

# Inhalt

Geleitwort	.....	10
Vorwort	.....	11

## Kapitel 1

<b>Theoretische Grundlagen</b>	.....	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	Polyethylenglykole	.....	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	Mesophasen	.....	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		.....	83
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	Lipogelee	.....	88
3.2.1.1.3	Oleogelee	.....	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	Hydrodispersionsgele	.....	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

<b>Herstellung von Emulsionen</b>	.....	114
<b>4.1 Verfahrensüberblick</b>	.....	114
4.1.1 Standardverfahren	.....	117
4.1.2 Alternativverfahren	.....	119
<b>4.2 Apparate und Anlagen</b>	.....	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
<b>4.3 Validierung</b>	.....	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
<b>4.4 Literatur</b>	.....	143

## Kapitel 5

<b>Prüfung von Emulsionen</b>	.....	147
<b>5.1 Physikalische und physikochemische Prüfungen</b>	.....	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

		.....	184
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	.....	207
-------------------------	-------	-----