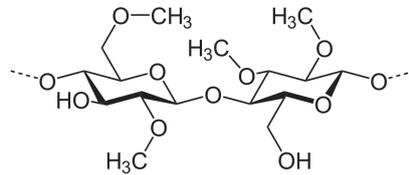


Abbildung 3.8.: Ausschnitt der chemische Strukturformel von Methylzellulose mit einem Substitutionsgrad von 2,0.

Das hydrophile weiße Pulver löst sich gut in kaltem Wasser auf, die Löslichkeit nimmt aber mit zunehmenden Substitutionsgrad ab. Der Auflösevorgang kann durch relativ kurzzeitiges Abkühlen der Lösung in einem Kühlschrank weiter beschleunigt werden. Vor allem die sich in der viskosen Lösung durch Schütteln bzw. Rühren bildenden Luftblasen verschwinden im Kühlschrank innerhalb kürzester Zeit. Der Substitutionsgrad der Methylzellulose ist i.d.R. nicht einheitlich, weshalb teilweise auch unsubstituierte oder höher substituierte Zellulosebestandteile im Bulg vorkommen. Diese haben dann ein anderes Lösungsverhalten und können evtl. Ausfallen.

Methylzellulose eignet sich als löslicher Matrixbildner im Laminat vor allem deshalb, weil er im menschlichen Organismus unverdaulich, nicht allergen und ungiftig ist. Aus diesem Grund findet sie in der Lebensmittelindustrie auch oft als Verdickungsmittel und als Emulgator Anwendung. Außerdem ist sie in der pharmazeutischen Industrie als Hilfsstoff in vielen Arzneimitteln erprobt. Methylzellulose ist ebenfalls der Hauptbestandteil vieler Tapetenkleister.

Die Abbildung 3.9 zeigt das verwendete Methylzellulosepulver. Genauere Angaben über die Chargennummer und den Hersteller sind der Tabelle 3.2 zu entnehmen.



Abbildung 3.9.: Links die verwendete Methylzellulose in Pulverform und recht die zum Einsatz gekommene Hydroxyethylzellulose.

3.3.3. Hydroxyethylzellulose

Die Hydroxyethylzellulose ist der Methylzellulose von der chemischen Struktur sehr ähnlich, nur dass die Wasserstoffatome einzelner Hydroxygruppen hier durch Hydroxyethylgruppen substituiert sind (Abbildung 3.10). Hydroxyethylzellulose ist in vielen Kosmetik-, Reinigungs- und anderen Haushaltsprodukten enthalten [71]. Ebenso ist es wie die Methylzellulose als Hilfsstoff in Arzneimitteln zugelassen.

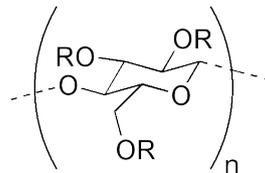


Abbildung 3.10.: Ausschnitt der chemische Strukturformel von Hydroxyethylzellulose. Je nach Substitutionsgrad sind ein bis drei Wasserstoffatome der Hydroxygruppen durch Hydroxyethylgruppen substituiert.

Da sich die Hydroxyethylzellulose sehr mit der Methylzellulose ähnelt, sind ihre Eigenschaften aus dem vorherigen Kapitel auf die Hydroxyethylzellulose zum größten Teil übertragbar. Optisch wirkt Hydroxyethylzellulose feinkörniger als Methylzellulose.

Die Abbildung 3.9 (rechts) zeigt das verwendete Hydroxyethylzellulosepulver. Genauere Angaben über die Chargennummer und dem Hersteller sind der Tabelle 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.2.: Zusammenfassung der Chargennummern und Hersteller der verwendeten Chemikalien.

Chemikalie	Hersteller	Charge
Koffein	Herba Chemosan Apotheker-AG	2543309
Ibuprofen	Merck	401003
Polystyrol	Aldrich	(100kDa)
Methylzellulose	Graft-Koller	2207/0298
Hydroxyethylzellulose	Merck	S4883168 905

3.4. Lösungsmittel

Die Lösungsmittleigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten Lösungsmittel Wasser, Toluol und Ethanol sowie ein Phosphatpuffer unterscheiden sich zum Teil beachtlich, was sich auch in der Löslichkeit der verwendeten Substanzen und APIs widerspiegelt.

3.4.1. Wasser

Wasser ist das scheinbar einfachste aller möglichen Lösungsmittel. Zumindest gehört es mit zu den ungiftigsten und verträglichsten Lösungsmitteln, weshalb es eine breite Anwendung in der Galenik findet. Nichtsdestotrotz besitzt es aufgrund der starken und gerichteten zwischenmolekularen Kräfte einige Anomalien, die rein rechnerisch aus der homologen Reihe heraustreten. Der Grund liegt in der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Es ist das einzige Molekül, dass aus einem einatomigen Zentrum mit seinen beiden Wasserstoffatome und den beiden freien Elektronenpaaren in alle vier Richtungen eines Tetraeders Wasserstoffbrückenbindungen aufbauen kann (Abbildung 3.11).

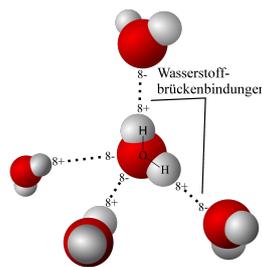


Abbildung 3.11.: Die Tetraederstruktur, die ein Wassermolekül durch Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden kann. Abbildung in Anlehnung an [83].

Im Eis ist diese Tetraederstruktur beinahe perfekt ausgebildet. Beim Schmelzen bricht das Eisgitter zwar zusammen, der Anteil der nicht durch Wasserstoffbrückenbindungen gebundenen OH-Gruppen liegt bei 0 °C aber gerade einmal bei 10 %, bei 100 °C bei 21 % [106]. Diese Zusammenlagerung und damit Schaffung einer Nahordnung nennt sich Clustermodell. Mit diesem Modell können zumindest einige der Wasseranomalien erklärt werden.

Durch die Zugabe verschiedener Substanzen können sich die Eigenschaften des Wassers ändern. Dies hängt meist mit einer Zunahme oder Reduktion der Wasserstoffbrückenbindungen zusammen. Wird die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen reduziert, so wird das Wasser hydrophiler und die Lösungseigenschaften für polare

Stoffe verbessern sich. Dieser Effekt nennt sich Einsalzen und beschreibt allgemein den Anstieg der Löslichkeit einer Substanz in Wasser bei Zugabe von Salzen. Die entsprechenden Salze heißen Strukturbrecher. Dieser Effekt wird oft im Zusammenhang mit Proteinen verwendet, da diese sich durch Zugabe bestimmter Salze besser lösen lassen und lässt sich anschaulich damit erklären, dass sich ein Salz zum Ausfällen aus einer Lösung immer mit seinem Ionenpaar *treffen* muss. Sind durch ein anderes Salz weitere Ionen in der Lösung vorhanden, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit dieses Zusammentreffens.

Der umgekehrte Fall, die Zunahme von Wasserstoffbrückenbindungen wird als Aussalzen bezeichnet, die Ionen als Strukturbildner. Das Wasser wird hydrophober. Auch hier kann man wieder eine Verbindung zu Proteinen herstellen, da bei einer hohen Salzmenge die Salzionen mit dem Protein um das freie Wasser konkurrieren, wodurch die Löslichkeit des Proteins deutlich sinkt.

3.4.2. Toluol

Das nach der IUPAC-Nomenklatur benannte Methylbenzen ist eine farblose, flüchtige Flüssigkeit mit markantem Geruch. Als aromatischer Kohlenwasserstoff besitzt er ähnliche Eigenschaften wie Benzol, aber ohne deren karzinogene Wirkung. Toluol hat viele gegenteilige Eigenschaften zum Wasser, so ist es in diesem auch so gut wie unlöslich, da es unter anderem sehr unpolar ist. Da Toluol viele Kunststoffe angreift, ist es oftmals in Glasgefäßen anzutreffen.

3.4.3. Ethanol

Ethanol liegt chemisch gesehen zwischen Wasser und Toluol. Mit seiner OH-Gruppe bildet Ethanol einen molekularen Dipol aus und besitzt daher ähnliche Eigenschaften wie Wasser. Demzufolge ist es auch in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar. Die exotherme Lösungsreaktion beruht auf Volumenskontraktion durch Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Molekülen. Aus diesem Grund kann der Alkoholgehalt einer Mischung auch nicht über die Messungen des Volumens erfolgen, sondern nur über die der Dichte oder des Siedepunktes. Durch das Kohlenstoffgerüst hat Ethanol auch Ähnlichkeit mit Toluol und ist ebenfalls in jedem Verhältnis mit diesem mischbar.

Im Gegensatz zum Toluol ist Ethanol zwar nicht als gesundheitsschädlich eingestuft, wird aber pathologisch als obligat hepatotoxischer Stoff angesehen [17, S. 258].

3.4.4. Puffer

Ein Puffer ist ein Stoffgemisch, dessen pH-Wert auch bei Zugabe einer Säure oder Base in einem definierten Bereich stabil bleibt.

Um die physiologischen Gegebenheiten in der Mundhöhle möglichst genau in ein Modell zu übertragen, wurde die Versuche für die Freisetzungstests in einem Puffersystem bei pH 7,2 durchgeführt. Der pH-Wert des Puffers ist dem des menschlichen Mundspeichels nachempfunden und liegt bei Ruheseekretion zwischen pH 6,5 und 6,9. Durch Stimulation wie es bei der Applikation eines Laminats der Fall wäre, steigt er auf etwa 7,0 bis 7,2 an [85].

Das verwendete Puffersystem bestand aus einer 0,2 Molaren Kaliumdihydrogenphosphat-Natronlauge-Mischung. Für einen Liter Puffer waren somit 6,81 g KH_2PO_4 nötig und 1,39 g NaOH.

4. Geräte

Dieser Abschnitt behandelt die einzelnen in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur Untersuchung der Festkörperzustände auf Laminaten. Es werden vor allem die Kristallisationsvorgänge der für die Laminatherstellung verwendeten Materialien analysiert und beschrieben. Abgesehen von der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC), sind alle Untersuchungen direkt am fertigen Laminat durchgeführt wurden. Da es sich bei den unterschiedlichen Festkörperzuständen einer Substanz um chemisch identische Kristalle bzw. amorphe Zustände handelt, werden ausschließlich physikalische Untersuchungsmethoden eingesetzt.

4.1. Polarisationsmikroskop

Das Polarisationsmikroskop eignet sich für die Untersuchung von anisotropen Medien, wie in diesem Fall von Kristallen, welche in der Lage sind, zwei senkrecht zueinander polarisierte Teilbündel zu trennen. Dieser Effekt nennt sich Eigendoppelbrechung. Ein einfaches Polarisationsmikroskop besteht im Grundaufbau aus einem normalen Lichtmikroskop, das zusätzlich zwei Polarisationsfilter besitzt. Das Licht der Lichtquelle wird dabei vom ersten Polarisationsfilter polarisiert, demnach wird nur Licht hindurchgelassen, das in einer Schwingungsebene schwingt. Der zweite Polarisationsfilter, auch Analysator genannt, befindet sich hinter der Probe und ist zum ersten Polarisationsfilter um 90° gedreht. Ohne optisch anisotrope Probe wird damit das gesamte Licht der Lichtquelle ausgelöscht. Handelt es sich bei der Probe aber um ein optisch anisotropes Material, so kann dieses die Polarisationsebene verändern und damit im Mikroskop hell erscheinen.

Es gibt beim Polarisationsmikroskop zwei verschiedene Untersuchungsmethoden, die Orthoskopie und die Konoskopie. Da nur die Orthoskopie verwendet wurde, wird auch nur diese im weiteren beschrieben. Bei der Orthoskopie findet eine direkte Beobachtung der Probe statt, d.h. eine Beobachtung des vergrößerten Bildes der Probe unter polarisiertem Licht. Dabei werden in erster Linie die Interferenzfarben analysiert, welche durch eine Phasendifferenz in der doppelbrechenden Probe entstehen. Die Phasendifferenz ist dabei von der Dicke und der charakteristischen Doppelbrechung der Probe abhängig. Mit der Farbtabelle nach Michel-Lévy lässt sich somit eine Abschätzung der Kristalldicke vornehmen (Abbildung 4.1) [68].

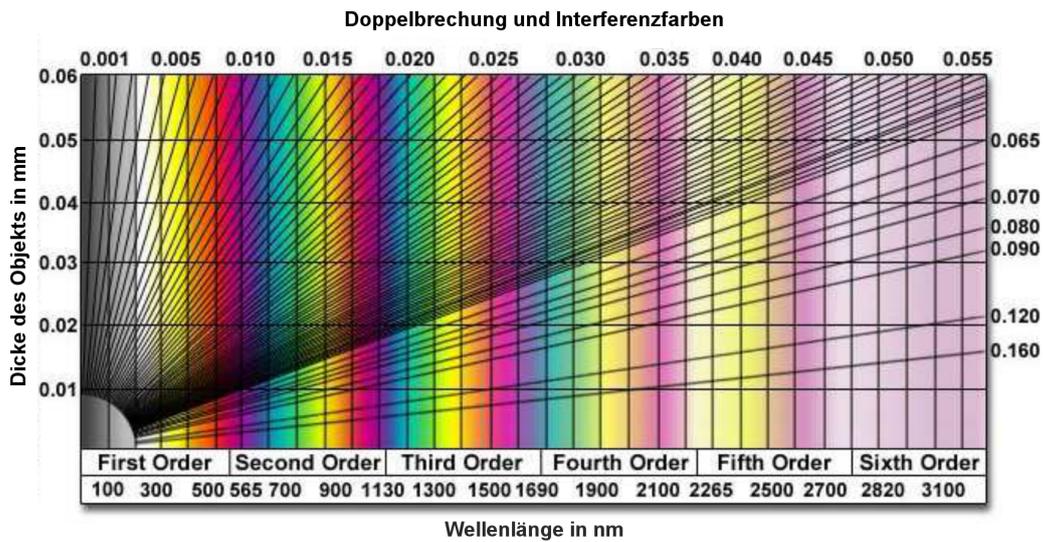


Abbildung 4.1.: Farbtafel nach Michel-Lévy zur Abschätzung der Kristalldicke [62].

Durch Überlagerung der Interferenzeffekte wiederholen sich die Interferenzfarben mit unterschiedlicher Intensität. Diese Überlagerung wird in Sequenzen unterteilt und ist in der Abbildung 4.1 als *Order* auf der Abszisse aufgetragen. Die Maßeinheit für die Abszisse ist die Wellenlänge, welche in mehrere *Order* eingeteilt ist. Die erste *Order* beschreibt den Wellenlängenbereich von 0 bis 551 nm, wobei die Wellenlänge 551 nm dabei auf die hellste Wellenlänge im Sonnenspektrum zurückzuführen ist. Die Sequenzen werden gleichmäßig unterteilt, so dass die zweite *Order* den Wellenlängenbereich von 551 bis 1102 nm beschreibt. Noch anzumerken wäre, dass sich die Farben mit zunehmender Wellenlänge immer mehr dem Weiß annähern.

Mit der Farbtafel nach Michel-Lévy ist es in gewissen Grenzen auch möglich eine Materialbestimmung durchzuführen. Hierfür wird durch Bestimmung der beobachteten Farbe und Einordnung in eine *Order* eine Wellenlänge festgelegt. Nach einer Analyse der Probendicke kann schließlich ein Punkt in der Farbtafel definiert werden. Dieser Punkt liegt nun in der Nähe einer der Linien, die zum oberen Rad des Diagramms führen. Dort kann die Doppelbrechung abgelesen werden, die für jedes Material spezifisch ist.

Das verwendete Polarisationsmikroskop ist ein konventionelles Durchlichtmikroskop des Typs *Axiovert 40 CFL* der Firma Zeiss, welches um zwei Polarisationsfilter erweitert wurde, weshalb es auch als Polarisationsmikroskop benutzt werden kann. Aus praktischen Gründen sind Polarisator und Analysator dabei vertauscht (Abbildung 4.2).

Wird im weiteren von einem Polarisationsmikroskop gesprochen, so ist immer das



Abbildung 4.2.: Das erweiterte Durchlicht(-polarisations-)mikroskop Axiovert 40 CFL mit Kamera und Auswertelaptop.

normale Durchlichtmikroskop mit beiden Polarisationsfiltern gemeint, die um 90° zueinander verdreht sind.

4.2. Dynamische Differenzkalorimetrie

Die dynamische Differenzkalorimetrie (engl. differential scanning calorimetry, DSC) ist ein Verfahren der thermischen Analyse, bei der durch Aufheizung oder Abkühlung einer Probe die dabei von der Probe aufgenommene oder abgegebene Wärmemenge gemessen wird. Mit der DSC können die Schmelz- und Glasübergangstemperaturen, vor allem bei Kunststoffen, der Kristallisationsgrad, die kinetische Betrachtung chemischer Reaktionen, die spezifische Wärmekapazität, verschiedene Phasenübergänge, der Zersetzungspunkt oder die Reinheit einer Substanz bestimmt werden. Bei der Reinheitsbestimmung geschieht dies beispielsweise über die Messung des Schmelzpunktes.

Für die Messung werden zwei Tiegel benötigt. In einen kommen 5 bis 40 mg der Probe. Der andere bleibt leer und dient als Referenz. Beide Tiegel durchlaufen ein identisches Temperaturänderungsprogramm. Durch Phasenänderungen wie Schmelzen oder Verdampfen der Probe kommt es zu einer Temperaturdifferenz zwischen Proben- und Referenztiegel. Aus diesen durch die Wärmekapazität der Probe bedingten exothermen oder endothermen Prozessen, kann mittels zwei verschiedener Verfahren auf die Enthalpieänderung (mW/mg) geschlossen werden.

Bei der hier verwendeten dynamischen Wärmestromdifferenzkalorimetrie (engl. heat flux DSC) wird der Wärmestrom, also die Enthalpieänderung durch Integration der $\Delta T - T_{Ref}$ -Kurve berechnet. Hierfür stehen beide Tiegel auf einer Scheibe mit

guter Wärmeleitfähigkeit, mit unter der Scheibe liegenden Temperaturfühlern. Wird der Ofen erhitzt, so fließt die Wärme über die Tiegel durch die Scheibe und kann über die Temperaturfühler gemessen werden. Die Wärmestromdifferenz ist null, wenn in der Probe keine exothermen oder endothermen Prozesse ablaufen. Kommt es allerdings zu einer Umwandlung wie dem Schmelzen oder Verdampfen der Probe, so entsteht eine zur Temperaturdifferenz ΔT proportionale Differenz im Wärmestrom.

$$\Phi_{FP} - \Phi_{FR} \sim \Delta T \quad (4.2.1)$$

In der Gleichung ist der Wärmestrom der Probe mit Φ_{FP} angegeben und der Wärmestrom der Referenz mit Φ_{FR} .



Abbildung 4.3.: Das verwendete Dynamisches Differenzkalorimeter *DSC 204 F1*.

Das zweite Verfahren ist die Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (engl. power compensating DSC). Hier stehen Proben- und Referenztiegel in zwei thermisch isolierten Öfen, wobei die Temperatur in beiden Öfen stets gleich gehalten wird. Je nach Veränderung der Probe ist dafür mehr oder weniger elektrische Leistung nötig, die als Funktion der Temperatur aufgezeichnet wird.

Neben der DSC wird in der Pharmazie zur Untersuchung von Polymorphie häufig noch die Differenz-Thermoanalyse (DTA) eingesetzt. Die DTA ist der Vorgänger der DSC. Im Gegensatz zur DSC wird bei der DTA die Temperaturdifferenz zwischen dem Proben- und dem Referenztiegel direkt als Funktion der zugeführten Energie in mV/mg aufgezeichnet [43].

Mittlerweile existieren am Markt auch schon simultane Applikationen. So besteht für spezielle Untersuchungen die Möglichkeit eine Probe während der DSC-Messung noch gravimetrisch zu untersuchen. Diese DSC-TG (TG = Thermogravimetrie) oder STA (= simultane Thermoanalyse) genannte Kombination zeichnet neben dem DSC-Signal auch noch den Massenverlust mit auf. Eine zusätzliche Erweiterung ist durch die Analyse der abgegebenen Gase mittels Infrarot- oder Massenspektrometrie möglich [42, 67].

Das zu Einsatz gekommene dynamische Differenzkalorimeter *DSC 204 F1* der Firma Netzsch arbeitet in einem Temperaturbereich von $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $700\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dabei ist ein weiter Heizratenbereich von $0,001\text{ K/min}$ bis 200 K/min möglich (Abbildung 4.3) [70]. Das DSC funktioniert nach der Wärmestromdifferenzkalorimetrie.

4.3. Rasterkraftmikroskop

Das Rasterkraftmikroskop (engl. atomic force microscope, AFM) arbeitet wie alle Rastersondenmikroskope nicht mit einem optischen Bildgebungsverfahren, sondern erzeugt ein Bild durch die Auswertung von Wechselwirkungen einer Sonde. In diesem Fall handelt es sich dabei um eine Messnadel, die an ihrer Ende nur wenige Atome dick ist (Abbildung 4.4).

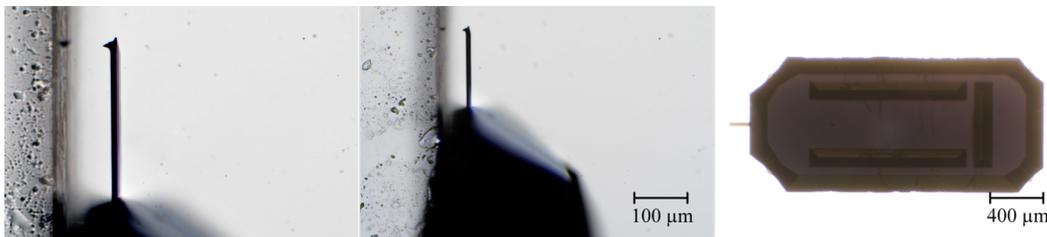


Abbildung 4.4.: Zu sehen ist der Cantilever in zwei unterschiedlichen Vergrößerungen von der Seite (links und mitte). In der Aufsicht (rechts) sind die Rillen für das Arretieren des Cantilevers im AFM-Kopf zu erkennen.

Diese Messnadel wird als Tip bezeichnet, welche an einem Biegebalken, dem Cantilever befestigt ist. Der Tip fährt die Oberfläche der Probe piezoelektrisch im Rasterprozess Punkt für Punkt ab. Durch atomare Anziehungs- und Abstoßungskräfte, wie den Van-der-Waals- und Kapillarkräften oder der Coulomb-Abstoßung, wird der Tip unterschiedlich stark, in Abhängigkeit von der Entfernung zur Oberfläche und damit der Stärke der atomaren Kräfte abgelenkt. Diese Verbiegung bzw. Auslenkung des Tips wird meist durch einen optischen Sensor, einen Laser, gemessen, der dafür auf die Spitze des Tips ausgerichtet ist (Abbildung 4.5 Teil a). Der vom Tip reflektierte Laserstrahl wird von einer Photodiode registriert. Je nach Verbiegung bzw. Auslenkung des Tips trifft der Laser geringfügig anders auf die Photodiode. Das Signal der Photodiode dient einmal zum Erzeugen des AFM-Bildes und wird außerdem vom Controller verwendet, der bei entsprechenden Verfahren die Höhe des Tips zur Oberfläche anpasst (Abbildung 4.5 Teil a).

Ein AFM-Bild gibt Auskunft über die Oberflächenbeschaffenheit einer Probe. So lassen sich aus einem AFM-Bild beispielsweise die Rauheit oder allgemeine

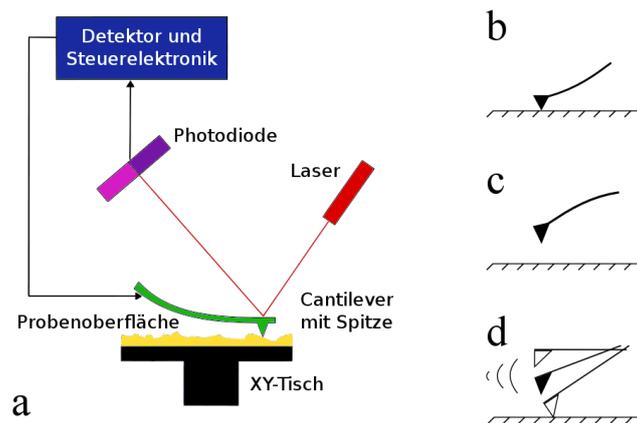


Abbildung 4.5.: Schematischer Aufbau des AFM (a) und die drei gängigen Messverfahren Kontakt-Modus (b), Nicht-Kontakt-Modus (c) und Intermittierender-Modus (c). Abbildungen in Anlehnung an [69].

statistische Werte wie die Maximale Erhebung oder der Medianwert angeben. Die Rauheit kommt aus der Oberflächenphysik und beschreibt die Unebenheit einer Oberflächenhöhe. Es existieren drei unterschiedliche Möglichkeiten, um die Rauheit zu definieren. Der arithmetische Mittenrauwert R_a beschreibt den arithmetischen Mittelwert aller Ordinatenwerte einer Mittellinie. Der quadratische Mittenrauwert R_q entspricht dem quadratischen Mittelwert aller Ordinatenwerte einer Mittellinie. Der dritte Rauwert ist die gemittelte Rautiefe R_z und entspricht dem arithmetischen Mittelwert der Einzelrautiefen aller Einzelmessstrecken (Abbildung 4.6). Die Einzelrautiefe entspricht dem Abstand zweier Parallelen zur mittleren Linie, die innerhalb einer Einzelmessstrecke l das gemessene Profil am höchsten und am tiefsten Punkt berühren. Oftmals orientiert man sich bei der gemittelten Rautiefe an dem japanischen Industriestandard und berechnet diese für fünf äquivalente Einzelmessstrecken. Neben diesen drei Definitionen gibt es noch eine Reihe weiterer Definitionen und Werte, die zum Teil von der DIN-Norm abweichen und direkt oder indirekt mit der Rauheit zusammenhängen [23, 25].

Für die AFM-Messung existieren drei grundlegende Messverfahren. Den Kontakt-Modus, der Nicht-Kontakt-Modus und der Intermittierende-Modus. Beim unregulierten Kontakt-Modus wird der Tip direkt auf der Oberfläche der Probe geführt, wodurch er sich entsprechend der Unebenheiten auf der Oberfläche *verbiegt*. Wird die Auslenkung des Tips und damit die Kraft zwischen Spitze und Probe möglichst konstant gehalten, so spricht man vom regulierten Kontakt-Modus. Hierbei wird das Auslenkungssignal des Tips in einen Regelkreis eingespeist und damit der Tip in Abhängigkeit von der Unebenheit der Oberfläche geregelt.

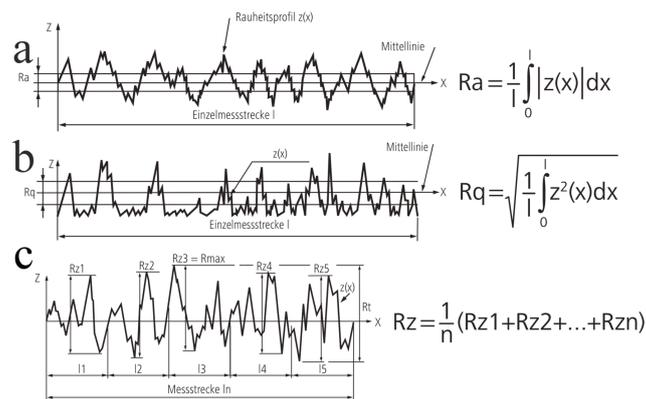


Abbildung 4.6.: Darstellung der drei Definitionen von Rauheit. Der arithmetische Mittenrauwert (a), der quadratische Mittenrauwert (b) und die die gemittelte Rautiefe (c). Abbildung in Anlehnung an [111].

Der Nicht-Kontakt-Modus ist ein dynamisches Messverfahren, bei dem der Tip durch eine externe periodische Kraft in einem geschlossenen Schwingungskreis zu Schwingungen angeregt wird, die seiner Resonanzfrequenz entsprechen. Durch die atomaren Kräfte zwischen dem Tip und der Probenoberfläche kann es zu einer Verschiebung der Resonanzfrequenz des Schwingkreises kommen. Diese Verschiebung wird wiederum als Regelsignal in den Regelkreis zurückgeführt. Meistens wird dieses Verfahren im Vakuum durchgeführt und erzielt die höchstmögliche Auflösungen des AFM.

Der Intermittierende-Modus ist ebenfalls ein dynamisches Verfahren, bei dem die Schwingungsfrequenz des Tips aber konstant gehalten wird. Diese Frequenz liegt nahe an der Resonanzfrequenz des Tips. Durch atomare Kräfte zwischen dem Tip und der Probenoberfläche wird die Resonanzfrequenz des Systems verändert und damit die Schwingungsamplitude und die Phase. Mittels Höhenveränderungen des Tips in Abhängigkeit von den Unebenheiten der Probenoberfläche wird nun versucht, die Amplitude konstant zu halten. Demnach ist hier die Schwingungsamplitude das Regelsignal für den Tip [33, 41].

In Kombination mit einem Lichtmikroskop (Abbildung 4.7) vereinfacht sich nicht nur die Bedienung des Rasterkraftmikroskops, es ist darüber hinaus auch eine Kombination beider Bilder möglich. Somit bekommt man nicht nur einen optischen Eindruck über die Höhenangabe der Probe, sondern auch einen visuellen Einblick, wie diese mikroskopisch aussieht.

Zum Einsatz kam das Modell *easyScan 2 FlexAFM* von Nanosurf in Kombination mit *TaAP 190* Cantilevern. Dieses AFM beherrscht sowohl den statischen Kontakt-Modus als auch den dynamischen (Intermittierenden-) Nicht-Kontakt-Modus. Es

können bis zu 2048 x 2048 Datenpunkte aufgezeichnet werden und durch zwei kleine Kameras wird das Justieren des Tips deutlich vereinfacht.

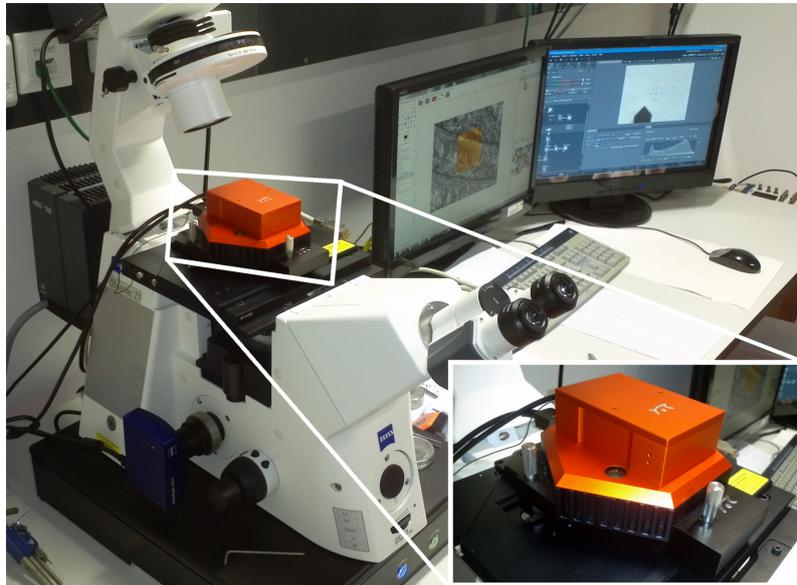


Abbildung 4.7.: Das verwendete Rasterkraftmikroskop vom Typ *easyScan 2 FlexAFM*.

4.4. Röntgendiffraktometrie

Bei der Röntgendiffraktometrie wird mit Röntgenstrahlung die Struktur von Kristallen untersucht. Der Großteil der Strahlung geht dabei ungehindert durch die Probe hindurch oder wird absorbiert. Trifft der Strahl allerdings auf einen Kristall, so kann dieser den Röntgenstrahl beugen. Dieser durch das Phänomen der Röntgenbeugung an der Gitterebene des Kristalls reflektierte Röntgenstrahl kann dann mit einem geeigneten Detektor registriert werden.

4.4.1. Strahlungsquellen

Die als Strahlungsquelle verwendeten Röntgenröhren besteht in der Grundidee aus einer Kathode und einer Anode, welche sich innerhalb eines Vakuums befinden. Von der Kathode werden Elektronen emittiert. Diese werden durch Hochspannung zur Anode beschleunigt und dringen dann in diese ein. Dort erzeugen die Elektronen drei verschiedene Strahlungsarten. Die charakteristische Röntgenstrahlung, die

Bremsstrahlung und die Lilliefeldstrahlung. Für die Kristallstrukturanalyse ist vor allem die charakteristische Röntgenstrahlung wichtig. Sie entsteht dadurch, dass die energiereichen, beschleunigten Elektronen von der Kathode Elektronen aus der beispielsweise K-Schale des Anodenmaterials herausschlagen. Beim Nachrücken von Elektronen aus einer höheren Schale, beispielsweise der L-Schale, wird die Energie der Bindungsdifferenz in Form von Röntgenstrahlung frei. Die im Beispiel freiwerdende Strahlung nennt sich K_{α} . K steht für die K-Schale, der *Elektronenlücke*, und der griechische Buchstaben α für die Distanz zur Schale des nachrückenden Elektrons. Je nach Spin des Elektrons von der nachrückenden Schale wird dieses mit eins oder zwei durchnummeriert. Neben den Elektronen aus höheren Schalen können die Lücken auch durch freie Elektronen besetzt werden. Je nach Anodenmaterial unterscheidet sich die erzeugte Röntgenstrahlung. Häufig kommen Röhren mit Kupfer als Anodenmaterial zum Einsatz.

4.4.2. Detektoren

Als Detektoren existieren zwei gängige Formen, der Punktdetektor beispielsweise ein Szintillationszähler und der Flächendetektoren i.d. R. als Solid-State-Detektor. Allen Detektoren ist gleich, dass sie eintreffende Röntgenstrahlung in ein elektronisches Signal umwandeln. Beim Szintillationszähler werden durch die Röntgenstrahlung in Abhängigkeit der Energie im Szintillator mehrere Lichtblitze ausgelöst. Diese werden mit einem Photomultiplier oder einer Photodiode zu einem messbaren Stromimpuls umgewandelt.

Beim Flächendetektor können mehrere Reflexe zeitgleich aufgenommen werden. Hier treffen die Röntgenstrahlen auf eine Fluoreszenzschicht, die die Strahlung in Licht umwandelt. Diese wird ähnlich wie bei einer Digitalkamera mit Hilfe des inneren Photoeffekts von einem Solid-State-Sensor detektiert. Es gibt auch die Möglichkeit bei röntgenempfindlichen Solid-State-Detektoren diese direkt zu belichten.

4.4.3. Physikalischer Hintergrund

Das Phänomen der Röntgenbeugung (oder Röntgendiffraktion) beschreibt die Ablenkung von Wellen an einem Hindernis, dem Kristallgitter. Das Kristallgitter verhält sich dabei wie eine Blende mit periodischen Spalten. Am deutlichsten treten Beugungsphänomene bei gleicher Größenordnung von Wellenlänge und geometrischer Struktur auf. Aus diesem Grund eignen sich Röntgenstrahlen mit einer Wellenlänge von 0,002 bis 10 nm besonders gut zur Kristallgitterbeugung. Um Röntgenstrahlung unterschiedlicher Wellenlänge aus einer Röntgenröhre zu trennen, wird ebenfalls der Effekt der Röntgenbeugung verwendet. Dies funktioniert auf gleiche Art und Weise

wie die Beugung der Röntgenstrahlen an einem Probenkristall. Im Gegensatz zu den sonst oft verwendeten optischen Gittern, welche die Strahlung beugen und je nach Anzahl und Breite der Einzelspalte monochromates Licht bestimmter Wellenlänge erzeugen, wird bei Röntgenstrahlung die Trennung der Wellenlängen durch meist gebogene Kristallmonochromatoren erreicht. Hierfür wird unter Berücksichtigungen der Bragg-Gleichung (Gleichung 4.4.1) die Strahlung an einem geeigneten Kristall in einem bestimmten Winkel reflektiert. Durch das Eindringen der Röntgenstrahlung in den Kristall erfolgt die Diffraktion nicht nur an der Oberfläche des Kristalls, sondern auch an den unterschiedlichen Gitterebenen innerhalb des Kristallgitters. Je nach Gitterebene haben die reflektierten Strahlen dadurch eine unterschiedliche Strecke zurückgelegt (Abbildung 4.8 Teil a).

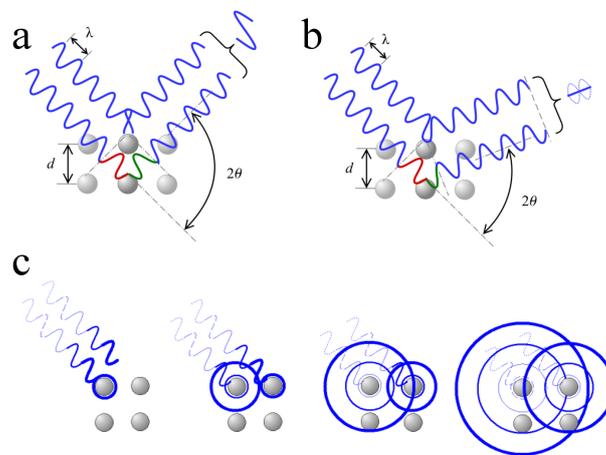


Abbildung 4.8.: Schematische Darstellung des Beugungsphänomens und der Interferenz. Teil a zeigt die Beugung und die mit dem Gangunterschied resultierende konstruktive Interferenz. Teil b beschreibt die durch die Beugung hervorgerufene destruktive Interferenz (Bragg-Bedingung nicht erfüllt) und c zeigt das Beugungsphänomen, beidem durch Beugung von Röntgenstrahlen an der Elektronenwolke entsprechend dem Huygens-Fresnelschen Prinzips Kugelwellen entstehen. Abbildungen in Anlehnung an [47]

Ein Strahl, der von einer Ebene innerhalb des Kristalls reflektiert wird, legt eine längere Strecke zurück als ein Strahl, der an der äußersten Gitterebene reflektiert wird. Der daraus resultierende Gangunterschied ($\Delta s = s_2 - s_1$) führt an dem Punkt, an dem die gebeugten Strahlen wieder aufeinander treffen, zur Interferenz. Eine konstruktive Interferenz erfolgt nur bei derjenigen Wellenlänge, die bei dem vorgegebenen Winkel die Bragg-Gleichung erfüllt (Abbildung 4.8 Teil a). Die vielen anderen an den

Gitterebenen reflektierenden Wellenlängen erfahren eine destruktive Interferenz und löschen sich damit selbst aus (Abbildung 4.8 Teil b). So wie hier im Beispiel des Kristallmonochromat funktioniert die Röntgenbeugung auch im Probenkristall.

Um die Bedingungen der Bragg-Gleichung zu erfüllen, muss der Winkel θ der einfallenden Röntgenstrahlung gleich dem ausfallenden Winkel sein (Abbildung 4.9). Anders ausgedrückt, muss der Streuungsvektor \vec{q} parallel zum Normalvektor bzw. im rechten Winkel zur Netzebene stehen: $n_{hkl} \parallel \vec{q}$. Die Abbildung 4.9 zeigt schematisch die Beugungsgeometrie. Der einfallende Röntgenstrahl \vec{k} mit dem Winkel θ wird an der Gitterebene d_{hkl} gebeugt. Besitzt der abgehende, gebeugte Röntgenstrahl \vec{k}' ebenfalls den Winkel θ , so ist die zweite Bedingung der Parallelität erfüllt. Der Vektor \vec{q} ist definiert als $\vec{q} = \vec{k}' - \vec{k}$, wobei $|\vec{k}'| = |\vec{k}| = \frac{2\pi}{\lambda}$ ist. Die schwarzen Punkte sind die Atome, an deren Elektronenwolken der Röntgenstrahl gebeugt wird.

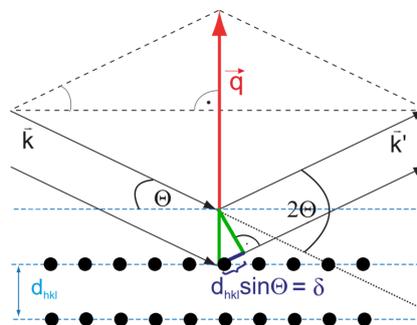


Abbildung 4.9.: Schematische Darstellung der Beugungsgeometrie. Abbildung erweitert in Anlehnung an [47].

Ist die Bragg-Bedingung erfüllt, dann ist der Gangunterschied zwischen den Strahlen zweier benachbarter Gitterebenen $\Delta s = 2\delta$, womit sich konstruktive Interferenz bei einem ganzzahligen Vielfachen der Wellenlänge λ ergibt: $2\delta = n\lambda$.

Durch Umformen erhält man schlussendlich die Bragg-Gleichung:

$$n\lambda = 2d \sin\left(\frac{2\theta}{2}\right) \quad (4.4.1)$$

- n = natürliche Zahl, die die Beugungsordnung angibt
- λ = Wellenlänge [\AA]¹
- d = Abstand zwischen parallelen Gitterebenen [\AA]
- θ = Winkel zwischen Röntgenstrahl und Gitterebene [Grad]

¹Das hier verwendete Ångström [\AA] ist zwar nicht SI konform, aber durch die weite Verbreitung in der Röntgendiffraktometrie findet es weiterhin Verwendung ($1 \text{ \AA} = 100 \text{ pm} = 0,1 \text{ nm}$).

Oft wird der Einfallswinkel θ als Streuwinkel 2θ von den Diffraktometern ausgegeben. Um Rechenfehler vorzubeugen, wird der Glanz- oder Braggwinkel θ deshalb direkt als $\frac{2\theta}{2}$ in die Gleichung eingesetzt. Um den Abstand der einzelnen Gitterebenen zu berechnen, wird n in den Term d hineingezogen ($nh nk nl$), wodurch sich nach Umstellen der Bragg-Gleichung nach d der folgende Ausdruck ergibt:

$$d_{hkl} = \frac{\lambda}{2 \sin\left(\frac{2\theta}{2}\right)} \quad (4.4.2)$$

Aufgrund der konstanten λ ist die Bragg-Gleichung nur noch vom Winkel θ abhängig. Demnach existiert für jede Schar paralleler Gitterebenen mit einem charakteristischen Gitterebenenabstand d ein charakteristischer Braggwinkel θ [76, 94].

Bei dem verwendeten Röntgendiffraktometer handelte es sich um das Modell *Empyrean* der Firma PANalytical. Die Röntgenstrahlung wird mit einer Voll-Keramik-Kupferröhre erzeugt. Die charakteristische Strahlung für diese Röhre liegt bei $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$.

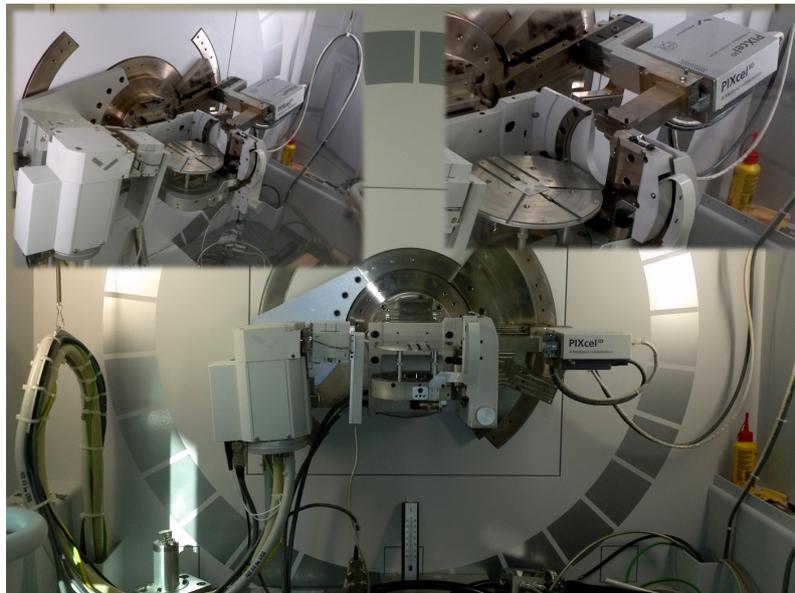


Abbildung 4.10.: Das verwendete Röntgendiffraktometer *Empyrean*. In der großen Abbildung zu Beginn der Messung mit einem kleinen Thetawinkel und gegen Ende der Messung in den kleinen Bildern mit einem großen Thetawinkel.

Das vertikale Goniometer besitzt eine Theta-Theta-Geometrie, welche auch eine Messung von flüssigen Proben bzw. von unverpresstem Pulver erlauben würde

(Abbildung 4.10). Des Weiteren beinhaltet das verwendete Röntgendiffraktometer einen Göbelspiegel, automatische Absorber und ein Schlitzsystem, welche für die Definierung des Röntgenstrahles benötigt werden. Die gebeugte Strahlung wird mit einem Solid-State-Pixel 3d Detektor im eindimensionalen Modus gemessen.

Der Messablauf besteht aus dem Probeneinbau, dem *alignen* der Probe um die Probenoberfläche einzurichten und der eigentlichen Messung (Parameter siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1.: Messparameter für das Diffraktometer.

Parameter	Wert
Configuration	Chi-Phi-Z-stage
Scanaxe	Gonio
Messart	Kontinuierlich
Startwinkel [°]	4,5010
Endwinkel [°]	30,0000
Schrittweite [°]	0,0131303
Zeit pro Schritt [s]	99,450

4.5. Photometer

Die Photometrie wird zur Gehaltsbestimmung einer Probe durch Absorptionsmessungen im UV/VIS-Bereich mit Wellenlängen von 200 bis 800 nm angewendet. Oft kommt hierfür ein Spektralphotometer zum Einsatz, welches neben einer einzelnen Wellenlänge, die ein Photometer registrieren kann, auch ein ganzes Spektrum aufzeichnet.

Bei der UV/VIS-Spektroskopie bzw. Photometrie werden die Bindungselektronen von Molekülen angeregt. Dies umfasst die Elektronen auf den σ , π und n -Orbitalen. Theoretisch sind Elektronenübergänge von jedem besetzten Molekülorbital in jedes unbesetzte Molekülorbital möglich. Praktisch limitiert die Energiedifferenz zwischen den Molekülorbitalen die möglichen Anregungen. Durch UV/VIS sind deshalb i.d.R. nur Übergänge von π nach π^* oder von n nach π^* möglich. Das $*$ in π^* bezeichnet das antibindende Orbital, welches bei der Doppelbindung eines π -Orbitals immer mit entsteht. Das antibindende Orbital ist immer energiereicher als das bindende, weshalb es i.d.R auch unbesetzt ist. Der energieärmste Übergang ist der vom energiereichsten mit Elektronen besetzten Orbital zu dem energieniedrigsten unbesetzten Molekülorbital.

Die Energie der Photometrie ist auf eine Wellenlänge von 200 nm beschränkt. Für eine Elektronenanregung muss ein Molekül einen chromophoren Bereich besitzen, also π und n Orbitale. Das Minimum sind dabei zwei konjugierte Doppelbindungen. Mit Zunahme der in Konjugation stehenden Doppelbindungen reduziert sich die Anregungsenergie, da immer mehr bindende und antibindende Orbitale zur Verfügung stehen, die energetisch dichter zusammenrücken. Bei mehr als fünf konjugierten Doppelbindungen liegt die Anregungsenergie im sichtbaren Wellenbereich von > 400 nm. Die Probe ist dann farbig.

Ein Zweistrahlspektralphotometer besteht aus einer Lichtquelle, die durch einen Monochromator in einzelne Wellenlängen zerlegt wird. Das monochromatische Licht wird aufgeteilt und der eine Strahl durch eine Probenküvette mit der Probenlösung geleitet (I). Der andere Strahl durchwandert eine Vergleichsküvette mit reinem Lösungsmittel (I_0). Beide Strahlen treffen anschließend auf einen Detektor. Dieser gibt die Absorption $A = \log \frac{I_0}{I}$ aus, welche proportional zur Konzentration ist. Da für die Anregung der Elektronen in der Probenlösung Energie benötigt wird, kommt es zur Absorption der entsprechenden Wellenlänge, die dann im Spektrum als Peak identifiziert werden kann [26].

Zum Einsatz kam das *NanoPhotometer* von IMPLen aus Abbildung 4.11. Es besitzt keine beweglichen Bauteile, weshalb eine Messung des Wellenlängenbereichs von 200 bis 900 nm in knapp drei Sekunden möglich ist. Der Detektor besteht aus einem 1024 px Charge-coupled Device (CCD), welches auf dem inneren Photoeffekt beruht. Zudem besitzt das Photometer eine *Microliter Cell*, die es ermöglicht, Messungen mit wenigen Mikrolitern einer Probe durchzuführen (Vergrößerung in der Abbildung 4.11). Die Funktionsweise der *Microliter Cell* ist ähnlich der einer normalen Küvette. In der *Microliter Cell* wird das monochromatische Licht mittels eines Spiegels von unten durch die Probe gelenkt, an der Probenoberfläche durch einen weiteren Spiegel reflektiert und nach erneutem Durchqueren der Probe zum Detektor weitergeleitet (Abbildung 4.11). Aufgrund dieses Aufbaus sind nur sehr geringe Probemengen nötig. Für die hier vorliegenden Messungen wurde die Kombination der *Microliter Cell* mit dem *Lid 10* gewählt. Dies entspricht einer Küvette mit einer Breite von 1 mm. Zudem wird dadurch eine Verdünnung der Probe um den Faktor 10 erreicht. Das geforderte Probenvolumen liegt zwischen 3 und 5 μl . Mit Hilfe einer Eppendorf Pipette wurden 4 μl als Probenvolumen aufgetropft.

Der häufigste Fehler, der während der Photometrie auftritt, ist eine zu große Absorption. Diese liegt oftmals an einer Verunreinigung des geringen Probenvolumens auf der *Microliter Cell*. Als Verunreinigungen kommen dabei Zellstofffasern von der Reinigung der *Microliter Cell* oder allgemein Staubpartikel in Frage. In manchen Fällen liegt der Grund auch an einer Verunreinigung der *Microliter Cell* durch alte Probenreste aus vorherigen Messungen. Neben der zu hohen Absorption ist in seltenen Fällen auch eine zu niedrige Absorption zu beobachten. Diese liegt aber



Abbildung 4.11.: Das *NanoPhotometer* von IMPLEN mit eingebauter *Microliter Cell*. In der Vergrößerung ist die Funktionsweise der *Microliter Cell* dargestellt [45].

fast immer in einem zu geringen Probevolumen begründet. Da das Probevolumen nur einen Tropfen umfasst, kommt es gelegentlich vor, dass dieser nicht vollständig auf der Sichtscheibe der *Microliter Cell* aufliegt.

4.6. Spin-coater

Bei einem Rotationsbeschichter (gebräuchlicher: Spin-coater) handelt es sich um ein Gerät zum Auftragen von dünnen Schichten bzw. Filmen auf ein Substrat. Der Spin-coater besteht aus einem in der Geschwindigkeit regulierbaren Drehteller (Chuck). Auf diesem Drehteller wird ein Substrat aufgelegt, welches beispielsweise durch einen Unterdruck, eine aktive Vakuumsaugung, am Drehteller fixiert wird. Das Substrat kann im nächsten Schritt von oben mit einer Lösung beaufschlagt werden. Je nach Viskosität der Lösung und durch Variation der Drehgeschwindigkeit, Beschleunigung und Prozessdauer kann die Schichtdicke auf dem Substrat variiert werden [91].

Der verwendete Spin-coater *SCC-200* in Abbildung 4.12 stammt vom Ingenieurbüro Jörg Reinmuth. Er zeichnet sich unter anderem durch folgende Spezifikationen aus: ein Ganzmetallgehäuse mit Edelstahlwanne und PTFE-Haube, einen weiten Drehzahlbereich, zwei Drehzahlrampen (steigend oder fallend), eine programmier-

bare Rampendauer und zwei Drehzahlplateaus [84]. Wie die meisten Spin-coater besitzt diese Laborausführung zusätzlich eine handelsübliche Vakuumpumpe, um das Substrat durch Unterdruck auf dem Drehteller zu fixieren.

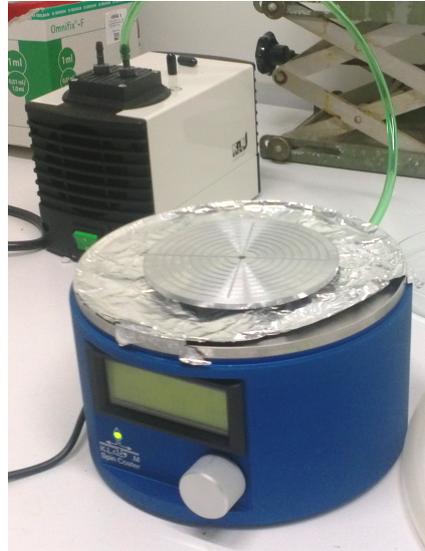


Abbildung 4.12.: Der verwendete Spin-Coater des Typs *SCC-200* mit der Vakuumpumpe im Hintergrund.

4.7. Zentrifuge

Die Zentrifuge baut auf dem Prinzip der Massenträgheit auf und wird i.d.R. zur Stofftrennung genutzt. Durch eine kreisförmige Bewegung des zu zentrifugierenden Gutes entsteht eine Zentrifugalkraft. Stoffe mit höherer Dichte wandern aufgrund ihrer größeren Trägheit nach außen und können im weiteren Schritt durch Dekantieren von der restlichen Probe getrennt werden.

Zur Abtrennung ungelöster Zellulosebestandteile wurde die *Zentrifuge 5804 R* der Firma Eppendorf verwendet. Die Zentrifuge hat eine maximale Drehzahl n von 14000 1/min, woraus sich mit dem Abstand r der Probe von der Drehachse die relative Zentrifugalbeschleunigung, auch Schleuderziffer, von 20800 m^2 ergibt. Die Zentrifuge lässt sich zudem klimatisieren, wodurch eine bestimmte Temperaturumgebung beim Zentrifugieren geschaffen werden kann [2].



Abbildung 4.13.: Die für die Reinigung der Zelluloselösungen verwendete Zentrifuge 5804R von der Firma Eppendorf.

4.8. Wärmeschrank

Ein Wärmeschrank ist ein temperierter Schrank, der oftmals für die Anzucht von Mikroorganismen Verwendung findet und dann als Inkubator bezeichnet wird. Im Allgemeinen kann er kontrollierte Umgebungsbedingungen bezüglich der Temperatur erzeugen.

Als Temperiergerät für die Freisetzungstests wurde der *Heratherm Advanced Protocol Ovens* der Firma Thermo Scientific verwendet. Abbildung 4.14 zeigt den für die Freisetzungstests auf 37 °C eingestellten Wärmeschrank, welcher bei Bedarf auch in der Lage ist, mehrere Temperaturprogramme zu fahren.



Abbildung 4.14.: Wärmeschrank *Heratherm Advanced Protocol Ovens* der Firma Thermo Scientific.

5. Methoden

5.1. Laminatherstellung

Für die Herstellung der Lamine wird eine gewünschte Lösungsmenge (i.d.R. 250 μL) auf ein Glassubstrat aufgetropft und bei Spinlaminaten im Anschluss mit einem Spin-Coater als dünner Film gecoatet. Auf diese Weise lassen sich sogenannte Tropf- und Spin-Lamine herstellen. Beim Spin-Coater kann durch den erzeugten Unterdrucks der Vakuumpumpe ein Teil der aufgetropften Lösungsmittelmenge abgezogen werden. Deshalb sollte der Start der Vakuumpumpe und der des Drehtellers vom Spin-Coater möglichst zeitgleich erfolgen, um ein Abziehen der Lösung unter das Glassubstrat zu vermeiden. Als alternative des zeitgleichen Startes hat sich die Verwendung von etwas Filterpapier unter dem Glassubstrat oder die Verwendung von doppelseitigem Klebeband anstelle der Vakuumpumpe als recht hilfreich erwiesen.

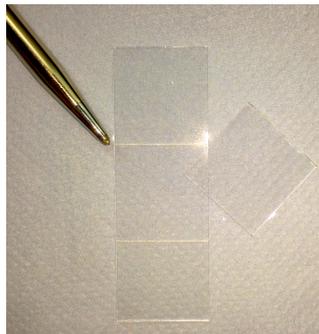


Abbildung 5.1.: Substratherstellung durch anreißen mit einem Glasschneider und vorsichtigem Abbrechen an den entstandenen Sollbruchstellen.

Die Glassubstrate wurden aus Objekträgern hergestellt. Dafür wurden diese mit einem Glasschneider angerissen und an den so entstandenen Sollbruchstellen durch gleichmäßigen Druck gedrittelt (Abbildung 5.1). Hierdurch erhält man ca. 2 x 2 cm große Glassubstrate. Um eine kontinuierliche Qualität und damit die Sauberkeit der Glassubstrate zu garantieren, wurden diese im Anschluss mindestens eine Stundelang in eine ca. 1 molare NaOH-Lösung eingelegt, danach unter demin. Wasser abgespült und zum Schluss im Trockenschrank bei 37 °C wieder getrocknet.

5.1.1. Koffeinlamine

Für die Koffeinspinlamine wurden Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen (0,1, 0,3 und 0,5 Gew.-% und eine gesättigte Lösung) hergestellt und diese flächendeckend auf kleine 0,5 x 0,5 cm große Glassubstrate aufgetragen. Die Parameter des Spin-Coaters sind der Tabelle 5.1 zu entnehmen. Da es sich nie ganz verhindern lässt, dass etwas Flüssigkeit unter die Glassubstrate gezogen wird, was vor allem bei den kleinen Glassubstraten der Fall war, werden die Glassubstrate im Anschluss an das Coating vorsichtig mit einem Wattebausch von unten gesäubert, um Fehlerquellen von vornherein zu minimieren.

Drehgeschwindigkeit ω_{End} [rps]	Zeit bis $\omega = \omega_{End}$ [s]	Dauer (nachdem $\omega = \omega_{End}$) [s]
25	3	10
30	3	10

Tabelle 5.1.: Drehzahlsequenz für den Spin-Coater

5.1.2. Ibuprofenlamine

Für die Ibuprofenlamine wurden zum einen ähnlich der Koffeinlamine die Lamine mit Hilfe eines Spin-Coaters hergestellt, zum anderen wurden aber auch Tropflamine produziert. Diesmal wurden Glassubstrate mit einer Kantenlänge von 2 x 2 cm verwendet. Durch die größeren Substrate konnten negative Randeffekte minimiert werden. Die Parameter für das Spin-Coating sind identisch zu denen der Koffeinlamine und können der Tabelle 5.1 entnommen werden. Für die Tropflamine wurden ebenfalls Glassubstrate mit einer Kantenlänge von 2 x 2 cm verwendet. Das Aufgabevolumen lag sowohl beim Spin-Coaten, als auch beim Tropfverfahren bei 250 μL pro Laminat.

5.1.3. Polystyrollamine

Für die Polystyrollamine wurde das Polystyrolgranulat zusammen mit dem Ibuprofen und Toluol als Lösungsmittel eingewogen und eine Konzentrationsreihe von 0,2 bis 20 Gew.-% erstellt. Aus diesen Lösungen wurden im Anschluss nach den beschriebenen Verfahren sowohl Tropf- als auch Spin-Lamine hergestellt. Die Parameter der Spinlamine waren wieder identisch mit denen der Koffeinlamine aus Tabelle 5.1.

5.1.4. Methylzelluloselamine

Damit der Wirkstoff Ibuprofen im Laminat gut untersucht werden kann und vergleichbar mit den Polystyrollaminaten bleibt, wurden wieder mehrere Lamine mit unterschiedlichen Konzentration mit einem Ibuprofengehalt von 0,2 bis 10 Gew.-% angefertigt. Bei dieser Gelegenheit wurde auch das Lösungsmittel Toluol, welches noch zum Lösen des Polystyrols nötig war, gegen Ethanol ersetzt. Wasser als Lösungsmittel wäre zwar noch wünschenswerter gewesen, allerdings ist, wie mehrfach schon erwähnt (S. 55), die Löslichkeit von Ibuprofen in reinem Wasser sehr gering.

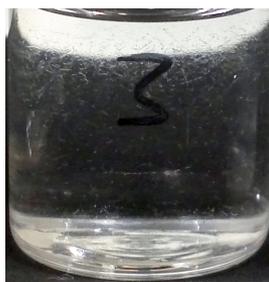


Abbildung 5.2.: ungelöste Methylzellulose Bestandteile einer nicht zentrifugierten 0,5 Gew.-%igen Lösung.

Ethanol als Lösungsmittel hat zwar den Vorteil, dass sich im Vergleich zum Wasser deutlich mehr Ibuprofen lösen lässt, dies geht allerdings auf Kosten der Löslichkeit von Methylzellulose, welche sich besser in Wasser löst. Aus diesem Grund muss für diesen Abschnitt ein Ethanol-Wasser Gemisch verwendet werden. Leider ist die gleichzeitige Einwaage von Zellulose und Ibuprofen in einem fertigen Ethanol-Wasser Gemisch gescheitert. Die Zellulose hat sich auf diese Weise gar nicht, bzw. nicht in akzeptabler Zeit gelöst. Die Anteile von Wasser und Ethanol waren dabei im so gut wie irrelevant. Bei einem zu niedrigen Ethanolgehalt stößt man allerdings schnell an die Löslichkeitsgrenze des Ibuprofens im Lösungsmittelgemisch. Ein weiterer Einflussfaktor ist, dass bei der Methylzellulose produktionsbedingt auch immer unmethylierte Bestandteile vorhanden sind. Diese sind wasserunlöslich und erschweren im späteren Versuchsablauf die Freisetzungstests, da ungelöste Zellulosebestandteile im für die Konzentrationsbestimmungen verwendeten Photometer eine zu große Absorption verursachen.

Um diese Probleme zu umgehen, wurde im ersten Schritt eine Methylzellulosestammlösung mit einer Konzentration von 10 mg/g (entspricht einer 1 Gew.-%igen Lösung) hergestellt. Um den langsamen Lösungsvorgang der Methylzellulose im Wasser zu beschleunigen, wurde die Lösung für min. 30 min bei 5 °C in den Kühlschrank gestellt. Das Kühlen beschleunigt den Lösungsvorgang und lässt die Lösung luftblasenfrei werden.

Im nächsten Abschnitt wurden die unlöslichen Bestandteile der Methylzellulose (Abbildung 5.2) durch Zentrifugieren entfernt. Nach 5 min bei 10000 rpm waren alle unlöslichen Bestandteile sedimentiert.

Im zweiten Abschnitt wurde die Ibuprofenkonzentrationsreihe (Tabelle 5.2) mit 96 %igem Ethanol als Lösungsmittel angelegt. Hierfür wurde als erstes das Ibuprofen in der richtigen Konzentration im Ethanol gelöst.

Ibuprofen [Gew.-%]	Ibuprofen [mg/g]	Ethanol [mg/g]	MC-Stammlösung [mg/g]
0,2	2	499	499
2	20	490	490
4	40	480	480
6	60	470	470
8	80	460	460
10	100	450	450

Tabelle 5.2.: Ibuprofenkonzentrationen der Methylzelluloselamine. Am Ende lag ein Lösungsmittelgemisch von ca. 1:1 Ethanol-Wasser vor. Die Methylzellulosekonzentration betrug am Ende überall 0,5 Gew.-%.

Zu dem gelösten Ibuprofen wurde im letzten Schritt die Methylzellulose-Stammlösung zugewogen. Die eingewogene Masse der Methylzellulose-Stammlösung war, wie der Tabelle 5.2 zu entnehmen ist, identisch mit der des Ethanols, weshalb am Ende eine Methylzellulosekonzentration von 0,5 Gew % vorlag. Es entstand zudem ein Lösungsmittelgemisch von etwa 50 % Wasser und 50 % Ethanol.

Beim Mischen der Methylzellulose-Stammlösung mit der Ibuprofen-Ethanol-Lösung ist einer der beiden Stoffe wieder ausgefallen (Abbildung 5.3 links). Da sich die wässrige Phase mit ihrer zum Ethanol höheren Dichte unten befindet, könnte es sich um Ibuprofen handeln, welches durch die eingewogene Methylzellulose-Stammlösung mit nach unten in die wässrigen Phase gezogen wurde. Andererseits könnte es sich aber auch um Methylzellulose handeln, die durch das schlechtere Lösungsvermögen des neuen Lösungsmittelgemisches ausfällt. Dieses Phänomen wurde aber nicht weiter untersucht, da kurzes Schütteln die Trübung wieder vollständig entfernte.

Bei der Trübung könnte es sich auch um den im Theorieteil auf Seite 49 beschriebenen Louche-Effekt handeln. Ein durch das Wasser verschobenes Löslichkeitsgleichgewicht an der Eintropfstelle könnte demnach zu einer Emulsionsbildung führen.

5.1.5. Hydroxyethylzelluloselamine

Für die Hydroxyethylzelluloselamine wurde simultan zu den Methylzelluloselaminen verfahren. Es wurde wieder erst die Hydroxyethylzellulose als 1 Gew.-%ige Stammlösung hergestellt und diese dann in die gelösten Ibuprofen-Ethanol Lösung dazugewogen (Tabelle 5.3). Am Ende betrug die Hydroxyethylzellulose wieder in allen Ibuprofen-Ethanol Lösungen 0,5 Gew.-%.

Ibuprofen [Gew.-%]	Ibuprofen [mg/g]	Ethanol [mg/g]	HEC-Lösung 1 Gew.-% [mg/g]
0,2	2	499	499
2	20	490	490
4	40	480	480
6	60	470	470
8	80	460	460
10	100	450	450

Tabelle 5.3.: Ibuprofenkonzentrationen der Hydroxyethylzelluloselamine. Am Ende lag ein Lösungsmittelgemisch von ca. 1:1 Ethanol-Wasser vor. Die Hydroxyethylzellulosekonzentration betrug am Ende überall 0,5 Gew.-%.

Beim Einwiegen konnte wieder beobachtet werden, dass einer der Komponenten ausfällt (Abbildung 5.3 rechts). Diesmal sah der ausgefallenen Stoff aber optisch feiner aus.

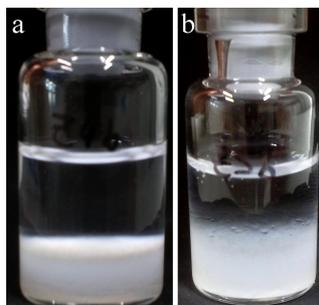


Abbildung 5.3.: Trübung nach Einwaage der Methylzellulose-Stammlösung (links) und der Hydroxyethylzellulose-Stammlösung (rechts) zur Ibuprofen-Ethanol-Lösung.

5.2. Freisetzungstest

Damit ein Wirkstoff seinen Bestimmungsort erreichen kann, muss er in gelöster Form vorliegen. Die Lösungsgeschwindigkeit ist dabei oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die Ermittlung der Lösungsgeschwindigkeit erfolgt in einem Freisetzungstest (dissolution test), der wichtige Informationen zur biopharmazeutischen Qualität der Arzneiform liefert. Das hier verwendete Verfahren beruht auf einem geschlossenen System, bei welchem das Laminat mit dem gesamten Lösungsmittel in Kontakt steht. Es liegen Non-Sink-Bedingungen vor, in denen die Konzentration des hier verwendeten Arzneistoffs über die Zeit bis zu einem Maximalwert ansteigt. Das Volumen des Lösungsmittels wurde dabei i.d.R. so bemessen, dass es weit unterhalb der Sättigungskonzentration des eingesetzten Arzneimittels liegt.



Abbildung 5.4.: Geräteaufbau für die Freisetzungstests. Zu sehen sind die Glasgefäße mit Schraubdeckel in denen die Lamine liegen. Die Glasgefäße stehen auf einem Magnetrührer innerhalb des Wärmeschanks. Die kleinen Magnetrührstäbchen sind in der Abbildung nicht zu erkennen.

Das Arzneibuch kennt eine Vielzahl verschiedener Lösungsmodelle, die alle ihre Vor- und Nachteile haben, beschrieben. Das System, welches in dieser Arbeit zum Einsatz kam, ist sehr Ähnlich der Bechermethode. Dabei wurde ein einfaches Glasgefäß mit Schraubdeckel, zur Vermeidung von Verdunstung des Lösungsmittels, verwendet. In das Glasgefäß wurde das Laminat auf dem Glassubstrat sowie das benötigte Puffervolumen eingebracht. Für die Durchmischung sorgte ein Magnetrührer und die Temperierung auf 37 °C wurde von einem Wärmeschrank übernommen (Abbildung 5.4). Die Magnetrührstäbchen sind dabei so gewählt worden, dass sie zwischen die Glasgefäßwand und dem Glassubstrat Platz fanden. Dadurch wurde si-

chergestellt, das sie abgesehen von der Durchmischung der Lösung keine zusätzliche mechanische Belastung auf das Laminat ausübten. Entsprechend der Wirkstofffreisetzungskarakteristik des Laminats wurden in entsprechenden Zeitabständen 4 μL Proben entnommen und in einem Photometer vermessen. Da in den Glasgefäßen ein Puffervolumen von mindestens 10 ml zum Einsatz kam, wurde auf ein Auffüllen des entnommenen Probenvolumens mit frischem Puffer verzichtet, da selbst nach zehn Messungen der Volumenverlust des Puffers unter einem halben Prozent liegt. Entsprechend der Empfehlung des Arzneibuchs für die Durchmischung des Puffers bei der Bechermethode, wurden 40 bis 60 Umdrehungen pro Minute als Drehzahl für die Magnetrührer veranschlagt.

Für die Bestimmung der Ibuprofenkonzentration im Phosphatpuffer wurde dieser mit einem Photometer nach definierten Zeitabständen vermessen. Um aus der vom Photometer gewonnenen Extinktion auf die Ibuprofenkonzentration im Puffer zu schließen, wurde eine Kalibriergerade von 10^{-4} bis 0,6 Gew.-%igen Ibuprofen angelegt (Abbildung 5.5).

Für den Freisetzungstest haben sich verschließbare Glasflaschen als Gefäße als optimale Wahl herausgestellt. Bei zu Anfang verwendeten Plastikgefäßen löste sich mit der Zeit ein unbekannter Stoff aus dem Plastik heraus, der wie Ibuprofen im Photometer einen Peak bei etwa 223 nm verursachte. Zusätzlich war es wichtig, dass die Glasgefäße verschließbar waren, da das Messergebnis ansonsten durch die Verdunstung des Lösungsmittels verfälscht wurde.

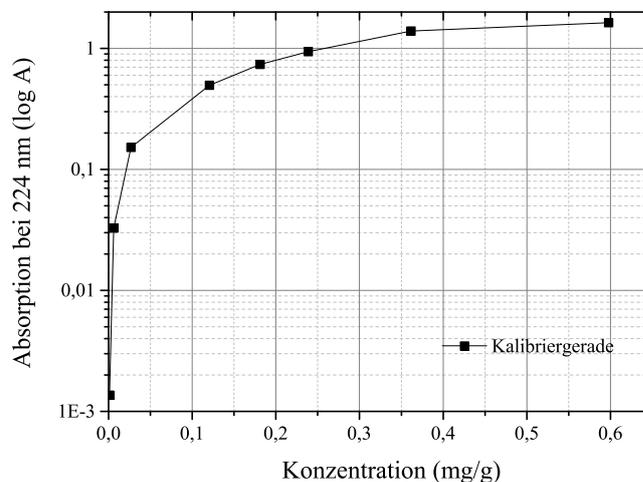


Abbildung 5.5.: Kalibriergerade für die Berechnung der Ibuprofenkonzentration im Puffer.

Durch den hier gewählten Versuchsaufbau (S. 77) konnten relativ schnelle Messungen durchgeführt werden. Im Schnitt benötigt man für eine Messung in etwa 70 Sekunden. Dies beinhaltet dann die Probenentnahme mittels Eppendorf Pipette, Probenaufgabe auf die Microliter Cell, den Messvorgang an sich, das Übermitteln der Daten an den Computer, eine kurze Plausibilitätsprüfung, das Exportieren der Daten zur späteren Auswertung und die Reinigung der Microliter Cell samt Lid.

6. Ergebnisse

Das Ergebniskapitel ist in sieben größere Abschnitte gegliedert. In den ersten beiden Kapiteln werden die Ergebnisse mit den Modellsubstanzen Koffein und Ibuprofen dargestellt. Es folgten die nächsten drei Teilbereiche, die unterschiedliche Versuche mit den Polymeren Polystyrol, Methylzellulose und Hydroxyethylzellulose, sowie der Modellsubstanz Ibuprofen beschreiben. Zum Teil werden Korrelationen zwischen den Ergebnissen direkt in den jeweiligen Abschnitten erläutert.

6.1. Koffein

Im folgenden Abschnitt werden mit mehreren Methoden die Morphologieeigenschaften der Modellsubstanz Koffein untersucht. Diese exemplarische Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit die Strukturen und damit weitreichende physikalische Eigenschaften von bestimmten Bedingungen wie Konzentration und Zeit abhängen. Analysiert wurden u.a. die Reproduzierbarkeit mit Hilfe eines Polarisationsmikroskops und eines Rasterkraftmikroskops (AFM).

6.1.1. Polarisationsmikroskop

Bei der Kristallisation bildet Koffein hauptsächlich nadelförmige Kristallite [12, 107]. Hierbei stellt sich nun die Frage, in welchem Maß diese Nadelform von der Konzentration der Ausgangslösung abhängt und inwiefern diese Nadelform reproduzierbar ist. Als Lösungsmittel wurde in Voraussicht auf die weiteren Versuche (S. 109) durchgängig Toluol verwendet. Durch eigene Versuche konnte auf eine maximale Löslichkeit des Koffeins im Toluol von ca. 0,7 Gew.-% geschlossen werden.

Auf Grundlage dieser Fragestellungen wurden vier Lamine mit unterschiedlichen Koffeinkonzentrationen hergestellt und unter Kreuzpolarisation mit einem Mikroskop untersucht.

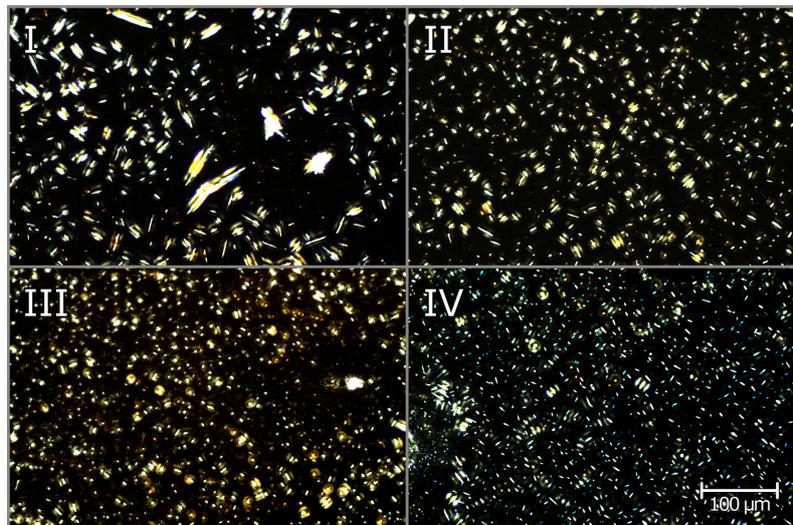


Abbildung 6.1.: Koffeinlamine unterschiedlicher Koffeinkonzentrationen unter dem Polarisationsmikroskop. I: gesättigte Lösung, II: 0,5 Gew.-%, III: 0,3 Gew.-%, IV: 0,1 Gew.-%.

Die Abbildung 6.1 zeigt vier Lamine mit absteigender Koffeinkonzentration,

kristallisiert aus Toluol. Wie gut zu erkennen ist, nimmt die Kristallgröße mit zunehmender Koffeinkonzentration zu. Entgegen der Kristallgröße nimmt die Anzahl der Kristalle mit zunehmender Konzentration ab. Demnach besitzt das in Abbildung 6.1 gezeigte Laminat IV im Verhältnis zur Konzentration die größte Oberfläche. Daraus lässt sich schließen, dass die Lösungsgeschwindigkeit bei hohen Konzentrationen zusätzlich durch die im Verhältnis gegebene kleinere Oberfläche benachteiligt ist. Eine weitere Schlussfolgerung besteht darin, dass bei hoher Koffeinkonzentration anscheinend weniger Kristallisationskeime entstehen bzw. die größeren Kristalle auf Kosten der kleineren wachsen (Kapitel Abhängigkeit von der Partikelgröße S. 2.2.5).

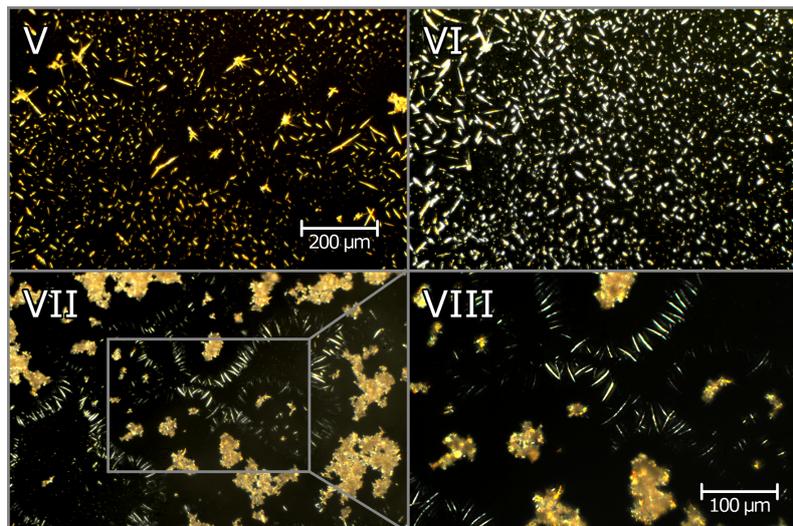


Abbildung 6.2.: V,VI,VII: Vergleich von drei Koffeinlaminaten aus einer gesättigten Koffeinelösung, VIII: zweifache Vergrößerung von Laminat VII.

In Abbildung 6.2 sind drei unterschiedliche Lamine mit derselben gesättigten Koffeinkonzentration dargestellt. Der vierte Bildabschnitt zeigt die zweifache Vergrößerung von Laminat VII. Es wird ersichtlich, dass die Reproduzierbarkeit der Koffeinlamine nicht unmittelbar gegeben ist. Sehen sich die Lamine V und VI noch relativ ähnlich, so können sich, wie in Laminat VII erkennbar, aufgrund der gesättigten, unfiltrierten Lösung auch einzelne größere Strukturkomplexe ausbilden. Diese Strukturausbildungen in Laminat VII sind allerdings auf die gesättigte Lösung limitiert, da nur hier noch ungelöste Koffeinkristalle vorkommen können. Außerdem ist anzumerken, dass es sich bei diesen Mikroskopaufnahmen immer nur um Ausschnitte der Lamine handelt, bei denen speziell versucht wurde, die größtmöglichen Unterschiede auf den Laminen einzufangen.

In Abbildung 6.3 werden horizontal je zwei Koffeinlamine mit derselben Konzentration gegenübergestellt. In der Vertikalen nimmt die Konzentration der Lamine

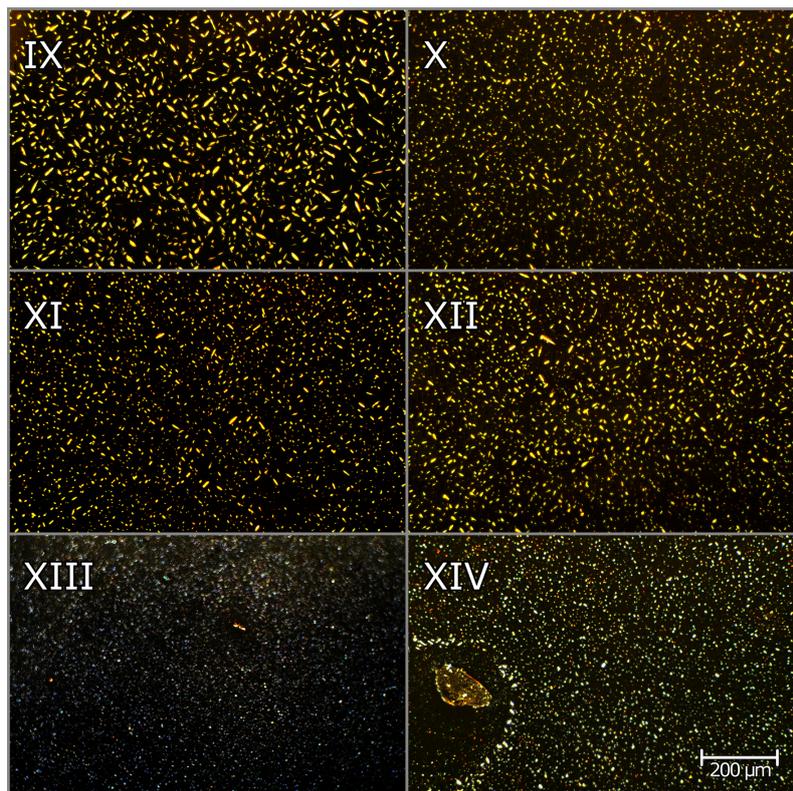


Abbildung 6.3.: Vergleich von je zwei Koffeinlaminaten mit gleichen Konzentrationen: I, II: 0,5 Gew.-%, III, IV: 0,3 Gew.-%, V, VI: 0,1 Gew.-%.

von 0,5 bis 0,1 Gew.-% ab. Während es zwischen den Laminaten IX bis XII der Abbildung 6.3 recht schwierig ist, konkrete Unterschiede auszumachen, grenzen sich die Laminare XIII und XIV mit ihrer geringen Konzentration recht deutlich von den anderen Laminaten ab. Somit kann festgehalten werden, dass sich die Morphologie der Kristalle bei nicht zu hoher, gesättigter (Vergleich mit Abbildung 6.2) und nicht zu niedriger Konzentration (hier bei 0,1 Gew.-% in Laminat XIII und XIV) relativ wenig voneinander differenzieren. Dies ist auch schon in Abbildung 6.1 ersichtlich gewesen, in der die beiden mittleren Konzentrationen (Laminare II und III) kaum Kristallisationsunterschiede untereinander aufgewiesen haben.

Die Abbildung 6.4 zeigt noch einmal die gesättigte Koffeinelösung, diesmal allerdings ohne Polarisationsfilter und in anderen Auflösungen. Hier wird vor allem bei der rechten 40-fachen Vergrößerung deutlich, wie filigran das Kristallwachstum um die großen Kristallisationskeime stattfindet. In der linken fünffachen Vergrößerung ist hingegen ein weiterer Ausschnitt des Laminats sichtbar. Bei genauerer

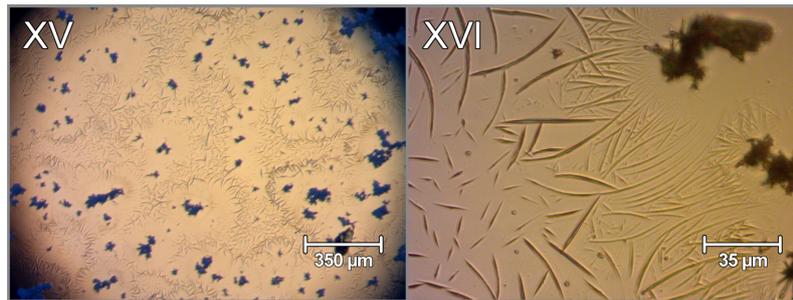


Abbildung 6.4.: Darstellung eines Koffeinlaminats aus einer gesättigten Lösung unter dem Mikroskop, ohne Polarisationsfilter. Die rechte Abbildung zeigt eine 8-fache Vergrößerung der linken Abbildung.

Betrachtung lässt sich eine Struktur erahnen, die auf eine gleichmäßige Verteilung der Koffeinkristalle hindeutet.

6.1.2. Rasterkraftmikroskop

Mit einem Rasterkraftmikroskop wurden im dynamischen, intermittierenden Nicht-Kontakt-Modus die Größe und Struktur der Koffeinkristalle auf den Glassubstraten untersucht. Die AFM-Abbildungen zeigen links jeweils das Topografiebild und rechts das dazugehörige Amplitudenbild. Obwohl die gemessenen Ausschnitte recht klein sind, kann in Abbildung 6.5 eine Tendenz erkannt werden. Mit zunehmender Koffeinkonzentration lässt sich ein Trend zu immer größeren Kristallnadeln erahnen. Die Nadeln werden dabei sowohl länger als auch breiter. Die Vergrößerung des AFM-Bildes mit 0,5 Gew.-% Koffein zeigt deutlich das Stufenwachstum, in welchem die Nadeln auskristallisieren. Da die einzelnen AFM-Bilder jeweils einen unterschiedlich großen Ausschnitt der Probe repräsentieren, ist es nicht ganz leicht die Größenunterschiede der Kristalle ohne weitere Hilfsmittel zu identifizieren. Einfacher wird es durch die Gegenüberstellung der einzelnen Lamine in Tabelle 6.1.

Die statistischen Werte der 0,5 Gew.-%igen Koffeinlösung aus der Tabelle 6.1 scheinen sich von der ansonsten homologen Reihe der anderen Koffeinkonzentrationen abzuheben. Dies liegt aber in dem großen Kristall auf diesem Laminat begründet. In Abbildung 6.5 ist der Kristall in der rechten oberen Ecke des 0,5 Gew.-%igen AFM-Bildes gut zu erkennen. Eine genauere Auswertung über die Kristallgröße der 0,5 Gew.-%igen Koffeinlösung ist der Abbildung 6.6 zu entnehmen.

Bei den statistischen Werten in der Tabelle 6.1 ist das Minimum als Nullpunkt gesetzt. Der Mittelwert gibt Auskunft über das arithmetische Mittel der Oberfläche und damit über die mittlere Oberflächenhöhe. Im Vergleich zwischen Median und arithmetischem Mittel kann bei den geringen Konzentrationen von einer gleichmä-

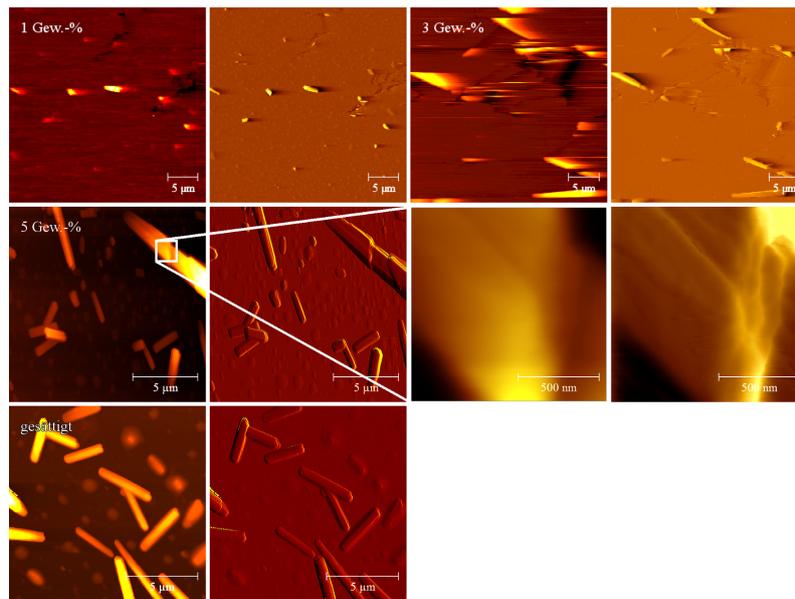


Abbildung 6.5.: AFM-Aufnahmen von Koffein, rekristallisiert aus Toluol auf einem Glassubstrat. Die beide oberen Bilder mit 0,1 und 0,3 Gew.-% Koffein zeigen Ausschnitte von ca. 30 x 30 µm. Von der 0,5 Gew.-%igen Koffeinkonzentration sind rechts Vergrößerungen von einer dieser Koffeinnadeln dargestellt.

ßigeren Dichteverteilung gesprochen werden, was vor allem durch die geringen Nadelgröße begründet ist. Ausgehend von der Mittellinie, dem Median, beschreibt der arithmetische Mittenrauwert R_a das arithmetische Mittel der Ordinatenwerte von der Mittellinie. Eine weitere Rauheit wird durch den quadratischen Mittenrauwert R_q beschrieben, der besonders bei größeren Werten einen stärkeren Einfluss hat, was in der 0,5 Gew.-%igen Koffeinkonzentration deutlich wird.

Die Tropfen auf den AFM-Bildern der höheren Konzentrationen in Abbildung 6.5 sind wahrscheinlich Lösungsmittelreste. Besonders deutlich wird dies im oberen, rechten Bildteil des AFM-Bildes mit der gesättigten Koffeidlösung. Dort lässt sich erahnen, wie direkt aus dem Lösungsmitteltropfen ein neuer Kristall entsteht. Es sieht so aus, als ob noch genug Material vorhanden ist, damit weiteres Koffein auskristallisieren kann.

Um genauere Aussagen über die Größe bzw. Höhe der einzelnen Kristalle zu treffen, wurden einzelne AFM-Bilder herausgegriffen und einer weiteren Analyse unterzogen. Im linken Diagramm der Abbildung 6.6 erfolgte die Auswertung einzelner Linien an spezifischen Stellen aus Abbildung 6.5 (0,5 Gew.-% Koffein). So wird ersichtlich, dass die einzelnen Kristalle auch innerhalb eines Laminates

Tabelle 6.1.: Die Tabelle listet die statistische Auswertung der Koffeinlamine auf. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Koffein [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [nm]	Maximum [nm]	Medianwert [nm]	R _a [nm]	R _q [nm]
0,1	32,2	202,5	29,5	2	6,7
0,3	31,1	722,3	35,6	19	45
0,5	15,0	1193,0	114,0	74	135
gesättigt	97,4	737,7	66,1	53	81

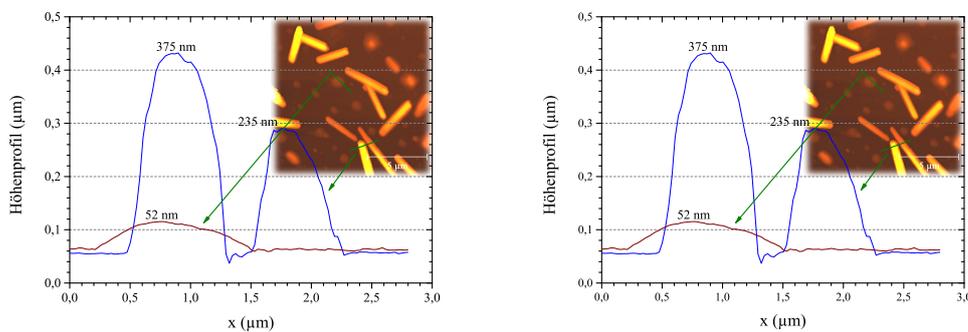


Abbildung 6.6.: Höhenprofile für ausgewählte Bereiche der AFM-Bilder mit 0,5 Gew.-% (links) und gesättigt (rechts).

unterschiedliche Größen aufweisen. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass die dargestellten Kristallisationskeime zu verschiedenen Zeitpunkten entstanden sind.

Die Abbildung 6.6 zeigt im rechten Abbildungsteil ebenfalls die gesättigte Koffeinauflösung aus der Abbildung 6.5. Hier wirkt die Morphologie der Kristalle regelmäßiger, unterscheidet sich aber an manchen Stellen auch deutlich voneinander. Zusätzlich zu den Kristallen wurde in diesem Zusammenhang auch die Höhe eines Lösungsmitteltropfens bestimmt. Diese flach wirkenden Tropfen sind dabei gerade einmal um den Faktor 5 kleiner als die auskristallisierten Koffeinnadeln.

6.2. Ibuprofen

Als weitere Modellsubstanz nach Koffein wurden die Morphologieeigenschaften von Ibuprofen in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht. Das nichtsteroidale Antirheumatikum kommt dabei einer realen Anwendung als Laminat, im Vergleich zum Koffein, schon deutlich näher. Eine Applikation zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen oder Fieber wären durchaus denkbar. Limitierend wird hier allerdings die Wirkstoffkonzentration im Laminat sein, die über das nur wenige Nanometer bis Mikrometer dicke Laminat freigesetzt werden kann. Da übliche orale Dosen im Bereich von 200 bis 400 mg liegen [66], wird Ibuprofen in dieser Versuchsanordnung über den Status einer Modellsubstanz wahrscheinlich kaum hinauskommen, obwohl die Arzneistoffresorption buccal wahrscheinlich recht hoch ist.

Die Modellsubstanz Ibuprofen soll in diesem Kapitel einleitend beschrieben werden, da sie als Grundlage für die Versuche und Beschreibungen von Laminaten mit unterschiedlichen Polymermatrizen verwendet wurde. Wichtig wird die Modellsubstanz Ibuprofen vor allem bei der Beurteilung der Wirkstofffreisetzung aus den unterschiedlichen Laminaten. Das Kapitel ist nach den verwendeten Lösungsmitteln gegliedert. Neben lichtmikroskopischen und polarisationsmikroskopischen Beurteilungen wurden die aus den Lösungsmitteln Phosphatpuffer, Ethanol und Toluol hergestellten Ibuprofenkristalle auch mittels Rasterkraftmikroskopie und Röntgendiffraktometrie untersucht.

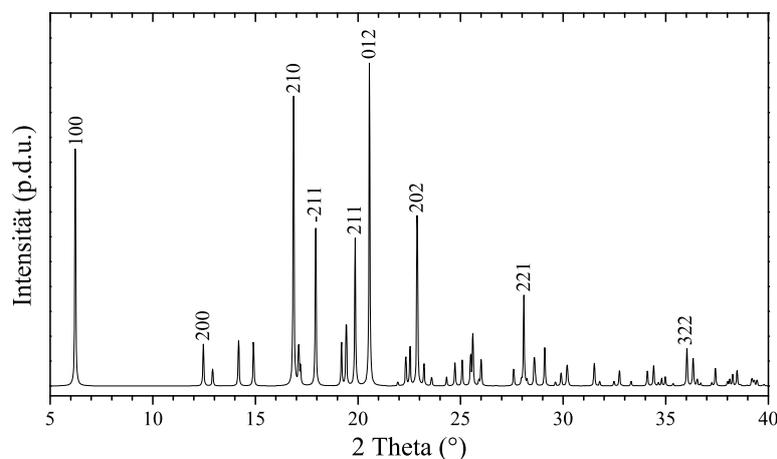


Abbildung 6.7.: Theoretisches Röntgenpulverspektrum einer Ibuprofenprobe mit den Millerschen Indizes der stärksten Reflexe.

Aus der Einkristalllösung des Ibuprofen ($a = 1,439 \text{ nm}$, $b = 0,78 \text{ nm}$, $c = 1,05 \text{ nm}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ und $\beta = 99,7^\circ$ [92]) kann ein theoretisches Röntgenpulverspektrum

berechnet werden, welches Ibuprofen so beschreibt, als würde es aus kleinen Partikel bestehen die eine statistisch gleichverteilte orientierte Anordnung aufweisen. In Abbildung 6.7 ist dieses Spektrum für Ibuprofen mit der oben genannten Einheitszelle dargestellt. Wie zu erkennen ist, sind Peaks über den ganzen Messbereich verteilt. Der erste Reflex ist relativ stark und liegt bei $2\ \text{Theta} = 6,2^\circ$. Dieser entspricht dem 100 Peak. Höhere Ordnungen dieses Netzebenenscharr sind noch bei $2\ \text{Theta} = 12,5^\circ$ und 25° zu erkennen. Die stärksten 2 Reflexe sind der 210 und der 012 Reflex, welche bei $2\ \text{Theta} = 16,9^\circ$ bzw. bei $20,6^\circ$ liegen.

Die in den folgenden Kapitel gemessenen Röntgenspektren können alle mit der oben angegebenen Kristallstruktur erklärt werden. Die erwähnten Reflexe entsprechen dann Bragg-Peaks in der Abbildung 6.7.

6.2.1. Kristallisation aus Phosphatpuffer als Lösungsmittel

Aufgrund des geringfügig erhöhten pH-Wertes von 7,2 und der Tatsache, dass es sich bei dem Lösungsmittel um ein Puffersystem handelt, kann die Löslichkeit von Ibuprofen im Vergleich zu reinem Wasser etwas erhöht werden (Tabelle 3.1 S. 55). Außerdem entspricht der Phosphatpuffer eher den physiologischen Gegebenheiten von Speichel im Mundraum.

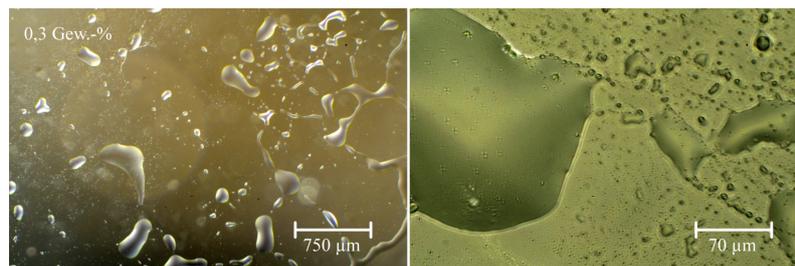


Abbildung 6.8.: Ibuprofentropflaminat nach einer Stunde unter dem Polarisationsmikroskop mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Phosphatpuffer hergestellt wurde.

Ibuprofen hergestellt aus Phosphatpuffer relativ langsam, sofern die Kristallisation nicht durch Kristallisationskeime, Verschmutzungen oder ähnlichem angeregt wird (Kapitel Kristallisationskeim S. 25). Die Abbildung 6.8 zeigt in zwei unterschiedlichen Vergrößerungen eine auf ein Glassubstrat aufgetropfte 0,3 Gew.-%ige Ibuprofenlösung. Das Foto zeigt das Laminat eine Stunde nach dem Auftropfen. Obwohl von den 250 μL der aufgetropften Ibuprofenlösung schon ein Teil verdunstet ist, haben sich unter dem Polarisationsmikroskop noch keine sichtbaren Ibuprofenkristalle gebildet. Das zuvor vollständig benetzte Glassubstrat weist aber aufgrund des

verdunsteten Lösungsmittels unzählige *Lösungsmittelinseln* auf, was darauf deuten lässt, dass der Film den Kontakt zur Oberfläche minimieren möchte.

Weitere mikroskopische Untersuchungen zeigten, dass erst nach acht Tagen ein deutlich sichtbares Kristallwachstum zu erkennen war (Abbildung 6.9). Die Abbildung 6.9 zeigt im linken Abbildungsteil einen einzelnen Tropfen unter dem Lichtmikroskop. Es wird deutlich, wie sich innerhalb des Lösungsmitteltropfens einzelne Kristallisationskeime bilden, die im Anschluss zu immer größeren Kristallen heranwachsen (Kapitel Kristallwachstum S. 30).

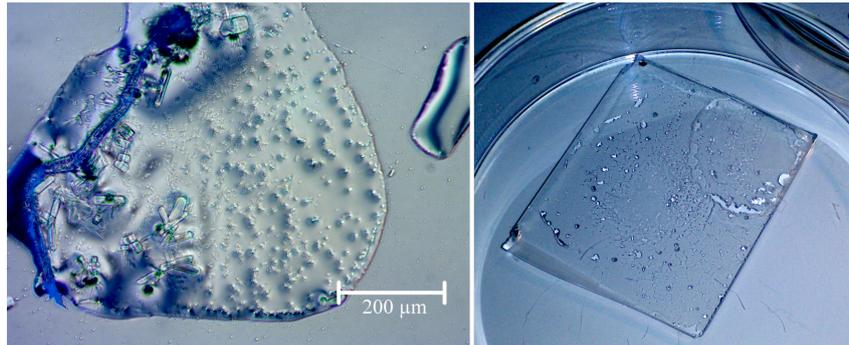


Abbildung 6.9.: Der linke Abbildungsteil zeigt eine Lichtmikroskopieaufnahme von einem acht Tage altem Ibuprofentropflaminat mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Phosphatpuffer hergestellt wurde. Der rechte Teil ist ein Foto von diesem Laminat nach neun Tagen.

Der rechte Abbildungsteil der Abbildung 6.9 zeigt ein Foto des Ibuprofenlaminats nach neun Tagen. Es sind immer noch viele amorphe Bereiche zu erkennen, die den *Lösungsmittelinseln* aus der Abbildung 6.8 ähneln. Der größte Teil des Lösungsmittels ist mittlerweile aber verdunstet, woraus geschlossen werden kann, dass die Tropfen aus amorphem Ibuprofen bestehen. Unter dem Polarisationsmikroskop (Abbildung 6.10) offenbarten sich aber wie schon in der Lichtmikroskopieaufnahme nach acht Tagen (linker Abbildungsteil Abbildung 6.9) einzelne Kristalle und Bereiche, in denen das Ibuprofen in Anhäufungen zu nadelförmigen Kristallen auskristallisiert ist. Der Großteil des Laminats wirkt aber weiterhin unverändert amorph.

Die Polarisationsmikroskopieaufnahmen in Abbildung 6.10 zeigen im oberen Teil (a) einzelne Kristalle innerhalb eines Lösungsmitteltropfens. Der rechte Abbildungsteil vergrößert dabei den Ausschnitt aus dem Lösungsmitteltropfen nochmal um den Faktor zwei. Mit Hilfe der Farbtabelle nach Michel-Lévy zur Abschätzung der Kristalldicke (S. 63) wird ersichtlich, dass der orange Kristall im Abbildungsteil a mit 68 µm Länge nicht nur länger, sondern auch dicker als die umliegenden Kristalle ist. Im unteren Abbildungsteil (b) ist ein aus vielen Einzelkristallen zusammen-

gewachsener Ibuprofenkristall abgebildet. Diese Kristalle unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Dicke und scheinen weniger Zeit zum Wachsen gehabt zu haben. Diese Kristallagglomeration in Abbildungsteil b befindet sich zwischen den *Lösungsmitteln* in einem vermeintlich lösungsmittelfreien Bereich. Wahrscheinlich ist das große Kristallagglomerat aber aus einem Lösungsmitteltropfen hervorgegangen. Dies könnte auch die Form des Agglomerats erklären und die geringere Zeit zum auskristallisieren, da der ursprüngliche Lösungsmitteltropfen durch verdampfen kleiner geworden ist und die einzelnen Ibuprofenkristalle im Zuge dessen immer näher zusammengedrückt sind.

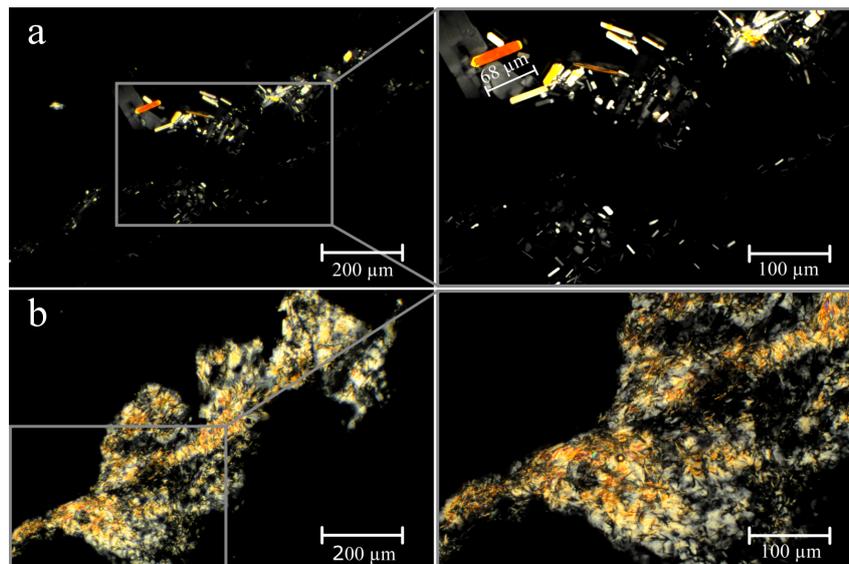


Abbildung 6.10.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen eines neun Tagen alten Tropflaminats mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Phosphatpuffer hergestellt wurde. Abbildung a zeigt eine Vergrößerung innerhalb eines Tropfens, Abbildung b einen schon vollständig auskristallisierten Tropfen.

Eine weitere Untersuchung des Laminats unter dem Polarisationsmikroskop (Abbildung 6.11) zeigte nach neun Wochen neben einzelnen, relativ großen Kristallen, immer noch viele amorphe Bereiche mit hoher Grenzflächenspannung. Die Phasengrenzen werden vermutlich von Lösungsmitteltropfen mit relativ hohem Ibuprofengehalt ausgebildet. Diese Lösungsmitteltropfen sind, wie schon in der Abbildung 6.9 (links) gezeigt, wahrscheinlich der Ursprungsort der Kristallisation.

Das neun Wochen alte Laminat wurde neben dem Polarisationsmikroskop auch mit einem Rasterkraftmikroskop untersucht. Die ersten beiden AFM-Aufnahmen der Abbildung 6.12 zeigen einen Ausschnitt von $15 \times 15 \mu\text{m}$. Die linken AFM-Aufnahmen

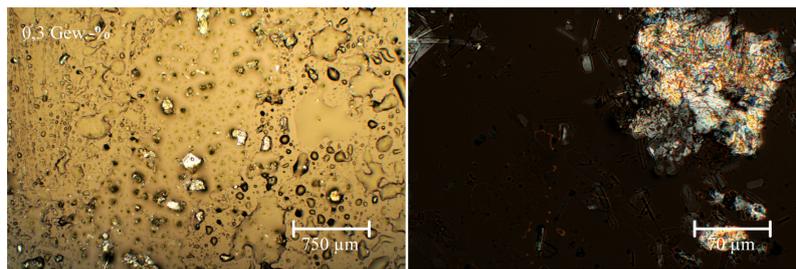


Abbildung 6.11.: Polarisationsmikroskopieaufnahme von neun Wochen alten Ibuprofentropflaminaten mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Phosphatpuffer hergestellt wurde.

repräsentiert das Topografiebild, die rechte das Amplitudenbild. Die Aufnahmen drei und vier zeigen einen Laminatausschnitt von $1,4 \times 1,4 \mu\text{m}$, der zwischen den großen tropfenförmigen Bereichen liegt.

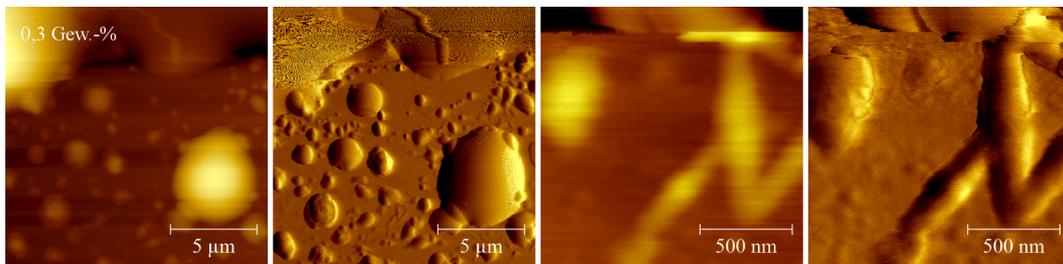


Abbildung 6.12.: Rasterkraftmikroskopaufnahmen vom neun Wochen alten Ibuprofenlaminat mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Phosphatpuffer hergestellt wurde.

Auf den linken AFM-Aufnahmen, mit einem Ausschnitt von $15 \times 15 \mu\text{m}$ sind viele runde Strukturen zu erkennen. Diese deuten auf amorphe Tropfen hin, da die große runde Erhebung im unteren, linken AFM-Bild im Höhenprofil (Abbildung 6.13) die konvexe Form eines Tropfens besitzt. Zwischen diesen großen Erhebungen, den Lösungsmitteltropfen, befinden sich kleine nadelförmige Strukturen, die im Topografiebild nur schwierig zu lokalisieren sind, aber im Amplitudenbild deutlich in Erscheinung treten. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es sich um auskristallisiertes Ibuprofen handelt. Eine Vergrößerung dieser Nadeln ist im rechten Teil der Abbildung 6.12 gezeigt. Mit einer Nadellänge von gerade einmal $0,5 - 1 \mu\text{m}$ sind diese Nadeln sehr klein, auch das Höhenprofil in Abbildung 6.13 ergibt gerade einmal 14 nm als maximale Nadelhöhe.

Aufgrund der starken Höhenunterschiede zwischen amorphen Teilen und Ibuprofenkristallen ergibt sich bei der statistischen Auswertung der AFM-Aufnahme, wie in

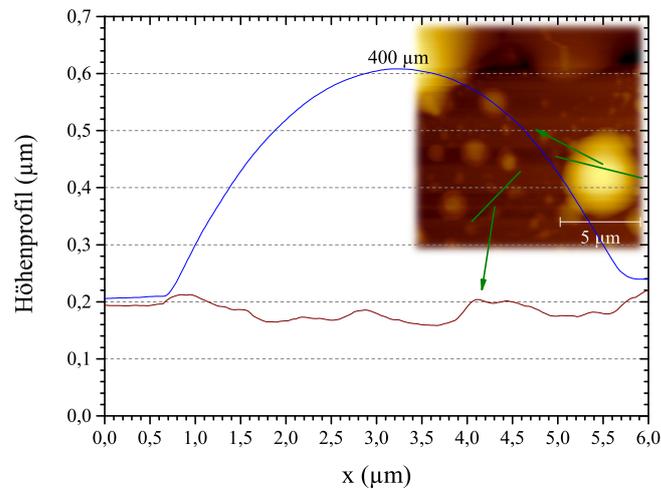


Abbildung 6.13.: Höhenprofile für ausgewählte Bereiche der AFM-Bilder des neun Wochen alten Tropflaminats mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen hergestellt aus Puffer.

Tabelle 6.2 ersichtlich wird, eine relativ hohe Rauheit. Die mittlere Oberflächenhöhe ist mit 236 nm angegeben, was die Verteilung von großen Tropfen zu den kleinen Oberflächenerhebungen zwischen diesen Tropfen im AFM-Bild widerspiegelt. Der Maximalwert der Oberflächenerhebung mit 660 nm zeigt, dass es auch noch größere Tropfen als die im Höhenprofil vermessenen Tropfen gibt. Es sei allerdings angemerkt, dass es sich bei den AFM-Aufnahmen um relativ kleine Ausschnitte des immerhin 2 x 2 cm großen Laminats handelt. Deshalb können diese Daten natürlich nur als Richtwert angesehen werden.

Weitere Erkenntnisse lassen sich aus dem Röntgendiffraktogramm des untersuchten Tropflaminats ziehen. Dieses Röntgendiffraktogramm wird im Vergleich mit

Tabelle 6.2.: Die Tabelle listet die statistische Auswertung des Ibuprofenlaminats mit 0,3 Gew.-% Ibuprofen, hergestellt aus Phosphatpuffer, auf. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Koffein [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit		
	Mittelwert [µm]	Maximum [nm]	Medianwert [nm]	R _a [nm]	R _q [nm]	[nm]
0,3	236,1	659,8	201,4	74,9	107,7	

anderen Lösungsmitteln im nächsten Kapitel in Abbildung 6.19 auf Seite 105 genauer beschrieben.

6.2.2. Kristallisation aus Ethanol als Lösungsmittel

Als zweites Lösungsmittel wurde Ethanol verwendet, welches aufgrund der erhöhten Löslichkeit von Ibuprofen deutlich höhere Ibuprofenkonzentrationen auf der Substratoberfläche erlaubt (Kapitel Lösungsmittel S. 60). Die Abbildung 6.14 zeigt im Abbildungsteil a eine Ibuprofenlösung aus 10 Gew.-% Ibuprofen und einer 50 Gew.-%igen Ethanol-Wasser-Lösung. Im ersten Schritt wurde das Ibuprofen mit dem Ethanol eingewogen und durch Schütteln aufgelöst. Nach der Zuwaage von Wasser kam es zu ersten Entmischungserscheinungen, die durch eine Trübung in Bodennähe deutlich zu erkennen waren. Das Wasser ist beim Zuwiegen aufgrund seiner höheren Dichte auf den Boden gesunken. Dabei ist wahrscheinlich durch ein Herabsetzen der Löslichkeit von Ibuprofen im Ethanol, ähnlich dem Louche-Effekt (S. 49), eine kurzzeitige Präzipitation zu beobachten. Ebenfalls deutlich zu erkennen ist die Schlierenbildung aufgrund der Konzentrationsunterschiede zwischen den temporären Phasengrenzen. Nach kurzem Schütteln verflüchtigt sich die Trübung

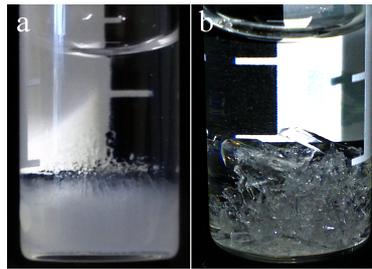


Abbildung 6.14.: Die Lösung besteht aus 10 Gew.-%igem Ibuprofen in einer 50 Gew.-%igen Ethanol-Wasser-Lösung. Im Abbildungsteil a ist eine Entmischung kurz nach dem Zuwiegen des Wassers zu beobachten. Im Abbildungsteil b sieht man das Kristallwachstum aus dieser Lösung nach einer Woche.

wieder und die Lösung scheint homogen und stabil. Allerdings kommt es schon nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur zu einer erneuten Präzipitation, die zu einem Kristallwachstum führt. Nach nur einer Woche haben die Kristalle auf diesem Weg eine beachtliche Größe erreicht, was im Abbildungsteil b der Abbildung 6.14 deutlich wird. Der Prozess des Kristallwachstums ist durch Erwärmen reversibel, da dadurch die Löslichkeit des Ibuprofens im Lösungsmittelgemisch ansteigt (Kapitel Abhängigkeit von der Temperatur S. 37). Schon ca. 50 °C und etwas mechanische Belastung in

Form von Schütteln genügen, damit die Kristalle innerhalb weniger Minute wieder vollständig in Lösung gehen.

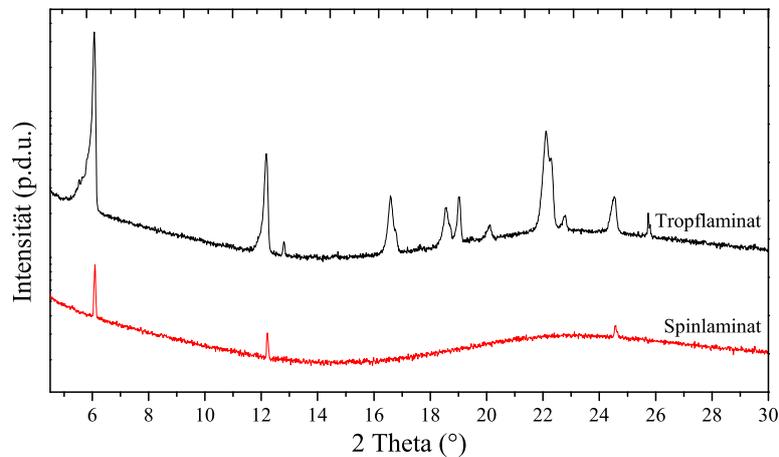


Abbildung 6.15.: Röntgendiffraktogramme von 12 Tage alten Spin und Tropflaminaten aus einer Ethanolösung mit 2 Gew.-% Ibuprofen.

Aus einer Ibuprofen-Ethanol-Lösung mit 2 Gew.-% Ibuprofen und nahezu wasserfreiem Ethanol wurde ein Spin- und ein Tropflaminat hergestellt. Diese wurden durch eine Röntgenstrukturanalyse anschließend auf Kristallisationsunterschiede hin untersucht (Abbildung 6.15). Die systematische Untersuchung und Unterscheidung von Spin- und Tropflaminaten wird in den folgenden Kapiteln noch stärker thematisiert und dann an gegebener Stelle auch genauer erläutert.

Bei der Röntgenstrukturanalyse der beiden Lamine wird ersichtlich, dass das Spinlaminat im Vergleich zum Tropflaminat deutlich weniger Strukturen ausgebildet hat. Zum einen liegt dies wahrscheinlich an der deutlich schnelleren Kristallisation auf dem Spinlaminat, bedingt durch die beschleunigte Verdunstung bzw. das Abschleudern des Lösungsmittels beim Coatingprozess, zum anderen an den eingeschränkten Ausrichtungsmöglichkeiten der Ibuprofenkristalle durch die Einwirkung der Zentrifugalkraft während des Coatingprozesses. Als Folge des Coatings kommt es in den Spinlaminaten, abgesehen von der geringeren Ausbildung von Kristallen, auch zu einer Vorzugsorientierung der Kristalle. Dies bedeutet, dass alle Kristalle in einer Vorzugsrichtung gewachsen sind, was im Röntgendiffraktogramm als Peaks mit dem jeweils Vielfachen bei $2\ \text{Theta} = 6,2^\circ$, $12,5^\circ$ und 25 zu erkennen ist. Diese Vorzugsorientierung kann zwar zu nicht reproduzierbaren Änderungen der Reflexintensitäten führen [113], was hier aber nicht weiter berücksichtigt wurde. Im Allgemeinen kann anhand der Röntgendiffraktogramme eindeutig von einem höheren kristallinen Anteil im Tropflaminat gesprochen werden. Aufgrund der geringen

Breite der Peaks im Spinlaminat lässt sich vermuten, dass die gewachsenen Kristalle relativ groß sind. Im Gegensatz zum Spinlaminat besitzt das Tropflaminat eher breite Peaks und damit kleinere Kristalle. Anhand der Intensität und der Anzahl der Peaks überwiegt aber die Menge der Kristalle auf dem Tropflaminat im Vergleich zu der Anzahl der Kristalle auf dem Spinlaminat.

6.2.3. Kristallisation aus Toluol als Lösungsmittel

Toluol löst Ibuprofen ähnlich wie Ethanol in deutlich größeren Mengen als Wasser und wurde hier vor allem wegen seiner guten Lösungsmiteleigenschaften bei den nachfolgenden Polymerlösungen mit Polystyrol verwendet. Aufgrund der höheren Löslichkeit für Ibuprofen hat auch das in Abbildung 6.16 abgebildete Tropflaminat mit 2 Gew.-% Ibuprofen einen höheren Anteil an Ibuprofen als das Tropflaminat im vorherigen Kapitel mit Phosphatpuffer als Lösungsmittel. Die Abbildung 6.16 zeigt ein Laminat, welches 45 min nach dem Auftropfen der Ibuprofenlösung unter einem Lichtmikroskop aufgenommen wurde. Deutlich sind wieder die einzelnen Tropfen zu erkennen, in denen sich hier aber schon erste Ibuprofenkristalle ausgebildet haben.

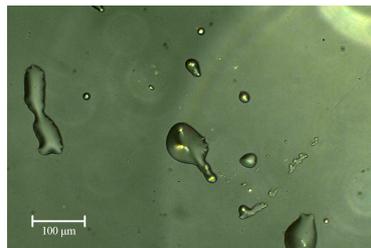


Abbildung 6.16.: Die Abbildung zeigt ein Ibuprofentropflaminat 45 min nach dem Auftropfen der Ibuprofenlösung unter einem Lichtmikroskop (2 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Toluol hergestellt wurde).

Da Toluol schneller verdunstet als Wasser bzw. die Pufferlösung, sollten sich auch schneller Ibuprofenkristalle ausbilden. So zumindest könnte man schlussfolgern. Ein Blick auf die Röntgenstrukturanalyse des Laminats in Abbildung 6.17 widerspricht dieser Theorie aber. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt das Laminat im Abstand von zwei Stunden, einem Tag, zwei Tagen, fünf und zwölf Tagen, sowie drei Monaten. Die Messungen vom Laminat (Abbildung 6.18) wurden jedes Mal unter identischen Bedingungen durchgeführt.

Der *amorphe Buckel* in Abbildung 6.17, der zwischen $2\theta = 8^\circ$ und 16° nach der zwei Stunden Messung noch relativ stark ausgeprägt ist, nimmt im Laufe der Zeit immer weiter ab, was auf eine fortschreitende Kristallisation hindeutet. In den ersten paar Tagen ist abgesehen vom *amorphen Buckel* kaum eine Veränderung der

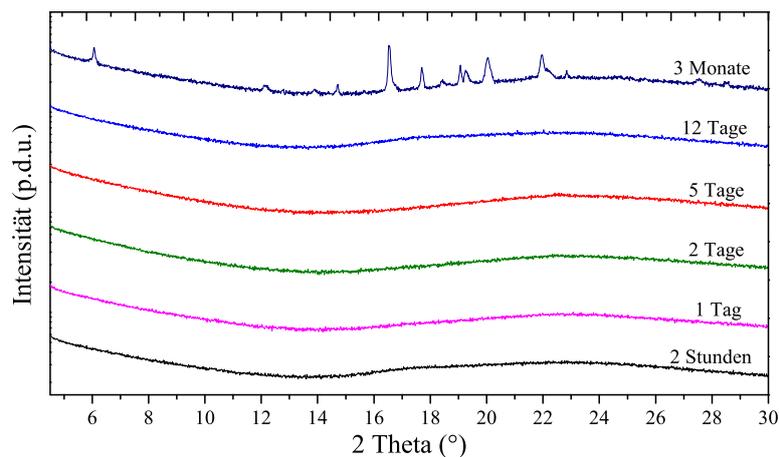


Abbildung 6.17.: Röntgenstrukturanalysen eines Laminats mit 2 Gew.-% Ibuprofen, hergestellt aus Toluol, beobachtet über einen Zeitraum von drei Monaten.

Röntgendiffraktogramme untereinander zu erkennen. Erst am zwölften Tag deuten sind vereinzelte Peaks im Röntgendiffraktogramm an, die nach drei Monaten deutlich ausgeprägt sind, weshalb erst hier von einer wirklichen Kristallisation zu sprechen ist.



Abbildung 6.18.: Foto eines Ibuprofentropflaminats nach 13 Wochen, welches aus Toluol hergestellt wurde (2 Gew.-% Ibuprofen).

Durch die langsame Kristallisation haben sich verhältnismäßig große Kristallnadeln ausgebildet, die nach 13 Wochen deutlich auf dem Laminat in Abbildung 6.18 zu erkennen sind. Neben den großen Kristallnadeln sind aber auch noch einzelne Tröpfchen auf der Oberfläche des Laminats zu sehen. Eine mögliche Theorie für diese Tröpfchen wäre, dass es sich dabei um amorphe Anteile des Ibuprofens handelt, welches direkt beim Auftropfen der Ibuprofen-Toluol-Lösung entsteht und das Lösungsmittel regelrecht gefangen hält. Die partielle Benetzung des Glassubstrates durch die Tröpfchen ist wahrscheinlich auf die im Verhältnis zu den Adhäsions-

kräften relativ hohen Kohäsionskräfte in den Tröpfchen zurückzuführen (siehe auch S. 96).

6.2.4. Kristallstrukturanalyse

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss verschiedener Lösungsmittel auf das Kristallisationsverhalten von Ibuprofen untersucht. Die Abbildung 6.19 zeigt die Röntgendiffraktogramme von drei Laminaten. Das obere und untere Röntgendiffraktogramm der Abbildung 6.19 beschreibt das Kristallisationsverhalten von Laminat L1 einmal nach 12 Tagen und einmal nach 3 Monaten. Diese beiden Röntgendiffraktogramme von L1 sind aus der Abbildung 6.17 übernommen und zeigen Ibuprofen mit 2 Gew.-%, welches aus Toluol hergestellt wurde.

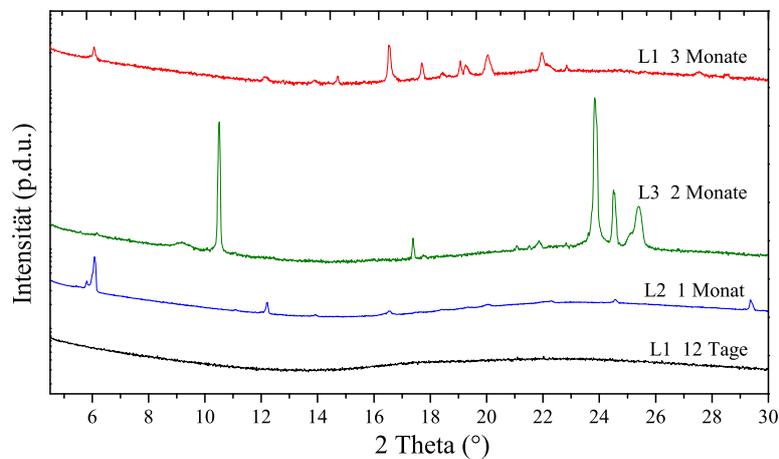


Abbildung 6.19.: Die Abbildung zeigt Röntgendiffraktogramme von drei verschiedene Laminaten (L1, L2 und L3). L1 ist der Abbildung 6.17 entnommen, Laminatalter: 12 Tage und drei Monate (2 Gew.-% Ibuprofen, welches aus Toluol hergestellt wurde.). L2 besteht ebenfalls aus einer 2 Gew.-%igen Ibuprofenlösung mit Toluol als Lösungsmittel und ist einen Monat alt. L3 wurde aus einer 0,3 Gew.-% Ibuprofen-Phosphatpuffer-Lösung hergestellt, Laminatalter: zwei Monate.

Das zweite Laminat L2 ist zur Zeit der Röntgendiffraktometrie einen Monat alt und entstammt ebenfalls aus einer aus Toluol hergestellten 2 Gew.-%igen Ibuprofenlösung. Die beiden Laminat L1 und L2 passen auf den ersten Blick relativ gut überein. Die Peaks im Röntgendiffraktogramm des drei Monate alten Laminat L1

sind gut mit den Peaks des einen Monat alten Laminats L2 zu vereinbaren. Schaut man allerdings genauer hin, so sieht man bei ca. $2\theta = 29,5^\circ$ einen Peak, der im drei Monate alten Tropflaminat L1 nicht aufzutauchen scheint.

Das dritte Laminat L3 unterscheidet sich von den anderen beiden Laminaten sowohl aufgrund des verwendeten Lösungsmittels Phosphatpuffer als auch in der Ibuprofenkonzentration von nur 0,3 Gew.-%. Dieses Laminat L3 zeigt ganz andere Netzebenen des auskristallisierten Ibuprofens als es bei den anderen beiden Laminaten L1 und L2 der Fall ist. Die Peaks bei $2\theta = 6,2^\circ$, $12,5^\circ$, $14,2^\circ$ und ab 16° scheinen zum größten Teil verschwunden zu sein. Im Gegenzug dazu sind neue Peaks bei ca. $2\theta = 11^\circ$, 17° und zwischen 24° und 26° aufgetaucht. Aufgrund der hohen Intensität scheinen auch viel mehr kristalline Anteile vorhanden zu sein. Durch die relativ geringe Breite der Peaks kann auch darauf geschlossen werden, dass in Laminat L3 relativ große Kristalle entstanden sind.

Wie schon im Kapitel Kristallisation (S. 25) beschrieben, kann das Kristallisationsverhalten unter anderem auch vom Lösungsmittel abhängen, weshalb beim Vergleich der Röntgendiffraktogramme in Abbildung 6.15 und Abbildung 6.18 bzw. Abbildung 6.19 der Eindruck erweckt werden könnte, dass Ibuprofen aus Ethanol schneller auskristallisiert als aus Toluol oder Phosphatpuffer. Bei der Röntgenstrukturanalyse des Tropflaminats in Abbildung 6.15, mit Ethanol als Lösungsmittel, sind nach zwölf Tagen schon deutliche Peaks im Röntgendiffraktogramm zu erkennen. Im Vergleich dazu sind im Tropflaminat mit Toluol als Lösungsmittel die Peaks in Abbildung 6.17 nach 12 Tagen nur sehr schwach ausgeprägt. Für den Phosphatpuffer als Lösungsmittel fehlen leider weitere zeitabhängige Daten, weshalb nur der Vergleich mit dem zwei Monate alten Laminat L3 aus Abbildung 6.19 möglich ist. Beim Vergleich des zwei Monate alten Laminats L3 mit dem drei Monate alten Laminat L1 (Abbildung 6.19) wirkt es aber ebenfalls so, als ob Ibuprofen aus Phosphatpuffer schneller auskristallisiert als dies bei Toluol als Lösungsmittel der Fall ist.

Diese Einschätzungen sind aber alles nur Mutmaßungen, die nicht weiter untersucht wurden und nur auf einer sehr kleinen Datenmenge basieren. Das Kristallisationsverhalten, welches von vielen weiteren Faktoren abhängt, ist im Verlauf dieser Arbeit immer wieder thematisiert worden. Zum Beispiel ist die Kristallisation bzw. der Zeitpunkt der Kristallisation nur selten konstant und unter anderem von äußeren Einflüssen abhängig. Eine einfache Erklärung für die unterschiedliche Kristallisationsgeschwindigkeit könnte aber schon die variable Raumtemperatur oder die Luftfeuchtigkeit liefern. Da die Lamine zu unterschiedlichen Zeitpunkten hergestellt wurden, sind jahreszeitlich bedingte Schwankungen und damit eine schnellere bzw. langsamere Kristallisation durchaus in Betracht zu ziehen.

6.2.5. Thermische Analyse

Für die thermische Analyse der Ibuprofenlamine wurde die dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) verwendet. Die Abbildung 6.20 zeigt drei DSC-Diagramme die jeweils reines Ibuprofen darstellen, welches einmal aus Toluol, einmal aus Ethanol und einmal aus Phosphatpuffer auskristallisiert ist. Es ist der Wärmestrom als Funktion der Temperatur bei aufsteigender Erwärmung dargestellt. Die drei Kurvenverläufe in Abbildung 6.20 lassen zwar einen geringfügigen Unterschied der Schmelzpunkte anhand des Onsets von 74,3 bis hin zu 75,3 °C vermuten, allerdings lässt sich diese nicht signifikante Abweichung durchaus mit einem Konformitätsunterschied der einzelnen Messungen erklären. So kann beispielsweise nicht sichergestellt werden, dass der Kontakt zwischen Messtiegel und Geräteboden immer gleich ist, auch kleine Unterschiede in der Präparation können eine solche Schwankung hervorrufen, zudem ist es aber auch möglich, dass aus unterschiedlichen Lösungsmitteln unterschiedlich große Kristalle wachsen, die damit eine Divergenz zum thermischen Kontakt aufweisen.

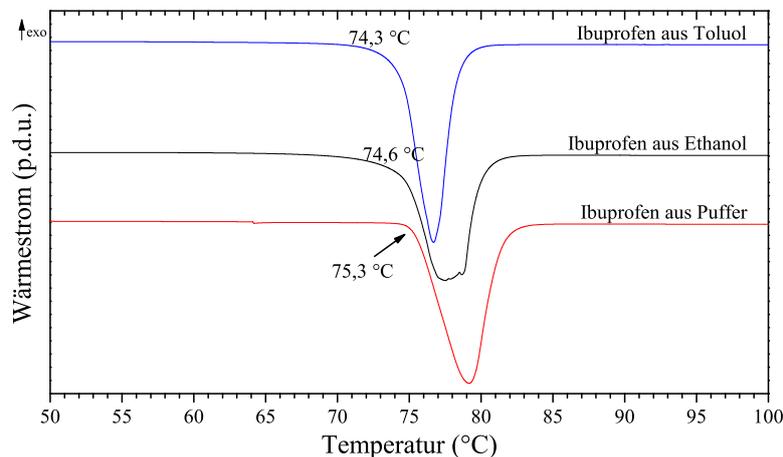


Abbildung 6.20.: Die thermische Analyse der Ibuprofenlamine, die aus unterschiedlichen Lösungsmitteln kristallisiert sind, mittels dynamischer Differenzkalorimetrie.

In der Kühlkurve kann kein Phasenübergang von der geschmolzenen in die kristalline Form beobachtet werden, was auch schon in den vorangegangenen Experimenten bestätigt werden konnte, da Ibuprofen relativ langsam auskristallisiert und deshalb über einen längeren Zeitraum in einem amorphen Zustand vorliegt.

6.2.6. Freisetzungstest

Zur Untersuchung der Freisetzungsgeschwindigkeit der aus Toluol hergestelltem Ibuprofenlaminaten wurden sechs Tropflaminaten mit einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-% hergestellt. Drei dieser Laminaten (L1 bis L3) waren beim Freisetzungstest vier Tage alt, die anderen drei Laminaten (L4 bis L6) eine Stunde. Nach Zugabe des Phosphatpuffers, wie in Kapitel Freisetzungstest (S. 85) beschrieben, löste sich nach wenigen Sekunden das gesamte Laminat von der Substratoberfläche ab, um sich abschließend vollständig im Puffer aufzulösen. Die Abbildung 6.21 ist auf 100 % normiert und zeigt den Konzentrationsverlauf über drei Stunden. Es hat den Anschein, dass das Ibuprofen zum Teil nur langsam im Puffer aufgelöst wird. Dies kann entweder damit zusammenhängen, dass der Puffer nahe an seiner Sättigungsgrenze von Ibuprofen ist und zum anderen durch eine zufällige Schwankung der photometrischen Bestimmung verursacht werden. Anhand der Wirkstofffreisetzungsdaten in Abbildung 6.21 kann kein Unterschied zwischen den vier Tage alten Laminaten und den nur eine Stunde alten Laminaten festgestellt werden.

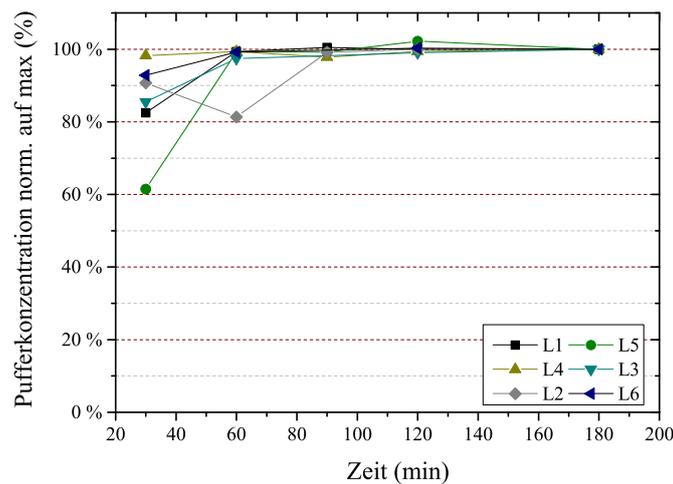


Abbildung 6.21.: Freisetzungstest von 2 Gew.-%igen Ibuprofentropflaminaten. Laminat L1 bis L3 sind vier Tage alt, die Laminaten L4 und L5 sind eine Stunde alt (rechts).

6.3. Polystyrol und Ibuprofen

Nach den Vorversuchen mit Koffein und Ibuprofen auf Glas, wurde nun ein erstes Laminat im engeren Sinne hergestellt, welches in diesem Kapitel genauer vorgestellt werden soll. Neben der Modellsubstanz Ibuprofen kommt aus diesem Grund noch Polystyrol als Trägermatrix zum Einsatz. Polystyrol zeichnet sich dadurch aus, dass es nahezu wasserunlöslich ist, jedoch gute Lösungseigenschaften in unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol besitzt. Da Ibuprofen sich ebenfalls gut in Toluol löst, wurde in diesem Kapitel durchgehend Toluol als Lösungsmittel verwendet, weshalb dies auch nicht mehr explizit in jeder Abbildung angegeben ist.

Die Durchlichtmikroskopieaufnahme in Abbildung 6.22 a zeigt ein Polystyroltropflaminat aus einer 1 Gew.-%igen Polystyrol-Lösung. Polystyrol neigt zur Ausbildung von Spannungsrissen, was durch die vielen kleinen Risse in der Laminatoberfläche deutlich wird. Da es sich hierbei um ein Tropflaminat handelt, hat sich die Ibuprofen-Polystyrol-Lösung nicht gleichmäßig auf dem Laminat verteilt, was zu unterschiedlichen Dicken des ausgehärteten Polystyrol auf dem Glassubstrat führte.

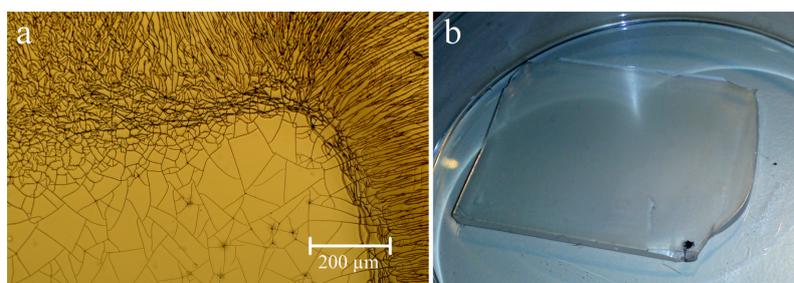


Abbildung 6.22.: Die Durchlichtmikroskopieaufnahme zeigt ein Polystyroltropflaminat aus einer 1 Gew.-%igen Polystyrol-Lösung (a). Das Foto beschreibt ein neun Tage altes Ibuprofen-Polystyrol-Laminat mit einem Anteil von 2 Gew.-% Ibuprofen und Polystyrol (b).

Das Foto in Abbildungsteil b beschreibt ein neun Tage altes Ibuprofen-Polystyrol-Laminat mit einem Anteil von jeweils 2 Gew.-% Ibuprofen und 2 Gew.-% Polystyrol. Auf den ersten Blick ergibt sich trotz Tropflaminat eine gleichmäßige, homogene Oberfläche, die sich wie noch auf Seite 134 gezeigt wird gut mit Wasser vom Substrat ablösen lässt. Damit kann auch schon eine erste Abgrenzung zu reinen Ibuprofenlaminaten aus dem vorherigen Kapitel beschrieben werden, da bei Anwesenheit von Toluol anscheinend keine amorphen Bereiche bzw. *Tröpfchen* auf der Laminatoberfläche zurückbleiben (siehe auch S. 97). Polystyrol scheint diese Ausbildung von Tröpfchen bzw. amorphen Bereichen zu unterbinden und die Kristallisation von

Ibuprofen sogar zu beschleunigen. Genauere Untersuchungen dieses Phänomens sind ab S. 125 dokumentiert.

Polystyrol entspricht als Trägermatrix zwar nicht den Ansprüchen der Zielsetzung, da es sich im Speichel der Cavum oris (Mundhöhle) nicht auflösen kann, allerdings ist dadurch sichergestellt, dass sich bei den Freisetzungstests in einem wässrigen Puffermedium ausschließlich der Wirkstoff, hier das Ibuprofen, aus dem Laminat rauslöst.

Im Kontext mit der Trägermatrix sollen in diesem Kapitel folgende Fragestellungen untersucht werden: Kann Ibuprofen in der Trägermatrix problemlos auskristallisieren und wenn ja, kristallisiert es gleichmäßig aus oder beispielsweise bevorzugt an der Oberfläche? Wird die Kristallisation im Polymer gehemmt, verändert sich in diesem Zusammenhang die Geschwindigkeit der Kristallisation oder wird die Kristallisation durch das Polystyrol beschleunigt bzw. unterstützt? Welchen Einfluss hat das Ibuprofen auf die Polystyrolmatrix? Des Weiteren soll im Bezug auf die Wirkstofffreisetzung geklärt werden, ob Ibuprofen durch die Trägermatrix eingeschlossen wird, ob sich das Polystyrol überhaupt auf die Wirkstofffreisetzung von Ibuprofen auswirkt und wie viel vom Ibuprofen, relativ zur Gesamtmenge an Ibuprofen im Laminat, wieder freigesetzt wird.

Dass Ibuprofen in der Trägermatrix auskristallisieren kann, bestätigen die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen des Tropflaminates in Abbildung 6.23. Die Aufnahmen zeigen ein Ibuprofen-Polystyrol-Laminat mit einem Anteil von jeweils 2 Gew.-%igen Ibuprofen und 2 Gew.-%igen Polystyrol, welches nach unterschiedlichen Zeitabständen untersucht wurde. Zur genaueren Analyse der Lamine befindet sich rechts neben jeder Aufnahme eine zweifache Vergrößerung eines mittleren Ausschnittes des linken Polarisationsbildes. Im noch nicht ganz getrockneten Laminat, eine Stunde nach dem Auftropfen, sind große Strukturen zu erkennen, die ähnlich wie im Kapitel Ibuprofenkapitel (S. 97) an Tropfen oder *Lösungsmittelsinseln* erinnern. Im Gegensatz zum vorherigen Kapitel Ibuprofen könnte es sich bei den helleren Bereichen in der ersten Aufnahme nach einer Stunde in Abbildung 6.23 auch um Polystyrol handeln, da ähnliche Strukturmuster auf den älteren Aufnahmen in Abbildung 6.23 nach beispielsweise neun Tagen, als komplett schwarze Bereiche identifizierbar sind. Auch wenn sich die Abbildungen nach neun Tagen und nach neun Wochen aufgrund unterschiedlicher Belichtungszeiten farblich unterscheiden, sieht es so aus, als ob sich in diesem Zeitraum die Oberflächenstruktur der Lamine nur wenig verändert zu haben. Einzig die Anzahl der Kristalle scheint an der Oberfläche zugenommen zu haben, denn in der Vergrößerung nach neun Wochen sind viele kleine Kristallstrukturen zu erkennen, an deren Stelle nach neun Tagen nur schwarze Bereiche zu sehen waren. Dies könnte durch eine nachträgliche Kristallisation von Ibuprofen an der Oberfläche begründet sein.

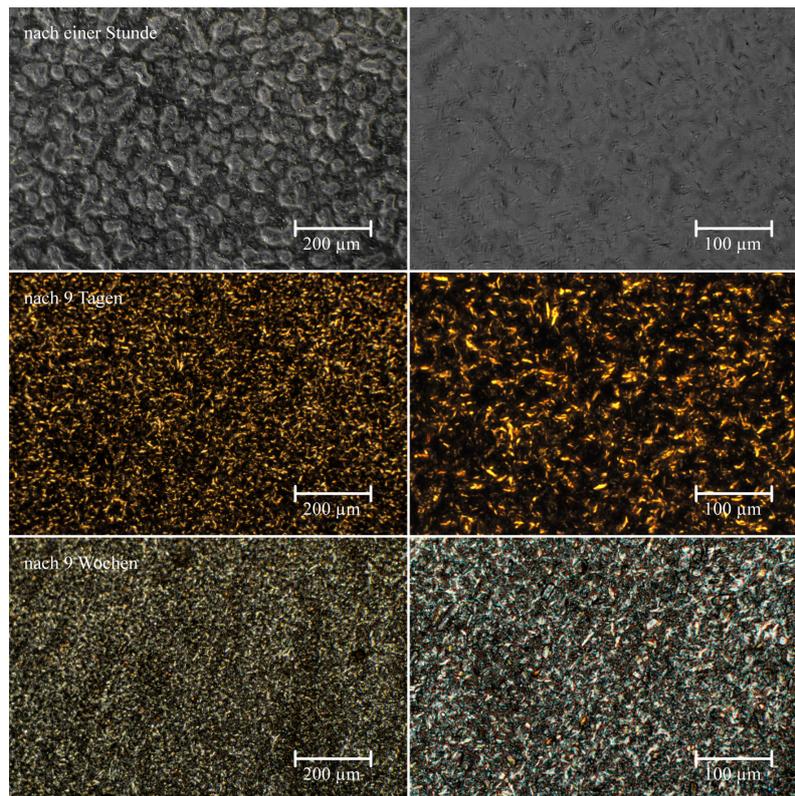


Abbildung 6.23.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen des Kristallisationsprozesses von Ibuprofen und Polystyrol (je 2 Gew.-%) nach verschiedenen Zeitpunkten (Zeilen) in zwei Vergrößerungen (Spalten).

6.3.1. Polarisations- und Hellfeldmikroskopie

In den vorherigen Kapiteln wurden hauptsächlich Tropflamine untersucht. In diesem Kapitel werden nun zusätzlich Spinlamine analysiert und systematisch mit den Tropflaminen verglichen. Die folgenden Abbildungen zeigen im jeweiligen linken Bildausschnitt unter Kreuzpolarisation mit einem Mikroskop aufgenommene Lamine aus einer Konzentrationsreihe von 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen und einem jeweiligen Anteil von 2 Gew.-% Polystyrol. Die Lamine waren am Aufnahmedatum einen Tag alt. Der rechte Bildausschnitt ist die jeweils zur Polarisationsmikroskopie passende Hellfeldaufnahme.

6.3.1.1. Spinlamine

Als erstes werden die Spinlamine vorgestellt, welche in den folgenden Abbildungen unter mikroskopischen Gesichtspunkten analysiert werden. In der Abbildung 6.24 werden die Konzentrationen von 0,2 und 2 Gew.-%igem Ibuprofen mit jeweils 2 Gew.-%igem Polystyrol dargestellt. Aufgrund der geringen Konzentration sind in dem 0,2 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat nur sehr wenige und kleine Kristalle zu erkennen, die in der Hellfeldaufnahme des Durchlichtmikroskops fast vollständig überblendet werden. Im Gegensatz dazu, zeigt sich im 2 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat der Abbildung 6.24 ein wesentlich ausgeprägteres Kristallwachstum. Was sofort auffällt, ist die halbrunde Form, in der die größeren Kristalle gewachsen sind. Die Krümmung der Kristalle kann in dieser Form ebenfalls nur bei dem 2 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat beobachtet werden. Da die gebogenen Kristalle, wie sich in den weiteren Abbildungen noch zeigen wird, nur bei den Spinlaminaten so stark ausbilden, kann von einem Einfluss der Zentrifugalkraft während des Kristallisationsvorganges ausgegangen werden. Des Weiteren könnte auch das Polystyrol eine *gradlinige* Kristallisation des Ibuprofens behindert.

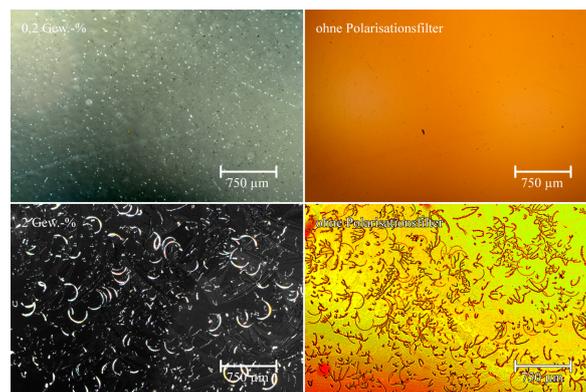


Abbildung 6.24.: Spinlamine hergestellt aus einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösungen mit 0,2 (oben) und 2 Gew.-%igem (unten) Ibuprofen und jeweils 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter.

In dem 2 Gew.-%igem Ibuprofenlaminat fallen neben der Krümmung der Kristalle der Abbildung 6.24 zusätzlich auch die fächerartigen Linien im Polarisationsbild auf. Unter Hinzunahme der Hellfeldaufnahme kann man zu dem Schluss kommen, dass es sich hierbei um Ibuprofen handelt, welches innerhalb der Spannungsrisse des Polystyrols auskristallisiert ist.

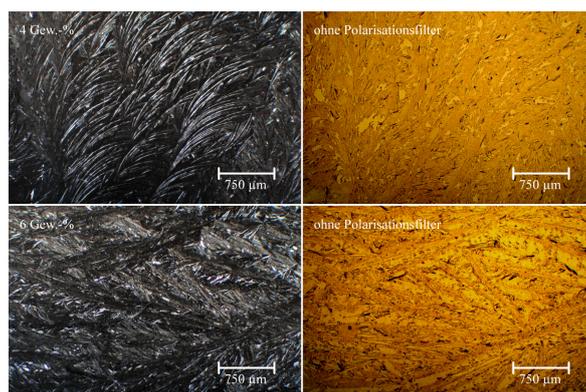


Abbildung 6.25.: Spinnlamine hergestellt aus einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösungen mit 4 (oben) und 6 Gew.-%igem (unten) Ibuprofen und jeweils 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter.

Im weiteren Verlauf der Konzentrationsreihe sind in dem 4 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat der nächsten Abbildung, Abbildung 6.25, deutlich größere Kristalle zu sehen, die wieder in einem Bogen auskristallisiert sind. Die Kristallnadeln bilden fächerförmige Gruppierungen aus, deren Anordnung darauf schließen lässt, dass sie einen gemeinsamen Kristallisationsstartpunkt bzw. Kristallisationskeim besitzen, was typisch für ein sphärisches Wachstum ist. Unterhalb dieser Fächerstrukturen bilden sich breitere, ungeordnetere Nadelkomplexe aus, die vorrangig im 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat der Abbildung 6.25 zu erkennen sind. Zwischen den Nadelstrukturen im Polarisationsbild gibt es mehrere dunkle Bereiche, die auf amorphe Bereiche hindeuten. Beim Vergleich der Hellfeldaufnahmen mit denen der gekreuzten Polarisation in der Abbildung 6.25 zeigen sich in der Hellfeldaufnahme anstelle der dunklen Bereiche glatte Ebenen, die auf Polystyrol schließen lassen. Entweder ist das Ibuprofen an der Oberfläche an diesen Stellen noch nicht vollständig auskristallisiert und die Ibuprofennadeln werden diese Bereiche mit der Zeit noch überwuchern oder das Polystyrol liegt mit den Ibuprofennadeln in einer Ebene und verhindert dadurch das Wachstum der Ibuprofenkristalle.

Bei weiter zunehmender Ibuprofenkonzentration scheinen die einzelnen Ibuprofennadeln immer kleiner zu werden (Abbildung 6.26), dafür nimmt aber die Kristallanzahl und die Kristallbreite immer weiter zu, da bei höheren Ibuprofenkonzentrationen auch die Wahrscheinlichkeit Kristallisationskeime auszubilden erhöht ist. Weitestgehend bleibt die geordnete Struktur und der scheinbar gemeinsame Kristallisationsstartpunkt erhalten. Die höheren Konzentrationen mit 8 und 10 Gew.-%igem

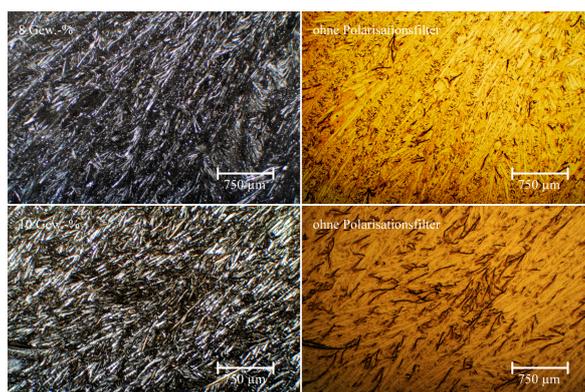


Abbildung 6.26.: Spinlaminat hergestellt aus einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösung mit 8 (oben) und 10 Gew.-%igem (unten) Ibuprofen und jeweils 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter.

Ibuprofen erreichen jedoch nicht die Nadellänge in dem 4 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat. Beim Vergleich der Hellfeldaufnahmen mit denen der Kreuzpolarisation (Abbildung 6.26) sind weiterhin dunkle Bereiche in den Polarisationsmikroskopieaufnahmen zu erkennen, die sich als flache Ebenen im Hellfeld wiederfinden lassen. Demnach wird es sich hierbei eher um einen Einfluss des Polystyrols auf das Kristallwachstum des Ibuprofens handeln, anstatt auf eine noch nicht vollständige Kristallisation des Ibuprofens an der Laminatoberfläche.

6.3.1.2. Tropflaminat

Ähnlich wie bei den Spinlaminaten, wurden mit den gleichen Konzentrationen von 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen und jeweils 2 Gew.-%igem Polystyrol Tropflaminaten hergestellt. Obwohl die Ibuprofenlösungen, die zur Herstellung der Laminat verwendet wurden, identisch waren, unterscheiden sich die Laminat aufgrund ihres unterschiedlichen Herstellungsprozesses deutlich voneinander.

Das erste Tropflaminat aus dieser Konzentrationsreihe mit 0,2 Gew.-%igem Ibuprofen (Abbildung 6.27) besitzt im Vergleich zum analogen Spinlaminat eine scheinbar unebenere Struktur, die an ein Wellenmuster erinnert. Beim Vergleich der Polarisationsaufnahme mit der Hellfeldaufnahme scheinen die Ibuprofenkristalle in der Polarisationsaufnahme zum Teil innerhalb der Polystyrolmatrix zu liegen, wobei sie in der Hellfeldaufnahme vor allem in relativ geraden Linien angeordnet sind. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Spannungsrisse in der Polystyroloberfläche, in denen das Ibuprofen auskristallisiert ist. Da die Konzentration mit 0,2 Gew.-%igem

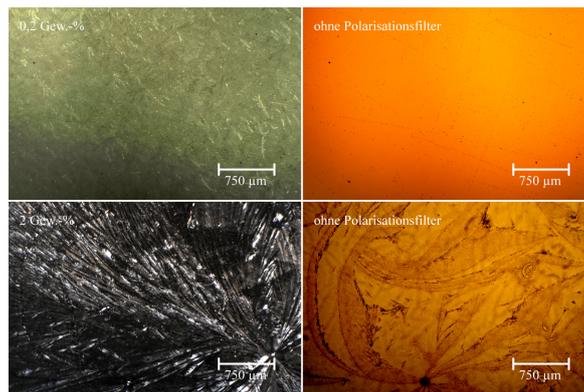


Abbildung 6.27.: Tropflaminat hergestellt aus einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösungen mit 0,2 (oben) und 2 Gew.-%igem (unten) Ibuprofen und 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter.

Ibuprofen sehr gering ist, sind nur relativ kleine Ibuprofenkristalle entstanden.

Die zweite Polarisationsaufnahme der Abbildung 6.27 mit einer Ibuprofenkonzentration von 2 Gew.-% scheint auf den ersten Blick nicht mit der dazugehörigen Hellfeldaufnahme zusammenzupassen, da sich die abgebildeten Strukturen grundlegend unterscheiden. Bei genauerer Betrachtung der Hellfeldaufnahme sind die Nadelstrukturen aus der Polarisationabbildung aber in einer tiefer liegenden Ebene des Laminats zu erahnen. Demnach scheint die Hellfeldaufnahme eher einen Eindruck von der Laminatoberfläche zu vermitteln, wohingegen die Aufnahme unter Kreuzpolarisation eher das Kristallgerüst der Ibuprofenkristalle widerspiegelt.

Mit zunehmender Ibuprofenkonzentration nimmt zwischen den großen Nadelstrukturen die Anzahl von kleinen Kristallen immer stärker zu (Abbildung 6.28). Beim Vergleich der Hellfeldaufnahme des 4 Gew.-%igen Ibuprofen-Polystyrol-Laminats mit der Aufnahme des Polarisationsmikroskops sind in der Hellfeldaufnahme die großen Ibuprofenkristalle noch deutlich zu erkennen. Wo allerdings im Polarisationsbild die vielen kleinen Ibuprofenkristalle auftauchen, werden in der Hellfeldaufnahme eher glatte Ebenen deutlich, die an eine Polystyroloberfläche erinnern.

Durch eine im Vergleich zur Abbildung 6.28 um das achtfache vergrößerte Aufnahme des 4 Gew.-%igen Ibuprofen-Polystyrol-Laminats in Abbildung 6.29 können noch deutlich mehr Informationen aus den Laminaten gewonnen werden. In dieser Darstellung zeigt sich ein filigranes Gerüst aus kleinen Ibuprofenkristallen, welche scheinbar durch das Polystyrol in ihrem Wachstum eingeschränkt wurden. Zugleich wird aber auch bestätigt, was in den vorherigen Aufnahmen schon gezeigt werden

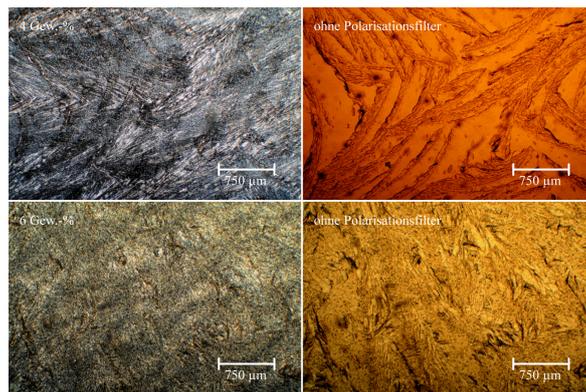


Abbildung 6.28.: Tropflaminat hergestellt aus einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösungen mit 4 (oben) und 6 Gew.-%igem (unten) Ibuprofen und 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter.

konnte, dass das Ibuprofen nicht homogen auf dem Laminat verteilt ist. Anhand der dunklen Bereiche ist erkennbar, wo das Ibuprofen vom Polystyrol verdrängt wurde.

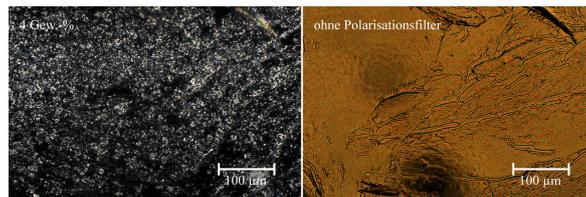


Abbildung 6.29.: Tropflaminat mit einer Konzentration von 4 Gew.-%igem Ibuprofen und 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop in höherer Auflösung; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter. Im Vergleich zur Aufnahme in Abbildung 6.28 zeigt dieser Ausschnitt eine achtmal vergrößerte Darstellung.

Mit zunehmender Ibuprofenkonzentration verschwinden die Unterschiede zwischen den Mikroskopieaufnahmen mit Polarisationsfilter und den Hellfeldaufnahmen (Abbildung 6.30). Die ausgebildeten Kristallstrukturen sind ab einem Anteil von 8 Gew.-%igem Ibuprofen im Laminat so groß, dass sie auch ohne Polarisationsfilter eindeutig zu erkennen sind. Durch Zuhilfenahme der Farbtafel nach Michel-Lévy zur Abschätzung der Kristalldicke (S. 63) lässt sich die Abnahme der Kristalldicke vom schwarzen Bereich, in dem das Licht des Durchlichtmikroskops vollständig ab-

sorbiert wird, über einen gelblichen bis hin zu einem grauweißen Bereich abschätzen. Da der Doppelbrechungsindex für Ibuprofen unbekannt ist, können keine genauen Werte angegeben werden. Bei einer Ibuprofenkonzentration von 8 Gew.-% in den Laminaten ist die Ibuprofenkonzentration ausreichend, um die gesamte Laminatfläche zu bedecken. In den Hellfeldaufnahmen der Abbildung 6.30 sind zumindest keine kristallfreien Bereiche mehr zu entdecken.

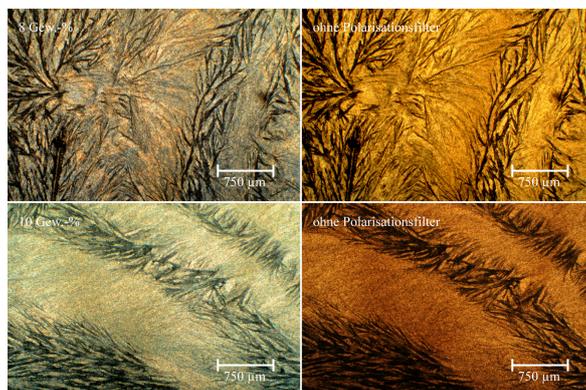


Abbildung 6.30.: Tropflaminat hergestellt aus einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösungen mit 8 (oben) und 10 Gew.-%igem (unten) Ibuprofen und 2 Gew.-%igem Polystyrol, aufgenommen mit einem Durchlichtmikroskop; links mit gekreuzten Polarisationsfiltern, rechts ohne Polarisationsfilter.

Die systematische Untersuchung von Spin- und Tropflaminaten zeigt, dass die Oberflächenstruktur und Kristallisation von Ibuprofen nicht nur von der Konzentration der gelösten Substanzen abhängt, sondern auch von der Art des Herstellungsprozesses der Laminat. Im Unterschied zu den Spinlaminaten folgt die Kristallisation bei den Tropflaminaten nicht mehr der Zentrifugalkraft und besitzt demnach auch keine Vorzugsorientierung mehr. Ob sich dieser Umstand neben morphologischen Auswirkungen auch auf das Freisetzungsverhalten auswirkt, wird in den folgenden Kapiteln untersucht und ist im Diskussionsteil ausführlich erläutert.

6.3.2. Oberflächenanalyse

In diesem Kapitel werden die zwei Wochen alten Spin- und Tropflaminat der Konzentrationsreihe (0,2 bis 10 Gew.-%iges Ibuprofen) mit einem Rasterkraftmikroskop untersucht, um die Oberflächenbeschaffenheit der Laminat zu spezifizieren. Die einzelnen AFM-Aufnahmen zeigen jeweils in der ersten Bilderspalte die Topografiebilder und in der zweiten die Amplitudenbilder des Laminatausschnittes

mit einer Größe von fast 100 x 100 μm . Die jeweils dritte und vierte Spalte enthält ebenfalls ein Topografie- und ein Amplitudenbild, allerdings von einem kleineren Laminatausschnitt mit einer Kantenlänge von 15 x 15 μm . Da die in diesem Kapitel beschriebenen Lamine und die in dem vorherigen Abschnitt beschriebenen identisch sind, enthält jedes Laminat, abgesehen von Ibuprofen auch noch 2 Gew.-% Polystyrol.

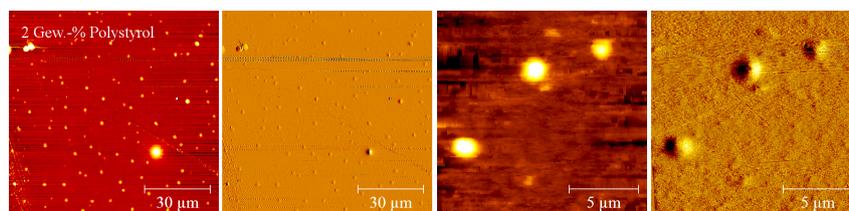


Abbildung 6.31.: AFM-Aufnahmen von 2 Gew.-%igem Polystyrol-Spinlaminaten aus einer Toluollösung auf einem Glassubstrat.

Die Abbildung 6.31 zeigt ein 2 Gew.-%iges Polystyrol Spinlaminat auf einem Glassubstrat. Die Auswertung des Höhenbildes ergibt ein relativ flaches Laminat, wie die statistische Auswertung des großen AFM-Ausschnittes in Tabelle 6.3 belegt. Die *Punkte*, welche auf den AFM-Aufnahmen zu sehen sind, sind in ihrer Höhe mit ca. 110 nm sehr gleichmäßig verteilt. Diese *Punkte* könnten von Lösungsmittelrückständen, Glasartefakten oder ungelöstem Polystyrol herrühren. Passend zur glatten Oberfläche fällt auch der Mittenrauwert R_a mit 1,8 nm sehr klein aus. Die AFM-Aufnahme bestätigt die glatte Oberfläche, die schon im Foto in Abbildung 6.23 (S. 111) beobachtet werden konnte.

Tabelle 6.3.: Die statistische Auswertung des reinen Polystyrollaminats. Das Minimum wurde bei diesem AFM-Bild als Nullpunkt gesetzt.

Polystyrol [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [nm]	Maximum [nm]	Medianwert [nm]	R_a [nm]	R_q [nm]
2	98	290,4	97,6	1,8	6,9

6.3.2.1. Spinlamine

Die Abbildung 6.32 zeigt die ersten drei Ibuprofen-Polystyrol-Spinlamine mit 0,2, 2 und 4 Gew.-%igem Ibuprofen. Im ersten AFM-Bild mit 0,2 Gew.-%igem Ibuprofen sind neben einzelnen kleinen Kristallen auch größere Plättchen auszumachen.

Sowohl bei den Plättchen als auch bei den kleinen Kristallnadeln handelt es sich wahrscheinlich um Ibuprofen. In der Vergrößerung des AFM-Bildes mit 0,2 Gew.-% Ibuprofen sind neben den sehr kleinen Kristallnadeln auch noch größere *Tröpfchen* zu erkennen. Diese Tröpfchen ähneln den Aufnahmen mit reinem Ibuprofen (S. 100), mit dem Unterschied, dass diese Tröpfchen mit einem Durchmesser von ca. 0,5 μm deutlich kleiner sind.

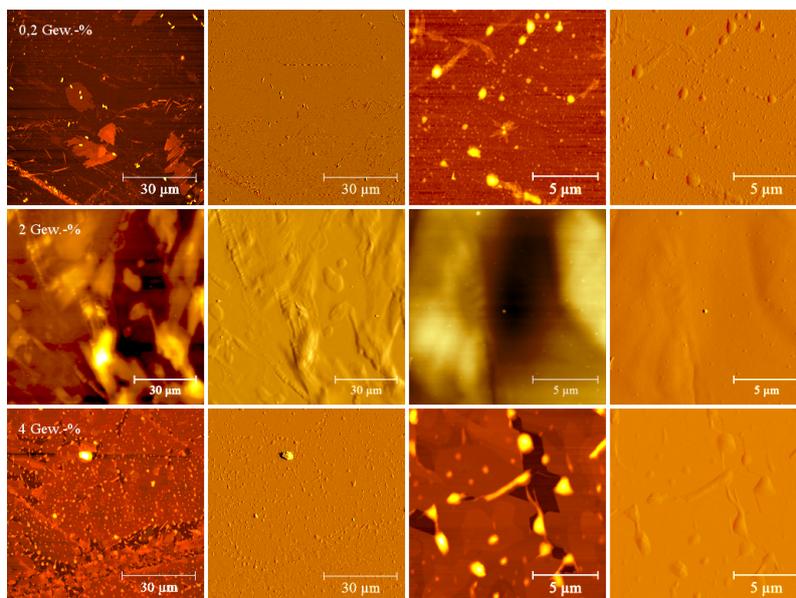


Abbildung 6.32.: AFM-Aufnahmen der Ibuprofen-Polystyrol-Spinlamine mit 0,2, 2 und 4 Gew.-%igem Ibuprofen in zwei Ausschnittsgrößen. Jeweils links ist das Topografiebild, rechts das Amplitudenbild dargestellt.

Das zweite Laminat aus dieser Reihe mit 2 Gew.-%igem Ibuprofen zeigt im Vergleich zum vorherigen Spinlaminat mit 0,2 Gew.-%igem Ibuprofen schon deutlich größere Strukturen, die auf auskristallisiertes Ibuprofen zurückzuführen sind. Die gebogene, halbrunde Kristallform aus den Beobachtungen unter dem Mikroskop (Abbildung 6.24 S. 112) konnte mit dem AFM nicht bestätigt werden. Allerdings sind die Ausschnitte, welche mit dem AFM untersucht wurden, auch deutlich kleiner als die, die unter dem Mikroskop beobachtet wurden. Nichts desto trotz kann man aber Schlussfolgern, dass sich die gebogenen Kristalle in der Polystyrolmatrix ausbilden und nicht an der Laminatoberfläche.

Ab einer Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% ist in den AFM-Aufnahmen der Abbildung 6.32 eine Plattenstruktur zu erkennen, in der einzelne Risse bzw. unterschiedliche Plattendicken zu erkennen sind. Neben dieser Plattenstruktur existieren

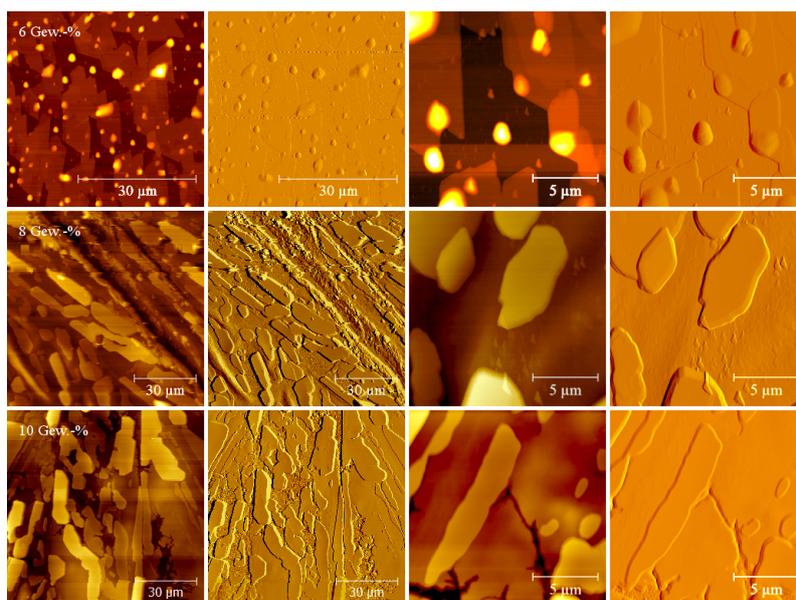


Abbildung 6.33.: AFM-Aufnahmen der Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminate mit 6, 8 und 10 Gew.-%igem Ibuprofen in zwei Ausschnittsgrößen. Jeweils links ist das Topografiebild, rechts das Amplitudenbild dargestellt.

noch rundliche bis nadelförmige Strukturen auf der Laminatoberfläche, sowie tröpfchenartige Strukturen.

Die Plattenstruktur besteht aus Ibuprofenkristallen, welche bei der Präparation an die Oberfläche gelangt sind und dort auskristallisierten. Die Größe der Platten deutet darauf hin, dass Ibuprofen recht ungehindert wachsen konnte. Die tropfenartigen Strukturen in den AFM-Aufnahmen (Abbildung 6.32) sind wahrscheinlich amorphes Ibuprofen bzw. Polystyrol.

In der Abbildung 6.33 kommt es ab einer Ibuprofenkonzentration von 6 Gew.-% zu einer noch ausgeprägteren Plattenausbildung. Auch die rundlichen bis nadelförmigen Strukturen auf der Laminatoberfläche werden größer. Wird die Ibuprofenkonzentration noch weiter erhöht (Abbildung 6.33), so bilden sich größere Strukturverbände aus, welche eine Höhe von über einen Mikrometer erreichen (Tabelle 6.4). Allgemein wird die Oberfläche, wie in Tabelle 6.4 gezeigt wird, mit zunehmender Ibuprofenkonzentration immer unebener, womit auch die Rauheit zunimmt. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei zunehmender Ibuprofenkonzentration auch größere Ibuprofenkristalle entstehen. Das Laminat mit einem Anteil von 10 Gew.-%igem Ibuprofen scheint in der Tabelle 6.4 aus der sonst relativ homologen Reihe herauszufallen. Dies kann allerdings auch darin begründet sein, dass mit dem AFM zufälligerweise ein Bereich mit geringerem Kristallwachstum untersucht wurde.

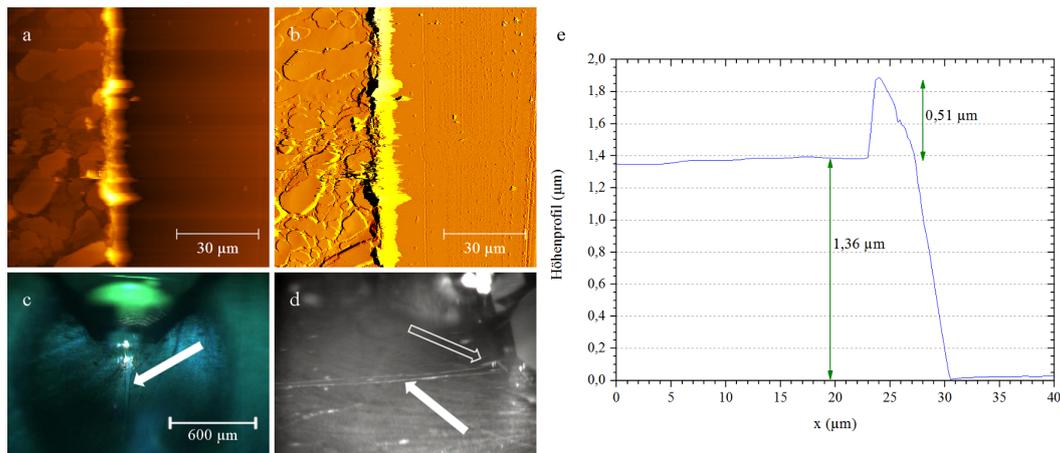


Abbildung 6.34.: Bestimmung der Dicke des Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminats mit 10 Gew.-%igem Ibuprofen. Teil a zeigt das Topografiebild, Teil b das Amplitudenbild. Die Abbildungsteile c und d sind Aufnahmen der im AFM integrierten Webcams, die den mit Pfeilen markierten Schnitt durch das Laminat markieren. Abbildungsteil e beschreibt das Höhenprofil der Schnittkante.

In der Abbildung 6.34 wurde das Spinlaminat mit einem Ibuprofenanteil von 10 Gew.-% bis zum Glassubstrat durchgeschnitten, um die Dicke des Laminates an dieser Stelle durch ein Höhenprofil zu bestimmen. Die Abbildung 6.34 a zeigt das Topografiebild, welches im Abbildungsteil e die Höheninformationen zur Auswertung der Schnittkante liefert. Der Abbildungsteil b stellt das zum Topografiebild passende Amplitudenbild dar und die Abbildungsteile c und d sind Aufnahmen die mit den im AFM integrierten Webcams aufgenommen wurden. Die in den Abbildungsteile c und d dargestellten Pfeilen markierten den Schnitt durch das Laminat. Der ungefüllte Pfeil in Abbildungsteil d kennzeichnet den Cantilever des AFMs, der die Oberfläche des Laminates vermisst. Sowohl im Teil a als auch im Teil b der Abbildung 6.34 ist auf der linken Seite das Laminat mit seiner Oberflächenstruktur aus Abbildung 6.33 zu erkennen. Im rechten Teil dieser Abbildungen ist die glatte Substratoberfläche zu sehen, da an dieser Stelle das Laminat durch den Schnitt abgetragen wurde. Ein Teil des abgetragenen Laminats wurde durch den Schnitt am Schnitttrand aufgetürmt. Dies wird auch im Höhenprofil (Abbildungsteil e) deutlich. Eine Auswertung des Höhenprofils ergibt eine Laminatdicke von $1,36 \mu\text{m}$ beim Spinlaminat.

Tabelle 6.4.: Die statistische Auswertung der Ibuprofen-Polystyrol-Spinlamine.
Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R _a [μm]	R _q [μm]
0,2	0,013	0,141	0,012	0,003	0,006
2	0,083	0,462	0,070	0,037	0,052
4	0,041	1,112	0,038	0,009	0,034
6	0,046	0,311	0,043	0,012	0,023
8	1,237	3,487	1,196	0,307	0,385
10	0,740	1,567	0,724	0,199	0,250

6.3.2.2. Tropflamine

Die Untersuchung der Tropflamine wurde analog zu den Spinlaminen im vorherigen Abschnitt durchgeführt. Ähnlich wie bei den Spinlaminen ist in der ersten Abbildung 6.35 bei einem Ibuprofenanteil von 0,2 Gew.-% weder eine Plattenbildung noch die Bildung größerer Kristallstrukturen ersichtlich. Im direkten Vergleich mit dem Spinlaminat (S. 119) sind aber deutlich mehr Kristalle zu erkennen. Der vergrößerte Ausschnitt des Laminates mit 0,2 Gew.-%igem Ibuprofen bestätigt die größeren Strukturen, die ebenfalls in der statistischen Auswertung des AFM-Bildes (Tabelle 6.5) wiederzufinden sind.

Tabelle 6.5.: Die statistische Auswertung der Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine.
Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R _a [μm]	R _q [μm]
0,2	0,195	0,679	0,189	0,013	0,027
2	0,517	1,115	0,500	0,104	0,136
4	1,277	2,406	1,281	0,288	0,366
6	2,145	3,761	2,227	0,346	0,471
8	2,183	3,773	2,173	0,533	0,675
10	5,690	13,58	5,490	1,380	1,860

Das Tropflaminat mit 2 Gew.-%igem Ibuprofenanteil (Abbildung 6.35) hebt sich wie die Spinlamine von den anderen Laminen der Konzentrationsreihe ab. Es

zeigt sich eine sehr gleichmäßige Plattenausbildung, die vor allem in dem vergrößerten Ausschnitt deutlich wird. Da sich dieses Laminat mit 2 Gew.-%igem Ibuprofen sowohl bei den Spinlaminaten als auch bei den in diesem Kapitel beschriebenen Tropflaminaten von den anderen Laminaten unterscheidet, scheint das Konzentrationsverhältnis von 2 Gew.-%igem Ibuprofen zu 2 Gew.-%igem Polystyrol einen besonderen Einfluss auf die Ausbildung der Laminatoberfläche zu haben. Wie sich bei der Röntgendiffraktometrie weiter unten zeigen wird, taucht dieser Effekt auch in den Röntgendiffraktogrammen auf (S. 125).

Das dritte Laminat in Abbildung 6.35 mit 4 Gew.-%igem Ibuprofen zeigt ähnlich große Strukturmuster an der Laminatoberfläche wie es die Spinlamine bei 8 Gew.-% Ibuprofen gezeigt haben. Die Begründung liegt vermutlich in der höheren Lösungsmittelmenge, die im Vergleich zum Spinverfahren beim Auftropfen auf das Glassubstrat für die Kristallisation des Ibuprofens zur Verfügung steht.

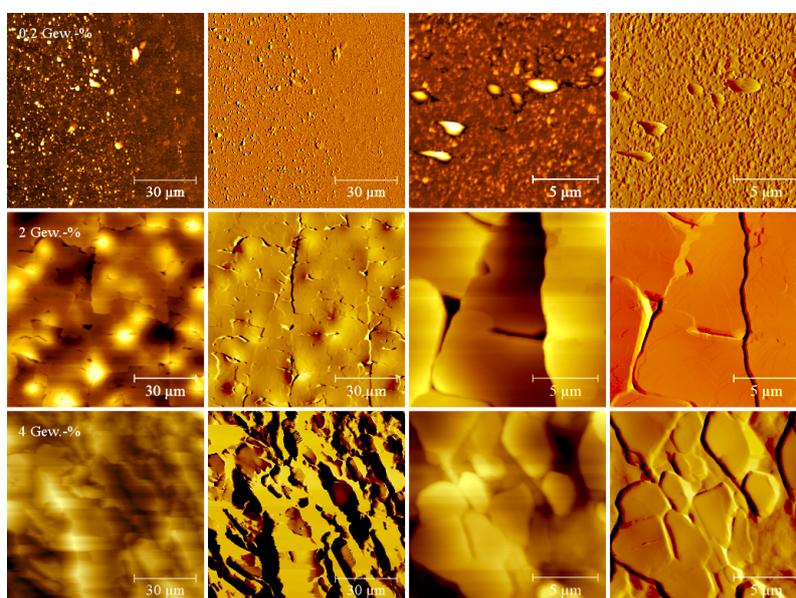


Abbildung 6.35.: Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine AFM mit aufsteigender Ibuprofenkonzentration.

Betrachtet man in der Abbildung 6.36 das 6 Gew.-%ige Ibuprofenlaminat, so ist der Plattencharakter der Laminatoberfläche nicht mehr zu erkennen, der jedoch bei den höheren Ibuprofenkonzentrationen der Spinlamine typisch war. Stattdessen bilden sich große rundliche Kristalle aus, die in einzelnen Schichten zu immer größeren Kristallen heranwachsen. Das in der vergrößerten Aufnahme des 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats in der Abbildung 6.36 dargestellte Kristall wurde mit einer noch höheren Auflösung abgetastet und ist zusammen mit dem Höhenprofil des Kristalls

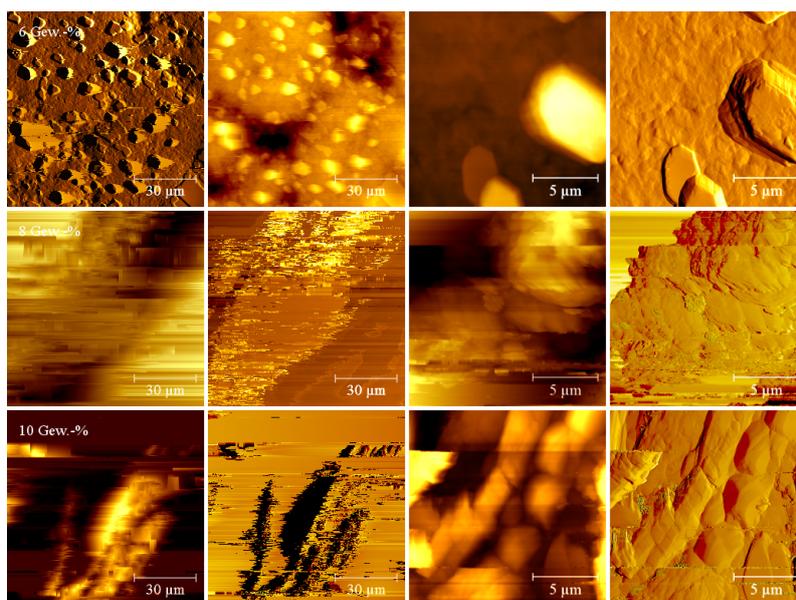


Abbildung 6.36.: Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminat AFM mit aufsteigender Ibuprofenkonzentration.

in Abbildung 6.37 dargestellt.

Von dem im Diagramm integrierten Topografiebild der Abbildung 6.37 wurden mehrere Kristallstufen herausgegriffen und in ihrer Höhe vermessen. Die kleinsten Kristallschichten betragen dabei in etwa 90 nm. Zum Teil liegen mehrere Schichten übereinander, wie bei der 267 nm dicken Kristallschicht zu erkennen ist, die etwa der dreifachen Dicke der in diesen Versuchen gefundenen dünnsten Kristalllage entspricht. Bei den runden Kristallen könnte es sich um die Draufsicht der Spitze einer Ibuprofennadel handeln. Demnach würde das Ibuprofen rechtwinklig zur Oberfläche kristallisieren und damit aus dem Laminat herauswachsen. Zumindest die statistische Auswertung des 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats in Tabelle 6.5 zeigt, dass die Erhebung auf der Laminatoberfläche doppelt so hoch ist wie die gesamte Dicke des Spinlaminats mit dem Ibuanteil von 10 Gew.-% in Abbildung 6.34 (S. 121).

Bei den beiden Laminaten mit 8 und 10 Gew.-%igem Ibuprofen stößt das AFM an seine Messgrenze. Die Laminatoberfläche besitzt Strukturen von über 13 Mikrometer, was immer wieder dazu führt, dass der Cantilever den Kontakt zu den Oberflächenkräften verliert, da er sich nicht schnell genug an die sich verändernden Höhenunterschiede anpassen kann. Dies wird durch ein ausgeprägtes Rauschen in den AFM-Bildern der 8 und 10 Gew.-%igen Ibuprofenkonzentrationen der Abbildung 6.36 deutlich und dies trotz einer vergleichsweise geringen Geschwindigkeiten der Messsonde von 0,8 s pro Messlinie.

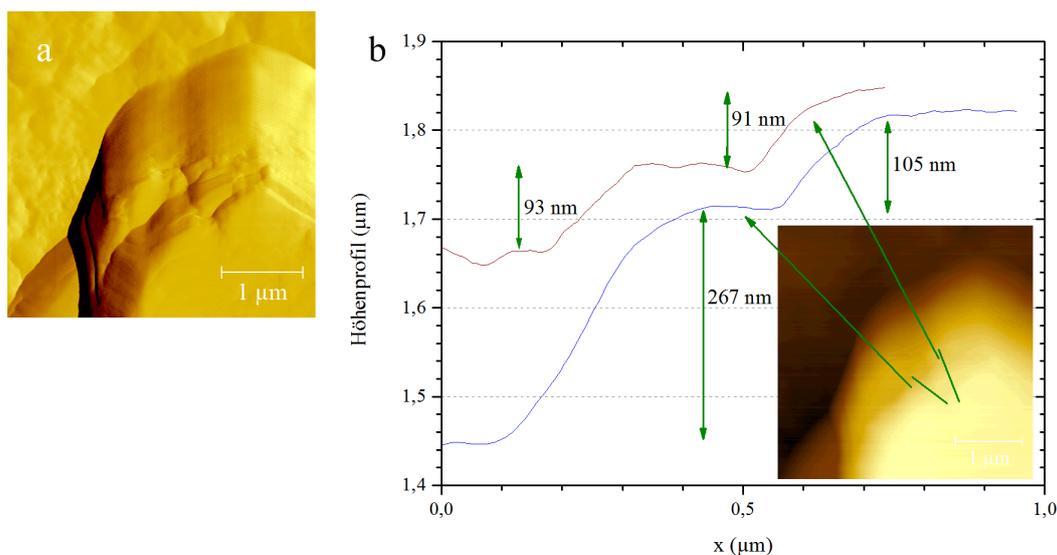


Abbildung 6.37.: Höhenbild des Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminats mit 6 Gew.-%igen Ibuprofen.

In den vergrößerten Aufnahmen der Abbildung 6.36 mit den Ibuprofenanteilen von 8 und 10 Gew.-% wird im Vergleich zur Ibuprofenkonzentration von 6 Gew.-% der Abbildung 6.36 der Plattencharakter der Laminatoberfläche wieder ausgeprägter. Es bilden sich auch wieder größere, länglichere Kristallstrukturen aus. Dass bei dem 6 Gew.-%igen Tropflaminat solche Strukturen nicht zu erkennen sind, kann auch einfach daran liegen, dass der kleine Laminatausschnitt, der vom AFM dokumentiert wurde, zufälligerweise eine ansonsten untypische Laminatstelle spezifiziert.

6.3.3. Kristallstrukturanalyse

In diesem Kapitel werden mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie Kristallstrukturanalysen der Spin- und Tropflaminats der in den vorherigen Kapiteln dargestellten Konzentrationsreihe erläutert. Die Abbildung 6.38 beschreibt die sechs Röntgendiffraktogramme der Spinlaminte mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und einem jeweiligen Anteil von 2 Gew.-%igem Polystyrol. Entsprechend der Zunahme der Ibuprofenkonzentration steigt auch die Intensität der Reflexe in den Röntgendiffraktogrammen an, was bei den größeren Ibuprofenkonzentrationen mit einem vermehrten kristallinen Anteil im Laminat zusammenhängt.

Der jeweils erste Reflex in den Röntgendiffraktogrammen ist relativ stark ausgeprägt und liegt bei $2\theta = 6,2^\circ$. Dieser entspricht dem 100 Peak (S. 95). Höhere Ordnungen dieser Netzebenenschar sind bei $2\theta = 12,4^\circ$ und 25° zu erkennen.

Die Auswertung der Röntgendiffraktogramme bestätigt damit die Vorzugsorientierung der Kristalle in den Spinlaminaten aus den Mikroskopieaufnahmen von Seite 112.

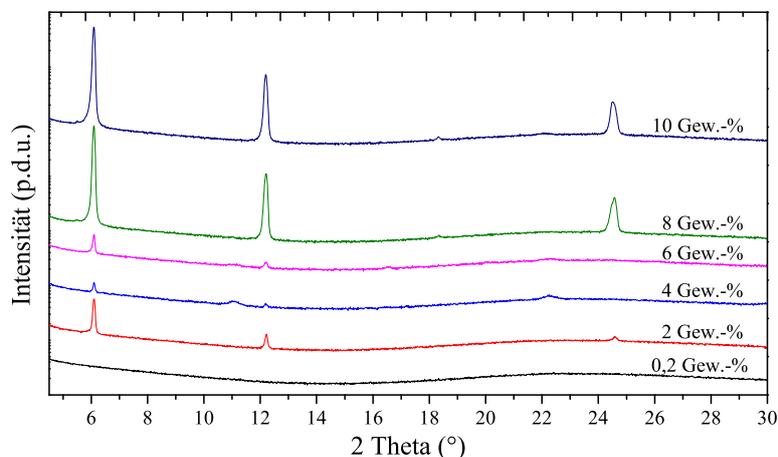


Abbildung 6.38.: Röntgendiffraktogramme der Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminat mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und einem jeweiligen Anteil von 2 Gew.-% Polystyrol.

Auffälligkeiten zeigt hierbei wieder das Spinlaminat mit einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-%. Anhand der Peakintensität der Reflexe der 100 Orientierung kann im Vergleich mit den Laminaten, die einen Ibuprofenanteil von 4 und 6 Gew.-% aufweisen, ein erhöhter Anteil von kristallinen Substanzen vermutet werden. Vor allem bei der Gegenüberstellung der höheren Ordnung der Netzebenenscharr bei $2\ \text{Theta} = 25^\circ$ des Spinlaminats mit einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-% mit den beiden Laminaten mit höherem Ibuprofenanteil fehlen die Reflexe vollständig. Im Gegensatz dazu scheint sich im Laminat mit einem Ibuprofenanteil von 4 Gew.-% eine weitere Orientierung ausgebildet zu haben, die infolge der $2\ \text{Theta} = 11,2^\circ$ und $22,5^\circ$ Reflexe auszumachen ist.

Die Abbildung 6.39 beschreibt die sechs Röntgendiffraktogramme der Tropflaminat mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und einem jeweiligen Anteil von 2 Gew.-% Polystyrol. Neben den Reflexen der Netzebenenscharr bei $2\ \text{Theta} = 6,2^\circ$, $12,4^\circ$ und 25° , in Millersche Indizes ausgedrückt die Netzebene 100, sind auch noch die im theoretischen Röntgenpulverspektrum (S. 95) stärksten Reflexe bei $2\ \text{Theta} = 16,9^\circ$ und bei $2\ \text{Theta} = 20,6^\circ$ entsprechend den Millersche Indizes 210 und 012 zu erkennen. Die Anzahl der Orientierungen der Ibuprofenkristalle im Laminat steigt, sobald das Ibuprofen bei der Kristallisation mehr Zeit zur Verfügung hat, wie es bei den Tropflaminaten der Fall ist. Dies bedeutet ebenfalls, dass bei den

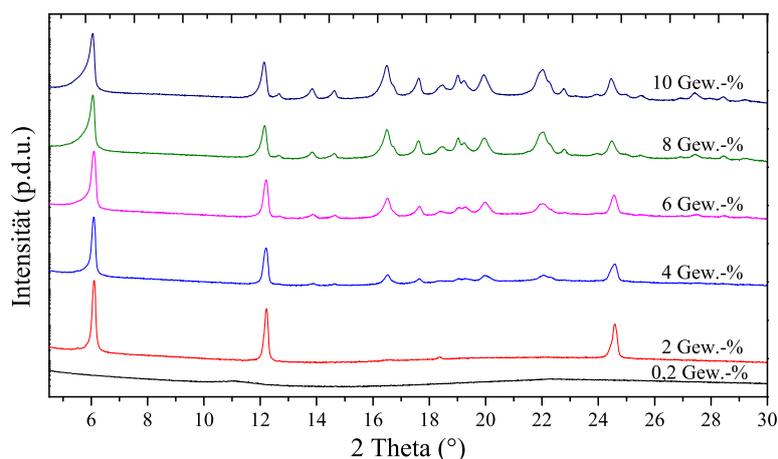


Abbildung 6.39.: Röntgendiffraktogramme der Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und einem jeweiligen Anteil von 2 Gew.-% Polystyrol.

Tropflaminaten keine einzigartige Vorzugsorientierung mehr vorliegt.

Erneut zeigt sich beim Laminat mit einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-% eine besonders hohe Peakintensität, die auch schon im Röntgendiffraktogramm des Spinlaminates beobachtet werden konnte. Außerdem wirkt es so, als ob fast alle Kristalle in dem 2 Gew.-%igem Ibuprofenlaminat in einer 100 Orientierung vorliegen.

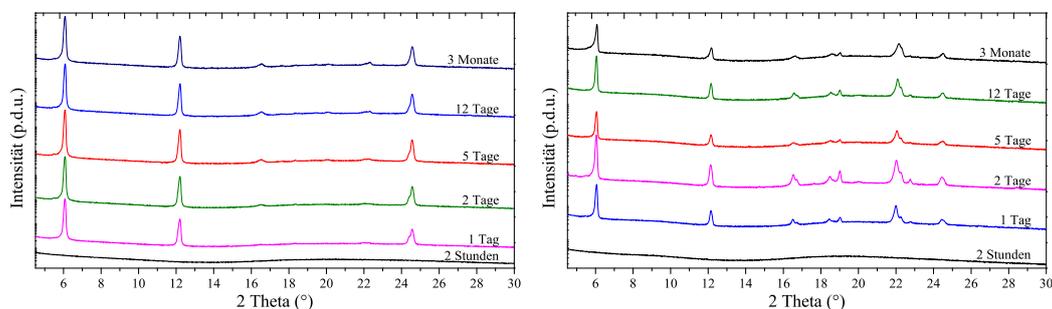


Abbildung 6.40.: Röntgendiffraktogramme von Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminaten über die Zeit mit einem Anteil von je 2 Gew.-% (links). Im rechten Teil wurde eine reine 2 Gew.-%ige Ibuprofenlösung auf einen ausgehärteten Polystyrolfilm aufgetropft.

Der linke Part der Abbildung 6.40 zeigt sechs Röntgendiffraktogramme von Tropflaminaten, die aus 250 μL einer Ibuprofen-Polystyrol-Lösung bestehen, welche

auf ein Glassubstrat aufgetropft wurde. Die Messungen fanden im Abstand von zwei Stunden, einem Tag, zwei Tagen, fünf und zwölf Tagen, sowie drei Monaten statt, die Anteile von Ibuprofen und Polystyrol entsprechen dabei jeweils 2 Gew.-%. Es wird schnell deutlich, dass nach einem Tag so gut wie alles auskristallisiert ist, zumindest nimmt die Kristallanzahl über den Zeitraum von drei Monaten praktisch nicht mehr zu. Für ein Tropflaminat zeichnen sich auffallend wenige, unterschiedliche Netzebenen im Röntgendiffraktogramm ab. Dies bestätigt aber nur die besondere Stellung der eins zu eins Mischung von Ibuprofen und Polystyrol, die schon in Abbildung 6.39 zum Ausdruck kam.



Abbildung 6.41.: Fotos von Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminaten nach 13 Wochen. Links 2 Gew.-% Ibuprofen und 2 Gew.-% Polystyrol auf Glassubstrat, rechts 2 Gew.-% Ibuprofen auf zuvor ausgehärtetes 2 Gew.-%iges Polystyrol.

Im rechten Abschnitt der Abbildung 6.40 sind Röntgendiffraktogramme eines Laminats mit 2 Gew.-% Ibuprofen dargestellt, welches auf einen vorher ausgehärteten Polystyrolfilm aufgetropft wurde. Die Untersuchung dieses Laminates erfolgte röntgendiffraktometrisch im Abstand von zwei Stunden, einem Tag, zwei Tagen, fünf und zwölf Tagen, sowie drei Monaten. Die Röntgenstrukturanalyse des Laminats weist deutlich mehr Peaks als im linken Teil der Abbildung 6.40 auf, die ein Laminat mit einem Gemisch aus Polystyrol und Ibuprofen enthielt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Ibuprofen während der Kristallisation vom Polystyrol in seiner Orientierungsfreiheit nicht eingeschränkt wird.

Im linken Teil der Abbildung 6.41 ist ein Foto des 13 Wochen alten Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminats, aus dem die Röntgendiffraktogramme des linken Abschnitts der Abbildung 6.40 erstellt wurden, zu sehen. Aufgrund der Herstellungstechnik ist das Laminat nicht gleichmäßig über die Laminatoberfläche verteilt, vor allem die Randbereiche des Laminats sind wegen der Oberflächenspannung stärker ausgeprägt. Neben der Oberflächenspannung spielt auch der Kaffeering-Effekt eine Rolle bei den ausgeprägten Randbereichen, da während des Verdunstens die Ränder des Lösungstropfens stabil bleiben und bei der Abnahme des Volumens durch die Verdunstung Flüssigkeit und gelöste Teilchen vom Zentrum zu den Rändern des Lösungstropfens hinfließen [110].

Im rechten Abbildungsteil der Abbildung 6.41 wurde eine 2 Gew.-% Ibuprofenlösung auf einen vorher ausgehärteten Polystyrolfilm aufgetropft. Das Laminat auf dem Foto ist ebenfalls 13 Wochen alt, die Röntgendiffraktogramme des Laminats sind im rechten Abbildungsteil der Abbildung 6.40 dargestellt. Unter der Annahme dass Ibuprofen eher weiß als transparent auskristallisiert, zeigen sich auf dem rechten Foto der Abbildung 6.41 weiße Verästelungen von Ibuprofenkristallen, welche die Spannungsrisse des ausgehärteten Polystyrols ausfüllen.

Der linke Part der Abbildung 6.42 zeigt zwölf Tage alte Röntgendiffraktogramme von Tropflaminaten, bei denen die Ibuprofenlösung auf vorher ausgehärtetem 2 Gew.-%igen Polystyrol aufgetropft wurde. Im oberen Röntgendiffraktogramm sind die 2 Gew.-% Ibuprofen aus Toluol auskristallisiert, im unteren Röntgendiffraktogramm aus Ethanol. Die 100 Orientierung der Netzebenenschar bei $2\ \text{Theta} = 6,2^\circ$, $12,4^\circ$ und 25° ist in beiden Röntgendiffraktogrammen am meisten ausgeprägt und zeigt in den Reflexen die höchsten Intensitäten. Im Röntgendiffraktogramm mit Ethanol als Lösungsmittel existieren noch weitere Reflexe zwischen $2\ \text{Theta} = 16,9^\circ$ und $22,9^\circ$. Allerdings hat es den Anschein, als ob bei Ethanol als Lösungsmittel der vorher in Abbildung 6.39 dargestellte Effekt der Vorzugsorientierung bei einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-%, nicht auftritt. Bei dem Laminat mit Ethanol als Lösungsmittel kommt eher eine ungeordnete Kristallisation zustande, welches in der Abbildung 6.39 erst bei höheren Ibuprofenkonzentration beobachtet werden konnte.

Der rechte Abschnitt der Abbildung 6.42 beschreibt Röntgendiffraktogramme von drei Monate alten Tropflaminaten. Von oben nach unten werden je ein Röntgendiffraktogramm mit 2 Gew.-% Ibuprofen auf einem Polystyrolfilm, ein Röntgendiffraktogramm eines Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminats auf einem Glassubstrat (je 2 Gew.-%) und ein Röntgendiffraktogramm eines reinen 2 Gew.-%igen Ibuprofentropflaminats auf einem Glassubstrat dargestellt. Bei reinem Ibuprofen, dem untersten Röntgendiffraktogramm in der Abbildung 6.42, ist die 100 Orientierung im Gegensatz zu den anderen beiden Laminaten deutlich schwächer ausgeprägt. Die Kristalle versuchen demnach in der 100 Orientierung den Kontakt mit der Oberfläche zu minimieren. Dies bedeutet, dass Polystyrol sowohl als Substratoberfläche im oberen Röntgendiffraktogramm als auch bei direkter Anwesenheit in der Ibuprofenlösung im mittleren Röntgendiffraktogramm einen Einfluss auf das Kristallisationsverhalten von Ibuprofen hat.

Eine weitere Schlussfolgerung im Bezug auf das Kristallisationsverhalten von Ibuprofen kann bei der Betrachtung des linken Teils der Abbildung 6.43 gezogen werden. In diesen Röntgendiffraktogrammen werden vier Tropflamine miteinander verglichen, die aus reinem Polystyrol 2 Gew.-%, aus einem Polystyrol-Ibuprofen-Laminat mit jeweils 2 Gew.-%igem Polystyrol und Ibuprofen sowie aus zwei Tropflaminaten mit reinem Ibuprofen bestehen. Da reines Ibuprofen nur sehr langsam auskristallisiert, sind abgesehen von diesem einen drei Monate alten Referenzlaminat alle anderen

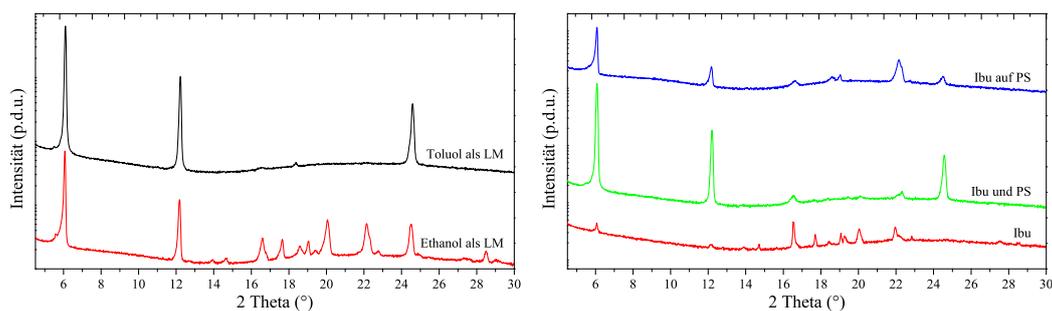


Abbildung 6.42.: Röntgendiffraktogramme von Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminaten im Vergleich. Links zwölf Tage alte Lamine aus verschiedenen Lösungsmitteln auf Polystyrol, rechts drei Monate alte Lamine sowohl auf Polystyrol als auch auf Glas.

Röntgendiffraktogramme von zwölf Tage alten Laminaten angefertigt worden. Alle Lamine wurden durch Auftropfen von 250 μL aus einer Toluollösung hergestellt. Das Polystyrolaminat zeigt in der linken Abbildung erwartungsgemäß keine Reflexe, da auch keine kristallinen Strukturen vorliegen. Im Polystyrol-Ibuprofenlaminat nach zwölf Tagen sind hingegen deutliche Reflexe zu erkennen, die von einem kristallinen Anteil im Laminat zeugen. Das reine Ibuprofenlaminat besitzt nach zwölf Tagen kaum kristalline Anteile, erst nach drei Monaten lassen sich auch hier Peaks im Röntgendiffraktogramm ausmachen. Damit kann man zu der Erkenntnis gelangen, dass Ibuprofen bei der Anwesenheit von Polystyrol deutlich schneller auskristallisiert. Das Polystyrol ist in diesem Zusammenhang also ein Kristallisationshelfer und unterstützt die Ibuprofenkristallisation.

Der rechte Ausschnitt der Abbildung 6.43 vergleicht zwei Lamine L1 und L2, charakterisiert durch identische Herstellungsparameter, miteinander. Zum ersten Laminat gehören das obere sowie untere Röntgendiffraktogramm, beide zeigen L1 einmal nach zwölf Tagen und dann nach drei Monaten. Das mittlere Röntgendiffraktogramm von Laminat L2 ist zum Untersuchungszeitpunkt zwei Monate alt. Beide Lamine bestehen aus einem Gemisch von jeweils 2 Gew.-% Ibuprofen und 2 Gew.-% Polystyrol mit Toluol als Lösungsmittel. Das Problem aller bisherigen Röntgendiffraktogramme liegt darin, dass sie sich immer nur auf eine Probe als Referenz beziehen. In dieser rechten Abbildung 6.43 sollen deshalb exemplarisch zwei Lamine miteinander verglichen werden, um auf die Schwankung zwischen an sich gleichen Laminaten hinzuweisen. Wie in der linken Grafik der Abbildung 6.40 demonstriert wurde, nimmt die Intensität der einzelnen Peaks über die Zeit immer weiter zu, was auf einen immer höheren kristallinen Anteil im Laminat schließen

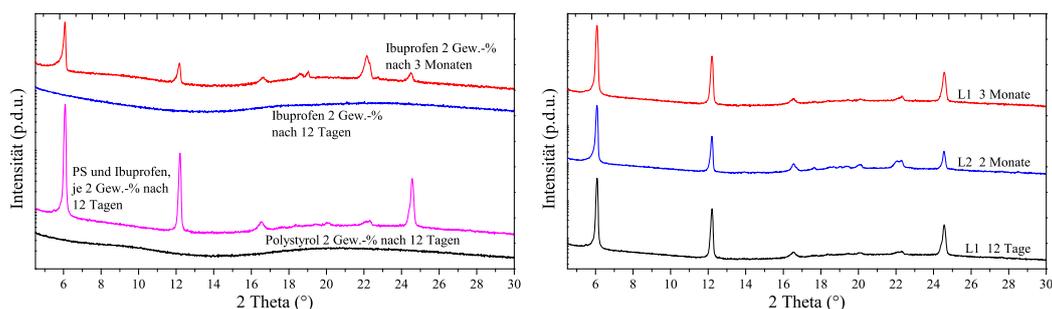


Abbildung 6.43.: Links: Röntgendiffraktogramme von reinem Polystyrol, im Vergleich mit einem Polystyrol-Ibuprofen-Gemisch und reinem Ibuprofen. Die unteren drei Röntgendiffraktogramme stammen von 12 Tage alten Laminaten. Rechts: Zwei Lamine mit jeweils 2 Gew.-%igem Ibuprofen sowie Polystyrol und Toluol als Lösungsmittel.

lässt. Der rechte Teil der Abbildung 6.43 bezeugt nun ein ähnliches Verhalten, mit dem Unterschied, dass die Kristalle trotz gleicher Herstellungsparameter in ihrer Ausrichtung auf den beiden Laminat geringfügig differenzieren. Die 100 Orientierung ist bei beiden Laminaten wieder am stärksten ausgebildet, aber in L2 tauchen zwischen $2\ \text{Theta} = 17,9^\circ$ bis $22,8^\circ$ unterschiedliche Netzebenen auf, die in L1 fast vollständig fehlen. Im Ausgleich dazu ist die 100 Orientierung in L2 nicht so stark ausgeprägt wie in L1.

Eine Erklärung für das unterschiedliche Kristallisationsverhalten könnte wieder die variable Raumtemperatur bieten. Da die zwei Lamine zu unterschiedlichen Zeitpunkten hergestellt wurden, sind jahreszeitlich bedingte Temperaturschwankungen und damit eine schnellere bzw. langsamere Kristallisation durchaus denkbar.

6.3.4. Thermische Analyse

Für die thermische Analyse des Ibuprofen-Polystyrol-Gemisches wurden diverse Proben mit Hilfe thermischer Differenzkalorimetrie (DSC) untersucht. Solche Messungen erlauben es unter anderem Phasenübergänge der einzelnen Komponenten bzw. des Gemisches zu identifizieren.

In Abbildung 6.44 sind der Wärmestrom als Funktion der Temperatur bei aufsteigender Erwärmung dargestellt. Das Matrixmaterial Polystyrol zeigt einen eher flachen Kurvenverlauf ohne stark ausgeprägte Peaks, was bedeutet das Polystyrol nach der Präparation als amorpher Festkörper vorliegt. Des weiteren ist beim Polystyrol ein stufenförmiger Sprung der Kurve bei 62°C zu beobachten. Dieser Punkt

beschreibt die Glasübergangstemperatur T_g , ab welcher das Polymer zähflüssig wird.

Die Messung des reinen Ibuprofens zeigt einen stark veränderten Verlauf mit einem ausgeprägten Minimum. Dieser Peak ist eine Folge des Phasenüberganges von der kristallinen in die geschmolzene isotrope Phase. Der Onset des Schmelzpeaks ist ein Maß für die Übergangstemperatur und liegt bei $74,3\text{ °C}$.

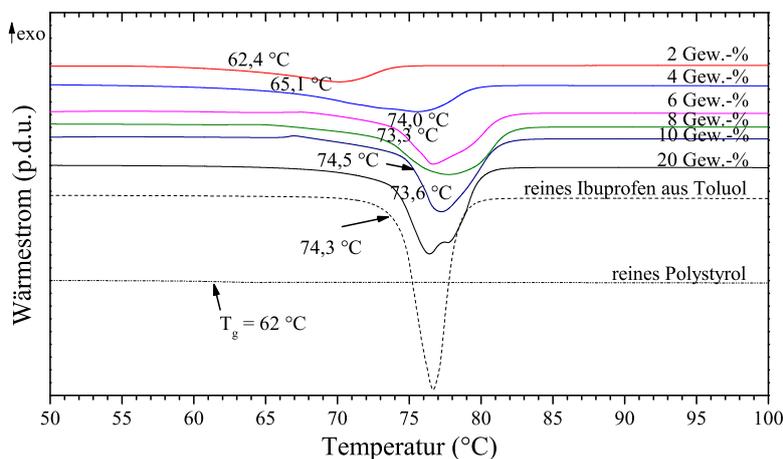


Abbildung 6.44.: Die thermische Analyse der Ibuprofen-Polystyrol-Lamine mittels dynamischer Differenzkalorimetrie.

Bei der Hinzugabe von Ibuprofen zur Polystyrolmatrix ändern sich die Eigenschaften des Polymers und der des Ibuprofens. Bei einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-% verringert sich der Schmelzpunkt um ca. 12 °C und liegt bei $62,4\text{ °C}$. Der T_g des PS schiebt auch zu kleineren Werten, da dieser Übergang aber nur sehr schwach ausgeprägt ist, wurde auf eine genaue Auswertung verzichtet.

Bei der Erhöhung des Ibuprofenanteils in der Matrix schiebt der Onset der Schmelztemperatur zu höheren Werten. Bei 4 Gew.-%igem Ibuprofen wird ein Onset von $65,1\text{ °C}$ gemessen. Bei den 6 bis 10 Gew.-%igen Proben variiert der Wert um 74 °C , welches innerhalb der Fehlergrenzen des reinen Ibuprofens liegt. Aus diesen Messungen kann geschlossen werden, dass bei geringer Ibuprofenkonzentration im Verhältnis zum Polystyrol eine starke Wechselwirkung der beiden Substanzen vorliegt. Da die Glasübergangstemperatur von Polystyrol und der Schmelzpeak von Ibuprofen noch vorhanden sind, kann die Bildung eines Eutektikums ausgeschlossen werden. Außerdem kann festgehalten werden, dass der Schmelzprozess bei höherer Ibuprofenkonzentration unabhängig von der Polystyrolmatrix ist.

6.3.5. Freisetzungstest

Für die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung wurden sechs Ibuprofen-Polystyrol-Lamine mit aufsteigender Konzentration von 2 bis 20 Gew.-%igem Ibuprofen hergestellt (Tabelle 6.6). Bei allen sechs Laminaten handelt es sich um Tropflamine, die durch Auftropfen von 250 μL der Ibuprofen-Polystyrollösungen mit Toluol als Lösungsmittel auf ein Glassubstrat hergestellt wurden. Nachdem trocken der Lamine wurden diese zusammen mit 10 ml Phosphatpufferlösung in verschließbare Glasflaschen gelegt (Abbildung 6.46 Teil a) und bei 37 °C im Wärmeschrank temperiert. Im 30 Minuten Takt wurde mittels Photometer die Konzentration an Ibuprofen im Puffer bestimmt (Abbildung 6.45).

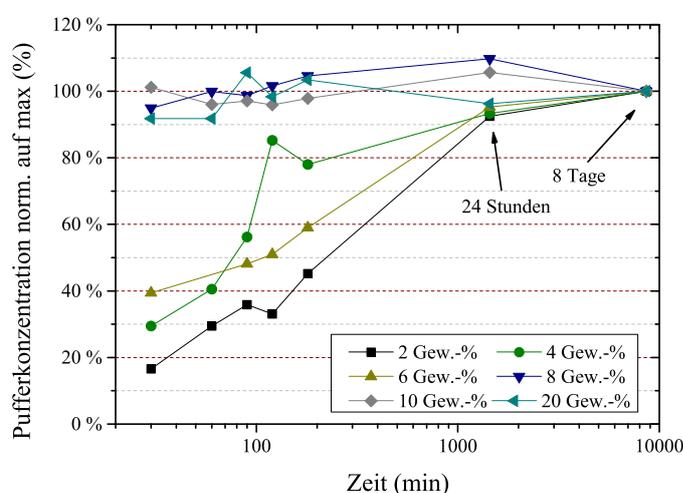


Abbildung 6.45.: Freisetzungstests der Polystyrollamine in 10 ml Phosphatpuffer.

Die Abbildung 6.45 ist so wie alle folgenden Abbildungen auf den letzten Wert und damit i.d.R. auf die maximale Pufferkonzentration eines jeden Laminats normiert. Die Abbildung zeigt, dass nach der ersten Messung (30 min) schon ein großer Teil des Ibuprofens aus den Laminaten im Puffer gelöst ist. Abhängig von der Ibuprofenkonzentration in den Laminaten löst sich über die Zeit immer mehr Ibuprofen aus den Laminaten im Puffer auf. Die Konzentrations-Zeitkurven der Lamine mit einem Ibuprofenanteil von 8, 10 und 20 Gew.-% liegen fast parallel zur Abszissenachse, was vermutlich mit einer Puffersättigung an Ibuprofen zu erklären ist. Eine Puffersättigung lässt sich auch dadurch zeigen, dass nach abkühlen der Pufferlösung auf Zimmertemperatur ein Teil des gelösten Ibuprofens wieder auskristallisiert ist (Abbildung 6.46 Teil b).



Abbildung 6.46.: Im Abbildungsteil a sind die vom Glassubstrat abgelösten Lamine während der Freisetzungstests dargestellt. Im Abbildungsteil b ist zum Teil auskristallisiertes Ibuprofen nach den Freisetzungstests gezeigt und im Abbildungsteil c die abgelösten Polystyrollamine nach dem Freisetzungstests von links nach rechts mit aufsteigender Konzentration: 2 Gew.-%, 4 Gew.-%, 6 Gew.-%, 8 Gew.-%, 10 Gew.-%, 20 Gew.-%.

Erstaunlich ist, dass sich über einen relativ langen Zeitraum von sechs Tagen in allen Glasflaschen in denen keine Puffersättigung aufgetreten ist immer noch etwas Ibuprofen im Puffer aufgelöst hat. Vor allem bei den Laminaten mit einem Ibuprofenanteil von 2 und 6 Gew.-% verdoppelte sich die Konzentration im Puffer zwischen der drei Stunden und der 24 Stunden Messung. Innerhalb der nächsten fünf Tage erhöhte sich die Ibuprofenkonzentration zwar erneut, aber nur noch geringfügig im Vergleich zu den ersten 24 Stunden.

Die Abbildung 6.47 zeigt die ersten drei Lamine mit den Ibuprofenanteilen von 2, 4 und 6 Gew.-% nach sechs Tagen im Puffer unter dem Polarisationsmikroskop bzw. als Hellfeldaufnahme. Ein Foto von allen Tropflaminaten nach sechs Tagen im Puffer ist der Abbildung 6.46 Teil c zu entnehmen. Das 2 Gew.-% Ibuprofenlaminat in der Abbildung 6.47 ist in zwei Vergrößerungen dargestellt und zeigt viele schwarze Bereiche, aber auch noch kristalline Stellen, die allerdings runde *Löcher* aufweisen. Wird die Annahme getroffen, dass Ibuprofen im Vergleich zum Polystyrol eher weiß als transparent ist, so bestätigen sich auch in dem Foto der Abbildung 6.46 Teil c mit den vielen transparenten Bereichen die geringe Anzahl von Ibuprofenkristallen.

Das inhomogene Erscheinungsbild des 4 Gew.-% Ibuprofenlaminats im Abbildungsteil c der Abbildung 6.46 ist auch unter dem Polarisationsmikroskop in Abbildung 6.47 wiederzufinden. Die sechs Teilaufnahmen des Laminats nach dem Freisetzungstest zeigen eindrucksvoll, wie unterschiedlich die Laminatoberfläche nach dem Freisetzungstest aussehen können. In manchen Teilbereichen hat sich jeglicher kristalline Anteil aufgelöst, in anderen ist noch relativ viel Ibuprofen zu erkennen. Wie schon in dem vorherigen Laminat mit 2 Gew.-% Ibuprofen sind wieder eine Vielzahl von *Löchern* zu erkennen.

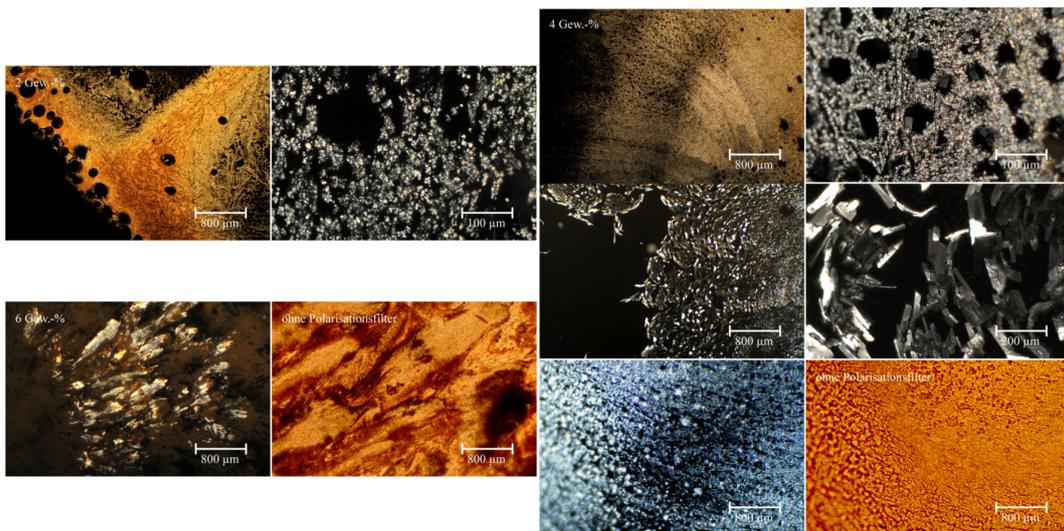


Abbildung 6.47.: Polystyroltropflamine nach dem Freisetzungstest unter dem Polarisationsmikroskop bzw. als Hellfeldaufnahme.

Im 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat der Abbildung 6.47 ist wieder die Plattenstruktur zu erahnen, die schon in den AFM-Aufnahmen (S. 123) zu sehen war. Hier liegt das noch eingeschlossene Ibuprofen in Schichten im Laminat vor.

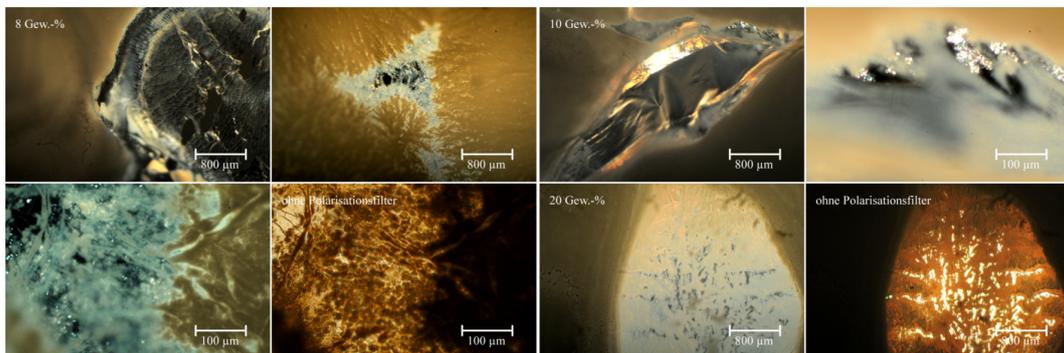


Abbildung 6.48.: Polystyroltropflamine nach dem Freisetzungstest unter dem Polarisationsmikroskop bzw. als Hellfeldaufnahme.

Die Abbildung 6.48 zeigt die Lamine mit einem Ibuprofenanteilen von 8, 10 und 20 Gew.-% nach sechs Tagen im Puffer unter dem Polarisationsmikroskop bzw. als Hellfeldaufnahme. Wie im Vergleich mit dem Abbildungsteil c der Abbildung 6.46 deutlich wird, werden die Lamine mit zunehmender Ibuprofenkonzentration opak. Dies zeigt sich auch unter dem Mikroskop in der Abbildung 6.48. Es gibt deutlich größere *Löcher* als in den vorangegangenen Laminaten und auch die Dicke des

Laminats ist deutlich größer, weshalb ein Großteil des Lichtes des Mikroskops absorbiert wird und nur in der Nähe der *Löcher* eine mikroskopische Betrachtung mit einem Durchlichtmikroskop möglich ist.

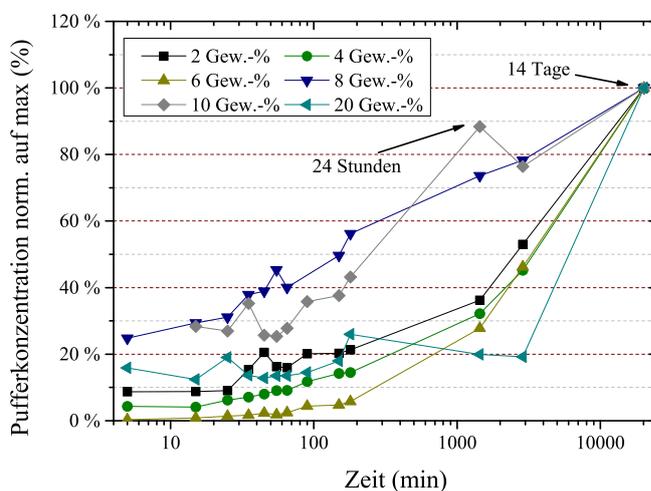


Abbildung 6.49.: Der zweite Freisetzungstest der Polystyrollamine mit frischem Puffer.

In einem zweiten Versuchsteil wurde der Freisetzungstest fortgesetzt. Dazu wurden die Lamine aus Abbildung 6.46 Teil c in frischem Puffer gegeben, wieder bei 37 °C in einem Wärmeschrank temperiert und im 10 Minuten Rhythmus per Photometer analysiert (Abbildung 6.49). Anhand der Ergebnisse aus dem ersten Freisetzungstest, war davon auszugehen, dass sich vor allem aus den Laminen mit höherer Ibuprofenkonzentration, in denen in den Glasgefäßen mit dem Puffer eine Puffersättigung vermutet wurde, sich noch relativ viel Ibuprofen in frischem Puffer auflöst. Aus diesem Grund wurde das neue Puffervolumen auf den Erfahrungen des ersten Versuchsteils berechnet (Tabelle 6.6). Die Mutmaßung, die nach dem ersten Freisetzungstest getroffen wurden, konnten sich nicht bestätigen. Wie in der Abbildung 6.49 zu erkennen ist, hat sich mit dem frischen Puffer noch einmal etwas Ibuprofen aufgelöst, allerdings im Vergleich zur Gesamtmenge (Abbildung 6.50) an Ibuprofen, konnte nur noch wenig weiteres Ibuprofen aus den Laminen herausgelöst werden. Vor allem bei den höheren Ibuprofenkonzentrationen (8 - 20 Gew.-%) lag die Vermutung nahe, dass sich noch weiteres Ibuprofen aus den Laminen herauslöst, aber gerade bei diesen Laminen hat sich gezeigt, dass fast überhaupt kein zusätzliches Ibuprofen mehr im Puffer nachzuweisen war.

Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten ist, dass das Polystyrol eine Matrix

ausbildet, die das Ibuprofen einschließt. Dieses eingeschlossene Ibuprofen kann sich nicht auflösen, da Polystyrol im Phosphatpuffer unlöslich ist und der Puffer somit nicht in Kontakt mit dem Ibuprofen kommen kann. Diese Vermutung wird auch in den mikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 6.47 und 6.48) untermauert. Ebenfalls lässt sich die Theorie des eingeschlossenen Ibuprofens mit den Fotos der sechs Tage im Puffer gelegenen Lamine in der Abbildungsteil c der Abbildung 6.46 verifizieren und damit auch die Vermutung bestätigen, dass es sich bei den weißen Bereichen der Fotos tatsächlich um Ibuprofen handelt. Demnach lässt die Farbe der Lamine einen direkten Rückschluss auf die noch im Laminat befindliche Ibuprofenkonzentration zu.

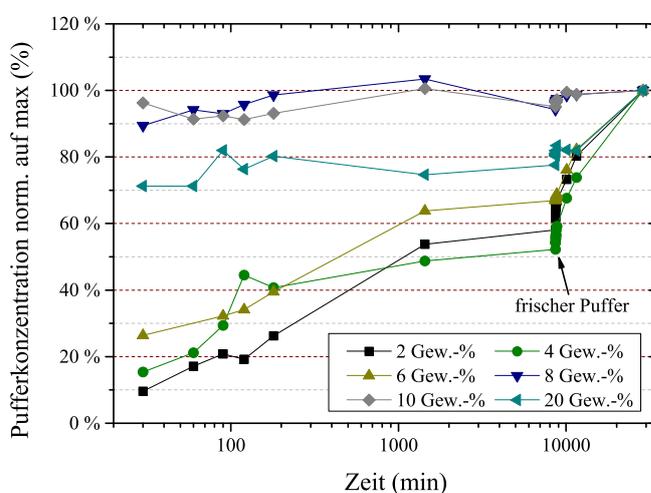


Abbildung 6.50.: Zusammenfassung des ersten und zweiten Freisetzungstests der Polystyrollamine.

Der Grund weshalb sich über mehrere Tage bzw. Wochen noch eine beachtliche Menge an Ibuprofen aus den Laminen herauslösen lässt, könnte darin begründet sein, dass aus der Polystyrolmatrix herausgelöstes Ibuprofen kleine Kapillare schafft, über die der Puffer in die Polymermatrix eindringt. Durch Diffusion kann auf diesen Weg weiteres Ibuprofen aus den Laminen in Lösung gehen. Da dieser Lösungsvorgang aber durch die geringe Kontaktfläche und der zudem langsamen Diffusion in den Kapillaren denkbar schlecht verläuft, löst sich dieser Teil des Ibuprofens nur sehr langsam heraus.

Das zu Anfang, vor allem bei den Laminen mit sehr hoher Ibuprofenkonzentration relativ schnell ein Maximum der Ibuprofenkonzentration im Puffer erreicht wurde, liegt vermutlich daran, dass dieses Ibuprofen sich auf der Laminatoberfläche

befand und somit ungehindert in Lösung gehen konnte (Vergleich Abbildung 6.21, S. 108).

Die Abbildung 6.50 zeigt eine Zusammenfassung der beiden Freisetzungstests und zeigt damit noch einmal, dass sich aus den Laminaten mit einer hohen Ibuprofenkonzentration vergleichsweise schnell relativ viel Ibuprofen herauslöste, da sich entsprechend viel Ibuprofen an der Laminatoberfläche befand. Ab etwa 6 Gew.-% Ibuprofen im Laminat tritt nach ca. 24 Stunden eine Puffersättigung auf, da die Ibuprofenkonzentration im Puffer beim vorliegenden Versuchsaufbau auf über 0,06 Gew.-% Ibuprofen anstieg und damit die Löslichkeitsgrenze überschritt. Im zweiten Versuchsteil des Freisetzungstests, mit frischem Puffer, stieg die Ibuprofenkonzentration auf maximal 0,03 Gew.-% an und blieb damit deutlich unterhalb der Sättigungskonzentration. Somit ist sichergestellt, dass im zweiten Freisetzungsversuch keine Puffersättigung mehr vorlag.

Unter Berücksichtigung dieser Daten lohnt sich eine Ibuprofenkonzentration im Laminat von ca. 6 bis 8 Gew.-%. Bei höheren Ibuprofenkonzentrationen im Laminat nimmt der Anteil, der sich im Puffer lösen kann, zu dem Anteil der im Laminat verbleibt immer weiter zu (Tabelle 6.6).

Tabelle 6.6.: Zusammenfassung der Freisetzungstests mit den Ibuprofen-Polystyrol-laminaten. Die Tabelle listet die Absolutwerte des freigesetzten Ibuprofens im Phosphatpuffer auf.

Ibuprofenkonz. [Gew.-%]	Ibu. auf Glas- substrat [mg]	nach 1. DT [mg]	Puffer für 2. DT [ml]	nach 2. DT [mg]	Gesamt [%]
2	9,98	1,12	10	1,92	44,46
4	15,7	2,43	10	4,64	49,30
6	19,69	6,46	10	9,66	68,81
8	25,17	7,03	20	7,47	39,01
10	29,66	7,39	20	7,78	33,22
20	46,99	28,78	50	10,69	25,74

6.4. Methylzellulose und Ibuprofen

Nach den Versuchen mit Polystyrol als Trägermatrix soll in diesem Kapitel ein Matrixmaterial zum Einsatz kommen, welches sich wie der Wirkstoff ebenfalls in der Cavum oris auflösen kann. Methylzellulose eignet sich hierfür hervorragend, da sie sich gut in kaltem Wasser oder ähnlich polaren Lösungsmitteln löst und im menschlichen Organismus unverdaulich, nicht allergen und ungiftig ist. Zudem ist sie in der pharmazeutischen Industrie als Hilfsstoff in vielen Arzneimitteln erprobt.

6.4.1. Charakterisierung der Methylzelluloseelamine

Trotz des Aufwandes der Probenherstellung (S. 82), bilden die Methylzellulose-Ibuprofen-Lösungen in dem vorliegenden Wasser-Ethanol-Gemischen nur vorübergehend homogene Lösungen aus. Nach kurzer Zeit werden die Lösungen trüb, was wahrscheinlich auf einer Präzipitation von Ibuprofen zurückzuführen ist. Nach wenigen Stunden folgt auf die Präzipitation eine Kristallisation von Ibuprofen (Abbildung 6.51).



Abbildung 6.51.: Methylzellulose-Ibuprofen-Lösungen v.l.n.r. mit aufsteigender Ibuprofenkonzentration von 0,25, 1, 2, 4, 6 bis 8 Gew.-% Ibuprofen und 0,5 Gew.-% Methylzellulose im Puffer nach 4 Tagen bei Raumtemperatur (a). 13 Tage alte Lösung mit 8 Gew.-%igem Ibuprofen und 0,5 Gew.-% Methylzellulose in einer 1:1 Ethanol-Wasser Mischung (b).

Da die Kristallbildung mit steigender Ibuprofenkonzentration zunimmt (Abbildung 6.51 a), wird die Vermutung, dass es sich hierbei um Ibuprofen handelt weiter bestätigt. Durch kurzzeitiges erwärmen der Lösung auf 40 bis 50 °C gehen die Kristalle schnell wieder in Lösung. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Kristallbildung sowohl am Boden des Fläschchens, als auch an der Phasengrenze zwischen Lösung und Luft stattfindet. Dieses Wachstum ist in Abbildung 6.51 b gezeigt, allerdings sind die Kristalle in der Abbildung schon auf den Grund gesunken. Der Kristallverband hat trotzdem die Form des Flüssigkeitsmeniskus an der Phasengrenze, an der er gewachsen ist, beibehalten. Wie Komplex das Zwischenspiel

von Zellulosen mit anderen Stoffen sein kann, ist unter anderem im Kapitel Komplexbildung (S. 44) geschildert.

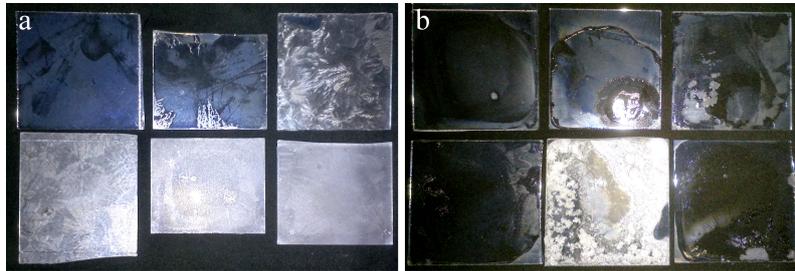


Abbildung 6.52.: Methylzellulose-Ibuprofen-Spinlamine (a) und -Tropflamine (b) mit einem 1:1 Wasser-Ethanol-Gemisch als Lösungsmittel. Ibuprofenkonzentration von v.l.n.r.: 0,2, 2, 4, 6, 8 und 10 mg/g mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose, 24 Stunden nach der Herstellung.

Die Abbildung 6.52 zeigt im Abschnitt a sechs Spinlamine mit von links nach rechts aufsteigender Ibuprofenkonzentration, 24 Stunden nach der Herstellung. Die Lamine sind gleichmäßig über das Glassubstrat verteilt und zeigen bei den höheren Ibuprofenkonzentration ein sphärisches Wachstum um einem gemeinsamen Kristallisationsstartpunkt. Die Tropflamine in Abschnitt b der Abbildung 6.52 haben ein deutlich inhomogeneres Erscheinungsbild, zudem sind sie nicht gleichmäßig über die Substratoberfläche ausgetrocknet. Des Weiteren fällt auf, dass die Ibuprofenkristalle an der Laminatoberfläche der Tropflamine bevorzugt große Kristallverbände ausbilden. Aus den Erfahrungen des Kapitels mit Polystyrol als Matrixbildner (S. 135) kann davon ausgegangen werden, dass transparente Bereiche nur sehr wenig Ibuprofen enthalten. Schaut man sich die Tropflamine im Abbildungsteil b im Vergleich mit den Spinlaminen in Teil a an, so zeigt sich bei den Spinlaminen ein eher opa-ker Charakter, während die Tropflamine deutlich transparenter wirken und nur zum Teil an der Laminatoberfläche Ibuprofenkristalle ausgebildet haben. Eine mögliche Theorie besteht darin, dass das Ethanol beim Trocknungsvorgang im Gegensatz zum Wasser schneller verdunstet, was zu einer Präzipitation des Ibuprofens führt, da es sich nicht in ausreichenden Mengen im zurückbleibenden Wasser lösen kann. Da die Methylzellulose zu diesem Zeitpunkt aber noch zum größten Teil gelöst vorliegt, kommt es zu einer Trennung der beiden gelösten Substanzen. Diese Trennung ist bei den Spinlaminen nicht möglich, da die Verdampfung des gesamten Lösungsmittels herstellungsbedingt deutlich beschleunigt abläuft. Ein weiterer Grund für das transparente Erscheinungsbild der Tropflamine könnte die noch nicht vollständig abgeschlossene Kristallisation nach 24 Stunden sein.

6.4.2. Polarisationsmikroskopie

Zur weiteren Untersuchung und Differenzierung der Lamine wurden diese unter Kreuzpolarisation mit einem Mikroskop betrachtet. Alle Aufnahmen wurden möglichst mittig vom Laminat aufgenommen und sollen das Laminat dementsprechend repräsentativ wiedergeben.

6.4.2.1. Spinlamine

Die Abbildungen 6.53 zeigen die ersten vier Spinlamine der Konzentrationsreihe aus Abbildung 6.52 a mit einer Konzentration von 0,2 bis 6 Gew.-% Ibuprofen und je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Die zu jeder Konzentration aufgenommenen rechten Abbildungen zeigen jeweils einen vergrößerten Ausschnitt des linken Polarisationsbildes. Das Laminat mit der geringsten Ibuprofenkonzentration (0,2 Gew.-%) besitzt nur vereinzelt, kleine sichtbare Kristalle. In der Vergrößerung zeigen sich die ersten Ansätze eines nadelförmigen Wachstums, die aber auch im Laminat mit der höheren Konzentration von 2 Gew.-% Ibuprofen nur geringfügig größer werden. Auf dem Laminat mit 2 Gew.-%igem Ibuprofen sind viele dunkle, amorph wirkenden, töpfchen- und stäbchenförmige Strukturen abgebildet, diese bestehen wahrscheinlich wie auch schon im Kapitel über Polystyrol erwähnt (S. 119) aus amorphem Ibuprofen bzw. aus amorpher Methylzellulose.

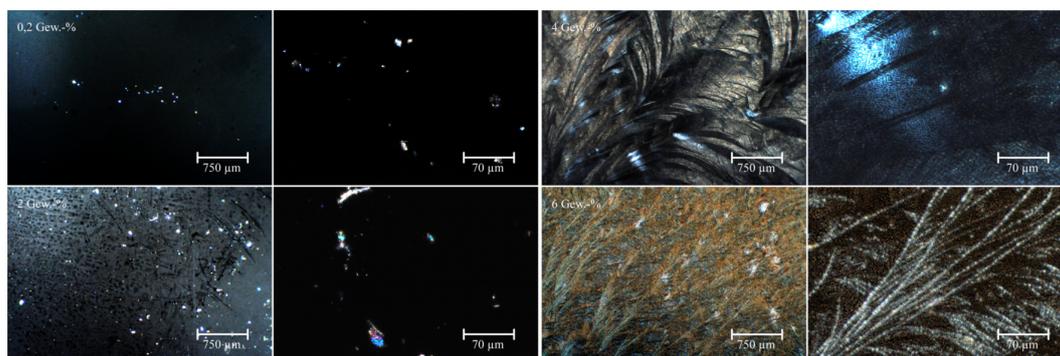


Abbildung 6.53.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen von Spinlaminaten hergestellt aus einer Ibuprofen-Methylzellulose-Lösungen mit 0,2 (oben links), 2 (unten links), 4 (oben rechts) und 6 Gew.-%igem (unten rechts) Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Ab einer Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% bilden sich große, fächerförmige Strukturen im Laminat aus, die sich deutlich von den niedrigeren Ibuprofenkonzentrationen abheben. Diese Fächerstruktur setzt sich in der nächsten Konzentrationsstufe

fort und bildet außerdem noch wesentlich feinere Strukturen aus. Im 6 Gew.-%igem Ibuprofenlaminat sind zudem noch einzelne große Kristallnadeln erkennbar, die einen gemeinsamen Kristallisationsursprung besitzen. Unter anderem durch die Fliehkräfte des Spincoatens zeigt sich in den Laminaten wieder eine Vorzugsorientierung. In der Vergrößerung des 6 Gew.-%igem Ibuprofenlaminats ist eines dieser fächerartigen Komplexe abgebildet, der an das typisch sphärische Wachstum erinnert. Neben den großen Kristallnadeln sind in der Vergrößerung des 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats auch viele kleinere Kristallkomplexe zu erkennen.



Abbildung 6.54.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen von Spinlaminaten hergestellt aus einer Ibuprofen-Methylzellulose-Lösungen mit 8 (links) und 10 Gew.-%igem (rechts) Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Der Abbildungsteil unten rechts zeigt Hellfeldaufnahmen von dem 10 Gew.-%igen Spinlaminat.

In der Abbildung 6.54 sind zwei Lamine mit einem Ibuprofenanteil von 8 und 10 Gew.-% dargestellt. Die Anzahl der Kristallstrukturen hat in diesen Laminaten noch einmal im Vergleich zu den niedrigeren Ibuprofenkonzentrationen zugenommen. Die Lamine besitzen eine verhältnismäßig hohe Fernordnung, zumindest scheinen die fächerförmig von einem Kristallisationsstartpunkt ausgehenden Kristalle sehr gleichmäßig im Laminat gewachsen zu sein. Zwischen den Laminaten gibt es immer wieder dunkle Stellen, die wahrscheinlich von der Methylzellulose ausgefüllt werden, welche das Ibuprofen an diesen Stellen am Wachstum gehindert hat. Von dem 10 Gew.-%igen Spinlaminat existieren außerdem Hellfeldaufnahmen in der Abbildung 6.54 (rechts unten) dargestellt sind. Diese zeigen noch einmal das vollständig vom Ibuprofen durchwachsenes Laminat und die vor allem in der Vergrößerung sichtbaren Fehlstellen, an denen die Methylzellulose das Ibuprofen am auskristallisieren gehindert hat.

6.4.2.2. Tropflamine

Die Strukturen des Tropflaminats aus der Abbildung 6.55 mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 Gew.-% sind denen der Spinlaminats bei niedrigen Konzentrationen sehr ähnlich (Abbildung 6.53). Aufgrund der geringen Ibuprofenkonzentration haben sich nur vereinzelt Kristalle im Laminat ausgebildet, diese sind aber im Bezug auf ihre Farbe unter dem Polarisationsmikroskop relativ groß. Besonders deutlich wird dies in der Vergrößerung des 0,2 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats. Das die Kristalle der Tropflamine auch bei so geringem Ibuprofenanteil so relativ groß sind, ist wahrscheinlich abermals auf größere Menge an Ibuprofen-Methylzellulose-Lösung auf dem Glassubstrat und der langsameren Kristallisation bei dem Herstellungsprozess der Tropflamine zurückzuführen. Eine weitere Eigenart der Tropflamine besteht darin, dass die aufgetropfte Lösung von der Tropfstelle zum Rand hin nicht gleichmäßig verläuft und dadurch keine homogene Laminatoberfläche entsteht. Vielmehr entsteht ein Schichtlaminat, welches vom Tropfpunkt ausgehend immer dünner wird. Aus diesem Grund sind bei den Mikroskopieaufnahmen nicht immer die Laminatmittelpunkte fotografiert worden, sondern wie bei dem 2 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat der Bereich vom Tropfpunkt zum Rand hin, der die unterschiedlichen Schichtdicken des Laminats und damit auch der Ibuprofenkristalle farblich unter dem Polarisationsmikroskop darstellt. Ausgehend von der Tropfstelle nimmt die Anzahl der Ibuprofenkristalle immer weiter ab, bis sie am Rand des Substrates gegen Null gehen und nur noch sehr vereinzelt Kristalle zu sehen sind.

Mit steigender Ibuprofenkonzentration steigt auch die Schichtdicke der Lamine und die Größe der Kristalle. Dieses Verhalten ist in der Abbildung 6.55 des 4 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats dokumentiert.

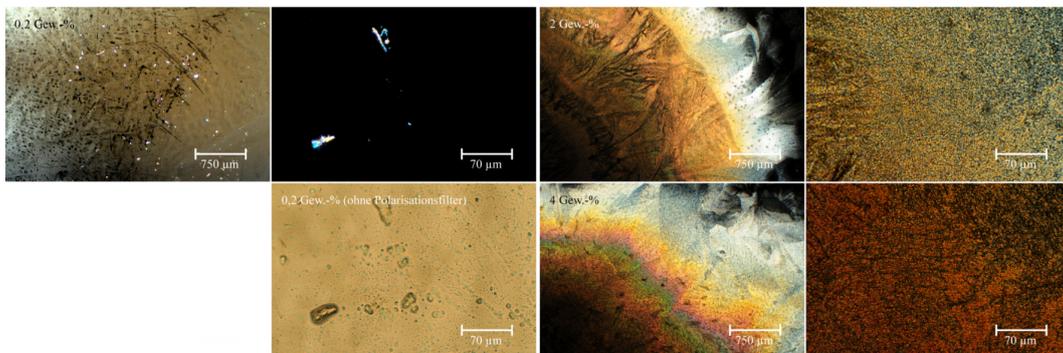


Abbildung 6.55.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen von Tropflaminaten hergestellt aus einer Ibuprofen-Methylzellulose-Lösungen mit 0,2 (links), 2 (oben rechts) und 4 Gew.-%igem (unten rechts) Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Die Abbildung 6.56 beschreibt die Polarisationsmikroskopieaufnahmen der 6 und 8 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat. Das Laminat mit einem Ibuprofenanteil von 6 Gew.-% zeigt ein besonders ausgeprägtes Fächerwachstum der Ibuprofenkristalle am Randbereich des Tropflaminates. Das Laminat zeigt ein nadelförmiges Wachstum der Kristalle über die gesamte Laminatfläche. Die Nadellänge wird nur dadurch unterbrochen, dass eine Nadel auf eine andere stößt. Das Ibuprofen blockiert sich bei der Kristallisation seiner Nadeln also selbst. Die Hellfeldaufnahme in der Abbildung 6.56 des 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats zeigt, dass alle Bereiche, die nicht von Ibuprofen besetzt sind, von der Methylzellulose eingenommen wurden. Da Ibuprofen aus der Methylzellulose-Ibuprofen-Lösung als erstes auskristallisiert (S. 139) kann es sich wahrscheinlich verhältnismäßig frei entfalten und deshalb verhältnismäßig große Kristallnadeln ausbilden.

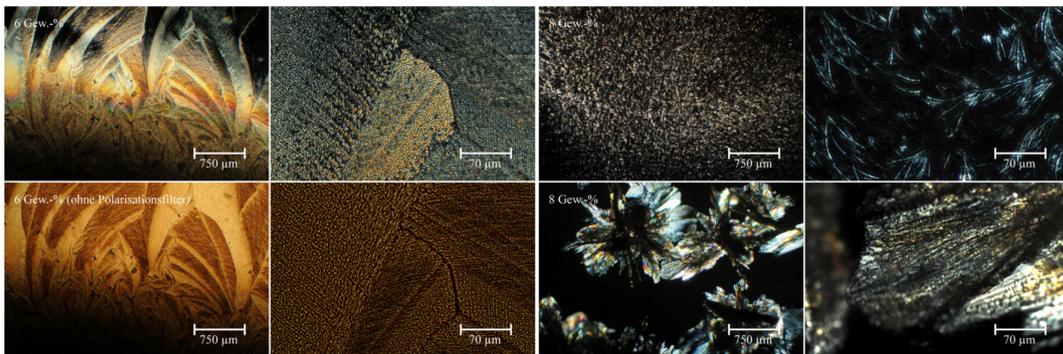


Abbildung 6.56.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen von Tropflaminaten hergestellt aus einer Ibuprofen-Methylzellulose-Lösungen mit 6 (links) und 8 Gew.-%igem (rechts) Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Zum 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat unterscheidet sich das 8 Gew.-%ige Laminat vor allem durch sein punktuelles Wachstum. Hier bildet Ibuprofen eher einzelne *Körner* aus, die in alle Raumrichtungen zu großen sternartigen Strukturen heranwachsen. Allerdings gibt es auch auf diesem Laminat Bereiche, die Ähnlichkeiten mit dem 6 Gew.-%igen Laminat aufweisen und in denen dementsprechend fächerartige, lange Nadeln ausgebildet worden.

Das letzte Laminat aus dieser Reihe, mit einem Ibuprofenanteil von 10 Gew.-%, zeigt wieder das schon aus den Spinlaminaten gewohnte Bild (Abbildung 6.57). Es besteht abermals eine verhältnismäßig hohe Fernordnung im Laminat, die die gleichmäßige Kristallisation des Ibuprofens dokumentiert. Anhand des Farbspektrums unter dem Polarisationsmikroskop kann wieder auf relativ große Kristallnadeln geschlossen werden.

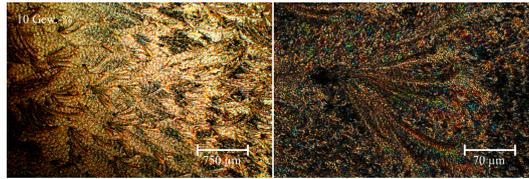


Abbildung 6.57.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen von Tropflaminaten hergestellt aus einer Ibuprofen-Methylzellulose-Lösungen mit 10 Gew.-%igem Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

6.4.3. Oberflächenanalyse

In diesem Kapitel werden sechs Spin- und Tropflamine im Alter von einer Woche mit Ibuprofenkonzentrationen von 0,2 bis 10 Gew.-% und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose mit Hilfe eines Rasterkraftmikroskops untersucht. Um neben der Oberflächenbeschaffenheit der Lamine auch einen optischen Eindruck zu gewinnen, wurden die Topografiebilder der AFM-Aufnahmen softwaretechnisch über ein Mikroskopiebild gelegt (Geräteaufbau S. 68), welches mit einem inversen Auflichtmikroskop aufgenommen wurde. Die Topografiebilder der AFM-Aufnahmen zeigen einen Laminatausschnitt von ca. 100 x 100 µm, die Mikroskopieaufnahmen einen etwa zwei bis drei Mal so großen Ausschnitt. Am Ende des Kapitels wird eine Zusammenfassung aller AFM-Aufnahmen dieser Konzentrationsreihe in einer erhöhten Auflösung der Laminatoberfläche, entsprechend einem Laminatausschnitt von 15 x 15 µm, zusammen mit den dazugehörigen Amplitudenbildern dargestellt.

Tabelle 6.7.: Die statistische Auswertung der reinen Methylzellulose. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Methylzellulose [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [nm]	Maximum [nm]	Medianwert [nm]	R _a [nm]	R _q [nm]
0,5 (Spin)	39	505	38	3	10
0,5 (Tropf)	170	482	163	33	42

Die Abbildung 6.58 zeigt im oberen Bildteil ein Spinlaminat mit der beschriebenen Kombination aus Mikroskopie- und AFM-Aufnahme. Zusätzlich sind im rechten oberen Bildteil ein vergrößerter Laminatausschnitt von 15 x 15 µm, zusammen mit dem darunter dargestellten Amplitudenbild, abgebildet. Der untere Bildteil zeigt in analoger Weise das Tropflaminat. Beide Lamine bestehen aus einer 1:1 Wasser-

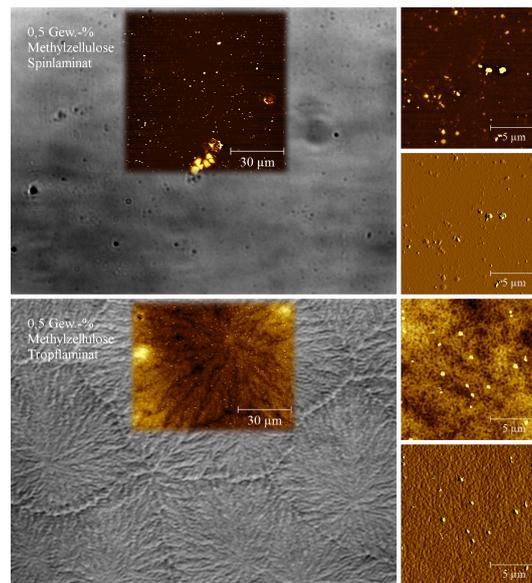


Abbildung 6.58.: Spin (oben)- und Tropflaminat (unten) aus 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose mit einer 1:1 Wasser-Ethanol-Mischung. Neben dem Kombinationsbild aus AFM und Auflichtmikroskopie sind rechts vergrößerte Laminatausschnitte als Topografie- (oben) und Amplitudenbild (unten) dargestellt.

Ethanol-Lösung mit 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Beim Spinlaminat im oberen Bildabschnitt sind nur kleine Erhebungen auf der sonst relativ glatten Laminatoberfläche zu erkennen. Beim Tropflaminat zeichnet sich mit der erfahrungsgemäß größeren Materialmenge eine deutliche Struktur auf der Mikroskopieaufnahme ab, die sich anhand der Höheninformation des AFM-Bildes auch an der Laminatoberfläche wiederfinden lässt. Der vergrößerte Ausschnitt des Tropflaminats zeigt hingegen eine relativ gleichmäßige Matrixstruktur, die von der Methylzellulose an der Laminatoberfläche ausgebildet wurde. Die statistische Auswertung der Höhenbilder in Tabelle 6.7 bestätigt die Aussage über die gröbere Oberfläche des Tropflaminats.

Die vereinzelten *Punkte* in der Abbildung 6.58, die vor allem in den AFM-Aufnahmen sichtbar sind, könnten ähnlich wie im Kapitel Polystyrol (S. 117) von Lösungsmittelrückständen, Glasartefakten oder ungelöster Methylzellulose stammen, da die *Punkte* in ihrer Größe (Tabelle 6.7) unabhängig vom Herstellungsprozess sowohl im Spin- als auch im Tropflaminat auftreten .

6.4.3.1. Spinlamine

Die Abbildung 6.59 beschreibt alle Spinlamine der Konzentrationsreihe aus den Polarisationsaufnahmen mit den Ibuprofenkonzentrationen von 0,2, 2, 4, 6, 8 und 10 Gew.-% und jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Das obere linke Kombinationsbild mit der 0,2 Gew.-%igen Ibuprofenkonzentration besitzt noch relativ viel Ähnlichkeit mit dem reinen Methylzellulosespinlaminat aus der Abbildung 6.58. Allerdings hat die Anzahl der rundlichen Strukturen zugenommen, weshalb diese jetzt zum Teil auch aus Ibuprofen bestehen könnten. Der rechte obere Bildteil mit 2 Gew.-%iger Methylzellulose zeigt eine noch deutlich größere Anzahl dieser rundlichen Strukturen, die demnach mit der Ibuprofenkonzentration korrelieren. Es wird der Anschein erweckt, dass die rundlichen Oberflächenstrukturen zum Teil auf der Methylzellulosematrix aufliegen.

Ab einer Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% in Abbildung 6.59 (mitte links) ändert sich die Morphologie der Lamine vollständig. Im Vergleich zu den Polystyrollaminaten (S. 120) scheinen sich wieder plattenförmige Strukturen auszubilden, die aber jetzt deutlich länger sind und vielmehr breiten Nadeln ähneln, die in einer Vorzugsorientierung vorliegen. Anhand der zusätzlichen Höheninformationen des AFM-Falschfarnebildes scheinen diese Nadeln schichtweise auf der Laminatoberfläche aufzuliegen. Mit einer Ibuprofenkonzentration von 6 Gew.-% in Abbildung 6.59 (mitte rechts) verkürzen sich diese Nadeln aber wieder zu ovalen Strukturen. Diesmal zeigt das Mikroskopiebild im Vergleich zur AFM-Aufnahme ein abweichendes Ibuprofenwachstum innerhalb des Laminats zur Laminatoberfläche. Es scheint so, als ob die Ibuprofenkristalle innerhalb des Laminats in geringerer Ordnung vorliegen, als durch die AFM-Aufnahme auf der Laminatoberfläche gezeigt wird. Anhand der statistischen Auswertung der Topografiebilder in Tabelle 6.8 ist mit zunehmender Ibuprofenkonzentration eine Zunahme der Rauheit zu beobachten, was auf größere Ibuprofenkristalle an der Laminatoberfläche schließen lässt.

Ab einer Ibuprofenkonzentration von 8 Gew.-% (Abbildung 6.59 unten links) werden die Ibuprofenkristalle zu groß, um mit dem verwendeten AFM einwandfrei vermessen zu werden. Dies wird in der Abbildung 6.59 dadurch deutlich, dass durch den Kontaktverlust des Cantilevers mit der Laminatoberfläche Fehlstellen bzw. ein Rauschen im AFM-Bild auftauchen. An diesen Fehlerstellen steigt der Höhenunterschied auf der Laminatoberfläche teilweise auf 10 µm an (Tabelle 6.8). Nur durch das Vermessen eines vorher speziell mit dem Mikroskop ausgewählten Bereiches mit geringen Höhenunterschieden, ist es noch möglich, einzelne Ausschnitte des Laminates mit dem AFM darzustellen. Dementsprechend sind die oberflächlichen Höhenunterschiede der Lamine mit einer Ibuprofenkonzentration von über 8 Gew.-% noch deutlich größer als hier dargestellt. Die untere rechte Kombinationsaufnahme in Abbildung 6.59 zeigt das Laminat mit 10 Gew.-% Ibuprofen, welches innerhalb von

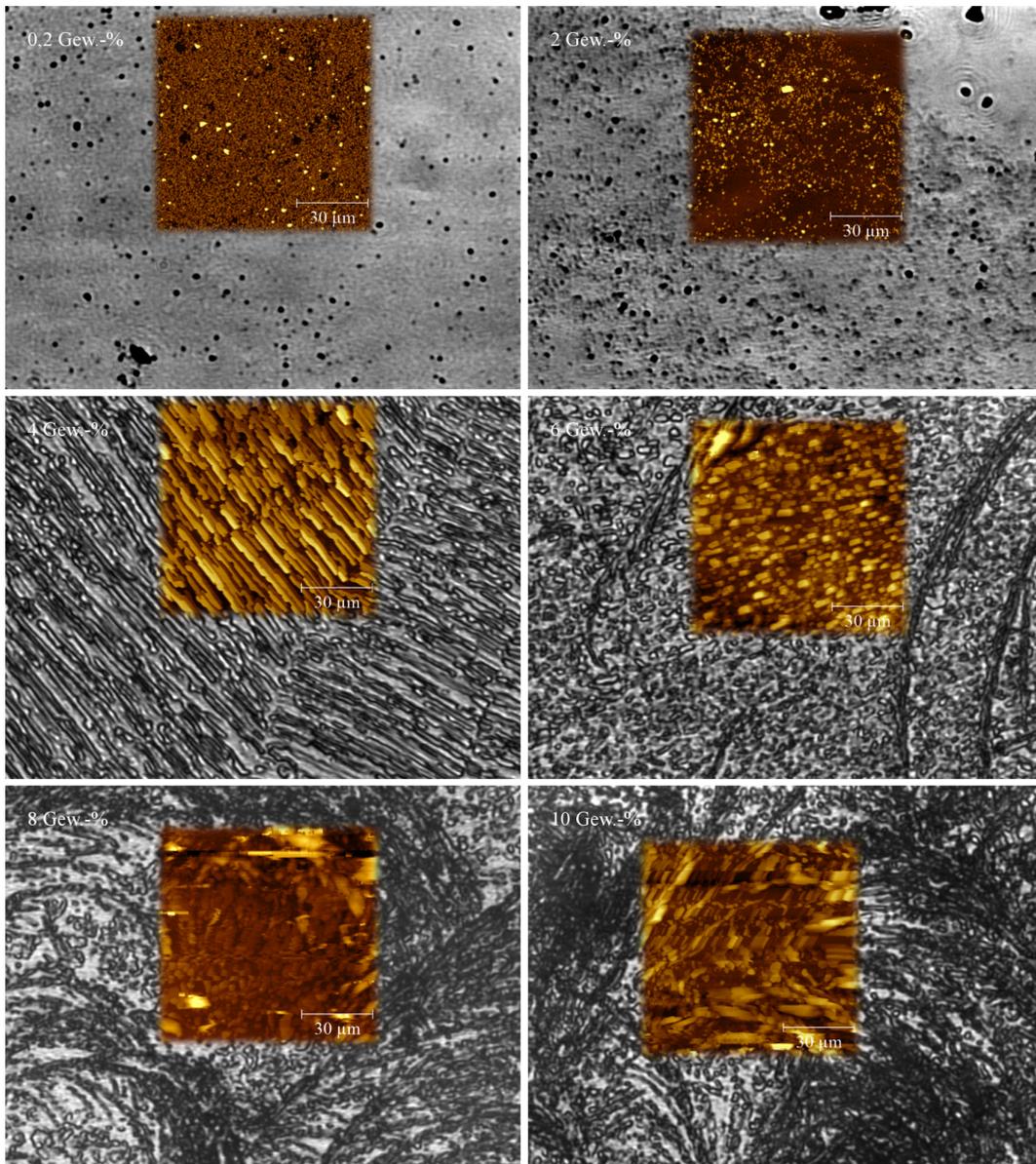


Abbildung 6.59.: Kombinationsbilder aus AFM- und Lichtmikroskopieaufnahmen. Die Abbildungen zeigen Spinlaminare mit Ibuprofenkonzentrationen von 0,2, 2 (oben), 4, 6 (mitte), 8 und 10 Gew.-% (unten) mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

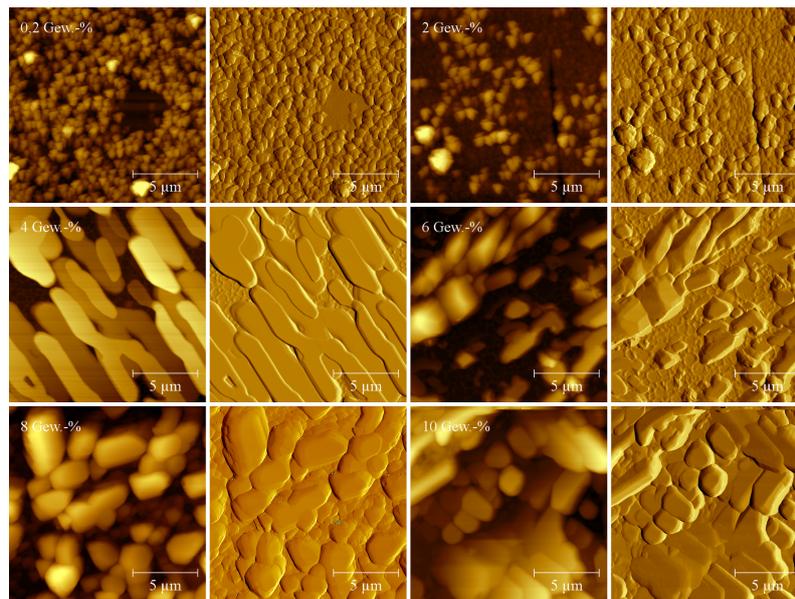


Abbildung 6.60.: Die Abbildungen zeigen 15 x 15 µm große, mit dem AFM vermessene Ausschnitte der Spinlaminare mit den Ibuprofenkonzentrationen von 0,2 bis 10 Gew.-% und 0,5 Gew.-% Methylzellulose. Das jeweils linke Falschfarbenbild entspricht dem Topografiebild, das rechte dem Amplitudenbild des AFM.

53 Minuten mit 512 Linien vermessen wurde. Dies verdeutlicht noch einmal, dass trotz des langen Messzeitraums die Grenze des hier verwendeten AFMs für die groben Laminatoberflächen erreicht ist.

Abbildung 6.60 zeigt eine Zusammenfassung der AFM-Aufnahmen dieser Konzentrationsreihe mit einer erhöhten Auflösung der Laminatoberfläche, entsprechend einem Laminatausschnitt von 15 x 15 µm und den daneben dargestellten Amplitudenbildern. Mit aufsteigender Ibuprofenkonzentration wird erneut erkenntlich, dass die Rauheit an der Laminatoberfläche immer weiter zunimmt. Zu Anfang befindet sich hauptsächlich eine Schicht aus rundlichen Ibuprofenkristallen an der Laminatoberfläche. Diese Kristalle werden mit steigender Ibuprofenkonzentration größer, bis sich ab einer Konzentration von 4 Gew.-%igem Ibuprofen eine längliche, aber breite und platte Nadelform ausbildet. Diese Nadelform weicht bei weiterer Erhöhung der Ibuprofenkonzentration einem eher rundlichen Wachstum, welches jetzt aber in mehreren Schichten und mit deutlich größeren Kristallen auf der Laminatoberfläche zu erkennen ist.

Tabelle 6.8.: Die statistische Auswertung der Spinlamine aus Methylzellulose und Ibuprofen]. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R_a [μm]	R_q [μm]
0,2	0,187	1,197	0,193	0,058	0,079
2	0,176	1,821	0,152	0,054	0,083
4	0,447	1,134	0,455	0,141	0,174
6	0,871	2,906	0,828	0,233	0,296
8	4,670	10,86	4,520	0,620	0,900
10	2,362	6,404	2,275	0,557	0,712

6.4.3.2. Tropflamine

Wie auch schon bei den Spinlaminaten besitzt das Tropflaminat mit einer Ibuprofenkonzentration von 0,2 Gew.-% (Abbildung 6.61 oben links) sehr viel Ähnlichkeit mit dem Tropflaminat der reinen Methylzellulose. Eine Erhöhung der Ibuprofenkonzentration auf 2 Gew.-% (Abbildung 6.61 oben rechts) zeigt hingegen deutlich mehr Kristalle. Auffällig ist außerdem die horizontale Strukturveränderung im Laminat, die sowohl im AFM-Bild als auch im Mikroskopiebild ersichtlich wird. Diese ungleichmäßige Verteilung ist beim Auftropfen der Lösung auf das Glassubstrat entstanden und grenzt den Übergangsbereich zwischen zwei unterschiedlich dicken Schichten.

Das Tropflaminat mit der Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% in der Abbildung 6.61 (mitte links) verursacht auch hier erste Messprobleme mit dem AFM, da einzelne Kristalle über $2,5 \mu\text{m}$ groß sind. Allgemein wirkt die Oberfläche eher geordnet und das fächerartige Kristallwachstum, welches schon im Kapitel Polystyrol beobachtet werden konnte, lässt sich wieder erahnen. Im mittleren rechten Teil der Abbildung 6.61 zeigt das Tropflaminat mit einem 6 Gew.-%igem Ibuprofengehalt sehr große, ausgeprägte Ibuprofennadeln, die auch schon unter dem Polarisationsmikroskop (S. 144) sichtbar waren. Ebenfalls fallen die großen Kristalle in der statistischen Auswertung der AFM-Aufnahmen in Tabelle 6.9 auf.

Die letzten beiden Lamine aus der Konzentrationsreihe zeigen in der Abbildung 6.61 mit 8 Gew.-%igem Ibuprofen (unten links) zuerst ein ungewöhnliches Kristallwachstum, im unteren rechten Abbildungsteil mit 10 Gew.-%igem Ibuprofen aber wieder die erwarteten großen Ibuprofennadeln, die sich schon im 6 Gew.-%igem Ibuprofenlaminat gezeigt haben. Das Laminat mit einem Ibuprofenanteil von 8 Gew.-%

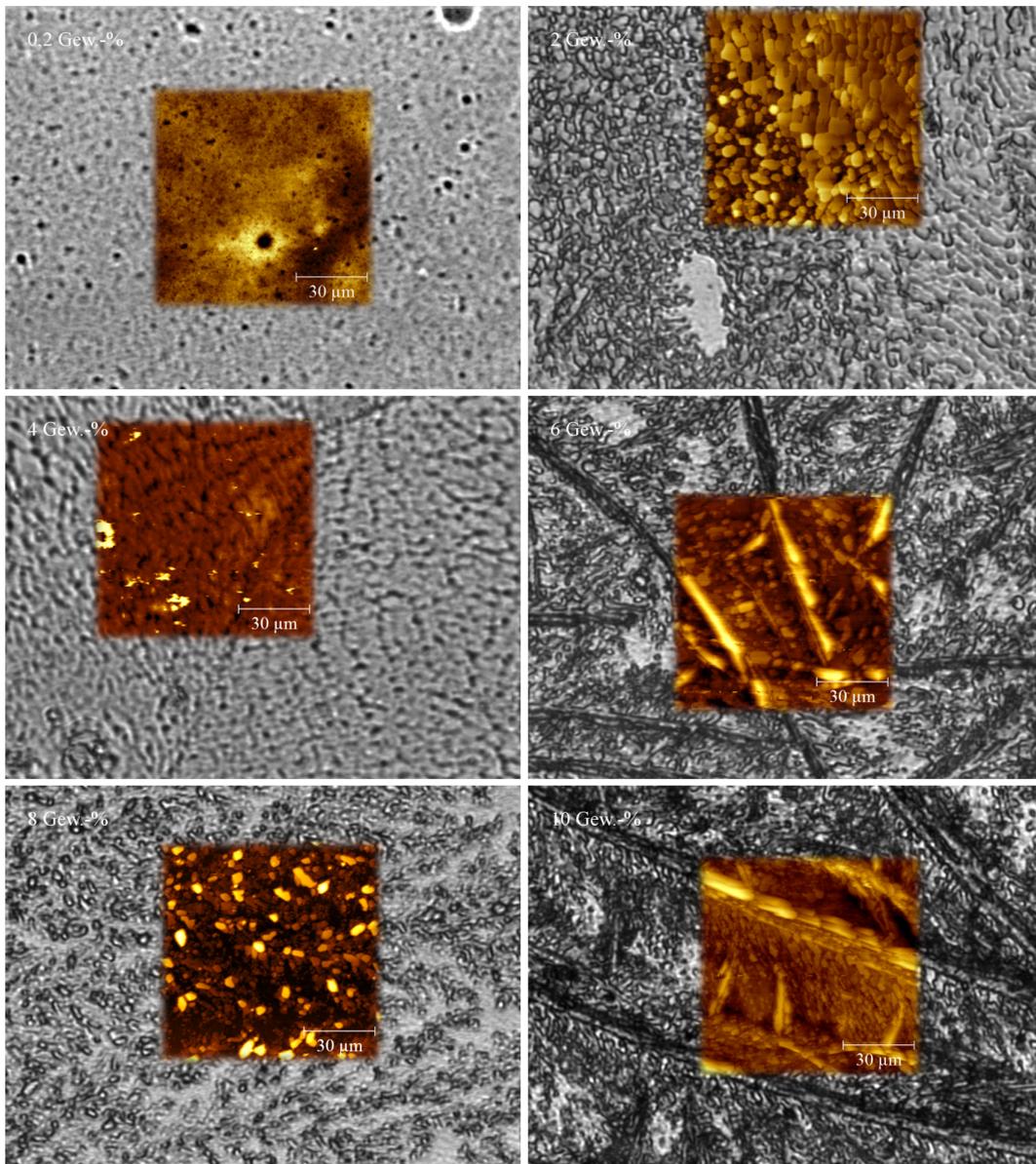


Abbildung 6.61.: Kombinationsbilder aus AFM- und Lichtmikroskopieaufnahmen. Die Abbildungen zeigen Tropflamine mit Ibuprofenkonzentrationen von 0,2, 2 (oben), 4, 6 (mitte), 8 und 10 Gew.-% (unten) mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Tabelle 6.9.:]

Die statistische Auswertung der Tropflamine aus Methylzellulose und Ibuprofen]. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R _a [μm]	R _q [μm]
0,2	0,372	0,631	0,379	0,039	0,053
2	0,857	2,276	0,846	0,187	0,242
4	0,422	2,392	0,416	0,068	0,131
6	2,539	7,900	2,395	0,526	0,702
8	0,449	2,280	0,366	0,217	0,302
10	2,990	6,197	2,893	0,585	0,780

scheint an der vermessenden Stelle eher kleinere rundliche Kristalle ausgebildet zu haben. Dies wird auch in der Auswertung des Topografiebildes der Tabelle 6.9 deutlich. Zwischen den großen Kristallnadeln des Laminats mit einem Ibuprofenanteil von 10 Gew.-% zeigen sich viele kleine Kristallplättchen, die an das Spinlaminat mit den 4 Gew.-%igem Ibuprofen aus Abbildung 6.59 (mitte links) erinnern.

Die Abbildung 6.62 fasst abschließend alle Lamine der Konzentrationsreihen noch in einer höheren Auflösung mit einer Ausschnittsgröße von 15 μm zusammen. Das erste Tropflaminat mit der Ibuprofenkonzentration von 0,2 Gew.-% zeigt in der vergrößerten Darstellung der Abbildung 6.62 die Oberfläche des Laminats mit regelmäßig verteilten, kleinen Kristallen. Die Vertiefung in der unteren rechten Ecke misst 370 nm. Es handelt sich dabei anscheinend um eine Fehlstelle im Laminat, an der weniger von der Methylzellulose-Ibuprofen-Lösung hingekommen ist. Das zweite Bild der Abbildung 6.62 besteht aus einer Ibuprofenkonzentration von 2 Gew.-%. Es zeigt das Schichtwachstum der Ibuprofenkristalle, die als einzelne rundliche Strukturen an der Laminatoberfläche wachsen. Alle weiteren Ibuprofenlamine sehen sehr ähnlich aus, mit Ausnahme des 4 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats. Dieses Laminat hat eher einen ebenen Charakter und weist nur geringe Höhenunterscheide auf. Dies kann aber durchaus daran liegen, dass es sich hierbei um ein Tropflaminat handelt und die vermessene Laminatstelle nicht die gesamte Laminatoberfläche repräsentiert.

Das Tropflaminat mit der Ibuprofenkonzentration von 8 Gew.-% zeigt in der Bildmitte einen Kristall von 1,67 μm Höhe im Vergleich zur restlichen Laminatoberfläche. Wie auf der Abbildung 6.52 b zu erkennen ist, haben sich bei diesem Laminat sehr große Kristalle an der Oberfläche gebildet, die aber für eine AFM-Messung zu groß waren. Daher konnte nur ein Laminatteil ohne diese großen Kristalle vermessen

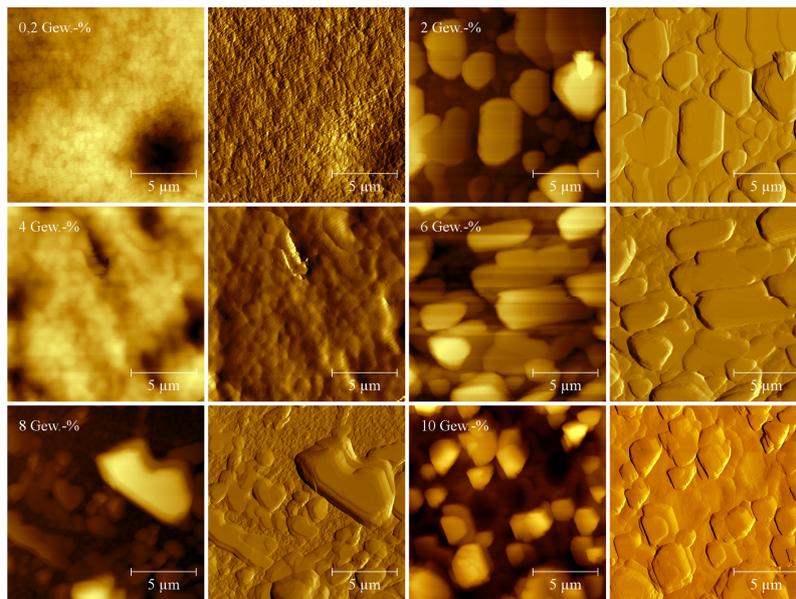


Abbildung 6.62.: Die Abbildungen zeigen 15 x 15 µm große, mit dem AFM vermessene Ausschnitte der Tropflamine mit den Ibuprofenkonzentrationen von 0,2 bis 10 Gew.-% und 0,5 Gew.-% Methylzellulose. Das jeweils linke Falschfarbenbild entspricht dem Topografiebild, das rechte dem Amplitudenbild des AFM.

werden konnte. Ähnliche Kristallgrößen erreichen die Ibuprofenkristalle im Tropflaminat mit der Ibuprofenkonzentration von 10 Gew.-%. Hier sind die Kristalle bis zu 1,27 µm groß.

6.4.4. Kristallstrukturanalyse

In diesem Kapitel werden die mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie erstellten Kristallstrukturanalysen der Spin- und Tropflamine im Alter von zwei Wochen aus den vorherigen Kapiteln vorgestellt. Die Abbildung 6.63 zeigt reine Methylzellulose hergestellt aus einer 0,5 Gew.-% Lösung, einmal als Spin- und einmal als Tropflaminat. Während im Röntgendiffraktogramm des Tropflaminats ausschließlich ein *amorpher Buckel* zu erkennen ist, zeigt das Röntgendiffraktogramm des Spinlaminats bei $\theta = 11,4^\circ$ und $22,9^\circ$ zwei deutliche Reflexe, die auf kristalline Anteile im Laminat schließen lassen. Eine mögliche Erklärung für die fehlenden kristallinen Anteile in der aufgetropften Zellulose ist eine Gelbildung, die durch eine Vernetzung der Methylglycose-Einheiten der Methylzellulose stattfindet [19]. Dieser Gelzustand verhindert die Ausbildung von kristallinen Anteilen. Beim Spinlaminat ist der Pro-

zessablauf der Lamminatherstellung zu schnell, als dass es zu einer Vernetzung und dadurch zu der Ausbildung eines Geles kommen kann [81].

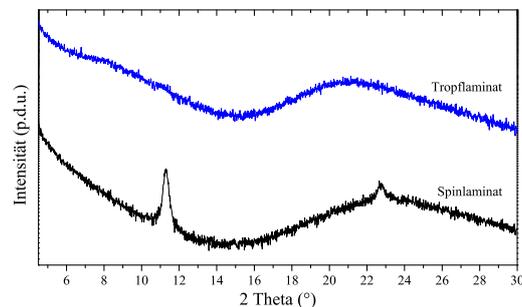


Abbildung 6.63.: Röntgendiffraktogramme von reiner 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose, als Spin- (unten) und als Tropflaminat (oben).

Die Abbildung 6.64 zeigt im linken Abschnitt die sechs Röntgendiffraktogramme der Spinlaminat mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Entsprechend der Zunahme der Ibuprofenkonzentration steigt auch die Intensität der Reflexe in den Röntgendiffraktogrammen an, was bei den größeren Ibuprofenkonzentrationen mit einem vermehrten kristallinen Anteil im Laminat korreliert.

Der jeweils erste Reflex in den Röntgendiffraktogrammen liegt bei $2\ \text{Theta} = 6,2^\circ$ und repräsentiert die 100 Orientierung der Ibuprofenkristalle (S. 95). Höhere Ordnungen dieser Netzebenenscharr sind bei $2\ \text{Theta} = 12,5^\circ$ und 25° zu erkennen. Die Auswertung der Röntgendiffraktogramme bestätigt damit abermals eine Vorzugsorientierung der Ibuprofenkristalle in den Spinlaminaten (vergleiche Polystyrolkapitel S. 125).

Neben den ibuprofentypischen Peaks sind im Röntgendiffraktogramm der Spinlaminat wiederholt die beiden Reflexe der Methylzellulose bei $\text{Theta } 2 = 11,4^\circ$ und $22,9^\circ$ auszumachen, die im Röntgendiffraktogramm der reinen Methylzellulose ebenfalls zu erkennen waren. Eine Ausnahme bildet hierbei das Laminat mit einer Ibuprofenkonzentration von 8 Gew.-%. Im Röntgendiffraktogramm dieses Laminats verschwinden die Reflexe der Methylzellulose fast vollständig.

Bei steigender Ibuprofenkonzentration nimmt ebenfalls die Anzahl der Kristalle anderer Orientierungen zu, was durch zusätzliche Reflexe in dem Röntgendiffraktogramm der Laminat mit 6 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen zu entnehmen ist.

Der rechte Teil der Abbildung 6.64 zeigt die typischen Röntgendiffraktogramme von Tropflaminaten, welche keine eindeutige Vorzugsorientierung besitzen. Anhand der Peakbreite kann man davon ausgehen, dass sich hier kleinere Kristalle ausgebildet haben, als bei den Spinlaminaten. Im Gegensatz dazu scheint bei den Tropflaminaten

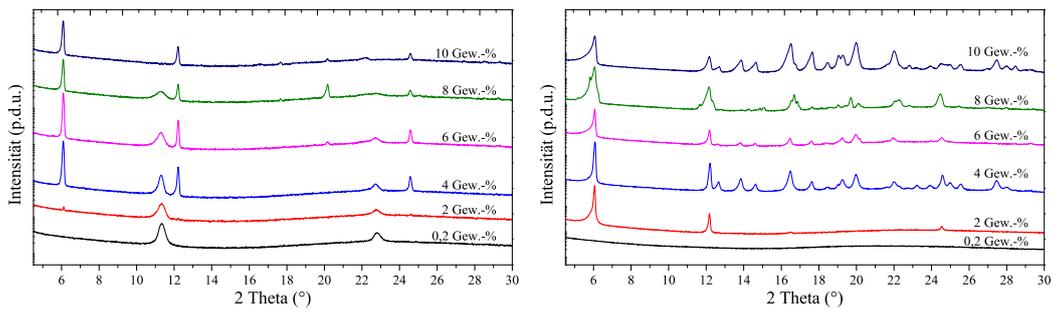


Abbildung 6.64.: Röntgendiffraktogramme von Ibuprofen-Methylzellulosespin- (links) und Tropflaminaten (rechts) mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und einem jeweiligen Anteil von 0,5 Gew.-% Methylzellulose.

die Anzahl der Kristalle aber höher zu sein. Wie auch schon in der Abbildung 6.63 zu sehen war, verschwinden die für die Methylzellulose typischen Reflexe der Spinlaminaten ($\text{Theta } 2 = 11,4$ und $22,9^\circ$) bei den Tropflaminaten. Eine Erklärung hierfür könnte die schnellere Verdunstung des Lösungsmittels bei der Herstellung der Spinlaminaten sein. Dies führt dazu, dass die Methylzelluloseketten in kurzer Zeit auf einen engen Raum gezwungen werden und sich deshalb zu Kristallstrukturen zusammenlagern, wobei sich das Ibuprofen schlechter einlagert.

6.4.5. Thermische Analyse

Für die Untersuchung des thermischen Phasenverhaltens wurden dynamische Differenzkalorimetriemessungen an den Ibuprofen-Methylzellulose-Gemische durchgeführt. Die Messungen sind in Abbildung 6.65 dargestellt.

Aus den Messungen wird ersichtlich, dass in allen untersuchten Proben im Bereich von 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen und je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose ein Schmelzpeak vorhanden ist. Auch wenn die Form der Peaks suggerieren würde, dass es eine Verschiebung der Schmelztemperatur gibt, zeigt der Onset aber sehr ähnliche Werte (Tabelle 6.10), welche mit den gegebenen Messungen nicht voneinander unterschieden werden können. Daraus folgt, dass Ibuprofen bei der Einlagerung in die Zellulosematrix wenige Wechselwirkungen eingeht und Domänen aus reinem Ibuprofen bildet, welche sich dann wie reines Ibuprofen verhalten. Die Tabelle 6.10 listet alle Onsets aus der Abbildung 6.65 mit aufsteigender Konzentration auf. Zusätzlich ist am Ende der Tabelle das Onset des Schmelzpeaks für reine Methylzellulose angegeben.

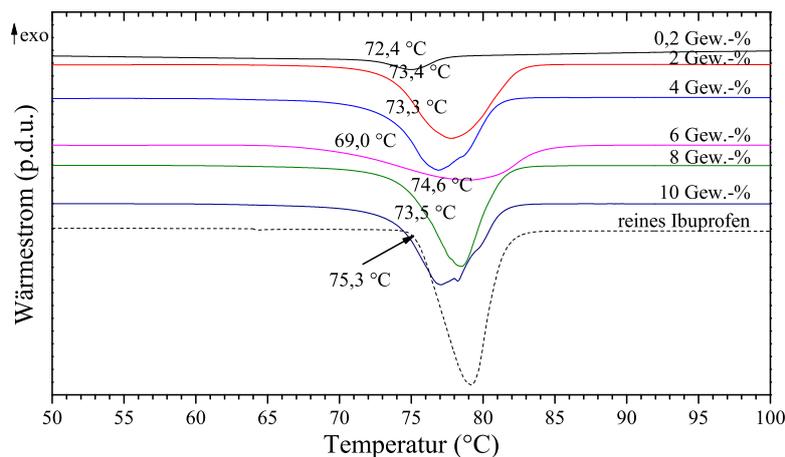


Abbildung 6.65.: Thermische Analyse der Gemische aus 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen mit je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Tabelle 6.10.: Onsets der Ibuprofen-Methylzellulose-Gemische mit 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofenanteil und je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Ibuprofen [Gew.-%]	Onset [°C]	Ibuprofen [Gew.-%]	Onset [°C]
0,2	72,4	6	69,0
2	73,4	8	74,6
4	73,3	10	73,5
reines Ibuprofen	75,3		

6.4.6. Freisetzungstest

Für die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung wurden sechs Ibuprofen-Methylzellulose-Lamine mit aufsteigender Konzentration von 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen und je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose hergestellt. Zur Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit wurde wieder ein Photometer als analytisches Werkzeug ausgewählt und als Lösungsmedium Phosphatpuffer verwendet. Die Daten in der Abbildung 6.66 wurden zur einheitlicheren Darstellung auf den Endwert und damit auf die maximale Pufferkonzentration eines jeden Laminats normiert.

Wie der Abbildung 6.66 (links) zu entnehmen ist, findet bei allen Spinlaminaten, unabhängig von ihrer Ibuprofenkonzentration, eine sofortige Freisetzung des gesamten Wirkstoffes statt. Anders als bei den Polystyrollaminaten löst sich hier auch die

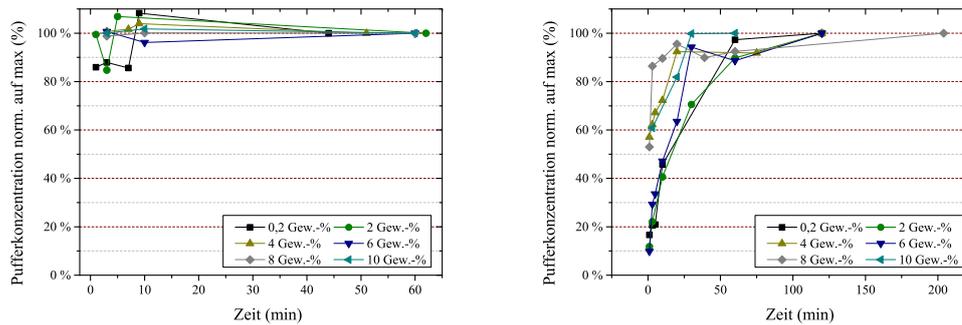


Abbildung 6.66.: Freisetzungstest der Methylzellulose-Ibuprofenspin- (links) und Tropflamine (rechts) mit Ibuprofenanteilen von 0,2, 2, 4, 6, 8 und 10 Gew.-% sowie jeweils 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose.

Matrix mit auf, sodass kein Wirkstoff in der Polymermatrix eingeschlossen werden kann und 100 % des in den Laminaten befindlichen Ibuprofens freigesetzt werden.

Die Abbildung 6.66 (rechts) zeigt die sechs Tropflamine der beschriebenen Konzentrationsreihe mit 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen und je 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Im Gegensatz zu den Spinlaminaten zeigen die Tropflamine eine verzögerte Wirkstofffreisetzung. Dies liegt wahrscheinlich in den deutlich dickeren Laminaten begründet, die herstellungsbedingt beim Auftropfen entstehen. Außerdem neigt Methylzellulose unter Feuchtigkeitseinfluss zum aufzuquellen, was eine gelartige Schicht erzeugt, die sich nur schwer bzw. sehr langsam im Puffer auflöst und dadurch die unteren Laminatschichten schützt. Die Initialdosis, welche direkt in der ersten Messung nach fünf Minuten nachgewiesen werden konnte, besteht demnach hauptsächlich aus Ibuprofen, welches sich höchstwahrscheinlich an der Oberfläche der Lamine befand. Die gelartige Methylzelluloseschicht löste sich aber zusammen mit dem restlichen Laminat innerhalb von 30 min komplett auf, sodass auch bei den Tropflaminaten 100 % der im Laminat befindlichen Wirkstoffmenge freigesetzt wurde. Zum Teil sind die Schwankungsbreiten der Kurven in Abbildung 6.66 recht hoch. Dieser Umstand ist ausführlich im Theorieteil ab Seite 76 geschildert und hängt unter anderem von der Genauigkeit des Photometers ab.

6.5. Hydroxyethylzellulose und Ibuprofen

Nach den Versuchen mit Polystyrol und Methylzellulose als Trägermatrix soll in diesem Kapitel ein weiteres Matrixmaterial zum Einsatz kommen, welches sich diesmal mit dem Wirkstoff in der Cavum oris auflöst. Hydroxyethylzellulose eignet sich hierfür ebenso gut wie die Methylzellulose aus dem vorherigen Kapitel (S. 139), da sich Hydroxyethylzellulose ebenfalls gut in kaltem Wasser oder ähnlich polaren Lösungsmitteln auflöst und weder allergen noch giftig ist. Zudem ist sie in der pharmazeutischen Industrie als Hilfsstoff in vielen Darreichungsformen erprobt.

6.5.1. Charakterisierung der Hydroxyethylzelluloseelamine

Wie schon bei der Methylzellulose beobachtet werden konnte, kommt es nach einiger Zeit zu einer Präzipitation der gelösten Bestandteile (Abbildung 6.67) in der Lösung. Der Vergleich einer Methyl- (links) und einer Hydroxyethylzelluloselösung (rechts) in der Abbildung 6.67 a verdeutlicht, dass die Fällungsreaktionen in der Lösung mit Hydroxyethylzellulose nach 24 Stunden im Vergleich zu der Lösung mit Methylzellulose deutlich schneller abläuft.

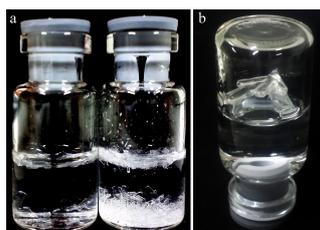


Abbildung 6.67.: Abbildungsteil a zeigt eine Methyl- (links) und eine Hydroxyethylzelluloselösung (rechts) 24 Stunden nach der Herstellung mit einem jeweiligen Ibuprofenanteil von 10 Gew.-% und einer Zellulosekonzentration von 0,5 Gew.-%. Abbildungsteil b beschreibt auskristallisiertes Ibuprofen nach einem Monat (8 Gew.-%iges Ibuprofen, 0,5 Gew.-%ige Hydroxyethylzellulose).

Der Teil b der Abbildung 6.67 zeigt große Ibuprofenkristalle, die sich nach knapp einem Monat in einer 8 Gew.-%igen Ibuprofenlösung mit 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose gebildet haben. Zur leichteren Betrachtung der Kristalle wurde das Glasfläschchen für das Foto umgedreht, dabei zeigt sich auch, dass die Kristalle, welche an der Phasengrenze zwischen Lösung und Luft gewachsen sind, ohne die Beschränkung der Glaswände wahrscheinlich noch größer geworden wären. Lösungen mit einem höheren Ibuprofengehalt zeigten eher kleinere Kristalle, dafür aber

im Verhältnis zu den niedrigeren Ibuprofenkonzentrationen deutlich mehr Kristallnadeln. Weitere Versuche, große Ibuprofenkristalle zu züchten, zeigten, dass das Kristallwachstum hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit durch Variation der Ibuprofenkonzentration und der Lösungsmittelzusammensetzung beeinflusst werden konnte. Diese Erkenntnisse wurden allerdings nicht genauer untersucht.

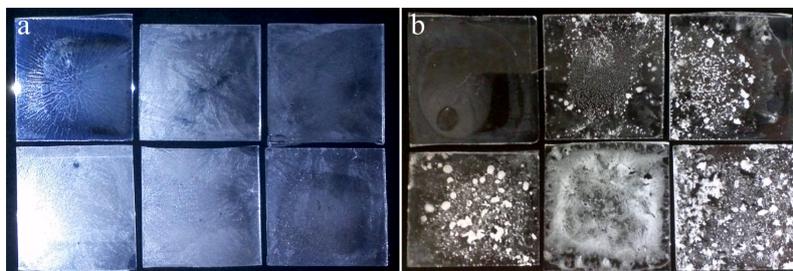


Abbildung 6.68.: Hydroxyethylzellulose-Ibuprofen-Spinlamine (a) und -Tropflamine (b) mit einem 1:1 Wasser-Ethanol-Gemisch als Lösungsmittel. Ibuprofenkonzentration von v.l.n.r.: 0,2, 2, 4, 6, 8 und 10 mg/g mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose, 24 Stunden nach der Herstellung.

Die 24 Stunden alten Spinlamine in Abbildung 6.68 a besitzen ein relativ homogenes Erscheinungsbild, welches vor allem beim Vergleich mit den Methylzelluloselaminaten deutlich wird (S. 140). Ausschließlich das Laminat mit der geringsten Ibuprofenkonzentration von 0,2 Gew.-% hat aufgrund des verminderten Materialanteils keinen gleichmäßigen Film ausgebildet.

Bei den Tropflaminen in Abbildung 6.68 b zeichnet sich eine sehr inhomogene Laminatoberfläche ab. Beim Vergleich mit den Methylzelluloselaminaten scheint die Hydroxyethylzellulose deutlich größere Ibuprofenkristalle an der Laminatoberfläche auszubilden. Neben den inhomogeneren Filmen konnte auch noch ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Zellulosen betrachtet werden. Auf den Fotos in der Abbildung 6.68 waren alle Lamine 24 Stunden alt, ebenso die Lamine mit der Methylzellulose (Abbildung 6.52, S. 140). Die kurze Zeitspanne zwischen der Herstellung der Lamine und der Aufnahme der Fotos könnte der Grund dafür sein, dass die Tropflamine mit der Methylzellulose auf den Fotos in Abbildung 6.52 wahrscheinlich noch nicht vollständig auskristallisiert waren. Die Fotos der Lamine mit der Hydroxyethylzellulose zeigen hingegen schon einen deutlichen, kristallinen Anteil. Dies lässt darauf schließen, dass die Lamine mit der Hydroxyethylzellulose als Polymer deutlich schneller auskristallisierten als die mit der Methylzellulose. Dies bestätigt sich auch bei der Geschwindigkeit der Präzipitation im direkten Vergleich der Zelluloselösungen (Abbildung 6.67 a).

Auffällig ist das Tropflaminat mit der Ibuprofenkonzentration von 8 Gew.-% in Abbildung 6.68 b. Vergleicht man dieses mit dem Tropflaminat der Methylzellulose (Abbildung 6.52) so scheint Ibuprofen aus dieser Lösungskonzentration besonders schnell auszufallen. Dies zeigt auch das Foto in Abbildung 6.67 b, auf dem zu erkennen ist, dass innerhalb der 8 Gew.-%igen Ibuprofen-Hydroxyethylzellulose-Lösung die größten Kristalle im Vergleich zu den höheren oder niedrigeren Ibuprofenkonzentrationen gewachsen sind.

6.5.2. Polarisationsmikroskopie

Wie auch schon in den vorangegangenen Kapiteln wurden die Lamine zur weiteren Untersuchung und Differenzierung mit einem Mikroskop unter Kreuzpolarisation betrachtet. Alle Aufnahmen sind möglichst mittig vom Laminat aufgenommen worden und sollten das Laminat dementsprechend repräsentativ wiedergeben. Zum Teil konnten durch Hellfeldaufnahmen zusätzliche Informationen gewonnen werden.

Die Untersuchung der Spinlamine der Konzentrationsreihe mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose zeigen unter dem Polarisationsmikroskop erneut ein sehr gleichmäßiges Erscheinungsbild. Ausschließlich die geringeren Ibuprofenkonzentrationen in Abbildungsteil a und b mit 0,2 bzw. 2 Gew.-%igem Ibuprofen konnten keine gleichmäßigen Kristalle ausbilden, da hierfür die Ibuprofenmenge auf dem Glassubstrat nicht ausreichend war. Die anderen vier Lamine in den Abbildungsbereichen c bis f besitzen sehr gleichmäßig gewachsene Kristalle, die sich mit zunehmender Ibuprofenkonzentration nur in der Kristallgröße unterscheiden. Die Hellfeldaufnahmen der 4 und der 10 Gew.-%igen Ibuprofenlamine (c und f) belegen, dass der Zwischenraum der Kristalle, vermutlich durch das Polymer, vollständig ausgefüllt ist. Die in einer typischen Vorzugsorientierung gewachsenen Ibuprofenkristalle lassen darauf schließen, dass sich die Kristalle während des Wachstumsprozesses innerhalb des Polymers relativ frei bewegen konnten.

Die Abbildung 6.70 zeigt die Konzentrationsreihe der Tropflamine von 0,2 bis zu einem 10 Gew.-%igem Ibuprofenanteil mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose. Wie schon auf den Fotos der Lamine in Abbildung 6.68 gezeigt wurde, bilden sich auf den Tropflaminen zum Teil sehr große Kristallstrukturen aus, weshalb sich über die gesamte Konzentrationsreihe hinweg die heterogene Morphologie der Lamine betrachten lässt. In Abschnitt a mit 0,2 Gew.-%igem Ibuprofenanteil scheint es auf den Polarisationsaufnahmen so auszusehen, als ob nur der Rand des Films auf dem Galssubstrat abgebildet wurde. Tatsächlich lässt sich aber auf der Hellfeldaufnahme erkennen, dass es sich bei dem dargestellten Bereich um einen geschlossenen Film handelt, der nur aufgrund der geringen Ibuprofenkonzentration nicht überall im Laminat Kristalle aufweist. Schon bei der nächst höheren Ibuprofen-

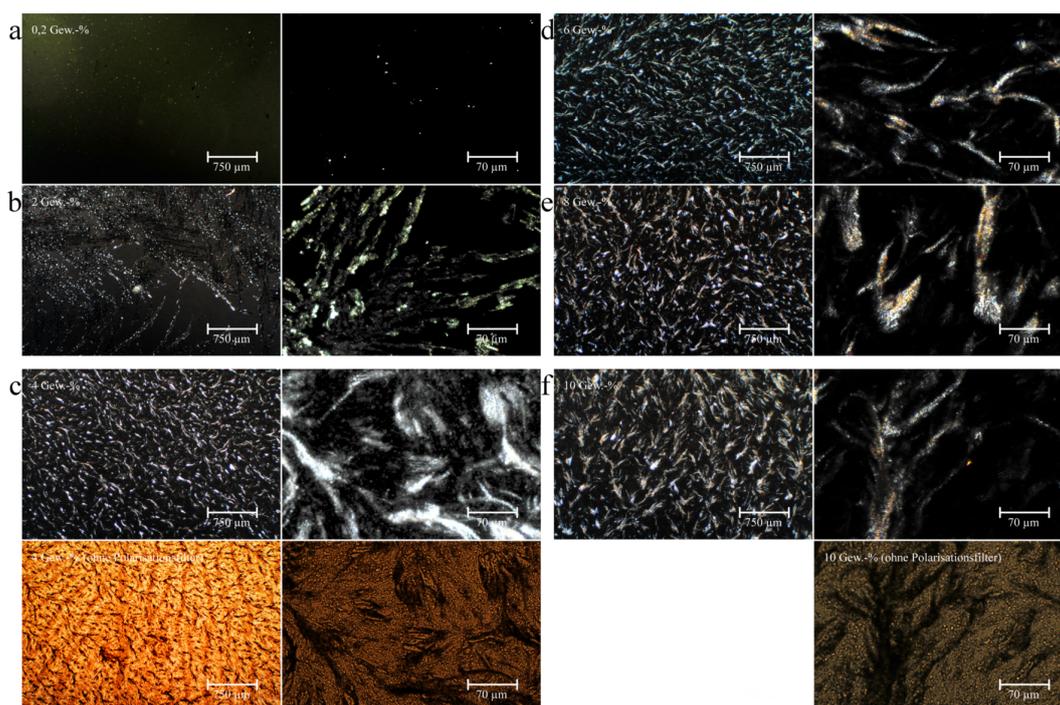


Abbildung 6.69.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen der Spinlaminare. Hergestellt aus einer Ibuprofen-Hydroxyethylzellulose-Lösungen mit 0,2 (a), 2 (b), 4(c), 6(d), 8(e) und 10 Gew.-%igem (f) Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose in zwei unterschiedlichen Vergrößerungen. Neben den Polarisationsaufnahmen sind teilweise auch Hellfeldaufnahmen abgebildet (c und f).

fenkonzentration von 2 Gew.-% bilden sich große Kristallplatten aus, die bei einem weiteren Konzentrationsanstieg immer größer werden. Die Laminare mit den höheren Ibuprofenkonzentrationen scheinen zudem einzelne sehr große Kristalle auszubilden. Die schwarzen Löcher im Abbildungsteil d des 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats sind in Wirklichkeit einige dieser großen Kristalle, die das Mikroskoplicht vollständig absorbieren und deshalb auf der Polarisationsaufnahme schwarz erscheinen.

Im letzten Laminat (Teil f) mit einer Ibuprofenkonzentration von 10 Gew.-% werden bevorzugt große Ibuprofenkristalle ausgebildet, was für eine unvollständige Bedeckung des Laminats mit Ibuprofenkristallen sorgt, wie die Hellfeldaufnahmen des Teils f in der Abbildung 6.70 belegen.

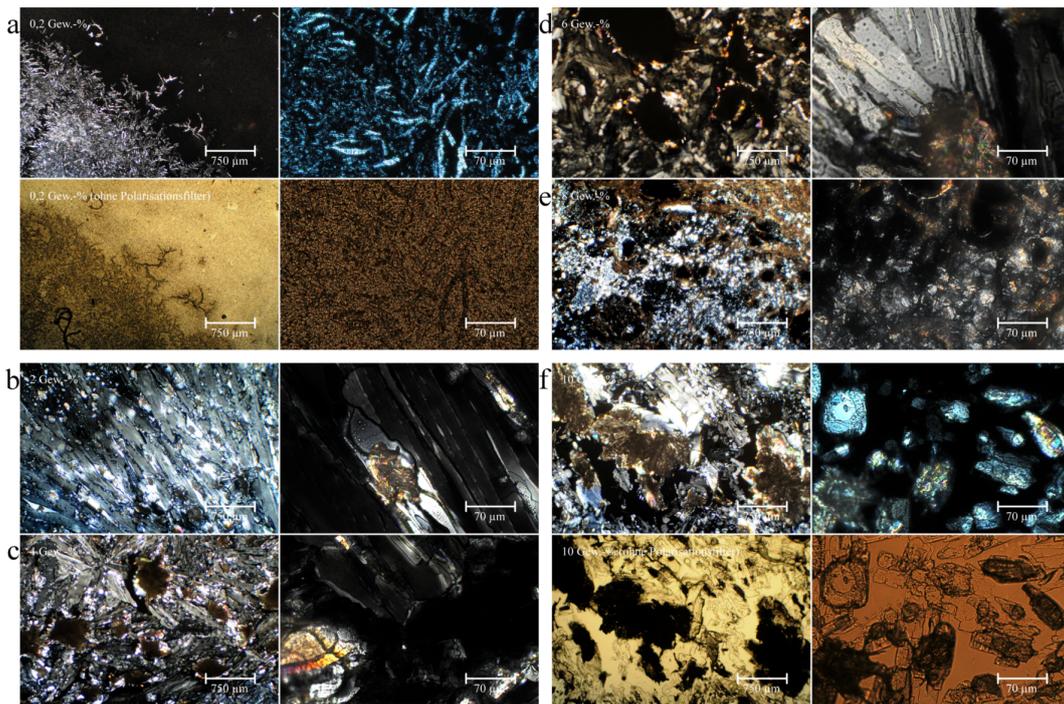


Abbildung 6.70.: Polarisationsmikroskopieaufnahmen der Tropflamine. Hergestellt aus einer Ibuprofen-Hydroxyethylzellulose-Lösungen mit 0,2 (a), 2 (b), 4(c), 6(d), 8(e) und 10 Gew.-%igem (f) Ibuprofen und jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose in zwei unterschiedlichen Vergrößerungen. Neben den Polarisationsaufnahmen sind teilweise auch Hellfeldaufnahmen abgebildet (a und f).

6.5.3. Oberflächenanalyse

Analog zu den anderen Systemen wurden in diesem Kapitel die sechs Spin- und Tropflamine im Alter von einer Woche mit den Ibuprofenkonzentrationen von 0,2 bis 10 Gew.-% und jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose mit Hilfe eines Rasterkraftmikroskops untersucht. Um neben der Oberflächenbeschaffenheit der Lamine auch einen optischen Eindruck von den Laminaten zu gewinnen, wurden die Topografiebilder der AFM-Aufnahmen softwaretechnisch über Mikroskopiebilder gelegt (Geräteaufbau S. 68), welche mit einem inversen Auflichtmikroskop aufgenommen wurden. Die Topografiebilder der AFM-Aufnahmen zeigen einen Laminatausschnitt von ca. 100 x 100 µm, die Mikroskopieaufnahmen einen etwa zwei bis drei Mal so großen Ausschnitt.

Die Abbildung 6.71 beschreibt Lamine, die aus einer 1:1 Wasser-Ethanol-Lösung

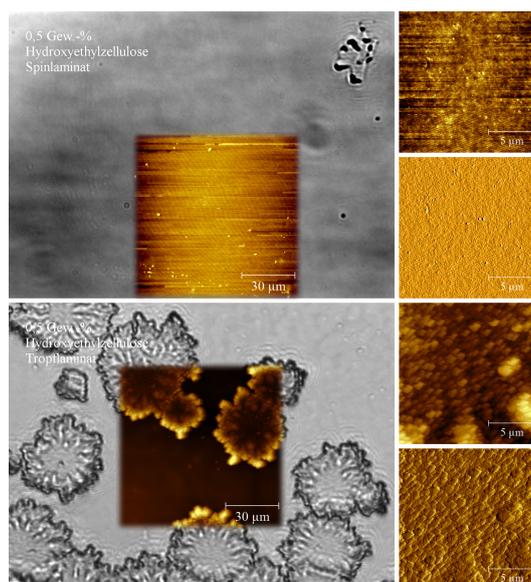


Abbildung 6.71.: Spin (oben)- und Tropflaminat (unten) aus 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose mit einer 1:1 Wasser-Ethanol-Mischung. Neben dem Kombinationsbild aus AFM und Auflichtmikroskopie sind rechts vergrößerte Laminatausschnitte als Topografie- (oben) und Amplitudenbild (unten) dargestellt.

mit 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose bestehen. Im oberen Bildteil ist ein Spinlaminat mit der beschriebenen Kombination aus Mikroskopie- und AFM-Aufnahme dargestellt. Zusätzlich sind im rechten oberen Abbildungsteil ein vergrößerter Laminatausschnitt von $15 \times 15 \mu\text{m}$ zusammen mit dem darunter dargestellten Amplitudenbild abgebildet. Der untere Bildteil zeigt analog dazu das Tropflaminat.

Beim Spinlaminat im oberen Bildabschnitt der Abbildung 6.71 sind fast keine Erhebungen auszumachen, was sich auch in der statistischen Auswertung des Höhenbildes in Tabelle 6.11 widerspiegelt.

Tabelle 6.11.: Die statistische Auswertung der puren Hydroxyethylzellulose. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R_a [μm]	R_q [μm]
0,5 (spin)	0,009	0,15	0,01	0,002	0,003
0,5 (tropf)	0,592	2,36	0,51	0,213	0,312

Beim Tropflaminat der Abbildung 6.71 (unten) sind sphärolitische Strukturen zu erkennen, die eine Größe von über 2 μm aufweisen. Die vergrößerte AFM-Aufnahme (rechts unten) zeigt einen hineingezoomten Ausschnitt dieser sphärolitischen Strukturen. In dieser vergrößerten Darstellung ist ein sehr fein verteiltes Strukturnetzwerk zu erkennen, welches in ähnlicher Weise auch bei den Methylzelluloselaminaten beobachtet werden konnte. Weitere Untersuchungen der Laminatoberfläche des Tropflaminats der 0,5 Gew.-%igen Hydroxyethylzellulose zeigten keine getrennten sphärolitischen Strukturen mehr, wie sie auf der Abbildung 6.71 (unten) zu erkennen sind, sondern eher eine gleichmäßigere zusammenhängende Laminatoberfläche.

6.5.3.1. Spinlamine

Die Abbildung 6.72 beschreibt alle Spinlamine der Konzentrationsreihe aus den Polarisationsaufnahmen mit den Ibuprofenkonzentrationen von 0,2 bis 10 Gew.-% und jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose. Das obere linke Kombinationsbild mit der 0,2 Gew.-%igen Ibuprofenkonzentration zeigt recht viele rundliche Strukturen, die auf Ibuprofen schließen lassen. Die obere rechte Abbildungsseite mit 2 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose verdeutlicht relativ große Strukturen auf der Laminatoberfläche, die wie Plättchen in einer Vorzugsorientierung angeordnet sind.

Tabelle 6.12.: Die statistische Auswertung der Spinlamine aus Hydroxyethylzellulose und Ibuprofen. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R_a [μm]	R_q [μm]
0,2	0,094	1,178	0,072	0,043	0,079
2	1,195	3,996	1,068	0,464	0,558
4	1,762	8,431	1,481	0,643	0,934
6	2,454	8,933	2,199	0,739	1,033
8	3,511	8,216	3,375	0,689	0,871
10	3,468	8,441	3,271	0,479	0,726

Ab einer Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% werden die Höhendifferenzen auf der Oberfläche der Spinlamine mit über 8 μm (Abbildung 6.72 mitte links) so groß, dass das AFM seine Messgrenze erreicht. Die Kristallstrukturen wirken bei dieser Ibuprofenkonzentration kaum noch geordnet und erzeugen eine zerklüftete Laminatoberfläche. Die statistische Auswertung der Topografiebilder in Tabelle 6.12 belegt ebenfalls eine Zunahme der Oberflächenrauheit.

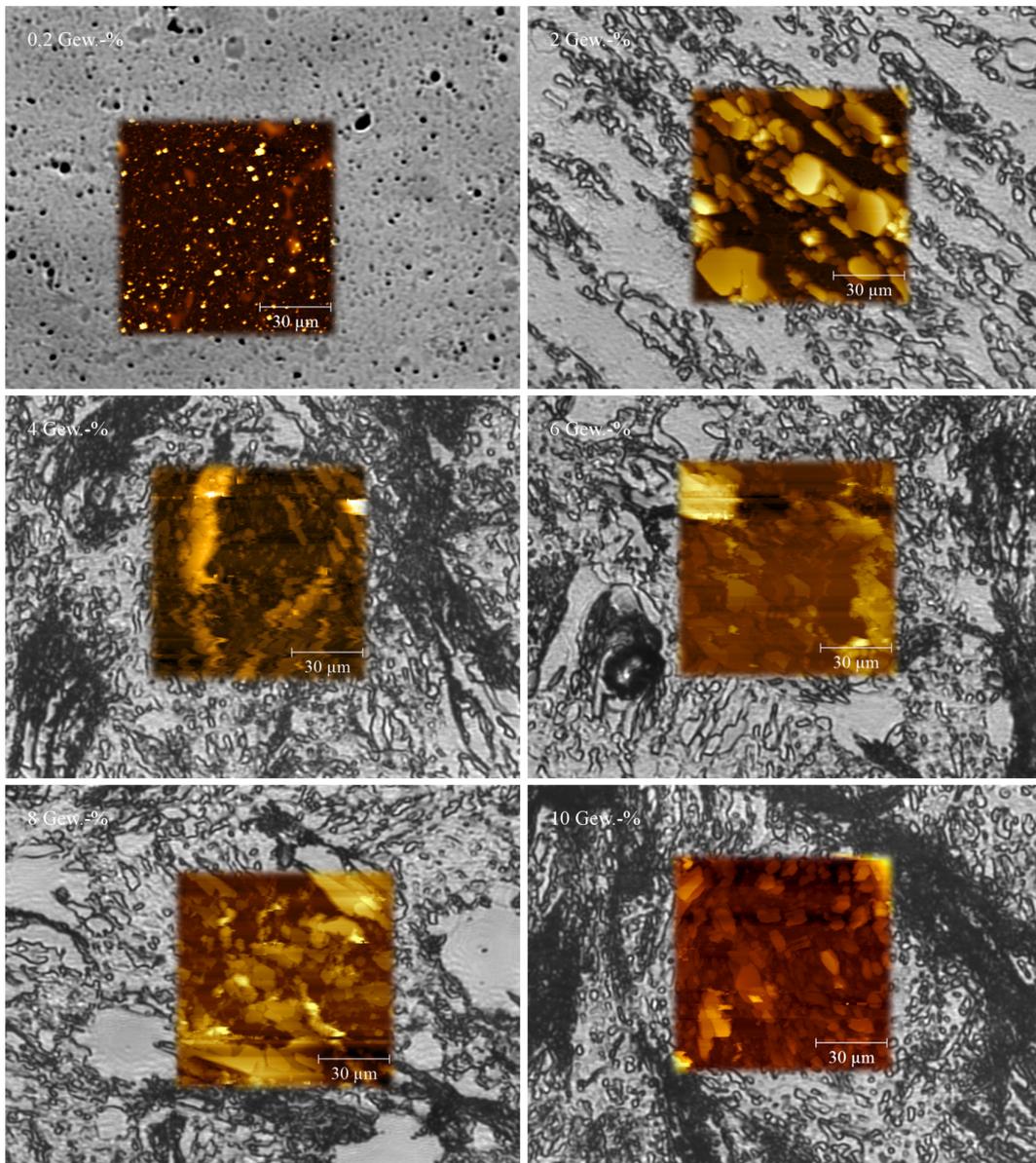


Abbildung 6.72.: Kombinationsbilder aus AFM- und Lichtmikroskopieaufnahmen. Die Abbildungen zeigen Spinlaminare mit Ibuprofenkonzentrationen von 0,2, 2 (oben), 4, 6 (mitte), 8 und 10 Gew.-% (unten) mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose.

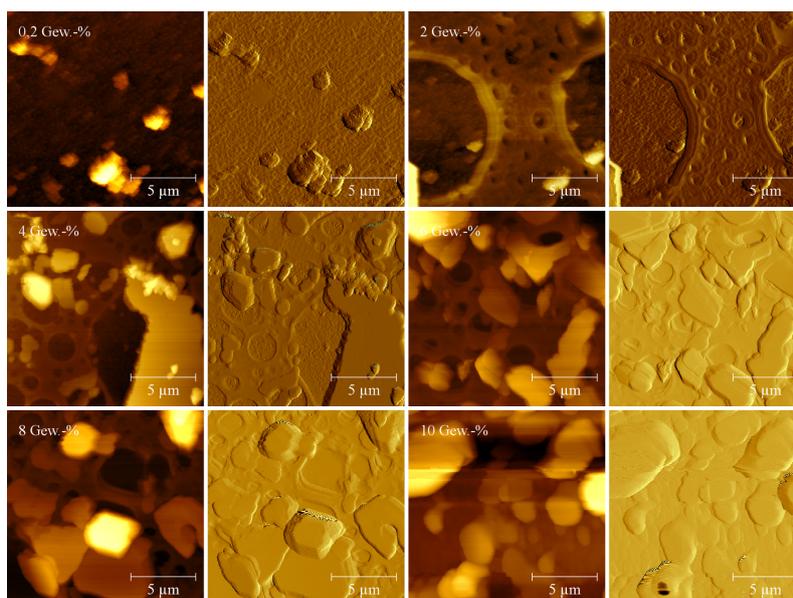


Abbildung 6.73.: Die Abbildungen zeigen 15 x 15 µm große, mit dem AFM vermessene, Ausschnitte der Spinlamine mit den Ibuprofenkonzentration von 0,2 bis 10 Gew.-% und 0,5 Gew.-% Hydroxyethylzellulose. Das jeweils linke Falschfarbenbild entspricht dem Topografiebild, das rechte dem Amplitudenbild des AFM.

Damit die weiteren Lamine überhaupt noch mit dem AFM vermessen werden konnten, wurden immer nur Ausschnitte ausgewählt, die möglichst wenige Erhebungen aufwiesen. Trotzdem wurden keine Randbereiche der Lamine vermessen, sondern weiterhin möglichst zentrale Bereiche. Dieses Vorgehen lässt sich auch in der statistischen Auswertung der Topografiebilder in Tabelle 6.12 erkennen, da die maximale Höhe der Laminatdifferenzen bei etwa 8 µm stagniert. Das am Rand der AFM-Ausschnitte noch viele größere Kristalle zu finden sind, bezeugen die Mikroskopieaufnahmen, die vor allem im unteren linken Teil der Abbildung 6.72 noch größere Kristalle rund um das AFM-Bild erkennen lassen.

Allgemein lässt sich festhalten, dass sich die Strukturen bei Laminen mit höheren Ibuprofenkonzentrationen sehr ähneln. Dieses Verhalten konnte sowohl auf den Fotos in Abbildung 6.68 als auch auf den Polarisationsaufnahmen in Abbildung 6.69 beobachtet werden.

Die Abbildung 6.73 zeigt eine Zusammenfassung aller AFM-Aufnahmen der besprochenen Konzentrationsreihe mit einer erhöhten Auflösung. Dies entspricht einem Laminatausschnitt von 15 x 15 µm der sowohl als Topografiebild als auch als dazu-

gehörige Amplitudenaufnahme dargestellt ist. Die Hydroxyethylzelluloselamine zeigen in der vergrößerten Darstellung fast unabhängig von der Ibuprofenkonzentration eine schwammartige Lochstruktur. Diese Lochstruktur variiert auf den einzelnen AFM-Aufnahmen, zeigt allerdings keinen eindeutigen Trend der Lochgröße oder Anzahl im Bezug auf die Ibuprofenkonzentration. Dementsprechend wird diese Struktur wahrscheinlich von der Hydroxyethylzellulose ausgebildet. Des Weiteren ist ersichtlich, dass mit zunehmender Ibuprofenkonzentration auch die Kristallgröße und die Anzahl der Kristalle auf den einzelnen Laminaten zunimmt.

6.5.3.2. Tropflamine

Analog zu den Spinlaminaten wurden auch die Tropflamine mit dem Rasterkraftmikroskop vermessen und hier in den bekannten Kombinationsbildern dargestellt.

Tabelle 6.13.: Die statistische Auswertung der Tropflamine aus Hydroxyethylzellulose und Ibuprofen. Das Minimum wurde bei allen AFM-Bildern als Nullpunkt gesetzt.

Ibuprofen [Gew.-%]	Oberflächenbeschaffenheit			Rauheit	
	Mittelwert [μm]	Maximum [μm]	Medianwert [μm]	R_a [μm]	R_q [μm]
0,2	0,177	1,592	0,161	0,051	0,091
2	1,034	1,572	1,076	0,149	0,189
4	2,524	6,157	2,381	0,477	0,709
6	0,346	1,178	0,311	0,091	0,137
8	4,581	9,165	4,649	1,094	1,411
10	2,048	3,41	2,107	0,318	0,472

Im erste Tropflaminat mit der Ibuprofenkonzentration von 0,2 Gew.-% (Abbildung 6.74 oben links) ist eine Schichtgrenze des zusammenhängenden Ibuprofenkomplexes zu erkennen. Eine Vergrößerung der augenscheinlich ebenen Fläche, auf dem großen Topografiebild, demonstriert, dass auch dort viele kleine, sehr gleichmäßige Strukturen zu finden sind. Diese kleinen Strukturen könnten neben Ibuprofen auch Glasartefakte sein oder vom Lösungsmittel stammen. Ab einer Ibuprofenkonzentration von 2 Gew.-% (rechts oben) ist ein ausgeprägtes Schichtwachstum zu beobachten, welches sich auch bei den höheren Ibuprofenkonzentrationen wiederfinden lässt. Eine Auswertung der Schichthöhen beim 2 Gew.-%igen Laminat ergab einen Schwankungsbereich von 200 bis 800 nm zwischen den einzelnen Schichten.

Ab der Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% wird es wieder unmöglich den mittleren Bereich des Laminates zu vermessen, da hier die Ibuprofenkristalle so

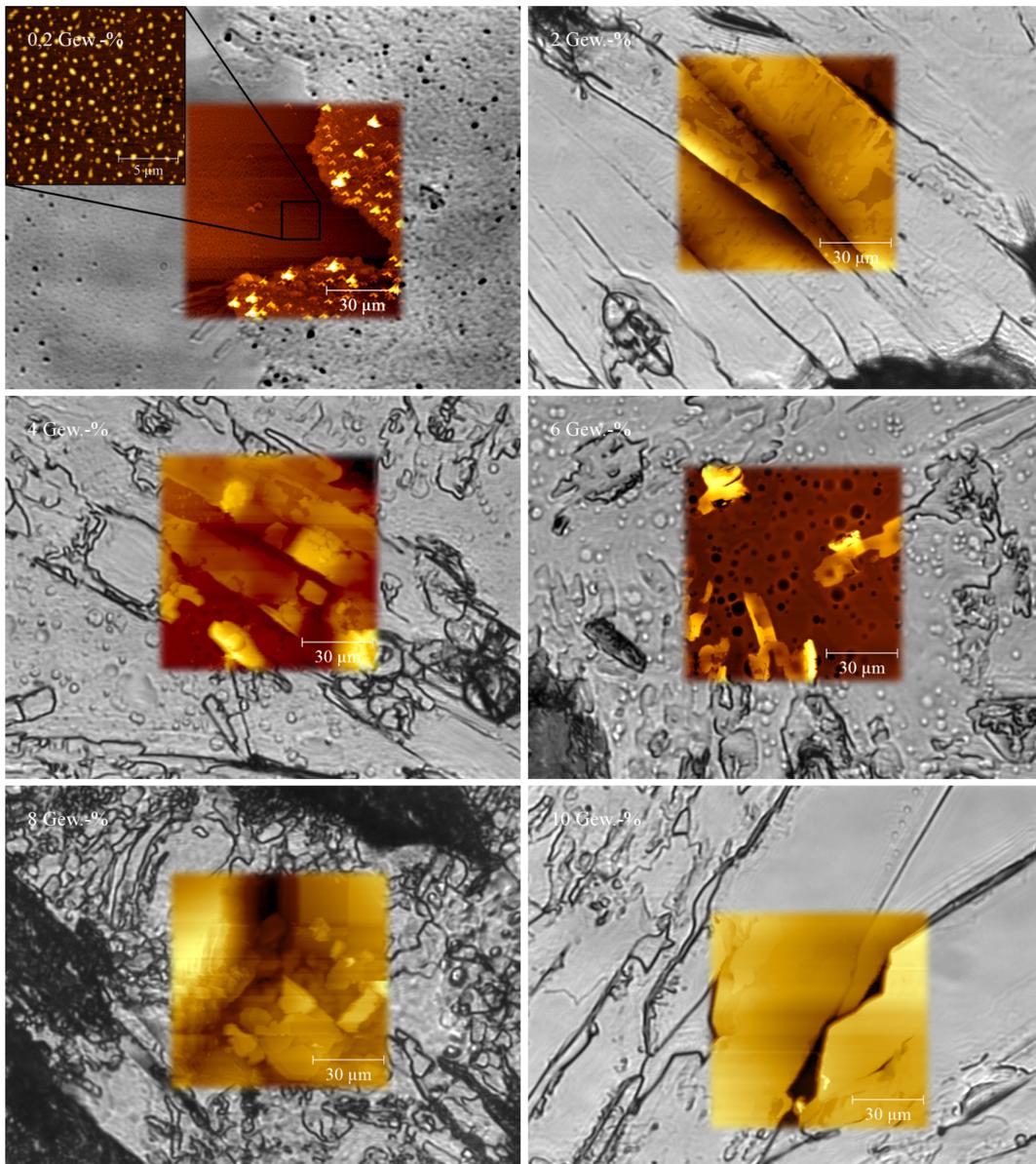


Abbildung 6.74.: Kombinationsbilder aus AFM- und Lichtmikroskopieaufnahmen. Die Abbildungen zeigen Tropflamine mit Ibuprofenkonzentrationen von 0,2, 2 (oben), 4, 6 (mitte), 8 und 10 Gew.-% (unten) mit jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose.

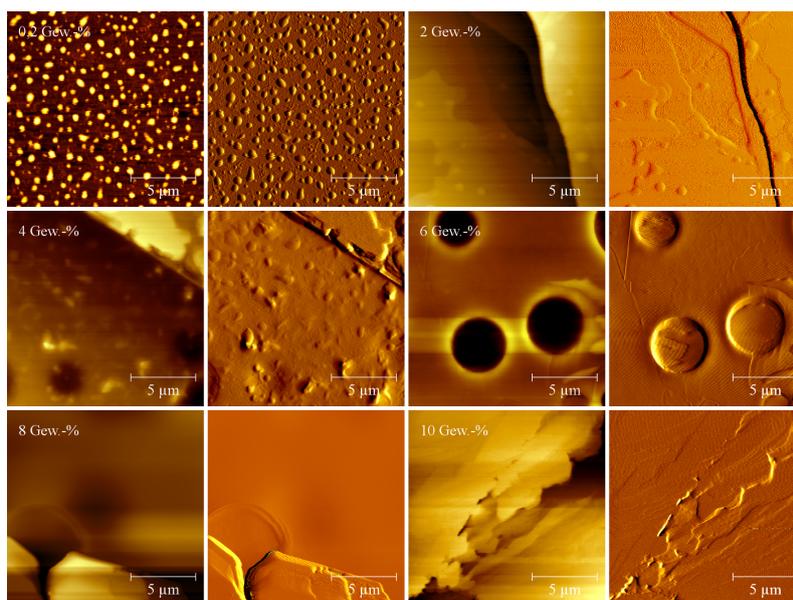


Abbildung 6.75.: Die Abbildungen zeigen 15 x 15 µm große, mit dem AFM vermessene, Ausschnitte der Tropflamine mit den Ibuprofenkonzentration von 0,2 bis 10 Gew.-% und 0,5 Gew.-% Hydroxyethylzellulose. Das jeweils linke Falschfarbenbild entspricht dem Topografiebild, das rechte dem Amplitudenbild des AFM.

groß werden, dass diese beim Messen an die Seiten des Cantilevers stoßen würden. Die Abbildung 6.74 beschreibt deshalb bei allen höheren Ibuprofenkonzentrationen nur einen Randbereich des Laminats, der i.d.R. eine Mischung aus Plattenbildung und vereinzelt Ibuprofenkristallen zeigt. Dies ist auch der Grund, weshalb die Tropflamine in der Abbildung 6.74 einen sehr homogenen Eindruck erwecken und zum Teil eine höhere Filmqualität als bei den Spinlaminaten vermuten lassen. Die Tatsache, dass hier nur noch die Randbereiche der Lamine vermessbar waren, bedeutet auch, dass alle Lamine ab einer Ibuprofenkonzentration von 4 Gew.-% nicht mehr direkt mit den anderen Laminaten vergleichbar sind. Dies trifft auch auf die statistische Auswertung der Topografiebilder in Tabelle 6.13 zu.

Eine Ausnahme bildet das Laminat mit einer 8 Gew.-%igen Ibuprofenkonzentration (Abbildung 6.74 unten links). Auf diesem Laminat sind keine großen Kristalle gewachsen, die den Cantilever berühren konnten. Deshalb wurde wieder ein Ausschnitt aus der Laminatmitte vermessen. Beim Vergleich mit den anderen Laminaten der Ibuprofenkonzentrationsreihe fällt dieser Umstand auch sofort im AFM-Bild und der mikroskopischen Hellfeldaufnahme auf.

Die Abbildung 6.75 zeigt eine Zusammenfassung aller Lamine aus der Konzentrationsreihe in einer erhöhten Auflösung. Links ist jeweils das Topografiebild, rechts das dazugehörige Amplitudenbild abgebildet. Das erste Bild mit der 0,2 Gew.-%igen Ibuprofenkonzentration und seinen möglichen Glasartefakten oder Lösungsmittelrückständen ist schon in Abbildung 6.74 erläutert worden. Die zweite Aufnahme mit einem Ibuprofenanteil von 2 Gew.-% zeigt zwei Schichten, welche einen Höhenunterschied von 810 nm aufweisen. In der dreidimensionalen Darstellung dieses Topografiebildes in Abbildung 6.76 wird durch die räumliche Darstellung ein noch besserer Eindruck der Laminatoberfläche vermittelt.

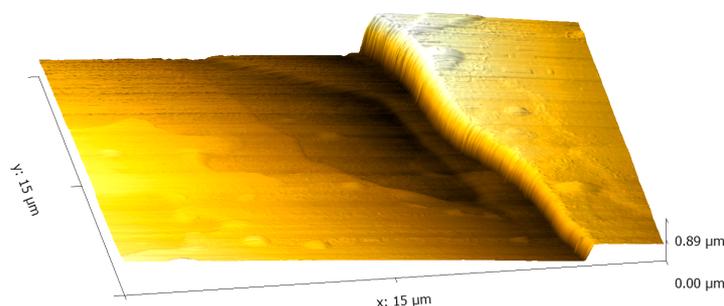


Abbildung 6.76.: Die Abbildungen zeigt das Tropflaminat mit 2 Gew.-%igem Ibuprofen und 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose in einer dreidimensionalen Darstellung des Topografiebildes.

Das Topografiebild des 6 Gew.-%igen Ibuprofenlaminats zeigt Vertiefungen mit ca. 160 nm, die an die Schwammstruktur der Spinlamine erinnern. Im letzten AFM-Bild der Konzentrationsreihe mit 10 Gew.-%igem Ibuprofen sind Kristallschichten mit einer Dicke von 30 bis 35 nm abgebildet.

6.5.4. Kristallstrukturanalyse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Röntgendiffraktometrie der zwei Wochen alten Spin- und Tropflamine aus den vorherigen Kapiteln vorgestellt. Die Abbildung 6.77 zeigt Lamine, die aus 0,5 Gew.-%iger reiner Hydroxyethylzellulose hergestellt wurden. Das untere Röntgendiffraktogramm zeigt das Spinlaminat, das obere Röntgendiffraktogramm das Tropflaminat. Während im Röntgendiffraktogramm des Spinlaminats ausschließlich ein *amorpher Buckel* zu erkennen ist, zeigt das Röntgendiffraktogramm des Tropflaminats bei $\Theta = 11,4^\circ$ und $22,9^\circ$ zwei deutliche Reflexe, die auf kristalline Anteile im Laminat schließen lassen. Damit besitzt die Hydroxyethylzellulose zwar identische Reflexe wie die Methylzellulose,

allerdings sind diese Reflexe bei der Hydroxyethylzellulose nur im Tropflaminat zu sehen und bei der Methylzellulose nur im Spinlaminat.

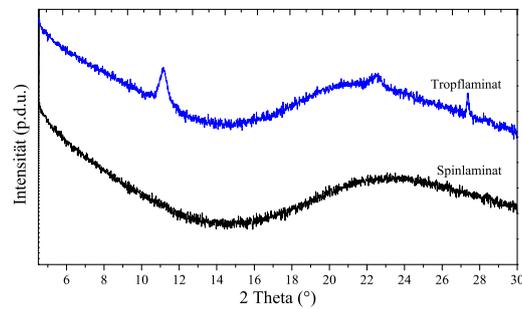


Abbildung 6.77.: Röntgendiffraktogramme von reiner 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose, als Spin- (unten) und als Tropflaminat (oben).

Die Abbildung 6.78 zeigt im linken Teil die Spinlaminare, die mit den Reflexen bei $2\ \text{Theta} = 6,2^\circ$, $12,4^\circ$ und 25° wieder die 100 Vorzugsorientierung der Ibuprofenkristalle darstellen (S. 95). Zusätzlich sind bei den höheren Ibuprofenkonzentrationen auch die Reflexe der Hydroxyethylzellulose zu erkennen, was besonders bei dem 4 Gew.-%igen Ibuprofenlaminat auffällt. Im Vergleich zur Methylzellulose (S. 155) tauchen bei der Hydroxyethylzellulose die Reflexe der Zellulose bei $\text{Theta } 2 = 11,4^\circ$ und $22,9^\circ$ sowohl in den Spin- als auch in den Tropflaminaten auf.

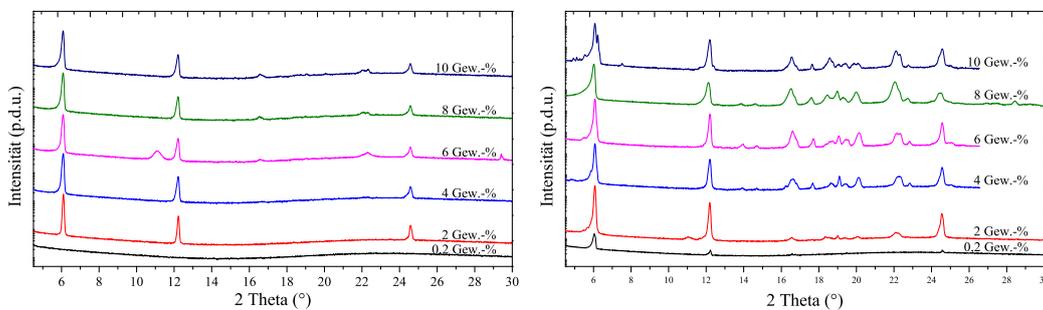


Abbildung 6.78.: Röntgendiffraktogramme von Ibuprofen-Hydroxyethylzellulosespin- (links) und Tropflaminare (rechts) mit einem Ibuprofenanteil von 0,2 bis 10 Gew.-% und einem jeweiligen Anteil von 0,5 Gew.-% Hydroxyethylzellulose.

Die Tropflaminare zeigen in dem rechten Ausschnitt der Abbildung 6.78 wieder die ausgeprägten Röntgendiffraktogramme eines Tropflaminats ohne Vorzugsorientierung. Die Reflexe der Zellulose sind in den Röntgendiffraktogrammen der

Tropflamine nur schwach zu erkennen und werden bei höheren Ibuprofenkonzentrationen von den Reflexen des Ibuprofens überlagert.

6.5.5. Thermische Analyse

Für die thermische Analyse der Ibuprofen-Hydroxyethylzellulose-Lamine wurde die Konzentrationsreihe mit den Ibuprofenanteilen von 0,2 bis 10 Gew.-% und jeweils 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose mit der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) untersucht.

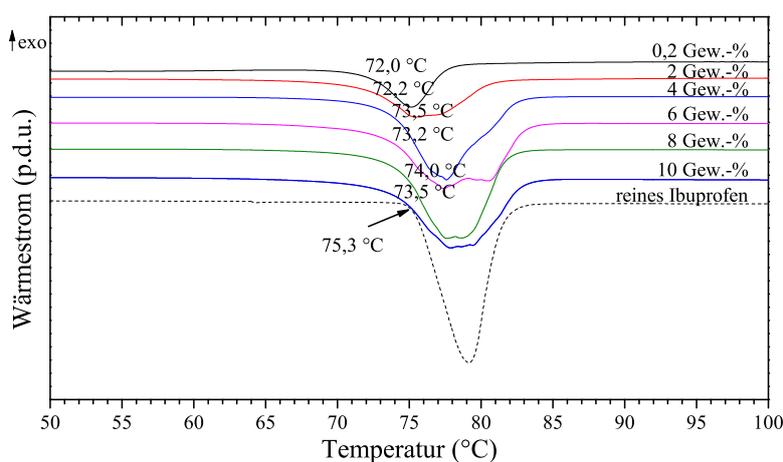


Abbildung 6.79.: Thermische Analyse der Gemische aus 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen mit je 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose.

Tabelle 6.14.: Onsets der Ibuprofen-Hydroxyethylzellulose-Gemische mit 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofenanteil und je 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose.

Ibuprofen [Gew.-%]	Onset [°C]	Ibuprofen [Gew.-%]	Onset [°C]
0,2	72,0	6	73,2
2	72,2	8	74,0
4	73,5	10	73,5
reines Ibuprofen	75,3		

Ähnlich der Methylzellulose (S. 156) scheint auch die Hydroxyethylzellulose keinen signifikanten Einfluss auf das Ibuprofen auszuüben. Alle Proben weisen zwar

einem zum reinen Ibuprofen verschobenen Schmelzpeak auf (Tabelle 6.14), aber dieser ist nicht signifikant genug, um von einem wirklichen Einfluss sprechen zu können (Vergleiche mit S. 132).

6.5.6. Freisetzungstest

Für die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung wurden aus der vorliegenden Konzentrationsreihe sechs Ibuprofen-Hydroxyethylzellulose-Lamine mit einem Konzentrationsbereich von 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofenanteil und je 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose hergestellt. Wie im vorherigen Kapitel bei der Methylzellulose, wurde auch bei der Hydroxyethylzellulose, ein Photometer zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung im Puffer verwendet und die Daten in der Abbildung 6.80 zur einheitlicheren Darstellung auf den Endwert und damit auf die maximale Pufferkonzentration eines jeden Laminats normiert.

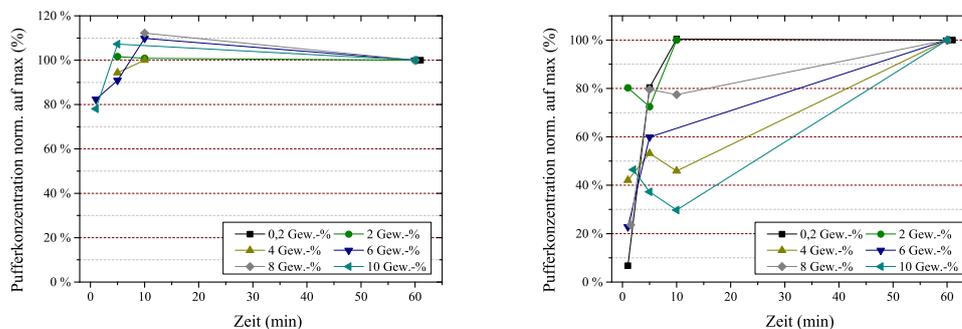


Abbildung 6.80.: Freisetzungstest der Hydroxyethylzellulose-Ibuprofen-spin- (links) und Tropflamine (rechts) mit Ibuprofenanteilen von 0,2, 2, 4, 6, 8 und 10 Gew.-% sowie je 0,5 Gew.-%iger Hydroxyethylzellulose.

Die Spinlamine zeigen in Abbildung 6.80 (links) eine unverzögerte Wirkstofffreisetzung. Nach 5 Minuten waren 100 % des sich in den Laminat befindlichen Wirkstoffs im Puffer aufgelöst.

Bei den Tropflaminaten (Abbildung 6.80 rechts) dauerte der Auflösungsprozess ähnlich wie bei den Methylzelluloselaminaten (S. 157) etwas länger, bis sich 100 % des sich in den Laminat befindlichen Wirkstoffs im Puffer aufgelöst hatte. Die großen kugelförmigen Kristallformationen an der Laminatoberfläche lösten sich beim ersten Kontakt mit dem Puffer sofort auf. Dies sorgte für eine Initialdosis, die nach den ersten 5 Minuten im Phosphatpuffer detektiert werden konnte. Es lässt sich wieder vermuten, dass Hydroxyethylzellulose bei Kontakt mit dem Puffer aufquillt und dadurch eine schwerlösliche, schützende Schicht um das Laminat legt, welche

sich nur langsam auflöst und dadurch für eine retardierte Wirkstofffreisetzung im Puffersystem sorgt.

Ein Fehlerfaktor bei der photometrischen Messung sind kleine Plättchen, die sich von den Laminaten ablösen und im Puffer umherschwimmen. Wird bei der Detektion der Pufferkonzentration ein solches Laminatfragment mitvermessen, kommt es zu einer viel zu hohen Absorption im Photometer, was sich als Ausreißer in den Ergebnissen äußert. Diese Ausreißer wurden in den vorliegenden Diagrammen (Abbildung 6.80) nicht berücksichtigt.

6.6. Mechanisch induzierte Kristallisation

Dieses letzte Ergebniskapitel beschreibt einen Effekt, der während der Messungen mit dem Rasterkraftmikroskop bei einzelnen Proben beobachtet werden konnte. Hierbei ist eine Wechselwirkung zwischen dem Tip des Cantilevers und der Laminatoberfläche festgestellt worden, welche auf der Laminatoberfläche zu einer induzierten Kristallisation führte.

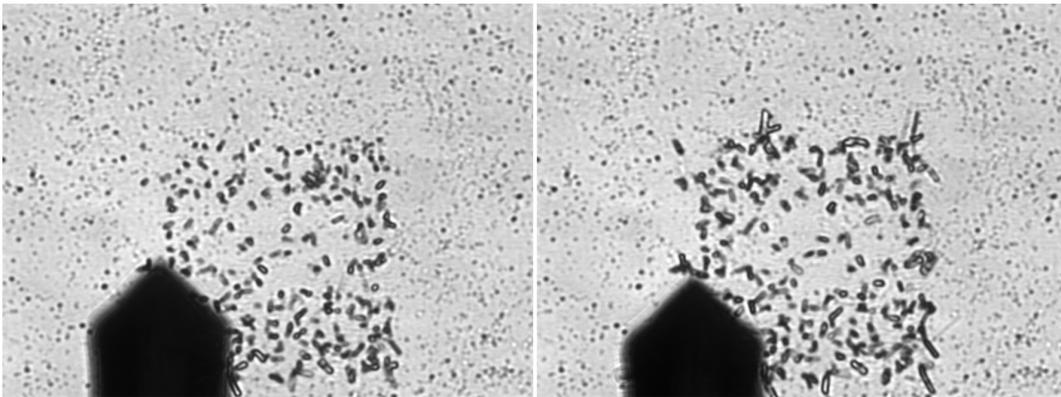


Abbildung 6.81.: Die Abbildungen zeigen den Einfluss des Tips auf die nachträgliche Kristallisation von Ibuprofen (2 Gew.-%) auf einer Laminatoberfläche mit 0,5 Gew.-%iger Methylzellulose. Das Laminat war zu diesem Zeitpunkt 12 Tage alt. Die linke Aufnahme stellt die Laminatoberfläche nach der ersten AFM-Messung dar, die rechte die Oberfläche nach der zweiten AFM-Messung.

Durch die geringe Entfernung zur Laminatoberfläche können Oberflächenkräfte aktiv werden, die beispielsweise eine nachträgliche Kristallisation von Substanzen auf dem Glassubstrat anregen. Besonders bei Anwesenheit von Ibuprofen konnte dieser Effekt wiederholt beobachtet werden. Die Oberflächenveränderungen wurden unmittelbar nach dem Abscannen mit dem AFM ausgelöst und sind in den Mikroskopieaufnahmen in Abbildung 6.81 dargestellt. Das linke Bild zeigt ein induziertes Kristallwachstums auf der Laminatoberfläche nach der ersten AFM-Messung. Die rechte Darstellung veranschaulicht dagegen die Veränderung des Laminats nach der zweiten AFM-Messung. Einen Eindruck von der vorher relativ homogenen Oberfläche gibt der Randbereich der Abbildungen, an denen der Tip nicht mit der Oberfläche in Wechselwirkung getreten ist. Die zur nachträglichen Kristallisation angeregten Areale besitzen eine Größe von etwa $100 \times 100 \mu\text{m}$. Bei dem vermessenen Spinlaminat handelt es sich um ein zwölf Tage altes Ibuprofen-Methylzellulose-Laminat, welches aus einer Lösung mit 2 Gew.-%igem Ibuprofen und 0,5 Gew.-%iger Methyl-

zellulose in einem 1:1 Wasser-Ethanol-Gemisch hergestellt wurde.

Das Kristallwachstum auf der Laminatoberfläche kann im Verlauf von mehreren Messungen sogar in einem so großen Umfang stattfinden, dass eine Kristallisation direkt am Tip beobachtet werden kann. So ist der in Abbildung 6.82 dargestellte Tip nach mehrstündigem Scannen von Laminatoberflächen mit Ibuprofenkristallen überwuchert worden, die deutlich in der Mikroskopieaufnahme zu erkennen sind. Diese Kristalle beeinflussen zwar das Schwingungsverhalten des Tips, wodurch keine brauchbaren Messergebnisse mehr erhalten werden, aber sie weisen auch auf das Potenzial dieser Methode hin, mithilfe eines Tips eine Kristallisation zu initialisieren.

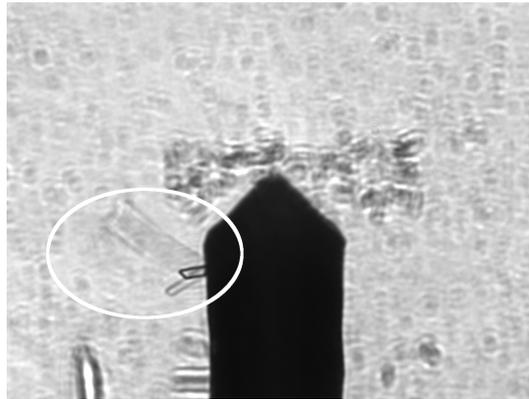


Abbildung 6.82.: Direkte Kristallisation von Ibuprofenkristallen am Tip eines Cantilevers nach mehrstündigem Messen.

7. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Arzneistoffschichten auf festen Oberflächen mittels lösungsmittelbasierenden Methoden deponiert und hinsichtlich ihrer morphologischen, strukturellen und wirkstofffreisetzenden Eigenschaften untersucht. Durch Auftropfen und Spincoating ist es möglich, definierte Schichten herzustellen, die aus einem reinen Arzneistoff oder aus einem in einer Matrix gebundenen Arzneistoff bestehen. Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, ist das Auftropfen die einfachste Möglichkeit definierte Schichten an festen Oberflächen herzustellen. Des Weiteren ist es durch das Auftropfen möglich, sehr dicke Schichten von mehreren nm bis mm zu erhalten. Die Nachteile dieser Herstellungsmethode sind inhomogenere Filme, als sie beispielsweise via Spincoating entstehen. Diese Inhomogenität der Filme ist ein Resultat des Auftrocknungsprozesses und der damit verbundenen Konvektionen in den Tropfen. Das Spincoating ist ein sehr schneller Prozess für die Beschichtung von Oberflächen. Mittels dieser Technik können gelöste Arzneistoffe wie Koffein oder Ibuprofen in Schichtdicken von wenigen nm bis hunderter nm auf festen Oberflächen deponiert werden. Die maximale Löslichkeit der Substanz im Lösungsmittel bedingt hierbei die maximal erreichbare Schichtdicke. Typischerweise erhöht sich die Viskosität im Zuge des Auflösevorgangs eines Wirkstoffes in einem geeigneten Lösungsmittel, was wiederum zu einer verringerten Fließfähigkeit der Lösung beim Spincoating führt. Die daraus resultierenden Schichten werden daher bei Konzentrationszunahme dicker. Eine höhere Wirkstoffkonzentration bedeutet auch, dass das Material während des Abdampfens der Lösungsmittel schneller aus der Lösung ausfällt.

Die Versuche mit den Koffeinlaminaten implizieren einen deutlichen Einfluss der Koffeinkonzentrationen innerhalb bestimmter Bereiche auf die Morphologie der Kristallbildung. Vor allem ungelöste Bestandteile in hoch konzentrierten und gesättigten Lösungen beeinflussen die Kristallbildung in erheblichem Maße, da die ungelösten Koffeinbestandteile direkt als Kristallisationskeime fungieren können. Mit dem Zeitpunkt der Bildung eines Kristallisationskeims wird zum größten Teil auch die Größe des späteren Koffeinkristalls bestimmt. Je eher sich ein Kristallisationskeim bildet, desto mehr Zeit hat er für sein Wachstum. Obwohl Koffeinlösungen niedriger Konzentration im Vergleich zu höher konzentrierten Lösungen in der Theorie mehr Kristallisationskeime hervorbringen, ist in den Ergebnissen der Koffeinuntersuchungen eher das Gegenteil festzustellen. Filme, die aus einer Lösung mit einer hohen Koffeinkonzentration hergestellt wurden, haben zwar größere Kristalle

ausgebildet, da auch mehr gelöstes Koffein zur Verfügung stand, allerdings fiel die Anzahl der Kristalle in vergleichender Betrachtung zu einer niedrigeren Koffeinkonzentration geringer aus. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Theorie der Ostwald-Reifung, welche besagt, dass größere Kristalle auf Kosten kleinerer schneller wachsen. Die unterschiedlichen Größen der einzelnen Koffeinkristalle sind auch durch die AFM-Aufnahmen verdeutlicht worden. Vereinzelt entwickelten sich relativ große Kristalle, jedoch besaß die Mehrheit der Kristalle auf den AFM-Aufnahmen eine relativ gleichmäßige Morphologie.

Wie die Versuche gezeigt haben, unterscheiden sich die Lamine in ihrer Filmqualität hinsichtlich des Herstellungsverfahrens, der verwendeten Lösungsmittel aber auch des eingesetzten Wirkstoffs. Lamine aus reinem Ibuprofen ergeben i.d.R. keine zusammenhängenden Filme auf dem Glassubstrat, da Ibuprofen ein stark hydrophobes Molekül ist, welches versucht den Kontakt zur Oberfläche zu minimieren. Optische Mikroskopie und Röntgendiffraktogramme brachten zum Vorschein, dass Ibuprofen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel mehrere Wochen für eine Kristallisation benötigt. Dieser Befund steht im starken Kontrast zu Koffein, welches direkt nach der Herstellung auskristallisierte. Die Komplexität von Ibuprofen mit seiner starken Asymmetrie zwingt die Moleküle dazu, sich nicht nur räumlich, sondern auch in ihrer Orientierung zu verändern, um in den Kristallverband aufgenommen zu werden. Da nach der Präparation kein oder nur sehr wenig Lösungsmittel vorhanden ist, müssen die Moleküle in die amorphe Phase diffundieren, was durch einen sehr langsamen Prozess beschrieben wird. Es kann aber dargelegt werden, dass Ibuprofen aus Ethanol anscheinend schneller auskristallisiert als aus Toluol oder Phosphatpuffer. Ein Ibuprofenlaminat mit Toluol als Lösungsmittel zeigte selbst nach zwei Wochen keine kristallinen Anteile im Röntgendiffraktogramm. Die Einschätzung, dass die Lamine zum größten Teil aus amorphem Ibuprofen bzw. aus Lösungsmittelanteilen bestehen, konnte mit dem AFM bestätigt werden. Hier wurden zwar auch kleinere Kristalle detektiert, jedoch sind diese Nadeln mit einer Nadelgröße von gerade einmal 0,5 bis 1 μm verhältnismäßig klein. Das Höhenprofil ergab eine maximale Nadelhöhe von gerade einmal 14 nm, wohingegen die weitaus größeren Oberflächenerhebungen die amorphen Bereiche bzw. die Lösungsmitteltropfen mit einer Höhe von im Schnitt 660 nm ausmachten.

Interessanterweise ist die Kristallisation von Ibuprofen aber auch stark von dem verwendeten Substrat abhängig, auf welchem der Film präpariert wurde. Wie schon erwähnt, bleiben die Ibuprofenfilme sehr lange amorph, wenn sie auf Glas aufgebracht werden. Wird hingegen eine Oberfläche aus Polystyrol verwendet, ändert sich die Kristallisationsgeschwindigkeit und eine Kristallisation ist schon nach einem Tag induziert. Ibuprofen ist aufgrund seiner atomaren Struktur amphiphil, was bedeutet, dass das Molekül eine polare und eine apolare Seite aufweist. Polystyrol, als apolares Polymer charakterisiert, zwingt Ibuprofen dazu, sich mit seiner apolaren

Seite anzuordnen. Bei genauerer Prüfung der Anordnung der Moleküle im Kristall (Abbildung 7.1) ist zu erkennen, dass ein schichtweiser Aufbau vorherrscht, in welchem alternierend polare und apolare Teile vorliegen. Dies führt zur Vermutung, dass die Wechselwirkungen mit dem Polystyrol viel stärker sind als jene mit dem Glas. Der rechte Teil in Abbildung 7.1 zeigt des Weiteren die Einheitszelle entlang der b-Achse. Hier wird eine schichtweise Anordnung der Moleküle längs der a-Achse erkennbar, was sich im Nadelwachstum der Ibuprofenkristalle entlang der Oberfläche widerspiegelt und auch experimentell beobachtet wurde.

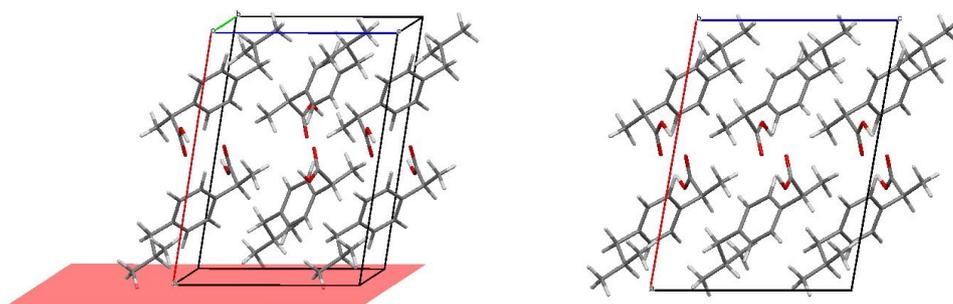


Abbildung 7.1.: Ibuprofeneinheitszelle und die 100 Netzebene (links).
Ibuprofeneinheitszelle entlang der b-Achse (rechts).

Mit der Verwendung von Polystyrol als Polymermatrix wurde zum ersten Mal ein Laminat im engeren Sinne hergestellt. Zusammen mit dem Ibuprofen konnten dadurch Wirkstofflamine erzeugt werden, die im Hinblick auf das verwendete Lösungsmittel Toluol fast durchgängig homogene Filme mit hoher Qualität ausbildeten. Dies ergab sowohl die optische Auswertung als auch die Bulganalyse der Lamine. Auf der einen Seite hat Toluol einen geringen Kontaktwinkel mit der Glasoberfläche, was zu einer guten Benetzung an der Grenzfläche führt, auf der anderen Seite bewirkt die Zugabe von Polystyrol zur Ibuprofenlösung eine Viskositätserhöhung der Lösung. Diese Viskositätserhöhung hat zur Folge, dass die Filmschichten dicker werden. Zusätzlich stabilisieren sich Polymerfilme schneller an der Oberfläche, was einer Entnetzung bei Raumtemperatur entgegenwirkt und somit an der Oberfläche homogen verteilte Filme erzeugt.

Die Untersuchungen an den Spin- und Tropflaminaten der Konzentrationsreihe von 0,2 bis 10 Gew.-%igem Ibuprofen mit je 2 Gew.-%igem Polystyrol haben verdeutlicht, dass die Bulg- und Oberflächenstruktur der Lamine zum einen entscheidend von der Konzentration des Ibuprofens in den Laminaten und zum anderen von der Art des Herstellungsprozesses der Lamine abhängt. Im Unterschied zum Auftropfen folgt die Kristallisation der Spinlamine zum Teil aufgrund der Zentrifugalkraft und der damit verbundenen geringeren Laminatdicke einer Vorzugsorientierung. Am

Anfang des Ergebniskapitels mit Polystyrol als Polymermatrix wurden einige Fragen gestellt, die nun beantwortet werden können: Kann Ibuprofen in der Trägermatrix auskristallisieren und wenn ja, kristallisiert es gleichmäßig aus oder beispielsweise bevorzugt an der Laminatoberfläche? Wie sich im Verlauf der Analyse der Ibuprofenlamine ergeben hat, ist Ibuprofen in der Lage, innerhalb des Laminats und damit in der Polymermatrix auszukristallisieren. Ob dies gleichmäßig im ganzen Laminat geschieht, konnte nicht abschließend geklärt werden. Jedoch wurde deutlich, dass sich ein Teil des Ibuprofens in Abhängigkeit der Ibuprofenkonzentration an der Laminatoberfläche anlagert und ein anderer Teil fest von der Matrix umschlossen wird. Ferner konnte durch die thermischen Analysen der Konzentrationsreihe, mit Hilfe der dynamischen Differenzkalorimetrie, eine Wechselwirkung zwischen dem Ibuprofen und dem Polystyrol beobachtet werden. Bei einer 1:1 Mischung von Polymer und Wirkstoff verringerte sich der Schmelzpunkt des Ibuprofens zum reinen Ibuprofen um ca. 12 °C. Auch die Glasübergangstemperatur von Polystyrol verschob sich hin zu kleineren Werten. Da der Kurvenverlauf des Polystyrols ohne ausgeprägte Peaks im Diagramm der thermischen Analyse verläuft, kann davon ausgegangen werden, dass das Matrixmaterial nach der Präparation als amorpher Festkörper vorliegt. Die nächste Frage lautete: Wird die Kristallisation im Polymer gehemmt, verändert sich in diesem Zusammenhang die Geschwindigkeit der Kristallisation oder wird die Kristallisation durch das Polystyrol unterstützt? Diese Frage lässt sich anhand der Polarisationsmikroskopie und der Röntgendiffraktometrie erklären. Beim Vergleich von neun Tage alten Laminaten, einmal mit reinem Ibuprofen und einmal mit Polystyrol, konnte gezeigt werden, dass das Laminat mit reinem Ibuprofen vornehmlich amorph vorlag und auf der Laminatoberfläche einzelne amorphe Tröpfchen ausgebildet hat. Im Laminat mit der Polystyrolmatrix hingegen lag das Ibuprofen in einer relativ homogenen Verteilung vor und amorphe Bereiche existierten scheinbar überhaupt nicht. Außerdem konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse in den Ibuprofen-Polystyrollaminaten, im Gegensatz zu den reinen Ibuprofenlaminaten, eine Vorzugsorientierung der Ibuprofenkristalle nachgewiesen werden. Demnach unterbindet Polystyrol die freie Orientierung des Ibuprofens und ist neben der Fliehkraft beim Spincoaten zusätzlich für die Ausbildung einer Vorzugsorientierung mitverantwortlich. Diese Vorzugsorientierung besteht hauptsächlich aus einer 100 Orientierung (Abbildung 7.1 links), was darauf schließen lässt, dass die Moleküle das Bestreben haben, den Kontakt mit der Oberfläche zu minimieren. Bei einer Glasoberfläche wird durch die polaren SiO_x -Gruppen des Glases eher der Sauerstoffteil des Ibuprofens angelagert, während sich bei einem Polymer eher der apolare Ibuprofenteil am Polymer anordnet. Wenn sich das Polystyrol direkt im Laminat befindet, wird die 100 Orientierung stärker ausgebildet, als wenn das Polystyrol nur als Substratoberfläche dient. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass Polystyrol als Laminatoberfläche an Einfluss verliert, sobald die

darüber ausgebildeten Ibuprofenkristalle eine gewisse Schichtdicke erreicht haben. Zudem legen die Ergebnisse nahe, dass Polystyrol als Kristallisationshelfer wirkt und Ibuprofen in Anwesenheit von Polystyrol dementsprechend deutlich schneller auskristallisiert als auf Glas. Werden die Ibuprofen-Polystyrol-Lamine mittels Auftropfen hergestellt, so verschwindet die Vorzugsorientierung der Kristalle wieder, d.h., die Kristalle wachsen in willkürliche Richtungen. Dies ist überraschend, da ein langsamerer Herstellungsprozess eine bessere Ordnung bei der Kristallisation vermuten lässt. Eine langsamere Verdunstung des Lösungsmittels bedeutet aber auch, dass Diffusionsprozesse für das Ausgleichen von Konzentrationsunterschieden mehr Zeit haben. Eine bessere Verteilung des Ibuprofens in der Matrix hat dann eine an vielen Stellen gleichzeitig initiierte Kristallisation zur Folge, was aber aufgrund der Moleküllagen innerhalb der Matrix in willkürliche Richtungen stattfindet.

Da bei Laminaten mit Methylzellulose als Matrixbildner ein Ethanol-Wasser-Gemisch als Lösungsmittel verwendet wurde, sind die gebildeten Filme vor allem bei den Tropflaminaten sehr inhomogen. Außerdem ist ein relativ großer Anteil des Ibuprofens auf der Oberfläche der Tropflamine in Form von großen Kristallkugeln auskristallisiert, was sowohl optisch als auch im AFM zu erkennen war. Ähnlich dem Ibuprofen-Polystyrol-Laminat bekommt man homogenere Filme, wenn diese mittels Spincoating hergestellt werden. Auch wenn die Oberflächenstrukturen der Zelluloselamine ähnlich denen der Polystyrolamine sind, haben sie durchweg rauere Laminatoberflächen. Dies könnte in der an sich schon rauerer Struktur des Zellulosefilms im Vergleich zum Polystyrol begründet liegen. Die Röntgendiffraktogramme zeigen wie schon bei den Ergebnissen mit Polystyrol, dass sich bei den gesponnenen Methylzelluloselaminaten wieder die typische Vorzugsorientierung der Ibuprofenkristalle ausbildet, welche bei den aufgetropften Filmen fehlt. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass der zugrundeliegende Mechanismus für die Kristallisation entlang definierter Richtungen für Polystyrol- und Zelluloselamine identisch ist.

Die Hydroxyethylzellulose verhält sich sehr ähnlich zu den Laminaten mit der Methylzellulose als Polymer. Allerdings zeigen die Lamine in den Polarisationsaufnahmen ein deutlich höheres Schichtwachstum, als es bei den Methylzelluloselaminaten zu beobachten war. Außerdem sind die Lamine der Hydroxyethylzellulose von geringerer Qualität als die der Methylzellulose. Demonstrieren die Spinlamine noch ein einigermaßen homogenes Erscheinungsbild, so wachsen auf den Tropflaminaten zum Teil sehr große Ibuprofenkristalle an der Oberfläche, die eine Auswertung der Laminatoberfläche mit dem AFM fast unmöglich machen. Beim Vergleich der Methylzelluloselösungen mit denen der Hydroxyethylzellulose scheint Ibuprofen bei Anwesenheit von Hydroxyethylzellulose deutlich schneller auszukristallisieren. Dies würde auch das heterogenere Erscheinungsbild der Hydroxyethylzelluloselamine erklären. Bei der Gegenüberstellung der Strukturanalysen der beiden Zellulosen

zusammen mit Ibuprofen tauchen keine gravierenden Unterschiede auf. In den Spinlaminaten ist abermals die Vorzugsorientierung der Kristalle zu erkennen, wohingegen in den Tropflaminaten ein willkürliches Kristallwachstum vorherrscht.

Die durchgeführten Freisetzungstests sollten die Wirkung in einer pharmazeutisch relevanten Umgebung simulieren. Der verwendete Phosphatpuffer würde hierbei einer Applikation im Darm am nächsten kommen, lässt sich aber mit seinem pH-Wert von 7,2 auch auf die Mundflora anwenden. Nichtsdestotrotz haben die Freisetzungstests mit reinen Ibuprofenlaminaten belegt, dass die gesamte Menge an Ibuprofen innerhalb von kurzer Zeit im Puffersystem aufgelöst war. Das Alter der Laminate und damit der Anteil an kristallinem Material an der Laminatoberfläche hatte dabei keinen messbaren Einfluss. Im Gegensatz zu den reinen Ibuprofenlaminaten verhielt sich das Freisetzungsprofil, d.h. der zeitliche Verlauf der gelösten Wirkstoffkonzentrationsmenge im Puffer, bei Laminaten mit dem unlöslichen Matrixbildner Polystyrol vollkommen anders. Aufgrund von Ibuprofenkristallen an der Laminatoberfläche der Ibuprofen-Polystyrollamine wurde zu Beginn der Freisetzungstests eine rasche Initialdosis von Ibuprofen in den Puffer abgegeben. Nach diesem schnellen Kurvenanstieg flachte die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung aber wieder ab, da der Ibuprofenanteil, der sich innerhalb des Laminats befand, wegen der unlöslichen Polymermatrix nicht in Lösung gehen konnte. Weil sich aber ein Teil der Ibuprofenadeln, die innerhalb der Polymermatrix auskristallisiert sind, auch bis zur Laminatoberfläche erstreckten, konnten diese aus dem Laminat herausgelöst werden, was ein Kapillarnetzwerk innerhalb des Laminats erzeugte. Durch diese Kapillare konnte die Pufferlösung in das Laminat eindringen und durch Diffusion weiteres Ibuprofen aus dem Laminat herauslösen. Angesichts dieser langsamen Diffusion wäre es auch erklärbar, weshalb sich noch nach mehreren Wochen Ibuprofen aus dem Laminat herauslöste. Wie in der Abbildung 7.2 (rechts) illustriert wird, bedeutet eine Zunahme der Ibuprofenmasse in den Laminaten aber nicht, dass auch deutlich mehr Ibuprofen freigesetzt wird.

Eine praktische Verwendung dieser Polystyrollamine zeigt sich dann, wenn diese mit pharmakologisch stark wirksamen Arzneimitteln wie Proteinen anstelle von Ibuprofen durchsetzt sind. Die retardierenden Eigenschaften des Polymers würden dann über einen sehr langen Zeitraum den Wirkstoff an den Körper abgeben. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch, ob sich ein solches Matrixnetzwerk künstlich mit pharmakologisch unwirksamen Salzen erschaffen lässt, die je nach Salzkonzentration im Polymer eine mehr oder weniger schnelle Wirkstofffreisetzung aus dem Laminat erlauben. Außerdem könnten dann auch Wirkstoffe zum Einsatz kommen, bei denen die Ausbildung eines kristallinen Systems nicht gelingt.

Die systematische Untersuchung von Spin- und Tropflaminaten zeigte, dass die Oberflächenstruktur und Kristallisation von Ibuprofen zum einen von der Konzentration des Ibuprofens in den Laminaten abhängt und zum anderen auch von der Art

des Herstellungsprozesses der Lamine. Im Unterschied zum Spincoaten folgt die Kristallisation bei den Tropflaminen nicht mehr der Zentrifugalkraft und besitzt demnach auch keine so starke Vorzugsorientierung. Des Weiteren variiert die Menge an oberflächennahem Ibuprofen zwischen den beiden Herstellungsarten, was zu einer Ungleichheit der Freisetzungprofile führt.

Die Ibuprofenfreisetzungen aus den zellulosebasierenden Laminen suggerierten ein stark verändertes Freisetzungsverhalten verglichen mit der Wirkstofffreisetzung aus den Polystyrollaminen (Abbildung 7.2 rechts). Alle Spinlamine zeigten eine rapide Freisetzung des gesamten Ibuprofens innerhalb weniger Minuten bei Kontakt mit dem Phosphatpuffer. Dies ist nicht verwunderlich, da die verwendeten Zellulosen wasserlöslich sind und dadurch im Gegensatz zum Polystyrol auch eingeschlossenes Ibuprofen freigeben (Abbildung 7.2 links).

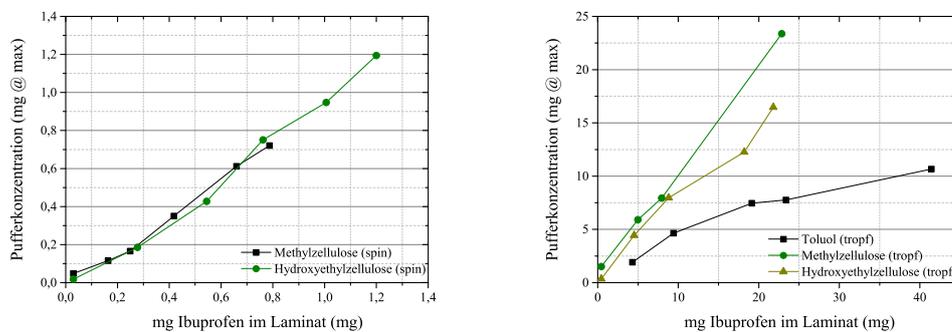


Abbildung 7.2.: Alle Freisetzungstests, aufgetragen die maximale Konzentration an Ibuprofen, die pro Laminat im Puffer gemessen wurde als Funktion der Masse an Ibuprofen, die sich rechnerisch in den Laminen befand. Im linken Bildteil die Spinlamine der Ibuprofen-Methylzellulose- und der Ibuprofen-Hydroxyethylzelluloselamine, im rechten Bildteil die Tropflamine mit den Polymeren Polystyrol, Methyl- und Hydroxyethylzellulose.

Interessanterweise besaßen die Tropflamine der Zellulosen ein zu den Spinlaminen verändertes Freisetzungsverhalten. Die Tropflamine zeigten ein im Gegensatz zu den Spinlaminen verzögertes Wirkstofffreisetzungsverhalten, d.h., das Lösen des Ibuprofens in den Puffer dauert signifikant länger. Während oberflächennahe Kristalle rasch in Lösung gehen, werden Ibuprofenkristalle im Bulk an ihrem Auflösungsprozess gehindert. Dies liegt zum größten Teil an der Laminatdicke, da die Tropflamine im Kontrast zu den Spinlaminen sehr viel dicker sind und substituierte Zellulosen unter Feuchtigkeitseinfluss zum Quellen neigen. Diese Quellschicht

ist gelartig und schwerlöslich, was das restliche Laminat vor dem Auflösen im Puffer schützt. Diese gelartige Zellosoeschicht löst sich aber ebenfalls mit der Zeit auf, wodurch das restliche Ibuprofen im Puffer freigesetzt werden kann (Abbildung 7.2 rechts) und ein retardiertes Freisetzungsprofil entsteht.

8. Fazit

Gegenüber anderen Darreichungsformen wie Tabletten oder Injektionen hat der Einsatz von Laminaten viele Vorteile, da besonders im Vergleich zu Tabletten ein schneller Wirkeintritt anzunehmen ist. Überdies werden geringere Wirkstoffkonzentrationen dank einer verbesserten Wirkstoffaufnahme benötigt, was im Umkehrschluss mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. Die in dieser Arbeit untersuchten Modellamine zeigen ein vielversprechendes Verhalten hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften. Mit einer unlöslichen Matrix können etwa topische Anwendungen realisiert werden, bei denen der Träger nach der therapeutischen Anwendung wieder entfernt wird. Auf der anderen Seite haben Zellulosen einen großen Vorteil, wenn sie als *bucalle stripes* verabreicht werden, da diese sich nach der Anwendung einfach auflösen und unverdaut wieder ausgeschieden werden. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Filmherstellung und des Einflusses der Prozessparameter auf deren Eigenschaften werden helfen, ähnliche Systeme zu verstehen bzw. neue Systeme auf Basis anderer Materialkombinationen zu entwickeln. Zum Beispiel eröffnet das Quellen der Aufgetropften Zelluloselamine die Möglichkeit, eine Retardarzneiform herzustellen, die abhängig von der Schichtdicke des Laminats ihren Wirkstoff über die Zeit kontinuierlich abgibt.

III. Abbildungsverzeichnis

2.1. Punktgitter	19
2.2. Kristallformen	21
2.3. Gitterdefekte	24
2.4. Kristallkeimbildungsenergie	28
2.5. Kinetik der Kristallkeimbildung	29
2.6. Kristallflächen	30
2.7. Millersche Indices	32
2.8. Lösungsprozess	36
2.9. Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur	37
2.10. Ionisationsgrad	38
2.11. Übersättigte Lösung	41
2.12. Ostwald-Reifung	42
2.13. Cyclodextrin	45
2.14. Mizellen	46
3.1. Chemische Formel von Ibuprofen	53
3.2. Koffeinpulver	54
3.3. Chemische Formel von Ibuprofen	54
3.4. Anordnung der Ibuprofenmoleküle in der Einheitszelle	56
3.5. Ibuprofenpulver	56
3.6. Chemische Formel von Polystyrol	57
3.7. Polystyrolgranulat	57
3.8. Chemische Formel von Methylzellulose	58
3.9. Methyl- u. Hydroxyethylzellulose in Pulverform	58
3.10. Chemische Formel von Hydroxyethylzellulose	59
3.11. Wasserstoffbrückenbindungen	60
4.1. Farbtafel nach Michel-Lévy	64
4.2. Polarisationsmikroskop	65
4.3. DSC	66
4.4. Cantilever	67
4.5. AFM Aufbau	68
4.6. Rauheit	69

4.7. Verwendetes AFM	70
4.8. Schematische Darstellung des Beugungsphänomens und der Interferenz	72
4.9. Schematische Darstellung der Beugungsgeometrie	73
4.10. Röntgendiffraktometer	74
4.11. Photometer	77
4.12. Spin-Coater	78
4.13. Zentrifuge	79
4.14. Wärmeschrank	79
5.1. Substratherstellung	80
5.2. ungelöste Methylzellulose Bestandteile	82
5.3. MC und HEC Trübung nach Einwaage	84
5.4. Geräteaufbau für die Freisetzungstests	85
5.5. Kalibriergerade für Freisetzungstest	86
6.1. Koffeinlamine unterschiedlicher Koffeinkonzentrationen	89
6.2. Vergleich von drei gleichen Koffeinlaminaten	90
6.3. Reproduzierbarkeit der Koffeinlamine	91
6.4. Koffein ohne Polarisationsmikroskop	92
6.5. AFM Koffein	93
6.6. AFM Höhenprofil Koffein	94
6.7. Theoretisches Röntgenpulverspektrum von Ibuprofen	95
6.8. Ibuprofentropflaminat eine Stunde	96
6.9. Ibuprofentropflaminat 8 und 9 Tage	97
6.10. Ibuprofentropflaminat neun Tage	98
6.11. Ibuprofentropflaminat neun Wochen	99
6.12. Rasterkraftmikroskopaufnahmen von Ibuprofen	99
6.13. AFM Höhenprofil Ibuprofen	100
6.14. Ibuprofen-Ethanol-Wasser-Mischung	101
6.15. Röntgendiffraktogramme Ibuprofen in Ethanol	102
6.16. Ibuprofentropflaminat nach 45min	103
6.17. Röntgenstrukturanalyse von reinem Ibuprofen in Toluol über die Zeit	104
6.18. Ibuprofentropflaminat mit Toluol als Lösungsmittel	104
6.19. Röntgendiffraktogramm Vergleich dreier Ibuprofenlamine	105
6.20. DSC Ibuprofen	107
6.21. Freisetzungstest Ibuprofen	108
6.22. Polystyrol aus Toluol	109
6.23. Kristallisationsprozess von Ibuprofen und Polystyrol	111
6.24. Polarisationsmikroskop PS Teil 1	112

6.25. Polarisationsmikroskop PS Teil 2	113
6.26. Polarisationsmikroskop PS Teil 3	114
6.27. Polarisationsmikroskop PS Teil 4	115
6.28. Polarisationsmikroskop PS Teil 5	116
6.29. Polarisationsmikroskop PS Teil 7	116
6.30. Polarisationsmikroskop PS Teil 6	117
6.31. Polystyrol-Laminate AFM	118
6.32. Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminate AFM	119
6.33. Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminate AFM	120
6.34. AFM Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminat 10 Gew.-%, Dickenbestimmung	121
6.35. Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine AFM Teil 1	123
6.36. Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine AFM Teil 2	124
6.37. Ibuprofen-Polystyrol-Tropflaminat 6 Gew.-% AFM	125
6.38. RD Ibuprofen-Polystyrol-Spinlaminate	126
6.39. RD Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine	127
6.40. RD Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine auf einem Glassubstrat und auf PS	127
6.41. Foto Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine nach 13 Wochen	128
6.42. RD Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine im Vergleich 1	130
6.43. RD Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine im Vergleich 2	131
6.44. DSC Ibuprofen und Polystyrol	132
6.45. Freisetzungstests der Polystyrollamine Teil 1	133
6.46. Polystyroltropflamine nach und während dem Freisetzungstest	134
6.47. Polystyroltropflamine nach Freisetzungstest Teil 1	135
6.48. Polystyroltropflamine nach Freisetzungstest Teil 2	135
6.49. Freisetzungstests der Polystyrollamine Teil 2	136
6.50. Freisetzungstests der Polystyrollamine Gesamt	137
6.51. Methylzellulose-Ibuprofen-Lösungen - Kristallisation	139
6.52. Methylzelluloselaminate Foto	140
6.53. Polarisationsmikroskop MC Spin Teil 1	141
6.54. Polarisationsmikroskop MC Spin Teil 2	142
6.55. Polarisationsmikroskop MC Tropf Teil 1	143
6.56. Polarisationsmikroskop MC Tropf Teil 2	144
6.57. Polarisationsmikroskop MC Tropf Teil 3	145
6.58. AFM MC Spin- und Tropflaminat	146
6.59. AFM MC Spinlaminate mit 0,2 bis 10 Gew.-% Ibuprofen	148
6.60. AFM MC 15 µm Spinlaminate	149
6.61. AFM MC Tropflamine mit 0,2 bis 10 Gew.-% Ibuprofen	151
6.62. AFM MC 15 µm Tropflamine	153

6.63. Röntgendiffraktogramme von reiner Methylzellulose	154
6.64. RD Ibuprofen-Methylzellulosespin- und Tropflamine	155
6.65. DSC MC	156
6.66. Freisetzungstest der Methylzellulose-Ibuprofenspin- und Tropflamine	157
6.67. Methyl- und Hydroxyethylzelluloselösungen im Vergleich und Kris- tallwachstum	158
6.68. Hydroxyethylzelluloselaminate Foto	159
6.69. Polarisationsmikroskop HEC Spin	161
6.70. Polarisationsmikroskop HEC Tropf	162
6.71. AFM HEC Spin- und Tropflaminat	163
6.72. AFM HEC Spinlaminate mit 0,2 bis 10 Gew.-% Ibuprofen	165
6.73. AFM HEC 15 µm Spinlaminate	166
6.74. AFM HEC Tropflamine mit 0,2 bis 10 Gew.-% Ibuprofen	168
6.75. AFM HEC 15 µm Tropflamine	169
6.76. AFM HEC 15 µm Tropflaminat 2 Gew.-% Ibuprofen	170
6.77. Röntgendiffraktogramme von reiner Hydroxyethylzellulose	171
6.78. RD Ibuprofen-Hydroxyethylzellulosespin- und Tropflamine	171
6.79. DSC HEC	172
6.80. Freisetzungstest der Hydroxyethylzellulose-Ibuprofenspin- und Tropfla- minate	173
6.81. Cantilevereinfluss auf die Ibuprofenkristallisation	175
6.82. Cantilerbewuchs mit Ibuprofenkristallen	176
7.1. Ibuprofeineinheit zelle dhl 100	179
7.2. DT Zusammenfassung	183

IV. Tabellenverzeichnis

2.1.	Die Bravais-Gitter	20
2.2.	Arzneistoffe mit polymorphem Verhalten	22
2.3.	Hydrate	23
2.4.	Definition der Löslichkeit	33
2.5.	BCS-Klassen	33
2.6.	Scheinbare Löslichkeit	42
2.7.	Löslichkeitssteigerung durch Salzbildung	44
2.8.	Cyclodextrine als Hilfsstoffe	45
3.1.	Löslichkeit von Ibuprofen	55
3.2.	Chargennummern und Hersteller der verwendeten Chemikalien	59
4.1.	Messparameter	75
5.1.	Drehzahlsequenz des Spin-Coaters	81
5.2.	MC Ibuprofenkonzentrationsreihe	83
5.3.	HEC Ibuprofenkonzentrationsreihe	84
6.1.	Statistische Auswertung der Koffeinlamine	94
6.2.	Statistische Auswertung des Ibuprofenlaminats	100
6.3.	Statistische Auswertung des Polystyrollaminats	118
6.4.	Statistische Auswertung der Ibuprofen-Polystyrol-Spinlamine	122
6.5.	Statistische Auswertung der Ibuprofen-Polystyrol-Tropflamine	122
6.6.	Zusammenfassung des Freisetzungstests mit PS	138
6.7.	Statistische Auswertung der reinen Methylzellulose	145
6.8.	Statistische Auswertung der Spinlamine aus Methylzellulose und Ibuprofen	150
6.9.	Statistische Auswertung der Tropflamine aus Methylzellulose und Ibuprofen	152
6.10.	DSC Onsets von Methylzellulose	156
6.11.	Statistische Auswertung der reinen Hydroxyethylzellulose	163
6.12.	Statistische Auswertung der Spinlamine aus Hydroxyethylzellulo- se und Ibuprofen	164

6.13. Statistische Auswertung der Tropflamine aus Hydroxyethylzello- lose und Ibuprofen	167
6.14. DSC Onsets von Hydroxyethylzellolose	172

V. Literaturverzeichnis

- [1] Farid Abraham. *Homogeneous Nucleation Theory: The Pretransition Theory of Vapor Condensation*, volume 1. Academic Press, 1974.
- [2] Eppendorf AG. *Bedienungsanleitung Centrifuge 5804 / 5804 R / 5810 / 5810 R*. Eppendorf AG, Hamburg, 2004.
- [3] Armando J Aguiar, John Krc, Arlyn W Kinkel, and Joseph C Samyn. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *Journal of pharmaceutical sciences*, 56(7):847–853, 1967.
- [4] Gordon L Amidon, Hans Lennernäs, Vinod P Shah, and John R Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12(3):413–420, 1995.
- [5] Gerhard W. Becker, Dietrich Braun, Hermann Gausepohl, and Roland Gellert. *Kunststoffhandbuch, 11 Bdn. in 17 Tl.-Bdn., Bd.4, Polystyrol*. Hanse Verlag, 1995.
- [6] Hamburg Behrs Verlag. *Alkohole, höhere. Spirituosenanalytik: Stichworte und Methoden von A-Z*, page 12, 2009.
- [7] Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, and Lubert Stryer. *Stryer Biochemie (German Edition)*. Spektrum Akademischer Verlag, 2009.
- [8] Bfigura Bfigura. Image of ostwald ripening. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ostwaldpic.png> (20.11.2013).
- [9] David C Bibby, Nigel M Davies, and Ian G Tucker. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*, 197(1):1–11, 2000.
- [10] Mikael Bisrat and Christer Nyström. Physicochemical aspects of drug release. viii. the relation between particle size and surface specific dissolution rate in agitated suspensions. *International journal of pharmaceutics*, 47(1):223–231, 1988.

- [11] R Boistelle and JP Astier. Crystallization mechanisms in solution. *Journal of Crystal Growth*, 90(1):14–30, 1988.
- [12] H Bothe and HK Cammenga. Composition, properties, stability and thermal dehydration of crystalline caffeine hydrate. *Thermochimica Acta*, 40(1):29–39, 1980.
- [13] Harry G Brittain. *Analytical profiles of drug substances and excipients*, volume 25. Access Online via Elsevier, 1998.
- [14] Harry G Brittain and Stephen R Byrn. Structural aspects of polymorphism. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 95:73–124, 1999.
- [15] Stephen R. Byrn. *Solid State Chemistry of Drugs*. Academic Press Inc, 1983.
- [16] Stephen R Byrn, Ralph R Pfeiffer, and Joseph G Stowell. Solid state chemistry of drugs 2nd ed. 2001.
- [17] Franz Büchner. *Spezielle Pathologie Lehrbuch + Farbatlas der makroskopischen und mikroskopischen Pathologie*. Elsevier, München, 1986.
- [18] John F Carpenter, Steven J Prestrelski, Thomas J Anchordoguy, and Tsutomu Arakawa. Interactions of stabilizers with proteins during freezing and drying. In *ACS Symposium Series*, volume 567, pages 134–147. ACS Publications, 1994.
- [19] C. Chevillard and M. A. V. Axelos. Phase separation of aqueous solution of methylcellulose. *Colloid and Polymer Science*, 275:537–545, 1997.
- [20] Committee, Properties Subcommittee on Nomenclature, and IUPAC-IFCC Units (SC-C-NPU). Confirmed minutes for the meeting in uppsala 2008-10-23, 25 (report). http://www.iupac.org/fileadmin/user_upload/divisions/VII/702/C-NPU_Uppsala_081023_25_minutes_confirmed.pdf (07.11.2013), 23.10. 2008. procedure defined unit; Seite 5 Punkt 19.
- [21] Mohamed Daoud, Claudine E Williams, et al. Soft matter physics. 1999.
- [22] Mark E Davis and Marcus E Brewster. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(12):1023–1035, 2004.
- [23] E. Paul DeGarmo, J. T. Black, and Ronald A. Kohser. *Materials and Processes in Manufacturing*. Wiley, 2003.

- [24] DIN-Norm. Din 1343:1990-01: Referenzzustand, normzustand, normvolumen; begriffe und werte. Beuth, 01 1990.
- [25] DIN-Norm. Din en iso 4287:2010-07 : Geometrische produktspezifikation (gps) - oberflächenbeschaffenheit: Tastschnittverfahren - benennungen, definitionen und kenngrößen der oberflächenbeschaffenheit. Beuth, 07 2010.
- [26] Andreas Dominik and Dieter Steinhilber. *Instrumentelle Analytik. Kurzlehrbuch und kommentierte Originalfragen für Pharmazeuten*. Deutscher Apotheker Verlag, 2002.
- [27] M Epple, HK Cammenga, SM Sarge, R Diedrich, and V Balek. The phase transformation of caffeine: investigation by dynamic x-ray diffraction and emanation thermal analysis. *Thermochimica acta*, 250(1):29–39, 1995.
- [28] Christa-Maria Eulitz, Sigrid Scheuermann, and Hans-Joachim Thier. *Brockhaus ABC Chemie*, volume 1. FA Brockhaus, 1965.
- [29] Food and Drug Administration. The biopharmaceutics classification system (bcs) guidance. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128219.htm> (23.11.2013), April 2009.
- [30] Annke Frick, Helga Möller, and Ehrenfried Wirbitzki. Biopharmaceutical characterization of oral immediate release drug products. in vitro/in vivo comparison of phenoxymethylpenicillin potassium, glimepiride and levofloxacin. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 46(3):305–311, 1998.
- [31] Karl-Heinz Frömring and Jozsef Szejtli. *Cyclodextrins in pharmacy*, volume 5. Springer, 1994.
- [32] Prof. Dr. Helmut Föll. Einführung in die materialwissenschaft i. http://www.tf.uni-kiel.de/matwis/amat/mw1_ge/kap_3/backbone/r3_1_2.html (17.11.2013), 2013. Christian-Albrechts-Universität Kiel.
- [33] Franz J Giessibl. Advances in atomic force microscopy. *Reviews of modern physics*, 75(3):949, 2003.
- [34] Gerd Glaeske and Christel Schicktanz. *BARMER GEK Arzneimittelreport 2012*. Asgard Verlagsservice GmbH, 2012.
- [35] JD Gunton. Homogeneous nucleation. *Journal of statistical physics*, 95(5-6):903–923, 1999.

- [36] Theo Hahn, Uri Shmueli, AJ Arthur James Cochran Wilson, and Edward Prince. *International tables for crystallography*. D. Reidel Publishing Company, 2005.
- [37] John K Haleblian. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(8):1269–1288, 1975.
- [38] Piet Hartman and WG Perdok. On the relations between structure and morphology of crystals. iii. *Acta Crystallographica*, 8(9):525–529, 1955.
- [39] Emad Eldin Hassan and James M Gallo. A simple rheological method for the in vitro assessment of mucin-polymer bioadhesive bond strength. *Pharmaceutical research*, 7(5):491–495, 1990.
- [40] David J Hauss. Oral lipid-based formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 59(7):667–676, 2007.
- [41] M Heim and R Guckenberger. *of Book: Procedures in Scanning Probe Microscopies*. John Wiley & Sons, 1998.
- [42] Wolfgang F. Hemminger and Heiko K. Cammenga. *Methoden der Thermischen Analyse (Anleitungen für die chemische Laboratoriumspraxis) (German Edition)*. Springer, 1989.
- [43] Heinz Sucker Herbert Feltkamp, Peter Fuchs. *Pharmazeutische Qualitätskontrolle*. Thieme Georg Verlag, 1994.
- [44] Kreuter Herzfeldt. *Grundlagen der Arzneiformenlehre: Galenik 2 (German Edition)*. Springer, 1999.
- [45] Implen. How it works. <http://www.implen.de/nanophotometer/how-it-works> (26.11.2013).
- [46] H Junginger. Spray drying polymorphic drugs. part 3. spray drying of chloramphenicol palmitate. *Pharmaceutical Zeitung*, 121:1107–1110, 1976.
- [47] C. M. Kachhava. *Solid State Physics, Solid State Devices and Electronics*. New Age International Pvt Ltd Publishers, 2003.
- [48] Felix King. Millersche indices im kubischen kristallsystem. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Miller_Indices_Felix_Kling.svg (07.11.2013), 8 August 2013.

- [49] Charles Kittel and Paul McEuen. *Introduction to solid state physics*, volume 7. Wiley New York, 1996.
- [50] L Kofler and A Kofler. Ueber die schmelzpunkte und kristallformen des morphins. *Archiv der Pharmazie*, 271(6):387–392, 1933.
- [51] Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, and Joseph L. Kanig. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea & Febiger, 1986.
- [52] X Yu Lawrence. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*, 25(4):781–791, 2008.
- [53] Jin Whan Lee, Jae Han Park, and Joseph R Robinson. Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(7):850–866, 2000.
- [54] Claus-Michael Lehr, Joke A Bouwstra, Etienne H Schacht, and Hans E Junginger. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. *International journal of Pharmaceutics*, 78(1):43–48, 1992.
- [55] Marc Lindenberg, Sabine Kopp, and Jennifer B Dressman. Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2):265–278, 2004.
- [56] Christopher A Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W Dominy, and Paul J Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1):3–25, 1997.
- [57] Thorsteinn Loftsson, Pekka Jarho, Mar Masson, and Tomi Jorvinen. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 2(2):335–351, 2005.
- [58] Alan D McNaught and Andrew Wilkinson. *Compendium of chemical terminology (the "Gold Book")*, volume 1669. Blackwell Science Oxford, 1997.
- [59] Merck. Sicherheitsdatenblatt: Coffein. <http://assets.chemportals.merck.de/documents/sds/emd/deu/de/1025/102584.pdf> (28.11.2013).

- [60] Alfons Mersmann. *Crystallization technology handbook*. CRC Press, 2001.
- [61] Hans Meyer. Zur theorie der alkoholnarkose. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 42(2):109–118, 1899.
- [62] Michel-Lévy. Farbtafel nach michel-lévy. <http://www.microscopyu.com/articles/polarized/polarizedintro.html> (25.11.2013), 1889.
- [63] William Hallows Miller. *A treatise on crystallography*. Printed at the Pitt Press for J. & JJ Deighton, 1839.
- [64] Donald C Monkhouse and Lynn Van Campen. Solid state reactions-theoretical and experimental aspects. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 10(8-9):1175–1276, 1984.
- [65] Charles E. Mortimer. *Chemie 9. Auflage*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2007.
- [66] Ernst Mutschler. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche, 2008.
- [67] Andreas Müller-Blecking. *Untersuchungen von Phasengleichgewichten binärer Systeme: Theorie und Praxis der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC)*. Mainz, G, 1998.
- [68] M Nagel. Einführung in die praktische polarisationsmikroskopie von at czaja, gustav fischer verlag, stuttgart 1974, 78 s., 12 abb., 9 tab., 96 schwarz-weiße und 10 farbige mikrofotos, kartoniert. *Pharmazie in unserer Zeit*, 4(2):61–62, 1975.
- [69] Naosurf. *Nanosurf*® *easyScan 2 FlexAFM*. Naosurf.
- [70] Nietsch. Dsc 204 f1. <http://www.netzsch-thermal-analysis.com/de/produkte-loesungen/dynamische-differenzkalorimetrie-differenz-thermoanalyse/dsc-204-f1-phoenix.html> (08.12.2013).
- [71] U.S. Department of Health & Human Services. Household products database of the national library of medicine: Hydroxyethyl cellulose. <http://householdproducts.nlm.nih.gov/cgi-bin/household/brands?tbl=chem&id=51&query=Hydroxyethyl+cellulose&searchas=TblChemicals> (28.11.2013).
- [72] D. Oriwol. mineralogie-erleben.de. <http://www.mineralogie-erleben.de/jpg/ubersicht.jpg> (17.11.2013).

- [73] W. Ostwald. Über die vermeintliche isomerie des roten und gelben quecksilberoxyds und die oberflächenspannung fester körper. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, Bd. 34:S. 495., 1990.
- [74] Ernst Overton. *Studien über die Narkose*. G. Fischer, 1901.
- [75] Viralkumar F Patel, Fang Liu, and Marc B Brown. Modeling the oral cavity: In vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 161(3):746–756, 2012.
- [76] Vitalij K Pecharsky and Peter Y Zavalij. *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. Springer, 2004.
- [77] Nikolaos A Peppas and Pierre A Buri. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*, 2:257–275, 1985.
- [78] GL Perlovich, Tatyana V Volkova, and Annette Bauer-Brandl. Polymorphism of paracetamol. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 89(3):767–774, 2007.
- [79] Ph.Eur. *Europäisches Arzneibuch, 7.0 - 7.7, Grundwerk 2011, Amtliche deutsche Ausgabe*. Deutscher Apotheker, 2011.
- [80] Michael J Pikal. Freeze-drying of proteins. process, formulation, and stability. *ChemInform*, 26(4), 1995.
- [81] A. Pinottia, M.A. Garciaa, M.N. Martinoa, and N.E. Zaritzky. Study on microstructure and physical properties of composite films based on chitosan and methylcellulose. *Food Hydrocolloids*, 21:66–72, 2007.
- [82] H Potthast, JB Dressman, HE Junginger, KK Midha, H Oeser, VP Shah, H Vogelpoel, and DM Barends. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(10):2121–2131, 2005.
- [83] Qwerter. Model of hydrogen bonds in water. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_model_hydrogen_bonds_in_water.svg (21.11.2013), 2011.
- [84] Jörg Reinmuth. Spin-coater. <http://www.ib-reinmuth.de/14794/home.html> (26.11.2013).
- [85] Gerhard Thews Robert F. Schmidt, Florian Lang. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer, 2004.

- [86] Barbara Rodriguez Spong, Christopher P Price, Adivaraha Jayasankar, Adam J Matzger, and Nai r Rodriguez Hornedo. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced drug delivery reviews*, 56(3):241–274, 2004.
- [87] Roth. Sicherheitsdatenblatt: Methylzellulose. <http://www.carl-roth.de/jsp/de-de/sdpdf/8421.PDF> (28.11.2013).
- [88] Nazila Salamat-Miller, Montakarn Chittchang, and Thomas P Johnston. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11):1666–1691, 2005.
- [89] James Sangster. *Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry*. Wiley, 1997.
- [90] Walter Schreiter. *Chemische Thermodynamik: Grundlagen, Übungen, Lösungen (de Gruyter Studium) (German Edition)*. Walter De Gruyter Inc, 2010.
- [91] Dirk W Schubert and Thomas Dunkel. Spin coating from a molecular point of view: its concentration regimes, influence of molar mass and distribution. *Materials research innovations*, 7(5):314–321, 2003.
- [92] Norman Shankland, Alastair J. Florence, Philip J. Cox, David B. Sheen, Steve W. Love, Neil S. Stewart, and Chick C. Wilson. Crystal morphology of ibuprofen predicted from single-crystal pulsed neutron diffraction data. *Chemical Communications*, 7:855–856, 1996.
- [93] Libuse Smetanova, Vera Stetinova, Dagmar Kholova, Jaroslav Kvetina, Jan Smetana, and Zbynek Svoboda. Caco-2 cells and biopharmaceutics classification system (bcs) for prediction of transepithelial transport of xenobiotics (model drug: caffeine). *Neuro endocrinology letters*, 30:101–105, 2008.
- [94] Lothar Spiess, Gerd Teichert, Robert Schwarzer, Herfried Behnken, and Christoph Genzel. *Moderne röntgenbeugung: röntgendiffraktometrie für materialwissenschaftler, physiker und chemiker*. Springer DE, 2009.
- [95] Erika Stippler. *Biorelevant Dissolution Test Methods to Assess Bioequivalence of Drug Products*. Shaker; Auflage: 1., Aufl., 2004.
- [96] Sean Sweetman. *Martindale: The Complete Drug Reference, 37th Edition*. Pharmaceutical Press, 2011.

- [97] Piotr Szterner, Bernard Legendre, and Mehrez Sghaier. Thermodynamic properties of polymorphic forms of theophylline. part i: Dsc, tg, x-ray study. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 99(1):325–335, 2010.
- [98] Techni-Tom. Störungen im kristallgitter durch null-dimensionale defekte. <http://upload.wikimedia.org/wikibooks/de/2/23/Gitterst%C3%B6rung-Punkt.png> (07.11.2013), 9 Juli 2007.
- [99] thieme.de. Coffein. Römpp Online. Thieme Chemistry, Version 4.0. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013 <https://www.thieme.de/de/thieme-connect/roempp-online-5005.htm> (28.11.2013).
- [100] Kaneto Uekama, Fumitoshi Hirayama, and Tetsumi Irie. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical reviews*, 98(5):2045–2076, 1998.
- [101] H Ulbrich and G Dannhardt. [a heterogenous drug class. nsaid: classification and spectrum of action]. *Pharmazie in unserer Zeit*, 31(2):146–154, 2001.
- [102] R Van Noort, CJ Spiers, and CJ Peach. Effects of orientation on the diffusive properties of fluid-filled grain boundaries during pressure solution. *Physics and Chemistry of minerals*, 34(2):95–112, 2007.
- [103] Michel M Veillard, Mark A Longer, Thomas W Martens, and Joseph R Robinson. Preliminary studies of oral mucosal delivery of peptide drugs. *Journal of Controlled Release*, 6(1):123–131, 1987.
- [104] Sudha R Vippagunta, Harry G Brittain, and David JW Grant. Crystalline solids. *Advanced drug delivery reviews*, 48(1):3–26, 2001.
- [105] Peddy Vishweshwar, Jennifer A McMahon, Mark Oliveira, Matthew L Peterson, and Michael J Zaworotko. The predictably elusive form ii of aspirin. *Journal of the American Chemical Society*, 127(48):16802–16803, 2005.
- [106] Rudolf Voigt. *Pharmazeutische Technologie*. Deutscher Apotheker Vlg, 2005.
- [107] O. Werzer, B. Kunert, E. Roblegg, A. Zimmer, M. Oehzelt, and R. Resel. Surface induced order of solution processed caffeine needles on silica and muscovite mica. *Crystal Growth & Design*, 13, 3:1322–1328, 2013.
- [108] Uni Wuppertal. Cyclodextrine. http://www.chemiedidaktik.uni-wuppertal.de/disido_cy/cyde/info/pic_info/abc_cyclodextrine.gif (21.11.2013).
- [109] Lian Yu. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced drug delivery reviews*, 48(1):27–42, 2001.

- [110] Peter J. Yunker, Tim Still, Matthew A. Lohr, and A. G. Yodh. Suppression of the coffee-ring effect by shape-dependent capillary interactions. *Nature*, 476:308–311, 2011.
- [111] Zeiss. Oberflächen. [http://www.zeiss.de/C1256CEE005B6986/0/197C2DB7E4EE6CECC12574A60045E0DB/\\$file/de_60_050_001i_oberflaechen.pdf](http://www.zeiss.de/C1256CEE005B6986/0/197C2DB7E4EE6CECC12574A60045E0DB/$file/de_60_050_001i_oberflaechen.pdf) (27.11.2013).
- [112] Albert C Zettlemoyer. *Nucleation*. M. Dekker New York, 1969.
- [113] Lev S. Zevin and Giora Kimmel. *Quantitative X-Ray Diffractometry*. Springer, 1995.