

**Darstellung und galenische Eigenschaften von Ein- und
Mehrphasensystemen unter Einsatz hypoallergener
Emulgatoren aus der Kohlenhydrattensidreihe**

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Joanna Sawiec

aus Częstochowa (Polen)

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaftlichen Fakultäten der
Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2007

Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. Eberhard Bänsch
Erstberichterstatter: Prof. Dr. Eberhard Nürnberg
Zweitberichterstatterin: Prof. Dr. Renata Jachowicz

Monographs in Pharmaceutics

Band 7

Joanna Sawiec

**Darstellung und galenische Eigenschaften
von Ein- und Mehrphasensystemen
unter Einsatz hypoallergener Emulgatoren
aus der Kohlenhydrattensidreihe**

D29 (Diss. Universität Erlangen-Nürnberg)

Shaker Verlag
Aachen 2007

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Erlangen-Nürnberg, Univ., Diss., 2007

Copyright Shaker Verlag 2007

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-6699-8

ISSN 1861-0382

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407/95 96 - 0 • Telefax: 02407/95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Mojej Mamie!
(Meiner Mutter!)

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2003 bis Oktober 2006 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, in Kooperation mit der Firma Merz Consumer Care GmbH in Frankfurt am Main angefertigt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer,

Herrn Professor Dr. Eberhard Nürnberg

danke ich herzlich für die interessante Themenstellung, seine ständige Diskussionsbereitschaft und Unterstützung bei auftretenden Problemen. Seine Ausstrahlung als begeisterter Wissenschaftler wird mir für immer im Gedächtnis bleiben.

Herrn Prof. Dr. Geoffrey W. Lee gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, die Bereitstellung aller notwendigen Apparaturen für meine Versuche und die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Kreis, Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Bereitschaft mich im Fach Pharmazeutische Biologie zu prüfen.

Für die freundliche Übernahme des Koreferats und die zahlreichen wertvollen Gespräche danke ich Frau Prof. Dr. hab. Renata Jachowicz vom Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Jagiellonischen Universität in Krakau (Polen).

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern unseres Lehrstuhles bedanken, die zum Gelingen der Arbeit in verschiedenster Form beigetragen haben:

- Herrn Dr. Stefan Seyferth und Herrn Dr. Gerhard Simon für die Unterstützung bei organisatorischen Angelegenheiten und bei jeder Art von Soft- und Hardwareproblemen
- Frau Luise Schedl für die Einführung in die Welt der Polarisationsmikroskopie und die Anfertigung der REM-Aufnahmen

- Frau Petra Neubarth und Frau Waltraud Klenk für ihre engagierte Hilfe bei administrativen Angelegenheiten
- Frau Christiane Blaha für die Materialorganisation
- Herrn Winfried Bauer und Herrn Josef Hubert für die sorgfältigen und prompten Ausführungen der feinmechanischen Arbeiten aller Art.

Mein besonderer Dank gilt der Firma Merz Consumer Care GmbH in Frankfurt/Main, insbesondere Herrn Dr. R. Beutler, für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Dr. R. Knebl und Herrn J. Ebinger für die erfolgreiche Kooperation.

Den Pharmaziestudenten danke ich für ihren Einsatz bei meiner Arbeit, besonders Paulina Rzadkosz, Michał Będkowski und Christopher Oltmann.

Allen meinen Kolleginnen und Kollegen, den „aktiven“ und „ehemaligen“ Doktoranden des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit.

Besonders danke ich Eva Wulsten und Anke Czerwinski für das besonders freundschaftliche Arbeitsklima während des letzten Jahres meiner Promotion und das kritische Korrekturlesen des Manuskriptes. Vielen Dank Dr. Doris Köpper für ihre Unterstützung in der Anfangsphase meines Aufenthaltes im Institut in Form von zahlreichen nicht nur wissenschaftlichen Unterhaltungen, Jürgen Bögelein, Harald Pudritz und Sebastian Vonhoff danke ich für die angenehme Zeit im Labor. Ruzica Serafimoska und Silja von Graberg gilt mein Dank für die gemeinsamen Gespräche sowie Dr. Heiko Schiffter, Dr. Henning Gieseler, Dr. Christian Rochelle, Dr. Henning Wegner für die wertvollen Tipps unterschiedlicher Art, Georg Straller, Peter Lassner, Dr. Marc Fitzner, Dr. Christian Führling, Dr. Andreas Ziegler, Dr. Alexander Mauerer und Dr. Michael Maury für die Hilfsbereitschaft und Eva Meister für die Möglichkeit der Benutzung des Heitzischpolarisationsmikroskops.

Herrn Prof. Dr. Stanisław Urban und Frau Dr. Joanna Czub, Institut für Physik der Jagiellonischen Universität in Krakau (Polen) sage ich Dank für die Durchführung der DeTA-Untersuchungen.

Bei Frau Prof. Dr. C. C. Müller-Goymann, Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig bedanke ich mich für die Möglichkeit zur Anfertigung der TEM-Aufnahmen.

Herr Prof. Dr. Peter O. Brunn, Lehrstuhl für Strömungsmechanik der Universität Erlangen-Nürnberg (Arbeitsgruppe Rheologie) ermöglichte mir die Durchführung von rheologischen Messungen. Dr. Florian Zschunke danke ich für die Einarbeitung in die Messmethoden und besonders danke ich Dr. Alejandro Peugnet für seine Hilfsbereitschaft.

Frau Johanna Wanka, Lehrstuhl für Feststoff- und Grenzflächenverfahrenstechnik der Universität Erlangen-Nürnberg bin ich dankbar für die Hilfe bei der Durchführung der Streulichtmessungen.

Bei der Firma Croda bedanke ich mich sehr für ihre kostenlose großzügige Überlassung größerer Mengen an Crodesta®.

Frau K. Nürnberg danke ich für die herzliche Gastfreundschaft.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Christoph Manegold für die unermüdliche seelische Unterstützung, viel Geduld besonders während der Zeit des „Zusammenschreibens“ und das sorgfältige und kritische Korrekturlesen des Manuskriptes.

Vielen Dank allen meinen polnischen Freunden und Bekannten, die mir während der Promotionszeit behilflich waren. Besonders danke ich meiner Freundin Agnieszka Nawara für die vielseitige Unterstützung in Erlangen und ihr stets offenes Ohr.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, besonders meiner Mutter für die liebevolle Unterstützung. Ohne ihre Förderung wäre sowohl mein Studium als auch die Promotion nicht möglich gewesen. Diese Arbeit ist ihr gewidmet!

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1	Stand des Wissens	1
1.2	Zielsetzung	4
2	ALLGEMEINER TEIL	6
2.1	Die Haut als Applikations- und Wirkungsort	6
2.1.1	Aufbau der Haut	6
2.1.2	Biopharmazeutische Aspekte	9
2.2	Gewählte Arzneiformen zur externen Anwendung auf der Haut	11
2.2.1	Flüssige Zubereitungen zur kutanen Anwendung	11
2.2.1.1	Wirkstoffhaltige Schäume	11
2.2.2	Cremes	13
2.3	Gemeinsamkeiten von Dermatika und Kosmetika	13
2.4	Unerwünschte Hautreaktionen von Dermatika-Grundlagen und Kosmetika	15
2.5	Auswahl und allgemeine Charakterisierung von hypoallergenen Kohlenhydrattensiden	17
2.6	Zusammenfassung	19
3	MATERIALIEN FÜR EMULSIONSSYSTEME	20
3.1	Kohlenhydrattenside	20
3.1.1	Saccharoseester	20
3.1.1.1	Struktur	21
3.1.1.2	Einsatzmöglichkeiten	21
3.1.2	Methylglucoseester	22
3.1.2.1	Struktur	22
3.1.2.2	Einsatzmöglichkeiten	22
3.2	Lipophile Komponenten	23
3.2.1	Jajobaöl	23
3.2.2	Kokosöl	23
3.3	Weitere Zusatzstoffe	23
3.4	Zusammenfassung	24
4	EXPERIMENTELLER TEIL	25
4.1	Charakterisierung der verwendeten Saccharoseester	25
4.1.1	Crodesta [®] - Produkte F20, F110, F160	25
4.1.1.1	Polarisationsmikroskopie (PMK)	25
4.1.1.2	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	28

4.1.1.3	Differenzialkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC)	30
4.1.1.4	Heiztischpolarisationsmikroskopie (Heiztisch-PMK)	32
4.1.1.5	Röntgendiffraktometrie (RD)	37
4.1.1.6	Dielektrische Thermoanalyse (DeTA, Impedanzspektroskopie)	39
4.1.1.7	In-vitro-Untersuchungen des Hämolyseindex H_{50}	46
4.1.2	Zusammenfassung	52
4.2	Binäre Mischungen	54
4.2.1	Physikochemische Eigenschaften von binären Kohlenhydrattensidsystemen	54
4.2.1.1	Crodesta F110/Wasser	54
4.2.2	Zusammenfassung	70
4.3	Ternäre Mischungen	72
4.3.1	Dreikomponentendiagramme aus Saccharoseester, Paraffin und Wasser	72
4.3.1.1	Isotrope Systeme	73
4.3.1.2	Andere Systeme	74
4.3.1.3	Emulsionen mit 10 % F110	74
4.3.2	Variationen der Fettphase	77
4.3.2.1	Einfluss von vegetabilischen Ölen auf die Emulsionstruktur	78
4.3.2.2	Galenische Optimierung der F110-Cremerezeptur	79
4.3.3	Zusammenfassung	81
4.4	Mischungsverhalten und Interaktionen von Emulgatoren	82
4.4.1	Einführung in die Theorie des Mischungsverhaltens von Emulgatoren	82
4.4.2	Experimentelle Entwicklung	83
4.4.2.1	Viskositätsänderungen	83
4.4.2.2	Polarisationsmikroskopische Untersuchungen	84
4.4.2.3	Bedeutung des Ölanteils für die Qualität der Creme	86
4.4.2.4	Beurteilung von KLH-Emulsionssystemen mit Kohlenwasserstoffen	92
4.4.3	Zusammenfassung	93
4.5	Hypoallergene Cremesysteme mit Saccharose- und Methylglucoseestern	94
4.5.1	Creme Nr. 1	94
4.5.1.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften der Creme Nr. 1	95
4.5.1.2	Anwendungstechnische Charakterisierung der neuen Zubereitung	107
4.5.1.3	In-vitro-Freisetzungverhalten wirkstoffhaltiger Creme Nr. 1	116
4.5.1.4	Mikrobiologische Aspekte bei der Entwicklung neuer Cremegrundlagen	121
4.5.2	Ethanolhaltige Cremes Nr. 2 und 3	126
4.5.2.1	Cremegrundlage mit 10 % Ethanol	126
4.5.2.2	Cremegrundlage mit 15 % Ethanol	127
4.5.2.3	Rheologische Untersuchungen	130
4.5.2.4	Dielektrische Spektroskopie (DeTA)	133
4.5.3	Creme mit synthetischen Lipiden	136
4.5.4	Zusammenfassung	138
4.6	Hypoallergene Lotion	140
4.6.1	Rezepturfindung	140
4.6.1.1	PMK	140
4.6.1.2	Rheologische Untersuchungen	141
4.6.2	Einfluss der Lotionbestandteile auf die Konsistenz	142
4.6.2.1	Zusammenfassung	143
4.7	Vesikelbildung und Stabilität von inkorporierten Niosomen	144
4.7.1	Einführung	144
4.7.2	Vesikuläre Systeme mit F110	145
4.7.2.1	Herstellungsverfahren	146
4.7.2.2	Stabilität der KLH-Vesikel im wässrigen Medium	149
4.7.2.3	Stabilität der KLH-Niosomen in Cremesystemen	149
4.7.3	Vesikuläre Strukturen mit F160	152
4.7.4	Zusammenfassung	152

4.8	Schäumende Systeme auf der wässrigen bzw. wässrig-alkoholischen Basis.....	154
4.8.1	Schaumbildung	154
4.8.2	Schaumverhalten von wässrigen Schäumen	157
4.8.3	Schaumaktivität der gewählten oberflächenaktiven Substanzen mittels Lochscheiben-Schlagverfahren	157
4.8.4	Rezepturfindung.....	161
4.8.4.1	Schäumende Systeme mit Saccharoseestern	161
4.8.4.2	Schäumende Systeme mit Alkylpolyglucosiden.....	164
4.8.5	Anwendungsorientierte Untersuchungen des Schaums	170
4.8.6	Mischmizellbildung	171
4.8.7	Zusammenfassung.....	176
5	ZUSAMMENFASSUNG	178
5.1	Zusammenfassung	178
5.2	Abstract	183
6	LITERATUR.....	186
6.1	Literaturverzeichnis	186
6.2	Publikationen	196
7	ANHANG	197
7.1	Verwendete Geräte	197
7.2	Verwendete Materialien	201
7.3	Abkürzungsverzeichnis	203
	Lebenslauf.....	206