

**Entwicklung und Charakterisierung
halbfester Zubereitungen
auf der Basis von Triglyceriden**



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
Christina Ballmann

Kiel 2006

Referent:

Prof. Dr. Dr. h. c. B. W. Müller

Korreferent:

PD Dr. H. Steckel

Tage der mündlichen Prüfungen:

27. April, 3. & 6. Mai 2006

Zum Druck genehmigt:

10. Mai 2006

gez. Prof. Dr. J. Grottemeyer
(Dekan)

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht in:

TAGUNGSBEITRÄGE

C. Ballmann and B.W. Müller, Semisolid formulations based on different types of Softisan[®], Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March (2004) 413

C. Ballmann and B.W. Müller, Influence of increasing amounts of glycerolmonostearate on the rheological properties of an o/w-ointment, Proc. DPhG-Joint Meeting, Mainz, 5-9 October (2005) 135 (T04)

C. Ballmann and B.W. Müller, Development of a suitable co-emulsifier concentration to optimize the formulation of an o/w cream, Proc. Of the 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, 27-30 March (2006), accepted for publication

ORIGINALBEITRÄGE

C. Ballmann and B.W. Müller, Stabilizing effect of co-emulsifiers on hydrocarbon free o/w glyceride creams, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2006), submitted for publication

Meinen Eltern gewidmet

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Rückschluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG.....	1
1.1	EINLEITUNG.....	1
1.2	ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	5
2	THEORETISCHER TEIL.....	6
2.1	SYSTEMATIK DER CREMES.....	6
2.2	GRUNDKENNTNISSE ZUR RHEOLOGIE UND KOLLOIDCHEMIE HALBFESTER EXTERNA.....	6
2.2.1	Geschichte zur Aufklärung des strukturellen Feinbaus von Cremesystemen.....	7
2.2.2	Die Bedeutung der Strukturaufklärung.....	9
2.3	HYDROPHILE CREMESYSTEME.....	9
2.3.1	Die Mikrostruktur der hydrophilen Cremes.....	9
2.3.1.1	O/W-Cremes mit ionogenen Emulgatoren.....	9
2.3.1.2	O/W-Cremes mit nicht-ionogenen Emulgatoren.....	11
2.3.2	Auswirkungen unterschiedlicher Wasserbindungsarten auf die Freisetzung	13
2.3.3	Wirkungsweise hydrophiler Cremes und ihre Anwendung.....	14
2.4	HYDROPHOBE CREMESYSTEME.....	14
2.4.1	Die Mikrostruktur der hydrophoben Cremes.....	14
2.4.2	Wirkungsweise hydrophober Cremes und ihre Anwendung.....	16
2.5	PERMEATIONSWEGE FÜR ARZNEISTOFFE DURCH DAS <i>STRATUM CORNEUM</i> ...	17
2.5.1	<i>In vitro</i> -Hautpermeationsstudien (transdermal drug delivery).....	18
2.5.2	<i>In vivo</i> -Hautpenetrationsstudien (dermal drug delivery).....	20
2.5.3	Arzneistofffreisetzung aus unterschiedlichen Cremegrundlagen.....	20
3	VERWENDETE SALBENROHSTOFFE.....	22
3.1	EINLEITUNG.....	22
3.2	DIE HYDROPHILE PHASE.....	22
3.3	DIE LIPOPHILE PHASE.....	23
3.3.1	Öle.....	23
3.3.1.1	Halbsynthetische Fette und Öle.....	23
3.3.1.2	Native Öle.....	24
3.3.1.3	Wirkungsweise von Spreitern.....	25
3.3.1.4	Mechanismus der Permeationsförderung durch lipophile Enhancer	25
3.4	DAS EMULGATORSYSTEM.....	26
3.4.1	Emulgatoren.....	26

3.4.1.1	W/O-Emulgatoren auf Glyceridbasis	26
3.4.1.2	O/W-Emulgatoren auf Glyceridbasis	27
3.4.2	Co-Emulgatoren in O/W-Cremes	27
3.4.3	Konsistenzgeber in W/O-Cremes	28
3.5	DAS POLYMORPHE VERHALTEN VON KONSISTENZGEBERN	28
3.5.1	Schlussfolgerungen für die praktische Anwendung in Salbengrundlagen	30
4	GERÄTE UND ANALYTISCHE METHODEN	31
4.1	THERMOANALYTISCHE METHODEN	31
4.1.1	Differential Scanning Calorimetry	31
4.1.1.1	Einleitung	31
4.1.1.2	Durchführung	31
4.1.2	Thermogravimetrische Analyse	32
4.1.2.1	Einsatz der Thermogravimetrie als analytisches Hilfsmittel zur Untersuchung von O/W-Cremes	32
4.1.2.2	Durchführung	33
4.2	RHEOLOGISCHE MESSMETHODEN	34
4.2.1	Oszillatorische Messungen	34
4.2.1.1	Einleitung	34
4.2.1.2	Rheologische Kenngrößen	35
4.2.1.3	Viskositätsmessungen mittels Oszillationsrheologie	39
4.2.1.4	Bedeutung rheologischer Untersuchungen an halbfesten Systemen	40
4.2.1.5	Methode	41
4.3	RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE	42
4.4	BILDGEBENDE VERFAHREN	43
4.4.1	Polarisationsmikroskopie	43
4.4.1.1	Methode	43
4.4.2	Gefrierbruchätztechnik und Transmissionselektronenmikroskopie	43
4.4.2.1	Einleitung	43
4.4.2.2	Präparationsmethode der Gefrierbruch-Ätztechnik nach Junginger und Heering [1983]	44
4.5	STRESSTESTS	46
4.5.1	Emulsionsstabilität	46
4.5.2	Tests zur beschleunigten Stabilitätsmessung	46
4.5.2.1	Thermische Belastungstests	47
4.5.2.2	Physikalischer Belastungstest	49

4.5.2.3	Zusammenfassung	49
4.5.3	Analytische Detektion von Instabilitäten und Alterungsprozessen	50
4.5.4	Stabilisierungsmöglichkeiten von Cremes	50
4.6	FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN	51
4.6.1	Untersuchung der transdermalen Arzneistoffpermeation mit Hilfe der Franz-Zelle	51
4.6.1.1	Hautpräparation	51
4.6.1.2	Herstellung <i>n</i> -Oktan-ol-getränkter Celluloseacetat-Filter	51
4.6.1.3	Versuchsaufbau und -durchführung	51
4.6.2	Untersuchung der dermalen Arzneistoffpenetration mit Hilfe der Tape-Stripping-Technik	53
4.6.3	Modellarzneistoff Diclofenac	54
4.6.4	Hochdruckflüssigkeitschromatographie	55
4.7	TEST AUF SCHLEIMHAUTVERTRÄGLICHKEIT	57
4.7.1	Draize-Test	57
4.7.2	Hühnerei-Test	57
4.7.2.1	Durchführung des Hühnerei-Testes	59
5	REZEPTUROPTIMIERUNG EINER O/W-CREME	63
5.1	ENTWICKLUNG EINES OPTIMIERTEN MISCHEMULGATORSYSTEMS	63
5.1.1	Einführung und Zielsetzung	63
5.1.2	Rezepturherstellung	64
5.1.2.1	Visuelle Beurteilung der Cremes	65
5.1.3	Differential Scanning Calorimetry	66
5.1.3.1	Versuchsdurchführung	66
5.1.3.2	Ergebnisse	67
5.1.4	Polarisationsmikroskopie	70
5.1.4.1	Ergebnisse	70
5.1.5	Thermogravimetrische Analyse	71
5.1.5.1	Ergebnisse	71
5.1.5.2	Diskussion der Ergebnisse	77
5.1.5.3	Kritische Beurteilung der These Nürnbergs und Frieß	78
5.1.6	Oszillatorische Rheologie	79
5.1.6.1	Vermessung der Cremes	79
5.1.6.2	Diskussion der Ergebnisse	82
5.1.6.3	Verifizierung der „Gleiteffekt“-Theorie	83

5.1.7	Zusammenfassung zur Optimierung der Co-Emulgator-Konzentration ..	85
5.1.8	Chronologie zum Aufbau der Cremestruktur in Abhängigkeit zur Co- Emulgator-Konzentration	87
5.1.9	Thermische Belastungstests	88
5.1.9.1	Makroskopische Auswertung	88
5.1.9.2	Rheologische Ergebnisse	89
5.2	MODIFIKATIONSVERHALTEN DER CO-EMULGATOREN IN ABHÄNGIGKEIT DER LAGERBEDINGUNGEN	90
5.2.1	Thermische Belastungstests	90
5.2.2	Analytische Methoden	90
5.2.3	Cetylstearylalkohol	90
5.2.3.1	Polymorphes Verhalten des CSA als Reinsubstanz.....	91
5.2.3.2	Polymorphes Verhalten des CSA im Cremesystem in Abhängigkeit thermischer Einflüsse	92
5.2.4	Glycerolmonostearat	99
5.2.4.1	Polymorphes Verhalten des GMS als Reinsubstanz.....	99
5.2.4.2	Polymorphes Verhalten des GMS im Cremesystem in Abhängigkeit unterschiedlicher thermischer Einflüsse	100
5.3	OPTIMIERUNG DES WASSERGEHALTES	104
5.3.1	Zielsetzung	104
5.3.2	Rezepturherstellung	104
5.3.2.1	Visuelle Beurteilung der Cremes	105
5.3.3	Oszillatorische Rheologie	105
5.3.3.1	Ergebnisse	106
5.3.4	Thermogravimetrische Analyse	107
5.3.4.1	Einleitung	107
5.3.4.2	Durchführung	107
5.3.4.3	Ergebnisse	108
5.3.5	Differential Scanning Calorimetry	110
5.3.5.1	Versuchsdurchführung	110
5.3.5.2	Ergebnisse	110
5.3.6	Zusammenfassung	111
5.4	EINE KRITISCHE BETRACHTUNG DES JUNGINGER-MODELLS ZU NICHT- IONISCHEN O/W-CREMES	112
5.5	CREME-STABILISIERUNG DURCH GELBILDNER	113

5.5.1	Einleitung.....	113
5.5.2	Der Einfluss von Polyacrylsäure auf O/W-Cremes.....	114
5.5.2.1	Testrezeptur und Herstellung.....	114
5.5.2.2	Differential Scanning Calorimetry	115
5.5.2.3	Polarisationsmikroskopie.....	117
5.5.2.4	Oszillatorische Rheologie.....	118
5.5.3	Vergleich unterschiedlicher Gelbildner.....	122
5.5.3.1	Test-Rezeptur.....	122
5.5.3.2	Verwendete Gelbildner und Beurteilung der Cremes.....	122
5.5.3.3	Stresstests.....	124
5.5.3.4	Zusammenfassung	126
5.6	ENDREZEPTUR	127
5.6.1	Mögliche Unverträglichkeitsreaktionen mit Arzneistoffen.....	128
5.6.2	Zeitabhängige Ausbildung der Cremestrukturen.....	128
5.6.2.1	Veränderung der Viskosität über die Zeit.....	128
5.6.2.2	Veränderung der Wasserbindung über die Zeit.....	130
5.6.2.3	Ergebnisse.....	131
5.7	OPTIMIERUNG DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE	132
5.7.1	Einleitung.....	132
5.7.2	Herstellungstechnologien.....	132
5.7.2.1	Herstellung per Ultraturrax nach der „PIT-Methode“	132
5.7.2.2	Handherstellung nach der „PIT-Methode“	133
5.7.2.3	Handherstellung über die Kaltemulgierung.....	133
5.7.3	Einfluss der Herstellungstechnologie auf die rheologischen Eigenschaften einer O/W-Creme und Bewertung der thermischen Stabilitäten	134
5.7.3.1	Thermische Belastungstests.....	134
5.7.3.2	Oszillatorische Rheologie.....	134
5.7.3.3	Ergebnisse.....	135
5.7.4	Einfluss der Herstellungstechnologie auf das Wasserbindungsvermögen einer O/W-Creme.....	136
5.7.4.1	Durchführung der thermogravimetrischen Analyse	136
5.7.4.2	Ergebnisse.....	136
5.7.5	Zusammenfassung	137
6	REZEPTUROPTIMIERUNG EINER W/O-CREME	139
6.1	ENTWICKLUNG EINES OPTIMIERTEN MISCHEMULGATORSYSTEMS	139

6.1.1	Einführung	139
6.1.2	Rezepturherstellung	139
6.1.3	Thermische Belastungstests	141
6.1.3.1	Visuelle Auswertung	141
6.1.4	Oszillatorische Rheologie	141
6.1.4.1	Ergebnisse	141
6.1.5	Differential Scanning Calorimetry	143
6.1.5.1	Ergebnisse	143
6.1.6	Thermogravimetrische Analyse	144
6.1.6.1	Ergebnisse	144
6.1.7	Zusammenfassung	145
6.2	OPTIMIERUNG DER LIPOPHILEN PHASE	146
6.2.1	Einführung und Zielsetzung	146
6.2.2	Testung unterschiedlich polarer Öle	146
6.2.2.1	Differential Scanning Calorimetry	147
6.2.3	Testung unterschiedlicher Konsistenzgeber	150
6.2.3.1	Einleitung	150
6.2.3.2	Oszillatorische Rheologie	151
6.2.3.3	Differential Scanning Calorimetry	151
6.3	ENDREZEPTUR	153
6.3.1	Mögliche Unverträglichkeitsreaktionen mit Arzneistoffen	154
6.3.2	Ausbildung der Cremestruktur über die Zeit	155
6.3.2.1	Ergebnisse	155
6.4	OPTIMIERUNG DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE	157
6.4.1	Herstellungstechnologien	157
6.4.1.1	Herstellung in der Wärme per Ultraturrax	157
6.4.1.2	Handherstellung in der Wärme	157
6.4.1.3	Handherstellung über die Kaltemulgierung	157
6.4.2	Thermische Belastungstests	158
6.4.2.1	Visuelle Beurteilung der Cremes	158
6.4.3	Einfluss der Herstellungstechnologie auf die rheologischen Eigenschaften einer Creme	159
6.4.3.1	Auswertung	159
6.4.4	Differential Scanning Calorimetry	160
6.4.5	Zusammenfassung	162

6.4.6	Thermogravimetrische Analyse.....	162
6.4.6.1	Ergebnisse.....	162
7	STRUKTURUNTERSUCHUNGEN AN DEN ENDREZEPTUREN.....	165
7.1	EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG	165
7.2	TRANSMISSIONS-ELEKTRONENMIKROSKOPIE (TEM)	165
7.2.1	O/W-Creme.....	165
7.2.2	W/O-Creme.....	166
8	TEST AUF SCHLEIMHAUTVERTRÄGLICHKEIT AM HÜHNEREI	168
8.1	ERWARTUNGEN BEZÜGLICH DER ENDREZEPTUREN	168
8.2	ERGEBNISSE DES HÜHNEREITESTES	168
9	FREISETZUNG AUS DEN CREMEZUBEREITUNGEN	170
9.1	ZIELSETZUNG	170
9.2	<i>IN VITRO</i> -HAUTPERMEATIONSSTUDIEN (FRANZ-ZELLE)	170
9.2.1	Freisetzung über einen mit <i>n</i> -Oktanol getränkten Celluloseacetatfilter .	170
9.2.2	Freisetzung über exzidierte Schweinehaut	171
9.2.3	Vergleich der verwendeten Permeationsbarrieren.....	172
9.3	<i>IN VIVO</i> -HAUTPENETRATIONSSTUDIEN (TAPE-STRIPPING-TEST)	173
10	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	175
11	ABSTRACT (ENGLISH VERSION).....	182
12	ANHANG.....	188
12.1	VERWENDETE SUBSTANZEN.....	188
12.2	REZEPTURBESONDERHEITEN.....	190
12.2.1	O/W-Cremes	190
12.2.1.1	Konservierung der Wasserphase.....	190
12.2.2	W/O-Cremes	190
12.2.2.1	Citrat-Puffer pH 5,5 nach Mc Ilvaine und Sörensen	190
13	LITERATURVERZEICHNIS.....	191

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN SYMBOLE UND ABKÜRZUNGEN

%	Bezeichnet stets Massenprozent [m/m]
Aqua bidest.	Zweifach destilliertes Wasser
CAM	Chorionallantois-Membran
Ch.-Bez.	Chargen-Bezeichnung
CSA	Cetylstearylalkohol
DAB	Deutsches Arzneibuch
DEA	Diethylamin-Salz
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DTG	Differential Thermogravimetrie
G^*	Komplexer Schubmodul [Pa]
G'	Speichermodul bzw. elastischer Schubmodul [Pa]
G''	Verlustmodul bzw. viskoser Schubmodul [Pa]
GMS	Glycerolmonostearat
HET	Hen's-egg-test, Hühnereitest
HLB	Hydrophilie-Lipophilie-Balance
HPLC	High performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigchromatographie)
i. d. R.	In der Regel
IPM	Isopropylmyristat
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
konserv.	konserviert
n	Anzahl der Messungen, Stichprobenumfang
O/W	Öl in Wasser
ÖAB	Österreichisches Arzneibuch
PEG	Polyethylenglycol
PETP	Polyethylenterephthalat
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch

Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PIT	Phaseninversionstemperatur
<i>q. s.</i>	<i>Quantum satis</i>
SD	Standardabweichung
TEM	Transmissions-Elektronenmikroskopie
TG/DTG	Thermogravimetrie / 1. Ableitung
TGA	Thermogravimetrische Analyse
U/min	Umdrehungen / Minute
USP	U.S. Pharmacopeia
W/O	Wasser in Öl
δ	Phasenverschiebungswinkel [°]
η^*	Komplexe Viskosität [Pa*s]
θ	Beugungswinkel
λ	Wellenlänge [nm]
τ	Schubspannung [Pa]

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 EINLEITUNG

Vaselin (Vaselinum album, Ph. Eur 5.0) und Wollwachs (Adeps lanae, Ph. Eur 5.0) bzw. Wollwachsalkoholsalbe (Lanae alcoholum unguentum, DAB 1999) zählen zu den wichtigsten Grundstoffen im Rahmen der Herstellung halbfester Zubereitungen. In der Kosmetik- und Pharmaindustrie hat sich ihr Einsatz seit langem bewährt. Vaselin wurde im Jahre 1871 durch Chesebrough eingeführt und stellt seitdem die gebräuchlichste Salbengrundlage in der Dermatologie dar. Es ist kostengünstig, nahezu unbegrenzt haltbar und weist aufgrund seiner physikalischen und chemischen Indifferenz Kompatibilität mit zahlreichen Wirk- und Hilfsstoffen auf [DAB Kommentar 1999]. Mittlerweile wurde es in alle modernen Arzneibücher aufgenommen [Schmidt und Sucker 1972].

Wollwachs ist einer der ältesten bekannten Bestandteile kosmetischer Präparate. Bereits die Ägypter kannten es als Inhaltsstoff dermatologischer Zubereitungen. 1882 stellten Braun und Liebich das erste gereinigte Wollwachs (damals noch fälschlicherweise als „Wollfett“ bezeichnet) her und gaben ihm den Namen Lanolin (abgeleitet aus dem Lateinischen für Lana (Wolle) und Oleum (Öl)). Lanolin wurde seitdem als Basisrohstoff in der Pharmazie verwendet [Motitschke 1995]. Aufgrund seiner geringen Tendenz zum Ranzigwerden sowie seiner angenehmen Applikationseigenschaften fanden Wollwachs und Wollwachsalkoholsalbe als Absorptionsgrundlagen Einzug in diverse Arzneibücher (Ph. Eur., USP, ÖAB, Ph. Helv.). Heute finden sie regelmäßige Verwendung in kosmetischen (z. B. Nivea[®] Creme) und pharmazeutischen Präparaten. Aufgrund ihrer Reizlosigkeit und Sterilisierbarkeit werden sie gerne als Augensalbengrundlagen (wie z. B. Bepanthen[®] Augen- und Nasensalbe) eingesetzt.

Trotz aller Vorteile sind Wollwachsprodukte und Vaselin in den vergangenen Jahren verstärkt in die Kritik geraten. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Produktvariabilität. Aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Rohöle (Ausgangsstoff des Vaselins) und ihrer damit einhergehenden unbeständigen

Zusammensetzung, den unterschiedlichen Raffinationsverfahren und des Verschneidens verschiedener Gatschen schwankt auch die chemische Zusammensetzung der Vaseline-Endprodukte erheblich. Die sich im Handel befindlichen unterschiedlichen Qualitäten zeichnen sich daher durch unbeständige technologische Eigenschaften – nicht nur von Sorte zu Sorte, sondern auch von Charge zu Charge – aus, was bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate häufig zu Problemen führt. Auch beim Wollwachs variieren die Zusammensetzungen erheblich. Abhängig von Herkunftsland und Schafrasse enthält (ungewaschene) Rohwolle unterschiedliche Mengen an Wollwachs (8-16%) [Molander 2004]. Dieses spiegelt sich in Chargeninhomogenitäten sowie sehr heterogenen Qualitäten der unterschiedlichen angebotenen Waren wider und kann aus verfahrenstechnischer Sicht zu Problemen führen [Reimann 1993]. Weiterhin spielt das Aufbereitungsverfahren der Schurwolle für die anschließende Qualität des Wollwachses eine entscheidende Rolle. Extraktionen mit organischen Lösungsmitteln sowie saure Aufschlussverfahren ziehen in der Regel eine verminderte Qualität des Wollwachses nach sich. Um pharmazeutische Qualitäten zu erhalten, sollte die alkalische Aufbereitung herangezogen werden [DAB Kommentar 1999]. Ein besonderes Problem stellt die Verunreinigung mit Pestizidrückständen dar [Reimann 1993]. Eine intensive Aufreinigung pestizidbelasteter Produkte kann jedoch wiederum einen gravierenden Qualitätsverlust nach sich ziehen [Reimann 1993]. Vor allem für die pharmazeutische Anwendung sollten daher stets Wollwachsprodukte mit hoher Reinheit verwendet werden.

Bereits seit über 80 Jahren ist die allergene Potenz sowie das Sensibilisierungspotenzial von Wollwachs bekannt [Reimann 1993]. Es kann zu Kontaktekzemen führen [Hornstein und Nürnberg 1985], die sich u. a. in Erythemen und Ödemen äußern [Sulzberger und Lazar 1950]. Sulzberger ermittelte als Verursacher die aliphatische Alkoholfraktion des Wollwachses. Allergische Reaktionen gegen Lanolin decken sich häufig mit gleichfalls positiven Reaktionen auf Wollwachsalkohole [Hornstein und Nürnberg 1985]. Kein allergenes Potenzial hingegen weisen Cholesterol, Lanosterol und die Fettsäurefraktion des Wollwachses auf [Sulzberger und Lazar 1950; Sulzberger *et al.* 1953]. Clark erkannte, dass das allergisierende

Potenzial vor allem auf den Gehalt der freien Fettalkohole (8-12%) zurückzuführen ist. Veresterte Alkoholfunktionen wirken weniger stark allergen. Eine Verminderung des Gehaltes an freien Fettalkoholen im Wollwachs auf unter 3% senkt die Allergiehäufigkeit bereits um den Faktor zehn [Clark *et al.* 1977]. Weiteres Absenken auf 1,5% bewirkt einen völligen Verlust des allergenen Potenzials. Ein erneutes Aufstocken der freien Wollwachsalkohole auf 10% erhöht die allergene Potenz wieder auf das Ausgangsniveau [Clark *et al.* 1981]. Wollwachs mit einem hohen Gehalt an freien Fettsäuren erhält man im Rahmen des bereits erwähnten sauren Aufschlussverfahrens [DAB Kommentar 1999]. Clark beschrieb weiterhin, dass im Besonderen die Oxidationsabbauprodukte der Wollwachsalkohole (Peroxide) zu entsprechenden Problemen führen und der Zusatz von Antioxidantien die Allergisierungsrate senkt [Clark 1975]. Parallel dazu kommt es unter dem Einfluss von Licht und Sauerstoff auch zu organoleptischen Veränderungen von Wollwachs, die sich in Farbe und Geruch äußern [Hermsdorf 1982]. Clark erachtete es unter Berücksichtigung der oben genannten Erkenntnisse für sinnvoll, in Arzneibuchmonographien eine maximal zulässige Konzentration an freien Fettalkoholen zu fordern. Dieses würde den Einsatz von Wollwachs auch bei besonders empfindlichen Patienten ermöglichen [Clark *et al.* 1981]. Obwohl Patienten mit Unterschenkel-ekzemen eine besonders hohe Sensibilisierungsquote aufweisen [Hornstein und Nürnberg 1985], wird vermutet, dass allergisch ekzematöse Sensibilisierungen aufgrund von Wollwachs bzw. Wollwachsalkoholen in der gesunden Bevölkerung bei weniger als 9,7 von 10⁶ Personen auftreten [Clark 1975]. Die Bedeutung der Wollwachsalkoholsalbe als Standardgrundlage des Arzneibuches konnte somit bislang nicht ernsthaft in Frage gestellt werden [Reimann 1993]. Trotzdem brachte die Dynamit Nobel AG (Witten) bereits vor über 20 Jahren das Wollwachssubstitut Softisan[®] 649 (bestehend aus mit Dicarbonsäuren kondensierten Partialglyceriden gesättigter Fettsäuren) auf den Markt. Dieses Substitutionsprodukt ist oxidationsstabil und geruchsneutral und weist einen engen Kennzahlenbereich sowie selbstemulgierende Eigenschaften auf [Hermsdorf 1982].

Auch Vaseline weist im Zuge seiner Anwendung als Salbengrundlage Nachteile auf. Es bildet eine epicutane, undurchlässige Schicht. Erwähnt werden müssen in diesem

Zusammenhang Wärmestau und behinderter Gasaustausch sowie das Verstopfen der Poren, die sich als Folge der okklusiven Eigenschaften des Vaseline ergeben. Eine Arbeit von Ghadially *et al.* [1992] konnte zeigen, dass durch eine Behinderung der transepidermalen Wasserabgabe nach Verletzungen der Haut Signaltransduktionswege für die Aktivierung von Reparaturmechanismen blockiert werden und die Lipidsynthese negativ beeinflusst wird. In der Folge wird die natürliche Regeneration der Hornschichtlipide behindert und eine Schädigung der Hornschicht manifestiert [Jass und Elias 1991; Motitschke 1995]. Bei sehr empfindlichen Personen kann der Kontakt mit Vaseline zu Hautreizungen wie dem so genannten Vaselineödem oder einem Paraffinom führen. Deren Auftreten wird zwar selten beobachtet, kann aber im Falle seines Erscheinens mit ernstzunehmenden Komplikationen verbunden sein. Als mögliche Ursache kommt die Penetration niedermolekularer linearer Paraffine in die Haut in Betracht, die aufgrund nicht existierender Enzymsysteme im menschlichen Organismus keiner Metabolisierung unterliegen. Bei akuten Hautkrankheiten ist die Verwendung von Vaseline daher zu vermeiden. Auch der Einsatz als Augensalbengrundlage nach einer Operation sollte vermieden werden, da es als Folge von Vaseline-Ablagerungen zur Bildung von Wunden in Tränenkanal, in der Augenhöhle und/oder in den Augenlidern kommen kann. Diese Krankheitsbilder werden in der Literatur als „lipogranulomatous inflammation“, „ointment granuloma“ oder „orbital paraffinoma“ beschrieben [Merkur *et al.* 2005]. Bis heute weicht jedoch keines der europäischen Arzneibücher bezüglich seiner Augensalbengrundlagen vom Typus der Kohlenwasserstoffgrundlage ab.

Bei Krankheiten, die mit einem transepidermalen Wasserverlust einhergehen, hat sich der Einsatz von Vaseline zur Hydratation der Hornschicht jedoch bewährt [Ghadially *et al.* 1992]. Allerdings zeichnet es eine schlechte Haftfähigkeit besonders auf Schleimhäuten aus, was sich auf die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen nachteilig auswirkt. Vergleichende Untersuchungen von halbfesten Triglyceriden, Vaseline und Wollwachs bezüglich der Penetrationsrate inkorporierter Arzneistoffe durch Membranen ergaben, dass die relativ stark polaren Triglyceride eine deutlich verstärkte Arzneistoffpenetration als Vaseline oder Wollwachs bewirken [Jaekle *et al.* 2003]. Unter Berücksichtigung der genannten Nachteile ist es deshalb sinnvoll,

Alternativen zu Vaseline und Wollwachsen für den Einsatz als Salbengrundlage zu finden.

1.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Cremegrundlagen auf Basis von Triglyceriden mit definierter Zusammensetzung zu entwickeln. Die Produkte sollten eine hohe chemische und physikalische Stabilität in einem breiten Temperaturintervall aufweisen, sich inert gegenüber Arzneistoffen verhalten sowie kostengünstig in der Herstellung sein. Darüber hinaus sollen sie ein gutes Carriersystem für Arzneistoffe darstellen. Auch bei der Wahl eines geeigneten Emulgatorsystems wird auf eine nahe chemische Verwandtschaft zu den Glyceriden geachtet. Triglyceride sind in ihrem Aufbau den Lipiden der humanen Haut sehr ähnlich, beeinträchtigen nicht die Hautatmung und zeichnen sich daher durch gute physiologische Verträglichkeit aus [Hermsdorf 1980]. Demzufolge wird von einer verminderten Allergisierungsrate ausgegangen, was schließlich auch den Einsatz am Auge ermöglichen soll. Darüber hinaus bieten Triglyceride aufgrund ihrer vergleichsweise höheren Polarität gegenüber Vaseline und Wollwachs eine deutlich verbesserte Voraussetzung für die Arzneistoffliberation [Jaeckle *et al.* 2003].

Ziel der Arbeit ist es, bezüglich Art und Menge der Inhaltsstoffe optimierte und stabile Grundlagen zu entwickeln. Die Systeme sollen anschließend einer Strukturaufklärung unterzogen und mittels unterschiedlicher analytischer Methoden umfassend charakterisiert werden.

2 THEORETISCHER TEIL

2.1 SYSTEMATIK DER CREMES

Creμες stellen nach dem DAB wasserhaltige Salben dar (Abb. 2.1-1). In Abhängigkeit des vorhandenen Emulgators und der daraus resultierenden Phasenverteilung unterscheidet man lipophile Creμες, so genannte W/O-Systeme, bei denen die Fettphase die fein verteilte wässrige Phase umschließt, sowie hydrophile Creμες, sogenannte O/W-Systeme. Von den hydrophilen Creμες abgeleitet werden ambiphile Systeme, auf die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen werden soll [Hornstein und Nürnberg 1985].

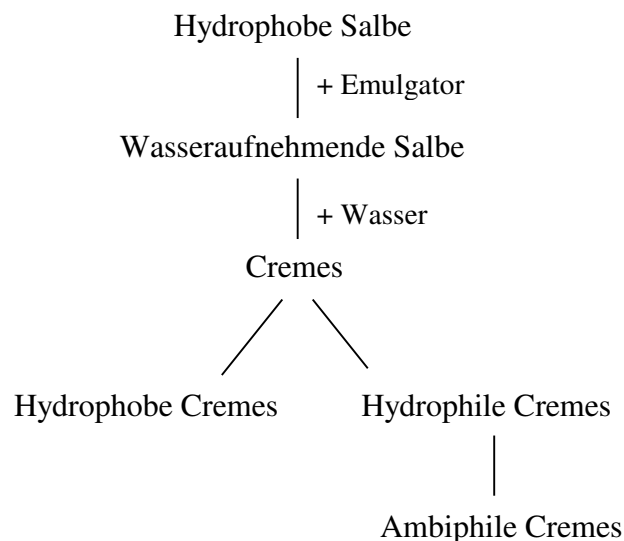


Abbildung 2.1-1 Auszug aus der Systematik zu halbfesten Zubereitungen

2.2 GRUNDKENNTNISSE ZUR RHEOLOGIE UND KOLLOIDCHEMIE

HALBFESTER EXTERNA

Salben und Creμες sind Systeme von komplizierter kolloidchemischer Natur. Ihr halbfester Zustand und plastisches Verhalten können auf eine Gelstruktur zurückgeführt werden. Dabei vernetzen sich die festen Komponenten über die

Ausbildung von Nebenvalenzkräften, wie z. B. van der Waalsschen Kräfte oder Wasserstoffbrückenbindungen, zu einem dreidimensionalen Netzwerk, in das die flüssigen Anteile kapillar aufgenommen werden. Es entsteht ein bikohärentes System. Der plastische Zustand dieser Nebenvalenzgele wird durch eine Fließgrenze charakterisiert. Sie sind bei Nicht-Einwirkung einer Scherkraft formstabil, beginnen aber im Bereich einer bestimmten Belastung zu fließen. Halbfeste Systeme sind also streichfähig. Dabei wird die dreidimensionale Gelstruktur abgebaut. Bei fortgesetzter Scherung nimmt die Viskosität des Systems weiter ab, bis alle Verknüpfungspunkte abgebaut sind und eine lineare Ausrichtung der Moleküle in der Scherzone erreicht ist. Die Zubereitung geht dabei vom elastischen in den flüssigen Zustand über. In Ruhestellung sind diese Gelsysteme im Allgemeinen in der Lage, ihre dreidimensionale Struktur wieder aufzubauen und sich wieder zu verfestigen [Führer und Parmentier 1973]. Man spricht in diesem Zusammenhang von Thixotropie.

2.2.1 GESCHICHTE ZUR AUFKLÄRUNG DES STRUKTURELLEN FEINBAUS VON CREMESYSTEMEN

Salben und Cremes spielen bereits seit der Antike eine wichtige Rolle in der Dermatologie. Über ihren physikalisch-chemischen Aufbau wusste man jedoch lange Zeit sehr wenig. Die wissenschaftliche Untersuchung der kolloidchemischen Strukturen gewann erst in neuerer Zeit zunehmend an Bedeutung [Müller-Goymann und Führer 1987]. Vor etwa 50 Jahren begann man, die Mikrostruktur von Cremes genauer zu erforschen. Dabei bediente man sich unterschiedlicher Untersuchungsverfahren. Die zunächst wichtigste Rolle spielte dabei die Rheologie. Für den halbfesten Zustand hatte man lange Zeit keine befriedigenden Erklärungen, bis Münzel, abgeleitet von rheologischen Erkenntnissen, die Theorie entwickelte, dass Salben als Gele aufzufassen sind. Er definierte halbfeste Arzneiformen ganz allgemein als „plastische Gele zur kutanen Applikation“ [Münzel 1953]. Bald darauf erkannte man – unter Zuhilfenahme zunächst viskosimetrischer und später auch oszillatorisch rheologischer Untersuchungen – den Einfluss der Emulgatoren auf die Ausbildung der

kohärenten Strukturen in Cremesystemen [Münzel und Bernais 1969; Talman und Rowan 1970; Barry und Eccleston 1973; Eccleston und Beattie 1988; Ceulemans *et al.* 1999]. In Anlehnung an diese Erkenntnisse versuchte man schließlich, Theorien zur O/W-Cremestruktur zu entwickeln. Barry [1971] beschrieb dabei als erster die aus Emulgator, Co-Emulgator und Wasser bestehenden flüssig kristallinen Gelstrukturen. Führer und Junginger zeigten später bei Untersuchungen an der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe ebenfalls auf, dass Emulgator und Co-Emulgator ein gemeinsames flüssigkristallines Mischkristallinat* ausbilden, welches das gesamte Cremesystem durchzieht und auf diese Weise stabilisiert [Junginger *et al.* 1979]. Der lamellarartige Aufbau des Gelgerüsts kann sogar lichtmikroskopisch im polarisierten Dunkelfeld beobachtet werden [Muckenschnabel 1983].

Große Wassermengen werden als Polyhydratwasser in die polaren Schichten des Gelgerüsts aufgenommen, wobei das Gelgerüst quillt und in einen gallertartigen Zustand übergeht [Junginger *et al.* 1979]. Der Einfluss des Wasseranteils auf die rheologischen Eigenschaften von Cremes wurde durch eine ungarische Arbeitsgruppe umfassend untersucht [Erős *et al.* 1980; Kedvessy *et al.* 1982; Taleb und Erős 1996]. Mit Hilfe von thermoanalytischen Verfahren konnten schließlich zwei Bindungsarten des Wassers unterschieden werden: festes interlamellar im Gelgerüst fixiertes Wasser sowie freies Bulkwasser [Junginger 1984; Eccleston 1986]. Gestützt werden konnten diese Erkenntnisse mit Hilfe röntgenkleinwinkeldiffraktometrischer [Führer *et al.* 1978; Junginger *et al.* 1979 und 1981] sowie (elektronen-)mikroskopischer Untersuchungen [Gstirner *et al.* 1969; Patel *et al.* 1985; Müller-Goymann und Führer 1987].

In neuerer Zeit wird verstärktes Augenmerk darauf gelegt, Emulgatorkombinationen zu optimieren [Gäspelin *et al.* 1998; Korhonen *et al.* 2000, 2001] oder aber Einflussgrößen auf die Freisetzung von Arzneistoffen aus den Grundlagen zu ermitteln [Laugel *et al.* 1998; Clément *et al.* 2000].

* Die in diesem Zusammenhang häufig verwendete Bezeichnung „Komplexemulgator“, ist in strengem Sinne falsch, da beide Emulgatoren keine Komplexe in einem stöchiometrischen Verhältnis bilden. Vielmehr liegen sie statistisch verteilt nebeneinander vor. Zu bevorzugen ist deshalb die Bezeichnung Mischemulgator.

2.2.2 DIE BEDEUTUNG DER STRUKTURAUFKLÄRUNG

Die Kenntnis der Mikrostruktur von Cremes ist von wesentlicher Bedeutung, um gezielt Systeme mit optimierten rheologischen sowie biopharmazeutischen Eigenschaften zu entwickeln. So kann direkt Einfluss auf die Viskosität oder das Freigabeverhalten von Wasser sowie inkorporierten Arzneistoffen genommen werden. Um Cremestrukturen zu beschreiben, bedient man sich vereinfachter, idealisierter Modellsysteme. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, dass sich die Mehrzahl der kolloid aufgebauten Externa nur sehr eingeschränkt durch diese Modellvorstellungen exakt beschreiben lassen [Führer 1981].

2.3 HYDROPHILE CREMESYSTEME

2.3.1 DIE MIKROSTRUKTUR DER HYDROPHILEN CREMES

2.3.1.1 O/W-Cremes mit ionogenen Emulgatoren

Am Beispiel der (Wasserhaltigen) Hydrophilen Salbe DAB 8 konnte 1979 gezeigt werden, dass der kolloidchemische Zustand von hydrophilen Cremes nicht der klassischen Emulsionsvorstellung des O/W-Typs entspricht [Junginger *et al.* 1979 a, b] (Abb. 2.3-1). Nach Junginger kristallisiert das Emulgatoremischung als hauptsächliche strukturgebende Komponente in zwei verschiedenen Gelgerüsten aus. Die Cetylstearylalkoholsulfate (O/W-Emulgator) bilden mit einem Teil des Cetylstearylalkohols (Co-Emulgator) ein Mischkristallinat aus, das aufgrund der starken Polarität seiner hydrophilen Gruppen zur interlamellaren Wassereinlagerung befähigt ist und stark quillt. Das Gelgerüst und die eingelagerte Wasserschicht werden gemeinsam als hydrophile Gelphase bezeichnet. Der überschüssige Cetylstearylalkohol erzeugt zusammen mit der Ölkomponekte die lipophile Gelphase. Beide zusammen bilden ein dreidimensionales kohärentes Gerüst. Die hydrophile Gelphase mit ihrem interlamellar fixierten Wasseranteil steht im Gleichgewicht mit dem

ungebundenen Bulkwasser. Sie bilden zusammen ein echtes Gel mit Bikohärenz. Die lipophile Gelphase ist in der Lage, die disperse Öl-Phase mechanisch zu immobilisieren.

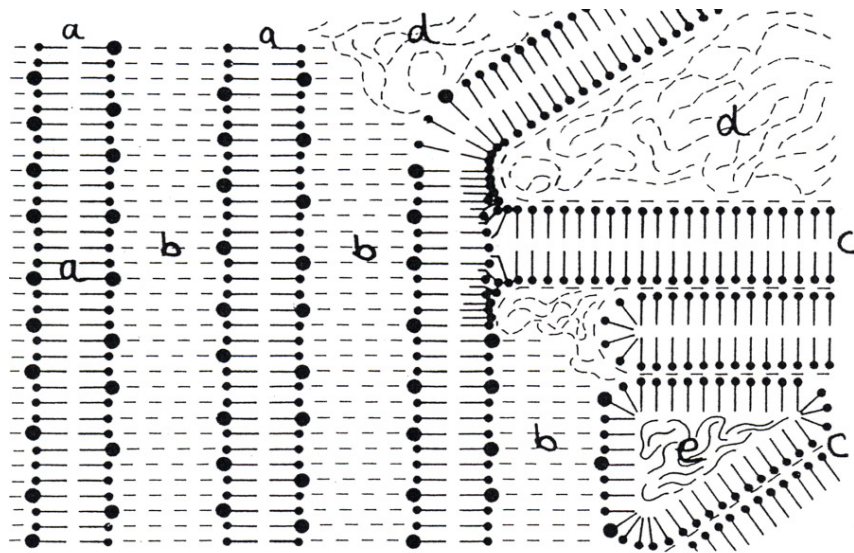


Abbildung 2.3-1 Modell einer O/W-Creme mit ionogenen Emulgatoren
(nach Junginger 1991)

- a* lamellares Mischkristallisat aus O/W-Emulgator und Co-Emulgator
- b* interlamellar fixiertes Wasser
- c* lipophile Gelphase
- d* Bulkwasserphase
- e* lipophile disperse Phase

Die Wasserhaltige Hydrophile Salbe stellt somit ein Vierphasensystem dar, bestehend aus der gequollenen hydrophilen Gelphase, der lipophilen Gelphase, der kohärenten wässrigen (äußeren) Phase und der dispersen lipophilen (inneren) Phase. Dass diese Modellvorstellung den tatsächlichen mikrostrukturellen Aufbau sehr genau beschreibt, konnte anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen bewiesen werden. Die Aufnahmen zeigen sehr eindrucksvoll die gequollenen Polyhydratschichten neben mechanisch eingeschlossenem Wasser und der mechanisch eingeschlossenen lipophilen dispersen Phase [Junginger *et al.* 1981].

Junginger entdeckte – basierend auf thermogravimetrischen Untersuchungen – dass ionische Systeme mit unterschiedlichem Gesamtwassergehalt stets ein konstantes Verhältnis von interlamellar fixiertem- zu Bulkwasser aufweisen. Nur ein Drittel der Gesamtwassermenge existiert als Bulkwasser, zwei Drittel sind interlamellar gebunden. Dieses Verhältnis wird selbst bei sehr hohem Gesamtwassergehalt (instabile Systeme) aufrechterhalten [Junginger 1984]. Kutz und Ten Haaf [1996] sprechen infolge thermoanalytischer Untersuchungen an der Hydrophilen Salbengrundlage jedoch davon, dass steigende Wassergehalte in einem weiten Konzentrationsbereich keinen Einfluss auf die Zusammensetzung der lipophilen Gelphase ausüben. Im Gegensatz dazu nimmt die hydrophile Gelphase stetig Wasser auf, bis sich nach der Überschreitung eines Grenzwertes die Gelstrukturen des Mischkristallisates auflösen. Häufig wird daher die Doppelschicht des lipophilen Semihydrates als vom Wassergehalt unabhängige Gelphase bezeichnet. Dem steht die vom Wassergehalt beeinflusste hydrophile Phase gegenüber [Kutz und Ten Haaf 1996]. Niemi und Laine [1991] beobachteten, dass in Cremes mit höheren Wassergehalten (ab etwa 50%) neben den bereits beschriebenen Wasserbindungsarten eine dritte auftreten kann, deren Bindungsstärke zwischen denjenigen des Bulk- und des Interlamellarwassers liegt. In diesem Fall liegt das Wasser im Verbund mit der lipophilen Gelphase vor und umgibt gemeinsam mit diesem die feindispers verteilten Öltröpfchen.

Cremes mit ionischen Emulgatoren haben diverse Nachteile. Sie weisen z. B. ein höheres Irritationspotential für die Haut auf als nichtionische Emulgatoren und zeigen mit ionischen Arzneistoffen häufig Interaktionen, die sich nicht selten in der Zerstörung des Cremesystems äußern.

2.3.1.2 O/W-Cremes mit nicht-ionogenen Emulgatoren

Als Beispiel sei an dieser Stelle die Nichtionische Hydrophile Creme (DAB 1999) genannt. Ihr Emulgatorsystem setzt sich aus Polysorbat 60 und Cetylstearylalkohol zusammen. Auch in diesem System bildet der O/W-Emulgator mit einem Teil des Co-Emulgators Cetylstearylalkohol ein Mischkristallisat aus, das in Abhängigkeit vom Wassergehalt des Gesamtsystems quillt (Abb. 2.3-2). Zusammen mit dem an die

Polyoxyethylenreste des Emulgators gebundenen Wasser bildet das Mischkristallinat die hydrophile Gelphase. Bis zu einem Wassergehalt von 25% quillt die hydrophile Gelphase zunehmend und lagert Wasser bevorzugt interlamellar ein. Wird der Gesamtwasseranteil weiter erhöht, so kommt es zu Aufweitung der interlamellaren Zwischenräume, bis die Polyoxyethylenreste des Emulgators bei einem Gesamtwassergehalt von über 60% den Kontakt zueinander verlieren und weiteres Wasser mechanisch als Bulkwasser eingelagert wird [Muckenschnabel 1983 und Junginger 1985]. Die maximale Kapazität für die interlamellare Einlagerung von Wasser wird von der Länge der Polyoxyethylenketten bestimmt [Junginger 1992]. Im Unterschied zu den ionischen Cremesystemen wird das Bulkwasser also nicht vom separaten Co-Emulgator-Kristallinat, sondern nur vom Mischkristallinat gebunden. Der Überschuss an Co-Emulgator bildet auch bei diesen Systemen die lipophile Gelphase aus, die lediglich die lipophile disperse Phase immobilisiert [Junginger 1991]. Somit stellen auch O/W-Cremes mit nicht-ionogenen Emulgatoren und geeigneten Co-Emulgatoren Vierphasensysteme dar, bestehend aus einer hydrophilen und einer lipophilen Gelphase, der Bulkwasserphase und der dispersen lipophilen (inneren) Phase.

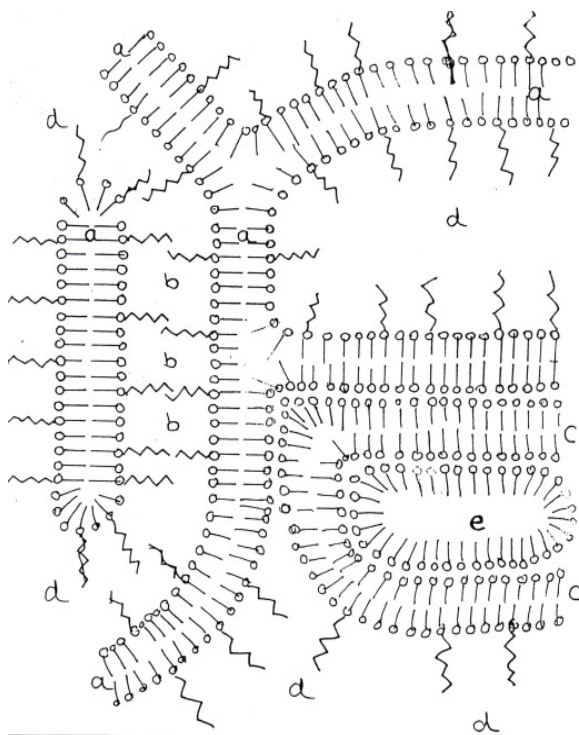


Abbildung 2.3-2

Modell einer O/W-Creme mit nicht-ionogenen Emulgatoren (nach Junginger 1991)

- a lamellares Mischkristallinat aus O/W-Emulgator und Co-Emulgator
- b interlamellar fixiertes Wasser
- c lipophile Gelphase
- d Bulkwasserphase
- e lipophile disperse Phase

2.3.2 AUSWIRKUNGEN UNTERSCHIEDLICHER WASSERBINDUNGSARTEN AUF DIE FREISETZUNG

Das Verhältnis von interlamellar fixiertem Wasser zu Bulkwasser hat entscheidenden Einfluss auf den Effekt der Zubereitung auf der Haut. Nur der freie Wasseranteil steht bei der Applikation der Creme sofort für die Hydratation der Haut sowie zur Verdunstung und damit zur Kühlung zur Verfügung. Auch die Arzneistoffliberation erfolgt beschleunigt. Je mehr Wasser als Bulkwasser vorliegt, desto ausgeprägter sind diese Effekte. Weniger fest gebundenes Wasser wirkt als Enhancer für in der Wasserphase gelöste Arzneistoffe [Niemi und Laine 1991]. Auf der anderen Seite übt das interlamellar gebundene Wasser, das nur langsam freigegeben wird, einen Depoteffekt auf die Haut aus. Die Freisetzung inkorporierter Arzneistoffe erfolgt verzögert [Junginger 1991]. Das Verhältnis von freiem- zu interlamellar fixiertem Wasser kann somit als Qualitätskriterium für O/W-Cremes herangezogen werden.

Niemi *et al.* [1989] beobachteten, dass die Arzneistoffliberation aus ionischen O/W-Systemen mit Wassergehalten bis 60% verlangsamt stattfindet. Steigt jedoch der Wassergehalt weiter an, erfolgt die Arzneistofffreigabe beschleunigt [Kedvessy *et al.* 1982]. Diese Erkenntnis untermauert nicht die Vorstellungen Jungingers (Kap. 2.3.1.1), nach denen das Verhältnis von fixiertem zu freiem Wasser stets konstant bleibt. Die Freisetzung müsste hiernach vom Wassergehalt unabhängig erfolgen. Kutz` und Haafs Erkenntnisse (Kap. 2.3.1.1) hingegen, nach denen es mit ansteigenden Wassergehalten zu einer stetigen Aufweitung des lamellaren hydrophilen Emulgatorschichtsystems kommt, können diesen Freisetzungsverlauf erklären, denn mit zunehmendem Aufquellen der hydrophilen Gelphase ist ab einem bestimmten Quellungsgrad mit zunehmender Abnahme der Bindung des Wassers und daher mit einer beschleunigten Arzneistoffliberation zu rechnen.

Im Rahmen seiner Untersuchungen an der Wasserhaltigen Nichtionischen Hydrophilen Salbe DAC machte Junginger die Beobachtung, dass die Wirkstofffreigabe eines wasserlöslichen Modellarzneistoffes bei Wasserkonzentrationen niedriger als 20% stets unterhalb des theoretisch zu erwartenden Wertes liegt. Damit untermauerte er seine Vorstellung, dass ein Großteil der Wassermenge unterhalb dieser Grenzkonzen-

tration von den Polyoxyethylengruppen des Emulgators gebunden wird. Die Freigabe des in der Wasserphase gelösten Arzneistoffes erfolgt somit verzögert [Junginger und Bodde 1985].

2.3.3 WIRKUNGSWEISE HYDROPHILER CREMES UND IHRE ANWENDUNG

Hydrophile Cremesysteme stellen die bedeutendsten Vehikel im Bereich der dermalen Applikation dar. Sie dringen leicht in die Haut ein, was für inkorporierte Arzneistoffe eine hohe Bioverfügbarkeit bedeutet [Junginger 1991]. Wie bereits diskutiert, zeichnet sie eine ausgeprägte Kühlwirkung aus, was einen gewissen austrocknenden Effekt nach sich zieht. Einsatzgebiete sind indifferente bis fettige Hautzustände.

2.4 HYDROPHOBE CREMESYSTEME

2.4.1 DIE MIKROSTRUKTUR DER HYDROPHOBEN CREMES

Nach der Definition der Ph. Eur. ist bei hydrophoben Cremes (W/O-Cremes) die äußere Phase lipophil. Das Wasser liegt in diesem System in Form hochdispers verteilter Tröpfchen vor (Abb. 2.4-1). In Übereinstimmung mit der IUPAC-Definition ist das System als Emulsion anzusehen. Ein kohärentes Assoziatgerüst mit geordneten Strukturen kann ausgeschlossen werden. Rillmann [2000] konnte anhand einer vereinfachten W/O-Modellrezeptur mittels Röntgenkleinwinkelstreuung die Bildung inverser Mizellen nachweisen. Bei diesen Assoziaten handelt es sich um isolierte Partikel, die nur geringe Wechselwirkung untereinander aufweisen. Müller-Goymann und Führer beschrieben 1982 nach Untersuchungen an cholesterolhaltigen Zubereitungen die Beteiligung einer flüssigkristallinen Mesophase vom lamellaren Typ (bestehend aus den Emulgatoren) am strukturellen Aufbau der inneren Phase. Im Rahmen elektronenmikroskopischer Untersuchungen stellten sich die flüssig-

kristallinen Strukturen in Form sphärischer Partikel mit konzentrischer Schichtung dar [Müller-Goymann und Führer 1982]. Bewährt hat sich, wie bei den O/W-Cremesystemen, die Anwendung von Mischemulgatoren, da diese die Fluidität in der Grenzschicht beträchtlich erhöhen, ohne dabei die Stabilität (Elastizität) des Grenzflächenfilmes zu beeinträchtigen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass der Mischemulgator im flüssigkristallinen Zustand vorliegt und die Emulgatormoleküle nicht separat auskristallisieren. Bezüglich der maximalen Wasseraufnahmefähigkeit haben sich nämlich diejenigen Systeme als optimal erwiesen, die möglichst geringe kristalline Anteile enthalten. Liegen die Tenside gelöst vor, kann das Wasser gut in die Salbe eingearbeitet werden. Übersteigt jedoch die Konzentration der Tensidmischung die Sättigungskonzentration, kommt es zur Rekristallisation, und die Wasseraufnahmefähigkeit sinkt erheblich. Wachsende Kristalle lassen die Grenzflächen an Tensiden verarmen, was zu einem rapiden Abfall der Wasserzahl führt. [Müller-Goymann und Führer 1987; Junginger 1991].

Ziel ist es heutzutage, W/O-Cremes mit hohem Wassergehalt (bis 60%) zu entwickeln. Als Beispiel seien hier die Hydrophobe Basiscreme (DAC) und die Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe (DAB 1999) erwähnt [Gloor 2004]. Als strukturgebende Komponenten fungieren nicht, wie bei den O/W-Cremes, die Mischemulgatoren, sondern höhermolekulare feste Bestandteile der lipophilen Gelphase (Vaselin oder hochschmelzende Fette oder Wachse). Sie bilden dreidimensionale, oft kristalline Strukturen aus, an welche die flüssigen lipophilen Bestandteile durch Lyosorption gebunden sind [Müller-Goymann und Führer 1987].

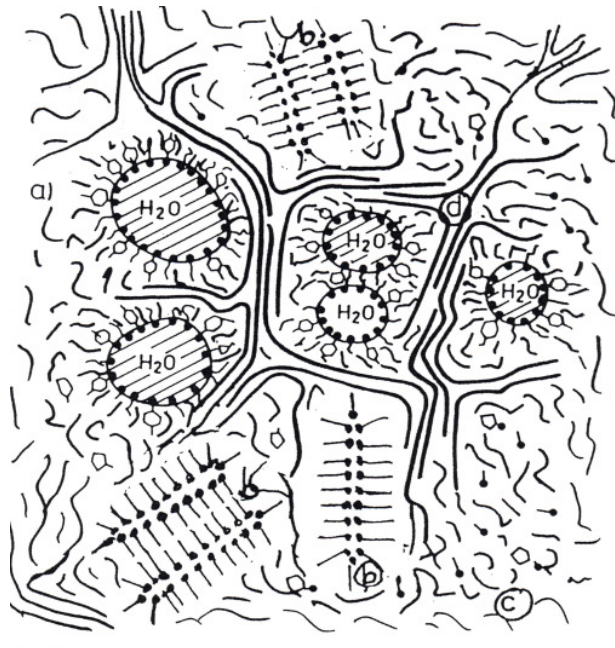


Abbildung 2.4-1

Schematische Darstellung der Gelstrukturen bei W/O-Cremes (nach Junginger 1991)

- a dispergierte Wassertröpfchen mit Emulgatorfilm
- b auskristallisierten Überschuss des Emulgators
- c flüssige lipophile Komponente
- d Gerüstkomponente der Grundlage

2.4.2 WIRKUNGSWEISE HYDROPHOBER CREMES UND IHRE ANWENDUNG

Hydrophobe Cremes werden zur Therapie der sebstatischen, trockenen Haut sowie als Hautschutzsalben eingesetzt. Der auf der Haut liegende bzw. zum Teil in die oberen Schichten des *Stratum corneum* penetrierende Fettfilm kehrt die Strömungsrichtung der Hautfeuchtigkeit nach innen. Bei der Applikation der Creme wird zusätzlich das dispergierte Wasser an die Haut abgegeben. W/O-Cremes stärken somit durch Hydratationsverbesserung der Hornschicht die Barrierefunktion des *Stratum corneum*. Auf diese Weise wird der transepidermale Wasserverlust vermindert [Gloor *et al.* 2003]. Über das inkorporierte Wasser entstehen Poren, die jedoch – im Gegensatz zu wasserfreien Salben – einen zu starken Wärmestau in der Haut verhindern können.

2.5 PERMEATIONSWEGE FÜR ARZNEISTOFFE DURCH DAS *STRATUM CORNEUM*

Wirkstoffe, die auf der Haut appliziert werden, sollen entweder dermal (lokal in der Haut) oder transdermal (systemisch) wirken. Das *Stratum corneum* stellt die Hauptbarriere für die transdermale Aufnahme topisch applizierter Arzneistoffe dar. Diese überwinden das *Stratum corneum* dabei durch passive Diffusion entlang eines Konzentrationsgefälles. Die Diffusion erfolgt entweder transzellulär (abwechselnd durch die Korneozyten und die multilamellare Lipidmatrix) oder nur interzellulär (durch die Lipidmatrix unter Umgehung der Korneozyten (Abb. 2.5-1)). Für Arzneistoffe ist die interzelluläre Route von größerer Bedeutung. Da die Hautanhangsgebilde wie z. B. Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen beim Menschen nur etwa 0,1% der Hautoberfläche ausmachen, wird der transfollikulären bzw. transglandulären Arzneistoffpermeation nur sehr geringe Bedeutung beigemessen. Sie scheint nur eine gewisse Rolle bei der Aufnahme von großen polaren oder ionischen Molekülen zu spielen. Innerhalb der Lipidlamellen kann die Diffusion, in Abhängigkeit von den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes, entweder durch die polaren Regionen entlang der hydrophilen Kopfgruppen oder durch die lipophilen Bereiche des Bilayers stattfinden. Dabei spielen zum einen die Molekülgröße und das chemische Potenzial des Arzneistoffes sowie zum anderen der Verteilungskoeffizient zwischen den Grenzphasen eine Rolle. Nach Überwindung des *Stratum corneum* diffundiert der Arzneistoff durch die lebenden Schichten der Epidermis und erreicht in der Dermis das Gefäßsystem, wo durch den Abtransport mit dem Blut der Konzentrationsgradient (perfect sink-Bedingungen) aufrechterhalten wird [Glombitza 2001].

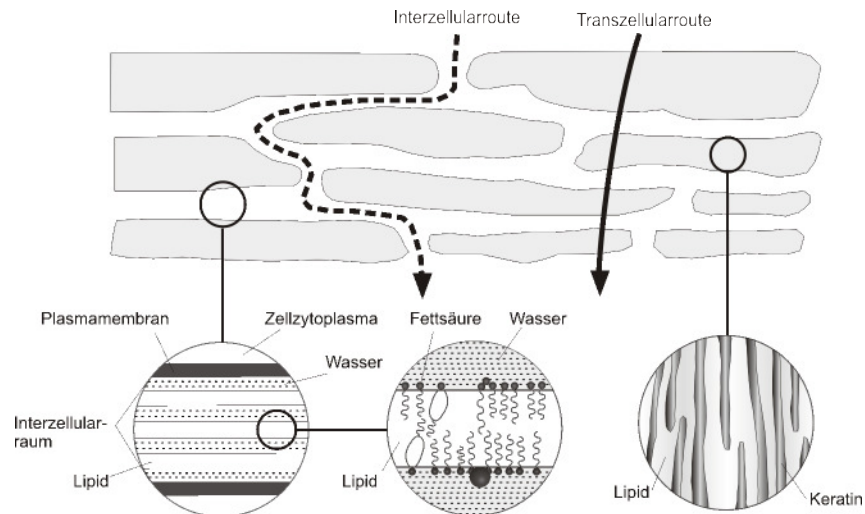


Abbildung 2.5-1 Permeationswege durch das Stratum corneum

2.5.1 *IN VITRO*-HAUTPERMEATIONSSTUDIEN (TRANSDERMAL DRUG DELIVERY)

Bioverfügbarkeitsstudien von topischen Formulierungen beginnen stets mit *in vitro*-Tests. Diese stellen eine gute Basis für ein Vorscreening zum *in vivo*-Freisetzungsverhalten dar [Csóka *et al.* 2005]. Bei der Durchführung von Permeationsuntersuchungen wird das Gewebe vereinfacht als isotrope Membran betrachtet, durch die ein gelöster Arzneistoff passiv diffundiert. Treibende Kraft für die Diffusion ist ein Konzentrationsgradient, der die Stärke des Diffusionsflusses, d. h. die Stoffmenge pro Zeit, die durch eine bestimmte Flächeneinheit diffundiert, in einem System bestimmt. Der Stofftransport ist dem Konzentrationsgradienten entgegengesetzt und wird mathematisch durch die Fickschen Diffusionsgesetze beschrieben. Voraussetzung ist das Aufrechterhalten von perfect sink-Bedingungen im Laufe des gesamten Versuches.

Zur Bestimmung des Permeationsprofils wird die kumulativ zu einem bestimmten Zeitpunkt permeierte Arzneistoffmenge pro Flächeneinheit gegen die Zeit aufgetragen [Glombitza 2001]. Erwartet wird eine Freisetzungskinetik nullter Ordnung. Für die *in vitro*-Permeationsstudien wird exzidierte humane oder animale Vollhaut [Dreher *et al.* 1996 und Dreher *et al.* 1997] oder, da es die hauptsächliche Barriere für die

Wirkstoffpermeation darstellt, exzidiertes *Stratum corneum* verwendet [Kligman und Christophers 1963; Glombitza 2001]. Da es jedoch nahezu unmöglich erscheint, im Zuge der Präparation ausreichend große porenfreie Hautfragmente zu erhalten, wurde im Rahmen dieser Arbeit exzidierte Vollhaut herangezogen. Das durch die Haarbälge perforierte *Stratum corneum* allein würde im Zuge dieser Untersuchungen keine zuverlässige Barrierefunktion mehr ausüben. Als *in vitro*-Modell für humane Hautpermeation wurde Schweinehaut aus der Region hinter dem Ohr verwendet. Sie hat vergleichbare histologische und physiologische Eigenschaften wie Humanhaut. So ähneln sich Dicke und Morphologie der Epidermis, die Haardichte, und die Lipidzusammensetzung in großem Maße [Dick und Scott 1992]. Nach Dick und Scott besteht für hydrophile Arzneistoffe eine gute Korrelation zwischen den *in vivo*-Humanhaut- und den *in vitro*-Schweinehaut-Permeationsstudien. Schlechter fallen hingegen die Korrelationen für lipophile Stoffe aus. In neuerer Zeit werden für Freisetzungsstudien aus halbfesten Zubereitungen auch vermehrt Hautpräparate aus Zellkulturen [Netzloff *et al.* 2005] herangezogen. Um den Aufbau der Hautbarriere in der Hornschicht weitgehend zu simulieren, können auch spezielle doppelschichtige Filter herangezogen oder Celluloseacetat- bzw. -nitratfilter (Porendurchmesser 0,1µm) mit lipophilen Substanzen getränkt werden. Getränkte Celluloseacetat-Membranen wurden bereits von zahlreichen Autoren verwendet. So führten z. B. Csóka *et al.* [2005] Versuche mit Isopropylmyristat durch. Darüber hinaus kamen auch Silikonmembranen als Permeationsbarrieren zur Anwendung [Cross 2001 und Dias 2001]. Derartige Systeme können jedoch nur ungenügend die Situation bei der Applikation einer topischen Arzneiform auf der Haut simulieren; sie lassen die Barrierewirkung des *Stratum corneum* völlig außer acht, die jedoch die wichtigste Rolle bei der Wirkung topischer Arzneiformen in der lebenden Epidermis spielt.

2.5.2 *IN VIVO*-HAUTPENETRATIONSSTUDIEN (DERMAL DRUG DELIVERY)

Das *Stratum Corneum* fungiert nicht nur als Haupt-Penetrationsbarriere für Arzneistoffe, sondern stellt ebenso ein Reservoir für topisch applizierte Substanzen dar. Rougier *et al.* [1983] beschrieben einen engen Zusammenhang zwischen dem Reservoir-Effekt der Hornschicht und der transdermalen Absorption von Substanzen. Ein schwacher Reservoir-Effekt bedingt eine geringe Arzneistoffpenetration und folglich eine ausgeprägte Barrierefunktion. Im Gegenzug dazu zieht eine starke Reservoir-Kapazität eine verstärkte Arzneistoffpenetration und demnach eine stark eingeschränkte Barrierefunktion für Stoffe nach sich. Für die Untersuchung des Reservoir-Effektes des *Stratum corneum* wird u. a. die Tape-Stripping-Technik angewandt [Wiechers *et al.* 1989; Coderch *et al.* 1996; Pellett *et al.* 1997; Tsai *et al.* 1999]. Auf diesem Wege können für Arzneistoffe verlässliche quantitative, prospektive Einschätzungen bezüglich ihrer *in vivo*-Hautpenetration getroffen werden [Coderch *et al.* 1996]. Darüber hinaus kommen auch das Saarbrücken-Penetrationsmodell [Wagner *et al.* 2000 und 2001] sowie die Haut-Mikrodialyse [Murakami *et al.* 1998] zum Einsatz.

2.5.3 ARZNEISTOFFFREISETZUNG AUS UNTERSCHIEDLICHEN CREMEGRUNDLAGEN

Diverse Autoren beschrieben bereits die Unterschiede lipophiler und hydrophiler Cremegrundlagen bezüglich ihrer Wirkstofffreisetzung über die Haut. So konnte Wagner [2004] beim Vergleich der Wollwachsalkoholsalbe mit einem Polyacrylatgel zeigen, dass die Arzneistoffliberation aus dem hydrophilen System und die Penetration durch die Haut vollständiger erfolgt als unter Verwendung einer lipophilen Salbengrundlage. Das Einarbeiten von Wasser in die lipophile Grundlage führt zwar infolge Hydratation der Hornschicht [Gloor *et al.* 2003] zu einer Verbesserung der Penetration, allerdings wird die Freisetzungsrates der hydrophilen Grundlage nicht erreicht [Wagner 2004]. In Übereinstimmung dazu hatten Murakami *et al.* bereits 1998

für reine Kohlenwasserstoffgrundlagen, Absorptionsbasen und W/O-Cremes in der genannten Reihenfolge deutlich steigende Freisetzungsraten, also eine umgekehrte Proportionalität zur Lipophilie der Grundlage, ermittelt. Am Beispiel des Modellarzneistoffes Diclofenac-Natrium konnte im Rahmen von *in vitro*-Freisetzungstests durch Stozkowska [2002] eine lineare Abhängigkeit der Permeationsrate zur Hydrophilie der Grundlage festgestellt werden. So setzte ein Hydrogel deutlich schneller als eine O/W-Creme und diese wiederum schneller als eine W/O-Creme frei.

3 VERWENDETE SALBENROHSTOFFE

3.1 EINLEITUNG

Im Rahmen der Entwicklung von halbfesten Systemen werden an das Produkt strenge Anforderungen gestellt. So muss die physikalische und chemische Stabilität der Zubereitung gewährleistet sein [Junginger 1991]. Weiterhin sollte die Creme ein gutes Carriersystem für Arzneistoffe darstellen und darf nicht hautreizend sein.

3.2 DIE HYDROPHILE PHASE

Als Feuchthaltemittel wird der Wasserphase in O/W-Cremes häufig Glycerol (Ph.Eur 5.0) zugesetzt. Feuchthaltemittel sollen das Austrocknen der Haut verhindern. Es ist umstritten, ob diese Stoffe diesen Effekt auch wirklich erzeugen oder im Gegenteil eher austrocknend auf die Haut wirken.

Es wird jedoch angenommen, dass Glycerol die Struktur der Hautlipide dahingehend verändert, dass der transepidermale Wasserverlust reduziert wird und infolge dessen eine Befeuchtung der Haut von innen heraus erfolgt [Junginger 1991]. Der Zusatz von Glycerol zu O/W-Cremes ist sinnvoll, da es – ähnlich wie Urea pura – die Zerstörung der Barrierefunktion nach dem Waschen z. T. wieder beseitigt. Ein Glycerolzusatz zu einer W/O-Creme ist nicht erforderlich, da derartige Systeme *per se* schon eine Verbesserung der Hydratation der Hornschicht und der Barrierefunktion nach sich ziehen [Gloor 2004].

3.3 DIE LIPOPHILE PHASE

3.3.1 ÖLE

Bei der Auswahl der Ölkomponenten muss darauf geachtet werden, dass sie ausreichende Spreiteigenschaften aufweisen und als Enhancer für eventuell vorhandene Arzneistoffe wirken können.

3.3.1.1 Halbsynthetische Fette und Öle

Halbsynthetische Triglyceride finden in neuerer Zeit verstärkte Verwendung in Salbengrundlagen. Es handelt sich hierbei um Triglyceridgemische aus gehärteten (gesättigten), unverzweigten Fettsäuren pflanzlichen Ursprungs (Kokos- und Palmkernfett). Sie werden mit Hilfe des Veresterungs- oder Umesterungsverfahrens hergestellt. Das Fettsäurespektrum bestimmt dabei die Konsistenz der Substanz. Hinsichtlich der Oxidationsstabilität und Produktgleichmäßigkeit sind halbsynthetische Triglyceride natürlichen Fetten und Ölen überlegen. Gegenüber Wirkstoffen verhalten sie sich chemisch neutral. Als Salbengrundlage eignen sie sich besonders gut, weil der Haut ein ihr verwandtes Fett angeboten wird; damit verbunden ist auch die ausgezeichnete Hautverträglichkeit [SASOL 2002a, b].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mittelkettige Triglyceride und verschiedene Hartfette verwendet. Mittelkettige Triglyceride (Neutralöl, Miglyol[®] 812) (Ph.Eur 5.0) setzen sich zusammen aus den reinen Triglyceriden der Capryl- und Caprinsäure [SASOL 2002a]. Gegenüber nativen Ölen zeichnen sie sich durch ein besseres Spreitvermögen aus [Hüttinger 1982]. Softisan[®] 154 und Suppocire[®] CM sind im Ph. Eur 5.0 als „Hartfett“ monographiert. Es setzt sich zusammen aus reinen Triglyceriden mit Fettsäurekettenlängen von C₈ bis C₁₈ (Tab. 3.3-1). Die Hartfette wurden – wie auch Cera alba – im Rahmen der Rezeptentwicklung einer W/O-Creme als viskositätserhöhende Zusätze eingesetzt.

Tabelle 3.3-1 Fettsäureverteilung [%] der verwendeten Hartfett-Typen (Firmeninformation)

	C₈	C₁₀	C₁₂	C₁₄	C₁₆	C₁₈
Softisan [®] 154	–	–	<2	<3	48	48
Suppocire [®] CM	3	3	43	14	10	27

Triglyceride sind Bestandteil der im Tränenfilm enthaltenen Lipide. Tests auf Haut- und Schleimhautverträglichkeit ergaben sehr gute Ergebnisse: Der primäre Hautverträglichkeitstest (Draize-Skin-Test) ergab ein Irritationspotential von „Null“, der Sensibilisierungstest bescheinigte keine Kontaktallergenität und im Draize-Eye-Test wurde keine Reizung der Hornhaut und der Iris beobachtet [SASOL 2002a]. Somit ist eine eventuell spätere oculare Anwendung von Miglyol[®] 812 als unbedenklich einzustufen. Triglyceride werden heute bereits in Fertigarzneimitteln zur Anwendung am Auge (z. B. Liposic[®]) eingesetzt [Scheuerle und Kruse 2004].

3.3.1.2 Native Öle

Als natives Öl kam Avocadoöl zum Einsatz. Es gehört zu den nicht-trocknenden Ölen und vermittelt ein angenehmes Hautgefühl. Nicht-trocknende Öle zeichnen sich in der Regel durch höhermolekulare Fettbestandteile aus, die aufgrund ihrer mangelhaften Spreitfähigkeiten positive sensitive Eigenschaften nach sich ziehen. Demgegenüber bewirken Öle mit kurzkettigen Fettsäuren (z. B. Neutralöl) aufgrund ihrer hohen Affinität zur Hautoberfläche und hervorragenden Spreiteigenschaften ein unangenehm trockenes Hautgefühl (trocknende Öle). Avocadoöl ist leicht über die Haut absorbierbar, zeichnet sich jedoch durch mangelhafte Enhancereigenschaften aus. Eine Kombination mit Neutralöl ist aufgrund seiner erheblich besseren penetrationsfördernden Wirkung (Kap. 3.3.1.3) deshalb ungeachtet der obigen Ausführungen dennoch empfehlenswert.

3.3.1.3 Wirkungsweise von Spreitern

Ein wichtiges Kriterium für die sensorischen Eigenschaften einer Creme sind ihre Spreiteigenschaften. Ein ausgewogenes Spreiten der Zubereitung ist ein wesentliches Kriterium für eine gleichmäßige und homogene Verteilung der eingesetzten Wirkstoffe auf der Haut. Kosmetische Öle werden in langsam-, mittel- und schnell spreitende Öle unterteilt: Wird eine Creme ausschließlich auf Basis schnell spreitender Öle formuliert, so wird zwar sehr rasch das gewünschte Gefühl der Hautglätte erzielt, der Effekt hält jedoch nicht lange an und fällt nach kurzer Zeit auf das ursprüngliche Niveau ab. Demgegenüber führen langsam spreitende Öle zu einem weniger stark ausgeprägten Glättegefühl, das aber über einen langen Zeitraum praktisch unverändert bleibt. Idealerweise sollten langsam und schnell spreitende Öle zu einer Spreitkaskade kombiniert werden. So werden zuverlässig Lücken im Glättegefühl vermieden [Kawa *et al.* 1999; Ansmann *et al.* 1994]. Die Spreitung auf der Haut ist alleine von der Oberflächenspannung der Substanz abhängig. Mittelkettige Triglyceride z. B. haben eine niedrige Oberflächenspannung und zeigen ein ideales Spreitverhalten auf sowie ein gutes Einziehvermögen in die Haut. Sie besitzen vergleichbar spreitende Eigenschaften wie die häufig verwendeten Wachsester Isopropylmyristat und Isopropylpalmitat. Die Kombination von Avocadoöl mit Miglyol® 812 ergibt eine Spreitkaskade, die ein schnell einsetzendes und lang anhaltendes Glättegefühl auf der Haut bewirkt.

3.3.1.4 Mechanismus der Permeationsförderung durch lipophile Enhancer

Der Einsatz von Enhancern hat große Bedeutung für die transdermale Anwendung von Arzneistoffen, die das *Stratum corneum* nicht oder nur in geringem Maße penetrieren können. Lipophile Enhancer interagieren mit den lipophilen Resten der Lipide des *Stratum corneum*. Die Packungsordnung der Lipidschichten wird gestört (Fluidisierung) und die Diffusion unpolarer Moleküle in die Haut auf diese Weise gefördert [Glombitza 2001]. Hüttinger [1982] beschrieb diesen Effekt am Beispiel der mittelkettigen Triglyceride als sogenannte „Gleitschienenwirkung“; ein Vorgang, der

bei der Verwendung von pflanzlichen Ölen nur mit einem erheblich retardierten Effekt stattfindet [Hüttinger, 1982].

3.4 DAS EMULGATORSYSTEM

Um der Anforderung nachzukommen, Cremes hauptsächlich auf Glyceridbasis zu entwickeln, wurde bei der Wahl der Emulgatoren auf die Substanzklasse der Partialglyceride zurückgegriffen. Es kamen ausschließlich nicht-ionische Emulgatoren zum Einsatz, da sie weniger Inkompatibilitäten mit Wirk- und Hilfsstoffen [Eccleston 1986] und in geringerem Umfang Hautunverträglichkeiten nach sich ziehen als ionische Emulgatoren [Junginger 1991].

3.4.1 EMULGATOREN

3.4.1.1 W/O-Emulgatoren auf Glyceridbasis

Imwitor[®] 780K (Isostearyldiglycerylsuccinate) ist ein nichtionogener W/O-Emulgator (HLB-Wert ca. 3,7). Er eignet sich besonders für Zubereitungen, die hochpolare Öle als äußere Phase beinhalten. Außerdem ist mit ihm die Herstellung von W/O-Emulsionen mit hohen Wasseranteilen möglich. Die toxikologischen Untersuchungen auf der Haut (Draize-Skin-Test und Human Patch-Test) bescheinigten keine Reizwirkung. Der Draize-Eye-Test ergab keine entzündlichen Reaktionen am Auge [SASOL 2002c].

Das nicht-ionogene Imwitor[®] 600 (Polyglyceryl-3-polyricinoleat) ist geeignet für alle Formen von W/O-Emulsionen und ermöglicht im Unterschied zu vielen anderen W/O-Emulgatoren dünnflüssige Konsistenzen ohne Stabilitätsprobleme. Auch eine Kaltemulgierung ist laut Herstellerangabe ohne Probleme möglich. Polyglycerin-Derivate gelten allgemein als besonders verträglich [Kutz *et al.* 1997]. Im Epikutantest

an hautgesunden und hautempfindlichen Probanden sowie Atopikern konnte keine Irritation oder Kontaktallergie ermittelt werden [SASOL 2002d].

3.4.1.2 O/W-Emulgatoren auf Glyceridbasis

Für die O/W-Creme wurde als Emulgator Macrogol-20-glycerolmonostearat (Ph.Eur 5.0) (Tagat[®] S2). Dieser nichtionische Emulgator weist einem HLB-Wert von ca. 15 auf. Obwohl bei der Synthese von ethylenoxidhaltigen Emulgatoren häufig 1,4-Dioxan nachgewiesen werden kann, welches im Verdacht steht cancerogen zu wirken [Kutz *et al.* 1997], kommt dieser Emulgator in kosmetischen und pharmazeutischen Produkten, wie z. B. in der Basiscreme nach DAC sehr häufig und in großen Mengen zum Einsatz. In Abhängigkeit von der PEG-Kettenlänge kann die Art der Wasserbindung (Verhältnis gebundenes- zu Bulkwasser) in weiten Grenzen variiert werden [Junginger 1991].

3.4.2 CO-EMULGATOREN IN O/W-CREMES

Als Co-Emulgatoren kamen Cetylstearylalkohol und Glycerolmonostearat zum Einsatz. Die gemeinsame Verwendung von Cetylstearylalcolol (Ph.Eur 5.0) (Lanette[®] O) und einem O/W-Emulgator führt zur Ausbildung stabiler Cremesysteme. Demgegenüber kommt es in Cremes, bei denen Cetyl- (Ph.Eur 5.0) (Lanette[®] C) oder Stearylalkohol (Ph.Eur 5.0) (Lanette[®] 18) als Co-Emulgatoren eingesetzt werden, innerhalb einer Lagerzeit von 24 Stunden zu Instabilitäten im Gelgerüst [Eccleston 1982 und 1985]. Glycerolmonostearat (Ph.Eur 5.0) (Imwitor[®] 900) ist ein Partialester der natürlichen Fettsäuren Stearin- und Palmitinsäure mit Glycerin (Tab. 3.4-1).

Tabelle 3.4-1 Zusammensetzung [%] Imwitor[®] 900 [SASOL 2002c]

Monoglyceride	Diglyceride	Triglyceride
40-55	30-45	5-15

3.4.3 KONSISTENZGEBER IN W/O-CREMES

Als viskositätserhöhende Zusätze kamen verschiedene Hartfette (Ph.Eur 5.0) (Kap. 3.3.1.1) sowie Cera alba (Ph.Eur 5.0) zum Einsatz. Cera alba tritt in der metastabilen Modifikation II (Kristallisation bei 53,7°C) und der stabilen Modifikation I (Kristallisation bei 63,1°C) auf (Abb. 3.4-1).

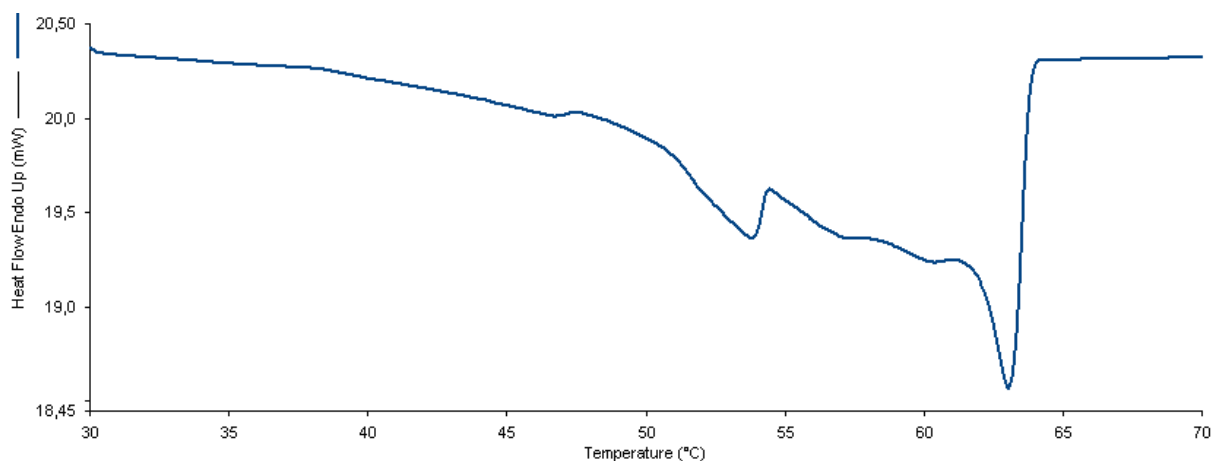


Abbildung 3.4-1 DSC-Kristallisationsprofil von Cera alba

3.5 DAS POLYMORPHE VERHALTEN VON KONSISTENZGEBERN

Fette, Fettsäuren, Fettalkohole und Partialglycerylfettsäureester zeigen polymorphes Verhalten [Junginger *et al.* 1979]. Bedingt durch dieses Phänomen kommt es im Zuge der Lagerung zu Nachhärtungsphänomenen. Im Folgenden sollen diese am Beispiel der Fette näher erläutert werden: Lässt man die Schmelze rasch unterkühlen („Schockkühlung“), so bildet sich zunächst die sehr kurzlebige instabile α -Modifikation aus. Sie ist gekennzeichnet durch hexagonale Symmetrie und wandelt sich unverzüglich in die β' -Modifikation mit orthorhombischer Symmetrie um. Diese und die sich anschließende trikline β_2 -Modifikation sind metastabil und weisen erhebliche Gitterdefekte auf. Bei halbsynthetischen Fettgrundlagen (Glycerid-

mischungen) werden bedingt durch die unterschiedlichen Kettenlängen der beteiligten Fettsäuren herausragend lange Fettsäureketten innerhalb der Triglyceride gestaucht (Kinkenbildung); es kommt zu Gitterstörungen und folglich zu Kristallfehlbildungen. Man spricht in diesem Zusammenhang von der „Defekt-Theorie“ [Precht und Greiff 1978; Hassan 1988]. Die β_2 -Modifikation wandelt sich abschließend vollständig in die thermodynamisch stabile β_1 -Form um. Diese besitzt einen höheren Grad kristalliner Ordnung und weist folglich – im Vergleich zu den thermodynamisch instabilen, ungeordneten Kristallmodifikationen – einen um ca. 2 bis 4°C erhöhten Schmelzpunkt auf. Hohe Temperaturen wirken sich beschleunigend auf den Modifikationswechsel aus [Thoma *et al.* 1982; Thoma und Serno 1983]. Während einsäurige Triglyceride relativ schnell (30-45 min) in die für sie typische stabile β -Modifikation übergehen, erfolgt die Umwandlung der gemischtsäurigen Triglyceriden in die β_1 -Modifikation infolge der großen Zahl von Gitterdefekten erst nach erheblich längerer Zeit. Die Lebensdauer der β' -Formen kann hier mehrere Monate (Lagerung bei Raumtemperatur) bis Jahre (Kühlagerung) betragen. Die Umwandlung von β' nach β_1 wird für die Nachhärtungserscheinungen verantwortlich gemacht [Thoma *et al.* 1982 und 1983; Hermsdorf 1987; Müller 1986]. Die polymorphe Umwandlung von langkettigen Triglyceriden ist meistens monotrop [Hassan 1988]. Erst durch erneutes Aufschmelzen kann der „frische“ ursprüngliche Zustand wieder hergestellt werden.

Es wurden verschiedene Wege beschritten, um das Phänomen der polymorphen Modifikationsänderungen zu charakterisieren. So kamen röntgendiffraktometrische Untersuchungen [Moës und Jaminet 1976] sowie thermoanalytische Methoden [Coben und Lordi 1980; Bornschein *et al.* 1980; Voigt *et al.* 1981] zum Einsatz. Eine eindeutige Zuordnung der unterschiedlichen polymorphen Modifikationen gelang auf diesen Wegen jedoch nicht. Erst Thoma und Serno [1983] schafften dieses durch die Kombination beider Methoden.

3.5.1 SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE PRAKTISCHE ANWENDUNG IN SALBENGRUNDLAGEN

Die Arzneistoffliberation aus Hartfetten ist stark vom polymorphen Zustand abhängig. So fanden Moës und Jami net [1976], dass vorrangiges Vorhandensein der instabilen Modifikationen eine schnellere Arzneistoffliberation und folglich eine erhöhte Bioverfügbarkeit nach sich zieht. Dominiert hingegen die stabile Modifikation, so zeigt das Fett infolge der erhöhten Schmelztemperatur eine verminderte Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe.

Nachhärtungserscheinungen von Glyceridgrundlagen können u. a. durch das Zumischen von Ölen eingeschränkt werden [Hassan 1988]. Auch die Verwendung von Hartfetten mit breiten Fettsäurespektren führt zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und einem besseren Freigabeverhalten.

Bezüglich der Lagerungsbedingungen sollte auf kühle Temperaturen geachtet werden, da auf diese Weise Modifikationsumlagerungen verlangsamt werden.

4 GERÄTE UND ANALYTISCHE METHODEN

4.1 THERMOANALYTISCHE METHODEN

4.1.1 DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

4.1.1.1 Einleitung

Mit Hilfe der Differential Scanning Calorimetry (DSC) wird der Wärmefluss bei Schmelz- und Erstarrungsvorgängen erfasst. Es können zuverlässig Schmelz- und Erstarrungspunkte sowie die dabei freiwerdenden Energien ermittelt und Modifikationsumwandlungen verfolgt werden.

4.1.1.2 Durchführung

Alle Untersuchungen wurden mit dem Gerät DSC 7 (Perkin Elmer, Connecticut, USA) durchgeführt; es handelt sich hierbei um eine leistungskompensierte DSC. Die Messzelle mit der Probe sowie die Referenzmesszelle werden demselben Temperaturprogramm ausgesetzt. Dabei werden sie gleichzeitig, jedoch getrennt voneinander durch ein jeweils eigenes Heizelement erhitzt. Zusätzlich wird die DSC mit der Kühleinheit Controlled Cooling Accessory CCA7 (Perkin Elmer) betrieben, die mit flüssigem Stickstoff kühlt und mit einem Signalumwandler TAC 7 / DX (Perkin Elmer) ausgestattet ist. Mit Hilfe der DSC können die zum Aufheizen erforderlichen bzw. im Zuge des Abkühlens freiwerdenden Energien im Vergleich zur Referenzzelle bestimmt werden. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt mit Indium; dabei muss die Schmelzenthalpie des Indiums $28,5 \text{ J/g} \pm 1 \text{ J/g}$ betragen und der Schmelzpunkt bei $156,6^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ liegen.

Das Probenmaterial wurde in tarierte Aluminiumtiegel ($40 \mu\text{l}$, Perkin Elmer) genau eingewogen (Mikrowaage MC5, Sartorius AG, Göttingen) und mit einem Deckel kalt verschweißt. Um Verfälschungen durch verdunstendes Wasser zu vermeiden, wurde stets im geschlossenen System (closed pan) gemessen. Die Messungen erfolgten unter

Stickstoffatmosphäre. Die Heiz- und Kühlraten betragen jeweils 3°C/min, denn die thermischen Vorgänge treten um so deutlicher in Erscheinung, je langsamer das Aufheizen erfolgt, d. h. je gleichmäßiger die Temperatur in der Probe verteilt wird [Führer und Parmentier 1973]. Die Steuerung der Messung sowie die anschließende Auswertung erfolgte mit der Software PYRIS[®] von Perkin Elmer. Endotherme Vorgänge erscheinen als positives, exotherme Vorgänge als negatives Signal. Die Bildung einzelner Modifikationen von Glyceriden kann im Kühlzyklus erheblich besser verfolgt werden [Müller 1986], deshalb wurden für die Auswertung in der Regel nur die Abkühlkurven herangezogen.

Da die gemessenen Enthalpien durch den Bezug zur Einwaage normiert werden und für die zu bestimmende Substanz charakteristisch sind, wurden die Messungen jeweils als Einzelbestimmung (n = 1) durchgeführt. Eventuelle durch das Gerät bedingte Messungenauigkeiten blieben im Rahmen der Auswertung unberücksichtigt.

4.1.2 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

4.1.2.1 Einsatz der Thermogravimetrie als analytisches Hilfsmittel zur Untersuchung von O/W-Cremes

In der thermogravimetrischen Analyse (TGA) wird in einer programmiert beheizbaren Mikrowaage der temperaturabhängige Masseverlust einer Probe als Folge der Wasserabgabe aufgezeichnet. Die TGA-Kurven geben Informationen über die unterschiedlichen Bindungsarten des inkorporierten Wassers in einer Creme. In der hydrophilen Gelphase fixiertes Wasser auf der einen Seite sowie Bulkwasser auf der anderen Seite weisen – bedingt durch ihre Unterschiede bezüglich struktureller Behinderung beim Verdampfen – jeweils unterschiedliche Wendepunkte in der thermogravimetrischen Kurve (TG) bzw. deutlich voneinander getrennte Peaks in der DTG-Kurve auf. Die DTG-Kurve stellt die erste Ableitung der TG-Kurve dar und gibt die Maxima der Verdampfungsgeschwindigkeit des inkorporierten Wassers wieder [Junginger 1984].

Der Abstand zwischen dem Minimum der DTG-Kurve und der Basislinie ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung zwischen interlamellar fixiertem Wasser und Bulkwasser. Verdampft in einer O/W-Creme Wasser der Bulkwasserphase, so wird entsprechend der dynamischen Gleichgewichtseinstellung ein Teil des interlamellar fixierten Wassers in Bulkwasser umgewandelt und ebenfalls als solches verdampft. Bei niedrigen Aufheizgeschwindigkeiten (bis 1°C/min) ist das Verhältnis sehr stark zugunsten der Bulkwasserphase verschoben. Bei hohen Heizraten (5-10°C/min) kehren sich die Verhältnisse praktisch um. [Junginger 1984]. Um die Kurvenverläufe der unterschiedlichen Zubereitungen miteinander vergleichen zu können, müssen die jeweiligen Messungen stets bei gleichen Aufheizgeschwindigkeiten durchgeführt werden. Junginger [1984] erkannte, dass das Verhältnis zwischen Bulk- und interlamellar fixiertem Wasser am besten bei einer Heizrate von 2°C/min wiedergegeben wird.

4.1.2.2 Durchführung

Im Laufe der Lagerung nimmt innerhalb der O/W-Creme die Menge des interlamellar gebundenen Wassers auf Kosten des Bulkwassers zu [Konya *et al.* 2003]. Die Einstellung der endgültigen Wasserbindungsverhältnisse nimmt daher eine gewisse Zeit in Anspruch. Aus diesem Grunde wurde die Thermogravimetrie erst im Anschluss an eine vierwöchige Lagerzeit der Cremezubereitungen durchgeführt. Für die Untersuchungen wurde das Gerät TGA 7 (Perkin Elmer, Connecticut, USA) verwendet. Innerhalb des Ofens wird die Probe während des Messvorganges durch einen Stickstoff-Gasstrom umspült. Über ein Temperaturintervall von 20-100°C wurden die Proben bei einer Heizrate von 2°C/min vermessen. Die graphische Auswertung erfolgte mit der Software PYRIS®.

Ziel dieser Untersuchungen war es, diejenige Co-Emulgatorkonzentration zu ermitteln, die in Kombination mit Tagat® S2 die günstigsten Wasserbindungsverhältnisse nach sich zieht.

4.2 RHEOLOGISCHE MESSMETHODEN

Der Begriff „Rheologie“ wurde im Jahre 1920 von Bingham geprägt und beschreibt die Lehre vom Fließ- und Deformationsverhalten von Stoffen unter dem Einfluss äußerer Kräfte. Rheologische Meßmethoden werden herangezogen, um die innere Struktur von Stoffen aufzuklären. Auf dem Gebiet der halbfesten Zubereitungen stellt die Rheologie eine der wichtigsten analytischen Untersuchungsmethoden dar.

4.2.1 OSZILLATORISCHE MESSUNGEN

4.2.1.1 Einleitung

Zur Messung der viskoelastischen Eigenschaften eines Stoffes können neben Kriechprüfungen (lineare, kontinuierliche Messung) Oszillationstests durchgeführt werden. Hierbei wird eine Belastung aufgebracht, deren Wert sich kontinuierlich in Übereinstimmung mit einer Sinuswellengleichung ändert. Dabei führt ein Messkörper eine periodisch wechselnde Drehbewegung um eine Mittellage aus. Die hervorgerufene Verformungsantwort der Probe folgt ebenfalls, allerdings gegenüber der Anregung um den Verschiebungswinkel δ phasenverschoben, dem Verlauf einer Sinuswelle (dynamische Messung). Aus dieser Phasenverschiebung lassen sich Rückschlüsse auf das Verhältnis von elastischen und viskosen Anteilen in der Probe ziehen.

Im Gegensatz zur Rotationsrheologie, bei der sich die Belastung, die die Substanz erfährt, aus der Drehzahl ergibt, ergibt sich diese bei der Oszillationsrheologie aus der Frequenz und der Amplitude der Schwingung. Der Vorteil der oszillatorischen Tests liegt darin, dass die Probenstruktur trotz kontinuierlicher Belastung nicht zerstört wird. Voraussetzung dabei ist, dass eine bestimmte kritische Grenzbelastung nicht überschritten wird. Wird die Probe „überlastet“, werden die elastischen Strukturen zerstört. Die Messungen müssen somit im linear viskoelastischen Bereich erfolgen, um

zuverlässig Informationen über intermolekulare und interpartikuläre Kräfte im System liefern zu können [Korhonen *et al.* 2000].

4.2.1.2 Rheologische Kenngrößen

Bei der Oszillationsprüfung ändern sich Belastung und Verformung kontinuierlich. Über das Hooksche Gesetz werden die Verformungs- und Belastungsamplitude ins Verhältnis gesetzt.

Verformungsantwort eines Festkörpers

Festkörper zeigen ein ideal elastisches Verhalten. Die Verformungsantwort befindet sich mit der auferlegten Belastung „in Phase“, das heißt der Phasenwinkel beträgt 0° (Abb. 4.2-1).

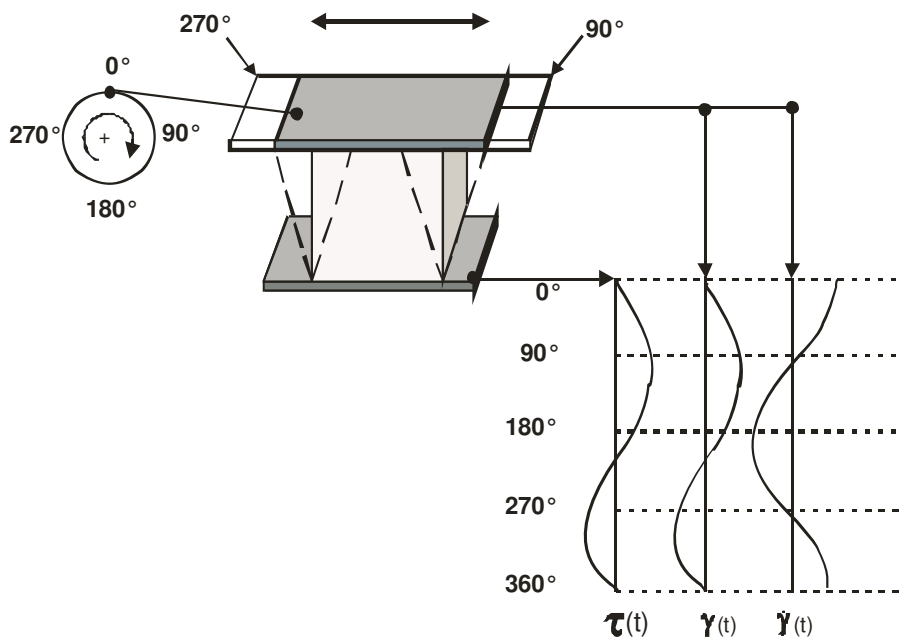


Abbildung 4.2-1 Oszillation einer idealelastischen Substanz zwischen zwei Platten (nach Physika Messtechnik GmbH)

Verformungsantwort einer Flüssigkeit

Newtonsche Flüssigkeiten zeigen ein ideal viskoses Verhalten. Die Schergeschwindigkeit folgt genau der Belastung. Hat die Schergeschwindigkeit ein Maximum erreicht, beträgt die Änderungsgeschwindigkeit der Verformung null. Analog erreicht die Änderungsgeschwindigkeit ein Maximum, wenn die Verformung Null beträgt. Die resultierende Verformung ist also völlig phasenverschoben (90°) zur eingebrachten Belastung (Abb. 4.2-2).

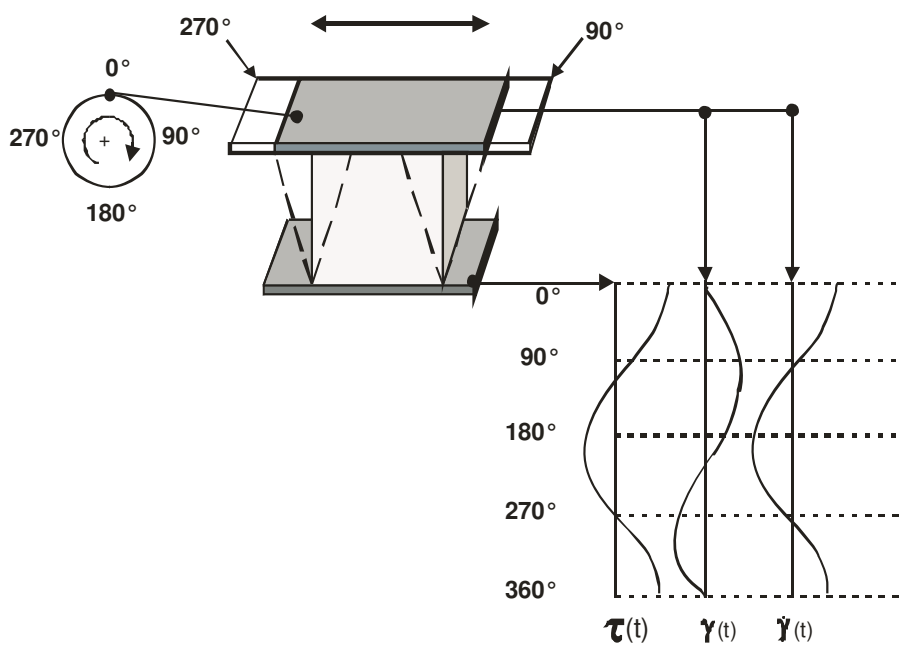


Abbildung 4.2-2 Oszillation einer idealviskosen Substanz zwischen zwei Platten (nach Physika Messtechnik GmbH)

In der Praxis bestehen die meisten Stoffe aus einer Kombination viskoser und elastischer Komponenten, so dass der gemessene Phasenwinkel zwischen 0° und 90° liegt (Abb. 4.2-3). Je mehr er sich auf 90° hinbewegt, desto mehr zeigt der geprüfte Stoff fluidartiges Verhalten.

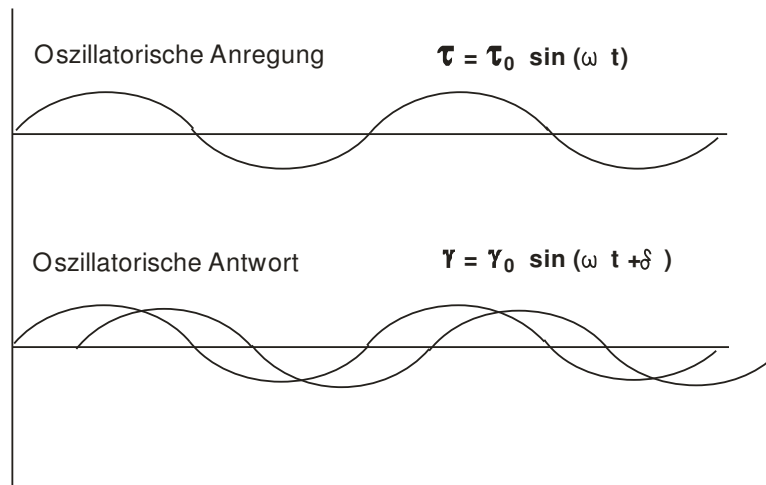


Abbildung 4.2-3 Vorgegebene Sinuskurve mit resultierender phasenverschobener Sinuskurve für viskoelastische Substanzen (nach Paar Physika GmbH)

Darstellung der Schubmodule

Die elastischen Eigenschaften werden durch das Speichermodul G' (Elastizitätsmodul) repräsentiert. Es stellt ein Maß für die Größe der reversibel in der Substanz gespeicherten und rückgewinnbaren Deformationsenergie dar. Das Verlustmodul G'' (Viskositätsmodul) erfasst im Gegensatz dazu die viskosen Anteile eines Systems. Es ist ein Maß für die Größe der irreversibel von der Substanz an die Umgebung abgegebenen und damit verlorenen Energie. Beide Module lassen sich nach der folgenden Beziehung zum komplexen Schubmodul G^* zusammenfassen:

$$G^* = G' + iG''$$

Das am Messkörper entstehende Moment lässt sich messtechnisch aufsplitten in einen Real- bzw. Imaginärteil (i). Ihnen zuzuordnen ist jeweils eine Komponente im komplexen Modul G^* (Abb. 4.2-4). Dabei entspricht das Speichermodul G' der Dämpfung der Schubspannung und das Verlustmodul G'' der Phasenverschiebung [Molander 2004].

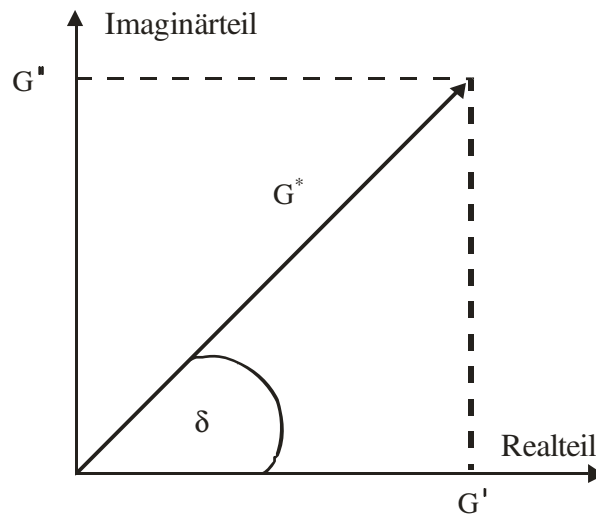


Abbildung 4.2-4 Vektordiagramm des komplexen Schubmoduls

Für den Phasenverschiebungswinkel δ gilt in diesem Zusammenhang die folgende Beziehung:

$$\delta = \arctan \frac{G''}{G'}$$

Wird z. B. ein halbfestes System einer zu starken Scherung ausgesetzt, so werden die elastischen Strukturen infolge des Zusammenbrechens des stabilisierenden Gelgerüsts zerstört; das Speichermodul G' wird kleiner. Es überwiegen nun die viskosen Anteile im System. Das System beginnt frei zu fließen; der Phasenwinkel steigt an [Thurston und Martin 1978; Bohlin 1999].

Im Rahmen oszillationsrheologischer Untersuchungen lässt sich als Messgröße die komplexe Viskosität η^* bestimmen. Sie entspricht der dynamischen Viskosität und setzt sich analog zum G^* aus dem realen elastischen und dem imaginären (i) viskosen Anteil zusammen. Dabei ergibt sich folgende Beziehung:

$$\eta^* = \eta' + i\eta''$$

4.2.1.3 Viskositätsmessungen mittels Oszillationsrheologie

Amplitudensweep

Der Amplitudensweep dient als Vortest zur Ermittlung des linear viskoelastischen Bereiches (Abb. 4.2-5). Der Begriff „Sweep“ wird hier im Sinne von „Schwingungsfunktion mit variablem Parameter“ verwendet. Bei einer voreingestellten Frequenz wird dem System eine oszillierende Belastung mit stetiger Erhöhung der Amplitude aufgelegt. Im Bereich des linear viskoelastischen Bereiches bleiben die gemessenen Viskoelastizitätswerte konstant. Diesen Bereich erkennt man bei der Darstellung in einem doppelt logarithmischen Diagramm deutlich als den zur Abszisse parallel verlaufenden Kurventeil. Wird die eingebrachte Belastung zu groß, kommt es im Bereich der kritischen Amplitude zum Zusammenbruch der Cremestrukturen, und das System beginnt zu fließen. Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch abfallende Viskositätswerte sowie einen steigenden Phasenwinkel infolge abnehmender elastischer Anteile im System. Die kritische Amplitude ist die Maximalamplitude, die für nicht-zerstörende dynamische Oszillationsmessungen herangezogen werden kann.

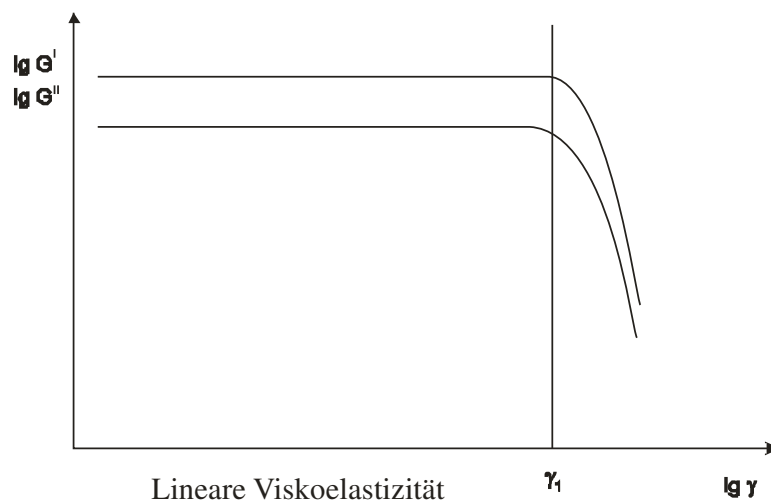


Abbildung 4.2-5 *linear-viskoelastischer Bereich im Amplitudensweep*

Zeitsweep

Bei diesem Test wird mit einer vorgewählten konstanten Deformation, bei einer konstanten Frequenz und einer konstanten Temperatur gearbeitet. Diese Methode wird angewandt zur Viskositätsmessung bei festgelegten Bedingungen.

Temperatursweep

Die Messung eines Temperatursweeps wird unter Vorgabe einer konstanten Deformation und einer konstanten Frequenz durchgeführt. Die Temperatur stellt den veränderlichen Parameter dar. Die temperaturabhängige Messung ermöglicht genauere Aussagen über Strukturveränderungen im System, wie sie z. B. im Zuge von Temperaturbelastungstests geschehen. Bereits geringe Veränderungen im Verhältnis der viskosen und elastischen Anteile im System können auf diese Weise zuverlässig detektiert werden.

4.2.1.4 Bedeutung rheologischer Untersuchungen an halbfesten Systemen

Die rheologischen Eigenschaften einer Creme haben große Bedeutung für das Verhalten im Herstellungsprozess sowie im Zuge der Abfüllung und Lagerung [Tamburic *et al.* 1996]. Darüber hinaus hat die Viskosität einer Creme entscheidenden Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung aus der Grundlage in die Haut [Hadgraft 1989]. Shon und Lee [1996] beschrieben in diesem Zusammenhang für O/W-Cremes die folgende Abhängigkeit: Je niedriger viskos das System, desto besser sind seine Spreitungseigenschaften und folglich auch die Penetrationseigenschaften der inkorporierten Arzneistoffe. Besondere Bedeutung kommt der Rheologie im Rahmen der Strukturaufklärung von halbfesten Systemen zu (Kap.2.2.1).

4.2.1.5 Methode

Für die Untersuchungen der Cremes wurde das Rheometer Typ CVO 120 HR (Bohlin Instruments, Malvern, UK) mit einer Platte-Platte-Messeinrichtung PP (Durchmesser 40 mm) und automatischem Spalteinstellungs- und Regelsystem herangezogen. Die Schergeschwindigkeit ist über den gesamten Spalt als konstant anzusehen.

Auf die temperierte (25°C) horizontale Platte wurde die Substanz aufgetragen. Die Messeinrichtung wurde bis auf einen vorgewählten Spalt (50-150 µm) abgesenkt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Substanz den Spalt zwischen beiden Platten vollständig ausfüllte. Alle Viskositätsmessungen wurden im jeweils linear viskoelastischen Bereich der Proben (Frequenz 1 Hz; schubspannungsgesteuert) dreimal (n = 3, jeweils 15 Messpunkte) bei einer Temperatur von 25°C durchgeführt. Die graphisch aufgetragenen Werte repräsentieren Mittelwerte \pm SD.

4.3 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Mit Hilfe der Weitwinkelröntgendiffraktometrie sollten kristalline Bereiche innerhalb der überwiegend amorphen Strukturen innerhalb der halbfesten Zubereitungen detektiert werden. Mit einem Röntgendiffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt) wurden Transmissionsmessungen durchgeführt. Die Probe wurde zwischen zwei Mylar[®]-Folien (PETP) in einen rotierenden Probenhalter eingespannt. Als Strahlungsquelle diente eine Kupferdrehanode. Die von der Kathode emittierten Elektronen erzeugen durch ihr Auftreffen auf die Anode die elektromagnetische Röntgenstrahlung (CuK α 1, Graphit -Monochromator). Die elektromagnetische Strahlung regt die Atome der Probe zu Schwingungen an. Durch Beugung der Strahlung, die über ein Zählrohr (Position-Sensitiv-Detektor) aufgenommen und in ein elektrisches Signal transformiert wird, ergibt sich ein Interferenzmuster, das als Röntgendiffraktogramm bezeichnet wird. Es wurde ein Weitwinkelbereich von 10° 2θ bis maximal 50° 2θ vermessen. Die Intensitäten wurden gegen den Winkel aufgetragen. 2θ bezeichnet den Winkel der gebeugten Röntgenstrahlung zur Probe. Enthält eine Probe keine (oder nur sehr geringe Mengen) kristalline Bereiche, so erscheint im Röntgendiffraktogramm kein Peak, sondern lediglich ein verstärktes Grundrauschen, ein so genannter Halo. Das Gerät wurde mit einer Leistung von 40 kV, 30 mA und 1200 W betrieben.

4.4 BILDGEBENDE VERFAHREN

4.4.1 POLARISATIONSMIKROSKOPIE

4.4.1.1 Methode

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen haben bei der Betrachtung anisotroper Salbenstrukturen große Bedeutung erlangt. Sie erlauben Einblicke in die Feinstruktur von Cremes und geben Hinweise über deren strukturellen Aufbau. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ermittelt werden, ab welchen Co-Emulgator-Konzentrationen sichtbare Kristalle entstehen. Dazu wurden alle Cremes unter einem Carl Zeiss-Forschungsmikroskop (Carl Zeiss, Jena) im Phasenkontrast (Neofluar-Objektiv Ph2 25/06) und im polarisierten Dunkelfeld bei 250-facher Vergrößerung betrachtet.

4.4.2 GEFRIERBRUCHÄTZTECHNIK UND TRANSMISSIONSELEKTRONEN- MIKROSKOPIE

4.4.2.1 Einleitung

Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) stellt ergänzend zu röntgen- und differentialthermoanalytischen Untersuchungen eine zusätzliche Möglichkeit dar, den strukturellen Aufbau von Salben und Cremes zu charakterisieren. Sie vermittelt eine direkte Vorstellung der räumlichen Zusammenhänge in diesen Systemen. Aufgrund des hohen Wassergehaltes von Cremes erfordert ihre Aufbereitung eine besonders schonende Vorgehensweise. Durch die hohe Abkühlgeschwindigkeit im Rahmen der Kryofixierung verfestigt sich das Wasser ohne Volumenausdehnung; eine Kristallisation in eine Eismodifikation wird auf diese Weise unterbunden. So kann die Erhaltung der ursprünglichen Strukturen gewährleistet und eine sekundäre Veränderung der *in situ*-Struktur vermieden werden [Junginger *et al.* 1981; Junginger und Heering 1983]. Durch eine spezielle hochauflösende Beschattungstechnik erhält man schließlich Informationen über native kolloide Strukturanordnungen [Junginger und Heering 1983].

4.4.2.2 Präparationsmethode der Gefrierbruch-Ätztechnik nach Junginger und Heering [1983]

1. Vitrifizierung

Die Substanz wurde in dünner Schicht zwischen zwei Präparationsplättchen fixiert und in Stickstoff bei -210°C schockgefroren. Die Einfriergeschwindigkeit betrug dabei mehr als 10^4 K/s.

2. Gefrierbruch

Das Brechen der gefrorenen Probe erfolgte im Hochvakuum bei weniger als 10^{-6} mbar und einer Temperatur von -100°C . Auf diese Weise entstand ein charakteristisches Relief, das der Identifizierung der in der Bruchfläche erscheinenden wasserführenden Schichten dient.

3. Ätzen

Hierbei wurde die flüchtige Komponente Wasser bei -100°C und 10^{-6} mbar absublimiert.

4. Schrägbeschattung und Platin/Kohle-Bedampfung

Die frischen, geätzten Bruchflächen wurden unter einem Winkel von 45° über eine Elektronenstrahlkanone mit einer 2 nm dicken Platin/Kohleschicht beschattet und anschließend unter Vertikalbedampfung mit einer 20 nm dicken Kohleschicht versehen. Die durch Schrägbeschattung entstandenen unterschiedlich dicken Platinschichten überführen später die Höhenunterschiede der Probenoberfläche in den Hell-Dunkel-Kontrast des Bildes. Der Kohleanteil dient dabei der Verringerung der Platin-Kristallitgröße, die das Auflösungsvermögen begrenzen würde. Unter den beschriebenen Bedingungen beträgt die erreichbare Auflösung 3 bis 4 nm.

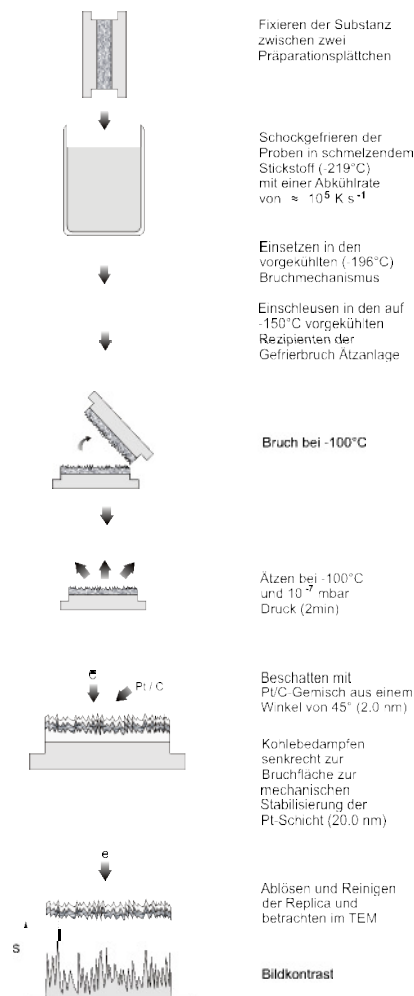


Abbildung 4.4-1 Präparationsschritte der Gefrierbruch-Ätztechnik (modifiziert nach Junginger und Heering 1983)

Der gewonnene Abdruck der Bruchfläche wurde im letzten Schritt vom wieder aufgetauten Präparat abgehoben und gereinigt (Abb. 4.4-1). Die Replica wurden anschließend im Transmissions-Elektronenmikroskop (EM 300, Phillips) bei 48.000- bis 150.000facher Vergrößerung betrachtet.

Die Präparation der Replica erfolgte in einer Gefrierbruchätz-Anlage (Typ 400, BALZERS GmbH, Wiesbaden). Die Aufdampfschichten wurden bei einer Aufdampfspannung von 1450 kV und 90 mA Emission für Platin/Kohle und bei 1800 kV und 140 mA für reine Kohle erhalten. Die Kontrolle der Schichtdicke erfolgte mit Hilfe eines Schwingquarzers zur automatischen Schichtdickenmessung.

4.5 STRESSTESTS

4.5.1 EMULSIONSSTABILITÄT

„Halbfeste Zubereitungen“ sind als mehrphasige disperse Systeme thermodynamisch instabil. Durch Einwirkung unterschiedlicher physikalischer und chemischer Einflüsse können im Zuge der Lagerung Phasenumwandlungen und Phasenseparationen beschleunigt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Einflussgrößen genannt:

- Temperatur
- Lichteinflüsse
- Mechanische Einflüsse, z. B. Erschütterungen beim Transport
- Oxidation durch Luftsauerstoff
- Reaktion der Inhaltsstoffe untereinander
- Mikrobiologische Einflüsse

4.5.2 TESTS ZUR BESCHLEUNIGTEN STABILITÄTSMESSUNG

Die Lagerstabilität eines Handelsproduktes sollte mindestens zwei Jahre betragen [Quack *et al.* 1975]. Um jedoch bereits nach kürzerer Zeit Aussagen zur Stabilität einer Zubereitung machen zu können, bedient man sich beschleunigter Stabilitätsprüfungen, bei denen die zu testenden Systeme über einen kurzen Zeitraum unter verschärften Bedingungen gelagert werden. Auf diese Weise werden Alterungsvorgänge in Cremes beschleunigt [Quack *et al.* 1975]. Eine Erhöhung der Lagertemperatur um 10°C bewirkt dabei im Allgemeinen etwa eine Verdoppelung der Reaktionsgeschwindigkeit. Damit entspräche eine dreimonatige Lagerung bei 45°C bis 50°C einem Lagerzeitraum von einem Jahr unter Normalbedingungen. Stresstests eignen sich daher für prognostische Aussagen zur physikalischen Stabilität halbfester Systeme. Allerdings gilt es dabei zu beachten, dass Aussagen zu den tatsächlich

vorherrschenden Lagerbedingungen in der Praxis auf diesem Wege nur in Annäherung getroffen werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Cremes zur Beurteilung ihrer Lagerstabilität direkt nach der Herstellung thermischen sowie physikalischen Belastungstests unterzogen.

4.5.2.1 Thermische Belastungstests

Mielck [1975] beschrieb detailliert die Vorgänge beim Brechen einer O/W-Emulsion: Der Einfluss von Wärme erniedrigt die Viskosität der äußeren Phase und bewirkt zudem Diskontinuitäten in den Emulgatorfilmen. Die Löslichkeit und damit das Verteilungsgleichgewicht des Emulgators werden geändert. Dabei wird die Hydratation des wasserlöslichen Emulgators zurückgedrängt, so dass der HLB-Wert absinkt. Der Emulgator entfernt sich von der Grenzfläche und reichert sich in der Ölphase an. Im Bereich der Phaseninversionstemperatur (PIT) kommt es zur Koaleszenz der dispergierten Phase, die Zubereitung „bricht“. Bei weiterem Temperaturanstieg überwiegt die lipophile Eigenschaft des Emulgators; er löst sich in der Ölphase, und eine W/O-Creme entsteht. Daraus ergibt sich, dass im Zuge der Lagerung eine ausreichende Differenz zwischen Lagertemperatur und zu erwartender PIT eingehalten werden sollte. Nach Abkühlung kann es unter Umständen zur Regeneration der Gelstruktur kommen. Der Emulgator diffundiert wieder an die Grenzfläche. Die Gesamtviskosität kann nun jedoch – aufgrund des verminderten Dispersitätsgrades der inneren Phase – erniedrigt sein. Phaseninversionen werden v. a. bei der Verwendung von nichtionischen Emulgatoren beobachtet. W/O-Cremes zeigen bei erhöhten Temperaturen meist eine bessere Stabilität als viele O/W-Cremes. Ein Temperaturbereich von 45°C bis 50°C sollte jedoch auch hier nicht überschritten werden, da der Schmelzpunkt der Fettphase meist in diesem Bereich liegt [Quack *et al.* 1975]. Für W/O-Cremes haben Lagerversuche bei tiefen Temperaturen (< 0°C) (Gefrier-Tau-Zyklus/Kältetest) eine besondere Bedeutung. Infolge Eisbildung kommt es hier zur Dehydratisierung des Emulgators. Darüber hinaus deformieren die wachsenden Eiskristalle die Gestalt der inneren Phase, so dass es zu einer

Oberflächen- und Volumenvergrößerung kommt. Der Emulgatorfilm reißt und wird lückenhaft, weil seine Konzentration für die Bildung einer vollständigen Hülle nicht mehr ausreicht. Die Diffusion von Emulgatormolekülen aus dem Inneren der Ölphase an die Grenzfläche kann nicht mehr schnell genug erfolgen, um eine entstehende Filmlücke zu schließen. Es kommt zur Koaleszenz [Mielck 1975], und die Viskosität der Zubereitung nimmt ab.

Durchführung von Temperaturschaukelprogrammen

Wärme-Kälte-Zyklen

Die Proben wurden in einem programmierbaren Kühl-Brutschrank (Rumed 3501, Rubarth Apparate GmbH, Laatzen) eingelagert. Das Temperaturschaukelprogramm umfasste Temperaturwechsel von +4°C bis +45°C. Das Temperaturprofil wurde dabei so gewählt, dass die höchste bzw. die niedrigste Temperatur im Wechsel kontinuierlich über eine Zeit von zehn Stunden angesteuert wurde. Jede Zubereitung wurde dabei acht Temperaturzyklen unterzogen und schließlich nach 24 Stunden mit Hilfe der Oszillationsrheologie bei 25°C untersucht.

Gefrier-Tau-Zyklen

Die Proben wurden jeweils im zwölfstündigen Wechsel bei +25°C (Labor-Trockenschrank Typ T6, Kendro Laboratory Products GmbH, Hanau) und -25°C (Bosch economic froster super) eingelagert. Die Einlagerung umfasste hier ebenfalls acht Temperaturzyklen. 24 Stunden nach Beendigung des Kältetestes wurden die Proben bei 25°C analytisch untersucht.

4.5.2.2 Physikalischer Belastungstest

Die emulgierten Tröpfchen werden durch die hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten in der Zentrifuge sehr schnell zusammengepresst. Dabei kommt es zunächst zu einer reversiblen Floccation. Die kugelförmig emulgierte Phase ist hier noch von der kohärenten Phase umgeben. Bei weiterer Belastung kommt es schließlich zur Abtrennung des Dispersionsmittels und zur Deformation der Tröpfchen. Der Emulgatorfilm reißt, und es kommt zur irreversiblen Koaleszenz der inneren Phase [Mielck 1975].

Durchführung des Zentrifugenbelastungstests

Die Cremes wurden in einer Zentrifuge (Biofuge A, Heraeus Sepatech GmbH, Osterode) bei steigenden Umdrehungszahlen über einen jeweils festgesetzten Zeitraum bei Raumtemperatur zentrifugiert. Im Anschluss an jeden Durchgang wurden die Zubereitungen visuell (makroskopisch) auf eventuell eintretende Phasentrennung untersucht (+ Creme stabil; – Phasenseparation).

5.000 U/min	10 min
10.000 U/min	10 min
13.000 U/min	15 min

4.5.2.3 Zusammenfassung

Thermostabilitäts- und Zentrifugentests liefern für halbfeste Zubereitungen beste Stabilitätsprognosen. Emulsionen, die im Zentrifugentest hohe Belastungen aushalten, verhalten sich im Allgemeinen auch in Thermostabilitätstests stabiler als Emulsionen, die diese Eigenschaften nicht besitzen. Diese Art der Belastungstests sind somit für ein Vorscreening von Formulierungen am besten geeignet und erlauben eine Selektion von Formulierungen für die Weiterentwicklung bereits in frühen Entwicklungsphasen [Ondracek *et al.* 1985].

4.5.3 ANALYTISCHE DETEKTION VON INSTABILITÄTEN UND ALTERUNGSPROZESSEN

Mit zunehmender Koaleszenz der dispersen Phase kommt es im Laufe der Lagerzeit zu einem fortlaufenden Viskositätsabfall im gesamten System [Quack *et al.* 1975]. Um die Stabilität einer Creme zu beurteilen, kommen unterschiedliche analytische Verfahren in Betracht. Rheologische sowie thermoanalytische Methoden spielen dabei die wichtigste Rolle. Sie verbessern die Aussagekraft gegenüber der rein visuellen Beurteilung aufgrund ihrer hohen Sensitivität erheblich. Makroskopisch nicht zu detektierende Separationserscheinungen werden sehr viel früher erkannt als im Rahmen visueller Methoden. Rose und Daniels [2000a, b] konnten mit Hilfe oszillationsrheologischer Untersuchungen bereits früheste Anfänge von Phasentrennungen innerhalb der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe detektieren, noch weit bevor das Phänomen visuell zu erahnen war. Allerdings hängt es stets vom subjektiven Urteil des Prüfers ab, ob eine Zubereitung noch als brauchbar oder bereits als unbrauchbar anzusehen ist [Quack *et al.* 1975].

4.5.4 STABILISIERUNGSMÖGLICHKEITEN VON CREMES

Phasenseparationen in Emulsionen und Cremes verlaufen nach dem Stokesschen Gesetz. Davon abgeleitet ergeben sich verschiedene Möglichkeiten, das System zu stabilisieren. Die Viskositätserhöhung der äußeren Phase durch Gelbildner [Jenni und Hameyer 1998] oder andere Konsistenzgeber spielt in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus kann auch über eine Erhöhung des Dispersitätsgrades eine verminderte Tendenz zur Phasenseparation erreicht werden. Sedimentations- und Floccationsprozesse laufen hier verlangsamt ab.

4.6 FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN

4.6.1 UNTERSUCHUNG DER TRANSDERMALEN ARZNEISTOFFPERMEATION MIT HILFE DER FRANZ-ZELLE

4.6.1.1 Hautpräparation

Die aus der Schlachtung (Schlachthof Bracker, Bordsesholm) erhaltenen Schweineohren wurden unter kaltem Wasser gereinigt und anschließend das Knorpel- und das subcutane Fettgewebe entfernt. Anschließend wurden die Hautfragmente bei -20°C tiefgefroren. Unter diesen Bedingungen bleibt die Haut über einen Zeitraum von 3-6 Monaten stabil. Zwei Stunden vor Versuchsdurchführung wurde die Haut zunächst im noch gefrorenen Zustand mit Hilfe eines Mikrotoms (Herstellung in eigener Werkstatt) auf eine Dicke von $1200\ \mu\text{m}$ zurechtgeschnitten und im Anschluss daran bei Raumtemperatur aufgetaut.

4.6.1.2 Herstellung *n*-Oktanol-getränkter Celluloseacetat-Filter

Ein Celluloseacetat-Filter ($0,2\ \mu\text{m}$) (Sartorius AG, Göttingen) wurde zur Absättigung der Poren über zwölf Stunden mit reinem *n*-Oktanol getränkt. Unmittelbar vor Versuchsbeginn ließ man den anhaftenden *n*-Oktanolüberschuss abtropfen.

4.6.1.3 Versuchsaufbau und –durchführung

Die aus einer doppelwandigen, temperierbaren Glaskammer bestehende Franz-Diffusionszelle (PermeGear, Inc., Bethlehem, U.S.A.; Abb. 4.6-1) wurde durch Spülen der Außenkammer auf einer gleich bleibenden Temperatur von $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Ein Iodzahlkolben mit integriertem Zu- und Ablauf (Eydam KG, Kiel) wurde mit Phosphat-Puffer pH 7,4 R (Ph. Eur. 5.0) befüllt. Er stand über ein Schlauchsystem mit der Franz-Zelle in Verbindung, so dass das Medium stetig über eine Schlauchpumpe Typ IPS 8 (Ismatec SA, Wertheim-Mondfeld) in Umlauf gepumpt werden konnte (Flussrate $3\ \text{ml}/\text{min}$). Der Iodzahlkolben wurde in ein Wasserbad von einer Temperatur

von $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ eingehängt und das Medium so equilibriert. Um während des gesamten Versuches sink-Bedingungen zu gewährleisten, wurde eine relativ hohe Menge an Akzeptormedium (100,0 ml) verwendet [Netzlaff *et al.* 2004].

Das Hautfragment wurde ins Donor-Kompartiment eingespannt (Permeationsfläche $2,0\text{ cm}^2$) und über 30 min einer Prehydratation unterzogen (bei der Verwendung des getränkten Celluloseacetat-Filters entfiel dieser Schritt). Anschließend wurde eine definierte Menge der zu untersuchenden Cremes aufgetragen (1,00 g) und über einen Zeitraum von 24 Stunden zu festgelegten Zeiten Proben von jeweils $400\text{ }\mu\text{l}$ gezogen. Das Medium wurde nach der Probennahme nicht ersetzt. Es erfolgen jeweils drei Versuchsansätze pro Creme-Zubereitung ($n = 3$). Sofern die Proben nicht unmittelbar im Anschluss analytisch untersucht wurden, wurden sie zunächst bei -20°C tiefgefroren.

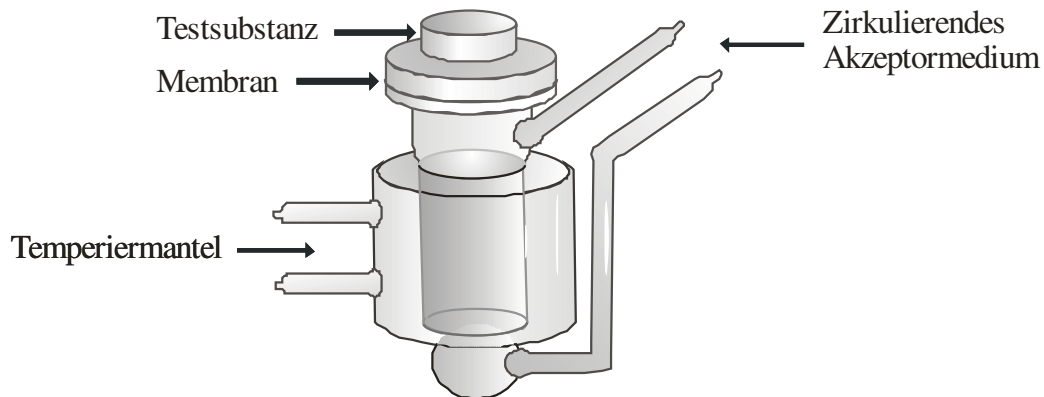


Abbildung 4.6-1 Franz-Diffusionszelle

4.6.2 UNTERSUCHUNG DER DERMALEN ARZNEISTOFFPENETRATION MIT HILFE DER TAPE-STRIPPING-TECHNIK

Die Untersuchungen wurden an vier freiwilligen Probanden durchgeführt. Dabei wurde das minimal behaarte, zuvor gereinigte und getrocknete Hautareal im Bereich des linken Unterarmes mit selbstklebender Folie – mit jeweils vier definierten Aussparungen von einer Fläche von 4 cm² – abgeklebt. Die Aussparungen wiesen einen Abstand von 2 cm zueinander auf, um spätere laterale Diffusionen flüssiger Cremebestandteile zu vermeiden. Auf drei Areale wurde die arzneistoffhaltige Creme (n = 3), auf das vierte Areal die entsprechende wirkstofffreie Placebo-Grundlage aufgebracht; sie diente als späterer Blindwert. Eine weitere Blindprobe wurde durch Strippen eines unbehandelten Hautareals gewonnen (Abb. 4.6-2). Eingesetzt wurden jeweils 50,0 µl Zubereitung. Nach einer Inkubationszeit von 30 min (unter nicht-okklusiven Bedingungen) wurde die Creme vollständig entfernt und das freigelegte Hautareal 5 min an der Luft getrocknet. Durch 14-maliges horizontales Abtragen einzelner Hautschichten mit Leukofix[®] 2,5 x 2,5cm (BSN medical GmbH & Co. KG, Hamburg) wurde anschließend die Hautbiopsie durchgeführt. Dabei wurde die Folie jeweils viermal über drei Sekunden mit einer definierten Kraft auf die Haut gedrückt, um eine optimale Adhäsion zu gewährleisten und im Anschluss daran mit schneller Bewegung entfernt. Nach ca. 15 Abtragungen dieser Art ist das *Stratum corneum* komplett entfernt [Pellett *et al.* 1997]. Die einzelnen Klebestreifen wurden in 2 ml-Eppendorfreaktionsgefäßen (Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Köln) mit jeweils 1,0 ml Methanol über zwölf Stunden extrahiert; dabei wurden die jeweils ersten beiden einzeln, die darauf folgenden stets zu dritt der Extraktion unterzogen und schließlich direkt per HPLC vermessen. Die Blindwerte dienten dazu, eventuelle Störpeaks – verursacht durch Creme- oder Hautbestandteile bzw. den Kleber – zu identifizieren. Die Auswertung erfolgte durch graphische Darstellung der kumulativ freigesetzten Menge des Diclofenac-Salzes gegen die Tape-Strip-Nummer.

Bedingt dadurch, dass die einzelnen Zubereitungen jeweils an nur einer Testperson durchgeführt wurden, blieben interindividuelle Unterschiede unberücksichtigt.



Abbildung 4.6-2 *Tape-Stripping-Test am Unterarm*

4.6.3 MODELLARZNEISTOFF DICLOFENAC

Diclofenac, aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika vom Arylessigsäuretyp, wurde als Natrium- und als Diethylaminsalz eingesetzt. Der Arzneistoff wurde in der üblichen Konzentration von 1% in die im Voraus hergestellten Cremegrundlagen (O/W-Final-Rezeptur und W/O-Final-Rezeptur) eingearbeitet. Auf dem Markt befindliche topische Formulierungen mit Diclofenac-Na sind z. B. Diclac[®] akut Gel, Diclophlogont[®] Gel und Effekton[®] Creme. Diclofenac-Diethylamin ist in Voltaren[®] 1% Gel oder Voltaren[®] Dolo Emulgel enthalten.

Arzneistoffe zur topischen Applikation sollten im Idealfall einen \log_p -Wert von 1-2 und ein Molekulargewicht kleiner 500 g/mol aufweisen. Diclofenac-Na (Molekulargewicht 318 g/mol) und Diclofenac-Diethylamin (Molekulargewicht 369 g/mol) sind mit einem $\log p$ -Wert von 1,13 für die topische Anwendung besonders geeignet. Permeationsuntersuchungen zu Diclofenac-Na und anderen Derivaten sind in der Literatur mehrfach beschrieben [Glombitza 2001; Kahling *et al.* 2005], und ihre

Freisetzung aus hydrophilen Grundlagen ist als exzellent eingestuft worden [Kahling *et al.* 2005]. Diclofenac weist einen pK_a -Wert von 4,0 auf. Die wässrige Phase der O/W-Creme wurde auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt; damit liegt der Arzneistoff zu ca. 3,2% als freie Säure vor. Über 96% des Arzneistoffes liegen in der äußeren Phase vor. Der pH-Wert der hydrophilen Phase der W/O-Creme liegt bei 7,0. Es liegen somit lediglich 0,1% des Diclofenac als freie Säure vor, die bei einem \log_p -Wert der Salze von 1,13 zu ca. 92,6% in der lipophilen Phase vorliegt. Der Arzneistoff befindet sich hier nur zu einem verschwindend geringen Anteil in der äußeren Phase der Zubereitung.

4.6.4 HOCHDRUCKFLÜSSIGKEITSCROMATOGRAPHIE

Sowohl Diclofenac-Na als auch das Diethylaminsalz konnten über die folgende HPLC-Methode mit ausreichender Genauigkeit quantitativ bestimmt werden.

HPLC-Pumpe	Präzisionspumpe Modell 300 (Gynkotec GmbH, München)
Detektor	Spektrophotometer SP-4 (Gynkotec GmbH, München)
Autosampler	HPLC-Autosampler 360 (Kontron Instruments AG, Neufahrn)
Integrator	computerkontrollierte Software (Kontron Data System MT 450)
stationäre Phase	Kartuschensystem (Merck KGaA, Darmstadt) Säule: LiChroCart [®] 125 – 4 LiChroSphär [®] 100RP – 18 (5 μ m) Vorsäule: LiChroCart [®] 4 – 4 LiChroSphär [®] 100RP – 18 (5 μ m)
mobile Phase	50% Acetonitril, 44,8% Aqua bidest.,

	5% Tetrahydrofuran, 0,2% Eisessig Lösungsmittel in HPLC-Qualität (Merck KGaA, Darmstadt)
Flussrate	2,0 ml/min
Druck	138 bar
Detektion	UV bei 276 nm
Injektionsvolumen	100 µl
Retentionszeiten	2,2 ± 0,1 min

Die Quantifizierung der freigesetzten Arzneistoffmenge erfolgte über eine 8-Punkt-Kalibrierung. Hierzu wurden Lösungen der reinen Diclofenac-Salze in einem Konzentrationsbereich von 1,25 bis 50 µg/ml in Phosphat-Puffer pH 7,4 R (Ph. Eur. 1997) hergestellt und als externe Standards mittels HPLC vermessen. Die Korrelationskoeffizienten der linearen Regression lagen im Bereich von 0,9982 bis 0,9999. Jede Probe wurde sechsfach vermessen ($n = 6$); die Kalibriergerade wurde als doppelter Ansatz jeweils dreifach aufgenommen ($n = 6$). Die jeweilig freigesetzten Mengen der Diclofenac-Salze wurden über die Integration der Peakflächen im Vergleich zu den Kalibrierstandards ermittelt.

Unmittelbar im Anschluss an den Injektionspeak erschien sowohl bei den Proben aus dem Stripping-Test als auch im Rahmen der Freisetzung über exzidierte Haut, nicht jedoch bei Verwendung des *n*-Oktanol-getränkten Celluloseacetatfilters, ein deutlicher Störpeak, der auch in der Blindprobe der unbehandelten Haut zu erkennen war. Mit zunehmender Freisetzungszeit nahm die Größe dieses Peaks zu. Inhaltsstoffe der Cremes sowie Bestandteile aus dem Kleber konnten als Verursacher ausgeschlossen werden. Als mögliche Ursache kommt jedoch eine Co-Extraktion von Hautbestandteilen, wie z. B. Proteinen in Betracht, denn aromatische Aminosäuren absorbieren ebenfalls bei der verwendeten Wellenlänge. Die Detektion des Arzneistoffes wurde jedoch nicht beeinträchtigt.

4.7 TEST AUF SCHLEIMHAUTVERTRÄGLICHKEIT

4.7.1 DRAIZE-TEST

Der Draize-Test am Kaninchenauge wurde ursprünglich für die Testung von Tensiden auf Haut- und Schleimhautverträglichkeit entwickelt [Draize *et al.* 1944]. Die Prüfsubstanz wurde dabei in das Kaninchenauge eingebracht und anschließend die Reaktion der *Cornea*, *Conjunctiva* und *Iris* bewertet. Der zu beobachtende Schaden reicht von Null bis zur Erblindung und kann daher vom Tier als erträglich bis äußerst schmerzhaft empfunden werden, was diesen Test in die Kritik gebracht hat [Grögler 2000].

4.7.2 HÜHNEREI-TEST

Mitte der 1980er Jahre wurde der HET-CAM-Test (HET: Hen's-egg-test; CAM: Chorionallantois-Membran) durch Prof. Lübke als *in vitro*-Ersatzmethode für den Draize-Test am Kaninchenauge entwickelt und in Zusammenarbeit mit der Henkel etabliert. Ihm liegt die Überlegung zu Grunde, dass das Innenleben des Hühnereies sehr stark der Retina des Auges ähnelt und folglich ähnliche Reaktionen zu erwarten sind. Der Hühnereitest stellt ein schnelles, sensitives und kostengünstiges pharmakologisch-toxikologisches Experimentalmodell dar [Lüpke 1985 und 1987, Debbasch *et al.* 2005]. Heute findet der Test u. a. Einsatz, um das Irritationspotential von Inhaltsstoffen aus kosmetischen Zubereitungen zu testen [Steiling *et al.* 1999]. Als Testorgan wird die direkt unter der Schale eines bebrüteten Hühnereis liegende Haut (CAM), die Venen und Arterien enthält, verwendet. Die zu testende Substanz wird auf die CAM geträufelt und die Reaktion beobachtet. Der HET-CAM-Test wurde validiert und von den deutschen Behörden sowie der EU als Vorstufe für den Draize-Test anerkannt. Er erlaubt gute Vorhersagen bezüglich des Irritationspotentials diverser Testsubstanzen am Auge [Steiling *et al.* 1999]. Die Bewertung der Reizantwort im HET-CAM mit den Abstufungen Hyperämie, Hämorrhagie, Lysis und Koagulation

(Tab. 4.7-1) lehnt sich stark an das Bewertungsschema für den Draize-Test an, wobei besonders die Veränderungen an der Konjunktiva simuliert werden. Aus ethischen Gesichtspunkten wird der HET-CAM-Test als unbedenklich eingestuft. Da er am zehnten Bebrütungstag durchgeführt wird und sich in der CAM in diesem frühen Entwicklungsstadium noch keine Nervenfasern befinden, kann diese folglich als schmerzunempfindlich bezeichnet werden [Grögler 2000]. Bis zum zehnten Tag gilt das Ei noch als Lebensmittel. Ab dem elften Tag ist der Test allerdings als Tierversuch einzustufen. Voraussetzung für die Eignung des Tests ist eine in ausreichendem Maße von Gefäßen bedeckte CAM.

Prüfungen am bebrüteten Hühnerei stellen einen Grenzfall zwischen *in vitro*- und *in vivo*-Systemen dar [Lüpke 1985]. Die Ergebnisse und Risikoeinstufungen zeigen i. d. R. eine sehr gute Übertragbarkeit zu den *in vivo*-Befunden am Säugetier [Leighton *et al.* 1985; Lüpke 1985 und 1987; Lüpke und Kemper 1986; Spielmann *et al.* 1991]. Grögler [2000] kommt sogar zu dem Schluss, dass die Chorionallantoismembran empfindlicher als das Kaninchenauge reagiert und folglich der HET-CAM-Test wegen seiner höheren Sensitivität dem Draize-Test als Prüfmodell vorzuziehen ist. Andere Autoren jedoch kommen zu entgegengesetzten Ergebnissen. So besteht nach Lawrence *et al.* [1990] keine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen aus dem HET-CAM- und dem Draize-Test, so dass der Hühnereitest den Verträglichkeitstest am Kaninchenauge nicht vollständig ersetzen, sondern nur als Vortest für diesen herangezogen werden kann. Debbasch *et al.* [2005] bescheinigen eine gute Korrelation beider Tests und somit verlässliche Prognosen nur für stark reizende Substanzen, Steiling *et al.* [1999] hingegen nur für Substanzen mit schwacher Reizwirkung. Ein Grund für häufige falsch-negative Ergebnisse ist die Schwierigkeit, langsam voranschreitende Hornhauttrübungen am Kaninchenauge mittels des HET-CAM-Testes vorherzusagen. Interpretationen des HET-CAM-Testes erfordern viel Erfahrung seitens des Durchführenden und sind stets mit einer gewissen Subjektivität behaftet.

4.7.2.1 Durchführung des Hühnerei-Testes

Methode nach Lüpke [1985]

Für die Prüfung wurden Hühnereier eingesetzt. Die Eier wurden bei $37 (\pm 1) ^\circ\text{C}$ und $65 (\pm 5) \%$ rel. Luftfeuchte inkubiert. Am neunten Tag nach Bebrütungsbeginn wurden die Eier durchleuchtet, um festzustellen, ob das Ei belegt ist. Anschließend wurden sie mit dem stumpfen Pol (Luftblase) nach oben aufrecht gestellt und für weitere 24 h inkubiert. Am zehnten Tag wurde die Schale mit einer Präparationsnadel im Bereich der Luftkammer angestochen und die Schale mit einer Fräse abgeschnitten. Anschließend wurde die freigelegte Eihaut mit einer Pinzette vorsichtig abpräpariert und $300 \mu\text{l}$ unverdünnte Creme auf die darunter liegende Chorioallantoismembran aufgetragen. Nach 5 min wurde die Zubereitung mit isotoner Kochsalzlösung abgespült (Testansatz: ein Ei pro Testsubstanz).

Auswertung

Die Reizwirkung wurde makroskopisch sowie bei 32-facher Vergrößerung bewertet. Mikroskopisch sind einzelne Erythrozyten sowie Veränderungen im Blutfluss erkennbar. Die Ergebnisse wurden nach dem in Tab 4.7-1 angegebenen Schema protokolliert.

Nach Aufbringen von schleimhautreizenden Substanzen zeigt die CAM häufig folgenden typischen Reaktionsverlauf: Der Blutfluss stockt und beginnt zu pulsieren. Bei stark reizenden Substanzen kann es zu Ausblutungen aus den Kapillaren kommen. Die Folge ist eine Minderdurchblutung des Gewebes; die Venen verarmen an Blut und werden dadurch für den Betrachter „unsichtbar“.

Tabelle 4.7-1 Bewertungsschema der Reizantwort im HET-CAM-Test nach Grögler [2000]

Reizantwort	Ausprägung	Beschreibung der HET-CAM
Keine		0
Hyperämie	gering	1a
	mäßig	1b
	stark	1c
Hämorrhagie	vereinzelt	2a
	häufig	2b
	massenhaft	2c
Lyse	Gefäße makroskopisch nicht erkennbar	3
Koagulation	Gefäß-Thromboisierung	4

Als Positivkontrollen wurden Benzalkoniumchlorid- (10%), Natriumhydroxid- (0,5%) und Natriumdodecylsulfat-Lösung (1%) beobachtet. Benzalkoniumchlorid verursacht auf der CAM eine extravasale Koagulation der Proteine (Abb. 4.7-1). Diese Reaktion korreliert mit einer *Cornea*-Trübung im Draize-Eye-Test. NaOH und SDS führen zur Hämorrhagie der Kapillaren (Abb. 4.7-2 und 4.7-3).

Zeigt die zu testende Substanz an der CAM keine Reaktion, gilt der Test als „bestanden“. Es kann die Aussage gemacht werden, dass durch die Testsubstanz am Auge keine akute Irritation bzw. Schädigung hervorgerufen wird. Als „nicht-reizend“ gelten Substanzen, die am Dotter mit bloßem Auge keine Veränderungen herbeiführen. Reizungen, deren Auftreten über das Nervensystem bedingt ist, sind über den HET-CAM-Test allerdings nicht vorhersagbar. Im Anschluss an den Test wurden die beschädigten Eier durch Einfrieren bei -20°C vernichtet.

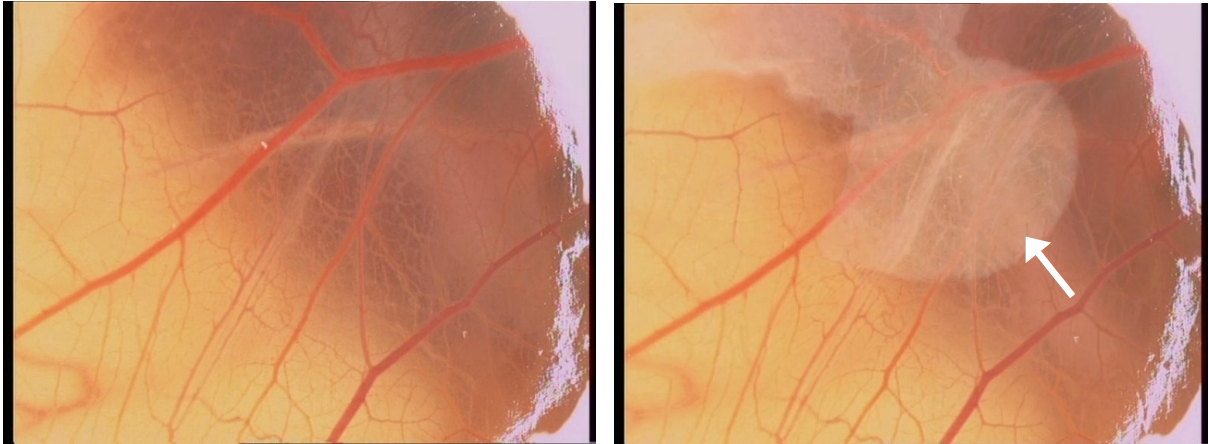


Abbildung 4.7-1 *HET-CAM unbehandelt (links) und unmittelbar nach Einwirkung von Benzalkoniumchlorid-Lösung 10% (rechts)*

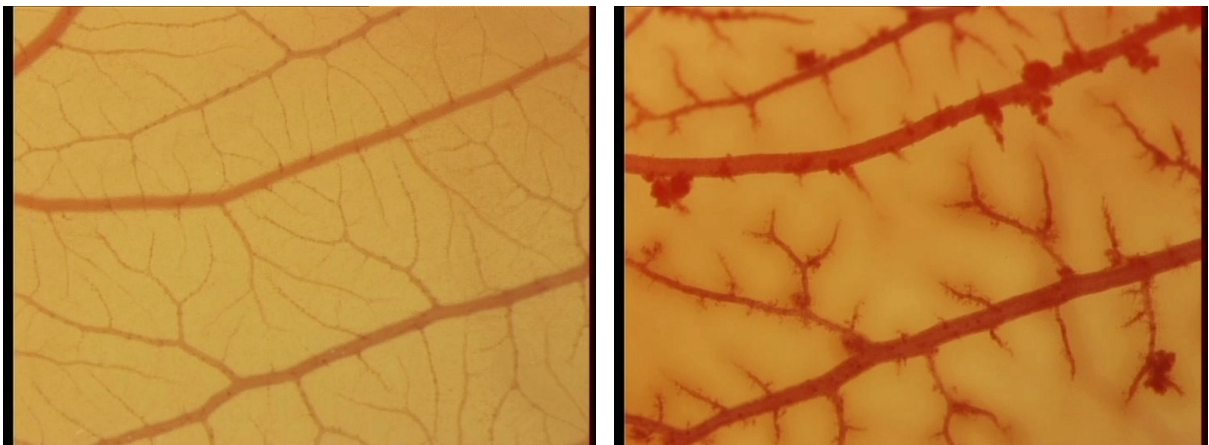


Abbildung 4.7-2 *HET-CAM unbehandelt (links) und unmittelbar nach Einwirkung von Natriumhydroxid-Lösung 0,5% (rechts)*

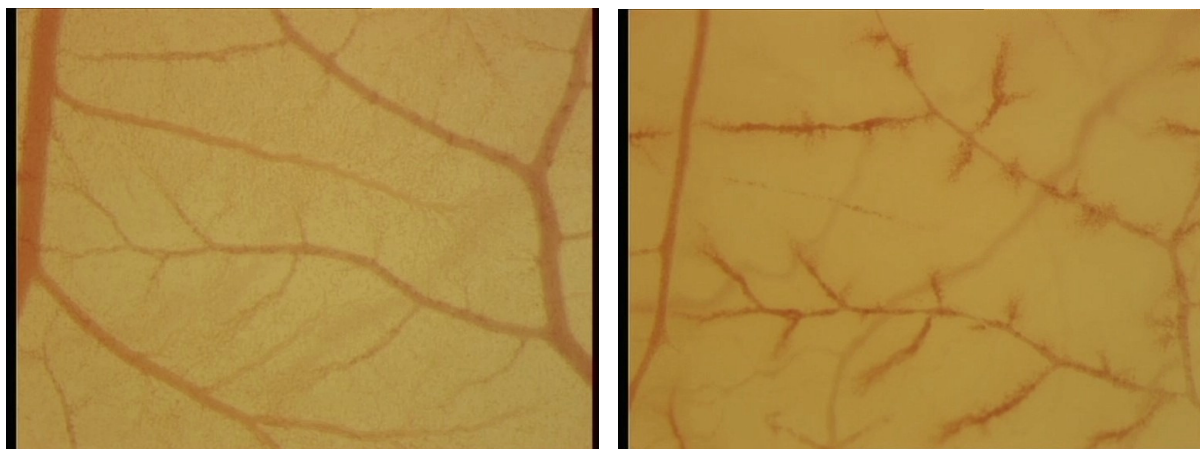


Abbildung 4.7-3 HET-CAM unbehandelt (links) und unmittelbar nach Einwirkung von SDS-Lösung 1% (rechts)

5 REZEPTUROPTIMIERUNG EINER O/W-CREME

5.1 ENTWICKLUNG EINES OPTIMIERTEN MISCHEMULGATORSYSTEMS

5.1.1 EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG

Der Aufbau stabiler O/W-Cremes ist durch ein mehr oder weniger deutlich ausgeprägtes flüssigkristallines Mischemulgatorsystem gekennzeichnet [Nürnberg und Frieß 1994]. Ziel soll es zunächst sein, den für eine vorliegende O/W-Creme-Rezeptur optimalen Co-Emulgator-Gehalt zu finden. Dabei ist entscheidend, denjenigen Anteil zu ermitteln, der gemeinsam mit dem Emulgator das Mischemulgatorsystem aufbaut. Ein zu starker Überschuss des Co-Emulgators sollte vermieden werden, da dieser im Laufe der Lagerung zunehmend auskristallisieren und der Zubereitung optische Inhomogenität verleihen sowie im Zuge der Anwendung einen „Peeling-Effekt“ auf der Haut bewirken kann. Es muss für die Entwicklung einer stabilen O/W-Creme also mindestens die für den Aufbau des lamellaren Mischkristallisates erforderliche Menge an Co-Emulgator verwendet werden, während der Konzentrationsbereich, in welchem es zum übermäßigen Auskristallisieren des Co-Emulgators kommt, nicht erreicht werden sollte. Eine leicht höhere Konzentration, als sie für den Aufbau des Mischemulgatorsystems benötigt wird, kann sinnvoll sein, da erst die Bildung eines lipophilen kristallinen Netzwerkes der Zubereitung erhöhte Viskosität und somit zusätzliche mechanische Stabilität verleiht [Eccleston und Beattie 1988]. Je nach Art und Mengenverhältnis der Emulgatorkombination kann außerdem die Bindungsart des vorhandenen Wassers stark variieren. Kónya *et al.* [2003] fanden heraus, dass mit zunehmender Konzentration des Co-Emulgators der Anteil der Bulkwasserphase auf Kosten der interlamellaren Wasserphase zunimmt. Das in Lamellen eingeschlossene Wasser kann als Depotwasser agieren und so die Freigabe inkorporierter Wirkstoffe beeinflussen [Junginger 1984]. Steht also bei der Entwicklung einer neuen Cremegrundlage nicht der durch Bulkwasser erzielte Kühleffekt, sondern eine kontrollierte Arzneistoffliberation im Zentrum des Interesses, so sollte ein hoher gebundener Wasseranteil angestrebt werden.

Als Co-Emulgatoren kamen im Rahmen dieser Untersuchungen Glycerolmonostearat (GMS) sowie Cetylstearylalkohol (CSA) zum Einsatz. Sie wurden jeweils allein, d. h. nicht miteinander kombiniert, in steigenden Konzentrationen in eine bestehende O/W-Creme-Rezeptur (Abb. 5.1-1) eingearbeitet. Als O/W-Emulgator wurde PEG-20-Glycerylstearat herangezogen. Ziel war es zunächst, mittels DSC-Analytik diejenige Co-Emulgator-Konzentration zu ermitteln, bei der es zur Kristallisation von überschüssigem – nicht ins lamellare Gelgerüst der hydrophilen Phase eingebundenem – Co-Emulgator kommt. Auf diese Weise sollte nach Nürnberg und Frieß auf denjenigen Co-Emulgator-Anteil rückgeschlossen werden können, welcher in das kolloide Mischemulgatornetzwerk integriert wird [Nürnberg und Frieß 1994]. Weiterhin sollte mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie ermittelt werden, in welchen Konzentrationsbereichen sichtbare Kristalle entstehen. Mittels TGA wurde darüber hinaus untersucht, bei welcher Co-Emulgator-Konzentration eine optimale Wasserbindung erreicht werden kann. Des Weiteren wurden Stresstests und rheologische Untersuchungen durchgeführt, um den Einfluss beider Co-Emulgatoren auf die Cremestruktur und –stabilität zu ermitteln. Anhand der erzielten Ergebnisse sollte schließlich die Co-Emulgator-Menge für die gegebene Rezeptur optimiert werden.

5.1.2 REZEPTURHERSTELLUNG

Das Emulgatorsystem wurde zusammen mit den Ölen auf 70-80°C erwärmt, intensiv vermischt (A) und mit Hilfe eines Magnetrührers (IKAMAG[®] RET-GS, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.) bei 750 U/min in die etwa gleich warme wässrige Phase (B) eingerührt. Diese grobdisperse Voremulsion wurde anschließend über 60 s mittels eines Ultraturrax (T25 basic, IKA Labortechnik, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.) bei 12.500 U/min homogenisiert. Bis zu einer Temperatur von 35-30°C wurde per Hand kaltgerührt und das Produkt schließlich in Kruken (Wepa GmbH & Co, Hillscheid) abgefüllt. Um das sich bei der Herstellung einstellende Verhältnis zwischen interlamellar fixiertem Wasser und Bulkwasser nicht zu verändern, wurde nach dem Kaltrühren kein Wasser ergänzt [Junginger 1984].

Der Co-Emulgator wurde in steigender Konzentration (0% bis 7%, berechnet auf die Gesamtrezeptur) in die Rezeptur eingearbeitet.

Phase	Inhaltsstoff	Menge
A	Miglyol [®] 812	8,0
	Avocadoöl	22,0
	Tagat [®] S2	5,0
	Co-Emulgator	<i>q. s.</i>
B	Glycerol 85%	3,0
	Aqua bidest. (konserv.)	ad 100,0

Abbildung 5.1-1 O/W-Cremerezeptur

5.1.2.1 Visuelle Beurteilung der Cremes

Je nach Art und Menge des Co-Emulgators ergaben sich flüssige bis plastisch verformbare Zubereitungen. GMS war selbst in hohen Konzentrationsbereichen nicht in der Lage, der Creme ausreichende mechanische Stabilität zu verleihen. So waren alle Zubereitungen über das gesamte Konzentrationsintervall frei fließend, allerdings erwiesen sie sich mit steigender GMS-Konzentration durch das Auftreten von „Grisseln“ als zunehmend inhomogen. Cremes mit einem CSA-Anteil von 0,75% bis 3% waren frei fließend und optisch homogen. Ab einer Konzentration von 5% entstanden plastisch verformbare Cremes, die jedoch vereinzelt „Grissel“ aufwiesen. Makroskopisch kam es bei keiner der Rezepturen zur Phasentrennung.

5.1.3 DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

5.1.3.1 Versuchsdurchführung

Da die Ausbildung der kohärenten Strukturen im Cremesystem einige Zeit in Anspruch nimmt, wurden die Zubereitungen erst nach einer Lagerzeit von 24 Stunden mittels Differentialthermoanalyse (DSC) untersucht.

DSC-Messungen geben Aufschluss über kristalline sowie flüssigkristalline Zustände innerhalb einer Creme. Um die Wechselwirkungen zwischen PEG-20-Glycerylstearat und dem jeweiligen Co-Emulgator zu quantifizieren, wurde die Fläche des durch den rekristallisierten Co-Emulgator-Anteil hervorgerufenen exothermen Peaks integriert. (Die in dem gewählten Temperaturintervall (15-65°C) auftretenden Peaks sind jeweils nur auf den Co-Emulgator zurückzuführen, da alle weiteren Rezepturbestandteile hier in flüssigem Zustand vorliegen). Eine ansteigende Co-Emulgator-Konzentration zieht eine proportionale Peakvergrößerung nach sich (Abb. 5.1-2). Trägt man den Energieinhalt graphisch in Abhängigkeit des Co-Emulgator-Gehaltes auf, so ergibt sich ein linearer Anstieg. Nach Nürnberg und Frieß stellt der Schnittpunkt der extrapolierten Ausgleichsgeraden mit der Abszisse diejenige Co-Emulgator-Menge dar, die mit dem O/W-Emulgator durch Bildung eines Mischemulgatorsystems in Wechselwirkung tritt, also nicht kristallisiert. Wird dieses Verhältnis des Emulgatoremisches in Richtung Co-Emulgator überschritten, so kristallisiert der entsprechende, nicht ins kolloide Netzwerk integrierte Co-Emulgatorüberschuss separat aus. Diese kristallinen Bereiche können an Hand von DSC-Messungen quantifiziert werden [Nürnberg und Frieß 1994]. Erwähnt werden muß im Rahmen dieser Untersuchungen das Fehlen von Peaks, die den Schmelzprozess eines flüssigkristallinen Mischemulgatorgerüstes kennzeichnen.

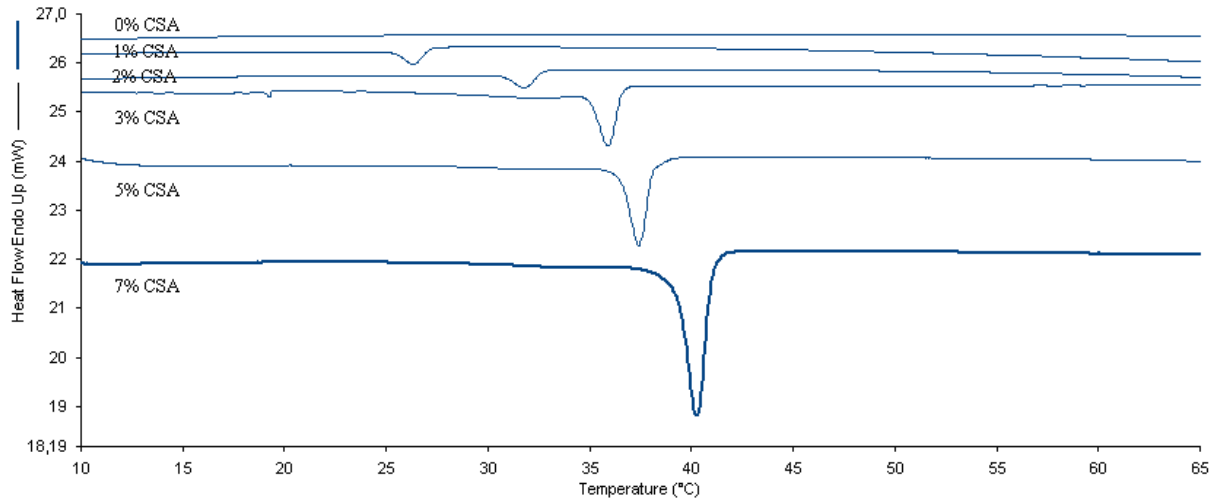


Abbildung 5.1-2 DSC-Abkühlkurven der O/W-Rezeptur mit steigenden CSA-Gehalten nach isothermer Lagerung bei 25°C

5.1.3.2 Ergebnisse

Glycerolmonostearat

Die Ausgleichsgerade schneidet die Abszisse bei 1,5% (Abb. 5.1-3). Nach Aussage von Nürnberg und Frieß muß die Rezeptur somit einen GMS-Anteil von mindestens 1,5% enthalten, um mit PEG-20-Glycerylstearat ein stabiles Mischemulgatorsystem bilden zu können. Nach Berechnung des molaren Verhältnisses der beiden Tenside ergibt sich für das Mischemulgatorgerüst ein molares Verhältnis von GMS zu PEG-20-Glycerylstearat von 3:4.

Cetylstearylalkohol

Die Ausgleichsgerade schneidet die Abszisse bei 0,75% (Abb. 5.1-4). Die Rezeptur muß somit einen CSA-Anteil von mindestens 0,75% enthalten, um mit PEG-20-Glycerylstearat ein stabiles Mischemulgatorsystem bilden zu können. Auch hier ergibt sich ein molares Verhältnis von Co-Emulgator zu Emulgator von 3:4.

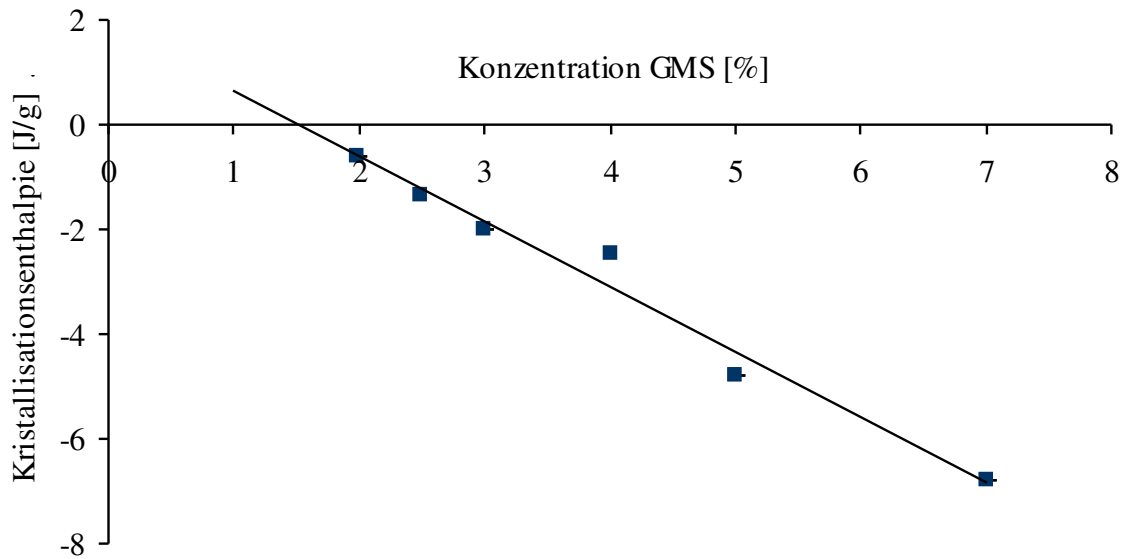


Abbildung 5.1-3 *Rekristallisationsenthalpien von GMS in der O/W-Creme in Abhängigkeit der Konzentration*

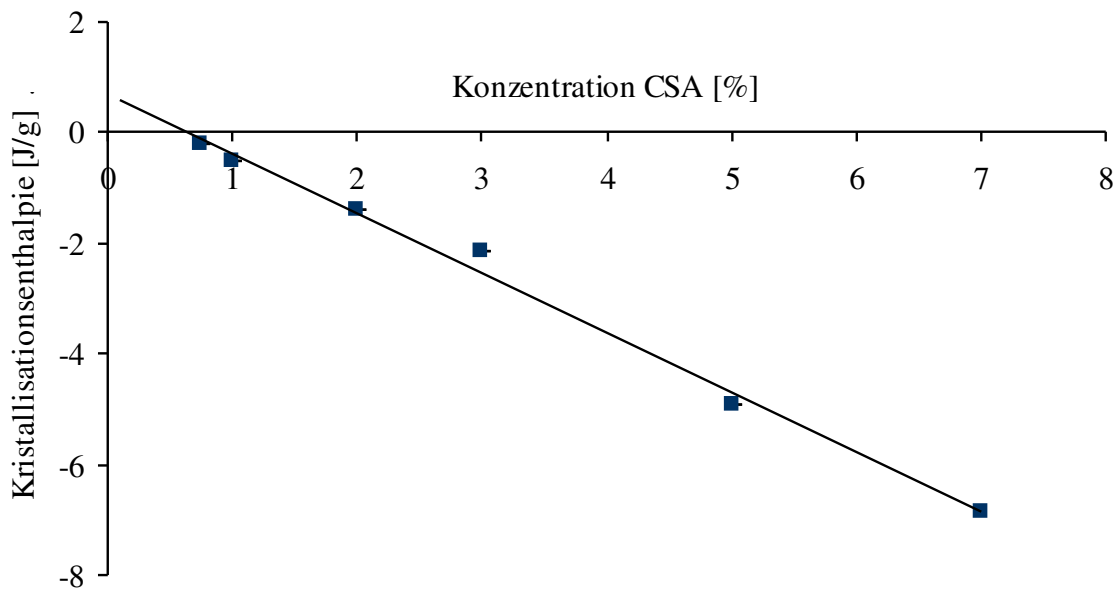


Abbildung 5.1-4 *Rekristallisationsenthalpien von CSA in der O/W-Creme in Abhängigkeit der Konzentration*

Warum die Aussagen von Nürnberg und Frieß mit einer gewissen Zurückhaltung betrachtet werden sollten, wird an späterer Stelle noch ausführlich erläutert (Kap. 5.1.5.3). Es können jedoch zuverlässige Aussagen über den Beginn von Kristallisationserscheinungen in Abhängigkeit der Co-Emulgator-Konzentrationen getroffen werden. Diese setzen bei der Verwendung von GMS als Co-Emulgator ab einer Einsatzkonzentration von 1,5%, bei CSA bereits ab 0,75% ein.

Betrachtet man die Lage der DSC-Peaks mit steigender Co-Emulgator-Konzentration (Abb. 5.1-2) im Vergleich, so fällt auf, dass es zu einer Rechtsverschiebung der Peaks kommt. Der Grad der Verschiebung ist im Bereich niedriger Konzentrationen stärker, danach jedoch weniger ausgeprägt. Im Folgenden soll dieses Phänomen am Beispiel der CSA-haltigen Rezepturen erläutert werden. Es tritt bei der Verwendung von GMS in gleicher Weise in Erscheinung. Ab einer bestimmten CSA-Konzentration (2%) kommt es zur Ausbildung eines stetig wachsenden Co-Emulgator-Kristallisates und damit auch zur verstärkten Einlagerung des vorhandenen Wassers als Bulkwasser (Kap. 5.1.5). Das Wasser bewirkt eine Peakverschiebung hin zu höheren Temperaturen [Muckenschnabel 1983]. Je ausgeprägter das kristalline Netzwerk ist, desto mehr Wasser wird als Bulkwasser eingelagert und desto drastischer fällt wiederum die Rechtsverschiebung der Peaks aus. In dem Konzentrationsbereich von 1% (Peakmaximum: 26,35°C) bis 3% CSA (Peakmaximum: 35,90°C) kommt es insgesamt zu einer Verschiebung um 9,55°C. Im Bereich von 3% bis 7% ist die Peakwanderung nur noch minimal ausgeprägt. Die Peakmaxima liegen hier bei 35,90°C bis 40,30°C. Dieses Verhalten könnte damit erklärt werden, dass das bestehende Co-Emulgator-Kristallisat mit weiter zunehmendem CSA-Gehalt in seinem Aufbau mehrschichtig wird. Es ähnelt nun zunehmend Kristallen und wird mikroskopisch im polarisierten Dunkelfeld sichtbar (Kap. 5.1.4). Durch die einsetzende Mehrschichtigkeit erhöht sich nur noch der „Reinheitsgrad“ des CSA-Kristallisates, womit die Verlangsamung der Peakverschiebung erklärt werden kann.

5.1.4 POLARISATIONSMIKROSKOPIE

Der nicht ins flüssigkristalline Mischkristallinat integrierte Anteil des Co-Emulgators kristallisiert mit steigender Konzentration zunehmend aus [Eccleston und Beattie 1988]. Mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie sollte ermittelt werden, ab welchen Co-Emulgator-Konzentrationen sichtbare kristalline Strukturen entstehen. Dazu wurden alle Cremes nach siebentägiger isothermer Lagerung bei 25°C über ein Carl Zeiss-Mikroskop im polarisierten Dunkelfeld betrachtet.

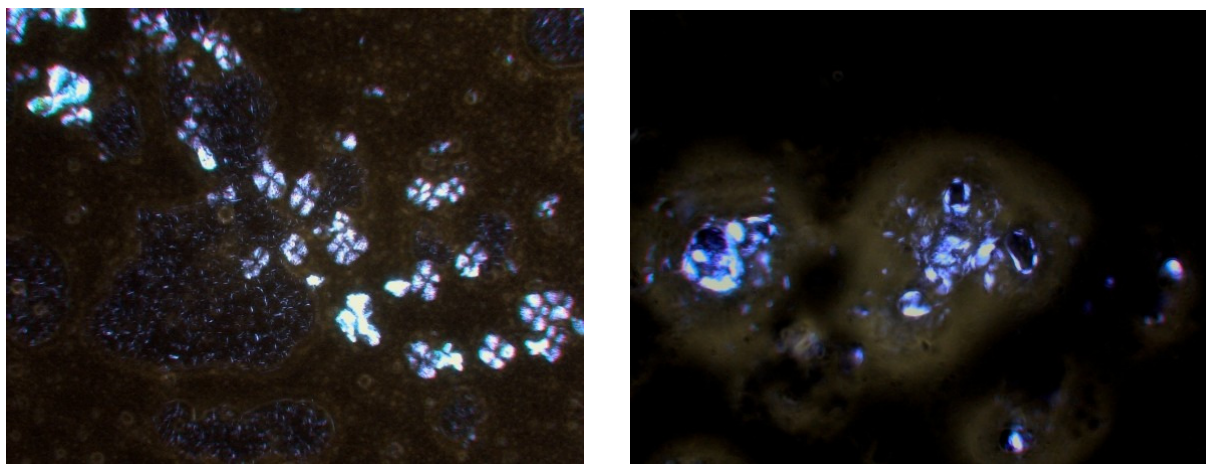


Abbildung 5.1-5 Polarisationsmikroskopische Aufnahme der O/W-Creme mit 7% CSA (links) und 7% GMS (rechts) als Co-Emulgator

5.1.4.1 Ergebnisse

In niedrigen Konzentrationsbereichen des CSA und GMS (bis 3%) sind im mikroskopischen Bild ausschließlich isotrope Strukturen erkennbar (Tab. 5.1-1). Ab einer GMS-Konzentration von 5% entstanden anisotrope Einheiten (Abb. 5.1-5, rechts), die im polarisierten Dunkelfeld sichtbar wurden. Bei Verwendung von CSA waren – ebenfalls ab einer Einsatzkonzentration von 5% – zahlreiche sphärische Partikel erkennbar, die aus der Literatur als sogenannte „Malteserkreuze“ bekannt sind [Muckenschnabel 1983, Nürnberg und Frieß 1994] (Abb. 5.1-5, links). Mit ansteigender Konzentration der Co-Emulgatoren nahmen diese anisotropen Bezirke stets weiter zu.

Tabelle 5.1-1 mikroskopische Bewertung kristalliner Strukturen im polarisierten Dunkelfeld (– Creme vollständig amorph; + kristalline Strukturen erkennbar)

Co-Emulgator	Konzentration Co-Emulgator [%]				
	1	2	3	5	7
CSA	–	–	–	+	+
GMS	–	–	–	+	+

5.1.5 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

Mit Hilfe thermogravimetrischer Messungen können Rückschlüsse auf die Bindungsverhältnisse des inkorporierten Wassers gezogen und in diesem Zusammenhang auch Informationen über die Cremestruktur erhalten werden [Konya *et al.* 2003]. Im Rahmen der Entwicklung eines optimierten Mischemulgatorsystems wurde die Thermogravimetrie mit dem Ziel herangezogen, eine O/W-Creme mit einem hohen gebundenen Wasseranteil und einer damit einhergehenden kontrollierten Arzneistofffreigabe zu entwickeln. Auf diesem Wege sollte das zum Erreichen einer höchst möglichen interlamellaren Fixierung des vorhandenen Wassers optimale Emulgator–Co-Emulgator–Verhältnis ermittelt werden.

5.1.5.1 Ergebnisse

Glycerolmonostearat

Während das Wasser in der Co-Emulgator-freien Rezeptur nahezu ausschließlich als Bulkwasser vorliegt (Wasserabgabe bis 50°C, Abb. 5.1-6 a), liegt im Konzentrationsbereich von 1,5% bis 2,5% die von Niemi und Laine [1991] beschriebene mittelfest gebundene Wasserphase (Kap. 2.3.1.1) neben freiem Bulkwasser vor (Abb. 5.1-6b-d). Die Gleichgewichtseinstellung verläuft hier sehr schnell, was durch das Fehlen klarer Minima als Abgrenzung zwischen den DTG-Peaks deutlich wird (Abgabeintervall bis ca. 65°C) [Junginger 1984]. Bei einem Co-

Emulgator-Anteil von 3-4% ist neben dem mittelfest gebundenen und dem Bulkwasser zusätzlich interlamellar fixiertes Wasser erkennbar (Wasserabgabe 70-75°C) (Abb. 5.1-6e-f), das bei einer Co-Emulgator-Konzentration von 6% (Abb. 5.1-6g) bereits kaum mehr detektierbar ist. Der Abstand zwischen Minimum der DTG-Kurve und der Basislinie fällt hier erheblich geringer aus, was für eine deutlich verlangsamte Gleichgewichtseinstellung zwischen dem Interlamellarwasser und den weniger stark fixierten Wasserphasen spricht [Junginger 1984]. Ab 7% nimmt der Bulkwasseranteil auf Kosten der mittelfest gebundenen Wasseranteile wieder zu (Abb. 5.1-6h).

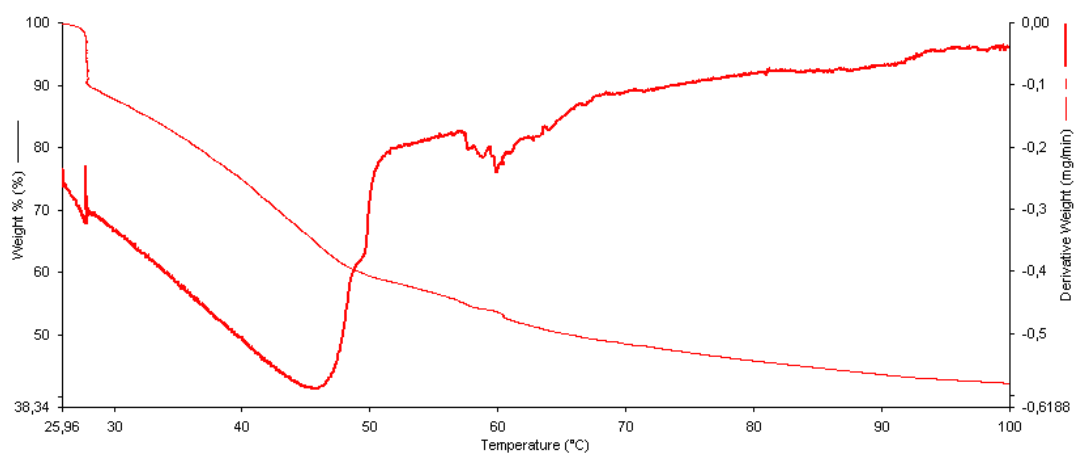


Abbildung 5.1-6a Wasserabgabeprofil (TG/DTG) der O/W-Creme ohne Co-Emulgator

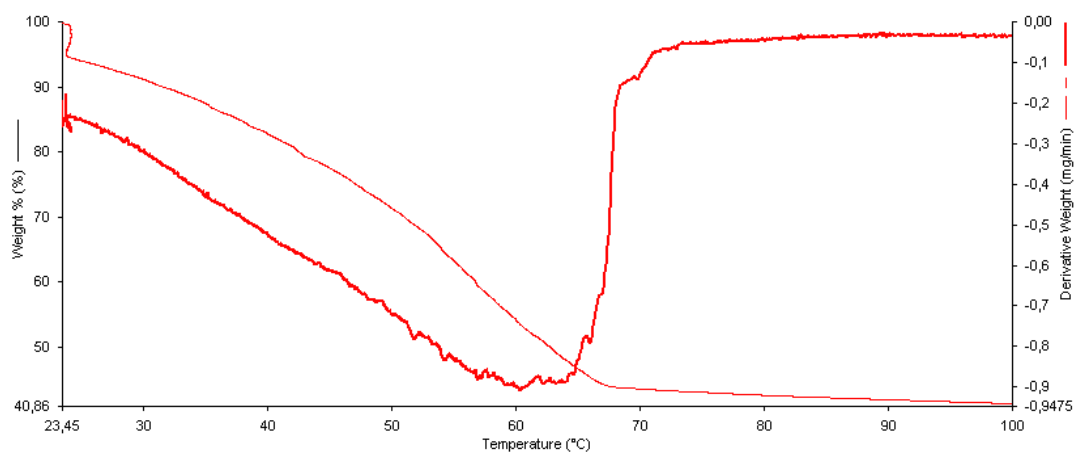


Abbildung 5.1-6b Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 1,5%

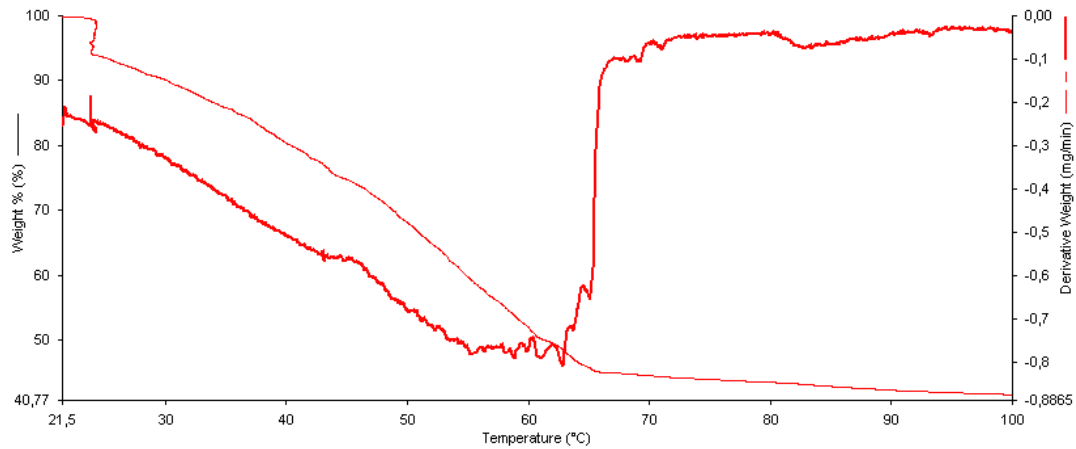


Abbildung 5.1-6c Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 2%

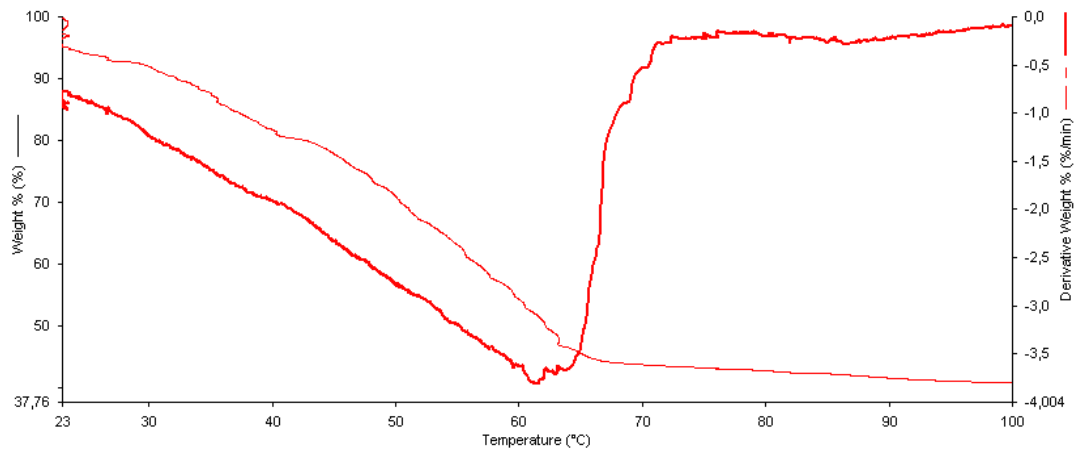


Abbildung 5.1-6d Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 2,5%

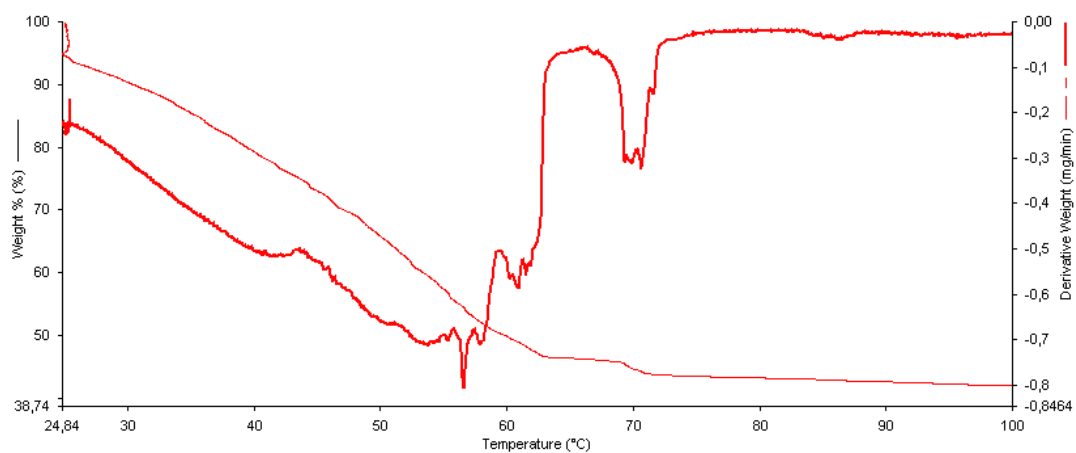


Abbildung 5.1-6e Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 3%

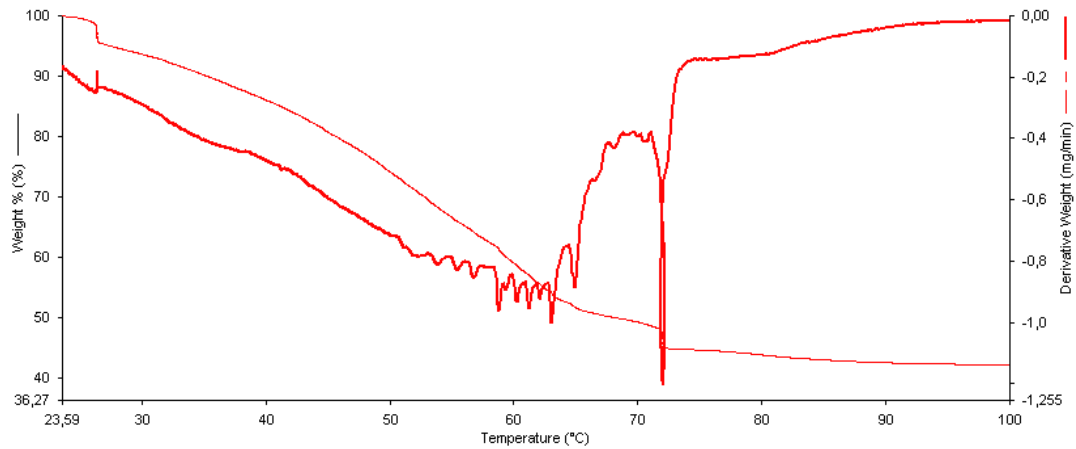


Abbildung 5.1-6f Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 4%

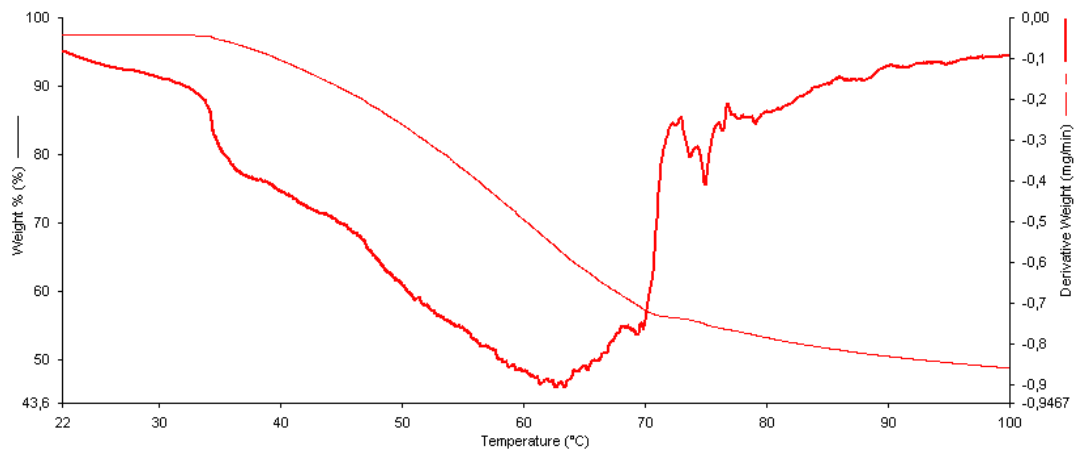


Abbildung 5.1-6g Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 6%

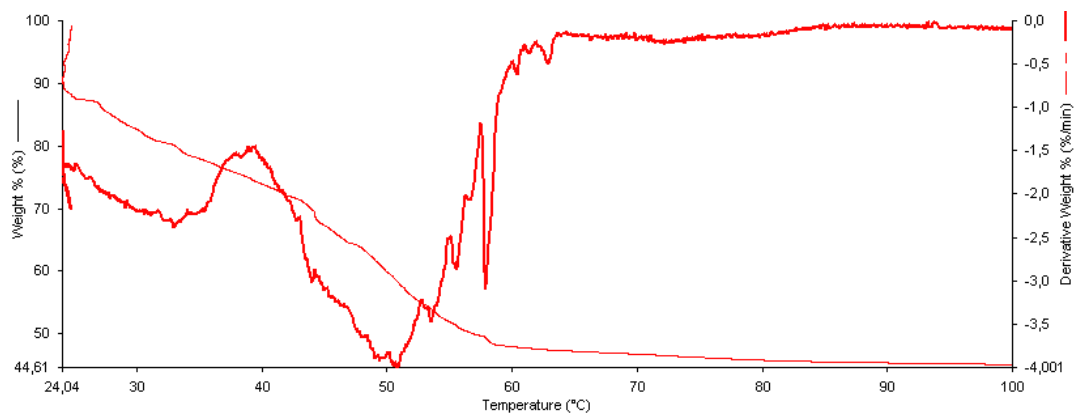


Abbildung 5.1-6h Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem GMS-Gehalt von 7%

Cetylstearylalkohol

Bis hin zu einer CSA-Konzentration von 1,25% kommt es zunächst zu einer fortgesetzten interlamellaren Einlagerung von Wasser. (Abgabeintervall Bulkwasser: kontinuierlich bis ca. 50°C (Abb. 5.1-6a); Abgabeintervall interlamellar fixiertes Wasser: 50-63°C; Abb. 5.1-7a-c). Die Gleichgewichtseinstellung zwischen dem freien und dem interlamellar fixierten Wasser verläuft eher langsam, was an den deutlich voneinander abgrenzbaren DTG-Peak-Maxima erkennbar ist. Mit weiterer Steigerung der Co-Emulgator-Konzentration nimmt auch hier der Anteil des interlamellar fixierten Wassers erneut ab. Ab einer Konzentration von 2% CSA liegt das Wasser nur noch in der freien Bulkform vor (Abb. 5.1-7d-f).

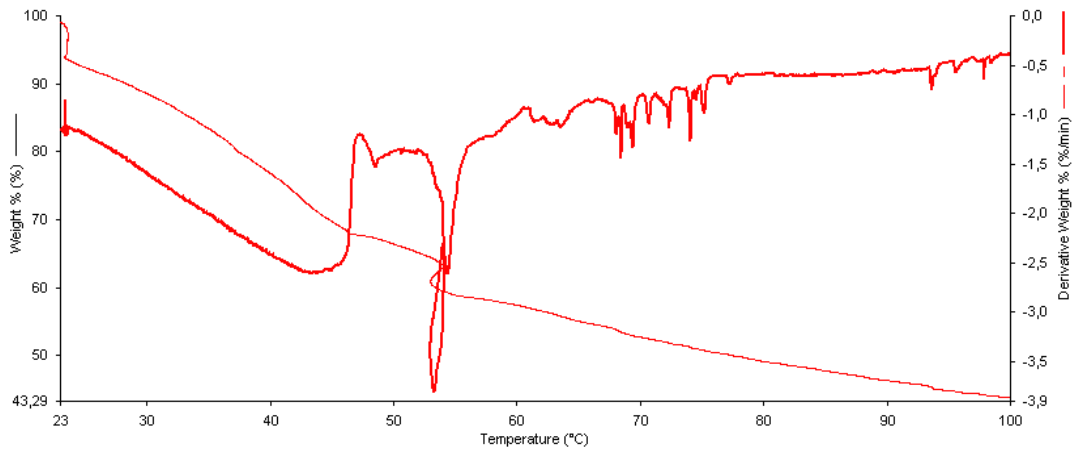


Abbildung 5.1-7a Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem CSA-Gehalt von 0,75%

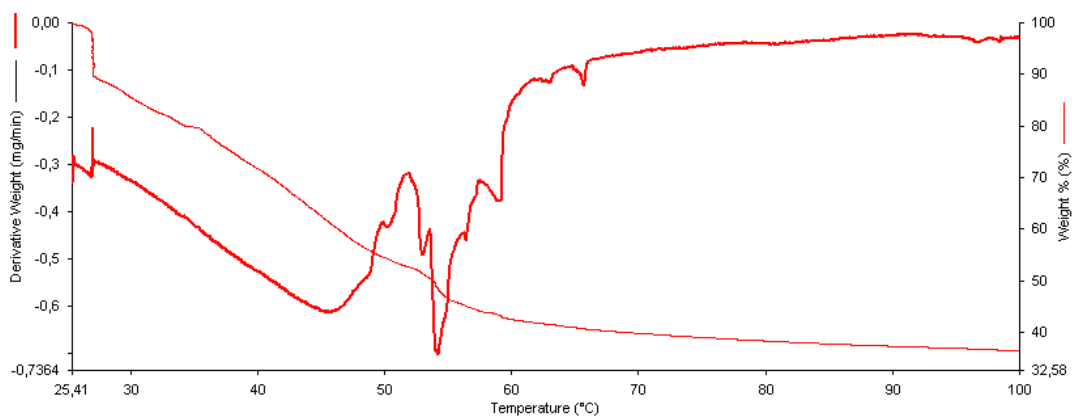


Abbildung 5.1-7b Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem CSA-Gehalt von 1%

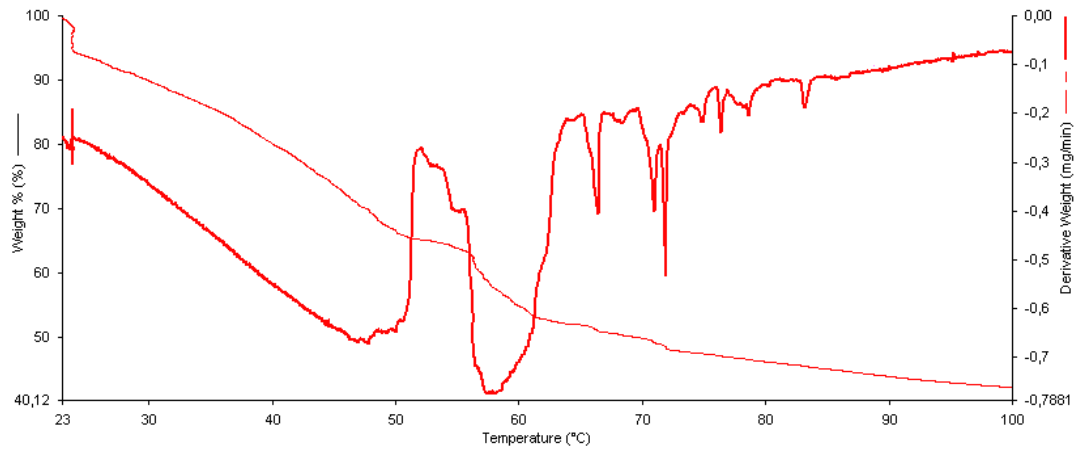


Abbildung 5.1-7c Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem CSA-Gehalt von 1,25%

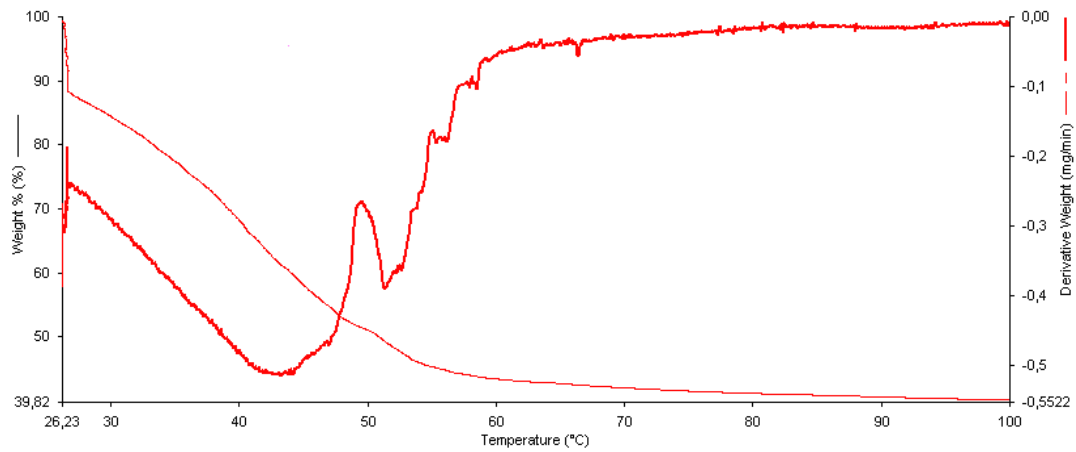


Abbildung 5.1-7d Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem CSA-Gehalt von 2%

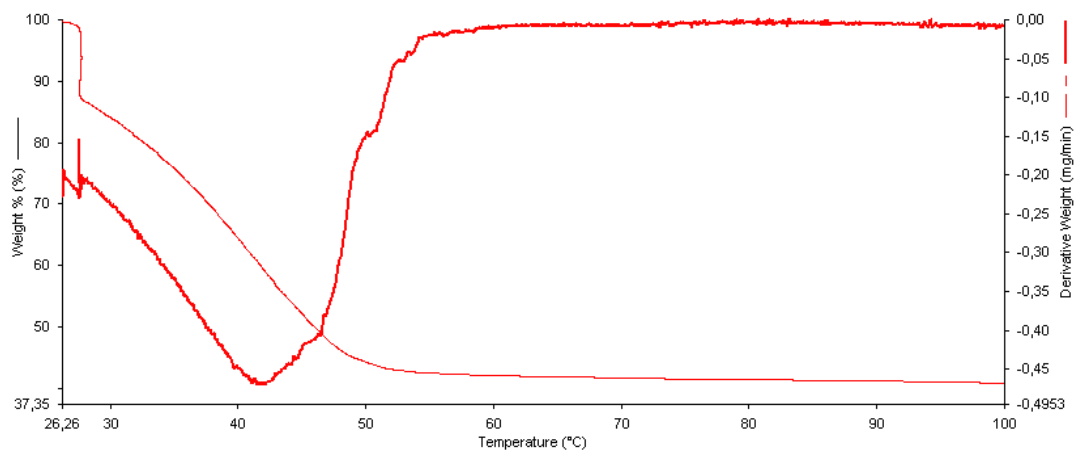


Abbildung 5.1-7e Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem CSA-Gehalt von 3%

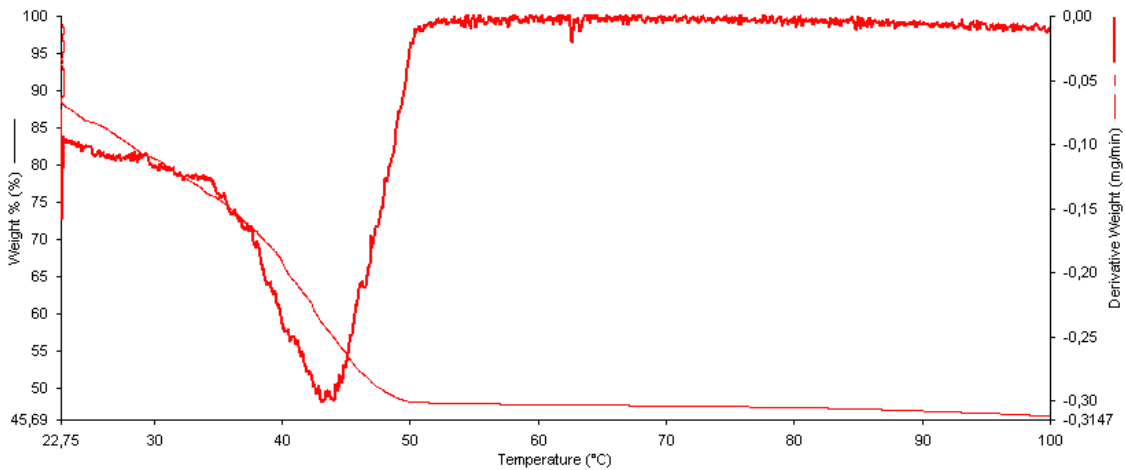


Abbildung 5.1-7f Wasserabgabeprofil der O/W-Creme bei einem CSA-Gehalt von 7%

5.1.5.2 Diskussion der Ergebnisse

Erst bei GMS-Konzentrationen von 3-4% setzt eine optimale Wasserbindung ein, denn erst in diesem Konzentrationsbereich liegt die maximale Menge des vorhandenen Wassers interlamellar gebunden vor. Zieht man das Modell einer nichtionischen O/W-Creme nach Junginger – nach dem das interlamellare Wasser durch das Mischemulgatorsystem fixiert wird – in die Betrachtung mit hinein, so kann angenommen werden, dass erst nach vollständiger und endgültiger Ausbildung des Mischemulgatorgerüsts das vorhandene Wasser optimal interlamellar fixiert werden kann. Bei weiter ansteigender GMS-Konzentration setzt schließlich der Aufbau des kristallinen Co-Emulgator-Netzwerkes ein (Kap. 2.3.1.2), und ein zunehmender Anteil des Wassers wird als Bulkwasser gebunden. Die Menge des interlamellar fixierten Wassers nimmt parallel dazu wieder ab. Analog zu den Erkenntnissen aus den Versuchen mit GMS kann für CSA ein vollständig abgeschlossener Aufbau des Mischemulgatorgerüsts erst bei einer Konzentration von 1,25% angenommen werden. Die Theorie zur Ausformung des kristallinen Netzwerkes konnte im Rahmen der rheologischen Auswertung (Kap. 5.1.6) verifiziert werden.

Ähnliche Beobachtungen machten auch Eccleston and Beattie [1988]. So stellten auch sie fest, dass mit ansteigendem Co-Emulgator-Anteil bei gleich bleibender

Emulgatorkonzentration der Bulkwasseranteil bis zu einem bestimmten Emulgator–Co-Emulgator–Verhältnis zunächst abnimmt, um danach wieder zuzunehmen. Eine weitere Anhebung des interlamellar fixierten Wasseranteils soll nach Konya *et al.* [2003] – bei konstantem Verhältnis von O/W-Emulgator zu Co-Emulgator – durch den Einsatz steigender Konzentrationen des Mischemulgators möglich sein.

5.1.5.3 Kritische Beurteilung der These von Nürnberg und Frieß

Zieht man die DSC-Ergebnisse zur Charakterisierung der Verhältnisse hinzu, so fällt auf, dass die Co-Emulgatoren noch vor Erreichen des vollständigen Aufbaus des lamellaren Mischemulgatorgerüsts bereits beginnen auszukristallisieren (GMS: ab 1,5%; CSA: ab 0,75%). Diese Erkenntnis steht jedoch im Widerspruch zur Aussage von Nürnberg und Frieß [1994], nach der ein Auskristallisieren des Co-Emulgators erst im Anschluss an die vollständige Ausbildung des Mischemulgatorsystems einsetzen müsste. Die sich aus den DSC- und TGA-Erkenntnissen ableitende These, dass die endgültige Ausformung des lamellaren Mischemulgatorsystems und die beginnende Ausbildung des separaten Co-Emulgator-Kristallitates zunächst noch parallel verlaufen, lässt sich auch durch die unterschiedlich ausgeprägte Kristallisationstendenz der verschiedenen hoch konzentrierten Co-Emulgator-Zubereitungen untermauern (Abb. 5.1-8). Dieses soll hier exemplarisch am CSA erläutert werden: Bei Überschreiten einer CSA-Konzentration von 0,75% kommt es zwar zur Bildung des kristallinen Co-Emulgator-Netzwerkes, ein bestimmter Teil geht jedoch nach wie vor ins kolloide Mischemulgatorgerüst mit ein. Dieses wird deutlich an der vergleichsweise flach verlaufenden Ausgleichsgerade im Bereich niedriger Co-Emulgator-Konzentrationen (Steigung = -0,8422). Erst nach vollständiger Ausbildung des Mischemulgatorgerüsts bei 3-4% geht der Überschuss vollständig ins Co-Emulgator-Kristallitat über, erkennbar an dem steileren Abfall einer zweiten Ausgleichsgeraden im Bereich höherer Co-Emulgator-Konzentrationen (Steigung = -1,308). GMS zeigt ein analoges Verhalten in sogar leicht verstärktem Ausmaß (vgl. Abb. 5.1-3).

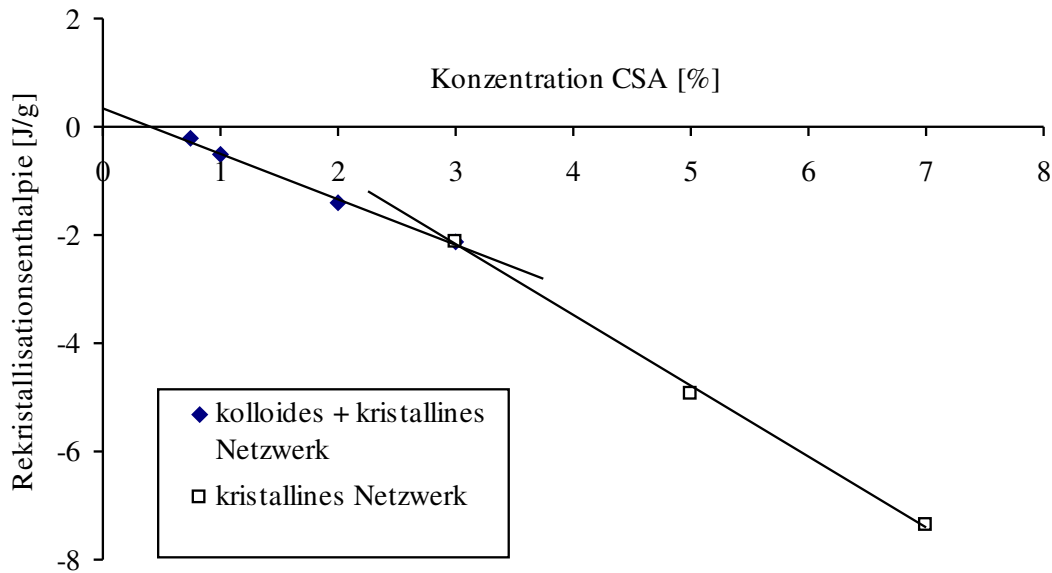


Abbildung 5.1-8 *Abhängigkeit des CSA-Kristallisationsgrades von der Ausformung von kolloidem Mischemulgatorgerüst und kristallinem Co-Emulgator-Kristallinat*

5.1.6 OSZILLATORISCHE RHEOLOGIE

5.1.6.1 Vermessung der Cremes

Mit Hilfe rheologischer Untersuchungen sollte ermittelt werden, ab welcher Co-Emulgator-Konzentration sich ein stabilisierendes viskoelastisches Netzwerk auszubilden beginnt. Neben der komplexen Viskosität stellt auch der Phasenwinkel eine aussagekräftige Kenngröße dar, denn mit der Ausbildung eines stabilisierenden Mischemulgatorgerüsts nehmen die elastischen Anteile und damit auch die Stabilität innerhalb einer Creme zu.

Glycerolmonostearat

Die Co-Emulgator-freie Rezeptur weist die niedrigste komplexe Viskosität auf. Nach Erhöhung der GMS-Konzentration auf 1,5% steigt zunächst auch die komplexe Viskosität deutlich an. Erhöht man den GMS-Anteil jedoch weiter, so sinkt die Viskosität bis zu einer Konzentration von 3% zunächst kontinuierlich wieder ab (Minimum), um bis hin zu einer GMS-Konzentration von 6% wieder anzusteigen. Eine weitere Erhöhung des Co-Emulgatoranteils hat keinen zusätzlichen Effekt mehr auf die Stabilisierung. Die Viskosität bleibt konstant (Abb. 5.1-9).

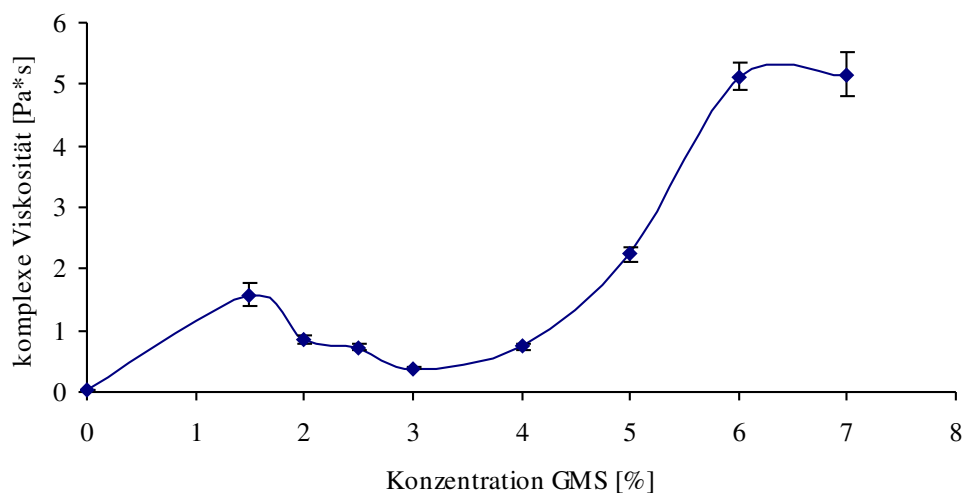


Abbildung 5.1-9 Abhängigkeit der komplexen Viskosität vom GMS-Gehalt der O/W-Creme

Cetylstearylalkohol

Auch hier findet sich, nach anfänglich höheren Viskositäten (bei 0,75%), ein Konzentrationsbereich, in dem die Viskosität ein Minimum erfährt. Er liegt im Bereich von 1% bis 1,25% CSA. Der Phasenwinkel erfährt in diesem Konzentrationsbereich ein deutliches Maximum. Im Anschluss daran kommt es jedoch auch hier mit zunehmender Co-Emulgatorkonzentration zu einer starken, kontinuierlichen Viskositätszunahme. Ab einer CSA-Konzentration von 2% steigt die komplexe Viskosität stark an (Abb. 5.1-10). Bezüglich des Phasenwinkels kommt es von nun an zu keinen nennenswerten Veränderungen mehr (Abb. 5.1-11).

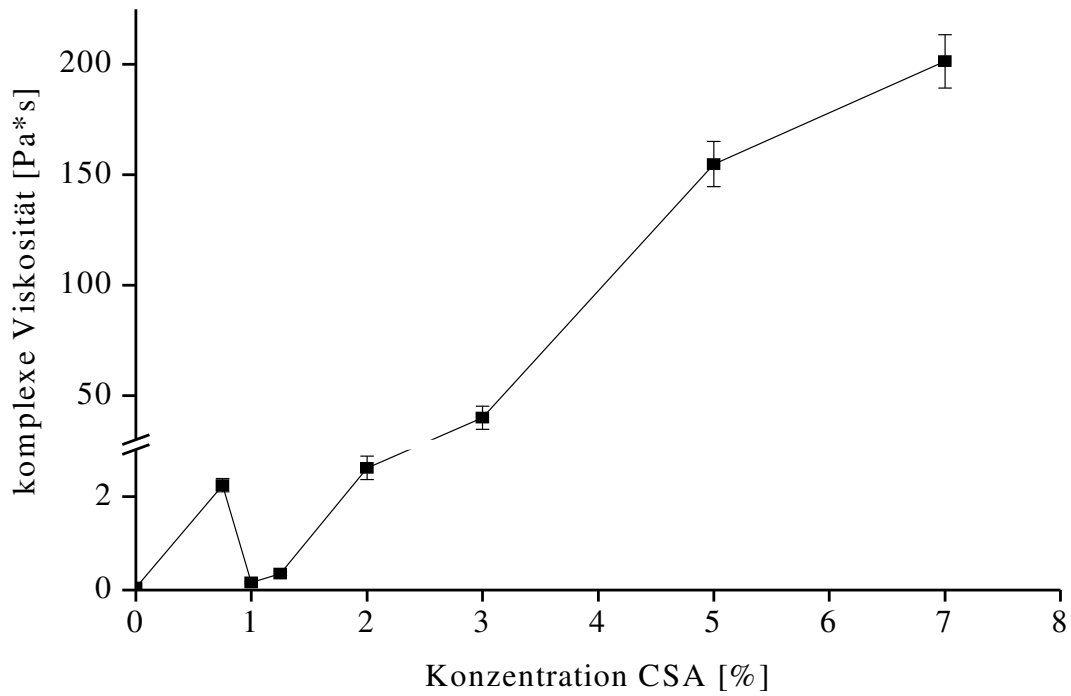


Abbildung 5.1-10 Abhängigkeit der komplexen Viskosität vom CSA-Gehalt der O/W-Creme

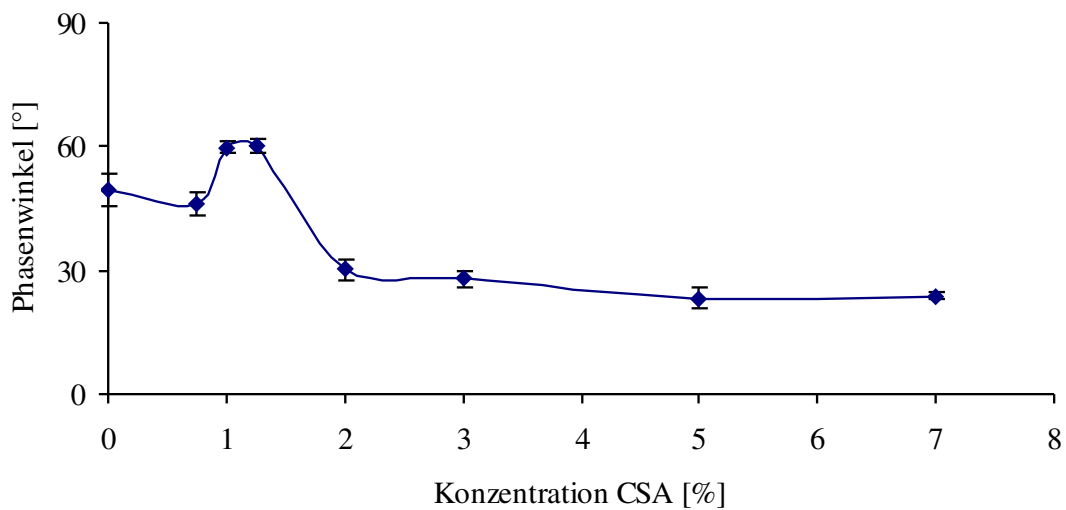


Abbildung 5.1-11 Abhängigkeit des Phasenwinkels vom CSA-Gehalt der O/W-Creme

5.1.6.2 Diskussion der Ergebnisse

Glycerolmonostearat

Der Kurvenverlauf lässt den Schluss zu, dass in niedrigen Konzentrationsbereichen das vorhandene GMS zunächst verstärkt in das Mischemulgatorgerüst integriert wird. Die Viskosität der Cremes steigt in einem Konzentrationsbereich von 0-1,5% merklich an. Dieses bedeutet, dass bereits das unvollständige Mischemulgatorgerüst einen gewissen stabilisierenden Effekt auf das System ausübt. Mit weiter ansteigenden GMS-Konzentrationen wird jedoch ein zunehmend geringerer Anteil des Co-Emulgators in das Mischemulgatorsystem aufgenommen. Der überschüssige Anteil GMS liegt nun zunächst frei vor [Barry und Eccleston 1973; Nürnberg und Frieß 1994]. Die gelösten Co-Emulgatormoleküle verursachen mit zunehmender Aufkonzentrierung einen „Gleiteffekt“ innerhalb der Zubereitung mit der Folge einer abnehmenden Viskosität im System. Die Wirkung des Gleiteffektes übertrifft zunächst – in einem Konzentrationsbereich von 1,5% bis 3% – den durch das sich allmählich aufbauende Mischemulgatorgerüst hervorgerufenen stabilisierenden Effekt. Auch Barry und Eccleston [1973] machten die Beobachtung, dass in sehr geringen Konzentrationsbereichen zunächst äußerst geringe, sich allerdings kaum ändernde Viskositäten vorherrschten. Sie begründeten dieses jedoch damit, dass das Mischemulgatorgerüst hier noch sehr labil ist und infolge dessen leicht irreversibel zerstört werden kann. Ab einem gewissen Überschuss kristallisiert neben dem Mischkristallisat reines GMS aus und bildet eine eigene kohärente Phase [Junginger 1984] (Kap. 5.1.5). Dieses kristalline Netzwerk wirkt auf die Creme stabilisierend, wodurch es im Folgenden (ab 4%) zu einer drastischen konzentrationsabhängigen Viskositätserhöhung der Zubereitung kommt. Um stabilisierende Effekte zu erzielen, ist das kolloide Netzwerk allein also nicht ausreichend, sondern ein gewisser Überschuss an GMS in der Rezeptur ist erforderlich [Eccleston und Beattie 1988]. Barry und Eccleston [1973] zeigten darüber hinaus, dass – auch ohne die extreme Ausbildung des Co-Emulgator-Kristallisates – allein durch steigende Mengen des Mischemulgators einer O/W-Creme höhere Stabilität vermittelt werden kann.

Cetylstearylalkohol

Das Maximum des Phasenwinkels sowie das Minimum innerhalb der komplexen Viskositäten im Konzentrationsbereich 1-1,25% CSA deuten darauf hin, dass das System hier eine besonders instabile Gelstruktur aufweist. Erklären lässt sich dieses Phänomen, analog zu GMS, über die Ausbildung eines Gleiteffektes. Der bis 0,75% durch die Bildung des Mischemulgatorsystems erzeugte stabilisierende Effekt nimmt durch den mit zunehmend steigenden Co-Emulgator-Konzentrationen (1-1,25%) wirksamen Gleiteffekt schließlich wieder ab. Der starke Anstieg der komplexen Viskositäten ab einer CSA-Konzentration von 2% deutet den Aufbau eines zusätzlichen kristallinen CSA-Netzwerkes und den dadurch wirksamen stabilisierenden Charakter des CSA an.

Zieht man die TG/DTG-Ergebnisse in die Betrachtung mit hinein, so wird deutlich, dass der separat auskristallisierende Co-Emulgator-Überschuss im direkten Zusammenhang mit dem Bulkwasser zu stehen scheint. Das legt die Vermutung nahe, dass das Bulkwasser vom separaten Co-Emulgator-Kristallinat eingeschlossen wird. Diese Erkenntnis widerspricht dem Junginger-Modell für nichtionische O/W-Cremes, da hiernach kein direkter Zusammenhang zwischen Bulkwasser und dem separaten Co-Emulgator-Kristallinat besteht, sondern das Bulkwasser ebenso wie das Interlamellarwasser vom Mischemulgatorgerüst immobilisiert wird. Das beobachtete Phänomen kann jedoch über das ionische O/W-Crememodell erklärt werden, welches eine direkte Korrelation von Bulkwasser und Co-Emulgator-Kristallinat annimmt.

5.1.6.3 Verifizierung der „Gleiteffekt“-Theorie

Um die Theorie des „Gleiteffektes“ zu untersuchen, wurden Löseversuche mit beiden Co-Emulgatoren in Neutralöl vorgenommen. Dazu wurden analog zu den Cremes steigende Konzentrationen des GMS bzw. CSA bei 70°C im Neutralöl gelöst und nach 24-stündiger Lagerung mit Hilfe der oszillatorischen Rheologie (Platte-Platte; 1 Hz; 10 mPa; 25°C) die komplexe Viskosität bestimmt.

Glycerolmonostearat

Bis 0,2% zeigte sich keine Viskositätsveränderung des Gemisches gegenüber dem reinen Öl. Im Bereich von 0,3-0,5% war eine Konzentration erreicht, bei der es scheinbar zu gegenseitigen Berührungen der gelösten GMS-Moleküle, verbunden mit einer abnehmenden Viskosität als Folge des einsetzenden Gleiteffektes, kam. Erst ab 0,8% kristallisierte GMS sichtbar als kohärente Phase aus, mit der Folge eines deutlichen Viskositätsanstieges (Abb. 5.1-12).

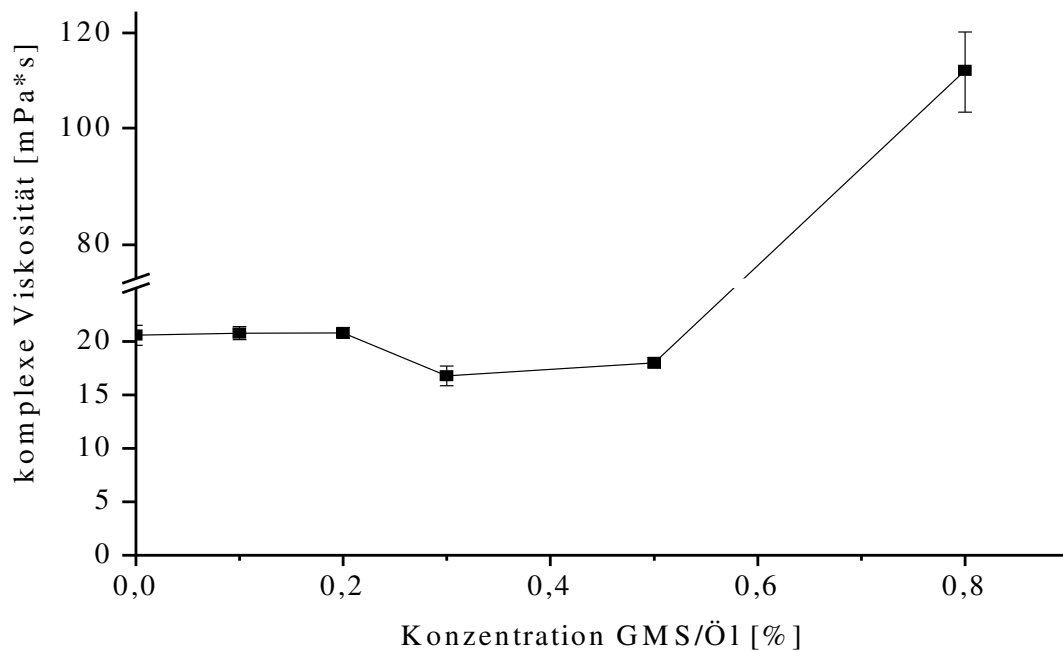


Abbildung 5.1-12 Abhängigkeit der komplexen Viskosität vom GMS-Gehalt des Öles

Cetylstearylalkohol

Analog zum GMS konnte auch beim CSA ein Konzentrationsbereich ermittelt werden, in dem es zur Ausbildung eines Viskositätsminimums kam. So kam es ab 0,3% zu einer stetigen (wenn auch nicht signifikanten) Viskositätsabnahme des Gemisches. Ab 5% kristallisierte CSA als separate, kohärente Phase aus. Die Viskosität stieg sprunghaft an (Abb. 5.1-13).

Mit Hilfe dieses einfachen rheologischen Tests konnte die Aussage verifiziert werden, dass erst die Ausbildung eines separaten kristallinen Co-Emulgator-Netzwerkes ein halbfestes System ausreichend zu stabilisieren vermag.

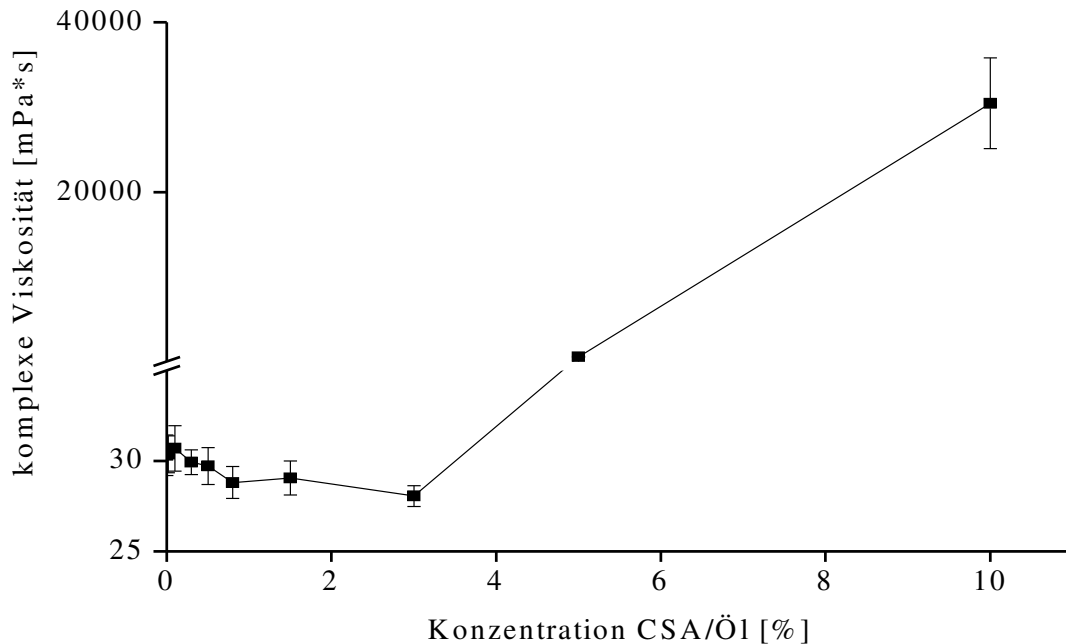


Abbildung 5.1-13 Abhängigkeit der komplexen Viskosität vom CSA-Gehalt des Öles

5.1.7 ZUSAMMENFASSUNG ZUR OPTIMIERUNG DER CO-EMULGATOR-KONZENTRATION

Über die Variation des Co-Emulgatoranteils können stabile O/W-Cremes stark unterschiedlicher Viskosität und Wasserbindung hergestellt werden.

Glycerolmonostearat

Ab einer Konzentration von ca. 1,5% kommt es zur separaten Kristallisation von GMS, allerdings sind erst bei 3% kristalline Strukturen im Polarisationsmikroskop erkennbar. Zum Aufbau des kohärenten GMS-Kristallisates (und einem damit verbundenen deutlichen Viskositätsanstieg) kommt es allerdings erst ab 5%. In einem

Konzentrationsbereich von 3-4% ist der Aufbau des Mischemulgatorgerüsts abgeschlossen. Bedingt dadurch, dass sich das Co-Emulgator-Kristallinat bei dieser Konzentration noch nicht zusammenhängend ausgebildet hat, liegt in diesem Bereich eine optimale Wasserbindung vor. Nach Ausbildung eines zusammenhängenden reinen GMS-Kristallinates wird das vorliegende Wasser verstärkt als Bulkwasser inkorporiert. Konzentrationsbereiche oberhalb von 5% sollten aufgrund des hier verstärkt einsetzenden Kristallwachstums mit der Folge von Inhomogenitäten innerhalb der Cremes möglichst vermieden werden.

Cetylstearylalkohol

Laut DSC-Analytik kommt es im Falle von CSA ab einer Einsatzkonzentration von ca. 0,75% zu ersten Rekristallisationserscheinungen. Allerdings sind erst bei 5% die ersten Kristalle im Polarisationsmikroskop sowie makroskopisch „Grissel“ in den Cremes erkennbar. Zum Erreichen geeigneter Viskositätswerte bzw. zur Stabilisierung der Zubereitungen gegenüber thermischem Stress (Kap. 5.1.9) sind auch hier deutlich erhöhte Konzentrationen (ab 5%) erforderlich. Bezüglich der optimalen Wasserbindung sollten Einsatzkonzentrationen von 0,75-2% angestrebt werden.

Je nachdem, welches Ziel letztlich durch die Zugabe eines Co-Emulgators erreicht werden soll, sind unterschiedliche Konzentrationen desselben erforderlich. Da die Einstellung der Viskosität beispielsweise auch durch den Einsatz von Gelbildnern erreicht werden kann, wurde hier, mit dem Ziel einer gesteuerten Arzneistofffreigabe aus der Creme-Grundlage, verstärkt Wert auf einen möglichst hohen interlamellar fixierten Wasseranteil gelegt. Als optimale Konzentrationen wurden somit für GMS 3%, sowie für CSA 1,25% festgelegt.

5.1.8 CHRONOLOGIE ZUM AUFBAU DER CREMESTRUKTUR IN ABHÄNGIGKEIT ZUR CO-EMULGATOR-KONZENTRATION

Anhand der DSC-, TG/DTG- und rheologischen Ergebnisse ist es nun möglich, sich genauere Vorstellungen über die Ausbildung der inneren Cremestruktur zu machen. Sie steht in direkter Abhängigkeit zur Konzentration des Co-Emulgators. Im Folgenden soll die Ausbildung der Cremestruktur in Abhängigkeit der Co-Emulgator-Konzentration zusammenfassend erläutert werden. Die Ergebnisse, die beim Einsatz der Co-Emulgatoren GMS und CSA erzielt wurden, sprechen übereinstimmend für die folgende Annahme: In niedrigen Konzentrationsbereichen wird der Co-Emulgator bevorzugt für den Aufbau eines flüssigkristallinen Mischkristallisates herangezogen. Mit steigender Konzentration kommt es schließlich vermehrt zu Lösevorgängen einzelner Co-Emulgator-Moleküle im umgebenden Medium. Nach Überschreiten des Löslichkeitsproduktes tritt Rekristallisation ein. Dabei entstehen zunächst separat vorliegende Kristalle. Erst in höheren Konzentrationsbereichen bildet sich ein zusammenhängendes Co-Emulgatorkristallisat aus, welches mit deutlich ansteigenden Viskositäten einhergeht. Parallel zu diesen Vorgängen kommt es, wenn auch verlangsamt, weiterhin zur kontinuierlichen Ausformung des Mischemulgatorgerüsts. Vollständig abgeschlossen ist dieser Vorgang jedoch erst bei relativ hoher Co-Emulgatorkonzentration. Jede weitere Erhöhung der Co-Emulgatorkonzentration führt von nun an lediglich zu einem verstärkten Ausbau der separaten lipophilen Gelphase.

5.1.9 THERMISCHE BELASTUNGSTESTS

Die Rezepturansätze wurden halbiert und eine Hälfte acht Wärme-Kälte-Zyklen über ein Temperaturintervall von +4°C bis +45°C ausgesetzt. Anschließend wurde der Zustand der Cremes makroskopisch ausgewertet (Tab. 5.1-2). Die zweite Hälfte wurde über sieben Tage isotherm bei einer Temperatur von 25°C gelagert. Mit Hilfe der Oszillationsrheologie wurde die komplexe Viskosität aller Zubereitungen bestimmt. Wärme stellt für O/W-Cremes ein erheblich höheres Risiko dar als Kälte (Kap. 4.5.2.1). Aus diesem Grunde wurde dem Schaukeltest in höheren Temperaturbereichen die größere Bedeutung beigemessen und der Kältetest zunächst außer Acht gelassen.

5.1.9.1 Makroskopische Auswertung

Beide Co-Emulgatoren bewirken erst ab einer Einsatzkonzentration von 5% eine ausreichende Stabilisierung der Creme. Niedrigere Konzentrationen können einer Phasentrennung sowie einer Verflüssigung der Zubereitungen infolge Wärmeeinwirkung nicht ausreichend entgegenwirken.

*Tabelle 5.1-2 Makroskopische Beurteilung der Stabilität der O/W-Creme nach thermischer Belastung (4-45°C) in Abhängigkeit der Co-Emulgator-Konzentration
(+Zubereitung visuell stabil; – Phasentrennung erkennbar)*

Co-Emulgator	Konzentration Co-Emulgator [%]				
	1	2	3	5	7
CSA	–	–	–	+	+
GMS	–	–	–	+	+

5.1.9.2 Rheologische Ergebnisse

Übereinstimmend mit der makroskopischen Auswertung deuteten auch die rheologischen Ergebnisse darauf hin, dass es bis zu einer CSA-Konzentration von 3% zur Destruktion des Gelgerüsts kommt (Abb. 5.1-14). Nach thermischer Belastung wiesen diese Zubereitungen im Vergleich zu den ungestressten Proben eine erhebliche Abnahme bezüglich ihrer komplexen Viskosität auf. Ab 5% CSA-Gehalt blieben die Zubereitungen nach thermischem Stress stabil. Die komplexen Viskositäten unterschieden sich kaum von denjenigen der isotherm gelagerten Proben. Die sogar leicht erhöhten Viskositätswerte lassen sich plausibel durch Verdunstung der äußeren Phase im höheren Temperaturbereich des Wärme-Kälte-Zyklus erklären. Die darauf folgende Konzentrationserhöhung der inneren Phase lässt die Viskosität der Zubereitung ansteigen. Um die Cremezubereitung in der Wärme ausreichend zu stabilisieren, ist somit ein CSA-Einsatz von mindestens 5% erforderlich.

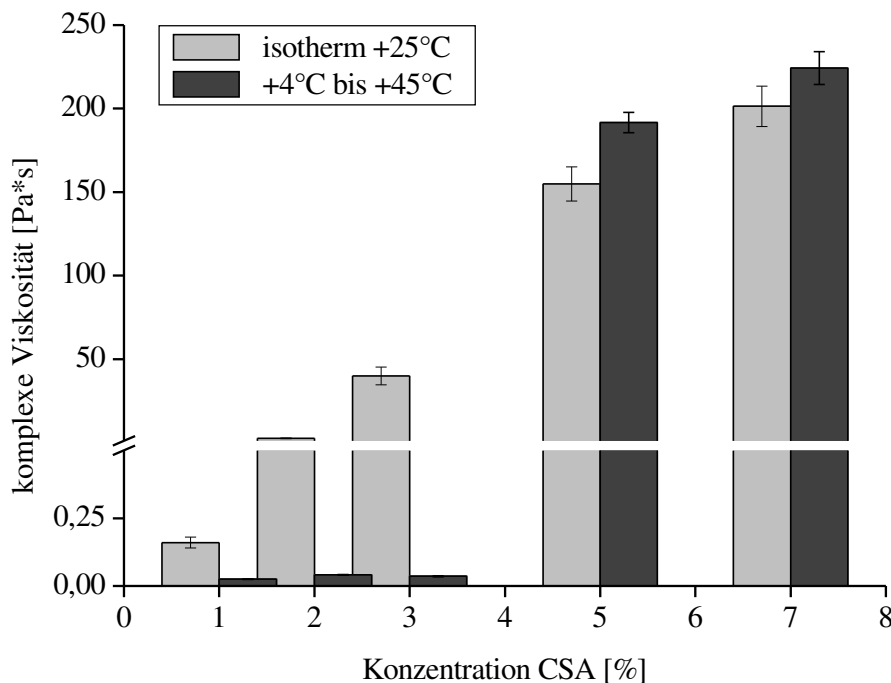


Abbildung 5.1-14 Darstellung der komplexen Viskosität der O/W-Creme in Abhängigkeit der thermischen Belastung sowie der CSA-Konzentration

5.2 MODIFIKATIONSVERHALTEN DER CO-EMULGATOREN IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN LAGERBEDINGUNGEN

5.2.1 THERMISCHE BELASTUNGSTESTS

Die Zubereitungen mit steigenden Co-Emulgator-Konzentrationen wurden über sieben Tage isotherm bei einer Temperatur von 25°C gelagert. Weiterhin wurden sie im sogenannten Schaukeltest acht Wärme-Kälte-Zyklen (+4°C bis +45°C) ausgesetzt sowie einem Kältetest (-23°C bis +23°C) über ebenfalls acht Zyklen unterzogen.

5.2.2 ANALYTISCHE METHODEN

Zur Bestimmung des Modifikationsverhaltens der Co-Emulgatoren innerhalb der Cremes wurden die Differential-Scanning-Calorimetry (DSC) und die Röntgen-diffraktometrie herangezogen. Dabei wurde zunächst das Phasenumwandlungsverhalten der Reinsubstanzen GMS und CSA betrachtet. Nach anschließender Verarbeitung in der Rezeptur (Abb. 5.1-1) wurde ihr polymorphes Verhalten in Abhängigkeit von unterschiedlichen Lagerbedingungen aufgezeigt. Ergänzend dazu wurden die Rekrystallisationsenthalpien der thermisch unterschiedlich belasteten Cremes (wie bereits unter Kap. 5.1.3 beschrieben) bestimmt und graphisch dargestellt. Im Rahmen der DSC-Untersuchungen wurden für die Auswertungen nur die Kühlzyklen herangezogen, da im Vergleich zu den Heizzyklen Modifikationswechsel und Phasenumwandlungen hier besser verfolgt werden können [Müller 1986].

5.2.3 CETYLSTEARYLALKOHOL

Fettalkohole zeigen ebenso wie Fettsäuren und Triglyceride polymorphes Verhalten, d. h. auch sie können bei gleicher chemischer Zusammensetzung verschiedene Kristallstrukturen ausbilden.

5.2.3.1 Polymorphes Verhalten des CSA als Reinsubstanz

Differential Scanning Calorimetry

Um das polymorphe Verhalten von CSA zu untersuchen, wurde die Substanz in der DSC bis weit über ihren Schmelzpunkt hinaus (ca. 50°C) aufgeheizt und im anschließenden Kühlzyklus die temperaturabhängigen Modifikationsumwandlungen beobachtet (Abb. 5.2-1): Zunächst rekristallisiert die α -Form (Hochtemperaturform) bei 46,8°C aus der Schmelze. Bei 31,7°C wandelt sich ein sehr geringer Teil der α - Phase in die γ_4 -Form um. Das exotherme Signal bei 22,6°C zeigt die Umwandlung der α -Form in die orthorhombische β_0 -Form (Tieftemperaturform) an [Junginger *et al.* 1979a und Muckenschnabel 1983].

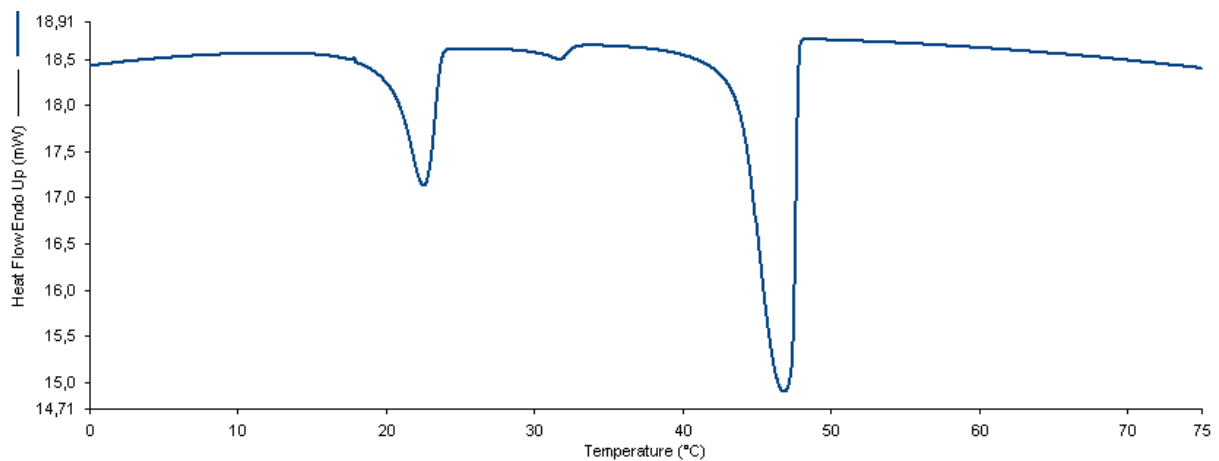


Abbildung 5.2-1 DSC-Profil der Reinsubstanz Cetylstearylalkohol

Röntgendiffraktometrie

Die Reinsubstanz CSA liegt bei einer Untersuchungstemperatur von 23°C bevorzugt in der β_0 -Form vor [Muckenschnabel 1983] und zeigt in einer röntgendiffraktometrischen Weitwinkelaufnahme bei $2-\theta = 21,64^\circ$ und $2-\theta = 24,44^\circ$ zwei scharfe Reflexe (Abb. 5.2-2). Die γ_4 -Modifikation ist bei Raumtemperatur in derart geringer Menge vorhanden, dass sie im Rahmen röntgendiffraktometrischer Untersuchungen nicht nachzuweisen ist [Junginger *et al.* 1979a].

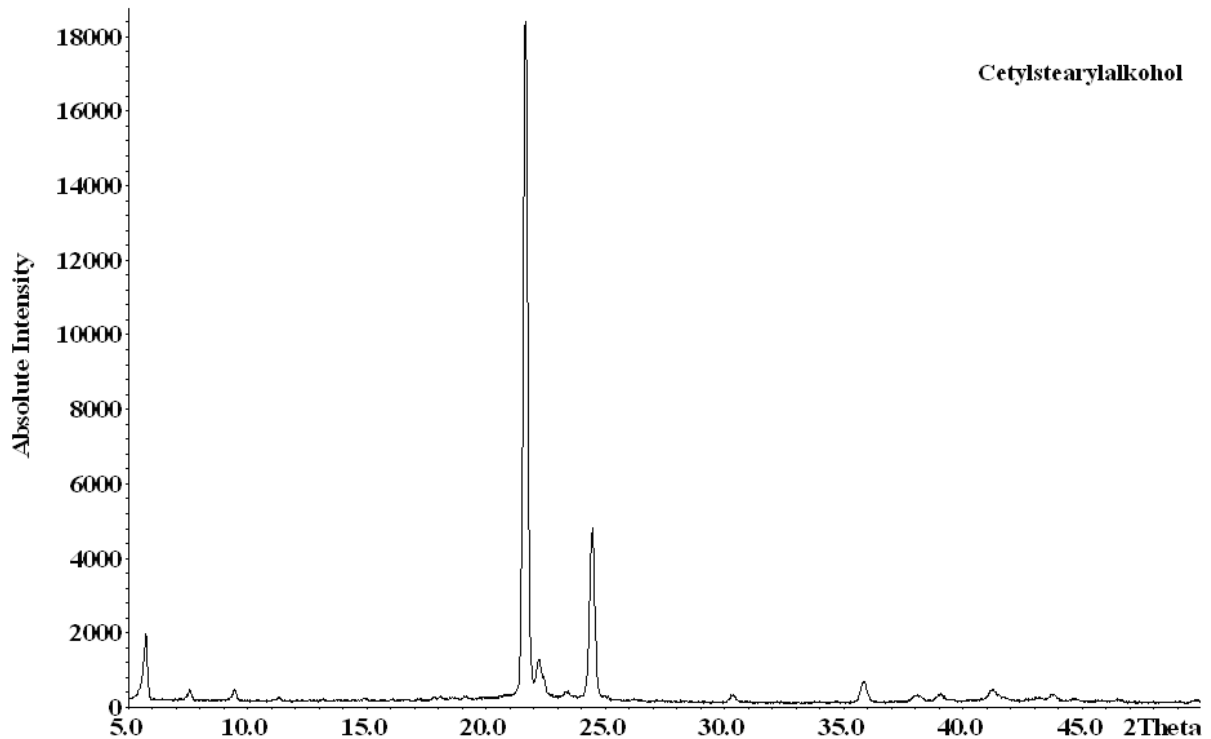


Abbildung 5.2-2 Röntgendiffraktogramm der Reinsubstanz Cetylstearylalcohol (β_0 -Modifikation)

5.2.3.2 Polymorphes Verhalten des CSA im Cremesystem in Abhängigkeit thermischer Einflüsse

Im Folgenden sollte die Frage geklärt werden, ob Temperaturwechsel im Zuge der Lagerung Modifikationswechsel des CSA und damit auch physikalische Alterungsvorgänge der Cremesysteme beschleunigen. Bei einer polymorphen Umwandlung der Fettalkohole in die β_0 -Form wird nach Muckenschnabel die Stabilität des Gelgerüsts negativ beeinflusst. Cremes, deren Lagerungstemperatur unterhalb der Phasenumwandlungstemperatur der Fettalkohole liegen, werden im Laufe der Zeit instabil [Muckenschnabel 1983].

Thermische Belastungstests

Lagerung bei Raumtemperatur

In den Kühlzyklen der CSA-haltigen Rezepturen ist jeweils ein deutlicher Peak erkennbar, der in Abhängigkeit von der CSA-Konzentration bei unterschiedlichen Temperaturen auftritt (Abb. 5.1-2). Das Phänomen der „Peakwanderung“ wurde bereits im Kapitel 5.1.3.2 eingehend erläutert. In Anlehnung an Muckenschnabels Erkenntnisse handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um den Rekristallisationspeak der α -Form, da ihr Existenzbereich bedingt durch den Wasseranteil im System sehr stark erweitert wird. Ein Phasenumwandlungspeak zur β_0 -Form tritt nicht in Erscheinung. Eine Erklärung dieses Phänomens erfolgt an späterer Stelle.

Dass CSA hier tatsächlich v. a. in der α -Modifikation vorliegt, konnte mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie verifiziert werden [Thoma *et al.* 1983]. Hier war nur *ein* kristalliner Peak bei einem Röntgenbeugungswinkel von $21,9\ 2-\theta$ auf einem amorphen Halo detektierbar. Ein zweiter Peak, der das parallele Vorhandensein der β_0 -Form anzeigen würde, trat hier nicht in Erscheinung (Abb. 5.2-5).

Wärme-Kälte-Zyklus

Nach Lagerung bei wechselnden Temperaturen zwischen 4°C und 45°C kam es im Vergleich zu den bei RT gelagerten Proben in der DSC zu keinerlei Peakveränderungen (Abb. 5.2-3). Ebenso wie nach Lagerung bei RT liegt auch hier lediglich die α -Modifikation des CSA vor (Abb. 5.2-5).

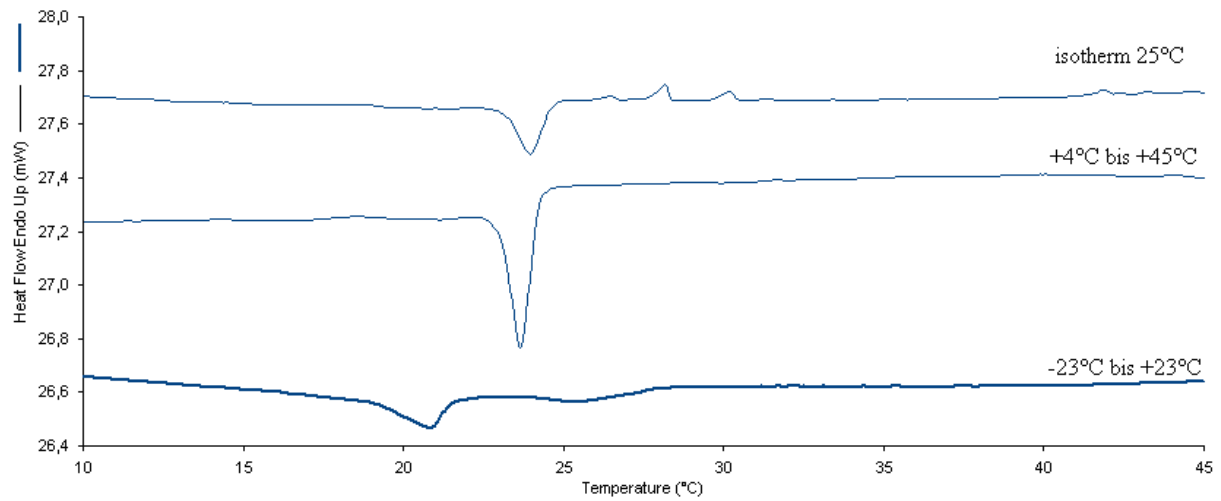


Abbildung 5.2-3 Veränderung des CSA-Peaks in Abhängigkeit von der vorangegangenen thermischen Belastung (CSA-Gehalt der O/W-Creme: 1%)

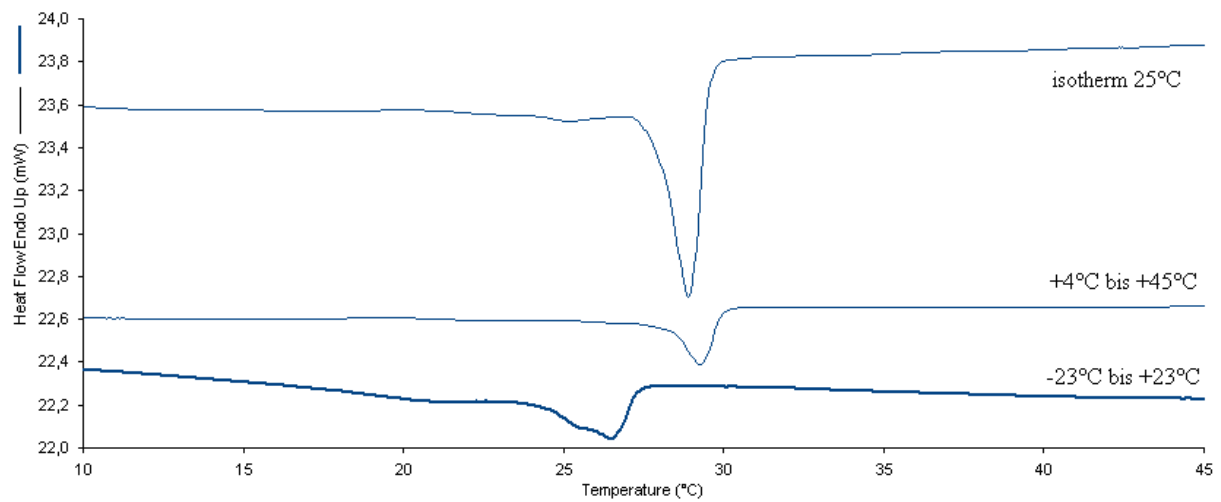


Abbildung 5.2-4 Veränderung des CSA-Peaks in Abhängigkeit von der vorangegangenen thermischen Belastung (CSA-Gehalt der O/W-Creme: 2%)

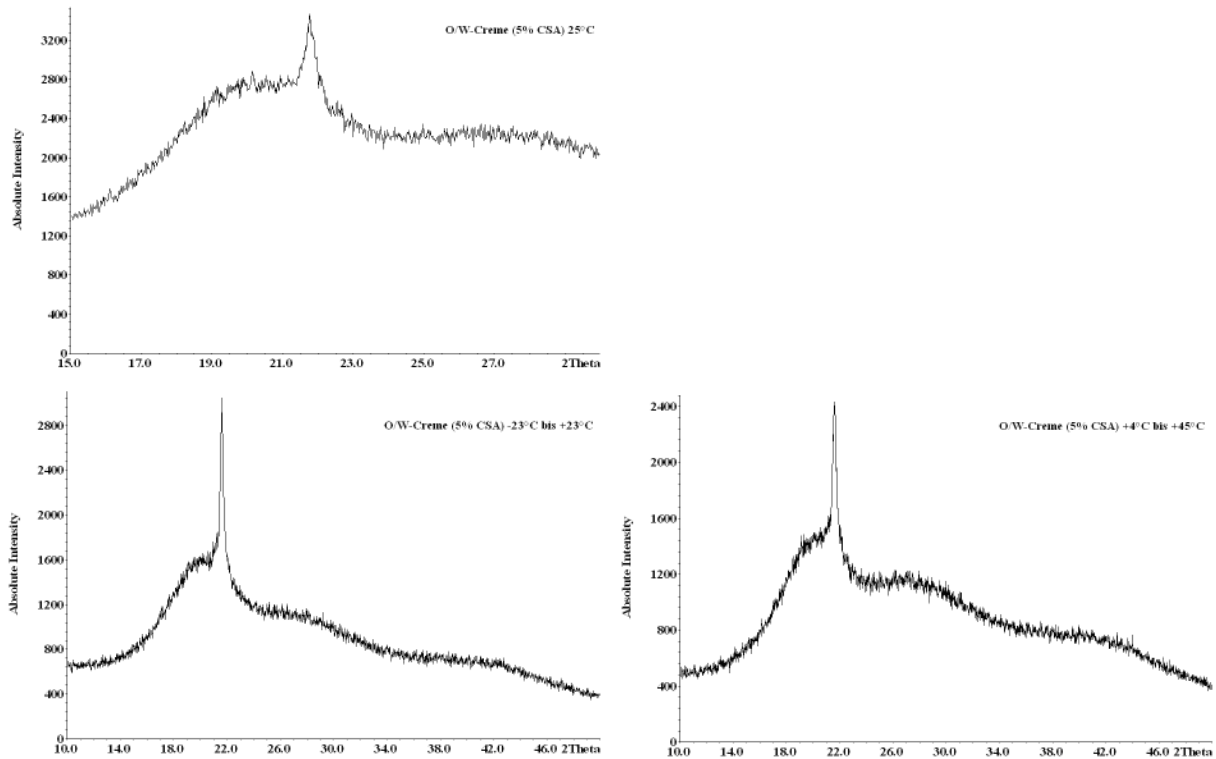


Abbildung 5.2-5 Röntgendiffraktogramme der O/W-Creme (CSA-Gehalt 5%) nach unterschiedlicher thermischer Belastung

Gefrier-Tau-Zyklus

Nach Einwirkung von Kältestress auf die Creme kam es in der DSC-Kurve im gesamten CSA-Konzentrationsbereich im Vergleich zu den bei RT gelagerten Proben zu einer deutlichen Peakverschiebung (ca. 2-3°C) hin zu tieferen Temperaturen (Abb. 5.2-3 und 5.2-4). Im Falle der 1%igen Zubereitung war sogar eine deutliche Peakaufspaltung erkennbar. Die Vermutung, die α -Modifikation könne sich unter Kälteeinfluss z. T. in die β_0 -Modifikation umgewandelt haben, konnte mittels Röntgenanalytisch jedoch nicht bestätigt werden. Hier war ebenso wie nach Lagerung bei RT lediglich ein kristalliner Peak erkennbar (Abb. 5.2-5). Da jedoch quantitative Aussagen mittels der Röntgendiffraktometrie nicht möglich sind, kann das Vorhandensein geringer Mengen der β_0 -Modifikation auf diesem Wege nicht völlig ausgeschlossen werden [Muckenschnabel 1983].

Dass der Einfluss von tiefen Temperaturen auf die Cremes Veränderungen im CSA hervorruft, konnte ferner durch veränderte Rekristallisationsenthalpien untermauert

werden (Abb. 5.2-6). Die Ausgleichsgerade der isotherm bei 25°C gelagerten Proben sowie diejenige der Cremes, die dem Wärme-Kälte-Zyklus unterzogenen wurden, verliefen nahezu deckungsgleich. In der Wärme kommt es insgesamt also zu keiner Enthalpieerhöhung im System. Unter Kälteeinfluss ist jedoch eine erhebliche Zunahme der Enthalpie zu verzeichnen, erkennbar an der deutlich verschoben Ausgleichsgerade. Eine Erhöhung der insgesamt freiwerdenden Energie im Cremesystem kann jedoch nicht durch eine teilweise Modifikationsumwandlung der stabilen α -Form in die metastabile β_0 -Form des CSA erklärt werden, da beim Schmelzen einer metastabilen Modifikation weniger Gesamtenergie frei werden würde als beim Vorliegen der stabilen Form [Klokkers und Führer 1985]. Eine Verschiebung zu höheren Enthalpiewerten kann lediglich durch eine Zunahme der Kristallisationsrate erklärt werden. Allerdings kommt es nach Kälteeinwirkung – ebenso wie nach isothermer Lagerung bei 25°C und dem Schaukeltest – erst ab einem Gesamt-CSA-Gehalt von 5% im polarisierten Dunkelfeld zu sichtbaren Rekristallisationserscheinungen (Tab. 5.2-1).

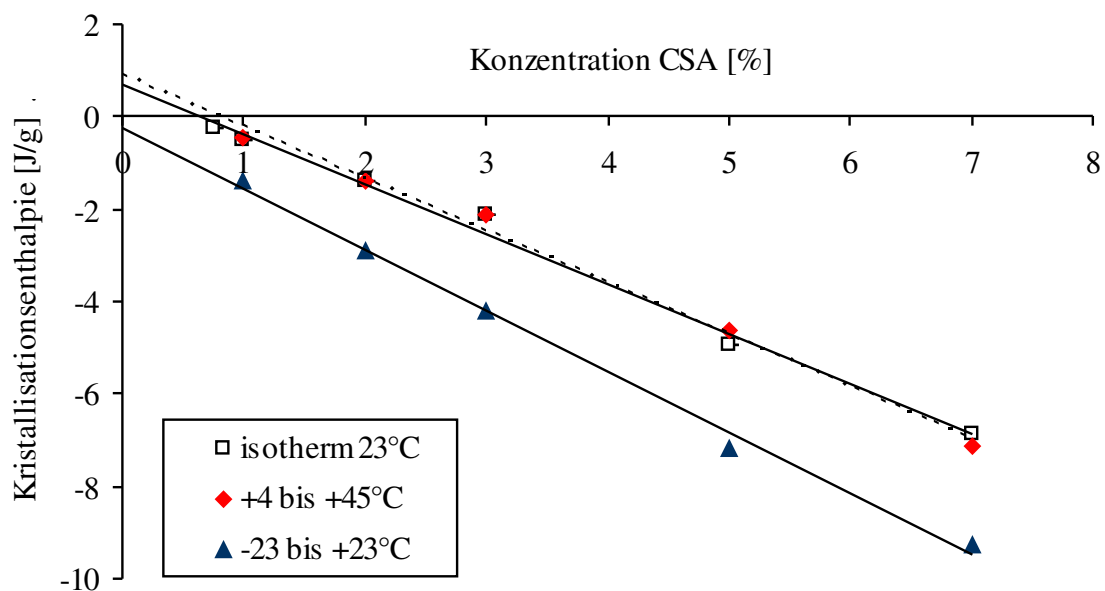


Abbildung 5.2-6 *Rekristallisationsenthalpien von CSA in der O/W-Creme in Abhängigkeit der Konzentration sowie der thermischen Vorbelastung*

Tabelle 5.2-1 Kristallisationserscheinungen im polarisierten Dunkelfeld

Lager- Bedingungen	Konzentration CSA [%]				
	1	2	3	5	7
isotherm 25°C	–	–	–	+	+
-23°C bis +23°C	–	–	–	+	+
+4°C bis +45°C	–	–	–	+	+

Röntgendiffraktometrie

Mittels der Röntgendiffraktometrie konnte die Annahme bestätigt werden, dass CSA in den Cremesystemen in der Hochtemperaturform vorliegt. Sie ist jeweils durch einen einzigen scharfen Peak über einem breiten Halo gekennzeichnet. Dieser liegt stets im Bereich von $2-\theta = 21,58^\circ$ bis $21,80^\circ$ (Tbl. 5.2-2). Während der Halo darauf hindeutet, dass sich ein Großteil der Creme in einem flüssigkeitsähnlichen Zustand befindet, zeigt der scharfe Reflex eine teilweise Nahordnung der Moleküle an.

Kristalline Strukturen lassen sich mit Hilfe dieser Methode erst ab einer CSA-Konzentration von 3% nachweisen. Niedrige kristalline Anteile können auf diese Weise nicht detektiert werden. Hier ist der Einsatz der erheblich empfindlicheren DSC indiziert.

Tabelle 5.2-2 Peaklage des CSA im Röntgendiffraktogramm in Abhängigkeit von der thermischen Belastung der O/W-Creme

Lagerbedingungen	2-θ [°]
isotherm 25°C	21,80
-23°C bis +23°C	21,58
+4°C bis +45°C	21,60

Einfluss des O/W-Emulgators auf das polymorphe Verhalten des CSA

In den gewählten Konzentrationsverhältnissen von Emulgator zu CSA kommt es – wie bereits beschrieben – im Zuge der Lagerung bei Raumtemperatur und in der Wärme zu keiner Phasenumwandlung des Co-Emulgators. Muckenschnabel machte die Beobachtung, dass ab einem Mischemulgatorverhältnis von Macrogol-20-glycerolmonostearat und CSA von 4:5 lediglich der Peak der α -Modifikation des CSA auftritt, während der Phasenumwandlungspeak hier nicht in Erscheinung tritt. Alle Cremes, die ein entsprechendes Konzentrationsverhältnis von Emulgator zu Co-Emulgator nicht unterschreiten, zeigen auch in tiefen Temperaturbereichen hohe Stabilität. Sinkt die Emulgator-Konzentration jedoch unter das oben angegebene Verhältnis ab, so tritt die β -Form in Erscheinung. Tagat[®] S2 ist dementsprechend in der Lage, ab einem bestimmten Massenverhältnis die Phasenumwandlung des CSA zu inhibieren [Muckenschnabel 1983]. Da im Zuge dieser Arbeit das oben angegebene Verhältnis von Tagat[®] S2 zu CSA nicht unterschritten wurde, konnte auch hier die Phasenumwandlung stets inhibiert werden.

Zusammenfassung

Die Phasenumwandlung von der α - in die β_0 -Form scheint unterhalb von -23°C stattzufinden, denn sie spielt im Zuge der hier getesteten Temperaturbereiche keine Rolle. Die isotherm bei 25°C sowie im Schaukeltest zwischen $+4^{\circ}\text{C}$ bis $+45^{\circ}\text{C}$ gelagerten Cremesysteme sind – erkennbar am unveränderten Schmelzverhalten – physikalisch stabil. Bei Einwirkung von Kälte muss anhand der DSC-Ergebnisse eine verstärkte Rekristallisation des CSA in Betracht gezogen werden. Modifikationsumwandlungen konnten auf diesem Wege nicht nachgewiesen werden. Bei der Verwendung von CSA als Co-Emulgator sollten somit Lagertemperaturen unterhalb von 4°C vermieden werden. Temperaturen bis zu 45°C scheinen hingegen keinen negativen Einfluss auf die Lagerstabilität auszuüben.

5.2.4 GLYCEROLMONOSTEARAT

5.2.4.1 Polymorphes Verhalten des GMS als Reinsubstanz

Differential Scanning Calorimetry

Das DSC-Profil der Reinsubstanz zeichnet sich durch klar abgegrenzte Peaks aus. So war es möglich, zweifelsfrei die unterschiedlichen Modifikationen des GMS zuzuordnen. Zunächst rekristallisiert bei 58,3°C die stabile Modifikation I aus der Schmelze. Bei 55,7°C bildet sich schließlich zusätzlich die metastabile II-Form aus (Abb. 5.2-7).

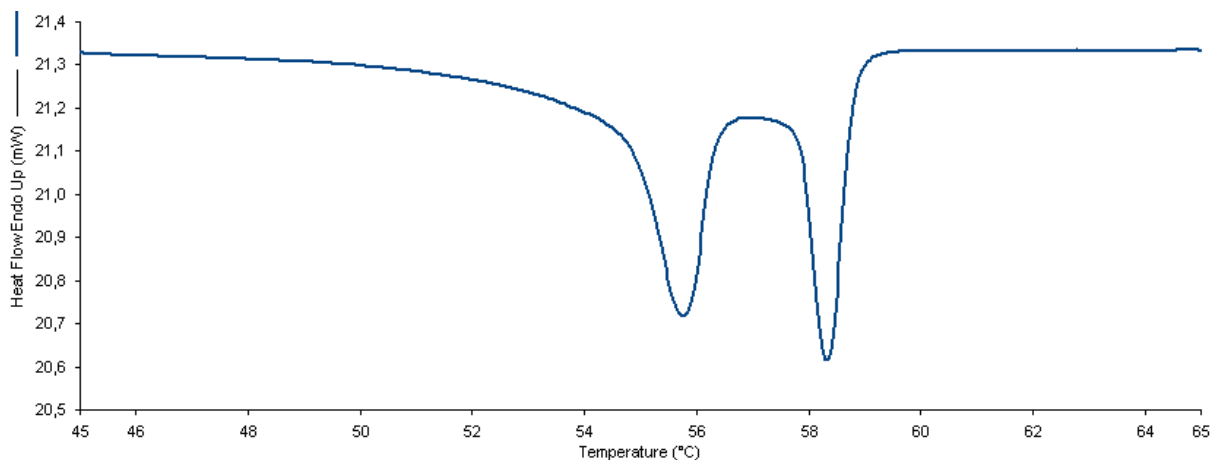


Abbildung 5.2-7 DSC-Profil des Glycerolmonostearates

Röntgendiffraktometrie

Die Reinsubstanz GMS liegt bei einer Untersuchungstemperatur von 23°C in der Modifikation I vor und zeigt bei $2\theta = 19,76^\circ$ und $2\theta = 23,20^\circ$ zwei scharfe Beugungslinien (Abb. 5.2-8).

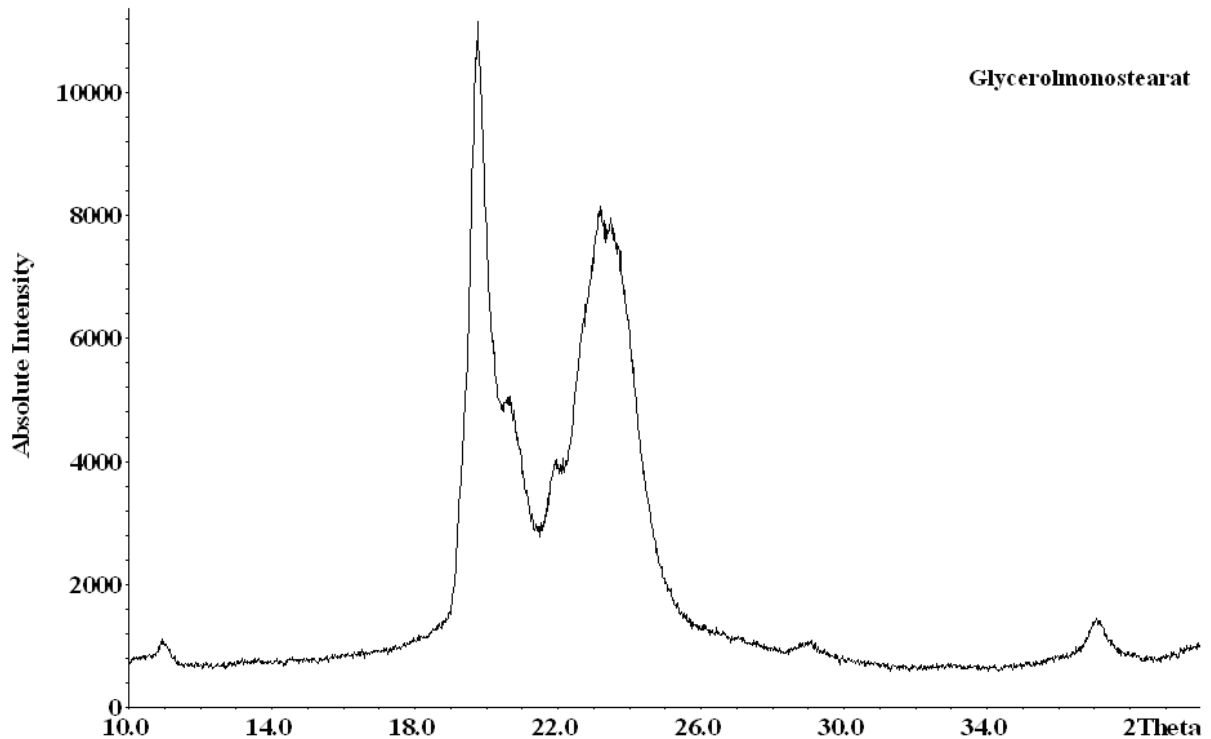


Abbildung 5.2-8 Röntgendiffraktogramm des Glycerolmonostearat

5.2.4.2 Polymorphes Verhalten des GMS im Cremesystem in Abhängigkeit unterschiedlicher thermischer Einflüsse

Eine zweifelsfreie Peak-Zuordnung im DSC-Profil der Cremesysteme ist kaum mehr möglich, da sich das Rekristallisationsverhalten des GMS hier im Gegensatz zur Reinsubstanz erheblich undeutlicher gestaltet.

Vergleicht man die DSC-Profile einer Creme nach unterschiedlicher thermischer Belastung miteinander (Abb. 5.2-9), so wird deutlich, dass es bereits nach isothermer Lagerung bei 25°C innerhalb von 10 Tagen zu leichten Peakveränderungen kommt. Obwohl eine klare Benennung der DSC-Peaks schwierig ist, ist davon auszugehen, dass es sich bei den ersten Rekristallisationserscheinungen (43-34°C) um die stabile Modifikation I handelt und sich die Auskristallisation der Modifikation II im Temperaturbereich von 34°C bis 22°C anschließt. Nach 10-tägiger Lagerung bei 25°C deuten sich bereits Änderungen im Größenverhältnis der unterschiedlichen Peaks an. Ein Modifikationswechsel über die Zeit wird in der graphischen Darstellung der

jeweiligen Rekristallisationsenthalpien nach isothermer Lagerung bei 25°C deutlich (Abb. 5.2-10). Die Enthalpie der I-Modifikation nimmt bis zum Tag 8 zu, während diejenige der Modifikation II abnimmt. So scheint der Anteil der stabilen Modifikation zu wachsen, während der Anteil der metastabilen Modifikation abzunehmen scheint. Nach thermischer Belastung ändert sich das DSC-Profil noch ausgeprägter. So kommt es hier – sowohl nach Schaukel- als auch nach Kältestress – zu einem Auseinanderweichen beider Peaks (II-Form: 31-23°C; I-Form: 45-35°C). Die Größenverhältnisse der Peaks zueinander verändern sich unter diesen Extrembedingungen noch weiter. Die Kurvenverläufe der thermisch unterschiedlich belasteten Proben unterscheiden sich nicht nennenswert voneinander, d. h. die Modifikationsumwandlungen verlaufen, egal welchen thermischen Belastungen die Zubereitung ausgesetzt wird, gleichermaßen.

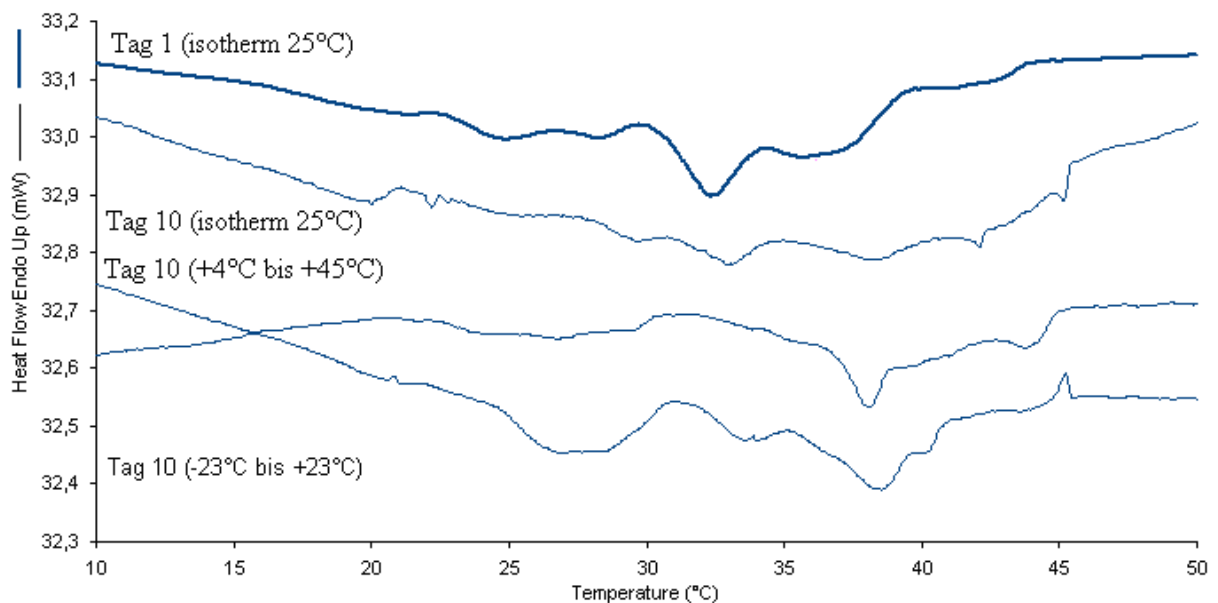


Abbildung 5.2-9 *Veränderung des GMS-Rekristallisations-Profiles (DSC) in Abhängigkeit von der vorangegangenen thermischen Belastung (GMS-Gehalt der O/W-Creme: 3%)*

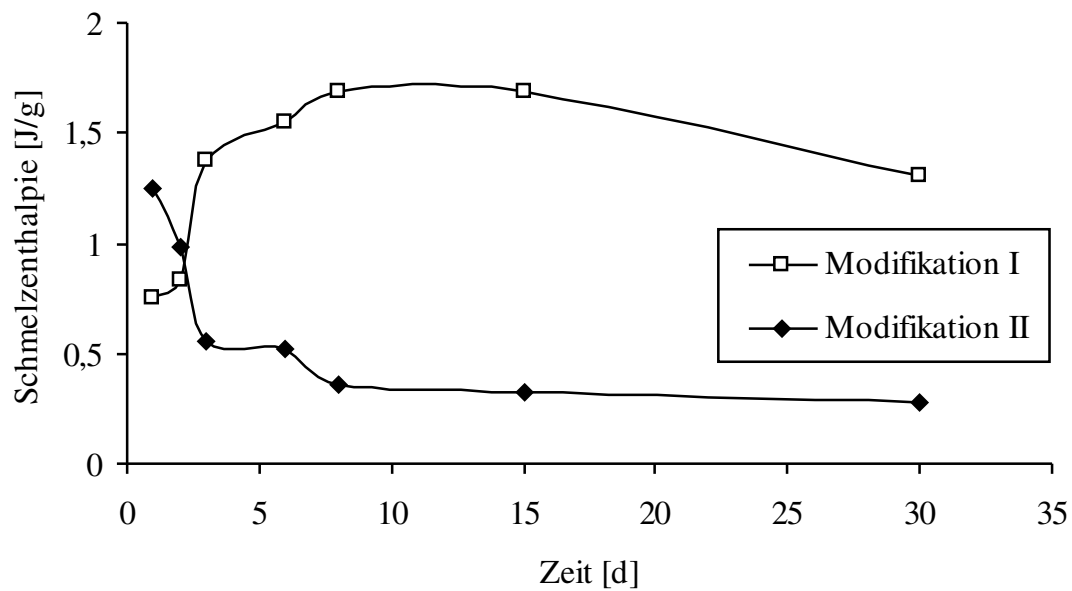


Abbildung 5.2-10 Rekrystallisations-Zeit-Profil von GMS (GMS-Gehalt der O/W-Creme: 3%)

Es kann also der Schluss gezogen werden, dass Alterungserscheinungen des GMS in Cremes in Form von Modifikationsumwandlungen durch Einstellung bestimmter Lagertemperaturen nicht vollständig unterbunden werden können. Es existieren in diesem Zusammenhang keine optimalen Lagerbedingungen. Allerdings sollten Temperaturschwankungen jeglicher Art vermieden werden, da unter diesen Bedingungen Alterungserscheinungen beschleunigt ablaufen. Eine isotherme Lagerung bei Raumtemperatur sollte angestrebt werden.

Vergleicht man die graphische Darstellung der Rekrystallisationsenthalpien der thermisch unterschiedlich belasteten Proben miteinander, so wird deutlich, dass alle Ausgleichsgeraden annähernd deckungsgleich verlaufen (Abb. 5.2-11). Die sich im Laufe der Lagerung einstellenden Alterungserscheinungen scheinen diesen Ergebnissen zufolge in vergleichbarem Ausmaß abzulaufen. Diese Erkenntnis unterstützt jedoch nicht die oben beschriebene Vermutung, dass Alterungsprozesse in Form von Modifikationsumwandlungen durch Wärme- und Kälteeinfluss im Vergleich zur Lagerung bei Raumtemperatur beschleunigt ablaufen.

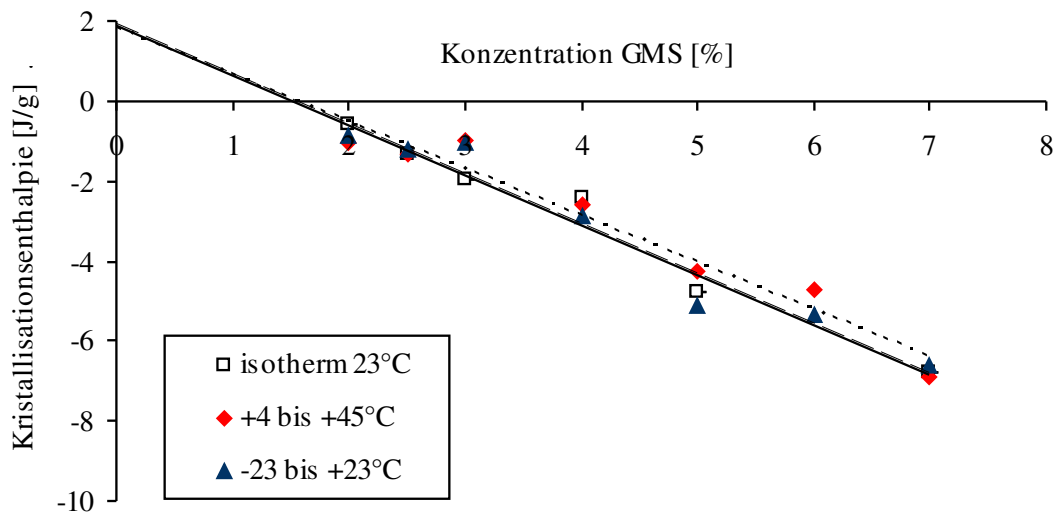


Abbildung 5.2-11 *Rekristallisationsenthalpien von GMS in der O/W-Creme in Abhängigkeit der Konzentration sowie der thermischen Vorbelastung*

Röntgendiffraktometrie

An den Cremesystemen wurden keine röntgendiffraktometrischen Untersuchungen vorgenommen, da die praktische Durchführung der sehr niedrig viskosen Systeme nicht möglich war.

5.3 OPTIMIERUNG DES WASSERGEHALTES

5.3.1 ZIELSETZUNG

Ziel der im Folgenden dargestellten Untersuchungen sollte sein, die maximale Wassermenge zu ermitteln, bei der die in Abb. 5.3-1 angegebene Modellrezeptur dauerhaft stabil bleibt. Kedvessy *et al.* [1982] beschrieben die Vorteile hoher Wassergehalte in Cremes. Sie erkannten, dass mit steigenden Wasseranteilen die aus der Grundlage freigesetzten Wirkstoffmengen deutlich zunehmen. Darüber hinaus sollte ein maximal möglicher Anteil des vorhandenen Wassers als Interlamellarwasser fixiert werden. Junginger beschrieb für die Wasserhaltige Hydrophile Salbe, die der Modellrezeptur bezüglich ihrer Zusammensetzung stark ähnelt, einen Anteil hydrophiler Phase von 75% als optimal. Hier läge ein Maximum von 42% des vorhandenen Wassers interlamellar gebundenen vor [Junginger 1991]. Die Bedeutung eines hohen Anteils interlamellar fixierten Wassers wurde bereits im Kap. 2.3.2 ausführlich dargestellt.

5.3.2 REZEPTURHERSTELLUNG

Es wurden Rezepturen mit steigenden Wassergehalten analog zur Herstellungsweise in Kap. 5.1.2 zubereitet. Dabei wurde das Emulgatorsystem stets in einer Konzentration von 6,25% (berechnet auf die Gesamtrezeptur) eingesetzt, während das Verhältnis der lipophilen und hydrophilen Phase zueinander variierte (die Zusammensetzung beider Phasen blieb jedoch stets konstant (Abb. 5.3-1)). Auf diese Weise entstanden Cremes mit einem Anteil der hydrophilen Phase von 20%, 40%, 60%, 70% und 80%. Als Co-Emulgatoren kamen sowohl GMS (3%) als auch CSA (1,25%) zum Einsatz. Im Folgenden soll jedoch ausschließlich auf die Analytik der CSA-haltigen Rezepturen eingegangen werden. Die GMS-haltigen Rezepturen zeigten jedoch vergleichbare Ergebnisse.

Hydrophile Phase	Aqua bidest.	97T
	Glycerol 85%	3T
Lipophile Phase	Miglyol [®] 812	8T
	Avocadoöl	22T
Mischemulgator	Tagat [®] S2	5T
	CSA	1,25T

Abbildung 5.3-1 Zusammensetzungen der Phasen innerhalb der Rezepturen

5.3.2.1 Visuelle Beurteilung der Cremes

Mit steigendem Anteil der lipophilen Phase (innere Phase) erhöhte sich die Konsistenz der Zubereitung; weiterhin wurde das äußere Erscheinungsbild der Creme zunehmend inhomogen. Die Creme mit einem Wasseranteil von 20% zeigte bereits nach einer Lagerzeit von 24 Stunden eine deutliche Phasentrennung. Die anderen Zubereitungen erwiesen sich über einen Beobachtungszeitraum von acht Wochen als makroskopisch stabil. Ein Wasseranteil von 60% zog ein äußerst homogenes Erscheinungsbild und besonders angenehme Applikationseigenschaften nach sich.

5.3.3 OSZILLATORISCHE RHEOLOGIE

Mittels rheologischer Untersuchungen sollte ermittelt werden, welche Wassergehalte vom System toleriert werden und stabile Zubereitungen ergeben. Neben der komplexen Viskosität stellt vor allem der Phasenwinkel eine aussagekräftige Kenngröße dar. Über ihn können Verschiebungen der viskosen und elastischen Anteile im System detektiert werden und so bereits geringe Veränderungen im viskoelastischen Gelgerüst zuverlässig angezeigt und eine bevorstehende Verflüssigung des Cremesystems vorhergesagt werden.

5.3.3.1 Ergebnisse

Mit steigendem Anteil der lipophilen Phase wächst der innere Widerstand im System, und die Viskosität der Zubereitung steigt an (Abb. 5.3-2). Die Konsistenz einer O/W-Creme lässt sich folglich über das Wasser-Öl-Verhältnis steuern. Oberhalb eines Wasseranteils von 60% kommt es zum Zusammenbruch des stabilisierenden Gelgerüsts, das System verflüssigt sich. Dieses wird neben dem starken Abfall der komplexen Viskosität außerdem am schlagartig ansteigenden Phasenwinkel deutlich (Abb. 5.3-3). Ursache ist vermutlich ein vollständiges Auseinanderweichen der PEG-Ketten des Emulgators im Interlamellarbereich.

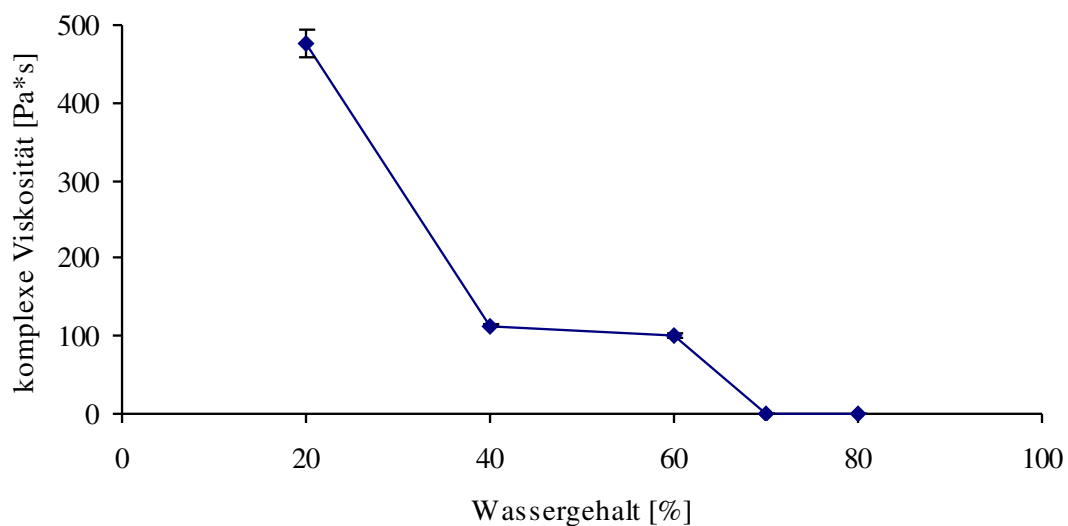


Abbildung 5.3-2 komplexe Viskosität der O/W-Creme in Abhängigkeit des Wassergehaltes

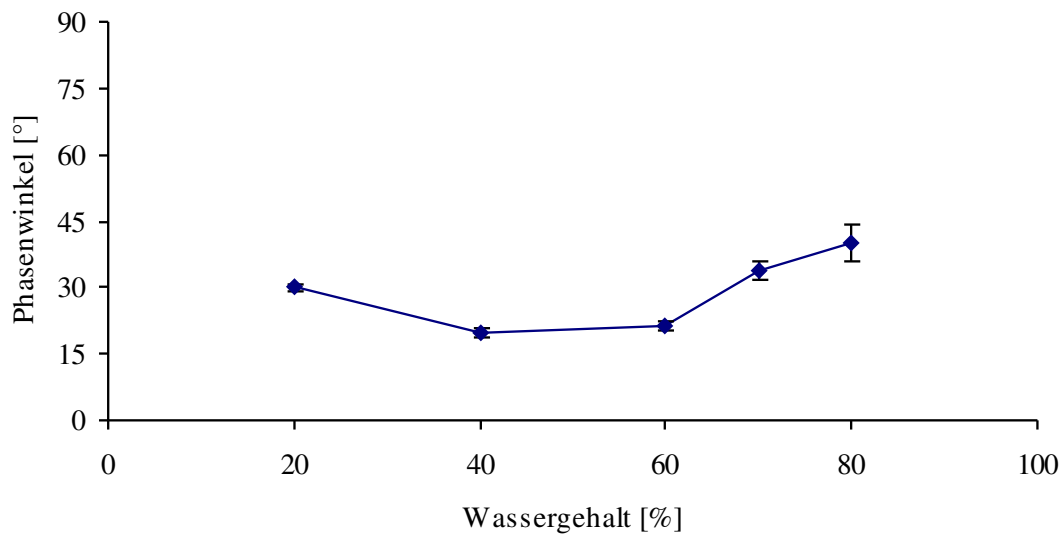


Abbildung 5.3-3 Phasenwinkel der O/W-Creme in Abhängigkeit des Wassergehaltes

5.3.4 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

5.3.4.1 Einleitung

Das Junginger-Modell zur Erklärung der Struktur nichtionischer O/W-Cremes geht von der Annahme aus, dass neben dem Interlamellarwasser auch die Bulkwasserphase durch das Mischemulgatorsystem immobilisiert wird (Kap. 2.3.1.2). Um die Richtigkeit dieser These zu überprüfen, wurden die Rezepturen mit steigenden Wassergehalten thermogravimetrisch untersucht.

5.3.4.2 Durchführung

Die Cremes wurden 24 Stunden nach ihrer Herstellung in einem Temperaturintervall von 20°C bis 100°C thermogravimetrisch vermessen. Dabei sollte ermittelt werden, ob sich die Art der Wasserbindung in Abhängigkeit des Gesamtwassergehaltes verändert.

5.3.4.3 Ergebnisse

Im Bereich niedriger Wassergehalte (20% bis 40%) erfolgte die Einlagerung bevorzugt als Bulkwasser (Abb. 5.3-4a, b). Mit zunehmender Konzentration wurde das Bulkwasser zugunsten des interlamellar fixierten Wassers verdrängt, bis ab einem Wassergehalt von 60% der Anteil des fest gebundenen Wassers den Bulkwasseranteil deutlich überwog (Abb. 5.3-4b, c). Mit zunehmender Erhöhung kam es zu keiner weiteren Änderung bezüglich der Wasserbindung mehr (Abb. 5.3-4d, e). Im Hinblick auf die Zielsetzung dieses Kapitels, nach der ein möglichst hoher interlamellar gebundener Wasseranteil angestrebt werden soll, dürfte für die zugrunde liegende Modellrezeptur daher ein Wassergehalt von 60% nicht unterschritten werden.

Da die Ergebnisse der TG-Analyse einen völlig entgegengesetzten Verlauf zu Jungingers Ergebnissen zeigten, konnte diesbezüglich seine Modellvorstellung einer nichtionischen O/W-Creme im Rahmen der vorgenommenen Untersuchungen nicht bestätigt werden.

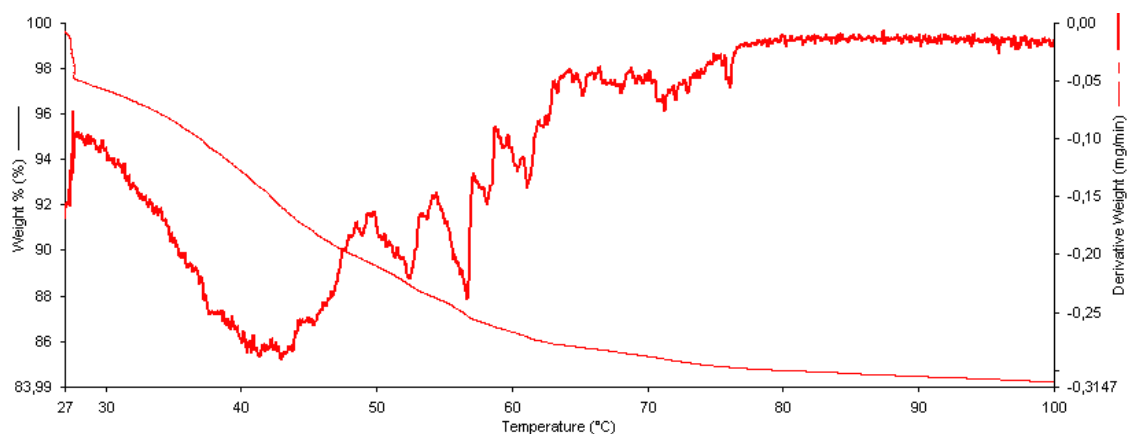


Abbildung 5.3-4a Wasserabgabeprofil der O/W-Creme mit 20%-igem Wassergehalt

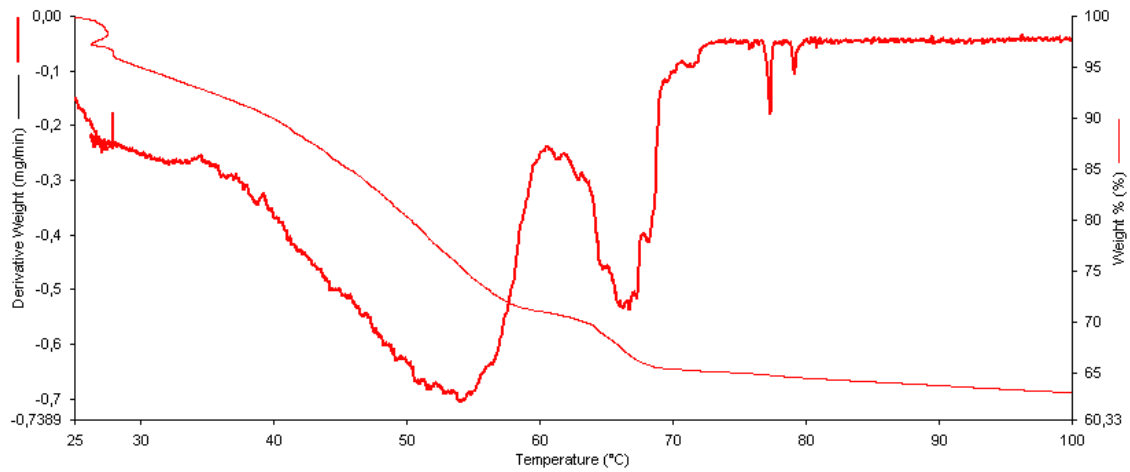


Abbildung 5.3-4b Wasserabgabeprofil der O/W-Creme mit 40%-igem Wassergehalt

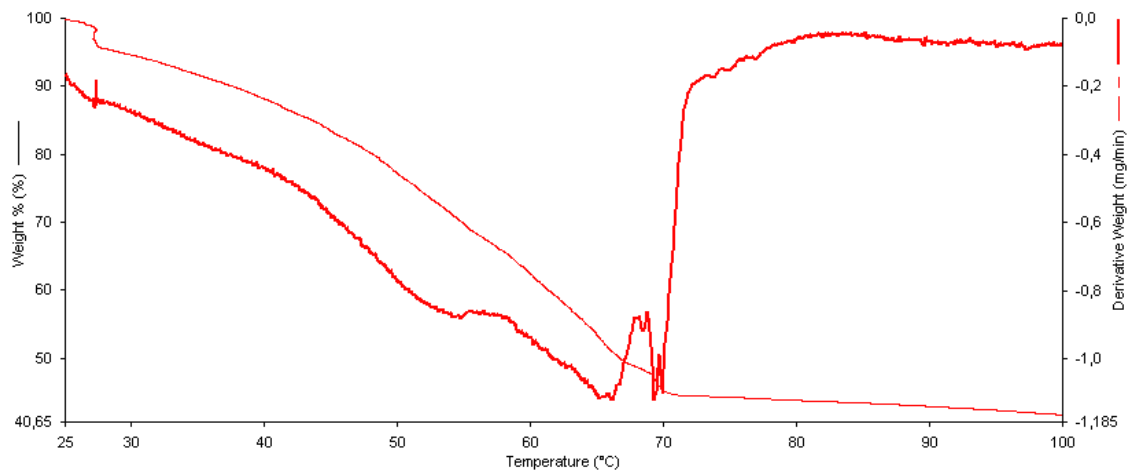


Abbildung 5.3-4c Wasserabgabeprofil der O/W-Creme mit 60%-igem Wassergehalt

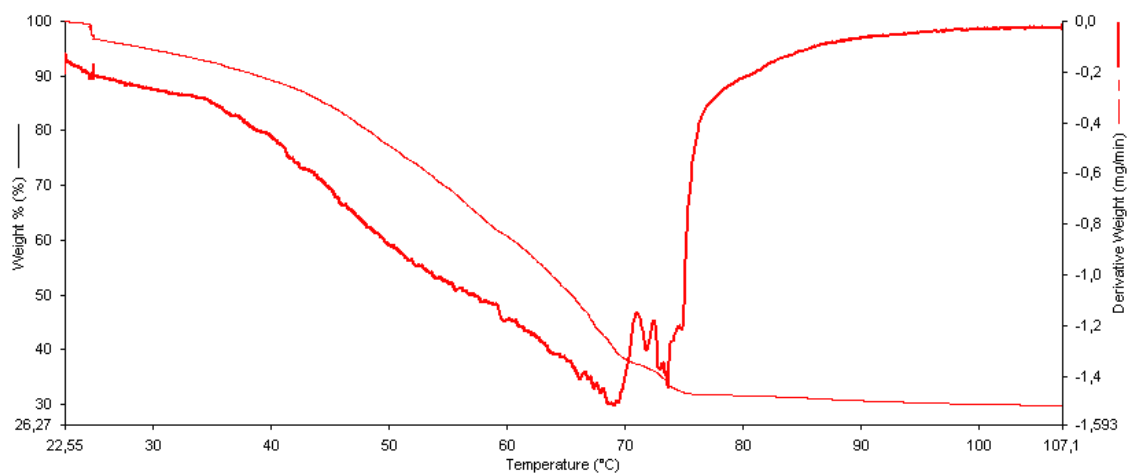


Abbildung 5.3-4d Wasserabgabeprofil der O/W-Creme mit 70%-igem Wassergehalt

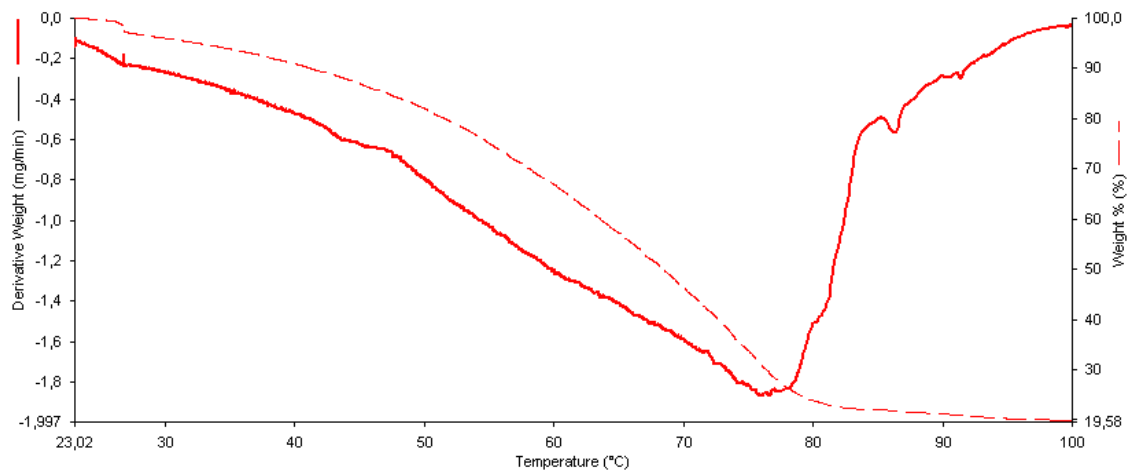


Abbildung 5.3-4e Wasserabgabeprofil der O/W-Creme mit 80%-igem Wassergehalt

5.3.5 DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

5.3.5.1 Versuchsdurchführung

Mittels der DSC sollte untersucht werden, ob sich steigende Wassergehalte in der Rezeptur auf das Rekristallisationsverhalten der Rezepturbestandteile auswirken. Dazu wurde nach vollständigem Aufschmelzen der Cremes der Kühlzyklus der verschiedenen Zubereitungen in einem Temperaturintervall von 65°C bis 10°C bei einer Kühlrate von 3°C/min aufgenommen.

5.3.5.2 Ergebnisse

Im Zuge des Abkühlens kam es in dem gewählten Temperaturintervall lediglich zur Kristallisation des Co-Emulgators. Ein ansteigender Wassergehalt verursacht eine kontinuierliche Verschiebung des CSA-Rekristallisationspeaks hin zu höheren Temperaturen. So kommt es zwischen den beiden Rezepturen mit Wassergehalten von 20% und 80% zu einer Peakwanderung von 23°C auf 32°C (Abb. 5.3-5). Auch Muckenschnabel machte diese Beobachtung am Beispiel der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe. Er sah die Ursache darin, dass es zu einer Wassereinlagerung zwischen die Emulgatorschichten kommt. Durch die Schichtgitteraufweitung kommt

es zu einer Verschiebung der DSC-Signale des CSA zu höheren Temperaturen [Muckenschnabel 1983]. Die DSC-Ergebnisse bestätigen somit die durch die TG/DTG-Analyse erhaltenen Erkenntnisse, die von einer zunehmend interlamellaren Wassereinlagerung ausgehen.

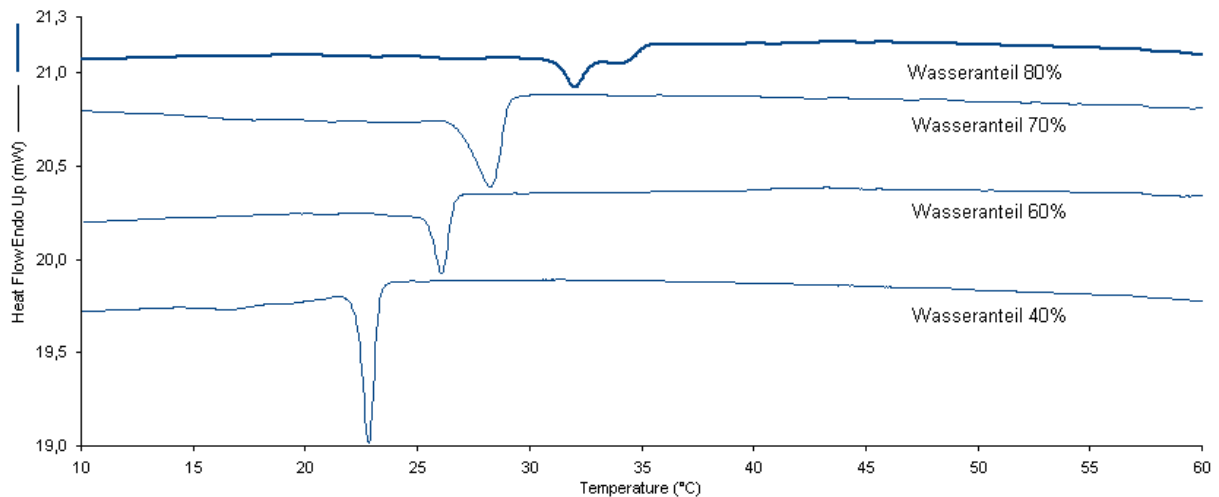


Abbildung 5.3-5 Verschiebung des CSA-Rekristallisationspeaks in Abhängigkeit des Wassergehaltes

5.3.6 ZUSAMMENFASSUNG

Unter Berücksichtigung der visuellen und rheologischen Ergebnisse sowie der TG/DTG-Daten erwies sich ein Wasseranteil von ca. 60% als optimal. In diesem Konzentrationsbereich zeigte die Zubereitung ein äußerst homogenes Erscheinungsbild und erwies sich als physikalisch stabil. Darüber hinaus lag ein Großteil des vorhandenen Wassers interlamellar gebunden vor. Analoge Ergebnisse lieferten die GMS-haltigen Rezepturen, die hier nicht näher aufgeführt werden sollten.

5.4 EINE KRITISCHE BETRACHTUNG DES JUNGINGER-MODELLS ZU NICHT-IONISCHEN O/W-CREMES

Übereinstimmend mit dem Junginger-Modell eines nichtionischen (s. Kap. 2.3.1.2) O/W-Cremesystems deuten die Ergebnisse der DSC- (Kap. 5.1.3) sowie der rheologischen Untersuchungen (Kap. 5.1.6) darauf hin, dass sich innerhalb der hydrophilen Creme ein lamellares Mischemulgatorsystem sowie eine kristalline lipophile Gelphase nebeneinander ausbilden. Die Ergebnisse zur Untersuchung steigender Gesamtwassergehalte (Kap. 5.3) lassen sich jedoch keineswegs durch dieses Modell erklären. Darüber hinaus widerspricht auch ein direkter Zusammenhang zwischen dem Bulkwassergehalt und dem überschüssigen Co-Emulgator-Kristallinat, wie er den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge angenommen werden muss (Kap. 5.1.6), Jungingers Vorstellungen zum strukturellen Aufbau nichtionischer O/W-Cremesysteme. Diese Beobachtung lässt sich nur durch das Junginger-Modell für ionische Cremesysteme erklären.

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass das Junginger-Modell zu O/W-Cremes mit nichtionischen Emulgatoren als fehlerhaft angesehen werden kann und dass auch für die Interpretation nichtionischer Systeme das Modell, wie es von Junginger für ionische Cremes aufgestellt wurde, einen besseren Erklärungsansatz liefert.

5.5 CREME-STABILISIERUNG DURCH GELBILDNER

5.5.1 EINLEITUNG

Um die kritischen Konzentrationsbereiche der konsistenzgebenden Co-Emulgatoren im Rahmen der Viskositätseinstellung einer Creme nicht überschreiten zu müssen, können Gelbildner als Quasiemulgatoren zum Einsatz kommen. Sie erhöhen nicht nur die mechanische, sondern ebenso die Thermostabilität einer Creme [Ondracek *et al.* 1985]. Um zum einen die Viskosität der O/W-Creme gezielt einzustellen und zum anderen – im Hinblick auf einen eventuellen späteren ophthalmologischen Einsatz – eine Erhöhung der Mucoadhäsion zu erreichen, wurden unterschiedliche Gelbildner auf ihre Eignung getestet. Ziel war es dabei, die Kontaktzeit der Creme am Auge zu verlängern, um auf diese Weise eine verlängerte Wirkdauer der inkorporierten Arzneistoffe zu erreichen. Weiterhin sollte über die Erhöhung der Viskosität der äußeren Wasserphase, abgeleitet vom Stokesschen Gesetz, eine verbesserte physikalische Stabilität erreicht werden [Quack *et al.* 1975]. Da in Zubereitungen zur ophthalmologischen Anwendung üblicherweise wasserlösliche Gelbildner Verwendung finden, kamen die in Tabelle 5.5-2 aufgeführten Polymere zum Einsatz. Besonders zur Anwendung von Polyacrylatgelen (am Auge) wurden bereits zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Na-Polyacrylat bildet bereits bei relativ niedrigen Einsatzkonzentrationen von 0,2% hochviskose Gele aus. Als mucoadhäsives Polymer stellt es einen geeigneten Enhancer für den transmucosalen Transport dar. Untersuchungen an polyacrylathaltigen Tabletten zeigten eine deutlich erhöhte intestinale *in vivo*-Absorption [Luessen *et al.* 1996]. Ergänzend konnte anhand von *in vitro*-Untersuchungen gezeigt werden, dass die Mucoadhäsion, und als Folge davon auch die Arzneistofffreisetzung, proportional zur Polyacrylat-Konzentration zunimmt [Llabot *et al.* 2004]. Gleiche Tendenzen werden auch bei der Anwendung am Auge erwartet. Die ohnehin besonders hohen adhäsiven Eigenschaften von Polyacrylsäure-Gelen auf Schleimhäuten können durch den Zusatz von PVP noch verstärkt werden. Diese Polymerkombination wird z. B. in Vidisic[®] und Thilo Tears[®] verwendet [Oechsner und Keipert 1998]. Auch alleine findet Carbomer[®] als Filmbildner sehr

häufigen Einsatz am Auge [Scheuerle und Kruse Friedrich 2004]. Bedingt durch die guten gelbildenden Eigenschaften werden neben Carbomer[®] auch Xanthan-Gummi sehr gute Thermostabilitätseigenschaften zugeschrieben [Ondracek *et al.* 1985].

5.5.2 DER EINFLUSS VON POLYACRYLSÄURE AUF O/W-CREMES

5.5.2.1 Testrezeptur und Herstellung

Um die stabilisierenden Eigenschaften des Gelbildners zu ermitteln, wurde für die nachfolgenden Untersuchungen bewusst auf eine thermisch und physikalisch instabile Cremerezeptur (Abb. 5.5-1 und Kap. 5.5.3.3) zurückgegriffen. Das Emulgatorsystem wurde zusammen mit den Ölen auf 70-80°C erwärmt und intensiv vermischt (A). Das Carbopol[®] 941 (C) wurde zur erwärmten Wasserphase (B) gegeben und einer 30-minütigen Quellung unterzogen. Die Fettschmelze wurde mit Hilfe eines Magnetrührers (IKAMAG[®] RET-GS, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.) bei 750 U/min in die etwa gleich temperierte wässrige Phase eingerührt. Diese grobdisperse Voremulsion wurde anschließend über 60 s mittels eines Ultraturrax

Phase	Inhaltsstoff	Menge
A	Miglyol [®] 812	8,0
	Avocadoöl	22,0
	Tagat [®] S ₂	5,0
	Lanette [®] O	<i>q. s.</i>
B	Glycerol 85%	3,0
	Aqua bidest.	ad 100,0
C	Carbopol [®] 941	0,5
D	Triethanolamin	1,0

Abbildung 5.5-1 O/W-Testrezeptur

(T25 basic, IKA Labortechnik, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.) bei 12.500 U/min homogenisiert. Das Kaltrühren erfolgte im Anschluss daran per Hand bis zu einer Temperatur von 35-30°C. Am Ende wurde die Gelbildung durch Neutralisation mit Triethanolamin (D) eingeleitet. Als Co-Emulgator kam CSA in steigender Konzentration zum Einsatz.

5.5.2.2 Differential Scanning Calorimetry

Versuchsdurchführung

Kommt es zur Auskristallisation des im Überschuss vorliegenden Co-Emulgators, so kann dieses Inhomogenitäten innerhalb der Creme und damit verbunden eine verminderte Akzeptanz beim Patienten zur Folge haben. Mit Hilfe der DSC sollte untersucht werden, ob die Rekristallisationstendenz des CSA im Laufe der Lagerung durch Zugabe eines Gelbildners vermindert werden kann. Dazu wurde die Test-Rezeptur mit ansteigendem CSA-Anteil (1-7%) hergestellt. Eine Hälfte wurde anschließend mit Carbopol[®] 941 versetzt, die zweite Hälfte blieb ohne Gelbildner. Nach 24-stündiger Lagerung wurden die Zubereitungen thermoanalytisch mit Hilfe der DSC untersucht und die ersten Heiz- sowie Abkühlzyklen jeweils miteinander verglichen. Dazu wurden die Schmelz- bzw. Rekristallisationsenthalpien des CSA graphisch in Abhängigkeit zur Konzentration dargestellt und die sich ergebenden Ausgleichsgeraden für die Auswertung herangezogen (Abb. 5.5-2). In den Abkühlkurven waren ab einer CSA-Konzentration von 1%, in den Heizzyklen jedoch erst ab einer Konzentration von 3%, deutliche Peaks erkennbar.

Ergebnisse

Beide aus den Carbopol[®]-haltigen Rezepturansätzen resultierenden Ausgleichsgeraden schneiden die Abszisse bei ca. 0,70%, während diejenigen der gelbildner-freien Rezepturen einen Schnittpunkt bei ca. 0,75% aufweisen. Die Konzentration, bei der CSA auszukristallisieren beginnt, wird also durch die Zugabe des Gelbildners nicht

nennenswert erhöht. Allerdings wird beim Vergleich beider Heizzyklen deutlich, dass der Gelbildner den Rekrystallisationsgrad des CSA deutlich vermindert, denn die Ausgleichsgerade der Carbopol®-haltigen Rezepturen weist eine deutlich geringere Steigung auf. Es scheinen also – bei Vorhandensein des Gelbildners – die gelösten CSA-Moleküle erheblich langsamer zu rekrystallisieren. Erklären lässt sich diese Beobachtung darüber, dass durch die erhöhte Viskosität der äußeren Phase die Diffusionsgeschwindigkeit der gelösten CSA-Moleküle erheblich abnimmt. Als Folge wird die Rekrystallisationsgeschwindigkeit deutlich gesenkt. Der nach einer bestimmten Lagerzeit rekrystallisierte CSA-Anteil kann nur aus den ersten Heizzyklen ersehen werden, denn nur sie spiegeln den Zustand der Creme nach Alterung wider. Die Abkühlzyklen hingegen zeigen lediglich den Grad der Rekrystallisation im Moment des Erkalts aus der Schmelze an. Wie schnell die weitere Rekrystallisation danach verläuft, wird hier nicht deutlich.

Die Genauigkeit der Messmethode kann als hoch eingestuft werden, da sich die Ausgleichsgeraden der jeweiligen Heiz- und Kühlzyklen nahezu in einem Punkt schneiden.

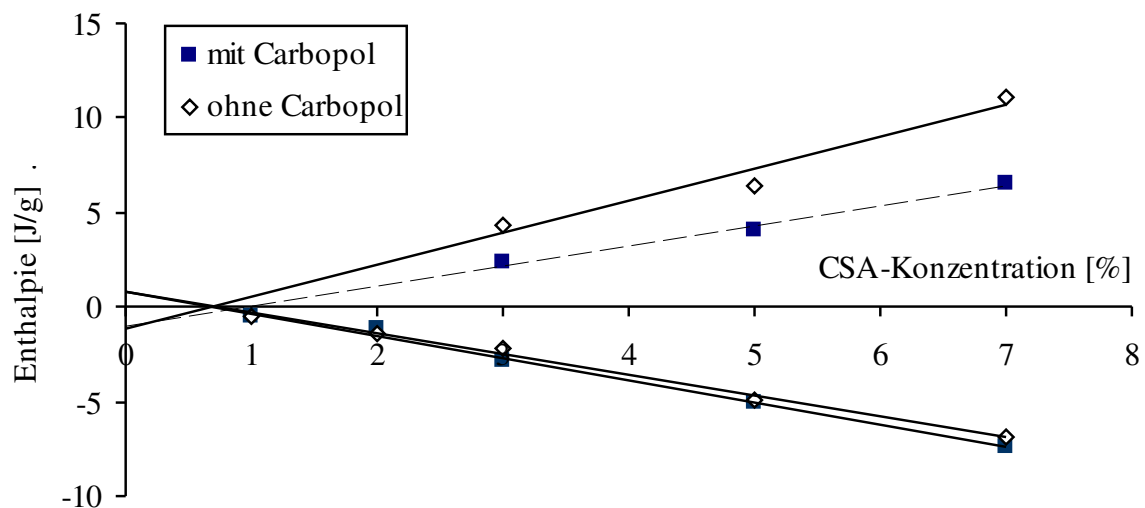


Abbildung 5.5-2 Einfluss von Carbopol® 941 auf das Rekrystallisationsverhalten von Cetylstearylalkohol
 Endotherme (positive) Messwerte: Schmelzenthalpie
 Exotherme (negative) Messwerte: Kristallisationsenthalpie

5.5.2.3 Polarisationsmikroskopie

Versuchsdurchführung

Die verschiedenen Zubereitungen wurden nach isothermer Lagerung bei 25°C im polarisierten Dunkelfeld betrachtet.

Ergebnisse

Im Vergleich zu den Carbopol®-freien Zubereitungen waren nach Einarbeitung des Gelbildners erst im Bereich höherer CSA-Konzentrationen Kristallisationserscheinungen erkennbar (Tab. 5.5-1). Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen der DSC.

Tabelle 5.5-1 Betrachtung der Rekristallisation von CSA in Abhängigkeit zu seiner Konzentration im polarisierten Dunkelfeld

Rezeptur	Konzentration Co-Emulgator [%]				
	1	2	3	5	7
ohne Carbopol® 941	–	–	–	+	+
mit Carbopol® 941	–	–	–	–	+

5.5.2.4 Oszillatorische Rheologie

Durchführung des Zeitsweeps

Im Zuge der Auswertung wurde besonderes Augenmerk auf den Phasenwinkel und die komplexe Viskosität gelegt. Der Phasenwinkel gibt Auskunft über das Verhältnis von elastischen (G') und viskosen (G'') Anteilen innerhalb einer Creme. Kommt es zu Instabilitäten im Gelgerüst mit anschließender Verflüssigung, so äußert sich das in einem ansteigenden Phasenwinkel sowie einer abnehmenden komplexen Viskosität. Über beide Parameter können zuverlässig Aussagen zur Cremestabilität gemacht werden.

Ergebnisse

Vergleicht man die Viskositätsverläufe der unterschiedlichen Rezepturen miteinander (Abb. 5.5-3), so fällt auf, dass sich die komplexen Viskositäten der Carbopol[®]-freien Zubereitungen mit steigendem CSA-Gehalt erheblich stärker verändern als diejenigen der Carbopol[®]-haltigen Cremes: Im Bereich niedriger CSA-Konzentrationen weisen die Gelbildner-haltigen Cremes – bedingt durch die Ausbildung eines kohärenten Gelgerüsts – erhöhte Viskositäten auf. Ab einer CSA-Konzentration von 3% übersteigt die Viskosität der Gelbildner-freien Zubereitung jedoch diejenige der Gelbildner-freien Cremes. Wie bereits im Kapitel 5.1.8 erläutert, kann davon ausgegangen werden, dass ohne Verwendung eines Gelbildners die gelösten CSA-Moleküle bei Überschreiten ihres Löslichkeitsproduktes in der Grundlage zunächst in Form einzelner Kristalle auskristallisieren. Bei weiter ansteigender Konzentration des Co-Emulgators kommt es schließlich zur Ausbildung eines kohärenten CSA-Netzwerkes. Das Vorhandensein eines Gelbildners kann möglicherweise die Ausbildung von Kontaktstellen zwischen den zunächst noch separat vorliegenden CSA-Kristallen unterbinden. So werden die CSA-Kristalle zwar immer größer, zwischen ihnen bilden sich aber keine Bindungen mehr aus. Ein kohärentes Netzwerk kann nicht entstehen, die Viskosität steigt nicht so rapide an.

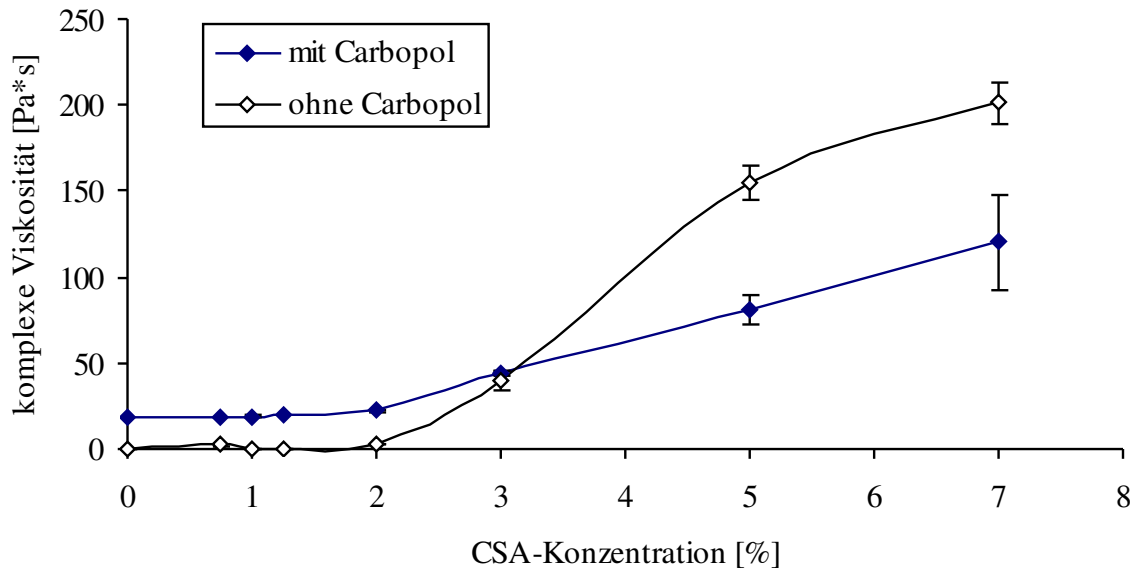


Abbildung 5.5-3 Darstellung der komplexen Viskositäten in Abhängigkeit der CSA-Konzentration

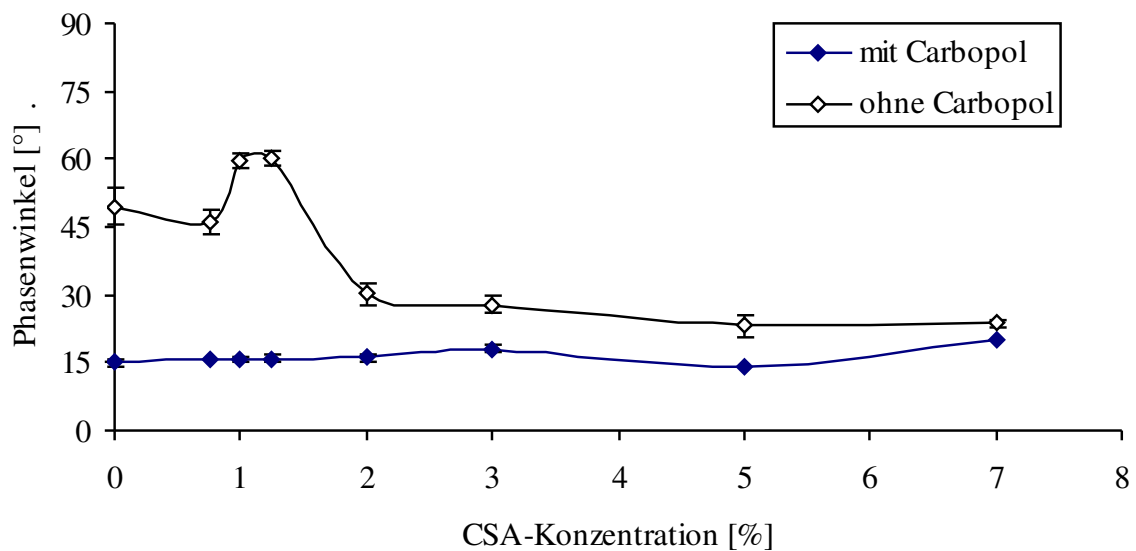


Abbildung 5.5-4 Darstellung der Phasenwinkel in Abhängigkeit der CSA-Konzentration

Vergleicht man die Phasenwinkel der Carbopol[®]-haltigen und -freien Zubereitungen miteinander (Abb. 5.5-4), so wird deutlich, dass sie sich bei Verwendung eines Gelbildners unabhängig vom CSA-Gehalt auf einem besonders niedrigen, konstanten Niveau bewegen. Sie verlaufen sogar unterhalb der Phasenwinkel der Carbopol[®]-freien Zubereitungen. Diese erlangen erst mit der Ausbildung des separaten Co-Emulgator-Kristallisates ausreichende Stabilität, was sich in zunächst stetig absinkenden Phasenwinkeln äußert. Ab einem CSA-Gehalt von 2% pendeln sie sich auf einem konstanten Niveau ein (zur Erläuterung der deutlich erhöhten Phasenwinkel in CSA-Konzentrationsbereich von 1% bis 1,25% s. Kap. 5.1.6.2). Unabhängig vom CSA-Anteil zeichnen sich demgegenüber die Carbopol[®]-haltigen Rezepturen, bedingt durch die Ausbildung eines kohärenten Gelgerüsts, durch besonders hohe Stabilität aus. Der Phasenwinkel wird in erster Linie durch den Gelbildner bestimmt.

Durchführung des Temperatursweeps

Um den Einfluss des Carbopol[®] auf die Temperaturstabilität der O/W-Creme zu untersuchen, wurde die Rezeptur mit 2%igen CSA-Anteil mit sowie auch ohne Carbopol[®] 941 über ein Temperaturintervall von 20°C bis 70°C rheologisch untersucht. Die Messungen erfolgten bei einer Schubspannung im jeweils viskoelastischen Bereich und einer Frequenz von 1 Hz. Besonderes Augenmerk wurde im Zuge der Auswertung auch hier auf die Viskosität und den Phasenwinkel gelegt.

Ergebnisse

In beiden Zubereitungen nimmt die Viskosität ab ca. 30°C ab (Abb. 5.5-5). Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt jedoch in der Carbopol[®]-freien Zubereitung zu erkennen. Der Gelbildner verleiht der Creme eine nahezu gleich bleibende Viskosität über ein weites Temperaturintervall, so dass der Viskositätsabfall in der Carbopol[®]-haltigen Creme nur in geringem Maße zu beobachten ist. Im Unterschied zur Carbopol[®]-freien Zubereitung, bei der der Anstieg des Phasenwinkels bereits in niedrigen Temperaturbereichen einsetzt und das Gelgerüst bei 55°C vollständig zerstört ist,

verändert sich der Phasenwinkel bei Verwendung eines Gelbildners über ein weites Temperaturintervall kaum (Abb. 5.5-6). Carbopol® 941 hat somit einen stabilisierenden Einfluss auf die thermische Stabilität einer Creme.

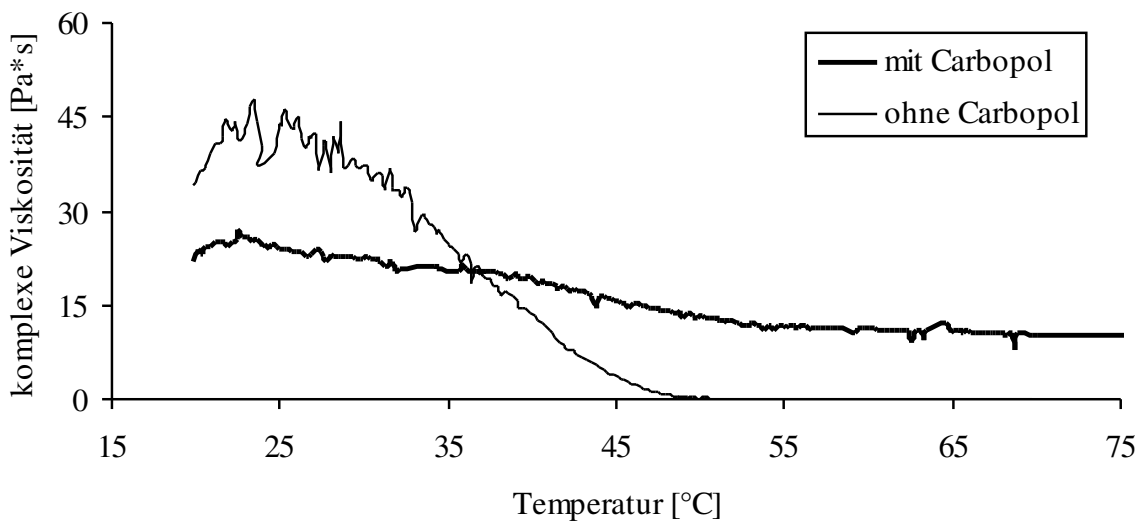


Abbildung 5.5-5 Darstellung der komplexen Viskosität der Rezeptur mit 3%igem CSA-Anteil in Abhängigkeit der Temperatur und eines Gelbildners

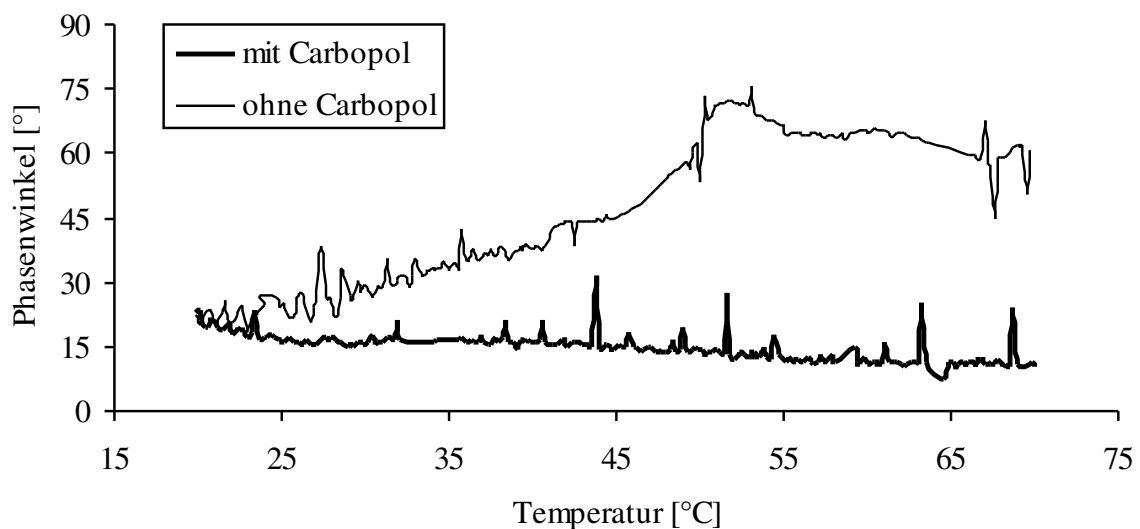


Abbildung 5.5-6 Darstellung des Phasenwinkels der Rezeptur mit 3%igem CSA-Anteil in Abhängigkeit der Temperatur und eines Gelbildners

5.5.3 VERGLEICH UNTERSCHIEDLICHER GELBILDNER

5.5.3.1 Test-Rezeptur

Die verschiedenen Gelbildner wurden – wie bereits unter 5.5.2.1 beschrieben – in eine thermisch und physikalisch instabile O/W-Creme (Abb. 5.5-7) eingearbeitet und diese untersucht. Als Co-Emulgatoren kamen sowohl CSA als auch GMS zu Einsatz. Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der CSA-haltigen Rezeptur dargestellt. Die unter Verwendung von GMS erhaltenen Ergebnisse fielen jedoch analog aus.

Phase	Inhaltsstoff	Menge
A	Miglyol [®] 812	8,0
	Avocadoöl	22,0
	Tagat [®] S2	5,0
	Lanette [®] O	1,25
B	Glycerol 85%	3,0
	Aqua bidest.	ad 100,0
C	Gelbildner	<i>q. s.</i>

Abbildung 5.5-7 O/W-Testrezeptur

5.5.3.2 Verwendete Gelbildner und Beurteilung der Cremes

Die mit Polyacrylsäure (Carbopol[®] 941) stabilisierte Creme erfuhr eine deutliche Viskositätserhöhung. Sie war rückstandsfrei auf die Haut aufzutragen und bewirkte nach Applikation ein angenehmes Hautgefühl. Für die Neutralisation der Carboxylgruppen wurde Triethanolamin in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 verwendet. Durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen über die OH-Gruppen des Triethanolamin kommt es zu zusätzlichen Verzweigungen innerhalb des Gelgerüsts. Damit verbunden ist eine im Vergleich zur Verwendung von NaOH als Neutralisationsmittel erhöhte Viskosität der Zubereitung. Nach Herstellerangaben soll

der Einsatz von Carbopol® in O/W-Cremes sowohl eine verbesserte Gefrier-Tau-Stabilität als auch eine erhöhte Wärmestabilität der Zubereitung nach sich ziehen. Als problematisch müssen jedoch mögliche Interaktionen mit ionischen Wirk- und Hilfsstoffen der Creme angesehen werden.

Stabileze® QM fällt als ionischer Gelbildner und aufgrund seiner chemischen Struktur in dieselbe Substanzklasse wie Carbopol® und weist in diesem Zusammenhang ähnliche Vor- und Nachteile auf. Er bewirkt nach Neutralisation ebenfalls eine deutliche Viskositätserhöhung der Zubereitung, die sich rückstandsfrei auf die Haut auftragen lässt.

Des weiteren kam ein Hydrogelbildner auf Xanthanbasis in Kombination mit Galactomannan (Konjac Mannane 1.0) zum Einsatz. Als Nachteil muss hier angemerkt werden, dass Xanthan einen schleimartigen Film auf der Haut ausbildet und nach der Applikation kein angenehmes Hautgefühl vermittelt. Außerdem ist der viskositätserhöhende Effekt hier nur mäßig ausgeprägt.

Cellulosederivate wie z. B. Hydroxypropylcellulose (Klucel®) rufen ebenfalls ein sehr „schleimiges“ Hautgefühl hervor. Das relativ kurzkettige Klucel® GF (370 kDa) soll nach Herstellerangaben durch den Aufbau eines sehr engmaschigen Netzwerkes einen guten temperaturstabilisierenden Effekt auf Emulsionen haben. Der viskositäts-erhöhende Effekt soll hingegen nur mäßig ausgebildet sein. Das langkettige Klucel® HF (1.150 kDa) soll demgegenüber eine starke Viskositätserhöhung nach sich ziehen, die thermische Stabilität hingegen weniger stark beeinflussen.

Tabelle 5.5-2 Verwendete Gelbildner

Gelbildner	Einsatzkonz. [%]	Neutralisation	Einsatzkonz. [%]
Stabileze® QM	0,5	Triethanolamin	0,5
Carbopol® 941	0,5	Triethanolamin	1,0
Xanthan/ Konjac® Mannane 1.0	0,2/ 1,0	—	—
Klucel® HF	0,5	—	—
Klucel® GF	0,5	—	—

5.5.3.3 Stresstests

Thermische Belastungstests

Alle Zubereitungen wurden zum einen acht Wärme-Kälte-Zyklen (+4°C bis +45°C) und darüber hinaus acht Gefrier-Tau-Zyklen (+23°C bis -23°C) unterzogen.

Makroskopische Auswertung

Die Ergebnisse der makroskopischen Beurteilung sind in Tabelle 5.5-3 dargestellt. Danach ergab sich für die meisten Zubereitungen eine gute Thermostabilität mit Ausnahme der durch Hydroxypropylcellulose stabilisierten Zubereitungen. Sie zeigten in der Wärme deutliche Phasentrennungen.

*Tabelle 5.5-3 visuelle Bewertung der Rezepturen nach thermischem Stress
(+ Zubereitung makroskopisch stabil; – Phasentrennung)*

Lager- Bedingungen	Gelbildner					
	ohne	Stabileze® QM	Carbopol® 941	Xanthan / Konjac® Mannane	Klucel® HF	Klucel® GF
-23°C bis +23°C	–	+	+	+	+	+
+4°C bis +45°C	–	+	+	+	–	–

Rheologische Auswertung

Die Viskositätserhöhung der Cremes fällt je nach verwendetem Gelbildner unterschiedlich stark aus. Stabileze® QM stellt diesbezüglich den weitaus potentesten Gelbildner dar (Abb. 5.5-8).

Die meisten Gelbildner ziehen eine gute Wärmestabilität der Zubereitung nach sich, was daran deutlich wird, dass die Viskositäten der isotherm bei 25°C gelagerten

Proben und diejenigen der thermisch belasteten Proben nicht nennenswert voneinander abweichen. Besonders gut schneiden hier Stabileze[®] QM sowie Xanthan/ Galactomannan ab. Als instabil in der Wärme hat sich die Zubereitung mit Klucel[®] GF erwiesen. Hier sank die Viskosität nach Wärmestress um mehr als die Hälfte ab. Da das Klucel[®] GF-Gelgerüst aufgrund seines engmaschigeren Netzwerkes eine deutlich stärkere Anhebung der Wärmestabilität hätte erwarten lassen als bei Klucel[®] HF, fiel dieses Ergebnis entgegen aller Erwartungen aus. Die beste Kältestabilität weisen Stabileze[®] QM- und Carbopol[®] 941-haltige Zubereitungen auf. Insgesamt erhöht Stabileze[®] QM die Thermostabilität einer ursprünglich thermolabilen Zubereitung über einen weiten Temperaturbereich am effektivsten.

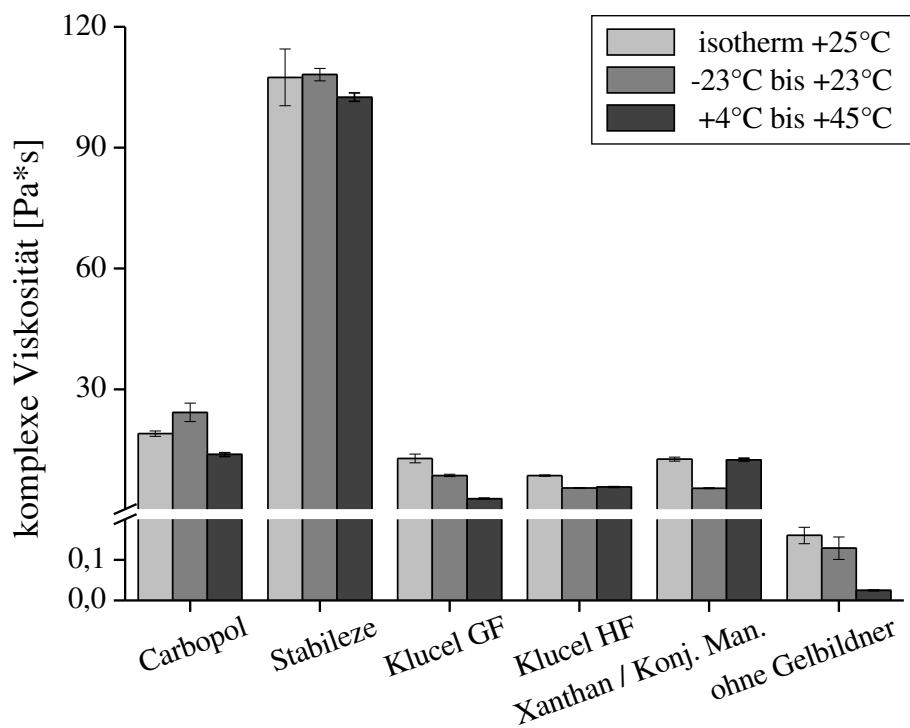


Abbildung 5.5-8 Stabilität der O/W-Creme gegenüber thermischem Stress nach Verarbeitung unterschiedlicher Gelbildner

Zentrifugenbelastungstests

Carbopol® 941 und die Mischung Xanthan / Galactomannan erhöhen die physikalische Stabilität der Creme deutlich. Erst bei besonders hoher mechanischer Stresseinwirkung kommt es hier zur Phasentrennung. Stabileze® QM stellt diesbezüglich jedoch den potentesten Gelbildner dar. Selbst bei höchster Stressbelastung bleibt die Zubereitung stabil. Hydroxypropylcellulose ist nicht in der Lage, eine Creme physikalisch ausreichend zu stabilisieren (Tab. 5.5-4).

Tabelle 5.5-4 visuelle Bewertung der Rezepturen nach Zentrifugenbelastung (+ Zubereitung makroskopisch stabil; – Phasentrennung)

U/min	Gelbildner					
	ohne	Stabileze® QM	Carbopol® 941	Xanthan / Konjac® Mannane	Klucel® HF	Klucel® GF
5.000	–	+	+	+	–	–
10.000	–	+	+	+	–	–
13.000	–	+	–	–	–	–

5.5.3.4 Zusammenfassung

Stabileze® QM stellt in jeder Hinsicht den am besten geeigneten Quasiemulgator für eine *per se* instabile O/W-Creme dar. Er schneidet sowohl bezüglich der Akzeptanz als auch der bezüglich mechanischen und thermischen Stabilitätsverbesserung von allen getesteten Gelbildnern am besten ab. Stabileze® QM ist bislang nur für Kosmetika zugelassen. Daher kam er in Augengelen und -Salben bisher noch nicht zum Einsatz. Als absolut ungeeignet hat sich Hydroxypropylcellulose erwiesen. Mit der Verarbeitung eines Gelbildners kann auf einen Überschuss des Co-Emulgators zur Stabilisierung des O/W-Cremesystems verzichtet werden. Darüber hinaus wird die Kristallisationstendenz des Co-Emulgators vermindert.

5.6 ENDREZEPTUR

Abgeleitet von den vorangegangenen Untersuchungen konnte die in Abb. 5.6-1 bezüglich ihrer Inhaltsstoffe optimierte Endrezeptur formuliert werden. Als Co-Emulgator wurde GMS ausgewählt, da es – in Kombination mit einem Gelbildner – vergleichbar stabile Zubereitungen wie CSA nach sich zog. Damit konnte die Anforderung dieser Arbeit, eine Cremegrundlage vornehmlich auf Glyceridbasis zu entwickeln, voll erfüllt werden. Es liegt mit dieser Endrezeptur eine in den Mengenverhältnissen ihrer Bestandteile ausgewogene und für die pharmazeutische Praxis ausgezeichnet geeignete hydrophile Creme auf Glyceridbasis vor.

Phase	Inhaltsstoff	Menge
A	Miglyol [®] 812	8,0
	Avocadoöl	22,0
	Tagat [®] S ₂	5,0
	Imwitor [®] 900	2,6
B	Glycerol 85%	3,0
	Aqua bidest.	ad 100,0
C	Stabileze [®] QM	0,5
D	Triethanolamin	0,5

Abbildung 5.6-1 O/W-Endrezeptur

5.6.1 MÖGLICHE UNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN MIT ARZNEISTOFFEN

Trotz der insgesamt zu erwartenden hohen Verträglichkeit bei der Anwendung am Patienten können Interaktionen mit bestimmten Wirkstoffen nicht völlig ausgeschlossen werden. So sind durch den anionischen Gelbildner Stabileze® QM Wechselwirkungen mit kationischen Arzneistoffen möglich. Der PEG-haltige Emulgator Tagat® S2 könnte über die Wechselwirkung des Ether-Sauerstoffs mit der phenolischen OH-Gruppe verschiedener Arzneistoffe zu Inkompatibilitäten führen.

5.6.2 ZEITABHÄNGIGE AUSBILDUNG DER CREMESTRUKTUREN

Abschließend sollte die Ausformung der Gelstruktur über die Zeit beobachtet werden. Zu diesem Zweck wurde die Creme 30 Tage isotherm bei 25°C gelagert und anschließend rheologischen und thermogravimetrischen Untersuchungen unterzogen.

5.6.2.1 Veränderung der Viskosität über die Zeit

Durchführung der rheologischen Untersuchungen

Mit Hilfe der oszillatorischen Rheologie wurden die komplexe Viskosität (Abb. 5.6-2) und der Phasenwinkel (Abb. 5.6-3) der Creme über einen Zeitraum von 30 Tagen erfasst und graphisch dargestellt. Steigende Viskositätswerte sowie abnehmende Phasenwinkel bescheinigen dabei eine zunehmende Ausformung des stabilisierenden Gelgerüsts.

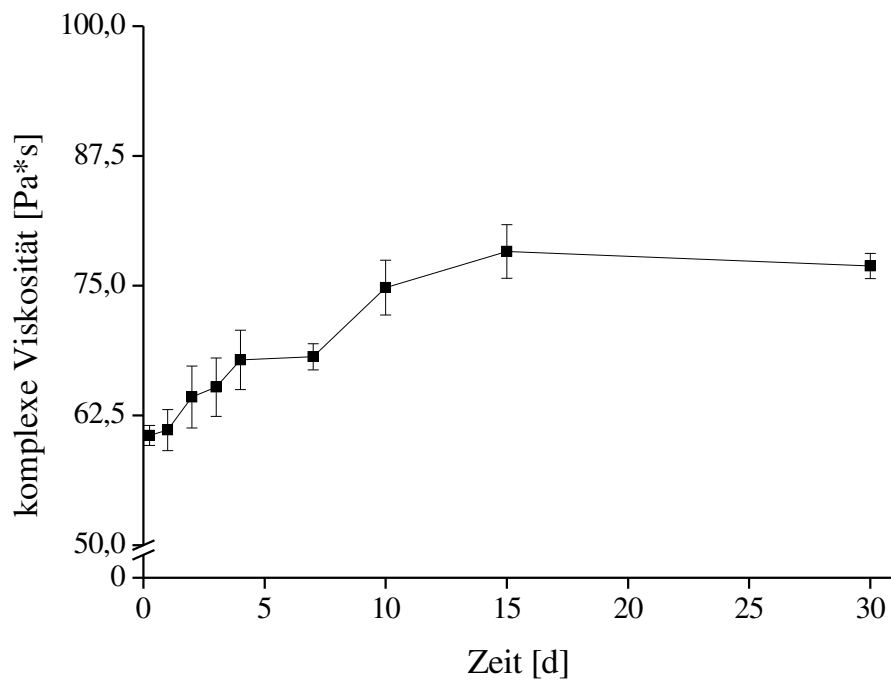


Abbildung 5.6-2 Viskositäts-Zeit-Profil der Endrezeptur

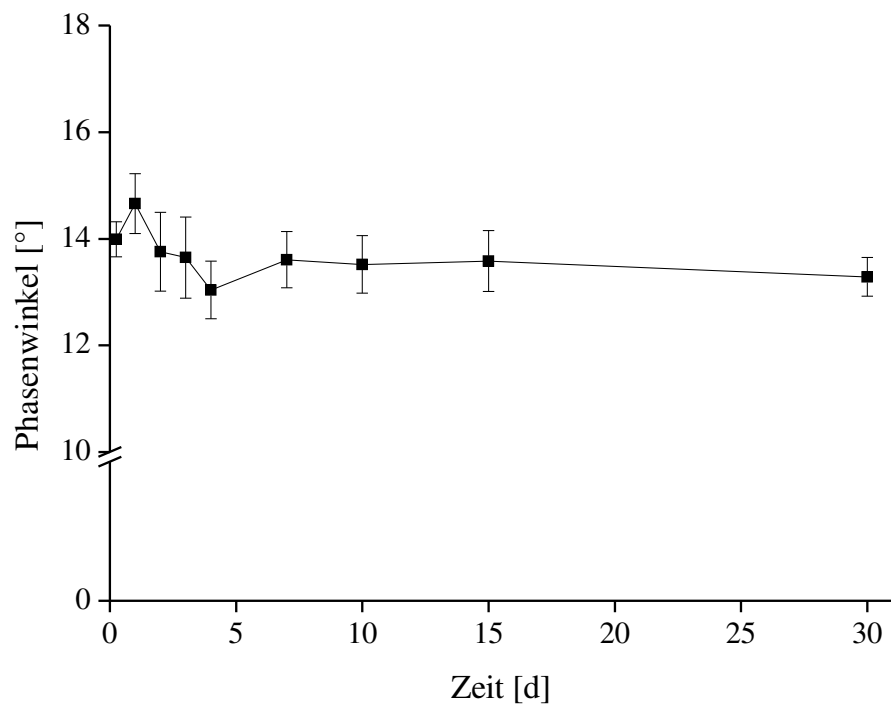


Abbildung 5.6-3 Veränderung des Phasenwinkels der Endrezeptur über die Zeit

5.6.2.2 Veränderung der Wasserbindung über die Zeit

Durchführung der thermogravimetrischen Analyse

Die Cremes wurden innerhalb der ersten 15 Tage in regelmäßigen Abständen über ein Temperaturintervall von 20°C bis 100°C thermogravimetrisch vermessen. Dabei sollte ermittelt werden, inwieweit sich im Laufe dieser Zeit Änderungen im Wasserbindungsverhalten einstellen. Im Folgenden werden lediglich die TGA-Kurven der Tage 1, 2 und 15 aufgezeigt (Abb. 5.6-4a-c). Sie geben jedoch eine Vorstellung von der Verschiebung der Wasserbindungsverhältnisse innerhalb des Cremesystems.

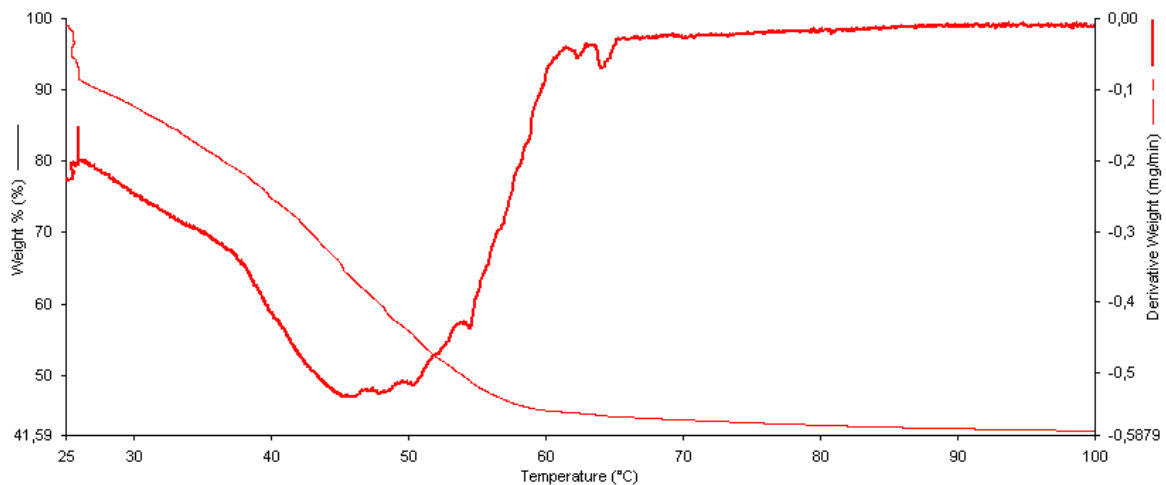


Abbildung 5.6-4a Wasserabgabeprofil Endrezeptur Tag 1 (TG/DTG-Kurve)

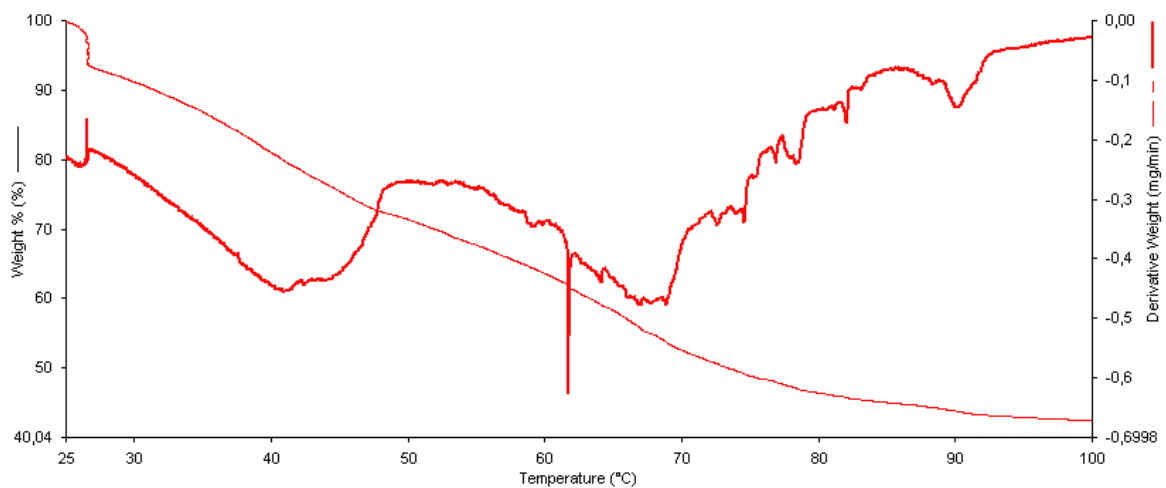


Abbildung 5.6-4b Wasserabgabeprofil Endrezeptur Tag 2

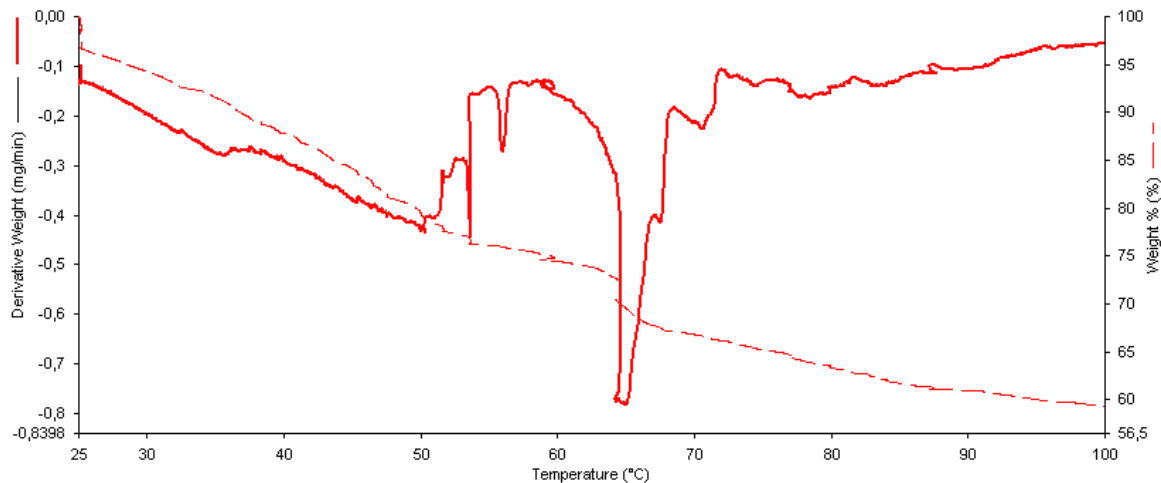


Abbildung 5.6-4c Wasserabgabeprofil Endrezeptur Tag 15

5.6.2.3 Ergebnisse

Über eine Zeit von 15 Tagen nahm die Viskosität der Endrezeptur kontinuierlich zu und blieb dann konstant. Der Phasenwinkel nahm bis hin zu Tag 4 kontinuierlich ab und pendelte sich danach auf einem konstanten Niveau ein. Die TGA-Untersuchungen ergaben, dass entgegen der Beobachtungen Jungingers [1984], nach denen sich im Zuge der Alterung einer O/W-Creme das Verhältnis der verschiedenen Wasserbindungsarten im Laufe der Lagerung zugunsten der Bulkwasserphase verschob, hier im Laufe einer Lagerzeit von 15 Tagen der Anteil des interlamellar fixierten Wassers auf Kosten des Bulkwasseranteils stetig zunahm. Andere Autoren machten ähnliche Beobachtungen, die sie damit erklärten, dass das Gelgerüst eine gewisse Zeit benötigt, um sich vollständig auszuformen [Eccleston 1986; Eccleston and Beattie 1988; Kónya *et al.* 2003]. Es kommt im Laufe der Lagerung zu einer langsamen Hydratation der PEG-Ketten des Emulgators und damit zu einer Änderung bezüglich der Wasserbindung im System. Im Zuge der Lagerung penetriert das Wasser zwischen die hydrophilen Lamellen. Der interlamellar fixierte Wasseranteil steigt an, während der Bulkwasseranteil abnimmt. Auf diese Weise kommt es erst allmählich im Laufe der Lagerung zur Ausbildung der Gelphase und einem damit verbundenen Anstieg der komplexen Viskosität (sowie einem Absinken des Phasenwinkels). Das Viskositätsverhalten kann also über die Änderungen im Wasserbindungsverhalten erklärt werden.

5.7 OPTIMIERUNG DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE

5.7.1 EINLEITUNG

Die rheologischen Eigenschaften und die physikalische Stabilität einer Creme können durch den Herstellungsprozess entscheidend beeinflusst werden. Die Art der Herstellung bestimmt demzufolge die finale Qualität und stellt für den Galeniker neben der Rezepturentwicklung eine große Herausforderung dar [Lashmar *et al.* 1995]. Im Folgenden soll der Einfluss der Herstellungstechnologie auf die Cremestabilität eingehend dargestellt werden. In diesem Zusammenhang sollten die Prozessparameter optimiert werden.

5.7.2 HERSTELLUNGSTECHNOLOGIEN

Die Endrezeptur (Abb. 5.6-1) wurde auf drei unterschiedliche Arten hergestellt; per Hand, mit Hilfe des Ultraturrax und auf dem Wege der Kaltemulgierung. Alle Ansätze wurden thermischen Stresstests unterzogen und anschließend beurteilt. Auf diesem Wege sollte diejenige Herstellungstechnologie ermittelt werden, die das stabilste Produkt hervorbringt. Weiterhin sollten die Qualitäten der Zubereitungen über deren Wasserbindungsvermögen beurteilt werden.

5.7.2.1 Herstellung per Ultraturrax nach der „PIT-Methode“

Das Emulgatorsystem wurde zusammen mit den Ölen auf 70-80°C erwärmt und intensiv vermischt (A). Die Fettschmelze wurde mit Hilfe eines Ultraturrax (T25 basic, IKA Labortechnik, Staufen i. Br.) bei ca. 12.500 U/min in die etwa gleich warme wässrige Phase (B) eingerührt und die Emulsion über 60 s homogenisiert. Bis zu einer Temperatur von 30-35°C wurde per Hand kaltgerührt und schließlich der Gelbildner (C) hinzugefügt und das System neutralisiert (D).

5.7.2.2 Handherstellung nach der „PIT-Methode“

Emulgator und Co-Emulgator wurden zusammen mit den Ölen auf 70-80°C gebracht (A). Die Fettschmelze wurde per Hand in die etwa gleich warme wässrige Phase (B) eingerührt und die Emulsion bis zu einer Temperatur von 30-35°C kaltgerührt. Am Ende wurde der Gelbildner (C) hinzugefügt und neutralisiert (D).

5.7.2.3 Handherstellung über die Kaltemulgierung

Die Phase A wurde bei 70-80°C zusammengeschmolzen und anschließend abgekühlt. Diese Mischung wurde in Anteilen in die kalte wässrige Phase (B) eingerührt und die Creme per Hand homogenisiert. Am Ende wurde der Gelbildner (C) untergerührt und mit Triethanolamin (D) neutralisiert.

Makroskopische Beurteilung der Cremes

Alle Zubereitungen waren direkt nach der Herstellung sowie nach 7-tägiger Lagerung unter isothermen Bedingungen bei 25°C makroskopisch stabil und zeigten keine Phasentrennung.

Theoretischer Hintergrund zur „PIT-Methode“

O/W-Emulsionen mit nichtionischen ethoxylierten Emulgatoren (z. B. Tagat[®]) zeigen in Abhängigkeit der Temperatur ein unterschiedliches Phasenverhalten. Die Höhe der Temperatur ist entscheidend dafür, ob sich der Emulgator in der Wasser- oder in der Ölphase anreichert. Der bei Raumtemperatur hydrophile Emulgator wird zunächst in der Fettphase dispergiert. Anschließend werden die emulgatorhaltige Fett- und die Wasserphase getrennt voneinander über die Phaseninversionstemperatur (PIT) hinaus erwärmt. Im Bereich der PIT halten sich hydrophile und lipophile Eigenschaften des Emulgators die Waage. Bei weiterer Temperaturerhöhung beginnt sich der Emulgator in der lipophilen Phase zu lösen. Nach deutlicher Überschreitung der PIT wird die

Wasserphase in Anteilen in die emulgatorhaltige Fettphase eingearbeitet und kaltgerührt. Im Übergangsbereich (PIT) wird die Grenzflächenspannung auf ein Minimum reduziert. Als Folge bilden sich spontan Mikroemulsionen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur liegt eine O/W-Creme mit einer sehr feindispersen Verteilung vor. Sie ist über einen langen Zeitraum (bei Raum- oder sogar erhöhter Temperatur) extrem phasenstabil [Förster *et al.* 1992; Kawa *et al.* 1999].

5.7.3 EINFLUSS DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE AUF DIE RHEOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN EINER O/W-CREME UND BEWERTUNG DER THERMISCHEN STABILITÄTEN

5.7.3.1 Thermische Belastungstests

Die Cremes wurden sowohl isotherm über sieben Tage bei einer Temperatur von 25°C als auch unter thermischem Stress eingelagert. Die thermische Belastung umfasste dabei acht Zyklen eines Schaukeltestes im Bereich höherer Temperaturen (4-45°C) sowie im Bereich tieferer Temperaturen (-23°C bis +23°C).

Alle Zubereitungen waren – unabhängig von der Art ihrer Herstellung – nach thermischer Belastung genauso wie nach isothermer Lagerung makroskopisch stabil und zeigten keine Anzeichen einer Phasentrennung.

5.7.3.2 Oszillatorische Rheologie

Die Durchführung der oszillatorischen Messungen erfolgte sieben Tage nach Einwirkung des thermischen Stresses. Im Zuge der Auswertung wurde besonderes Augenmerk auf die komplexe Viskosität gelegt. Kommt es zu Instabilitäten im Gelgerüst mit anschließender Koaleszenz, so äußert sich das in einer abnehmenden komplexen Viskosität. Über sie können zuverlässig Aussagen zur Cremestabilität getroffen werden.

5.7.3.3 Ergebnisse

Betrachtet man die komplexen Viskositäten der Zubereitungen miteinander, so unterscheiden sich die per Ultraturrax und die per Hand hergestellten Cremes sowohl nach isothermer Lagerung als auch nach thermischer Stresseinwirkung nicht voneinander (Abb. 5.7-1). Die Stabilität wird durch die Belastungstests nicht negativ beeinflusst. Nach Kälteeinwirkung erfährt das System allerdings einen leichten Viskositätsanstieg, was durch eine vermehrte Rekristallisation des GMS in der Kälte erklärt werden könnte. Die Qualität der in Kaltherstellung zubereiteten Creme ist niedriger einzustufen. Hier kommt es nach Temperaturbelastung zu einer deutlichen dauerhaften Viskositätsabnahme im System. Koaleszenzerscheinungen sind zu vermuten [Lashmar *et al.* 1995].

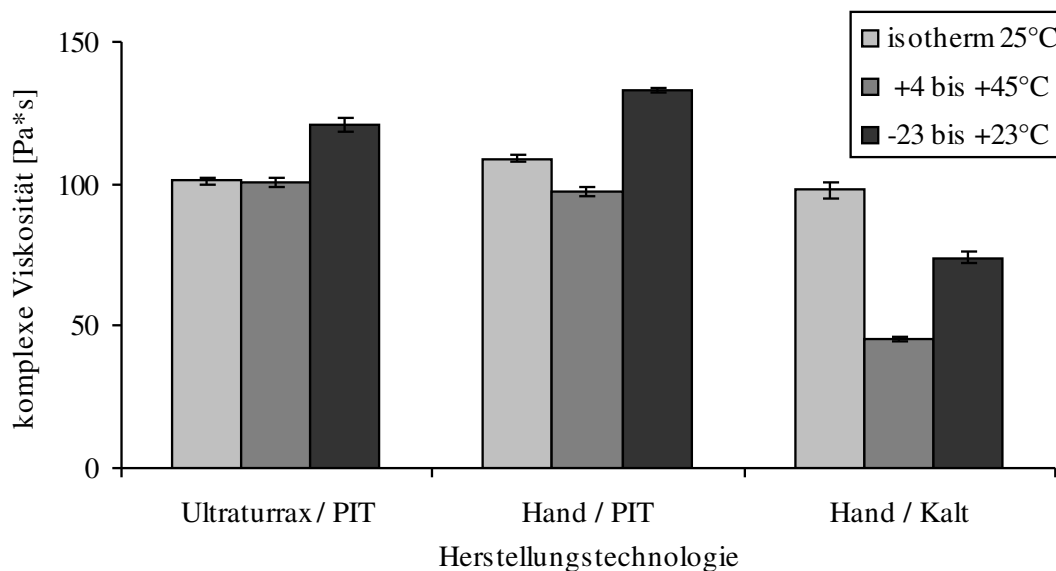


Abbildung 5.7-1 *rheologische Eigenschaften der O/W-Creme in Abhängigkeit zur Herstellungstechnologie und thermischen Belastung*

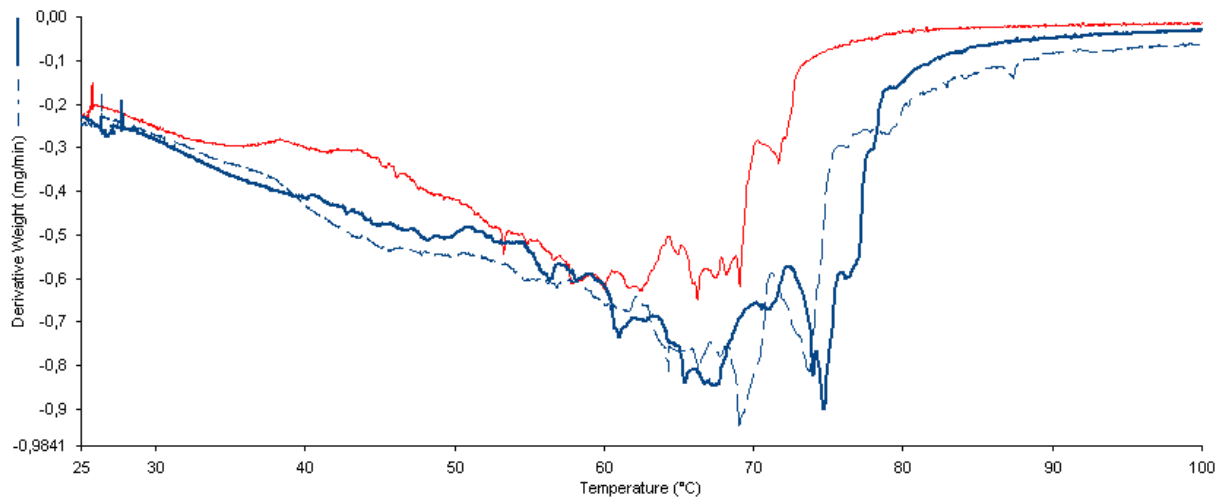


Abbildung 5.7-2 DTG-Kurven: Wasserabgabeprofile der O/W-Creme in Abhängigkeit der Herstellungstechnologie

Ultraturrax / „PIT-Methode“	Linie unterbrochen
Handherstellung / „PIT-Methode“	Linie fett
Handherstellung / Kaltemulgierung	dünne Linie

5.7.4 EINFLUSS DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE AUF DAS WASSERBINDUNGSVERMÖGEN EINER O/W-CREME

5.7.4.1 Durchführung der thermogravimetrischen Analyse

Die Cremes wurden 24 Stunden nach ihrer Herstellung in einem Temperaturintervall von 20°C bis 100°C thermogravimetrisch vermessen. Dabei sollte ermittelt werden, ob die Art der Wasserbindung eine Abhängigkeit zur Herstellungstechnologie zeigt (Abb. 5.7-2).

5.7.4.2 Ergebnisse

Die Handherstellung und die Herstellung mittels Ultraturrax nach der „PIT-Methode“ liefern jeweils vergleichbare Qualitäten; ihre DTG-Kurven weisen auf nahezu identische Wasserbindungsverhältnisse hin, denn die Wasserabgabeprofile zeigen keine nennenswerten Unterschiede. Diese Ergebnisse untermauern nicht Jungingers

Beobachtungen, nach denen beim Anlegen von hohen Scherraten im Verlaufe des Kaltrührens von O/W-Cremes eine Ausbildung der hydrophilen Gelphase nur in sehr geringem Umfang erfolgt und ein Großteil des vorhandenen Gesamtwasseranteils als Bulkwasser vorliegt [Junginger 1984]. Nach der Herstellung mit dem Ultraturrax liegt (infolge der Herstellung über die „PIT-Methode“) eine mit der Handherstellung vergleichbare Menge des vorhandenen Wassers als gebundenes Interlamellarwasser vor. Die in Kaltherstellung produzierte Rezeptur weist eine etwas weniger starke Wasserbindung und somit eine leicht verminderte Qualität auf. Das DTG-Profil zeigt eine Wasserabgabe bereits im Bereich niedrigerer Temperaturen.

5.7.5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei hohen Energieeinträgen sowie nach der Handherstellung waren die Zubereitungen auch nach einer Woche noch stabil. Es konnten zwischen beiden Herstellungsmethoden keine qualitativen Unterschiede festgestellt werden. Andere Autoren machten im Gegensatz dazu die Beobachtung, dass mit zunehmenden Frequenzen im Zuge der Homogenisierung die Phasenstabilität einer O/W-Zubereitung steigt. Die durch Handherstellung zubereiteten Cremes zeigten dort Phasenseparation [Realdon 2002; Gallegos *et al.* 1996]. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen jedoch dafür, dass eine über die „PIT-Methode“ hergestellte Creme gegenüber sich ändernden Prozessparametern unempfindlich ist. Die gleiche Vermutung stellten auch Förster *et al.* [1992] an. Folger und Müller-Goymann [1992] wiesen im Zuge eines Scaling up schließlich nach, dass es nach Herstellung über die „PIT-Methode“ zu keiner Veränderung der Mikrostruktur des Systems kommt. Die Qualität und die Stabilität blieben konstant. Sogar thermischer Stress führte, wie auch im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte, zu keiner Qualitätsminderung [Folger und Müller-Goymann 1992]. Die Beobachtung einiger Autoren, dass mit steigendem Energie-Input auch die Viskosität der Creme zunimmt [Lashmar *et al.* 1995; Gallegos *et al.* 1996], konnte hier nicht bestätigt werden.

Nach der Kaltherstellung kam es hingegen zu Koaleszenzerscheinungen, die zwar nicht makroskopisch, wohl aber aufgrund rheologischer Messungen sichtbar wurden. Die auf diesem Wege hergestellte Creme schnitt also qualitativ deutlich schlechter ab. Abschließend muß festgehalten werden, dass der Energieeintrag im Zuge der Herstellung einer O/W-Creme eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Unabhängig von der Frequenz liefern die über eine Phaseninversion hergestellten Cremes bessere Ergebnisse.

6 REZEPTUROPTIMIERUNG EINER W/O-CREME

Ziel dieses Teils der Arbeit sollte es sein, eine W/O-Creme auf Triglyceridbasis mit einem hohen Wasseranteil (60 %) zu entwickeln. Mit zunehmendem Anteil der dispergierten Wasserphase geht die Tropfenstruktur von inversen Kugelmizellen in flächige Strukturen über [Rillmann 2000]. Die veränderte Form zieht dabei eine verstärkte Arzneistofffreigabe aus der Grundlage nach sich [Clément *et al.* 2000].

6.1 ENTWICKLUNG EINES OPTIMIERTEN MISCHEMULGATORSYSTEMS

6.1.1 EINFÜHRUNG

Mit dem Ziel, die Fluidität in der Grenzschicht zu erhöhen, wurde ein Mischemulgator verwendet. Er setzt sich zusammen aus zwei W/O-Emulgatoren – Isostearyldiglycerylsuccinat (Imwitor[®] 780K) und Polyglyceryl-3-polyricinoleat (Imwitor[®] 600) –, deren Verhältnis zueinander optimiert werden sollte. Imwitor[®] 780K ist für die Herstellung von W/O-Emulsionen mit sehr hohen Wasseranteilen (> 60%) geeignet. Polymere Emulgatoren wie Imwitor[®] 600 sind in der Lage, neben Mineralölemulsionen auch höher polare Triglyceridzubereitungen zu stabilisieren. Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Emulgatoren (im Gegensatz zu nicht-polymeren Emulgatoren) entsprechend zusammengesetzte Cremes – sowohl im Zuge der Lagerung bei Raumtemperatur als auch bei erhöhten Temperaturen – ausreichend stabilisieren können [Tamburic *et al.* 1996].

6.1.2 REZEPTURHERSTELLUNG

Das Emulgatorsystem (B) wurde zusammen mit der lipophilen Phase (A) auf 70-80°C erwärmt und intensiv vermischt. Das Magnesiumsulfat Heptahydrat wurde bei ca. 80°C vollständig im Citratpuffer gelöst und diese wässrige Phase (C) anteilig mit Hilfe eines Magnetrührers (IKAMAG[®] RET-GS, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG,

Staufen i. Br.) bei 750 U/min in die geschmolzene Fettphase (A/B) eingerührt. Diese grobdisperse Voremulsion wurde über 60 s mittels eines Ultraturrax (T25 basic, IKA Labortechnik, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.) bei 12.500 U/min homogenisiert und anschließend bis zu einer Temperatur von 35-30°C per Hand kaltgerührt. Das Produkt wurde in Kruken (Wepa GmbH & Co, Hillscheid) abgefüllt (Abb. 6.1-1). Der Mischemulgator (B) wurde jeweils in einer Konzentration von 8% in die Rezeptur eingearbeitet, wobei das Verhältnis von Imwitor[®] 780 und Imwitor[®] 600 wie in Abb. 6.1-2 angegeben variierte.

Der Einsatz von c.a. 1,5% Magnesiumsulfat-Heptahydrat in der Wasserphase stabilisiert das Zeta-Potential und gewährleistet außerdem eine erhöhte Stabilität im Gefrier-Tau-Zyklus. Die gleiche Wirkung hat die Einstellung der wässrigen Phase auf einen leicht sauren pH-Wert.

Phase	Inhaltsstoff	Menge
A	Suppocire [®] CM	5,0
	Miglyol [®] 812	23,0
	Cera alba	3,0
B	Imwitor [®] 780	8,0
	Imwitor [®] 600	
C	MgSO ₄ x 7 H ₂ O	0,95
	Citrat-Puffer pH 5,5	ad 100,0

Abbildung 6.1-1 W/O-Rezeptur (Emulgatorenverhältnis nicht festgelegt)

Ch.-Bez.	A1	A2	A3
Imwitor [®] 780	6,0	5,0	4,0
Imwitor [®] 600	2,0	3,0	4,0

Abbildung 6.1-2 Emulgatorenverhältnisse innerhalb des Mischemulgators

6.1.3 THERMISCHE BELASTUNGSTESTS

Alle Zubereitungen wurden über 30 Tage isotherm bei 25°C gelagert sowie acht Wärme-Kälte-Zyklen (4°C bis 45°C) und darüber hinaus acht Gefrier-Tau-Zyklen (+23°C bis -23°C) unterzogen.

6.1.3.1 Visuelle Auswertung

Alle Zubereitungen zeigten sowohl in hohen als auch in niedrigen Temperaturbereichen eine hohe Stabilität. Phasentrennungen waren makroskopisch in keinem der Fälle zu beobachten (Tab. 6.1-1). Mit steigendem Anteil an Imwitor® 600 nahm die Konsistenz der Zubereitung stetig ab.

Tabelle 6.1-1 makroskopische Beurteilung der Lagerstabilitäten

Lagerbedingung	A1	A2	A3
isotherm 25°C	+	+	+
+4°C bis +45°C	+	+	+
-23°C bis +23°C	+	+	+

6.1.4 OSZILLATORISCHE RHEOLOGIE

Mittels rheologischer Untersuchungen sollte ermittelt werden, wie sich eine Verschiebung der Emulgatorenverhältnisse innerhalb des Mischemulgators auf die rheologischen Eigenschaften der Zubereitung auswirkt und inwieweit sich diese infolge thermischer Belastung verändern. Im Zuge der Auswertung wurde besonderes Augenmerk auf die komplexe Viskosität gelegt.

6.1.4.1 Ergebnisse

Je höher der Anteil des Imwitor® 600 am Mischemulgatorsystem ist, desto niedriger fällt die Viskosität der Creme aus (Abb. 6.1-3). Eine gezielte Viskositätseinstellung ist

somit über die Wahl eines bestimmten Emulgatorenverhältnisses möglich. Vergleichbare Beobachtungen wurden bereits im Vorfeld durch Sasol Germany GmbH (Witten) gemacht. Eine eindeutige Erklärung dieses Phänomens konnte nicht gefunden werden, allerdings wurde die Beobachtung gemacht, dass sich Polyrizinolsäureester allgemein viskositätssenkend auf Cremes auswirken. Es wird vermutet, dass sich mit diesen Derivaten eher lamellare Strukturen mit verminderter Reibung ausbilden [Brewer und Stepan 2003]. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass die Gefrier-Tau-Stabilität mit zunehmendem Imwitor[®] 600-Anteil abnimmt. Dieses wurde deutlich an den – im Vergleich zu den isotherm bei 25°C gelagerten Proben – absinkenden Viskositätswerten nach Kälteeinfluss. Imwitor[®] 780 stabilisiert die Zubereitung gegenüber Kälte; Imwitor[®] 600 hat diesbezüglich keine ausreichenden stabilisierenden Eigenschaften. Eine mögliche Erklärung könnte die Bildung einer fein dispersen Emulsion unter hoher Beteiligung von Imwitor[®] 780 sein. Infolge Auskristallisierens im Gefrier-Tau-Zyklus kommt es zwar zur Volumenvergrößerung des dispergierten Wassers, die zerstörende Wirkung auf das Emulgatorsystem fällt jedoch erheblich schwächer aus als beim Vorhandensein größerer Tröpfchen [Brewer und Stepan 2003]. Nach Einwirkung von Wärme auf die unterschiedlichen Systeme kam es stets zu einer Viskositätszunahme der Cremes. Als mögliche Ursache wurde eine verstärkte Rekristallisationstendenz von Suppocire[®] CM und Cera alba angenommen. Um diese Annahme zu verifizieren, wurden DSC-Untersuchungen der Systeme vor und nach thermischem Stress durchgeführt.

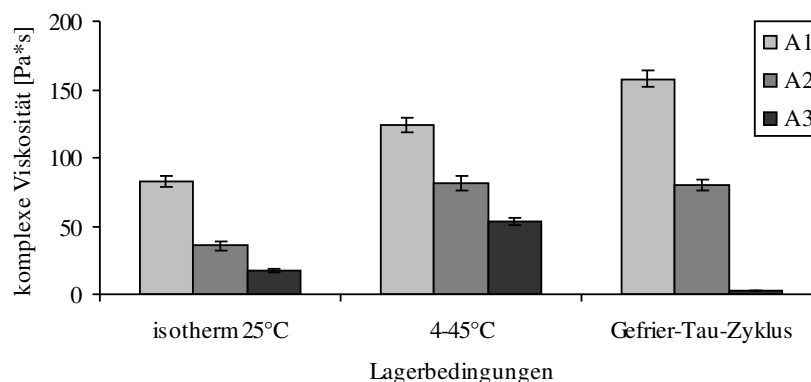


Abbildung 6.1-3 Abhängigkeit der komplexen Viskosität von der Zusammensetzung des Mischemulgators und der thermischen Belastung

6.1.5 DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

Um die Rekristallisationstendenz der festen Cremebestandteile zu untersuchen, wurden die drei Systeme vor und nach thermischem Stress per DSC untersucht. Dabei ergab sich für die Kühlzyklen das in Abbildung 6.4-2 dargestellte DSC-Profil. Die Peaks oberhalb von 30°C konnten in Anlehnung an das Rekristallisationsprofil der Reinsubstanz (Abb. 3.4-1) eindeutig dem Cera alba zugeordnet werden. Nach Verarbeitung in der W/O-Creme kristallisiert der Konsistenzgeber bei c.a. 45,5°C in der metastabilen Modifikation II und bei c.a. 49,3°C in der stabilen Modifikation I aus. Um quantitative Aussagen treffen zu können, wurde der deutlich stärker ausgeprägte Rekristallisationspeak der Modifikation II näher betrachtet und Änderungen bezüglich der Rekristallisationsenthalpie infolge thermischer Belastung verfolgt. Die Ergebnisse sind in Tab. 6.1-2 zusammengefasst.

6.1.5.1 Ergebnisse

Bezüglich der Kristallisationsenthalpien ist nach isothermer Lagerung bei 25°C von A1 über A2 bis hin zu A3 kein Trend erkennbar. Die Tendenz des Cera alba zu rekristallisieren zeigt also keine direkte Abhängigkeit zur Grundviskosität der Creme. Damit wird auch die These unterstützt, dass die Viskosität über das Emulgatorenverhältnis gesteuert wird. Betrachtet man jedoch die Viskositätsveränderungen der drei Systeme nach thermischem Stress, so zeigt sich eine direkte Korrelation mit den jeweiligen Kristallisationsenthalpien. Thermischer Stress in Form stetig wechselnder Temperaturbelastungen führt im Allgemeinen zu einer erhöhten Kristallisationstendenz des Cera alba. Ein hoher Kristallisationsgrad des Konsistenzgebers äußert sich hierbei direkt in einem adäquaten Anstieg der komplexen Viskosität des Cremesystems.

Tabelle 6.1-2 Rekrystallisationsenthalpien der Modifikation I des Cera alba in Abhängigkeit des Emulgatorenverhältnisses und der thermischen Belastung

Enthalpie [J/g]	A1	A2	A3
isotherm 25°C	-3,698	-3,404	-3,412
+4°C bis +45°C	-4,199	-4,041	-3,639
-23°C bis +23°C	-4,566	-4,144	-3,375

6.1.6 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

Die Cremes wurden nach 7-tägiger isothermer Lagerung bei 25°C in einem Temperaturintervall von 25°C bis 125°C thermogravimetrisch vermessen. Dabei sollte ermittelt werden, inwieweit das Wasserabgabeverhalten über das Emulgatorenverhältnis steuerbar ist.

6.1.6.1 Ergebnisse

In der vergleichenden Darstellung der TG-Kurven der drei Zubereitungen wird deutlich, dass es von A3 über A2 bis hin zu A1 im Zuge des Temperaturanstieges zu einer zunehmend verzögerten Wasserabgabe kommt (Abb. 6.1-4). Je höher also der Anteil des Imwitor[®] 780 im Mischemulgator ausfällt, desto fester scheint das emulgierte Wasser gebunden zu werden.

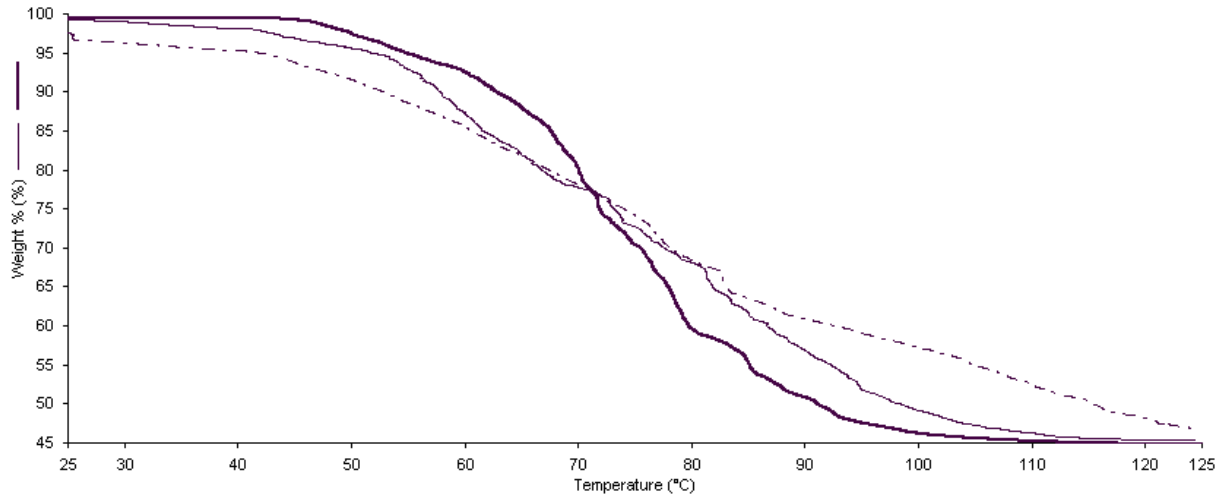


Abbildung 6.1-4 TG-Kurven der W/O-Cremes

A1 Linie unterbrochen, Cave! Startpunkt unterhalb 100%

A2 Linie dünn

A3 Linie fett

6.1.7 ZUSAMMENFASSUNG

Über das Verhältnis Imwitor[®] 780 zu Imwitor[®] 600 lassen sich gezielt Viskositäten einstellen. Imwitor[®] 780 bewirkt dabei eine Viskositätserhöhung, während sich Imwitor[®] 600 erniedrigend auf die Viskosität der W/O-Creme auswirkt. Außerdem kann durch Variation der Emulgatorverhältnisse die Wasserabgabe sowie die Gefrier-Tau-Stabilität gezielt beeinflusst werden. Imwitor[®] 780 hat dabei, auch bei erhöhter Temperatur und trotz der hohen Polarität der eingesetzten Rezepturbestandteile, ein besonders gutes Stabilisierungspotential für die Grenzfläche.

6.2 OPTIMIERUNG DER LIPOPHILEN PHASE

6.2.1 EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG

Die Verwendung von Konsistenzgebern ist oft die einzige Möglichkeit, eine physikalische Stabilisierung von Cremes zu erreichen. Um eine ausreichend hohe Viskosität einzustellen, ist häufig der Einsatz hoher Mengen an Konsistenzgebern erforderlich. Da diese jedoch in der Cremegrundlage häufig nur begrenzte Löslichkeit aufweisen, kommt es im Laufe der Lagerung nicht selten zu Rekrystallisationserscheinungen und Kristallwachstum. Die Creme erhält ein „stumpfes“ Aussehen und bewirkt im Zuge der Applikation einen „Peeling-Effekt“ auf der Haut. Um die Löslichkeit der Konsistenzgeber in der Grundlage zu erhöhen und damit die Kristallisationstendenz einzudämmen, müssen die Polaritäten von Ölphase und Stabilisator aufeinander abgestimmt werden. Als mechanische Stabilisatoren sollen Cera alba sowie unterschiedliche Hartfette getestet werden. Cera alba weist in seiner Eigenschaft als festes Wachs (besonders langkettiger Fettalkoholester) eine niedrige Polarität auf, während die Polaritäten der Hartfette (langkettige Triglyceride) erheblich höher ausfallen.

6.2.2 TESTUNG UNTERSCHIEDLICH POLARER ÖLE

Um seine Kristallisationstendenzen in unterschiedlich polaren Medien zu ermitteln, wurde Cera alba in einer Konzentration von 10,0% bei ca. 70°C in verschiedenen lipophilen Liquida gelöst und diese Zubereitungen anschließend thermischem Stress (acht Zyklen 4°C bis 45°C) ausgesetzt. Die Polaritäten der Liquida wurden unter Berücksichtigung ihrer chemischen Zusammensetzung im Vergleich zueinander abgeschätzt.

6.2.2.1 Differential Scanning Calorimetry

Mit Hilfe der DSC wurde die jeweilige Rekristallisationsenthalpie von Cera alba bestimmt (Tab. 6.2-1). Dabei ergaben sich die in Abbildung 6.2-1 dargestellten DSC-Profile.

Ergebnisse

Die Löslichkeit von Cera alba in lipophilen Medien erhöht sich in der Wärme und wird in der Kälte erniedrigt. Im Zuge des Schaukeltestes kommt es im Bereich höherer Temperaturen zum schnellen Auflösen vor allem kleiner Kristalle. Beim anschließenden Abkühlen rekristallisiert der gelöste Anteil nach Unterschreiten der Sättigungslöslichkeit an noch vorhandenen größeren Kristallen, die so im Laufe der Zeit heranwachsen („Ostwald-Reifung“). Erwartet wird eine hohe Kristallisations-tendenz in den höher polaren natürlichen und halbsynthetischen Ölen sowie niedrigere Rekristallisationsenthalpien in den weniger polaren flüssigen Wachsen sowie apolaren Paraffinen.

Betrachtet man die Kristallisation des Cera alba in den unterschiedlichen Ölen, so werden die genannten Erwartungen bestätigt. Es konnte eine Abhängigkeit des Rekristallisationsgrades von der Polarität des verwendeten Mediums festgestellt werden. Je höher die Polarität, desto höher ist der Rekristallisationsgrad. Im Falle der chemisch gleich zusammengesetzten Öle wie Miglyol[®] 810 und Miglyol[®] 812 wurde weiterhin deutlich, dass auch die Viskosität einen Einfluss auf das Kristallisationsverhalten ausübt. Je niedriger die Viskosität des Öles ausfällt, desto geringer ist die Diffusionsbarriere; der Rekristallisationsgrad von Cera alba erhöht sich. Diese Beobachtung konnte ebenfalls bei der Verwendung von Paraffinum perliquidum und –subliquidum gemacht werden.

Auch bei der Betrachtung der flüssigen Wachse wird die Abhängigkeit des Kristallisationsgrades des Cera alba zur Polarität und Viskosität des verwendeten Mediums deutlich. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit der flüssigen Wachse zu Cera alba wurde hier eine im Vergleich zu den Ölen erheblich verminderte

Rekristallisationstendenz erwartet. Diese Erwartung wurde jedoch nicht bestätigt. Allerdings fällt die Rekristallisationstendenz in Jojobaöl, welches sich durch besonders hohe chemische Ähnlichkeit zum Cera alba auszeichnet, besonders niedrig aus (Tab. 6.2-2).

Tabelle 6.2-1 Rekristallisationsenthalpien von Cera alba in Abhängigkeit der Viskosität und Polarität des Lösungsmittels (dynamische Viskositäten: Herstellerangaben) (geschätzte Polaritäten: 1 extrem unpolar... 8 extrem polar)

Substanzklasse	Liquidum	dyn. Viskosität [mPa*s]	geschätzte Polarität	Enthalpie [J/g]
halbsynthetische Öle	Miglyol® 829	230-270	8	-22,1
	Miglyol® 812	27-33	5	-8,4
	Miglyol® 810	27-33	6	-12,9
native Öle	Avocadoöl	50-90	8	-27,5
	Sonnenblumenöl	50-90	6	-17,6
flüssige Wachse	Eutanol® G	58-64	4	-19,2
	Isopropylmyristat	5-6	4	-18,6
	Jojobaöl	50-90	3	-14,3
Paraffin	Paraffinum perl.	25-80	1	-18,5
	Paraffinum subl.	110-230	1	-13,1

Tabelle 6.2-2 chemische Zusammensetzung der Wachse

Wachs	Fettalkohol	Fettsäure
Eutanol® G	C ₁₂	C ₈
IPM	C ₃	C ₁₄
Jojobaöl	C ₂₀₋₂₂	C ₂₀₋₂₆
Cera alba	C ₂₆₋₃₂	C ₁₆₋₃₀

Anhand der DSC-Kurven (Abb. 6.2-1) wird deutlich, dass das feste Wachs mit den chemisch verschieden zusammengesetzten lipophilen Liquida in unterschiedlichem Maße interagiert. So kommt es beispielsweise mit dem stark polaren Miglyol® 829 – aufgrund der eingeschränkten Mischbarkeit infolge deutlicher Polaritätsunterschiede – vermutlich zum Auskristallisieren, ohne dass das Öl mit ins Kristallgitter eingebunden wird. Die Rekristallisation erfolgt bereits bei ca. 54°C. Im Gegensatz dazu ist Cera alba mit dem unpolaren IPM sowie den Paraffinen gut mischbar. Die Liquida kristallisieren z. T. im Kristallgitter des Cera alba mit aus. Die Kristallisationstemperatur wird durch die Ausbildung eines eutektischen Gemisches zu niedrigeren Temperaturen verschoben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Polarität und Viskosität einen nachweisbaren Einfluss auf die Rekristallisationstendenz von Cera alba ausüben. Miglyol® 812 stellt im Rahmen dieser Untersuchungen das am besten geeignete lipophile Medium für den Konsistenzgeber Cera alba dar. Kristallisationserscheinungen in Cremes und die damit verbundenen Nachteile sind hier im Laufe der Lagerung am wenigsten ausgeprägt zu erwarten.

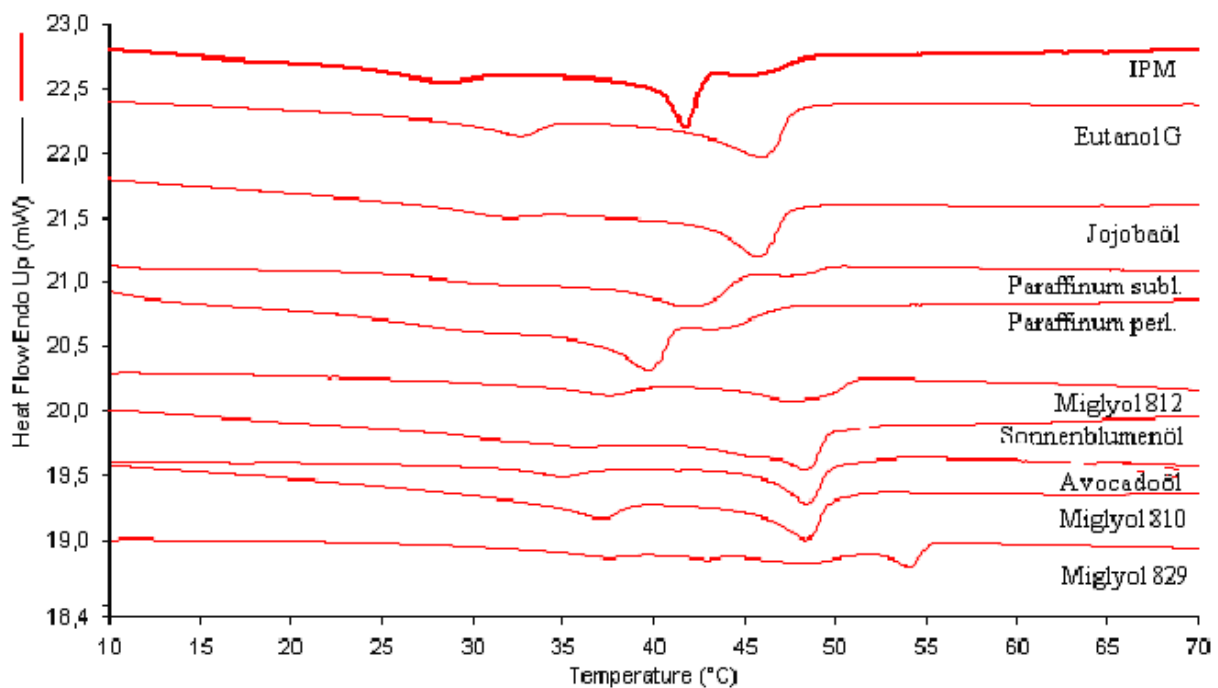


Abbildung 6.2-1 DSC-Profil von Cera alba in Abhängigkeit des Lösungsmittels (Kühlzyklen)

6.2.3 TESTUNG UNTERSCHIEDLICHER KONSISTENZGEBER

6.2.3.1 Einleitung

Ein optimaler Konsistenzgeber soll die Viskosität einer Cremezubereitung bereits bei geringer Einsatzkonzentration merklich erhöhen, während gleichzeitig die Kristallisationstendenz gering ausfällt. In der Praxis verhalten sich beide Eigenschaften jedoch proportional zueinander. So zieht eine geringe Rekrystallisationsneigung leider auch eine verminderte Fähigkeit zur Ausbildung eines stabilisierenden Gelgerüsts nach sich.

Ziel dieses Teils der Arbeit sollte es sein, eine W/O-Creme auf der Basis natürlicher bzw. halbsynthetischer Rohstoffe zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund wurden als Konsistenzgeber Cera alba sowie zwei unterschiedliche Hartfette herangezogen. Softisan[®] 154 stellt ein hochschmelzendes Veresterungsfett mit einem engen Fettsäurespektrum dar (enger Schmelzbereich: 25-32°C). Suppocire[®] CM umfasst als Umesterungsfett ein breiteres Fettsäurespektrum und schmilzt in einem tieferen Temperaturbereich (breites Schmelzintervall: 7-28°C). Um das jeweilige Kristallisationsverhalten der Konsistenzgeber zu untersuchen, wurden diese in die unten angegebene Rezeptur einer W/O-Creme – wie in Kap. 6.1.2 beschrieben – in

Phase	Inhaltsstoff	Menge
A	Konsistenzgeber	5,5
	Miglyol [®] 812	12,25
	Avocadoöl	12,25
B	Imwitor [®] 780	3,5
	Imwitor [®] 600	4,5
C	MgSO ₄ x 7 H ₂ O	0,95
	Citrat-Puffer pH 5,5	ad 100,0

Abbildung 6.2-2 W/O-Rezeptur zur Testung unterschiedlicher Konsistenzgeber

definierter Menge eingearbeitet und anschließend thermischem Stress (acht Zyklen 4°C bis 45°C) ausgesetzt, um die Rekristallisation zu beschleunigen. Per DSC wurde anschließend die im Zuge des Abkühlens freiwerdende Rekristallisationsenthalpie ermittelt. Außerdem wurde das viskositätserhöhende Potential der Konsistenzgeber mittels rheologischer Untersuchungen ermittelt.

6.2.3.2 Oszillatorische Rheologie

Die Rezepturen wurden rheologisch vermessen und jeweils die komplexen Viskositäten bestimmt. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 6.2-3 aufgeführt. Softisan[®] 154 liegt bei Raumtemperatur in der Cremegrundlage vollständig in auskristallisierter Form vor. Die mit diesem Hartfett hergestellte Rezeptur weist somit die höchste Viskosität auf. Suppocire[®] CM kristallisiert zum großen Teil erst unterhalb der Raumtemperatur aus, so dass seine viskositätserhöhenden Eigenschaften nur begrenzt ausgeprägt sind. Cera alba nimmt zwischen beiden Hartfetten eine Mittelstellung ein.

6.2.3.3 Differential Scanning Calorimetry

Um die Kristallisationstendenzen der Konsistenzgeber miteinander vergleichen zu können, wurden zunächst die Rekristallisationsenthalpien der Reinsubstanzen ermittelt. Damit konnte – unter der Annahme vollständiger Rekristallisation – für die entsprechende Rezeptur ein theoretischer 100%-Wert berechnet werden. Zu diesem fiktiven Wert wurden in einem weiteren Schritt die tatsächlich in der Rezeptur freiwerdenden Enthalpien in Relation gesetzt und so der prozentuale Rekristallisationsgrad berechnet (Tab. 6.2-3).

Tabelle 6.2-3 Ermittlung des Rekristallisationsgrades unterschiedlicher Konsistenzgeber und ihres viskositätserhöhenden Potentials innerhalb der W/O-Creme

	ΔH [J/g] Rein- substanz	berechnete 100%- ΔH Creme	gemessene ΔH [J/g] Creme	Rekristalli- sationsgrad [%]	komplexe Viskosität [Pa*s]
Softisan [®] 154	-110,3	-6,1	- 7,8	> 100	721,9 (\pm 17,9)
Suppocire [®] CM	-105,5	-5,8	- 0,6	10,8	67,0 (\pm 1,5)
Cera alba	-67,8	-3,7	-2,4	65,3	151,0 (\pm 3,3)

Ergebnisse

Beim Vergleich der Ergebnisse wurde deutlich, dass das Hartfett mit breitem Fettsäurespektrum (Suppocire[®] CM) erheblich weniger zur Kristallisation neigt als dasjenige mit einem engen Fettsäurespektrum (Softisan[®] 154). Da Umesterungsfette jedoch auch kurzkettige Fettsäuren beinhalten und deshalb zum großen Teil erst bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur auskristallisieren, erhöhen sie die Viskosität einer Creme nur begrenzt. Cera alba nimmt sowohl bezüglich seiner Rekristallisationstendenz als auch bezüglich seiner viskositätserhöhenden Eigenschaften zwischen beiden Hartfetten eine Mittelstellung ein und wird in folgenden Untersuchungen als konsistenzgebender Rezepturbestandteil verwendet. Der überaus hohe Rekristallisationsgrad des Softisan[®] 154 von > 100% lässt sich möglicherweise darüber erklären, dass das Hartfett als „Impfkristall“ für die Rekristallisation weiterer Inhaltsstoffe der Creme fungiert.

6.3 ENDREZEPTUR

Abgeleitet von den vorangegangenen Untersuchungen konnte die in Abb. 6.3-1 dargestellte optimierte Endrezeptur formuliert werden. Es kamen zwei verschiedene Konsistenzgeber – Cera alba und Suppocire[®] CM – zum Einsatz. Führer und Parmentier lieferten bereits 1973 die Begründung dafür: Wird lediglich ein einziger Konsistenzgeber für die Stabilisierung einer Salbe herangezogen, so bildet sich ein Festkörpergerüst aus, das viel zu grobmaschig ist, um befriedigende salbentechnologische Eigenschaften zu erzielen. Je breiter die Palette der angebotenen Feststoffe ausfällt, d. h. je mehr unterschiedlich verzweigte Moleküle vorhanden sind und je unregelmäßiger mögliche Verzweigungsstellen verteilt sind, desto feiner wird das Festkörpergerüst. Eine derartig stabilisierte Salbengrundlage gilt als ideal (siehe auch Vaseline). Mit zunehmender Temperatur oder Scherung wird somit das Festkörpergerüst kontinuierlich – und nicht abrupt – abgebaut [Führer und Parmentier 1973]. Auch die Tendenz zur Rekristallisation von festen Bestandteilen während der Lagerung kann auf diese Weise deutlich vermindert werden. So nimmt das Ausmaß an Kristallisationsstörungen zu, je breiter die Palette der angebotenen

Phase	Inhaltsstoffe	Menge
A	Avocadoöl	8,5
	Miglyol [®] 812	16,0
	Cera alba	2,5
	Suppocire [®] CM	3,0
B	Imwitor [®] 780	4,5
	Imwitor [®] 600	3,5
C	MgSO ₄ x 10 H ₂ O	0,95
	Citrat-Puffer pH 5,5	ad 100,0

Abbildung 6.3-1 W/O-Endrezeptur

Feststoffe ist. Cera alba und Suppocire[®] CM neigen *per se* nicht sehr ausgeprägt zur Rekristallisation und bewirken damit auch nach längerer Lagerzeit kein „stumpfes“ Aussehen der Creme. Für die Ölphase wurden Miglyol[®] 812 und Avocadoöl verwendet. Miglyol[®] 812 stellt das ideale Lösungsmittel für Cera alba dar, verbessert das Spreitvermögen der Creme auf der Haut und wirkt als Enhancer für Arzneistoffe. Avocadoöl ist leicht über die Haut absorbierbar, zeichnet sich jedoch durch schlechtes Spreitvermögen sowie mangelhafte Enhancereigenschaften aus. Die Kombination mit Miglyol[®] 812 ergibt eine Spreitkaskade, die ein schnell einsetzendes und lang anhaltendes Glättegefühl auf der Haut bewirkt. Da es sich hierbei um ein natürliches Öl handelt, sollte über den Einsatz von z. B. Tocopherolacetat als Antioxidans nachgedacht werden. Im verwendeten Mischemulgator wurde verstärktes Gewicht auf Imwitor[®] 780 gelegt, um die Grundviskosität des Systems zu erhöhen und um der Creme eine ausreichende Gefrier-Tau-Stabilität zu vermitteln. Als disperse Wasserphase kam Citratpuffer pH 5,5 mit darin gelöstem MgSO₄ x 10 H₂O zum Einsatz. Mittels des Puffers sollte ein der Haut vergleichbares pH-Milieu geschaffen werden. Das gelöste Salz gewährleistet die Aufrechterhaltung des Zeta-Potentials im Laufe der Lagerung mit dem Ziel, einer Koagulation der dispergierten wässrigen Phase entgegenzuwirken.

6.3.1 MÖGLICHE UNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN MIT ARZNEISTOFFEN

Insgesamt wird eine hohe Verträglichkeit der W/O Creme – auch mit ionischen Arzneistoffen – erwartet. Lediglich das Zusammentreffen der hydrophoben Creme mit grenzflächenaktiven, hydrophilen Wirkstoffen wie z. B. Polydocanol, Ichthyol[®] oder Invertseifen könnte zu Inkompatibilitäten führen.

6.3.2 AUSBILDUNG DER CREMESTRUKTUR ÜBER DIE ZEIT

Die Creme wurde über 30 Tage isotherm bei 25°C gelagert und in regelmäßigen Abständen oszillationsrheologisch vermessen. Um die Ausformung des Gelgerüsts zu beurteilen, wurde die Veränderung der komplexen Viskosität (Abb. 6.3-2) über die Zeit beobachtet.

6.3.2.1 Ergebnisse

Innerhalb der ersten drei bis vier Tage kam es durch langsames Ausformen des Cremegelgerüsts zu deutlichen Veränderungen. So stieg die Viskosität innerhalb dieser Zeit auf einen Maximalwert an. Nach zunächst konstant bleibender Viskosität nimmt diese ab dem zehnten Tag langsam und kontinuierlich wieder ab. Dieses Phänomen könnte in Anlehnung an Jenni und Hameyer [1998] damit erklärt werden, dass es bei der Verwendung eines Ultraturrax im Zuge der Herstellung zu einer Überhomogenisierung des W/O-Systems kommt. Bedingt durch den hohen Dispersitätsgrad zeichnet sich das System zunächst durch eine verhältnismäßig hohe Viskosität aus. Dadurch, dass während des Homogenisierens nicht alle Bereiche der Zubereitung gleich stark in den Prozess mit einbezogen werden, entstehen sehr kleine neben größeren dispergierten Wassertröpfchen. Aufgrund der (zwar sehr geringen, aber doch vorhandenen) Löslichkeit des Wassers in der lipophilen Phase geht stets ein geringer Teil der Wassermoleküle in die disperse Phase über. Auf diese Weise nimmt die Anzahl kleiner dispergierter Wassertröpfchen im System ab. An anderer Stelle, vornehmlich an größeren Tröpfchen, vereinigen sich die gelösten Wassermoleküle wieder mit der dispergierten Wasserphase. Auf diese Weise kommt es zum langsamen Anwachsen der größeren Wassertröpfchen. Damit nimmt die Viskosität der Zubereitung im Laufe der Zeit geringfügig ab. Dieses Phänomen kann jedoch nicht als Instabilität der Zubereitung gewertet werden, da dieses Verhalten nach jedem Herstellungsvorgang mehr oder weniger stark in Erscheinung tritt. Der Effekt der Ostwaldreifung tritt mit zunehmender Polarität der Fettphase in Erscheinung. Miglyol[®] 812 und Suppocire[®] CM stellen als Triglyceride lipophile Systeme mit

relativ hoher Polarität dar. Stark unpolare Verbindungen mit kleinen Dipolmomenten, wie z. B. Paraffine oder Silikone, würden dieses Phänomen – aufgrund geringerer Löslichkeit in der wässrigen Phase – infolge stärkerer Stabilisierung der Grenzflächenspannung weniger stark nach sich ziehen. Das gilt sowohl für W/O- als auch für O/W-Formulierungen [Fender and Tannert 1989].

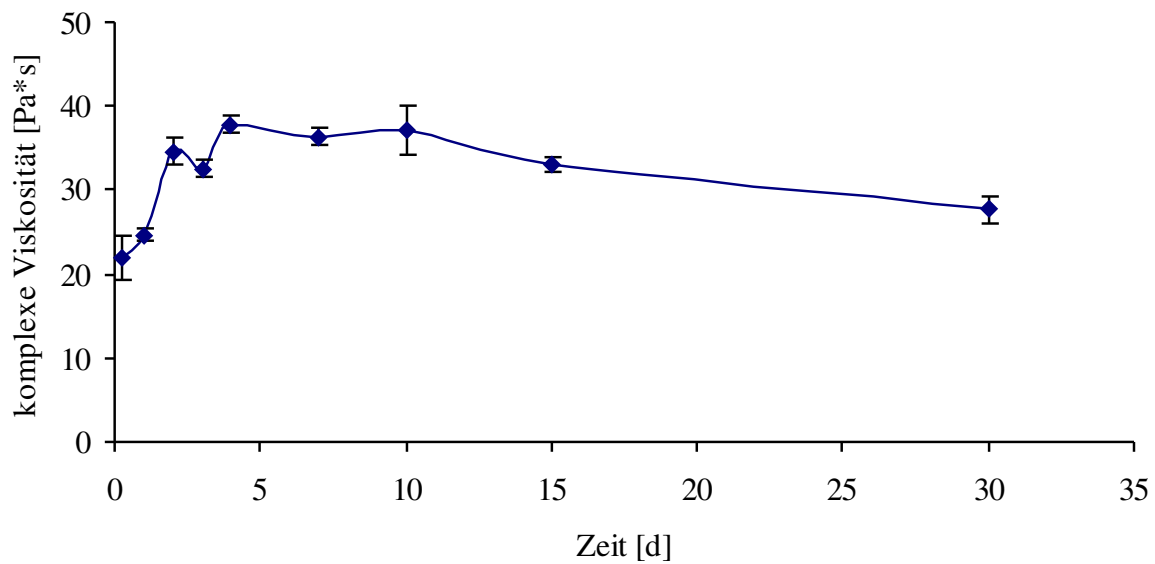


Abbildung 6.3-2 Viskositäts-Zeit-Profil der Endrezeptur

6.4 OPTIMIERUNG DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE

6.4.1 HERSTELLUNGSTECHNOLOGIEN

Der im Folgenden dargestellte Vergleich unterschiedlicher Herstellungstechnologien wurde anhand der W/O-Endrezeptur (Abb. 6.3-1) durchgeführt und beurteilt.

6.4.1.1 Herstellung in der Wärme per Ultraturrax

Das Emulgatorsystem (B) wurde zusammen mit der Fettphase (A) auf 70-80°C erwärmt und intensiv vermischt. Das Magnesiumsulfat-Heptahydrat wurde bei ca. 80°C vollständig im Citratpuffer gelöst und diese wässrige Phase (C) langsam mit Hilfe eines Magnetrührers (IKAMAG[®] RET-GS, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.) bei ca. 750 U/min in die geschmolzene Fettphase (A/B) eingerührt. Diese grobdisperse Voremulsion wurde über 60 s mittels eines Ultraturrax (T25 basic, IKA Labortechnik, Staufen) bei 12.500 U/min homogenisiert und anschließend bis zu einer Temperatur von 30-35°C per Hand kaltgerührt.

6.4.1.2 Handherstellung in der Wärme

Die Herstellung erfolgte bis zum Erreichen der Voremulsion analog der im Kapitel 6.4.1.1 beschriebenen Methode. Das Kaltrühren bis auf ca. 30°C erfolgte hier jedoch vollständig per Hand.

6.4.1.3 Handherstellung über die Kaltemulgierung

Die Phasen A und B wurden wie im Kapitel 6.4.1.1 beschrieben zusammengesmolzen und anschließend vollständig abgekühlt. Auch die wässrige Phase (C) wurde analog zum Kapitel 6.4.1.1 hergestellt und schließlich abgekühlt. Im kalten Zustand wurden die Ansätze per Hand vereinigt. Dazu wurde die wässrige Phase (C)

anteilig in die emulgatorhaltige Fettphase (A/B) eingerührt und anschließend 3 min manuell homogenisiert.

Um größere Kristallbildungen und damit verbundene Nachhärtungsphänomene von vornherein so gering wie möglich zu halten, wurde darauf geachtet, im Laufe des Kaltrührens fortwährend zu scheren. Wird die geschmolzene Salbengrundlage während des Erkaltens nur unzureichend geschert, bilden sich große Kristalle, und die Konsistenz wird sehr fest. Die groben Kristalle weisen einen geringen Vernetzungsgrad auf, wodurch die flüssige Phase nur unvollständig eingeschlossen wird. Darüber hinaus wurde auf langsames Abkühlen geachtet und Schockkühlung vermieden. Auf diese Weise wurde die Nachhärtungstendenz noch zusätzlich minimiert [Gstirner und Bolten 1968] und die Langzeitstabilität des Produktes verbessert [Lashmar *et al.* 1995 und Nielloud *et al.* 1996].

6.4.2 THERMISCHE BELASTUNGSTESTS

Die Cremes wurden sowohl isotherm über sieben Tage bei einer Temperatur von 25°C als auch unter thermischem Stress eingelagert. Die thermische Belastung umfasste dabei acht Zyklen eines Schaukeltestes im Bereich höherer Temperaturen (+4°C bis +45°C) sowie in tieferen Temperaturbereichen (-23°C bis +23°C).

6.4.2.1 Visuelle Beurteilung der Cremes

Alle Zubereitungen waren direkt nach der Herstellung sowie nach siebentägiger Lagerung – sowohl unter isothermen Bedingungen bei 25°C als auch nach thermischer Belastung – makroskopisch stabil und zeigten keine Phasentrennung.

6.4.3 EINFLUSS DER HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE AUF DIE RHEOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN EINER CREME

Die Durchführung der oszillatorischen Messungen erfolgte sieben Tage nach isothermer Lagerung sowie Einwirkung von thermischem Stress. Im Zuge der Auswertung wurde besonderes Augenmerk auf die komplexe Viskosität gelegt. Kommt es zu Instabilitäten im Gelgerüst mit anschließender Koaleszenz, so äußert sich das in einer abnehmenden komplexen Viskosität. Über sie können zuverlässig Aussagen zur Cremestabilität getroffen werden.

6.4.3.1 Auswertung

Vergleicht man die Viskositäten der unterschiedlich hergestellten Cremes nach isothermer Lagerung bei 25°C miteinander (Abb. 6.4-1), so wird deutlich, dass die Viskosität nach Kaltherstellung deutlich höher ausfällt als nach den Warmherstellungen. Vergleichbare Beobachtungen machten auch Tamburic *et al.* [1996]. In allen drei Fällen sind die Zubereitungen nach Kälteeinwirkung stabil. Die Viskositäten zeigen im Vergleich zur isothermen Lagerung bei 25°C keine nennenswerte Viskositätsabnahme. Die Einwirkung extremer Kälte stellt für W/O-Cremes normalerweise ein besonderes Problem dar, wie bereits im Kap. 4.5.2.1 ausführlich erläutert. Der Einsatz von Magnesiumsulfat-Heptahydrat in der Wasserphase und einem erhöhten Anteil Imwitor[®] 780 (Kap. 6.1.2) hat hier jedoch stabilisierenden Einfluss auf das Cremesystem. Nach Wärmeeinwirkung steigen die Viskositäten stets an. Die Vermutung, dass die Konsistenzgeber Cera alba und Suppocire[®] CM unter diesem Einfluss verstärkt rekristallisieren und auf diese Weise eine Viskositäts-erhöhung nach sich ziehen, konnte durch Vermessen der konsistenzgeberfreien Rezeptur bestätigt werden. Hier blieb die Viskosität im Zuge jeder Art der thermischen Belastung nahezu unverändert. Bereits im Kap. 6.1.5.1 konnte eine verstärkte Rekristallisation von Cera alba nach thermischen Schaukeltests mit Hilfe der DSC nachgewiesen werden.

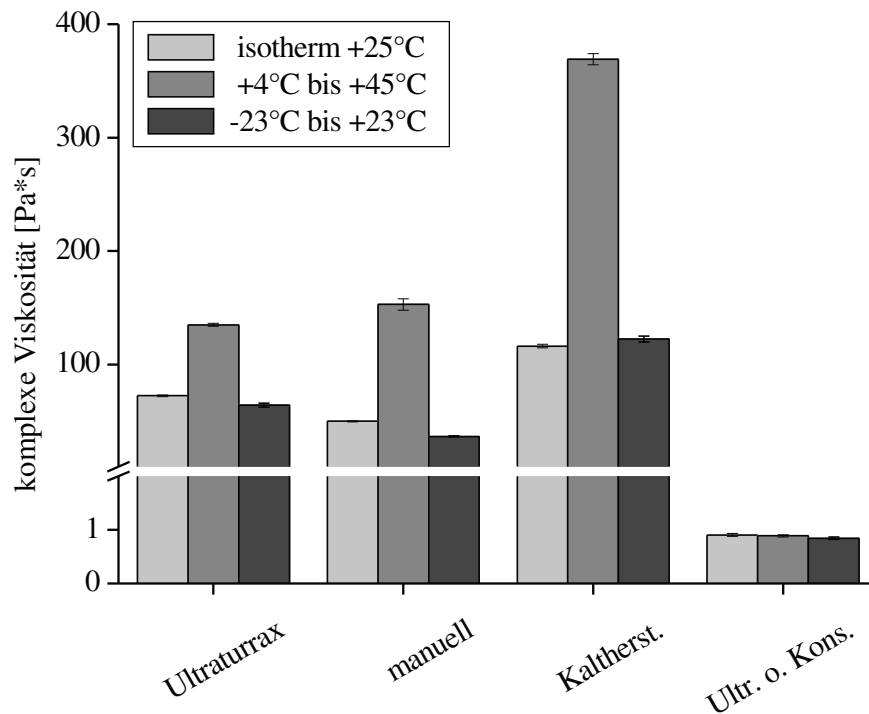


Abbildung 6.4-1 Einfluss der Herstellungstechnologie auf die rheologischen Eigenschaften der W/O-Creme

6.4.4 DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

Anhand von DSC-Messungen konnte die Rekristallisation der Konsistenzgeber verfolgt werden. Die Peaks oberhalb von 30°C konnten dabei eindeutig dem Cera alba zugeordnet werden (Kap. 6.1.5). Bei ca. 6°C kommt es vermutlich zur Rekristallisation von Suppocire[®] CM (Schmelzbereich der Reinsubstanz: 12-27°C). Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Einwirkung von thermischem Stress einen Einfluss auf das polymorphe Verhalten des Cera alba ausübt. Wechselnde Temperaturen bewirken dabei einen teilweisen Übergang der metastabilen Modifikation II in die stabile Modifikation I. Diese polymorphe Umwandlung ist deutlich nach der Handherstellung in der Wärme sowie der Kaltemulgierung (Abb. 6.4-3), nicht jedoch nach der Warmherstellung mittels Ultraturrax (Abb. 6.4-2)

erkennbar. Hohe Scherraten wirken sich demnach hemmend auf die polymorphe Umlagerung aus.

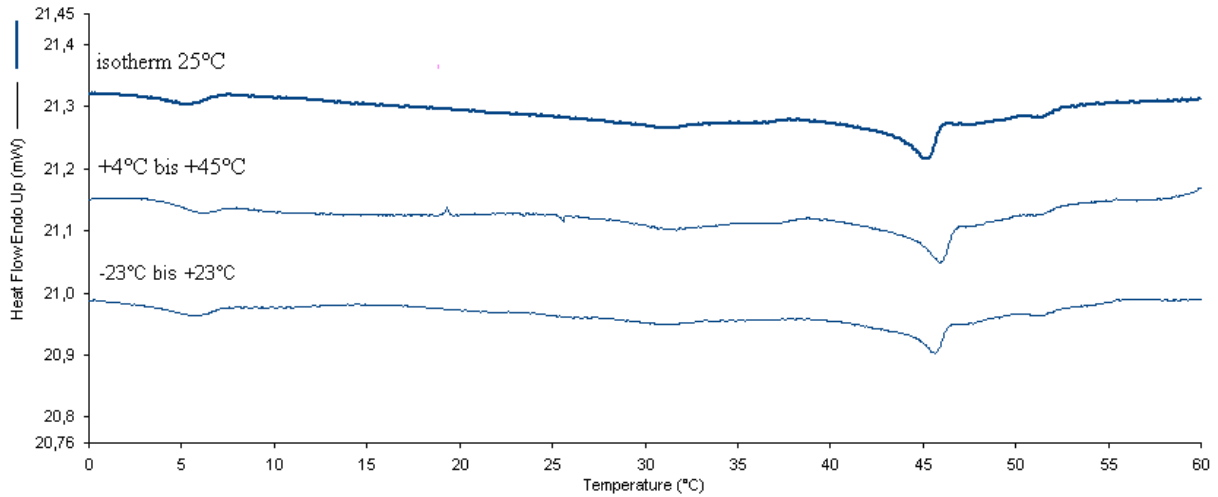


Abbildung 6.4-2 DSC-Profile der per Ultraturrax hergestellten W/O-Creme nach thermischem Stress

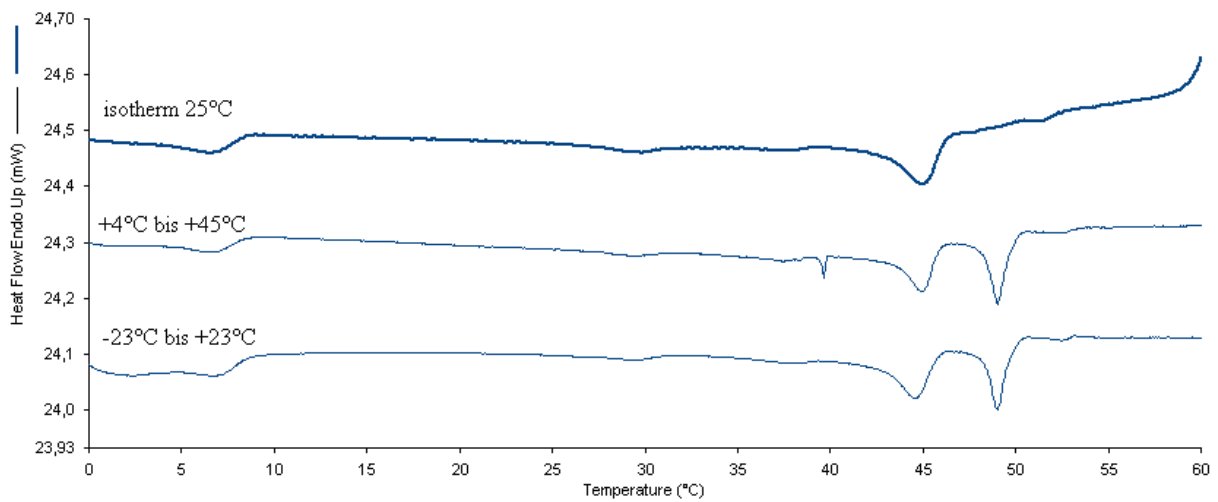


Abbildung 6.4-3 DSC-Profile der per Hand in der Kälte hergestellten W/O-Creme nach thermischem Stress (das DSC-Profil nach der manuellen Warmherstellung ist identisch)

6.4.5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Rezeptur weist – unabhängig von der Herstellungstechnologie – sowohl gegenüber hohen als auch extrem niedrigen Temperaturen hohe Stabilität auf. Trotzdem treten Modifikationsumlagerungen sowie Kristallisationserscheinungen der Konsistenzgeber bei häufig wechselnden Lagertemperaturen vermehrt auf. Dabei spielt der gewählte Temperaturbereich nur eine untergeordnete Rolle. Im Zuge der Lagerung sollte eine durch Cera alba stabilisierte W/O-Creme demnach isotherm aufbewahrt werden und Temperaturwechsel vermieden werden.

6.4.6 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

Mittels der TGA sollte untersucht werden, inwieweit sich das Wasserabgabeverhalten nach thermischer Belastung im Vergleich zur isothermen Lagerung verändert.

6.4.6.1 Ergebnisse

Das Wasserabgabeprofil der zeitweise unter Kälte- bzw. Wärmeeinfluss gelagerten Proben weist im Vergleich zu der unter isothermen Bedingungen gelagerten Creme deutliche Unterschiede auf. So neigen die thermisch belasteten Proben erst in höheren Temperaturbereichen zur Freigabe des emulgierten Wassers. In den Abbildungen 6.4-4a-c und 6.4-5 werden die DTG- bzw. TG-Kurven der unter hoher Energiezufuhr in der Wärme hergestellten Zubereitung exemplarisch dargestellt. Die TG/DTG-Profile der beiden anderen Herstellungsarten zeigen einen analogen Verlauf. Zieht man die DSC-Erkenntnisse aus den Kapiteln 6.1.5.1 und 6.4.4, nach denen nachweisbar eine verstärkte Rekristallisation sowie eine Modifikationsumwandlung des Konsistenzgebers nach Lagerung einer W/O-Creme bei wechselnden Temperaturen erfolgt, mit in die Betrachtung hinein, so könnte dieses Phänomen auch hier einen Erklärungsansatz liefern. Danach wäre zum vollständigen Aufschmelzen der verstärkt rekristallisierten und sich z.T. in stabilere (höher schmelzende) Modifikationen umgelagerten Konsis-

tenzgeber eine leicht erhöhte Energiezufuhr erforderlich [Klokkers und Führer 1985] und die Wasserabgabe damit verzögert.

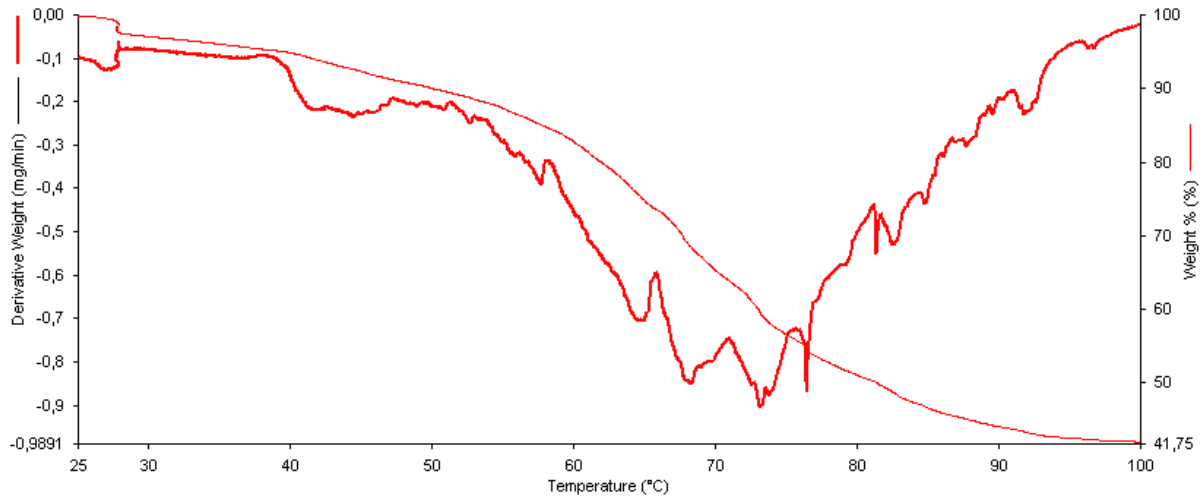


Abbildung 6.4-4a TG/DTG-Kurve der W/O-Creme nach isothermer Lagerung bei 25°C (Herstellung durch hohen Energieeintrag)

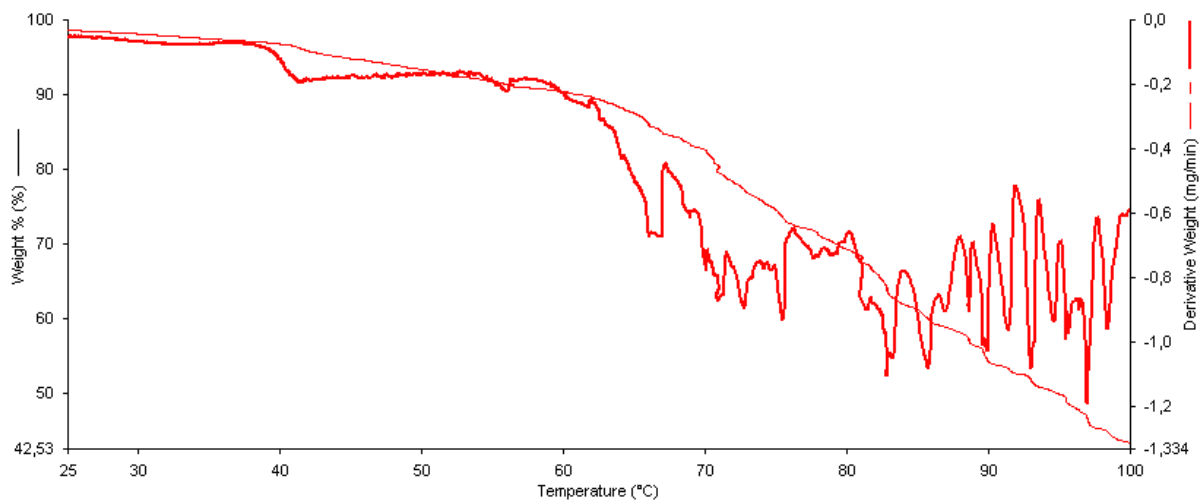


Abbildung 6.4-4b TG/DTG-Kurve der W/O-Creme nach Lagerung bei 4-45°C (Herstellung durch hohen Energieeintrag)

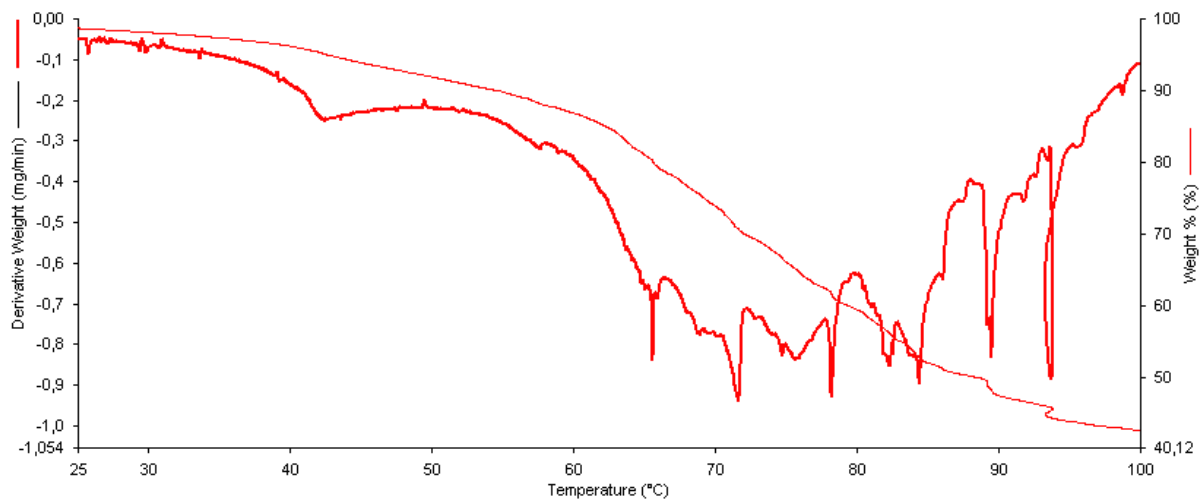


Abbildung 6.4-4c TG/DTG-Kurve der W/O-Creme nach Lagerung bei -23°C bis $+23^{\circ}\text{C}$ (Herstellung durch hohen Energieeintrag)

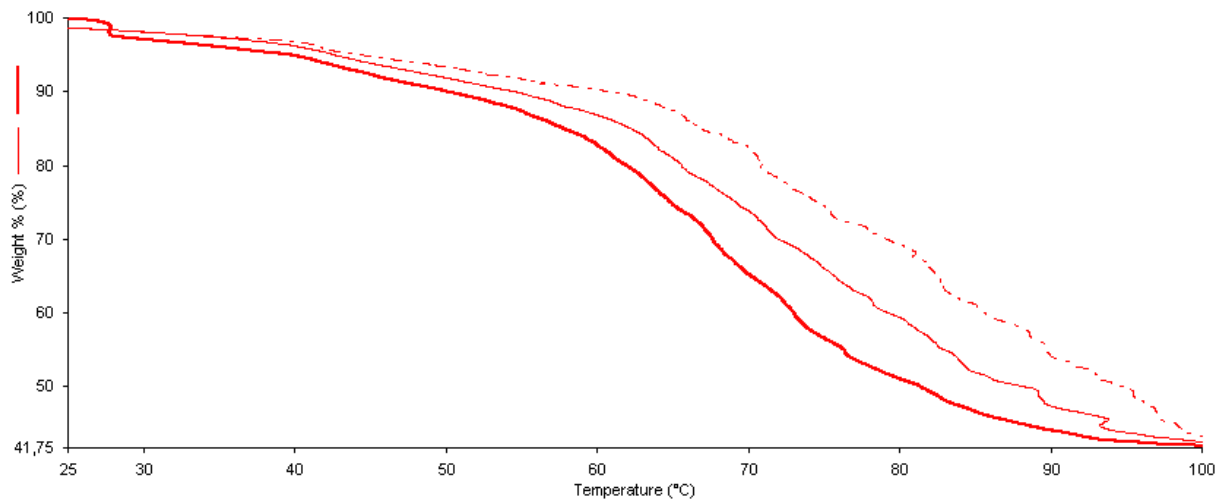


Abbildung 6.4-5 Vergleichende Darstellung der TG-Kurven der bei unterschiedlichem thermischem Streß eingelagerten W/O-Creme

- fett isotherm $+25^{\circ}\text{C}$
- .-.- $+4^{\circ}\text{C}$ bis $+45^{\circ}\text{C}$
- -23°C bis $+23^{\circ}\text{C}$

7 STRUKTURUNTERSUCHUNGEN AN DEN ENDREZEPTUREN

7.1 EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG

Um zu überprüfen, ob die bisher angenommenen strukturellen Gegebenheiten mit den tatsächlichen Verhältnissen in den Cremes übereinstimmen, wurden 15 Tage nach der Herstellung visuelle Untersuchungen der Zubereitungen durchgeführt. Unter Zuhilfenahme der Elektronenmikroskopie sollten im nichtionischen O/W-System ausgeprägte lamellare Einheiten, die einerseits als stabilisierendes Gelgerüst die äußere Phase durchziehen und andererseits das dispergierte Lipid umhüllen, erkennbar sein. Derartige Zustände sind in TEM-Aufnahmen jedoch kaum auszumachen [Frieß und Nürnberg 1994]. In der W/O-Creme sollten inverse Mizellen sichtbar werden.

7.2 TRANSMISSIONS-ELEKTRONENMIKROSKOPIE (TEM)

7.2.1 O/W-CREME

Im Bereich der Wasserphase konnten neben den vorzugsweise auftretenden Tropfen gestreckte, z. T. parallel angeordnete Strukturen detektiert werden (Abb.7.2-1). Die flächenartige Anordnung mit Stufenbruch erinnert an die von Heering und Junginger publizierten TEM-Aufnahmen des maximal hydratisierten Mischemulgatorgerüsts der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe [Junginger und Heering 1981 und 1983]. Ebenso wie die von Heering publizierten TEM-Bilder sind auch diese Aufnahmen nicht repräsentativ für den Gefrierbruch, da die Strukturen erst nach langem Suchen ausgemacht werden konnten.

7.2.2 W/O-CREME

Die dispergierte wässrige Phase der W/O-Creme liegt in Form annähernd sphärischer Partikel vor (Abb. 7.2-2 links). Ob die flüssig-kristalline Emulgatorphase die Wassertröpfchen in Form monomolekularer Schichten umhüllt oder – wie unter Verwendung von Cholesterol beobachtet [Müller-Goymann und Führer 1982] – in konzentrischer Schichtung multilamellare Schichten um die dispergierten Tröpfchen aufbaut, kann anhand der TEM-Aufnahme nicht entschieden werden. Die lipophile Außenphase zeigt die typische Schichtstruktur von Lipiden [Schubert *et al.* 2006] (Abb. 7.2-2 rechts). Beide Zubereitungen weisen mit Tröpfchengrößen von z. T. weit unter 1 µm eine besonders hohe Dispersität der inneren Phase auf. Frieß und Nürnberg [1994] bewerteten bereits mittlere Durchmesser der dispergierten Phase von 2µm als „bemerkenwert klein“.

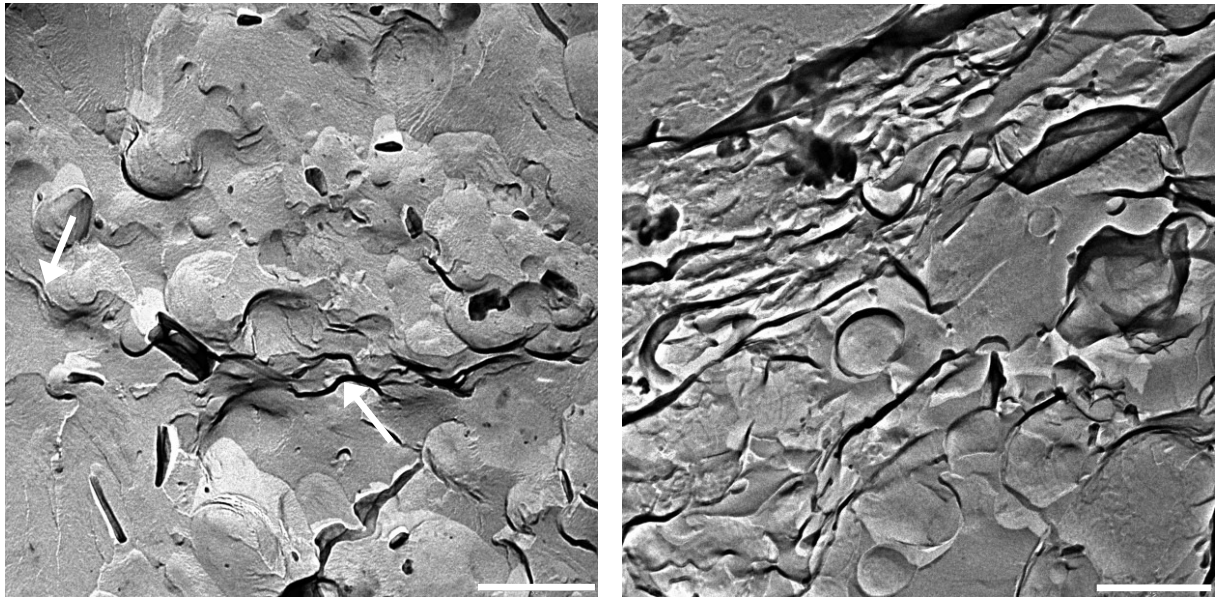


Abbildung 7.2-1 TEM-Aufnahme der O/W-Creme
(die Länge der abgebildeten Balken entspricht jeweils $1\mu\text{m}$)

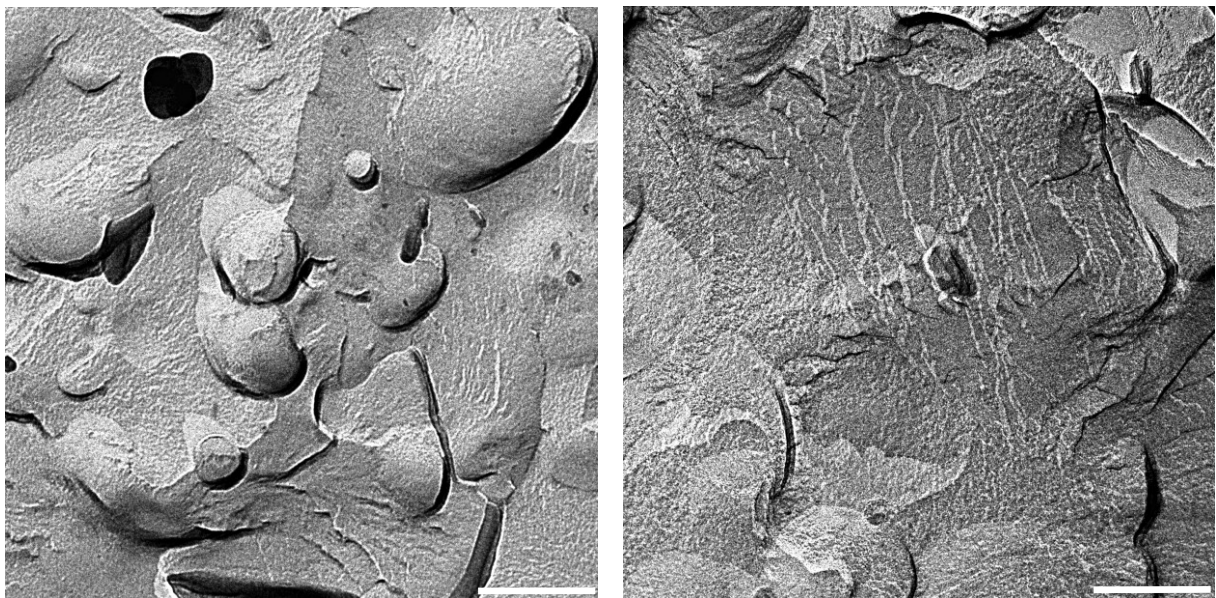


Abbildung 7.2-2 TEM-Aufnahme der W/O-Creme
(die Länge der abgebildeten Balken entspricht im linken Bild 500 nm , im rechten Bild 200 nm)

8 TEST AUF SCHLEIMHAUTVERTRÄGLICHKEIT AM HÜHNEREI

8.1 ERWARTUNGEN BEZÜGLICH DER ENDREZEPTUREN

Da bereits bei der Auswahl der Cremebestandteile auf gute Haut- und Schleimhautverträglichkeit geachtet wurde, wird maximal von einer geringen Reizwirkung bei der Applikation ausgegangen. Allerdings gelten O/W-Cremes im Vergleich zu W/O-Cremegrundlagen als schlechter schleimhautverträglich, da viele hydrophile Emulgatoren wie z. B. Tween[®], Tegin[®] oder Lanette[®] N ein nicht unerhebliches Reizpotential am Auge aufweisen. Auch hygroskopische Cremebestandteile wie z. B. PEG zeigen aufgrund ihrer hygroskopischen Eigenschaften erhebliche Reizwirkungen auf Schleimhäuten [Dolder und Skinner 1983]. Der in dieser Arbeit verwendete hydrophile Emulgator Tagat[®] S2 weist in seinem Molekül eine PEG-Kette auf, so dass im Vorfeld von einer möglichen Schleimhautreizung ausgegangen wurde.

8.2 ERGEBNISSE DES HÜHNEREITESTES

Bei 32-facher Vergrößerung sind im Falle der W/O-Endrezeptur leichte Veränderungen der CAM erkennbar. So konnte ein Blutstau im Kapillarbereich und als Folge davon ein Verarmen der Venen an Blut beobachtet werden (Tab. 8.2-1). Da diese Reaktion nur äußerst schwach ausgeprägt war und lediglich durch geschulte Personen ausgemacht werden konnte, ist die Beobachtung photographisch nur schwer zu erkennen (Abb. 8.2-1). Zehn Minuten nach Entfernen der Creme von der CAM war keine Reizung mehr erkennbar, es handelt sich hier also um einen reversiblen Prozess. Die O/W-Endrezeptur zeigt mikroskopisch keine Veränderungen der CAM (Tab. 8.3-1 und Abb. 8.2-2). Makroskopisch sind am Dotter keine Reizungen erkennbar. Beide Rezepturen erhalten deshalb die Bewertung „0“ und können somit als unbedenklich eingestuft werden.

Tabelle 8.2-1 *Protokoll zur Bewertung des Irritationspotentials der Endrezepturen im HET-CAM-Test*

Test-Rezeptur	Bewertung der Reizantwort		HET-CAM-Beschreibung
	<i>makroskopisch</i>	<i>mikroskopisch</i>	
W/O-Endrezeptur	keine Schädigung erkennbar	sehr schwacher Blutstau erkennbar	0
O/W-Endrezeptur	keine Schädigung erkennbar	keine Veränderungen erkennbar	0

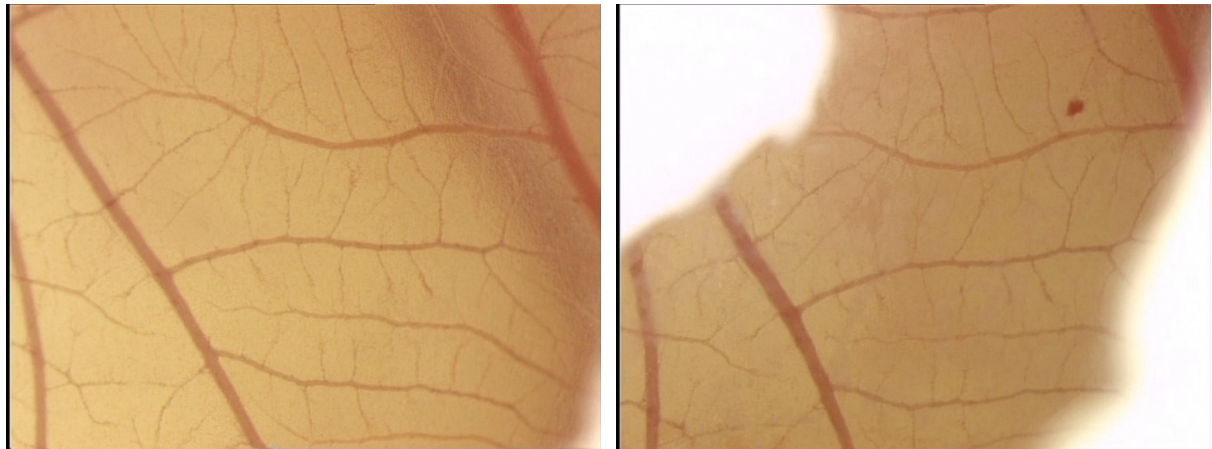


Abbildung 8.2-1 *HET-CAM unbehandelt (links) und unmittelbar nach Einwirkung der W/O-Creme (rechts)*

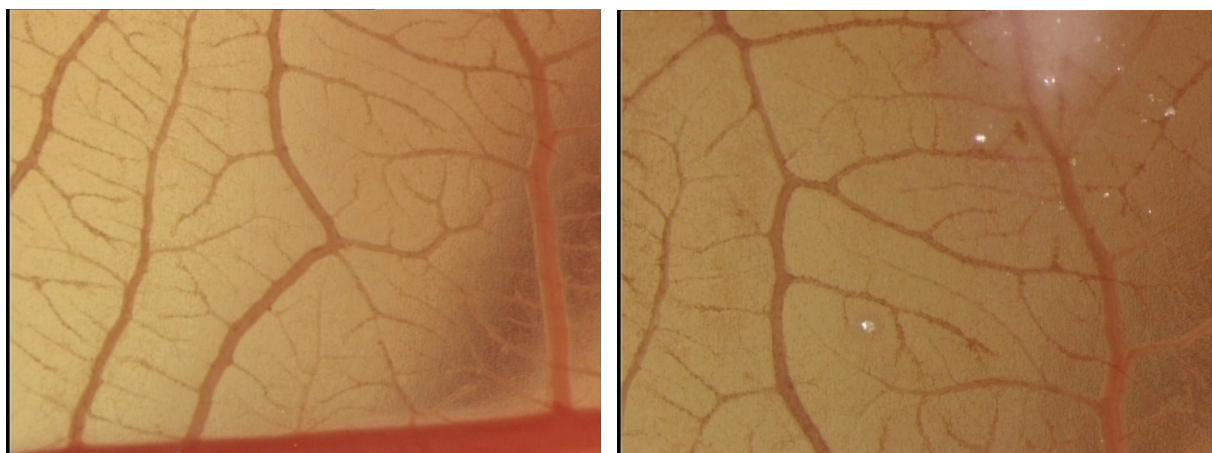


Abbildung 8.2-2 *HET-CAM unbehandelt (links) und unmittelbar nach Einwirkung der O/W-Creme (rechts)*

9 FREISETZUNG AUS DEN CREMEZUBEREITUNGEN

9.1 ZIELSETZUNG

Es sollten Unterschiede zwischen der finalen O/W- und W/O-Rezeptur bezüglich ihrer Arzneistoffliberation festgestellt sowie die Eignung eines *n*-Oktanol-getränkten Celluloseacetatfilters im Vergleich zu exzidierter Schweinehaut als Diffusionsbarriere für Freisetzungstudien halbfester Systeme untersucht werden.

9.2 *IN VITRO*-HAUTPERMEATIONSTUDIEN (FRANZ-ZELLE)

9.2.1 FREISETZUNG ÜBER EINEN MIT *N*-OKTANOL GETRÄNKTEN CELLULOSEACETATFILTER

Die Freisetzung des Diclofenac aus der O/W-Creme erfolgt beim Einsatz des DEA-Salzes in größerem Umfang als über die Verwendung des Natriumsalzes (Abb. 9.2-1). Erklären lässt sich diese Beobachtung über das Verteilungsverhalten des amphiphilen Arzneistoffes. Der \log_p -Wert der undissoziierten Diclofenac-Salze fällt für das DEA-Salz geringfügig höher aus als derjenige des Natriumsalzes. Seine leicht erhöhte „Lipophilie“ bewirkt eine höhere Affinität zum *n*-Oktanol-Filter und folglich eine verbesserte Freisetzung im Vergleich zum Natriumsalz. Bezüglich der Freisetzungsraten aus der W/O-Grundlage unterscheiden sich die beiden Salze nur in geringem Maße voneinander. Eine leicht erhöhte Permeationsrate erhält man nach Einsatz des Natriumsalzes. Vergleicht man die Arzneistofffreisetzungen aus beiden Grundlagen miteinander, so wird deutlich, dass beide Salze aus der O/W-Creme besser freigesetzt werden als aus der W/O-Zubereitung. Gleiche Beobachtungen machten bereits zahlreiche weitere Autoren (Kap. 2.4.3). In der hydrophoben Creme liegt der Arzneistoff nahezu vollständig in den fein dispergierten Tröpfchen der inneren Phase gelöst vor. Nur ein äußerst geringer Anteil tritt in die äußere lipophile Phase über und kann damit freigegeben werden. In der hydrophilen Grundlage hingegen liegt der Arzneistoff hauptsächlich in der äußeren Phase vor und kann so über den direkten Kontakt zum Filter verstärkt freigesetzt werden.

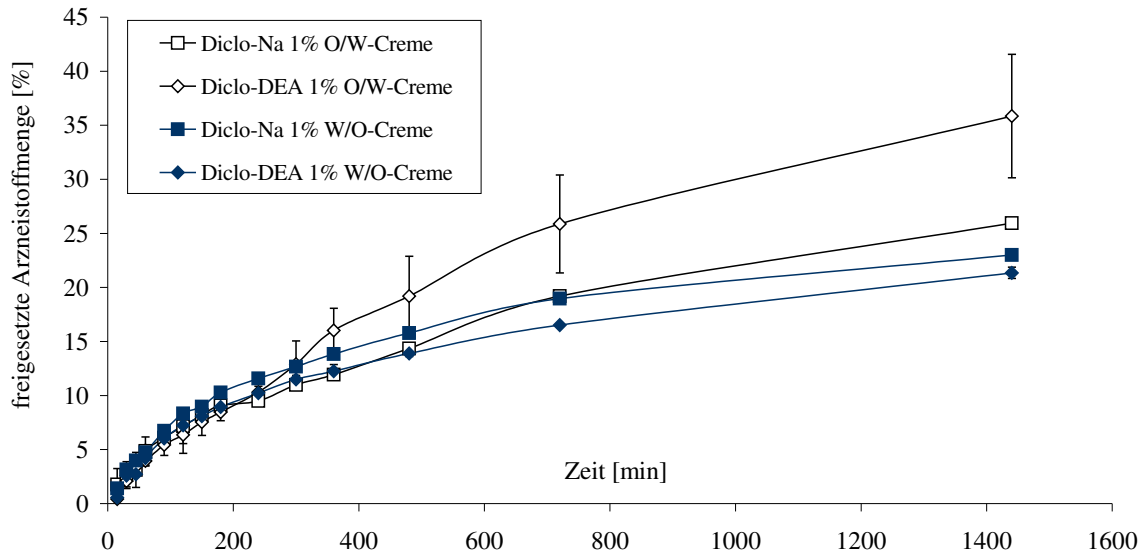


Abbildung 9.2-1 Freisetzungsprofil der Cremes in der Franz-Zelle über *n*-Oktanol-getränkte Filter

Die Freisetzung folgt einer \sqrt{t} -Kinetik, was für die transdermale Wirkstoffpermeation untypisch ist. Für die O/W-Zubereitung kann dieses abweichende Freisetzungsverhalten unter Umständen durch die fortschreitend abnehmende Wirkstoffkonzentration der äußeren Phase erklärt werden. Eine ungehinderte Freisetzung nach 0. Ordnung durch Ficksche Diffusion ist auf diese Weise nicht mehr möglich. Für die W/O-Creme ist eine Erklärung dieses Freisetzungsverhaltens jedoch nur schwer möglich, da aufgrund ständiger Nachlösevorgänge des Wirkstoffes aus der dispergierten Phase eine lineare Freisetzungskinetik erwarten werden kann.

9.2.2 FREISETZUNG ÜBER EXZIDIERTE SCHWEINEHAUT

Die Freisetzungsraten über die Haut fallen erheblich geringer aus als über den *n*-Oktanol-getränkten Filter (Abb. 9.2-2). Signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Grundlagen können hier nicht festgestellt werden. Als mögliche Ursache kann die Hautdicke von 1200 μm in Betracht gezogen werden, die für den Arzneistoff einen zu langen Permeationsweg darstellt. Die Freisetzung folgt wie erwartet einer Kinetik 0. Ordnung.

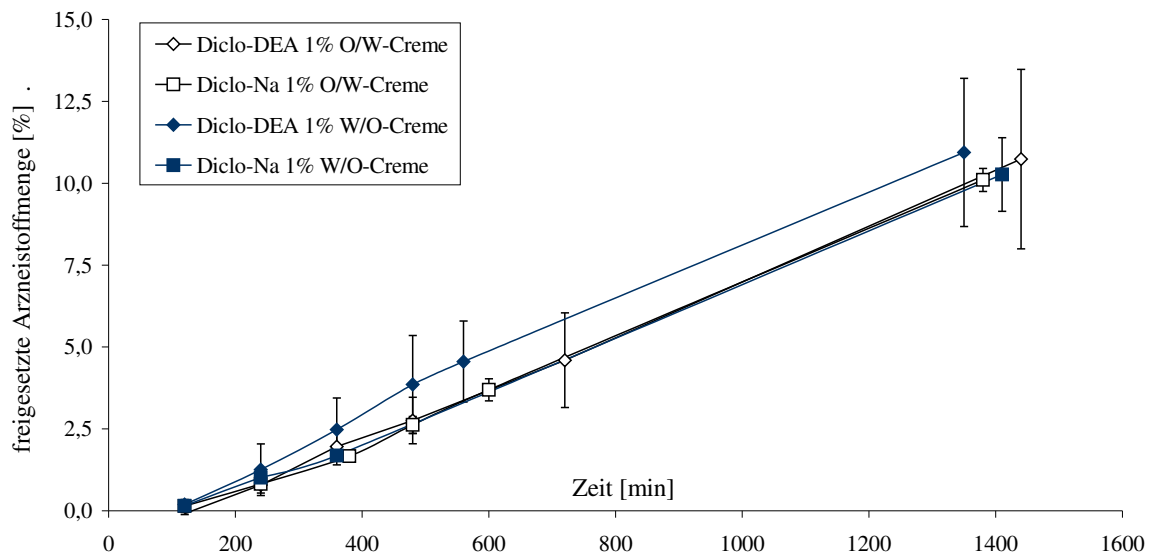


Abbildung 9.2-2 Freisetzungsprofil der Cremes in der Franz-Zelle über exzidierte Schweinehaut

9.2.3 VERGLEICH DER VERWENDETEN PERMEATIONSBARRIEREN

Unter Verwendung eines mit *n*-Oktanol getränkten Celluloseacetatfilters können zumindest richtungweisend Erkenntnisse über das Freisetzungsverhalten von Wirkstoffen aus Cremegrundlagen erhalten werden. Allerdings ist eine Übertragung der Ergebnisse auf die tatsächlichen *in vivo*-Verhältnisse nur unter äußerstem Vorbehalt möglich. Auch auf die Aufrechterhaltung von perfect sink-Bedingungen muss unter Verwendung ausreichender Mengen des Akzeptormediums geachtet werden. Hautpräparate sind für die Simulation der *in vivo*-Hautpermeation sämtlichen künstlich geschaffenen Membranmodellsystemen unbedingt vorzuziehen, wie bereits unter Kapitel 2.5.1 erläutert. Bei der Verwendung von exzidiierter Schweinehaut konnten im Rahmen der Permeationsstudien dieser Arbeit jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Freisetzung aus den unterschiedlichen Cremegrundlagen festgestellt werden.

9.3 *IN VIVO*-HAUTPENETRATIONSSTUDIEN (TAPE-STRIPPING-TEST)

Nach einer Einwirkzeit der arzneistoffhaltigen Grundlagen von 30 Minuten wurde die Penetrationstiefe des Diclofenac ins *Stratum corneum* ermittelt. Bezüglich der absoluten Arzneistoffkonzentrationen in den einzelnen Hautschichten des *Stratum corneum* sind im Anschluss an den Versuch keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen (Abb. 9.3-1). Die Reservoir-Kapazität des *Stratum corneum* ist für beide Diclofenac-Salze annähernd gleich. Dabei spielt die Art der Cremegrundlage, über die der Wirkstoff appliziert wird, scheinbar nur eine untergeordnete Rolle. Betrachtet man jedoch die kumulative Darstellung des Arzneistoffgehaltes (Abb. 9.3-2), so fällt auf, dass die Wirkstoffpenetration in das *Stratum corneum* hinein erheblich tiefer erfolgt, wenn sie mittels einer hydrophoben Grundlage appliziert werden als aus einer O/W-Grundlage heraus. Erkennbar wird dieses anhand der steileren Kurvenverläufe. Darüber hinaus flachen sie erst nach der fünften Hautschicht merklich ab, während es im Falle der hydrophilen Cremes bereits nach der zweiten Hautschicht zu keinem weiteren Kurvenanstieg mehr kommt. Innerhalb einer halben Stunde nach Applikation der Zubereitungen dringt der Wirkstoff aus der W/O-Creme in tiefere Hautschichten vor und erreicht damit eine bessere Tiefenwirkung als nach Applikation in Form einer hydrophilen Grundlage. Für die hydrophobe Grundlage kommt im Bereich der oberen Hautschichten der Okklusionseffekt zum Tragen. Die Korneozyten weichen auseinander, so dass die Arzneistoffpenetration in tiefer liegende Schichten des *Stratum corneum* erleichtert wird.

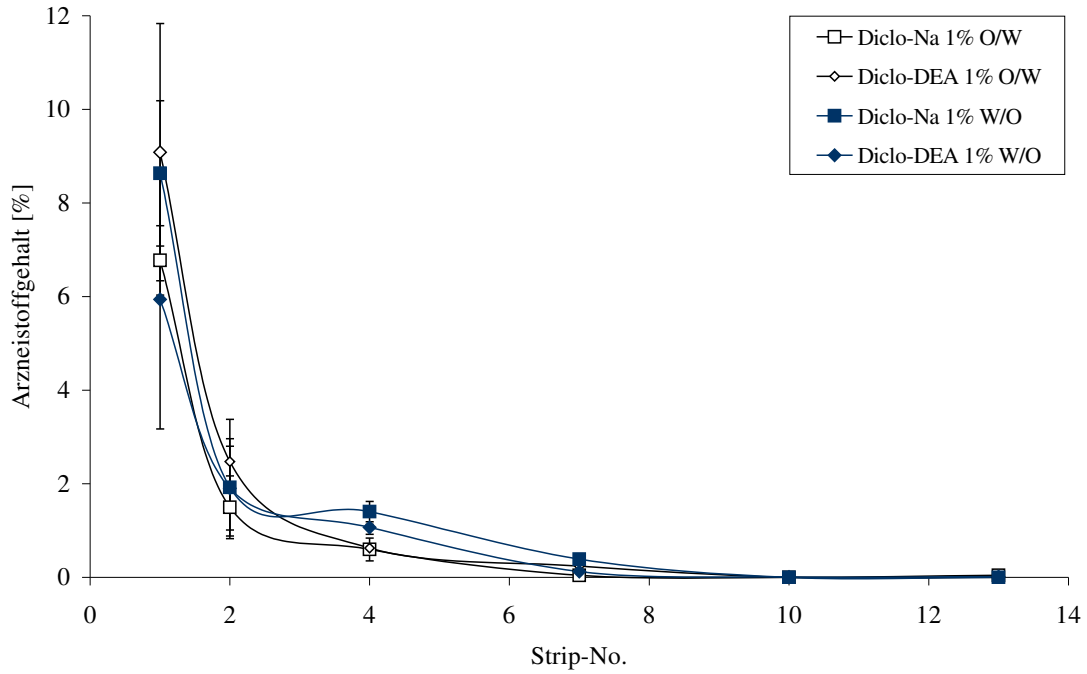


Abbildung 9.3-1 Hautpenetrationstiefe der Diclofenac-Salze in Abhängigkeit von der Cremegrundlage

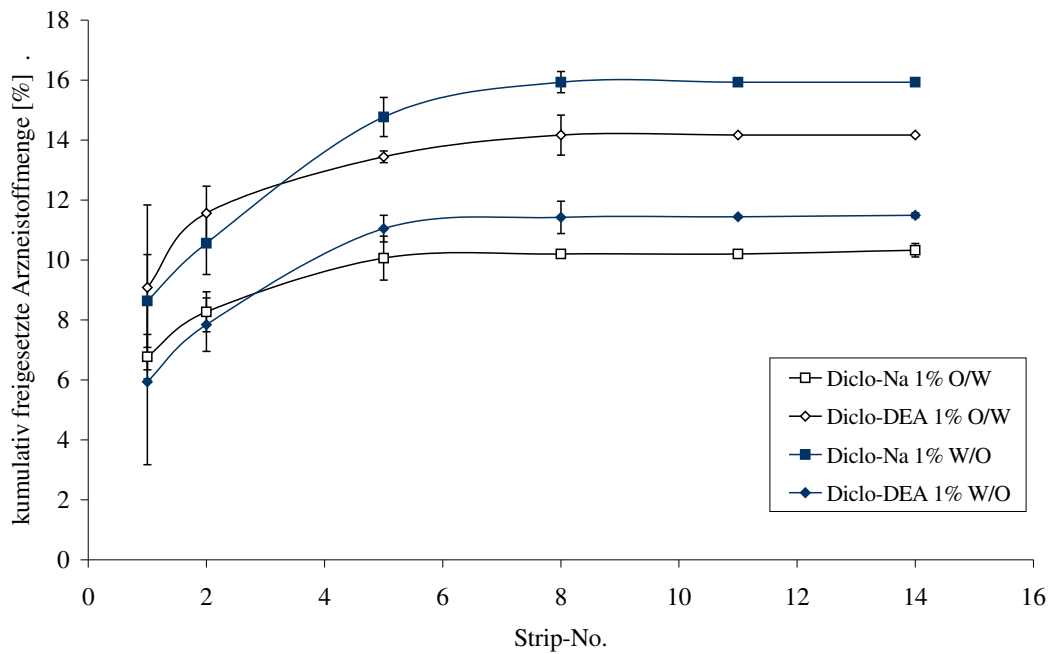


Abbildung 9.3-2 kumulative Darstellung der Arzneistoffkonzentrationen in den einzelnen Hautschichten

10 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, jeweils eine hydrophile sowie eine hydrophobe Cremegrundlage auf Basis von Triglyceriden mit definierter Zusammensetzung zu entwickeln. Die Produkte sollten eine hohe Stabilität in einem breiten Temperaturintervall aufweisen und sich gegenüber Arzneistoffen inert verhalten. Hintergrund dieser Bemühungen war es, eine Alternative zu den *bis dato* bestehenden Augensalbengrundlagen auf der Basis von Vaseline oder Wollwachs zu finden, die sich aufgrund von Chargeninhomogenitäten durch unbeständige technologische Eigenschaften auszeichnen. Eine untergeordnete Rolle spielten außerdem die Wollwachsallergie sowie das Vaselineödem, die die Suche nach Alternativen zusätzlich begründen.

Triglyceride sind in ihrem chemischen Aufbau den Lipiden der humanen Haut sehr ähnlich und zeichnen sich durch gute physiologische Verträglichkeit aus [Hermsdorf 1980]. Auch ihre oculare Anwendung ist als unbedenklich einzustufen. Darüber hinaus bieten Triglyceride im Vergleich zu Vaseline und Wollwachs aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Polarität eine deutlich verbesserte Voraussetzung für die Arzneistoffliberation [Jaeckle *et al.* 2003]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neben nativen auch halbsynthetische Öle und Fette eingesetzt, die sich durch eine hohe Produktgleichmäßigkeit auszeichnen. Miglyol[®] 812 zeigt neben hoher Oxidationsstabilität ein ideales Spreitverhalten und optimale Enhancereigenschaften. Allerdings bewirkt es aufgrund seines trocknenden Charakters ein stumpfes Hautgefühl. Angesichts seiner angenehmen Applikationseigenschaften kam außerdem Avocadoöl zum Einsatz, das sich allerdings durch mangelhafte Enhancereigenschaften und ein schlechtes Spreitverhalten auszeichnet. Die Kombination beider Öle vereinigt gutes Spreit- und Einziehvermögen und bewirkt somit ein schnell einsetzendes und lang anhaltendes Glättegefühl auf der Haut.

Im Rahmen der Entwicklung einer O/W-Creme-Rezeptur kam neben den Co-Emulgatoren Cetylstearylalkohol (CSA) und Glycerolmonostearat (GMS) der O/W-Emulgator PEG-20-glycerylstearat zur Anwendung. Aufgrund seines nichtionischen Charakters sind kaum Interaktionen mit Salbenbestandteilen oder Wirkstoffen zu erwarten. In ersten Untersuchungen sollte zunächst die optimale Co-Emulgator-Konzentration ermittelt werden. Für die Entwicklung einer stabilen O/W-Creme muss mindestens die für den Aufbau des lamellaren Mischkristallisates erforderliche Menge verwendet werden (CSA: 0,75-2% und GMS: 3-4%), während der Konzentrationsbereich, in welchem es zum übermäßigen Auskristallisieren des Co-Emulgators kommt, nicht mehr erreicht werden sollte. Mit Hilfe der DSC-Methode nach Nürnberg und Frieß [1994] konnte über die Korrelation der Enthalpiewerte jeweils diejenige Co-Emulgator-Konzentration ermittelt werden, bei der es zur Kristallisation von überschüssigem, nicht ins lamellare Gelgerüst der hydrophilen Phase eingebundenem Co-Emulgator kommt (CSA: 0,75% und GMS: 1,5%). Darüber hinaus war es möglich, die Ausprägung des kristallinen Netzwerkes über die stetige Veränderung der Peaklage zu verfolgen. Je ausgeprägter das Co-Emulgator-Kristallisat ausfiel, desto größere Mengen des vorhandenen Wassers wurden als Bulkwasser eingelagert, welches seinerseits wiederum eine Peakverschiebung zu höheren Temperaturen nach sich zog. In hohen Co-Emulgator-Konzentrationsbereichen verlangsamte sich die Peakverschiebung, und im polarisierten Dunkelfeld wurden kristalline Strukturen sichtbar (CSA: 5% und GMS: 3%). Das Co-Emulgator-Kristallisat wurde in seinem Aufbau vermutlich mehrschichtig und nahm kristallinen Charakter an. Im Rahmen dieser Untersuchungen kann angenommen werden, dass – entgegen der These Jungingers – auch in nichtionischen O/W-Cremes das Bulkwasser in direkter Beziehung zur lipophilen Gelphase steht. Weiterhin konnte anhand der DSC-, TG/DTG- und rheologischen Ergebnisse eine relativ genaue Vorstellung zum Aufbau der Cremestruktur in Abhängigkeit der Co-Emulgator-Konzentration gewonnen werden: In niedrigen Konzentrationsbereichen wird der Co-Emulgator bevorzugt für den Aufbau des flüssigkristallinen Mischkristallisates herangezogen. Mit steigender Konzentration kommt es schließlich vermehrt zu Lösevorgängen einzelner Co-Emulgator-Moleküle im umgebenden Medium. Nach Überschreiten der Sättigungs-

löslichkeit kommt es schließlich zu Rekristallisationserscheinungen. Dabei entstehen zunächst separat vorliegende Kristalle. Erst in höheren Konzentrationsbereichen bildet sich ein zusammenhängendes Co-Emulgator-Kristallinat aus, welches mit deutlich ansteigenden Viskositäten einhergeht. Parallel zu diesen Vorgängen kommt es, wenn auch verlangsamt, weiterhin zur kontinuierlichen Ausformung des Mischemulgatorgerüsts. Vollständig abgeschlossen ist dieser Vorgang jedoch erst bei relativ hoher Co-Emulgator-Konzentration. Jede weitere Erhöhung der Co-Emulgator-Konzentration führt von nun an lediglich zu einem verstärkten Ausbau der separaten lipophilen Gelphase.

Im Rahmen thermogravimetrischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch über das Mengenverhältnis von Co-Emulgator zu Emulgator die Art der Wasserbindung gezielt gesteuert werden kann. Als optimal wurde im Rahmen dieser Arbeit diejenige Co-Emulgator-Konzentration definiert, bei der ein möglichst hoher Anteil des vorhandenen Wassers interlamellar fixiert vorlag (CSA: 1,25% und GMS: 3%). In Langzeitversuchen konnte beobachtet werden, dass der interlamellar fixierte Wasseranteil infolge langsamer Hydratation der PEG-Reste innerhalb von 15 Tagen kontinuierlich auf Kosten des Bulkwassers zunimmt. Weitergehende Untersuchungen konnten zeigen, dass der Anteil des interlamellar fixierten Wassers – ebenfalls entgegen der Vorstellung Jungingers – mit steigenden Wassermengen zunimmt. Konzentrationen über 60% sollten jedoch vermieden werden, da hier die PEG-Ketten beginnen, den Kontakt zueinander zu verlieren. In der Folge tritt eine Cremeverflüssigung ein. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass das Junginger-Modell ionischer O/W-Cremes auch für die Interpretation des strukturellen Aufbaus nichtionischer Cremes einen optimalen Erklärungsansatz liefert.

Beide Co-Emulgatoren können in unterschiedlichen polymorphen Modifikationen auftreten. In den gewählten Konzentrationsbereichen (bis 7%) liegt CSA ausschließlich in der α -Modifikation vor. Tagat[®] S2 verhindert die Phasenumwandlung in die Tieftemperaturform [Muckenschnabel 1983]. Die Zubereitungen waren im Zuge der Lagerung bei Raumtemperatur sowie zwischen 4-45°C stabil. Lediglich in der Kälte kam es zur verstärkten Rekristallisation des Co-Emulgators. GMS zeigte unabhängig von den thermischen Bedingungen eine

Umlagerung der Modifikation II in die Modifikation I. Im Vergleich zur isothermen Lagerung bei 25°C beschleunigten wechselnde Temperaturen diesen Vorgang und sollten somit im Rahmen der Cremelagerung vermieden werden.

Um allein über den Co-Emulgator eine akzeptable Viskosität einzustellen, müssten Konzentrationen eingesetzt werden, bei denen es bereits zu Kristallisationserscheinungen in der Creme kommt. Die Folge wäre ein stumpfes Aussehen der Zubereitung sowie ein Peeling-Effekt auf der Haut. Um diese kritischen Konzentrationsbereiche nicht überschreiten zu müssen, kamen Gelbildner als Quasiemulgatoren zum Einsatz. Auf diese Weise war eine deutliche Reduzierung der Co-Emulgator-Konzentration möglich. Der Einsatz von Gelbildnern führte zu einer beträchtlichen Erhöhung nicht nur der physikalischen, sondern auch der thermischen Creme-Stabilität. Darüber hinaus konnte auf diesem Wege die Kristallisationstendenz des Co-Emulgators eingedämmt werden. Der Einsatz eines Gelbildners verlieh der Creme eine nahezu gleich bleibende Viskosität über ein weites Temperaturintervall. Weiterhin wurde die Mucoadhäsion drastisch erhöht, was für den Fall einer ocularen Anwendung von großer Bedeutung ist. Obwohl aufgrund des anionischen Charakters Interaktionen mit kationischen Wirkstoffen angenommen werden müssen, stellte Stabileze[®] QM bezüglich der Akzeptanz durch den Patienten sowie der physikalischen und thermischen Stabilitätsverbesserung den am besten geeigneten Gelbildner dar.

Abschließend sollte mit dem Ziel, ein qualitativ optimales Ergebnis zu erzielen, die Herstellungstechnologie verbessert werden. In diesem Zusammenhang wurde deutlich, dass die Stabilität der O/W-Cremes, die auf dem Wege der Warmherstellung erzeugt wurden, durch thermische Belastungstests nicht negativ beeinflusst werden konnten. Dabei spielte das Ausmaß des Energieeintrages im Zuge der Herstellung für die Qualität des Endproduktes keine Rolle. Die Kaltherstellung hingegen lieferte Produkte von minderer Qualität. Temperaturstresstests führten hier stets zu einer irreversiblen Viskositätsabnahme der Cremes.

Im Zuge der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen konnten flächige Strukturen mit Stufenbruch detektiert werden, die an das maximal hydratisierte Mischemulgatorgerüst der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe erinnern.

Im Rahmen der Rezepturentwicklung einer W/O-Creme kam ein Mischemulgator, bestehend aus Isostearyldiglycerolsuccinat (Imwitor[®] 780) und Polyglyceryl-3-polyricinoleat (Imwitor[®] 600), zur Anwendung. Ziel erster Untersuchungen war es, das Verhältnis beider Emulgatoren zueinander zu optimieren. Im Rahmen der rheologischen Analytik konnte aufgezeigt werden, dass die Viskosität des Cremesystems in weiten Teilen über das Mengenverhältnis beider Emulgatoren zueinander variiert werden kann und auf diese Weise eine gezielte Viskositätseinstellung möglich ist. Mit zunehmenden Anteilen des Isostearyldiglycerolsuccinat am Mischemulgatorsystem stieg die Viskosität der W/O-Creme kontinuierlich an. Darüber hinaus vermag dieser Emulgator W/O-Cremes gegenüber Kältestress zu stabilisieren. Im Rahmen von Stresstests konnte gezeigt werden, dass Zubereitungen mit überwiegenden Anteilen des Isostearyl-diglycerolsuccinat am Mischemulgatorsystem auch in niedrigen Temperaturbereichen stabil sind. Für die bestehende hohe Wärmestabilität spielt das Verhältnis beider Emulgatoren zueinander keine Rolle. Um akzeptable Viskositäten sowie in einem weiten Temperaturintervall hohe Stabilität einer W/O-Creme zu erzielen, sollte der Gehalt des Isostearyldiglycerolsuccinat am Mischemulgatorsystem demnach möglichst hoch gewählt werden. Ein gewisser Anteil des Polyglyceryl-3-polyricinoleat sollte dennoch vorhanden sein, um die Fluidität in der Grenzschicht aufrecht zu erhalten. Ein Mischemulgator bestehend aus 9 Teilen Isostearyldiglycerolsuccinat und 7 Teilen Polyglyceryl-3-polyricinoleat wies auch ohne die stabilisierenden Einflüsse von Konsistenzgebern hervorragende Stabilität sowohl in hohen als auch in niedrigen Temperaturbereichen auf.

Mit dem Ziel der physikalischen Stabilisierung kamen als Konsistenzgeber Cera alba sowie ein Umesterungsfett mit einem breiten (Suppocire[®] CM) sowie ein Veresterungsfett mit einem engen Fettsäurespektrum (Imwitor[®] 154) zum Einsatz. Einen bedeutenden Nachteil stellt deren Tendenz zur Rekristallisation nicht gelöster Anteile im Laufe der Lagerung dar. Die DSC-Analytik ergab, dass Imwitor[®] 154 in W/O-Cremes aufgrund seines engen Fettsäurespektrums eine besonders hohe Kristallisationstendenz aufweist, während Suppocire[®] CM nur in geringem Maße rekristallisiert. Cera alba nimmt eine Mittelstellung ein. Die viskositätserhöhenden

Eigenschaften korrelierten hierbei direkt mit dem Kristallisationsgrad. Für die entsprechenden Untersuchungen kam Suppocire[®] CM in Kombination mit Cera alba zur Anwendung. Aufgrund des auf diese Weise vorherrschenden äußerst breiten Fettsäurespektrums konnten durch verminderte Kristallisation Nachhärtungsphänomene mit der Konsequenz einer verzögerten Arzneistoffliberation sowie ein stumpfes Aussehen der Zubereitung im Laufe der Lagerung vermieden werden.

Um die Kristallisationstendenz der hochschmelzenden Bestandteile noch weiter einzudämmen, sollte die Löslichkeit des Cera alba in der Grundlage erhöht werden. Das verwendete Hartfett erschien aufgrund seines niedrigen Schmelzbereiches weniger geeignet, da es erst unterhalb der Raumtemperatur Kristallisationserscheinungen aufwies und somit auf eventuelle Nachhärtungsphänomene nur einen untergeordneten Einfluss hatte. Im Zuge von Löslichkeitsversuchen konnte festgestellt werden, dass der Rekristallisationsgrad in direkter Abhängigkeit zur Polarität des Lösungsmittels steht. Miglyol[®] 812 stellt in diesem Zusammenhang für Cera alba das am besten geeignete Lösungsmittel dar.

Einen beachtlichen Einfluss auf das Modifikationsverhalten von Cera alba zeigten häufige Temperaturwechsel. So kam es sowohl nach schwankender thermischer Belastung im Bereich von 4°C bis 45°C wie auch nach acht Gefrier-Tau-Zyklen zur teilweisen polymorphen Umlagerung der metastabilen Modifikation II in die stabile Modifikation I. Hohe Energieeinträge im Laufe der Herstellung wirkten sich allerdings hemmend auf den Modifikationswechsel aus. Trotzdem stieg auch hier nach thermischem Stress (v. a. in hohen Temperaturbereichen) die freiwerdende Enthalpie an, was auf einen erhöhten Kristallisationsgrad schließen lässt. Auch die sich im Rahmen wechselnder Temperaturen einstellenden Viskositätsveränderungen der Cremes korrelierten direkt mit dem Grad der Rekristallisation des Cera alba. So zog ein hoher Kristallisationsgrad eine erhöhte komplexe Viskosität der Zubereitung nach sich. Wechselnde Temperaturen sollten daher im Zuge der Lagerung vermieden werden.

Die Herstellung sollte durch hohe Energieeinträge erfolgen. Auf diese Weise kann Modifikationsumlagerungen und Nachhärtungsphänomenen entgegengewirkt werden. Außerdem konnten, wie im Rahmen der Strukturaufklärung mittels TEM deutlich

wurde, auf diesem Wege Zubereitungen mit besonders hohem Dispersitätsgrad (Tröpfchengrößen z. T. kleiner als 1 µm) erzielt werden. Bei der Verwendung höher polarer Öle, wie Miglyol® 812 und Avocadoöl, muß als Folge einer Überhomogenisierung im Laufe der Lagerung jedoch mit einer leichten Viskositätsabnahme gerechnet werden.

Unter Berücksichtigung der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse konnten zwei stabile Grundlagen mit optimierter Zusammensetzung bezüglich Art und Menge der Inhaltsstoffe entwickelt werden. So konnte das Ziel der Arbeit, kostengünstige Cremegrundlagen auf Basis von Triglyceriden mit definierter Zusammensetzung zu entwickeln, verwirklicht werden. Die Produkte erfüllen die geforderten Kriterien wie hohe physikalische Stabilität in einem breiten Temperaturintervall. Aufgrund der gezielten Auswahl der Inhaltsstoffe kann von einer chemischen Indifferenz und guter Hautverträglichkeit ausgegangen werden. Im sogenannten Hühnereitest konnte beiden Rezepturen eine gute Schleimhautverträglichkeit bescheinigt werden, was eine positive Voraussetzung für eine eventuelle Anwendung am Auge darstellt.

11 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

The aim of this dissertation was to develop hydrophilic and lipophilic cream bases from triglycerides with defined composition. The products should show good stability in a broad temperature range and exhibit inert behaviour to drugs. The idea behind this was to find an alternative to the existing eye ointment bases which are made from vaseline or wool wax and are characterized by unstable technological properties due to charge inhomogeneities. A consideration of secondary importance was the possibility of wool wax allergy, and also vaseline oedema which make it desirable to look for alternatives.

Triglycerides are very similar to the lipids of human skin in their chemical structure, and they have good physiological compatibility [Hermsdorf 1980]. The ocular application of triglycerides is also harmless. Furthermore triglycerides as compared to vaseline and wool wax show a clearly better prerequisite for drug release due to their comparatively high polarity [Jaeckle et al. 2003]. In this study in addition to native oils half synthetic oils and fats were used which show a high degree of product similarity. Miglyol[®] 812 shows high oxidation stability, ideal spreading behaviour and optimum enhancer characteristics. However, due to its dry character it can cause a dry feeling on the skin. In the face of its favourable application traits avocado oil was also used, in spite of its inadequate enhancer qualities and bad spreading behaviour. The combination of both these oils unites good spreading- and absorption properties and thus causes a rapid and long lasting feeling of smoothness on the skin.

During development of an O/W-cream formulation, in addition to the co-emulsifiers cetylstearylalcohol (CSA) and glycerolmonostearate (GMS) the O/W emulsifier PEG-20-glycerolstearate was used. Due to its non-ionic character interactions with ointment components or drugs are not likely to occur. In the first tests the optimum co-emulsifier concentrations were established. For the development of a stable O/W cream a minimum quantity which ensures the formation of the lamellar mixed crystallisate must be used (CSA: 0.75-2% and GMS: 3-4%), whereas the concentration

range in which too much recrystallization occurs should not be reached. With the aid of the DSC-method as used by Nürnberg and Frieß [1994], by means of correlation of the enthalpy values each of the co-emulsifier concentrations could be established at which crystallization of surplus co-emulsifier which is not contained in the lamellar structure of the hydrophilic phase occurs (CSA: 0.75% and GMS: 1.5%). Additionally it was possible to follow the development of the crystalline network by observing the constant changes in the peak levels. The more distinctive, the co-emulsifier crystallisate is, the greater the quantity of water present is stored as bulk water. This in turn leads to a peak alteration to higher temperatures. In high co-emulsifier concentration ranges the peak alteration slows down, and in the polarized dark area crystalline structures can be seen (CSA: 5% and GMS: 3%). The co-emulsifier crystallisate appears to become multi-layered in structure, and assumes crystalline character. In the course of these investigations it can be presumed that, in contrast to Junginger's theory, also in non-ionic O/W creams the bulk water is in direct relation to the lipophilic gel phase. Furthermore, the DSC-, TGA- and rheological results enabled a relatively exact idea of the formation of the cream structure in dependence of the co-emulsifier concentration could be gained. In low concentration ranges the co-emulsifier is used for the construction of the liquid crystalline mixed crystallisate. With increasing concentration there is an increased dissolution of individual co-emulsifier molecules in the surrounding medium. After the solubility product has been exceeded recrystallization occurs. Here at first separate crystals are formed. A coherent co-emulsifier structure which is accompanied by distinctly increasing viscosities is only formed in higher concentration ranges. Parallel to these processes a continuous further formation of the mixed emulsifier structure occurs, but now more slowly. However, this process is completely finished at relatively high co-emulsifier concentrations. Every further increase in the co-emulsifier concentration now leads only to an increased formation of the separate lipophilic gel phase.

In the course of thermogravimetric investigations it could be shown that the nature of the water fixing could be specifically controlled by the proportion between the co-emulsifier and the emulsifier. Here the optimum co-emulsifier concentration was defined as that in which a greater part of the water present was fixed interlamellarly

(CSA: 1.25% and GMS: 3%). In long term experiments it could be shown that the interlamellarly fixed water amount continuously increased within 15 days at the expense of the bulk water as a result of slower hydration of the PEG residues. More extensive investigations have shown that the amount of the interlamellarly fixed water (again, contrary to Junginger's idea) increased with increasing water amounts. However, concentrations of over 60% should be avoided, as here the PEG chains begin to lose contact to each other. As a result the cream becomes more liquid. To sum it up one could say that the Junginger model of ionic O/W creams provides an optimum explanation for the interpretation of the structure of non-ionic creams.

Both co-emulsifiers can occur in different polymorphous modifications. In the chosen concentration ranges (up to 7%) CSA is present only in the α -modification. Tagat[®] S2 prevents the phase transition in the low temperature form [Muckenschnabel 1983]. In the course of storage the preparations are stable at room temperature and at temperatures between 4-45°C. Only in lower temperatures an increased recrystallization of the co-emulsifier occurs. Independently of thermal conditions GMS shows change from modification II to modification I. In comparison to isothermal storage at 25°C, changing temperatures speed up this process, and so they should be avoided in storage of the creams.

In order to adjust an acceptable viscosity by means of the consistency agent concentrations in which crystallization in the cream have already occurred must be used. This would cause a dull appearance in the preparation, and also a peeling effect on the skin. In order not to exceed these critical concentration ranges gel formers were used as pseudo emulsifiers. Thus it was possible to obtain a marked reduction of the co-emulsifier concentrations. The use of gel formers led to a considerable increase in both the physical and thermal stability of the cream. Furthermore in this way the crystallization tendency of the co-emulsifier could be stopped. The use of a gel former gave the cream an almost constant viscosity over a broad temperature range. Mucoadhesion was also drastically increased, which is of great importance for an ocular application. Stabileze[®] QM proved to be the best gel former with regard to patient compliance and improvements in physical and thermal stability, in spite of the

fact that due to its ionic characteristics interactions with cationic drugs were to be presumed.

Finally production technology was optimized with the aim of reaching best results in quality. Here it became clear that the stability of the O/W creams which were made by warm production could not be negatively influenced by thermal stress tests. Here the extent of the energy input during production made no difference to the quality of the final product. However, with cold production the products were of poorer quality. Here temperature stress tests led to an irreversible loss in viscosity of the creams.

With transmission electron microscopic (TEM) investigations flat structures with a stepped break could be detected which are reminiscent of the maximum hydrated mixed emulsifying structure of the hydrophilic cream with water content.

In the course of formulation development of a W/O cream an emulsifier which consisted of isostearyl diglycerol succinate (Imwitor[®] 780) and polyglycerol-3-polyricinoleate (Imwitor[®] 600) was used. The aim of the investigation was to optimize the proportion of the two emulsifiers to each other. In the rheological analysis it could be shown that the viscosity of the cream system could be varied in large parts by means of the proportion of these two emulsifiers to each other. In this way a precise viscosity setting is possible. With increasing amounts of isostearyl diglycerol succinate (IDS) in the mixed emulsifying system the viscosity of the O/W cream increases continuously. In addition IDS is able to stabilize W/O creams against cold stress. In stress tests it could be shown that preparations with a predominant amount of IDS in the mixed emulsifying system are stable in low temperature ranges. For the existing high warmth stability the proportion of the emulsifiers to each other is not important. To obtain acceptable viscosities, and also high stability in an O/W cream in a wide temperature range, the content of IDS in a mixed emulsifying system should therefore be high. However, a certain amount of the polyglycerol-3-polyricinoleate should be present to keep the fluidity in the interface layer. A mixed emulsifier consisting of 9 parts of IDS and 7 parts of polyglycerol-3-polyricinoleate shows excellent stability even without the stabilizing influence of the consistency agents, in both high and low temperature ranges.

To gain physical stability the following consistency agents were used: Cera alba, a transesterification fat with a broad fatty acid spectrum (Suppocire[®] CM), and an esterification fat with a narrow fatty acid spectrum (Imwitor[®] 154). A considerable disadvantage was the tendency of these substances to recrystallize undissolved components during storage. The DSC analysis showed that Imwitor[®] 154 in W/O creams showed a particularly high crystallization tendency due to its narrow fatty acid spectrum, whereas Suppocire[®] CM recrystallized only to a small extent. Cera alba shows the middle position. The viscosity-increasing properties correlate here directly with the rate of crystallization. For the following investigations Suppocire[®] CM in combination with Cera alba was used. Due to the very broad fatty acid spectrum which was obtained here by means of reduced crystallization, ageing phenomenon could be prevented, with the consequences of delayed drug release and a dull appearance of the preparation in the course of storage.

To reduce the crystallization tendency of the high melting components even more it was attempted to decrease the solubility of the Cera alba in the base. Less attention was given to the hard fat used because of its lower melting range, as this only showed crystallization below room temperature, and thus has only a lesser influence on the ageing phenomenon. In solubility experiments it could be ascertained that the recrystallization rate is in direct dependence to the polarity of the solvent. Miglyol[®] 812 is in this respect the most suitable solvent for Cera alba.

Frequent temperature changes have a considerable influence on the modification behaviour of Cera alba. Thus after varying thermal stresses in the range of 4°C to 45°C, and also after 8 freezing-thawing-cycles, a partly polymorphous rearrangement of the metastable Modification II to the stable Modification I occurs. However, high energy entry during production inhibits the change of modification. In spite of this, here also the released enthalpy increases after thermal stress (especially in high temperature ranges), and this is why one can assume that an increased crystallization rate occurs. The changes in viscosity of the creams during changing temperatures correlate directly to the degree of recrystallization of the Cera alba. Thus a high recrystallization degree leads to an increased complex viscosity of the preparation. For this reason changes in temperatures should be avoided.

Production should be carried out with high energy entry. In this way modification rearrangement and the hardening phenomenon can be counteracted. In this way preparations with a particularly high degree of dispersity (droplet size sometimes smaller than 1 μm) could also be obtained, as it became evident in the structure elucidation by TEM. When using oils with higher polarity such as Miglyol[®] 812 and Avocado oil, a slight decrease in viscosity during storage is to be expected as a result of over-homogenization.

With the knowledge gained in these investigations it was possible to produce two stable bases with optimized compositions with regard to type and amount of the components. Thus the aim of this study to develop lower-cost cream bases from triglycerides with defined composition could be extensively realized. The products fulfilled the criteria which were required, such as high physical stability in a broad temperature range. Due to the specific choice of ingredients it can be presumed that chemical indifference and good skin compatibility is obtained. In the so-called hen's-egg-test both formulations reached a good result in mucus membrane compatibility and this is a positive requirement for ocular application.

12 ANHANG

12.1 VERWENDETE SUBSTANZEN

Substanz	Firma
Acetonitril, HPLC	Carl Roth GmbH & Co, Karlsruhe
Avocadoöl, raff.	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Carbopol [®] 941	Synopharm GmbH, Barsbüttel
Cera alba	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Diclofenac-Diethylamin	Amoli Organics Pvt. Ltd., Mumbai, Indien
Diclofenac-Natrium	Heumann Pharma GmbH & Co., Feucht
<i>di</i> -Natriumhydrogenphosphat Dihydrat	Merck KGaA, Darmstadt
Essigsäure, HPLC	Promochem GmbH, Wesel
Eutanol [®] G	Cognis Deutschland GmbH, Düsseldorf
Glycerol 85%	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Imwitor [®] 600	Sasol Germany GmbH, Witten
Imwitor [®] 780	Sasol Germany GmbH, Witten
Imwitor [®] 900	Sasol Germany GmbH, Witten
Isopropylmyristat	Henkel KGaA, Düsseldorf
Jojobaöl	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Kaliumdihydrogenphosphat	Merck-Schuchardt OHG, Hohenbrunn
Kaliumsorbit	Merck KGaA, Darmstadt
Klucel [®] GF	Hercules BVBA, Doel, Belgien
Klucel [®] HF	Hercules BVBA, Doel, Belgien
Konjac [®] Mannane 1.0	Herstellung von Naturextrakten GmbH, Wald-Michelbach
Lanette [®] O	Henkel KGaA, Düsseldorf
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	Merck KGaA, Darmstadt
Miglyol [®] 810	Sasol Germany GmbH, Witten
Miglyol [®] 812	Sasol Germany GmbH, Witten

Substanz	Firma
Miglyol [®] 829	Sasol Germany GmbH, Witten
<i>n</i> -Oktanol	Merck KGaA, Darmstadt
Paraffinum perliquidum	Hansen & Rosenthal KG, Hamburg
Paraffinum subliquidum	Hansen & Rosenthal KG, Hamburg
Softisan [®] 154	Sasol Germany GmbH, Witten
Softisan [®] 378	Sasol Germany GmbH, Witten
Sonnenblumenöl	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Sorbinsäure	Merck KGaA, Darmstadt
Stabileze [®] QM	International Speciality Products, New Jersey, USA
Suppocire [®] CM	Gattefossé s.a., Saint-Priest, France
Tagat [®] S2	Th. Goldschmidt AG, Essen
Tetrahydrofuran, HPLC	Promochem GmbH, Wesel
Triethanolamin	Merck KGaA, Darmstadt
Xanthan Gum	König & Wiegand GmbH, Düsseldorf
Zitronensäure-Monohydrat	Merck KGaA, Darmstadt

12.2 REZEPTURBESONDERHEITEN

12.2.1 O/W-CREMES

12.2.1.1 Konservierung der Wasserphase

0,2% Sorbinsäure

0,2% Kaliumsorbat

12.2.2 W/O-CREMES

12.2.2.1 Citrat-Puffer pH 5,5 nach Mc Ilvaine und Sörensen

0,2-molare Natriummonohydrogenphosphat-Lösung (5,69 Teile)

0,1-molare Zitronensäure-Lösung (4,31 Teile)

13 LITERATURVERZEICHNIS

Ansmann, A., Kawa, R. *et al.* [1994].

Modern cosmetic emulsions. Technology and sensory assessment. SOFW Journal 120, 153-161.

Barry, B. W. [1971].

Structure and rheology of emulsions stabilized by mixed emulsifiers. Rheologica Acta 10, 96-105.

Barry, B. W. und Eccleston, G. M. [1973].

Oscillatory testing of o-w emulsions containing mixed emulsifiers of the surfactant-long chain alcohol type: self-bodying action. Journal of pharmacy and pharmacology 25, 244-253.

Bohlin-Instruments, Ed. [1999].

Benutzerhandbuch für Bohlin Rheometer.

Bornschein, M., Grohmann, A. *et al.* [1980].

On the effect of storage on the release of trapidil from suppositories (author's transl). Die Pharmazie 35, 40-42.

Brewer, W. U. und Stepan, S. [2003].

Verbale Kommunikation mit der Fa. Sasol Germany GmbH, Witten

Ceulemans, J., Van Santvliet, L. *et al.* [1999].

Evaluation of continuous shear and creep rheometry in the physical characterization of ointments. International Journal of Pharmaceutics 176, 187-202.

Clark, E. W. [1975].

Estimation of the general incidence of specific lanolin allergy. Journal of the Society of Cosmetic Chemists 26, 323-335.

Clark, E. W., Blondeel, A. *et al.* [1981].

Lanolin of reduced sensitizing potential. Contact dermatitis 7, 80-83.

Clark, E. W., Cronin, E. *et al.* [1977].

Lanolin with reduced sensitizing potential. A preliminary note. Contact dermatitis 3, 69-74.

Clement, P., Laugel, C. *et al.* [2000].

In vitro release of caffeine from concentrated W/O emulsions: effect of formulation parameters. International Journal of Pharmaceutics 207, 7-20.

Coben, L. J. und Lordi, N. G. [1980].

Physical stability of semisynthetic suppository bases. *Journal of pharmaceutical sciences* 69, 955-960.

Coderch, L., Oliva, M. *et al.* [1996].

Percutaneous penetration of liposomes using the tape stripping technique. *International Journal of Pharmaceutics* 139, 197-203.

Cross, S. E., Pugh, W. J. *et al.* [2001].

Probing the effect of vehicles on topical delivery: understanding the basic relationship between solvent and solute penetration using silicone membranes. *Pharmaceutical Research* 18, 999-1005.

Csoka, I., Csanyi, E. *et al.* [2005].

In vitro and in vivo percutaneous absorption of topical dosage forms: case studies. *International Journal of Pharmaceutics* 291, 11-19.

Debbasch, C., Ebenhahn, C. *et al.* [2005].

Eye irritation of low-irritant cosmetic formulations: correlation of in vitro results with clinical data and product composition. *Food and Chemical Toxicology* 43, 155-165.

Dias, M., Raghavan, S. L. *et al.* [2001].

ATR-FTIR spectroscopic investigations on the effect of solvents on the permeation of benzoic acid and salicylic acid through silicone membranes. *International Journal of Pharmaceutics* 216, 51-59.

Dick, I. P. und Scott, R. C. [1992].

Pig ear skin as an in vitro model for human skin permeability. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 44, 640-645.

Dreher, F., Walde, P. *et al.* [1996].

Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes. *Skin pharmacology* 9, 124-129.

Dreher, F., Walde, P. *et al.* [1997].

Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport. *Journal of Controlled Release* 45, 131-140.

Dolder, R. und Skinner, F. S. [1983].

Ophthalmika. *Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik der Augenarzneimittel*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 3. Auflage.

Draize, J. H., Woodard, G. *et al.* [1944].

Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 82, 377-390.

Eccleston, G. M. [1982].

The influence of fatty alcohols on the structure and stability of creams prepared with polyethylene glycol 1000 monostearate/fatty alcohols. *International Journal of Cosmetic Science* 4, 133-141.

Eccleston, G. M. [1985].

Phase transitions in ternary systems and oil-in-water emulsions containing cetrimide and fatty alcohols. *International Journal of Pharmaceutics* 27, 311-323.

Eccleston, G. M. [1986].

The microstructure of semisolid creams. *Pharmacy International* 7, 63-70.

Eccleston, G. M. und Beattie, L. [1988].

Microstructural changes during the storage of systems containing cetostearyl alcohol/polyoxyethylene alkyl ether surfactants. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14, 2499-2518.

Eros, I., Szivoczka-Ferenczi, I. *et al.* [1980].

Study of emulsion base ointments containing Softisan. Part. 1. Study of the consistency. *Pharmazeutische Industrie* 42, 944-947.

Fender, M. und Tannert, U. [1989].

Dipolmomente als Stabilitätskriterium für Emulsionen. *Seifen, Öle, Fette, Wachse* 14, 459-461.

Foerster, T., Schambil, F. *et al.* [1992].

Production of fine disperse and long-term stable oil-in-water emulsions by the phase inversion temperature method. *Journal of Dispersion Science and Technology* 13, 183-193.

Folger, M. und Mueller-Goymann, C. C. [1992].

The influence of the manufacturing process on microstructure and stability of an o/w cream. *Congr. Int. Technol. Pharm.*, 6th 5, 111-120.

Fuehrer, C., Junginger, H. *et al.* [1978].

Structural studies of ointments. Part 1: X-ray structure studies on the hydrophilic ointment DAB 7. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 29, 703-716.

Fuehrer, C. und Parmentier, W. [1973].

Melting characteristics of ointments and creams. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 24, 737-745.

Fuehrer, C. [1981].

Systematik der Dermatika. *Acta Pharmaceutica Technologica* 27, 67-75.

Gallegos, C., Sanchez, M. C. *et al.* [1996].

Effect of process parameters on the rheological properties of O/W emulsions. *AMD* 217, 177-183.

Gasperlin, M., Tusar, L. *et al.* [1998].

Lipophilic semisolid emulsion systems: viscoelastic behavior and prediction of physical stability by neural network modeling. *International Journal of Pharmaceutics* 168, 243-254.

Ghadially, R., Halkier-Sorensen, L. *et al.* [1992].

Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26, 387-396.

Glombitza, B. [2001].

Lipidsysteme als Stratum corneum Modelle - Charakterisierung und Eignung für Permeationsuntersuchungen. Dissertation, Braunschweig.

Gloor, M. [2004].

How Do Dermatological Vehicles Influence the Horny Layer? *Skin Pharmacology and Physiology* 17, 267-273.

Gloor, M., Hauth, A. *et al.* [2003].

O/W emulsions compromise the stratum corneum barrier and improve drug penetration. *Die Pharmazie* 58, 709-715.

Grögler, A. [2000].

Ergebnisse einer Fragebogenerhebung zur Prophylaxe mit Antibiotika bzw. mit lokalen Antiinfektiva bei Eingriffen am Knochen, ergänzt durch einen Vergleich zur in vitro-Toxizität von Ringer- und NaCl-Lösung mit Schlußfolgerungen für die Community Medicine. Dissertation, Greifswald.

Gstirner, F. und Bolten, J. [1968].

Ointment bases from triglycerides. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* 301, 1-12.

- Gstirner, F. und Bolten, J. [1968].
Stability of triglycerides as ointment bases. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* 301, 179-185.
- Gstirner, F., Kottenberg, D. *et al.* [1969].
Gel-structure of hydrous emulsifying ointment. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* 302, 340-353.
- Hadgraft, J. [1989].
Transdermal drug delivery. Marcel Dekker Verlag, New York.
- Hassan, I. [1988].
Phasenverhalten langkettiger Glyceride. Dissertation, Kiel.
- Hermsdorf, H. [1980].
Saturated triglycerides and their derivatives in cosmetic creams and lotions. *Cosmetics & Toiletries* 95, 61-63.
- Hermsdorf, H. [1982].
Properties and applications of a new wool wax substitute. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 84, 126-129.
- Hermsdorf, H. [1987].
Physics of fats. *Seifen, Oele, Fette, Wachse* 113, 455-463.
- Hornstein, O. P. und Nürnberg, E. [1985].
Externe Therapie von Hautkrankheiten, 1. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Huettinger, R. [1982].
Modern lipids in cosmetics. Survey of externally applied lipids and their properties. *Parfuemerie und Kosmetik* 63, 326-335.
- Jaeckle, E., Schaefer Ulrich, F. *et al.* [2003].
Comparison of effects of different ointment bases on the penetration of ketoprofen through heat-separated human epidermis and artificial lipid barriers. *Journal of pharmaceutical sciences* 92, 1396-1406.
- Jass, H. E. und Elias, P. M. [1991].
The living stratum corneum: implications for cosmetic formulation. *Cosmetics & Toiletries* 106, 47-53.

Jenni, K. und Hameyer, P. [1998].

What makes emulsions really thick? Viscosity of W/O-emulsions considering the emulsion types and lipid composition. *Parfuemerie und Kosmetik* 79, 22-28.

Junginger, H. [1984].

The ratio of free and fixed interlamellar water as quality criteria for O/W creams. *Die Pharmazie* 39, 610-614.

Junginger, H. [1984].

The ratio of interlamellarly fixed water to bulk water used as quality criterion in O/W creams. *Berichte der Bunsen-Gesellschaft* 88, 1070-1074.

Junginger, H., Fuehrer, C. *et al.* [1979b].

Polymorphism in ointments. Part 1. Polymorphism of the hydrophilic ointment DAB 7. *Pharmazeutische Industrie* 41, 380-385.

Junginger, H., Fuehrer, C. *et al.* [1979a].

Structure study of ointments. Part 2. Structure study on the water-containing hydrophilic ointment DAB 7. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 30, 9-23.

Junginger, H. und Heering, W. [1983].

Darstellung kolloider Strukturen von Salben, Cremes, Emulsionen und Mikroemulsionen mittels Gefrierbruch-Ätztechnik und TEM. *Acta Pharmaceutica Technologica* 2, 85-96.

Junginger, H., Heering, W. *et al.* [1981].

Electron microscope studies of the colloidal chemical structure of ointments and creams. *Colloid and Polymer Science* 259, 561-567.

Junginger, H. E. [1984].

Colloidal structures of O/W creams. *Pharmaceutisch weekblad. Scientific edition* 6, 141-149.

Junginger, H. E. [1991].

Crystalline gel structures in creams. *Deutsche Apotheker Zeitung* 131, 1933-1941.

Junginger, H. E. [1992].

Pharmaceutical emulsions and creams. *NATO ASI Series, Series C: Mathematical and Physical Sciences* 363, 189-205.

Junginger, H. E. und Bodde, H. E. [1985].

Gel structures of dermatological vehicles and their influence on drug release. *Top. Pharm. Sci., Proc. Int. Congr. Pharm. Sci. F.I.P.*, 45th, 329-343.

Kahlig, H., Valenta, C. *et al.* [2005].

Rheology and NMR self-diffusion experiments as well as skin permeation of diclofenac-sodium and cyproterone acetate of new gel preparations. *Journal of pharmaceutical sciences* 94, 288-296.

Kawa, R., Ansmann, A. *et al.* [1999].

Synergistic sun system concept. Utilization of synergies in the formulation of cosmetic sunscreen products. *Parfuemerie und Kosmetik* 80, 17-23.

Kedvessy, G., Eros, I. *et al.* [1982].

Study of creams containing emulsifiers E. *Pharmazeutische Industrie* 44, 843-846.

Kligman, A. M. und Christophers, E. [1963].

Preparation of Isolated Sheets of Human Stratum Corneum. *Archives of dermatology* 88, 702-705.

Klokkers, K. und Führer, C. [1985].

Untersuchungen zur Instabilität glycerinmonostearathaltiger Zubereitungen. *Acta Pharmaceutica Technologica* 31, 151-159.

Konya, M., Sorrenti, M. *et al.* [2003].

Study of the microstructure of oil/water creams with thermal and rheological methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 73, 623-632.

Korhonen, M., Hellen, L. *et al.* [2001].

Rheological properties of creams with four different surfactant combinations - effect of storage time and conditions. *International Journal of Pharmaceutics* 221, 187-196.

Korhonen, M., Niskanen, H. *et al.* [2000].

Determination of optimal combination of surfactants in creams using rheology measurements. *International journal of pharmaceutics* 197, 143-151.

Kutz, G., Biehl, P. *et al.* [1997].

Selection of O/W-emulsifiers for use in sensitive skin care products. *SOFW Journal* 123, 145-150.

Kutz, G. und Ten Haaf, A. [1996].

Stability assessment of semisolid disperse systems with differential scanning calorimetry (DSC). Part 1. Colloid chemical characterization of model formulation/DSC characterization/quantitative evaluation. *SOFW Journal* 122, 216- 230.

- Lashmar, U. T., Richardson, J. P. *et al.* [1995].
Correlation of physical parameters of an oil in water emulsion with manufacturing procedures and stability. *International Journal of Pharmaceutics* 125, 315-325.
- Laugel, C., Baillet, A. *et al.* [1998].
Oil-water-oil multiple emulsions for prolonged delivery of hydrocortisone after topical application: comparison with simple emulsions. *International Journal of Pharmaceutics* 160, 109-117.
- Lawrence, R. S., Ackroyd, D. M. *et al.* [1990].
The chorioallantoic membrane in the prediction of eye irritation potential. *Toxicology in Vitro* 4, 321-323.
- Leighton, J., Nassauer, J. *et al.* [1985].
The chick embryo in toxicology: an alternative to the rabbit eye. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 23, 293-298.
- Llabot, J. M., Manzo, R. H. *et al.* [2004].
Drug release from carbomer: carbomer sodium salt matrixes with potential use as mucoadhesive drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 276, 59-66.
- Luepke, N. P. [1985].
Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 23, 287-291.
- Luepke, N. P. [1987].
The chicken egg test (CET). A pharmacological - toxicological experimental model. *Aerztliche Kosmetologie* 17, 13-30.
- Luepke, N. P. und Kemper, F. H. [1986].
The HET-CAM test: an alternative to the Draize eye test. *Food and Chemical Toxicology* 24, 495-496.
- Luessen, H. L., de Leeuw, J. *et al.* [1996].
Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. VI. Carbomer and chitosan improve the intestinal absorption of the peptide drug busserelin in vivo. *Pharmaceutical Research* 13, 1668-1672.

Mielck, J. B. [1975].

Possibilities and limitations for an accelerated investigation on the prediction of stability. *Acta Pharmaceutica Technologica* 21, 43-71.

Moes, A. und Jaminet, F. [1976].

Influence of ageing of suppositories on rectal absorption of paracetamol. *Pharmaceutica acta Helveticae* 51, 119-125.

Molander, B. [2004].

Einfluß von Einzelkomponenten auf das kolloidchemische und physikalische Verhalten von Salbengrundlagen. Dissertation, Kiel.

Motitschke, L. [1995].

Oils, fats, and waxes. Formulations in the changing of time. *SOFW Journal* 121, 109-114.

Muckenschnabel, R. [1983].

Hydrophile und amphiphile Cremesysteme - Beitrag zur Kenntnis der Struktur und Galenik. Dissertation, Erlangen-Nürnberg.

Mueller, B. W. [1986].

Suppositorien. 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Mueller-Goymann, C. und Fuehrer, C. [1982].

Liquid crystal mesophases in cholesterol-containing creams and their electron microscopic appearance. *Acta Pharmaceutica Technologica* 28, 243-251.

Mueller-Goymann, C. C. und Fuehrer, C. [1987].

Structural studies of cholesterol-containing creams. *Pharmazie* 42, 173-178.

Muenzel, K. und Berneis, K. H. [1969].

Viscosity and practical yield value $t(0)$ of washable oil/water ointments depending on the type of the complex emulsifier. *Scientia Pharmaceutica* 37, 55-79.

Munzel, K. [1953].

Systematic classification of ointments in accordance with galenic principles. *Pharmaceutica acta Helveticae* 28, 320-336.

Murakami, T., Yoshioka, M. *et al.* [1998].

Effect of ointment bases on topical and transdermal delivery of salicylic acid in rats: evaluation by skin microdialysis. *Journal of pharmacy and pharmacology* 50, 55-61.

Netzlaff, F., Lehr, C. M. *et al.* [2005].

The human epidermis models EpiSkin, SkinEthic and EpiDerm: an evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 60, 167-178.

Netzlaff, F., Schaus, S. *et al.* [2004].

Influence of experimental parameters on the liberation from semisolid preparation for dermal application. *International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Nürnberg.

Nielloud, F., Marti-Mestres, G. *et al.* [1996].

Emulsion formulations: study of the influence of parameters with experimental designs. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22, 159-166.

Niemi, L., Kahela, P. *et al.* [1989].

Effect of water content and type of emulsifier on the release of hydrocortisone from o/w creams. *Acta Pharmaceutica Nordica* 1, 23-30.

Niemi, L. und Laine, E. [1991].

Effect of water content on the microstructure of an o/w cream. *International Journal of Pharmaceutics* 68, 205-214.

Nuernberg, E. und Friess, W. [1994].

Ternary mixtures of collagen derived surfactant KLH 3000, lipids and water. *Pharmazie* 49, 257-261.

Oechsner, M. und Keipert, S. [1999].

Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone bipolymeric systems. Part 1. Rheological and mucoadhesive properties of formulations potentially useful for the treatment of dry-eye-syndrome. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47, 113-118.

Ondracek, J., Boller, F. H. *et al.* [1985].

Comparison among five methods for testing the physical stability of O/W emulsions. *Acta Pharmaceutica Technologica* 31, 42-48.

Patel, H. K., Rowe, R. C. *et al.* [1985].

A systematic microscopical examination of gels and emulsions containing cetrimide and cetostearyl alcohol. *International Journal of Pharmaceutics* 25, 13-25.

Pellett, M. A., Roberts, M. S. *et al.* [1997].

Supersaturated solutions evaluated with an in vitro stratum corneum tape stripping technique. *International Journal of Pharmaceutics* 151, 91-98.

Precht, D. und Greiff, R. [1978].

Crystal structure of fats. III. Crystal mixtures of triglycerides with special regard to the b-modification. Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte 30, 157-178.

Quack, J. M., Reng, A. K. *et al.* [1975].

Stabilitätsprüfung kosmetischer Emulsionen. Parfümerie und Kosmetik 56, 309-323.

Realdon, N., Perin, F. *et al.* [2002].

Influence of processing conditions in the manufacture of O/W creams: I. Effect on dispersion grade and rheological characteristics. Farmaco (Societa chimica italiana : 1989) 57, 341-347.

Reimann, H. [1993].

Emulsifying capacity of wool wax alcohol-containing ointments. Pharmazeutische Zeitung 138, 30-31.

Rillmann, T. [2000].

Untersuchungen an einfachen W/O-Modellsystemen. Dissertation, Braunschweig.

Rose, C. und Daniels, R. [2000 b].

Assessing the stability of O/W creams using oscillatory measurements I. Pharmazeutische Industrie 62, 726-729.

Rose, C. und Daniels, R. [2000 a].

Assessing the stability of O/W creams using oscillatory measurements II. Pharmazeutische Industrie 62, 811-815.

Rougier, A., Dupuis, D. *et al.* [1983].

In vivo correlation between stratum corneum reservoir function and percutaneous absorption. Journal of investigative dermatology 81, 275-278.

SASOL [2002 a].

Produktinformation SOFTISAN 378. Witten, Oleochemicals.

SASOL [2002 b].

Produktinformation MIGLYOL Neutralöle. Witten, Oleochemicals.

SASOL [2002 c].

Produktinformation IMWITOR 780 K. Witten, Oleochemicals.

SASOL [2002 d].

Produktinformation IMWITOR 600. Witten, Oleochemicals.

- Scheuerle, A., F. und Kruse Friedrich, E. [2004].
Treatment of "dry eyes". *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 27, 199-207.
- Schmidt, H. und Sucker, H. [1972].
Influence of chemical and physical data on the use properties of petrolatum. 4. Physical determinations. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 74, 416-420.
- Schubert, M. A., Harms, M. *et al.* [2006].
Structural investigations on lipid nanoparticles containing high amounts of lecithin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 27, 226-236.
- Shon, S.-G. und Lee, C.-H. [1996].
A study on flow properties of semisolid dosage forms. *Archives of Pharmacal Research* 19, 183-190.
- Spielmann, H., Gerner, I. *et al.* [1991].
Interlaboratory assessment of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany. *Toxicology in Vitro* 5, 539-542.
- Steiling, W., Bracher, M. *et al.* [1999].
The HET-CAM, a useful in vitro assay for assessing the eye irritation properties of cosmetic formulations and ingredients. *Toxicology in Vitro* 13, 375-384.
- Stozkowska, W. [2002].
Effect of various vehicles on diclofenac sodium and indomethacin pharmaceutical availability. *Acta poloniae pharmaceutica* 59, 253-258.
- Sulzberger, M. B. und Lazar, M. P. [1950].
A study of the allergenic constituents of lanolin (wool fat). *Journal of Investigative Dermatology* 15, 453-458.
- Sulzberger, M. B., Warshaw, T. *et al.* [1953].
Studies of skin-hypersensitivity to lanolin. *Journal of investigative dermatology* 20, 33-43.
- Taleb, A. und Eros, I. [1996].
Rheological studies of creams II. Effect of water content on rheological characteristics. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 66, 71-76.
- Talman, F. A. J. und Rowan, E. M. [1970].
Observations on the use of fatty alcohols and fatty acids to increase the consistency of oil-in-water emulsions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 22, 338-344.

Tamburic, S., Craig, D. Q. *et al.* [1996].

An investigation into the use of thermorheology and texture analysis in the evaluation of W/O creams stabilized with a silicone emulsifier. *Pharmaceutical development and technology* 1, 299-306.

Thoma, K., Precht, D. *et al.* [1982].

Pharmaceutical problems of suppositories, IV: Hardening of suppositories as a result of chemical changes of the hard fat base? *Archiv der Pharmazie* 315, 729-732.

Thoma, K. und Serno, P. [1983].

Thermoanalytical detection of the polymorphism of hard fat suppository bases. Part 8. Pharmaceutical problems in suppositories. *Pharmazeutische Industrie* 45, 990-994.

Thoma, K., Serno, P. *et al.* [1983].

Pharmaceutical problems with suppositories. 7. X-ray diffractometric determination of hard fat polymorphism. *Pharmazeutische Industrie* 45, 420-425.

Thurston, G. B. und Martin, A. [1978].

Rheology of pharmaceutical systems: oscillatory and steady shear of non-Newtonian viscoelastic liquids. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 67, 1499-1506.

Tsai, J., Chuang, S. *et al.* [1999].

Distribution of salicylic acid in human stratum corneum following topical application in vivo: a comparison of six different formulations. *International journal of pharmaceutics* 188, 145-153.

Voigt, R., Grohmann, A. *et al.* [1981].

Characterization of storage-induced release reductions in suppositories (author's transl). *Die Pharmazie* 36, 631-633.

Wagner, H., Kostka, K.-H. *et al.* [2004].

Effects of various vehicles on the penetration of flufenamic acid into human skin. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 58, 121-129.

Wagner, H., Kostka, K. H. *et al.* [2001].

Interrelation of permeation and penetration parameters obtained from in vitro experiments with human skin and skin equivalents. *Journal of Controlled Release* 75, 283-295.

Wagner, H., Kostka, K. H. *et al.* [2000].

Drug distribution in human skin using two different in vitro test systems: comparison with in vivo data. *Pharmaceutical Research* 17, 1475-1481.

Wiechers, J. W., Herder, R. E. *et al.* [1989].

Skin stripping as a potential method to determine in vivo cutaneous metabolism of topically applied drugs. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 40, 367-373.

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel auf Anregung und unter der Leitung von

Prof. Dr. Dr. h. c. B. W. Müller.

Für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie die Überlassung der interessanten Thematik möchte ich meinem Doktorvater sehr herzlich danken. Er gab mir die Freiheit, das Thema nach meinen eigenen Vorstellungen zu bearbeiten. Dank der hervorragenden Ausstattung des Institutes, die im Wesentlichen auf seinem persönlichen Einsatz beruht, konnte die Arbeit die vorliegende Form annehmen.

Den Firmen Gattefossé sowie Sasol Germany GmbH möchte ich für die großzügige Bemusterung danken. Herrn Dr. Brewer, Herrn Dr. Köhler, Herrn Dr. Stepan danke ich ganz besonders für die vielen wertvollen fachlichen Tipps im Bereich der „Halbfesten“.

Herrn Dr. Pfannenbecker von der Beiersdorf AG Hamburg danke ich recht herzlich für die praktische Durchführung des Hühnereitestes sowie die ausführliche Einführung in die Materie.

Ich danke Frau Prof. Dr. Müller-Goymann von der Universität Braunschweig für die Durchführung der transmissionselektronischen Untersuchungen meiner Rezepturen.

Mein besonderer Dank gilt dem gesamten Arbeitskreis für die gute und angenehme Zusammenarbeit sowie lustige Exkursionen, Weihnachtsfeiern, etc. Ich habe mich in Eurer Mitte stets sehr wohl gefühlt und werde sicher immer gerne an meine Promotionszeit zurückdenken. Ich wünsche Euch allen viel Glück und Erfolg für die Zukunft.

Mein Dank geht an Hardy, Holger, Regina und Uwe für das kritische Gegenlesen und für Vorschläge, die diese Arbeit verbessert haben.

Ferner danke ich Frau Schütt und meinem Vater für das Korrekturlesen englischsprachiger Manuskripte.

Herr PD Dr. Hartwig Steckel stand auch in stressigen Zeiten stets als hilfsbereiter und kompetenter Ansprechpartner in allen Fragen zur Verfügung, dafür mein Dank.

Ein Dankeschön geht an Rüdiger für sein Engagement bezüglich der zahlreichen Röntgenuntersuchungen sowie der gelungenen Zeichnungen für diese Arbeit. Natürlich geht mein Dank auch an Arne und Detlef für ihre stets kompetente Hilfe bei Computerproblemen.

Besonders danken möchte ich Heike, Malte und Peter für die angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie immer gute Laune im Praktikum.

Für die täglichen fröhlichen und ausgelassenen „Meetings“ wie auch abendliche Unternehmungen möchte ich Frank, Heike, Susanne und Thorsten herzlich danken.

Steve und Malte danke ich für ihre Freundschaft, auf die ich mich immer verlassen konnte, und die schöne Zeit, in der wir so viel gelacht haben. Ich hoffe sehr, wir werden uns nie aus den Augen verlieren!

Einen herzlichen Dank möchte ich überdies allen Freunden aussprechen, mit denen ich auch außerhalb des Institutes viele nette gemeinsame Stunden verbracht habe.

Dir, Uwe, danke ich von Herzen für die schöne gemeinsame Zeit und Dein Vertrauen in mich sowie dafür, dass Du immer an meiner Seite stehst.

Meinen Eltern danke ich für Ihre liebevolle Unterstützung. Ohne Euren Rückhalt wäre diese Arbeit wohl nicht möglich gewesen.

Persönliche Daten

Name	Ballmann
Vorname	Christina
Geburtstag	26. Dezember 1974
Geburtsort	Oldenburg (Oldb.)
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schul Ausbildung

1981-1985	Grundschule Wahnbek
1985-1987	Orientierungsstufe Rastede
1987-1994	Altes Gymnasium Oldenburg (Oldb.)
1994	Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung und Studium

1994-1997	Ausbildung zur Pharmazeutisch-technischen Assistentin an der Berufsschule „Die Schule“ (Oldb.)
März 1997	Abschlussprüfung zur Ausbildung zur Pharmazeutisch-Technischen Assistentin
1997-2001	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
August 1999	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Mai 2001	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Juni 2001-November 2001	Praktisches Jahr in der Fleethörn-Apotheke, Kiel
Dezember 2001-Mai 2002	Praktisches Jahr in der Krankenhausapotheke des Klinikums Oldenburg (Oldb.)
Juli 2002	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung, Approbation als Apothekerin

Berufliche Tätigkeit

Seit August 2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. B. W. Müller
------------------	---

Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß § 10 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Universität zur Begutachtung vorgelegt.

Kiel, den 20. März 2006

(Christina Ballmann)

