

Beladung von Polymerpartikeln mit Wirkstoffen mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses

von

Diplom-Ingenieur

Jozo Mamić

von der Fakultät III – Prozesswissenschaften –
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Ingenieurwissenschaften

- Dr.-Ing. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Matthias Kraume

Gutachterin: Prof. Dr. rer. nat. habil. Sabine Enders

Gutachter: Dr. rer. nat. habil. Dieter Browarzik

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 8. Mai 2012

Berlin 2012

D 83

Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Promotionszeit am Fachgebiet für Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik an der Technischen Universität Berlin.

Mein Dank gilt insbesondere Frau Prof. Dr. rer. nat. habil. Sabine Enders für die Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie die Betreuung und Begutachtung der Dissertation. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. rer. nat. habil. Dieter Browarzik für die freundliche Annahme meiner Dissertation zur Zweitbegutachtung sowie Herrn Prof. Dr.-Ing. Matthias Kraume für die Übernahme des Vorsitzes im Prüfungsausschuss.

Herzlich bedanke ich mich auch bei Frau Prof. Dr.-Ing. Irina Smirnova für ihre stets freundliche Diskussionsbereitschaft und wertvollen Ratschläge.

Mein Dank geht ebenfalls an die Kolleginnen und Kollegen am Fachgebiet, die mich mit Rat und Tat unterstützt haben, für ihren Zuspruch und ihre Offenheit und stete Bereitschaft zum Meinungsaustausch. Insbesondere danke ich Udo Dorn für seine wertvollen fachlichen Hinweise zu Analysemethoden und Mizellbildungsmodellen, sowie Hernando Guerrero und Kai Langenbach für die hilfreichen Ratschläge bei der Programmierung.

Für ihre Mitarbeit im Rahmen ihrer Studien-, Master- und Diplomarbeit sowie Praktika bedanke ich mich bei Katrin Wolf, Övgü Erden, Jeong Hong Oh und Lennart Senger.

Für die kollegiale und besonders hilfreiche Unterstützung beim Aufbau und Betrieb der Versuchsanlage bedanke ich mich bei Max Zeidler, Dietmar Plotka und Martin Trinkaus. Ebenso danke ich Götz Fischer für seine kompetenten Lösungen bei IT-Fragen sowie Birgit Trogisch und Manuela Peters für ihre Unterstützung im Sekretariat und Karin Daniel für ihre Mitarbeit im Labor.

Ein herzlicher Dank geht an meine Geschwister und meine Freunde, die mich während jeder Phase der Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Ein besonders großer Dank gilt meinen Eltern für ihre Unterstützung und Förderung, ohne die ich es nicht soweit geschafft hätte.

Meiner Freundin Karin Friede gebührt mein ganz besonderer Dank für die motivierenden Diskussionen und ihren unermüdlichen Einsatz beim Korrekturlesen.

Kurzfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Beladung des Trägermaterials Polystyren mit unterschiedlich polaren Wirkstoffen mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses (LVP) untersucht. Hierbei sollten Parameter identifiziert und untersucht werden, mit denen sich die Beladung des Trägermaterials kontrollieren sowie die maximal mögliche Beladung durch einige wenige Beladungsversuche abschätzen lässt. Der LVP wurde mit wässrigen Tensidlösungen und mit in Dichlormethan aufgelösten Wirkstoff-Polystyren-Gemischen durchgeführt. Es erfolgte der Einsatz des anionischen Tensids Natriumdodecylsulfat (engl.: sodium dodecyl sulfate, SDS) und des kationischen Tensids Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Als Wirkstoffe wurden die unterschiedlich polaren Stoffe Farnesol, trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure ausgewählt. Mit Tensidkonzentrationen oberhalb der Mizellbildungskonzentration (engl.: critical micelle concentration, CMC) der verwendeten Tenside konnten fließfähige Partikel hergestellt werden. Die Höhe der Beladung konnte gezielt für die Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol und Ibuprofen kontrolliert werden. Für eine Kontrolle der Beladung ist die Kenntnis der maximalen Solubilisierung eines Wirkstoffes in der eingesetzten wässrigen Tensidlösung von hoher Bedeutung. Aus diesem Grund wurde die Solubilisierung der vier verwendeten Wirkstoffe in SDS-Lösungen mit unterschiedlicher Konzentration untersucht. Alle vier Wirkstoffe ließen sich merklich ab der CMC von SDS solubilisieren.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde ein thermodynamisches Mizellbildungsmodell nach Nagarajan et al. verwendet, um exemplarisch die Solubilisierung von Farnesol in SDS vorauszuberechnen. In das Modell gehen hauptsächlich die Länge der Kohlenwasserstoffkette eines Tensids sowie dessen Kopfgruppengröße ein. Zudem ist die Differenz des chemischen Potentials zwischen einem Tensidmolekül, das sich in einer Mizelle befindet, und einem monodispers in Lösung befindlichen Tensidmolekül zu bestimmen. Dieses chemische Potential setzt sich aus einem transformatorischen, deformatorischen, sterischen, ionischen und einem Grenzflächenbeitrag zusammen. Die von Nagarajan et al. verwendete Approximation des ionischen Beitrags musste durch eine Approximation von Ohshima et al. ersetzt werden und eine Neubestimmung der Kopfgruppengröße von SDS im Vergleich zu Nagarajan et al. erfolgen, um eine physikalisch sinnvolle Vorhersage für die CMC zu erhalten. Des Weiteren wurde ein neues CMC-Kriterium eingeführt, um aus berechneten Daten die CMC in guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten zu ermitteln. Die Solubilisierung von Farnesol mit steigender SDS-Konzentration konnte mit dem Modell qualitativ wiedergegeben werden.

Abstract

In the first part of this thesis, the loading of polystyrene with active ingredients that differ in their polarity was investigated by applying a solvent evaporation process (SEP). One of the objectives was to identify and investigate parameters with which loading can be controlled and the maximum loading can be estimated with a small number of experiments. The SEP was conducted with aqueous surfactant solutions and an active ingredient dissolved together with polystyrene in dichloromethane mixtures. An anionic surfactant sodium dodecyl sulfate (SDS) and a cationic surfactant cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) were used. Substances with differing polarity – farnesol, trans-anethole, ibuprofen and salicylic acid – were selected as active ingredients. With surfactant concentrations above the critical micelle concentration (CMC) of the surfactants used, fluid particles could be produced. The degree of loading could be controlled selectively for the active ingredients farnesol, trans-anethole, and ibuprofen. To effectively control loading, knowledge of the maximum solubilisation of an active ingredient in the aqueous solution used is of great importance. For this reason, the solubilisation of the four active ingredients used in SDS solutions with different concentrations was investigated. All four active ingredients could be clearly solubilised above the CMC of the SDS.

In the second part of this work, a thermodynamic model of micelle formation was used according to Nagarajan et al., to predict the solubilisation of farnesol in SDS as an example. The key factors for the model are the length of the hydrocarbon chain of a surfactant and its head group size. In addition, the difference in chemical potential between a surfactant molecule located in micelle and a surfactant molecule monodispersed in solution must be determined. This chemical potential is composed of transformative, deformative, steric, ionic and interfacial contributions. The approximation used by Nagarajan et al. of the ionic contribution had to be replaced by an approximation from Ohshima et al., and a new determination of the size of head groups of SDS, as opposed to Nagarajan et al., was performed in order to obtain a physically meaningful prediction for the CMC. In addition, a new CMC criterion was introduced to determine the CMC from calculated data in agreement with experimental data. The solubilisation of farnesol with increasing concentration of SDS could be qualitatively reproduced with the model.

Inhaltsverzeichnis

SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	I
1 EINLEITUNG.....	1
2 GRUNDLAGEN.....	4
2.1 Kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen.....	4
2.1.1 Trägermaterialien für Wirkstoffe.....	7
2.1.2 Emulsionen.....	8
2.1.3 Verfahren zur Herstellung von beladenen Mikropartikeln und Mikrokapselfn.....	9
2.2 Tenside.....	15
2.3 Thermodynamische Mizellbildungsmodelle und Solubilisierungsmodelle.....	19
2.3.1 CMC-Bestimmung von Tensiden aus der Verteilungsfunktion für X_{Tg}	31
2.3.2 Solubilisierung von Stoffen in wässrigen Tensidlösungen.....	33
3 MATERIAL UND METHODEN.....	37
3.1 Chemikalien.....	37
3.1.1 Wirkstoffe.....	37
3.1.2 Trägermaterial: Polystyren.....	41
3.1.3 Lösungsmittel.....	42
3.1.4 Tenside.....	44
3.2 Analysemethoden.....	46
3.2.1 UV-VIS Spektroskopie.....	47
3.2.2 FT-IR-Spektroskopie.....	65
3.2.3 Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie.....	69
3.2.4 Gas-Chromatographie.....	76
3.2.5 Leitfähigkeitsmessung von Flüssigkeiten.....	81
4 EXPERIMENTE: SOLUBILISIERUNG, CMC-BESTIMMUNG UND BELADUNG VON POLYMEREN MIT WIRKSTOFFEN.....	83
4.1 Bestimmung der Solubilisierung von Wirkstoffen in wässrigen SDS-Lösungen .	83
4.1.1 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung.....	83
4.2 Bestimmung der CMC von SDS in unterschiedlichen wässrigen Lösungen.....	84

4.2.1	Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung.....	84
4.3	Herstellung von beladenen Polymerpartikeln mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses	87
4.3.1	Versuchsaufbau.....	89
4.3.2	Versuchsdurchführung.....	92
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	97
5.1	Experimentell bestimmte Solubilisierung von Wirkstoffen in SDS.....	97
5.1.2	Vergleich Solubilisierung von unterschiedlichen Wirkstoffen in SDS-Mizellen..	104
5.1.3	Experimentell bestimmte CMC von SDS in wässrigen Lösungen	105
5.2	Experimentell ermittelte Beladung von Polystyrenpartikeln mit Wirkstoffen ..	112
5.2.1	Farnesol.....	112
5.2.2	trans-Anethol	116
5.2.3	Ibuprofen.....	117
5.2.4	Salicylsäure.....	118
5.2.5	Vergleich der Beladung von Wirkstoffen auf Polystyrenpartikeln	119
5.3	Berechnung der Mizellbildung von SDS in Wasser	121
5.3.1	Auswahl einer Approximation für den ionischen Term zur Berechnung von X_{Tg}	122
5.3.2	Ermittlung der Querschnittsfläche der Kopfgruppe von SDS	123
5.3.3	Verlauf der einzelnen Beiträge zum chemischen Potential in Abhängigkeit von der Assoziationszahl für SDS in Wasser	125
5.3.4	Überprüfung unterschiedlicher Kriterien zur Berechnung der CMC von SDS in Wasser.....	127
5.3.5	Berechnung der Temperaturabhängigkeit der CMC von SDS in Wasser	132
5.3.6	Berechnung der CMC von SDS in wässrigen NaCl-Lösungen	138
5.4	Berechnung der Solubilisierung von Farnesol in SDS-Mizellen	141
6	ZUSAMMENFASSUNG	148
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	151

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

Symbol oder Abkürzung	Beschreibung	Einheit
A	Oberfläche des unpolaren Aggregatkerns	[Å ²]
A ₁	Absorbens (bei UV-VIS- und FT-IR-Messung)	[-]
a	Oberfläche pro Molekül des unpolaren Mizellkerns	[Å ²]
a ₀	Oberfläche des unpolaren Mizellkerns pro Molekül, die durch die polare Kopfgruppe vom Kontakt mit Wasser abgeschirmt ist.	[Å ²]
a _p	Querschnittsfläche der polaren Kopfgruppe	[Å ²]
AU	willkürliche Einheiten (engl.: arbitrary unit), Anwendung bei HPLC-, UV-VIS- und GC-Messung	[-]
b	Achsenabschnitt bei Kalibrierungsgeraden; die Einheit ist jeweils die Einheit der Messgröße.	[siehe Text]
bel.	beladen	[-]
ber.	berechnet	[-]
Bez.	Bezeichnung	-
c	Konzentration	[mol/l]
CMC	Kritische Mizellbildungskonzentration (engl.: critical micelle concentration)	[mol/l]
e	Elementarladung	[C]
E	Exzentrizität	[-]
E ₁	Extinktion (bei UV-VIS-Messung)	[-]
ε ₀	Dielektrizitätskonstante des Vakuums	[As/(Vm)]
EVA	Ethylvinylacetat	[-]
ε _w	Dielektrizitätskonstante des Wassers	[-]
Far	Farnesol	[-]
FID	Flammenionendetektor	[-]
FT-IR	Fourier-Transformation-Infrarot Spektrometer/ Spektroskopie	[-]
g	Aggregationszahl	[-]
GC	Gaschromatograph/Gaschromatographie	[-]
g _n	Zahlenmittel der Aggregate	[-]
g _w	Massenmittel der Aggregate	[-]
HPLC	Hochdruck- bzw. Hochleistungs-Flüssigkeits- chromatographie (engl.: high pressure/ high performance liquid chromatography)	[-]

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

Symbol oder Abkürzung	Beschreibung	Einheit
I	Elektrischer Strom	[A]
Ibu	Ibuprofen	[-]
k	Boltzmann-Konstante	[J/K]
KWK	Kohlenwasserstoffkette	[-]
L	Gitterkonstante: Abstand zw. zwei Alkanmolekülen im festen Zustand	[Å]
LF	Spezifische Leitfähigkeit	[$\mu\text{S}/\text{cm}$]
LLE	Flüssig-Flüssig-Gleichgewicht (engl.: liquid-liquid equilibrium)	[-]
LSG	Lösung	
LSM	Lösungsmittel	[-]
l_T	Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette des Tensids	[Å]
LVP	Lösungsmittelverdampfungsprozess	-
M	Molare Masse	[g/mol]
min	Minute	[min]
m	Masse	[g]
m_1	Steigung bei Kalibrierungsgeraden; die Einheit ist jeweils das Verhältnis aus Messgröße zum Massenanteil.	[siehe Text]
$M_{T,KWK}$	Molmasse der Kohlenwasserstoffkette des Tensids	[g/mol]
NaCl	Natriumchlorid	[-]
N_{Av}	Avogadro-Konstante	[1/mol]
n_C	Anzahl an Kohlenstoffmolekülen	[-]
PF	Peakfläche; die Einheit ist jeweils von der verwendeten Messmethode abhängig: UV-VIS: [AU nm] HPLC und GC [mAU s] FT-IR: [AU cm^{-1}]	[siehe Text]
PHB	Polyhydroxybutyrat	[-]
PLA	Polyvinylalkohol	[-]
PLGA	Poly (lactide-co-glycolide)	[-]
PS	Polystyren	[-]
r	Radius eines Aggregats	[Å]
r_{el}	Spezifischer Widerstand bei Leitfähigkeitsmessung bezogen auf einen Abstand von 1 cm und eine Fläche von 1 cm^2 .	[$\Omega \text{ m}$]
R	Gaskonstante	[J/(molK)]
R_{el}	Elektrischer Widerstand	[Ω]
R^2	Bestimmtheitsmaß	[-]
s	Standardabweichung; Einheit der untersuchten Größe	[siehe Text]

Symbol oder Abkürzung	Beschreibung	Einheit
Sas	Salicylsäure	[-]
SDS	Natriumdodecylsulfat (sodium dodecyl sulphate)	[-]
S _G	Solubilisierungsgrad	[g/g]
S _K	Solubilisierungskapazität	[g/g]
T	Temperatur	[K]
t-An	trans-Anethol	[-]
U	Uneinheitlichkeit	[-]
unbel.	unbeladen	[-]
UV-VIS	Ultraviolettes und sichtbares Licht (Spektroskopie/ Spektrometer, engl.: ultraviolet-visible spectroscopy)	[-]
V	Volumen	[m ³]
v	Spezifisches Volumen	[m ³ /mol]
V _{Agg}	Volumen des Aggregats	[Å ³]
V _{T,KWK}	Gesamtvolumen des unpolaren Tensidrumpfs	[Å ³]
w	Massenanteil	[-]
WS	Wirkstoff	[-]
X	Molebruch	[-]
z	Massenverhältnis von WS/(WS+Tensid-LSG)	[-]

Tiefgestellte Symbole und Abkürzungen	Beschreibung
agg	Aggregat
CH ₂	Ethylengruppe am Kohlenwasserstoffrest eines Tensids
CH ₃	Methylgruppe am Kohlenwasserstoffrest eines Tensids
Def	deformatorisch
I	Index für einen Stoff
Far	Farnesol
Int	Grenzfläche (interface)
Ion	ionische
Konz.	Konzentration
KT	Kotensid
KT1	Monodispers vorliegende Kotensidmoleküle
Sal	Salz
Ste	sterisch
T	Tensid

Tiefgestellte Symbole und Abkürzungen	Beschreibung	
T1	Monodispers vorliegende Tensidmoleküle	
TLsg	Tensidlösung	
Ttot	Tensid gesamt	
W	Wasser	
Griechische Symbole und Sonderzeichen	Beschreibung	Einheit
δ	Entfernung, bei der die ionische Wechselwirkung berechnet wird	[Å]
\varnothing	Innendurchmesser	[Länge]
λ	Wellenlänge	[nm]
ρ	Dichte	[g/cm ³]
ν	Wellenzahl	[cm ⁻¹]
σ	Grenzflächenspannung	[mN/m]

1 Einleitung

Viele Wirkstoffe können nicht ohne Zusatzstoffe, mit denen sie zusammen eine Wirkstoffformulierung bilden, verabreicht und/oder verarbeitet werden [1, 2]. Dies kann aus unterschiedlichsten Gründen der Fall sein. Oft sind z. B. feste Wirkstoffe ohne ein Trägermaterial aufgrund ihrer Struktur nicht tablettierfähig. Dies bedeutet, dass eine Tablette nach dem Pressvorgang keine ausreichende Bruchfestigkeit aufweist und bei geringster Krafteinwirkung zerfällt. Auch kann ein Wirkstoff lichtempfindlich sein, was eine Umhüllung bzw. Einbindung in ein Trägermaterial notwendig macht. Gleiches gilt zum Schutz eines Wirkstoffes vor Feuchtigkeit [1].

Neben diesen Aspekten gibt es auch aus therapeutischer Sicht eine Vielzahl an Gründen, Wirkstoffformulierungen, die aus mindestens einem Trägermaterial und einem Wirkstoff bestehen, einzusetzen bzw. herzustellen. Manche Wirkstoffe können, wenn sie im Magen freigesetzt werden, aufgrund der sauren Umgebung zerstört werden, sodass eine Einkapselung des Wirkstoffes mit einer säurebeständigen Schicht sinnvoll ist. Eine Freisetzung des Wirkstoffes könnte dann z. B. im Darm erfolgen, wo ein basisches Milieu vorliegt, in dem sich die Kapsel auflöst. Ebenfalls kann durch das Einbringen eines Wirkstoffes in ein Trägermaterial dessen Freisetzung durch Diffusion des Wirkstoffes aus dem Trägermaterial oder durch den Zerfall des Trägermaterials im Organismus kontrolliert werden. Mittels einer zeitlich kontrollierten Wirkstofffreigabe lässt sich die pharmazeutisch wirksame Konzentration im Organismus länger aufrechterhalten [3]. Zusätzlich kann eine gezielte örtliche Freisetzung eines Wirkstoffes auch von besonderem therapeutischem Nutzen sein. Als Beispiel hierfür gelten Wirkstoffformulierungen in Form von Salben, Pflastern oder auch Implantaten [4, 5], die einen Wirkstoff örtlich und zeitlich kontrolliert abgeben können.

Die Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffformulierungen lassen sich nach Jyothi et al. [6] allgemein in chemische, physikalisch-chemische und mechanische Prozesse unterteilen. Die in der Literatur [1, 6, 7, 8, 9] meistgenannten Verfahren sind Polymerisation, Koazervation, Sol-Gel-Einkapselung, Sprühtrocknung, Wirbelschichtcoating und der Lösungsmittelverdampfungsprozess (LVP, engl.: solvent evaporation process). Dieser Prozess basiert darauf, dass eine wässrige tensidhaltige Phase mit einer unpolaren Phase, die aus einem leicht flüchtigen Lösungsmittel, einem Trägermaterial und einem Wirkstoff besteht, mittels eines Dispergierers in Kontakt gebracht wird. An die Grenzfläche der dabei

entstehenden Tröpfchen lagern sich Tensidmoleküle an, die diese stabilisieren und deren Koaleszenz verhindern können [10]. Das Lösungsmittel wird nach dem Dispergieren durch Verdampfen abgeführt. Nach einem anschließenden Filter- und Trocknungsprozess liegen pulverartige (fließfähige) Partikel vor, die mit dem Wirkstoff beladen sind. Der LVP wurde für eine Vielzahl von unterschiedlichen Stoffsystemen untersucht und einige LVP wurden auch zum Patent angemeldet [1, 11, 12, 13]. Bei der Herstellung neuer Wirkstoffformulierungen mittels eines LVP kann eine große Menge an Versuchen notwendig sein, um eine geeignete Zusammensetzung aus Tensid, Wirkstoff, Lösungsmittel und Trägermaterial zu finden. Nicht selten kommt es dabei zu einem „trial and error“-Vorgehen, was kosten- und zeitintensiv ist. Eine Ursache hierfür kann sein, dass nicht bekannt ist, welche Menge an Wirkstoff durch das Tensid während des Herstellungsprozesses solubilisiert wird. Die Solubilisierung ist darauf zurückzuführen, dass Tenside aufgrund ihrer amphiphilen Struktur ab einer bestimmten Tensidkonzentration (Mizellbildungskonzentration, engl.: critical micelle concentration, CMC) Mizellen ausbilden [14, 15]. Diese können in wässrigen Lösungen kugelförmige Gebilde darstellen, in deren Kern sich die unpolaren Kohlenwasserstoffketten der Tensidmoleküle anlagern. Dies führt dazu, dass sich unpolare Wirkstoffe im unpolaren Mizellkern anreichern können [14, 16] und somit für eine Beladung des Trägermaterials beim LVP nicht mehr zur Verfügung stehen. Fehlende Solubilisierungsdaten erschweren eine geeignete Vorauswahl der Tensid- und Wirkstoffmenge für den LVP.

Mittels thermodynamischer Modelle besteht die Möglichkeit, die Mizellbildung sowie die Solubilisierung von Stoffen in wässrigen Tensidlösungen vorauszuberechnen [14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Diese Modelle unterscheiden sich in ihrer Komplexität als auch in der Möglichkeit, z. B. die Aggregatform, die Größenverteilung und die Zusammensetzung der Mizellen zu berechnen. Ein einfaches Modell bildet das Pseudophasenmodell nach Hutchinson et al. [17]. Nach diesem Modell wird die mizellare Phase als eine kontinuierliche Phase beschrieben, die sich im Gleichgewicht mit der wässrigen Tensidlösung befindet. Mit diesem Modell kann es zu nicht vernachlässigbaren Abweichungen zwischen berechneter und experimentell ermittelter Solubilisierung kommen. Auch lässt dieses Modell eine Bestimmung der Größenverteilung, der Form der Mizellen und deren Zusammensetzung nicht zu. Aufbauend auf der Arbeit zur Beschreibung der Mizellbildung von Tanford [14] wurde vor allem von Blankschein et al. [20], Puvvada et al. [21], Nagarajan und Ruckenstein [22, 23, 24, 25] sowie Enders et al. [26, 27] ein Mizellbildungsmodell weiterentwickelt, das

sich mit der Beschreibung der freien Enthalpie einer Tensidlösung beschäftigt. Mittels dieses Modells lassen sich Größenverteilung, die Form der Mizellen sowie deren Zusammensetzung und damit auch die Solubilisierung berechnen.

Wird neben der mizellaren Phase auch die beim LVP auftretende wasserreiche und die an Trägermaterial reiche Phase mit thermodynamischen Modellen beschrieben, kann nach Tse et al. [42] die Beladung beim LVP vorausberechnet werden. Hierzu wurden von Tse et al. [42] für die Beschreibung der Löslichkeiten eines Wirkstoffes in der wasserreichen Phase das g^E -Modell UNIFAC und für die polymerreiche Phase das g^E -Modell UNIFAC-Free Volumen (FV) verwendet. Für die Beschreibung der Mizellarenphase wurde jedoch das Pseudophasenmodell nach Hutchinson et al. [17] eingesetzt.

Aus den vorgestellten Zusammenhängen bezüglich des LVP und der Solubilisierung von Wirkstoffen in wässrigen Tensidlösungen leiten sich mehrere Aufgabenstellungen ab, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Im ersten Teil sind Versuchsanlagen zur Ermittlung der Solubilisierung von Wirkstoffen in wässrigen Tensidlösungen und zur Durchführung von Lösungsmittelverdampfungsprozessen zu konzipieren und aufzubauen sowie geeignete Analysemethoden zur Bestimmung der Solubilisierung und der Beladung zu finden. Mittels der Ergebnisse der Solubilisierungsversuche sind ausgewählte Beladungsversuche durchzuführen, mit denen das Ziel verfolgt wird, einen Verfahrensparameter zu identifizieren mit dem sich die Beladungsmenge einfach einstellen lässt. Zudem ist ein Parameter zu ermitteln, der es ermöglicht, mittels weniger Versuche eine Abschätzung bezüglich der real maximal erreichbaren Beladung für ein gegebenes Stoffsystem vorzunehmen.

Im zweiten Teil ist die Vorausberechnung der CMC sowie der Größenverteilung und mittleren Mizellgröße in Abhängigkeit von der Temperatur als auch der NaCl-Konzentration für ein ionisches Tensid mittels eines Mizellbildungsmodells nach Nagarajan et al. [22, 23, 24, 25] unter Berücksichtigung der Veröffentlichungen von Enders et al. [26, 27] durchzuführen. Darauf aufbauend ist mit diesem Modell die Solubilisierung für einen ausgewählten Wirkstoff in einem ionischen Tensid zu berechnen und mit experimentellen Daten zu vergleichen.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel wird zunächst die aus pharmazeutischer Sicht zeitlich und örtlich wünschenswerte kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen aus Wirkstoffformulierungen vorgestellt. Anschließend wird auf beladene Partikel und Kapseln als Wirkstoffträger bzw. deren Anwendung als Wirkstoffformulierungen eingegangen. Für die meisten Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffformulierungen in Form von kleinen Partikeln oder Kapseln ist das Erzeugen einer Emulsion von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund werden verschiedene Arten von Emulsionen und Begrifflichkeiten vorgestellt, bevor auf die unterschiedlichen Herstellungsverfahren eingegangen wird. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf den Lösungsmittelverdampfungsprozess gelegt, der in dieser Arbeit zur Anwendung kam. Für diesen Herstellungsprozess ist das Vorhandensein einer wässrigen Tensidlösung von besonderer Relevanz. Es werden daher die Eigenschaften von Tensidlösungen aufgezeigt und ein thermodynamisches Modell zur Beschreibung der Mizellbildung in einer Tensidlösung sowie die Solubilisierung von Stoffen in Mizellen vorgestellt.

2.1 Kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen

Wirkstoffe sind nur in einem bestimmten Konzentrationsbereich therapeutisch wirksam. Allgemein wird von einem therapeutisch wirksamen Konzentrationsbereich gesprochen, in dem eine Dosis an Wirkstoff im Organismus eine Wirkung erzielt, aber nicht toxisch ist. Schematisch ist dies in Abb. 2.1 dargestellt. Ziel jeder Wirkstoffabgabe sollte es sein, die Konzentration an Wirkstoff so lange wie möglich im therapeutisch wirksamen Bereich aufrechtzuerhalten. Dies kann mittels Wirkstoffformulierungen, die zeitlich kontrolliert einen Wirkstoff abgeben, laut Uhrich et al. [3] erreicht werden. Wirkstoffformulierungen bestehen aus einem Trägermaterial, einem oder mehreren Wirkstoffen und evtl. weiteren Zusatzstoffen, die z. B. erst die Verarbeitung eines Wirkstoffes zu einer Wirkstoffformulierung ermöglichen. Beispielsweise wird Siliziumoxid als Fließmittel bei der Tablettenherstellung zur Formulierung hinzugegeben [28].

2. Grundlagen

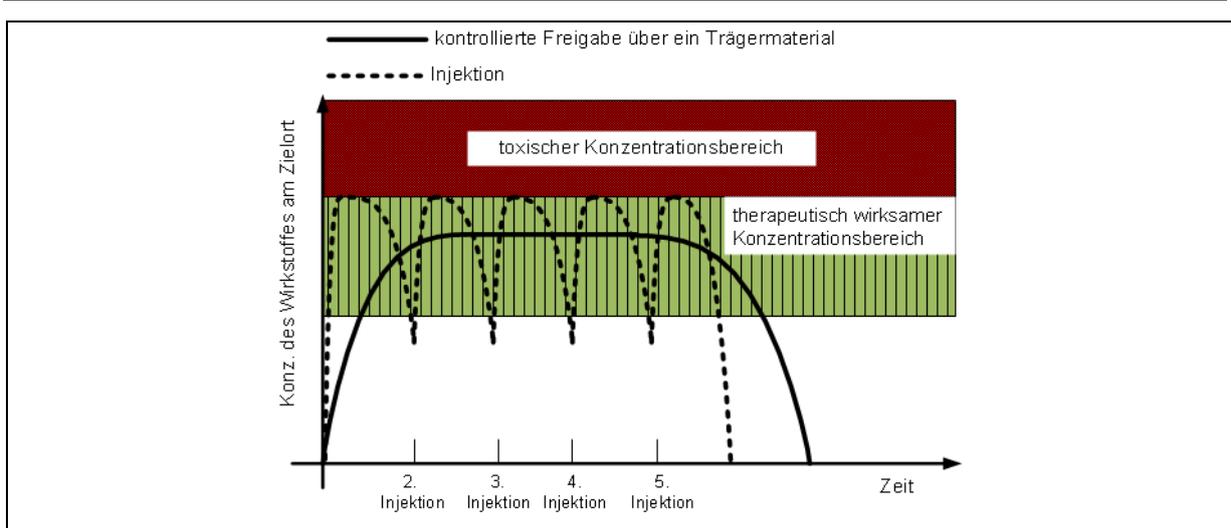


Abb. 2.1: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Wirkstoffkonzentration am Zielort im Organismus bei Zufuhr des Wirkstoffes mittels Injektionen und kontrollierter Freigabe über eine Wirkstoffformulierung, Abbildung in Anlehnung an [3].

Nach Abb. 2.1 kommt es im Fall einer Injektion, sofern der Wirkstoff überhaupt als Injektionslösung verabreicht werden kann, zu einem schnellen Anstieg der Wirkstoffkonzentration am Zielort. Aufgrund von Resorption kann aber auch wieder ein schneller Abbau entstehen, sodass mehrere Injektionen während einer Therapie notwendig sind. Pharmazeutische Wirkstoffe können neben der Injektion über vielfältige Arten einem Organismus zugeführt werden. Am weitesten ist die orale Darreichungsform mittels Tabletten bzw. Kapseln verbreitet. Daneben gibt es beispielsweise noch transdermale, pulmonale oder colonische Darreichungsformen. Zu den unterschiedlichen Darreichungsformen wird von Rathbone et al. [4] ein ausführlicher Überblick gegeben. Ein Pflaster, das mit einem Wirkstoff beladen ist, bildet ein anschauliches Beispiel für eine Darreichungsform, mit der ein Wirkstoff sowohl örtlich als auch zeitlich kontrolliert abgegeben werden kann. So sind zum Beispiel für das Schmerzmittel Fentanyl Pflaster (Durogesic®) auf dem Markt erhältlich [4].

Es gibt im Wesentlichen drei Arten der zeitlich kontrollierten Freisetzung. Nach Uhrich et al. [3] kann die Freisetzung hauptsächlich durch den Zerfall bzw. Abbau des Trägermaterials (meist sind dies Polymere, Kap. 2.1.1) oder bei schlecht zersetzbaren Trägermaterialien vor allem durch die Diffusion des Wirkstoffes aus dem Trägermaterial in das umgebende Medium kontrolliert werden. Ist der Wirkstoff bzw. eine Wirkstofflösung von einer semipermeablen Membran umgeben, kann z. B. Wasser eindringen und den Wirkstoff lösen, sodass dieser durch die Membran hindurch in das umgebende Medium gelangen kann. In Abb. 2.2 sind schematisch die drei Formen der Wirkstofffreisetzung dargestellt.

2. Grundlagen

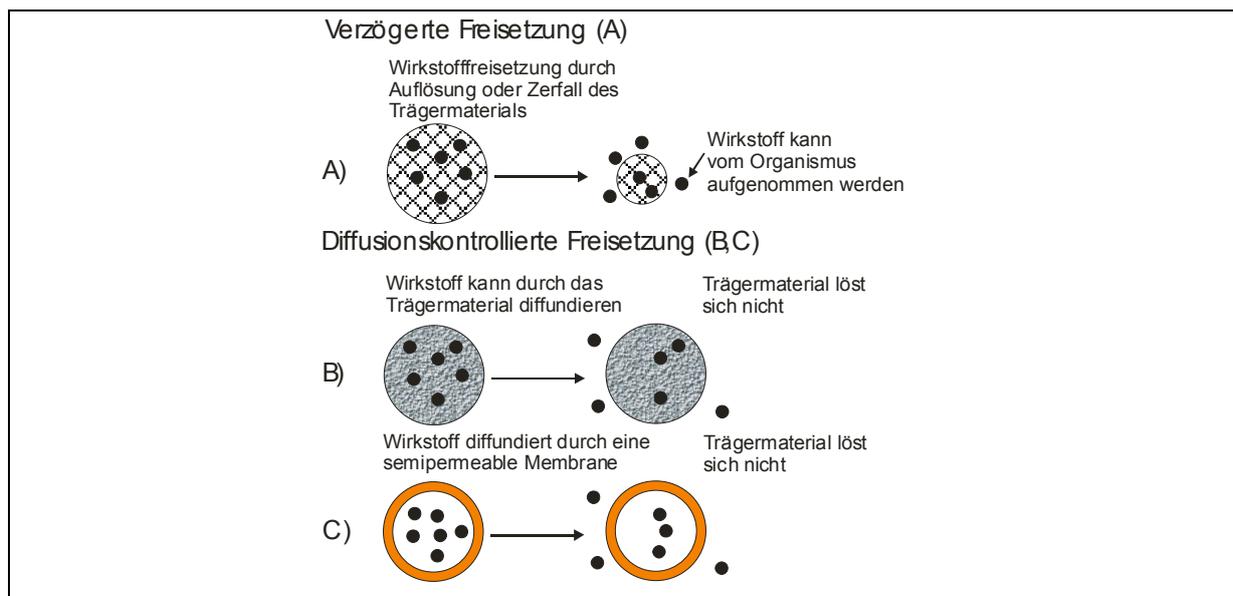


Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Wirkstofffreisetzung aus einem Trägermaterial (Wirkstoffformulierung) in Anlehnung an [3].

Wird anstatt von beladenen Partikeln von einer Einkapselung des Wirkstoffes durch ein Trägermaterial gesprochen, ist darunter die vollständige Umhüllung einer Wirkstoffbulk-Phase mit einem Trägermaterial zu verstehen. Diese Hülle kann dann wie in Abb. 2.2, C als Membran funktionieren oder zerfallen und so den Wirkstoff freigeben. Wenn hingegen allgemein von einer Beladung eines Trägermaterials mit einem Wirkstoff gesprochen wird, ist darunter meist die Verteilung eines Wirkstoffes in einer Trägermaterialmatrix zu verstehen.

Die Größe einzelner beladener Partikel kann durch geeignete Herstellungsverfahren bis in den Nanometerbereich reichen [29]. Ein Überblick zur Anwendung von Nanopartikeln im biologischen und medizinischen Bereich gibt Salata [29]. Für viele Wirkstoffe sind Größenordnungen von Wirkstoffformulierungen im Mikropartikelbereich und größer vollkommen ausreichend, um eine kontrollierte Freisetzung zu erzielen [1]. Deasy [1] gibt einen umfangreichen Überblick zur Herstellung von Mikrokapseln, wobei er unter diesem Begriff sowohl beladene Wirkstoffträger als auch eine Wirkstoffbulk-Phase, die von einer Trägermaterialhülle vollständig umschlossen ist, zusammenfasst.

Die Einkapselung von Wirkstoffen kann nicht nur im Bereich der kontrollierten Wirkstofffreigabe von Vorteil sein. So kann ein Wirkstoff mittels Umhüllung mit einem Trägermaterial für die Lagerung oder weiterführende Verarbeitung vor Licht und Luftfeuchtigkeit geschützt oder dessen Geruch durch die Umhüllung abgeschwächt werden [1]. Nach Ghosh et al. [2] werden bereits eine Reihe von Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffformulierungen mit dem Ziel einer kontrollierten Wirkstoffabgabe industriell

angewendet. Ghosh et al. [2] führen beispielsweise Produkte aus dem Bereich der oralen Wirkstofffreisetzungssysteme auf und beschreiben deren Herstellung.

Ein kurzer Überblick zu den unterschiedlichen Herstellungsverfahren für Wirkstoffformulierungen wird in Kapitel 2.1.3 gegeben.

2.1.1 Trägermaterialien für Wirkstoffe

Als Trägermaterial für die Herstellung von Wirkstoffformulierungen kommen hauptsächlich Polymere zum Einsatz, wobei nach Uhrich et al. [3] zwischen leicht bioabbaubaren Polymeren und im Körper schwer abbaubaren Polymeren zu unterscheiden ist. Bei schwer abbaubaren Polymeren wird die Freisetzung des Wirkstoffes hauptsächlich über die Diffusion durch das Trägermaterial hindurch kontrolliert. Bei bioabbaubaren Polymeren hingegen wird die Freisetzung des Wirkstoffes im Wesentlichen durch die Abbaukinetik des Trägermaterials kontrolliert. Durch Kombination von unterschiedlichen Polymeren kann der Abbauprozess und damit auch die Freisetzung beschleunigt bzw. verlangsamt werden, wie es z. B. Geresh et al. [30] für Polymere, die unterschiedliche Anteile an Stärke enthielten, aufzeigen konnten. Burt et al. [31] haben dargelegt, dass auch die Partikelgröße von bioabbaubaren Copolymeren einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung ausüben kann [31]. Sie hatten Copolymere aus Ethylvinylacetat (EVA) und Polyvinylalkohol (PLA) als Trägermaterial für den Wirkstoff Taxol untersucht und konnten durch Variation des Gehalts an Polyvinylalkohol, der als Emulgator eingesetzt wurde, die Partikelgröße beeinflussen. Siepmann et al. [32] zeigten, dass die Partikelgröße von beladenen Poly(D,L lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Partikeln die Zerfallskinetik beeinflusst. Größere Partikel neigen schneller zur Degradation als kleinere [32]. Einen ausführlichen Überblick über die unterschiedlichen Polymere, die als Trägermaterial für eine kontrollierte Wirkstofffreigabe angewendet werden können, geben Uhrich et. al. [3]. Nach [3] werden die Polymere in fünf Gruppen unterteilt: Poly(ester), Poly(ortho ester), Poly(anhydride), Poly(amide) und phosphathaltige Polymere.

2.1.2 Emulsionen

Bei vielen Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffformulierungen werden Emulsionen eingesetzt, so auch bei dem in dieser Arbeit angewendeten Lösungsmittelverdampfungsprozess.

Die Klassifizierung der unterschiedlichen Emulsionen wird über die Polarität der einzelnen Phasen vorgenommen. Da Wasser sehr polar ist und Öle im Allgemeinen unpolar sind, werden vereinfacht die Begriffe Wasser und Öl stellvertretend für den polaren (hydrophilen) bzw. unpolaren (hydrophoben) Teil einer Emulsion verwendet. So wird die Bezeichnung Öl-in-Wasser-Emulsion (Ö-W-Emulsion) verwendet, wenn die dispergierte Phase (innere Phase) hydrophob ist und die umgebende Phase (äußere Phase), die auch als kontinuierliche Phase bezeichnet wird, hydrophil vorliegt [33]. Auch der umgekehrte Fall, bei dem eine hydrophile Phase in einer hydrophoben Phase emulgiert wird, ist möglich. Hierfür wird dann allgemein die Bezeichnung Wasser-in-Öl-Emulsion (W-Ö-Emulsion) verwendet. Des Weiteren sind nach Heusch [33] auch sogenannte Multiphasen-Emulsionen möglich. In den hydrophoben dispergierten Tropfen einer Ö-W-Emulsion können wiederum hydrophile Tropfen dispergiert sein. Dies entspricht einer „Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsion“ (W-Ö-W-Emulsion). Der umgekehrte Fall, bei dem sich in einer hydrophilen dispergierten Phase (W-Ö-Emulsion) wiederum eine hydrophobe Phase befindet, wird als Ö-W-Ö-Emulsion bezeichnet. In Abb. 2.3 sind die vier beschriebenen Emulsionen schematisch dargestellt.

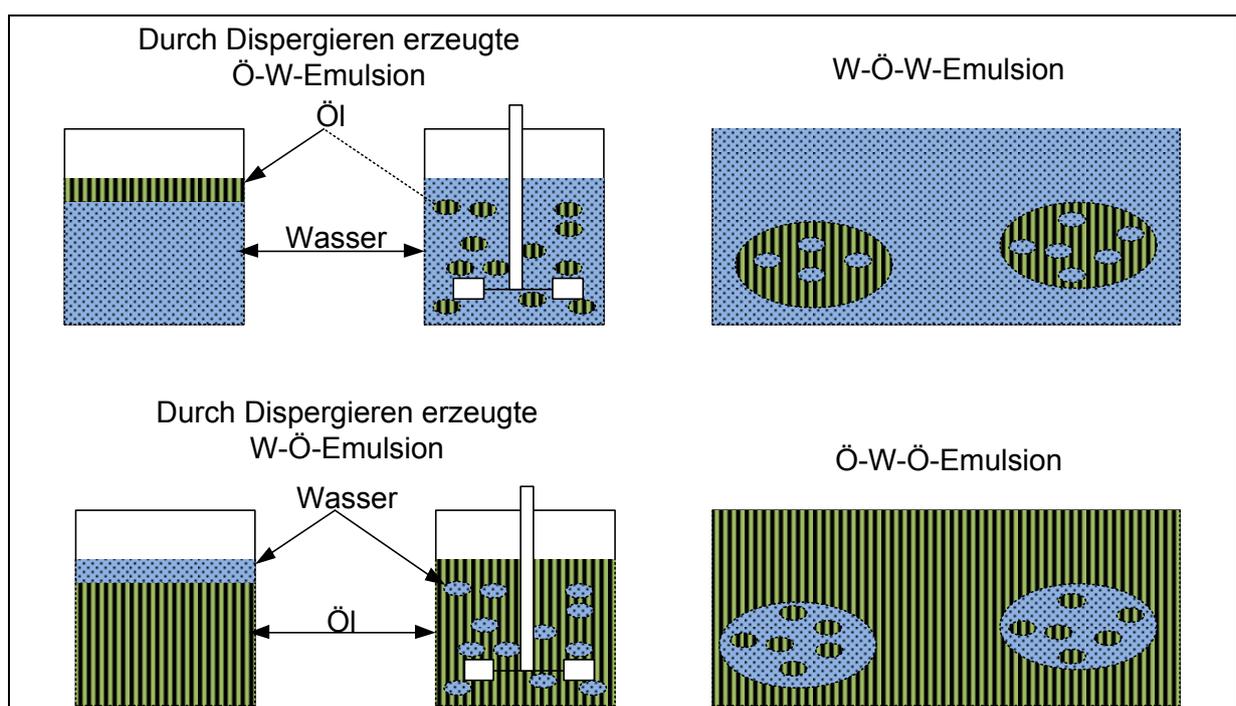


Abb. 2.3: Schematische Darstellung verschiedener Arten von Emulsionen.

Eine Emulsion ist nur für längere Zeit haltbar, wenn in einer der Ausgangsphasen ein Emulgator bzw. Tensid enthalten ist (Kap. 2.2). Diese sind notwendig, damit die Tropfen in der Emulsion, die z. B. mittels eines Dispergierers fein verteilt vorliegen, nicht wieder koaleszieren.

2.1.3 Verfahren zur Herstellung von beladenen Mikropartikeln und Mikrokapseln

Es gibt eine Vielzahl an Verfahren zur Herstellung von mit Wirkstoff beladenen Partikeln bzw. Kapseln. In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über angewendete Verfahren gegeben. In dem darauf folgenden Unterkapitel wird gesondert auf den in dieser Arbeit angewendeten Lösungsmittelverdampfungsprozess zur Herstellung von beladenen Mikropartikeln eingegangen.

Mit den unterschiedlichen Verfahren zur Herstellung von beladenen Mikropartikeln werden hauptsächlich zwei Ziele verfolgt. Zum einen muss es mit dem Verfahren möglich sein, den Wirkstoffträger reproduzierbar und kontrolliert zu beladen, und zum anderen, je nach vorgesehenem therapeutischem Anwendungsfall, müssen die Partikel so beschaffen sein, dass sie den Wirkstoff beschleunigt oder über eine längere Zeit mit einer konstanten Rate an den

Organismus abgeben können. Dies kann vor allem durch die Wahl eines geeigneten Trägermaterials und die Anpassung der Prozessparameter bei der Herstellung erfolgen.

Einen Überblick zu den unterschiedlichen Herstellungsverfahren geben beispielsweise die Veröffentlichungen [1, 6, 7, 8, 9]. So haben Feng und Chien [7] im Rahmen der Krebsbehandlung unterschiedliche Herstellungsverfahren für die Beladung von Partikeln untersucht. Nach Jyothi et al. [6] können die verschiedenen Prozesse zur Herstellung von Mikropartikeln in die folgenden drei Bereiche/Typen unterteilt werden:

- i) chemische Prozesse
- ii) physikalisch-chemische Prozesse
- iii) mechanische Prozesse

Die zu diesen drei Prozesstypen passenden und am häufigsten in der Literatur [1, 6, 7, 8, 9] aufgeführten Verfahren sind:

1. Polymerisation (Prozesstyp i),
2. Koazervation (Prozesstyp ii),
3. Sol-Gel-Einkapselung (Prozesstyp ii),
4. Lösungsmittelverdampfungsprozess (Prozesstyp ii und iii),
5. Sprühtrocknung (Prozesstyp iii),
6. Filmbeschichtung mittels Wirbelschicht-Coating (Prozesstyp iii).

2.1.3.1 Lösungsmittelverdampfungsprozess

Der für die Herstellung von Wirkstoffformulierungen anwendbare Lösungsmittelverdampfungsprozess (LVP) wird im deutschen Sprachraum auch als Lösungsmittelverdampfungsverfahren oder Lösungsmittelverdampfungsverfahren bezeichnet. In der englischsprachigen Literatur werden häufig die Begriffe „solvent evaporation process“, „emulsion solvent evaporation process“, „emulsification solvent evaporation process“, „solvent evaporation method“ oder auch „solvent evaporation technique“ verwendet.

Die Herstellung von beladenen Wirkstoffformulierungen (Mikropartikeln und Mikrokapseln) mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses wird z. B. ausführlich in dem Übersichtsartikel von Deasy [1] beschrieben. Nachfolgend werden einige Literaturquellen, die teilweise auch von Deasy [1] aufgeführt wurden, hinsichtlich der unterschiedlichen

Einflussparameter bei der Herstellung von Wirkstoffformulierungen und ihrer Anwendungsgebiete näher dargestellt.

Allgemein kann der Lösungsmittelverdampfungsprozess in fünf Prozessschritte unterteilt werden:

1. Herstellung zweier flüssiger Phasen, die möglichst ineinander unlöslich sind, wobei eine unpolare Phase aus Wirkstoff bzw. Wertstoff, Trägermaterial und leicht flüchtigem Lösungsmittel bestehen sollte, während die andere Phase eine wässrige Tensidlösung darstellen sollte,
2. Dispergieren der beiden Phasen, sodass eine Emulsion entsteht,
3. Verdampfen des leicht flüchtigen Lösungsmittels, sodass sich die dispergierten Partikel verfestigen,
4. Abtrennen der festen Partikel von der flüssigen Phase,
5. Trocknen der Partikel.

Schematisch sind die oben aufgeführten Schritte in Abb. 2.4 dargestellt.

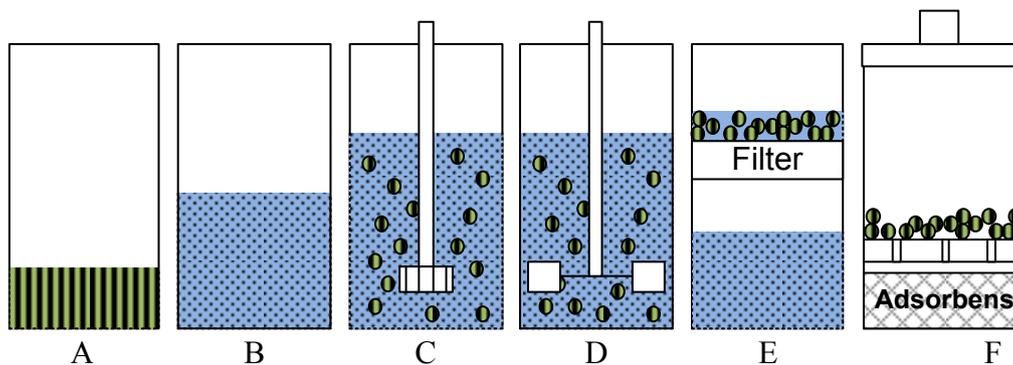


Abb. 2.4: Schematische Darstellung der einzelnen Prozessschritte beim LVP: A) Phase aus Trägermaterial, Lösungsmittel und Wirkstoff, B) Tensidhaltige wässrige Phase, C) Dispergieren der Phase A in Phase B mittels eines Dispergierers, D) Verdampfen des Lösungsmittels aus Phase A unter Einsatz eines Rührers, E) Abtrennung der beladenen Partikel von der flüssigen Phase, F) Trocknung der Partikel z. B. im Exsikkator.

Ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln mittels eines LVP, die z. B. Acetylsalicylsäure (Aspirin) enthalten, wurde bereits 1970 von Kitajima et al. [11] als Patent eingereicht. In diesem Patent werden acht weitere Beispiele aufgeführt, um Mikrokapseln herzustellen. Die Anwendung ist hier nicht nur auf pharmazeutische Wirkstoffe beschränkt. So wird auch die Herstellung von Mikrokapseln aus Polyvinylchlorid, die wasserlösliche Farbstoffe enthalten, aufgeführt. Der Wirkstoff bzw. Wertstoff in der Phase A (Abb. 2.4) muss nicht zwingend gelöst vorliegen. Es reicht auch, wenn er sich fein dispergiert in der

Phase A befindet. So haben Morishita et al. [12] beispielsweise Mikropartikel aus Aktivkohle hergestellt, die mit Celluloseacetat umhüllt waren. Hierzu wurde die Aktivkohle in einer Lösung aus Celluloseacetat dispergiert und anschließend die Lösung in einer wässrigen Tensidlösung dispergiert. Bereits im selben Jahr, 1973, wurde von Morishita et al. [13] ein Verfahren zur Herstellung von beladenen Mikropartikeln mittels eines LVP als Patent eingereicht, welches dann 1976 erteilt wurde. In diesem Patent werden 15 Beispiele für die Herstellung von beladenen Mikropartikeln aufgeführt. Als Trägermaterial wurden beispielsweise Ethylcellulose, als Lösungsmittel Dichlormethan und als Wirkstoffe KITASAMYCIN und DIAZEPAM verwendet. Eine Lösung aus diesen Stoffen wurde dann in einer wässrigen Gelatinelösung dispergiert. Zur Herstellung von Mikropartikeln, die Sulfathiazol enthalten, wurde von Mortada [10] ebenfalls Ethylcellulose als Trägermaterial (gelöst in Trichlormethan) eingesetzt. Hier wurde Sulfathiazol fein in der Polymerlösung dispergiert und die Dispersion anschließend in einer wässrigen Tensidlösung (Natriumdodecylsulfatlösung, SDS) erneut dispergiert.

Ein Tensid bzw. ein Emulgator sorgt beim LVP dafür, dass kleinste Tropfen, bestehend aus Polymer, Wirkstoff und Lösungsmittel, in der wässrigen Phase nicht agglomerieren. Durch das Dispergieren und die Art und Menge des Emulgators wird die Größe der beladenen Mikropartikel bestimmt, die sich nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verfestigen. Den Einfluss des Polyvinylalkohols (PVA) als Emulgator auf die Partikelgröße von beladenen Polyhydroxybutyrat (PHB) Polymeren wurde von Maia et al. [34] untersucht. Maia et al. [34] zeigten auf, dass mit steigender Konzentration an PVA kleinere Partikel hergestellt werden können. Die Konzentration an Tensid hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Partikelherstellung. Wird eine bestimmte Konzentration an Tensid unterschritten, koaleszieren die Partikel nach dem Dispergieren wieder und es können keine Mikropartikel hergestellt werden [10].

Abb. 2.5 zeigt schematisch die Zusammensetzung und Struktur der Emulsion nach dem Dispergieren (Schritt C in Abb. 2.4), wenn eine wässrige Tensidlösung als kontinuierliche Phase verwendet wird.

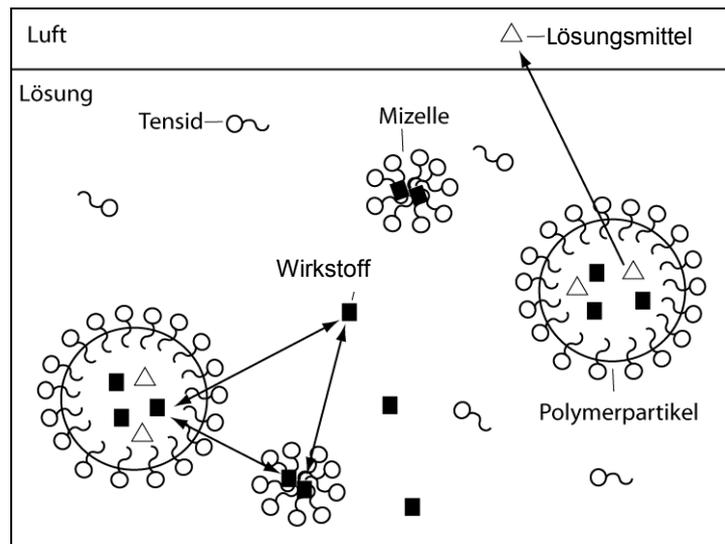


Abb. 2.5: Schematische Darstellung der Phasen und der Verteilung der Stoffe in der Emulsion nach dem Dispergieren beim LVP. Darstellung aus [35] entnommen.

In Abb. 2.5 ist dargestellt, wie sich Tensidmoleküle an der Oberfläche dispergierter Polymertropfen (bestehend aus Wirkstoff, Lösungsmittel und Polymer) anlagern und auf diese Weise verhindern, dass die Polymertropfen koaleszieren. Im Allgemeinen ist die Konzentration an Tensid oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (engl.: critical micelle concentration, CMC) notwendig, um ein Agglomerieren der Partikel zu verhindern. Dieses hat zur Folge, dass sich Tensidmizellen formen (Abb. 2.5), die aufgrund ihres unpolaren Kerns unpolare Wirkstoffe in sich aufnehmen und somit solubilisieren können. Der Wirkstoff kann verstärkt aus der polymerreichen Phase, solange diese noch flüssig ist, über die wässrige Phase in die Mizellen gelangen. Damit kommt es unausweichlich zu einer Verringerung der Wirkstoffkonzentration in der polymerreichen Phase. Wie stark diese Abnahme ist, hängt davon ab, wie hoch die Solubilisierungskapazität der Tensidmizellen ist, und von der Geschwindigkeit, mit der sich die Polymerpartikel durch das Verdampfen des Lösungsmittels verfestigen. Mit der Verfestigung wird der Stofftransport aus den Partikeln erschwert bzw. kommt vollständig zum Erliegen.

Wakiyama et al. [36] verwendeten statt eines Tensids eine 1%ige Gelatine- oder eine 1%ige Natriumalginat-Lösung in der wässrigen Phase. Hier wurden Mikropartikel aus Polymilchsäure hergestellt, die mit den Anästhetika Butamben, Tetracain und Dibucain beladen waren. Wakiyama et al. [36] konnten mit den von ihnen hergestellten Wirkstoffformulierungen eine kontrollierte Freisetzung der Wirkstoffe erzielen.

Im Jahr 1991 wurde ein Patent von Yamakawa et al. [37] eingereicht, bei dem ein LVP unter Anwendung eines Mischlösungsmittels für das Trägermaterial zum Einsatz kommt. Hierbei

soll das organische Lösungsmittelgemisch aus einem in Wasser schwerlöslichen und einem mit Wasser gut mischbaren Lösungsmittel bestehen, z. B. Dichlormethan und Ethanol. Es wurde eine ca. doppelt so hohe Beladung von Neurotensinanalogue auf Poly-D,L-Milchsäure bei sonst konstanten Herstellungsparametern erzielt, wenn statt Dichlormethan ein Mischlösungsmittel aus Dichlormethan und Ethanol eingesetzt wurde. Die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes aus einer Wirkstoffformulierung kann nach Sheorey et al. [38] maßgeblich von der Struktur, z. B. den Poren in der Wirkstoffformulierung, abhängen. Die Struktur der Partikel kann durch die Verdampfungsrate des verwendeten Lösungsmittels beeinflusst werden. Dieses untersuchten Sheorey et al. [38] an Formulierungen mit Rosin als Trägermaterial und Sulfadiazine als Wirkstoff. Wurde ein Lösungsmittel mit hoher Verdampfungsrate (Chloroform) verwendet, waren die Partikel mehr von Rissen und Poren besetzt, als dies bei der Verwendung eines Lösungsmittels mit niedriger Verdampfungsrate (Benzol) der Fall war. Aufgrund der Risse und Poren kam es zu einer schnelleren Freisetzung des Wirkstoffes vor allem in den ersten Minuten.

Eine Vielzahl an Polymerarten kann verwendet werden, um beladene Mikropartikel herzustellen. Zu den schwer bioabbaubaren Polymeren zählt Polystyren, welches in dieser Arbeit als Trägermaterial verwendet wird. Menei et al. [5] hatten unter anderem Mikropartikel aus Polystyren hergestellt, die nach der Implantation lokal und kontrolliert Wirkstoffe abgeben sollen. Die Implantate wurden an Rattenhirnen getestet. Für die Einkapselung von alkalischer Phosphatase wurde von Takenaka et al. [39] ein etwas aufwändigeres LVP angewendet, in dem eine W-Ö-W-Emulsion hergestellt wurde und das Polystyren die wässrige Phosphatase-Phase umhüllt. Ein ähnliches Vorgehen wird im Patent von Vrancken et al. [40] beschrieben, indem sieben Beispiele für Mikroinkapselung meist mittels Polystyren aufgeführt sind. Den Einfluss weiterer Prozessparameter, wie z. B. die Dispergiergeschwindigkeit, die Emulgatorkonzentration und das Verhältnis von kontinuierlicher Phase zur dispergierten Phase bei der Beladung von Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA), wurde von Conti et al. [41] untersucht. Eine Erhöhung der Dispergiergeschwindigkeit führt tendenziell zu kleineren Partikeln, wobei die Emulgatorkonzentration zu berücksichtigen ist. Eine niedrige Emulgatorkonzentration zieht nach [41] größere Partikel und eine höhere Beladung nach sich. Das Verhältnis von kontinuierlicher Phase zur dispergierten Phase hat einen Einfluss auf die Größe der Partikel. Mit steigendem Anteil an kontinuierlicher Phase nimmt die Partikelgröße ab.

Mit der Vorhersagbarkeit der Beladung von Polymeren, die mittels eines LVP hergestellt werden, hatten sich Tse et al. [42] unter Anwendung thermodynamischer Modelle beschäftigt. Hierbei ist die Verteilung eines Wirkstoffes zwischen der mizellaren, wasserreichen und polymerreichen Phase, die während des Herstellungsprozesses vorliegen, zu berücksichtigen. Für die Beschreibung der Löslichkeiten eines Wirkstoffes in der wasserreiche Phase wurden von Tse et al. [42] das g^E -Modell UNIFAC und für die polymerreiche Phase das g^E -Modell UNIFAC-Free Volume (FV) verwendet. Für die mizellare Phase wurde ein Pseudophasenmodell herangezogen, um die Löslichkeit (Solubilisierung) des Wirkstoffes zu berücksichtigen. Bei diesem Modell wird die Mizellbildung der Tensidmoleküle nicht beachtet. Vielmehr wird nur der unpolare Anteil der Tensidmoleküle betrachtet und als kontinuierliche Phase aufgefasst. Die Löslichkeit eines Wirkstoffes in dieser Phase wird ermittelt und daraus die Konzentration an Wirkstoff in der mizellaren Phase abgeschätzt. Tse et al. [42] konnten mit ihrem Modell Vorhersagen für die Beladung von Polystyren mit unterschiedlich unpolaren Wirkstoffen durchführen.

2.2 Tenside

Tenside¹ zählen zu den amphiphilen Stoffen, diese haben sowohl einen hydrophilen (polaren) als auch einen hydrophoben (unpolaren) Anteil [43]. Der unpolare Anteil besteht meist aus einer gesättigten Kohlenwasserstoffkette, während sich der polare Anteil (Kopfgruppe) aus einer ionischen oder nicht ionischen Gruppe(n) zusammensetzen kann (Abb. 2.6).

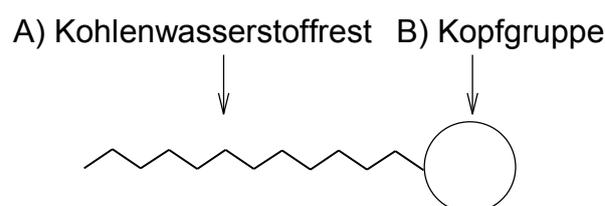


Abb. 2.6: Schematischer Aufbau eines Tensids mit unpolarem Kohlenwasserstoffrest (A) und polarer Kopfgruppe (B).

Tenside finden nach Butt et al. [16] in vielen Bereichen eine Anwendung. So werden sie beispielsweise als Reinigungsmittel, Emulgator bei Cremes und pharmazeutischen Produkten sowie als Fließmittel in der Bergbauindustrie eingesetzt. Eine umfangreiche

¹ Tensid (lat. tendere, tensum = spannen, dehnen)

Literaturzusammenstellung zu Tensiden und Spezialanwendungen von Tensiden führt Pfüller [44] auf.

Tenside können nach ihren Kopfgruppen gemäß Pfüller [44] in unterschiedliche Gruppen klassifiziert werden: ionische, nichtionische, zwitterionische und Bola-Tenside. Bei den ionischen und nichtionischen Tensiden kann der unpolare Teil aus mehreren Kohlenwasserstoffresten bestehen [15, 44]. In Abb. 2.7 sind einige Tensidgruppen schematisch dargestellt.

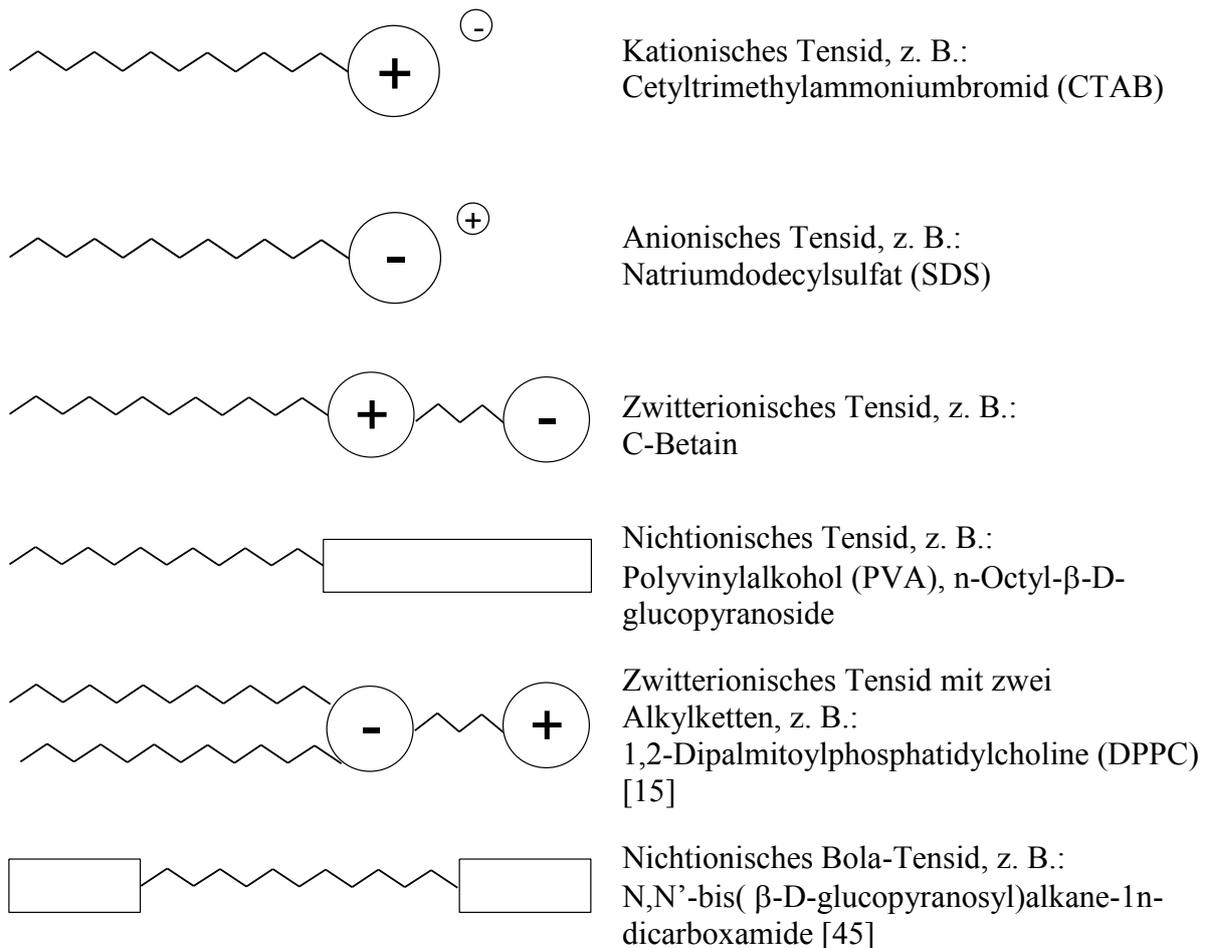


Abb. 2.7: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Tensidarten. Abbildung in Anlehnung an Pfüller [44] und Beards et al. [46].

In wässrigen Lösungen dissoziiert die Kopfgruppe eines ionischen Tensids. Bei einem kationischen Tensid ist die Kopfgruppe dann positiv geladen und bei einem anionischen Tensid negativ. Zwitterionische Tenside können je nach dem pH-Wert einer wässrigen Lösung Eigenschaften eines kationischen (saure Lösung) oder eines anionischen (basische Lösung) Tensids aufweisen. Nichtionische Tenside dissoziieren nicht.

Aufgrund ihrer Struktur können sich amphiphile Stoffe sowohl in polaren als auch in unpolaren Flüssigkeiten lösen und z. B. die Oberflächenspannung von Wasser erheblich reduzieren. Darüber hinaus besitzen Tenside die Eigenschaft, ab einem bestimmten Konzentrationsbereich verstärkt Aggregate zu bilden. Diese Konzentration wird als kritische Mizellbildungskonzentration, CMC (engl.: critical micelle concentration), bezeichnet. Zu einer starken Zunahme der Aggregatbildung kommt es innerhalb eines geringen Konzentrationsbereiches (Abb. 2.8).

Die verstärkte Aggregatbildung hat zur Folge, dass sich Eigenschaften einer Tensidlösung signifikant ändern. Diese Eigenschaften können z. B. die Grenzflächenspannung, die Leitfähigkeit oder die Transparenz einer Tensidlösung (bei Vorhandensein eines schlecht wasserlöslichen Farbstoffes) sein. Diese Änderungen der Eigenschaften lassen sich experimentell ermitteln. Schematisch ist in Abb. 2.8 die Änderung dieser Größen mit der Tensidkonzentration dargestellt. Die CMC kann durch Extrapolation des Verlaufs einer Messgröße vor und nach der signifikanten Änderung ermittelt werden.

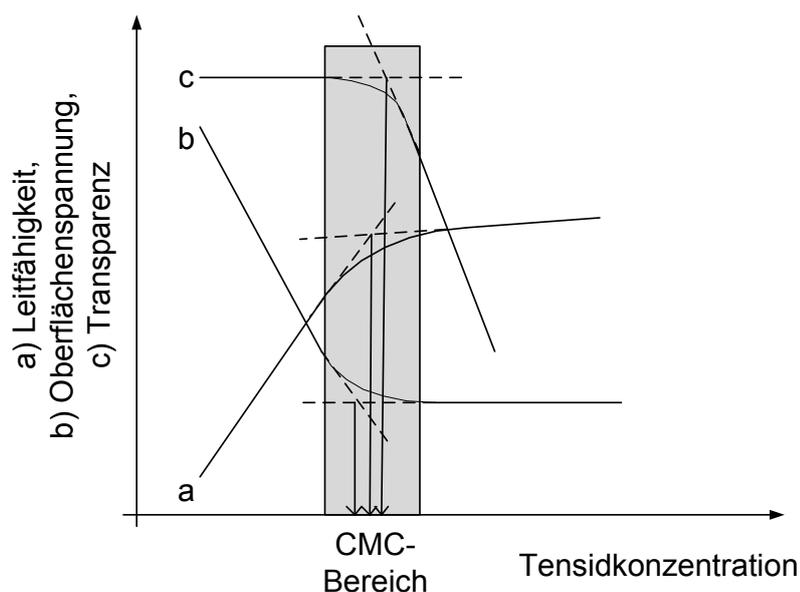


Abb. 2.8: Schematische Darstellung des Verlaufs von Leitfähigkeit (a), Grenzflächenspannung (b) und Transparenz (bei Lösung eines Farbstoffes, c) bei Zunahme der Konzentration eines ionischen Tensids in einer wässrigen Lösung und Ermittlung der CMC über den Schnittpunkt der extrapolierten Geraden aus den Verläufen der Messgrößen vor und nach der signifikanten Änderung einer Messgröße.

Je nach Messmethode kann es somit zu Unterschieden bei der CMC-Bestimmung kommen. Die Bildung von Tensidaggregaten ist nicht nur von der Konzentration an Tensid, sondern auch von der Temperatur abhängig. In Abb. 2.9 ist dies schematisch für ein ionisches Tensid in einer wässrigen Lösung dargestellt.

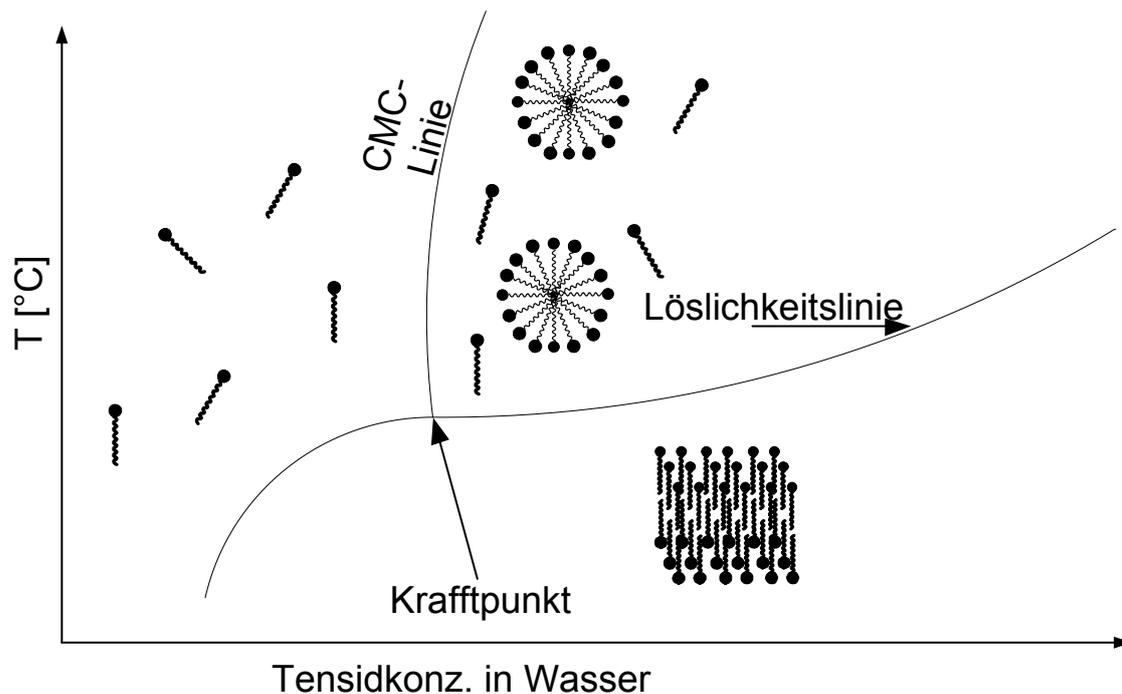


Abb. 2.9: Schematische Darstellung eines Temperatur-Löslichkeitsdiagramms für ein ionisches Tensid unter Einbeziehung möglicher Assoziatformen. Abbildung in Anlehnung an Pfüller [44].

Nach Abb. 2.9 gibt es für ionische Tenside einen Punkt, bei dem die Gel-Phase mit einer an Aggregaten reichen und einer an monodispers gelösten Tensidmolekülen reichen Phase im Gleichgewicht vorliegt. Dieser Punkt wird nach dem deutschen Chemiker Friedrich Krafft als Kraftpunkt oder Kraffttemperatur bezeichnet. Die Kraffttemperatur ist die minimale Temperatur, bei der sich Mizellen bilden können. Links von der CMC-Linie in Abb. 2.9 und oberhalb von der Löslichkeitslinie (LKL) liegen Tensidmoleküle in einer wässrigen Phase hauptsächlich monodispers verteilt vor. Unterhalb der LKL befindet sich das Tensid in einer Gel-Phase. Überhalb des Kraftpunkts geht ein Tensid aus einer Gel-Phase in eine an Aggregaten reiche Phase über, die sich im Gleichgewicht mit den monodispers verteilten Tensidmolekülen befindet [16, 44].

Die Aggregate können neben einer Kugelform viele weitere geometrische Formen annehmen. Einige davon sind in Abb. 2.10 schematisch dargestellt.

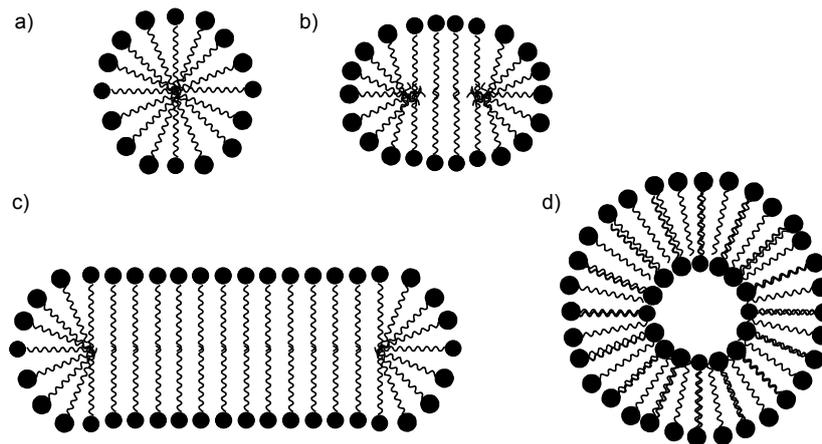


Abb. 2.10: Verschiedene Arten von Aggregaten: a) Kugel-, b) Ellipsen- und c) Stäbchengeometrie sowie d) Vesikel.

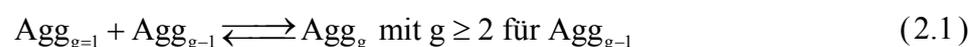
Oft werden kugel-, ellipsen- und stabförmige Aggregate als Mizellen bezeichnet, während kugelförmige Aggregate, in deren Mitte eine wässrige Phase eingeschlossen ist, als Vesikel bezeichnet werden (Abb. 2.10).

2.3 Thermodynamische Mizellbildungsmodelle und Solubilisierungsmodelle

Eine kurze chronologische Zusammenfassung zur Entwicklung der thermodynamischen Modelle, die der Beschreibung der Selbstassoziation dienen, wird von Israelachvili [15] gegeben.

Bei dem sogenannten Pseudophasenmodell nach Hutchinson et al. [17] wird die mizellare Phase als eine kontinuierliche Phase beschrieben, die sich im Gleichgewicht mit der wässrigen Tensidlösung befindet. Aufgrund dieser Annahme ist eine Bestimmung der Aggregationszahlverteilung und der Form der Mizellen nicht möglich.

Bei dem Massenwirkungsmodell (Hill [18], Mukerjee [19]) wird von einer schrittweisen „Gleichgewichtsreaktion“ ausgegangen, bei der die entstehenden Tensidaggregate als neue chemische Art aufgefasst werden, die miteinander im Gleichgewicht stehen. Schematisch ist diese „Gleichgewichtsreaktion“ in Gl. 2.1 dargestellt. Ein Aggregat mit der Aggregationszahl $g = 2$ ($\text{Agg}_{g=2}$) entsteht durch „Reaktion“ zweier monodispers verteilter Tensidmoleküle ($\text{Agg}_{g=1}$). Jedes weitere Aggregat mit der Aggregationszahl $g > 2$ ergibt sich durch „Reaktion“ eines Aggregats Agg_{g-1} mit einem weiteren monodispersen Tensidmolekül.



Mit diesem Modell kann eine mittlere Aggregationszahl bestimmt werden. Eine Beschreibung der Aggregatform ist aber nicht möglich.

Tanford [14] beschäftigte sich mit der Beschreibung des chemischen Potentials von Tensiden, die sich in einer wässrigen Lösung in Aggregaten befinden, und Tensiden, die monodispers in der Lösung vorliegen. Er zeigte auf, dass für die Mizellbildung in wässrigen Tensidlösungen der hydrophobe Effekt verantwortlich ist, der sich aufgrund der unpolaren Kohlenwasserstoffkette der Tenside ergibt. Zudem betrachtete er repulsive (sterische) Kräfte, die aufgrund der Anordnung der Kopfgruppen eines Tensids in einer Mizelle dafür verantwortlich sind, dass sich Mizellen nur bis zu einer bestimmten Aggregationszahl bilden können.

Ausgehend von Tanfords Arbeit haben sich vor allem Blankschtein et al. [20], Puvvada et al. [21], Nagarajan und Ruckenstein [22, 23, 24, 25] sowie Enders et al. [26, 27] mit der Beschreibung der freien Enthalpie einer Tensidlösung beschäftigt.

Unter Vorgabe der Aggregatform lassen sich die Aggregatverteilung als auch die Phasentrennung und die Solubilisierung von Stoffen in Tensidlösungen beschreiben. In das Modell gehen die Länge der Kohlenwasserstoffkette des Tensids sowie dessen Kopfgröße ein. Mit dem Modell ist es auch möglich, zwischen ionischen und nichtionischen Tensiden zu unterscheiden, indem für ionische Tenside ein zusätzlicher ionischer Term integriert werden kann. Über die Aggregatverteilungsfunktion kann dann mittels geeigneter Kriterien auf die CMC geschlossen sowie die Solubilisierung von Stoffen in Aggregaten berechnet werden. Das Modell erlaubt eine Bestimmung der CMC, ohne beispielsweise Parameter an gemessene CMC-Daten anpassen zu müssen.

In der vorliegenden Arbeit wird dieses Modell näher vorgestellt und für eine Berechnung der CMC von SDS und der Solubilisierung von Farnesol in SDS verwendet.

Die freie Enthalpie einer Tensidlösung (G_{TLsg} , Gl. 2.2) setzt sich nach Blankschtein et al. [20] und Puvvada et al. [21] aus drei Beiträgen zusammen:

$$\frac{G_{\text{TLsg}}}{kT} = \frac{G_{\text{F}}}{kT} + \frac{G_{\text{M}}}{kT} + \frac{G_{\text{I}}}{kT}. \quad (2.2)$$

Dies sind die freie Mizellbildungsenergie G_{F} , die freie Mischungsenthalpie einer Tensidlösung G_{M} und die freie Wechselwirkungsenthalpie G_{I} aufgrund der Wechselwirkung zwischen Mizellen, monodispers verteilten Tensiden und Wassermolekülen. In Gl. 2.2 ist k die Boltzmann-Konstante und T die Temperatur in Kelvin.

Die freie Mizellbildungsenergie G_F (Gl. 2.3) fasst die molekularen Wechselwirkungen zusammen, die für die Selbstassoziation der Tensidmoleküle verantwortlich sind.

$$\frac{G_F}{kT} = N_w \frac{\mu_w^0}{kT} + \sum_{g=1}^{\infty} N_{Tg} \frac{\mu_{Tg}^0}{kT} \quad (2.3)$$

Als Referenz wird eine verdünnte Lösung betrachtet, bei der keine Wechselwirkungen zwischen den Mizellen berücksichtigt werden. μ_w^0 ist das chemische Potential des Wassers und μ_{Tg}^0 das chemische Potential eines Aggregats, das aus g -Tensidmolekülen besteht. N_w ist die Anzahl an Wassermolekülen und N_{Tg} die Anzahl der Tensidassoziate mit der Aggregationszahl g .

G_M (Gl. 2.4) repräsentiert den idealen Mischungsanteil der Tensidlösung.

$$\frac{G_M}{kT} = N_w \ln X_w + \sum_{g=1}^{\infty} N_{Tg} \ln X_{Tg} \quad (2.4)$$

Nach Ruckenstein und Nagarajan [22] ist X_w das Verhältnis der Anzahl an Wassermolekülen bezogen auf die Gesamtzahl der Aggregate und X_{Tg} das Verhältnis der Anzahl der Tensidaggregate bezogen auf die Gesamtzahl der Aggregate (Gl. 2.5 und Gl. 2.6).

$$X_w = \frac{N_w}{N_w + \sum_{g=1}^{\infty} N_{Tg}} \quad (2.5)$$

$$X_{Tg} = \frac{N_{Tg}}{N_w + \sum_{g=1}^{\infty} N_{Tg}} \quad (2.6)$$

Puvvada und Blankschein [21] sowie Enders et al. [26] definieren hingegen X_w als den Molenbruch von Wasser in der wässrigen Tensidlösung (Gl. 2.7) und X_{Tg} als Verhältnis der Tensidaggregate mit der Aggregationszahl g in der wässrigen Tensidlösung bezogen auf die Gesamtmolmenge der Lösung (Gl. 2.8).

$$X_w = \frac{N_w}{N_w + \sum_{g=1}^{\infty} gN_{Tg}} \quad (2.7)$$

$$X_{Tg} = \frac{N_{Tg}}{N_w + \sum_{g=1}^{\infty} gN_{Tg}} \quad (2.8)$$

Der Molenbruch an Tensid in der Gesamtlösung ergibt sich über Gl. 2.9.

$$X_{\text{Ttot}} = \sum_{g=1}^{g=\infty} gX_{\text{Tg}} \quad (2.9)$$

Unter der Annahme, dass $n_{\text{tot}} \approx n_{\text{w}}$ gilt, kann die Molmenge an Tensid in der Lösung über Gl. 2.10 bestimmt werden.

$$n_{\text{Ttot}} = X_{\text{Ttot}} n_{\text{w}} \quad (2.10)$$

Zur Beschreibung der Wechselwirkungen zwischen Mizellen, monodispers verteilten Tensiden und Wasser kann ein „mean-field“ Ansatz nach Blankschtein et al. [20] verwendet werden (Gl. 2.11). Mit diesem Term ist es möglich, ein Flüssig-Flüssig-Gleichgewicht (engl.: liquid-liquid extraction, LLE) von Tensidlösungen zu beschreiben.

$$\frac{G_1}{kT} = -\frac{1}{2} C(T) N_{\text{Ttot}} \frac{\gamma X_{\text{Ttot}}}{1 + (\gamma - 1) X_{\text{Ttot}}} \quad (2.11)$$

In Gl. 2.11 sind $C(T)$ und γ anpassbare Parameter. Da in Gl. 2.11 nur die Gesamtmenge des Tensids in Form des Molenbruchs X_{Ttot} eingeht, ist G_1 nicht von der Aggregatverteilung abhängig [26].

Ausgehend vom multiplen Phasengleichgewicht (Gl. 2.12) kann eine Verteilungsfunktion für die Tensidaggregate X_{Tg} bestimmt werden, wenn ein Ausdruck für das chemische Potential μ_{Tg} bekannt ist. Beim multiplen Phasengleichgewicht wird davon ausgegangen, dass jedes gebildete Tensidaggregat mit unterschiedlicher Größe eine eigene chemische Sorte darstellt. Daraus folgt, dass das chemische Potential für ein Tensidaggregat mit der Größe g (μ_{Tg}) gleich dem chemischen Potential der monodispers verteilten Tensidmoleküle (μ_{T1}) multipliziert mit der Aggregationzahl g sein muss.

$$\mu_{\text{Tg}} = g\mu_{\text{T1}} \quad (2.12)$$

Ein Ausdruck für μ_{Tg} ist durch Einsetzen der Gl. 2.3, 2.4 und 2.11 in Gl. 2.2 und Ableitung dieser Gleichung nach N_{Tg} bestimmbar (Gl. 2.13) [21, 26].

$$\mu_{\text{Tg}} = \frac{\mu_{\text{Tg}}^0}{kT} + 1 + \ln X_{\text{Tg}} - g \left(X_{\text{w}} + \sum_{g=1}^{\infty} X_{\text{Tg}} \right) - \frac{C(T)\gamma g X_{\text{Ttot}} (2X_{\text{w}} + \gamma X_{\text{Ttot}})}{2(1 + (\gamma - 1) X_{\text{Ttot}})^2} \quad (2.13)$$

Das chemische Potential für Wasser kann analog durch Ableitung von Gl. 2.2 nach N_{w} erhalten werden (Gl. 2.14).

$$\mu_{\text{w}} = \frac{\mu_{\text{w}}^0}{kT} + 1 + \ln X_{\text{w}} - X_{\text{w}} - \sum_{g=1}^{\infty} X_{\text{Tg}} - \frac{C(T)\gamma X_{\text{Ttot}}^2}{2(1 + (\gamma - 1) X_{\text{Ttot}})^2} \quad (2.14)$$

Nagarajan et al. [23] geben für μ_{Tg} den Ausdruck

$$\mu_{Tg} = \mu_{Tg}^0 + kT \ln X_{Tg} \quad (2.15)$$

an. Ausgehend von Gl. 2.15, unter Anwendung von Gl. 2.12, erhalten Nagarajan et al. [23] die Verteilungsfunktion für X_{Tg} in Abhängigkeit von X_{T1} , der Aggregationszahl g , der Boltzmann-Konstante k , der Temperatur T und der Differenz des chemischen Potentials $\Delta\mu_g^0$ zwischen einem Tensidmolekül in einem Aggregat der Größe g und einem Tensidmolekül, das sich monodispers in der Lösung befindet (Gl. 2.16).

$$X_{Tg} = X_{T1}^g \exp \left(- \left(\frac{\mu_{Tg}^0 - g \mu_{T1}^0}{kT} \right) \right) = X_{T1}^g \exp \left[- \frac{g \Delta\mu_{Tg}^0}{kT} \right] \quad (2.16)$$

Enders et al. [26] leiten hingegen aus Gl. 2.14 unter Anwendung von Gl. 2.12 folgende Beziehung für die Verteilungsfunktion von X_{Tg} her, Gl 2.17:

$$X_{Tg} = \exp \left(g \left(1 + \ln X_{T1} - \frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT} \right) - 1 \right). \quad (2.17)$$

In dieser Arbeit wird die Verteilungsfunktion für X_{Tg} nach Enders et al. [26] verwendet. Die Verteilungsfunktion für X_{Tg} nach Nagarajan et al. [23] kann nur angewendet werden, wenn X_W und X_{Tg} nach Gl. 2.5 und Gl. 2.6 definiert sind.

Zu beachten ist, dass $\Delta\mu_{Tg}^0$ unabhängig von der verwendeten Verteilungsfunktion (Gl. 2.16 oder Gl 2.17) für X_{Tg} , nicht nur von der Aggregationszahl, sondern auch von der Form der Aggregate und der Art der Tenside abhängig ist.

Nach Nagarajan et al. [23] werden vier Arten von Aggregaten für die Berechnung der Selbstassoziation von Tensidmolekülen unterschieden. Dies sind nach Abb. 2.10 Kugeln, Ellipsen, Stäbchen und Vesikel.

Die Bestimmung des Volumens eines Aggregatkerns, der nur aus unpolaren Kohlenwasserstoffketten besteht, ist möglich, wenn das Volumen der Kohlenwasserstoffkette (V_{TKWK}) des Tensids bekannt ist. Wird davon ausgegangen, dass die Kohlenwasserstoffkette eines Tensids gesättigt ist und somit aus Methylengruppen und einer abschließenden Methylgruppe besteht, kann nach Nagarajan et al. [23] die Bestimmung des Volumen einer Kohlenwasserstoffkette wie folgt vorgenommen werden:

$$V_{T,KWK} = V_{CH_3} + (n_{T,C} - 1)V_{CH_2} \quad (2.18)$$

In Gl. 2.18 ist $n_{T,C}$ die Anzahl der Kohlenstoffatome in der Kohlenwasserstoffkette des Tensids und V_{CH_2} das Volumen der Methylengruppe sowie V_{CH_3} das Volumen der Methylgruppe, die nach Gl. 2.19 und Gl. 2.20 zu berechnen sind [23].

$$V_{\text{CH}_2} = (26,9 + 0,146(T[\text{K}] - 298)) \text{ \AA}^3 \quad (2.19)$$

$$V_{\text{CH}_3} = (54,6 + 0,1247(T[\text{K}] - 298)) \text{ \AA}^3 \quad (2.20)$$

Durch Multiplikation von $V_{\text{T,KWK}}$ mit der Aggregationszahl ergibt sich das Volumen des Aggregats (2.21) [23]

$$V_{\text{Agg}} = gV_{\text{T,KWK}} \quad (2.21)$$

Bei Vorgabe einer Kugelgeometrie lässt sich dann mit $V_{\text{Agg,K}}$ der Radius r_K (Gl. 2.22) des unpolaren Mizellkerns sowie dessen Oberfläche $A_{\text{Agg,K}}$ bestimmen (Gl. 2.23) [23].

$$r_K = \left(\frac{3V_{\text{Agg,K}}}{4\pi} \right)^{1/3} \quad (2.22)$$

$$A_{\text{Agg,K}} = ga_{\text{Agg,K}} = 4\pi r_K^2 \quad (2.23)$$

In Gl. 2.23 ist $a_{\text{Agg,K}}$ die Oberfläche des kugelförmigen Aggregats bezogen auf die Anzahl der Tensidmoleküle und $A_{\text{Agg,K}}$ die Oberfläche des kugelförmigen Aggregats. Werden im Mizellkern keine Lücken zugelassen, kann r_K keinen Wert über der max. Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffketten ($l_{\text{T,KWK}}$) des Tensids annehmen: $r_K \leq l_{\text{T,KWK}}$. Für die Bestimmung von $l_{\text{T,KWK}}$ kann nach Nagarajan et al. [23] Gl. 2.24 verwendet werden.

$$l_{\text{T,KWK}} = (1,50 + 1,265n_C) \text{ \AA} \quad (2.24)$$

Werden ionische Tenside oder Tenside mit einem Dipol betrachtet, ist die Oberfläche im Abstand δ von der Oberfläche des unpolaren Aggregatkerns $A_{\text{Agg},\delta}$ für die Bestimmung der elektrostatischen Wechselwirkung von Bedeutung. Für Kugeln gilt nach Gl. 2.25 [23]

$$A_{\text{Agg},\delta} = A_{\text{Agg,K},\delta} = ga_{\text{Agg,K},\delta} = 4\pi(r_K + \delta)^2. \quad (2.25)$$

Der Packungsfaktor P ist nach Gl. 2.26 [23] definiert und beträgt für eine Kugel $1/3$.

$$P = \frac{V_{\text{Agg}}}{A_{\text{Agg}} r_K} = \frac{V_{\text{T,KWK}}}{a_T r_K} \quad (2.26)$$

Werden das Volumen ($V_{\text{T,KWK}}$) und die Oberfläche (a_T) spezifisch pro Tensidmolekül ermittelt, können auch diese Größen zur Bestimmung von P herangezogen werden.

Wenn $r_K > l_{\text{T,KWK}}$ wird, können noch Ellipsen, Stäbchen und Vesikel als Aggregatform betrachtet werden. Für Ellipsen kann nach Nagarajan et al. [24] aus Gl. 2.27 die große Halbachse r_b unter der Bedingung, dass für die kleine Halbachse $r_a = l_{\text{T,KWK}}$ und $r_b \leq 3l_{\text{T,KWK}}$ gilt, bestimmt werden.

$$V_{\text{Agg}} = gV_{\text{T,KWK}} = \frac{4\pi r_a^2 r_b}{3} \quad (2.27)$$

Mit r_b ist dann die Exzentrizität E mit Gl. 2.28 berechenbar und mit Gl. 2.29 die Oberfläche der Ellipse [23].

$$E = \left[1 - \left(\frac{r_a}{r_b} \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.28)$$

$$A_{\text{Agg}} = ga_{\text{Agg}} = 2\pi r_a^2 \left[1 + \left(\frac{\sin^{-1} E}{E(1-E^2)^{1/2}} \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.29)$$

Der Radius $r_{\text{äq}}$, den eine Kugel, die das äquivalente Volumen einer Ellipse aufweist und für die Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen den Kopfgruppen von Bedeutung ist, wird mittels Gl. 2.30 berechnet [23].

$$r_{\text{äq}} = \left(\frac{3V_{\text{Agg,K}}}{4\pi} \right)^{1/3} \quad (2.30)$$

Zusätzlich gelten dann auch Gl. 2.31 und Gl. 2.32 [23].

$$E_{\delta} = \left[1 - \left(\frac{r_a + \delta}{r_b + \delta} \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.31)$$

$$A_{\text{Agg},\delta} = ga_{\text{Agg},\delta} = 2\pi (r_a + \delta)^2 \left[1 + \left(\frac{\sin^{-1} E_{\delta}}{E_{\delta}(1-E_{\delta}^2)^{1/2}} \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.32)$$

P wird für Ellipsen mit r_a bestimmt (Gl. 2.33) [23].

$$P = \frac{V_{\text{Agg}}}{A_{\text{Agg}} r_a} \quad (2.33)$$

Für Stäbchenmizellen und Vesikel können nach Nagarajan et al. [25] und Enders et al. [26] auch geometrische Beziehungen aufgestellt werden. Auf die Beschreibung dieser geometrischen Beziehungen wird hier verzichtet, da in dieser Arbeit nur Kugel- und Ellipsenaggregate betrachtet werden.

Nach der Beschreibung der geometrischen Parameter kann die Differenz des chemischen Potentials $\Delta\mu_{\text{Tg}}^0$ bestimmt werden. $\Delta\mu_{\text{Tg}}^0$ setzt sich je nach Art des Tensids aus mehreren Beiträgen zusammen (Gl. 2.34) [23]:

$$\Delta\mu_{\text{Tg}}^0 = \mu_{\text{Tg}}^0 - g\mu_{\text{T1}}^0 = (\Delta\mu_{\text{Tg}}^0)_{\text{tra}} + (\Delta\mu_{\text{Tg}}^0)_{\text{def}} + (\Delta\mu_{\text{Tg}}^0)_{\text{int}} + (\Delta\mu_{\text{Tg}}^0)_{\text{ste}} + (\Delta\mu_{\text{Tg}}^0)_{\text{ion}} \quad (2.34)$$

Diese Beiträge sind bis auf den transformatorischen Beitrag $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{tra}$ von der Aggregatform und der Aggregatzahl g abhängig, wobei der ionische Beitrag $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ zusätzlich von X_{T1} abhängig ist. Nachfolgend werden die einzelnen Beiträge aus Gl. 2.34 erklärt.

$(\Delta\mu_{Tg}^0)_{tra}$ berücksichtigt die Löslichkeit einer gesättigten Kohlenwasserstoffkette in Wasser. Der unpolare Mizellkern kann wie eine kohlenwasserstoffähnliche Flüssigphase betrachtet werden, in die sich der hydrophobe Teil (Kohlenwasserstoffkette) eines Tensidmoleküls aus dem umgebenden Wasser begibt. Nach Nagarajan et al. [23] lässt sich $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{tra}$ für eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette aus Beiträgen von Methylene- und Methylgruppen temperaturabhängig bestimmen (Gl. 2.35, 2.36, 2.37)

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{tra,CH_2} = 5,85 \ln T + \frac{896}{T} - 36,15 - 0,0056 T, \quad T \text{ in Kelvin} \quad (2.35)$$

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{tra,CH_3} = 3,38 \ln T + \frac{4064}{T} - 44,13 + 0,02595 T, \quad T \text{ in Kelvin} \quad (2.36)$$

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{tra} = (n_C - 1) \left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{tra,CH_2} + \left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{tra,CH_3}, \quad T \text{ in Kelvin} \quad (2.37)$$

In Gl. 2.37 ist n_C die Anzahl an Kohlenstoffatomen in der Kohlenwasserstoffkette des Tensids.

$(\Delta\mu_{Tg}^0)_{def}$ ist der Deformationsterm. Er liegt darin begründet, dass sich die Kohlenwasserstoffkette des Tensids im Mizellkern nicht frei anordnen kann, da sie an der polaren Kopfgruppe des Tensids chemisch gebunden ist und sich die Kopfgruppe in der Mizelle stets zur wasserreichen Phase ausrichtet. Damit unterliegt der unpolare Anteil des Tensids einem Packungszwang. Nach Nagarajan et al. [23] kann für die Berechnung von $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{def}$ Gl. 2.38 angewendet werden.

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{def} = \frac{9P\pi^2 r_K^2}{80NL^2} \quad (2.38)$$

In Gl. 2.38 ist P der Packungsfaktor, der nach Gl. 2.26 zu bestimmen ist. N stellt in Gl. 2.38 die Anzahl der Segmente, in die die unpolare Kohlenwasserstoffkette des Tensids aufgeteilt werden kann dar, wobei die Segmentlänge L einen Wert von $4,6 \text{ \AA}$ aufweist. Nach Gl. 2.39 ist N der Quotient aus der Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette des Tensids (l_T) und der Segmentlänge [23].

$$N = \frac{l_T}{L} \quad (2.39)$$

Gl. 2.38 kann für Kugeln wie Ellipsen angewendet werden, wobei für Ellipsen r_K durch l_T ersetzt wird.

Die neue Grenzfläche, die durch Bildung der Aggregate zwischen Wasser und dem hydrophoben Bereich des Aggregats entsteht, übt ebenfalls einen Einfluss auf $\Delta\mu_{Tg}^0$ aus und wird über das chemische Potential der Grenzfläche $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{int}$ beschrieben [23]:

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT} \right)_{int} = \frac{\sigma_{Agg}}{kT} (a_{Agg} - a_0) \quad (2.40)$$

σ_{Agg} ist die Grenzflächenspannung zwischen dem Anteil des Aggregats, der mit dem umgebenden Wasser in Kontakt steht. Diese kann aus der Grenzflächenspannung des Wassers σ_w (Gl. 2.41) und der Grenzflächenspannung einer aliphatischen Kohlenwasserstoffkette σ_T (Gl. 2.42), die dieselbe Molmasse wie der unpolare Tensidkern aufweist ($M_{T,KWK}$), berechnet werden (Gl. 2.43) [23].

$$\sigma_w = 72,0 - 0,16(T[K] - 298) \quad (2.41)$$

$$\sigma_T = 35,0 - 325M_{T,KWK}^{-2/3} - 0,098(T[K] - 298) \quad (2.42)$$

$$\sigma_{Agg} = \sigma_{TW} = \sigma_T + \sigma_w - 2,0\psi(\sigma_T\sigma_w)^{0,5} \quad (2.43)$$

In Gl. 2.43 ist ψ eine Konstante und hat nach Nagarajan et al. [23] einen Wert von 0,55. In Gl. 2.40 stellt a_0 den Anteil der Oberfläche des unpolaren Aggregatkerns pro Tensidmolekül, der vom Kontakt mit Wasser durch die Querschnittsfläche der polaren Kopfgruppe (a_p) abgeschirmt wird dar. Somit ist a_0 von der Größe der polaren Kopfgruppe abhängig. Für die Querschnittsfläche des Kohlenwasserstoffrests eines Tensids kann näherungsweise das Quadrat der Gitterlänge L benutzt werden [23]. Ist die Querschnittsfläche der polaren Kopfgruppe $a_p \geq L^2$, wird der unpolare Aggregatkern vollständig vom Kontakt mit Wasser abgeschirmt und es gilt Gl. 2.44 [23]:

$$a_0 = L^2 = 21. \quad (2.44)$$

Wenn $a_p \leq L^2$ ist, gilt (Gl. 2.46) [23]:

$$a_0 = a_p. \quad (2.45)$$

Zwischen den Kopfgruppen in einem Aggregat kommt es zu einer repulsiven Kraft, die mit steigender Packungsdichte im Aggregat zunimmt. Diese repulsive Kraft wird durch den

sterischen Beitrag zum chemischen Potential $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ste}$ berücksichtigt und kann für Kugel- und Ellipsenaggregate mit Gl. 2.46 beschrieben werden [23].

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{ste} = -\ln\left(1 - \frac{a_p}{a_{Agg}}\right) \quad (2.46)$$

Aus Gl. 2.46 ist ersichtlich, dass $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ste}$ immer positiv (abstoßende Wechselwirkung) ist. Je mehr sich die spezifische Oberfläche des Aggregats dem Wert für die Querschnittsfläche der Kopfgruppe a_p annähert, umso größer ist dieser Beitrag. Die Kopfgröße eines Tensids hat somit bei vorgegebener Aggregatform einen entscheidenden Einfluss darauf, wie viele Tensidmoleküle in eine Aggregatform eingebunden werden können.

Bei ionischen Tensiden müssen zudem die ionischen Wechselwirkungen zwischen den Kopfgruppen berücksichtigt werden. Hierzu ist die Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung notwendig. Eine Lösung ist für Kugeln und Zylinder analytisch nicht möglich und kann nur numerisch oder mit weniger Rechenaufwand durch vereinfachte Approximationen gefunden werden [47]. Andreev et al. [47] haben verschiedene Approximationen zur Beschreibung des ionischen Terms untersucht und mit einer numerisch exakten Lösung verglichen. Hierzu haben Andreev et al. [47] unterschiedliche Elektrolytkonzentrationen und Ladungsdichten für eine Kugel mit einem festen Radius vorgegeben. Aus dem Vergleich folgt, dass die Approximationen, aufbauend auf Mitchell et al. [48] (Ansatz 5 in [47]) und Ohshima et al. [49] sowie Shiloach et al. [50] (Ansatz 6 in [47]), im gesamten untersuchten Bereich mit der numerischen Lösung am besten übereinstimmen.

Die von Nagarajan et al. [23] verwendete Approximation nach Evans et al. [51] wurde ebenfalls von Andreev et al. [47] untersucht. Nach Andreev et al. [47] führt diese Approximation bei niedrigen Ladungsdichten zu negativen Werten für $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$, was physikalisch nicht sinnvoll ist.

Nachfolgend werden die Approximation, wie sie Nagarajan et al. [23] angewendet haben, und die Approximation, wie sie Andreev et al. [47] (Ansatz 6 in [47]) aufgeführt haben, vorgestellt.

Nagarajan et al. [23] verwendet für $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ die in Gl. 2.47 aufgeführte Approximation.

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT}\right)_{ion} = 2[\ln(s/2 + (1 + (s/2)^2)^{1/2}) - (2/s)((1 + (s/2)^2)^{1/2} - 1) - (2C/\kappa s)\ln(1/2 + (1/2)(1 + (s/2)^2)^{1/2})] \quad (2.47)$$

In Gl. 2.47 ist C ein Parameter, der von der Krümmung der betrachteten Oberfläche abhängt. Für Kugeln gilt Gl. 2.48 und für Ellipsen Gl. 2.49, wobei für Ellipsen $r_{\text{äq}}$ nach Gl. 2.30 zu bestimmen ist [23].

$$C = \frac{2}{r_k + \delta} \quad (2.48)$$

$$C = \frac{2}{r_{\text{äq}} + \delta} \quad (2.49)$$

In dem Parameter s aus Gl. 2.47 gehen nach Gl. 2.50 die Elementarladung e , die relative Dielektrizitätskonstante von Wasser ϵ_{rW} , die reziproke Debye-Länge κ , die Oberfläche je Tensidmolekül im Abstand δ von der hydrophoben Oberfläche des Mizellkerns $a_{\text{Agg},\delta}$, die Boltzmann-Konstante k und die Temperatur T sowie der Faktor 4π ein [23].

$$s = 4\pi e^2 / \epsilon_{rW} \kappa a_{\text{Agg},\delta} kT \quad (2.50)$$

Hierbei ist die Elementarladung e nach dem elektrostatischen CGS¹-Einheitensystem (ESU) mit dem Wert $4,80321 \times 10^{-10} \text{ cm}^{1,5} \text{ g}^{0,5} \text{ s}^{-1}$ einzusetzen. Dann gilt für die Dielektrizitätskonstante von Wasser (ϵ_W) Gl. 2.51 mit ϵ_0 der elektrischen Feldkonstante. Diese zeigt nach den CGS-Einheiten den Wert $(4\pi)^{-1}$.

$$\epsilon_W = \epsilon_0 \epsilon_{rW} = \frac{1}{4\pi} \epsilon_{rW} \quad (2.51)$$

Nagarajan et al. [23] weisen auf diesen Sachverhalt nicht explizit hin, was bei der Verwendung der Gl. 2.50 mit den Naturkonstanten nach dem SI-System für den Parameter s zu einem falschen Wert führt. Wird der Parameter s nach dem SI-System berechnet, ist Gleichung Gl. 2.52 anzuwenden. Hier hat die Elementarladung e den Wert $1,60218 \times 10^{-19} \text{ C}$ und die elektrische Feldkonstante ϵ_0 den Wert $8,85419 \times 10^{-12} \text{ As/(Vm)}$.

$$s = e^2 / \epsilon_0 \epsilon_{rW} \kappa a_{\text{Agg},\delta} kT \quad (2.52)$$

Gemäß Nagarajan et al. [23] ist die reziproke Debye-Länge κ nach Gl. 2.53 zu berechnen.

$$\kappa = \left(\frac{8\pi n_0 e^2}{\epsilon_{rW} kT} \right)^{1/2} \quad (2.53)$$

Hierbei muss wie für den Parameter s in Gl. 2.50 beachtet werden, dass die Elementarladung e nach den elektrostatischen CGS-Einheiten einzusetzen ist. Wird nach SI-System gerechnet, ist nach Andreev et al. [47] Gl. 2.54 zu verwenden.

¹ CGS = Centimetre Gram Second

$$\kappa = \left(\frac{2n_0 e^2}{\varepsilon_0 \varepsilon_r w k T} \right)^{1/2} \quad (2.54)$$

In Gl. 2.53 und Gl. 2.54 stellt n_0 die Anzahl an Gegenionen in der Lösung pro cm^3 dar und wird nach Gl. 2.55 berechnet.

$$n_0 = \frac{c_{T1} + c_{\text{add}}}{10^3} N_{\text{AV}} \quad (2.55)$$

N_{AV} ist die Avogadro-Konstante. c_{T1} ist die molare Konzentration der monodispers verteilten Tensidmoleküle in der Lösung und c_{add} die molare Konzentration eines zur Lösung hinzugegebenen Salzes.

Die von Andreev et al. [47] untersuchte Approximation (Approximation 6 in [47]) für $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{\text{ion}}$ wird in Gl. 2.56 aufgeführt.

$$\left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT} \right)_{\text{ion}} = y_0 - \int_0^{y_0} s dy'_0 = y_0 - \frac{1}{s} \left[4 \cosh\left(\frac{y_0}{2}\right) + \frac{8m}{x_0} \ln\left(\cosh\left(\frac{y_0}{4}\right)\right) - 4 \right] \quad (2.56)$$

In Gl. 2.56 gilt für eine zylindrische Geometrie $m = 1$ und für eine kugelförmige Geometrie $m = 2$. x_0 ist nach Gl. 2.57 definiert, wobei r den Radius des Aggregats bildet und κ nach Gl. 2.54 zu bestimmen ist [47].

$$x_0 = \kappa r \quad (2.57)$$

Der Parameter s in Gl. 2.56 ist nach Gl. 2.52 zu bestimmen. Für das elektrische Potential an der Stelle y_0 (Aggregatoberfläche) muss Gl. 2.58 erfüllt sein [47].

$$2 \sinh\left(\frac{y_0}{2}\right) + \frac{2m}{x_0} \tanh\left(\frac{y_0}{4}\right) - s = 0 \quad (2.58)$$

Somit muss für jedes s und damit für jede Änderung der Konzentration und der Aggregatgröße ein y_0 ermittelt werden, sodass Gl. 2.58 erfüllt ist, bevor $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{\text{ion}}$ über Gl. 2.56 berechnet werden kann. Dies bedeutet einen höheren Rechenaufwand gegenüber der von Nagarajan et al. [23] verwendeten Approximation, liefert aber nach Andreev et al. [47] für einen größeren Elektrolytkonzentrationsbereich eine bessere Übereinstimmung mit der numerisch exakten Lösung für $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{\text{ion}}$.

Mit der Verteilungsfunktion für X_{Tg} (Gl. 2.16 oder Gl. 2.17) kann das Zahlenmittel g_n , als auch das Massenmittel g_w der Aggregate berechnet werden. Das Zahlenmittel wird über den Quotienten aus erstem zum nullten Moment von X_{Tg} (Gl. 2.59) und das Massenmittel aus dem Quotienten vom zweiten zum ersten Moment von X_{Tg} (Gl. 2.60) gebildet, wobei Nagarajan et al. [23, 25] die Berechnung ab $g = 2$ durchführen, da nicht die monodispers

verteilten Tenside (X_{T1}) berücksichtigt werden sollen und g_n - sowie g_w -Werte, die ab $g = 2$ ermittelt werden, besser mit experimentell ermittelten g_n - und g_w -Werten übereinstimmen sollen. Mathematisch ist das Moment aber ab $g = 1$ zu definieren [26, 27].

$$g_n = \frac{\sum g X_{Tg}}{\sum X_{Tg}} \quad (2.59)$$

$$g_w = \frac{\sum g^2 X_{Tg}}{\sum g X_{Tg}} \quad (2.60)$$

2.3.1 CMC-Bestimmung von Tensiden aus der Verteilungsfunktion für X_{Tg}

Zur Bestimmung der CMC von Tensiden in wässriger Lösung mittels des in Kap. 2.3 vorgestellten Mizellbildungsmodells stellen Nagarajan et al. [23, 25] mehrere Möglichkeiten vor. Die unterschiedlichen Methoden zur CMC-Bestimmung liefern nach Nagarajan et al. [23, 25] allgemein ähnliche, aber nicht identische Ergebnisse für die CMC. So kann unter Verwendung der Verteilungsfunktion für X_{Tg} (Gl. 2.17) X_{Ttot} ermittelt und über die Größen X_{T1} , $\sum X_{Tg}$, $\sum g X_{Tg}$ oder $\sum g^2 X_{Tg}$ aufgetragen werden (ebenso kann beispielsweise die Monomerkonzentration c_{T1} über die Gesamtkonzentration c_{Ttot} erfolgen). Die CMC kann dann in dem Bereich definiert werden, wo es zu einer maßgeblichen Veränderung des Funktionsverlaufs der oben aufgeführten Größen kommt. Schematisch wird der Sachverhalt in Abb. 2.11 dargestellt.

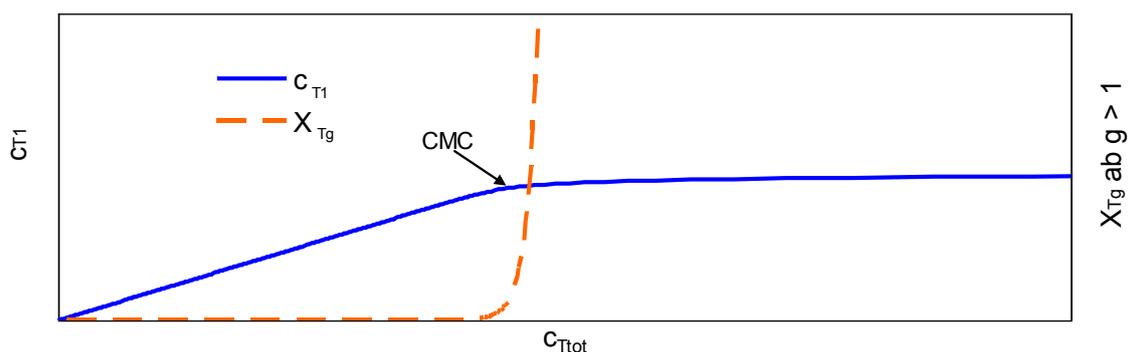


Abb. 2.11: Schematische Darstellung des Funktionsverlaufs von c_{T1} über c_{Ttot} sowie des Funktionsverlaufs der Konzentration der Aggregate X_{Tg} ab $g > 2$ über c_{Ttot} . Abbildung in Anlehnung an Israelachvili [15].

In Abb. 2.12 ist der Funktionsverlauf von X_{Tg} über g schematisch für Tensidkonzentrationen unterhalb und oberhalb sowie bei der CMC dargestellt.

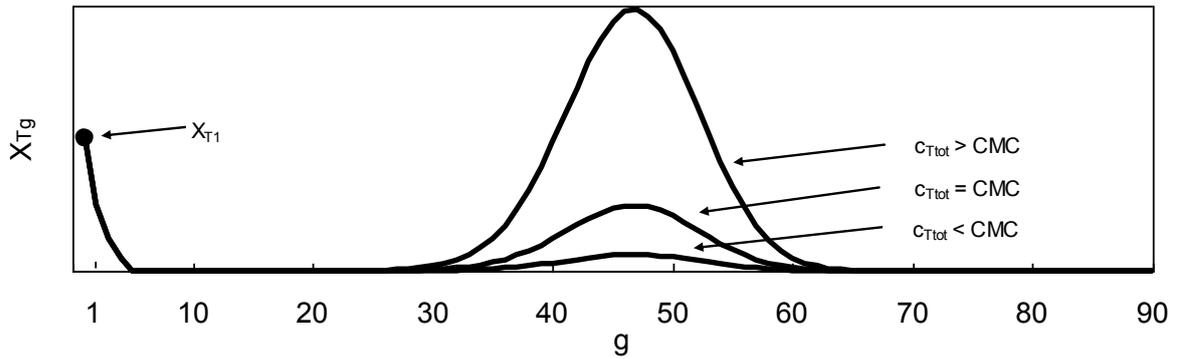


Abb. 2.12: Schematische Darstellung des Funktionsverlauf von X_{Tg} über g bei Werten für c_{Ttot} unterhalb, oberhalb und bei der CMC. Abbildung in Anlehnung an Israelachvili [15].

Es wäre von Vorteil, wenn eine mathematische Definition für die CMC aufgestellt werden könnte, mit der sich die CMC ermitteln lässt, ohne einen Bereich für die CMC angeben zu müssen. Es besteht die Möglichkeit, die CMC mathematisch dort zu definieren, wo der Anteil der monodispersen verteilten Tensidmoleküle gleich dem Anteil an Aggregaten mit einer Aggregationszahl von $g \geq 2$ ist (Gl. 2.61, 50%-Kriterium) [23, 25].

$$\sum_{g=2}^{\infty} gX_{Tg} = X_{T1} \quad \text{bzw.} \quad \sum_{g=1}^{\infty} gX_{Tg} - 2X_{T1} = 0 \quad (2.61)$$

Enders et al. [26] schlagen vor, für die Bestimmung der CMC den Wendepunkt von g_n oder g_w über X_{T1} zu ermitteln (Gl. 2.62).

$$\frac{\partial^2 g_n}{\partial X_{T1}^2} = 0, \quad \frac{\partial^2 g_w}{\partial X_{T1}^2} = 0 \quad (2.62)$$

Nagarajan et al. [23, 25] weisen auch auf die Möglichkeit hin, die Bestimmung der CMC über die Wendepunkte von g_n oder g_w über X_{T1} vorzunehmen, schlagen aber wie in Kap. 2.3 aufgezeigt im Gegensatz zu Enders et al. [26] vor, g_n und g_w erst ab einen g -Wert von $g = 2$ statt von $g = 1$ zu ermitteln. In Abb. 2.13 ist schematisch der Funktionsverlauf von g_n und g_w über X_{T1} dargestellt. Aufgrund der Definition von g_n und g_w muss gelten $g_w \geq g_n$.

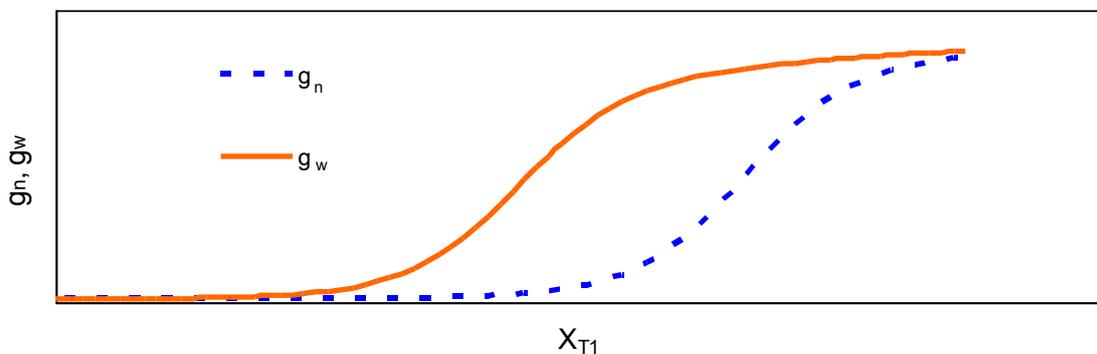


Abb. 2.13: Schematische Darstellung des Funktionsverlaufs von g_n und g_w über g . Abbildung in Anlehnung an Enders et al. [26].

2.3.2 Solubilisierung von Stoffen in wässrigen Tensidlösungen

Für die Beschreibung der Solubilisierung von Stoffen in Mizellen kann das in Kap. 2.3 vorgestellte thermodynamische Mizellbildungsmodell verwendet werden, wenn der zu solubilisierende Stoff als Cotensid aufgefasst werden kann [27]. Unter einem Cotensid ist ein Stoff zu verstehen, der sich erst durch das Vorhandensein eines Tensids wie ein Tensid verhält und in die Aggregatstruktur eingebunden wird. Ein Kotensid kann zu einer Veränderung der CMC eines Tensids und zur Änderung der Aggregatform führen [23, 25, 27].

Die solubilierte Menge eines Stoffes in einer Mizelle hängt vor allem von seiner Polarität ab. Ist der Stoff unpolar, wird er in dem unpolaren Kern einer Mizelle, der im Allgemeinen nur aus Kohlenwasserstoffketten besteht, besser solubilisiert als ein polarer Stoff.

Für eine Beschreibung der Mizellbildung beim Vorhandensein eines Kotensids muss neben der Aggregationszahl g und der Aggregatform auch das Verhältnis α_T von Tensidmolekülen zur Gesamtzahl an Molekülen in einem Aggregat berücksichtigt werden (Gl. 2.63) [27]. In Gl. 2.63 ist g_T die Anzahl der Tensidmoleküle und g_{KT} die Anzahl der Kotensidmoleküle in einem Aggregat mit der Aggregationszahl g .

$$\alpha = \alpha_T = \frac{g_T}{g_T + g_{KT}} = \frac{g_T}{g} \quad \text{mit } g_T + g_{KT} = g \quad (2.63)$$

Alle Beiträge zu $\Delta\mu_g^0$ (Gl. 2.34) sind bei der Betrachtung von Tensid und Kotensid nun auch von der Zusammensetzung α des Aggregats abhängig (Gl. 2.64) [23, 25].

$$\Delta\mu_{g,\alpha}^0 = (\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{tra}} + (\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{def}} + (\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{int}} + (\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{ste}} + (\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{ion}} + (\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{mix}} \quad (2.64)$$

Zusätzlich ist nach Gl. 2.64 ein Mischungsbeitrag $(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{mix}}$ für die Beschreibung des chemischen Potentials $\Delta\mu_{g,\alpha}^0$ notwendig, der den Mischungseffekt der beiden Kohlenwasserstoffketten von Tensid und Kotensid im Aggregatkern berücksichtigt. Überdies ist die Verteilungsfunktion für die gemischten Aggregate $(X_{g,\alpha})$ zusätzlich von der Zusammensetzung α und von dem Anteil an monodispers verteilten Kotensidmolekülen abhängig (Gl. 2.65) [27].

$$X_{g,\alpha} = \exp \left(g \left(\alpha \ln X_{T1} + (1-\alpha) \ln X_{KT1} + 1 - \frac{\Delta\mu_{g,\alpha}^0}{kT} \right) - 1 \right) \quad (2.65)$$

Wie auch bei der Verteilungsfunktion für X_{Tg} weicht die von Nagarajan et al. [23, 25] aufgestellte Verteilungsfunktion für Mischaggregate $X_{g,\alpha}$ (Gl. 2.66) von der nach Enders et al. [27] (Gl. 2.65) ab (Kap. 2.3).

$$X_{g,\alpha} = X_{Tg}^{\alpha} X_{KTg}^{1-\alpha} \exp\left(-\frac{g\Delta\mu_g^0}{kT}\right) \text{ mit } \left(\frac{g\Delta\mu_g^0}{kT}\right) = \left(\frac{\mu_g^0 - g_T\mu_{Tg}^0 - g_{KT}\mu_{KTg}^0}{kT}\right) \quad (2.66)$$

In dieser Arbeit wird die Verteilungsfunktion nach Enders et al. [27] angewendet.

Wie das Tensid (Kap. 2.3), wird auch das Kotensid über die Länge seiner Kohlenwasserstoffkette und die effektive Querschnittsfläche der Kopfgruppe beschrieben. Liegen Tensid und Kotensid gemischt im Verhältnis α in einem Aggregat vor, ergeben sich in Abhängigkeit von α bzw. dem Volumenbruch Φ , Gl. (2.67) mehrere Mischgrößen, die zu berücksichtigen sind [23].

$$\phi = \phi_T = \frac{g_T V_{T,KWK}}{g_T V_{T,KWK} + g_{KT} V_{KT,KWK}} = \frac{\alpha V_{T,KWK}}{\alpha V_{T,KWK} + (1-\alpha) V_{KT,KWK}} \quad (2.67)$$

Das Volumen der unpolaren Kohlenwasserstoffketten von Tensid und Kotensid ($V_{T,KWK}$, $V_{KT,KWK}$) ist unter Vorgabe von n_C mittels Gl. 2.18 bis Gl. 2.20 zu berechnen. Daraus kann das gemittelte Volumen der Kohlenwasserstoffketten $V_{\phi,KWK}$, ermittelt werden (Gl. 2.68) [27].

$$V_{\phi,KWK} = \phi V_{T,KWK} + (1-\phi) V_{KT,KWK} \quad (2.68)$$

Mit $V_{\phi,KWK}$ ist nach Gl. 2.69 das Volumen des unpolaren Aggregatkerns berechenbar [27].

$$V_{\text{Agg},\phi} = g V_{\phi,KWK} \quad (2.69)$$

Die gemittelte Kohlenwasserstoffkettenlänge ist über Gl. 2.70 bestimmbar, wobei für Tensid und Kotensids die Längen $l_{T,KWK}$ und $l_{KT,KWK}$ über Gl. 2.24 zu berechnen sind [27].

$$l_{KWK,\alpha} = \alpha l_{T,KWK} + (1-\alpha) l_{KT,KWK} \quad (2.70)$$

Mit Gl. 2.71 kann die gemittelte effektive Querschnittsfläche der Kopfgruppe $a_{p,\alpha}$ berechnet werden [27].

$$a_{p,\alpha} = \alpha a_{p,T} + (1-\alpha) a_{p,KT} \quad (2.71)$$

Nach Nagarajan et al. [24] ist weiterhin zu beachten, dass bei unterschiedlicher Länge von $l_{T,KWK}$ und $l_{KT,KWK}$ Packungsbedingungen für eine Kugel zu berücksichtigen sind. So kann r_K nicht jeden Wert $r_K < l_{T,KWK}$ annehmen, wenn gilt $l_{T,KWK} > l_{KT,KWK}$. Dies kann am Beispiel für $l_{T,KWK} > r_K > l_{KT,KWK}$ aufgezeigt werden. In diesem Fall kann der innere Teil des

Aggregatkerns nicht mehr vom Kotensid eingenommen werden ($r_K - l_{KT,KWK}$). Damit eine Kugel mit r_K dennoch existieren kann, muss eine Mindestmenge an Tensid mit einer Kohlenwasserstoffkettenlänge $l_{T,KWK}$ vorhanden sein. Dies ist der Fall, wenn:

$$r_K \leq \phi l_{T,KWK} + (1 - \phi) l_{KT,KWK} \quad (2.72)$$

gilt [25].

Nach Bestimmung der geometrischen Gemischgrößen sind die einzelnen Beiträge für $\Delta\mu_{g,\alpha}^0$ (Gl. 2.64) berechenbar.

Nachfolgend werden die Gleichungen zur Ermittlung der einzelnen Beiträge für $\Delta\mu_{g,\alpha}^0$ bei Vorhandensein von Kugel- und Ellipsenaggregaten, wie sie von Enders et al. [27] angewendet wurden, vorgestellt. Für $(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{tra}$ gilt [27]:

$$\left(\frac{\Delta\mu_{g,\alpha}^0}{kT} \right)_{tra} = \alpha \left(\frac{\Delta\mu_{Tg}^0}{kT} \right)_{tra} + (\alpha - 1) \left(\frac{\Delta\mu_{KTg}^0}{kT} \right)_{tra}, \quad (2.73)$$

wobei $(\Delta\mu_{Tg}^0/kT)_{tra}$ und $(\Delta\mu_{KTg}^0/kT)_{tra}$ durch Vorgabe von $n_C = n_{T,C}$ bzw. $n_C = n_{KT,C}$ nach Gl. 2.37 zu bestimmen sind.

$(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{def}$ ist mittels Gl. 2.74 zu berechnen [27]:

$$\left(\frac{\Delta\mu_{g,\alpha}^0}{kT} \right)_{def} = \frac{9P\pi^2}{80} \left[\alpha \frac{r_K}{N_T L^2} + (1 - \alpha) \frac{Q^2}{N_{KT} L^2} \right] \quad (2.74)$$

$Q = r_K$ für $r_K \leq l_{T,KWK}, l_{KT,KWK}$
 $Q = l_{KT,KWK} = N_{KT} L$ für $l_{T,KWK} \geq r_K l_{KT,KWK}$

$(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{int}$ wird über Gl. 2.75 bestimmt [27].

$$\left(\frac{\Delta\mu_{g,\alpha}^0}{kT} \right)_{int} = \frac{\phi_T \sigma_{w,T} + (1 - \phi_T) \sigma_{w,KT}}{kT} \left(a_{Agg} - (\alpha a_{p,T} - (1 - \alpha) a_{p,KT}) \right). \quad (2.75)$$

$(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{str}$ ergibt sich aus Gl. 2.76 mit a_{Agg} der spezifischen Oberfläche des unpolaren Aggregatkerns bezogen auf die Aggregatzahl g [27].

$$\left(\frac{\Delta\mu_{g,\alpha}^0}{kT} \right)_{str} = -\ln \left(1 - \frac{\alpha a_{p,T} + (1 - \alpha) a_{p,KT}}{a_{Agg}} \right). \quad (2.76)$$

Für den ionischen Beitrag $(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{ion}$ ist zu berücksichtigen, ob:

- A) zwei ionische Tenside mit gleicher Ladung,
- B) zwei ionische Tenside mit entgegengesetzter Ladung,
- C) ein ionisches und ein nichtionisches oder ein zwitterionisches Tensid

vorliegen. Der Parameter s ist nach Nagarajan et al. [25] für Mizellen, die aus Tensid und Kotensid bestehen, mittels Gl. 2.77 zu berechnen. Mit dem Index „ion“ (Gl. 2.77 bis Gl. 2.80 [25]) wird kenntlich gemacht, dass der betreffende Parameter nur für die Berechnung des ionischen Beitrags zu berechnen ist.

$$s = e^2 / \varepsilon_0 \varepsilon_r W \kappa a_{\text{Agg},\delta,\text{ion}} kT \quad (2.77)$$

Für den Fall A gilt:

$$a_{\text{Agg},\delta,\text{ion}} = a_{\text{Agg},\delta} \text{ und } \delta_{\text{ion}} = \alpha \delta_T + (1 - \alpha) \delta_{\text{KT}} \text{ sowie } \alpha_{\text{ion}} = 1 \quad (2.78)$$

und für Fall B gilt:

$$a_{\text{Agg},\delta,\text{ion}} = \frac{a_{\text{Agg},\delta}}{\alpha_{\text{ion}}} \text{ und } \delta_{\text{ion}} = \alpha \delta_T + (1 - \alpha) \delta_{\text{KT}} \text{ sowie } \alpha_{\text{ion}} = |\alpha_T - \alpha_{\text{KT}}| \quad (2.79)$$

sowie für den Fall C gilt:

$$a_{\text{Agg},\delta,\text{ion}} = \frac{a_{\text{Agg},\delta}}{\alpha_{\text{ion}}} \text{ und } \delta_{\text{ion}} = \delta_T \text{ sowie } \alpha_{\text{ion}} = \alpha_T. \quad (2.80)$$

Sind die Parameter in Gl. 2.78 bis Gl. 2.80 festgelegt und s (2.77) berechnet, kann nach Gl. 2.47 $(\Delta\mu_{g,\alpha}^0)_{\text{ion}}$ bestimmt werden.

3 Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden die vier Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure verwendet. Sie wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen Polarität ausgewählt. Als Trägermaterial wurde Polystyren mit einer Molmasse von 70000 g/mol benutzt. Polystyren wurde bereits als Trägermaterial bei Lösungsmittelverdampfungsprozessen eingesetzt [1, 5, 39, 40, 42, 52, 53] (Kap. 2.1.3.1) und ist somit prinzipiell geeignet, Wirkstoffformulierungen herzustellen. Es wurden die ionischen Tenside Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB, kationisch) und Natriumdodecylsulfat (engl.: sodium dodecyl sulfate, SDS, anionisch) verwendet. Zu diesen Tensiden sind Stoffdaten vorhanden, die für die Beschreibung der Mizellbildung mittels eines thermodynamischen Modells benötigt werden [25].

Zur Analyse der Solubilisierung der Wirkstoffe in wässrigen Tensidlösungen und der Beladung von Polystyrenproben mit den oben aufgeführten Wirkstoffen kamen Methoden der UV-VIS-Spektroskopie, FT-IR-Spektroskopie, HPLC und GC zum Einsatz.

3.1 Chemikalien

In diesem Kapitel werden alle verwendeten Chemikalien aufgeführt.

3.1.1 Wirkstoffe

Wirkstoffe sind nach [54] biologisch-aktive Verbindungen, die in geringen Konzentrationen biochemische und physiologische Prozesse in Lebewesen qualitativ und/oder quantitativ im Sinne einer Aktivierung oder Hemmung beeinflussen. Es gibt körpereigene und körperfremde Wirkstoffe. Körpereigene Wirkstoffe sind u. a. Vitamine und Hormone. Zu den körperfremden Wirkstoffen gehören z. B. Pestizide und Herbizide.

3.1.1.1 Farnesol

Farnesol (lat. *Acacia farnesiana*) weist nach [54] einen blumigen Geruch auf und ist ein dreifach ungesättigter Sesquiterpenalkohol. Farnesol wird als Duftstoff bei Kosmetika und als

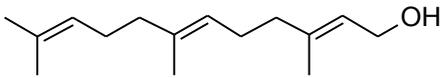
antibakterieller Wirkstoff verwendet [55]. Nach Paul et al. [56] zeigt Farnesol zudem eine schwache antimykotische Wirkung. Nach einem japanischen Patent von Hiroyuki et al. [57] kann Farnesol auch als Pestizid gegen Schaben eingesetzt werden.

Farnesol weist vier Stereoisomere auf [58]:

- 2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-, (E,E)-,
- (2Z, 6Z)-Farnesol,
- 2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-, (z,e)-,
- (2E, 6Z)-Farnesol.

Nach der GESTIS-Stoffdatenbank [59] wird Farnesol hinsichtlich des Gefahrenpotenzials als eine schwer entzündliche Flüssigkeit charakterisiert.

Das für die Versuche verwendete Farnesol wurde von Merck Chemicals, Deutschland, bezogen und bildet eine Mischung aus Isomeren mit einer Reinheit von 97 %, Artikelnr.: 8185700025. In Tab. 3.1 sind, soweit nicht anderes gekennzeichnet, Stoffdaten aus dem Datenblatt für Farnesol von Merck Chemicals aufgeführt [60].

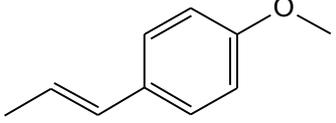
Synonym	3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol
Summenformel	C ₁₅ H ₂₆ O
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	4602-84-0
Molare Masse [g/mol]	222,37
Dichte (20 °C/ 4 °C) [g/cm ³]	0,886 – 0,888
Zündtemperatur [°C]	240
Flammpunkt [°C]	zwischen 55 und 100
Siedepunkt [°C]	155 – 157 bei 16 hPa
Aggregatzustand (20 °C)	flüssig
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	6000
Löslichkeit in Wasser (25 °C) [w]	1,2 · 10 ⁻⁵ [61]

Tab. 3.1: Stoffdaten zu Farnesol aus [60] entnommen, soweit nicht anders gekennzeichnet.

3.1.1.2 trans-Anethol

Trans-Anethol stellt eine farblose, nach Anis riechende Substanz dar [62]. Anethol ist der Hauptbestandteil von Anisöl, kommt außerdem im Estragon- und Fenchelöl vor und wird in der Parfümerie und Likörfabrikation sowie aufgrund seiner schleimlösenden Wirkung als

Hustenmittel verwendet [54]. In Anisöl liegt z. B. der Gehalt an trans-Anethol zwischen 85 – 90 % [62]. Der Stoff neigt unter Einfluss von Licht, Sauerstoff und Metallen zur Autoxidation [62]. Trans-Anethol wurde mit einer Reinheit von 99 % von Sigma-Aldrich erworben, Artikelnr.: 117870. Nachfolgend sind, soweit nicht anders angezeigt, Eigenschaften von trans-Anethol aus dem Datenblatt von Sigma-Aldrich aufgeführt [63].

Synonyme	4-Propenyl-anisol, trans-1-Methoxy-4-(1-propenyl)benzol
Summenformel	C ₁₀ H ₁₂ O
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	4180-23-8
Molare Masse [g/mol]	148,20
Dichte (25 °C) [g/cm ³]	0,988
Schmelztemperatur [°C]	20-21
Flammpunkt [°C]	91
Siedepunkt [°C]	234-237
Aggregatzustand (20 °C)	fest
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	3200 [64]
Löslichkeit in Wasser	praktisch unlöslich in Wasser [59]

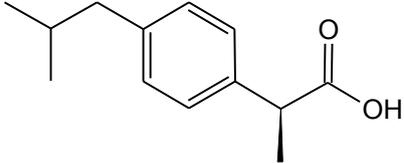
Tab. 3.2: Stoffdaten zu trans-Anethol aus [63] entnommen, soweit nicht anders gekennzeichnet.

3.1.1.3 Ibuprofen

Der Wirkstoff Ibuprofen wird laut Higgins et al. [65] zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen, Arthritis und Fieber verwendet. Ibuprofen wird meist als racematisches (rac-Ibuprofen) Gemisch aus den Enantiomeren (S)-(+)-Ibuprofen und (R)-(-)-Ibuprofen eingesetzt. Jedoch ist pharmakologisch nur das Enantiomer (S)-(+)-Ibuprofen wirksam, Geisslinger [66]. Von Geisslinger [66] wurde die Wirkungsweise von (S)-(+)-Ibuprofen und rac-Ibuprofen in tierischen und menschlichen Organismen ausführlich untersucht. Eine Zusammenfassung von Stoffeigenschaften und Löslichkeiten von rac-Ibuprofen ist in Hassanein et al. [61] zu finden. Nach Higgins et al. [65] ist Ibuprofen in Wasser bei niedrigen pH-Werten schlecht löslich, hingegen gut in Alkoholen. Dies wird auch durch Manrique et al. [67] bestätigt. Hier wurde die Löslichkeit von Ibuprofen in Wasser, Ethanol und Mischungen

aus diesen beiden Lösungsmitteln untersucht. Die Löslichkeit von Ibuprofen in Aceton und Dichlormethan wurde von Aragon et al. [68] untersucht. Diese beiden Lösungsmittel sind für die Anwendung beim Lösungsmittelverdampfungsprozess besonders interessant, da sie leicht flüchtig sind.

Für die Versuche wurde (S)-(+)-Ibuprofen von Sigam-Aldrich erworben. Die Reinheit beträgt mindestens 99 %, Artikelnr.: 58635. In Tab. 3.3 sind Stoffdaten aus dem Datenblatt für (S)-(+)-Ibuprofen von Sigam-Aldrich sowie weitere Stoffdaten aufgeführt.

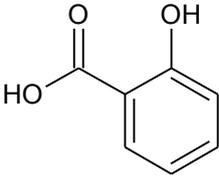
Synonyme	(2S)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure, Dexibuprofen
Summenformel	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Chemische Struktur (S)-(+)-Ibuprofen	
CAS-Nummer	51146-56-6
Molare Masse [g/mol]	206,28
Schmelztemperatur [°C]	52
Aggregatzustand (20 °C)	fest
pK _S (rac-Ibuprofen)	4,45 [69] 4,5 [65]
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	810 [70]
Löslichkeit in Wasser (25 °C) [mg/ml]	1,0 bei pH-Wert = 6 und < 0,1 bei pH-Wert = 1 [65]
Löslichkeit in Dichlormethan (25 °C) [mol/mol]	0,276 [68]

Tab. 3.3: Stoffdaten zu Ibuprofen aus [71] entnommen, soweit nicht anders gekennzeichnet.

3.1.1.4 Salicylsäure

Salicylsäure stellt das älteste chem. definierte, nicht steroidale Antirheumatikum dar (Einführung 1875). Es zeigt neben schmerzstillenden auch fiebersenkende und entzündungshemmende Eigenschaften [72]. Die Löslichkeit in Wasser liegt im Vergleich zu den untersuchten Wirkstoffen Farnesol, trans-Anethol und Ibuprofen höher und beträgt bei 20 °C 0,21 mol/mol [73]. Daten zur Löslichkeit von Salicylsäure in fünf weiteren Lösungsmitteln im Temperaturbereich von 10 - 50 °C werden von Nordström et al. [73] aufgeführt.

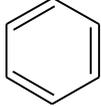
In Tab. 3.4 sind Eigenschaften der verwendeten Salicylsäure, die von Sigma-Aldrich bezogen (Artikelnr.: S5922) wurde und eine Reinheit von $\geq 99\%$ aufweist, dargestellt.

Synonyme	2-Hydroxybenzoesäure, 2-Hydroxybenzol-carbonsäure
Summenformel	$C_7H_6O_3$
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	69-72-7
Molare Masse [g/mol]	138,12
Dichte (20 °C) [g/cm ³]	1,443
Schmelztemperatur [°C]	158-161
Flammpunkt [°C]	157
Siedepunkt [°C]	211
Aggregatzustand (20 °C)	fest
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	891 [59]
Löslichkeit in Wasser (20 °C) [mol/mol]	0,21 ± 0,01 [73]
Löslichkeit in Ethanol (20 °C) [mol/l]	1

Tab. 3.4: Stoffdaten zu Salicylsäure aus [74] entnommen, soweit nicht anders gekennzeichnet.

3.1.2 Trägermaterial: Polystyren

Polystyren findet vielfältige Anwendung, z. B. wird es in Form von expandiertem Polystyren (Styropor) als Dämmstoff und als Verpackungsmaterial eingesetzt und ist auch für Lebensmittelverpackungen zugelassen [75]. Zudem gibt es eine Vielzahl an Literatur, bei denen Polystyren als Trägermaterial für Wirkstoffe untersucht wurde [1, 5, 39, 40, 42, 52, 53]. Polystyren mit einer Molmasse von ca. 70000 g/mol wurde von Sigma-Aldrich geliefert, Artikelnr.: 81409. In Tab. 3.5 sind einige Eigenschaften des verwendeten Polystyrens aufgeführt.

Synonyme	Polystyren, Poly(1-phenylethan-1,2-diyl), PS
Summenformel (Styrol)	C ₈ H ₈
Chemische Struktur	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}} \right]_n$ 
CAS-Nummer	9003-53-6
M _n [g/mol]	≈ 64000-71000 (chargenabhängig)
M _w /M _n	≈ 1.02

Tab. 3.5: Stoffdaten zu Polystyren [76].

3.1.3 Lösungsmittel

Nachfolgend sind die Lösungsmittel aufgeführt, die für den Lösungsmittelverdampfungsprozess und für die Analyse der beladenen Polystyrenpartikel Verwendung fanden.

3.1.3.1 Dichlormethan

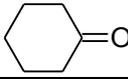
Bei allen Beladungsversuchen mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses fand Dichlormethan als Lösungsmittel Verwendung. Dichlormethan weist nach Merck [77] eine niedrige Verdampfungszahl von 1,9 auf. Dies bedeutet nach DIN 53246 [78], dass Dichlormethan unter standardisierten Bedingungen ca. halb so schnell verdampft wie Diethylether. Für Essigsäure-n-butylester liegt zum Vergleich die Verdampfungszahl bei 11 [79]. Dichlormethan wurde von Sigma-Aldrich (Artikelnr.: 66749) mit einer Reinheit von $\geq 99,5\%$ und einem Wassergehalt von $\leq 0,005\%$ bezogen. Weitere Stoffeigenschaften von Dichlormethan sind in Tab. 3.6 aufgeführt.

Synonyme	Methylenchlorid, Methylenchlorid
Summenformel	CH ₂ Cl ₂
Chemische Struktur	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$
CAS-Nummer	75-09-2
Molare Masse [g/mol]	84,93
Dichte (25 °C) [g/ml]	1,325
Schmelztemperatur [°C]	-97
Zündtemperatur [°C]	556,1
Dampfdruck (20 °C) [hPa]	470,9
Siedepunkt [°C]	39,8 - 40
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	1600
Löslichkeit in Wasser (25 °C) [w]	gering löslich

Tab. 3.6: Stoffdaten zu Dichlormethan [80].

3.1.3.2 Cyclohexanon

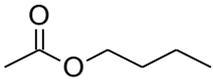
Cyclohexanon wurde zum Auflösen von mit Farnesol beladenen Polystyrenpartikeln und anschließender Konzentrationsbestimmung mittels GC verwendet. Das Lösungsmittel wurde bei Merck Chemicals Germany bezogen und zeigte eine Reinheit von $\geq 99.0\%$ (Artikelnr.: 1028882500). Stoffdaten zu Cyclohexanon sind in Tab. 3.7 aufgelistet.

Synonyme	Pimelinketon, Anon [81]
Summenformel	C ₆ H ₁₀ O
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	108-94-1
Molare Masse [g/mol]	98,14
Dichte (20 °C/ 4 °C) [g/cm ³]	0,95
Schmelztemperatur [°C]	-31
Zündtemperatur [°C]	430
Flammpunkt [°C]	44
Siedepunkt [°C]	156
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	1540
Löslichkeit in Wasser (25 °C) [g/l]	80

Tab. 3.7: Stoffdaten zu Cyclohexanon aus [82] entnommen, sofern nicht anders angeben.

3.1.3.3 Essigsäure-n-butylester

Die mit trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure beladenen Polystyrenpartikel wurden für eine Analyse (UV-VIS- bzw. FT-IR-Spektroskopie) des Wirkstoffgehaltes in Essigsäure-n-butylester aufgelöst. Die verwendete Essigsäure-n-butylester weist eine Reinheit von $\geq 99,5\%$ auf und wurde von der Carl Roth GmbH + CO. KG erworben. In Tab. 3.8 sind Stoffeigenschaften von Essigsäure-n-butylester aufgelistet.

Synonyme	n-Butylacetat, Butylacetat
Summenformel	$C_6H_{12}O_2$
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	123-86-4
Molare Masse [g/mol]	116,16
Dichte (20 °C) [g/cm ³]	0,88
Schmelztemperatur [°C]	-76
Zündtemperatur [°C]	370
Flammpunkt [°C]	25
Siedepunkt [°C]	124-128
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	10768
Löslichkeit in Wasser (20 °C) [g/l]	7

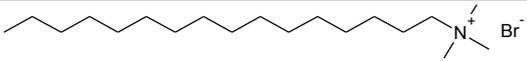
Tab. 3.8: Stoffdaten zu Essigsäure-n-butylester [83].

3.1.4 Tenside

Beim untersuchten Lösungsmittelverdampfungsprozess kamen zwei ionische Tenside zum Einsatz, zum einen das kationische Tensid Cetyltrimethylammoniumbromid (CATB) und zum anderen das anionische Tensid Natriumdodecylsulfat (engl.: sodium dodecyl sulfate, SDS).

3.1.4.1 Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)

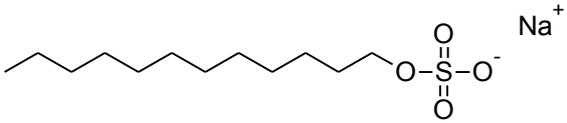
Das kationische Tensid CTAB findet vielfältige Verwendung. Wegen seiner desinfizierenden Eigenschaften wird CTAB z. B. in Kosmetikprodukten sowie bei der Sanitärreinigung angewendet [59]. Das von Sigam-Aldrich (Artikelnr.: 52365) erworbene CTAB hatte eine Reinheit von $\geq 99,0\%$. Einige Eigenschaften des Tensids sind in Tab. 3.9 aufgeführt.

Synonyme	CTAB, Hexadecyltrimethylammoniumbromid (HTAB), Palmityltrimethylammoniumbromid
Summenformel	$C_{19}H_{42}BrN$
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	57-09-0
Molare Masse [g/mol]	364,45
CMC in Wasser (20-25 °C) [mmol/l]	1
Mittlere Aggregationszahl	170
Schmelztemperatur [°C]	248 - 251
Flammpunkt [°C]	244
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	410
Löslichkeit in Wasser (20 °C) [g/l]	36,4

Tab. 3.9: Stoffdaten zu Cetyltrimethylammoniumbromid [84].

3.1.4.2 Natriumdodecylsulfat (SDS)

SDS ist ein anionisches Tensid und findet in der Reinigungsindustrie, in der Lebensmittelindustrie sowie in der Pharmaindustrie Anwendung [85]. Es wurde von Sigam-Aldrich (Artikelnr.: L6026) erworben und weist eine Reinheit von $\geq 99,0\%$ auf. In Tab. 3.10 sind einige Eigenschaften von SDS aufgelistet.

Synonyme	SDS, Dodecylsulfat-Natriumsalz
Summenformel	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3\text{Na}$
Chemische Struktur	
CAS-Nummer	151-21-3
Molare Masse [g/mol]	288,38
CMC in Wasser (20-25 °C) [mmol/l]	7-10
Mittlere Aggregationszahl	62
Schmelztemperatur [°C]	204-207
Flammpunkt [°C]	10
LD 50 oral (Ratte) [mg/kg]	1288
Löslichkeit in Wasser (20 °C) [mol/l]	0,1 bzw. 150 g/l

Tab. 3.10: Stoffdaten zu Natriumdodecylsulfat [86].

3.2 Analysemethoden

Für jeden Wirkstoff bzw. jedes Stoffsystem mussten geeignete Analysemethoden gesucht werden, um die Solubilisierung in wässrigen SDS-Lösungen sowie die Beladung von Polystyrenpartikeln bestimmen zu können. Das jeweils angewendete Messprinzip und die dazugehörigen Methodenparameter werden kurz aufgeführt und die daraus resultierenden Kalibrierungsgeraden vorgestellt sowie diskutiert.

Die maximale Solubilisierung von Farnesol in wässrigen SDS-Lösungen wurde mittels einer HPLC-Methode bestimmt. Für die Bestimmung der maximalen Solubilisierung von trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure in wässrigen SDS-Lösungen kamen UV-VIS-Methoden zum Einsatz. Polystyrenpartikel, die mit Farnesol beladen wurden, konnten nach Auflösen in Cyclohexanon mittels einer GC-Methode hinsichtlich ihres Farnesolgehaltes analysiert werden. Mit Ibuprofen beladene Polystyrenpartikel wurden in Essigsäure-n-butylester aufgelöst und mit einer FT-IR-Methode untersucht. Die Beladung von Polystyrenpartikeln mit trans-Anethol und Salicylsäure wurde mittels einer UV-VIS-Methode bestimmt, wobei Essigsäure-n-butylester als Lösungsmittel zum Einsatz kam.

Für die Kalibrierungsgeraden wurde zuerst eine Ausgangslösung aus Lösungsmittel und Wirkstoff hergestellt und aus dieser durch Verdünnung die jeweiligen Kalibrierungsproben

erstellt. Die Ausgangslösungen wurden mit der Hand geschüttelt und bei 25 °C mindestens 24 Stunden gelagert, bevor daraus die Kalibrierungsproben eingewogen werden konnten. Bei Ibuprofen wurden die Kalibrierungsproben zudem mittels eines Magnetrührers über mindestens 24 Stunden gerührt. Inwieweit sich die Messwerte der Kalibrierungsproben linear mit der Konzentration ändern, wird über das Bestimmtheitsmaß R^2 der Kalibrierungsgeraden angegeben. Zur Bestimmung der Genauigkeit der Kalibrierungsgeraden wurde der Massenanteil der verwendeten Kalibrierungsproben mittels der erstellten Kalibrierungsgeraden erneut ermittelt und die Abweichung zum berechneten Einwaagewert bestimmt. Auf diese Weise kann ein mittlerer prozentualer Fehler für den gesamten Gültigkeitsbereich der Kalibrierungsgeraden angegeben werden. Die Einwaage der Proben erfolgte für Mengen unter 50 g auf einer Präzisionswaage^I mit einer Genauigkeit von $\pm 0,0002$ g. Alle Mengen über 50 g wurden über eine Waage^{II} mit einer Genauigkeit von $\pm 0,02$ g eingewogen. Für die Kalibrierung wurden die Proben dreimal gemessen und der Mittelwert bestimmt. Bei der Berechnung der Massenanteile wurde die Ungenauigkeit bei der Einwaage berücksichtigt und mittels einer Fehlerfortpflanzungsberechnung die signifikante Nachkommastelle für den berechneten Massenanteil bestimmt.

3.2.1 UV-VIS Spektroskopie

Die UV-VIS-Spektroskopie (engl.: UV: ultraviolet, VIS: visible) wurde in dieser Arbeit für die Bestimmung der maximalen Solubilisierung von trans-Anethol, Ibuprofen, und Salicylsäure in wässrigen SDS-Lösungen verwendet. Zudem konnte durch Auflösen von beladenen Polystyrenproben in Essigsäure-n-butylester der Gehalt an trans-Anethol und Salicylsäure mittels einer UV-VIS-Methode bestimmt werden.

Die Spektroskopie beruht darauf, dass sich eine Änderung der Quantenzahl eines Moleküls durch Absorption von Lichtquanten ergibt [87], wobei jeder Stoff die elektromagnetische Strahlung unterschiedlich stark absorbiert. Im sichtbaren und ultravioletten Wellenlängenbereich können die Valenzelektronen eines Moleküls angeregt werden. Dieses Verhalten macht eine Detektierung einzelner Stoffe mittels eines UV-VIS-Spektrometers

^I Mettler-Toledo GmbH, D-35353 Giessen, Modell: AE50 DealtaRange

^{II} Satorius AG, D-37075 Göttingen, Modell: LC6200S

möglich. Der übliche Wellenlängenbereich für UV-VIS-Spektrometer liegt zwischen 190 bis 1100 nm¹. Für die Analyse fand in dieser Arbeit ein Doppelstrahl-UV-VIS-Spektrometer Verwendung. In Abb. 3.1 ist die Funktionsweise des verwendeten Doppelstrahl-UV-VIS-Spektrometers schematisch dargestellt [88].

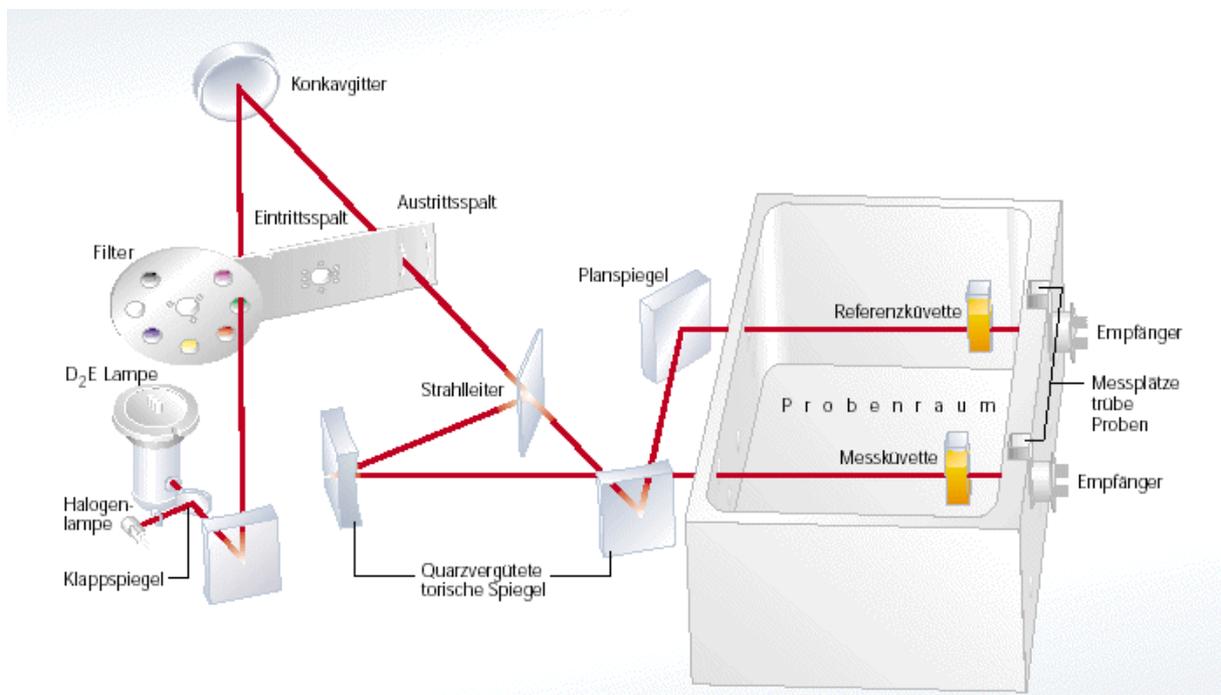


Abb. 3.1: Schematische Darstellung der Funktionsweise eines Doppelstrahl-UV-VIS-Spektrometers der Firma Analytik-Jena, Modell Specord 200 [88].

Als elektromagnetische Strahlungsquellen dienen eine Deuteriumlampe (UV-Bereich) sowie eine Halogenlampe (VIS-Bereich und naher Infrarotbereich). Über ein Spiegelsystem wird die elektromagnetische Strahlung durch einen Filter geleitet und über ein Konkavgitter ein monochromatischer Strahl weitergeleitet. Dieser monochromatische Strahl wird über ein weiteres Spiegelsystem in zwei Strahlen aufgeteilt, die parallel zueinander in den Probenraum des UV-VIS-Spektrometers eintreten. Dort trifft ein Strahl auf eine Referenzküvette und der andere auf die Messküvette. Nach Austritt der beiden Strahlen aus den Küvetten treffen diese auf Detektoren, die die Intensität der beiden Strahlen bestimmen. Über einen Vergleich der beiden Intensitäten kann auf die Transmission bzw. die Extinktion E_1 und somit auf die Konzentration eines Stoffes in der Messküvette geschlossen werden.

In Abb. 3.2 ist der Strahlengang durch die beiden Küvetten schematisch dargestellt.

¹ Der sichtbare Bereich endet für das menschliche Auge ab ca. 800 nm.

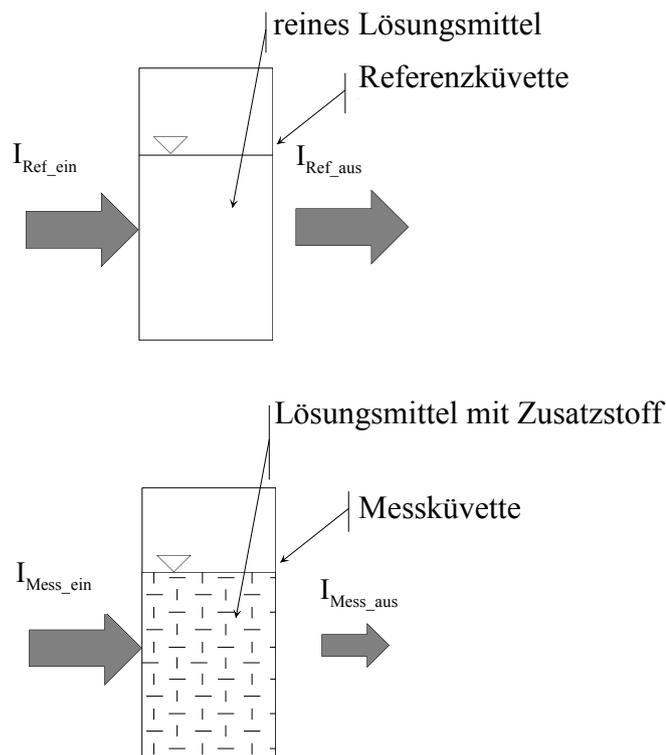


Abb. 3.2: Schematische Darstellung der Änderung der Intensität I zweier elektromagnetischer Strahlen beim Durchdringen zweier unterschiedlich befüllter Küvetten.

Die Referenzküvette, die beispielsweise nur mit reinem Lösungsmittel A gefüllt ist, wird vom Referenzstrahl mit der Intensität $I_{\text{Ref_ein}}$ angestrahlt. Die Messküvette enthält neben dem Lösungsmittel A zusätzlich den zu detektierenden Stoff B und wird vom Messstrahl mit der Intensität $I_{\text{Mess_ein}}$ angestrahlt. Bei Wahl einer geeigneten Wellenlänge kommt es in der Messküvette zu einer Verringerung der Intensität $I_{\text{Mess_aus}}$ in Abhängigkeit von der Konzentration des Stoffes B, während die Intensität $I_{\text{Ref_aus}}$ des Referenzstrahls durch die Referenzküvette nur sehr gering geschwächt wird. Über die unterschiedlich starke Transmission der elektromagnetischen Strahlung durch die beiden Proben kann die Konzentration des zu analysierenden Stoffes in der Lösung mittels des Bouguer-Lambert-Beer'schen Gesetzes bestimmt werden [89], das meist nur als Lambert-Beer'sches Gesetz bezeichnet wird. Nach diesem Ansatz gilt (Gl. 3.1), dass die Änderung der Intensität $-dI$ (Schwächung) einer elektromagnetischen Strahlung abhängig von der eingehenden elektromagnetischen Strahlung I , der Änderung der durchstrahlten Schichtdicke dx und einer von der Wellenlänge abhängigen Proportionalitätskonstante $k(\lambda)$ bestimmt werden kann.

$$-dI = k(\lambda)I dx \quad (3.1)$$

Die Proportionalitätskonstante $k(\lambda)$ kann auch als Produkt aus einer weiteren Proportionalitätskonstante $\chi(\lambda)$ und der Konzentration c des in der Probe enthaltenen Stoffes aufgefasst werden. Damit folgt aus Gl. 3.1 Gl. 3.2.

$$-dI = \chi(\lambda) c I dx \quad (3.2)$$

Über eine Trennung der Variablen I und x und eine Integration über die Eingangsintensität I_0 bis zur Ausgangsintensität I der elektromagnetischen Strahlung sowie der Dicke d der Küvette ergibt sich Gl. 3.3

$$\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = -\chi(\lambda) c d \quad (3.3)$$

Das Verhältnis (I/I_0) wird als Transmission bezeichnet. Eine Überführung von Gl. 3.3 in den dekadischen Logarithmus führt zu der Gl. 3.4.

$$\log\left(\frac{I_0}{I}\right) = 0,4343\chi(\lambda) c d \quad (3.4)$$

Der Term $\log(I_0/I)$ wird als Extinktion E_1 bezeichnet und das Produkt 0.4343χ als dekadischer Extinktionskoeffizient ε . Aus diesen Größen folgt das Lambert-Beer'sche Gesetz:

$$E_1 = \varepsilon(\lambda) c d \quad (3.5)$$

Nach Gl. 3.5 ergibt sich für die Extinktion eine Geradengleichung, die eine Steigung von $\varepsilon(\lambda) d$ aufweist. Häufig wird statt der Extinktion die Absorption A_1 verwendet. Sie ergibt sich aus Gl. 3.6.

$$A_1 = 1 - E_1 \quad (3.6)$$

Das verwendete Doppelstrahl-UV-VIS-Spektrometer stammt von der Firma Analytik Jena AG und trägt die Bezeichnung SPECORD 200. Für die Messung standen quadratische Quarzglasküvetten der Firma Hellma Optik GmbH Jena (Artikelnr. 104B-QS, Schichtdicke = 10 mm) zur Verfügung. Die Messküvette wurde in einem temperierbaren Küvettenhalter bei 25 °C positioniert, um ein Abkühlen der Probe während der Messung zu vermeiden. Vor dem Start zu jeder Messreihe wurde zum Abgleich der Detektoren eine Referenzmessung durchgeführt. Hierfür wurden jeweils leere Küvetten in beide Strahlengänge gestellt und das Spektrum aufgenommen. Dieses Spektrum wird vom Gerät gespeichert und bei allen weiteren Messungen vom Messspektrum abgezogen. Nach der Aufnahme des Referenzspektrums sollten bei einer weiteren Messung mit den beiden leeren Küvetten Absorbenswerte von näherungsweise null (Werte $< 0,002 A_1$) über das gesamte Spektrum angezeigt werden. War dies der Fall, wurde in dem Mess-Strahlengang die zu

analysierende Probe positioniert und im zweiten Strahlengang die leere Küvette aus der Referenzmessung belassen. Für alle untersuchten Proben wurden folgende Methodenparameter verwendet (Tab. 3.11).

Parameter	Wert
Messmodus	Schrittbetrieb
Spaltbreite	2 nm
Schrittweite	0,5 nm
Integrationszeit	0,1 s

Tab. 3.11: Methodenparameter für die UV-VIS-Analyse von trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure in SDS-Lösungen und Essigsäure-n-butylester.

Die für die Analyse ausgewählten Peaks bzw. Peakflächen liegen alle unterhalb von 310 nm und damit im ultravioletten Wellenlängenbereich.

3.2.1.1 Kalibrierungsgeraden für die Bestimmung der Solubilisierung von Wirkstoffen

3.2.1.1.1 trans-Anethol

Die Ausgangslösung wurde mit einem Massenanteil an trans-Anethol von $(4,84 \pm 0,08) \times 10^{-5}$ und einer SDS-Konzentration von $(31,9 \pm 0,2)$ mmol/l eingewogen. Die Massenanteile der Kalibrierungsproben und die dazugehörigen Unsicherheiten aufgrund der Einwaageungenauigkeit sowie die Messwerte und die ermittelten Standardabweichungen (s) zu den Messwerten sind in Tab. 3.12 aufgeführt.

Nr.	trans-Anethol $w \times 10^{-5}$	Δ trans-Anethol $w \times 10^{-7}$	Δ trans-Anethol w in %	Peakhöhe [AU]	s Peakhöhe [AU] $\times 10^{-3}$	rel. s Peakhöhe in %
1	0,295	0,5	1,7	0,324	0,6	0,2
2	0,517	0,8	1,5	0,584	0	0,0
3	1,00	2	2,0	1,101	0,6	0,1
4	1,43	2	1,4	1,600	2	0,1
5	1,74	3	1,7	2,010	2	0,1
6	1,99	3	1,5	2,226	9	0,4

Tab. 3.12: Werte für die Kalibrierung von trans-Anethol in wässriger SDS-Lösung unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakhöhe ist der Mittelwert aus drei Messungen und wurde bei 260 nm ermittelt.

Im Mittel liegt die rel. Standardabweichung für die Peakhöhe bei 0,14 %. Den höchsten Wert weist sie für die Kalibrierungsprobe Nr. 6 mit 0,4 % auf. Die durch die Einwaage bedingte Ungenauigkeit der Massenanteile der Kalibrierungsproben beträgt mit den Werten aus Tab. 3.12 gemittelt 1,6 %.

In Abb. 3.3 sind die UV-VIS-Spektren der Kalibrierungsproben aus Tab. 3.12 im Bereich von 225 bis 325 nm abgebildet. Es ist eine deutliche Abhängigkeit der Peakhöhe vom trans-Anethol Massenanteil bei 260 nm zu erkennen. Die Kalibrierung für trans-Anethol wurde bei dieser Wellenlänge durchgeführt.

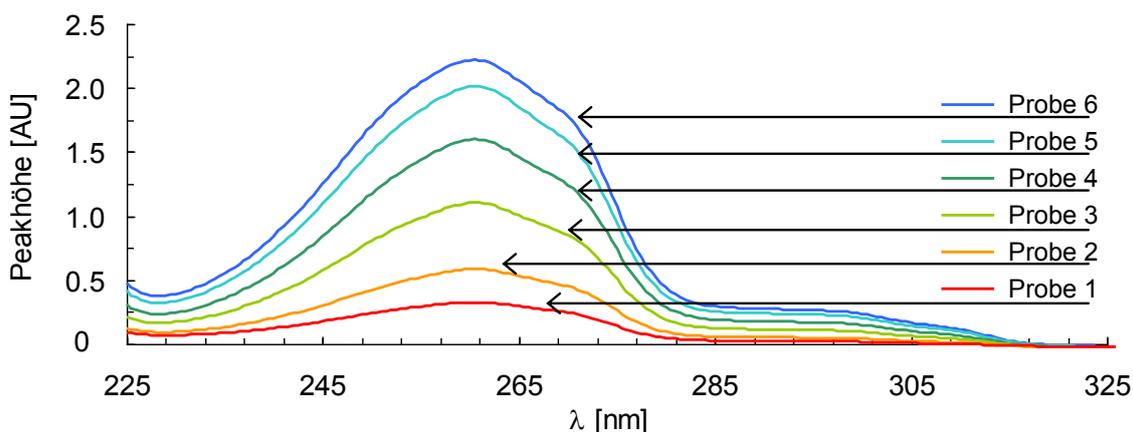


Abb. 3.3: UV-VIS-Spektren der Kalibrierungsproben (Tab. 3.12) für trans-Anethol in wässriger SDS-Lösung.

Die Kalibrierungsgerade für das System ist in Abb. 3.4 aufgeführt.

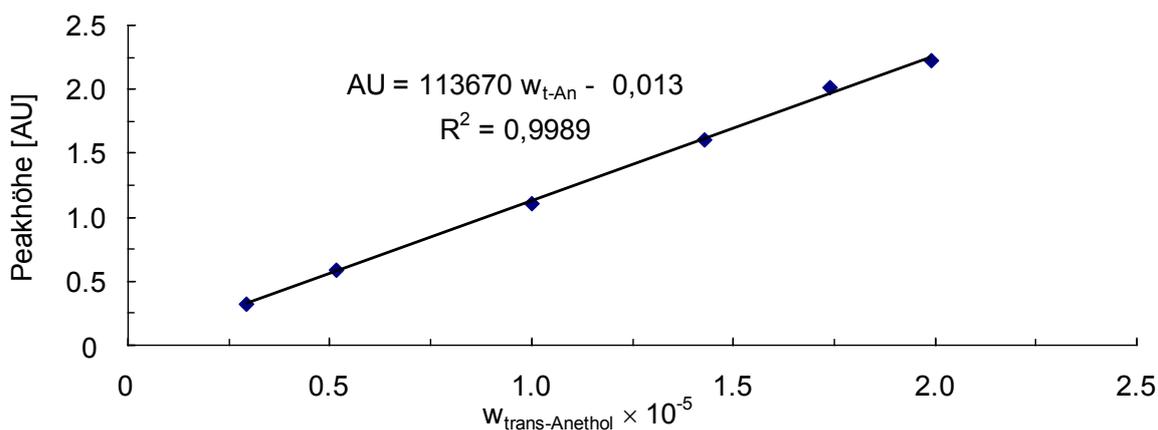


Abb. 3.4: Mittels UV-VIS-Methode bei 260 nm erstellte Kalibrierungsgerade für die Bestimmung des Massenanteils an trans-Anethol in wässriger SDS-Lösung.

Das Bestimmtheitsmaß der Kalibrierungsgeraden beträgt $R^2 = 0,9989$. In Tab. 3.13 werden die Massenanteile der eingewogenen Kalibrierungsproben mit den berechneten Massenanteilen unter Anwendung der Kalibrierungsgeraden verglichen.

Nr.	Massenanteil trans-Anethol (eingewogen) $w \times 10^{-5}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakhöhe $w \times 10^{-5}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	0,295	0,280	-5,1
2	0,517	0,510	-1,4
3	1,00	0,960	-4,0
4	1,43	1,40	-2,1
5	1,74	1,76	1,1
6	1,99	1,95	-2,0

Tab. 3.13: Ermittlung der prozentualen Abweichung bei Bestimmung der Massenanteile an trans-Anethol in einer SDS-Lösung über die nach Abb. 3.4 ermittelte Kalibrierungsgerade.

Gemittelt ergibt sich mit den Werten aus Tab. 3.13 eine Genauigkeit für die Kalibrierungsgeraden von $\pm 2,6$ %.

3.2.1.1.2 Salicylsäure

Die Ausgangslösung für die Kalibrierungsgerade wurde aus einer wässrigen SDS-Lösung mit einer Konzentration von $(31,9 \pm 0,2)$ mmol/l hergestellt und hatte einen Massenanteil an Salicylsäure von $(1,22 \pm 0,04) \times 10^{-3}$. In Tab. 3.14 sind die Massenanteile der Kalibrierungsproben und die Messwerte aus der UV-VIS-Messung aufgeführt.

Nr.	Salicylsäure $w \times 10^{-5}$	Δ Salicylsäure $w \times 10^{-6}$	Δ Salicylsäure w in %	Peakhöhe [AU]	s Peakhöhe [AU]	rel. s Peak- höhe in %
1	2,21	0,7	3,1	0,557	0,0015	0,3
2	3,1	1	3,1	0,761	0,0006	0,1
3	4,4	1	3,1	1,071	0,0012	0,1
4	5,9	2	3,1	1,439	0,0026	0,2
5	7,2	2	3,1	1,752	0,0040	0,2

Tab. 3.14: Werte für die Kalibrierung von Salicylsäure in wässriger SDS-Lösung unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakhöhe ist der Mittelwert aus drei Messungen bei einer Wellenlänge von 298 nm.

Der Mittelwert der rel. Standardabweichung für die gemessenen Peakhöhen liegt bei 0,2 %. Der Massenanteil der Proben wurde mit einem Fehler von 3,1 % erstellt. Dieser Fehler überwiegt signifikant gegenüber dem Messfehler bei der Aufnahme der Spektren. Mit den Kalibrierungsproben aus Tab. 3.14 ergeben sich im Bereich von 265 bis 345 nm die folgenden Spektren am UV-VIS-Spektrometer (Abb. 3.5):

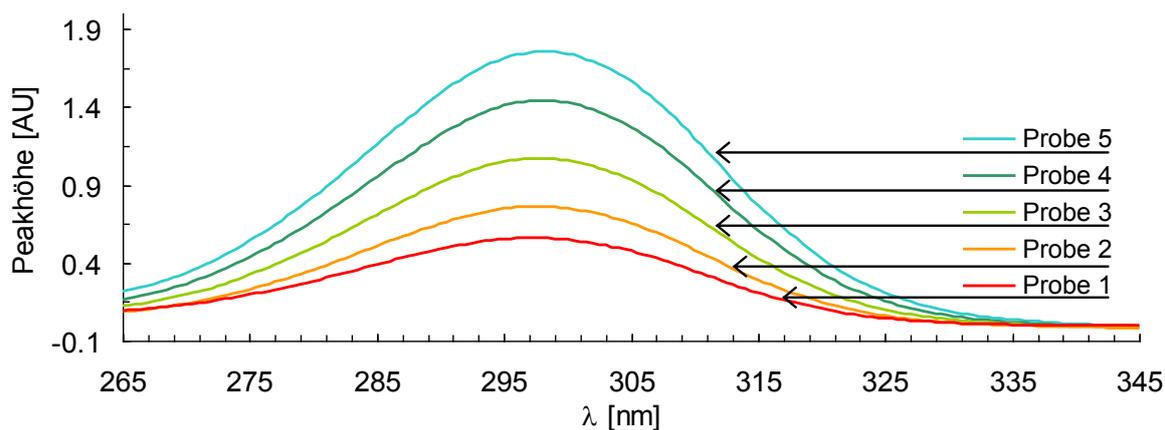


Abb. 3.5: UV-VIS-Spektren der Kalibrierungsproben (Tab. 3.14) für Salicylsäure in wässriger SDS-Lösung.

Alle Proben weisen in Abhängigkeit vom Salicylsäureanteil bei 298 nm unterschiedlich hohe Maxima auf. Die Kalibrierungsgerade für dieses System wurde bei 298 nm ermittelt und ist in Abb. 3.6 dargestellt.

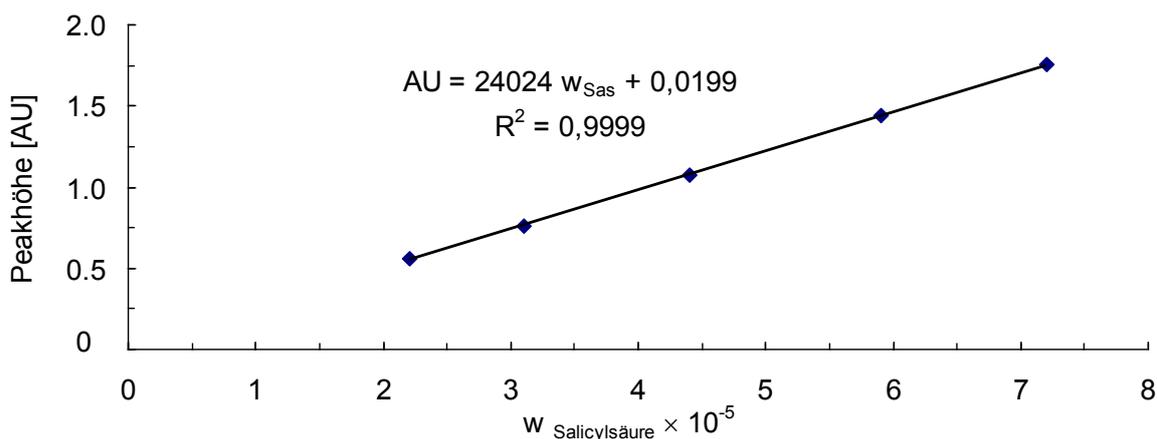


Abb. 3.6: Mittels UV-VIS-Methode bei 298 nm erstellte Kalibrierungsgerade für die Bestimmung des Massenanteils an Salicylsäure in wässrigen SDS-Lösungen.

Die Kalibrierungsgerade weist ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,9999$ auf. Ein Vergleich der Massenanteile der eingewogenen Kalibrierungsproben mit den über die Kalibrierungsgerade bestimmten Massenanteilen der Kalibrierungsproben wird in Tab. 3.15 durchgeführt.

Nr.	Massenanteil Salicylsäure (eingewogen) $w \times 10^{-5}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakhöhe $w \times 10^{-5}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	2,21	2,23	0,9
2	3,1	3,0	-3,2
3	4,4	4,3	-2,3
4	5,9	5,9	0,0
5	7,2	7,2	0,0

Tab. 3.15: Ermittelte prozentuale Abweichung bei Bestimmung der Massenanteile an Salicylsäure in einer SDS-Lösung über die in Abb. 3.6 ermittelte Kalibrierungsgerade.

Es überwiegt der Einwaagefehler von 3,1 % für den Massenanteil der Kalibrierungsproben gegenüber dem mittleren Fehler für die Kalibrierungsgeraden nach Tab. 3.15 mit $\pm 1,3$ % und somit beträgt die Genauigkeit der Kalibrierungsgerade im Mittel ebenfalls $\pm 3,1$ %.

3.2.1.1.3 Ibuprofen

Im Gegensatz zur UV-VIS-Methode für den Nachweis von trans-Anethol und Salicylsäure in wässrigen SDS-Lösungen kommt es bei Ibuprofen bei einer konstanten Konzentration an Wirkstoff in unterschiedlichen SDS-Lösungen zu einer leichten Verschiebung des Peakmaximums mit steigender SDS-Konzentration hin zu kleineren Wellenlängen. Zudem wurden auch bei gleichen Ibuprofenanteilen in unterschiedlichen SDS-Konzentrationen leichte Unterschiede bei der Peakhöhe festgestellt, sodass für jede zu untersuchende SDS-Konzentration eine separate Kalibrierungsgerade erstellt werden musste. Es wurde jeweils das Peakmaximum zwischen 221,5 und 219,5 nm ausgewertet. Die Messdaten für Ibuprofen sind im Rahmen einer Masterarbeit am Fachgebiet für Thermodynamik und Thermische Verfahrenstechnik an der TU Berlin entstanden [90]. Die Ausgangslösungen für die Erstellung der Kalibrierungsgeraden werden in Tab. 3.16 aufgelistet.

Nr.	Konz. an SDS [mmol/l]	Δ SDS [mmol/l]	Ibuprofen $w \times 10^{-5}$	Δ Ibuprofen $w \times 10^{-7}$	Δ Ibuprofen w [%]
1	0	0	1,29	6	4,6
2	4,0	0,02	1,29	7	5,4
3	7,9	0,04	2,16	9	4,2
4	11,9	0,06	2,16	9	4,2
5	16,0	0,08	2,22	9	4,1
6	23,9	0,1	3,02	9	2,9
7	31,7	0,2	2,99	9	3,0

Tab. 3.16: Ausgangslösungen zur Erstellung der Kalibrierungsgeraden für Ibuprofen in Wasser und wässrigen SDS-Lösungen.

Der prozentuale Fehler für den Massenanteil an Ibuprofen kommt dadurch zustande, dass vor allem bei niedrigen SDS-Konzentrationen sehr geringe Mengen an Ibuprofen eingewogen werden mussten, damit es zu keiner Ausbildung einer festen Ibuprofen-Phase in der Ausgangslösung kommt. Die Einwaage von Ibuprofen erfolgte über die Ermittlung der Massendifferenzen (Gewicht des Behältnisses, das mit Ibuprofen gefüllt ist, nach und vor der Zugabe von Ibuprofen). Somit ergibt sich nach den Gesetzen zur Fehlerfortpflanzung mit der verwendeten Waage eine Ungenauigkeit von $\pm 0,0003$ g. Diese Ungenauigkeit macht sich umso mehr bemerkbar, je geringer die absolut eingewogene Menge an Ibuprofen für die zu erstellende Ausgangslösung ist. In Tab. 3.17 sind alle Kalibrierproben, die durch Verdünnen der Ausgangslösungen (Tab. 3.16) erstellt und mittels UV-VIS-Methode vermessen wurden, aufgeführt.

3. Material und Methoden

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	λ [nm]	Ibu $w \times 10^{-5}$	Δ Ibu $w \times 10^{-7}$	Δ Ibu w in %	Peakhöhe [AU]	s Peakhöhe [AU] $\times 10^{-4}$	rel. s Peakhöhe in %
1	0	221,5	1,29	6	4,7	0,582	1	0,0
2			1,03	5	4,6	0,445	5	0,1
3			0,69	3	4,6	0,308	4	0,1
4			0,49	2	4,6	0,216	1	0,0
5			0,30	1	4,6	0,141	1	0,1
6	4,0	221,5	1,29	7	5,4	0,596	1	0,0
7			1,03	6	5,7	0,459	1	0,0
8			0,69	4	5,7	0,323	2	0,1
9			0,50	3	5,7	0,234	3	0,1
10			0,30	2	5,7	0,145	7	0,5
11	7,9	221,5	0,49	2	4,2	0,199	0	0,0
12			0,99	4	4,2	0,417	1	0,0
13			1,45	6	4,2	0,593	2	0,0
14			1,96	8	4,2	0,776	1	0,0
15	11,9	221,5	2,16	9	4,2	0,870	9	0,1
16			1,00	4	4,2	0,530	8	0,2
17			1,49	6	4,2	0,690	30	0,4
18			2,00	8	4,2	0,837	1	0,0
19			1,68	7	4,2	0,746	7	0,1
20	16,0	221,5	2,22	9	4,1	0,873	2	0,0
21			0,99	4	4,1	0,461	40	0,9
22			1,49	6	4,1	0,625	8	0,1
23			2,04	8	4,1	0,818	8	0,1
24	23,9	220,5	3,02	9	3,0	1,106	5	0,0
25			2,52	7	2,9	0,960	3	0,0
26			1,96	6	2,9	0,792	9	0,1
27			1,47	4	2,9	0,588	8	0,1
28			1,08	3	2,9	0,452	1	0,0
29	31,7	219,5	2,99	9	3,0	1,118	20	0,2
30			0,99	3	3,0	0,433	1	0,0
31			1,49	5	3,0	0,591	4	0,1
32			1,96	6	3,0	0,797	4	0,1
33			2,48	8	3,0	0,964	4	0,0

Tab. 3.17: Werte für die Kalibrierung von Ibuprofen in wässrigen SDS-Lösungen unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakhöhe ist der Mittelwert aus drei Messungen. Messwerte aus [90], Ibu = Ibuprofen.

In Abb. 3.7 ist exemplarisch der Verlauf der Spektren für die Proben zur Kalibrierung von Ibuprofen in einer 23,9 mmol/l SDS-Lösung dargestellt. Die Verläufe der restlichen

Kalibrierungsproben unterscheiden sich bis auf eine leichte Verschiebung des Peak-Maximums zu niedrigeren Wellenlängen mit steigender SDS-Konzentration nicht wesentlich und werden daher nicht separat aufgeführt. Für SDS-Lösungen mit einer Konzentration von 0 bis 16 mmol/l lag das Peakmaximum bei 221,5 nm, für 23,9 mmol/l bei 220,5 nm und für 31,7 mmol/l bei 219,5 nm.

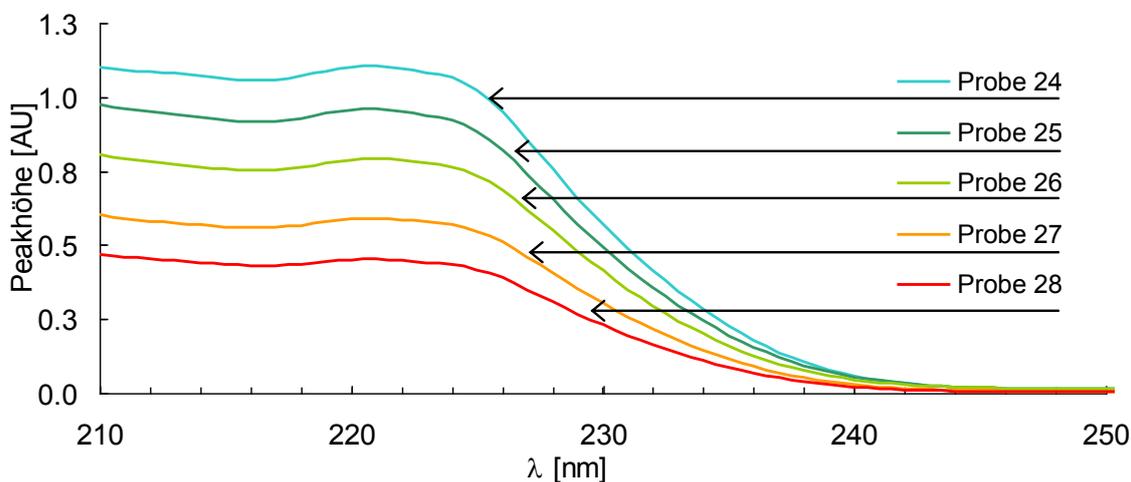


Abb. 3.7: UV-VIS-Spektren der Kalibrierungsproben für Ibuprofen in wässriger 23,9 mmol/l SDS-Lösung. Probenbezeichnung nach Tab. 3.17.

Der prozentuale Fehler bei der Messung der Absorptionswerte fällt mit weniger als 1 % deutlich geringer aus gegenüber dem Fehler aufgrund der Einwaage der Proben und kann damit vernachlässigt werden. In Abb. 3.8 sind alle Messwerte zu den Kalibrierungsproben abgebildet. Mittels Fehlerbalken werden die prozentualen Abweichungen der Massenanteile aus Tab. 3.17 aufgeführt.

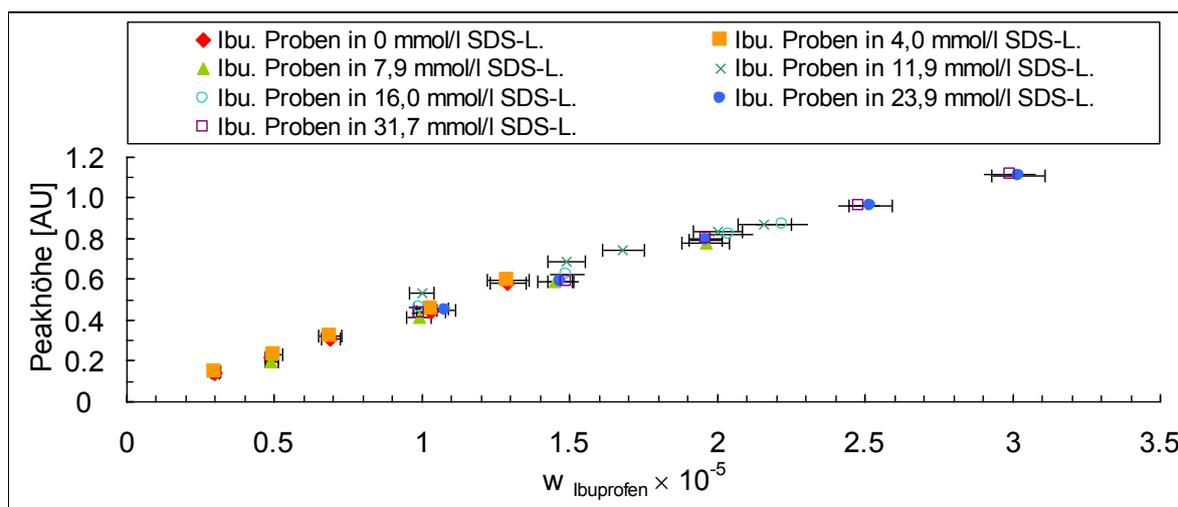


Abb. 3.8: Mittels UV-VIS Spektroskopie für die Erstellung von Kalibrierungsgeraden analysierte Ibuprofen-Proben in unterschiedlichen SDS-Lösungen (Tab. 3.17). Es wurde jeweils das Peakmaximum ausgewertet. Für die Proben von 0 bis 16 mmol/l SDS entspricht dies $\lambda = 221,5$ nm, bei 23,9 mmol/l $\lambda = 220,5$ nm und bei 31,7 mmol/l $\lambda = 219,5$ nm.

Mit den Daten aus Tab. 3.17 ergeben sich nach Gl. 3.7

$$AU = m_1 w_{ibu} + b \quad (3.7)$$

folgende Parameter für die Kalibrierungsgeraden (Tab. 3.18):

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	m_1 [AU/[w]]	b [AU]	R^2 [-]
1	0	44134	0,003	0,9977
2	3,99	44891	0,009	0,9981
3	7,89	39134	0,018	0,9979
4	11,94	29532	0,243	0,9960
5	15,99	33724	0,126	0,9997
6	23,9	33974	0,097	0,9951
7	31,8	34885	0,089	0,9960

Tab. 3.18: Parameter der Kalibrierungsgeraden (Gl. 3.7) für Ibuprofen in Wasser und wässrigen SDS-Lösungen.

In Tab. 3.19 werden die Massenanteile der eingewogenen Kalibrierungsproben mit den berechneten Massenanteilen verglichen.

3. Material und Methoden

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	Massenanteil Ibuprofen (eingewogen) $w \times 10^{-5}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakhöhe $w \times 10^{-5}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	0	1,29	1,31	1,6
2		1,03	1,00	-2,9
3		0,69	0,69	0,0
4		0,49	0,48	-2,0
5		0,30	0,31	3,3
6	4,0	1,29	1,30	0,8
7		1,03	1,00	-2,9
8		0,69	0,69	0,0
9		0,50	0,50	0,0
10		0,30	0,30	0,0
11	7,9	0,49	0,46	-6,1
12		0,99	1,02	3,0
13		1,45	1,46	0,7
14		1,96	1,93	-1,5
15	11,9	2,16	2,12	-1,9
16		1,00	0,97	-3,0
17		1,49	1,51	1,3
18		2,00	2,00	0,0
19		1,68	1,70	1,2
20	16,0	2,22	2,21	-0,5
21		0,99	0,990	0,0
22		1,49	1,47	-1,3
23		2,04	2,05	0,5
24	23,9	3,02	2,96	-2,0
25		2,52	2,53	0,4
26		1,96	2,04	4,1
27		1,47	1,44	-2,0
28		1,08	1,04	-3,7
29	31,7	2,99	2,94	-1,7
30		0,99	0,980	-1,0
31		1,49	1,43	-4,0
32		1,96	2,02	3,1
33		2,48	2,50	0,8

Tab. 3.19: Ermittelte prozentuale Abweichung bei Bestimmung der Massenanteile an Ibuprofen in SDS-Lösungen über die nach Tab. 3.18 ermittelten Kalibrierungsgeraden.

Wie aus einem Vergleich von Tab. 3.17 mit Tab. 3.19 hervorgeht, ist bei fast allen Proben die prozentuale Abweichung der berechneten Massenanteile zu den eingewogenen Massenanteilen geringer als die prozentuale Unsicherheit bei der Bestimmung der Massenanteile über die Einwaage der Proben. Nur für die Proben 11, 26, 28, 31 und 32 in Tab. 3.17 und Tab. 3.19 ergibt sich eine etwas größere Abweichung. Somit ist bei Ibuprofen der Fehler aufgrund der Einwaageunsicherheit für die Genauigkeit der Kalibrierungsgerade maßgeblich.

3.2.1.2 Kalibrierungsgeraden zur Bestimmung der Beladung von Polystyren mit Wirkstoffen

Die Beladung von Polystyrenpartikeln mit den Wirkstoffen trans-Anethol und Salicylsäure konnte über eine UV-VIS-Methode nachgewiesen werden. Hierzu wurden beladene Polystyrenpartikel in Essigsäure-n-butylester aufgelöst und die Probe mit denselben Methoden-Parametern, wie sie für die Bestimmung der maximalen Solubilisierung verwendet wurden (Tab. 3.11), analysiert. Das Verhältnis von beladener Polystyrenmenge zum Lösungsmittel Essigsäure-n-butylester lag jeweils unter 0,0022. Bei diesen Verhältnissen konnte kein Einfluss der Polystyrenmenge auf die analysierten Peaks festgestellt werden.

3.2.1.2.1 trans-Anethol

Die Ausgangslösung zeigte einen Massenanteil von $(7,17 \pm 0,01) \times 10^{-3}$ trans-Anethol in Essigsäure-n-butylester. In Tab. 3.20 sind alle Massenanteile der Kalibrierungsproben mit den dazugehörigen Messwerten und mittleren Fehlern aufgelistet.

Nr.	trans-Anethol $w \times 10^{-4}$	Δ trans-Anethol $w \times 10^{-6}$	Δ trans-Anethol w in %	Peakfläche [AU nm]	s Peakfläche [AU nm] $\times 10^{-3}$	rel. s Peakfläche in %
1	1,02	1	1,0	2,611	2	0,1
2	1,290	0,4	0,3	3,233	4	0,1
3	1,69	1	0,6	4,277	2	0,0
4	2,11	1	0,5	5,233	9	0,2
5	2,49	1	0,4	6,040	30	0,4

Tab. 3.20: Werte für die Kalibrierung von trans-Anethol in Essigsäure-n-butylester unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakfläche ist der Mittelwert aus drei Messungen und wurde zwischen den Wellenlängen 305 und 308 nm ermittelt.

Die rel. Standardabweichung liegt für alle Proben unter 0,5 %. Der mittlere Fehler des Massenanteils der Kalibrierungsproben befindet sich bei 0,6 %. Die mit diesen Proben aufgenommenen UV-VIS-Spektren sind im Bereich von 290 bis 330 nm in Abb. 3.9 dargestellt. Im Bereich von ca. 300 bis 310 nm ist eine signifikante Abhängigkeit des Spektrums vom trans-Anethol Anteil zu erkennen. Es wurde die Peakfläche von 305 bis 308 nm für die Kalibrierungsgerade ausgewertet.

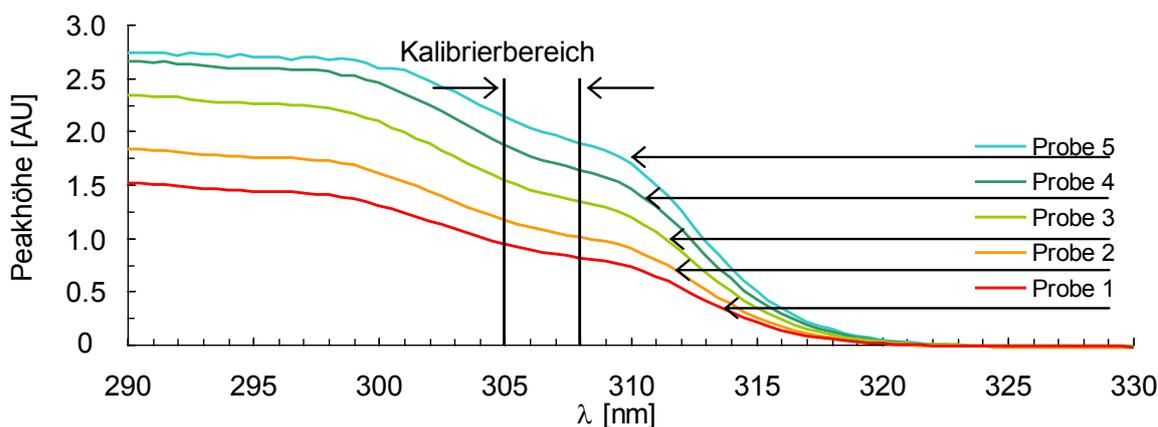


Abb. 3.9: UV-VIS-Spektren der Kalibrierungsproben aus Tab. 3.20 für trans-Anethol in Essigsäure-n-butylester.

In Abb. 3.10 ist die Kalibrierungsgerade für das System abgebildet.

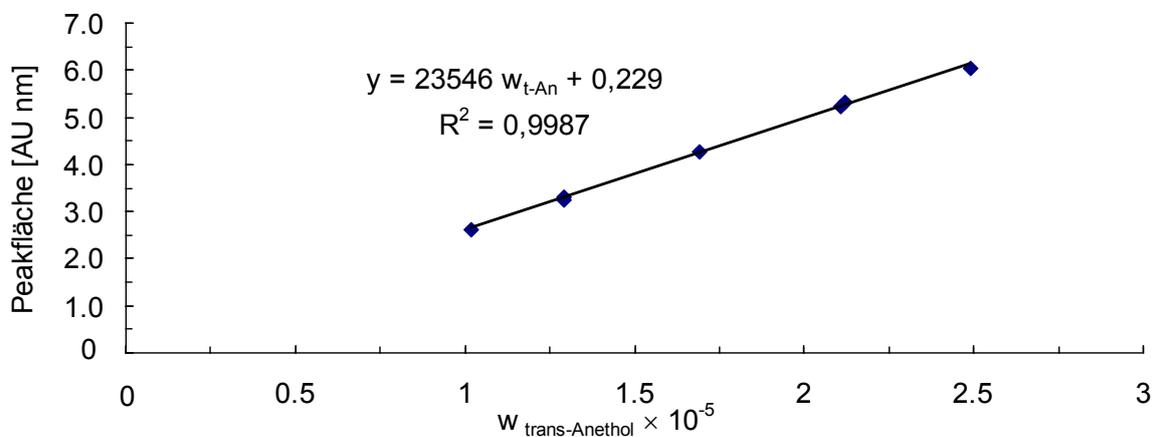


Abb. 3.10: Mittels UV-VIS-Methode zwischen 305 und 308 nm erstellte Kalibrierungsgerade für die Bestimmung des Massenanteils an trans-Anethol in Essigsäure-n-butylester.

Ein Vergleich zwischen den eingewogenen Massenanteilen und den über die Kalibrierungsgerade ermittelten Massenanteilen wird in Tab. 3.21 vorgenommen.

Nr.	Massenanteil trans-Anethol (eingewogen) $w \times 10^{-4}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakhöhe $w \times 10^{-4}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	1,29	1,28	1,2
2	2,11	2,13	0,7
3	1,02	1,01	0,9
4	2,49	2,47	0,9
5	1,69	1,72	1,7

Tab. 3.21: Ermittlung der prozentualen Abweichung bei Bestimmung der Massenanteile an trans-Anethol in Essigsäure-n-butylester über die nach Abb. 3.10 ermittelte Kalibrierungsgerade.

Aus Tab. 3.21 ergibt sich für die Kalibrierungsgerade gemittelt eine Genauigkeit von $\pm 1,1$ %.

3.2.1.2.2 Salicylsäure

Die Ausgangslösung wies einen Massenanteil an Salicylsäure von $(3,411 \pm 0,007) \times 10^{-3}$ in Essigsäure-n-butylester auf. Alle Massenanteile zu den Kalibrierungsproben und die dazugehörigen Messwerte sind in Tab. 3.22 aufgeführt.

Nr.	Salicylsäure $w \times 10^{-5}$	Δ Salicylsäure $w \times 10^{-7}$	Δ Salicylsäure w in %	Peakhöhe [AU nm]	s Peakhöhe [AU nm] $\times 10^{-3}$	rel. s Peak- höhe in %
1	1,08	1	0,9	0,291	0,00	0,0
2	2,59	1	0,4	0,650	0,00	0,0
3	3,45	2	0,6	0,875	0,6	0,1
4	4,53	2	0,4	1,155	0,6	0,1
5	6,00	2	0,3	1,518	3	0,2

Tab. 3.22: Werte für die Kalibrierung von Salicylsäure in Essigsäure-n-butylester unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakhöhe ist der Mittelwert aus drei Messungen und wurde bei der Wellenlänge 307,5 nm ermittelt.

Der mittlere Fehler beträgt für den Massenanteil 0,5 % und die Messwerte weisen eine rel. Standardabweichung von $\leq 0,2$ % auf. Die Spektren zu den Proben 1 bis 5 sind im Bereich von 300 bis 350 nm in Abb. 3.11 abgebildet. Es wurde die Peakhöhe bei 307,5 nm für die Kalibrierungsgerade ausgewertet.

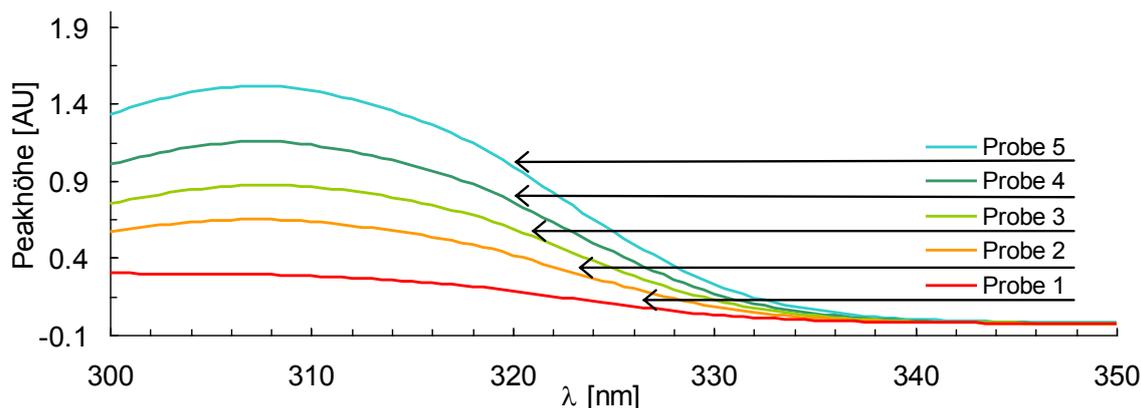


Abb. 3.11: UV-VIS-Spektren der Kalibrierungsproben für Salicylsäure in Essigsäure-n-butylester.

Mit den Werten aus Tab. 3.22 ergibt sich die in Abb. 3.12 dargestellte Kalibrierungsgerade.

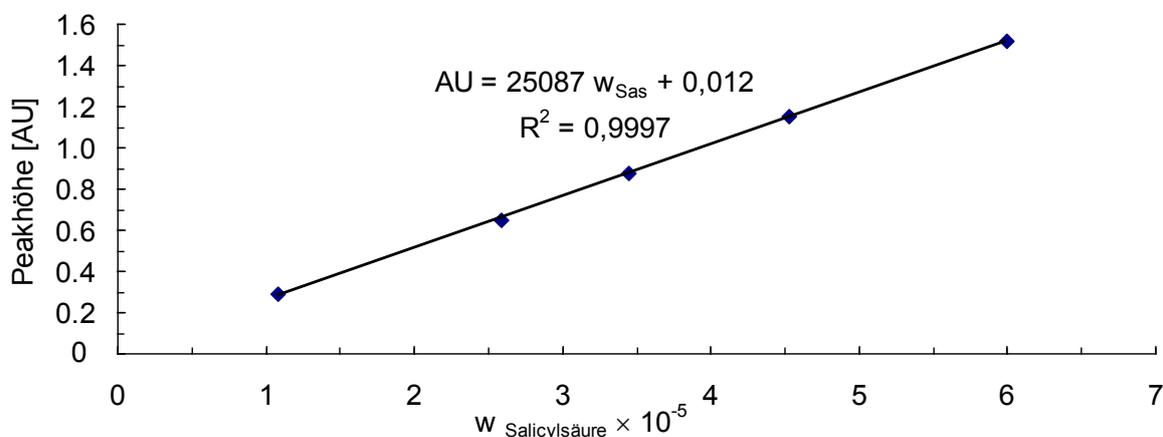


Abb. 3.12: Mittels UV-VIS-Methode bei 307,5 nm erstellte Kalibrierungsgerade für die Bestimmung des Massenanteils an Salicylsäure in Essigsäure-n-butylester.

Die Kalibrierungsgerade weist ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,9997$ auf. In Tab. 3.23 werden die Massenanteile der eingewogenen Proben mit denen, die aus der Berechnung über die Kalibrierungsgerade ermittelt wurden, verglichen.

Nr.	Massenanteil Salicylsäure (eingewogen) $w \times 10^{-5}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakhöhe $w \times 10^{-5}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	1,08	1,11	2,8
2	2,59	2,54	-1,9
3	3,45	3,44	-0,3
4	4,53	4,55	0,4
5	6,00	6,00	0,0

Tab. 3.23: Ermittlung der prozentualen Abweichung bei Bestimmung der Massenanteile an Salicylsäure in Essigsäure-n-butylester über die nach Abb. 3.10 ermittelte Kalibrierungsgerade.

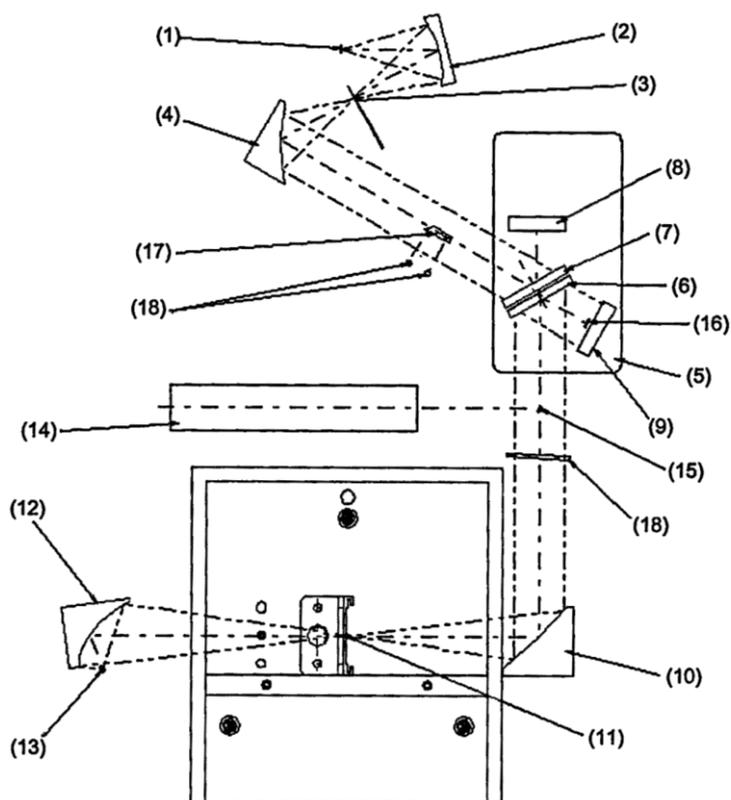
Mit den Werten aus Tab. 3.23 ergibt sich ein mittlerer prozentualer Fehler der Kalibrierungsgeraden von 1,4 %.

3.2.2 FT-IR-Spektroskopie

Die FT-IR-Spektroskopie wurde in dieser Arbeit angewendet, um die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen nachzuweisen.

Die FT-IR-Spektroskopie (FT = Fourier-Transformations, IF = Infrarot) stellt eine Interferenzmethode dar. Dabei wird im Unterschied zu anderen spektroskopischen Methoden mittels eines Interferometers ein Interferogramm erzeugt und unter Anwendung einer Fourier-Transformation aus diesem Signal ein IR-Spektrum erstellt [91]. Das Spektrum kann dann für einen quantitativen Nachweis nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz (Gl. 3.5), wie bei der UV-VIS-Spektroskopie, ausgewertet werden. Die FT-IR-Spektroskopie lässt sich bei geeigneter Probenaufbereitung zur Analyse gasförmiger, flüssiger und fester Proben einsetzen. Neben dem Einsatz bei der Konzentrationsbestimmung hat sich die FT-IR-Spektroskopie vor allem bei der Strukturanalyse von Molekülen bewährt [92].

Der schematische Aufbau des verwendeten FT-IR-Spektrometers und der Strahlengang im Gerät sind in Abb. 3.13 dargestellt.



(1) Strahlungsquelle, (2) Spiegel, (3) Blende, (4) Kollimator, (5) Interferometer, (6) und (7) Strahlteiler, (8) beweglicher Spiegel, (9) fester Spiegel, (10) Spiegel, (11) Probenaufnahme, (12) Spiegel, (13) Detektor, (14) bis (18) System zum Einstellen der Spiegel.

Abb. 3.13: Schematische Darstellung des verwendeten FT-IR-Spektrometers [93].

Von der Strahlungsquelle (1) aus verläuft der optische Weg über ein Spiegelsystem durch das Interferometer (5) und von dort durch die Probe (11) zum Detektor (13). Das dabei aufgezeichnete Interferogramm wird dann mittels einer Fourier-Transformation in ein IR-Spektrum umgewandelt.

Es kam ein FT-IR-Spektrometer der Firma Shimadzu mit der Modellbezeichnung IRPrestige-21 zum Einsatz. Mit diesem Spektrometer können Absorbens- bzw. Transmissionswerte im Bereich von $400 - 8000 \text{ cm}^{-1}$ analysiert werden. Bei den verwendeten Küvetten-Gläsern handelt es sich um Calciumfluorid (CaF_2) Gläser. Sie wurden über die Firma L.O.T.-ORIEL GmbH & Co. KG bezogen (Artikelnr. 31812). Die Zelle, in die die Gläser eingesetzt werden, wurde von Specac Limited bezogen (Artikelnr. GS01800). Die Küvetten gläser werden in die Zelle eingesetzt, wobei ein Spacer aus Teflon (1 mm Dicke) zwischen den Gläsern für den notwendigen Abstand sorgt, um das Probenvolumen zu kontrollieren. Ein schematischer Aufbau der verwendeten Probenzelle ist in [94] dargestellt.

Vor der Probenmessung wurde eine Referenzmessung durchgeführt. Hierzu wurde die mit Luft befüllte Messzelle in den Strahlengang gestellt und das Spektrum im Bereich von 1000 bis 4000 cm^{-1} aufgenommen. Dieses Spektrum wird vom Gerät als „Background“ gespeichert und von allen folgenden Messungen rechnerisch abgezogen. Zur Überprüfung der Referenzmessung wurde die leere Küvette nochmals vermessen. Als Ergebnis sollte dann ein Spektrum angezeigt werden, das über den gesamten Messbereich Absorbenswerte von ca. Null anzeigt. War dies der Fall, wurden die zu analysierenden Proben gemessen.

Als Lösungsmittel für die beladenen Polystyrenpartikel wurde Essigsäure-n-butylester eingesetzt. In Tab. 3.24 sind die wichtigsten Methodenparameter für die FT-IR-Analyse aufgeführt.

Parameter	Wert
Messbereich	$1000 - 4000\text{ cm}^{-1}$
Intensity Mode	Absorbance
Apodisationsfunktion	Happ-Genzel
Anzahl der Scans	20
Auflösung	4 cm^{-1}
Gain	8

Tab. 3.24: Methodenparameter für die FT-IR-Analyse von Ibuprofen in Essigsäure-n-butylester.

Eine Apodisationsfunktion dient zur Unterdrückung von Oszillationen, die bei der Fourier-Transformation entstehen. „Gain“ dient zur Verstärkung von Bereichen mit geringer Dynamik im Interferogramm. Eine ausführliche Erklärung zu diesen und weiteren wichtigen Parameter bei der FT-IR-Spektroskopie werden von Griffiths et al. [95] gegeben.

3.2.2.1 Kalibrierungsgeraden für die Bestimmung der Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen

Alle Kalibrierungsproben wurden direkt eingewogen. Bei der Messung wird der Mittelwert aus 20 „Scans“ gebildet und nur dieser vom Gerät angezeigt.

Die Daten zur Erstellung der Kalibrierungsgerade für Ibuprofen in Essigsäure-n-butylester mittels einer FT-IR-Methode sind im Rahmen einer Masterarbeit am Fachgebiet für Thermodynamik und Thermische Verfahrenstechnik an der TU Berlin entstanden [90]. In Tab. 3.25 sind die Massenanteile und die dazugehörigen mittleren Fehler aufgeführt.

3. Material und Methoden

Nr.	Ibuprofen w	Δ Ibuprofen $w \times 10^{-4}$	Δ Ibuprofen w in %	Peakfläche [AU cm^{-1}]
1	0,00805	0,9	1,1	53,53
2	0,01040	0,8	0,8	60,55
3	0,0200	2	0,9	90,22
4	0,0290	1	0,4	119,08
5	0,0410	1	0,2	152,13
6	0,0497	1	0,2	177,01

Tab. 3.25: Werte für die Kalibrierung von Ibuprofen in Essigsäure-n-butylester mittels einer FT-IR-Methode unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Die Auswertung wurde zwischen den Wellenzahlen 3260 bis 3330 cm^{-1} ermittelt. Messwerte aus [90].

Der mittlere Fehler des Massenanteils der Kalibrierungsproben beträgt 0,8 %. In Abb. 3.14 sind die Spektren für die Proben aus Tab. 3.25 im Bereich von 2500 bis 3500 cm^{-1} abgebildet.

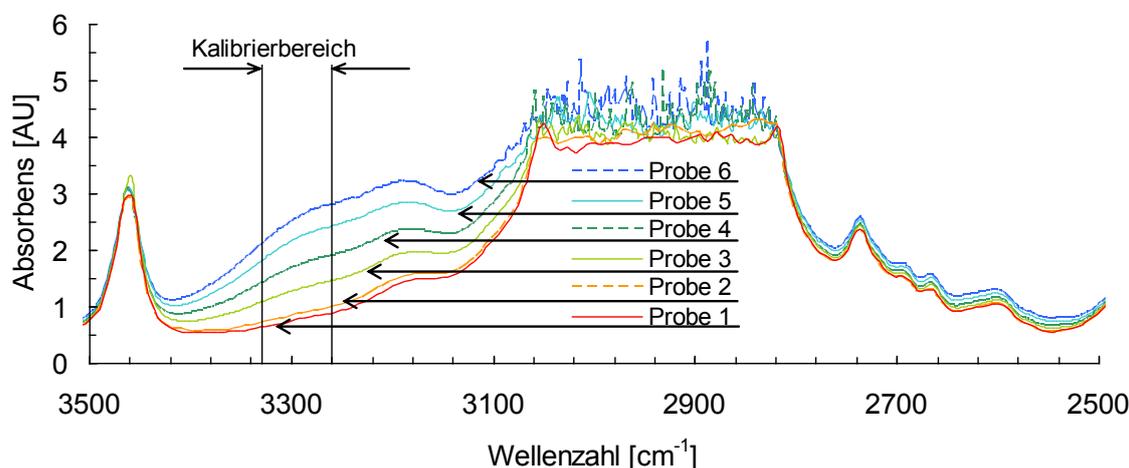


Abb. 3.14: Verlauf der Spektren der Kalibrierungsproben (Tab. 3.25) im Bereich von 2500 – 3500 cm^{-1} . Messdaten aus [90].

In dem für die Kalibrierung ausgewählten Bereich von 3260 bis 3330 cm^{-1} ist eine deutliche Abhängigkeit der Spektren vom Ibuprofenanteil zu erkennen. In dem betrachteten Bereich konnte kein Einfluss von Polystyren auf den Peakverlauf der Kalibrierungsproben festgestellt werden. Die Kalibrierungsgerade für das System ist in Abb. 3.15 aufgeführt.

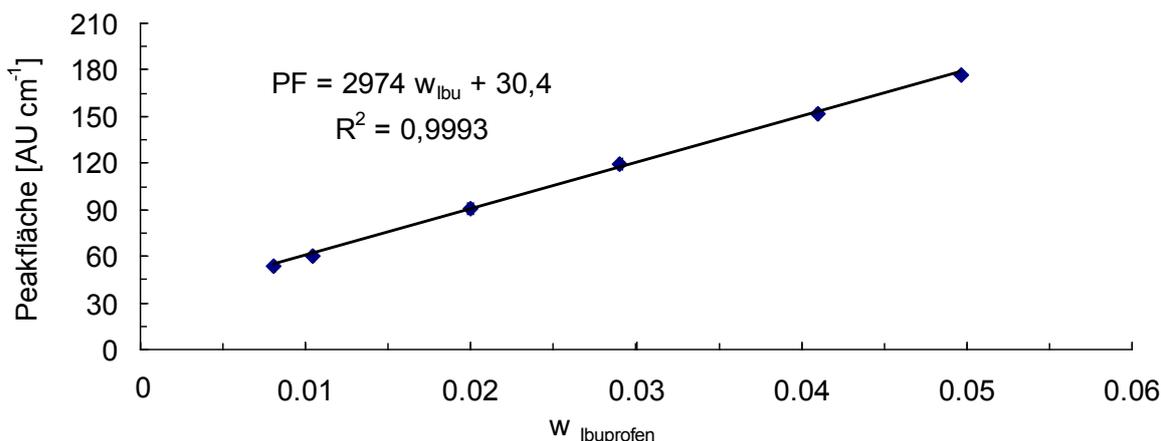


Abb. 3.15: Mittels FT-IR-Methode bestimmte Kalibrierungsgerade für Ibuprofen in Essigsäure-n-butylester. Kalibrierungsbereich: 3260 bis 3330 cm^{-1} . PF = Peakfläche.

Ein Vergleich zwischen den eingewogenen Massenanteilen und den über die Kalibrierungsgeraden ermittelten Massenanteilen wird in Tab. 3.26 vorgenommen.

Nr.	Massenanteil Ibuprofen (eingewogen)	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakfläche	Abweichung zur Einwaage in %
1	0,00805	0,00777	-3,5
2	0,0104	0,0101	-2,6
3	0,0200	0,0201	0,5
4	0,0290	0,0298	2,8
5	0,0410	0,0409	-0,2
6	0,0497	0,0492	-1,0

Tab. 3.26: Ermittlung der prozentualen Abweichung bei Bestimmung der Massenanteile an Ibuprofen in Essigsäure-n-butylester über die nach Abb. 3.15 ermittelte Kalibrierungsgerade.

Mit den Daten aus Tab. 3.26 ergibt sich ein mittlerer Fehler für die Kalibrierungsgeraden von $\pm 2,4\%$.

3.2.3 Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie

Die Hochdruck- bzw. Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (engl.: high pressure/ high performance liquid chromatography) stellt, wie alle chromatographischen Verfahren, eine Trennmethode dar und kann, wie beispielsweise die Destillation und die Kristallisation, zur Gewinnung hoch reiner Stoffe eingesetzt werden. Hauptsächlich findet die HPLC ihre Anwendung beim Nachweis und bei der Konzentrationsbestimmung von Stoffen in flüssigen Gemischen [96]. Der Begriff Chromatographie stammt aus dem Griechischen (chrōma = Farbe und graphía = schreiben) und wurde durch M. Tswett 1903 eingeführt [97]. In [97]

führt Eppert eine kurze Zusammenfassung der zeitlichen Entwicklung der Flüssigkeitschromatographie seit 1903 auf.

Bei der Flüssigchromatographie wird die Trennung eines flüssigen Stoffgemisches durch kontinuierlichen Stoffaustausch zwischen einer bewegten Flüssigkeit (mobile Phase), die die zu trennenden Stoffe enthält, und einer festen, stationären Phase erzielt. Die stationäre Phase befindet sich in einer Säule, die meist aus Stahl (Chrom-Nickel-Molybdän-Stahl) oder Glas angefertigt wird. Glassäulen sind korrosionsbeständig und somit bei der Anwendung von wässrigen Salzlösungen als mobile Phase Säulen aus Stahl vorzuziehen. Übliche Längen der Säulen liegen zwischen 5 und 30 cm und deren Durchmesser im Bereich von 2 bis 5 mm, Meyer [98]. Das Säulenfüllmaterial kann sowohl polar als auch unpolar sein und besteht üblicherweise aus Mikroteilchen mit einem Durchmesser zwischen 5 und 10 μm . Für polare Säulen kommt als Füllmaterial oft Silica zum Einsatz. Soll die stationäre Phase einen unpolaren Charakter aufweisen, kann z. B. poröses Graphit eingesetzt werden, Meyer [98].

Die Trennung von zwei Stoffen A und B aus einer mobilen Phase mit dem Eluat/ Lösungsmittel C mittels einer stationären Phase (D) und anschließender Detektion mittels eines UV-Detektors ist schematisch in Abb. 3.16 dargestellt.

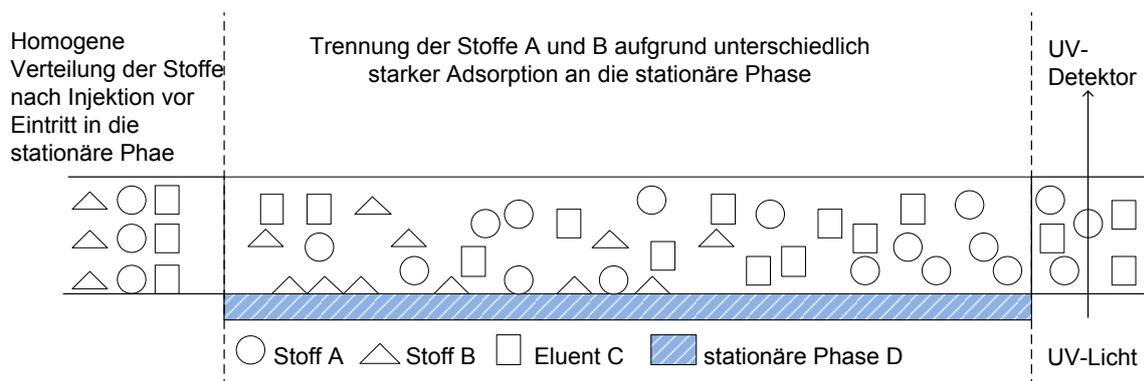


Abb. 3.16: Schematische Darstellung der Trennung zweier flüssiger Stoffe A und B mittels eines Eluenten C und einer festen stationären Phase D.

In Abb. 3.16 ist die stationäre Phase polar, das Lösungsmittel C unpolar und Stoff B polarer als A. Somit wird der Stoff A schneller eluiert als Stoff B. Bei richtiger Wahl der stationären Phase sowie der Injektionsmenge zeigt das Chromatogramm nach einer gewissen Zeit zwei vollständig voneinander getrennte Peaks an (Abb. 3.17). Zusätzlich ist in Abb. 3.17 ein Peak Z aufgeführt. Dieser symbolisiert einen inerten Stoff Z, der nicht mit der stationären Phase in Wechselwirkung tritt. Aus der Zeit, bis dieser Peak detektiert wird, und der Länge der Säule kann die mittlere Fließgeschwindigkeit des Lösungsmittels bestimmt werden.

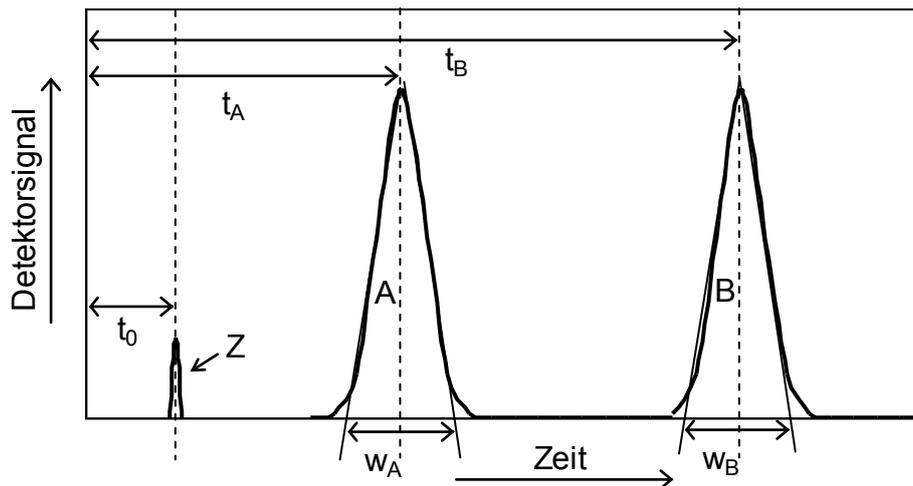


Abb. 3.17: Schematische Darstellung eines Chromatogramms bei einer festen Wellenlänge über die Elutionszeit (vgl. Eppert [97] und Meyer [98]). Eingetragen sind die Retentionszeiten t_A und t_B sowie die Totzeit t_0 und die Basisbreiten w_A und w_B .

Mit dem Chromatogramm lassen sich neben der Geschwindigkeit des Lösungsmittels noch weitere wichtige Kenngrößen für die HPLC bestimmen, wie z. B. die Güte der Trennung. Nachfolgend sind in Tab. 3.27 die wichtigsten Kenngrößen für ein Chromatogramm aufgeführt [98].

Symbol	Beschreibung	Formel
t_0 :	Totzeit des Inertpeaks	-
L :	Länge der Trennsäule	-
u :	lineare Geschwindigkeit des Lösungsmittels in der Trennsäule	$u = L / t_0$
t_R :	Retentionszeit; die Zeit, die vergeht, bis nach dem Einspritzen das Peakmaximum eines Stoffes erreicht ist	-
t'_R :	Netto-Retentionszeit	$t'_R = t_R - t_0$
k' :	Kapazitätsfaktor; er gibt das Verhältnis der Anzahl der Mole eines Stoffes (n_{stat}) in der stationären Phase zur Anzahl der Mole dieses Stoffes (n_{mob}) in der mobilen Phase an.	$k' = t'_R / t_0 = n_{\text{stat}} / n_{\text{mob}}$
K :	Verteilungskoeffizient; er gibt das Verhältnis der Konzentration des Stoffes (c_{stat}) in der stat. Phase zur Konzentration dieses Stoffes (c_{mob}) in der mob. Phase an. K kann über k' bestimmt werden, wenn die Volumina der stat. Phase (V_s) und der mob. Phase (V_m) in der Trennsäule bekannt sind.	$K = t'_R / t_0 = k' V_m / V_s$
α :	Trennfaktor; er ist ein Maß für die Güte der Trennung, je größer, umso besser ist die Trennung der Peaks.	$\alpha = k'_2 / k'_1 = K_2 / K_1$ mit $k'_2 > k'_1$ 1 = zeitlich erster Peak 2 = nachfolgender Peak
w :	Basisbreite; sie ist die Strecke auf der Basislinie, die von den beiden Wendepunktstangenten des Peaks (im Idealfall eine Gaußkurve) eingeschlossen ist.	-
R_s :	Auflösung; sie gibt an, wie gut die Peaks voneinander getrennt sind; je größer, umso besser ist die Trennung.	$R_s = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_1 + w_2}$
N :	Trennstufen- oder Bodenzahl; sie gibt die Güte der Packung der Trennsäule an. (Die Gl. gilt nur für Peaks mit Gaußkurvenform)	$N = 16 \left(\frac{t_R}{w} \right)^2$

Tab. 3.27: Wichtige Kenngrößen für die Auswertung eines Chromatogramms [98].

In Abb. 3.18 ist schematisch der Aufbau einer HPLC-Apparatur dargestellt.

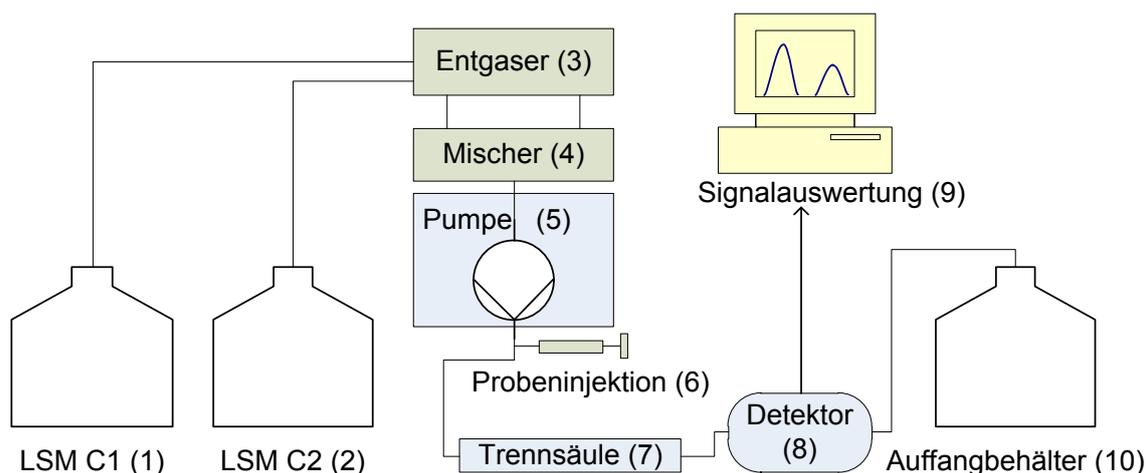


Abb. 3.18: Schematische Darstellung des Aufbaus einer HPLC-Apparatur.

Mittels einer Pumpe (5) wird eine flüssige Phase (1, 2), die aus mehreren Lösungsmitteln bestehen kann, über einen Entgaser (3) und einen Mischer (4) angezogen. Hierbei ist zu beachten, dass kein Mischungsverhältnis verwendet wird, bei dem es zu einer Entmischung der Lösungsmittel kommt. Nachdem das Lösungsmittelgemisch die Pumpe durchlaufen hat, erfolgt die Injektion der zu analysierenden Probe (6). Danach findet die Trennung der Probe in der Säule (7) statt. Am Ende der Säule ist ein Detektor (8) z. B. ein UV-Detektor, angeschlossen, welcher das zeitliche Absorptionsspektrum des austretenden Gemisches bei konstanten Wellenlängen aufnimmt. Das Signal des Detektors wird durch einen angeschlossenen Rechner mit geeigneter Software weiterverarbeitet (9). Das daraus entstehende Chromatogramm kann dann hinsichtlich der Peakverläufe und Retentionszeiten ausgewertet werden. Die aus dem Detektor austretende Lösung wird in einen Auffangbehälter (10) geleitet.

Für die Bestimmung der Solubilisierung von Farnesol wurde eine Hewlett Packard (Agilent) HPLC-Apparatur 1090 LC eingesetzt. Die eingesetzte Trennsäule stammt von der Firma M+W Chromatographietechnik GmbH und trägt die Bezeichnung ChromaSa 10 μm . Bei dem Trennsäulenmaterial handelt es sich um ein unpolares Material mit der Bezeichnung Zorbax Pro 10/60 C18. Es wurden die Lösungsmittel Acetonitril und Wasser verwendet.

Die wichtigsten Methodenparameter für die HPLC- Analyse sind in Tab. 3.28 aufgeführt.

Parameter	Wert
Fließgeschwindigkeit	1,5 ml/ min
Lösungsmittelverhältnis	80 % Acetonitril, 20 % Wasser
Injektionsvolumen	100 µl
Säulentemperatur	25 °C
Wellenlänge (UV-Detektor)	210 nm
Spalt (UV-Detektor)	4 nm

Tab. 3.28: Methodenparameter für die HPLC-Analyse von Farnesol in wässrigen SDS-Lösungen.

3.2.3.1 Kalibrierungsgeraden zur Bestimmung der Solubilisierung von Farnesol in wässrigen SDS-Lösungen

Es wurde eine Ausgangslösung mit einem Massenanteil an Farnesol von $(1,012 \pm 0,002) \times 10^{-3}$ in einer wässrigen SDS-Lösung mit $(31,9 \pm 0,2)$ mmol/l hergestellt und daraus in definierten Schritten Verdünnungsproben für die Kalibrierung angefertigt. In Tab. 3.29 sind die Konzentrationen der Kalibrierungsproben und die Messwerte mit den dazugehörigen Fehlern bzw. Standardabweichungen aufgelistet.

Nr.	Farnesol- anteil $w \times 10^{-5}$	Δ Farnesol- anteil $w \times 10^{-7}$	Δ Farnesol- anteil w in %	Peakfläche [mAU·s]	s Peakfläche [mAU·s]	rel. s Peakfläche in %
1	0,984	0,3	0,3	2194	58	2,6
2	1,929	0,4	0,2	4036	24	0,6
3	4,087	0,8	0,2	8173	17	0,2
4	5,32	1	0,2	10938	78	0,7
5	6,96	1	0,2	13463	30	0,2
6	8,47	2	0,2	16377	168	1,0
7	9,17	2	0,2	18305	158	0,9

Tab. 3.29: Werte für die Kalibrierung von Farnesol in wässriger SDS-Lösung unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakfläche aus der HPLC-Messung ist der Mittelwert aus drei Messungen.

Die Massenanteile der Kalibrierungsproben weisen aufgrund der Einwaageungenauigkeit im Mittel einen prozentualen Fehler von 0,2 % auf. Die prozentuale rel. Standardabweichung für die Bestimmung der einzelnen Peakflächen liegt im Mittel bei 0,9 %. Die höchste rel. Standardabweichung beträgt 2,6 %. In Abb. 3.19 sind die Chromatogramme der Proben abgebildet.

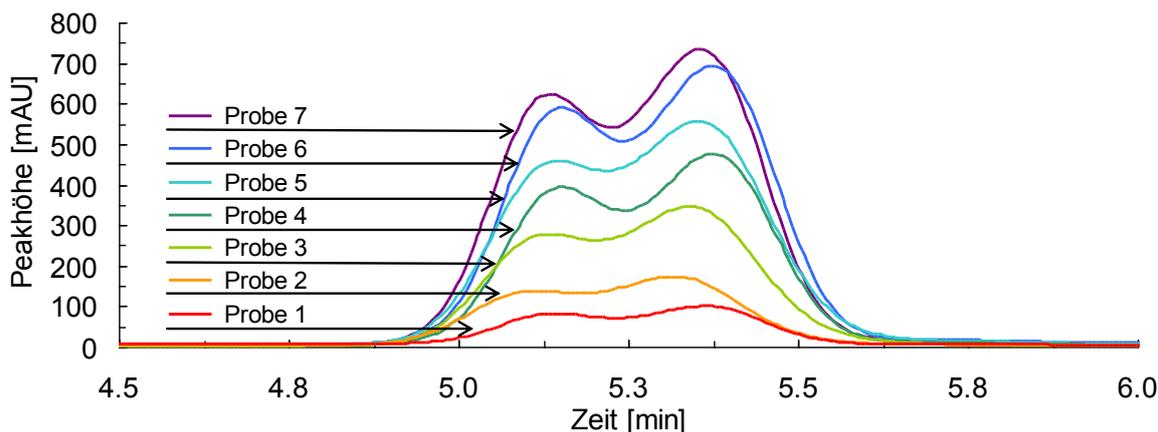


Abb. 3.19: Chromatogramme der Kalibrierungsproben für Farnesol (Tab. 3.29) im Bereich von 4,5 bis 6,0 min, bei einer Wellenlänge von 210 nm.

Die Auswertung wurde bei einer Wellenlänge von 210 nm durchgeführt und die Peakflächen der Proben jeweils zwischen 4,7 und 5,9 min bestimmt. Mit steigendem Anteil an Farnesol ist eine Verbreiterung des Peaks zu erkennen. Die mittlere Retentionszeit liegt bei 5,3 min. Lediglich für die Probe Nr. 7 ist eine leichte Verschiebung der mittleren Retentionszeit hin zu einem kleineren Wert festzustellen. Ursache könnten z. B. Druckschwankungen während der Messung gewesen sein. Da für die Kalibrierung nur die Peakfläche und nicht die Retentionszeit entscheidend ist, kann dieser Effekt vernachlässigt werden, so lange die Gesamtfläche unter dem Peak bestimmt wird. Auffällig ist, dass in dem betrachteten Retentionsbereich zwei Peakmaxima zu beobachten sind, wobei sich die Peakmaxima teilweise überlagern. Dies deutet auf eine nicht vollständige Trennung mindestens zweier Stoffe hin. Da es sich bei dem untersuchten Farnesol um ein Gemisch aus Isomeren handelt, ist von einer nicht vollständigen Trennung von mindestens zwei Farnesolisomeren auszugehen. Eine Trennung der Isomere ist für die Bestimmung der Solubilisierung jedoch nicht notwendig, da die Gesamtmenge an Farnesol zu analysieren ist und nicht das Verhältnis der Isomere zueinander.

In Abb. 3.20 ist die Kalibrierungsgerade für Farnesol in wässriger SDS-Lösung dargestellt.

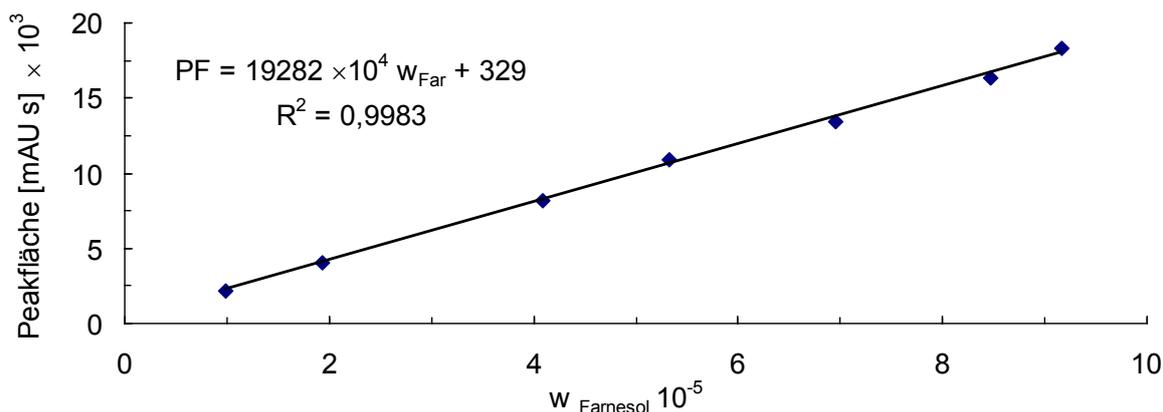


Abb. 3.20: Mittels HPLC-Methode bei 210 nm erstellte Kalibrierungsgerade für die Bestimmung des Farnesolgehaltes in wässrigen SDS-Lösungen.

Die Kalibrierungsgerade weist ein Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,9983$ auf. Ein Vergleich zwischen den eingewogenen Massenanteilen der Kalibrierungsproben und den mittels der Kalibrierungsgerade berechneten Massenanteilen wird in Tab. 3.30 vorgenommen.

Nr.	Massenanteil Farnesol (Einwaage) $w \times 10^{-5}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakfläche $w \times 10^{-5}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	0,984	0,967	-1,7
2	1,929	1,922	-0,4
3	4,087	4,068	-0,5
4	5,32	5,50	3,4
5	6,96	6,81	-2,2
6	8,47	8,32	-1,8
7	9,17	9,32	1,6

Tab. 3.30: Ermittlung der prozentualen Abweichung bei Bestimmung des Massenanteils an Farnesol über die nach Abb. 3.20 ermittelte Kalibrierungsgerade.

Im Mittel ist nach Tab. 3.30 eine Genauigkeit für den gesamten Gültigkeitsbereich der Kalibrierungsgeraden von $\pm 1,7\%$ gegeben.

3.2.4 Gas-Chromatographie

Für den Nachweis von Farnesol auf beladenen Polystyrenpartikeln wurde eine GC-Methode angewendet. Im Gegensatz zu den Wirkstoffen trans-Anethol, Salicylsäure und Ibuprofen konnte für die Analyse der mit Farnesol beladenen Polystyrenpartikel weder eine UV-VIS-Methode noch eine FT-IR-Methode ermittelt werden. Bei der UV-VIS-Spektroskopie scheiterte eine Analyse daran, dass alle untersuchten Lösungsmittel (Toluol, Essigsäure-n-

butylester, Cyclohexanon) in dem für Farnesol auswertbaren Wellenlängenbereich von ≤ 210 nm eine Absorption aufwies. Ebenso konnte für eine FT-IR-Analyse kein Lösungsmittel (Toluol, Essigsäure-n-butylester, Cyclohexanon) gefunden werden, das nicht im selben Wellenzahlbereich wie Farnesol eine Absorption zeigt. HPLC-Methoden konnten nicht angewendet werden, da gelöste Polystyrenpartikel in den Analyseproben zu einer Verstopfung der HPLC-Säule geführt hätten. Mittels der Gas-Chromatographie wurde eine Analyseverfahren gefunden, mit der der Gehalt von beladenen Polystyrenpartikeln bestimmt werden konnte.

Die Gas-Chromatographie (GC) stellt wie alle anderen chromatographischen Verfahren eine Trennmethode dar, die hauptsächlich in der Analytik angewandt wird. Zur Geschichte der Gas-Chromatographie gibt Kaiser [99] einen ausführlichen Überblick mit einer Vielzahl an weiterführender Literatur. Bereits 1512 wurde eine gas-chromatographische Methode von dem Arzt Brunshwig eingesetzt, um Ethylalkohol aufzureinigen. Als Begründer der „modernen“ Gas-Chromatographie werden Ramsay (1905) und Schuftan (1931) angesehen, auf deren Grundlagen sich die Gas-Chromatographie weiterentwickelt hat [99].

Es werden hauptsächlich zwei Arten von Trennsäulen bei der GC angewendet, zum einen die gepackte Säule, wie bei der HPLC, und zum anderen Kapillarsäulen. Das Säulenmaterial bei gepackten Säulen besteht meist aus Stahl- oder Glasrohren, die einen Innendurchmesser von 1 bis 50 mm aufweisen und mit Partikeln von 50 – 500 μm gepackt sind [100]. Auf diesen Partikeln ist meist eine stationäre flüssige Phase aufgebracht, um einen guten Stoffaustausch zwischen der mobilen Gasphase und der stationären Phase zu erzielen. Kapillarsäulen werden in der Analytik verstärkt angewendet. Die Kapillarsäulen bestehen meist aus „fused silica“ (Kieselglas), Alkali- oder Boratglas und verfügen über einen Innendurchmesser zwischen 30 und 500 μm . Die Säuleninnenwand ist mit einer stationären Flüssigkeit benetzt, die bei vielen Säulen chemisch an das Säulenmaterial gebunden ist. Die Trennsäulen können Längen von wenigen Metern bis zu 100 m und mehr aufweisen. Für die Auswertung eines Chromatogrammes bei der GC kommen dieselben Kenngrößen wie bei der HPLC zum Einsatz.

Einschränkungen der Anwendung der GC ergeben sich aus den Stoffeigenschaften der zu analysierenden Probe. So sollte dem zu analysierenden Stoff eine ausreichend hohe Flüchtigkeit zu eigen sein und er sollte sich bei hohen Temperaturen möglichst nicht zersetzen [100]. Kommt es dennoch zu einer Zersetzung, sollten die Zersetzungsprodukte eine

Charakteristik am Detektor aufweisen, von der auf den zu untersuchenden Stoff geschlossen werden kann [99].

Der Aufbau einer GC-Apparatur ähnelt dem Aufbau einer HPLC-Apparatur. In Abb. 3.21 ist schematisch der Aufbau einer GC-Apparatur dargestellt.

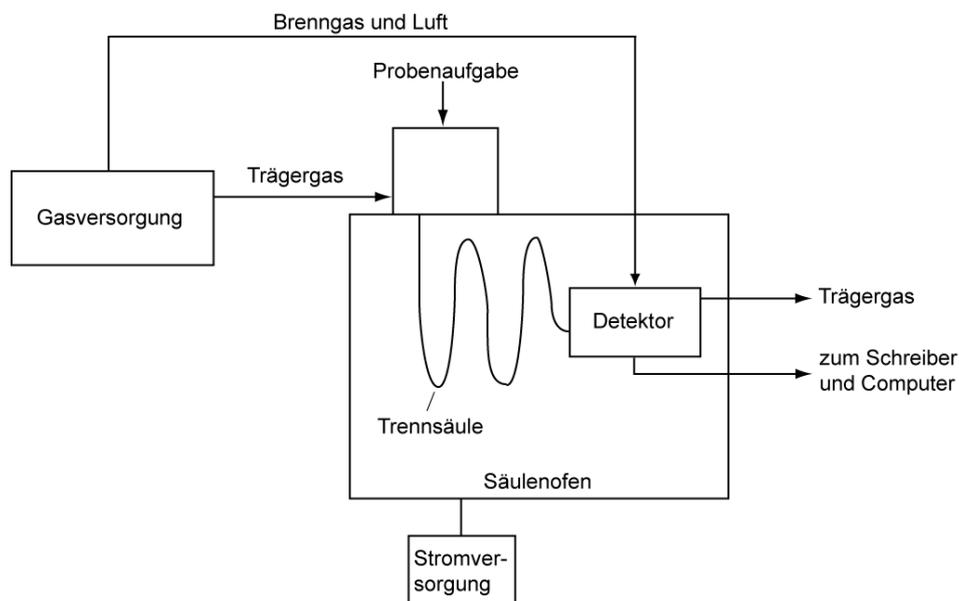


Abb. 3.21: Schematische Darstellung des Aufbaus einer GC-Apparatur [35].

Bei der GC führt ein inertes Trägergas, z. B. Wasserstoff oder Helium, die zu analysierende Probe durch die Trennsäule. Die Probe kann flüssig oder gasförmig sein. Ist sie flüssig, muss sie nach der Injektion erst verdampft werden. Durch Einstellen von Temperaturgradienten im Säulenofen kann die Trennung entscheidend beeinflusst werden. Nach Austritt aus der Säule kann das Gasgemisch mit unterschiedlichen Detektoren analysiert werden. Meist kommen ein Flammenionisationsdetektor (FID, engl.: flame ionization detector) oder Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD, engl.: thermal conductivity detector, TCD) zum Einsatz [101].

Die verwendete GC-Apparatur stammt aus der GC-System Serie 6890 von Agilent. Es wurde eine Trennsäule des Herstellers Supelco mit der Bezeichnung „28071-U Equity[®]-1 poly(dimethyl siloxane) Capillary“ verwendet. Die Länge der Säule beträgt 30 m und der Innendurchmesser 0,53 mm. Für die Analyse am GC wurden beladene Polystyrenpartikel in Cyclohexanon aufgelöst und diese Lösung in den GC eingespritzt. Die wichtigsten Methodenparameter für die GC- Analyse sind in Tab. 3.28 aufgeführt.

Parameter	Wert
Injektionsvolumen	5 µl
Heizplatte	230 °C
Druck	0,611 bar
Flussrate	99,2 ml/ min
Ofentemperatur	170 °C
Split-Verhältnis	5 : 1
Split-Flussrate	80 ml/min
Trägergas	Helium
Temperatur FID	250 °C
H ₂ Flussrate FID	40 ml/ min
Luftflussrate FID	450 ml/ min
Detektor	FID

Tab. 3.31: Methodenparameter für die GC-Analyse von Farnesol in einer Cyclohexanonlösung.

3.2.4.1 Kalibrierungsgeraden für die Bestimmung der Beladung von Polystyrenpartikeln mit Farnesol

In Tab. 3.32 sind die Kalibrierungsproben mit den dazugehörigen Massenanteilen und den Fehlern bzw. Standardabweichungen, die sich durch die Einwaage und durch die Analyse am GC ergeben, aufgeführt.

Nr.	Farnesol- anteil $w \times 10^{-3}$	Δ Farnesol- anteil $w \times 10^{-5}$	Δ Farnesol- anteil w in %	Peakfläche [mAU·s]	s Peakfläche [mAU·s]	rel. s Peakfläche in %
1	0,800	0,2	0,3	1747	50	2,87
2	1,480	0,3	0,2	3651	185	5,07
3	2,022	0,4	0,2	5051	165	3,26
4	6,30	2	0,3	17520	317	1,81
5	12,0	10	1,1	32741	127	0,39

Tab. 3.32: Kalibrierungsproben für Farnesol in Cyclohexanon unter Angabe der prozentualen Fehler der eingewogenen Massenanteile. Der Wert für die Peakfläche aus der GC-Messung ist der Mittelwert aus drei Messungen.

Die Kalibrierungsproben weisen aufgrund der Einwaageungenauigkeit einen mittleren prozentualen Fehler für den Massenanteil von 0,42 % auf. Die mittlere prozentuale rel. Standardabweichung für die Bestimmung der einzelnen Peakflächen liegt bei 2,7 %. Die Chromatogramme für die Proben 1 bis 5 aus Tab. 3.32 sind in Abb. 3.22 aufgeführt.

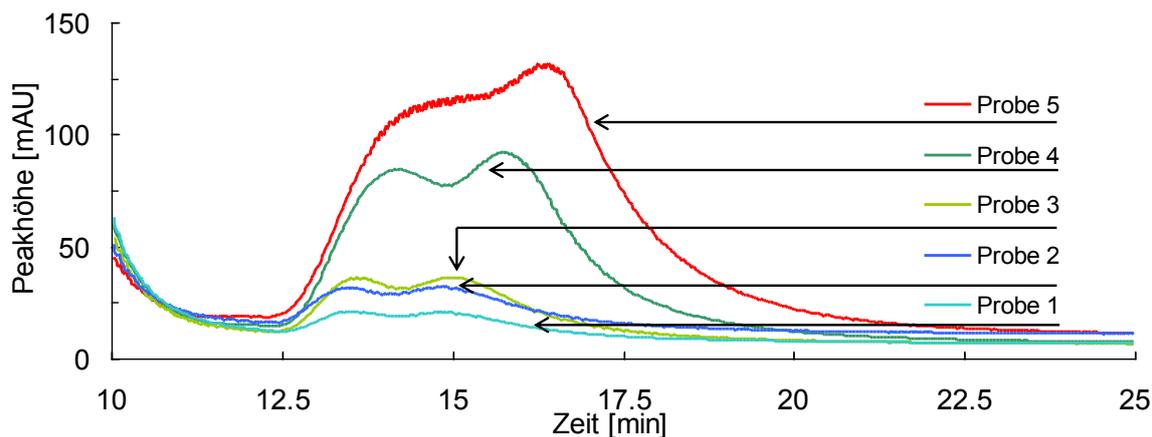


Abb. 3.22: Mittels FID-Detektor aufgenommene Gas-Chromatogramme der Kalibrierungsproben für Farnesol (Tab. 3.32).

Wie bei der Kalibrierung für Farnesol in SDS-Lösungen sind in den Chromatogrammen zwei ineinander übergehende Peaks zu erkennen. Dies deutet auf keine vollständige Trennung der Isomere des Farnesolgemisches hin (Kap. 3.2.3.1). Für die Kalibrierung ist aber nur die gesamte Peakfläche von Bedeutung und nicht die Auftrennung der Isomere. Mit zunehmendem Anteil an Farnesol ist eine deutliche Verbreiterung der Peaks zu erkennen.

In Abb. 3.23 wird die Kalibrierungsgerade für Farnesol in Cyclohexanon dargestellt.

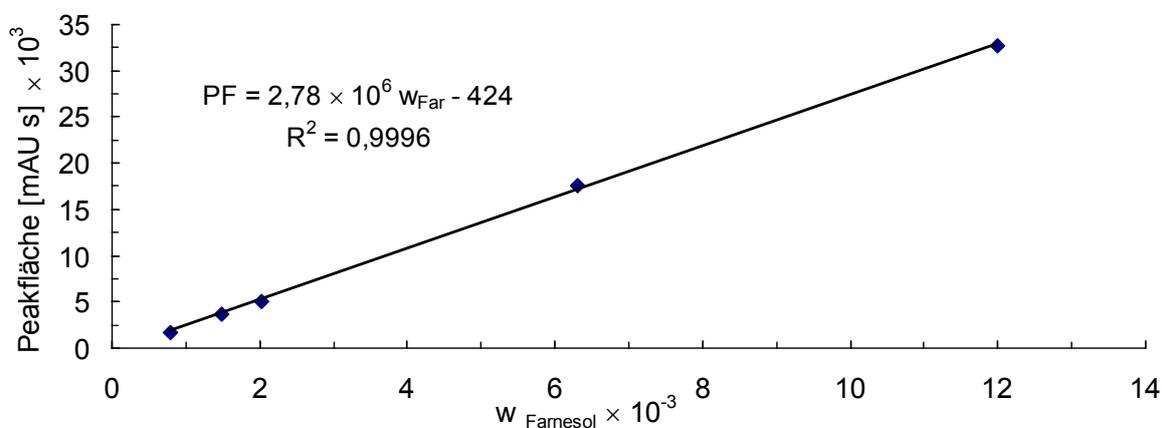


Abb. 3.23: Mittels GC-Methode und FID ermittelte Kalibrierungsgerade für die Bestimmung des Farnesolgehaltes in Cyclohexanon (Tab. 3.32). PF = Peakfläche.

Die Kalibrierungsgerade weist ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,9996$ auf. Ein Vergleich zwischen den eingewogenen Konzentrationen der Kalibrierungsproben und den mittels der Kalibrierungsgerade berechneten Konzentrationswerten wird in Tab. 3.33 vorgenommen.

Nr.	Massenanteil Farnesol (Einwaage) $w \times 10^{-3}$	Bestimmung d. Massenanteils mittels Kalibrierungsgerade und Peakfläche $w \times 10^{-3}$	Abweichung zur Einwaage in %
1	0,800	0,780	-2,5
2	1,480	1,465	-1,0
3	2,022	1,969	-2,6
4	6,30	6,45	2,4
5	12,0	11,9	-0,8

Tab. 3.33: Ermittlung der prozentualen Abweichung bei Bestimmung des Massenanteils an Farnesol in Cyclohexanon über die nach Abb. 3.23 ermittelte Kalibrierungsgerade.

Im Mittel ist eine Genauigkeit für die Kalibrierungsgerade von $\pm 1,9$ % gegeben.

3.2.5 Leitfähigkeitsmessung von Flüssigkeiten

Die Leitfähigkeitsmessung wurde verwendet, um die CMC von SDS in Wasser-Wirkstoff-Lösungen und Wasser-NaCl-Lösungen zu ermitteln. Diese Messdaten sind für eine Überprüfung der Vorausberechnung der CMC von SDS mittels eines Mizellbildungsmodells nach Nagarajan et al. [23] notwendig.

Die Leitfähigkeit einer Lösung wird durch die Anzahl der freibeweglichen Ionen in einer Lösung bestimmt. Mit jedem ionischen Tensidmolekül, das einer wässrigen Lösung zugeführt wird, dissoziiert ein Anion bzw. Kation, das dann frei beweglich in der Lösung vorliegt. Ab der CMC bilden sich verstärkt Aggregate, die einen Teil der freien Ionen an sich binden können. Durch weitere Zugabe von Tensid, steigt die Leitfähigkeit zwar an, aber mit einer geringeren Steigung [102]. Über den Schnittpunkt der beiden Geraden mit unterschiedlicher Steigung kann dann die CMC bestimmt werden.

Als Grundlage für die Leitfähigkeitsmessung von Flüssigkeiten gilt das Ohm'sche Gesetz. Der Widerstand R_{el} ergibt sich aus dem Quotienten der Spannung U und des Stromes I . R_{el} nimmt mit der Länge eines Leiters (l) zu und mit dessen Querschnittsfläche (A_Q) ab. Jeder Stoff zeigt einen spezifischen Widerstand (r_{el}). Bei Elektrolyten wird der spezifische Widerstand zwischen zwei Elektroden bestimmt, die jeweils eine Fläche von 1 cm^2 aufweisen und 1 cm voneinander entfernt sind. Bei Kenntnis des spezifischen Widerstandes kann dann der gesamte Widerstand über Gl. 3.8 bestimmt werden.

$$R_{el} = r_{el} \frac{1}{A_Q} \quad (3.8)$$

Die Leitfähigkeit handelt es sich um den reziproken Wert des Widerstandes. Sie wird in der Einheit Siemens (S) angegeben [103]. Die spezifische Leitfähigkeitsmessung (Einheit: $S\text{ cm}^{-1}$) ist der reziproke Wert des spezifischen Widerstandes r_{el} und wird bei Leitfähigkeitsmessungen vom Messgerät angezeigt.

Es wurde eine Leitfähigkeitsmesszelle TetrCon® 325 (WTW GmbH, Einsatzbereich $1\ \mu\text{S cm}^{-1}$ bis $2\ \text{S cm}^{-1}$, 5 bis $80\ ^\circ\text{C}$) in Kombination mit einem Messgerät „inoLab pH/Cond Level 1“ (WTW GmbH) eingesetzt. Zur Kalibrierung der Messanordnung wurde die im Messgerät implementierte Zweipunktkalibrierung angewendet. Hierzu wurden nacheinander zwei Pufferlösungen mit $\text{pH-Wert} = 7$ und mit $\text{pH-Wert} = 4$ gemessen und daraus vom Gerät die Steilheit bestimmt.

4 Experimente: Solubilisierung, CMC-Bestimmung und Beladung von Polymeren mit Wirkstoffen

In diesem Kapitel wird als Erstes das Vorgehen bei der Bestimmung der Solubilisierung der Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol, Salicylsäure und Ibuprofen in unterschiedlichen wässrigen SDS-Lösungen beschrieben. Daraufhin wird die CMC von SDS in unterschiedlichen wässrigen Lösungen bestimmt. Es schließt sich die Darstellung der Vorgehensweise für die Beladung von Polystyrenpartikeln mit den oben aufgeführten Wirkstoffen unter Anwendung eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses an.

4.1 Bestimmung der Solubilisierung von Wirkstoffen in wässrigen SDS-Lösungen

Alle Versuche wurden bei 25 °C durchgeführt. Die Bestimmung der Solubilisierung bzw. Löslichkeit der Wirkstoffe erfolgte in Wasser und in wässrigen SDS-Lösungen mit den Konzentrationen 4, 8, 12, 16, 24 und 32 mmol/l. Das verwendete deionisierte Wasser zeigte eine Leitfähigkeit von 0,7 µS/cm bei 25 °C.

4.1.1 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

Der Versuchsaufbau besteht für die Wirkstoffe Farnesol und trans-Anethol, die bei Raumtemperatur flüssig sind, aus einem Peltier-Kühlbrutschrank^I, mit einem Septum verschließbaren Glasröhrchen (Volumen ca. 10 ml) und Plastikspritzen mit aufgesetzten Kanülen^{II}.

Farnesol und trans-Anethol bilden im Überschuss in einer wässrigen SDS-Lösung bei 25 °C ein LLE aus. Die wirkstoffreiche Phase lagert sich hierbei aufgrund des Dichteunterschieds über der wässrigen SDS-Phase ab. Eine Probenentnahme von oben ist somit nicht möglich, ohne vorher die wirkstoffreiche Phase zu durchdringen. Um dies zu umgehen, wurden die

^I Memmert GmbH + Co. KG, D-91126 Schwabach, Modell IPP 300

^{II} B. Braun Melsungen AG, D- 34212 Melsungen, Spritzen: Injekt[®] 5 ml, Luer-Ansatz, exzentrisch, Artikel-Nr.: 4606051V, Kanülen: Sterican[®] Gr. 20, G 27 x 3/4 / Ø 0,40 x 20 mm, grau, Artikel-Nr.: 4657705

Probenbehälter mit dem Septum nach unten in den Kühlbrutschrank aufgestellt. Diese ermöglicht eine Probennahme mittels einer Spritze von unten, ohne dabei die Grenzschicht der beiden Phasen zu durchdringen.

Die Wirkstoffe Ibuprofen und Salicylsäure, die bei Raumtemperatur fest sind, setzen sich bei einer Übersättigung in einer wässrigen SDS-Lösung am Boden ab. Die Salicylsäure-Proben wurden mit dem Verschluss nach oben in ein Umwälzthermostat^I gestellt. Die Ibuprofen-Proben wurden ebenfalls mit dem Verschluss nach oben in einem temperierbaren Inkubatorschüttler^{II} aufgestellt und für mindestens 24 Stunden bei 100 U/min geschüttelt. Die Probenentnahme aus der wässrigen SDS-Phase erfolgte jeweils von oben.

Alle Proben wurden vor der Temperierung auf jeweils 25 °C mit der Hand für ca. 5 min geschüttelt. Bei der Probenentnahme von unten ist darauf zu achten, dass keine Luftbläschen eindringen und es damit zu einer Verwirbelung der beiden getrennten flüssigen Phasen kommt. Anschließend wurden die entnommenen Proben mit einer Lösung gleicher SDS-Konzentration für eine Analyse ausreichend verdünnt.

Die Bestimmung der Solubilisierung erfolgte für Farnesol mittels einer HPLC-Methode und für trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure über eine UV-VIS-Methode (Kap. 3.2). Jede angesetzte Probe wurde zur Bestimmung der maximalen Solubilisierung dreimal vermessen.

4.2 Bestimmung der CMC von SDS in unterschiedlichen wässrigen Lösungen

Es wurde der Einfluss der Stoffe Farnesol, trans-Anethol und Natriumchlorid (NaCl) auf die CMC einer wässrigen SDS-Lösung mittels einer Leitfähigkeitsmessung (Kap. 3.2.5) untersucht.

4.2.1 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

In Abb. 4.1 ist der Versuchsaufbau schematisch dargestellt. Nachfolgend werden die einzelnen Komponenten aus Abb. 4.1 beschrieben.

^I JULABO Labortechnik GmbH, Umwälzthermostat Ultratemp 2000, Gerät F30

^{II} Gerhardt GmbH & Co. KG, Thermoshake VTO 500

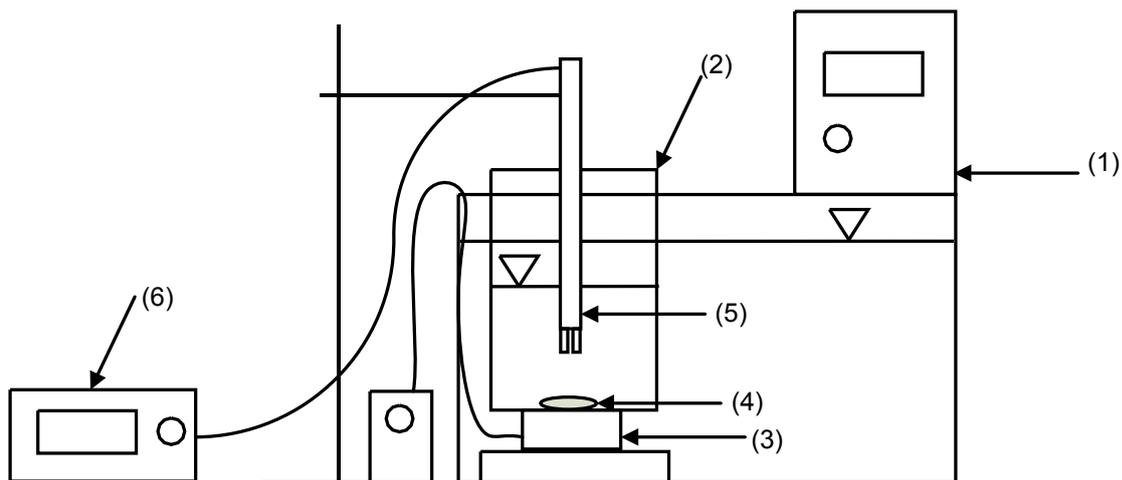


Abb. 4.1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Bestimmung der Leitfähigkeit von wässrigen Lösungen. 1) Umwälzthermostat, 2) Glasbehälter. 3) Rührerantrieb. 4) Magnetrührerstäbchen, 5) Leitfähigkeitszelle, 6) Messgerät.

Der Versuchsaufbau besteht aus einem Umwälzthermostat (1), in dem sich ein Glasbehälter (2) befindet. Der Behälter ist auf einem wasserdichten Rührerantrieb (3) positioniert, der das Magnetrührerstäbchen (4) in Rotation versetzt. Der Rührerantrieb wird über ein Potentiometer angesteuert. Die Leitfähigkeitszelle (5) wird mittels eines Stativs im Glasbehälter positioniert. Die Leitfähigkeit und Temperatur werden am Messgerät (6) angezeigt. Für die Bestimmung der Masse standen zwei Waagen zur Verfügung. Die Einwaage wurde mit Hilfe von Wägebepapier (SDS und NaCl) und Spritzen (Farnesol und trans-Anethol) vorgenommen. In Tab. 4.1 sind die verwendeten Komponenten aufgeführt.

Bez. nach Abb. 4.1	Komponenten, Anbieter, Spezifikationen
1	Temperierbares Wasserbad, JULABO Labortechnik GmbH, Umwälzthermostat Ultratemp 2000, Gerät F30
2	Zylindrisches Glasgefäß: Gesamtvolumen ca. 0,5 l
3	Magnetrührerantrieb, H+P Labortechnik AG, Variomag Telemodul
4	Handelsübliche Magnetührstäbchen
5	Leitfähigkeitsmesszelle TetrCon® 325, Einsatzbereich $1 \mu\text{S cm}^{-1}$ bis 2 S cm^{-1} , 5 bis $+80^\circ \text{ C}$, WTW GmbH,
6	Messgerät „inoLab pH/Cond Level 1“, WTW GmbH
-	Waage für Mengen unter 50 g: Mettler-Toledo GmbH, Modell: AE50 Delta Range, Reproduzierbarkeit: $\pm 0,1 \text{ mg}$, Linearität: $\pm 0,2 \text{ mg}$
-	Waage für Mengen über 50 g: Satorius AG, D-37075 Göttingen, Modell: LC6200S, Reproduzierbarkeit: $\pm 0,01 \text{ g}$, Linearität: $\pm 0,02 \text{ mg}$

Tab. 4.1: Verwendete Komponenten für den Versuchsaufbau zur Bestimmung der Leitfähigkeit von flüssigen Lösungen.

Für die Versuche wurde der Glasbehälter jeweils mit ca. 449 g entsalztem Wasser (Leitfähigkeit $0,7 \mu\text{S/cm}$) befüllt und im Wasserbad mit der Messsonde positioniert. Nach Start des Magnetrührers wurde das Wasser auf 25° C temperiert und danach schrittweise Tensid, Wirkstoff oder NaCl zugeführt.

Insgesamt wurden drei Systeme untersucht:

- a) SDS-Wasser: Validierung der Messanordnung,
- b) SDS-Wasser-Wirkstoffe: Ermittlung der CMC-Verschiebung von SDS bei Anwesenheit von Farnesol oder trans-Anethol,
- c) SDS-Wasser-NaCl: Ermittlung der CMC-Verschiebung von SDS bei Anwesenheit von NaCl.

Für alle untersuchten Systeme erfolgte nach jeder Zugabe und Erreichen eines konstanten Wertes für die spezifische Leitfähigkeit die Protokollierung von Temperatur, spezifischer Leitfähigkeit und hinzugegebener Stoffmenge.

System a)

Die Zugabe von SDS erfolgte schrittweise, sodass sich eine Konzentrationsänderung im Glasbehälter von jeweils ein bis zwei mmol/l SDS einstellte. Insgesamt wurde SDS bis zu einer Konzentration von 16 mmol/l hinzugegeben.

System b)

Es erfolgte die Zugabe von SDS in Konzentrationsschritten von 0,5 bis 2 mmol/l bis zu einer Konzentration unterhalb der experimentell ermittelten CMC (6,5 und 5 mmol/l). Danach wurde ein Wirkstoff (Farnesol oder trans-Anethol) in Schritten von 0,005 g bis 0,02 g hinzugegeben. Sollte durch Zugabe eines Wirkstoffes die spez. Leitfähigkeit der Lösung abnehmen, ist dies ein Anzeichen dafür, dass sich Aggregate (Mizellen) bilden und der Wirkstoff in diesen solubilisiert wird. Nachdem ca. 0,3 g an Wirkstoff zugegeben wurden, erfolgte erneut eine Zugabe von SDS, um zu überprüfen, ob die Leitfähigkeit mit derselben Steigung wie vor der Wirkstoffzugabe zunimmt. Sollte sie mit einer geringeren Steigung zunehmen, stellt dies ebenfalls ein Anzeichen dafür dar, dass es zur Bildung von Assoziaten gekommen ist. Durch die Schnittpunktermittlung der beiden Geraden kann auf die CMC für SDS bei der Anwesenheit eines Wirkstoffes geschlossen werden.

System c)

NaCl wurde in Schritten von ca. 0,105 g zugeführt, bis eine NaCl-Konzentration von 20 mmol/l erreicht wurde. Danach erfolgte die Zugabe von SDS von jeweils ca. 0,065 g bis zu einer Konzentration von 6,5 mmol/l.

4.3 Herstellung von beladenen Polymerpartikeln mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses

Die Herstellung beladener Polystyrenpartikel mittels einen Lösungsmittelverdampfungsprozesses erfolgte nach den in Kap. 2.1.3.1 beschriebenen fünf Verfahrensschritten. Das Mengenverhältnis von Wirkstoff zu Polymer wurde in Anlehnung an die Versuchsbeschreibung von Tse et al. [42] für die meisten Versuche auf ca. 16,7 % festgelegt. Zudem wurden auch Mengenverhältnisse von Wirkstoff zu Polymer untersucht, die oberhalb von 16,7 % lagen. Als Lösungsmittel für die Polystyren-Wirkstoff-Gemische fand Dichlormethan Verwendung. Diese Gemische wurden jeweils in einer wässrigen Tensidphase dispergiert. Als Tenside kamen CTAB oder SDS zum Einsatz (Kap. 3.1.4). Für CTAB wurde eine Konzentration von 3 mmol/l gewählt. Diese Konzentration liegt oberhalb der CMC von CTAB bei 25 °C ($CTAB_{CMC} = 1 \text{ mmol/l}$ [84]). Für SDS wurden Konzentrationen von 3 mmol/l oder 12 mmol/l vorgegeben und damit Werte, die oberhalb und unterhalb der CMC von SDS bei 25 °C ($SDS_{CMC} = 8 \text{ mmol/l}$ [104]) liegen. Nach Mortada [10] kann das

Agglomerieren (Koaleszieren) der dispergierten Polymertropfen während des Evaporierens nur verhindert werden, wenn eine Tensidkonzentration über der CMC verwendet wird.

Ziel der Versuche war es zu ermitteln, ob mit dem Verfahren eine signifikante Beladung von Polystyren mit den unterschiedlich polaren Wirkstoffen Farnesol, trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure erzielt werden kann und inwieweit die Höhe der Beladung der Polystyrenpartikel unter Änderung eines Parameters bei der Herstellung kontrollierbar ist. Zudem wurde der Einfluss der Art des Tensids (kationisch, anionisch) bei sonst konstanten Parametern auf die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Farnesol untersucht. Weiterhin wurde untersucht, ob sich fließfähige Partikel (Pulver) mit dem Lösungsmittelverdampfungsprozess herstellen lassen, wenn Tensidlösungen unterhalb ihrer CMC verwendet werden.

Um die Beladung zu kontrollieren, gibt es beim Lösungsmittelverdampfungsprozess eine Vielzahl an Parametern. So sollte durch eine einfache Erhöhung der Wirkstoff-Feedmenge eine höhere Beladung der Polystyrenpartikel erreichbar sein. Dieses Vorgehen ist unter Betrachtung von Kostenaspekten und verfahrenstechnischem Aufwand nicht vorteilhaft, wenn nicht gleichzeitig der Solubilisierungsgrad (S_G , Gl. 4.1) der Tensidlösung berücksichtigt wird. Er wird in dieser Arbeit definiert als das Verhältnis der Menge an Wirkstoff, die maximal in einer wässrigen Tensidlösung solubilisiert werden kann ($m_{WS\ max}$), zur Feed-Menge des Wirkstoffes ($m_{WS\ Feed}$).

$$S_G = \frac{m_{WS\ max}}{m_{WS\ Feed}} \quad (4.1)$$

Die Menge $m_{WS\ max}$ wird einerseits durch die Konzentration der wässrigen Tensidlösung und andererseits durch die Menge der eingesetzten Lösung bestimmt. Wenn keine Solubilisierung des Wirkstoffes vorliegt, ergibt sich $m_{WS\ max}$ aus der maximalen Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser und der Menge der verwendeten Lösung. Bei Werten für S_G weit über eins und hoher Affinität des Wirkstoffes für die Mizellare Phase im Vergleich zur polymerreichen Phase wird bei Erhöhung der Wirkstoff-Feedmenge der größte Teil des Wirkstoffes in den Mizellen solubilisiert und steht dann nicht mehr für eine Beladung des Trägermaterials zur Verfügung. Dieser Anteil des Wirkstoffes sollte mittels geeigneter Prozessschritte wiedergewonnen werden. Die Wiedergewinnung verursacht zusätzliche Kosten. Günstiger wäre es, die Verluste an Wirkstoff bereits während der Herstellung so gering wie möglich zu halten und dabei dennoch die Höhe der Beladung kontrollieren zu können. Dieses Ziel wird in der vorliegenden Arbeit verfolgt. Hierzu wird der Fokus auf die Variation des Massenanteils

von Wirkstoff-Feedmenge zur Menge an Tensidlösung und Wirkstoff-Feedmenge gelegt. Dieser Massenanteil wird in dieser Arbeit als Parameter z eingeführt (Gl. 4.2).

$$z = \frac{m_{\text{WS}}}{m_{\text{WS}} + m_{\text{TL SG}}} \quad (4.2)$$

Der Parameter z ist ein einfach einzustellender Prozessparameter. Für jedes Wirkstoff-Tensidgemisch gibt es einen z -Wert, der der maximalen Solubilisierung entspricht. Unterhalb dieses Wertes ist S_G kleiner als eins und oberhalb größer als eins. Bei konstanter Wirkstoffmenge kann durch Variation der Menge an Tensidlösung z leicht variiert werden. Grenzen für die Menge der Tensidlösung sind nach unten und oben durch den verfahrenstechnischen Aufbau der Anlage gegeben. Bei zu geringen Mengen an Tensidlösung kann z. B. die Mindestfüllhöhe für das Dispergierwerkzeug nicht mehr eingehalten werden. Diese ist für eine optimale Dispergierung der Polymertropfen notwendig und verhindert eine Beschädigung des Dispergierwerkzeugs. Eine zu geringe Menge an Tensidlösung kann auch dazu führen, dass die Polymerpartikel am Ende des Prozesses nicht die gewünschten Eigenschaften, z. B. Größenverteilung, aufweisen, weil die Konzentration an Polymer im Gemisch zu hoch ist. Nach oben ist die Menge an Tensidlösung durch das Behältervolumen begrenzt. Innerhalb der aufgeführten Grenzen gibt es einen großen Bereich für den Parameter z , mit dem sich die Beladung der Polymerpartikel kontrollieren lassen sollte.

4.3.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau zur Herstellung von beladenen Polystyrenpartikeln (Wirkstoffformulierungen) ist schematisch in Abb. 4.2 dargestellt.

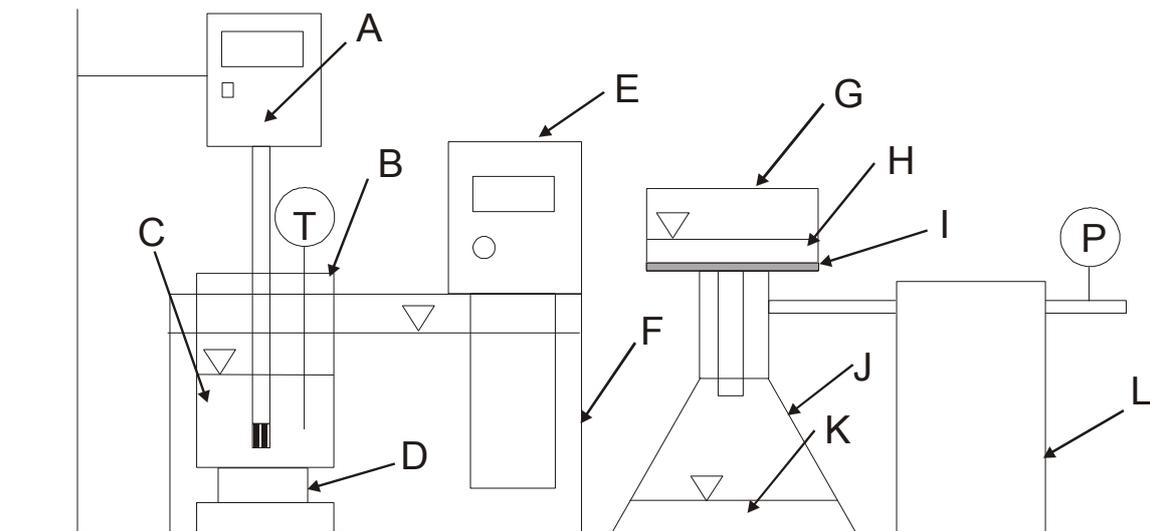


Abb. 4.2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Herstellung von Wirkstoffformulierungen mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses. A) Dispergierer mit Dispergierwerkzeug, B) Rührgefäß, C) zu dispergierendes Gemisch, D) Magnetrührer, E) Heizgerät, F) Wasserbad, G) Büchnertrichter, H) zu filterndes Gemisch, I) Filtermembran, J) Erlenmeyerkolben, K) Permeat, L) Vakuumpumpe.

Auf der linken Seite von Abb. 4.2 ist der Versuchsaufbau für das Dispergieren und anschließende Verdampfen des Lösungsmittels dargestellt. Er besteht aus einem Dispergierer mit Dispergierwerkzeug (A), einem Rührgefäß (B), in dem sich das zu dispergierende Gemisch befindet (C), und einem Wasserbad (F), mit dem die Lösung im Rührgefäß (C) mittels eines Heizgeräts (E) temperiert werden kann. Die Temperatur in der Lösung wird mittels eines Pt-Temperaturmessgeräts (T) überwacht. Um nach dem Dispergierprozess die Verdampfung des Lösungsmittels zu beschleunigen und ein Absetzen der sich verfestigenden Polystyrenpartikel am Boden zu verhindern, wird der Dispergierer durch einen Magnetrührer (D) und ein magnetisches Rührstäbchen ersetzt. Auf der rechten Seite von Abb. 4.2 ist der Versuchsaufbau für die Filtration dargestellt. Er besteht aus einem Büchnertrichter (G), in den das zu filternde Gemisch (H) überführt wird, einer Filtermembran (I), auf der sich die beladenen Polymerpartikel absetzen, einem Erlenmeyerkolben (J), in dem das Permeat (K) aufgefangen wird, und einer Vakuumpumpe (L) mit einer Unterdruckanzeige (P), die den Filterprozess beschleunigt.

Die abfiltrierten beladenen Polystyrenpartikel werden in einem Exsikkator getrocknet (nicht dargestellt in Abb. 4.2). In nachfolgender Tabelle sind alle Komponenten, die bei den Versuchen Verwendung fanden, aufgeführt.

Nr. bzw. Bez. nach Abb. 4.2	Komponente, Anbieter, Spezifikation
A	Dispergierer und Dispergierwerkzeug, IKA [®] -Werke GmbH & CO. KG; Dispergierer: ULTRA-TURRAX T25 digital, Drehzahlbereich: 3400 - 24000 1/min, Abweichung kleiner 1 %; Dispergierwerkzeug: S25N-18G Edelstahl, Stator Ø: 18 mm, Rotor Ø: 12,7 mm; Spaltbreite 0,3 mm
B	Rührgefäße (je nach verwendeter Menge an Tensidlösung) bis 55 ml, Becherglas, Füllhöhe ca. 40 mm, Ø: ca. 14 mm ab 55 bis 100 ml, Becherglas, Füllhöhe ca. 80 mm, Ø: ca. 35 mm ab 100 bis 200 ml, Reaktionsgefäß, Rettberg GmbH, Füllhöhe ca. 120 mm, Außendurchmesser: ca. 70 mm
D	Magnetrührerantrieb, H+P Labortechnik AG, Variomag Telemodul
E, F	Temperierbares Wasserbad, JULABO Labortechnik GmbH, D- 77960 Seelbach, Umwälzthermostat Ultratemp 2000, Gerät F30
G	Büchner-Trichter aus Porzellan, Lieferant: novodirect GmbH, Ø: 90 mm, Füllmenge 290 ml
I	Filtermembran, GE Water & Process Technologies, Porengröße: 0,45 µm, Ø: 90 mm, Material: Nitrocellulose Mixed Esters Membrane, weiß, glatt
J	Erlenmeyerkolben, SCHOTT AG, 500 ml
L	Vakuumpumpe, KnF Neuberger, 1400 Umdrehungen pro Minute
P	Handelsübliches analoges Manometer
T	Thermometer, Greisinger electronic GmbH, Gerät: GTH 175/Pt
1	Handelsübliche Magnetrührstäbchen
2	Handelsüblicher Exsikkator aus Glas, Ø: ca. 15 cm
3	Trockenmittel für Exsikkator, Roth, Silica Gel Orange, Artikelnr.: T199.1
4	Waage für Mengen unter 50 g: Mettler-Toledo GmbH, D-35353 Gießen, Modell: AE50 DeltaRange, Reproduzierbarkeit: ± 0,1 mg, Linearität: ± 0,2 mg
5	Waage für Mengen über 50 g: Satorius AG, D-37075 Göttingen, Modell: LC6200S, Reproduzierbarkeit: ± 0,01 g, Linearität: ± 0,02 mg
6	Behälter zum Ansetzen der Polymerlösungen (Polystyren, Lösungsmittel, Wirkstoff): Handelsübliche zylindrische Röhrchen mit Schraubverschluss und abdichtendem Septum, Hersteller unbekannt
7	Ultraschalbad (um den Lösungsvorgang zu beschleunigen), Bandelin, SONOREX RK 2555
8	Messgerät zur Bestimmung der relativen Feuchte und Temperatur im Exsikkator, Lascar, EL-USB-2 Humidity/Temp USB data logger

Tab. 4.2: Verwendete Komponenten für die Herstellung von Wirkstoffformulierungen mittels eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses.

4.3.2 Versuchsdurchführung

Für alle untersuchten Stoffsysteme wurde der oben beschriebene Versuchsaufbau verwendet. Im Folgenden wird die allgemeine Versuchsdurchführung beschrieben. Auf Unterschiede in der Feed-Zusammensetzung wird für jedes System gesondert eingegangen.

Als Erstes wurde eine Polymerlösung bestehend aus Polystyren, Wirkstoff und Dichlormethan (Kap. 3.1) in einem zylindrischen Glasbehälter mit Schraubverschluss und abdichtendem Septum angesetzt. Es wurden immer zuerst Wirkstoff und Polymer eingewogen und die Probe verschlossen. Daraufhin konnte das Lösungsmittel Dichlormethan mittels Spritze und Kanüle durch das Septum hindurch dem Gemisch zugeführt werden. So konnten die Zugabe des leichtflüchtigen Dichlormethans kontrolliert und ein Entweichen des Lösungsmittels verhindert werden. Eine Beschleunigung des Lösungsvorgangs wurde durch Aufstellen der Probe in ein Ultraschallbad erzielt. Eine zuvor angesetzte wässrige Tensidlösung mit gewünschter Konzentration und Menge wurde dann dem Rührgefäß (B, Abb. 4.2) zugeführt und auf 25 °C erwärmt. Ein kleiner Teil dieser Menge wurde in einer Spritze aufgezogen (max. 10 % der Tensidlösung), um damit später das Dispergierwerkzeug (A, Abb. 4.2) zu spülen. Die jeweilige Menge an Tensidlösung ergibt sich aus der Menge an verwendetem Wirkstoff und dem vorzugebenden Parameter z , wobei das Verhältnis von Wirkstoff zu Polymer meist auf ca. 16,7 % festgelegt wurde. Nach Erreichen von 25 °C im Rührgefäß erfolgten die Einführung des Dispergierwerkzeugs in die Tensidlösung und das Einschalten des Dispergierers auf 4000 U/min. Danach wurde die Polymerlösung dem Rührgefäß innerhalb von max. 10 s zugeführt. Die Dispergierzeit betrug 3 min und startete mit der Zugabe der Polymerlösung. Nach Beendigung des Dispergiervorgangs wurde das Dispergierwerkzeug aus der Lösung entnommen und mit der zuvor zurückgehaltenen Tensidlösung abgespült. Dadurch konnte der Verlust an Polystyrenpartikeln verringert werden. Bevor der Evaporationsprozess gestartet werden konnte, musste das Rührgefäß mit einem Magnetrührstäbchen versehen und das Gewicht des Rührgefäßes samt Inhalt bestimmt werden. Hierzu musste das Gefäß für eine kurze Zeit aus dem Wasserbad entnommen, abgetrocknet und auf eine Waage gestellt werden. Danach wurde das Rührgefäß in das Wasserbad auf einen Unterwassermagnetprüher (D, Abb. 4.2) positioniert und dieser so eingestellt, dass sich eine schwach ausgeprägte Trombe ausbildete. Um den Fortschritt des Evaporationsprozesses zu ermitteln, wurde das Gewicht der Lösung ca. jede halbe Stunde

kontrolliert. Der Evaporationsprozess kann als beendet angesehen werden, wenn die Gewichtsabnahme der Lösung mindestens der Menge an Lösungsmittel im Feed entspricht. Anschließend wurde der Filterprozess gestartet. Hierzu wurde der Büchnertrichter (G, Abb. 4.2) mit einem Membranfilter (I, Abb. 4.2) belegt und mit einer Dichtung auf den Erlenmeyerkolben (J, Abb. 4.2) gesetzt sowie die daran angeschlossene Vakuumpumpe (L, Abb. 4.2) eingeschaltet. Daraufhin erfolgte die Zugabe der Lösung aus dem Rührgefäß in den Büchnertrichter. Das Gewicht des Permeats wurde über die Gewichts Differenz aus gefülltem Erlenmeyerkolben und leerem Erlenmeyerkolben ermittelt. Die Bestimmung dieser Menge ist wichtig, um die absolute Menge an Wirkstoff im Permeat bestimmen zu können. Um die auf dem Filter verbleibenden beladenen Polystyrenpartikel von Tensidresten und evtl. an der Oberfläche der Partikel verbliebenen Wirkstoffresten zu säubern, wurden die beladenen Partikel im Büchnertrichter mit deionisiertem Wasser gespült. Das dabei entstehende Permeat wurde gesondert vom ersten Permeat aufgefangen und dessen Menge bestimmt. Die Polystyrenpartikel wurden anschließend vom Membranfilter entfernt und in eine Petrischale eingewogen. Zur Trocknung der Partikel kam die gefüllte Schale in einen Exsikkator. Im Exsikkator befand sich ein Messgerät zur Bestimmung der relativen Feuchte. Wurde keine Änderung der relativen Feuchte über die Zeit mehr festgestellt, galt die Trocknung als beendet und die beladenen Polystyrenpartikel konnten für eine Gehaltsbestimmung aufbereitet werden.

4.3.2.1 Herstellung von mit Farnesol beladenen Polystyrenpartikeln

Ziel bei der Herstellung von Wirkstoffformulierungen aus Farnesol und Polystyren war es, den Einfluss des Parameters z auf die Höhe der Beladung und den Einfluss der Tenside CTAB (3 mmol/l) und SDS (12 mmol/l) bei sonst konstanten Prozessparametern auf die Beladung zu untersuchen. Zudem wurde untersucht, ob beladene Polystyrenpartikel herstellbar sind, wenn eine Konzentration an Tensid unterhalb der CMC eingesetzt wird. Hierzu wurden 3 mmol/l SDS statt 12 mmol/l bei sonst vergleichbaren Bedingungen vorgegeben. Die CMC von SDS liegt nach Williams et al. [104] bei 8 mmol/l ($T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, Kap. 5.1.6). Das Feed-Verhältnis von Wirkstoffmenge zu Wirkstoff- und Polymermenge lag bei diesen Versuchen (Tab. 4.3, Nr. 1-6) jeweils bei ca. 17 %, was der maximal möglichen Beladung entspricht, wenn es zu keinen Verlusten des Wirkstoffes z. B. durch Solubilisierung in den Tensidmizellen kommt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich beladene Polystyrenpartikel herstellen lassen, wenn eine wesentlich höhere, maximal mögliche Beladung als 17 % durch den Feed vorgegeben wird (Tab. 4.3, Nr. 7). In Tab. 4.3 sind die Versuchsparameter für die unterschiedlichen Versuche aufgelistet. Die Versuche Nr. 8 und 9 in Tab. 4.3 wurden im Rahmen einer Diplomarbeit am Fachgebiet Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik durchgeführt [105].

Nr.	PS [g]	WS [g]	WS/ (WS+PS) in %	LSM [g]	Tensid- LSG [g]	Tensid- LSG [mmol/l]	z $w \times 10^{-3}$	S _G
1	3,0025	0,6343	17,44	13,29	195,0	3 (CTAB)	3,24	-*
2	2,9962	0,6099	16,91	13,31	195,0	3 (CTAB)	3,12	-*
3	3,0020	0,6176	17,06	13,36	200,0	12 (SDS)	3,08	0,40
4	3,0011	0,6022	16,71	14,45	200,0	12 (SDS)	3,00	0,41
5	0,2504	0,0513	17,00	6,33	100,0	12 (SDS)	0,48	2,40
6	3,0027	0,6157	17,02	13,34	200,0	3 (SDS)	3,07	-#
7	3,0046	2,1086	41,24	13,36	200,0	12 (SDS)	10,43	0,12
8	0,1810	0,0407	18,36	6,66	44,82	12 (SDS)	0,91	1,36
9	0,2203	0,0434	16,46	6,63	36,46	12 (SDS)	1,19	1,04

Tab. 4.3: Versuchsparameter für die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Farnesol. PS: Polystyren, WS: Wirkstoff, LSM: Lösungsmittel Dichlormethan, LSG: Lösung, Parameter z (Gl. 4.2), S_G (Gl. 4.1), *: für CTAB wurde keine Solubilisierung von Farnesol untersucht. #: Bereits für eine 4 mmol/l SDS-Lösung konnte keine Solubilisierung von Farnesol in SDS festgestellt werden. Damit sollte auch für 3 mmol/l keine Solubilisierung möglich sein. Nr. 8 u. 9: Oh [105].

4.3.2.2 Herstellung von mit trans-Anethol beladenen Polystyrenpartikeln

Um die Beladung zu beeinflussen, wurde bei diesen Beladungsversuchen der Parameter z zwischen 0,0004 und 0,003 variiert. Aufgrund der sehr geringen Solubilisierung von trans-Anethol in wässriger 12 mmol/l SDS-Lösung ($w = 1,28 \times 10^{-4}$, Kap. 5.1.2) liegt der Solubilisierungsgrad bei den Versuchen jeweils deutlich unter eins. Dies bedeutet, dass nur ein geringer Anteil der Feed-Menge an Wirkstoff in der Lösung solubilisiert werden kann. Die Versuchsparameter für die unterschiedlichen Versuche sind in Tab. 4.4 aufgeführt. Die Versuchsdaten Nr. 3 bis 6 in Tab. 4.4 stammen aus einer Diplomarbeit, die am Fachgebiet für Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik erstellt wird [105].

Nr.	PS [g]	WS [g]	WS/ (WS+PS) in %	LSM [g]	Tensid- LSG [g]	SDS- LSG [mmol/l]	z $w \times 10^{-3}$	S _G
1	0,2515	0,0511	16,9	6,71	100,10	12	0,5	0,25
2	0,7501	0,1481	16,5	6,57	49,99	12	3,0	0,04
3	0,2075	0,0412	16,6	6,69	99,80	12	0,4	0,31
4	0,2511	0,0499	16,6	6,69	45,20	12	1,1	0,12
5	0,4014	0,08	16,6	6,73	39,59	12	2,0	0,06
6	1,0020	0,2019	16,8	6,78	49,00	12	4,1	0,03

Tab. 4.4: Versuchsparameter für die Beladung von Polystyrenpartikeln mit trans-Anethol. PS: Polystyren, WS: Wirkstoff, LSM: Lösungsmittel Dichlormethan, LSG: Lösung, Parameter z (Gl. 4.2), S_G (Gl. 4.1). Nr. 3-6: Oh [105].

Aufgrund der niedrigen Werte für S_G sollten mit diesen Versuchen Beladungen erzielbar sein, die im Bereich der theoretisch maximal möglichen Beladung von ca. 17 % liegen.

4.3.2.3 Herstellung von mit Ibuprofen beladenen Polystyrenpartikeln

Es wurden insgesamt sieben Versuche zur Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen durchgeführt. Der Parameter z wurde zwischen ca. 0,0005 und ca. 0,003 variiert. Die hier aufgeführten Daten sind im Rahmen einer Studienarbeit von Wolf [35] sowie einer Masterarbeit von Erden [90], die jeweils am Fachgebiet für Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik an der TU Berlin erstellt wurden, entstanden.

Nr.	PS [g]	WS [g]	WS/ (WS+PS) in %	LSM [g]	Tensid- LSG [g]	SDS- LSG [mmol/l]	z $w \times 10^{-3}$	S _G
1	0,2492	0,0507	16,9056	6,75	100,0	12	0,5	1,13
2	0,2521	0,052	17,0996	6,65	50,09	12	1,0	0,55
3	0,2506	0,0506	16,7995	6,63	34,01	12	1,5	0,38
4	0,501	0,1012	16,8050	6,78	50,12	12	2,0	0,28
5	0,7485	0,1494	16,6388	6,68	50,10	12	3,0	0,19

Tab. 4.5: Versuchsparameter für die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen. PS: Polystyren, WS: Wirkstoff, LSM: Lösungsmittel: Dichlormethan, LSG: Lösung, Parameter z (Gl. 4.2), S_G (Gl. 4.1). Nr. 1: Wolf [35], Nr. 2-5: Erden [90].

Da bei $z = 0,0005$ der Solubilisierungsgrad S_G bereits bei eins liegt, sollte schon eine geringe Erhöhung des Parameters z zu einer merklichen Erhöhung der Beladung im Vergleich zur maximal möglichen Beladung ($WS_{\text{Feed}}/(WS_{\text{Feed}} + PS_{\text{Feed}})$) erzielbar sein.

4.3.2.4 Herstellung von mit Salicylsäure beladenen Polystyrenpartikeln

Salicylsäure ist aufgrund des Säurecharakters wesentlich polarer als die bisher untersuchten Wirkstoffe und weist die höchste Wasserlöslichkeit unter den vier zu untersuchenden Wirkstoffen auf. Auch bei diesen Versuchen wurde ein Feed-Verhältnis von Wirkstoff zu Polystyren von ca. 17 % gewählt. Es wurden insgesamt zwei Versuche mit z-Werten von 0,0005 und 0,0028 durchgeführt.

In Tab. 4.6 sind die Parameter zu den einzelnen Versuchen aufgeführt.

Nr.	PS [g]	WS [g]	WS/ (WS+PS) in %	LSM [g]	Tensid- LSG [g]	SDS- LSG [mmol/l]	z $w \times 10^{-3}$	S_G
1	0,2508	0,0497	16,54	7,0320	98,24	12	0,5	0,18
2	0,5506	0,1139	17,14	15,2155	40,00	12	2,8	0,99

Tab. 4.6: Versuchsparameter für die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Salicylsäure. PS: Polystyren, WS: Wirkstoff, LSM: Lösungsmittel Dichlormethan, LSG: Lösung, Parameter z (Gl. 4.2), S_G (Gl. 4.1).

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Experimentell bestimmte Solubilisierung von Wirkstoffen in SDS

Nachfolgend werden die Solubilisierungen der Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure in SDS-Lösungen bei 25 °C vorgestellt und miteinander verglichen.

5.1.1 Farnesol

Für Farnesol wurden die in Tab. 5.1 und Abb. 5.1 dargestellten Solubilisierungen in SDS-Lösungen ermittelt.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	Mittelwert der max. Solubilisierung $w \times 10^{-3}$	Δ max. Solubilisierung w in %
1	4	¹	-
2	8	0,63	19
3	12	1,23	13
4	16	2,15	17
5	24	3,91	3
6	32	4,94	3

Tab. 5.1: Solubilisierung von Farnesol in SDS-Lösungen bei 25 °C.

Für jede SDS-Lösung wurden zwei voneinander unabhängige Proben angesetzt und jede Probe dreimal vermessen. Die Ergebnisse in Tab. 5.1 zeigen, dass es teilweise zu größeren Abweichungen zwischen den Proben mit gleicher SDS-Lösung kam. Diese Abweichungen lassen sich nicht mit dem mittleren Fehler der Kalibrierungsgerade für Farnesol in SDS-Lösungen erklären, da dieser mit $\pm 1,7\%$ (Abb. 3.20) geringer ist als die nach Tab. 5.1 ermittelten Werte. In Abb. 5.1 sind die Abweichungen vom Mittelwert in Form von Fehlerbalken graphisch dargestellt.

¹ Die ermittelte Peakfläche lag weit unterhalb der Grenzen für die erstellte Kalibrierungsgerade.

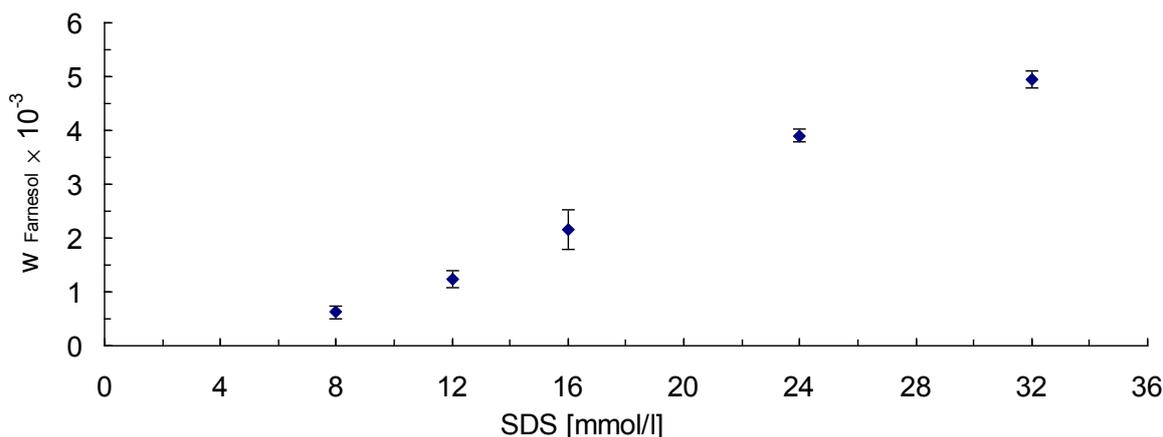


Abb. 5.1: Solubilisierung von Farnesol in wässrigen SDS-Lösungen bei 25 °C.

Ursache für die zum Teil großen Unterschiede zwischen den Proben mit gleicher SDS-Konzentration könnte eine teilweise Entmischung der analysierten HPLC-Proben darstellen. Der Probenhalter für die HPLC konnte nicht temperiert werden und es ist somit vorstellbar, dass es trotz einer Verdünnung der zu analysierenden Proben mit einer SDS-Lösung zu einer Abkühlung der Proben und damit zu einer teilweisen Entmischung gekommen sein könnte. Nach Hassanein et al. [61] zeigt jedoch die Löslichkeit von Farnesol in reinem Wasser innerhalb des experimentellen Fehlers keine bedeutsame Änderung mit der Temperatur (15 - 50 °C). In den dunkelbraunen Probenbehältern (ca. 1,5 ml) war von außen keine Entmischung zu erkennen. Eine weitere Möglichkeit für die Abweichungen zwischen den Proben gleicher SDS-Konzentration besteht darin, dass bei der Probenentnahme Farnesol-Tropfen aus der farnesolreichen Phase mitentnommen wurden. Durch leichte Erschütterung bei der Probenentnahme kann es bereits zu einer Vermischung der getrennten Phasen kommen. Für Lösungen mit 4 mmol/l SDS konnten mit der Kalibrierungsgeraden aus Abb. 3.20 keine Werte für die max. Solubilisierung bestimmt werden, da die ermittelte Peakfläche weit unterhalb der Grenzen für die erstellte Kalibrierungsgerade liegt. Eine signifikante Erhöhung der Solubilisierung von Farnesol konnte erst bei einer SDS-Konzentration von 8 mmol/l festgestellt werden. Diese Konzentration liegt im experimentell ermittelten CMC-Bereich für SDS in Wasser bei 25 °C (Kap. 5.1.6). Ein Vergleich der experimentellen Solubilisierungsdaten mit Literaturwerten war nicht möglich, da auch nach intensiver Recherche keine Solubilisierung im untersuchten Konzentrationsbereich in der Literatur gefunden wurde.

5.1.2 trans-Anethol

Die ermittelten Solubilisierungen von trans-Anethol in SDS-Lösungen und in Wasser sind in Tab. 5.2 und Abb. 5.2 dargestellt.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	Mittelwert max. Solubilisierung $w \times 10^{-4}$	Δ max. Solubilisierung w in %
1	0	0,57	1,9
2	4	0,82	¹
3	8	0,75	3,2
4	12	1,28	8,5
5	16	3,78	5,4
6	24	7,27	5,2
7	32	12,70	1,0

Tab. 5.2: Solubilisierung von trans-Anethol in SDS-Lösungen und Löslichkeit in Wasser bei 25 °C.

Für die SDS-Lösung mit 4 mmol/l wird eine etwas höhere Solubilisierung als für die mit 8 mmol/l ermittelt. Selbst bei einer CMC-Verschiebung zu niedrigeren Werten aufgrund der Anwesenheit von trans-Anethol sollte die Solubilisierung bei 8 mmol/l größer sein als bei 4 mmol/l. Ab 12 mmol/l SDS-Lösung kommt es zu einem erheblichen Anstieg der Solubilisierung. Die Abweichung vom Mittelwert ist für die max. Solubilisierung nicht mit der Ungenauigkeit der Kalibrierungsgerade (Tab. 3.13) zu erklären. Diese liegt im Mittel bei $\pm 2,6$ % und ist damit für die meisten Proben kleiner als die ermittelten Abweichungen nach Tab. 5.2. In Abb. 5.2 ist die Änderung der Solubilisierung mit steigender SDS-Konzentration graphisch dargestellt.

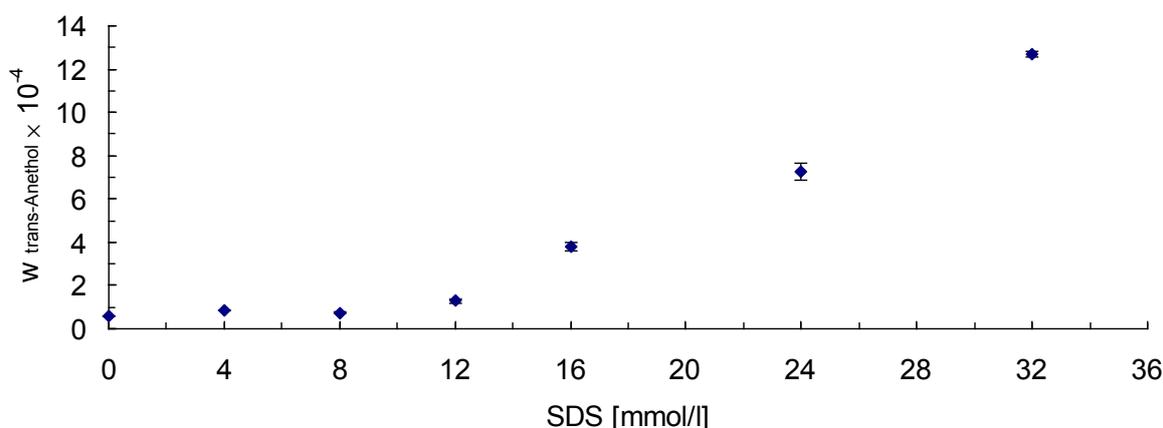


Abb. 5.2: Solubilisierung von trans-Anethol in SDS-Lösungen bei 25 °C.

¹ Messdaten nur für eine Probe vorhanden.

Die Abweichungen zwischen den einzelnen Proben gleicher SDS-Konzentration können nach Abb. 5.2 evtl. auf eine zu starke Abkühlung der Proben während der Probenentnahme und eine damit verbundene Änderung der Konzentration in der wässrigen Phase zurückzuführen sein. Zudem könnten sich entnommene Proben in der Spritze abgekühlt haben, bevor sie mit einer SDS-Lösung für die Konzentrationsbestimmung mittels UV-VIS-Spektroskopie verdünnt wurden. Dass die Löslichkeit von trans-Anethol in Wasser mit sinkender Temperatur abnimmt, hat Oh [105] für den Bereich von 50 °C bis 30 °C aufgezeigt. Optisch konnte jedoch keine Trübung der entnommenen Proben festgestellt werden. Überdies wurde versucht die Zeit zwischen Probenentnahme und anschließender Verdünnung kurz zu halten. Um eine Entmischung der Proben während einer Messung zu vermeiden, wurden die Proben am UV-VIS-Gerät temperiert.

5.1.3 Ibuprofen

Für (S)-(+)-Ibuprofen in SDS-Lösungen konnten vor allem für größere SDS-Konzentrationen (> 12 mmol/l) wesentlich höhere Solubilisierungen nach ca. zehn Tagen im Vergleich zu Proben, die nach ca. einem Tag analysiert wurden, ermittelt werden. In Tab. 5.3 ist die Solubilisierung von Ibuprofen in SDS-Lösungen nach ca. einem Tag und in Tab. 5.4 nach ca. zehn Tagen aufgeführt. Eine Gegenüberstellung der Messergebnisse wird graphisch in Abb. 5.3 vorgenommen.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	Mittelwert max. Solubilisierung $w \times 10^{-4}$	Δ max. Solubilisierung w in %
1	0	0,91	4,5
2	4	0,83	7,8
3	8	1,87	5,7
4	12	4,91	1,3
5	16	6,35	4,7
6	24	5,38	4,0
7	32	6,22	2,3

Tab. 5.3: Solubilisierung von Ibuprofen in SDS-Lösungen bei 25 °C nach ca. einem Tag.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	Mittelwert max. Solubilisierung $w \times 10^{-4}$	Δ max. Solubilisierung w in %
1	0	1,02	2,1
2	4	1,03	0,8
3	8	2,40	7,3
4	12	5,71	1,6
5	16	10,90	5,5
6	24	13,89	1,8
7	32	19,26	2,4

Tab. 5.4: Solubilisierung von Ibuprofen in SDS-Lösungen bei 25 °C nach ca. zehn Tagen.

Die Abweichung der Solubilisierung vom Mittelwert liegt für die meisten Proben im Bereich der ermittelten Ungenauigkeit der Kalibrierungsgeraden (Tab. 3.17). Etwas darüber liegen lediglich die Proben für 4 und 8 mmol/l für die Messung nach ca. einem Tag sowie für 8 mmol/l für die Messung nach ca. zehn Tagen.

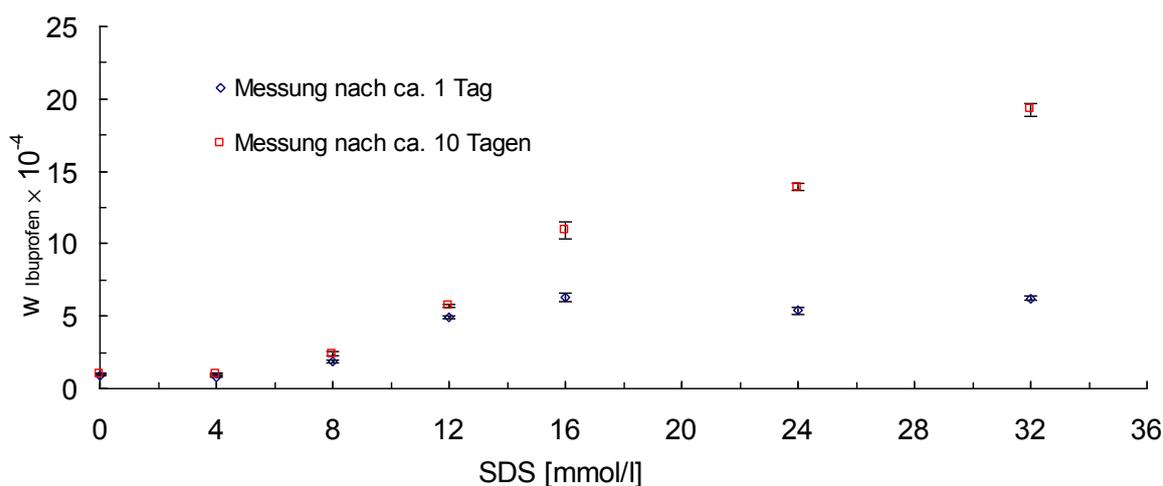


Abb. 5.3: Solubilisierung von Ibuprofen in SDS-Lösungen bei 25 °C nach ca. einem und ca. zehn Tagen.

Die Löslichkeit von Ibuprofen ist stark vom pH-Wert der Lösung abhängig [65, 106]. Bei den Versuchen wurde entsalztes Wasser mit einem pH-Wert von 6,5 (25 °C) verwendet. In Tab. 5.5 sind die pH-Werte der Proben, die nach zehn Tagen analysiert wurden, aufgeführt. Mit der SDS-Konzentration steigt der pH-Wert der Lösung leicht an (Tab. 3.5).

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	pH-Wert
1	0	4,05
2	4	4,10
3	8	4,19
4	12	4,31
5	16	4,37
6	24	4,42
7	32	4,43

Tab. 5.5: pH-Wert der Solubilisierungsproben für Ibuprofen in wässrigen SDS-Lösungen bei 25 °C nach ca. zehn Tagen (Abb. 5.3).

Der pH-Wert der wässrigen Ibuprofen-Lösung befindet sich ca. 0,5 pH-Punkte unterhalb des pKa-Werts von Ibuprofen (Nr.1, Tab. 5.5), der nach Higgins [65] zwischen 4,5 bis 4,6 liegt. Dies ist damit zu erklären, dass das verwendete entsalzte Wasser einen pH-Wert von 6,5 statt 7,0 aufwies. Kokot et al. [107] haben die max. Solubilisierung von Ibuprofen bei 25 °C untersucht. Kokot et al. [107] nehmen aber keine Angaben zum pH-Wert der Lösungen vor und auch nicht darüber, ob (S)-(+)-Ibuprofen, (R)-(-)-Ibuprofen oder ein racemisches Gemisch verwendet wurde. Kokot et al. [107] haben neben der max. Solubilisierung von Ibuprofen auch den zeitlichen Verlauf der Solubilisierung von Ibuprofen in SDS-Lösungen von 60, 100 und 250 mmol/l bei 37 °C untersucht. Hier wird die max. Solubilisierung bereits nach wenigen Minuten erreicht. Dies kann auf die wesentlich höhere Temperatur und die Freisetzungsvorrichtung, die mit einem Rührer bei 300 U/min betrieben wurde, zurückgeführt werden. Nach Bhattamishra et al. [108] ist ein lokales Maximum der Solubilisierung von Ibuprofen bei 27 °C in SDS-Lösungen bereits bei unter 5 mmol/l zu finden. Auch hier werden keine Angaben zu den verwendeten Enantiomeren vorgenommen. Für Ibuprofen-Lösungen mit 10, 20 und 50 mmol/l SDS werden pH-Werte von 5,25, 5,55 und 6,45 angegeben [108]. Rangel-Yagui et al. [109] haben die Solubilisierung von Ibuprofen in SDS-Lösungen mit einem pH-Wert von 7,4 (Phosphatpuffer) bei 25 °C untersucht. Sie konnten kein lokales Maximum der Solubilisierung für SDS-Lösungen unter 5 mmol/l nachweisen. In Abb. 5.4 sind die oben aufgeführten Literaturdaten graphisch aufgeführt.

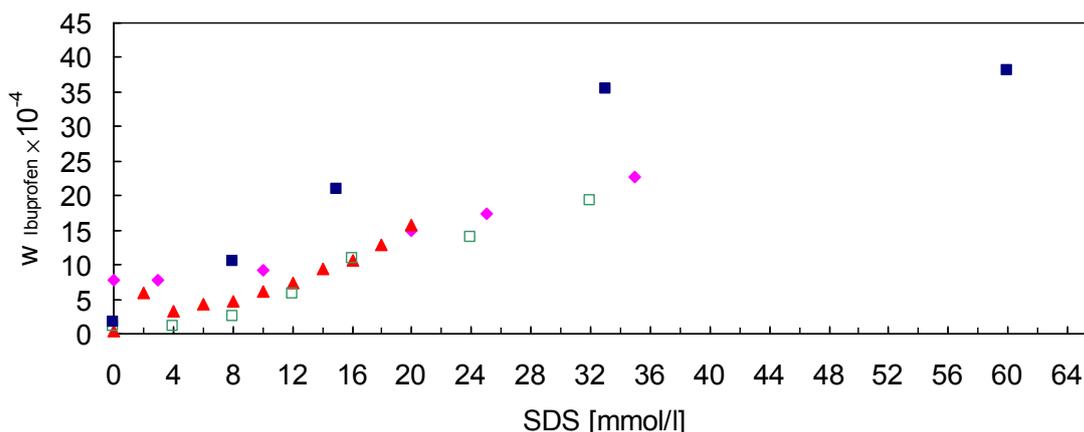


Abb. 5.4: Solubilisierung von Ibuprofen in wässrigen SDS-Lösungen. ■ Kokot et al. [107]: $T = 37\text{ °C}$, $\text{pH} = \text{k. a.}$, ▲ Bhattamishra et al. [108]: $T = 27\text{ °C}$, $\text{pH} = 5,25$ (10 mmol/l SDS), $\text{pH} = 5,55$ (20 mmol/l SDS), ◆ Rangel-Yagui et al. [109], □ vorliegende Arbeit: $T = 25\text{ °C}$, pH ca. 4 - 4,5.

Die teilweise großen Unterschiede zwischen den Messdaten können sich mit den unterschiedlichen Temperaturen erklären lassen (37 °C [107], 27 °C [108]) und dass weder in [107, 108] noch [109] Angaben zu den verwendeten Enantiomer(en) aufgeführt werden. Die Löslichkeiten von Ibuprofen-Enantiomeren bzw. deren Gemischen ist in Wasser unterschiedlich, dieses wird durch Higgins et al. [65] aufgezeigt. Zudem handelt es sich bei Ibuprofen um eine Säure und damit ist die Löslichkeit sehr stark vom pH-Wert abhängig [65, 106].

5.1.4 Salicylsäure

Die ermittelte Wasserlöslichkeit und Solubilisierung von Salicylsäure in SDS-Lösungen bei 25 °C sind in Tab. 5.6 und in Abb. 5.5 dargestellt.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	max. Solubilisierung $w \times 10^{-3}$
1	0	2,10
2	4	2,16
3	8	2,44
4	12	2,89
5	16	3,13
6	24	3,61
7	32	4,13

Tab. 5.6: Solubilisierung von Salicylsäure in SDS-Lösungen bei 25 °C .

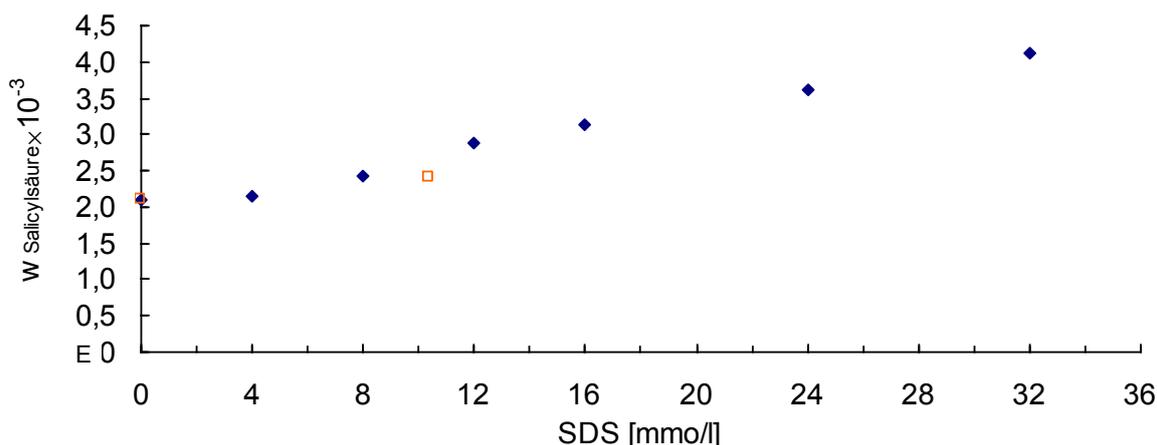


Abb. 5.5: Solubilisierung von Salicylsäure in SDS-Lösungen bei 25 °C, \square Horsch et al. [110].

Die Löslichkeit von Salicylsäure in Wasser stimmt mit Daten von Horsch et al. [110] (0,21 mg/ml) gut überein. Bei einer 0,3%igen SDS-Konzentration (ca. 10,4 mmol/l) haben Horsch et al. [110] eine Solubilisierung von $w = 2,4 \times 10^{-3}$ bestimmt.

Ab einer SDS-Konzentration von 8 mmol/l ist auch für Salicylsäure eine merkliche Erhöhung der Löslichkeit (Solubilisierung) festzustellen. Dies lässt sich nur schwer mit einer Solubilisierung der polaren Salicylsäure im Inneren des unpolaren Mizellkerns erklären. Vielmehr könnten Wechselwirkungen mit der polaren Kopfgruppe der SDS-Moleküle dafür verantwortlich sein, dass es zu einem Anstieg der Salicylsäure-Konzentration mit steigender SDS-Konzentration kommt. Der pH-Wert der Solubilisierungsproben wurde nicht untersucht. Das für die Proben verwendete entsalztes Wasser wies einen pH-Wert von ca. 6,5 auf.

5.1.5 Vergleich Solubilisierung von unterschiedlichen Wirkstoffen in SDS-Mizellen

In Abb. 5.6 sind für alle untersuchten Wirkstoffe die ermittelten Löslichkeiten bzw. die Solubilisierungen in wässrigen SDS-Lösungen bei 25 °C dargestellt.

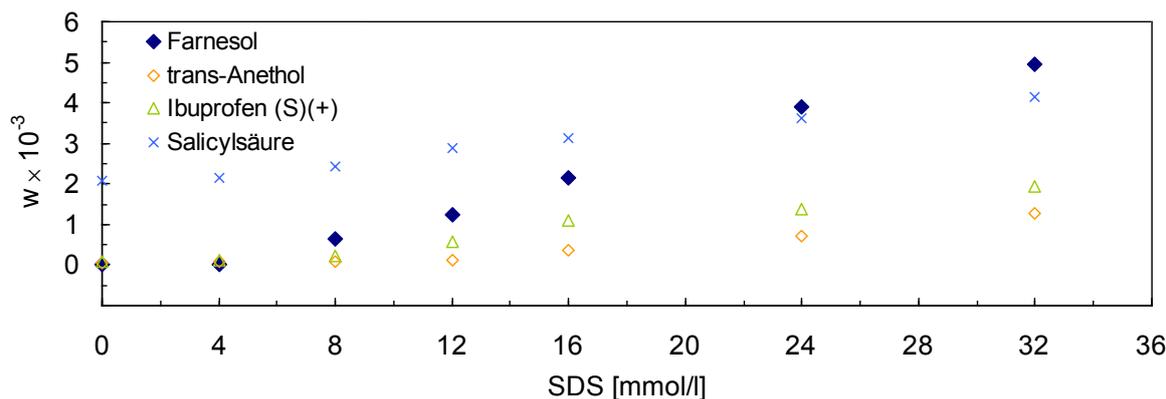


Abb. 5.6: Solubilisierung der untersuchten Wirkstoffe in SDS-Lösungen und maximale Löslichkeit in Wasser bei 25 °C.

Für die beiden sehr unpolaren Wirkstoffe Farnesol und trans-Anethol wurde eine signifikante Solubilisierung mit steigender SDS-Konzentration festgestellt. Die Solubilisierung von Farnesol liegt bereits ab 8 mmol/l SDS-Lösung bedeutend höher als die von trans-Anethol. Dieses kann mit der aliphatischen Kohlenwasserstoffkette von Farnesol erklärt werden, die sich besser in SDS-Mizellen solubilisieren lassen sollte als der aromatische Ring an der Kohlenwasserstoffkette des trans-Anethols. Ibuprofen ist wesentlich polarer als trans-Anethol und weist ebenfalls einen aromatischen Ring in seiner chemischen Struktur auf. Dennoch lässt es sich mit steigender SDS-Konzentration stärker solubilisieren als trans-Anethol. Da es sich bei Ibuprofen um eine Säure handelt, ist die Löslichkeit sehr stark vom pH-Wert der Lösung und nicht nur von der SDS-Konzentration abhängig.

Salicylsäure ist sehr polar und weist die höchste Wasserlöslichkeit der untersuchten Stoffe auf. Trotz des sehr polaren Charakters von Salicylsäure lässt sich die Löslichkeit (Solubilisierung) von Salicylsäure durch Zugabe von SDS erhöhen. So steigt sie bei 32 mmol/l SDS um fast das Doppelte verglichen mit der reinen Wasserlöslichkeit an.

5.1.6 Experimentell bestimmte CMC von SDS in wässrigen Lösungen

Zur Validierung des Messsystems für die Ermittlung der CMC von SDS in wässrigen Lösungen wurde die spez. Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der SDS-Konzentration bestimmt. Nach Williams et al. [104] liegt die CMC von SDS in Wasser bei 25 °C, je nach verwendeter Messmethode, zwischen 8,1 mmol/l (Leitfähigkeitsmessung) und 8,3 mmol/l (Lichtstreuung). Moroi et al. [111] haben über Leitfähigkeitsmessungen eine CMC von 8,16

mmol/l bestimmt. Singh et al. [112] konnten für 25 °C eine CMC für SDS von 8,0 mmol/l (elektrische Potenzialmessung) und 8,2 mmol/l (Leitfähigkeitsmessung) festlegen.

In Tab. 5.7 sind die gemessenen Daten für unterschiedliche SDS-Konzentrationen aufgeführt.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	$W_{\text{SDS-Lösung}} \times 10^{-4}$	LF [$\mu\text{S/cm}$]	T[°C]
1	0,0	0,0	1,1	25,3
2	1,1	2,9	72,6	25,3
3	2,0	5,8	140	25,3
4	3,1	8,8	209	25,3
5	4,2	11,7	276	25,4
6	6,2	17,4	405	25,3
7	10,2	28,9	590	25,2
8	12,2	34,6	640	25,2
9	14,2	40,3	688	25,2
10	16,0	45,6	732	25,2

Tab. 5.7: Spez. Leitfähigkeit (LF) unterschiedlicher SDS-Konzentrationen in Wasser bei 25 °C.

Nach einer grafischen Auftragung der Daten aus Tab. 5.7 in Abb. 5.7 lassen sich zwei Bereiche mit unterschiedlichen Geradensteigungen identifizieren. Der Schnittpunkt der beiden Geraden ergibt die CMC bei 8,27 mmol/l.

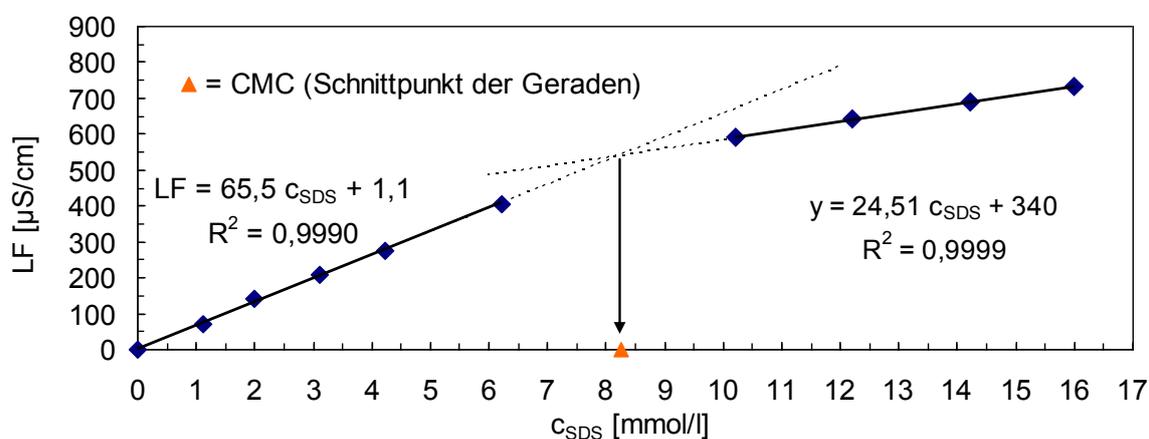


Abb. 5.7: CMC-Bestimmung von SDS in Wasser mittels Leitfähigkeitsmessung bei 25° C.

Dieser Wert liegt in guter Übereinstimmung mit den Literaturdaten. So weicht der Wert im Vergleich zu Williams et al. [104] um 0,17 mmol/l, zu Moroi et al. [111] um 0,11 mmol/l und zu Singh et al. [112] um 0,06 mmol/l ab. Die geringe Abweichung zu den Literaturdaten kann daran liegen, dass zum Teil andere Messmethoden verwendet wurden [104, 112]. Auch ist die hier eingesetzte Methode zur Bestimmung der CMC sehr empfindlich gegenüber geringen

Änderungen der Steigungen der Ausgleichsgeraden. Ein CMC-Wert von 8,1 mmol/l wird beispielsweise schon bei einer Änderung der Steigung für die untere Geradengleichung (Abb. 5.7) um +1,2 % (von 65,5 auf 66,3) erreicht. Bei der Bestimmung der CMC sollten keine Messpunkte für die Ausgleichsgeraden ausgewählt werden, die zu nahe im Bereich des zu erwartenden CMC-Werts liegen, da sich in diesem Bereich die Zunahme der Leitfähigkeit erheblich ändert und damit solche Messpunkte den Verlauf einer Ausgleichsgeraden besonders beeinflussen können. In [111, 112] werden keine Angaben dazu getroffen, welche Messpunkte in die Bestimmung der Ausgleichsgeraden einbezogen wurden.

Ob es zu einer verstärkten Mizellbildung unterhalb der experimentell bestimmten CMC von SDS in Wasser bei der Anwesenheit von Farnesol kommt, wurde untersucht, indem einer 5 mmol/l SDS-Lösung Farnesol hinzugegeben wurde. Sollte sich Farnesol mittels einer 5 mmol/l SDS-Lösung in Wasser bereits solubilisieren lassen, müsste es durch Zugabe von Farnesol zu einer erheblichen Abnahme der spezifischen Leitfähigkeit der Lösung kommen. Die Versuche wurden im Rahmen einer studentischen Labortätigkeit [113] an der TU Berlin durchgeführt. In Tab. 5.8 sind die gemessenen Werte bis zu einer Konzentration von 5 mmol/l SDS aufgeführt. In Tab. 5.9 werden die Leitfähigkeit und die Konzentrationen, die sich durch nachfolgende Zugabe von Farnesol eingestellt hatten, dargestellt. Die Konzentrationsangabe für Farnesol in Tab. 5.9 bezieht sich auf die Feedmenge. Die zugegebene Farnesolmenge überschreitet bei weitem die Wasserlöslichkeit von Farnesol, sodass es zur Ausbildung eines LLEs kam. Die Wasserlöslichkeit von Farnesol beträgt nach Hassanein et al. [61] bei 25 °C $w = 1,29 \times 10^{-5}$.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	$w_{\text{SDS-Lösung}} \times 10^{-4}$	LF [$\mu\text{S/cm}$]
1	0	0	1,1
2	1,01	2,9	70,8
3	2,02	5,8	138
4	3,02	8,7	206
5	4,02	11,6	272
6	5,02	14,5	337

Tab. 5.8: Spez. Leitfähigkeit (LF) für unterschiedliche SDS-Konzentrationen in Wasser bei $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Nr.	c_{Far} [mmol/l]	$w_{\text{Far}} \times 10^{-3}$	LF [$\mu\text{S}/\text{cm}$]
1	0	0	337
2	0,12	2,6	337
3	0,24	5,2	337
4	0,48	10,6	337
5	0,87	19,3	337
6	1,99	44,2	337
7	2,84	63,0	337

Tab. 5.9: Spez. Leitfähigkeit (LF) nach Zugabe von Farnesol zu einer 5,02 mmol/l SDS-Lösung (Tab. 5.8) bei $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Tab. 5.9 ist zu entnehmen, dass die spez. Leitfähigkeit mit der Zugabe von Farnesol für die Proben 1 bis 7 konstant bei $337 \mu\text{S}/\text{cm}$ bleibt. Würde die Leitfähigkeit abnehmen, wäre dies ein Anzeichen für die Bildung von Mizellen. Mit der Bildung von Mizellen treten mehrere Effekte auf, die eine Abnahme der Leitfähigkeit zur Folge haben sollten. Die zuvor vollständig dissoziierten Ladungsträger des SDS (Na^+ und SO_4^-) lagern sich verstärkt an der Außenschicht der sich bildenden Mizellen an, dadurch sind die Ladungsträger weniger freibeweglich und es entstehen zudem größere Ladungsträger. Beide Effekte hätte eine Abnahme der Leitfähigkeit zur Folge. Stattdessen bildete sich ein deutlich zu erkennendes Zweiphasengebiet aus.

Durch eine weitere Zugabe von SDS sollte es spätestens bei der ermittelten CMC von SDS in Wasser von $8,27 \text{ mmol/l}$ zu einer merklichen Änderung der Zunahme der spez. Leitfähigkeit der Lösung kommen. In Tab. 5.10 sind die Messwerte bei Erhöhung der SDS-Konzentration aufgeführt.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	$w_{\text{SDS-Lösung}} \times 10^{-4}$	LF [$\mu\text{S}/\text{cm}$]
1	6,03	17,4	386
2	6,53	18,9	397
3	7,03	20,3	409
4	7,53	21,7	421

Tab. 5.10: Spez. Leitfähigkeit (LF) bei Erhöhung der SDS-Konzentration nach Zugabe von Farnesol im Überschuss (Tab. 5.8, Tab. 5.9) für $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Nach Abb. 5.8 ändert sich die Zunahme der spez. Leitfähigkeit merklich ab einer SDS-Konzentration von 6 mmol/l .

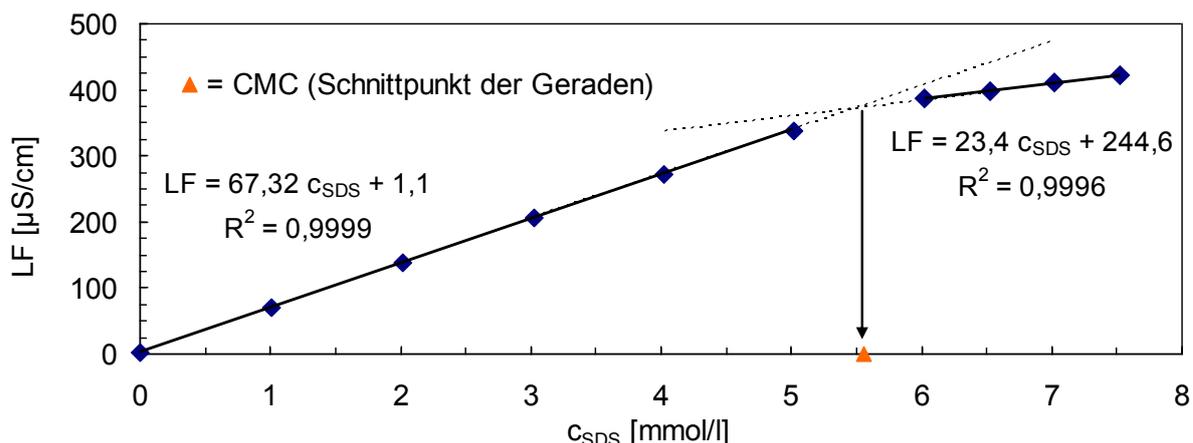


Abb. 5.8: CMC-Bestimmung von SDS in Wasser bei Anwesenheit von Farnesol im Überschuss bei $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$. Werte bis 5 mmol/l (Tab. 5.8): Zugabe von SDS ohne Farnesol. Anschließend Zugabe von Farnesol ab 5 mmol/l SDS (Tab. 5.9, keine Änderung der spez. Leitfähigkeit). Nachfolgend weitere Zugabe von SDS (Tab. 5.10).

Der Schnittpunkt der daraus resultierenden Ausgleichgeraden ergibt eine CMC von 5,55 mmol/l für SDS in Wasser bei Anwesenheit von Farnesol im Überschuss.

Ebenfalls wurde untersucht, ob es zu einer Änderung der CMC von SDS hin zu kleineren Werten kommt, wenn trans-Anethol statt Farnesol in der Lösung vorhanden ist [113]. Hierzu wurde die Konzentration von SDS in Wasser schrittweise bis auf eine Konzentration von 6,5 mmol/l erhöht (Tab. 5.11) und anschließend trans-Anethol bis zu einem Massenanteil von $6,2 \times 10^{-5}$ hinzugeben (Tab. 5.12). Die Löslichkeit von trans-Anethol in Wasser beträgt lediglich $5,7 \times 10^{-5}$ (Kap. 5.1.2), sodass sich ein LLE einstellte.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	$w_{\text{SDS-Lösung}} \times 10^{-4}$	LF [$\mu\text{S/cm}$]
1	0	0	0,8
2	2,0	5,8	138
3	4,0	11,6	271
4	6,0	17,3	401
5	6,5	18,7	434

Tab. 5.11: Spez. Leitfähigkeit (LF) bei unterschiedlichen SDS-Konzentrationen in Wasser für $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$.

Nr.	$c_{\text{trans-Anethol}}$ [mmol/l]	$w_{\text{trans-Anethol}} \times 10^{-5}$	LF [$\mu\text{S/cm}$]
1	0	0	434
2	0,07	1,1	434
3	0,21	3,1	434
4	0,26	3,8	434
5	0,38	5,6	434
6	0,42	6,2	434

Tab. 5.12: Spez. Leitfähigkeit (LF) nach Zugabe von trans-Anethol zu einer 6,5 mmol/l SDS-Lösung (Tab. 5.11) für $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Die spez. Leitfähigkeit ändert sich nach der Zugabe von trans-Anethol nicht. Nach einer erneuten Zugabe von SDS bis auf eine Konzentration von 12 mmol/l ist nach Tab. 5.13 eine Änderung der Zunahme der spez. Leitfähigkeit festzustellen.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	$w_{\text{SDS-Lösung}} \times 10^{-4}$	LF [$\mu\text{S/cm}$]
1	6,03	17,4	386
2	6,53	18,9	397
3	7,03	20,3	409
4	7,53	21,7	421

Tab. 5.13: Spez. Leitfähigkeit (LF) bei Erhöhung der SDS-Konzentration nach Zugabe von trans-Anethol (Tab. 5.12) für $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

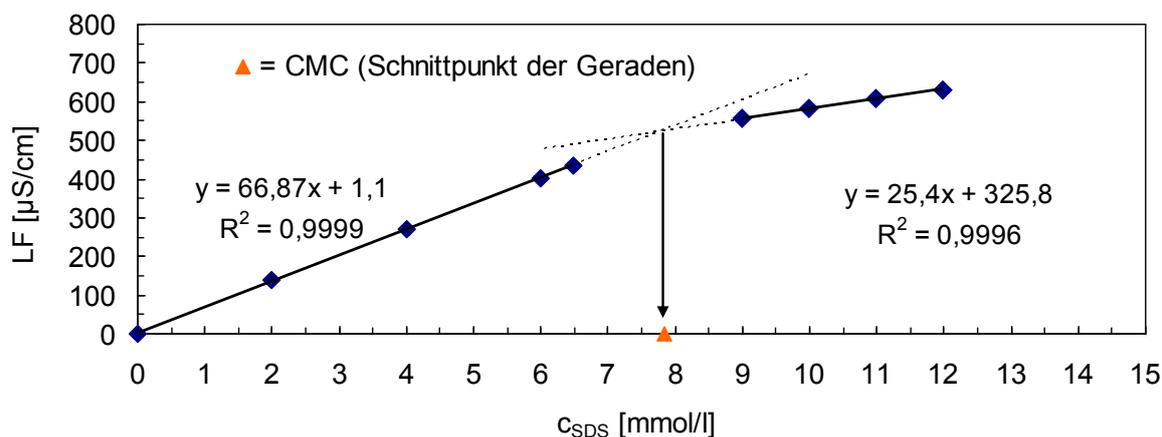


Abb. 5.9: CMC-Bestimmung von SDS in Wasser bei Anwesenheit von trans-Anethol im Überschuss für $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Werte bis 6,5 mmol/l (Tab. 3.11): Zugabe von SDS ohne trans-Anethol. Anschließend Zugabe von trans-Anethol ab 6,5 mmol/l SDS (Tab. 3.12, keine Änderung der spez. Leitfähigkeit). Nachfolgend weitere Zugabe von SDS (Tab. 3.13).

Nach Abb. 5.9 verschiebt sich die CMC bei Anwesenheit von trans-Anethol auf 7,84 mmol/l. Dies stellt eine wesentlich geringere Verschiebung dar, als für den Wirkstoff Farnesol

ermittelt wurde (Abb. 5.8, 5,55 mmol/l), und ist ein Anzeichen dafür, dass sich trans-Anethol schlechter solubilisieren lässt als Farnesol (Abb. 5.6).

Sind Ionen eines Salzes, z. B. von NaCl, in einer wässrigen Lösung vorhanden, sollten diese auf die CMC von SDS einen Einfluss haben. So schwächen die Na⁺-Ionen die elektrische Abstoßung der anionischen Kopfgruppen des SDS. Dies hat nach Moroi et al. [111] und Williams et al. [104] zur Folge, dass sich Mizellen früher bilden können. Aufgrund der geringer werdenden Abstoßung der Kopfgruppen in einer Mizelle mit steigender Salzkonzentration werden im Mittel größere Mizellen gebildet [114]. Nach Williams et al. [104] wurde mittels einer Lichtstreuungsmessung eine CMC von SDS in einer 20 mmol/l NaCl-Wasser-Lösung von (110 ± 30) mg/ml bzw. $(3,8 \pm 0,7)$ mmol/l bestimmt. Für eine Überprüfung und Validierung des Messsystems zur Bestimmung der CMC von SDS bei Anwesenheit von NaCl mittels Leitfähigkeitsmessung wurden im Rahmen einer studentischen Labortätigkeit [113] einer wässrigen Lösung 20 mmol/l NaCl bei 25 °C zugeführt und anschließend SDS schrittweise zugegeben. Die Werte sind in Tab. 5.14 aufgeführt.

Nr.	SDS-Lösung [mmol/l]	$w_{\text{SDS-Lösung}} \times 10^{-4}$	LF [$\mu\text{S/cm}$]
1	0	0	2290
2	2,00	5,8	2390
3	2,25	6,5	2410
4	2,50	7,2	2420
5	2,75	7,9	2440
6	3,00	8,7	2450
7	3,26	9,4	2460
8	3,51	10,1	2470
9	3,76	10,8	2490
10	4,01	11,6	2500
11	5,00	14,4	2540
12	5,26	15,2	2545
13	5,51	15,9	2550
14	6,01	17,3	2560
15	6,51	18,8	2570

Tab. 5.14: Spez. Leitfähigkeit (LF) bei unterschiedlichen SDS-Konzentrationen nach Zugabe von 20 mmol/l NaCl (2290 $\mu\text{S/cm}$) in Wasser bei 25,0 °C.

Ab einer SDS-Konzentration von 5 mmol/l ist eine deutlich geringere Zunahme der spez. Leitfähigkeit mit der SDS-Konzentration zu erkennen (Abb. 5.10). Nach Bestimmung der

Ausgleichsgeraden und Ermittlung des Schnittpunktes ergibt sich eine CMC von 4,6 mmol/l für SDS in einer wässrigen 20 mmol/l NaCl Lösung.

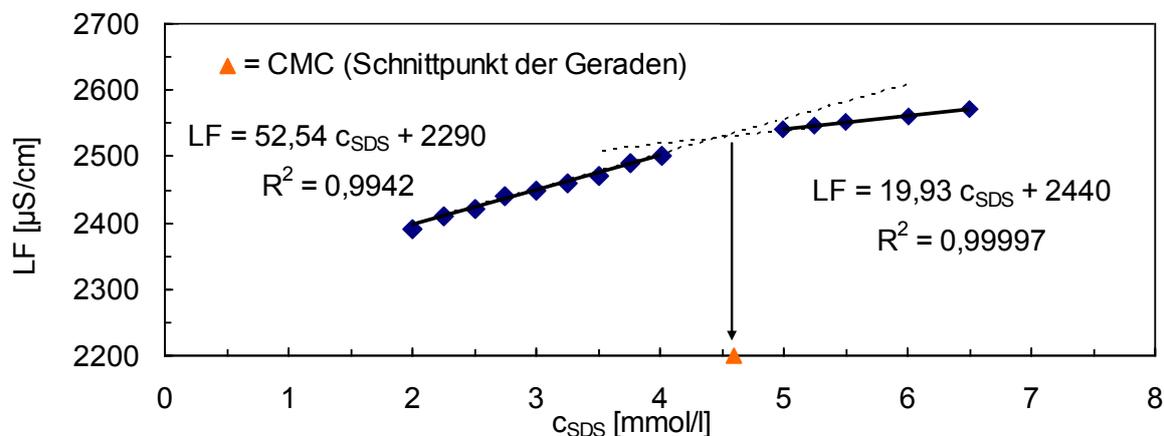


Abb. 5.10: CMC-Bestimmung von SDS in Wasser bei Anwesenheit von 20 mmol/l NaCl nach Tab. 5.14 bei 25,0 °C.

Die ermittelte CMC liegt 0,1 mmol/l oberhalb des maximalen Werts ($3,8 \pm 0,7$ mmol/l), der von Williams et al. [104] angegeben wird. Ursache hierfür könnten die unterschiedlichen Messverfahren sein (Lichtstreuung bzw. Leitfähigkeitsmessung). Zudem ist auffällig, dass bei Williams et al. [104] der CMC-Wert nur mit einer Genauigkeit von ± 18 % angegeben wird.

5.2 Experimentell ermittelte Beladung von Polystyrenpartikeln mit Wirkstoffen

Die Beladung ist in dieser Arbeit definiert als der Quotient aus der Masse an Wirkstoff (m_{WS}), die sich auf dem Trägermaterial bzw. Polystyren befindet, und der Gesamtmenge an beladenem Polystyren ($m_{PS, bel.}$) (Gl. 5.1).

$$\text{Beladung} = \frac{m_{WS}}{m_{WS} + m_{PS, unbel.}} = \frac{m_{WS}}{m_{PS, bel.}} \quad (5.1)$$

Die einzelnen Versuchsparameter sind in Kap. 4.3.2 aufgeführt.

5.2.1 Farnesol

Die Beladungsversuche mittels des in Kap. 4.3.2 beschriebenen Lösungsmittelverdampfungsprozesses wurden für Farnesol unter Einsatz von wässrigen Tensidlösungen aus CTAB und SDS durchgeführt. Hierbei kamen Konzentrationen für CTAB oberhalb der CMC

und für SDS sowohl unter- als auch oberhalb der CMC zum Einsatz. Die einzelnen Versuchparameter sind in Tab. 4.3 (Kap. 4.3.2.1) aufgelistet. In Abb. 5.11 ist die Beladung von Polystyren bei Verwendung von 3 mmol/l CTAB- oder 12 mmol/l SDS-Lösung bei konstantem Parameter z von 0,003 und einer Temperatur von 25 °C aufgeführt.

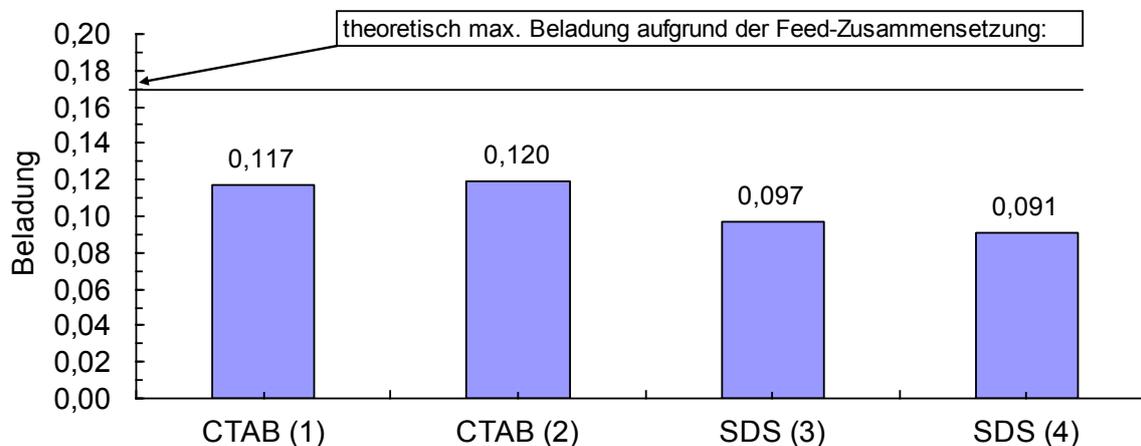


Abb. 5.11: Beladung von Polystyrenpartikeln mit Farnesol bei 25 °C unter Verwendung von 3 mmol/l CTAB (Nr. 1 und 2, Tab. 4.3) und 12 mmol/l SDS (Nr. 3 und 4, Tab. 4.3), $z = 0,003$,

Bei Verwendung von 3 mmol/l CTAB wird im Mittel eine Beladung von 0,118 erzielt und bei der Verwendung von 12 mmol/l SDS eine Beladung von 0,094. Damit liegt die Beladung um 0,024 bzw. ca. 20 % höher, wenn eine 3 mmol/l CTAB- statt eine 12 mmol/l SDS-Lösung verwendet wird. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass aufgrund der um 25 % geringeren CTAB-Konzentration insgesamt weniger Mizellen in der Herstellungslösung vorhanden sind und damit auch weniger Wirkstoff solubilisiert werden kann. Damit kann weniger Wirkstoff aus der polymerreichen Phase in die mizellare Phase übergehen und eine höhere Beladung erzielt werden.

Der Einfluss von Parameter z auf die Beladung von Polystyrenpartikeln unter Verwendung von einer 12 mmol/l SDS-Lösung ist für z -Werte im Bereich von 0,003 bis 0,0005 in Abb. 5.12 dargestellt. Für $z = 0,003$ wurde der Mittelwert aus den Ergebnissen für die Versuche mit SDS aus Abb. 5.11 in Abb. 5.12 übertragen.

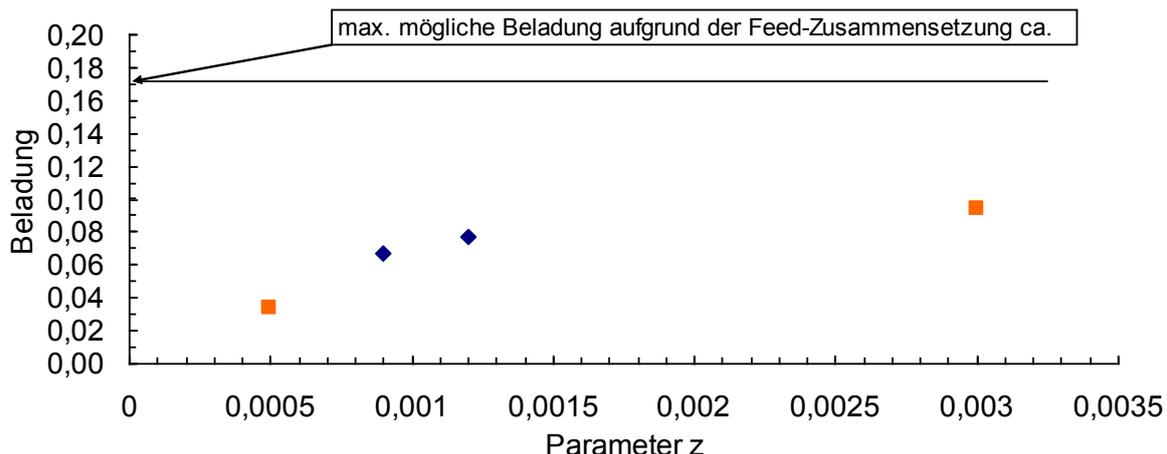


Abb. 5.12: Beladung von Polystyrenpartikeln mit Farnesol unter Verwendung einer 12 mmol/l SDS-Lösung bei 25 °C und unterschiedlichen z Parametern (Tab. 4.3). ◆ exp. Daten: Oh [105], ■ exp. Daten: vorliegende Arbeit.

Nach Abb. 5.12 ist eine deutliche Zunahme der Beladung mit einer Erhöhung von Parameter z von 0,0005 auf 0,003 zu erkennen. Bei $z = 0,0005$ beträgt der Solubilisierungsgrad ca. 2,4 (Tab. 4.3). Dies bedeutet, dass in der verwendeten SDS-Lösung ca. die 2,4-fache Farnesolmenge solubilisiert werden kann, als im Feed vorhanden ist. Aus diesem Grund kann während des Herstellungsprozesses ein verhältnismäßig hoher Anteil an Farnesol aus der polymerreichen Phase in die mizellare Phase übergehen. Als Folge davon wird eine wesentlich geringere Beladung erzielt, die aufgrund der Feed-Zusammensetzung maximal möglich wäre. Bei $z = 0,003$ beträgt hingegen der Solubilisierungsgrad ca. 0,4 (Tab. 4.3). Damit liegt ca. das 2,5-Fache der Farnesolmenge im Feed vor, die maximal in der verwendeten SDS-Lösung solubilisiert werden kann. Damit verbleibt eine verhältnismäßig hohe Menge an Wirkstoff in der polymerreichen Phase und es wird eine Beladung von 0,094 erreicht. Die Zunahme mit der Beladung mit dem Parameter z ist im Bereich bis 0,0012 wesentlich stärker als im Bereich von 0,0012 bis 0,005.

Eine Herstellung von beladenen und fließfähigen Polystyrenpartikeln unter Verwendung von 3 mmol/l SDS bei sonst vergleichbaren Bedingungen (Tab. 4.3, Versuchsnr. 6) zu den Versuchen mit 12 mmol/l SDS war nicht möglich. Es kam nach dem Dispergieren zu Verklumpungen der polymerreichen Phase, die während des Verdampfungsprozesses zunahm. Beim anschließenden Filterprozess setzte sich der Filter mit einer klebrigen Polystyrenschicht zu, sodass die wässrige Phase nicht abfiltriert werden konnte. Nach manueller Entfernung der wässrigen Phase und Trocknung des Filters mit dem darauf befindlichen Polystyren blieb eine feste, mechanisch nur schwer vom Filter zu trennende Polymerschicht auf dem Filter zurück. Die Ursache für die Ausbildung einer klebrigen

Polystyrenschicht anstatt fließfähiger Polystyrenpartikel ist in der zu geringen Konzentration an SDS zu suchen. Die Konzentration an SDS reichte nicht aus, um die nach dem Dispergieren entstandenen Polystyrentropfen zu stabilisieren und somit eine Koaleszenz der Tropfen während des anschließenden Verdampfungsprozesses zu verhindern.

Wurde aufgrund der Feed-Zusammensetzung eine maximal mögliche Beladung von ca. 41 % statt 17 % vorgegeben und damit z auf ca. 0,10 erhöht sowie die Konzentration an SDS bei 12 mmol/l belassen, konnten ebenfalls keine fließfähigen Polystyrenpartikel erzeugt werden (Tab. 4.3, Versuchsnr. 7). Während des Verdampfungsprozesses kann es bereits zu Verklumpungen der sich verfestigenden Polystyrenpartikel. Diese waren nicht so stark ausgeprägt wie bei der Verwendung einer 3 mmol/l SDS-Lösung. Beim anschließenden Filterprozess setzte sich der Filter mit einer klebrigen Polystyrenschicht zu, sodass die Lösung nicht filtrierbar war.

Dass es trotz einer SDS-Konzentration oberhalb der CMC von ca. 8 mmol/l zu demselben Effekt kann wie bei der Verwendung einer 3 mmol/l SDS-Lösung, könnte an der bei diesem Versuch wesentlich höheren Feed-Menge an Farnesol liegen. Durch die höhere Menge an Wirkstoff nimmt der Parameter z zu, aber gleichzeitig sinkt der Solubilisierungsgrad S_G im Vergleich zu den Versuchen Nr. 3 und 4 (Tab. 4.3) von ca. 0,4 auf 0,12 ab. Damit liegt der Farnesolanteil um ca. das 8-Fache über der maximal möglichen Solubilisierung in der SDS-Lösung. Da die Löslichkeit von Farnesol in Wasser sehr gering ist ($w = 1,2 \cdot 10^{-5}$, [61]), sollte der größte Anteil in der polymerreichen Phase verbleiben. Diese Menge an Farnesol könnte bezogen auf die Polymermenge zu groß sein, sodass der Anteil an Farnesol, der sich an der Grenzfläche zwischen Polystyrentropfen und Wasser anlagern kann, den Anteil an Tensidmolekülen, die die Grenzfläche der Polystyrentropfen stabilisieren, in einem Maße übersteigt, dass die stabilisierende Wirkung nicht mehr gegeben ist und es zur Koaleszenz der Tropfen kommt.

Abb. 5.13 zeigt eine mikroskopische Aufnahme eines beladenen Polystyrenpartikels (Probe Nr. 3, Tab. 4.3). Die hellen Punkte auf den Partikeln deuten drauf hin, dass sich ein Anteil des Farnesol auch auf der Oberfläche der beladenen Polystyrenpartikel nach Beendigung des Herstellungsprozesses befindet.

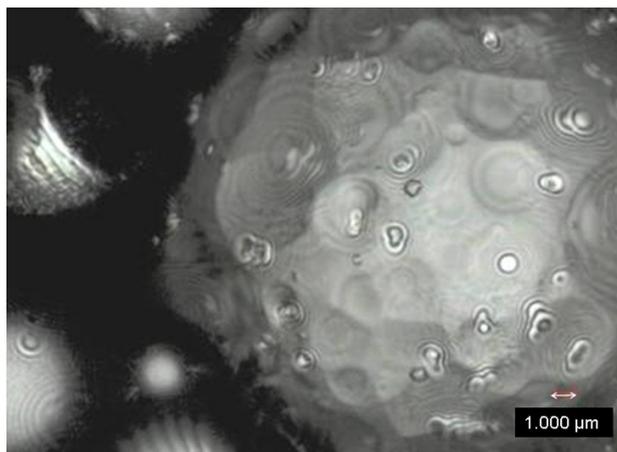


Abb. 5.13: Mikroskopische Aufnahme eines mit Farnesol beladenen Polystyrenpartikels.

Die experimentellen Daten lassen den Schluss zu, dass es für die Herstellung und gezielte Beladung von fließfähigen Polystyrenpartikeln nicht nur wichtig ist, oberhalb der CMC eines Tensids den Parameter z zu variieren, sondern auch den Solubilisierungsgrad S_G zu beachten. Zu niedrige Werte für S_G können zur Koaleszenz der Polystyrentropfen in der Herstellungslösung und zur Ausbildung einer klebrigen Polymerschicht führen.

5.2.2 trans-Anethol

Der Einfluss von Parameter z auf die Beladung von Polystyrenpartikeln mit trans-Anethol wurde untersucht. Hierzu wurden für den Parameter z Werte von 0,0004 bis 0,0041 eingestellt. Die Ergebnisse der Beladungsversuche sind in Abb. 5.14 dargestellt.

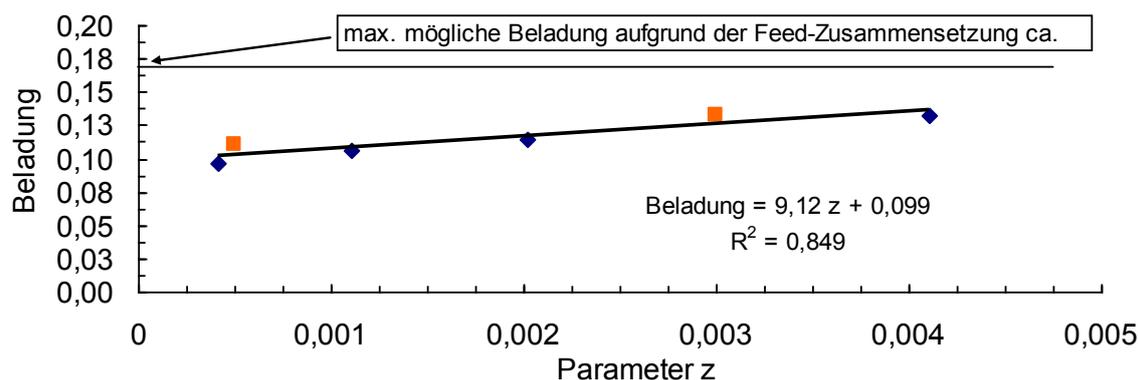


Abb. 5.14: Beladung von Polystyrenpartikeln mit trans-Anethol unter Verwendung einer 12 mmol/l SDS-Lösung bei 25 °C und unterschiedlichen z -Parametern. ◆ exp. Daten: Oh [105], ■ exp. Daten: vorliegende Arbeit.

Es kann durch Erhöhung des Parameters z eine Erhöhung der Beladung der Polystyrenpartikel erzielt werden. Selbst bei einem relativ niedrigen z -Parameter von 0,0005 beträgt die Beladung bereits 0,111 und damit ca. 65 % der maximal möglichen Beladung. Für $z = 0,003$

kann eine Beladung von 0,133 erreicht werden. Ein Grund dafür, dass schon bei einem z -Parameter von 0,0005 eine Beladung von 65 % der maximal möglichen Beladung erzielt wird, ist die geringe Solubilisierung von trans-Anethol in 12 mmol/l SDS (Kap. 5.1.2, Tab. 5.2). So liegt der Solubilisierungsgrad bei 0,25 für einen z -Parameter von 0,0005. Dies bedeutet, dass die überwiegende Menge des Wirkstoffs im Feed nicht in den SDS-Mizellen solubilisiert werden kann und der unpolare Wirkstoff trans-Anethol bei der Herstellung verstärkt in der unpolaren, polymerreichen Phase verbleibt. Eine Erhöhung von z von 0,0005 auf 0,003 hat eine Zunahme der Beladung von ca. 20 % zur Folge.

5.2.3 Ibuprofen

Die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen wurde für z -Parameter von 0,0005 bis 0,003 untersucht. Die experimentellen Daten für $z = 0,0005$ wurden im Rahmen einer Studienarbeit [35] und die experimentellen Daten für $z \geq 0,001$ im Rahmen einer Masterarbeit [90], am Fachgebiet für Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik ermittelt. Die Ergebnisse der Beladungsversuche sind in Abb. 5.15 aufgeführt.

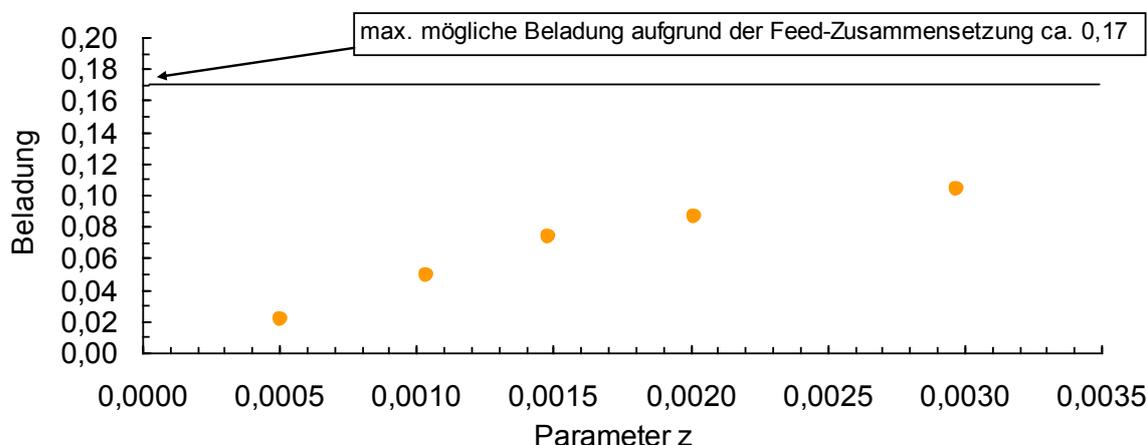


Abb. 5.15: Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen unter Verwendung einer 12 mmol/l SDS-Lösung bei 25 °C und unterschiedlichen z -Parametern. Exp. Daten für $z = 0,0005$, Wolf [35], für $z \geq 0,001$, Erden [90].

Die Beladung nimmt mit ansteigenden z -Parameter zu. Für $z = 0,003$ wird eine Beladung von 0,103 erreicht. Dies entspricht ca. 61 % der maximal möglichen Beladung von 0,17. Im Bereich von $z = 0,0005$ bis 0,0015 liegt eine lineare Zunahme der Beladung mit z vor, wie aus Tab. 5.15 hervorgeht. Die Zunahme der Beladung (Δ Beladung) mit der Zunahme von z (Δz) liegt in diesem Bereich bei 53. Danach sinkt das Verhältnis auf 26 und bei der Änderung von $z = 0,002$ auf 0,003 weist das Verhältnis einen Wert von 17 auf.

Nr.	z $w \times 10^{-3}$	Beladung [-]	$\frac{\Delta \text{Beladung}}{\Delta z}$
1	0,5	0,021	-
2	1,0	0,049	53
3	1,5	0,073	53
4	2,0	0,087	26
5	3,0	0,103	17

Tab. 5.15: Zunahme der Beladung von Polystyrenpartikeln mit Ibuprofen unter Änderung des z -Parameters.

5.2.4 Salicylsäure

Für Salicylsäure konnte keine signifikante Beladung der Polystyrenpartikel erzielt werden, wie aus Abb. 5.16 hervorgeht. Die verwendete Analyseverfahren (Kap. 3.2.1.2.2, Abb. 3.6) lässt eine Bestimmung des Wirkstoffgehalts in der zu analysierenden Probe bis zu einem Massenanteil von 10^{-5} zu.

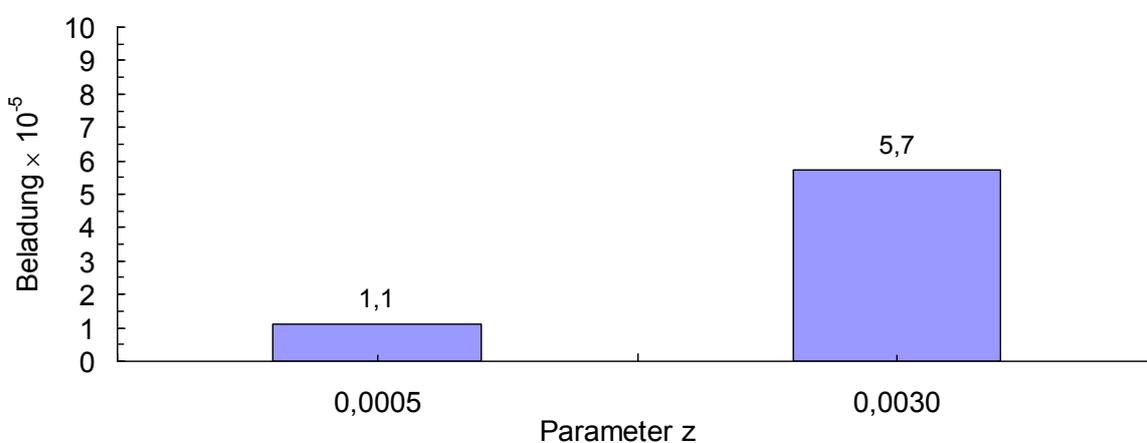


Abb. 5.16: Beladung von Polystyrenpartikeln mit Salicylsäure unter Verwendung einer 12 mmol/l SDS-Lösung bei 25 °C und unterschiedlichen z -Parametern.

Die geringe Beladung ist darauf zurückzuführen, dass Salicylsäure sehr polar ist und damit eine gute Löslichkeit in Wasser aufweist ($w = 2,1 \times 10^{-3}$, Kap. 5.1.4, Tab. 5.6), zudem wird die Löslichkeit (Solubilisierung) in einer 12 mmol/l SDS-Lösung noch erhöht ($w = 2,89 \times 10^{-3}$, Kap. 5.1.4, Tab. 5.6), sodass anzunehmen ist, dass die Salicylsäure nur eine sehr geringe Affinität zur unpolaren polymerreichen Phase während des Herstellungsprozesses zeigt. Eine nennenswerte Beladung von Polystyrenpartikeln mit

Salicylsäure unter Anwendung eines Lösungsmittelverdampfungsprozesses ist somit nicht möglich.

5.2.5 Vergleich der Beladung von Wirkstoffen auf Polystyrenpartikeln

Für die Stoffe Farnesol, trans-Anethol und Ibuprofen konnten Beladungen im ein bis zweistelligen Prozentbereich erzielt werden. Eine Beladung für Salicylsäure war nur im Bereich von 10^{-3} Prozent möglich. In Abb. 5.17 ist die Beladung von Farnesol, trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure in Abhängigkeit vom Parameter z und in Abb. 5.18 in Abhängigkeit vom Solubilisierungsgrad S_G dargestellt.

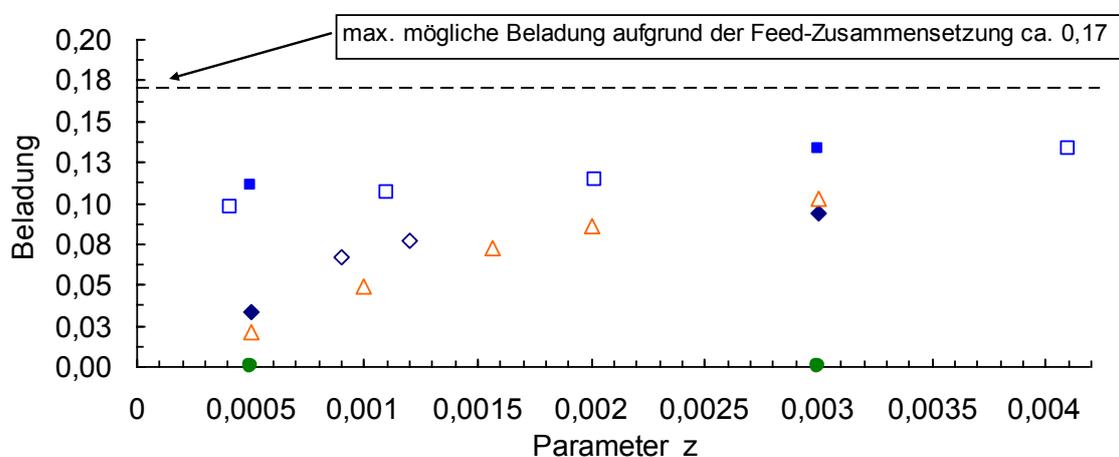


Abb. 5.17: Vergleich der experimentell ermittelten Beladungen für die Wirkstoffe Farnesol (\blacklozenge , \diamond), trans-Anethol (\blacksquare , \square), Ibuprofen (\triangle) und Salicylsäure (\bullet) in Abhängigkeit vom Parameter z . Ausgefüllte Symbole: eigene Daten, nicht ausgefüllte Symbole: \diamond Oh [105], \square Oh [105], \triangle Wolf [35] für $z = 0,0005$, \triangle Erden [90] für $z \geq 0,001$.

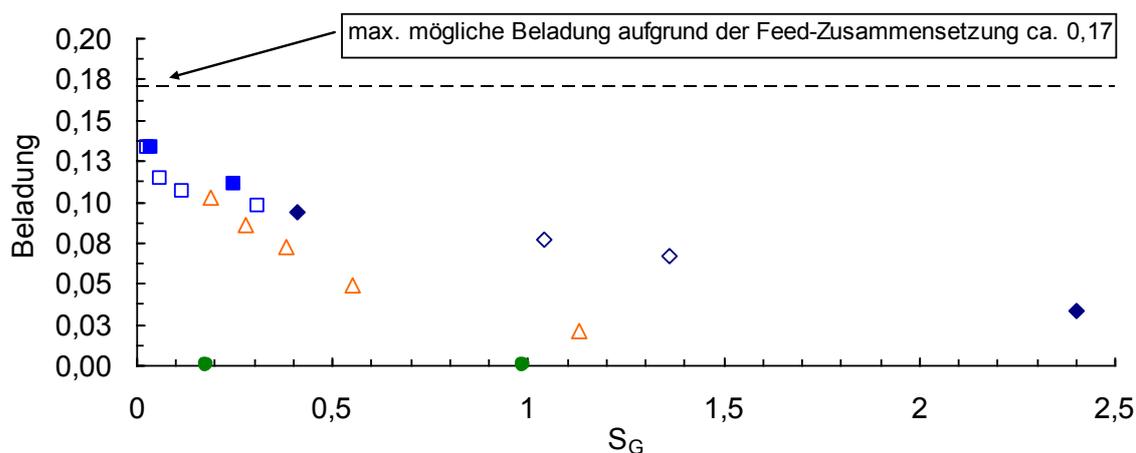


Abb. 5.18: Vergleich der experimentell ermittelten Beladungen für die Wirkstoffe Farnesol (\blacklozenge , \diamond), trans-Anethol (\blacksquare , \square), Ibuprofen (\triangle) und Salicylsäure (\bullet) in Abhängigkeit vom Solubilisierungsgrad S_G . Ausgefüllte Symbole: eigene Daten, nicht ausgefüllte Symbole: \diamond Oh [105], \square Oh [105], \triangle Wolf [35] für $S_G = 1,13$, \triangle Erden [90] für $S_G \leq 0,55$.

Für die drei Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol und Ibuprofen kann mit Erhöhung des Parameters z eine Zunahme der Beladung erzielt werden. Vor allem in niedrigen Bereichen für den Parameter z ($z \leq 0,002$) ist eine wesentlich höhere Zunahme der Beladung mit z festzustellen als in hohen Bereichen ($z > 0,002$). Für den Parameter z sind nach oben insofern Grenzen gesetzt, dass ab einem Parameter z in Abhängigkeit vom verwendeten Wirkstoff und Tensid keine fließfähigen Partikel mehr herstellbar sind, wie anhand des Beladungsversuchs mit Farnesol und einem Parameter z von 0,1 in Kap. 5.2.1 aufgezeigt wurde.

Mit trans-Anethol lässt sich im Vergleich zu Farnesol und Ibuprofen die höchste Beladung, unabhängig von dem untersuchten Bereich, für den Parameter z erzielen. Besonders groß ist der Unterschied bei einem niedrigen Wert für z von ca. 0,0005. Hier wird eine um den Faktor 3,2 höhere Beladung der Polystyrenpartikel mit trans-Anethol im Vergleich zu Farnesol und eine um den Faktor 5,3 höhere Beladung im Vergleich mit Ibuprofen erzielt. Bei hohen Werten für den Parameter $z \geq 0,003$ fällt der Unterschied für die Beladung von Polystyrenpartikeln mit den einzelnen Wirkstoffen wesentlich geringer aus. So lassen sich für $z = 0,003$ Polystyrenpartikel mit trans-Anethol um den Faktor 1,4 höher beladen als mit Farnesol und um den Faktor 1,3 im Vergleich mit Ibuprofen. Dass mit trans-Anethol die höchste Beladung erzielt wird, könnte zum einen daran liegen, dass nur wenig trans-Anethol bei einer SDS-Konzentration von 12 mmol/l solubilisiert werden kann, und zum anderen, dass trans-Anethol sehr unpolar ist ($w = 0,57 \times 10^{-4}$, Kap. 5.1.2, Tab. 5.2). Durch die unpolare Eigenschaft des Wirkstoffes besteht für ihn eine starke Affinität, während der Herstellung in der unpolaren polymerreichen Phase zu verbleiben.

Anhand von Abb. 5.18 ist deutlich zu erkennen, dass die Beladung mit abnehmendem Solubilisierungsgrad (S_G) für die Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol und Ibuprofen zunimmt. Ist S_G größer als eins, könnte die gesamte Wirkstoff-Feedmenge in der Tensidlösung solubilisiert werden und es sollten somit nur sehr geringe Beladungen erzielbar sein. Ist S_G hingegen wesentlich kleiner als eins, kann nur ein geringer Teil der Wirkstoff-Feedmenge in der Tensidlösung solubilisiert werden und damit sollte mehr Wirkstoff in der polymerreichen Phase während der Herstellung verbleiben. $S_G = 0$ würde bedeuten, dass es zu keiner Solubilisierung des Wirkstoffes durch das Tensid kommt oder kein Tensid in der Feed-Lösung vorhanden ist. Da aber eine Mindestmenge an Tensid im Bereich der CMC des Tensids notwendig ist, um fließfähige Partikel herstellen zu können (Kap. 5.2.1), und unpolare Stoffe sich oberhalb der CMC in der Regel zu einem gewissen Teil in den Mizellkern solubilisieren lassen, ist ein Wert von $S_G = 0$ für den

Lösungsmittelverdampfungsprozess nicht erreichbar. Eine Extrapolation von ermittelten Beladungen im Bereich niedriger S_G -Werte bis $S_G = 0$ kann hilfreich sein, um die real maximal mögliche Beladung abschätzen zu können.

Die Versuchsergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Beladung eines Wirkstoffes auf Polystyrenpartikeln umso höher liegt, je unpolarer ein Wirkstoff und je geringer seine Solubilisierung in den Tensidmizellen während der Herstellung ist.

5.3 Berechnung der Mizellbildung von SDS in Wasser

Bevor eine Berechnung der Verteilungsfunktion X_{Tg} mittels des in Kap. 2.3 vorgestellten Mizellbildungsmodells durchgeführt werden kann, müssen alle Beiträge zum chemischen Potential bestimmt werden. Nachfolgend sind Größen aufgeführt, die für eine Beschreibung der Mizellbildung von SDS-Molekülen in Wasser notwendig sind.

Nr.	Größe	Beschreibung	Wert
1	n_T	Anzahl der Kohlenstoffatome in dem Kohlenwasserstoffrest von SDS	12
2	L [Å]	Gitterkonstante: Länge eines Segments der Kohlenwasserstoffkette	4,6 [23]
3	a_p [Å ²]	Querschnittsfläche der Kopfgruppengröße von SDS	17 [23]
4	a_0 [Å ²]	Oberfläche des unpolaren Mizellkerns pro Molekül, die durch die polare Kopfgruppe vom Kontakt mit Wasser abgeschirmt ist	21 für $a_p > L^2$ und $a_0 = a_p$ für $a_p \leq L^2$ [23]
5	δ [Å]	Entfernung, bei der die ionische Wechselwirkung berechnet wird	5,45 [23]

Tab. 5.16: Benötigte Größen für die Berechnung der Mizellbildung von SDS.

Nach Vorgabe der Konzentration an monodispers verteilten Tensidmolekülen (c_{T1} in mol/l bzw. X_{T1}), der Aggregationszahl g und den Größen aus Tab. 5.16 können die einzelnen Beiträge zum chemischen Potential $\Delta\mu_{Tg}$, wie in Kap. 2.3 beschrieben, ermittelt werden. Nach Ermittlung von $\Delta\mu_{Tg}$ über Gl (2.34) ist es möglich, mit Gl. 2.17 die Berechnung von X_{Tg} vorzunehmen und daraus den Molenbruch bzw. die Konzentration des Tensids in der Lösung c_{Tot} (Gl. 2.9) zu bestimmen. Mit Kenntnis des Verlaufs von X_{Tg} bzw. c_{Tot} über X_{T1} bzw. c_{T1} können dann z. B. die CMC und die Größenverteilung der SDS-Mizellen bestimmt werden.

5.3.1 Auswahl einer Approximation für den ionischen Term zur Berechnung von X_{Tg}

In Kap. 2.3 wurde aufgezeigt, dass es eine Vielzahl an Approximationen gibt, um $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ bestimmen zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde die Approximation nach Evans et al. [51], die auch Nagarajan et al. [23] (Gl. 2.47) angewendet haben, sowie die Approximation nach Ohshima et al. [49] und Shiloach et al. [50] (Gl. 2.56) näher vorgestellt. Beide Approximationen wurden von Andreev et al. [47] in einer Parameterstudie untersucht. Es zeigte sich, dass die Approximation nach Gl. 2.56 für einen größeren Elektrolytkonzentrationsbereich bei konstantem Durchmesser und unterschiedlichen Ladungsdichten eines Aggregats mit der numerisch exakten Lösung übereinstimmt [47]. Jedoch ist die Approximation nach Gl. 2.56 numerisch aufwendiger zu lösen.

Nachfolgend wird untersucht, ob eine Approximation nach Gl. 2.47 oder Gl. 2.56 geeigneter ist, den ionischen Term für SDS-Mizellen zu beschreiben. Hierzu wird für die Mizellen sowohl Kugel- als auch Ellipsengeometrie zugelassen und eine Konzentration für n_{T1} von 8 mmol/l sowie Aggregationszahlen bis $g = 100$ vorgegeben. In die Berechnung von $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ geht nach Gl. 2.47 bis Gl. 2.56 die Querschnittsfläche der Kopfgruppe des Tensids nicht ein, sodass eine Vorgabe dieses Werts für die Bestimmung von $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ nicht notwendig ist. In Abb. 5.19 ist der Verlauf von $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ unter der Anwendung der Approximation nach Gl. 2.47 und nach Gl. 2.56 aufgeführt.

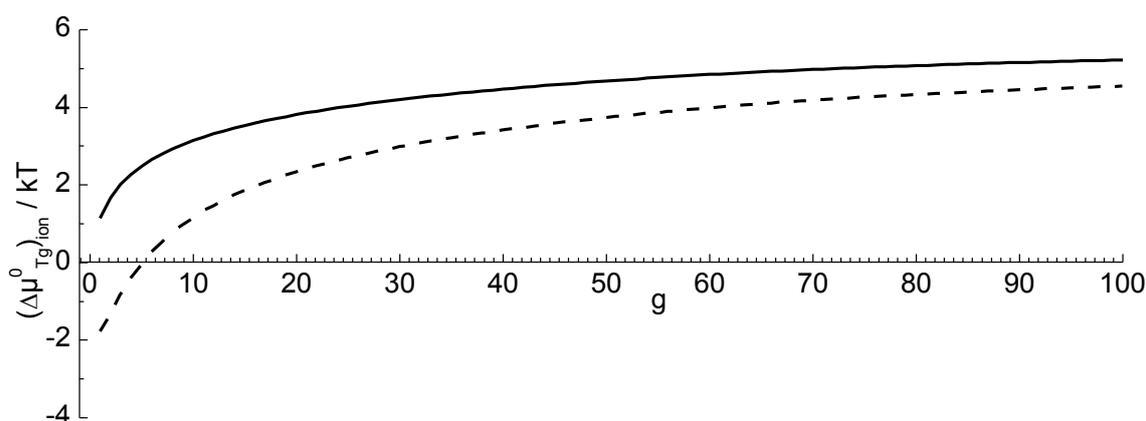


Abb. 5.19: Verlauf von $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$ über g für eine Konzentrationen an monodispers verteilten SDS-Molekülen von 8 mmol/l bei Vorgabe unterschiedlicher Approximationen für $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{ion}$: — nach Gl. 2.56, - - nach Gl. 2.47.

Es ist deutlich zu erkennen, dass bis zu einer Aggregationszahl von $g = 5$ die Approximation nach Gl. 2.47 negative Werte für $(\Delta\mu_{Tg}^0)_{\text{ion}}$ liefert. Dies ist physikalisch nicht sinnvoll. Aus diesem Grund sollte die Approximation nach Gl. 2.47 für eine Beschreibung von SDS-Mizellen nicht angewendet werden. Stattdessen wird für weitere Berechnungen die Approximation nach Gl. 2.56 verwendet.

Eine Erklärung für die negativen Werte könnte darin liegen, dass die Näherung von Evans et al. [51], die Nagarajan et al. [23, 25] für die Beschreibung des ionischen Beitrags verwenden, im Bereich für niedrige g -Werte eine größere Abweichung von der exakten Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung aufweist. Alternativ hatten Nagarajan et al. [25, 115, 116] schon zuvor die Verwendung der Debye-Hückel-Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung angewendet. Sie fanden heraus, dass damit die ionische Wechselwirkung um den Faktor zwei im Vergleich mit experimentellen Daten zu groß berechnet wird, und fügten einen Korrekturfaktor von 0,46 für den ionischen Beitrag $\Delta\mu_{\text{ion}}$ ein.

5.3.2 Ermittlung der Querschnittsfläche der Kopfgruppe von SDS

Die Querschnittsfläche der Kopfgruppe a_p eines SDS-Moleküls wird von Nagarajan et al. [23] auf 17 \AA^2 abgeschätzt. Wie diese Abschätzung vorgenommen wurde, wird aber von Nagarajan et al. [23] nicht angegeben. Die Querschnittsfläche der Kopfgruppe eines Tensids lässt sich nach Rosen [117] über die Gibbs'sche Adsorptionsgleichung bei Kenntnis der Oberflächenspannung von wässrigen Tensidlösungen in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration und der Temperatur ermitteln. Für ein 1 : 1 ionisches Tensid folgt aus Gl. 5.2 die Oberflächenexzesskonzentration Γ .

$$\Gamma = -\frac{1}{4,606 RT[\text{K}]}\left(\frac{\partial\gamma}{\partial \log c_{\text{Ttot}}}\right) \quad (5.2)$$

In Gl. 5.2 ist γ die Oberflächenspannung der Lösung in mN/m, c_{Ttot} die Konzentration in mol/l und R die ideale Gaskonstante in J/(mol K) und T die Temperatur in Kelvin. Mit Γ und Gl. 5.3 lässt sich die Kopfgruppenquerschnittsfläche pro Molekül (a_p) in \AA^2 bestimmen.

$$a_p = \frac{10^{23}}{N_{\text{AV}}\Gamma} \quad (5.3)$$

Mit Messdaten von Persson et al. [118] und von Bales et al. [119] folgt nach Auswertung mittels Gl. 5.2 und Gl. 5.3 (Abb. 5.20 und Tab. 5.17) ein a_p -Wert für SDS von 42 bis 46 \AA^2 .

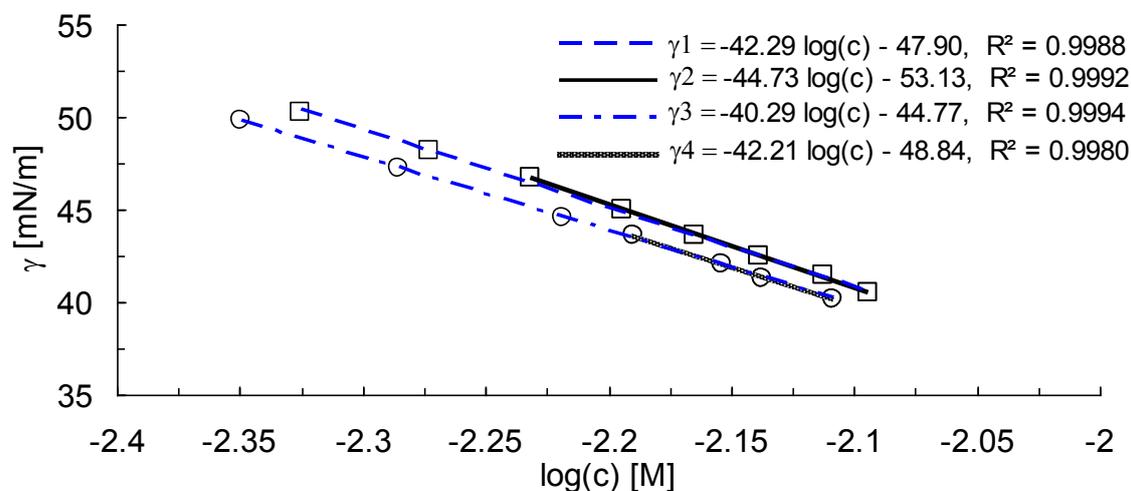


Abb. 5.20: Oberflächenspannung von SDS: \square Persson et al. [118], \circ Bales et al. [119].

Nr.	Datenpunkte aus:	T [K]	Gleichung aus Abb. 5.20	a_p nach Gl. 5.3 [\AA^2]
1	Persson et al. [118]	295	γ_1	44
2	Persson et al. [118]	295	γ_2	42
3	Bales et al. [119]	293,15 ¹	γ_3	46
4	Bales et al. [119]	293,15	γ_4	44

Tab. 5.17: Mittels Geradengleichungen aus Abb. 5.20 und Gl. 5.3 ermittelte a_p -Werte für SDS.

Auf Grundlage dieser Berechnungen für a_p ist es naheliegend, mit einem a_p -Wert für SDS zwischen 42 und 46 statt mit einem a_p -Wert von 17 [23] zu rechnen. Welcher a_p -Wert gewählt werden soll, wird nachfolgend untersucht, indem c_{T1} über c_{Tot} für die a_p -Werte 17, 42, 43, 44, 45 und 46 \AA^2 aufgetragen wird. Die nach Israelachvili [15] (Kap. 2.3.1, Abb. 2.11) beschriebene signifikante Änderung des Funktionsverlaufs von c_{T1} über c_{Tot} sollte für SDS bei dem experimentell bestimmten CMC-Wert für SDS bei $c_{Tot} = 8,1$ bis 8,3 mmol/l ($T = 25$ °C, Kap. 5.1.6) liegen. In Abb. 5.21 ist c_{T1} über c_{Tot} für verschiedene a_p -Werte aufgetragen.

¹ Von Bales et al. wird als Temperatur bei der Messung die „Raumtemperatur“ angegeben und nicht näher spezifiziert. In der vorliegenden Arbeit wird für die „Raumtemperatur“ 293,15 K angenommen.

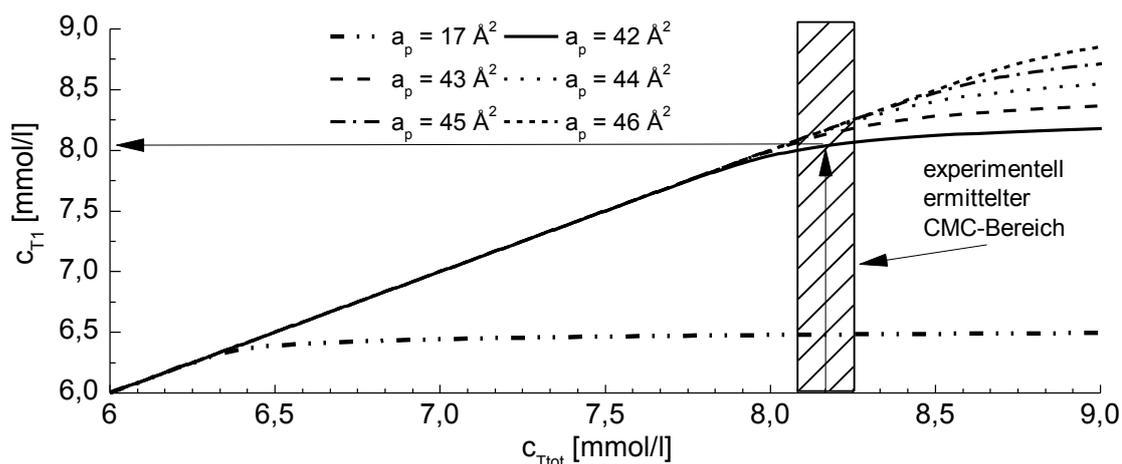


Abb. 5.21: Funktionsverlauf von c_{T1} über c_{Ttot} für SDS in Wasser bei 25 °C unter Vorgabe unterschiedlicher a_p -Werte.

Aus Abb. 5.21 folgt, dass für einen a_p -Wert von 42 eine signifikante Änderung des Funktionsverlaufs von c_{T1} über c_{Ttot} im Bereich des experimentell bestimmten CMC-Werts für SDS (8,1 bis 8,3 mmol/l) liegt. Ein Wert für a_p von 17 Å² nach Nagarajan et al. [23] liefert bereits bei c_{T1} von 6,3 mmol/l eine signifikante Änderung des Funktionsverlaufs und damit einen zu niedrigen CMC-Wert für SDS.

5.3.3 Verlauf der einzelnen Beiträge zum chemischen Potential in Abhängigkeit von der Assoziationszahl für SDS in Wasser

Mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Approximation des ionische Beitrags zur Beschreibung des chemischen Potentials einer mizellaren Lösung nach Ohshima et al. [49] und Shiloach et al. [50] (Kap. 5.3.1) und der ermittelten effektiven Querschnittsfläche der Kopfgruppe für SDS von 42 Å² (Kap.5.3.2) ergeben sich der in Abb. 5.22 dargestellte Verlauf des chemischen Potentials $\Delta\mu_{Tg}^0$. Zusätzlich sind die Verläufe aller Beiträge zu $\Delta\mu_{Tg}^0$ in Abb. 5.22 aufgeführt. Die Berechnungen wurden unter Vorgabe einer Konzentration von $c_{T1} = 8,1$ mmol/l ($c_{Ttot} = 8,4$ mmol/l) und einer Temperatur von 25 °C sowie einer Vorgabe von Kugel- und Ellipsenmizellen bis zu einer Assoziationszahl von 100 durchgeführt.

5. Ergebnisse und Diskussion

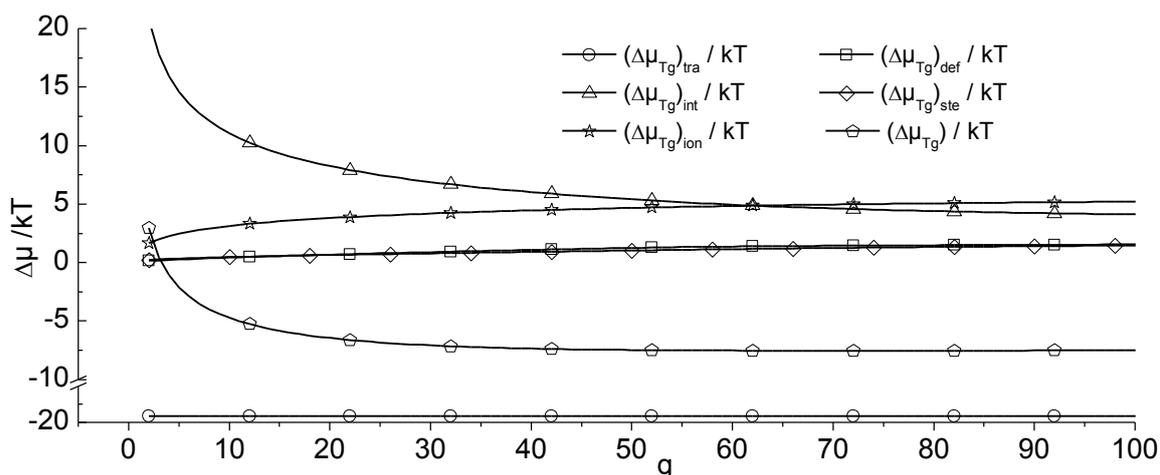


Abb. 5.22: Verlauf von $\Delta\mu^0_{Tg}$, $(\Delta\mu^0_{Tg})_{tra}$, $(\Delta\mu^0_{Tg})_{def}$, $(\Delta\mu^0_{Tg})_{ste}$, $(\Delta\mu^0_{Tg})_{int}$ und $(\Delta\mu^0_{Tg})_{ion}$ über g bei Vorgabe von Kugel- und Ellipsenmizellen. $c_{T1} = 8,1 \text{ mmol/l}$ ($n_{Ttot} = 8,4 \text{ mmol/l}$), $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Insgesamt gehen additiv fünf Beiträge zur Bestimmung von $\Delta\mu^0_{Tg}$ ein. Dies sind der transformatorische Beitrag $(\Delta\mu^0_{Tg})_{tra}$, der deformatorische Beitrag $(\Delta\mu^0_{Tg})_{def}$, der Grenzflächenbeitrag $(\Delta\mu^0_{Tg})_{int}$, der sterische Beitrag $(\Delta\mu^0_{Tg})_{ste}$ und der ionische Beitrag $(\Delta\mu^0_{Tg})_{ion}$. Damit sich Assoziate bilden können, ist ein Minimum für negative Werte von $\Delta\mu^0_{Tg}$ notwendig. Bei der Vorgabe einer Kugelgeometrie bis $g = 55$ und einer Ellipsengeometrie ab $g \geq 56$ ergibt sich ein Minimum für $\Delta\mu^0_{Tg}$ bei $g = 72$, wie ein vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 5.22 verdeutlicht (Abb. 5.23).

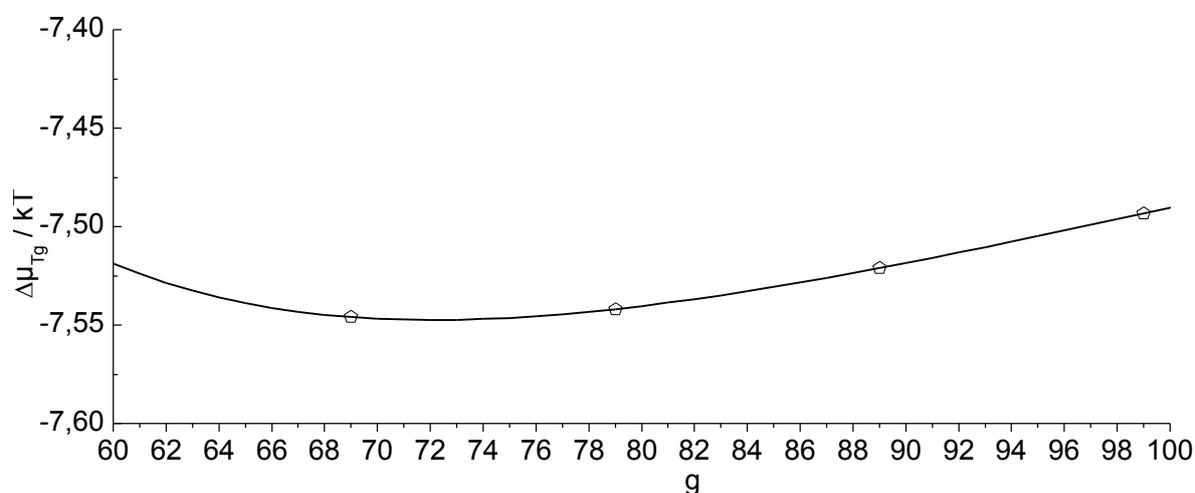


Abb. 5.23: Verlauf von $\Delta\mu^0_{Tg}$ über g bei Vorgabe von Kugel- und Ellipsenmizellen. $c_{T1} = 8,1 \text{ mmol/l}$ ($n_{Ttot} = 8,4 \text{ mmol/l}$), $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.3.4 Überprüfung unterschiedlicher Kriterien zur Berechnung der CMC von SDS in Wasser

Mit dem im Kap. 5.3.1 angewendeten Verfahren zur Ermittlung eines optimalen a_p -Werts in Abhängigkeit des Funktionsverlaufs von c_{T1} über c_{Ttot} kann nur ein CMC-Bereich angegeben werden. Erstrebenswert wäre es, wenn die CMC aus berechneten X_{Tg} -Werten über ein mathematisches Kriterium bestimmt werden könnte, mit dem sich ein fester Wert für die CMC bestimmen lässt. In Kap. 2.3.1 wurde für die mathematische Bestimmung der CMC eine Vielzahl an Möglichkeiten aufgezeigt.

In dieser Arbeit wird die CMC für SDS auf mehreren Wegen ermittelt und untersucht, welche dieser Möglichkeiten die experimentellen Daten am besten beschreiben können. Die untersuchten Kriterien sind in Tab. 5.18 aufgeführt. Für die CMC-Bestimmung kann nach Enders et al. [26] der Wendepunkt des Funktionsverlaufs von g_n (Zahlenmittel) oder g_w (Massenmittel) über X_{T1} verwendet werden. Dies entspricht Kriterium A1 bzw. A2 in Tab. 5.18, wenn g_w und g_n ab $g = 1$ und Kriterium B1 bzw. B2 (Tab. 5.18), wenn g_w und g_n ab $g = 2$ ermittelt werden, wie es von Nagarajan [25] vorgeschlagen wird. Nagarajan empfiehlt die Bildung von g_w und g_n ab $g = 2$, da die so ermittelten Werte besser zu den experimentell ermittelten g_n - und g_w -Werten passen sollen. Wird hingegen z. B. das Zahlenmittel mathematisch korrekt ab $g = 1$ ermittelt, werden nach Nagarajan [25] im Vergleich mit experimentellen Werten zu niedrige Zahlen- und Massenmittel bestimmt. Als weiteres Kriterium zur Bestimmung der CMC wird nach Tab. 5.18 das 50 -Prozent-Kriterium (Kriterium C) untersucht [120]. Nach Hartley [120] liegen bei der CMC 50 % der Tensidmoleküle in Assoziaten mit $g \geq 2$ vor.

Nr.	Kriterien	Beschreibung
1	A1, A2	$\frac{\partial^2 g_w}{\partial X_{T1}^2} = 0$ bzw. $\frac{\partial^2 g_n}{\partial X_{T1}^2} = 0$ Wendepunktbestimmung von g_n oder g_w nach X_{T1} bzw. c_{T1} bei einer Bestimmung von g_n bzw. g_w ab $g = 1$, Enders et al. [26, 27]
2	B1, B2	$\frac{\partial^2 g_w}{\partial X_{T1}^2} = 0$ bzw. $\frac{\partial^2 g_n}{\partial X_{T1}^2} = 0$ Wendepunktbestimmung von g_n oder g_w nach X_{T1} bzw. c_{T1} bei einer Bestimmung von g_n bzw. g_w ab $g = 2$, Nagarajan et al. [23]
3	C	$X_{Ttot} - 2X_{T1} = 0$ Bestimmung, ab wann 50 % der Tensidmoleküle in Mizellen vorliegen (50-Prozent-Kriterium), Hartley [120]

Tab. 5.18: Ausgewählte CMC-Bestimmungskriterien.

Meistens kann bei der Bestimmung der CMC davon ausgegangen werden, dass nur Kugelmizellen vorhanden sind. Diese Annahme ist gerechtfertigt, wenn die Aggregationszahl bei der CMC klein ist. Die Aggregationszahl von SDS bei der CMC liegt nach Thévenot et al. [121] bei 51 und nach Mysels et al. [122] bei 62. Bei dieser niedrigen Aggregationszahl ist nach Nagarajan et al. [23] von kugelförmigen Mizellen auszugehen. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass aus geometrischen Gründen der unpolare Teil einer Kugelmizelle keinen Radius größer als die Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette des Tensids aufweisen kann. Daraus folgt für SDS bei einer max. Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette $l_{T,KWK} = 16,68 \times 10^{-10}$ m eine maximale Aggregationszahl von $g = 55$. Überhalb dieses Werts würde der Radius der Kugelmizelle größer als $l_{T,KWK}$ sein, was physikalisch nicht sinnvoll ist. Somit sollte eine Berücksichtigung von Ellipsen als Aggregatform bei der Bestimmung der CMC von Vorteil sein.

Nachfolgend wird untersucht, ob die ausschließliche Vorgabe von Kugelmizellen bis $g = 55$ ausreichend ist, um die Verteilungsfunktion für X_{Tg} bis in dem experimentell ermittelten CMC-Bereich von SDS (8,1 bis 8,3 mmol/l, Kap. 5.1.6) vollständig abbilden zu können. In diesem Konzentrationsbereich sollte der Funktionsverlauf für X_{Tg} nach einem starken Abfall beginnend bei $g = 1$ (X_{T1}) ab einem gewissen g -Wert einen starken Anstieg aufweisen. Dieser Anstieg endet mit einem Maximum, dem dann ein starker Abfall des Funktionsverlaufs folgt, wie es Israelachvili [15] bereits aufzeigte (Abb. 2.11, Kap. 2.3.1). In Abb. 5.24 ist der Verlauf von X_{Tg} über g für unterschiedliche SDS-Konzentrationen bei einer maximalen Aggregationszahl von $g = 55$ dargestellt.

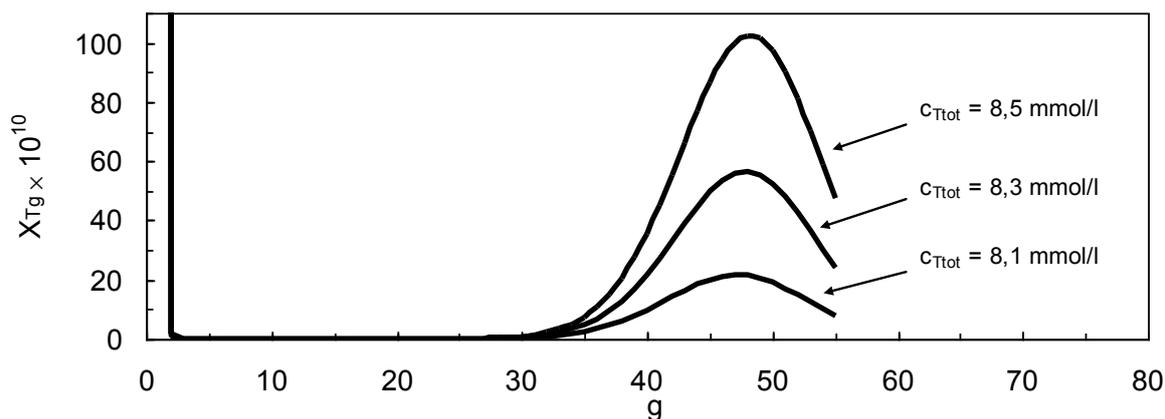


Abb. 5.24: Verlauf von X_{Tg} über g für unterschiedliche SDS-Konzentrationen bei Vorgabe von Kugelgeometrie und einer maximalen Aggregationszahl von $g = 55$, $T = 25$ °C.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Verteilungsfunktion für X_{Tg} im Bereich der experimentell ermittelten CMC-Werte (8,1 - 8,3 mmol/l) nicht vollständig abgebildet werden kann, wenn die maximal mögliche Aggregationszahl für Kugeln von $g = 55$ vorgegeben wird. Bei Vorgabe von Kugel- und Ellipsegeometrie sowie einer maximalen Aggregationszahl von 100 ergibt sich folgender Verlauf für X_{Tg} (Abb. 5.25).

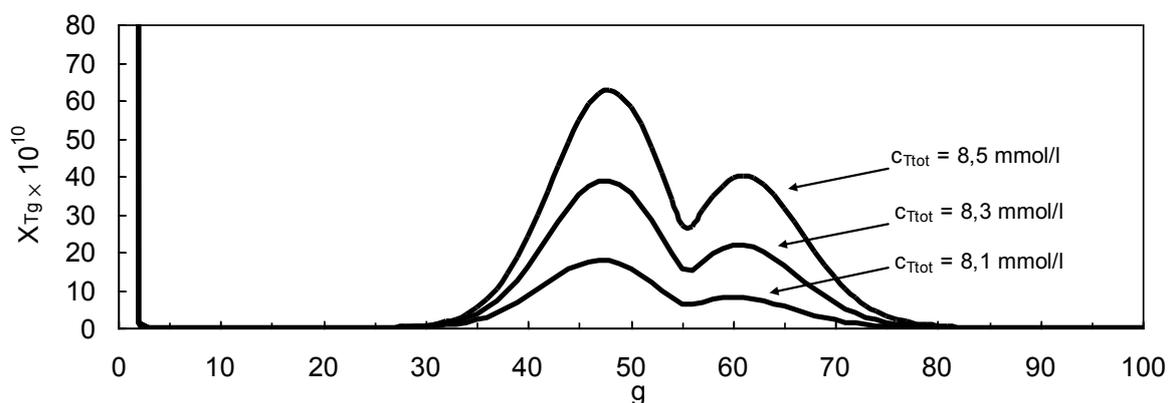


Abb. 5.25: Verlauf von X_{Tg} über g für unterschiedliche SDS-Konzentrationen bei Vorgabe von Kugel- und Ellipsegeometrie für Mizellen bei einer maximalen Aggregationszahl von $g = 100$, $T = 25$ °C.

Die Verteilungsfunktion für X_{Tg} weist zwei lokale Maxima auf, wenn sowohl Kugel- als auch Ellipsegeometrie für die Mizellen zugelassen werden. Das Maximum der Verteilungsfunktion für Kugelmizellen befindet sich ca. bei $g = 48$. Ab $g > 55$ ist $r_K > l_{T,KWK}$ und somit sind ab diesem g -Wert keine Kugelmizellen mehr möglich. Stattdessen werden ellipsenförmige Mizellen (wenn in dem betrachteten Konzentrationsbereich Stäbchenmizellen und Vesikel außer Acht gelassen werden) mit einer Länge der kleinen Halbachse von $l_{T,KWK}$ zugelassen. Diese Aggregate weisen wie die Kugelmizellen eine Größenverteilung auf, die ihr Maximum bei ca. $g = 60$ erreicht. Danach fällt X_{Tg} mit steigender Aggregationszahl bis auf

Werte ab, die vor dem ersten Anstieg des Funktionsverlaufs von X_{Tg} über g berechnet wurden. Damit folgt aus Abb. 5.25, dass durch Vorgabe von Kugel- und Ellipsenmizellen der Funktionsverlauf von X_{Tg} über g für Konzentrationsbereiche ober- und unterhalb der CMC vollständig wiedergegeben werden kann.

Nachfolgend werden die Kriterien aus Tab. 5.18 für SDS-Mizellen (Kugel- und Ellipsenform) bei einer Temperatur von 25 °C und einer maximalen Aggregationszahl von $g = 100$ untersucht. In Abb. 5.26 ist der Verlauf von g_n und g_w über c_{T1} dargestellt, wobei g_n und g_w ab $g = 1$ oder ab $g = 2$ ermittelt wurden. Zusätzlich ist in Abb. 5.26 der dazugehörige Funktionsverlauf von c_{Ttot} über c_{T1} dargestellt.

Aus Abb. 5.26 ist ein deutlicher Unterschied für die Verläufe von g_n über X_{T1} zu entnehmen, wenn g_n ab $g = 1$ oder $g = 2$ gebildet wird. In Abb. 5.26 ist zusätzlich der dazugehörige Funktionsverlauf von c_{Ttot} über c_{T1} dargestellt und mit Pfeilen sind die Wendepunkte für die Funktionsverläufe von g_n und g_w eingetragen. Dort, wo die Pfeile in Abb. 5.26 den Funktionsverlauf von c_{Ttot} über c_{T1} schneiden, ist der Wert für c_{Ttot} , der zum jeweiligen Wendepunkt der Funktionsverläufe von g_n bzw. g_w über c_{T1} gehört an der linken Ordinate zu ermitteln.

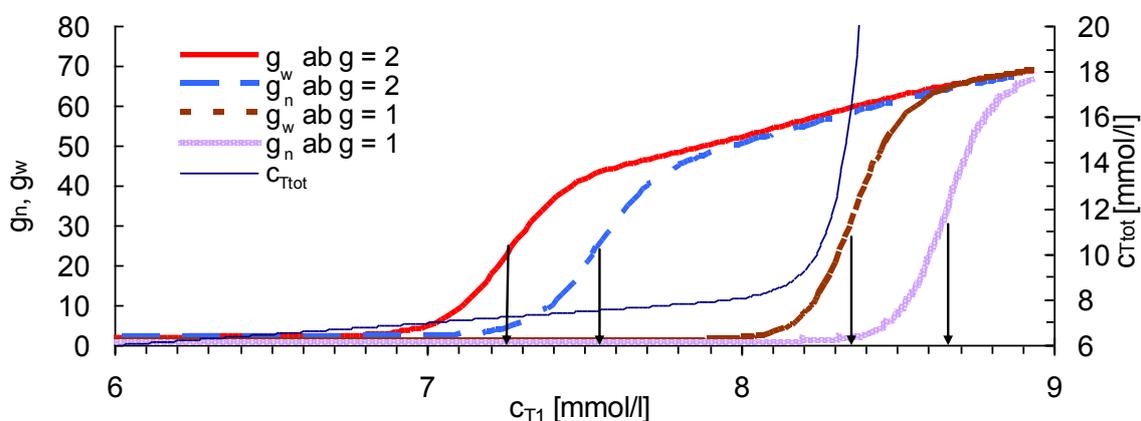


Abb. 5.26: Zahlen- und Massenmittel (g_n , g_w) über c_{T1} für SDS-Assoziaten sowie Funktionsverlauf von c_{Ttot} über c_{T1} für SDS-Assoziaten bei Vorgabe von Kugel- und Ellipsengeometrie ($T = 25$ °C). Mit Pfeilen sind die zu den Wendepunkten von g_n bzw. g_w gehörigen c_{T1} -Werte gekennzeichnet.

Es ist deutlich zu erkennen, dass mittels einer Wendepunktbestimmung (Pfeile in Abb. 5.26) für g_n und g_w ab $g = 1$ zu große Werte für die CMC (c_{Ttot}) bestimmt werden. Hingegen werden über die Wendepunktbestimmung für g_n und g_w ab $g = 2$ zu niedrige Werte für die CMC ermittelt.

Auffällig ist, dass über die Wendepunktbestimmung von g_w ab $g = 1$ der c_{T1} -Wert mit 8,36 mmol/l nahe am experimentell ermittelten CMC-Bereich für SDS von 8,1 bis 8,3 mmol/l liegt. Jedoch korreliert dieser c_{T1} -Wert nach Abb. 5.26 mit einem c_{Ttot} -Wert von 18,04

mmol/l. Dieser c_{Ttot} -Wert ist im Vergleich mit dem experimentell ermittelten CMC-Werten mehr als doppelt so groß.

Die Anwendung des 50-Prozent-Kriteriums (Kriterium C, Tab. 5.19) liefert nach Abb. 5.27 ebenfalls einen c_{T1} -Wert von 8,36 mmol/l und damit nach Abb. 5.26 einen Wert für c_{Ttot} von 18,04 mmol/l.

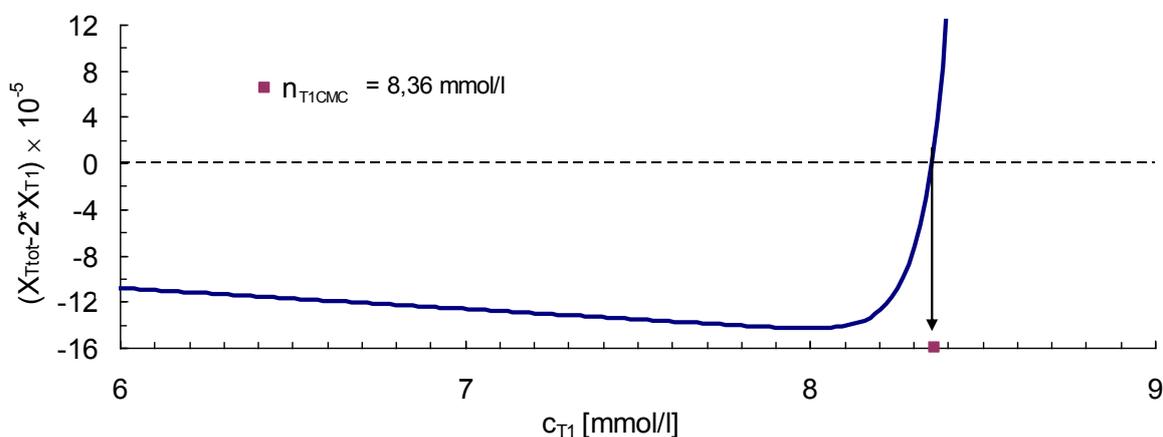


Abb. 5.27: Ermittlung der CMC für SDS bei 25 °C über das 50-Prozent-Kriterium (Kriterium C, Tab. 5.18). Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

In Tab. 5.19 sind die ermittelten Wendepunktdaten zusammengefasst dargestellt.

Nr.	Kriterium nach Tab. 5.18	c_{T1} [mmol/l]	c_{Ttot} [mmol/l]	g-Werte
1	A1: $\frac{\partial^2 g_w}{\partial X_{\text{T1}}^2} = 0$ ab $g = 1$	8,36	18,04	$g_w = 32$
2	A2: $\frac{\partial^2 g_n}{\partial X_{\text{T1}}^2} = 0$ ab $g = 1$	8,66	630	$g_n = 34$
3	B1: $\frac{\partial^2 g_w}{\partial X_{\text{T1}}^2} = 0$ ab $g = 2$	7,26	7,26	$g_w = 23$
4	B2: $\frac{\partial^2 g_n}{\partial X_{\text{T1}}^2} = 0$ ab $g = 2$	7,54	7,54	$g_n = 24$
5	C: $X_{\text{Ttot}} - 2X_{\text{T1}} = 0$	8,36	18,04	$g_n = 34$ (ab $g = 1$)

Tab. 5.19: Ermittelte CMC-Werte (c_{Ttot}) für SDS bei 25 °C mittels Wendepunktbestimmung der Funktionsverläufe für g_n und g_w über c_{T1} nach Abb. 5.26.

Alle nach Tab. 5.18 untersuchten CMC-Kriterien sind nicht ausreichend, um die experimentell ermittelten CMC-Bereiche für SDS zwischen 8,1 und 8,3 mmol/l zu ermitteln, wie Tab. 5.19 aufzeigt.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit ein neues CMC-Bestimmungskriterium vorgeschlagen und untersucht (Kriterium D, Gl 5.4). Mit diesem CMC-Kriterium lässt sich ein CMC-Wert bestimmen, der im Bereich der experimentell ermittelten CMC-Werte liegt.

CMC-Kriterium D

Eine nähere Betrachtung des Funktionsverlaufs in Abb. 5.27 zeigt, dass sich das Minimum der Funktion $X_{\text{Ttot}}-2X_{\text{T1}}$ im Bereich von $c_{\text{T1}} = 8$ mmol/l befindet. Dies entspricht nach Abb. 5.26 auch für c_{Ttot} und damit für die CMC einem Wert, der bei 8 mmol/l liegt. Somit kann für die CMC-Bestimmung das Minimum der Funktion von $X_{\text{Ttot}}-2X_{\text{T1}}$ über c_{T1} bzw. X_{T1} gewählt werden (Kriterium D, Gl 5.4).

$$\frac{\partial(X_{\text{Ttot}}-2X_{\text{T1}})}{\partial c_{\text{T1}}} = 0 \quad (5.4)$$

In Tab. 5.20 ist das Ergebnis der CMC-Bestimmung mittels Kriterium D (Gl 5.4) aufgeführt.

Nr.	CMC-Kriterium	c_{T1} [mmol/l]	c_{Ttot} [mmol/l]
1	D: $\frac{\partial(X_{\text{Ttot}}-2X_{\text{T1}})}{\partial c_{\text{T1}}} = 0$	8,00	8,08

Tab. 5.20: Ermittelte CMC-Daten für SDS bei 25 °C nach Kriterien D (Gl 5.4).

Nach Gl 5.4 ergibt sich mittels des CMC-Bestimmungskriteriums D ein CMC-Wert von 8,08 mmol/l. Dieser Wert liegt im Bereich der experimentell ermittelten CMC-Werte für SDS bei 25 °C, die in Kap. 5.1.6 aufgeführt sind (8,1 und 8,3 mmol/l [104], 8,16 mmol/l [111], 8,0 und 8,2 mmol/l [112], 8,27 mmol/l nach Abb. 5.7).

5.3.5 Berechnung der Temperaturabhängigkeit der CMC von SDS in Wasser

Im Kap. 5.3.4 konnte mit dem CMC-Bestimmungskriterium D (Gl 5.4) eine gute Übereinstimmung hinsichtlich der experimentell ermittelten CMC-Werte erzielt werden. Dieses Kriterium wird nachfolgend angewendet, um die Temperaturabhängigkeit der CMC von SDS in Wasser zwischen 5 °C und 55 °C zu ermitteln. In Tab. 5.21 sind die berechneten CMC-Werte aufgeführt und in Abb. 5.28 zum Vergleich mit experimentellen Werten nach Moroi et al. [111] sowie von Nagarajan et al. [23] berechneten Werten aufgetragen.

5. Ergebnisse und Diskussion

Nr.	T [°C]	Berechnete CMC-Werte		Experimentelle CMC-Werte [111]	Abweichung
		c_{T1CMC} [mmol/l]	CMC [mmol/l]	CMC [mmol/l]	in %
1	5	7,49	7,55	8,98	-15,9
2	10	7,53	7,64	8,66	-11,8
3	15	7,66	7,72	8,43	-8,4
4	20	7,81	7,89	8,25	-4,4
5	25	8,00	8,07	8,16	-1,1
6	30	8,22	8,31	8,24	0,9
7	35	8,47	8,56	8,38	2,2
8	40	8,76	8,86	8,56	3,5
9	45	9,09	9,20	8,85	4,0
10	50	9,46	9,59	9,18	4,5
11	55	7,12	10,03	9,61	4,4

Tab. 5.21: Berechnete und experimentelle CMC-Werte (c_{T1CMC} und $c_{TtotCMC}$) für SDS in Wasser zwischen 5 und 55 °C. Experimentelle Daten nach Moroi et al. [111]. Die CMC wurde über das Kriterium D ($\partial(X_{Ttot}-2X_T)_i/\partial c_{T1} = 0$), Gl. 5.4) ermittelt. Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

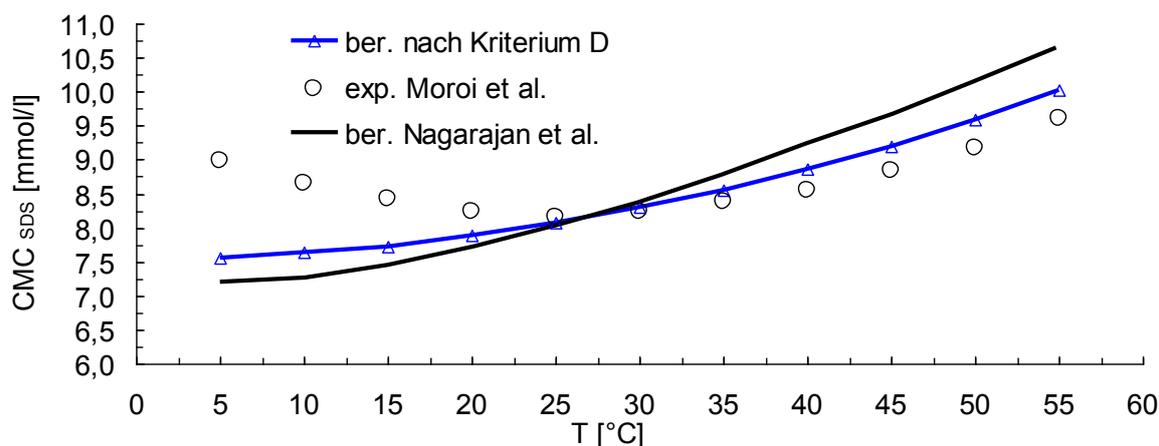


Abb. 5.28: Berechnete CMC-Werte von SDS in Wasser nach Tab. 5.21 im Vergleich mit experimentell (exp.) bestimmten Werten von Moroi et al. [111] und berechneten (ber.) Werten von Nagarajan et al. [23] bei unterschiedlichen Temperaturen. Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Die in dieser Arbeit berechneten CMC-Werte (Tab. 5.21 und Abb. 5.28) geben den experimentell ermittelten Verlauf der CMC für SDS ab 25 °C gut wieder, wobei die berechneten CMC-Werte ab 30 °C etwas oberhalb der experimentellen CMC-Werten liegen. Unterhalb von 25 °C kann die CMC-Zunahme mit sinkender Temperatur nicht wiedergegeben werden. Insgesamt befinden sich die in der vorliegenden Arbeit ermittelten CMC-Werte näher an den experimentellen Werten als die von Nagarajan et al. [23]. Möglichkeiten für die Abweichung zwischen den von Nagarajan et al. [23] berechneten Werten und den in der

vorliegenden Arbeit ermittelten Werten könnten darin begründet sein, dass Nagarajan et al. [23] einen a_p -Wert von 17 \AA^2 statt 42 \AA^2 verwendet haben und die Approximation für den ionischen Beitrag nach Evans et al. [51] statt nach Ohshima et al. [49] und Shiloach et al. [50] (Kap. 5.3.1) ausgewählt wurde. Zudem haben Nagarajan et al. [23] für ihre Berechnungen die Verteilungsfunktion nach Gl. 2.16 herangezogen, die sich von der nach Enders et al. [26] (Gl. 2.17) unterscheidet. Des Weiteren geben Nagarajan et al. [23] nicht eindeutig an, nach welchem der in [23] aufgeführten Kriterien die CMC bestimmt wurde und welche Geometrie der Mizellen dabei Berücksichtigung fand.

Der Anstieg der CMC von 20 °C nach 5 °C kann mit dem verwendeten Mizellbildungsmodell nicht wiedergegeben werden. Nagarajan et al. [23] erklären den Anstieg der CMC in diesem Bereich mit der Dehydratation der ionischen Kopfgruppe des SDS. Ein solcher Effekt ist in dem verwendeten Mizellbildungsmodell nicht implementiert. Eine Temperaturanpassung von a_p an gemessene CMC-Daten könnte dieses Defizit beheben. Jedoch würde mit einer solchen Anpassung der Vorhersagecharakter des Mizellbildungsmodells stark eingeschränkt.

Der Funktionsverlauf von X_{T_g} über g ist zur besseren Übersichtlichkeit in Abb. 5.29 für die Temperaturen 5 bis 25 °C und in Abb. 5.30 für 30 bis 55 °C dargestellt.

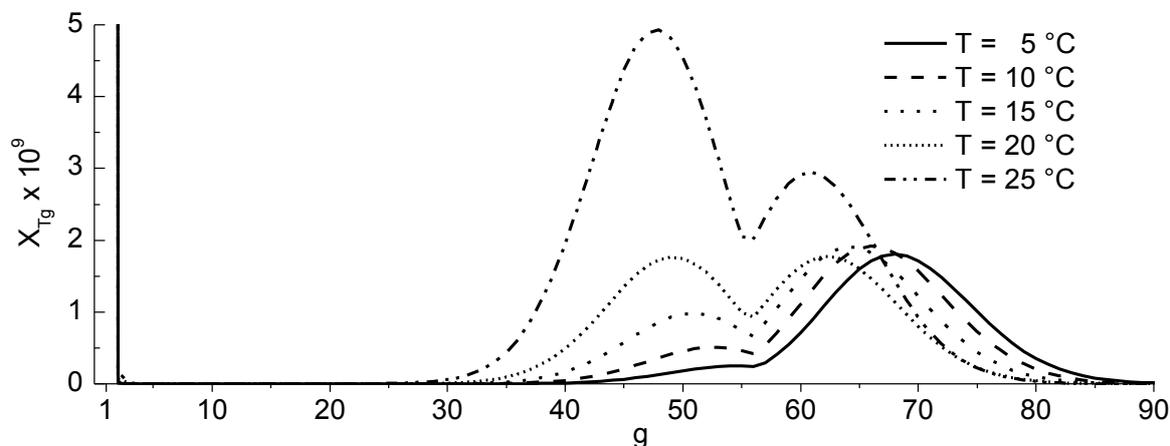


Abb. 5.29: Verlauf von X_{T_g} über g für die berechneten CMC-Werte nach Tab. 5.21 von 5 bis 25 °C , Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

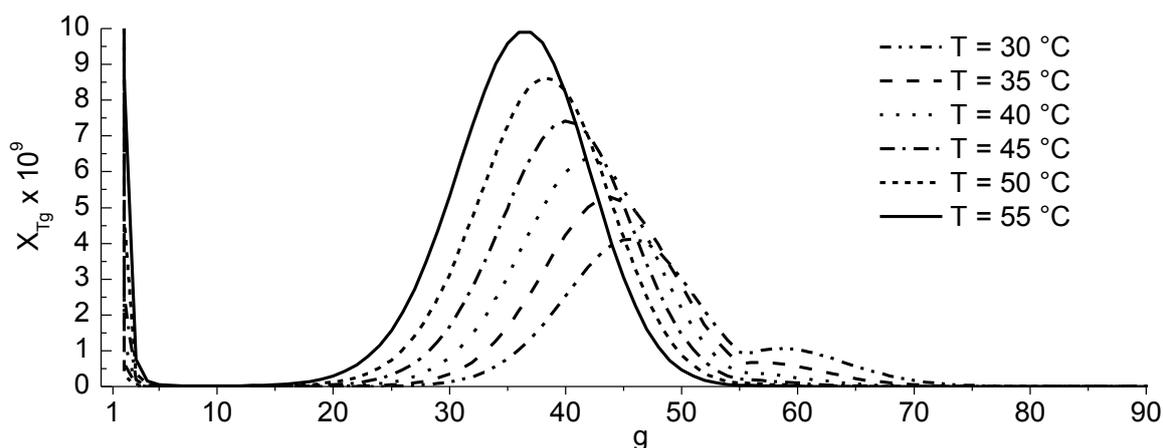


Abb. 5.30: Verlauf von X_{Tg} über g für die berechneten CMC-Werte nach Tab. 5.21 von 30 bis 55 °C
Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Nach Abb. 5.29 und Abb. 5.30 werden die Aggregate im Mittel mit steigender Temperatur kleiner. Aufgrund der Vorgabe von Kugel- und Ellipsenmizellen weist die Verteilungsfunktion zwei lokale Maxima auf. Für niedrige Temperaturen (5 – 20 °C, Abb. 5.29) überwiegen Aggregate mit Ellipsenform ($g \geq 56$), während für Temperaturen ab 25 °C Kugelmizellen als Aggregatform dominieren. Bei einer Temperatur von 55 °C hat sich das Maximum der Verteilung von X_{Tg} zu einer Aggregationszahl von 37 verschoben.

Die Abnahme der Aggregationszahl von SDS mit steigender Temperatur bei einer konstanten Konzentration von 0,1 mol/l SDS wurde von Malliaris et al. [123] aufgezeigt. Malliaris et al. [123] hatten mittels der Pyren-Fluoreszenzquenching-Methode g_n -Werte ermittelt. In Tab. 5.22 wird eine Gegenüberstellung der nach Malliaris et al. [123] ermittelten Zahlenmittel und der nach Gl. 2.59 berechneten Zahlenmittel vorgenommen.

Nr.	T [°C]	Experimentelle Werte [123]		Berechnete Werte				
				g_n -Werte (Gl. 2.59)		X_T -Werte $\times 10^4$		Anteil von X_{T1} an X_{Ttot}
		g_n -Wert	Fehler ($\pm 7\%$)	ab $g = 2$	ab $g = 1$	X_{T1}	X_{Ttot}	%
1	20,0	75	± 5	65	10	1,50	18,04	8,3
2	22,1	75	± 5	63	10	1,51	18,04	8,4
3	31,7	68	± 5	56	9	1,61	18,04	8,9
4	41,5	59	± 4	48	9	1,73	18,04	9,6
5	51,4	49	± 3	43	9	1,88	18,04	10,4

Tab. 5.22: Experimentelle und berechnete g_n -Werte für SDS in Wasser zwischen 20,0 und 51,4 °C bei $c_{SDS} = 0,1$ mol/l. Experimentelle Daten nach Malliaris et al. [123]. Aggregatformen: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Mit der von Malliaris et al. [123] angewendeten experimentellen Methode können die monodispers verteilten Tensidmoleküle zur Ermittlung des Zahlenmittels nicht berücksichtigt werden, sodass ein Vergleich des experimentell ermittelten Zahlenmittels nur mit berechneten g_n -Werten ab $g = 2$ (Gl. 2.59) sinnvoll ist (Tab. 5.22). Zum Vergleich sind in Tab. 5.22 auch g_n -Werte, die ab $g = 1$ bestimmt wurden, aufgeführt. Es ist nach Tab. 5.22 ersichtlich, dass die monodispers verteilten SDS-Moleküle (X_{T1}) ca. 8 bis 10 % an X_{Tot} ausmachen und damit aufgrund der Definition von g_n bei der Berücksichtigung ab $g = 1$ einen erheblichen Einfluss auf die g_n -Berechnung ausüben müssen. Die g_n -Werte ab $g = 2$ geben die Tendenz der experimentell ermittelten Werte nach Malliaris et al. [123] wieder (Abb. 5.31).

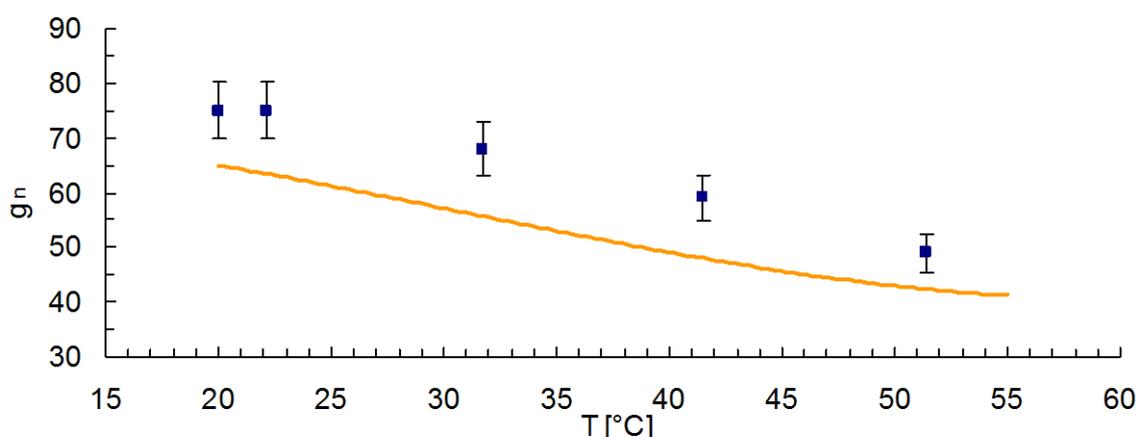


Abb. 5.31: Experimentelle und berechnete g_n -Werte für SDS in Wasser bei einer Konzentration von 0,1 mol/l und Temperaturen zwischen 20,0 und 55 °C. Experimentelle Daten: ■ Malliaris et al. [123]. Berechnete Daten: — vorliegende Arbeit, g_n -Werte ab $g_n = 2$ (Tab. 5.22).

Die berechneten g_n -Werte liegen unterhalb der experimentell ermittelten Werte, wie Abb. 5.31 verdeutlicht. Von Malliaris et al. [123] wird für die ermittelten g_n -Werte ein Fehler von $\pm 7\%$ angegeben. Somit lassen sich die Abweichungen der berechneten zu den experimentell ermittelten Werten nicht mittels experimenteller Unsicherheiten bei der g_n -Bestimmung erklären. Evtl. könnten bei einer Konzentration von 0,1 mol/l durch Vorgabe von Stäbchenmizellen und Vesikeln größere g_n -Werte ermittelt werden.

In Abb. 5.32 sind zum Vergleich die berechneten Verläufe von X_{Tg} über g für eine SDS-Konzentration von 0,1 mol/l und die in Tab. 5.22 aufgeführten Temperaturen aufgetragen.

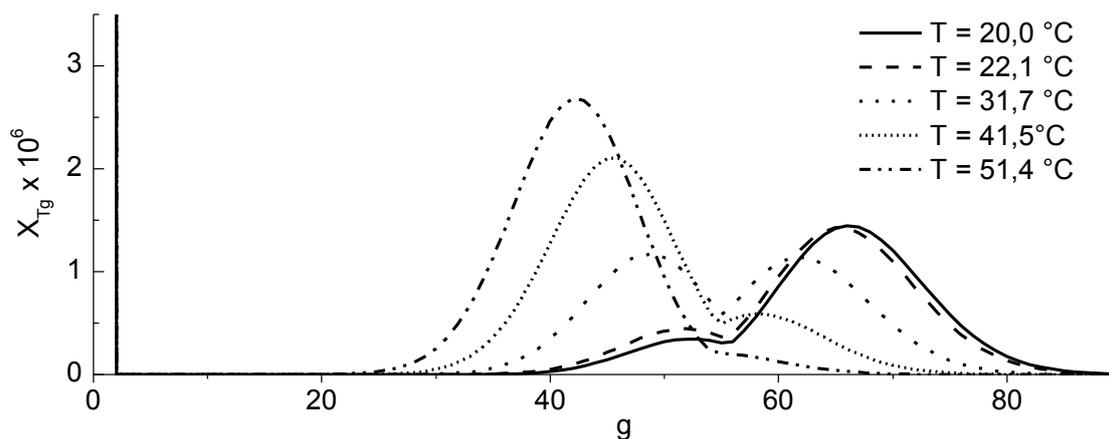


Abb. 5.32: Verlauf von X_{Tg} über g für eine SDS-Konzentration von $c_{Tot} = 0,1 \text{ mol/l}$ und unterschiedliche Temperaturen. Geometrie: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Abb. 5.32 verdeutlicht, dass die Bestimmung von g_n ab $g = 2$ sinnvoll ist, um die mittlere Aggregationszahl der Mizellen zu beschreiben. Sie liegt bei einer grafischen Auswertung mittels Abb. 5.32 für eine Temperatur von $51,4 \text{ }^\circ\text{C}$ g_n bei ca. 43. Der Funktionsverlauf bei dieser Temperatur ist bezüglich des Maximums annähernd symmetrisch, so dass sich g_n beim Maximum für den Funktionsverlauf von X_{Tg} über g befinden muss.

Der so abgeschätzte g_n -Wert wird mit einer Berechnung von g_n ab $g = 2$ bestätigt (Tab. 5.22).

In Abb. 5.33 sind g_n -Werte, die bei unterschiedlichen Konzentrationen und Temperaturen mittels Fluoreszenzquenching-Methoden bestimmt wurden, und berechnete Daten aus der vorliegenden Arbeit aufgeführt.

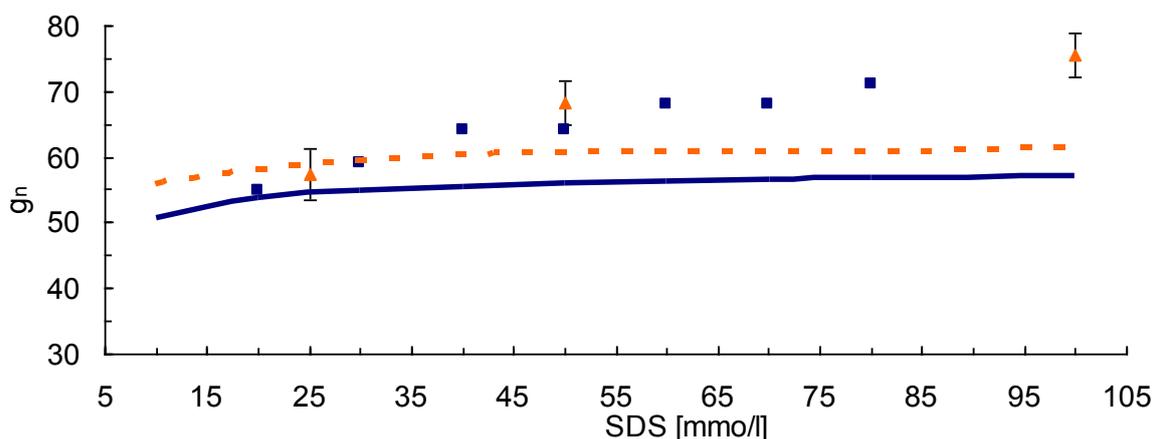


Abb. 5.33: Experimentelle und berechnete g_n -Werte für SDS in Wasser bei unterschiedlichen Konzentrationen und Temperaturen. Experimentelle Daten: \blacktriangle $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ Bales et al. [119], \blacksquare $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$ Quina et al. [124]. Berechnete Daten vorliegender Arbeit: $---$ $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $—$ $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$, g_n -Werte ab $g_n = 2$ ermittelt, Geometrie: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Die von Bales et al. [119] und Quina et al. [124] experimentell ermittelten g_n -Werte stimmen mit den berechneten Werten bis zu einer Konzentration von 30 mmol/l gut überein (Abb. 5.33). Ab 40 mmol/l werden experimentell etwas größere g_n -Werte bestimmt.

Ursächlich für die Abweichungen zu den berechneten Werten kann nach Daten von Bales et al. [119] nicht die experimentale Unsicherheit bei der Bestimmung von g_n sein, da diese von Bales et al. [119] zwischen 3 und 7 % liegt. Bei der Berechnung von g_n wurden nur Kugel- und Ellipsenmizellen berücksichtigt. Eine Berücksichtigung von Stäbchenmizellen und Vesikeln ab einer Konzentration von 40 mmol/l könnte zu einer besseren Übereinstimmung mit den experimentellen Daten führen. Zudem sollte die Temperaturabhängigkeit von a_p untersucht werden sowie die zwischenmizellaren Wechselwirkungen Berücksichtigung im Modell finden. Die zwischenmizellaren Wechselwirkungen nehmen mit steigender SDS-Konzentration zu und können somit auch einen entscheidenden Einfluss auf g_n ausüben.

5.3.6 Berechnung der CMC von SDS in wässrigen NaCl-Lösungen

Wird einer wässrigen Tensidlösung ein Salz, z. B. Natriumchlorid (NaCl), ab einer bestimmten Konzentration zugegeben, sollte dies auf die CMC und die mittlere Aggregationszahl g_n einen merklichen Einfluss haben. Die freien Na^+ -Ionen können sich an der negativ geladenen Kopfgruppe des Tensids anlagern. Dies führt zu einer Abschwächung der elektrostatischen Abstoßung zwischen den Kopfgruppen in einem Aggregat. Damit sollten sich Tensidaggregate früher bilden (Kap. 5.1.6) und im Mittel größer sein. Die Bestimmung der CMC in Abhängigkeit von der NaCl-Konzentration wurde von Williams et al. [104] untersucht und eine deutliche Abnahme der CMC mit der NaCl-Konzentration ermittelt. Nachfolgend werden in Abb. 5.34 die in der vorliegenden Arbeit berechneten CMC-Werte mit Berechnungen von Nagarajan et al. [23] und experimentellen Daten von Williams et al. [104] verglichen. Der in der vorliegenden Arbeit experimentell ermittelte CMC-Wert von SDS in Wasser bei einer NaCl-Konzentration von 0,02 mol/l (Kap. 5.1.6) und einer Temperatur von 25 °C ist ebenfalls in Abb. 5.34 aufgeführt. Für die Aggregate wurden bei der Berechnung Kugel- und Ellipsenmizellen berücksichtigt. Die CMC-Daten wurden nach dem CMC-Bestimmungskriterium D in Kap. 5.3.4 (Gl. 5.4) berechnet.

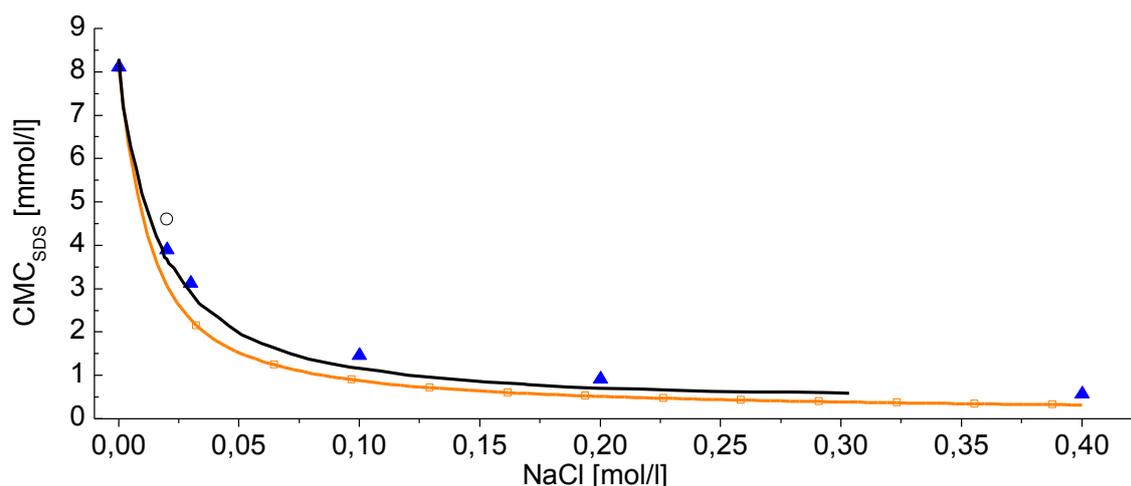


Abb. 5.34: Vergleich von experimentell ermittelten (\blacktriangle Williams et al. [104], \circ vorliegende Arbeit) und berechneten CMC-Werten ($—$ Nagarajan et al. [23], $-□-$ vorliegende Arbeit) für SDS in Abhängigkeit von der NaCl-Konzentration bei $T = 25\text{ °C}$. Die berechneten CMC-Werte wurden durch das Kriterium D (Kap. 5.3.4, Gl 5.4) ermittelt. Geometrie: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Die nach Abb. 5.34 berechneten CMC-Werte (Nagarajan et al. [23], vorliegende Arbeit) geben den Verlauf und die Größenordnung der experimentell ermittelten Daten wieder. Die berechneten CMC-Werte der vorliegenden Arbeit liegen meist etwas unterhalb der experimentell ermittelten Werte. Der Unterschied zwischen den von Nagarajan et al. [23] berechneten Werten und denen in der vorliegenden Arbeit könnte darauf beruhen, dass Nagarajan et al. [23] einen andere Approximation für den ionischen Term (Kap. 5.3.1) sowie einen a_p -Wert von 17 Å^2 statt 42 Å^2 verwendet haben. Zudem geben Nagarajan et al. [23] nicht an, nach welchem Kriterium die CMC-Daten bestimmt wurden.

Turro et al. [114] haben mittels der Fluoreszenzquenching-Methode g_n -Werte für SDS (70 mmol/l) in Abhängigkeit von den Temperaturen und der NaCl-Konzentration bestimmt. Abb. 5.35 zeigt einen Vergleich der Daten von Turro et al. [114] mit den berechneten Daten.

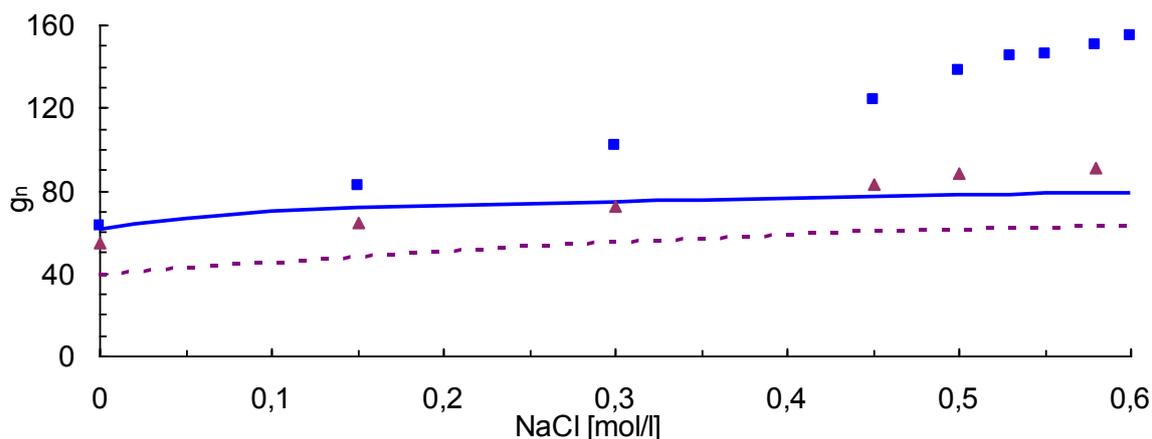


Abb. 5.35: Vergleich von experimentell ermittelten (\blacksquare $T = 25\text{ °C}$, \blacktriangle $T = 60\text{ °C}$ Turro et al. [114]) und berechneten g_n -Werten (— $T = 25\text{ °C}$, - - $T = 60\text{ °C}$ vorliegende Arbeit) für SDS (70 mmol/l). Die g_n -Werte wurden ab $g = 2$ berechnet. Geometrie: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Nach Abb. 5.35 geben die berechneten Daten die Tendenz der Zunahme von g_n mit der NaCl-Konzentration bei konstanter SDS-Konzentration (70 mmol/l) wieder. Jedoch liegen die berechneten g_n -Werte unterhalb der experimentell ermittelten Werte, wobei der Unterschied bei 60 °C geringer ausfällt als bei 25 °C. Während bei 60 °C der Funktionsverlauf für g_n noch nahe an den experimentellen Werten liegt, kann die starke Zunahme bei $T = 25\text{ °C}$ für g_n ab ca. einer Konzentration von 0,3 mol/l NaCl nicht wiedergegeben werden. Bei Vorgabe von Kugel- und Ellipsenmizellen als Aggregatform überwiegt mit sinkender Temperatur die Ellipsenform (Kap. 5.3.5) und die Aggregate sind somit bei 25 °C im Mittel größer als bei 60 °C. Es ist vorstellbar, dass bei zusätzlicher Vorgabe von Stäbchenmizellen als Aggregatform, vor allem bei niedrigen Temperaturen, eine bessere Übereinstimmung mit den experimentellen g_n -Werten von Turro et al. [114] erzielbar ist. Nagarajan et al. [23] gehen davon aus, dass es ab einer NaCl-Konzentration von 0,3 mol/l in einer wässrigen SDS-Lösung zur Ausbildung von Stäbchenmizellen kommt. Zudem ist vorstellbar, dass die Querschnittsfläche der polaren Kopfgruppe bei diesen hohen NaCl-Konzentrationen nicht mehr konstant 42 Å^2 beträgt.

Eine Anpassung des a_p -Werts an die gemessene Oberflächenspannung in Abhängigkeit von der Salzkonzentration würde jedoch den Vorhersagbarkeitscharakter des Modells stark einschränken. Niedrigere a_p -Werte führen zu größeren Aggregaten, da vor allem der sterische Beitrag zum chemischen Potential geringer wird, der maßgeblich die Größe der Aggregate bestimmt.

5.4 Berechnung der Solubilisierung von Farnesol in SDS-Mizellen

Mit dem in Kap. 2.3 vorgestellten Mizellbildungsmodell lässt sich die Solubilisierung von Stoffen, die als Kotensid betrachtet werden können, beschreiben. Das Kotensid wird in die Aggregatstruktur eingebunden und kann die Form der Aggregate sowie die CMC des Tensids (Kap. 5.1.6) beeinflussen.

Um einen Stoff als Kotensid beschreiben zu können, muss er aus einem unpolaren Kohlenwasserstoffrest und einer polaren Kopfgruppe bestehen. Farnesol weist eine OH-Gruppe auf, die als polare Kopfgruppe beschreibbar ist, und einen unpolaren Kohlenwasserstoffrest mit drei Doppelbindungen und vier Methylgruppen, wobei sich eine am Ende der Kohlenwasserstoffkette befindet (Kap. 3.1.1.1, Tab. 3.1). Für die polare OH-Gruppe kann in wässrigen Lösungen nach Enders et al. [27] eine Querschnittsfläche von $a_p = 8 \text{ \AA}^2$ angenommen werden. Daraus ergibt sich für die von der Kopfgruppe abgeschirmte Oberfläche des unpolaren Tensidkerns pro Molekül ebenfalls ein Wert von $a_0 = 8 \text{ \AA}^2$. Für die Bestimmung der maximalen Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette des Farnesols (l_{KT}) wird vereinfacht eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit zwölf C-Atomen betrachtet. Damit ergibt sich eine maximale Länge für die ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette des Farnesols nach Gl. 2.24 von $16,68 \text{ \AA}$. Die Bestimmung des Volumens der Kohlenwasserstoffkette des Farnesols kann näherungsweise über die in Kap. 2.3 (Gl. 2.18 bis Gl. 2.20) aufgeführte Beziehung zur Volumenberechnung eines unpolaren gesättigten Kohlenwasserstoffrestes eines Tensids erfolgen. Dieses führt aber zu großen Abweichungen der gemessenen Dichtedaten des Farnesols. Das Volumen der unpolaren Kohlenwasserstoffketten pro Molekül wird stattdessen über die Dichte des Farnesol bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ermittelt. Sind die Dichte von Farnesol und das Volumen der OH-Gruppe des Farnesols bekannt, kann nach Gl. 5.5 das Volumen der Kohlenwasserstoffkette des Farnesols bestimmt werden.

$$V_{KT,KWK}[\text{\AA}^3] = V_{Far,KWK} = \left(\frac{M_{Far}[\text{g/mol}]}{\rho_{Far}[\text{g/cm}^3] \cdot 10^{-24} N_{AV}} \right) - V_{OH} \quad (5.5)$$

Für das Volumen der OH-Gruppe kann z. B. das Van-der-Waals-Volumen einer OH-Gruppe nach Bondi [125] verwendet werden. Bondi [125] hat das Volumen einer OH-Gruppe zu $8,04 \text{ cm}^3/\text{mol}$ bestimmt. Daraus folgt ein Volumen pro OH-Gruppe von $V_{OH} = 13,4 \text{ \AA}^3$. Unter Verwendung der Dichte von Farnesol bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ($0,8863 \text{ g/ml}$ [113]) und des Van-der-Waals-

Volumens nach Bondi [125] wird ein Volumen der unpolaren Kohlenwasserstoffkette des Farnesols mit Gl. 5.5 von $V_{KT,KWK} = 403 \text{ \AA}^3$ bestimmt.

Die Molmasse der Kohlenwasserstoffkette des Farnesols beträgt $205,37 \text{ g/mol}$ und die Grenzflächenspannung bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ $\sigma_{KT} = 25,65 \text{ mN/m}$ (Gl. 2.42). In Tab. 5.23 sind alle Parameter bzw. Stoffdaten, die zur Beschreibung von Farnesol als Kotensid benötigt werden, aufgelistet. Zusammen mit den Parametern bzw. Stoffdaten für SDS aus Tab. 5.16 ist unter Anwendung der Gleichungen in Kap. 2.3.2 und Vorgabe der Temperatur die Solubilisierung von Farnesol in SDS-Aggregaten berechenbar.

Nr.	Größe	Beschreibung	Wert
1	$n_{KT,ges}$	Gesamtanzahl der Kohlenstoffatome im unpolaren Kohlenwasserstoffrest des Kotensids	15
2	$n_{KT,l\ddot{a}ngeste \text{ KWK}}$	Anzahl der Kohlenstoffatome im unpolaren Kohlenwasserstoffrest des Kotensids, die die l\ddot{a}ngste Kette bilden	12
3	$n_{KT,H}$	Anzahl der Wasserstoffatome im Kohlenwasserstoffrest des Kotensids	25
4	$a_p [\text{\AA}^2]$	Querschnittsfl\ddot{a}che der polaren Kopfgruppe	8
5	$a_0 [\text{\AA}^2]$	Oberfl\ddot{a}che des unpolaren Mizellkerns pro Molek\ddot{u}l, die durch die polare Kopfgruppe vom Kontakt mit Wasser abgeschirmt ist	8
7	$l_{KT} [\text{\AA}]$	L\ddot{a}nge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffkette des Kotensids	16,68
8	$v_T [\text{\AA}^3]$	Gesamtvolumen der unpolaren Kohlenwasserstoffkette des Kotensids	403 (bei 298,15 K)
9	$M_{TCH-Kette} [\text{g/mol}]$	Molmasse der Kohlenwasserstoffkette des Kotensids	205,37

Tab. 5.23: Ben\ddot{ot}igte Gr\ddot{o}Ben f\ddot{u}r die Beschreibung von Farnesol als Kotensid (KT).

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Berechnungen zur CMC-Bestimmung von SDS bei der Anwesenheit von Farnesol und die Gr\ddot{o}Benverteilung sowie die Zusammensetzung der Aggregate bei der Solubilisierung von Farnesol in SDS-Aggregaten vorgestellt. Alle Berechnungen wurden bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgef\ddot{u}hrt. Es wurden sowohl Kugel- als auch Ellipsenmizellen ber\ddot{u}cksichtigt.

Die CMC von SDS \ddot{a}ndert sich unter der Anwesenheit von Farnesol (Kap. 5.1.6, Abb. 5.8). Experimentell wurde in der vorliegenden Arbeit eine CMC f\ddot{u}r SDS von $5,55 \text{ mmol/l}$ ermittelt. In Kap. 5.3.4 wurde aufgezeigt, dass es mehrere M\ddot{o}glichkeiten gibt, die CMC rechnerisch unter Anwendung des Mizellbildungsmodells zu bestimmen. Die Berechnung der

CMC wird nachfolgend mittels des in der vorliegenden Arbeit aufgestellten CMC-Bestimmungskriteriums D (Kap. 5.3.4, Gl 5.4) vorgenommen. In Abb. 5.36 ist der Verlauf der Konzentration der monodispers verteilten SDS-Moleküle (c_{T1}) über die Gesamtkonzentration an SDS (c_{Ttot}) dargestellt, wenn die wässrige Phase mit Farnesol gesättigt ist. Die Sättigungskonzentration von Farnesol in Wasser entspricht nach Hassanein et al. [61] bei 25 °C einem Massenanteil von $1,2 \times 10^{-5}$.

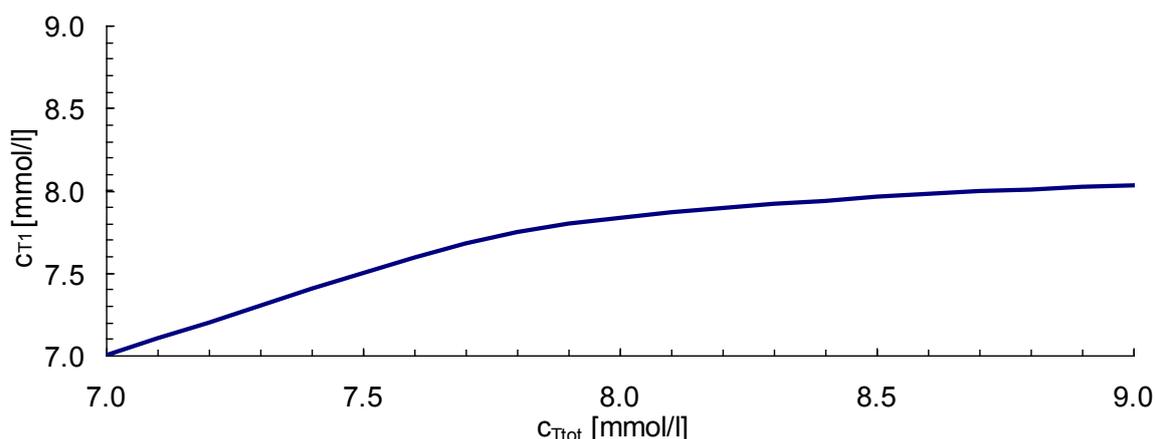


Abb. 5.36: Funktionsverlauf von c_{T1} über c_{Ttot} für SDS in einer mit Farnesol gesättigten wässrigen Lösung bei 25 °C ($w_{Far} = 1,2 \times 10^{-5}$). Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Eine signifikante Änderung des Funktionsverlaufs von c_{T1} über c_{Ttot} ist in einem Bereich für c_{Ttot} von ca. 7,6 bis 8 mmol/l zu erkennen (Abb. 5.36). In Abb. 5.37 ist zur Bestimmung der CMC der Funktionsverlauf von $X_{Ttot}-2X_{T1}$ über c_{Ttot} aufgetragen (Kriterium D).

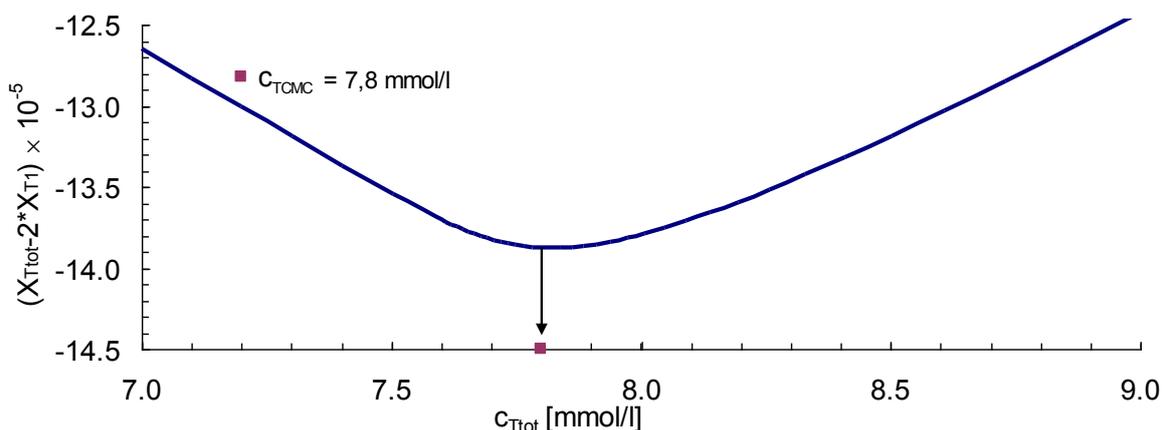


Abb. 5.37: CMC Bestimmung für SDS in einer mit Farnesol gesättigten wässrigen Lösung bei 25 °C ($w_{Far} = 1,2 \times 10^{-5}$) mittels CMC-Bestimmungskriterium D (Kap. 5.3.4, Gl. 5.4). Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Aus Abb. 5.37 ist zu entnehmen, dass das Minimum des Funktionsverlaufes von $X_{Ttot}-2X_{T1}$ über c_{Ttot} bei $c_{Ttot} = 7,8$ mmol/l liegt und damit in den Bereich der signifikanten Änderung des Funktionsverlaufs von c_{T1} über c_{Ttot} nach Abb. 5.36 fällt. Damit liegt die berechnete CMC

unterhalb der CMC von SDS in reinem Wasser (Kap. 5.3.4, Tab. 5.20). Mit dem Mizellbildungsmodell kann somit eine CMC-Verschiebung bestimmt werden. Die in der vorliegenden Arbeit experimentell bestimmte CMC von SDS bei Vorhandensein von Farnesol in einer wässrigen Lösung liegt mit 5,5 mmol/l jedoch deutlich unterhalb der berechneten CMC von 7,8 mmol/l. Die mit der Mizellbildung einhergehende Solubilisierung von Farnesol ist exemplarisch in Abb. 5.38 und Abb. 5.39 dargestellt. In Abb. 5.38 ist $X_{Tg\alpha}$ über g für eine SDS-Konzentration von 8 mmol/l und einem Farnesolmassenanteil für die monodispers verteilten Farnesolmoleküle von $1,2 \times 10^{-5}$ aufgetragen. Für jeden g -Wert wurden für die Berechnung alle physikalisch möglichen α -Werte berücksichtigt. Daraus folgt, dass für unterschiedliche g -Werte auch unterschiedliche α -Werte möglich sind. Dies bedeutet z. B., dass für einen g -Wert von zehn elf α -Werte sowie $X_{Tg\alpha}$ -Werte^I und für einen g -Wert von dreißig einunddreißig α -Werte bzw. $X_{Tg\alpha}$ -Werte möglich sind. Da nicht für jeden α -Wert $X_{Tg\alpha}$ -Werte größer als 10^{-11} sind, können in Abb. 5.38 nicht alle $X_{Tg\alpha}$ -Werte für einen g -Wert abgelesen werden. Abb. 5.38 dient zur Verdeutlichung, in welchen Größenbereichen Mizellen entstehen und welche Mizellgrößen vermehrt vorkommen. Aus Abb. 5.38 geht hervor, dass die meisten Mizellen eine Aggregationszahl zwischen $g = 30$ und $g = 85$ aufweisen. So kommen Mizellen nach Abb. 5.38 vor allem im Bereich von ca. 30 bis 85 Molekülen vor und es bilden sich sowohl Kugel- als auch Ellipsenmizellen aus, wobei für Kugelmizellen eine Aggregatgröße von $g = 35$ bis 55 und für ellipsenförmige Mizellen eine Aggregatgröße im Bereich von 56 bis ca. 80 Molekülen vorliegt^{II}.

^I Beispiel: Eine Mizelle mit zehn Molekülen kann nur aus SDS-Molekülen bestehen: $\alpha = g_T/g_{ges} = 1$ oder aus einem Kotensidmolekül und neun SDS-Molekülen: $\alpha = 0,9$ usw.

^{II} Für SDS können Kugelmizellen nur bis zu einem g -Wert von 55 vorliegen. Ab $g = 56$ wurde eine Ellipsengeometrie vorgegeben (vgl. Kap. 5.3.4 Abb. 5.24 und Abb. 5.25).

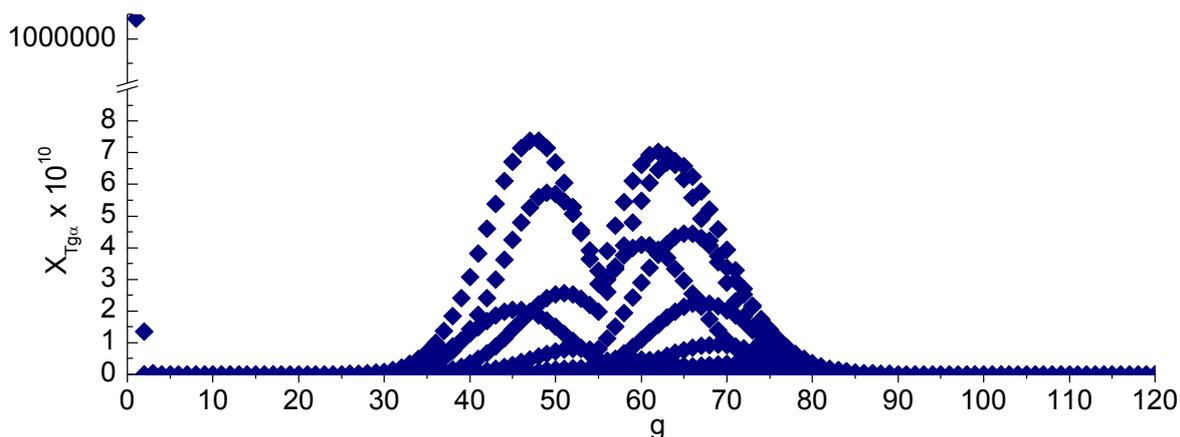


Abb. 5.38: Verlauf von $X_{Tg\alpha}$ über g bei $T = 25\text{ °C}$ für eine SDS-Konzentration von 8 mmol/l und einem Massenbruch an monodispers verteilten Farnesolmolekülen $w_{\text{Far}} = 1,2 \times 10^{-5}$ (Wasserlöslichkeit von Farnesol). Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

In Abb. 5.39 ist zusätzlich der Verlauf von $X_{Tg\alpha}$ über alle α -Werte dargestellt, die bei der Vorgabe einer maximalen Aggregationszahl von $g_{\text{max}} = 120$ möglich sind.

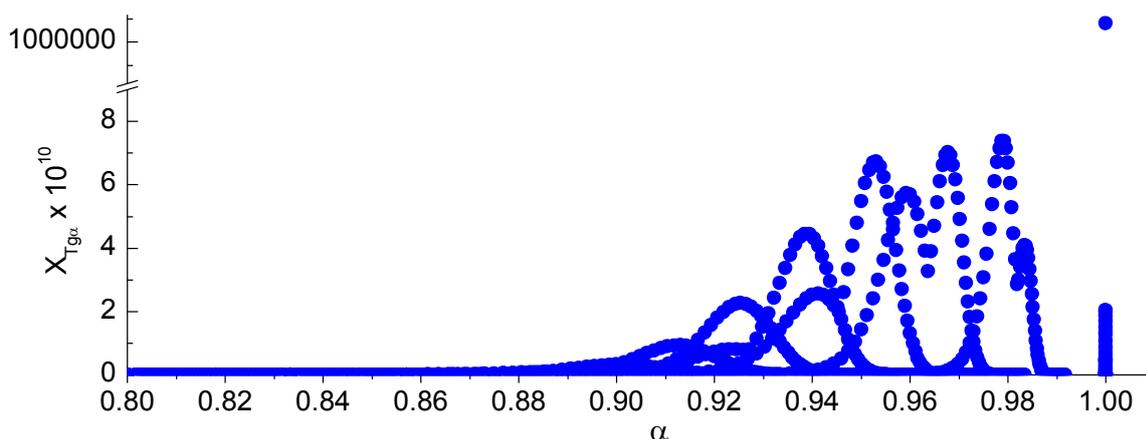


Abb. 5.39: Verlauf von $X_{Tg\alpha}$ über α bei $T = 25\text{ °C}$ für eine SDS-Konzentration von 8 mmol/l und einem Massenbruch an monodispers verteilten Farnesolmolekülen von $w_{\text{Far}} = 1,2 \times 10^{-5}$ (Wasserlöslichkeit von Farnesol). Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

Wie bereits für Abb. 5.38 aufgezeigt wurde, können nicht für jeden g -Wert die gleichen physikalisch sinnvollen α -Werte berechnet werden, da α abhängig ist von g . So kann z. B. ein α -Wert von 0,98 nach Gl. 2.63 physikalisch sinnvoll nur für g -Werte von 50 und 100 bestimmt werden, wenn g_{max} 120 beträgt. Abb. 5.39 ist zu entnehmen, dass bei der Solubilisierung von Farnesol Mizellen entstehen, die einen α -Wert (SDS-Molekülanteil) zwischen ca. 0,88 und 1 aufweisen. Dies bedeutet, dass die Mizellen maximal 12 % an Farnesolmolekülen enthalten.

Um den Zusammenhang zwischen α -Werten, g -Werten und $X_{Tg\alpha}$ zu verdeutlichen, ist in Abb. 5.40 eine 3D-Polt für $X_{Tg\alpha}$ über g und α aufgetragen. In dem 3D-Polt sind zusätzlich die

Projektionen von $X_{Tg\alpha}$ über g (vgl. Abb. 5.38) und von $X_{Tg\alpha}$ über α (vgl. Abb. 5.39) dargestellt.

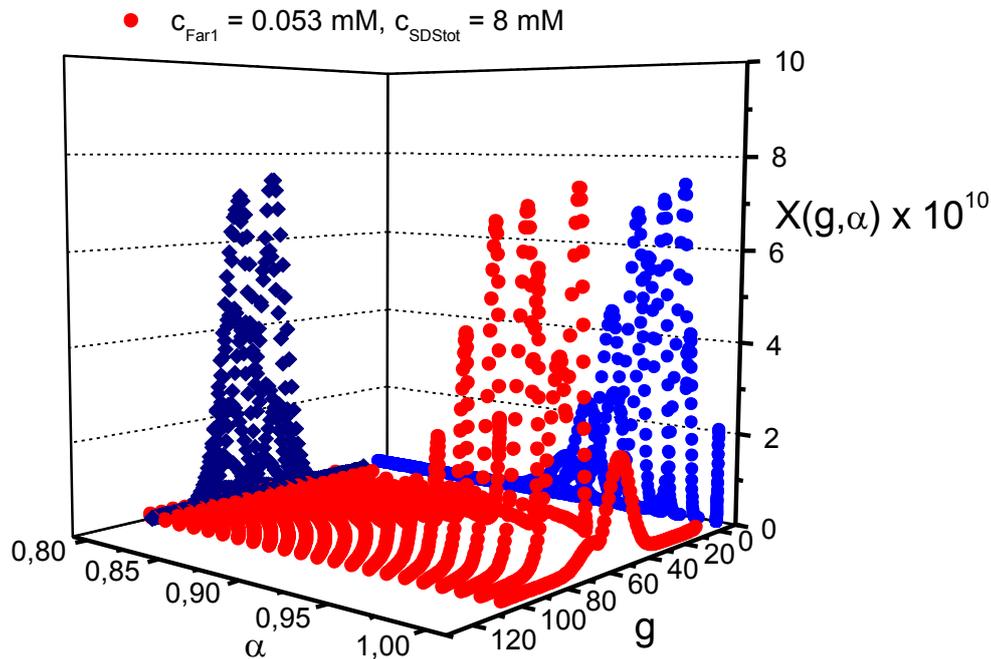


Abb. 5.40: Verlauf von $X_{Tg\alpha}$ über g und α mit Projektionen auf die $X_{Tg\alpha}$ - g - und $X_{Tg\alpha}$ - α -Ebene bei $T = 25\text{ °C}$ für eine SDS-Konzentration von 8 mmol/l und einem Massenbruch an monodispers verteilten Farnesolmolekülen von $w_{Far} = 1,2 \times 10^{-5}$ (Wasserlöslichkeit von Farnesol). Aggregatform: Kugel- und Ellipsenmizellen.

In Abb. 5.41 ist die berechnete und die experimentell ermittelte Solubilisierung von Farnesol in Abhängigkeit von der SDS-Konzentration dargestellt.

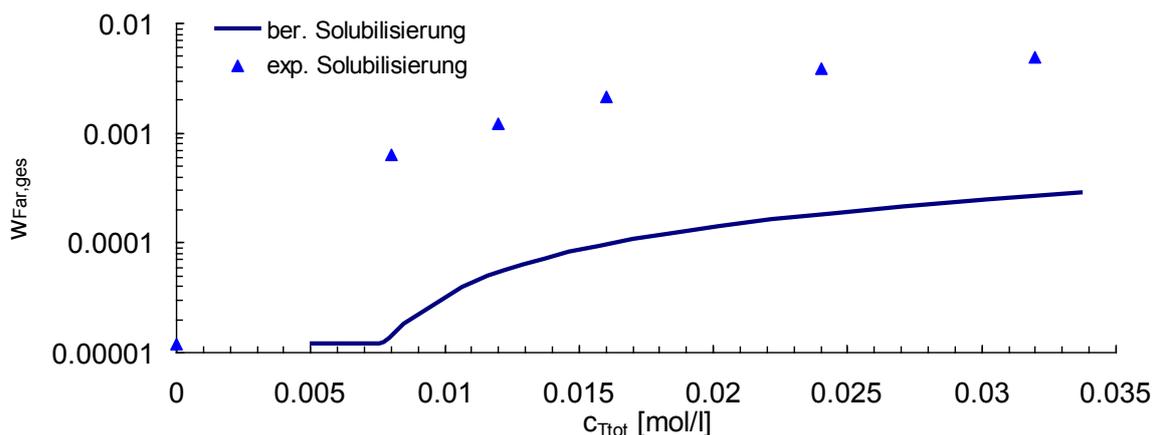


Abb. 5.41: Berechnete und experimentell bestimmte Solubilisierung von Farnesol in SDS bei 25 °C .

Nach Abb. 5.41 ist deutlich zu erkennen, dass die vorausberechnete Solubilisierung die Tendenz der experimentellen Daten wiedergibt, nach der ab einer SDS-Konzentration von ca. 8 mmol/l die Solubilisierung zunimmt. Jedoch liegt die berechnete Solubilisierung um das Zehnfache unter den experimentell ermittelten Werten.

Dies ist damit zu erklären, dass bei der Beschreibung von Farnesol als Kotensid Annahmen zum Volumen und zur Länge der Kohlenwasserstoffketten sowie der Querschnittsfläche der Kopfgruppe getroffen wurden, die evtl. eine zu starke Vereinfachung darstellen könnten. Besonders die maximale Länge der ausgestreckten Kohlenwasserstoffketten des Farnesols könnte mit den drei Doppelbindungen geringer als die angenommenen 16,68 Å ausfallen. Das Volumen der Kohlenwasserstoffketten des Farnesols wurde unter der Annahme festgelegt, dass das Volumen der Kopfgruppe der OH-Gruppe nach Bondi bestimmbar ist, und könnte, wenn diese Annahme nicht zutrifft, zu einem zu niedrigen oder zu hohen Volumen für die Kohlenwasserstoffketten des Farnesols führen. Zudem könnte sich das Farnesol evtl. nicht wie ein Kotensid verhalten. Ein Kotensidmolekül richtet sich in einer Mizelle so aus, dass sich die Kopfgruppe des Kotensids und die des Tensids zusammen an der Außenschicht der Mizelle befinden. Wird stattdessen das Farnesol vollständig im Mizellenkern solubilisiert, ist eine höhere Solubilisierung von Farnesol in SDS-Mizellen vorstellbar. Um dies zu untersuchen, müssten aber weitreichende Modifikationen an dem in dieser Arbeit vorgestellten und verwendeten Mizellbildungsmodell vorgenommen werden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Lösungsmittelverdampfungsprozess (LVP) eingesetzt, um mit Wirkstoff beladene Polystyrenpartikel herzustellen. Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan verwendet. Für die Beladung kamen die Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol, Ibuprofen und Salicylsäure zum Einsatz. Für den untersuchten LVP ist neben einer unpolaren polymerreichen Phase auch eine wässrige und tensidhaltige Phase notwendig. Das Tensid verhindert die Koaleszenz der Polymertropfen während der Herstellung, sodass am Ende des Prozesses fließfähige Partikel vorliegen. Es wurden Tensidkonzentrationen verwendet, die oberhalb der CMC der verwendeten Tenside lagen. Für das Tensid Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) wurde eine Konzentration von 3 mmol/l und für Natriumdodecylsulfat (SDS) eine Konzentration von 12 mmol/l verwendet. Um die Beladung während des Herstellungsprozesses kontrollieren zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit der Parameter z und der Solubilisierungsgrad S_G eingeführt. Der Parameter z gibt den Massenbruch von Wirkstoffmasse zur eingesetzten Tensidlösung an. Der Solubilisierungsgrad S_G gibt das Verhältnis der Wirkstoffmasse, die sich maximal in einer wässrigen Tensidlösung solubilisieren lässt, zur eingesetzten Wirkstoffmasse an. Mittels des Solubilisierungsgrades lässt sich zudem die real maximal mögliche Beladung mit wenigen Beladungsversuchen abschätzen.

Um den Parameter z unter- und oberhalb der maximalen Solubilisierung einstellen zu können, wurde die maximale Solubilisierung der verwendeten Wirkstoffe in SDS bei 25 °C in 4, 8, 12, 16, 24 und 32 mmol/l sowie die Löslichkeit in Wasser untersucht. Im Vergleich mit der Löslichkeit der Wirkstoffe in Wasser werden alle vier untersuchten Stoffe ab einer SDS-Konzentration von 8 mmol/l merklich solubilisiert. Ibuprofen weist bezogen auf die Wasserlöslichkeit eine niedrigere Solubilisierung als Farnesol auf. Sie ist dennoch höher als die des wesentlich unpolaren trans-Anethols. Die niedrigste Solubilisierung bezogen auf die Wasserlöslichkeit weist die Salicylsäure auf, was auf die hohe Polarität des Wirkstoffes zurückzuführen ist. Eine Kontrolle der Beladung mittels unterschiedlicher Werte für den Parameter z konnte für die Wirkstoffe Farnesol, trans-Anethol und Ibuprofen erzielt werden, während für den gut wasserlöslichen Wirkstoff Salicylsäure keine signifikante Beladung zu erreichen war. Mit z -Werten zwischen 0,0005 und 0,003 zeigte sich für die Wirkstoffe trans-Anethol und Ibuprofen eine nahezu lineare Zunahme der Beladung. Die ermittelten

Beladungen liegen für Farnesol zwischen 0,034 und 0,094 sowie für trans-Anethol zwischen 0,111 und 0,133. Für Ibuprofen befinden sich die Beladungen mit 0,021 bis 0,103 zwischen den Werten für Farnesol und trans-Anethol.

Den Einfluss der Tenside CATB (3 mmol/l) und SDS (12 mmol/l) auf die Beladung von Polystyrenpartikeln mit Farnesol wurde für einen Parameter z von 0,003 bei sonst konstanten Bedingungen untersucht. Mit CTAB wurde eine Beladung von 0,118 erzielt, während mit SDS eine um 20 % geringere Beladung von 0,094 bestimmt wurde. Mit Konzentrationen unterhalb der CMC konnten keine fließfähigen Partikel hergestellt werden.

Um zeit- und kostenaufwendige experimentelle Untersuchungen zu minimieren, ist es wünschenswert, thermodynamische Modelle anwenden zu können, mit denen sich die Beladung vorausberechnen lässt. Aus thermodynamischer Sicht sind beim LVP die mizellare, die wasserreiche und die polymerreiche Phase zu berücksichtigen. Tse et al. [42] haben für die Beschreibung der wasserreichen und polymerreichen Phase das g^E -Modell UNIFAC und UNIFAC-FV angewendet und die mizellare Phase als eine Pseudophase betrachtet. Bei dem Pseudophasenmodell wird die Mizellbildung eines Tensids nicht explizit berücksichtigt, sondern angenommen, dass die unpolaren Kohlenwasserstoffketten aller in einer Lösung vorhandenen Tensidmoleküle eine kontinuierliche Phase ausbilden, in der sich der Wirkstoff lösen kann. In der vorliegenden Arbeit wurde ein thermodynamisches Mizellbildungsmodell, das von Ruckenstein und Nagarajan [22, 23] sowie von Blankschein und Puvvada [20, 21] maßgeblich entwickelt wurde, verwendet. Enders et al. [26, 27] haben aufbauend auf diesem Modell eine Verteilungsfunktion ermittelt, mit der sich die Größenverteilung sowie die Verteilung der Zusammensetzung von Mizellen berechnen lässt. In das Modell gehen hauptsächlich die Länge und das Volumen der Kohlenwasserstoffkette sowie die Querschnittsfläche der polaren Kopfgruppe (a_p) eines Tensids ein.

Vor einer Berechnung der Solubilisierung von Wirkstoffen mittels des Mizellbildungsmodells wurde eine Untersuchung des Modells zur Ermittlung der CMC des ionischen Tensids SDS in Wasser durchgeführt. Dabei wurde ermittelt, dass die von Nagarajan et al. [23] verwendete Approximation für den ionischen Beitrag zum chemischen Standardpotenzial bei Aggregationszahlen unter $g = 6$ zu negativen Werten führt, was physikalisch nicht sinnvoll ist. Stattdessen wurde eine Approximation von Ohshima et al. [49] verwendet. Zudem wurde festgestellt, dass der von Nagarajan et al. [23] angegebene a_p -Wert von 17 \AA^2 für SDS nicht aus experimentellen Daten mittels Gibbs'scher Adsorptionsisothermengleichung bestimmbar ist. In dieser Arbeit wurde ein a_p -Wert für SDS von 42 \AA^2 ermittelt.

Zur Bestimmung der CMC mittels des verwendeten Mizellbildungsmodells werden in der Literatur unterschiedliche Kriterien vorgeschlagen. Keines der untersuchten CMC-Kriterien aus der Literatur führte für SDS zu befriedigenden Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein neues CMC-Bestimmungskriterium formuliert und untersucht. Damit konnte die CMC für SDS in guter Übereinstimmung mit experimentellen Werten ab 20 °C ermittelt werden. Mit abnehmender Temperatur (20 bis 5 °C) nimmt die CMC von SDS zu. Dieses Verhalten kann mit dem verwendeten Modell derzeit nicht wiedergegeben werden, ohne dass eine temperaturabhängige Anpassung von a_p an experimentelle Daten erfolgt. Dies würde jedoch den Vorhersagecharakter des Modells stark einschränken.

Liegt zusätzlich Natriumchlorid in der Tensidlösung vor, lässt sich die CMC in Abhängigkeit von der Salzkonzentration in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten berechnen. Die berechnete mittlere Aggregatgröße liegt stets unterhalb der Literaturdaten. Diese Abweichung nimmt mit steigender Salzkonzentration und abnehmenden Temperaturen zu.

Ist Farnesol in einer wässrigen SDS-Lösung vorhanden, kommt es zu einer Abnahme der CMC von SDS. Mit dem Mizellbildungsmodell wurde eine Abnahme auf 7,8 mmol/l berechnet. Jedoch weicht dieser Wert vom experimentell ermittelten Wert von 5,5 mmol/l deutlich ab. Die experimentell ermittelte Solubilisierung von Farnesol mit steigender SDS-Konzentration kann qualitativ mit dem Mizellbildungsmodell wiedergegeben werden. Ursache für die Abweichungen zu den experimentellen Daten könnte sein, dass die Annahmen zur Beschreibung von Farnesol als Kotensid nicht ausreichend sind. In das Mizellbildungsmodell sollten Gleichungen implementiert werden, die eine genauere Beschreibung des Kohlenwasserstoffrestes eines Kotensids ermöglichen, wenn die Struktur von einem gesättigten Kohlenwasserstoffrest abweicht.

Durch die Kombination der von Tse et al. [42] vorgeschlagenen thermodynamischen Modelle zur Beschreibung der wässrigen und polymerreichen Phase mit dem hier vorgestellten Modell zur Beschreibung der mizellaren Phase sollte es möglich sein, sinnvolle Kombinationen aus Wirkstoff, Trägermaterial und Tensid sowie Herstellungsparameter wie Temperatur und Tensidkonzentration für den LVP zu ermitteln, ohne zuvor Beladungsversuche durchführen zu müssen. Damit steht eine sehr hilfreiche thermodynamische Vorgehensweise zur Verfügung, um zukünftig eine Vielzahl von „trial and error“ Experimenten zu vermeiden. Ist eine Auswahl der Stoffe getroffen, sind dennoch Versuche notwendig. Hierbei können der in dieser Arbeit eingeführte Parameter z sowie der Solubilisierungsgrad S_G hilfreich sein, um Beladungen zielgerichtet durchzuführen und so die Anzahl an Versuchen zu verringern.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Deasy P. B.: Microencapsulation and related drug processes, Series: Drugs and the pharmaceutical sciences, (1984), Vol. 20, Dekker, ISBN 0824771621.
- [2] Ghosh T. K., Pfister W.R.: Drug delivery to the oral cavity: molecules to market, (2005), Band 145: Drugs and the pharmaceutical sciences, Taylor & Francis, ISBN 0824782933.
- [3] Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M.: Polymeric Systems for Controlled Drug Release, (1999), Chem. Rev. 99, S. 3181 - 3198, ISSN 0009-2665.
- [4] Rathbone M. J., Hadgraft J., Roberts M. S.: Modified-release drug delivery technology, Drugs and the pharmaceutical sciences, (2003), Band 126, Marcel Dekker, ISBN 0824708695.
- [5] Menei P. Croué A., Daniel V., Pouplard-Barthelaix A., Benoit J. P.: Fate and biocompatibility of three types of microspheres implanted into the brain, (1994), Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 28, S. 1079 - 1085, ISSN 0021-9304.
- [6] Jyothi N. V. N., Prasanna M., Prabha S., Ramaiah P. S., Srawan G., Sakarkar S. N.: Microencapsulation Techniques, Factors Influencing Encapsulation Efficiency: A Review, (2009), The Internet Journal of Nanotechnology, Vol. 3, Nr. 1, ISSN 1937-8262.
- [7] Feng, S., Chien S.: Chemotherapeutic engineering: Application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases, (2003), Chemical Engineering Science, 58, S. 4087 - 4114, ISSN 0009-2509.
- [8] Yeo Y., Baek N., Park K.: Microencapsulation Methods for Delivery of Protein Drugs, (2001), Biotechnol. Bioprocess Eng., 6, S. 213 - 230, ISSN 1226-8372.
- [9] Blitz, J. P., Gun'ko V. M.: Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science, (2006), Springer, ISBN 978-1-4020-4739-8.
- [10] Mortada S. M.: Preparation of ethyl cellulose microcapsules using the complex emulsion method, (1982), Pharmazie, 37, (6), S. 427 - 429, ISSN 0031-7144.
- [11] Kitajima M., Yamaguchi T., Kondo A., Muroya N.: Encapsulation method, (1970) Patent US 3691090.

- [12] Morishita M. in Vandegaer J. E. (Herausgeber): Microencapsulation: processes and applications (proceedings of the American Chemical Society Symposium on Microencapsulation: Processes and Applications, held in Chicago, August 28, 1973), (1974), Plenum Press; ISBN 0-306-30788-X.
- [13] Morishita M., Inaba Y., Fukushima M., Hattori Y., Kobari S., Matsuda T.: Process for encapsulation of medicaments, (1976), US Patent 3960757.
- [14] Tanford C.: The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes, (1980) 2. Auflg, Wiley, ISBN0471048933.
- [15] Israelachvili J. N.: Intermolecular and surface forces, (1997), 2. Aufl. sechster Druck, Academic Press, ISBN 0-12-375181-0.
- [16] Butt H.-J., Graf K., Kappl M.: Physics and Chemistry of Interfaces, (2003) Wiley-VCH, ISBN 3-527-40413-9.
- [17] Hutchinson E., Inaba A., Baley L. G.: The properties of colloidal electrolyte solutions, (1955), Zeitschrift für Physikalische Chemie, 5, S. 344 - 371, ISSN 0044-3336.
- [18] Hill T. L.: Thermodynamics of Small Systems, (2002), Courier Dover, ISBN 0486495094.
- [19] Mukerjee P.: Size distribution of small and large micelles. Multiple equilibrium analysis, (1972), Journal of Physical Chemistry, 76(4), S. 565 - 570, ISSN 0022-3654.
- [20] Blankschtein D., Thurston G. M., Benedek G. B.: Theory of phase separation in micellar solutions, (1985), Physical Review Letters, 54(9), S. 955 - 958, ISSN 0031-9007.
- [21] Puvvada S., Blankschtein D.: Molecular-thermodynamic approach to predict micellization, phase behavior and phase separation of micellar solutions. I. Application to nonionic surfactants, (1990), Journal of Chemical Physics, 92(6), S. 3710 - 3724, ISSN 0021-9606.
- [22] Ruckenstein E., Nagarajan R.: On Critical Concentrations in Micellar Solutions, (1976), Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 57, No. 2, S. 388 - 390, ISSN 0021-9797.
- [23] Nagarajan R., Ruckenstein E.: Theory of Surfactant Self-Assembly: A Predictive Molecular Thermodynamic Approach, (1991), Langmuir, 7, S. 2934 - 2969, ISSN 0743-7463.

- [24] Nagarajan, R.: Polymer-Surfactant Interactions, in "New Horizons: Detergents for the New Millennium Conference Invited Papers", Herausgeben von American Oil Chemists Society and Consumer Specialty Products Association, Fort Myers, Florida (2001), <http://www.personal.psu.edu/faculty/r/x/rxn/> (10.02.2011)
- [25] Nagarajan R.: Theory of Micelle Formation: Quantitative Approach to Predicting Micellar Properties from Surfactant Molecular Structure, in Structure-performance relationships in surfactants, Band 112 Surfactant science series, (2003), Herausgeber: Esumi K., Ueno M., Ausgabe 2, Marcel Dekker, ISBN 0824740440.
- [26] Enders S., Häntzschel D.: Thermodynamics of aqueous carbohydrate surfactant solutions, (1998), Fluid Phase Equilibria, Vol. 153, S. 1 - 21, ISSN 0378-3812.
- [27] Enders S., Kahl H.: Aggregation behaviour of n-alkyl- β -D-glucopyranoside + water + alcohol mixtures, (2007), Fluid Phase Equilibria, Vol. 261, Ausgabe 1 - 2, S 221 - 229, ISSN 0378-3812.
- [28] Evonik, Produktinformation zu AEROSIL® R 972Pharma, (31.07.2011), <http://www.aerosil.com/lpa-productfinder/page/productsbytext/detail.html?pid=1726&lang=de>.
- [29] Salata O. V.: Applications of nanoparticles in biology and medicine, (2004), 2:3, Journal of Nanobiotechnology, ISSN 1477-3155.
- [30] Geresh S., Gilboa Y., Peisahov-Korol J., Gdalevsky G., Voorspoels J., Remon J. P., Kost J.: Preparation and Characterization of Bioadhesive Grafted Starch Copolymers as Platforms for Controlled Drug Delivery, (2002), Journal of Applied Polymer Science, Vol. 86, S. 1157 - 1162, ISSN 0021-8995.
- [31] Burt H. M., Jackson J. K., Bains S. K., Liggins R. T., Oktaba A. M. C., Arsenault A. L., Hunter W. L.: Controlled delivery of taxol from microspheres composed of a blend of ethylene-vinyl acetate copolymer and poly (d,l-lactic acid), (1995), Cancer Letters 88, S. 73 - 79, ISSN 0304-3835.
- [32] Siepmann J., Faisant N., Akiki J., Richard J., Benoit J.P.: Effect of the size of biodegradable microparticles on drug release: experiment and theory, (2004), Journal of Controlled Release 96, S. 123 - 134, ISSN 0168-3659.
- [33] Heusch R.: Emulsions, (2000), Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, ISBN 3-527-30238-7.

- [34] Maia J., Santana M. H. A., Ré M. I.: The effect of some processing conditions on the characteristics of biodegradable microspheres obtained by an emulsion solvent evaporation process, (2004), Brazilian Journal of Chemical Engineering, Vol. 21, No. 01, 1-12, ISSN 0104-6632.
- [35] Wolf K.: Herstellung mit Ibuprofen beladener Polymerpartikeln mittels Solvent-Evaporation-Prozess, (2010), Studienarbeit am Fachgebiet Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik, TU Berlin.
- [36] Wakiyama N., Juni K., Nakano M.: Preparation and evaluation in vitro of polylactic acid microspheres containing local anesthetics, (1981) Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 29, (11), S. 3363 - 3368, ISSN 0009-2363.
- [37] Yamakawa I., Machida R., Watanabe S.: Production process of microspheres, (1990), Patent EP 0461630.
- [38] Sheorey D. S., Dorle A. K.: Effect of solvents on the characteristics of rosin walled microcapsules prepared by a solvent evaporation technique, Journal of Microencapsulation, (1991), Vol. 8, No. 1, S. 71 - 78, ISSN 0265-2048.
- [39] Takenaka H., Kawashima Y., Chikamatsu Y., Ando Y.: Reactivity and Stability of Microencapsulated Placental Alkaline Phosphatase, (1982), Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 30, No. 2, S. 695 - 701, ISSN 0009-2363.
- [40] Vrancken M. N., Claeys D. A.: Process for encapsulating water and compounds in aqueous phase by evaporation, (1968), Patent US3523906.
- [41] Conti B., Genta I., Modena T. and Pavanetto F.: Investigation on process parameters involved in polylactide-co-glycolide microspheres preparation, (1995), Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 21(5), S. 615 - 622, ISSN 0363-9045.
- [42] Tse G., Blankschtein D., Shefer A., Shefer S.: Thermodynamic prediction of active ingredient loading in polymeric microparticles, (1999), Journal of Controlled Release, 60, S. 77 - 100, ISSN 0168-3659.
- [43] Moroi Y.: Micelles: theoretical and applied aspects, (1992), Springer, ISBN 0306439964.
- [44] Pfüller U.: Mizellen, Vesikel, Mikroemulsionen: Tensidassoziate u. ihre Anwendung in Analytik u. Biochemie, (1986), Springer, ISBN 3-540-17071-5.

- [45] Shimizu T., Masuda M.: Stereochemical Effect of Even–Odd Connecting Links on Supramolecular Assemblies Made of 1-Glucosamide Bolaamphiphiles, (1997), *Journal of the American Chemical Society*, 119 (12), S. 2812 - 2818, ISSN 0002-7863.
- [46] Baerns M., Behr A., Brehm A., Gmehling J., Hofmann H., Onken U.: *Technische Chemie*, (2008), WILEY-VCH, ISBN 3-527-31000-2.
- [47] Andreev V. A., Vlasov A. Yu., Smirnova N. A.: An analysis of approximations for calculating the electrostatic contribution to the Gibbs energy of micelle formation, (2006), *Journal of Physical Chemistry*, Vol. 80(1), S. 31 - 36, ISSN 0036-0244.
- [48] Mitchell D. J., Ninham B. W.: Curvature elasticity of charged membranes, (1989), *Langmuir*, 5(4), S. 1121 - 1123, ISSN 0743-7463.
- [49] Ohshima H., Healy T. W., White L. R.: Accurate analytic expressions for the surface charge density/surface potential relationship and double-layer potential distribution for a spherical colloidal particle, (1982), *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 90 (1), S. 17 - 26, ISSN 0021-9797.
- [50] Shiloach A., Blankshtein D.: Predicting Micellar Solution Properties of Binary Surfactant Mixtures, (1998), *Langmuir*, Vol. 14 (7), S. 1618 - 1636, ISSN 0743-7463.
- [51] Evans D. F., Ninham B. W.: Ion Binding and the Hydrophobic Effect, (1983), *Journal of Physical Chemistry*, Vol. 87, Nr. 24, S. 5025 - 5032, ISSN 0022-3654.
- [52] Halder A., Sa B.: Preparation and In Vitro Evaluation of Polystyrene-Coated Diltiazem-Resin Complex by Oil-in-Water Emulsion Solvent Evaporation Method, (2006), Vol. 7 (2), Article 46, ISSN 1530-9932.
- [53] Saravanan M., Bhaskar K., Srinivasa G. Rao, Dhanaraju M. D: Ibuprofen-loaded ethylcellulose/polystyrene microspheres: An approach to get prolonged drug release with reduced burst effect and low ethylcellulose content, (2003), *Journal of Microencapsulation*, Vol. 20, No. 3, S. 289 - 302, ISSN 0265-2048.
- [54] Jakubke H.-D., Karcher R.: *Lexikon der Chemie (CD-ROM-Ausgabe)*, (2001), Spektrum Akademischer Verlag, ISBN: 3827411521.
- [55] Masako K., Yusuke K., Hideyuki I., Atsuko M., Yoshiki M., Kayoko M., Makoto K.: A novel method to control the balance of skin microflora: Part 2. A study to assess the effect of a cream containing farnesol and xylitol on atopic dry skin, (2005), *Journal of Dermatological Science*, Vol. 38, Issue 3, S. 207 - 213, ISSN 0923-1811.

- [56] Paul A., Knobloch K.: Inhibitory effects of essential oil components on growth of food-contaminating fungi, (1987), Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung B 185, S.10 - 13, ISSN 1431-4649.
- [57] Hiroyuki I., Shinji H.: Cockroach-Killing Agent, (2004), Patent JP 20061 041 26 A.
- [58] NIST Chemistry WebBook, Stoffdatenbank, (23.02.2011), <http://webbook.nist.gov/>.
- [59] GESTIS, Stoffdatenbank, (23. 02. 2011), <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>.
- [60] Merck Chemicals Germany: Produktinformation zu Farnesol, (23.02.2011), http://www.merck-chemicals.com/germany/farnesol/MDA_CHEM-818570/p_uuid?WT_oss=818570&WT_oss_r=1.
- [61] Hassanein A., Hasse M., Enders S.: Phase Equilibria of the System Drug + Water, (2011), Journal of Chemical & Engineering Data, 56, S. 1356 - 1365, ISSN 0021-9568.
- [62] Hennig-Niklasch F.: Untersuchungen zur Autoxydation von ätherischen Ölen, insbesondere von Anisöl und dessen Hauptbestandteil Anethol, (1959), Dissertation, Johan Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main.
- [63] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu trans-Anethol, (10.03.2011), http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=117870|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC.
- [64] Boissier Jacques R., Simon Pierre, Le Bourhis B.: Experimental psychotropic effect of isomeric cis- and trans-anetholes. Boissier, (1967), Vol. 22(2), S. 309 - 23, ISSN 0040-5957.
- [65] Higgins J. D., Gilmore T. P., Martellucci S. A., Bruce R. D. and Brittain, H. B.: Ibuprofen, (2001), Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Vol. 27, S. 265 - 300, Academic Press Inc. published by Elsevier Inc.
- [66] Geisslinger G.: Pharmakodynamische, toxikologische und klinisch-pharmakologische Untersuchungen der Enantiomere von Ibuprofen, (1990), Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg.
- [67] Manrique J., Martinez F.: Solubility of Ibuprofen in Some Ethanol + Water Cosolvent Mixtures at Several Temperatures, (2007), Latin American Journal of Pharmacy, Vol. 26 (3), S. 344 - 54, ISSN 0326-2383.

- [68] Aragon D. M., Rosas J. E., Martinez F.: Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen in acetone and dichlormethane, (2010), Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 46(2), S. 227 - 235, ISSN 1516-9332.
- [69] Avdeef A., Box K. J., Comer J. E. A., Hibbert C., Tam K. Y.: pH-metric logP 10. Determination of liposomal membrane-water partition coefficients of ionizable drugs, (1998), Pharmaceutical Research, Vol. 15 (2), S. 209 - 215, ISSN 0724-8741.
- [70] Ono M, Watabe S., Nagase M., Asami K.: Acute toxicity of ibuprofen by rectal administration in rats and mice and comparison with the oral route, (1982), Oyo Yakuri, Vol. 24(3), S. 415 - 30, ISSN 0369-8033.
- [71] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu Ibuprofen, (05.05.2011), http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=375160|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC.
- [72] Albinus M.: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Stoffe E - O, (1993), Band 9, 5 Aufl., Springer, ISBN 3-540-52688-9.
- [73] Nordström F. L., Rasmuson Å. C.: Solubility and Melting Properties of Salicylic Acid, (2006), Journal of Chemical & Engineering Data, Vol. 51, S. 1668 - 1671, ISSN 0021-9568.
- [74] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu Salicylsäure, (10.03.2011) http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=de&N4=S5922|SIGMA&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC.
- [75] BASF AG: Lebensmittelrechtliche Bestätigung Polystyrene BX 3580, (10.04.2011), http://www.packaging.basf.com/p02/Packaging/de/function:pi:/wa/steu~de_DE/portal/show/content/products/styrenics/polystyrol_bx3580_download.
- [76] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu Polystyren 70000, (15.05.2011), http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=de&N4=81409|FLUKA&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC.
- [77] Merck Chemicals Germany: Datenblatt zu Dichlormethan, (15.05.2011), http://www.merck-chemicals.com/germany/dichlormethan/MDA_CHEM-106051/p_q_yb.s1Lm_cAAAEWpuEfVhTl.
- [78] DIN 53246: Lösemittel für Beschichtungsstoffe - Ester der Essigsäure - Lieferspezifikation, weitere Eigenschaften und Prüfung, Ausgabedatum: 2009-07-00 Aktualisierung: U, Beuth Verlag GmbH.

- [79] DIN 53170: Lösemittel für Beschichtungsstoffe - Bestimmung der Verdunstungszahl, Aktualisierung: U, Ausgabedatum: 2009-08-00, Beuth Verlag GmbH.
- [80] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu Dichlormethan, (15.05.2011), http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=de&N4=66749|SIAL&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC.
- [81] U.S. National Library of Medicine, Stoffdatenbank, (23.02.2011), <http://sis.nlm.nih.gov/chemical.html>.
- [82] Merck Chemicals Germany: Datenblatt zu Cyclohexanon, (15.05.2011), http://www.merck-chemicals.com/germany/cyclohexanon/MDA_CHEM-102888/p_uid?WT_oss=102888&WT_oss_r=1.
- [83] Carl Roth GmbH + CO. KG.: Sicherheitsdatenblatt zu Essigsäure-n-butylester, (15.05.2011), <http://www.carlroth.com/catalogue/catalogue.do?lang=de-de&act=showBookmark&favOid=0000000100000d3a00020023>.
- [84] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu CTAB, (15.05.2011), http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=52365|SIGMA&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC.
- [85] Merck Chemicals Germany: MERCK User Information Sheet, (15.05.2011), https://www.merck-chemicals.com/germany/dodecylsulfat-natriumsalz/MDA_CHEM-113760/p_NFib.s1LBqoAAAEWD.EfVhTl?attachments=MSDS.
- [86] Sigma-Aldrich: Datenblatt zu SDS, (15.05.2011), http://www.sigmaaldrich.com/catalog/Lookup.do?N5=All&N3=mode+matchpartialmax&N4=L6026&D7=0&D10=L6026&N1=S_ID&ST=RS&N25=0&F=PR.
- [87] Demuth R.: Grundlagen der Spektroskopie, (1977), 1. Aufl., Diesterweg/Salle Sauerländer, ISBN 3-425-05481-3.
- [88] Analytik Jena AG: Produktinformation zum Specord 200, (29.03.2011), <http://www.analytik-jena.de>.
- [89] Foerster W.: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, (1961), Band 2/1, 3. Aufl., Urban & Schwarzenberg.
- [90] Erden Ö.: Beladung von Polymerpartikeln mit Ibuprofen, (2011), Masterarbeit am Fachgebiet für Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik, TU Berlin.
- [91] Hesse M., Meier H., Zeeh B.: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, (1984), 2. Aufl., Thieme, ISBN 3-13-576102-9.

- [92] Günzler H., Gremlich H.-U.: IR spectroscopy : an introduction, (2002), WILEY-VCH, ISBN 3-527-28896-1.
- [93] Shimadzu Corporation: Informationpaper Fourier Transform Infrared IRPrestige 21, (29.03.2011), <http://www.shimadzu.com.br/analitica/catalogos/espectrofotometros/ftir/C103-E061E-IRPrestige-21.pdf>.
- [94] Specac Limited: Produktinformation zur FT-IR-Probenzelle, "The Omni Cell System", Artikelnr.: GS01800, (29.03.2011), <http://www.specac.com/products/liquid-transmission-cell/ft-ir-liquid-transmission-cell/530>.
- [95] Griffiths P. R., de Haseth J. A.: Fourier transform infrared spectrometry, (2007), 2. Aufl., Wiley, ISBN 0-471-09902-3.
- [96] Schwedt G.: Chromatographische Trennmethoden : theoretische Grundlagen, Techniken und analytische Anwendungen, (1994) 3. Aufl., Thieme, ISBN 3-13-576403-6.
- [97] Eppert G. J.: Einführung in die Schnelle Flüssigchromatographie Hochdruckflüssigchromatographie, (1979), Vieweg, ISBN 3-528-06854-X.
- [98] Meyer V. R.: Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie, (2009), 10. Aufl., WILEY-VCH Verl., ISBN 978-3-527-32046-2.
- [99] Kaiser R. E.: Chromatographie in der Gasphase, (1973), Bibliographisches Institut AG, ISBN 3-411-00022-8.
- [100] Schomburg G.: „Gaschromatographie Grundlagen, Praxis, Kapillartechnik“, (1987), 2. Aufl., VCH, ISBN 3-527-26461-2.
- [101] Schwedt G.: Chromatographische Trennmethoden, (1994), 3., erw. Aufl., Thieme, ISBN 3-7785-0676-5.
- [102] Dörfler H.-D.: Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme: Physik und Chemie, (2002), Springer, ISBN 3540425470.
- [103] Ebert H.: Elektrochemie, (1979), 2. Aufl., Vogel-Verlag, ISBN 3-8023-0031-9.
- [104] Williams R. J., Phillips J. N., Mysels K.: The critical micelle concentration of sodium lauryl sulphate at 25°C, (1955), Transactions of the Faraday Society, Vol. 51, S. 728 - 737, ISSN 0014-7672.
- [105] Oh J. H.: Laufende Diplomarbeit am Fachgebiet für Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik, TU Berlin.

- [106] Hadgraft J., Valenta C.: pH, pKa and dermal delivery, (2000), International Journal of Pharmaceutics, Vol. 200, S. 243 - 247, ISSN 0378-5173.
- [107] Kokot Z., Źmidzińska H.: Solubility and dissolution rate of ibuprofen in ionic and non-ionic micellar systems, (2001), Acta Poloniae Pharmaceutica, 58(2), S. 117 - 120, ISSN 0001-6837.
- [108] Bhattamishra S. D., Padhy R. K.: Estimation of Ibuprofen solubilization in cationic and anionic surfactant media: Application of micelle binding modelle, (2009), Indian Journal of Chemical Technology, Vol. 16, S. 426 - 430, ISSN 0971-457X.
- [109] Rangel-Yagui C. O., Hsu H. W. L., Pessoa A.-Jr., Tavares L. C.: Micellar solubilization of ibuprofen – influence of surfactant head groups on the extent of solubilization, (2005), Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), Vol. 41, n.2, Abr./Jun., ISSN 1984-8250.
- [110] Horsch W., Kogel J.; Teich C.; Wendrich M.: Concentration of free tenside in the water phase of unguentum emulsificans aquosum DAB 7 DDR and its solubilization effect on drugs, (1972), Die Pharmazie, 27(9), 614, ISSN 0031-7144.
- [111] Moroi Y., Nishikido N., Uehara H., Matuura R.: An interrelationship between heat of micelle formation and critical micelle concentration, (1975), Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 50, Ausgabe 2, S. 254 - 264, ISSN 0021-9797.
- [112] Jain A. K., Singh R. P. B.: Effect of alcohols on counterion association in aqueous solutions of dosium dodecyl sulfate, (1981), Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 81:2, S. 536 - 539 , ISSN 0021-9797.
- [113] Senger L.: Praktikumsprotokoll, (2010), Labortätigkeit am Fachgebiet Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik, TU Berlin.
- [114] Turro N. J., Yekta A.: Luminescent Probes for Detergent Solutions. A Simple Procedure for Determination of the Mean Aggregation Number of Micelles, (1978), Journal of the American Chemical Society, Vol. 100, S. 5951 - 5992, ISSN 0002-7863.
- [115] Nagarajan R., Ruckenstein E.: Aggregation of amphiphiles as micelles or vesicles in aqueous media, (1979), Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 71(3), S. 580 - 604, ISSN 0021-9797.
- [116] Nagarajan R.: Molecular theory for mixed micelles, (1985), Langmuir, Vol. 1(3), S. 331 - 41, ISSN 0743-7463.

- [117] Rosen M. J.: Surfactants and Interfacial Phenomena, (2004), 3. Auflage, John Wiley & Sons, ISBN-10: 0-471-47818-0.
- [118] Persson C. M., Jonsson A. P., Bergström M., Eriksson J. C.: Testing the Gouy-Chapman theory by means of surface tension measurements for SDS-NaCl-H₂O mixtures, (2003), Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 267, S. 151 - 154, ISSN 0021-9797.
- [119] Bales B. L., Almgred M.: Fluorescence Quenching of Pyrene by Copper(II) in Sodium Dodecyl Sulfate Micelles. Effect of Micelle Size as Controlled by Surfactant Concentration, (1995), Journal of Physical Chemistry, Vol. 99, S. 15153 - 15162, ISSN 0022-3654.
- [120] Hartley, G. S.: Aqueous Solutions of paraffin-chain salts: a study in micelle formation, (1936), Paris: Hermann.
- [121] Thévenot C., Grassl B., Bastiat G., Binana W.: Aggregation number and critical micellar concentration of surfactant determined by time-dependent static light scattering (TDSLS) and conductivity, (2005), Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Vol. 252, Ausgabe 2 - 3, S. 105 - 111.
- [122] Mysels K. J., Princen, L. H.: Light Scattering by Some Laurylsulfate Solutions, (1959), The Journal of Physical Chemistry, Vol. 63, Ausgabe 10, S. 1696 - 1700, ISSN 0022-3654.
- [123] Malliaris A., Le Moigne J., Sturm J., Zana R.: Temperature Dependence of the Micelle Aggregation Number and Rate of Intramicellar Excimer Formation in Aqueous Surfactant Solutions, (1985), Journal of Physical Chemistry, Vol. 89, S. 2709 - 2713, ISSN 0022-3654.
- [124] Quina F. H., Nassar P. M., Bonilha J. B. S., Bales B. L.: Growth of Sodium Dodecyl Sulfate Micelles with Detergent Concentration, (1995), Journal of Physical Chemistry, Vol. 99 (46), S. 17028 - 17031, ISSN 0022-3654.
- [125] Bondi A.: Van der Waals Volumes and Radii, (1964), Journal of Physical Chemistry, Vol. 68 (3): S. 441 - 51, ISSN 0022-3654.