

# Partikelanalyse als wichtiges Hilfsmittel bei der Formulierung von dermalen pharmazeutischen Emulsionen

**Relevant für: Emulsionen, Formulierungsentwicklung, Laserbeugung, PSA, Partikelgröße, Rheologie, Fließverhalten, MCR**

Die Partikelgrößenverteilung kann ein wichtiges Qualitätsmerkmal von gießbaren pharmazeutischen O/W Emulsionen sein. Eine sorgfältige Methodenentwicklung unter Berücksichtigung der Formulierungsstruktur ist insbesondere für konsistenzgeberstabilisierte Emulsionen wichtig. Der Herstellprozess einer Emulsion hat deutliche Einflüsse auf die PSD und Rheologie, was entsprechende Untersuchungen zu hilfreichen Werkzeugen der Prozessentwicklung und -optimierung macht.

## 1 Einleitung



Emulsionen werden häufig vereinfacht als Dispersionen von zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten, typischerweise Öl in Wasser (O/W) oder Wasser in Öl (W/O) beschrieben (1). Gerade im Hinblick auf das Verständnis pharmazeutischer Emulsionen ist eine genauere Betrachtung notwendig. Gemäß IUPAC Definition ist eine Emulsion „ein flüssiges kolloidales System, in dem Flüssigkeitströpfchen und/oder Flüssigkristalle in einer Flüssigkeit dispergiert sind“ (2). Bei pharmazeutischen Emulsionen handelt es sich überwiegend um O/W Systeme. Gießbare Emulsionen werden auch als Lotionen bezeichnet, nicht gießbare als Cremes.

Für typische dermatologische Anwendungen sind O/W Emulsionen häufig eine bevorzugte Darreichungsform, da potenziell sowohl hydrophile Substanzen in der Wasserphase, als auch lipophile Substanzen in der Ölphase gelöst werden können. O/W Emulsionen werden häufig als kosmetisch angenehm empfunden, da sie gut verteilbar, nur leicht-fettend und abwaschbar sind (1).

Die Partikelgrößenverteilung (PSD) ist ein wichtiges Merkmal von Emulsionen. Nach dem Stoke'schem Gesetz ist die Aufrahmgeschwindigkeit proportional zum Quadrat der Partikelgröße. Große Öltröpfchen können damit, wenn nicht anderweitig stabilisiert, zu Stabilitätsproblemen führen. Auch wirkt sich die PSD auf die Viskosität von Emulsionen aus. Weiterhin eignet sich die Tröpfchengröße sehr gut als Parameter, um die Robustheit von Herstellprozessen zu monitoren.

Hinsichtlich der Bestimmung der PSD sollte unterschieden werden, ob die disperse Phase ausschließlich aus Flüssigkeitströpfchen besteht oder ob auch flüssigkristalline Phasen vorhanden sind. Während dispergierte Öltröpfchen eine klar definierte Größe haben, die durch eine geeignete Probenaufarbeitung meist aufrechterhalten werden kann, sind Flüssigkristalle in ihren Dimensionen weniger gut zu beschreiben und anfälliger für Veränderungen durch Probenaufbereitung.

Die Probenaufbereitung für eine Partikelgrößenbestimmung von O/W Emulsionen ist typischerweise eine Verdünnung in der äußeren Phase, oft vereinfacht, in Wasser.

Emulsionen enthalten im Allgemeinen Emulgatoren als grenzflächenaktive Substanzen, die die Grenzflächenspannung zwischen Öl- und Wasserphase stark vermindern und damit die Neigung zur Koaleszenz der Tröpfchen reduzieren. Häufig trägt auch eine sterische Abschirmung der Tröpfchen durch Emulgatoren oder sogenannte Pseudoemulgatoren zur weiteren Stabilisierung bei. Eine klassische (Makro)-Emulsion stellt aber immer ein thermodynamisch instabiles System dar, das lediglich, typischerweise für Jahre, kinetisch stabilisiert ist (1).

Ein wichtiges Mittel zur kinetischen Stabilisierung ist die Erhöhung der Viskosität der äußeren Phase. Dies kann durch polymere Verdicker oder durch die

Ausbildung flüssigkristalliner Strukturen erfolgen. Letztere bilden sich aus hydrophilen Emulgatoren zusammen mit sogenannten Co-Emulgatoren oder Konsistenzgebern, wie Fettalkoholen oder Monoglyceriden.

Durch diese Gelierung der äußeren Phase verhalten sich diese Emulsionen im Ruhezustand oder bei sehr geringer Scherung überwiegend elastisch, d. h. wie ein Festkörper, und zeigen eine deutliche Scherverdünnung. Als Lotionen bezeichnete Emulsionen beginnen schon unter leichter Scherung (z. B. durch Schwerkraft oder leichtes Schütteln) zu fließen. Emulsionen, die eine stärkere Scherung, wie beispielsweise Verreiben, benötigen, um zu fließen, bezeichnet man als Cremes. Die Abgrenzung zwischen beiden Bezeichnungen ist fließend.

Die PSD einer Emulsion ist häufig deutlich durch den Herstellprozess beeinflussbar, ebenso die Ausbildung der flüssigkristallinen Phasen.

In der vorliegenden Fallstudie soll beispielhaft die Bestimmung der PSD von polymerverdickten Emulsionen, die nur dispergierte Flüssigkeitströpfchen enthalten, und konsistenzgeberhaltigen Emulsionen, bei welchen zusätzlich flüssigkristalline Strukturen vorliegen, diskutiert werden. Hierbei soll die Beurteilung der Stabilität von Emulsion einen zentralen Punkt einnehmen.

Weiterhin werden Auswirkungen von Formulierungsparametern auf die PSD gezeigt, unterstützt von rheologischen Untersuchungen, die sich aufgrund ihrer Spezifität ebenfalls für Untersuchungen von Prozesseinflüssen auf die Formulierungseigenschaften eignen (3).

## 2 Methoden

### 2.1 Laserbeugung

Die Partikelgrößenverteilungen und volumengewichteten D-Werte wurde mit dem PSA 1090 LD von Anton Paar bestimmt. Die Messtechnik beruht auf dem Prinzip der Laserbeugung. Für die Messungen wurden, falls nicht anders beschrieben, die Parameter aus Tabelle 1 verwendet.

| Parameter                | Wert                            |
|--------------------------|---------------------------------|
| <b>Modell</b>            | Mie; $n_D = 1,444$ ; $A = 0,01$ |
| <b>Messzeit</b>          | 60 sek                          |
| <b>Lösemittel</b>        | Wasser                          |
| <b>Wiederholungen</b>    | $n = 2$                         |
| <b>Rührer</b>            | 250 rpm                         |
| <b>Pumpe</b>             | 120 rpm                         |
| <b>Ultraschall</b>       | probenabhängig                  |
| <b>Lichtabschwächung</b> | 10-20%                          |

Tabelle 1: Messparameter Laserbeugung



Abbildung 1: PSA 1090 LD

### 2.2 Rheologie

Die Viskositätskurven und Viskositäten wurden mit dem MCR 102 Rheometer von Anton Paar gemessen. Die Proben wurde mit dem Kegel/Platte-System in den Scherratenbereichen von 0,001-1000 1/s bei 20 °C analysiert.



Abbildung 2: MCR 102e

## 3 Partikelgrößenverteilung und Stabilität von Emulsionen - Einfluss des Messparameters Ultraschall

Pharmazeutische Emulsionen sind häufig kinetisch stabilisiert. In den folgenden Analysen sollen die PSDs zweier stabilisierter Emulsionen ermittelt werden, deren Stabilisierung durch:

1. Zugabe von polymeren Verdickern wie Polyacrylaten, Cellulosederivaten oder Polysacchariden
2. Zugabe von Konsistenzgebern wie Fettalkoholen, Fettsäuren und Monoglyceriden

erreicht wurde. Mittels einer Ultraschall-Anwendung zwischen Null und Fünf Minuten, soll die Stabilität dieser Emulsionen anhand der ermittelten PSD beurteilt werden.

### 3.1 Polymerverdickte Emulsionen

Wasserlösliche Polymere stabilisieren O/W Emulsion durch die Ausbildung eines Gelnetzwerkes. Die daraus resultierende Viskositätserhöhung der kontinuierlichen Phase erhöht die Energiebarriere für die Koaleszenz, das Zusammenfließen der dispergierten Tropfen (4).

#### 3.1.1 Feine, polymerverdickte Emulsionen

Die repräsentative Probe E1 zeigt einen volumengewichteten D50-Wert von 0,5  $\mu\text{m}$  und eine bimodale Verteilung. Emulsionen, wie diese, mit kleinen und gleichmäßig verteilten Öltröpfchen zeigen in den Messreihen geringe Schwankungen in den D-Werten (siehe Abbildung 3) und keinen signifikanten Einfluss der Ultraschallbehandlung, was auf eine gute Stabilität der emulgierten Öltröpfchen hinweist.

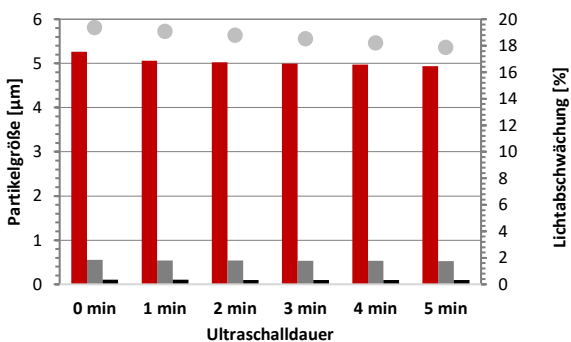
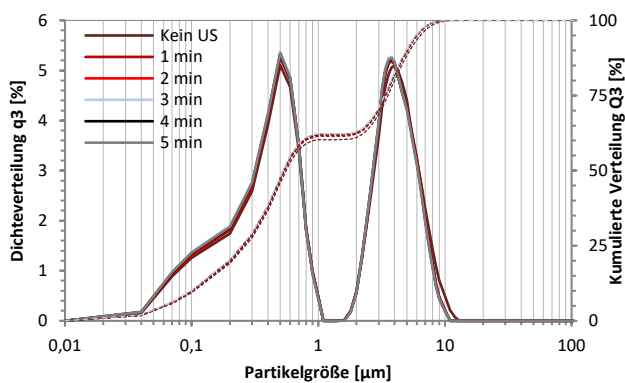


Abbildung 3: Volumen-gewichtete Partikelgrößenverteilung der feinen Emulsion (E1) in Abhängigkeit der Beschallungsdauer. Oben: Volumen-gewichtete Verteilung; unten: Veränderung der D-Werte und der Lichtabschwächung (LS) über der Ultraschalldauer. Ausgewertet nach Mie.

#### 3.1.2 Grobe, polymerverdickte Emulsionen

Anders als die feine Emulsion E1, zeigen die volumengewichteten D-Werte der gröberen Emulsion (E2, gleiche Zusammensetzung wie E1, geringere Homogenisierintensität) eine deutliche Veränderung in Abhängigkeit der Ultraschalldauer.

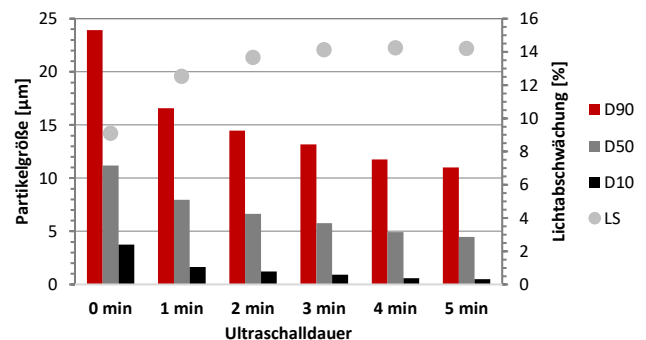
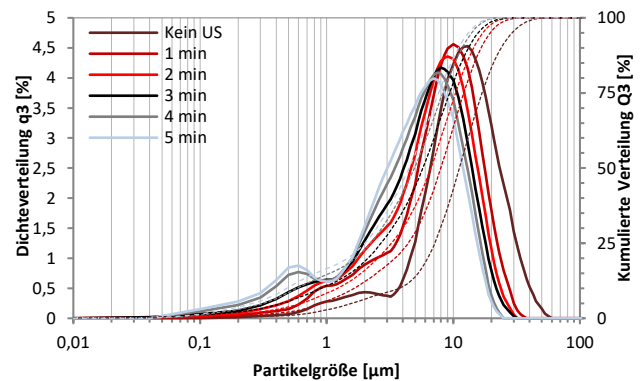


Abbildung 4: Volumen-gewichtete Partikelgrößenverteilung der groben Emulsion (E2) in Abhängigkeit der Beschallungsdauer. Oben: Volumen-gewichtete Verteilung; unten: Veränderung der D-Werte und der Lichtabschwächung (LS) über der Ultraschalldauer. Ausgewertet nach Mie.

Zu erkennen ist die Abnahme der Partikelgrößen (Abbildung 4) bei zunehmender Beschallungsdauer: Der D50 nimmt von 11,2  $\mu\text{m}$  bis auf 4,5  $\mu\text{m}$  nach fünf Minuten Ultraschall ab. Der Energieeintrag im PSA 1090 LD ist bei größeren Tröpfchen ausreichend, um eine Verkleinerung der Partikel zu bewirken. Damit zeigen hier grobe Emulsionen eine geringere Stabilität.

Ein weiterer Parameter, der in diesem Kontext interessant zu beobachten ist, stellt die Lichtabschwächung dar. Diese bezeichnet den Grad an Licht, welcher durch die dispergierten Partikel im Messgerät abgeschwächt wird und gilt, bei sonst gleichbleibenden Eigenschaften, als Maß für die Probenkonzentration. In Abhängigkeit der Ultraschalldauer nimmt für E2 die Lichtabschwächung zu. Dies deutet auf eine erhöhte Anzahl an Partikeln im gegebenen Volumen hin, also auf eine Erhöhung der Oberfläche bzw. eine Verringerung der Partikelgröße. Dies konnte durch die Verringerung der D-Werte der PSD verdeutlicht werden.

### 3.2 Konsistenzgeberhaltige Emulsionen

Konsistenzgeber stabilisierte Emulsionen zeichnen sich durch Ausbildung von flüssigkristallinen Gelstrukturen in der kontinuierlichen Phase aus (Abbildung 5; 6).

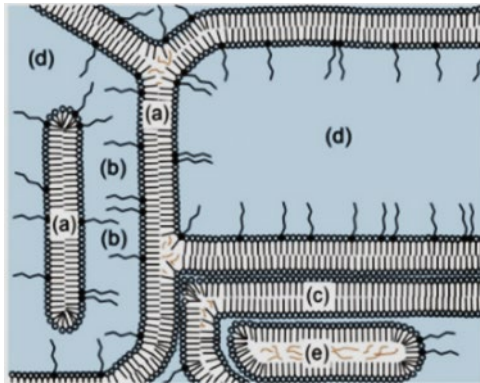


Abbildung 5: Modellstruktur einer hydrophilen Creme. (a) Mischkristalle aus Emulgator und Konsistenzgeber, (b) gebundenes Wasser, (c) lipophile Gelphase, (d) Bulkwasser, (e) dispergierte Ölphase (5)

Amphiphilen Substanzen kristallisieren zusammen mit dem Emulgator in der Wasserphase und bilden ein lamellares Netzwerk. Zwischen den Bilayern befindet sich interlamellares Wasser. Zusammen mit dem freien Bulk-Wasser bildet dies die kontinuierliche Phase (Abbildung 5). Amphiphile Strukturen, die nicht in dem lamellaren Netzwerk eingebettet sind, können eine lipophile Gelmatrix um die Öltröpfchen herum ausbilden (Abbildung 6) und diese auf diesem Weg stabilisieren (4) (5).

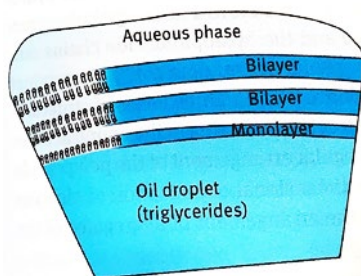


Abbildung 6: Schematische Darstellung der flüssigkristallinen Strukturen von O/W Emulsionen (5)

Mittels Partikelanalyse sollen Unterschiede zu den Polymerverdickten Emulsionen gezeigt, sowie der Einfluss von Ultraschall auf die Stabilität und die Phasenzusammensetzung analysiert werden. Da die Phasen nicht klar definiert sind, wurde nach Fraunhofer ausgewertet.

Die konsistenzgeberhaltige Emulsion E3 zeigt im Vergleich zu E1 und E2 deutlich größere Partikel. Nach einminütiger Beschallung nehmen die volumengewichteten D-Werte stark ab. Nach weiterer Ultraschalleinwirkung bis zu fünf Minuten sinken die

Partikelgrößen nur noch marginal und erreichen einen D50 von 2,3 µm (siehe Abbildung 7).

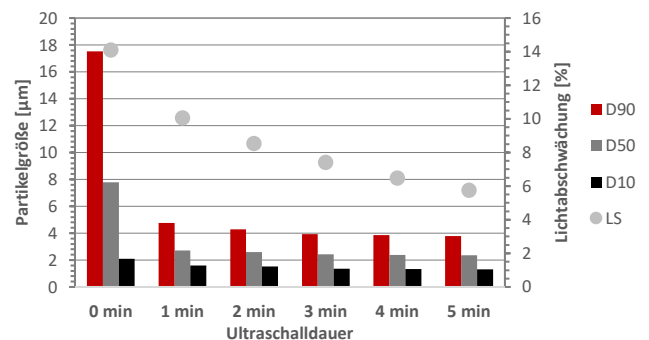
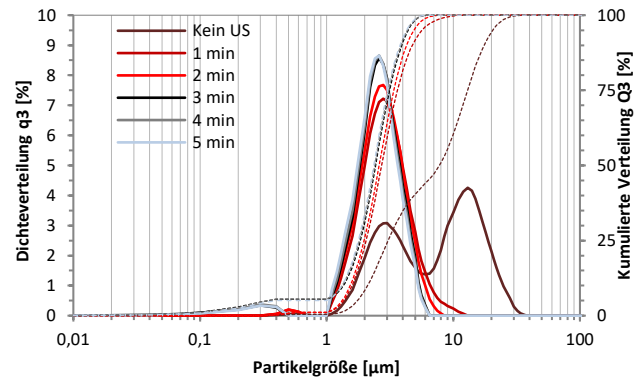


Abbildung 7: Volumen-gewichtete Partikelgrößenverteilung der Emulsion (E3) in Abhängigkeit der Beschallungsdauer. Oben: Volumen-gewichtete Verteilung; unten: Veränderung der D-Werte und der Lichtabschwächung (LS) über der Ultraschalldauer. Ausgewertet nach Fraunhofer.

Aus diesen Ergebnissen resultiert die Frage, wie die vorhandenen flüssigkristallinen Strukturen (in der Wasserphase und/oder die Öltröpfchen umgebend) die Messergebnisse beeinflussen, bzw. wie und ob die Größe der vorhandenen Öltröpfchen genau bestimmt werden kann. Grundsätzlich scheint es plausibel, dass flüssigkristalline Strukturen durch Ultraschall aufgebrochen werden, was die Instabilität der Emulsion erklären würde.

Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurde eine konsistenzgeberstabilisierte Creme ohne Ölanteil (E4, ohne Öltröpfchen) hergestellt und vergleichend analysiert. E3 und E4 sind in Abbildung 8 dargestellt. Die ölfreie Probe E4 weist einen deutlich geringeren Feinanteil und einen deutlich höheren Grobanteil als E3 auf. Dabei überlappt die Grobfraction der bimodalen Verteilung von E3 mit der Hauptfraction von E4. Die Feinfraction in E3 repräsentiert damit emulgierte Öltröpfchen und die Grobfraction Konsistenzgeberhaltige Strukturen. Die Phasen- bzw. die Partikelgrößenverteilungen der Emulsion verändert sich durch die Formulierung mit Öl also stark: E3 hat einen D50 7,8 µm, während bei Abwesenheit von Öltröpfchen in E4 initial Partikel mit einem D50 von 16,2 µm bestimmt werden.

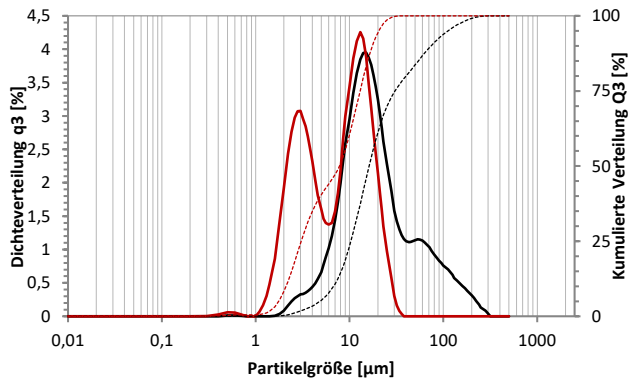


Abbildung 8: Vergleich der volumen-gewichteten Partikelgrößenverteilung der E3 (rot) mit der ölfreien Formulierung (E4, grau). Ausgewertet nach Fraunhofer.

Unter Ultraschall zeigt sich für ölfreie Emulsionen ein ähnliches Verhalten wie bei den ölhaltigen Formulierungen: Die D50- und D90-Werte nehmen nach einminütiger Beschallung deutlich und mit weiterer Beschallung weiter leicht ab.

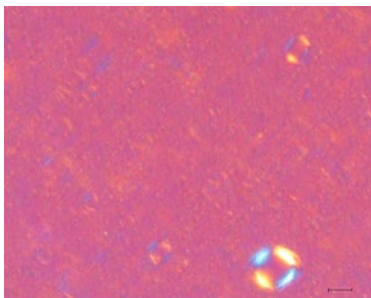


Abbildung 9: Mikroskopisches Bild der konsistenzgeberhaltigen Emulsion. Zu erkennen sind die flüssigkristallinen Strukturen unter polarisiertem Licht (Skala = 20 µm).

Diese Ergebnisse bestärken die Hypothese, dass neben den Öltröpfchen auch Konsistenzgeber Strukturen in den Partikelgrößenbestimmungen mittels Laserbeugung erfasst werden können. Abbildung 9 zeigt optisch die vorhandenen Strukturen. Unter Einwirkung von Ultraschall werden diese primär zerstört oder zumindest verändert.

#### 4 Einfluss der Homogenisierung sowie der Ölart und -anteile auf die Formulierungsqualität

Anders als die meisten reinen Öle zeigen viele Emulsionen kein newtonsches Fließverhalten. Grund hierfür sind Interaktionen zwischen den dispergierten Tröpfchen und häufig zusätzlich eine Gelierung der äußeren Phase, was zu einer erhöhten Viskosität der Emulsion in Ruhe führt. Der Einfluss der Tröpfchen-Tröpfchen-Wechselwirkung nimmt jedoch mit zunehmender Scherung ab, woraus das scherverdünnende Verhalten resultiert.

Es wurde der Frage nachgegangen, welchen Einfluss der Energieeintrag (Rotationsgeschwindigkeit) bei der Homogenisierung auf die PSD der Emulsion hat und wie sich Änderungen im Anteil der dispergierten Ölphase sowie deren Viskosität auf das rheologische Fließverhalten auswirken.

#### 4.1 Auswirkungen der Homogenisierungsrate auf die Partikelgröße und Viskosität

Die Partikelgröße einer Emulsion lässt sich, bis zum Erreichen eines Optimums, durch Erhöhung der Homogenisierungsrate vermindern (1). Dieser Zusammenhang sollte durch die Analyse von drei identisch zusammengesetzten Proben mit unterschiedlichen Energieeinträgen (8600 rpm, 10600 rpm und 20600 rpm) untersucht werden.

In Abbildung 10 ist die Verkleinerung der Partikel in Abhängigkeit der Homogenisierungsrate gut zu erkennen. Aus stärkerer Homogenisierung resultieren kleinere Tröpfchen und eine engere PSD.

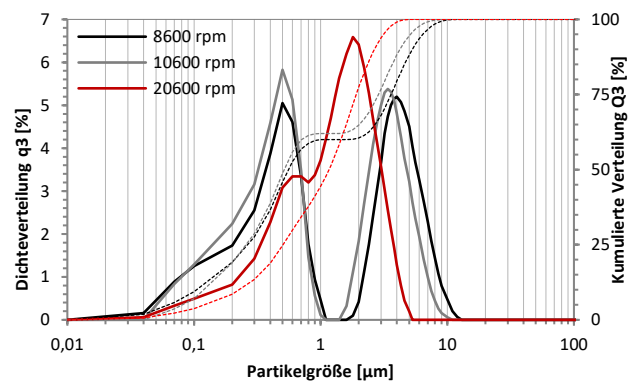


Abbildung 10: Volumen-gewichtete Partikelgrößenverteilung in Abhängigkeit der Homogenisierungsrate. Ausgewertet nach Mie.

Wie wirkt sich dies auf die Viskosität der Formulierungen aus? Mit zunehmender Homogenisierungsrate verkleinern sich die Partikel, was die Anzahl an Tröpfchen in einem gegebenen Volumen erhöht. Daraus resultieren stärkere Tröpfchen-Tröpfchen-Wechselwirkungen. Diese führen zu einer erhöhten Viskosität der Emulsion im Ruhezustand bzw. bei sehr kleinen Scherraten (Abbildung 11).

Bei zunehmender Scherbelastung nimmt der Effekt ab, sodass sich der stärkste scherverdünnende Effekt für die Emulsion mit der kleinsten Partikelgrößenverteilung beobachten lässt.

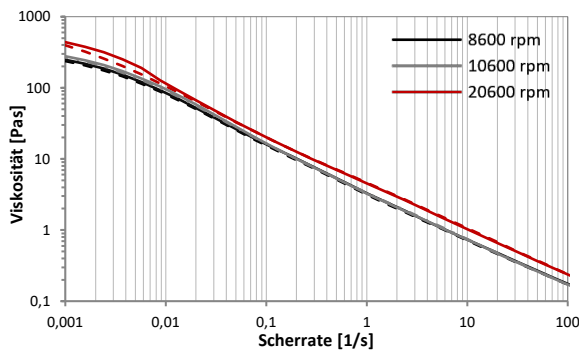


Abbildung 11: Darstellung der Viskositätskurven in Abhängigkeit der Homogenisierungsraten.

Der Theorie entsprechend nimmt die Scherviskosität zu, während die Partikelgröße abnimmt.

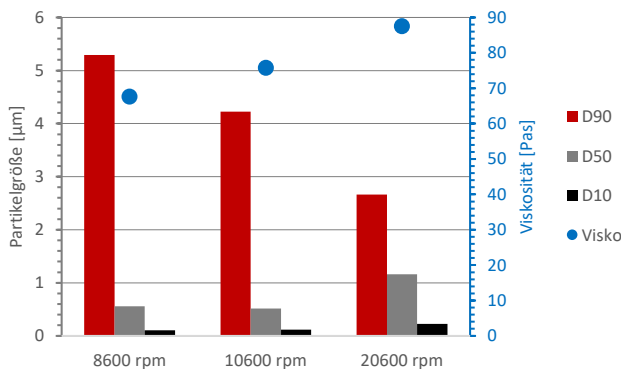


Abbildung 12: Veränderung der volumen-gewichteten D-Werte (Ausgewertet nach Mie) und der Viskosität (bei Scherrate  $0,01 \text{ s}^{-1}$ ) über den Energieeintrag.

Diese Korrelation zwischen Partikelgröße und Viskosität (siehe Abbildung 12) konnte allerdings nur für Emulsionen mit kleinen und gleichmäßig verteilten Öltröpfchen bestätigt werden. Niedrige Homogenisierungsraten und verkürzte Homogenisierungszeiten ergaben breitere Partikelverteilungen. Hier wirken sich vermutlich auch die Verformbarkeit der Tröpfchen und vor allem die veränderten Wechselwirkungen und die Breite der Größenverteilung auf die resultierende Viskosität aus.

## 4.2 Einfluss der Öl-Phase auf die rheologischen Eigenschaften

### 4.2.1 Variation des Ölanteils

Untersucht wurden drei Formulierungen mit qualitativ identischer Zusammensetzung aber unterschiedlichen Ölanteilen (bestehend aus mittelkettigen Triglyceriden, MCT). Formulierungen mit 30 % MCT, 25 % MCT, und 15 % MCT wiesen jeweils Scherviskositäten von 240,6 Pas, 142,2 Pas und 45,2 Pas bei einer Scherrate von  $0,001 \text{ 1/s}$ , also nahezu im Ruhezustand, auf.

Je größer der Ölanteil und somit die Interaktionsmöglichkeiten für die dispergierten Tröpfchen, desto höher ist die Viskosität bei geringen Scherraten. Mit zunehmender Scherung wird die innere Struktur verstärkt zerstört und die Viskositätswerte nähern sich an.

Somit ist der Anteil an disperser Phase ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung von Emulsionen und weist einen erheblichen Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften disperser Systeme im, oder nahe dem, Ruhezustand auf.

### 4.2.2 Viskosität von Emulsionen mit unterschiedlichen Ölen

Hier wurden drei Formulierungen hergestellt, die sich in den Viskositäten der Ölphasen unterscheiden (Tabelle 2). Bei der Formulierung mit Paraffin musste aufgrund der deutlich erhöhten Viskosität der Ölphase die Homogenisierungsrate erhöht werden, um eine stabile Emulsion zu erhalten. In Tabelle 2 sind die Eigenschaften der Ölphasen sowie die Ergebnisse der Analysen zusammengefasst.

Beim Vergleich der Viskositäten der Ölphasen mit den gemessenen Scherviskositäten der Emulsionen ergibt sich eine Korrelation: je höher die Viskosität der dispergierten Phase, desto größer die resultierende Viskosität der Formulierung. Bei sehr geringen Scherraten ist der relative Unterschied ausgeprägter als bei hohen.

|   | 19,8% DIPA/<br>10,2% MCT                         | 30% MCT                    | 30% Primol<br>352      |
|---|--|----------------------------|------------------------|
| Chemischer Name                               | Diisopropyladipat/<br>Mittelkettige Triglyceride | Mittelkettige Triglyceride | Dickflüssiges Paraffin |
| Dyn. Viskosität Ölphase [Pas]                 | 0,01   | 0,03                       | 0,18                   |
| Scherviskosität [Pas] ( $0,001 \text{ 1/s}$ ) | 88,0   | 240,6                      | 586,1                  |
| Scherviskosität [Pas] ( $100 \text{ 1/s}$ )   | 0,156  | 0,176                      | 0,243                  |
| Homogenisierungsrate                          | 8600 rpm/<br>3 min                               | 8600 rpm/<br>3 min         | 10600 rpm/<br>3 min    |
| Mittlere Partikelgröße [4,3] [µm]             | 1,24   | 2,01                       | 4,46                   |

Tabelle 2: Gegenüberstellung Eigenschaften und Messergebnisse von Emulsionen mit unterschiedlichen Ölphasen.

Neben den rheologischen Eigenschaften beeinflusst die Viskosität der dispergierten Phase ebenfalls die resultierende Partikelgrößenverteilung. Mit steigender Viskosität verhalten sich Öltröpfchen wie Feststoffpartikel, und lassen sich schlechter deformieren bzw. verkleinern (6).

Aus den Messungen (Tabelle 2; mittlere Partikelgröße) ergibt sich, dass trotz höherem

Energieeintrag die Tropfen mit zunehmender Ölviskosität größer werden. Somit nimmt die Homogenisierungseffizienz mit steigender Viskosität der dispergierten Phase ab.

## 5 Fazit

Sowohl rheologische Untersuchungen als auch die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung sind sensitive Tests zur Detektion von Unterschieden der physikalischen Eigenschaften von variierenden Emulsionsformulierungen.

Bei einer gegebenen Formulierung wird die Tröpfchengröße wesentlich über den Energieeintrag während der Homogenisierung bestimmt. Auch die Art des Öls und damit die Viskosität der inneren Phase beeinflusst die Gesamtviskosität der Emulsion. Bei Emulsionen mit kleineren Tröpfchen ( $D_{90} < 10 \mu\text{m}$ ) führt eine Verkleinerung der Tröpfchengröße zu einem Viskositätsanstieg. Bei Emulsionen mit größeren Tröpfchen oder stark polymodalen Größenverteilung konnte ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden.

Analysen der Partikelgrößenverteilung und der Viskosität können wertvolle Beiträge zur Entwicklung und Optimierung von pharmazeutischen Emulsionen leisten.

Durch die Schnelligkeit und Einfachheit der Messmethoden sind durch die Partikelanalyse mittels Laserbeugung und die Rheologie zielgerichtete Formulierungsanpassungen möglich sowie ein tieferes Verständnis für die Emulsionseigenschaften.

## 1 Referenzen

1. **A. Fahr, G. L. Scherphof.** *Voigt's Pharmaceutical Technology*. s.l. : John Wiley & Sons, Hoboken, 2018.
2. **Wilkinson, A. D. McNaught and A. IUPAC.** *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed.* s.l. : Blackwell Scientific Publications Oxford, 1997.
3. **Brummer, R.** *Rheology Essentials of cosmetic and Food Emulsions*. 2006 : Springer Verlag Berlin Heidelberg.
4. **Tadros, T.F.** *Emulsions - Formation, Stability, Industrial Applications*. s.l. : Walter de Gruyter Berlin/Boston, 2016.
5. **Großmann, A.** *Einfluss der Herstellungsfaktoren auf die physikalischen Eigenschaften einer O/W Creme. Dissertation*. s.l. : Eberhard-Karls-Universität Tübingen , 2007.
6. **K. Köhler, H.P. Schuchmann.** *Emulgiertechnik-Grundlagen, Verfahren und Anwendung 3. Auflage*. s.l. : Behr's Verlag, Hamburg , 2012.

## 2 Autoren

Hossa Bonyadi\*, Melanie Köllmer\*, Michael Herbig\*, Vanessa Fronk \*\*, Michael Schäffler \*\*, Nicole Koch\*\*\*,

\*RaDes GmbH, Hamburg.

\*\*Anton Paar Germany GmbH, Ostfildern.

\*\*\*Anton Paar GmbH, Graz.

### Über die RaDes GmbH

Die RaDes GmbH aus Hamburg bietet Entwicklungsdienstleistungen für die pharmazeutische und HealthCare-Industrie mit dem Schwerpunkt flüssiger und halbfester Formulierungen an. Dazu baut RaDes auf Mitarbeiter mit langjähriger Industrieerfahrung und ausgeprägter wissenschaftlich-technischer Expertise sowie modern ausgestattete Labore. Das Dienstleistungsspektrum reicht von Machbarkeitsstudien für Innovationsprojekte bis zum Troubleshooting für Bestandsprodukte und umfasst Formulationsdesign, Analytik und Prozessentwicklung.

#### Kontakt:

info@rades-development.com | +49 40 57004180 |  
www.rades-development.com

Anton Paar dankt der Firma RaDes GmbH, und insbesondere Frau Hossa Bonyadi, für die Durchführung und Auswertung der Messungen.

### Kontakt Anton Paar GmbH

Tel: +43 316 257-0

pc-application@anton-paar.com |  
www.anton-paar.com