

Inhalt

| | | |
|---|------|----|
| Geleitwort | | 10 |
| Vorwort | | 11 |
| | | |
| Kapitel 1 | | |
| Theoretische Grundlagen | | 12 |
| | | |
| 1.1 Physikalisch-chemische Begriffsbestimmung | | 12 |
| 1.1.1 Emulsionen | | 12 |
| 1.1.2 Phasenbegriff | | 12 |
| 1.2 Emulsionen als disperse Systeme | | 13 |
| 1.2.1 Physikalische Eigenschaften von Emulsionen | | 13 |
| 1.2.2 Emulsionstypen | | 16 |
| 1.2.2.1 O/W-Emulsionen | | 17 |
| 1.2.2.2 W/O-Emulsionen | | 17 |
| 1.2.2.3 W/W- und O/O-Emulsionen | | 17 |
| 1.2.2.4 Multiple-Emulsionen | | 18 |
| 1.2.2.5 Mikroemulsionen | | 20 |
| 1.3 Lagerstabilität von Emulsionen | | 22 |
| 1.3.1 Physikalische Stabilität von Emulsionen | | 23 |
| 1.3.2 Mechanismen der Instabilität von Emulsionen | | 24 |
| 1.4 Stabilisierung des Verteilungszustandes | | 27 |
| 1.4.1 Verhinderung des Aufrahmens oder Sedimentierens | | 27 |
| 1.4.2 Verhinderung der Aggregation | | 28 |
| 1.4.3 Verhinderung der Koaleszenz | | 29 |

| | | | |
|-------|--|------|----|
| 1.5 | Emulgatoren | | 31 |
| 1.5.1 | Polymere | | 32 |
| 1.5.2 | Feststoffemulgatoren | | 34 |
| 1.5.3 | Einfluss des Emulgators auf den Emulsionstyp | | 35 |
| 1.6 | Literatur | | 37 |

Kapitel 2

Rohstoffe für Emulsionen

| | | | |
|-------------|---|------|----|
| 2.1 | Hilfsstoffe der Wasserphase | | 42 |
| 2.1.1 | Wasser | | 42 |
| 2.1.2 | Wassermischbare Alkohole | | 42 |
| 2.1.3 | Polyethylenglycole | | 45 |
| 2.1.4 | Hydrophile Gelbildner | | 46 |
| 2.1.5 | Konservierungsmittel | | 50 |
| 2.2 | Hilfsstoffe der Lipidphase | | 52 |
| 2.2.1 | Kohlenwasserstoffe | | 53 |
| 2.2.2 | Wachsester | | 54 |
| 2.2.3 | Triglyceride | | 56 |
| 2.2.3.1 | Native Öle und Fette | | 57 |
| 2.2.3.2 | Synthetische Triglyceride | | 58 |
| 2.2.4 | Silicone | | 59 |
| 2.2.5 | Lipophile Gelbildner | | 60 |
| 2.2.6 | Antioxidantien | | 60 |
| 2.3 | Hilfsstoffe der Emulgatorphase | | 61 |
| 2.3.1 | Physikalisch-chemische Eigenschaften der Emulgatoren | | 62 |
| 2.3.1.1 | Aggregation | | 62 |
| 2.3.1.2 | Mesphasen | | 63 |
| 2.3.2 | Chemische Klassifikation | | 66 |
| 2.3.2.1 | Ionische Emulgatoren | | 66 |
| 2.3.2.1.1 | Anionische Emulgatoren | | 66 |
| 2.3.2.1.2 | Kationische Emulgatoren | | 69 |
| 2.3.2.1.3 | Amphotere Emulgatoren | | 69 |
| 2.3.2.2 | Nichtionische Emulgatoren | | 70 |
| 2.3.2.2.1 | Fettalkohole, Sterole und Partialglyceride | | 70 |
| 2.3.2.2.2 | Sorbitanfettsäureester | | 72 |
| 2.3.2.2.3 | Ethoxylierte Verbindungen | | 72 |
| 2.3.2.2.3.1 | Polyoxyethylen-Fettalkoholether und -Fettsäureester | | 73 |
| 2.3.2.2.3.2 | Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride | | 73 |

| | | | |
|-------------|---|------|----|
| 2.3.2.2.3.3 | Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester | | 73 |
| 2.3.2.2.4 | Hydrophile Emulgatoren ohne Polyoxyethylenanteile | | 73 |
| 2.3.2.3 | Makromolekulare synthetische Emulgatoren | | 74 |
| 2.3.2.3.1 | Poloxamere und Polyacrylate | | 76 |
| 2.3.2.3.2 | Siliconemulgatoren | | 77 |
| 2.3.3 | HLB-Konzept | | 78 |
| 2.3.3.1 | Definition | | 78 |
| 2.3.3.2 | Phaseninversionstemperatur | | 80 |
| 2.4 | Literatur | | 81 |

Kapitel 3

Systematik der Dermatika

| | | | |
|-----------|---|------|-----|
| 3.1 | Flüssige Systeme | | 84 |
| 3.1.1 | Lösungen | | 84 |
| 3.1.2 | Flüssige Emulsionen | | 84 |
| 3.1.3 | Suspensionen | | 85 |
| 3.2 | Halbfeste Systeme | | 86 |
| 3.2.1 | Wasserfreie Systeme | | 87 |
| 3.2.1.1 | Hydrophobe Systeme | | 87 |
| 3.2.1.1.1 | Kohlenwasserstoffgele | | 87 |
| 3.2.1.1.2 | Lipogele | | 88 |
| 3.2.1.1.3 | Oleogele | | 89 |
| 3.2.1.2 | Polare Systeme | | 91 |
| 3.2.1.3 | Wasserfreie Systeme mit Emulgatoren | | 92 |
| 3.2.2 | Wasserhaltige Systeme | | 93 |
| 3.2.2.1 | Einphasige Systeme – Hydrogele | | 93 |
| 3.2.2.1.1 | Hydrogele mit anorganischen Gelbildnern | | 94 |
| 3.2.2.1.2 | Hydrogele mit organischen Gelbildnern | | 96 |
| 3.2.2.1.3 | Tensidgele | | 98 |
| 3.2.2.2 | Mehrphasige, wasserhaltige Systeme – Cremes | | 100 |
| 3.2.2.2.1 | O/W-Cremes | | 100 |
| 3.2.2.2.2 | W/O-Cremes | | 103 |
| 3.2.2.2.3 | Amphiphile Systeme | | 104 |
| 3.2.2.2.4 | Hydrodipsersionsgele | | 105 |
| 3.2.2.3 | Nanopartikuläre Systeme | | 106 |
| 3.2.2.3.1 | Liposomen/Niosomen | | 106 |
| 3.2.2.3.2 | Solid Lipid Nanoparticles (SLN) und Nanostructured Lipid Carriers (NLC) | | 110 |
| 3.3 | Literatur | | 112 |

| | | |
|--|------|-----|
| Kapitel 4 | | |
| Herstellung von Emulsionen | | 114 |
| 4.1 Verfahrensüberblick | | 114 |
| 4.1.1 Standardverfahren | | 117 |
| 4.1.2 Alternativverfahren | | 119 |
| 4.2 Apparate und Anlagen | | 120 |
| 4.2.1 Dispergierapparate | | 120 |
| 4.2.2 Prozessanlagen | | 124 |
| 4.2.2.1 Diskontinuierliche Anlagen | | 124 |
| 4.2.2.2 Kontinuierliche Anlagen | | 129 |
| 4.3 Validierung | | 130 |
| 4.3.1 Grundlagen der Qualifizierung | | 130 |
| 4.3.2 Grundlagen der Prozessvalidierung | | 132 |
| 4.3.3 Risikoanalyse | | 134 |
| 4.3.3.1 Ishikawa-Diagramm | | 135 |
| 4.3.3.2 FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) | | 135 |
| 4.3.4 Prozessvalidierung – Durchführung | | 137 |
| 4.4 Literatur | | 143 |

| | | |
|---|------|-----|
| Kapitel 5 | | |
| Prüfung von Emulsionen | | 147 |
| 5.1 Physikalische und physikochemische Prüfungen | | 149 |
| 5.1.1 Organoleptische Prüfungen zum makroskopischen Erscheinungsbild | | 149 |
| 5.1.2 Mikroskopische Beurteilung von Emulsionen | | 152 |
| 5.1.3 Rheologische Prüfungen von Emulsionen | | 153 |
| 5.1.3.1 Grundlagen der Rheologie | | 153 |
| 5.1.3.2 Bestimmungsmöglichkeiten rheologischer Parameter von Emulsionen | | 156 |
| 5.1.3.2.1 Prüfung der Viskosität | | 156 |
| 5.1.3.2.2 Prüfung von Konsistenz und Spreitbarkeit | | 161 |
| 5.1.4 Prüfung der Temperaturstabilität | | 162 |
| 5.1.5 Prüfung des Emulsionstyps | | 163 |
| 5.1.6 Bestimmung des Wassergehalts | | 164 |
| 5.1.7 Weitere Prüfungen | | 165 |
| 5.1.7.1 Prüfung von Partikelgrößenverteilungen mit Laserdiffraktometrie und weiteren Verfahren | | 167 |

| | | | |
|------------|--|------|------------|
| 5.2 | Prüfungen der mikrobiologischen Stabilität | | 169 |
| 5.2.1 | Anforderungen an die mikrobiologische Qualität von Emulsionen | | 169 |
| 5.2.2 | Prüfung auf ausreichende Konservierung | | 171 |
| 5.2.3 | Konservierungsmittel für Emulsionssysteme | | 172 |
| 5.2.4 | Alternative Möglichkeiten der mikrobiologischen Stabilisierung | | 176 |
| 5.2.4.1 | Antimikrobielle Wirkstoffe | | 176 |
| 5.2.4.2 | Antimikrobiell wirksame Hilfsstoffe | | 177 |
| 5.3 | Prüfungen zur chemischen Stabilität | | 180 |
| 5.4 | Literatur | | 181 |

Kapitel 6

Biopharmazeutische Charakterisierung von Emulsionen

| | | | |
|-------------|---|------|------------|
| 6.1 | Emulsionen zur dermalen Applikation biopharmazeutisch betrachtet | | 184 |
| 6.2 | Freisetzungsmodelle | | 187 |
| 6.2.1 | Bestimmung der topischen Arzneistoffverfügbarkeit | | 189 |
| 6.2.2 | Die Methoden der Arzneibücher | | 190 |
| 6.2.3 | Die Enhancer-Zelle™ – eine Apparatur zur Bestimmung der Freisetzung | | 192 |
| 6.2.4 | Die Diffusionzelle nach Franz – Standardsystem zur Untersuchung des Dermatika-Wirkstofftransports | | 193 |
| 6.2.5 | Modifizierte Durchflusszellen zur Untersuchung der Liberation | | 195 |
| 6.3 | Penetrationsmodelle | | 197 |
| 6.3.1 | Das Mehrschichtmembranmodell | | 197 |
| 6.3.2 | Das Saarbrücken-Penetrationsmodell | | 200 |
| 6.4 | Regulatorische Anforderungen – die Sicht der Industrie | | 201 |
| 6.5 | Korrelation zum <i>In-vivo</i>-Geschehen vorhanden? | | 202 |
| 6.6. | Zusammenfassung | | 202 |
| 6.7 | Literatur | | 203 |

Kurzprofile der Autoren