



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Herstellung und Charakterisierung dermaler Systeme mit ionischen Flüssigkeiten

verfasst von

Zahra Gahlay

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, Februar 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:	A449
Studienrichtung lt. Studienblatt:	Diplomstudium Pharmazie
Betreuerin / Betreuer:	Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Claudia Valenta

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Claudia Valenta für die Ermöglichung der Erarbeitung meiner Diplomarbeit in ihrem Team .

Außerdem möchte ich mich auch bei O. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Viernstein für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes am Department für Pharmazeutischen Technologie und Biopharmazie bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Fr. Mag. pharm. Corinna Nagelreiter für die kompetente und ausgezeichnete Betreuung bedanken.

Für ihre lebenslange Unterstützung möchte ich mich bei meinen Eltern, die mich während meiner Studienzeit tatkräftig unterstützt haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind bedanken. Ihnen widme ich diese Diplomarbeit.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinem Ehemann Dipl.-Ing. Amit Gahlay bedanken, der mir immer Hoffnung gemacht hat und mich speziell während meiner Studienzeit motiviert und angetrieben hat, damit ich das Beste aus mir heraushole.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
2	ALLGEMEINER TEIL	9
2.1	Die Haut	9
2.1.1	Histologischer Aufbau und Funktion	9
2.2	Halbfeste Systeme zur dermalen Anwendung.....	12
2.2.1	Einteilung halbfester Systeme zur dermalen Anwendung	12
2.2.2	Cremes	13
2.2.3	Emulsionen	13
2.3	Ionische Flüssigkeiten	14
2.3.1	1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat (BMIM-PF6).....	15
2.3.2	1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat (EMIM)	15
2.4	Eingesetzte Hilfsstoffe	16
2.4.1	Saccharosester	16
2.4.2	Cetearyl Octanoat	16
2.4.3	Kaliumsorbat	17
2.5	Fludrocortisonacetat	17
3	METHODEN.....	19
3.1	Formulierungsfindung	19
3.2	Herstellung ausgewählter halbfester Systeme mit ionischen Flüssigkeiten und Fludrocortisonacetat	20
3.3	Charakterisierung halbfester Systeme mit ionischen Flüssigkeiten.....	22
3.3.1	Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen	22
3.3.2	Rheologische Untersuchungen	22
3.3.3	Teilchengrößenmessung mittels Laserbeugung	24
3.4	In vitro Hautstudien	25
3.4.1	Franz-Diffusionszell Versuche	25
3.4.2	Tape Stripping.....	27
3.4.3	HPLC Analytik.....	30

4	ERGEBNISSE.....	33
4.1	Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen.....	33
4.2	Ergebnisse der rheologischen Untersuchungen	38
4.3	Ergebnisse der Stabilitätsprüfung.....	40
4.4	Ergebnisse der Franz-Diffusionszell Versuche	44
4.5	Ergebnisse des Tape Stripping.....	46
5	DISKUSSION.....	52
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	54
7	ANHANG	56
7.1	Tabellen Tape Stripping.....	56
7.2	Tabellen der rheologischen Messungen	61
7.3	Tabellen der Stabilitätsprüfung.....	63
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	69
9	ABSTRACT	74
10	LEBENS LAUF	76

1 EINLEITUNG

Die Haut ist mit einer Größe von ca. 2 m² das größte menschliche Organ. Sie hat eine wichtige Schutz- und Barrierefunktion. Speziell die äußerste Schicht, das Stratum corneum (Hornschicht), bildet mit seiner mörtelartigen Anordnung eine wichtige Barriere nach außen und ist für die Aufnahme von dermalen Zubereitungen von besonderem Interesse.

Die Aufnahme und der effiziente Transport von Arzneistoffen über die Haut erfordern die Anwendung von geeigneten dermalen Vehikelsystemen [1].

Ionische Flüssigkeiten sind eine neue Stoffklasse, die vielseitige Funktionen haben. Sie sind schwerflüchtig, haben einen geringen Dampfdruck und stellen eine umweltfreundliche Alternative zu organischen Lösungsmitteln dar.

In der vorliegenden Arbeit werden die beiden ionischen Flüssigkeiten BMIM¹ und EMIM² verwendet.

Ausgehend von einer Basisformulierung sollte nun schrittweise sowohl das Wasser durch das hydrophile EMIM als auch die Fettphase durch das lipophile BMIM ersetzt werden.

Die so gewonnenen Formulierungen sollten physikalisch chemisch charakterisiert werden und ihre Stabilität untersucht werden.

Diese Stabilitätsprüfung erfolgte durch eine optische Kontrolle um etwaige Phasentrennungen auszuschließen. Die visuelle Kontrolle wurde nach einem Tag, nach einer Woche und nach zwei Wochen durchgeführt. Jene Zubereitungen, die keine Phasentrennung zeigten wurden als stabil bewertet.

In nachfolgenden Schritten wurden die stabilen Zubereitungen mikroskopisch charakterisiert. Neben einer Untersuchung mittels Lichtmikroskop, sollte auch die Partikelgröße gemessen werden.

¹ BMIM: 1-Butyl-3-Methylimidazoliumhexafluorphosphat ; Sigma-Aldrich Chemistry

² EMIM: 1-Ethyl-3-Methylimidazoliumacetat;Sigma-Aldrich Chemistry

Weiters sollten in einem mehrwöchigen Zyklus auch die rheologischen Eigenschaften untersucht werden.

In die stabilen Zubereitungen sollte in weiterer Folge der Modellwirkstoff Fludrocortisonacetat eingearbeitet werden und danach In-vitro Hautstudien durchgeführt werden. Einerseits sollte mittels Franz-Zellen an abdominaler porciner Haut die Hautpermeation und andererseits mittels Tape Stripping die Hautpenetration von Fludrocortisonacetat in die einzelnen Hautschichten gemessen werden. Dazu wurden Schweineohren verwendet.

Die geplanten Hautstudien sollten zeigen, ob und in welchem Ausmaß die ionischen Flüssigkeiten die Hautpermeation und – penetration von Fludrocortisonacetat beeinflussen konnten.

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 Die Haut

2.1.1 Histologischer Aufbau und Funktion

Die Haut ist mit einer Fläche von 1,6 bis 2 m² das größte menschliche Organ und besitzt vielfältige Funktionen wie z.B. den physikalischen, chemischen und immunologischen Schutz. Des Weiteren dient sie der Wärmeregulation und der Aufnahme von Sinnesreizen. Außerdem bildet die Hornschicht (Stratum corneum) einen Lipidfilm, der aus Fettsäuren, Triglyceriden, Wachsen, Aminosäuren und anderen Komponenten besteht und gleichzeitig antimikrobiell wirkt.

Sie besteht aus 3 verschiedenen Schichten (siehe Abb.1):

- Epidermis (Oberhaut)
- Dermis (Lederhaut)
- Subkutis (Unterhaut)

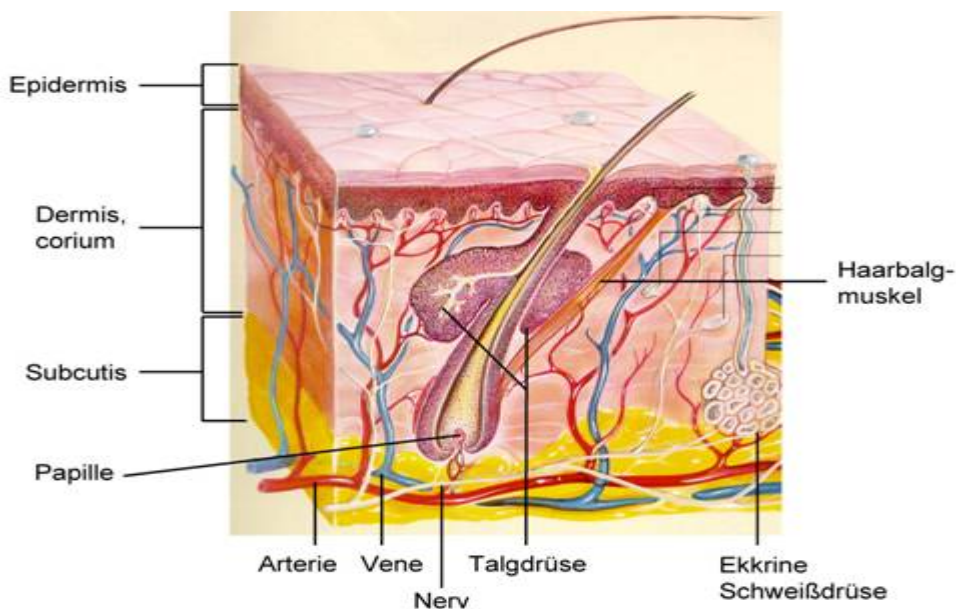


Abb. 1: Aufbau Haut

Die Subkutis hat vorrangig die Aufgabe des Körperschutzes sowie der Speicherung von Fett zur Energienutzung. Sie setzt sich aus lockerem Bindegewebe und Fettzellen zusammen.

Die Dermis (=Lederhaut) verleiht der Haut die notwendige Elastizität und mechanische Stabilität, da sie sich aus Kollagen und Elastin zusammensetzt. Diese Hautschicht hat einen Wassergehalt von 70%. In der Lederhaut sind auch viele Gefäße und Nervenfasern zu finden, die für die Versorgung der Haut und deren Berührungsempfindlichkeit zuständig sind.

Die Epidermis (Oberhaut) besteht aus (siehe Abb.2):

- Stratum corneum
- Stratum granulosum
- Stratum spinosum
- Stratum basale

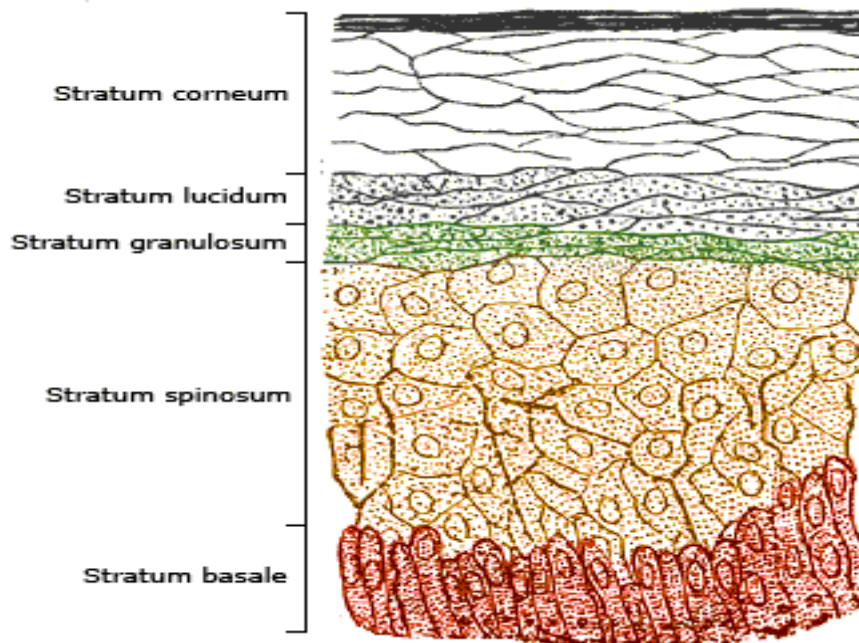


Abb. 2: Aufbau Epidermis [2]

Die Epidermis setzt sich zu 90% aus Keratinozyten zusammen. Diese durchlaufen einen Erneuerungszyklus von 20 bis 30 Tagen und bilden sich aus dem Stratum basale. Sie wandern langsam an die Hautoberfläche und haben im Stratum corneum keinen Zellkern mehr.

Die Keratinozyten oder auch Korneozyten befinden sich im Stratum corneum (Hornschicht) und haben ein hohes Wasseraufnahmevermögen. Diese sind in 15 bis 20 Schichten zwischen einem Lipidgemisch eingebettet (Ziegelstein-Mörtel-Modell) und erschweren das Eindringen von Stoffen. Das Ziegelstein-Mörtel-Modell (siehe Abb.3) veranschaulicht die Struktur des Stratum corneum und wurde von Elias beschrieben [3-5]. Daher können lipophile Wirkstoffe mit einer gewissen Wasserlöslichkeit besonders gut die lipidreichen Interzellularräume durchdringen.

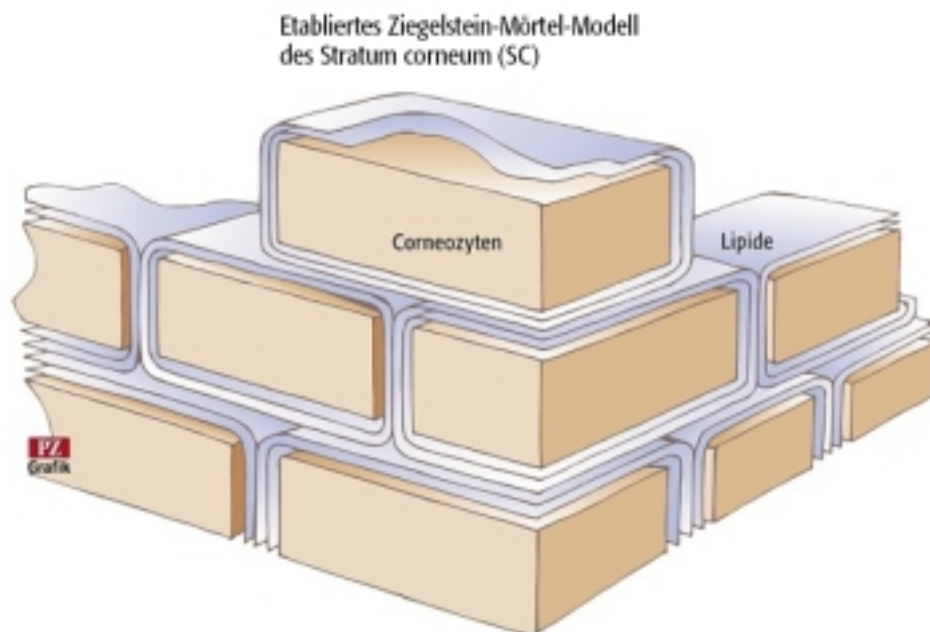


Abb. 3: Aufbau Epidermis [5]

Die Aufnahmefähigkeit der Haut wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dabei ist die Beschaffenheit der Haut (Hautzustand, Hauttyp) genau so wichtig, wie die Eigenschaften und der Einfluss von Arzneistoff und Arzneiform.

Der therapeutische Zweck dermalen Anwendungen sollte folgende Gesichtspunkte besonders beachten:

- Wechselwirkung des Arzneistoffes mit der Hautoberfläche
- Lokale Wirkung des Arzneistoffes auf der Haut
- Systemische Wirkung des Arzneistoffes durch richtige Dosierung (transdermale Pflaster) [6]

2.2 Halbfeste Systeme zur dermalen Anwendung

2.2.1 Einteilung halbfester Systeme zur dermalen Anwendung

Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung bestehen aus einer einfachen oder zusammengesetzten Grundlage in der ein oder mehrere Wirkstoffe gelöst oder dispergiert sind. Je nach Zusammensetzung kann die Grundlage die Wirkung der Zubereitung beeinflussen.

Halbfeste Systeme zur dermalen Anwendung werden folgendermaßen unterteilt:

- Salben
- Cremes
- Gele
- Pasten
- Wirkstoffhaltige Pflaster
- Kutane Pflaster

Besonders das Eindringen des Wirkstoffes in die oberen Hautschichten (Penetration) ist das vorrangige Ziel der meisten kutanen Zubereitungen bei Hauterkrankungen. Bei der Zubereitung dermalen Rezepturazneimittel ist speziell die individuelle Dosisgestaltung

und die Wahl der Grundlage mitunter ein Grund für die häufige Herstellung halbfester Zubereitungen in den öffentlichen Apotheken [6].

2.2.2 Cremes

Cremes sind laut dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eu.), mehrphasige Zubereitungen, die aus einer lipophilen und einer wässrigen Phase bestehen.

Sie werden in lipophile und hydrophile Cremes unterteilt. Laut dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eu.) haben „ Lipophile Cremes eine lipophile äußere Phase und enthalten üblicherweise einen Wasser-in-Öl Emulgator wie Wollwachsalkohole, Sorbitanester und Monoglyceride. Im Unterschied dazu besteht die äußere Phase von hydrophilen Cremes aus einer wässrigen Phase. Sie enthalten Emulgatoren vom Öl-in-Wasser Typ (O/W), wie Natrium- oder Trolaminseifen, sulfatierte Fettalkohole, Polysorbate oder Ester von Polyethoxyfettsäuren und den entsprechenden Polyethoxyalkoholen “ [7].

2.2.3 Emulsionen

Emulsionen sind grob- oder kolloiddisperse Systeme, die aus zwei oder mehreren nicht miteinander mischbaren Phasen bestehen. Dabei ist eine der Phasen (innere oder disperse Phase) in Tropfenform in der Anderen (äußeren oder kontinuierlichen Phase, Dispersionsmittel) verteilt.

Die Tropfengröße hat eine große Bedeutung für die Eigenschaften der Emulsionen. Zumeist weist eine der Phasen einen hydrophilen Charakter auf und die Andere einen lipophilen Charakter. Die hydrophile Phase ist in den meisten Fällen Wasser bzw. eine wässrige Lösung. Die lipophile Phase besteht meistens aus Kohlenwasserstoffen, halbsynthetischen oder pflanzlichen Ölen.

Es gibt Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O). Die äußere Phase ist hier lipophil und Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W), bei denen der hydrophile Teil die äußere Phase darstellt.

Ein weiterer Typ sind multiple Emulsionen, bei denen sich in den Emulsionströpfchen nochmals Tröpfchen des anderen Phasentyps befinden. Je nach Phasenlage werden sie als W/O/W oder O/W/O-Emulsionen bezeichnet [6].

Spezielle Eigenschaften der ionischen Flüssigkeiten ermöglichen das schrittweise Ersetzen der Öl-bzw. Wasserphase und die Bildung von Mikroemulsionen. Studien zeigten beispielsweise die Bildung von Mikroemulsionen mit Hilfe von nichtionischen Emulgatoren [8].

2.3 Ionische Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten sind organische, flüssige Salze mit vielversprechenden Eigenschaften wie zum Beispiel einem hohen Lösungsvermögen. Sie sind in Wasser und vielen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich bzw. unlöslich [9,10]. Außerdem sind sie thermisch stabil, nicht entflammbar, haben einen geringen Dampfdruck und sind schwerflüchtig. Damit besitzen sie ein hohes Potential als „grüne“ Alternative zu herkömmlichen flüchtigen organischen Lösungsmitteln. Sie sind in der Lage aktive pharmazeutische Bestandteile mit modifizierter Löslichkeit und erhöhter thermischer Stabilität zu synthetisieren [11]. Des Weiteren wird ihnen eine antimikrobielle Wirkung nachgesagt. Diese Eigenschaft ist besonders bei der Konservierung von dermalen Systemen interessant [12]. Besonders die Imidazoliumkationen spielen dabei eine große Rolle [13,14]. Erwähnenswert ist der streng stechende Geruch ionischer Flüssigkeiten, der sich besonders mit zunehmender Lagerungszeit bemerkbar machen kann.

Besonders BMIM und EMIM sind dabei von besonderem Interesse, da sie in vorrangiger Literatur, wie beispielsweise der Arbeit von D.Dobler et al., zur Erprobung von ionischen Flüssigkeiten ausgewählt wurden [15].

2.3.1 1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat (BMIM-PF₆)

BMIM ist eine viskose, farblose Flüssigkeit, die lipophil und daher wasserunlöslich ist. Der Schmelzpunkt liegt bei 12 °C und der pH Wert bei 5.

Es ist bekannt, dass diese Substanz auf die Haut und die Augen reizend wirken kann [16].

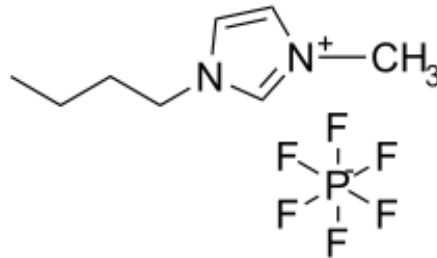


Abb. 4: Strukturformel von BMIM-PF₆

2.3.2 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat (EMIM)

EMIM ist eine viskose, gelblich schimmernde Flüssigkeit, die gut wasserlöslich ist. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 77 bis 79 °C.

Außerdem kann es sein, dass EMIM auf die Haut, die Augen und die Atemwege reizend wirken kann [17].

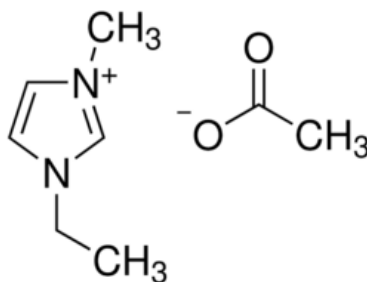


Abb. 5: Strukturformel von EMIM

2.4 Eingesetzte Hilfsstoffe

2.4.1 Saccharosester

Saccharoseester sind nichtionogene Tenside auf Zuckerbasis, die aus einem Gemisch von Mono- und Diestern von Saccharose bestehen. Sie sind O/W Emulgatoren [18]. Im Zuge der Formulierungsfindung wurde Saccharoseester S970³ verwendet.

Saccharoseester S970 zeigte einen positiven Effekt auf die Stabilität der Formulierungen. Es handelt sich um ein weißes, geruchloses Pulver, das die Fähigkeit besitzt, hochviskose halb feste Formulierungen zu stabilisieren, wobei Untersuchungen ergeben haben, dass eine 5 %ige Zugabe zu einer Viskositätserhöhung führt [19]. Der Saccharoseester löst sich gut in der Ölphase.

2.4.2 Cetearyl Octanoat

Cetearyl octanoat gehört zu den Cetylalkoholen und ist ein Gemisch von Estern der 2-Ethylhexansäure mit Hexadecan-1-ol und Stearylalkohol. Es fungiert als nichtionogener Stabilisator in Emulsionen [18]. Es wurde Tegoso⁴ verwendet, ein kosmetischer Rohstoff. Es handelt sich dabei um ein angenehm riechendes Öl, das besonders lipophile Komponenten gut lösen kann, daher wurde es zur Ölphase der Rahmenrezeptur hinzugefügt [20].

³ S970: Firma Ryoto Mitsubishi Kagaku foods cooperation

⁴ Tegoso: Firma Evonik

2.4.3 Kaliumsorbitat

Kaliumsorbitat⁵ ist ein weißes Pulver oder Granulat, das in Wasser, Ethanol, unlöslichen Fetten sowie Ether leicht löslich ist. Es liegt als Granulatkörnchen vor und dient als Konservierungsmittel [18].

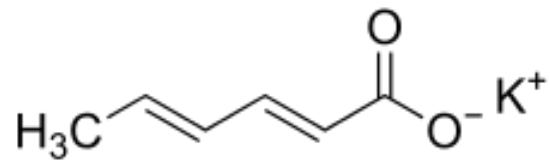


Abb. 6: Strukturformel von Kaliumsorbitat

2.5 Fludrocortisonacetat

Der Modellwirkstoff Fludrocortisonacetat gehört zur Gruppe der Mineralcorticoide (siehe Abb. 7).

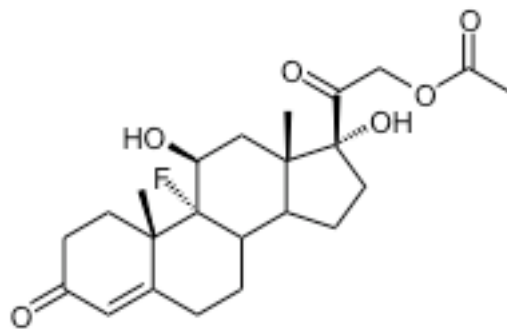


Abb. 7: Strukturformel von Fludrocortisonacetat

⁵ Potassium sorbat : Sigma-Aldrich Chemistry

Es ist ein weißes kristallines Pulver, das in Wasser fast unlöslich ist. Dieses Corticosteroid besitzt sowohl glucocorticoide als auch mineralcorticoide Wirkungen.

Fludrocortisonactat kann einen Aldosteronmangel ausgleichen. Häufige Nebenwirkungen die bei Überdosierung auftreten können sind: Hypokaliämie, metabolische Alkalose, Wasserretention (Ödeme) und Blutdrucksteigerung [18].

3 METHODEN

3.1 Formulierungsfindung

Zur Herstellung der Formulierungen mit ionischen Flüssigkeiten wurde folgende Rahmenrezeptur herangezogen:

Tegosoft	1,5 g
S970	0,25 g
Kaliumsorbat	0,005 g
Wasser	3,245 g

Tab. 1 : Zusammensetzung der Rahmenrezeptur

Diese Rahmenrezeptur stellt gleichzeitig die Ausgangs- und Vergleichsformulierung für die weiter folgenden Zubereitungen dar. Sie wird als **Blank** bezeichnet.

Die Herstellung der Formulierungen erfolgte in folgender Art und Weise:

Zunächst wurde der feste Emulgator S970 und der flüssige Stabilisator Tegosoft in einem Schraubenglas vermischt (= Ölphase).

Für die Wasserphase wurde in einem Becherglas Kaliumsorbat in Wasser gelöst.

Zu den beiden Phasen wurde je ein kleiner Magnetrührer hinzugegeben um eine bessere Durchmischung zu gewährleisten. Bei einer Umdrehungszahl von ungefähr 250 Umdrehungen pro Minute (U/min) wurden die Öl- bzw. Wasserphase auf einem Magnetrührer⁶ auf ca. 50°C erwärmt. Dabei wurde die Temperatur immer wieder mit einem Thermometer kontrolliert. Sobald die beiden Phasen eine Temperatur von ca. 50°C erreicht hatten, wurde die Wasserphase zur Ölphase gegeben.

⁶ Magnetrührer: Heidolph MR 3001K

Anschließend erfolgte die Durchmischung der beiden Phasen 10 Minuten lang bei einer konstanten Temperatur von 50°C und bei einer Umdrehungszahl des Magnetrührers von ca. 250 U/min.

Danach wurde die Formulierung abgekühlt. Anschließend wurde sie mit Hilfe des Ultraturrax⁷ bei einer Stufe von 2,5 vier Minuten lang homogenisiert.

3.2 Herstellung ausgewählter halbfester Systeme mit ionischen Flüssigkeiten und Fludrocortisonacetat

Zur Rahmenrezeptur wurden schrittweise die eingangs erwähnten ionischen Flüssigkeiten BMIM und EMIM hinzugefügt.

Dabei wurde das lipophile Tegosoft stufenweise von 0-100% durch BMIM ersetzt.

Die Wasserphase wurde in derselben Weise durch EMIM ersetzt. BMIM wird in weiterer Folge als **B** angegeben und EMIM mit **E** abgekürzt. Die Abkürzung **B90/E100** steht zum Beispiel für einen Gehalt von 90% BMIM statt Tegosoft und 100% EMIM statt Wasser.

Insgesamt erhielten wir so ca. 150 Formulierungen, die nach der Herstellung visuell beurteilt wurden. Die Beurteilung erfolgte jeweils nach 24 Stunden, sowie nach einer bzw. nach zwei Wochen. Dabei wurde beobachtet, ob es mit der Zeit zu einer Phasentrennung kam. Zirka 10% der Zubereitungen waren 1 Woche lang physikalisch stabil. Ungefähr 90% der Formulierungen zeigten nach 2 Wochen eine Phasentrennung. Schlussendlich ergaben sich folgende 4 Formulierungen, die durchgehend stabil waren: **B90/E0, B 60/E50, B90/E100** sowie **B0/E100**.

Als Vergleichszubereitung wurde die Probe **Blank** herangezogen, in die keine ionische Flüssigkeit eingearbeitet wurde.

⁷ Ultraturrax Omni 5000 International

Die prozentuellen Zusammensetzungen für die verwendeten Zubereitungen sind in Tab.2 zusammengestellt.

	Blank	B90/E0	B60/E50	B90/E100	B0/E100
Tegosoft	30	3	12	3	30
BMIM-PF6	0	27	18	27	0
S970	5	5	5	5	5
K-Sorbat	0,1	0,1	0,1	0*	0*
Wasser	65	65	32,4	0	0
EMIM-Ac	0	0	32,4	65	65

Tab. 2: Zusammensetzung der stabilen Formulierungen in % (m/m)

Das Konservierungsmittel Kaliumsorbat wurde ab einer Konzentration von ca. 50% EMIM weggelassen, da bekannt ist, dass ionische Flüssigkeiten in hohen Konzentrationen antibakteriell wirken. Diese beiden Zubereitungen sind mit einem * gekennzeichnet.

Zunächst wurden je 5 g der vier stabilen Formulierungen hergestellt und visuell beobachtet. In weiterer Folge wurden größeren Chargen von 30 g mit 1 % (m/m) des Modelwirkstoffes Fludrocortisonacetat produziert. Der Wirkstoff wurde zur Ölphase gemischt und mit **F** abgekürzt. Somit ergaben sich folgende Abkürzungen für die wirkstoffhaltigen Formulierungen: **FBlank**, **FB90\E0**, **FB60\E50**, **FB90\E100** und **FB0\E100**.

Für die Durchführung der anschließenden physikalischen Stabilitätsprüfungen wurden daher die vier wirkstofffreien Formulierungen **B90\E0**, **B60\E50**, **B90\E100**, **B0\E100** und die vier wirkstoffhaltigen Formulierungen **FB90\E0**, **FB60\E50**, **FB90\E100** und **FB0\E100**, sowie die Rahmenformulierungen **Blank** bzw. **FBlank** herangezogen.

3.3 Charakterisierung halbfester Systeme mit ionischen Flüssigkeiten

3.3.1 Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen

Wie schon unter 3.2 dargestellt, erfolgte die visuelle Untersuchung der stabilen Formulierungen über einen Zeitraum von ca. 2 Monaten.

Danach wurden mikroskopische Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurde mittels Lichtmikroskop⁸ bei unterschiedlichen Vergrößerungen (V4, V10, V40) das Aussehen beurteilt. Eine kleine Menge an Formulierung wurde hierzu auf einen Objektträger gegeben und dann mit einem Deckglas abgedeckt. Anschließend wurde unter dem Mikroskop auf Form und Verteilungsmuster der Zubereitungen geachtet. Später wurde auch mit einem Polarisationsfilter auf speziell doppelbrechende Strukturen untersucht.

3.3.2. Rheologische Untersuchungen

Die rheologischen Eigenschaften von halbfesten Zubereitungen sind ein weiteres wichtiges Charakterisierungsmerkmal.

Die Rheologie gibt Aufschluss über die Deformation und das Fließverhalten von Flüssigkeiten und halbfesten Systemen, die durch Scherkräfte verursacht werden [21].

Die Viskosität ist daher ein Maß für die Zähigkeit einer Probe. Da es sich bei den vorliegenden um strukturviskose Systeme handelt wurde zur Ermittlung der Viskosität ein Rheometer⁹ verwendet.

Zur Bestimmung der Viskosität wurde die zu untersuchende Probe in die Messspalte aufgetragen und bei 22 °C vermessen.

Die einzelnen Proben wurden in einem mehrwöchigen Zyklus untersucht. Zur Analyse der Daten wurde das Programm Rheoplus verwendet.

Das Rheometer folgt dabei dem Prinzip eines Kegel-Platten-Viskosimeters. Der Kegel hat einen Durchmesser von 50 mm bei einem Winkel von 1 °. Die Platte hat ebenfalls einen Durchmesser von 50 mm.

⁸ Lichtmikroskop : Nikon 104

⁹ Rheometer: MCR 302; Anton Paar, Austria

Eine Spatelspitze Probe wird zentral auf die Platte aufgebracht. Danach wurde der Kegel herabgelassen und die Messung der Viskosität erfolgt durch Rotation des Kegels auf der Platte. Der Abstand zwischen Kegel und Platte beträgt 0,101 mm.

Jede Probe wurde pro Durchgang zweimal vermessen. Dabei wurden Fließkurven erstellt. Die Vermessung erfolgte von $1-100 \text{ sek}^{-1}$ und war als Aufwärtskurve ersichtlich. Darauf folgte eine Abwärtskurve, die von $100-1 \text{ sek}^{-1}$ vermessen wurde.

Die Fließeigenschaften der wirkstoffhaltigen und wirkstofffreien Formulierungen wurden durch die Ermittlung der dynamischen Viskosität charakterisiert.

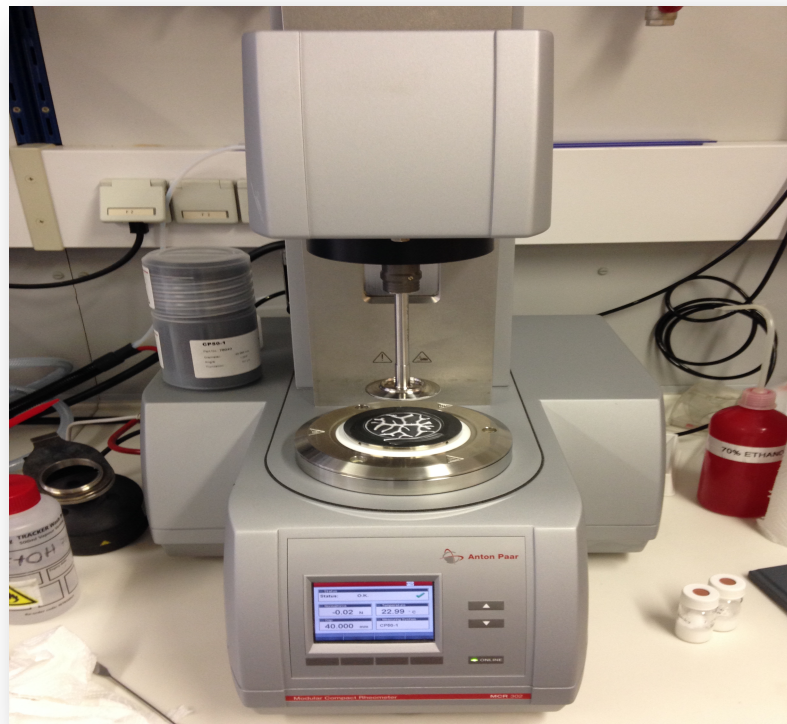


Abb. 8: MCR 302 von Anton Paar

3.3.3 Teilchengrößenmessung mittels Laserbeugung

Der Mastersizer 3000 von Malvern Instruments ermöglicht eine schnelle und effiziente Messung der Partikelgrößen von Emulsionen, Suspensionen und Trockenpulver mittels Laserlichtbeugung [22].

Die Laserbeugung ist eine Standardmethode zur Partikelgrößenanalyse. Partikel, die durch einen Laserstrahl gehen bewirken typische Beugungswinkel bei denen ein Zusammenhang mit der Partikelgröße besteht.

Das System besteht aus einer optischen Bank, einer Probendispergiereinheit (Zubehör) und der Gerätesoftware.

In der optischen Bank durchläuft die dispergierte Probe einen Messbereich, in dem die Partikel mit einem Laser bestrahlt werden. Die Intensität des Lichts, das durch die Partikel in der Probe gestreut wird, wird mit Hilfe von Detektoren gemessen.

Die Probendispergiereinheit stellt sicher, dass die Partikel in der richtigen Konzentration und einem geeigneten Dispergierungszustand in den Messbereich des optischen Bereichs gelangen.

Gesteuert wird das Mastersizer 3000 System durch die Gerätesoftware. Die Steuerung erfolgt während der Messung. Außerdem analysiert das System die Beugungsdaten zur Berechnung der Partikelgrößenverteilung.



Abb. 9: Mastersizer 3000 Malvern Instruments

Pro Formulierung wurden 5 Messdurchgänge durchgeführt. Es wurden sowohl die Zubereitungen mit als auch ohne Modelwirkstoff vermessen. Die Vermessung erfolgte über einen Zeitraum von 8 Wochen.

Vorgehensweise

Nach Starten des Programmes über einen PC, wurde die Probendispergiereinheit mehrmals mit destilliertem Wasser durchgespült. Die erfolgreiche Reinigung konnte anhand des Programmes kontrolliert werden. Danach wurde die Einheit mit destilliertem Wasser gefüllt. Sobald die Lichtabschattung in einem Bereich von unter 5 % lag, konnte eine Spatelspitze der Probe in die Probendispergiereinheit gegeben werden. Dabei musste sichergestellt sein, dass das destillierte Wasser über einen Mixer in Bewegung gehalten wurde, damit die Probe gut durchmischt werden konnte. Anschließend wurde vermessen.

3.4 In vitro Hautstudien

3.4.1 Franz-Diffusionszell Versuche

Als Modellhaut wurde auf 700 µm geschnittene porcine Bauchhaut verwendet. Diese Bauchhaut wurde in der Franz-Diffusionszelle eingespannt und die Hautpermeation von Fludrocortisonacetat bestimmt. Porcine Bauchhaut hat hinsichtlich Morphologie und Permeabilität ähnliche Eigenschaften wie Humanhaut [23,24].

Der schematische Aufbau einer Franz-Zelle besteht aus einem Zwei-Kompartimentsystem, das aus einer Glaskammer und einem Glasaufsatz besteht (siehe Abb. 10).

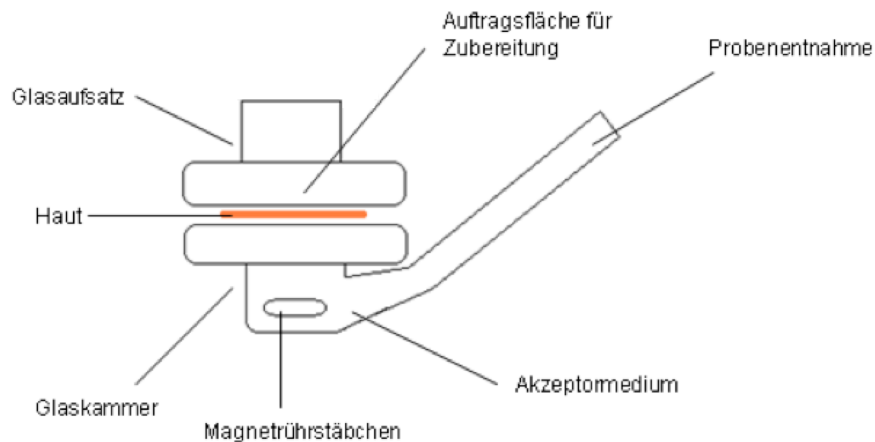


Abb. 10: Schematischer Aufbau einer Franz Zelle [26]

Diese sind ringförmig angeordnet und dazwischen wird die abdominale porcine Haut eingespannt. Auf der Oberseite der Haut wird die Formulierung aufgetragen. In der Glaskammer befindet sich ein 0,0012 M Puffer mit pH 7,4, der als Akzeptormedium dient. Hier befindet sich auch ein Magnetrührer, der durch ständiges Rühren die Ausbildung von Diffusionsschichten verhindert. Der Glasaufsatz wird mit einer Abdeckung versehen, der als Schutz dient. Die Probenentnahme erfolgte über einen langen Glashalsfortsatz.

Es wurden ungefähr 500 mg der Formulierung über die ringförmige Öffnung des Glasfortsatzes auf einer Waage aufgetragen. Die beiden Glasteile wurden nach dem Zusammensetzen mit einer Metallklammer fixiert. Anschließend wurde die ringförmige Öffnung mittels Parafilm und Alufolie verschlossen.

Versuchsanordnung

Es wurden die Proben **FBlank**, **FB90/E0**, **FB90/E100**, **FB60/E50** sowie **FB0/E100** vermessen und nach 2,4,6,8 und 24 Stunden Diffusionszeit mittels HPLC analysiert.

Die Franz-Zellen wurden auf 32°C temperiert (siehe Abb.11).



Abb. 11: Franz-Diffusionszellen im Wasserbad

3.4.2 Tape Stripping

Die Tape Stripping Methode wurde erstmals von H.Pinkus beschrieben, und gilt seither als Standardmethode bei Hautpenetrationsuntersuchungen [27-30].

In der vorliegenden Arbeit wurden Experimente an Schweineohren durchgeführt, da diese ähnliche morphologische und permeabilitätsspezifische Eigenschaften wie die menschliche Haut besitzen [31,37].

Versuchsanordnung

Die Schweineohren wurden bei -18 Grad im Tiefkühlfach aufbewahrt und vor jeder Versuchsanordnung aufgetaut. Danach wurden sie mit lauwarmen Wasser gewaschen und abgetrocknet.

Anschließend erfolgte das Entfernen der Haare auf den Schweineohren mittels Schere. Danach wurden definierte Bereiche markiert und anschließend mit einem Eddingstift (siehe Abb. 12) eingezeichnet. An diesen Stellen wurde der TEWL (Transepidermal Water Loss) mittels AquaFlux¹⁰ Gerät bestimmt. Für die Analyse wurde das Programm AquaFlux V6.2 herangezogen.

Vor und nach dem Tape Stripping wurde der TEWL bestimmt, der in diesem Fall sicherstellt, dass die Hautbarriere eine vergleichbare Penetrationskapazität aufweist.

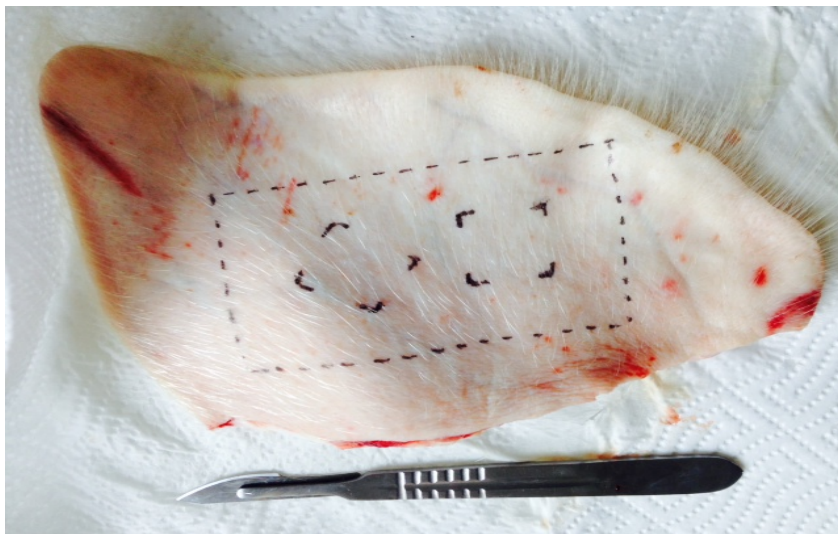


Abb. 12: Markiertes Schweineohr vor dem Tape Stripping

Danach wurden die Formulierungen aufgetragen. Je Formulierung wurden 3 Schweineohren verwendet und pro Schweineohr zwischen 3 und 4 Stellen ausgewählt, auf die je 2 mg/cm² Probe aufgetragen wurden [32].

Um einen genauen Wert zu erhalten, wurden die Zubereitungen mittels Plastikspritze aufgezogen. Danach wurde die Formulierung auf das Ohr aufgetragen und verbleibende Rückstände wurden rückgewogen.

¹⁰ Aquaflux : Firma Biox UK

Danach wurde die Zubereitung ungefähr eine Minute lang gleichmäßig über die ganze Fläche einmassiert. Nach einer Stunde wurden pro Stelle ungefähr 20 Corneofix Klebeabrisstreifen abgezogen. Dabei wurde der Strip auf die definierte Stelle geklebt und mit dem Daumen fixiert. Der Streifen wurde immer mit einer Kraft von zirka 5 kg beschwert um den Klebeabrisstreifen zu fixieren, und um ein gleichmäßiges Fixieren der Korneozyten zu gewährleisten. Die Strips mit den darauf befindlichen Stratum corneum wurden anschließend durch Messung der Korneozyten mittels NIR-Densitometrie bestimmt. Mit diesem Verfahren wird die Pseudoabsorption zur Korneozytenmenge korreliert [33,34].

Nach der Bestimmung der Korneozyten wurden die Corneofix Strips in 10 ml große Zentrifugalföhrchen gegeben. Diese wurden zuvor mit 4 ml Methanol gefüllt.

Die Probenröhrchen wurden anschließend zweimal 6 Minuten lang ins Ultraschallbad gestellt. Später wurden die Proben 12 Minuten lang zentrifugiert. Danach wurde der Überstand mittels HPLC analysiert (siehe Abb. 13).

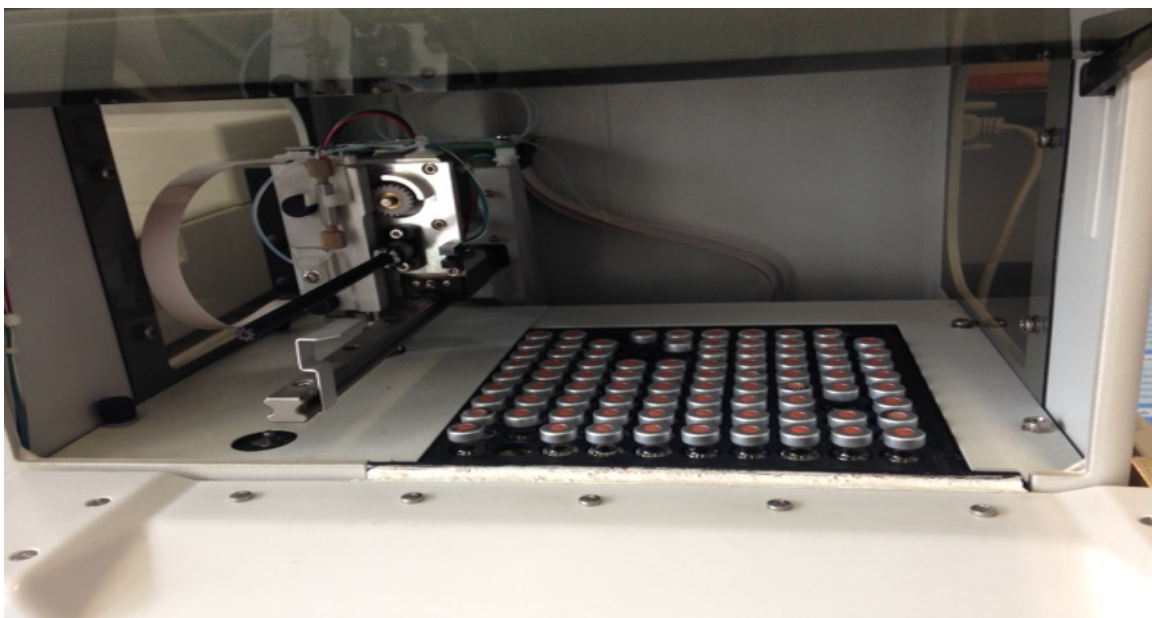


Abb. 13: HPLC Vials in Probengeber

3.4.3 HPLC Analytik

3.4.3.1 Bestimmung von Fludrocortisonacetat

Die Quantifizierung von Fludrocortisonacetat erfolgte mittels eines bereits etablierten HPLC Verfahrens und hat folgende Parameter [35,36]:

Apparatur: Perkin-Elmer Series 200 column oven und Series 200 lc pump

Detektion : Perkin-Elmer Diode Array Detector 235 C

Autosampler : Perkin-Elmer ISS-200

Analysensoftware: TotalChrom Navigator Software

Säule : Nucleosil 100 5 C18, 250 x 4,0 mm (MachereyNagel,USA)

Vorsäule : CC 8/4

Methode:

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (40/60)

Flussrate: 0,8 ml/min

Ofentemperatur: 50 Grad

Injektionsvolumen: 20 µl

Wellenlänge: 240 nm

Retentionszeit: ca. 7 Minuten

Um Fludrocortisonacetat zu bestimmen war die Erstellung einer Kalibriergerade notwendig.

Fludrocortisonacetat wurde in Methanol gelöst und eine Stammlösung von 1,10 mg/ml hergestellt (=V0). Ausgehend von dieser Stammlösung wurde zunächst eine Verdünnung im Verhältnis 1:10 hergestellt, alle weiteren Lösungen wurden im Verhältnis 1:2 verdünnt. Wie aus Abb. 14 ersichtlich, ergab sich eine lineare Korrelation zwischen der Peakfläche und der Fludrocortisonacetatkonzentration.

Daraus ergaben sich folgende Eichlösungen (=V1-V12):

Verdünnung	Probe	Menge [µg/ml]	Peakfläche
V0	Stammlösung	1100,00	51472314,41
V1	1:10	110,00	6046006,20
V2	1:2	55,00000	1956562,59
V3	1:2	27,50000	927339,14
V4	1:2	13,75000	460320,63
V5	1:2	6,87500	230749,62
V6	1:2	3,43750	102688,03
V7	1:2	1,71875	46263,15
V8	1:2	0,85938	13026,54
V9	1:2	0,42969	6529,14
V10	1:2	0,21484	3439,31
V11	1:2	0,10742	n.d.
V12	1:2	0,05371	n.d.

Tab. 3: Eichlösungen für Fludrocortisonacetat; n.d. = nicht detektiertbar

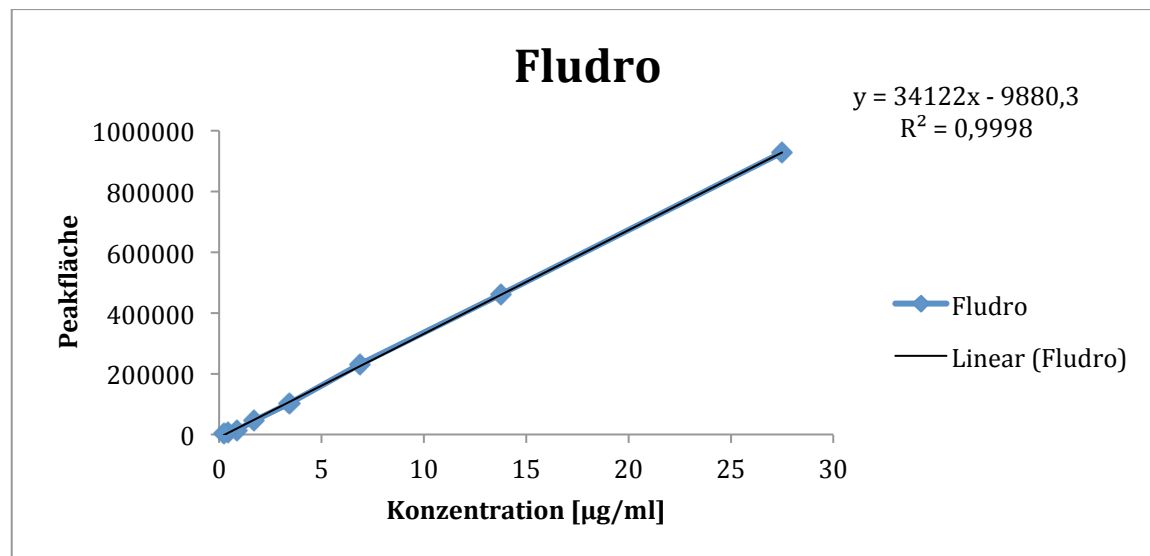


Abb. 14: Kalibriergerade für Fludrocortisonacetat mit Geradengleichung und Varianz

Bestimmung der Wiederfindungsrate des Tape Strippings

Die Fludrocortisonmenge pro Strip wurde HPLC-mäßig detektiert und auf die aufgetragene Menge in % bezogen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen

Die makroskopischen Untersuchungen der Zubereitungen erfolgten nach Stabilität und Aussehen. Von den ca. 150 zubereiteten Formulierungen, waren nach zweiwöchiger Beobachtung nur mehr vier stabil, dass heißt es zeigte sich keine Phasentrennung.

Die vier stabilen Formulierungen waren **B90\E0**, **B60\E50**, **B90\E100**, **B0\E100** ohne Wirkstoff, sowie der **Blank** und **FBlank** als Vergleichsprobe, **FB90\E0**, **FB60\E50**, **FB90\E100**, **FB0\E100** mit Wirkstoff.

Die Probe **Blank** sowie **B90/E0** waren weiß und hatten eine cremige Konsistenz, sowie einen unauffälligen Geruch. Im Vergleich dazu waren **B0/ E100** und **B60/E50** eher trüb weiß und gelartig. **B90/E100** war beige und gelartig. Je höher der Anteil an EMIM war, desto stechender war der Geruch der Zubereitungen.

Die wirkstoffhaltigen Proben **FBlank**, **FB90/E0** sowie **FB60/E50** zeigten das gleiche Aussehen wie die wirkstofffreien Zubereitungen. Ein signifikanter Unterschied bestand bei den Formulierungen **FB0/E100** und **FB90/E100**, die einerseits durch ihren stechenden Geruch aufgefallen sind sowie durch ihre gelartige Konsistenz. **FB0/E100** war rotbräunlich verfärbt und **FB90/E100** war im Unterschied dazu beige durchscheinend. Die visuellen Eigenschaften sind in Abb. 15 gut erkennbar.



Abb. 15 Aussehen der stabilen Formulierungen

Die mikroskopischen Untersuchungen erfolgten mit Hilfe eines Lichtmikroskops bei unterschiedlichen Vergrößerungen. Dabei wurden die wirkstofffreien mit den wirkstoffhaltigen Zubereitungen verglichen.

Alle Proben zeigten Strukturen die einer Emulsion zuzuordnen waren. Je nach BMIM und EMIM Gehalt waren die Teilchen in den Strukturen unterschiedlich verteilt.

Die **Blank** Zubereitungen wiesen eine einheitliche und unauffällige Struktur auf. Es waren viele unterschiedlich suspendierte Tröpfchen zu erkennen, die von der Größenverteilung jedoch ähnlich waren.

Anhand von Abb. 16, ist zu erkennen, dass bei 10-facher Vergrößerung (V10), die Probe **FBlank** eine ungleichmäßigere Verteilung als die **Blank** Probe aufwies. Das deutet darauf hin, dass der Wirkstoff ungleichmäßig verteilt ist.

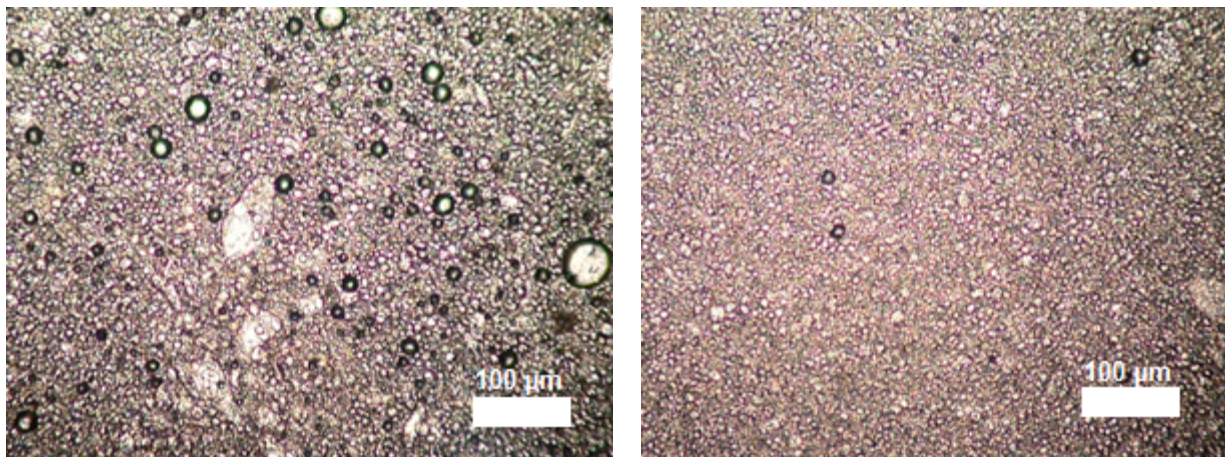


Abb. 16 : V10- **Blank** (li.) **FBlank** (re.) mit Polarisationsfilter

Im Unterschied dazu waren bei den Proben **B90/E0** bzw. **FB90/E0** generell größere Tröpfchen zu erkennen. Besonders bei **FB90/E0** waren die Kristallstrukturen des Fludrocortisonacetats deutlich zu erkennen (siehe Abb. 17).

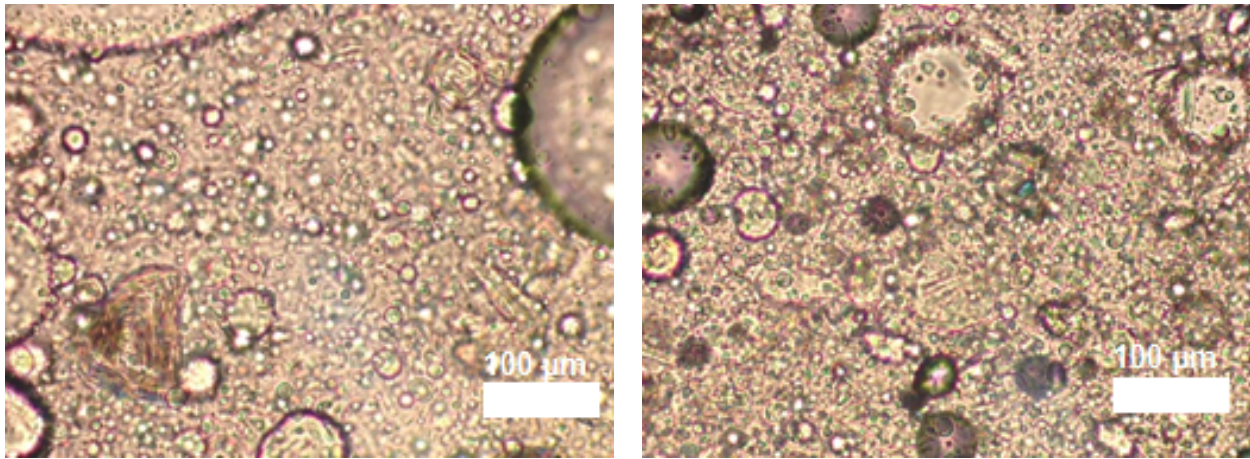


Abb. 17: V40 - **B90/E0** (li.) - **FB90/E0** (re.)

Dem gegenüber wiesen die Proben **B0/E100** bzw. **FB0/E100** bei einer 40-fachen Vergrößerung eine einheitliche dicht gepackte Struktur auf, die homogener war als die Probe **Blank** und kleinere Teilchengrößen zeigten.

Auch hier war ein Unterschied zwischen der wirkstoffhaltigen und der wirkstofffreien Form ersichtlich. **B0/E100** wirkte grobdispers verteilt. Außerdem war die Partikelgröße kleiner als die von **FB0/E100**. Die Unterscheidung war schon mit bloßem Auge zu erkennen, da **B0/E100** beige gefärbt war und **FB0/E100** dunkelrot (Abb.15). Dies wird in der mikroskopischen Beobachtung bestätigt, da die wirkstofffreie Probe einen beigen Hintergrund zeigte. **FB0/E100** war im Gegensatz dazu dunkler eingefärbt und die einzelnen Tröpfchen waren in der Mitte dunkelrot bis lila (siehe Abb. 18).

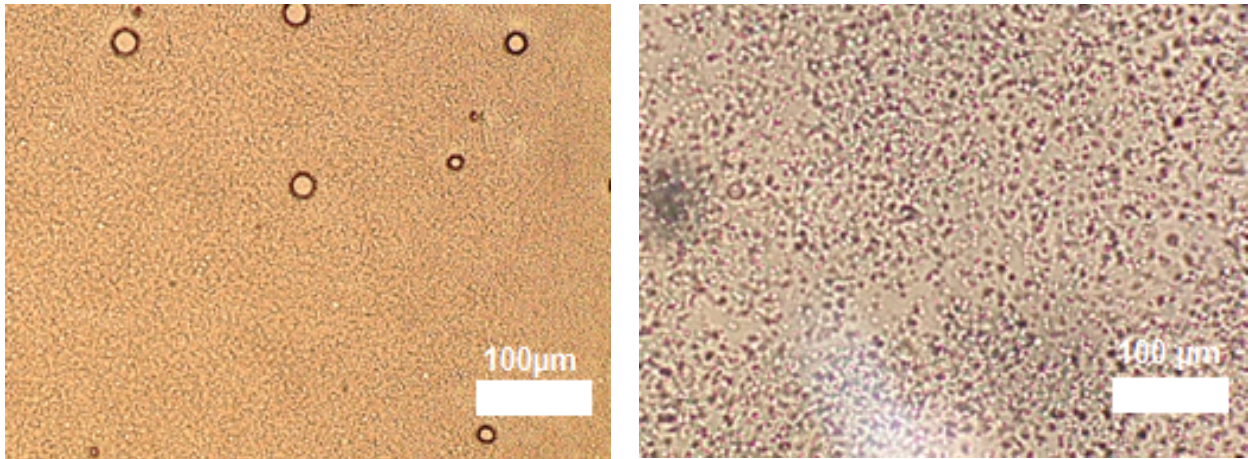


Abb. 18: V40 - **B0/E100** (li.) - **FB0/E100** (re.)

Die Proben **B90/E100** und **FB90/E100** unterschieden sich rein makroskopisch durch ihre Beschaffenheit, farblich waren sie sehr ähnlich (Abb.19). Mikroskopisch war zu erkennen, dass sie ähnlich homogen verteilt waren wie die Probe **B0/E100** bzw. **FB0/E100**. Der ölhaltige Bestandteil der Probe, und zwar EMIM, wies strukturgebende Eigenschaften auf.

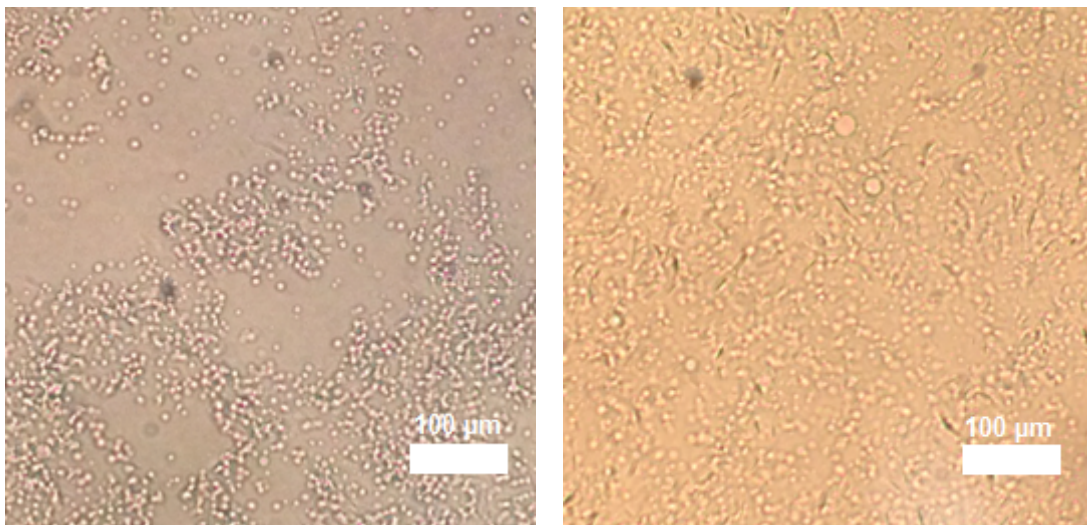


Abb. 19: V40 – **B90/E100** (li.) – **FB90/E100** (re.)

Die Probe **B60/E50** und **FB60/E50** wirkten makroskopisch einheitlich und unterschieden sich nicht in ihrem Aussehen. Erst unter dem Lichtmikroskop war zu erkennen, dass der Wirkstoff bei der Probe **FB60/E50** nicht gelöst, sondern weitgehend suspendiert war. Das Aussehen wirkte stabil mit einzelnen Öltröpfchen, die in beiden Proben sichtbar waren. Außerdem waren bei der Probe **FB60/E50** deutliche Kristallstrukturen zu erkennen, die durch den Modellwirkstoff Fludrocortisonacetat gebildet wurden (siehe Abb. 20).

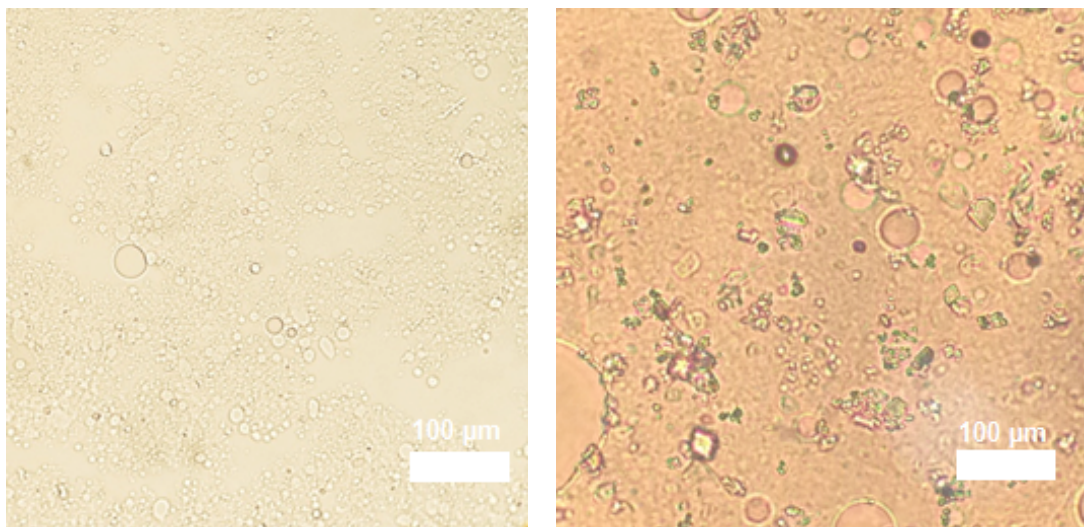


Abb. 20: V40 – **B60/E50** (li.) – **FB60/E50** (re.)

4.2 Ergebnisse der rheologischen Untersuchungen

Alle rheologischen Messungen ergaben, dass die Proben ein pseudoplastisches Fließverhalten zeigten. Wie im Methodenteil angegeben wurde von 1-100 sek^{-1} eine Aufwärtskurve und von 100-1 sek^{-1} eine Abwärtskurve gemessen. Wie in Abb. 21 dargestellt, waren die Werte der Abwärtskurve signifikant geringer als bei der Aufwärtskurve (siehe Tab. 10 und 11). Diese Tatsache deutet auf Thixotropie hin.

Aus Abb. 21 ist klar ersichtlich, dass die Zugabe von ionischen Flüssigkeiten bei den wirkstofffreien Formulierungen zu einer Viskositätsabnahme führte (siehe Abb.21). Dabei besitzt die Zubereitung ohne ionische Flüssigkeiten (**Blank**) die höchste Viskosität.

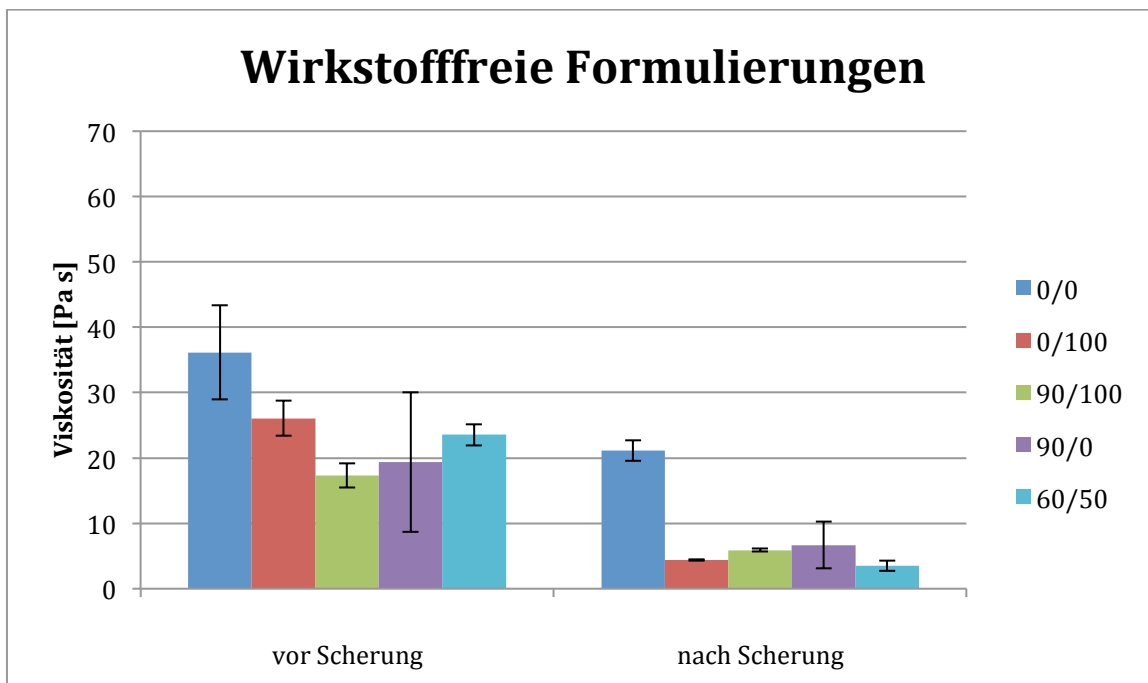


Abb. 21: Viskosität wirkstofffreier Formulierungen vor (li.) und nach (re.) der Scherung bei 1 sek^{-1}

Im Falle der wirkstoffhaltigen Zubereitung (Vergleich Abb.21 und 22), hatte die Zugabe von Fludrocortisonacetat einen Einfluss auf die Viskosität. Das ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Löslichkeit des Modellwirkstoffes in den Zubereitungen zurückzuführen. Aus Abb. 22 ist gut zu erkennen, dass es bei den Proben **FB0/E100** und **FB60/E50** zu einer Zunahme der Viskosität gekommen ist. Dem gegenüber kam es bei **Blank** zu einer leichten Abnahme der Viskosität, wohingegen es bei der Probe **FB90/E100** zu einer Viskositätsabnahme um die Hälfte gekommen ist. Die Probe **FB90/E0** wies keinerlei Änderungen auf.

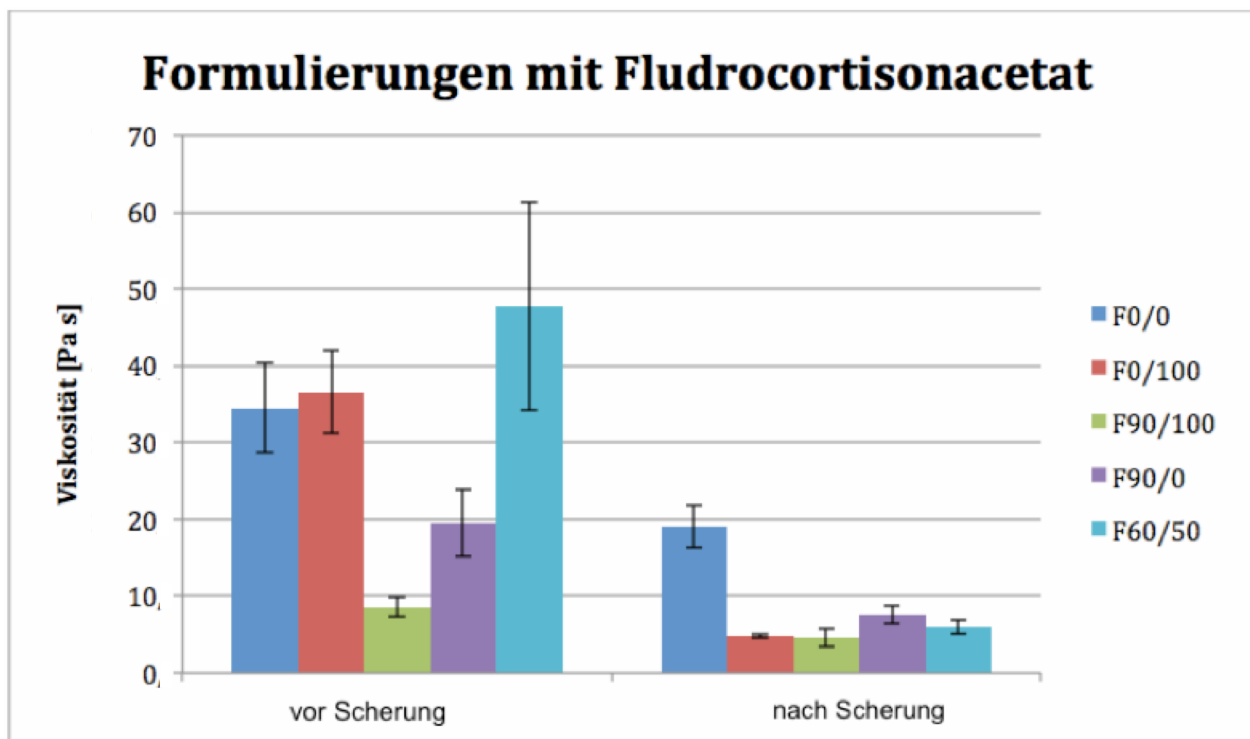


Abb. 22: Viskosität wirkstoffhaltiger Formulierungen vor (li.) und nach (re.) der Scherung bei 1 sek⁻¹

Die Ergebnisse der rheologischen Messungen sind im Anhang unter dem Punkt 7.2. in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

4.3 Ergebnisse der Stabilitätsprüfung

Die Stabilitätsprüfung erfolgte durch die Messung der einzelnen Partikelgrößen, sowie der Partikelgrößenverteilung. Gemessen wurde mittels Laserbeugung.

Zunächst wurden die Formulierungen ohne Wirkstoff vermessen und später jene mit Wirkstoff.

Jede Probe wurde über einen Zeitraum von 2 Monaten mehrmals vermessen. Jeder Messdurchgang bestand aus fünf Einzelmessungen, die zu einem Durchschnittswert zusammengefasst wurden. Dabei wurden die einzelnen Partikelgrößen in unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungsintervallen vermessen, und zwar D10, D50 und D90.

D10 beschreibt dabei, in welchem Partikelgrößenbereich sich 10% der vermessenen Proben befinden. D50 und D90 beschreiben äquivalent dazu, den Partikelgrößenbereich dem 50% bzw. 90% der Werte zugeordnet werden können.

Die Probe **B90/E0** hatte die höchste Partikelgröße. Die Werte von **B90/E0** lagen in einem Bereich von 2,30 bis 8,32 μm (siehe Tab.12). Im Unterschied dazu lagen die Werte der restlichen Proben einheitlich in einem Intervall von 0,43 bis 1,86 μm

(D10-90). Die Probe **B0/E100** hatte eine etwas größere Partikelgrößenverteilung (zwischen 0,44- 2,26 μm). Die Zugabe von ionischen Flüssigkeiten hatte bei den wirkstofffreien Zubereitungen keinen Einfluss auf die Partikelgrößen (Abb.23).

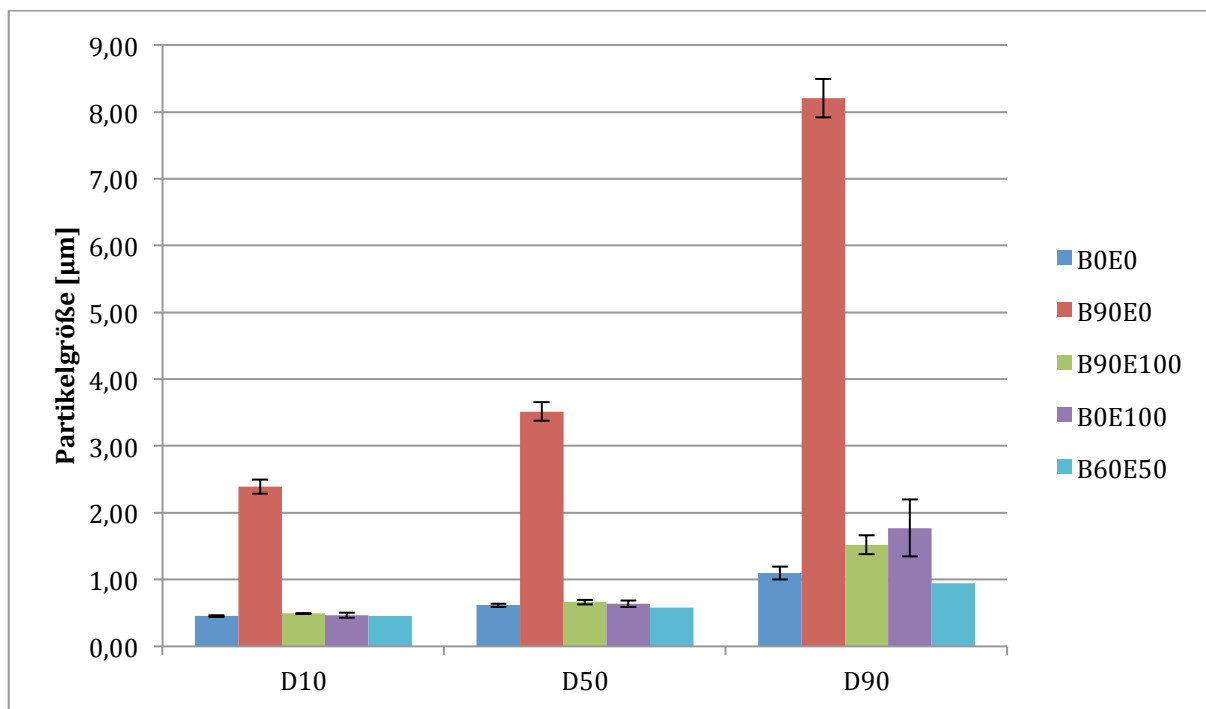


Abb. 23: Partikelgrößenverteilung wirkstofffreier Formulierungen über 8 Wochen

Die Zugabe von Fludrocortisonacetat hatte in den ersten 4 Wochen kaum Einfluss auf die Partikelgrößen im Vergleich zu den wirkstofffreien Zubereitungen (Vergleich Abb. 23, Abb.24). Diese lag für die Proben **FBlank**, **FB90/E100** und **FB0/E100** zwischen 0,44 - 1,48 µm. Eine Ausnahme stellte **FB60/E50** dar. Hier kam es zu einer deutlichen Erhöhung der Partikelgröße. Diese lag zwischen 2,49-8,01 µm (siehe Tab.12-13) und war damit sogar deutlich größer als die Partikelgrößen von **FB90/E0** (2,49-8,01 µm).

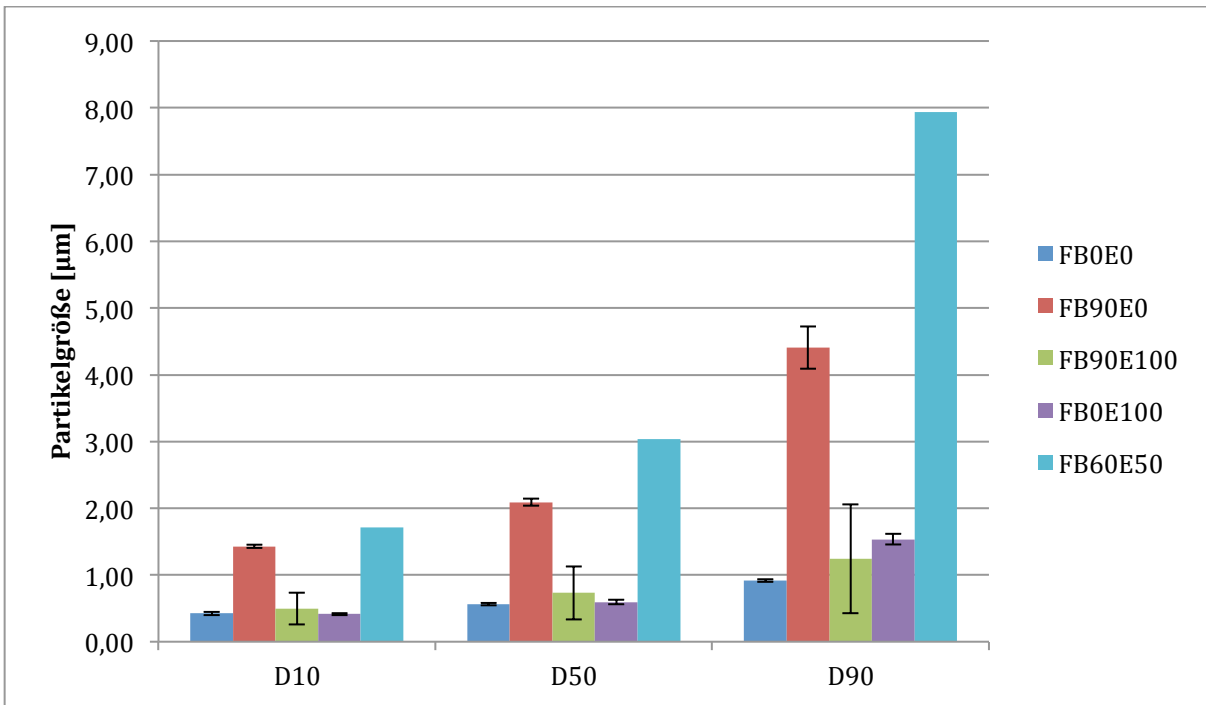


Abb. 24: Partikelgrößenverteilung wirkstoffhaltiger Formulierungen, Woche 1-4

Nach 4 Wochen (Messung Woche 5-8, siehe Abb. 25) kam es zu einer Abnahme der Partikelgrößen von **FB60/E50**. Die Partikelgrößenverteilung lag zwischen 0,29-0,57 µm. Somit kam es zu einer Verkleinerung von 90% der D10 Werte und fast 85% der D90 Werte.

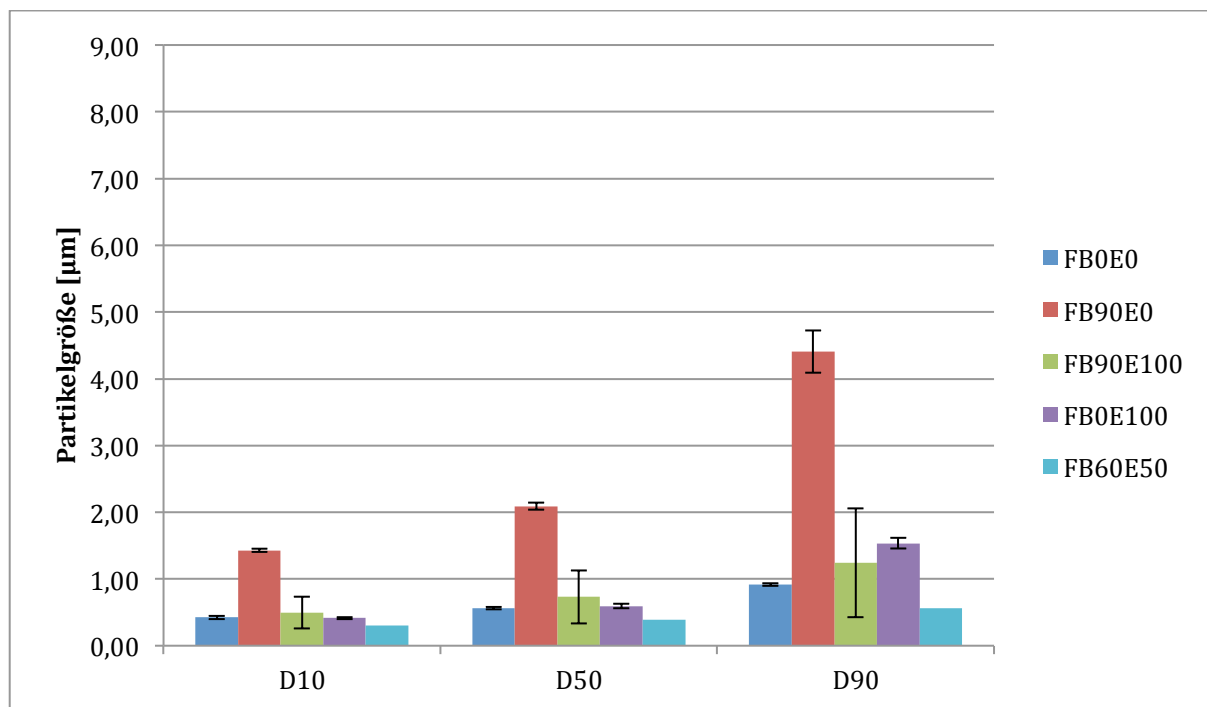


Abb. 25: Partikelgrößenverteilung wirkstoffhaltiger Formulierungen, Woche 5-8

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass **B90/E0** bzw. **FB90/E0** die größten Partikelgrößen hatten.

Die Zugabe vom Wirkstoff Fludrocortisonacetat hatte in den ersten 4 Wochen keinen Einfluss auf die Partikelgrößen der einzelnen Proben außer bei **FB60/E50**. Hier kam es zu einer Abnahme der Teilchengröße nach 4 Wochen (Woche 5-8).

Die Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen sind im Anhang unter dem Punkt 7.3. in den Tabellen 12 und 13 zusammengefasst.

4.4 Ergebnisse der Franz-Diffusionszell Versuche

Die Franz-Diffusionszell Versuche ergaben, dass die fludrocortisonhaltigen Formulierungen **FBlank**, **FB90/E0** und **FB60/E50** ähnlich hohe Hautdiffusionen zeigten. Diese Formulierungen hatten sich innerhalb von 24 Stunden kaum in der Haut angereichert. Dies lässt sich durch den geringen Anteil an EMIM erklären, der für die Anreicherung ausschlaggebend war.

Die höchste Hautpermeation wiesen **FB90/E100** und **FB0/E100** auf, wobei **FB90/E0** eine doppelte so hohe Hautdiffusion von Fludrocortisonacetat zeigte wie **FBlank**, **FB90/E0** und **FB60/E50**. Daraus kann man schließen, dass ein hoher Gehalt an BMIM und EMIM, wie er bei **FB90/E100** vorhanden war, zu einer guten Permeation führte. Die höchste Hautdiffusion war aus **FB0/E100** zu messen. Das heißt, das Fehlen der hydrophilen ionischen Flüssigkeit BMIM begünstigte die hydrophoben Eigenschaften von EMIM und somit deren Anreicherung in der Haut.

Die geringste Freisetzungsrate von Fludrocortisonacetat wurde von den Proben **FBlank**, **FB90/E0** und **FB60/E50** erzielt. Diese zeichneten sich durch einen hohen Gehalt an BMIM und einen bis zu 50%igen Anteil an EMIM aus (siehe Abb. 26).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beiden ionischen Flüssigkeiten, insbesondere EMIM, einen positiven Einfluss auf die Hautdiffusion von Fludrocortisonacetat ausübten.

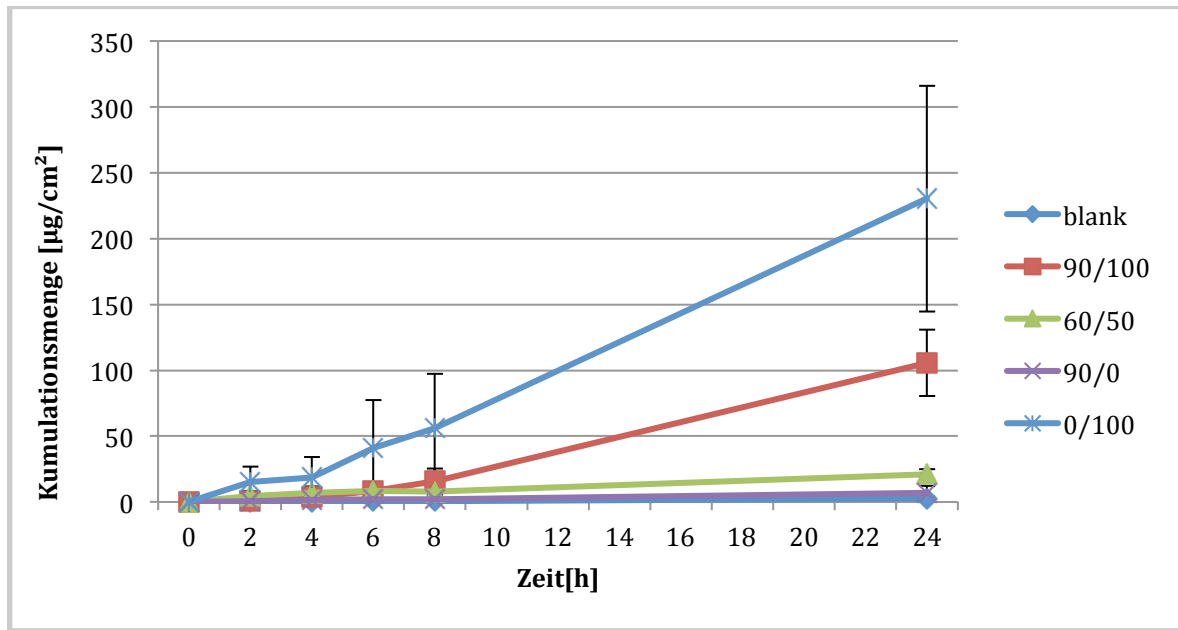


Abb. 26: Permeationsraten der fludrocortisonhaltigen Zubereitungen

Die Ergebnisse der Franz-Diffusionszell Versuche sind unter dem Punkt 7.5. in den Tabellen 14-18 zusammengefasst.

4.5 Ergebnisse des Tape Stripping

Hinsichtlich der Penetrationstiefe, erzielte die Formulierung **FB90/E0** (72,29%) das beste Ergebnis. Ein Grund dafür könnte der hohe Anteil an BMIM sein, der ein Eindringen in tiefere Hautschichten förderte. Interessant ist, dass die Probe **FBlank** (51,38%) ein besseres Ergebnis bezüglich der Penetration erzielte als die BMIM- und EMIM-haltigen Zubereitungen **FB60/E50** und **FB90/E100** (44,69% bzw. 45,32%). Die geringste Penetrationstiefe zeigte die Probe **FB0/E100** (24,94% , Abb. 27), bedingt durch den hohen EMIM Anteil. Außerdem war das anschließende Abziehen mittels Klebeabrisstreifen erschwert durch die gelartige Konsistenz.

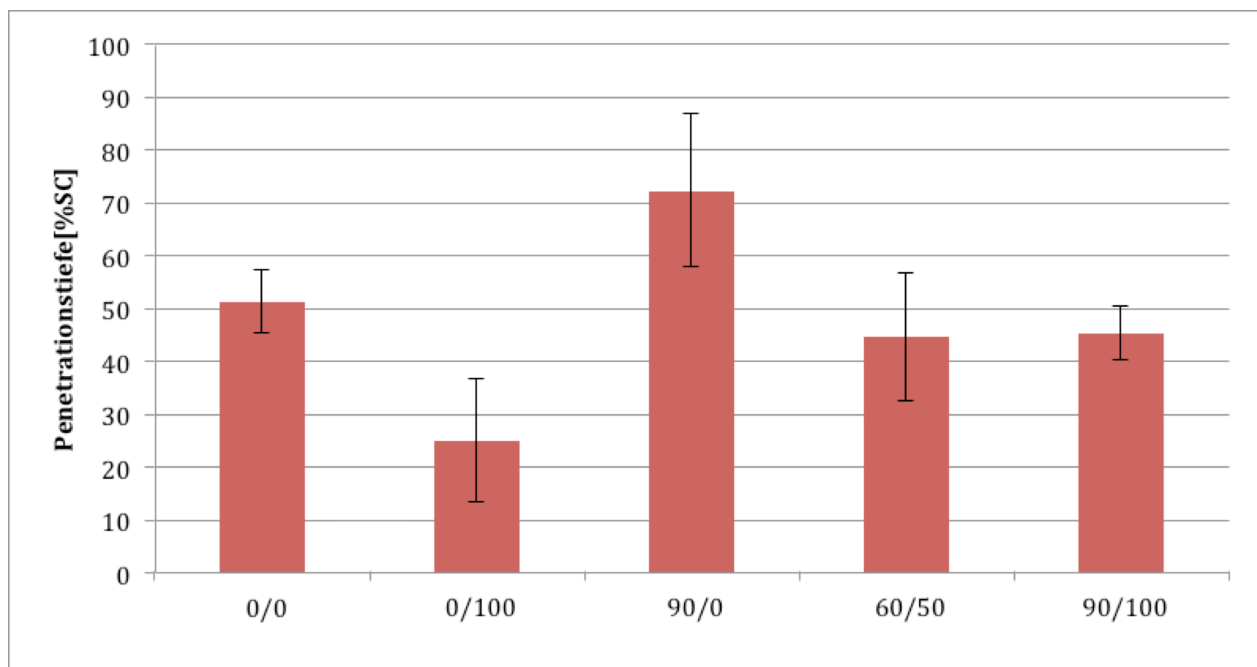


Abb. 27: Penetrationstiefe von Fludrocortisonacetat, Tape Stripping (% SC = Stratum Corneum)

Um auf die Schichtdicke des Stratum corneum zu schließen wurde ein 100% Wert bestimmt. Dazu wurden an der vorgesehenen Stelle solange Corneofixstreifen

abgezogen bis am Squame Scan¹¹ kein Wert mehr abzulesen war (siehe Tab.9). Durch die lineare Korrelation der Pseudoabsorption zur Korneozytenmenge konnte auf die Dicke geschlossen werden.

In Abb. 28 findet sich die durchschnittliche Konzentration an wiedergefundenem Arzneistoff. Dieser liegt für den **FBlank** bei 88,94 %. Die höchste Menge an Arzneistoff wurden bei den Formulierungen **FB90/E0** (128,99%) und **FB90/E100** (112,28%) gefunden. Die geringste Menge an Arzneistoff wurde bei der Probe **FB0/E100** (35,28%) nachgewiesen. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Formulierung bedingt durch die gelartige Konsistenz nicht ausreichend in die Schweinehaut penetrieren konnte.

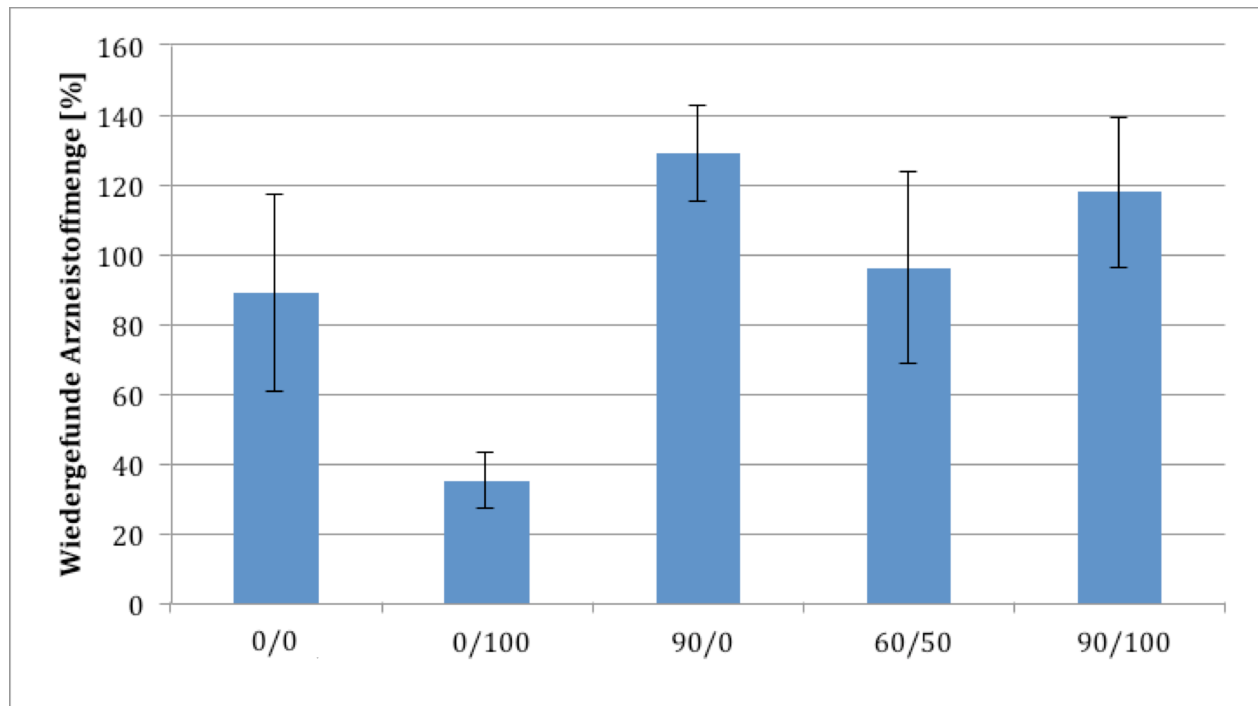


Abb. 28: Wiedergefundene Arzneistoffmenge in %

Mit Hilfe der Hornschichtprofile ist die Eindringtiefe des Modellwirkstoffes in die Schweineohren ersichtlich. Zur Erstellung der Hornschichtprofile wurden die Werte der

¹¹ Squame Scan 805A-Heiland electronic GmbH Wetzlar, Deutschland

Modellwirkstoffkonzentration und die Werte der abgetragenen Korneozytenmenge gemittelt. Es wurden standardisierte Korneozytenmengen herangezogen.

Pro Stelle wurden 20 Klebestreifen abgezogen und analysiert. Auf der linken Seite der Hornschichtprofile ist die Hornschichtdicke in % ersichtlich. Auf der rechten Seite findet man die Stripnummer der Klebeabrisstreifen. Auf der x-Achse wird in rot die Fludrocortisonacetatkonzentration in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ angezeigt. In der Mitte der x-Achse befindet sich der Nullpunkt. Die Hornschichtprofile stammen von repräsentativen Profilen, die von Einzelwerten vermessen wurden.

Aus der Probe **FBlank** konnte der Arzneistoff mit einer Konzentration von $10,94 \mu\text{g}/\text{ml}$ detektiert werden. Diese Probe diente als Vergleich zu den restlichen Proben, die ionische Flüssigkeiten enthielten. In Abbildung 29 ist das Hornschichtprofil von Fludrocortisonacetat von Probe **FBlank** ersichtlich.

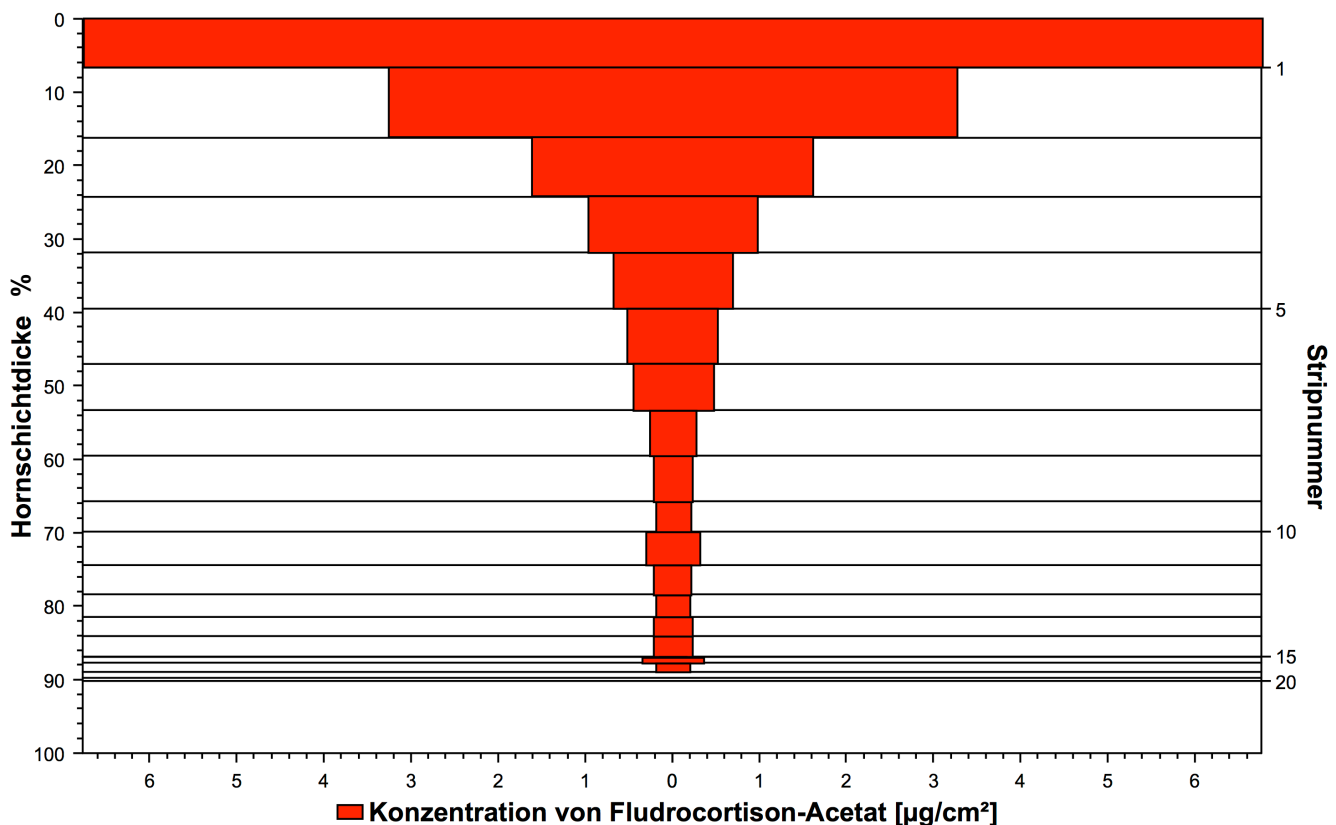


Abb. 29: Hornschichtprofil der Probe **FBlank**

In Abbildung 30 ist das Hornschichtprofil von Fludrocortisonacetat von Probe **FB90/E0** ersichtlich.

Aus dem Hornschichtprofil der Probe **FB90/E0** ist ersichtlich, dass der Arzneistoff in einer Konzentration von 30,21 µg/ml detektiert wurde (Abb. 30). Damit wurde hier die höchste Menge an Arzneistoff wiedergefunden.

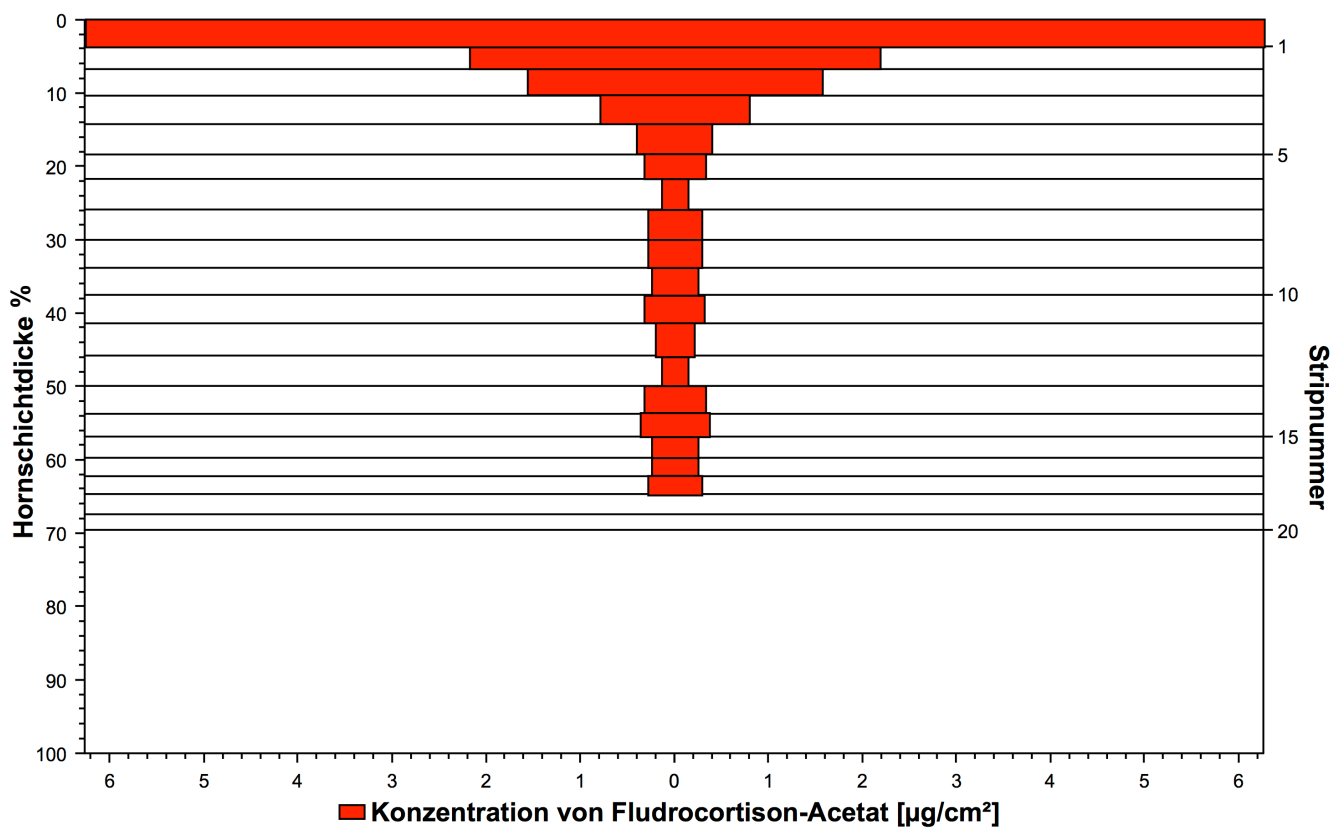


Abb. 30: Hornschichtprofil der Probe **FB90/E0**

In Abbildung 31 ist das Hornschichtprofil von Fludrocortisonacetat von Probe **FB60/E50** ersichtlich.

Aus der Probe **FB60/E50** wurde eine Konzentration von 18,12 µg/ml detektiert (siehe Abb. 31).

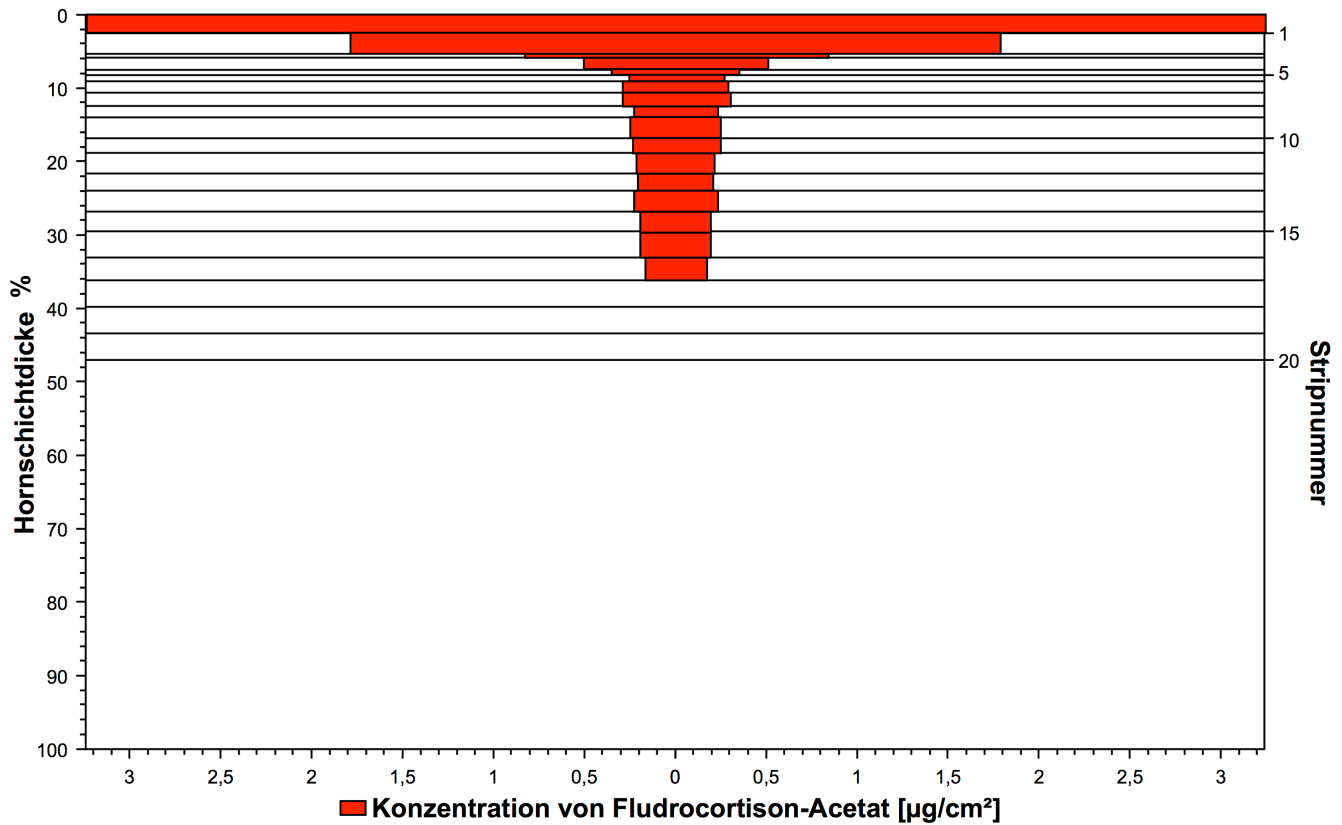


Abb. 31: Hornschichtprofil der Probe **FB60/E50**

In Abbildung 32 ist das Hornschichtprofil von Fludrocortisonacetat von Probe **FB90/E100** ersichtlich.

Aus der Probe **FB90/E100** wurde der Arzneistoff mit einer Konzentration von 24,06 µg/ml detektiert (siehe Abb. 32).

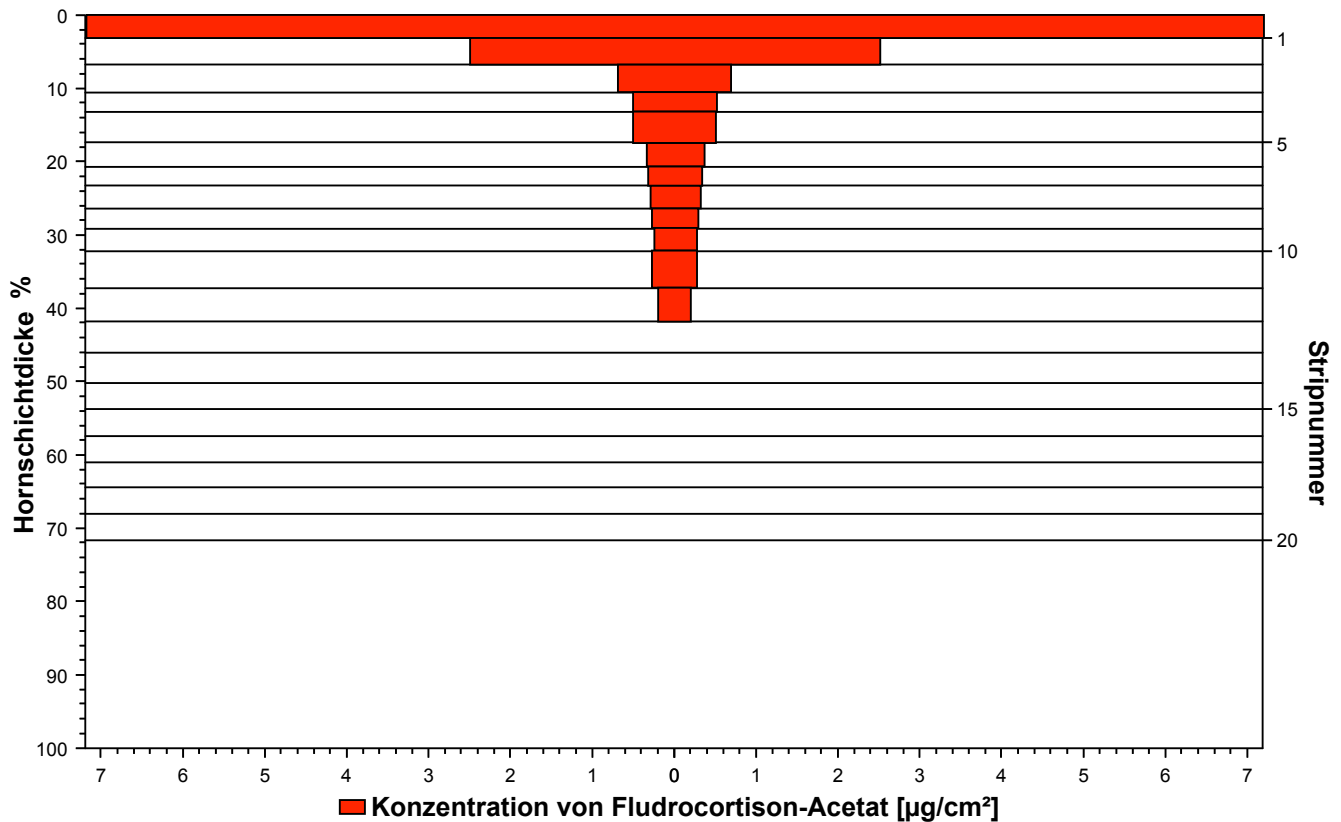


Abb. 32: Hornschichtprofil der Probe **FB90/E100**

Die Ergebnisse der Tape Stripping Versuche sind im Anhang unter Punkt 7.1. in den Tabellen 4-8 ersichtlich.

5 DISKUSSION

Zubereitungen zur äußerlichen Anwendung stellen eine geeignete Applikationsform gegenüber anderen Anwendungsformen dar. Sie haben vielseitige Vorteile, wie zum Beispiel der Vermeidung des First-Pass Effekts und einer guten Patientencompliance [37].

Ziel dieser Diplomarbeit war die Herstellung und Charakterisierung von dermalen Zubereitungen mit ionischen Flüssigkeiten und die anschließende Beurteilung der Proben mittels In-vitro Hautstudien, die Fragen bezüglich Hautpermeation und – penetration klären sollten.

Die Erarbeitung dieses Themas gliederte sich in zwei Abschnitte. Anfangs erfolgte die Herstellung verschiedener Zubereitungen anhand einer Basisformulierung (**Blank**) mit ionischen Flüssigkeiten von 0-100%. Später wurde der Modellwirkstoff Fludrocortisonacetat eingearbeitet. Nach zweiwöchiger Beobachtung ergaben sich vier stabile Formulierungen die folgendermaßen abgekürzt wurden: **FB0/100**, **FB90/E100**, **FB60/E50** und **FB90/E0**.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Formulierungen charakterisiert. Es folgten Prüfungen der Viskosität und Partikelgrößen. Hinsichtlich der Viskosität zeigten alle Proben thixotropes, pseudoplastisches Fließverhalten. Die ionischen Flüssigkeiten hatten einen negativen Effekt auf die Viskosität und führten zu einer Abnahme. Der Zusatz von Fludrocortisonacetat führte auf Grund der unterschiedlichen Löslichkeiten des Modellwirkstoffes in den Proben, einerseits zu einer Zunahme bei **FB0/E100** bzw. **FB60/E50** und andererseits zu einer Viskositätsabnahme bei **FB90/E100**.

Die Partikelgröße wurde bei den wirkstofffreien Zubereitungen durch Einarbeitung von EMIM und BMIM nicht beeinflusst. Die größte Partikelgröße wies die Probe **B90/0** bzw. **FB90/E0** auf. Dem gegenübergestellt, führte der Modellarzneistoff anfangs zu einer Zunahme der Partikelgröße von **FB60/E50**. Jedoch kam es nach 4 Wochen wieder zu einer Abnahme und hatte somit kaum Einfluss auf die Größe der Partikel.

Die Hautdiffusion von Fludrocortisonacetat wurde durch BMIM und EMIM positiv beeinflusst. Die permeationsfördernde Wirkung der ionischen Flüssigkeiten wurde besonders bei den Proben **FB0/100** und **FB90/E100** bestätigt.

Die penetrationsfördernde Wirkung des Fludrocortisonacetats in die Schweinebauchhaut mittels Tape Stripping Experimenten war eine weitere Fragestellung, die geklärt werden sollte. Dabei stellte das Auftragen der gelartigen Formulierungen – solche mit hohem EMIM Gehalt- eine besondere Herausforderung dar, da diese nicht tief in die Haut penetrieren konnten. Folglich gab es anfangs Probleme mit dem Auftragen und Abziehen der Klebeabrisstreifen, da die Streifen verrutschten und ungenügend Menge an Korneozyten mitnahmen. Dies zeigte sich anhand der Ergebnisse, da die Probe **FB0/E100** anders als erwartet, die geringste Menge an Fludrocortisonacetatpenetration aufwies. Dabei wurde anfangs erwartet, dass die hydrophoben Eigenschaften des EMIM penetrationsfördernd wirken würden. Daher führte die praktische Umsetzung des Tape Strippings auf Grund der unterschiedlichen Zusammensetzungen der Proben zu unterschiedlich tiefen Penetrationen der Formulierungen in die Schweinebauchhaut. Damit waren die Bedingungen für eine einheitlich vergleichbare Arbeitsweise nicht gegeben. Die größte Penetrationstiefe wurde von der Probe **FB90/0** erzielt. Sie zeigte neben **FB90/E100** auch die höchste Menge an wiedergefundenem Arzneistoff auf.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ionische Flüssigkeiten sind organische Salze die bei Raumtemperatur flüssig sind. Durch ihre vielfältigen Eigenschaften, wie der Löslichkeitsverbesserung von unlöslichen bis schwerlöslichen Stoffen, einem niedrigen Dampfdruck und ihrer hohen thermischen Stabilität, stellen sie eine gute Alternative gegenüber flüchtigen organischen Lösungsmitteln dar [9].

Ziel dieser Arbeit war die Herstellung und Charakterisierung dermalen Systeme mit ionischen Flüssigkeiten. Ausgehend von einer Basisformulierung, die als **Blank** bezeichnet wurde, wurden verschiedene Anteile an lipophilen und hydrophilen Flüssigkeiten eingearbeitet. Dies erfolgte durch die Herstellung von ungefähr 150 Formulierungen. Die Probe **Blank** wurde als Vergleich herangezogen. Nach zweiwöchiger Lagerung wurden die Zubereitungen visuell bewertet. Daraus ergaben sich vier stabile Zubereitungen, und zwar **B90/E0**, **B60/E50**, **B90/E100** und **B0/100**. In weiterer Folge wurde in die stabilen Formulierungen der Modellwirkstoff Fludrocortisonacetat eingearbeitet. Diese wurden folgendermaßen abgekürzt: **FB90/E0**, **FB60/E50**, **FB90/E100** und **FB0/100**. Anschließend wurden diese hinsichtlich Partikelgröße, Viskosität, Hautpenetration und – permeation mit der Blankformulierung verglichen.

Die rheologischen Ergebnisse zeigten, dass alle Systeme thixotropes, pseudoplastisches Verhalten aufwiesen, wobei die Einarbeitung von ionischen Flüssigkeiten die Viskosität verringerte. Eine zusätzliche Einarbeitung von Fludrocortisonacetat ergab eine Zunahme (**FB0/E100** und **FB60/E50**) bzw. Abnahme (**FB90/E100**) der Viskosität. Dieser Effekt könnte auf die unterschiedliche Löslichkeit des Modellwirkstoffes in den Zubereitungen zurückzuführen sein.

Hinsichtlich der Analyse der Teilchengrößen durch Laserbeugung, führte der Zusatz des Modellwirkstoffes zu einer Abnahme der Partikelgrößen (**FB60/E50** und **FB90/E0**). Im Vergleich dazu wies die wirkstofffreie Zubereitung **B90/E0** die größten Partikel auf. Dies bestätigt die Annahme von Studien, die den schrittweisen Ersatz der Wasserphase durch BMIM für einen Anstieg der Partikelgröße verantwortlich machen [35].

Die Franz-Zell Versuche zeigten einen positiven Einfluss der ionischen Flüssigkeiten auf die Hautpermeation. Dies ist besonders am Beispiel von **FB0/E100** ersichtlich, die die höchste Hautdiffusion von Fludrocortisonacetat aufwies. Begünstigt wurde dieser Effekt durch die hydrophoben Eigenschaften des EMIM. Dem Gegenübergerstellt, zeigten die Ergebnisse der Tape Stripping Versuche einen anderen Trend auf. Die Formulierung **FB90/E0** wies die höchste Penetrationstiefe des Fludrocortisonacetats in die Haut und die höchste Menge an wiedergefundener Arzneistoffmenge auf. Im Gegensatz dazu wies die Probe **FB0/E100** die geringste Hautpenetration auf. Ein Grund dafür könnte die gelartige Konsistenz der Zubereitung sein, die dadurch bedingt nicht ausreichend in die Haut penetrieren konnte.

Außerdem ist zu beachten, dass die Verwendung der ionischen Flüssigkeiten laut Herstellerinformation zur Reizung von Haut und Augen führen kann.

Abschließend kann festgestellt werden, dass ionische Flüssigkeiten in dermalen Formulierungen durchaus positive Eigenschaften zeigen können, dass aber für jede Zusammensetzung eigene Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

7 ANHANG

7.1 Tabellen Tape Stripping

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Tape Stripping Versuchsreihen.

Alle Werte beziehen sich auf den Mittelwert, der aus n-Messungen gebildet wurde.

Außerdem wurde auch die Standardabweichung mit $\pm$ zum Mittelwert ergänzt.

Die Pseudoabsorption der Korneozyten wurde mittels NIR Densitometer gemessen.

Die Konzentration des Fludrocortisonacetats mittels HPLC Analytik.

Tape Nr.	Konzentration des Fludrocortisonacetats in $[\mu\text{g/ml}]$	Absorption der Korneozyten	Berechnete Menge an Korneozyten $[\mu\text{g}]$
1	$13,54 \pm 4,61$	$17,25 \pm 6,68$	$41,93 \pm 17,36$
2	$4,70 \pm 3,44$	$15,70 \pm 3,56$	$38,16 \pm 9,25$
3	$3,04 \pm 1,61$	$15,56 \pm 1,92$	$37,83 \pm 4,99$
4	$1,96 \pm 1,63$	$13,53 \pm 3,18$	$32,87 \pm 8,26$
5	$1,29 \pm 0,98$	$13,45 \pm 2,91$	$32,69 \pm 7,56$
6	$0,91 \pm 0,70$	$13,79 \pm 2,69$	$33,51 \pm 6,98$
7	$1,28 \pm 0,81$	$12,69 \pm 2,22$	$30,84 \pm 5,76$
8	$0,64 \pm 0,36$	$12,93 \pm 1,79$	$31,42 \pm 4,66$
9	$0,65 \pm 0,51$	$11,88 \pm 1,91$	$28,86 \pm 4,98$
10	$0,71 \pm 0,36$	$11,49 \pm 2,00$	$27,92 \pm 5,20$
11	$0,73 \pm 0,46$	$13,65 \pm 2,50$	$33,18 \pm 6,50$
12	$0,47 \pm 0,13$	$12,09 \pm 3,09$	$29,38 \pm 8,03$
13	$0,50 \pm 0,29$	$11,78 \pm 2,64$	$28,62 \pm 6,86$
14	$0,60 \pm 0,21$	$11,16 \pm 3,08$	$27,13 \pm 7,99$
15	$0,70 \pm 0,21$	$9,91 \pm 3,05$	$24,09 \pm 7,93$
16	$0,39 \pm 0,14$	$7,78 \pm 3,68$	$18,9 \pm 9,56$
17	$0,59 \pm 0,15$	$8,21 \pm 3,13$	$19,96 \pm 8,13$
18	$0,67 \pm 0,41$	$7,51 \pm 3,22$	$18,26 \pm 8,36$
19	$0,48 \pm 0$	$5,81 \pm 2,69$	$14,13 \pm 6,99$
20	$0,55 \pm 0$	$4,88 \pm 2,62$	$11,85 \pm 6,81$

Tab. 4 : Probe **FBlank**

Tape Nr.	Konzentration des Fludrocortisonacetats in [µg/ml] MW	Absorption der Korneozyten	Berechnete Menge an Korneozyten [µg]
1	2,3 ± 1,00	2,48 ± 1,04	6,03 ± 2,52
2	1,52 ± 0,36	2,4 ± 1,67	5,83 ± 4,06
3	1,18 ± 0,59	1,92 ± 0,92	4,67 ± 2,24
4	1,18 ± 0,18	2,7 ± 2,32	6,56 ± 5,65
5	0,72 ± 0,07	2,38 ± 1,41	5,78 ± 3,43
6	0,97 ± 0,68	2,56 ± 1,74	6,22 ± 4,24
7	0,47 ± 0,13	2,50 ± 2,48	6,08 ± 6,04
8	0,47 ± 0,17	2,76 ± 2,17	6,71 ± 5,28
9	0,47 ± 0,25	2,82 ± 2,21	6,85 ± 5,36
10	0,56 ± 0,03	3,56 ± 2,00	8,65 ± 4,85
11	0,29 ± 0	3,32 ± 2,44	8,07 ± 5,94
12	0,48 ± 0,05	4,58 ± 3,42	11,13 ± 8,30
13	0,42 ± 0,09	3,34 ± 1,20	8,12 ± 2,91
14	0,35 ± 0	3,78 ± 3,05	9,19 ± 7,41
15	0,45 ± 0	3,84 ± 1,71	9,33 ± 4,15
16	0,38 ± 0	4,88 ± 2,33	11,86 ± 5,67
17	0,37 ± 0	3,94 ± 2,59	9,58 ± 6,30
18	0,36 ± 0	4,64 ± 3,26	11,28 ± 7,92
19	9,68 ± 0	3,52 ± 2,73	8,56 ± 6,63
20	0,37 ± 0	4,30 ± 2,54	10,45 ± 6,16

Tab. 5: Probe **FB0/E100** (n=5)

Tape Nr.	Konzentration des Fludrocortisonacetats in [µg/ml]	Absorption der Korneozyten	Berechnete Menge an Korneozyten [µg]
1	12,40 ± 6,04	15,28 ± 6,66	37,15 ± 16,20
2	5,23 ± 2,08	11,53 ± 4,01	28,03 ± 9,75
3	2,52 ± 1,30	11,37 ± 4,53	27,63 ± 11,00
4	1,33 ± 0,50	11,8 ± 5,35	28,68 ± 13,00
5	1,04 ± 0,47	11,17 ± 4,35	27,14 ± 10,56
6	0,86 ± 0,29	11 ± 5,11	26,74 ± 12,41
7	0,67 ± 0,39	10,28 ± 3,33	25,00 ± 8,10
8	0,72 ± 0,35	9,62 ± 3,63	23,37 ± 8,82
9	0,61 ± 0,13	9,12 ± 3,04	22,16 ± 7,38
10	0,56 ± 0,13	9,13 ± 2,41	22,20 ± 5,86
11	0,70 ± 0,21	10,2 ± 3	24,79 ± 7,29
12	0,56 ± 0,12	9,92 ± 2,64	24,1 ± 6,42
13	0,59 ± 0,26	9,95 ± 2,38	24,19 ± 5,79
14	0,56 ± 0,16	9,77 ± 2,9	23,74 ± 7,04
15	0,57 ± 0,11	9,52 ± 3,13	23,13 ± 7,61
16	0,56 ± 0,10	9,22 ± 3,36	22,4 ± 8,16
17	0,57 ± 0,23	7,95 ± 2,96	19,32 ± 7,20
18	0,45 ± 0,12	7,65 ± 2,89	18,59 ± 7,03
19	0,63 ± 0,02	6,68 ± 3,92	16,24 ± 9,53
20	0,68 ± 0,24	7,3 ± 3,28	17,74 ± 7,97

Tab. 6: Probe **FB90/E0** (n=6)

Tape Nr.	Konzentration des Fludrocortisonacetats in [µg/ml]	Absorption der Korneozyten	Berechnete Menge an Korneozyten [µg]
1	6,81 ± 3,55	8,45 ± 4,74	14,61 ± 7,37
2	4,26 ± 1,7	6,66 ± 3,56	11,27 ± 5,13
3	2,3 ± 1,69	5,75 ± 4,31	7,41 ± 5,36
4	1,79 ± 0,93	5,43 ± 4,86	5,26 ± 6,34
5	1,47 ± 0,81	5,31 ± 5,54	4,77 ± 6,44
6	1,03 ± 0,43	5,25 ± 5,39	4,89 ± 8,24
7	0,87 ± 0,39	5,58 ± 4,89	5,86 ± 7,86
8	0,81 ± 0,28	5,81 ± 4,28	6,68 ± 5,79
9	0,6 ± 0,15	6,86 ± 4,42	8,48 ± 5,53
10	0,61 ± 0,18	7,05 ± 3,91	10,09 ± 7,79
11	0,58 ± 0,14	7,93 ± 4,87	12,79 ± 10,52
12	0,61 ± 0,17	8,03 ± 3,81	14,25 ± 10,74
13	0,64 ± 0,26	7,69 ± 3,75	12,15 ± 7,48
14	0,52 ± 0,1	7,35 ± 3,34	12,64 ± 8,03
15	0,46 ± 0,07	8,11 ± 3,31	14,61 ± 8,82
16	0,46 ± 0,07	7,88 ± 4,14	14,07 ± 8,01
17	0,43 ± 0,08	7,24 ± 3,41	12,34 ± 7,9
18	0,61 ± 0,15	8,36 ± 2,94	15,77 ± 7,82
19	0,53 ± 0,12	8,25 ± 2,36	15,47 ± 8,27
20	0,51 ± 0,04	8,9 ± 3,08	16,01 ± 7,53

Tab. 7: Probe **FB60/E50** (n=8)

Tape Nr.	Konzentration des Fludrocortisonacetats in [µg/ml]	Absorption der Korneozyten	Berechnete Menge an Korneozyten [µg]
1	7,23 ± 5,96	7,59 ± 5,48	18,45 ± 13,33
2	3,67 ± 3,30	5,11 ± 5,35	12,42 ± 13,02
3	1,74 ± 0,88	4,64 ± 6,06	11,29 ± 14,72
4	1,10 ± 0,35	4,78 ± 5,54	11,61 ± 13,46
5	0,88 ± 0,31	4,89 ± 6,75	11,88 ± 16,42
6	0,68 ± 0,17	4,69 ± 6,65	11,40 ± 16,15
7	0,65 ± 0,18	4,50 ± 5,79	10,94 ± 14,07
8	0,58 ± 0,12	3,91 ± 6,09	9,51 ± 14,81
9	0,55 ± 0,11	4,99 ± 6,23	12,13 ± 15,14
10	0,52 ± 0,08	4,87 ± 5,14	11,83 ± 12,49
11	0,52 ± 0,08	5,77 ± 5,67	14,02 ± 13,79
12	0,43 ± 0,04	5,56 ± 4,63	13,50 ± 11,25
13	0,48 ± 0,07	6,42 ± 5,18	15,61 ± 12,59
14	0,47 ± 0,08	5,88 ± 4,36	14,29 ± 10,59
15	0,55 ± 0,16	5,62 ± 3,98	13,67 ± 9,66
16	0,45 ± 0,07	6,14 ± 4,36	14,94 ± 10,60
17	0,50 ± 0	6,17 ± 3,83	14,99 ± 9,32
18	0,46 ± 0	6,99 ± 3,59	16,98 ± 8,73
19	0 ± 0	5,90 ± 3,37	14,34 ± 8,20
20	0 ± 0	7,21 ± 3,99	17,53 ± 9,70

Tab. 8: Probe **FB90/E100** (n=9)

	NIR (Summe)	Gewicht [µg]	Schichtdicke [µm]
MW	234,30	976,25	9,76
SD	39,32	163,84	1,64

Tab. 9: Gewicht und Schichtdicke des Stratum Corneum

7.2 Tabellen der rheologischen Messungen

Die Messung der Viskosität erfolgte mittels Erstellung von Fließkurven (Aufwärtskurve bei 1-100 sek^{-1} und Abwärtskurve bei 100-1 sek^{-1}). In der Tabelle sind die Mittelwerte der Messpunkte 1, 10 und 11 zusammengefasst. Außerdem wurde die Standardabweichung (SD) der Mittelwerte gebildet.

Messpunkt	Mittelwert [$\text{Pa}\cdot\text{s}$] sek^{-1}	SD [$\text{Pa}\cdot\text{s}$] sek^{-1}
Blank (30 g)		
1	36,14	7,22
10	1,09	0,03
11	21,14	1,61
B0/E100 (30 g)		
1	26,08	2,66
10	1,09	0,05
11	4,39	0,09
B90/E100 (30 g)		
1	17,35	1,86
10	0,53	0,01
11	5,91	0,21
B90/E0 (10 g)		
1	19,37	10,66
10	0,55	0,24
11	6,69	3,57
B60/E50 (30 g)		
1	23,54	1,63
10	0,28	0,02
11	3,53	0,8

Tab. 10: Rheologische Daten der Formulierungen ohne Fludrocortisonacetat

Messpunkt	Mittelwert [Pa·s] sek ⁻¹	SD [Pa·s] sek ⁻¹
FBlank (30 g)		
1	34,53	5,87
10	1,17	0,05
11	19,13	2,78
FB0/E100 (30 g)		
1	36,6	5,47
10	1,11	0,06
11	4,79	0,26
FB90/E100 (30 g)		
1	8,61	1,26
10	0,43	0,08
11	4,65	1,19
FB90/E0 (3 x 10 g)		
1	19,54	4,34
10	0,53	0,05
11	7,55	1,2
FB60/E50 (30 g)		
1	47,8	13,58
10	0,38	0,03
11	6,03	0,89

Tab. 11: Rheologische Daten der Formulierungen mit Fludrocortisonacetat

7.3 Tabellen der Stabilitätsprüfung

Anbei sind die Ergebnisse der Partikelgröße, in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Die Ergebnisse stellen Mittelwerte mehrerer Messungen dar, und wurden in einem Zeitraum von 8 Wochen vermessen.

Messdatum	D 10 (µm)	D 50 (µm)	D 90 (µm)
Blank (30 g)			
Woche 1-4	0,44	0,59	1,04
Woche 5-8	0,47	0,46	1,21
B0/E100 (30 g)			
Woche 1-4	0,51	0,69	2,26
Woche 5-8	0,44	0,59	1,46
B90/E100 (30 g)			
Woche 1-4	0,49	0,65	1,49
Woche 5-8	0,49	0,64	1,68
B90/E0 (3 x 10 g)			
Woche 1-4	2,30	3,41	7,89
Woche 5-8	2,48	3,65	8,32
B60/E50 (30 g)			
Woche 1-4	0,49	0,62	1,03
Woche 5-8	0,43	0,55	0,86

Tab. 12: Partikelgrößenmessung ohne Fludrocortisonacetat

Messdatum	D 10 (µm)	D 50 (µm)	D 90 (µm)
FBlank (30 g)			
Woche 1-4	0,44	0,59	0,93
Woche 5-8	0,41	0,55	0,90
FB0/E100 (30 g)			
Woche 1-4	0,43	0,62	1,48
Woche 5-8	0,40	0,59	1,59
FB90/E100 (30 g)			
Woche 1-4	0,33	0,45	0,66
Woche 5-8	0,66	1,01	1,82
FB90/E0 (3 x 10 g)			
Woche 1-4	2,49	3,70	8,01
Woche 5-8	0,40	0,55	1,33
FB60/E50 (30 g)			
Woche 1-4	3,13	5,68	15,3
Woche 5-8	0,29	0,39	0,57

Tab. 13: Partikelgrößenmessung mit Fludrocortisonacetat

7.5. Tabellen der Franz-Diffusionszell-Versuchsreihen

Anbei sind die Ergebnisse der Franz-Diffusionszellversuchsreihen zusammengefasst. Es wurden jeweils nach 2,4,6,8, und 24 Stunden Proben gezogen und anschließend vermessen.

Zellen[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	2h	4h	6h	8h	24h
1	0,18	0,48	0,75	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,73	1,03	1,45
4	0,00	0,00	0,00	0,00	3,26
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	1,95
7	0,00	0,00	0,00	1,95	4,20
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	1,06
10	0,26	0,38	0,42	0,54	4,58
11	0,00	0,00	0,00	0,00	2,92
12	0,00	0,00	0,21	0,55	5,65
MW	0,19	0,37	0,62	0,78	3,77
SD	0,55	1,10	1,64	2,19	6,37

Tab. 14: Franz Zellen **FBlank**

Zellen[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	2h	4h	6h	8h	24h
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,55	11,82	29,74	29,74	33,47
4	0,00	2,15	7,43	7,43	95,32
5	0,83	4,82	10,60	25,01	128,17
6	3,07	3,07	3,07	5,78	130,17
7	0,05	0,05	7,86	13,59	69,25
8	0,00	3,40	14,07	26,35	105,59
9	0,89	15,11	33,09	51,12	177,91
10	42,40	86,56	134,31	166,70	325,57
11	24,94	48,88	74,09	95,33	283,37
12	12,81	34,90	51,70	64,27	162,78
MW	4,53	11,91	22,38	30,34	99,04
SD	12,60	25,23	38,71	47,77	94,79

Tab. 15: Franz Zellen **FB90/E100**

Zellen[µg/cm2]	2h	4h	6h	8h	24h
1	1,30	1,47	2,69	2,88	5,98
2	5,42	7,28	9,29	12,68	24,20
3	9,45	13,83	18,17	18,17	18,17
4	0,00	0,00	0,00	3,03	15,77
5	0,00	0,00	0,00	0,00	5,24
6	0,00	0,00	0,47	1,77	16,24
7	0,00	0,00	0,08	0,26	5,93
8	0,00	0,63	2,86	5,44	21,17
9	0,00	0,42	0,95	1,76	13,09
10	1,03	2,77	5,60	8,50	26,82
11	1,93	3,46	5,23	6,80	23,42
12	0,00	1,11	1,11	3,31	19,92
MW	1,74	2,76	4,19	5,68	16,05
SD	3,03	4,32	5,54	5,71	7,78

Tab. 16: Franz Zellen **FB60/E50**

Zellen[µg/cm2]	2h	4h	6h	8h	24h
1	0,70	30,60	32,87	34,33	38,42
2	0,31	1,98	3,32	3,32	6,28
3	23,87	24,80	49,77	60,42	138,76
4	0,00	0,00	0,00	0,82	6,39
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,11	1,90
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,11	0,11	2,37
10	0,00	0,24	0,34	0,34	4,83
11	1,04	2,47	5,19	6,67	16,91
12	0,00	0,81	1,72	2,53	5,35
MW	2,44	5,60	8,40	9,77	20,27
SD	7,13	11,07	16,82	19,63	41,11

Tab. 17: Franz Zellen **FB90/E0**

Zellen[µg/cm2]	2h	4h	6h	8h	24h
1	26,02	27,92	88,82	106,88	227,57
2	1,44	21,71	96,93	102,81	207,04
3	5,40	25,38	27,87	60,78	166,42
4	2,97	15,77	29,35	48,59	343,78
5	0,00	4,78	16,18	16,18	176,74
6	0,00	3,65	7,42	18,88	160,05
7	0,22	2,26	6,66	12,49	170,76
8	62,77	141,38	196,28	236,16	464,94
9	5,67	12,68	20,19	29,17	218,53
10	19,48	46,71	84,42	119,22	468,65
11	24,52	51,31	77,18	110,32	403,29
12	37,67	71,65	112,66	157,47	524,49
MW	18,62	35,43	63,66	84,91	294,36
SD	20,07	39,56	56,70	67,49	137,54

Tab. 18: Franz Zellen **FB0/E100**

7.6. Poster „Ionic liquids in semi-solid dermal preparations: influence on viscosity and skin permeation in vitro „

Teile der Diplomarbeit wurden als Poster im Zuge eines Kongresses für Pharmazeuten (9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology) vom 31.03.2014 bis 03.04.2014 in Lissabon präsentiert [38].

Ionic liquids in semi-solid dermal preparations: Influence on viscosity and skin permeation in vitro



Corinna Nagelreiter¹, Zahra Gahlay¹, Claudia Valenta^{1,2}
¹Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, University of Vienna, Althanstraße 14, 1090 Vienna
²Research Platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and Investigation of Involved Mechanisms", University Vienna, Althanstraße 14, 1090 Vienna



Introduction

Ionic liquids (ILs) have recently been the focus of new research projects of various fields. Most ionic liquids are composed of rather large and asymmetric organic cations combined with anions of organic or inorganic nature. Their exact composition can be specifically tailored to meet the requirements of their intended use. Due to their peculiar properties like low vapour pressure and thermal stability they could pose a "green" alternative to classical volatile organic solvents. Moreover, their ability to successfully solubilise otherwise poorly soluble drugs has sparked interest in their use as additives in formulations for topical drug delivery. The aim of the present study was to determine the effects of two ionic liquids, 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate ([BMIM]-PF₆) and 1-Ethyl-3-methylimidazolium acetate ([EMIM]-Ac) on the viscosity and skin permeation of the model drug fludrocortisone acetate in a dermal formulation recently developed by our group. Additionally, the cytotoxicity of this formulation and its corresponding counterpart without ILs was tested by means of the MTT-test on CaCo2-cells.

	B0/E0	B90/E100	B60/E50	B90/E0	B0/E100
Tegosoft liquid®	3.0	0.3	1.2	0.3	3
[BMIM]-PF ₆	-	2.7	1.8	2.7	-
S 970	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Water	6.4	-	3.2	6.4	0.0
[EMIM]-Ac	-	6.4	3.2	-	6.4
model drug	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Table 1: General composition of the tested formulations

Experimental Methods

Formulations

In preliminary studies the stability of different formulations containing ILs was determined and a selection of stable varieties was used for further studies. [BMIM]-PF₆ was included in the oil-phase of the formulations and [EMIM]-Ac in the water-phase. Table 1 shows the general composition. Fludrocortisone acetate and sucrose-stearate S-970 were dispersed in the oil-phase; the water-phase was heated as well and then the phases were combined at 50°C. To ensure emulsification, the mixture was treated with an Ultraturrax (2500 rpm, 4 min).

Skin diffusion studies

Franz-type diffusion cells and pig skin dermatomed to a thickness of 0.7 mm were used for the permeation studies.

500 mg of accurately weighed formulation were placed in the donor compartment of the diffusion cells, then the cells were kept in a water bath thermo-stated at 32°C and at 2, 4, 6, 8 and 24 h after the start of the experiment, samples were drawn and analysed by HPLC. Figure 1 shows the permeation of fludrocortisone acetate from all tested formulations over a period of 24 hours.

Rheological measurements

Viscosity of the formulations was studied in a shear rate slope starting at 1 s⁻¹ to the final stress of 100 s⁻¹, then decreasing back to 1 s⁻¹. The Rheometer MCR 302 (Anton Paar, Austria) was kept at a temperature of 23°C for the measurements.

Cytotoxicity test

CaCo2-cells were cultivated in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal calf serum until they reached confluence. The cells were then incubated for 2.5 h with 4 different concentrations of model formulations (1, 0.5, 0.25, 0.063 mg/ml in PBS). The tested formulations contained ILs to a maximum of 15% [BMIM]-PF₆ and 37.5% [EMIM]-Ac, respectively, corresponding to 50% of the oil and water phase. At the end of the incubation period with test solutions, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) equal to 10% of the original volume of culture medium was added and the oxidoreductases of viable cells were allowed to reduce the yellow substrate to its purple formazan salt. After 2 h, acidic isopropanol was added to solubilise the formazan salt and the absorption was read at 570 nm.

Results

Diffusion studies revealed a marked increase in skin permeation of the model drug fludrocortisone acetate from formulations containing ILs. The accumulated amount of model drug increased in the following order: B0/E0 < B90/E0 < B60/E50 < B90/E100 < B0/E100.

This suggests that the addition of solely [BMIM]-PF₆ already improves skin permeation in the tested formulations, although [EMIM]-Ac does so to a distinctly higher degree. The combination of both tested ILs showed an increase in permeation as well and in dependence of the IL concentration.

Rheological characterisations confirmed that all semi-solid formulations exhibited shear-thinning behaviour. Moreover, an interesting trend for the influence of the two tested ILs on the viscosity of the test formulations was shown. Replacement of the entire oil-phase by [BMIM]-PF₆ did not alter the initial viscosity of the formulations, [EMIM]-Ac, however, decreased the viscosity to levels almost half of the initial value. A combination of both tested ILs led to a combined effect after replacement of at least 50% of the respective phase.

To evaluate the results of the MTT-test, the ability of untreated cells to reduce MTT to its formazan salt was compared to that of the cells treated with the test formulations. The test indicated a concentration-dependent viability of CaCo2-cells for all formulations, ranging from 50% for 0.063 mg/ml formulation to 30% at 1 mg/ml. Interestingly, the percentage of viable cells showed no significant difference between formulations with and without ILs. This strongly suggests that dermal formulations containing the two tested ILs [BMIM]-PF₆ and [EMIM]-Ac in concentrations up to 15% and 37.5% w/w, respectively, do no greater harm to CaCo2-cells than a formulation without IL.

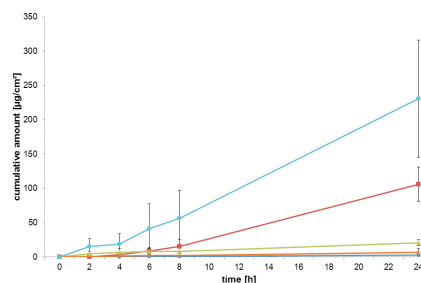


Figure 1: Skin permeation of fludrocortisone acetate from various formulations containing ILs. Values are means and SD of at least 6 experiments.

Conclusion

The aim of the present study was to elucidate the effect of two ILs, [BMIM]-PF₆ and [EMIM]-Ac, on various properties of a classical dermal O/W emulsion. Moreover, the cytotoxicity of the IL-containing formulations was tested to determine their acceptability in topical formulations. The obtained results suggest an enhancing effect of the tested ILs on the skin permeation of the lipophilic model drug fludrocortisone acetate along with varying effects on viscosity. Due to the promising results of the conducted MTT-test, usage of two tested ILs in dermal formulations to enhance the skin permeation of drugs seems feasible and the present study encourages further work in this field.

Acknowledgements

The financial support of the research platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and Investigation of Involved Mechanisms" is gratefully acknowledged.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Moniruzzaman, M.Tamura,Y. Tahara,N. Kamiya, M. Goto, Ionic liquid-in-oil microemulsion as a potential carrier of sparingly soluble drug: Characterization and cytotoxicity evaluation. International Journal of Pharmaceutics, 400, 243-250 (2010)
- [2] http://commons.wikimedia.org/wiki/Human_skin?uselang=de#mediaviewer/File:Skinlayers.png (Stand August 2014)
- [3] B. Ongpipattanakul, R.R. Burnette, R.O. Potts, M.L. Francoeur, Evidence that oleic acid exists in a separate phase within stratum corneum lipids, Pharmaceutical Research, 8, 350-354 (1991)
- [4] F. Dreher, Non Invasive Diagnostic Techniques in Clinical Dermatology, Springer Berlin Heidelberg, 293-296 (2014)
- [5] P.M. Elias, D.S. Friends, The permeability barriere in mammalian epidermis, Journal of cell biology, 65, 180-191 (1975)
- [6] R.Voigt, Pharmazeutische Technologie, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart,10.Auflage (2006)
- [7] Deutscher Apothekerverlag, Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, 7. Ausgabe (2011)
- [8] Y. Gao, S. Han, B. Han, G. Li, D. Shen, Z. Li, G. Zhang, TX-100/water/1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate microemulsions. Langmuir , 21, 5681-5684 (2005)

- [9] J.G. Huddleston, A.E. Visser, W.M. Reichert, H.D. Willauer, G.A. Broker, R.D. Rogers, Characterization and comparison of hydrophilic and hydrophobic room temperature ionic liquids incorporating the imidazolium cation, *Green chemistry*, 3, 156-164 (2001)
- [10] V. Jaitely, A. Karatas, A.T. Florence, Water-immiscible room temperature ionic liquids (RTILs) as drug reservoirs for controlled release, *International Journal of Pharmaceutics*, 354, 168-173 (2008)
- [11] K. Bica, C. Rijksen, M. Nieuwenhuyzen, R.D. Rogers, In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12, 2011-2017 (2010)
- [12] J. Pernak, K. Sobaszekiewicz, I. Mirska, Anti-microbial activities of ionic liquids, *Green Chemistry*, 5, 52-56 (2003)
- [13] L. Carson, P.K. Chau, M.J. Earle, M. A. Gilea, B.F. Gilmore, S.P. Gorman, K.R. Seddon, Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids, *Green Chemistry*, 11, 492-497 (2009)
- [14] K.M. Docherty, C.F. Kulpa Jr., Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids, *Green Chemistry*, 7, 185-189 (2005)
- [15] D. Dobler, T. Schmidts, I. Klingenhöfer, F. Runkel, Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*, 441, 620-627 (2013)
- [16] http://www.merckmillipore.com/AT/de/product/1-Butyl-3-methylimidazolium-hexafluorophosphat,MDA_CHEM-490050 (Stand Juli 2014)

- [17] http://www.merckmillipore.com/AT/de/product/1-Ethyl-3-methylimidazolium-chlorid,MDA_CHEM-490054 (Stand Juli 2014)
- [18] H.P.T. Ammon, Hunnius - Pharmazeutisches Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag, 9. Auflage (2004)
- [19] V.Klang, J.C. Schwarz, N. Matsko, E. Rezvani, N. El-Hagin, M.Wirth,C.Valenta, Semi-solid sucrose stearate-based emulsions as dermal drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 3, 275-306 (2011)
- [20] <http://corporate.evonik.de/de/Pages/default.as> (Stand Oktober 2014)
- [21] T.Mezger, Das Rheologie Handbuch, Vincentz Verlag, Hannover (2000)
- [22] <http://www.malvern.com/en/products/product-range/mastersizer-range/mastersizer-3000/> (Stand Juli 2014)
- [23] R.J. Scheuplein, I.H. Blank, Permeability of the skin, *Comprehensive Physiology*, 51, 702-747 (1971)
- [24] V. Klang, J.C. Schwarz, A.Hartl, C.Valenta, Facilitating in vitro tape stripping: application of infrared densitometry for quantification of porcine stratum corneum proteins, *Skin Pharmacology and Physiology*, 24, 256-268 (2010)
- [25] H.J. Weigmann, S. Schanzer, A. Patzelt,V. Bahaban, F. Durat, W. Sterry, J. Lademann, Comparison of human and porcine skin for characterization of sunscreens, *Journal of Biomedical Optics* ,14, 024027-024027 (2009)
- [26] A.M. Zimmermann, Cyclodextrin-stabilisierte Submikroemulsionen als Arzneistoffträgersystem für Progesteron auf der Haut, Diplomarbeit, Universität Wien (2012)

- [27] H. Löffler, F. Dreher, H. I. Maibach, Stratum corneum adhesive tape stripping: influence of anatomical site, application pressure, duration and removal, *British Journal of Dermatology*, 151, 746-752 (2004)
- [28] H. Pinkus, Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers, *J Invest Dermatol*, 16, 383-386 (1951)
- [29] C. Surber, F.P. Schwarb, E. W. Smith, Tape-stripping technique, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 97, 395-410 (1999)
- [30] J. Lademann, U. Jacobi, C. Surber, H.J. Weigmann, J.W. Fluhr, The tape stripping procedure—evaluation of some critical parameters." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, 317-323 (2009)
- [31] W. Diembeck, H. Beck, F. Benech-Kieffer, P. Courtellemont, J. Dupuis, W. Lovell, W. Steiling, Test guidelines for in vitro assessment of dermal absorption and percutaneous penetration of cosmetic ingredients, *Food and Chemical Toxicology*, 37, 191-205 (1999)
- [32] J. Hadgraft, M. E. Lane, Skin: the ultimate interface, *Physical Chemistry*, 13, 5215-5222 (2011)
- [33] V. Klang, J.C. Schwarz, B. Lenobel, M. Nadj, J. Auböck, M. Wolzt, C. Valenta, In vitro vs. in vivo tape stripping: validation of the porcine ear model and penetration assessment of novel sucrose stearate emulsions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80, 604-614 (2012)
- [34] R. Voegeli, J. Heiland, S. Doppler, A.V. Rawlings, T. Schreier, Efficient and simple quantification of stratum corneum proteins on tape strippings by infrared densitometry. *Skin Research and Technology*, 13, 242-251 (2007)
- [35] S. Cisternino, J. Schlatter, J.L. Saulnier, Stability of fludrocortisone acetate

solutions prepared from tablets and powder, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 55, 209-213 (2003)

[36] C. Nagelreiter, S. Raffeiner, C. Geyerhofer, V. Klang, C. Valenta, Influence of drug content, type of semi-solid vehicle and rheological properties on the skin penetration of the model drug fludrocortisone acetate, International Journal of Pharmaceutics, 448, 305-312 (2013)

[37] R.H.Guy, Current status and future prospects of transdermal drug delivery, Pharmaceutical Research, 13, 1765-1769 (1996)

[38] C.Nagelreiter, Z.Gahlay, C.Valenta, Ionic liquids in semi-solid dermal preparations: Influence on viscosity and skin permeation in vitro, Posterpräsentation im Zuge des 9thWorld Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology vom 31.03.2014 bis 03.04.2014 in Lissabon

9 ABSTRACT

Deutsch

Ionische Flüssigkeiten sind thermostabile, schwerflüchtige, nicht entflammbare Verbindungen mit einem geringen Dampfdruck. Bedingt durch ihre Polarität lösen sie auch schwerlösliche bzw. nicht lösliche Stoffe. In dieser Arbeit wurden mit Hilfe der beiden ionischen Flüssigkeiten BMIM und EMIM Zubereitungen hergestellt und danach charakterisiert. Dabei wurden bei der Herstellung die hydrophilen Eigenschaften des BMIM und die hydrophoben Eigenschaften des EMIM herangezogen um Formulierungen in unterschiedlichen Konzentrationen von 0-100% herzustellen. Es erfolgte die Charakterisierung der vier Zubereitungen **B0/E90**, **B90/E100**, **B60/E50** und **B0/E100**, sowie der Probe **Blank** als Vergleichsansatz. Bei diesen Verbindungen kam es auch nach mehreren Wochen zu keiner Phasentrennung, wodurch sie für die weiterführende Charakterisierung geeignet waren. Im Anschluss wurde der Modellwirkstoff Fludrocortisonacetat eingearbeitet. Die gewonnenen Formulierungen wurden entsprechend abgekürzt: **FB0/E90**, **FB90/E100**, **FB60/E50** und **FB0/E100**, sowie **FBlank** als Vergleichsprobe. Es folgten Prüfungen der Viskosität und der Partikelgröße. Die rheologischen Untersuchungen ergaben, dass die ionischen Flüssigkeiten zu einer Viskositätsabnahme der Formulierungen führten. Die Zugabe von Fludrocortisonacetat führte auf Grund der unterschiedlichen Löslichkeiten des Modellwirkstoffes bei einigen Proben zu einer Zunahme (**FB0/E100**, **FB60/E50**) bzw. Abnahme (**FBlank**, **FB90/E100**) der Viskosität. Der Zusatz von ionischen Flüssigkeiten als auch die Einarbeitung von Fludrocortisonacetat bewirkte mit der Zeit eine Abnahme der Partikelgröße. EMIM und BMIM hatten außerdem einen positiven Einfluss auf die Hautdiffusion des Modellarzneistoffes. Dem gegenüber gestellt, führte BMIM im Zuge der Tape Stripping Versuche zu einer guten Penetration von Fludrocortisonacetat. Die Zubereitung mit einem 90% Gehalt an BMIM (**FB90/E0**) erzielte die besten Ergebnisse bezüglich Penetrationstiefe und Penetrationsmenge des Modellwirkstoffes und wiedergefundener Arzneistoffmenge.

English

Ionic liquids are thermo stable, non-volatile, non-inflammable liquids with a low vapour pressure. Due to their polarity they are able to increase the solubility of several substances. In this study formulations were made using the ionic liquids BMIM and EMIM, being later characterized. While making the different preparations, hydrophilic characteristics of BMIM and hydrophobic characteristics of EMIM were used to produce formulations with different concentrations ranging from 0-100%. The following four preparations were analysed as physical stable: **B0/E90**, **B90/E100**, **B60/E50** and **B0/E100**, as well as the sample **Blank**, which was used as a control. Moreover, the model active compound fludrocortisone acetate was added. The abbreviations of these preparations were: **FB0/E90**, **FB90/E100**, **FB60/E50** and **FB0/E100**, as well as **FBlank**. Following this, examinations regarding the viscosity and particle size were performed. The rheological experiments displayed, that the added ionic liquids led to a decrease of viscosity. Moreover the added fludrocortisone acetate also caused an increase (**FB0/E100**, **FB60/E50**) or respective decrease (**FBlank**, **FB90/E100**) of viscosity, due to different solubility characteristics of the model active compound within the formulations. Furthermore EMIM and BMIM had a positive effect on skin diffusion of the model active ingredient. This resulted in having a good skin penetration, especially for formulations containing a high amount of BMIM over the course of tape stripping. Formulations containing 90% of BMIM (FB90/E0) obtained the best results regarding penetration depth and penetration amount of fludrocortisone acetate and amount of recovered active ingredient.

10 LEBENS LAUF

Name	Zahra Gahlay
Adresse	Hirschengasse 1/19 1060 Wien
Telefonnummer	0699 123 00 434

Persönliche Daten

Geburtsort	Isfahan(Iran)
Geburtsdatum	30.04.86
Nationalität	Österreich
Familienstand	verheiratet

Ausbildung:

1992-1996	VS Sonnenuhr
1996-1997	BG Amerling
1997-2004	BG/BRG Ettenreich
Juni 2004	Matura mit gutem Erfolg

2004-2006	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien
-----------	---

Seit 2006	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
-----------	--

Berufserfahrung:

Mai 2007	Praktikum Apotheke Zum Schutzengel
Mai 2008 bis März 2014	Roche Diagnostics
	Tutorin in den Übungen "Magistrale Arzneimittelherstellung"
Oktober 2013 bis Februar 2014	
	Tutorin in den Übungen "Magistrale Arzneimittelherstellung"
März 2014 bis Juni 2014	
Seit Dez 2014	Karenz