

TU Braunschweig
Name der Forschungsstelle(n)

²
11758 N / 5
AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.03.01 bis 28.02.03
Bewilligungszeitraum

Schlußbericht für den Zeitraum : 01.03.01 bis 28.02.03

zu dem aus Haushaltsmitteln des BMWi über die



geförderten Forschungsvorhaben

Forschungsthema : Einfluss der Direktdampfinjektion auf die Stabilität von Salben und Cremes

Braunschweig, 13.06.03
Ort, Datum


Unterschrift der/des Projektleiter(s)

AiF-Forschungsvorhaben-Nr. 12758 N
Einfluss der Direktdampfinjektion auf die Stabilität
von Salben und Cremes

Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse

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. Zur Zeit 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 systematische 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.

Aus den durchgeführten Untersuchungen lässt sich ableiten, dass die Direktdampfinjektion geeignet ist qualitativ hochwertige Salben und Cremes herzustellen.

Die als Dampf zugegebene Wassermenge lässt sich einfach sowie mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit kontrollieren, indem bei gegebenem Dampfdruck die Zeit der Dampfzugabe gesteuert wird. Unter normalen Herstellbedingungen beträgt die Standardabweichung bei repetitivem Dampfeintrag weniger als 2 %. Die eingetragene Dampfmenge ist direkt proportional zur Einleitungszeit. Eine Erhöhung des Vordruckes führt ebenfalls zu einer proportionalen Steigerung der Injektionsmenge ohne wesentliche Veränderung der Genauigkeit.

Die vergleichenden Untersuchungen zur Struktur der Modellformulierungen, die 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 einem optimierten Herstellprozess homogene Zubereitungen. Direkt nach der Herstellung lassen sich mit Hilfe der eingesetzten Untersuchungsmethoden (Rheologie, Thermoanalyse, Röntgendiffraktometrie, Mikroskopie) keine signifikanten Veränderungen in der makroskopischen Struktur oder im kolloid-chemischen Aufbau detektieren. Die typischen Unterschiede zwischen den Modellformulierungen bleiben erhalten. Dies spiegelt sich auch in einem unveränderten Freisetzungsverhalten des Modellarzneistoffes Hydrocortison wieder.

Die durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen ergeben ein differenzierteres Bild: Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe (WWAS) ist eine stabile und robuste Formulierung. Die Herstellung mit Direktampfinjektion verändert dieses System und die Lagerstabilität wird graduell geringer, ohne dass ein tatsächlich instabiles System resultiert. Ethanol-haltige WWAS ist durch den Alkoholzusatz partiell destabilisiert. Die Lagerstabilität wird durch die Art der Herstellung nicht beeinflusst. Konventionelle Herstellung und Direktampfinjektion geben gleichermaßen lagerstabile Zubereitungen. Der Zusatz von Pflanzenextrakt zu WWAS führt zu einer im Vergleich zu reiner WWAS strukturell stark veränderten Formulierung. Bei dieser Zubereitung mit signifikant reduzierter Lagerstabilität wirkt sich die Direktampfinjektion eindeutig stabilisierend aus.

Damit kann aus den Untersuchungen der Schluss gezogen werden, dass die Direktampfinjektion für die reproduzierbare Herstellung von Salben und Cremes eingesetzt werden kann. Vorteile hinsichtlich der Lagerstabilität zeigen sich insbesondere dort, wo Rezepturbestandteile einen destabilisierenden Strukturabbau bewirken, d.h. bei den Formulierungen, die hinsichtlich der Lagerstabilität kritisch einzustufen sind.

Hinsichtlich der mikrobiologischen Qualität deuten orientierende Untersuchungen einen möglichen Vorteil an. Da dieser Aspekt jedoch nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens war, sind derzeit hierzu keine differenzierten Aussagen möglich.

Das Ziel des Vorhabens wurde erreicht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Prozessanlage mit Modul zur Direktdampf-injektion	5
2.1	Die Gerätekompone-n-ten der Prozessanlage	6
2.1.1	Mehrzweckmischer MP-L	10
2.1.1.1	Mischbehälter	10
2.1.1.2	Abstreifer	11
2.1.1.3	Rührflügel	11
2.1.1.4	Temperiereinheit	12
2.1.2	Homogenisator	12
2.1.3	Förderpumpe	14
2.1.4	Vorrichtung zur Direktdampf-injektion	15
2.1.5	Gerätesteuerung	17
2.1.6	Nutz- und Füllvolumen der Prozessanlage –Volumenerfassung	18
2.2	Qualifizierung der Prozessanlage	19
2.2.1	Förderleistung der Pumpe	19
2.2.2	Dampf-injektion	20
2.3	Festlegung der Herstellparameter	28
2.3.1	Dispergierleistung des Rührflügels	29
2.3.2	Dispergierleistung des Homogenisators	30
2.3.3	Dispergierzeit	31
2.3.4	Dampf-injektion und Produkttemperatur	31
2.3.4.1	Dampf-injektion	32
2.3.4.2	Produkttemperatur	32
2.3.5	Förderleistung	35
2.3.6	Temperierung	36
2.4	Herstellprozess	39
2.5	Abfüllung	43
2.6	Reinigungsablauf	44
3	Zusammensetzung und Grundstruktur der Modellsysteme	45

4	Charakterisierung der Modellsysteme	48
4.1	Rheologie	48
4.1.1	Viskosimetrie	50
4.1.1.1	Bestimmung der Fließgrenzen	50
4.1.1.2	Charakterisierung des Fließverhaltens	52
4.1.1.3	Zusammenfassung zur Viskosimetrie	53
4.1.2	Komplianz- und Relaxationsversuche	54
4.1.2.1	Zusammenfassung zu den Komplianz- und Relaxationsversuchen	57
4.1.3	Oszillationsrheologie	59
4.1.3.1	Amplitudentest	59
4.1.3.2	Zusammenfassung des Amplitudentests	62
4.1.3.3	Frequenztest	62
4.1.3.4	Zusammenfassung des Frequenztests	63
4.1.4	Zusammenfassung Oszillationsrheologie	63
4.1.5	Festlegung der Messparameter für die Stabilitätsuntersuchungen	64
4.2	Thermoanalytische Untersuchungen	67
4.2.1	Zusammenfassung Thermoanalytische Untersuchungen	71
4.3	Röntgenstrukturuntersuchungen	72
4.3.1	Zusammenfassung Röntgenstrukturuntersuchungen	73
4.4	Diskussion und Fazit der strukturellen Charakterisierung	74
5	Untersuchungen zur Lagerstabilität	76
5.1	Rheologie	76
5.1.1	Modellsysteme mit konventionellem Wassereintrag	76
5.1.2	Modellsysteme mit Direktampf injektion	81
5.1.3	Vergleich der Modellsysteme beider Herstellungsarten	86
5.1.4	Fazit der rheologischen Stabilitätsuntersuchungen	89
5.2	Thermoanalytische Untersuchungsmethoden	91
5.3	Röntgenstrukturuntersuchungen	92
5.4	Zentrifugation	95
5.4.1	Fazit der Zentrifugation	99
5.5	Mikroskopische Methoden	100
5.5.1	Polarisationsmikroskopie	100
5.5.2	Transmissionselektronenmikroskopie	101

5.5.2.1	Modellsysteme mit konventionellem Wassereintrag	101
5.5.2.2	Modellsysteme mittels Direkt dampfinjektion	103
5.5.3	Fazit der mikroskopischen Methoden	105
5.6	Headspace-Analytik	107
5.6.1	Aromascan A 32 S	107
5.6.2	HS 40-QMB 6	115
5.6.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Geruchsmessung	117
5.7	Ultraschallabtastung	119
5.7.1	Fazit der Ultraschallmessungen	122
5.8	Mikrobiologische Untersuchungen zur Stabilität	124
5.8.1	Untersuchung zur Gesamtkeimzahl im Rezepturwasser	124
5.8.2	Mikrobiologische Prüfung der Fertigprodukte	126
5.8.3	Ergebnisse der mikrobiologischen Prüfung der Fertigprodukte	127
5.9	Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung	129
6	Wissenschaftlich-technischer und wirtschaftlicher Nutzen der Untersuchungen	131
7	Material und Methoden	134
7.1	Substanzen	134
7.1.1	Wollwachsalkoholsalbe	134
7.1.2	Wollwachs	134
7.1.3	Dickflüssiges Paraffin	134
7.1.4	Wasser	135
7.1.5	Ethanol	135
7.1.6	Pflanzlicher Extrakt	135
7.1.7	Lagergefäße	136
7.1.8	Modellarzneistoff	136
7.1.9	HPLC – Mobile Phase	136
7.1.10	Puffer	136
7.1.11	Grundlagen der Modellsysteme	137
7.1.11.1	Basissystem und Rezepturvarianten	137
7.1.12	Herstellung der Modellsysteme	138
7.2	Methoden und Geräte	139
7.2.1	Lagerbedingungen	139
7.2.2	Lagerprogramme	140
7.2.2.1	Lagerung bei +20 °C	140

7.2.2.2	Lagerung bei +5 °C	140
7.2.2.3	Lagerung bei -5 °C/+40 °C, 24-Stunden Rhythmus	141
7.2.3	Rheologie	141
7.2.3.1	Viskosimetrie	142
7.2.3.2	Komplianz- und Relaxationsversuche	142
7.2.3.2.1	Burgers-Modell für viskoelastische Körper	143
7.2.3.3	Oszillationsrheologie	145
7.2.4	Röntgenkleinwinkeluntersuchungen (SAXD) mit Kiessig OED	146
7.2.5	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	147
7.2.6	Zentrifugation	147
7.2.7	Transmissionselektronenmikroskopie	149
7.2.8	Gefrierbruchtechnik	149
7.2.9	Polarisationsmikroskopie	150
7.2.10	Headspace-Analytik – Elektronische Nasen	150
7.2.10.1	Aromascan	150
7.2.10.2	HS 40-QMB 6	151
7.2.11	Ultraschallabtastung	152
7.2.12	Mikrobiologische Prüfung	152
7.2.13	Freisetzungsuntersuchungen	153
7.2.13.1	HPLC-Bestimmung des Modellwirkstoffes	155
7.2.13.2	pH-Wert-Bestimmung	156
7.3	Modellanpassung der rheologischen Daten	156
7.4	Statistische Auswertung	156
7.4.1	Vergleich zweier Mittelwerte, t-Test	156
7.4.2	Vergleich der Standardabweichungen, F-Test	157
7.4.3	Test beim Regressionskoeffizienten	157
8	Literaturverzeichnis	159

1 Einleitung

Salben und Cremes – verallgemeinernd als halbfeste Zubereitungen bezeichnet – sind eine wesentliche Produktgruppe in den Bereichen Pharmazie und Kosmetik. Im physikalisch-chemischen Sinne sind es disperse Systeme, die sich im Allgemeinen aus einer Lipid- und Wasserphase sowie flüssigkristallinen Strukturen zusammensetzen (Nielloud et al. 1994). Der kolloid-chemische Aufbau dieser Systeme ist umfassend beschrieben (Köhler 1992). Alle diese Systeme sind thermodynamisch instabil und weisen eine begrenzte Lagerfähigkeit auf (Heinz et al. 1994). Im Gegensatz zu vielen anderen Produktgruppen, wie z.B. Lösungen oder Pulver, ist bei diesen Produkten neben der chemischen auch die physikalische Stabilität zu beachten und kann in ungünstigen Fällen limitierend für die Laufzeit sein. Typischerweise wird eine Haltbarkeit von 3-5 Jahren angestrebt. Kürzere Laufzeiten führen zu Wettbewerbsnachteilen oder verhindern das Inverkehrbringen.

Primär wird die Lagerfähigkeit von der Zusammensetzung eines Produktes bestimmt und man wird daher versuchen, während der Entwicklungsphase eine optimale Rezeptur zu finden (Eccleston 1997, Mollet und Grubenmann 2000). Die Herstellung erfolgt dann meist in einem Vakuummischer mit einem Rotor-Stator-Homogenisator. Der Ablauf folgt im Allgemeinen einem mehr oder weniger fest etablierten Standardprotokoll (Abbildung 1-1).

Dieses Standardprozedere verschließt sich jedoch in einigen Fällen: So z.B. dann, wenn ein Kosmetikerhersteller bewusst auf bestimmte Rezepturbestandteile, z.B. ethoxylierte Emulgatoren, verzichten möchte, um dies werbewirksam ausloben zu können. Zum anderen gibt es Zubereitungen, z.B. homöopathische Salben, bei denen die Grundlage weitestgehend durch den gesetzlichen Rahmen vorgeschrieben ist und daher hinsichtlich einer Rezepturoptimierung kaum Spielraum besteht (HAB 2002). Probleme sind hierbei nahezu vorprogrammiert, da die Einarbeitung eines ethanolschen Pflanzenextraktes (homöopathische Urtinktur oder Verdünnung) fast immer zu einer mehr oder weniger starken Destabilisierung führt. Die einzig mögliche Alternative stellt dann die Suche nach einem veränderten Herstellprozess dar, mit dem sich die beschriebenen Schwierigkeiten beheben lassen (Reng 1996).

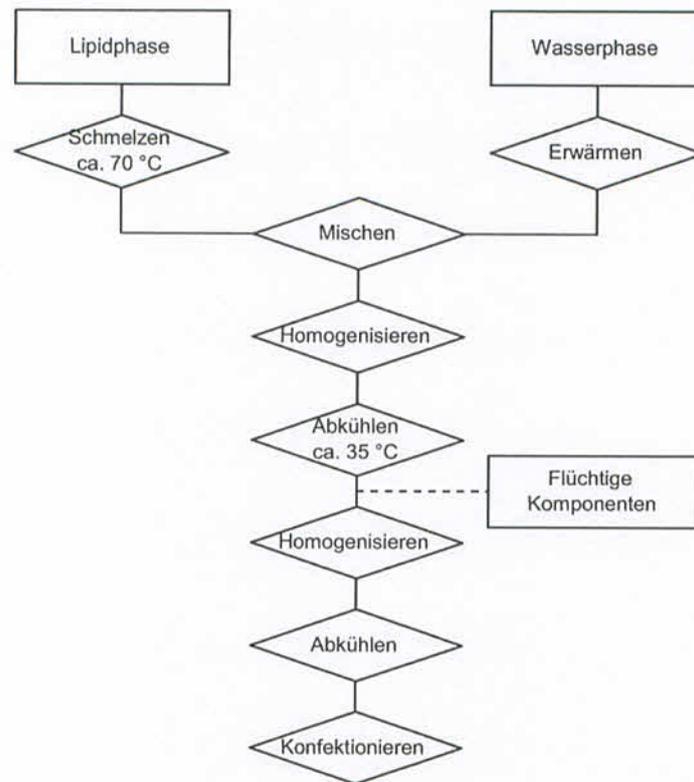


Abbildung 1-1: Schema einer konventionellen Herstellung mit Hilfe eines Rotor-Stator-Systems

Die Erfolgsaussichten einer solchen Strategie sind gegeben, da bekannt ist, dass die Struktur und damit auch Qualität und Stabilität von halbfesten Zubereitungen nicht nur von deren Zusammensetzung sondern ebenso vom Herstellprozess abhängt (Brandau 1981, Müller-Goymann 1981, Heiss 1996, Kirchmann 2000). An einigen wenigen Stellen wurde daher bereits ein Zusammenhang zwischen Herstellung und verschiedenen Eigenschaften inklusive der Stabilität von halbfesten Zubereitungen untersucht (Müller-Goymann 1981, Reuter 1981, Ni et al. 1994, Kutz und Frieß 1998, Rote Liste 1998, Xia und Wang 2000). Auch gibt es erste Ansätze den Prozessablauf zu überwachen und gegebenenfalls steuernd einzugreifen (Velasco et al.).

Keine Berücksichtigung findet allerdings in den bislang publizierten Untersuchungen der Einfluss neuer, bislang für die Herstellung disperser Systeme nicht genutzter Technologien, die nicht nur eine Optimierung des bisher gebräuchlichen darstellen sondern einen „echten“ Fortschritt erkennen lassen.

In diesem Zusammenhang sind beispielsweise zu nennen:

- Ultraschalldispersion
- Membranemulgierung
- Hochdruckhomogenisation
- Direktdampfinjektion

Für die Herstellung von halbfesten Zubereitungen (Salben und Cremes) erscheint insbesondere die Direktdampfinjektion von großem Interesse.

Die Direktdampfinjektion ist eine Verfahrenstechnik, die aus dem Lebensmittelbereich stammt. Sie wird dort eingesetzt, um eine zeitsparende Produkterwärmung zu ermöglichen. Hierbei wird Sattedampf über eine Düse direkt in den Produktstrom geleitet und erwärmt bei seiner Kondensation das Produkt (Hinrichs et al. 1997).

Dies stellt einen innovativen Ansatz in der Verfahrenstechnik dar, der auch für die Herstellung von wasserhaltigen halbfesten Zubereitungen interessant erscheint.

Vordergründig ist zu erwarten, dass hierdurch ein getrenntes Erwärmen von Öl- und Wasserphase entfallen kann und somit die Prozesszeiten kürzer werden und weniger Energie verbraucht wird. Darüber hinaus zeigen erste Versuche bei dem Maschinenhersteller, der bisher als einziger diese Technologie in einer Laborprozessanlage implementiert hat, dass es gelingt, in eine wasseraufnehmende Grundlage, z.B. Wollwachsalkoholsalbe, größere Mengen Wasser einzuarbeiten als auf konventionellem Wege. Dies legt den Schluss nahe, dass es beim Einsatz dieser neuartigen Herstelltechnologie auch zu strukturellen Veränderungen im Produkt kommt. Des weiteren eröffnet es die Perspektive, dass Produkte, die bei konventioneller Herstellung keine ausreichende Lagerstabilität aufweisen, hierdurch mit verbesserter Haltbarkeit gefertigt werden können.

Die aus der Lebensmitteltechnologie vorliegenden Erfahrungen lassen sich jedoch nur bedingt auf den Einsatz bei der Herstellung halbfester Zubereitungen für den pharmazeutischen und kosmetischen Bereich übertragen. So sind z.B. die Ansatzgrößen wesentlich kleiner, d.h. die Technologie muss sich auch im Labor- und Technikumsbereich bei kleinen Volumenströmen mit hoher Reproduzierbarkeit realisieren lassen. Im Fertigprodukt sind es dann insbesondere Eigenschaften wie Stabilität und Wirkstofffreigabe die von größtem Interesse sind, um die Eignung des Verfahrens zu belegen. Derartige Überlegungen standen jedoch bisher nicht im Mittelpunkt der durchgeführten Untersuchungen.

Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, systematische Untersuchungen vorzunehmen, aus denen insbesondere kleine und mittlere Unternehmen ableiten können, für welche ihrer Salben und Cremes der Einsatz der Direktdampf-injektion zu empfehlen ist. Im Vordergrund steht dabei die Beantwortung der Frage, ob es mittels Direktdampf-injektion gelingt, Produkteigenschaften wie die Lagerstabilität zu optimieren. Daneben ist von Interesse, ob es mit Hilfe der Direktdampf-injektion gelingen könnte die Produktionskosten bei gleichbleibender Qualität zu senken.

2 Prozessanlage mit Modul zur Direktampfinjektion

Bei der Herstellung von Salben und Cremes unter GMP-Bedingungen bzw. Bedingungen der Kosmetik-GMP steht die Qualität des Endproduktes im Mittelpunkt des Produktionsprozesses in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie. Sie wird maßgeblich von der zur Verfügung stehenden Prozesstechnik und den eingesetzten Rohstoffen beeinflusst. Besondere Charakteristika für die Beurteilung von halbfesten Formen stellen Dispersitätsgrad und Homogenität des Endproduktes dar. Diese wiederum bestimmen Rheologie, Stabilität, optisches Aussehen und Wirksamkeit der pharmazeutischen oder kosmetischen Formulierungen. Somit wird das Dispergier- und Homogenisiervermögen der eingesetzten Prozessanlage qualitätsbestimmend für die darin hergestellten Produkte. Die validierte Herstellung halbfester Systeme mit ihrer komplexen Struktur bereitet in den meisten Fällen erheblich größere Schwierigkeiten als die flüssiger Einphasensysteme. Voraussetzung einer erfolgreichen Validierung ist die Qualifizierung der verwendeten Geräte sowie das Erkennen aller kritischen Schritte im Herstellprozess der vorgesehenen Zubereitung.

Die Direktampfinjektion bietet als innovative Technik zahlreiche interessante Perspektiven im Bereich der Produktion halbfester Zubereitungen in Pharmazie und Kosmetik. Im Laufe des Forschungsvorhabens soll durch systematische Untersuchungen, der erwartete Nutzen dieser Verfahrenstechnik in Bezug auf die Herstellung stabiler halbfester Zubereitungen belegt werden.

Die Komponenten der verwendeten Prozessanlage und ihre Qualifizierung sind in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben. Dabei erhebt die Qualifizierung keinen Anspruch auf Vollständigkeit sondern beschränkt sich vielmehr auf die spezifischen Teile der Anlage, die in direktem Zusammenhang mit der Direktampfinjektion stehen.

2.1 Die Gerätekomponenten der Prozessanlage

Die Prozessanlage zur Direktampfinjektion besitzt einen modularen Aufbau und wurde entsprechend den Anforderungen dieses Forschungsvorhabens von der Fa. Somakon in Zusammenarbeit mit der Fa. Stritzel/Dampftechnik realisiert.



Abbildung 2-1: Die Prozessanlage am Standort im Technikum des Instituts für Pharmazeutische Technologie der TU Braunschweig

Wesentliche Komponenten der Prozessanlage sind der Mehrzweckmischer MP-L (Multi Purpose for LabScale), das Dampfmodul mit Dampferzeuger und Injektionsdüse sowie ein In-line-Homogenisator, eine Förderpumpe und eine Vakuumpumpe (Tabelle 2-1). Einen Überblick über die einzelnen Gerätekomponenten geben die Abbildungen 2-2 und 2-3. Detailliertere Aufnahmen finden sich im folgenden Abschnitt.

Tabelle 2-1: Gerätekomponenten der Prozessanlage

MP-L	
<i>Mischbehälter</i>	Korrosionsbeständiger Stahl 1.4571 X 6 CrNiMoTi 17-12-2 Typ A4 n. DIN Bruttoinhalt: 800 ml (Somakon e.K., D-59379 Selm)
<i>Rührflügel</i>	Kreuzmischflügel nach Firmenprototyp Stahl 1.4571 AISI 316 n. US-Norm Antrieb über drehzahlgesteuertes Gleichstromaggregat (Somakon e.K., D-59379 Selm)
<i>Abstreifer</i>	Teflon PTFE Gleichstromantrieb 15 W/24 V mit 4.5 Nm Getriebeumsetzung 190:1 mit Drehzahlumsetzung auf 30 min ⁻¹
<i>Peripheriegeräte/ Steuerung</i>	SIEMENS SIPS mit Sicherungssystem LOGO! Relaissteuerung über Minicomputer am Bedienpult
<i>Temperaturfühler</i>	GIR1002 Pt100 mit RS485-Schnittstelle zum Fühleranschluss Messbereich: -199.9 °C bis +650.0 °C Auflösung: 0.1 °C (Greisinger electronic GmbH, D-93128 Regenstauf)
<i>Temperiereinheit</i>	Einhängethermostat E 10 mit Kältebad K 16 – 0 (Badvolumen: 16 l) mit Digitalanzeige Temperaturbereich: 0 °C bis 100 °C Heizleistung: 1.8 kW mit einer Temperaturkonstanz von ± 0.02 K Kälteleistung bei 0 °C: 500 W (Funke medingen, D-01458 Medingen)
<i>Vakuumpumpe</i>	BUSCH Drehschieber-Vakuumpumpe R 5 0004 B (K. Busch GmbH, D-79689 Maulburg)

<i>Homogenisator</i>	CAT Dispergiergerät X520D Rotor-Stator mit schrägstehenden Rotor Leerlaufdrehzahl: 11000-30000 min ⁻¹ (Ingenieurbüro CAT, D-79219 Staufen)
<i>Verdrängerpumpe zur Produktführung</i>	Rotierende Netzsch NEMO [®] -Pumpe Typ NM011 (Netzsch Mohnopumpen GmbH, D-84478 Waldkraiburg)

Modul zur Direktampfinjektion	
<i>Dampferzeuger und Düse</i>	Dampferzeuger PS 100 mit SPS-Steuerung Siemens LOGO! Leistung: 3 kW max. Dampferzeugungsmenge: 4 kg Dampf/h Arbeitsdruck: 0-3 bar (Stritzel Dampftechnik, D-45473 Mülheim und Somakon e.K., D-59379 Selm)
<i>Durchflussmesser und Drucksensoren</i>	Schwebekörper-Durchflussmesser /-wächter Typ: KDM mit Grenzwertsignalgeber nach folgenden Normen: EN 50081-1, EN 50082-2 und EWG-Richtlinie 89/336/EWG (Kobold-Messring GmbH, D-65719 Hofheim)

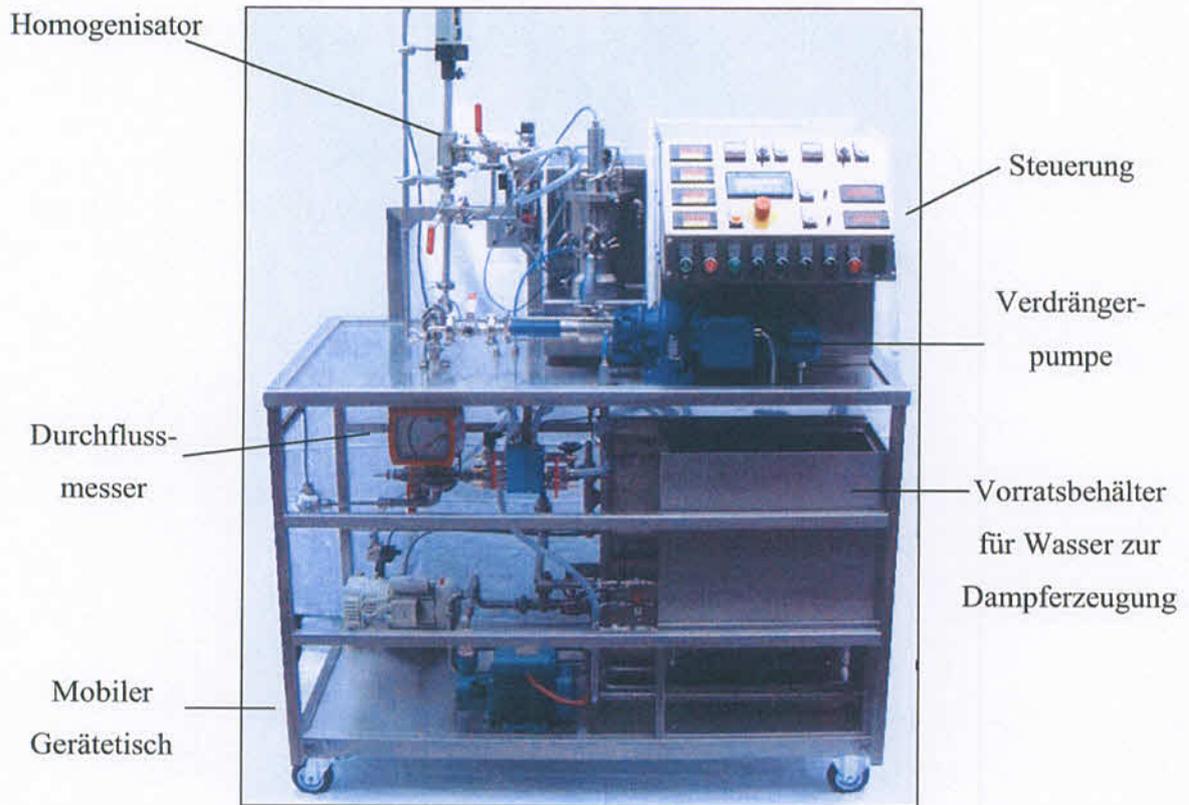


Abbildung 2-2: Prozessanlage mit Dampferzeuger (Frontalansicht)

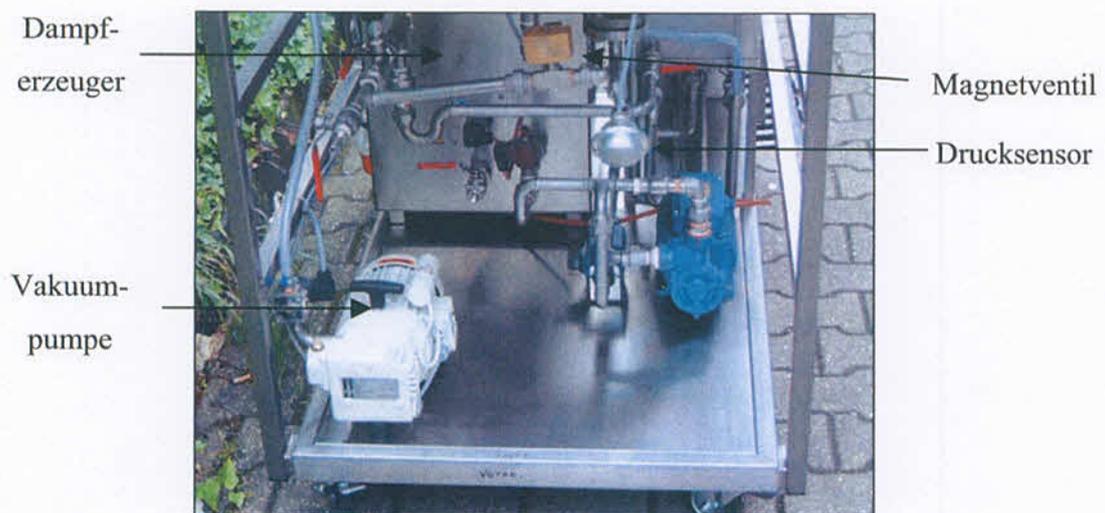


Abbildung 2-3: Prozessanlage mit Dampferzeuger (Seitenansicht)

2.1.1 Mehrzweckmischer MP-L

Der Mehrzweckmischer MP-L (Multi Purpose for LabScale) besteht aus dem Mischbehälter mit Doppelmantel zur Temperierung und Auslassventil zur Umpumpleitung, dem im Bodenbereich eingebauten Rührflügel und dem Mischbehälterdeckel mit integriertem Abstreifer. Alle produktberührenden Teile der Prozessanlage sind aus Edelstahl bzw. physiologisch unbedenklichem Material gefertigt.

2.1.1.1 Mischbehälter

Der Mischbehälter mit einem Bruttovolumen von 800 ml besteht aus rostfreiem Edelstahl entsprechend AISI 316 nach US-Norm. Er ist zu Heiz- und Kühlzwecken des Rührgutes mit einem Doppelmantel umgeben. Als Wärmeträgermedium dient Wasser. Im Bodenbereich des Mischbehälters ist ein Rührflügel (Abbildung 2-4) eingebaut, der durch eine kontinuierliche Gutbewegung einen guten Wärmeaustausch ermöglicht (siehe auch 2.1.1.3).

Im Konusbereich des Mischbehälters ist ein Pt100-Fühler angebracht, der eine Temperaturmessung des Produktes ermöglicht.



Abbildung 2-4: Außen- und Innenansicht des Mischbehälters mit Scherwerkzeug

Der Behälterdeckel ist auf den Mischbehälter mit einem manuell zu öffnenden Spannbandverschluss angeflanscht (Abbildung 2-4). Über den Deckelbereich ist ein Zuführen von festen oder flüssigen Rezepturkomponenten möglich. Ebenso erfolgt über den Deckel des Mischbehälters der Anschluss der Vakuumpumpe und Produktrückführung aus der Umpumpleitung. Die Deckelbefestigung beinhaltet gleichzeitig die Sicherheitsabfrage und damit Freigabe der Bedienung über das Steuerpult.

2.1.1.2 Abstreifer

Ein Abstreifer, der sowohl den Wandbereich des Mischbehälters als auch den Deckel von anhaftendem Gut befreit, ist zentrisch im Deckel eingefügt und wird über einen Gleichstromantrieb (15 W/24 V) mit einer Getriebeübersetzung 190:1 mit 4.5 Nm angetrieben. Gleichzeitig dient der Abstreifer durch seine Bauform als Mischschikane und Strombrecher im Mischbehälter. Die hierdurch erzielte effektive Durchmischung garantiert einen guten Wärmeübergang zwischen Rührgut und Behälterwand.



Abbildung 2-5: Abstreifer am Behälterdeckel

2.1.1.3 Rührflügel

Der Rührflügel im Mischbehälter ist über eine Führung mit dem Antrieb im Mischbehältersockel verbunden. Dieser Antrieb ist drehzahlgesteuert und über das Steuerpult stufenlos im Bereich zwischen 100 min^{-1} bis 3000 min^{-1} regelbar. Der Aufbau des Werkzeuges mit einem einfachen Stummelflügel am Konusboden des Mischbehälter sorgt für eine gute Durchmischung in diesem Bereich. Der obere Aufsatz mit einem Kreuzflügel und geschliffenen Blättern, die im Gegenwinkel zum unteren Stummelflügel angestellt sind (Abbildung 2-6), sichert eine starke Verwirbelung und zentrische Führung des Gutes im Mischbehälter. Bei Bewegung des Rührflügels erfolgt im Strömungsabriss des Kreuzflügels eine feine Zerteilung des Gutes. Der Rührflügel dient als zentrisch sitzendes Scherwerkzeug zum Vor-Emulgieren sowie zur Durchmischung des Produktes im Mischbehälter. Darüber hinaus gewährleistet er einen effektiven Wärmeaustausch zwischen Gut und Temperier-Doppelmantel.

Das Design des Rührflügels ist grundsätzlich variabel und kann entsprechend dem jeweiligen Einsatzzweck problemlos optimiert werden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde das Design des Rührflügels allerdings nicht variiert.

Als Rührwellenabdichtung dient eine doppeltwirkende Gleitringdichtung.

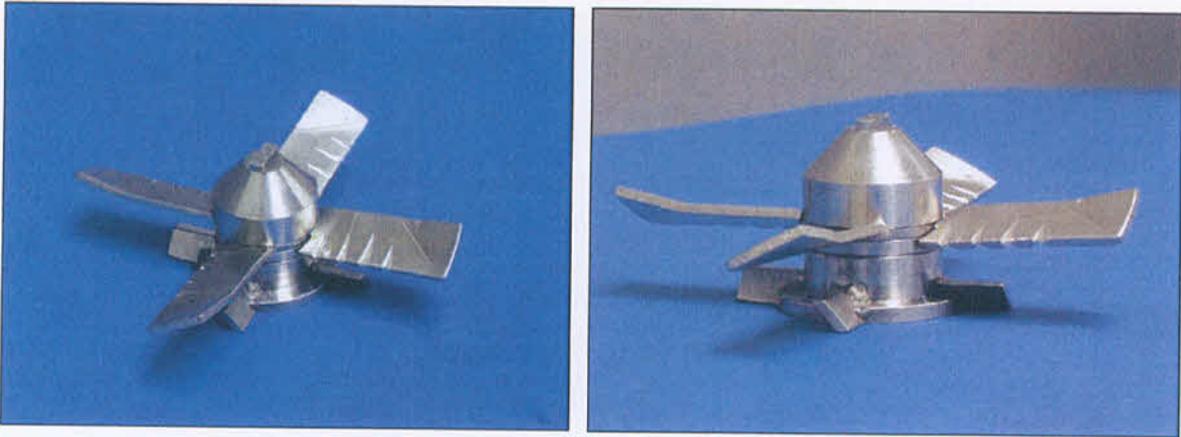


Abbildung 2-6: Scherswerkzeug Typ EW A3

2.1.1.4 Temperiereinheit

Die Temperiereinheit dient der Temperaturregelung durch Zu- und Abführung von Wärmeenergie in das bzw. aus dem Gut über den Doppelmantel des Mischbehälters. Als Temperiereinheit wird ein Einhängethermostat mit Kältebad mit einem Temperierbereich von $+10\text{ °C}$ bis $+90\text{ °C}$ mit einer nominellen Temperaturkonstanz von 0.02 K mit dem Mischbehälter verbunden. Die Heizleistung von 1.8 kW ermöglicht ein schnelles Erwärmen und Schmelzen von Substanzen im Mischbehälter. Das Kältebad mit einer Kühlleistung von 500 W (bei 0 °C) gewährleistet ein rasches Kühlen des Produktes nach Injektion des Dampfes sowie eine geregelte Temperaturführung in der Abkühlphase.

Eine Temperaturkontrolle erfolgt durch Messfühler an drei verschiedenen Punkten in der Prozessanlage (Abbildung 2-20). Je ein Messfühler befindet sich jeweils im Bereich vor der Injektionsdüse und nach der Düsenkammer. Ein weiterer Pt100-Fühler ist wie in Kap. 2.1.1.1 erwähnt im Boden des Mischbehälters untergebracht.

2.1.2 Homogenisator

Als Homogenisator zur Erzeugung hoher Scherkräfte für das Emulgieren der Phasen dient in der Prozessanlage das CAT X520D Dispergiergerät. Der Homogenisator wird über das Steuerpult zugeschaltet. Im Gegensatz zu handelsüblichen Labor-Prozessanlagen ist der

Homogenisator nicht zentrisch im Boden des Prozessbehälters eingebaut, sondern in der Umpumpleitung als wahlweise zuschaltbares Element integriert.

Während des Herstellprozesses durchströmt das Rührgut nach dem Passieren des Dampf-injektionsbereiches die Dispergierkammer des Homogenisators und wird über den Deckel wieder in den Mischbehälter zurückgeführt.

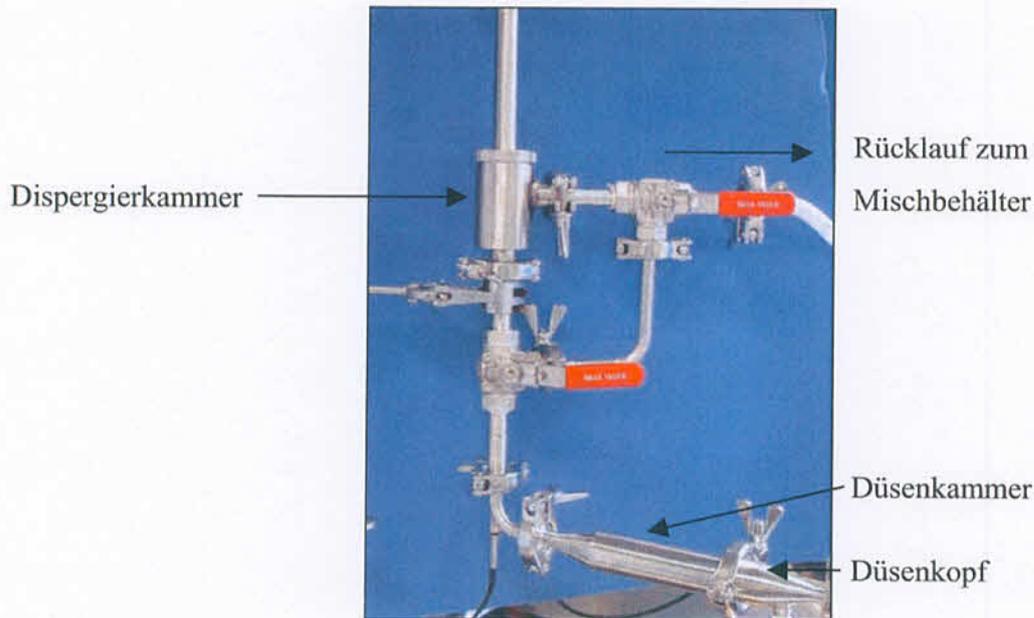


Abbildung 2-7: Homogenisator CAT X520D in Umpumpleitung nach dem Dampf-injektionsmodul

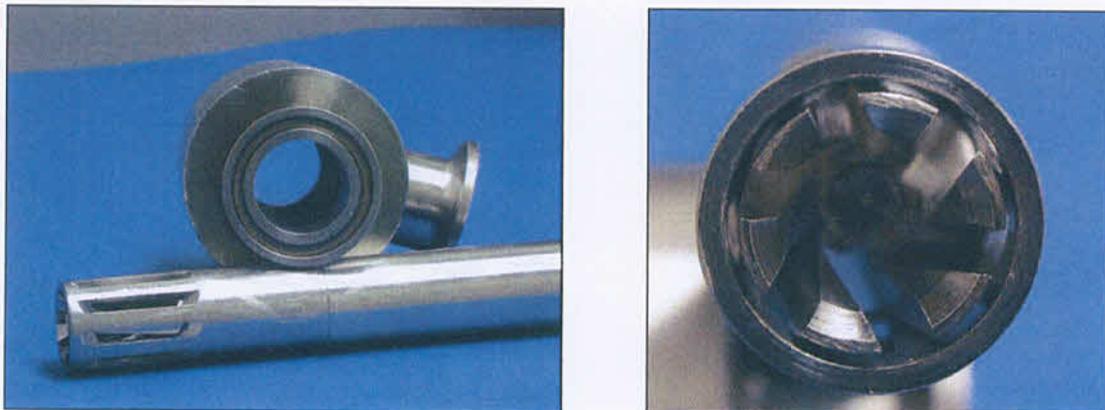


Abbildung 2-8: Rotor-Stator-Homogenisator mit Dispergierkammer; im rechten Bild Einblick in den Rotor mit schräg-stehenden Blättern

Der Homogenisator CAT X520D arbeitet nach dem Rotor-Statorprinzip, wobei zwischen zwei verzahnten Metallflächen, ein Rotor mit schräg stehendem Zahnkranz arbeitet. Der Drehzahlbereich des Rotors liegt zwischen $11000 - 30000 \text{ min}^{-1}$. Bei diesen Umdrehungszahlen werden im Spalt zwischen dem stehenden Stator und dem Rotorrad sehr hohe

Geschwindigkeitsgradienten und damit das für den Dispergierprozess erforderliche turbulente Scherfeld im Rührgut erzeugt (Mersmann und Großmann 1980).

2.1.3 Förderpumpe

Die Produktförderung in der Umpumpleitung der Prozessanlage soll unabhängig vom Einsatz des Homogenisators möglich sein. Aus diesem Grund wird eine drehzahlgesteuerte Pumpe eingesetzt, die eine kontinuierliche Gutförderung zulässt. Verwendung findet eine rotierende Verdrängerpumpe mit einer beweglichen Gewindeschraube und als Stator fungierenden Gewindegängen (Nemo[®]-Pumpe s. Abbildung 2-14).

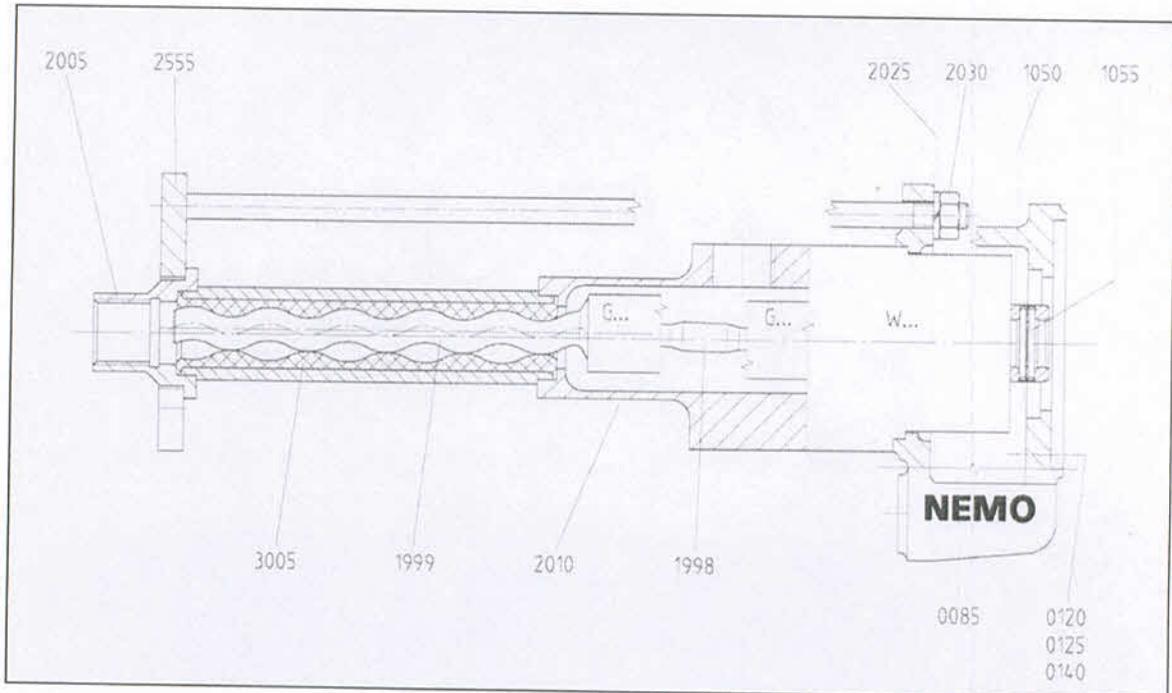


Abbildung 2-9: NEMO[®]-Pumpe NM011 (Netzsch Mohnopumpen GmbH, D-Waldkraiburg)

Zwischen Stator und Rotor bleiben Förderräume, die sich kontinuierlich von der Eintritts- zur Austrittsseite bewegen, wenn der Rotor im Stator umläuft (Abbildung 2-9 und Abbildung 2-10). Der Vorteil dieser Pumpe liegt darin begründet, dass sie in der Lage ist, unabhängig von der Konsistenz auch kleine Volumina kontinuierlich mit hoher Genauigkeit zu fördern. Darüber hinaus ist eine mehrfach abgedichtete Trennung zwischen dem Pumpenantrieb und dem Fördergut vorhanden. Dies beugt einer maschinenbedingten Kontamination vor und sichert die Produktqualität.

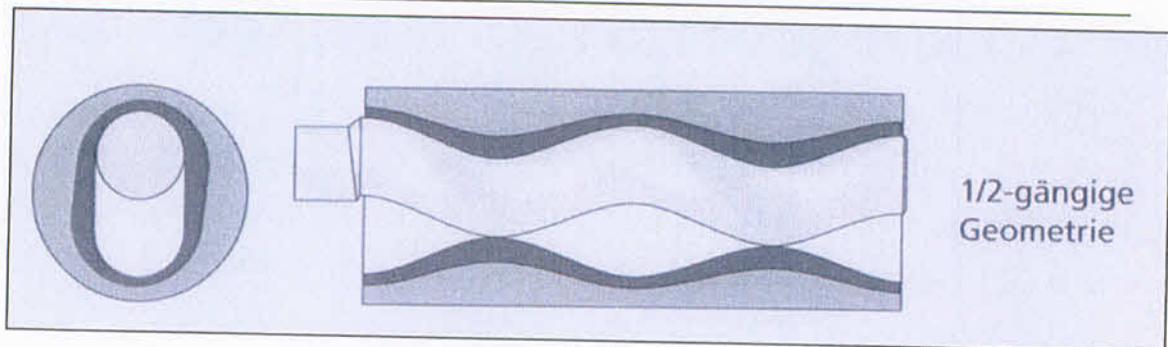


Abbildung 2-10: Quer- und Längsschnitt durch den Stator mit Rotor bei reduzierter Stator-Wandstärke

Mit Hilfe der Durchlaufwasserkühlung des Pumpenkopfes im Ansatz zum Antriebsaggregat wird eine kontinuierliche Kühlung der Pumpe erreicht, um den Einfluss der Abstrahlwärme des Aggregates auf die Erwärmung des geförderten Gutes zu minimieren.

2.1.4 Vorrichtung zur Direktampfinjektion

Zur Dampfampfinjektion ist die Prozessanlage mit einem Dampferzeuger und einem Injektionsmodul ausgestattet (Abbildung 2-11 und Abbildung 2-12).



Abbildung 2-11: Dampferzeuger PS 100 (elektrisch beheizter Dampferzeuger) mit Bedienfront (rechts)

Der im mobilen Gerätetisch integrierte Dampferzeuger ist über eine SPS-Steuerung regelbar. Der Wasserstand im Edelstahlvorratsbehälters des Dampferzeugers wird elektronisch reguliert und bezieht das Wasser zur Dampferzeugung aus einem zweiten Vorratsbehälter, der mit Gereinigtem Wasser Ph. Eur. 2002 beschickt ist. Der Dampferzeuger wird mit einer elektrischen Leistung von 3 kW betrieben und kann damit maximal 4 kg Dampf/h erzeugen. Die über digitale Schaltelemente regelbare Druckvorgabe ermöglicht einen Arbeitsdruck von

bis zu 0.3 MPa. Zur Kontrolle der momentanen Temperatur im Druckbehälter des Dampferzeugers dient die Anzeige im mittleren Bereich der Bedientafel.

Ein Reduzierventil zwischen Dampferzeuger und Injektionsdüse lässt eine manuelle Regelung des Dampfstromes zu. Diese Option wird jedoch in den Untersuchungen nicht verwendet. Während des gesamten Forschungsvorhabens bleibt dieses Ventil immer komplett geöffnet. Die Druckregelung erfolgt ausschließlich über die digital anwählbare Steuerung.

Im Steuerpult der MP-L ist ein Kompaktrechner für Dampf und Wärmemengen (μ FLOW 100WT) integriert. Dieser ermöglicht eine Erfassung des Massestroms an Sattdampf in kg/h. Die Vorauswahl ist werksseitig auf die Messung einer Dampfmenge unter 1 kg/h justiert. Diese Vorgabe lässt eine Erfassung der Dampfmenge von minimal 0.1 kg/h zu. Dies entspricht während des Betriebes einer Dampfzugabe von ca. 2 g/min.

Der Aufbau der Injektionsdüse ist Abbildung 2-12 zu entnehmen.

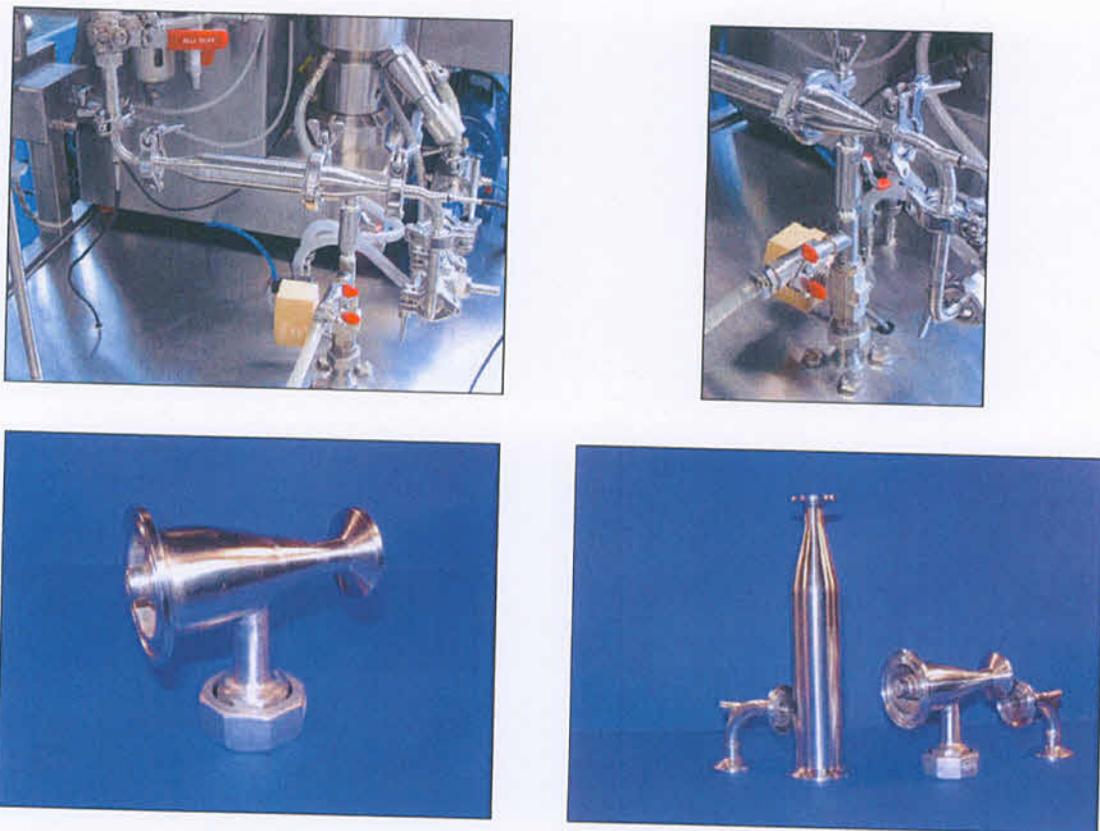


Abbildung 2-12: Detailaufnahmen der Komponenten der Düsenkammer.

Es handelt sich bei der Injektionsvorrichtung um eine Einstrahldüse mit nachfolgender Düsenkammer, in der der austretende Dampfstrahl expandieren kann. Die Länge der Düsenkammer ergibt sich aus Voruntersuchungen beim Hersteller. Bei maximaler

Druckvorgabe von 3.0 bar entsteht ein diskret umschriebener Dampfstrahl, der sich in einer Tiefe von 100 mm diffus aufteilt. Diese Einstrahltiefe wird bei der Konstruktion der Düsenkammer berücksichtigt.

2.1.5 Gerätesteuerung

Die Gerätesteuerung erlaubt Einflussnahme auf die prozesssteuernden Vorgänge. Im linken Feld befinden sich die Digitalanzeigen für die Temperaturabnahmen mittels Pt100-Fühler aus dem Mischbehälter (A), vor der Injektionsdüse (B) und nach der Düsenkammer (C); die Digitalanzeige (D) dient der Überprüfung des mittels der Drehschieber-Vakuumpumpe erzeugten Vakuums. Die im oberen Bereich angebrachten Timer und Regelschalter dienen zur Dampfzuschaltung (E) und zur Regulierung des Homogenisators (F). Der Homogenisator kann im Dauerbetrieb laufen oder für ein frei wählbares Zeitintervall zugeschaltet werden.

Im rechten Bedienfeld befinden sich die manuellen Regler mit zugehöriger Digitalanzeige zur Drehzahlvorgabe für den Rührflügel im Mischbehälter (G) und die Förderleistung der Förderpumpe (H). Zur Kontrolle der vorgegebenen Dampfmenge ist im mittleren Bereich ein Kompaktrechner zur Berechnung von Dampf und Wärmemengen integriert (I). Unterhalb dieser Komponente befindet sich fernerhin der NOT-AUS-Schalter.

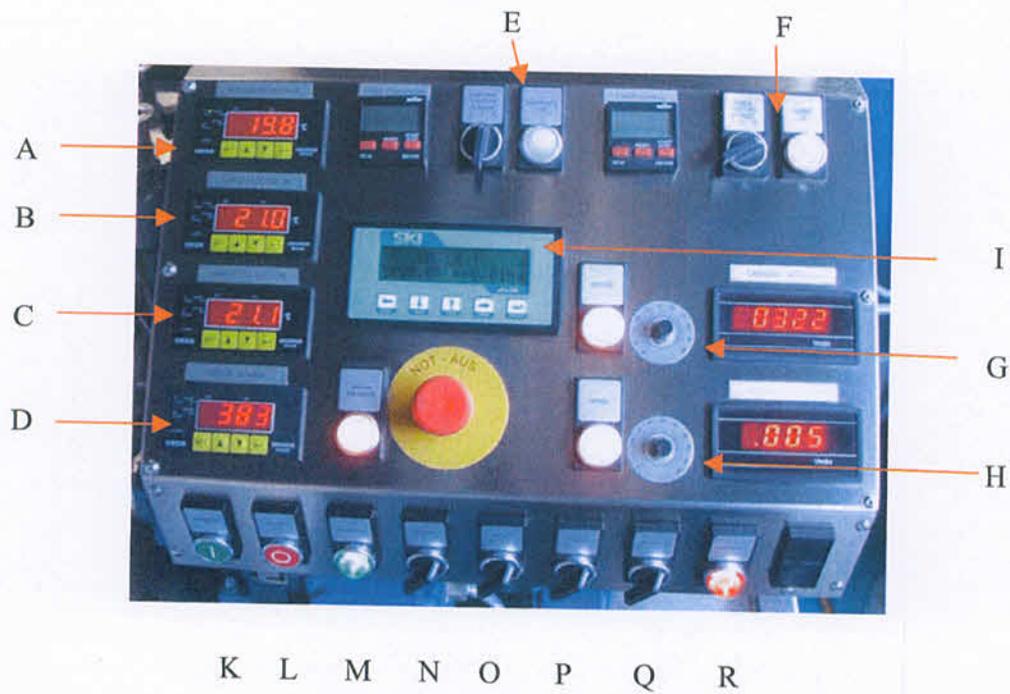


Abbildung 2-13: Steuerpult zur Gerätesteuerung der Prozessanlage in Frontalaufnahme (Erl. s. Text)

Im Frontbereich der Gerätesteuerung befinden sich – neben Schaltelementen und Kontrolllampen zum Betriebszustand und zur Sicherheitsabfrage (K, L, M und R) – Kippschalter zur Bedienung der Vakuumpumpe (N), des Rührflügels im Mischbehälter (O), der Förderpumpe (P) und des Abstreifers (Q) im Mischbehälterdeckel. Seitlich des Bedienpults ist die elektronische Sicherung der Steuerung untergebracht.

2.1.6 Nutz- und Füllvolumen der Prozessanlage –Volumenerfassung

Aus der zyklischen Produktführung während des Herstellprozesses ergibt sich insbesondere bei kleineren Anlagen im Labormaßstab ein ungünstiges Verhältnis zwischen dem Gesamtvolumen und dem Volumen des zu entnehmenden Endproduktes. In Tabelle 2-2 sind die mit Hilfe von Wasser ermittelten Teilvolumina der verschiedenen Anlagenkomponenten aufgelistet. Den Hauptanteil mit ca. 75 % des Bruttovolumens nimmt erwartungsgemäß der Mischbehälter ein. Die restlichen 25 % des Füllvolumens verteilen sich auf die einzelnen Abschnitte der Umpumpleitung.

Die Kenntnis dieser Volumenverteilung ermöglicht eine Abschätzung der Produktausbeute, die je nach Ansatzgröße im Bereich von 65-75 % zu erwarten ist. Der restliche Anteil des Endproduktes verbleibt nach dem Austrag in der Umpumpleitung.

Tabelle 2-2: Volumenangaben zu den einzelnen Bauteilen (n=3)

Maschinenkomponente	Bruttoinhalt (ml)
Mischbehälter	800 ± 2
Bereich zwischen Mischbehälter bis zum Anschluss an die Dampfduüse	23 ± 1
Dampfduüse und Düsenkammer	140 ± 1
Dispergierkammer mit Ventilsystem	103 ± 3
Übergang zum Mischbehälterdeckel	15 ± 1

2.2 Qualifizierung der Prozessanlage

Im Rahmen einer Risikoanalyse (Auterhoff 1996) wurden bezüglich der Direktampftechnologie das Modul zur Direktampfinjektion sowie die Förderpumpe als kritisch eingestuft. Im Rahmen der Gerätequalifizierung werden daher nur diese beiden Bausteine näher untersucht. Die weiteren Anlagenteile können mehr oder weniger als Standard angesehen werden. Auf eine weitergehende Qualifizierung wird daher im Rahmen des Forschungsvorhabens verzichtet.

2.2.1 Förderleistung der Pumpe

Die Förderpumpe soll kontinuierliche Fördermengen in der Umpumpleitung sicherstellen. Da das Produkt bei unterschiedlichen Prozesstemperaturen und steigendem Wassergehalt gepumpt werden soll, gilt es folglich nachzuweisen, dass die Förderleistung von der Temperatur und der Viskosität des Produktes unabhängig ist. Die Qualifizierung der Förderpumpe erfolgt beim Hersteller mit dickflüssigem Paraffin. Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wird die Förderleistung mit Hilfe von dickflüssigem Paraffin und Wollwachsalkoholsalbe bei 20 °C und 40 °C ermittelt.



Abbildung 2-14: Ventilbereich zwischen Mischbehälter und NEMO®-Pumpe

Die Pumpe wird zur Qualifizierung aus dem Mischbehälter mit dickflüssigem Paraffin versorgt und die pro Zeiteinheit geförderte Menge in einem Gefäß aufgefangen. Die geförderte Menge wird gravimetrisch bestimmt. Dieser Prozess wird mit auf 40 °C und auf 20 °C temperierter wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe (Modellrezeptur WWAS s.

7.1.11.1) wiederholt. Die Messungen werden jeweils 4-fach wiederholt; die Resultate sind in Tabelle 2-3 aufgeführt.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Förderleistungen wird daher als ausreichend genau für den Prozess bewertet.

Tabelle 2-3: Qualifizierung der Förderleistung der NEMO®-Pumpe NM011 (n=4)

Förderleistung Soll (ml/min)	Förderleistung Ist (g/min)		
	Dickflüssiges Paraffin (bei 20 °C ± 3 °C)	WWAS (bei 40 °C ± 2 °C)	WWAS (bei 20 °C ± 3 °C)
200	198 ± 2	192 ± 2	188 ± 4
400	395 ± 3	390 ± 5	387 ± 3
600	594 ± 2	589 ± 7	585 ± 5
800	792 ± 4	787 ± 4	783 ± 6
1000	991 ± 6	989 ± 10	985 ± 11

Die maximal festgestellte Abweichung vom Sollwert beträgt bei niedriger Pumpleistung sowie hoher Viskosität und niedriger Temperatur 6 %. Die Streuung der Werte liegt stets unter 2 %.

2.2.2 Dampf injektion

Zur Dampf injektion des Rezepturwasseranteils ist die Prozessanlage apparativ mit einer Dampferzeugereinrichtung und einem Injektionsmodul ausgerüstet. Das Rezepturwasser soll im Fall der Direktdampf injektion nur als Wasserdampf injiziert werden, ohne dass fehlende Anteile in konventioneller Zugabe ergänzt werden müssen. Daraus resultiert die Forderung, dass das Injektionsmodul in der Lage ist, Sattedampf reproduzierbar und weitgehend unabhängig von Umgebungseinflüssen in das Produkt einzuleiten. Ausgehend von den untersuchten Modellrezepturen müssen bei Ansatzgrößen von 1000 g bis 275 g Dampf eingeleitet werden.

Der wesentliche Schritt in einer reproduzierbaren Dampfzugabe des Rezepturwassers anstatt einer konventionellen Wassereinblendung ist die Erfassung der injizierten Dampfmenge pro Zeit (kg/h bzw. g/min). Mit dem μ FLOW 100WT kann der Massestrom an Sattdampf in kg/h erfasst werden. Die betriebsbedingten Vorgaben lassen eine Erfassung der Dampfmenge von minimal 0.1 kg/h zu, was letztendlich eine angezeigte Minimalmenge von ca. 2 g/min bedeutet. Diese Vorgaben durch den Kompaktrechner zeigen die Grenzen in der Kalkulation der reproduzierbar bestimmbaren Dampfmenngen auf. Die Genauigkeit im Grenzbereich ist nicht ausreichend, da der zu erwartende Fehler mehr als 7 % betragen würde. Die angestrebte Genauigkeit setzt jedoch Abweichungen von unter 5 % voraus.

Daher soll alternativ zur Steuerung über den Kompaktrechner die eingebrachte Dampfmenge aus der Injektionszeit bei konstantem Vordruck bestimmt werden. Die zum Nachweis der Genauigkeit der injizierten Dampfmenge erforderlichen Untersuchungen werden nachfolgend beschrieben. Dabei wurde folgender experimenteller Ansatz gemacht:

Bei der Bestimmung wird Sattdampf über ein PTFE-Stück ohne Verluste von der Düse in ein mit Eiswasser gefülltes Gefäß geleitet. Dieses Gefäß wird dann mit dem PTFE-Stück inklusive der im Schlauch kondensierten Wasseranteile gewogen. Zwischen den einzelnen Dampf injektionen innerhalb einer Messreihe wird eine Wartezeit von 60 s eingehalten, in der die Auswage des Aufnahmegefäßes mit Überleitungsstück erfolgt.

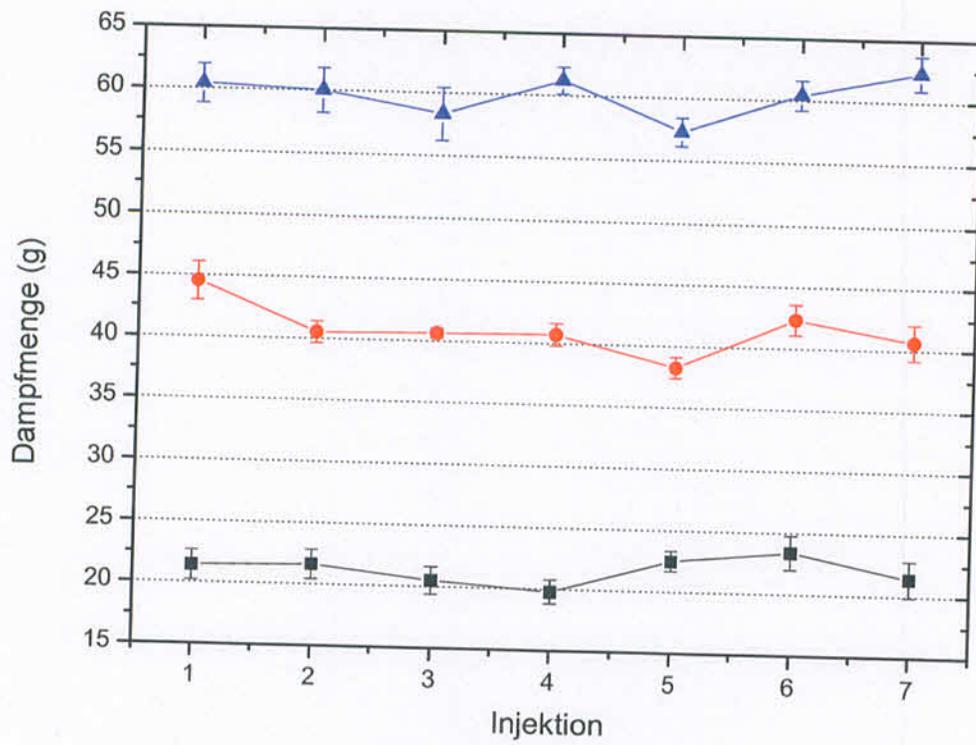


Abbildung 2-15: Dampfmengen pro Injektion bei einer Druckvorgabe von 1.00 bar nach 1 min (■), 2 min (●) und 3 min (▲)

Tabelle 2-4: Werte aus den ersten Untersuchungsreihen (n=3) zur Dampfinjektion mit Druckvorgabe von 1.00 bar bei einer Injektionszeit von 1, 2 und 3 min.

1 min		2 min		3 min	
\bar{x} (g)	s (g)	\bar{x} (g)	s (g)	\bar{x} (g)	s (g)
21.44	1.23	44.52	1.59	60.42	1.64
21.62	1.20	40.51	0.87	60.00	1.82
20.53	1.10	40.63	0.40	58.36	2.15
19.85	0.95	40.70	0.90	61.24	1.10
22.51	0.84	38.23	0.85	57.32	1.13
23.45	1.40	42.35	1.23	60.46	1.23
21.43	1.45	40.67	1.45	62.38	1.42
21.51	1.17	41.06	1.04	59.99	1.48

Erste Untersuchungen zur Dampfinjektion zeigten, dass die Abweichungen bei wiederholter Injektion mehr als 10 % betragen (Abbildung 2-15 und Tabelle 2-4).

Ursache hierfür war kondensierter Dampf in der Zuleitung zur Injektionsdüse. Um ein solches Mitreißen von Kondenswasser zu verhindern, wird vor der Injektionsdüse ein T-Stück mit zwei Ventilanschlüssen eingesetzt (Abbildung 2-12). Dieses Ventil ermöglicht in der einen Stellung die Injektion von Sattdampf in die Vorlage; in der anderen wird der Dampf in den Wasservorratsbehälter zurückgeführt. Dieses Bauteil gestattet ein „Ausdampfen“ der Zuleitung zur Injektionsdüse bevor eine Dampfinjektion in das Produkt erfolgt. Nach dem „Ausdampfen“ wird das Ableitungsventil zum Vorratsbehälter geschlossen und gleichzeitig das Zuleitungsventil zur Düse geöffnet, sodass an der Düse Sattdampf zur Injektion ansteht. Eine Wiederholung der oben angeführten Messreihen führt zu Ergebnissen die in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen wiedergegeben sind.

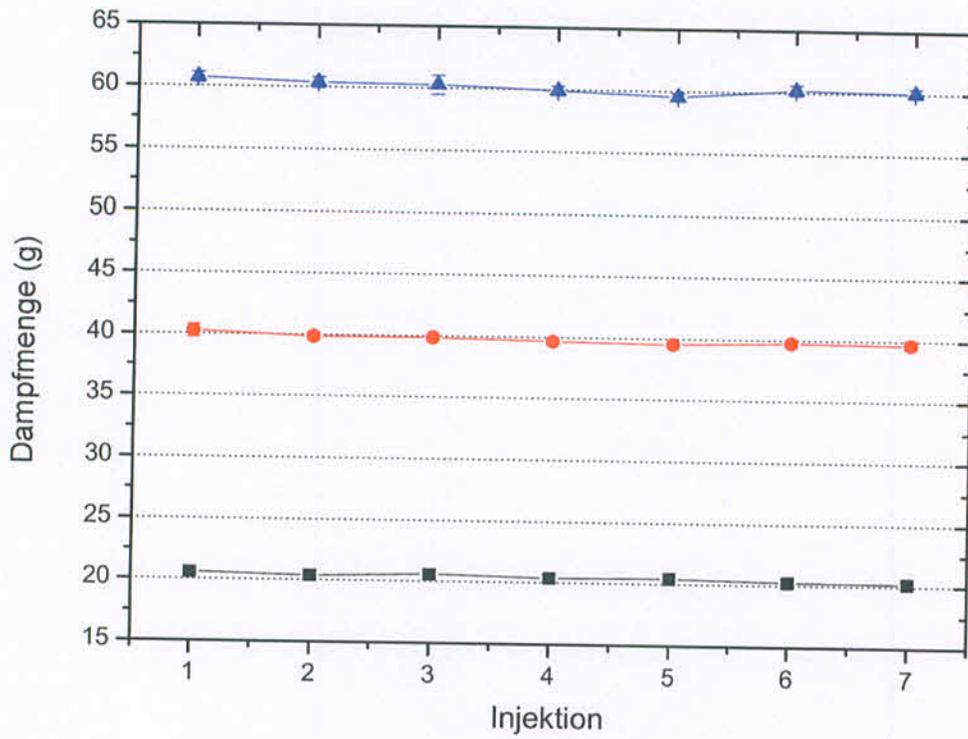


Abbildung 2-16: Dampfmengen pro Injektion bei einer Druckvorgabe von 1.00 bar nach 1 min (■), 2 min (●) und 3 min (▲)

Tabelle 2-5: Werte aus den Untersuchungsreihen (n=3) zur Dampf-injektion; Druckvorgabe 1.00 bar; Injektionszeit 1, 2 und 3 min.

1 min		2 min		3 min	
\bar{x} (g)	s (g)	\bar{x} (g)	s (g)	\bar{x} (g)	s (g)
20.55	0.41	40.24	0.53	60.71	0.42
20.39	0.41	39.85	0.29	60.36	0.44
20.57	0.44	39.85	0.15	60.26	0.78
20.38	0.28	39.64	0.20	59.91	0.37
20.45	0.21	39.52	0.28	59.53	0.32
20.24	0.37	39.75	0.32	60.19	0.43
20.21	0.30	39.66	0.36	60.04	0.38
20.40	0.34	39.79	0.30	60.14	0.45

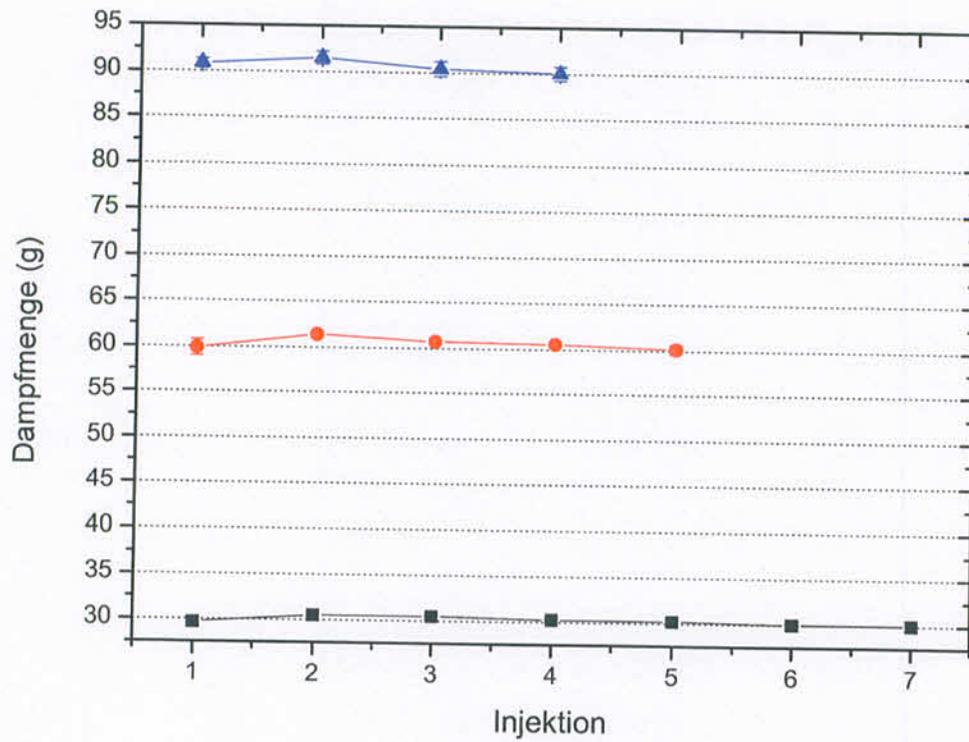


Abbildung 2-17: Dampfmengen pro Injektion bei einer Druckvorgabe von 2.00 bar nach 1 min (■), 2 min (●) und 3 min (▲)

Tabelle 2-6: Werte aus den Untersuchungsreihen (n=3) zur Dampfinjektion; Druckvorgabe 2.00 bar; Injektionszeit 1, 2 und 3 min

1 min		2 min		3 min	
\bar{x} (g)	s (g)	\bar{x} (g)	s (g)	\bar{x} (g)	s (g)
29.68	0.47	59.87	0.86	90.84	0.54
30.49	0.62	61.41	0.37	91.52	0.71
30.50	0.19	60.74	0.25	90.43	0.82
30.27	0.14	60.57	0.28	90.01	0.77
30.21	0.20	60.13	0.49		
30.03	0.25				
30.02	0.58				
30.17	0.35	60.54	0.45	90.70	0.71

Tabelle 2-7 stellt eine Gesamtübersicht der Messreihen zur Dampf-injektion dar. Die Reihen werden jeweils an drei unterschiedlichen Tagen aufgenommen ($n=3$) und innerhalb einer Versuchsreihe typischerweise 7-fach wiederholt. Lediglich bei hohen Drücken bzw. langer Injektionsdauer kann eine komplette Kondensation des Sattampfes in der Vorlage nicht mehr gewährleistet werden, sodass hierbei die Serie der möglichen Injektionen auf eine geringere Anzahl an Wiederholungen begrenzt werden muss.

Tabelle 2-7: Gesamtübersicht über die injizierten Dampfmengen mit Standardabweichung in Relation zum eingestellten Dampfdruck und der Injektionszeit.

1.00 bar		
<i>1 min</i>	<i>2 min</i>	<i>3 min</i>
20.4 g ± 1.7 g	39.8 g ± 0.8 g	60.1 g ± 0.7 g
1.25 bar		
<i>1 min</i>	<i>2 min</i>	<i>3 min</i>
23.0 g ± 1.5 g	46.1 g ± 1.9 g	68.8 g ± 1.4 g
1.50 bar		
<i>1 min</i>	<i>2 min</i>	<i>3 min</i>
25.2 g ± 1.2 g	50.1 g ± 1.2 g	75.7 g ± 1.3 g
1.75 bar		
<i>1 min</i>	<i>2 min</i>	<i>3 min</i>
28.5 g ± 3.3 g	55.5 g ± 1.2 g	83.8 g ± 1.3 g
2.00 bar		
<i>1 min</i>	<i>2 min</i>	<i>3 min</i>
30.2 g ± 1.2 g	60.5 g ± 0.7 g	90.7 g ± 0.8 g
2.25 bar		
<i>1 min</i>	<i>2 min</i>	<i>3 min</i>
33.4 g ± 4.4 g	66.3 g ± 6.2 g	97.0 g ± 3.6 g

Bei einem Vordruck im Bereich von 1.25 bis 2.00 bar und Injektionsintervallen von 1, 2 und 3 min ergibt sich eine gute Reproduzierbarkeit der injizierten Dampfmenge mit einer relativen Standardabweichung von maximal 6.3 %. Mit steigender Injektionsdauer nimmt die Genauigkeit zu und liegt bei einem Injektionsintervall von 3 Minuten stets unter 2 %. In den Grenzbereichen um 1.00 bar und oberhalb 2.00 bar kommt es während des Injizierens zu erheblichen Druckschwankungen, sodass die Dampfmenge nicht mehr reproduzierbar in die Vorlage eingebracht werden kann. Bei jeweils einer Minute Injektionszeit mit einer Druckvorgabe von 1.00 bar beträgt die relative Standardabweichung bis zu 8 %, bei 2.25 bar bis zu 13 %. Zudem kommt bei diesem hohen Vordruck hinzu, dass mit zunehmender Anzahl an Versuchen die Temperatur der Vorlage stark ansteigt. Die vollständige Kondensation des übergeleiteten Sattdampfes in der Vorlage ist dann nicht mehr gewährleistet. Dieses gilt ebenso für Injektionszeiten oberhalb 3 min, bei denen sich in Abhängigkeit vom Vordruck Abweichungen von über 15 % ergeben. Allerdings stellen Injektionsintervalle von 3 min auch während der Produktion die Obergrenze dar, da die hierdurch verursachte Überhitzung des Produktes im Bereich der Injektionsdüse nicht toleriert werden kann. Normiert man die eingeleitete Dampfmenge bei unterschiedlichen Vordrücken auf die innerhalb einer Minute eingeleitete Dampfmenge, so ergeben sich die in Tabelle 2-8 aufgeführten Relationen.

Tabelle 2-8: Veränderung der Dampf-mengen in Bezug auf eine Injektionszeit von jeweils einer Minute.

Druckvorgabe Dampferzeuger	Eingeleitete Dampfmenge bezogen auf 1 min Injektionszeit		
	nach 1 min	nach 2 min	nach 3 min
1.00 bar	20.4 g	19.9 g	20.0 g
1.25 bar	23.0 g	23.1 g	22.9 g
1.50 bar	25.2 g	25.1 g	25.2 g
1.75 bar	28.5 g	27.8 g	27.9 g
2.00 bar	30.2 g	30.3 g	30.2 g
2.25 bar	33.4 g	33.2 g	32.3 g

Die hierbei, in Abhängigkeit von der Injektionszeit, erkennbaren Abweichungen blieben im Bereich von 2-3 % und fallen somit sehr gering aus.

Die Ergebnisse der Dampf-injektion belegen, dass sich bei Vorgabe der Parameter Druck, Temperatur und Zeit tolerierbare Schwankungen von unter 5 % bei der Wasserzugabe mittels Dampf-injektion realisieren lassen.

Die Untersuchungsreihen der Qualifizierung der Dampf-injektion ergeben eine sehr gute Reproduzierbarkeit, sodass eine zuverlässige Aussage über die zugesetzte Dampfmenge bei Einhaltung der Parameter

- Vordruck des Dampferzeugers
- Zeitintervall der Injektion

möglich ist.

Zur Sicherstellung einer ausreichenden Genauigkeit sollte bei der Produktion ein Vordruck im Bereich 1.25 bis 2.00 bar und eine Injektionszeit von 2 oder 3 min gewählt werden. Höhere Vordrücke bzw. längere Injektionsintervalle sind auch aufgrund der daraus resultierenden Überhitzung des Produktes inakzeptabel.

2.3 Festlegung der Herstellparameter

Um die Herstellparameter festzulegen werden systematische Untersuchungen durchgeführt, die den Einfluss von

- Dispergierleistung des Rührflügels,
- Fördermenge der Pumpe,
- Dampfmenge pro Zeit,
- Injektionsanzahl,
- Temperierung und
- Homogenisierung

beurteilen.

Die meisten Untersuchungen basieren dabei auf der Modellrezeptur mit Extrakt (WWAS+Extrakt), da diese innerhalb der untersuchten Modellformulierungen als besonders kritisch anzusehen ist. Sollte mit dieser Rezeptur bei der Herstellung kein homogenes

Endprodukt entstehen, so erübrigen sich entsprechend der Fragestellung des Forschungsvorhabens alle weiteren Untersuchungen.

2.3.1 Dispergierleistung des Rührflügels

Die Dispergierleistung des Rührflügels im Mischbehälter wird mit Hilfe der Modellsysteme WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt (siehe 7.1.11.1) untersucht. Die lipophilen Bestandteile der Probe werden dazu aufgeschmolzen und in den Mischbehälter überführt. Die Wasserzugabe erfolgt entweder mittels Direktampfinjektion wie im Standard-Chargenprotokoll beschrieben oder durch konventionelle Zugabe. Nach Kühlung des Systems auf ca. 50 °C wird im Fall der Modellsysteme WWAS+Ethanol bzw. WWAS+Extrakt der Alkoholanteil bzw. alkoholische Extrakt eingebracht und das System ausschließlich mittels des Rührflügels in den u.a. Stufen gemischt. Die Überprüfung erfolgt bei Drehzahlen von

- 1000 min⁻¹,
- 2000 min⁻¹ und
- 3000 min⁻¹.

Die Proben werden auch während der Kühlphase stetig gerührt und nach Prozessende visuell und mit Hilfe des Polarisationsmikroskops geprüft und bewertet (Kudlek 1996). Dabei zeigt sich, dass alle hergestellten Systeme im gesamten Drehzahlbereich bereits makroskopisch inhomogen sind.

Der Rührflügel im Mischbehälter besitzt im Vergleich zum Homogenisierwerkzeug eine nur geringe Schereinwirkung auf das System.

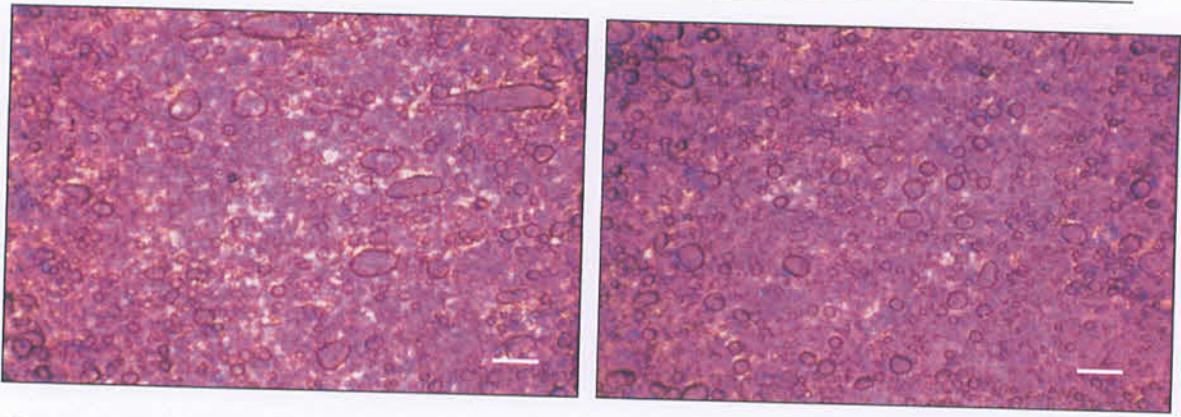


Abbildung 2-18: WWAS+Extrakt nach konventionellem Wassereintrag 3 min bei 2000 min^{-1} und $+25 \text{ °C}$
Balken = 20 μm

Abbildung 2-19: WWAS+Extrakt nach konventionellem Wassereintrag 10 min bei 2000 min^{-1} und $+25 \text{ °C}$
Balken = 20 μm

Abbildung 2-18 zeigt exemplarisch für die Modellsysteme die gut sichtbaren Tropfen nach einer Mischzeit mittels Rührflügel im Mischbehälter von drei Minuten bei 2000 min^{-1} . Die Tropfen liegen in einem Größenbereich von ca. 4 μm bis über 20 μm und zeigen starke Tendenz zur Koaleszenz. Nach einer Schereinwirkung von 10 min bei gleicher Schergeschwindigkeit liegt die Tropfengröße immer noch über 10 μm (Abbildung 2-19). Auch eine weitere Erhöhung der Dispergierzeit bewirkt keine wesentliche Verkleinerung der dispergierten Tropfen.

Auch für die Modellsysteme WWAS und WWAS+Ethanol liegen bei gleicher Behandlung für alle untersuchten Drehzahlstufen ($1000, 2000$ und 3000 min^{-1}) die kleinsten erkennbaren Teilchen von $10\text{-}30 \text{ μm}$. Stets begleitet von einer deutlichen Neigung zur Koaleszenz.

Offensichtlich reicht der Energieeintrag des Rührflügels für eine Zerteilung in eine grobverteilte Dispersion aus, kann jedoch die Dispergierleistung eines Homogenisators nicht ersetzen. Der Rührflügel im Mischbehälter dient damit primär zur Durchmischung des Gutes im Mischbehälter und sorgt für einen effektiven Wärmeübergang zum Doppelmantel. Dies ist bereits bei einer Drehzahl von 1000 min^{-1} gegeben, sodass dieser Wert für den Herstellprozess festgelegt wird.

2.3.2 Dispergierleistung des Homogenisators

Der Homogenisator dient der Dispergierung der hydrophilen Phase im kohärenten lipophilen Medium und ist daher direkt nach der Düsenkammer in die Umpumpleitung integriert (2.1.2).

Die Drehzahl kann im Bereich von 10000 bis 30000 min^{-1} eingestellt werden. Um den Einfluss der Homogenisator Drehzahl auf die Produkteigenschaften zu untersuchen, wird das Modellsystem WWAS+Extrakt entsprechend dem Standard-Chargenprotokoll hergestellt und dabei der Homogenisator in je drei Testreihen mit

- 11000 min^{-1} ,
- 15000 min^{-1} bzw.
- 18000 min^{-1}

zugeschaltet. Nach Kühlung des Produktes wird es optisch und mit Hilfe des Polarisationsmikroskopes untersucht. Hierbei lässt sich feststellen, dass alle Proben der Chargen, die mit 11000 min^{-1} bzw. 15000 min^{-1} homogenisiert wurden, bereits beim Austrag inhomogen sind und Phasentrennung zeigen. Ausschließlich bei 18000 min^{-1} hergestellte Chargen zeigen makroskopisch und unter dem Polarisationsmikroskop ein homogenes Erscheinungsbild.

Da ausschließlich bei der Homogenisierung mit 18000 min^{-1} ein für weitere Untersuchungen ausreichend homogenes Produkt erhalten wurde, wird im Rahmen der weiteren Untersuchungen auf eine Variation dieses Parameters verzichtet.

2.3.3 Dispergierzeit

Bei unterschiedlichen Dispergierzeiten zeigen sich anhand des Modellsystems WWAS+Extrakt im polarisationsmikroskopischen Bild keine signifikanten Größenunterschiede, wenn die Dispergierzeit sequenziell von 15 min auf bis zu 80 min erhöht wird. Bei einer Drehzahl von 18000 min^{-1} zeigt die Emulgierung nach 40 min keinen wesentlichen Einfluss auf die Verkleinerung der Tröpfchen der inneren Phase. Damit wird die optimale Dispergierdauer vom Prozessbeginn über die Wasserzugabe bis zur Kühlung auf 35 °C im Rahmen von 50 min \pm 5 min festgelegt und während der einzelnen Chargenherstellungen stets eingehalten.

2.3.4 Dampf injektion und Produkttemperatur

Bezüglich der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Dampf injektion wurde bereits im Rahmen der Qualifizierung gezeigt, dass dies über die Kontrolle der Parameter Dampf vordruck, Temperatur und Injektionszeit mit der erforderlichen Genauigkeit möglich ist.

Außerdem spielt in diesem Zusammenhang die Produkttemperatur eine ebenso wesentliche Rolle, da durch lokale Überhitzung oder zu starkes Kühlen unerwünschte Veränderungen der eingesetzten Zubereitungen einhergehen können.

2.3.4.1 Dampfinjektion

Bei den untersuchten Modellrezepturen müssen 275 g Wasser in einen Gesamtansatz von 1000 g als Dampf eingebracht werden. Bei einem Vordruck von 2.00 bar ergibt sich hieraus eine Gesamtinjektionszeit von 3 min. Allerdings erwärmt sich unter diesen Bedingungen das Gut bereits bei Injektionsintervallen von 1 min auf mehr als 100 °C, d.h. es wird in kürzester Zeit ein für das Gut inakzeptabler Temperaturbereich erreicht. Wählt man einen Vordruck von 1.00 bar, so verlängert sich die Injektionszeit auf 14 min. Auch hierbei ist, um eine Überhitzung des Produktes zu vermeiden, eine Zwischenkühlung notwendig, sodass sich die gesamte Injektionsphase auf ca. 60 min verlängert. Dieser Zeitraum erscheint aus praktischen Überlegungen heraus als zu lange. Für die Herstellung muss demnach ein Kompromiss zwischen einer akzeptablen Dauer der Injektionsphase und dem Schutz des Produktes vor Überhitzung gefunden werden. Hieraus ergibt sich, dass der Vordruck im Bereich von 1.25–1.75 bar festgelegt werden muss und die Injektionsintervalle 1-3 min betragen dürfen.

2.3.4.2 Produkttemperatur

Um den Temperaturverlauf während des Herstellprozesses genau dokumentieren und eine Überhitzung des Gutes sicher vermeiden zu können, ist die Prozessanlage an drei Stellen mit Messfühlern versehen. Die Positionierung dieser Temperaturfühler ist in Abbildung 2-20 schematisch wiedergegeben.

Eine notwendige Erwärmung bzw. Abkühlung des Gutes erfolgt über den Doppelmantel des Mischbehälters (B). Die zugehörige Temperaturkontrolle geschieht mit dem Pt100-Fühler im Mischbehälter (T3).

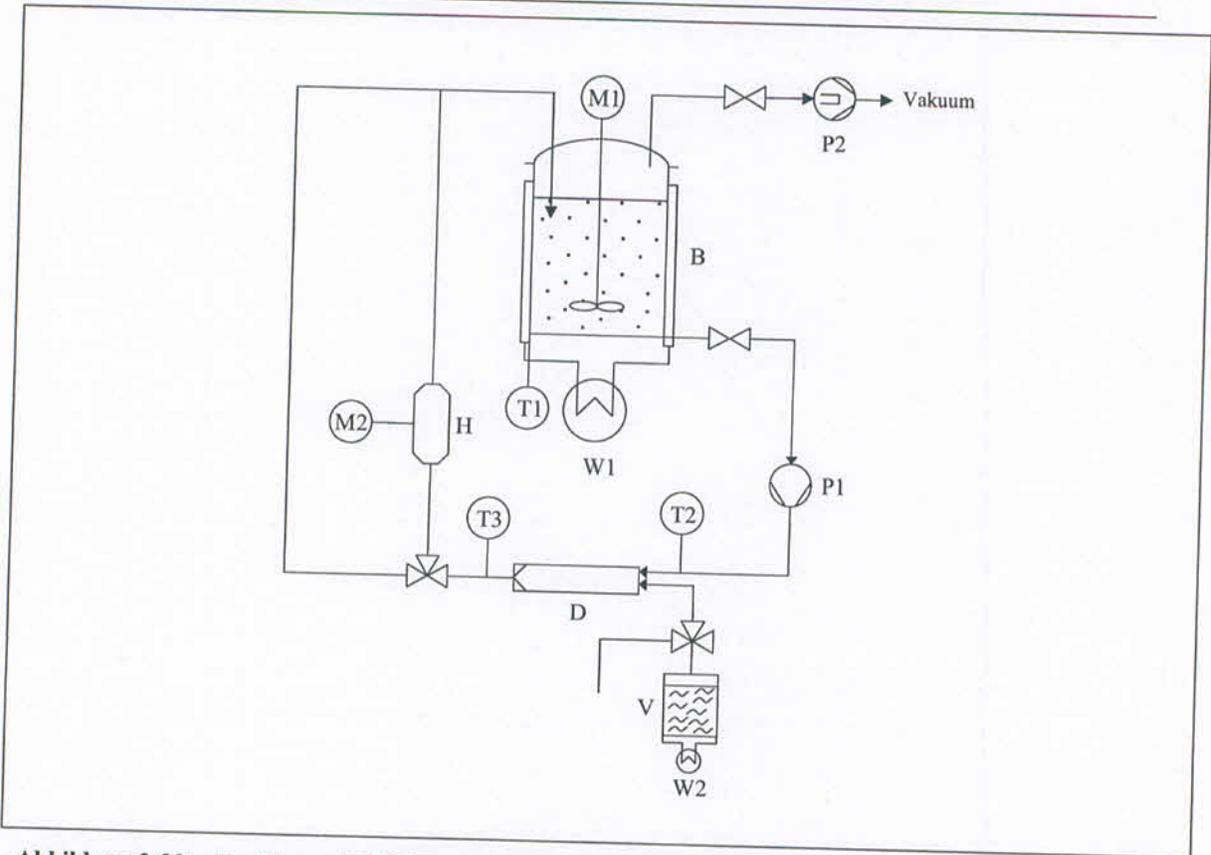


Abbildung 2-20: Verfahrensfließbild mit Temperaturabnahmepunkten (Erl. s. 2.3.4.2)

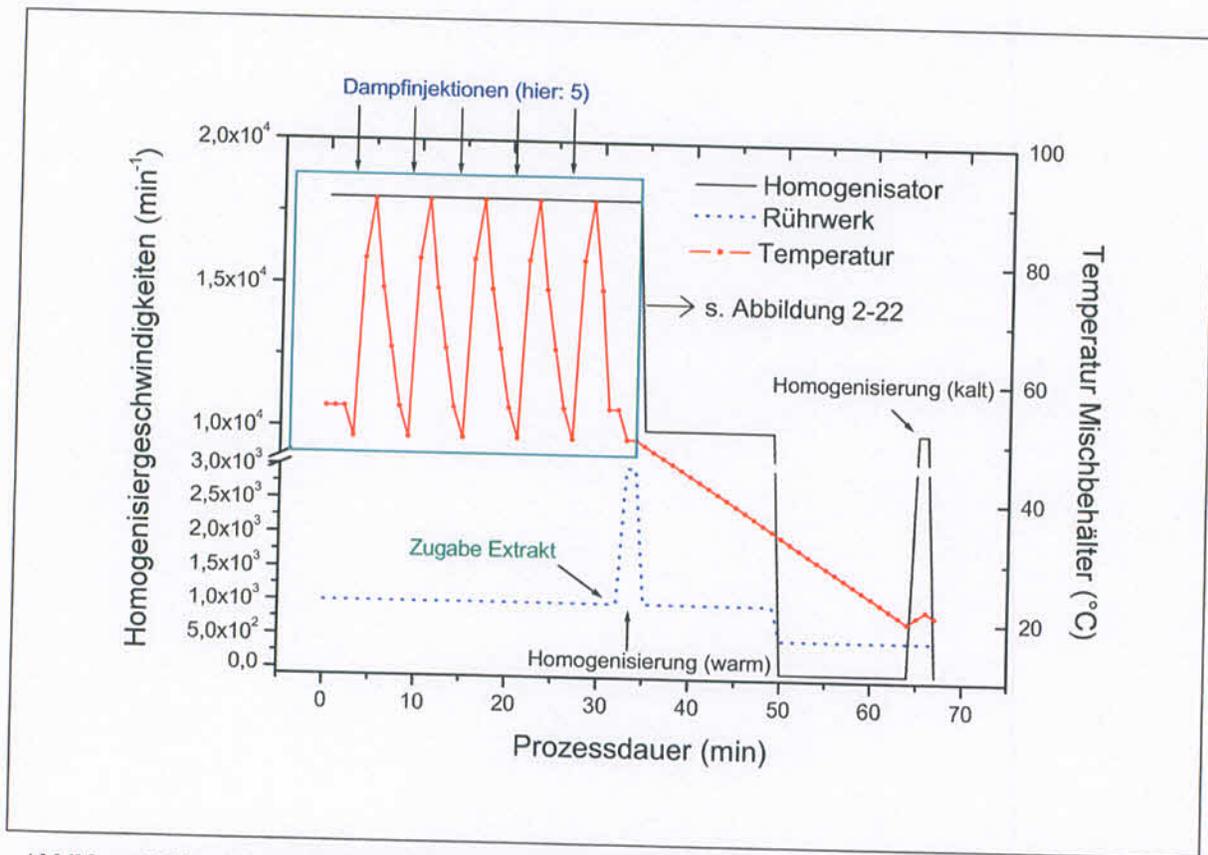


Abbildung 2-21: Schematische Darstellung des Prozessablaufes bei der Herstellung der Modellrezeptur mit Direktampfinjektion auf der Prozessanlage

Abbildung 2-21 gibt schematisch den zeitlichen Ablauf eines Herstellprozesses wieder. Der genaue Temperaturverlauf an den drei Messstellen für die Dampfzugesphase ist in Abbildung 2-22 im Detail wiedergegeben. Vor der ersten Dampfzugabe ist das System ausgeglichen temperiert, sodass Temperaturunterschiede im Bereich von $< 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ auftreten. Deutlich ist der durch die Dampfzugesinjektion induzierte Temperaturanstieg zu erkennen. Aufgrund der vergleichsweise hohen Umpumprate (vgl. Kap. 2.3.5) findet jedoch ein rascher Temperatenausgleich im gesamten System statt. Die maximale Temperaturdifferenz zwischen Mischbehälter (T1) und Düsenkammer (T3) beträgt daher ca. $7\text{ }^{\circ}\text{C}$, wobei im Mischbehälter stets die niedrigste Temperatur gemessen wird. Wenn die Temperatur nach Beendigung der Injektion wieder einen Wert von $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht hat, wird mit der nächstfolgenden Injektion begonnen. In der nach der Injektionsphase folgenden Abkühlphase gleichen sich die Temperaturen in der gesamten Prozessanlage an. An den drei Messstellen treten nur noch geringfügige Temperaturunterschiede von $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf. Die Kontrolle und Steuerung der Produkttemperatur in der Kühlphase bis hin zum Gutaustrag erfolgt über die im Mischbehälter gemessene Temperatur.

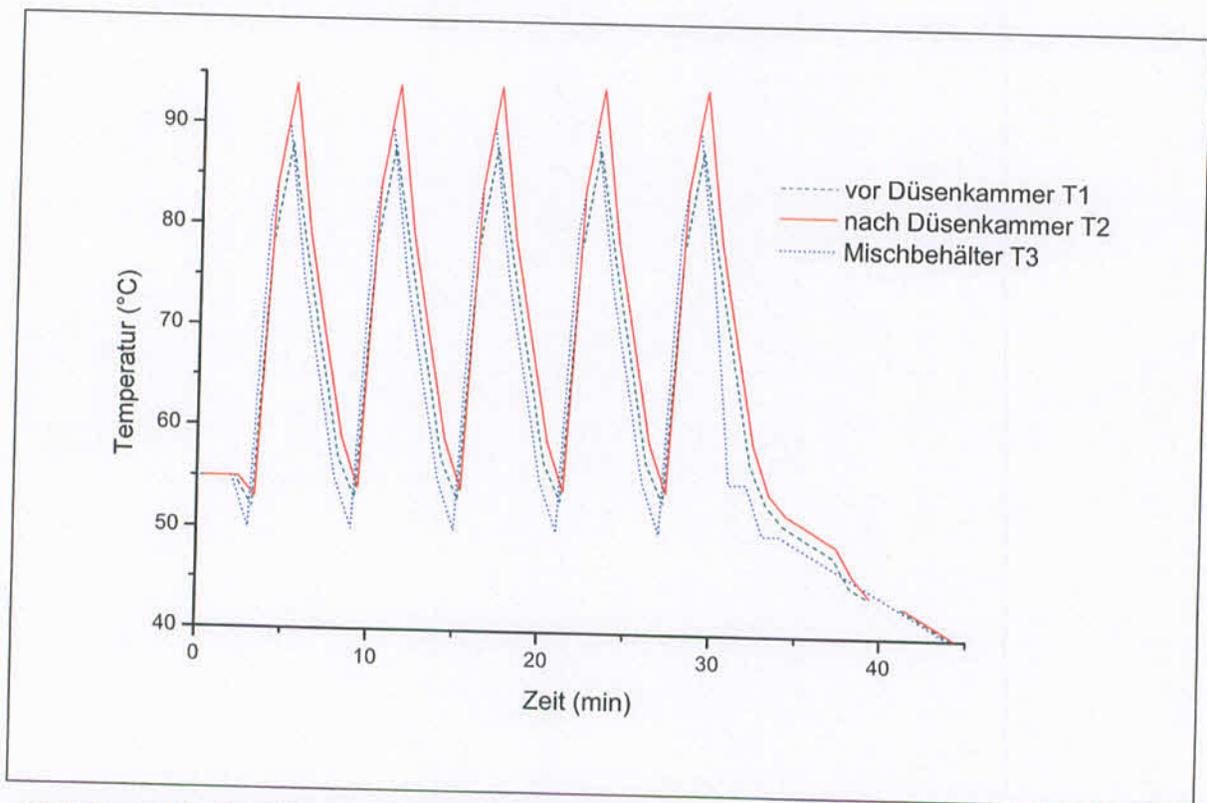


Abbildung 2-22: Detaillierter Ausschnitt der Temperaturprofile in den Bereichen Mischer, vor und nach der Düsenkammer

2.3.5 Förderleistung

Die Förderleistung der Pumpe hat Einfluss auf die homogene Verteilung des injizierten Dampfes und die Temperaturerhöhung, die mit der Kondensation des Dampfes einhergeht.

In Untersuchungsreihen mit geringeren Förderleistungen konnte festgestellt werden, dass der Energieeintrag pro Volumeneinheit bei einer Förderleistung von 250, 500 und 750 ml/min zu einer Erhitzung des Systems über 90 °C führt.

Tabelle 2-9: Temperaturmaxima bei verschiedenen Fördermengen des Modellsystems WWAS nach Dampfinjektion (1.75 bar, 2 min), Temperaturabnahme nach Düsenkammer; n=4

Förderleistung (ml/min)	Maximaltemperatur (°C)
250	> 100 (Abbruch nach 1 min 15 s)
500	97 ± 7
750	92 ± 10
1000	85 ± 6

Daher scheint eine Förderleistung von 1000 ml/min angezeigt. Die Beurteilung dieser Förderleistung hinsichtlich der homogenen Verteilung des Dampfes soll nachfolgend beispielhaft auf der Basis der Parameter aus dem später aufgeführten Standardverfahren (2.4) erfolgen: Ausgehend von einem Ansatz mit 1000 g Endprodukt werden vor Dampfinjektion des Rezepturwassers 625 g lipophile Grundlage mit Emulgatormischung erwärmt und vorgelegt. Bei einer Injektionszeit von 2 min mit einem Vordruck von 1.75 bar werden somit pro Injektionsintervall ca. 55 g Wasser als Dampf injiziert (Tabelle 2-7). Daher nimmt die Gesamtmenge in der Umpumpleitung während der Injektion durch das inkorporierte Wasser auf eine Endmenge nach der ersten Injektion von 680 g zu. In diesen zwei Minuten Injektionszeit strömen an der Injektionsdüse ca. 2000 ml Gut vorbei (Tabelle 2-3). Dies bedeutet, dass während der ersten Injektion das Gesamtgut ca. dreimal die Injektionsstelle passiert. Im Fortlauf des Prozesses mit weiteren Injektionen – in der Standardherstellung fünf Injektionsintervalle – nimmt die Gesamtgutmenge vor Ablauf der 5. Injektion auf ca. 845 g zu; d.h. in diesem Fall wird das Gut während der Injektionsphase von 2 min immerhin noch fast 2.5-mal an der Injektionsstelle vorbeigepumpt. Im Rahmen von Voruntersuchungen erweist sich dies zur Aufnahme der Wassermenge als hinreichende Förderleistung.

Die Soll-Förderleistung der Pumpe wird daher während des Standardherstellungsprozesses immer konstant auf 1000 ml/min gesetzt, da mit dieser Vorgabe eine rasche Produktführung und geringe Erwärmung während der Dampf-injektionsphase gewährleistet ist.

2.3.6 Temperierung

Die Temperierung des Systems ist insbesondere in der Phase der Emulgierung und der Kühlung von entscheidender Bedeutung (Ludwig 1974). Zur Beurteilung des Einflusses der Kühlrate auf die Tröpfchengröße der dispergierten hydrophilen Phase während der Herstellung werden zu geeigneten Zeitpunkten bei 40 °C, 30 °C, 25 °C und 20 °C (Abbildung 2-23) Proben aus der Umpumpleitung entnommen und sogleich mikroskopisch betrachtet (Abbildung 2-24 bis Abbildung 2-27).

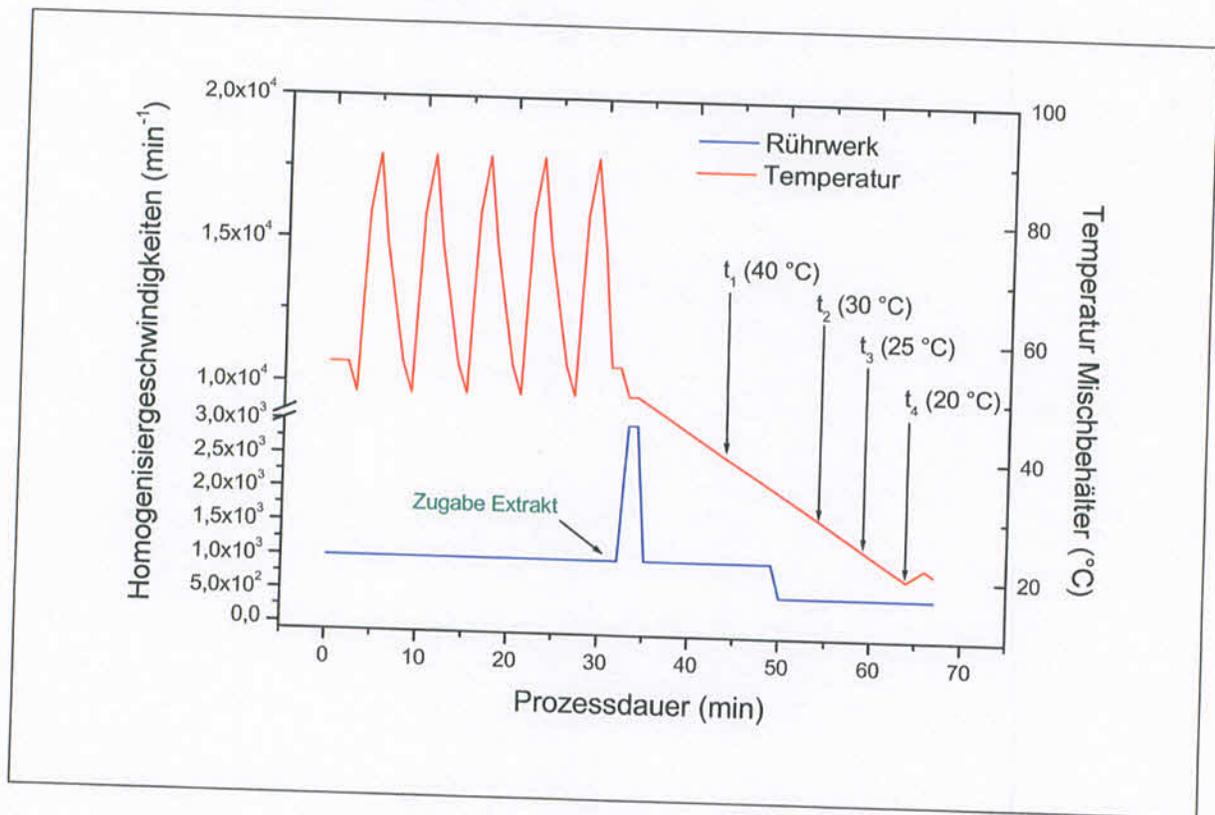


Abbildung 2-23: Entnahme der Proben zur Beurteilung des Temperatureinflusses auf die Tröpfchengröße zu den Zeitpunkten t_1 bis t_4

In dieser Kühlphase, nach Abschluss der Direktampfinjektion und nachdem ggf. der Pflanzenextrakt zugegeben wurde, wird das Produkt sequenziell von ca. 55 °C auf die Endtemperatur von 20 °C ± 2 °C gekühlt.

Innerhalb der Phase der Kühlung des Produktes auf 20 °C wird der Homogenisator abgeschaltet und nach Erreichen der Endtemperatur von 20-22 °C für 1 min 30 s auf Stufe 1 (11000 min⁻¹) nochmals zugeschaltet. Somit wird zum Mischen des Systems nur noch der Rührflügel im Mischbehälter bei 1000 min⁻¹ eingesetzt. Die Zeiten, in denen die genannten Temperaturen erreicht werden, sind in Tabelle 2-10 aufgelistet.

Tabelle 2-10: Zeitdauer bis zum Erreichen der Kühlintervalle

Temperaturintervall	Zeit
40 °C → 30 °C	13 min
30 °C → 25 °C	9 min
25 °C → 20 °C	8 min

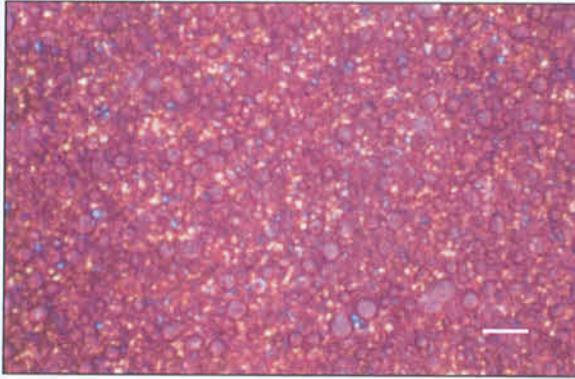


Abbildung 2-24: WWAS+Extrakt
nach Kühlung auf 40 °C
Balken = 20 µm

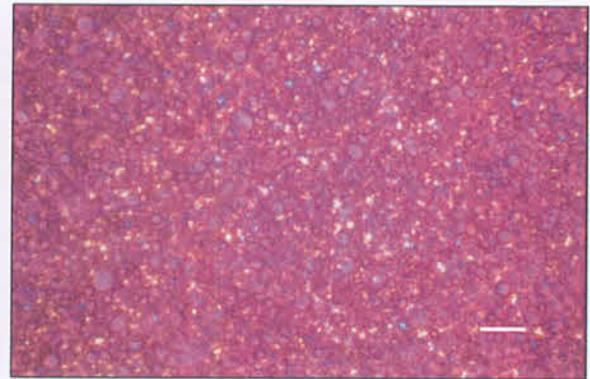


Abbildung 2-25: WWAS+Extrakt
nach Kühlung auf 30 °C
Balken = 20 µm

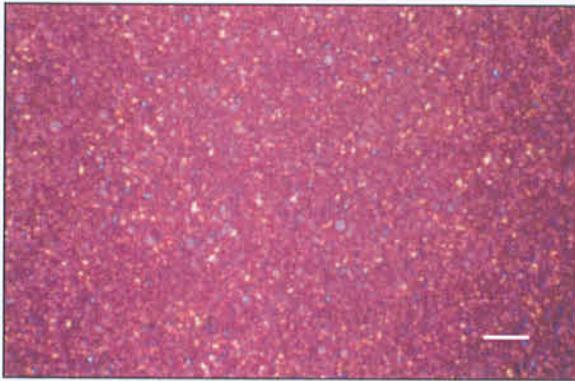


Abbildung 2-26: WWAS+Extrakt
nach Kühlung auf 25 °C
Balken = 20 µm

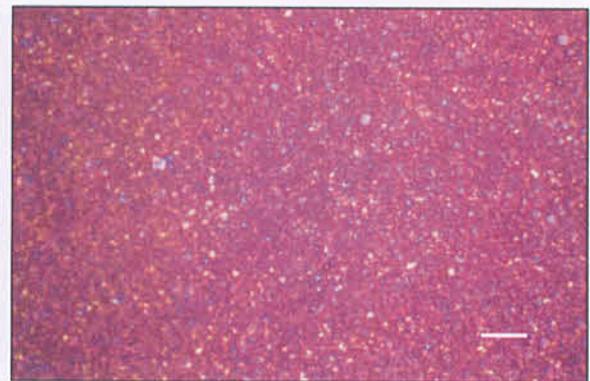


Abbildung 2-27: WWAS+Extrakt
nach Kühlung auf 20 °C
Balken = 20 µm

Während der Kühlphase wird das System homogener und die erkennbaren Tröpfchen kleiner. Mit der Zeit wird ein Cremegerüst aufgebaut, das nur noch wenig sichtbare, homogen verteilte Tropfen zeigt.

Die Kühlung darf nicht abrupt sondern muss stufenweise erfolgen, um ein zu rasches Erstarren von Fettbestandteilen aus der Wollwachsalkoholsalbe oder den Wollwachsalkoholen an der Mischbehälterwand zu vermeiden. Ein schnelles Auskristallisieren von lipophilen Bestandteilen hätte ein inhomogenes Produkt zur Folge (Boller 1985). Für ein Entfernen erstarrender Cremebestandteile von der Mischbehälterwand und Verteilung derselben in das Gut wird mit dem kontinuierlich laufenden Abstreifer gesorgt. Ebenso wird damit ein guter Wärmeübergang gewährleistet und durch den Rührflügel im Mischbehälter der notwendige Temperatureausgleich innerhalb des Produktes erzielt.

2.4 Herstellprozess

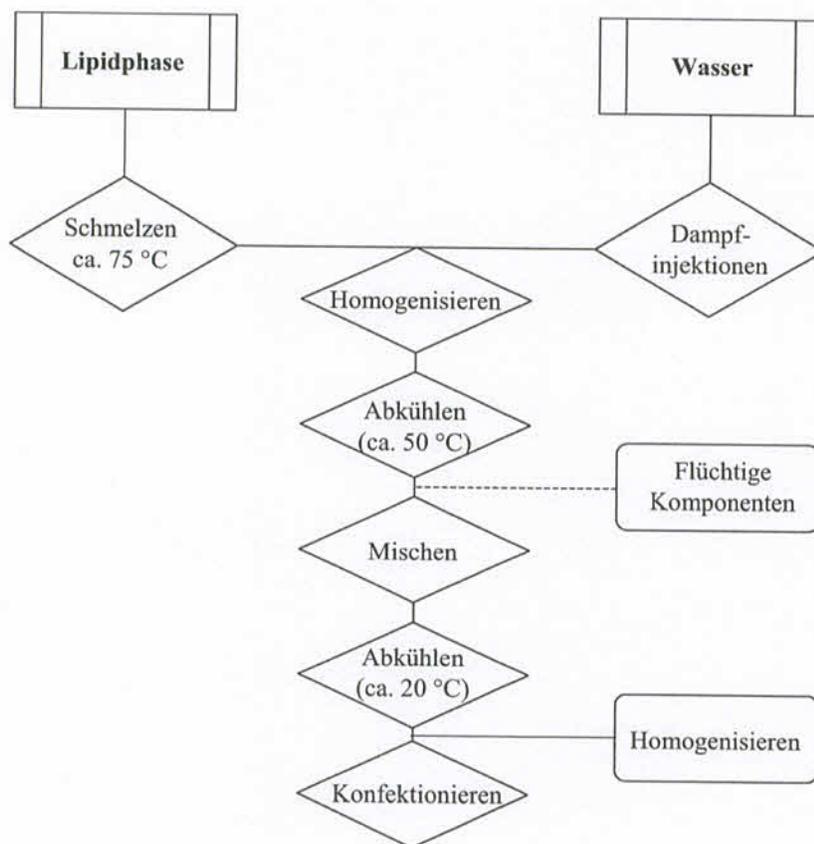


Abbildung 2-28: Fließschema zur Herstellung mit der Prozessanlage in Verbindung mit Direktampfinjektion

Um für die Stabilitätsuntersuchungen vergleichbare und aussagekräftige Untersuchungsmuster zu haben, werden in einer Herstellungsvorschrift die wesentlichen Fertigungsstufen festgelegt (Koglin 1984, Allen 1999, Kirchmann 2000). Die Festlegung der Parameter des

Herstellungsverfahren basiert auf den vorhergehend beschriebenen Erkenntnissen. Dabei werden insbesondere die Erfordernisse des Modellsystems WWAS+Extrakt (Tabelle 2-11) berücksichtigt, da dieses besonders kritisch in der Herstellung ist.

Hieraus ergibt sich, dass der Spielraum für die Variationsmöglichkeiten der Parameter eng umgrenzt ist und bei geringfügiger Abweichung von diesen Vorgaben bereits direkt nach der Herstellung inhomogene Zubereitungen erhalten werden.

Tabelle 2-11: Zusammensetzung des Modellsystem WWAS+Extrakt

Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002	35.0 Teile
Wollwachs Ph. Eur. 2002	15.0 Teile
Dickflüssiges Paraffin Ph. Eur. 2002	12.5 Teile
Gereinigtes Wasser Ph. Eur. 2002	27.5 Teile
Calendula-Urtinktur n. Vorschrift 3a, HAB 2002	10.0 Teile

Zur Durchführung, Parameterkontrolle und Dokumentation des Prozesses wird ein Standard-Chargenprotokoll aufgestellt (Beispiel in Abbildung 2-29), in dem die notwendigen Vorgaben aufgelistet sind. In dieses Protokoll können dann die prozesszeitabhängigen Parameter und mögliche Abweichungen während der Herstellung eingetragen werden.

Chargenprotokoll

Produkt:	Modellrezeptur WWAS + Extrakt
Herstellung:	MP-L, DDI
Chargenbezeichnung:	25/07.MX
Datum:	25/07/02
Werkzeugart:	EW A3

Position	Roboterfö	m in [%]	g/E	An-Nr
1	Pharmen-Patrol	10,0	200,4	500021870
2	Wollwachsalkohol-IV (DAB 2002)	35,0	451,4	W805046
3	Wollwachs-E-AB 2002	15,0	253,7	170 094 000
4	Paraffin, dickflüssig E-AB 2002	12,5	225,4	0 41 002
5	Gezähligtes Wasser, E-AB 2002	10,0 (27,4)	200,0	-----
Summe:		100,00		

Lipidphase

- Pos. 2, 3 und 4 vorinjizieren und in Mischbehälter überführen
- Rührwerk auf 1000 min⁻¹, Abstreifer ein, 2 min durchmischen im Zyklus
- Homogenisator (Ultra-Turrax) Stufe 3 (18.000 min⁻¹)
- Misch-Pumpe auf 1000 ml/min während des gesamten Herstellprozesses

	Soll	Ist
Überführung der Fettphase	abgeschleift	✓
Abstreifer	ein	✓
Vakuumpumpe	ein	✓
Temperaturintervall	bis max. 80 °C	15,0 - 5,0 °C
Zeit	1,00	2 min
Misch-Pumpe	1000 ml/min	✓
Rührwerk	1000 min ⁻¹	✓
Homogenisator	Stufe 3	✓

Wasserdampfinjektion

- Vordruck: 1,5 bar Injektionszeit: 3 min → 5 Injektionen = 275,0 g

	Soll	Ist
Vordruck	1,00 bar	✓
Injektionszeit	3 min	= Direktampfinjektion
Rührwerk	1000 min ⁻¹	✓
Abstreifer	ein	✓

Seite 1 von 2

Direktampfinjektion (DDI)

Injekt	vor Injektion			Wärmerest (mm.s)	nach Injektion		
	Mischbehälter (°C)	T (°C)			Mischbehälter (°C)	T (°C)	
	vor DK	nach DK			vor DK	nach DK	
1	44,8	43,7	43,4	2,50	62,9	69,5	69,7
2	50,0	54,9	54,7	4,10	69,1	72,9	60,5
3	49,4	50,6	50,7	2,45	59,5	70,9	68,8
4	50,0	62,4	62,7	2,50	64,0	71,4	68,4
5	49,2	59,5	59,7	7	60,3	69,4	69,1

- nach jeder Injektion Temperatur auf ca. 50 °C (Temperatur Mischbehälter) absenken
- nach letzter Injektion Temperatur des Ansatzes auf 55-60 °C absenken
→ 1- 1 min 10⁰ Behälter 46,4 °C
- Zugabe der Pos. 1 (Urnatur) über Trichterstation, Mischbehälter 54,8 °C
- Homogenisierung für 2 min mit Homogenisator auf Stufe 3, Rührwerk: 1000 min⁻¹

Abkühlungsphase

- Gefäß abkühlen auf 20-25 °C bei 500 min⁻¹ (Vorgabe Kryostat: 14 °C)
- Homogenisator Stufe 1 bis Mischer-Temp. bei < 30,0 °C (30,2 °C) nach 22,82 min, dann ausschalten
- Abkühlen auf 25 °C: 7,28 min

	Soll	Ist
Rührwerk	500 min ⁻¹	✓
Temperaturintervall	mind. - 25 °C	22,5 °C
Zeit	1,0	6,40 min

Produktionsende

- vor dem Anstieg Homogenisator auf niedrigster Stufe (1-10.000 min⁻¹) für 2 min homogenisieren lassen ✓

	Soll	Ist
Produkttemperatur	- 25 °C	22,5 °C
Anfeuchte	max. Einwaage	ca. 510 g
Anmerkungen:		

Seite 2 von 2

Abbildung 2-29: Beispiel eines Chargenprotokolls zur Dokumentation der Herstellung einer Modellrezeptur WWAS+Extrakt mittels Dampf-injektion auf der Prozessanlage

Zunächst wird die Fettphase – Wollwachsalkoholsalbe, Wollwachsalkohole und dickflüssiges Paraffin – nach der „englischen Methode“ als äußere Phase inklusive Emulgator mit den Komponenten separat durch Aufheizen auf ca. 75 °C vorbereitet (Abbildung 2-28). Die Bestandteile müssen vor dem Überführen in den Mischbehälter vollständig geschmolzen und homogen vermischt sein. Der vorbereitete Ansatz aus dem Vorlagengefäß wird mittels Vakuum direkt über den Behälterdeckel in den Mischbehälter gesaugt. Nach Zuschalten der Umpumpförderung und Öffnen des Mischbehälterventils zum Kreislauf wird das Produkt im gesamten Prozessablauf mit 1000 ml/min gefördert. Durch die Produktförderung im Kreislauf wird die Anlage gleichmäßig temperiert, wobei die Lipidphase auf ca. 50 °C kühlt. Sobald eine Temperatur von ca. 50-55°C (Temperaturanzeige des Mischbehälters) erreicht ist, erfolgt die Phase der Dampf-injektion.

Vor Injektion des Dampfes in die Umpumpleitung wird über einen Bypass die Dampfzuleitung bis unmittelbar vor der Düse für 5 min durchdampft, um das Zuleitungssystem für den Dampf komplett zu temperieren und eventuelle Kondensatreste, die während der Heizphase entstanden sind, aus der Zuleitung zu entfernen. Wie in Tabelle 2-8 zu erkennen

ist, kann durch die Anzahl der Injektionen die Menge an Wassereintrag mittels Dampf in das System variiert werden. Im Standardfall mit einer Gesamtrezepturmenge von 1000 g wird bei einem Vordruck von 1.75 bar beispielsweise mit der angegebenen Anzahl von 5 zweiminütigen Injektionen eine Menge von $275 \text{ g} \pm 5 \text{ g}$ Wasser in Form von Dampf in die Vorlage eingebracht (Tabelle 2-7). Während der einzelnen Dampf injektionsintervalle erfolgt eine Zwischenkühlung des Gutes auf $50 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

Im Falle des konventionellen Wassereintrags wird anstatt der geschilderten Dampf injektion in die auf $50\text{-}55^\circ\text{C}$ temperierte lipophile, emulgatorhaltige Vorlage die auf $60\text{-}65^\circ\text{C}$ erwärmte Wasserphase mittels Vakuum in den Mischbehälter eingesaugt.

Nach der letzten Dampf injektion bzw. nach konventioneller Zugabe des Rezepturwasseranteils (Tabelle 2-11) wird das System kontinuierlich auf $50 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Erreichen der Temperatur wird der Ethanol bzw. Extrakt als flüchtige Komponente mit einer Temperatur von $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ hinzugegeben und für 2 min bei einer Drehzahl von 18000 min^{-1} homogenisiert.

Um die Creme auch während der Kühlphase fließfähig zu halten, wird der Rührflügel des Mischbehälters bis zum Produktaustrag auf niedriger Stufe bei 500 min^{-1} eingesetzt. Nach Erreichen einer Temperatur von $35 \text{ }^\circ\text{C}$ wird der Homogenisator komplett abgeschaltet. In der Phase des Kühlens erfolgt dann bei einer Temperatur von ca. $22 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ die Kalthomogenisierung auf niedrigster Stufe (Stufe 1 mit 11000 min^{-1}).

Nach der Herstellung wird das Produkt aus der Umpumpleitung über eine Austragsleitung mittels Förderpumpe ausgetragen und in Aluminiumtuben mit Innenschutzlack und Membranverschluss dosiert. Nach manuellem Umfalzen des Mantels werden die Proben etikettiert und eingelagert (7.2.2).

Bei Dermatika erhält man im Normalfall erst am Ende des Herstellprozesses einen Zustand, der qualitätsrelevant für das Produkt ist. Somit können analytische Kontrollen in der Regel erst nach Beendigung des Herstellungsvorgangs am Endprodukt vorgenommen werden. Inprozess-Kontrollen zur Überwachung der genannten Parameter – Umpumpleistung, Produkttemperatur, Homogenisierzeiten, Dampf injektionsparameter etc. – sorgen für eine strikte Beobachtung, ob der Herstellprozess innerhalb der vorgeschriebenen Bandbreite verläuft, sodass bei Abweichungen sofort korrigierend eingegriffen werden kann. Damit soll durch dokumentierte Parameterkontrolle die gleichbleibende Qualität des Produktes sichergestellt werden (Sucker 1983). Tabelle 2-12 zeigt die für den Herstellprozess festgelegten

Alarm- und Regelgrenzen. Bei Überschreitung der Regelgrenze wird manuell nachgeregelt und protokolliert (Abbildung 2-29).

Tabelle 2-12: Kritische Grenzwerte in der In-Prozess-Kontrolle

Prozessschritt	Sollwert	Alarmgrenze	Regelwert
Förderleistung	1.000 ml/min	950 ml/min	900 ml/min
Dampfinjektion	Mischertemperatur $\leq 85 \text{ }^\circ\text{C}$	Mischertemperatur $> 90 \text{ }^\circ\text{C}$	Mischertemperatur $\geq 93 \text{ }^\circ\text{C}$
Rührflügel	Drehzahl $= 1.000 \text{ min}^{-1}$	Drehzahl $\leq 950 \text{ min}^{-1}$	Drehzahl $\leq 900 \text{ min}^{-1}$
Homogenisatordrehzahl während Homogenisierung	Drehzahl $= 18.000 \text{ min}^{-1}$	Drehzahl $\leq 17.500 \text{ min}^{-1}$ $\geq 18.500 \text{ min}^{-1}$	Drehzahl $\leq 17.000 \text{ min}^{-1}$ $\geq 19.000 \text{ min}^{-1}$
Kühlphase	Mischertemperatur $= 22 \text{ }^\circ\text{C}$	Mischertemperatur $\leq 20 \text{ }^\circ\text{C}$	Mischertemperatur $< 18 \text{ }^\circ\text{C}$

Die Überwachung des qualifizierten Prozessablaufes gibt durch Einhaltung der Regelgrenzen bereits während des Prozesses die Gewähr für die Herstellung eines homogenen Produktes. Somit werden im Chargenprotokoll die Messwerte für Temperaturen, Einsatz des Rührflügels und des Homogenisators, Reihenfolge der Zugabe der Komponenten und insbesondere die Kontrolle der Parameter zur Dampfinjektion und Prozesszeiten genau überwacht und dokumentiert.

2.5 Abfüllung

Bei Prozessende erfolgt das Austragen des Fertigproduktes ebenfalls über die Umpumpleitung mittels der NEMO[®]-Pumpe. Bei kleineren Chargen wird die Creme direkt in die Tube dosiert, im Normalfall allerdings in ein manuell bedienbares Tubenfüllgerät (APONORM-Tubenfüllgerät s. 7.1.12) überführt und dann in die einzelnen Tuben dosiert.

2.6 Reinigungsablauf

Für eine konstante Produktqualität ist neben einer qualifizierten leistungsfähigen Prozessanlage und einem kontrollierten Prozessablauf die gute Reinigbarkeit entscheidend. Basis einer guten Reinigungsfähigkeit bilden unter anderem die Werkstoffauswahl und die Oberflächengüte der produktberührenden Teile. Die produktberührenden Teile der Prozessanlage sind mit umwandlungsfreien Stählen ausgelegt. Die Oberflächen sind feinst geglättet und weitgehend zug- und druckspannungsfrei. Dies gewährleistet erhöhte Beständigkeit und mechanische Festigkeit der Materialien im produktberührenden Bereich.

Während des Reinigungsablaufes wird das System nach manueller Zugabe von 500 ml gereinigtem Wassers zunächst mittels der Dampfdüse mit Heißdampf versehen und bei einer Temperatur von 95 °C für ca. 15 min durchspült. Dieser Vorgang wird 2-fach durchgeführt, um grobe lipophile Anteile mittels Wärme anzuschmelzen und über die Pumpe auszutragen. Mit einem laborüblichen Reinigungsmittel, dem neodisher[®] A8 (Dr. Weigert GmbH&Co., D-Hamburg), einem alkalischen Reiniger mit Desinfektionswirkung auf Basis von Aktivchlor aus organischen Chlorträgern, wird in der empfohlenen Konzentration von 50 g/1000 ml bei einer Temperatur von 80 °C zweimal gespült. Nach einem Klarspülgang mit Trinkwasser wird das gesamte System demontiert und alle Einzelteile in einem Laborspüler mit dem erwähnten Reinigungsmittel für 35 min bei 85 °C gereinigt. Der Mischbehälter und Deckel werden manuell gereinigt und mit Gereinigtem Wasser in Arzneibuchqualität klar gespült. Nach dem Reinigungsvorgang werden die Teile einzeln in einem Trockenschrank bei 60 °C getrocknet und im Anschluss wieder montiert.

Zur Kontrolle des Reinigungsergebnisses wird zu Beginn der Untersuchungen ein mikrobiologischer Abklatsch-Test mit einem Thioglycolat-Medium gemäß Ph. Eur. 2002 durchgeführt, um insbesondere anaerobe Bakterien zu erfassen; parallel wird ein Nachweis auf aerobe Bakterien und Pilze mit Sojapepton-Caseinpepton-Medium angesetzt. Mit Tupferproben werden produktberührende Teile und auch die kritischen Dichtungen im Abdichtungsbereich der Welle und am Auslassventil sowie der Pumpendichtungen auf Keimfreiheit untersucht, um die Wirkung des angewandten Reinigungs- und Desinfektionsverfahrens zu belegen (Friedemann 2001).

Die Ergebnisse zeigen kein Keimwachstum nach Bebrütung und sind für die vorgestellte Reinigungsmethode in hohem Maße zufriedenstellend.

3 Zusammensetzung und Grundstruktur der Modellsysteme

Der Einfluss der Direktdampfinjektion auf die Struktur und Stabilität von halbfesten Zubereitungen wird mit Modellsystemen evaluiert, die auf einer wasserhaltigen Wollwachsalkoholsalbe (WWAS) basieren.

Tabelle 3-1: Zusammensetzung der Modellformulierungen

Bestandteil	WWAS	WWAS mit Ethanol	WWAS mit Pflanzenextrakt
Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002	35.0	35.0	35.0
Wollwachs Ph. Eur. 2002	15.0	15.0	15.0
Paraffin, dickflüssig Ph. Eur. 2002	12.5	12.5	12.5
Gereinigtes Wasser Ph. Eur. 2002	37.5	27.5	27.5
Ethanol (60%) Ph. Eur. 2002	-	10.0	-
Calendula-Urtinktur HAB 2002, Vors. 3a	-	-	10.0

WWAS sind klassische W/O-Formulierungen, die in ähnlicher Zusammensetzung in Dermatika und Kosmetika häufig zum Einsatz kommen (Sedlarik 1997). Die Creme weist ohne Zusätze eine bekanntermaßen gute physikalische Stabilität auf (Reimann 1993, Gottbrath et al. 2000). Durch Zusatz von Ethanol und insbesondere durch Zugabe von ethanolhaltigen Pflanzenextrakten wird die ansonsten robuste Zubereitung destabilisiert (Lichnerova und Masterova 1998, Brämer 1999, Veit 2002). Beispiel für solch einen destabilisierenden pflanzlichen Auszug ist die homöopathische Zubereitung Calendula-

Urtinktur (Kurzzeichen: Calendula-Ø) entsprechend dem Homöopathischen Arzneibuch 2002 (HAB 2002), Monografie „Calendula officinalis“, Arzneiform „Urtinktur und flüssige Verdünnungen nach Vorschrift 3a“.

Um Modellformulierungen mit unterschiedlicher Stabilität zu erhalten, werden folgende Rezepturen für die Untersuchungen ausgewählt (Tabelle 3-1):

- WWAS
- WWAS mit (rezepturadäquatem) Ethanolzusatz
- WWAS mit Zusatz eines ethanolhaltigen Pflanzenextraktes (Calendula-Ø)

Für spezielle Fragestellungen hinsichtlich der Strukturaufklärung werden zum Teil vereinfachte Modellformulierungen eingesetzt, die als Emulgator anstelle der Wollwachs eine Mischung aus Cholesterol und Cetylstearylalkohol enthalten (s. Kapitel 5.2).

Für die Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe nach DAB 2001 wird nach Junginger (in Niedner und Ziegenmeyer 1992) die in Abbildung 3-1 wiedergegebene Struktur postuliert:

Das Wasser befindet sich in Tröpfchenform im lipophilen System inkorporiert.

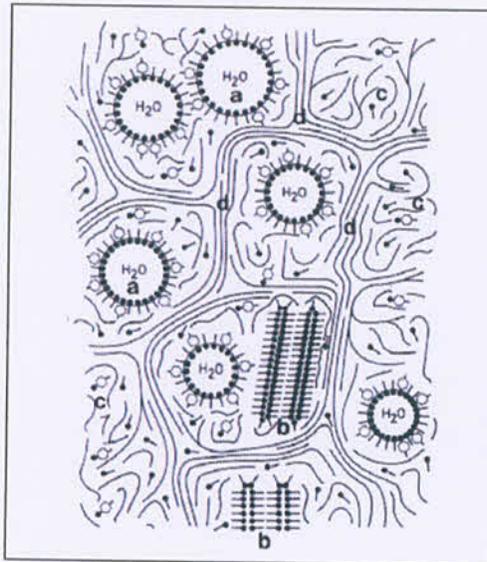


Abbildung 3-1: Schematischer Aufbau einer W/O-Creme nach Junginger 1992.
 a) Wassertropfen, durch Mischemulgatorsystem stabilisiert
 b) Überschusskristallit der Emulgatoren
 c) lipophile flüssige Phase mit gelöstem Emulgator
 d) lipophile Gelphase

An die Grenzfläche zwischen hydrophiler Phase und lipophilem Bereich lagern sich die Emulgatoren Cholesterol (aus den Wollwachsalkoholen) und Cetylstearylalkohol an und setzen dabei die Grenzflächenspannung herab (Dörfler 1994, Thewlis 1997). Die

Emulgatormoleküle liegen in der Grenzfläche in flüssig-kristallinem Zustand vor und kristallisieren unter normalen Bedingungen nicht aus. Durch die Kombination der W/O-Emulgatoren kann die Fluidität der Grenzfläche erhöht werden, ohne dass die Elastizität des Grenzflächenfilms sinkt. Die geschmolzenen Emulgatoren liegen in der lipophilen Phase aus Vaseline und dickflüssigem Paraffin gelöst vor. Die Kohlenwasserstoffe bilden bei der W/O-Creme die für Vaseline typischen Gelstrukturen aus (Müller-Goymann 1981, Niedner und Ziegenmeyer 1992). Dieses Gelgerüst bedingt die mechanische Festigkeit und Viskosität. Die Modellsysteme stellen somit eine durch ein Kohlenwasserstoffgel stabilisierte Emulsion dar.

Arbeitet man in eine solche WWAS Ethanol bzw. einen ethanolischen Pflanzenextrakt ein, so ist aufgrund ihres hydrophilen Charakters davon auszugehen, dass beide sich praktisch vollständig in der dispersen wässrigen Phase wiederfinden. Dies bedeutet, dass auftretende Instabilitäten insbesondere auf Interaktionen des vorhandenen Ethanols sowie der Extraktivstoffe mit den Emulgatoren in der W/O-Phasengrenzfläche beruhen werden (Lichnerova und Masterova 1998).

4 Charakterisierung der Modellsysteme

Die strukturelle Charakterisierung der Modellformulierungen erfolgt mit Hilfe rheologischer Messungen, thermoanalytischer Untersuchungen und Röntgenstrukturuntersuchungen (Vaart 1986, Idson 1988 und 1993, Schambil 1989).

4.1 Rheologie

Bei halbfesten Systemen zählen die rheologischen Eigenschaften zu den qualitätsbestimmenden Merkmalen (Davis 1969, Eccleston et al. 1986, Eros 1994, Herh et al. 1998). Im Gegensatz zu Emulsionen und Suspensionen weisen halbfeste Zubereitungen, wie Salben und Cremes, im Normalfall ein kompliziertes Fließverhalten auf (Moore et al. 1986, Pena et al. 1994, Gasperlin et al. 1998) und lassen sich nicht einfach mit Hilfe des bei kontinuierlicher Scherung erhaltenen Rheogramms charakterisieren. Allerdings können auch hier durch die Wahl eines geeigneten rheologischen Untersuchungsverfahrens gut interpretierbare Messwerte erhalten werden (Davis 1971, Gaspar-Rosas und Paroline 1994, Gleißle 1995). Diese können als Grundlage für die Qualitätskontrolle und Stabilitätsprüfung dienen und darüber hinaus Hinweise hinsichtlich der Freisetzung eines inkorporierten Wirkstoffes geben (Kaiho et al. 1980, Führer und Kudlek 1996, Alberg 1998, Refai 2000).

Zu beachten ist jedoch, dass die meisten halbfesten Systeme direkt nach der Herstellung noch nicht ihre endgültige Struktur erreicht haben (Ludwig 1974, Asche 1984, Lashmar 1993 und 1995). Dies führt im Rahmen rheologischer Untersuchungen regelmäßig zu wenig reproduzierbaren Werten, wie bereits von verschiedenen Autoren im Zusammenhang mit halbfesten Zubereitungen unterschiedlicher Zusammensetzung berichtet wurde (Grimm 1975, Davis 1984, Hameyer 1993). Eigene Untersuchungen an den ausgewählten Modellsystemen führen zu Ergebnissen, die beispielhaft für das Modellsystem WWAS+Extrakt in Tabelle 4-1 aufgeführt sind.

Tabelle 4-1: Fließgrenzen des mittels Direktampf injektion hergestellten Modellsystems WWAS+Extrakt nach 0, 1, 2, 3, 4 und 7 Tagen Lagerung bei +20 °C nach Herstellung (n=3)

Lagerzeit n. Herst. (d)	Fließgrenze (Pa)	Standardabweichung (Pa)	rel. Standardabweichung (%)
0	102	53	52.0
1	120	29	24.2
2	138	25	18.1
3	147	13	8.8
4	145	8	5.5
7	147	9	6.1

Das angeführte Beispiel belegt eindrucksvoll, dass ein „stabiler“ Zustand erst nach einer bestimmten Zeitspanne nach der Herstellung erreicht wird. An den tabellierten Werten ist zu erkennen, dass eine Äquilibrierungsphase von mindestens drei Tagen notwendig ist, damit die „endgültigen“ Strukturen der halbfesten Systeme ausgebildet werden. Erst danach werden reproduzierbare Messwerte erhalten. Eben solches gilt für die Modellsysteme WWAS und WWAS+Ethanol und unabhängig davon ob die Wasserphase konventionell oder durch Direktampf injektion zugegeben wird. Für die Parameterbestimmung in der Viskosimetrie und daraus folgend für alle weiteren rheologischen Untersuchungen erscheint daher eine Äquilibrierungszeit zwingend erforderlich. Diese wird für alle Untersuchungen im Rahmen dieses Forschungsvorhabens auf drei Tage festgelegt. Dieser Messzeitpunkt wird nachfolgend als „nach Herstellung“ bezeichnet, ohne diese dreitägige Äquilibrierungszeit explizit zu erwähnen.

Die rheologische Charakterisierung der verwendeten Modellsysteme umfasst die Viskosimetrie, Komplianz- und Relaxationsversuche sowie Oszillationsrheologie. Neben der strukturellen Charakterisierung dienen die rheologischen Messungen der Festlegung der Messparameter im Rahmen der Stabilitätsuntersuchungen.

4.1.1 Viskosimetrie

Zu den viskosimetrischen Untersuchungen gehören die Bestimmung von Fließgrenzen und Fließverhalten (Marquardt 1996).

4.1.1.1 Bestimmung der Fließgrenzen

Die Ermittlung der Fließgrenze als Differenzierungskriterium zwischen unterschiedlichen Formulierungen wird in der Praxis bereits lange angewendet (Davis 1974, Ondracek et al. 1985, Paar Physica 1992).

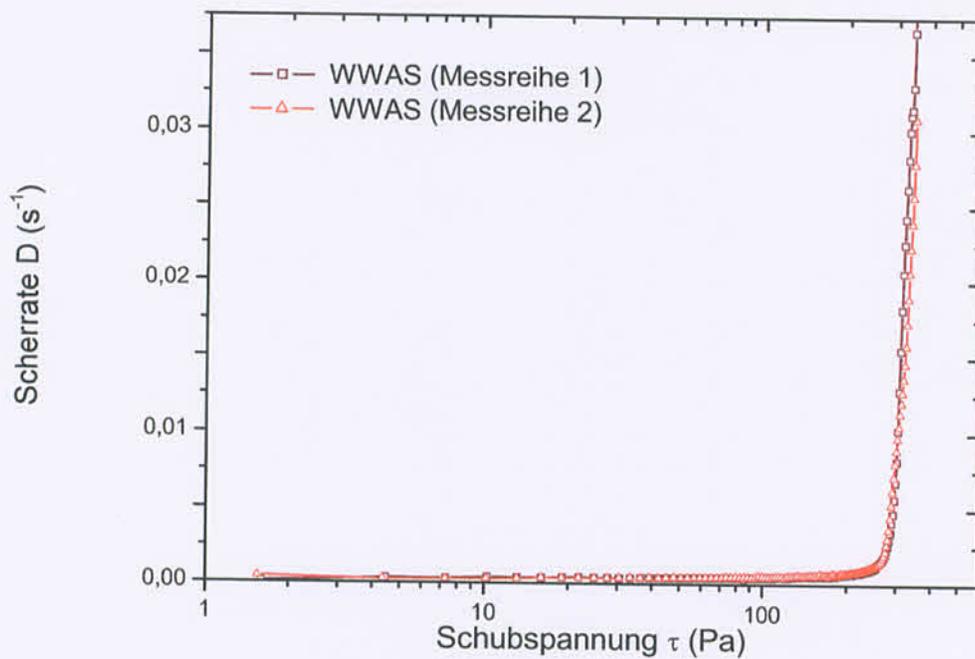


Abbildung 4-1: Fließgrenzenbestimmung des Modellsystems WWAS (Direktampf-injektion); Doppel-Messreihe an zwei unterschiedlichen Tagen nach Herstellung, dargestellt ist der Mittelwert von je drei Messungen ($n=3$)

Beispielhaft sind in Abbildung 4-1 Fließkurven der WWAS zusammengefasst, aus der die Fließgrenzen durch die Tangentschnittpunkt-Methode ermittelt werden.

In Tabelle 4-3 sind die entsprechenden Ergebnisse der Fließgrenzenbestimmung für alle Modellsysteme zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenhang zwischen Rezeptur und Herstellungsart zur Fließgrenzenbestimmung (n=6); Messung jeweils nach Herstellung (Lagerung bei +20 °C)

Rezepturvariante	Fließgrenze	
	Direktdampfinjektion	konventioneller Wassereintrag
WWAS	171 ± 15 Pa	168 ± 11 Pa
WWAS mit Ethanol	153 ± 10 Pa	159 ± 16 Pa
WWAS mit Pflanzenextrakt	147 ± 9 Pa	153 ± 14 Pa

Die Fließgrenze von WWAS nimmt durch den Zusatz von Ethanol oder Pflanzenextrakt deutlich ab. Zwischen WWAS mit Ethanol und WWAS mit Pflanzenextrakt zeigen sich nur geringe Unterschiede. Mit Ausnahme der WWAS liegen die Fließgrenzen der konventionell hergestellten Modellsysteme höher als die mit Direktdampfinjektion. Berücksichtigt man allerdings die Streuung der Messwerte (Tabelle 4-3), auch wenn diese nur im Bereich von 6.1 % bis 10.1 % liegt, so differieren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Eine Differenzierung der beiden Herstellungsarten ist daher allein über die Bestimmung Fließgrenzen nicht möglich.

Tabelle 4-3: Variationskoeffizient der Fließgrenzen-Werte der drei Modellrezepturen (Messwerte aus je drei Chargen der Modellsysteme und je drei Wiederholungen an zwei Messtagen)

Rezepturvariante	Variationskoeffizient s_r der Fließgrenzen	
	Direktdampfinjektion	konventioneller Wassereintrag
WWAS	8.77 %	6.55 %
WWAS mit Ethanol	6.54 %	10.06 %
WWAS mit Pflanzenextrakt	6.12 %	9.15 %

4.1.1.2 Charakterisierung des Fließverhaltens

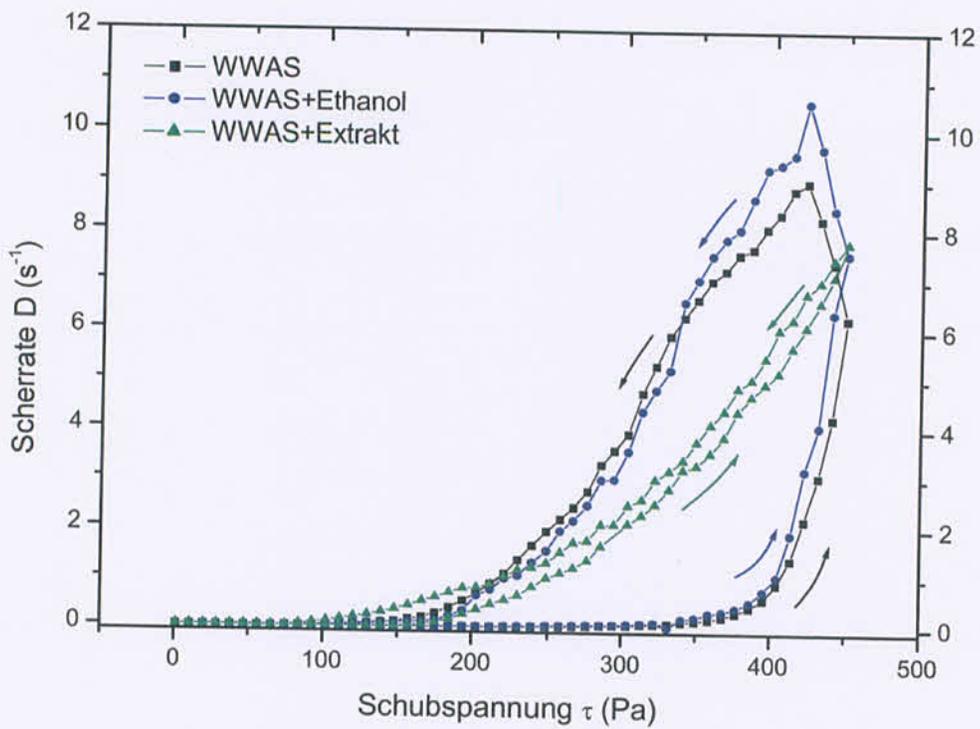


Abbildung 4-2: Fließkurven der Modellsysteme mit konventionellem Wassereintrag: WWAS (■), WWAS + Ethanol (●) und WWAS + Extrakt (▲) nach Herstellung (Angabe als Mittelwert aus 3 Messungen)

Abbildung 4-2 gibt das Fließverhalten der untersuchten Cremesysteme nach Herstellung wieder.

Die Modellsysteme zeigen sämtlich, wie beispielhaft für die mit konventionellem Wassereintrag hergestellten in Abbildung 4-2 präsentiert, ein typisch plastisch, thixotropes Fließverhalten (Führer 1981). Bei gleicher Schubspannung zeigen WWAS und WWAS+Ethanol eine höhere Deformationsgeschwindigkeit als WWAS+Extrakt. Die Graphen für die Modellsysteme WWAS und WWAS+Ethanol ergeben fast deckungsgleiche Kurvenzüge. Aufwärts- und Abwärtskurve liegen weit auseinander. Der Kurvenverlauf für WWAS+Extrakt weicht hiervon deutlich ab: Anfänglich verläuft die Kurve steiler und in der absteigenden Beanspruchung liegt sie nahe bei der Aufwärtskurve.

Grundsätzlich findet aber der Strukturaufbau nach Scherbeanspruchung bei allen Formulierungen zeitlich verzögert statt. Die hieraus resultierenden Hystereseflächen sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Hysteresisflächen der Modellsysteme unterschiedlicher Herstellungsart (n=3).

Modellsystem – konventioneller Wassereintrag	Hysteresis (Pas⁻¹)
WWAS	1115 ± 120
WWAS+Ethanol	1007 ± 109
WWAS+Extrakt	159 ± 35
Modellsystem – Direktampfinjektion	Hysteresis (Pas⁻¹)
WWAS	1018 ± 203
WWAS+Ethanol	1115 ± 95
WWAS+Extrakt	173 ± 45

Aus den Messreihen ergeben sich für die Modellsysteme WWAS und WWAS+Ethanol nach Herstellung mit Dampf injektion etwa gleich große Hysteresisflächen. Die Hysteresisfläche für das System WWAS+Extrakt hingegen weicht deutlich ab. Die Fließkurve zeigt grundsätzlich zwar den gleichen Auf-/Ab-Verlauf wie die beiden anderen Modellsysteme, die Hysteresisfläche ist allerdings nahezu um den Faktor zehn kleiner.

Die Hysteresis bei thixotropem Fließverhalten wird häufig als Maß für den Strukturabbau angesehen (Martin 1964, Barry 1974). Bei der Bewertung ist jedoch zu beachten, dass dieses Phänomen stark von der Art der vorhandenen Gerüststrukturen und der Dauer der Beanspruchung abhängig ist. Eine weitreichende Interpretation allein auf der Basis dieser Ergebnisse ist daher nicht möglich und erlaubt keine gesicherte Aussage zum Fließverhalten der Modellsysteme.

4.1.1.3 Zusammenfassung zur Viskosimetrie

Alle aufgeführten Modellformulierungen zeigen in Bezug auf ihre viskosimetrischen Kenngrößen das erwartete Spektrum einer halbfesten Zubereitung mit mittelviskosen Eigenschaften (Davis 1984, Rose 2000).

Durch die beiden Herstellungsarten der Proben ergeben sich minimale, statistisch jedoch nicht signifikante Differenzen in den Fließgrenzen. Dagegen wirkt sich der Zusatz von Ethanol bzw. ethanolischem Pflanzenextrakt wesentlich stärker aus und setzt die Festigkeit des

Cremegerüsten zunehmend herab. Der Effekt der Zusammensetzung der Proben dominiert in Bezug auf die Gerüstfestigkeit also klar über dem Einfluss der Herstellmethode.

Die Fließkurven lassen sich an das Modell der Herschel-Bulkely-Beziehung (vgl. 7.2.3.1) anpassen. Das System WWAS+Extrakt zeigt mit kleiner Hysteresisfläche eine schnelle Restrukturierung während der abnehmenden Scherung und in der Aufwärtskurve eine geringere mechanische Stabilität. Die Systeme WWAS und WWAS+Ethanol sind hingegen extrem scherempfindlich, der Wiederaufbau nach Scherung erfolgt langsamer als bei WWAS+Extrakt. Das Fließverhalten beruht auf den höheren Einflüssen der Extraktivstoffe auf die innere Struktur des Modellsystems und deren Auswirkung auf einen reversiblen Aufbau nach Scherbeanspruchung.

Allerdings sollte diese Interpretation der Flächen als Maß für den Strukturabbau während der Scherung sowie als Parameter für den Strukturaufbau nach der Scherung mit Vorsicht erfolgen. Schon frühere Arbeiten (Davis 1984, Reng 1984) zeigten, dass für die Beurteilung halbfester Systeme wie Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen ein Rückgriff allein auf die Daten der Viskosimetrie für eine umfassende und genaue Beschreibung der Systeme unzureichend ist.

4.1.2 Komplianz- und Relaxationsversuche

Unter Relaxation versteht man die Kriech-Erholung, d.h. den Abbau der während der Messung aufgezwungenen, inneren Spannung der Probe. Gemessen wird die daraus resultierende Spannung zu verschiedenen Zeitpunkten $t > t_0$. Die Relaxationszeit λ (Dimension: s) ist ein materialspezifischer Wert, der beim Relaxationsversuch ermittelt wird. Eine viskoelastische Substanz wird dadurch charakterisiert, wie rasch die Spannung in dieser Probe zurückgeht (relaxiert), wenn die Scherspannung wegfällt.

In Abbildung 4-3 sind die Ergebnisse der Relaxationsversuche mit den Modellsystemen bei konventionellem Wassereintrag wiedergegeben. Die Werte des Kriechtests und der Kriecherholung aller drei Modellsysteme zeigen nur geringe Differenzen. Durch Einarbeiten von Ethanol bzw. Extrakt in WWAS nimmt die Nachgiebigkeit zu. Dies gilt auch für die Systeme, die mit Direktampf-injektion hergestellt werden, wie in Abbildung 4-4 zu sehen ist.

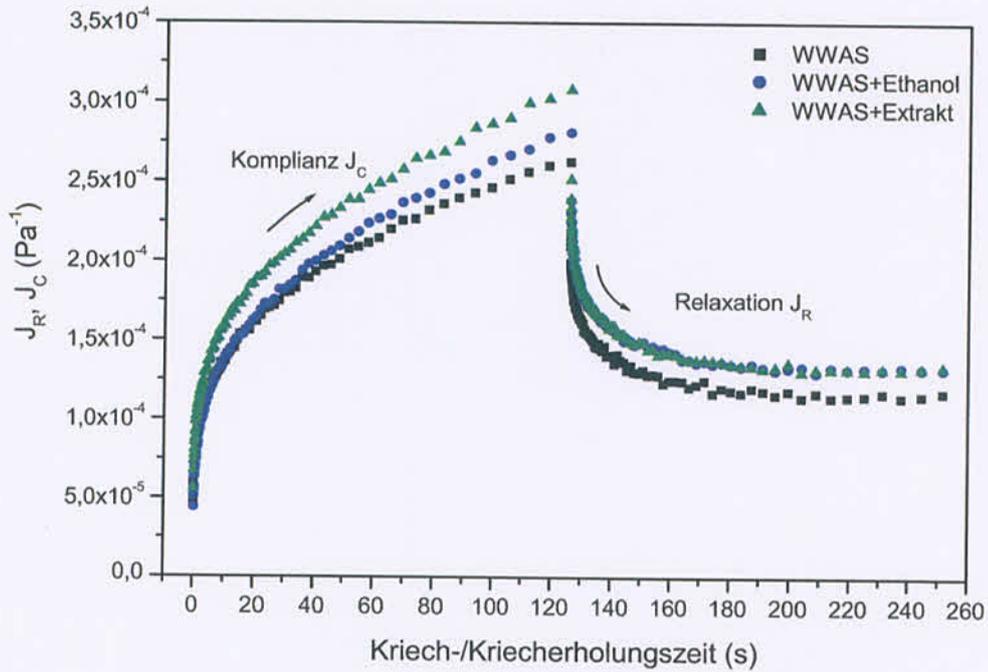


Abbildung 4-3: Verlauf der Nachgiebigkeit J bei den mittels konventionellem Wassereintrag hergestellten Modellsystemen WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt

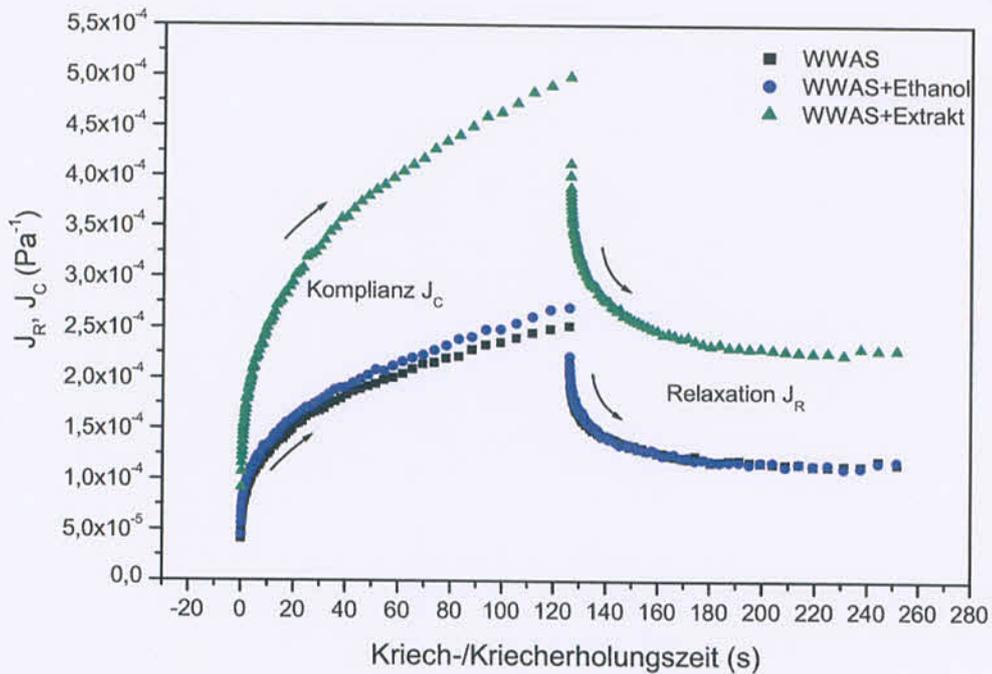


Abbildung 4-4: Verlauf der Nachgiebigkeit J bei den mittels Direktampfinjektion hergestellten Modellsystemen WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt

Hierbei zeigt jedoch das System WWAS+Extrakt eine überproportional erhöhte Nachgiebigkeit und Relaxation gegenüber den beiden anderen Modellformulierungen. Durch Modellanpassung der Kriechdaten an das Burgers-Modell (siehe 7.2.3.2.1) werden die in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 aufgeführten Werte erhalten.

Tabelle 4-5: Ergebnisse der Modellanpassung der Kriechdaten an das Burgers-Modell ($n=3$) für die Cremeproben nach Herstellung über konventionellem Wassereintrag

	WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
$J_g (10^{-5} \text{ Pa})$	4.5 ± 0.3	4.0 ± 0.4	3.5 ± 0.2
$J_d (10^{-5} \text{ Pa})$	2.6 ± 0.4	2.5 ± 0.2	2.0 ± 0.3
$\eta_0 (10^6 \text{ Pas})$	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.1
Verhältnis $J_V : J_E$	1.05 ± 0.12	1.23 ± 0.16	1.21 ± 0.23

Die Anpassung der Resultate aus den Kriechversuchen an das Multiple-Creep-Modell (siehe 7.2.3.2) zeigt eine hohe Korrelation zwischen experimentell ermittelten und Modelldaten (Korrelationsfaktoren im Bereich 0.998 bis 1.000). Alle ermittelten Parameter – elastische und gedämpfte Nachgiebigkeit, J_g und J_d , sowie die Viskosität am Fließpunkt η_0 und das Verhältnis zwischen viskosen und elastischen Anteilen $J_V:J_E$ – differieren nur geringfügig. Dennoch ergibt sich klar erkennbar folgender Trend: Die Zunahme des Verhältnisses $J_V : J_E$, also der viskosen zur elastischen Nachgiebigkeit weist auf einen zunehmenden Strukturabbau nach Ethanol- bzw. Extraktzugabe hin. In dieser Reihenfolge werden die elastischen Anteile der W/O-Creme abgebaut, die viskosen nehmen zu. Der Fließpunkt (Nullviskosität η_0) der Modellsysteme ändert sich hingegen bei der Einarbeitung von Ethanol bzw. Pflanzenextrakt kaum.

In Tabelle 4-6 sind die Resultate der Modellanpassung für die Systeme mit Direktampf-injektion zusammengefasst. Im Vergleich zu den Werten der Systeme der konventionellen Wasserzugabe liegt die elastische Nachgiebigkeit und die Viskosität am Fließpunkt für WWAS und WWAS+Ethanol jeweils niedriger; die gedämpfte Nachgiebigkeit ist für WWAS+Ethanol nach konventioneller Herstellung hingegen geringfügig höher als nach Direktampfinjektion. Die Werte für die Nachgiebigkeit der WWAS+Extrakt sind nach

Dampfzugabe höher als beim Vergleichssystem, in Bezug auf die Viskosität am Fließpunkt jedoch deutlich geringer.

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Modellanpassung der Kriechdaten an das Burgers-Modell ($n=3$) für die Cremeproben nach Herstellung mit Direktampfinjektion

	WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
J_g (10^{-5} Pa)	3.2 ± 0.4	3.4 ± 0.2	7.7 ± 0.5
J_d (10^{-5} Pa)	2.1 ± 0.1	3.0 ± 0.3	3.4 ± 0.3
η_0 (10^6 Pas)	2.0 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.3 ± 0.3
Verhältnis $J_V : J_E$	1.21 ± 0.24	1.13 ± 0.27	1.21 ± 0.19

4.1.2.1 Zusammenfassung zu den Komplianz- und Relaxationsversuchen

Die Modellsysteme nach konventioneller Herstellung zeigen ein sehr einheitliches Relaxationsverhalten nach Beanspruchung. Indessen ergeben sich für die Systeme nach Direktampfinjektion deutliche Unterschiede zwischen WWAS+Extrakt und WWAS bzw. WWAS+Ethanol. Weiterhin liegen die Unterschiede in den betrachteten Reihen der einzelnen Parameter zwischen den mittels Direktampfinjektion hergestellten Modellsystemen im Vergleich zu den mit konventionellem Wassereintrag hergestellten Proben deutlich höher. In der Reihe für die elastische Nachgiebigkeit J_g resultieren für die Herstellung mit konventionellem Wassereintrag maximale Differenzen von $1.5 \cdot 10^{-5}$ Pa, für die Systeme der Direktampfinjektion $4.3 \cdot 10^{-5}$ Pa. Ebenso zeigen sich diese höheren Differenzen innerhalb der Reihe WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt in der gedämpften Nachgiebigkeit J_d ($0.6 \cdot 10^{-5}$ Pa zu $1.3 \cdot 10^{-5}$ Pa) und der Nullviskosität η_0 ($0.1 \cdot 10^6$ Pa zu $0.7 \cdot 10^6$ Pa). Der Fließpunkt aller konventionell hergestellten Modellformulierungen befindet sich auf einem konstant höheren Niveau als der der Zubereitungen nach Dampf injektion. Die Formulierungen der Dampf injektionsreihe sind mit Ausnahme der WWAS+Extrakt weniger nachgiebig als die der konventionellen Herstellung und zeigen eine geringere Streuung. Die Nachgiebigkeit der Systeme mit Dampf injektion steigt in der Reihe WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt an. Die WWAS+Extrakt weist in dieser Reihe immer den höchsten Wert auf. Das Verhältnis $J_V : J_E$ (Tabelle 4-6) weist beim Modellsystem WWAS+Ethanol auf einen zunehmenden Strukturabbau mit Ethanolanteilen hin, der sich allerdings bei der Rezeptur WWAS+Extrakt nicht wiederfinden lässt. Der Fließpunkt (Nullviskosität η_0) der

Modellsysteme nimmt bei Einarbeitung von Ethanol oder Pflanzenextrakt deutlich ab. Besonders stark tritt die Zunahme der elastischen Nachgiebigkeit J_g beim Modellsystem WWAS+Extrakt hervor.

4.1.3 Oszillationsrheologie

Die Oszillationsrheologie ist neben den Kriechversuchen eine weitere Möglichkeit, elastische und viskose Anteile gleichzeitig in einer Probe zu bestimmen. Der Vorteil der Oszillationsrheologie liegt in der zerstörungsfreien Beanspruchung der Probe, sofern die Messung im linearviskoelastischen Bereich erfolgt (Davis 1974, Kobayashi et al. 1982, Wu und Soliman 1998, Rose 1999 und 2000).

4.1.3.1 Amplitudentest

Zur Bestimmung des linearviskoelastischen Bereiches (LVE-Bereich) wird im Oszillationsversuch bei konstanter Frequenz die Amplitude der Schwingung und damit die Schubspannung kontinuierlich erhöht. Dieser Test wird auch im deutschen Sprachgebiet oft als „Amplituden-Sweep“ (Schwingungsfunktion mit variablem Parameter) bezeichnet:

$$\tau(t) = \tau_A \times \sin \omega t \quad \text{mit } \omega = \text{const. und der variablen Schubspannungsamplitude } \tau_A$$

Für die für halbfeste Systeme vergleichsweise höherviskosen W/O-Cremes (Gasperlin 1998, Herzog et al. 1998, Tamburic 1998) wird eine Schwingungsfrequenz von 7.5 Hz gewählt.

Ein typisches Diagramm eines „Amplituden-Sweeps“ ist in Abbildung 4-5 für die Modellsysteme nach Herstellung mit konventionellem Wassereintrag dargestellt. Als Kriterium zur Beurteilung des linearviskoelastischen Bereiches wird das Abfallen des Elastischen Moduls G' bei höheren Schubspannungsvorgaben (Ceulemans et al. 1999, Mezger 2000, Rose 2000) herangezogen; in der doppeltlogarithmischen Darstellung von G' und τ fällt die Gerade ab. Wie Abbildung 4-5 zeigt, wird das Ende des linearviskoelastischen Bereiches beim Modellsystem WWAS bei geringeren Schubspannungen erreicht als beim System WWAS+Extrakt. Das System WWAS+Ethanol liegt bei geringen Schubspannungswerten im linearviskoelastischen Bereich sehr nah an der Sweep-Kurve der WWAS, fällt hingegen im hohen Belastungsbereich steiler ab.

Abbildung 4-6 zeigt einen „Amplituden-Sweep“ für die Modellsysteme, die mittels Direktampfinjektion hergestellt wurden. Ebenso wie bei den konventionell hergestellten Modellsystemen ergeben sich bei höheren Schubspannungswerten für alle drei Modellsysteme steil abfallende Geraden.

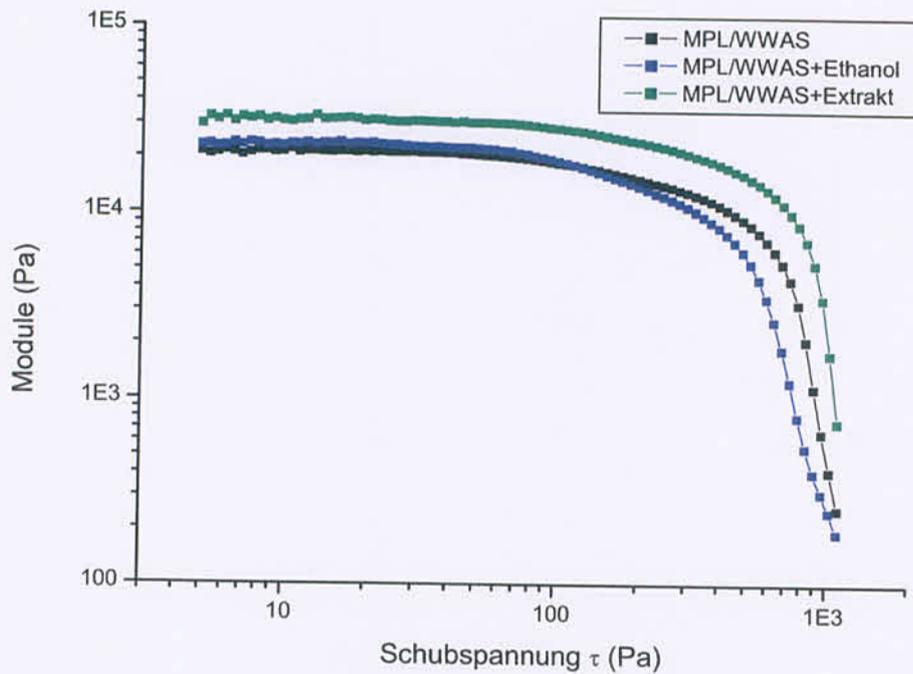


Abbildung 4-5: Ermittlung des linearviskoelastischen Bereiches für die mit konventionellem Wassereintrag hergestellten Chargen ($n=3$)

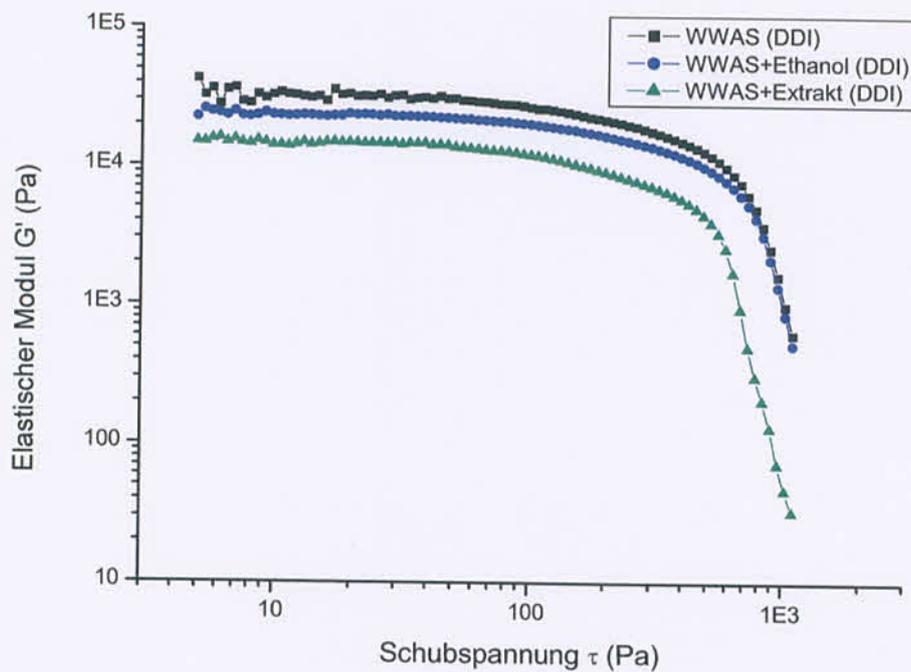


Abbildung 4-6: Ermittlung des linearviskoelastischen Bereiches für die mit Direktampfinjektion hergestellten Chargen ($n=3$)

Bei allen Modellsystemen ist $G' > G''$, d.h. es dominiert das elastische über das viskose Verhalten. Die Struktur zeigt im LVE-Bereich eine gewisse Steifigkeit. Dieser „Gel-Charakter“ verleiht der Creme eine Formstabilität bei Scherbeanspruchungen bis ca. 100 Pa. Wird dieser LVE-Bereich überschritten, kommt es zu einem sichtbar steilen Abfall der Modulwerte von einem Plateauwert und gleichzeitigem Anstieg des Phasenwinkels (Mezger 2000). In Abbildung 4-7 wird dies am Beispiel WWAS+Extrakt, hergestellt mit konventionellem Wassereintrag, nochmals durch Auftragung aller Oszillationsparameter verdeutlicht. Steigende Schubspannungen, d.h. größere Schwingungsamplituden, bewirken eine partielle Zerstörung der Ruhestuktur. Während der oszillatorischen Scherung beginnen Fließvorgänge. Somit verliert beim Überschreiten des LVE-Bereiches das System seinen halbfesten, belastungsstabilen Charakter und die innere Struktur wird irreversibel verändert oder bei Fortschreiten sogar vollständig abgebaut.

Diese Verhalten findet sich bei allen untersuchten Zubereitungen wieder.

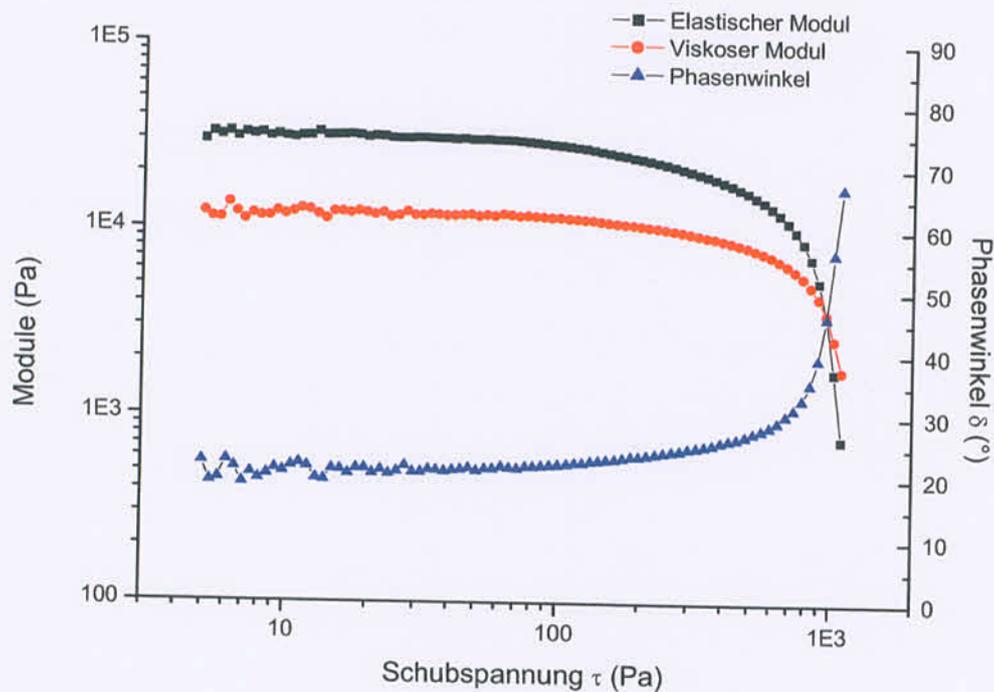


Abbildung 4-7: Verlauf der oszillationsrheologischen Parameter Phasenwinkel δ (°) und Elastischer Modul G' sowie Viskoser Modul G'' (Pa) bei einem Amplituden-Sweep mit konstanter Frequenz bei $\omega = 7.5$ Hz für WWAS+Extrakt nach konventionellem Wassereintrag

4.1.3.2 Zusammenfassung des Amplitudentests

Die Messwerte des Amplitudentests liegen für alle untersuchten Modellformulierungen in der gleichen Größenordnung. Alle Proben zeigen viskoelastisches Verhalten. Da der Phasenwinkel für alle Modellsysteme im ermittelten LVE-Bereich unterhalb 45° liegt, überwiegt, in Übereinstimmung mit den Kriechversuchen, das elastische Verhalten der Proben. Unterhalb einer Schubspannung von 50 Pa befindet man sich bei allen Modellrezepturen im linearviskoelastischen Bereich. Das Abknicken der Werte der Speichermodule bei höherer Schubspannungsvorgabe resultiert daraus, dass bei hohen Amplituden eine partielle Zerstörung der Ruhestuktur erfolgt (Rose 2000). Die Ruhekonsistenz wird während der oszillatorischen Messung im Bereich hoher Schubspannungsvorgaben durch beginnende Fließvorgängen abgebaut.

Bemerkenswerte Unterschiede bezüglich des Einflusses der Herstellmethode ergeben sich ausschließlich bei Betrachtung des Modellsystems WWAS+Extrakt. Nach konventioneller Herstellung liegen die Werte der Messreihe in einem höheren Bereich als diejenigen der Dampfinkjektion, was auf ein stärker elastisch reagierendes System schließen lässt.

In Übereinstimmung mit der Viskosimetrie überwiegt auch hier der Einfluss der Zusammensetzung den der Herstellmethode.

4.1.3.3 Frequenztest

Bei diesem Oszillationsversuch wird bei konstanter Amplitude die Frequenz variiert – auch „Frequency-Sweep“ genannt. Hierbei wird das frequenzabhängige Scherverhalten untersucht, indem bei vorgegebener Schubspannung gilt:

$$\tau(t) = \tau_A \times \sin\omega t \quad \text{mit } \tau_A = \text{const. und der variablen Frequenz } \omega \text{ (Kreisfrequenz)}$$

Die Untersuchungen werden mit $\tau = 30$ Pa, d.h. im linearviskoelastischen Bereich und im Frequenzbereich von 2 bis 37.5 Hz durchgeführt. In Abbildung 4-8 ist ein „Frequency-Sweep“ am Beispiel des Modellsystems WWAS nach Herstellung mit konventionellem Wassereintrag dargestellt. Analog zum Verlauf der abgebildeten Messkurven zeigen die weiteren Modellsysteme WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt beider Herstellungsarten gleichartiges Verhalten. Innerhalb des vorgegebenen Frequenzbereiches bleibt die Grundstruktur erhalten. Ein merklicher Abbau des Gelgerüsts ist nicht zu beobachten.

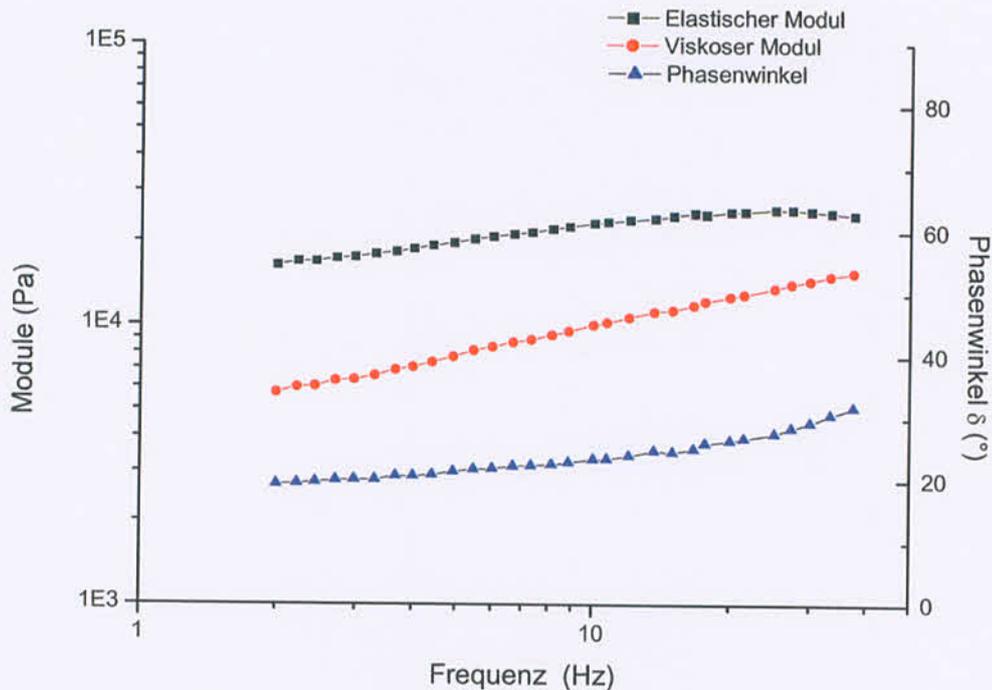


Abbildung 4-8: Messwerte eines Frequenztests am Beispiel des Modellsystems WWAS hergestellt mit konventionellem Wassereintrag (Mittelwert aus $n=3$)

4.1.3.4 Zusammenfassung des Frequenztests

Im untersuchten Frequenzbereich zeigt die Creme ein viskoelastisches Verhalten mit einem schwach dominierenden elastischen Anteil, also $G' > G''$. Aufgrund des geringen Frequenzgangs der Messwerte, d.h. die Kurven von G' und G'' verlaufen im gesamten Frequenzbereich als nahezu parallele Geraden mit geringer Kurvensteigung, sind die Systeme als stabile Dispersionen mit Gelcharakter zu betrachten (vgl. 4.1.3.1). Die physikalische Netzwerkstruktur weist bei allen Modellformulierungen im Frequenzbereich bis 37,5 Hz eine relativ konstante Strukturstärke auf. Die angelegte Schwingungsfrequenz reicht nicht aus, um die Beweglichkeit zwischen den Molekülketten zu beeinträchtigen. Im untersuchten Frequenzbereich können die Molekülketten offensichtlich immer der Bewegung der aufgeprägten Schwingungen folgen.

4.1.4 Zusammenfassung Oszillationsrheologie

Für die elastische Antwort der Cremeproben ist das Gelgerüst in seiner Gesamtheit verantwortlich, da es elastisch, d.h. reversibel deformiert werden kann. Bei höherer oder

länger andauernder Beanspruchung können sich innerhalb des durch Vaseline aufgebauten Gelgerüsts Gleit- und Scherebenen bilden, die gegeneinander verschoben werden. Dieses Kollabieren des Gerüsts wird wie in Kapitel 4.1.3.1 beschrieben durch das Abfallen des Elastischen Modul G' gekennzeichnet. Je länger die Deformation anhält, desto mehr verlagert sich dieses Fließen von großen Scherebenen auf kleinere Bereiche bis hinunter auf die molekulare Ebene. Diese Verlagerung ist durch zunehmenden Abfall der Modulwerte zu erkennen. Zudem wirken anfänglich die Emulgator-stabilisierten Tropfen der dispergierten hydrophilen Phase aus Wasser bzw. wässrigen und alkoholischen Anteilen als Reibungswiderstand zwischen den lipophilen Gleitebenen und verzögern somit ein rein viskoses Fließen. Bei längerer Schereinwirkung sinkt deren Einfluss auf das viskoelastische Verhalten der W/O-Creme. Bei hoher Scherbeanspruchung kommt es zudem zur Koaleszenz der dispergierten Tröpfchen, sodass sich die hydrophile Phase von der lipophilen abscheidet.

4.1.5 Festlegung der Messparameter für die Stabilitätsuntersuchungen

Zur Festlegung der Messparameter lassen sich die aus der rheologischen Charakterisierung gewonnenen Erkenntnisse wie folgt zusammenfassen:

Die Ermittlung der Fließgrenzen wird im Rahmen der strukturellen Charakterisierung der Modellsysteme durchgeführt. Jedoch zeigt sich bei der statistischen Bewertung der Ergebnisse, dass eine rein auf der Viskosimetrie beruhende Aussage unzureichend zur Differenzierung zwischen den auf verschiedene Arten hergestellten Systemen ist. Die nicht signifikanten Unterschiede in der Lage der Fließgrenzen erlauben keine alleinige Auswertung über viskosimetrische Daten. Ebenso zeigen die Ergebnisse der Bestimmung der Hysteresisfläche in Bezug auf WWAS und WWAS+Ethanol keine signifikanten Unterschiede. Die Hysteresisfläche der WWAS+Extrakt ist um ein Fünftel geringer als die der WWAS bzw. WWAS+Ethanol und daher stark verschieden. Jedoch sind diese Parameter aufgrund der Abhängigkeit von der Beanspruchungsdauer der Systeme von geringerer Aussagekraft als oszillationsrheologische Daten und werden daher in die Untersuchungen zur Lagerstabilität nicht mitaufgenommen. Bei der Bewertung des Lagerverhaltens oder gerade der Ruhekonsistenz von dispersen Systemen haben oszillationsrheologische Messungen bei geringen Frequenzen gegenüber dem herkömmlichen Fließgrenzentest Vorteile (Hawel 1994, Kallioinen 1994, Tamburic 1998, Rose 2000). Die Bestimmung der Fließgrenze im Rotationstest ergibt nur einen einzigen Wert, der zudem oft nicht befriedigend reproduzierbar ist (Sucker 1972 und 1973, Mezger 2000). G' und G'' sind zwei gemessene Parameter und geben damit mehr Auskunft als die Bestimmung der Fließgrenze allein (Komatsu et al. 1977).

Zudem ist der Wert der Fließgrenze oft stark zeitabhängig (Taleb 1996). Bei Oszillationsversuchen misst man jedoch unter denselben definierten Zeitbedingungen und muss die Zeitdauer des Gesamtversuchs nicht weiter berücksichtigen, vorausgesetzt, der LVE-Bereich wird nicht verlassen.

Wie in Kapitel 4.1.3.1 beschrieben zeigen alle Modellsysteme bei den oszillationsrheologischen Untersuchungen einen linearviskoelastischen (LVE) Bereich, in dem innerhalb eines definierten Schubspannungs- und Frequenzbereiches die Messparameter auf einem Plateaubereich liegen. Um die oszillatorischen Messungen unter Strukturertalt der Probe durchzuführen und damit den Ruhezustand des Systems zu beschreiben, muss man die Maximalwerte des LVE-Bereiches festlegen. Die Grenze des LVE-Bereiches wird visuell mit Hilfe einer Auswertetangente bestimmt (Weipert 1993, Mezger 2000) und aus der Messwertetabelle der Grenzwert abgelesen, bei dem gerade noch nicht signifikant vom Plateau abgewichen wird. Die Bandbreite der tolerierten Abweichung wird auf 5 % festgelegt.

Um zu gewährleisten, dass alle Messungen für die Modellsysteme in einem vergleichbaren Bereich erfolgen, somit mit denselben Vorgabeparametern, wird ein einheitlicher Wertebereich nach Auswertung aller Modellsysteme ermittelt und diese Parameter als Grundlage für die folgenden Oszillationsversuche festgelegt (s. Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Messparameter für die Oszillationsrheologie

Ausgleichszeit:	240 s
Schubspannungsvorgabe:	30.0 Pa
Frequenz:	7.5 Hz
Temperatur:	+20 °C
Messwerte pro Reihe:	10

In Kapitel 5.1 wird die Vorbehandlung der Proben nach Entnahme aus den Lagergefäßen beschrieben. Diese Vorbereitung beruht auf einer leichten Schereinwirkung auf die Systeme, der eine ausreichend lange Zeit zur Erholung der Systeme nach Auftragen auf die Messeinrichtung folgen muss, damit von einem relaxierten Zustand zum Messbeginn ausgegangen werden kann. Zur Absicherung der Relaxationszeit werden Proben unter Oszillationsbedingungen gemessen und die Zeit bestimmt, die notwendig ist, damit sich das

System, charakterisiert durch die oszillationsrheologischen Kenngrößen wie Module und Phasenwinkel, wieder im Gleichgewichtszustand befindet.

Die Ausgleichszeit für die Modellsysteme nach Auftragen auf die Messeinrichtung und Herabfahren des Kegels auf die Probe wird auf 240 s ohne Vorscherung festgelegt. Nach dieser Zeit werden die Proben im linearviskoelastischen Bereich mit konstanter Schubspannung und Frequenz mit den in Tabelle 4-7 aufgelisteten Parametern gemessen.

4.2 Thermoanalytische Untersuchungen

Die Thermoanalyse wird eingesetzt, um temperaturabhängige Phasenübergänge zu bestimmen (Hemminger und Cammenga 1989). Zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiet der Charakterisierung von halbfesten Formulierungen setzen thermoanalytische Methoden ein, die Rückschlüsse auf die Strukturbeschaffenheit halbfester Zubereitungen ermöglichen (Kallioinen et al. 1995, Lashmar et al. 1995, Tamburic 1996, Rose 1999, Phuapradit et al. 2001). Im Rahmen des Forschungsvorhabens wurde die Differential Scanning Calorimetrie (DSC) eingesetzt, um Informationen zum strukturellen Aufbau des Modellsysteme zu erhalten. Als Auswertungsparameter bei den durchgeführten DSC-Untersuchungen dienen die Schmelzpunkte (Onset-Temperaturen) und die Schmelzenthalpien (ΔH) sowie das Profil der DSC-Kurve. In der strukturellen Charakterisierung werden einzelne Komponenten der Rezeptur – wie Wollwachsalkoholsalbe und Vaseline, Wollwachsalkohole und Cetylstearylalkohol – thermoanalytisch untersucht, damit auf Basis dieser Daten Rückschlüsse aus den Thermogrammen der Modellsysteme gezogen werden können (Junginger et al. 1979). Abbildung 4-9 zeigt das DSC-Diagramm des Cetylstearylalkohols, der in der wasserfreien Wollwachsalkoholsalbe in einer Konzentration von 0.5 % enthalten ist.

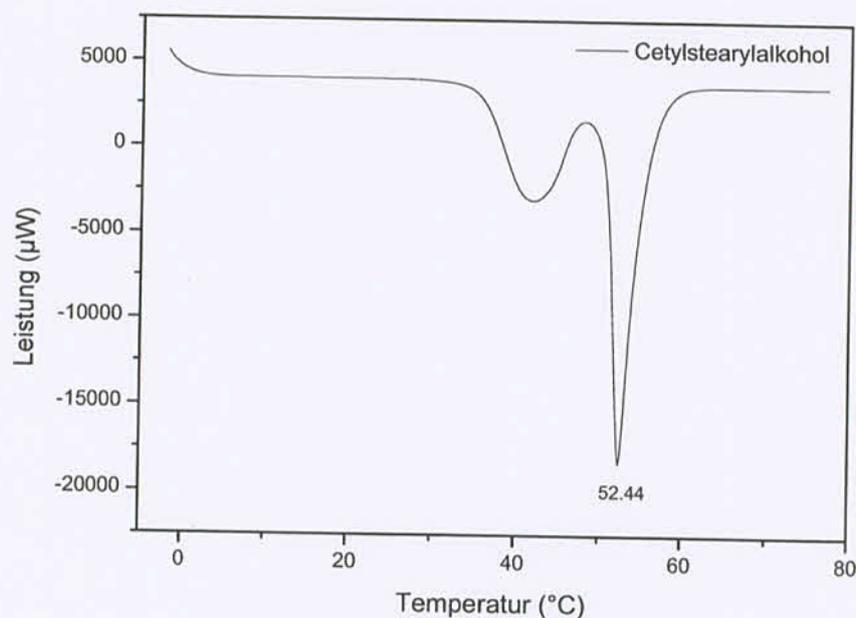


Abbildung 4-9: DSC-Diagramm des Emulgators Cetylstearylalkohol (n=3). Heizrate 5 °C/min

Der Schmelzpeak des Cetylstearylalkohols mit einer Onset-Temperatur bei 52.44 °C weist einen eindeutigen, endothermen Phasenübergang auf.

Abbildung 4-10 ist eine synoptische Darstellung der DSC-Diagramme der für den Aufbau des Gelgerüsts der Modellsysteme wichtigsten Rezepturkomponenten, nämlich Vaseline, Wollwachsalkohole und Wollwachsalkoholsalbe. Aufgrund ihres hohen Sterol-Anteils zeigen die Wollwachsalkohole einen deutlichen Schmelzpeak. Vaseline weist einen breiten wenig charakteristischen Schmelzbereich auf.

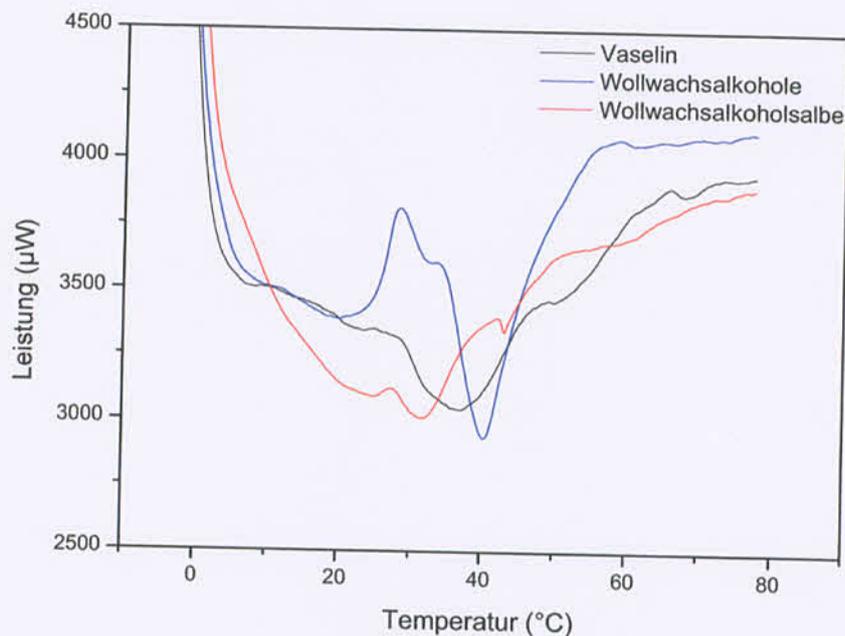


Abbildung 4-10: DSC-Diagramm der Hauptbestandteile der Modellsysteme (Mittelwert aus jeweils drei Messungen). Heizrate 5 °C/min

In Wollwachsalkoholsalbe, der Mischung aus Cetylstearylalkohol, Wollwachsalkoholen und Vaseline, lassen sich die Ausgangssubstanzen wie im Profil der Schmelzkurve zu sehen jedoch nicht eindeutig einem Schmelzpeak zuordnen. Dieses Beispiel zeigt, dass viele Hilfsstoffe nur einen Schmelzbereich aufweisen, auch wenn sie die geforderte Reinheit nach Arzneibuch besitzen. Dieser Schmelzbereich erstreckt sich über mehrere Grad und erlaubt damit keine eindeutige Differenzierung und Identifizierung der Proben mehr.

Da vor allem Wollwachs, aber auch die isolierten Wollwachsalkohole ein inhomogenes, komplexes Gemisch darstellen, wird bei den thermoanalytischen Untersuchungen zur Strukturänderung dieses W/O-Absorptionsgels ein Modellsystem herangezogen. Hierbei wird von gut definierbaren Monosubstanzen (Cholesterol, Cetylstearylalkohol und weißes Vaseline)

ausgegangen. Anhand des vereinfachten Modellsystems nach USP XIX (Müller-Goymann 1981) mit jeweils 3 % (m/m) Emulgatoranteilen (Cholesterin, Cetylstearylalkohol) in weißem Vaseline in einem ternären bzw. einem quaternären Gemisch mit Wasser soll der Einfluss der Lagerungsart auf das Profil des DSC-Diagramms gezeigt werden. Abbildung 4-11 zeigt die graphische Auswertung der ermittelten Werte.

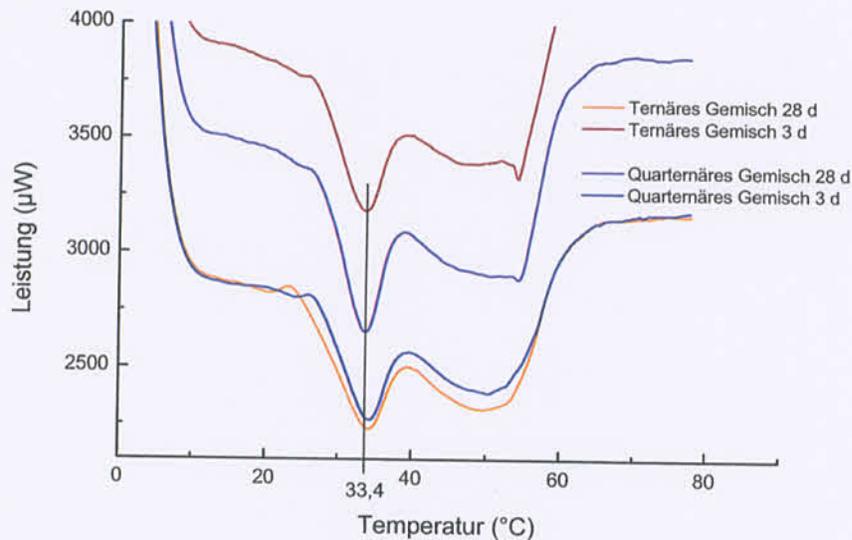


Abbildung 4-11: DSC-Diagramm einer vereinfachten Modellrezeptur nach USP XIX (Hydrophilic Petrolatum). Lagerung bei +20 $^{\circ}\text{C}$. Heizrate 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$

Die Verschiebung der Peaks ist sowohl unabhängig von der Lagerdauer als auch der Lagerungsart für beide vereinfachten Modelle minimal.

Die Untersuchungsergebnisse an Systemen die mit Direktampf hergestellt wurden sind in Abbildung 4-12 jeweils als Mittelwertkurven für die drei Modellrezepturen WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt wiedergegeben. Die zugehörigen Onset-Temperaturen sind in Tabelle 4-8 aufgeführt. Die gemessenen Unterschiede liegen im Bereich der Streuung und sind damit nicht signifikant voneinander verschieden (Junginger et al. 1979, Burger 1982).

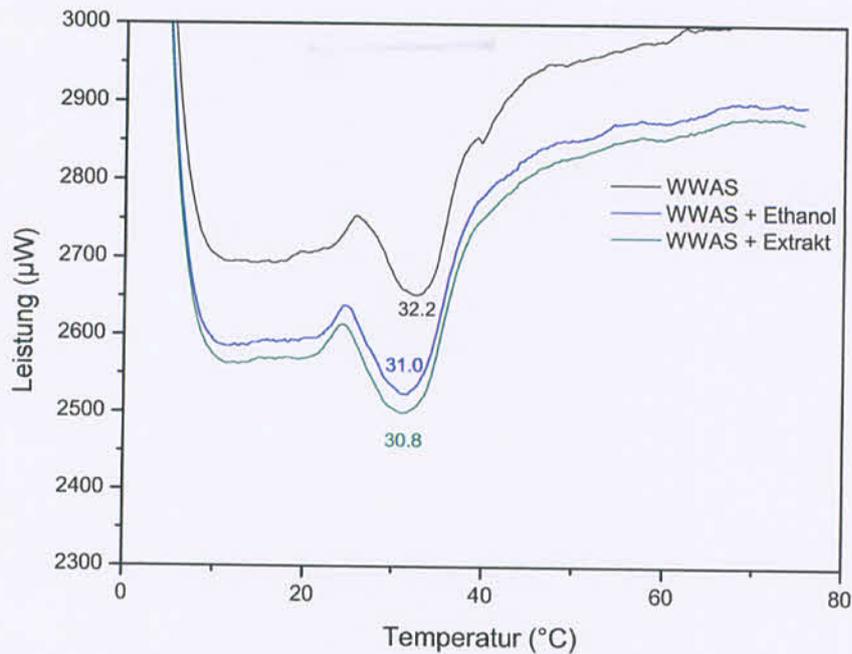


Abbildung 4-12: DSC-Diagramm zum Vergleich der Modellsysteme WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt hergestellt mit Direkt dampfinjektion (n=3). Heizrate 5 °C/min

Tabelle 4-8: Gemittelte Onset-Temperaturen (n=3) der DSC-Diagramme für die Modellsysteme beider Herstellungsarten bei einer Heizrate von 5 °C/min

Herstellungsart	Onset-Temperatur (°C)		
	WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
Direkt dampfinjektion	30.8 ± 1.6	31.0 ± 1.9	32.2 ± 1.3
Konventioneller Wassereintrag	29.4 ± 2.3	30.6 ± 0.9	31.8 ± 1.4

Ein analoger Verlauf ergibt sich für die Modellsysteme der Herstellung mit konventionellem Wassereintrag. Die Onset-Temperaturen sind marginal verschoben. Ebenso gibt der Kurvenverlauf keinerlei Hinweise auf strukturelle Unterschiede zwischen den Modellsystemen oder der Art der Herstellung.

4.2.1 Zusammenfassung Thermoanalytische Untersuchungen

Die DSC-Untersuchungen zeigen, dass einzelne Komponenten der Modellrezepturen, wie Wollwachsalkohole und Cetylstearylalkohol, gut detektierbar sind, hingegen zeigt Vaseline – wie zu erwarten – einen nicht näher zu differenzierenden Schmelzbereich (Abbildung 4-10). Dieser beruht auf der Zusammensetzung aus festen und flüssigen Kohlenwasserstoffen mit n- und iso-Paraffinen (Folger 1994). Diese Kohlenwasserstoffe bilden ein lockeres dreidimensionales, kristalloides Gerüst mit eingelagerter „Ölphase“ der flüssigen Paraffine, sodass hier keine einzelnen Phasenübergänge beobachtet werden können.

Die kompletten Modellsysteme zeigen als Vielstoffgemische keine auswertbaren Phasenübergänge. Dies gilt im Grundsatz auch für vereinfachte Modellmischungen. In orientierenden Lagerversuchen der vereinfachten Modellsysteme deutet sich zwar eine schwache Tendenz zur Verschiebung der Onset-Temperatur des Schmelzpeaks (Abbildung 4-11) an, jedoch fällt diese so minimal aus, dass eine statistisch gesicherte Aussage nicht begründet ist. Zudem lassen sich Schmelzenthalpien für die dargestellten Systeme nur grob abschätzen. Bereits bei der Berechnung der Fläche ergeben sich große Ungenauigkeiten, da eine Extrapolation zur Basislinie nur näherungsweise erfolgen kann.

Im Schluss folgt daraus, dass die Thermoanalyse für eine Charakterisierung der vorliegenden Modellsysteme nicht zureichend ist.

4.3 Röntgenstrukturuntersuchungen

Zur Charakterisierung der Systeme und ihrer Komponenten wird die Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXD) mit Kiessig OED herangezogen (7.2.4). Hierbei wird die Verbreiterung, die der Primärstrahl durch Streuung an Partikeln erfährt, analysiert. Mit Hilfe dieses Verfahrens lassen sich die Schichtgitterabstände flüssigkristalliner Gelgerüste detektieren (Krischner 1974, Führer und Kudlek 1996). Entsprechende Untersuchungen an modifizierten Modellsystemen wurden bereits von mehreren Autoren beschrieben (Folger 1994, Kudlek 1996).

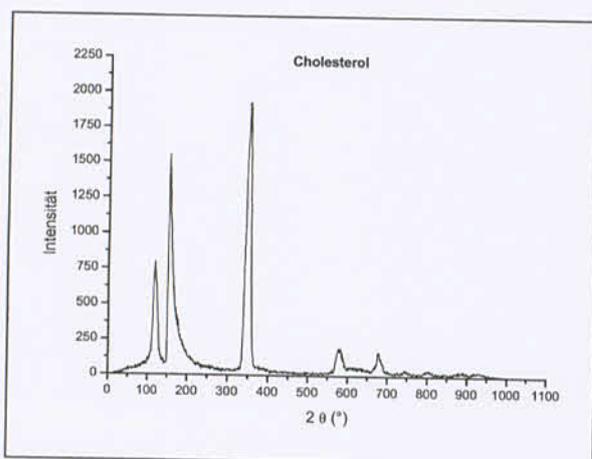


Abbildung 4-13: SAXD-Diffraktogramm von Cholesterol

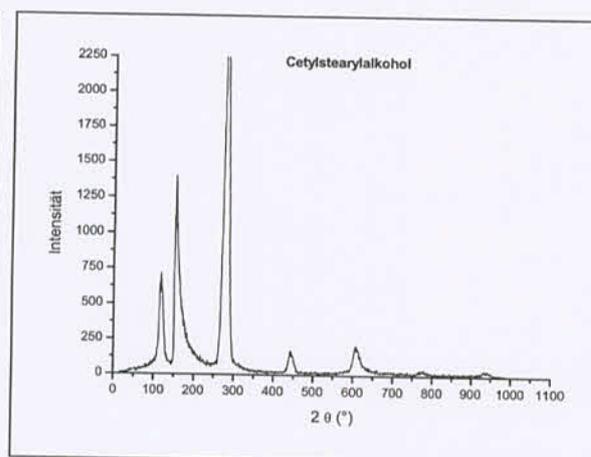


Abbildung 4-14: SAXD-Diffraktogramm von Cetylstearylalkohol

Die Abbildungen 4-13 und 4-14 zeigen die Diffraktogramme der eingesetzten Rezepturkomponenten. In Abbildung 4-13 ist das Diffraktogramm des Cholesterols dargestellt. Deutliche Peaks sind bei 3.300 nm sowie 1.668 nm zu detektieren. Ebenso eindeutig zeigt sich der W/O-Emulgator Cetylstearylalkohol (Abbildung 4-14). Der Emulgator liefert Interferenzen bei 4.773, 2.360 und 1.577 nm, also in einem Verhältnis von 1:0.5:0.33. Diese Interferenzen sind in der Literatur bereits umfassend beschrieben (Müller-Goymann 1981, Führer und Kudlek 1996) und deuten auf eine einheitliche, lamellare Struktur mit einem definierten Netzebenenabstand der Alkohole hin.

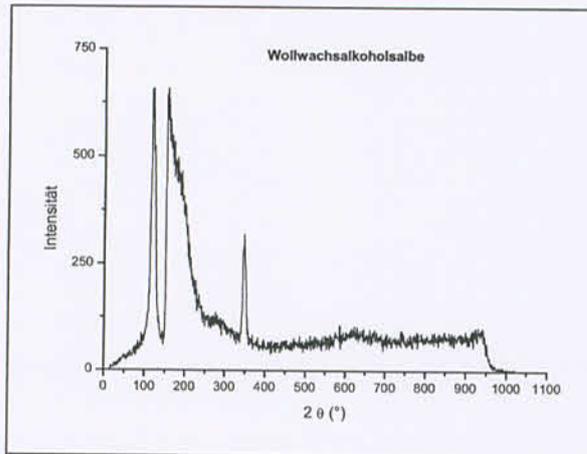


Abbildung 4-15: SAXD-Diffraktogramm der Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002

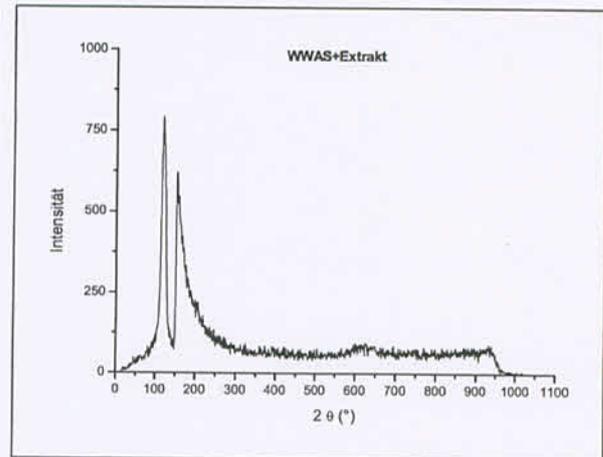


Abbildung 4-16: SAXD-Diffraktogramm des Modellsystems WWAS+Extrakt

Abbildung 4-15 gibt das Diffraktogramm einer Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002 wieder. Das Diffraktogramm wird klar durch Eigenschaften des Vaseline dominiert. Dieses zeigt nur einen breiten Primärstrahlabfall und in dieser Rezeptur als Isogel keine flüssigkristalline Struktur auf. In der Zusammensetzung der Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002 kann die Interferenz des Cholesterols und des Cetylstearylalkohols bei jeweils leichter Verschiebung zu geringeren Netzebenenabständen noch detektiert werden. Verringert sich jedoch der Anteil dieser beiden Komponenten entsprechend der Zusammensetzung der untersuchten Modellsysteme, so ergeben sich keine fassbaren Interferenzen. Beispielhaft ist dies in Abbildung 4-16 für WWAS+Extrakt dargestellt.

4.3.1 Zusammenfassung Röntgenstrukturuntersuchungen

Während die einzelnen Rezepturkomponenten noch differenzierbare Diffraktogramme in der Kleinwinkelstreuung ergeben, treten aufgrund der komplexen Zusammensetzung der vorliegenden Modellsysteme keine Peaks auf, die eindeutig entsprechenden Fernordnungsabständen zuzuordnen sind. Dies deutet, wie bereits von Müller-Goymann (1981) anhand ternärer und quaternärer Modellsysteme beschrieben, darauf hin, dass die Emulgatoren gelöst in der flüssigen Phase der Paraffinkohlenwasserstoffe vorliegen. Die festen Kohlenwasserstoffe des Vaseline bilden dabei eine halb feste Struktur aus, die durch eine Art Gelgerüst stabilisiert wird. Durch die gelösten, teils mizellar vorliegenden Emulgatoren können durch deren Anlagerung in den Phasengrenzflächen hohe Anteile an Wasser in Form einer W/O-Creme inkorporiert werden. Eine Fernordnung und entsprechende Interferenzen in den Diffraktogrammen existieren bei derartigen Cremezubereitungen offensichtlich nicht.

Eine strukturelle Untersuchung der Modellrezeptur anhand der Röntgendiffraktometrie ist demnach nicht möglich.

4.4 Diskussion und Fazit der strukturellen Charakterisierung

Aus der thermoanalytischen Untersuchung der Modellformulierungen lässt sich folgende Aussage ableiten: Die Struktur der Vaseline, basierend auf dem großen Spektrum an n- und iso-Paraffinen, prägt die DSC-Diagramme, sodass keine eindeutigen Phasenübergänge der inkorporierten Rezepturbestandteile der Modellformulierungen detektierbar sind. Verschiebungen in der Lage der Onset-Temperaturen sind demzufolge nicht ausreichend präzise zuzuordnen.

Analoges gilt für die Röntgenstrukturanalyse: Durch den Anteil an Vaseline in der Rezeptur ergeben sich aus den Röntgendiffraktogrammen keine brauchbaren Ansatzpunkte für die strukturelle Charakterisierung der Modellsysteme. Während die Emulgatoren in höherer Konzentration einen geordneten Zustand zeigen (Müller-Goymann 1981), lassen sich solche lamellaren Strukturen in den Modellformulierungen nicht mehr nachweisen. Offensichtlich liegen die Emulgatoren zum einen in der lipophilen Phase gelöst vor und besetzen zum anderen die W/O-Phasengrenzfläche. Die Modellsysteme haben somit amorphes Charakter. Sollten geordnete Bereiche vorliegen, so liegt deren Anteil an der Gesamtformulierung unter 1 %, d.h. der Nachweisempfindlichkeit der Röntgendiffraktometrie (Schütze 1998).

Die Resultate der thermo- oder röntgenanalytischen Untersuchungsmethoden haben damit übereinstimmend eine geringe Aussagekraft hinsichtlich der strukturellen Charakterisierung der Modellformulierungen.

Die rheologische Charakterisierung weist die Modellsysteme als typische halbfeste Formulierung mit thixotropen Eigenschaften aus. Die ermittelten Fließgrenzen liegen in einem für mittelviskose Systeme charakteristischem Bereich. Primär wird das System durch die Gerüststruktur der Vaseline beschrieben, in der durch die Emulgatoren die Anteile der wässrigen Phase emulgiert vorliegen. Wie die Messergebnisse der Viskosimetrie zeigen, haben die Extraktivstoffe in der WWAS+Extrakt nur einen geringfügigen Einfluss auf die Lage der Fließgrenze. Sehr deutlich ist hingegen der Einfluss auf das Fließverhalten, insbesondere charakterisiert durch die Hysterisisfläche. Die extrakthaltigen Zubereitungen demonstrieren einen sehr raschen Strukturaufbau nach Scherbeanspruchung, d.h. sie sind nur geringfügig thixotrop. WWAS und WWAS+Ethanol hingegen sind durch eine ausgeprägte

Thixotropie gekennzeichnet. Unterschiede in der Bewertung der Modellformulierungen lassen sich fernerhin mittels der Komplianzversuche herauszeichnen. Die WWAS+Extrakt weist sowohl bei der konventionellen Herstellung als auch nach Direktampf injektion ein von den Modellsystemen WWAS bzw. WWAS+Ethanol differierendes Verhalten auf. Insbesondere ergeben sich für die WWAS+Extrakt nach Direktampf injektion höhere Nachgiebigkeiten als für die konventionellen Systeme. Die Ergebnisse der strukturellen Charakterisierung mit Hilfe der Oszillationsrheologie weisen auf halbfestes System mit einem definierten linearvisko-elastischen Bereich hin. Innerhalb dieses Bereiches erweisen sich die Modellformulierungen als visko-elastische Systeme, bei denen der elastische Anteil überwiegt. Durch den Zusatz von Ethanol bzw. Pflanzenextrakt wird das Gelgerüst der WWAS geschwächt. Dieser Effekt ist größer als der Einfluss der Herstellmethode.

Dennoch lässt die Verwendung der Direktampf injektion zur Herstellung der Modellsysteme anstatt der konventionellen Methode einen stabilisierenden Effekt erkennen. Das Verhältnis der viskosen zu den elastischen Anteilen ist zwar für WWAS+Extrakt für beide Herstellungsarten auf gleichem Niveau, jedoch zeigt das besagte Modellsystem nach Dampf injektion eine wesentlich höhere Nachgiebigkeit und Relaxation in den Kriech- und Kriecherholungstests. Den Beleg hierfür können allerdings nur Stabilitätsuntersuchungen erbringen (s. Kapitel 5).

5 Untersuchungen zur Lagerstabilität

Mit Hilfe von Stabilitätsuntersuchungen soll festgestellt werden, inwieweit die Herstellungsart und hier im Besonderen die Direktampfinjektion Einfluss auf die Stabilität und Homogenität der untersuchten Modellrezepturen hat.

Die Untersuchungsstrategie orientiert sich an den Erkenntnissen, die im AiF-Forschungsvorhaben Nr. 11227 N auf dem Gebiet der Vorhersage der Lagerstabilität von Salben, Cremes und Emulsionen gemacht wurden (Daniels 2000). Um die Aussagekraft zu erhöhen, werden die Untersuchungen über einen Zeitraum von sechs Monaten im Schaukeltest und zwölf Monaten in der Lagerung bei isothermen Bedingungen fortgeführt.

Die Untersuchung der Proben erfolgt nach Ablauf von 7, 14, 28, 84 und 168 Tagen. Proben, die isotherm bei +20 °C gelagert werden, werden zudem nach 336 Tagen untersucht. Die Proben werden am Morgen des Messtages aus dem Lagerprogramm genommen und anschließend analysiert. Proben, die aus dem Schaukeltest stammen, werden vor der Prüfung zwei Stunden bei Raumtemperatur zwischengelagert, um eine gleichmäßige Temperatur aller Untersuchungsproben zu gewährleisten.

5.1 Rheologie

Im AiF-Forschungsvorhaben Nr. 11227 N erwies sich die Oszillationsrheologie als potente Methode, um halb feste, streichfähige Zubereitungen wie W/O- und auch O/W-Cremes zu beurteilen. Die Ermittlung rheologischer Kenngrößen, wie des Speichermoduls und des Verlustwinkels sowie deren statistische Bewertung, ließen Strukturänderungen während der Lagerung gut erkennen.

Am Untersuchungstag werden mit Hilfe von Oszillationsmessungen die Module G' , G'' und der Phasenwinkel δ im linearviskoelastischen Bereich ermittelt. Eine zusätzliche Stabilitätsbewertung erfolgt über die Streuung der Messwerte, die aus den gesamten Ergebnissen einer Untersuchungscharge stammen.

5.1.1 Modellsysteme mit konventionellem Wassereintrag

Die Herstellung der drei Modellsysteme WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt mit konventionellem Wassereintrag erfolgt mit der Prozessanlage wie in Kapitel 2.4 beschrieben.

Bei dem Modellsystem WWAS differieren die Messwerte zwischen den beiden Lagerbedingungen von +20 °C und im Schaukeltest in hohem Maße. Besonders die Module G' und G'' weisen große Schwankungen auf. Zwischen dem Phasen(verschiebungs)winkel δ, dem Viskosen Modul G'' und dem Elastischen Modul G' besteht folgender Zusammenhang:

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

Somit werden Schwankungen teilweise durch diese Relation wieder kompensiert und bewirken daher relativ geringe und statistisch nicht signifikante Veränderungen im Phasenwinkel. In Abbildung 5-1 sind die oszillationsrheologischen Größen in einem Diagramm vergleichend gegenübergestellt. Es ist unschwer zu erkennen, dass im Laufe der Lagerung unter isothermen Bedingungen (+20 °C) eine geringe Abnahme der Modulwerte auftritt, die sich ebenso im Phasenwinkel widerspiegelt. Im Schaukeltest tritt diese Tendenz für die Modulwerte ebenso zu Tage. Der Phasenwinkel zeigt hingegen erst gegen Ende der Lagerung einen starken Abfall um 3 °.

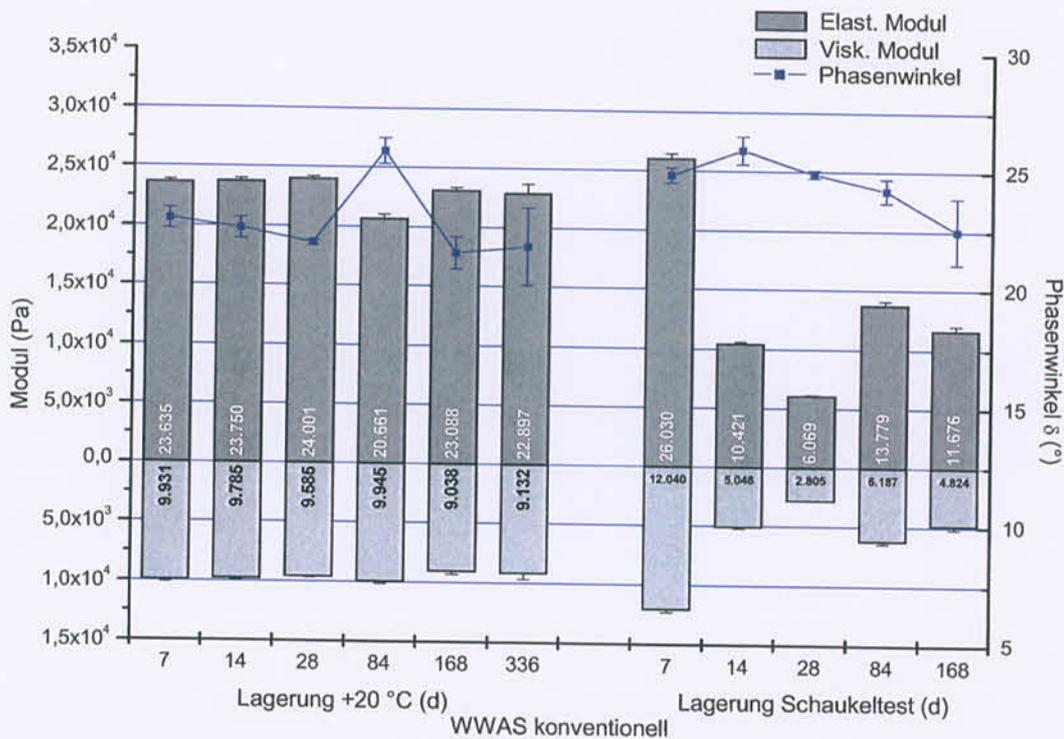


Abbildung 5-1: Veränderung der oszillationsrheologischen Parameter während der Lagerung von WWAS hergestellt mit konventionellem Wassereintrag bei + 20 °C bzw. im Schaukeltest

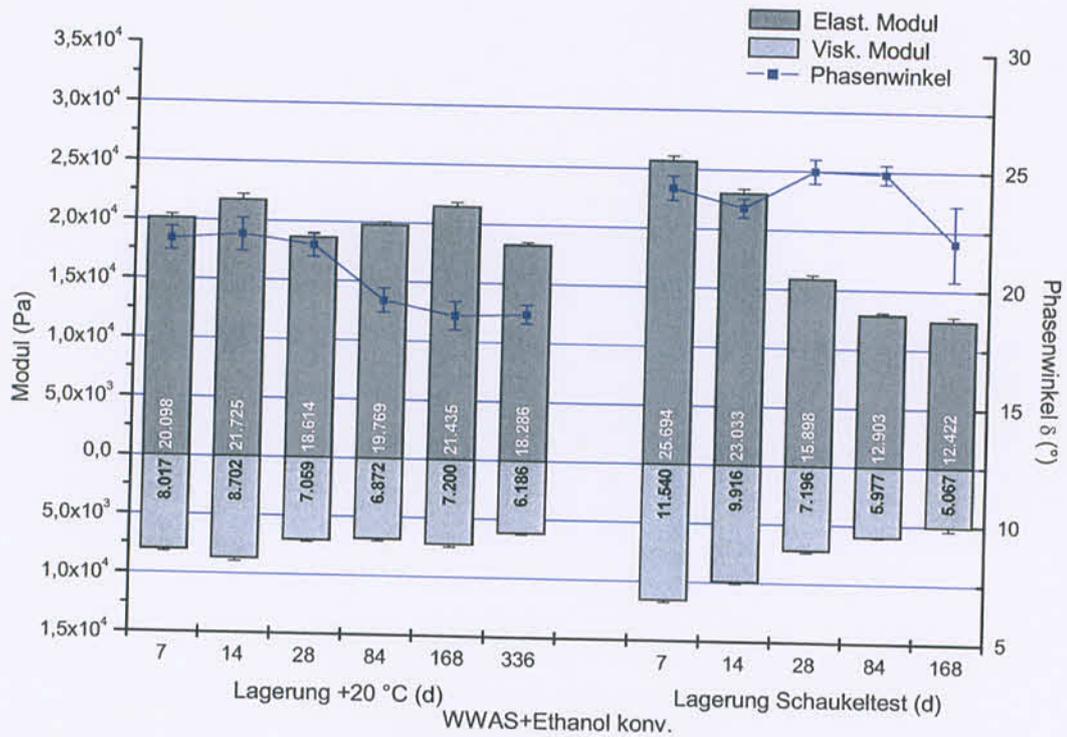


Abbildung 5-2: Veränderung der oszillationsrheologischen Parameter während der Lagerung von WWAS+Ethanol hergestellt mit konventionellem Wassereintrag bei +20 °C bzw. im Schaukeltest

Bei der Betrachtung der WWAS+Ethanol zeigt sich in den Modulwerten der isotherm gelagerten Proben eine höhere Abweichung als bei der WWAS (Abbildung 5-2). Der Phasenwinkel δ nimmt nach Lagerung von 84 Tagen auf ein bis zum Ende des Stabilitätstests gleichbleibendes Niveau ab. Im Schaukeltest nehmen die Modulwerte kontinuierlich ab, wobei der Bereich der Absolutwerte bei Raumtemperaturlagerung und im Schaukeltest ähnlich ist. Der Phasenwinkel befindet sich im Schaukeltest während der ersten 84 Tage Lagerzeit auf gleichmäßigem Niveau, fällt dann aber nach einer Lagerzeit von 168 Tagen um nahezu 3° ab.

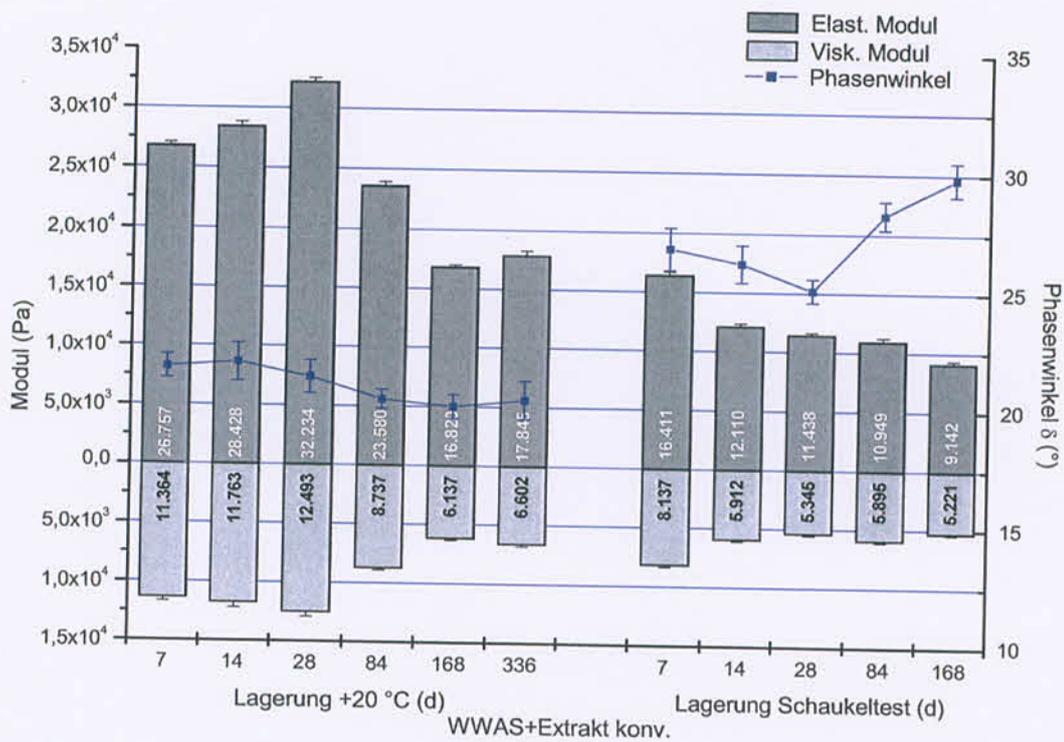


Abbildung 5-3: Veränderung der oszillationsrheologischen Parameter während der Lagerung von WWAS+Extrakt hergestellt mit konventionellem Wassereintrag bei + 20 °C bzw. im Schaukeltest

Die Modellrezeptur WWAS+Extrakt zeigt in den Modulwerten nach 28 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur eine deutliche Abnahme auf Werte $\leq 60\%$ bezogen auf den Ausgangswert. Der Phasenwinkel folgt tendenziell diesem Verhalten. Im Schaukeltest ergibt sich jedoch im Bezug zum Wert nach 28 Tagen Lagerung ein deutlicher Anstieg des Phasenwinkels um 3.2° (84 Tage) bzw. 4.7° (164 Tage). In diesem Zeitraum nimmt der Elastische Modul G' konstant ab wohingegen der Viskose Modul G'' nach 14 Tagen auf einheitlichem Niveau verbleibt.

Neben den Absolutwerten sind vor allem auch die Veränderungen und damit die Streuung der Messwerte ein Indikator für Umstrukturierungen während der Lagerung. Um diese Phänomene der Gesamtveränderung deutlicher darzustellen, werden diese Tendenzen auf folgende Art und Weise herausgezeichnet: Die Module und der Phasenwinkel werden über die gesamte Lagerdauer gemittelt und die jeweils zugehörige relative Standardabweichung s_r errechnet. Dieser Variationskoeffizient ist danach Grundlage für eine vergleichende Bewertung.

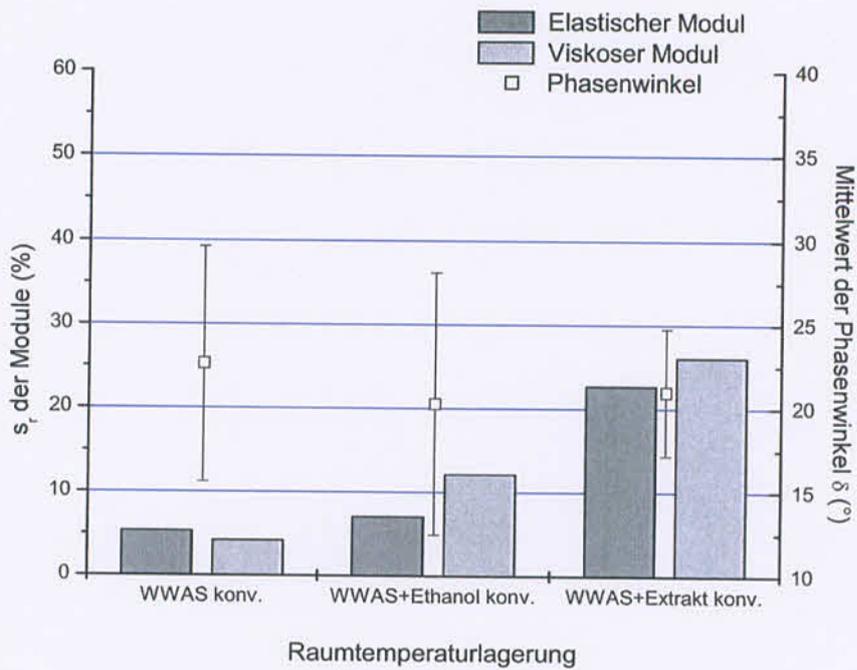


Abbildung 5-4: Vergleich der relativen Standardabweichungen der Modulwerte und des Mittelwertes der Phasenwinkel der konventionell hergestellten Modellrezepturen nach Raumtemperaturlagerung

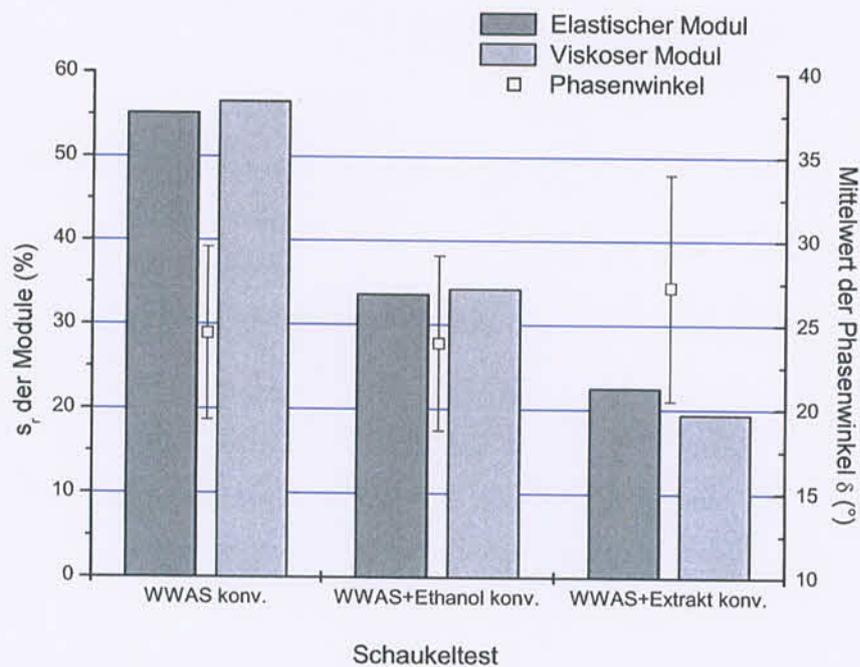


Abbildung 5-5: Vergleich der relativen Standardabweichungen der Modulwerte und des Mittelwertes der Phasenwinkel der konventionell hergestellten Modellrezepturen nach Schaukeltest

Hieraus ergibt sich eine komprimierte Darstellung der Veränderungen, die mit Hilfe der Oszillationsrheologie erfasst werden. In Abbildung 5-4 und Abbildung 5-5 ist das Ergebnis grafisch dargestellt. WWAS weist in diesem Zusammenhang die geringste Veränderung der Module auf. Die Streuungen der Modulwerte sind bereits bei WWAS+Ethanol wesentlich höher, jedoch bei der WWAS+Extrakt am stärksten ausgeprägt. Obwohl sich die gemittelten Werte der Phasenwinkel in den drei mittels konventionellem Wassereintrag hergestellten Modellrezepturen nicht signifikant voneinander unterscheiden, zeigen die Module über die Rezepturreihe WWAS zu WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt eine zunehmende Veränderung während der Lagerung. Nach Lagerung im Schaukeltest kehrt sich die Reihenfolge für die Modulwerte um. WWAS+Extrakt stellt das System mit der geringsten Streuung, WWAS das mit der höchsten Streuung dar. Die Phasenwinkel bleiben bei allen Systemen aufgrund ihrer Abhängigkeit von beiden Modulen (viskosen und elastischen Anteilen) unverändert.

5.1.2 Modellsysteme mit Direktampfinjektion

In Abbildung 5-6 sind die Ergebnisse der Oszillationsrheologie des Lagertests für WWAS aufgetragen. Die elastischen und viskosen Module bei Raumtemperaturlagerung liegen absolut um ein Vielfaches niedriger als die des Schaukeltests. Beide Lagerungsarten zeigen gleichermaßen eine Abnahme der Modulwerte im Verlauf der Lagerzeit. Die Absolutwerte für den Schaukeltest liegen dabei in einem um das fast 4-fache höheren Wertebereich. Die relativen Bezüge zeigen bei Raumtemperaturlagerung eine Abnahme auf unter 50 % des Ausgangsniveaus, die des Schaukeltests liegen in diesem Fall bei ca. 35 %. Der Phasenwinkel zeigt Werte mit einer insgesamt betrachtet leicht steigenden Tendenz. Bei Raumtemperatur-Lagerung ist diese Veränderung aufgrund der großen Streuung der Werte nicht signifikant. Im Schaukeltest fallen die Module auf Werte unter 36 % vom Ausgangswert für den Elastischen und unter 44 % für den Viskosen Modul ab. Im Vergleich dazu sind es nach isothermer Lagerung für den Elastischen Modul unter 46 % und für den Viskosen Modul sogar unter 50 %. Somit fallen trotz der höheren Absolutwerte für die Module nach Schaukeltest die relativen Werte nahezu 10 % geringer aus als nach Lagerung unter isothermen Bedingungen. Das Verhalten des Phasenwinkels während der Lagerung zeigt beim Schaukeltest eine deutlicher ansteigende Tendenz als nach Lagerung bei +20 °C, aber auch hier ist der Anstieg der Werte nicht signifikant (t-Test s. Kapitel 7.4.1).

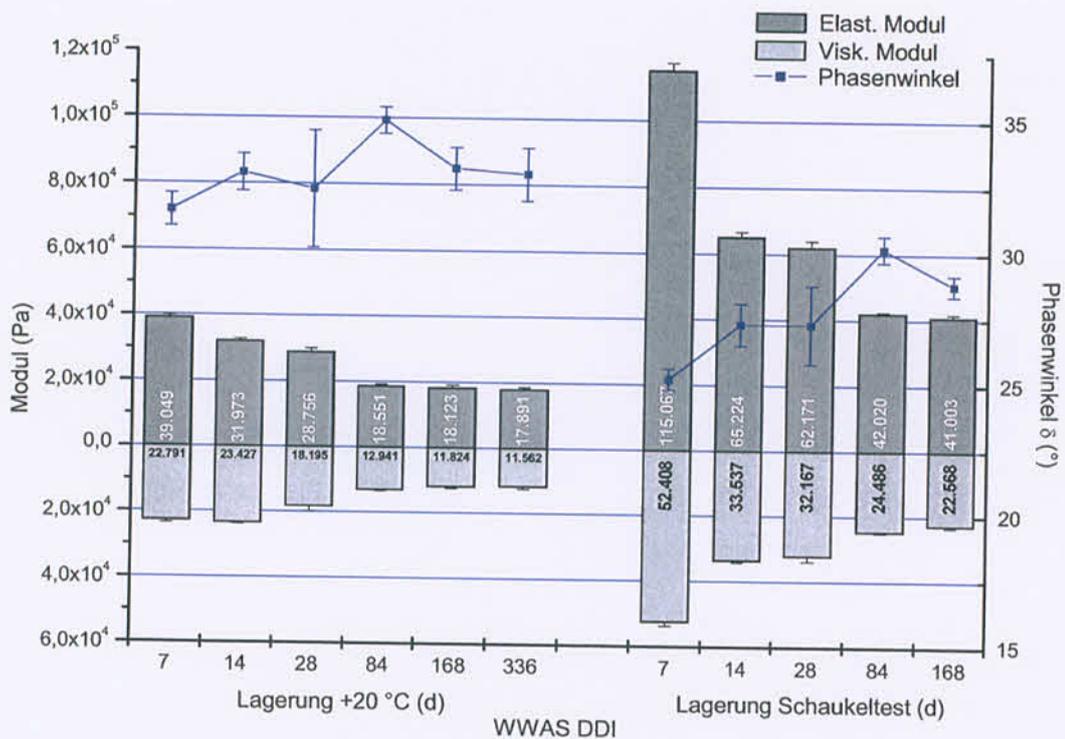


Abbildung 5-6: Veränderung der oszillationsrheologischen Parameter während der Lagerung von WWAS hergestellt mit Direktdampfinjektion bei +20 °C bzw. im Schaukeltest

Beim Vergleich der Lagerproben aus der Herstellung der WWAS+Ethanol mit Direktdampfinjektion stellt sich ein einheitliches Bild der Modulwerte bei beiden Lagerungsarten dar. Die Tendenzen, die sich bei isothermer Lagerung bei +20 °C ergeben, treten auch bei Betrachtung der Schaukeltest-Werte zu Tage. Das Gesamtbild ist bei isothermer Lagerung geschlossener und die Abweichungen über die gesamte Lagerzeit hinweg geringer als die vergleichbaren Diagramme der WWAS. Die starke Streuung im Bereich der Werte des Phasenwinkels δ lässt hingegen keine statistisch sichere Aussage über eventuelle Veränderungen oder Tendenzen zu.

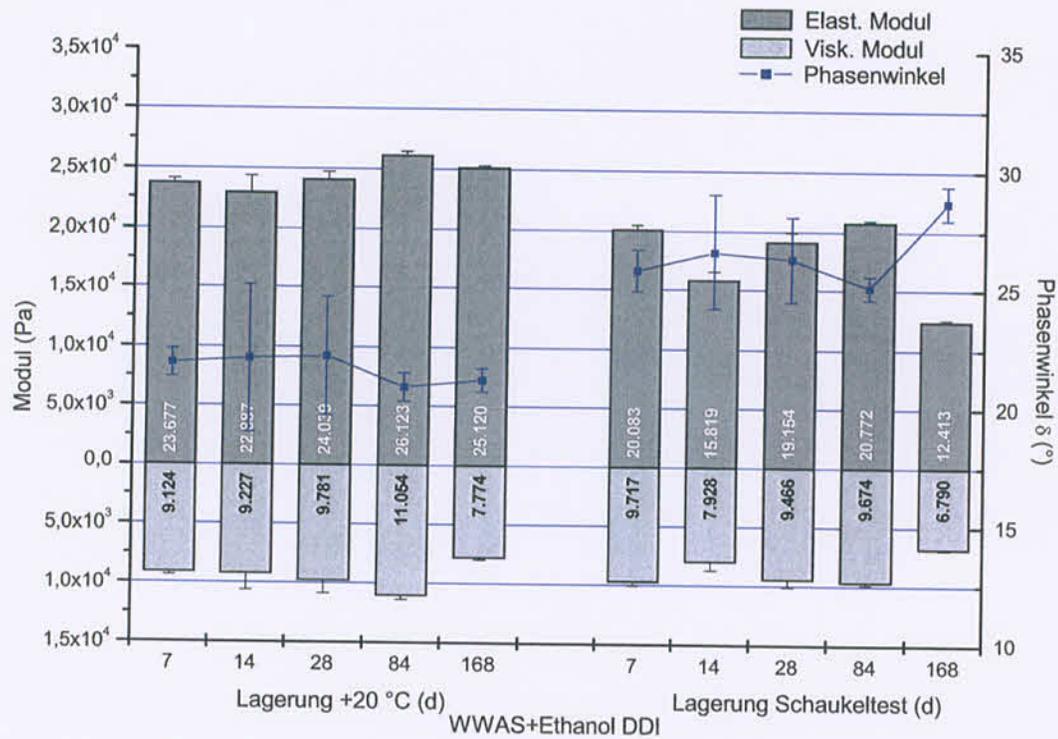


Abbildung 5-7: Veränderung der oszillationsrheologischen Parameter während der Lagerung von WWAS+Ethanol hergestellt mit Direktampfinjektion bei +20 °C bzw. im Schaukeltest

Nach Herstellung der Modellrezeptur WWAS+Extrakt mit Hilfe der Direktampfinjektion weist das Diagramm der Raumtemperaturlagerung ausgesprochen geringe Änderungen der Modulwerte für viskose und elastische Anteile im Vergleich mit den Säulen der mit Direktampfinjektion hergestellten Formulierungen auf. Die Einarbeitung von Ethanol bzw. Extrakt ergibt nur geringfügige Unterschiede im Vergleich der WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt nach isothermer Lagerung. Im Schaukeltest kommen jedoch höhere Abweichungen zustande, die nach 28 Tagen ihren Höhepunkt erreicht haben und dann bis zu 168 Tagen wiederum abfallen. Der Phasenwinkel bei Raumtemperaturlagerung beschreibt sehr geringe Abweichungen in den Absolutwerten, die allerdings mit höheren Standardabweichungen einhergehen. Im Schaukeltest folgt nach einem starken Absinken nach 14 Tagen Lagerung eine tendenzielle Abnahme bis zu 168 Tagen. Allerdings kann auch hier aufgrund der Streuung der Einzelwerte nicht von einer statistisch signifikanten Veränderung gesprochen werden.

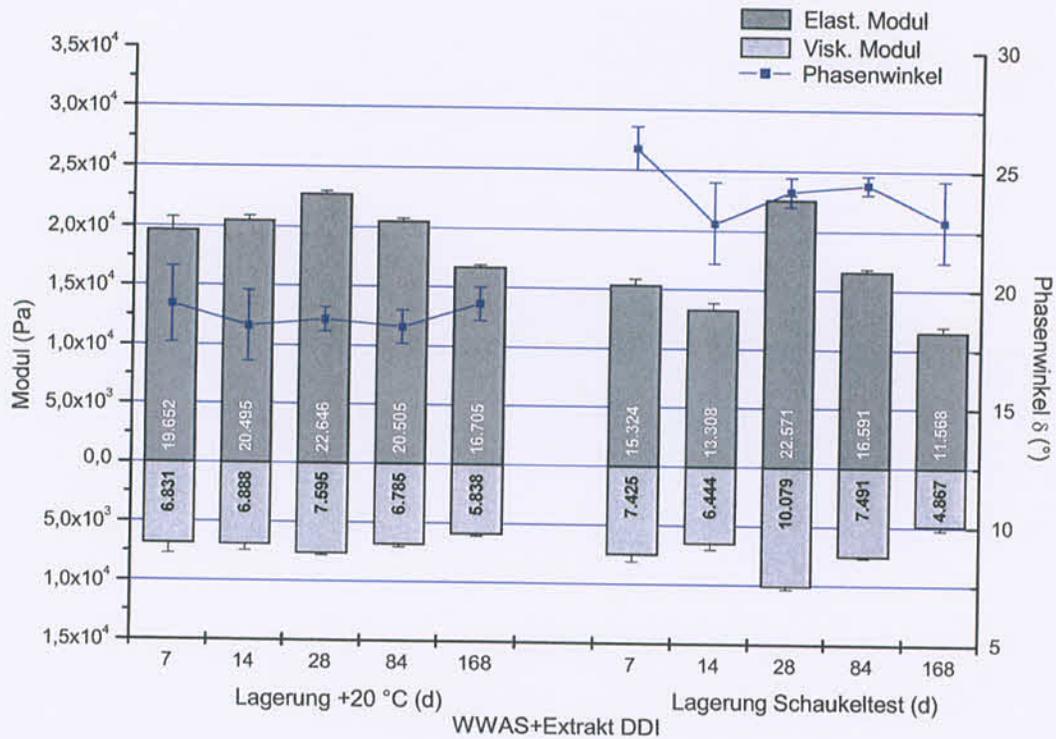


Abbildung 5-8: Veränderung der oszillationsrheologischen Parameter während der Lagerung von WWAS+Extrakt hergestellt mit Direktampfinjektion bei +20 °C bzw. im Schaukeltest

Die Abbildungen 5-9 und 5-10 fassen die Ergebnisse hinsichtlich der aufgetretenen Abweichungen zusammen. Beim Modellsystem WWAS fallen diese Abweichungen bei den Modulwerten vergleichsweise hoch aus. Geringere Streuung zeigen die Module der beiden anderen Modellsysteme bei der Herstellung mit Direktampfinjektion. In dieser Reihenfolge nehmen auch die Mittelwerte der Phasenwinkel kontinuierlich ab und sind im Vergleich zum Modellsystem WWAS signifikant verschieden. Diese Tendenz bei Raumtemperaturlagerung spiegelt sich ebenso beim Schaukeltest wieder. Die Abweichungen für die Modulwerte sind hier bei den Modellsystemen mit destabilisierendem Zusatz (Ethanol bzw. Extrakt) höher als bei isothermer Lagerung, jedoch weitaus geringer als bei WWAS. Die Mittelwerte und die Streuungen der Phasenwinkel aller drei mittels Direktampfinjektion hergestellten Modellrezepturen unterscheiden sich während des Schaukeltests nicht signifikant voneinander.

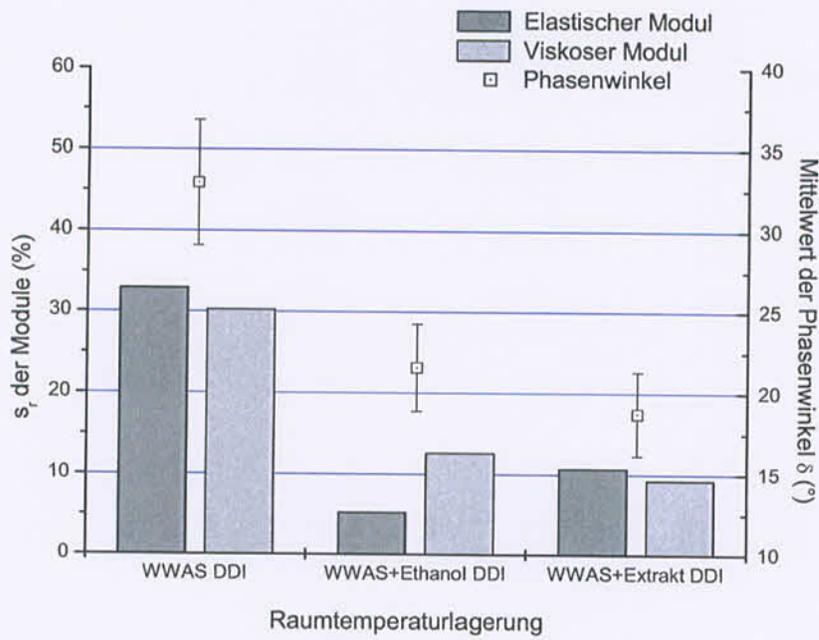


Abbildung 5-9: Vergleich der relativen Standardabweichungen der Modulwerte und des Mittelwertes der Phasenwinkel der mit Direktampf-injektion hergestellten Modellrezepturen nach Raumtemperaturlagerung

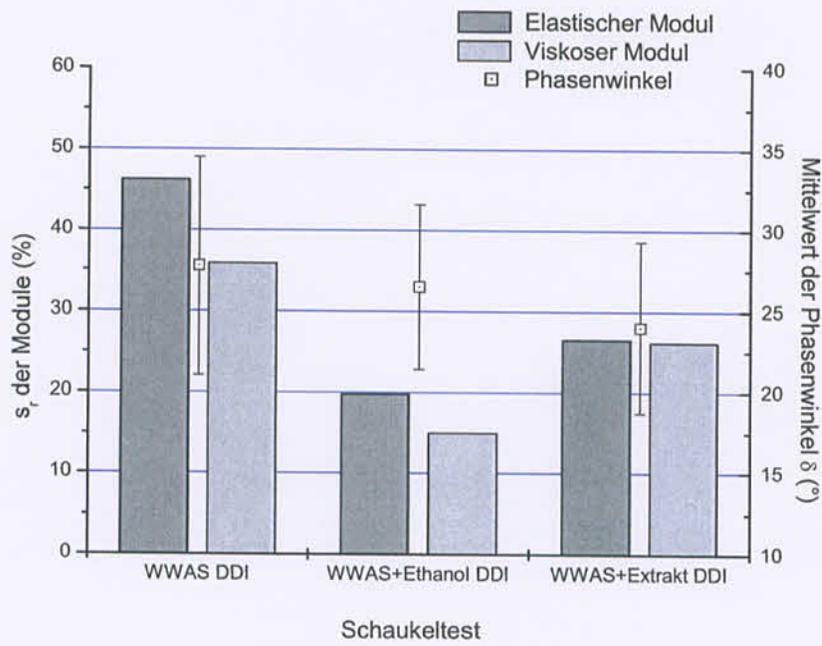


Abbildung 5-10: Vergleich der relativen Standardabweichungen der Modulwerte und des Mittelwertes der Phasenwinkel der mit Direktampf-injektion hergestellten Modellrezepturen nach Schaukeltest

5.1.3 Vergleich der Modellsysteme beider Herstellungsarten

Zur Bewertung der beiden Herstellungsarten – konventionell versus Direktampfinjektion – werden nachfolgend die Ergebnisse der oszillationsrheologischen Untersuchungen an den jeweiligen Modellsystemen gegenübergestellt. In Abbildung 5-11 werden die Ergebnisse für WWAS verglichen.

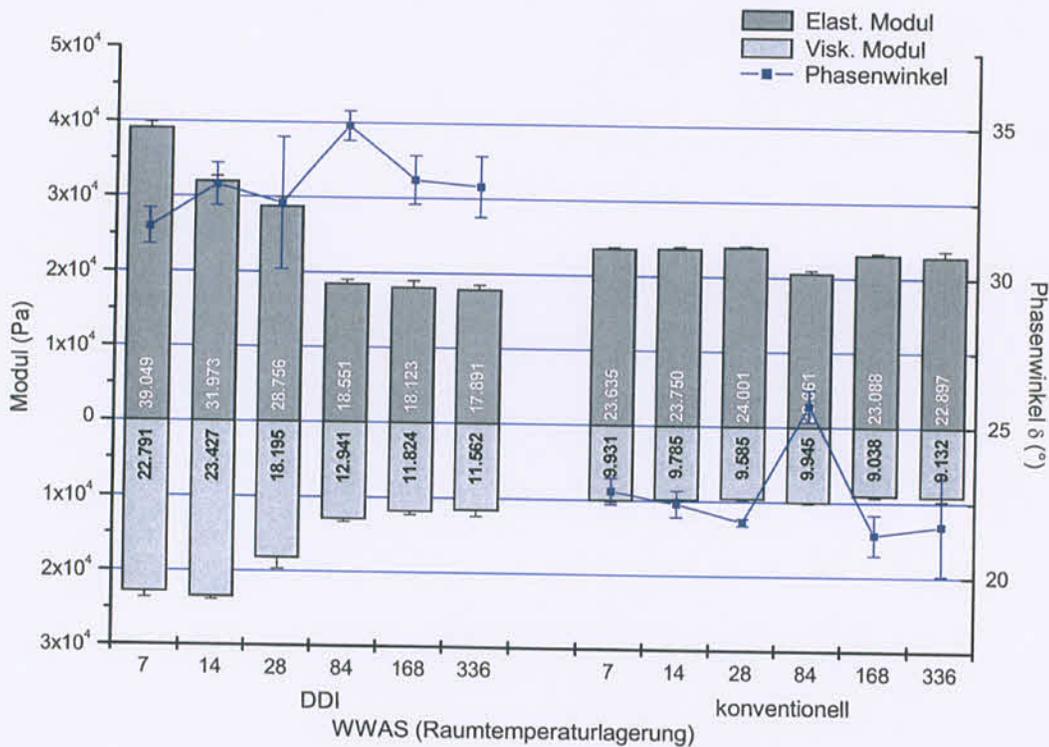


Abbildung 5-11: Oszillationsrheologische Ergebnisse der WWAS hergestellt mit Direktampfinjektion (linker Teil) und mit konventionellem Wassereintrag (rechter Teil) nach 336 Tagen Lagerung bei +20 °C

Die lagerungsbedingten Schwankungen im Modulbereich sind bei der Herstellung der WWAS mit konventionellem Wassereintrag deutlich geringer als bei der Direktampfinjektion. Bei der Direktampfinjektion nehmen die Modulwerte kontinuierlich im Laufe der Lagerzeit ab und liegen am Ende des Stabilitätstests unter den Werten der konventionellen Herstellung. In der Reihe der konventionellen Herstellung bleiben die Modulwerte auf einem nur geringfügig veränderten Niveau und zeigen eine leicht abnehmende Tendenz. Diese Übereinstimmung findet sich hingegen bei der Betrachtung der Phasenwinkel nicht wieder. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes sind die Phasenwinkel der beiden Systeme um etwa 10° verschoben. Der Bereich für das Modellsystem mit konventionellem

Wassereintrag liegt hierbei niedriger als der für die Direktampfinjektion. Abgesehen von ihren hohen Streubereichen liegen die Phasenwinkel zu den einzelnen Messtagen auf einer um mindestens 5.8° voneinander verschiedenen Stufe.

Sieht man in Analogie hierzu das Diagramm für das Modellsystem WWAS+Ethanol, so zeigen sich hier bereits deutlich geringere Unterschiede während des betrachteten Untersuchungszeitraums.

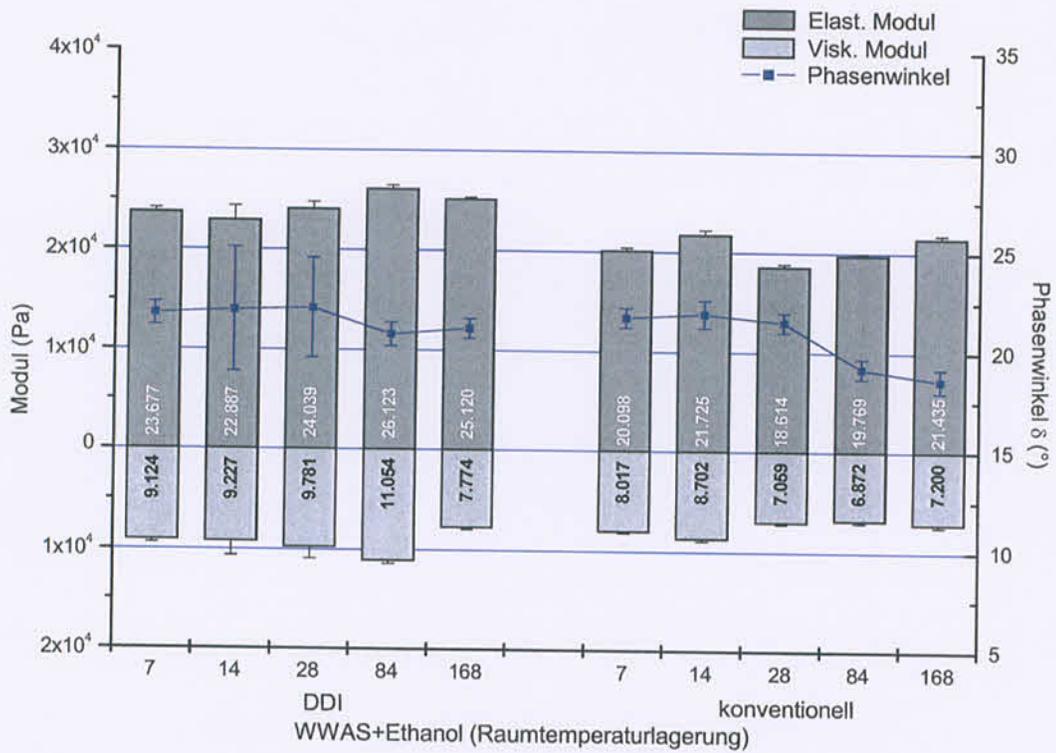


Abbildung 5-12: Oszillationsrheologische Ergebnisse der WWAS+Ethanol hergestellt mit Direktampfinjektion (linker Teil) und mit konventionellem Wassereintrag (rechter Teil) nach 168 Tagen Lagerung bei $+20^\circ\text{C}$

Die Divergenzen der Module zwischen den beiden Herstellungsarten sind sehr gering und auf einem statistisch nicht signifikanten Niveau. Die Mittelwerte des Phasenwinkels zeigen sehr ähnliche Tendenzen auf und verlaufen auf einem gleichförmigen Niveau.

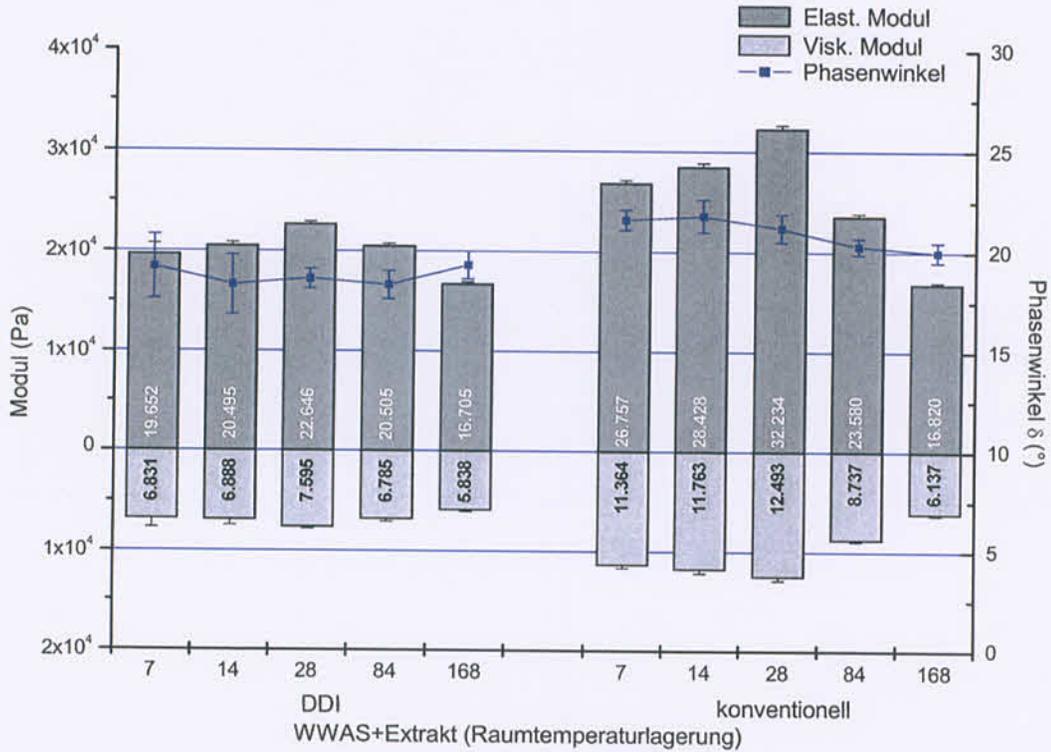


Abbildung 5-13: Oszillationsrheologische Ergebnisse der WWAS+Extrakt hergestellt mit Direkt dampfinjektion (linker Teil) und mit konventionellem Wassereintrag (rechter Teil) nach Lagerung von 336 Tagen bei +20 °C

Eine analoge Betrachtung für WWAS+Extrakt (Abbildung 5-13) lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Der Verlauf der Mittelwerte der Module stellt sich bei der Herstellung mit Direkt dampfinjektion wesentlich ausgeglichener dar als bei der Herstellung mit konventioneller Wassereinzugabe. Die relative Standardabweichung s_r der Direkt dampfinjektionsreihe beträgt über die gesamte Lagerzeit für den Elastischen Modul G' 10,8 % und für den Viskosen Modul G'' 9,2 %, d.h. die Streuung liegt im Rahmen der Messgenauigkeit der Methode. Hingegen in der analogen Reihe der konventionellen Herstellung für den Elastischen Modul G' 22,7 % und für den Viskosen Modul G'' 26,0 %, ist also bei isothermer Lagerung +20 °C deutlich höher. Der Phasenwinkel befindet sich hier beim Vergleich der beiden Herstellungsverfahren während der Lagerdauer in einem statistisch nicht signifikant verschiedenen Bereich auf nahezu einheitlichem Niveau.

5.1.4 Fazit der rheologischen Stabilitätsuntersuchungen

Aus den Ergebnissen der Oszillationsrheologie geht hervor, dass die betrachteten Modellsysteme sowohl rezepturabhängige als auch herstellungsbedingte Veränderungen im Stabilitätstest zeigen.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass sich alle Modellsysteme während der gesamten Lagerung als strukturstabil erwiesen haben. Unabhängig von den Lagerbedingungen liegen die elastischen Anteile, charakterisiert durch den Elastischen Modul G' , stets um ein Mehrfaches höher als die viskosen Anteile (Viskoser Modul G''). Dies deckt sich mit der makroskopischen Bewertung der gelagerten Cremeprouben. Darüber hinaus erlauben die Oszillationsmessungen eine weitergehende Differenzierung und Bewertung struktureller Veränderungen.

Im Schaukeltest zeigt sich das Phänomen, dass sich die Werte über die Lagerzeit in der Reihe WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt weniger verändern und sogar beim Modellsystem WWAS+Extrakt am geringsten ausfallen. Erstaunlich ist, dass sie bei der WWAS+Extrakt fast ebenso hoch sind wie in der Raumtemperaturlagerung. Daraus lässt sich folgern, dass die Systeme weniger durch die Lagerdauer als vielmehr durch die Rezepturkomponenten beeinflusst werden. D.h. die adäquaten Differenzen in der Veränderung weisen auf den hohen Einfluss der Rezepturbestandteile auf Qualität und Lagerstabilität der galenischen Formulierung hin. Das Modellsystem WWAS+Ethanol zeigt im Vergleich isothermer Lagerung zum Schaukeltest eine Differenz im Bereich von 22 % (Viskoser Modul) und 26 % (Elastischer Modul) auf und liegt damit deutlich unter den Differenzen der reinen WWAS von 52 % (Viskoser Modul) und 50 % (Elastischer Modul). Dies bedeutet, dass im Fall der oszillationsrheologischen Kenndaten der Einfluss der Lagerungsbedingungen auf die Modellrezeptur WWAS höher ist als bei den modifizierten Rezepturen WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt. Die Systembeanspruchung durch Rezepturbestandteile ist in den letztgenannten Fällen höher als die Einwirkung thermischer Belastung.

Veränderungen während der isothermen Lagerung sind bei WWAS+Extrakt am stärksten ausgeprägt, nach Schaukeltest hingegen am geringsten. Dies könnte auf einen stärkeren Einfluss der Extraktivstoffe auf die Umstrukturierung des Systems hindeuten, die bei WWAS und WWAS+Ethanol nicht so stark zu Tage treten. Im Schaukeltest wird dieser Einfluss der Rezepturkomponenten durch die Temperaturzyklen vergleichsweise reduziert, sodass sich hier sogar die als kritischste Formulierung eingestufte WWAS+Extrakt als stabilstes System

zeigt. Die Abweichungen der Modulwerte in der Lagerreihe unter isothermen Bedingungen sind für WWAS+Extrakt geringer als bei WWAS+Ethanol bzw. WWAS. Diese Gewichtung spiegelt sich auch in der Betrachtung des Phasenwinkels wieder. Bei signifikantem Unterschied liegt der Phasenwinkel für WWAS+Extrakt in einem Bereich unter 20° , folglich repräsentativ für ein strukturstabiles System mit hohen elastischen Anteilen. Selbst nach Lagerung im Schaukeltest sind die prozentualen Veränderungen der Modulwerte vergleichsweise gering und in einem ähnlichen Bereich wie bei konventioneller Herstellung. Jedoch zeigt sich insbesondere die höhere Stabilität der mittels Direktdampfinjektion hergestellten WWAS+Extrakt im Vergleich zu den konventionellen bei der Bewertung der prozentualen Änderung der Module. Die konventionelle WWAS+Extrakt nach Lagerung unter isothermen Bedingungen weist prozentuale Abweichungen von $> 20\%$ auf; die gleichartigen Systeme nach Direktdampfinjektion jedoch nur eine Abweichung um 15% .

Zusammenfassend lassen sich die Resultate der oszillationsrheologischen Untersuchungen folgendermaßen darstellen:

Der Einfluss der Direktdampfinjektion auf das Modellsystem WWAS zeigt im Vergleich zum konventionell hergestellten keine Verbesserung in der Stabilität des Systems. Die Einarbeitung von Ethanol in die Rezeptur erbringt für beide Herstellungsarten keine wesentlichen Stabilitätsunterschiede. Die mit Dampfinjektion hergestellte WWAS+Ethanol differiert nur sehr gering und innerhalb statistischer Streuungsgrenzen von derjenigen der konventionellen Herstellung.

Eine eindeutig vorteilhafte Stabilitätserhöhung nach Direktdampfinjektion lässt sich hingegen bei der WWAS+Extrakt erkennen. Die oszillationsrheologischen Kenngrößen im linearviskoelastischen Bereich der Probe weisen weitaus geringere Streuungen auf als die Proben der konventionellen Art und deuten damit augenfällig auf eine erhöhte Stabilität hin.

5.2 Thermoanalytische Untersuchungsmethoden

In Kapitel 4.2 wurde bereits auf DSC-Untersuchungen vor dem Hintergrund der strukturellen Charakterisierung der Modellsysteme eingegangen. Im Rahmen der Stabilitätsuntersuchungen werden weitere DSC-Messungen gemacht.

Beispielhaft für diese Untersuchungsreihen sind in Abbildung 5-14 die Thermogramme für das Modellsystem WWAS+Extrakt nach Herstellung mittels konventionellem Wassereintrag zusammengefasst. Die Messungen erfolgen nach Herstellung und 84 Tagen isothermer Lagerung bei +20 °C sowie 28- und 84-tägiger Lagerung im Schaukeltest.

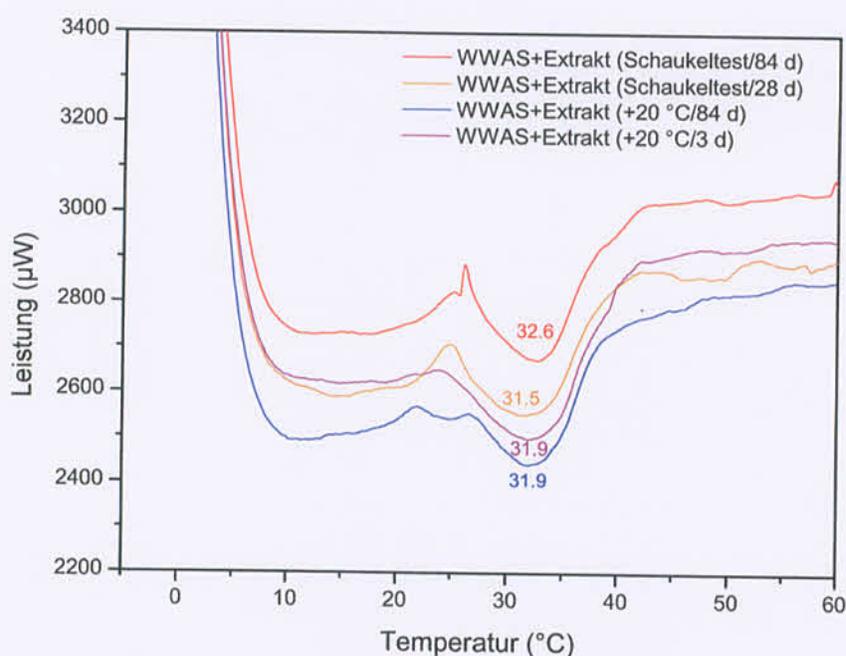


Abbildung 5-14: DSC-Diagramm zum Vergleich des Einflusses der Lagerungsart und -dauer auf die Lage der Onset-Temperaturen und den Kurvenverlauf (n=3). Heizrate 5 °C/min

In den abgebildeten Thermogrammen sind Mittelwertkurven aus jeweils 3 Messungen zusammengefasst. Für die isotherme Lagerung bei +20 °C ergibt sich nach Ablauf von 84 Tagen keine Verschiebung der Onset-Temperaturen. Im Schaukeltest zeigt sich nach 84 Tagen eine geringfügige Differenz von 1.1 °C.

Somit erlauben die Resultate der DSC-Untersuchungen keine differenzierte Stabilitätsbeurteilung der Modellsysteme.

5.3 Röntgenstrukturuntersuchungen

Im Rahmen der Strukturuntersuchungen konnte mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie unabhängig von der Art der Herstellung in den Modellsystemen keine Unterschiede detektiert werden, da die Systeme nach der Herstellung röntgen-amorph sind. Im Rahmen der Stabilitätsuntersuchungen war das Augenmerk auf eine mögliche Rekristallisation von Rezepturbestandteilen gerichtet.

In Abbildung 5-15 ist das Diffraktogramm des Modellsystems WWAS+Extrakt nach Herstellung mit Direktampfinjektion aufgeführt.

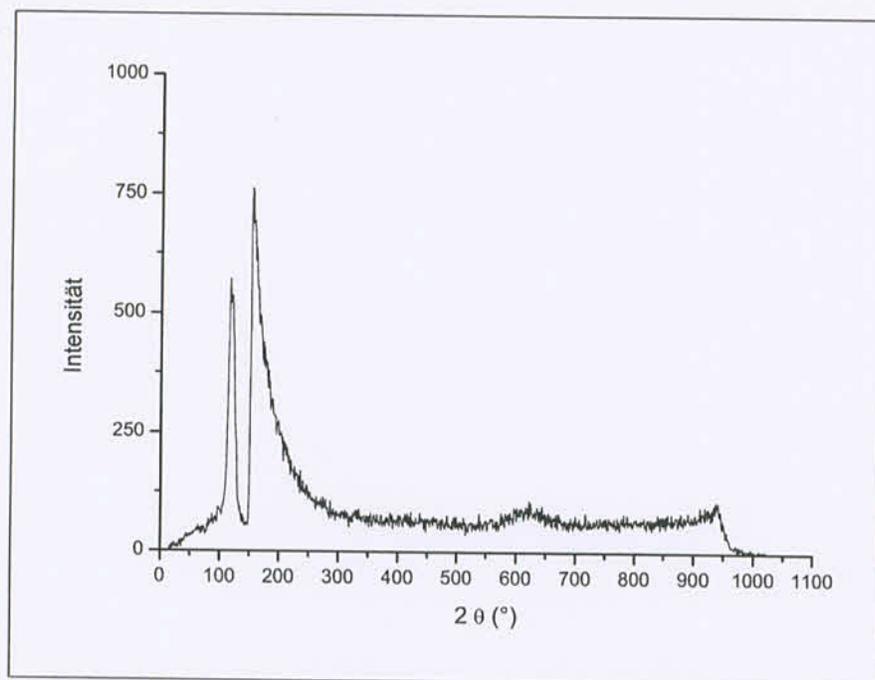


Abbildung 5-15: SAXD-Diffraktogramm des Modellsystems WWAS+Extrakt nach Herstellung mit Direktampfinjektion nach Herstellung

Dieses unspezifische Diffraktogramm verändert sich auch nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest (Abbildung 5-16) nicht.

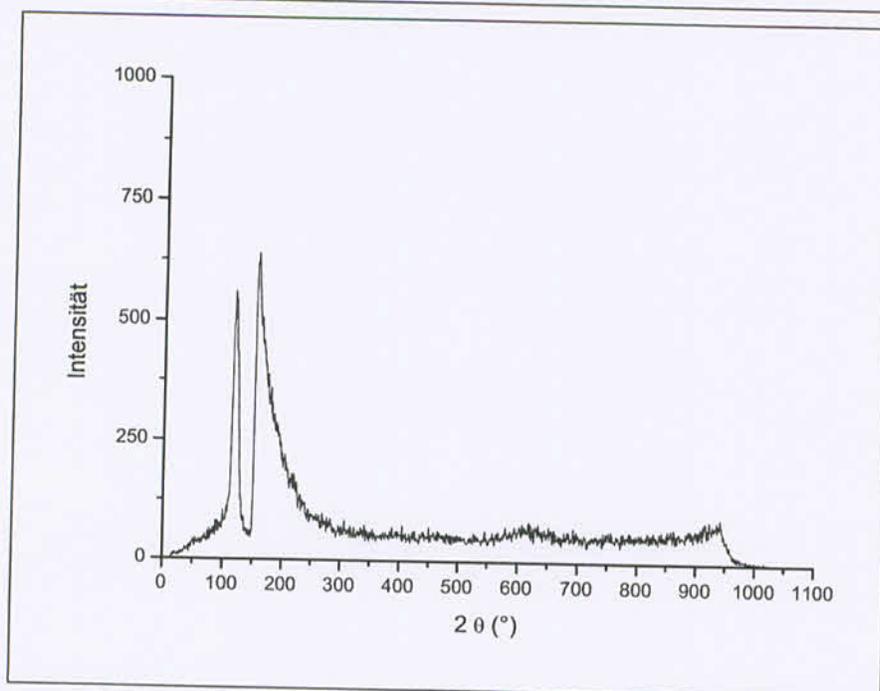


Abbildung 5-16: SAXD-Diffraktogramm des Modellsystems WWAS+Extrakt nach Herstellung mit Direktampfinjektion und 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

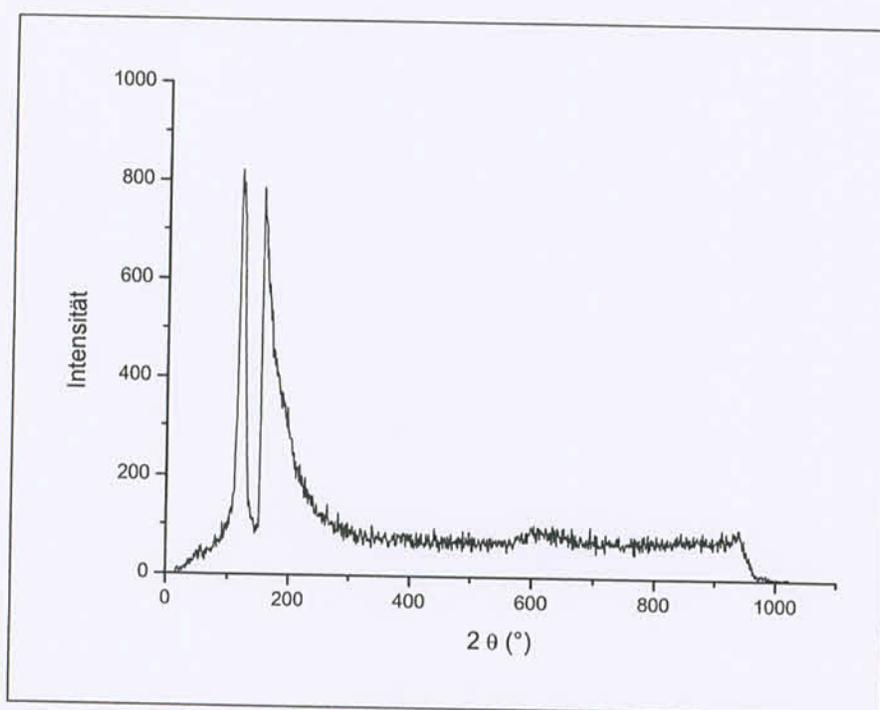


Abbildung 5-17: SAXD-Diffraktogramme vom Modellsystem WWAS+Extrakt nach Herstellung mit konventionellem Wassereintrag und 84 Tagen Lagerung bei +20 °C

Abbildung 5-17 und Abbildung 5-18 präsentieren exemplarisch Diffraktogramme der WWAS+Extrakt nach Herstellung mittels konventionellem Wassereintrag. Diese Systeme zeigen im Lauf der Lagerung im Schaukeltest im Vergleich zu isothermen Lagerungsbedingungen keine detektierbaren Veränderungen. Auch hier erhält man wie auch

bei allen anderen Modellformulierungen nur unspezifische Diffraktogramme ohne auswertbare Interferenzen.

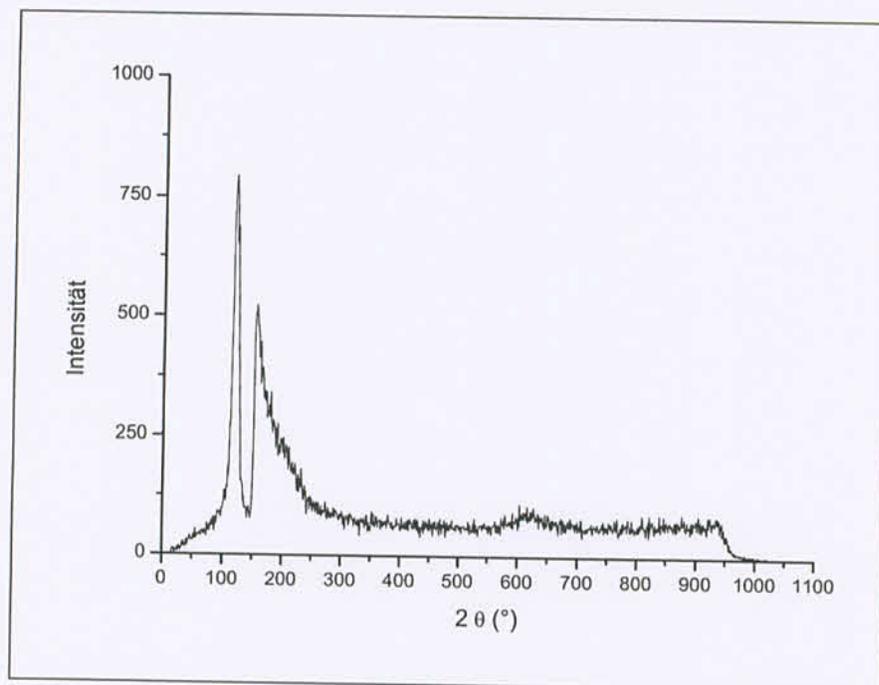


Abbildung 5-18: SAXD-Diffraktogramme vom Modellsystem WWAS+Extrakt nach Herstellung mit konventionellem Wassereintrag und 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

Untersuchungen an WWAS und WWAS+Ethanol beider Herstellungsarten führen zum gleichen Ergebnis. Es zeigen sich in der Röntgenstrukturanalyse weder direkt nach der Herstellung noch nach Lagerung auswertbare Interferenzen.

Offensichtlich bleiben alle untersuchten Formulierungen auch während der Lagerung röntgenamorph. Unter der Berücksichtigung der Nachweisgrenze der Methode lässt sich daraus schließen, dass in allen Fällen der Anteil flüssigkristalliner Strukturen im Cremegerüst unter 1 % liegen muss (Schütze 1998).

5.4 Zentrifugation

Zentrifugentests werden häufig in der beschleunigten Haltbarkeitsuntersuchung verwendet (Ludwig und Hameyer 1974, Rose 1999). Die LUMiFuge™ 164 ermöglicht während der Zentrifugation eine kontinuierliche Messung der Intensität des transmittierten Lichtes über die Probenhöhe (7.2.6). Die Ergebnisse werden als Transmissionsprofil dargestellt, wobei die Transmission als Funktion der radialen Koordinate aufgetragen wird.

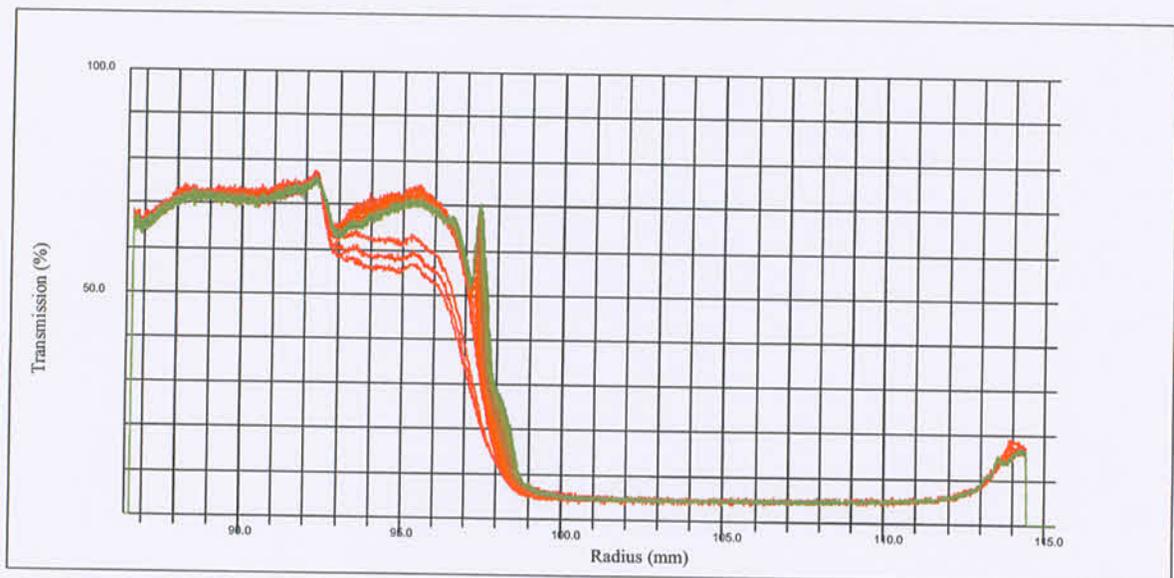


Abbildung 5-19: Transmissionsprofil der Modellrezeptur WWAS (mit Direktampfinjektion);
Probenmenge: 0.5 ml in Kunststoffküvette
Abszisse: Radius in (mm), Ordinate: Transmission in (%)
Messparameter: Drehzahl 1800 min⁻¹
Zentrifugalbeschleunigung 400 .xg
Messzeit ca. 50000 s
Messpunktabstand 280 s

Abbildung 5-19 zeigt ein Transmissionsprofil des Modellsystems WWAS nach Herstellung mit Direktampfinjektion. Die Probe befindet sich dabei in der Küvetten spitze, folglich kommt es zu einer Löschung des eingestrahlteten Lichtes (Transmission nahezu 0 % – rechter Abschnitt des Transmissionsprofils in Abbildung 5-19). Im Grenzbereich zwischen Probe und Luftraum über der Probe ist während der Zentrifugation eine Erhöhung der Dichte der Probe zu erkennen, die allerdings auf keine sichtbare Phasenseparation schließen lässt, da keine „Aufklärung“ und damit höhere Transmission im oberen Probenbereich durch Verdichtung des unteren Teils der Probe auftritt. Dieses zeigt sich ebenso für das Modellsystem WWAS+Ethanol in Abbildung 5-20.

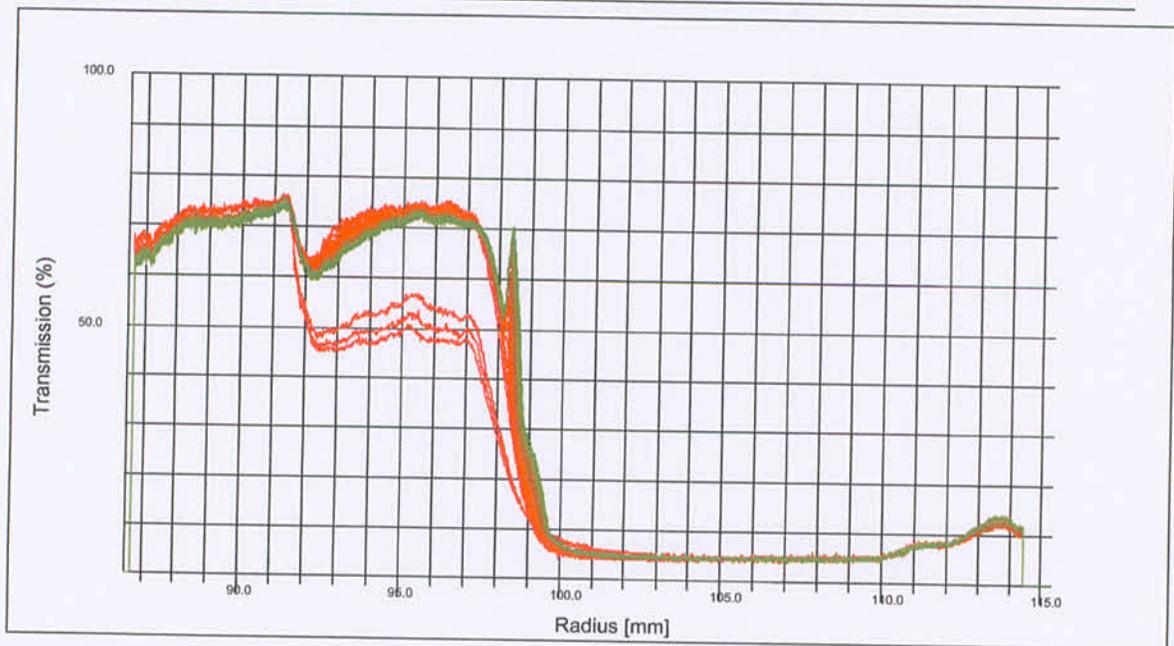


Abbildung 5-20: Transmissionsprofil der Modellrezeptur WWAS+Ethanol (mit Direktampf-injektion);
Probenmenge: 0.5 ml in Kunststoffküvette
Abszisse: Radius in (mm), **Ordinate:** Transmission in (%)
Messparameter: s. Abbildung 5-19

In den Abbildungen lässt sich gut der Einfluss der Zentrifugation auf die Probe erkennen: Im oberen Bereich der Probe (kleiner radialer Abstand) kommt es mit der Zeit zu einer zunehmenden Transparenz des Systems, die sich in einer höheren Transmissionsrate zeigt. Der mittlere und untere Bereich der Probe erfährt gleichzeitig wenig Veränderung. In Abbildung 5-21 wird das Transmissionsprofil der WWAS+Extrakt gezeigt. In diesem Fall tritt eine stärkere Verschiebung des lichtdurchlässigen Bereiches hervor als bei der WWAS und der WWAS+Ethanol. Mit dem Auswertungsmodus „Integrale Transmission“ der LUMiFuge™ 164 werden die Veränderungen dieser Profile mathematisch ausgewertet. Die Integrale der Transmissionsprofile werden im Messbereich (Radius) zwischen 92 mm und 98 mm berechnet, normiert und als Funktion der Zeit wiedergegeben (Entmischungskurve „Aufklärung“ in Abbildung 5-22). Der Anstieg dieser Kurve wird als Aufklärungsgeschwindigkeit bezeichnet. Dazu wird ein entsprechender Zeitbereich mit linearem Kurvenverlauf ausgewählt, in dem alle Proben bereits Strukturveränderungen vorweisen. Die Proben zeigen ausgehend vom oberen Ende (Küvetten spitze) eine Erhöhung der Transmission, d.h. die Dispersität der Probe nimmt ab, wodurch sich durch erzwungene Koaleszenz der dispergierten Phase eine Phase mit stetig zunehmender Transmission ausbildet. Um die Proben bezüglich ihrer Stabilität zu klassifizieren, werden die Aufklärungsgeschwindigkeiten im Verlauf der Messung verglichen.

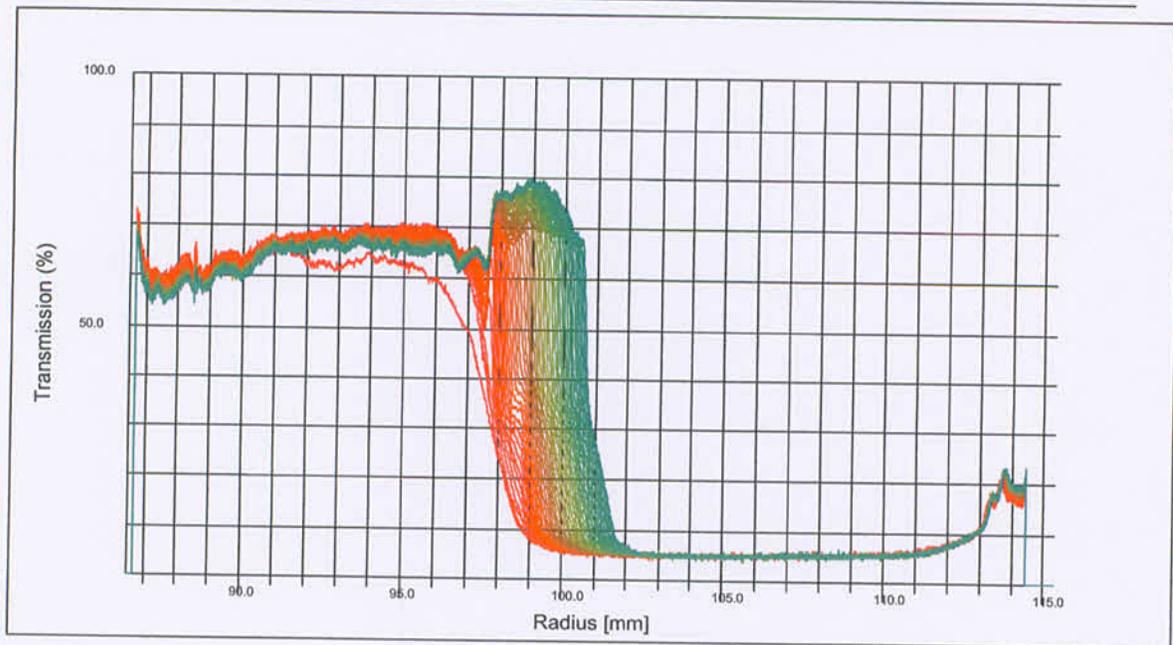


Abbildung 5-21: Transmissionsprofil der Modellrezeptur WWAS + Pflanzenextrakt (mit Direktampf injektion); Probenmenge: 0.5 ml in Kunststoffküvette
Abszisse: Radius in (mm), Ordinate: Transmission in (%)
Messparameter: s. Abbildung 5-19

Zu Beginn der Messung steigt die Entmischungskurve der WWAS+Ethanol langsamer an als die der WWAS+Extrakt. Nach einer Messzeit von 2.5 h ist die Steigung der beiden Kurven angeglichen und nach 4 h befinden sich sowohl WWAS+Extrakt als auch WWAS+Ethanol auf gleichem Niveau. Die WWAS hat anfänglich einen steileren Anstieg als die WWAS+Ethanol, pendelt sich hingegen bereits nach 90 min auf einem konstanten Plateauwert ein.

In Tabelle 5-1 sind die zu Abbildung 5-22 zugehörigen Daten der mathematischen Auswertung der Transmissionsprofile wiedergegeben. Sie weisen darauf hin, dass die drei Proben, belegt durch die Standardabweichungen und Korrelationskoeffizienten, signifikant unterschiedlich sind.

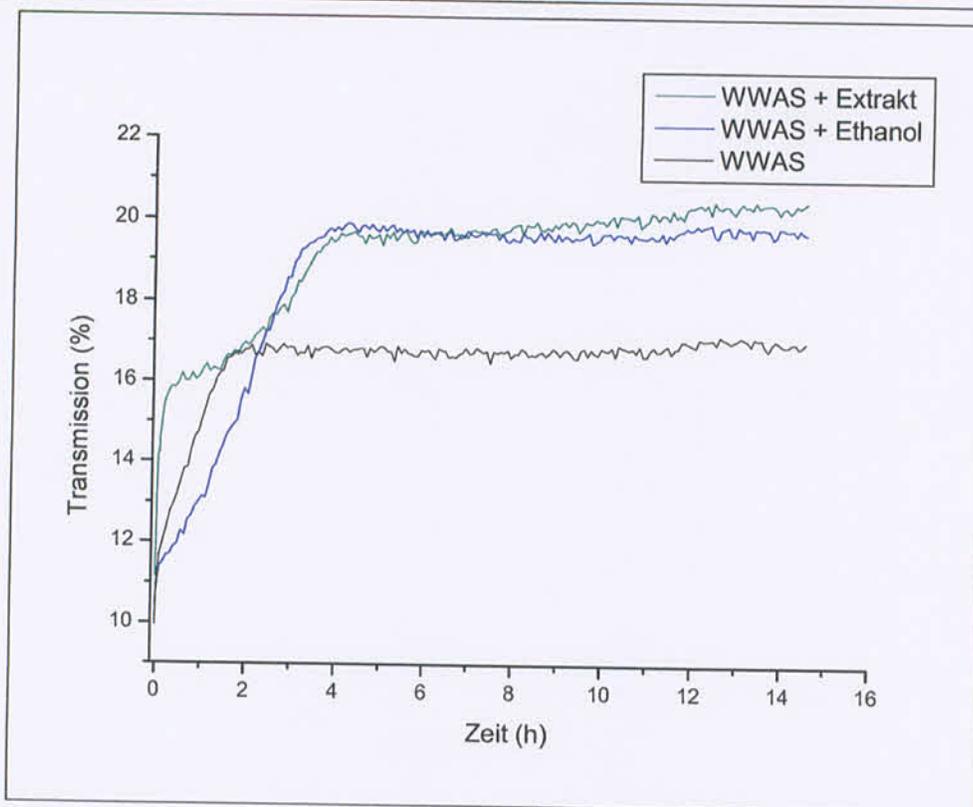


Abbildung 5-22: Profil der integralen Transmission (Entmischungskurven) der drei Modellrezepturen über die Messzeit von ca. 15 h (nach konventionellem Wassereintrag)

Tabelle 5-1: Aufklärungsgeschwindigkeit der drei Modellrezepturen (konventioneller Wassereintrag)

Probe	Aufklärungsgeschwindigkeit (%/1000 x s)	Standardabweichung (%/1000 x s)	Korrelations- koeffizient
WWAS	3,49	0,56	0,935
WWAS+Ethanol	7,47	0,59	0,979
WWAS+Extrakt	13,73	1,73	0,902

In der Bewertung der Aufklärungsgeschwindigkeit (Abbildung 5-22 und Tabelle 5-1) ergibt sich eine kontinuierlich zunehmende Instabilität der Systeme ausgehend von der WWAS über WWAS+Ethanol bis hin zur WWAS+Pflanzenextrakt bei Herstellung mittels konventionellem Wassereintrag.

5.4.1 Fazit der Zentrifugation

Im Gegensatz zu den Daten aus der Oszillationsrheologie zeigen die Transmissionsprofile der Zentrifugation eine höhere Instabilität für das Modellsystem WWAS+Extrakt. Das Modellsystem WWAS+Ethanol liegt in einem mittleren Bereich vor dem stabilsten System nach Zentrifugation, der WWAS. Durch die erzwungene mehrfache Erdbeschleunigung zeigen sich in der Beurteilung der Systeme andersgeartete Umstrukturierungen als in den oszillationsrheologischen Kenndaten nach den Lagerprogrammen. Die kritische Bewertung zur Zentrifugation als aussagekräftige beschleunigte Haltbarkeitsuntersuchung führten bereits viele Autoren an (Mielck 1975, Acharya und Manutosh 1999, Bjerregaard et al. 2001, Hillbrick et al. 2000). Bjerregaard zeigte an W/O-Emulsionen, dass die Zentrifugation bei 15400-facher Erdbeschleunigung über fünf Stunden äquivalent zum Effekt der Gravitationskraft über ein Jahr ist.

Der Rückschluss auf die Lagerstabilität eines Systems unter normalen Lagerbedingungen mit real eintretenden Umstrukturierungen aus den Ergebnissen der Zentrifugationsanalyse ist demnach nur bedingt möglich.

5.5 Mikroskopische Methoden

5.5.1 Polarisationsmikroskopie

Mittels der Mikroskopie erfolgt die Betrachtung der Homogenität und Dispersität der Cremezubereitungen. Dank der Polarisationsmikroskopie ist es möglich, neben dem Aggregationszustand der Cremeproben die optisch anisotropen Bereiche, die durch kristalline oder auch flüssig-kristalline Strukturen in der Creme entstehen, zu visualisieren. Zur Bild-Dokumentation werden charakteristische Probenbereiche bei 100-facher Vergrößerung aufgenommen (7.2.9).

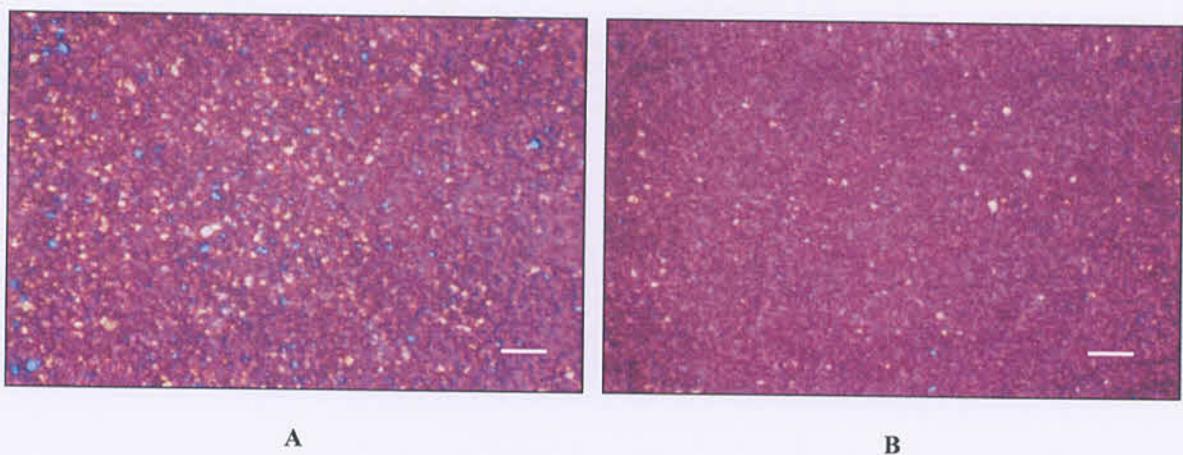


Abbildung 5-23: WWAS+Extrakt nach Herstellung mittels konventionellem Wassereintrag (A) bzw. mit Direktampfinjektion (B); Balken = 20 μm

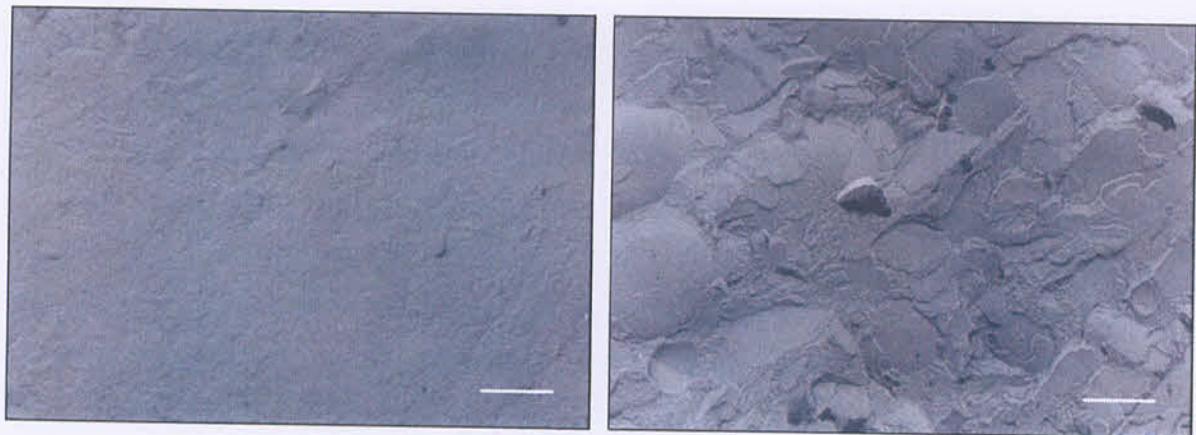
Es zeigen sich in der polarisationsmikroskopischen Betrachtung der Modellsysteme jedoch nur minimale Differenzen. Der Anteil der anisotropen Bereiche ist bei einer Herstellung mit konventionellem Wassereintrag nach der Herstellung wie in Abbildung 5-23 (A) bei +20 °C wiedergegeben größer als bei einer Herstellung mit Hilfe der Direktampfinjektion (Abbildung 5-23 B). Die Homogenität des Systems und der Dispersitätsgrad der Tröpfchen unterscheiden sich im Gegensatz dazu kaum. Weitere Untersuchungsreihen nach 28 und 84 Tagen Lagerung unter isothermen Bedingungen ergeben keine Veränderung in Größe und Anzahl der mikroskopisch sichtbaren Tropfen. Die Lagerzeit/-art hat auf die makroskopisch stabilen WWAS+Extrakt-Modellsysteme mikroskopisch gesehen keinen sichtbaren Einfluss. Eben solche Aussagen lassen sich für WWAS und WWAS+Ethanol treffen.

5.5.2 Transmissionselektronenmikroskopie

Die Transmissionselektronenmikroskopie wird eingesetzt, um Strukturen bis in den kolloidalen Bereich zu visualisieren (Junginger und Heering 1983, Führer und Kudlek 1996). Die Proben werden aufgebrochen und dann angeätzt, um die Strukturen der Cremesysteme deutlicher darzustellen.

5.5.2.1 Modellsysteme mit konventionellem Wassereintrag

Bei der Betrachtung des Modellsystems WWAS (Abbildung 5-24 B) zeigen sich vereinzelt in einer hydrophoben Matrix eingelagerte Tröpfchen mit einer Größe unter $1\ \mu\text{m}$ bis zu maximal $5\ \mu\text{m}$. Die Aufnahmen bei etwas geringerer Vergrößerung wie in Abbildung 5-24 (A) dargestellt präsentieren über den gesamten Bereich hingegen eine sehr gleichmäßige Textur ohne sichtbare strukturelle Anordnung.



A
Balken = $2.7\ \mu\text{m}$

B
Balken = $1\ \mu\text{m}$

Abbildung 5-24: TEM-Aufnahme des Modellsystems WWAS nach Herstellung (A), nach 28 d Lagerung bei $+20\ ^\circ\text{C}$ (B)

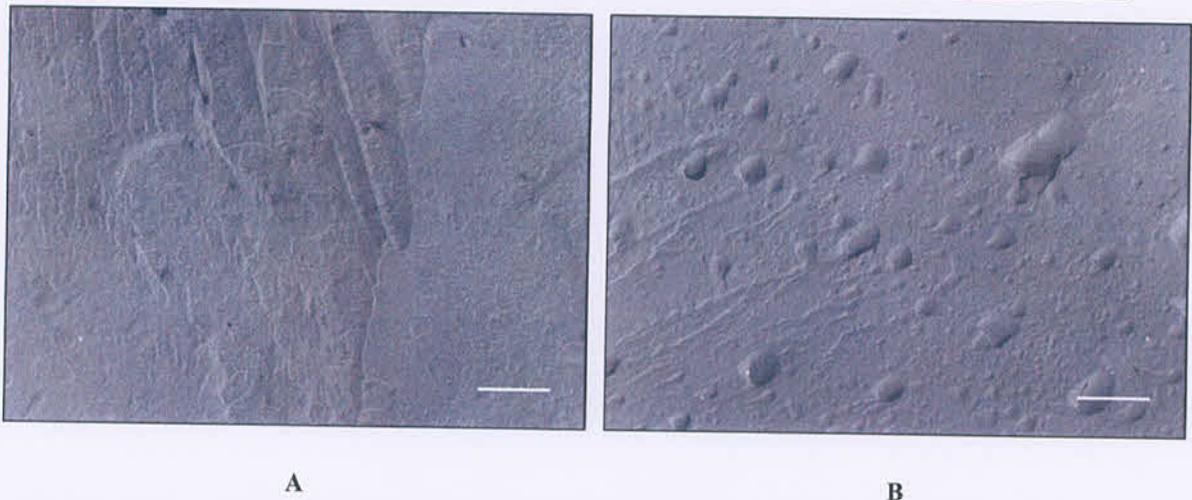
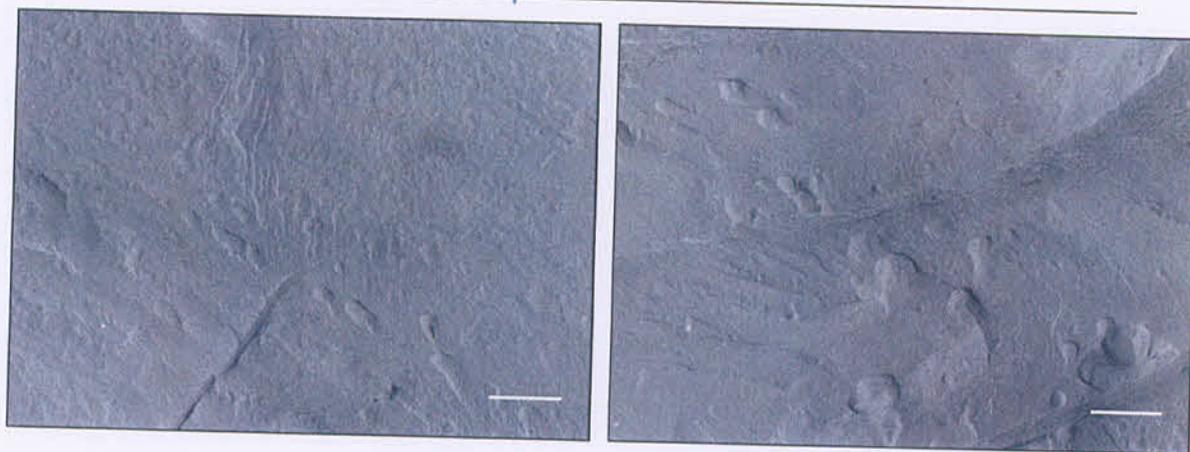


Abbildung 5-25: TEM-Aufnahme des Modellsystems WWAS+Ethanol nach Herstellung (A), nach 28 d Lagerung bei +20 °C (B); Balken = 1 μm

Diese Textur zeigt sich in den Replika sowohl nach Herstellung wie auch nach längeren Lagerdauern bis zu 84 Tagen (s. dazu Abbildung 5-27).

Wird in das Modellsystem Ethanol eingearbeitet, so ergeben sich nur geringe Veränderungen im Gesamterscheinungsbild der Proben (Abbildung 5-25 A) im Vergleich zu der WWAS. Es treten auch hier leicht streifige, wie Schlieren sich hinziehende Tröpfchen auf, die in der hydrophoben Matrix wie Wassertropfen auf einer Scheibe aussehen (Abbildung 5-25 B). Die Größe der Tropfen befindet sich im Bereich bis zu maximal einem Mikrometer, zum Großteil hingegen unterhalb dieser Tropfengröße. Auf die Stabilität des Modellsystems WWAS+Ethanol hat die Lagerdauer einen höheren Einfluss als bei WWAS. Dies äußert sich darin, dass die Bildung der Tröpfchen insbesondere nach Lagerzeiten über 28 Tagen eintritt, im Verlauf der Lagerung jedoch relativ gleichmäßig in den länger gelagerten Proben wiederzufinden ist. Die Tropfengröße nimmt nach 84 Tagen Lagerung nur geringfügig zu (Bereich um 1 μm).

Dieses geringfügige Wachstum der dispergierten Tröpfchen nach längerer Lagerung zeigt sich ebenso in der Betrachtung der Replika des Modellsystems WWAS+Extrakt. Anfänglich lassen sich in den transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen nur sehr wenige dispergierte Tropfen erkennen (Abbildung 5-26 A). Nach 28 Tagen Lagerung bei +20 °C zeigen sich vereinzelt bereits kleine Tropfen, die eine Größe von ca. 500 nm bis 1 μm haben (Abbildung 5-26 B).



A

B

Abbildung 5-26: TEM-Aufnahme des Modellsystems WWAS+Extrakt nach Herstellung (A) und nach 28 d Lagerung bei +20 °C (B); Balken = 1 μm

Im Vergleich der beiden Modellsysteme WWAS (Abbildung 5-27 A) und WWAS+Extrakt (Abbildung 5-27 B) ergeben sich nach 84 Tagen Lagerung bei +20 °C Größenunterschiede in den mikroskopisch sichtbaren Tröpfchen der inneren Phase von ca. 1:1.5. Damit bestätigen auch die transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen den destabilisierenden Effekt der Extraktivstoffe.



A

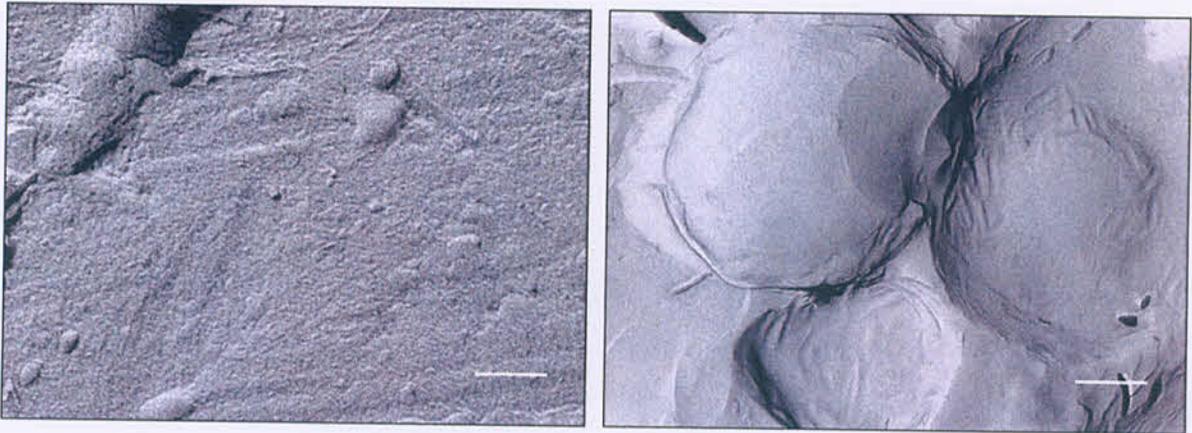
B

Abbildung 5-27: TEM-Aufnahme des Modellsystems WWAS (A) und WWAS+Extrakt (B), jeweils nach 84 d Lagerung bei +20 °C; Balken = 1 μm

5.5.2.2 Modellsysteme mittels Direktampf injektion

Auch in den Modellsystemen, die mit Direktampf injektion hergestellt werden, zeigen sich großflächige lipophile Bereiche, die unstrukturiert erscheinen (Abbildung 5-28 A). Nur selten

findet man wie in Abbildung 5-28 (B) zu erkennen nach Lagerung Tröpfchen der dispergierten Wasserphase in Durchmessern von ca. 1 μm bis hin zu 10 μm .

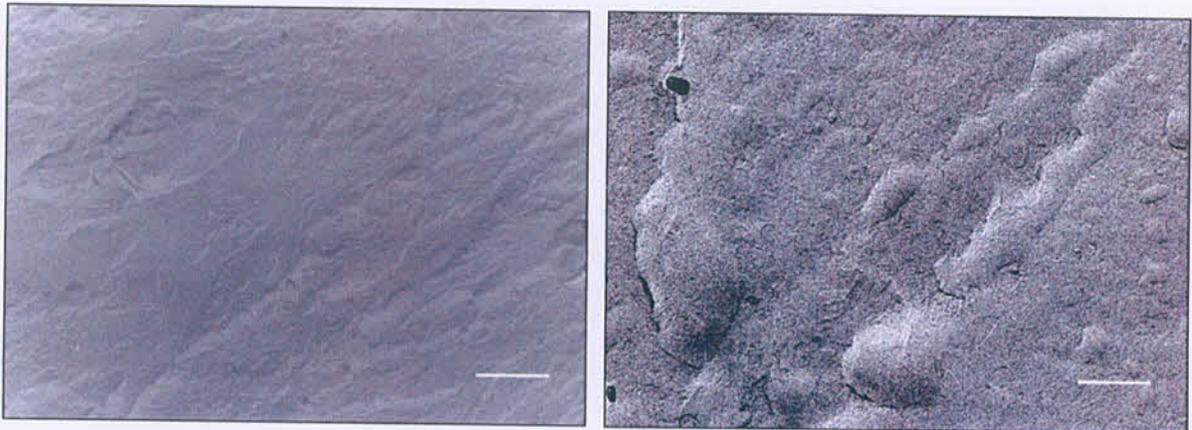


A
Balken = 500 nm

B
Balken = 1 μm

Abbildung 5-28: Modellsystem WWAS nach 28 d (A) bzw. 84 d Lagerung bei +20 °C (B)

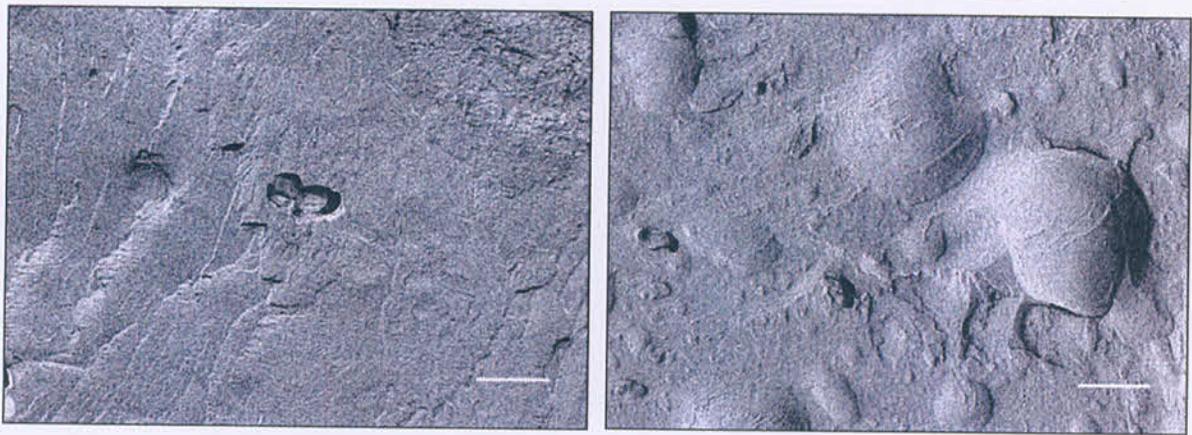
Das Modellsystem WWAS+Ethanol weist ebenso eine sehr homogene, unstrukturierte Matrix nach 4 Wochen Lagerung auf (Abbildung 5-29 A). Bei längerer Lagerung treten wie bei konventioneller Herstellung kleinere Bereiche mit stärkerer Inhomogenität und sichtbarer Tropfenbildung auf. In Abbildung 5-29 (B) kann man feststellen, dass die Größe dieser Tropfen unter 1 μm bis hin zu 5 μm liegen kann.



A

B

Abbildung 5-29: Modellsystem WWAS+Ethanol nach 28 d (A) bzw. 84 d Lagerung bei +20 °C (B);
Balken = 1 μm



A

Balken = 1 μm

B

Balken = 1 μm

Abbildung 5-30: Modellsystem WWAS+Extrakt nach 28 d (A) bzw. 84 d Lagerung bei +20 °C (B)

In Abbildung 5-30 (A) sind bei der WWAS+Extrakt Teilbereiche zu sehen, die eine andeutungsweise Schichtung aufzeigen. Nach einer Lagerdauer von 84 Tagen kommt es deutlich zur Bildung von Tropfen (Abbildung 5-30 B).

5.5.3 Fazit der mikroskopischen Methoden

Bei allen Modellsystemen ist im Gegensatz zu vereinfachten Modellen, die Müller-Goymann (1981) untersuchte, keine lamellare Schichtung zu erkennen. Diese Ergebnisse werden auch durch die röntgenanalytischen Untersuchungen gestützt (5.3), die keine detektierbaren Interferenzen in allen Modellrezepturen zeigten. Alle drei Modellrezepturen – WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt – geben eine für lipophile Systeme typische Schichtstruktur wieder.

Anfänglich sind die Proben beider Herstellungsarten in sich homogen und weitestgehend unstrukturiert. Die Koaleszenz der dispergierten Tropfen findet in Gegenüberstellung aller Modellrezepturen konventioneller Herstellung nach Lagerung in einem vergleichbaren Bereich statt. Nach isothermer Lagerung sind die Tropfengrößen nahezu einheitlich im Bereich zwischen 0,5-5 μm . Auch das als am kritischsten bewertete System WWAS+Extrakt zeigt keine stärkere Koaleszenz als WWAS und WWAS+Ethanol. Anfänglich lassen alle Modellsysteme in der transmissionselektronenmikroskopischen Betrachtung ein unstrukturiertes, homogenes Bild erkennen, das auf eine geringe Ausbildung von Phasengrenzflächen oder lamellaren Strukturen hinweist.

Die Replika der Proben beider Herstellungsarten – Direktampfinjektion wie auch konventioneller Wassereintrag – zeigen jeweils nach längerer Lagerdauer koaleszierende

Tröpfchen in der dispergierten Phase. Die Modellsysteme der konventionellen Herstellungsart weisen in allen drei Rezepturen nur eine geringe Tendenz zur Koaleszenz auf. Die Modellsysteme der Herstellung mit Direktampf-injektion zeigen ebenso wie die konventionellen nach Lagerung von 84 Tagen Koaleszenz. Die entstehenden Tropfen sind für WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt in einem größenverwandten Bereich um 1 μm . Die Replika der WWAS nach Dampf-injektion sind in Bezug auf die Stabilität geringfügig niedriger einzuordnen als die äquivalenten Proben der konventionellen Herstellung.

5.6 Headspace-Analytik

Mit Hilfe der Geruchsanalytik können Veränderungen in der Zusammensetzung des Dampfraums (Headspace) über der Probe gemessen und visualisiert werden (Aromascan 1995, Rogers 1996, Schepper 1997 und 1999). Diese Veränderungen im Geruchsspektrum können insbesondere bei destabilisierten Systemen auftreten, da bei einsetzender Strukturzerstörung flüchtige Bestandteile der Rezeptur (7.1.11) in den Dampfraum freigesetzt werden.

5.6.1 Aromascan A 32 S

Wie bereits vorstehend gezeigt, kommt es während der Lagerung der Modellsysteme WWAS, WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt zu Umwandlungen in der Struktur der Systeme. Dementsprechend sollten neben der unterschiedlichen Rezepturzusammensetzung auch Strukturveränderungen während der Lagerung zu detektieren sein.

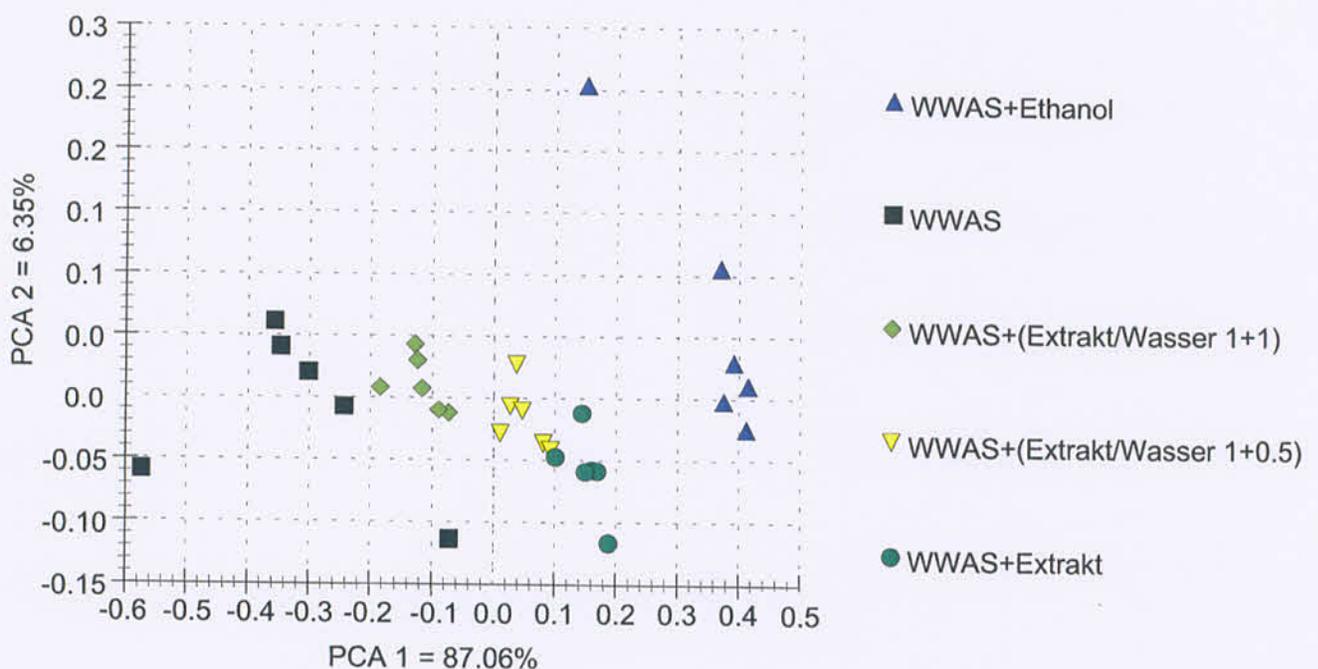


Abbildung 5-31: PCA-Plot der variablen Komponenten in gleichen Rezepturgesamtanteilen im Modellsystem WWAS hergestellt mit konventionellem Wassereintrag

Der Aromascan A 32 S fand bereits in den Stabilitätsbeurteilungen des AiF-Forschungsvorhabens 11227 N Verwendung, wo er zur Detektion des destabilisierenden

Effektes von Salzen auf die Gerüststruktur von Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe (WHS) erfolgreich eingesetzt wurde (Daniels 2000, Rose 2000). Ein typischer Graph einer Geruchsanalyse ist in Abbildung 5-31 wiedergegeben.

Eine Objektivierung der Abstände der einzelnen Geruchscluster im mehrdimensionalen Raum voneinander ist mit Hilfe des Quality-Factor möglich. Dieser wird nach der Principal Component Analysis (PCA) des Geruchsspektrums aus dem Dampfraum über der Probe durch die Euklidische Distanz der auftretenden Geruchssignale algorithmisch bestimmt. Dieses Distanzmaß ist ein Proximitätsmaß, das in der Clusteranalyse verwendet wird, um Entfernungsbeziehungen zwischen Messobjekten zu bestimmen (Hierlemann et al. 1996). Durch die Euklidische Distanz wird die kürzeste Entfernung zwischen zwei Objekten angegeben. Bei Werten über 3 werden die Geruchsmuster als verschieden betrachtet (Aromascan 1995). Die Modellformulierungen unterscheiden sich in ihrer mengenmäßigen Zusammensetzung in einer jeweils anteilig gleichen Rezepturkomponente (7.1.11). Zur Bestimmung der Trennleistung wird die Variationsbreite zwischen WWAS über WWAS+Ethanol bis hin zum pflanzenextrakthaltigen Modellsystem (WWAS+Extrakt) mit dem Aromascan A 32 S anhand einer Messreihe bestimmt (Abbildung 5-31). Hierzu werden zusätzlich Mischungen überprüft, die eine anteilige Mischung aus Extrakt und Wasser im Verhältnis von 1/0.5 bzw. 1/1 (m/m) enthalten. Die Messung des Geruchsspektrums erfolgt nach 14 Tagen Lagerung bei +20 °C. Abbildung 5-31 gibt die Ergebnisse in Form eines 2D-PCA-Plots¹ wieder. Im Plot erkennt man deutlich Unterschiede im Geruchsmuster zwischen dem Modellsystem WWAS und den Zubereitungen mit Ethanol bzw. Extrakt. Aus Tabelle 5-2 lässt sich ableiten, dass eine Trennung zwischen dem Modellsystem WWAS+Extrakt und dem Gemisch WWAS+Pflanzenextrakt/Wasser (1/0.5) und WWAS+Pflanzenextrakt/Wasser (1/1) nicht mehr eindeutig möglich ist (Quality-Factor 1.2 bzw. 0.8). Hingegen kann WWAS+Extrakt sowie WWAS+Ethanol gut vom rein wasserhaltigen Modellsystem WWAS getrennt werden (Quality-Factor ≥ 2.0).

¹ Die Reduktion des mehrdimensionalen Geruchsspektrums auf eine zweidimensionale Ebene bedeutet einen Verlust an Informationsgehalt des ursprünglichen Messresultates (Hierlemann et al. 1998). Die Wiedergabegenauigkeit wird durch eine Wiedergabegüte beziffert. Die Angaben an Abszisse und Ordinate (PCA 1 und PCA 2) geben die Wiedergabegüte in Prozent an. Beispielsweise liegt in der Darstellung in Abbildung 5-31 die Güte der Wiedergabe nach Datenreduktion in der Summe bei 93.41 % (Summe aus 87.06 % und 6.35 %).

Tabelle 5-2: Quality-Factor der Geruchsanalyse von Modellsystemen

	WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
WWAS		3.2	2.0
WWAS+Ethanol	3.2		2.2
WWAS+Extrakt	2.0	2.2	
WWAS+ Extrakt/Wasser (1/0.5)	1.3	3.0	1.2
WWAS+ Extrakt/Wasser (1/1)	1.6	2.7	0.8

Um zu überprüfen, ob sich Unterschiede zwischen einer Entnahme aus dem oberen oder unteren Teil des Lagergefäßes ergeben, werden an der WWAS+Extrakt nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest geruchsanalytische Untersuchungen durchgeführt (Tabelle 5-3). Die Werte der Quality-Factor liegen alle zwischen 0.7 bis 1.1 und damit in einem Bereich unter den kritischen Grenzwert von 3. Die Entnahmebereiche innerhalb eines Lagergefäßes weisen folglich untereinander keine deutlichen Differenzen in den Quality-Factor auf. Analog verhalten sich die Quality-Factor der Modellsysteme WWAS und WWAS+Ethanol nach Lagerung im Schaukeltest für 84 Tage, d.h. auch hier sind die Quality-Factor in einem Bereich ≤ 3 und damit nicht differenzierbar. Somit wird ebenso wie bei allen Untersuchungen im Rahmen der Stabilitätsanalytik die Probe aus dem mittleren Bereich des Lagergefäßes entnommen.

Tabelle 5-3: Quality-Factor der Geruchsanalyse der Proben aus unterschiedlichen Entnahmebereichen der Tube. Modellsystem WWAS+Extrakt (nach Direktampfinjektion)

		Lagerung bei -5 °C/+40 °C für 4 Wochen		
		Oben	Mitte	Unten
Lagerung bei -5 °C/+40 °C für 4 Wochen	Oben		0.8	0.7
	Mitte	0.8		1.1
	Unten	0.7	1.1	

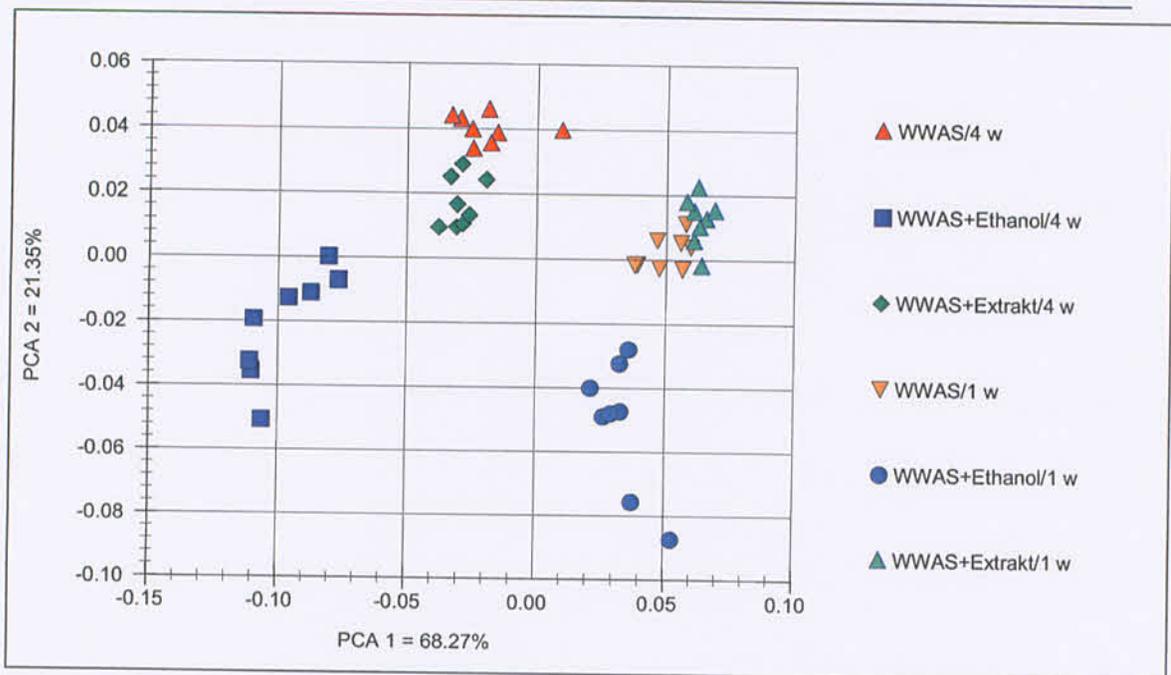


Abbildung 5-32: PCA-Plot der mittels konventionellem Wassereintrag hergestellten Systeme im Lagervergleich nach 7 bzw. 28 Tagen im Schaukeltest

In Abbildung 5-32 ist eine Geruchsanalyse der Modellsysteme nach einer bzw. vier Wochen Lagerung im Schaukeltest dargestellt. Aus dieser Abbildung lässt sich folgern, dass die Geruchsanalyse die Detektion von Instabilitäten bereits nach einer Lagerzeit von vier Wochen zulässt. Die in Tabelle 5-4 aufgeführten Quality-Factor zeigen signifikante Unterschiede zwischen ein bzw. vier Wochen Lagerung auf. Der Wertebereich liegt zwischen 7.3 und 8.1.

Tabelle 5-4: Quality-Factor der Geruchsanalyse der mittels konventionellem Wassereintrag hergestellten Modellsysteme nach 7 und 28 Tagen im Schaukeltest

		Lagerung bei -5 °C/+40 °C für 4 Wochen		
		WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
Lagerung bei -5 °C/+40 °C für 1 Woche	WWAS	7.3		
	WWAS+Ethanol		8.1	
	WWAS+Extrakt			7.4

Ebenso wie bei den mit konventionellem Wassereintrag hergestellten Modellsystemen zeigt sich bei den mittels Direktdampfinjektion produzierten eine gute Trennung nach 7 bzw. 28 Tagen unter thermischer Belastung (Abbildung 5-33).

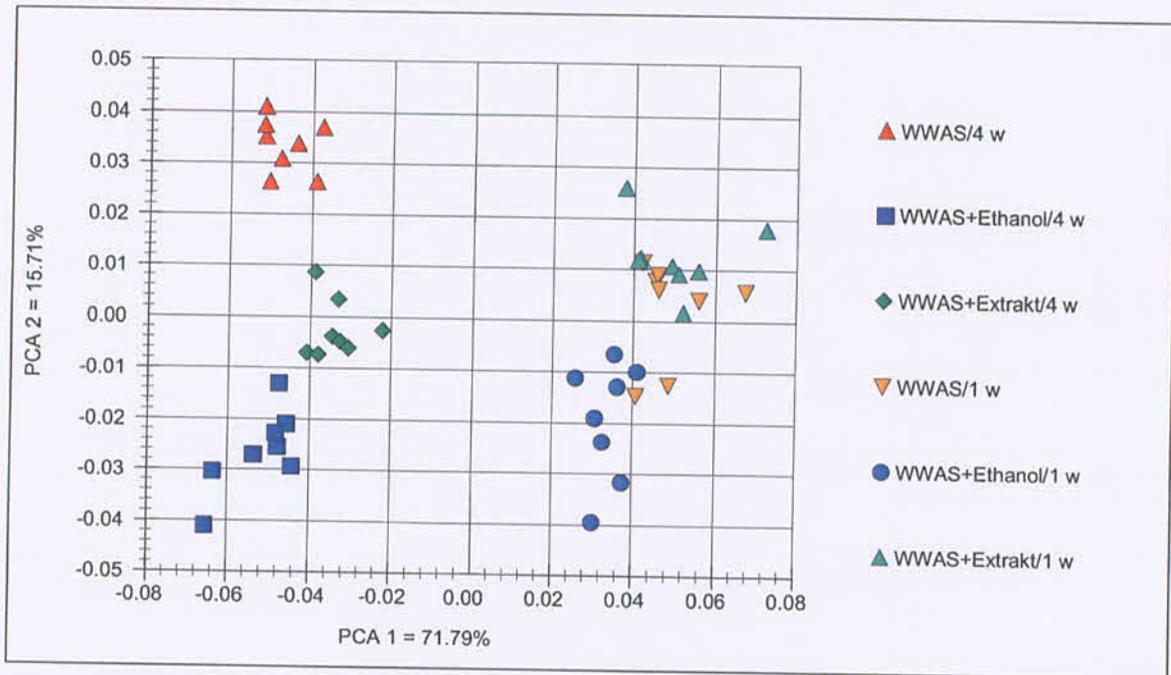


Abbildung 5-33: PCA-Plot der mittels Direktdampfinjektion hergestellten Systeme im Vergleich nach 7 bzw. 28 Tagen Lagerung im Schaukeltest

Auch hier liegen die Quality-Factor (Tabelle 5-5) in einem mit den konventionell hergestellten Proben vergleichbaren Bereich zwischen 7.6 und 9.3. Eine Differenzierung zwischen den beiden Herstellungsarten allein über dieses Kriterium ist demnach nicht möglich.

Tabelle 5-5: Quality-Factor der Geruchsanalyse der mittels Direktdampfinjektion hergestellten Modellsysteme nach 7 bzw. 28 Tagen Lagerung im Schaukeltest

		Lagerung bei -5 °C/+40 °C für 4 Wochen		
		WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
Lagerung bei -5 °C/+40 °C für 1 Woche	WWAS	9.3		
	WWAS+Ethanol		7.7	
	WWAS+Extrakt			7.6

Die beiden Herstellungsarten – konventioneller Wassereintrag und Direkt dampfinjektion – nach Lagerung für vier Wochen im Schaukeltest lassen sich mit Hilfe der Geruchsanalyse voneinander trennen. Dies zeigt deutlich die Abbildung 5-34, und die zugehörigen Quality-Factor in Tabelle 5-6. Diese fallen zwar im Vergleich zu den vorgeschilderten Resultaten der Geruchsanalytik geringer aus, sind aber für eine Differenzierung, aufgrund Werten ≥ 4.5 , gut geeignet.

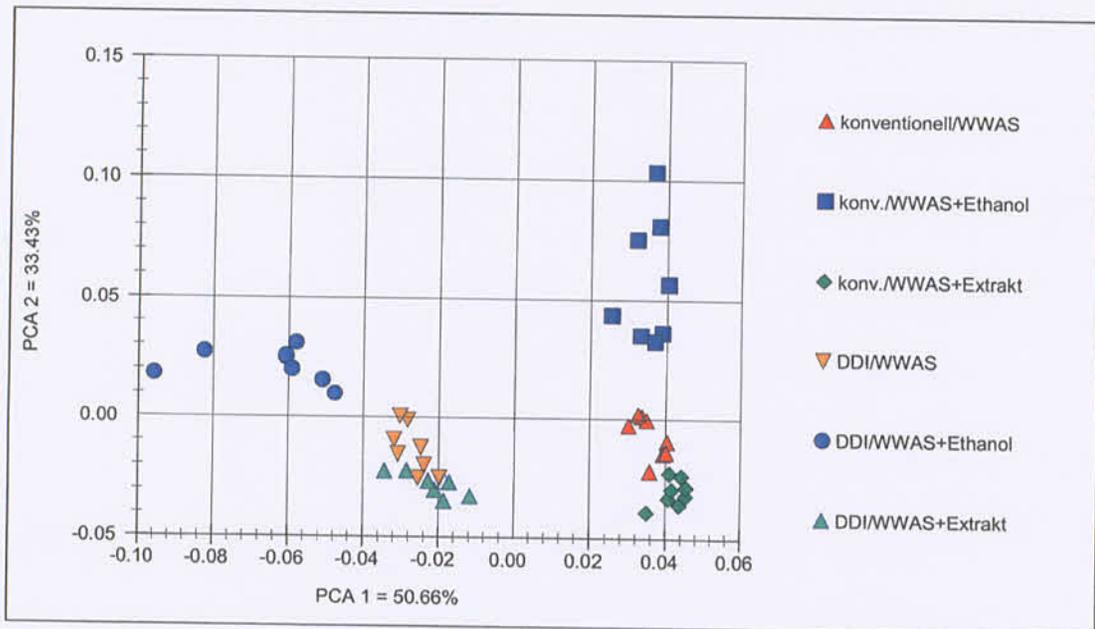


Abbildung 5-34: PCA-Plot der Modellsysteme der beiden Herstellungsarten – konventioneller Wassereintrag und Direkt dampfinjektion – im Lagervergleich nach 28 Tagen Lagerung im Schaukeltest

Tabelle 5-6: Quality-Factor der Geruchsanalyse der beiden Modellsysteme nach 28 Tagen Lagerung im Schaukeltest

		Konventioneller Wassereintrag		
		WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
Direkt- dampfinjektion	WWAS	4.7		
	WWAS+Ethanol		5.9	
	WWAS+Extrakt			4.5

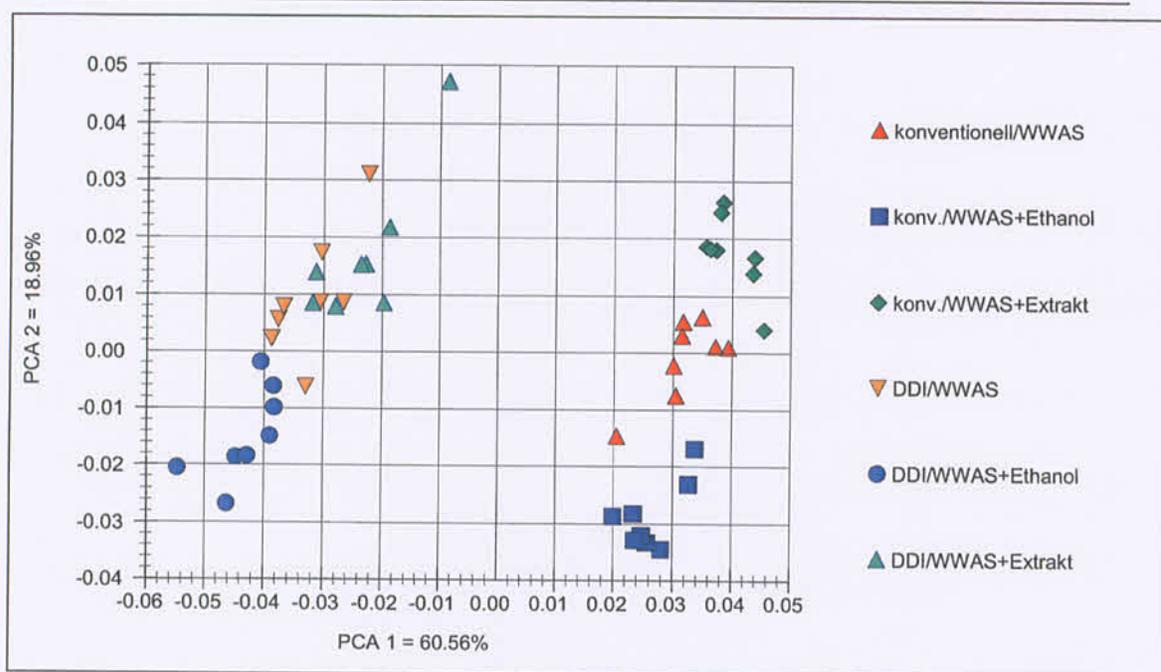


Abbildung 5-35: PCA-Plot der Modellsysteme der beiden Herstellungsarten – konventioneller Wassereintrag und Direkt dampfinjektion – im Lagervergleich nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

Die Verlängerung der Lagerzeit im Schaukeltest von 28 auf 84 Tage erbringt in der Geruchsanalyse keine ausschlaggebende Steigerung in der Auftrennung der Geruchsfelder (Abbildung 5-35). Die zugehörigen Quality-Factor (Tabelle 5-7) der PCA unterscheiden sich nur geringfügig von denen der Analyse nach 28 Tagen Lagerung.

Tabelle 5-7: Quality-Factor der Geruchsanalyse der beiden Modellsysteme nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

		Konventioneller Wassereintrag		
		WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
Direkt- dampfinjektion	WWAS	3.7		
	WWAS+Ethanol		5.2	
	WWAS+Extrakt			6.0

Wenn die Modellsysteme nach Herstellung über konventionellen Wassereintrag für 84 Tage im Schaukeltest gelagert werden, ergibt die Auswertung des Geruchsspektrums mittels PCA die in Tabelle 5-8 aufgeführten Quality-Factor.

Tabelle 5-8: Quality-Factor der Geruchsanalyse der Modellsysteme mit konventionellem Wassereintrag nach Herstellung und 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

		<i>Lagerung für 4 Wochen im Schaukeltest</i>		
		WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
<i>Nach Herstellung (s. 4.1.1.1)</i>	WWAS	5.6		
	WWAS+Ethanol		6.2	
	WWAS+Extrakt			6.6

Die Spanne der ermittelten Faktoren liegt zwischen 5.6 und 6.6. Somit zeigt sich nach der angeführten Lagerzeit die deutlichste Trennung beim Modellsystem WWAS+Extrakt mit einem Quality-Factor von 6.6. Das Modellsystem WWAS zeigt nach thermischer Beanspruchung über 84 Tage einen geringeren Quality-Factor. Das Modellsystem WWAS+Ethanol nimmt hierbei eine Mittelstellung ein.

Werden auf analoge Weise die Modellsysteme aus der Direktampfinjektion gelagert und in der Geruchsanalytik überprüft, zeigen sich die in Tabelle 5-9 dargestellten Quality-Factor.

Tabelle 5-9: Quality-Factor der Geruchsanalyse der Modellsysteme nach Direktampfinjektion nach Herstellung und 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

		<i>Lagerung für 4 Wochen im Schaukeltest</i>		
		WWAS	WWAS+Ethanol	WWAS+Extrakt
<i>Nach Herstellung (s. 4.1.1.1)</i>	WWAS	5.7		
	WWAS+Ethanol		6.3	
	WWAS+Extrakt			6.0

Somit lässt sich nach Herstellung über Direktampfinjektion das Modellsystem WWAS+Ethanol im Schaukeltest noch vor WWAS+Extrakt und WWAS nach einer Lagerzeit von 84 Tagen am besten trennen (Quality-Factor von 6.3).

Aus der Gesamtbetrachtung lässt sich jedoch ersehen, dass eine deutliche Trennung der beiden Herstellungsarten durch direkten Vergleich der ermittelten Quality-Factor nicht

möglich ist. Die Spanne zwischen den Werten aus Tabelle 5-8 und Tabelle 5-9 ist für eine sichere Aussage zur Differenzierung zwischen beiden Herstellungsarten zu gering.

5.6.2 HS 40-QMB 6

Als weiteres Messprinzip in der Geruchsanalytik wird der HS 40-QMB 6 mit Schwingquarzsensoren eingesetzt (Ruge et al. 1999, Hudewenz 2001, Heiden und Deussing 2002). Wie bei der Geruchsmessung mit dem Aromascan A 32 S soll untersucht werden, ob eine Differenzierung in der Lagerstabilität der Modellsysteme vollzogen werden kann. Exemplarisch für die Systeme nach Herstellung mittels konventionellem Wassereintrag ist das Modellsystem WWAS+Extrakt in Abbildung 5-36 wiedergegeben. Die Probe WWAS+Extrakt zeigt im Gegensatz zu WWAS bzw. WWAS+Ethanol zumindest noch eine graphisch nachvollziehbare Trennung zwischen der Vergleichscharge direkt nach der Herstellung (rotes Messpunktfeld im rechten Abschnitt) und der für 84 Tage im Schaukeltest gelagerten Probe (grünes Messpunktfeld im linken Abschnitt).

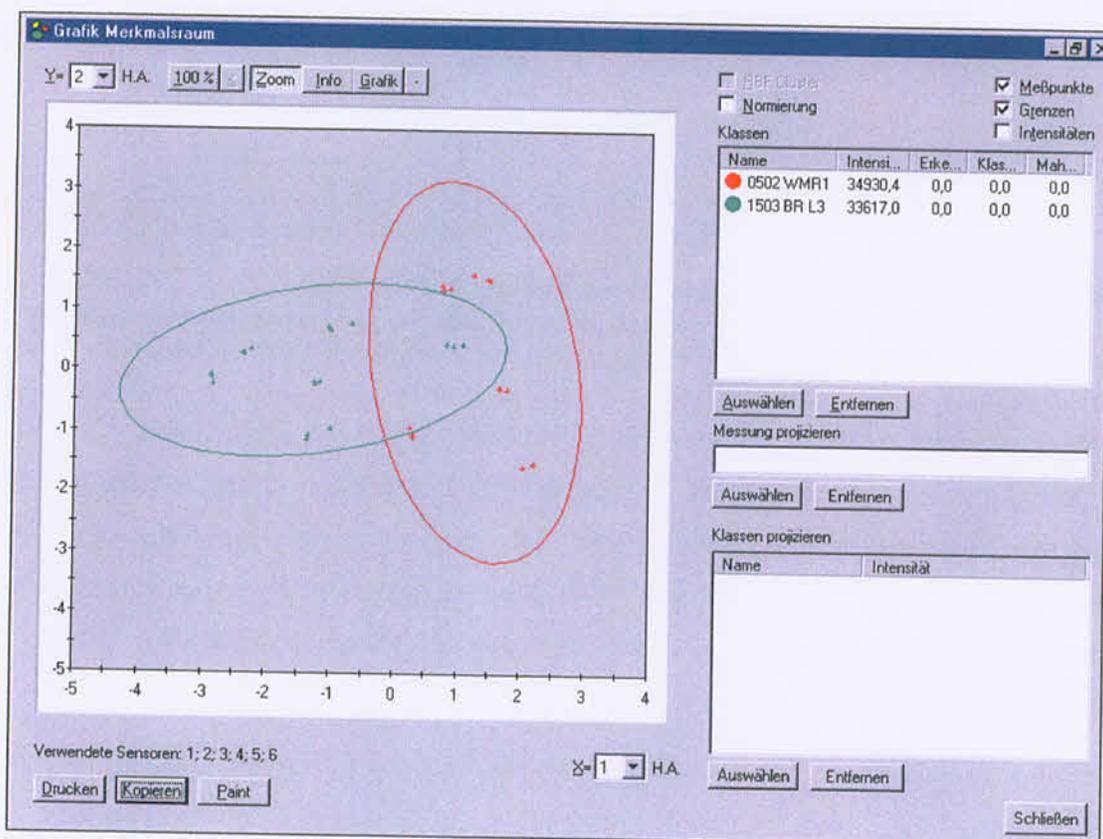


Abbildung 5-36: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. Modellsystem WWAS+Extrakt (konventioneller Wassereintrag) nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest (grün) im Vergleich zur Probe nach Herstellung (rot)

Hingegen kann eine quantifizierbare Trennung nach Lagerung nicht mehr belegt werden.

Betrachtet man im Vergleichsfall das Modellsystem WWAS+Extrakt nach Herstellung mittels Direktampfinjektion, so zeigt sich das in Abbildung 5-37 dargestellte Geruchsspektrum.

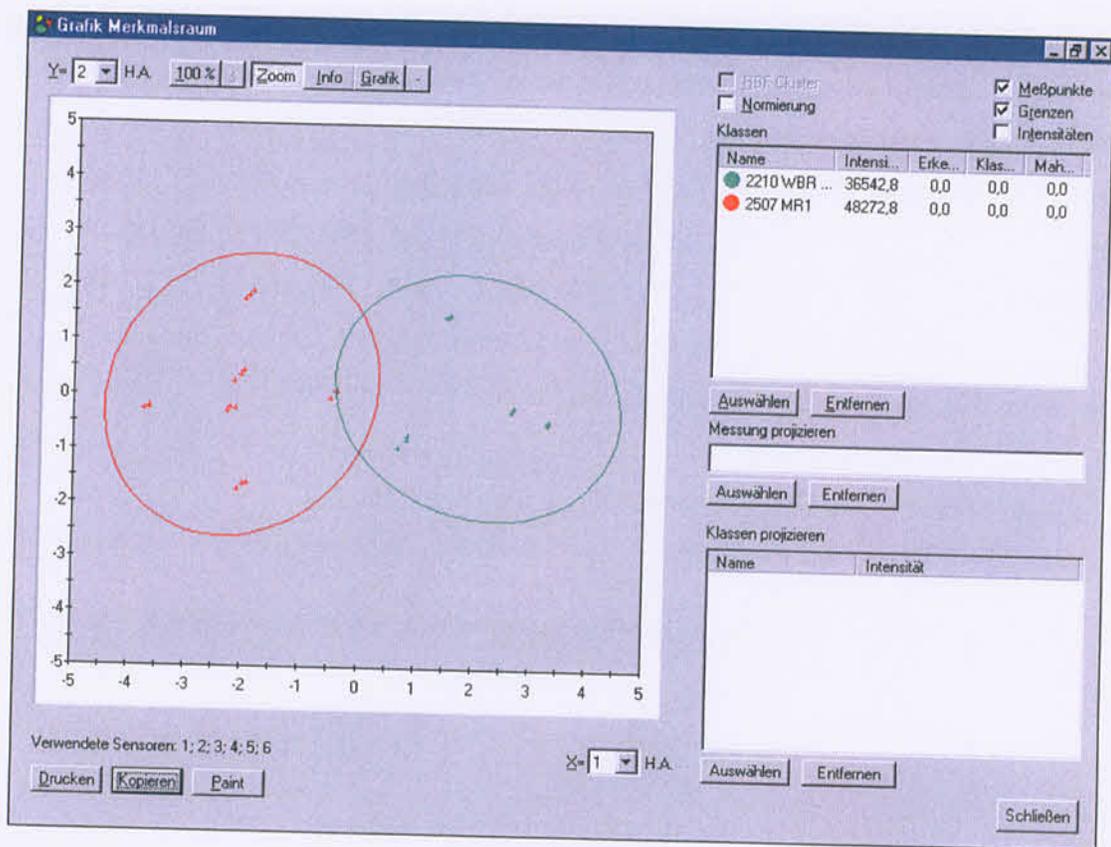


Abbildung 5-37: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. Modellsystem WWAS+Extrakt (Direktampfinjektion) nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest (grün) im Vergleich zur Probe nach der Herstellung (rot)

Auch hier zeigt sich eine leichte Verschiebung des Feldes der Messpunkte. Durch Überlappung der Felder zwischen den Proben nach der Herstellung (grünes Messpunktfeld im rechten Abschnitt) und denjenigen nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest (rotes Messpunktfeld im linken Abschnitt) sind diese wiederum nicht eindeutig trennbar. Ein vergleichbares Verhalten zeigen die Modellsysteme WWAS und WWAS+Ethanol nach gleicher Lagerdauer.

In Abbildung 5-38 ist die Kombination der Ergebnisse der Geruchsmessung der beiden Herstellungsarten – konventioneller Wassereintrag versus Direktampfinjektion – im Vergleich zusammengefasst.

Das Schwingquarz-Messsystem kann jeweils die Proben WWAS im Vergleich zu WWAS+Extrakt eindeutig differenzieren. Die Trennschärfe wird allerdings entscheidend von der Streuung der Einzelmessungen beeinflusst. Diese ist bei der WWAS+Extrakt nach konventioneller Herstellung vielfach geringer als bei den Proben der Direktampfinjektion. Gleiches gilt für die WWAS nach Direktampfinjektion im Vergleich zur konventionellen Herstellung. Hingegen sind die jeweils gleichen Modellsysteme – WWAS und WWAS+Extrakt – nach konventioneller Herstellung bzw. Dampfinjektion in ihrem Geruchsspektrum nicht eindeutig voneinander zu trennen, da sich die Felder überschneiden.

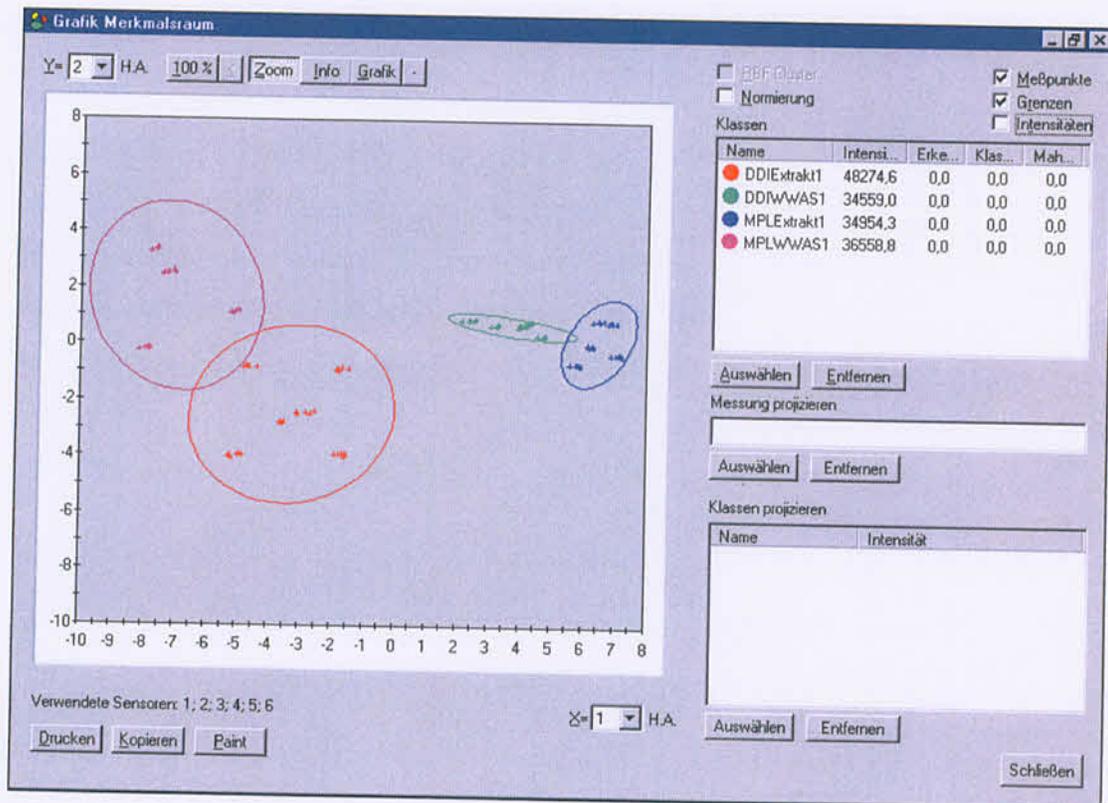


Abbildung 5-38: PCA-Plot der Geruchsmessung mit dem HS 40-QMB 6. Modellsystem WWAS+Extrakt in beiden Herstellungsarten nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest

5.6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Geruchsmessung

Die Datenreduktion der Geruchsanalysen des A 32 S zeigt in allen Fällen eine befriedigende Güte von ca. 80 % bei deutlicher Trennschärfe zwischen den beiden Herstellungsarten. Es kann ebenso eine deutliche Separation zwischen den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Rezepturen gezeigt werden. Hingegen sind die Unterschiede zwischen konventioneller Herstellung und Direktampfinjektion in Bezug auf ihre Lagerstabilität nach 84 Tagen

Lagerung im Schaukeltest nicht differenzierbar (Tabelle 5-8 und Tabelle 5-9), da die Quality Factor als Unterscheidungskriterium voneinander nicht signifikant verschieden sind.

Die Unterschiede zwischen den beiden Herstellungsarten sind sehr gering. Nach 84 Tagen Lagerung im Schaukeltest lässt sich der deutlichste Unterschied bei WWAS+Extrakt zeigen, was primär auf dem komplexen Geruchsspektrum des Pflanzenextraktes beruhen wird (Marczal et al. 1987). Die Trennschärfe der WWAS+Extrakt nach 84 Tagen im Schaukeltest im Vergleich zu den Proben nach Herstellung ist bei den Systemen nach Direktampfinjektion schwächer ausgeprägt als bei denen konventioneller Herstellung. Dies weist auf eine intakte Struktur mit verringerter Destabilisierungstendenz für die WWAS+Extrakt nach Direktampfinjektion hin.

Bei hoher Streuung der Werte nach Messung mit dem HS 40-QMB 6 können die Datencluster eines Modellsystems innerhalb einer Herstellungsreihe nicht mehr unterschieden werden. Eine Differenzierung zwischen der Entnahme aus unterschiedlichen Bereichen des Lagergefäßes ergibt sich bei der Analytik mit dem A 32 S nicht. Dies bestätigt, dass die Instabilität der Modellsysteme nicht mit einer Phasenseparation im Sinne eines Aufrahmens oder Sedimentierens einhergeht, sondern mit einer Veränderung in der Gesamtstruktur des Gerüsts.

5.7 Ultraschallabtastung

Im AiF-Forschungsvorhaben Nr. 11227 N wurde die Ultraschallabtastung als geeignete Untersuchungsmethodik für Emulsionen bzw. ebenso für W/O-Cremes auf Basis der Wollwachsalkoholsalbe beschrieben (Daniels 2000). Im Rahmen des aktuellen Forschungsvorhabens werden Untersuchungen zur Lagerstabilität der halbfesten Systeme durchgeführt, wobei Umstrukturierungen detektiert werden sollen. Hierbei wird ausgenutzt, dass die Ultraschallgeschwindigkeit abhängig von den physikalischen Eigenschaften des geprüften Materials ist. Sofern die Ultraschallgeschwindigkeit nicht zu stark gedämpft wird, können halb feste Zubereitungen untersucht werden (Pinfield et al. 1994, Froya und Neese 1996).

Im Zusammenhang mit dem Forschungsvorhaben sollen die bei einer W/O-Creme auftretenden Strukturänderungen mit dem Acoustiscan Ultrasonic Profiler (7.2.11) erfasst werden, bevor eine deutlich sichtbare Phasentrennung auftritt. Bei den Untersuchungsreihen geht es um die Aussagemöglichkeit des Messsystems zur Erfassung von Umstrukturierungen in Abhängigkeit von der Lagertemperatur. Darüber hinaus lassen sich auch Hinweise auf Instabilitätstendenzen in der halbfesten Form erkennen (Howe et al. 1986).

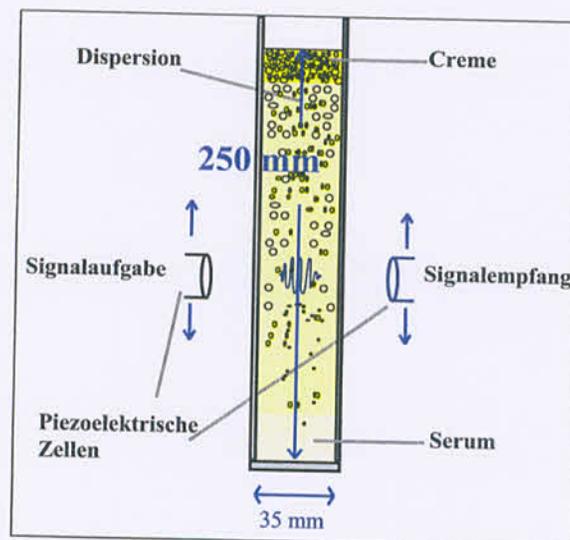


Abbildung 5-39: Messküvette mit Signalegeber und Empfänger in schematischer Darstellung bei der Untersuchung einer instabilen Dispersion

Für die Untersuchungen werden die Systeme ausgesucht, für die die größte Instabilität zu erwarten ist. Zur exemplarischen Darstellung einer möglichen Entmischung während der Lagerung wird eine mit konventionellem Wassereintrag hergestellte WWAS+Extrakt verwendet, die nach der Herstellung direkt in die Messküvetten überführt wird. Die Systeme

werden ebenso wie die Proben zur rheologischen Auswertung vorab drei Tage bei +20 °C gelagert, um eventuell durch die Probenpräparation bedingte Umlagerungen im System zu minimieren und somit eine nivellierte Ausgangsprobe zu erhalten. Darauf werden die Messküvetten zu definierten Zeiten aus den Lagerprogrammen – isothermer Lagerung bei +20 °C und Schaukeltest – entnommen und nach einer Temperaturlausgleichszeit von 24 h bei +20 °C mit dem Acoustiscan vermessen. Diese Ausgleichszeit ist notwendig, da die Temperaturempfindlichkeit der Ultraschallmessung ausgesprochen hoch ist. In Abbildung 5-40 wird die Ultraschallgeschwindigkeit in der Probe in Abhängigkeit von der Messhöhe dargestellt.

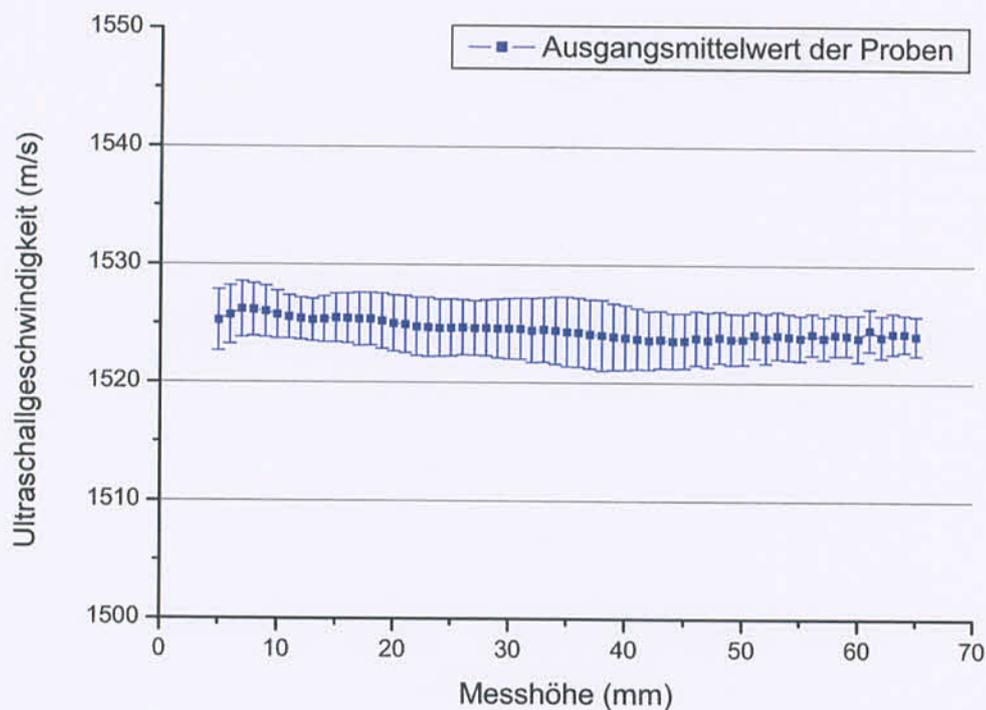


Abbildung 5-40: Mittelwertskurve und Standardabweichung der Ultraschallgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Messhöhe; Anfangswerte des Modellsystems WWAS+Extrakt nach Herstellung mittels konventionellem Wassereintrag (n=12)

In der Darstellung ist zu erkennen, dass die Ausgangswerte der einzelnen Messküvetten in sich sehr homogen sind und nur geringe Schwankungen von $\pm 0.2\%$, d.h. 3 m/s, aufweisen. Nach Lagerung im Schaukeltest und bei +20 °C ergeben sich für die gelagerten Proben die in Abbildung 5-41 wiedergegebenen Veränderungen in den Ultraschallgeschwindigkeitsprofilen.

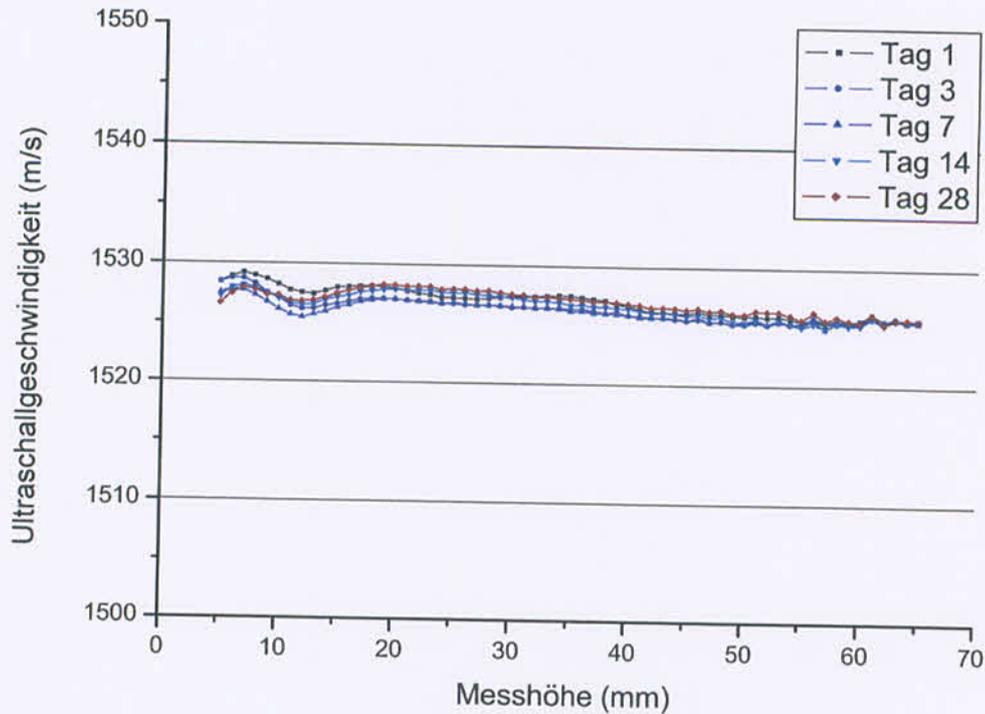


Abbildung 5-41: Ultraschallgeschwindigkeitsprofile der für 28 Tage bei +20 °C gelagerten Proben (n=6)

Isotherme Lagerung bei +20 °C führt folglich zu sehr geringen Änderungen im Ultraschallgeschwindigkeitsprofil, die noch innerhalb der Streubreite der Ausgangswerte liegen. Dies deutet auf geringfügige Veränderungen unter diesen Lagerbedingungen hin. Eine Veränderung in der Steigung der Kurve ist nicht zu erkennen, d.h. es besteht keine Tendenz zur Phasentrennung durch Aufräumen oder Sedimentieren. Die leichte Neigung im Verlauf der Einzelkurven (Abbildung 5-41) ist bereits am 1. Messtag vorhanden und daher nicht lagerungsabhängig induziert. Sie könnte auf Inhomogenitäten während der Probenpräparation hindeuten, die auf ungleichmäßiges Einfüllen rückschließen lassen.

Zur besseren Gegenüberstellung werden die Ergebnisse der einzelnen Messtage auf den Vergleichswert zum Zeitpunkt des ersten Tages normiert und als Differenz zu diesem Bezugswert dargestellt (Abbildung 5-42).

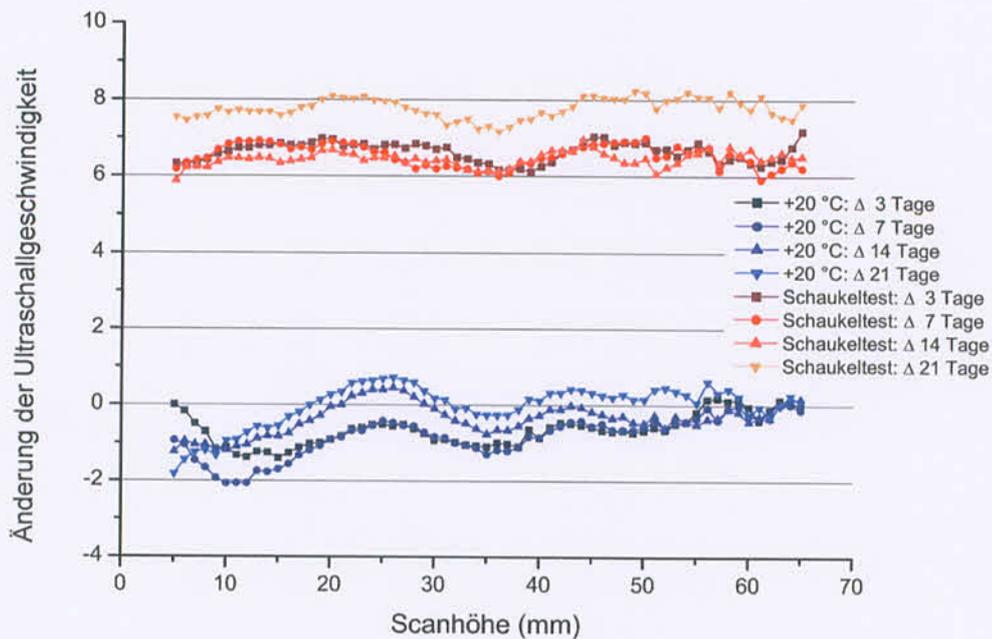


Abbildung 5-42: Auf den Bezugswert normierte Profile der unterschiedlichen Lagerungsarten für das Modellsystem WWAS+Extrakt nach 3, 7, 14 und 28 Tagen Lagerung

Nach thermischer Belastung im Schaukeltest ergeben sich signifikant stärker ausgeprägte Veränderungen. Hierbei unterscheiden sich die Kurven bereits nach dreitägiger Lagerung im Schaukeltest eindeutig von den Ausgangswerten. Der Prozess schreitet im Zuge der weiteren Lagerung beständig fort. Es deutet sich jedoch ebenso bei der isothermen Lagerung eine geringe Tendenz zur Entmischung an, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Differenzen nach 3 bzw. 7 Tagen Lagerung relativ groß im Vergleich zum Ausgangswert (Differenzlinie bei $y=0$) sind. Verglichen damit fallen nach einer Lagerzeit von 14 bzw. 21 Tagen hingegen die Abweichungen zum Ausgangswert niedriger aus. Die Differenzen zwischen den Proben, die im Schaukeltest gelagert werden, sind innerhalb der ersten 14 Tage gering, zeigen jedoch nach 28 Tagen nochmals eine klare Verschiebung zu höheren Werten.

5.7.1 Fazit der Ultraschallmessungen

Die Messungen mit dem Acoustiscan bestätigen die Resultate der rheologischen Untersuchungen sowie der Geruchsmessung insofern, als dass das Modellsystem WWAS+Extrakt eine begrenzte Lagerstabilität aufweist. Diese Veränderung lässt sich bereits nach einer einwöchigen Lagerung erstmals nachweisen. Da es nach dieser Zeit zu keinem Stillstand der Veränderungen kommt, sind kurzfristige Umlagerungen zu einer stabilen

Struktur, wie sie unmittelbar nach der Herstellung durchaus vorkommen können, auszuschließen. Es handelt sich demnach um eine verminderte Lagerstabilität. Auch wenn dieser Rückschluss aus den Messungen nach isothermer Lagerung bei +20 °C allein nicht eindeutig genug ist, so bekräftigen sie dennoch die Schlussfolgerung, dass die beobachteten Veränderungen auch bei niedrigen Lagertemperaturen ablaufen werden.

5.8 Mikrobiologische Untersuchungen zur Stabilität

Ein wesentliches Thema in der Produktion halbfester und flüssiger Systeme ist die Frage der Wasserqualität (Wallhäußer 1984, Scheer 1993). Da es sich bei Pharmawasser nicht um Trinkwasser, sondern um einen Rohstoff zur Herstellung von Arzneimitteln handelt, empfiehlt es sich, die Prüfung nach den Methoden des Arzneibuchs vorzunehmen. Zur Begründung mikrobiologischer Reinheitsanforderungen bei Arzneimitteln werden im Wesentlichen folgende Aspekte angeführt:

1. Der medizinisch-hygienische Aspekt, d.h. die Verhinderung der Übertragung von Keimen vom Medikament auf den Patienten.
2. Der therapeutische Aspekt, d.h. die Veränderung eines Medikamentes hinsichtlich seiner therapeutischen Wirkung, hervorgerufen durch mikrobielle Kontamination.
3. Der galenische Aspekt, d.h. die Beeinträchtigung eines Medikaments hinsichtlich seiner Haltbarkeit, hervorgerufen durch mikrobiologische Zersetzung.

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen wird nur der galenische Aspekt, Punkt 3, betrachtet, um hinweisende, projektrelevante Aussagen über die mikrobiologische Stabilität der Modellsysteme für die entsprechenden Lagerzeiten und -arten geben zu können.

5.8.1 Untersuchung zur Gesamtkeimzahl im Rezepturwasser

Für die Bestimmung der Gesamtkeimzahl sind keine Methoden des Arzneibuches vorgeschrieben. Da es sich bei Pharmawasser um einen Rohstoff zur Herstellung von Arzneimitteln handelt, werden die Anforderungen der Ph. Eur. 2002 zu Hilfe genommen. Nach Ph. Eur. 2002, sind bei der Fertigung des Arzneimittels geeignete Maßnahmen zur Sicherung der mikrobiologischen Qualität zu treffen, die für Zubereitungen zur kutanen Anwendung wie Cremes und Salben eine anzustrebende Gesamtkeimzahl an aeroben, koloniebildenden Einheiten (KBE) von max. 10^2 KBE/g aufweisen sollten. Zudem muss die Abwesenheit der pathogenen Keime *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* garantiert sein. In Anlehnung an die Vorschriften des Ph. Eur. 2002 werden die mikrobiologischen Prüfungen nach Probenahme durchgeführt.

Für die Zählung auf Agarplatten werden Petrischalen verwendet, die das feste Nährmedium enthalten. Auf die Oberfläche wird die Wasserprobe mit Hilfe eines Spatels gleichmäßig

verteilt (Bernkop-Schnürch und Valenta 1995, Alberg et al. 1997). Als Nährmedien dienen das Agarmedium mit Casein- und Sojapepton (Medium B) und zur Untersuchung auf Hefen und Schimmelpilze das Sabouraud-Medium. Als Bebrütungstemperatur für aerobe Keime wird 30-35 °C gewählt, für die Bestimmung der Hefen und Pilze entsprechend Arzneibuch 20-25 °C als Bebrütungstemperatur. Die Bebrütungszeit liegt bei 7 Tagen (Scheer 1993).

Tabelle 5-10: Untersuchung der Aerobier-Gesamtkeimzahl des verwendeten Rezepturwassers (n=2) nach 6 Tagen Bebrütung bei 30-35 °C

Entnahme	Verdünnung	KBE/ml
<i>Leitungswasser</i> (vor Destillation)	Unverdünnt	134 ± 19
	1:10	115 ± 21
<i>Gereinigtes Wasser</i> (nach Destillation)	unverdünnt	nicht nachweisbar
Gereinigtes Wasser im Vorratsbehälter nach 3 Tagen	Unverdünnt	3088 ± 45
	1:10	3735 ± 290
	1:100	3650 ± 778
Ausgang aus dem <i>Dampferzeuger</i>	unverdünnt	nicht nachweisbar
<i>Zuleitung</i> zur Injektionsdüse	unverdünnt	nicht nachweisbar
<i>Injizierter Dampf</i> / Kondensiertes Wasser nach 30 s Abdampfzeit	unverdünnt	nicht nachweisbar
nach 60 s Abdampfzeit	unverdünnt	nicht nachweisbar
nach 180 s Abdampfzeit	unverdünnt	nicht nachweisbar

Aus Tabelle 5-10 lässt sich erkennen, dass die Maßnahme der Destillation direkt vor dem Überführen ins Vorratsgefäß einen hohen keimabtötenden Effekt erbringt. Die Vorlage im Vorratsbehälter für den Dampferzeuger kann allerdings nicht über 72 h ohne empfindliche mikrobielle Qualitätseinbußen gelagert werden. Nach Durchlauf durch den Dampferzeuger hingegen zeigt das verwendete Wasser zur Dampf-injektion keine koloniebildenden aeroben Keime mehr auf und ist somit mikrobiologisch gesehen unbedenklich zu verwenden.

Einfacher stellt sich der Nachweis auf Pilze und Hefen nach 6 Tagen Bebrütung bei 20-25 °C dar. Hier können in keinem der in Tabelle 5-10 aufgeführten Wasser- bzw. Dampf-führenden Bereiche KBE festgestellt werden.

5.8.2 Mikrobiologische Prüfung der Fertigprodukte

Durch die während des Herstellprozesses geschlossene zyklische Produktführung gelingt eine Minimierung der mikrobiellen Kontamination. Zudem wird die wässrige Phase bei der Direkt-Dampfinjektion als keimfreier Sattampf eingebracht und verringert damit weitere Kontaminationsmöglichkeiten. Die gelagerten Fertigprodukte werden nach Herstellung auf beide Arten – Direkt-Dampfinjektion und konventioneller Wassereintrag – ebenso wie für die Gesamtkeimzahlbestimmung des Wassers einer mikrobiologische Prüfung unterzogen. Dabei werden auch die Proben WWAS+Ethanol und WWAS+Extrakt geprüft, jedoch zeigt sich aufgrund des alkoholischen Anteils in beiden Rezepturen kein nachweisbares Keimwachstum für Aerobier und Pilze. In Folge wird daher nur noch das rein wasserhaltige Modellsystem WWAS nach den mikrobiologischen Gesichtspunkten des Arzneibuches getestet. Diese Rezeptur mit 37.5 Teilen Wasser, kann mikrobiell kontaminiert werden.



Abbildung 5-43: Modellsystem WWAS
(konventioneller Wassereintrag)
Lagerung bei +20 °C für 7 Tage;
Agarplatte mit Medium B
(Aerobier); 6 Tage Bebrütung
bei 30 bis 35 °C



Abbildung 5-44: Modellsystem WWAS
(konventioneller Wassereintrag)
Lagerung bei +20 °C für 84 Tage;
Agarplatte mit Medium B
(Aerobier); 6 Tage Bebrütung
bei 30 bis 35 °C

Die Probe wird aufgrund ihrer Eigenschaften als hydrophobe Creme vorerst gemäß der Arzneibuchvorschrift für fettartige Produkte entnommen und vorbereitet. Abweichend von der Vorschrift des Ph. Eur. 2002 wird nur eine 1:10-Verdünnung des Ausgangsproduktes zur

„Zählung der gesamten vermehrungsfähigen Keime“ hergestellt. Mit Hilfe des Plattengussverfahrens nach Koch wird die Probe (ca. 5 g) mit Phosphatpuffer suspendiert. 1 ml des ausreichend verdünnten Homogenisats wird mit 15 ml verflüssigtem Nährmedium gemischt und in Petrischalen gegossen. Für jedes Nährmedium erfolgt dabei Doppelbestimmung. Die anschließende Bebrütung erfolgt während 6 Tagen, bei 30-35 °C für die Bestimmung des Gehaltes an aeroben Bakterien und bei 20-25 °C für Hefen und Schimmelpilze. Als Nährmedium dienen in Anlehnung an Ph. Eur. 2002 für aerobe Keime ein AE-Nähragar und Pilze+Hefen-Agar wie unter 7.2.3 beschrieben. Diese Methode erbringt keine eindeutigen Ergebnisse. Daher wird mit unverdünnter Cremeprobe gearbeitet und die Agarplatten direkt mit 0.1 g Creme beschickt (Alberg et al. 1997). Die Probe wird dann gleichmäßig mit Hilfe eines Drigalski-Spatels auf der Agarfläche ausgestrichen (Wallhäuber 1984) und nach oben beschriebenem Ablauf vorgegangen.

5.8.3 Ergebnisse der mikrobiologischen Prüfung der Fertigprodukte

In den vorliegenden Modellsystemen, gleich ob mittels konventionellem Wassereintrag oder per Direktampfinjektion hergestellt, zeigen sich nur äußerst geringe, teils nicht auswertbare Spuren an Keimen für Aerobier und Pilze.



Abbildung 5-45: Modellsystem WWAS (konventioneller Wassereintrag)
Lagerung bei +20 °C für 7 Tage;
Agarplatte mit Medium B (Aerobier); 6 Tage Bebrütung bei 30 bis 35 °C



Abbildung 5-46: Modellsystem WWAS (konventioneller Wassereintrag)
Lagerung bei +20 °C für 84 Tage;
Agarplatte mit Medium B (Aerobier); 6 Tage Bebrütung bei 30 bis 35 °C

Die Modellsysteme WWAS der konventionellen Herstellung zeigen nach vorgeschriebener Behandlung ein leichtes Keimwachstum nach 7 bzw. 84 Tagen Lagerung im Lagergefäß bei +20 °C. Es zeigt sich, dass die Muster mit Ethanol bzw. Extrakt (WWAS+Ethanol und

WWAS+Extrakt) kein Keimwachstum aufweisen, was durch den 10%-igen Alkoholanteil begründbar ist.

Die Muster der WWAS-Herstellung mit Direktampf injektion ergeben kein nachweisbares Keimwachstum im Prüfungszeitraum.



Abbildung 5-47: Modellsystem WWAS (Direktampf injektion)
Lagerung bei +20 °C für 7 Tage;
Agarplatte mit Medium B (Aerobier); 6 Tage Bebrütung bei 30 bis 35 °C



Abbildung 5-48: Modellsystem WWAS (Direktampf injektion)
Lagerung bei +20 °C für 84 Tage;
Agarplatte mit Medium B (Aerobier); 6 Tage Bebrütung bei 30 bis 35 °C

Die niedrige Kontamination mit mikrobiellen Keimen liegt zum einen an der guten Reinigung der gesamten produktberührenden Teile der Prozessanlage und auch an der Wasserqualität bei konventioneller Zugabe und Dampf injektion. Auch nach einer Lagerzeit von 84 Tagen unter isothermen Bedingungen bei +20 °C ergeben sich keine Unterschiede in der Anzahl detektierbarer KBE im Vergleich zur Kontrolle nach 7 Tagen. So lässt sich beim vorliegenden System eine stärkerer mikrobieller Befall durch die Art der Rezeptur weitestgehend ausschließen. Der Effekt der Direktampf injektion als Parameter zur Keimzahlreduktion ist im Vergleich zur konventionellen Wasserzugabe positiv zu bewerten.

5.9 Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus halbfesten Zubereitungen wird deutlich von der Formulierung beeinflusst (Benninger 1977, Eros et al. 1989 und 1994). Um zu überprüfen inwieweit der Einsatz der Direktdampftechnologie die Wirkstofffreisetzung beeinflusst, werden entsprechende Untersuchungen mit Zubereitungen auf der Basis von WWAS durchgeführt (Loth und Wolff 1981). In die Grundlage wird wie in Kapitel 7.2.13 beschrieben 1 % Hydrocortison eingearbeitet und die Freisetzung mit Hilfe eines Modells überprüft (Kobayashi und Saitoh 1998).

Die Freisetzungsprüfung erfolgt in einer modifizierten Franz-Zelle (Franz 1975, Stoye 1997). Als Akzeptor dient eine physiologische Pufferlösung mit pH 7.4. Akzeptor und Zubereitung werden durch eine silikonisierte Membran getrennt, die eine Durchmischung verhindert, hingegen keine Diffusionsbarriere für den Wirkstoff darstellt (Houk und Guy 1988, Refai 2001).

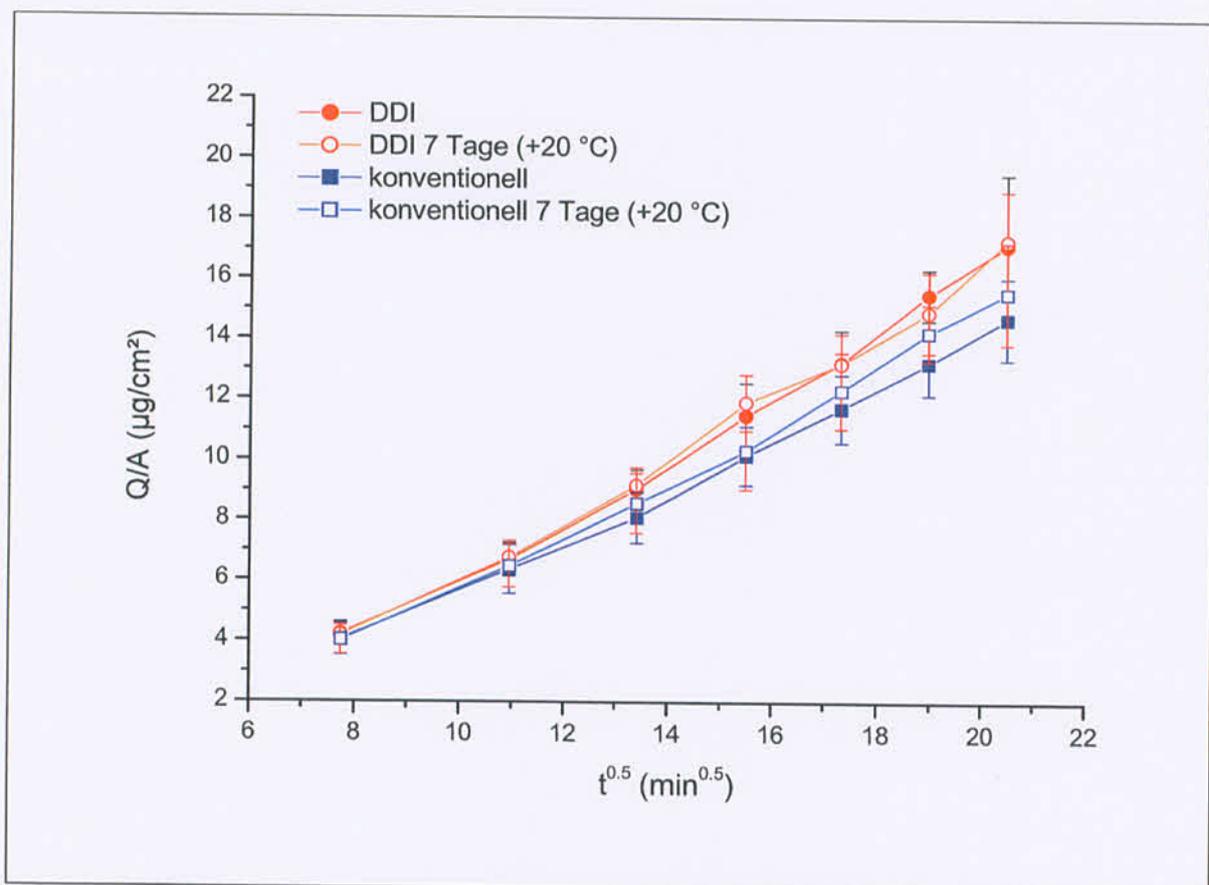


Abbildung 5-49: Freigesetzte Menge Hydrocortison aus 1%iger WWAS, hergestellt mit Direktdampfinjektion (DDI) oder konventionellem Wassereintrag (MP-L) (n=12)

Zur Abklärung des Einflusses der Lagerzeit auf die Freisetzung des suspendierten Modellarzneistoffes werden die Modellsysteme nach Einarbeitung des Arzneistoffes (7.1.8) für 7 Tage bei +20 °C gelagert und erneut die Wirkstofffreisetzung untersucht (Loth und Hailer 1983). Wie in Abbildung 5-49 zu erkennen zeigen die Freisetzungskurven für alle Systeme ein geschlossenes Bild. Zwischen der kumulativ freigesetzten Menge an Hydrocortison pro Permeationsfläche in cm² und der Quadratwurzel der Zeit kann eine lineare Beziehung festgestellt werden. Aus diesem Grund können gemäß der Gleichung nach Higuchi (1982) die Diffusionskoeffizienten aus der Steigung des Graphen errechnet werden.

Tabelle 5-11: Diffusionskoeffizienten aus den Freisetzungskurven der betrachteten Modellsysteme

Modellsystem	Steigung ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}^{-0.5}$)	Diffusionskoeffizient ($10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$)
WWAS (konventionell)	0.84 ± 0.07	2.94
WWAS (konventionell), 7 d bei +20 °C	0.90 ± 0.10	3.34
WWAS (DDI)	1.00 ± 0.06	4.10
WWAS (DDI), 7 d bei +20 °C	1.00 ± 0.10	4.12

Wie obenstehender Tabelle zu entnehmen ist, wird Hydrocortison aus WWAS, die mit Direktampfinjektion hergestellt wurde, geringfügig rascher freigesetzt als aus konventionell hergestellten Formulierungen. Dieser Unterschied bleibt auch nach einwöchiger Lagerung erhalten. Somit bestätigen die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen die Strukturuntersuchungen an WWAS, bei denen ebenfalls praktisch kein Einfluss des Herstellverfahrens detektiert werden konnte. Somit kann der Einsatz der Direktampftechnologie erfolgen, ohne dass mit negativen Auswirkungen auf die Wirkstofffreisetzung solcher Formulierungen zu rechnen ist.

6 Wissenschaftlich-technischer und wirtschaftlicher Nutzen der Untersuchungen

Aus den Untersuchungen zum Einfluss der Direktampf-injektion auf die Stabilität von Salben und Cremes ergeben sich folgende Zusammenhänge:

Die Direktampf-injektion bei der Herstellung von Salben und Cremes ist ein innovativer Ansatz. Bisher lagen keine Erkenntnisse über den möglichen Nutzen dieser Technologie bei der Produktion von halbfesten Zubereitungen vor. Das Verfahren erfüllt hinsichtlich der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit, mit der der Wassereintrag erfolgt, einen hohen Standard. Unter normalen Herstellbedingungen beträgt die Standardabweichung bei repetitivem Dampfeintrag weniger als 2 %. Die als Dampf zugegebene Wassermenge lässt sich einfach sowie mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit kontrollieren, indem bei gegebenem Dampfdruck die Zeit der Dampfzugabe gesteuert wird. Die Technologie lässt sich einfach handhaben und kann daher problemlos für die Herstellung von halbfesten Zubereitungen eingesetzt werden.

Die vergleichenden Untersuchungen zur Struktur der Modellformulierungen, die zum einen durch konventionellen Wassereintrag und zum anderen durch Direktampf-injektion hergestellt wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen: Unabhängig von der Art des Wassereintrags resultieren aus einem optimierten Herstellprozess homogene Zubereitungen. Direkt nach der Herstellung lassen sich mit Hilfe der eingesetzten Untersuchungsmethoden (Rheologie, Thermoanalyse, Röntgendiffraktometrie, Mikroskopie) keine signifikanten Veränderungen in der makroskopischen Struktur oder im kolloid-chemischen Aufbau detektieren. Die typischen Merkmale der verschiedenen Modellformulierungen bleiben erhalten. Dies spiegelt sich auch in einem nahezu unveränderten Freisetzungverhalten des Modellarzneistoffes Hydrocortison wieder.

Die durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen ergeben ein differenzierteres Bild: Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe (WWAS) ist eine stabile und robuste Formulierung. Die Herstellung mit Direktampf-injektion verändert dieses System und die Lagerstabilität wird graduell geringer, ohne dass ein tatsächlich instabiles System resultiert. Ethanol-haltige WWAS ist durch den Alkoholzusatz partiell destabilisiert. Die Lagerstabilität wird durch die Art der Herstellung nicht beeinflusst. Konventionelle Herstellung und Direktampf-injektion geben gleichermaßen lagerstabile Zubereitungen. Der Zusatz von Pflanzenextrakt zu WWAS führt zu einer im Vergleich zu reiner WWAS strukturell stark veränderten Formulierung. Bei

dieser Zubereitung mit signifikant reduzierter Lagerstabilität wirkt sich die Direktdampf-injektion eindeutig stabilisierend aus.

Die Untersuchungen lassen damit den Schluss zu, dass die Direktdampfinjektion für die reproduzierbare Herstellung von Salben und Cremes eingesetzt werden kann. Vorteile hinsichtlich der Lagerstabilität zeigen sich insbesondere dort, wo Rezepturbestandteile einen destabilisierenden Strukturabbau bewirken, d.h. bei den Formulierungen, die hinsichtlich der Lagerstabilität kritisch einzustufen sind.

Hierdurch ergibt sich als primärer Nutzen für kmU die Möglichkeit, Produkte, die bisher mit konventioneller Technologie nicht mit ausreichender Stabilität hergestellt werden konnten, nun in ausreichender Qualität zu produzieren. Dies eröffnet die Chance, diese Produkte zu vermarkten bzw. drohende Chargenrückrufe zu vermeiden.

Diese Perspektive trifft insbesondere für Hersteller von Salben und Cremes in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie zu. Ebenso kann die Technologie aber auch in anderen Bereichen, in denen disperse Mehrphasensysteme hergestellt werden, wie z.B. Lebensmittelindustrie, von Nutzen sein.

Zusätzlich ergibt sich die Möglichkeit, Formulierungen, die bisher aufgrund unzureichender Kenntnisse über alternative Herstellmethoden als ungeeignet verworfen wurden, zu marktfähigen Produkten weiterzuentwickeln. Dies schließt auch die Möglichkeit ein, auf einen unnötig hohen Stabilisatorzusatz verzichten zu können oder weniger aktive, dafür aber besser (umwelt-)verträgliche Hilfsstoffe vermehrt einsetzen zu können, sodass auch Hilfsstofflieferanten von den Ergebnissen der Untersuchung profitieren können.

Hierbei gehen die Überlegungen insbesondere in Richtung der mikrobiologischen Qualität und dem Einsatz von Konservierungsmitteln. Orientierende Untersuchungen, die jedoch nicht eigentlicher Gegenstand des Forschungsvorhabens waren, lassen hier Vorteile erkennen. Dies kann vor allem in der Zukunft ein wichtiger Aspekt werden, wenn gesetzliche Auflagen auch bei kosmetischen Produkten den Nachweis der mikrobiologischen Stabilität für die Festlegung der Laufzeit der Produkte erforderlich macht.

Der Aspekt der Verkürzung der Produktionskosten durch eine zeitsparende Prozessführung trifft für den Zeitbedarf bei der Wasserzugabe, wenn dies als Dampf geschieht, bedingt zu. Wird aber, zumindest bei Zubereitungen die den Modellformulierungen entsprechen, dadurch relativiert, dass durch die Direktdampfinjektion eine Temperaturerhöhung unvermeidbar ist

und in diesem Fall die Abkühlphase nicht beliebig beschleunigt werden kann ohne die Produktqualität zu verschlechtern.

Die Umsetzung der Ergebnisse erfordert ein Umrüsten alter Anlagen bzw. die Konstruktion neuartiger Prozessanlagen, die mit der Option der Direktdampfinjektion ausgestattet sind. Daher werden die Ergebnisse des Forschungsvorhabens auch neue Impulse für Maschinen- und Anlagenhersteller geben.

7 Material und Methoden

7.1 Substanzen

7.1.1 Wollwachsalkoholsalbe

Eucerinum anhydricum ist die Handelsbezeichnung für die Wollwachsalkoholsalbe des DAB 2002. Wollwachsalkoholsalbe besteht aus 0.5 Teilen Cetylstearylalkohol, 6.0 Teilen Wollwachsalkoholen und zu 93.5 Teilen aus Weißem Vaseline.

Typ: Wollwachsalkoholsalbe DAB 1997 und DAB 2002

Charge: W805049

Hersteller: Beiersdorf AG, D-Hamburg, Art. Nr. 03847-00003-00

Die verwendeten Chargen entsprechen den Prüfkriterien der Monografie „Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002“ (Kovar et al. 1983).

7.1.2 Wollwachs

Wollwachs (Adeps lanae anhydricus, Lanolin anhydrous) ist eine wachsartige Substanz, die von den Talgdrüsen der Schafhaut abgesondert und aus dem Waschwasser geschorener Wolle zurückgewonnen wird. Das Wasseraufnahmevermögen wurde im Analysenzertifikat mit 250 % spezifiziert (Osborne 1993, Orr 1998).

Typ: Wollwachs Ph. Eur. 2002

Charge: 170 051 000

Hersteller: Westbrook Lanolin Company, GB-Bradford;
Prüfung und Vertrieb Deutsche Lanolin Gesellschaft Parmentier GmbH&Co.,
D-Frankfurt a. Main.

7.1.3 Dickflüssiges Paraffin

Typ: Merkur Weißöl Pharma 240

Charge: 0.41.002

Hersteller: DEA-Mineralöl-AG, D-Hamburg.

Die Dichte beträgt 0.870 g/cm³. Der Wert liegt in dem vom Arzneibuch geforderten Bereich.

7.1.4 Wasser

Wasser für die konventionelle Herstellung wird in bidestillierter Form verwendet.

Zur Herstellung der Modellsysteme mit Direktampfinjektion wird Gereinigtes Wasser gemäß Ph. Eur. 2002 in den Vorratsbehälter zur Dampferzeugung eingebracht und dort vor der Injektion aufbereitet.

7.1.5 Ethanol

Zur Herstellung der Ethanol-Wasser-Mischungen wird unvergällter Ethanol 96 % (Sorte 613, Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, D-Offenbach a. Main) verwendet.

7.1.6 Pflanzlicher Extrakt

Als pflanzlicher Extrakt wird die nach HAB 2002, Vorschrift 3a hergestellte Urtinktur aus *Calendula officinalis* L. (*Asteraceae*), der Ringelblume, verwendet. Inhaltsstoffe der Ringelblume sind u.a. wenige Prozent etherisches Öl, Calendulin, Calendulose und einige weitere Triterpene und Flavonoide (Marczal et al. 1987). Diesen Substanzen wird ein entzündungshemmender, bakterizider und granulationsfördernder Effekt zugeschrieben, sodass die Creme als Fertigarzneimittel insbesondere bei schlecht heilenden Wunden und Geschwüren eingesetzt wird (Chvapil et al. 1988, Schmid 1997, Sedlarik 1997).

Die Urtinktur wird nach **Vorschrift 3a** des Homöopathischen Arzneibuches (HAB) hergestellt, sodass der Alkoholanteil an der Urtinktur gemäß Vorschrift folglich etwa 60% (m/m) beträgt. Da im vorliegenden Fall ohne weitere Potenzierung die Urtinktur als Rezepturbestandteil eingesetzt wird, liegt der Ethanolgehalt des eingearbeiteten Extraktes bei dem oben angeführten Wert.

Charge: 500021870

Hersteller: Fa. W. Schwabe Arzneimittel GmbH, D-Karlsruhe

7.1.7 Lagergefäße

Als Standard-Lagergefäße werden von der Fa. W. Schwabe Arzneimittel GmbH (D-Karlsruhe) gelieferte Membrantuben (35 g) verwendet.

7.1.8 Modellarzneistoff

Um Freisetzungsstudien mit den gegebenen Modellsystemen durchführen zu können, wird Hydrocortison, mikronisiert (Synopharm, D-Hamburg) in Arzneibuchqualität eingesetzt. Der Gehalt wird mittels UV-Absorption durch den Hersteller auf 98.6 % festgestellt.

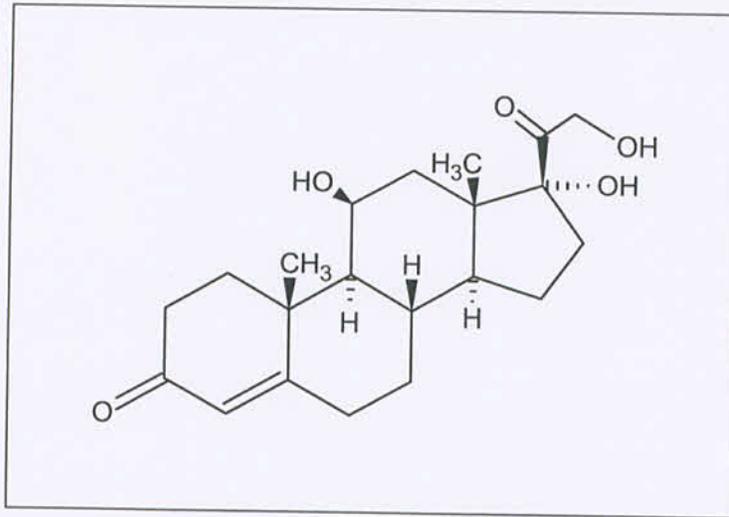


Abbildung 7-1: Strukturformel Hydrocortison

7.1.9 HPLC – Mobile Phase

Als mobile Phase in der HPLC-Analytik wird Methanol in HPLC-Qualität der Firmen Fluka (D-Neu-Ulm) und J.T. Baker (NL-Deventer) verwendet.

7.1.10 Puffer

Der Phosphatpuffer pH 7.4 wird in Übereinstimmung mit der Phosphatpuffer-Lösung pH 7.4 nach DAB 2002 hergestellt. Zur Herstellung wird eine Phosphatpuffer-Tablette (ICN Biomedicals Inc., USA-Ohio) genommen und der pH-Wert des Puffers auf pH 7.4 eingestellt.

7.1.11 Grundlagen der Modellsysteme

7.1.11.1 Basissystem und Rezepturvarianten

Die Wollwachsalkoholsalbe wird als fertiges Ausgangsprodukt bezogen. Die Herstellung der WWAS verläuft gemäß den in Abschnitt 2.3.5 angeführten Anweisungen.

Rezepturbestandteile der **Grundlage aller Modellsysteme**:

35.0 Teile Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002

15.0 Teile Wollwachs Ph. Eur. 2002

12.5 Teile Dickflüssiges Paraffin Ph. Eur. 2002

Rezepturbestandteile des Modellsystems **WWAS**:

35.0 Teile Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002

15.0 Teile Wollwachs Ph. Eur. 2002

12.5 Teile Dickflüssiges Paraffin Ph. Eur. 2002

37.5 Teile Gereinigtes Wasser Ph. Eur. 2002

Rezepturbestandteile des Modellsystems **WWAS+Ethanol**:

35.0 Teile Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002

15.0 Teile Wollwachs Ph. Eur. 2002

12.5 Teile Dickflüssiges Paraffin Ph. Eur. 2002

27.5 Teile Gereinigtes Wasser Ph. Eur. 2002

10.0 Teile Ethanol 60 %

Rezepturbestandteile des Modellsystems WWAS+Extrakt:

- 35.0 Teile Wollwachsalkoholsalbe DAB 2002
- 15.0 Teile Wollwachs Ph. Eur. 2002
- 12.5 Teile Dickflüssiges Paraffin Ph. Eur. 2002
- 27.5 Teile Gereinigtes Wasser Ph. Eur. 2002
- 10.0 Teile Calendula-Urtinktur n. Vorschrift 3a, HAB 2002

7.1.12 Herstellung der Modellsysteme

In die Wollwachsalkoholsalbe werden die zusätzlichen Rezepturkomponenten nach Vorschrift des Chargenprotokolls eingearbeitet. Als Gesamtansatzmenge werden jeweils 1000 g hergestellt. Die Einarbeitung des mittels Direktampf-injektion oder konventionell eingetragenen Wassers erfolgt in der Umpumpleitung mit einem Rotor-Stator-Homogenisator. Der bei den extrakthaltigen Cremes rezepturgemäße Anteil an Calendula-Urtinktur wird in den Mischbehälter eingebracht und sodann In-line mit dem Homogenisator emulgiert. Der Ansatz hat dabei eine Temperatur von ca. 50-55 °C, da nicht nur die Lösungsmittel leicht flüchtig, sondern auch thermolabile Extraktivstoffe vorhanden sind, die bei höheren Temperaturen geschädigt werden können. Nach Kühlen des Endproduktes wird über die Pumpe entweder direkt in 35.0 g Membran-Neutraltuben ausgetragen oder über ein manuell bedienbares Tubenfüllgerät (APONORM-Tubenfüllgerät Hohlglas-Besser-GmbH, D-Hohenhameln-Eqourd) die Lagergefäße beschickt.

7.2 Methoden und Geräte

7.2.1 Lagerbedingungen

Die Stabilitätsproben wurden unter verschiedenen Temperaturbedingungen gelagert (Pope 1980, Pranker 1995, Pieters 2000). Die Aufbewahrung der Proben während der Lagerprogramme erfolgt in einem programmierbaren Kühl-Brutschrank Rumed Typ 3401 (Rubarth Apparate GmbH, D-Laatzen).

Mit Hilfe des Kühlbrutschrankes werden die Proben bei +20 °C gelagert. Weiterhin erfolgen Temperaturschaukelungen bei -5 °C bis +40 °C im 24h-Rhythmus (= Schaukeltest).

Der zeitliche Verlauf der Lagerprogramme ist nachfolgend grafisch zusammengefasst.

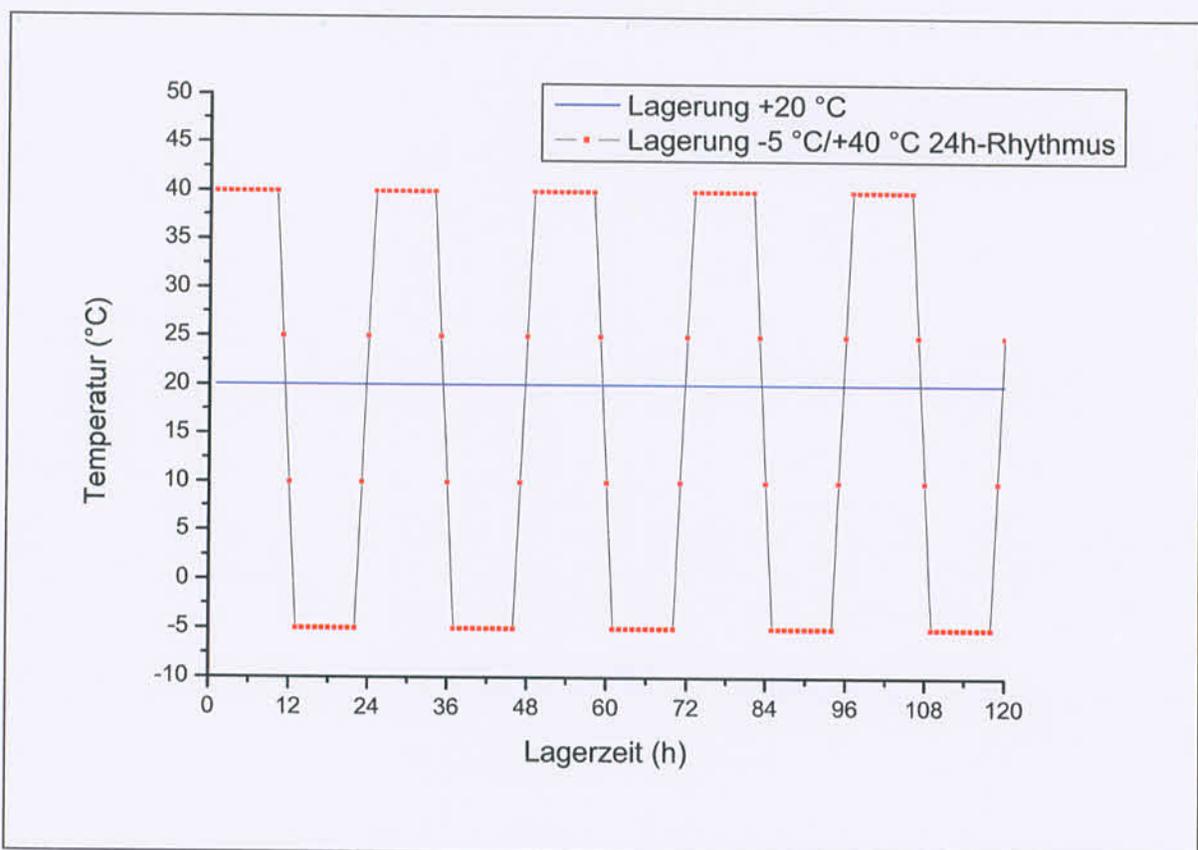


Abbildung 7-2: Temperaturverlauf der Lagerprogramme

7.2.2 Lagerprogramme

Die Modellsysteme werden primär unter „Praxisbedingungen“ gelagert (Grimm 1985, Dietz et al. 1993) und in definierten Zeitintervallen mit sensitiven Methoden die auftretenden physiko-chemischen und teilweise mikrobiologischen Veränderungen aufgezeichnet. Der Nachteil dieser Methode ist der hohe Zeitaufwand, da sich unter Normalbedingungen Veränderungen erst nach einer Lagerzeit von mehreren Wochen ergeben. Durch eine erhöhte thermische Belastung der Systeme wird eine auftretende Destabilisierung forciert und in der Auswertung auf „normale“ Lagerbedingungen bezogen. In emulsionsartigen Systemen wird neben Aggregation in der dispersen Phase auch irreversible Koaleszenz eintreten, wobei beide Phänomene direkt Auswirkung auf die Gesamtstruktur der Creme haben. Durch Zufuhr thermischer Energie wird die innere Energie des dispersen Systems erhöht, woraus primär eine erhöhte physikalische, aber auch chemische Reaktionsbereitschaft resultiert, die sich in Instabilitätserscheinungen äußern kann. Die thermische Belastung wird in sogenannten Klimaschränken durchgeführt, die definierte Lagerbedingungen ermöglichen. In den verwendeten Kühl-Brutschränken (Rumed Typ 3401, Rubarth Apparate, D-Laatzten) ist eine isotherme Temperaturvorgabe aber auch ein mehrphasig programmierbares Temperaturprofil durchführbar. Die relative Feuchte wird in den Kühl-Brutschränken nicht vorgegeben, da die Lagerung der Cremeproben in wasserdampfdichten Membrantuben erfolgt (Grimm 1985).

7.2.2.1 Lagerung bei +20 °C

Als einheitliche Lagerungsbedingung für den Raum der EC, Japans und den USA wird nach international geltender Regelung $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ bei $45\% \pm 5\%$ relativer Luftfeuchte (r. H.) für die Klimazone I vorgegeben (Grimm 1985, 1993, 1995 und 2000, Singh 1999). Nach AiF-Forschungsvorhaben Nr. 11227 N hat sich eine Lagertemperatur von +20 °C als vorteilhaft für Cremes und Emulsionen (Daniels 2000).

7.2.2.2 Lagerung bei +5 °C

Ergänzend zur isothermen Lagerung bei +20 °C im Kühl-/Brutschrank werden Proben in Reihen zur Voruntersuchung bei +5 °C gelagert. Im Laufe der Testreihen ergeben sich in den rheologischen Messungen keine signifikanten Unterschiede in den beiden isothermen Lagerungsarten, sodass im Ablauf des Forschungsvorhabens keine weitere Probenlagerung bei +5 °C für die Hauptuntersuchungen erfolgt.

7.2.2.3 Lagerung bei $-5\text{ °C}/+40\text{ °C}$, 24-Stunden Rhythmus

Um für die eingelagerten Proben Stressbelastung zu testen, werden sie einem Schaukeltest, also einem 24h-Rhythmus von wechselnder Temperatur bei -5 °C für 12 h und $+40\text{ °C}$ für 12 h unterworfen (Abbildung 7-2).

7.2.3 Rheologie

Rheologische Untersuchungen werden an einem Rheometer Typ CVO 50 (Bohlin Instruments, D-Pforzheim) durchgeführt.

Messverfahren sind die Viskositätsmessung zur Ermittlung des Fließverhaltens und der Fließgrenze, sowie der Kriechtest und die Oszillation zur Bestimmung von viskoelastischen Eigenschaften der Cremesysteme. Die Messgrößen wie Deformation, Viskosität, Nachgiebigkeit und Speichermodul werden mit der geräteeigenen Software ausgerechnet (Softwareversion 6.30, 1998).

Als Messgeometrie dient die Kegel-Platte-Einrichtung CP 4/40 mit einem Kegelöffnungswinkel von 4 ° und einem Durchmesser von 40 mm. Der Messspalt beträgt $150\text{ }\mu\text{m}$. Um ein Abdunsten von flüchtigen Rezepturbestandteilen wie Ethanol bzw. ethanolhaltigem Pflanzenextrakt oder auch Wasser (bei Langzeitmessungen) zu verhindern, wird eine Lösemittelfalle MK2 (Bohlin Instruments, D-Pforzheim) aus Acryl verwendet, die einen saugfähigen Filz beinhaltet, das mit einem Ethanol/Wassergemisch (60/40 v/v) konditioniert ist. Hiermit wird während der Messung das Abdunsten von flüchtigen Komponenten aus der Probe minimiert.

Alle Messungen erfolgen bei einer Temperatur von $+20\text{ °C}$.

Vor Bestimmung rheologischer Parameter wird das Messsystem einem sog. Luftlagertest unterzogen. Hierzu wird als Standard Rizinusöl viskosimetrisch mit der Einrichtung CP 4/40 bei einer Schubspannung von 0.13 Pa mit 1000 Messwerten vermessen. Die weiteren Probenmessungen werden nur dann durchgeführt, wenn sich keine signifikanten Abweichungen in der Größe der ermittelten Werte ergeben und das Profil des Rheogramms die erwartete Linearität aufzeigt.

Nach Entnahme aus den Lagerprogrammen werden die Proben jeweils vor der Messung zwei Stunden bei $+20\text{ °C}$ äquilibriert. Zur Aufnahme der viskosimetrischen Daten wie Fließgrenze, Bestimmung des Fließverhaltens und Nachgiebigkeit (Komplianz) werden die Proben unbehandelt dem Lagergefäß entnommen.

7.2.3.1 Viskosimetrie

Vorgaben für die *Fließgrenzenbestimmung*:

Startschubspannung 0.03 Pa

Endschubspannung 350 Pa

Messzeit 240 s mit 120 Messpunkte

Einstellungen für die *Fließkurven*: 0.03 Pa bis 350 Pa, 120 Messpunkte, linear,
240 Sekunden, Auf-/Abrampe.

Die Berechnung der Hysteresis-Flächen erfolgt über Anpassung der Fließkurven an die Herschel-Bulkley-Beziehung:

$$\tau = \tau_0 + KD^n$$

τ_0 ist die Fließgrenze in Pa, K die Konsistenz in $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$, D die Schergeschwindigkeit in s^{-1} , n der dimensionslose Ostwald-de-Waele-Index.

Gleichung 1: Herschel-Bulkley-Beziehung

Die Herschel-Bulkley-Beziehung ist der um die Fließgrenze τ_0 erweiterte Ansatz nach Ostwald-de Waele, der als Potenzansatz das Fließverhalten dilatanter und pseudoplastischer Systeme beschreiben kann (Bamba 1995). Die Konsistenz K stellt hierbei einen Approximationsparameter und keinen echten Stoffparameter wie die Viskosität dar. Der Fließindex n ist bei allen Modellsystemen kleiner 1 und deutet damit auf scherverdünnendes Fließen nach Überschreiten der Fließgrenze τ_0 hin. Das Fließverhalten folgt damit der typischen Casson-Charakteristik.

Auswertung der Fließgrenzen und -kurven mittels Gerät-Software.

7.2.3.2 Komplianz- und Relaxationsversuche

Beim Kriechversuch wird eine konstante Schubspannung τ_0 sprunghaft aufgebracht und die Scherdeformation $\gamma(t)$ als Funktion der Zeit gemessen. Die in diesen Versuchen gemessene Nachgiebigkeit J (Dimension: Pa^{-1}), auch Komplianz genannt, ist als mechanischer Begriff der Kehrwert des Schubmoduls. Im allgemeinen Sinn kennzeichnet sie das Verhältnis einer aufgezwungenen Spannungserhöhung zu der dazugehörenden Dehnung. Ermittelt wird die Nachgiebigkeit J, die der Quotient aus Deformation γ und angelegter Schubspannung τ ist.

Kriechversuche dienen der Ermittlung von viskosen und elastischen Anteilen aus der Kriechkurve und der Kriecherholungskurve.

Aus der Kriechkurve werden die Parameter des Burgers-Modells bestimmt. J_e wird berechnet als maximale Nachgiebigkeit der Kriechkurve abzüglich dem letzten Wert der Erholungskurve, der gleich J_v gesetzt wird.

$$\lambda = \frac{\tau_M - \tau_\infty}{e} \approx 36.8\% (\tau_0 - \tau_\infty)$$

Gleichung 2: Relaxationszeit zum Kriech- und Kriecherholungsversuch

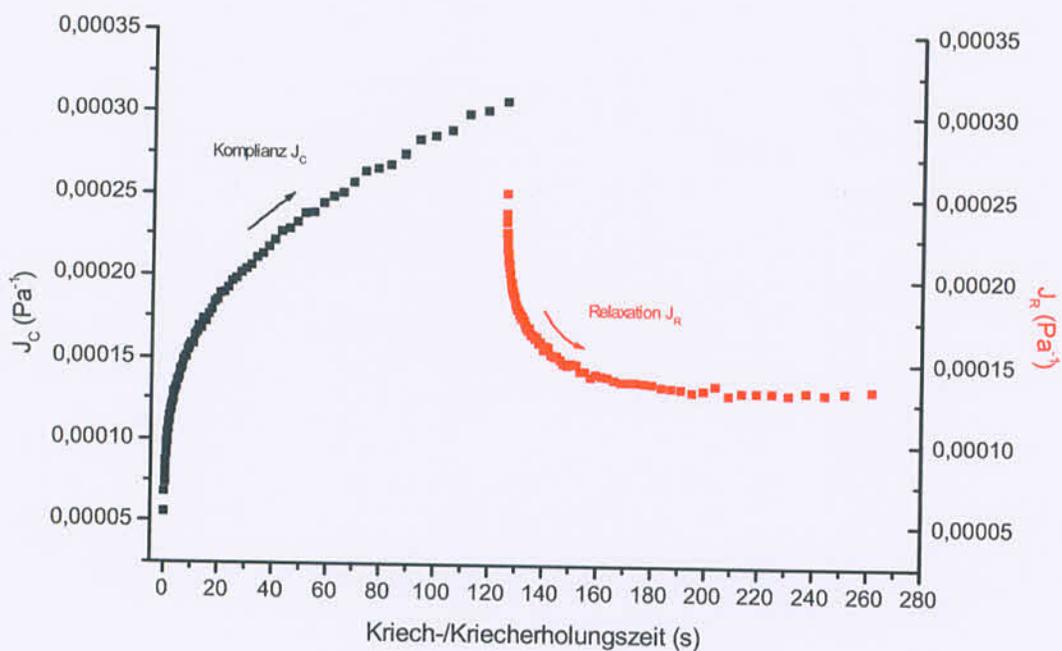


Abbildung 7-3: Kriechtest mit Beanspruchung und Erholung einer WWAS nach Direktdampfinjektion

7.2.3.2.1 Burgers-Modell für viskoelastische Körper

Das Verhalten von viskoelastischen Körpern, zu denen auch Salben und Cremes zählen, kann mit dem Burgers-Modell (Mezger 2000) beschrieben werden.

Viskoelastische Körper zeigen in Kriechversuchen eine Mittelstellung zwischen rein elastischem und rein viskosem Verhalten. Die Nachgiebigkeit des reinen Festkörpers folgt der als Sprungfunktion angelegten Schubspannung augenblicklich und geht bei ihrer Wegnahme

sofort auf Null zurück. Bei einer newtonschen Flüssigkeit steigt die Nachgiebigkeit dagegen mit der Zeit, in der die Schubspannung auf das Material einwirkt, linear an, um bei Wegnahme der Schubspannung auf dem maximalen Niveau stehen zu bleiben.

Viskoelastische Körper erreichen bei Anlegen der Schubspannung nicht sofort ihre maximale Nachgiebigkeit, sondern „kriechen“ ihr entgegen, daher auch der Name dieser Versuche.

Bei Wegnahme der Schubspannung erfolgt in der Kriecherholungsphase von viskoelastischen Körpern eine zeitlich verzögerte Rückstellung um den elastischen Anteil, während die Nachgiebigkeit des viskosen Anteils bestehen bleibt. Insofern lassen sich elastische und viskose Anteile ermitteln.

Das Burgers-Modell kann mit folgenden Ersatzschaltbildern gekennzeichnet werden:

Als Modell für eine newtonsche Flüssigkeit dient ein Dämpfer, für den elastischen Körper eine Feder. Das Burgers-Modell besteht aus hintereinandergeschalteter Feder, Kelvin-Voigt-Element (Parallelschaltung von Feder und Dämpfer) und Dämpfer.

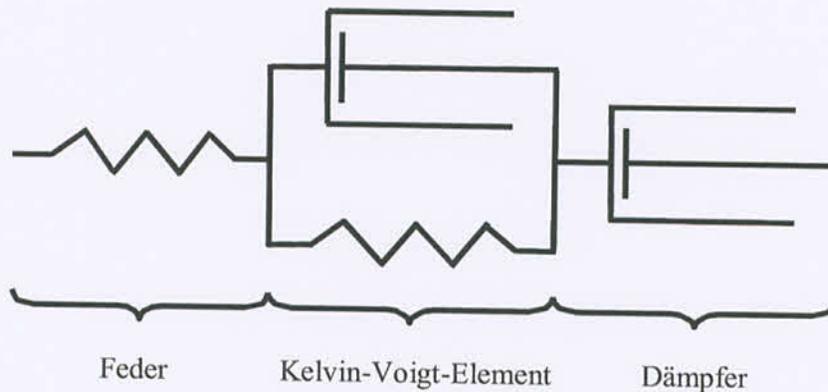


Abbildung 7-4: Das Burgers-Modell

Bei Belastung reagiert das System folgendermaßen: Zuerst kommt es zur elastischen Deformation, im Modell dehnt sich die Feder, dann kriecht das Material, im Modell durch die Deformation des Kelvin-Voigt-Elements verdeutlicht, und letztendlich erreicht man den Bereich des Fließens, dargestellt durch den Dämpfer (Paar Physica 1992).

Mathematisch wird das Burgers-Modell durch folgende Gleichungen beschrieben:

a) in der Kriechphase

$$J(t) = J_g + J_d \left(1 - e^{-\frac{t}{\lambda}} \right) + \frac{t}{\eta_0}$$

b) in der Kriecherholungsphase

$$J(t) = J_{\max.} - J_g - J_d \left(1 - e^{-\frac{t}{\lambda}} \right)$$

J_g = elastische Nachgiebigkeit

J_d = gedämpfte Nachgiebigkeit

η_0 = Nullviskosität = Viskosität am Fließpunkt

λ = Relaxationszeit = die Zeit, in der J_d um den Faktor $1/e$ abfällt

t = Zeit

Die Systeme werden im Vorfeld der Untersuchung nach Herstellung für 7 Tage bei +20 °C gelagert und unter konstanten Bedingungen isotherm bei +20 °C bei einer Schubspannung von 50 Pa für jeweils 125 s im Kriechtest und Kriecherholungstest gemessen.

Einstellungen für die *Kriechversuche*: Kriechen mit 50 Pa für 125 s,

Erholen bei 0 Pa für 125 s.

7.2.3.3 Oszillationsrheologie

Zur Oszillationsmessung wird aus der Membrantube (Inhalt: 35.0 g) eine ausgewogene Menge von $6.0 \text{ g} \pm 0.5 \text{ g}$ entnommen. Vorab wird der vordere Entnahmeanteil des Tubeninhalts verworfen und die Probe aus der Mitte der Tube dann leicht mit einem Pistill in einer Fantaschale für eine Minute bei gelinder Scherung gemischt, um eine homogene Messprobe zu gewährleisten. Diese Probenvorbereitung stellt bei den oszillationsrheologischen Parametern relative Standardabweichungen unter 5 % sicher.

Nach Auftrag der Probe wird eine Ausgleichszeit von 240 s vorgegeben, in der die Beanspruchung durch das Platzieren der Probe auf der Messeinrichtung und das Herabfahren des Kegels mit folgendem Scheren der Probe kompensiert wird.

Anschließend werden die Messungen jeweils an drei Chargen an drei unterschiedlichen Messtagen in adäquater Weise durchgeführt.

Einstellung für *Oszillationsversuche*: 30 Pa, 7.5 Hz, 10 Messpunkte (Einstellung für Messung im linearviskoelastischen Bereich).

7.2.4 Röntgenkleinwinkeluntersuchungen (SAXD) mit Kiessig OED

Die Proben werden zwischen zwei röntgenamorphen Kaptonfolien (Krempel, D-Vaihingen) in die würfelförmigen Probenträger eingebracht und in einer Kiessig Kamera (Beschreibung s. unten) vermessen. Zur Reduktion von Streueffekten an Gasmolekülen erfolgen die Messungen bei einem Druck von 4 mbar.

Gerät und Messeinstellungen:

Röntgenerators:	PW 1730 (Philips GmbH)
Röntgenröhre:	PW 2253/11
Beschleunigungsspannung:	40 kV; Anodenstrom: 25 mA
Strahlung:	CuK α , ($\lambda = 0.154$ nm)
Detektion:	OED-50M (Fa. M. Braun, D-München)
Vielkanalanalysator:	MCA 8100 (Canberra Electronics, D-München)
Auflösung:	24.5 Kanäle/mm
Abstand Probe-Detektor:	29.5 mm
Spülgas:	Argon/Methan 90/10
Probenträger:	Würfel (Eigenbau des Institutes für Pharmazeutische Technologie der TU Braunschweig), röntgenamorphe Kaptonfolie zur Abdichtung (Fa. Krempel, D-Vaihingen).

Die Auswertung erfolgt über das Braggsche Gesetz.

Braggsches Gesetz: $n\lambda = 2d \sin\theta$

θ = Glanzwinkel, d = Größe des beugenden Hindernisses, λ = Wellenlänge, $n = 1,2,3, \dots$

Die Messzeit für die Proben beträgt zwischen 800 s bis 1000 s.

7.2.5 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Für thermoanalytische Untersuchungen der Modellsysteme ein Differential Scanning Calorimeter DSC 220 C (Seiko, J-Tokyo) genutzt.

Die Proben werden in Aluminiumtiegeln kaltverschweißt und in einem Temperaturbereich zwischen 5 °C bis 80 °C gegen luftgefüllte Referenztiegel vermessen. Die Einwaage an Probe beträgt ca. 5 mg. Die Standardheizrate ist 5 °C/min. Die Kalibrierung erfolgt mit Indium und Zinn.

Für die Auswertung der Messungen mit der DSC 120 werden mit der computergesteuerten Software Schmelzpunkte und Phasenumwandlungsenthalpien ermittelt.

7.2.6 Zentrifugation

Als schnelle und zuverlässige Analysenmethode in der Beurteilung halbfester Systeme in Entwicklung und Produktion hat sich die Zentrifugation erwiesen. Diese einfache Methodik ermöglicht bei Zubereitungen, die unter mehrfacher Erdbeschleunigung einer optisch sichtbaren Phasenseparation unterliegen, eine Aussage über die zu erwartende Stabilität zu treffen.

Um diese destabilisierenden Phänomene schneller zu erfassen, wurde von der L.U.M. GmbH (D-Berlin) ein Analyseverfahren entwickelt, das insbesondere bei flüssigen Zubereitungen in Form von Emulsionen eine rasche Stabilitätsbeurteilung bei einer 12- bis 1200-fachen Erdbeschleunigung zulässt.

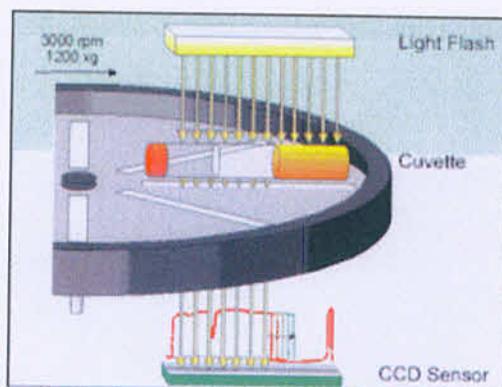


Abbildung 7-5: Prinzip der LUMiFuge™ 164

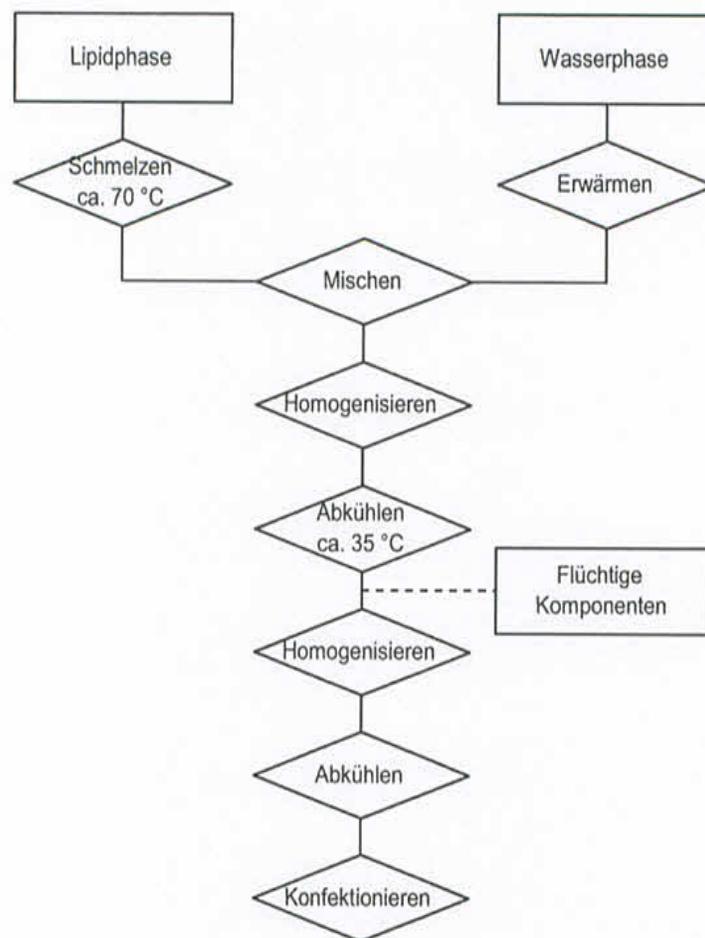


Abbildung 1-1: Schema einer konventionellen Herstellung mit Hilfe eines Rotor-Stator-Systems

Die Erfolgsaussichten einer solchen Strategie sind gegeben, da bekannt ist, dass die Struktur und damit auch Qualität und Stabilität von halbfesten Zubereitungen nicht nur von deren Zusammensetzung sondern ebenso vom Herstellprozess abhängt (Brandau 1981, Müller-Goymann 1981, Heiss 1996, Kirchmann 2000). An einigen wenigen Stellen wurde daher bereits ein Zusammenhang zwischen Herstellung und verschiedenen Eigenschaften inklusive der Stabilität von halbfesten Zubereitungen untersucht (Müller-Goymann 1981, Reuter 1981, Ni et al. 1994, Kutz und Frieß 1998, Rote Liste 1998, Xia und Wang 2000). Auch gibt es erste Ansätze den Prozessablauf zu überwachen und gegebenenfalls steuernd einzugreifen (Velasco et al.).

Keine Berücksichtigung findet allerdings in den bislang publizierten Untersuchungen der Einfluss neuer, bislang für die Herstellung disperser Systeme nicht genutzter Technologien, die nicht nur eine Optimierung des bisher gebräuchlichen darstellen sondern einen „echten“ Fortschritt erkennen lassen.

Für die Quantifizierung der Entmischung wird die Lichttransmission durch die Küvette über die gesamte Probenhöhe gemessen. Dazu wird die Küvette mit einem parallelem Lichtblitz der Wellenlänge $\lambda=800-900$ nm bestrahlt. An dispersen Stoffen wird das Licht stark gebeugt oder absorbiert, während es durch die Klarphase ungehindert hindurchtreten kann. In Verlängerung von Lichtquelle und Küvette befindet sich ein optoelektronischer Sensor, die CCD-Zeile, welche die Lichtintensität in Abhängigkeit von der Küvettenhöhe erfasst. Diese orts aufgelöste Messung der Lichttransmission wird im Abstand von 10 Sekunden wiederholt. Damit beobachtet man den gesamten Entmischungsvorgang direkt während der Zentrifugation. Die Entmischungskurve ist die graphische Darstellung der Phasengrenze (Sedimentation, Flotation) bzw. bei halbfesten Systemen der Integrationswerte (Aufklärung) als Funktion der Zeit. Die Steigung der Entmischungskurven spiegelt die Veränderungen der Aufklärung wieder. Daraus berechnet die Software die Aufklärungsgeschwindigkeit in der Dimension „%Transmission pro Sekunde“.

Gerät: LUMiFuge™ 114 Separation Analyser, Rotordrehzahl: 300-3000 U/min (12 xg - 1200 xg); Lichtquelle: NIR-LED

Hersteller: L.U.M. GmbH, D-Berlin

7.2.7 Transmissionselektronenmikroskopie

Zur Untersuchung der Mikrostruktur der Cremeproben wird die Transmissionselektronenmikroskopie angewendet. Die Replika (7.2.8) werden auf Kupfernetzchen in einem Philips EM 300 (Philips, D-Kassel) mit einer Beschleunigungsspannung von 80 kV ausgewertet. Als Filmmaterial dient Kodak Scientia 23 D 56 P 3 (Kodak Eastman comp., USA-Rochester).

7.2.8 Gefrierbruchtechnik

Es wird eine Gefrierbruchanlage BAF 400 D (Balzers AG, FI-Balzers) verwendet. Die Proben werden aus der Mitte der Membrantuben entnommen, zwischen zwei Probenhaltern aus Gold fixiert und in schmelzendem Stickstoff bei -210 °C schockgefroren (Kühlrate 20000 Kelvin/Sekunde). Nach Einführen in den Rezipienten der Gefrierbruchanlage werden die Proben bei -100 °C und einem Druck $< 10^{-6}$ bar aufgebrochen. Die aufgebrochenen Probe wird zunächst mit Platin (99.99 % rein, als Kontrastbildner) als Einsatz in einem Kohlestab aus spektralreiner Kohle als Kristallisationszerstörer mit einem Beschattungswinkel von 45 ° und einer Schichtdicke von 2 nm bedampft. Zur Stabilisierung wird die Probe anschließend

mit spektralreiner Kohle in einem Winkel von 90° und 20 nm Schichtdicke bedampft. Die Schichtdickenkontrolle erfolgt mit einem Schwingquarz QSG 20 (Balzers AG, FI-Balzers). Die Replika werden zur transmissionselektronenmikroskopischen Auswertung durch Ablösen der Abdrücke in einem 1:1 Gemisch aus Chloroform p.A. (Merck, D-Darmstadt) und Methanol p.A. (Merck, D-Darmstadt) oder in Aceton p.A. (Merck, D-Darmstadt) erhalten und in frisch bidestilliertem Wasser gereinigt (Robinson et al. 1985). Charakteristische Probenstrukturen werden bei 5600-facher bis 40000-facher Vergrößerung fotografiert.

7.2.9 Polarisationsmikroskopie

Mikroskopische und polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Cremeproben werden mit einem Zeiss Photomikroskop III (Zeiss, D-Oberkochen) bei einer 100-fachen Vergrößerung durchgeführt. Die Probe wird nach Verwerfen eines ca. 2 cm langen Tubenstrangs mit einem Mikrospatel aus der Tube entnommen, auf den Objektträger aufgebracht und mit einem Deckgläschen abgedeckt. Die Einschätzung der Größenverhältnisse erfolgt mit einem geeichten Objektmikrometer (Skaleneinteilung 1 μm). Die Polarisationseinrichtung des Mikroskops besteht aus einem in Kreuzstellung angeordneten Polarisator und Analysator, wobei mit einem im Strahlengang eingebrachten λ -Plättchen ein Gangunterschied von 550 nm erzeugt wird. Als Filmmaterial wird Kodak Ektachrom 160 T (Kodak, USA-Rochester) verwendet.

7.2.10 Headspace-Analytik – Elektronische Nasen

In die Untersuchungen werden zwei verschiedene elektronische Nasen einbezogen. Der Aromascan A 32 S arbeitet mit leitfähigen Polymeren, während der HS 40-QMB 6 mit Schwingquarzen arbeitet.

7.2.10.1 Aromascan

Gerät: Aromascan A 32 S

Hersteller: Aromascan, UK-Crewe

Messprinzip: 32 leitfähige Polymere (Polypyrrole unterschiedlicher Substitution), deren Grundwiderstand sich durch die Wechselwirkung mit einem kontaktierenden Geruchsmolekül ändert.

Die Auswertung erfolgt mit der geräteeigenen Software nach der Principle Component Analysis (Softwareversion A 32 S 2.3, UK-Crewe).

Grundeinstellungen für statische Messungen:

Platen: 45 °C	Loop Fill Time: 0.25 min
Platen Equilibration Time: 5 min	Loop Equilibration Time: 0.2 min
Sample Equilibration Time: 15 min	Inject Time: 1 min
Vial Size: 22 ml	Sample Loop Temperature: 45 °C
Vial Pressurization Time: 1 min	Line Temperature: 45 °C
Pressure Equilibration Time: 0.25 min	A 32 S Analysis Time: 12 min
Sampling Conditions:	Reference air 27 s, Sample time 300 s, Wash time 25 s, Reference air 120 s.

Für einen Untersuchungszyklus werden aus je drei Lagergefäßen von jeder Rezepturvariante und den zwei Lagerungsarten (Raumtemperatur und Schaukeltest) je drei Proben aus der Mitte der Tube genommen. Die Untersuchungszyklen werden zur statistischen Absicherung 5-fach wiederholt.

Die Proben werden jeweils alternierend gemessen (Reihenfolge ABCABCABC ...).

7.2.10.2 HS 40-QMB 6

Gerät:	HS 40-QMB 6
Sensor:	QMB 6, beschichtet mit stationären Phasen der Gaschromatographie mit automatischem Headspacesamplern
Hersteller:	HKR Sensorsysteme GmbH, D-München
Messprinzip:	Schwingquarze, bei denen sich die Eigenfrequenz der Schwingung durch Anlagerung eines Geruchsmoleküls in Abhängigkeit der adsorbierten Menge ändert.

Automatischer Headspacesamplern HS 40 XL:

Hersteller: Perkin Elmer, D-Überlingen

Die Auswertung der Messdaten erfolgte über die Principle Component Analysis mit der Software QMBSOFT/NT.

Messparameter

Proben-Temperatur: 50 °C	Spülen: 10 min
Nadel-Temperatur: 55 °C	Nullpegel: 30 s
Messzellen-Temperatur: 60 °C	Signalpegel: 45 s
Thermostat: 10 min	Einschwingpegel: 1 min 15 s
Druckbeaufschlagung: 1 min	Zykluszeit: 12 min

Messwiederholungen: 3 Injektionen pro Vial

7.2.11 Ultraschallabtastung

Geräte: Acoustiscan Ultrasonic Profiler AUP (Innovation Ltd., University of Leeds, GB-Leeds) mit
Ultraschallgeschwindigkeitsmesser UVM 1 (Cygnus Ltd., GB-Leeds)
Planglasküvetten 25x25x350 mm

Durchführung: Die Probenküvetten werden in das Karussell des AUP eingesetzt und die Ultraschallgeschwindigkeit mit der Standard-Messroutine in Höhenabständen von 1 mm gemessen. Messwerte sind Mittelwerte aus 3 Einzelmessungen.

Auswertung: Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des Excel[®]-basierten Auswerteprogramms (Innovation Ltd., University of Leeds, GB-Leeds).

7.2.12 Mikrobiologische Prüfung

Als Nährmedien für die aeroben Keime und für den Nachweis von Pilzen und Hefen werden folgende Medien verwendet:

AE-Nähragar (20 g/L):

- Pepton aus Fleisch 5.0 g
- Fleischextrakt 3.0 g
- Agar-Agar 12.0 g
- pH-Wert: 7.0 ± 0.2 (+25 °C)

Malzextrakt-Agar für Pilze und Hefen (48 g/L):

- Malzextrakt 30.0 g
- Pepton aus Sojamehl 3.0 g
- Agar-Agar 15.0 g
- pH-Wert: 5.6 ± 0.2 (+25 °C)

Die Bebrütung der beimpften Medien findet für 6 Tage bei 30 °C bis 35 °C für die aeroben Keime und bei 20 °C bis 25 °C für Pilze und Hefen statt. Die Versuche werden jeweils in Doppelbestimmung durchgeführt.

7.2.13 Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzungsuntersuchungen von Hydrocortison 1 % (m/m) aus dem Modellsystem WWAS werden mit einer modifizierten Franz-Zelle (Franz 1975) bei 20 °C durchgeführt. Bei halbfesten Systemen ist die Freisetzung aufgrund möglicher Wechselwirkungen von Wirkstoff und Grundlage oft geringer als aus verdünnten Lösungen. Trägt man die pro Fläche kumulativ freigesetzte Arzneistoffmenge gegen die Wurzel der Zeit auf, kann der scheinbare Diffusionskoeffizient D_s bestimmt werden, sofern über die Versuchsdauer nicht mehr als 30 % des Wirkstoffes freigesetzt werden und die Akzeptorkonzentration 10 % der Sättigungskonzentration des Wirkstoffes nicht überschreitet.

Der scheinbare Diffusionskoeffizient kann für halbfeste Systeme, in denen der Arzneistoff suspendiert vorliegt, nach Gleichung 3 berechnet werden:

$$Q = A \times \sqrt{2 \times D_s \times C_0 \times C_s \times t}$$

Gleichung 3: Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten bei Suspensionssystemen

Q = kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge (mg)

A = Diffusionsfläche (cm²)

C₀ = Ausgangskonzentration des Arzneistoffes im Donor (mg/cm³)

C_s = Sättigungskonzentration des Arzneistoffs im Donor (mg/cm³)

D_s = scheinbarer Diffusionskoeffizient (cm²/s)

T = Zeit (s)

Das Diagramm Q/A gegen die Quadratwurzel der Zeit aufgetragen sollte linear sein; der Diffusionskoeffizient wird aus der Steigung berechnet. In das mit Hilfe der Prozessanlage hergestellte Modellsystem WWAS wird Hydrocortison als Modellarzneistoff mit dem Unguator (GAKO Konietzko GmbH, D-Bamberg) kalt eingearbeitet (Refai 2001). Ein Rezepturanteil des Modellsystems wird vorgelegt, Hydrocortison hinzugegeben und mit dem Rest der Rezepturmenge aufgefüllt. Die Homogenisierung wird für 2 min bei 1000 min⁻¹ durchgeführt. Die Sättigungskonzentration C_s im Modellsystem liegt für 20 °C bei 0.002 % (m/m). Die Freisetzung von Hydrocortison stimmt gut mit dessen Löslichkeit in der Grundlage überein. Im Modellsystem kann der Modellarzneistoff suspendiert eingebracht werden.

Als Donor dienen 0.5 g der Zubereitung. Phosphatpuffer pH 7.4 wird als Akzeptormedium verwendet. Die benutzten Zellen haben eine Freisetzungsfläche von 0.61 cm² bis 0.66 cm² und ein Akzeptorvolumen zwischen 7.0 ml bis 7.4 ml. Während der Freisetzungsuntersuchung wird das Akzeptormedium mit einem Magnetrührer bei 450 min⁻¹ durchmischt. Um Verdunstungsverluste aus dem Donor zu minimieren, werden die Öffnungen der Franz-Zelle über die Versuchsdauer mit einem Klebestreifen abgedichtet.

Donor und Akzeptor sind durch eine Spectrapore Membran MWCO 6000-8000 (Spectrum Medical Industries, USA-Los Angeles) voneinander getrennt. Die Glasschliffe der Franz-Zelle werden mit einer Silikonzubereitung (Baysilone, Bayer AG, D-Leverkusen) behandelt,

damit ein völlig dichter Abschluss zur Membran gegeben ist. Um eine Diffusion von Wasser durch die Donorphase zu verhindern wird die Membran mit Polymethylsiloxan imprägniert. Dies geschieht durch Hydratisieren der Membran in Wasser und anschließendem Tränken für 2 min in einer 2 %igen (m/m) Lösung von Silikonöl AK 350 (Wacker, D-München) in Diethylether (Merck, D-Darmstadt). Die Membran wird sodann auf die Franz-Zelle aufgebracht und in horizontaler Lage gespannt, um einen gleichmäßig dicken Silikonfilm zu erhalten. Nach Überschichten der Membranoberseite mit 0.5 ml der Silikonöllösung wird die Zelle über Nacht unter einer Laborabzugshaube aufbewahrt, um den Diethylether abdunsten zu lassen. Damit wird eine Endkonzentration von 1.2 mg Silikonpolymer pro cm² Freisetzungsfläche gewährleistet.

Die Franz-Zellen werden in ein Wasserbad mit 37 °C eingebracht, wodurch die Membranen eine der Hautphysiologie angepasste Temperatur von 32 °C aufweisen (Tegtmeier 2000, Reichl 2003). Die Versuchsdauer beträgt 7 h. Alle 1 h werden Probenvolumina von 250 µl mit einer Hamilton-Spritze 1725 RN (Hamilton, CH-Bonaduz) entnommen und durch frischen Puffer ersetzt. Die Konzentration an Hydrocortison im entnommenen Akzeptormedium wird mit Hilfe der HPLC bei 264 nm bestimmt .

7.2.13.1 HPLC-Bestimmung des Modellwirkstoffes

Das HPLC-System besteht aus einer isokratischen Waters 515 HPLC Pumpe und einem Waters 486 Tunable Absorbance Detektor (Waters, D-Eschborn). Die Probenaufgabe erfolgt mit einem Waters 717 plus Autosampler (Waters, D-Eschborn). Die Peakidentifikation und -analyse wird mit der geräteeigenen Software Millennium 32 Chromatography Manager (Waters, D-Eschborn) durchgeführt. Zur Bestimmung wird eine Reversed Phase-Säule (250 x 4 mm) benutzt, die mit Hypersil ODS 5 µm (Crom, D-Herrenberg) beladen ist.

Die mobile Phase setzt sich aus Methanol/Wasser im Verhältnis 60/40 zusammen. Es wird mit einem Flow von 1.2 ml/min (Way und Hadgraft 1991) über die Säule gepumpt, wobei ein Druck von 190 -210 bar entsteht. Die Retentionszeit für Hydrocortison beträgt 5.4 min ± 0.2 min bei einer Wellenlänge von 250 nm. Lineare Korrelation zwischen der Peakfläche und Hydrocortisonkonzentration werden im Bereich zwischen 2 µg/ml bis 20 µg/ml erhalten. Eine Kalibrierung wird mit Dreifachbestimmungen von drei unterschiedlichen Konzentrationen im Bereich von 1 µg bis 25 µg durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient ist > 0.999.

7.2.13.2 pH-Wert-Bestimmung

Der pH-Wert der Pufferlösung wird mit einem pH-Meter pH 539 (Wissenschaftliche Technische Werkstätten GmbH, D-Weilheim) überprüft und eingestellt. Zur Kalibrierung bei +20 °C werden Standardpufferlösungen von pH 4.66 und pH 9.00 (Merck, D-Darmstadt) verwendet.

7.3 Modellanpassung der rheologischen Daten

Die Anpassung der rheologischen Daten an das Herschel-Bulkley-Modell für Fließkurven, sowie das Burgers-Modell für das Kriechverhalten erfolgt mit dem Statistikrechenprogramm Microcal™ Origin™ (Microcal Software, Inc., Northhampton, USA).

7.4 Statistische Auswertung

7.4.1 Vergleich zweier Mittelwerte, t-Test

Durch die oszillationsrheologischen Untersuchungen werden Mittelwerte von Speichermodulen aus dem oberen, mittleren und unteren Teil der Tube gewonnen. Um zu erkennen, ob während der Lagerung signifikante Unterschiede zwischen den Modulwerten auftreten, wird ein t-Test auf 95%igen Konfidenzniveau durchgeführt.

Vorgehensweise:

1. Schritt: Man wähle eine Signifikanzzahl α (hier 5 %).
2. Schritt: Man bestimme die Zahl c aus $P(T \leq c) = 1 - \alpha$ und der Tafel der Student-Verteilung mit $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden.
3. Schritt: Man berechne die Mittelwerte x und y und die Varianzen s_1^2 und s_2^2 der Stichproben x_1, \dots, x_{n_1} und y_1, \dots, y_{n_2}

4. Schritt: Man berechne $t_0 = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}} \frac{x - y}{\sqrt{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}}$

Ist $t_0 \leq c$, so wird die Hypothese angenommen. Ist $t_0 > c$, so wird sie verworfen.

Die Werte zeigen in Voruntersuchungen keine signifikanten Differenzen. Somit werden im Teil der Hauptuntersuchung nur noch Proben aus dem mittleren Teil des Lagergefäßes untersucht.

7.4.2 Vergleich der Standardabweichungen, F-Test

Ein F-Test auf 95%igen Konfidenzniveau wird durchgeführt, um zu entscheiden, ob es zu einem signifikanten Anwachsen der Standardabweichungen, bzw. Varianzen der oszillationsrheologischen Kenngrößen Speichermodul und Phasenwinkel während der Lagerung kommt.

Test der Hypothese ob $s^2(\text{Lagerung}) = s^2(\text{Grundwert})$ gegen die Alternative $s^2(\text{Lagerung}) > s^2(\text{Grundwert})$.

Vorgehensweise:

1. Schritt: Man wähle eine Signifikanzzahl α (hier 5 %).
2. Schritt: Man bestimme die Zahl c aus $P(v \leq c) = 1 - \alpha$ aus der F-Verteilung mit $(n_1 - 1, n_2 - 1)$ -Freiheitsgraden.
3. Schritt: Man berechne die Varianzen $s^2(\text{Lagerung})$ und $s^2(\text{Grundwert})$ der Stichproben.
4. Schritt: Man berechne $v = s^2(\text{Lagerung}) / s^2(\text{Grundwert})$. Ist $v \leq c$, so wird die Hypothese angenommen. Ist $v > c$, so wird sie verworfen.

7.4.3 Test beim Regressionskoeffizienten

Führt man lineare Regressionen durch, so interessiert die Frage, ob die Steigung der Geraden waagrecht verläuft, ansteigt oder abfällt. Im konkreten Fall wird die Hypothese geprüft, ob bei den Freisetzungsuntersuchungen die ermittelten Werte einheitlich verteilt sind. Als Aussagewahrscheinlichkeit wird ein 95%iges Konfidenzniveau gewählt.

Vorgehensweise:

1. Schritt: Man wähle eine Signifikanzzahl α (hier 5 %).
2. Schritt: Man bestimme die Zahl c aus $P(T \leq c) = 1 - \alpha$ und der t-Verteilung für $n - 2$

Freiheitsgrade.

3. Schritt: Man berechne $s_1^2 = \text{Varianz der } x\text{-Werte}$, $s_2^2 = \text{Varianz der } y\text{-Werte}$,
 $b = \text{Regressionskoeffizient} = \text{Steigung}$ und $a = \text{Summe der Abstandsquadrate}$.

4. Schritt: Man berechne

$$t_0 = s_1 \sqrt{(n-1)(n-2)} \frac{b - \beta}{\sqrt{a}}$$

Hier $\beta = 0$.

Ist $t_0 \leq c$, so wird die Hypothese angenommen. Ist $t_0 > c$, so wird sie verworfen.

8 Literaturverzeichnis

- Homöopathisches Arzneibuch 2002, Amtliche Ausgabe.* Govi Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn 2002
- Pharmacopoea Europea - Ph. Eur. 4. Ausgabe, Grundwerk 2002 - Amtliche deutsche Ausgabe.* Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn 2002
- Rote Liste 1998.* Editio Cantor Verlag, Aulendorf 1998
- Acharya, Manutosh M.: *Pharmaceuticals: Stability testing and studies - an overview.* Eastern pharmacist - New Delhi **42**(497), 1999, S. 31-38
- Alberg, U.: *WHS DAB mit suspendiertem Hydrocortisonacetat - Einfluß von Ethanol auf die Mikrostruktur der Cremes, AZ-Freigabe und AZ-Permeation durch humanes Stratum corneum.* Dissertation, Braunschweig 1998
- Alberg, U.; Gietz, C.; Wanser-Grone, S.: *Keimzahl wasserhaltiger Dermatika.* Pharmazeutische Zeitung **142**(29), 1997, S. 36-40
- Allen, L.V.: *Compounding Creams and Lotions.* IJPC **3**(2), 1999, S. 111-15
- Aromascan: *Handbuch zum Aromascan A 32 S.* Axel Semrau GmbH, Sprockhövel 1995
- Asche, H.; Essig, D.; Schmidt, P.C.: *Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen.* Paperback APV Band 10 WVG mbH Stuttgart 1984
- Auterhoff, G.: *Qualifizierung und Validierung - Ein Annex 15 zum EU-GMP-Leitfaden.* Pharm. Ind. **58**(7), 1996, S. 590-98
- Barry, B.W.: *Rheology of Pharmaceutical and Cosmetic Semisolids.* Adv. Pharm. Sci. **4**, 1974, S. 1-72
- Benninger, A.: *Entwicklung und Testung eines in vitro Modells zur Untersuchung der Arzneiliberation aus Salben.* Thesis, Universität Saarbrücken 1977
- Bernkop-Schnürch, A.; Valenta, C.: *Mikroorganismen in Dermatika.* ÖAZ **49**(20), 1995, S. 926-29
- Bjerregaard, S.; Vermehren, C.; Söderberg, I.; Frokjaer, S.: *Accelerated Stability Testing of a Water-in-Oil Emulsion.* J. Dispersion Science and Technology **22**(1), 2001, S. 23-31

- Bohlin Instruments, Sweden: *Bohlin CS Software User Manual 8903 Version 4.10*. Bohlin Rheology AB, Pforzheim 1998
- Boller, F.H.: *Cream production in the cold emulsifying process*. Seifen, Oele, Fette, Wachse **111**(3), 1985, S. 69-71
- Brämer, A.: *Stabilisierung homöopathischer Salben*. Diplomarbeit, Braunschweig 1999
- Brandau, R.: *Scaling Up und Optimierung flüssiger und halbfester Arzneiformen*. Acta Pharm. Technol. **27**(2), 1981, S. 77-84
- Burger, A.: *DTA und DSC: Grundlagen, Methodik und Anwendung*. Pharmazie in unserer Zeit **11**(6), 1982, S. 177-89
- Carstensen, J.T.: *Physical Testing*. Drugs and pharmaceutical sciences **107**, 2000, S. 261-328
- Ceulemans, J.; Van Santvliet, L.; Ludwig, A.: *Evaluation of continuous shear and creep rheometry in the physical characterisation of ointments*. Int. J. Pharm. Tech. Biopharm. **176**(2), 1999, S. 187-202
- Chvapil, M.; Gaines, J.A.; Gilman, T.: *Lanolin and Epidermal Growth Factor in Healing of Partial-Thickness Pig Wounds*. JBCR **9**(3), 1988, S. 279-84
- Daniels, R.: *Aif-Forschungsvorhaben Nr. 11227 N - Vorhersage der Lagerstabilität von Salben, Cremes und Emulsionen*. AiF-Abschlussbericht, FAH Sinzig 2000
- Davis, S.S.: *Is Pharmaceutical Rheology Dead?*. Pharm. Acta Helv. **49**(5/6), 1974, S. 161-68
- Davis, S.S.: *Physicochemical Criteria for semi-solid dosage forms*. Paperback APV Band 16 WVG mbH, Stuttgart 1987, S. 40-56
- Davis, S.S.: *Rheologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen*. Paperback APV Band 10 WVG mbH, Stuttgart 1984, S. 160-75
- Davis, S.S.: *Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids. I. Ointment bases*. J. Pharm. Sci. **58**(4), 1969, S. 412-18
- Davis, S.S.: *Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids. II. Creams*. J. Pharm. Sci. **58**(4), 1969, S. 418-21
- Davis, S.S.: *Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids. IV. Destructive oscillatory testing*. J. Pharm. Sci. **60**(9), 1971, S. 1356-90
- Dietz, R.; Feilner, K.; Gerst, F.; Grimm, W.: *Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln - Zuordnung von Ländern zu Klimazonen*. Pharm. Ind. **55**(9), 1993, S. 843-48

- DIN 13 342: *Linear-viskoelastische Stoffe*. 1992
- DIN 53 513: *Bestimmung der visko-elastischen Eigenschaften von Elastomeren*. 1990
- Dörfler, H.-D.: *Grenzflächen- und Kolloidchemie*. VCH Verlag Weinheim 1994
- Eccleston, G.M.: *Formulating Cosmetic Emulsions*. *Cosmetics and toiletries* **112**(12), 1997, S. 65-71
- Eccleston, G.M.: *The microstructure of semisolid creams*. *Pharmacy International* **03**, 1986, S. 63-70
- Eros, I.; Csanyi, E.; Csoka, I.: *Investigation of Ambiphilic Creams. Study of Stability of the Structure*. *Acta Pharm. Hungarica* **70**(1), 2000, S. 15-18
- Eros, I.; Morocz, M.; Kedvessy, G.; Selmeczi, B.: *Wirkung der Emulsionsstruktur von W/O-Cremes auf Konsistenz und Arzneimittelfreisetzung*. *Pharm. Ind.* **51**(12), 1989, S. 1446-49
- Eros, I.; Soos-Csanyi, E.; Selmeczi, B.: *Influence of Viscosity on Drug Release from Ointments, Creams, Gels and Emulsions*. *Acta Pharm. Hungarica* **64**(1-6), 1994, S. 57-62
- Eros, I.; Taleb, A.: *Rheological studies of creams. I. Rheological functions and structure of creams*. *Acta Pharm. Hungarica* **64**(3), 1994, S. 101-3
- Folger, M.A.: *Einfluss der Herstellungstechnologie auf die Stabilität flüssigkristalliner Strukturen in topischen Zubereitungen*. Dissertation, Braunschweig 1994
- Franz, T. J.: *Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data*. *J. Invest. Derm.* **64**(3), 1975, S. 190-95
- Friedemann, T.: *Aufsatz: Reinigungsvalidierung - Problemfälle der Reinigungsvalidierung. Wirkstoffhersteller, Naturarzneimittel, Salben, Infusionslösungen, hochwirksame Stoffe*. *Swiss Pharma* **23**(3), 2001, S. 9-11
- Froysa K.E.; Nesse O.: *Ultrasonic characterization of emulsions*. In J. Sjöblom: *Emulsions and Emulsion Stability*. Marcel Dekker, New York 1996, S. 437-68
- Führer, C.: *Systematik der Dermatika*. *Acta Pharm. Technol.* **27**(2), 1981, S. 67-75
- Führer, C.; Kudlek, B.: *Strukturforschung und Herstellungspraxis halbfester Zubereitungen*. *SÖFW-Journal*, 122. Jahrgang **10**, 1996, S. 664-70
- Gaspar-Rosas, A.; Paroline, G.: *Rheological measurements: The issue of time*. *American laboratory* **26**(13), 1994, S. 14

- Gasperlin, M.; Tusar, L.; Tusar, M.; Kristl, J.; Smid-Korbar, J.: *Lipophilic semisolid emulsion of systems: viscoelastic behaviour and prediction of physical stability by neural network modelling*. Int. J. of Pharm. **168**(2), 1998, S. 243-54
- Gleißle, W.: *Rheological Measurements for Quality and Process Control*. Applied Rheology **5**(1), 1995, S. 14-23
- Goodhew, P.J.; Humphreys, F.J.: *Elektronenmikroskopie: Grundlagen und Anwendung*. McGraw-Hill Book Company (UK) Limited, Maidenhead 1991
- Gottbrath, S.; Kretschmer, O.; Müller-Goymann, C.C.: *Charakterisierung der Gerüststruktur von Vaseline und Wollwachsalkoholsalbe*. SÖFW-Journal; 126. Jahrgang **11**, 2000, S. 46-52
- Grimm, W.: *A Rational Approach to Stability Testing and Analytical Development for NCE, Drug Substance, and Drug Products: Marketed Product Stability Testing*. Drugs and pharmaceutical sciences **107**, 2000, S. 415-81
- Grimm, W.: *International Harmonization of Stability Tests for Pharmaceuticals. The ICH Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products*. Eur. J. Biopharm. **41**(3), 1995, S. 194-95
- Grimm, W.: *Lagerungsbedingungen für die Stabilitätsprüfung: Langzeitprüfung und Streßversuche Teil 1*. Pharm. Ind. **47**(9), 1985, S. 981-85
- Grimm, W.: *Lagerungsbedingungen für die Stabilitätsprüfung: Langzeitprüfung und Streßversuche Teil 2*. Pharm. Ind. **47**(10), 1985, S. 1082-89
- Grimm, W.: *Stabilitätsprüfung pharmazeutischer Zubereitungen - Durchführung von Langzeittests*. Acta Pharm. Technol. **21**(2), 1975, S. 73-89
- Grimm, W.: *Storage Conditions for Stability Testing in the EC, Japan and USA*. Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(20), 1993, S. 2795-2830
- Grimm, W.; Krummen, K.: *Stability Testing in the EC, Japan and the USA*. WVG mbH Stuttgart 1993
- Gstirner, F.: *Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung*. WVG mbH Stuttgart 1972
- Hameyer, P.: *Herstellungs- und rezepturbedingte Beeinflussung der Konsistenz von O/W-Cremes*. SÖFW-Journal, 119. Jahrgang **13**, 1993, S. 759-74

- Hawel, L.; Heikal, Y.: *Lagerstabilität und rheologische Eigenschaften*. ZFL **45**, 1994, S. 36-38
- Heiden, A.; Deussing, G.: *Elektronische Nasen auf MS-Basis*. LaborPraxis **1**, 2002, S. 40-41
- Heinz, V.; Knorr, D.; Lengsfeld, B.; Neugebauer, A.; Popper, L.: *Optimierter Energieeinsatz, Energiewirtschaftliche Betrachtungen an einer Pilotanlage zur direkten Dampf-injektion mit Entspannungsverdampfung*. Lebensmitteltechnik **26**, 1994, S. 38-45
- Heiss, R. (Hrsg.): *Lebensmitteltechnologie: Biotechnologische, chemische, mechanische und thermische Verfahren der Lebensmittelverarbeitung 5. Aufl.*. Springer-Verlag, Berlin 1996
- Hemminger, W.F.; Cammenga, H.K.: *Methoden der Thermischen Analyse*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1989
- Herh, P.; Tkachuk, J.; Wu, Sp.; Bernzen, M.; Rudolph, B.: *The rheology of pharmaceutical and cosmetic semisolids*. American lab. / Green Farms Conn. **30**(15), 1998, S. 12-16
- Herzog, B.S.; Marquardt, D.; Müller, S.B.; Pedrussio, R.B.; Sucker, H.B.: *Einfluß von Zusammensetzung und Phasenverhältnis auf die Konsistenz von Cremes*. Pharm. Ind. **60**(8), 1998, S. 713-21
- Hierlemann, A.; Schweizer-Berberich, M.; Weimar, U.; Kraus, G.: *Pattern Recognition and Multicomponent Analysis*. Sensors Update, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1996, S. 121-80
- Higuchi, W.I.: *Analysis of Data on the Medicament Release from Ointment*. J. Pharm. Sci. **51**(8), 1962, S. 802-4
- Hillbrick, G.; Shen, Z.; Ainsworth, S.; Piovesan, D. and Augustin, M.A.: *Influence of cream separation conditions on the physical properties of creams*. The Australian journal of dairy technology **55**(2), 2000, S. 84
- Hinrichs, J.; Boheim, C.; Kessler H.G.: *Ultrahocherhitzen von Milchkonzentraten*. Deutsche Milchwirtschaft (6)1997
- Houk, J.; Guy, R.H.: *Membrane Models für Skin Penetration Studies*. Chem. Rev. **88**(3), 1988, S. 455-71
- Howe A.M., Mackie A.R. und Robins M.M.: *Technique to measure emulsion creaming by velocity of ultrasound*. J. Dispersion Sci. Technol. **7**, 1986, S. 231-43

- Hudewenz, V.: *Elektronische Nase - Innovation oder Seifenblase?*. Euro Cosmetics **9**(5), 2001, S. 26-30
- Idson, B.: *Stability testing of emulsions*. Drug and cosmetic industry **12**, 1988, S. 35-37
- Idson, B.: *Stability testing of emulsions*. Drug and cosmetic industry **152**, 1993, S. 27-31
- International Conference on Harmonization: *Draft Revised Guidance on Q1A(R) Stability Testing of New Drug Substances and Products - 4/21/2000*. Federal Register **65**(78), 2000, S. 21446-53
- Junginger, H.; Führer, C.; Beer, A.; Ziegenmeyer, J.: *Polymorphie bei Salben*. Pharm. Ind. **41**(4), 1979, S. 380-85
- Junginger, H.; Heering, W.: *Darstellung kolloider Strukturen von Salben, Cremes, Emulsionen und Mikroemulsionen mittels Gefrierbruch-Ätztechnik und TEM*. Acta Pharm. Technologica **29**(2), 1983, S. 85-95
- Kaiho, F.; Goto, Y.; Kato, Y.: *In Vitro Release of Prednisolone from Oil-in-Water Type Ointment. The Effect of Crystalline Conversion on Drug Release*. Chem. Pharm. Bull. **28**(7), 1980, S. 2240-3
- Kallioinen, S.; Helenius, K.; Yliruusi, J.: *Influence of storage time and temperature on the stability of some emulsion creams*. Pharmazie **49**(7), 1994, S. 500-5
- Kallioinen, S.; Helenius, K.; Yliruusi, J.: *Structure of Non-Ionic Emulsion Creams Studied by Thermoanalytical Methods*. Pharmazie **50**(7), 1995, S. 478-81
- Kirchmann, A.: *Mischanlage zur Herstellung von Emulsionen*. BioTec **6**, 2000, S. 26-29
- Kirchmann, A.: *Qualität ist planbar*. Pharma + Food **3**(2), 2000, S. 44-46
- Kobayashi, M.; Ishikawa, S.; Samejima, M.: *Application of nonlinear viscoelastic analysis by the oscillation method to some pharmaceutical ointments in the Japanese Pharmacopeia*. Chem. Pharm. Bull. **30**(12), 1982, S. 4468-78
- Kobayashi, N.; Saitoh, I.: *A Method to Measure the Solubility of Drugs in Ointment Bases*. Chem. Pharm. Bull. **46**(11), 1998, S. 1833-35
- Koglin, B.: *Kontinuierliche Herstellung von Salben, Cremes und Emulsionen*. Paperback APV Band 10 WVG mbH, Stuttgart **10**, 1984, S. 135-59
- Köhler, H.J.: *Herstellung im Produktionsmaßstab*. Niedner R. und Ziegenmeyer J. (Hrsg.) Dermatika. WVG mbH, Stuttgart 1992

- Komatsu, H.; Takahashi, M.; Fukushima, S.: *Viscoelastic Properties of Water-in-Oil Cream*. Transactions of the Society of Rheology **21**(2), 1977, S. 219-36
- Kovar, K.-A.; Langlouis, H.; Auterhoff, H.: *Chromatographische Bestimmung von Salbengrundlagen und Emulgatoren des Europäischen und Deutschen Arzneibuches*. Pharm. Weekbl. Sci. Ed. **5**(4), 1983, S. 134-41
- Krischner, H.: *Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse*. Vieweg&Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig 1974
- Kudlek, B.: *Kolloidstruktur und Entstehungsmechanismus von Produktvarianten einer halbfesten Zubereitung*. Dissertation, Braunschweig 1996
- Kutz, G.; Friß, St.: *Moderne Verfahren zur Herstellung von halbfesten und flüssigen Emulsionen - Eine aktuelle Übersicht*. SÖFW-Journal, 124. Jahrgang **5**, 1998, S. 308-13
- Lashmar, U.T.; Beesley, J.: *Correlation of rheological properties of an oil in water emulsion with manufacturing procedures and stability*. Int. J. of Pharm. **91**, 1993, S. 59-67
- Lashmar, U.T.; Richardson, J.P.; Erbod, A.: *Correlation of physical parameters of an oil in water emulsion with manufacturing procedures and stability*. Int. J. of Pharm. **125**, 1995, S. 315-25
- Leeder, O.; Blankenburg, H.-J.: *Polarisationsmikroskopie*. VEB für Grundstoffindustrie Leipzig 1989
- Lichnerova, I.; Masterova, I.: *Formulation of Creams Containing Extracts from Calendula officinalis L.* Ces. A Slov. Farm. **47**(2), 1997, S. 79-83
- Loth, H.; Hailer, M.: *Parameter-Bestimmung bei der Arzneistoffliberation aus Salben in Membranmodellen*. Acta Pharm. Technol. **29**(2), 1983, S. 97-104
- Loth, H.; Wolff, I.: *Der Einfluss der Korngröße auf die Liberationskinetik der Salicylsäure aus Suspensionssalben*. Pharm. Ztg. **126**(40), 1981, S. 2014
- Ludwig, K.-G.; Hameyer, P.: *Herstellungsmethoden und Emulsionsstabilität kosmetischer W/O-Emulsionen*. Parfümerie und Kosmetik **55**(9), 1974, S. 253-63
- Marczal, G.; Cserjesi, Z.; Hethelyi, E.; Petri, G.: *Data on the Essential Oil Content and Composition of Calendula Officinalis L.* Herba Hung. **26**(2-3), 1987, S. 179-89
- Marquardt, D.: *O/W-Emulsionsgele: Ein Beitrag zur Beschreibung und rheologischen Abgrenzung*. Dissertation, Bern 1996

- Martin, A.; Banker, G.S.: *Rheology*. Advances in Pharmaceutical Sciences, Academic Press London, New York **1**, 1964, S. 1 ff.
- Mersmann, A.; Großmann, H.: *Dispergieren im flüssigen Zweiphasensystem*. Chem.-Ing.-Techn. **52** **8**, 1980, S. 621-8
- Mezger, T.: *Das Rheologie-Handbuch*. Vincentz Verlag, Hannover 2000
- Mielck, J.B.: *Möglichkeiten und Grenzen der beschleunigten Untersuchung zur Vorhersage der Haltbarkeit*. Acta Pharm. Technol. **21**(1), 1975, S. 43-75
- Mollet, H.; Grubenmann, A.: *Formulierungstechnik: Emulsionen, Suspensionen, Feste Formen*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2000
- Moore, W.S.; Hummel, P.O.: *Viskosität von Polymerlösungen*. Physikalische Chemie WdGruyter Verlag 1986, S. 1170-74
- Müller-Goymann, C.C.: *Strukturuntersuchungen an 4-Komponentenmischungen als Beitrag zur Aufklärung des W/O Creme-Zustandes*. Dissertation, Braunschweig 1981
- Netzsch Mohnopumpen GmbH: *Betriebs- und Wartungsanleitung NEMO-Pumpe*. 2000
- Ni, Y.; Pelura, T.J.; Sklenar, T.A.; Kinner, R.A.; Song, D.: *Effects of Formulation, Processing and Storage Parameters on the Characteristics and Stability of perflubron Emulsions*. Artif. Cells Blood Substitutes Immobilization Biotechnol. **22**, 1994, S. 1307-15
- Niedner, R.; Ziegenmeyer, J.: *Dermatika - Therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie*. WVG mbH, Stuttgart 1992
- Nielloud, F.; Marti-Mestres, G.; Laget, J.P.; Fernandez, C.; Maillols, H.: *Emulsion Formulations: Study of the Influence of Parameters with Experimental Designs*. Drug Development and Industrial Pharmacy **22**(2), 1996, S. 159-66
- Ondracek, J.; Boller, F.H.; Zulliger, H.W.; Niederer, R.R.: *Vergleich zwischen fünf Methoden zur Prüfung der physikalischen Stabilität von O/W-Emulsionen*. Acta Pharm. Technol. **31**(1), 1985, S. 42-48
- Orr, S.: *Wollwachs: Emollient und Emulgator aus der Natur*. Parfümerie und Kosmetik **6**(79), 1998, S. 14-17
- Osborne, D.W.: *Phase behavior characterization of ointments containing lanolin or a lanolin substitute*. Drug Development and Industrial Pharmacy **19**(11), 1993, S. 1283-1302

- Paar Physica: *Paar Physica: Applikationstag Pharma und Kosmetik*. Firmenprospekt Physica Messtechnik GmbH, Stuttgart, 1992
- Parikh, R.H.: *Stability of Pharmaceuticals-Prediction of Shelf-Life by Accelerated Stability Testing*. Indian Drugs Pharm. Ind. **16**(1), 1981, S. 23-4
- Pena, L.E.; Lee, B.L.; Stearns, J.F.: *Structural Rheology of a Model Ointment*. Pharm. Res. **11**(3), 1994, S. 875-8
- Phuapradit, W.; Shah, N.H.; Lou, Y.; Kundu, S.; Infeld, M.H.: *Critical processing factors affecting rheological behavior of a wax based formulation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmac. **53**(2), 2001, S. 175-79
- Pieters, F.A.J.M.: *Stability testing of new drug substances and products*. The Regulatory Affairs Journal **11**(2), 2000, S. 94-9
- Pinfield, V.J.; Dickinson, E.; Povey, M.J.W.: *Modelling of concentration profiles and ultrasound velocity profiles in a creaming emulsion: Importance and scattering effects*. J. Colloid Interf. Sci. **166**, 1994, S. 363-74
- Pope, D.G.: *Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Product Stability Part I*. DCI **127**(5), 1980, S. 54 ff.
- Pope, D.G.: *Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Product Stability Part II*. DCI **127**(6), 1980, S. 48 ff.
- Pranker, R.J.: *Practical Aspects of the Stability Testing of Formulated Drug Products*. Australian Journal of Hospital Pharmacy **25**(5), 1995, S. 405-09
- Refai, H.: *Dilution of Semisolid Preparations*. Dissertation, Braunschweig 2000
- Reichl, S.: *Entwicklung porciner und humaner organotypischer cornealer Zellkulturmodelle für in vitro Permeationsuntersuchungen*. Dissertation, Braunschweig 2003
- Reimann, H.: *Emulgiervermögen von Wollwachsalkoholsalbe*. Pharmazeutische Zeitung **138**(2), 1993, S. 30-31
- Reng, A.: *APV-Seminar: Formulierungsstrategie moderner Kosmetika*. SÖFW-Journal **122**(13), 1996, S. 947-51
- Reng, A.K.: *Stabilitätsprüfungen von dispersen Zubereitungen*. Paperback APV Band 10 WVG mbH, Stuttgart **10**, 1984, S. 189-206

- Reuter, H.: *Anlagen zum Ultrahocherhitzen von Lebensmitteln*. Chem.-Ing.-Tech. **53**, 1981, S. 409
- Robinson, D.G.; Ehlers, U.; Herken, R.; Herrmann, B.; Mayer, F.; Schürmann, F.-W.: *Präparationsmethodik in der Elektronenmikroskopie*. Springer-Verlag Berlin 1985
- Rogers, P.: *An introduction to Electronic Nose Technology*. Neotronic Scientific, Essex UK 1996
- Rose, C.: *Stabilitätsbeurteilung von O/W-Cremes auf Basis der Wasserhaltigen Hydrophilen Salbe DAB 1996*. Dissertation, Braunschweig 1999
- Rose, C.; Daniels, R.: *Grundlagen der Rheologie - Anwendungsbeispiele zur Stabilitätsprüfung von Dermatika*. PZ Prisma (2)1999, S. 129-39
- Rose, C.; Daniels, R.: *Stabilitätsbeurteilung von O/W-Cremes mit Hilfe der Oszillationsrheologie. Teil II*. Pharm. Ind. **62**(10), 2000, S. 811-815
- Ruge, I.; Drost, S.; Kößlinger, C.: *Chemische Sensoren auf der Basis von Schwingquarzen*. Fraunhofer-Institut für Festkörpertechnologie 1999
- Schambil, F.; Paasch, S.; Sax, B.M.: *Neue Methoden zur Charakterisierung der Stabilität von W/O- und O/W-Emulsionen*. SÖFW **115**(15), 1989, S. 515-21
- Scheer, R.: *Wasser für pharmazeutische Zwecke: Mikrobiologische Qualitätssicherung*. Paperback APV Band 36 WVG mbH Stuttgart **36**, 1993
- Schepper, K.: *Optimierung und Charakterisierung von topischen Formulierungen mit Insektenrepellents*. Dissertation, Braunschweig 1999
- Schepper, K.; Daniels, R.: *>Künstliche Nasen< in der pharmazeutischen Analytik*. Pharmazeutische Zeitung **4**, 1997, S. 245-55
- Schmid, M.-H.: *Dermatologische Anforderungen an Grundlagen topischer Dermatika und Kosmetika*. Euro Cosmetics, Tutzingen **5**(11-12), 1997, S. 25-28
- Schramm, G.: *Einführung in die praktische Viskosimetrie*. HAAKE Viskosimeter GmbH, Karlsruhe 1981
- Schütze, W.: *Diffuse Röntgenkleinwinkelstreuung an kolloidalen Drug Delivery Systemen*. Dissertation, Braunschweig 1998
- Schwarz, H.: *Stichprobenverfahren*. Oldenbourg Verlag München/Wien 1975
- Sedlarik, K.M.: *Fettende Salben zur Wundbehandlung*. MMP **20**(9), 1997, S. 248

- Singh, S.: *Drug Stability Testing and Shelf-Life Determination According to International Guidelines*. Pharmaceutical Technology **23**(6), 1999, S. 68-89
- Somakon e.K., Selm: *Bedienungsanleitung MP-L 1*. 2001
- Stoye, I.: *Permeabilitätsuntersuchungen von humanem Stratum corneum nach Applikation nicht-steroidaler Antirheumatika in verschiedenen kolloidalen Trägersystemen*. Dissertation, Braunschweig 1997
- Stricker, H (Hrsg.); Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A.: *Physikalische Pharmazie*. WVG mbH Stuttgart **3**, 1987
- Sucker, H.: *Praxis der Validierung unter besonderer Berücksichtigung der FIP-Richtlinien für die gute Validierungspraxis*. Paperback APV Band 8 WVG mbH Stuttgart **8**, 1983
- Sucker, H.: *Untersuchungen über Wollwachsalkoholsalben. Versuch einer Optimierung*. Pharm. Ind. **35**(2), 1973, S. 85-91
- Sucker, H.: *Untersuchungen über Wollwachsalkoholsalben; 1. Mitt.: Vergleich verschiedener Pharmakopöevorschriften*. Pharm. Ind. **34**(10), 1972, S. 748-52
- Taleb, A.; Eros, I.: *Rheological Studies of Creams. II. Effect of Water Content on Rheological Characteristics*. Acta Pharm. Hungarica **66**, 1996, S. 71-76
- Taleb, A.; Eros, I.: *Rheological Studies of Creams. III. Effect of Lipophilic Phase on Consistency*. Acta Pharm. Hungarica **66**, 1996, S. 77-82
- Tamburic, S.; Craig, D.Q.M.; Vuleta, G.; Milic, J.: *An Investigation into the use of thermorheology and texture analysis in the Evaluation of W/O creams stabilized with a silicone emulsifier*. Pharm. Development and Technology **1**(3), 1996, S. 299-306
- Tamburic, S.; Vuleta, G.; Simovic, S.; Milic, J.: *Rheological evaluation of o/w cream bases containing polymeric emulsifiers*. SÖFW-Journal, 124. Jahrgang **4**, 1998, S. 204-9
- Tegtmeier, S.: *Kultivierung und Charakterisierung von bovinen in vitro Cornea-Modellen für Permeationsuntersuchungen*. Dissertation, Braunschweig 2000
- Thewlis, J.: *Lanolin for cosmetics application*. Agro-Food-Industry Hi-Tech **8**(4), 1997, S. 10-15
- Thewlis, J.: *Lanolin for cosmetics application*. Agro-Food-Industry Hi-Tech **8**(5), 1997, S. 37-40

- Umbach, W.: *Kosmetik: Entwicklung, Herstellung und Anwendung von Kosmetika*. Georg Thieme Verlag GmbH Stuttgart 1988
- Vaart, van de F. J.: *Analytical Procedures for the quality control of creams*. Krips repressmeppel, Utrecht 1986
- Veit, M.; Auterhoff, G.; Heinz, D.; Duchatsch, W.; Franz, G.; Gaedecke, F.; Kolkmann, R.; Lang, F.; Malinka, J.; Poetsch, F.; Silber, W.; Steinhoff, B.; Thomas, C.; Wächter, W.: *Stability Testing of Herbal Medicinal Products*. Pharm. Ind. **64**(1), 2002, S. 20-23
- Velasco, J. et al.: *Method and apparatus for producing masa corn*. United States Patent 4,335,649
- Wallhäußer, K.H.: *Praxis der Sterilisation - Desinfektion - Konservierung - Keimidentifizierung - Betriebshygiene, 3. Auflage*. G. Thieme Verlag, Stuttgart **3**, 1984
- Wazer, J.R. van; Lyons, J.W.; Kim, K.Y.; Colwell, R.E.: *Viscosity and Flow Measurement - A Laboratory Handbook of Rheology*. Interscience Publishers, New York/London 1963
- Weipert, D.; Tscheuschner, H.-D.; Windhab, E.: *Rheologie der Lebensmittel*. Behr's Verlag Hamburg 1993
- World Health Organization: *Stability Testing of Drug Substances and Drug Products*. WHO-Drug Information **13**(3), 1999, S. 180
- Wu, S.; Soliman, A.: *Revealing the secrets of an emulsion cream through rheological measurements*. American laboratory **30**(9), 1998, S. 18-19
- Xia, J.; Wang, Z.: *Stability of W/O Cosmetic Emulsion with High Internal Phase Ratio*. 5th World Surfactants Congress **5**, 2000, S. 1349-55

Durchführende Forschungsstelle:

Institut für Pharmazeutische Technologie
der Technischen Universität Braunschweig
Mendelssohnstr. 1
D-38106 Braunschweig

Projektleiter:

Prof. Dr. Rolf Daniels

Braunschweig, 13.06.03

Prof. Dr. Rolf Daniels

