

## **Einfluss der Direktdampfinjektion auf die Stabilität von Salben und Cremes**

**Laufzeit** 01.03.2001 - 28.02.2003

**Forschungsstelle** Technische Universität Braunschweig  
Institut für Pharmazeutische Technologie  
Mendelsohnstraße 1  
38106 Braunschweig

**Projektleitung** Prof. Dr. Rolf Daniels

**Förderung** Das IGF-Vorhaben 12758 N der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH), Bürgerstraße 12, 53173 Bonn wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.



### **Problemstellung/Zielsetzung**

Salben und Cremes - verallgemeinernd als halbfeste Zubereitungen bezeichnet - sind eine wesentliche Produktgruppe in Pharmazie und Kosmetik. Alle diese Systeme weisen eine begrenzte Lagerfähigkeit auf, wobei für ein marktfähiges Produkt Laufzeiten im Bereich 3-5 Jahre angestrebt werden. Kürzere Laufzeiten führen zu Wettbewerbsnachteilen oder verhindern das Inverkehrbringen. Eine ausreichende Haltbarkeit wird normalerweise durch eine Optimierung der Rezeptur erreicht. Ist dies allein nicht ausreichend oder verbieten gesetzliche Regelungen weitergehende Eingriffe in die Zusammensetzung, so kann eine Umstellung des Herstellprozesses möglicherweise Abhilfe schaffen. Ein bislang in diesem Bereich noch nicht genutztes Verfahren ist die Direktdampfinjektion. Zurzeit fehlt es jedoch an geeigneten systematischen Untersuchungen, die den positiven Nutzen dieser Verfahrenstechniken in Bezug auf die Herstellung stabiler halbfester Zubereitungen belegen.

Ziel des Vorhabens ist es, durch systematischen Untersuchungen zu charakterisieren, wie der Einsatz der Direktdampfinjektion die Struktur und damit verbunden die Stabilität halbfester Zubereitungen beeinflusst. Dabei werden allgemeingültige Aussagen angestrebt, aus denen sich ableiten lässt, unter welchen Bedingungen es für kmU Vorteile erbringt, diese Technologie anstelle einer konventionellen Herstellung einzusetzen.

## Ergebnisse

Die drei ausgewählten Modellformulierungen wurden in einer konventionellen Prozessanlage mit Rotor-Stator-System hergestellt. Es entstanden dabei Zubereitungen, die makroskopisch und mikroskopisch homogen waren. Kurzzeitstabilitätsprofile wurden entsprechend dem Untersuchungsprotokoll erstellt, das im AiF-Vorhaben Nr. 11227 N „Vorhersage der Lagerstabilität von Salben, Cremes und Emulsionen“ erarbeitet wurde. Mit den dort aufgeführten Messmethoden ließen sich nach 2-wöchiger Lagerung im Schaukeltest (-4/40 °C) je nach Zusammensetzung Unterschiede in der Lagerstabilität nachweisen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Oszillationsrheologie. Ein Zentrifugentest bestätigte die übrigen Ergebnisse, wonach die Zubereitungen, die die Urtinktur enthielten, die geringste und jene, welche unter Zusatz von Ethanol hergestellt wurden, im Vergleich zur rein wasserhaltigen Modellrezeptur eine mittlere Lagerstabilität aufwiesen. Eine weitergehende strukturelle Charakterisierung erfolgte durch Thermoanalyse sowie röntgenanalytische Methoden. Dabei ließen sich zwischen allen konventionell hergestellten Proben keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Die Qualifizierung der Labor-Anlage zur Direktampfinjektion konzentrierte sich im Wesentlichen auf die Reproduzierbarkeit der pro Zeiteinheit eingebrachten Dampfmenge in Abhängigkeit verschiedener Prozessparameter wie Druck und Temperatur. Unter normalen Herstellbedingungen betrug die Standardabweichung bei repetitivem Dampfeintrag weniger als 2%. Die eingetragene Dampfmenge war direkt proportional zur Einleitungszeit. Eine Erhöhung des Vordruckes führte ebenfalls zu einer proportionalen Steigerung der Injektionsmenge ohne wesentliche Veränderung der Genauigkeit.

Bei der Herstellung der Modellformulierungen mit Direktampfinjektion zeigte sich, dass aufgrund der vergleichsweise geringen Wärmekapazität der Zubereitungen die Anpassung von Energieeintrag (Direktampfinjektion) und Energieableitung (Gegenkühlung der Prozessanlage) als kritische Prozessgröße zu betrachten war. Als optimale Vorgehensweise erwies sich eine langsame Abkühlung bei hoher Umpumpleistung. Die Herstellung mit Direktampf und ohne Zuschaltung des Rotor-Stator-Homogenisators ergab makroskopisch erstaunlich homogene Systeme, die allerdings im Lagertest nicht die gewünschte Stabilität aufwiesen.

Die vergleichenden Untersuchungen zur Lagerstabilität der Modellformulierungen, die in der Labor-Anlage zum einen durch konventionellen Wassereintrag und zum anderen durch Direktampfinjektion hergestellt wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen: Unabhängig von der Art des Wassereintrags resultieren aus dem optimierten Herstellprozess lagerstabile Zubereitungen. Für die Direktampfinjektion deutet sich ein minimaler, wenngleich nicht signifikanter Vorteil an. Dies spiegelt sich auch in Untersuchungen zur Freisetzung eines Wirkstoffs aus Formulierungen wider, die unterschiedlich hergestellt wurden.

## Projektbezogene Veröffentlichungen

Brämer A. und Daniels R. (2002)

Accelerated stability testing of w/o creams

Proceedings of the 4<sup>th</sup> World Meeting ADRITELF/APGI/APV, 8.-11. April 2002, Florenz, Italien, S. 437-438.

Brämer, A.; Daniels, R.

Dampfinjektionstechnologie als innovatives Verfahren zur Herstellung halbfester Zubereitungen. Teil 1: Anlagendesign und Performance

Die Pharmazeutische Industrie (2005); 67, 1073-1078

Brämer, A.; Daniels, R.

Dampfinjektionstechnologie als innovatives Verfahren zur Herstellung halbfester Zubereitungen. Teil 2: Einfluß von Struktur und Stabilität von W/O-Cremes

Die Pharmazeutische Industrie (2005); 67, 1203-1208