

# **Struktur- und Stabilitätsuntersuchungen an neuartigen topischen Grundlagen aus Naturstoffen**

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten  
der  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
zur  
Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von  
Doris Köpper  
aus Brebach-Fechingen

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissen-  
schaftlichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.04

Vorsitzender der  
Promotionskommission: Prof. Dr. L. Dahlenburg

Erstberichterstatte:r: Prof. Dr. G. Lee

Zweitberichterstatte:r: Prof. Dr. R. Neubert

Für Holger  
in Liebe und Dankbarkeit

*So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,  
man muss sie für fertig erklären,  
wenn man nach Zeit und Umständen  
das möglichste getan hat.*

Johann Wolfgang von Goethe

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2000 bis Mai 2004 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Geoffrey Lee, der diese Arbeit angeregt und verständnisvoll betreut hat. Er gab mir die Möglichkeit zur freien Entfaltung des von ihm gestellten Themas,
- Herrn Dr. Bruno Frank, der diese Arbeit in Kooperation mit den Kneipp-Werken in Würzburg ermöglichte und durch seine zahlreichen fachlichen Ratschläge eine sehr große Unterstützung war,
- Herrn Prof. Dr. Wolfgang Frieß für die fachliche Unterstützung in der Anfangsphase,
- Herrn Prof. Dr. Reinhard Neubert für die kurzfristige Übernahme des Zweitgutachtens.

Allen Mitarbeitern und Kollegen, die mich bei meiner Tätigkeit am Lehrstuhl konstruktiv unterstützt haben, danke ich für das freundliche Arbeitsklima, wodurch mir die Zeit am Lehrstuhl immer in guter Erinnerung bleiben wird. Des weiteren gilt mein Dank:

- Herrn Prof. emeritus Eberhard Nürnberg für fachliche Impulse,
- Herrn Dr. Gerhard Simon für die Betreuung des Computernetzwerkes und als Ansprechpartner bei Softwareproblemen und organisatorischen Angelegenheiten,
- Herrn Winfried Bauer für seine großartige Hilfe bei technischen Herausforderungen aller Art,
- Frau Christiane Blaha für die zuverlässige Materialbeschaffung,
- Frau Luise Schedl für phototechnische Arbeiten,
- Frau Petra Neubarth und Frau Waltraud Klenk für ihre Hilfe bei Büro- und Verwaltungsangelegenheiten,
- Frau Anna Blasiak für die Mithilfe bei den Versuchen zur Verdunstungskinetik,
- den Kollegen und Kolleginnen Dr. Marc Fitzner, Dr. Justine Krolitzek und Joanna Sawiec für zahlreiche fachliche und außerfachliche Gespräche,
- sowie Dr. Monika Schlapp, Dr. Christine Sonner, Katja Lahm, Ruzica Serafimoska, Christian Rochelle und Henning Wegner.

Darüber hinaus möchte ich mich für die Anleitung zum wissenschaftlichen Austausch bedanken bei den Mitarbeitern:

- der Kneipp-Werke in Ochsenfurt, insbesondere Herrn Sascha Landgraf für die Unterstützung bei der Herstellung der halbfesten Zubereitungen im Technikumsmaßstab und Herrn Dr. Sebastian Hose, Frau Petra Staub und Frau Margaretha Höppner für die Hilfestellung bei den analytischen Auswertungen der Hautpenetrationsversuche,
- des Lehrstuhls für Strömungsmechanik: Frau Regine Krüssmann und Herrn Dr. Hesham Asoud für die Mithilfe bei den rheologischen Oszillationsuntersuchungen,
- des Lehrstuhls für Glas und Keramik: den Herren Dr. Michael Scheffler und Andreas Thomsen für die Mithilfe bei weiteren Viskositätsmessungen,
- des Lehrstuhls für Prozessmaschinen und Anlagentechnik: den Herren Prof. Dr.-Ing. Eberhard Schlücker, Axel Fronek, Jan Leilich und Uwe Seiffert, mit denen das regelmäßige Joggen im Wald ein wunderbarer Ausgleich zu den Arbeiten in den Laboratorien war.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir den Weg bis zur Promotion geebnet haben, und bei meinen Freunden, die mich immer auf meinem Weg bestärkt haben und für mich da gewesen sind. Mein besonderer Dank gilt Herrn Holger Müller, der mir immer Rückhalt und Motivation gegeben hat und somit auf unschätzbare Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein Teil dieser Doktorarbeit wurde veröffentlicht in:

Koepper, D., Lee, G.: Differential Scanning Calorimetry (DSC) as a means to characterize the external phase in water-in-oil- (W/O) formulations, in: Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15–18 March 2004, 623-624

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>THEORETISCHER TEIL</b>	<b>4</b>
2.1	<u>Systematik der Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung</u>	4
2.1.1	Zusammensetzung	4
2.1.2	Einteilung nach dem Europäischen Arzneibuch	5
2.1.3	Einordnung unter dem Aspekt eines Mehrphasensystems	7
2.2	<u>Struktur der Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung</u>	9
2.2.1	Kolloidchemische Betrachtung von Einphasensystemen	9
2.2.2	Kolloidchemische Betrachtung von Mehrphasensystemen	10
2.2.3	Erläuterung von Cremesystemen anhand von Beispielen	12
2.3	<u>Therapeutische Funktion der Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung</u>	15
2.3.1	Bedeutung der Grundlage für die therapeutische Zielsetzung	15
2.3.2	Morphologie der menschlichen Haut mit den Barriereeigenschaften der Hornhaut	16
2.3.3	Aufnahme von Substanzen durch die Haut	19
2.3.4	Penetrationsfördernde Substanzen und Techniken	21

<b>3</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>23</b>
3.1	<u>Materialien</u>	23
3.1.1	Hauptbestandteile der halbfesten Grundlagen	23
3.1.2	Ätherische Öle als Wirkstoffe	26
3.1.3	Zusätze von fetten Ölen	27
3.1.4	Zusätze von öligen pflanzlichen Auszügen	27
3.1.5	Referenzen	28
3.2	<u>Methoden</u>	29
3.2.1	Herstellung der halbfesten Zubereitungen	29
3.2.1.1	<i>Herstellung nach verschiedenen Herstellungsmethoden</i>	29
3.2.1.2	<i>Herstellung nach verschiedenen Ansatzgrößen</i>	30
3.2.2	Aufklärung der inneren Struktur	32
3.2.2.1	<i>Bestimmungen des Emulsionstyps</i>	33
3.2.2.2	<i>Mikroskopische Betrachtung im polarisierten Licht</i>	33
3.2.2.3	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>	34
3.2.2.4	<i>Röntgendiffraktometrie</i>	34
3.2.3	Ermittlung des Fließverhaltens	35
3.2.3.1	<i>Penetrometer</i>	35
3.2.3.2	<i>Rotationsversuche</i>	35
3.2.3.3	<i>Oszillationsversuche</i>	35
3.2.4	Stabilitätsuntersuchungen	36
3.2.4.1	<i>Thermische Belastungstests</i>	36
3.2.4.2	<i>Kinetische Belastungstests</i>	36
3.2.5	Organoleptische Prüfungen	37
3.2.5.1	<i>Makroskopische Einzelprüfungen</i>	37
3.2.5.2	<i>Biosensorischer Anwendungstest</i>	38
3.2.6	In-vitro-Wirkstoff-Freigabe	40
3.2.6.1	<i>Verdunstungskinetik der flüchtigen Bestandteile</i>	40
3.2.6.2	<i>Penetrationsverhalten der in den Grundlagen enthaltenen ätherischen Öle durch Epidermis</i>	42



<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>46</b>
4.1	<u>Rezepturfindung</u>	46
4.1.1	Grundlegende Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen	46
4.1.2	Optimierung der Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen	48
	4.1.2.1 Ausgangsrezeptur	48
	4.1.2.2 Erkältungsbalsam und Rheumasalbe F	54
	4.1.2.3 Rheumasalbe A	55
	4.1.2.4 Einfluss der ätherischen Öle auf die Gesamtrezeptur	56
4.1.3	Zusatz von fetten Ölen in die optimierten halbfesten Zubereitungen	61
4.2	<u>Herstellung</u>	65
4.2.1	Herstellungsmethoden	65
	4.2.1.1 Gegenüberstellung der Methoden 1, 2 und 3	66
	4.2.1.2 Gegenüberstellung der Methoden 4, 5 und 6	68
4.2.2	Einfluss der Temperatur bei der Herstellung	68
4.2.3	Einfluss des Energieeintrags bei der Herstellung	72
4.2.4	Erhöhung der Ansatzgrößen bei der Herstellung	75
	4.2.4.1 Herstellung im 800 g-Maßstab	75
	4.2.4.2 Herstellung im 10.000 g-Maßstab	78
4.3	<u>Charakterisierung der inneren Struktur</u>	82
4.3.1	Analyse der Instabilität	83
4.3.2	Schmelz- und Erstarrungsverhalten von Teilmengen	88
4.3.3	Nachhärtung bei Herstellungsmethode 2	90
4.3.4	Fließverhalten	100
	4.3.4.1 Untersuchungen mit dem Rotationsviskosimeter	100
	4.3.4.2 Untersuchungen mit dem Schwingungviskosimeter	101

4.4	<u>Verdunstungskinetik der flüchtigen Bestandteile</u>	108
4.4.1	Gewichtsverlust in Abhängigkeit von der Zeit	108
4.4.2	Einfluss des Wassergehaltes auf die Abnahme des Gewichtes	110
4.5	<u>Penetration durch humane Epidermis</u>	111
4.5.1	Wahl des Akzeptormediums	112
4.5.2	Penetration der ätherischen Öle	113
4.5.3	Penetration der ätherischen Öle aus den halbfesten Zubereitungen	116
4.6	<u>Biosensorischer Anwendungstest</u>	119
4.6.1	Angaben zu den Testteilnehmern	119
4.6.2	Bewertung der halbfesten Zubereitungen nach verschiedenen Parametern	121
	4.6.2.1 <i>Aussehen und Geruch</i>	122
	4.6.2.2 <i>Rheologische Eigenschaften</i>	122
	4.6.2.3 <i>Effekte auf der Haut</i>	123
4.6.3	Zusammenfassende Beurteilung	124
4.6.4	Kaufbereitschaft der Teilnehmer	125
4.7	<u>Ausblick für die Entwicklung von weiteren Cremesystemen</u>	127
5	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>130</b>
6	<b>SUMMARY</b>	<b>133</b>
7	<b>ANHANG</b>	<b>134</b>
8	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>137</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AKS	Kneipp® Arnika Salbe S
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittelcodex
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EB	Ergänzungsbuch
Fa.	Firma
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gaschromatographie
Gl.	Gleichung
GMP	Good Manufacturing Practices
KI	Kristallinitätsindex
NRF	Neues Rezepturformularium
NT	Nachtrag
O/W	Öl-in-Wasser
ÖAB	Österreichisches Arzneibuch
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helveticae
RD	Röntgendiffraktometrie
RT	Raumtemperatur
rpm	Rounds per minute
Tab.	Tabelle
UpM	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia
vgl.	vergleiche
W/O	Wasser-in-Öl

# 1 Einleitung

Umweltbedingte Hauterkrankungen nehmen in dem Maße zu, wie sich die natürliche Umwelt des Menschen und auch sein Verhalten gegenüber dieser Umwelt verändert. Infolge einer rasanten industriellen und technologischen Entwicklung und einer damit oft verbundenen Umweltbelastung ist die Menschheit immer mehr potentiellen physikalischen und chemischen Noxen ausgesetzt. Hautschäden treten zusätzlich auf, wenn natürliche Hautschutzfaktoren und Anpassungsmechanismen überfordert werden, wie z. B. durch einen übermäßigen Gebrauch von Detergentien oder einer exzessiven Sonnenlichtexposition.

Mit einer hochspezialisierten immunologischen Ausrüstung der Haut kommt es immer häufiger zu Unverträglichkeitsreaktionen. Es gibt eine Reihe nicht-toxischer Substanzen, die fakultativ bei empfindlicher bzw. überempfindlicher Haut zu Schädigungen führen können. Diesen Überempfindlichkeitsreaktionen können entweder unspezifische, nicht-allergische Reaktionen von Abwehrsystemen oder spezifisch-allergische Reaktionen des Immunsystems zugrunde liegen (Abb. 1) [Rassner, 2002].

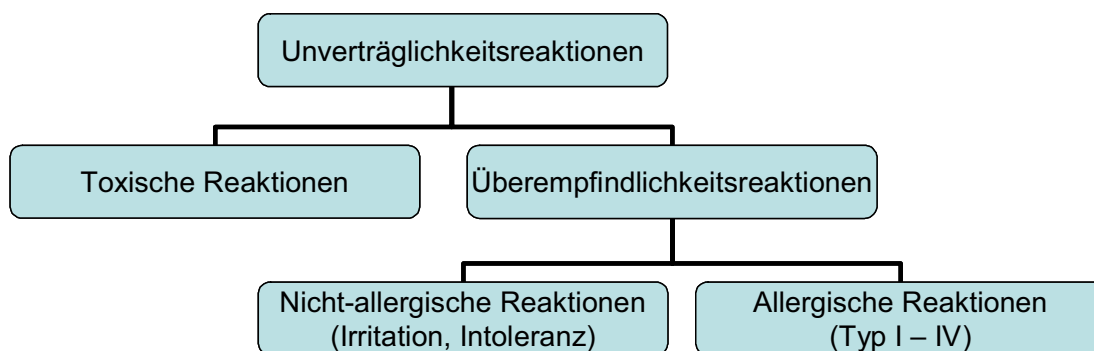


Abb. 1: Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen der menschlichen Haut [nach Rassner, 2002]

Es bestehen Hinweise, dass solche Überempfindlichkeitsreaktionen durch den Fremdstoffmetabolismus in der Haut entstehen können. Besteht ein Missverhältnis in der Aktivität der Cytochrom-P450-abhängigen Enzyme, die Fremdstoffe zu hochreaktiven Zwischenprodukten verstoffwechseln, und den Enzymen, die aus diesen Zwischenprodukten organische Säuren bilden, können die hochreaktiven Zwischenprodukte mit Makromolekülen der Zelle, wie z. B. Proteinen oder auch

Nukleinsäuren, direkt interagieren. Sie können somit Auslöser für eine Sensibilisierung sein oder ausschlaggebend für toxische Reaktionen oder eine Karzinogenese werden [Merk, Bickers, 1992].

Da eine Sensibilisierung ebenfalls durch Dermatika und Kosmetika hervorgerufen werden kann, sollen diese Zubereitungen gut verträgliche Grundlagen mit so wenig irritierenden Bestandteilen wie möglich enthalten [vgl. Korting, 1995]. Die Kosmetikverordnung, die dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandegesetz unterliegt, regelt in den Anlagen, welche Substanzen in kosmetischen Mitteln nicht und welche nur unter Einhaltung der angegebenen Einschränkungen verwendet werden dürfen [Kosmetikverordnung, 1998]. Wird ein Präparat als Arzneimittel in den Verkehr gebracht, muss im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Zubereitung nachgewiesen werden [Arzneimittelgesetz, 2002]. Eine Zulassung als Fertigarzneimittel setzt die klinische Prüfung des Präparates voraus, bei der der Wirksamkeitsnachweis zu führen und aufzuzeigen ist, dass Nutzen und Risiko in einem günstigen Verhältnis stehen.

Mit dem wachsenden Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung hat die Wertschätzung von Stoffen aus der Natur in den letzten Jahren fortdauernd zugenommen. Rohstoffe, wie pflanzliche Öle, Fette und Wachse, rufen durch eine umwelt- und ressourcenschonende Herstellung und optimale Abbaubarkeit eine hohe Akzeptanz beim Kunden hervor. In der pharmazeutischen bzw. kosmetischen Forschung und Industrie besteht deshalb ein großes Interesse an neuen natürlichen Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung.

Da Naturstoffe durch ihre Herkunft nicht einheitlich sind und Unterschiede in ihrer Zusammensetzung zeigen, spielt die Charakterisierung der chemischen Eigenschaften der Substanzen eine große Rolle. Im Sinne einer Qualitätssicherung müssen die Grundstoffe standardisiert werden, um den Nachweis erbringen zu können, dass ein definierter Herstellungsprozess bei Einsatz der festgelegten Ausgangsmaterialien und Maschinen zu einem Produkt führen wird, das gleichbleibend die erforderliche Qualität aufweist [EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, 1989; Schneppe, Müller, 1999]. Deshalb ist der Einsatz von natürlichen Rohstoffen eine Herausforderung in der Entwicklung von neuen halbfesten Zubereitungen.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von neuartigen topischen Grundlagen mit einer ausreichenden Stabilität, bei der die verwendeten Inhaltsstoffe natürlichen Ursprungs sind und nicht weiteren chemischen Aufarbeitungsprozessen unterworfen waren. In diesem Zusammenhang wird erforscht, inwieweit ätherische Öle, fette Öle und pflanzliche Auszüge in die halbfesten Grundlagen eingearbeitet werden können.

Im Mittelpunkt der Arbeit steht die Ermittlung der Struktur in Abhängigkeit von der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen. Technologische Aspekte der Herstellung, wie z. B. die Reihenfolge des Zusammenschmelzens der einzelnen Bestandteile, Art und Intensität des mechanischen Energieeintrags und die Umsetzbarkeit einer Ansatzvergrößerung, werden berücksichtigt. Das Freigabeverhalten der ätherischen Öle aus den entwickelten Systemen wird zum einen durch die Verdunstung der flüchtigen Bestandteile aus der Grundlage, und zum anderen durch die In-vitro-Penetration der ätherischen Öle durch exzidierte Humanhautmembranen beurteilt. Die fertigen Formulierungen werden abschließend in einer Studie anhand mehrerer biosensorischer Eigenschaften bewertet.

Mit dieser Arbeit wird belegt, in welchem wissenschaftlichen Rahmen die Herstellung einer stabilen Grundlage für halbfeste Zubereitungen auf reiner Naturbasis steht.

## 2 Theoretischer Teil

### ***2.1 Systematik der Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung***

#### **2.1.1 Zusammensetzung**

In der vorliegenden Arbeit stehen die Strukturen halbfester Formulierungen aus reinen Naturstoffen im Mittelpunkt. Dementsprechend folgt ein Überblick über die verschiedenen Arten von halbfesten topischen Grundlagen, die in der Pharmazie Anwendung finden. Halbfeste dermatologische Grundlagen können nach der Monographie ‚Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung‘ im Europäischen Arzneibuch einfach oder zusammengesetzt sein und aus natürlichen oder synthetischen Substanzen bestehen. Um die Formulierungen zu stabilisieren, vor mikrobieller und oxidativer Zersetzung zu schützen und die Penetration von Wirkstoffen durch die Haut zu erhöhen, dürfen die Zubereitungen darüber hinaus geeignete Hilfsstoffe enthalten. Der eingearbeitete Wirkstoff kann gelöst oder dispergiert in der halbfesten Grundlage vorliegen [Ph. Eur. 4.03].

Die Abgrenzung der natürlichen von den synthetischen Substanzen ist eine Herausforderung, da natürliche Substanzen nur schwer so eindeutig zu definieren sind, dass sie ohne Missverständnisse von den synthetischen Stoffen abgegrenzt werden können. Ein Expertengremium des Europäischen Rates hat im Jahr 2000 für die Anforderungen an Naturkosmetika eine Empfehlung formuliert, nach der Naturstoffe Substanzen pflanzlichen, tierischen oder mineralischen Ursprungs sowie deren Gemische und Reaktionsprodukte untereinander sind. Für die Gewinnung und Weiterverarbeitung werden nur physikalische Verfahren einschließlich der Extraktion mit Wasser, Ethanol, Glycerin oder Kohlensäure zugelassen. Darüber hinaus sind enzymatische und mikrobiologische Verfahren zulässig, wenn nur in der Natur vorkommende Enzyme oder Mikroorganismen, die nicht auf gentechnischem Wege hergestellt sind, verwendet werden. Der Expertenausschuss gibt ferner an, dass Emulgatoren verwendet werden können, die durch Hydrolyse, Veresterung oder Umesterung aus Naturstoffen gewonnen werden. Dazu gehören Fette, Öle, Wachse,

Lecithine, Lanolin, Mono-, Oligo- oder Polysaccharide, Proteine und Lipoproteine [[http://www.coe.int/T/E/Social\\_Cohesion/soc-sp/natcosE.pdf](http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/soc-sp/natcosE.pdf)].

Synthetische Stoffe entstehen dieser Definition zufolge, sobald weitere Aufarbeitungsprozesse oder chemische Verfahren angewandt werden. Naturvaselin ist ein Beispiel für eine synthetische Substanz, da die Gewinnung aus Rückständen der Erdöldestillation erfolgt und das Produkt zur Entfernung der Aromaten mit Schwefelsäure raffiniert wird.

### 2.1.2 Einteilung nach dem Europäischen Arzneibuch

Im Europäischen Arzneibuch werden die halbfesten Zubereitungen zur kutanen Anwendung in Untermonographien systematisch eingeteilt in Salben (hydrophob, Wasser aufnehmend und hydrophil), Cremes (lipophil und hydrophil), Gele (lipophil und hydrophil), Pasten, Umschlagpasten und wirkstoffhaltige Pflaster (Abb. 2) [Ph. Eur. 4.03].

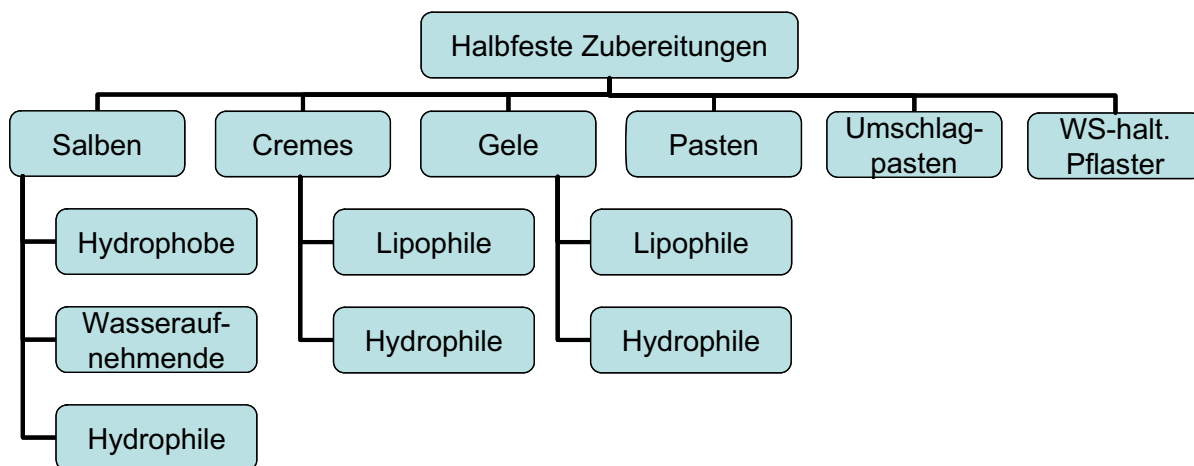


Abb. 2: Systematik der halbfesten Zubereitungen [nach Ph. Eur. 4.03]

Mit dem Ph. Eur. 3.00 wurde die Bezeichnung ‚Salben‘ als Titel der Europäischen Monographie und als Oberbegriff für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung aufgegeben [Allgemeine Hinweise des NRF, 18. Erg. 2001]. Nach der Definition des aktuellen Ph. Eur. 4.03 sind Salben ausschließlich Einphasensysteme, in deren Grundlage feste oder flüssige Substanzen dispergiert sein können. Typische Grundlagen für die Herstellung von hydrophoben Salben sind Kohlenwasserstoff-Grundlagen, wie z. B. dick- und dünnflüssiges Paraffin des



Ph. Eur. 4.05, die nur geringe Mengen Wasser aufnehmen können. Grundlagen der Wasser aufnehmenden Salben sind diejenigen der hydrophoben Salben. Durch den Zusatz von Emulgatoren können größere Mengen Wasser eingearbeitet und Emulsionen gebildet werden. Die besondere Hervorhebung der Wollwachsalkoholsalbe des DAB 1999 als Standardgrundlage für halbfeste Zubereitungen, wie zuvor im DAB 1996, ist nicht mehr zeitgemäß, da laut NRF, 18. Erg. 2001 Grundlagenbestandteile mit hohem Allergisierungspotential möglichst vermieden werden sollen. Unter hydrophilen Salben versteht das Arzneibuch mit Wasser mischbare Grundlagen, wie z. B. Mischungen von festen und flüssigen Macrogolen, die Wasser in geeigneten Mengen enthalten können. Zu beachten ist, dass die Hydrophile Salbe des DAB 1999 keine hydrophile Salbe nach Ph. Eur. 4.03, sondern eine Wasser aufnehmende Salbe ist.

Cremes sind Mehrphasensysteme, die aus einer lipophilen und einer wässrigen Phase bestehen. Die Ausbildung des Emulsionstyps Wasser-in-Öl bzw. Öl-in-Wasser wird durch die Auswahl des Emulgators mit geringer bzw. hoher Polarität festgelegt. Zu dieser Untergruppe gehören z. B. auch die amphiphilen Systeme, wie die Basiscreme des DAC 2003 und die Quasiemulsionen, wie die Kühlsalbe des DAB 1999.

Gele bestehen aus gelierten Flüssigkeiten, die mit Hilfe von geeigneten Quellmitteln hergestellt werden. In Abhängigkeit von der verwendeten Flüssigkeit entstehen Oleogele oder Hydrogele. Das Isogel Weißes Vaseline des DAB 1999 liegt als Oleogel mit netzartigem, immobilen Gerüst und quellbarer mobiler Phase vor. Emulsionsgele, wie z. B. das Voltaren<sup>®</sup>- Emulgel<sup>®</sup>, die eine Mittelstellung zwischen Hydrogelen und O/W-Cremes einnehmen, können nach dieser systematischen Einordnung zu zwei Kategorien gehören [Kommentar zum Ph. Eur., NT 2001].

Pasten enthalten große Anteile von fein dispergierten Pulvern und haben vorzugsweise lipophile Grundlagen mit einem geringen Wasseranteil. Aus diesem Grund sind Umschlagpasten einzeln in einer weiteren Untermonographie aufgeführt, weil sie aus einer hydrophilen, Hitze speichernden Grundlage bestehen, in der feste oder flüssige Wirkstoffe dispergiert sind. Da Umschlagpasten in der pharmazeutischen Literatur und therapeutischen Praxis eine untergeordnete Rolle

spielen, stellt sich die Frage nach der besonderen Aufführung als spezielle Darreichungsform im Europäischen Arzneibuch [Kommentar zum Ph. Eur., NT 2001]. Seit 2002 werden auch wirkstoffhaltige Pflaster zu den ‚Halbfesten Zubereitungen zur kutanen Anwendung‘ gezählt. Die flexiblen Zubereitungen bestehen aus einer klebstoffhaltigen Grundlage, die geeignet ist, den Wirkstoff in engem Kontakt zur Haut zu halten, so dass dieser langsam absorbiert werden kann. Sie können darüber hinaus auch schützende oder keratolytische Wirkung haben.

Bei dieser Einteilung des Europäischen Arzneibuchs fällt es jedoch beim Blick in die Rote Liste [2000 bis 2004] schwer, die zahlreichen halbfesten Zubereitungsformen der Industrie, wie z. B. Balsame, Einreibemittel, Fettsalben, Gelees, Linimente, Lotionen, Milch, Öle, Schüttelmixturen, Softpasten, Sole, usw., einzuordnen. Das breite Spektrum an Namen steht für den Versuch der Arzneimittelhersteller, ihre Präparate möglichst genau mit unkonventionellen Namen hinsichtlich der Darreichungsform zu kennzeichnen. Bei verbindlicher Definition führt dies aber zu unterschiedlichen Bezeichnungen gleicher Darreichungsformen und damit zu einer Verminderung der gewünschten Transparenz und Information [Brandau, 1980].

### **2.1.3 Einordnung unter dem Aspekt eines Mehrphasensystems**

Eine nicht offizielle Systematik nach Brandau ist die Einordnung der Dermatika nach den Gesichtspunkten der

- Transparenz und
- Streichfähigkeit bei Raumtemperatur

in die Subkategorien Salben, Cremes, Gele und Lotionen (Abb. 3). Bei dieser Einteilung werden durch die Berücksichtigung der Ausbildung von kristallinen Bereichen in einer amorphen Umgebung alle Zubereitungen als Mehrphasensysteme angesehen, auch wasserfreie Systeme [Brandau, 1977].

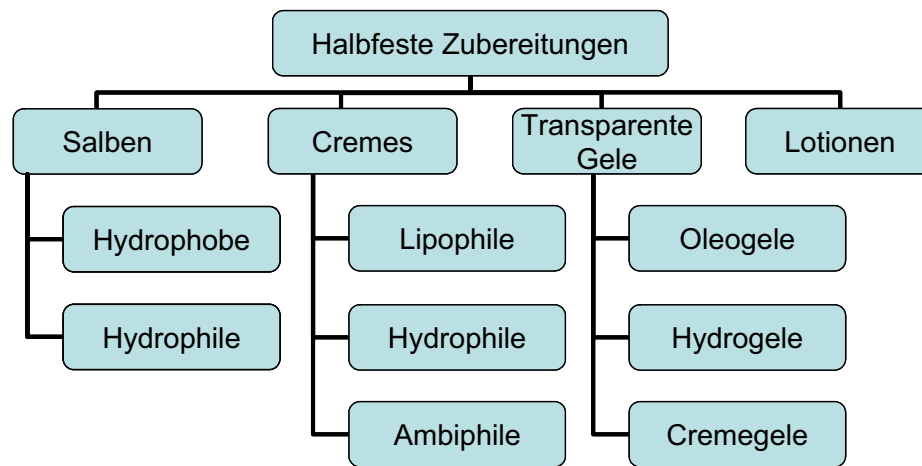


Abb. 3: Systematik der halbfesten Zubereitungen [nach Brandau, 1977]

Salben werden nach dieser Systematik als streichfähige, nichttransparente Zubereitungen definiert, die praktisch wasserfrei sind. Hydrophobe Salben bestehen aus fettartigen Grundstoffen, in die sich praktisch kein Wasser einarbeiten lässt (z. B. Weißes Vaseline des DAB 1999). Hydrophile Salben, die neben fettartigen oder fettähnlichen Grundstoffen gegebenenfalls Emulgatoren enthalten, sind wasserlöslich oder können Wasser aufnehmen (z. B. Wollwachsalkoholsalbe des DAB 1999). In diese Untergruppe soll nach Brandau auch die Macrogolsalbe des DAC 2001 gehören.

Wasserhaltige Systeme wie die Cremes bestehen aus mindestens drei Phasen, der wässrigen Lösung, der Ölphase und durch den Emulgator einer Phase mit flüssigkristalliner Struktur. Cremes sind streichfähige, nichttransparente Zubereitungen, die aus fetten oder fettartigen Grundstoffen und Wasser bestehen und in der Regel Emulgatoren enthalten. Sie werden unterteilt in lipophile Cremes (z. B. Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe des DAB 1999), hydrophile Cremes (z. B. Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB 1999) und ambiphile Cremes (z. B. Basiscreme DAC des 2003) mit lipophilen und hydrophilen Eigenschaften.

Transparente Gele sind streichfähige, durchscheinende Zubereitungen und untergliedern sich in wasserfreie Oleogele, wasserreiche Hydrogele und Cremegele. Bei den Cremegelelen sind fette oder fettartige Grundstoffe und Emulgatoren in ein wasserhaltiges Gel eingearbeitet und bilden z. B. die Mikroemulsionen.

Lotionen sind frei fließende Mehrphasensysteme, die Suspensionen von Feststoffen in hydrophilen Lösungsmitteln oder Emulsionen, vorzugsweise des Typs O/W, darstellen (z. B. Lotio Zinci des DAC 1999). Emulsionen grenzen sich durch eine eindeutige Tröpfchenverteilung und ihre Dünnpflüssigkeit von den Cremes ab.

## **2.2 Struktur der Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung**

Am Aufbau topischer, d. h. auf der Haut anzuwendender, halbfester Zubereitungen sind häufig flüssigkristalline Strukturen beteiligt, die den Formulierungen charakteristische Eigenschaften verleihen. Mit Dreikomponenten-Phasendiagrammen können die charakteristischen Phasenverteilungen in Abhängigkeit von der prozentualen Zusammensetzung der Komponenten Öl, Wasser und Emulgator aufgezeigt werden. Die Eckpunkte eines solchen Dreieckdiagramms stellen die reinen Komponenten und alle Punkte innerhalb des Dreiecks die Mischungen im jeweiligen Verhältnis der drei Komponenten dar. Am Beispiel von Mischungen aus Wasser (W), flüssigem Paraffin (P) und dem Emulgator Decaethylenglykololeylether (Em) werden im Folgenden sowohl die kolloiden Einphasengebiete als auch Mehrphasengebiete in einem Dreikomponentendiagramm verdeutlicht [Junginger, 1980].

### **2.2.1 Kolloidchemische Betrachtung von Einphasensystemen**

Die charakteristischen lyotropen Assoziationskolloide zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich in Mischungen in Abhängigkeit von der Konzentration der amphiphilen Substanzen bilden (Abb. 4). Während in der mizellaren Lösung ( $L_1$ ) noch ungeordnete thermische Bewegungen der kugelförmigen Assoziate vorherrschen, sind die Tensidmoleküle beim hexagonal flüssigkristallinen Zustand ( $M_1$ ) in Form von Zylindern in dichtester Packung assoziiert. Bei weiterer Steigerung der Tensidkonzentration entsteht der flüssigkristalline Lamellarzustand (N), indem die Moleküle ein Schichtgitter aufbauen mit alternierenden polaren und unpolaren Schichten. Mit der hexagonalen Anordnung zu Röhren bzw. der lamellaren Anordnung zu blättchenartigen Ebenen ist ein periodischer und anisotroper, d. h.

richtungsabhängiger, Aufbau der Materie gegeben. Diese Strukturen zeigen im Polarisationsmikroskop eine unterschiedliche Lichtbrechung und im Röntgenengwinkbereich ein charakteristisches Beugungsspektrum.

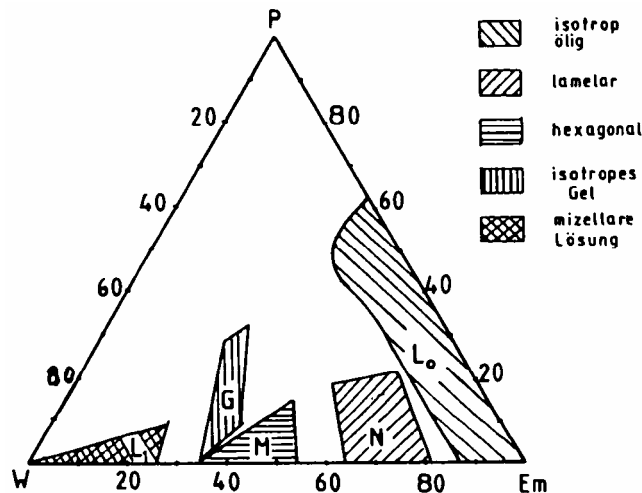


Abb. 4: Einphasengebiete der Emulsionen im Dreikomponentendiagramm [nach Junginger, 1980]

Je niedriger die Polarität des Emulgators ist, desto eher können sich die polaren Kopfgruppen eines Emulgators in einer kugelförmigen Mizelle auch nach außen orientieren. In diesem Fall entsteht eine isotrop ölige Phase mit umgekehrten Mizellen ( $L_0$ ) und inversen Assoziationszuständen. Haben die Tensidmoleküle stark polare Kopfgruppen, kann die Ausbildung zu länglichen Assoziaten unterbleiben und ein kubisch flüssigkristalliner Zustand (G) entstehen. Diese Mikroemulsionsgele sind aufgrund ihres dreidimensionalen regelmäßigen Aufbaus optisch transparent und können mechanisch-akustische Resonanzerscheinungen auslösen. Ethoxylierte Fettalkohole sind in besonderem Maße geeignet, solche hydratisierten Mizellen zu bilden, die dicht gepackt eine regelmäßige Struktur aufbauen [Pohler, 1983].

### 2.2.2 Kolloidchemische Betrachtung von Mehrphasensystemen

Die ‚International Union for pure and applied chemistry‘ (IUPAC) definiert Emulsionen nicht nur als ein aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten bestehendes disperses System, sondern auch als ein disperses System, an dem flüssigkristalline Phasen beteiligt sind. Danach sind in einer Emulsion Flüssigkeitstropfen bzw. flüssige

Kristalle in einer Flüssigkeit dispergiert. Die Emulsionen können im kolloidchemischen Bereich demnach zwei- oder dreiphasig sein. Im Phasendreiecksdiagramm sind Emulsionen und Cremes als Mehrphasensysteme in den angrenzenden Gebieten der Einphasenbereiche angeordnet (Abb. 5).

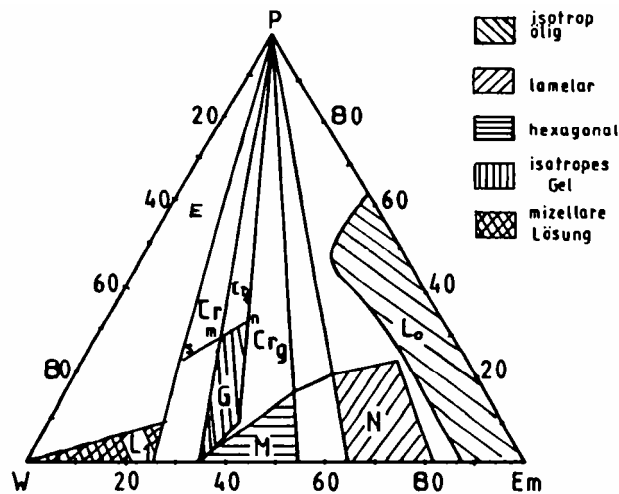


Abb. 5: Ein-, Zwei- und Dreiphasengebiete der Emulsionen im Dreikomponentendiagramm [nach Feger, 1977]

Im Bereich zwischen der  $L_1$ -Phase und dem reinen Öl befindet sich das Zweiphasengebiet einer Emulsion (E). Da der hydrophile Anteil (Decaethylenglykol) in dem amphiphilen Molekül größer ist als der lipophile (Oleylalkohol), werden nach der Bancroft-Regel Öl-in-Wasser (O/W)-Emulsionen entstehen, deren äußere Phase eine wässrige mizellare Lösung und innere Phase ein mit Tensid gesättigtes Öl ist. Die Emulgatorkonzentration reicht für eine monomolekulare Filmbildung aus. Wird der Emulgatoranteil erhöht, können stabilere Emulsionen entstehen, indem ein Dreiphasensystem mit einer mizellaren Lösung, einer Ölphase und einer lamellaren Phase vorliegt [vgl. auch Friberg, Mandell, 1970; Friberg, Rydhag, 1971]. Die lamellare Schicht kann durch ihre hohe Viskosität eine Koaleszenz und ein Aufrahmen der Öltröpfchen erheblich vermindern und damit die Emulsion in hohem Maße stabilisieren (Abb. 6).

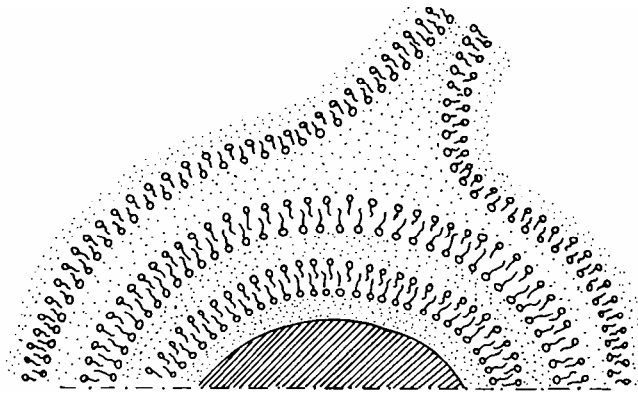


Abb. 6: Strukturmodell einer viskosen lamellaren Phase [nach Friberg, 1976]

In Abhängigkeit von den Mischungsverhältnissen, dem Emulgatortyp und der lipophilen Komponente kann die dritte, flüssigkristalline Phase auch eine viskose isotrope oder eine Hexagonalphase sein. Bei Lecithinemulsionen konnten Hexagonalphasen als Barriere zwischen der Öl- und Wasserphase nachgewiesen werden [Kleinsorgen, 1979]. Unter der Verwendung von Phospholipiden können Liposomen entstehen, die konzentrische, vielschichtige Vesikeln sind und je nach Phasen-Volumen-Verhältnis Cremes mit W/O- oder O/W-Charakter bilden.

Der Übergang zu dem Dreiphasengebiet der Creme (Cr) ist dadurch gekennzeichnet, dass als dritte Phase die Gelphase (G) in diesem System auftritt und dadurch die Viskosität des Systems sprunghaft zunimmt. Sie ist die gerüstbildende Komponente und baut ein dreidimensionales flüssigkristallines Netzwerk aus. Die äußere kohärente Phase (wässrige mizellare Lösung) und die innere Phase (flüssiges Paraffin) sind in diesem flüssigkristallinen Gelgerüst mechanisch immobilisiert. Mit steigendem Emulgatoranteil entstehen weiße, feste Cremes ( $Cr_f$ ), die schwer verteilbar sind und mit einer weiteren Zugabe von Emulgator gelartige, zähe Cremes ( $Cr_g$ ), die teilweise transparent sind.

### 2.2.3 Erläuterung von Cremesystemen anhand von Beispielen

Während bei den Emulsionen höchstens eine der beteiligten Phasen als Dispersionsmittel kohärent ist, werden bei den Cremes, die neben flüssigen Bestandteilen auch Feststoffe enthalten, mehrere kohärente Gerüststrukturen gebildet. Es existieren bei den Cremes keine echten Grenzflächen mit frei

beweglichen Emulgatormolekülen, sondern kristalline Lipidgerüste, die lipophile und hydrophile Bereiche voneinander trennen.

Die Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe des DAB 1999 ist eine lipophile Creme, die aus gleichen Anteilen Wollwachsalkoholsalbe des DAB 1999 und Wasser besteht. Cetyl- und Stearylalkohol (Lanette O<sup>®</sup>) bauen ein kohärentes, konsistenzgebendes Netzwerk auf, in dessen Zwischenräumen sich die Paraffinkohlenwasserstoffe des Vaselins einlagern und eigene kristalline Bereiche mit schichtartigem Bau ausbilden. Um die Emulgatorwirkung zu verstärken, werden zusätzlich Wollwachsalkohole verwendet. Zwischen den einander gegenüberstehenden Kopfgruppen der Fettalkohole kann das Wasser aufgenommen werden.

Die Wasserhaltige Hydrophile Salbe des DAB 1999 ist ein Beispiel für eine hydrophile Creme. Sie besteht zu 70 % aus Wasser und zu 30 % aus der Hydrophilen Salbe des DAB 1999, die sich aus annähernd gleichen Teilen Vaseline, dickflüssigem Paraffin und Emulgierendem Cetystearylalkohol (Lanette N<sup>®</sup>) zusammensetzt. Das enorme Wasserbindungsvermögen der Hydrophilen Salbe ist auf die erhöhte Polarität des Schichtgitters durch Einlagerung der Fettalkoholsulfate in das Mischkristallinat aus Cetyl- und Stearylalkohol zurückzuführen (Abb. 7) [Junginger, Führer, Ziegenmeyer, Friberg, 1979].



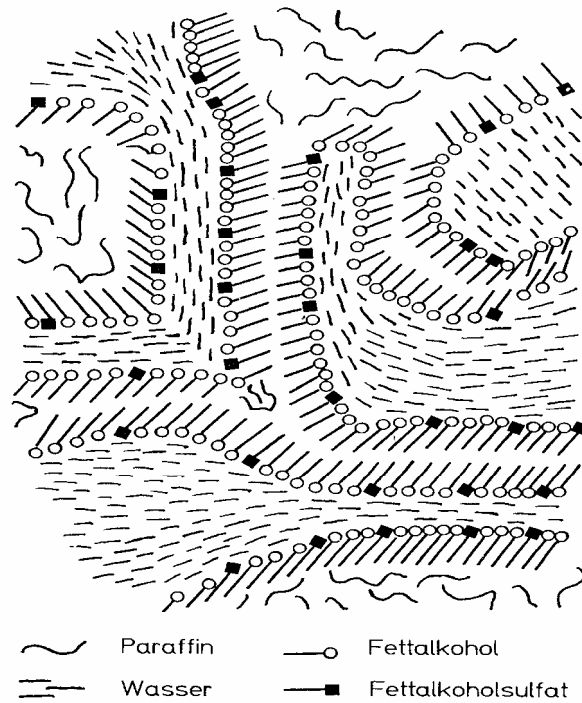


Abb. 7: Schematischer Aufbau der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe des DAB 1999  
[nach Bauer, Frömming, Führer, 2002]

Es existieren Übergangsformen von halbfesten, topischen Formulierungen, die besondere Eigenschaften haben. Ambiphile Cremes zeichnen sich z. B. dadurch aus, dass die Fett- und Wasserphase bikohärent nebeneinander vorliegen und keine der beiden Phasen von der anderen eingeschlossen wird. So ist die Basiscreme des DAC 2003 mit Wasser und Öl mischbar.

Bei der Mikroemulsion wird das disperse System aus Wasser und Öl durch ein Tensid in Kombination mit einem mittelkettigen Öl als Cotensid stabilisiert [Pohler, 1983]. Da der Dispersitätsgrad im Nanometerbereich und eine äußerst geringe Grenzflächenspannung vorliegen, haben Mikroemulsionen eine Mittelstellung zwischen den Emulsionen und den kolloidalen Lösungen. Sie bilden sich spontan ohne Energieaufwand und zeichnen sich ebenfalls durch die Fähigkeit aus, sowohl stark hydrophile als auch lipophile Substanzen aufzunehmen.

## 2.3 Therapeutische Funktion der Grundlagen für halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung

### 2.3.1 Bedeutung der Grundlage für die therapeutische Zielsetzung

Das biopharmazeutische Verhalten von topischen halbfesten, wirkstoffhaltigen Darreichungsformen wird durch das Zusammenspiel der Eigenschaften der Haut, des Wirkstoffs und der Grundlage bestimmt (Abb.8) [Bauer, Frömmling, Führer, 2002].

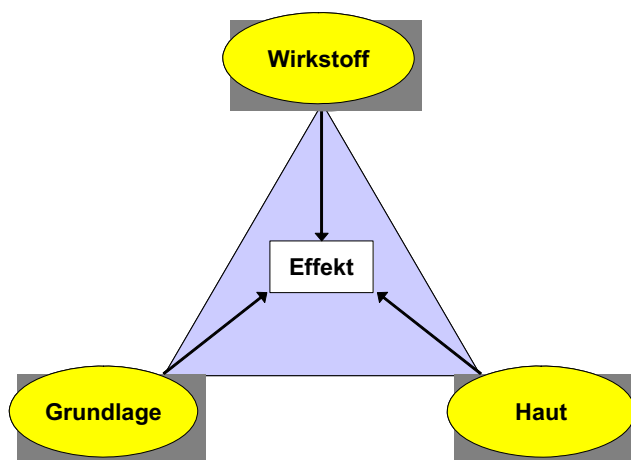


Abb. 8: Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff, Grundlage und Haut [nach Bauer, Frömmling, Führer, 1997]

Der Hauttyp (Seborrhoiker oder Sebestatiker), die Beschaffenheit des Hautareals (verletzt oder gesund) oder das Stadium der Krankheit (akut oder chronisch) verlangen unterschiedliche Behandlungen (Tab.1) [Niedner, Ziegenmeyer, 1992]. Im akuten Stadium wird eine kühlende, trocknende und entzündungswidrige Wirkung angestrebt. Im chronischen Stadium ist ein aktivierender Einfluss durch Mazeration und Wärmestau indiziert. Da bei der topischen Anwendung Applikationsort und Wirkungsort nahe beieinander liegen, können sowohl der Wirkstoff als auch die halbfeste Grundlage einen therapeutischen Effekt hervorrufen und damit über den Erfolg oder Nichterfolg einer Therapie mit halbfesten Zubereitungen entscheiden. Für die Wirkung von Grundlagen gilt die Faustregel: Je akuter die Erkrankung, desto größer die Bedeutung der Grundlage und umso geringer die des Arzneistoffes [Thoma, 1983].

Art der Grundlage	Eigenschaften der Grundlage		Wirkung der Grundlage auf der Haut						Zustand der Dermatose	
	Wassergehalt	Fettgehalt	Tiefenwirkung	freigabe	Wirkstoff-sudativ	Antex-nend	Austrock-nend	Kühlend		Quellend
Feuchter Umschlag Flüssigkeit Schüttelmixtur O/W-Emulsion W/O-Emulsion Paste Fettsalbe Lipogel										Akut nässend Akut Subakut Subchronisch Chronisch hyperkeratolytisch

Tab.1: Anwendung und Wirkung dermatologischer Grundlagen [nach Niedner, 1992]

Bei der Entwicklung einer Rezeptur gibt die therapeutische Zielsetzung vor, ob der Arzneistoff auf der Hautoberfläche verbleiben soll, in tiefer gelegenen Gewebe eine lokale Wirkung entfalten soll oder größere Anteile resorbiert werden sollen, damit eine systemische Wirkung hervorgerufen wird. Deck- und Schutzsalben sollen die gesunde Haut vor schädigenden Einwirkungen schützen. Wundsalben finden zur Behandlung der akut oder chronisch erkrankten Haut Anwendung. Eine Arzneistoffresorption wird bei Resorptionssalben, wie Rheuma- und Erkältungssalben, angestrebt [Voigt, 2000]. Die Grundprinzipien für die Entwicklung und Optimierung von halbfesten Zubereitungen für eine lokale Wirkung sind äußerst schwierig zu formulieren, da in den meisten Fällen noch nicht einmal eine Arzneistoffkonzentration für eine therapeutische Wirksamkeit in der Haut bekannt ist [Shah, Behl, Flynn, Higuchi, Schaefer, 1992].

### 2.3.2 Morphologie der menschlichen Haut mit den Barriereeigenschaften der Hornhaut

Die menschliche Haut besteht aus drei Schichten, der Epidermis (Oberhaut), dem Corium (Lederhaut) und der Subkutis (Unterhaut) (Abb. 9). Während die Subkutis als fettreiches Bindegewebe die Verschiebbarkeit der Haut und die Fettspeicherung ermöglicht, ist das reichlich von Blutgefäßen, Lymph- und Nervenbahnen durchzogene Corium ein Stütz- und Bindegewebe, das der Haut ihre Reißfestigkeit

und Verformbarkeit verleiht. Diese Schicht besteht aus einem dichten Geflecht von Kollagen- und Elastinfasern, die in eine Matrix aus Mucopolysacchariden integriert sind. Weiterhin befinden sich im Bereich der Lederhaut epitheliale Hautanhangsgebilde, wie z. B. die Schweiß- und Talgdrüsen und die Haarfollikel, die in die Subkutis münden. Die Epidermis stellt durch ihren zellreichen Aufbau mit einem mehrschichtig verhornten Plattenepithel den eigentlichen Schutz des Körpers vor dem Eindringen von Fremdstoffen und dem unkontrollierten Verlust von körpereigenen Stoffen dar [Faller, 1995; Lippold, 1984].

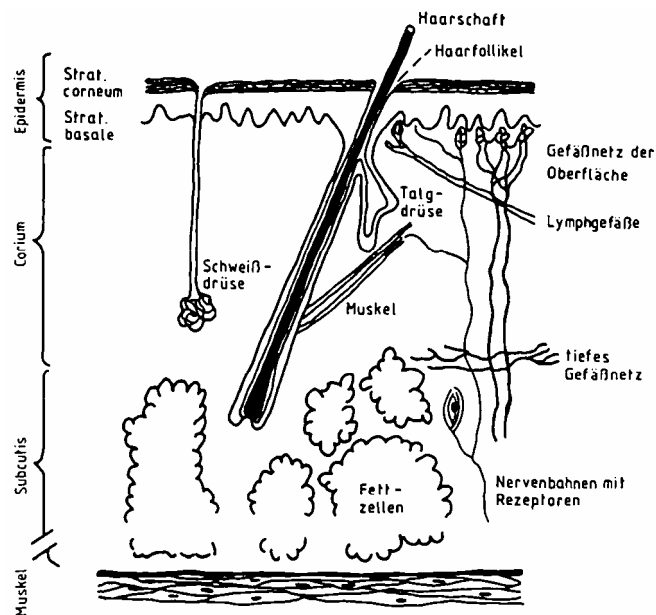


Abb. 9: Aufbau der humanen Haut [nach Lippold, 1984]

Die Epidermis setzt sich aus charakteristischen Schichten zusammen (Abb. 10). Der Kontakt der Basalschicht (Stratum basale) über die Basalmembran zur durchbluteten Lederhaut ermöglicht eine rasche Abfolge von Zellteilungen, wobei die entstandenen Tochterzellen durch den fortlaufenden Prozess in Richtung Körperoberfläche transportiert werden. In der Stachelzellschicht (Stratum spinosum) findet eine zunehmende Deformation mit einer Abflachung der Zellen statt. Zusätzlich entwickeln die Zellen die Fähigkeit, Keratin zu bilden. Die Zellen sterben im Bereich der Körnerschicht (Stratum granulosum) ab und verhornen durch die Einlagerung des Keratins. Nach dem Absterben der Zellkerne treten die freigesetzten Lipide in die Zwischenräume der Zellen und können in der Glanzschicht (Stratum lucidum) eine hohe Lichtdurchlässigkeit hervorrufen. Die äußerste Schicht ist die Hornschicht (Stratum corneum), die mit regionalen Unterschieden 6 bis 15  $\mu\text{m}$  dick ist

[Loth, 1986]. Sie besteht aus etwa 20 übereinander gelagerten Schichten abgestorbener Zellen, die in einer lipidhaltigen Matrix eingebettet sind. Die toten Zellen werden durch Abschilferung und Abschuppung an der Oberfläche abgestoßen. Das gesamte Stratum corneum wird innerhalb weniger Wochen erneuert [Halprin, 1972]

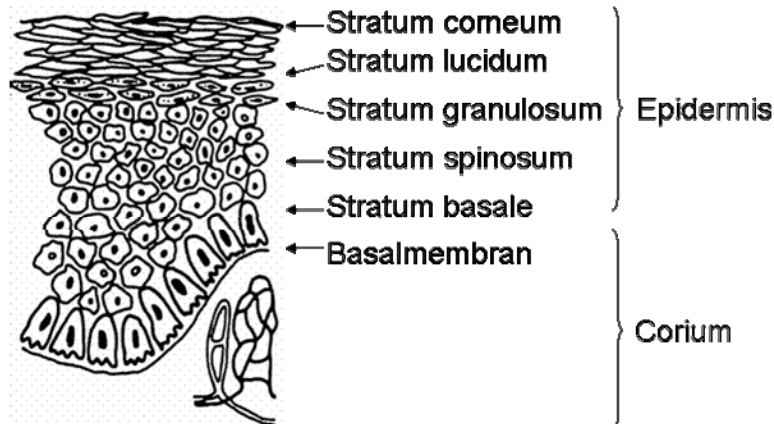


Abb. 10: Aufbau der Epidermis [nach Lippold, 1984]

Nach dem ‚Brick and mortar model‘ wird die Struktur der Hornhaut mit dem Aufbau einer Ziegelwand verglichen, wobei die Ziegel den Korneozyten und der Mörtel den lipidreichen Doppelschichten entsprechen [Tojo, 1987]. Die Korneozyten der Hornhaut weisen eine hexagonale Form auf [Mackenzie, 1973] und bestehen aus Keratinfilamenten, die dicht gepackt in einer amorphen Proteinmatrix eingebettet sind [Filshie, Rogers, 1961].

Der hohe Lipidgehalt der Interzellularräume im Stratum corneum kommt durch die Bildung der ‚Odland bodies‘ in der Stachelzellschicht zustande [Odland, 1960]. Die lipidreichen Vesikel bewegen sich durch die Körnerschicht und geben ihren Inhalt an die Zellzwischenräume ab, indem sie mit den Plasmamembranen der Korneozyten fusionieren [Elias, 1983]. Am Aufbau der Doppelschichten mit lamellar geschichteten Lipiden sind vor allem Cholesterol, Fettsäuren und verschiedene Ceramide beteiligt [Fartasch, 1996]. Ceramide gehören zu den Spingolipiden, die an der Aminogruppe ihres Grundkörpers Spingosin unterschiedlich lange Fettsäurereste tragen (Abb. 11). Sie zeichnen sich durch äußerst kleine polare Kopfgruppen aus und lassen dadurch nur eine geringe Hydratation der Haut zu.

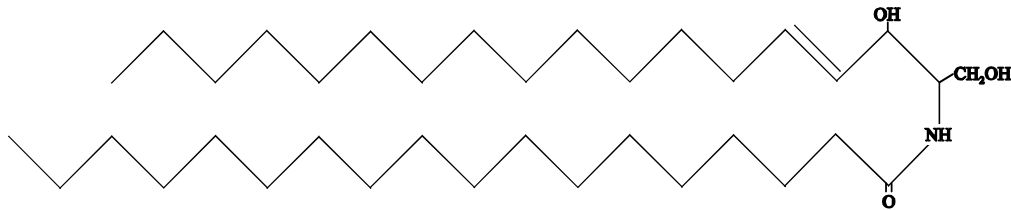


Abb. 11: Chemische Struktur der Ceramide

### 2.3.3 Aufnahme von Substanzen durch die Haut

Dem histologischen Aufbau der Haut entsprechend haben die Substanzen die Möglichkeit, die Hornschicht interzellulär, transzellulär oder durch Anhangsgebilde der Haut wie Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen zu durchdringen (Abb. 12) [Katz, Poulson, 1971; Scheuplein, 1967]. Da der Porenanteil an der Hautoberfläche jedoch unter einem Prozent liegt, spielt der transfollikuläre und transglanduläre Transport eine untergeordnete Rolle [Scheuplein, 1978].

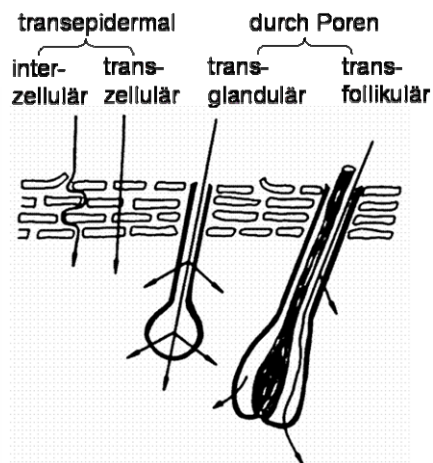


Abb. 12: Penetrationswege einer Substanz durch die Haut [nach Lippold, 1984]

Bei der Aufnahme von Wirkstoffen durch die Haut ist das Stratum corneum die Hauptbarriere und stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar [Scheuplein, Blank, 1971]. Arzneistoffe können die Hornhaut durch passive Diffusion der gelösten Moleküle entlang eines Konzentrationsgefälles überwinden [Barry, 1983]. Der Stoffdurchgang folgt dem Ersten Fickschen Diffusionsgesetz (Gl. 1) unter der Annahme, dass sich ein Fließgleichgewicht einstellt und die Barriere des Stratum corneums vereinfacht als isotrope lipophile Verteilungsmembran vorliegt [Göpferich,

Endlich, Lee, 1991]. Der Massenstrom bzw. Flux  $J$  [ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ ] ist die Masse  $M$  [ $\mu\text{g}$ ], die eine Flächeneinheit  $A$  [ $\text{cm}^2$ ] pro Zeiteinheit [ $\text{s}$ ] durchwandert und direkt proportional zu dem Konzentrationsgefälle  $dC$  [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ] entlang der Diffusionsstrecke  $x$  [ $\text{m}$ ] [Stricker, 1987]. Der Diffusionskoeffizient  $D$  [ $\text{m}^2/\text{s}$ ] ist eine stoffspezifische Konstante und in vielen Fällen kleiner als  $10^{-9}$  [ $\text{m}^2/\text{s}$ ] [Scheuplein, 1967; Katz, Poulsen, 1971].

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} = -D \cdot \frac{dC}{dx} \quad (\text{Gl. 1})$$

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen, die durch die Haut aufgenommen werden sollen, haben einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Penetration. Die Moleküle benötigen sowohl eine Lipophilie als auch geringe Hydrophilie, um die abwechselnd lipophilen und hydrophilen Bereiche des Stratum corneums passieren zu können [Beckett, Gorrod, Tayler, 1972]. Hat der Arzneistoff in der halbfesten Zubereitung eine hohe Affinität zur Hornhaut und damit einen hohen Verteilungskoeffizient zwischen der Hornhaut und der Grundlage der halbfesten Zubereitung, ist der Substanzdurchtritt begünstigt [Poulsen, 1972].

Bei Suspensionssalben setzt die kutane Arzneistoffaufnahme aus streichfähigen Zubereitungen die Freisetzung des Arzneistoffes mit Diffusion des gelösten Arzneistoffes an die Grenzfläche voraus. Die pro Zeiteinheit aus der Grundlage durch die Hornhaut diffundierende Arzneistoffmenge  $-dQ_G/dt$  ist konstant, solange der Wirkstoff in gesättigter Lösung mit der Sättigungskonzentration  $c_{sG}$  vorliegt und nur ein bestimmter Anteil  $f_G$  davon gelöst, undissoziiert und nicht gebunden für die Penetration zur Verfügung steht (Gl. 2) [Lippold, 1981]. Die Aufrechterhaltung dieses ‚quasi-stationären Zustandes‘ wird erreicht, wenn unter Sink-Bedingungen der freigesetzte und aufgenommene Wirkstoff kontinuierlich abtransportiert wird [Higuchi, 1962]. Die Penetrationsgeschwindigkeit hängt ferner von dem Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes in der Hornhaut  $k_D$ , der behandelten Fläche  $A$ , dem Verteilungskoeffizienten  $k_V$  zwischen der Hornhaut und der Grundlage und der Dicke  $d$  der Hornhaut ab.

$$-\frac{dQ_G}{dt} = \frac{k_D \cdot A \cdot k_V}{d} \cdot f_G \cdot c_{sG} \quad (\text{Gl. 2})$$

Für Emulsionssalben hat die Auswahl der Grundlage eine entscheidende Bedeutung. Die Penetrationsgeschwindigkeit ist zu der Sättigungskonzentration  $c_{sG}$  in der Grundlage indirekt proportional (Gl. 3), d. h. je besser sich der Arzneistoff in der Grundlage löst, desto kleiner ist der Verteilungskoeffizient zwischen Hornhaut und Grundlage und damit auch die Penetrationsgeschwindigkeit. Der Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes wird in der Gleichung durch das Verhältnis des Anteils  $f_H$  in der Hornhaut mit der Sättigungskonzentration  $c_{sH}$  zu dem Anteil  $f_G$  in der Grundlage mit der Sättigungskonzentration  $c_{sG}$  ausgedrückt. In der Gleichung muss zusätzlich die Konzentration des Arzneistoffes  $c_G$  in der Grundlage berücksichtigt werden [Lippold, 1984].

$$\boxed{-\frac{dQ_G}{dt} = \frac{k_D \cdot A \cdot c_{sH} \cdot f_G \cdot c_G}{d \cdot c_{sG}}} \quad (\text{Gl. 3})$$

#### 2.3.4. Penetrationsfördernde Substanzen und Techniken

Da Wirkstoffe im Allgemeinen sehr langsam und in geringem Ausmaß die Haut penetrieren, werden Enhancer vielmals als penetrationsfördernde Substanzen den Zubereitungen zur kutanen Anwendung beigelegt. Penetrationsvermittelnde Substanzen, wie z. B. Propylenglycol oder Ethanol, können den Widerstand der Hornschicht gegenüber der Passage von Arzneistoffen herabsetzen. Nach der Lipid-Protein-Verteilungstheorie kann eine solche Penetrationsvermittlung durch Desorganisation von Lipiden, durch Wechselwirkungen mit intrazellulären Proteinen oder durch eine Anreicherung des Enhancers in der Hornschicht und einer damit verbundenen verstärkten Verteilung des Wirkstoffs in der Haut hervorgerufen werden [Barry, 1991]. Tenside, wie z. B. Natriumlaurylsulfat in verdünnter Lösung, bewirken eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Hornschicht durch ein reversibles Aufrollen der Keratinhelices, indem die Filamente aus der  $\alpha$ - in die  $\beta$ -Form umgelagert werden [Scheuplein, Ross, 1970].

Eine weitere Möglichkeit der Verbesserung der Aufnahme durch die Haut ist bei ionogenen Arzneistoffen die Bildung von Prodrugs. Durch die Esterbindung des Estradiols wird aus der ionischen Form des Arzneistoffes ein ungeladenes Molekül und kann auf diese Weise in die Haut aufgenommen werden. [Valia, Tojo, Chien,



1985]. Die Umwandlung in die ursprüngliche Form muss durch enzymatische Spaltung in den tieferen Hautschichten erfolgen.

Die Iontophorese ist eine Methode, mit der ionogene Arzneistoffe unter dem Einfluss von elektrischem Strom in die Haut gelangen können [Wearly, Chien, 1990]. Mit gepulstem Wechselstrom können hochmolekulare Substanzen wie das Peptid Insulin zu einem gewissen Anteil in die Haut gelangen. Mit Ultraschall kann die Barrierefunktion ebenfalls reduziert und eine erhöhte transdermale Resorption erreicht werden [Benson, McElnay, Harland, Hadgraft, 1991].

Die Aufgabe der galenischen Entwicklung ist es, durch eine geeignete Auswahl der Grund- und Hilfsstoffe eine ausreichende Freisetzung der Arzneistoffe aus der Arzneiform sicherzustellen.

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Materialien

Folgende Naturstoffe wurden für die Herstellung der halbfesten Formulierungen verwendet, nachdem aus einer Reihe von potentiellen natürlichen Substanzen Vorversuche, Reihenuntersuchungen und Gegenüberstellungen mit Substanzen von auf dem Markt befindlichen Produkten stattgefunden haben. Die verwendeten Ausgangsstoffe werden jeweils in Tabellenform mit den Anforderungen an die Qualität, der Herkunft und dem Lieferanten aufgelistet und im Anschluss nach den entsprechenden Arzneibüchern bzw. wissenschaftlichen pharmazeutischen Nachschlagewerken definiert und charakterisiert.

#### 3.1.1 Hauptbestandteile der halbfesten Grundlagen

Hauptbestandteile der halbfesten Grundlagen	Qualität	Herkunft/ Stammpflanze	Lieferant
Gelbes Wachs	Ph. Eur. 4.00	Apis mellifera	Central Soya European Lecithins GmbH & Co, Hamburg
Flüssiges Jojobawachs	DAC 2002	Simmondsia chinensis	AMC Chemicals, London, GB
Sojalecithin	Hager, 1993, ÖAB 1990	Glycine max	Central Soya European Lecithins GmbH & Co, Hamburg
Gereinigtes Wasser	Ph. Eur. 4.02	-	-
Xanthangummi	Ph. Eur. 4.00	Xanthomonas campestris	Rhodia, Courbevoie, F

Tab. 2: Hauptbestandteile der halbfesten Grundlagen

#### Gelbes Wachs

Unter Gelbem Wachs versteht man nach Ph. Eur. 4.00 das durch Ausschmelzen der entleerten Waben der Honigbiene mit heißem Wasser gewonnene und von fremden

Bestandteilen gereinigte Wachs. Bei dem verwendeten Bienenwachs handelte es sich um matte, gelbliche Plättchen mit schwachem, charakteristischem Geruch nach Honig, die sich bei Handwärme in eine weiche, knetbare Masse umwandelten. Bienenwachs ist praktisch unlöslich in Wasser. Als Naturprodukt variiert die Zusammensetzung des Bienenwachses von 10 bis 15 % Kohlenwasserstoffen (vorwiegend Heptasosan), 35 bis 75 % Estern (hauptsächlich Myricylpalmitat), ca. 15 % Cerotinsäure und ca. 2 % Cerylalkohol. Der Schmelzbereich liegt bei 62 bis 65 °C [Kommentar zum Ph. Eur., NT 2001].

### **Flüssiges Jojobawachs**

Flüssiges Jojobawachs (Synonym: Jojobaöl) ist nach dem DAC 1998 das aus den reifen Samen von *Simmondsia chinensis* durch Pressen ohne Anwendung von Wärme gewonnene, raffinierte oder nicht raffinierte Wachs. Das verwendete Jojobawachs war raffiniert. Jojobaöl ist in Wasser und Ethanol 96 % (V/V) praktisch unlöslich und mit fetten Ölen und flüssigem Paraffin mischbar. Diese Substanz ist eine klare, hellgelbe, ölige Flüssigkeit mit schwachem Geruch, die unterhalb von 10 °C zu einer leicht körnigen, weichen Masse erstarrt.

### **Sojalecithin**

Sojalecithin wird als ‚Lecithinum ex soja‘ in Hager’s Handbuch aufgeführt [Hänsel, Keller, Rimpler, Schneider, 1993]. Das Pflanzenlecithin wird aus Sojabohnen gewonnen und ist eine komplexe Mischung acetonunlöslicher Phosphatide. Das verwendete Sojalecithin bestand aus

- 20 bis 23 % Phosphatidylcholin,
- 21 bis 24 % Phosphatidylethanolamin,
- 18 bis 22 % Phosphatidylinosit und
- anderen Substanzen, wie Fettsäuren, Triglyceriden und Kohlehydraten [Spezifikation zu Sternpur PM<sup>®</sup> der Fa. Central Soya European].

Das Emulgiervermögen des Sojalecithins entsprach den Anforderungen des ÖAB 90, wonach 0,1 g Lecithin, 5 ml Olivenöl und 10 ml Wasser eine stabile Emulsion bilden müssen, und es 1 Stunde nach der Herstellung höchstens zu einer leichten Rahmschicht ohne die Ausbildung von Öltröpfchen kommen darf.

### **Gereinigtes Wasser**

Das Gereinigte Wasser wurde nach Ph. Eur. 4.02 durch die geeignete Methode der Umkehrosmose aus Wasser gewonnen, das den Anforderungen an Trinkwasser entsprach. Unmittelbar vor der Herstellung der halbfesten Zubereitungen wurde das entmineralisierte Wasser nach NRF, 18. Erg. 2001 durch frisches Aufkochen unter mindestens 5 min langem Sieden und anschließendem Abkühlen einer zusätzlichen Keimzahlverminderung unterzogen.

### **Xanthangummi**

Xanthangummi ist im Ph. Eur. 4.00 beschrieben als ein hochmolekulares, anionisches Polysaccharid, das durch Fermentation von Kohlehydraten mit *Xanthomonas campestris* gewonnen wird. Das verwendete Rhodicare XC<sup>®</sup> erfüllt die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und diejenigen einer natürlichen Substanz (vgl. 2.1.1), da dem Fermentationsprozess aus Bakterien keine weiteren Aufarbeitungsschritte folgen. Das feine, weiße Pulver ruft in einer Konzentration von 1 % in einer 1 %igen Kaliumchloridlösung eine Viskosität von 1200 bis 1600 mPa·s hervor [Spezifikation zu Rhodicare XC<sup>®</sup> der Fa. Rhodia].

### 3.1.2 Ätherische Öle als Wirkstoffe

Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht aller verwendeten ätherischen Öle bzw. Bestandteile von ätherischen Ölen als arzneilich wirksame Bestandteile dar.

Ätherische Öle/ Bestandteile von ätherischen Ölen	Qualität	Stammpflanze	Lieferant
D-Campher	Ph. Eur. 4.01	<i>Cinnamomum camphora</i>	Düllberg-Konzentra, Hamburg
Eukalyptusöl	Ph. Eur. 4.00	<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>E. fructicetorum</i> , <i>E. smithii</i>	Düllberg-Konzentra, Hamburg
Fichtennadelöl	DAB 2002	<i>Picea abies</i> <i>Abies sibirica</i>	Düllberg-Konzentra, Hamburg
Kiefernnadelöl	DAB 2002	<i>Pinus sylvestris</i>	Düllberg-Konzentra
Latschenkiefernöl	DAC 2001	<i>Pinus mugo</i>	Düllberg-Konzentra, Hamburg
Rosmarinöl	Ph. Eur. 4.03	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Düllberg-Konzentra, Hamburg
Gereinigtes Terpentinöl	DAC 1999	<i>Pinus palustris</i> <i>Pinus pinaster</i>	Frey & Lau GmbH, Henstedt
Thymianöl	Ph. Eur. 4.01	<i>Thymus vulgaris</i> <i>Thymus zygis</i>	Pharmorgana GmbH, Eppstein
Wintergrünöl	EB 6, Hager, 1993	<i>Gaultheria procumbens</i>	Düllberg-Konzentra, Hamburg

Tab. 3: Ätherische Öle als Wirkstoffe

Die verwendeten ätherischen Öle sind Gemische lipophiler, flüssiger und flüchtiger Verbindungen, die hauptsächlich von den in Tab. 3 aufgeführten Pflanzen gebildet werden. Ätherische Öle sind die Träger des für die jeweilige Pflanze typischen Geruchs und werden durch physikalische Prozesse aus Pflanzen gewonnen, wie z. B. Kaltextraktion, Auspressverfahren oder Destillation mit Wasserdampf [Holm, Herbst, 1987]. Der verwendete isolierte Campher wurde durch Kristallisation aus dem ätherischen Öl des Campherbaumes gewonnen [Teuscher, 1997].

### 3.1.3 Zusätze von fetten Ölen

Fette Öle	Qualität	Stammpflanze	Lieferant
Natives Leinöl	Ph. Eur. 4.04	Linum usitatissimum	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Natives Mandelöl	Ph. Eur. 4.00	Prunus dulcis	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Raffiniertes Nachtkerzenöl	DAC 2001	Oenothera biennis	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Raffiniertes Rapsöl	Ph. Eur. 4.00	Brassica napus	Henry Lamotte GmbH, Bremen
Raffiniertes Sojaöl	Ph. Eur. 4.00	Glycine soja	Heess Gustav GmbH & Co, Stuttgart
Raffiniertes Sonnenblumenöl	Ph. Eur. 4.00	Helianthus annuus	Heess Gustav GmbH & Co, Stuttgart
Natives Weizenkeimöl	Ph. Eur. 4.00	Triticum aestivum	Heess Gustav GmbH & Co, Stuttgart

Tab. 4: Zusätze von fetten Ölen

Fette Öle sind Triacylglyceride mit einem hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren. Die Gewinnung der fetten Öle erfolgt aus den in Tab. 4 angegebenen Pflanzen durch Auspressen, Ausschmelzen oder Extraktion der Samen.

### 3.1.4 Zusätze von öligen pflanzlichen Auszügen

Pflanzliche Auszüge	Qualität	Stammpflanzen	Lieferant
Arnikablütenauszug in Sonnenblumenöl 20 %	Firmeneigene Spezifikation	Arnica montana/ Helianthus annuus	Kneipp, Würzburg

Tab. 5: Zusätze von öligen pflanzlichen Auszügen

Der ölige pflanzliche Auszug (Tab. 5) enthielt als zusätzliches Antioxidans Vitamin E zum Schutz vor oxidativer Zersetzung.

### 3.1.5 Referenzen

Zur Beurteilung der Beschaffenheit der entwickelten halbfesten Zubereitungen wurden folgende auf dem Markt befindlichen bewährten Produkte gegen Erkältungen und Verstauchungen als Vergleich herangezogen (Tab. 6).

Produkte	Hersteller
Bronchodurat® N-Salbe	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, Hohenlockstedt
Bronchoforton® Salbe	Plato® Arzneimittel von SANOFI WINTHROP GmbH, München
Pinimenthol® Erkältungssalbe	Spitzner Arzneimittel, Ettlingen
STAS® Erkältungssalbe	Stada OTC Arzneimittel GmbH, Bad Vilbel
Transpulmin® Balsam	ASTA Medica AG, Frankfurt
Wick VapoRub®	WICK Pharma, Schwalbach
Thymipin® N Erkältungsbalsam	Novartis Consumer Health GmbH, München
Kneipp® Erkältungsbalsam N	KNEIPP-WERKE, Würzburg
Kneipp® Arnika Salbe S (AKS)	KNEIPP-WERKE, Würzburg

Tab. 6: Referenzpräparate (Stand 2001)

## **3.2 Methoden**

Im folgenden Kapitel werden die Herstellungs- und Prüfmethode sowie die verwendeten Substanzen bei den jeweiligen Untersuchungen beschrieben.

### **3.2.1 Herstellung der halbfesten Zubereitungen**

Die Herstellung der halbfesten Zubereitungen erfolgte nach verschiedenen Methoden und in unterschiedlichen Ansatzgrößen.

#### **3.2.1.1 Herstellung nach verschiedenen Herstellungsmethoden**

Die Bestandteile der halbfesten Zubereitungen wurden nach der in Tab. 7 angegebenen Reihenfolge zusammengegeben. Die Substanzen wurden mit Hilfe eines Wasserbades geschmolzen und mit einem Hochleistungsdispergiergerät homogenisiert. Anschließend wurden die fertigen Zubereitungen auf Raumtemperatur abgekühlt und nach 24 h sowohl in Kruken aus Polystyrol (Fa. Gerschon, Königstein) als auch in Aluminiumtuben mit Schutzlack und einem Schraubverschluß aus Polyethylen (Fa. Linhardt, Viechtach) abgefüllt.

Die halbfesten Zubereitungen konnten nach den folgenden Verfahren hergestellt werden:

- Bei Methode 1 werden dem in Wasser vorgequollenen Sojalecithin die Mischung aus geschmolzenem Bienenwachs mit Jojobaöl und zuletzt die ätherischen Öle zugegeben.
- Bei Methode 2 wird das Sojalecithin in dem ätherischen Öl dispergiert und anschließend in die Zwei-Phasen-Mischung aus geschmolzenem Bienenwachs, Jojobaöl und Wasser gegeben.
- Methode 3 ist die einfachste Variante, bei der alle lipophilen Bestandteile zusammen erwärmt werden und zum Schluss das Wasser hinzugefügt wird.
- Bei Methode 4, 5 und 6 werden Lecithin, Bienenwachs und Jojobaöl zusammen geschmolzen. Während bei Methode 4 die Zugabe der weiteren Substanzen im erwärmten Zustand durchgeführt wird, werden die Substanzen bei Methode 5 bei Raumtemperatur der bereits abgekühlten Mischung



hinzugefügt. Bei Methode 6 wird das ätherische Öl erst zum Schluss in die bereits abgekühlte Formulierung gegeben.

Nr.	Herstellungsmethode
1	2h quellen – 65°C schmelzen – 65°C 40°C <b>((Lecithin+Wasser) + (Bienenwachs+Jojobaöl)) + Ätherisches Öl</b>
2	2h quellen – 40°C schmelzen – 65°C <b>(Lecithin+Ätherisches Öl) + (Bienenwachs+Jojobaöl+Wasser)</b>
3	schmelzen – 54°C 54°C <b>(Lecithin+Ätherisches Öl+Jojobaöl+Bienenwachs) + Wasser</b>
4	schmelzen – 65°C 40°C 54°C <b>(Lecithin+Bienenwachs+Jojobaöl) + Ätherisches Öl + Wasser</b>
5	65°C $\Sigma \downarrow 40^\circ\text{C}$ RT* RT* <b>(Lecithin+Bienenwachs+Jojobaöl) + Ätherisches Öl + Wasser</b>
6	65°C 65°C $\Sigma \downarrow 40^\circ\text{C}$ RT* <b>((Lecithin+Bienenwachs+Jojobaöl) + Wasser) + Ätherisches Öl</b>

\*Raumtemperatur: 18-21°C

Tab. 7: Herstellung der halbfesten Zubereitungen nach verschiedenen Methoden

### 3.2.1.2 Herstellung nach verschiedenen Ansatzgrößen

Die Formulierungen wurden in Ansätzen von 80 g, 800 g und 10.000 g hergestellt.

- Die Zubereitungen wurden bei Ansätzen von 80 g in Laborflaschen aus Borosilikatglas der Fa. Schott, Mainz, hergestellt und in einem Wasserbad mit Ringeinsatz der Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel, geschmolzen. Der verwendete Ultra-Turrax der Fa. Janke & Kunkel, Staufen, wurde 2 min lang mit Hilfe des integrierten Thyristor-Reglers auf eine Homogenisierleistung von 6.660 UpM eingestellt.
- Für die Herstellung der Zubereitungen im 800 g-Maßstab wurde die Salbenmaschine von Esco, Riehen verwendet (Abb. 13). Das ummantelte Herstellungsgefäß wurde extern an ein temperierbares Wasserbad angeschlossen. Die Rotationsgeschwindigkeit des Abstreifers wurde auf 250 UpM eingestellt. Da es durch den Einsatz des Ultra-Turrax zu einer starken Erwärmung kam, wurde der Homogenisator intermittierend 4 × 20 s mit zeitlichen Unterbrechungen von 40 s eingesetzt bei einer Homogenisierleistung von 8.400 UpM.



Abb. 13: Salbenmaschine von Esco

- Mit dem Becomix-Labormischer Typ RW 15 CD der Fa. A. Berents GmbH & Co. KG, Stuhr, wurden die Formulierungen im Technikumsmaßstab von 10.000 g bei der Firma Kneipp, Würzburg, hergestellt (Abb. 14). Der kegelförmige Mischer enthielt ein Ankerrührwerk mit Kesselwandabstreifern, die zu einem Wechsel der Drehrichtung befähigt waren, damit die hochviskosen halbfesten Zubereitungen nicht zu stark an der jeweiligen Rückseite der Abstreifer hafteten [Firmeninformationsblatt zum Becomix-Labormischer der Fa. A. Berents GmbH & Co. KG]. Zum Homogenisieren wurde das Produkt im Umlaufverfahren über den Einsauganschluss in das Rotor-Stator-System überführt und über eine extern liegende Leitung auf die Oberfläche der Formulierung gepumpt. Über den Einsauganschluss konnte auch Wasser als dünnflüssiger Mischgutanteil eingesaugt werden. Die halbfesten Zubereitungen wurden unter Vakuum hergestellt. Die Drehzahl des Rührwerks konnte zwischen 32 und 150 UpM, die des Homogenisators zwischen 700 und 7000 UpM variiert werden.



Abb. 14: Becomix-Anlage

### 3.2.2 Aufklärung der inneren Struktur

Die Phasenlage der dispersen Systeme wurde in verschiedenen Tests zur Bestimmung des Emulsionstyps ermittelt. Darüber hinaus wurde die innere Struktur durch mikroskopische Betrachtung im polarisierten Licht und mittels Differential Scanning Calorimetry und Röntgendiffraktometrie untersucht.

### 3.2.2.1 Bestimmung des Emulsionstyps

Zur Bestimmung des Emulsionstyps wurden mehrere Prüfverfahren herangezogen, da die halbfesten Zubereitungen durch ihren hohen lipophilen Anteil gelegentlich nicht zu eindeutigen Prüfergebnissen führten.

#### Verdünnungsmethode

Die halbfesten Zubereitungen wurden sukzessiv sowohl mit Wasser als auch mit Mandelöl verdünnt. Durch Umrühren wurde beobachtet, ob weiterhin eine homogene Creme vorlag oder eine Phasentrennung folgte.

#### Farbstoff-Löslichkeitstest

Einige Tropfen einer wässrigen Methylenblau-Lösung bzw. öligen Sudan-III-Lösung wurden zu Proben der jeweiligen halbfesten Formulierungen zugemischt. Eine einheitliche Anfärbung der halbfesten Zubereitung durch den hydrophilen bzw. lipophilen Farbstoff zeigte an, ob es sich um eine Creme vom O/W-Typ oder W/O-Typ handelte [Voigt, 2000].

#### Leitfähigkeitstest

Die Leitfähigkeit wurde durch Eintauchen des Leitfähigkeitsmessgerätes WTW LF 91, Wiss.-Techn. Werkstätten, Weilheim, in die Formulierungen gemessen. Die halbfesten Zubereitungen mit einer lipophilen äußeren Phase zeigten beim Anlegen von elektrischer Spannung einen großen Widerstand und daher eine geringe Leitfähigkeit, die unter  $1 \mu\text{S}/\text{cm}$  lag. Zubereitungen mit einer hydrophilen äußeren Phase zeichneten sich in der Regel durch Leitfähigkeitswerte über  $50 \mu\text{S}/\text{cm}$  aus [Kohl, 1979].

### 3.2.2.2 Mikroskopische Betrachtung im polarisierten Licht

Die hergestellten Formulierungen wurden jeweils 24 h nach der Herstellung und zu späteren Zeitpunkten auf Homogenität, Tröpfchengrößenverteilung, Vorhandensein von Luftblasen und anisotropen Strukturen wie Vesikeln untersucht. Durch zusätzliches Einbringen eines  $\lambda$ -Plättchens mit stark doppelbrechenden Eigenschaften wurden charakteristische Farbeffekte in gelb-türkis-rotviolett hervorgerufen [Herzfeldt, Kreuter, 1999]. Als Polarisationsmikroskop wurde das

Olympus IMT-2 Mikroskop (Olympus Optical Co., Ltd, Tokyo, Japan) verwendet. Die Tröpfchengrößenbestimmung erfolgte mit einem Okular- und Objektmikrometer.

### 3.2.2.3 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Mit der Differential Scanning Calorimetry wurde das Schmelz- und Erstarrungsverhalten verschiedener Komponenten der halbfesten Zubereitungen charakterisiert. Dazu wurden 8 bis 12 mg Zubereitung (Mikrowaage AT 261 der Firma Mettler Toledo, Giessen) in einen Aluminium-Standardtiegel von 40  $\mu$ l eingewogen und mit einer Verschlusspresse (Mettler Toledo, Giessen) kalt versiegelt. Anschließend wurden die Proben mit dem Differential Scanning Calorimeter (DSC 822e von Mettler Toledo, Giessen) mit einer Heizrate von 10  $^{\circ}$ C pro min

- im 1. Schritt von -30  $^{\circ}$ C auf 80  $^{\circ}$ C erwärmt,
- im 2. Schritt von 80  $^{\circ}$ C auf -30  $^{\circ}$ C abgekühlt und
- im 3. Schritt wieder auf 80  $^{\circ}$ C erwärmt.

Bei der Auflistung der Ergebnisse im Diagramm wurden die jeweils gemessenen Temperaturunterschiede gegen die Wärmeströme aufgetragen, wobei exotherme Reaktionen, wie das Auskristallisieren von Substanzen, als positive Peaks und endotherme Vorgänge, wie das Schmelzen, als negative Peaks dargestellt wurden.

### 3.2.2.4 Röntgendiffraktometrie (RD)

Das Verhältnis von kristallinen zu amorphen Anteilen und die Veränderungen in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer wurden mit dem X'Pert Röntgendiffraktometer der Firma Philips, Kassel, bei einer Beschleunigungsspannung von 40 kV und einem Anodenstrom von 40 mA untersucht. Als Röntgenquelle diente eine Ni-gefilterte Cu- $K_{\alpha 1}$  Strahlung der Wellenlänge 1,54056 Å und Cu- $K_{\alpha 2}$  Strahlung der Wellenlänge 1,54439 Å. Die Proben wurden plan in die Vertiefung eines Aluminiumtiegels eingefüllt und im Röntgenweitwinkelbereich zwischen 0,5 $^{\circ}$  und 40 $^{\circ}$  vermessen. Aus den Diffraktogrammen der teilkristallinen Substanzen wurde der Kristallinitätsindex berechnet, indem das Integral der Peakflächen ins Verhältnis zu der gesamten Fläche gesetzt wurde.

### 3.2.3 Ermittlung des Fließverhaltens

#### 3.2.3.1 Penetrometer

Der penetrometrische Index wurde als Maß für die Konsistenz mit dem Penetrometer von Petrotest Instruments, Berlin, nach Ph. Eur. 4.00 bestimmt. Die Eindringtiefe des standardisierten Konus' wurde in Zehntelmillimeter als arithmetisches Mittel aus drei Messungen angegeben und mit Handelspräparaten (Tab. 6) verglichen.

#### 3.2.3.2 Rotationsversuche

Die Strukturviskosität wurde mit dem Rotationsviskosimeter Rheolab MC 20 der Fa. Physica, Stuttgart, bestimmt. Der verwendete Messkegel hatte einen Durchmesser von 50 mm und einen Kegelwinkel von 1°. Der Abstand der Kegelspitze zur profilierten Bodenplatte wurde auf 50 µm eingestellt, um ein verschleißfreies Arbeiten zu ermöglichen.

Die Proben wurden stets einen Tag nach ihrer Herstellung bei 20 °C untersucht, indem sie mit einem Spatel auf die profilierte Messfläche übertragen wurden. Die Messmethode mit Scherratenvorgabe wurde gewählt, um bestimmte Fließgeschwindigkeiten bei der Herstellung durch Mischen, Rühren und Homogenisieren sowie beim Auftragen und Einreiben der halbfesten Formulierungen in die Haut zu simulieren [vgl. Gehm, 1998]. Dazu wurde eine exponentiell ansteigende Schergeschwindigkeit von 0,1 bis 100 s<sup>-1</sup> vorgegeben, wobei während der Dauer von 5 min alle 10 s die Schubspannung über das erforderliche Drehmoment ermittelt wurde.

#### 3.2.3.3 Oszillationsversuche

Das viskoelastische Fließverhalten der halbfesten Zubereitungen wurde mit dem Rheometer ODS 200 der Fa. Physica, Stuttgart, am Lehrstuhl für Strömungsmechanik, Erlangen, untersucht. Der verwendete Messkegel hatte einen Durchmesser von 50 mm und einen Kegelwinkel von 1°. Der Abstand der Kegelspitze zur profilierten Bodenplatte wurde auf 50 µm eingestellt.

Damit die Struktur der untersuchten Formulierungen nicht zerstört wurde, erfolgten die Messungen im linear-viskoelastischen Bereich, der zuvor durch einen Amplituden-Sweep-Test mit Vorgabe der Schubspannung ermittelt wurde. Charakteristische Kenngrößen wie Viskosität, Speicher- und Verlustmodul wurden ermittelt.

### **3.2.4 Stabilitätsuntersuchungen**

#### **3.2.4.1 Thermische Belastungstests**

Die Stabilität der Zubereitungen wurde makroskopisch bewertet nach isothermer Aufbewahrung

- bei Raumtemperatur
- in einem Klimaschrank bei 30 °C (Heraeus Instruments, Fellbach)
- in einem Klimaschrank bei 40 °C (Heraeus Instruments, Fellbach)
- in einem Klimaschrank bei 40 °C und -5 °C im halbtäglichen Wechsel (MCP Laborgeräte).

Die Klarglas-Schraubgewinde-Probeflaschen hatten ein Fassungsvermögen von 10 bis 15 ml und zum Schutz vor Entweichen der ätherischen Öle einen Deckel mit PTFE-beschichteter Gummidichtung. Die Gläser wurden vollständig gefüllt, um oxidative Einflüsse durch Luftsauerstoff weitestgehend ausschließen zu können.

#### **3.2.4.2 Kinetische Belastungstests**

Die Stabilität wurde darüber hinaus in einer Zentrifuge von Hettich, Tuttlingen, untersucht, wobei 1,5 g Zubereitung in Eppendorf-Multireaktionsgefäße mit einem Fassungsvermögen von 1,7 ml eingewogen wurden. In den Tests wurden zum einen die Temperatur und zum anderen die Umdrehungszahl bzw. relative Zentrifugalbeschleunigung variiert:

- 30 min – 20 °C – 4.000 UpM (= 1.646 g's)
- 30 min – 20 °C – 10.000 UpM (= 10.286 g's)
- 30 min – 40 °C – 4.000 UpM (= 1.646 g's)
- 30 min – 40 °C – 10.000 UpM (= 10.286 g's).

Nach dem Zentrifugieren befand sich bei den Lecithin-Bienenwachs-Mischungen oben ein gelber öliges Überstand (Abb. 15). Nach dem Entfernen der abgeschiedenen Flüssigkeit wurde der prozentuale Massenanteil der Flüssigkeit als Maß für die Stabilität bzw. Instabilität berechnet. Bei den Xanthan-Mischungen und den Handelspräparaten als Referenz wurde das sich unten abscheidende Wasser ermittelt.

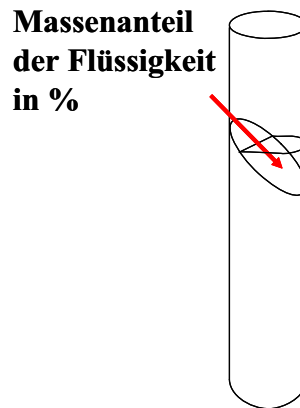


Abb. 15: Bestimmen des flüssigen Überstandes nach dem Zentrifugieren

### 3.2.5 Organoleptische Prüfungen

#### 3.2.5.1 Makroskopische Einzelprüfungen

##### Visuelle Überprüfung

Das äußere Erscheinungsbild der halbfesten Zubereitungen wurde durch Beschreibung des Farb- und Glanzeindruckes sowie der Einheitlichkeit der Oberfläche festgehalten.

##### Geruchstest

Der charakteristische Geruch und dessen Veränderung während der Herstellung und Lagerung wurden beurteilt.



### **Streichtest**

Die Zügigkeit, die Verreibbarkeit, das Gleit- und Schmiervermögen, die Penetration in die Haut sowie auffällige Kühleffekte wurden durch Auftragen auf die Haut beobachtet.

### **Ausdrücktest**

Es wurde überprüft, ob der Salbenstrang bei leichtem Druck auf die Tube gleichmäßig aus der Tube trat [Feltkamp, Fuchs, Sucker, 1983].

### **3.2.5.2 Biosensorischer Anwendungstest**

In einem biosensorischen Anwendungstest (vgl. Anhang) bewerteten 100 Personen im Alter zwischen 21 und 75 Jahren die Eigenschaften von drei entwickelten halbfesten Zubereitungen gegenüber denen des Erkältungsbalsams von Kneipp® als Referenzpräparat.

Die Teilnehmer erhielten die vier Zubereitungen in beschrifteten 50 g-Tiegeln mit dem auszufüllenden Fragebogen. Sie wurden aufgefordert, zunächst Angaben zu ihrer Person zu machen, wie Geschlecht, Alter, Lebenssituation und die Häufigkeit der Verwendung von Naturprodukten. In dem Fragebogen wurde daraufhin die Akzeptanz jeder einzelnen Formulierung bezüglich der in Abb. 16 angegebenen sensorischen Parameter in einer Rangskala von 1 bis 6 bewertet [Heinrich, 2003], indem die Tiegel geöffnet wurden und die Produkte auf der Hand bzw. der Innenseite des Unterarms appliziert und verteilt wurden. Anschließend mussten die vier halbfesten Zubereitungen nach Beliebtheit in eine Reihenfolge gebracht werden.

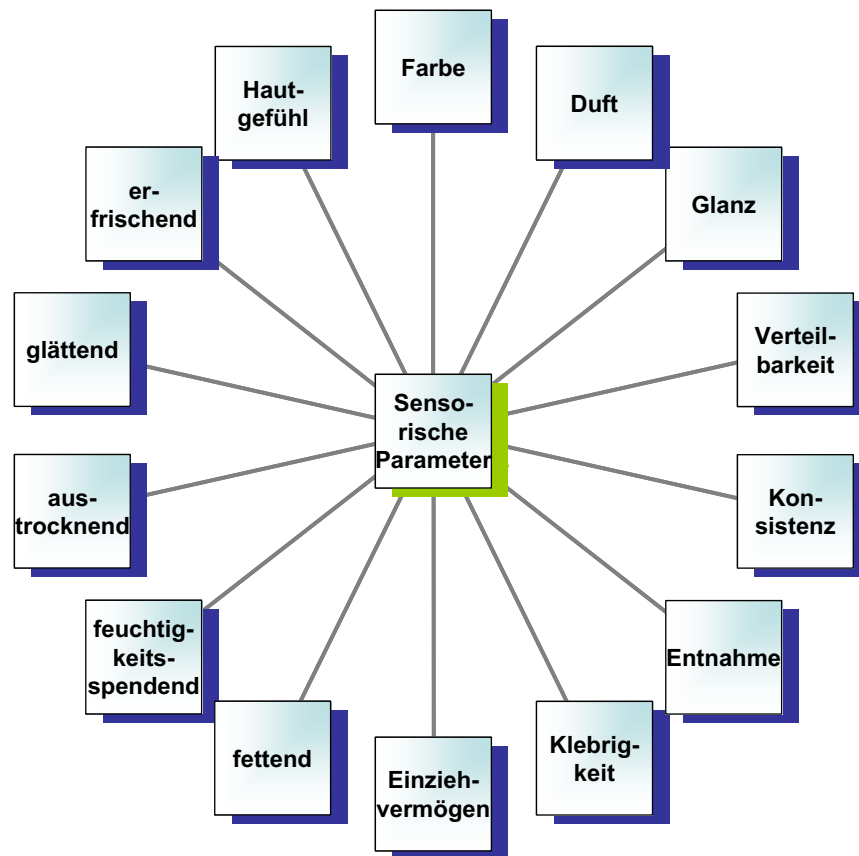


Abb. 16: Sensorische Parameter [nach Heinrich, 2003]

Darüber hinaus wurde die Bereitschaft angegeben, eines oder mehrere Präparate zu kaufen und welchen Preis dafür zu zahlen. Es wurde darauf geachtet, dass die Testpersonen in einer ruhigen Umgebung den Anwendungstest durchführen konnten und ein Reden mit anderen Personen im Raum unterblieb.

### 3.2.6 In-vitro-Wirkstoff-Freigabe

#### 3.2.6.1 Verdunstungskinetik der flüchtigen Bestandteile

Die Untersuchungsprobe wurde nach der in Abb. 17 dargestellten Abfolge angefertigt. Die halb feste Formulierung wurde auf einer Unterlage in einem genau definierten Areal von

- 2,5 × 7,5 cm,
- 5,0 × 7,5 cm und
- 7,5 × 7,5 cm

dünn ausgestrichen, indem die Ränder durch einen Aluminiumrahmen begrenzt wurden, der im Anschluss wieder entfernt werden konnte.

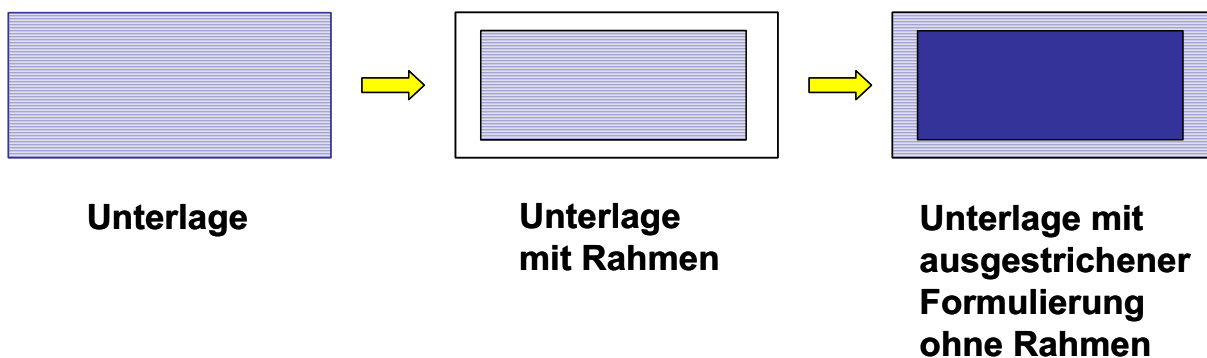
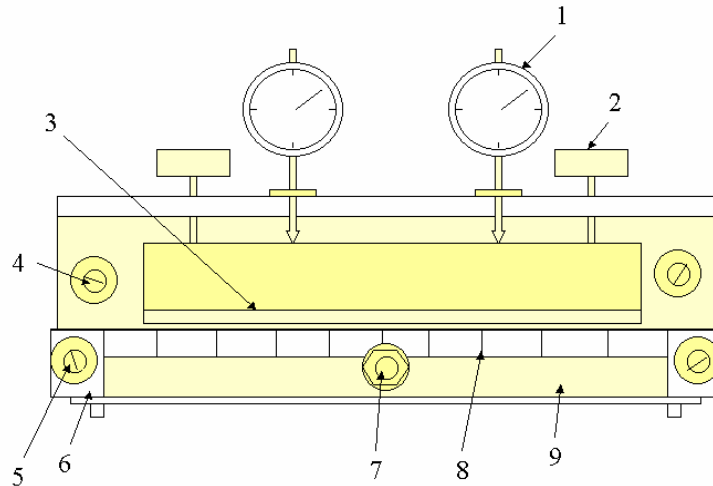
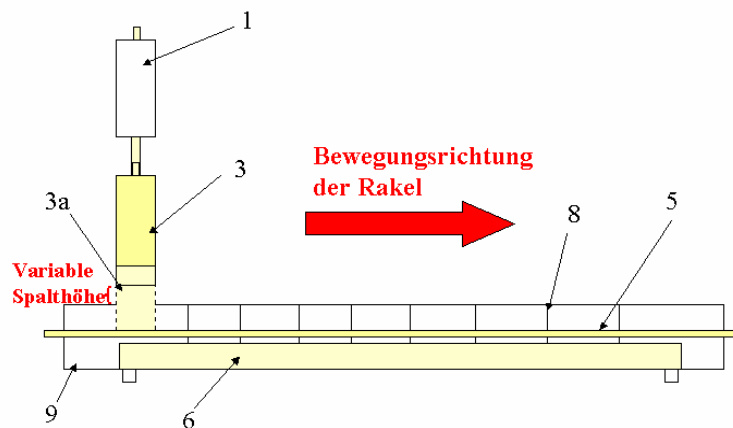


Abb. 17: Abfolge der Herstellung der Untersuchungsprobe

Die halb festen Zubereitungen wurden mit dem in Abb. 18 abgebildeten Filmziehgerät mit verstellbarer Rakelhöhe in eine gleichmäßige Schichtdicke von 0,4 mm auf eine Trägerfolie ausgezogen. Die Folie Melinex 813 von der Fa. Tricon, Freiburg, war aus Polyethylenterephthalat und nur 12 µm dünn, um über die perforierte Grundplatte des Filmziehgerätes durch eine Vakuumpumpe eben ausgebreitet werden zu können [Lieb, 2001].

FrontansichtSeitenansicht

**1** Feinmessuhr, **2** Stellschrauben (zur Höhenverstellung der Ziehklänge), **3** Ziehklänge (vertikal verschiebbar), **3a** Halterung für Ziehklänge, **4** Feststellschrauben, **5** Wellen mit Kugelbüchse (Längsachse), **6** Vakuumkammer, **7** Anschluss an Vakuumpumpe, **8** 90 0,8 mm Bohrungen, **9** Grundplatte Aluminium 240 x 300 mm, 20 mm dick, angefertigt von Herrn Mechanikermeister Winfried Bauer, LPT, Erlangen

Abb.18: Filmziehgerät mit Front- und Seitenansicht [nach Lieb, 2001]

Der Gewichtsverlust der auf der Folie befindlichen halbfesten Formulierungen durch Verdunstung der flüchtigen Bestandteile wurde auf der Präzisionswaage LA 620 S (Wägebereich: 620 g, Ablesbarkeit: 0,001 g) von Sartorius, Göttingen, 60 min lang alle 5 min festgehalten. Alle Versuche wurden jeweils drei Mal durchgeführt.

### 3.2.6.2 Penetrationsverhalten der in den Grundlagen enthaltenen ätherischen Öle durch Epidermis

#### Aufbearbeitung der humanen Haut

Die Penetrationsversuche wurden mit humanem Stratum corneum als Diffusionsbarriere durchgeführt, das von exzidiierter humaner Haut aus dem Brust- und Bauchbereich von verstorbenen weiblichen und männlichen Spendern im Alter zwischen 40 und 75 Jahren stammte. Nach dem Entfernen des Unterhautfettes und Zuschneidens der isolierten Haut in Stücke von  $2 \times 2$  cm konnte das Stratum corneum mit Teilen der anhaftenden Epidermis nach 2 minütiger Behandlung in  $60^\circ\text{C}$  heißem Wasser vorsichtig abgetrennt werden [Kligman, Christophers, 1963]. Die Hornhaut wurde anschließend auf Teflonträgern 24 h bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet und bei 2 bis  $8^\circ\text{C}$  und 25 % relativer Luftfeuchtigkeit über einer gesättigten Kaliumacetatlösung im Exsikkator maximal eine Woche für den folgenden Penetrationsversuch bereitgehalten.

#### Penetrationsversuch mit der Franzzelle

Im Gegensatz zu den festen oralen Arzneiformen und den transdermalen Pflastern gibt das Europäische Arzneibuch [Ph. Eur. 4.04 und 4.00] keine Prüfmethode zur Wirkstofffreisetzung aus topischen Darreichungsformen an. Für die Versuche der anschließenden Hautpenetration wurde die Franzzelle verwendet (Abb. 19), die ein wissenschaftlich etabliertes Modell darstellt, um die Aufnahme der ätherischen Öle aus den halbfesten Zubereitungen durch die Hornhaut zu untersuchen [Franz, 1975; Akhter, Barry, 1986; Bronaugh, 1993].

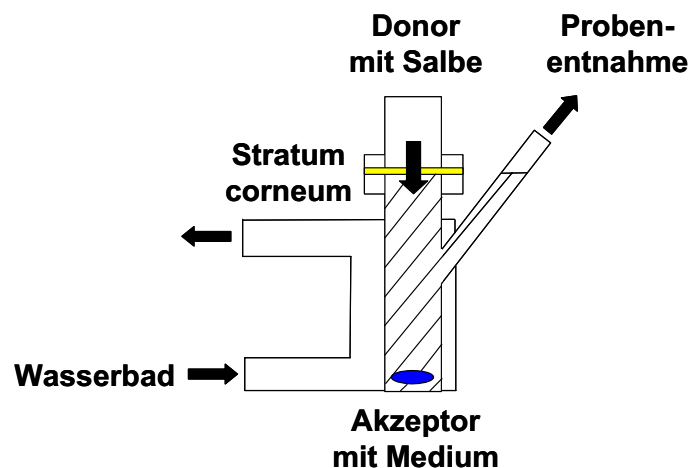


Abb. 19: Aufbau einer Franzzelle

Es wurden verschiedene hydrophile und lipophile Lösungsmittel in Vorversuchen ausprobiert (Tab. 8), um das geeignete Akzeptormedium für die Hautpenetrationsversuche der halbfesten Zubereitungen zu finden.

Akzeptormedien	Qualität	Lieferant
Gereinigtes Wasser	Ph. Eur. 4.02	-
• mit Natriumchlorid	Ph. Eur. 4.00	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
• mit Natriumdodecylsulfat (Texapon® K12)	Ph. Eur. 4.00	Cognis Deutschland GmbH & Co KG, Düsseldorf
• mit Polyoxyethylen-20-oleylether (Brij® 98)	-	Uniqema, Gouda, NL
Glycerol	Ph. Eur. 4.05	Heess Gustav GmbH & Co, Stuttgart
Glycerol 85 %	Ph. Eur. 4.05	Heess Gustav GmbH & Co, Stuttgart
Dünnflüssiges Paraffin	Ph. Eur. 4.03	Merkur Vaseline GmbH & Co KG, Hamburg
Jobowachs	DAC 2002	AMC Chemicals, London, GB
Raffiniertes Sonnenblumenöl	Ph. Eur. 4.00	Heess Gustav GmbH & Co, Stuttgart

Tab. 8: Akzeptormedien für die Hautpenetrationsversuche

Nach dem Einwiegen des jeweils verwendeten Akzeptormediums und Einbringen eines kleinen Rührfisches für dessen Durchmischung wurde die präparierte Hornhaut luftblasenfrei auf die gefüllte untere Glaskammer aufgelegt. Die obere Glaskammer wurde entweder direkt auf die Hornhaut gesetzt oder mit einer dazwischen liegenden Applikationshilfe in Form eines Teflonringes versehen und mit Halteklammern fixiert. Mit Hilfe einer Spritze wurde die halbfeste Formulierung im Überschuss in das Donorkompartiment eingebracht. Durch die äußere Glasummantelung der Zellen wurde kontinuierlich Wasser von 33 °C ( $\pm 0,5$  °C) gepumpt, dessen Temperatur der Normaltemperatur der Hautoberfläche entspricht [vgl. Silbernagl, Despopoulos, 1991]. Die Geschwindigkeit des Rührfisches im Inneren der Zelle lag bei 600 UpM.

Eine typische Freisetzungsapparatur besteht aus sechs Zellen [Guidance for Industry: SUPAC-SS Richtlinie der FDA, 1997]. Das verwendete Freisetzungsgerät mit einer Halterung für 6 Franzdiffusionszellen mit integriertem Magnetrührer wurde von PermeGear, Inc., Hellertown, USA (ehemals: Fa. Crown BioScientific, Inc., Sommerville, USA) bezogen. Die Probenahme von 200 µl aus den in einer Halterung fixierten Franz-Zellen erfolgte mit einer Hamiltonspritze (CR 700 Constant Rate Syringe, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz) zu festgelegten Zeiten. Die entnommene Flüssigkeit wurde durch die gleiche Menge reinen Lösungsmittels wieder ersetzt. Die zu analysierenden Proben wurden in Eppendorf-Reaktionsgefäße überführt, die bei 2 bis 8 °C maximal 3 Tage aufbewahrt wurden.

### Analyse der Proben

Die Proben wurden mittels Headspace-Gaschromatographie bei der Firma Kneipp, Würzburg, analysiert. Die Analysebedingungen sind in Tab. 9 aufgeführt.

---

<b><u>Headspace-Gerät:</u></b>	Perkin Elmer Headspace-Autosampler HS 101 mit Hochdruckdosiereinrichtung
<b>Thermostatisierzeit:</b>	30 min
<b>Probentemperatur:</b>	90 °C
<b>Hochdruck:</b>	100 kPa
<b>Temperatur der Injektionsnadel:</b>	120 °C
<b>Gläschengröße:</b>	20 ml
<b>Einwaage:</b>	5,000 g
<b><u>GC-Gerät:</u></b>	Perkin Elmer 8500 Gaschromatograph
<b>Trennsäule:</b>	Kapillartrennsäule DBFFAP, J. & W. Scientific
<b>Trägergas:</b>	Stickstoff 50 kPa
<b>Detektor:</b>	FID, 250 °C, Brenngase: Wasserstoff ca. 105 kPa, Luft ca. 145 kPa
<b>Analysenzeit:</b>	70 min
<b>Temperaturprogramm:</b>	60 °C, 10 min isotherm, mit 5 °C pro min auf 185 °C, 35 min isotherm

---

Tab. 9: Analysebedingungen bei der Headspace-Gaschromatographie

Die zu untersuchende Lösung aus den Hautpenetrationsuntersuchungen wurde mit dünnflüssigem Paraffin (Fa. Merkur Vaseline GmbH & Co. KG, Hamburg) als Lösungsmittel und Menthon (Isomeregemisch der Fa. Carl Roth GmbH, Karlsruhe) als internem Standard in ein Headspace-Gläschen eingewogen, mit einem Aluminium-Septum-Deckel verschlossen und zur Gleichgewichtseinstellung 30 min bei 90 °C konditioniert. Nach der Injektion der gasförmigen Probe auf die Kapillarsäule konnten das 1,8-Cineol des Eukalyptusöls und Menthon im Flammenionisations-Detektor nachgewiesen werden. Die Identifikation des 1,8-Cineols erfolgte mit der Referenzsubstanz Eucalyptol der Fa. EGA-Chemie, Steinheim.



## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Rezepturfindung

Nach einer Bestandsaufnahme der auf dem Markt befindlichen halbfesten Formulierungen nach der Roten Liste<sup>®</sup> [2000 bis 2004] und den geeigneten Substanzen stehen nach zahlreichen Voruntersuchungen folgende Naturstoffe für die Entwicklung der halbfesten Zubereitungen zur kutanen Anwendung im Mittelpunkt:

- Bienenwachs als strukturgebende Basiskomponente
- Jojobaöl als konsistenzEinstellende Komponente und
- Sojalecithin als Emulgator.

Es wird experimentell überprüft, inwieweit mit Wasser eine stabile Cremegrundlage hergestellt werden kann, die zugleich eine angenehme und cremige Konsistenz hervorruft. Die folgenden halbfesten Zubereitungen werden nach Methode 3 (Kap. 3.2.1.1) in einer Menge von 80 g hergestellt.

#### 4.1.1 Grundlegende Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen

Mit dem Ziel, das richtige Verhältnis zwischen den vier Bestandteilen zu finden, werden

- Bienenwachs in einer Konzentration von 7,33 % bis 24,20 %,
- Jojobaöl in einer Konzentration von 12,67 % bis 41,80 %,
- Sojalecithin in einer Konzentration von 4,00 % bis 10,00 % und
- Wasser in einer Konzentration von 30,00 % bis 70,00 %

variiert (siehe Tab. 10).

Zubereitung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bienenwachs	24,20	22,37	20,53	18,70	16,87	15,03	13,20	17,23	9,90	19,43	15,77
Jojobaöl	41,80	38,63	35,47	32,30	29,13	25,97	22,80	29,77	37,10	33,57	27,23
Sojalecithin	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Wasser	30,00	35,00	40,00	45,00	50,00	55,00	60,00	46,00	46,00	40,00	50,00

Zubereitung	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Bienenwachs	13,93	12,10	10,27	8,43	18,33	16,50	14,67	12,83	11,00	9,17	7,33
Jojobaöl	24,07	20,90	17,73	14,57	31,67	28,50	25,33	22,17	19,00	15,83	12,67
Sojalecithin	7,00	7,00	7,00	7,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Wasser	55,00	60,00	65,00	70,00	40,00	45,00	50,00	55,00	60,00	65,00	70,00

Tab. 10: Grundlegende Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen in Prozent

Zur übersichtlichen Wiedergabe werden die Mischungen, die sich formal aus einer wässrigen Phase, einer lipophilen Phase und einem Emulgatoranteil zusammensetzen, in einem Dreiecksdiagramm dargestellt (Abb. 20). Bienenwachs besteht aus Estern höherkettiger Fettsäuren mit höheren Alkoholen und wird der lipophilen Phase zugerechnet, wenngleich es durch seinen Gehalt an Estern der Cerotinsäure emulgierende Eigenschaften besitzen kann [Gaind, Mital, Bhalla, 1963]. Die eingezeichneten Formen in der Graphik entsprechen den jeweiligen Zusammensetzungen der halbfesten Zubereitungen.

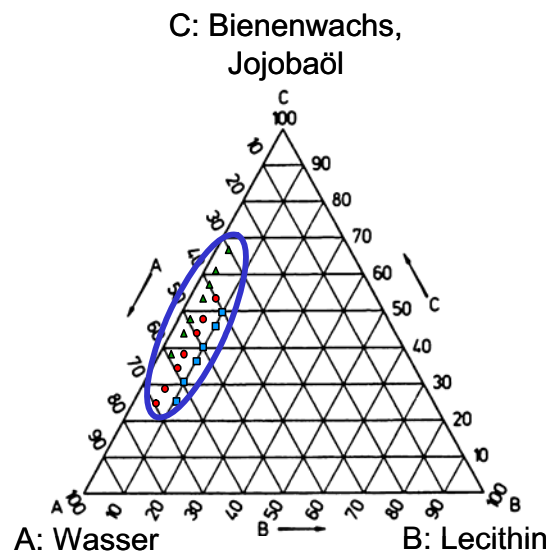


Abb. 20: Dreiecksdiagramm als Übersicht der grundlegenden Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen in Prozent

Die hergestellten Zubereitungen (siehe Tab. 10) sind in Bezug auf das Hautgefühl rau, stumpf und nicht ausreichend spreitend. Zudem ist der Geruch der Zubereitungen nicht ansprechend. Es fehlt in diesen Mischungsverhältnissen

maßgeblich eine flüssige, lipophile Komponente, die den halbfesten Zubereitungen eine geschmeidige, gut verteilbare Konsistenz verleiht.

#### 4.1.2 Optimierung der Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen

Im Folgenden werden die halbfesten Formulierungen mit ätherischen Ölen hergestellt und erhalten je nach Zusammensetzung der zugefügten ätherischen Öle einen eigenen Namen.

##### 4.1.2.1 Ausgangsrezeptur

Die Ausgangsrezeptur wird mit der folgenden Mischung ätherischer Öle in einer Konzentration von 9,79 % bis 28,09 % hergestellt:

Eukalyptusöl	8 Teile	Latschenkiefernöl	2 Teile
Kiefernadelöl	8 Teile	Thymianöl	1 Teil
Rosmarinöl	8 Teile	Terpentinöl	1 Teil

Zur Optimierung der Ausgangsrezeptur werden die in Tab. 11 aufgeführten Zusammensetzungen getestet.

Zubereitung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bienenwachs	13,90	12,85	11,80	10,74	9,69	8,64	7,58	11,16	9,90	9,06
Jojobaöl	24,01	22,19	20,37	18,56	16,74	14,92	13,10	19,28	17,10	15,64
Sojalecithin	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	7,00	7,00	7,00
Ätherisches Öl	28,09	25,96	23,83	21,70	19,57	17,44	15,32	22,56	20,00	18,30
Wasser	30,00	35,00	40,00	45,00	50,00	55,00	60,00	40,00	46,00	50,00

Zubereitung	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Bienenwachs	8,00	6,95	5,90	4,84	10,53	9,48	8,43	7,37	6,32
Jojobaöl	13,83	12,01	10,19	8,37	18,19	16,37	14,55	12,73	10,91
Sojalecithin	7,00	7,00	7,00	7,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Ätherisches Öl	16,17	14,04	11,91	9,79	21,28	19,15	17,02	14,90	12,77
Wasser	55,00	60,00	65,00	70,00	40,00	45,00	50,00	55,00	60,00

Tab. 11: Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen zur Optimierung der Ausgangsrezeptur in Prozent

Der lipophilen Phase werden das Bienenwachs, das Jojobaöl und die Mischung ätherischer Öle zugeordnet. Im Dreiecksdiagramm (Abb. 21) entstehen mit Wasser und Sojalecithin folgende prozentuale Zusammensetzungen:

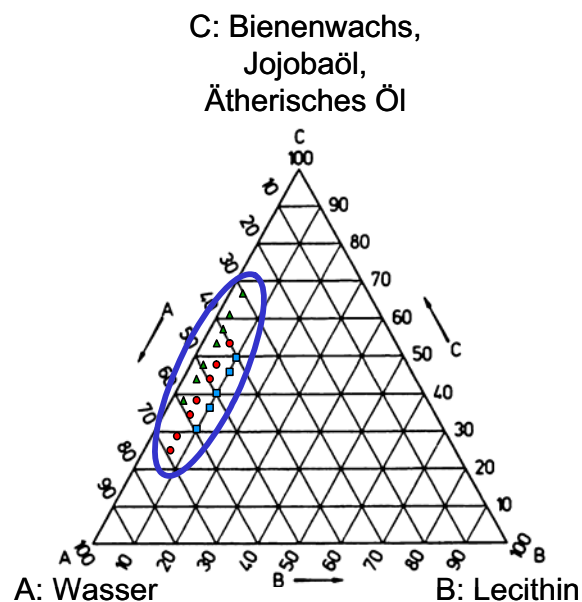
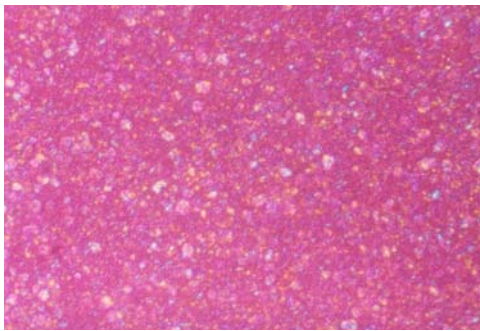


Abb. 21: Dreiecksdiagramm als Übersicht der Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen zur Optimierung der Ausgangsrezeptur in Prozent

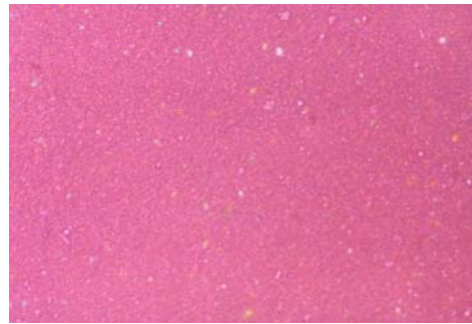
### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Die hergestellten Cremes haben eine hellelfenbeingelbe Farbe und durch die ätherischen Öle einen charakteristisch ausgeprägten Geruch. Sie fühlen sich weich und geschmeidig an und spreiten gut auf der Haut. Die halbfesten Zubereitungen sind der Bestimmung des Emulsionstyps nach (siehe Kap. 3.2.2.1) ausnahmslos Cremes vom W/O-Typ.

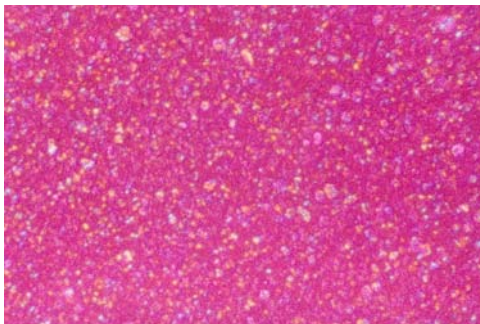
Unter dem Polarisationsmikroskop sind anisotrope Strukturen zu erkennen, deren Anteil mit einem steigendem Wasseranteil abnimmt (Abb. 22). Die Ausgangsrezepturen 1, 8 und 15 weisen mit 30 % bzw. 40 % Wasser eine wesentlich gröbere Zusammensetzung mit einem größeren Anteil an Vesikeln auf als die Ausgangsrezepturen 7, 14 und 19 mit 60 % bzw. 70 % Wasser. Dessen ungeachtet haben alle Zubereitungen ein homogenes Aussehen.



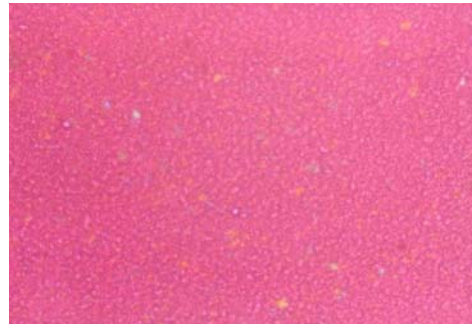
1: 4 % Lecithin- 30 % Wasser



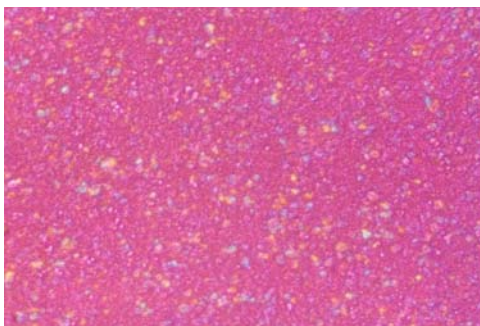
7: 4 % Lecithin- 60 % Wasser



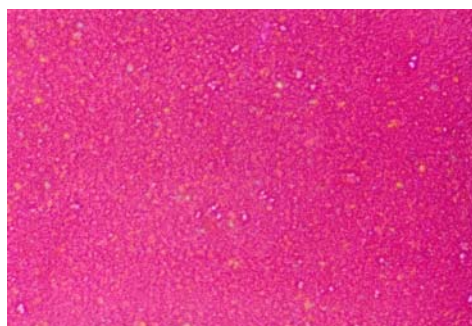
8: 7 % Lecithin- 40 % Wasser



14: 7 % Lecithin- 70 % Wasser



15: 10 % Lecithin- 40 % Wasser



19: 10 % Lecithin- 60 % Wasser

—|—  
200 µm

Abb. 22: Mikroskopische Betrachtung der Ausgangsrezepturen im polarisierten Licht

Die Auswahl einer bestimmten Zusammensetzung wird vorwiegend nach den Kriterien des Fließverhaltens und der Stabilität getroffen.

## Fließverhalten

Unter Vorgabe einer steigenden Schergeschwindigkeit werden die halbfesten Zubereitungen mit dem Rotationsviskosimeter untersucht, um die Auswirkungen eines unterschiedlich ausgeprägten inneren Strukturaufbaus bei unterschiedlichen Rezepturzusammensetzungen im Vergleich zu einer Referenz, wie der Arnika-Salbe S der Fa. Kneipp, beurteilen zu können [vgl. Herzfeldt, Kreuter, 1999].

Die entwickelten halbfesten Zubereitungen zeichnen sich durch die Existenz einer Fließgrenze aus, oberhalb der ein Fließen beginnt (Abb. 23).

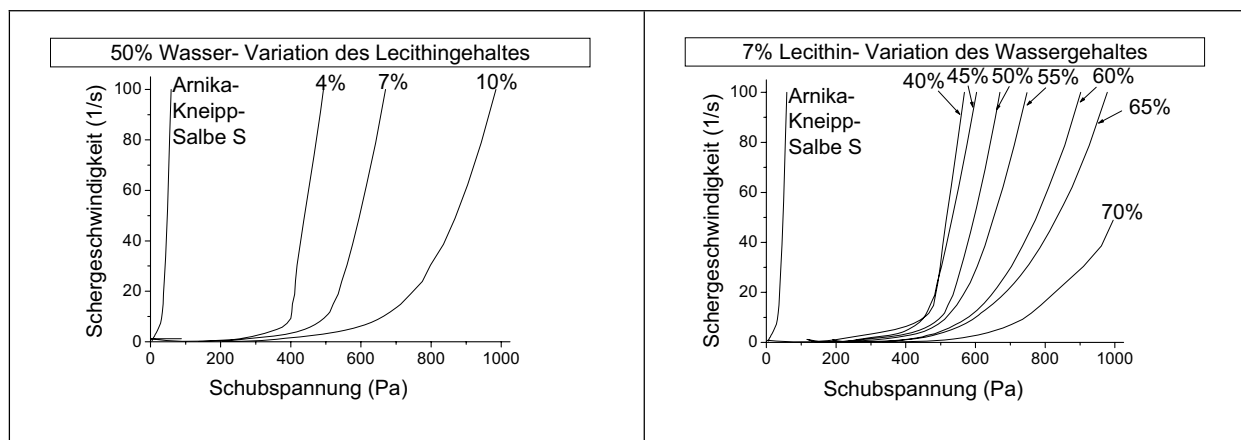


Abb. 23: Fließverhalten der Ausgangsrezeptur bei Variation des Lecithin- und Wassergehaltes

Bei steigendem Anteil des Sojalecithins von 4 %, 7 % zu 10 % bei einer konstanten relativen Zusammensetzung der übrigen Bestandteile nimmt die Viskosität der Cremes zu. Bei einem konstanten Wassergehalt von 50 % kommt es zu einer zunehmenden Verfestigung der Formulierungen mit dem steigenden Lecithinanteil (Abb. 23, linke Graphik).

Eine Erhöhung des Wassergehaltes führt bei allen Zubereitungen zu einer Erhöhung der Schubspannung, oberhalb der ein Fließen einsetzt. Die Konsistenz nimmt bei einem unveränderten Lecithinanteil von 7 % mit einem steigenden Wasseranteil von 40 bis 70 % bei einem gleich bleibenden relativen Verhältnis der restlichen Bestandteile zu (Abb. 23, rechte Graphik).

Wasser hat als dispergierte Phase einen Einfluss auf die Viskosität des Mehrphasensystems und bewirkt eine mechanische Verfestigung der halbfesten Zubereitungen. In Anlehnung an die Einstein-Gleichung (Gl. 4), die von dispergierten sphärischen Partikeln in einer idealviskosen Flüssigkeit ausgeht [Bauer, Frömming,

Führer, 2002], und die Darstellungen von Smoluchowski [1916] zur Viskosität von kolloidalen Systemen, führen die untersuchten dispersen Systeme in Form einer halbfesten Zubereitung durch einen erhöhten Volumenanteil der inneren wässrigen Phase ebenfalls zu einer erhöhten Gesamtviskosität.

$$\boxed{\eta = \eta_0 \cdot (1 + 2,5\Phi_2)} \quad (\text{Gl. 4})$$

$\eta$  = Viskosität des Gesamtsystems

$\eta_0$  = Viskosität des reinen Dispersionsmittels

$\Phi_2$  = Volumenanteil der dispergierten Substanz

Nach der Auswertung der Ergebnisse werden eine Lecithinkonzentration zwischen 4 und 7 % und ein Wassergehalt zwischen 40 und 50 % angestrebt.

### **Stabilität**

Im Zentrifugentest sind alle Zubereitungen bei 4.000 UpM und 20 °C bzw. 40 °C stabil. Erst bei 10.000 UpM wird eine Phasentrennung sichtbar, die bei 40 °C stärker ausfällt als bei 20 °C. Eine Erhöhung des Wassergehaltes bewirkt eine Zunahme der Stabilität der halbfesten Zubereitungen, da der erfasste flüssige Anteil nach dem Zentrifugieren infolge Phasenseparation abnimmt (Abb. 24). Bei einem Anteil von 10 % Lecithin nimmt die Stabilität bei 60 % Wasser wieder ab.

Als Referenz wird die auf dem Markt befindliche Arnika-Kneipp-Salbe S (AKS) mitanalysiert, die eine ausreichende Stabilität unter Praxisbedingungen hat, d. h. eine Laufzeit von 3 Jahren in der Klimazone 1 [vgl. Grimm, Schepky, 1980]. In den kinetischen Belastungstests weist das Fertigarzneimittel eine niedrigere Stabilität auf als die neu entwickelten halbfesten Zubereitungen.

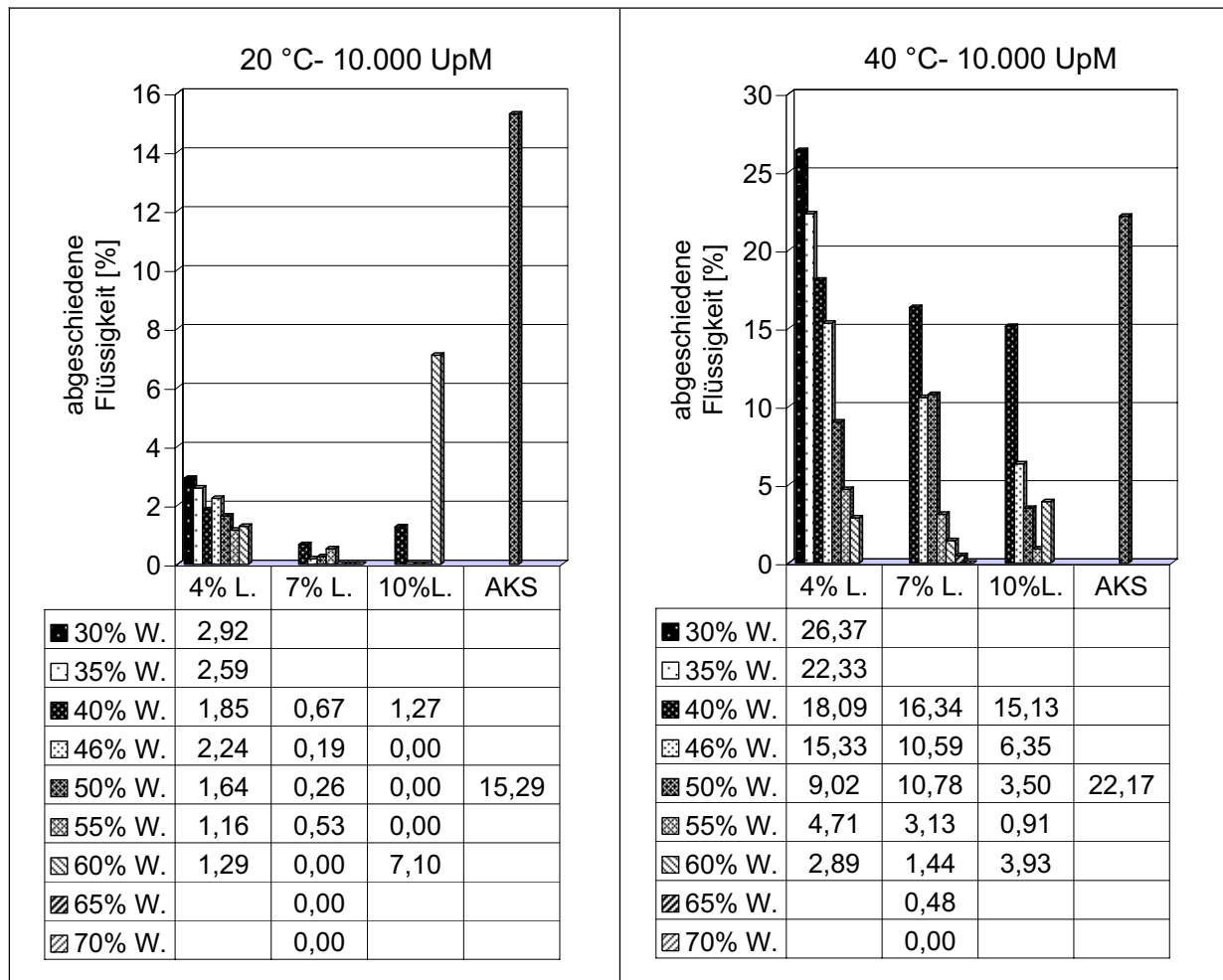


Abb. 24: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent

Die halbfesten Zubereitungen zeigen bei einer Lagerung von jeweils 30 °C, 40 °C und 40/-5 °C im halbtäglichen Wechsel mit einem ansteigenden Wassergehalt ebenfalls eine Zunahme der Stabilität (Abb. 25). Bei den Zubereitungen mit 7 % Lecithin nimmt die Stabilität bei einem Wasseranteil, der 60 % übersteigt, wieder ab. Insgesamt zeichnen sich die Formulierungen mit einem Lecithingehalt von 7 % durch eine höhere Stabilität aus.

Die Arnika-Kneipp-Salbe zeichnet sich durch eine größere Beständigkeit bei 40 °C und bei Temperaturschwankungen zwischen 40 °C und -5 °C aus. Insbesondere beim Schaukelttest ist die Stabilität der halbfesten Zubereitung mit 54 Tagen wesentlich höher als bei den Ausgangsrezepturen.



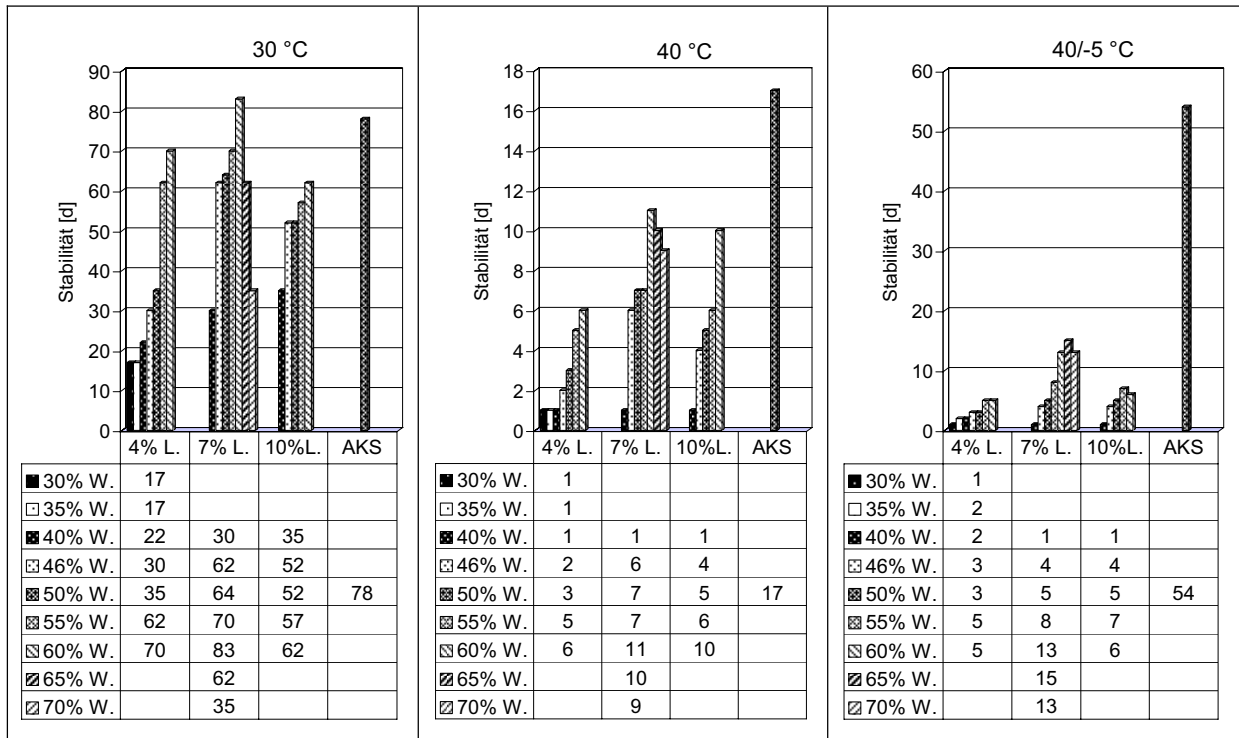


Abb. 25: Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen

Fazit: Um einen Kompromiss zwischen dünnflüssiger Konsistenz für ein angenehmes Fließverhalten und ausreichender Festigkeit für eine notwendige Stabilität zu finden, wird die folgende Ausgangsrezeptur nach der Zusammensetzung der Zubereitung 9 (siehe Tab. 11) als die beste angesehen:

#### Ausgangsrezeptur

Bienenwachs	9,9
Jojobaöl	17,1
Wasser	46,0
Lecithin	7,0
Ätherische Öle	20,0

#### 4.1.2.2 Erkältungsbalsam und Rheumasalbe F

Die Mischungen ätherischer Öle des Erkältungsbalsams und der Rheumasalbe F bestehen aus drei Komponenten:

<u>Erkältungsbalsam</u>	
Eukalyptusöl	1 Teil
Fichtennadelöl	1 Teil
Campher	2 Teile

<u>Rheumasalbe F</u>	
Eukalyptusöl	1 Teil
Fichtennadelöl	1,7 Teile
Campher	1,7 Teile

Campher wird als feste Komponente zunächst in dem flüssigen Eukalyptusöl und Fichtennadelöl gelöst. Die Rezepturfindung erfolgt analog zu Kap. 4.1.2.1, um das bestmögliche Verhältnis zwischen niedriger Viskosität und hoher Stabilität zu ermitteln. Die Zusammensetzung der optimierten Rezepturen ist wie folgt:

<u>Erkältungsbalsam</u>	
Bienenwachs	10,0
Jojobaöl	20,0
Wasser	43,0
Lecithin	7,0
Ätherische Öle	20,0

<u>Rheumasalbe F</u>	
Bienenwachs	10,2
Jojobaöl	17,5
Wasser	39,8
Lecithin	6,5
Ätherische Öle	26,0

#### 4.1.2.3 Rheumasalbe A

Die Rheumasalbe A enthält neben den ätherischen Ölen Wintergrünöl und Rosmarinöl den Arnika-Ölauszug auf Basis des Sonnenblumenöls:

Arnika-Ölauszug	1 Teil
Wintergrünöl	1 Teil
Rosmarinöl	1 Teil

Nach den Versuchen in Analogie zu Kap. 4.1.2.1 ergibt sich die folgende optimierte Zusammensetzung der Rheumasalbe A:

<u>Rheumasalbe A</u>	
Bienenwachs	9,9
Jojobaöl	17,1
Wasser	46,0
Lecithin	7,0
Fettes Öl	6,7
Ätherische Öle	13,3

#### 4.1.2.4 Einfluss der ätherischen Öle auf die Gesamtrezeptur

Um die Einflussnahme der Art des ätherischen Öls auf die Gesamtrezeptur zu erfassen, werden Ansätze mit nur einem ätherischen Öl hergestellt. Diese halbfesten Formulierungen werden mit folgenden optimierten Zubereitungen verglichen:

- der Ausgangsrezeptur,
- dem Erkältungsbalsam,
- der Rheumasalbe F und
- der Rheumasalbe A.

Die Zusammensetzung der Rezepturen mit nur einem ätherischen Öl wird in Tab. 12 dargestellt.

Zubereitung	1	2	3	4	5
Bienenwachs	9,80	9,80	9,80	9,80	9,80
Jojobaöl	17,20	17,20	17,20	17,20	17,20
Sojalecithin	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Eukalyptusöl	20,00	-	-	-	-
Rosmarinöl	-	20,00	-	-	-
Fichtennadelöl	-	-	20,00	-	-
Wintergrünöl	-	-	-	20,00	-
Campher	-	-	-	-	20,00
Wasser	46,00	46,00	46,00	46,00	46,00

Tab. 12: Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen mit je einem ätherischen Öl in Prozent

#### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Eine angenehme Konsistenz in Bezug auf die Entnahme aus der Tube, die Verteilbarkeit auf der Haut und das Einziehvermögen haben die Rezepturen mit Eukalyptusöl, Rosmarinöl und Fichtennadelöl. Die Formulierungen mit Wintergrünöl und Campher fühlen sich hart auf der Haut an, wobei der Campher teilweise auskristallisiert und in Form von Kristallen zu ertasten ist.

Unter dem Polarisationsmikroskop weisen alle Zubereitungen ein ähnlich homogenes Erscheinungsbild auf. Die Aufnahmen der Rezepturen 1 und 3 veranschaulichen beispielhaft die Verteilung der Vesikel in den halbfesten Zubereitungen (Abb. 26).

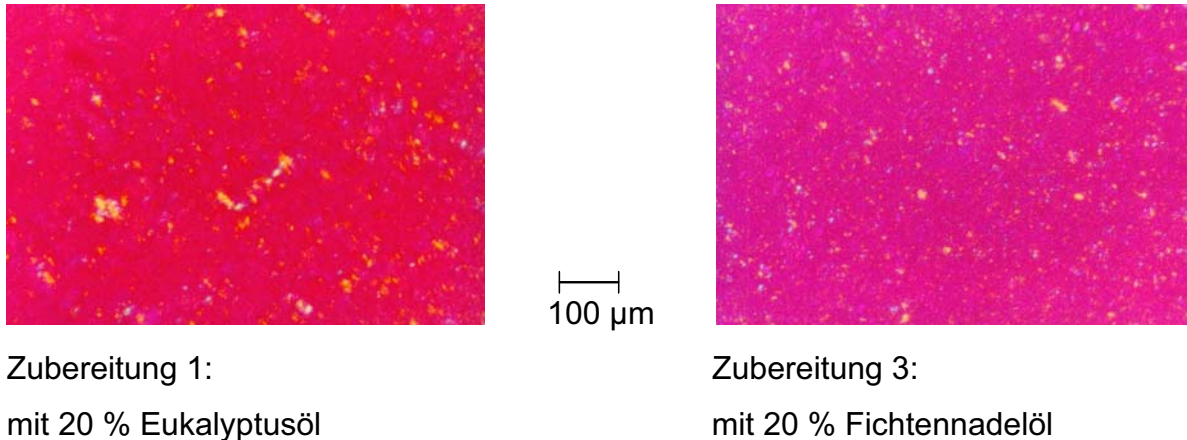


Abb. 26: Mikroskopische Betrachtung der halbfesten Zubereitungen im polarisierten Licht

### Fließverhalten

Die Viskosität der Formulierungen mit nur einem ätherischen Öl nimmt in der Reihenfolge Campher, Wintergrünöl, Rosmarinöl, Eukalyptusöl und Fichtennadelöl ab. Mit Campher ist die Formulierung so hochviskos, dass sie mit dem Rheometer nicht untersucht werden kann (Abb. 27).

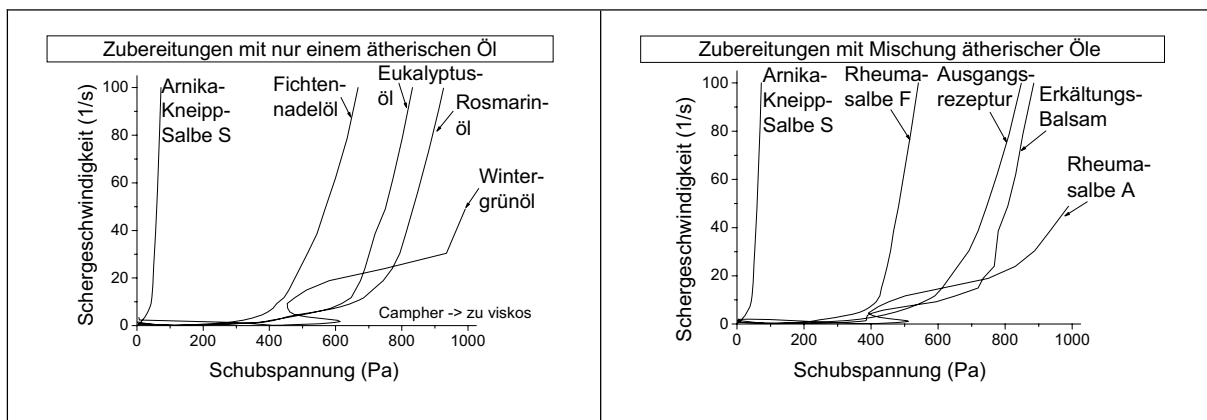


Abb. 27: Fließverhalten der halbfesten Zubereitungen mit unterschiedlichen ätherischen Ölen

Bei Untersuchung des Fließverhaltens der optimierten Zubereitungen mit einer Mischung von ätherischen Ölen wird erkennbar, dass der Anteil des jeweiligen ätherischen Öls maßgeblich einen Einfluss auf das Fließverhalten der halbfesten Zubereitungen hat. Die Rheumasalbe A enthält als ätherische Öle Rosmarinöl und Wintergrünöl. Dementsprechend liegt die Fließkurve der Rheumasalbe A im Bereich zwischen den Fließkurven der Zubereitungen mit nur Rosmarinöl und Wintergrünöl.

Die Rheumasalbe F und der Erkältungsbalsam sind qualitativ gleich zusammengesetzt. Die Rheumasalbe F hat jedoch einen wesentlich höheren Anteil an Fichtennadelöl, was zur Konsequenz hat, dass die Fließkurve der Rheumasalbe F in einem niedrigeren Viskositätsbereich liegt als die Formulierung mit nur Fichtennadelöl. Die Ausgangsrezeptur liegt mit einer Mischung aus sechs ätherischen Ölen im mittleren Bereich.

### **Stabilität**

Im Zentrifugentest sind alle Zubereitungen bei 4.000 UpM und 20 °C bzw. 40 °C stabil. Ab 10.000 UpM zeigen die Zubereitungen mit 20 % Fichtennadelöl eine deutlich niedrigere Stabilität als die restlichen Zubereitungen (Abb. 28). Analog dazu sind auch der Erkältungsbalsam und die Rheumasalbe F mit einem prozentualen Anteil von 6 % bzw. 10 % Fichtennadelöl bei kinetischer Belastung instabiler als die Ausgangsrezeptur und die Rheumasalbe A, die kein Fichtennadelöl enthalten.

Die Rheumasalbe A, die als ätherische Öle Rosmarinöl und Wintergrünöl enthält, zeigt eine Stabilität, die derjenigen der Zubereitungen mit 20 % Rosmarinöl und 20 % Wintergrünöl entspricht.

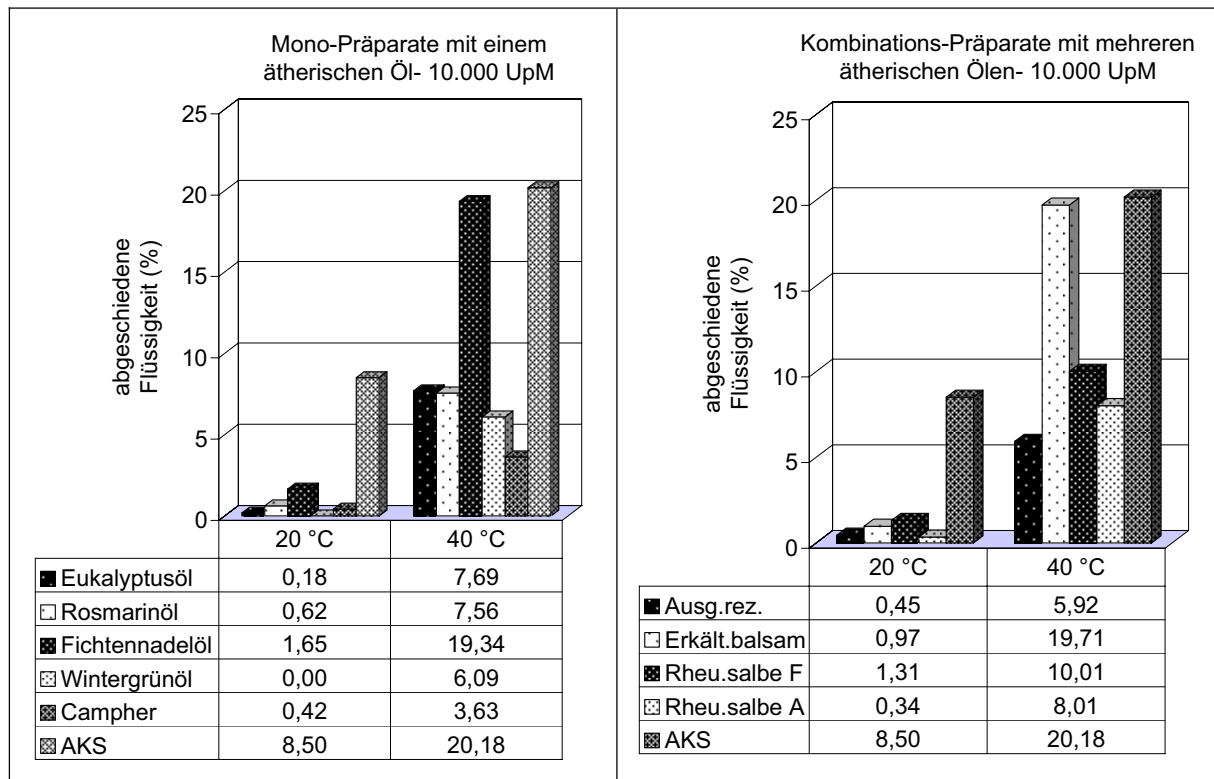


Abb. 28: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent

Die Ergebnisse im Klimaschrank bei 30 °C zeigen in Übereinstimmung mit den Resultaten des Zentrifugentestes, dass die halbfesten Zubereitungen mit 20 % Fichtennadelöl weniger stabil sind als die Formulierungen, die ein anderes ätherisches Öl enthalten (Abb. 29). Deshalb weisen der Erkältungsbalsam und die Rheumasalbe F, die 5 % bzw. 10 % Fichtennadelöl enthalten, eine geringere Stabilität auf als die Ausgangsrezeptur und die Rheumasalbe A. Insgesamt sind bei 30 °C die Formulierungen mit nur einem ätherischen Öl stabiler als diejenigen mit einer Mischung ätherischer Öle. Dies trifft insbesondere auf die Zubereitungen mit 20 % Eukalyptusöl zu.

Bei einer höheren thermischen Belastung von 40 °C bzw. 40 °C/ -5 °C zeigt sich keine direkte Korrelation zwischen den qualitativen und quantitativen Anteilen der einzelnen ätherischen Öle und der thermischen Stabilität der halbfesten Formulierungen. Die Stabilität der Zubereitungen mit 20 % Campher ist kritisch zu beurteilen. Campher als Feststoff rekrystallisiert teilweise an den Wänden der Glasgefäße aus.

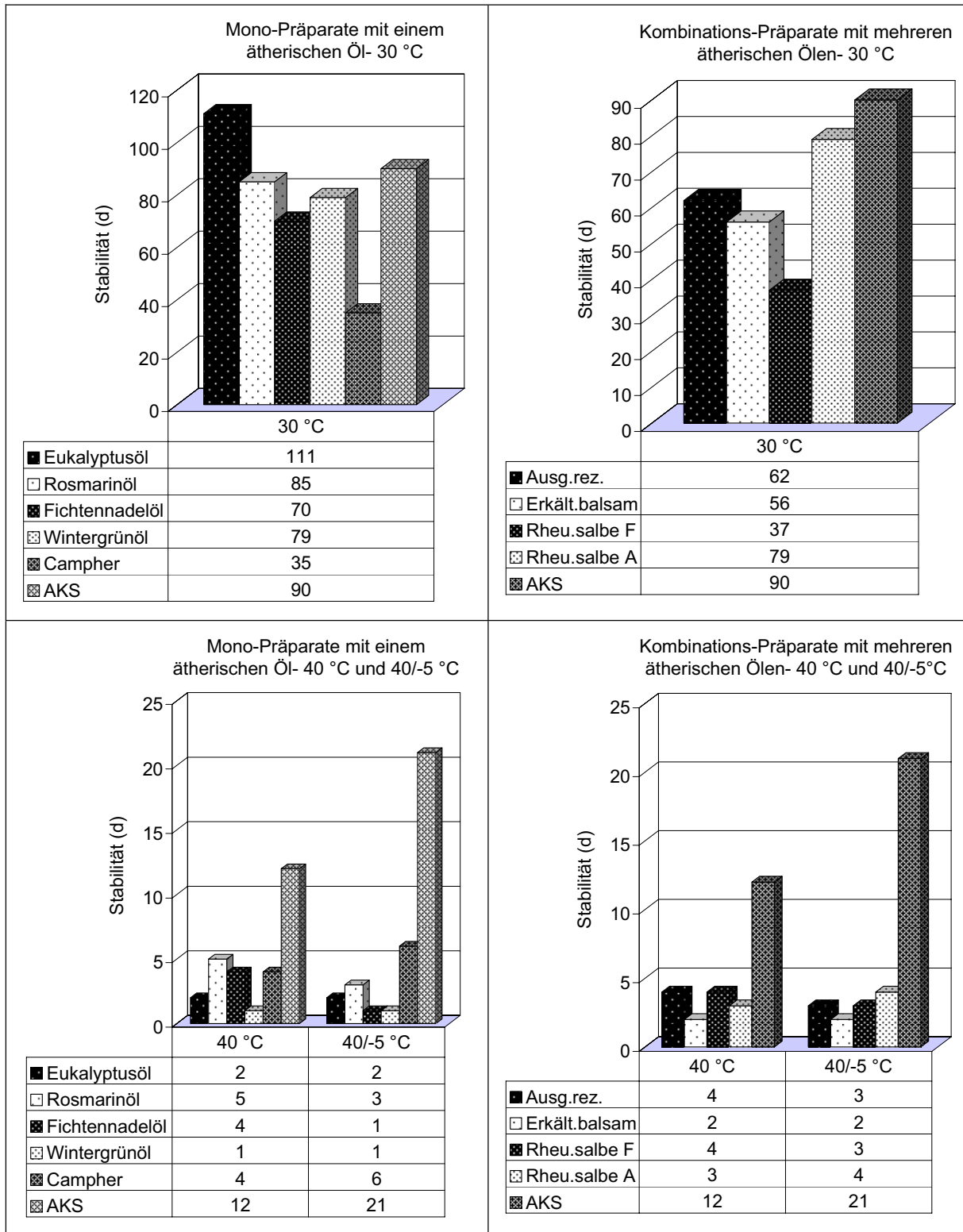


Abb. 29: Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen

Fazit: Nach der Auswertung der Untersuchungen in der Zentrifuge und bei Lagerung von 30 °C führt Eukalyptusöl in den halbfesten Formulierungen zu einer erhöhten und Fichtennadelöl zu einer verminderten Stabilität.

### 4.1.3 Zusatz von fetten Ölen in die optimierten halbfesten Zubereitungen

Im folgenden Kapitel wird untersucht, inwiefern zusätzlich fettes Öl in die Ausgangsrezeptur eingearbeitet bzw. ein Anteil des ätherischen Öls gegen fettes Öl ausgetauscht werden kann. Die fetten Öle

- Mandelöl
- Nachtkerzenöl
- Sonnenblumenöl
- Sojaöl und
- Leinöl

werden in einer Konzentration von 5, 10 und 15 % auf Kosten aller anderen Bestandteile bzw. in einer Konzentration von 10 % auf Kosten des ätherischen Öls eingearbeitet (Tab. 13).

Zubereitung	Ausgangsrezeptur				
	1	2	3	4	5
Bienenwachs	9,40	8,90	8,40	9,90	9,90
Jojobaöl	16,30	15,40	14,50	17,10	17,10
Sojalecithin	6,60	6,30	6,00	7,00	7,00
Ätherisches Öl	19,00	18,00	17,00	10,00	20,00
Fettes Öl A: Mandelöl B: Nachtkerzenöl C: Sonnenblumenöl D: Sojaöl E: Leinöl	5,00	10,00	15,00	10,00	-
Wasser	43,70	41,40	39,10	46,00	46,00

Tab. 13: Zusammensetzung der Ausgangsrezepturen mit einem eingearbeiteten fetten Öl bzw. ohne Zusatz eines fetten Öls in Prozent

#### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

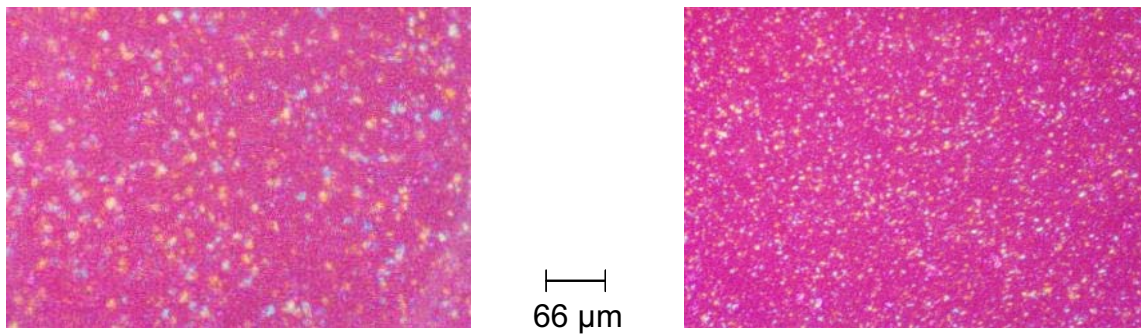
Mit einem steigenden Gehalt an fetten Ölen von 5 %, 10 % zu 15 % und einer damit verbundenen abnehmenden Viskosität lassen sich die halbfesten Zubereitungen immer besser auf der Haut verteilen (Tab. 13; Spalte 1, 2 und 3). Die Zubereitungen mit 10 % fettem Öl auf Kosten des ätherischen Öls (Tab. 13; Spalte 4) sind weniger



ansprechend, da sie etwas zu fest und beim Verreiben auf der Haut uneinheitlich wirken. Sojaöl verleiht den Formulierungen vor allem eine sich fettig anfühlende Komponente. Mit Nachtkerzenöl wird eine äußerst angenehme Konsistenz herbeigeführt.

Im Polarisationsmikroskop haben alle Zubereitungen mit 5 % fettem Öl ein homogenes, einheitliches Erscheinungsbild. Mit einem zunehmenden Ölanteil nimmt die Anzahl und Größe der Flüssigkeitströpfchen zu.

Die halbfesten Zubereitungen mit 10 % fettem Öl, wobei die Einarbeitung auf Kosten aller anderen Bestandteile erfolgt, bilden größere Vesikel aus als diejenigen, bei denen die Einarbeitung auf Kosten des ätherischen Öls stattfand (Abb. 30).



Zubereitung E2:  
auf Kosten aller anderen Bestandteile

Zubereitung E4:  
auf Kosten des ätherischen Öls

Abb. 30: Mikroskopische Betrachtung der Ausgangsrezepturen mit 10 % Leinöl im polarisierten Licht

### Fließverhalten

Die Konsistenz der halbfesten Formulierungen nimmt mit der eingearbeiteten Menge an fettem Öl von 5 %, 10 % zu 15 % ab, wobei die fetten Öle Mandelöl, Nachtkerzenöl, Sonnenblumenöl und Sojaöl eine annähernd übereinstimmende Abnahme der Viskosität hervorrufen (Abb. 31). Das Fließverhalten der Formulierungen mit Leinöl weicht von den übrigen ab, da sie im Bereich des Fließpunktes eine kurze Auslenkung zeigen, die auf die Lipophilie der insgesamt eher kohärenten Masse hinweist. Die Zubereitungen, bei denen die Einarbeitung des fetten Öls auf Kosten der ätherischen Öle (+/-10 %) stattfindet, haben alle ein unzureichendes, zu festes Fließverhalten.

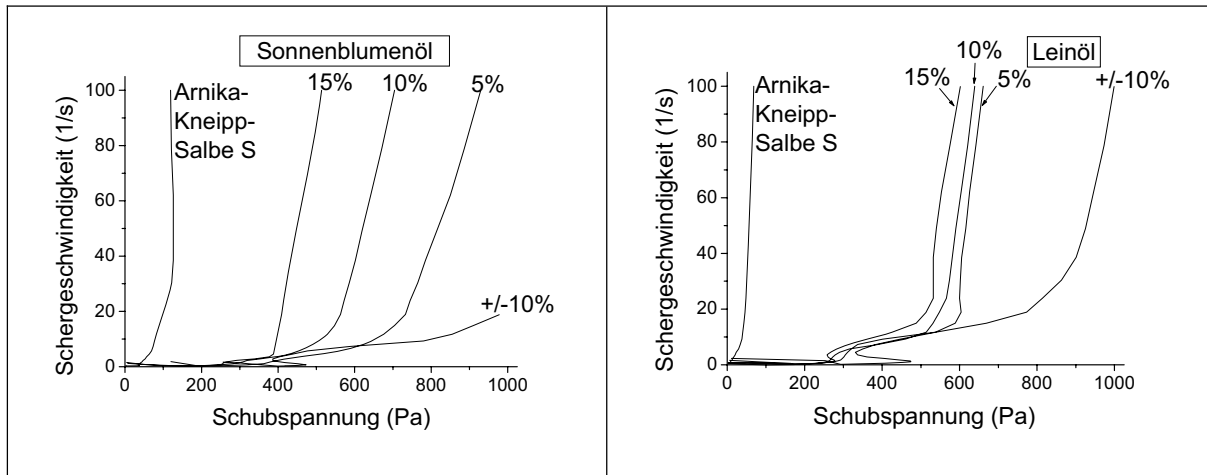


Abb. 31: Fließverhalten der optimierten Ausgangsrezeptur mit Zusatz von Sonnenblumenöl und Leinöl

### Stabilität

Die Auswertungen der Ergebnisse im Zentrifugentest (4.000 UpM und 10.000 UpM bei 40 °C) und der Untersuchungen im Klimaschrank (30 °C) der Abb. 32 und 33 deuten darauf hin, dass die Rezepturen mit Nachtkerzenöl und Sojaöl eine größere Stabilität beim Stresstest zeigen als diejenigen mit Mandelöl. Unter der Annahme, dass die höhere Stabilität in Zusammenhang mit einem höheren Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren steht, wird auch Leinöl in die Ausgangsrezeptur eingearbeitet. In der folgenden Tabelle (Tab. 14) werden die Anteile an Linolsäure und Linolensäure für die jeweiligen fetten Öle aufgeführt [Fiedler, 1996; Teuscher, 1997].

Fettes Öl	Mandelöl	Nachtkerzenöl	Sonnenblumenöl	Sojaöl	Leinöl
Linolsäure	18,7	72,5	58,5	52,5	24,0
Linolensäure	-	11,0	-	2,3	45,0

Tab. 14: Gehalt an Linolsäure und Linolensäure in verschiedenen fetten Ölen in Prozent [nach Fiedler, 1996; Teuscher, 1997]

Die Stabilitätswerte der Formulierungen mit 5 % Leinöl zeigen bei einer Aufbewahrung bei 30 °C einen deutlichen Anstieg, die sogar die Stabilität der Ausgangsrezeptur übertreffen. Wird der Anteil an Leinöl auf 10 % und 15 % erhöht, nimmt die Stabilität wieder drastisch ab.

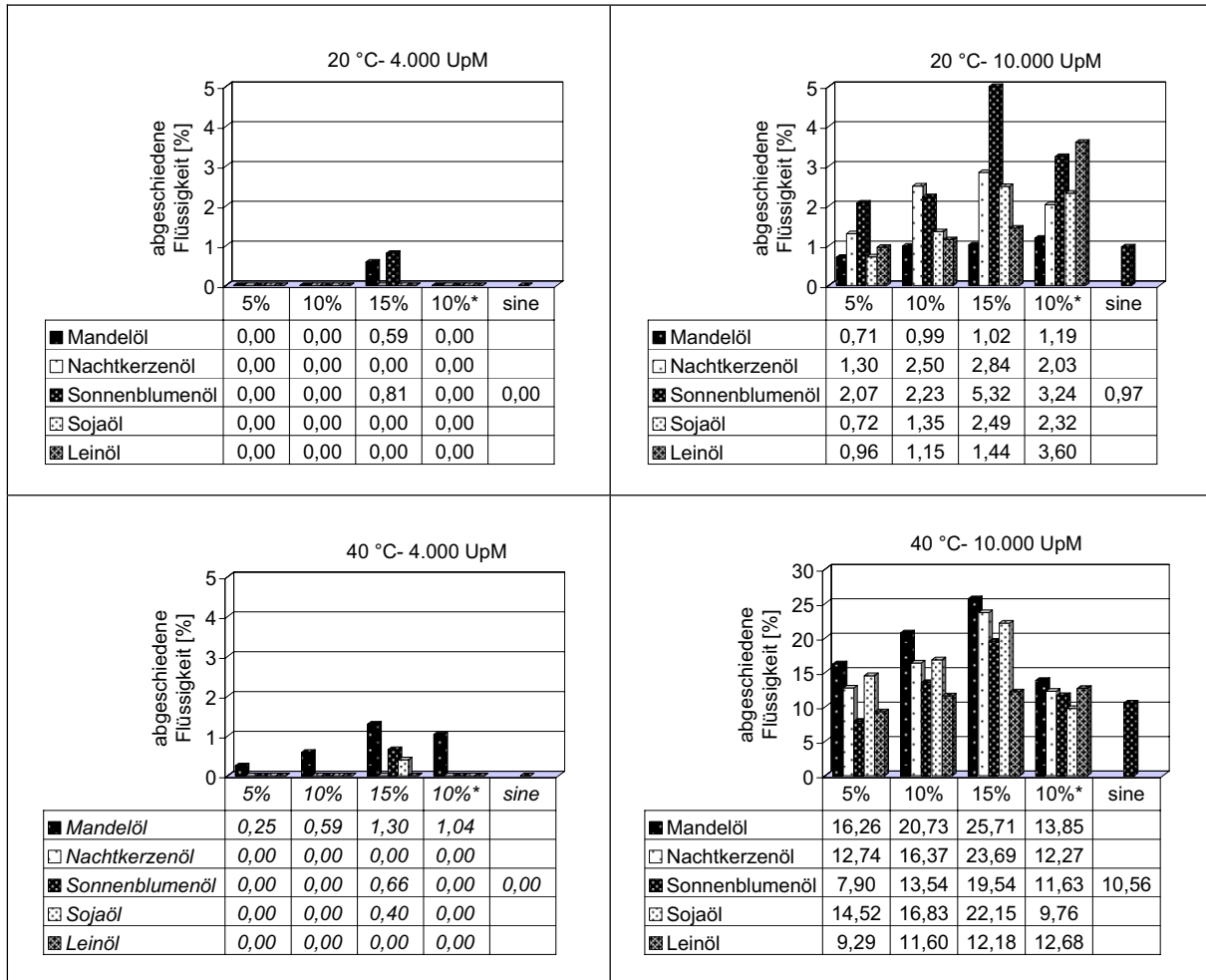


Abb. 32: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent (\* = Zusammensetzung 4, sine = Zusammensetzung 5 der Tab. 13)

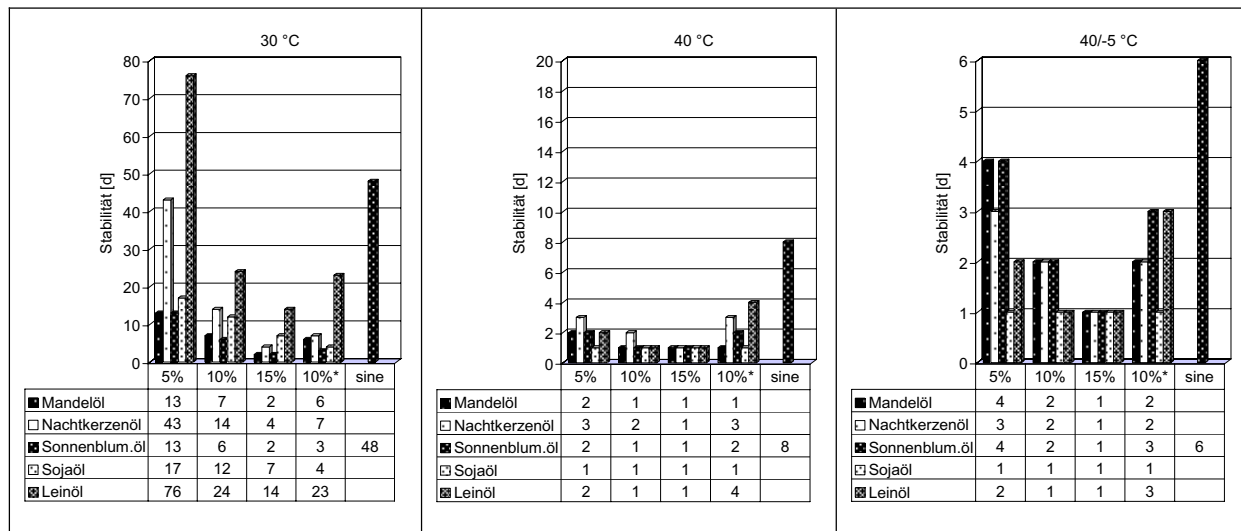


Abb. 33: Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen (\* = Zusammensetzung 4, sine = Zusammensetzung 5 der Tab. 13)

Fazit: Das Einarbeiten von fetten Ölen in die Ausgangsrezeptur ist insgesamt problematisch zu sehen. Die halbfesten Zubereitungen erreichen bei einer Lagerung von 40 °C bzw. 40 °C/ -5 °C nicht die Stabilität der Ausgangsrezeptur ohne Zusätze (Abb. 33). Je mehr fettes Öl in die halbfeste Formulierung eingearbeitet wird, desto mehr geht die Stabilität zurück. Jedoch hat Leinöl durch seinen höheren Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei einer Lagerung, die 30 °C nicht übersteigt, einen positiven Effekt auf die Stabilität.

## 4.2 Herstellung

### 4.2.1 Herstellungsmethoden

Es werden sechs Herstellungsmethoden untersucht, die sich in Ablauf und Reihenfolge der Substanzzusammengabe unterscheiden. Die Herstellungsmöglichkeiten werden in zwei Gruppen gegenübergestellt und die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Eigenschaften der Ausgangsrezeptur miteinander verglichen.

#### 4.2.1.1 Gegenüberstellung der Methoden 1, 2 und 3

Nach Methode 1, die der sog. „kontinentalen Methode“ bei der Herstellung von Emulsionen entspricht, wird der Emulgator in der inneren Phase dispergiert und zunächst 2 h in Wasser quellen gelassen, bevor die restlichen temperierten Substanzen der äußeren Phase hinzu gegeben werden (vgl. Kap. 3.2.1.1). Bei Methode 2 wird der Emulgator in einem Teil der lipophilen äußeren Phase, dem ätherischen Öl, dispergiert. Dann wird das temperierte Zweiphasengemisch aus Bienenwachs, Jojobaöl und Wasser hinzu gegeben. Dies hat zum Ziel, die ätherischen Öle besser mit Hilfe des Lecithins in die Vesikelhüllen einbauen zu können. Methode 3 entspricht der sog. „englischen Methode“, wobei der Emulgator in der äußeren Phase gelöst und das Wasser als innere Phase am Schluss hinzu gegeben wird [vgl. Friedland, 1999; Hornstein, Nürnberg, 1985].

Für die Untersuchungen wird die Ausgangsrezeptur mit 7 % und 9 % Lecithin nach der Zusammensetzung 1 und 2 in Analogie zu Tab. 15 im 80 g-Maßstab nach Methode 1, 2 und 3 hergestellt.

Zubereitung	1	2
Bienenwachs	15,00	15,00
Jojobaöl	15,00	15,00
Sojalecithin	7,00	9,00
Ätherisches Öl	20,00	20,00
Wasser	43,00	41,00

Tab. 15: Zusammensetzung der Ausgangsrezepturen in Prozent

#### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Die halbfesten Zubereitungen sind unmittelbar nach der Herstellung einheitlich und homogen. Nach einem Tag tritt bei den Formulierungen nach Methode 2 eine deutliche Verfestigung in der Konsistenz ein (siehe Kap. 4.3.3). Die Zubereitungen nach Methode 1 zeigen im Mikroskop Anzeichen einer beginnenden Phasenseparation. Die Formulierungen nach Methode 3 sind unverändert.

## Stabilität

Die Stabilität nach den Ergebnissen des Zentrifugentestes bei 4.000 UpM und 20 °C ist bei den Zubereitungen, die nach Methode 2 und Methode 3 hergestellt werden, wesentlich höher als bei denjenigen, die nach Methode 1 hergestellt werden (Abb. 34). Die Formulierungen, die nach Methode 2 hergestellt werden, zeigen die größte Stabilität.

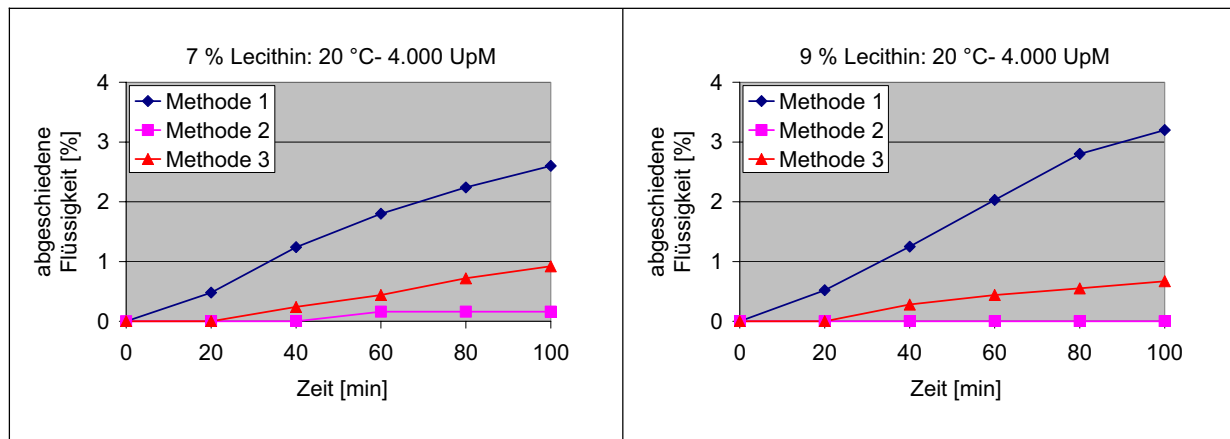


Abb. 34: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent

Ein wichtiges Kriterium für die Stabilität der halbfesten Zubereitungen ist die angewandte Temperatur bei der Herstellung (siehe Kap. 4.2.2). Mit der Differential Scanning Calorimetry wurde das Schmelz- und Erstarrungsverhalten von verschiedenen Teil-Komponenten der halbfesten Zubereitungen untersucht und der Zusammenhang mit den Herstellungsmethoden diskutiert (siehe Kap. 4.3.2).

Fazit: Methode 3 stellt gegenüber den Methoden 1 und 2 das beste Herstellungsverfahren dar, weil die Stabilität der halbfesten Zubereitungen bei den Stresstests am höchsten ist. Die Herstellungstemperatur kann im Vergleich zu den beiden anderen Methoden von 65 °C auf 54 °C gesenkt werden. Diese Schmelzpunktdepression bedeutet insgesamt eine geringere Temperaturbelastung für die ätherischen Öle. Zudem ist die Herstellung sehr einfach, da alle lipophilen Bestandteile zusammen erwärmt werden und nach der Zugabe des Wassers die fertige Formulierung lediglich noch homogenisiert und abgekühlt werden muss.

#### 4.2.1.2 Gegenüberstellung der Methoden 4, 5 und 6

Mit den Methoden 4, 5 und 6 wird untersucht, ob eine weitere Herabsetzung der Herstellungstemperatur durchführbar ist (vgl. Kap. 3.2.1.1).

Methode 4 wird angewendet, um zunächst die bei 48 °C schmelzende lipophile Mischung aus Lecithin, Bienenwachs und Jojobaöl herzustellen, in welche sukzessiv das ätherische Öl und das Wasser eingearbeitet werden.

Die Methoden 5 und 6 sind eine Weiterentwicklung der Methode 4. Es wird untersucht, ob eine weitere Temperaturniedrigung durchführbar ist, indem das lipophile Gemisch bei Methode 5 auf 40 °C abgekühlt wird, bevor das ätherische Öl von Raumtemperatur und das Wasser eingearbeitet werden. Bei Methode 6 wird das Wasser direkt in das ternäre Gemisch eingearbeitet und nach Abkühlung das ätherische Öl hinzugefügt.

Die Methoden 4, 5 und 6 erweisen sich aus unterschiedlichen Gründen als ungeeignet:

- Die halbfesten Zubereitungen nach Methode 4 können hergestellt werden, aber die Stabilität der Formulierungen ist niedriger als bei Methode 3.
- Die erstarrte lipophile Masse kann bei Methode 5 das ätherische Öl kaum noch aufnehmen und das Wasser zum Schluss so gut wie gar nicht mehr.
- Bei Methode 6 treten die gleichen Herstellungsprobleme auf. Hier kann das geschmolzene und auf 40 °C abgekühlte Gemisch aus Bienenwachs, Jojobaöl, Lecithin und Wasser zum Schluss das ätherische Öl von Raumtemperatur nur noch sehr schwer aufnehmen.

Die Stabilitätsdaten bei Methode 5 und 6 sind wesentlich schlechter als bei Methode 3. Dies konnte auch mit einer stärkeren Homogenisierung nicht ausgeglichen werden.

#### 4.2.2 Einfluss der Temperatur bei der Herstellung

In diesem Kapitel wird untersucht, ob die Temperatur bei der Herstellung

- der Ausgangsrezeptur,
- des Erkältungsbalsams,
- der Rheumasalbe F und
- der Rheumasalbe A einen Einfluss hat.

Der Vorteil einer Herstellung bei tieferen Temperaturen ist in einer niedrigeren Belastung der ätherischen Öle zu sehen. Der Nutzen einer Herstellung bei höheren Temperaturen liegt in einer geringeren mikrobiologischen Belastung des Fertigproduktes, da ab einer Temperatur von 70 °C vegetative Formen der Bakterien abgetötet werden, wie z. B. bei der Niederpasteurisierung nach dem HTST-Verfahren (high temperature short time) mit 15 bis 40 s bei 71 bis 74 °C [Hunnius, 1998].

Für die Untersuchungen werden die optimierten halbfesten Zubereitungen nach Methode 3 im 800 g-Maßstab hergestellt bei Temperaturen von:

- 54 °C
- 62 °C und
- 70 °C.

Die Zubereitungen werden direkt auf die entsprechende Temperatur erwärmt und 5 min bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend werden die Formulierungen wegen der starken Wärmeentwicklung des Ultra-Turrax 4 mal intermittierend für 20 s mit Pausen von 40 s homogenisiert und wieder kalt gerührt. Dies ist bei der Herstellung der Ausgangsrezeptur bei 54 °C und 70 °C in Abb. 35 illustriert. Da bei der tieferen Temperatur die Schmelzdauer des Bienenwachses und bei der höheren Temperatur die Abkühlungsphase des Fertigproduktes mehr Zeit in Anspruch nehmen, ist die gesamte Herstellungsdauer bei beiden Verfahren gleich lang.

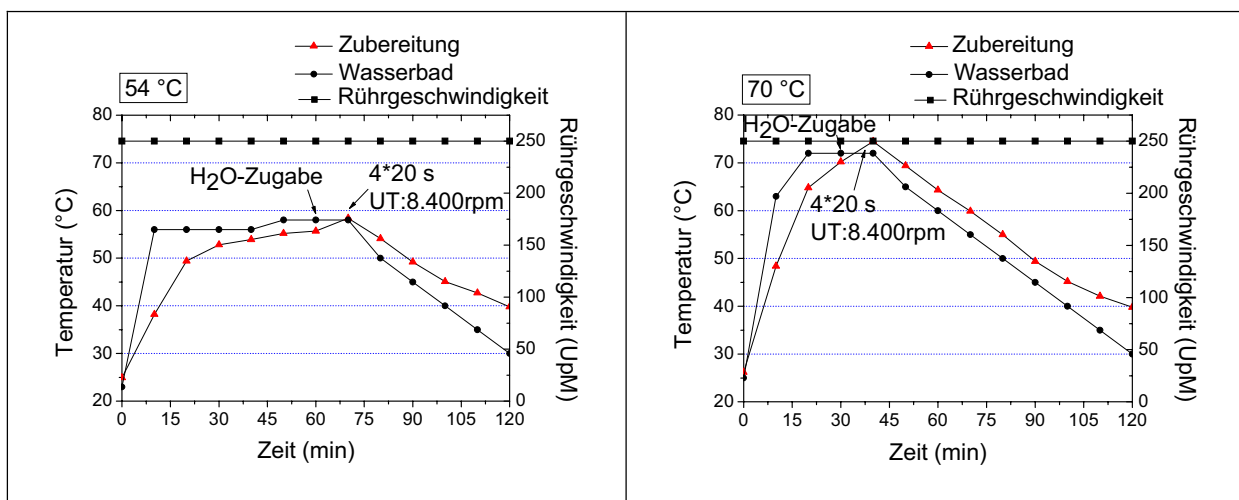


Abb. 35: Zeitlicher Ablauf bei der Herstellung der optimierten Ausgangsrezeptur bei 54 °C und 70 °C



### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Die Zubereitungen besitzen eine weiche, angenehme Konsistenz und zeigen bei Betrachtung unter dem Polarisationsmikroskop ein homogenes Erscheinungsbild wie die entsprechende Zusammensetzung in Kap. 4.1.2.1.

### Fließverhalten

Bei allen halbfesten Zubereitungen ist die Tendenz zu erkennen, dass die Viskosität mit einer steigenden Herstellungstemperatur von 54 °C, 62 °C zu 70 °C im Herstellungsprozess abnimmt (Abb. 36).

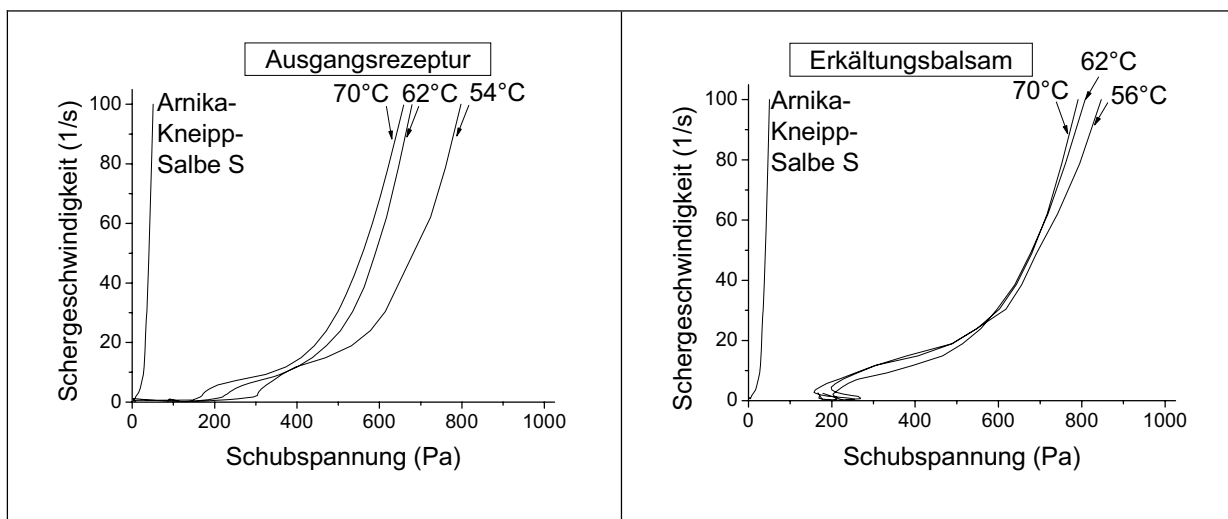


Abb. 36: Fließverhalten der optimierten Ausgangsrezeptur und des optimierten Erkältungsbalsams nach Herstellung bei unterschiedlichen Temperaturen

### Stabilität

Das Ergebnis des kinetischen Belastungstests in Abb. 37 zeigt, dass ein Herstellungsprozess bei der niedrigeren Temperatur von 54 °C eine höhere Stabilität der Formulierungen bewirkt als eine Herstellung bei der höheren Temperatur von 70 °C. Die Resultate des thermischen Belastungstests weisen den gleichen Zusammenhang zwischen einem Herstellungsprozess bei einer niedrigeren Temperatur von 54 °C und einer höheren Stabilität auf.

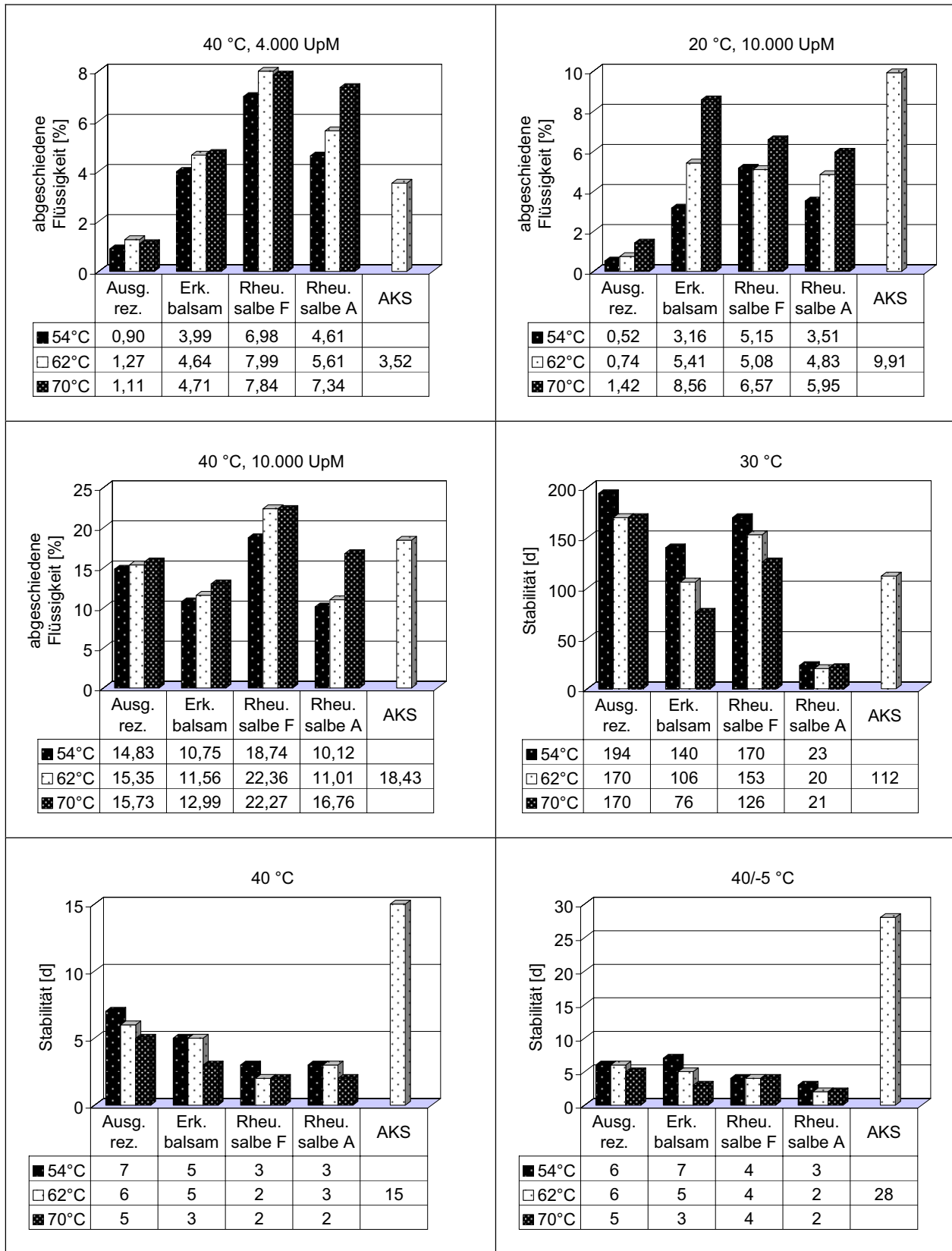


Abb. 37: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent und Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen

Fazit: Die Temperatur bei der Herstellung hat einen Einfluss auf die Stabilität der halbfesten Formulierungen. Analog zu den Ergebnissen bei der Optimierung der Rezepturen in Kap. 4.1.2 nimmt die Stabilität mit einer höheren Viskosität der halbfesten Formulierungen zu, d. h. die hergestellten Zubereitungen sind bei einer tieferen Herstellungstemperatur mit 54 °C stabiler als bei einer höheren Temperatur mit 70 °C. Da es sich bei den entwickelten Rezepturen um W/O-Cremes handelt, die für eine mikrobielle Kontamination weniger anfällig sind, und die Formulierungen zudem mit 20 % ätherischem Öl schon einen sehr hohen Anteil antimikrobieller Substanzen aufweisen, liegt die optimale Herstellungstemperatur bei der Temperatur von 54 °C.

#### **4.2.3 Einfluss des Energieeintrags bei der Herstellung**

In diesem Kapitel wird untersucht, ob die Höhe der Rührgeschwindigkeit und die Stärke des Homogenisierens einen Einfluss auf die Eigenschaften der hergestellten Ausgangsrezeptur haben. Die Zusammensetzung entspricht der Zubereitung 1 in Kap. 4.2.4.1.

Dazu werden die Formulierungen bei 54 °C nach Methode 3 im 800 g-Maßstab hergestellt und folgende Herstellungsparameter variiert:

- (1) Umdrehungszahl des Abstreifers: 43 bis 105 UpM  
kein Einsatz des Ultra-Turrax
- (2) Umdrehungszahl des Abstreifers: 43 bis 105 UpM  
Umdrehungszahl des Ultra-Turrax: 5.600 UpM
- (3) Umdrehungszahl des Abstreifers: 250 UpM  
Umdrehungszahl des Ultra-Turrax: 8.400 UpM

Der zeitliche Ablauf der Herstellung nach (1) und (3) wird in Abb. 38 beispielhaft dargestellt.

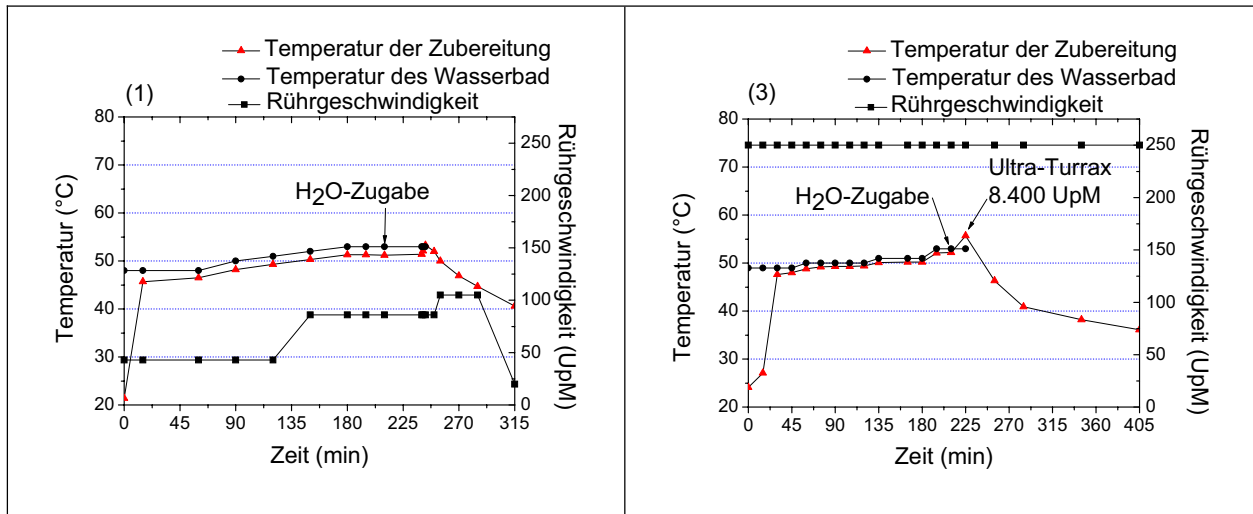
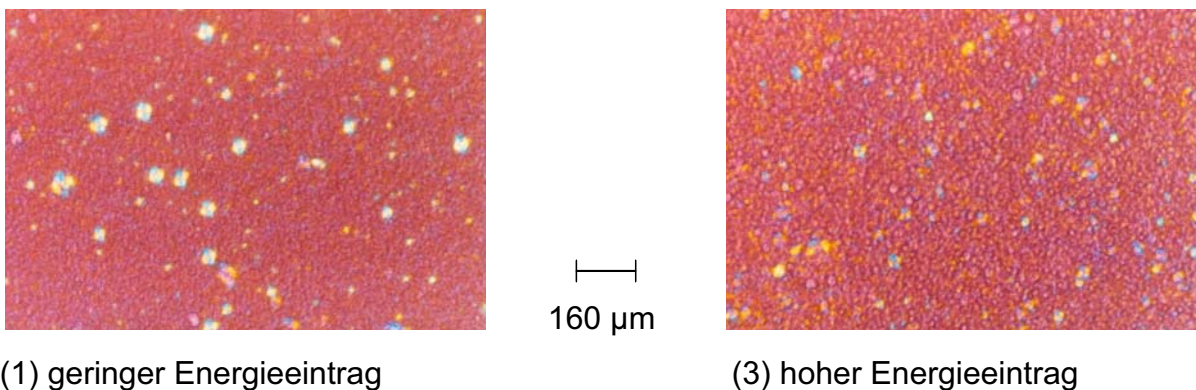


Abb. 38: Zeitlicher Ablauf bei der Herstellung der Ausgangsrezeptur mit (1) geringem und (3) hohem Energieeintrag

### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Die Zubereitungen sind alle einheitlich und homogen, vom Hautgefühl jedoch etwas zu viskos.

Die Ausgangsrezeptur, die mit geringem Energieeintrag nach (1) hergestellt worden ist, hat bei Betrachtung unter dem Polarisationsmikroskop vereinzelt größere Vesikel (Abb. 39). Die charakteristischen Farbeffekte der flüssigkristallinen Strukturen lassen die Vesikel in Form von Malteserkreuzen in den Vordergrund treten. Die Ausgangsrezeptur, die mit hohem Energieeintrag nach (3) hergestellt worden ist, hat eine feinere Zusammensetzung mit einer geringeren Vesikelgröße.



(1) geringer Energieeintrag

(3) hoher Energieeintrag

Abb. 39: Mikroskopische Betrachtung der Ausgangsrezepturen im polarisierten Licht

## Fließverhalten

Im Rheogramm stimmen die Fließkurven der unterschiedlich hergestellten halbfesten Zubereitungen weitgehend überein und zeigen alle eine relativ hohe Viskosität (Abb. 40). Bei der Überprüfung dieses Ergebnisses mittels Penetrometrie werden ebenfalls keine Unterschiede in der Konsistenz der Formulierungen festgestellt.

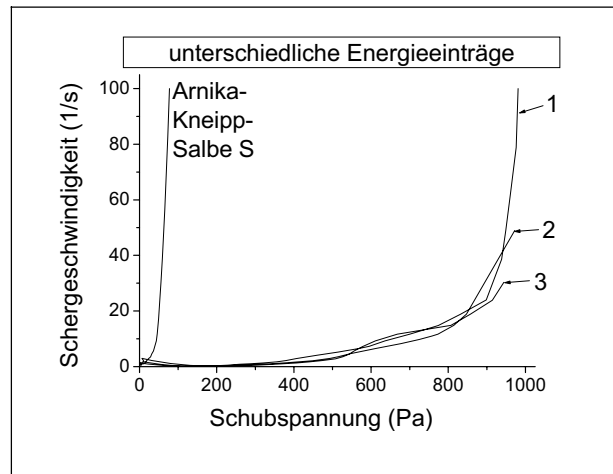


Abb. 40: Fließverhalten der Ausgangsrezeptur, die mit (1) geringem, (2) mittlerem und (3) hohem Energieeintrag hergestellt worden ist

## Stabilität

Im Zentrifugentest bei 20 °C und jeweils 4.000 UpM und 10.000 UpM sind alle Zubereitungen stabil. Im Schaukeltest bei Lagerung von 40 °C und -5 °C im halbtäglichen Wechsel ist nach einer Woche als einzige die Ausgangsrezeptur stabil, die nach den Prozessparametern (3) hergestellt worden ist, d. h. mit einer hohen Rührgeschwindigkeit des Abstreifers mit 250 UpM und einer hohen Umdrehungszahl des Ultra-Turrax mit 8.400 UpM.

Fazit: Der Energieeintrag hat keinen Einfluss auf das Fließverhalten der halbfesten Zubereitungen. Da jedoch mit einem steigenden Energieeintrag die Stabilität erhöht wird, werden eine kontinuierliche Umdrehungszahl des Abstreifers von 250 UpM und eine Umdrehungszahl des Homogenisators von 8.400 UpM als die besten Herstellungsparameter angesehen. Der intermittierende Einsatz des Ultra-Turrax von 4 mal 20 s mit zeitlichen Unterbrechungen von jeweils 40 s ergibt sich aus der starken Erwärmung der Formulierungen beim Homogenisieren im 800 g-Maßstab.

#### 4.2.4 Erhöhung der Ansatzgrößen bei der Herstellung

Upscale-Versuche sind ein unverzichtbarer Bestandteil bei der Entwicklung von neuen halbfesten Zubereitungen. Deshalb werden die Untersuchungen bei der Rezepturfindung mit der Optimierung der Zusammensetzung der halbfesten Zubereitungen vom 80 g- auf den 800 g- und 10.000 g-Maßstab übertragen. Es werden die Durchführbarkeit und die Auswirkungen einer Herstellung in einer größeren Ansatzmenge überprüft.

##### 4.2.4.1 Herstellung im 800 g-Maßstab

Die Ausgangsrezeptur wird unter Variation

- des Bienenwachs-Jojobaöl-Verhältnisses von 1:1,7, 1:2,0 und 1:2,3 und
- des Wassergehaltes von 43 %, 46 % und 50 %

mit den folgenden Zusammensetzungen hergestellt (Tab. 16).

Zubereitung	1	2	3	4	5	6
Bienenwachs	11,00	10,00	9,00	8,40	7,66	9,86
Jojobaöl	19,00	20,00	21,00	14,60	15,34	17,14
Sojalecithin	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Ätherisches Öl	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Wasser	43,00	43,00	43,00	50,00	50,00	46,00

Tab. 16: Zusammensetzung der Ausgangsrezepturen bei der Herstellung im 800 g-Maßstab in Prozent

Die Rezepturen werden nach Methode 3 bei 70 °C hergestellt. Am Beispiel der Zubereitung 6 wird der zeitliche Verlauf des Herstellungsprozesses dargestellt (Abb. 41).

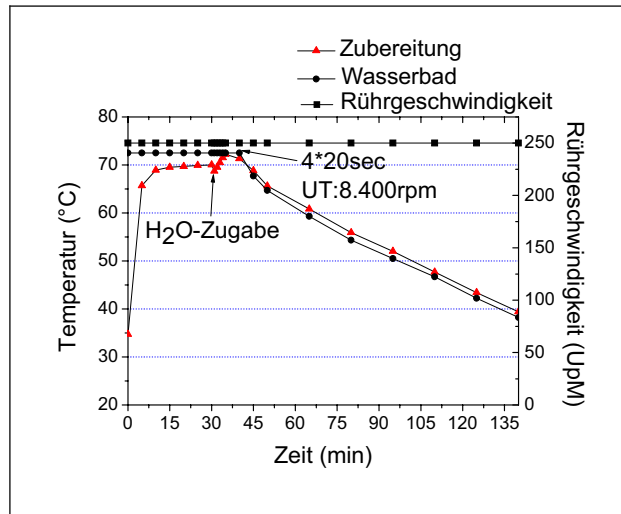


Abb. 41: Zeitlicher Verlauf bei der Herstellung der Ausgangsrezeptur 6 im 800 g-Maßstab

### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Die Rezepturen 4, 5 und 6 rufen mit einem höheren Wassergehalt von 46 % und 50 % eine sehr weiche und auf der Haut gut spreitende Konsistenz hervor. Unter dem Mikroskop erscheinen alle Zubereitungen einheitlich und homogen.

### Fließverhalten

Mit einem steigenden Anteil von Jojobaöl von 19 % zu 21 % zuungunsten des Bienenwachses nimmt die Viskosität der halbfesten Zubereitungen ab (Abb. 42). Die Viskosität der halbfesten Zubereitungen nimmt mit einem ansteigenden Wassergehalt von 43 % zu 50 % auf Kosten aller restlichen Bestandteile ebenfalls zu.

Nach einer Lagerung von 10 Wochen werden alle Zubereitungen nochmals untersucht. Alle Formulierungen sind etwas nachgehärtet. Die zunehmend weiche, dünnflüssigere Konsistenz der Zubereitungen korreliert weiterhin mit einem steigenden Wasseranteil. Jedoch sind die Formulierungen mit einem höheren Jojobaölanteil etwas stärker nachgehärtet.

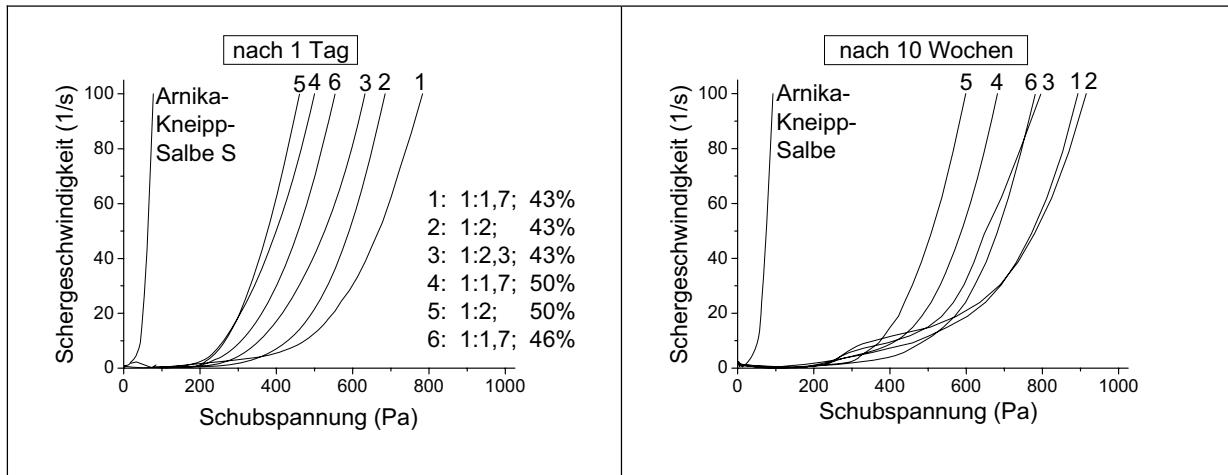


Abb. 42: Fließverhalten der Ausgangsrezepturen einen Tag und 10 Wochen nach der Herstellung

### Stabilität

Im Zentrifugentest bei 4.000 UpM sind alle Zubereitungen stabil. Bei 10.000 UpM und jeweils 20 °C und 40 °C sind die Formulierungen mit einem Bienenwachs-Jojobaöl-Verhältnis von 1:1,7 und 1:2 mit einem höheren Wasseranteil von 46 % und 50 % Wasser stabiler als diejenigen mit einem Bienenwachs-Jojobaöl-Verhältnis von 1:2,3 und einem niedrigeren Wasseranteil von 43 % (Abb. 43).

Im Klimaschrank bei 40 °C und 40/-5 °C weist die Zubereitung 6 mit einem Bienenwachs-Jojobaöl-Verhältnis von 1:1,7 und einem Wasseranteil von 46 % die höchste Stabilität auf. Die Stabilität ist bei der Zubereitung mit einem höheren Jojobaölanteil von 21 % schlechter als bei einem Anteil von 19 %. Die Ergebnisse der Lagerung bei 30 °C stimmen nicht mit denjenigen bei 40 °C und 40/-5 °C überein. Bei 30 °C zeigen die Rezepturen 3 bis 6 die höchste Stabilität.



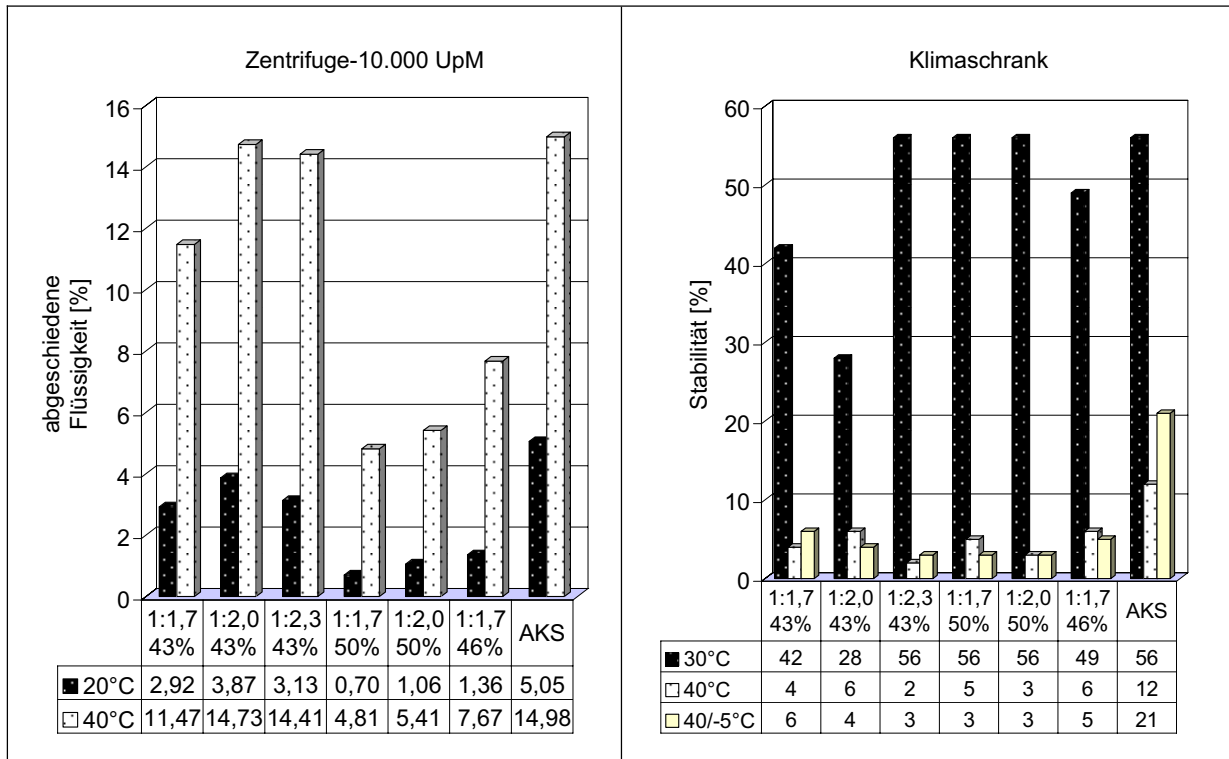


Abb. 43: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent und Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen

Fazit: Um einen Kompromiss zu finden zwischen einer weichen, angenehmen Konsistenz und einer höheren Stabilität, wird auch nach diesen Versuchen im 800 g-Maßstab die Ausgangsrezeptur in der Zusammensetzung 6, die derjenigen der optimierten Ausgangsrezeptur im 80 g-Maßstab entspricht, ausgewählt.

#### 4.2.4.2 Herstellung im 10.000 g-Maßstab

Die Herstellung der halbfesten Zubereitungen in Ansätzen von 10.000 g erfolgt nach Methode 3 im Becomix-Labormischer unter Variation folgender Parameter:

- Energieeintrag des Mischwerkzeugs
  - Ankerrührer: 70 UpM und 140 UpM
  - Homogenisator: 4.000 UpM und 6.600 UpM
- Art der Wasserzugabe
  - nach Ablassen des Vakuums durch Öffnen des Deckels
  - unter Vakuum durch Homogenisatoreinsaugung
  - unter Vakuum via Einsaugventil im Deckel

- Art der Produktentleerung
  - nach Ablassen des Vakuums durch Öffnen des Deckels
  - nach Ablassen des Vakuums durch das Entleerungsventil mit Hilfe des Homogenisators

Die Herstellung der halbfesten Zubereitungen erfolgt in einem störungsfreien Ablauf, da die festen Bestandteile Bienenwachs und Campher, wie vorhergesehen, im Temperaturbereich von 54 bis 59 °C in flüssiger Form in den lipophilen Mischungen vorliegen, die inkorporierten ätherischen Öle in der Fettphase auch bei Anwendung eines Unterdruckes von -0,98 bar kein Anzeichen eines Siedens geben und sich alle Zubereitungen nach Zugabe des Wassers und einer damit verbundenen Viskositätserhöhung problemlos homogenisieren und nach dem Abkühlen zum Schluss über das Entleerungsventil entnehmen lassen.

In Abb. 44 befindet sich eine Übersicht der gewählten Herstellungsparameter für die optimierten halbfesten Zubereitungen.

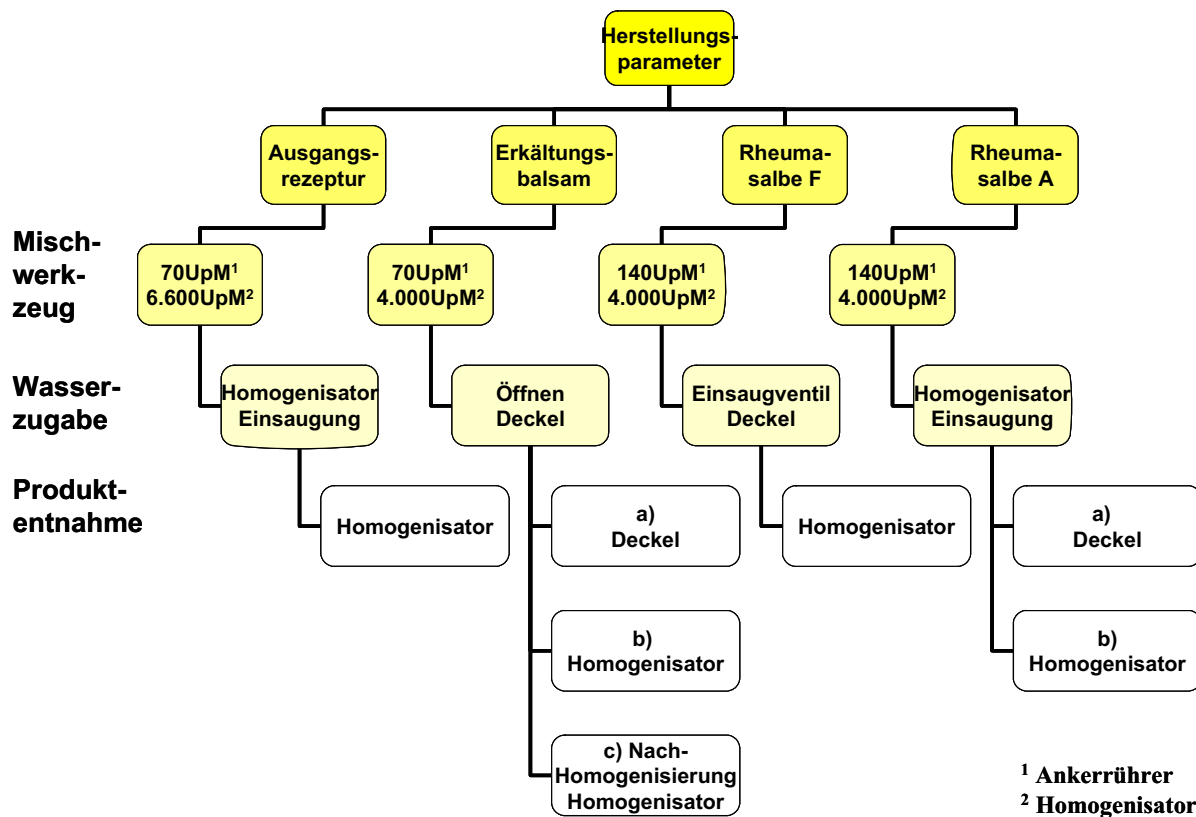


Abb. 44: Variierende Herstellungsparameter bei der Herstellung der optimierten Rezepturen im 10.000 g-Maßstab

## Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Die hellelfenbeingelbe Ausgangsrezeptur, Rheumasalbe F und der Erkältungsbalsam haben eine schöne weiche Konsistenz und ein homogenes Aussehen. Die gelbliche Rheumasalbe A ist vom Hautgefühl etwas zu viskos. Bei Betrachtung unter dem Polarisationsmikroskop ist bei der Rheumasalbe A im Gegensatz zu den anderen Formulierungen eine gröbere Struktur mit einzelnen Ölvessikeln festzustellen.

## Fließverhalten

Die halbfesten Zubereitungen rufen das für die jeweilige Rezeptur charakteristische Fließverhalten hervor (Abb. 45, linke Graphik). Die Rheumasalbe F ist bei qualitativ gleicher Zusammensetzung angesichts des höheren Gehaltes an ätherischem Öl dünnflüssiger als der Erkältungsbalsam. Die Ausgangsrezeptur liegt im mittleren Viskositätsbereich. Die Rheumasalbe A ist wie in den vorangegangenen Versuchen sehr viskos.

Werden die Rheogramme der optimierten halbfesten Zubereitungen verglichen, wie die der Ausgangsrezeptur, die in Ansatzgrößen von 80 g, 800 g und 10.000 g hergestellt werden, wird deutlich, dass die Viskosität der hergestellten Formulierungen mit einer zunehmenden Ansatzgröße zunimmt (Abb. 45, rechte Graphik).

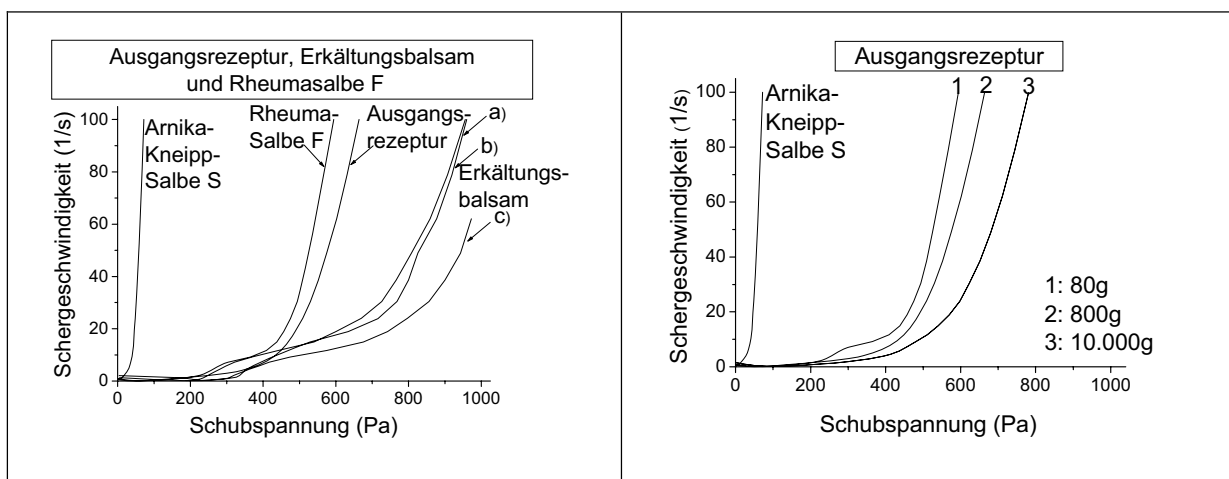


Abb. 45: Fließverhalten der Ausgangsrezeptur, des Erkältungsbalsams und der Rheumasalbe F nach Herstellung im 10.000 g-Maßstab und Vergleich mit der Ausgangsrezeptur nach Herstellung im 80 g-, 800 g- und 10.000 g-Maßstab

## Stabilität

Bei dem Erkältungsbalsam und der Rheumasalbe A hat die Art der Produktentnahme einen Einfluss auf die Stabilität in der Zentrifuge und im Klimaschrank (Abb. 46). Die Entnahme der Produkte über das Entleerungsventil mit Hilfe des Homogenisators bewirkt in beiden Fällen eine höhere Stabilität der halbfesten Zubereitungen als die einfache Entnahme mit einer Kelle über den Deckel. Eine Nachhomogenisierung des Erkältungsbalsams wirkt sich dagegen negativ aus. Die Stabilitätswerte verschlechtern sich.

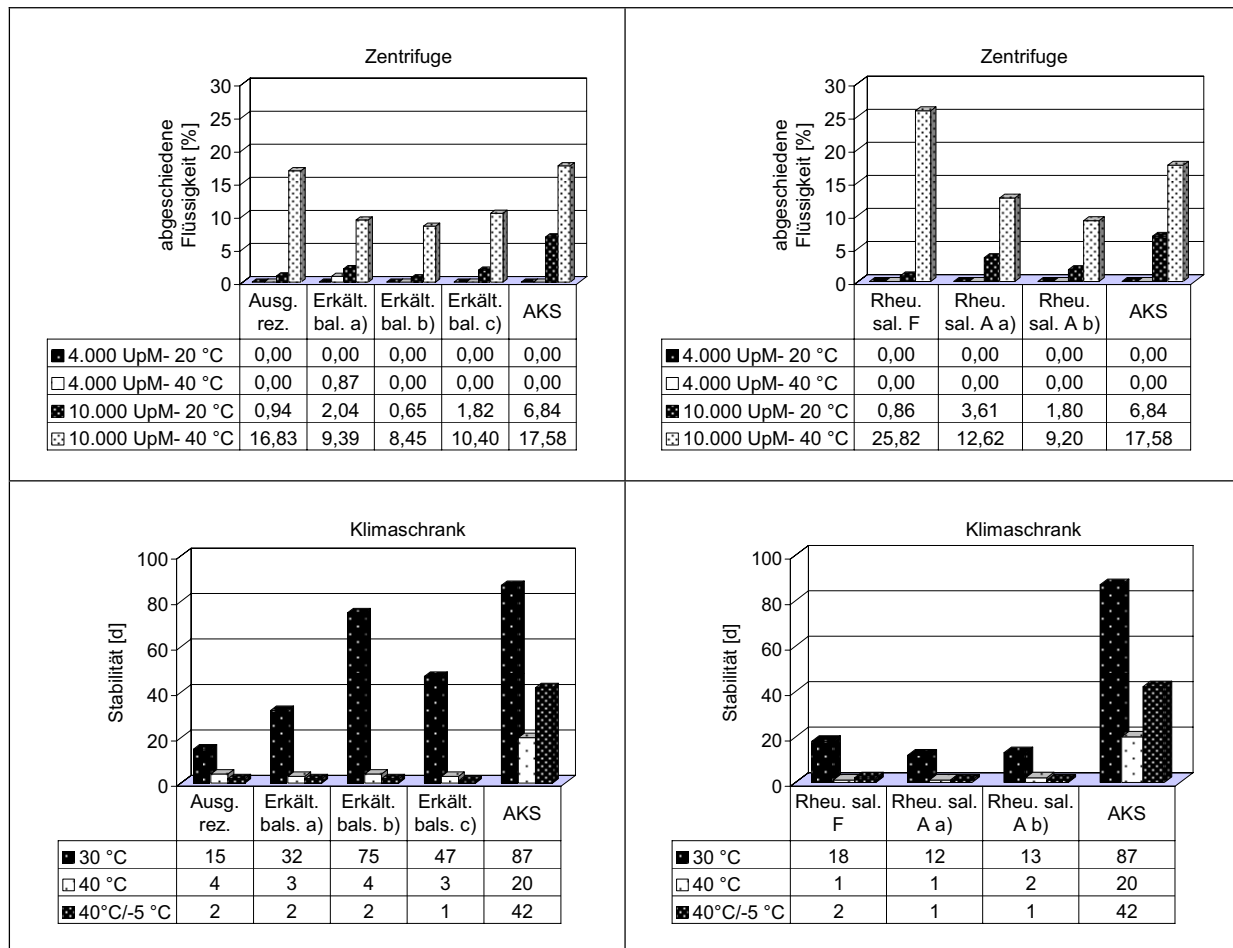


Abb. 46: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent und Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen

Fazit: Mit einer Vergrößerung des Ansatzes von 80 g, 800 g zu 10.000 g nimmt die Stabilität der Rezepturen ab. Der Vergleich der Stabilitätsdaten in der Zentrifuge und im Klimaschrank bei der Ausgangsrezeptur zeigt, dass die Stabilität kleinerer hergestellter Mengen, wie 80 g, wesentlich höher ausfällt als die einer

größeren hergestellten Menge, wie 10.000 g (Abb. 47). Eine Erklärung dafür kann das kleinere Verhältnis zwischen Salbenvolumen und Scherkraft des Rührwerkes im Herstellungsansatz von 80 g sein, das eine intensivere Homogenisierung zur Folge hat.

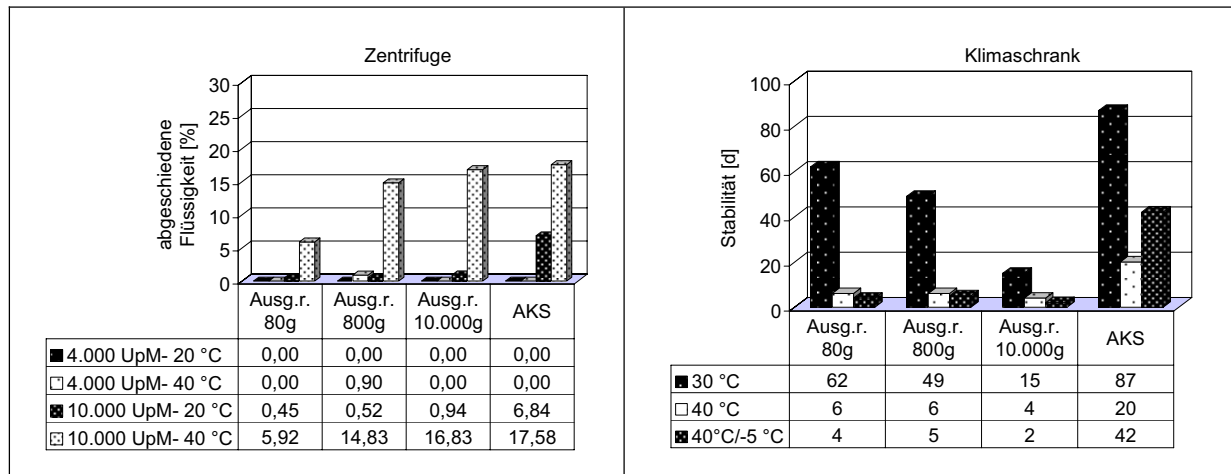


Abb. 47: Massenanteil der abgeschiedenen Flüssigkeit nach Zentrifugation in Prozent und Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank in Tagen

### 4.3 Charakterisierung der inneren Struktur

Die entwickelten halbfesten Zubereitungen aus Naturstoffen zeigen charakteristische Eigenschaften, die auf die innere Struktur zurückgeführt werden können. Deshalb werden in diesem Kapitel anhand der optimierten Ausgangsrezeptur die Besonderheiten

- der Stabilität bzw. Instabilität,
- des Schmelz- und Erstarrungsverhaltens,
- der beobachteten stärkeren Nachhärtung bei Herstellungsmethode 2 und
- des Fließverhaltens

untersucht.

### 4.3.1 Analyse der Instabilität

Nach den kinetischen und thermischen Belastungstests bildet sich als Folge einer Instabilität im oberen Bereich der halbfesten Zubereitungen ein gelber öliger Überstand. Da es sich bei den Formulierungen um W/O-Systeme handelt, muss die Instabilität auf die äußere Phase zurückzuführen sein. Um die mangelnde Stabilität der äußeren Phase in Kap. 4.1.2.1 erklären zu können, werden die Eigenschaften der lipophilen Teilmengen in den halbfesten Zubereitungen und die Auswirkungen bei einzelner Zugabe von weiteren Bestandteilen untersucht.

Dazu werden die in Tab. 17 aufgeführten Bestandteile des binären, ternären und quaternären Gemisches, die dem qualitativen und quantitativen Verhältnis der optimierten Ausgangsrezeptur entsprechen, bei 70 °C geschmolzen, durch manuelles Schütteln des Schraubglases 2 min lang vermischt und wieder abkühlt.

Gemisch	binäres Gemisch	ternäres Gemisch	quaternäres Gemisch
Bienenwachs	10,00	10,00	10,00
Jojobaöl	17,00	17,00	17,00
Sojalecithin	-	7,00	7,00
Ätherisches Öl	-	-	20,00

Tab. 17: Zusammensetzung der Gemische, die Teilmengen der optimierten Ausgangsrezeptur sind, in Gramm

#### Makroskopische Beurteilung

Die binäre Mischung hat ein undurchsichtig weiß-milchiges Aussehen und eine feste, bröckelnde Konsistenz. Die ternäre mittelgelbe Mischung ist von der Konsistenz nachgiebiger und etwas weicher. Ebenfalls eine weichere Konsistenz hat die dunkelgelbe quaternäre Mischung. Jedoch kann keine der Mischungen wegen ihrer hohen Festigkeit mit dem Rheometer untersucht werden.

#### Stabilität

Beim Vergleich der Stabilitäten der Teilmengen miteinander wird deutlich, dass der hohe Anteil an ätherischem Öl ein kritischer Faktor ist (Tab. 18). Das binäre und

ternäre Gemisch sind bei 30 °C und 40 °C länger als ein halbes Jahr haltbar. Dagegen ist das quaternäre Gemisch bei 30 °C nach 32 Tagen und bei 40 °C und im Schaukeltest nach 12 Stunden instabil. Das ätherische Öl kann von dem lipophilen System nicht ausreichend aufgenommen und fixiert werden.

Gemisch	binäres Gemisch	ternäres Gemisch	quaternäres Gemisch
30 °C	> 3 Jahre	> 3 Jahre	32 Tage
40 °C	> 3 Jahre	196 Tage	0,5 Tage
40/-5 °C	38 Tage	35 Tage	0,5 Tage

Tab. 18: Haltbarkeitsdauer ohne Phasentrennung nach Aufbewahrung im Klimaschrank

Auffallend ist die große Differenz in der Lagerbeständigkeit der binären Mischung bei verschiedenen Temperaturen. Bei einer Lagerung von 40 °C liegt sie bei über drei Jahren, im Schaukeltest bei 40/-5 °C im halbtäglichen Wechsel beträgt sie nur 38 Tage. Insgesamt zeigen alle Formulierungen eine schlechte Verträglichkeit des häufigen Temperaturwechsels von höheren zu tieferen Temperaturen und umgekehrt, die nach diesen Ergebnissen auf die Bienenwachs-Jojobaöl-Grundmischung zurückzuführen ist.

Im Zentrifugentest bei 20 °C bzw. 40 °C und jeweils 4.000 UpM bzw. 10.000 UpM sind alle Zubereitungen stabil. Dieses Ergebnis bestätigt die im thermischen Belastungstest festgestellte erhöhte Toleranz der halbfesten Zubereitungen gegenüber einer kontinuierlichen Temperaturbelastung – auch bei einer zusätzlichen kinetischen Beanspruchung.

### Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Das binäre, ternäre und quaternäre Gemisch wird mit der DSC untersucht, indem sie mit einer Heizrate von 10 °C pro min (1) aufgeheizt, (2) abgekühlt und (3) wiederholt aufgeheizt werden (siehe Abb. 48). Die endothermen und exothermen Phasenübergänge werden durch die jeweilige Lage (Minimum/Maximum) und Ausprägung (Flächenintegral) der Auslenkungen charakterisiert und mit den Messergebnissen der einzelnen Bestandteile verglichen.

Das thermoanalytische Verhalten von Bienenwachs ist durch einen breiten Phasenübergangsbereich mit zwei nicht vollständig getrennten Peaks gekennzeichnet [vgl. Flaherty, 1971]. Bienenwachs schmilzt und erstarrt im Bereich von 65 °C und 60 °C, Jojobaöl bei etwa 12 °C und 5 °C. Lecithin und das Gemisch ätherischer Öle zeigen keine stark ausgeprägten Phasenübergänge.

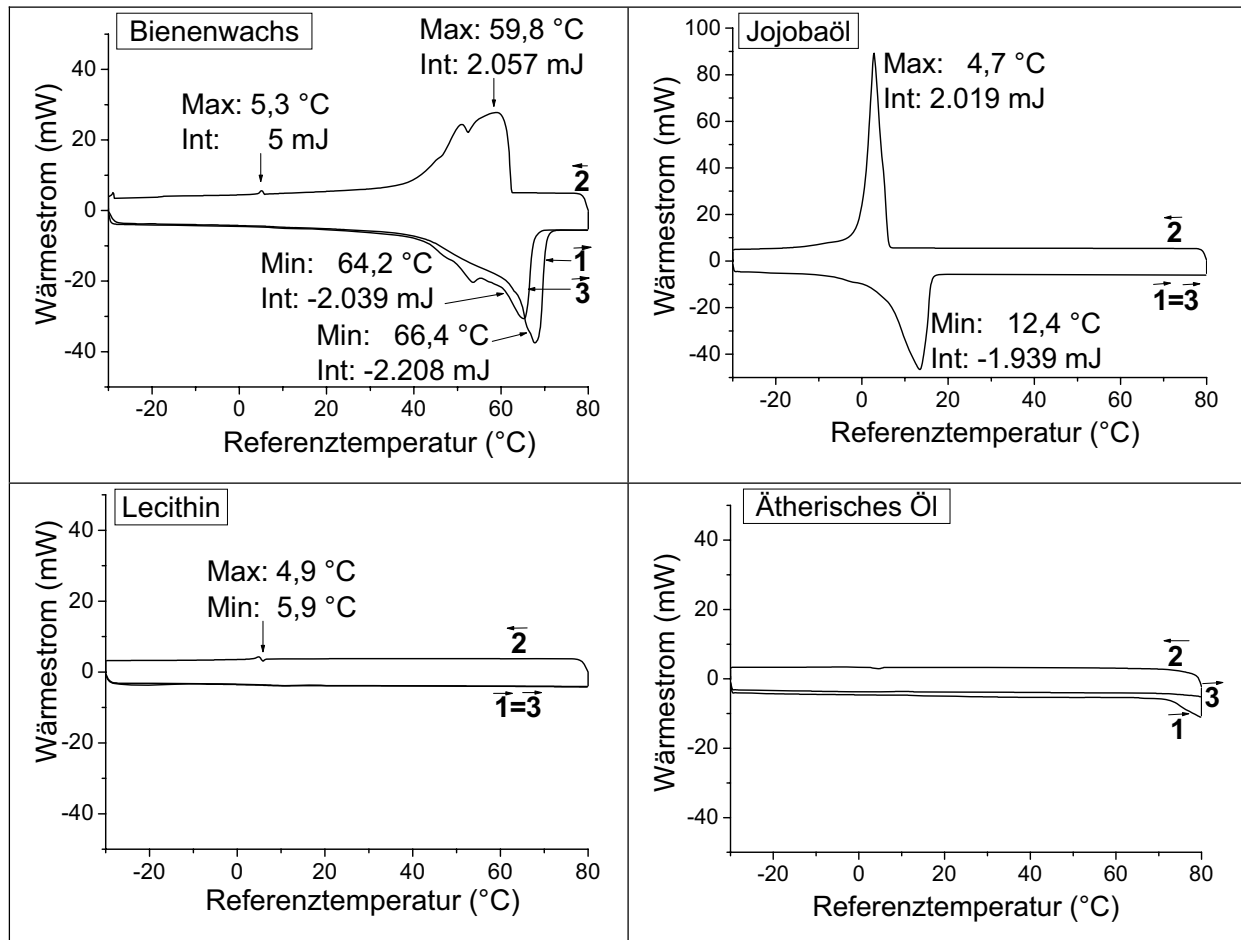


Abb. 48: DSC-Untersuchung der Einzelsubstanzen

Die binären, ternären und quaternären Gemische der Einzelsubstanzen (siehe Tab. 17) führen nach den Ergebnissen in der DSC zu einer Verschiebung der endothermen und exothermen Signale zu niedrigeren Temperaturen. Durch den geringeren prozentualen Anteil der jeweiligen Bestandteile wird gleichzeitig das Integral der Fläche bei den Phasenübergängen kleiner (Abb. 49).



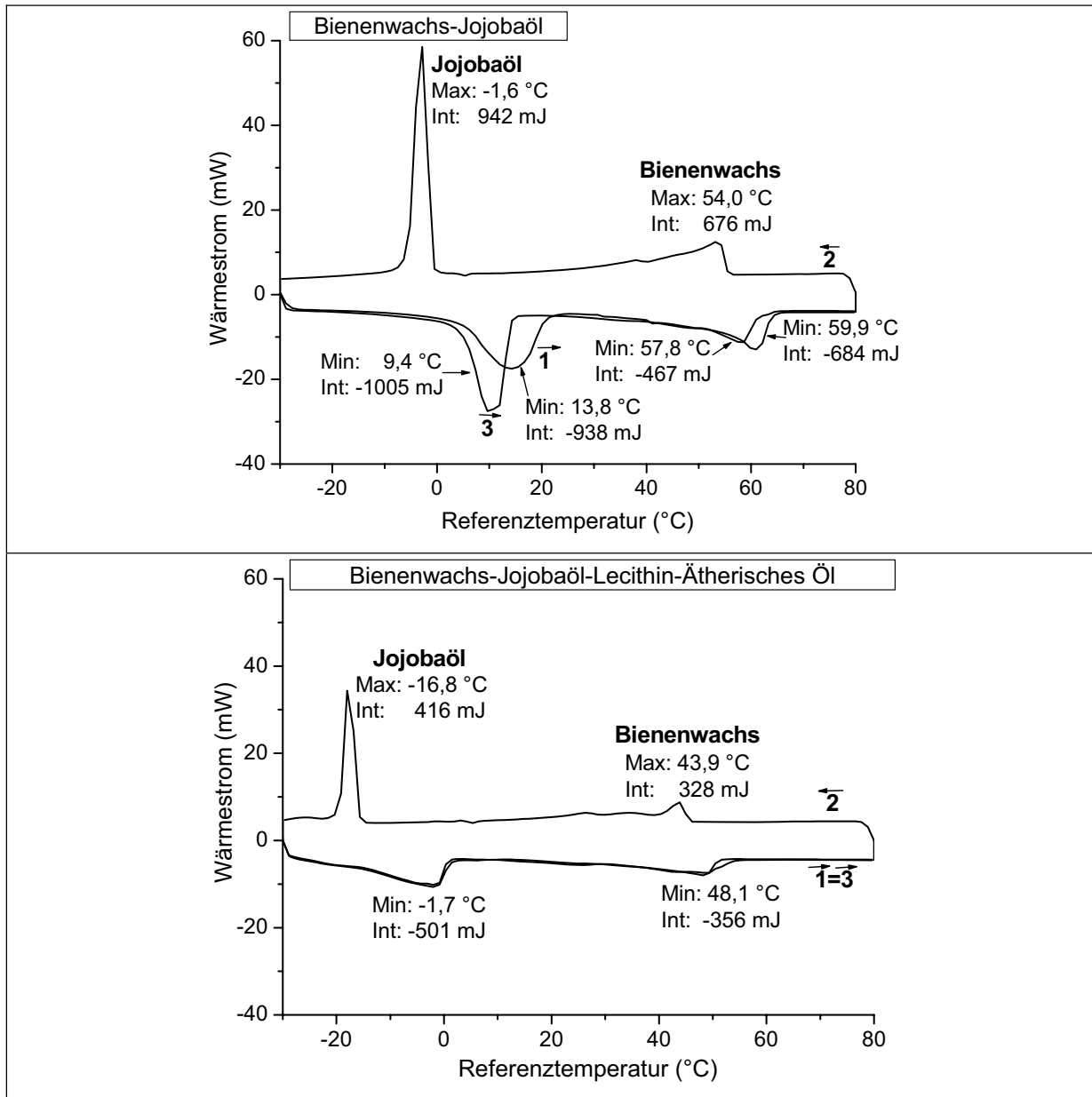


Abb. 49: DSC-Untersuchung des binären und quaternären Gemisches

Beim binären Gemisch sind die endothermen und exothermen Auslenkungen der einzelnen Bestandteile weiterhin vorhanden. Die Schmelz- und Erstarrungstemperaturen liegen jedoch um 3 °C bis 6 °C tiefer als bei den Messungen der Einzelsubstanzen. Es ist hervorzuheben, dass es zu keinem Verschmelzen der jeweiligen Peaks kommt. Dies ist ein Hinweis, dass Bienenwachs und Jojobaöl nicht vollkommen mischbar sind und phasenetrennt vorliegen.

Beim quaternären Gemisch liegen die Schmelzpeaks bei um 15 °C bis 20 °C tieferen Temperaturen. Das Integral der Flächen bei den Phasentransformationen ist kleiner als beim binären Gemisch. Demnach verteilt sich das ätherische Öl zwischen den beiden Phasen. Der Nutzen der Schmelzpunktdepression, von der in der

Herstellungsmethode 3 Gebrauch gemacht wird, liegt in der damit verbundenen niedrigeren Temperaturbelastung der ätherischen Öle.

Nach der thermischen Belastung der quaternären Mischung im Klimaschrank bei 40 °C und -5 °C im halbtäglichen Wechsel wird der obere flüssigere Bereich und der untere festere Bereich jeweils für sich mit der DSC untersucht. Beim Betrachten der separierten Phasen kann man anhand der Ausprägung der Flächenintegrale erkennen, dass sich im Überstand etwas mehr Jojobaöl und im Unterstand etwas mehr Bienenwachs befindet (Abb. 50).

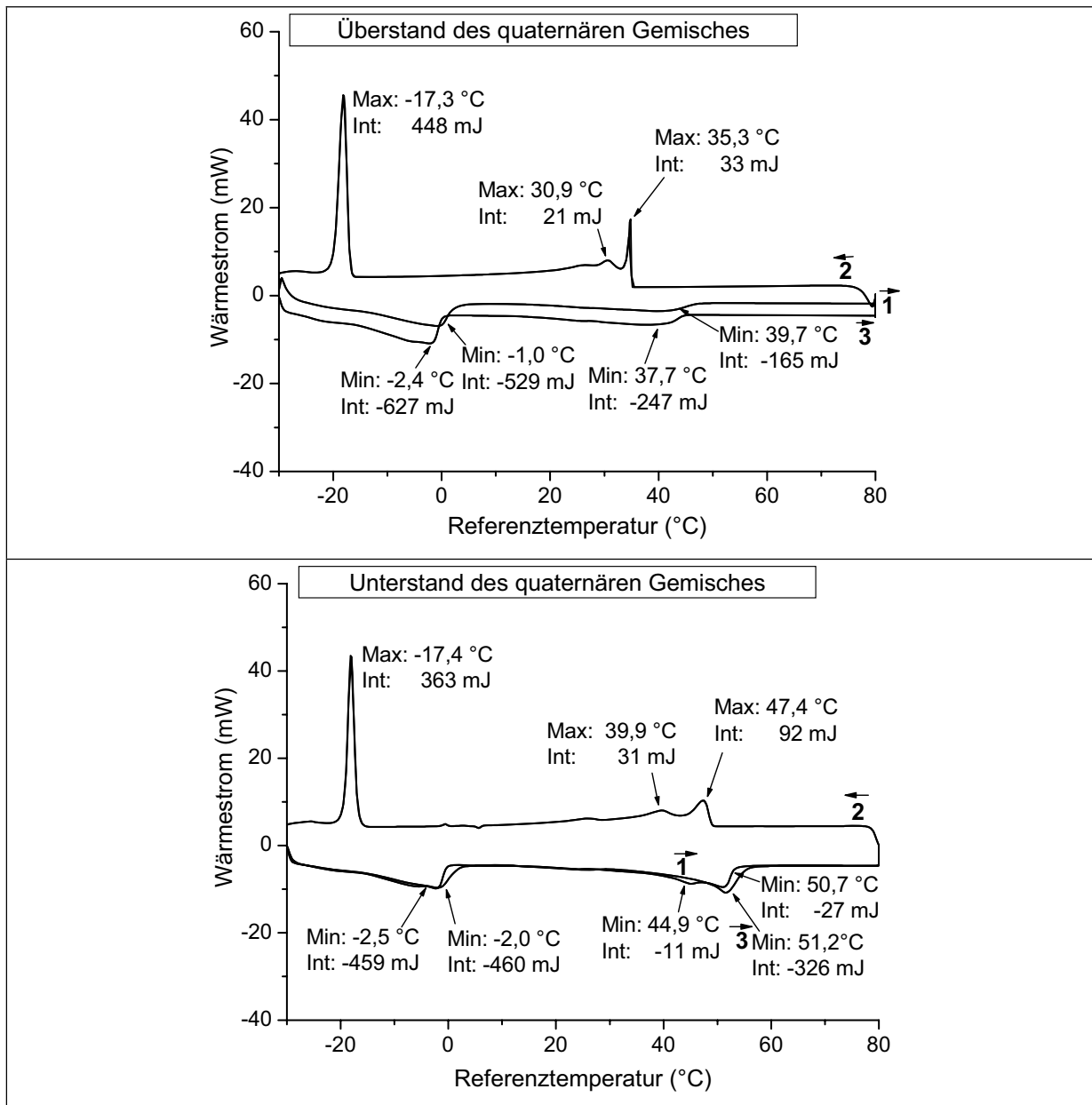


Abb. 50: DSC-Untersuchung des Über- und Unterstandes des quaternären Gemisches

Fazit: Die Bienenwachs-Jojobaöl-Grundmischung zeigt eine große thermische Stabilität bei kontinuierlicher Temperaturbelastung bis zu 40 °C. Sie nimmt jedoch bei starken Temperaturschwankungen, wie z. B. im Schaukeltest, rapide ab. Die DSC-Untersuchungen ergeben, dass die binäre Mischung nicht kohärent, sondern phasenetrennt vorliegt.

Der hohe Anteil ätherischer Öle ist für die Stabilität der quaternären Mischung kritisch, da beim Einarbeiten des ätherischen Öls in die Mischung aus Bienenwachs, Jojobaöl und Lecithin die Stabilitätswerte sprunghaft niedriger werden. Die DSC-Messergebnisse deuten darauf hin, dass das ätherische Öl in die Mischung inkorporiert und verteilt wird. Die spezifischen Phasenübergänge der einzelnen Bestandteile bleiben jedoch bestehen. Die fehlende Homogenität dieser Mischung als äußere lipophile Phase der Ausgangsrezeptur ist der Auslöser für eine erhöhte Instabilität in den W/O-Systemen.

#### **4.3.2 Schmelz- und Erstarrungsverhalten von Teilmengen**

Mit der Differential Scanning Calorimetry wird das Schmelz- und Erstarrungsverhalten verschiedener Teilkomponenten der Ausgangsrezeptur untersucht. Die erforderlichen Schmelztemperaturen verschiedener Teilmengen stehen im direkten Zusammenhang mit den Herstellungsmethoden in Kap. 4.2.1, die sich im Herstellungsprozess in der Reihenfolge der Zusammengabe der Substanzen unterscheiden.

Ausgehend von der Bienenwachs-Jojobaöl-Grundmischung werden Mischungen mit weiteren Bestandteilen untersucht, deren verhältnismäßige Zusammensetzungen in der Spalte 1 der Tab. 19 aufgeführt sind. Die Schmelz- und Erstarrungstemperaturen werden, wie in Kap. 4.3.1 beschrieben, aus den Minima und Maxima der ausgedehnten endothermen und exothermen Übergänge ermittelt.

Differential Scanning Calorimetry	Schmelztemperatur	Erstarrungstemperatur
Bienenwachs+Jojobaöl (1:1)	58 °C	56 °C
Bienenwachs+Jojobaöl + Äth.Öl (3:3:4)	48 °C	45 °C
Bienenwachs+Jojobaöl + Lecithin (2:2:1)	60 °C	57 °C
Bienenwachs+Jojobaöl + Lecithin + Äth.Öl (2:2:1:2,6)	53 °C	52 °C

Tab. 19: Schmelz- und Erstarrungstemperaturen von Teilmengen der Ausgangsrezeptur

Die Bienenwachs-Jojobaöl-Grundmischung (1:1) schmilzt im Bereich von 58 °C und erstarrt wieder beim Abkühlen auf 56 °C. Es wird überprüft, ob eine übermäßige Temperaturbelastung der Bienenwachs-Jojobaöl-(1:1)-Mischung eine Veränderung des Schmelz- und Erstarrungsverhaltens hervorruft. Dazu wird ein Teil der Mischung 2 h lang auf eine Temperatur von 95 °C erhitzt und im Vergleich dazu der andere Teil in dieser Zeitspanne bei der Mindestschmelztemperatur von 66 °C gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur sind makroskopisch keine Unterschiede bezüglich Klarheit und Sedimentation festzustellen. Die Wärmeströme der DSC zeigen in beiden Fällen übereinstimmende Schmelz- und Erstarrungstemperaturen im oben genannten Bereich.

Werden ätherische Öle der Grundmischung hinzugefügt, sinken die Schmelz- und Erstarrungstemperaturen. Nach dem Einarbeiten des ätherischen Öls der Ausgangsrezeptur (Zusammensetzung siehe Kap. 4.1.2.1) in die Bienenwachs-Jojobaöl-(1:1)-Mischung liegt die Schmelztemperatur bei 48 °C und die Erstarrungstemperatur bei 45 °C.

Werden alle lipophilen Bestandteile entsprechend der Herstellungsmethode 3 (siehe Kap. 3.2.1.1) zusammen erwärmt, ergibt sich nach den Wärmeströmen der dynamischen Thermoanalyse eine Schmelztemperatur von 53 °C und eine Erstarrungstemperatur von 52 °C.

Fazit: Eine Bienenwachs-Jojobaöl-(1:1)-Mischung reagiert unempfindlich auf eine übermäßige Wärmebehandlung. Die Schmelztemperatur liegt bei 58 °C. Durch den Zusatz der ätherischen Öle wird diese auf 48 °C herabgesetzt. Im Herstellungsprozess ist diese Senkung der Temperatur im Hinblick auf die leichte Flüchtigkeit der ätherischen Öle vorteilhaft (siehe Kap. 4.2.1).

### 4.3.3 Nachhärtung bei Herstellungsmethode 2

Die halbfesten Zubereitungen, die nach Herstellungsmethode 2 angefertigt werden, zeigen im Gegensatz zu den Herstellungsmethoden 1, 3, 4, 5 und 6 die Eigenschaft, dass sie mit der Zeit in besonderem Maße nachhärten (siehe Kap. 4.2.1.1). Um diese Erscheinung erklären zu können, werden gemäß Methode 2 aufeinander aufbauend folgende Gemische hergestellt, die als Gemisch 5 der kompletten Zusammensetzung der optimierten Ausgangsrezeptur entsprechen (Tab. 20).

Gemisch	1	2	3	4	5
Sojalecithin	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Ätherisches Öl	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Bienenwachs	-	9,90	-	9,90	9,90
Jojobaöl	-	-	17,10	17,10	17,10
Wasser	-	-	-	-	46,00

Tab. 20: Zusammensetzung der Gemische, die Teilmengen der optimierten Ausgangsrezeptur sind, in Gramm

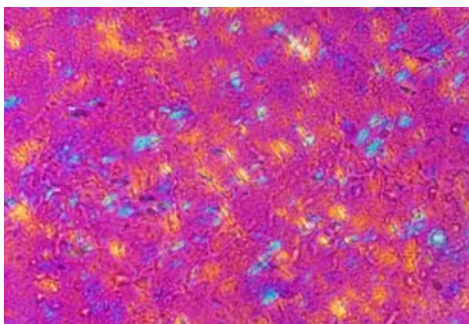
#### Makroskopische und mikroskopische Beurteilung

Das dünnflüssige Gemisch 1 und das dickflüssige Gemisch 3 haben ein transparentes bräunlich-gelbes Aussehen (Abb. 51). Gemisch 2 und 4 sind beige-gelb und sehr weich. Erst durch die Zugabe des Wassers in Gemisch 5 wird die Formulierung als grobdisperses System wollweiß und streichfest.



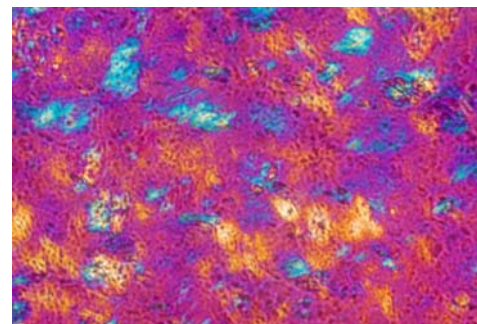
Abb. 51: Bildaufnahme der 5 Gemische

Im Polarisationsmikroskop zeigen die Gemische 1 und 3 keine anisotropen Strukturen. Erst durch das Vorhandensein von Bienenwachs werden farbige Strukturen sichtbar. Im Polarisationsmikroskop weist das Gemisch 2 grobe anisotrope Kristalle auf, die teilweise kleine nadelförmige Strukturen bilden (Abb. 52). Das Gemisch 4 zeigt eine gröbere Struktur mit Kristallen, wobei die einzelnen Bereiche ineinander übergehen und nicht mehr klar voneinander zu unterscheiden sind. Gemisch 5 ist durch das Vorhandensein von Vesikeln gekennzeichnet, die im Aussehen mit denjenigen der optimierten Ausgangsrezeptur nach Herstellungsmethode 3 übereinstimmen (siehe Abb. 39).



Gemisch 2

34  $\mu\text{m}$



Gemisch 4

Abb. 52: Mikroskopische Betrachtung der Gemische im polarisierten Licht

Die Gemische 1 bis 5 zeigen keine Unterschiede bei der mikroskopischen Betrachtung direkt nach der Herstellung und nach zweiwöchiger Lagerung.

### Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Mit der Differential Scanning Calorimetry wird die Ausgangsrezeptur, die nach Herstellungsmethode 2 angefertigt wurde, mit der derjenigen verglichen, die nach Herstellungsmethode 3 angefertigt wurde (Abb. 53).

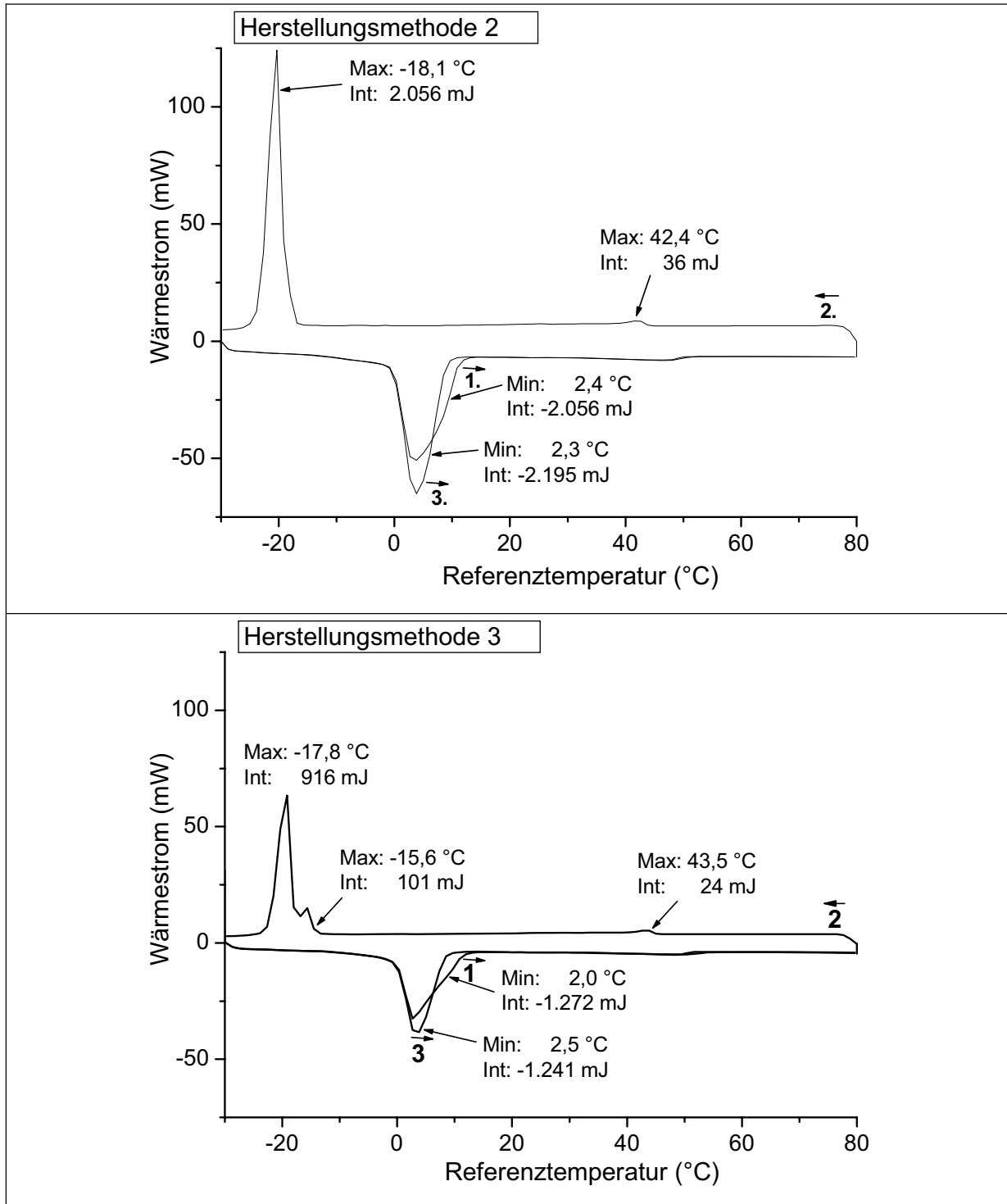


Abb. 53: DSC-Untersuchung der Ausgangsrezeptur nach verschiedenen Herstellungsmethoden

Die Ergebnisse der DSC-Untersuchungen machen deutlich, dass die einzelnen Auslenkungen bei Methode 2 wesentlich stärker ausgeprägt sind und bei tieferen Temperaturen liegen als bei Methode 3. Die Ausgangsrezeptur, die nach Methode 2 hergestellt worden ist, lässt Anhaltspunkte einer Phasentrennung erkennen. Dieses Resultat bestätigt die Überlegenheit der Herstellungsmethode 3 gegenüber der Herstellungsmethode 2, die bereits in Kap. 4.2.1.1 festgestellt worden ist.

### **Röntgendiffraktometrie (RD)**

Mit der Röntgendiffraktometrie wird das Verhältnis zwischen dem kristallinen und amorphen Anteil der Gemische 2, 4 und 5 untersucht, die Bienenwachs enthalten und dadurch charakteristische Spektren zeigen. Im Mittelpunkt stehen die Fragen, ob

- eine Lagerung der Mischungen eine Veränderung der inneren Struktur bewirkt und Auslöser für eine Nachhärtung ist,
- die beobachtete Nachhärtung bei Methode 2 auf die zweistündige Quellung des Lecithins in dem Gemisch aus ätherischen Ölen zurückzuführen ist,
- die starke Farbigkeit der Mischungen im Polarisationsmikroskop im Zusammenhang mit ausgebildeten flüssigkristallinen Strukturen steht und
- es einen Unterschied gibt zwischen den Ausgangsrezepturen, die nach Methode 2 und Methode 3 hergestellt worden sind.

Da Bienenwachs hauptsächlich aus langkettigen Estern und Kohlenwasserstoffen besteht, erzeugt die Substanz in dem für kristalline und flüssigkristalline Lipidsubstanzen charakteristischen Braggwinkelbereich ein starkes Signal bei  $2\theta = 21,5^\circ$  und ein schwächeres Signal bei  $2\theta = 23,9^\circ$  (Abb. 54) [vgl. Friess, 1993]. Gleichzeitig tritt eine Halo-Funktion auf, die den Nahabstand von Kohlenwasserstoffketten kennzeichnet [Häusler, 1989]. Dieses Spektrum ist in allen nachfolgenden Diffraktogrammen der Gemische zu finden, die Bienenwachs enthalten.



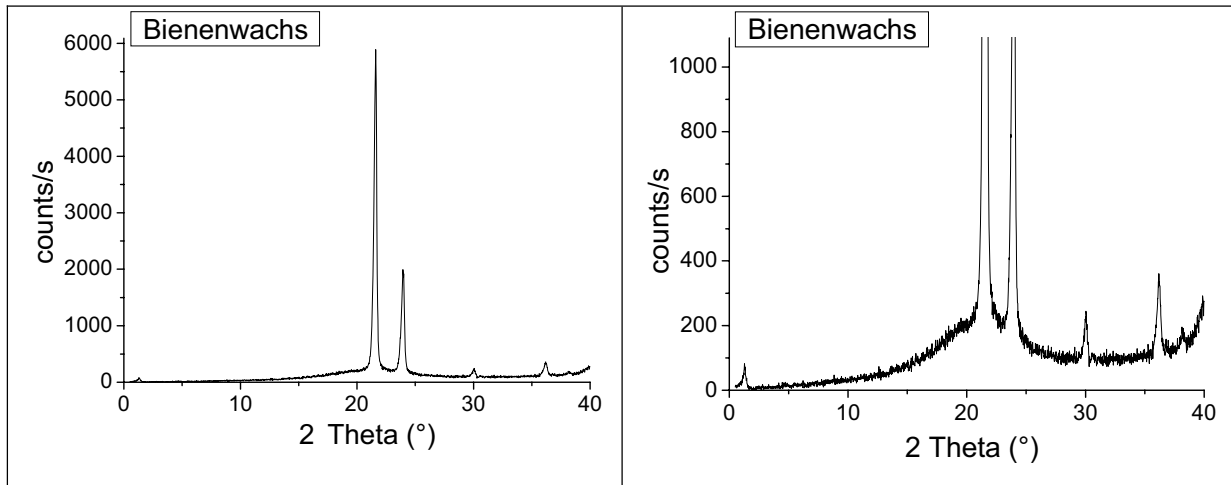


Abb. 54: RD-Untersuchung des Bienenwachses

Die RD-Messungen werden direkt nach der Herstellung der Mischungen und nach 2 Wochen Lagerung durchgeführt. Die Diffraktogramme werden miteinander verglichen.

Gemisch 2 und 4 zeigen neben den Auslenkungen bei  $2\theta = 21,5^\circ$  und  $23,9^\circ$ , die dem Bienenwachs zuzuschreiben sind, im Röntgenkleinwinkelbereich von  $2\theta = 2^\circ$  bis  $5^\circ$  im Anfangsbereich eine auffällige Abfolge von Interferenzen (Abb. 55), die für verschiedene Mesophasen charakteristisch sein können [Luzzati, Mustacchi, Skoulios, Husson, 1960]. Allerdings sind die als Schichtabstände zu deutenden Auslenkungen bei der Messung nach 2 Wochen Lagerung im Diffraktogramm nicht mehr vorhanden (Gemisch 2) bzw. nicht mehr so eindeutig ausgeprägt (Gemisch 4).

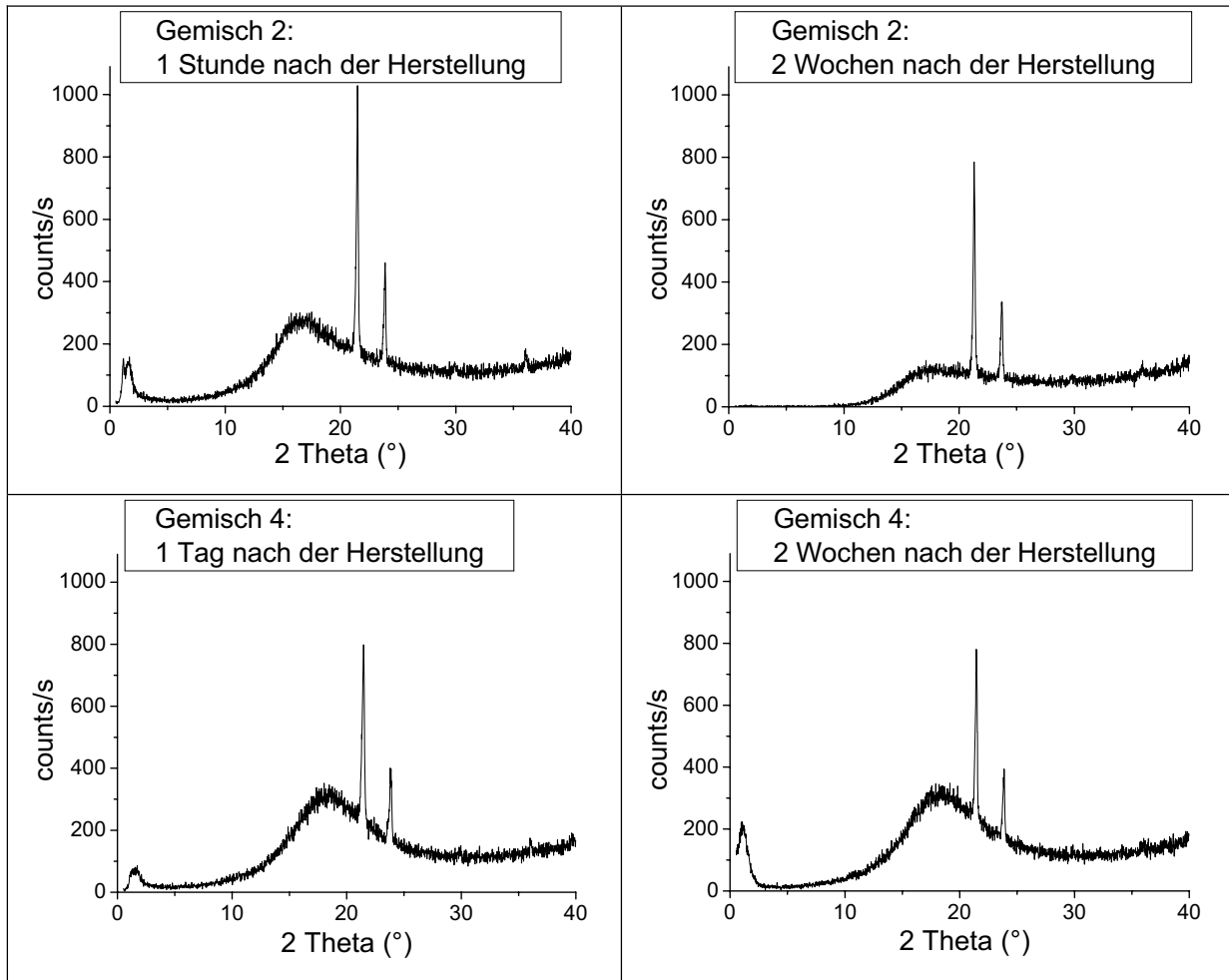


Abb. 55: RD-Untersuchung der Gemische nach unterschiedlichen Zeiträumen

Um den kristallinen Anteil an der teilkristallinen Mischung abschätzen zu können, wird der Kristallinitätsindex KI berechnet nach [Klug, Alexander, 1974]:

$$KI = \frac{I_K \cdot 100}{I_K + I_a} \quad [\%] \quad (\text{Gl.5})$$

Dazu wird die in der Fläche des Streudiagramms repräsentierte integrale Streuintensität zerlegt in:

$I_K$  = die Fläche im kristallinen Bereich der Peaks und

$I_a$  = die Fläche im amorphen Bereich des breiten Halos.

Die genaue Zerlegung des Streudiagramms ist schwierig und nur halbwegs genau durchzuführen [Zachmann, 1964]. Der Kristallinitätsindex (Tab. 21) ermöglicht jedoch die Angabe eines Näherungswertes für den quantitativen kristallinen Anteil in der Mischung.

Kristallinitätsindex	KI nach 1 Stunde	KI nach 2 Wochen	Faktor der Veränderung
Gemisch 2	51 %	15 %	0,29
Gemisch 4	8 %	13 %	1,62
Ausgangsrezeptur-Methode 2	34 %	10 %	0,29
Ausgangsrezeptur-Methode 3	24 %	8 %	0,33

Tab. 21: Veränderung des Kristallinitätsindex' nach der Herstellung

Die Auslenkungen sind bei den Diffraktogrammen des Gemisches 2 eine Stunde nach der Herstellung größer als nach 2 Wochen. Das teilkristalline Gemisch 2 hat direkt nach der Herstellung mit einem KI von 51 % einen etwa übereinstimmenden kristallinen und amorphen Anteil. Bei der wiederholten Messung nach 2 Wochen Lagerung hat der kristalline Anteil mit der Zeit abgenommen.

Bei Gemisch 4 überwiegt der amorphe Anteil mit einem KI von 8 %. Nach 2-wöchiger Lagerung ist der kristalline Anteil etwas größer als direkt nach der Herstellung. Durch den Zusatz von Jojobaöl hat das Gemisch 4 ein insgesamt ausgeprägteres Halo als Gemisch 2.

Bei den kompletten Ausgangsrezepturen nach Herstellungsmethode 2 und 3 sind im Anfangsbereich bei  $2\theta = 2^\circ$  keine Auslenkungen mehr vorhanden (Abb. 56). Sie haben beide direkt nach der Herstellung einen höheren Ordnungszustand als nach 2 Wochen Lagerung (Tab. 21). Bemerkenswert ist die Tatsache, dass bei Gemisch 2 und der Ausgangsrezeptur, die nach Herstellungsmethode 2 angefertigt wurde, sich der Kristallinitätsindex gleichermaßen mit der Zeit verändert. Der Faktor der Veränderung wird als Quotient aus dem Kristallinitätsindex nach 2 Wochen und nach einer Stunde berechnet und beträgt in beiden Fällen 0,29.

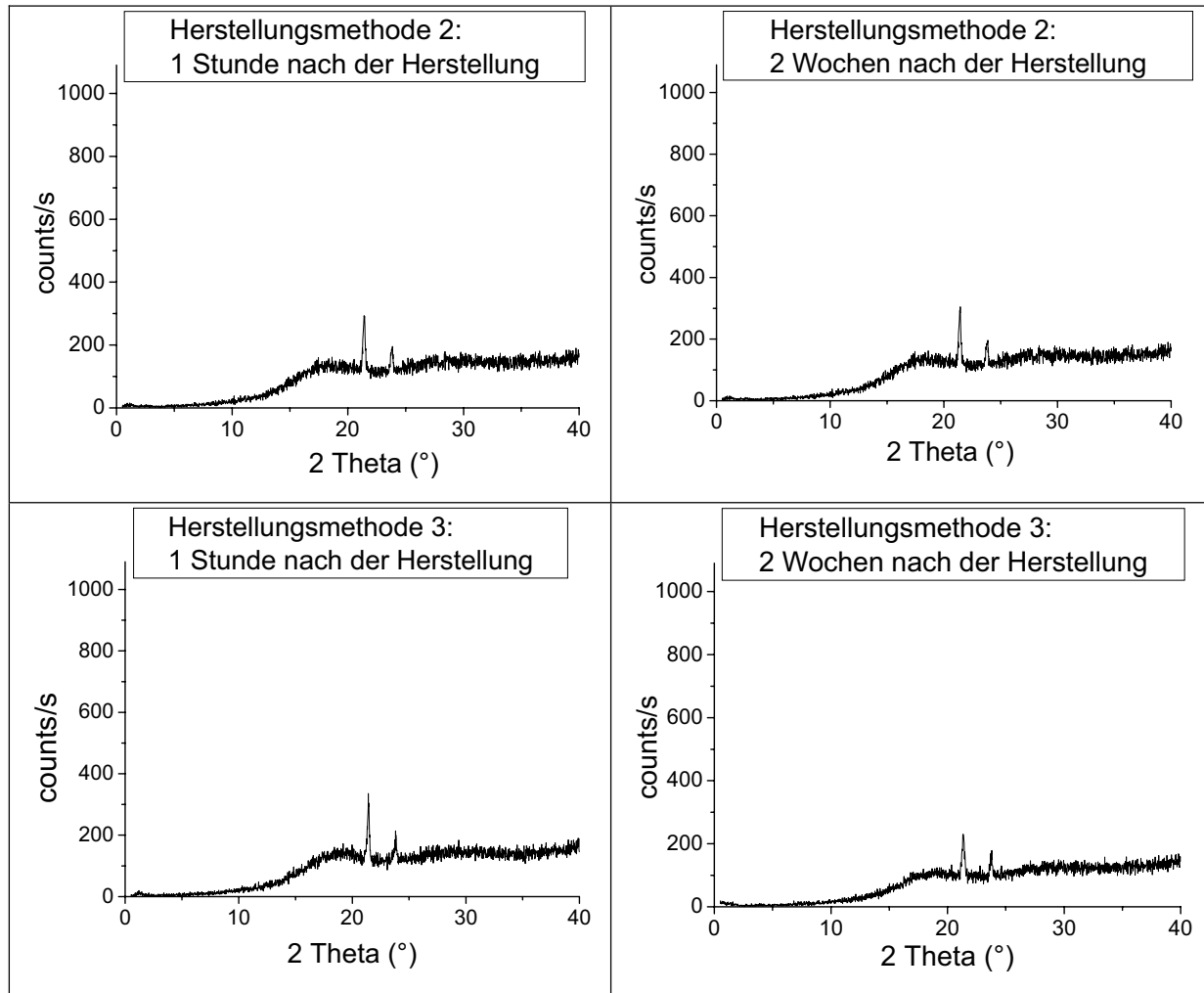


Abb. 56: RD-Untersuchung der Ausgangsrezepturen, die nach Methode 2 und Methode 3 hergestellt worden sind, nach unterschiedlichen Zeiträumen

Die RD-Messungen der kompletten Ausgangsrezepturen nach Herstellungsmethode 2 und 3 werden direkt nach der Herstellung, nach 2 Wochen, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten Lagerung durchgeführt. Vergleicht man die Auslenkungen der Ausgangsrezepturen, ist festzustellen, dass die absoluten Peakhöhen im Verlauf der Zeit etwas größer werden (Abb. 57). Der Kristallinitätsindex nach 6 Monaten und 12 Monaten Lagerung bleibt jedoch bei den Ausgangsrezepturen nach Herstellungsmethode 2 und 3 unverändert bei dem KI-Wert nach zwei Wochen Lagerung.

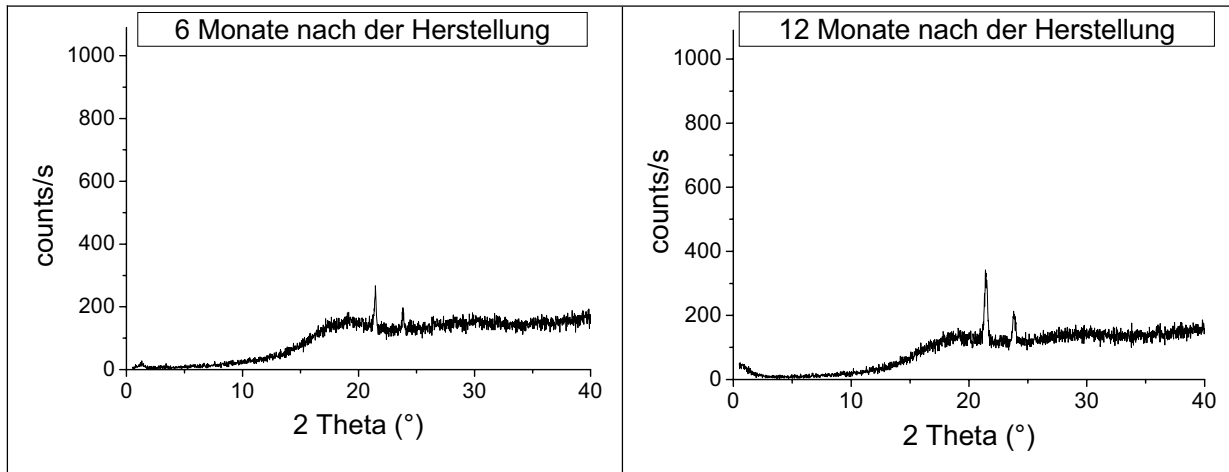


Abb. 57: RD-Untersuchung der Ausgangsrezeptur, die nach Methode 3 hergestellt worden ist, nach unterschiedlichen Zeiträumen

Die Ergebnisse zeigen, dass es verstärkt in den ersten zwei Wochen nach der Herstellung zu einer Veränderung der inneren Struktur kommt. Die beobachtete Nachhärtung der halbfesten Zubereitungen nach Herstellungsmethode 2 kann mit der zweistündigen Quellung des Lecithins in dem Gemisch aus ätherischen Ölen in Zusammenhang gebracht werden, da bei Lagerung die gleiche Veränderung in Bezug auf den Kristallinitätsindex stattfindet.

### Fließverhalten

Die Gemische 1 und 3 sind zu flüssig, um deren Viskosität mit dem Rotationsviskosimeter mit Platte und Kegel anschaulich beurteilen zu können (Abb. 58). Die Viskosität der Gemische 2, 4 und 5 (Gemisch 5 entspricht der nach Methode 2 hergestellten kompletten Ausgangsrezeptur) nimmt innerhalb eines Monats zu. Die wiederholten Messungen nach 6 Monaten Lagerung belegen, dass sich die Formulierungen nicht weiter verfestigt haben. Die Ausgangsrezeptur, die nach Methode 3 hergestellt wird, hat direkt nach der Herstellung eine höhere Festigkeit, die sich im Verlauf der Zeit nur geringfügig verändert.

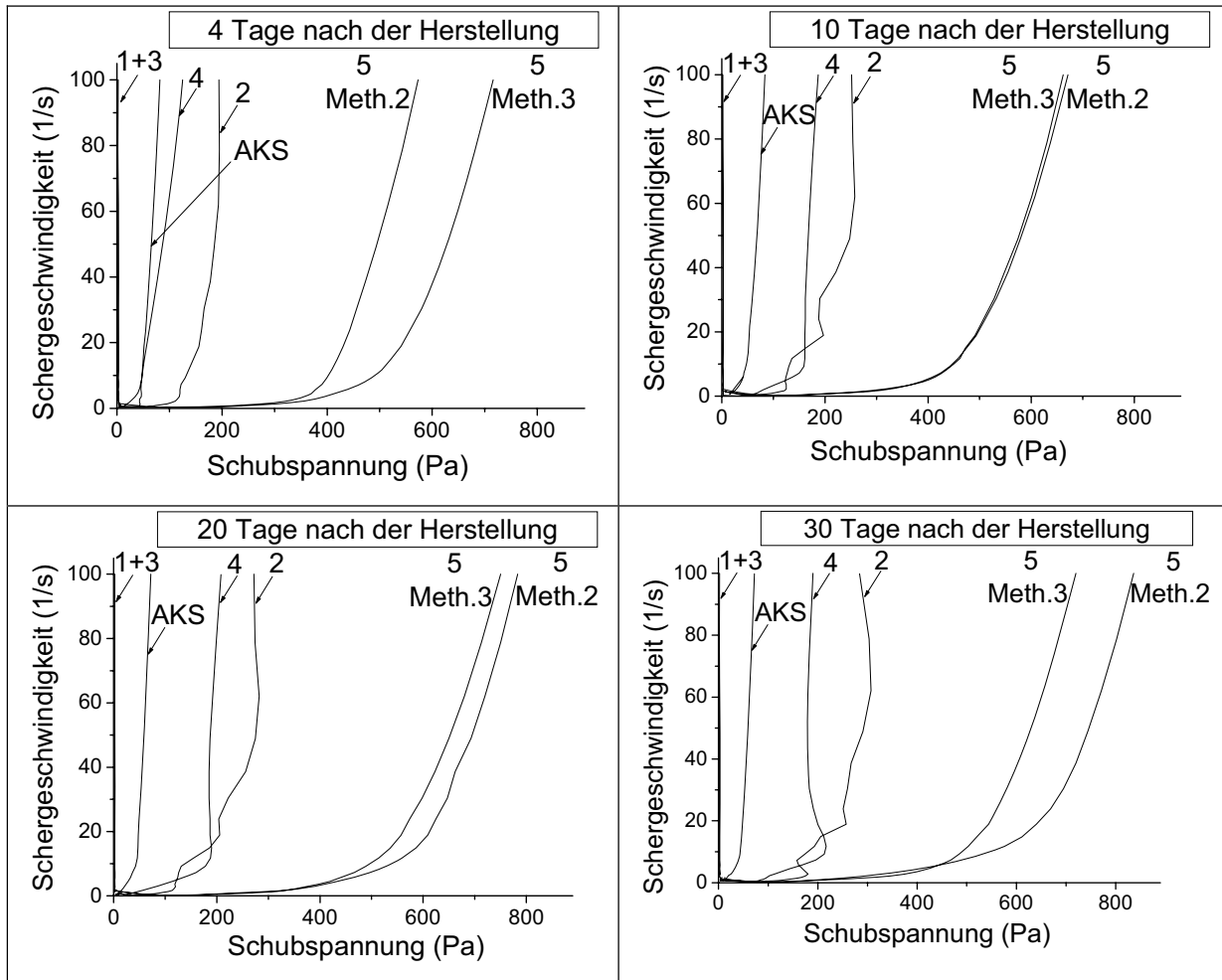


Abb. 58: Fließverhalten der optimierten Ausgangsrezeptur und deren Teilmengen in verschiedenen Zeitabständen nach der Herstellung

Die Rheogramme bestätigen die subjektiv mit der Zeitspanne der Lagerung wahrgenommene Verfestigung der halbfesten Zubereitungen, die nach Herstellungsmethode 2 angefertigt wurden. Es kann keine direkte Korrelation zu den einzelnen Verfestigungen der Teilmischungen gefunden werden.

Fazit: Die ausgeprägte Nachhärtung der halbfesten Zubereitungen nach Herstellungsmethode 2 ist auf die Zeitspanne von einem Monat nach der Herstellung beschränkt. Nach 2 Wochen konnte mit der Röntgendiffraktometrie gezeigt werden, dass die Veränderung der inneren Struktur bezüglich des kristallinen und amorphen Anteils bei der Grundmischung aus Lecithin und dem Gemisch ätherischer Öle in dem gleichen Maße eintritt wie bei der nach Methode 2 hergestellten Ausgangsrezeptur. Damit kann die Nachhärtung bei den Ausgangsrezepturen nach

Herstellungsmethode 2 auf die zweistündige Quellung des Lecithins in dem Gemisch ätherischer Öle zurückgeführt werden.

#### 4.3.4 Fließverhalten

Das plastische Fließverhalten der halbfesten Zubereitungen wird bereits in Kap. 4.1 bei den rheologischen Untersuchungen zur Rezepturfindung erläutert, da das jeweilige quantitative Verhältnis der einzelnen Bestandteile einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Festigkeit und die Lage des Fließpunktes bei den Formulierungen hat. In diesem Abschnitt werden mit dem

- Rotationsviskosimeter das temperatur- und zeitabhängige Fließverhalten und
- Schwingungviskosimeter das Verhältnis von Elastizität zu Plastizität im Amplituden-, Frequenz-, Temperatur- und Thixotropie-Test

bei der optimierten Ausgangsrezeptur untersucht.

##### 4.3.4.1 Untersuchungen mit dem Rotationsviskosimeter

Die Viskosität der optimierten Ausgangsrezeptur wird bei einer

- konstanten Scherrate von  $0,5 \text{ s}^{-1}$  und
- konstanten Temperatur von jeweils  $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $35 \text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$

während einer Belastungsdauer von 10 min untersucht. Die Rheogramme verdeutlichen den Einfluss der Temperatur und der Zeit auf die Viskosität.

In Abb. 59 sind die verschiedenen Messwerte der Viskosität nach 30 s, 120 s, 300 s und 600 s bei unterschiedlichen Temperaturen aufgetragen. Die Viskosität der halbfesten Zubereitungen nimmt mit einer höheren Temperatur bei den Untersuchungen kontinuierlich ab.

Die Zeitdauer der Scherbelastung hat einen geringfügigen Einfluss auf die Viskosität der halbfesten Zubereitungen. Die Viskosität nimmt bei  $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  mit der Zeit etwas ab. Bei Temperaturen von  $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$  bleiben die Viskositätswerte während der Scherbelastung konstant. Der Energieeintrag durch die Scherbelastung ist in diesem Temperaturbereich vernachlässigbar.

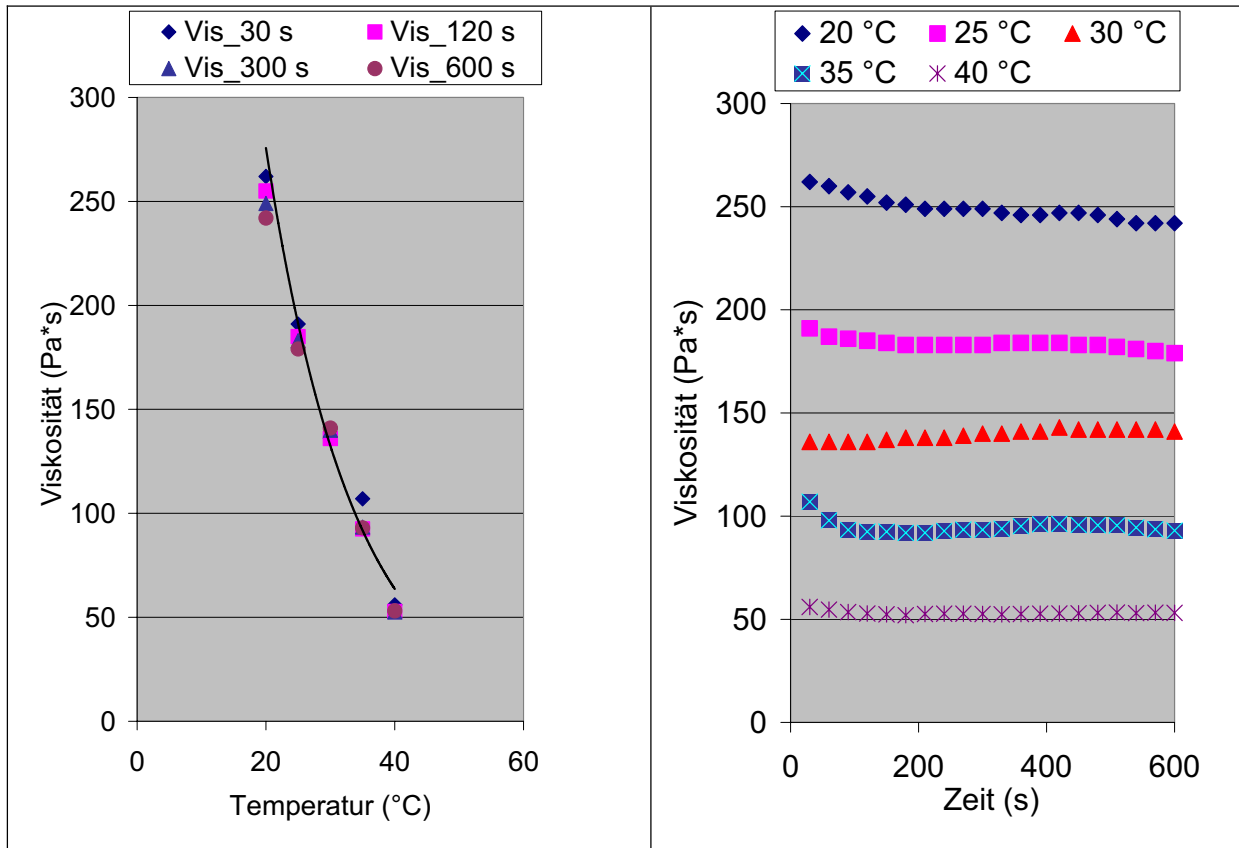


Abb. 59: Temperatur- und zeitabhängiges Fließverhalten

Fazit: Die rheologischen Untersuchungen mit Scherratenvorgabe zeigen, dass bei der Simulation eines technischen Prozesses, wie dem Rühren, die Viskosität der halbfesten Zubereitungen durch die Anwendung einer höheren Herstellungstemperatur herabgesetzt werden kann. Da die Viskositätswerte der Formulierungen bei 25 °C bis 40 °C nahezu keine Abhängigkeit von der Scherdauer zeigen, wird im Folgenden das viskoelastische Verhalten der Zubereitungen vorzugsweise bei diesen Temperaturen untersucht.

#### 4.3.4.2 Untersuchungen mit dem Schwingungviskosimeter

Das plastische Fließverhalten der halbfesten Zubereitungen kann nicht allein durch Parameter wie Scherviskosität und Fließgrenze vollständig charakterisiert werden. Nach Überschreiten der Fließgrenze gelten die Messergebnisse genau genommen nur für die gescherten halbfesten Zubereitungen.

In den folgenden Oszillationsversuchen wird überprüft, inwiefern die Formulierungen neben viskosen auch elastische Deformationsanteile aufweisen. Die



vorgegebenen Bewegungen werden so klein gewählt, dass die in die Substanz eingebrachte Energie keine Veränderungen der inneren Struktur bewirkt. Somit sind nach diesem Prinzip die Wechselwirkungen der inneren Struktur messbar [Gehm, 1998].

### Amplituden-Test

In Vorversuchen wird der linear-viskoelastische Deformationsbereich (LVE-Bereich) der optimierten Ausgangsrezeptur ermittelt, da die vorgegebenen Auslenkungen der Schwingungsbewegung nur so groß sein dürfen, dass sich das System im entlasteten Zustand vollständig zurück deformieren kann.

Beim Amplituden-Test wird bei konstanter Frequenz die Oszillationsamplitude variiert und das Speichermodul  $G'$  aufgezeichnet, das den abgespeicherten und wieder verwertbaren Anteil der eingebrachten Bewegungs- bzw. Verformungsenergie kennzeichnet (Abb. 60). Die Oszillationsversuche werden bei 25 °C durchgeführt, da sich die Viskosität über die Dauer der Scherbelastung nicht verändert (siehe Kap. 4.3.4.1.).

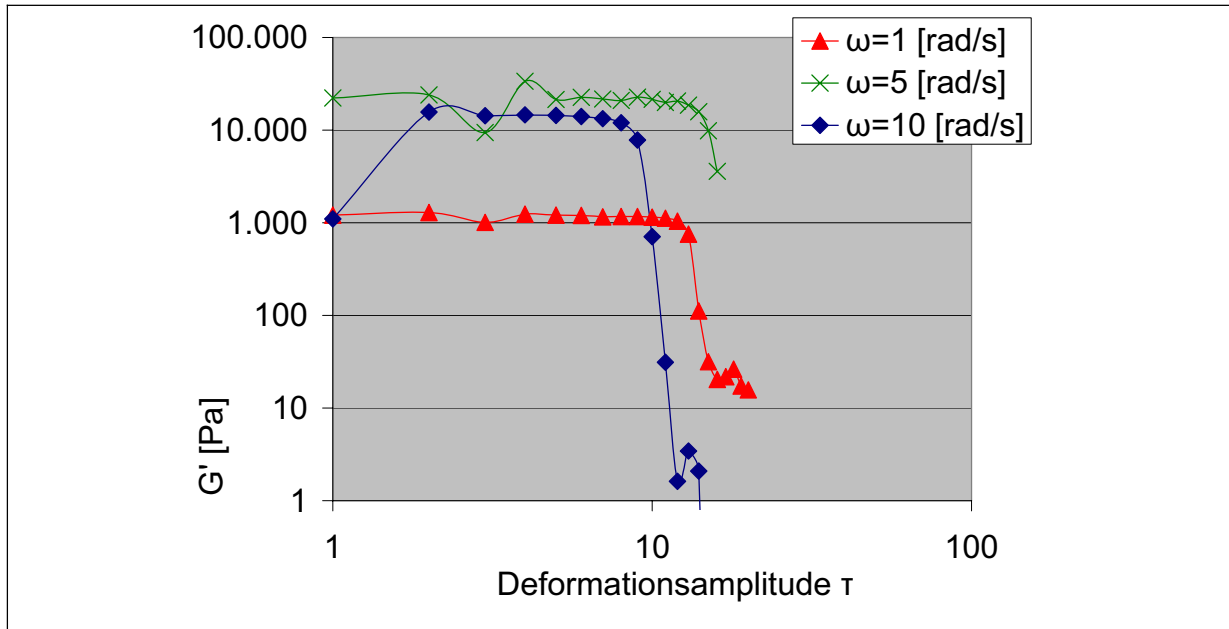


Abb. 60: Amplituden-Test zur Bestimmung des LVE-Bereiches

Bei einer konstanten Kreisfrequenz von 1 rad/s, 5 rad/s und 10 rad/s bleibt das Speichermodul  $G'$  bei Deformationsamplituden zwischen 1 und 10 auf einem konstant hohen Plateau-Wert, d. h. die Struktur der optimierten Ausgangsrezeptur

wird bei dieser geringen Belastung nicht zerstört. Bei größeren Deformationsamplituden über 10 nehmen die Werte des Speichermoduls  $G'$  deutlich ab. Infolgedessen ist der linear-viskoelastische Bereich überschritten.

### Frequenz-Test

Frequenzabhängige Schwingungsmessungen werden zur Ermittlung von viskoelastischen Verarbeitungseigenschaften herangezogen. Bei diesem Test wird die Oszillationsfrequenz zwischen 1 und 10  $s^{-1}$  variiert und die Deformationsamplitude bei 10 konstant gehalten (Abb. 61). Aus den sinusförmigen Ergebniskurven werden folgende Größen ermittelt:

- das Speichermodul  $G'$ , das ein Maß für die Größe der reversibel in den halbfesten Formulierungen gespeicherten und rückgewinnbaren Deformationsenergie ist, und
- das Verlustmodul  $G''$ , das ein Maß für die Größe der irreversibel von den Formulierungen an die Umgebung abgegebenen und damit verlorenen Energie ist [Mezger, 1997].

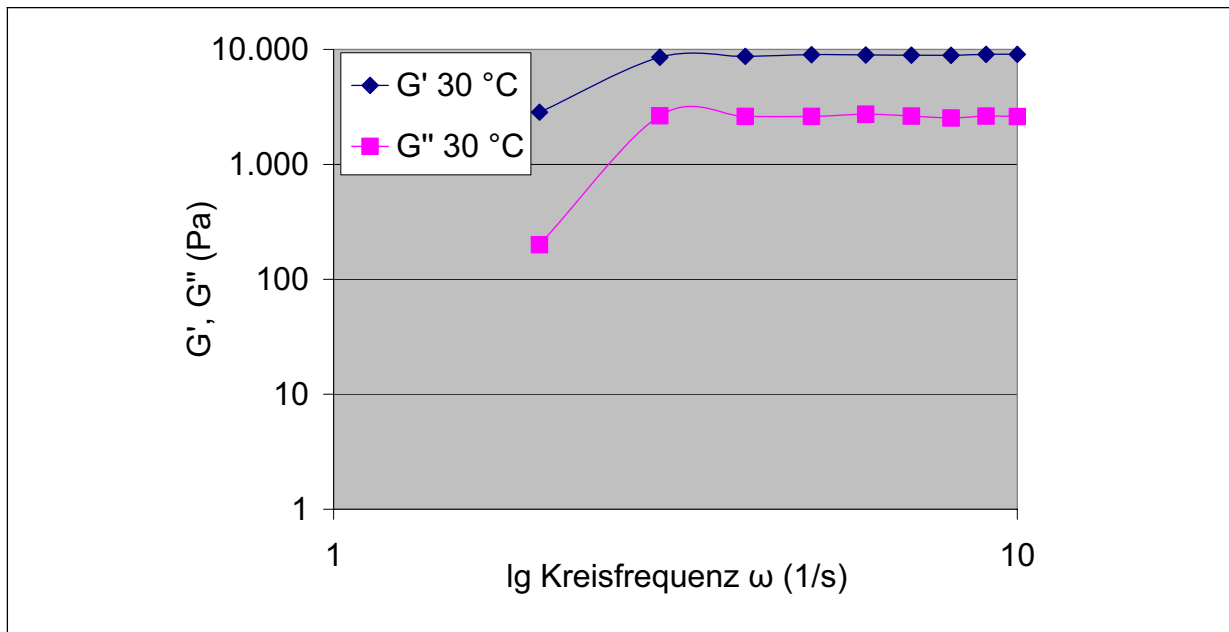


Abb. 61: Frequenz-Test

Das Speichermodul  $G'$  liegt während der gesamten Versuchsdauer auf einem höheren Niveau als das Verlustmodul  $G''$ , d. h. das elastische Deformationsverhalten dominiert das viskose bzw. der festkörperartige Charakter ist stärker ausgeprägt als

der flüssigartige. Die Struktur der halbfesten Zubereitungen zeigt eine gewisse Steifigkeit, die für viskose Cremes und Pasten typisch ist [Mezger, 1997].

### Frequenz-Test in Abhängigkeit von der Temperatur

Zur weiteren Analyse des Erweichungs- und Schmelzverhaltens der halbfesten Zubereitungen werden die temperaturabhängigen, physikalischen Strukturänderungen unter den vorgegebenen dynamisch-mechanischen Bedingungen untersucht.

Es wird bei einer Deformationsamplitude von 10 eine Kreisfrequenz von 0,01 bis 1.000  $\text{s}^{-1}$  vorgegeben und die Änderungen des Speicher- und Verlustmoduls aufgezeichnet (Abb. 62).

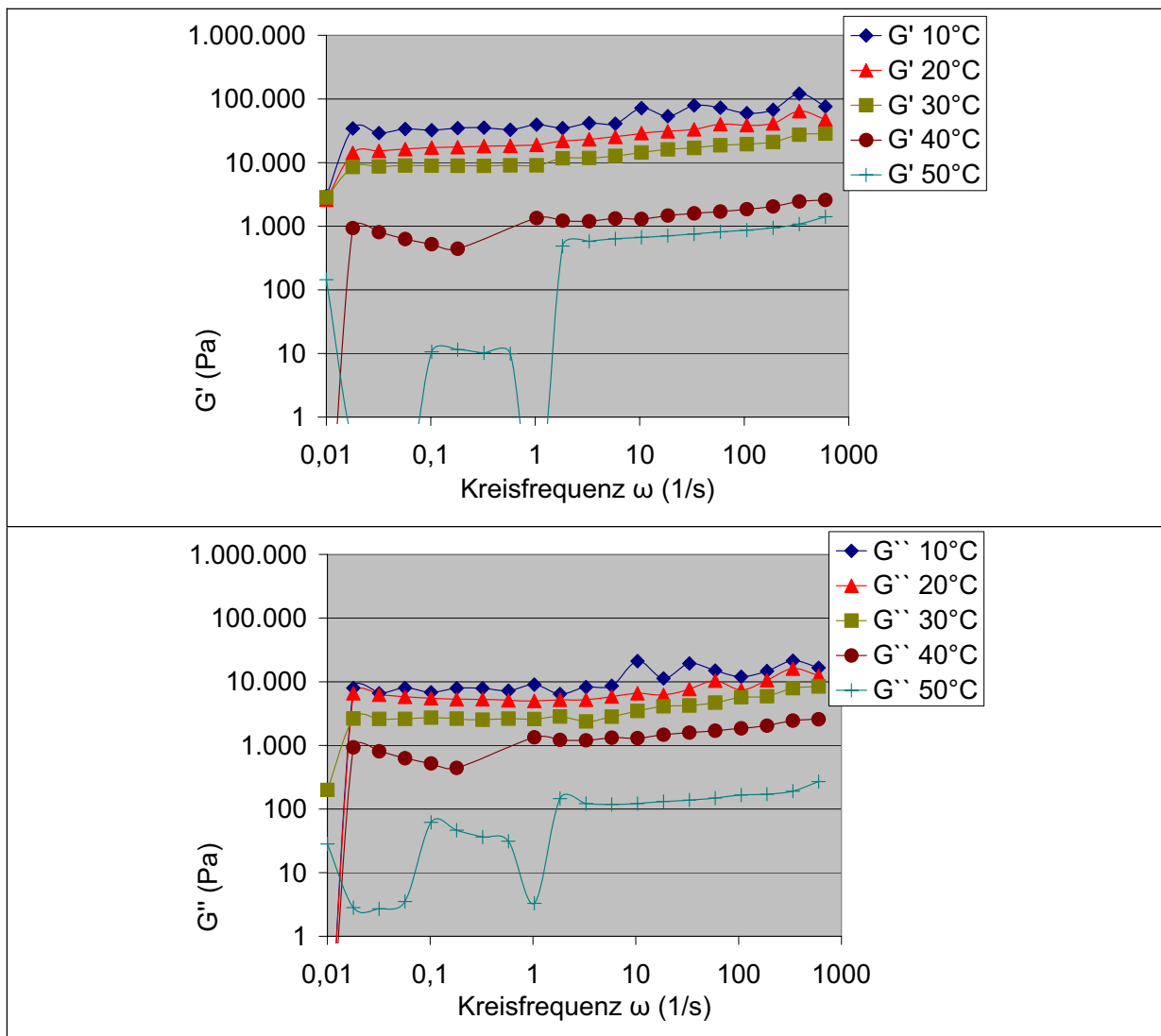


Abb. 62: Frequenz-Test bei unterschiedlichen Temperaturen von jeweils 10 °C bis 50 °C

Bei einer Erhöhung der Temperatur von 10 °C auf 20 °C und 30 °C nehmen die Speichermodule  $G'$  und Verlustmodule  $G''$  bei den einzelnen Untersuchungen in etwa korrelierenden Verhältnissen ab. Bei Temperaturen über 40 °C setzt ein Erweichungsprozess ein, der an den stärkeren Schwankungen von  $G'$  und  $G''$  zu erkennen ist. Ein wichtiges Kriterium, um eine halb feste Probe als stabil einzustufen, ist, dass die Module  $G'$  und  $G''$  im gemessenen Temperaturbereich über die Zeit konstant bleiben [Brummer, Hetzel, Uhlmann, Griebenow, Schlesiger, Wittern, 2001]. Bei der vorgegebenen Beanspruchung ist die optimierte Ausgangsrezeptur bei 10 °C bis 30 °C temperaturstabil.

Bei einer kontinuierlichen Temperaturerhöhung von 0 °C bis 100 °C ist zu erkennen, dass die halb festen Zubereitungen bei einer Temperatur über 60 °C geschmolzen sind und ab 90 °C eine Destruktion des Systems beginnt (Abb. 63).

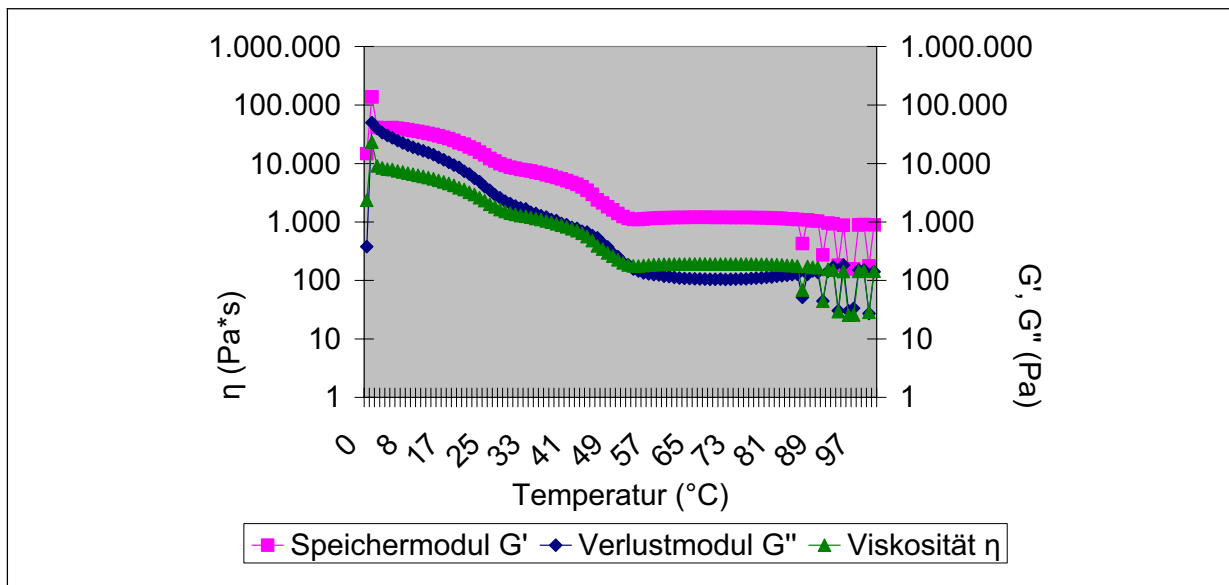


Abb. 63: Frequenz-Test bei kontinuierlicher Temperaturerhöhung

### Thixotropie-Test

Das zeitabhängige Fließverhalten der optimierten Ausgangsrezeptur wird bei 25 °C und einer konstanten Frequenz von 1 Hz in drei aufeinander folgenden Abschnitten untersucht, die sich in der Vorgabe der Deformation unterscheiden.

- 1) In der Ruhephase wird eine geringe Scherbelastung mit einer Deformation von 0,1 % angelegt.
- 2) In der Belastungsphase wird die Deformationsvorgabe auf 10 % erhöht.
- 3) In der Ruhephase wird wiederholt eine geringe Scherbelastung mit einer Deformation von 0,1 % angelegt, um zu überprüfen, ob die Formulierung wieder ihren Ausgangszustand erreicht.

Zur Auswertung werden die Werte der Scherviskosität und des Speichermoduls  $G'$  und des Verlustmoduls  $G''$  in Abhängigkeit von der Zeit aufgezeichnet (Abb. 64).

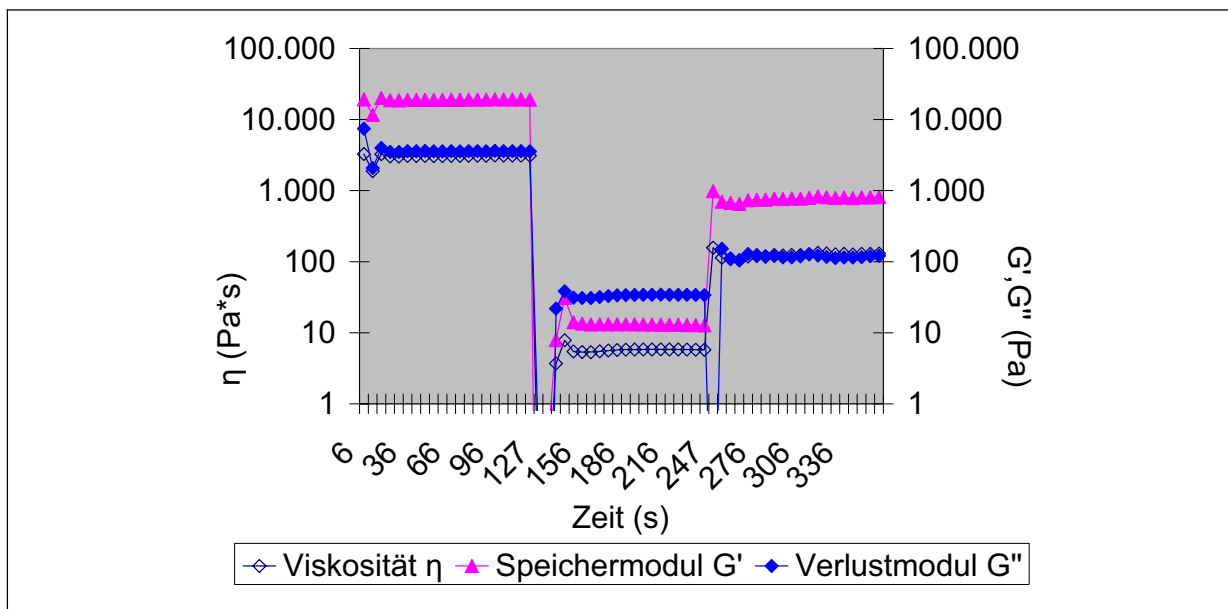


Abb. 64: Thixotropie-Test

In den Ruhephasen dominiert das elastische über das viskose Verhalten. Das Verhältnis zueinander ändert sich während der Belastungsphase, in der sich die Strukturstärke der halbfesten Zubereitung abbaut und das viskose Verhalten überwiegt.

Während der Entlastungsphase des Abschnittes 3 baut sich die ursprüngliche Struktur in dem vorgegebenen Zeitintervall teilweise wieder auf, wenngleich die

Werte des Speichermoduls  $G'$ , des Verlustmoduls  $G''$  und die Viskosität  $\eta$  nicht die Ausgangswerte im Ruhezustand des Abschnittes 1 erreichen. Die untersuchten Zubereitungen weisen einen partiellen Thixotropie-Effekt auf.

Fazit: Die Oszillationsversuche zeigen, dass die halbfesten Zubereitungen viskoelastische Systeme sind, in denen die elastischen Eigenschaften die viskosen dominieren bzw. der festkörperartige Charakter stärker ausgeprägt ist als der flüssigartige. Die Formulierungen sind in einem Bereich zwischen 10 °C und 30 °C temperaturstabil.

#### **4.4 Verdunstungskinetik der flüchtigen Bestandteile**

Die entwickelten topischen Grundlagen aus Naturstoffen enthalten ätherische Öle, die bei Erkältungskrankheiten und Rheuma eingesetzt werden. Bei den handelsüblichen Erkältungssalben (vgl. Kap. 3.1.4) wird als Gebrauchsanweisung eine angegebene Menge auf die Brust- und Rückenhaut aufgetragen [Hänsel, 1991]. Die ätherischen Öle können durch verschiedene Wege zum Ort der Wirkung gelangen. Einerseits können sie nach der Evaporation aus den halbfesten Zubereitungen durch Inhalation eine direkte Wirkung auf die glatten Muskelzellen der Bronchien ausüben. Andererseits können die lipophilen Wirkstoffe durch die Haut in den Blutkreislauf und in die Bronchialschleimhaut gelangen [Schäfer, D., Schäfer, W., 1981].

Zur Untersuchung der Verdunstungskinetik der flüchtigen Bestandteile in den halbfesten Zubereitungen werden die optimierte Ausgangsrezeptur und Rheumasalbe F, wie in Kap. 3.2.6.1 beschrieben, auf einer Unterlage mit einem Filmziehgerät in einer gleichmäßigen Schichtdicke ausgezogen. Der Gewichtsverlust der auf der Folie befindlichen Zubereitungen wird in Abhängigkeit von der Zeit festgehalten.

##### **4.4.1 Gewichtsverlust in Abhängigkeit von der Zeit**

Zunächst wird der Gewichtsverlust der Ausgangsrezeptur und Rheumasalbe F (Zusammensetzung siehe Kap. 4.1.2) auf ausgestrichenen Arealen von  $2,5 \times 7,5$  cm,  $5,0 \times 7,5$  cm und  $7,5 \times 7,5$  cm innerhalb 30 min ermittelt. Je größer die untersuchte Fläche ist, desto größer ist der absolute Gewichtsverlust der untersuchten Formulierungen.

Das Gewicht der untersuchten Formulierungen nimmt mit der Zeit kontinuierlich ab. Diese Gewichtsabnahme wird zunächst ausschließlich auf die Verdunstung der leichtflüchtigen ätherischen Öle zurückgeführt. Deshalb wird in Abb. 65 der prozentuale Gewichtsverlust allein auf den Anteil an ätherischen Ölen bezogen.

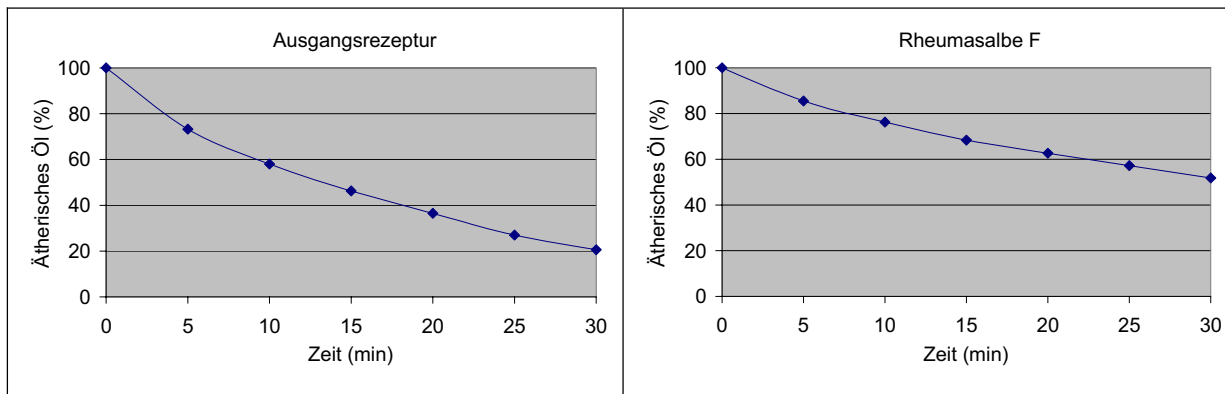


Abb. 65: Verdunstungskinetik innerhalb 30 min

Die Höhe des Gewichtsverlustes ist bei den verschiedenen halbfesten Zubereitungen unterschiedlich. Die optimierte Ausgangsrezeptur, die 20 % ätherisches Öl enthält, zeigt nach 30 min einen größeren Gewichtsverlust als die Rheumasalbe F, die 26 % ätherisches Öl enthält. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass das Ausmaß der Flüchtigkeit von der Art des ätherischen Öls abhängt und neben den ätherischen Ölen auch die Verdunstung des Wassers in Betracht gezogen werden muss, da die Ausgangsrezeptur mit 46 % einen höheren Wasseranteil hat als die Rheumasalbe F mit 40 %.

Die Geschwindigkeit des Gewichtsverlustes nimmt mit der Zeit ab, jedoch ist deutlich erkennbar, dass der Prozess nach 30 min noch nicht abgeschlossen ist. Deshalb werden die Formulierungen in den folgenden Untersuchungen während einer Zeitdauer von 60 min beobachtet (Abb. 66).

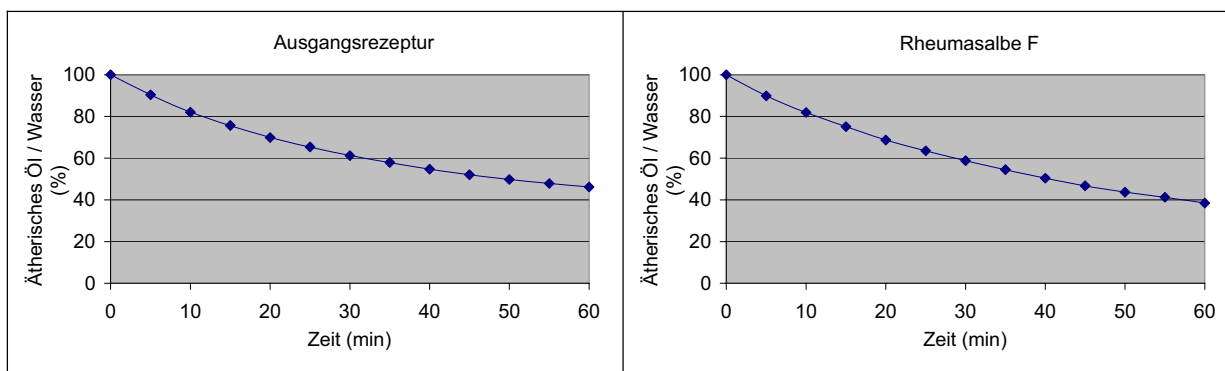


Abb. 66: Verdunstungskinetik innerhalb 60 min

Die halbfesten Formulierungen haben innerhalb einer Stunde einen größeren Gewichtsverlust als der theoretisch verdampfbare Anteil an ätherischen Ölen. Unter



der Einbeziehung von Wasser als flüchtigen Bestandteil neben den ätherischen Ölen verliert die Ausgangsrezeptur nach einer Stunde insgesamt 54 % und die Rheumasalbe F 62 % der theoretisch möglichen flüchtigen Bestandteile.

#### 4.4.2 Einfluss des Wassergehaltes auf die Abnahme des Gewichtes

In den folgenden Versuchen wird der Einfluss des Wassergehaltes auf die Gewichtsabnahme untersucht. Da der Wassergehalt der lipophilen halbfesten Zubereitungen nicht mit einfachen Methoden, wie z. B. der Karl-Fischer-Titration, analysiert werden kann, wird die Ausgangsrezeptur mit einem variierendem Wassergehalt hergestellt und untersucht (Tab. 22). Die Zusammensetzung der Zubereitung 4 entspricht derjenigen der optimierten Ausgangsrezeptur.

Zubereitung	1	2	3	4
Bienenwachs	9,90	9,90	9,90	9,90
Jojobaöl	17,10	17,10	17,10	17,10
Sojalecithin	7,00	7,00	7,00	7,00
Ätherisches Öl	20,00	20,00	20,00	20,00
Wasser	-	15,00	30,00	46,00

Tab. 22: Zusammensetzung der Ausgangsrezepturen mit unterschiedlichem Wassergehalt in Gramm

Die Untersuchungen werden zusätzlich in einer sog. „Glove-Box“ durchgeführt. Die Plexiglaskammer hat an der Vorderseite zwei Öffnungen, an denen zwei Gummihandschuhe befestigt sind, mit denen man in den Behälter greifen kann. Die Kammer gewährleistet einen weitestgehenden Schutz vor starken Luftbewegungen, die die Messungen der Gewichtsverluste der halbfesten Zubereitungen stören würden.

Die Gewichtsverluste der Ausgangsrezepturen mit unterschiedlichem Wassergehalt werden in Abb. 67 innerhalb einer Stunde aufgezeichnet und auf den Anteil der maximal möglichen flüchtigen Bestandteile bezogen.

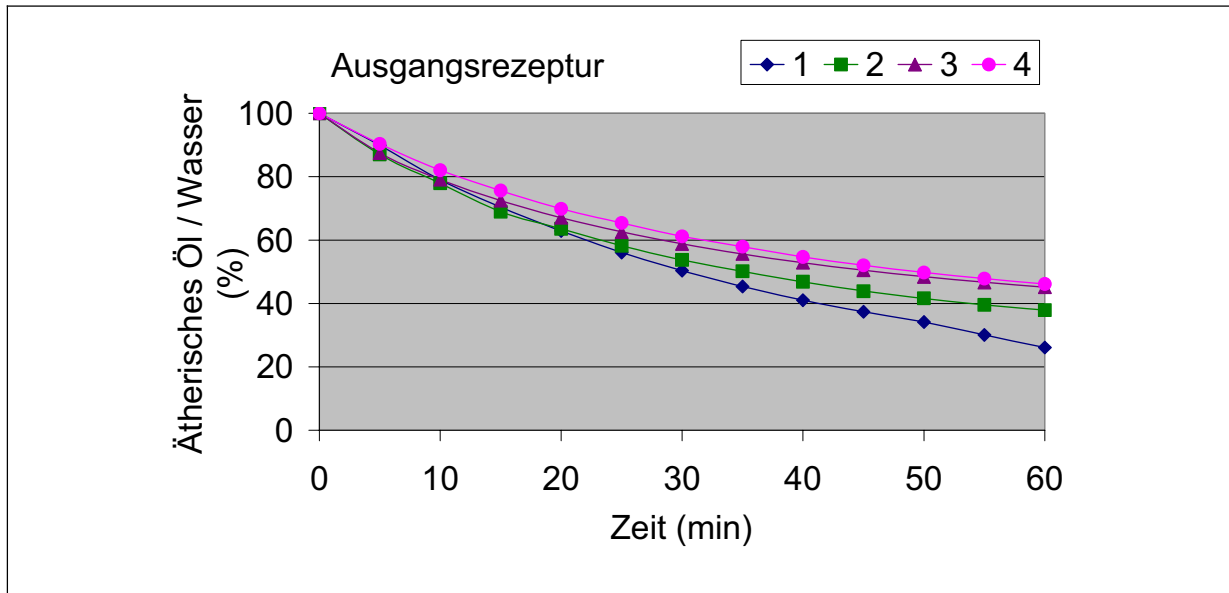


Abb. 67: Verdunstungskinetik der Ausgangsrezeptur mit unterschiedlichen Wassergehalten innerhalb 60 min

Mit einer sukzessiven Abnahme des Wasseranteils von 46,0 g bis zu 0,0 g steigt der Gewichtsverlust der verdampfenden Bestandteile in der Ausgangsrezeptur, da die ätherischen Öle einen wesentlich höheren Dampfdruck haben als Wasser. Die Ausgangsrezepturen mit einem Wasseranteil von 30,0 g und 46,0 g unterscheiden sich im relativen Gewichtsverlust nur noch geringfügig voneinander. Der steigende Wasseranteil in der Ausgangsrezeptur reduziert den Verdunstungsanteil des ätherischen Öls zugunsten des Wassers.

Fazit: Die Ergebnisse der Untersuchungen des prozentualen Gewichtsverlustes zeigen, dass die Zusammensetzungen der halbfesten Zubereitungen einen Einfluss auf den Übergang der ätherischen Öle und des Wassers in die Gasphase haben. Während der Zeitspanne von 60 min findet eine fortdauernd stark ausgeprägte Evaporation der flüchtigen Bestandteile statt.

#### 4.5 Penetration durch humane Epidermis

Außer durch Inhalation der von den halbfesten Zubereitungen an die Gasphase abgegebenen ätherischen Öle können die Wirkstoffe perkutan durch die Haut aufgenommen werden. Bei der Wirkstoffaufnahme aus pflanzlichen Badezusätzen

konnte nachwiesen werden, dass die perkutane Resorption von ätherischen Ölen während eines 20 minütigen Vollbades wesentlich größer ist als die pulmonale Resorption [Römmelt, Drexel und Dirnagl, 1978].

In diesem Kapitel wird untersucht, inwiefern die ätherischen Öle in den halbfesten Zubereitungen durch die Passage der Haut eine systemische Wirkung hervorrufen können. In den Versuchen wird das Penetrationsverhalten am Beispiel des Eukalyptusöls allein und als inkorporierter Wirkstoff in den entwickelten halbfesten Formulierungen erforscht. Vor Beginn dieser Untersuchungen wird das geeignete Akzeptormedium für die Penetrationsstudien ermittelt.

#### 4.5.1 Wahl des Akzeptormediums

In Vorversuchen werden verschiedene hydrophile und lipophile Lösungsmittel als geeignete Akzeptormedien für die ätherischen Öle bei den Hautpenetrationsstudien in Betracht gezogen [Skelly, Shah, Maibach, Guy, Wester, Flynn, Yacobi, 1987] und getestet (Abb. 68).

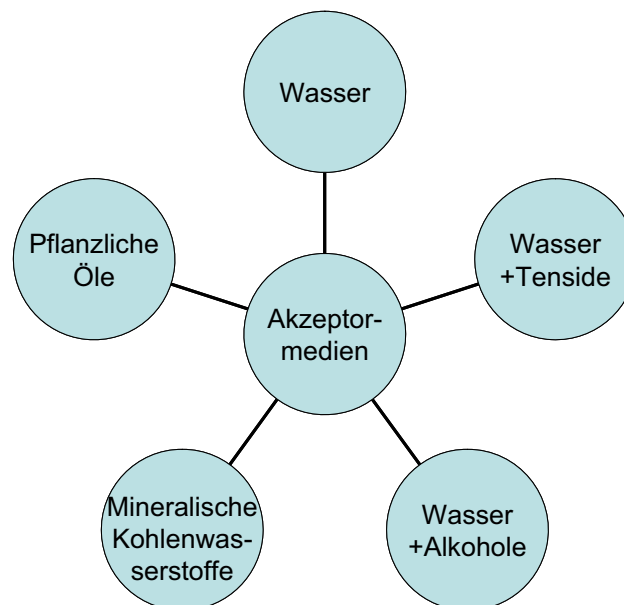


Abb. 68: Verschiedene Akzeptormedien

Die den physiologischen Bedingungen am besten entsprechende Lösung ist Wasser bzw. isotonische Kochsalzlösung. Mit einem wässrigen Medium kann jedoch

keine Penetration des Eukalyptusöls durch die Hornhaut festgestellt werden- auch nicht durch den Zusatz verschiedener Tenside, wie z. B. Natriumlaurylsulfat (Texapon® K12) und Polyoxyethylen-20-oleylether (Brij® 98) in verschiedenen Konzentrationen zwischen 0,1 % und 6 %.

Die SUPAC-SS Richtlinie der FDA empfiehlt für gering wasserlösliche Arzneistoffe wässrig-alkoholische Medien [Guidance for Industry, 1997]. Die Verwendung von einwertigen Alkoholen, wie z. B. Ethanol, ist jedoch kritisch zu beurteilen, da solche Lösungen die Haut stark austrocknen und zusätzlich Lipide herauslösen [Zesch, 1988]. In Vorversuchen, bei denen Eukalyptusöl in mehrwertigen Alkoholen, wie z. B. Glycerol bzw. Glycerol 85 %, gelöst wird, kann wegen Interaktionen unter den beteiligten Substanzen keine Linearität in den Messergebnissen erreicht werden.

Als lipophile Lösungsmittel werden mineralische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. dünnflüssiges Paraffin, und pflanzliche Öle, wie z. B. Jojobaöl und Sonnenblumenöl, getestet. Die Entscheidung fällt letztendlich auf das Paraffin, da

- in In-vitro-Untersuchungen mit unbehaarter Mäusehaut festgestellt wurde, dass Paraffin im Vergleich zu anderen Kohlenwasserstoffen nur minimale Wechselwirkungen mit der Haut hervorruft [Rahman, Gallo, Umbreit, Zatz, 1992] und
- der Gehalt des Eukalyptusöls und des inneren Standards mit der Headspace-Gaschromatographie eindeutig nachgewiesen werden kann.

#### 4.5.2 Penetration der ätherischen Öle

Zunächst wird das Penetrationsverhalten des Eukalyptusöls allein überprüft. Dazu wird das Eukalyptusöl in unterschiedlichen Mengen in die Donorkammern der Franzzellen A bis E eingebracht (Tab. 23). Die Mengenangaben resultieren aus der Umrechnung von Volumen- in Gewichtseinheiten.

<b>Franzzelle</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
Eukalyptusöl	110	183	365	548	730

Tab. 23: Menge Eukalyptusöl in Milligramm

Die Probenentnahme aus den Akzeptorkammern erfolgt innerhalb eines Tages nach 0, 3, 6, 12 und 19 Stunden. Die Menge an penetriertem Eukalyptusöl pro Fläche Hornhaut wird in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt (Abb. 69).

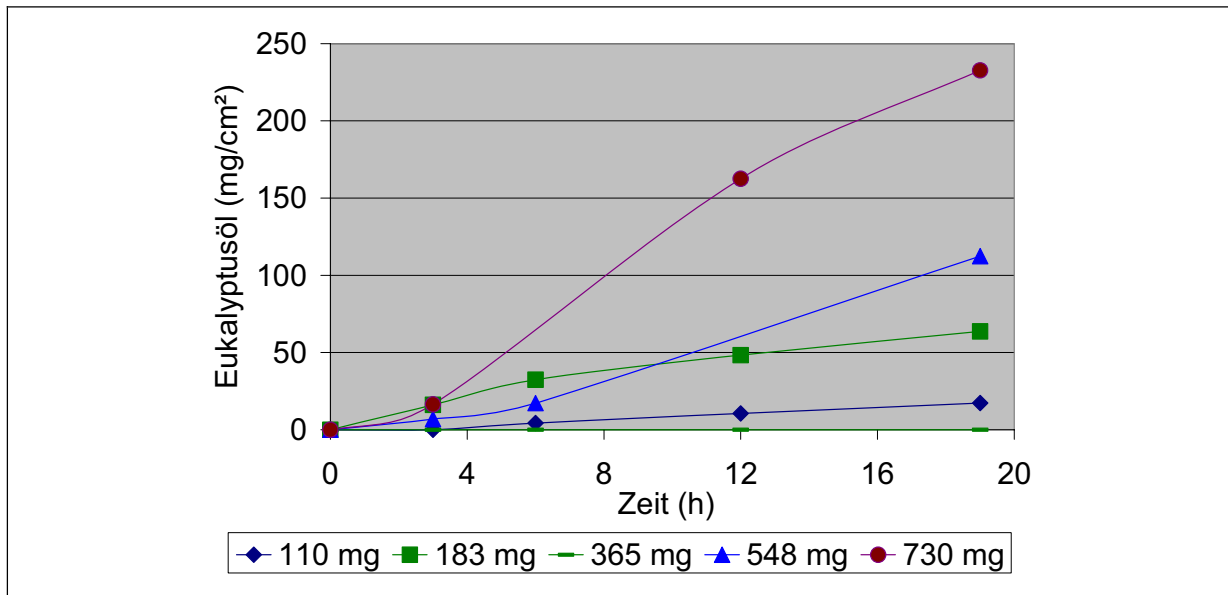


Abb. 69: Zeitlicher Ablauf der Penetration des Eukalyptusöls durch die Hornhaut

In den Zellen A, B, D und E ist ein Übergang des Eukalyptusöls in den Akzeptor festzustellen, der mit der Zeit kontinuierlich zunimmt. Die Franzzelle C kann nicht ausgewertet werden, weil sich unter der Hornhaut eine Luftblase gebildet hat und damit ein Durchgang von ätherischem Öl nicht möglich war. Nach einer Versuchsdauer von 19 Stunden ist eine Relation zwischen applizierter Menge Eukalyptusöl im Donor und wiedergefundener Menge Eukalyptusöl im Akzeptor zu erkennen. Insgesamt können zwischen 15,66 % und 34,90 % des applizierten Eukalyptusöls die Hornhaut penetrieren. Die große Differenz in der Penetrationsrate wird unter anderem auf die Verwendung humaner Haut von verschiedenen Spendern zurückgeführt.

Deshalb ist das Ziel des nachfolgenden Penetrationsversuchs, die Reproduzierbarkeit des Eukalyptusölübertritts durch das Stratum corneum ein und desselben Probanden zu untersuchen. In den Penetrationsversuchen werden jeweils drei mal 67 mg Eukalyptusöl und 135 mg Eukalyptusöl in die Donorkammern der Franzzellen A, B, C und D, E, F eingebracht (Abb. 70).

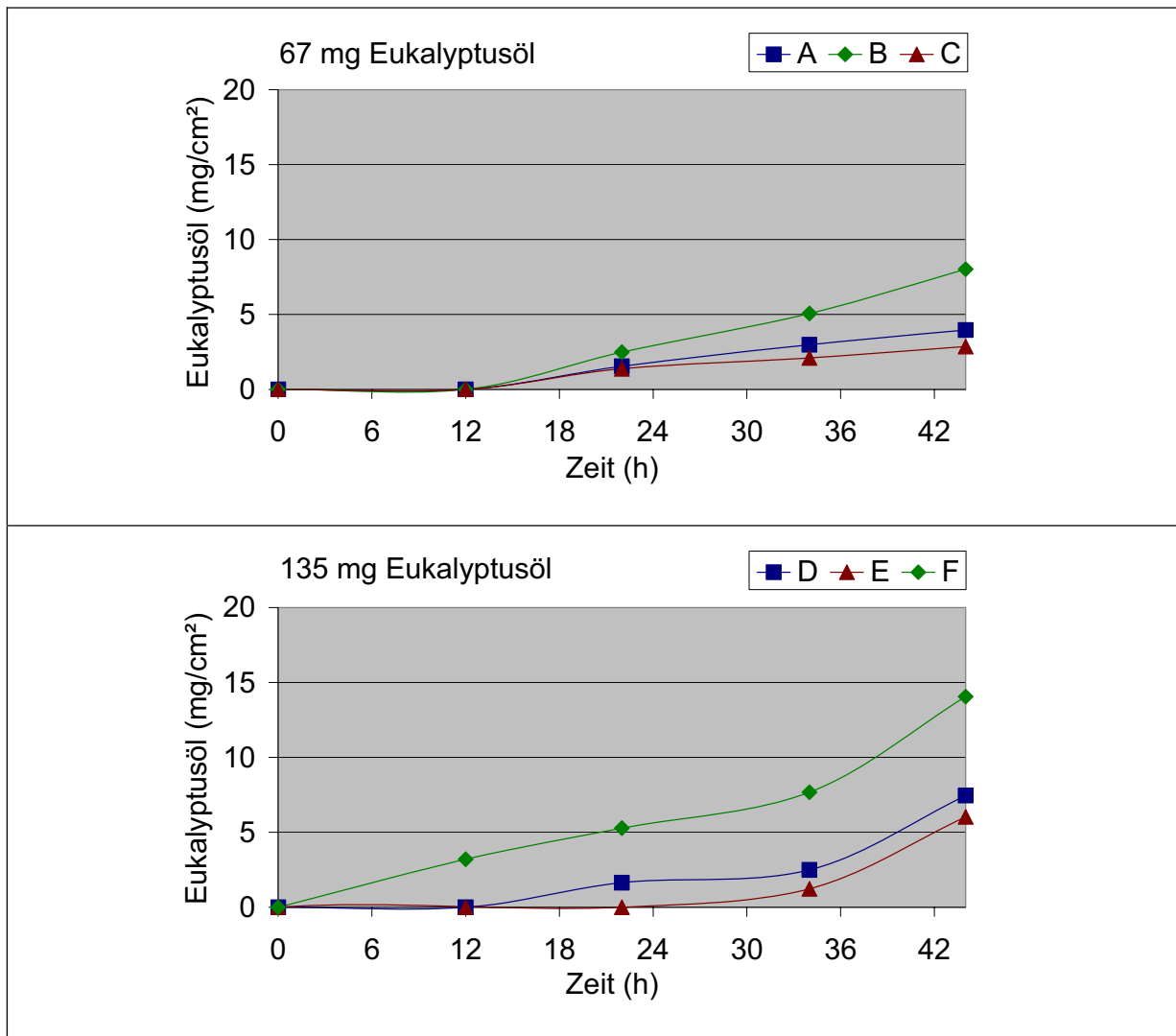


Abb. 70: Zeitlicher Ablauf der Penetration des Eukalyptusöls durch die Hornhaut

Die Ergebnisse zeigen, dass in den Franzzellen A bis F ein langsamer, kontinuierlich ansteigender Übergang des Eukalyptusöls durch das Stratum corneum stattfindet.

Bei der Applikation von 67 mg Eukalyptusöl lässt sich nach 12 h bei keiner der drei Franzzellen Eukalyptusöl in der Akzeptorkammer nachweisen. Erst im weiteren Verlauf ist ein Übergang des Eukalyptusöls nachzuweisen, der mit der Zeit kontinuierlich ansteigt. In den Zellen A, B und C variieren die penetrierten Mengen an Eukalyptusöl zwischen 4,48 % und 11,94 %.

Beim Auftragen von 135 mg Eukalyptusöl, d. h. der doppelten Menge, variiert die penetrierte Menge an Eukalyptusöl zwischen 4,44 % und 10,37 %. Beim Vergleich der übergetretenen Mengen in allen Franzzellen ist festzustellen, dass nach 43 h bei den Zellen D, E, F mit etwa 6 mg, 8 mg, 14 mg die annähernd doppelte

Menge Eukalyptusöl penetriert ist gegenüber den Zellen A, B, C mit 3 mg, 4 mg, 8 mg. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Reproduzierbarkeit der Versuchsdurchführung erheblich verbessert wird, wenn mit der Hornhaut ein und desselben Probanden gearbeitet wird.

#### 4.5.3 Penetration der ätherischen Öle aus den halbfesten Zubereitungen

In den folgenden Versuchen wird das Penetrationsverhalten von Eukalyptusöl untersucht, das als Wirkstoff in einer halbfesten Zubereitung zur kutanen Anwendung eingearbeitet ist und damit erst zur Grenzfläche zwischen halbfester Formulierung und Hornhaut diffundieren muss [Lippold, 1984]. Die Zusammensetzung entspricht abgesehen von der Mischung ätherischer Öle derjenigen der optimierten Ausgangsrezeptur (Tab. 24) (vgl. Kap. 4.1.2.1).

Zubereitung	1
Bienenwachs	9,90
Jojobaöl	17,10
Sojalecithin	7,00
Eukalyptusöl	20,00
Wasser	46,00

Tab. 24: Zusammensetzung der Ausgangsrezeptur mit Eukalyptusöl in Gramm

Bei den Penetrationsversuchen wird die halbfeste Zubereitung analog zu den vorherigen Untersuchungen in Kap. 4.5.2 jeweils dreimal in einer Menge von

- 340 mg (enthält 67 mg Eukalyptusöl) und
- 670 mg (enthält 135 mg Eukalyptusöl)

auf die Hornhaut eines einzelnen Probanden aufgetragen.

In allen Akzeptorkammern der sechs Franzzellen kann während einer Zeitspanne von 2 Tagen kein Eukalyptusöl nachgewiesen werden. Eine Erklärung dafür könnte die relativ hohe Viskosität der halbfesten Zubereitung sein. Die halbfeste Zubereitung lässt sich nur unzureichend unter größter Vorsicht mit einem Spatel auf der wenig flexiblen Hornhaut in den Franzzellen verteilen. Diese Art der

Applikation führt zu einem mangelnden Kontakt zwischen halbfester Zubereitung und Hornhaut.

Um eine gleichmäßige Verteilung auf der Hornhaut herbeizuführen, wird im folgenden Versuch überprüft, ob eine Applikation der halbfesten Formulierung unter leichtem Druck mit einer Spritze und vorheriger Lagerung der Zubereitung bei einer erhöhten Temperatur von 40 °C einen Übertritt des Eukalyptusöls durch die Haut ermöglichen kann. Die Ergebnisse zeigen, dass auch unter diesen veränderten Bedingungen keine Penetration des Eukalyptusöls durch das Stratum corneum stattfindet.

Bei einem weiteren Versuch wird überprüft, ob eine Applikationshilfe in Form eines 6 mm hohen Teflonringes durch Einsetzen zwischen Donorkammer und Hornhaut an der Franzzelle den Kontakt zwischen Vehikel und Hornhaut verbessern kann und somit eine Penetration des Eukalyptusöls aus der W/O-Grundlage ermöglicht.

Wegen extremer Witterungsbedingungen im Hochsommer wird der Versuch unter intensivierten Bedingungen bei einer erhöhten Raumtemperatur von durchschnittlich 28 °C durchgeführt. In den Donorkammern der sechs Franzzellen A bis F wird dazu gleichzeitig die aufgetragene Salbenmenge von zuvor 0,34 g und 0,67 g auf 1,00 g Formulierung (entspricht 200 mg Eukalyptusöl) erhöht. Um die Viskosität der Salbe noch weiter herabzusetzen, wird die halbfeste Zubereitung vor der Applikation auf 50 °C statt in vorherigen Versuchen auf 40 °C erwärmt und mit Hilfe einer Spritze unter leichtem Druck im Donorkompartiment auf die Hornhaut gegeben. Die Versuchsdauer wird von 40 h auf 60 h verlängert. Das Ergebnis des Penetrationsversuchs ist in Abb. 71 dargestellt.



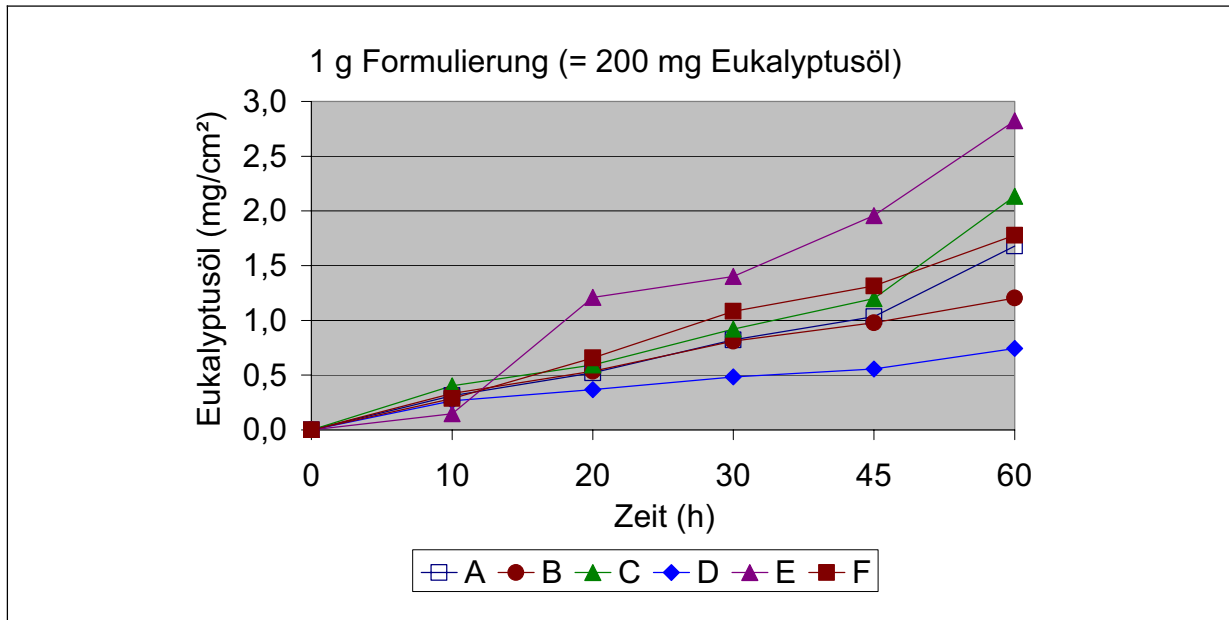


Abb. 71: Zeitlicher Ablauf der Penetration des Eukalyptusöls aus der halbfesten Zubereitung

Eine Penetration von Eukalyptusöl durch das Stratum corneum kann bei diesem Hautversuch unter intensivierten Bedingungen und Verwendung einer Applikationshilfe nachgewiesen werden.

Beim Auftragen von 1,00 g halbfester Zubereitung, die 200 mg ätherisches Öl enthält, nimmt die penetrierte Menge an Eukalyptusöl auf der Akzeptorseite im Versuchsverlauf fortdauernd zu. Zwischen 0,37 % und 1,41 % des Eukalyptusöls in der halbfesten Zubereitung können nach 60 Stunden die Hornhautbarriere überwinden. Das arithmetische Mittel der sechs Versuche in den Franzzellen A bis F beträgt für die Passage des Eukalyptusöls durch die Hornhaut 1,73 mg. Die relative Standardabweichung der einzelnen Messergebnisse liegt bei 0,722 mg.

Fazit: Unter intensivierten Bedingungen kann nachgewiesen werden, dass nur ein geringer Anteil des Eukalyptusöls als wirksamer Bestandteil der halbfesten Formulierung die Hornhaut penetriert. Die übergetretenen Mengen an ätherischem Öl variieren beträchtlich, weil das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Penetration durch physiologische Schwankungen und interindividuelle Unterschiede beeinflusst werden [Loth, 1986]. Bei der Verwendung von Hornhaut ausschließlich eines Probanden ist mit Eukalyptusöl allein eine Korrelation zwischen appliziertem und penetriertem ätherischem Öl festzustellen.

## **4.6 Biosensorischer Anwendungstest**

In der Studie bewerten 100 Testpersonen die galenischen Eigenschaften der Ausgangsrezeptur, des Erkältungsbalsams und der Rheumasalbe F im Vergleich zu einem Erkältungsbalsam der Firma Kneipp®. Dieses Referenzpräparat, das 6 verschiedene ätherische Öle in einer gelartigen wässrigen Grundlage mit einem Magnesium-Lithiumsilikat (Macaloid®) enthält, wird in dem Test als Basiszubereitung bezeichnet. Anhand eines Fragebogens (vgl. Anhang) werden

- Angaben zu den Testteilnehmern festgehalten,
- die halbfesten Zubereitungen einzeln nach verschiedenen Parametern bewertet,
- eine zusammenfassende Beurteilung der Produkte angegeben und
- die Bereitschaft der Teilnehmer zum Kauf der halbfesten Zubereitungen ermittelt.

### **4.6.1 Angaben zu den Testteilnehmern**

Die Probanden werden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Lebenssituation und Häufigkeit der Verwendung von Naturprodukten befragt. Die Mehrheit der Probanden ist weiblich, im Alter zwischen 21 und 30 Jahren, befindet sich in der Ausbildung und benutzt gelegentlich Naturprodukte (Abb. 72).

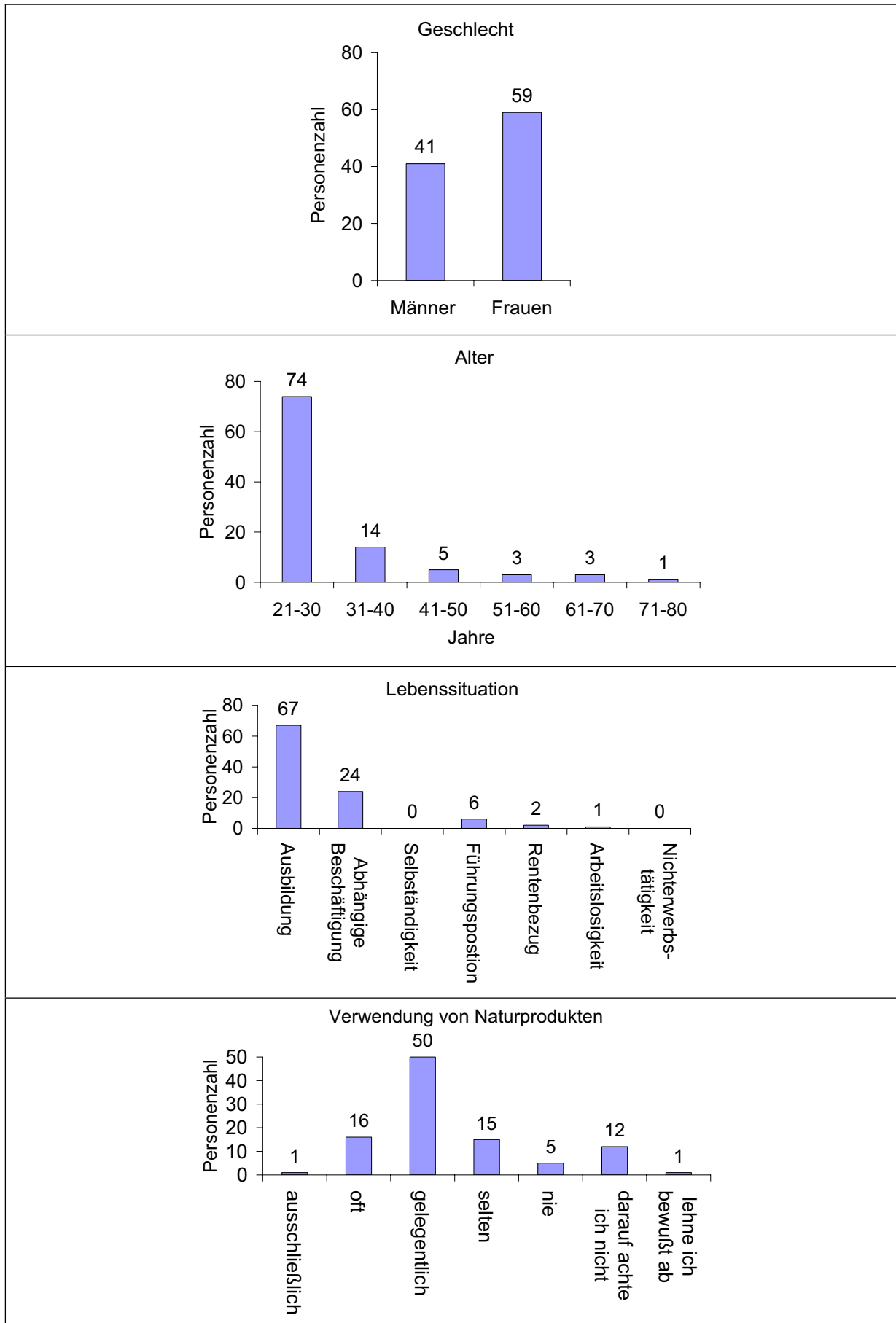


Abb. 72: Angaben zu den Testpersonen

#### 4.6.2 Bewertung der halbfesten Zubereitungen nach verschiedenen Parametern

Die Probanden beurteilen die vier halbfesten Zubereitungen nach dem Schulnotensystem von 1 (sehr gut) bis 6 (unzureichend) nach

- Aussehen und Geruch,
- rheologischen Eigenschaften und
- Effekten nach der Applikation auf der Haut.

Die Bewertungskriterien sind in der folgenden Abbildung dargestellt (Abb.73).

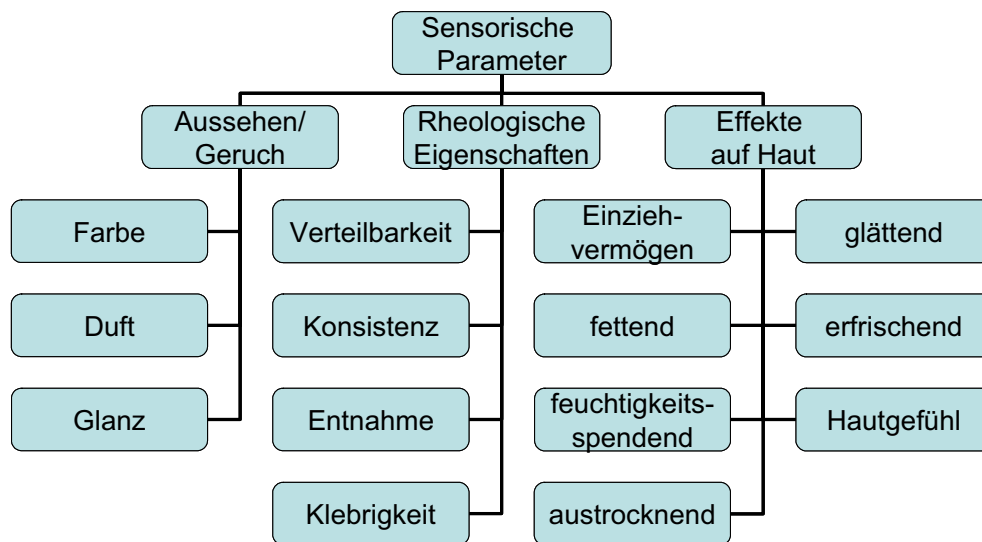


Abb. 73: Übersicht der sensorischen Parameter

Die Ergebnisse des Anwendungstests werden in einem Punktesystem zusammengefasst, nach dem die Anzahl der Stimmen für die Note 1 mit dem Faktor 6, die Note 2 mit 5, die Note 3 mit 4, die Note 4 mit 3, die Note 5 mit 2 und die Note 6 mit 1 multipliziert und damit gewichtet wird. Die Bewertungen für jede Eigenschaft werden addiert und ergeben die Gesamtpunktzahl für die jeweilige halbfeste Zubereitung. Je größer diese Punktzahl ist, desto höher ist die Akzeptanz dieser Eigenschaft bei der jeweiligen halbfesten Formulierung.

#### 4.6.2.1 Aussehen und Geruch

In dem Fragebogen äußern sich die Probanden zunächst zu Aussehen und Geruch der halbfesten Zubereitungen (Abb. 74).

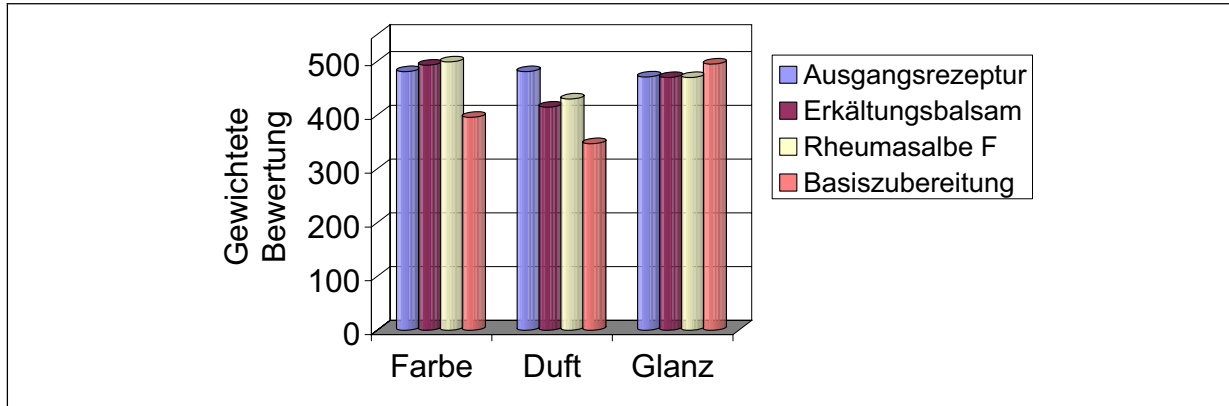


Abb. 74: Bewertung nach Aussehen und Geruch

Die Mehrheit der Teilnehmer findet die hellelfenbeingelbe Farbe der drei entwickelten natürlichen Formulierungen ansprechender als die bräunlich weiße Farbe der Basiszubereitung. 4 Teilnehmer weisen darauf hin, dass sie bei der starken Duftkomponente der Formulierungen einen kräftigen Grünton erwartet hätten.

Beim Duft wird die Ausgangsrezeptur am besten benotet, da der Geruch als angenehm, aber nicht aufdringlich empfunden wird. Die Eigenschaft „Glanz“ ist nach Aussage der Teilnehmer bei der Basiszubereitung am stärksten ausgeprägt, da sie durch ihren wässrigen Charakter das einfallende Tageslicht stärker reflektiert als die entwickelten Formulierungen.

#### 4.6.2.2 Rheologische Eigenschaften

Anschließend werden die Teilnehmer zu den rheologischen Eigenschaften der halbfesten Formulierungen befragt (Abb. 75).

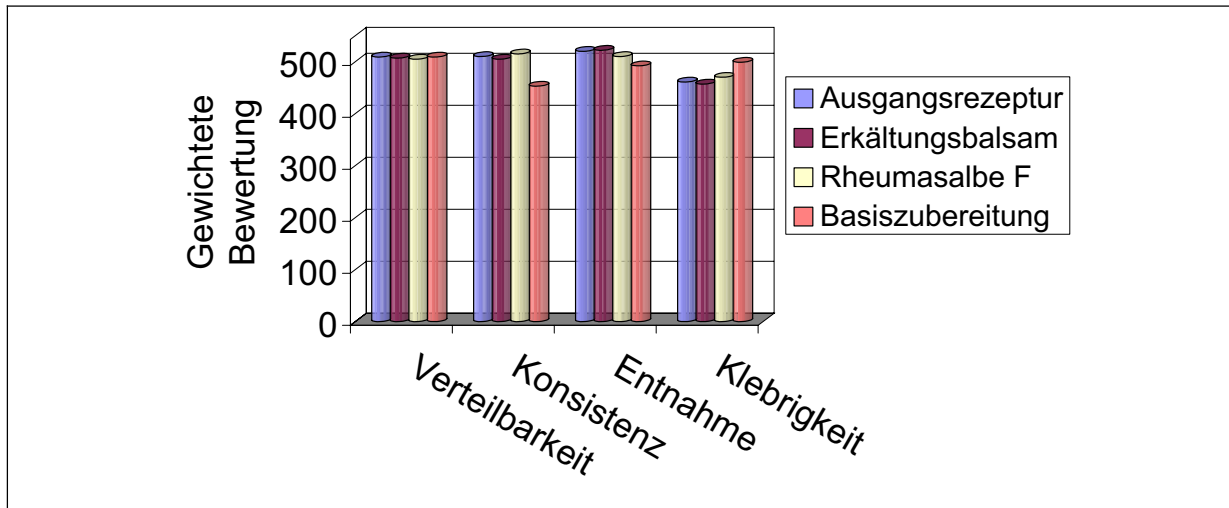


Abb. 75: Bewertung nach rheologischen Eigenschaften

Die Probanden sind in etwa gleich zufrieden mit der Verteilbarkeit aller halbfesten Zubereitungen auf der Haut, wobei die etwas festere Konsistenz der entwickelten Formulierungen besser benotet wird als die niedrigere Viskosität des Referenzproduktes. Die erhöhte Festigkeit der entwickelten halbfesten Zubereitungen erleichtert auch die Entnahme aus dem Tiegel. Bei der Basiszubereitung wird ein nach der Anwendung auftretendes Klebrigkeitsgefühl auf der Haut als störend empfunden.

#### 4.6.2.3 Effekte auf der Haut

Die Mehrheit der Teilnehmer befürwortet das schnelle Einziehvermögen der Basiszubereitung auf der Haut (Abb. 76). Obwohl die entwickelten Formulierungen lipophile W/O-Systeme sind und die Basiszubereitung ein hydrophiles O/W-System ist, werden alle Zubereitungen als gleich fettend eingestuft. Die Ausgangsrezeptur und die Rheumasalbe F werden als am stärksten „feuchtigkeitsspendend“ angesehen. Bei der Eigenschaft „austrocknend“ erreicht die Ausgangsrezeptur das beste Ergebnis, da dieses Merkmal bei der Beurteilung als unproblematisch und damit positiv bewertet wird.

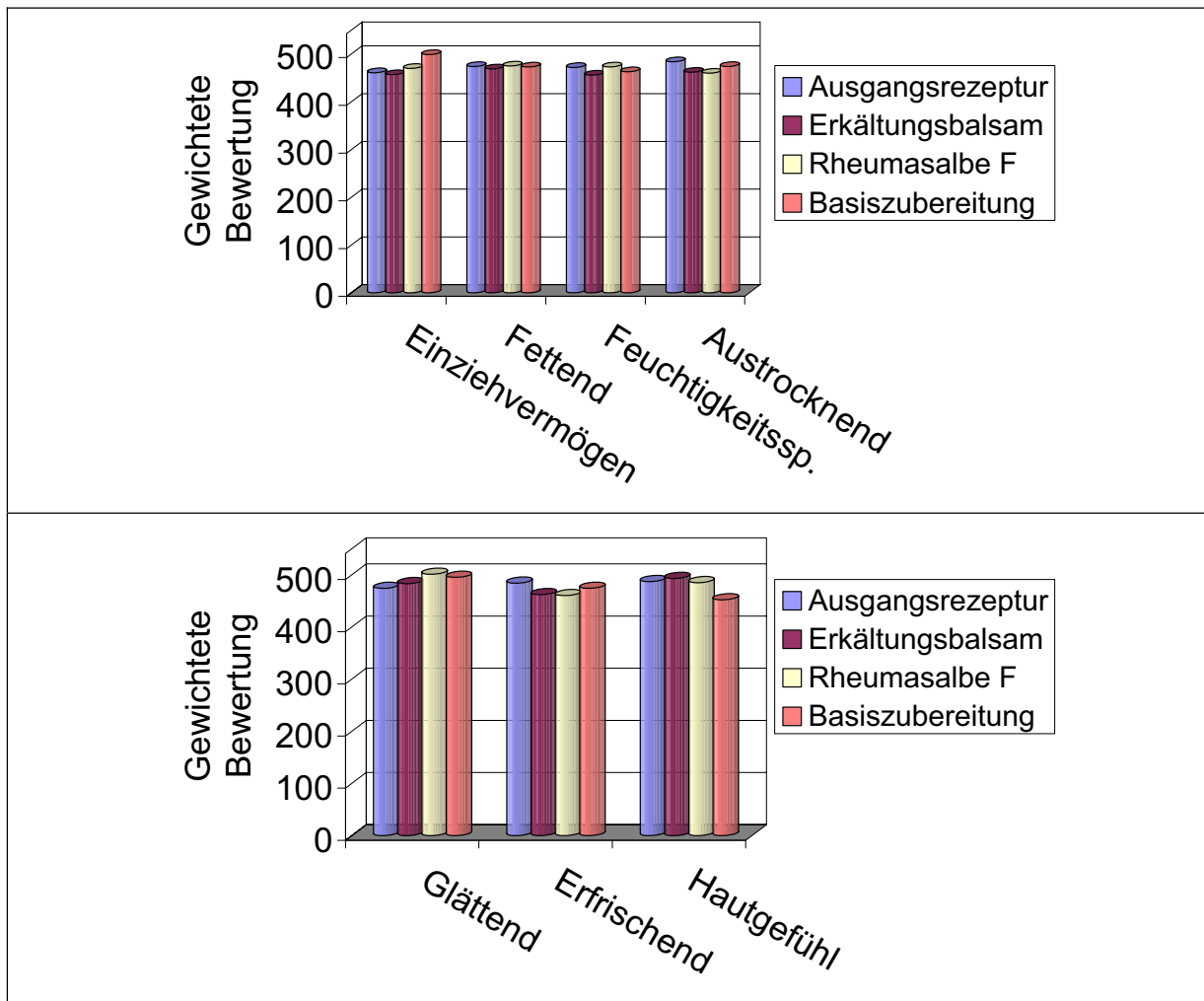


Abb. 76: Bewertung der Effekte auf der Haut

Während vor allem die Rheumasalbe F auf der Haut „glättende“ Effekte hat, ist bei der Ausgangsrezeptur das Kriterium „erfrischend“ am meisten ausgeprägt. Insgesamt erhalten die entwickelten halbfesten Zubereitungen beim allgemeinen Hautgefühl ein besseres Testurteil als die Basiszubereitung.

#### 4.6.3 Zusammenfassende Beurteilung

Die Teilnehmer des Anwendungstests werden nach der Bewertung der verschiedenen Eigenschaften in Kap. 4.6.2 aufgefordert, eine Rangfolge der 4 halbfesten Zubereitungen von hoher Zufriedenheit (Rang 1) zu geringer Zufriedenheit (Rang 4) aufzustellen (Abb. 77).

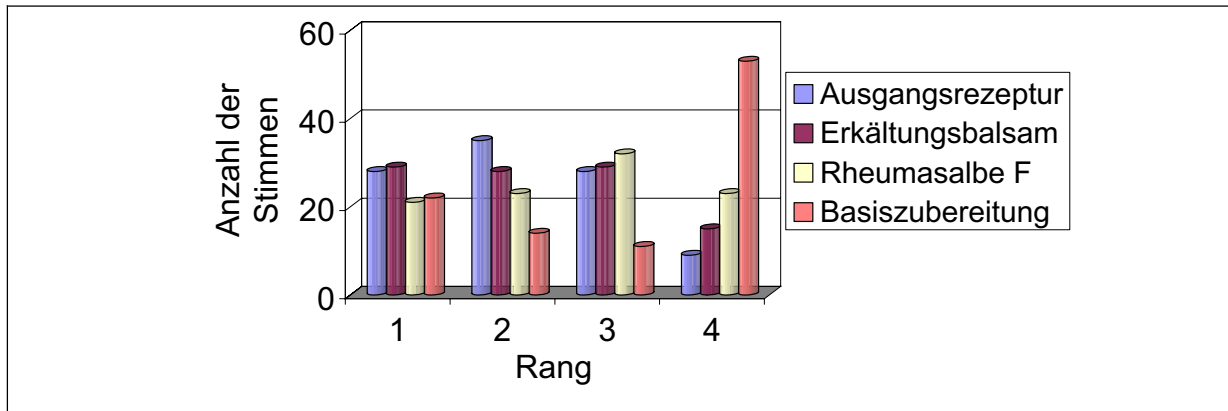


Abb. 77: Zusammenfassende Beurteilung aller Zubereitungen

Nach der Auswertung der Stimmen für Rang 1 haben die Ausgangsrezeptur und der Erkältungsbalsam unter den Testteilnehmern eine höhere Akzeptanz als die Rheumasalbe F und die Basiszubereitung. Die Verteilungen der Stimmen für Rang 2 und 4 verdeutlichen, dass die Reihenfolge von hoher zu geringer Akzeptanz die folgende ist:

Ausgangsrezeptur > Erkältungsbalsam > Rheumasalbe F > Basiszubereitung

Die Probanden geben an, dass die Konsistenz der entwickelten halbfesten Zubereitungen angenehmer sei als diejenige der Basiszubereitung. Darüber hinaus werden bei den neuartigen halbfesten Formulierungen die hellelfenbeingelbe Farbe und das gute Einziehvermögen ohne ein zurückbleibendes Klebrigkeitsgefühl auf der Haut geschätzt (siehe Kap. 4.6.2).

#### 4.6.4 Kaufbereitschaft der Teilnehmer

Abschließend geben die Teilnehmer ihre Bereitschaft an, ein oder mehrere Produkte zu kaufen (Abb. 78). Unter den vier Produkten bevorzugen die potentiellen Käufer den Erkältungsbalsam. Der Preis sollte nach Angabe der meisten Teilnehmer bei 5 Euro liegen und 10 Euro nicht überschreiten.



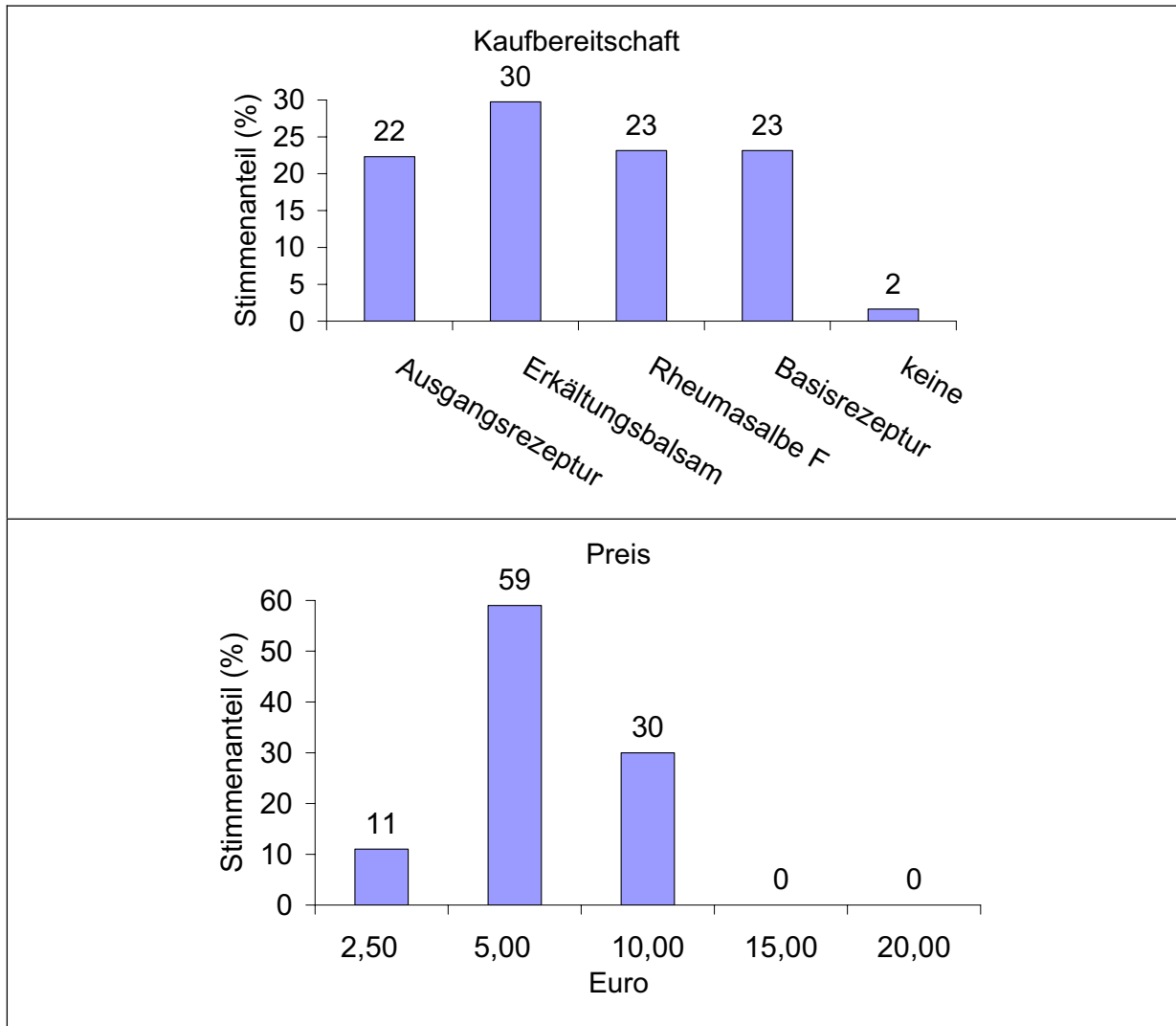


Abb. 78: Angaben zum Kaufverhalten

Fazit: Die galenischen Eigenschaften der neuartigen topischen Grundlagen aus Naturstoffen erlangen in dem Anwendungstest unter 100 Teilnehmern ein positives Testurteil. Die Akzeptanz der neu entwickelten halbfesten Zubereitungen ist im Vergleich zu einem Markenprodukt, wie dem Erkältungsbalsam von Kneipp®, wesentlich höher. Die Testpersonen befürworteten die Eigenschaften der Ausgangsrezeptur, des Erkältungsbalsams und der Rheumasalbe F, da sie als W/O-Systeme eine sehr angenehme, weiche und geschmeidige Konsistenz haben und ohne ein anschließendes Klebrigkeitsgefühl in die Haut einziehen.

### 4.7 Ausblick für die Entwicklung von weiteren Cremesystemen

Nach Abschluss der Untersuchungen zu den entwickelten hydrophoben halbfesten Zubereitungen wird überprüft, ob mit dem verwendeten Emulgator auch hydrophile Cremesysteme hergestellt werden können. Phospholipide zeichnen sich im Allgemeinen durch die Eigenschaft aus, je nach Wasserangebot W/O- und O/W-Systeme ausbilden zu können [Bauer, Frömmling, Führer, 2001].

Eine systematische Erhöhung des Wasseranteils analog zu den Versuchen in Kap. 4.1.2 führt nicht zu einer Phasenumkehr der halbfesten Formulierungen, sondern zu einer sichtbaren Instabilität der halbfesten Zubereitungen mit der Bildung von größeren Agglomeraten. Nach zahlreichen Versuchen stellt sich heraus, dass auf Bienenwachs und Jojobaöl verzichtet und der Gehalt an Phospholipiden reduziert werden muss, um stabile wässrige halbfeste Formulierungen zu erhalten.

Nacheinander werden folgende Formulierungen nach Methode 3 (vgl. Kap. 3.2.1.1) bei 54 °C im 80 g-Maßstab hergestellt, die aufeinander aufbauend zu einer O/W-Rezeptur führen (Tab. 25).

Zubereitung	1	2	3
Sojalecithin	1,90	2,00	3,00
Ätherisches Öl	15,80	20,00	20,00
Wasser	82,30	77,50	66,40
Xanthan	-	0,50	0,60
Mandelöl	-	-	10,00

Tab. 25: Zusammensetzung der Zubereitungen für die Entwicklung einer O/W-Rezeptur in Prozent

Zunächst wird experimentell das geeignete mengenmäßige Verhältnis zwischen Sojalecithin, Wasser und ätherischem Öl ermittelt. Das ätherische Öl stimmt in seiner Zusammensetzung mit dem Gemisch in der Ausgangsrezeptur überein (siehe Kap. 4.1.2.1). Die Zubereitung 1 in Tab. 25 ist als disperses System zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten eine Emulsion und stellt nach Überprüfung der Leitfähigkeit ein O/W-System dar. Die Formulierung ist bei mikroskopischer Betrachtung homogen und im Schaukeltest bei 40/-5 °C im halbtäglichen Wechsel

etwa 3 Wochen stabil. Sie ist aber durch das Fehlen der Konsistenz einstellenden Wachse zu dünnflüssig.

Die Viskosität der hydrophilen Zubereitung wird mit natürlichen Verdickungsmitteln erhöht. Durch die Zugabe von 0,5 % Xanthan ist bei der Zubereitung 2 eine gelartige wässrige Formulierung entstanden. Das Xanthan muss unmittelbar bei der Emulsionsbildung mit der Vereinigung der hydrophilen und lipophilen Phase dazugegeben werden, da bei einer intensiven Vorquellung des Xanthans in Wasser die restliche flüssige Phase nicht mehr eingearbeitet werden kann.

Die halbfeste Formulierung ist im Schaukeltest bei 40/-5 °C im halbtäglichen Wechsel etwa 1 Woche und bei einer Lagerung von 30 °C 2 Monate stabil. Höhere Konzentrationen an Xanthan führen zu einem solch kohärenten Festkörpergerüst, dass das ätherische Öl als innere lipophile Phase nicht mehr ausreichend gebunden werden kann und die Stabilität insgesamt wieder abnimmt.

Mit der Phasenverteilung „Öl in Wasser“ zeichnet sich die halbfeste Zubereitung 2 im Gegensatz zu den hydrophoben Zubereitungen in Kap. 4.1 durch eine sehr gute Wasserlöslichkeit aus. In einem Becherglas mit 500 ml 80 °C heißen Wasser löst sich die hydrophile Creme unter leichtem Rühren innerhalb von 12 s ohne Rückstände auf, so dass die ätherischen Öle rasch freigesetzt und als Dampfbad inhaliert werden können [vgl. Römmelt, Schnizer, Swoboda, Senn, 1988]. Auf der Haut fühlen sich die Zubereitungen jedoch stumpf an, weil ihnen die Komponente des fetten Öls fehlt.

Mit dem Zusatz von fetten Ölen, wie z. B. Mandelöl in einer Konzentration von etwa 10 %, wird ein angenehmeres Hautgefühl der O/W-Rezepturen erreicht. In der halbfesten Zubereitung 3 wird der Anteil an Lecithin und Xanthan geringfügig erhöht, um die niedrigere Viskosität wieder auszugleichen. Diese Formulierung hat bei mikroskopischer Betrachtung ein homogenes Erscheinungsbild und im Schaukeltest bei 40/-5 °C im halbtäglichen Wechsel eine Stabilität von 8 Tagen. Die Zusammensetzung der optimierten O/W-Rezeptur ist wie folgt:

O/W-Rezeptur

Lecithin	3,0
Ätherische Öle	20,0
Wasser	66,4
Xanthan	0,6
Mandelöl	10,0

Fazit: Mit den Phospholipiden aus Sojabohnen können neben lipophilen auch wässrige halb feste Zubereitungen hergestellt werden. Durch die gute Wasserlöslichkeit dieser Rezeptur können die ätherischen Öle als heißes Dampfbad gut inhaliert werden.

## 5 Zusammenfassung

Mit wachsendem Gesundheits- und Umweltbewusstsein der Bevölkerung ist die Wertschätzung von Stoffen aus der Natur in den letzten Jahren ständig gestiegen. Demzufolge war das Ziel der vorliegenden Arbeit, neuartige topische Grundlagen mit einer ausreichenden Stabilität zu entwickeln, bei denen die verwendeten Inhaltsstoffe natürlichen Ursprungs sind und nicht weiteren chemischen Aufarbeitungsprozessen unterworfen wurden. Darüber hinaus bestand die Absicht, ätherische Öle, fette Öle und pflanzliche Auszüge in die entwickelten Rezepturen einarbeiten zu können.

Bei der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der hydrophoben halbfesten Zubereitungen waren Bienenwachs und Jojobaöl von großer Bedeutung, da Bienenwachs neben festigenden auch emulgierende Eigenschaften hat und Jojobaöl als flüssiges Wachs die Verteilbarkeit und Spreitung der halbfesten Formulierungen auf der Haut verbessert. Zusammen mit Phospholipiden aus Sojabohnen als Emulgator und Stabilisator konnte ein hoher Wasseranteil eingearbeitet werden. Durch den Zusatz von verschiedenen ätherischen Ölen, fetten Ölen und pflanzlichen Auszügen entstanden halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung, die sehr angenehm auf der Haut sind. Darüber hinaus war durch den hohen Gehalt an antimikrobiellen ätherischen Ölen ein vollständiger Konservierungsmittelverzicht in den viskosen Wasser-in-Öl-Zubereitungen möglich.

Die neuen Formulierungen zeichneten sich bei mikroskopischen Untersuchungen im polarisierten Licht durch ein homogenes Erscheinungsbild mit fein zerteilten Vesikeln aus. Für die geeignete Zusammensetzung der halbfesten Rezepturen musste ein Kompromiss zwischen niedriger Viskosität und ausreichender Stabilität gefunden werden. Diese qualitätsbestimmenden Eigenschaften wurden stets mit auf dem Markt befindlichen halbfesten Referenzprodukten verglichen.

Im Herstellungsprozess hatten die Temperatur und der Energieeintrag durch Rühren und Homogenisieren einen Einfluss auf die Stabilität der halbfesten Zubereitungen. Verschiedene Herstellungsmethoden erforderten unterschiedliche Herstellungstemperaturen. Die zum Schmelzen der festen Bestandteile benötigte Temperatur wurde durch die ätherischen Öle herabgesetzt, sofern alle lipophilen

Bestandteile zusammen erwärmt wurden und zum Schluss das Wasser hinzugefügt wurde. Diese Herabsetzung des Schmelzpunktes führte zu einer geringeren Temperaturbelastung für die ätherischen Öle und zu einer höheren Stabilität der halbfesten Zubereitungen in den Stresstests. Im Hinblick auf eine großindustrielle Fertigung der halbfesten Zubereitungen berücksichtigte diese einfache Herstellungsmethode organisatorische, zeitliche und damit wirtschaftliche Aspekte.

Mit erhöhten Umdrehungsgeschwindigkeiten der Misch- und Homogenisierungswerkzeuge wurden stabilere Produkte mit einer angenehmen, niedrigen Viskosität hergestellt. In Upscale-Versuchen wurden die halbfesten Zubereitungen im 80 g-, 800 g- und 10.000 g-Maßstab hergestellt. Da das Verhältnis zwischen Rauminhalt der halbfesten Formulierungen und Scherkraft des Rührwerkes größer wurde, nahm die Stabilität der Rezepturen mit der Vergrößerung der Ansätze ab. Diese Auswirkung bei der Vergrößerung der Ansätze konnte durch eine Erhöhung des Energieeintrages bei der Herstellung nur zum Teil kompensiert werden.

Die entwickelten halbfesten Zubereitungen hatten charakteristische Besonderheiten, die auf die innere Struktur zurückgeführt werden konnten. Beim Vergleich der Stabilität von Teilmengen miteinander wurde erkennbar, dass der hohe Anteil an ätherischen Ölen in den halbfesten Formulierungen für die Stabilität kritisch war. Da sich in den Belastungstests bei Instabilität im oberen Bereich der W/O-Systeme ein gelber öliger Überstand bildete, muss diese Instabilität auf die äußere Phase zurückzuführen sein. Untersuchungen mit der Differential Scanning Calorimetry ergaben, dass bereits die Grundmischung mit Bienenwachs und Jojobaöl nicht vollständig kohärent, sondern phasengetreunt vorlag und damit der eigentliche Auslöser für eine mangelnde Stabilität bei starken Temperaturschwankungen, wie z. B. im Schaukeltest, war.

Mit der Röntgendiffraktometrie wurde das Verhältnis zwischen kristallinen und amorphen Anteilen in den entwickelten Zubereitungen untersucht. Es wurde festgestellt, dass sich die innere Struktur der halbfesten Formulierungen in den ersten zwei Wochen nach der Herstellung veränderte. Die halbfesten Zubereitungen zeigten durch die Herstellung mit verschiedenen Methoden bei der Lagerung ein unterschiedliches Nachhärtungsverhalten. Dies konnte durch die Veränderung des Kristallinitätsindex auf die Quellung des Lecithins in der Mischung von ätherischen Ölen zurückgeführt werden.

Bei rheologischen Oszillationsversuchen konnte gezeigt werden, dass die entwickelten Formulierungen viskoelastische Systeme sind, in denen die elastischen Eigenschaften die viskosen dominieren. In dem Temperaturbereich zwischen 10 °C und 30 °C zeichneten sich die Formulierungen durch eine Konstanz der Schub- und Speichermodul unter einer definierten Belastung aus.

Die halbfesten Zubereitungen enthielten Wirkstoffe, die hauptsächlich bei Erkältungskrankheiten eingesetzt werden. Die ätherischen Öle können durch Permeation der Haut und Einatmen über die Atemwege eine Wirkung hervorrufen. Durch In-vitro-Penetrationsstudien mit humaner Hornhaut wurde festgestellt, dass nur ein geringfügiger Anteil der ätherischen Öle aus den halbfesten Zubereitungen durch Penetration der Haut eine systemische Wirkung erlangen kann. Dagegen wurde durch Aufzeichnung des Gewichtsverlustes der halbfesten Zubereitungen in Abhängigkeit von der Zeit nachgewiesen, dass die Formulierungen nach einer Stunde weit über 50 % der theoretisch möglichen flüchtigen Bestandteile durch Verdunstung an die Gasphase abgegeben hatten und damit einer anschließenden Inhalation zur Verfügung standen.

In einem Anwendungstest mit 100 Probanden wurden die entwickelten halbfesten Zubereitungen aus Naturstoffen mit einem Referenzpräparat auf dem Markt verglichen. Nach dem Testergebnis befürworteten die Teilnehmer die galenischen Eigenschaften der entwickelten halbfesten Formulierungen, da sie eine sehr angenehme, weiche und geschmeidige Konsistenz haben und ohne ein anschließendes Klebrigkeitsgefühl in die Haut einziehen.

Abschließend wurden mit dem verwendeten Emulgator neben lipophilen auch wässrige halb feste Zubereitungen hergestellt. Durch die gute Wasserlöslichkeit können aus diesen Formulierungen die ätherischen Öle mit einem heißen Dampfbad rasch inhaliert werden.

## 6 Summary

With the growing awareness of health and environment amongst the population, the appreciation of natural substances has steadily increased in recent years. Therefore the aim of the present thesis was to develop new topical formulations with sufficient stability. The used ingredients were to originate from natural substances and not be submitted to further chemical processing. Moreover, the aim was to insert essential oils, fatty oils and plant-based extracts into the developed formulations.

In order to find the appropriate qualitative and quantitative composition of the semi-solid formulations, it was necessary to make a compromise between low viscosity and high stability. These quality-determining properties were always compared with reference products already on the market. As the viscous water-in-oil-formulations contained a high quantity of essential oils, it was feasible to do without preservatives.

In the manufacturing process the temperature, the energy input by means of stirring and homogenisation and the sequence in which the substances were brought together had an influence on the stability of the semi-solid formulations. The melting and solidifying behaviour of different partial components of the developed formulations were analyzed with the Differential Scanning Calorimetry and the ratio between crystalline und amorphous shares, especially during storage, was investigated with the X-ray diffraction analysis. Rheological experiments with oscillation showed that the developed formulations are viscoelastic systems.

The semi-solid formulations contained essential oils that are mainly used against cold diseases. In In-vitro-Penetration studies it was established, that a part of the essential oils in the semi-solid formulations are able to attain a systemic mode of action by the penetration of the skin. By recording the loss of weight in the semi-solid formulations it was proved that a high quantity of the theoretically possible volatile components are given to the headspace through evaporation and are put to the disposal of a following inhalation. In a study of 100 volunteers the participants approved of the general sensorial properties of the developed semi-solid formulations when applying them to the skin.



## 7 Anhang

### Anwendungstest

#### Angaben zur Testperson:

##### **Geschlecht:**

weiblich    männlich

##### **Alter:**

21-30 J.    31-40 J.    41.-50 J.    51-60 J.    61-70 J.    >71 J.

##### **Lebenssituation:**

Ausbildung                       Abhängige Beschäftigung                       Selbständigkeit  
 Führungsposition                       Rentenbezug                       Arbeitslosigkeit  
 Nichterwerbstätigkeit

##### **Verwendung von Naturprodukten:**

ausschließlich                       oft                       gelegentlich                       selten                       nie  
 achte ich nicht darauf                       lehne ich bewusst ab

#### Zu testende halbfeste Zubereitungen:

##### Ausgangsrezeptur

Sensorische Parameter	1	2	3	4	5	6
Bewertung	Sehr gut	Gut	Befriedigend	Ausreichend	Mangelhaft	Ungenügend
Farbe						
Konsistenz						
Duft						
Entnahme						
Verteilbarkeit						
Einziehvermögen						
Klebrigkeit						
Glanz						
Hautgefühl						
glättend						
feuchtigkeitsspendend						
fettend						
austrocknend						
erfrischend						

**Erkältungsbalsam**

<b>Sensorische Parameter</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Bewertung</b>	Sehr gut	Gut	Befriedigend	Ausreichend	Mangelhaft	Ungenügend
Farbe						
Konsistenz						
Duft						
Entnahme						
Verteilbarkeit						
Einziehvermögen						
Klebrigkeit						
Glanz						
Hautgefühl						
glättend						
feuchtigkeitsspendend						
fettend						
austrocknend						
erfrischend						

**Rheumasalbe F**

<b>Sensorische Parameter</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Bewertung</b>	Sehr gut	Gut	Befriedigend	Ausreichend	Mangelhaft	Ungenügend
Farbe						
Konsistenz						
Duft						
Entnahme						
Verteilbarkeit						
Einziehvermögen						
Klebrigkeit						
Glanz						
Hautgefühl						
glättend						
feuchtigkeitsspendend						
fettend						
austrocknend						
erfrischend						

**Basiszubereitung**

<b>Sensorische Parameter</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Bewertung</b>	<b>Sehr gut</b>	<b>Gut</b>	<b>Befriedigend</b>	<b>Ausreichend</b>	<b>Mangelhaft</b>	<b>Ungenügend</b>
Farbe						
Konsistenz						
Duft						
Entnahme						
Verteilbarkeit						
Einziehvermögen						
Klebrigkeit						
Glanz						
Hautgefühl						
glättend						
feuchtigkeitsspendend						
fettend						
austrocknend						
erfrischend						

**Abschließende Bewertung:**

**Geben Sie eine Reihenfolge an, in der Sie die Salben von hoher zu niedriger Akzeptanz einstufen:**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

**Ich würde folgendes Produkt kaufen:**

- Ausgangsrezeptur     
 Erkältungsbalsam     
 Rheumasalbe F  
 Basiszubereitung

**Ich würde das von mir bevorzugte Produkt kaufen, wenn es höchstens angeboten wird zu:**

- 2,50 €     
 5,00 €     
 10,00 €     
 15,00 €     
 20,00 €

## 8 Literaturverzeichnis

- Akhter, S.A., Barry, B.W.:** (1986) Permeation of drugs through human skin: Method and design of diffusion cells for in vitro use, in: *Skin Models*, Marks R., Plewig G. (Ed.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 358-370.
- Arzneimittelgesetz:** in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl I S. 3348).
- Barry, B.W.:** (1983) Basic principles of diffusion through membranes, in: *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*, Barry B.W. (Ed.) (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 18) Marcel Dekker, New York, Basel, 49-94.
- Barry, B.W.:** (1991) Lipid-Protein-Partitioning theory of skin penetration enhancement, in: *J. Controlled Release* 15, 237-248.
- Bauer, K.H., Frömming, K.-H., Führer, C.:** (2002) *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart;  
(1997) *Pharmazeutischen Technologie*, 5. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart u. Govi-Verlag, Frankfurt a. M..
- Beckett, A.H., Gorrod, J.W., Taylor, D.C.:** (1972) Comparison of oral and percutaneous routes in man for the systemic administration of ephedrine, in: *J. Pharm. Pharmac.*, 24S, 65P-70P.
- Benson, H.A.E., McElnay, J.C., Harland, R., Hadgraft, J.:** (1991) Influence of ultrasound on the percutaneous absorption of nicotinate esters, in: *Pharm. Res.*, 8, 204-209.
- Brandau, R.:** (1980) „Definition der Dermatika unter besonderer Berücksichtigung der Mehrphasensysteme“ im Fortbildungslehrgang „Entwicklung von Emulsionen und Cremes“ der APV, in Mainz.
- Brandau, R.:** (1977) A contribution to the discussion on the definition of dosage forms for dermatologic drugs, in: *Z. Hautkr.* 52, 853-858.
- Bronaugh, R.L.:** (1993) Diffusion cell design, in: *Topical drug bioavailability, bioequivalence and penetration*, Shah V.P., Maibach H.I. (Ed.), Plenum Press, New York, 117-125.
- Bruchhausen, F.v., Ebel, S., Frahm, A.W., Hackenthal, E.:** (1993) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Bd. 8: Stoffe, 5. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Brummer, R., Hetzel, F., Uhlmann, R., Griebenow, M., Schlesiger, V.S., Wittern, K.P.:** (2001) Zyklentest - eine rheologische Messtechnik zur Temperatur-Stabilitätsvorhersage von kosmetischen Emulsionen, in: *SÖFW-J.*, 127. Jg., 11, 38-40.
- Committee of Experts on Cosmetic Products, Expertengremium des Europäischen Rates:** (2000) *Natural cosmetic products*, [http://www.coe.int/T/E/Social\\_Cohesion/soc-sp/natcosE.pdf](http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/soc-sp/natcosE.pdf).
- Deutscher Arzneimittelcodex (DAC):** (2003) Bd 1 und 2, Stamm-Lfg. 1997 bis Erg.-Lfg. 2003, Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart.
- Deutsches Arzneibuch (DAB):** (2003) Amtl. Ausg., in der Fassung zur Bekanntmachung vom 18.06.2003 (Bundesanzeiger S. 16 242) mit 2 Nachträgen, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn  
(1996) Amtl. Ausg., in der Fassung der Bekanntmachung vom 23.11.1995 (Bundesanzeiger S. 12 573).
- EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel:** Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Dokument III/2244/87 von Januar 1989.

- Elias, P.M.:** (1983) Epidermal lipids, barrier function and desquamation, in: *J. Invest. Dermatol.*, 80, 44s-49s.
- Ergänzungsbuch (EB) 6 zum Deutschen Arzneibuch:** (1941) 6. Ausg., Hösel H. (Hrsg.), Deutscher Apotheker Verlag, Berlin.
- Faller, A.:** (1995) *Der Körper des Menschen*, 12. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Fartasch, M.:** (1996) The nature of the epidermal barrier: Structural aspects, in: *Advan Drug Delivery Rev.*, 18, 273-282.
- Feger, M.:** (1977) Beitrag zum physikalisch-chemischen Verhalten von Cremes, Diss., Braunschweig.
- Feltkamp, H., Fuchs, P., Sucker, H.:** (1983) *Pharmazeutische Qualitätskontrolle*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Fiedler, H.P.:** (1996) *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, 4. Aufl., Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Der pharmazeutische Betrieb, Bd. 9).
- Filshie, B.K., Rogers, G.E.:** (1961) The fine structure of  $\alpha$ -Keratin, in: *J. Mol. Biol.*, 3, 784-786.
- Flaherty, B.:** (1971) Characterization of waxes by differential scanning calorimetry, in: *J. Appl. Chem. Biotechn.*, 21, 144-148.
- Franz, T.J.:** (1975) Percutaneous Absorption - on the release of in vitro data, in: *J. Invest. Dermatol.*, 64, 190-195.
- Friberg, S., Mandell, L.:** (1970) Influence of phase equilibria on properties of emulsions, in: *J. Pharm. Sci.*, 59, 1001-1004.
- Friberg, S., Rydhag, L.:** (1971) System water-p-xylene-1-aminooctane-octanoic acid. II. Stability of emulsions in different regions, in: *Kolloid Z. Z. Polym.*, 244, 233-239.
- Friberg, S.:** (1976) *Food Emulsions*, Marcel Dekker, New York, Basel.
- Friedland, J.:** (1992) *Arzneiformenlehre für pharmazeutisch-technische Assistenten*, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Friess, W.:** (1993) *Hydrophile Cremesysteme auf Basis von Kollagenhydrolysattensiden – Darstellung, Charakterisierung und Beitrag zur Optimierung topischer Zubereitungen*, Diss., Erlangen.
- Führer, C.:** (1970) Untersuchungen an Emulsionssalben, in: *Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie*, 237, 251-254.
- Gaind, K.N., Mital, H.C., Bhalla, H.L.:** (1963) Pharmaceutical applications of beeswax components, in: *Indian J. Pharm.*, 25, 368-370.
- Gehm, L.:** (1998) *Rheologie*, Zorll U. (Hrsg.), Curt R. Vincentz Verlag, Hannover.
- Göpferich, A., Endlich, K., Lee, G.:** (1991) A study of multi-dimensional drug diffusion in matrices and membranes, in: *J. Biopharm. Sci.*, 2, 45-64.
- Grimm, W., Schepky, G.:** (1980) *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Guidance for Industry: SUPAC-SS Richtlinie der FDA (Food and Drug Administration, amerikanische Gesundheitsbehörde):** (1997) *Nonsterile Semisolid Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*.
- Halprin, K.M.:** (1972) Epidermal „turnover time“ - a re-examination, in: *Brit. J. Dermatol.*, 86, 14-19.

- Hänsel, R., Keller, K., Rimpler, H., Schneider, G:** (1993) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd. 5: Drogen, 5. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Hänsel, R.:** (1991) Phytopharmaka, 2. Aufl., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York etc..
- Häusler, F.X.:** (1989) Untersuchungen zur Kristallographie und Kolloidstruktur von pharmazeutisch genutzten Paraffinen und Vaseline, Diss., Braunschweig.
- Heinrich, U.:** (2003) Vortrag „Nachweis der Wirksamkeit von Naturkosmetika in vivo“ im Fortbildungslehrgang „Naturkosmetik“ der APV, in Nürnberg.
- Herzfeldt, C.-D., Kreuter, J.:** (1999) Grundlagen der Arzneiformenlehre, Galenik 2, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Higuchi, W.I.:** (1962) Analysis of data on the medicament release from ointments, in: J. Pharm. Sci., 51, 802-804.
- Holm, G., Herbst, V.:** (1987) Botanik und Drogenkunde, Spegg H. (Hrsg.), 4. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (Der Pharm.-techn. Assist., Bd. 3).
- Hornstein, O.P., Nürnberg, E.:** (1985) Externe Therapie von Hautkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Hunnius, C.:** (1986) Pharmazeutisches Wörterbuch, 6. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, New York.
- Junginger, H., Führer, C., Ziegenmeyer, J., Friberg, S.:** (1979) Structure study of ointments. Part 2. Structure study on the water-containing hydrophilic ointment DAB 7, in: J. Soc. Cosm. Chem. 30, 9-23.
- Junginger, H.:** (1980) „Kolloidchemische Betrachtungen an Mehrphasensystemen“ im Fortbildungslehrgang „Entwicklung von Emulsionen und Cremes“ der APV, in Mainz.
- Katz, M., Poulsen B.J.:** (1971) Absorption of Drugs through the Skin, in: Brody B.B., Gillette J.R. (Hrsg.), Handb. d. exp. Pharmakol., XXVI-II/1, Springer-Verlag, Berlin.
- Kleinsorgen, R.v.:** (1979) Herstellung und Stabilisierung von Emulsionen mit Hilfe von Lecithin, Diss., Marburg.
- Kligman, A.M., Christophers, E.:** (1963) Preparation of isolated sheets of human stratum corneum, in: Arch. Dermatol., 88, 702-705.
- Klug, H.P., Alexander, L.E.:** (1974) X-Ray Diffraction Procedures, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley, New York.
- Kohl, P.:** (1979) Zur Kenntnis ambiphiler Cremegrundlagen, Diss., Erlangen.
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch (Kommentar zur Ph. Eur.):** Grundwerk einschließlich 15.Lfg. 2002, Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft mbH, Stuttgart; Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn.
- Korting, H.C.:** (1995) Dermatotherapie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Kosmetik-Verordnung:** in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Dezember 1998 (BGBl I S. 3773).
- Lieb, S.:** (2001) Topische Applikation von  $\delta$ -Aminolävulinsäure während der photodynamischen Therapie (PDT), Diss., Erlangen.
- Lippold, B.C.:** (1984) Biopharmazie, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Loth, H.:** (1986) Grundlagen des intra- und transdermalen Transports von Arzneistoffen, I, in: Acta Pharm. Technol., 32, 109-114.

- Luzzati, V., Mustacchi, H., Skoulios, A., Husson, F.:** (1960) La structure des Colloïdes d'Association. I. Les Phases Liquide-Cristallines des Systèmes Amphiphile-Eau, in: Acta Cryst., 13, 660-667.
- Mackenzie, I.C.:** (1973) An examination of cellular organisation within the stratum corneum by a silver staining method, in: J. Invest. Dermatol., 61, 245-250.
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A.:** (1987) Physikalische Pharmazie, Stricker H. (Hrsg.), 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Merk, H.F., Bickers, D.R.:** (1992) Dermatopharmakologie und Dermatotherapie, Blackwell Wissenschaft, Berlin.
- Mezger, T.:** (2001) Fortbildungslehrgang „Ein kleiner Rheologie-Kurs“ der Fa. Paar Physica, Stuttgart.
- Neues Rezeptur-Formularium (NRF):** (2003) als Bd 3 und 4 des DAC, Stamm-Lfg. incl. 5. Erg. 1988 bis 20. Erg.-Lfg. 2003, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn; Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart.
- Niedner, R., Ziegenmeyer, J.:** (1992) Dermatika, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Odland, G.F.:** (1960) A submicroscopic granular component in human epidermis, in: J. Invest. Dermatol., 34, 11-15.
- Pharmacopoea Austriaca, Österreichisches Arzneibuch (ÖAB):** (1990) 2. Nachtrag 1991, aml. Ausg., Verlag der österreichischen Staatsdruckerei, Wien.
- Pharmacopoea Europaea (Ph. Eur.), Europäisches Arzneibuch:** 4. Ausg., 2002, Aml. Dt. Ausg., vom 15.08.2002 (Bundesanzeiger S. 20 826) mit 5 Nachträgen, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart; Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn; 3. Ausg., 1997, Aml. Dt. Ausg., vom 18.06.1997 (Bundesanzeiger S. 8249) mit 3 Nachträgen.
- Pohler, W.:** (1983) Mikroemulsionsgele - Strukturuntersuchungen und galenische Eigenschaften, Diss., Erlangen.
- Poulsen, B.J.:** (1972) Diffusion of drugs from topical vehicles: an analysis of vehicle effects, in: Adv. Biol. Skin., 12, 495-509.
- Rahman, M.S., Gallo, M.A., Umbreit, T.H., Zatz, J.L.:** (1992) Investigation of the in vitro interaction of various vehicles with hairless mouse skin, in: J. Soc. Cosmet. Chem., 43, 251-258.
- Rassner, G.:** (2002) Dermatologie, 7. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, Jena.
- Römmelt, H., Drexel, H., Dirnagl, K.:** (1978) Wirkstoffaufnahme aus pflanzlichen Badezusätzen, in: Die Heilkunst, 91. Jg., 5, 1-5.
- Römmelt, H., Schnizer, W., Swoboda, M., Senn, E.:** (1988) Pharmakokinetik ätherischer Öle nach Inhalation mit einer terpenhaltigen Salbe, Z. Phytotherapie, 9, 14-16.
- Rote Liste:** (2000) bis (2004) Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.), Frankfurt/Main, Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Schäfer, D., Schäfer, W.:** (1981) Pharmakologische Untersuchungen zur broncholytischen und sekretolytisch- expektorierenden Wirksamkeit einer Salbe auf Basis von Mentol, Campher und ätherischen Ölen, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 31, 82-86.
- Scheuplein, R.J., Blank, I.H.:** (1971) Permeability of the skin, in: Physiol. Rev., 51, 702-747.
- Scheuplein, R.J., Ross, L.:** (1970) Effects of Surfactants and Solvents on the Permeability of Epidermis, in: J. Soc. Cosmet. Chem., 21, 853-873.

- Scheuplein, R.J.:** (1978) in: Physiology and Pathophysiology of the Skin, Jarrett A. (Ed.), Academic Press, London, New York, San Francisco, Vol. 5, Chapter 54-56, p. 1669 ff..
- Scheuplein, R.J.:** (1967) Mechanism of percutaneous absorption. II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration, in: J. Invest. Dermatol., 48, 79-88.
- Schneppe, T., Müller, R.H.:** (1999) Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Praxis, Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Der pharmazeutische Betrieb, Bd. 46).
- Shah, V.P., Behl, C.R., Flynn, G., L., Higuchi, W.I., Schaefer, H.:** (1992) Principles and criteria in the development and optimization of topical therapeutic products, in: Int. J. Pharm., 82, 21-28.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A.:** (1991) Taschenatlas der Physiologie, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Skelly, J.P., Shah, V.P., Maibach, H.I., Guy, R.H., Wester, R.C., Flynn, G., Yacobi, A.:** (1987) FDA and AAPS Report of the Workshop on Principles and Practices of In Vitro Percutaneous Penetration Studies: Relevance to Bioavailability and Bioequivalence, in: Pharm. Res., 4(3), 265-267.
- Smoluchowski, H.:** (1916) Theoretical considerations with respect to the viscosity of colloids, in: J. Chem. Soc., Abstracts, 110, 473-474.
- Spezifikation zu Sojalecithin (Sternpur PM®):** (1993) Informationsblatt der Fa. Central Soya European Lecithins GmbH & Co, Hamburg.
- Spezifikation zu Xanthan (Rhodicare XC®):** (1993) Informationsblatt der Fa. Rhodia, Courbevoie, F.
- Teuscher, E.:** (1997) Biogene Arzneimittel, 5. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Thoma, K.:** (1983) Grundlagen für Dermatika und ihre Bedeutung für die Therapie, in: Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer, Frankfurt/Main, Bd. III, Grüne Reihe, 183-205.
- Tojo, K.:** (1987) Random brick model for drug transport across stratum corneum, in: J. Pharm. Sci., 76, 889-891.
- Valia, K.H., Tojo, K., Chien, Y.W.:** (1985) Long-term permeation kinetics of estradiol: III. Kinetic analyses of the simultaneous skin permeation and bioconversion of estradiol esters, in: Drug Develop. Ind. Pharm., 11, 1133-1173.
- Voigt, R.:** (2000) Pharmazeutische Technologie, 9. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Wearley, L., Chien, Y.W.:** (1990) Enhancement of the in vitro skin permeability of azidothymidine (AZT) via iontophoresis and chemical enhancer, in: Pharm. Res., 7, 34-40.
- Zachmann, H.G.:** (1964) Crystallization and melting behavior of high polymers, in: Fortschr. Hochpolymer. Forsch., 3, 582.
- Zesch, A.:** (1988) Externa, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.



# **Lebenslauf**

## **Persönliche Daten**

Name	Doris Gisela Köpper
Geburtsdaten	12.03.1971 in Brebach-Fechingen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

## **Schulbildung**

09/77 – 06/81	Grundschule
08/81 – 05/90	Gymnasium am Krebsberg, Neunkirchen
23.05.1990	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## **Berufsausbildung**

08/90 – 02/92	Saarpark-Apotheke, Neunkirchen Ausbildung zur Apothekenhelferin
11/91 – 10/93	Staatliche Lehranstalt für Pharm.-Techn. Assistenten, Saarbrücken
11/93 – 05/94	Krankenhausapotheke Neunkirchen, Praktische Ausbildung zur Pharm.- Techn. Assistentin

## **Hochschulstudium**

04/94 – 12/98	Studium der Pharmazie an der Universität des Saarlandes
12/98 – 06/99	Apotheke am Bahnhof, Herrenberg
07/99 – 12/99	Centre interuniversitaire de recherche et d'enseignement Pharmapeptides, Genf
09.06.2000	Approbation als Apothekerin

## **Wissenschaftliche Tätigkeit**

07/00 – 03/04	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander- Universität Erlangen-Nürnberg
---------------	---

## **Weiterbildung**

07/00 – 12/03	Weiterbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Technologie
---------------	--