



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Optimierung magistraler Suppositorien und Kapseln sowie
Evaluierung der Lagerstabilität von Dermatika anhand
mikroskopischer und rheologischer Untersuchungen“

verfasst von / submitted by

Nuriye Cengiz BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Magistra pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Michael Wirth

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Mag. Dr. Victoria Klang

Danksagung

Ich möchte mich in erster Linie bei Mag. pharm. Dr. Victoria Klang bedanken, die mich bei der Durchführung der Versuche und bei der Verfassung dieser Arbeit stets unterstützt und motiviert hat. Ich habe im Rahmen dieser Zusammenarbeit wertvolle Erfahrungen und Tipps gesammelt, die auch für meinen weiteren beruflichen Werdegang hilfreich sein werden.

Ich bedanke mich auch recht herzlich bei Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Michael Wirth für die Übernahme der Betreuung dieser Masterarbeit. Ebenso möchte ich mich bei der gesamten Division für pharmazeutische Technologie des Departments für pharmazeutische Wissenschaften der Universität Wien bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, dieses Studium abzuschließen. Ich bedanke mich bei meinen Eltern für die finanzielle und moralische Unterstützung. Sie sind mir während der gesamten Studienzeit stets geduldig zur Seite gestanden. Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Bruder und meinen Schwestern bedanken, die mich in schwierigen Lernphasen und Prüfungszeiten motiviert haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
2. Allgemeines	7
2.1. Zäpfchen	7
2.2. Kapseln	10
2.3. Arzneibuchprüfungen	11
2.3.1. Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen.....	11
2.3.2. Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen	11
2.3.3. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	12
2.4. Halbfeste Arzneiformen zur Anwendung auf der Haut	14
2.4.1. Rezepturprobleme: Thesit, Ichthyol	16
2.5. Fließeigenschaften halbfester Zubereitungen	18
3. Material und Methoden.....	22
3.1. Zäpfchen	22
3.1.1. Verwendete Materialien	22
3.1.1.1. Progesteron	22
3.1.1.2. Dexamethason.....	24
3.1.2. Bestimmung des Fassungsvermögens	25
3.1.2.1. Macrogol-Placebo-Zäpfchen	25
3.1.2.2. Hartfett-Placebo-Zäpfchen	26
3.1.3. Bestimmung des Verdrängungsfaktors	26
3.1.3.1. Progesteron in Macrogol	27
3.1.3.2. Dexamethason in Hartfett	29
3.2. Kapseln	29
3.2.1. Verwendete Materialien	30
3.2.2. Praktische Vorgehensweise	30
3.3. Herstellung halbfester Arzneiformen	31
3.3.1. Verwendete Materialien	31
3.3.1.1. Wirkstoffe: Thesit, Ichthyol	31
3.3.1.2. Salbengrundlagen	34
3.3.2. Manuelle Herstellung: Patene und Pistill.....	35
3.3.3. Maschinelle Herstellung: TopiTec®	35

3.3.4. Herstellung von Formulierungen mit Thesit	39
3.3.5. Herstellung von Formulierungen mit Ichthyol	42
3.4 Organoleptische Prüfung	46
3.5 Mikroskopische Prüfung.....	46
3.6 pH-Messung.....	46
3.7 Rheologische Untersuchungen	47
4. Ergebnisse	53
4.1. Zäpfchen	53
4.1.1. Fassungsvermögen	53
4.1.1.1. Macrogol-Placebo-Zäpfchen	53
4.1.1.2. Hartfett-Placebo-Zäpfchen	53
4.1.2. Verdrängungsfaktoren	54
4.1.2.1. Progesteron-Macrogol-Zäpfchen	54
4.1.2.2. Dexamethason-Hartfett-Zäpfchen	54
4.2. Kapseln	55
4.3. Halbfeste Arzneiformen zur dermalen Anwendung	58
4.3.1. Formulierungen mit Thesit	58
4.3.1.1. Organoleptische Prüfung	58
4.3.1.2. Mikroskopische Prüfung.....	61
4.3.1.3. pH-Messung.....	65
4.3.1.4. Rheologie halbfester Arzneiformen	70
4.3.2. Formulierungen mit Ichthyol	85
4.3.2.1. Organoleptische Prüfung	85
4.3.2.2. Mikroskopische Prüfung.....	89
4.3.2.3. pH-Messung.....	94
4.3.2.4. Rheologie halbfester Arzneiformen	100
5. Diskussion	114
6. Zusammenfassung	117
7. Abstract.....	119
8. Literaturverzeichnis	120

1. Einleitung

Neben der Kund*innenbetreuung und Versorgung von Patient*innen mit Fertigarzneimitteln nimmt die Anfertigung von Magistralrezepturen in der Apothekenpraxis eine bedeutende Rolle ein. Diese individuellen Arzneirezepturen sind auf die Bedürfnisse von Patient*innen abgestimmt und können helfen, therapeutische Lücken im Fertigarzneimittelangebot abzudecken. Der Einsatz von magistralen Rezepturen ermöglicht individuelle Dosierungen und Darreichungsformen sowie bei Bedarf eine Kombination mehrerer Wirkstoffe. Zudem können bei Allergien und Unverträglichkeiten konservierungsmittelfreie Zubereitungen angefertigt werden. Dadurch kann auch die Compliance und Therapieadhärenz von Patient*innen gefördert werden. Häufig eingesetzte Darreichungsformen von Rezepturarzneimitteln sind Augen- und Nasentropfen, Zäpfchen, Kapseln, Hustensäfte sowie halbfeste Zubereitungen zur topischen Anwendung.

Aufgrund der breiten Anwendung von magistralen Rezepturen sind fortlaufende Entwicklungen und Verbesserungen in diesem Bereich sehr wichtig. In Österreich sind leider keine genauen Leitlinien beziehungsweise validierten Vorschriften für die Anfertigung von magistralen Rezepturen vorhanden. Im deutschen Sprachraum gibt es das DAC/NRF, ein Sammelwerk mit standardisierten Vorschriften. Dieses wird in Österreich jedoch nicht flächendeckend verwendet. Somit besteht hier noch Optimierungsbedarf bei der Anfertigung von verschiedenen magistralen Rezepturen.

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war die Optimierung der Herstellung von Hartfett- und Macrogolzäpfchen anhand zweier Beispiele. Es wurden Dexamethason-Hartfett-Rektalzäpfchen und Progesteron-Macrogol-Vaginalzäpfchen angefertigt. Dabei sollte der Verdrängungsfaktor dieser Arzneistoffe neu bestimmt werden, da in der Literatur unterschiedliche Angaben vorhanden sind. Die neu ermittelten Verdrängungsfaktoren sollten mit bestehenden Werten in internen Tabellen und dem DAC/NRF verglichen werden.

Weiters sollte versucht werden, auf die Fragestellung einzugehen, ob bei der Kapselherstellung erneutes Verreiben in der Reibschale Volumenänderungen und Probleme verursacht. Dazu sollten Versuche mit Placebokapseln sowohl in der Reibschale als auch in einer glatten Melaminpatene durchgeführt werden.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse von Rezepturmischungen mit Thesit und Ichthyol. Diese Wirkstoffe besitzen grenzflächenaktive Eigenschaften, wodurch oftmals Probleme bei der Einarbeitung in verschiedene Grundlagen entstehen. Die Wirkstoffe sollten mit ausgewählten Fertiggrundlagen verarbeitet und die Stabilität dieser Zubereitungen über einen Beobachtungszeitraum von acht Wochen geprüft werden. Alle Rezepturen wurden von Hand und zusätzlich durch ein automatisches Rührwerk (TopiTec® Touch - Mischsystem) angefertigt, um auch Unterschiede zwischen manueller und maschineller Herstellung zu erfassen und gegenüberzustellen. Die angefertigten Formulierungen wurden wöchentlich durch visuelle, mikroskopische und rheologische Prüfungen sowie pH-Messungen charakterisiert. Besonderes Augenmerk lag auf den rheologischen Messungen, da

Änderungen in der Viskosität über einen Untersuchungszeitraum Aufschlüsse über die Stabilität einer Zubereitung geben können. Mithilfe dieser Untersuchungen sollten Aussagen über Haltbarkeit und Stabilität der angefertigten Rezepturen getätigt werden.

2. Allgemeines

2.1. Zäpfchen

Im europäischen Arzneibuch werden Zubereitungen zur rektalen Anwendung (Rectalia) unterteilt in:

- Zäpfchen (Suppositorien)
- Rektalkapseln
- Rektallösungen, Rektalemulsionen und Rektalsuspensionen
- Pulver und Tabletten zur Herstellung von Rektallösungen oder Rektalsuspensionen
- Halbfeste Zubereitungen zur rektalen Anwendung
- Rektalschäume
- Rektaltampons [1].

Im Rahmen der magistralen Arzneimittelherstellung sind vor allem Suppositorien wichtig. Gemäß dem Arzneibuch sind diese definiert als einzeldosierte Arzneiformen, welche eine feste Konsistenz aufweisen. Sie eignen sich durch ihre Beschaffenheit (Größe, Form, Konsistenz) für die rektale Verabreichung. Es können ein oder auch mehrere Wirkstoffe enthalten sein, die in der Grundlage gelöst oder dispergiert vorliegen können. Die Grundlagen sind so beschaffen, dass sie entweder bei Körpertemperatur schmelzen oder wasserlöslich sind beziehungsweise sich in Wasser dispergieren lassen [1].

Zäpfchen zur rektalen Anwendung bei Erwachsenen haben in der Regel eine Masse von 2 g, während Kinderzäpfchen oft 1 g wiegen. Die rektale Applikationsform birgt einige Vorteile. Im Vergleich zur peroralen Gabe wird bei der Verabreichung kein schlechter Geschmack oder Geruch wahrgenommen. Außerdem wird der Magen nicht belastet. Weiters können verschiedene rektale Krankheiten lokal behandelt werden. Der First-Pass-Effekt kann umgangen werden. Zäpfchen besitzen auch einen hohen Stellenwert in der Pädiatrie, da bei Kleinkindern die perorale Verabreichung oftmals erschwert ist. Bei Kindern und älteren Patient*innen treten oftmals Schluckbeschwerden auf. Auch bei Bewusstlosigkeit oder Nausea und Erbrechen kann die rektale Applikation vorteilhaft sein. Zu den Schwierigkeiten zählt zum einen, dass für eine gute Resorption, der Arzneistoff sehr fein verteilt in der Grundlage vorliegen muss. Zum anderen bietet die geringe Schleimmenge im Rectum (nur 1-3 ml) wenig resorptionsfähige Oberfläche [2].

Suppositorien können eingesetzt werden, um entweder einen lokalen oder systemischen Effekt zu erzielen. Für eine lokale Wirkung kommen oftmals Abführmittel oder Hämorrhoidalzäpfchen zum Einsatz. Für systemische Effekte werden häufig analgetische, antipyretische und antirheumatische Arzneistoffe eingesetzt [2].

Arzneibuchprüfungen:

- Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen
- Gleichförmigkeit des Gehalts
- Gleichförmigkeit der Masse
- Wirkstofffreisetzung
- Zerfallszeit
- Erweichungszeit von lipophilen Suppositorien
- Bruchfestigkeit [1].

Suppositoriengrundlagen können grundsätzlich in lipophile und hydrophile Grundmassen eingeteilt werden. Rektalzäpfchen werden häufig in der Regel auf Basis von Hartfett hergestellt, während bei Zäpfchen zur vaginalen Anwendung auch Macrogole eingesetzt werden. Zu den lipophilen Grundlagen zählt Kakaobutter und Hartfett. Kakaobutter wurde früher lange Zeit verwendet. Heute wird vorrangig Hartfett eingesetzt, welches ein Gemisch aus Mono-, Di und Triglyceriden darstellt. Hydrophile Grundlagen können eingeteilt werden in Macrogole und Glycerol-Gelatinemassen. Macrogole als Grundlage sind Mischungen von hoch- und niedermolekularen Polyethylenglykolen. Der Nachteil von Macrogolmassen ist, dass oft Nachhärtungserscheinungen auftreten. Außerdem setzen Macrogole den Arzneistoff durch Auflösung in wässrigem Milieu frei. Im Rectum ist jedoch nur wenig Rektalflüssigkeit vorhanden. Zudem treten oft Inkompatibilitäten mit verschiedenen Arzneistoffen auf [2].

In der Praxis wird bei der Zäpfchen-Herstellung üblicherweise so vorgegangen, dass der Arzneistoff zuerst mit einer kleinen Menge an geschmolzener Grundlage angerieben wird. Das Hartfett wird zu dieser Mischung portionsweise eingearbeitet. Am Ende sollte eine homogene Masse entstehen, welche kurz vor dem Erstarrungspunkt in die Formen gegossen wird.

Im DAC/NRF wird folgende Formel zur Berechnung der notwendigen Menge an Suppositoriengrundlage angegeben [3]:

$$M_n = n \cdot (\bar{E} - f \cdot A)$$

M_n = benötigte Masse an Grundlage für n Suppositorien (in Gramm)

N = Anzahl der herzustellenden Zäpfchen.

$\bar{E}$ = Durchschnittsmasse eines Suppositoriums aus reiner Grundlage (Kalibrierwert) in Gramm → entspricht dem Fassungsvermögen der Form

F = Verdrängungsfaktor

A = Masse eines Suppositoriums in Gramm

Diese Formel ist im Grunde genommen die sogenannte Büchi-Formel, welche auch im Rahmen des Magistrale Arzneimittelherstellung-Praktikums der Universität Wien zum Einsatz kommt.

Im DAC wird auch angemerkt, dass vor allem bei kleinen Mengen ein 10%iger Überschuss vom Arzneistoff sowie der Suppositoriengrundlage bei der Einwaage berücksichtigt werden sollte, da unvermeidliche Verluste durch Reste auf dem Pistill, der Patene sowie auf der Gussform entstehen. Bei größeren Mengen genüge ein 5%iger Überschuss. Ein weiteres Verfahren, welches im DAC vorkommt, ist die sogenannte Dosierungsmethode nach Münzel. Diese ist vor allem für thermostabile sowie für lösliche, teilweise lösliche oder flüssige Stoffe geeignet. Hier gibt es auch einen Zuschlag, und zwar wird hier genau ein Zäpfchen im Überschuss hergestellt. Die Vorgangsweise wird folgendermaßen beschrieben: Die komplette Menge des Arzneistoffes wird mit einer kleinen Menge an geschmolzener Grundlage angerieben und durchgemischt. Diese Schmelze wird in die Formen gegossen, wobei die Zäpfchenformen nicht vollständig oder gar nicht befüllt werden müssen. Anschließend werden die leeren Bohrungen mit reiner Grundmasse gegossen. Überschüssige Reste werden dann abgekratzt. Durch diese Vorgehensweise kann genau festgestellt werden, wie viel Grundmasse erforderlich ist. Der Wirkstoff ist in den Zäpfchen aber noch nicht gleichmäßig verteilt. Aus diesem Grund werden dann die hergestellten Zäpfchen aufgeschmolzen und wieder in die Formen gegossen [3].

Zubereitungen zur vaginalen Anwendung (Vaginalia) werden laut Arzneibuch unterteilt in:

- Vaginalzäpfchen
- Vaginaltabletten
- Vaginalkapseln
- Vaginallösungen, Vaginalemulsionen und Vaginalsuspensionen
- Tabletten zur Herstellung von Vaginallösungen und Vaginalsuspensionen
- Halbfeste Zubereitungen zur vaginalen Anwendung
- Vaginalschäume
- Wirkstoffhaltige Vaginaltampons [1].

Gemäß dem Arzneibuch sind Zubereitungen zur vaginalen Anwendung definiert als flüssige, halbfeste oder feste Zubereitungen. Diese sind oftmals dazu bestimmt, einen lokalen Effekt auszuüben. In der Grundmasse können ein oder auch mehrere Wirkstoffe enthalten sein. Vaginalzäpfchen sind feste, oftmals eiförmige Einzeldosiszubereitungen. Sie eignen sich durch ihre Beschaffenheit (Konsistenz und Volumen) für die vaginale Anwendung [1].

Die Vagina besitzt eine Länge von 8-12 cm und besteht aus einem unverhornten und mehrschichtigen Epithel. Für das saure Milieu (pH 3,5 – 4,5) sind vor allem

Milchsäurebakterien verantwortlich. Die Azidität ist ein wichtiger Schutzfaktor und verhindert, dass pathogene Mikroorganismen in den Genitaltrakt aufsteigen. Vaginalzubereitungen werden oftmals eingesetzt, um eine lokale Wirkung zu erzielen. Häufige Arzneistoffe sind Hormone, Antimykotika, Antiseptika, Antiphlogistika und Kontrazeptiva [2].

Arzneibuchprüfungen:

- Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen
- Gleichförmigkeit des Gehalts
- Gleichförmigkeit der Masse
- Wirkstofffreisetzung
- Zerfallszeit [1].

2.2. Kapseln

Kapseln können unterteilt werden in:

- Hartkapseln
- Weichkapseln
- Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Magensaftresistente Kapseln
- Oblatenkapseln [1].

Das Arzneibuch definiert Kapseln als feste Darreichungsformen, welche unterschiedlich groß und unterschiedlich geformt sein können. Sie sind in der Regel zum Einnehmen bestimmt. Kapseln können ein oder auch mehrere Wirkstoffe enthalten und aus einer harten oder weichen Hülle bestehen. Die Kapselhülle besteht im Normalfall aus Gelatine, wobei auch Hilfsstoffe enthalten sein können. Der Kapselinhalt kann fest (Pulver, Granulat), halbfest oder auch flüssig sein [1].

Der Einsatz von Kapseln als Darreichungsform bringt einige Vorteile mit sich. Es wird eine Geruch- und Geschmacksmaskierung ermöglicht. Zudem kann der Wirkstoff im Magen schnell freigesetzt werden. Die Kapselhülle schützt den Wirkstoff vor äußeren Einflüssen, sodass auch hygroskopische sowie licht- und oxidationsempfindliche Arzneistoffe verarbeitet werden können. Außerdem bleiben sie bei sachgemäßer, trockener Lagerung längere Zeit haltbar [2].

Arzneibuchprüfungen:

- Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen
- Gleichförmigkeit des Gehalts
- Gleichförmigkeit der Masse
- Wirkstofffreisetzung
- Zerfallszeit [1].

2.3. Arzneibuchprüfungen

2.3.1. Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen

Diese Prüfung wird bei einzeldosierten Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von über 2 mg oder 2% durchgeführt.

20 Einheiten werden nach dem Zufallsprinzip entnommen und einzeln gewogen. Anschließend wird der Mittelwert aus 20 Einzelwägungen gebildet. Je nach Darreichungsform und Höhe der Durchschnittsmasse sind verschiedene Abweichungen von der Durchschnittsmasse zulässig.

Arzneiform	Durchschnittsmasse (mg)	Abweichung von der Durchschnittsmasse (%)
Nichtüberzogene Tabletten, Filmtabletten	≤ 80	10
	80 – 250	7,5
	≥ 250	5
Kapseln, nichtüberzogene Granulate und Pulver	<300	10
	≥ 300	7,5
Suppositorien, Vaginalzäpfchen	-	5

Kapseln werden zuerst einzeln samt Inhalt gewogen, dann werden sie geöffnet und der Inhalt entleert. Um Pulverrückstände vollständig zu entfernen, wird die Kapselhülle noch mit einem Lösungsmittel gewaschen und zur Trockene an der Luft stehen gelassen. Anschließend wiegt man die Kapselhüllen einzeln ab. Man erhält genau die Masse einer Kapsel, indem man die Differenz beider Wägungen bildet [1].

Dieses Verfahren ist jedoch sehr zeitaufwändig und realitätsfern und wird in der Apothekenpraxis nicht durchgeführt. Deshalb wird der Einfachheit halber angenommen, dass die Masse von verschiedenen Kapselhüllen gleich groß ist. Demzufolge wird nur eine leere Kapsel gewogen und ihre Masse tariert. Die vollen Kapseln werden anschließend einzeln gewogen und die Durchschnittsmasse aus allen 20 Kapseln berechnet.

Mindestens 18 Proben müssen innerhalb der einfachen Abweichung liegen. Nur 2 Proben dürfen innerhalb der doppelten Abweichung liegen und keine darf außerhalb dieser beiden Toleranzspannen liegen [1].

2.3.2. Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen

Diese Prüfung wird bei einzeldosierten Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von weniger oder gleich 2 mg oder 2% durchgeführt. Bei Vitaminen und Spurenelementen

entfällt diese Prüfung. Es werden 10 Einheiten stichprobenartig entnommen. Der Gehalt wird durch eine passende Methode (HPLC, UV-Spektroskopie...) ermittelt.

Prüfung A (gilt für Tabletten, Pulver zur Herstellung von Parenteralia, Suspensionen zur Injektion):

Der Einzelgehalt sollte nicht größer als $\pm 15\%$ des durchschnittlichen Gehalts sein. Wenn bei einer Probe der Einzelgehalt außerhalb dieser Spanne, aber innerhalb von 75–125 % liegt, werden 20 weitere Stichproben genommen. Diese müssen zwischen 85–115% liegen. Das heißt, insgesamt dürfte 1 Probe in der $\pm 25\%$ Spanne liegen, die übrigen 29 müssen innerhalb der $\pm 15\%$ Toleranzspanne liegen [1].

Prüfung B (gilt für Kapseln, Pulver, Granulate zur oralen Anwendung, Zäpfchen):

Der Einzelgehalt sollte zwischen 85–115 % des durchschnittlichen Gehalts liegen. Die Prüfung entspricht, wenn maximal 1 Einzelgehalt außerhalb der $\pm 15\%$, aber innerhalb der $\pm 25\%$ Spanne liegt.

Wenn bis zu 3 Einzelgehalte außerhalb der $\pm 15\%$ Spanne, aber innerhalb des $\pm 25\%$ Bereichs liegen, werden 20 weitere Arzneiformen geprüft. Von 30 Stichproben dürfen maximal 3 Einzelgehalte außerhalb der $\pm 15\%$ Toleranzspanne liegen. Diese müssen aber innerhalb von 75–125% des Durchschnittsgehalts liegen. Keine Stichprobe darf außerhalb 75–125% des Durchschnittsgehalts liegen [1].

2.3.3. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen

Die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen ist eine neuere, zusätzliche Vorschrift des europäischen Arzneibuches. Diese stellt im Vergleich zu den zwei vorherigen Prüfungen, auch einen Bezug zwischen dem Ist- und Sollgehalt her [4].

Diese Vorschrift bietet zwei Möglichkeiten:

- Bei $< 25\text{mg} / 25\%$ Wirkstoffanteil in einer einzelnen Arzneiform wird die Gleichförmigkeit des Gehalts (CU= Content Uniformity) untersucht.
- Bei $\geq 25\text{mg} / 25\%$ Wirkstoffanteil in einer einzelnen Arzneiform wird die Gleichförmigkeit der Masse (MV= Mass Variation) überprüft.

Bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts nach der Vorschrift Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen werden 30 Einheiten nach dem Zufallsprinzip entnommen. Zuerst wird von 10 Stichproben der Einzelgehalt bestimmt und der durchschnittliche Gehalt ($\bar{X}$) sowie die Standardabweichung (s) ermittelt. Der Durchschnittsgehalt wird mit dem Sollgehalt verglichen. Der Akzeptanzwert wird folgendermaßen ermittelt:

$$AV = | M - \bar{X} | + ks$$

AV = Akzeptanzwert

$\bar{X}$ = Mittelwert der Einzelgehalte

k = Akzeptanzkonstante, wird im Arzneibuch vorgegeben: bei 10 Stichproben (n=10) ist k = 2,4; bei 30 Stichproben (n=30) ist k = 2,0

s = Standardabweichung

M = Referenzwert, dieser kann einer Tabelle im Ph. Eur. entnommen werden und ist hier vereinfacht zusammengefasst:

Ist-Gehalt in Bezug auf Sollgehalt	Berechnung des AV
$98,5 \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$	$M = \bar{X}, AV = k \cdot s$
$\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$
$\bar{X} > 101,5\%$	$M = 101,5\%$

T = Gehalt pro Dosiseinheit in %, im Normalfall T= 100%

- Die Prüfung entspricht, wenn der Akzeptanzwert von 10 Einheiten ≤ 15 ist. (Bestehensgrenze L1)
- Wenn der Akzeptanzwert > 15 ist, werden 20 weitere Stichproben untersucht (gesamt n=30). Die Anforderungen sind erfüllt, wenn $AV \leq 15$ ist und kein Einzelgehalt außerhalb von 75-125% des Sollgehalts liegt (L2=25) [4].

Beispielhafte Berechnung: Der Wirkstoffgehalt pro Kapsel sollte 10 mg betragen, T=100%

Kapsel (Anzahl)	Einzelgehalt (mg)
1	10,3
2	10,1
3	9,8
4	10,2
5	9,7
6	10,1
7	10,2
8	9,9
9	10,0
10	10,2
$\bar{X} =$	10,05
s =	0.185742

- $\bar{X} = 10,05\text{mg}$; der prozentuale Gehalt bezogen auf 10mg (Sollgehalt) beträgt 100,5%, somit gilt $98,5 \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$ $\rightarrow M = \bar{X}$, $AV = k \cdot s$
- $k = 2,4$ da $n=10$ Stichproben
- $AV = 2,4 \cdot 0.185742 = 0,446$
- $AV < 15 \rightarrow$ Charge entspricht der Prüfung

2.4. Halbfeste Arzneiformen zur Anwendung auf der Haut

Halbfeste Arzneiformen zur kutanen Anwendung (Praeparationes molles ad usum dermicum) werden gemäß dem Arzneibuch unterschieden in:

- Salben
- Cremes
- Gele
- Pasten
- Umschlagpasten
- wirkstoffhaltige Pflaster
- kutane Pflaster [1].

Die Wirkstofffreisetzung erfolgt lokal oder transdermal. Die Zubereitungen können auf der Haut einen schützenden oder erweichenden Effekt haben. Sie sehen homogen aus und bestehen aus einer einfachen oder zusammengesetzten Grundlage. Darin können ein oder mehrere Wirkstoffe in gelöster oder dispergierter Form vorliegen [1].

Typisch für halbfeste Zubereitungen ist ihre Streichfähigkeit und geringe Formstabilität. Sie werden auf der Haut oder auf Schleimhäuten angewendet und sind meistens dazu bestimmt, einen lokalen Effekt auszuüben. Man kann zudem unterscheiden zwischen wirkstofffreien und wirkstoffhaltigen Darreichungsformen [5].

Salben bestehen gemäß dem Arzneibuch aus einer einphasigen Grundlage. Darin können flüssige oder feste Stoffe dispergiert vorliegen. Sie werden weiter unterteilt in hydrophobe, wasseraufnehmende und hydrophile Salben. Hydrophobe Salben haben praktisch kein Wasseraufnahmevermögen, während wasseraufnehmende Salben größere Mengen Wasser aufnehmen können. Dadurch bilden sie W/O- oder O/W-Emulsionen je nach Emulgatortyp. Hydrophile Salben basieren auf einer Grundlage, die mit Wasser mischbar ist. In der Regel bestehen sie aus festen und flüssigen Macrogolen [1].

Cremes sind laut Arzneibuch mehrphasig und aus einer lipophilen sowie hydrophilen Phase zusammengesetzt. Ist die äußere Phase unpolar (W/O), spricht man von lipophilen Cremes. Diese enthalten W/O-Emulgatoren. Bei hydrophilen Cremes hingegen ist die äußere Phase wässrig und sie enthalten Emulgatoren vom O/W-Typ. Gele sind Flüssigkeiten, die mithilfe eines Gelgerüstbildners verfestigt werden. Es kann unterschieden werden zwischen lipophilen Gelen (auch Oleogele genannt) und

hydrophilen Gelen (Hydrogele). Pasten enthalten hohe Anteile von fein dispergierten Pulvern in der Grundlage [1].

Die Aufnahme eines Wirkstoffs über die Haut ist von vielerlei Faktoren abhängig. Zum einen spielt die Beschaffenheit der Haut (beispielsweise der Hauttyp) eine Rolle, zum anderen die Eigenschaften des Wirkstoffes (wie Löslichkeit im Vehikel/im Hautfett, Konzentration etc.). Auch die Vehikeleigenschaften sind ein großer Einflussfaktor. Dabei richtet sich die Auswahl der dermalen Grundlage oftmals nach dem Krankheitsstadium von Patient*innen. Als allgemeine Faustregel gilt: Je akuter die Dermatoase, umso hydrophiler das Vehikel. Je chronischer die Dermatoase, umso lipophiler das Vehikel. Eine verstärkte Wirkstoffpermeation und hohe Tiefenwirkung kann durch Okklusion erzielt werden. Durch das Abdecken mit einer wasserdampfundurchlässigen Folie wird die Abgabe von Wasserdampf aus der Haut an die Umgebung reduziert. Dies führt zu einer verbesserten Hydratation, Durchblutung und Quellung der Haut, sodass Wirkstoffe (zum Beispiel Corticosteroide) besser diffundieren können. Okklusionseffekte werden häufig bei Vaseline, W/O-Cremes und lipophilen Salben beobachtet. Im akuten Krankheitsstadium sind hingegen kühlende, oberflächenhaftende und entzündungshemmende Wirkungen erwünscht. Hierfür bieten sich oftmals feuchte Umschläge, Schüttelmixturen auf wässriger Basis sowie flüssige O/W-Emulsionen an. Auch der Hauttyp spielt eine wesentliche Rolle. Seborrhöer sollten eher mit fetthaltigeren Salben und Cremes behandelt werden, während bei Seborrhöikern hydrophilere Grundlagen zum Einsatz kommen sollten [2].

Im Folgenden werden unterschiedliche Arten von Inkompatibilitäten erläutert, welche bei halbfesten Zubereitungen beziehungsweise allgemein bei magistralen Rezepturen auftreten können. Manifeste Inkompatibilitäten sind sichtbare Veränderungen unmittelbar bei der Herstellung oder kurz danach. Beispiele hierfür sind Fällungen, Ausflockungen, Konsistenzabnahme/Verflüssigung, Kristallisationen oder Brechen von Emulsionssystemen. Diese Inkompatibilitäten treten oftmals auch konzentrationsabhängig auf. Zur Erkennung von latenten Inkompatibilitäten sind spezielle Methoden notwendig. Man kann diese mit freiem Auge optisch nicht erkennen. Diese Unverträglichkeiten können zur Folge haben, dass der Arzneistoff oder auch Hilfsstoffe inaktiviert werden und dadurch keine ausreichende Qualität und Stabilität der Rezeptur gewährleistet wird [6].

Inkompatibilitäten sind meist auf chemische Reaktionen wie ionische Wechselwirkungen, Hydrolyse oder Komplexbildungsreaktionen zurückzuführen. Beispielsweise sollten kationische und anionische Stoffe nicht gemeinsam verarbeitet werden, da oftmals schwerlösliche Salze entstehen. O/W-Cremes enthalten häufig anionische Emulgatoren, welche mit kationischen Wirkstoffen unverträglich sind. Durch den Einsatz von nichtionischen Alternativen (zum Beispiel Nichtionische hydrophile Creme DAB) kann dieses Problem umgangen werden [6].

Bei der Mischung von W/O- und O/W-Grundlagen kommt es oftmals zur Wechselwirkung zwischen den Emulgatoren entgegengesetzten Typs. Dies kann zum

Brechen des Emulsionssystems führen. Daher sollten Grundlagen mit dem gleichen Emulsionstyp miteinander verarbeitet werden.

Weiters zeigen phenolische Arzneistoffe Inkompatibilitäten mit nichtionischen, PEG-haltigen Emulgatoren. Dieses Problem kann verhindert werden, indem anionische hydrophile Cremes eingesetzt werden. Eine weitere häufig beobachtete Unverträglichkeit besteht zwischen grenzflächenaktiven Wirkstoffen und lipophilen (W/O) Cremes [6]. Diese wird im nächsten Kapitel 2.4.1. *Rezepturprobleme: Thesit, Ichthyol* näher beschrieben.

2.4.1. Rezepturprobleme: Thesit, Ichthyol

Thesit sowie Ichthyol sind grenzflächenaktive Stoffe und dies führt bei der Verarbeitung mit mehrphasigen Systemen oftmals zu Problemen. Sie besitzen die Eigenschaften eines O/W-Tensids, weshalb die Einarbeitung in W/O-Grundlagen nur bedingt möglich ist. In lipophilen Cremes befinden sich nämlich W/O-Emulgatoren (beispielsweise Wollwachsalkohole, Sorbitanester und Monoglyceride) und es kommt zur Wechselwirkung zwischen den Emulgatoren entgegengesetzten Typs. In der Folge kommt es bei der Einarbeitung von Polidocanol in lipophile Cremes oft zum Brechen des Emulsionssystems. Thesit zeigt Inkompatibilitäten mit nichtionischen Emulgatoren sowie mit W/O-Grundlagen mit einem Wassergehalt von über 10-20%. Deshalb sollte bei der Herstellung von lipophilen Cremes mit Thesit auf den Wasseranteil der Grundlage geachtet werden. Polidocanol ist beispielsweise inkompatibel mit der Wollwachsalkoholcreme DAB. Es wird empfohlen, diese durch eine wasserfreie Grundlage wie zum Beispiel die Wollwachsalkoholsalbe DAB zu ersetzen [6,7].

Auch die Einarbeitung von Polidocanol 5% in die Hydrophobe Basiscreme DAC mit 70% Wasseranteil führt zum Brechen der Creme, weshalb die Cremegrundlage ausgetauscht werden muss. Die Anfertigung von Thesit-haltigen stabilen W/O-Cremes ist nur bei sehr geringem Wassergehalt der Grundlage möglich. Es empfiehlt sich hierbei validierte Rezepturen einzusetzen. Es gibt zum Beispiel im NRF eine standardisierte Rezeptur (Monografie 11.119) mit einer wasserarmen alternativen Grundlage, welche im Vergleich zur Hydrophoben Basiscreme DAC einen deutlich reduzierten Wasseranteil aufweist und sich für die Einarbeitung von Thesit eignet. Eine weitere Möglichkeit ist die Hydrophile Alternative (NRF 11.118.). Die Verarbeitung von Thesit mit der hydrophilen Grundlage Basiscreme DAC ist ebenso unproblematisch, da Thesit den Charakter eines O/W-Emulgators besitzt [7].

Theoretisch sollte somit die Einarbeitung von Thesit in hydrophile Grundlagen möglich sein. Oftmals kommt es bei solchen Rezepturen jedoch zu einer Konsistenzabnahme beziehungsweise Verflüssigung der Creme. Das ist darauf zurückzuführen, dass es zu einer Mischmizellbildung mit den in den Cremegrundlagen vorhandenen Emulgatoren kommt. In automatischen Rührsystemen, beispielsweise dem TopiTec-Rührwerk, kann dieser Effekt aufgrund der viel höheren Umdrehungsgeschwindigkeit noch stärker ausgeprägt sein. Es ist hier notwendig, die Rührparameter entsprechend

anzupassen. Es sollte eine niedrigere Rührgeschwindigkeit ausgewählt und die genauen Anweisungen und Empfehlungen des Herstellers beachtet werden. Die manuelle Herstellung ist hier in diesem Fall eventuell besser geeignet [7].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Herstellung von Zubereitungen mit dem Problemwirkstoff Thesit nur validierte Rezepturen eingesetzt werden sollten, da es wegen seiner grenzflächenaktiven Eigenschaften und des O/W-Tensidcharakters entweder zum Brechen von lipophilen W/O- Cremes oder auch zur Verflüssigung von O/W-Grundlagen führen kann [7].

Im Folgenden werden einige standardisierte Rezepturen von Polidocanol mit Cremes auf lipophiler sowie hydrophiler Basis aus dem NRF aufgezählt.

- NRF 11.118 Hydrophile Polidocanol-Creme 5% / 10% mit Basiscreme DAC
- NRF 11.119 Lipophile Polidocanol-Creme 5% / 10% mit einem Wasseranteil von 5%-10% mit Hydrophobem Basisgel DAC
- NRF 11.120 Lipophile Polidocanol-Creme 5 % mit Harnstoff 5% und einem Wasseranteil von 10% auf Basis von Hydrophobem Basisgel DAC [7].

In der NRF 11.118 Monografie gibt es zudem den Rezepturhinweis, zuerst die gesamte Menge an Grundlage (Basiscreme DAC) vorzulegen und danach erst das Thesit einzuarbeiten, da es bei portionsweiser Verreibung zu Klümpchenbildung kommt [6].

Ammoniumbituminosulfonat ist ein anionischer Wirkstoff und verfügt über grenzflächenaktive Eigenschaften. Dies führt oft zu Inkompatibilitäten in Form von ionischen Wechselwirkungen. Bei der Kombination mit dem kationischen Arzneistoff Oxytetracyclinhydrochlorid in Nichtionischer hydrophiler Creme SR DAC kommt es zu flockigen Ausfällungen. Auch bei der Verarbeitung mit anderen kationischen Wirkstoffen wie Chlorhexidinsalzen kommt es zur Salzbildung [7,8].

Weiters ist die Einarbeitung von Ammoniumbituminosulfonat in Hautemulsionen und hydrophilen Cremes zwar möglich, es kommt jedoch oftmals zu einer Verflüssigung der Zubereitung. Ursache dafür sind Mischmizellbildungen. Hier bietet sich stattdessen der Einsatz von Hydroxyethylcellulose- oder Carmellose-Natriumgelen an. Inkompatibilitäten bestehen auch mit Carbomergelen durch ionische Interaktionen. Darüber hinaus kommt es bei Zinkoxidschüttelmixturen mit Ichthyol zu einer Verflüssigung, weshalb sich Festsubstanzen schneller absetzen. Das führt dazu, dass die Suspension kaum aufgeschüttelt werden kann. Um diese Lotionen zu verdicken, wird im NRF 11.2 der Zusatz von Bentonit oder Aluminium-Magnesium-Silicat zur Viskositätssteigerung empfohlen. Außerdem sind Ichthyol-haltige wässrige Zinkoxidschüttelmixturen in Behältnissen aus Polyethylen nicht lange haltbar, da eine Migration des Arzneistoffs in das Verpackungsmaterial erfolgt [7,8].

Cremes und Salben mit Ammoniumbituminosulfonat auf lipophiler Basis können nur bei geringem Wassergehalt der Grundlage oder mit sehr potenten W/O Tensiden hergestellt werden. Als Grundlage eignet sich beispielsweise wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe mit nur 10% Wasseranteil. Eine standardisierte lipophile

Creme ist beispielsweise die Lipophile Ammoniumbituminosulfonat-Creme (NRF 11.12.) mit Ichthyolkonzentrationen von 5 – 50% und einem geringen Wassergehalt und auf Basis von Wollwachsalkoholsalbe DAB [8,9].

Weitere NRF-Rezeptur Vorschriften mit Ichthyol sind:

- NRF 11.2. Ammoniumbituminosulfonat-Zinkoxidschüttelmixtur
- NRF 25.6. Ammoniumbituminosulfonat-Zäpfchen 300 mg
- NRF 11.108 Hydrophile Zinkoxid-Paste 40 % mit Ammoniumbituminosulfonat [8].

2.5. Fließeigenschaften halbfester Zubereitungen

Unter Rheologie versteht man die Lehre vom Deformations- und Fließverhalten von Stoffen. Dabei wird nicht nur viskoses Fließverhalten von Flüssigkeiten, sondern auch elastisches Deformationsverhalten von Festkörpern untersucht. Die rheologischen Eigenschaften eines Stoffes können durch viele Faktoren wie Temperatur, Umgebungsdruck und Konzentration beeinflusst werden. Auch die Art, Dauer und Höhe der Belastung spielen eine Rolle [10].

Die gebräuchlichen rheologischen Parameter können mit dem Zwei-Plattenmodell (Abb. 1) veranschaulicht werden:

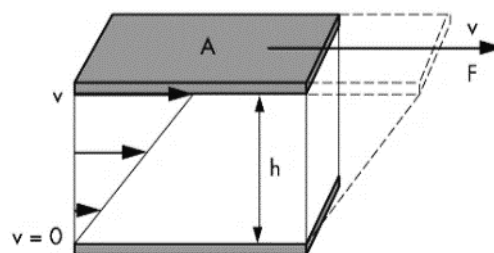


Abbildung 1: Zweiplatten-Modell [10]; abgedruckt mit freundlicher Genehmigung des Vincentz Network Verlags

Die untere Platte ist stationär und bewegt sich nicht, während die obere Platte einer Kraft (F) ausgesetzt und laminar bewegt wird. Dadurch entsteht die Geschwindigkeit v. Zwischen den beiden Platten befindet sich die Messflüssigkeit (im Abstand h) und wird geschert. Wichtig ist hierbei, dass die Probe zwischen den beiden Platten Wandhaftung besitzt [10].

- Die Schubspannung (auch Scherspannung, engl. shear stress, tau) ist die auf die Probe wirkende tangentielle Kraft. Sie setzt sich aus dem Quotienten von der Kraft F und der Fläche A zusammen und hat die Einheit Pascal [Pa].

$$\tau = \frac{F}{A}$$

- Die Scherrate (auch Schergeschwindigkeit, Schergefälle, engl. shear rate, gamma punkt) stellt eine Beziehung zwischen der Geschwindigkeit der bewegten Platte zum Abstand h der Platten her und hat die Einheit [1/s].

$$\dot{\gamma} = \frac{v}{h}$$

- Unter der dynamischen Viskosität (auch Scherviskosität, engl. shear viscosity, eta) versteht man die Zähigkeit beziehungsweise den Fließwiderstand der Messprobe. Sie ergibt sich aus dem Quotienten aus Schubspannung und Scherrate und hat die Einheit Pascalsekunde [Pas] [10].

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

Fließkurve: Hier wird der Zusammenhang zwischen Schubspannung und Scherrate dargestellt, wobei üblicherweise die Scherrate auf der x- und die Schubspannung auf der y-Achse dargestellt wird.

Viskositätskurve: Auf der Ordinate wird die dynamische Viskosität (Eta, η) und auf der Abszisse die Scherrate oder Schubspannung dargestellt [10].

Man kann verschiedene Arten des Fließverhaltens unterscheiden:

Linear viskoses, Newton'sches Fließverhalten: Beispiele für Newton'sche Fluide sind Wasser, Ethanol, Glycerol etc. Die Fließkurve ist eine Gerade, deren Steigung ein Maß für die Viskosität (η) darstellt. Die Viskosität ändert sich nicht mit Höhe und Dauer der Scherbelastung und ist eine Konstante [11].

Nichtlinear viskoses Fließverhalten, Nicht-Newton'sche Flüssigkeiten: Dazu zählen unter anderem halbfeste Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut wie Cremes, Gele, Salben etc. Pseudoplastische, dilatante und plastische Fluide zeigen ein nichtlinear-viskoses Fließverhalten. Die Viskosität ist hier abhängig von der Höhe der Scherbelastung. Man spricht auch von scherratenabhängiger Viskosität [10,11].

Bei pseudoplastischen Fluiden (auch bezeichnet als scherverdünnend oder strukturviskos) nimmt mit zunehmender Scherrate die dynamische Viskosität ab. In der Fließkurve erkennt man dementsprechend eine Abnahme der Kurvensteigung bei höherer Schergeschwindigkeit. Beispiele hierfür sind Polymerschmelzen, Shampoos, Lackfarben etc.

Dilatante Fluide (auch bezeichnet als scherverdickend) zeigen eine Zunahme der Viskosität bei steigender Scherrate. Beispiele sind Plastisolpasten, Keramiksuspensionen, Naturgummi etc [10].

Plastische Fluide besitzen eine Fließgrenze, das heißt es ist eine Mindestschubspannung erforderlich, damit ein Fließvorgang einsetzt. Wenn nach Überschreiten der Fließgrenze, ein gerader Kurvenverlauf wie bei einem Newton'schen Fluid zu beobachten ist, spricht man von Bingham oder idealplastischen Körpern. Ist hingegen der Fließkurvenverlauf (nach Überschreiten der Fließgrenze) gekrümmt, spricht man von Casson oder nicht-idealplastischen Körpern. Dieses Fließverhalten tritt bei den meisten halbfesten Arzneiformen zur kutanen Anwendung wie Cremes, Salben, Gele etc. auf [11].

Neben scherratenabhängigem Fließverhalten gibt es auch zeitabhängige rheologische Phänomene:

Thixotropie: Während der Belastungsdauer kommt es zur Viskositätsabnahme. In der Ruhezeit erfolgt eine Regeneration, also ein Strukturwiederaufbau. Dieses Verhalten wird beispielsweise beim Schütteln von Ketchup-Flaschen beobachtet.

Nicht-thixotropes Verhalten: Während der Scherzeit nimmt die Viskosität ab. Danach erfolgt jedoch kein Wiederaufbau der Struktur. Beispiel hierfür ist das Aufrühren von Joghurt, das in der Ruhephase dünnflüssig bleibt.

Rheopexie: Während der Belastungsdauer kommt es zur Viskositätszunahme. In der nachfolgenden Ruhephase erfolgt wieder ein Strukturabbau [10].

Messung rheologischer Eigenschaften mittels Rheometer:

Zur Vermessung von idealviskosen Substanzen sind einfache Viskosimeter und Einpunktmessungen ausreichend. Bei Kapillarviskosimetern wird die Auslaufgeschwindigkeit einer Messflüssigkeit aus der Kapillare bestimmt. Zwischen der Durchlaufzeit der Flüssigkeit und der Viskosität (η) besteht eine direkte Proportionalität. Kugelfallviskosimeter bestehen aus einem senkrechten Rohr, in dem die Fallzeit einer Kugel durch die Messflüssigkeit gemessen wird. Die Viskosität der Probe ist umso höher, je länger die Fallzeit der Kugel ist [2].

Zur Aufnahme von Rheogrammen und Erstellung von Fließkurven sind Rotationsrheometer notwendig, welche die Proben unter verschiedenen Scherbelastungen messen können. Es können dabei verschiedene Mess-Systeme zum Einsatz kommen. Die Zylinder-Becher-Methode wird vor allem bei mittel- bis niedrig viskosen Messproben eingesetzt. Die zu untersuchende Probe befindet sich in einem Hohlzylinder. Darin wird ein Vollzylinder eingetaucht. Die Probe befindet sich somit im Ringspalt zwischen den beiden Zylindern und wird geschert. Dabei kann entweder der innere Zylinder das rotierende Element sein (Searle-Prinzip) oder der Außenzylinder (Couette-Prinzip) [2].

Das Kegel-Platte-System kann zur Vermessung von höher viskosen sowie plastischen Körpern eingesetzt werden. Die Probe wird auf der stationären Platte aufgebracht. Der Kegel kann unterschiedliche Durchmesser und Winkel haben. Der Kegel ist beweglich und wird herabgesenkt. Der Spalt zwischen Kegel und Platte muss von der Probe genau ausgefüllt werden. Beim Platte-Platte Verfahren sind statt dem Kegel, zwei ebene Platten vorhanden. In der Regel ist die obere Platte das rotierende Element, während die untere stationär ist [2,10].

Messung von Fließeigenschaften:

1) Rotationsversuche:

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Es kann entweder die Scherrate oder die Schubspannung vorgegeben werden. Bei Vorgabe der Scherrate spricht man im Englischen auch von *controlled shear rate test*. Die Scherrate wird hierbei

kontinuierlich erhöht. Diese Methode wird vorwiegend eingesetzt bei Substanzen ohne Fließgrenze. Versuche mit Vorgabe der Schubspannung werden auch als *controlled shear stress test* bezeichnet. Diese Messmethode wird üblicherweise zur Bestimmung der Fließgrenze eingesetzt. Als Ergebnis dieser Messungen erhält man Fließ- sowie Viskositätskurven, welche die dynamische Viskosität bei unterschiedlichen Scherbelastungen zeigen [10].

2) Oszillationsversuche:

Reine Festkörper besitzen nach Hooke ein elastisches Deformationsverhalten, während reine Flüssigkeiten nach Newton ein (ideal)-viskoses Fließverhalten zeigen. In der Realität sind die meisten Stoffe jedoch nicht nur rein fest oder flüssig. Sie verfügen sowohl über elastische als auch viskose Anteile. Man spricht auch von viskoelastischem Verhalten. Vor allem halbfeste Zubereitungen zeigen Viskoelastizität. Beim Oszillationstest führt das Mess-System kleine sinusförmige Schwingungen aus. Dabei wird die Ruhestuktur der Probe nicht zerstört. Die resultierende Antwortschwingung wird gemessen. Sie tritt meist mit einer zeitlichen Verzögerung auf, welche mit dem Phasenverschiebungswinkel δ ausgedrückt wird. Die Antwortkurve ist gegenüber der Vorgabekurve um den Phasenverschiebungswinkel δ verschoben. Bei idealelastischen Festkörpern beträgt dieser Winkel 0° , das heißt, dass sie der Scherdeformation ohne Zeitverzögerung folgen. Bei idealviskosen Stoffen beträgt der Winkel 90° und bei viskoelastischem Verhalten liegt er zwischen 0 und 90° . Als Ergebnis der oszillatorischen Messung erhält man zudem das Speicher- und Verlustmodul [10].

Das Speichermodul (auch G') hat die Einheit Pascal [Pa] und spiegelt die in der Messprobe während der Belastung gespeicherte Deformationsenergie wider. Nach der Belastung kann mithilfe dieser gespeicherten Energie, die vorherige Deformation wieder ausgeglichen werden. Das Speichermodul stellt somit den elastischen Anteil der Probe dar.

Das Verlustmodul (auch G'') hat die Einheit Pascal [Pa] und spiegelt die in der Messprobe während der Belastung dissipierte Deformationsenergie wider. Diese Energie wird für die Änderung der Struktur der Probe (zum Beispiel Fließen) verbraucht und kann nicht mehr rückgewonnen werden. Man spricht hier auch von irreversiblen Deformationsverhalten. Das Verlustmodul stellt somit den viskosen Anteil der Probe dar [10].

Häufig durchgeführte oszillatorische Versuche sind der Amplituden- und Frequenzsweep, welche im Kapitel 3.7 *Rheologische Untersuchungen* näher beschrieben werden.

3. Material und Methoden

3.1. Zäpfchen

Das erste Ziel dieser Arbeit war, die Herstellung von Zäpfchen auf Hartfett- und Macrogolbasis im Praktikum zur magistralen Arzneimittelherstellung zu optimieren. Dafür sollte anhand zweier repräsentativer Beispiele (Dexamethason-Hartfett-Rektalzäpfchen für Kleinkinder, Progesteron-Macrogol-Vaginalzäpfchen) der Verdrängungsfaktor der Wirkstoffe neu ermittelt werden. Da unterschiedliche Angaben in der Literatur bestehen (Hagers Handbuch, Interne Tabellen, Anhang des DAC/NRF), sollte anhand dieser Arbeit überprüft werden, welche Werte für die Praxis als die verlässlichsten anzusehen sind.

Es wurde folgendermaßen vorgegangen: Zunächst wurde das Fassungsvermögen der Formen sowohl mit Macrogol-Placebo- als auch mit Hartfett-Placebo-Suppositorien ermittelt. Anschließend wurde der Verdrängungsfaktor der eingesetzten Wirkstoffe (Progesteron in Macrogol, Dexamethason in Hartfett) bestimmt.

3.1.1. Verwendete Materialien

3.1.1.1. Progesteron

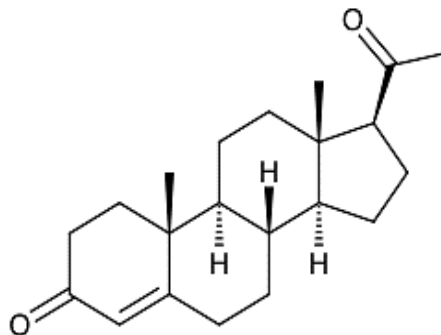


Abbildung 2: Strukturformel von Progesteron [12]

Aussehen und Lagerung: Progesteron liegt in einer weißen, kristallinen, gepulverten Form vor. Es sollte aufgrund der Lichtempfindlichkeit lichtgeschützt aufbewahrt werden. Progesteron ist zudem empfindlich gegenüber Oxidationsmittel und alkalischen Substanzen [13].

Gewinnung: Die Gewinnung erfolgt halbsynthetisch aus pflanzlichen Steroidsaponinen und/oder Phytosterolen aus Soja-Bohnen. Unter den Steroidsaponinen sind vor allem die Diosgeninglykoside von bestimmten Yamswurzeln wichtig. Das gewonnene Diosgenin wird im Labor zu Progesteron umgewandelt [13].

Löslichkeit: Progesteron ist in Wasser nicht löslich, in Aceton sowie fetten Ölen ist es schlecht löslich. In wasserfreiem Ethanol zeigt es hingegen eine gute Löslichkeit [13].

Pharmakologische Wirkung: Progesteron gehört zur Gruppe der Gestagene (Gelbkörperhormone, Schwangerschaftshormone). Chemisch gesehen ist es ein Pregnanderivat. Es wird aus Cholesterol synthetisiert. Bildungsort sind Ovarien, Plazenta, Testes und die Nebennierenrinde. Progesteron wird aus dem Gelbkörper ins Blut sezerniert. In der Schwangerschaft steigt die Progesteronbildung. Bei oraler Einnahme ist es nahezu unwirksam aufgrund des hohen First-Pass-Effekts. Das Progesteron bei der Frau reduziert die Anzahl von Östrogenrezeptoren. Es hemmt die Ovulation, durch Hemmung der Ausschüttung von LH-Hormonen. Es ist vor allem für den Erhalt einer Schwangerschaft sehr essenziell und unterdrückt Kontraktionen der Gebärmutter und die Menstruation. Progesteron stimuliert in der weiblichen Brust die Drüsenbildung. Als Arzneistoff wird es eingesetzt im Rahmen der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen, bei Endometriose sowie bei Brust-, und Gebärmutterkrebs [14].

Verschreibungspflicht: Der Wirkstoff ist rezeptpflichtig und darf somit nur nach ärztlicher Verschreibung abgegeben werden [15].

Anwendungsmöglichkeiten: Progesteron zur vaginalen Anwendung dient vor allem zur Erhaltung einer Frühschwangerschaft und zur Unterstützung der Wirkung des natürlichen Hormons (Gelbkörperfunktion). Es kommt in zahlreichen Fertigpräparaten wie in Vaginaltabletten, -zäpfchen und Vaginalgelen vor. Es gibt beispielsweise ein Carbomergel mit 8% Progesteron als Fertigprodukt auf dem Markt. Progesteron als Wirkstoff ist auch in Form von Brustgelen erhältlich. Diese dienen zur Linderung von Brustschmerzen vor der Menstruation. Progesteron gibt es auch in Vaginalkapseln und Injektionslösungen. Der Wirkstoff findet zudem Anwendung in der Rezeptur. Im NRF sind Vorschriften für Progesteron-Vaginalzäpfchen in unterschiedlichen Dosierungen vorhanden. (NRF-Vorschrift 25.1 und 25.5) Darüber hinaus wurden auch Versuche durchgeführt, wo Progesteron bei Frauen epikutan gegen Falten eingesetzt wurde. Es wurde auch bei postmenopausalen Frauen bei vaskulären Problemen angewendet. Progesteron wird bei oraler Einnahme schlecht resorbiert. Dennoch sind in Deutschland auch Weichkapseln mit Progesteron verfügbar. Eine weitere Arzneiform sind Sublingual-Pastillen, wo der Wirkstoff über die Mundschleimhaut resorbiert werden soll [13].

3.1.1.2. Dexamethason

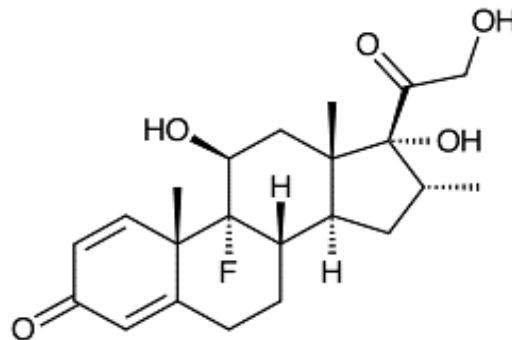


Abbildung 3: Strukturformel von Dexamethason [16]

Aussehen und Lagerung: Dexamethason liegt als weißes, feines, kristallines und geruchloses Pulver vor, das einen leicht bitteren Geschmack hat. Die Lagerung von Dexamethason sollte unter Lichtschutz erfolgen [17].

Löslichkeit und Schmelztemperatur: Der Wirkstoff ist in Wasser nicht löslich. In wasserfreiem Ethanol weist Dexamethason eine geringe Löslichkeit auf. In 42 Teilen Ethanol ist es hingegen gut löslich. Die Schmelztemperatur liegt bei etwa 245–271 °C [17].

Stabilität: Dexamethason ist zersetzungsempfindlich in Bezug auf chemische Reaktionen. Hydrolyse, Oxidationsreaktionen und Umkristallisationen können bei Stammzubereitungen sowie bei Rezepturen mit Dexamethason auftreten. Zudem eignen sich dexamethasonhaltige Suspensionen und Lösungen nicht zum Autoklavieren, da sie hitzeinstabil sind [17].

Aufgrund der eingeschränkten Stabilität des Wirkstoffs ist es sinnvoll, vorgefertigte Rezepturkonzentrate mit Dexamethason zu verwenden. Es gibt beispielsweise die Dexamethason-Verreibung 1 % auf Basis der Nichtionischen hydrophilen Creme SR DAC (S.26). Dieses stellt ein Suspensionskonzentrat dar. Zudem ist auch eine Dexamethason-Verreibung 10 % DAC mit Reisstärke erhältlich [17].

Es wurden Gehaltsminderungen von Dexamethason in Zubereitungen mit 0,1 % Dexamethason in 3 - 10%igen Harnstoff W/O-Cremes mit pH 8,0 – 8,5 beobachtet. Der Wirkstoffverlust kann möglicherweise auf eine gesteigerte Löslichkeit bei höheren Temperaturen zurückgeführt werden. In harnstoffhaltigen Zubereitungen mit einem pH von 6,5 – 7,5 wurden über einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten hingegen keine Wirkstoffverluste beobachtet. Eine Creme mit 0,05% Dexamethason und einem neutralen pH von 7,2 ist über 6 Monate hinweg stabil geblieben. Basische Dexamethasonlösungen sollten grundsätzlich nicht abgegeben werden. Es gibt fertige, wässrige Dexamethason-Zubereitungen zum Einnehmen, welche oftmals auf einen pH-Wert von 3,3 oder 3 – 5 eingestellt sind. Augenzubereitungen mit Dexamethason

sind hingegen auf höhere pH-Werte von 5 - 6 oder höher eingestellt. Der rezeptierbare pH-Bereich von Dexamethason liegt bei pH 2 – 7 [17,18].

Pharmakologische Wirkung: Es handelt sich um ein synthetisches Glucocorticoid mit einem Fluoratom. Dexamethason besitzt entzündungshemmende Eigenschaften durch Hemmung der Phospholipase A2 und Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. Weiters besitzt es auch antiallergische und immunsuppressive Wirkung. Dexamethasonacetat sowie Dexamethasondihydrogenphosphatdinatrium sind sogenannte Prodrugs von Dexamethason, das heißt Dexamethason stellt die aktive Wirkform dar [17,19].

Verschreibungspflicht: Dexamethason ist rezeptpflichtig und seine wiederholte Abgabe ist verboten [15].

Anwendungsmöglichkeiten: Dexamethason ist indiziert bei allergischen Erkrankungen, rheumatischem Fieber, Asthma bronchiale, rheumatoider Arthritis sowie bei bösartigen Tumoren. Häufig eingesetzte Arzneiformen sind Tabletten, Augen- und Ohrentropfen, Augensalben, Nasensprays, Salben, Cremes sowie Injektionslösungen, die unterschiedlich hoch konzentriert sind. Dexamethason ist ein schwach bis mittelstarkes Glucocorticoid [17,19].

Übliche therapeutische Konzentrationen bei dermalen Anwendung bei Erwachsenen sind 0,01 - 0,1 %. Die obere Richtkonzentration beträgt 0,1 %. In der Pädiatrie kommen zur dermalen Anwendung oft Dosierungen von 0,01 – 0,05 % zum Einsatz [20].

Als Fertigpräparate mit Dexamethason sind auch Kopfhautlösungen und Cremes erhältlich. Es gibt beispielsweise eine Macrogolsalbe mit Dexamethason, Nystatin sowie Chlorhexidindihydrochlorid. Auch Kombinationspräparate mit Hydrochinon und Tretinoin mit einer hydrophilen Creme als Basis sind bekannt. Diese Zubereitung wird auch als "Kligmansche Salbe" bezeichnet. Des Weiteren gibt es eine Rezeptur für ein Hydrogel zur Anwendung auf der Kopfhaut bei Psoriasis (0,1%iges Dexamethason-Carmellose-Gel). Weiters sind Augentropfen mit Dexamethason-dihydrogenphosphatdinatrium zugelassen, auch in Kombination mit Antibiotika wie Tobramycin, Neomycin, Polymyxin und Gentamicin. Darüber hinaus wird das Glucocorticoid auch nasal bei Entzündungserscheinungen angewendet beispielsweise zur postoperativen Behandlung von Eingriffen in der Nasennebenhöhle. Auch Nasencremes mit Dexamethason sind erhältlich. Außerdem wird Dexamethason in Fertigprodukten als Kombinationspräparat in Ohrentropfen bei Mittel- und Außenohrentzündungen und bei Ekzemen im Gehörgang eingesetzt [17].

3.1.2. Bestimmung des Fassungsvermögens

3.1.2.1. Macrogol-Placebo-Zäpfchen

Zur Bestimmung des Fassungsvermögens beziehungsweise des Kalibrierwerts wurden insgesamt 4 Versuche (n=4) durchgeführt, wobei jeweils 6 Placebozäpfchen (ohne Wirkstoff) gegossen wurden. Eine Metallgießform mit dem Fassungsvermögen

F=2,6 wurde verwendet und die erforderliche Menge an Grundlage errechnete sich folgendermaßen:

$$M = 2,6 \times 6 = 15,6 \text{ g} + 10\% \text{ Überschuss} \rightarrow \underline{M = 17,16 \text{ g}}$$

Da Macrogol eine Mischung von PEG 4000 und 1500 im Verhältnis (1+4) darstellt, kommt man auf folgende Mengen:

1 Teil Macrogol 4000: 3,432 g 4 Teile Macrogol 1500: 13,728 g

Die Einwaage bei allen vier Versuchen betrug:

Macrogol 4000: 3,43 g Macrogol 1500: 13,73 g

Diese Mengen wurden in einer samt Pistill tarierten Emaille-Patene eingewogen. Die Macrogolmasse wurde am Wasserbad bei einer Temperatur von 80°C vollständig geschmolzen. Anschließend wurde die Schmelze zum Abkühlen kurz stehen gelassen. Vor dem Erstarrungspunkt wurde die Macrogolmasse in die Metallform gegossen. Bei dieser Einwaage sind bei jedem Versuch jeweils 6 (insgesamt 24) Zäpfchen entstanden, welche zur Bestimmung des Fassungsvermögens im Nachhinein einzeln gewogen wurden.

3.1.2.2. Hartfett-Placebo-Zäpfchen

Zur Ermittlung des Fassungsvermögens wurde eine Kindermetallgussform mit F=1,06 g (laut Herstellerangabe) bezogen auf Hartfett verwendet. Die erforderliche Menge für die Herstellung von 10 Suppositorien errechnete sich folgendermaßen:

$$1,06 \times 10 = 10,6 + 10\% \text{ Überschuss} \rightarrow \underline{11,66 \text{ g Hartfett}}$$

Diese Menge wurde in einer samt Pistill tarierten Emaille-Patene eingewogen und am Wasserbad erhitzt, bis die komplette Menge klar geschmolzen vorlag. Die Schmelze wurde kalt gerührt und kurz vor dem Erstarrungspunkt gegossen. Die Menge reichte genau aus, um 10 Zäpfchen herzustellen, welche später einzeln gewogen wurden.

3.1.3. Bestimmung des Verdrängungsfaktors

Allgemein lässt sich der Verdrängungsfaktor folgendermaßen definieren:

„Der Wert gibt an, wieviel Gramm Grundlage durch 1 g eines suspendierten Ausgangsstoffes verdrängt werden. [...] Die aufgeführten Werte sind keine Stoffkonstanten, sondern können in Abhängigkeit vom physikalischen Zustand der Substanz und des angewendeten Herstellungsverfahrens der Suppositorien geringfügig variieren“ [3].

Im DAC/NRF gibt es in der Anlage F eine tabellarische Liste der Verdrängungsfaktoren für viele Arznei- und Hilfsstoffe.

Ist der Verdrängungsfaktor eines Stoffes jedoch nicht bekannt, kann dieser experimentell selbst bestimmt werden. Hierfür gibt es die nachfolgende Arbeitsanweisung:

„2,50 g fein gepulverte Substanz (90) werden auf dem Wasserbad mit 7,50 g geschmolzenem Hartfett angerieben, die Mischung wird nach dem Klarschmelzverfahren bei 36 bis 38 °C ausgegossen. Die Anzahl der Suppositorien, die sich einwandfrei ausgießen lässt, wird gewogen und die Gesamtmasse bestimmt. Der Verdrängungsfaktor f wird nach folgender Formel berechnet [3]:

$$f = \frac{100 * (n * F - M * n)}{M * n * 25} + 1$$

f = Verdrängungsfaktor

n = Anzahl der Zäpfchen

F = Fassungsvermögen bzw. Kalibrierwert der Form

M = Masse eines Zäpfchens in Gramm

Weiters werden im DAC auch einige Regeln genannt, welche eine Abschätzung des Verdrängungsfaktors ermöglichen, wenn dieser unbekannt ist. Zusammengefasst lauten die Hinweise wie folgt:

- Wenn der Anteil des Arzneistoffes unter 5% liegt, soll der Verdrängungsfaktor mit f=1,0 angenommen werden.
- Bei organischen Ausgangsstoffen mit 5-20% Arzneistoffanteil, kann f mit 0,7 angenommen werden, wenn Hartfett als Suppositoriengrundlage verwendet wird.
- Bei organischen Arzneistoffen mit 5-20% Wirkstoffanteil in einer hydrophilen Grundlage wie Macrogol oder Glycerol-Gelatine kann der Verdrängungsfaktor mit f=1,0 angenommen werden.
- Der Verdrängungsfaktor von Wasser oder wässrigen Lösungen kann mit f=0,92 angenommen werden.
- Im Dosisbereich zwischen 0,1 und 1,0 g ist es wichtig, dass der Verdrängungsfaktor mindestens auf eine Nachkommastelle genau beachtet wird [3].

3.1.3.1. Progesteron in Macrogol

Die Verdrängungsfaktoren im DAC/NRF beziehen sich größtenteils auf Hartfett als Suppositoriengrundlage. Progesteron ist der einzige Wirkstoff im DAC, für den auch ein Verdrängungsfaktor für Macrogol angegeben wird.

Folgende Werte für Progesteron sind im DAC zu finden:

f = 0,85 für Hartfett

f = 1,0 für Macrogol (Annahme: 1g Progesteron verdrängt 1g Macrogol)

Zur selbstständigen Ermittlung des Verdrängungsfaktors von Progesteron wurde gemäß der Arbeitsanweisung im DAC vorgegangen:

2,50 g Progesteron (Gatt-Koller, Progesteronum mikronisiert, API, PHE 9.0, 20J00998FA033330) und 7,50 g Macrogol wurden eingewogen. Da Macrogol eine Mischung von PEG 4000 und 1500 im Verhältnis 1+4 darstellt, ergeben sich folgende Einwaagen: 1 Teil Macrogol 4000: 1,5 g; 4 Teile Macrogol 1500: 6,0 g.

Die Macrogolmasse wurde in einer Emaille-Patene am Wasserbad bei 80°C erhitzt, bis sie vollständig und klar geschmolzen vorlag. Anschließend wurde die Schmelze zum Abkühlen kurz stehen gelassen. Danach wurde Progesteron portionsweise zugegeben und durch Rühren mit dem Pistill in die Schmelze eingearbeitet. Vor dem Erstarrungspunkt wurde die Mischung in die Form ausgegossen, wobei dieselbe Metallgießform wie bei den Placebozäpfchen mit F=2,6 eingesetzt wurde. Mit diesen Mengenangaben laut dem NRF konnten drei vollständige Zäpfchen (Abb. 4) gegossen werden, welche dann einzeln gewogen wurden. Es wurden drei Versuche durchgeführt mit jeweils drei und insgesamt neun Zäpfchen.

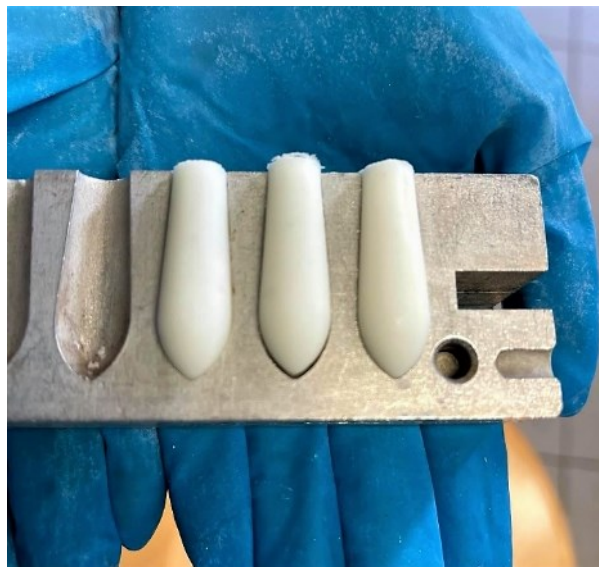


Abbildung 4: Progesteron-Macrogol-Zäpfchen

Anmerkungen zur Herstellung: Durch den hohen Pulveranteil (ein Viertel der Gesamtmasse) ergaben sich Schwierigkeiten beim Gießen. Zudem zeigte sich, dass es bei Macrogolzäpfchen besonders wichtig ist, den richtigen Zeitpunkt zum Gießen zu nutzen und beim Gießen rasch vorzugehen. Wurde zu langsam oder zu spät gegossen erstarrte die Macrogolmasse sofort, und es wurde beispielsweise nur ein halbes Zäpfchen erhalten. Auch zu frühes Gießen führte nicht zum Ziel. Es entstanden viele Rillen, wodurch die Zäpfchen optisch unschön aussahen und auch Abweichungen bezüglich der Masse auftraten.

Weiters wurde auch bemerkt, dass die Macrogolmasse nach dem Erstarren sehr hart und spröde wurde, was das Abschaben des Gießüberstands dementsprechend erschwerte. Oft brachen dann größere Stücke ab und es entstanden Löcher in den

Zäpfchen. Das Entfernen des Gießüberstands schon vor Erstarren der Macrogolmasse erleichterte die Arbeit.

3.1.3.2. Dexamethason in Hartfett

Zur Ermittlung des Verdrängungsfaktors von Dexamethason in Hartfett wurde in analoger Weise vorgegangen: 2,50 g Dexamethason (Caelo Caesar & Loretz, Dexamethasonum mikronisiert, PH. EUR. 7.0, 12033301) und 7,50 g Hartfett wurden eingewogen. Die Hartfettmasse wurde in einer Emaille-Patene am Wasserbad bei 80°C erhitzt, bis die komplette Masse vollständig und klar geschmolzen vorlag. Anschließend wurde die Schmelze zum Abkühlen kurz stehen gelassen. Dexamethason wurde portionsweise zugegeben und durch Rühren mit Pistill in die Schmelze eingearbeitet. Vor dem Erstarrungspunkt wurde die Mischung in die Form gegossen, wobei dieselbe Metallgussform wie bei den Placebozäpfchen eingesetzt wurde. Mit diesen Mengenangaben laut dem NRF konnten 8 vollständige Zäpfchen (Abb. 5) gegossen werden, welche dann einzeln gewogen wurden. Es wurden n=3 Versuche durchgeführt mit jeweils 8 und insgesamt 24 Zäpfchen.



Abbildung 5: Dexamethason-Hartfett-Zäpfchen

3.2. Kapseln

In der Apothekenpraxis erfolgt die Befüllung von Kapseln üblicherweise volumendosiert. Hartgelatine-kapseln stehen in verschiedenen Größen (00, 0, 1, 2, 3, 4) zur Verfügung, wobei das Füllvolumen der Kapseln in mL angegeben wird. Für jede Kapselgröße gibt es eine eigene Kapselfüllmaschine.

Die Kapselherstellung wird in der Praxis folgendermaßen durchgeführt: Zunächst wird der Wirkstoff oder das wirkstoffhaltige Pulver in der Reibschale verrieben. Wenn mehrere Wirkstoffe vorhanden sind, werden diese lege artis gemischt. Anschließend wird das Pulver in eine Mensur übergeführt und das Schüttvolumen abgelesen. Je nach Anzahl der herzustellenden Kapseln und der Kapselgröße wird berechnet, auf welches Volumen (mL) aufgefüllt werden sollte, sodass die Wirkstoff-Füllmischung die Kapselunterteile ausfüllt. Danach wird mit einem geeigneten Füllmittel (beispielsweise Mannit mit Aerosil 0,5% oder Lactose) auf das erforderliche Volumen aufgefüllt. Diese

Wirkstoff-Füllstoff-Mischung in der Mensur ist jedoch noch nicht homogen und muss daher erneut gemischt werden.

In der Rezeptur stellt sich nun oftmals die Frage, ob nach Auffüllen mit dem Füllstoff in der Mensur ein zweites Mal in der Reibschale gründlich mit Pistill gerieben werden sollte oder ob man diese Wirkstoff-Füllstoffmischung nur vorsichtig mit einem glatten Pistill in einer glatten Patene mischen sollte.

Um festzustellen, ob durch erneutes Verreiben in der Reibschale, eine Volumenänderung auftritt wurden jeweils vier Versuche (n=4) sowohl in der Reibschale als auch in einer glatten Melaminpatene durchgeführt.

3.2.1. Verwendete Materialien

Für die Beantwortung dieser Fragestellung war es nicht zwingend erforderlich, wirkstoffhaltige Kapseln herzustellen. In den nachfolgenden Versuchen wurden demnach Placebokapseln hergestellt und Mannit/Aerosil 0,5% als Füllstoff verwendet. Es wurden Hartgelatinekapseln der Größe 3 eingesetzt.

3.2.2. Praktische Vorgehensweise

1. Glatte Patene und Pistill:

Zuerst wurden vier Versuche in einer glatten Patene mit Pistill durchgeführt. Um 30 Placebokapseln der Größe 3 herzustellen, wurden 9,0 mL (Schüttvolumen) des Füllstoffs in einen kleinen Messzylinder gefüllt. Anschließend wurde der Füllstoff in eine glatte Patene übergeführt und eine Minute lang mittels eines glatten Pistills vorsichtig durchgerührt. Die Kapselunterteile wurden unter Zuhilfenahme eines Kartenblatts gleichmäßig mit dem Füllstoff aufgefüllt und die Patene wurde drei Mal abgekratzt, um Pulververluste zu vermeiden. Bei den nachfolgenden drei Versuchen wurde in analoger Weise vorgegangen.

2. Reibschale und raues Pistill:

Anschließend wurde der Versuch in einer rauen Reibschale mit rauem Pistill wiederholt. Hier wurden ebenfalls vier Versuche mit jeweils 30 Placebokapseln der Größe 3 durchgeführt. Nach Auffüllen mit Füllstoff im Messzylinder auf 9,0 mL wurde ein zweites Mal in einer rauen Reibschale eine Minute lang gründlich mithilfe eines Pistills verrieben. Die Kapselunterteile wurden unter Zuhilfenahme eines Kartenblatts gleichmäßig mit dem Füllstoff aufgefüllt. Die Reibschale wurde drei Mal mittels eines Kartenblatts abgekratzt. In drei weiteren Versuchen wurde genauso vorgegangen. Es wurde beobachtet, dass nach erneutem Verreiben in der Reibschale die Pulvermasse leicht elektrostatisch aufgeladen war. Zudem haftete das Pulver durch die Reibung an der rauen Oberfläche der Reibschale und beim Entleeren entstanden dadurch möglicherweise Pulververluste. Es war wesentlich einfacher, die glatte Patene sauber und ohne Pulverrückstände zu entleeren.

Es ist weiters anzumerken, dass im Rahmen aller Versuche die Mischzeit jeweils eine Minute betrug. Es wurden hier jedoch wirkstofffreie Kapseln mit reinem Füllstoff hergestellt. Im Hinblick auf die Herstellung von verschiedenen Wirkstoff-Füllstoffmischungen wäre es für eine ausreichende Mischgüte wichtig, mindestens zwei Minuten lang gründlich zu mischen.

Im Anschluss an alle Versuche wurde die Prüfung der Gleichförmigkeit der Masse durchgeführt, welche im Kapitel 2.3.1. genauer beschrieben wird.

Zuerst wird die Masse einer leeren Kapsel tariert, anschließend 20 nach dem Zufallsprinzip entnommene Kapseln einzeln gewogen. Es wird die Durchschnittsmasse aus 20 Kapseln berechnet und je nach Höhe der durchschnittlichen Masse ergeben sich unterschiedliche Toleranzspannen. Im Durchschnitt waren die Kapseln leichter als 300 mg. Daher mussten mindestens 18 Proben innerhalb der $\pm 10\%$ Spanne liegen, maximal 2 Proben durften um $\pm 20\%$ abweichen und keine Probe durfte um mehr als 20% von der Durchschnittsmasse abweichen [1].

3.3. Herstellung halbfester Arzneiformen

Im Zuge der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene magistrale Rezepturen im Kleinmaßstab angefertigt und charakterisiert werden. Die Qualität der Rezepturen sollte anhand optischer Beurteilung, Lichtmikroskopie, pH-Messung und rheologischen Messungen beurteilt werden. Die Lagerstabilität der Mischungen bei Raumtemperatur sollte durch regelmäßige Überprüfung der erhobenen Messparameter beurteilt werden. Es wurden Rezepturmischungen von Thesit und Ichthyol mit fertigen Cremegrundlagen wie Ultrabas®, Ultrasicc® und Ultraphil® hergestellt und deren Stabilität über einen Untersuchungszeitraum von 8 Wochen regelmäßig überprüft.

3.3.1. Verwendete Materialien

3.3.1.1. Wirkstoffe: Thesit, Ichthyol

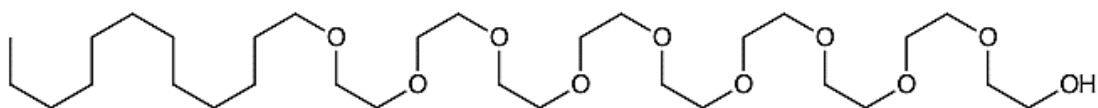


Abbildung 6: Strukturformel von Polidocanol [21]

Thesit wird auch als Lauromacrogol 400 (Ph. Eur.) oder Polidocanol 600 bezeichnet, wobei sich die Zahl 400 auf den durchschnittlichen Anteil der Ethylenoxid-Einheiten und 600 auf die durchschnittliche Molekülmasse bezieht. Es handelt sich um eine weiße, hygroskopische, wachsartige Substanz, welche bei Temperaturen über 24 °C

eine flüssige Konsistenz annimmt. Polidocanol besitzt eine amphiphile Struktur und Tensid-Charakter [22].

Pharmakologische Wirkung: Thesit gehört zur Wirkstoffgruppe der Antipruriginosa, die juckreizstillend wirken. Es ist ein Oberflächenanästhetikum, welches die Empfindlichkeit von sensiblen Nervenfasern der Haut herabsetzt [14].

Verschreibungspflicht: Polidocanol ist grundsätzlich rezeptpflichtig. Es gibt jedoch Ausnahmen von der Rezeptpflicht: bei äußerlicher Anwendung bis 10%, bei innerlicher Anwendung bis 0,02 g/Dosis und 0,1 g/d [15].

Löslichkeit: Polidocanol weist eine sehr gute Löslichkeit in Ethanol und eine gute Löslichkeit in Wasser auf. Mit Glycerol 85% sowie fetten Ölen ist nur eine bedingte Mischbarkeit möglich [7].

Konsistenz: Thesit stellt eine Mischung von homologen Verbindungen dar und liegt bei Raumtemperatur in wachsartiger Konsistenz vor. Die Konsistenz zeigt jedoch ein temperaturabhängiges Verhalten. Erhöht sich die Außentemperatur, kommt es zu einer Verflüssigung. Während der Lagerung kann es somit vorkommen, dass keine ausreichende Homogenität von Thesit gewährleistet wird. Daher wird bei der magistralen Herstellung von Thesit-haltigen Rezepturen empfohlen, das Thesit vor der Verarbeitung leicht im Wasserbad zu erhitzen, damit eine Dosierung in flüssiger Form ermöglicht wird [6].

Rezeptierbarer pH-Bereich: Thesit liegt unabhängig vom pH-Wert stets ungeladen vor. Somit kann Polidocanol in verschiedenen Rezepturen unabhängig vom pH-Wert eingesetzt werden [7].

Anwendungsmöglichkeiten: Lauromacrogol 400 ist ein Lokalanästhetikum, welches bei Anwendung auf der Haut und Schleimhäuten juckreizlindernd wirkt. Es ist eine sehr häufig eingesetzte und beliebte Rezeptursubstanz, welche oftmals allein, aber auch in Kombination mit anderen Substanzen zum Beispiel Harnstoff eingesetzt wird. Thesit besitzt zudem antibakterielle Eigenschaften in wasserhaltigen Lösungen, jedoch keine genügende antimykotische Wirkung, weshalb diese zusätzlich konserviert werden müssen. Ein Augenkontakt mit Thesit oder Thesit-haltigen Zubereitungen sollte vermieden werden, da die Substanz das Auge irritieren und Schäden hervorrufen kann. Die topische Anwendung von Polidocanol während der Schwangerschaft gilt als unbedenklich. Es gibt auch einige Fertigpräparate mit Thesit auf dem Markt zur topischen Anwendung: eine Suspension mit Lauromacrogol 400 und Zinkoxid, ein Carbomergel sowie Körperpflegeprodukte, die auch Harnstoff enthalten [22].

Polidocanol wird auch buccal bei Entzündungen in der Mundhöhle angewendet. Hierfür gibt es auch Fertigpräparate am Markt, beispielsweise in Form von Carbomergelen. Thesit wird zudem auch in der Sklerosierungstherapie eingesetzt, also zur Behandlung von Varizen an den Beinen, Ösophagusvarizen, Besenreiservarizen sowie bei Hämorrhoiden [22].

Therapeutische Konzentrationen: Die Dosierung ist abhängig von der Art der Verabreichung. Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,5 - 10% eingesetzt, wobei Badekonzentrate auch höher dosiert sein können. In Mundspüllösungen kommt oft eine 3%ige Konzentration zum Einsatz. Der Wirkstoff wird zudem intravenös oftmals in einer Konzentration von 0,25 – 4% appliziert. Polidocanol ist auch in der pädiatrischen Dermatologie im Einsatz, wo es in Konzentrationen von 3 - 10% zur dermalen Anwendung eingesetzt wird [7].

Ichthyol, auch Ammoniumbituminosulfonat (Ph. Eur.), ist eine viskose, dunkle Flüssigkeit mit einem unverwechselbaren, teerartigen Geruch. Die Gewinnung erfolgt aus einem natürlichen Gestein, dem Ölschiefer, das sich unter anderem im Seefeld in Tirol befindet. Daher stammt auch die Bezeichnung „Schieferöl“. Zuerst erfolgt eine trockene Destillation. Danach wird eine Sulfonierung mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt und anschließend eine Neutralisierung mit Ammoniak [19].

Löslichkeit: Ichthyol ist mischbar mit Wasser und Glycerin. Es zeigt eine schlechte Löslichkeit in 96%igem Ethanol, ebenso wie in flüssigem Paraffin und fetten Ölen [8]. Ichthyol ist bei der Herstellung von Zäpfchen auf Basis von Hartfett oder Kakaobutter schlecht homogen dispergierbar. Deswegen ist ein Zusatz von Glycerol oder das Anreiben mit raffiniertem Rizinusöl notwendig [23].

Therapeutische Konzentrationen: Üblicherweise eingesetzte Konzentrationen von Ichthyol-haltigen Zubereitungen bei Erwachsenen zur topischen Anwendung sind 5 - 50%, in der Pädiatrie 5 - 20% bei milden Ekzemen. In Suppositorien kommt oft eine Dosierung von 200 mg vor [7].

Anwendungsmöglichkeiten: Der Wirkstoff wird dermal in Form von Salben bei Entzündungen der Haut sowie bei akuten und chronischen Ekzemen angewendet, höher konzentriert auch bei Abszessen, Arthrosen sowie stumpfen Verletzungen. Die sulfonierten Schieferöle besitzen entzündungshemmende, antibakterielle und antimykotische Eigenschaften, wobei der organische Schwefel für die therapeutische Wirkung wesentlich ist. Es kann unterschieden werden zwischen hellem und dunklem Ammoniumbituminosulfonat. Das helle Ichthyol fördert auch die Wundheilung, lindert den Juckreiz und hemmt eine übermäßige Talgproduktion. Es gibt Fertigprodukte auf dem Markt mit hellem Ichthyol in Badepräparaten. Das dunkle Ammoniumbituminosulfonat besitzt zusätzlich eine Zugwirkung und ist in Salben als Fertigarzneimittel vorhanden. Es gibt auch verschiedene Ichthyol-haltige Pasten und Salben auf dem Markt mit Pasta Cordes® sowie Unguentum Cordes® als Grundlage [8].

Neben der dermalen Anwendung kommt Ichthyol als Wirkstoff auch in Vaginal- und Rektalzäpfchen vor. Die NRF 25.6. Rezepturvorschrift beschreibt Ammoniumbituminosulfonat-Zäpfchen 300 mg auf Hartfettbasis, welche zur rektalen Anwendung vorgesehen sind. Diese Rezeptur wird standardmäßig bei vegetativem Urogenitalsyndrom zur begleitenden Therapie eingesetzt [23].

3.3.1.2. Salbengrundlagen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Salbengrundlagen Ultrabas®, Ultrasicc® und Ultraphil® verwendet, deren Einsatz sich in der magistralen Rezeptur in Österreich jahrelang bewährt hat.

Ultrabas® ist eine lipophile W/O-Grundlage ohne Konservierungsstoffe, welche einen Wasseranteil von etwa 30% besitzt. Die vorgefertigte Emulsionsgrundlage findet im Rahmen der Rezeptur breite Anwendung, vor allem in der Behandlung von chronischen und subakuten Hautkrankheiten. Der Vertrieb erfolgte ursprünglich durch die Firma Bayer Austria Ges.m.b.H., wurde aber inzwischen von Karo Pharma AB (Stockholm, Schweden) übernommen. Laut Herstellerangaben enthält Ultrabas® folgende Inhaltsstoffe in absteigender Reihenfolge:

- Vaseline weiß
- Wasser gereinigt
- dickflüssiges Paraffin
- Dehymuls E
- weißes Wachs
- Parfümöl [Herstellerangaben, laut Etikett].

Ultrasicc® ist eine hydrophile Emulsionsgrundlage vom O/W-Typ, welche einen Wasseranteil von ungefähr 70% besitzt. Die vorgefertigte Cremegrundlage findet ebenso im Rahmen der Rezeptur Anwendung, vor allem zur Behandlung von akuten Hautkrankheiten. Das Produkt wird zurzeit vertrieben durch die Karo Pharma AB und enthält laut Herstellerangaben folgende Komponenten in absteigender Reihenfolge:

- Gereinigtes Wasser
- Vaseline weiß
- dickflüssiges Paraffin
- Stearylalkohol
- Macrogolstearat 2000
- Polyacrylsäure
- Natriumedetat
- Natriumhydroxid
- Methyl-4-hydroxybenzoat (E2018)
- Parfümöl
- Propyl-4-hydroxybenzoat (E2016) [Herstellerangaben, laut Etikett].

Bei Ultraphil® handelt es sich um eine ambiphile Creme-Grundlage mit etwa 40%igem Wasseranteil. Es sind nur nichtionogene Inhaltsstoffe enthalten. Dadurch werden Unverträglichkeiten mit Säuren, Basen und Elektrolyten verhindert. Die Grundlage wird im Rahmen der magistralen Creme-Herstellung eingesetzt. Der Vertrieb erfolgt durch die Karo Pharm AB und laut Herstellerangaben enthält Ultraphil® folgende Komponenten in absteigender Reihenfolge:

- Paraffinum liquidum

- gereinigtes Wasser
- Vaseline weiß
- Polyoxyethylen-21-stearylalkohol
- Polyoxyethylen-2-stearylalkohol
- Glycerinmonostearat
- Glycerindistearat
- Polyethylenglykol-100-stearat
- Benzylalkohol
- Parfümöl [Herstellerangaben, laut Etikett].

Für alle drei Grundlagen beträgt die Haltbarkeit nach Anbruch sechs Monate. Zudem sollten die Produkte nicht bei Temperaturen über 25°C gelagert werden.

3.3.2. Manuelle Herstellung: Patene und Pistill

Die manuelle beziehungsweise klassische Methode der Rezepturherstellung ist nach wie vor ein essenzieller Bestandteil des Apothekenalltags. Ein wesentlicher Vorteil besteht darin, dass optische Kontrollen sowie Inprozesskontrollen einfach und jederzeit machbar sind. Es werden keine großen Gerätschaften benötigt, die Herstellung erfolgt in einer einfachen Patene mit Pistill. Zudem kann man die Grundlagen beliebig erwärmen; auch das Kaltrühren ist in derselben Patene möglich. Zu den Nachteilen zählt zum einen der Zeitaufwand des Apothekenpersonals. Zum anderen kann das Risiko einer Verunreinigung bei der Herstellung nicht ausgeschlossen werden, da die Herstellung anders als bei vollautomatischen Systemen nicht in einem geschlossenen Gefäß erfolgt. Auch Verdunstungsverluste sind dadurch möglich. Ein weiterer Aspekt ist, dass durch die individuelle Arbeitsweise jeder einzelnen Person kaum eine komplette Standardisierung der Herstellung möglich ist [6].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde jede Rezeptur in dreifacher Ausfertigung sowohl von Hand in der Patene (n=3) als auch mit dem TopiTec®-Rührgerät (n=3) hergestellt. Von jeder Charge wurden somit insgesamt sechs Produkte zu je 50 g hergestellt. Die manuelle Herstellung erfolgte in einer Metallpatene mit Pistill. Zuerst wurde die Patene samt Pistill tariert, der Wirkstoff eingewogen und mit der gleichen Menge an Cremegrundlage verrieben. Anschließend wurde die restliche Menge an Grundlage anteilsweise zugegeben und gerührt.

3.3.3. Maschinelle Herstellung: TopiTec®

In der Rezeptur haben moderne Möglichkeiten der Arzneimittelherstellung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Vor allem die zwei elektronischen Rührsysteme Unguator® und TopiTec® haben sich in diesem Bereich etabliert. Beide Systeme basieren

grundsätzlich auf demselben Prinzip. Alle Bestandteile der Rezeptur werden in eine Kruke eingewogen, welche gleichzeitig als Herstellungs- und Abgabegefäß dient [24].

Um vergleichende Untersuchungen durchzuführen, wurden im Zuge der vorliegenden Arbeit zusätzlich zur manuellen Herstellung in der Patene, alle Formulierungen auch mittels eines TopiTec® TOUCH Rührsystems (Abb. 7, Wepa Apothekenbedarf GmbH & Co. KG) hergestellt. Das Rührgerät ist geeignet für die Herstellung von Creme-Mischungen, auch Wirkstoffe können laut Hersteller eingearbeitet werden. Inwieweit eine qualitativ hochwertige Mischung bei Einarbeitung eines viskosen Wirkstoffes wie Thesit, oder auch Ichthyol, möglich ist, sollten die vorliegenden Untersuchungen zeigen. Auch für die mittels TopiTec® hergestellten Mischungen wurde eine vollständige Charakterisierung durchgeführt und Stabilitätsdaten soweit methodisch möglich erhoben.



Abbildung 7: TOPITEC® Touch - WEPA
Apothekenbedarf

Bei der Herstellung wurde immer in gleicher Art und Weise vorgegangen: Zuerst wurde die Cremegrundlage (Ultrabas®, Ultrasicc® oder Ultraphil®) eingewogen, anschließend der Wirkstoff zugegeben. Die Kruke wurde im Haltering eingespannt. Die Werkzeugwelle mit dem Hubboden wurde durch eine Drehbewegung mit der Mischscheibe befestigt (Abb. 8) und in die TopiTec® Kruke eingesetzt.



*Abbildung 8: verwendete Werkzeugwelle
mit Hubboden und Mischscheibe*

Für alle hergestellten Wirkstoff-Creme-Mischungen wurden die gleichen Rührparameter für den Mischvorgang verwendet. Es wurde ein Standardprogramm ausgewählt, das zwei Minuten lang mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 1000 Umdrehungen pro Minute (UpM) mischt. Nach dem Rührvorgang wurde die Werkzeugwelle aus der Kruke wieder durch eine Drehbewegung herausgezogen, anschließend der Drehspindelfuß eingesetzt und die Kruke verschlossen.

Ein wesentlicher Vorteil der neuen Rührsysteme ist, dass durch das geschlossene System das Risiko einer Verunreinigung reduziert wird. Die Hygienestandards und Qualität der Rezepturen sind entsprechend höher. Zu den positiven Aspekten zählt auch die Zeitersparnis im Vergleich zur klassischen Herstellung, da durch den Einsatz dieser Geräte Zubereitungen besonders schnell hergestellt werden können. Zudem erübrigt sich bei der Verwendung von maschinellen Systemen auch die Reinigung von Patene, Pistill und Bechergläsern. Darüber hinaus wird auch eine höhere Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit der angefertigten Rezepturen sichergestellt [6,24].

Die vollautomatischen Rührwerke sind jedoch nicht ganz unkritisch zu betrachten. Es ist beispielsweise nicht immer einfach, eine homogene Mischung herzustellen, wenn geringe Mengen eines Arzneistoffes in einer großen Menge an Cremegrundlage eingearbeitet werden soll. Dies kann jedoch umgangen beziehungsweise optimiert werden, indem man selbst Rezepturkonzentrate herstellt oder vorgefertigte Rezepturkonzentrate einkauft. Dabei kommt die sogenannte Sandwich-Methode zum Einsatz. Zuerst wird der Tiegel mit der Grundlage befüllt, danach das Konzentrat zugegeben und zuletzt die übrige Menge an Grundlage. Auf diese Art und Weise wird eine homogenere Verteilung des Wirkstoffs sichergestellt [24].

Ein weiteres Problem ist, dass beim Mischvorgang im Gerät die Teilchengröße von suspendierten Teilchen nicht zerkleinert werden kann. Die Verwendung von Rezepturkonzentraten ist somit ebenso wichtig, wenn suspendierte Substanzen nicht besonders fein pulverisiert vorliegen. Ein wesentlicher Aspekt ist auch, dass bei hohen

Rührgeschwindigkeiten oftmals eine Erwärmung der Zubereitung eintritt. Wenn thermolabile Stoffe verarbeitet werden, empfiehlt sich ein Programm mit niedrigen Umdrehungszahlen. Auch intervallartige Rührvorgänge können helfen, die Reibungswärme zu minimieren. Arzneistoffe, für die eine kühle Lagerung vorgesehen ist, sollten nicht mit diesen Rührwerken weiterverarbeitet werden. Ein wesentlicher Punkt ist auch, dass durch Erwärmung die Löslichkeit von einigen Wirkstoffen steigen kann. Dies stellt vor allem ein Problem bei Suspensionssalben dar. Der Wirkstoff löst sich teilweise und beim Abkühlen kommt es zum Rekristallisieren des Arzneistoffs [6].

Bei der Verarbeitung von festen Grundlagen wie Vaseline, Wollwachsalkoholsalbe und Lanolin sind längere Mischzeiten auszuwählen. Bei hydrophilen Cremes kommt es oft zu Lufteinschlüssen. Um dem entgegenzuwirken, sollte man die Mischzeit verlängern und die Umdrehungszahl verringern. Es empfiehlt sich auch, vorher die Luft aus der Kruke zu entfernen [6].

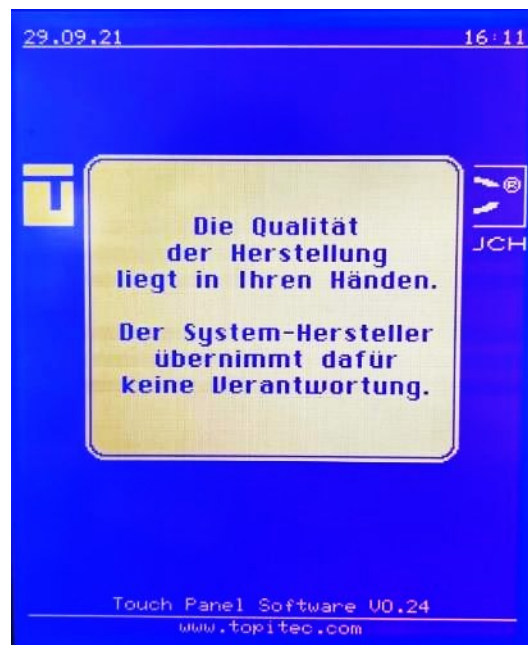


Abbildung 9: Hinweis nach Einschalten von TOPITEC® Touch - WEPA Apothekenbedarf

Ein weiterer Nachteil ist, dass im Vergleich zur klassischen Herstellung Inprozess- sowie Endkontrollen nur eingeschränkt möglich sind. Es ist jedoch auch bei maschinell hergestellten Rezepturen unbedingt erforderlich, diese vor der Abgabe an Kund*innen zu kontrollieren. Es kann vorkommen, dass sich der Wirkstoff am Deckel, Rührer oder Krukenboden anlagert. Für die visuelle Überprüfung wird nach dem Rührvorgang, der Hubboden der Kruke entfernt und eine kleine Menge der Mischung auf einen Objektträger ausgestrichen, um mögliche Inhomogenitäten, Klümpchen, Pulveragglomerate oder Kristalle zu erkennen [6].

Abschließend lässt sich sagen, dass bei Herstellung von verschiedenen Mischungen in automatischen Rührsystemen der pharmazeutische Sachverstand besonders gefragt ist. Somit kann dem Hinweis (Abb. 9) nur zugestimmt werden.

3.3.4. Herstellung von Formulierungen mit Thesit

Die erste Charge von Rezepturen behandelte das Thema Thesit (Polidocanol, Lauromacrogol 400) als Wirkstoff in fertigen Cremegrundlagen. Als Basis sollte zum einen die W/O-Cremegrundlage Ultrabas® getestet werden, für die eine Inkompatibilität mit grenzflächenaktiven Wirkstoffen wie Thesit angenommen wird. Zum anderen sollte die hydrophile O/W-Grundlage Ultrasicc® getestet werden, für die eine Einarbeitung von Thesit möglich erscheint, aber in der Praxis oft Schwierigkeiten wie Klümpchenbildung berichtet werden. Weiters sollte die immer noch sehr häufig verwendete 1:1-Mischung von Ultrabas® und Ultrasicc® als Basis verwendet werden, die technologisch und therapeutisch wenig sinnvoll erscheint, aber in der Praxis weit verbreitet ist. Zuletzt wurden auch Mischungen von Thesit mit Ultraphil® als Grundlage hergestellt und geprüft. Die ermittelten Ergebnisse könnten helfen aufzuzeigen, mit welcher Produktqualität bei einer solchen Rezeptur mit Thesit zu rechnen ist.

Es wurde beobachtet, dass sich die Konsistenz von Thesit in Abhängigkeit von der Raumtemperatur verändern kann. An wärmeren Tagen war die Konsistenz nicht mehr wachsig, sondern dickflüssig. Bei der Herstellung dieser Formulierungen musste Polidocanol somit nicht erwärmt werden, da es bei Raumtemperatur bereits dickflüssig vorlag.

Es wurden acht Mischungen von Thesit in verschiedenen praxisrelevanten Konzentrationen (1%, 5% m/m) in dreifacher Ausfertigung zu jeweils 50,0 g hergestellt. Von jeder Rezeptur wurden somit drei Formulierungen in der Patene und drei im TopiTec®, also insgesamt sechs Produkte pro Charge zubereitet.

Bei der Herstellung im TopiTec Rührwerk® wurde immer auf die gleiche Art und Weise vorgegangen. In der Kruke wurde die Cremegrundlage und die vorgegebene Menge an Thesit eingewogen. Das Gefäß wurde dann im Gerät eingespannt und zwei Minuten lang mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 1000 Umdrehungen pro Minute (UpM) gerührt. Im Folgenden wird nun die manuelle Herstellung der einzelnen Mischungen beschrieben.

1) Ultrabas® mit 1% Thesit

Thesit	0,5
Ultrabas	ad 50,0

0,5 g Thesit (Gatt-Koller, Lauromacrogolum 400, API, PHE 9.0 Charge: 20J02157FA035810) wurden in einer samt Pistill tarierten Patene eingewogen und mit 0,5 g Ultrabas® angerieben. Danach wurde die restliche Creme lege artis zugegeben und intensiv gemischt. Bei Ultrabas® als lipophile W/O-Cremegrundlage wäre eine Inkompatibilität mit grenzflächenaktiven Wirkstoffen wie Thesit zu erwarten. Möglicherweise ist diese Inkompatibilität jedoch konzentrationsabhängig. Denn bei dieser geringen Konzentration von Polidocanol traten bei der Herstellung keinerlei Probleme auf. Thesit ließ sich mit Ultrabas® gut verarbeiten. Es trat keine Phasentrennung ein und die entstandene Creme wurde homogen und schön.

2) Ultrabas® mit 5% Thesit

Thesit	2,5
Ultrabas	ad 50,0

Es wurde in analoger Weise vorgegangen. 2,5 g Thesit wurden eingewogen und mit 2,5 g Ultrabas® angerieben. Anschließend wurde die restliche Cremegrundlage zugegeben und gerührt. Im Vergleich zur ersten Formulierung war die Farbe der Creme nicht mehr weiß, sondern leicht durchscheinend. Bei dieser Thesit-Konzentration machte sich die bekannte Inkompatibilität deutlich erkennbar. Am Rand der Patene war bereits eine klare Abscheidung ersichtlich. Die entstandene Creme wurde nicht homogen. Auch die mittels TopiTec® hergestellten Formulierungen waren instabil. Diese Zubereitung wäre für die praktische Anwendung somit nicht empfehlenswert. Es wurde auf die Herstellung von weiteren Ultrabas®-haltigen Formulierungen mit höherer Thesit-Konzentration verzichtet, da bereits bei dieser Konzentration eine Phasentrennung der Formulierung eintrat.

3) Ultrasicc mit 1%Thesit

Thesit	0,5
Ultrasicc	ad 50,0

Theoretisch sollte die Einarbeitung von Thesit in Ultrasicc möglich sein. Es kam jedoch zu einer starken Klumpenbildung. Diese ließen sich auch durch mehrmaliges Verreiben und starkes Rühren nicht auflösen. Daher musste die Creme erwärmt werden. Die Mischung wurde drei Minuten lang erwärmt und währenddessen intensiv mit dem Pistill gerührt. Auf diese Art und Weise konnten die Klumpen aufgelöst werden. Am Ende entstanden schöne, weiße Cremes.

4) Ultrasicc® mit 5%Thesit

Thesit	2,5
Ultrasicc	ad 50,0

Grundsätzlich sollte man das längere Erhitzen der fertigen Cremegrundlagen unterlassen, da diese dafür eigentlich nicht geeignet sind. Es kann dadurch beispielsweise zu Änderungen in der Konsistenz der Zubereitung kommen. Es wäre jedoch nicht möglich, diese Rezeptur auf kaltem Wege homogen herzustellen, da es zu einer sehr starken Klümpchenbildung kam. Die Zubereitung wurde fünf Minuten lang erhitzt und gerührt, damit sich die Klumpen auflösten. Es entstand am Ende eine schöne, weiße Creme, jedoch war diese Art der Herstellung zeitaufwändig. Es ist auch hinzuzufügen, dass das Auflösen von Thesit in gereinigtem Wasser das Einarbeiten erleichtern würde, dies jedoch bei vielen Rezepturen mit Fertiggrundlagen nicht vorgesehen ist und daher auch in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurde. Es wurden keine weiteren Formulierungen mit Ultrasicc® und Thesit in höheren Konzentrationen hergestellt, da es bereits bei dieser Zubereitung zu einer starken Klumpenbildung kam.

5) Ultrabas/sicc® 50/50 mit 1%Thesit

Thesit	0,5
Ultrabas	
Ultrasicc aa	ad 50,0

Zuerst wurde Polidocanol eingewogen und mit der gleichen Menge an Ultrabas® verrieben, weil frühere Versuche gezeigt haben, dass die Einarbeitung von Thesit in Ultrabas® im Gegensatz zu Ultrasicc® zu keiner Klumpenbildung führt. Zuletzt wurde Ultrasicc® in diese Mischung anteilsweise eingearbeitet.

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 5%Thesit

Thesit	2,5
Ultrabas	
Ultrasicc aa	ad 50,0

Thesit wurde zuerst mit Ultrabas® lege artis gemischt. Danach wurde Ultrasicc® in diese Mischung portionsweise zugegeben. Es schien, als ob sich die beiden Grundlagen Ultrabas® und Ultrasicc® nicht komplett vereint hätten. Die Zubereitung wurde leicht krümelig und voluminös-cremig (Abb. 10), wäre jedoch für die praktische Anwendung noch akzeptabel.



Abbildung 10: Ultrabas®/sicc® 50/50
mit 5%Thesit

7) Ultraphil® mit 1% Thesit

Thesit	0,5
Ultraphil	ad 50,0

0,5 g Thesit wurden mit 0,5 g Ultraphil® angerieben. Anschließend wurde die restliche Menge an Ultraphil® portionsweise eingearbeitet. Im Vergleich zu Ultrasicc® als Grundlage wurde hier keine Klumpenbildung beobachtet. Thesit ließ sich sehr gut und einfach mit Ultraphil® verarbeiten. Es entstand eine schöne, homogene und kompakte Creme.

8) Ultraphil® mit 5% Thesit

Thesit	2,5
Ultraphil	ad 50,0

2,5 g Polidocanol wurden vorgelegt und mit der gleichen Menge an Ultraphil® leget artis gemischt. Danach wurde die restliche Menge Ultraphil® zugegeben und intensiv gerührt. Es entstand eine schöne, homogene Zubereitung.

3.3.5. Herstellung von Formulierungen mit Ichthyol

Die zweite Charge von Rezepturen behandelte das Thema Ichthyol als Wirkstoff in fertigen Cremegrundlagen. Zuerst wurde die Einarbeitung von Ammoniumbituminosulfonat in die lipophile W/O-Grundlage Ultrabas® getestet. Als nächstes wurde Ichthyol mit Ultrasicc® verarbeitet. In der Literatur gibt es nämlich zahlreiche Angaben, dass in hydrophilen Cremes eine Verflüssigung infolge Mischmizellbildung eintritt, bedingt durch die Grenzflächenaktivität des Ichthyol. Dies sollte im Rahmen dieser Arbeit mit der hydrophilen O/W-Grundlage Ultrasicc® untersucht werden. Außerdem wurden auch Mischungen mit Ichthyol und Ultrabas®/Ultrasicc® zu gleichen Teilen hergestellt. Zuletzt wurden Cremes mit Ichthyol in der amphiphilen Cremegrundlage Ultraphil® zubereitet.

Es wurden acht Rezepturen von Ichthyol in verschiedenen praxisrelevanten Konzentrationen (1%, 5%, 10% m/m) zubereitet. Von jeder Rezeptur wurden jeweils drei Formulierungen in der Patene und drei im TopiTec® zu jeweils 50,0 g hergestellt. Von jeder Charge gab es somit insgesamt sechs Formulierungen.

Bei der Herstellung im TopiTec Rührwerk® wurde immer in der gleichen Art und Weise vorgegangen: In der Kruke wurde die Cremegrundlage und die vorgegebene Menge an Ichthyol eingewogen. Vor dem Rührvorgang im TopiTec®-System wurde zuerst händisch mit einem Glasstab im Tiegel gerührt. Erst danach wurde im TopiTec® maschinell gemischt. Der Grund für diese Vorgangsweise war, dass durch die direkte Herstellung im TopiTec® keine homogenen Mischungen erzeugt werden konnten, bedingt durch die Zähigkeit des Ichthyol.

1) Ultrabas® mit 1% Ichthyol

Ichthyol	0,5
Ultrabas	ad 50,0

0,5 g Ichthyol (Sanova Pharma GesmbH Wien, Ammoniumbituminosulfonat Ph. Eur. Charge: 3/41216301Ö2/16) wurden in einer samt Pistill tarierten Patene mithilfe eines Glasstabs dosiert und mit 0,5 g Ultrabas® angerieben. Danach wurde die restliche Menge an Ultrabas® portionsweise eingearbeitet. Ichthyol ließ sich in dieser Konzentration problemlos mit Ultrabas® verarbeiten und es entstand eine schöne, homogene und hellbraune Creme.

Bei der Herstellung im TopiTec® wurde folgendermaßen vorgegangen: Zuerst wurde die gesamte Menge Ultrabas® und anschließend Ichthyol im Abgabegefäß eingewogen und mittels Rührgerät gemischt. Beim Entnehmen des Produkts aus der Kruke merkte man jedoch, dass dabei keine homogene Mischung entstanden war, möglicherweise aufgrund des zähflüssigen Charakters von Ichthyol. Diese Creme wäre für die praktische Anwendung nicht akzeptabel, wurde somit verworfen und nicht weiter vermessen. Anschließend wurde eine alternative Art der Herstellung ausprobiert. Nach dem Einwiegen von Ultrabas® und Ichthyol in die Kruke wurde manuell unter Zuhilfenahme eines Glasstabs 20 Sekunden lang gerührt, bevor im TopiTec®-Gerät gemischt wurde. Durch das zusätzliche händische Rühren merkte man einen deutlichen Unterschied im Vergleich zur direkten Herstellung im TopiTec®. Die Produkte waren nun homogen gemischt und daher wurden alle weiteren Rezepturen mit Ichthyol im TopiTec®-Gerät auf diese Art und Weise hergestellt. Dadurch lief jedoch die Herstellung nicht so schnell wie gewohnt und war nicht besonders zeitsparend.

Es wurde die Beobachtung gemacht, dass die direkte Herstellung von Ichthyol-haltigen Cremes im TopiTec®-Rührgerät zu inhomogenen Produkten führt und daher die manuelle Zubereitung in der Patene für die Herstellung von Cremes mit Ichthyol wesentlich besser geeignet ist.

2) Ultrabas® mit 5% Ichthyol

Ichthyol	2,5
Ultrabas	ad 50,0

Ichthyol wurde zuerst mit einer kleinen Menge Ultrabas® verrieben und anschließend wurde die restliche Menge der Grundlage lege artis zugegeben und gemischt. Es entstand eine homogene Creme mit brauner Farbe.

Da Ichthyol sehr viskos ist, würde die direkte Herstellung im TopiTec®-Rührsystem kein homogenes Produkt liefern. Daher wurde unter Zuhilfenahme eines Glasstabs 20 Sekunden lang manuell gerührt, bevor die Kruke ins Gerät eingespannt und maschinell gerührt wurde.

3) Ultrabas® mit 10% Ichthyol

Ichthyol	5,0
Ultrabas	ad 50,0

Zuerst wurden 5 g Ichthyol vorgelegt und mit 5 g Ultrabas® lege artis gemischt. Anschließend wurde die restliche Grundlage in diese Mischung eingearbeitet. Bei dieser höheren Ichthyol-Konzentration war die Konsistenz der Creme nicht zufriedenstellend. Die Formulierung benetzte sehr schlecht und hob sich vom Patenenrand ab. Diese Mischung wäre für eine praktische Anwendung nicht akzeptabel und wurde daher für Langzeitmessungen nicht verwendet.

4) Ultrasicc® mit 1% Ichthyol

Ichthyol	0,5
Ultrasicc	ad 50,0

Es wurde ein Konzentrat aus 0,5 g Ichthyol und 0,5 g Ultrasicc® hergestellt und danach die restliche Grundlage anteilsweise eingearbeitet. Es entstand eine homogene Mischung, jedoch war die Konsistenz der Zubereitung nicht mehr cremartig. Es kam zu einer leichten Verflüssigung der Grundlage.

5) Ultrasicc® mit 5% Ichthyol

Ichthyol	2,5
Ultrasicc	ad 50,0

Bei dieser Konzentration kam es zu einer noch stärkeren Verflüssigung der Grundlage und die Konsistenz der Zubereitung ähnelte einer Körpermilch (Abb. 11). Ein 5%iger Zusatz von Ichthyol in Ultrasicc® führte somit zur Entstehung eines nicht streichbaren Produkts. Für eine praktische Anwendung beispielsweise bei Nagelbettentzündungen wäre diese Zubereitung aufgrund der Konsistenz nicht zu empfehlen.



Abbildung 11: Ultrasicc® + 5% Ichthyol

Bei der Einarbeitung von Ichthyol in Ultrasicc® wurde somit unabhängig von der Konzentration eine deutliche Inkompatibilität beobachtet, die sich in Form einer Verflüssigung erkennbar machte. Die Rezepturen Ultrasicc® mit 1% sowie 5% Ichthyol wurden nur anfangs charakterisiert und für Langzeitmessungen nicht mehr verwendet. Es wurde daher auch auf die Herstellung von Ultrasicc® mit Ichthyol in höheren Konzentrationen (10% m/m) verzichtet.

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Ichthyol

Ichthyol	0,5
Ultrabas	
Ultrasicc aa	ad 50,0

0,5 g Ichthyol wurden mit 0,5 g Ultrabas® angerieben. Anschließend wurde die gesamte Menge Ultrabas® anteilsweise dazugegeben. Zuletzt wurde Ultrasicc® in diese Zubereitung eingearbeitet. Es schien, als ob sich die beiden Grundlagen nicht komplett vereint hätten und eine beginnende leichte Phasentrennung wurde erkennbar. Diese Rezeptur wurde deshalb nur anfangs rheologisch vermessen und im Rahmen der Langzeitmessungen nicht mehr eingesetzt. Es wurden deshalb auch keine 1:1 Mischungen von Ultrabas/Ultrasicc mit höheren Ichthyolkonzentrationen hergestellt.

7) Ultraphil® mit 1% Ichthyol

Ichthyol	0,5
Ultraphil	ad 50,0

Es wurde ein Konzentrat aus 0,5 g Ichthyol und 0,5 g Ultraphil hergestellt und danach die restliche Grundlage darin portionsweise eingearbeitet. Ichthyol ließ sich problemlos mit Ultraphil verarbeiten und es entstand dabei eine schöne, homogene Creme.

Vor dem Mischvorgang im TopiTec-Rührgerät wurde zuvor manuell mithilfe eines Glasstabs 20 Sekunden lang in der Kruke gerührt, um ein homogenes Produkt zu erhalten.

8) Ultraphil® mit 5% Ichthyol

Ichthyol	2,5
Ultraphil	ad 50,0

2,5 g Ichthyol wurden mit 2,5 g Ultraphil® lege artis gemischt und anschließend wurde die restliche Grundlage eingearbeitet. Es entstand dabei eine homogene Creme. Analog zur vorherigen Rezeptur, wurde auch hier vor dem Mischen im TopiTec®-Rührsystem manuell mithilfe eines Glasstabs gerührt.

3.4 Organoleptische Prüfung

Alle angefertigten Rezepturen wurden unmittelbar nach der Herstellung im Hinblick auf mögliche Auffälligkeiten und physikalische Inkompatibilitäten beobachtet. Es wurde dabei besonderes Augenmerk auf die Homogenität der Zubereitungen gelegt. Auch die Farbe und Konsistenz der angefertigten Mischungen wurde beurteilt. Die Formulierungen wurden über einen Beobachtungszeitraum von 8 Wochen laufend optisch bewertet und mögliche Veränderungen dokumentiert.

3.5 Mikroskopische Prüfung

Zusätzlich zur visuellen Beurteilung wurden alle Formulierungen auch einer mikroskopischen Prüfung unterzogen. Hierfür wurde das Lichtmikroskop Nikon Labophot-2 Type 104 verwendet. Von jeder Zubereitung wurde eine sehr kleine Probenmenge mit der Spatelspitze entnommen, auf einen Objektträger ausgestrichen und bei 4-,10- sowie 40-facher Vergrößerung über den Untersuchungszeitraum von 8 Wochen, wöchentlich mikroskopiert und fotografiert. Die Verteilung des Wirkstoffs in der Creme-Grundlage sowie Inkompatibilitäten in Form von Phasentrennungen konnten dabei besonders gut beobachtet werden.

3.6 pH-Messung

Für die Beurteilung der Stabilität der Zubereitungen ist der pH-Wert ebenso ein wesentlicher Faktor. Alle hergestellten Creme-Mischungen wurden jeweils in Woche 0 (ein Tag nach der Herstellung), Woche 4 sowie in Woche 8 mittels einer pH-Elektrode vermessen. Hierfür wurde ein pH-Meter der Firma Mettler Toledo® (Abb. 12, SevenCompact - InLab Semi-Micro-L) eingesetzt.



Abbildung 12: pH-Messung einer angefertigten Creme

Vor jeder pH-Messung wurde eine Kalibrierung des pH-Messgeräts durchgeführt. Dafür wurde zuerst der Messmodus auf automatisch (A) eingestellt. Nach der Reinigung der pH-Elektrode mit destilliertem Wasser, wurde anschließend mit zwei Kalibrierlösungen von pH 4 und pH 7 kalibriert. Für die eigentliche Messung musste der Messmodus auf manuell (M) umgestellt werden. Die pH-Elektrode wurde dabei in die Probe getaucht und der pH-Wert konnte am Display abgelesen werden. Nach jeder Messung wurde die Elektrode mit destilliertem Wasser abgespült und mit Küchenrolle abgetupft. Zuletzt wurde die Elektrodenspitze in eine Kaliumchlorid-Lösung eingetaucht und aufbewahrt.

Von jeder Formulierung wurde der pH-Wert zweimal vermessen und anschließend der Mittelwert aus beiden Messungen gebildet. Der gemittelte pH-Wert aus drei Chargen ($n=3$) jeweils in der Patene sowie im TopiTec® wurde dann für die graphische Darstellung herangezogen. Alle Messungen erfolgten stets bei Raumtemperatur (25 °C).

3.7 Rheologische Untersuchungen

Die Rheologie ist eine wichtige Analysenmethode zur Charakterisierung und Stabilitätsprüfung von dermalen halbfesten Zubereitungen. Änderungen in der Viskosität können Aufschlüsse über die Stabilität einer Zubereitung geben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle rheologischen Messungen mit dem Modular Compact Rheometer MCR 302® von Anton Paar (Abb. 13) durchgeführt.



Abbildung 13: Modular Compact Rheometer - MCR 302®, Anton Paar

Zuerst wurde die dazugehörige Software *Rheoplus* geöffnet und initialisiert. Anschließend wurde der Messkörper (hier bei allen Versuchen: Kegel-Platte-System CP-25) eingesetzt. Vor jeder Inbetriebnahme des Geräts wurde ein Motorabgleich durchgeführt und der Nullpunkt gesetzt. Die mit dem Gerät verbundene Peltiertemperier-Einheit ermöglicht es, Messungen bei gewünschter Temperatur durchzuführen. Bei allen Messungen wurde die Temperatur exakt auf 23°C (=Raumtemperatur) eingestellt, da die Stabilität der angefertigten Zubereitungen bei Lagerung untersucht werden sollte. Bei der Software konnten für die rheologischen Messungen bereits vorinstallierte Standardvorlagen verwendet und die Messmodi (Scherrate, Messpunkte etc.) beliebig verändert werden. Mithilfe von Standardvorlagen wurden Fließkurven erstellt und zusätzlich zwei verschiedene Oszillationsversuche durchgeführt. In der Hebeposition des Kegels wurde die Probe in der Mitte der stationären Platte sehr vorsichtig aufgetragen, damit möglichst keine Strukturen der Creme beeinträchtigt oder zerstört und dadurch Messergebnisse verfälscht werden. Es wurde bei allen Versuchen besonders darauf geachtet, dass immer die gleiche Menge an Probe aufgetragen wurde. Anschließend ist der Kegel in der Messposition hinuntergefahren, sodass überschüssige Reste getrimmt werden konnten. Beim Trimmen sollte man besonders vorsichtig vorgehen und nicht zu viel Probe entfernen. Es ist nämlich wichtig, dass der Spalt (bei CP-25 $d=0,104\text{mm}$) zwischen Kegel und Platte immer genau mit der zu untersuchenden Probe ausgefüllt wird. Danach wurde die Messung gestartet. Nach der Messung fuhr der Kegel wieder in die Hebeposition hinauf. Die Bodenplatte und das Mess-System wurden vorsichtig mit Küchenrolle und verdünntem Ethanol gesäubert.

Vorversuche:

Vor den eigentlichen Messungen wurden Vorversuche mit den beiden Messkörpern CP-25 und CP-50 (Abb. 14) durchgeführt, um herauszufinden, welches für die bevorstehenden Messungen besser geeignet ist. CP-25 ist ein Kegel-Platte-System mit einem genauen Durchmesser von 24,975mm, einem Kegelwinkel von $2,006^\circ$ und Spalt von 0,104 mm. CP-50 ist ebenfalls ein Kegel-Platte-System, jedoch mit einem größeren Durchmesser von 49,985 mm, einem Winkel von $1,003^\circ$ und Spalt von 0,101 mm.



Abbildung 14: Messkörper li: CP-25-2, re: CP 50-1

Für die Vorversuche wurde eine Standardvorlage der Software verwendet, die sich *Flow Curve: Measurement of yield stress by setting shear rate* nennt. Dabei wurde die Scherrate vorgegeben und kontinuierlich von 1 bis 100 [1/s] erhöht. Es gab somit 100 Messpunkte. Es wurde dabei die Schubspannung und Viskosität bei vorgegebener Scherrate gemessen und dadurch Fließ- sowie Viskositätskurven erstellt. In der untenstehenden Tabelle sind die genauen Messparameter des Vorversuchs angeführt.

Messpunkte:	100	Profil:	Konst. Messpunktdauer
Zeiteinheit:	s	Messpunkt:	2s
		Abschnitt:	200s
Vorg. Größe:	$\dot{\gamma}$ Scherrate		
Einheit:	1/s		
Profil:	Rampe lin		
Startwert:	1		
Endwert:	100	1/s	1/s

Für die Messungen wurde die Cremegrundlage Ultrasicc eingesetzt und bei jeder Messung immer frische Probe aus demselben Standgefäß verwendet. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur $23 \pm 0,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ samt der integrierten Peltierhaube durchgeführt.

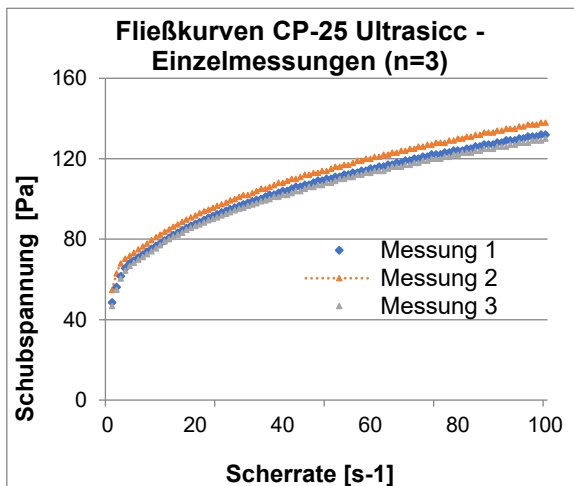


Abbildung 15: Fließkurve, erstellt mit CP-25 Messkörper

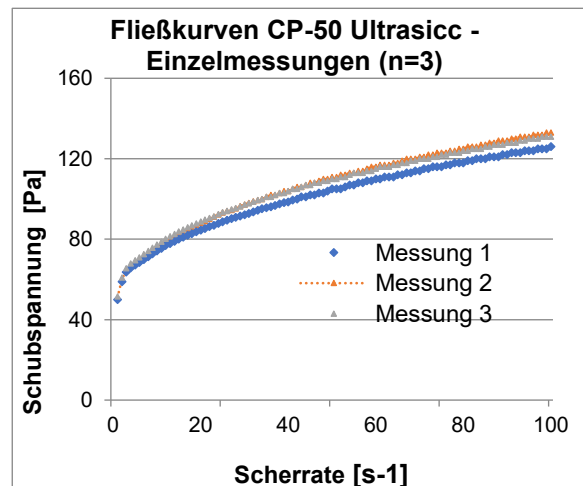


Abbildung 16: Fließkurve, erstellt mit CP-50 Messkörper

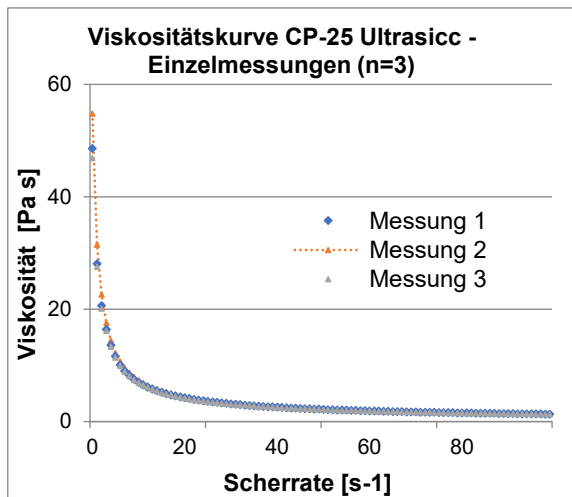


Abbildung 17: Viskositätskurve, erstellt mit CP-25 Messkörper

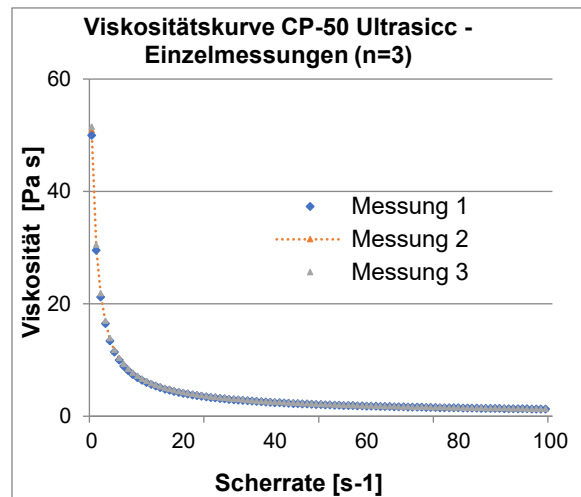


Abbildung 18: Viskositätskurve, erstellt mit CP-50 Messkörper

Vergleicht man die Abbildungen miteinander, erkennt man, dass die Fließkurven des CP-25 und CP-50-Messtools (Abb. 15 und Abb. 16) einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf zeigen und kaum Schwankungen ausgesetzt sind. Auch die Viskositätskurven (Abb. 17 und 18) der zwei verschiedenen Messkörper sind sehr ähnlich und übereinstimmend. Somit würden sich grundsätzlich beide Messkörper für die bevorstehenden Messungen gleichermaßen eignen. Es wurde hier für alle Messungen der CP-25-Messkörper ausgewählt, da im Zuge dieser Arbeit viele Messungen durchgeführt wurden und bei diesem Messkörper aufgrund des kleineren Durchmessers eine kleinere Probenmenge erforderlich war.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle angefertigten Rezepturen (Patene, TopiTec®) durch Rotations- sowie Oszillationsversuche charakterisiert. Es wurden dabei immer folgende drei Messmethoden angewandt: 1. Rotationsmessung-Viskositätskurve, 2. Amplitudensweep und 3. Frequenzsweep. Bei allen Messungen wurden für die Erstellung der Diagramme der Mittelwert aus drei Proben ($n=3$) gebildet und mit der Standardabweichung dargestellt. Die Formulierungen wurden über den Beobachtungszeitraum von acht Wochen regelmäßig vermessen. Da in den ersten Wochen am ehesten Veränderungen auftreten können, wurden zuerst regelmäßige Messungen in Woche 0, 1 und 2 durchgeführt, danach alle zwei Wochen in Woche 4, 6 und 8. Die Messung in Woche 0 erfolgte immer ein Tag nach der Herstellung der Rezeptur.

1. Rotationsmessung - Fließ-/Viskositätskurve:

Bei diesen Messungen rotiert das Messsystem und die Proben werden geschert, also einer steigenden Kraft ausgesetzt. Dadurch werden die Proben in ihrer Struktur zerstört. Es kann dabei entweder die Scherrate oder die Schubspannung vorgegeben werden. Die Viskosität wird dann in Abhängigkeit von der Schubspannung oder der Scherrate gemessen. Man erhält dadurch Fließ- sowie Viskositätskurven. Hier wurde für die Erstellung der Fließkurven und Viskositätskurven eine Standardvorlage verwendet, die sich *Flow Curve Hysteresis Area: up-hold down* nennt. Im ersten

Abschnitt gab es 33 Messpunkte und die Scherrate wurde von 1-100 1/s kontinuierlich erhöht. Danach gab es 10 Messpunkte, wo der Messkörper sich nicht mehr bewegt hat, und im letzten Abschnitt gab es 33 Messpunkte, wo die Scherrate stetig verringert wurde. In der Tabelle sind die genauen Messparameter angeführt.

<i>Messpunkte:</i>	33	<i>Profil:</i>	Konst. Messpunktdauer
<i>Zeiteinheit:</i>	S	<i>Messpunkt:</i>	5s
		<i>Abschnitt:</i>	165s
<i>Vorg. Größe:</i>	$\dot{\gamma}$ Scherrate		
<i>Einheit:</i>	1/s		
<i>Profil:</i>	Rampe lin		
<i>Startwert:</i>	1	1/s	
<i>Endwert:</i>	100	1/s	

Die vorgegebene Größe war die Scherrate und es wurde die Schubspannung und Viskosität gemessen. Als Ergebnis entstanden Fließ- und Viskositätskurven. Bei den Viskositätskurven konnte man die dynamische Viskosität bei Erhöhung und Senkung der Schubspannung beobachten. Es wurde dabei immer der Mittelwert aus $n=3$ Proben mit der Standardabweichung dargestellt. Am Ende wurden auch Balkendiagramme erstellt, wo die Proben bei einer bestimmten Scherrate von Woche zu Woche verglichen wurden. Zuerst wurden die Viskositäten bei einer Scherrate 10, 50 und 100 1/s verglichen. Es wurde festgestellt, dass bei höheren Scherraten (50, 100 1/s) kaum Schwankungen in der Viskosität vorhanden sind und somit die Standardabweichungen sehr klein sind. Es wurde daher immer die dynamische Viskosität bei einer Scherrate von 10/s verglichen, um Änderungen in der Viskosität von Woche zu Woche besser zu erfassen.

2. Oszillationsmessung - Amplitudensweep:

Die Messungen erfolgten stets bei konstanter Frequenz mit schrittweiser Erhöhung der Deformation von 0,01 – 100%. Es wurde die Standardvorlage *Standard template with LVE-range analysis at 10 rad/s* verwendet. Die genauen Messparameter sind der untenstehenden Tabelle zu entnehmen. Als Ergebnis dieses Versuchs erhält man zum einen die Schubspannung (bei Vorgabe der Deformation) sowie Speicher- (G') und Verlustmodul (G''). Damit können die viskoelastischen Eigenschaften und die Strukturstärke der Probe ermittelt werden. Weiters kann mithilfe dieses Versuchs auch der linear-viskoelastische Bereich (LVE) bestimmt werden, bei dem die Ruhestuktur der Probe bei geringer Amplitude unzerstört bleibt. Die unveränderte Ruhestuktur von verschiedenen Proben kann dadurch charakterisiert werden.

<i>Messpunkte:</i>	21	<i>Profil:</i>	keine Zeitvorgabe
<i>Zeiteinheit:</i>	s		
Amplitudenvorgaben:		Frequenzvorgaben:	
<i>Vorg. Größe:</i>	$\dot{\gamma}$ Deformation		ω Kreisfrequenz
<i>Einheit:</i>	%		rad/s
<i>Profil:</i>	Rampe log+ [Pkt./Dekade]		Konst.
<i>Startwert:</i>	0,01	%	10rad/s
<i>Endwert:</i>	100	%	
<i>Steigung:</i>	5	Pkt./dec	

3. Oszillationsmessung - Frequenzsweep:

Die letzte Messmethode war der sogenannte Frequenzsweep. Hierfür wurde ebenso eine Standardvorlage (*Standard template*) mit folgenden Messparametern verwendet:

<i>Messpunkte:</i>	16	<i>Profil:</i>	keine Zeitvorgabe
<i>Zeiteinheit:</i>	s		
Amplitudenvorgaben:		Frequenzvorgaben:	
<i>Vorg. Größe:</i>	$\dot{\gamma}$ Deformation		ω Kreisfrequenz
<i>Einheit:</i>	%		rad/s
<i>Profil:</i>	Konst.		Rampe log + [Pkt.Dekade]
<i>Startwert:</i>	x^*	%	100 rad/s
<i>Endwert:</i>			0,1 rad/s
<i>Steigung:</i>			5 Pkt./dec

Der Frequenzsweep wird immer im Anschluss an den Amplitudensweep durchgeführt, da man zuerst beim Amplitudensweep die Deformation (%) für den LVE-Bereich ermitteln muss. Diesen Wert (zum Beispiel 0,1%) gibt man vor der Messung in das Messfenster ein (x^*). Beim Frequenzsweep wird die Amplitude stets konstant gehalten und die Frequenz schrittweise erhöht. Somit kann man im LVE-Bereich die Speicher- und Verlustmodule ermitteln und das Verhalten von G' und G'' bei unterschiedlichen Frequenzen beobachten. Zudem können verschiedene Proben bei einer bestimmten Frequenz miteinander verglichen werden.

4. Ergebnisse

4.1. Zäpfchen

4.1.1. Fassungsvermögen

4.1.1.1. Macrogol-Placebo-Zäpfchen

Masse (in g) der Macrogolzäpfchen ohne Wirkstoff			
Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
2,59	2,60	2,60	2,60
2,60	2,60	2,60	2,60
2,62	2,60	2,60	2,60
2,60	2,60	2,60	2,60
2,60	2,59	2,61	2,59
2,58	2,61	2,60	2,59
$\bar{x}=2,60\text{ g}$	$\bar{x}=2,60\text{ g}$	$\bar{x}=2,60\text{ g}$	$\bar{x}=2,60\text{ g}$
$s=0,01$	$s=0,01$	$s=0,01$	$s=0,01$

Das durchschnittliche Fassungsvermögen bei allen vier Versuchen wurde als Mittelwert errechnet und betrug genau **2,60 ± 0,1 g**.

Es gibt mögliche Gründe für leichte Abweichungen von der Durchschnittsmasse. Es kam beispielsweise zu geringerem Gewicht, wenn nach dem Gießvorgang Vertiefungen beziehungsweise „Löcher“ entstanden und diese nicht vollständig gefüllt wurden. Ein höheres Gewicht entstand, wenn nach dem Gießvorgang der Gießüberstand nicht ordentlich abgeschabt wurde. Es ist demzufolge wichtig, dass nach dem Gießen eine ebene Oberfläche geschaffen wird, damit es nicht zu Abweichungen in der Masse der Zäpfchen kommt. Es sollten sowohl Löcher in den Zäpfchen vermieden als auch überschüssiges Macrogol sorgfältig entfernt werden.

4.1.1.2. Hartfett-Placebo-Zäpfchen

Das Fassungsvermögen der Kinder-Metallgussformen wurde in 3 unabhängigen Versuchen ermittelt. Dabei wurden jeweils 10 Kinderzäpfchen gegossen (n=3 Versuche zu je 10 Proben, insgesamt 30 Zäpfchen). Das durchschnittliche Fassungsvermögen betrug genau **1,00 ± 0,01 g**.

Masse (in g) der Hartfett-Zäpfchen ohne Wirkstoff		
Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
0,99	1,00	0,99
0,99	1,00	1,00
0,99	1,00	1,02
1,00	1,00	1,01
1,00	0,99	1,01
1,01	1,02	1,00
0,98	0,99	1,00
1,00	0,99	1,00
1,00	0,99	1,01
0,98	0,99	1,02
$\bar{x}=0,99$ g	$\bar{x}=1,00$ g	$\bar{x}=1,01$ g
s=0,01	s=0,01	s=0,01

4.1.2. Verdrängungsfaktoren

4.1.2.1. Progesteron-Macrogol-Zäpfchen

In allen drei Versuchen wurde die durchschnittliche Masse aus den drei erhaltenen Zäpfchen berechnet. Diese Durchschnittsmassen wurden dann anschließend einzeln in die Formel aus der DAC Anlage F (siehe Kapitel 3.1.3) zur experimentellen Bestimmung des Verdrängungsfaktors eingesetzt und somit der Verdrängungsfaktor aus allen drei Versuchen ermittelt.

Beim Einsetzen der Durchschnittswerte in diese Formel erhält man folgende Verdrängungsfaktoren für Progesteron:

Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
$\bar{x}=2,57 \pm 0,01$ g	$\bar{x}=2,58 \pm 0,02$ g	$\bar{x}=2,58 \pm 0,03$ g
f=1,0467	f=1,031	f=1,031

Der mittlere Verdrängungsfaktor aus allen drei Versuchen beträgt genau **1,04 ± 0,01** und entspricht somit in etwa dem Verdrängungsfaktor, welcher im DAC für Progesteron angegeben wird (f=1,00). Ein Gramm Progesteron verdrängt also etwa 1,04 g Macrogol. Dieser Faktor sollte also in Zukunft für das Herstellen von Macrogolzäpfchen mit Progesteron herangezogen werden.

4.1.2.2. Dexamethason-Hartfett-Zäpfchen

Aus n=3 Versuchen mit je 8 Zäpfchen wurden jeweils die mittleren Massen berechnet. Diese Durchschnittsmassen wurden anschließend einzeln in die Formel aus der DAC

Anlage F zur experimentellen Bestimmung des Verdrängungsfaktors eingesetzt und somit der Verdrängungsfaktor aus allen drei Versuchen ermittelt.

Beim Einsetzen der Durchschnittswerte in diese Formel erhält man folgende Verdrängungsfaktoren für Dexamethason:

Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
$\bar{x}=1,09 \pm 0,01 \text{ g}$	$\bar{x}=1,09 \pm 0,01 \text{ g}$	$\bar{x}=1,10 \text{ g} \pm 0,01 \text{ g}$
f=0,6697	f=0,6697	f=0,6364

Der mittlere Verdrängungsfaktor aus allen drei Versuchen beträgt genau **0,6586 ± 0,02**. Ein Gramm Dexamethason verdrängt also etwa 0,66 g Hartfett.

In der internen Tabelle in unserem Institut, welche im Rahmen des Praktikums Magistrale Arzneimittelherstellung verwendet wird, gibt es keinen spezifischen Wert für den Verdrängungsfaktor von Dexamethason. Er wurde mit **f=0,7** als allgemeinen Verdrängungsfaktor für organische Verbindungen in Hartfettbasis angenommen.

Laut dem DAC/NRF beträgt der Verdrängungsfaktor von Dexamethason in Hartfett genau **f=0,71**. Somit gibt es keine große Abweichung und der Wert f=0,7 für Dexamethason (in Hartfett) kann weiterhin richtigerweise eingesetzt werden.

4.2. Kapseln

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse dargestellt. In den Tabellen stehen die mit * gekennzeichneten Zahlenwerte für solche, die nicht mehr innerhalb der einfachen Abweichung (10%), aber noch innerhalb der doppelten Abweichung (20%) liegen.

Die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse entsprach sowohl beim Versuch in der Patene als auch beim Versuch in der Reibschale. Beim Versuch 1 in der Patene lagen 19 Proben innerhalb der einfachen und eine Probe innerhalb der doppelten Abweichung (20%). Bei Versuch 2 und 3 lagen alle Proben innerhalb der 10%-Grenze. Beim Versuch 4 in der Patene lagen 18 Proben innerhalb der 10%-Grenze und 2 innerhalb der 20% Grenze. Bei keinem der Versuche wich die Masse einer Kapsel um mehr als 20% von der durchschnittlichen Masse ab. Somit entsprachen alle Versuche der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse gemäß EuAB.

Patene	1	2	3	4
1	0,213	0,234	0,226	0,250
2	0,210	0,221	0,219	0,246
3	0,228	0,226	0,230	0,250
4	0,221	0,226	0,240	0,245
5	0,233	0,217	0,224	0,248
6	0,246	0,231	0,211	0,247
7	0,249	0,230	0,233	0,236
8	0,224	0,223	0,224	0,240
9	0,243	0,222	0,226	0,241
10	0,210	0,222	0,210	0,254
11	0,233	0,225	0,224	0,250
12	0,237	0,225	0,218	0,246
13	0,244	0,227	0,213	0,249
14	0,243	0,230	0,224	0,200*
15	0,254	0,225	0,228	0,208*
16	0,247	0,239	0,225	0,237
17	0,202*	0,235	0,221	0,221
18	0,244	0,225	0,228	0,230
19	0,252	0,229	0,240	0,237
20	0,234	0,217	0,231	0,247
MW	0,233	0,226	0,225	0,239
SD	0,015	0,006	0,008	0,014
+10%	OG=0,256	OG=0,249	OG=0,248	OG=0,263
-10%	UG=0,210	UG=0,203	UG=0,203	UG=0,215
+20%	OG=0,280	OG=0,271	OG=0,270	OG=0,287
-20%	UG=0,186	UG=0,181	UG=0,180	UG=0,191

Bei Versuch 1, 2 und 3 in der Reibschale lagen die Massen aller Kapseln innerhalb der einfachen Abweichung. Bei Versuch 4 lagen 18 Proben in der einfachen und 2 Proben innerhalb der doppelten Abweichung. Keine der Proben lag außerhalb der 20%-Grenze. Somit entsprachen alle Versuche der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse gemäß EuAB.

Reibschale	1	2	3	4
1	0,225	0,240	0,227	0,217
2	0,230	0,240	0,224	0,224
3	0,226	0,231	0,218	0,242
4	0,245	0,243	0,220	0,226
5	0,228	0,242	0,231	0,232
6	0,225	0,230	0,205	0,211
7	0,237	0,230	0,245	0,200*
8	0,239	0,245	0,219	0,237
9	0,231	0,244	0,241	0,236
10	0,227	0,220	0,214	0,226
11	0,224	0,213	0,224	0,250*
12	0,234	0,245	0,245	0,222
13	0,237	0,242	0,239	0,226
14	0,228	0,210	0,227	0,217
15	0,225	0,240	0,234	0,228
16	0,235	0,238	0,218	0,210
17	0,227	0,213	0,239	0,224
18	0,240	0,237	0,241	0,229
19	0,238	0,238	0,213	0,216
20	0,225	0,216	0,232	0,227
MW	0,231	0,233	0,228	0,225
SD	0,006	0,012	0,012	0,011
+10%	0,254	0,256	0,251	0,248
-10%	0,208	0,210	0,210	0,203
+20%	0,277	0,280	0,274	0,270
-20%	0,185	0,186	0,182	0,180

Da die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse bei beiden Methoden gleichermaßen funktioniert hat, kann davon ausgegangen werden, dass es keinen wesentlichen Unterschied macht, ob nach Auffüllen mit Füllstoff in der Mensur, das zweite Mal erneut in einer Reibschale oder in einer Patene gemischt wird. Es ist jedoch anzumerken, dass es wesentlich einfacher war, die glatte Patene zu entleeren. In der Reibschale blieben hingegen immer Pulverreste, die sich nicht vollständig abkratzen ließen.

4.3. Halbfeste Arzneiformen zur dermalen Anwendung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der optischen, mikroskopischen, rheologischen Prüfungen sowie pH-Messungen der angefertigten Rezepturen mit Thesit sowie Ichthyol dargestellt.

4.3.1. Formulierungen mit Thesit

4.3.1.1. Organoleptische Prüfung

1) Ultrabas® + 1% Thesit

In dieser geringen Konzentration ließ sich Thesit problemlos in Ultrabas® einarbeiten. Es entstand eine schöne und homogene Creme, welche über acht Wochen hinweg optisch unverändert blieb. Die Farbe der Creme war nicht ganz weiß, sondern leicht durchschimmernd (Abb. 19).



Abbildung 19: Ultrabas® mit
1 % Thesit, in Woche 8

2) Ultrabas® + 5% Thesit

Bereits im Zuge der Herstellung wurde eine deutliche Inkompatibilität beobachtet. Eine Woche nach Herstellung konnte man im Tiegel eine ganz klare Phasentrennung beziehungsweise Wasseransammlung erkennen. Auch mittels TopiTec® zubereitete Chargen waren instabil, da in der Krukenöffnung eine Wasseransammlung bereits in Woche 1 erkennbar war. Diese Zubereitungen wurden verworfen und nicht weiter überprüft, da man diese den Kund*innen nicht abgeben würde (Abb. 20).



Abbildung 20: Ultrabas® + 5% Thesit in W1 li: Tiegel, re: TopiTec®-Kruke

3) Ultrasicc® mit 1% Thesit

Die Herstellung dieser Rezeptur auf kaltem Wege war aufgrund starker Klümpchenbildung nicht möglich, weshalb die Zubereitung erwärmt und lange verrührt werden musste. Die Herstellung war somit mühsam, es entstanden aber am Ende schöne Cremes.

Beim Mischvorgang im TopiTec®-Rührgerät kam es zu einer Verflüssigung der Zubereitung. Mittels TopiTec® angefertigte Proben hatten nämlich bereits zu Beginn eine sehr leichte Konsistenz. Die Cremes flossen sehr leicht und es war schwer, diese Formulierungen mit einem Spatel auf der Bodenplatte des Rheometers aufzutragen. Manuell zubereitete Formulierungen waren hingegen viel kompakter. Ein weiterer Unterschied war, dass die TopiTec®-Chargen eine sehr luftige Struktur hatten. Bereits mit freiem Auge waren Lufteinschlüsse in den Cremes ersichtlich. Optisch war jedoch bei allen Formulierungen (Patene und TopiTec®) über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg keine Phasentrennung ersichtlich.

4) Ultrasicc® mit 5% Thesit

Analog zur Rezeptur Ultrasicc® mit 1% Thesit kam es auch hier zur Klumpenbildung, weshalb erhitzt und länger gerührt werden musste. Die entstandenen Cremes waren optisch schön und es trat über acht Wochen hinweg keine Phasentrennung ein. Die TopiTec®-Chargen waren in der Konsistenz dünnflüssiger, da durch den Rührvorgang im TopiTec® eine Verflüssigung eintrat. Die händisch zubereiteten Proben waren dagegen kompakter. Zudem hatten die TopiTec®-Chargen eine luftige beziehungsweise poröse Struktur.

5) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Thesit und 6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 5% Thesit

Die Mischung von Ultrabas® und Ultrasicc® zu gleichen Teilen wird normalerweise nicht empfohlen, wird jedoch in der Praxis noch sehr häufig eingesetzt. Thesit ließ sich mit dieser Mischung verarbeiten. Die Zubereitung sah jedoch so aus, als hätten sich die beiden Grundlagen nicht ganz vereint. Die Formulierungen nahmen eine voluminös-cremige und etwas krümelige Konsistenz an. Die TopiTec®-Produkte waren in der Konsistenz etwas leichter. Möglicherweise sind in der Patene durch das stärkere Rühren kompaktere Zubereitungen entstanden, während im TopiTec® mehr Luft eingearbeitet wurde.

Ab der vierten Woche wurde sowohl bei der Rezeptur mit 1% als auch mit 5% Thesit eine Instabilität beobachtet, die sich in Form einer Wasserabscheidung erkennbar machte (Abb. 21). Es trat eine physikalische Instabilität ein, die durch Umrühren jedoch wieder reversibel war. Eine Verwendbarkeit von vier Wochen erscheint somit als Kompromiss akzeptabel.



Abbildung 21:
Ultrabas®/sicc® 50/50
mit 5% Thesit in Woche
4

Sowohl die manuell als auch maschinell zubereiteten Chargen waren zudem nicht ganz homogen. Die Zubereitungen nahmen eine körnige beziehungsweise krümelige Konsistenz an (Abb. 22).

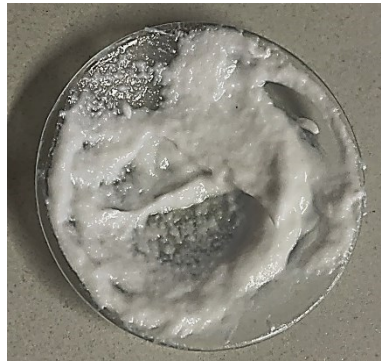


Abbildung 22: Ultrabas®/sicc®
50/50 mit 5% Thesit in Woche 4,
TopiTec®-Charge

7) Ultraphil® mit 1% Thesit

Im Vergleich zu den Rezepturen mit Ultrasicc® als Grundlage trat hier keine Klümpchenbildung auf. Es entstanden schöne, homogene und sehr kompakte Cremes, die über acht Wochen hinweg optisch unverändert und stabil blieben (Abb. 23, links). Es traten keine Phasentrennungen oder sonstige Instabilitäten ein. Die TopiTec®-Produkte unterschieden sich zum einen in der Konsistenz. Die Proben waren nicht so kompakt und hatten sichtlich eine geringere Viskosität. Zum anderen waren Lufteinschlüsse in den Mischungen vorhanden.

8) Ultraphil® mit 5% Thesit

Polidocanol ließ sich auch in dieser Konzentration problemlos mit Ultraphil® verarbeiten. Es entstanden optisch schöne, homogene Cremes (Abb. 23, rechts). Im Verlauf des Beobachtungszeitraums fiel auf, dass die Konsistenz der manuell angefertigten Zubereitungen leicht abnahm. Die Formulierungen wären jedoch für eine praktische Anwendung noch vertretbar. Es trat keine Entmischung oder Phasentrennung ein. Weiters fiel auf, dass die TopiTec®-Chargen eine geringere Viskosität aufwiesen. Durch den Mischvorgang im Rührwerk trat möglicherweise eine Verflüssigung ein. Zudem waren Lufteinschlüsse in den TopiTec®-Chargen erkennbar.



Abbildung 23: li: Ultraphil® mit 1% Thesit,
re: Ultraphil® mit 5% Thesit, jeweils in Woche 8

4.3.1.2. Mikroskopische Prüfung

1) Ultrabas® + 1% Thesit

Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass die händisch hergestellten Proben eine homogenere Verteilung des Wirkstoffs zeigten. Bei den TopiTec®-Produkten waren größere tröpfchenförmige Aggregate zu erkennen (Abb. 24). Die mikroskopischen Erscheinungsbilder der manuell sowie maschinell angefertigten Formulierungen blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg unverändert.

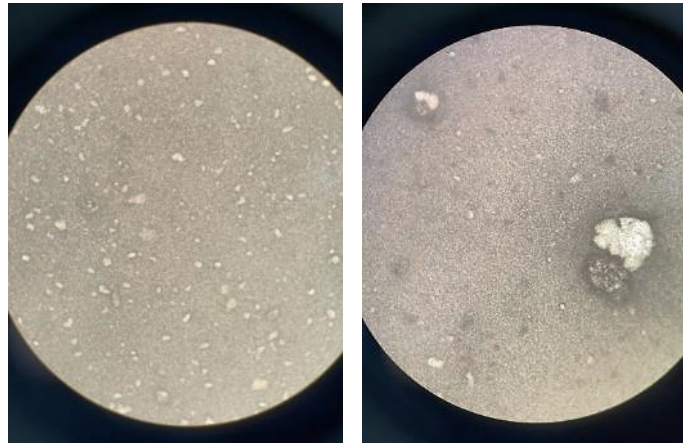


Abbildung 24: Ultrabas® + 1% Thesit jeweils bei 10x-Vergrößerung in Woche 8 li: Patene, re: TopiTec®

2) Ultrabas® + 5% Thesit

Bei dieser Rezeptur wurde bereits am Anfang optisch eine klare Instabilität beobachtet. Auch im mikroskopischen Erscheinungsbild war schon in Woche 1 eine sehr deutliche Phasentrennung sowohl der manuell als auch maschinell hergestellten Zubereitungen ersichtlich (Abb. 25).

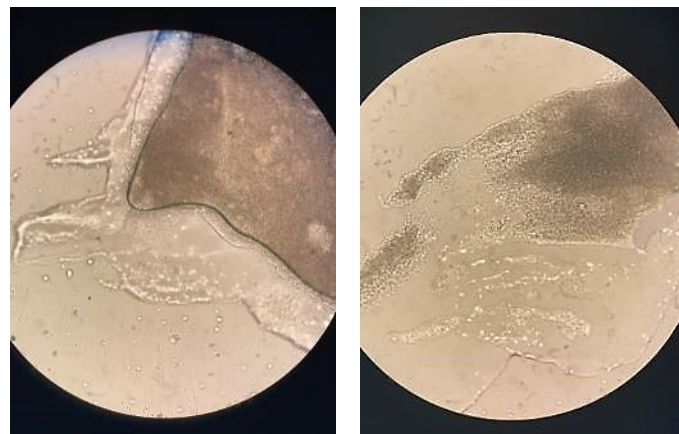


Abbildung 25: Ultrabas® + 5% Thesit bei 10x-Vergrößerung in W1, li: Patene, re: TopiTec®

3) Ultrasicc® mit 1% Thesit

Optisch war keine Phasentrennung ersichtlich. Unter dem Mikroskop erkannte man jedoch bereits zu Beginn eine deutliche Phasentrennung, sowohl der manuell als auch maschinell zubereiten Chargen (Abb. 26).

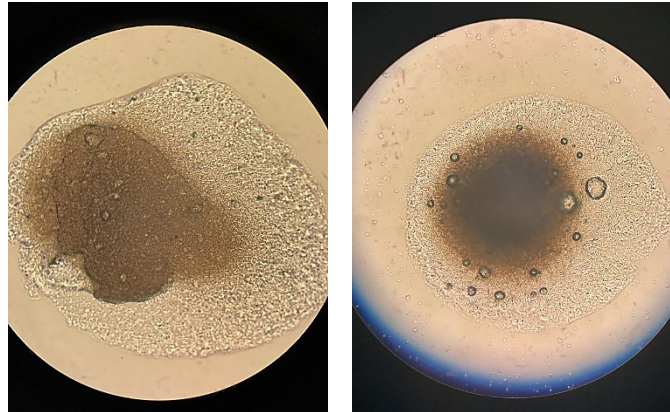


Abbildung 26: Ultrasicc + 1% Thesit, jeweils bei 4x-Vergrößerung in W1, li: Patene; re: TopiTec®

Bei der visuellen Überprüfung erkannte man bei den TopiTec®-Chargen Lufteinschlüsse in den Zubereitungen. Auch im mikroskopischen Erscheinungsbild waren diese deutlich erkennbar. Manuell zubereitete Proben waren hingegen kompakter und es waren keine großen Lufteinschlüsse ersichtlich (Abb. 27).

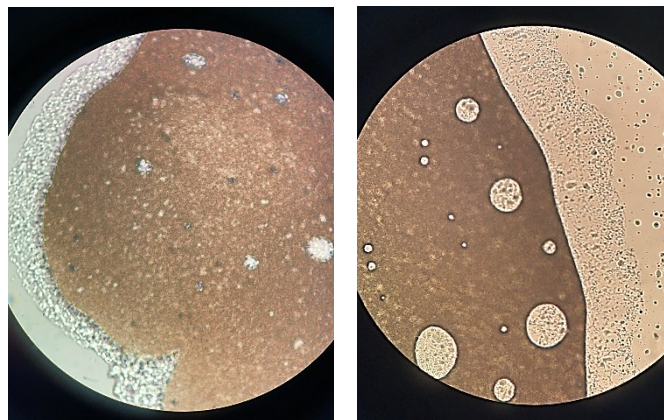


Abbildung 27: Ultrasicc + 1% Thesit, jeweils bei 10x-Vergrößerung in W4, li: Patene; re: TopiTec®

4) Ultrasicc® mit 5% Thesit

Im Rahmen der visuellen Überprüfung war keine Phasentrennung ersichtlich, aber im mikroskopischen Erscheinungsbild (Patene und TopiTec®) konnte man bereits zu Beginn eine klare Phasentrennung bzw. Wasserabscheidung erkennen (Abb. 28).

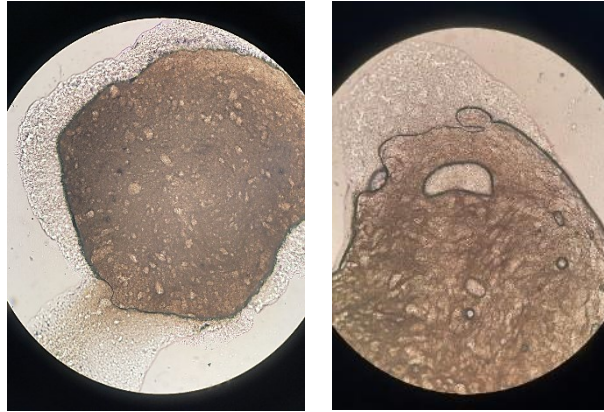


Abbildung 28: Ultrasicc® + 5% Thesit jeweils bei 10x-Vergrößerung in W1, li: Patene; re: TopiTec®

5) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Thesit

Sowohl bei manuell als auch maschinell zubereiteten Chargen dieser Rezeptur war bereits zu Beginn unter dem Mikroskop eine deutliche Phasentrennung erkennbar. Vor allem in Woche 4 wurde dies besonders deutlich (Abb. 29). Diese Beobachtung stimmte auch mit der visuellen Prüfung überein. Optisch war in Woche 4 eine klare Wasserabscheidung ersichtlich.

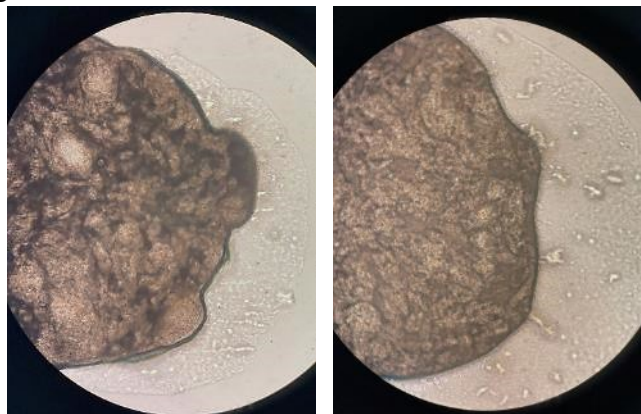


Abbildung 29: Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Thesit jeweils bei 10x-Vergrößerung in Woche 4

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 5% Thesit

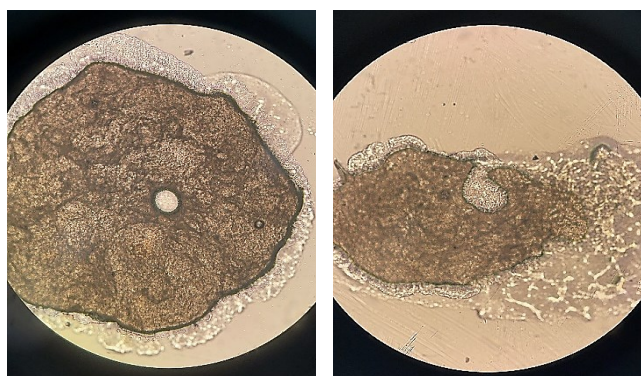


Abbildung 30: Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 5% Thesit jeweils bei 10x-Vergrößerung in W1

Analog zur vorherigen Rezeptur war auch hier im mikroskopischen Erscheinungsbild bereits am Anfang eine Phasentrennung erkennbar (Abb. 30).

7) Ultraphil® mit 1% Thesit

Die Ergebnisse der optischen Prüfung lassen sich auch auf die Mikroskopie übertragen. Die Proben blieben über acht Wochen hinweg mikroskopisch unverändert und stabil. Zudem hatten die manuell sowie maschinell zubereiteten Chargen ein ähnliches mikroskopisches Erscheinungsbild (Abb. 31 und 32).

Patene:

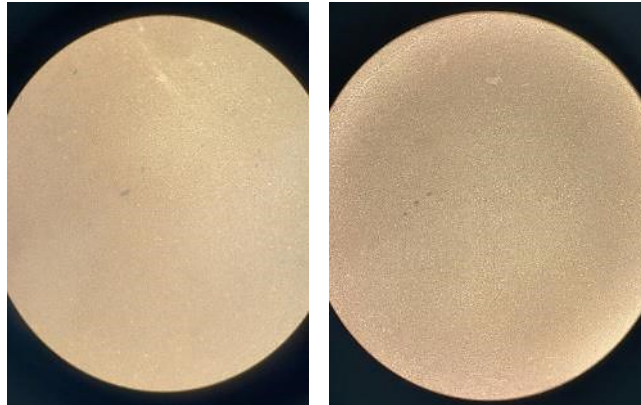


Abbildung 31: Ultraphil® mit 1% Thesit (Patene) bei 10x-Vergrößerung, li: W0; re: W8

TopiTec®:

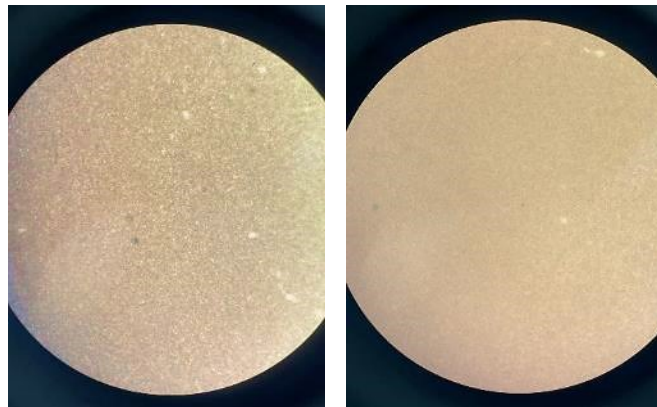


Abbildung 32: Ultraphil® mit 1% Thesit (TopiTec®) bei 10x-Vergrößerung, li: W0; re: W8

8) Ultraphil® mit 5% Thesit

Die mikroskopischen Erscheinungsbilder der manuell sowie maschinell zubereiten Chargen waren sehr ähnlich und blieben über acht Wochen hinweg unverändert (Abb. 33 und 34).

Patene:

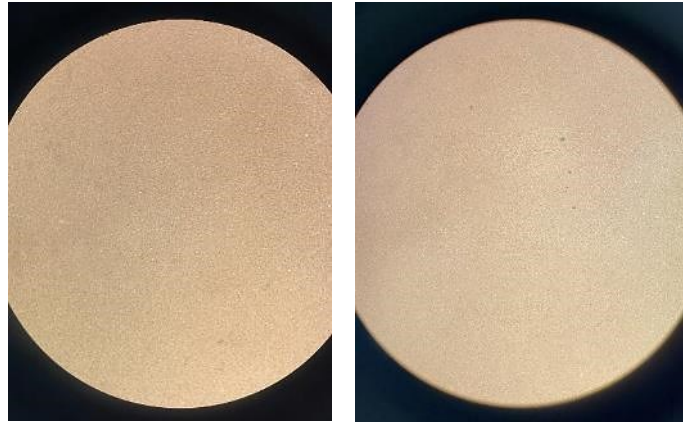


Abbildung 33: Ultraphil® mit 5% Thesit (Patene) li: W0, re: W8

TopiTec®:

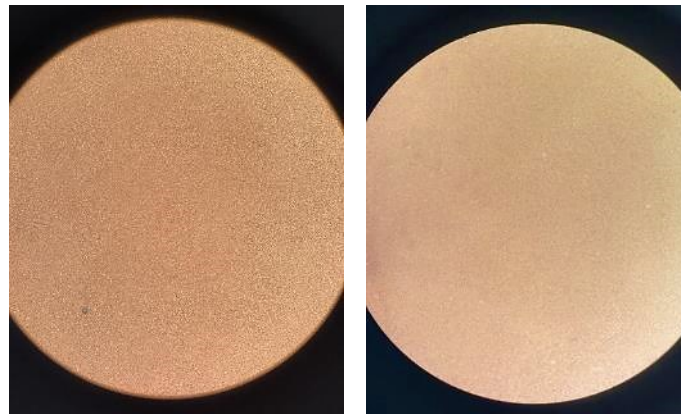


Abbildung 34: Ultraphil® mit 5% Thesit (TopiTec®) li: W4, re: W8

4.3.1.3. pH-Messung

1) Ultrabas® + 1% Thesit

Sowohl bei den manuell als auch maschinell angefertigten Chargen dieser Rezeptur funktionierte die pH-Messung überhaupt nicht. Ultrabas® ist aufgrund des relativ hohen Anteils an apolaren Substanzen ungeeignet für eine pH-Messung mittels pH-Elektrode.

2) Ultrabas® + 5% Thesit

Bei dieser Rezeptur war die pH-Messung ausgesprochen schwierig. Die pH-Werte schwankten sehr stark und man musste lange auf das Messergebnis warten. Das ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Ultrabas® eine lipophile Emulsionsgrundlage mit geringem Wasseranteil darstellt. Es wurde von weiteren pH-Messungen und rheologischen Prüfungen abgesehen, da diese Zubereitung bereits zu Beginn eine Inkompatibilität zeigte.

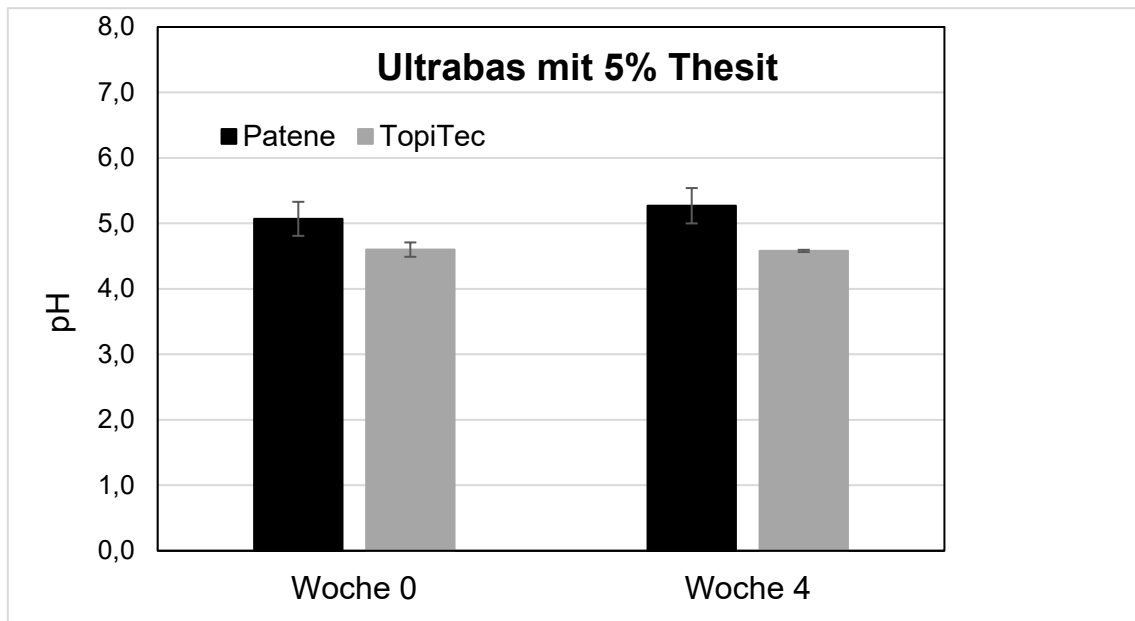


Abbildung 35: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) in Woche 0 und Woche 4

3) Ultrasicc® mit 1% Thesit

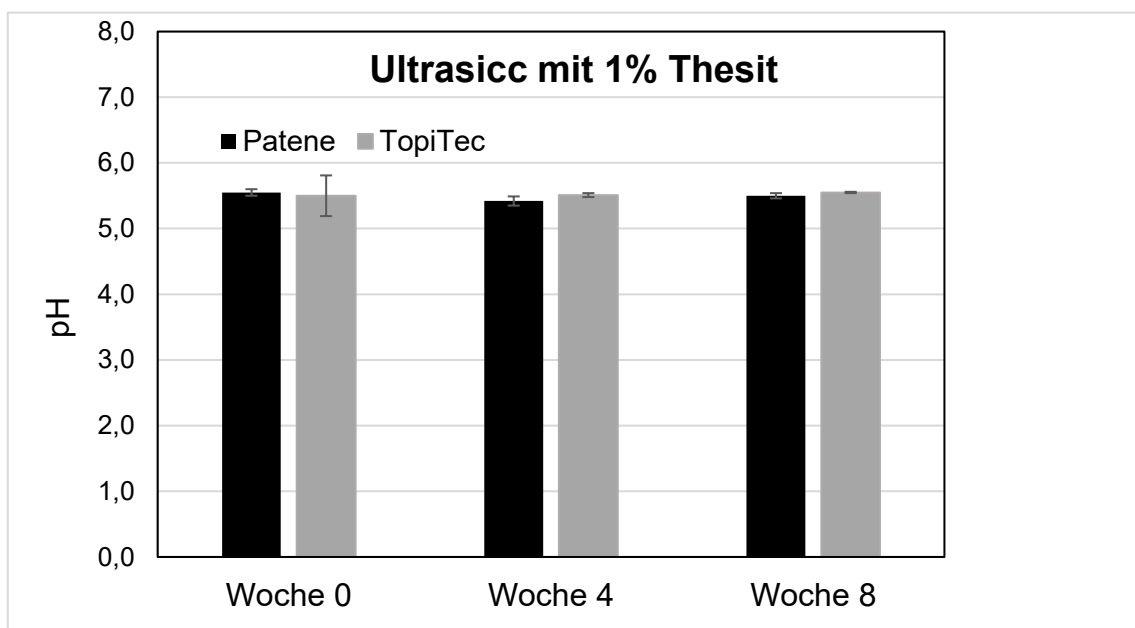


Abbildung 36: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Im Vergleich zu den Formulierungen mit Ultrabas® als Cremegrundlage, funktionierte hier die pH-Messung wesentlich besser. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass Ultrasicc® einen höheren Wasseranteil aufweist. Die mittleren pH-Werte der manuell sowie maschinell zubereiteten Chargen waren ähnlich und blieben über acht Wochen hinweg weitgehend konstant (Abb. 36).

4) Ultrasicc® mit 5% Thesit

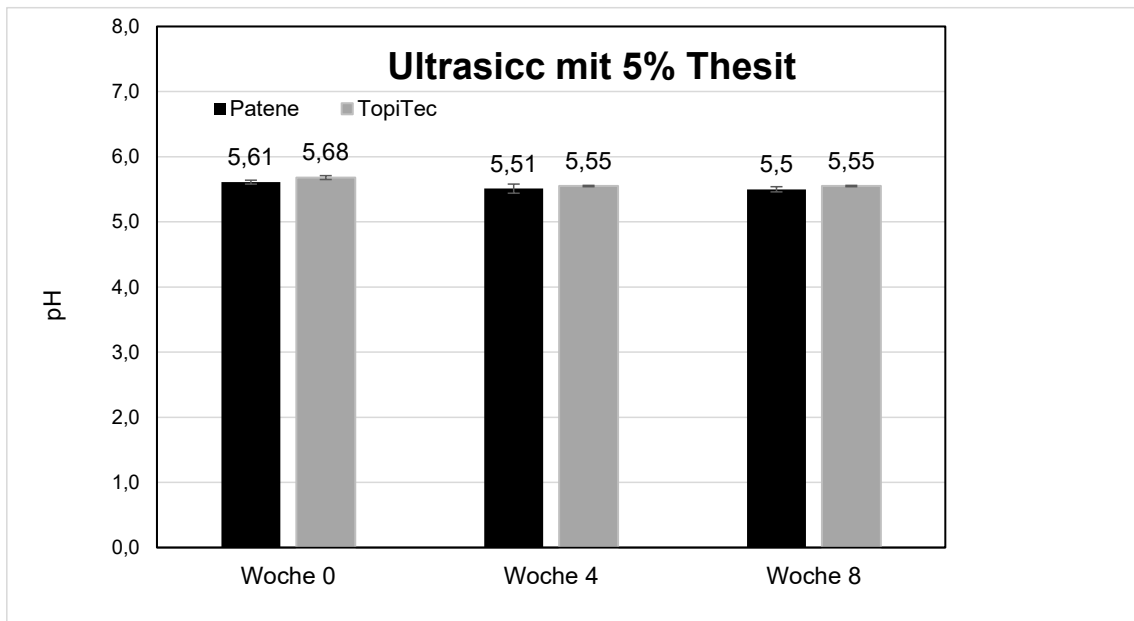


Abbildung 37: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Bei manuell zubereiteten Chargen nahm der pH-Wert von Woche 0 auf Woche 4 und Woche 8 leicht ab. Auch bei den TopiTec®-Chargen sank der pH-Wert leicht von W0 auf W4. Es gab keine großen Unterschiede in den pH-Werten zwischen händisch und maschinell angefertigten Chargen (Abb. 37).

5) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Thesit

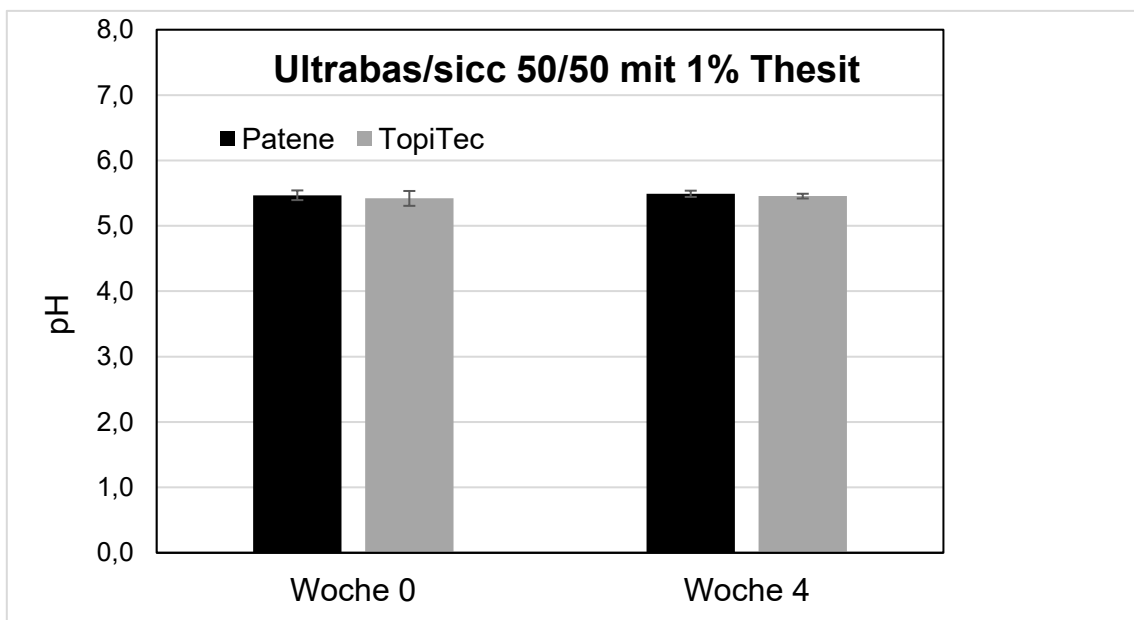


Abbildung 38: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) in Woche 0 und Woche 4

Die pH-Werte der manuell sowie maschinell zubereiteten Formulierungen waren ähnlich und veränderten sich kaum von Woche 0 zu Woche 4 (Abb. 38). Ab Woche 4 wurde die Rezeptur nicht mehr geprüft und vermessen, da eine Instabilität auftrat.

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 5% Thesit

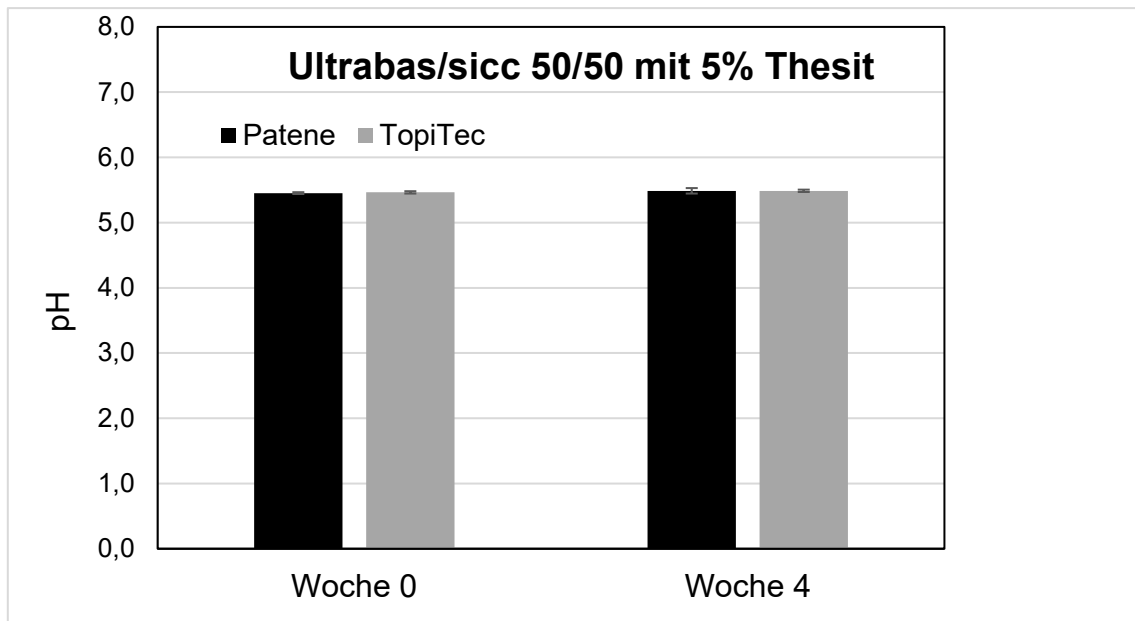


Abbildung 39: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) in Woche 0 und Woche 4

Die mittleren pH-Werte (Patene und TopiTec®) waren nahezu gleich groß und es trat von Woche 0 zu Woche 4 keine Schwankung auf (Abb. 39). Analog zur vorherigen Rezeptur wurde jedoch diese Rezeptur ebenso ab Woche 4 nicht mehr vermessen. Optisch war nämlich eine Wasserabscheidung ersichtlich und die Zubereitung wurde krümelig.

7) Ultraphil® mit 1% Thesit

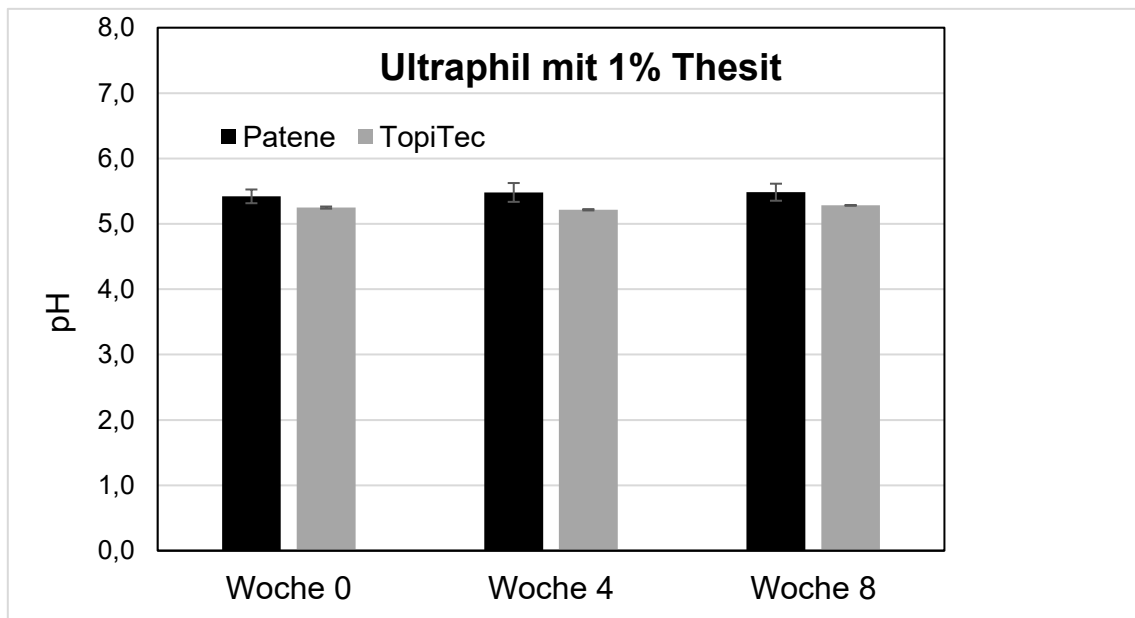


Abbildung 40: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Die durchschnittlichen pH-Werte blieben über acht Wochen hinweg nahezu unverändert und stabil. Die Ergebnisse der optischen und mikroskopischen Prüfung spiegeln sich somit auch bei den pH-Messungen wider. Weiters geht aus der

Abbildung hervor, dass die mittleren pH-Werte der mittels TopiTec® zubereiteten Chargen stets ein wenig niedriger lagen (Abb. 40).

8) Ultraphil® mit 5% Thesit

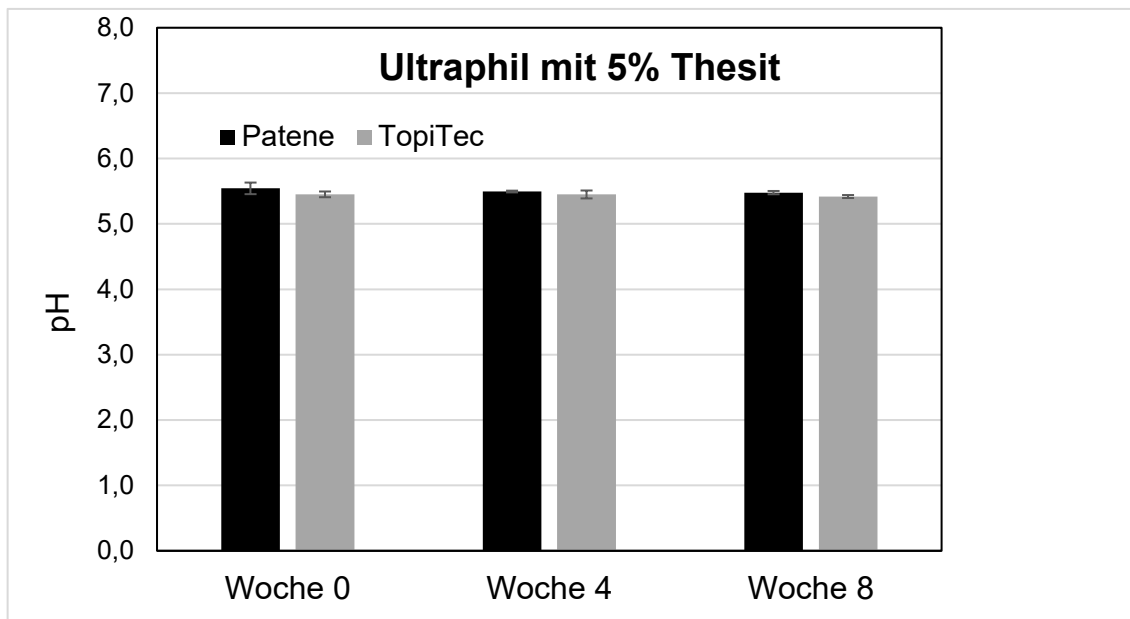


Abbildung 41: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Im Großen und Ganzen waren die durchschnittlichen pH-Werte über acht Wochen weitgehend stabil und keinen großen Schwankungen ausgesetzt. Die pH-Werte der TopiTec® Chargen unterschieden sich nur minimal und lagen im Durchschnitt etwas niedriger (Abb. 41).

4.3.1.4. Rheologie halbfester Arzneiformen

1) Ultrabas® mit 1% Thesit

Viskositätskurve:

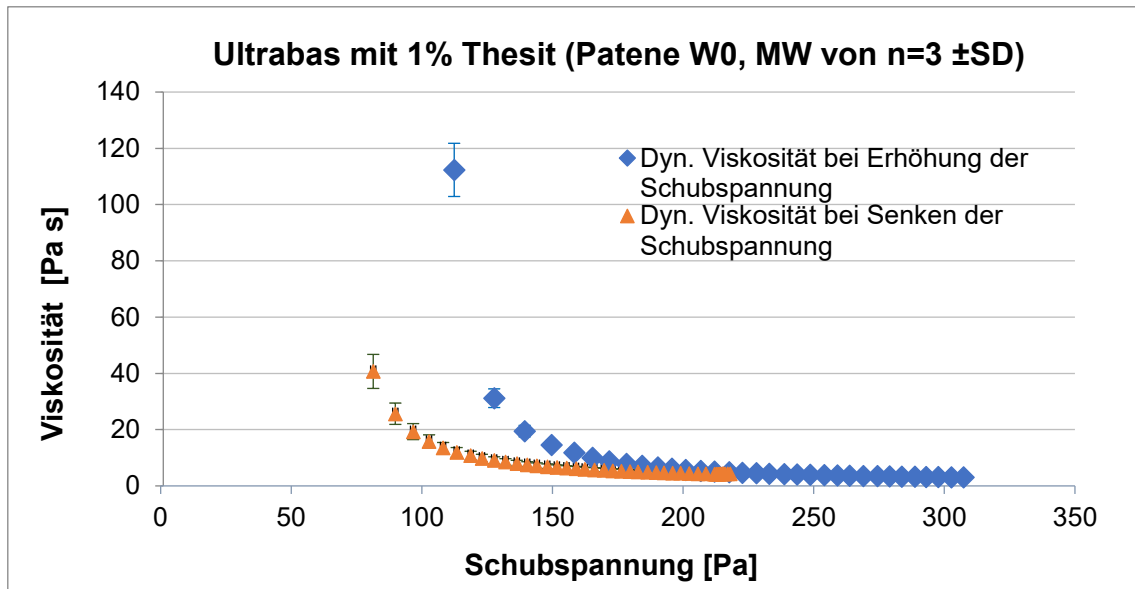


Abbildung 42: Bestimmung der dynamischen Viskosität in [Pa·s], in Abhängigkeit von der Schubspannung, inklusive Hysterese. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen ± SD

Eine beispielhafte Viskositätskurve in Woche 0 ist in Abbildung 42 dargestellt. Im Diagramm ist erkennbar, dass die Viskosität der Zubereitung mit zunehmender Schubspannung abnahm. Diese Viskositätsabnahme war irreversibel, denn bei Senkung der Schubspannung war die Probe nicht in der Lage, in die ursprüngliche Form zurückzukehren.

Amplitudensweep:

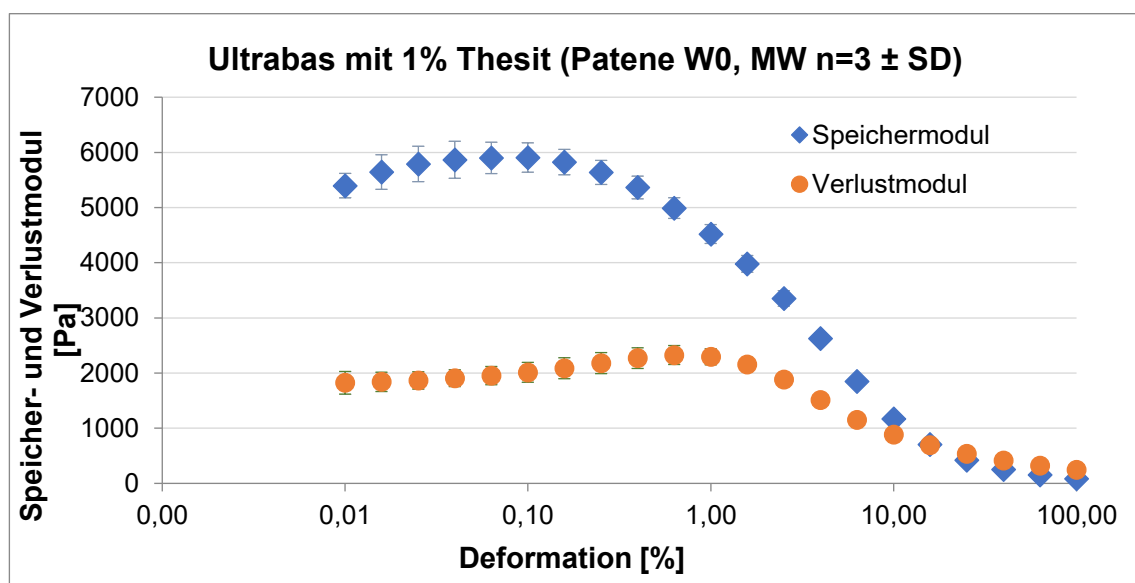


Abbildung 43: Amplitudensweep: schrittweise Erhöhung der Deformation, Bestimmung des linear-viskoelastischen Bereichs (LVE-Bereich). Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen ± SD

Beim Amplitudensweep erfolgt die Messung des Speicher- und Verlustmoduls bei stufenweiser Erhöhung der Deformation und gleichbleibender Frequenz. Aus der Abbildung kann man den Deformationswert für den LVE-Bereich erkennen. Dieser betrug in dem Fall 0,1%. In diesem Bereich verliefen die beiden Kurven noch parallel und die Ruhestuktur der Probe war unzerstört. Der Schnittpunkt von G' und G'' lag bei einer Deformation von etwa 15% (Abb. 43).

Frequenzsweep:

Der beim Amplitudensweep ermittelte Deformationswert von 0,1% für den LVE-Bereich ist wichtig für den Frequenzsweep, denn die Messung erfolgt bei dieser konstanten Amplitude. Das heißt, beim Frequenzsweep wird die Amplitude konstant gehalten, während die Frequenz der Oszillation schrittweise erhöht wird. Somit kann das Verhalten und die Höhe des Speicher- und Verlustmoduls bei verschiedenen Frequenzen beobachtet werden (Abb. 44).

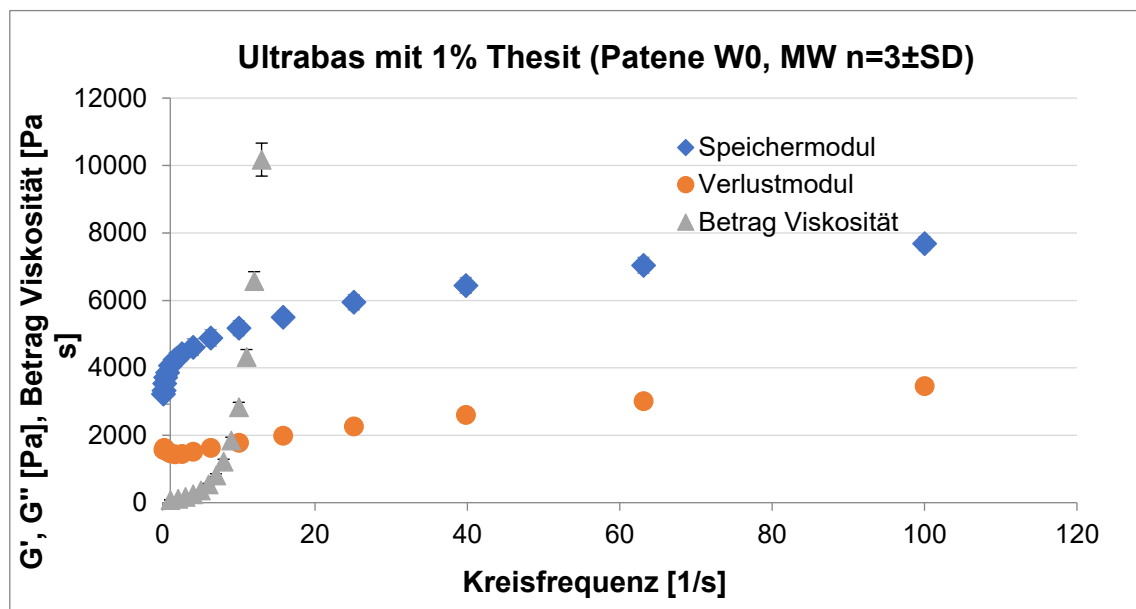


Abbildung 44: Frequenzsweep: stufenweise Erhöhung der Frequenz, Bestimmung von Speicher- und Verlustmodul im linear-viskoelastischen Bereich

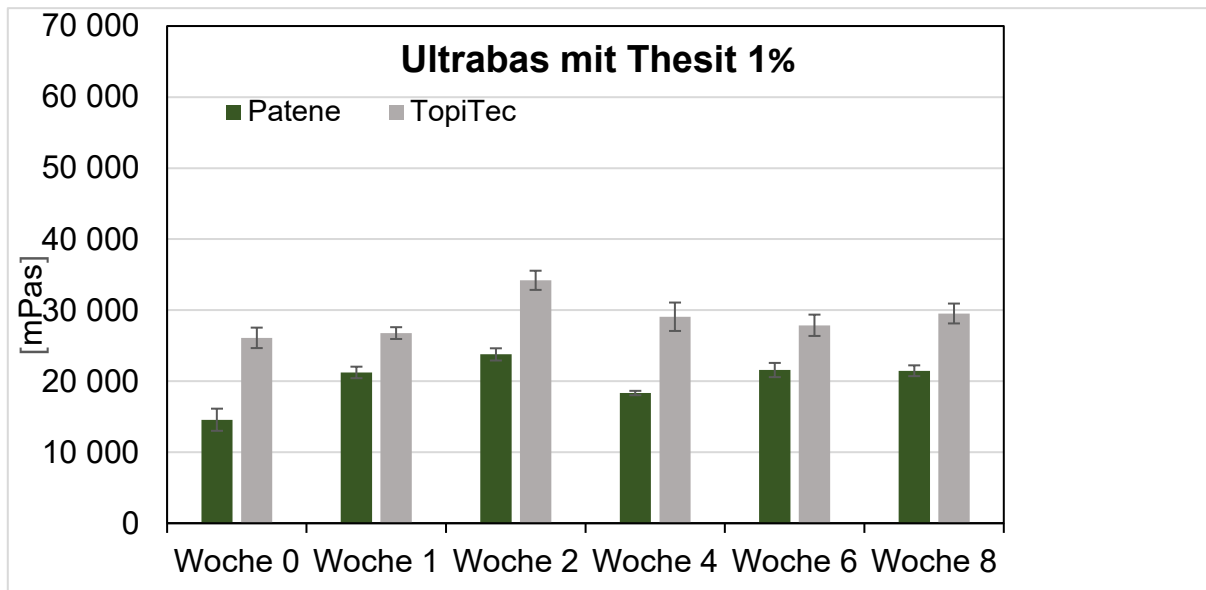


Abbildung 45: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Mit Ausnahme von Woche 2 blieben die Viskositäten im Durchschnitt über acht Wochen hinweg weitgehend konstant. Zudem fällt auf, dass die TopiTec® Chargen stets eine höhere Viskosität als die manuell zubereiteten Formulierungen aufwiesen (Abb. 45).

Amplitudensweep:

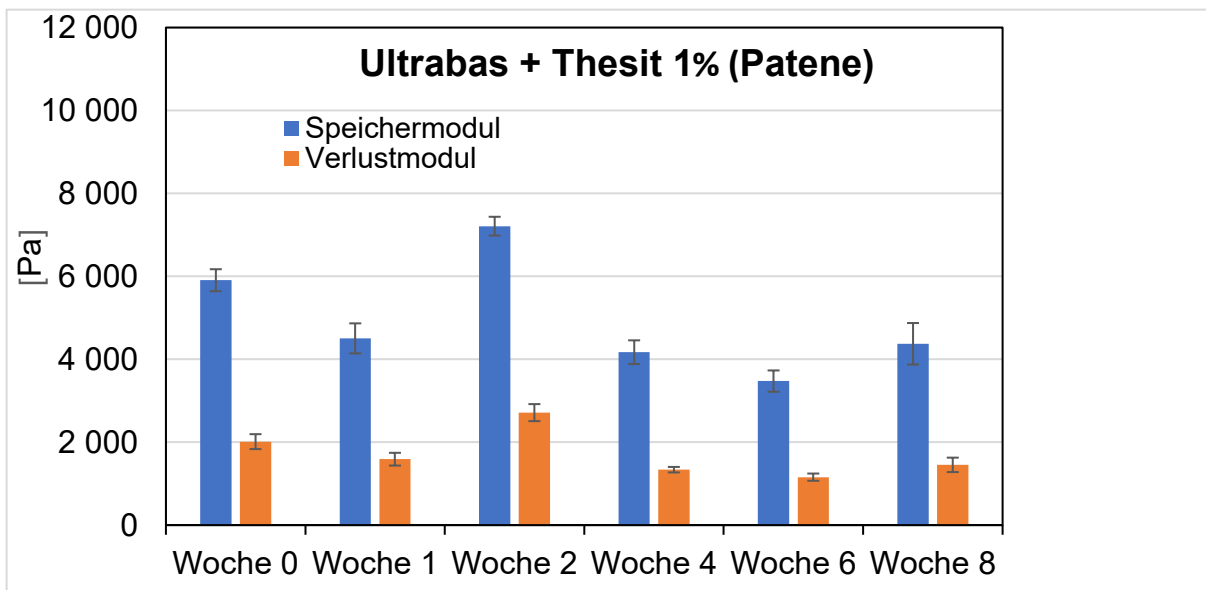


Abbildung 46: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Das Speichermodul war stets höher als das Verlustmodul. Das bedeutet, dass der elastische Anteil dieser Formulierung überwog (Abb. 46).

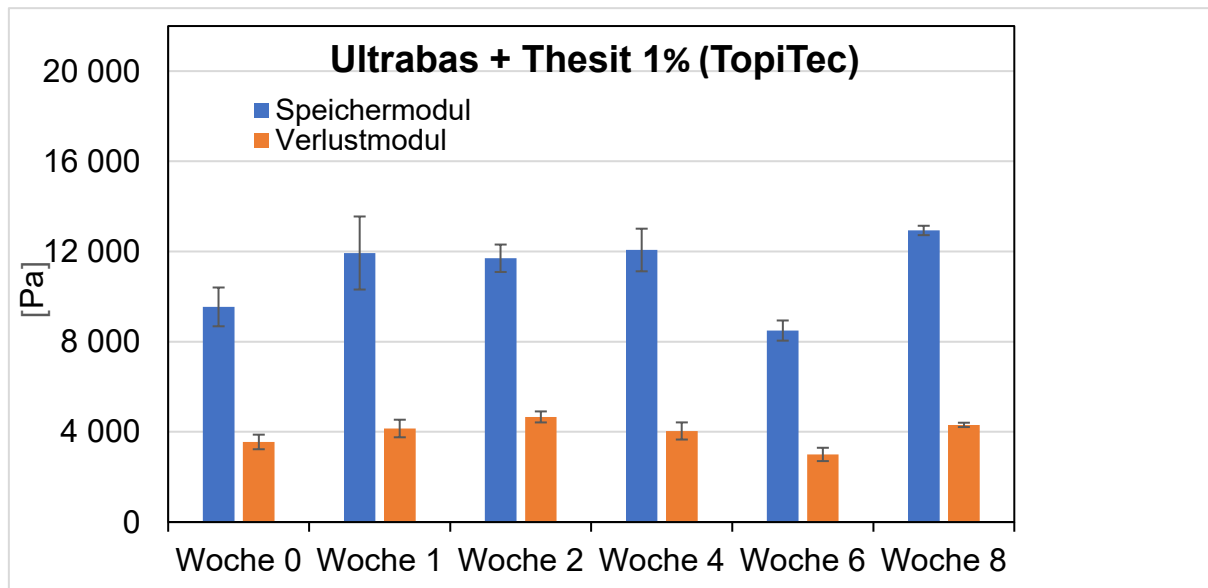


Abbildung 47: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Es ist ersichtlich, dass auch hier G' stets höher als G'' lag. Die elastischen Anteile der Proben waren somit höher als die viskosen Anteile. Zudem erkennt man beim Vergleich der Diagramme (Patene und TopiTec®), dass die Höhe der mittleren Speicher- und Verlustmodule der mittels TopiTec® zubereiteten Chargen stets höher lagen (Abb. 47).

2) Ultrasbas® + 5% Thesit

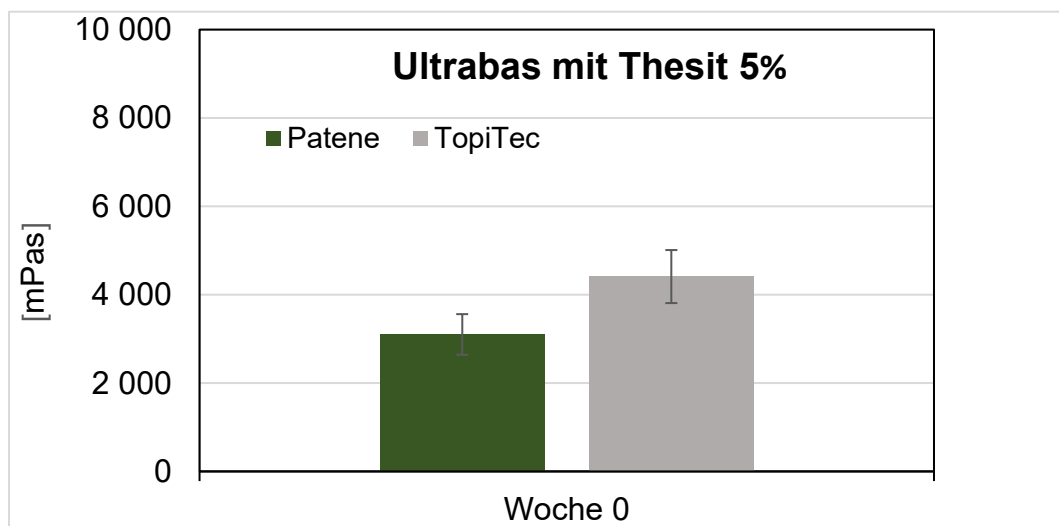


Abbildung 48: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s In W0. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Optisch wurde bereits zu Beginn eine klare Inkompatibilität und Instabilität beobachtet, weshalb diese Zubereitung nicht weiter charakterisiert und vermessen wurde. Aus der Grafik geht hervor, dass die mittlere Viskosität der TopiTec® Chargen höher lag (Abb. 48).

Amplitudensweep:

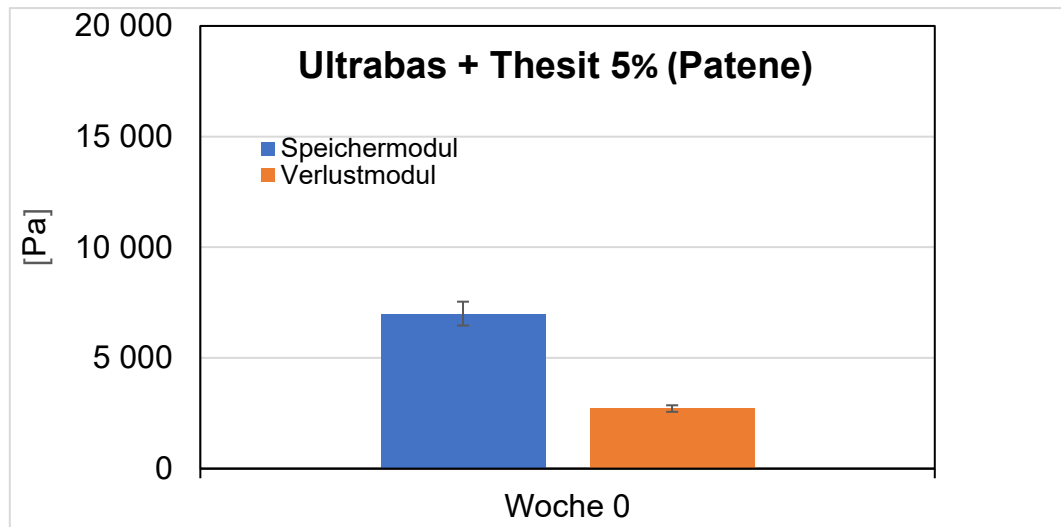


Abbildung 49: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

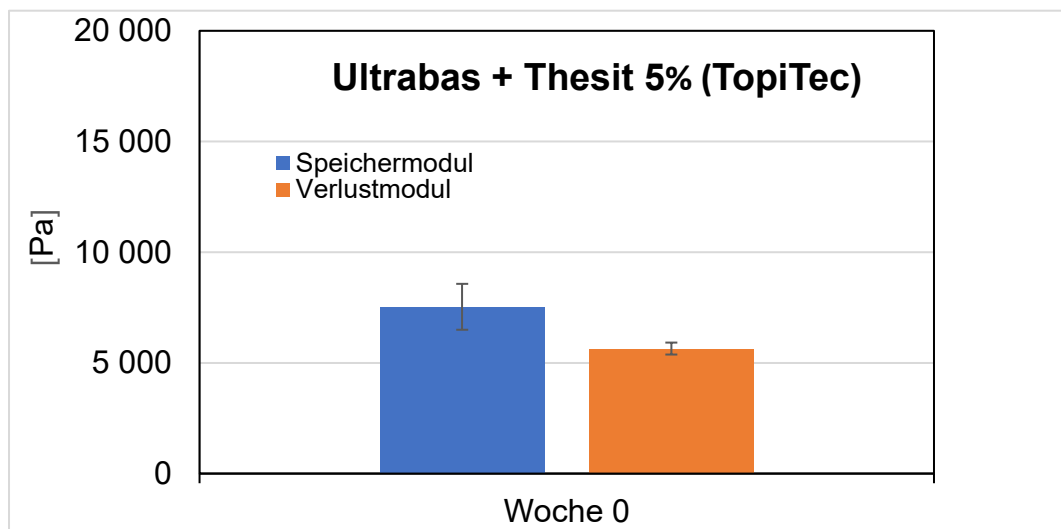


Abbildung 50: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

3) Ultrasicc® mit 1% Thesit

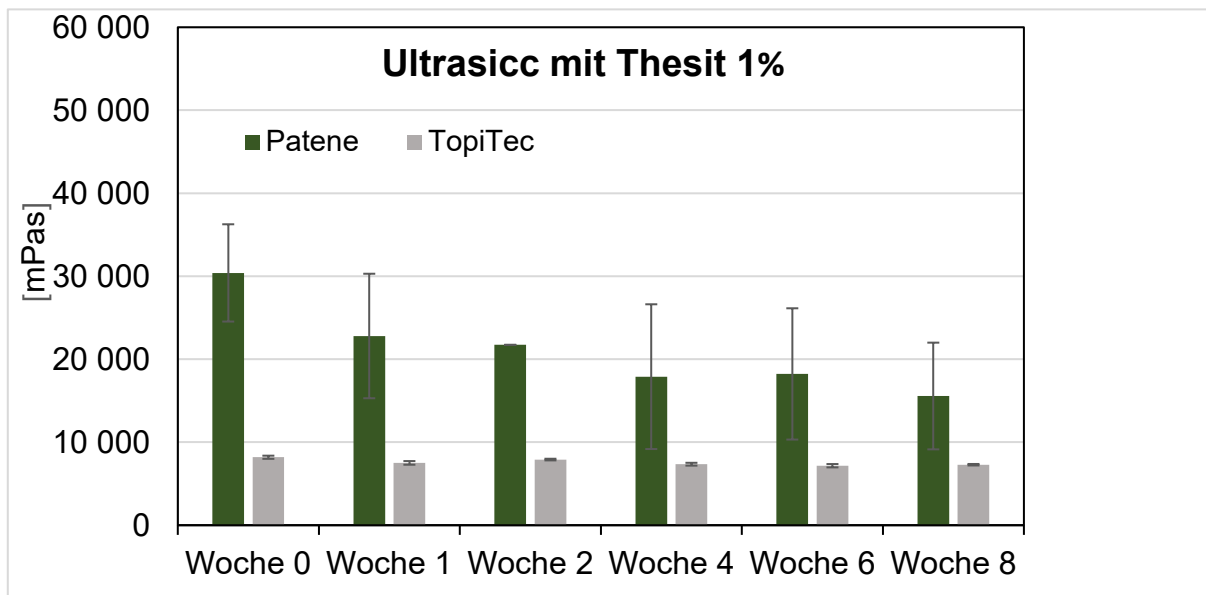


Abbildung 51: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Die Ergebnisse der optischen Überprüfung spiegelten sich auch bei den rheologischen Messungen wider. Hier fällt auf, dass die TopiTec®-Chargen stets eine viel niedrigere Viskosität aufwiesen. Auch bei der visuellen Beurteilung war erkennbar, dass die TopiTec®-Proben eine sehr leichte Konsistenz hatten und leicht zu Fließen begannen. Im Rührwerk trat vermutlich eine Verflüssigung der Zubereitung eingetreten. Das heißt, die Formulierungen waren bereits zu Beginn eher dünnflüssig und es trat keine weitere Konsistenzabnahme ein. Die mittleren Viskositäten blieben nämlich von W0 bis W8 ziemlich konstant (Abb. 51).

Weiters ist ersichtlich, dass die Viskosität der manuell zubereiteten Formulierungen von Woche zu Woche stets abnahm. Diese Konsistenzabnahme kann möglicherweise durch eine Mischmizellbildung mit den in den Cremegrundlagen enthaltenen Emulgatoren begründet werden (Abb. 51).

Zudem ist erkennbar, dass bei den manuell zubereiteten Chargen die Standardabweichung groß war. Dies war höchstwahrscheinlich durch die Herstellungsmethode bedingt. Die Formulierungen mussten zu Beginn bei der Herstellung erwärmt werden, damit die entstandenen Klümpchen aufgelöst wurden. Diese Art der Herstellung führte vermutlich dazu, dass die Chargen nicht sehr einheitlich waren.

Amplitudensweep:

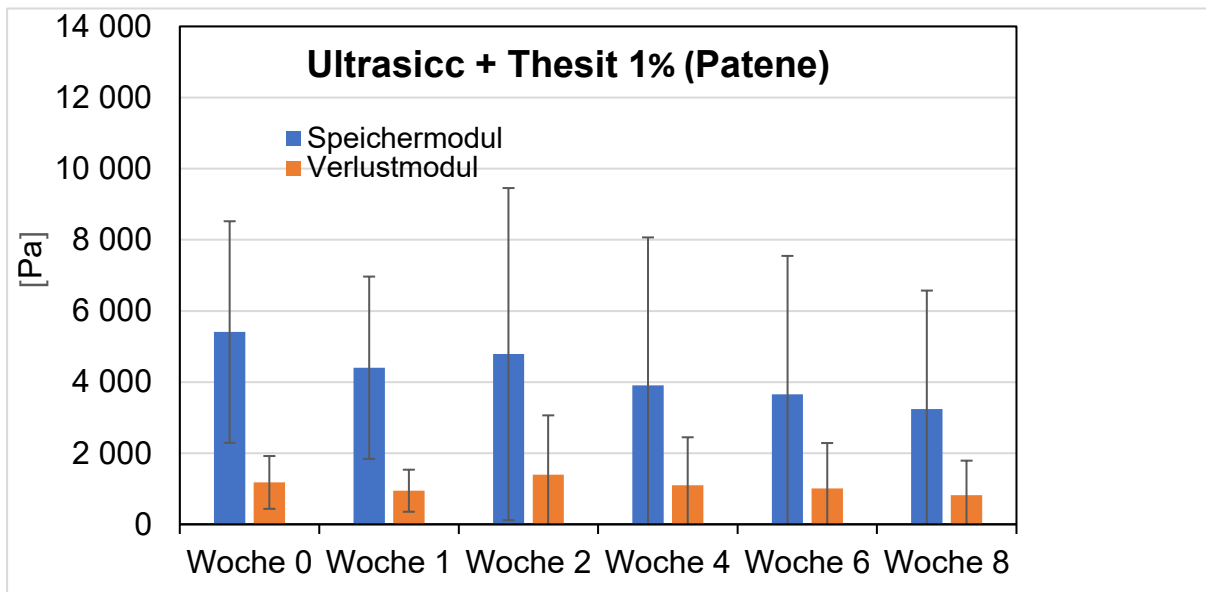


Abbildung 52: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Hier ist eine Abnahme der mittleren Speicher- und Verlustmodule von Woche zu Woche ersichtlich. Es kam zu einer Abnahme der Konsistenz der manuell zubereiteten Chargen über den gesamten Beobachtungszeitraum (Abb. 52).

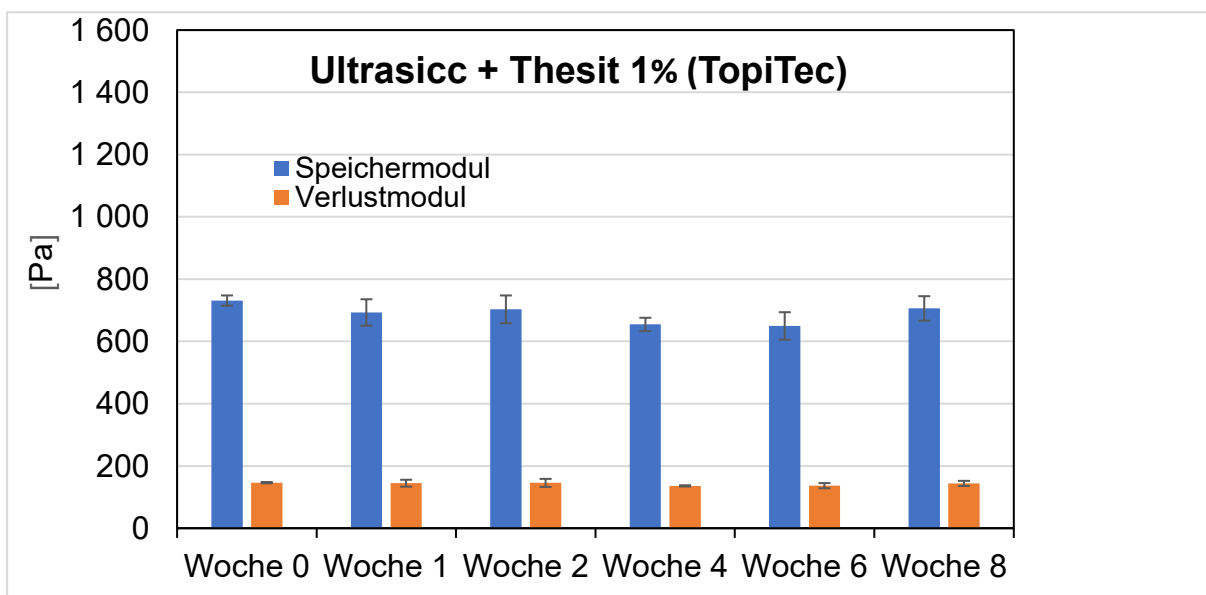


Abbildung 53: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Anders als bei den händisch angefertigten Proben trat hier keine Abnahme der mittleren Speicher- und Verlustmodule ein. Die Werte blieben weitgehend konstant (Abb. 53).

4) Ultrasicc® mit 5% Thesit

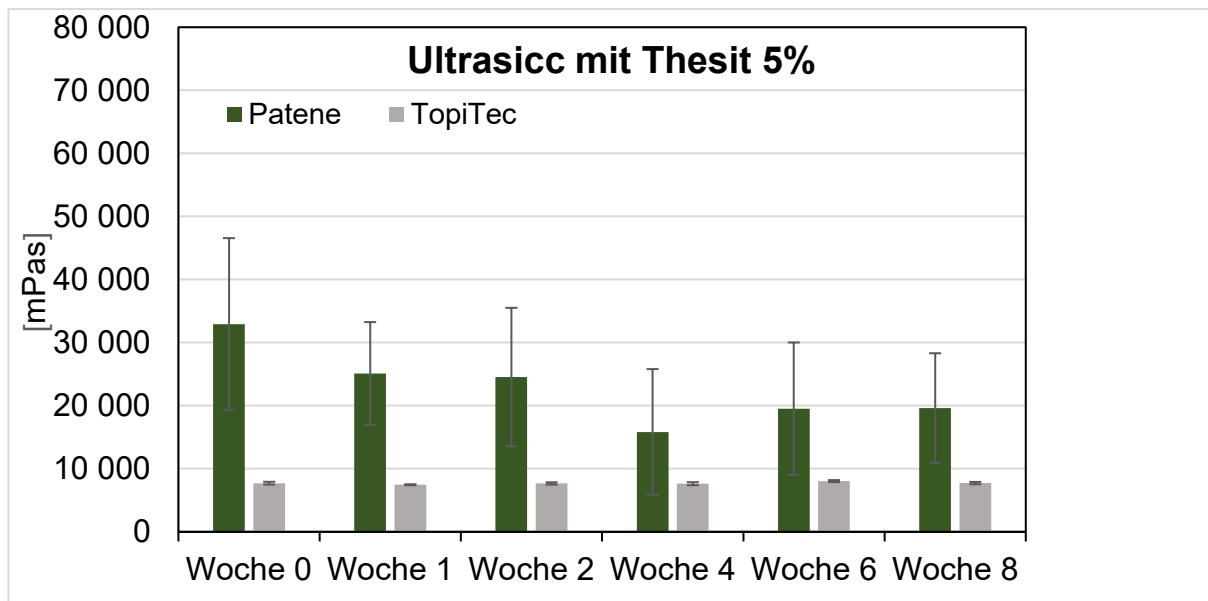


Abbildung 54: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Analog zur Rezeptur Ultrasicc® mit 1% Thesit ist auch hier eine Abnahme der mittleren Viskositäten der in der Patene zubereiteten Chargen erkennbar (Abb. 54). Von Woche zu Woche war eine Konsistenzabnahme ersichtlich. Die großen Standardabweichungen lassen sich durch die Herstellungsmethode erklären. Bei der Herstellung musste die Zubereitung zur Auflösung von Klümpchen erwärmt werden. Diese Art der Herstellung hat möglicherweise dazu geführt, dass die hergestellten Chargen nicht sehr einheitlich waren. Bei den TopiTec®-Produkten war hingegen keine Abnahme der Viskosität erkennbar. Die mittleren Viskositäten bleiben von W0 bis W8 auf einem konstanten, niedrigen Niveau. Bereits zu Beginn sind die Formulierungen eher dünnflüssig. Beim Rührvorgang im TopiTec® kam es vermutlich zu einer Verflüssigung der Cremes.

Amplitudensweep:

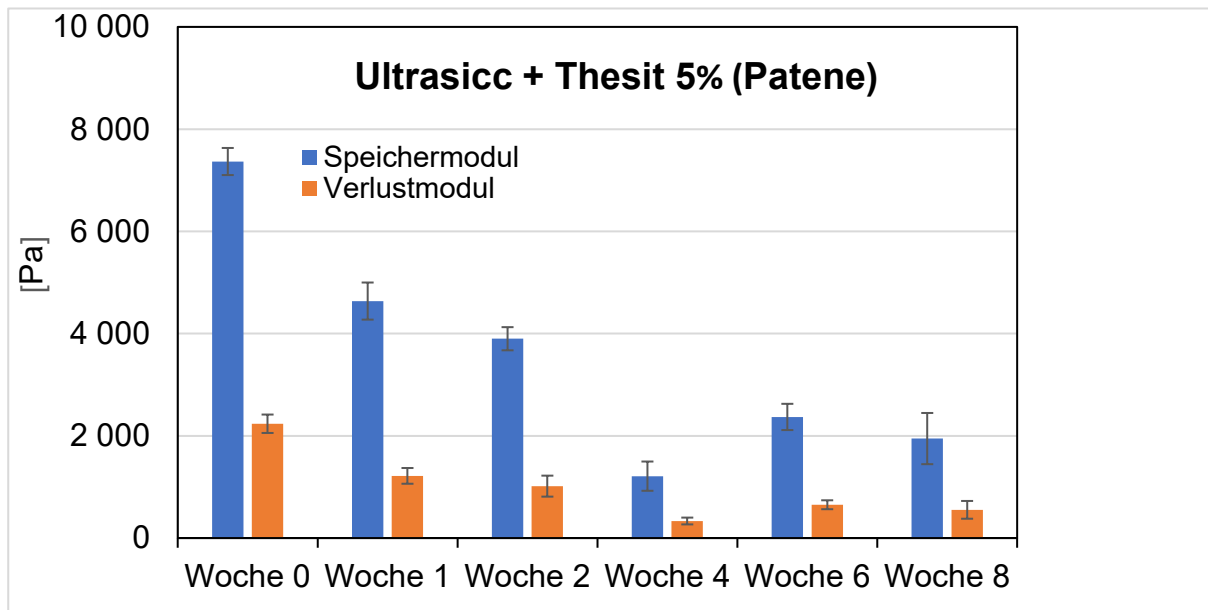


Abbildung 55: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

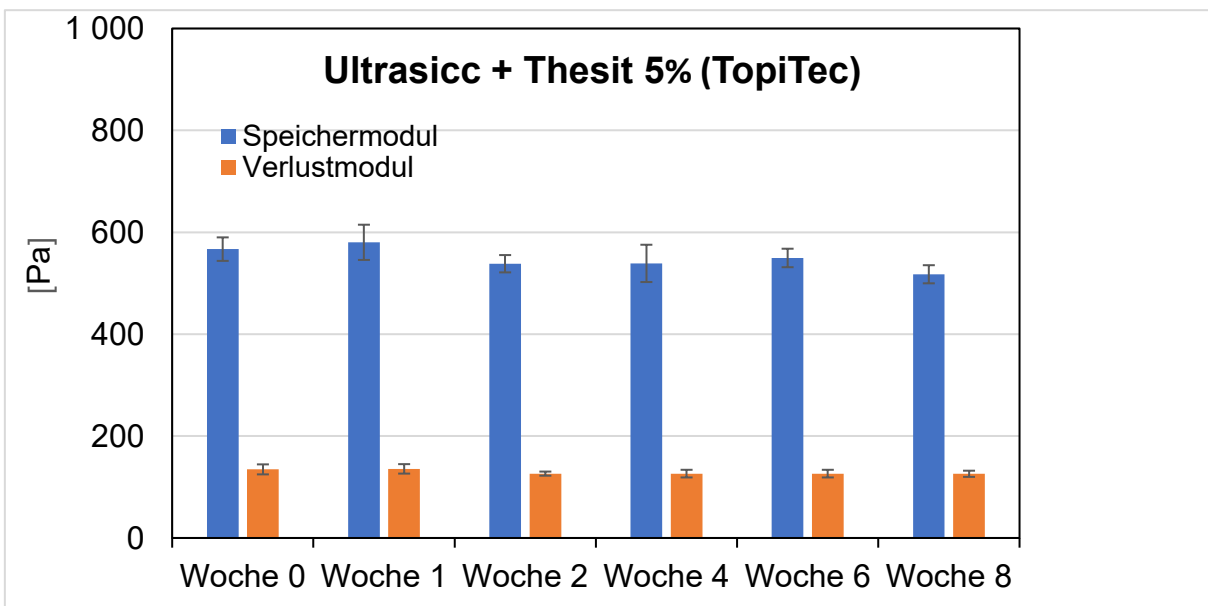


Abbildung 56: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Beim Vergleich der Ergebnisse des Amplitudentests erkennt man, dass bei TopiTec®-Proben die mittleren Speicher- und Verlustmodule weitgehend konstant blieben (Abb. 56). Das heißt, die Struktur der Probe änderte sich kaum. Bei den manuell hergestellten Chargen (Abb. 55) erkennt man hingegen, dass G' und G'' im Mittel von Woche zu Woche abnehmen. Es trat eine Verflüssigung der Zubereitungen ein.

5) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Thesit

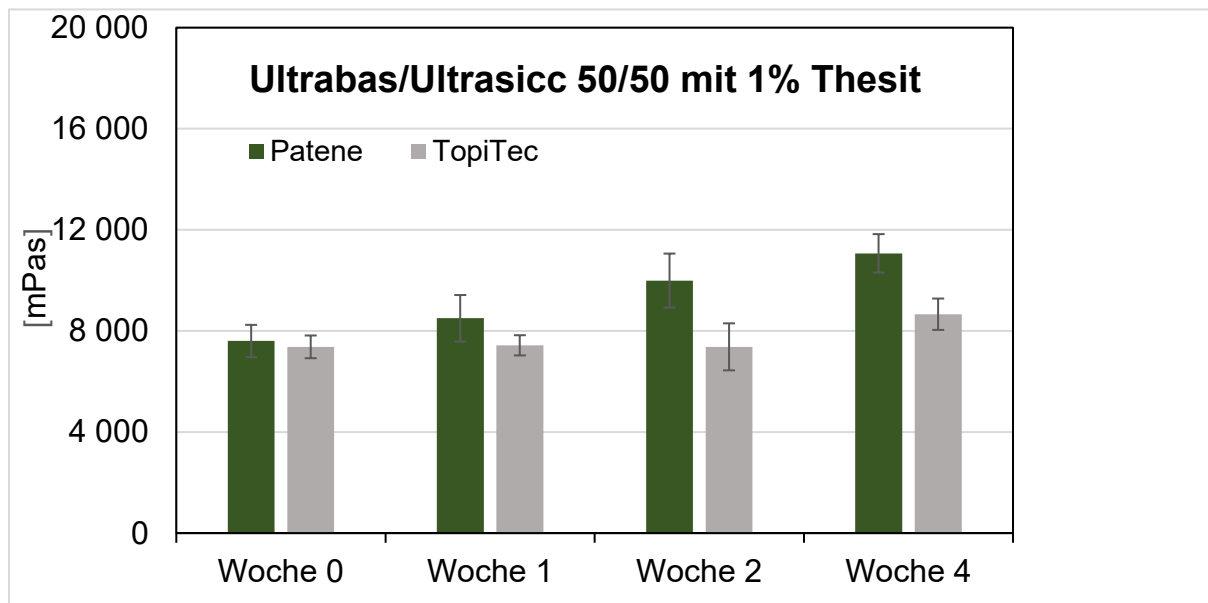


Abbildung 57: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 4 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Ab Woche 4 wurden die Proben nicht mehr vermessen, da eine physikalische Instabilität beobachtet wurde. Es war eine Wasserabscheidung ersichtlich. Zudem nahmen die Zubereitungen eine krümelige Konsistenz an. In der Abbildung erkennt man, dass die mittlere Viskosität der manuell zubereiteten Chargen von Woche zu Woche zunahm. Die Viskositäten der TopiTec®-Chargen blieben auf konstanterem Niveau (Abb. 57).

Amplitudensweep:

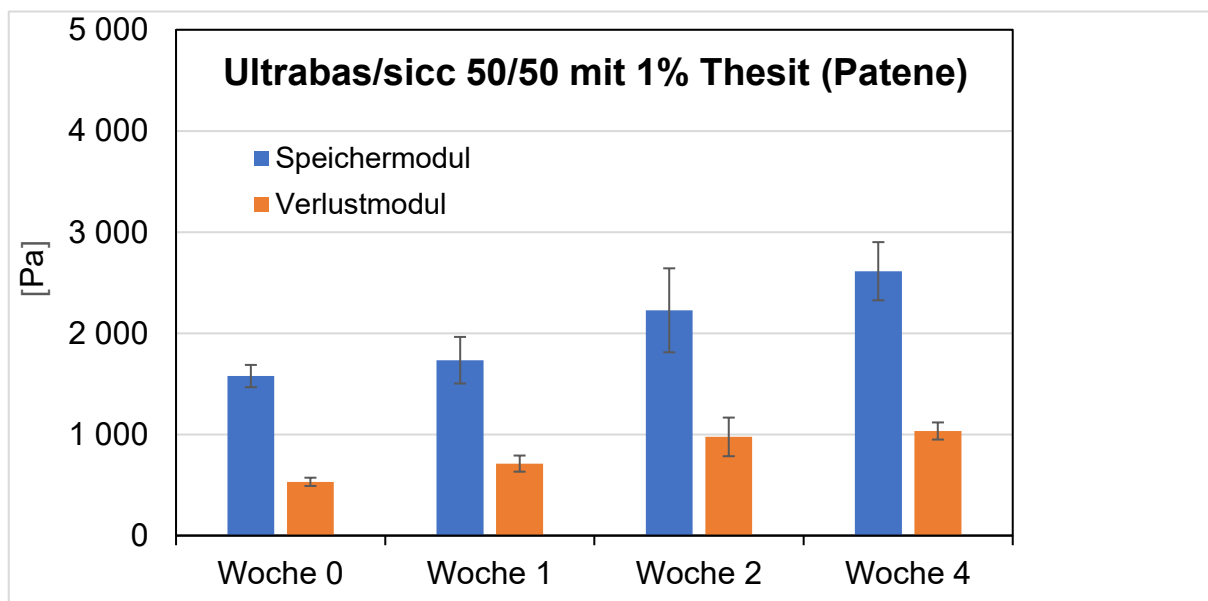


Abbildung 58: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 4 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

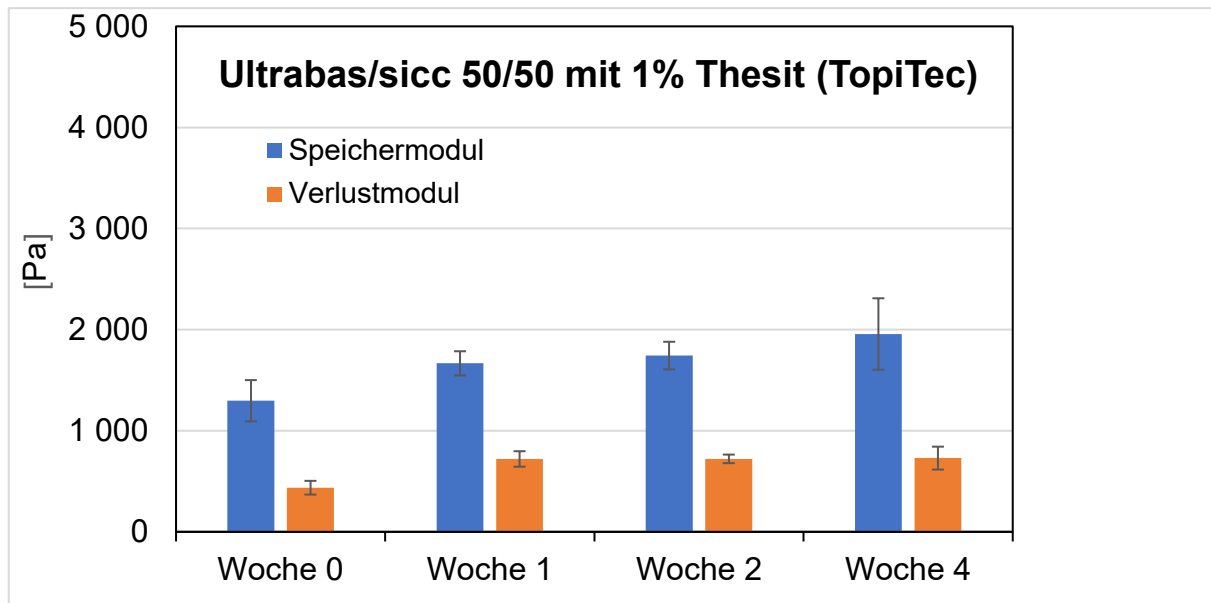


Abbildung 59: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 4 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Die mittleren Speicher- und Verlustmodule der manuell sowie maschinell angefertigten Proben nahmen von Woche zu Woche stets zu (Abb. 58 und Abb. 59)

6) Ultrasbas®/sicc® 50/50 mit 5% Thesit

Im Großen und Ganzen waren die mittleren Viskositäten (Patene und TopiTec®) über vier Wochen weitgehend konstant und wiesen keinen großen Schwankungen auf. Die

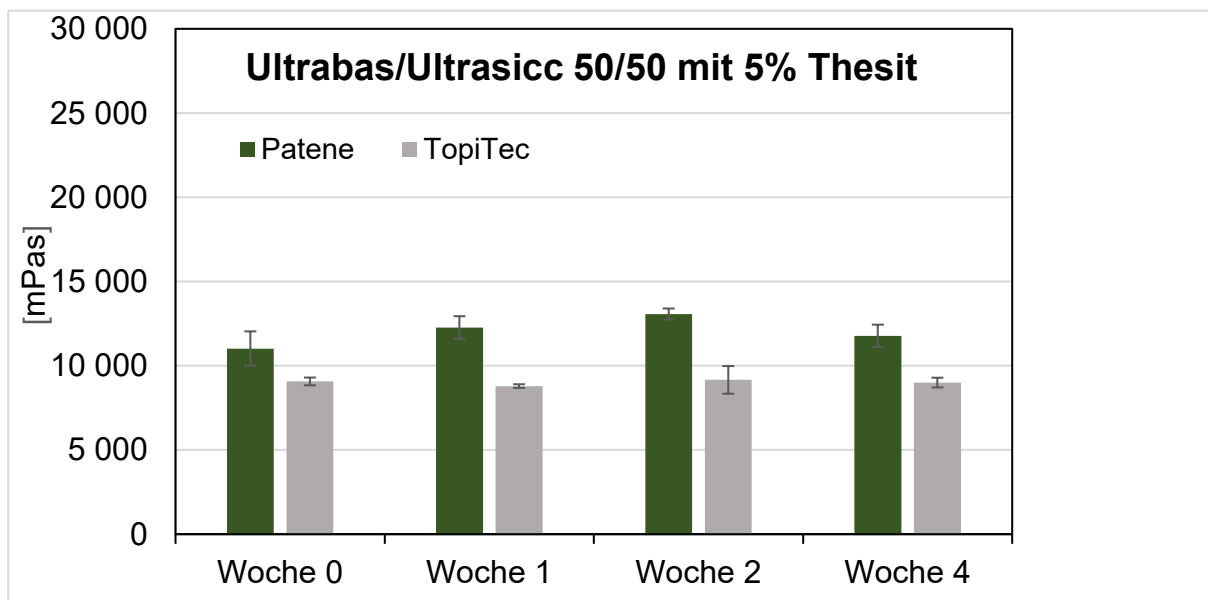
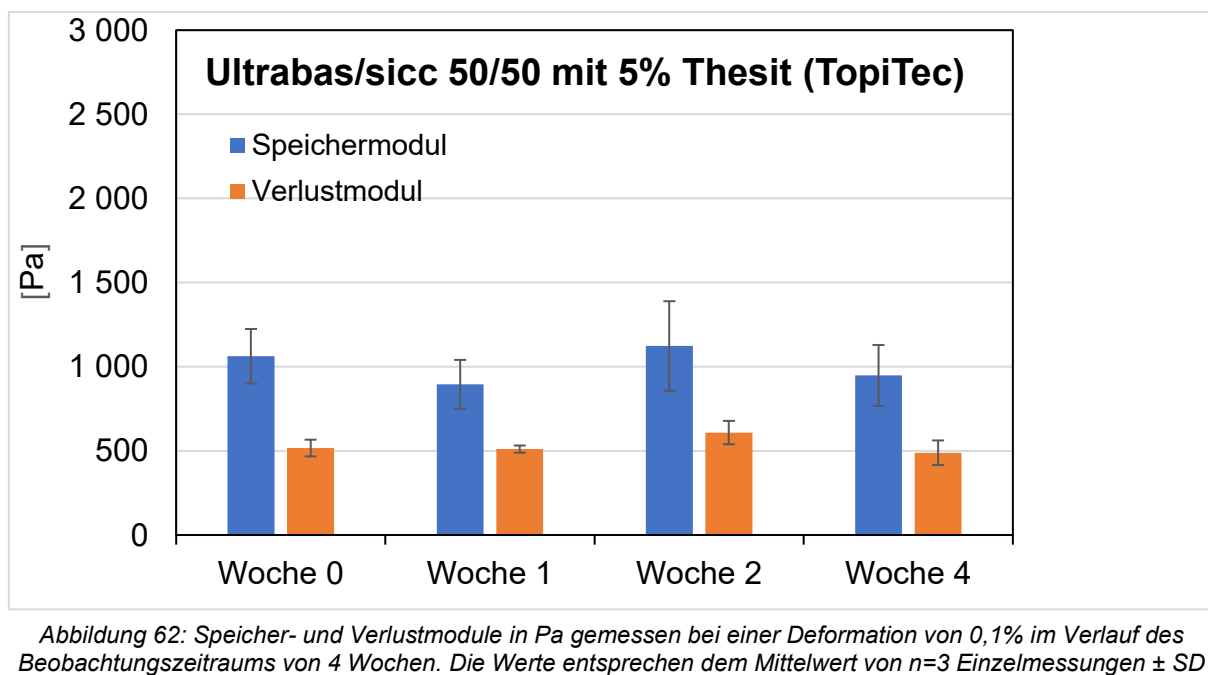
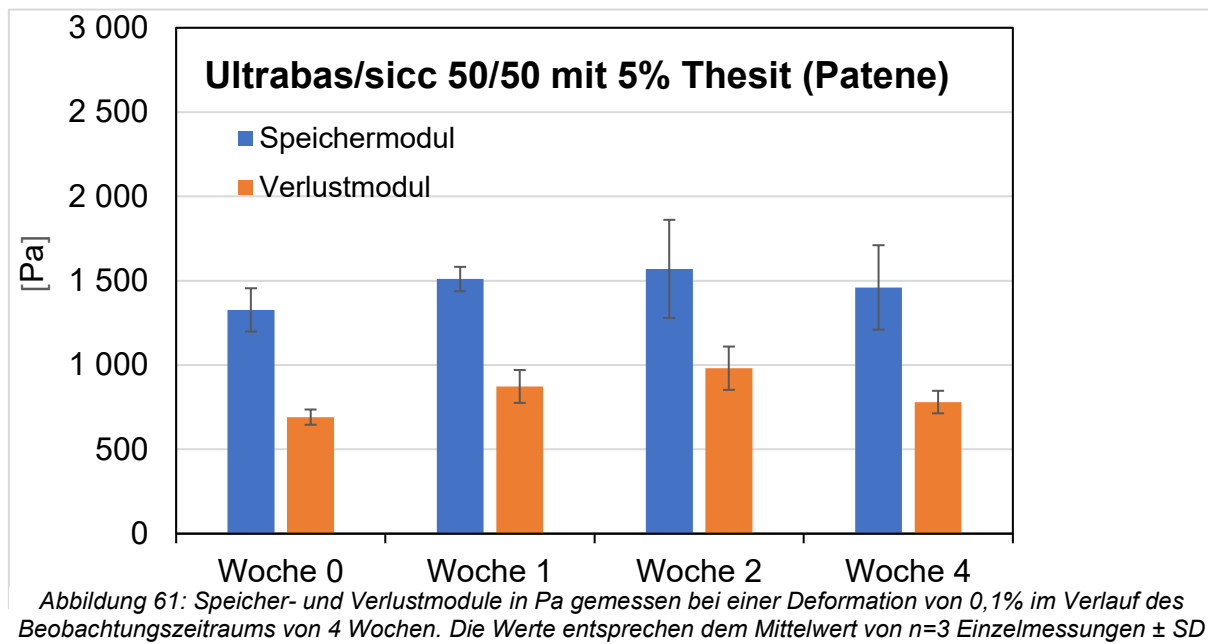


Abbildung 60: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 4 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

durchschnittlichen Viskositäten der TopiTec® Chargen lagen stets niedriger (Abb. 60). Ab Woche 4 wurden keine Messungen mehr durchgeführt aufgrund der beobachteten Instabilität.

Amplitudensweep:



7) Ultraphil® mit 1% Thesit

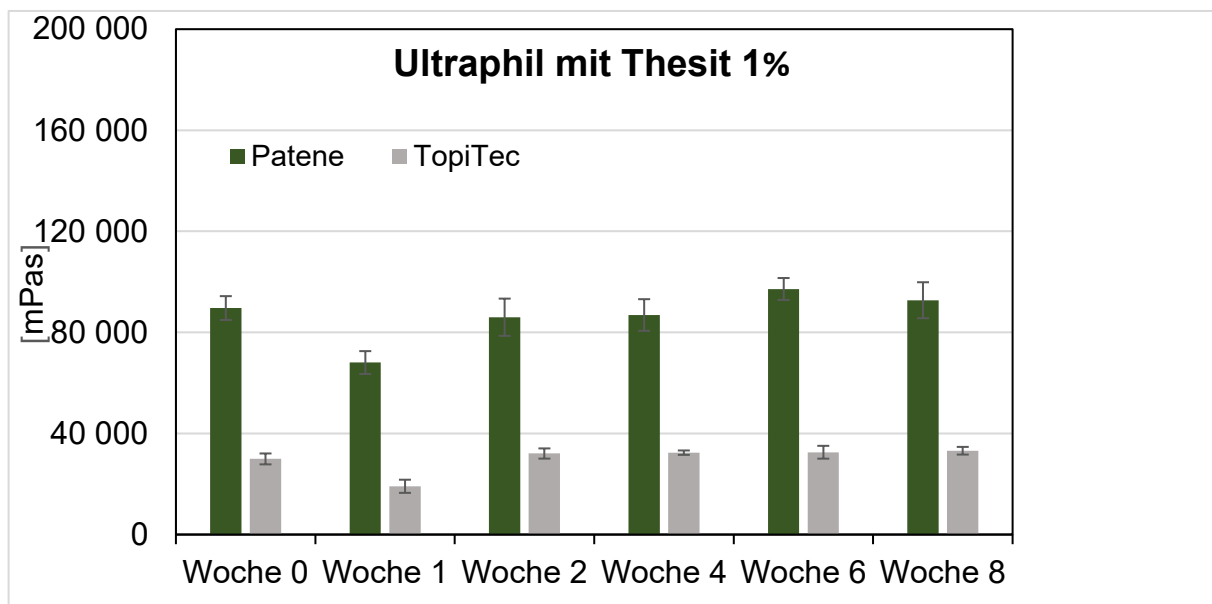


Abbildung 63: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Maschinell hergestellte Formulierungen dieser Rezeptur hatten stets eine niedrigere Viskosität. Im Durchschnitt blieben die Viskositäten relativ konstant. Die Messergebnisse der Woche 1 dürften einen Ausreißer darstellen, der durch Geräte- oder Umgebungseinflüsse (hohe Außentemperatur aufgrund defekter Klimaanlage) bedingt war (Abb. 63).

Amplitudensweep:

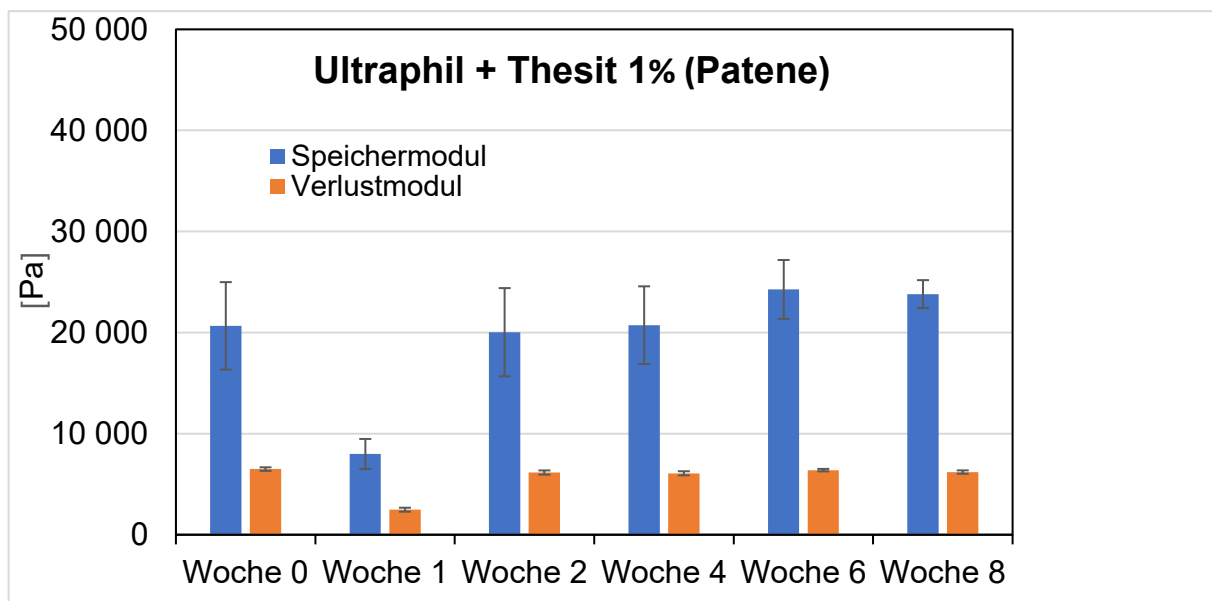


Abbildung 64: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

In Woche 0 und vor allem in Woche 1 waren die mittleren Speicher- und Verlustmodule auf einem niedrigeren Niveau. Danach blieben die Werte im Durchschnitt stabil (Abb. 65). Beim Vergleich der Amplitudentests erkennt man, dass bei den von Hand angefertigten Formulierungen das Speichermodul viel größer war als das Verlustmodul (Abb. 64). Dies hat zu bedeuten, dass die elastischen Eigenschaften überwogen. Bei den TopiTec®-Proben hingegen war der Unterschied zwischen G' und G'' nicht allzu groß (Abb. 65).

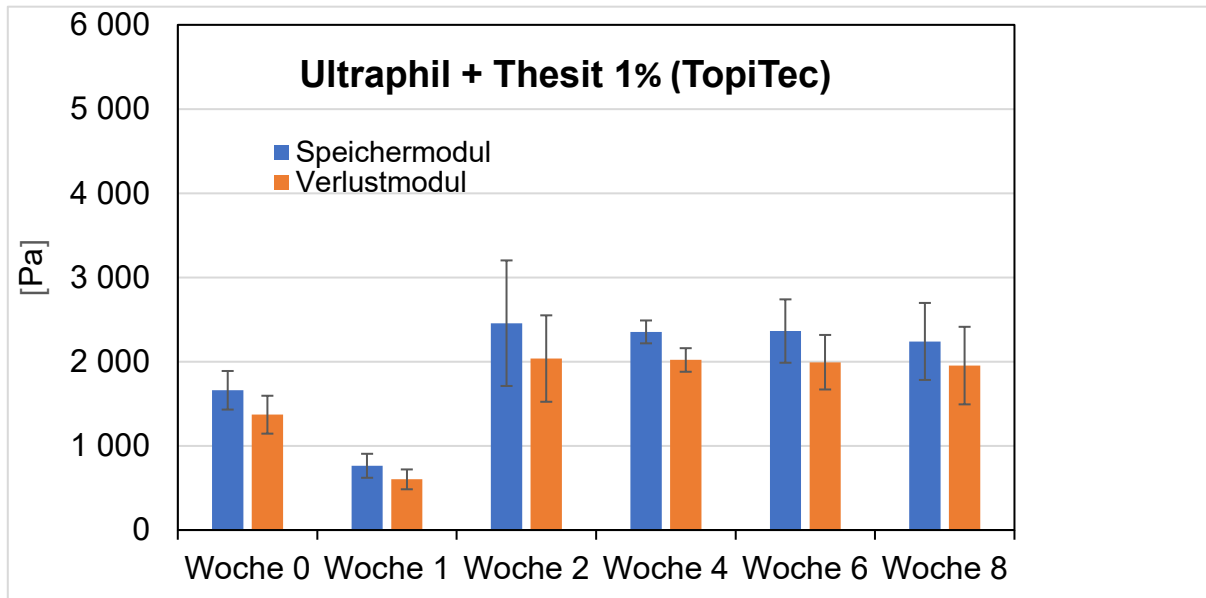


Abbildung 65: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

8) Ultraphil® mit 5% Thesit

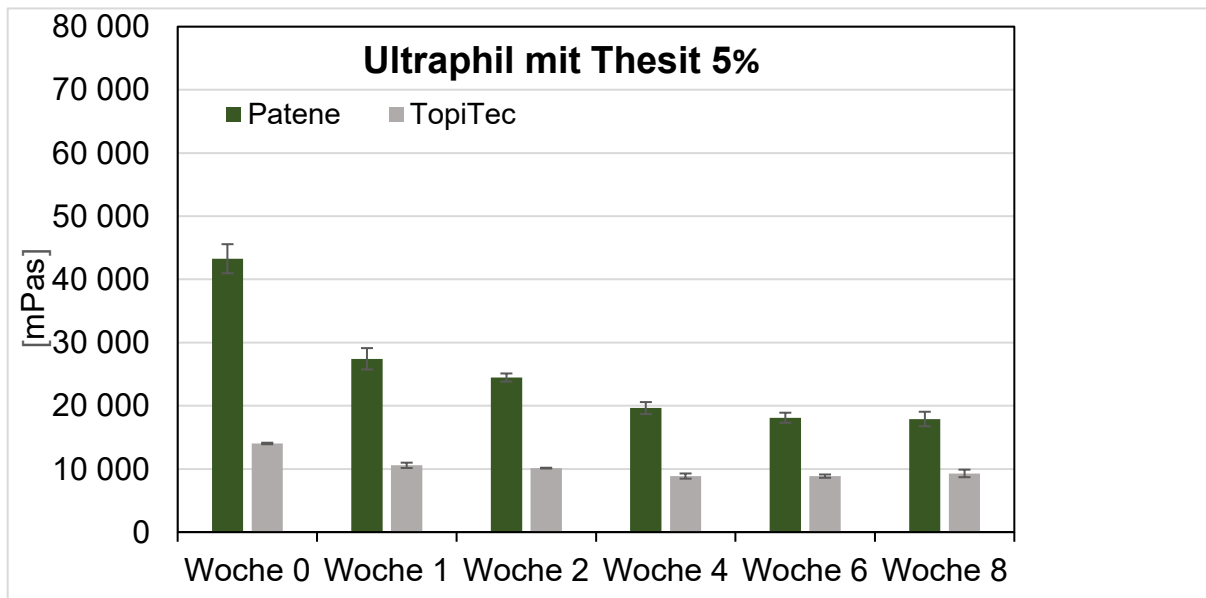


Abbildung 66: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Die Viskosität der maschinell hergestellten Chargen lag niedriger. Bei manuell angefertigten Formulierungen ist eine Abnahme der Viskosität von Woche zu Woche

über den gesamten Untersuchungszeitraum erkennbar (Abb. 66). Das heißt, es kam zu einer zunehmenden Abnahme der Konsistenz der Zubereitungen. Optisch war auch eine leichte Verflüssigung erkennbar. Eine Verwendbarkeit dieser Rezeptur von acht Wochen wäre dennoch vertretbar, denn es trat keine Phasentrennung, Wasserabscheidung oder eine sonstige Inkompatibilität ein. Die Zubereitung war trotz zunehmender Verflüssigung am Ende (W8) immer noch streichfähig.

Amplitudensweep:

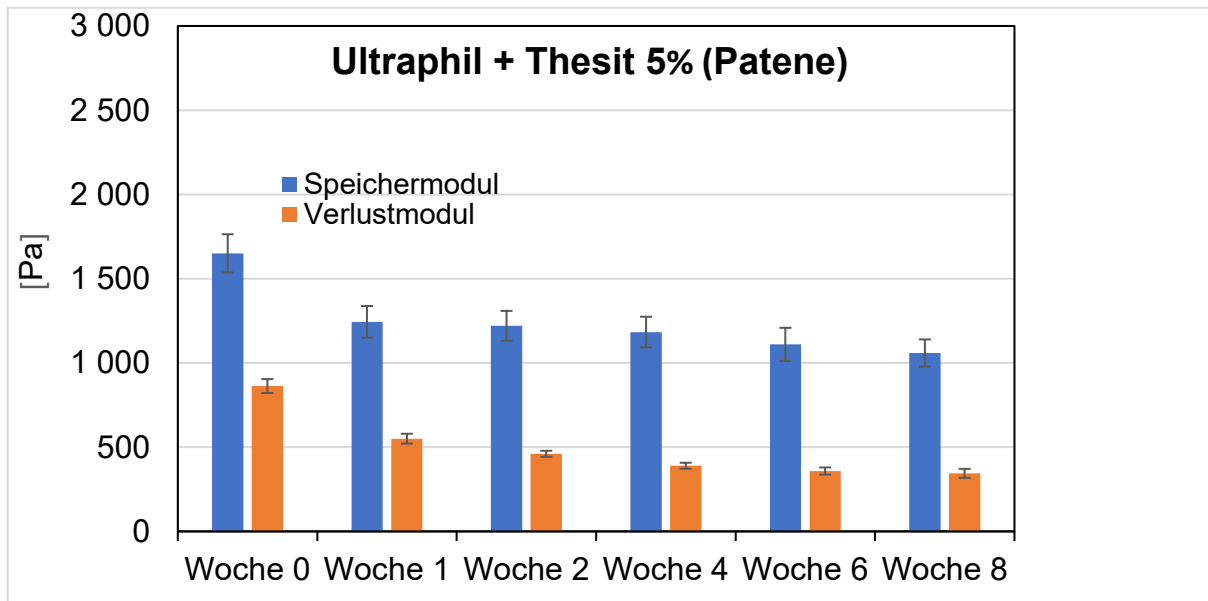


Abbildung 67: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

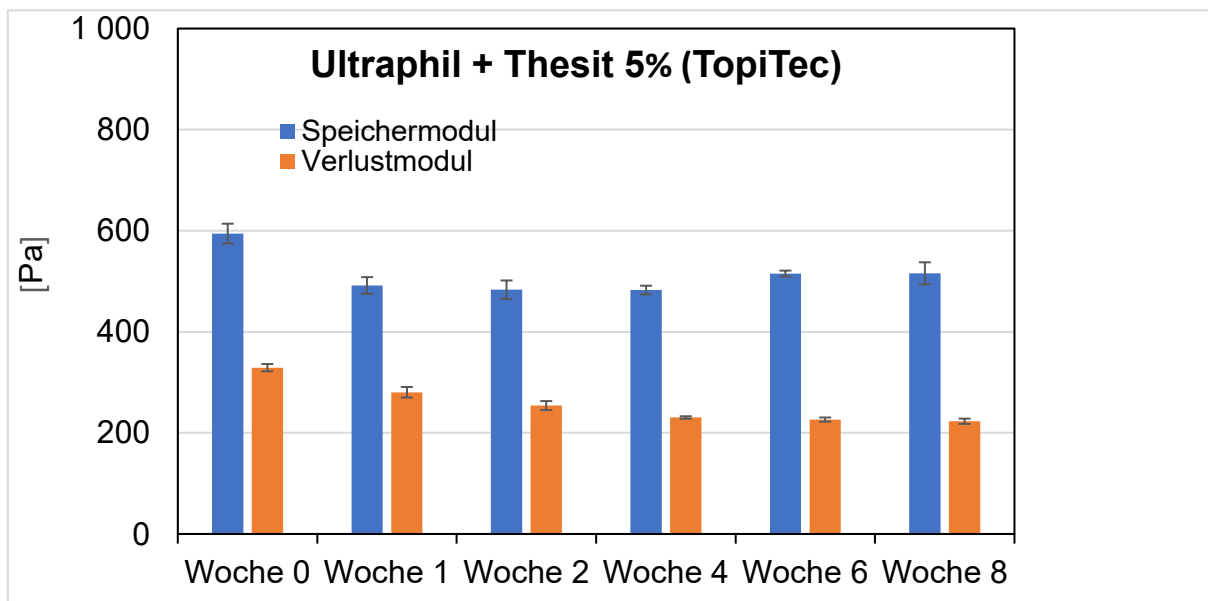


Abbildung 68: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Beim Vergleich der Abbildungen erkennt man, dass die mittleren Speicher- und Verlustmodule der händisch zubereiteten Formulierungen jede Woche abnahmen (Abb. 67), während diese bei TopiTec®-Produkten im Durchschnitt weitgehend konstant blieben (Abb. 68).

4.3.2. Formulierungen mit Ichthyol

4.3.2.1. Organoleptische Prüfung

1) Ultrabas® + 1% Ichthyol

Patene: Diese Rezeptur ergab eine schöne, homogene Creme von hellbrauner Farbe (Abb. 69) und zeigte während des gesamten Beobachtungszeitraums optisch keinerlei Veränderungen oder Auffälligkeiten. Es traten keine Phasentrennungen oder Inhomogenitäten ein.

TopiTec®: Aufgrund des zähflüssigen Charakters von Ichthyol, erhielt man über die direkte Herstellung im TopiTec-Rührwerk eine inhomogene Mischung. Deswegen war es erforderlich, zuvor manuell mithilfe eines Glasstabs in der Kruke zu rühren. Auf diesem Wege entstanden schöne, homogene Cremes. Bei der Herstellung aller anderen Ichthyol-haltigen Cremes im TopiTec®-Rührsystem wurde genauso vorgegangen.



Abbildung 69: manuelle Herstellung in der Patene mit Pistill



Abbildung 70: luftige Struktur der mittels TopiTec hergestellten Creme

Beim Entnehmen des Produkts aus der Kruke, fiel auf, dass die Creme eine luftige Konsistenz aufwies (Abb. 70). Bei der manuellen Herstellung dieser Rezeptur in der Patene entstanden hingegen sehr kompakte Cremes (Abb. 69).

Sowohl die in der Patene als auch im TopiTec®-Rührwerk hergestellten Cremes blieben über 8 Wochen hinweg optisch stabil.

2) Ultrabas® + 5% Ichthyol

Patene: Es entstand eine schöne und homogene Creme. Im Vergleich zur vorherigen Rezeptur (Ultrabas mit 1% Ichthyol) war die Farbe der Creme etwas dunkler aufgrund des höheren Ichthyol-Anteils. Die Zubereitungen blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum optisch stabil.

TopiTec®: Die mittels TopiTec® hergestellten Cremes unterschieden sich von den manuell angefertigten Cremes nicht in der Farbe, jedoch in der Konsistenz. Es sind sichtbare Lufteinschlüsse in den Cremes entstanden. Die Zubereitungen blieben jedoch über 8 Wochen hinweg optisch stabil.

3) Ultrabas® + 10% Ichthyol

Bei der Herstellung in der Patene war erkennbar, dass die Konsistenz der Creme nicht passte. Die Formulierung zog sich zusammen, benetzte sehr schlecht und rutschte an der Patene ab. In Woche 1 wurde bereits im Tiegel eine klare Phasentrennung beziehungsweise Wasserabscheidung ersichtlich (Abb. 71). Die Stabilität dieser Rezeptur betrug somit 0 Wochen.



Abbildung 71: Ultrabas® + 10% Ichthyol in Woche 1, klare Phasentrennung

4) Ultrasicc® mit 1% Ichthyol

Diese Rezeptur lieferte eine hellbraune Creme mit einer etwas flüssigen Konsistenz (Abb. 72, links). Auch mittels TopiTec® hergestellte Chargen waren keine kompakten Cremes, sondern eher dünnflüssig.

5) Ultrasicc® mit 5% Ichthyol

Unmittelbar nach Herstellung wurde eine klare Inkompatibilität beobachtet. Die Zubereitung war nicht mehr streichfähig, sondern flüssig. Die höhere Ichthyol-

Konzentration im Vergleich zur vorherigen Rezeptur bewirkte eine stärkere Verflüssigung. Daher wurde diese Zubereitung in ein Weithalsgefäß abgefüllt (Abb. 72, rechts).

Bei der Verarbeitung von Ammoniumbituminosulfonat mit Ultrasicc® als Grundlage entstanden zwar homogene Zubereitungen, jedoch wären diese für eine praktische



Abbildung 72: li: Ultrasicc® mit 1% Ichthyol; re: Ultrasicc® mit 5% Ichthyol in Woche 0 unmittelbar nach Herstellung

Anwendung (Hämorrhoiden, Nagelbettentzündungen etc.) aufgrund der flüssigen Konsistenz nicht zu empfehlen. Die Zubereitungen wurden daher nur anfangs beobachtet und danach verworfen. Es ist auch anzumerken, dass bei den TopiTec®-Produkten dieser Rezeptur im Vergleich eine noch stärkere Verflüssigung beobachtet wurde.

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Ichthyol

Sowohl bei manueller als auch bei maschineller Herstellung dieser Rezeptur trat eine deutliche Instabilität auf. Die Mischung von Ultrabas® und Ultrasicc® zu gleichen



Abbildung 73: Ultrabas/Ultrasicc 50/50 mit 1% Ichthyol in Woche 1, li: im Tiegel, re: in der TopiTec® Kruke

Teilen ist grundsätzlich nicht zu empfehlen, wird aber in der Apothekenpraxis immer noch sehr häufig hergestellt und angewendet.

Die 50/50-Mischung mit Ichthyol lieferte ein sehr inhomogenes Produkt. Bereits in Woche 1 trat bei den Chargen im Tiegel eine klare Phasentrennung auf. Die Chargen im TopiTec® bildeten keine zusammenhängende Struktur und wären für eine praktische Anwendung ebenso nicht denkbar (Abb. 73).

7) Ultraphil® mit 1% Ichthyol und 8) Ultraphil® mit 5% Ichthyol

Die TopiTec®-Chargen wurden vor dem Rührvorgang im Gerät auch manuell gerührt (analog zu allen anderen Formulierungen mit Ichthyol im TopiTec®), um eine homogene Verteilung des Wirkstoffs zu erreichen. Die Formulierungen mit 1% sowie 5% Ichthyol in Ultraphil® blieben über acht Wochen hinweg homogen und optisch stabil. Es wurden keinerlei Phasentrennungen oder andere Auffälligkeiten beobachtet (Abb. 74).



Abbildung 74: li: Ultraphil® mit 1% Ichthyol;
re: Ultraphil® mit 5% Ichthyol jeweils in Woche 8

4.3.2.2. Mikroskopische Prüfung

1) Ultrabas + 1% Ichthyol

Patene:

Die mikroskopische Überprüfung dieser Formulierung zeigte eine homogene Creme, welche über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg stabil blieb. Es traten keinerlei Veränderungen oder Phasentrennungen auf (Abb. 75).

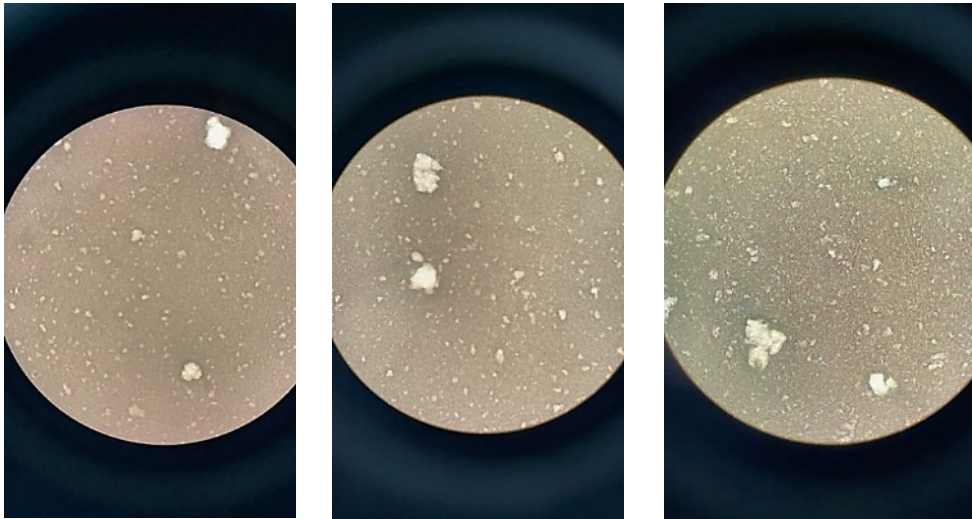


Abbildung 75: manuell hergestellte Formulierung jeweils bei 10-facher Vergrößerung in W0, W4 und W8 v.l.n.r.

TopiTec®:

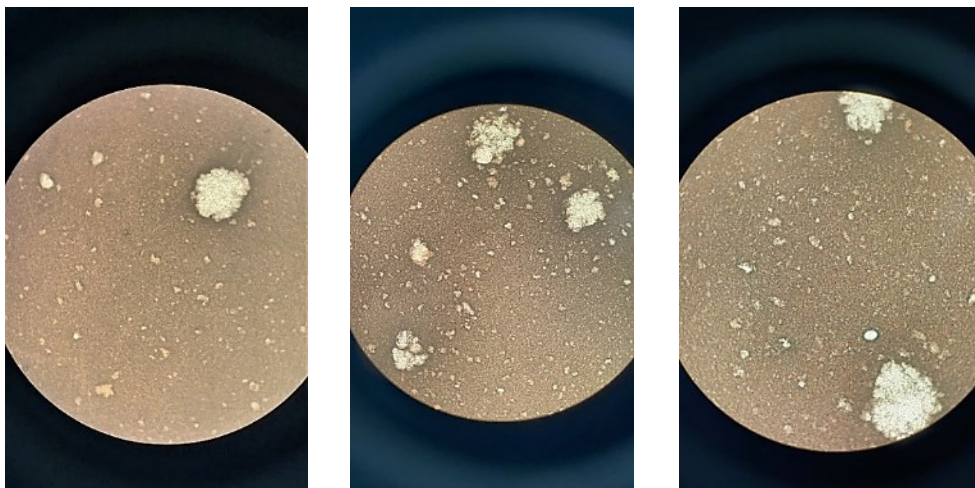


Abbildung 76: maschinell hergestellte Formulierung jeweils bei 10-facher Vergrößerung in W0, W4 und W8 v.l.n.r.

Auch die mittels TopiTec® hergestellten Chargen dieser Rezeptur blieben über 8 Wochen hinweg stabil (Abb. 76). Bei genauerer Betrachtung unter dem Mikroskop fiel auf, dass in der Patene hergestellte Formulierungen (Abb. 75) eine kleinere Tröpfchengröße aufwiesen und homogener verteilt waren. Da Ichthyol recht zäh ist, hat die manuelle Herstellung möglicherweise zu einer besseren Verteilung des Wirkstoffs in der Grundlage geführt.

2) Ultrabas® + 5% Ichthyol

Patene:

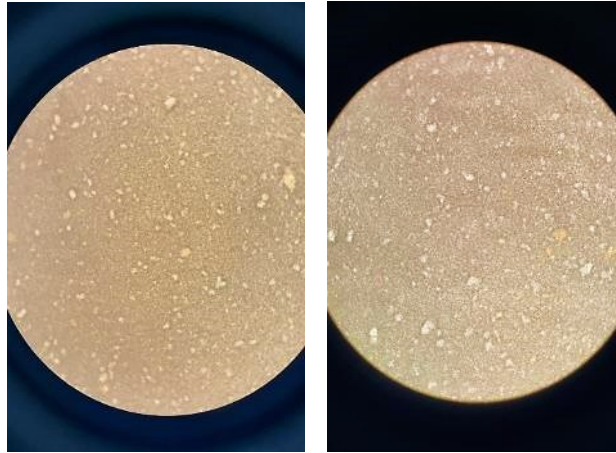


Abbildung 77: Ultrabas + 5% Ichthyol, hergestellt in der Patene, li: W0, re: W8 jeweils bei 10-facher Vergrößerung

Aus der mikroskopischen Prüfung geht hervor, dass die Formulierungen dieser Rezeptur von W0 bis W8 unverändert blieben (Abb. 77).

TopiTec®:

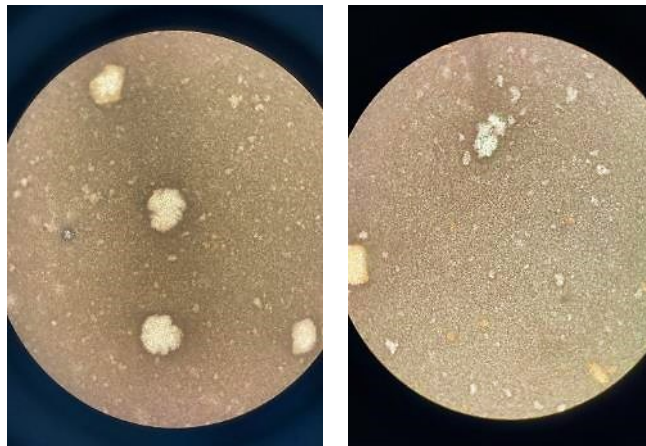


Abbildung 78: Ultrabas + 5% Ichthyol, hergestellt im TopiTec® li: W0, re: W8, jeweils bei 10-facher Vergrößerung

Bei der Untersuchung von mittels TopiTec® hergestellten Formulierungen waren tröpfchenförmige Agglomerate zu beobachten (Abb. 78). Es ist wahrscheinlich, dass die maschinelle Verarbeitung dieses hochviskosen Wirkstoffs zu keiner ausreichend guten Verteilung in der Grundlage geführt hat. Es ist auch möglich, dass die „Tröpfchen“ auf die poröse beziehungsweise luftige Struktur der TopiTec®-Chargen zurückzuführen sind. Die Formulierungen blieben jedoch über 8 Wochen hinweg unverändert und stabil.

3) Ultrabas® + 10% Ichthyol:

Diese Formulierungen waren optisch sichtlich instabil. Auch die mikroskopische Überprüfung bestätigte dies. Sowohl bei manuell als auch maschinell hergestellten Chargen waren Phasentrennungen bereits in Woche 0 ersichtlich (Abb. 79).

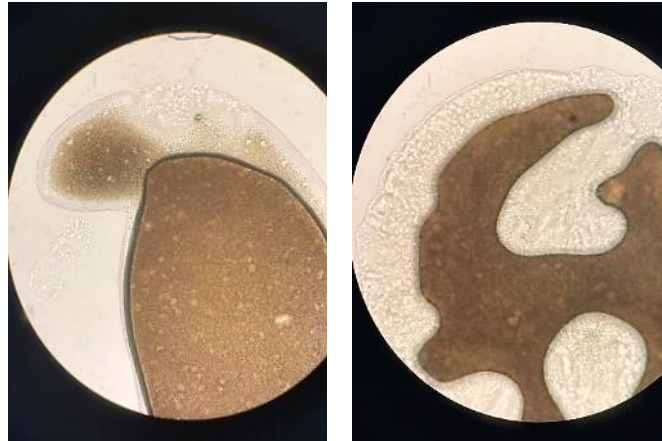


Abbildung 79: Ultrabas® + 10% Ichthyol, li: Patene, re: TopiTec® bei 10-facher Vergrößerung in Woche 0

4) Ultrasicc® mit 1% Ichthyol

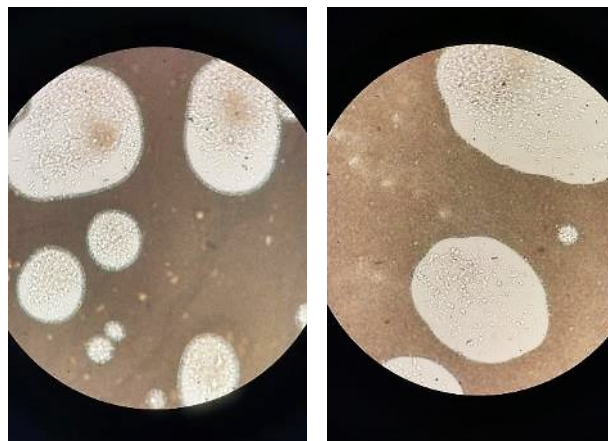


Abbildung 80: Ultrasicc® mit 1% Ichthyol, li: Patene, re: TopiTec® jeweils in W0 bei 10-facher Vergrößerung

Optisch waren bei dieser Rezeptur bereits mit freiem Auge Lufteinschlüsse erkennbar. Dies spiegelte sich auch bei der mikroskopischen Prüfung wider. Sowohl bei manuell als auch maschinell hergestellten Formulierungen waren unter dem Mikroskop recht große Lufteinschlüsse erkennbar (Abb. 80).

5) Ultrasicc® mit 5% Ichthyol

Sowohl die Formulierungen im TopiTec® als auch die händisch in der Patene hergestellten Formulierungen hatten eine flüssige Konsistenz. Dies wurde auch bei der mikroskopischen Beobachtung ersichtlich. Die Proben flossen unter dem Deckglas in alle Richtungen (Abb. 81).

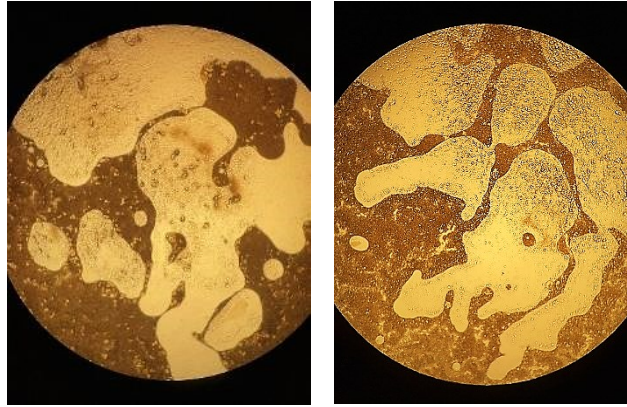


Abbildung 81: Ultrasicc® mit 5% Ichthyol li: Patene, re: TopiTec® jeweils in W0 bei 4-facher Vergrößerung

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Ichthyol

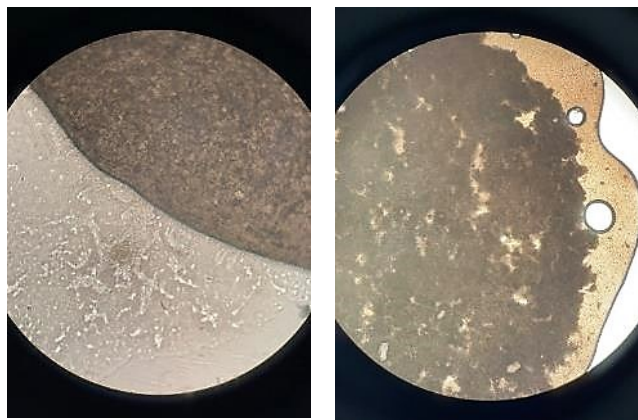


Abbildung 82: Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Ichthyol; li: Patene bei 10x-Vergrößerung, re: TopiTec® bei 4x-Vergrößerung jeweils in Woche 1

Diese Rezeptur war bereits unmittelbar nach der Herstellung optisch instabil. Zudem gab es optische Unterschiede zwischen den manuell und maschinell hergestellten Zubereitungen. Dies spiegelte sich auch bei der mikroskopischen Überprüfung wider. Beiden Formulierungen war gemeinsam, dass Phasentrennungen vorhanden waren. Bei den Proben im TopiTec® sah man zusätzlich, dass die Zubereitung überhaupt keine zusammenhängende Struktur darstellte und eine sehr „rissige“ Struktur aufwies (Abb. 82 rechts).

7) Ultraphil mit 1% Ichthyol

Die Ergebnisse der visuellen Überprüfung spiegelten sich auch im mikroskopischen Erscheinungsbild wider. Diese Rezepturen (manuell, maschinell) blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum von acht Wochen stabil (Abb. 83 und Abb. 84).

Patene:

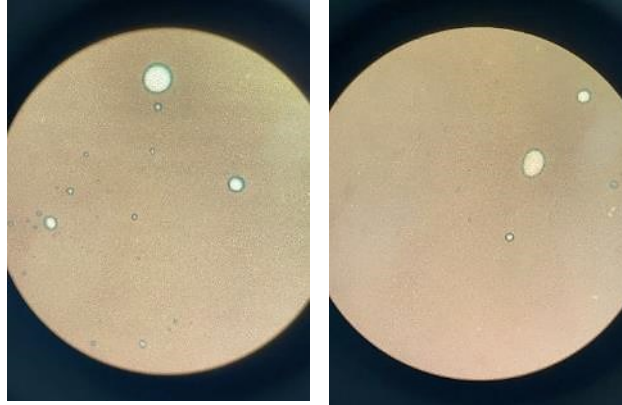


Abbildung 83: Ultraphil mit 1% Ichthyol hergestellt in der Patene, li: W0, re: W8 jeweils bei 10x-Vergrößerung

TopiTec®:

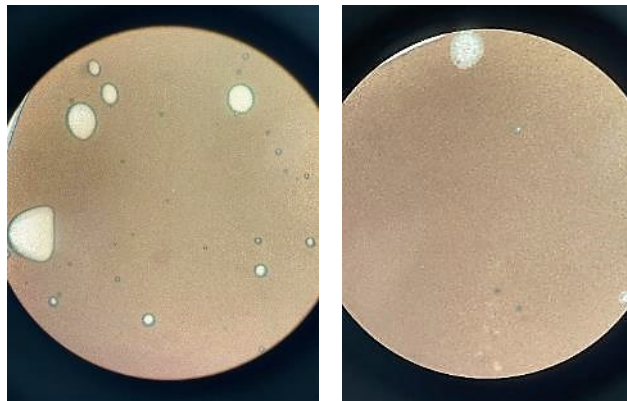


Abbildung 84: Ultraphil mit 1% Ichthyol hergestellt im TopiTec®, li: W0, re: W8 jeweils bei 10x-Vergrößerung

8) Ultraphil mit 5% Ichthyol

Manuell sowie maschinell angefertigte Formulierungen dieser Rezeptur blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum mikroskopisch unverändert und somit stabil (Abb. 85 und Abb. 86).

Patene:

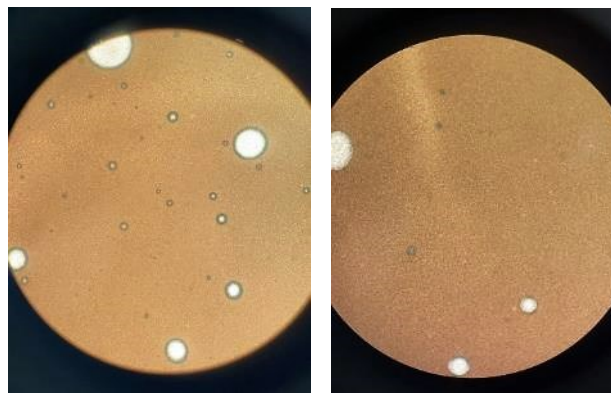


Abbildung 85: Ultraphil mit 5% Ichthyol hergestellt in der Patene, li: W0, re: W8 jeweils bei 10x-Vergrößerung

TopiTec®:

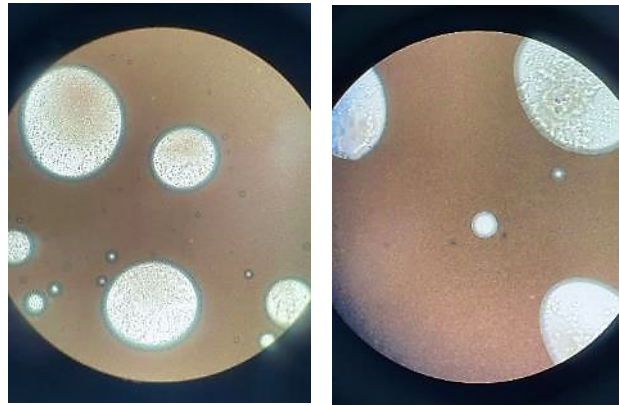


Abbildung 86: Ultraphil mit 5% Ichthyol hergestellt Im TopiTec®, li: W0, re: W8 jeweils bei 10x-Vergrößerung

Vergleicht man die mikroskopischen Erscheinungsbilder miteinander, fällt besonders auf, dass die mit TopiTec® zubereiteten Chargen im Vergleich größere tröpfchenförmige Aggregate aufwiesen (Abb. 86). Diese Tröpfchen im mikroskopischen Erscheinungsbild können auch auf die luftige Struktur der TopiTec®-Chargen zurückzuführen sein.

4.3.2.3. pH-Messung

1) Ultrabas® + 1% Ichthyol

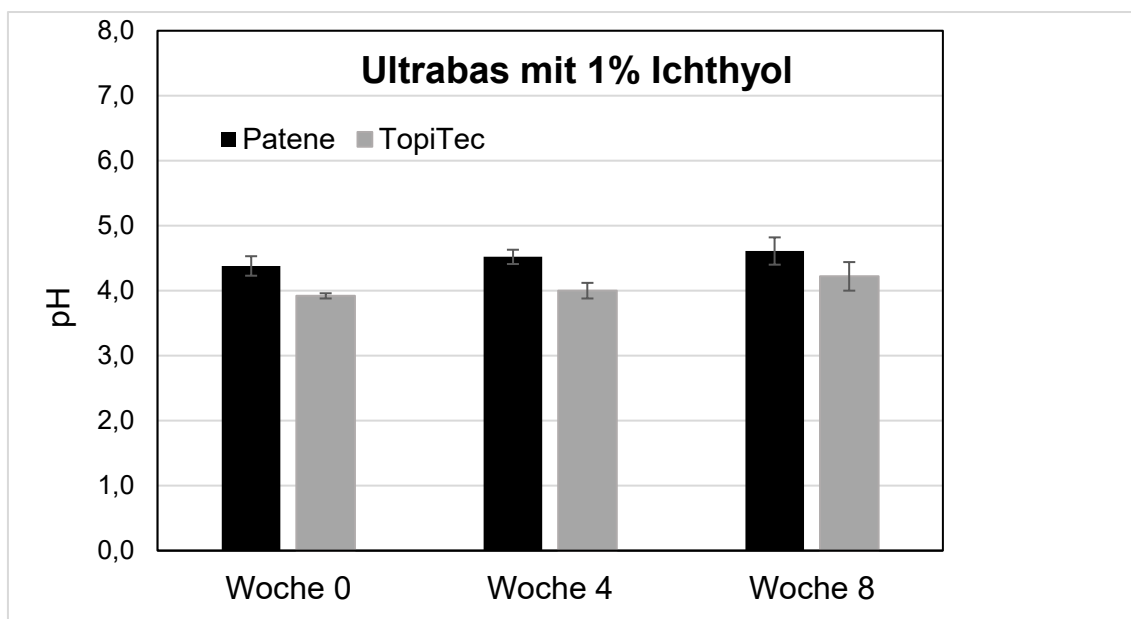


Abbildung 87: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Die pH-Werte wurden mithilfe des Mettler Toledo®-SevenCompact pH-Meters erhoben. Pro Charge wurden immer zwei Einzelmessungen durchgeführt und der Mittelwert daraus gebildet. Die mittleren pH-Werte aus drei Chargen wurden mitsamt der Standardabweichung dargestellt. Es ist anzumerken, dass die pH-Messung dieser Rezeptur ausgesprochen schwierig war und schwankte. Dies erklärt sich möglicherweise durch den hohen Fett- und dem vergleichsweise niedrigen Wassergehalt der W/O-Cremegrundlage Ultrabas®. Die durchschnittlichen pH-Werte

(Patene) stiegen leicht von W0 ($\bar{x}=4,38$) auf W4 ($\bar{x}=4,52$) und W8 ($\bar{x}=4,61$). Auch bei den TopiTec®-Chargen sind die mittleren pH-Werte etwas gestiegen. (W0 $\bar{x}=3,92$; W4 $\bar{x}=4,00$; W8 $\bar{x}=4,22$). Die pH-Werte der mittels TopiTec® hergestellten Formulierungen lag somit stets ein wenig niedriger. Diese leichte Zunahme der durchschnittlichen pH-Werte (Patene und TopiTec®) kann durch eine Messungenauigkeit des Geräts bedingt sein. Im Durchschnitt blieben die pH-Werte der manuell sowie maschinell hergestellten Formulierungen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg relativ konstant (Abb. 87).

2) Ultrabas® + 5% Ichthyol

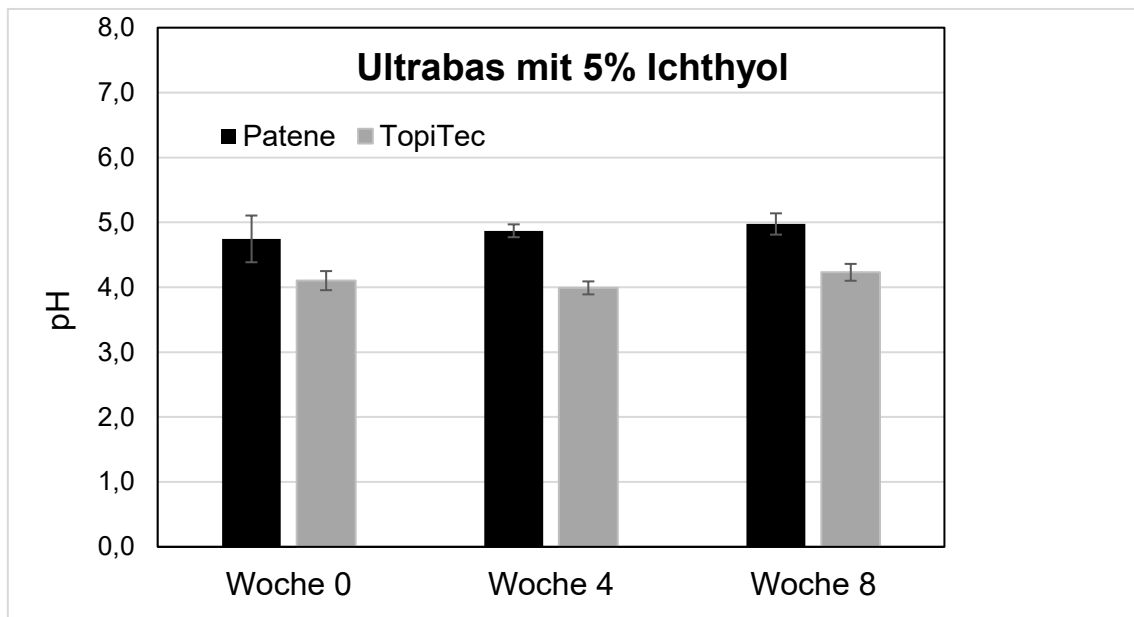


Abbildung 88: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Bei der pH-Vermessung von Chargen dieser Rezeptur traten ebenso Schwierigkeiten aufgetreten. Bevor endgültig ein Messergebnis angezeigt werden konnte, schwankten die pH-Werte sehr stark und man musste lange auf das Messergebnis warten. Das ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Ultrabas® eine lipophile Emulsionsgrundlage mit geringem Wasseranteil darstellt. In der Abbildung ist erkennbar, dass die mittleren pH-Werte der in der Patene hergestellten Zubereitungen von W0 ($\bar{x}=4,75$) auf W4 ($\bar{x}=4,87$) und W8 ($\bar{x}=4,98$) leicht gestiegen sind. Diese leichte Erhöhung des pH-Werts kann durch Messfehler des Geräts begründet sein. Die mittleren pH-Werte der maschinell hergestellten Zubereitungen lag stets niedriger zwischen 3,99 und 4,23. Im Großen und Ganzen blieben die durchschnittlichen pH-Werte weitgehend konstant und waren keinen großen Schwankungen ausgesetzt (Abb. 88).

3) Ultrabas® + 10% Ichthyol

Da sich diese Zubereitung als instabil erwiesen hat, wurde von weiteren pH- und rheologischen Messungen abgesehen. Die Chargen wurden nur in Woche 0 vermessen. Der durchschnittliche pH-Wert der mittels Patene und TopiTec®

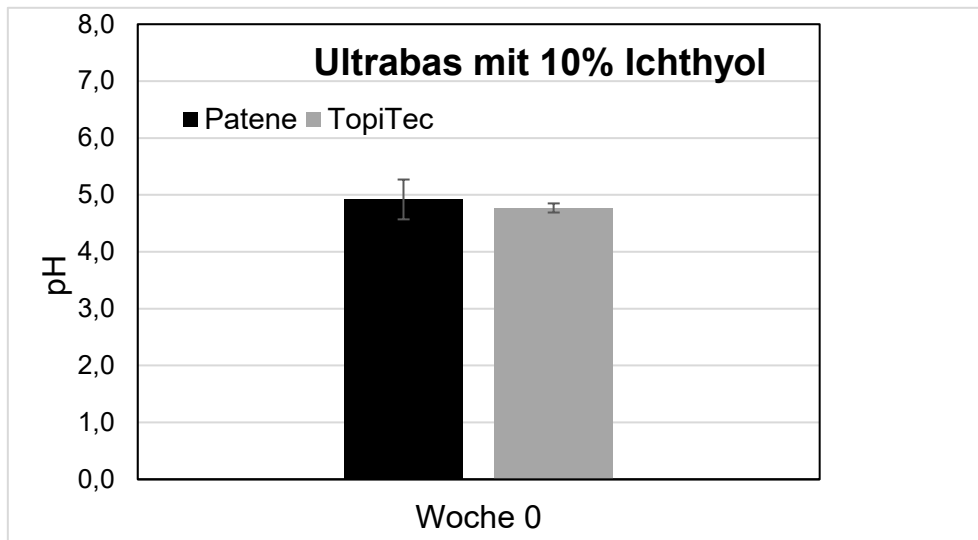


Abbildung 89: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) in Woche 0

hergestellten Zubereitungen war ähnlich hoch. Bei den manuell angefertigten Cremes war jedoch die Standardabweichung etwas größer (Abb. 89).

4) Ultrasicc® mit 1% Ichthyol

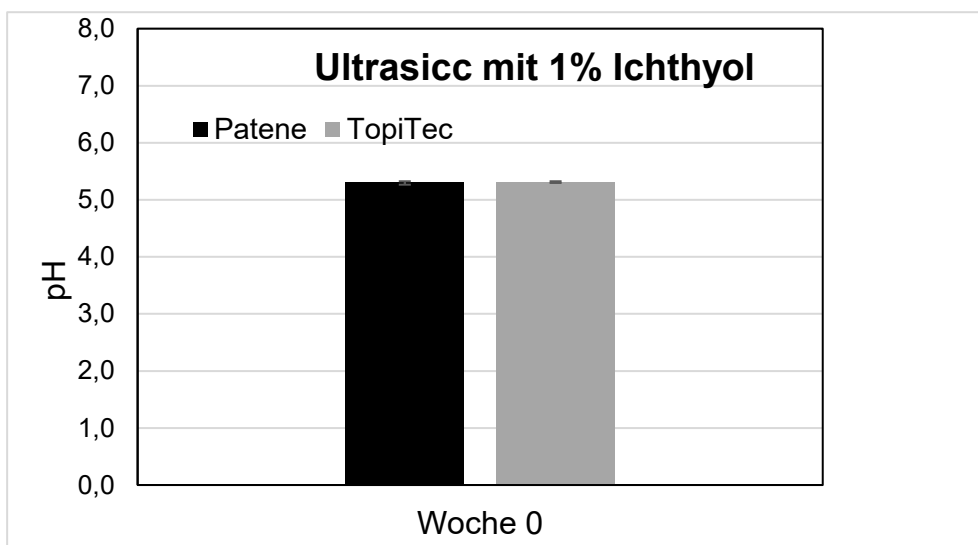


Abbildung 90: Vergleich der pH-Werte (MW aus $n=1$, ohne SD) in Woche 0

Ultrasicc® ist eine hydrophile Emulsionsgrundlage mit höherem Wasseranteil. Deswegen funktionierte vermutlich die pH-Messung besser und schneller im Vergleich zu Cremes mit Ultrasbas® als Basis. Anhand der kleinen Standardabweichung erkennt man, dass die Messungen keinen großen Schwankungen ausgesetzt waren (Abb. 90). Zudem waren die mittleren pH-Werte nahezu gleich groß. (Patene $\bar{x}=5,30$ /TopiTec® $\bar{x}= 5,31$). Die Proben wurden nur anfangs vermessen, weil sich diese Rezeptur aufgrund der eher flüssigen Konsistenz für eine praktische Anwendung nicht besonders gut eignen würde.

5) Ultrasicc mit 5% Ichthyol

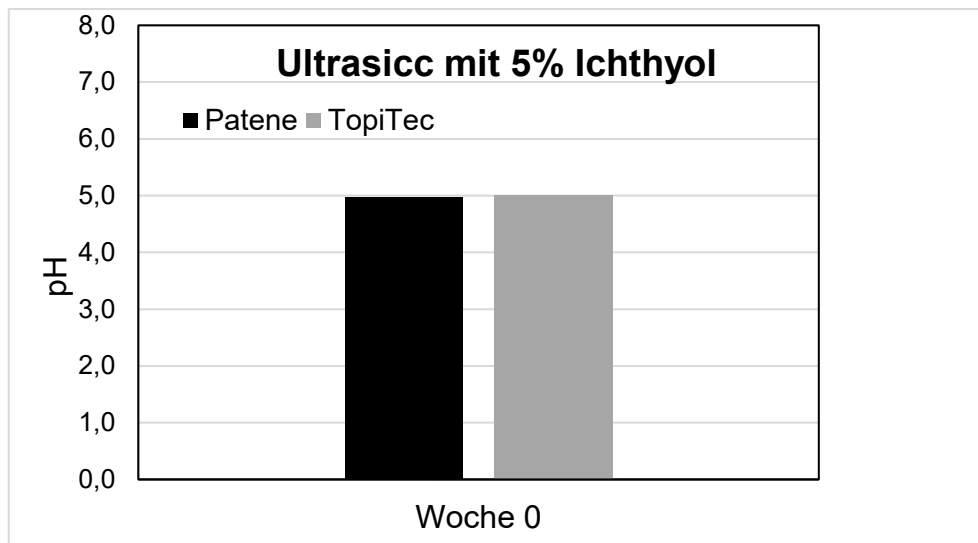


Abbildung 91: Vergleich der pH-Werte (MW aus $n=1$, ohne SD) in Woche 0

Von dieser Rezeptur wurde nur eine Charge ($n=1$) hergestellt und nur anfangs vermessen, da eine starke Verflüssigung der Zubereitung eintrat. Der in der Abbildung dargestellte pH-Wert entspricht somit keinem Mittelwert aus mehreren Chargen. Die pH-Werte der manuell und maschinell zubereiteten Formulierungen war nahezu gleich groß (Patene=4,99/TopiTec®=5,01) (Abb. 91).

6) Ultrabas/sicc 50/50 mit 1% Ichthyol

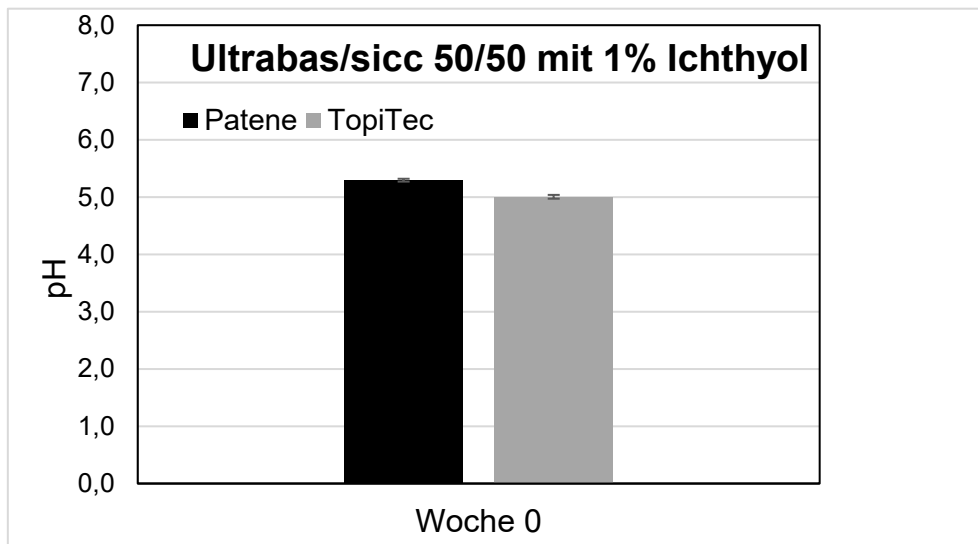


Abbildung 92: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) in Woche 0

Es wurden keine Folgemessungen durchgeführt, da bei dieser Rezeptur bereits zu Beginn sichtbare Instabilitäten auftraten und man daher diese für eine praktische Anwendung nicht empfehlen würde. Die pH-Messungen schwankten nicht stark, somit war die Standardabweichung sehr gering. Der mittlere pH-Wert der mittels TopiTec® hergestellten Formulierungen lag etwas niedriger (Abb. 92).

7) Ultraphil mit 1% Ichthyol

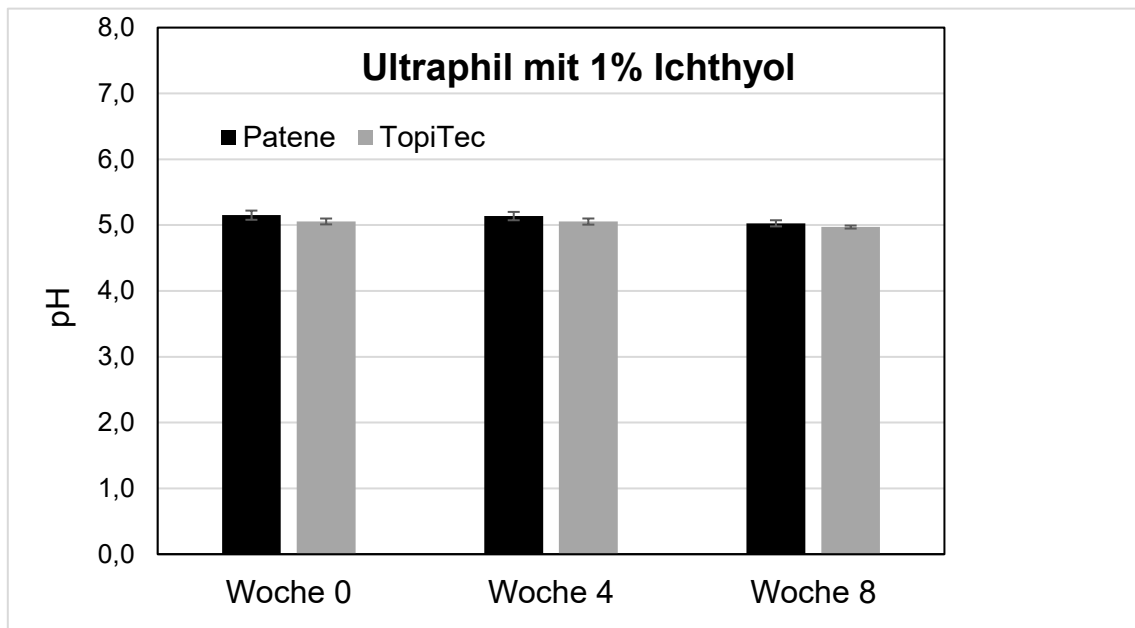


Abbildung 93: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Bei Ultraphil® als Cremegrundlage funktionierten die pH-Messungen einfacher im Vergleich zu Formulierungen mit Ultrabas® als Basis, vermutlich aufgrund des höheren Wasseranteils. Die optische und mikroskopische Prüfung ergab, dass diese Rezeptur über acht Wochen stabil blieb. Auch die Ergebnisse der pH-Messungen unterstützen diese Aussage. Die durchschnittlichen pH-Werte (Patene und TopiTec®) waren nahezu gleich groß und blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum nahezu konstant (Abb. 93).

8) Ultraphil mit 5% Ichthyol

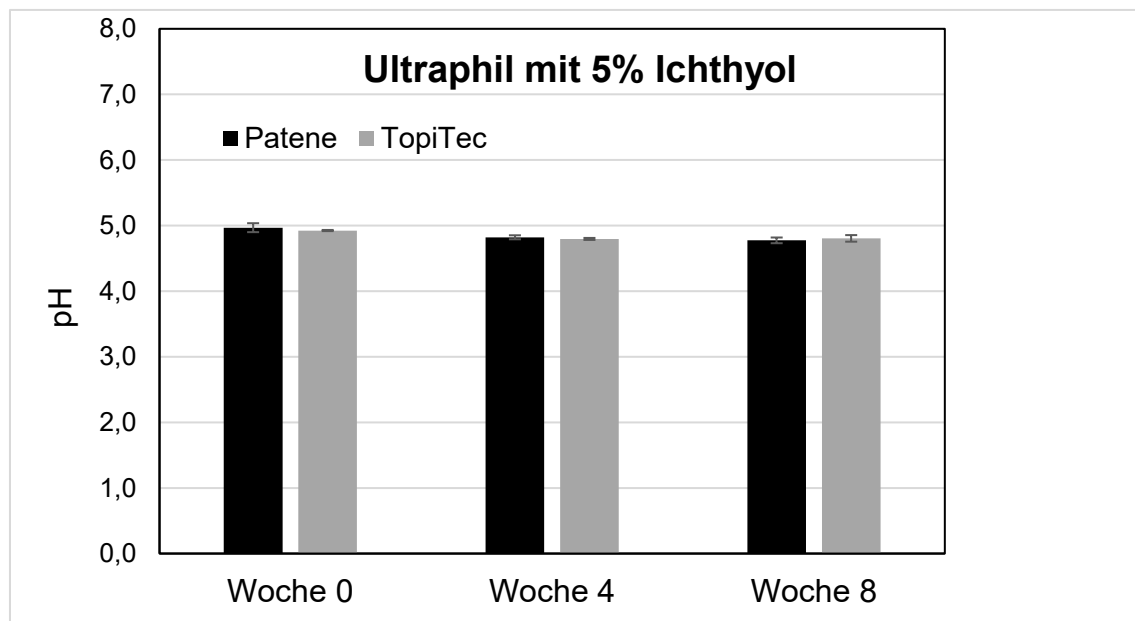


Abbildung 94: Vergleich der durchschnittlichen pH-Werte (MW aus $n=3 \pm SD$) im Abstand von 4 Wochen

Bei den manuell hergestellten Formulierungen ist eine sehr leichte Abnahme des mittleren pH-Werts von W0 ($\bar{x}=4,97$) zu W4 ($\bar{x}=4,82$) und W8 ($\bar{x}=4,78$) erkennbar. Bei

den TopiTec-Chargen nahm der mittlere pH-Wert von W0 ($\bar{x}=4,93$) zu W4 ($\bar{x}=4,80$) auch leicht ab. Im Großen und Ganzen waren jedoch die Messungen keinen großen Schwankungen ausgesetzt und blieben über acht Wochen hinweg relativ stabil (Abb. 94).

4.3.2.4. Rheologie halbfester Arzneiformen

1) Ultrabas® + 1% Ichthyol

Viskositätskurve:

Eine repräsentative Viskositätskurve in Woche 0 ist dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, dass die Viskosität der Zubereitung mit zunehmender Schubspannung abnahm. Diese Änderung in der Viskosität war irreversibel, denn bei Senkung der Schubspannung war die Probe nicht in der Lage, in die ursprüngliche Form zurückzukehren (Abb. 95).

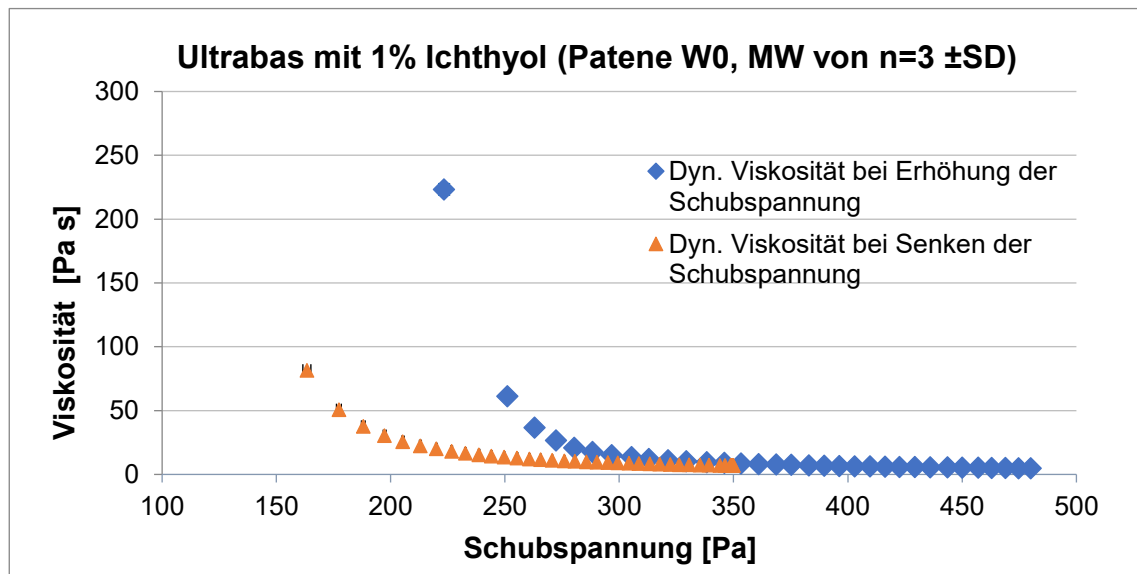


Abbildung 95: Bestimmung der dynamischen Viskosität in [Pa·s], in Abhängigkeit von der Schubspannung, inklusive Hysterese. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Amplitudensweep:

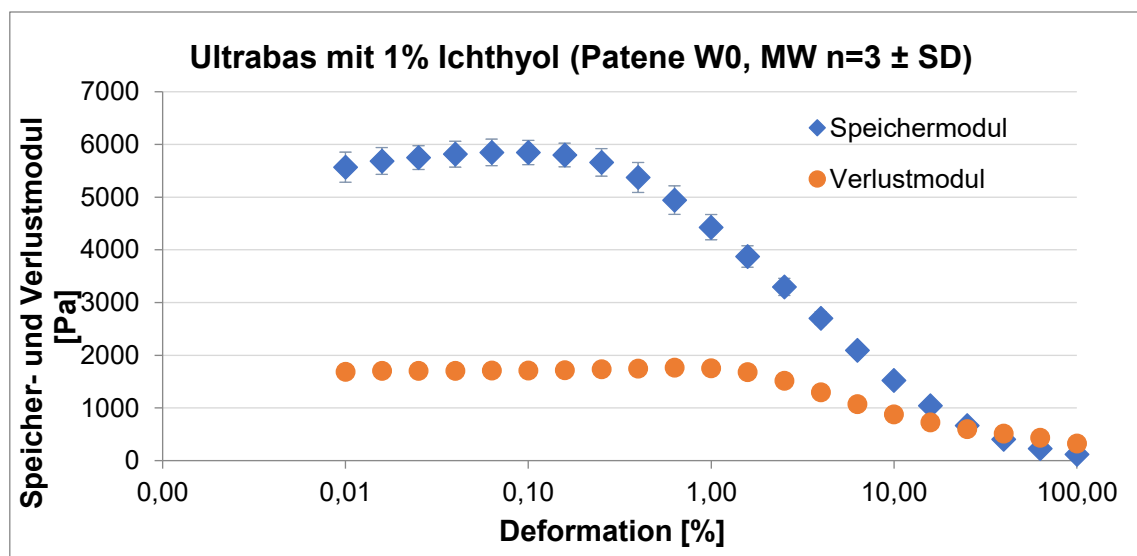


Abbildung 96: Amplitudensweep: schrittweise Erhöhung der Deformation, Bestimmung des linear-viskoelastischen Bereichs (LVE-Bereich). Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Beim Amplitudensweep erfolgte eine stufenweise Erhöhung der Deformation und eine Messung des Speicher- und Verlustmoduls. Zudem kann man hier den Deformationswert für den LVE-Bereich ablesen. Dieser betrug in dem Fall 0,1%. In diesem Bereich verliefen die beiden Kurven parallel und die Ruhestuktur der Probe war unzerstört. Der Schnittpunkt der beiden Kurven von G' und G'' lag bei einer Deformation von etwa 25% (Abb. 96).

Frequenzsweep:

Der beim Amplitudensweep ermittelte Deformationswert (0,1%) für den LVE-Bereich ist wichtig für den Frequenzsweep, denn die Messung erfolgt bei dieser konstanten Amplitude. Die Frequenz der Oszillation wird hierbei stufenweise erhöht und das Verhalten des Speicher- und Verlustmoduls bei verschiedenen Frequenzen beachtet (Abb. 97).

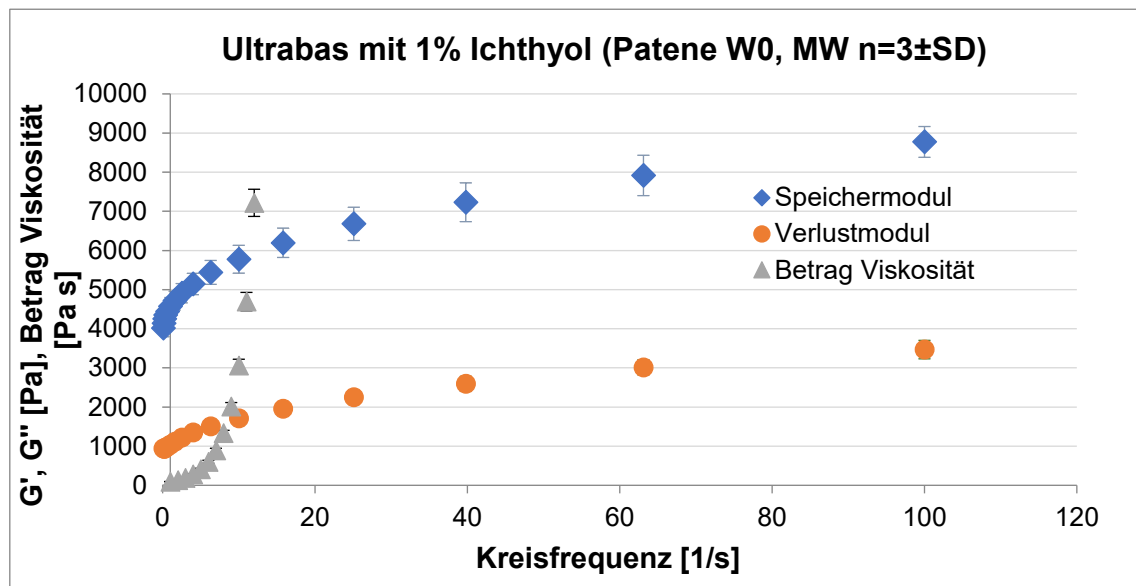


Abbildung 97: Frequenzsweep: stufenweise Erhöhung der Frequenz, Bestimmung von Speicher- und Verlustmodul im linear-viskoelastischen Bereich

Bei dieser Rezeptur blieb die Viskosität der manuell sowie maschinell hergestellten Formulierungen über den Beobachtungszeitraum von 8 Wochen relativ stabil und war keinen großen Schwankungen ausgesetzt. Aus der Grafik geht zudem hervor, dass die im TopiTec®-Rührwerk hergestellten Zubereitungen stets eine höhere Viskosität aufwiesen (Abb. 98).

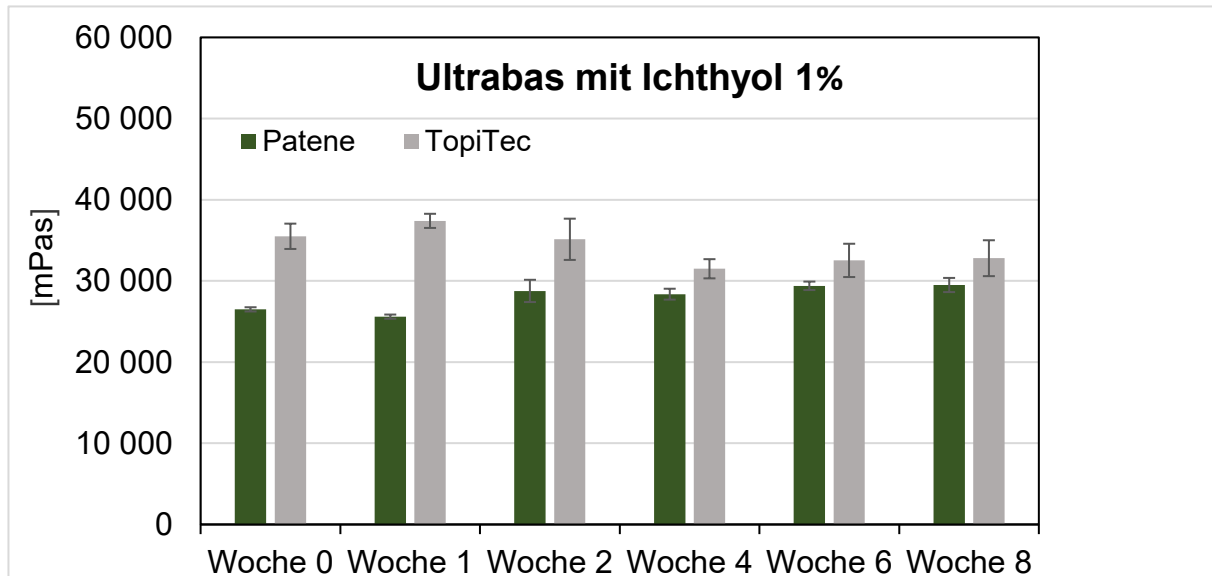


Abbildung 98: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Amplitudensweep:

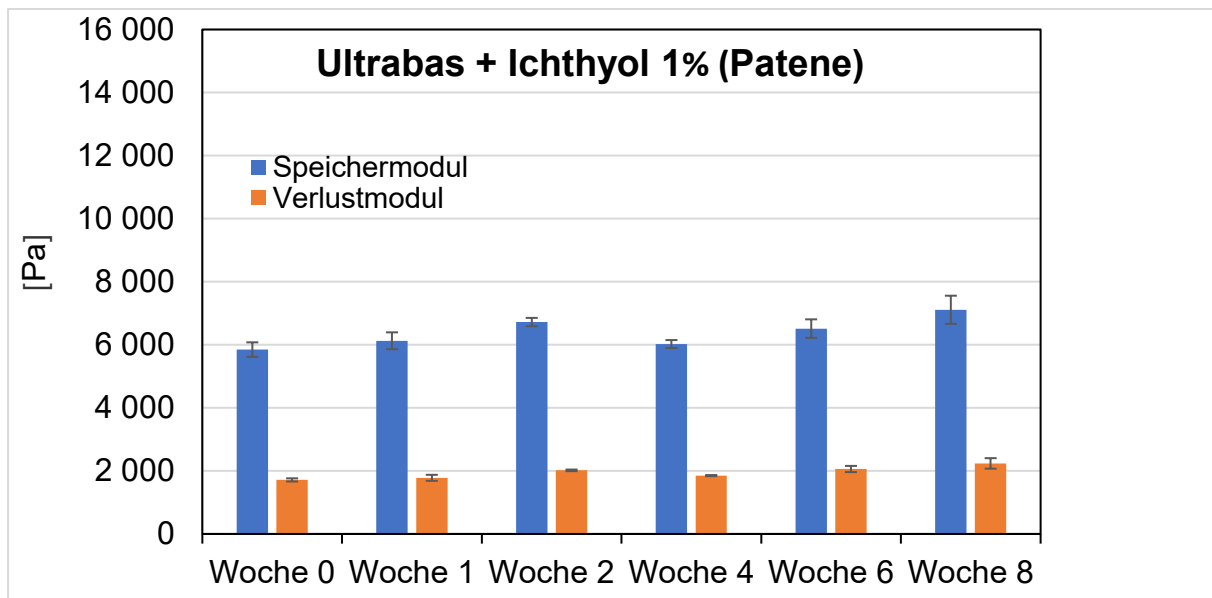


Abbildung 99: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

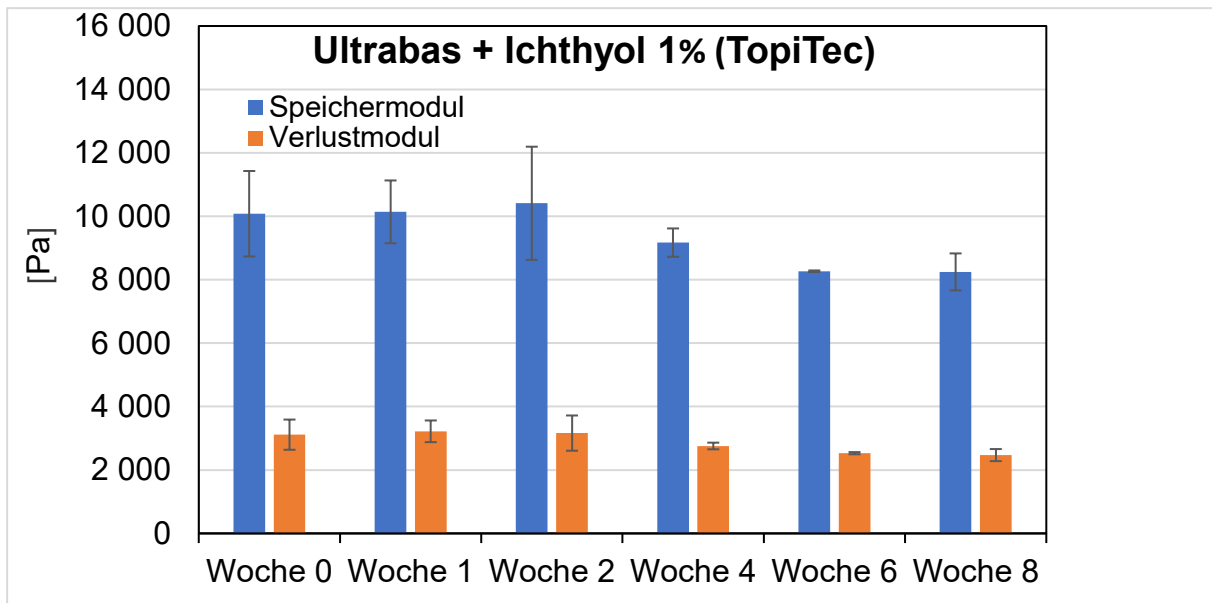


Abbildung 100: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Bei beiden Herstellungsmethoden (Patene Abb. 99; TopiTec® Abb. 100) war in jeder Woche das Speichermodul stets höher als das Verlustmodul. Das bedeutet, dass bei dieser Rezeptur der elastische Teil überwog. Vergleicht man weiters die beiden Diagramme miteinander, fällt auf, dass die im TopiTec® hergestellten Mischungen im Vergleich zur Patene stets höhere Werte für das Speicher- und Verlustmodul aufwiesen.

2) Ultras® + 5% Ichthyol

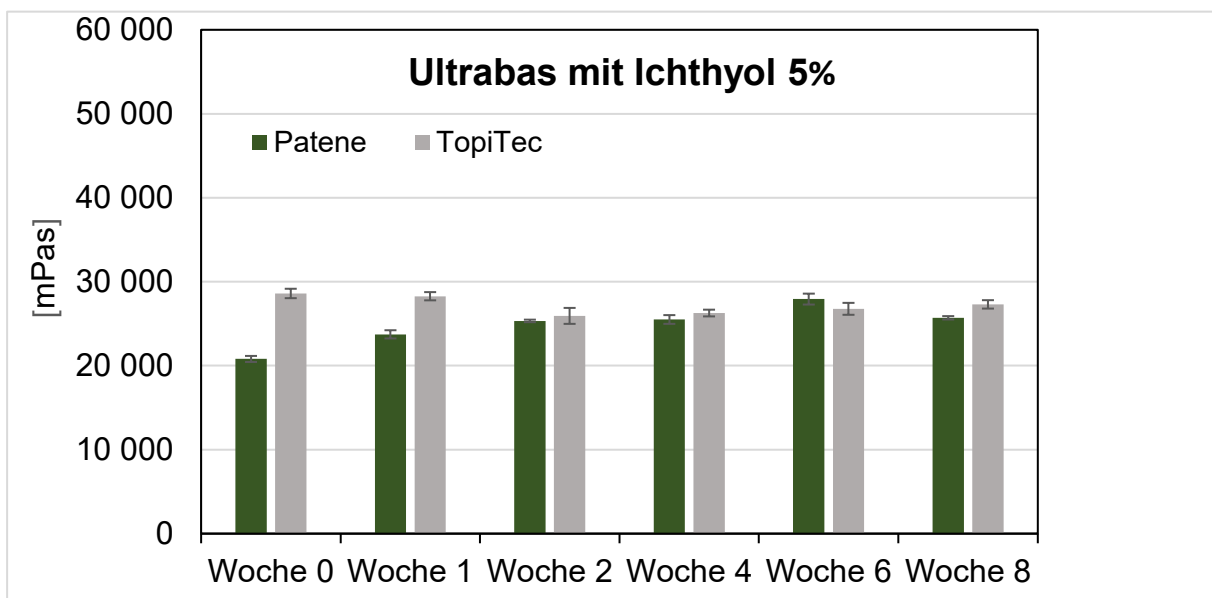


Abbildung 101: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Bei dieser Rezeptur blieben die Viskositäten im Mittel mit Ausnahme von der durchschnittlichen Viskosität in W0 (Patene) über acht Wochen relativ stabil. Weiters erkennt man, dass die TopiTec®-Chargen (außer in W6) eine etwas höhere Viskosität aufwiesen (Abb. 101).

Amplitudensweep:

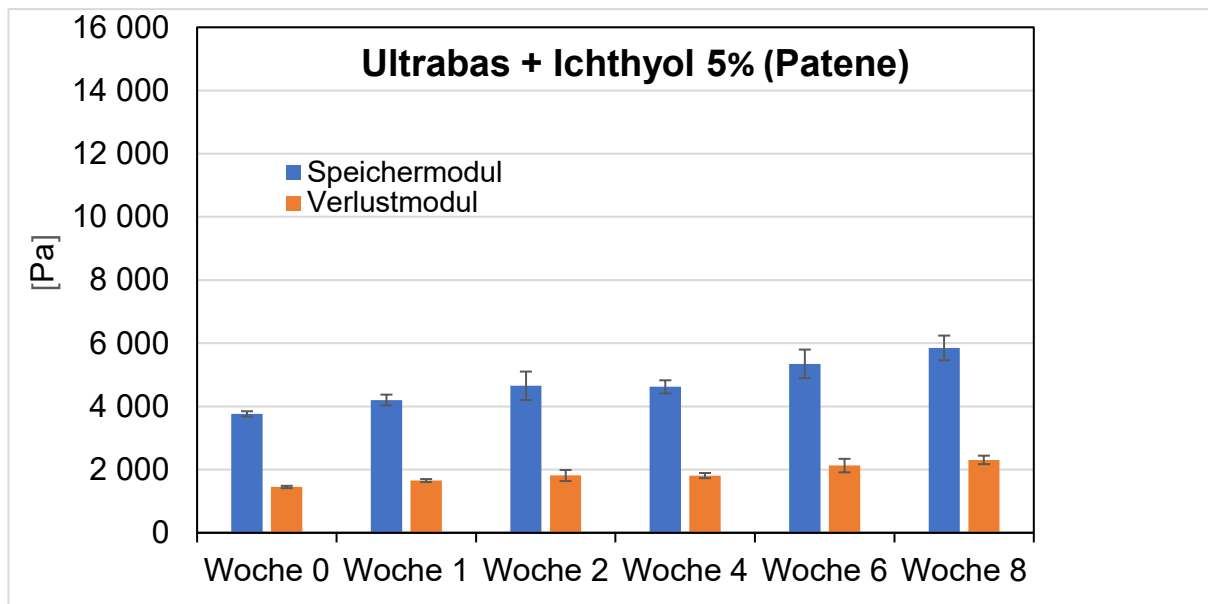


Abbildung 102: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Aus der Abbildung geht hervor, dass die Höhe der mittleren Speichermodule von W0 bis W8 leicht zunahm. Auch die Verlustmodule (außer in W4) nahmen leicht zu. Weiters ist ersichtlich, dass das Speichermodul G' immer größer als das Verlustmodul G'' war. Dies bedeutet, dass der elastische Anteil der Zubereitung überwog (Abb. 102).

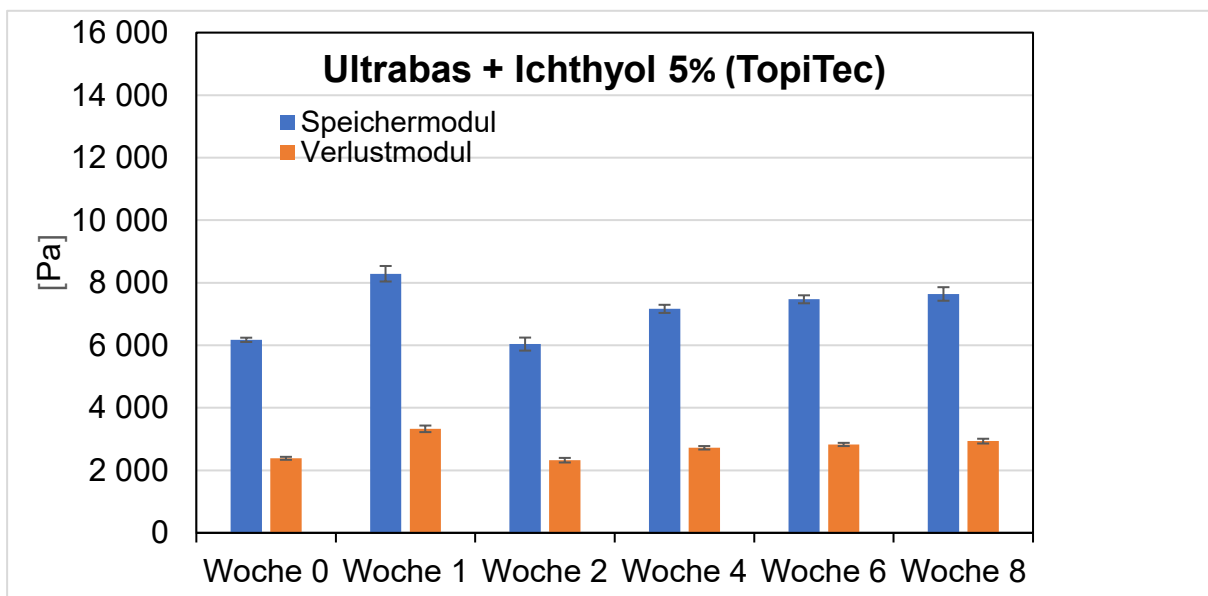


Abbildung 103: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Zu Beginn sind leichte Schwankungen ersichtlich. Danach blieben die Werte relativ stabil. In W4, W6 und W8 gab es keine großen Schwankungen mehr und die Höhe des Speicher- und Verlustmoduls blieb etwa gleich groß. Der elastische Anteil war stets höher, da das Speichermodul G' größer als das Verlustmodul G'' war (Abb. 103). Vergleicht man die beiden Diagramme miteinander (Patene, TopiTec®) erkennt man

zudem, dass die mittels TopiTec® hergestellten Formulierungen stets höhere Werte für das Speicher- und Verlustmodul aufwiesen.

3) Ultrabas® + 10% Ichthyol

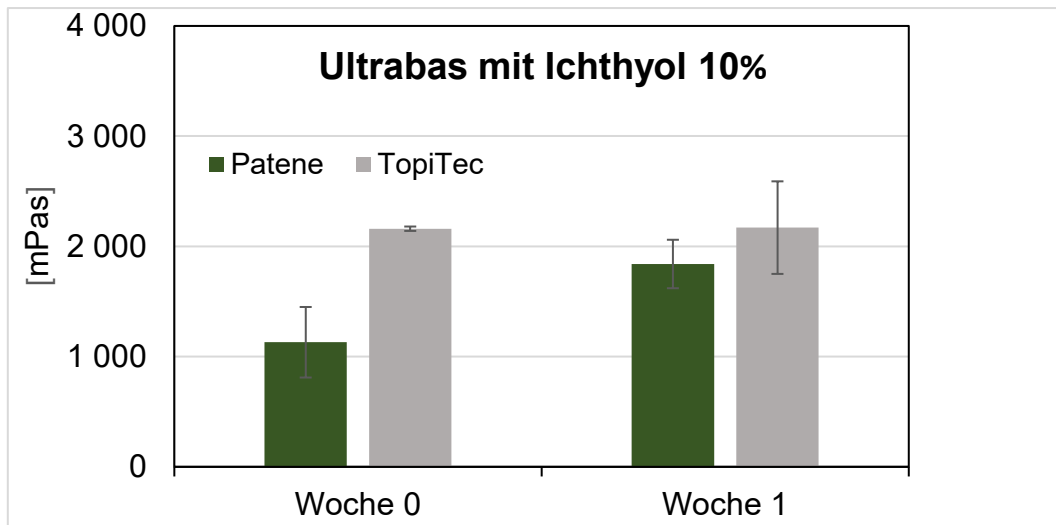


Abbildung 104: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

Diese Formulierung wurde nur anfangs charakterisiert. Es wurde von weiteren Messungen abgesehen, da diese bereits zu Beginn sichtlich instabil war. Von Woche 0 zu W1 ist eine Zunahme der mittleren Viskosität vor allem der manuell hergestellten Zubereitung ersichtlich (Abb. 104).

Amplitudensweep:

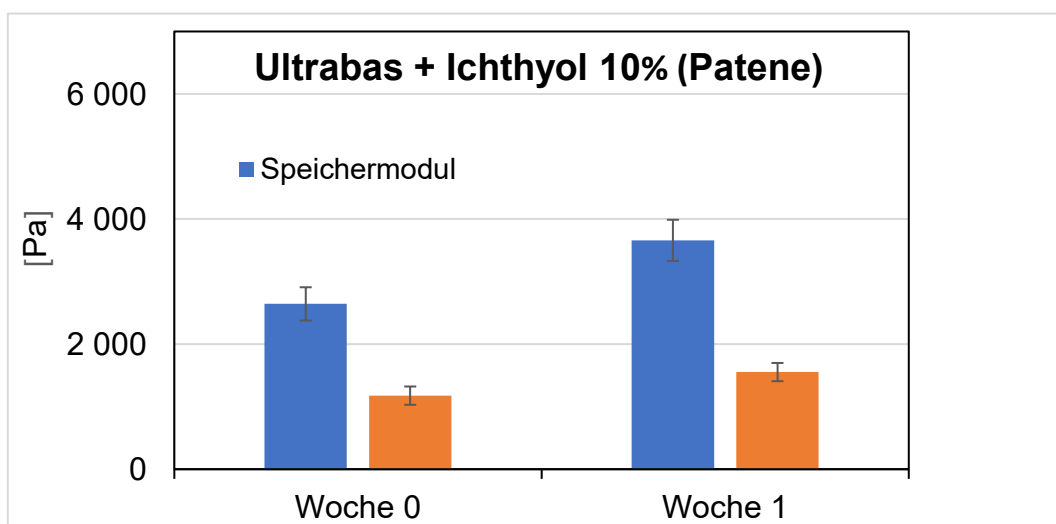


Abbildung 105: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

Von Woche 0 zu Woche 1 nahm die Höhe des Speicher- und Verlustmoduls zu. Das Speichermodul war stets größer als das Verlustmodul (Abb. 105).

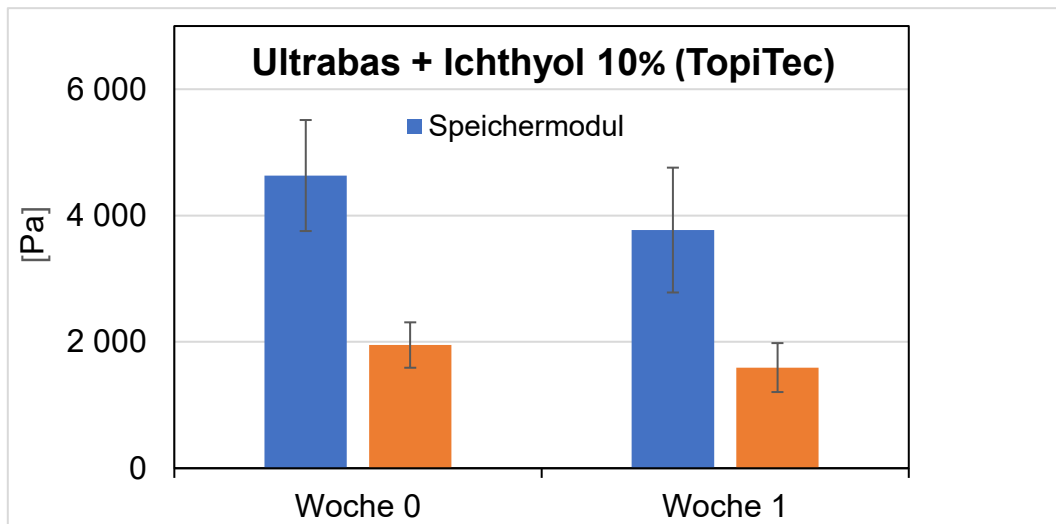


Abbildung 106: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

Anders als bei den manuell hergestellten Zubereitungen, nahm hier die Höhe der mittleren Speicher- und Verlustmodule ab. Beim Vergleich der Diagramme erkennt man zudem, dass bei den TopiTec®-Chargen die Standardabweichung stets größer war (Abb. 106).

4) Ultrasicc® mit 1% Ichthyol

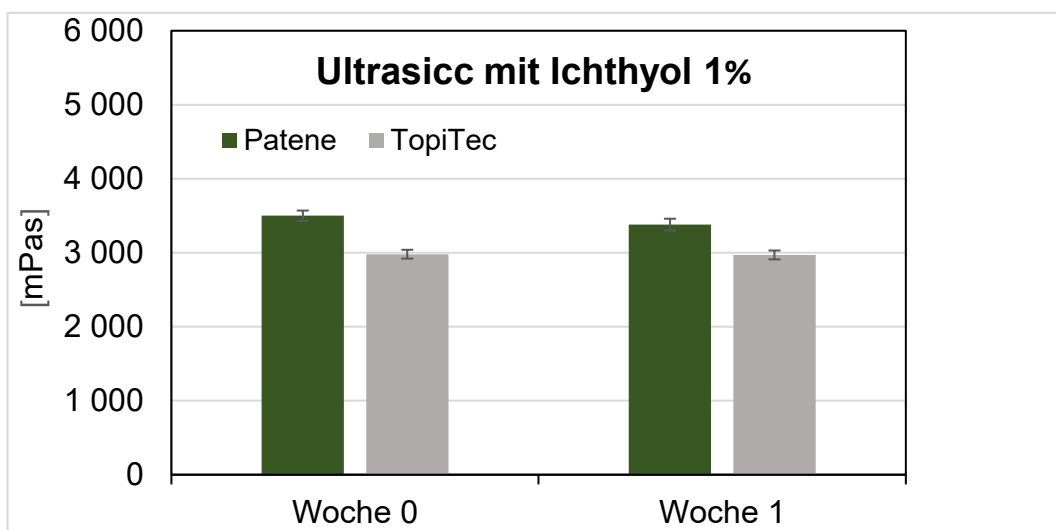


Abbildung 107: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

Optisch war erkennbar, dass diese Zubereitung eine geringe Viskosität hatte. Die Formulierung war nicht ganz streichfähig. Auch die rheologische Messung bestätigte dies (Abb. 107). Im Vergleich zur Rezeptur Ultrasbas® mit 1% Ichthyol (mittlere Viskosität = 26.500 mPas, Patene W0) betrug hier die mittlere Viskosität nur 3.500 mPas (Patene, W0). Es wurden keine Folgemessungen durchgeführt, da diese Formulierung aufgrund der Konsistenz für eine praktische Anwendung nicht zu empfehlen wäre.

Amplitudensweep:

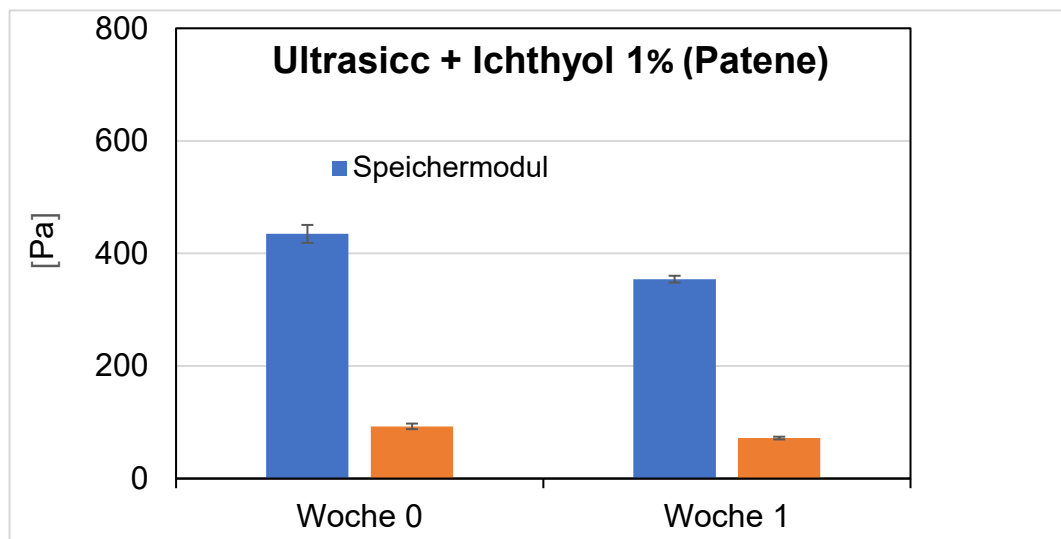


Abbildung 108: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

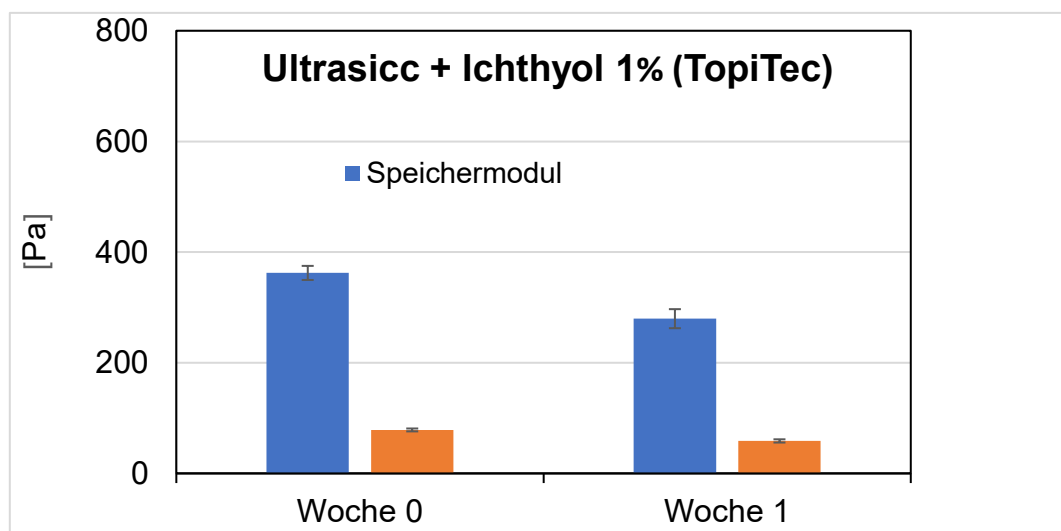


Abbildung 109: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

5) Ultrasicc® mit 5% Ichthyol

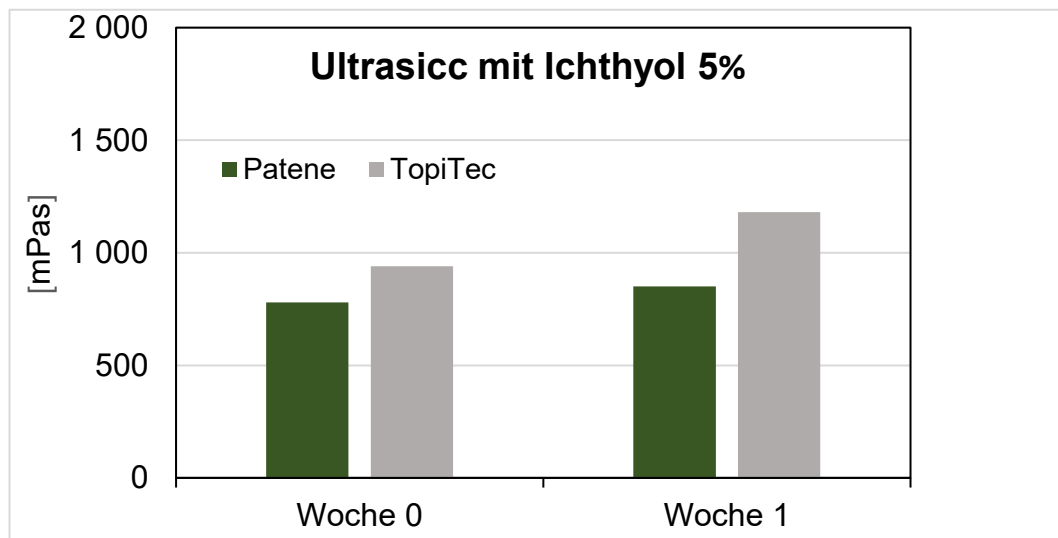


Abbildung 110: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s in W0 und W1. Die Werte entsprechen n=1 Einzelmessungen ohne SD

Die Ergebnisse der optischen Prüfung spiegeln sich auch bei den rheologischen Messungen wider. Der 5%ige Zusatz von Ichthyol zu Ultrasicc® bewirkte eine starke Verflüssigung mit körpermilchartiger Konsistenz. Beim Vergleich der Viskositäten mit allen anderen angefertigten Rezepturen erkannte man, dass bei dieser Rezeptur die Viskosität am geringsten war (Abb. 110).

Amplitudensweep:

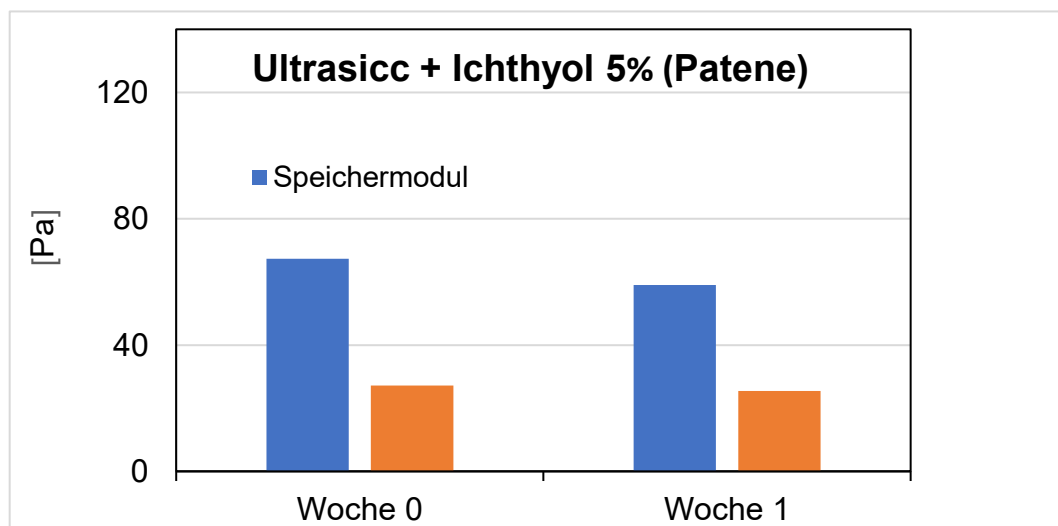


Abbildung 111: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen n=1 Einzelmessungen ohne SD

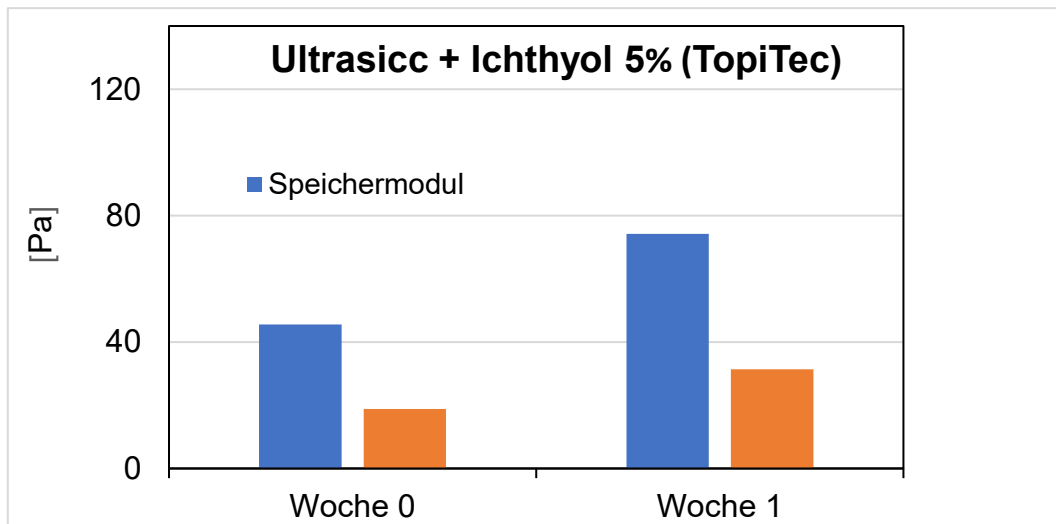


Abbildung 112: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen n=1 Einzelmessungen ohne SD

6) Ultrabas®/sicc® 50/50 mit 1% Ichthyol

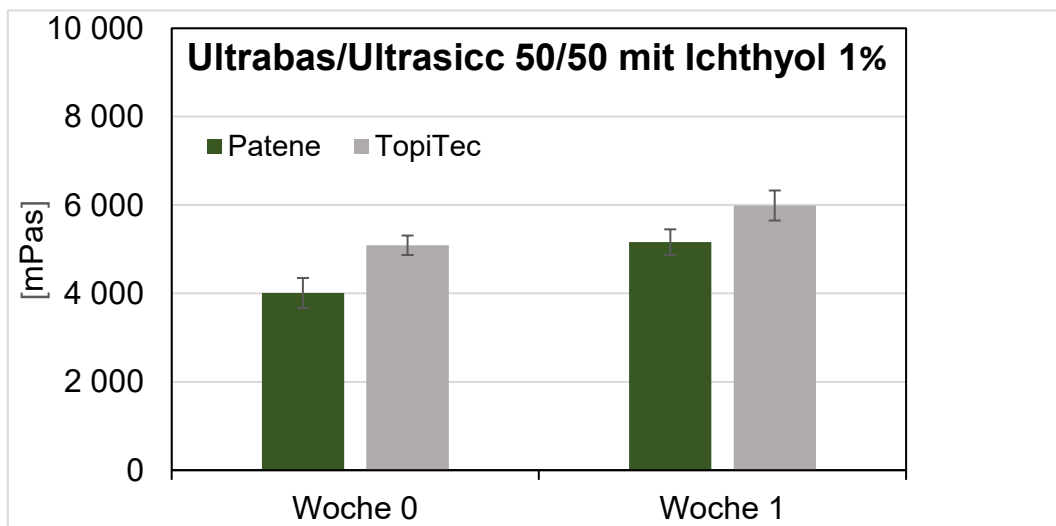


Abbildung 113: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

Sowohl manuell als auch maschinell hergestellte Formulierungen dieser Rezeptur waren bereits zu Beginn deutlich instabil, weshalb von weiteren Messungen abgesehen wurde. Die mittlere Viskosität der TopiTec®-Chargen lag höher (Abb. 113).

Amplitudensweep:

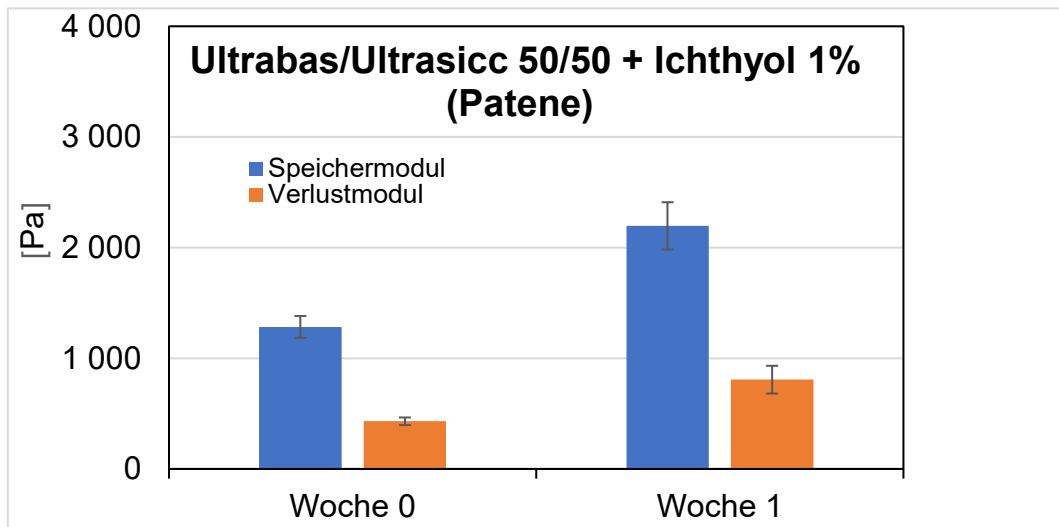


Abbildung 114: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

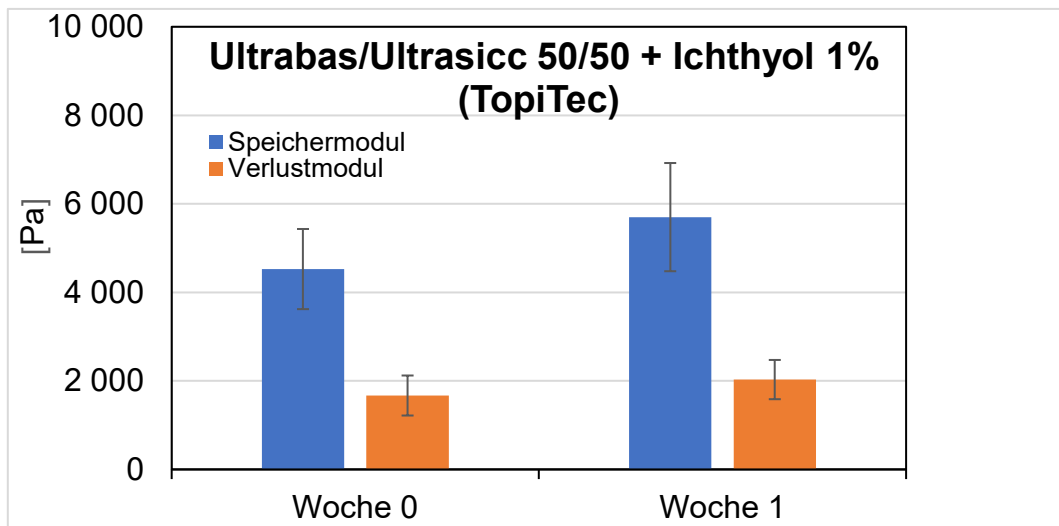


Abbildung 115: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% in W0 und W1. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von n=3 Einzelmessungen $\pm$ SD

7) Ultraphil® mit 1% Ichthyol

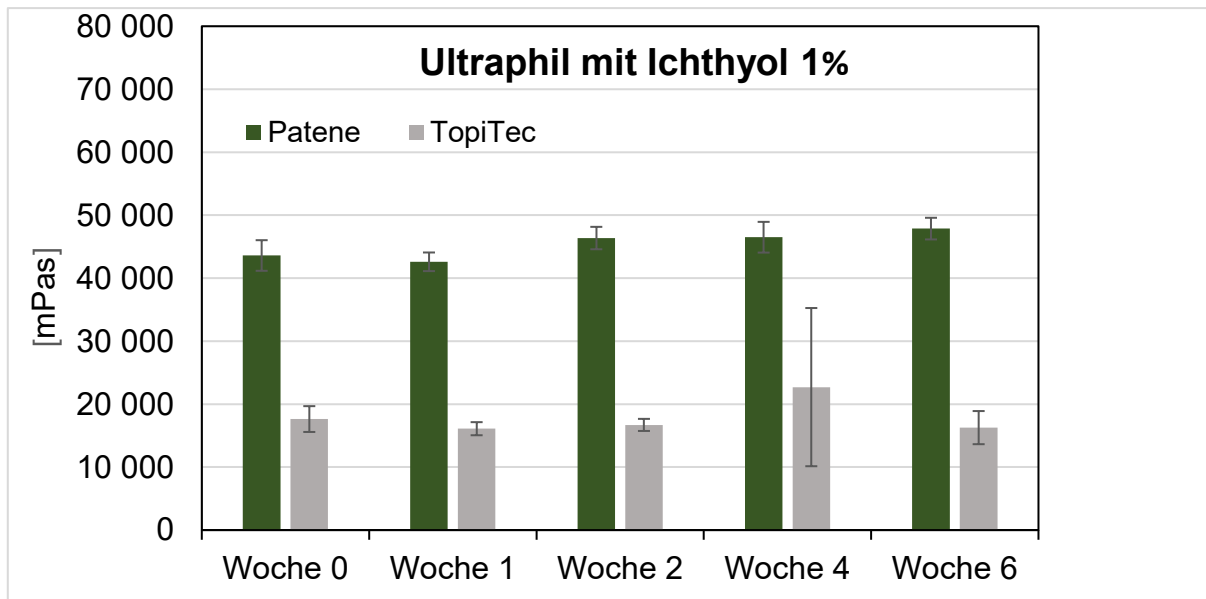


Abbildung 116: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Optische, mikroskopische Prüfungen sowie pH-Messungen dieser Rezeptur sagten eine Stabilität über den gesamten Beobachtungszeitraum voraus. Auch die rheologischen Messungen unterstützen dies. Die mittleren Viskositäten blieben über sechs Wochen hinweg weitgehend konstant. Weiters erkennt man in der Darstellung, dass die TopiTec®-Chargen im Vergleich stets eine viel niedrigere mittlere Viskosität aufwiesen (Abb. 116).

Amplitudensweep:

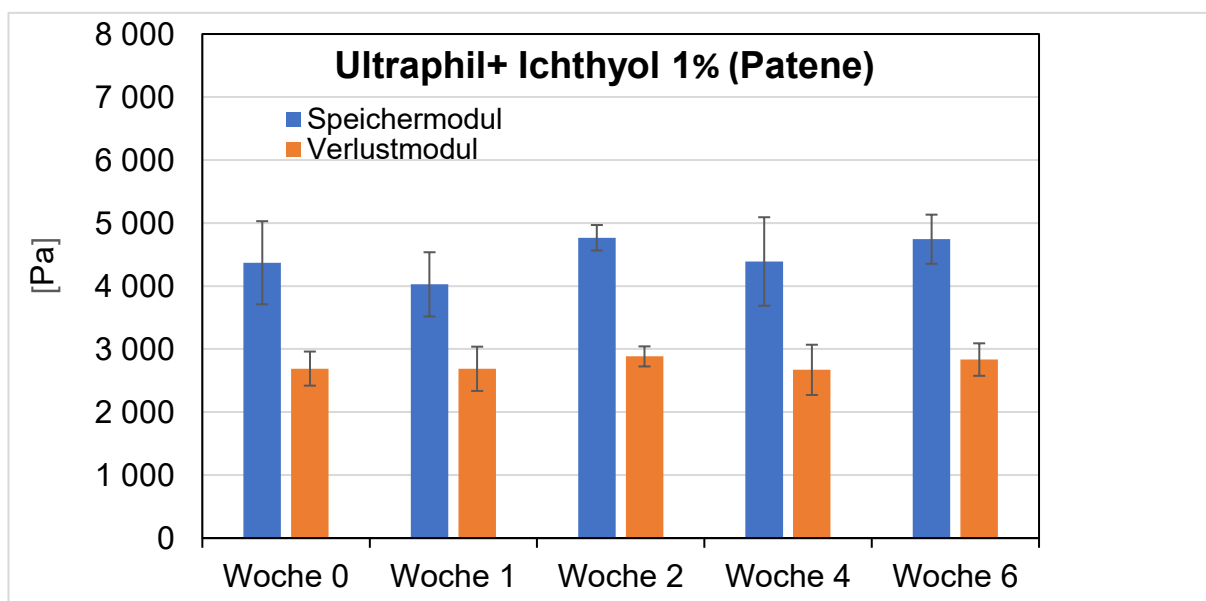


Abbildung 117: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Die mittleren Speicher- und Verlustmodule (Patene) waren keinen großen Schwankungen ausgesetzt und blieben ziemlich konstant. G' war im Durchschnitt ungefähr 1,6x so groß wie G'' (Abb. 117).

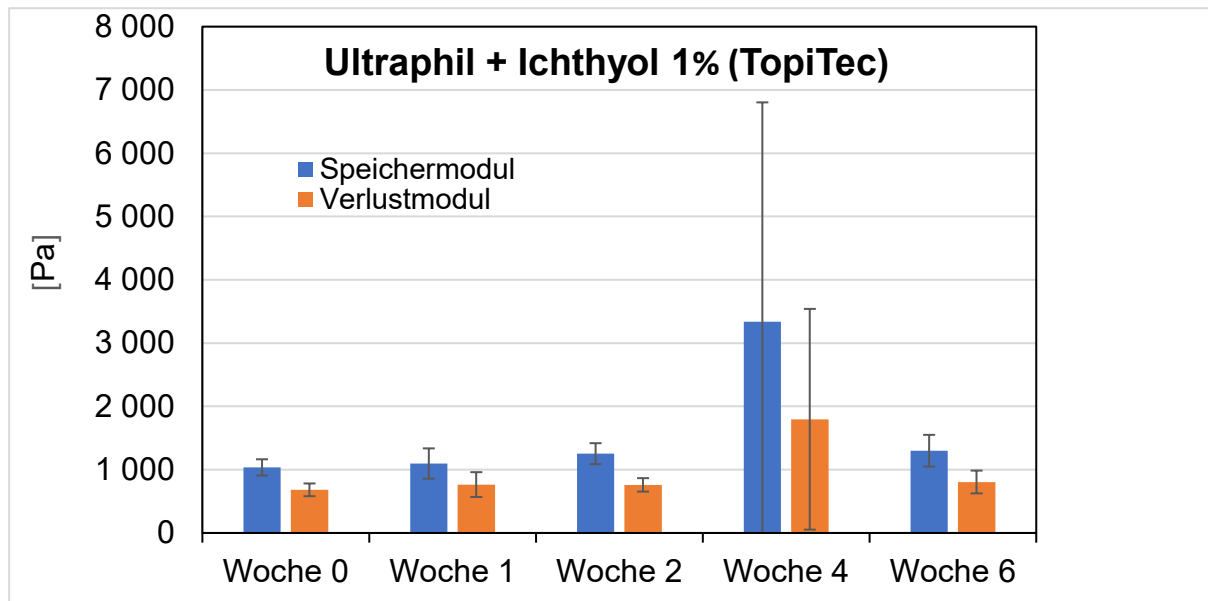


Abbildung 118: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Beim Vergleich mit der vorherigen Abbildung (Patene) fällt vor allem auf, dass hier die Höhe der Speicher- und Verlustmodule viel niedriger lag. Woche 4 stellte einen Ausreißer dar. Abgesehen davon blieben die Werte relativ konstant (Abb. 118).

8) Ultraphil® mit 5% Ichthyol

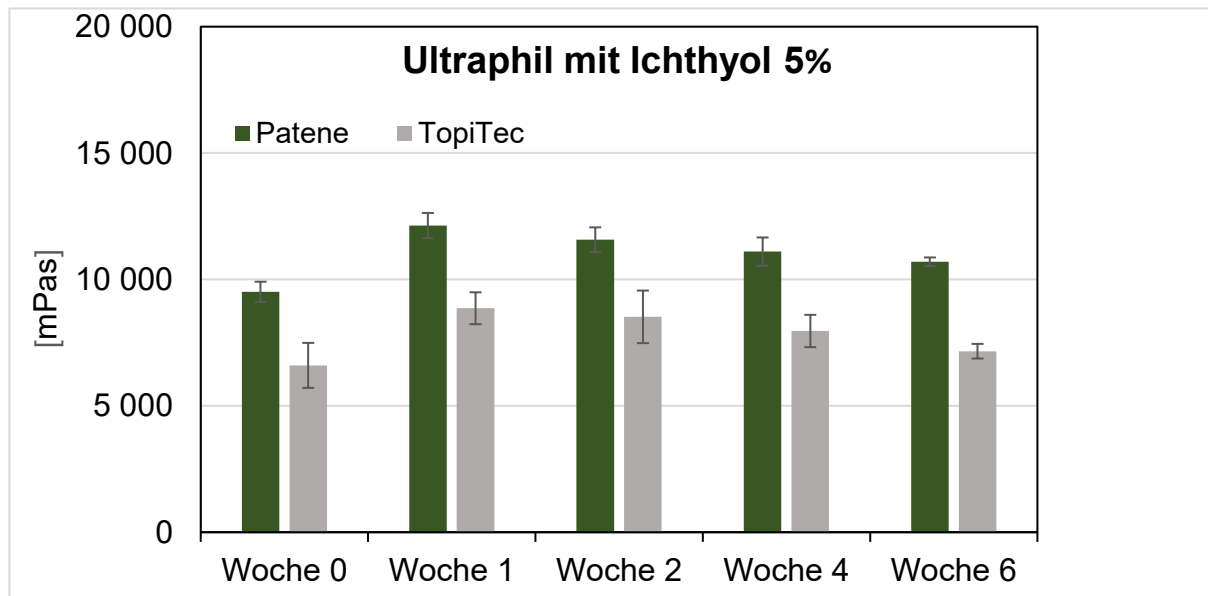


Abbildung 119: Dynamische Viskosität in mPas gemessen bei einer Scherrate von 10/s im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Zu Beginn (Woche 0) lagen die Werte etwas niedriger. Abgesehen davon war die Höhe der mittleren Viskositäten weitgehend ähnlich. Es waren keine großen Schwankungen

vorhanden. Die TopiTec®-Chargen wiesen stets niedrigere Viskositäten auf (Abb. 119).

Amplitudensweep:

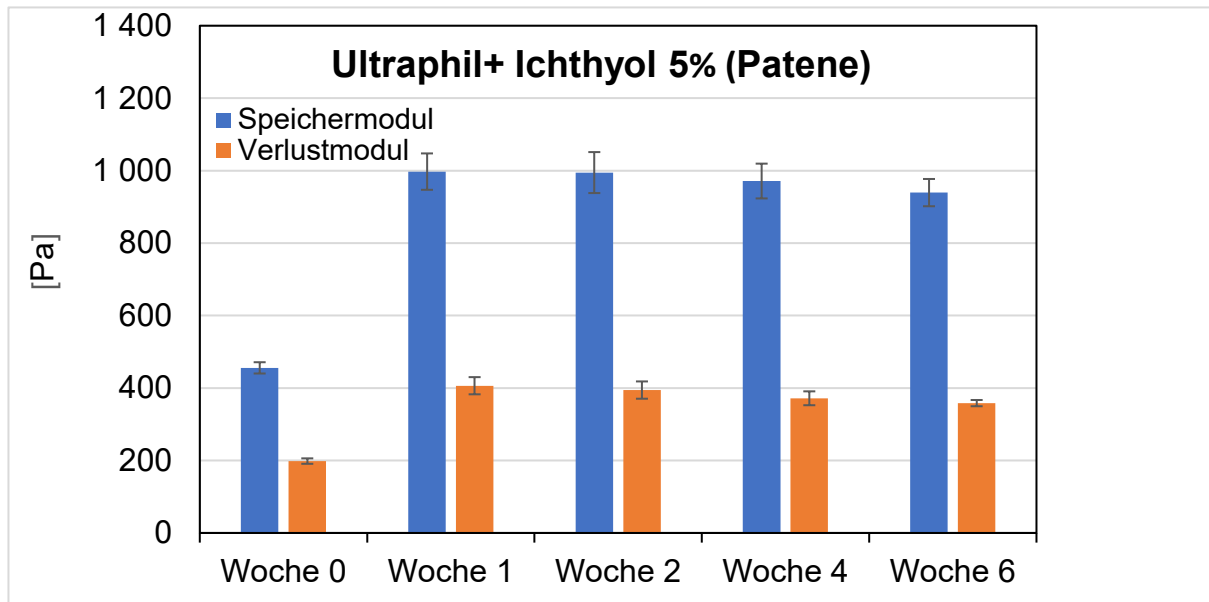


Abbildung 120: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Mit Ausnahme von Woche 0 blieben die mittleren Speicher- und Verlustmodule relativ konstant (Abb. 120).

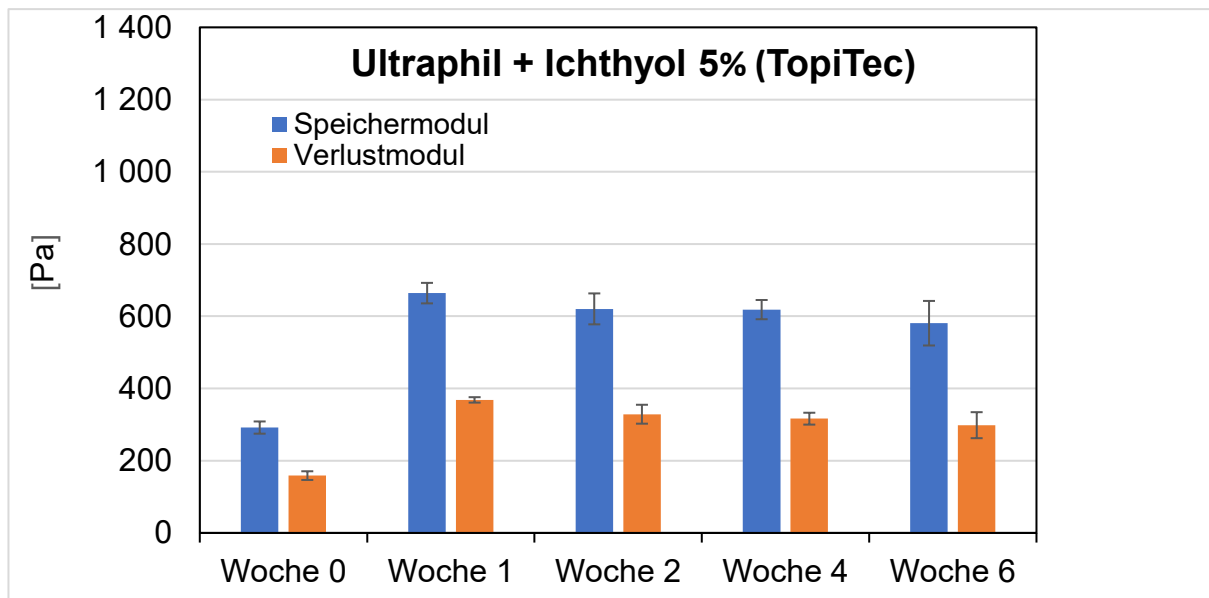


Abbildung 121: Speicher- und Verlustmodule in Pa gemessen bei einer Deformation von 0,1% im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von $n=3$ Einzelmessungen $\pm$ SD

Auch hier stellte Woche 0 einen Ausreißer dar. Ansonsten blieben die Werte weitgehend stabil (Abb. 121). Zudem zeigt ein Vergleich der Diagramme (Patene Abb. 120; TopiTec® Abb. 121), dass bei manuell zubereiten Chargen vor allem die mittleren Speichermodule (G') stets größer waren.

5. Diskussion

Die Anfertigung von magistralen Rezepturen gehört seit jeher zu den wichtigsten Aufgaben einer Apotheke. Sie machen einen nicht unbeträchtlichen Anteil vor allem der dermalen ärztlichen Verschreibungen in Österreich aus. Um Patient*innen eine optimale Therapie zu gewährleisten sind fortlaufende Verbesserungen von magistralen Rezepturen notwendig.

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war die Optimierung von magistralen Suppositorien. Im Rahmen der Herstellung von Macrogolzäpfchen wurde festgestellt, dass es besonders wichtig ist, den richtigen Gießzeitpunkt zu erkennen und dabei zügig zu arbeiten. Wurde zu spät gegossen, erstarrte die Masse sofort. Auch zu frühes beziehungsweise zu heißes Gießen führte nicht zum Ziel. Dadurch entstanden Rillen in den Zäpfchen, wodurch die Zäpfchen optisch unschön aussahen. Wichtig ist zudem das rechtzeitige Entfernen des Gießüberstands, da sonst die Macrogolmasse sehr hart und spröde wird. Für die Bestimmung des Verdrängungsfaktors wurde exakt gemäß der NRF-Vorschrift vorgegangen. Die ermittelten Verdrängungsfaktoren der Wirkstoffe Progesteron und Dexamethason entsprachen den im NRF angegebenen Werten. Es kann davon ausgegangen werden, dass die in der DAC Anlage F angeführte tabellarische Liste von Verdrängungsfaktoren für Wirk- und Hilfsstoffe sehr genau und zutreffend ist.

Weiters sollte erörtert werden, ob bei der Kapselherstellung nach Auffüllung mit Füllstoff das erneute Verreiben in der Reibschale zu Volumenänderung und Problemen führt. Hierfür wurden Versuche mit Placebokapseln in der Reibschale und in einer glatten Patene durchgeführt. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse entsprach bei beiden Herstellungstechniken gleichermaßen. Es kann angenommen werden, dass es keinen wesentlichen Unterschied macht, ob das zweite Mal erneut in einer Reibschale oder in einer Patene gemischt wird. Für zukünftige Untersuchungen könnte der Versuchsaufbau optimiert werden, indem mehr Versuche durchgeführt und eventuell auch wirkstoffhaltige Kapseln hergestellt werden.

Magistrale Rezepturen zur Anwendung auf der Haut wie zum Beispiel fettige Salben, Cremes und Gele enthalten häufig keine Konservierungsmittel. Dadurch unterscheidet sich die mikrobielle Haltbarkeit im Vergleich zu Fertigarzneimitteln. Jedoch ist auch die physikalisch-chemische Stabilität von dermalen magistralen Formulierungen sehr wichtig. Diese Zubereitungen zur topischen Applikation sollen häufig über mehrere Tage bis Wochen angewendet werden. Es ist daher wichtig, Informationen zur Haltbarkeit und Stabilität einer Rezeptur zu gewinnen, um auch Patient*innen zur sachgerechten Anwendung aufzuklären. Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung der Lagerstabilität von Rezepturen mit den Wirkstoffen Thesit und Ichthyol durch visuelle, optische und rheologische Prüfungen sowie pH-Messungen über acht Wochen.

Thesit (Polidocanol) ist ein sehr häufig eingesetzter Arzneistoff in dermatologischen Rezepturen und wird oft als Problemарzneistoff bezeichnet. Der Theorie nach ist dieser grenzflächenaktive Wirkstoff unverträglich mit lipophilen W/O Cremes. Es kann

angenommen werden, dass diese Inkompatibilität konzentrationsabhängig auftritt. Beim Zusatz von 1% Thesit zur W/O Emulsionsgrundlage Ultrabas® entstand eine homogene Creme, welche über den gesamten Beobachtungszeitraum optisch stabil blieb. Auch die rheologischen Messungen zeigten keine großen Schwankungen der durchschnittlichen Viskosität über acht Wochen.

Bei der Einarbeitung von bereits 5% Thesit in Ultrabas® wurde eine deutliche Inkompatibilität beobachtet. Eine Woche nach der Herstellung war eine klare Phasentrennung sowohl der manuell als auch maschinell zubereiteten Chargen ersichtlich. Der Einsatz dieser Rezeptur kann nicht empfohlen werden.

Theoretisch sollte die Verarbeitung von Polidocanol mit der hydrophilen O/W Emulsionsgrundlage Ultrasicc® unproblematisch sein. Bei den Rezepturen Ultrasicc® mit 1% und 5% Thesit wurde bei der Herstellung eine starke Klümpchenbildung beobachtet. Es war nicht möglich auf kaltem Wege eine homogene Mischung von Thesit mit Ultrasicc® herzustellen. Die Mischungen wurden hier zur Auflösung der Klümpchen erwärmt. Eine alternative Art der Herstellung wäre, das Thesit zuvor in Wasser aufzulösen. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht ausprobiert. Die rheologischen Messungen zeigten im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums, von Woche zu Woche stets eine Abnahme der Viskosität der manuell zubereiteten Chargen der Rezepturen Ultrasicc® mit 1% sowie 5% Thesit. Es kam zu einer zunehmenden Verflüssigung der in der Patene hergestellten Mischungen. Der Grund hierfür ist vermutlich eine Mischmizellbildung mit den in der Grundlage vorhandenen Emulgatoren. Ein interessanter Aspekt war, dass bei den TopiTec®-Produkten dieser Rezeptur eine noch stärkere Verflüssigung eintrat, vermutlich aufgrund der höheren Umdrehungszahlen und Erwärmung im Gerät. Die Viskosität der TopiTec®-Produkte war bereits zu Beginn vergleichsweise sehr gering. Eventuell wäre es hier besser, die Rührparameter anzupassen. Es könnte beispielsweise eine niedrigere Rührgeschwindigkeit ausgewählt werden.

Bei der Einarbeitung von Polidocanol (1%/5%) in die Mischung von Ultrabas® und Ultrasicc® zu gleichen Teilen wurde ab Woche 4 eine Wasserabscheidung im Tiegel beobachtet. Zudem wurden die Formulierungen (Patene und TopiTec®) krümelig. Eine maximale Anwendungsdauer dieser Rezepturen von vier Wochen wäre vertretbar.

Anders als bei Ultrasicc® als Grundlage traten bei der Verarbeitung von Thesit mit Ultraphil® keine Probleme wie Klümpchenbildung auf. Die Rezeptur Ultraphil® mit 1% Thesit blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg optisch und mikroskopisch unverändert und stabil. Auch die pH-Messungen und rheologischen Prüfungen bezeugten eine Stabilität von acht Wochen. Interessanterweise nahm die Viskosität der manuell zubereiteten Produkte der Rezeptur Ultraphil® mit 5% Thesit von Woche zu Woche ab. Optisch und mikroskopisch war diese Rezeptur jedoch stabil und immer noch streichfähig. Daher wäre eigentlich trotz der Konsistenzabnahme eine Verwendbarkeit von acht Wochen vertretbar.

Ichthyol ist ebenfalls ein grenzflächenaktiver Wirkstoff. Die Rezepturen Ultrabas® mit 1% sowie 5% Ichthyol waren homogene und schöne Cremes, welche über den

gesamten Untersuchungszeitraum von acht Wochen unverändert und stabil blieben. Bei der Einarbeitung von 10% Ichthyol in Ultrabas® wurde eine Inkompatibilität beobachtet. Bereits in Woche 1 war eine deutliche Phasentrennung ersichtlich. Der Einsatz dieser Rezeptur kann somit nicht empfohlen werden.

Bei der Verarbeitung von Ichthyol mit Ultrasicc® kam es zu einer Verflüssigung der Grundlage. Bereits ein 5%iger Zusatz von Ichthyol zu Ultrasicc® führte zur Entstehung eines nicht streichfähigen Produkts mit körpermilchartiger Konsistenz. Für eine praktische Anwendung beispielsweise bei Hämorrhoiden oder Nagelbettentzündungen wäre diese Zubereitung aufgrund der flüssigen Konsistenz nicht zu empfehlen.

Die Mischung von 1% Ichthyol mit Ultrabas®/-sicc® zu gleichen Teilen war unmittelbar nach der Herstellung sichtlich inhomogen. Eine Woche nach der Herstellung wurde bei manuell hergestellten Chargen im Tiegel eine Phasentrennung beobachtet. Auch die TopiTec®-Chargen waren klar instabil. Diese Formulierung könnte man für eine praktische Anwendung nicht empfehlen.

Die physikalische Stabilität der Rezepturen Ultraphil® mit 1% sowie 5% Ichthyol kann mit acht Wochen angenommen werden. Die Zubereitungen blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum optisch und mikroskopisch stabil. Auch die rheologischen Messungen zeigten keine großen Schwankungen und die mittleren Viskositäten blieben im Durchschnitt über acht Wochen weitgehend konstant. Der Einsatz dieser Rezepturen kann somit empfohlen werden.

Die Herstellung von Ichthyol-haltigen Cremes mittels TopiTec® kann nicht empfohlen werden. Da der Wirkstoff sehr zäh ist, kann im Gerät keine ausreichend hohe Mischgüte erzielt werden. Es entstanden sehr inhomogene Produkte. Daher wurde vor dem Rührvorgang im Gerät zuvor manuell mittels Glasstabes in der TopiTec®-Kruke gerührt. Diese Art der Herstellung war jedoch nicht zeitsparend. Die manuelle Herstellung von Formulierungen mit Ichthyol ist besser geeignet.

Die pH-Messungen wurden mit dem Mettler Toledo® Seven Compact pH-Meter durchgeführt. Bei der Rezeptur Ultrabas® mit 1% Thesit sowie Ultrabas® mit 1% Ichthyol funktionierte die pH-Messung nicht. Der Grund ist vermutlich, dass Ultrabas® eine lipophile Emulsionsgrundlage ist und einen geringen Wasseranteil aufweist.

Es wurde außerdem die Beobachtung gemacht, dass alle mittels TopiTec® zubereitete Chargen eine luftige Struktur hatten. Es waren mit freiem Auge kleine Lufteinschlüsse in den Cremes ersichtlich.

Basierend auf diesen Beobachtungen können weitere Untersuchungen durchgeführt und Rezepturen mit den Wirkstoffen Thesit und Ichthyol optimiert werden.

6. Zusammenfassung

Suppositorien sind wichtige magistrale Arzneiformen, die eine breite Anwendung in der Praxis finden. Oftmals werden analgetische und antipyretische Wirkstoffe eingesetzt. Auch Abführ- und Hämorrhoidalzäpfchen kommen häufig zum Einsatz. Sie besitzen zudem einen hohen Stellenwert in der Pädiatrie. Im Rahmen der magistralen Zäpfchen-Herstellung ist für die Berechnung der erforderlichen Grundlage, der Verdrängungsfaktor des Wirkstoffes sehr wichtig. Er gibt an, wie viel Gramm Grundlage, durch 1 g eines Arzneistoffes verdrängt werden. Für die Wirkstoffe Progesteron und Dexamethason wurde im Zuge dieser Arbeit der Verdrängungsfaktor neu ermittelt, da unterschiedliche Angaben in der Literatur vorhanden sind. Es wurde gemäß der Vorschrift im NRF vorgegangen und die erhaltenen Werte entsprachen den Angaben im NRF. Die alten, hausinternen Werte können somit als obsolet betrachtet werden.

Das Hauptziel der Arbeit war die Ermittlung der Stabilität von ausgewählten Rezepturen mit Thesit sowie Ichthyol bei Raumtemperatur über einen Untersuchungszeitraum von acht Wochen. Es wurden die Einarbeitung dieser Wirkstoffe in eine lipophile (Ultrabas®), hydrophile (Ultrasicc®) sowie amphiphile Grundlage (Ultraphil®) getestet. Um vergleichende Untersuchungen durchzuführen, wurden zusätzlich zur manuellen Anfertigung in der Patene (n=3) alle Formulierungen auch maschinell mit dem TopiTec®-Mischsystem (n=3) hergestellt. Fasst man die Ergebnisse der organoleptischen, mikroskopischen, rheologischen Prüfungen sowie pH-Messungen der Rezepturen zusammen, kann man voraussichtlich mit folgender Haltbarkeit beziehungsweise Stabilität rechnen:

Rezeptur	Physikalische Stabilität:
Ultrabas + 1% Thesit	8W
Ultrabas + 5% Thesit	0W
Ultrasicc mit 1% Thesit	~8W*
Ultrasicc mit 5% Thesit	~8W*
Ultrabas/sicc 50/50 mit 1% Thesit	4W
Ultrabas/sicc 50/50 mit 5% Thesit	4W
Ultraphil mit 1% Thesit	8W
Ultraphil mit 5% Thesit	8W

*Die rheologischen Messungen zeigten eine Viskositätsabnahme von Woche zu Woche. Optisch war jedoch keine Instabilität erkennbar. Die Produkte waren in Woche 8 immer noch streichfähig, weshalb eine Verwendbarkeit von 8 Wochen als vertretbar erscheint. Das Fazit lautet hier: verwendbar, aber rheologisch definitiv instabil.

Rezeptur	Physikalische Stabilität:
Ultrabas + 1% Ichthyol	8W
Ultrabas + 5% Ichthyol	8W
Ultrabas mit 10% Ichthyol	0W
Ultrasicc mit 1% Ichthyol	0W
Ultrasicc 5% Ichthyol	0W
Ultrabas/sicc 50/50 mit 1% Ichthyol	0W
Ultrapril mit 1% Ichthyol	8W
Ultrapril mit 5% Ichthyol	8W

7. Abstract

Die Anfertigung von magistralen Rezepturen stellt eine wichtige Aufgabe in der Apothekenpraxis dar. Es handelt sich um Zubereitungen, die individuell auf die Bedürfnisse von Patient*innen maßgeschneidert sind. Vor allem Zäpfchen, Kapseln und halbfeste Arzneiformen zur topischen Anwendung kommen besonders häufig zum Einsatz.

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war die Optimierung von magistralen Suppositorien. Es wurden Zäpfchen auf Basis von Macrogol sowie Hartfett hergestellt und der Verdrängungsfaktor der Wirkstoffe Dexamethason und Progesteron neu bestimmt, da es in der Literatur unterschiedliche Angaben gibt.

Das Hauptaugenmerk der Arbeit lag auf der Evaluierung der Lagerstabilität von Dermatika mit den Wirkstoffen Thesit sowie Ichthyol, welche häufig als Problemарzneistoffe bezeichnet werden. Die Wirkstoffe wurden mit verschiedenen Grundlagen verarbeitet und alle Formulierungen sowohl von Hand als auch maschinell angefertigt. Die Stabilität der Zubereitungen wurde über einen Beobachtungszeitraum von acht Wochen durch eine Kombination von organoleptischen, mikroskopischen und rheologischen Prüfungen sowie pH-Messungen beurteilt und Empfehlungen für die Praxis wurden auf Basis der Ergebnisse erstellt.

Pharmaceutical compounding allows for an individualized treatment for each patient and is an important task of everyday pharmacy life in Austria. In particular, suppositories, capsules and semi-solid dosage forms for topical application are prescribed very frequently for direct preparation in public pharmacies.

The first objective of the present work was the optimization of magistral suppositories. Suppositories based on macrogols as well as standardized triglycerides were prepared and the displacement factors of the active ingredients dexamethasone and progesterone were determined to clarify inconclusive literature data.

The main objective was the evaluation of the storage stability of semisolid dermal formulations with polidocanol as well as ichthyol, which are often referred to as problematic drugs. They were processed with different cream bases and all formulations were prepared both by hand and by TopiTec® machine. The physical stability of the creams was determined by a combination of organoleptic, microscopic and rheological tests as well as pH-measurements over a period of eight weeks.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Europäisches Arzneibuch Ph. Eur., *Grundwerk 2020 - Band 1*, Verlag Österreich, 10. Ausgabe, 2020.
- [2] Fahr, Alfred, *Voigt Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf*, Deutscher Apotheker Verlag, 12. Auflage, 2015.
- [3] DAC/NRF, DAC/NRF Werk: DAC-Anlage F: *Verdrängungsfaktoren für Zäpfchen und Vaginalzäpfchen* (zugegriffen am 01.03.2021).
- [4] Weidenauer/Beyer, *Arzneiformenlehre kompakt: Einführung in die Herstellung der Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008.
- [5] Bauer/Frömming/Führer, *Pharmazeutische Technologie: Mit Einführung in die Biopharmazie und Biotechnologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 10. Auflage, 2017.
- [6] Fischer/Schüler, *Rezeptur: Qualität in 7 Schritten*, Deutscher Apotheker Verlag, 2. Auflage, 2016.
- [7] Ziegler, Andreas S., *Rezeptur-Retter: Problemrezepturen erkennen - Rezepturprobleme vermeiden*, Deutscher Apotheker Verlag, 1. Auflage, 2018.
- [8] DAC/NRF, DAC/NRF Rezepturhinweis: *Ammoniumbituminosulfonat*, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=997&popuploginn=1&qwc=1632650759 (zugegriffen am 26.09.21).
- [9] DAC/NRF, NRF-Rezepturvorschriften, 11. Dermatika, Hautantiseptika (NRF 11.12.) *Lipophile Ammoniumbituminosulfonat-Creme 5 % / 10 % / 20 % / 50 %* (zugegriffen am 28.09.21)
- [10] Mezger, Thomas G., *Das Rheologie Handbuch*, Vincentz Network Hannover, 3. Auflage, 2010.
- [11] Trommer, Hagen, *Prüfung halbfester Arzneizubereitungen: Grundlagen der Rheologie und ausgewählte weitere physikalische Testmethoden*, Pharmazeutische Wissenschaft, Storck Verlag, 2010.
- [12] Online-Quelle: PharmaWiki: *Progesteron*, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=progesteron> (zugegriffen am 15.09.21).
- [13] DAC/NRF, DAC/NRF Rezepturhinweis: *Progesteron*, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=908&popuploginn=1&qwc=1632751510 (zugegriffen am 20.09.21).

[14] Mutschler, Ernst et al., *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage, 2008.

[15] Online-Quelle: *Gesamte Rechtsvorschrift für Rezeptpflichtverordnung*, <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010358> (zugegriffen am 29.09.21).

[16] Online-Quelle: PharmaWiki: *Dexamethason*, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=dexamethason> (zugegriffen am 01.09.21).

[17] DAC/NRF, DAC/NRF Rezepturhinweis: *Dexamethason*, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=747 (zugegriffen am 25.08.21).

[18] DAC/NRF, Tabellen für die Rezeptur: *Wirkstoffprofile* <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=639&popuploginn=1&qwc=1632818118> (zugegriffen am 01.08.21).

[19] Ammon/Schubert-Zsilavec, *Hunnius: Pharmazeutisches Wörterbuch*, De Gruyter Verlag, 11. Auflage, 2014.

[20] DAC/NRF, Tabellen für die Rezeptur: *Dosierung der Wirkstoffe zur Lokalanwendung: Normkonzentrationen, pädiatrische Konzentrationen und Obere Richtkonzentrationen der Dermatika-Wirkstoffe*, <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=511&popuploginn=1&qwc=1632824091> (zugegriffen am 23.09.21).

[21] Online-Quelle: PharmaWiki: *Polidocanol*, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Polidocanol> (zugegriffen am 27.09.21).

[22] DAC/NRF, DAC/NRF Rezepturhinweis: *Lauromacrogol 400*, https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=894&popuploginn=1&qwc=1632640500 (zugegriffen am 26.09.21).

[23] DAC/NRF, NRF-Rezepturvorschriften, 25. Gynäkologika (NRF 25.6.): *Ammoniumbituminosulfonat-Zäpfchen 300 mg* (zugegriffen am 28.09.21).

[24] Wolf, Gerd, *Rezepturen: Probleme erkennen, lösen, vermeiden*, Deutscher Apotheker Verlag, 4. Auflage, 2013.