



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Mikroemulsionen auf Fluorotensidbasis zur dermalen
Applikation: Entwicklung, Charakterisierung und
Hautpenetration

Verfasserin

Judith Schöll

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, November 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreut von: Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Claudia Valenta

DANKSAGUNG

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Ao. Univ.-Prof. Dr. Claudia Valenta für ihre großartige Betreuung und für die Möglichkeit, einen Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten zu bekommen. Auch das sehr angenehme Arbeitsklima in ihrer Arbeitsgruppe möchte ich an dieser Stelle speziell betonen.

Weiters möchte ich mich bei O. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Viernstein für das Ermöglichen meiner Arbeit am Department für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie bedanken.

Bei Ass. Prof. Dr. Hanspeter Kählig bedanke ich mich für die Durchführung der NMR-Analytik.

Ein großes Dankeschön gebührt Mag. pharm. Denise Mahrhauser für ihre engagierte Unterstützung und unermüdlichen Beistand. Auch bei Mag. pharm. Magdalena Hoppel und Mag. pharm. Corinna Nagelreiter möchte ich mich für hilfreiche Ratschläge und Anregungen herzlichst bedanken.

Mein größter Dank gilt abschließend meinen Eltern, Cora und Karl Schöll, sowie meiner Schwester Angela Schöll, die mich in allen Phasen meines Studiums sowohl finanziell unterstützt und mental gestärkt haben. Erst durch ihren liebevollen Beistand, ihre Geduld und aufbauenden Worte wurde mein Studium ermöglicht.

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	3
INHALTSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	1
2 ALLGEMEINER TEIL	4
2.1 Haut	4
2.1.1 Funktion und Aufbau der Haut	4
2.1.2 Transportwege durch die Haut.....	6
2.1.3 Penetrationsfördernde Substanzen und Tenside	8
2.2 Mikroemulsionen	10
2.2.1 Definition und Eigenschaften	10
2.3 Phasendiagramme	12
2.3.1 Dreiecksdiagramm und pseudoternäres Phasendiagramm	12
2.4 Bestandteile	13
2.4.1 Zonyl® FSO-100.....	14
2.4.2 Hexafor™ 670.....	15
2.4.3 Chemguard S-550-100	16
2.4.4 Isopropanol	17
2.4.5 Ölsäure	17
2.4.6 Diclofenac-Natrium	18
3 EXPERIMENTELLER TEIL	21
3.1 Rezeptur und Herstellung der Mikroemulsionen	21
3.1.1 Formulierungsfindung zur Erstellung des Phasendiagramms.....	21
3.1.2 Herstellung von Mikroemulsionen mit Diclofenac-Natrium.....	25
3.1.3 Phasendiagramme.....	26
3.2 Charakterisierung der hergestellten Mikroemulsionen	27
3.2.1 Makroskopische Untersuchung.....	27

3.2.2	Mikroskopische Untersuchung.....	27
3.3	In-vitro Hautstudien	28
3.3.1	Permeationsversuche: Franz-Zelle	28
3.3.2	Penetrationsversuche: Tape-Stripping.....	30
3.4	HPLC-Analytik.....	34
3.4.1	Quantifizierung von Diclofenac-Natrium.....	34
3.4.2	Erstellung der Eichgerade.....	34
3.5	NMR-Analytik.....	36
4	ERGEBNISSE	37
4.1	Makroskopische und mikroskopische Charakterisierung der Mikroemulsionen	37
4.2	Phasendiagramme der Mikroemulsionen	38
4.3	In-vitro Hautstudien	40
4.3.1	Vergleich der Hautpermeation von Diclofenac-Natrium aus unterschiedlichen Mikroemulsionen.....	40
4.3.2	Vergleich der Hautpenetration von Diclofenac-Natrium aus unterschiedlichen Mikroemulsionen.....	42
5	DISKUSSION.....	45
6	ZUSAMMENFASSUNG	48
7	ANHANG	50
8	LITERATUR.....	68
9	POSTER	74
10	ABSTRACT	76
11	LEBENS LAUF	78

1 EINLEITUNG

Die Haut stellt mit 1,5 bis 2 m² das oberflächengrößte Organ des menschlichen Körpers dar. Sie ist lebenswichtig und schützt den Organismus vor physikalischen und chemischen Einflüssen sowie gegen Umweltfaktoren [1] [2] [3].

Zusätzlich kommt ihr eine wichtige Barrierefunktion zu, sie verhindert unkontrollierten Wasserverlust und damit ein Austrocknen, sowie den Verlust von Ionen und Serumproteinen. Darüber hinaus fungiert sie als Sinnesorgan und dient der Thermoregulation [2] [3].

Neben dieser elementaren Rolle als Grenzflächenorgan besitzt die Haut auch große Bedeutung als Zielort der Arzneimitteltherapie. Es können durch die topische Applikation sowohl lokale als auch systemische Wirkungen erzielt werden. Voraussetzung dafür ist die Überwindung der äußeren Hautschicht [4].

Seit einiger Zeit spielen, zusätzlich zur Anwendung herkömmlicher Grundlagen wie Salben, Cremes, Gele oder Emulsionen, moderne, kolloidale Vehikelsysteme eine immer gewichtigere Rolle. Zu diesen zählen die Liposomen, Nanopartikeln oder Mikroemulsionen [4].

Zahlreiche Forschungsergebnisse zeigten bereits, dass in Mikroemulsionen eingearbeitete Arzneistoffe das Stratum corneum erfolgreich durchdringen können. Diese Trägersysteme setzen die Barrierefunktion der Haut reversibel herab und verbessern dadurch die Penetrationseigenschaften von Wirkstoffen durch die Haut. Überdies sind sie auch durch die einfache Herstellung, die thermodynamische Stabilität sowie ein hervorragendes Solubilisierungsvermögen von pharmazeutisch technologischem Interesse [4] [5] [6].

Mikroemulsionen werden nicht nur dermal appliziert, sie können beispielsweise auch oral, parenteral oder ophthalmologisch eingesetzt werden [6].

Neben all diesen Vorteilen gegenüber anderen Vehikeln sind nur ihr hoher Tensidgehalt und die möglicherweise dadurch hervorgerufenen Hautirritationen als nachteilig einzustufen. Es sollte daher darauf geachtet werden, den Tensidgehalt gering zu halten und möglichst hautverträgliche Bestandteile einzusetzen [4].

Das Ziel dieser Arbeit war es, Mikroemulsionen auf Fluorotensidbasis herzustellen. Diese Tenside weisen außergewöhnliche Eigenschaften auf. Sie verhalten sich chemisch und biologisch inert, sind sehr thermostabil, schlecht wasserlöslich, sowie schlecht löslich in polaren und unpolaren organischen Lösungsmitteln, sie besitzen einen hydrophoben als auch einen hydrophilen Teil im Molekül und sind des Weiteren sehr oberflächenaktive Verbindungen. Durch all diese Charakteristika sind die Fluorotenside von großem Interesse für die pharmazeutische Technologie [7] [8].

Es existieren bereits einige Untersuchungen, die sich unter anderem mit dem fluorierten Tensid Zonyl® FSO-100 auseinandersetzen.

Daher wurde dieses für die vorliegende Arbeit ausgewählt und versucht, im Zuge eines Vorversuchs Mikroemulsionen herzustellen. In weiterer Folge wurden mit Hexafor™ 670 sowie mit Chemguard S-550-100 Mikroemulsionen gesucht. Die Mikroemulsionsbereiche wurden dann mittels pseudoternärem Phasendiagramm möglichst genau abgegrenzt und jenes Mischungsverhältnis ausgewählt, das bei allen drei Tensiden die Bildung einer Mikroemulsion begünstigte. Außerdem sollte der Tensidanteil dieser Zubereitung möglichst gering gehalten werden.

In die ausgewählten Formulierungen wurde jeweils der Modellarzneistoff Diclofenac-Natrium eingearbeitet.

In den nachfolgenden in-vitro Hautstudien sollte die Eignung der Mikroemulsionen auf Fluorotensidbasis als Arzneistoffvehikel beurteilt werden. Franz-Zell-Versuche wurden durchgeführt, um die Freisetzungsrates des eingearbeiteten Wirkstoffes zu untersuchen, mittels Tape-Stripping sollte die Hautpenetration analysiert werden.

Diesbezüglich wurde durch das gleiche Mischungsverhältnis der verwendeten Formulierungen ein Vergleich der Resultate untereinander ermöglicht.

Die Proben der Experimente wurden letztlich mittels HPLC-Technik vermessen und dadurch die Penetration beziehungsweise Permeation von Diclofenac-Natrium untersucht.

Die Proben der Tape Stripping Experimente wurden ferner mittels ¹⁹F-NMR vermessen. Da die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Tenside fluoridierte Bestandteile aufweisen, konnten diese mit Hilfe der ¹⁹F-NMR-Methode quantifiziert

werden. Auf diese Weise war es möglich, das Tensid alleine, ohne Wirkstoff, zu verfolgen.

Letztlich sollte ein Vergleich des Penetrationsverhaltens des Arzneistoffes in der Mikroemulsion zu dem des Tensids in der Mikroemulsion angestellt werden.

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 Haut

2.1.1 Funktion und Aufbau der Haut

Die Haut besitzt eine wichtige Schutzfunktion, hat regulatorische Eigenschaften und stellt den Kontakt zwischen dem Körper und der Umwelt dar [9] [10].

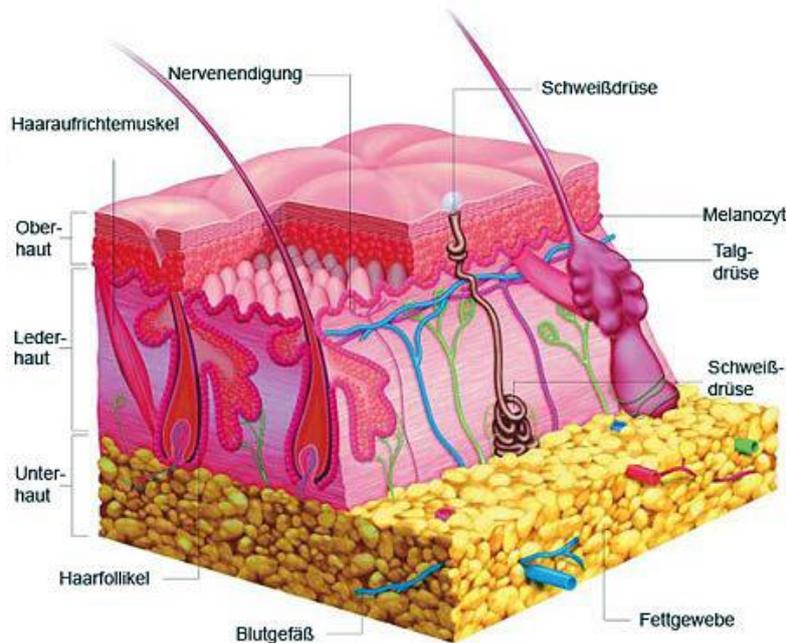


Abb. 1: Senkrechter Schnitt durch die Haut [11]

Die humane Haut lässt sich in drei Schichten einteilen:

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

Es sind verschiedene Anhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen in die Haut eingebettet [2] [4].

Die unterste Schicht, die Subkutis, besteht aus lockerem Bindegewebe, in das Fettzellen eingelagert sind. Sie dient der Energiespeicherung und dem Kälteschutz [2].

Das Bindegewebe der darüber liegenden Dermis besteht aus Kollagen- und elastischen Fasern und sorgt für eine hohe Reißfestigkeit und Elastizität der Haut. In dieser Schicht befindet sich auch ein die Haut mit Blut versorgendes Netz aus Kapillaren. Weiters beherbergt sie Schmerz-, Berührungs- und Thermorezeptoren [4].

Die Epidermis ist die äußerste Hautschicht. Sie ist ein mehrlagiges, verhornendes Plattenepithel und besteht zu 90 % aus Keratinozyten. Diese werden im Stratum basale gebildet und verhornen und keratinisieren in den mittleren Schichten der Epidermis, bevor sie zum Stratum corneum gelangen. Die nun kernlosen Korneozyten werden dann als Hornhautschuppen abgestoßen [4].

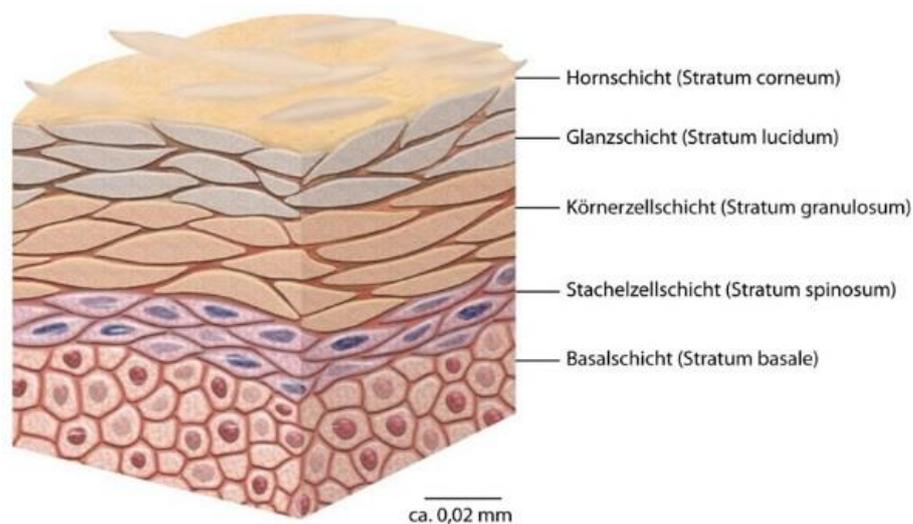


Abb. 2: Querschnitt durch die Epidermis [12]

Das Stratum corneum ist durchschnittlich nur etwa 20 μm dick, steht als äußere Epidermisschicht in ständigem Kontakt zur Umwelt und schützt den Körper vor übermäßigem Wasserverlust. Es ist kein starres Gebilde, sondern erneuert sich alle 14 Tage [4] [13].

Die Hornschicht besteht aus zirka 15 bis 20 Zellschichten. Diese lassen sich durch das Ziegel-Mörtel-Prinzip beschreiben [14].

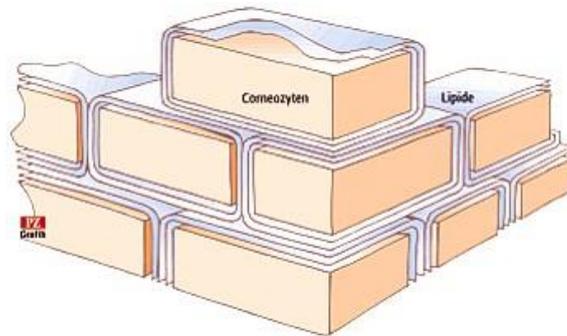


Abb. 3: Ziegel-Mörtel-Modell [14]

Dabei stellen die keratinreichen Korneozyten die lipidarmen „Ziegelsteine“ dar. Sie sind durch Corneodesmosomen netzenartig verknüpft und in ein den „Mörtel“ repräsentierendes Lipidgemisch eingebettet. Dieses Gemisch beinhaltet Ceramide, freie Fettsäuren und ihre Ester, Cholesterin und Cholesterolsulfat. Die Lipide bilden im Stratum Corneum interzelluläre Doppelschichten aus und besitzen aufgrund ihrer Zusammensetzung einen hohen Ordnungsgrad. Diese abwechselnd hydrophilen und hydrophoben Bereiche der Doppelschichten sorgen für den Schutz vor unkontrolliertem Wasserverlust. Ein Wassermolekül muss demzufolge viele hydrophobe Bereiche durchqueren, bis es an die Oberfläche gelangt [15] [13].

Die Hornschicht wird von einem dünnen Hydrolipidfilm überzogen. Dieser setzt sich aus Fettsäuren, Triglyceriden, Wachsen, Aminosäuren und anderen Komponenten wie lose Hornhautschuppen oder Schweiß zusammen. Er erschwert die Benetzbarkeit des Stratum corneums und besitzt mit seinem sauren pH-Wert von etwa 5 bis 6 auch antimikrobielle Eigenschaft [4] [15].

2.1.2 Transportwege durch die Haut

Durch den Ziegel-Mörtel-Aufbau des Stratum corneums kann eine große Anzahl von Stoffen dieses nur schwer durchdringen. Dies ist jedoch notwendig, um im Systemkreislauf eine Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich zu erzielen [6] [15].

Wie die Abbildung 4 zeigt, kann der Arzneistofftransport in die Haut über verschiedene Wege erfolgen.

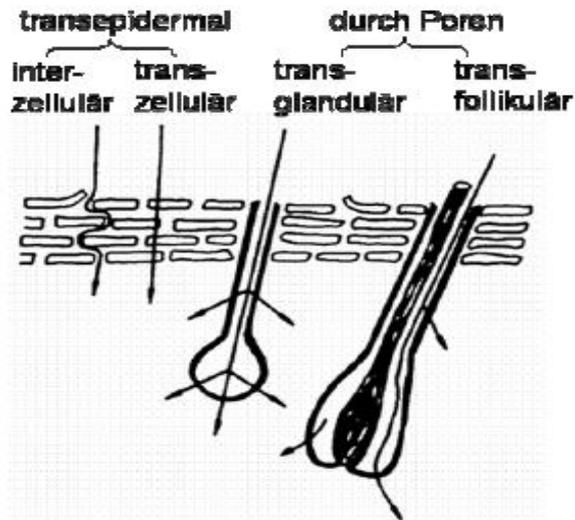


Abb. 4: Wirkstofftransport durch die Haut [16]

Die Diffusion durch die Hautanhangsgebilde – transfollikulärer oder transglandulärer Transport – spielt wegen des insgesamt nur geringen Anteils an Poren eine untergeordnete Rolle [16].

Bedeutend für den Arzneistofftransport ist der interzelluläre Weg. Lipophile Stoffe werden so durch die lipidreichen Interzellularräume des Stratum corneums transportiert [10] [15].

Wie neuere Untersuchungen belegen, besitzt auch der transzelluläre Transport keine wesentliche Bedeutung. Substanzen müssten hierbei abwechselnd durch lipophile und hydrophile Schichten penetrieren oder diffundieren [14] [15].

Wasser diffundiert ebenfalls interzellulär in tiefer gelegene Hautregionen [17].

Günstige Voraussetzungen, um das Stratum corneum zu durchdringen, bieten demnach lipophile Arzneistoffe mit einer zusätzlichen gewissen Wasserlöslichkeit [15].

Der Wirkstofftransport durch das Stratum corneum erfolgt über passive Diffusion und lässt sich durch das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz beschreiben [10].

$$J = \frac{D_m c_{s,m}}{L} \cdot \frac{c_v}{c_{s,v}}$$

Abb. 5: 1. Fick'sches Diffusionsgesetz [18]

J	Massenstrom
D_m	Diffusionskoeffizient
$C_{s,m}$	Löslichkeit des Arzneistoffes in der Membran
L	Diffusionsstrecke durch die Membran
c_v	Konzentration des Arzneistoffes im Vehikel
$c_{s,v}$	Löslichkeit des Arzneistoffes im Vehikel

Dieser Vorgang wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Auf der einen Seite wird die Arzneistoffpenetration und -permeation von den morphologisch-physiologischen Gegebenheiten des Applikationsortes, wie Hautzustand oder Hauttyp, mitbestimmt, andererseits sind die Eigenschaften des Arzneistoffes sowie die Zusammensetzung der Arzneiform von Bedeutung [15].

2.1.3 Penetrationsfördernde Substanzen und Tenside

Da das Stratum corneum eine hervorragende Barriere für viele Stoffe darstellt, werden Penetrationsvermittler, auch Enhancer genannt, eingesetzt. Sie sollen den Widerstand der Hornschicht für den Arzneistofftransport verringern und die Permeation erleichtern [15].

Enhancer müssen für ihren Einsatz bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Sie sollten pharmakologisch inert und nicht toxisch sein und dürfen zudem keine Hautreizungen oder allergische Reaktionen verursachen. Die durch Penetrationsvermittler hervorgerufenen Veränderungen der Barrierefunktion des Stratum corneums müssen reversibel sein, außerdem sollten sie den Influx, nicht aber den Efflux von Stoffen unterstützen. Des Weiteren müssen Enhancer chemisch und physikalisch mit den anderen Komponenten der Formulierung kompatibel sein [13].

Die Mechanismen des penetrationsvermittelnden Effekts sind unterschiedlich und nur zum Teil bekannt [15].

Eine verbesserte Penetration kann etwa durch eine Einlagerung zwischen die Lipidketten der Bilayer und dadurch über eine Änderung des Ordnungszustandes der Lipide erfolgen. Daneben können Wassermoleküle aus der Proteinstruktur verdrängt werden und es ist dadurch, sowie durch Hydratation und Quellungsvorgängen, eine gesteigerte Durchdringung der Haut möglich [15] [18].

Zu den sogenannten Penetrationsvermittlern zählen unter anderem Fettsäuren wie Ölsäure sowie Isopropylmyristat, Propylenglykol, Dimethylsulfoxid, verschiedene Alkohole oder Harnstoff [4].

Limitierender Faktor für den Einsatz dieser penetrationsfördernden Verbindungen ist oft ihr hoher Anteil in der Formulierung und die dadurch eventuell ausgelösten Hautreizungen [18].

Tenside können ebenso den Substanztransport durch die Haut positiv beeinflussen. Sie sind Bestandteil in sehr vielen dermalen Zubereitungen [4].

Es handelt sich hierbei um grenzflächenaktive Verbindungen mit amphiphilem Charakter. Sie besitzen einen hydrophilen wie auch lipophilen Teil im Molekül, wodurch eine Affinität zur wässrigen als auch zur lipophilen Phase gegeben ist. Aufgrund dieser Struktur wandern sie in die Grenzfläche zwischen wässriger und öliger Phase und verringern die Grenzflächenspannung [15] [19].

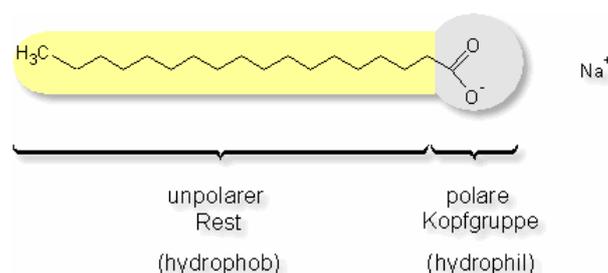


Abb. 6: Tensidmolekül [20]

Bei den Tensiden unterscheidet man nach ihrem Ladungszustand zwischen anionischen, kationischen, amphoteren und nicht-ionischen Verbindungen [15].

Letztere werden am häufigsten verwendet. Vorteile dieser Tenside sind, dass sie neutral reagieren, sie verhalten sich indifferent gegenüber chemischen Einflüssen und

sie sind weniger durch Elektrolyte beeinflussbar. Aus diesen Gründen spielen sie im pharmazeutischen Bereich eine außerordentliche Rolle [15] [19].

Zur Charakterisierung der hydrophilen und lipophilen Eigenschaften nicht-ionogener Tenside kann man den HLB-Wert nach Griffin (Hydrophilic-Lipophilic-Balance-Wert) heranziehen. Es handelt sich dabei um einen dimensionslosen Zahlenwert zwischen 1 und 20, wobei man lipophilen Substanzen niedrige Werte und hydrophilen Strukturen höhere HLB-Werte zuordnet. Wie in Abbildung 7 zu erkennen ist, ist es anhand dieses Systems außerdem möglich, die unterschiedlichen Einsatzgebiete der oberflächenaktiven Stoffe zu definieren [1].

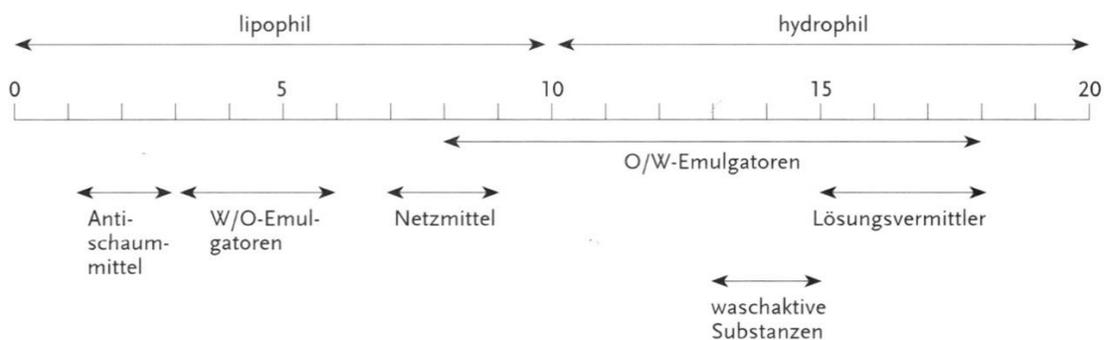


Abb. 7: HLB-System [15]

2.2 Mikroemulsionen

2.2.1 Definition und Eigenschaften

Bei Mikroemulsionen handelt es sich um kolloidale Vehikelsysteme mit einer niedrigen Viskosität. Sie bestehen aus einem hydrophilen und einem lipophilen Bestandteil, sowie einem Tensid und meist auch einem Kosolvens. Beim Zusammenführen der einzelnen Komponenten bilden sie sich spontan ohne Zufuhr von Energie aus. [6] [21]. Typische Merkmale sind außerdem ihre thermodynamische Stabilität, die extrem niedrige Grenzflächenspannung und die große Grenzfläche. Das zusätzlich hinzugefügte Kosolvens, meist ein kurz- bis mittelkettiger Alkohol, penetriert dabei zwischen die Tensidmoleküle, wodurch sich die Tenside so geschickt an der Grenzfläche anordnen, dass sie die Grenzflächenspannung extrem stark reduzieren können [6] [15].

Diese Vehikelsysteme sind in der Lage sowohl hydrophile wie auch lipophile Substanzen gut zu solubilisieren [6].

Mikroemulsionen sehen transparent beziehungsweise leicht opaleszierend aus und erscheinen im Mikroskop als isotrope Formulierungen [6].

In der Regel unterscheidet man 3 Arten von Mikroemulsionen, den O/W-beziehungsweise W/O-Typ und bikontinuierliche Mikroemulsionen [22]. Sie sind in Abbildung 8 dargestellt.

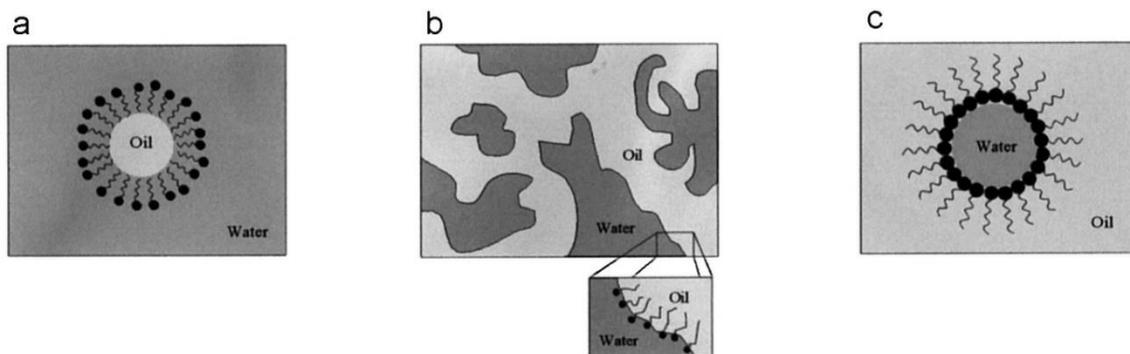


Abb. 8: a) o/w-Mikroemulsion, b) bikontinuierliche Struktur, c) w/o-Mikroemulsion [22]

Einen Öl-in-Wasser Typ erhält man, wenn der lipophile Bestandteil gering ist, bei der Wasser-in-Öl-Mikroemulsion ist wenig hydrophiler Anteil vorhanden. Ist die wässrige und ölige Komponente zu ähnlichen Teilen vorhanden, entstehen bikontinuierliche Strukturen [22].

Wichtig ist die Abgrenzung der Mikroemulsion von der herkömmlichen Emulsion. Während erstere eine Tröpfchengröße zwischen 20 und 200 nm besitzt und spontan gebildet wird, ist für die Herstellung einer Emulsion Energie erforderlich. Diese Zubereitungen besitzen eine Tröpfchengröße von 1 bis 10 μm [21].

Eines der bedeutendsten Charakteristika ist die thermodynamische Stabilität und damit lange Haltbarkeit von Mikroemulsionen, wogegen Makroemulsionen metastabile Systeme darstellen. Ihre Tröpfchengröße nimmt mit der Zeit zu, bis früher oder später eine Phasentrennung eintritt [21] [23].

Man kann sich Mikroemulsionen auch als „kritische Lösungen“ vorstellen. Dabei wird die Ähnlichkeit zu einer Lösung wie auch zu einer Emulsion beschrieben. Bei diesem

Modell vermutet man, dass die ölige Phase im Wasser gelöst ist, sowie umgekehrt das Wasser im Öl [1] [23].

An sich stellen Mikroemulsionen keine neuartigen Systeme dar. Sie werden bereits seit vielen Jahren in der Wachstechnik und Ölindustrie eingesetzt [15].

Trotz dieser speziellen Eigenschaften und intensiver Forschungsarbeit ist der Einsatz von Mikroemulsionen in der Pharmazie beschränkt. Bei der Zubereitung sind große Mengen an Tensiden erforderlich, damit verbunden ist die schlechte Verträglichkeit dieser Systeme [6].

Es ist daher besonders wichtig, geeignete Tenside zu wählen und auch ihren Anteil möglichst zu minimieren. Nicht-ionische Tenside sind hierfür am besten geeignet [6].

2.3 Phasendiagramme

2.3.1 Dreiecksdiagramm und pseudoternäres Phasendiagramm

Mit Hilfe des Dreikomponentendiagramms ist es möglich, unterschiedliche Phasenbereiche einer Dreikomponentenmischung, wie etwa Wasser, Öl und ein Tensid, aufzuzeigen. Dabei werden die Massenanteile der Komponenten im Uhrzeigersinn an den drei Seiten des Dreiecks aufgetragen. Die Ecken des Diagramms stellen jeweils die reinen Substanzen dar, auf den Schenkeln findet man die binären Mischungen, die ternären Mischungen werden innerhalb des Dreiecks dargestellt [15] [23].

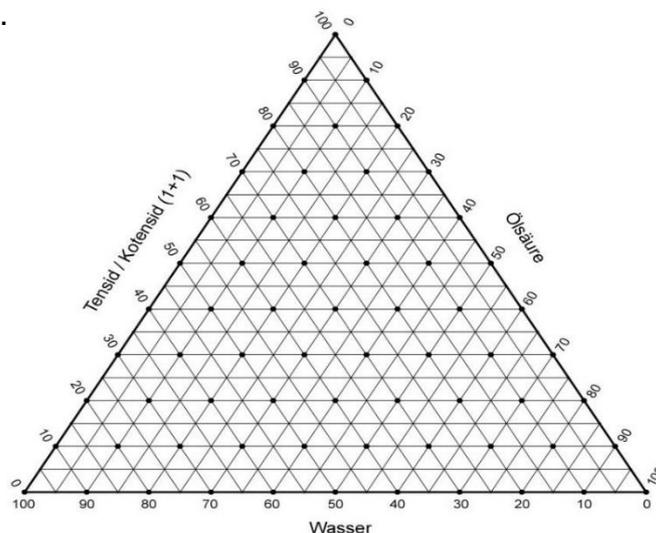


Abb. 9: Dreiecksdiagramm

Eine bestimmte Mischung aus allen drei Bestandteilen lässt sich durch den Schnittpunkt von den drei Konzentrationslinien eruieren. Jeder dieser Punkte der dargestellten Geraden im Dreieck besitzt eine Abweichung von 5 % (m/m) in zwei der Komponenten von jedem seiner Nachbarpunkte [15] [23].

Angewendet kann das Dreiecksdiagramm nur bei jeweils gleichbleibenden äußeren Bedingungen werden [15].

Durch die bei Mikroemulsionen eingesetzte Kombination von Tensid und Kosolvens wird ein Vierkomponentengemisch gebildet. Verwendet man aber die Mischung in einem fixen Verhältnis (hier 1:1), kann man diese vier Komponenten ebenso in einem Dreieck, dem Pseudoternärdiagramm, darstellen [15].

2.4 Bestandteile

Für die Herstellung der Mikroemulsionen wurden 4 Komponenten miteinander gemischt. Es wurde jeweils ein nicht-ionisches Fluorotensid verwendet, nämlich Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 oder Chemguard S-550-100, weiters Isopropanol als Kosolvens, Ölsäure als lipophile Komponente, sowie Wasser als hydrophiler Bestandteil.

Fluor-Kohlenstoff-Tenside zeichnen sich durch außergewöhnliche Eigenschaften aus. Es sind sehr oberflächenaktive Verbindungen mit hoher Dichte, sie sind thermostabil und zudem chemisch und biologisch inert. Sie zeigen eine schlechte Wasserlöslichkeit, wie auch eine schlechte Löslichkeit in polaren und unpolaren organischen Lösungsmitteln [7].

Ihre herausragende Stabilität ermöglicht auch eine Anwendung unter extremen Bedingungen. [24].

Bei den Fluorotensiden sind im hydrophoben Teil des Moleküls einige oder auch alle Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt. Neben der dadurch entstehenden hydrophoben Fluor-Kohlenstoff-Kette haben die Tenside auch einen hydrophilen Anteil, eine Polyoxyethylen-Kette, im Molekül [8].

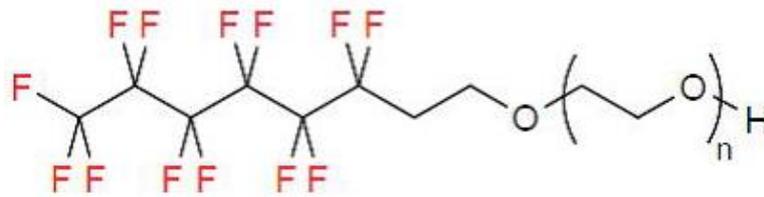


Abb. 10: Nicht-ionisches Fluorotensid-Molekül

Aufgrund der genannten Merkmale sind die Fluorotenside für die Forschung in der Kosmetik und Pharmazie von außerordentlicher Bedeutung [7].

2.4.1 Zonyl® FSO-100

Zonyl® FSO-100 ist ein ethoxyliertes nicht-ionisches Tensid und wird oft organischen Polymeren oder lösungsmittelhaltigen Farben und Lacken wie auch Wachsen und Poliermitteln zugesetzt [25].

Das Fluorotensid ist eine hellbraune Flüssigkeit und verursacht schon bei geringer Konzentration eine bedeutende Reduzierung der Oberflächenspannung. Es besitzt außerdem hervorragenden Benetzungseigenschaften [25].

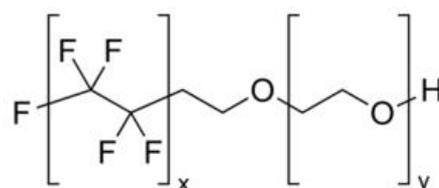
Zu einem geringen Teil ist die Substanz in organischen Lösungsmitteln löslich, sie ist schlecht wasserlöslich und unlöslich in n-Heptan. Der Fluorotensid-Anteil in Zonyl® FSO-100 beträgt 100 %. Überdies ist die hervorragende Stabilität, sowohl im sauren wie auch im basischen Milieu bedeutend [25].

pH-Wert: 6-8.

Molekulargewicht: ≈ 725 g/mol [25]

Siedepunkt: 200 °C [26]

Strukturformel:



$x = 1-7$

$y = 0-15$

Abb. 11: Strukturformel von Zonyl® FSO-100 [27] [8]

Konstitutionsformel: $F(CF_2CF_2)_{1-7}CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_{0-15}H$ [8]

Da den HLB-Wert betreffend von der Firma keine Angaben dargelegt wurden, lässt sich dieser annäherungsweise durch das Verhältnis der Molekülmassen des lipophilen und des hydrophilen Anteils in der Struktur berechnen. Dazu dient folgende Formel [1]:

$$\text{HLB} = 20 \cdot \left(1 - \frac{M_0}{M} \right)$$

Abb. 12: Berechnung des HLB-Wertes nach Griffin [1]

HLB Hydrophilic-Lipophilic-Balance

M_0 Molekülmasse des lipophilen Anteils im Molekül

M Gesamtmolekülmasse

Bei der eingesetzten Substanz handelt es sich um ein Gemisch mit einer unterschiedlichen Anzahl der Fluor-Kohlenstoff-Einheiten wie auch der ethoxylierten Gruppen. Da nicht genau festgelegt ist, welche Kettenlänge überwiegend im Gemisch vorliegt, lässt sich anhand der Formel aus Abbildung 12 ein HLB-Wert mit einer Spanne von 5,5 bis 9,9 ermitteln.

2.4.2 Hexafor™ 670

Hexafor™ 670 ist ein kurzkettiges, fluoriertes, ethoxyliertes Pentaerythritol. Die vorhandenen sechs fluorierten Kohlenstoffatome im Molekül dieses nicht-ionischen Tensids werden nicht zu Perfluorooctansäure abgebaut und besitzen daher keinen schädigenden Einfluss auf die Umwelt [28].

Einsatz findet das Tensid aufgrund seiner Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wie auch in Wasser als Zusatz von organischen Polymeren und von wasserlöslichen Farben und Lacken. Die hohe Stabilität im Sauren und im Basischen begünstigt diese Anwendung. Hexafor™ 670 ist ebenso Bestandteil von Wachsen, Poliermitteln, Druckfarben oder Reinigungsmitteln [28].

Es ist eine farblose bis schwach gelbe viskose Flüssigkeit mit einer verzweigten Molekülstruktur, wodurch sich ihr niedriger Fließpunkt von -15 °C ergibt [28].

Auch bei diesem Fluorotensid wird bereits bei einer geringen Konzentration die Oberflächenspannung stark gesenkt [28].

HLB-Wert: 13,6

Molekulargewicht: ≈ 1173 g/mol [28]

2.4.3 Chemguard S-550-100

Auch Chemguard S-550-100 ist ein perfluoriertes, ethoxyliertes und nicht-ionisches Fluorotensid. Es ist wie Hexafor™ 670 kurzkettig und besitzt einen fluorierten C6-Teil. Dieser wird ebenso nicht zu Perfluoroctansulfonat oder Perfluoroctansäure umgewandelt [29].

Das Tensid stellt eine klare, hellgelbe Flüssigkeit dar und besitzt hervorragende Benetzungseigenschaften. Geringe Mengen genügen auch hiervon, um die Oberflächenspannung deutlich zu vermindern. [29].

Chemguard S-550-100 ist schwer löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln und es zeigt sowohl bei hohem als auch bei niedrigem pH-Wert Wirksamkeit [29].

Einsatz findet das Tensid in gleicher Weise wie Zonyl® FSO-100 und Hexafor™ 670 im industriellen Bereich als Zusatz von Farben, Lacken, Klebstoffen, Wachsen, Polier- und Reinigungsmittel sowie von Dichtungsmaterial [29].

pH-Wert: 5-7

HLB-Wert: 8,9

Molekulargewicht: 628-716 g/mol. [29]

Strukturformel:

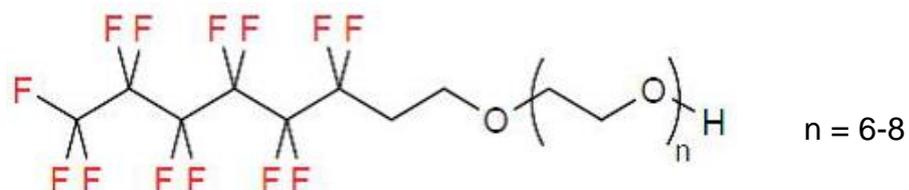


Abb. 13: Strukturformel von Chemguard S-550-100

Konstitutionsformel: $\text{CF}_3\text{CF}_2(\text{CF}_2\text{CF}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{6-8}\text{H}$

2.4.4 Isopropanol

Isopropylalkohol oder 2-Propanol ist eine farblose, brennbare Flüssigkeit und besitzt acetonähnlichen Geruch. Chemisch und physikalisch ist es dem Ethanol sehr ähnlich, desweiteren ist es nicht wesentlich toxischer. Es lässt sich gut mit Wasser, Ether oder auch Ethanol mischen [1] [15].

Isopropanol wirkt als Penetrationsförderer und findet Einsatz als Kosolvens, Lösungsmittel oder Desinfektionsmittel [15].

2.4.5 Ölsäure

Ölsäure oder cis-9-Octadecensäure zählt zu den ungesättigten Fettsäuren. Ihre Summenformel lautet $C_{18}H_{34}O_2$. Andere Bezeichnungen der Ölsäure sind Oleinsäure oder Elainsäure, im Europäischen Arzneibuch ist sie als Acidum oleicum gelistet [1] [30].

Sie ist eine ölige und farblose Flüssigkeit, sowohl löslich in Ethanol, Ether und Chloroform als auch in fetten und ätherischen Ölen. An der Luft verfärbt sie sich durch Oxidation rasch braun und nimmt einen ranzigen Geruch an [1].

Molekulargewicht: 282,4 g/mol

Siedepunkt: 223 °C [1]



Abb. 14: Strukturformel der Ölsäure [4]

In der Natur kommt die freie Fettsäure in großem Ausmaß vor. Darüber hinaus ist sie ein wichtiger Bestandteil der humanen Haut [30].

Wie in zahlreichen Studien bereits belegt wurde, kann die Ölsäure die Permeation von Stoffen durch die Haut deutlich verbessern, indem sie die Ordnung der

Lipiddoppelschicht beeinträchtigt. Auf diese Weise entstehen durchlässige Transportwege, über die die Wirkstoffe das Stratum corneum durchdringen können [30] [31].

2.4.6 Diclofenac-Natrium

Das Natriumsalz von Diclofenac, laut Europäischem Arzneibuch Diclofenacum natrium, ist ein schwach hygroskopisches Pulver mit weißem bis schwach gelblichem Aussehen [32].

Es ist leicht löslich in Methanol, löslich in konzentriertem Ethanol, wenig löslich in Wasser und schwer löslich in Aceton [32].

INN: Natrium[[2-[(2,6-dichlorphenyl)amino]phenyl]acetat]

Molekulargewicht: 318,1 g/mol

Schmelzpunkt: 280 °C [32]

Strukturformel:

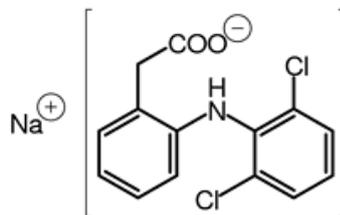


Abb. 15: Strukturformel von Diclofenac-Natrium nach 32

Summenformel: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂ [32]

Diclofenac als Arzneistoff ist ein Arylessigsäure-Derivat aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika, auch NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) [33]. Durch Eingreifen in die Prostaglandin-Biosynthese bewirkt diese Stoffgruppe eine analgetische, antipyretische und in höherer Dosierung auch antiphlogistische Wirkung. Diese Effekte entstehen durch eine Einschränkung der Prostaglandin-Synthese durch Inhibition der Cyclooxygenasen. Folglich wird die Bildung der COX-Produkte, also der Prostaglandine und Thromboxane, unterdrückt. Diclofenac hemmt dabei bevorzugt das Isoenzym COX-2 [33] [34].

Eingesetzt wird der Wirkstoff häufig zur Behandlung starker Schmerzzustände, in retardierter Form dient es vielfach einer Linderung der Beschwerden bei rheumatischer Arthritis [33].

Diclofenac stellt, verglichen mit Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen und Indometacin, die am stärksten wirksame Substanz dar [35].

Eine weitere Gemeinsamkeit der NSAIDs ist ihr saurer Charakter und eine hohe Plasmaeiweißbindung. Durch diese Eigenschaften kann der an Plasmaproteine gebundene saure Arzneistoff im entzündeten Gewebe gut ins Interstitium gelangen, dissoziiert dort wegen des sauren pH-Wertes vom Plasmaprotein und reichert sich schließlich an [33].

Der Arzneistoff unterliegt einem intensiven First-pass-Mechanismus, dem folglich ist auch die orale Bioverfügbarkeit von Diclofenac recht gering. Sie beträgt durchschnittlich etwa 50 %. Außerdem wird die Substanz schnell abgebaut und sowohl renal als auch biliär ausgeschieden [34].

Durch eine Hemmung der COX können auch beträchtliche Nebenwirkungen auftreten. Sie betreffen häufig den gastrointestinalen Bereich, wo es zu Schädigung der Magenschleimhaut, Blutungen bis hin zu Magen-Darm-Ulzera kommen kann. Bei Diclofenac wurde zudem häufiger als bei anderen NSAIDs eine Erhöhung der Leberenzymwerte beobachtet [33] [34].

Um die bei systemischer Gabe möglichen Nebenwirkungen zu reduzieren, werden NSAIDs auch gerne topisch eingesetzt, etwa als Salben, Gele oder Sprays. Auf diese Weise wird der Leberkreislauf umgangen, es sind jedoch gelegentlich lokale Irritationen zu verzeichnen [34] [36].

Obwohl eine dermale Applikation durch den Patienten einfach und praktisch ausgeführt werden kann, sind nur einige wenige Arzneyspezialitäten im Handel erhältlich. Grund dafür ist die ausgezeichnete Barrierefunktion des Stratum corneums und die daraus resultierenden, lediglich niedrigen Plasmaspiegel des Wirkstoffes [34] [36].

In Anbetracht dessen, dass Mikroemulsionen als hervorragende Vehikelsysteme für eine dermale und transdermale Arzneistoffabgabe gelten, wurde in den letzten Jahren in diesem Bereich umfangreiche Forschungsarbeit durchgeführt [6].

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Rezeptur und Herstellung der Mikroemulsionen

3.1.1 Formulierungsfindung zur Erstellung des Phasendiagramms

Zur Erstellung des Phasendiagramms wurden Mikroemulsionen folgender Bestandteile angefertigt: Öl, Wasser und Tensid / Kosolvens. Diese drei Komponenten wurden in jeweils unterschiedlichen Verhältnissen miteinander gemischt. Als ölige Phase wurde Ölsäure¹ eingesetzt, destilliertes Wasser diente als wässrige Phase.

Es wurden mehrere Ansätze an Mikroemulsionen zubereitet, in denen abwechselnd die drei fluorierten Tenside Zonyl® FSO-100², Hexafor™ 670³ sowie Chemguard S-550-100⁴ zur Anwendung kamen. Als Kosolvens fungierte jeweils Isopropanol⁵, er wurde in gleicher Menge wie das Tensid hinzugefügt.

Tab. 1: Zusammensetzung der Ansätze 1 bis 3

Ansatz 1	Ansatz 2	Ansatz 3
Aqua dest.	Aqua dest.	Aqua dest.
Zonyl® FSO-100	Hexafor™ 670	Chemguard S-550-100
Isopropanol	Isopropanol	Isopropanol
Ölsäure	Ölsäure	Ölsäure

Um alle Punkte des Phasendiagramms aufzuzeigen, wurden pro Ansatz 36 Mischungen angefertigt. Die Abstufungen erfolgten dabei in 10 %-Schritten, entsprechend den Schnittpunkten im Raster des Diagramms. Um eine Reproduzierbarkeit zu garantieren wurde jeder Ansatz insgesamt dreimal durchgeführt (n = 3).

¹Herba Chemosan Apotheker - AG, Austria

²Sigma-Aldrich Co. LLC., St. Louis, USA

³Guarniflon S.p.A. Mafilon Division, Bergamo, Italy

⁴Chemguard, Mansfield, USA

⁵Sigma-Aldrich Co. LLC., St. Louis, USA

Die Versuche fanden bei Raumtemperatur (25 ° C) statt. Alle angegebenen Komponenten beziehen sich auf Masseprozent.

Durch die nachfolgende Tabelle (siehe nächste Seite) werden die 36 Mischungsverhältnisse veranschaulicht. Die Mengen wurden bei jeder angefertigten Rezeptur auf 5 g berechnet.

Tab. 2: Zusammensetzungen der erstellten Mikroemulsionen, Wasser = Aqua dest., Tensid = Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 oder Chemguard S-550-100, Kosolvens = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Mischungsverhältnisse in % (m/m)			Mischungsverhältnisse in g		
	Wasser	Tensid / Kosolvens	Öl	Wasser	Tensid / Kosolvens	Öl
1	80	10	10	4	0,5	0,5
2	70	20	10	3,5	1	0,5
3	60	30	10	3	1,5	0,5
4	50	40	10	2,5	2	0,5
5	40	50	10	2	2,5	0,5
6	30	60	10	1,5	3	0,5
7	20	70	10	1	3,5	0,5
8	10	80	10	0,5	4	0,5
9	70	10	20	3,5	0,5	1
10	60	20	20	3	1	1
11	50	30	20	2,5	1,5	1
12	40	40	20	2	2	1
13	30	50	20	1,5	2,5	1
14	20	60	20	1	3	1
15	10	70	20	0,5	3,5	1
16	60	10	30	3	0,5	1,5
17	50	20	30	2,5	1	1,5
18	40	30	30	2	1,5	1,5
19	30	40	30	1,5	2	1,5
20	20	50	30	1	2,5	1,5
21	10	60	30	0,5	3	1,5
22	50	10	40	2,5	0,5	2
23	4	20	40	2	1	2
24	30	30	40	1,5	1,5	2
25	20	40	40	1	2	2
26	10	50	40	0,5	2,5	2
27	40	10	50	2	0,5	2,5
28	30	20	50	1,5	1	2,5
29	20	30	50	1	1,5	2,5
30	10	40	50	0,5	2	2,5
31	30	10	60	1,5	0,5	3
32	20	20	60	1	1	3
33	10	30	60	0,5	1,5	3
34	20	10	70	1	0,5	3,5
35	10	20	70	0,5	1	3,5
36	10	10	80	0,5	0,5	4

Weiters wurden bei jedem Ansatz 5 %ige Abstufungen ausgewählt und angefertigt, um den Mikroemulsionsbereich präziser abzugrenzen. Zwecks Reproduzierbarkeit wurden auch diese Formulierungen insgesamt jeweils dreimal hergestellt.

Tab. 3: Zusammensetzung der 5 %igen Zwischenstufen mit den Tensiden **Hexafor™ 670** und **Chemguard S-550-100**, Wasser = Aqua dest. Kosolvens = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Mischungsverhältnisse in % (m/m)			Mischungsverhältnisse in g		
	Wasser	Tensid / Kosolvens	Öl	Wasser	Tensid / Kosolvens	Öl
6. a	25	60	15	1,25	3	0,75
6. b	25	65	10	1,25	3,25	0,5
6. c	30	55	15	1,5	2,75	0,75
6. d	30	65	5	1,5	3,25	0,25
6. e	35	55	10	1,75	2,75	0,5
6. f	35	60	5	1,75	3	0,25
7. a	15	70	15	1,75	3,5	0,75
7. b	15	75	10	1,75	3,75	0,5
7. c	20	65	15	1	3,25	0,75
7. d	20	75	5	1	3,75	0,25
7. e	25	70	5	1,25	3,5	0,25
8. a	5	80	15	0,25	4	0,75
8. b	5	85	10	0,25	4,25	0,5
8. c	10	75	15	0,5	3,75	0,75
8. d	10	85	5	0,5	4,25	0,25
8. e	15	80	5	0,75	4	0,25
14. a	15	60	25	0,75	3	1,25
14. b	15	65	20	0,75	3,25	1
14. c	20	55	25	1	2,75	1,25
14. d	25	55	20	1,25	2,75	1
15. a	5	70	25	0,25	3,5	1,25
15. b	5	75	20	0,25	3,75	1
15. c	10	65	25	0,5	3,25	1,25
21. a	5	60	35	0,25	3	1,75
21. b	5	65	30	0,25	3,25	1,5
21. c	10	55	35	0,5	2,75	1,75
21. d	15	55	30	0,75	2,75	1,5
26. a	5	50	45	0,25	2,5	2,25
26. b	5	55	40	0,25	2,75	2
26. c	10	45	45	0,5	2,25	2,25
26. d	15	45	40	0,75	2,25	2
26. e	15	50	35	0,75	2,5	1,75

Tab. 4: Zusammensetzung der 5 %igen Zwischenstufen mit dem Tensid **Zonyl® FSO-100**, Wasser = Aqua dest. Kosolvens = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Mischungsverhältnisse in % (m/m)			Mischungsverhältnisse in g		
	Wasser	Tensid / Kosolvens	Öl	Wasser	Tensid / Kosolvens	Öl
6. a	25	60	15	1,25	3	0,75
6. b	25	65	10	1,25	3,25	0,5
6. c	30	55	15	1,5	2,75	0,75
7. a	15	70	15	0,75	3,5	0,75
7. c	20	65	15	1	3,25	0,75
8. c	10	75	15	0,5	3,75	0,75
14. a	15	60	25	0,75	3	1,25
14. b	15	65	20	0,75	3,25	1
15. c	10	65	25	0,5	3,25	1,25
21. c	10	55	35	0,5	2,75	1,75

Zur Erstellung der Formulierung wurde das jeweilige Tensid auf einer Analysenwaage in ein Schraubgefäß eingewogen. Dieses wurde zuvor beschriftet und mit einem Magnetrührstäbchen versehen. Nachfolgend wurden Isopropanol und Ölsäure beigemischt und das Gemisch auf einer Magnetrührplatte bei 600 rpm homogenisiert. Um ein unmittelbares Ausfallen des Tensides zu vermeiden, wurde im Anschluss das destillierte und filtrierte Wasser unter ständigem Rühren tropfenweise hinzu pipettiert. Zuletzt wurden die Zubereitungen noch mindestens zwei Stunden lang gerührt.

3.1.2 Herstellung von Mikroemulsionen mit Diclofenac-Natrium

Zur Anfertigung der arzneistoffhaltigen Mikroemulsionen wurde nach makroskopischer und mikroskopischer Charakterisierung der isotrope Bereich mit Hilfe des Phasendiagramms abgegrenzt und daraus ein bestimmtes Mischungsverhältnis gewählt. Dieses sollte bei den Ansätzen 1 bis 3 eine Mikroemulsion ergeben. Bei der ausgesuchten Rezeptur handelte es sich um eine 5 %ige Zwischenstufe der Mikroemulsion Nr. 6 mit folgender Zusammensetzung:

- 25 % Wasser
- 65 % Tensid / Kosolvens
- 10 % Öl

Diese Formulierung wurde mit den Tensiden Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 als auch mit Chemguard S-550-100 wie unter Punkt 3.1.1 beschrieben, hergestellt. Nachfolgende Tabelle zeigt die entstandenen Rezepturen.

Tab. 5: Zusammensetzung der drei Rezepturen mit den entsprechenden Tensiden

FSO		HEX		CHEM	
25 %	Aqua dest.	25 %	Aqua dest.	25 %	Aqua dest.
32,5 %	Zonyl® FSO-100	32,5 %	Hexafor™ 670	32,5 %	Chemguard S-550-100
32,5 %	Isopropanol	32,5 %	Isopropanol	32,5 %	Isopropanol
10 %	Ölsäure	10 %	Ölsäure	10 %	Ölsäure

In jede dieser Rezepturen wurde 1 % Diclofenac-Natrium⁶ (m/m) eingearbeitet. Das heißt die wirkstoffhaltigen Mikroemulsionen bestehen dann aus jeweils 24 % Wasser, je 32,5 % Tensid und Isopropanol sowie aus 10 % Ölsäure. Diese Formulierungen wurden als FSO-Dic, HEX-Dic und CHEM-Dic bezeichnet.

3.1.3 Phasendiagramme

Zur Erhebung des Mikroemulsionsgebietes im Phasendiagramm wurden die Rezepturen 1 bis 36 entsprechend den Mischungsverhältnissen aus Tabelle 2 zubereitet. Diese Abstufungen in 10 %-Schritten gleichen den Schnittpunkten im Raster des Diagramms.

Zur Gleichgewichtseinstellung wurden die Zubereitungen 24 Stunden lang stehen gelassen. Danach folgte eine makroskopische und mikroskopische Bewertung der Mischungen.

⁶ Sigma-Aldrich Co. LLC., St. Louis, USA

Einphasige Systeme mit transparentem Aussehen und zugleich isotropem Erscheinungsbild im Polarisationsmikroskop wurden im Dreikomponentendiagramm als Mikroemulsionen markiert.

Um den isotropen Bereich exakter zu veranschaulichen, wurden aus den Grenzgebieten auch Rezepturen mit Abstufungen in 5 %-Schritten hergestellt und ebenso makroskopisch und mikroskopisch beurteilt.

Im Anschluss wurde für jedes der drei Fluorotenside ein entsprechendes Phasendiagramm ausgearbeitet. Dafür wurden die Anfertigungen der 36 Mischungen sowie die der 5 %igen Zwischenstufen mit jedem Tensid dreimal durchgeführt ($n = 3$) und analysiert.

3.2 Charakterisierung der hergestellten Mikroemulsionen

3.2.1 Makroskopische Untersuchung

Die makroskopische Bewertung der Anfertigungen erfolgte nach der Gleichgewichtseinstellung, in diesem Fall nach 24 Stunden.

Entsprechend der Definition mussten die als Mikroemulsionen eingestuft Rezepturen einphasige Systeme sein und transparentes Aussehen besitzen.

Durch die nachfolgende mikroskopische Analyse wurden die Erkenntnisse der visuellen Begutachtung untermauert und abgesichert.

3.2.2 Mikroskopische Untersuchung

Für die Untersuchung im Mikroskop⁷ wurde die entsprechende Mischung mit einem Spatel auf einem Objektträger aufgetragen und ein Deckglas darüber platziert. Am Objektisch wurde die Probe bei 200-facher Vergrößerung betrachtet. Sie wurde mit

⁷ Optiphon-2, Nikon GmbH

linear polarisiertem Licht durchstrahlt und im Anschluss die Veränderungen durch einen zweiten Polarisator analysiert.

Anhand der Polarisationsmikroskopie kann man die isotropen Systeme der Mikroemulsionen eindeutig bestimmen und sie von flüssigkristallinen Phasen unterscheiden. Erstere erscheinen beim Betrachten im Mikroskop als schwarze Fläche, während die anisotropen Systeme aufgrund ihrer Doppellichtbrechung bunte, charakteristische Texturbilder generieren [4].

3.3 In-vitro Hautstudien

3.3.1 Permeationsversuche: Franz-Zelle

Die Diffusionszelle nach Franz ist ein gängiges in-vitro-Modell um den dermalen Wirkstofftransport zu untersuchen. Anhand dieser Versuchsanordnung lassen sich erstklassige Erkenntnisse zur Penetrationskinetik und Eindringtiefe von Substanzen anstellen [1].

Um eine perkutane Penetration beim Menschen vorherzusagen, wird bei den Diffusionsversuchen häufig tierische Haut eingesetzt, beispielsweise Schweinehaut. Sie hat den Vorteil, dass sie leicht erhältlich ist, darüber hinaus ist sie der humanen Haut sehr ähnlich [37].

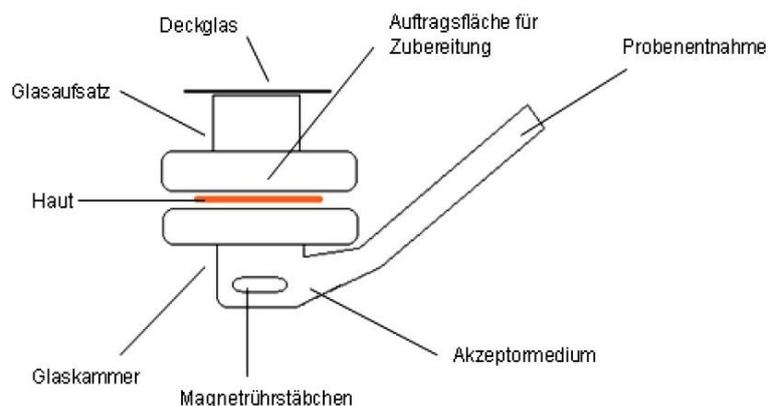


Abb. 16: Schematische Darstellung einer Franz-Zelle [38]

Wie in Abbildung 16 zu sehen ist, besteht eine Diffusionszelle aus einer Glaskammer, in der sich das Akzeptormedium sowie ein Magnetrührstäbchen befinden. Das ständige Rühren ist notwendig, um eine Ausbildung von Diffusionsschichten zu unterbinden. Ein Hautstück wird auf der Glasöffnung so platziert, dass die Unterseite in direktem Kontakt mit dem Akzeptormedium steht. Nachdem ein ringförmiger Glasaufsatz mit einer Metallklammer befestigt wurde, kann die topische Zubereitung auf der Hautoberfläche innerhalb des Aufsatzes aufgetragen werden. Eine Abdeckung der Zelle bietet Schutz gegen etwaige Verdunstungseffekte [4].

Die auf das Stratum corneum aufgebraachte Substanz diffundiert durch die einzelnen Hautschichten und gelangt letztendlich in die Akzeptorflüssigkeit, aus der die Probenentnahme über eine lange Glasöffnung möglich ist [15] [39].

Durchführung der Permeationsversuche: Zwecks Reproduzierbarkeit wurden für jede arzneistoffhaltige Mikroemulsion mindestens 10 Franz-Zellen ($n \geq 10$) bereitgestellt.

Als Akzeptorflüssigkeit wurde 0,012 molarer Phosphatpuffer mit pH 7,4⁸ eingesetzt. Er sollte das physiologische Milieu des Blutes wiedergeben. Porcine Abdominalhaut diente als Membran, sie wurde mittels Dermatome⁹ auf eine Dicke von 500 μm zugeschnitten und im Tiefkühler bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Direkt vor der Durchführung des Versuchs wurde die Haut aufgetaut und mit einem Skalpell in passende Stücke von rund 1 cm^2 geschnitten. Dies entsprach der Permeationsfläche der eingesetzten Franz-Zellen.

Zuerst wurde in die untere Glaskammer ein Magnetrührstäbchen eingebracht, anschließend wurden die Hautstücke mit der epidermalen Seite nach oben zwischen Glaskammer und Glasring eingespannt und die beiden Teile mit einer Metallklemme gut fixiert. Daraufhin wurden 2 ml des Phosphatpuffers luftblasenfrei über die lange Glasöffnung in die Glaskammer gefüllt und die Dichtigkeit der Zellen kontrolliert. Direkt auf der Analysenwaage wurden mit einer Kolbenhub-Pipette 50 mg der entsprechenden Mikroemulsion auf die Hautfläche aufgetragen. Folglich wurden die

⁸ Phosphatpuffer: Kaliumdihydrogenphosphat 1,70 g
 Dinatriumhydrogenphosphat 1,78 g
 Destilliertes Wasser ad 1000 ml

⁹ Dermatome GB 228 R, Aesculap

Zellen mit Parafilm und Alufolie verschlossen und in ein Wasserbad auf eine Magnetrührplatte gestellt. Entsprechend der Temperatur der Hautoberfläche wurde das Wasserbad konstant auf 32 °C erwärmt, das Akzeptormedium in den Zellen wurde bei 800 rpm gerührt.

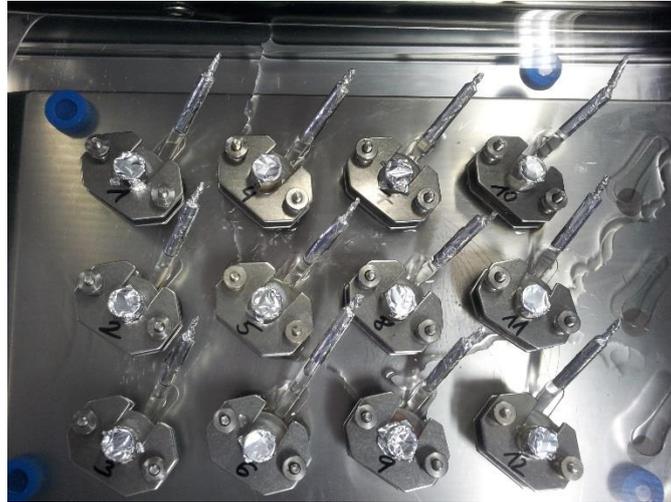


Abb. 17: Franz-Zellen im Wasserbad

Eine Probenentnahme wurde nach 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden durchgeführt. Hierbei wurde jeweils die ganze Menge Pufferlösung, also 2 ml, aus dem Akzeptormedium entnommen und in ein Eppendorfgefäß gefüllt. Die Zellen wurden dann wieder mit frischem, auf 32 °C temperierten Phosphatpuffer versehen.

Die gezogenen Proben wurden bei 12500 rpm 6 Minuten lang zentrifugiert. Zuletzt wurde aus den zentrifugierten Proben 1 ml entnommen und für die nachfolgende HPLC-Analyse in HPLC-Vials pipettiert.

3.3.2 Penetrationsversuche: Tape-Stripping

Tape Stripping ist eine etablierte Methode, um die Hautpenetration topisch applizierter Arzneiformen zu untersuchen. Das Verfahren ist einfach und effizient und liefert wertvolle Informationen über Qualität und Wirksamkeit der aufgetragenen Substanzen [40] [41].

Nach der topischen Applikation und Penetration der Formulierung während einer definierten Einwirkzeit werden die Korneozyten des Stratum corneums Schicht für Schicht mittels Klebestreifen entfernt. Diese werden dann hinsichtlich ihres Wirkstoffgehaltes und Korneozytenzahl untersucht, um die Menge der eingedrungenen Substanz wie auch die Penetrationstiefe zu ermitteln [41] [42].

In der dermatologischen Forschung wird oft porcine Haut als Ersatz für humane Haut eingesetzt, so auch bei den Tape Stripping Versuchen. Diese in-vitro Studien stellen eine bedeutende Alternative dar, um Basisinformationen bezüglich des Penetrationsverhaltens neuer Arzneistoffsysteme zu erlangen [40] [42].

Abgesehen davon, dass klinische Studien an menschlichen Probanden äußerst aufwendig durchzuführen sind, benötigen sie zusätzlich eine Genehmigung durch eine Ethikkommission. Auch abgetrennte humane Haut ist nicht immer verfügbar [42].

Aufgrund der Ähnlichkeiten der Epidermisdicke, der Lipidzusammensetzung und der Permeabilität erweist sich Schweinehaut als allgemein anerkannter Ersatz für menschliche Haut. Schweineohren gelten als das beste in-vitro Modell für Tape Stripping Studien [42].

Durchführung der Penetrationsversuche: Neben den Permeationsversuchen wurden mit den Diclofenac-Natrium-hältigen Zubereitungen auch Tape Stripping Untersuchungen durchgeführt.

Zu Beginn des Versuches wurden die im Tiefkühler bei -18 °C gelagerten Schweineohren vorsichtig mit kaltem Wasser abgespült und gereinigt. Diesbezüglich wurde in vorangegangenen Studien bereits gezeigt, dass Tape Stripping Versuche mit frischen Schweineohren und tiefgekühlten Ohren sehr ähnliche Resultate liefern. Die Barrierefunktion der Haut und das Stratum corneum werden durch diese Lagerung nicht beeinträchtigt [42].

Das nun aufgetaute Ohr wurde mit Küchenrolle trocken getupft und die Haare mittels Nagelschere sorgsam entfernt. Im Anschluss wurden auf der dorsalen Seite vier intakte und repräsentative Stellen für das Tape Stripping ausgesucht. Um die festgelegten Ausschnitte wurde mit dem Lineal ein Rechteck markiert, dieses genau

abgemessen und die Fläche berechnet. Anhand dieses Wertes konnte man die Auftragemenge der Mikroemulsion pro cm^2 errechnen.

Mit Hilfe einer Schablone eines Corneofix^{®10} Tape Strips wurden die vier ausgewählten Stellen am Ohr eingezeichnet. Mit diesen Klebestreifen der Maße 1,9 x 2 cm wurde nachfolgend auch der Tape Stripping Versuch durchgeführt.

Um zu gewährleisten, dass die Hautbarriere an den besagten Stellen intakt war, wurde mittels AquaFlux^{®11} der transepidermale Wasserverlust (TEWL = transepidermal water loss) gemessen. Betrag der TEWL Werte zwischen 15 und 20, konnte mit dem Tape Stripping begonnen werden. Nach dem Versuch wurde der TEWL nochmals bestimmt [42].

Auf das markierte Rechteck wurden pro cm^2 5 mg der Mikroemulsion aufgetragen. Dazu wurde eine kleine Menge der Formulierung in eine 5 ml fassende Spritze aufgezogen und wieder hinausgedrückt, um den Hals der Spritze zu sättigen. Folglich wurde die Spritze auf einem Uhrglas in einer Analysenwaage austariert und die errechnete Menge der Formulierung eingewogen. Der Wert wurde notiert. Die Mikroemulsion wurde gleichmäßig in einzelnen Tropfen auf dem eingezeichneten Hautareal verteilt und mit einem zuvor gesättigten Fingerling gut einmassiert. Die nachfolgende Einwirkzeit betrug eine Stunde.

Der Tape Stripping Vorgang wurde zuerst mit 20 Klebestreifen pro markierter Stelle durchgeführt, im Anschluss darauf wurden Versuche vorgenommen, bei denen man jeweils 30 Strips abzog.

Die Dicke des Stratum corneums konnte man ermitteln, indem man pro Ohr an einer Stelle so lange Klebestreifen ablöste, bis die Nachweisgrenze des NIR-Densitometers erreicht war.

Um reproduzierbare Ergebnisse zu erlangen, mussten etliche Punkte berücksichtigt werden. Wichtig war es, den ersten Strip auf eine eingezeichnete Stelle am Ohr zu kleben und nun mit einem Marker präzise zu umranden. Dadurch konnte man

¹⁰ Corneofix, CKelectronic Cologne, Germany

¹¹ Biox Aquaflux AF 200, UK

gewährleisten, dass die nachfolgenden Strips auf exakt die gleiche Stelle geklebt wurden. Mit dem Daumen wurde durch eine rollende Bewegung Druck ausgeübt, um so eine Faltenbildung zu vermeiden. Während des ganzen Prozesses wurde auf einer Waage gearbeitet und stets ein Druck von 10 kg verrichtet. Die rollende Bewegung wurde bei jedem Strip dreimal ausgeführt. Um jedes Mal die gleich Menge an Stratum corneum zu entfernen, ist eine konstante Kraft und gleich lang andauernder Druck unbedingt erforderlich [42].

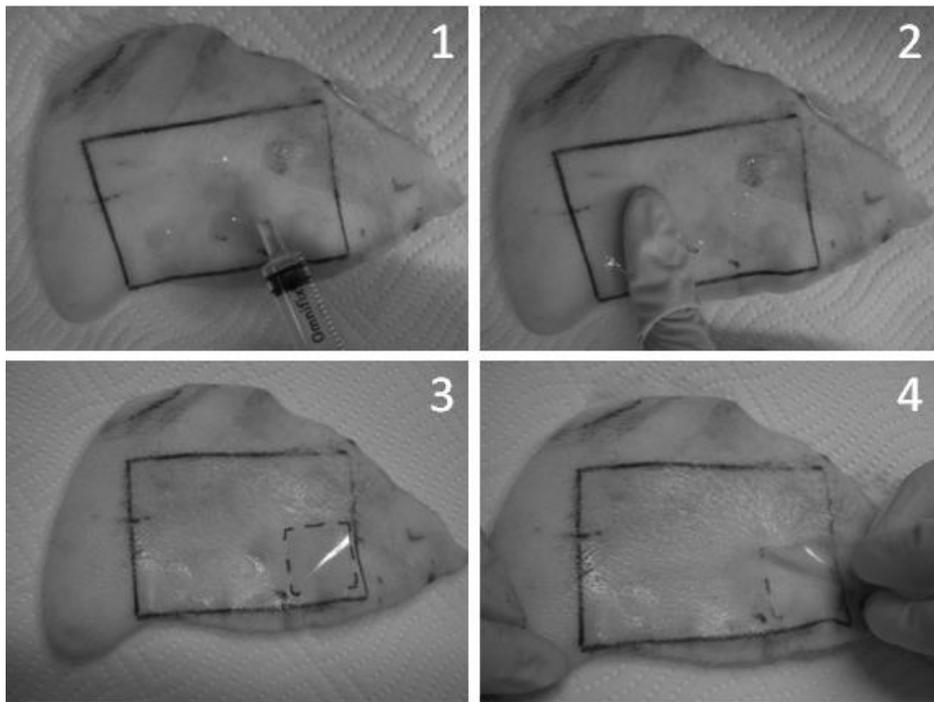


Abb. 18: Tape Stripping Vorgang © Julia Schwarz

Der Klebestreifen wurde in einem Zug rasch abgezogen. Mit Hilfe des NIR-Densitometers SquameScan® 850A¹² konnte anschließend die Menge der anhaftenden Korneozyten gemessen werden. Die Klebestreifen wurden anschließend mit einer Pinzette in Eppendorf-Gefäße übergeführt. Diese wurden mit jeweils 2 ml deuteriertem Methanol¹³ versehen und im Ultraschallbad 12 Minuten lang extrahiert. Nachdem die Strips mittels Pinzette wieder aus den Eppendorf-Gefäßen entfernt wurden, wurden sie 6 Minuten lang bei 12000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die Proben wurden sowohl mittels HPLC als auch mittels NMR analysiert.

¹² Heiland electronic GmbH, Germany

¹³Euriso-top GmbH, France

3.4 HPLC-Analytik

3.4.1 Quantifizierung von Diclofenac-Natrium

Die Quantifizierung von Diclofenac-Natrium erfolgte mit den nachstehenden Parametern:

HPLC

Apparatur:	Perkin-Elmer (US) mit Series 200 column oven und Series 200 lc pump
Detektion:	Perkin-Elmer Diode Array Detector 235 C
Autosampler:	Perkin-Elmer ISS-200
Analysensoftware:	TotalChrom Navigator Software
Säulen:	Nucleosil 100 5 C18, 250 x 4,0 mm (MachereyNagel, USA)
Vorsäule:	SS 8/4

Methode

Mobile Phase:	Acetonitril / 0,05 M Phosphatpuffer pH 5 (40/60, V/V)
Flussrate:	1,0 ml/min
Ofentemperatur:	40 °C
Injektionsvolumen:	20 µl
Kalibrierung:	externer Standard
Druck:	1700 PSI
Wellenlänge:	230 nm
Retentionszeit:	ca. 10,5 Minuten

3.4.2 Erstellung der Eichgerade

Für die quantitative Bestimmung von Diclofenac-Natrium musste eine Eichgerade erstellt werden.

9,98 mg des Arzneistoffes wurden in 10 ml Methanol gelöst und so die Stammlösung von 0,998 mg/ml angefertigt (= V0). Ausgehend von V0 wurden alle weiteren Lösungen im Verhältnis 1 : 2 verdünnt. Es ergaben sich die Eichlösungen V1-V12.

Tab. 6: Eichlösungen von Diclofenac-Natrium zur Erstellung der Eichgerade

	Probe	Menge [$\mu\text{g/ml}$]	Peakfläche
V0	Stammlösung	998,0	43247916,72
V1	1 : 2	499,000	21569533,16
V2	1 : 2	249,500	10747376,15
V3	1 : 2	124,750	5236523,90
V4	1 : 2	62,375	2525225,30
V5	1 : 2	31,188	1283353,74
V6	1 : 2	15,594	646381,18
V7	1 : 2	7,797	320746,25
V8	1 : 2	3,898	161812,91
V9	1 : 2	1,949	80287,39
V10	1 : 2	0,975	40375,30
V11	1 : 2	0,487	18486,22
V12	1 : 2	0,244	9409,82

Anhand der Werte aus Tabelle 6 wurde folgende Eichgerade erstellt:

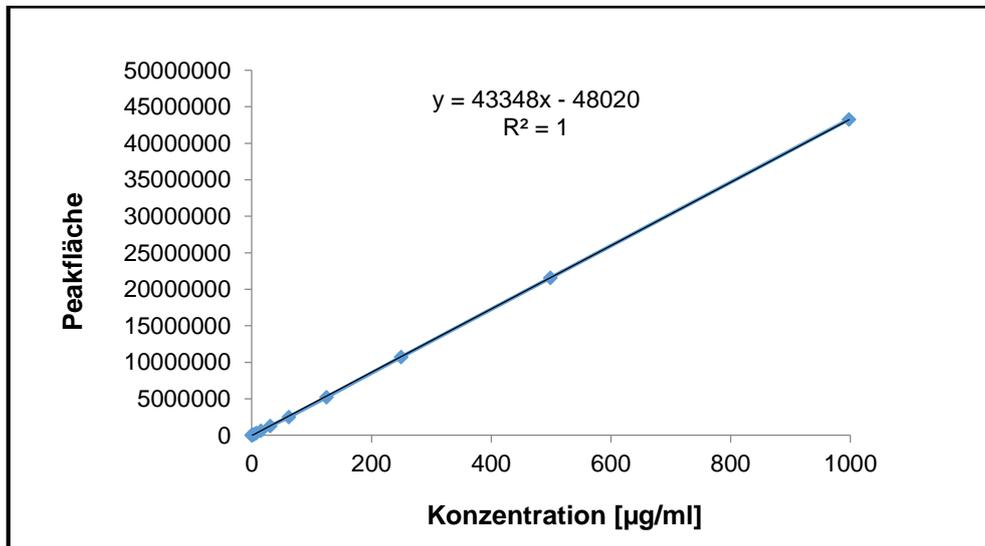


Abb. 19: Eichgerade von Diclofenac-Natrium mit Geradengleichung und Varianz

In Abbildung 20 ist ein charakteristisches Chromatogramm einer Lösung von Diclofenac-Natrium in Methanol zu sehen.

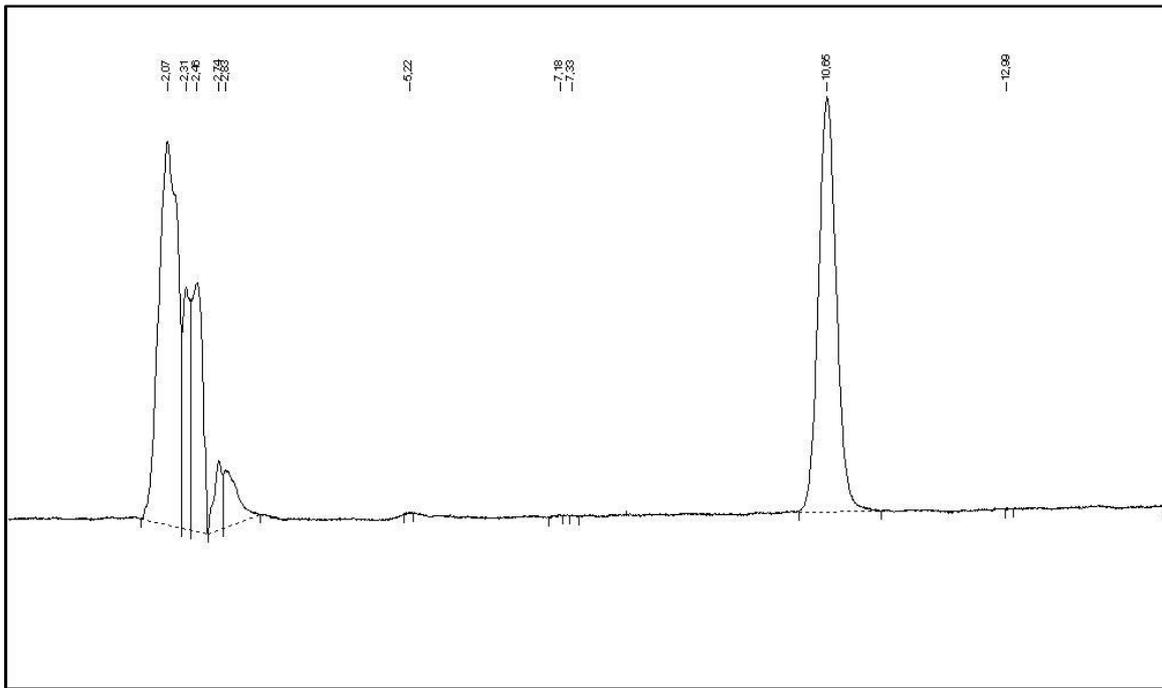


Abb. 20: Chromatogramm von Diclofenac-Natrium, Retentionszeit ca. 10,65 Minuten

3.5 NMR-Analytik

Die Messungen mittels NMR wurden von unserem Kooperationspartner Ass. Prof. Dr. Hanspeter Kählig vorgenommen. Mit Hilfe der spezifischen und äußerst genauen ^{19}F -NMR-Analytik wurde eine quantitative Bestimmung der fluorierten Tenside ermöglicht. Dadurch konnten aus derselben Probe das Penetrationsverhalten von Diclofenac-Natrium mittels HPLC und das der Tenside mittels NMR-Methode ermittelt werden. In weiterer Folge sollte die Hautpenetration von Diclofenac-Natrium mit der der fluorierten Bestandteile verglichen werden.

Diese Gegenüberstellung war möglich, da bereits in vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe eine ausgezeichnete lineare Korrelation der HPLC und ^{19}F -NMR-Technik aufgezeigt wurde [43].

4 ERGEBNISSE

4.1 Makroskopische und mikroskopische Charakterisierung der Mikroemulsionen

Anhand der unterschiedlichen Erscheinungsbilder konnten bereits durch eine makroskopische Betrachtung der Zubereitungen erste Erkenntnisse gewonnen werden. Bei Mischungen mit einem Überschuss der wässrigen wie auch der öligen Komponente war eine deutliche Phasentrennung feststellbar. Weiters waren neben völlig klaren und homogenen Flüssigkeiten auch homogene Formulierungen mit einem unterschiedlich stark ausgeprägten trüben Bodensatz vertreten. Diese waren in den Grenzgebieten zur Mikroemulsion vorzufinden.

Die klaren und homogenen Zubereitungen zeigten mit Zonyl® FSO-100 eine transparente gelbe Färbung, Rezepturen mit Hexafor™ 670 waren klar und durchsichtig bis schwach gelblich und Zubereitungen, die Chemguard S-550-100 enthielten, waren von transparentem gelben bis orangenem Aussehen.



Abb. 21: *Unterschiedliche makroskopische Erscheinungsbilder (1) und (2) klare homogene Flüssigkeiten, (3) Phasentrennung*

Bei der nachfolgenden mikroskopischen Analyse konnten weitere Aussagen getroffen werden.

Mikroemulsionen waren eindeutig an ihrem isotropen Erscheinungsbild zu identifizieren. Sie waren der Definition entsprechend makroskopisch klar und

homogen, unter polarisiertem Licht zeigten sie eine einheitliche schwarze Fläche [6] [31].

Diese Eigenschaften traten bei einem Tensidgehalt zwischen 55 % und 85 % auf, bei den Hexafor-Rezepturen bereits bei 45 %. Der Wasseranteil war dabei mit höchstens 35 % stets gering.

Es konnten keine flüssigkristallinen Strukturen gefunden werden.

Ferner waren bei den Zubereitungen mit Chemguard S-550-100 Kristallstrukturen zu beobachten. Da das Tensidgemisch ein Industrieprodukt ist, könnte es sich hierbei möglicherweise um etwaige Verunreinigungen handeln.

Eine Phasentrennung zeigte sich durch Tropfen unterschiedlicher Größe und Anzahl beziehungsweise durch schlierenartige Trennung der wässrigen und öligen Phase.

Eine genaue Auflistung der makroskopischen und mikroskopischen Auswertung findet sich im Anhang unter Punkt 7 (Tabellen 7 bis 12).

4.2 Phasendiagramme der Mikroemulsionen

Abhängig vom eingesetzten Tensid konnte eine unterschiedliche Anzahl der Formulierungen als Mikroemulsion erfasst werden. Für jedes Tensid wurde ein Phasendiagramm erstellt und der isotrope Bereich gekennzeichnet. Die farbigen Punkte in den Diagrammen spiegeln die für die in-vitro Versuche eingesetzte Mikroemulsion wieder.

Der kleinste isotrope Bereich war unter der Verwendung von Zonyl® FSO-100 zu verzeichnen. Mit diesem Fluorotensid wurden nur 5 Zubereitungen als Mikroemulsion klassifiziert.

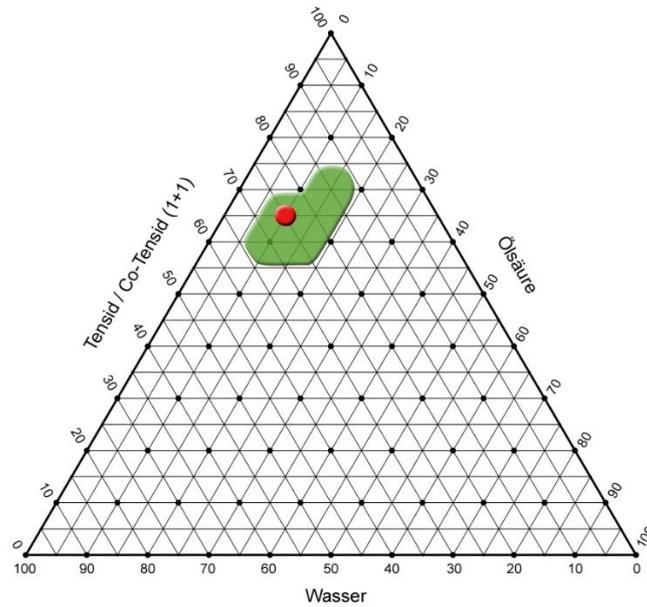


Abb. 22: Phasendiagramm von Zonyl® FSO-100

Isotrope Flüssigkeiten entstanden bei einer hohen Tensidkonzentration zwischen 60-70 %. Der Wasseranteil betrug 15-30 %, der Gehalt an Ölensäure 10-15 %.

Mit den Tensiden Hexafor™ 670 und Chemguard S-550-100 sind die Mikroemulsionsbereiche bedeutend größer ausgefallen. 28 beziehungsweise 21 Formulierungen wurden als isotrop charakterisiert. Es zeigten sich im Vergleich zu Zonyl® FSO-100 vor allem im Bereich der Ölkomponente gravierende Unterschiede. Eine Ausdehnung der Ölensäure-Region war zu verzeichnen.

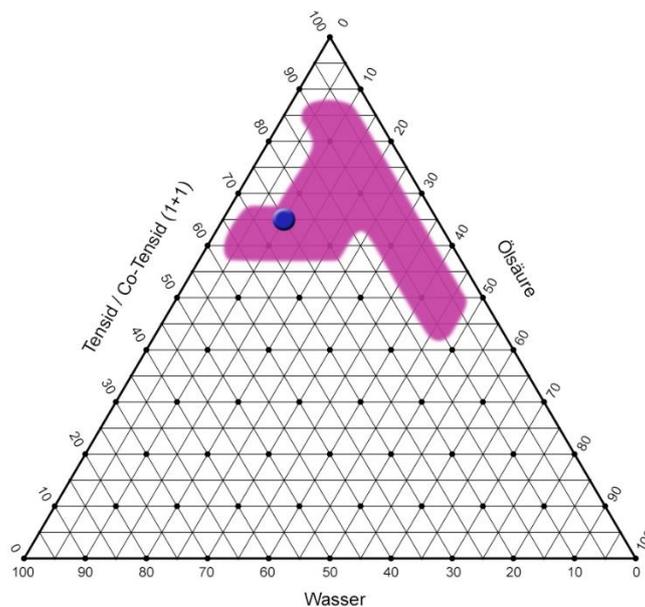


Abb. 23: Phasendiagramm von Hexafor™ 670

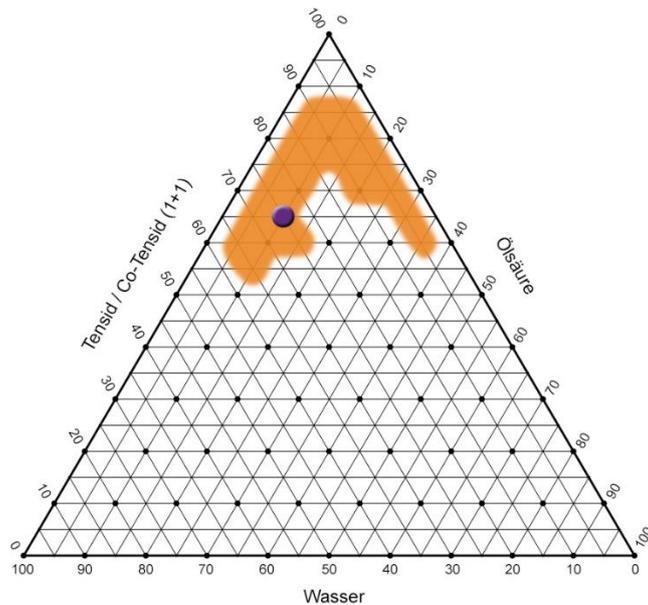


Abb. 24: Phasendiagramm von Chemguard S-550-100

Bei beiden Tensiden konnte ein höherer Ölgehalt bis zu 35 %, mit Hexafor™ 670 auch bis zu 45% eingearbeitet werden. Es ist zudem erkennbar, dass Mikroemulsionen selbst mit Tensidkonzentrationen bis zu 85 % gebildet werden konnten. Der Wasseranteil betrug bei den Hexafor- als auch bei den Chemgard-Formulierungen 5-35 %.

Eine 5 %ige Zwischenstufe der Mikroemulsion Nr. 6 wurde für die in-vitro Hautexperimente ausgewählt. Diese war mit allen drei Tensiden stabil und befand sich innerhalb des isotropen Bereiches im Phasendiagramm, wobei sie nicht in den Randgebieten vorzufinden war.

4.3 In-vitro Hautstudien

4.3.1 Vergleich der Hautpermeation von Diclofenac-Natrium aus unterschiedlichen Mikroemulsionen

Die Permeationsversuche wurden mit der Diclofenac-Natrium-hältigen Mikroemulsion mit dem Mischungsverhältnis 25 % Wasser, jeweils 32,5 % Tensid und Kosolvens und 10 % Ölsäure durchgeführt.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Permeation der drei Formulierungen über einen Zeitraum von 24 Stunden.

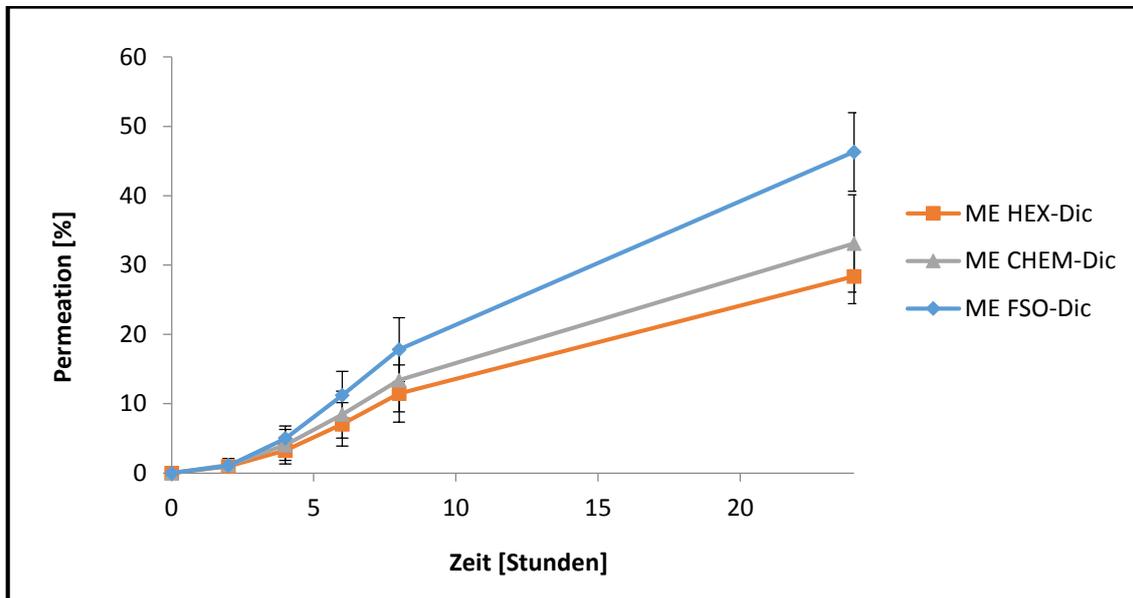


Abb. 25: Vergleich der Hautpermeation von Diclofenac-Natrium aus den drei Mikroemulsionen mit verschiedenen Tensiden

Die Graphen der drei unterschiedlich zusammengesetzten Mikroemulsionen waren sehr ähnlich und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Nach einer anfänglichen lag-Phase konnte ein sichtlicher Anstieg des Transportes von Diclofenac-Natrium beobachtet werden. Anhand des Kurvenverlaufes ist es denkbar, dass sich die Permeationsrate des Arzneistoffes einem Grenzwert annähert.

Die größte Menge an Diclofenac-Natrium konnte in 24 Stunden aus der FSO-Mikroemulsion durch die Schweinehaut diffundieren. Der Anteil betrug rund 46 % der aufgetragenen Menge. Die Hautpermeationsrate von Chem-Dic lag bei etwa 33 %, die von Hex-Dic bei 28 %.

Anhand des t - Tests konnte gezeigt werden, dass die Wirkstoffpermeation aus keiner der drei Zubereitungen signifikant höher war.

Die genauen Ergebnisse sind in den Tabellen 13 bis 15 im Anhang unter Punkt 7 aufgelistet.

4.3.2 Vergleich der Hautpenetration von Diclofenac-Natrium aus unterschiedlichen Mikroemulsionen

Bei allen wirkstoffhaltigen Mikroemulsionen, mit denen zuerst die Franz-Zell-Versuche durchgeführt wurden, wurde in Folge auch das Penetrationsverhalten mit Hilfe der Tape Stripping Experimente beschrieben.

Das Hornschichtprofil zeigt auf der linken Seite der Abbildung die Hornschichtdicke in %, rechts sind die einzelnen Abrissnummern der adhäsiven Filme dargestellt. Der Nullpunkt der x-Achse liegt in der Mitte, es wird hier in roter Farbe die Konzentration von Diclofenac-Natrium in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ veranschaulicht.

Aus praktischen Gründen wurden zuerst nur jeweils 20 Strips pro Stelle abgezogen. Eine nachfolgende Analyse zeigte, dass in diesen Bereichen des Stratum corneums noch höhere Arzneistoffkonzentrationen vorzufinden waren, daher wurden die Versuche in weiterer Folge mit jeweils 30 Klebestreifen pro Stelle durchgeführt.

Abbildung 26 repräsentiert ein Penetrationsprofil von Diclofenac-Natrium aus der Mikroemulsion FSO-Dic. Anhand der abgetragenen Korneozytenmenge wurde ermittelt, dass der Arzneistoff nach dem Entfernen von 30 Klebestreifen $9,12 \mu\text{m}$ tief eingedrungen war. An dieser Stelle war noch eine Konzentration von $0,70 \mu\text{g}/\text{ml}$ detektierbar.

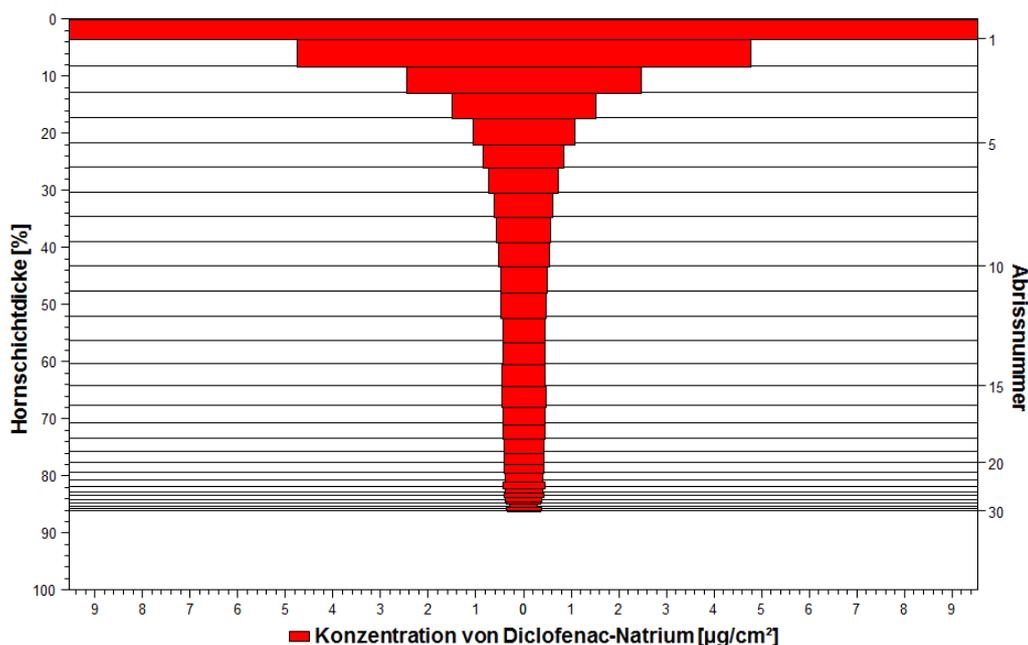


Abb. 26: Hornschichtprofil von Diclofenac-Natrium aus FSO-Dic

Aus der Mikroemulsion Hex-Dic konnte in einer Eindringtiefe von rund 10,01 μm eine Diclofenac-Natrium-Konzentration von durchschnittlich 0,45 $\mu\text{g/ml}$ nachgewiesen werden.

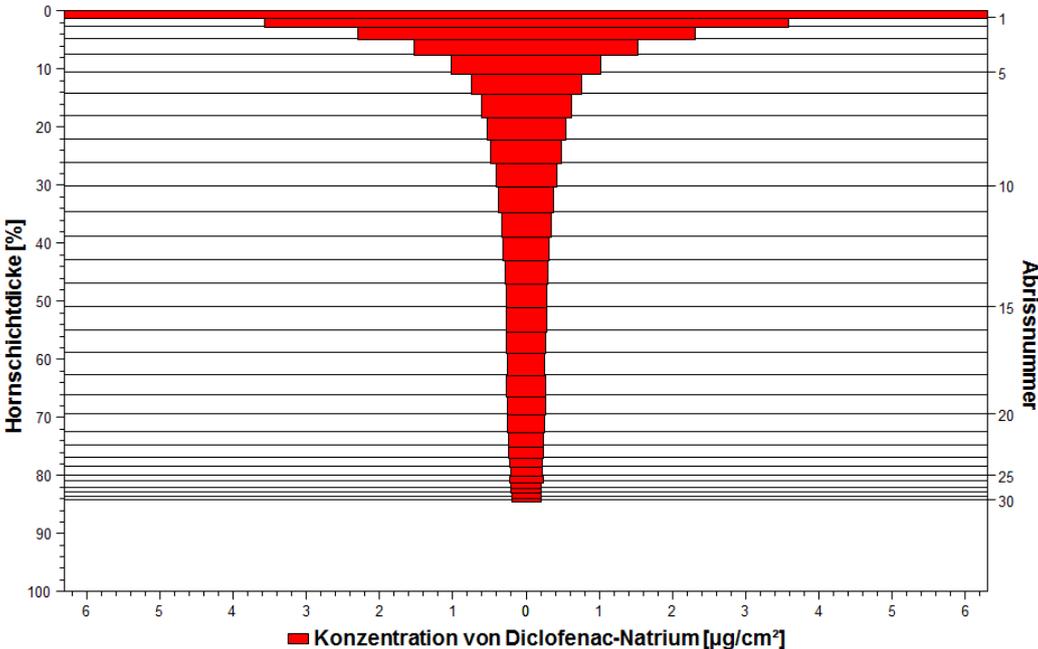


Abb. 27: Hornschichtprofil von Diclofenac-Natrium aus Hex-Dic

Aus der Mikroemulsion Chem-Dic konnte der Arzneistoff nach 30 abgezogenen Klebestreifen im Mittel 5,42 μm tief eindringen. Es wurde hier eine Konzentration von rund 0,23 $\mu\text{g/ml}$ nachgewiesen.

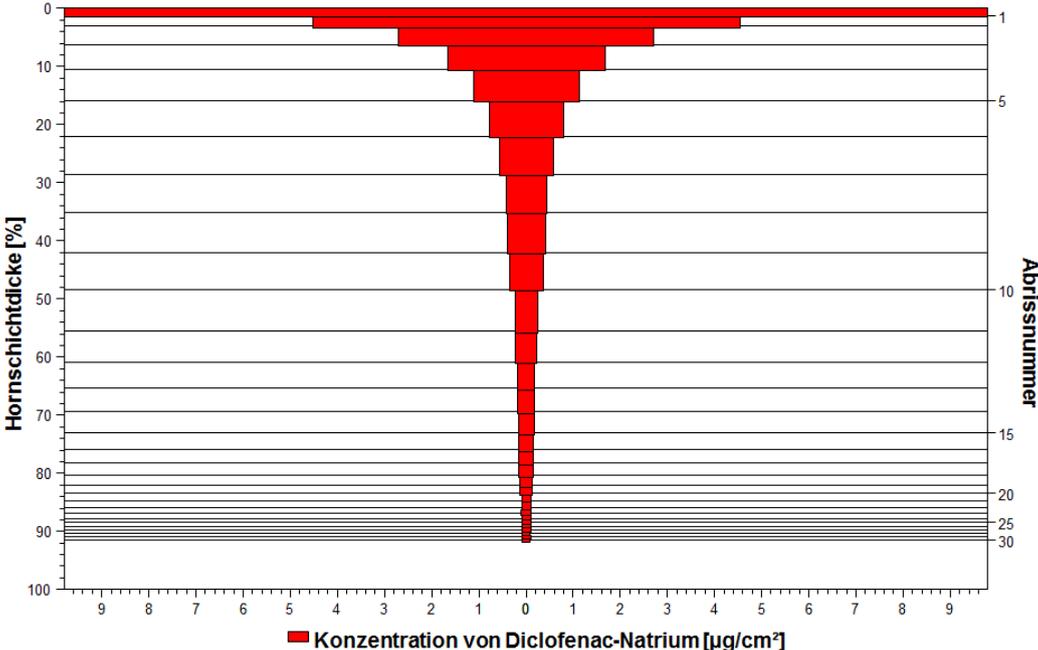


Abb. 28: Hornschichtprofil von Diclofenac-Natrium aus Chem-Dic

Diclofenac-Natrium konnte, wie in den Abbildungen 26-28 feststellbar ist, sehr gut in die Hornschicht der Schweineohren eindringen. Vergleicht man die Penetration des Arzneistoffes aus den drei Mikroemulsionen mit den Permeationsstudien mittels Franz-Zelle lässt sich eine ähnliche Tendenz erkennen.

Beim Auftragen von FSO-Dic konnte nach dem Abziehen der 30 Klebestreifen die höchste Arzneistoffkonzentration gemessen werden. Es folgte der Diclofenac-Natrium-Gehalt aus der Hexafor- und Chemguard-Zubereitung.

Hinsichtlich der Eindringtiefen konnte Diclofenac-Natrium aus FSO-Dic mit rund 96 % der Hornschichtdicke die höchste Eindringtiefe erreichen. Die Eindringtiefe von Hex-Dic lag bei 91 %, die von Chem-Dic bei 88 %.

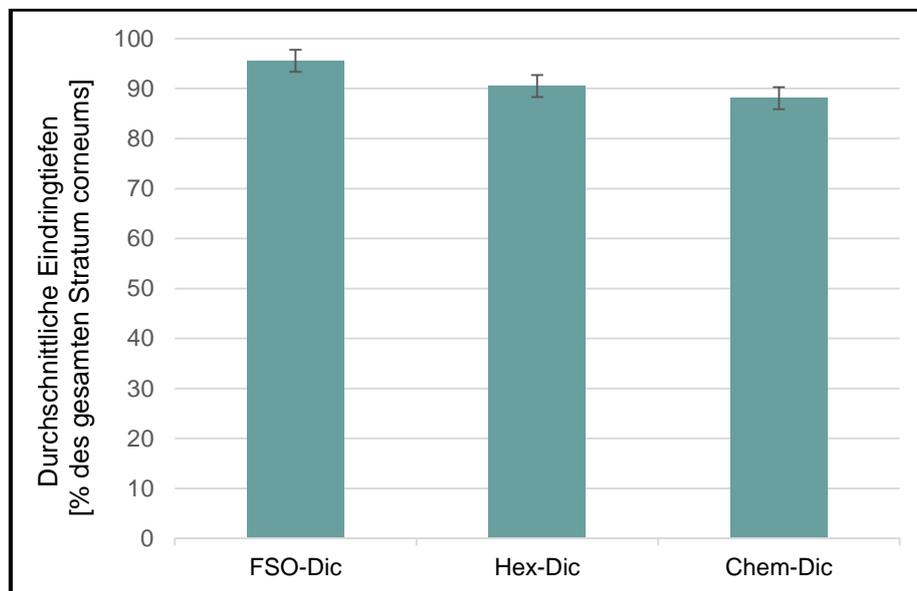


Abb. 29: Durchschnittliche Eindringtiefe von Diclofenac-Natrium aus den drei verschiedenen Mikroemulsionen

Eine genaue Auflistung der Ergebnisse der Tape Stripping Untersuchungen sind in den Tabellen 16-25 im Anhang unter Punkt 7 aufgelistet.

5 DISKUSSION

Die Überwindung der Barrierefunktion des Stratum corneums stellt eine große Herausforderung für die Dermatologie dar. Zumal hier stets komplexe Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff, Grundlage und Haut auftreten, ist die Auswahl eines geeigneten Vehikelsystems von besonderer Bedeutung. Mikroemulsionen gewinnen auf diesem Gebiet ständig an Interesse. Vorteile dieser kolloidalen Systeme gegenüber konventionellen Arzneistoffvehikeln sind ihre ausgezeichneten Penetrationseigenschaften, sowie eine hohe Solubilisierungskapazität für schlecht lösliche Stoffe [4].

Zu Beginn der Arbeit stand die Entwicklung von Mikroemulsionen unter Verwendung von fluorierten Tensiden im Mittelpunkt. Nach anfänglicher visueller Begutachtung und nachfolgender mikroskopischer Analyse der angefertigten Formulierungen wurde festgestellt, dass mit allen drei Tensiden, Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 und Chemguard S-550-100, Mikroemulsionen hergestellt werden konnten.

Anhand der erhaltenen Ergebnisse wurden Phasendiagramme erstellt. Verglich man diese, zeigten sich in Bezug auf den isotropen Bereich Unterschiede zwischen den einzelnen Tensiden.

Möglicherweise ist dieses Phasenverhalten auf die Tatsache zurückzuführen, dass man den besten emulgierenden Effekt erhält, wenn der HLB-Wert des eingesetzten Tensids dem „erforderlichen HLB“ der lipophilen Komponente im System gleich beziehungsweise ähnlich ist [43].

Beim Betrachten der Diagramme erkennt man bei Hexafor™ 670 den größten isotropen Bereich, dementsprechend liegt auch der HLB-Wert dieses Tensids mit 13,6 am nächsten zum erforderlichen HLB der Ölsäure mit 17 [44].

Der HLB von Chemguard S-550-100 beträgt 8,6, mit diesem Tensid wurde das zweitgrößte Mikroemulsionsgebiet erreicht.

Da es sich bei Zonyl® FSO-100 um ein Tensidgemisch handelt, weist sein HLB eine Spanne von 5,5 bis 9,9 auf. Aufgrund der sehr kleinen isotropen Fläche mit nur 5 Mikroemulsionen wäre es denkbar, dass der tatsächliche Wert eher im unteren Bereich der Spanne angesiedelt ist.

Da sich durch die Kombination zweier Tenside, besonders mit unterschiedlichen HLB-Werten, die Lösungseigenschaften eines Systems verbessern lassen, wäre es

interessant, in zukünftigen Untersuchungen auch Fluorotensidgemische zur Herstellung diverser Formulierungen zu testen [45].

Der nächste Schritt dieser Arbeit beinhaltete die Herstellung arzneistoffhaltiger Mikroemulsionen mit den drei fluorierten Tensiden, mit denen in Folge in-vitro Hautstudien durchgeführt wurden.

Die Permeationsversuche mittels Franz-Zellen zeigten, dass die Freisetzungskurven des Arzneistoffes, Diclofenac-Natrium, sehr ähnlich verlaufen. Nach 24 Stunden waren aber bei den drei Mikroemulsionen Unterschiede in der endgültig permeierten Arzneistoffmenge zu erkennen. Die Reihung war: FSO-Dic > Chem-Dic > Hex-Dic.

Diese Abfolge lässt sich eventuell wieder durch die unterschiedlichen HLB-Werte der Tenside erklären. Nach dem HLB-System nach Griffin besitzt Zonyl® FSO-100 die lipophilsten Eigenschaften der drei Tenside, gefolgt von Chemguard S-550-100 und Hexafor™ 670 mit den hydrophilsten Eigenschaften.

Da nicht-ionische Tenside an den Lipiden der Haut angreifen und die Lipidstruktur vermutlich durch Lipidextraktion verändern können, wäre es vorstellbar, dass dieser Effekt bei lipophileren Tensiden stärker ausgeprägt ist und dadurch die Permeation des Arzneistoffes begünstigt wird [4].

Der bei den in-vitro-Versuchen verwendete Arzneistoff Diclofenac-Natrium ist ein recht häufig eingesetzter Wirkstoff. Er ist in zahlreichen OTC-Produkten enthalten und wird sehr gerne im Rahmen einer Selbstmedikation appliziert. In künftigen Studien wäre daher auch ein Vergleich der Freisetzungsraten der Mikroemulsionen von denen der im Handel erhältlichen topischen Arzneimitteln von Interesse.

Die Tape Stripping Studien ergaben, dass FSO-Dic auch hinsichtlich der Hautpenetration Hex-Dic und Chem-Dic überlegen war. Es zeigte sich eine etwas höhere Eindringtiefe von Diclofenac-Natrium aus Zonyl® FSO-100. Hex-Dic und Chem-Dic verhielten sich diesbezüglich nahezu gleich.

Bei der Durchführung der Untersuchungen wurden aus praktischen Gründen nur jeweils 30 Klebestreifen pro Stelle abgerissen. Bei der Analyse der Wirkstoffpenetration wurde allerdings registriert, dass der Arzneistoff noch in tiefere

Schichten des Stratum corneums eingewandert war. In darauffolgenden Studien wäre es daher sinnvoll eine größere Anzahl an Klebestreifen abzuziehen.

Im Fokus der Arbeit lag nicht nur die Diclofenac-Natrium-Quantifizierung mittels HPLC, zudem wurde im Anschluss aus den gleichen Proben das Penetrationsverhalten der fluorierten Tenside mittels ^{19}F -NMR analysiert.

Auch hier konnte festgestellt werden, dass das Tensid in tiefere Hautschichten penetriert war. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Tensids war der des Arzneistoffes sehr ähnlich. Möglicherweise führte daher das Tensid in der Mikroemulsion zu einer verbesserten Arzneistoffaufnahme in das Stratum corneums.

Um einen positiven Effekt dieser drei Mikroemulsionen als Vehikelsysteme zu testen und letztlich zu untermauern, wäre noch eine Gegenüberstellung der Permeations- und Penetrationseigenschaften zu denen aus einer Vergleichslösung überaus aufschlussreich.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Mikroemulsionen mit fluorierten Tensiden zu entwickeln und zu charakterisieren. Es wurden dafür drei verschiedene Tenside, wahlweise Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 und Chemguard S-550-100, verwendet. In den Formulierungen fungierte als weiterer Bestandteil jeweils Isopropanol als Kosolvens, Ölsäure bildete die lipophile Komponente und Wasser stellte die hydrophile Phase dar.

Es wurden pseudoternäre Phasendiagramme angefertigt, wobei bei jedem der drei Fluorotenside ein Mikroemulsionsgebiet bestimmt werden konnte. Je nach verwendetem Tensid waren die isotropen Gebiete in den drei Diagrammen allerdings unterschiedlich groß. Es wurde im Zuge dessen festgestellt, dass der HLB-Wert des Tensids einen gewissen Einfluss auf die Bildung von Mikroemulsionen besitzt.

Mit Hilfe der ermittelten Phasendiagramme wurde eine Formulierung ausgewählt, die mit allen drei Tensiden jeweils das gleiche Mischungsverhältnis besitzen sollte. Außerdem musste sie stabil sein, einen möglichst geringen Tensidanteil aufweisen sowie möglichst nicht im Randgebiet des isotropen Bereichs lokalisiert sein. In diese bestimmte Mikroemulsion wurde der Modellarzneistoff Diclofenac-Natrium inkorporiert.

Ein weiteres Anliegen war es, mit den Zubereitungen Hautpermeations- und -penetrationsstudien mittels Franz-Zell-Versuchen beziehungsweise Tape Stripping durchzuführen.

Es wurde festgestellt, dass die unterschiedlichen Tenside in den in-vitro Untersuchungen einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Freisetzungsraten des Arzneistoffes ausüben.

Mit Zonyl® FSO-100 konnten sowohl bei den Franz-Zell-Versuchen wie auch beim Tape Stripping die besten Ergebnisse erzielt werden. Grund für die überlegene Arzneistoffpermeation und -penetration könnte ein Angreifen des nicht-ionischen Tensids an den Lipiden des Stratum corneums sein. Die weitere Reihung bei den Permeationsuntersuchungen war: Chem-Dic > Hex-Dic.

Hinsichtlich der Tape Stripping Ergebnisse sollten in den folgenden Studien mehr als 30 Klebestreifen abgezogen werden. Der Arzneistoff penetrierte bei allen Mikroemulsionen auch in tiefer gelegene Hautschichten.

Aus denselben Tape Stripping Proben, aus denen Diclofenac-Natrium mittels HPLC vermessen wurde, wurde via ^{19}F -NMR die Hautpenetration der fluorierten Tenside untersucht. Auch hier konnten die Tenside in allen 30 Schichten quantifiziert werden. Es zeigte sich, dass die Diffusionsgeschwindigkeit jener von Diclofenac-Natrium sehr ähnlich war.

Zu guter Letzt sei zu erwähnen, dass eine Entwicklung von Mikroemulsionen auf Fluorotensidbasis möglich war, auch die Inkorporierung eines Arzneistoffes wurde erfolgreich durchgeführt.

Aufgrund der Tatsache, dass die verwendeten Tenside reine Industrieprodukte sind und dementsprechend für solch einen Einsatz vorgesehen sind, bleibt eine dermale Anwendung letztlich fraglich.

7 ANHANG

Tab. 7: Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung mit Tensid = Zonyl® FSO-100, Kotensid = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Verhältnis Wasser : Tensid + Kotensid : Öl	makroskopisch	mikroskopisch
1	80 : 10 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
2	70 : 20 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
3	60 : 30 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
4	50 : 40 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
5	40 : 50 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
6	30 : 60 : 10	homogen, klar	isotrop
7	20 : 70 : 10	trüber Bodensatz, Schlieren	vereinzelte Tröpfchen
8	10 : 80 : 10	trüber Bodensatz	vereinzelte Tröpfchen
9	70 : 10 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
10	60 : 20 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
11	50 : 30 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
12	40 : 40 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
13	30 : 50 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
14	20 : 60 : 20	trüber Bodensatz, Schlieren	vereinzelte Tröpfchen
15	10 : 70 : 20	trüber Bodensatz, Schlieren	vereinzelte Tröpfchen
16	60 : 10 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
17	50 : 20 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
18	40 : 30 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
19	30 : 40 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
20	20 : 50 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
21	10 : 60 : 30	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen
22	50 : 10 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
23	40 : 20 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
24	30 : 30 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
25	20 : 40 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
26	10 : 50 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
27	40 : 10 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
28	30 : 20 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
29	20 : 30 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
30	10 : 40 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
31	30 : 10 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
32	20 : 20 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
33	10 : 30 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
34	20 : 10 : 70	Phasentrennung	Phasentrennung
55	10 : 20 : 70	Phasentrennung	Phasentrennung
36	10 : 10 : 80	Phasentrennung	Phasentrennung

Tab. 8: Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der 5 %igen Zwischenstufen mit Tensid = **Zonyl® FSO-100**, Kotensid = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Verhältnis Wasser : Tensid + Kotensid : Öl	makroskopisch	mikroskopisch
6. a	25 : 60 : 15	homogen, klar	isotrop
6. b	25 : 65 : 10	homogen, klar	isotrop
6. c	30 : 55 : 15	Phasentrennung	Phasentrennung
7. a	15 : 70 : 15	homogen, klar	isotrop
7. c	20 : 65 : 15	homogen, klar	isotrop
8. c	10 : 75 : 15	trüber Bodensatz	vereinzelte Tröpfchen
14. a	15 : 60 : 25	trüber Bodensatz, Schlieren	viele feine Töpfchen
14. b	15 : 65 : 20	trüber Bodensatz	vereinzelte Tröpfchen
15. c	10 : 65 : 25	trüber Bodensatz	viele feine Tröpfchen
21. c	10 : 55 : 35	sehr trübe	viele feine Tröpfchen

Tab. 9: Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung mit Tensid = **Hexafor™ 670**, Kotensid = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Verhältnis Wasser : Tensid + Kotensid : Öl	makroskopisch	mikroskopisch
1	80 : 10 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
2	70 : 20 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
3	60 : 30 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
4	50 : 40 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
5	40 : 50 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
6	30 : 60 : 10	homogen, klar	isotrop
7	20 : 70 : 10	homogen, klar	isotrop
8	10 : 80 : 10	homogen, klar	isotrop
9	70 : 10 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
10	60 : 20 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
11	50 : 30 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
12	40 : 40 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
13	30 : 50 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
14	20 : 60 : 20	homogen, klar	isotrop
15	10 : 70 : 20	homogen, klar	isotrop
16	60 : 10 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
17	50 : 20 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
18	40 : 30 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
19	30 : 40 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
20	20 : 50 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
21	10 : 60 : 30	homogen, klar	isotrop
22	50 : 10 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
23	40 : 20 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
24	30 : 30 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
25	20 : 40 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
26	10 : 50 : 40	homogen, klar	isotrop
27	40 : 10 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
28	30 : 20 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
29	20 : 30 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
30	10 : 40 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
31	30 : 10 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
32	20 : 20 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
33	10 : 30 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
34	20 : 10 : 70	Phasentrennung	Phasentrennung
55	10 : 20 : 70	Phasentrennung	Phasentrennung
36	10 : 10 : 80	Phasentrennung	Phasentrennung

Tab. 10: Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der 5 %igen Zwischenstufen mit Tensid = **Hexafor™ 670**, Kotensid = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Verhältnis Wasser : Tensid + Kotensid : Öl	makroskopisch	mikroskopisch
6. a	25 : 60 : 15	homogen, klar	isotrop
6. b	25 : 65 : 10	homogen, klar	isotrop
6. c	30 : 55 : 15	homogen, klar	isotrop
6. d	30 : 65 : 5	homogen, klar	isotrop
6. e	35 : 55 : 10	Ausflockung	Phasentrennung
6. f	35 : 60 : 5	homogen, klar	isotrop
7. a	15 : 70 : 15	homogen, klar	isotrop
7. b	15 : 75 : 10	homogen, klar	isotrop
7. c	20 : 65 : 15	homogen, klar	isotrop
7. d	20 : 75 : 5	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen
7. e	25 : 70 : 5	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen
8. a	5 : 80 : 15	homogen, klar	isotrop
8. b	5 : 85 : 10	homogen, klar	isotrop
8. c	10 : 75 : 15	homogen, klar	isotrop
8. d	10 : 85 : 5	homogen, klar	isotrop
8. e	15 : 80 : 5	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen
14. a	15 : 60 : 25	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen
14. b	15 : 65 : 20	homogen, klar	isotrop
14. c	20 : 55 : 25	Ausflockung	Phasentrennung
14. d	25 : 55 : 20	Ausflockung	Phasentrennung
15. a	5 : 70 : 25	homogen, klar	isotrop
15. b	5 : 75 : 20	homogen, klar	isotrop
15. c	10 : 65 : 25	homogen, klar	isotrop
21. a	5 : 60 : 35	homogen, klar	isotrop
21. b	5 : 65 : 30	homogen, klar	isotrop
21. c	10 : 55 : 35	homogen, klar	isotrop
21. d	15 : 55 : 30	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen
26. a	5 : 50 : 45	homogen, klar	isotrop
26. b	5 : 55 : 40	homogen, klar	isotrop
26. c	10 : 45 : 45	homogen, klar	isotrop
26. d	15 : 45 : 40	trüb	Phasentrennung
26. e	15 : 50 : 35	Ausflockung	vereinzelte Tröpfchen

Tab. 11: Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung mit Tenisd = **Chemguard S-550-100**, Kotensid = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Verhältnis Wasser : Tensid + Kotensid : Öl	makroskopisch	mikroskopisch
1	80 : 10 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
2	70 : 20 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
3	60 : 30 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
4	50 : 40 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
5	40 : 50 : 10	Phasentrennung	Phasentrennung
6	30 : 60 : 10	homogen, klar	isotrop
7	20 : 70 : 10	homogen, klar	isotrop
8	10 : 80 : 10	homogen, klar	isotrop
9	70 : 10 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
10	60 : 20 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
11	50 : 30 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
12	40 : 40 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
13	30 : 50 : 20	Phasentrennung	Phasentrennung
14	20 : 60 : 20	trüber Bodensatz	Kristalle
15	10 : 70 : 20	homogen, klar	isotrop
16	60 : 10 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
17	50 : 20 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
18	40 : 30 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
19	30 : 40 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
20	20 : 50 : 30	Phasentrennung	Phasentrennung
21	10 : 60 : 30	trüber Bodensatz	Kristalle
22	50 : 10 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
23	40 : 20 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
24	30 : 30 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
25	20 : 40 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
26	10 : 50 : 40	trüber Bodensatz	Kristalle
27	40 : 10 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
28	30 : 20 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
29	20 : 30 : 50	Phasentrennung	Phasentrennung
30	10 : 40 : 50	gallertartige Abtrennung	Phasentrennung
31	30 : 10 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
32	20 : 20 : 60	Phasentrennung	Phasentrennung
33	10 : 30 : 60	gallertartige Abtrennung	Phasentrennung
34	20 : 10 : 70	Phasentrennung	Phasentrennung
55	10 : 20 : 70	gallertartige Abtrennung	Phasentrennung
36	10 : 10 : 80	Phasentrennung	Phasentrennung

Tab. 12: Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der 5 %igen Zwischenstufen mit Tensid = **Chemguard S-550-100**, Kotensid = Isopropanol, Öl = Ölsäure

Nr.	Verhältnis Wasser : Tensid + Kotensid : Öl	makroskopisch	mikroskopisch
6. a	25 : 60 : 15	isotrop, klar	isotrop
6. b	25 : 65 : 10	isotrop, klar	isotrop
6. c	30 : 55 : 15	trüber Bodensatz	Phasentrennung
6. d	30 : 65 : 5	isotrop, klar	isotrop
6. e	35 : 55 : 10	isotrop, klar	isotrop
6. f	35 : 60 : 5	isotrop, klar	isotrop
7. a	15 : 70 : 15	trüber Bodensatz	Kristalle
7. b	15 : 75 : 10	isotrop, klar	isotrop
7. c	20 : 65 : 15	trüber Bodensatz	Kristalle
7. d	20 : 75 : 5	isotrop, klar	isotrop
7. e	25 : 70 : 5	isotrop, klar	isotrop
8. a	5 : 80 : 15	isotrop, klar	isotrop
8. b	5 : 85 : 10	isotrop, klar	isotrop
8. c	10 : 75 : 15	isotrop, klar	isotrop
8. d	10 : 85 : 5	isotrop, klar	isotrop
8. e	15 : 80 : 5	isotrop, klar	isotrop
14. a	15 : 60 : 25	trüber Bodensatz	Kristalle
14. b	15 : 65 : 20	trüber Bodensatz	Kristalle
14. c	20 : 55 : 25	trüber Bodensatz	Kristalle
14. d	25 : 55 : 20	trüber Bodensatz	Kristalle
15. a	5 : 70 : 25	isotrop, klar	isotrop
15. b	5 : 75 : 20	isotrop, klar	isotrop
15. c	10 : 65 : 25	trüber Bodensatz	Kristalle
21. a	5 : 60 : 35	isotrop, klar	isotrop
21. b	5 : 65 : 30	isotrop, klar	isotrop
21. c	10 : 55 : 35	trüber Bodensatz	Kristalle
21. d	15 : 55 : 30	trüber Bodensatz	Kristalle
26. a	5 : 50 : 45	trüber Bodensatz	Kristalle
26. b	5 : 55 : 40	trüber Bodensatz	Kristalle
26. c	10 : 45 : 45	trüber Bodensatz	Kristalle
26. d	15 : 45 : 40	Phasentrennung	Phasentrennung
26. e	15 : 50 : 35	trüber Bodensatz	Phasentrennung

Tab. 13: Permeationsrate von Diclofenac-Natrium aus der Mikroemulsion FSO-Dic in %

Stunden	Kumulation [%]						
	Zelle 1	Zelle 2	Zelle 3	Zelle 4	Zelle 5	Zelle 6	Zelle 7
2	1,18	0,25	0,91	1,19	1,20	0,78	2,25
4	7,02	4,79	5,78	6,21	6,52	4,66	7,82
6	15,04	11,21	13,24	13,59	14,17	10,70	17,24
8	22,12	16,56	21,16	21,29	22,52	17,27	25,45
24	55,82	42,54	53,91	52,49	47,56	40,46	50,17
	Zelle 8	Zelle 9	Zelle 10	Zelle 11	Zelle 12	Zelle 13	Zelle 14
2	1,64	1,26	n.d	n.d.	n.d.	n.d.	0,93
4	7,53	6,17	2,01	4,99	2,22	2,37	4,74
6	15,24	13,63	5,67	11,56	6,49	6,52	10,33
8	23,05	20,51	9,80	18,25	11,50	11,41	16,23
24	54,44	45,09	37,22	48,89	42,10	40,45	46,36
	Zelle 15	Zelle 16	Zelle 17	MW	SD		
2	0,73	0,92	0,69	1,07	0,49		
4	3,80	4,70	3,46	4,99	1,80		
6	8,26	10,10	7,63	11,21	3,45		
8	14,66	17,47	13,34	17,80	4,59		
24	42,29	47,17	40,34	46,31	5,66		

Tab. 14: Permeationsrate von Diclofenac-Natrium aus der Mikroemulsion Hex-Dic in %

Stunden	Kumulation [%]						
	Zelle 1	Zelle 2	Zelle 3	Zelle 4	Zelle 5	Zelle 6	Zelle 7
2	0,50	0,63	1,56	n.d.	0,49	1,16	n.d.
4	3,04	3,40	7,13	0,87	2,40	5,22	1,30
6	6,79	7,21	13,06	2,96	5,58	10,12	3,73
8	11,21	11,27	18,86	5,94	9,65	15,60	7,04
24	29,02	28,46	29,71	22,67	27,44	32,97	23,79
	Zelle 8	Zelle 9	Zelle 10	Zelle 11	MW	SD	
2	0,78	1,12	1,47	n.d.	0,96	0,42	
4	3,34	5,04	3,00	1,11	3,26	1,93	
6	6,90	9,86	7,74	3,35	7,03	3,12	
8	11,26	15,52	13,16	6,51	11,45	4,11	
24	30,15	34,44	30,42	22,69	28,34	3,93	

Tab. 15: Permeationsrate von Diclofenac-Natrium aus der Mikroemulsion Chem-Dic in %

Stunden	Kumulation [%]							
	Zelle 1	Zelle 2	Zelle 3	Zelle 4	Zelle 5	Zelle 6	Zelle 7	Zelle 8
2	n.d.	n.d.	n.d.	0,64	0,72	1,58	0,83	0,97
4	1,12	0,70	1,26	2,69	3,26	6,21	3,25	4,29
6	3,03	2,05	3,83	6,36	7,37	12,29	7,33	9,59
8	5,81	4,28	7,42	10,62	11,89	18,33	11,95	15,17
24	22,85	19,55	26,60	24,56	32,58	39,29	33,01	35,01
	Zelle 9	Zelle 10	Zelle 11	Zelle 12	Zelle 13	Zelle 14	Zelle 15	Zelle 16
2	0,65	1,61	0,98	0,67	0,95	0,55	1,40	0,69
4	2,99	5,86	4,30	2,88	3,97	3,16	6,28	4,15
6	6,93	11,87	10,36	7,44	9,34	7,44	9,45	9,01
8	11,79	17,92	16,55	12,46	15,08	12,22	15,17	14,40
24	33,55	38,90	39,06	33,32	36,13	32,19	36,85	36,88
	Zelle 17	Zelle 18	Zelle 19	Zelle 20	MW	SD		
2	1,09	0,75	4,58	0,80	1,15	0,94		
4	6,00	4,70	10,70	3,26	4,05	2,25		
6	11,80	9,98	16,56	6,56	8,43	3,40		
8	18,20	15,83	23,05	9,71	13,39	4,55		
24	41,21	37,49	43,56	19,42	33,10	7,02		

Tab. 16: Arzneistoffmenge Ohr A, Mikroemulsion FSO-Dic

Tape Nr.	Konzentration von Diclofenac-Natrium [$\mu\text{g/ml}$]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	19,60	18,73	19,21	18,75	19,07	0,41
2	10,82	11,29	9,33	6,69	9,53	2,07
3	5,43	5,70	4,57	3,93	4,91	0,81
4	3,30	3,72	2,48	2,50	3,00	0,61
5	2,54	2,59	1,63	1,80	2,14	0,49
6	1,82	2,10	1,47	1,38	1,69	0,33
7	1,46	1,85	1,35	1,26	1,48	0,26
8	1,21	1,49	1,20	1,08	1,24	0,18
9	1,14	1,32	1,13	1,07	1,16	0,11
10	0,97	1,29	1,05	0,93	1,06	0,16
11	0,93	1,07	0,93	0,92	0,96	0,07
12	0,98	0,98	0,95	0,92	0,96	0,03
13	0,87	0,94	0,84	0,90	0,89	0,05
14	0,92	0,89	0,88	0,85	0,89	0,03
15	0,97	0,97	0,86	0,85	0,91	0,07
16	1,03	1,12	0,77	0,82	0,93	0,17
17	1,06	0,92	0,79	0,80	0,89	0,13
18	1,01	0,91	0,94	0,75	0,90	0,11
19	0,87	1,03	0,77	0,74	0,85	0,13
20	0,87	0,91	0,74	0,74	0,82	0,09
21	0,77	1,01	0,74	0,74	0,82	0,13
22	0,84	0,85	0,74	0,68	0,78	0,08
23	0,98	1,03	0,84	0,68	0,88	0,16
24	0,81	0,86	0,77	0,66	0,77	0,08
25	0,79	0,90	0,84	0,72	0,81	0,08
26	0,81	0,73	0,69	0,75	0,74	0,05
27	0,75	0,69	0,70	0,68	0,71	0,03
28	0,91	0,68	0,00	0,71	0,58	0,40
29	0,83	0,67	0,71	0,68	0,72	0,07
30	0,77	0,66	0,70	0,65	0,70	0,05
Summe	66,07	67,89	58,62	54,61	61,80	
Einwaage in mg	340,34					

Tab. 17: Korneozytenmenge Ohr A, Mikroemulsion FSO-Dic

Tape Nr.	Korneozytenmasse [μg]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	25,04	26,01	43,02	51,53	36,40	13,04
2	39,62	53,23	54,20	52,02	49,77	6,82
3	49,34	48,37	50,31	48,86	49,22	0,83
4	48,86	47,40	49,83	42,78	47,22	3,12
5	50,31	48,86	47,64	41,32	47,03	3,96
6	46,91	47,64	45,70	37,43	44,42	4,73
7	48,61	50,31	50,56	39,38	47,22	5,30
8	46,18	46,91	48,86	35,97	44,48	5,78
9	49,10	51,29	49,59	35,24	46,30	7,43
10	49,10	47,64	48,13	38,16	45,76	5,10
11	47,64	50,80	51,77	39,86	47,52	5,40
12	50,31	44,48	53,23	38,65	46,67	6,47
13	51,04	43,51	47,88	35,24	44,42	6,85
14	47,16	42,78	46,91	30,38	41,81	7,88
15	46,91	39,38	45,21	35,00	41,63	5,47
16	43,51	34,03	34,27	34,52	36,58	4,62
17	36,95	30,14	33,54	31,60	33,06	2,94
18	31,36	23,33	27,47	27,95	27,53	3,29
19	29,41	24,55	22,36	27,71	26,01	3,16
20	24,06	15,31	18,47	22,85	20,17	4,03
21	21,15	17,01	10,69	21,63	17,62	5,06
22	17,01	15,80	14,10	13,85	15,19	1,49
23	8,99	9,48	12,15	12,88	10,88	1,93
24	10,21	8,26	8,02	13,37	9,97	2,47
25	7,05	7,05	5,59	10,94	7,66	2,29
26	6,81	7,54	5,35	11,42	7,78	2,60
27	5,83	4,13	4,38	8,75	5,77	2,12
28	6,08	3,40	4,38	7,78	5,41	1,93
29	5,83	2,92	3,40	4,38	4,13	1,29
30	3,89	5,10	2,67	4,62	4,07	1,06
Summe	954,28	896,67	939,70	856,08	911,68	
100 % SC [μg]	954,28					
100% SC [μm]	9,54					

Tab. 18: Arzneistoffmenge Ohr B, Mikroemulsion Hex-Dic

Tape Nr.	Konzentration von Diclofenac-Natrium [$\mu\text{g/ml}$]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	10,91	11,78	10,65	12,69	11,51	0,92
2	5,68	6,78	6,75	7,47	6,67	0,74
3	4,87	4,59	4,58	4,36	4,60	0,21
4	2,94	2,94	3,11	2,86	2,96	0,10
5	2,38	2,12	2,24	1,95	2,17	0,18
6	1,84	1,63	1,80	1,38	1,66	0,21
7	1,56	1,32	1,49	1,10	1,37	0,21
8	1,33	1,31	1,41	0,95	1,25	0,20
9	1,26	1,01	1,31	0,90	1,12	0,20
10	1,10	1,01	1,18	0,78	1,02	0,17
11	1,07	1,08	1,03	0,82	1,00	0,12
12	0,90	0,92	0,99	0,81	0,90	0,08
13	0,88	0,91	0,93	0,73	0,87	0,09
14	0,86	0,91	0,98	0,75	0,88	0,10
15	0,81	0,87	0,94	0,74	0,84	0,09
16	0,84	0,87	0,97	0,72	0,85	0,10
17	0,78	0,85	0,83	0,72	0,79	0,06
18	0,83	0,85	0,79	0,70	0,79	0,07
19	0,82	0,91	0,82	0,69	0,81	0,09
20	0,78	0,92	0,76	0,67	0,78	0,11
21	0,74	0,85	0,77	0,66	0,76	0,08
22	0,79	0,86	0,75	0,66	0,76	0,09
23	0,70	0,84	0,71	0,63	0,72	0,08
24	0,83	0,77	0,75	0,64	0,75	0,08
25	0,75	0,77	0,71	0,66	0,72	0,05
26	0,77	0,75	0,73	0,65	0,72	0,05
27	0,74	0,70	0,68	0,65	0,69	0,04
28	0,77	0,66	0,67	0,65	0,69	0,06
29	0,72	0,71	0,67	0,64	0,68	0,04
30	0,78	0,72	0,69	0,66	0,71	0,05
Summe	50,05	51,22	50,68	48,27	50,05	
Einwaage in mg	328,94					

Tab. 19: Korneozytenmenge Ohr B, Mikroemulsion Hex-Dic

Tape Nr.	Korneozytenmasse [μg]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	11,67	9,48	7,54	12,88	10,39	2,37
2	15,80	15,31	8,02	14,34	13,37	3,62
3	20,90	31,60	17,50	21,39	22,85	6,08
4	29,41	33,30	26,74	28,44	29,47	2,78
5	34,27	37,43	33,06	39,38	36,03	2,89
6	36,22	40,84	40,11	43,02	40,05	2,84
7	42,05	42,29	44,00	47,16	43,87	2,35
8	43,02	44,00	48,61	44,00	44,91	2,51
9	44,24	40,59	53,47	48,86	46,79	5,59
10	46,91	40,11	51,53	50,80	47,34	5,23
11	48,61	47,88	58,09	50,80	51,35	4,66
12	47,64	44,48	52,75	51,53	49,10	3,77
13	47,88	43,75	51,04	52,75	48,86	3,95
14	45,21	46,67	48,61	49,83	47,58	2,05
15	48,86	44,00	50,31	48,61	47,94	2,74
16	46,67	46,91	51,77	51,77	49,28	2,88
17	48,13	40,59	47,16	48,37	46,06	3,68
18	50,31	33,54	45,21	45,94	43,75	7,17
19	54,20	32,08	42,78	42,05	42,78	9,04
20	51,29	24,06	33,30	35,97	36,16	11,30
21	46,18	26,74	29,41	33,30	33,91	8,62
22	34,52	14,58	22,61	26,74	24,61	8,31
23	35,73	10,69	14,34	18,72	19,87	11,07
24	21,88	9,72	11,91	16,53	15,01	5,39
25	23,82	6,81	9,97	12,40	13,25	7,41
26	16,04	6,81	7,54	9,48	9,97	4,21
27	15,31	6,56	7,29	6,81	8,99	4,22
28	8,99	6,56	5,59	7,54	7,17	1,45
29	11,91	7,54	5,35	6,32	7,78	2,90
30	9,48	5,59	4,13	4,62	5,96	2,43
Summe	1037,17	840,53	929,73	970,32	944,44	
100 % SC [μg]	1037,17					
100% SC [μm]	10,37					

Tab. 20: Arzneistoffmenge Ohr C, Mikroemulsion Hex-Dic

Tape Nr.	Konzentration von Diclofenac-Natrium [$\mu\text{g/ml}$]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	13,81	13,35	14,53	13,09	13,70	0,63
2	7,98	7,52	8,13	7,02	7,66	0,50
3	4,60	4,67	5,36	3,95	4,65	0,58
4	3,23	2,39	4,33	2,56	3,12	0,88
5	2,12	1,45	2,50	1,66	1,93	0,47
6	1,37	0,87	1,87	1,27	1,35	0,41
7	0,87	0,67	1,74	1,14	1,10	0,46
8	0,74	0,60	1,17	1,05	0,89	0,26
9	0,84	0,44	0,99	1,11	0,84	0,29
10	0,53	0,38	0,84	0,82	0,64	0,22
11	0,73	0,39	0,30	0,67	0,52	0,21
12	0,59	0,29	0,26	0,59	0,43	0,18
13	0,60	0,31	0,21	0,45	0,39	0,17
14	0,45	0,16	0,20	0,45	0,32	0,16
15	0,23	0,19	0,19	0,40	0,26	0,10
16	0,43	0,22	0,19	0,31	0,29	0,11
17	0,27	0,24	0,17	0,33	0,25	0,07
18	0,24	0,15	0,15	0,29	0,21	0,07
19	0,28	0,15	0,24	0,26	0,23	0,06
20	0,25	0,12	0,15	0,35	0,22	0,10
21	0,45	0,14	0,11	0,23	0,23	0,16
22	0,30	0,08	0,04	0,23	0,16	0,12
23	0,26	0,09	0,18	0,30	0,20	0,09
24	0,13	0,12	0,08	0,23	0,14	0,06
25	0,16	0,09	0,04	0,29	0,15	0,11
26	0,38	0,05	0,06	0,22	0,18	0,16
27	0,18	0,04	0,07	0,22	0,13	0,09
28	0,22	0,08	0,07	0,25	0,15	0,10
29	0,13	0,05	0,05	0,17	0,10	0,06
30	0,17	0,03	0,03	0,18	0,10	0,09
Summe	42,55	35,33	44,24	40,12	40,56	
Einwaage in mg	438,30					

Tab. 21: Korneozytenmenge Ohr C, Mikroemulsion Hex-Dic

Tape Nr.	Korneozytenmasse [µg]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	15,07	16,04	9,48	12,15	13,19	2,97
2	14,34	19,93	23,58	20,66	19,63	3,86
3	23,58	22,12	24,55	29,90	25,04	3,39
4	27,95	27,95	31,11	38,89	31,48	5,16
5	35,24	35,24	31,11	43,75	36,34	5,31
6	39,13	38,16	37,68	46,67	40,41	4,22
7	43,02	40,59	40,84	50,56	43,75	4,67
8	46,91	40,11	40,59	50,31	44,48	4,97
9	40,59	44,97	40,35	50,31	44,06	4,68
10	40,84	40,35	41,08	51,77	43,51	5,52
11	42,29	44,72	52,26	55,66	48,73	6,27
12	43,02	43,51	45,21	48,86	45,15	2,64
13	38,40	44,72	41,81	48,13	43,27	4,14
14	35,24	46,91	39,38	46,91	42,11	5,79
15	39,13	46,43	43,02	46,67	43,81	3,54
16	35,73	46,43	41,08	45,70	42,23	4,94
17	36,22	41,81	39,13	43,02	40,05	3,03
18	38,40	40,84	40,35	46,67	41,56	3,56
19	38,40	32,33	42,05	39,86	38,16	4,17
20	38,89	29,90	35,73	38,89	35,85	4,24
21	36,70	29,17	35,97	41,56	35,85	5,10
22	33,06	17,99	30,38	33,79	28,80	7,36
23	32,33	11,91	26,49	31,11	25,46	9,38
24	24,79	13,85	21,15	20,42	20,05	4,55
25	24,06	17,01	19,20	18,72	19,75	3,03
26	18,96	8,26	14,83	17,50	14,89	4,74
27	18,72	8,75	15,31	14,10	14,22	4,14
28	15,56	9,97	10,94	8,26	11,18	3,12
29	12,40	6,56	10,69	8,99	9,66	2,49
30	10,69	6,32	11,42	8,26	9,18	2,33
Summe	939,70	872,85	936,78	1058,07	951,85	
100 % SC [µg]	1058,07					
100% SC [µm]	10,58					

Tab. 22: Arzneistoffmenge Ohr D, Mikroemulsion Chem-Dic

Tape Nr.	Konzentration von Diclofenac-Natrium [$\mu\text{g/ml}$]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	20,33	23,26	19,22	18,93	20,43	1,98
2	8,59	9,43	10,00	8,63	9,16	0,68
3	4,76	5,57	4,44	5,11	4,97	0,48
4	3,01	3,62	3,32	2,95	3,22	0,31
5	1,77	2,83	2,05	1,73	2,10	0,51
6	1,56	1,81	1,57	1,17	1,53	0,27
7	0,96	1,39	1,32	0,95	1,15	0,23
8	0,52	1,20	1,14	0,73	0,90	0,32
9	0,72	1,04	1,00	0,58	0,83	0,22
10	0,39	0,68	0,96	0,52	0,64	0,25
11	0,29	0,52	0,52	0,37	0,43	0,11
12	0,30	0,50	0,50	0,31	0,40	0,11
13	0,20	0,43	0,42	0,29	0,34	0,11
14	0,33	0,39	0,43	0,30	0,36	0,06
15	0,30	0,42	0,47	0,29	0,37	0,09
16	0,25	0,40	0,36	0,25	0,32	0,07
17	0,17	0,57	0,44	0,24	0,36	0,18
18	0,24	0,43	0,44	0,20	0,33	0,12
19	0,27	0,40	0,32	0,21	0,30	0,08
20	0,20	0,26	0,56	0,19	0,30	0,17
21	0,10	0,25	0,29	0,20	0,21	0,08
22	0,09	0,30	0,21	0,15	0,19	0,09
23	0,11	0,40	0,27	0,15	0,23	0,13
24	0,11	0,34	0,25	0,15	0,21	0,10
25	0,12	0,31	0,22	0,10	0,19	0,10
26	0,24	0,42	0,22	0,10	0,25	0,13
27	0,09	0,44	0,20	0,10	0,21	0,16
28	0,08	0,25	0,20	0,11	0,16	0,08
29	0,08	0,40	0,17	0,15	0,20	0,14
30	0,12	0,37	0,20	0,09	0,20	0,13
Summe	46,30	58,61	51,73	45,24	50,47	
Einwaage in mg	374,39					

Tab. 23: Korneozytenmenge Ohr D, Mikroemulsion Chem-Dic

Tape Nr.	Korneozytenmasse [μg]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	12,15	11,18	9,48	11,42	11,06	1,13
2	20,17	10,21	28,92	10,69	17,50	8,89
3	26,49	16,29	27,95	27,47	24,55	5,54
4	30,87	24,06	35,97	33,06	30,99	5,07
5	38,16	34,03	40,84	42,78	38,95	3,79
6	40,35	38,89	46,91	47,16	43,33	4,32
7	47,16	40,35	50,56	49,10	46,79	4,51
8	46,91	38,65	47,16	46,18	44,72	4,07
9	46,18	39,13	44,72	48,37	44,60	3,94
10	38,65	38,16	37,43	42,54	39,19	2,28
11	35,97	36,70	44,00	45,94	40,65	5,05
12	32,81	20,42	33,54	28,44	28,80	6,03
13	24,06	20,17	19,69	28,44	23,09	4,07
14	20,17	17,01	16,53	16,04	17,44	1,87
15	15,07	12,64	18,23	16,29	15,56	2,34
16	12,64	8,99	20,17	13,85	13,92	4,66
17	11,18	3,89	11,42	7,29	8,45	3,58
18	9,48	6,32	11,42	7,54	8,69	2,24
19	6,08	6,08	9,48	5,35	6,75	1,86
20	5,83	5,83	8,02	6,81	6,62	1,04
21	5,59	3,65	7,05	4,38	5,17	1,49
22	3,65	3,40	6,32	4,38	4,44	1,32
23	5,10	2,43	5,35	4,13	4,25	1,32
24	3,65	1,94	3,65	4,13	3,34	0,96
25	2,92	0,73	2,43	2,67	2,19	0,99
26	3,16	0,49	3,40	4,13	2,80	1,59
27	2,92	1,22	2,67	2,67	2,37	0,78
28	2,92	0,49	3,16	3,16	2,43	1,30
29	2,92	0,97	4,38	0,97	2,31	1,65
30	1,94	1,22	2,67	1,22	1,76	0,70
Summe	555,17	445,54	603,54	566,59	542,71	
100 % SC [μg]	635,86					
100% SC [μm]	6,35					

Tab. 24: Arzneistoffmenge Ohr E, Mikroemulsion Chem-Dic

Tape Nr.	Konzentration von Diclofenac-Natrium [$\mu\text{g/ml}$]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	20,07	20,89	18,02	15,94	18,73	2,22
2	9,08	9,38	8,83	8,41	8,93	0,41
3	6,63	5,39	5,71	5,59	5,83	0,55
4	4,42	3,01	3,79	2,54	3,44	0,83
5	2,93	2,27	2,56	1,99	2,44	0,40
6	2,11	1,43	2,11	0,87	1,63	0,60
7	1,58	0,87	1,32	0,77	1,13	0,38
8	1,33	0,53	1,14	0,40	0,85	0,45
9	1,10	0,37	0,89	0,55	0,73	0,33
10	1,26	0,38	1,06	0,38	0,77	0,46
11	0,91	0,29	0,47	0,28	0,49	0,30
12	0,79	0,27	0,61	0,22	0,47	0,27
13	0,55	0,28	0,48	0,22	0,38	0,16
14	0,59	0,19	0,41	0,24	0,35	0,18
15	0,49	0,16	0,47	0,19	0,33	0,17
16	0,48	0,29	0,32	0,17	0,31	0,13
17	0,44	0,19	0,31	0,14	0,27	0,14
18	0,66	0,21	0,21	0,12	0,30	0,24
19	0,50	0,13	0,18	0,14	0,24	0,18
20	0,39	0,21	0,25	0,10	0,24	0,12
21	0,28	0,09	0,29	0,13	0,20	0,10
22	0,20	0,10	0,32	0,09	0,18	0,11
23	0,40	0,16	0,32	0,09	0,24	0,15
24	0,18	0,09	0,29	0,05	0,15	0,11
25	0,38	0,09	0,23	0,04	0,19	0,16
26	0,19	0,10	0,30	0,06	0,16	0,11
27	0,26	0,11	0,24	0,05	0,17	0,10
28	0,19	0,10	0,18	0,08	0,14	0,06
29	0,22	0,11	0,15	0,06	0,14	0,07
30	0,17	0,00	0,19	0,05	0,10	0,09
Summe	58,80	47,68	51,65	39,95	49,52	
Einwaage in mg	347,90					

Tab. 25: Korneozytenmenge Ohr E, Mikroemulsion Chem-Dic

Tape Nr.	Korneozytenmasse [μg]					
	Stelle 1	Stelle 2	Stelle 3	Stelle 4	Durchschnitt	SD
1	6,32	2,67	5,35	1,94	4,07	2,09
2	4,62	5,83	5,10	10,45	6,50	2,68
3	6,08	19,20	15,80	27,22	17,08	8,76
4	11,18	26,49	29,17	21,88	22,18	7,93
5	24,06	35,00	33,06	26,74	29,71	5,16
6	30,14	40,84	38,89	30,63	35,12	5,53
7	37,92	41,81	38,16	33,30	37,80	3,49
8	35,73	44,72	41,81	35,00	39,32	4,72
9	42,05	43,51	42,78	42,78	42,78	0,60
10	39,13	50,80	45,21	35,97	42,78	6,58
11	47,40	59,55	54,45	39,38	50,19	8,77
12	36,95	48,61	41,81	32,08	39,86	7,06
13	38,40	38,40	43,75	18,96	34,88	10,91
14	34,52	35,00	39,38	24,06	33,24	6,50
15	35,24	29,17	35,24	25,77	31,36	4,70
16	26,74	19,20	30,87	18,47	23,82	6,00
17	22,61	18,47	25,04	18,72	21,21	3,18
18	26,74	14,83	18,23	13,37	18,29	5,99
19	19,45	9,97	13,85	15,80	14,77	3,95
20	12,40	9,97	12,64	9,72	11,18	1,55
21	14,58	6,56	15,56	8,99	11,42	4,34
22	11,91	6,81	11,91	10,45	10,27	2,41
23	12,15	5,59	8,02	7,29	8,26	2,79
24	10,45	5,10	9,72	5,10	7,60	2,89
25	8,99	3,89	10,45	4,62	6,99	3,23
26	9,48	4,13	6,08	3,89	5,89	2,58
27	10,21	3,65	4,62	5,10	5,89	2,94
28	10,69	2,67	4,13	4,62	5,53	3,54
29	8,75	2,67	5,10	3,65	5,04	2,67
30	9,97	2,43	5,83	3,89	5,53	3,27
Summe	644,86	637,57	692,01	539,85	628,57	
100 % SC [μg]	692,01					
100% SC [μm]	6,92					

8 LITERATUR

- [1] H.P.T. Ammon, Hunnius - Pharmazeutisches Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag, 9. Auflage (2004)
- [2] G. Thews, E. Mutschler, P. Vaupel, Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen, 5 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1999)
- [3] R. Darlenski, S. Sassning, N. Tsankov, J.W. Fluhr, Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties, Eur. J. Pharm. Biopharm. 72 (2009), 295-303
- [4] S.A. Krause, Entwicklung und Charakterisierung von Mikroemulsionen zur dermalen Applikation von Arzneistoffen, Dissertation, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Deutschland (2001)
- [5] A. Teichmann, S. Heuschkel, U. Jacobi, G. Presse, R.H.H. Neubert, W. Sterry, J. Lademann, Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream, Eur. J. Pharm. Biopharm. 67 (2007), 699-706
- [6] S. Heuschkel, A. Goebel, R.H.H. Neubert, Microemulsions – modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery, J. Pharm. Sci 97 (2008), 603-631
- [7] K. Szymczyk, Comparative study of the physicochemical properties of aqueous solutions of the hydrocarbon and fluorocarbon surfactants and their ternary mixtures, Chem. Phys. 433 (2014) 42-47
- [8] L. Wang, L. Zhang, C. Lu, Applications in analytical chemistry using the attractive properties of non-ionic fluorosurfactants, Trends Anal. Chem. 54 (2014) 45-55

- [9] R. Darlenski, J.W.Fluhr, Influence of skin type, race, sex, and anatomic location on epidermal barrier function, *Clin. Dermatol.* (2012) 30, 269-273
- [10] J. Hadgraft, Skin, the final frontier, *Int. J. Pharm.* 224 (2001), 1-18
- [11] Forma Esthetics GmbH, <http://www.forma-esthetics.ch/anwendung-medizinische-hintergruende.php> (Stand September 2014)
- [12] enpenet GmbH, <https://www.enpevita.de/site/ExampleEvaluation.aspx?exampleid=002> (Stand September 2014)
- [13] J. Hadgraft, M.E. Lane, Skin: the ultimate interface, *Phys. Chem.* 13 (2011), 5215-5222
- [14] Pharmazeutische Zeitung Online, Stratum corneum: Struktur und Morphologie einer Barriere, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2957> (Stand September 2014)
- [15] R. Voigt, A. Fahr, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 10. Auflage (2006)
- [16] D. Köpper, Struktur- und Stabilitätsuntersuchungen an neuartigen topischen Grundlagen aus Naturstoffen, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen-Nürnberg (2004)
- [17] J. Hadgraft, M.E. Lane, Transepidermal water loss and skin site: a hypothesis, *Int. J. Pharm.* 373 (2009), 1-3
- [18] K. Moser, K. Kriwet, A. Naik, Y.N. Kalia, R.H. Guy, Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (2001), 103-112

- [19] H. Lautenschläger, Emulgatoren – „Wir machen mischen möglich“, Kosmetische Praxis 2004 (3), 8-10, <http://www.dermaindividuals.at/publikationen/inhaltsstoffe/emulgatoren-wir-machen-mischen-moeglich.html> (Stand Juni 2014)
- [20] http://www.jagemann-net.de/seifen_und_tenside/seifen_und_tenside.php (Stand September 2014)
- [21] A. Azeem, Z.I. Khan, M. Aqil, F.J. Ahmad, R.K. Khar, S. Talegaonkar, Microemulsions as a surrogate carrier for dermal drug delivery, Drug. Dev. Ind. Pharm. 35 (2009), 525-547
- [22] M.J. Lawrence, G.D. Rees, Microemulsion-based media as novel drug delivery systems, Adv. Drug Deliv. Rev. 45 (2000) 89-121
- [23] K. Hückstädt, Entwicklung und Charakterisierung von pharmazeutischen Mikroemulsionen, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (2005)
- [24] K. Szymczyk, Bulk and surface properties of the ternary mixtures of hydrocarbon and fluorocarbon surfactants, Fluid Phase Equilib. 356 (2013), 246-255
- [25] E.I. du Pont de Nemours and Company, DuPont™ Zonyl® FSO-100 fluorosurfactant, http://evonik.tego.de/pdf/daten/amer/Zonyl_FSO_100.pdf (Stand Juli 2014)
- [26] Sigma-Aldrich Co. LLC., Zonyl® FSO-100, <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/421456?lang=de®ion=AT> (Stand Juli 2014)
- [27] Sigma-Aldrich Co. LLC., Zonyl® FSO fluorosurfactant, <http://www.sigmaaldrich.com/cataloge/product/aldrich421448?lang=de®ion=AT> (Stand Juli 2014)

- [28] Guarniflon S.p.A. Maflon Division, Hexafor™ 670 - short perfluorinated chain fluorosurfactant, http://www.carytrad.com.tw/chemical/download/maflon/HEXAFOR%20670_TDS_ENG-pdf (Stand Juli 2014)
- [29] Chemguard, Inc., Chemguard S-550-100 High Performance Nonionic Fluorosurfactant, http://www.chemguard.com/pdf/specialty-chemicals/data-sheet/S-550-100_TDS.pdf (Stand Juli 2014)
- [30] M.D. Pierre, E.Jr. Ricci, A.C. Tedesco, M.V. Bentley, Oleic acid as optimizer of the skin delivery of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy, *Pharm. Res.* 23 (2006) 360-366
- [31] S. Hoeller, V. Klang, C. Valenta, Skin-compatible lecithin drug delivery systems for fluconazole:effect of phosphatidylethanolamine and oleic acid on skin permeation, *J. Pharm. Pharmacol.* 60 (2008), 587-591
- [32] Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 7. Auflage, Grundwerk 2011 (2011)
- [33] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hoffmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, 10. Auflage (2009)
- [34] E. Mutschler. G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage (2008)
- [35] H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein, *Taschenatlas Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 6. Auflage (2008)
- [36] A. Kogan N. Garti, Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles, *Adv. Colloid. Interface Sci.* 123-126 (2006), 369-385

- [37] A.M. Barbero, H.F. Frasch, Pig and guinea pig skin as surrogates for human in vitro penetration studies: a quantitative review, *Toxicol. Vitro.* 23 (2009), 1-13
- [38] A.M. Zimmermann, Cyclodextrin-stabilisierte Submikronemulsionen als Arzneistoffträgersystem für Progesteron auf der Haut, Diplomarbeit, Universität Wien (2009)
- [39] S. Riedel, Vergleichende Untersuchungen zur dermalen Penetration und Permeation in Diffusionszellen, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover (2003)
- [40] V. Klang, J.C. Schwarz, B. Lenobel, M. Nadj, J. Auböck, M. Wolzt, C. Valenta, In vitro vs. in vivo tape stripping: Validation of the porcine ear model and penetration assessment of novel sucrose stearate emulsions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80 (2012), 604-614
- [41] J. Lademann, U. Jacobi, C. Surber, H.-J. Weigmann, J.W. Fluhr, The tape stripping procedure – evaluation of some critical parameters, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72 (2008), 317-323
- [42] V. Klang, J.C. Schwarz, A. Hartl, C. Valenta, Facilitating in vitro Tape Stripping: Applications of Infrared Densitometry for Quantification of Porcine Stratum Corneum Proteins, *Skin Pharmacol. Physiol.* 24 (2011), 256-268
- [43] M. Hoppel, Natürliche Mikroemulsionen zur dermalen Applikation: Entwicklung, Charakterisierung und Hautpenetration, Diplomarbeit, Universität Wien, (2012)
- [44] M.R. Rao, S. Aghav, G. Sukre, M. Kumar, Determination of Required HLB of Capryol 90, *J. Disper. Sci. Technol.* 35 (2014), 161-167
- [45] D.J. Hauss, Oral Lipid-based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-soluble Drugs, CRC Press, New York, (2007)

- [46] M. Fanun, Formulation and characterization of microemulsions based on mixed nonionic surfactants and peppermint oil, *J. Colloid Interface Sci.* 343 (2010), 496-503

9 POSTER

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in London beim „13th Annual Meeting of Skin Forum im Juni 2013 unter dem Titel „Development of microemulsions based on fluorinated surfactants and their skin penetration“ präsentiert.

Development of microemulsions based on fluorinated surfactants and their skin penetration



Denise Mahrhauser¹, Magdalena Hoppel¹, Judith Schöll¹, Florian Wagner¹, Hanspeter Kählig², Claudia Valenta³

University of Vienna, Austria

¹Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics

²Research Platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and Investigation of Involved Mechanisms" Institute of Organic Chemistry



Introduction

Microemulsions are optical clear, thermodynamically stable colloidal dispersions of low viscosity. In regard to their potential as dermal drug delivery systems, they exhibit several advantages over traditional formulations such as long term stability, ease of preparation and improved drug solubilisation.

In the present study, microemulsions with different amounts of a non-ionic, ethoxylated fluorosurfactant were established. Thus, the fluorinated surfactants could be specifically quantified by ¹⁹F-NMR experiments.

Experimental Methods

Formulations

Microemulsions based on the fluorosurfactant Zonyl FSO-100 were developed. Therefore, various amounts of distilled water, oleic acid, fluorosurfactant and isopropanol as co-surfactant were mixed until a colloidal solution was obtained.

Tape stripping procedure

Tape stripping experiments were carried out to quantify the fluorosurfactant as well as the drug content. For this purpose full-thickness, unhaird porcine ear skin was used. Subsequently, 5 mg per cm² of the respective formulation was applied. After a residence time of 1 h, twenty tape strips were torn off and analysed for their content of fluorosurfactant and drug. The quantification of the fluorosurfactant was performed by ¹⁹F-NMR, while the drug content was analysed by HPLC.

Microscopic characterisation of microemulsions

Polarising light microscopy studies were carried out at room temperature using an Optiphot microscope (Nikon GmbH, Germany) in order to get more information on the microscopic structure of the systems.

In vitro skin permeation

In vitro skin permeation studies were performed using Franz-type diffusion cells. Dermatomed porcine abdominal skin at a thickness of 700 µm was chosen as model membrane. The acceptor compartment was filled with phosphate buffer pH 7.4. 50 mg of the formulations were applied onto the skin fixed in the Franz-cells, which were thermostatted at 32°C. Samples were drawn after 2, 4, 6, 8 and 24 h and analysed for their drug content by HPLC.

ATR-FTIR experiments

Infrared spectra of the skin samples were obtained using a FTIR spectrophotometer (Tensor 27, Bio-ATR I tool, Bruker Optics, Germany). Therefore, porcine ear skin was placed on the ZnSe crystal with the stratum corneum facing down after incubation with the microemulsion for 2 h at 32°C.

Results

In this study, microemulsions using the fluorosurfactant Zonyl FSO-100 could be developed (Fig. 1). The tape stripping experiments with diclofenac-sodium loaded microemulsions showed a penetration up to 20 strips. ¹⁹F-NMR experiments with the pure fluorosurfactant and with a drug-free microemulsion were performed. In both cases the fluorosurfactant could be detected until the 20th strip.

Skin permeation studies revealed that fluorosurfactant based microemulsions are suitable to deliver model drugs through the skin barrier.

Moreover, a shift of the symmetric CH₂-stretching band from 2850 cm⁻¹ to 2854 cm⁻¹ after application of the microemulsion could be determined, which indicates an increase of barrier permeability.

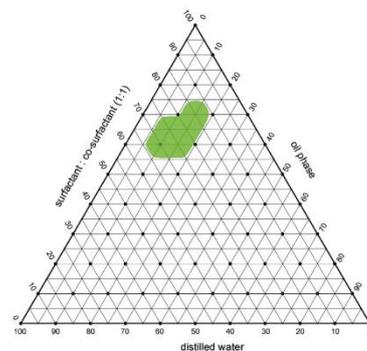


Fig. 1: Pseudoternary phase diagram involving the surfactant (Zonyl FSO-100), co-surfactant (isopropanol), oil phase (oleic acid) and distilled water. The marked area labels the formation of isotropic microemulsions.

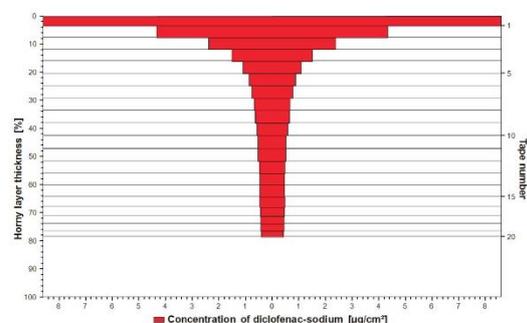


Fig. 2: Skin penetration profile of diclofenac-sodium from fluoro-surfactant based microemulsions (n=8). The respective drug amounts were determined by HPLC.

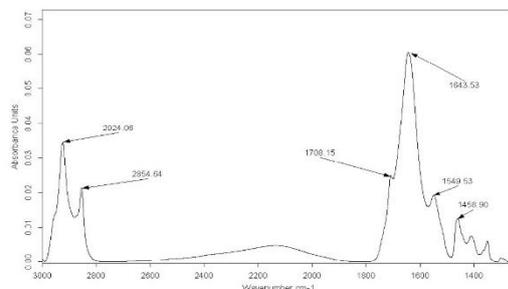


Fig. 3: ATR-FTIR spectrum of the microemulsion on porcine ear skin (n=5)

Acknowledgements

This work was financed by the "Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung" (FWF, P24846-B20) granted to Prof. Dr. Claudia Valenta and by the research platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and the Investigation of Involved Mechanisms", University of Vienna.

Weitere Ergebnisse wurden im Rahmen der „18. GD-Jahrestagung“ vom 7. bis 9. April 2014 in Berlin unter dem Titel „Investigation of the penetration of vehicle components and active drug from fluorosurfactant-based microemulsions“ vorgestellt.

Investigation of the penetration of vehicle components and active drug from fluorosurfactant-based microemulsions



Denise Mahrhauser¹, Judith Schöll¹, Magdalena Hoppe¹, Hanspeter Kählig¹, Claudia Valenta^{1*}

University of Vienna, Austria

¹Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics

²Research Platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and Investigation of Involved Mechanisms"

³Institute of Organic Chemistry



Introduction

Microemulsions are established formulations for transdermal drug delivery, but the mechanisms and factors controlling their transdermal drug penetration enhancement are still not clear. Since the components of a microemulsion are known to facilitate drug transport across the barrier it was the objective of the present study to monitor the penetration route of the incorporated drug and the fluorosurfactant as specific vehicle component and to examine whether synergies arise regarding their stratum corneum uptake. To this end, the penetration depth of each compound was elucidated through tape stripping studies via simultaneous quantification of diclofenac-sodium (DS) and the fluorosurfactant. The active component (DS) as well as the fluorosurfactants were directly quantified from the same strip by HPLC and ¹⁹F NMR, respectively. Moreover, ATR-FTIR experiments with the formulations and pure fluorosurfactants were performed to elucidate their effects on skin integrity.

Experimental Methods

Skin penetration experiments

Tape stripping studies were carried out on porcine ear skin with an oleic acid-solution incorporated with 0.7% (w/w) diclofenac-sodium as control and with two selected microemulsions containing the fluorosurfactant Hexafor 670 (Hex) or Chemguard S-550-100 (Sin) and isopropyl alcohol as co-surfactant in the relation 1:1 (w/w), oleic acid as oily component, distilled water and 0.7% (w/w) diclofenac-sodium. About 5 mg/cm² of formulation were applied and after 1 h exposure the stratum corneum layers of the porcine ear skin were removed by Corneofix® tapes. This procedure was repeated for each individual tape stripping experiment until the entire stratum corneum was stripped off. The tape strips were then immersed in 2 mL CH₂OD. Each tape strip was quantified by HPLC and ¹⁹F NMR. The resulting cumulative amounts of both components were further used for calculation of their relative slopes in order to examine whether any relation exists between their penetration behaviours.

¹⁹F NMR

NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III 600 NMR spectrometer (Bruker BioSpin GmbH, Germany) operating at 564.69 MHz for ¹⁹F. A 5-mm quadrupole observe probe equipped with z-axis gradient coil was used. All measurements were performed in deuterated methanol at a temperature of 298 K. Other typical acquisition parameters chosen were: 15 ppm spectral width, 32 000 data points, 90° excitation pulse, 2 s acquisition time and 1000 scans. As an external reference to calibrate the ¹⁹F, the chemical shift scale CCl₃F was used. The processing and the analysis of the NMR spectra were performed within the Topspin Software (version 3.0; Bruker BioSpin GmbH).

ATR-FTIR studies

Infrared spectra of porcine ear skin samples were obtained using a Tensor 27 FTIR instrument (Bruker Optics, Germany) equipped with a Bio-ATR I tool at the skin surface temperature of 32°C. The skin samples were placed surface down on the ZnSe ATR crystal. ATR-FTIR spectra were recorded before and after impregnation with a formulation.

Results

FTIR-results indicated a penetration enhancement of diclofenac-sodium due to a conformational disorder of the SC lipids induced by oleic acid, whereas the nearly identical slope curves of diclofenac-sodium and fluorosurfactant from the microemulsions also suggested an influence of the employed fluorosurfactants. However, the shift of the CH₂ stretching absorbances only occurred when the fluorosurfactants were part of the microemulsion systems. Apparently, their combination and the arising microstructure of the prepared microemulsions exerted specific effects on skin integrity resulting in an enhanced diclofenac-sodium penetration.

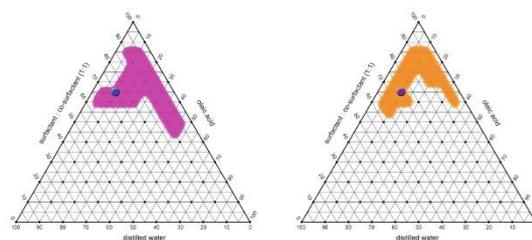


Fig. 1: Pseudoternary phase diagrams using two different fluorinated surfactants. The coloured area represents the formation of isotropic microemulsions. left: Hexafor 670; right: Chemguard S-550-100

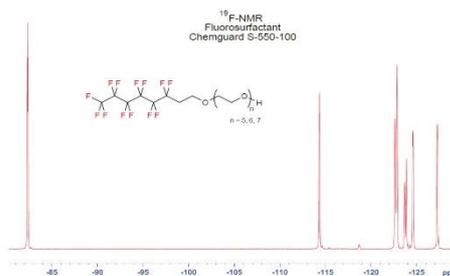


Fig. 2: ¹⁹F NMR spectrum of the fluorinated surfactant Chemguard S-550-100. The fluorosurfactant gave several separated signals for the individual CF₂ groups and one for the CF₃ group at -82 ppm. All of these signals are suitable for quantification, but in this study the CF₃ was used giving the best sensitivity due to three fluorine atoms.

Formulation	Asymm. CH ₂ (cm ⁻¹)	Symm. CH ₂ (cm ⁻¹)
Water (control)	2918.54 ± 0.26	2850.29 ± 0
Fluorosurfactant Hex	2917.47 ± 0.28	2850.29 ± 0.49
Fluorosurfactant Sin	2917.65 ± 0.25	2850.13 ± 0.28
Std. oleic acid	2922.28 ± 0.28*	2853.19 ± 0.01*
ME Hex	2921.97 ± 0.73*	2852.22 ± 0.48*
ME Sin	2923.41 ± 0.56*	2853.99 ± 0.56*

Tab 1: Position of the CH₂ stretching absorbances obtained from ATR-FTIR spectra of porcine skin after incubation (2h) with pure fluorosurfactant, oleic acid-solution and the microemulsions ME Hex and ME Sin. Given values are means ± SD (n=3).

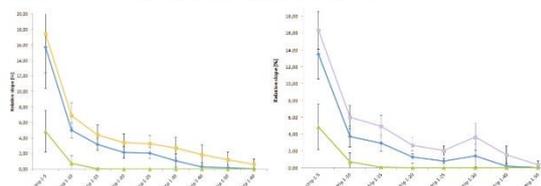


Fig. 3: Comparison of the relative slopes of diclofenac-sodium (diamond) and fluorosurfactant (square) from the microemulsions; reference line: relative slope of diclofenac-sodium from the oleic acid-solution (triangle).

Acknowledgements

This work was financed by the "Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung" (FWF, P24846-B20) granted to Prof. Dr. Claudia Valenta and by the research platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and Investigations of Involved Mechanisms", University of Vienna.

10 ABSTRACT

Deutsch

Mikroemulsionen sind kolloidale Vehikelsysteme, bestehend aus Wasser, Öl, einem Tensid und meistens auch einem Kosolvens. Sie sind thermodynamisch stabil und werden spontan, ohne Zufuhr von Energie, gebildet. In dieser Arbeit wurden erstmals Mikroemulsionen auf Fluorotensidbasis entwickelt, pseudoternäre Phasendiagramme erstellt und die isotropen Bereiche darin markiert. Die eingesetzten fluorierten Tenside waren Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 und Chemguard S-550-100. Das größte isotrope Gebiet wurde im Phasendiagramm für Hexafor™ 670 gefunden. Anhand dieser Diagramme wurde eine bestimmte Formulierung ausgewählt, die mit allen verwendeten Tensiden das gleiche Mischungsverhältnis besaß. In diese Zubereitungen wurde jeweils der Modellarzneistoff Diclofenac-Natrium eingearbeitet. Mit den Formulierungen wurden Franz-Zell- und Tape Stripping-Versuche durchgeführt und dadurch das Permeations- und Penetrationsverhalten des Arzneistoffes beschrieben. Die Mikroemulsion mit Zonyl® FSO-100 zeigte bei den Franz-Zell-Versuchen die höchste Freisetzungsrates von Diclofenac-Natrium, gefolgt von Chemguard S-550-100 und Hexafor™ 670. Auch bei den Penetrationsuntersuchungen wurden mit Zonyl® FSO-100 die besten Ergebnisse erzielt. Es war überdies möglich aus ein und derselben Probe den Arzneistoff mittels HPLC und die fluorierten Tenside mittels ¹⁹F-NMR zu quantifizieren. Es zeigten sich ähnliche Penetrationsgeschwindigkeiten für Diclofenac-Natrium und das jeweilige Tensid.

English

Microemulsions are colloidal vehicle systems consisting of water, oil, a surfactant and in many cases also a cosurfactant. They are thermodynamically stable and form spontaneously without any energy input. In this study fluorosurfactant-based microemulsions were developed, pseudoternary phase diagrams were constructed and the isotropic areas were tagged. The used fluorosurfactants were Zonyl® FSO-100, Hexafor™ 670 and Chemguard S-550-100. In the phase diagrams the largest isotropic field was identified for Hexafor™ 670. Based on these diagrams, one specific mixture with the same mixing ratio for all of the used surfactants was chosen. Afterwards the model drug diclofenac-sodium was incorporated in each of the preparations. With these formulations skin permeation and penetration studies were performed using Franz-type diffusion cells and tape stripping experiments. Microemulsions with Zonyl® FSO-100 showed the highest permeation rate of diclofenac-sodium, followed by Chemguard S-550-100 and Hexafor™ 670. Also the penetration studies for Zonyl® FSO-100 showed the best results. Moreover it was possible to simultaneously quantify the drug via HPLC and the fluorosurfactants via ¹⁹F-NMR from the very same sample. Similar penetration velocities of diclofenac-sodium and the surfactant were shown.

11 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Judith Schöll
Adresse: Lazarettgasse 31/21
Geburtsdatum: 1. Februar 1986
Geburtsort: Wr. Neustadt
Nationalität: Österreich
Familienstand: ledig

Ausbildung:

1992-1996: Volksschule Wiesen
1996-2004: BG/BRG Mattersburg
seit Oktober 2004: Studium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufserfahrung:

März 2012-Juni 2014: Tutorin für die Übungen zur „Magistralen Arzneimittelherstellung“ (Department für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie)
seit 2009: Mitarbeiterin der Brady-Apotheke zum roten Turm

Kenntnisse:

Sprachen: Deutsch (Muttersprache)
Englisch (Schulkenntnisse)
Russisch (Grundkenntnisse)