



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Entwicklung von W/O/W-Emulsionen mittels
„One-step Emulsification“ und Verbesserung der Stabilität
durch Verwendung eines natürlichen Polymers

Verfasserin

Christina Stallinger

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, Juni 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreuerin / Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Claudia Valenta

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank geht an Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Claudia Valenta für das angenehme Arbeitsklima und für die kompetente Betreuung.

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

Großer Dank gebührt Mag. pharm. Magdalena Hoppel für die ausgezeichnete Betreuung und die unermüdliche Unterstützung während meiner gesamten Diplomarbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Mag. pharm. Denise Mahrhauser und Mag. pharm. Corinna Nagelreiter, die mir stets zur Seite standen, bedanken.

Auch Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Michael Wirth möchte ich für die Aufnahmen am Mikroskop meinen Dank aussprechen.

Von ganzen Herzen danke ich meinen Eltern, Theresia und Alois Stallinger, die mir das Studium erst ermöglicht haben und mich während meiner gesamten Ausbildung immer unterstützt haben.

Ein ganz großes Dankeschön richte ich an meinen Freund Tobias Gabriel, der mir während meiner gesamten Studienzeit mit viel Geduld zur Seite gestanden hat und mich in jeglicher Hinsicht großartig unterstützt hat.

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 2 | ALLGEMEINES | 3 |
| 2.1 | Die Haut..... | 3 |
| 2.1.1 | Aufbau der Haut..... | 3 |
| 2.1.2 | Arzneistoffaufnahme über die Haut..... | 4 |
| 2.1.3 | Penetrationsfördernde Substanzen..... | 6 |
| 2.2 | W/O/W-Emulsionen | 7 |
| 2.2.1 | Definition und Eigenschaften | 7 |
| 2.2.2 | Anwendung von W/O/W-Emulsionen | 10 |
| 2.3 | Tenside | 11 |
| 2.3.1 | Einführung | 11 |
| 2.3.2 | Span 80 | 13 |
| 2.3.3 | Tween 80..... | 14 |
| 2.4 | 5-Fluorouracil..... | 15 |
| 2.4.1 | Physikochemische Eigenschaften..... | 15 |
| 2.4.2 | Pharmakologische Wirkung und Anwendung..... | 15 |
| 2.5 | Isopropylmyristat..... | 16 |
| 2.5.1 | Physikochemische Eigenschaften..... | 16 |
| 2.6 | Miglyol 812..... | 17 |
| 2.6.1 | Physikochemische Eigenschaften..... | 17 |
| 2.7 | Solagum AX..... | 17 |
| 2.7.1 | Physikochemische Eigenschaften..... | 17 |
| 3 | Methoden | 19 |
| 3.1 | Rezeptur und Herstellung der W/O/W-Emulsionen..... | 19 |
| 3.2 | Charakterisierung der hergestellten W/O/W-Emulsionen..... | 21 |
| 3.3 | Rheologische Untersuchungen mittels Rheometer | 22 |
| 3.4 | Prüfung der Stabilität | 24 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.5 In-Vitro Hautstudien | 26 |
| 3.5.1 Franz-Zell Versuche..... | 26 |
| 3.5.1.1 Versuchsanordnung..... | 27 |
| 3.5.2 Tape Stripping | 28 |
| 3.5.2.1 Versuchsanordnung..... | 29 |
| 3.6 HPLC-Analytik..... | 31 |
| 4 Ergebnisse..... | 34 |
| 4.1 Ergebnisse der mikroskopischen Charakterisierung..... | 34 |
| 4.2 Ergebnisse der rheologischen Untersuchungen | 37 |
| 4.3 Ergebnisse der Stabilitätsprüfung..... | 37 |
| 4.4 Ergebnisse der In-vitro Hautstudien..... | 42 |
| 4.4.1 Franz-Zell Versuche..... | 42 |
| 4.4.2 Tape Stripping | 43 |
| 5 DISKUSSION..... | 46 |
| 6 ZUSAMMENFASSUNG | 49 |
| 7 ANHANG | 51 |
| 7.1 Abbildungen der mikroskopischen Aufnahmen..... | 51 |
| 7.2 Tabelle zu den rheologischen Untersuchungen..... | 52 |
| 7.3 Tabellen zur Stabilitätsprüfung..... | 53 |
| 7.4 Tabellen zu den Hautpermeationsstudien mittels Franz-Zellen | 57 |
| 7.5 Tabellen zu den Hautpenetrationsstudien mittels Tape Stripping..... | 59 |
| 7.6 Poster | 68 |
| 8 ABSTRACT | 70 |
| 9 LITERATURVERZEICHNIS..... | 72 |
| 10 LEBENS LAUF | 77 |

1 EINLEITUNG

Die Haut bildet nicht nur die Abgrenzung des Organismus gegenüber seiner Umwelt, sondern besitzt auch große Bedeutung als Zielort der Arzneimitteltherapie. Besonders für die Behandlung verschiedener Dermatosen bietet die direkte Applikation von Arzneistoffen auf der Haut eindeutige Vorteile gegenüber der systemischen Gabe. Dadurch können hohe Wirkstoffkonzentrationen im erkrankten Areal bei geringer Belastung des Gesamtorganismus erzielt werden [1].

Die Aufnahme von Arzneistoffen über die Haut wird bereits seit langer Zeit durch bewährte Arzneiformen wie Salben, Cremes oder Emulsionen gewährleistet [2].

Seit der ersten Beschreibung der multiplen Emulsionssysteme 1925 sind diese als potentielle Arzneistoffträgersysteme von zunehmendem Interesse. Nach ihrem Aufbau unterscheidet man Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) und Öl-in-Wasser-in-Öl (O/W/O) Emulsionen [3].

Im Bereich der dermalen Applikationsformen bieten W/O/W-Emulsionen eine Vielzahl interessanter Aspekte. Sie zeigen großes Potential für den Transport hydrophiler Arzneistoffe über die Haut. Hydrophile Wirkstoffe können auch durch den Einschluss in den inneren wässrigen Tröpfchen vor äußeren Einflüssen geschützt werden. Mit Hilfe der W/O/W-Emulsionen kann auch eine verlangsamte beziehungsweise kontrollierte Freisetzung eingearbeiteter Wirkstoffe erreicht werden [4, 5].

Trotz all dieser Vorteile ist es jedoch sehr schwierig stabile Formulierungen zu erhalten. Im Vergleich zu einfachen Emulsionen müssen viel mehr Destabilisierungsprozesse berücksichtigt werden. Das Hauptproblem ist das Vorhandensein von zwei thermodynamisch instabilen Grenzflächen [6].

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, W/O/W-Emulsionen mittels „One-step Emulsification“ herzustellen und die Eignung eines natürlichen Polymers zur Verbesserung der Stabilität zu untersuchen.

Für die Herstellung von multiplen Emulsionen sind sowohl ein hydrophiles als auch ein lipophiles Tensid notwendig. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden nichtionogenen Emulgatoren Tween 80 und Span 80 verwendet. Diese beiden Tenside werden aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Struktur häufig zur Herstellung von W/O/W-Emulsionen eingesetzt. Die gleiche Länge der Kohlenwasserstoffkette der beiden Emulgatoren führt zu einer höheren Stabilität der Emulsionen [6].

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von Isopropylmyristat, dem penetrationsfördernde Eigenschaften zugeschrieben werden, zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden W/O/W-Emulsionen mit Isopropylmyristat und zum Vergleich W/O/W-Emulsionen mit Miglyol 812 als ölige Komponente hergestellt.

Als Gelbildner wurde das natürliche Polymer Solagum AX, das eine Kombination aus Xanthan und Arabischem Gummi ist, verwendet. Der Vergleich von W/O/W-Emulsionen mit und ohne Gelbildner sollte zeigen, ob der Gelbildner Einfluss auf die Stabilität hat. Die Stabilität der hergestellten Formulierungen wurde anhand langfristiger Messung der Partikelgröße und mittels mikroskopischer Aufnahmen untersucht. Mit Hilfe der mikroskopischen Aufnahmen sollte auch gezeigt werden, welchen Einfluss die unterschiedlichen Komponenten auf die Struktur der Formulierung haben.

Mit dem Ziel, die Überlegenheit von W/O/W-Systemen gegenüber herkömmlichen O/W-Emulsionen bei dermalen Applikation zu demonstrieren, wurde 5-Fluorouracil als hydrophiler Modellarzneistoff verwendet. Die Permeation und Penetration von 5-Fluorouracil aus den hergestellten Formulierungen sollte in Franz-Zell-Versuchen und mittels Tape-Stripping untersucht werden. Mit Hilfe der in-vitro Hautstudien sollte auch der Einfluss von Solagum AX und Isopropylmyristat auf die Freisetzungsrates des eingearbeiteten Arzneistoffes analysiert werden.

2 ALLGEMEINES

2.1 Die Haut

2.1.1 Aufbau der Haut

Die Haut ist mit einer Fläche von 1,5 bis 2 m² das größte Organ des Menschen. Sie bildet die Abgrenzung des Organismus gegenüber seiner Umwelt und übt damit eine wichtige Kontakt- und Schutzfunktion aus [1, 7].

Die menschliche Haut besteht aus drei Schichten: der Epidermis (Oberhaut), der Dermis (Lederhaut, Corium) und der Subkutis (Unterhaut). In diese Strukturen sind verschiedene Hautanhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen eingebettet [1].

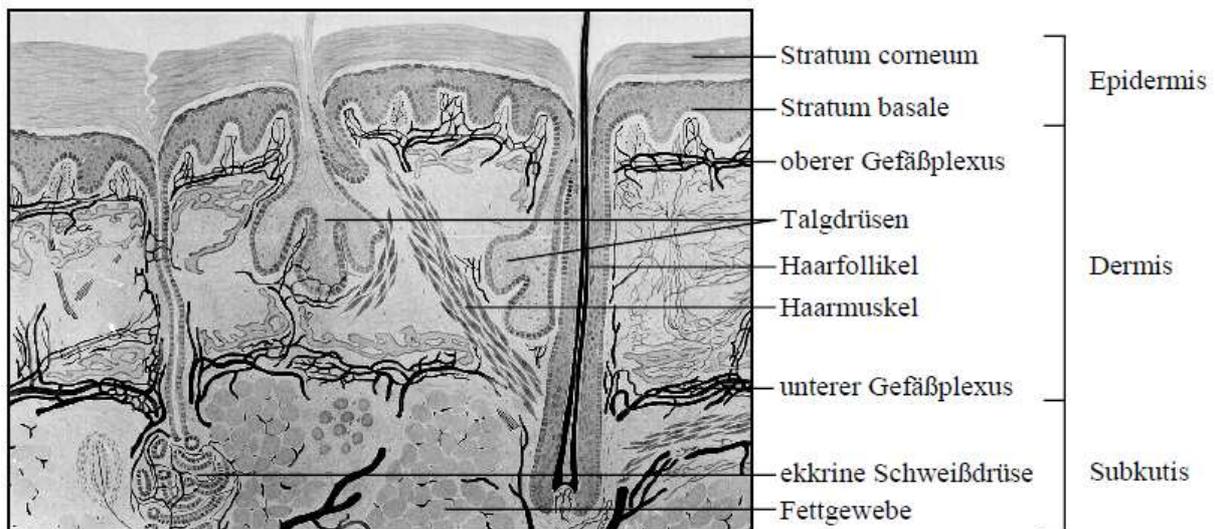


Abb. 1: Aufbau der humanen Haut [1]

Als unterste Schicht dient die Subkutis mit ihren Fettzellen als Energiespeicher und der Wärmeisolierung. Die Dermis besteht aus elastischem und kollagenem Bindegewebe und besitzt hohe Reißfestigkeit und Elastizität. Sie beherbergt auch das die Haut versorgende mikrovaskuläre Gefäßnetz [8].

Die Epidermis ist ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel und besteht zu 90 % aus Keratinozyten. Die Keratinozyten werden im Stratum basale gebildet und gelangen unter zunehmender Differenzierung und Keratinisierung in den mittleren Epidermisschichten bis zum Stratum corneum [1].

Obwohl das Stratum corneum nur 20 µm dick ist, schützt es den Körper vor übermäßigem Wasserverlust und vor Umwelteinflüssen [9]. Die Struktur des Stratum corneum lässt sich anhand des sogenannten „Ziegelstein-Mörtel-Modells“ nach Peter Elias vereinfacht beschreiben [10].

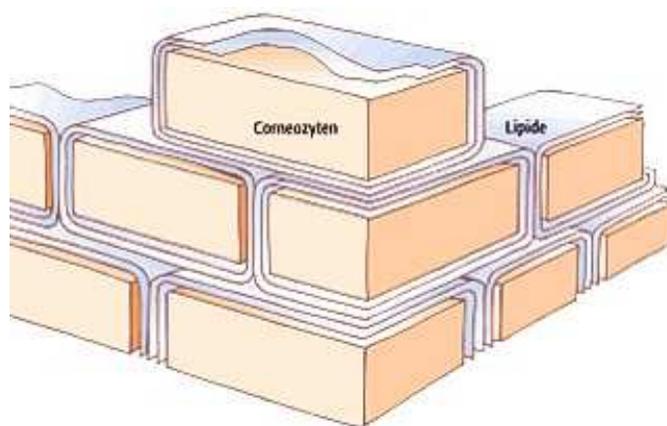


Abb. 2: Ziegel und Mörtel Modell des Stratum corneum [10]

Hier stellen die mit Keratin gefüllten Korneozyten die Ziegelsteine dar. Der Mörtel ist ein komplexes Lipidgemisch bestehend aus Ceramiden, freien Fettsäuren und deren Ester, Cholesterol und Cholesterolsulfat. Gemeinsam mit Wasser bilden die Lipide interzelluläre Doppelschichten aus. Sie stellen damit die eigentliche Barriere für die Wirkstoffdiffusion dar [1, 9, 11].

2.1.2 Arzneistoffaufnahme über die Haut

Insgesamt stellt die Haut für das Eindringen der meisten Stoffe eine beachtliche Barriere dar [12]. Die Aufnahme von Substanzen über die Haut kann prinzipiell entweder durch Diffusion durch das Stratum corneum oder durch die Hautanhangsgebilde erfolgen [13].

Aufgrund des geringen Oberflächenanteils von Haarfollikeln, Talg- und Schweißdrüsen von etwa 0,1 % sind der transglanduläre und der transfollikuläre Weg von untergeordneter Bedeutung. Der Transport durch die Hornschicht kann entsprechend der Zweikompartiment-Struktur des Stratum corneum interzellulär und transzellulär erfolgen [13].

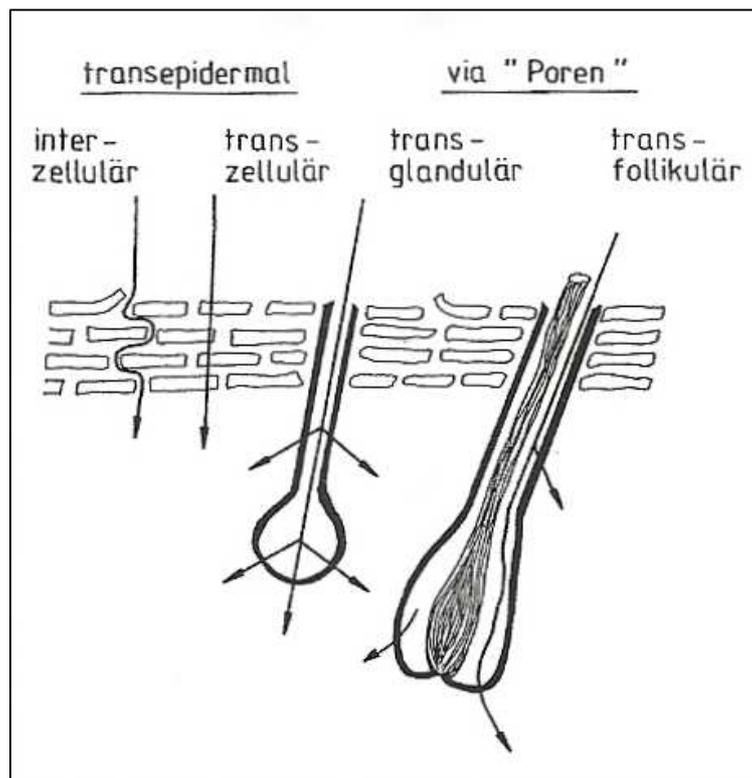


Abb. 3: Transportwege einer Substanz durch die Haut [14]

Zunächst wurde der Transport hydrophiler Stoffe als überwiegend transzellulär vermutet. Die Diffusion durch die Lipidschichten und die dichtgepackten, keratinreichen Zellen gilt jedoch als weniger wahrscheinlich. Aus heutiger Sicht kann die interzelluläre Route sowohl für lipophile als auch für hydrophile Substanzen als die dominierende angesehen werden [1].

Die Aufnahme eines Wirkstoffs durch das Stratum corneum ist ein passiver Vorgang und lässt sich durch das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz beschreiben [1].

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

Abb. 4: 1. Fick'sches Diffusionsgesetz [13]

| | |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| J | Fließgleichgewicht |
| D_m | Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in der Membran |
| $C_{s,m}$ | Löslichkeit des Arzneistoffes in der Membran |
| L | Weglänge |
| C_v | Konzentration des Arzneistoffes im Vehikel |
| $C_{s,v}$ | Löslichkeit des Arzneistoffes im Vehikel |

Das Ausmaß der Arzneistoffpenetration bzw. -permeation wird einerseits von den morphologisch-physiologischen Gegebenheiten des Applikationsortes wie Hautzustand, Wasserhaushalt und Alter beeinflusst. Andererseits hängt es auch von den Eigenschaften des Arzneistoffes und dem Charakter sowie der Zusammensetzung der Arzneiform ab [12].

Günstige Voraussetzungen für die Aufnahme einer Substanz sind gegeben, wenn der Wirkstoff lipophil ist und dazu eine gewisse Wasserlöslichkeit besitzt. Er kann dadurch die abwechselnd lipophilen und hydrophilen Bereiche des Stratum corneum passieren [12, 15].

2.1.3 Penetrationsfördernde Substanzen

Unter Penetrationsförderern versteht man Stoffe, die den Widerstand des Stratum corneum gegenüber der Passage von Arzneistoffen herabsetzen und deren Hautpermeation erleichtern [12].

An den idealen Penetrationsbeschleuniger werden viele Anforderungen gestellt. Er soll pharmakologisch inert und untoxisch sein, nicht irritieren und keine allergene Wirkung besitzen. Weiters soll der Penetrationsförderer sofort nach der Applikation

wirken, die Barriereigenschaften des Stratum corneum reversibel verändern und chemisch und physikalisch mit allen anderen Komponenten einer Formulierung kompatibel sein [9].

Es gilt als gesichert, dass Wechselwirkungen der penetrationsfördernden Substanzen mit den Lipidstrukturen vorliegen wie zum Beispiel die Interkalation zwischen die Alkylketten der Bilayerschichten. Diese führen zur Störung der molekularen Organisation der Lipide und zu einer Abnahme der Rigidität. Zusätzlich sind Hydratisierung, die Wirkung auf zelluläre Proteine und Lipidextraktion aufgrund der Eigenpenetration eines Penetrationsvermittlers als Wirkungsursachen anzunehmen [16].

Zu den penetrationsfördernden Substanzen zählen unter anderem Fettsäuren wie die Ölsäure, Dimethylsulfoxid, Propylenglykol, Isopropylmyristat, Ethanol und Harnstoff [1].

Die Suche nach neuen Penetrationsbeschleunigern ist Gegenstand vieler Studien. Es gibt aber nur wenige Fortschritte. Denn die meisten neuen penetrationsfördernden Substanzen können aufgrund ihres hohen allergenen und irritierenden Potentials klinisch nicht angewendet werden [9].

2.2 W/O/W-Emulsionen

2.2.1 Definition und Eigenschaften

Doppelemulsionen sind komplexe Emulsionssysteme, in denen Tröpfchen der dispergierten Phase selber zusätzlich kleinere Tröpfchen enthalten. Diese können sowohl identisch als auch verschieden von der kontinuierlichen Phase sein. Prinzipiell sind zwei Varianten möglich: Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) beziehungsweise seltener Öl-in-Wasser-in-Öl (O/W/O). Multiple Emulsionen haben die Tendenz während der Lagerung in einfache Emulsionen umzuschlagen [17].

Bei Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen sind Wassertröpfchen in größeren Öltröpfchen dispergiert und die Öltröpfchen sind in einer wässrigen äußeren Phase verteilt [6].

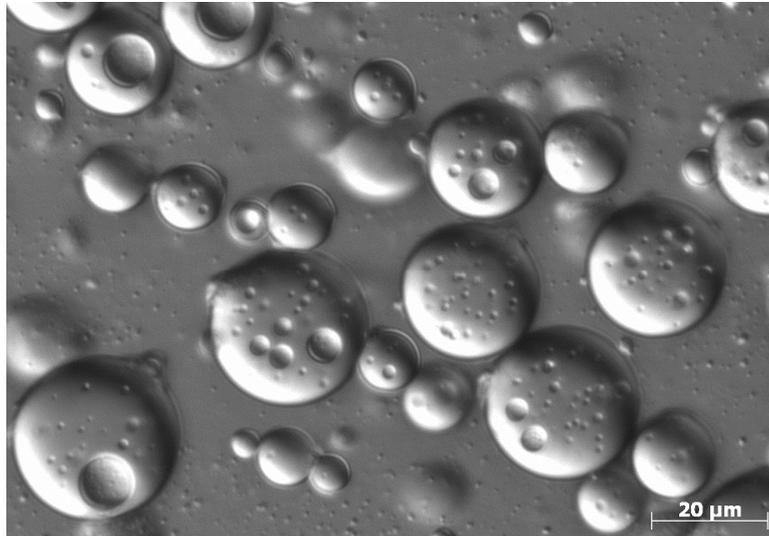


Abb. 5: Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsion unter dem Mikroskop

Multiple Emulsionen werden aus folgenden Bestandteilen hergestellt:

- 1) einer sehr hydrophilen Komponente, meist Wasser
- 2) einer sehr lipophilen Komponente, die meist als Öl bezeichnet wird
- 3) einem hydrophilen Tensid und
- 4) einem lipophilen Tensid.

Durch die Kombination eines hydrophilen und eines lipophilen Tensids werden W/O/W-Emulsionen stabilisiert. W/O/W-Emulsionen haben zwei Grenzflächen. Die W/O-Grenzfläche, die sich zwischen der inneren wässrigen Phase und der Ölphase befindet, enthält das lipophile Tensid. Die O/W-Grenzfläche beinhaltet das hydrophile Tensid. Das Verhältnis und die Konzentration der Tenside sind entscheidend für das Erreichen stabiler Doppulemulsionen [6, 18].

Multiple Emulsionen werden mittels „One-step Emulsification“ oder „Two-step Emulsification“ hergestellt. Obwohl die „One-step Emulsification“ sehr einfach ist, wird sie nicht immer angewandt. Der Grund dafür ist, dass dabei die Zusammensetzung der inneren und äußeren wässrigen Phase identisch ist [19].

Bei der Herstellung nach dem 1-Schritt-Verfahren werden beide Emulgatoren in der Ölphase gelöst. Die Öl- und die Wasserphase werden separat aufgeheizt. Danach wird die wässrige Phase langsam unter Rühren in die Ölphase pipettiert [20].

Bei der „Two-Step Emulsification“ wird zuerst unter Verwendung eines lipophilen Tensids die primäre W/O-Emulsion hergestellt. Im zweiten Schritt wird die primäre Emulsion in der wässrigen Lösung eines hydrophilen Emulgators dispergiert [6].

Aufgrund ihrer Struktur und Eigenschaften sind multiple Emulsionen von großem Interesse für mehrere Anwendungsgebiete. Arzneistoffe können in der inneren wässrigen Phase eingeschlossen werden und dadurch vor äußeren Einflüssen während der Lagerung oder Anwendung geschützt werden. Zudem besteht die Möglichkeit miteinander inkompatible Wirkstoffe durch die Einarbeitung in die unterschiedlichen Phasen der multiplen Emulsion voneinander zu trennen. Durch den Einschluss kann auch eine kontrollierte Freisetzung über einen längeren Zeitraum erreicht werden. Trotz aller Vorteile der multiplen Systeme ist es sehr schwierig stabile Formulierungen zu erhalten [6, 21, 22].

Multiple Emulsionen sind thermodynamisch instabil und neigen zu Koaleszenz, Flockung und Aufrahmen. Durch Zusammenfließen der inneren wässrigen Tröpfchen oder der Öltröpfchen kommt es zu Stabilitätsproblemen. Auch der Durchtritt von Wasser durch die Ölschicht verursacht Instabilität [6, 23].

Die Größe und die Größenverteilung der Öl- und Wassertröpfchen haben großen Einfluss auf die Stabilität. Je kleiner die Tröpfchen sind, umso stabiler ist die Emulsion [6, 19].

Verschiedene Strategien wurden entwickelt, um die Stabilität zu verbessern. Dazu gehört die Bestimmung der geeigneten Kombination und Konzentration von hydrophilem und lipophilem Tensid [24].

Durch Variation des Emulgators, der Emulgatorkonzentration und der Homogenisierungsbedingungen kann die Größe der Öl- und Wassertröpfchen beeinflusst werden [24].

Durch Verwendung eines hoch viskosen Öls kann die Diffusion von Wasser zwischen der inneren und äußeren wässrigen Phase verhindert werden. Die Erhöhung der Viskosität mit Hilfe von Gelbildnern kann auch zur Verbesserung der Stabilität beitragen [6].

2.2.2 Anwendung von W/O/W-Emulsionen

W/O/W-Emulsionen finden Anwendung in der Pharmazie, Kosmetik und im Lebensmittelbereich. Aufgrund der unter Punkt 2.2.1 erläuterten Vorteile sind sie für diese Einsatzgebiete von großem Interesse [19].

In der Pharmazie werden W/O/W-Emulsionen aufgrund der genannten Vorteile für eine ganze Reihe sehr unterschiedlicher Anwendungsmöglichkeiten untersucht. Die meisten Arbeiten finden sich im Bereich der topischen Formulierungen zur Anwendung auf der Haut [22].

Hinsichtlich des systemischen Einsatzes ist die Verkapselung von Arzneistoffen in der inneren wässrigen Phase der W/O/W-Emulsionen besonders interessant für die orale Verabreichung von peptidischen Substanzen, insbesondere Peptidhormonen. Durch den Einschluss würden sie vor dem enzymatischen Abbauprozess im Magen-Darm-Trakt geschützt werden [22].

Ein weiterer Vorteil einer Verkapselung könnte die Verminderung des Injektionsschmerzes bei der intramuskulären Gabe irritierender Wirkstoffe sein [22].

In der Kosmetik werden W/O/W-Emulsionen ebenfalls zur Stabilisierung von Wirksubstanzen verwendet und sie verbessern auch das Hautgefühl von kosmetischen Produkten [19].

Die potentiellen Einsatzmöglichkeiten für multiple Emulsionen bei der Herstellung von Lebensmitteln sind vielfältig. Sie können analog zu den pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen zur Verkapselung empfindlicher bioaktiver Stoffe und

zur kontrollierten Freisetzung von Nähr- und Aromastoffen genutzt werden. Multiple Emulsionssysteme können auch zur Senkung des Fettgehaltes bei gleichbleibender Konsistenz beitragen. Das Konzept dazu ist, den Ölgehalt herkömmlicher O/W-Emulsionen durch Beladen der Ölphase mit Wassertröpfchen zu senken [22, 24, 25].

2.3 Tenside

2.3.1 Einführung

Als Tenside werden Verbindungen bezeichnet, die die Oberflächen- und Grenzflächenspannung herabsetzen. Sie sind also oberflächenaktiv beziehungsweise grenzflächenaktiv [12].

In ihrer chemischen Struktur besitzen Tenside räumlich getrennt sowohl lipophile als auch hydrophile Gruppen. Sie werden deshalb als amphiphile Substanzen bezeichnet. Hydrophile Gruppen sind unter anderem Hydroxyl-, Carboxyl-, Sulfat-, Sulfonat- oder Aminogruppen. Dieser Teil der Moleküle bildet den polaren Rest und bedingt eine Affinität des Tensidmoleküls zu polaren Flüssigkeiten, insbesondere zu Wasser. Lipophile Gruppen sind gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffketten oder cyclische Kohlenwasserstoffe. Die Anwesenheit dieser apolaren Reste bewirkt die Affinität zu organischen Lösungsmitteln geringer Polarität. Das Vorkommen sowohl lipophiler als auch hydrophiler Gruppen erklärt ihre Tendenz zur Anreicherung in Grenzflächen [12].

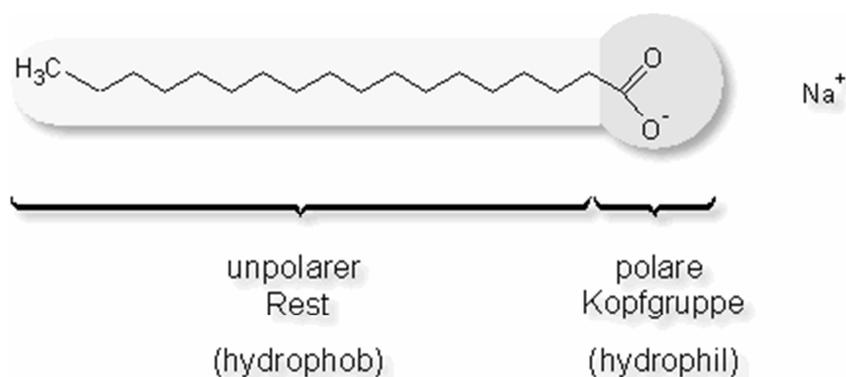


Abb. 6: Tensidmolekül [26]

Tenside lassen sich nach ihrem Ladungszustand in anionenaktive (negativ geladen), kationenaktive (positiv geladen), amphotere (positiv und negativ geladene Gruppen) und nichtionogene (ungeladen) Verbindungen einteilen [12].

Während bei den ionischen Tensiden die ladungstragende funktionelle Gruppe den hydrophilen Molekülteil darstellt, sind dies bei den nichtionogenen Emulgatoren Estergruppen, Hydroxylgruppen oder Macrogolketten [12].

| Tensidklasse | Modell | Beispiel |
|-----------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anionische Tenside | | $\begin{array}{l} \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5 \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4 \end{array} \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^- \text{Na}^+$ |
| Kationische Tenside | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_3 \text{Cl}^-$ |
| Amphotere Tenside | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ |
| Nichtionische Tenside | | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_{10}-\text{OH}$ |

Abb. 7: Übersicht über die Tensidklassen [27]

Im Vergleich zu den ionogenen Tensiden weisen die nichtionogenen Tenside einige wesentliche Vorteile auf: Sie sind weitgehend indifferent gegenüber chemischen Einflüssen, reagieren neutral und sind weniger durch Elektrolyte beeinflussbar. Daher sind sie für den pharmazeutischen Einsatz von herausragender Bedeutung [12].

Der HLB-Wert (hydrophiler-lipophiler-Balance-Wert) dient zur Beschreibung der amphiphilen Eigenschaften nichtionogener Tenside. Die HLB-Werte sollen in etwa das Verhältnis von hydrophilen und lipophilen Gruppen in einem Tensidmolekül angeben. Er ist ein dimensionsloser Zahlenwert zwischen 1 und 20. Einer lipophilen Substanz wird ein niedrigerer, einem hydrophilen Stoff ein höherer HLB-Wert zugeordnet. [12, 17].

Die Bancroft-Regel besagt, dass bei einer Emulsion diejenige Phase zur äußeren Phase wird, in der sich der Emulgator am besten löst. Die Bancroft-Regel befindet sich demnach in guter Übereinstimmung mit dem HLB-Konzept: Auf der entsprechenden Skala als W/O-Emulgatoren eingestufte Substanzen bilden W/O-Systeme und umgekehrt [12].

2.3.2 Span 80

Die partiellen Fettsäureester des Sorbitans werden als Span® gehandelt. Aufgrund ihres ausgeprägten lipophilen Charakters werden sie als nichtionogene Emulgatoren des Typs W/O eingesetzt [12].

Sorbitanfettsäureester sind in Wasser unlöslich und in flüssigen Kohlenwasserstoffen und fetten Ölen mehr oder weniger gut löslich. Als gut verträgliche und praktische reizlose Emulgatoren werden sie für kutane und perorale Zubereitungen verwendet [17].

Span® 80 ist eine viskose dunkelbraune Flüssigkeit [28].

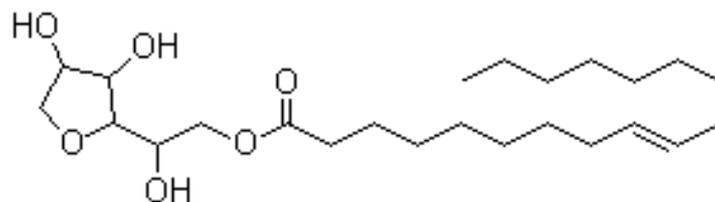


Abb. 8: Strukturformel von Span® 80

Chemische Bezeichnung: Sorbitanmonooleat

Summenformel: C₂₄H₄₄O₆

Molekulargewicht: 428,61 g/mol

HLB-Wert: 4,3

2.3.3 Tween 80

Durch Umsetzung der freien Hydroxylgruppen der Sorbitanfettsäureester mit Ethylenoxid gelangt man zu hydrophileren Substanzen, den O/W-Emulgatoren. Die Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans werden im Europäischen Arzneibuch als Polysorbate bezeichnet und sind unter dem Namen Tween® im Handel [12].

Tween 80 (Polysorbat 80) ist eine klare, gelb aussehende, viskose Flüssigkeit, die in Wasser und Ethanol gut löslich ist. In der Pharmazie wird Polysorbat 80 als nichtionischer O/W-Emulgator in Salben und Cremes und als Lösungsvermittler eingesetzt [1].

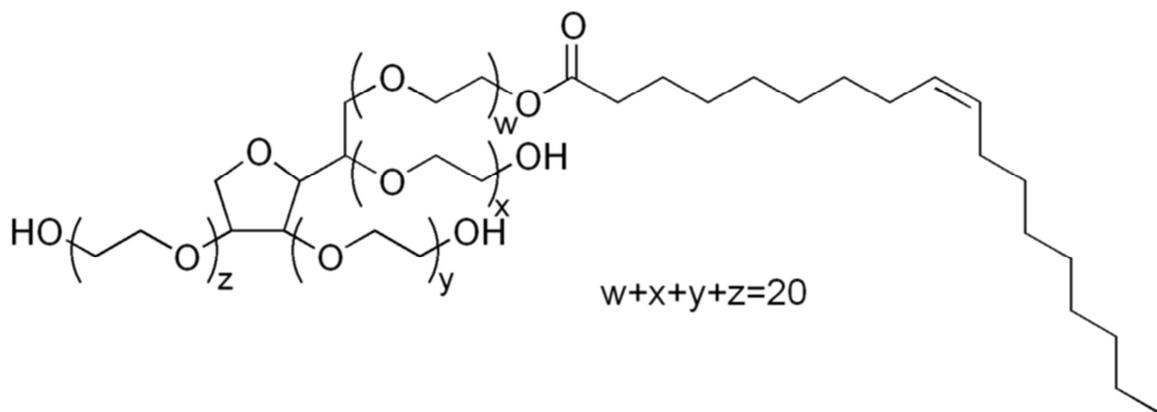


Abb. 9: Strukturformel von Tween 80

Chemische Bezeichnung: Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

Summenformel: $C_{64}H_{124}O_{26}$

Molekulargewicht: 1309,66 g/mol

HLB-Wert: 15,0

2.4 5-Fluorouracil

2.4.1 Physikochemische Eigenschaften

5-Fluorouracil ist ein Zytostatikum und gehört zur Gruppe der Antimetaboliten, genauer zur Untergruppe der Pyrimidinanaloga [29].

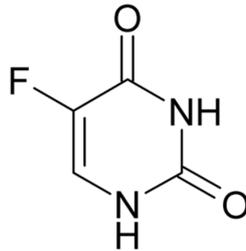


Abb. 10: Strukturformel von 5-Fluorouracil

| | |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <u>INN:</u> | 5-Fluor-2,4 (1H, 3H)-pyrimidindion |
| <u>Summenformel:</u> | C ₄ H ₃ FN ₂ O ₂ |
| <u>Molekulargewicht:</u> | 130,08 g/mol |
| <u>Schmelzpunkt:</u> | 282-283 °C |
| <u>Löslichkeit:</u> | wenig löslich in Wasser, schwer löslich in Ethanol, fast unlöslich in Chloroform |

2.4.2 Pharmakologische Wirkung und Anwendung

5-Fluorouracil (5-FU) besitzt eine strukturelle Ähnlichkeit mit der Pyrimidinbase Uracil und wird an ihrer Stelle in die RNA eingebaut. Die Folge ist die Hemmung der RNA-Synthese. Darüber hinaus hemmt 5-Fluorouracil die Thymidylat-Synthase, ein Schlüsselenzym der Pyrimidin-Biosynthese. Dadurch wird die Synthese von Thymidinnucleotiden verhindert. Das führt zu einer Hemmung des Zellwachstums. Antimetaboliten wirken bevorzugt in der S-Phase [29].

Als Zytostatikum wird 5-Fluorouracil parenteral gegeben, da die Resorption nach oraler Gabe unzuverlässig ist.

Die Substanz ist gut liquorgängig. Eine Inaktivierung von 5-Fluorouracil erfolgt durch Reduktion des Pyrimidinrings. Die Plasmaelimination erfolgt rasch, die Plasmahalbwertszeit beträgt 10 bis 20 min [29].

5-FU wird zur Palliativbehandlung von Mamma-, Rektum-, Kolon-, Magen- und Ovarialkarzinomen verwendet [17].

Topisch wird es bei oberflächlichen Basaliomen, aktinischer Keratose und in Kombination mit Salicylsäure bei Warzen eingesetzt [17].

Die Zubereitungen sind mit Vorsicht aufzutragen und sollten nicht mit der gesunden Haut in Kontakt kommen. Die lokale Applikation ist mit Irritationen wie Trockenheit, Hautrötung, Brennen und Ödemen verbunden [30].

2.5 Isopropylmyristat

2.5.1 Physikochemische Eigenschaften

Isopropylmyristat (IPM) ist der Isopropylester der Myristinsäure und wird oft in topischen Zubereitungen verwendet. Es handelt sich um eine klare, ölige Flüssigkeit, die sich mit pflanzlichen Ölen, nicht jedoch mit Wasser, Glycerol und Propylenglycol mischt [1].

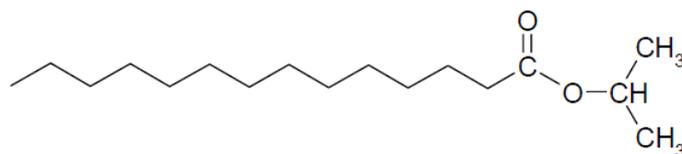


Abb. 11: Strukturformel von Isopropylmyristat (C₁₇H₃₄O₂)

In Salben und Emulsionen wird Isopropylmyristat als hautverträgliches und toxikologisch unbedenkliches Lösungsmittel verwendet. Es weist ein gutes

Spreitungsvermögen auf, penetriert rasch und verbessert auch die Resorption durch die Haut [1, 17].

In den letzten Jahren wurden viele Studien mit Isopropylmyristat als Penetrationsförderer für verschiedene Arzneistoffe durchgeführt. Die Eingliederung von IPM in das Stratum corneum führt zu einem Ordnungsverlust der Korneozyten-umgebenden Lipide und reduziert dadurch die Barrierefunktion des Stratum corneum. [1, 31, 32].

2.6 Miglyol 812

2.6.1 Physikochemische Eigenschaften

Miglyol 812 ist ein halbsynthetisches Öl, das niedrigviskos, fast farblos, geruchlos und nicht oxidationsempfindlich ist. Es handelt sich um ein Triglyceridgemisch der Capryl-, Caprin- und Laurinsäure [17].

In oralen Arzneimitteln wird Miglyol als öliges Vehikel für Suspensionen und Lösungen eingesetzt. Als ölige Komponente mit guten spreitungs- und penetrationsfördernden Eigenschaften wird es in Suspensionen, Salben, Cremes und Emulsionen zur topischen Anwendung verwendet [17].

Miglyol-Neutralöle haben im Vergleich zu natürlichen Ölen eine hohe Stabilität gegenüber Oxidation, eine gute Spreitung auf der Haut und sehr gute lösungsvermittelnde sowie penetrationsfördernde Eigenschaften [33].

2.7 Solagum AX

2.7.1 Physikochemische Eigenschaften

Das natürliche Polymer Solagum AX ist eine Kombination aus Arabischem Gummi

und Xanthan. Gummi arabicum umhüllt dabei Xanthan. Solagum AX ist somit ein Polymer natürlichen Ursprungs und aus nachhaltiger Entwicklung. Es wird als stabilisierender Gelbildner zur Herstellung wässriger nicht-zäher Gele verwendet. [34].

Gummi arabicum ist eine an der Luft erhärtete gummiartige Ausscheidung von *Acacia senegal* und einiger anderer *Acacia*-Arten. Diese besteht zu rund 80-90 % aus einem Gemisch verschiedener Polysaccharide und bis zu 15 % aus Proteinen. Hauptbestandteil sind die Calcium-, Kalium- und Magnesium-Salze der Arabinsäure. Diese Säure ist ein verzweigtes saures Heteropolysaccharid mit D-Galaktose, L-Rhamnose, L-Arabinose und D-Glucuronsäure als Bausteine [12].

Xanthan ist ein verzweigtes anionisches Polysaccharid bestehend aus Glucose, Mannose und Glucuronsäure. Dabei bilden β -glykosidisch verknüpfte Glucoseeinheiten die Hauptkette des Moleküls. Xanthan wird fermentativ mittels des Bakteriums *Xanthomonas campestris* gewonnen [12].

3 METHODEN

3.1 Rezeptur und Herstellung der W/O/W-Emulsionen

Die W/O/W-Emulsionen wurden mittels „One-step Emulsification“ hergestellt. Die folgende Tabelle zeigt die in weiterer Folge verwendeten Bezeichnungen und die prozentuelle Zusammensetzung der hergestellten arzneistofffreien und arzneistoffhaltigen W/O/W-Emulsionen.

| W/O/W-Emulsion | Span 80 | Tween 80 | IPM | Miglyol 812 | Solagum AX | 5-Fluorouracil | Aqua dest. |
|--------------------|---------|----------|-----|-------------|------------|----------------|------------|
| IPM | 2 | 2 | 20 | - | - | - | 76 |
| IPM-(5FU) | 2 | 2 | 20 | - | - | 1 | 75 |
| IPM-Sola | 2 | 2 | 20 | - | 0,5 | - | 75,5 |
| IPM-Sola-(5FU) | 2 | 2 | 20 | - | 0,5 | 1 | 74,5 |
| Miglyol | 2 | 2 | - | 20 | - | - | 76 |
| Miglyol-(5FU) | 2 | 2 | - | 20 | - | 1 | 75 |
| Miglyol-Sola | 2 | 2 | - | 20 | 0,5 | - | 75,5 |
| Miglyol-Sola-(5FU) | 2 | 2 | - | 20 | 0,5 | 1 | 74,5 |

Tab. 1: Zusammensetzung der hergestellten W/O/W-Emulsionen (Angaben in %)

Zur Stabilitätsprüfung wurden jeweils drei Ansätze von einer Rezeptur (n = 3) hergestellt, um so eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Herstellungsvorschrift:

Die beiden Tenside Span 80¹ und Tween 80² werden auf der Analysenwaage³ in ein Becherglas, das bereits ein Magnetrührstäbchen enthält, eingewogen. Dazu wird das Öl, also entweder Isopropylmyristat⁴ oder Miglyol 812⁵, hinzugefügt. Die entsprechende Menge destilliertes Wasser wird in ein zweites Becherglas, das ebenfalls bereits ein Magnetrührstäbchen enthält, eingewogen. Bei den arzneistoffhaltigen W/O/W-Emulsionen wird 5-Fluorouracil⁶ im Wasser gelöst.

Beide Bechergläser werden jeweils auf eine Magnetrührplatte⁷ gestellt. Dann wird sowohl die Ölphase als auch die Wasserphase unter Rühren bei 750 rpm auf 50 °C erhitzt.

Bei Erreichen einer konstanten Temperatur von 50 °C wird die wässrige Phase in das andere Becherglas, das die beiden Tenside und das Öl enthält, pipettiert. Während der Wasserzugabe wird weiter bei 750 rpm gerührt.

Bei jenen Formulierungen, bei denen zur Verbesserung der Stabilität ein Gelbildner hinzugefügt wird, wird nach der vollständigen Wasserzugabe Solagum AX⁸ unter Rühren aufgestreut.

Anschließend wird das Becherglas auf eine kalte Magnetrührplatte gestellt und dort 20 min lang bei 750 rpm rühren gelassen.

Die W/O/W-Emulsion wird in eine Schraubenepröuvette abgefüllt und anschließend makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

¹ Span 80, CAS: 1338-43-8, Sigma-Aldrich Co., 3050 Spruce Street, St.Louis, Product of USA

² Tween 80, CAS: 9005-65-6, Sigma-Aldrich Co, 3050 Spruce Street, St. Louis, Product of UK

³ Sartorius MC 210P

⁴ Isopropylum myristicum, Ch.-Nr. 2543658, EG-Nr. 203-751-4, Herba Chemosan Apotheker AG, Austria

⁵ Miglyol 812, Dr. Temt Laboratories, Austria

⁶ 5-Fluorouracil powder, CAS: 51-21-8, Sigma-Aldrich Co., 3050 Spruce Street, St. Louis, Product of China

⁷ Magnetrührer Heidolph, Typ MR3001K

⁸ Solagum AX, Ch.-Nr. 38552E, Lot: T10110, Seppic S.A., France

Als Vergleich für die Permeations- und Penetrationsstudien wurde eine halb feste O/W-Emulsion mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

| Komponenten | Menge in % |
|-------------------------|-------------------|
| Saccharosestearat S-970 | 5 |
| Kaliumsorbat | 0,1 |
| Miglyol 812 | 20 |
| 5-Fluorouracil | 1 |
| Aqua dest. | 73,9 |

Tab. 2: Zusammensetzung der halb festen O/W-Emulsion *Semisolid*

Diese Emulsion wurde früher in der Arbeitsgruppe entwickelt und nach den Angaben von Klang et al. [35] hergestellt. In weiterer Folge wird dafür die Bezeichnung „*Semisolid*“ in Abbildungen verwendet.

3.2 Charakterisierung der hergestellten W/O/W-Emulsionen

Makroskopische Untersuchung

Die hergestellten W/O/W-Emulsionen wurden zuerst optisch betrachtet. Dabei wurde geprüft, ob die zubereitete Formulierung homogen ist. Anschließend wurde im Mikroskop⁹ die Entstehung einer W/O/W-Emulsion überprüft.

Mikroskopische Untersuchung

Nach der Herstellung und 12 Wochen später wurden zur Charakterisierung der multiplen Tröpfchen Aufnahmen mit einem Photomikroskop¹⁰ gemacht.

Die zu untersuchende Zubereitung wurde dabei mit einem Spatel auf einen Objektträger aufgebracht und dann mit einem Deckglas versehen. Mit dem Photomikroskop wurden Fotos im Hellfeld-Modus mit DIC (Differential Interference Contrast) bei 10-, 20- und 40-facher Vergrößerung aufgenommen.

⁹ Optiphot-2, Nikon GmbH

¹⁰ Zeiss Axio Observer.Z1 microscope system, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany

3.3 Rheologische Untersuchungen mittels Rheometer

Die Rheologie ist die Lehre vom Fließverhalten von Stoffen und Stoffsystemen unter dem Einfluss unterschiedlicher Scherkräfte [17].

Die Viskosität ist eine wichtige Größe zur Beschreibung der Fließeigenschaften von Stoffen. Darunter versteht man die innere Reibung oder den Widerstand, den die Moleküle ausüben, wenn sie gegeneinander verschoben werden oder wenn ein Körper in einer Flüssigkeit bewegt wird [17].

Man unterscheidet Newton- und Nicht-Newton-Körper.

Newton-Körper werden auch als idealviskose Körper bezeichnet. Es handelt sich dabei um Stoffe, bei denen die Viskosität unabhängig von der Schergeschwindigkeit ist [17].

Bei Nicht-Newton-Körper, auch strukturviskose Körper genannt, hängt die Viskosität von der Scherbeanspruchung ab. Ausgehend von steigenden Schubspannungswerten unterscheidet man je nach Art der Änderung der Fließfähigkeit der Systeme:

- pseudoplastische Körper,
- dilatante Körper und
- plastische Körper [12].

Wenn die Flüssigkeit mit zunehmender Scherbeanspruchung eine abnehmende Viskosität zeigt, dann liegt pseudoplastisches Fließen vor. Das dilatante Fließen zeigt einen genau umgekehrten Verlauf. Von plastischen Körpern spricht man, wenn die Fließfähigkeit erst oberhalb einer bestimmten Schubspannung einsetzt [12].

Strukturviskose Flüssigkeiten lassen sich am einfachsten mit einem Rotationsviskosimeter untersuchen. Hierzu stehen Zylinder-Becher und Kegel-Platte-Einrichtungen zur Verfügung [12].

Das Kegel-Platte-Messsystem besteht aus dem Messkegel mit einer schwach kegelförmigen Oberfläche und aus der Platte. Die Platte ist unbeweglich und darauf wird die zu untersuchende Substanz aufgetragen. Der Messspalt muss vollständig gefüllt sein, damit korrekte Messergebnisse erzielt werden. Der Kegel stellt als Rotor den beweglichen Teil dar. Die Iso-Norm empfiehlt keinen größeren Kegelwinkel als $\alpha = 1^\circ$ [36].

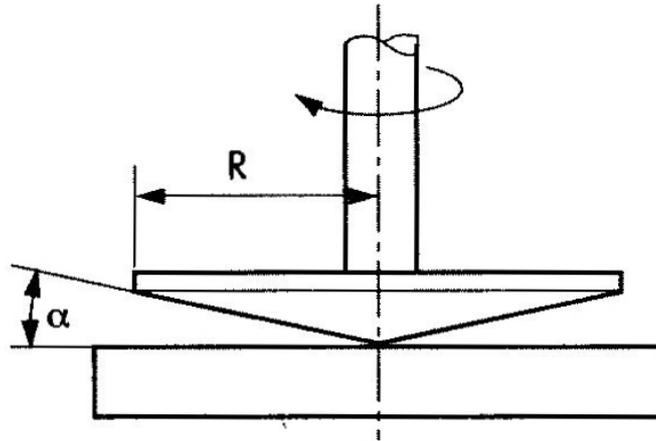


Abb. 12: Kegel-Platte-Messsystem [36]

Praktische Vorgangsweise:

Alle W/O/W-Emulsionen wurden am Rheometer¹¹ unter Verwendung der Kegel-Platte-Einrichtung vermessen. Der Kegelwinkel betrug 1° und der Kegelradius 25 mm. Die Messungen wurden bei 23°C durchgeführt.

Auf die Platte wurde die Zubereitung mit Hilfe einer Eppendorf-Pipette aufgetragen. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Messspalt vollständig gefüllt war.

Dann wurden Fließkurven mit zunehmender und abnehmender Scherrate von 1 bis 100 s^{-1} und umgekehrt erstellt. Pro Formulierung wurden drei Messungen durchgeführt ($n = 3$).

¹¹ MCR Modular Compact Rheometer, Anton Paar, Austria



Abb. 13: MCR Modular Compact Rheometer, Anton Paar

3.4 Prüfung der Stabilität

Die Stabilitätsprüfung erfolgte durch Messung der Größe der Öltröpfchen mit Hilfe des Mastersizer 3000¹² über einen Zeitraum von 24 Wochen. Dabei wurde in den ersten vier Wochen jede Woche, danach jede zweite Woche und ab der 12. Woche nur mehr jede vierte Woche die Messung durchgeführt.

Die Lagerung erfolgte bei Raumtemperatur.

Der Mastersizer 3000 misst mithilfe der Laserbeugung die Größe von Partikeln. Die Intensität des gestreuten Lichts eines Laserstrahls wird hierbei gemessen, während dieser eine dispergierte Partikelprobe durchdringt. Anhand dieser Daten wird dann die Größe der Teilchen aus dem erzeugten Beugungsmuster berechnet [37].

¹² Mastersizer 3000, Hydro MV, Malvern Instruments, UK

Die Messungen des Mastersizer 3000 lieferten die Werte Dv10, Dv50 und Dv90. Ebenso wurden die Span, der volumengewichtete Mittelwert D [4,3] und der oberflächengewichtete Mittelwert D [3,2] erhalten [35].

Der Dv90 sagt aus, dass 90 % der Tröpfchen kleiner als dieser Wert sind. Der Dv50 ist die Größe der Teilchen, bei der 50 % der Partikel kleiner und 50 % größer sind als dieser Wert. In Analogie zum Dv90 gibt der Dv10 jene Größe an, bei der 10 % aller Tröpfchen unter diesem Wert liegen. Die Span ist eine dimensionslose Zahl und repräsentiert die Breite der Partikelgrößenverteilung. Eine große Tröpfchengrößenverteilung ergibt eine vergleichsweise große Span. Alle Parameter wurden automatisch mittels der Mie Theorie berechnet [35].

Praktische Vorgangsweise:

In die mit destilliertem Wasser gefüllte Messzelle wurde die Formulierung pipettiert und bei 1600 rpm gerührt bis die Zubereitung homogen verteilt war. Anschließend wurden pro Formulierung fünf Messungen durchgeführt (n = 5). Während der Messungen wurde weiterhin bei 1600 rpm gerührt.



Abb. 14: Mastersizer 3000, Hydro MV, Malvern Instruments [43]

3.5 In-Vitro Hautstudien

3.5.1 Franz-Zell Versuche

Die Durchführung der Permeationsuntersuchungen erfolgte mit Hilfe von Franz-Zellen.

Mit diesem Modell durchgeführte Studien weisen eine gute Korrelation zu in-vivo-Ergebnissen auf. Daher wird diese Versuchsanordnung heute standardmäßig für Permeationsuntersuchungen eingesetzt [1].

Porcine Haut wird aufgrund ihrer Ähnlichkeit zur Humanhaut hinsichtlich Morphologie und Permeabilität für Diffusionsversuche häufig verwendet [35].

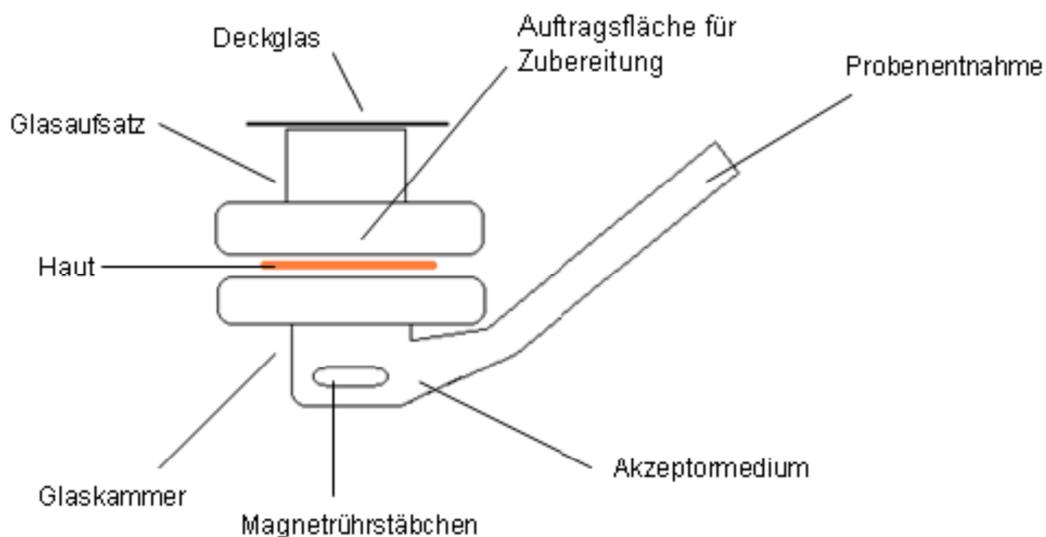


Abb. 15: Schematischer Aufbau der Diffusionszelle nach Franz [38]

Die Diffusionszelle nach Franz besteht aus einer Glaskammer zur Aufnahme des Akzeptormediums und aus einem ringförmigen Glasaufsatz. Ein Magnetührstäbchen in der Glaskammer sorgt für eine ständige Durchmischung der Rezeptorflüssigkeit, um so die Ausbildung von Diffusionsschichten zu vermeiden. Zwischen den beiden Glasteilen wird ein Hautstück so positioniert, dass die Unterseite der Haut in direktem Kontakt mit dem Akzeptormedium steht. Die Formulierung wird innerhalb des Glasaufsatzes auf die Hautoberfläche aufgetragen. Zum Schutz vor Verdunstungseffekten wird die Zelle mit einer Abdeckung versehen. Die Probenentnahme ist über die lange Glasöffnung möglich [1, 39].

3.5.1.1 Versuchsanordnung

Für jede 5-Fluorouracil-hältige Formulierung wurden mindestens 7 Franz-Zellen vorbereitet ($n \geq 7$).

Als Akzeptormedium wurde ein 0,012 molarer Phosphatpuffer mit pH 7,4¹³ verwendet. Dieser diente zur Simulation des physiologischen Milieus des Blutes. Bei der verwendeten Membran handelte es sich um porcine Bauchhaut. Diese wurde zuvor mittels Dermatome¹⁴ auf eine Dicke von 500 µm zugeschnitten und bei -20 °C im Tiefkühler gelagert. Unmittelbar vor dem Versuch wurde die Haut aufgetaut und mit einem Skalpell in passende Stücke geschnitten. Die Permeationsfläche der eingesetzten Franz-Zellen betrug zirka 1 cm².

In die Glaskammer wurde ein Magnetrührstäbchen gelegt und dann wurden die Hautstücke mit der epidermalen Seite nach oben zwischen Glaskammer und Glasaufsatz gelegt. Die beiden Glasteile wurden anschließend mit einer Metallklammer fixiert, um den Austritt von Phosphatpuffer zu vermeiden.

Dann wurde die untere Glaskammer über die Glasöffnung luftblasenfrei mit 2 ml Phosphatpuffer gefüllt. Nachdem die Zellen auf ihre Dichtheit geprüft wurden, wurden jeweils 50 mg der jeweiligen Formulierung direkt auf die Hautfläche aufgetragen. Mit Parafilm und Alufolie wurden die Zellen verschlossen und in einem Wasserbad auf eine Magnetrührplatte gestellt. Das Wasserbad wurde entsprechend der Hautoberflächentemperatur auf 32 °C temperiert und die Akzeptorflüssigkeit wurde mit rund 800 rpm gerührt.

¹³ Phosphatpuffer: Kaliumdihydrogenphosphat 1,7 g
Dinatriumhydrogenphosphat 1,78 g
Destilliertes Wasser ad 1000 ml

¹⁴ Dermatome GB 228R, Aesculap



Abb. 16: Franz-Zellen im Wasserbad

Die Probenentnahme erfolgte nach ½, 1, 1½, 2, 4, 6 und 8 Stunden. Es wurden aus jeder Zelle die gesamten 2 ml Akzeptormedium entnommen und in ein Eppendorf-Gefäß pipettiert. Die Glaskammer wurde anschließend wieder mit frischem Phosphatpuffer luftblasenfrei gefüllt.

Die entnommenen Proben wurden bei 12 000 Umdrehungen pro Minute 6 Minuten lang zentrifugiert. Aus den zentrifugierten Proben wurde jeweils 1 ml für die anschließende HPLC-Analyse in HPLC-Vials pipettiert.

3.5.2 Tape Stripping

Die Penetrationsfähigkeit der Formulierungen wurde mit Hilfe des Tape Strippings getestet.

Tape Stripping ist eine etablierte Methode, um die Hautpenetration topisch applizierter Substanzen zu untersuchen. Die oberflächlichen Schichten des Stratum corneum werden durch Klebestreifen entfernt. Diese werden anschließend auf ihren Arzneistoffgehalt und auf die Menge der anhaftenden Korneozyten geprüft. Auf diese Weise können die Menge an eingedrungenem Wirkstoff und die Penetrationstiefe in die Haut bestimmt werden [40].

Klinische Studien am Menschen sind meist sehr zeitintensiv, da sie einen beträchtlichen organisatorischen Aufwand und eine Genehmigung der Ethikkommission erfordern. Darüber hinaus ist menschliche Haut nicht immer

verfügbar. Deswegen ist in-vitro Tape Stripping an Schweinehaut eine geeignete Alternative, um Basisinformationen über das Penetrationsverhalten neuer Wirkstoffe und Formulierungen zu erhalten [41].

Aufgrund von Ähnlichkeiten in der Epidermisdicke, Lipidzusammensetzung und Permeabilität ist Schweinehaut ein guter Ersatz für menschliche Haut. Schweineohren wurden als das am besten geeignete Modell beschrieben [41].

3.5.2.1 Versuchsanordnung

Mit den 5-Fluorouracil-hältigen Formulierungen wurden neben den Permeationsuntersuchungen auch Tape Stripping Versuche durchgeführt.

Die verwendeten Schweineohren wurden bei -20 °C im Tiefkühler gelagert und vor Beginn des Versuchs aufgetaut. Vorangehende Studien haben gezeigt, dass die tiefgekühlte Lagerung die Barrierefunktion der Haut oder die Eigenschaften des Stratum corneum nicht verändert [35].

Das Ohr wurde mit kaltem Wasser gründlich gereinigt und mit Küchenrolle trocken getupft. Die Haare wurden auf der dorsalen Seite mit Hilfe einer Nagelschere vorsichtig entfernt. Anschließend wurde auf dem Ohr eine Fläche eingezeichnet, die vier intakte und repräsentative Stellen für das Tape Stripping enthielt, und die Fläche berechnet. Die Fläche war notwendig, um die Auftragemenge pro cm² zu ermitteln. Für das Tape Stripping wurden Corneofix®¹⁵ Tape Strips mit einer Abmessung von 1,9 x 2 cm benutzt. Die vier ausgewählten Stellen wurden mit Hilfe einer Schablone dieser Strips innerhalb der eingezeichneten Fläche markiert.

An diesen vier Stellen wurde dann der transepidermale Wasserverlust (TEWL = transepidermal water loss) mittels AquaFlux®¹⁶ gemessen. Mit Hilfe des TEWL konnte festgestellt werden, ob die Haut an dieser Stelle intakt war. Bei einem Wert

¹⁵ Corneofix, CKelectronic Cologne, Germany

¹⁶ Biox Aquaflux AF 200, UK

zwischen 15 und 20 wurde der Versuch gestartet [35]. Nach dem Tape Stripping wurde der TEWL erneut gemessen.

Auf das markierte Hautareal wurden nun pro cm² 5 mg Formulierung aufgetragen. Für die Einwaage wurde eine kleine Menge der Emulsion in eine 5 ml fassende Spritze aufgezogen und wieder herausgedrückt, um den Hals der Spritze zu sättigen. Die Spritze wurde anschließend auf einem Uhrglas in einer Analysenwaage austariert. Die zuvor berechnete Auftragemenge wurde nun eingewogen und der Wert notiert. Die Formulierung wurde in einzelnen Tropfen auf der eingezeichneten Fläche aufgebracht und mit einem zuvor gesättigten Fingerling gleichmäßig verteilt und einmassiert.

Nach einer Einwirkzeit von einer Stunde wurde mit dem Tape Stripping begonnen. Es wurden immer 20 Tape Strips pro markierte Stelle entfernt. Pro Ohr wurden an einer Stelle so lange Klebestreifen abgezogen, bis die Nachweisgrenze des IR-Densitometers erreicht wurde. Dadurch konnte die Dicke des Stratum corneum ermittelt werden.

Verschiedene Faktoren mussten berücksichtigt werden, um eine Reproduzierbarkeit sicherzustellen. Nachdem der erste Strip aufgeklebt wurde, wurde er exakt mit einem Marker umrandet. Dadurch wurde sichergestellt, dass auch alle folgenden 19 Strips auf die exakt gleiche Stelle geklebt wurden. Mit einer rollenden Bewegung des Daumens wurde Druck ausgeübt, um Falten zu vermeiden. Es wurde auf einer Waage gearbeitet, um eine konstante Kraft von 10 kg sicherzustellen. Diese Rollbewegung wurde pro Strip dreimal wiederholt. Eine konstante Kraft ist für das Entfernen reproduzierbarer Mengen an Stratum corneum Proteinen erforderlich [35].

Danach wurde der Strip in einem Zug schnell abgezogen. Die Menge der anhaftenden Korneozyten wurde anschließend mittels IR-Densitometer SquameScan® 850 A¹⁷ gemessen. Nach der Messung wurde der Klebestreifen mit einer Pinzette in ein Eppendorf-Gefäß überführt.

¹⁷ Heiland electronic GmbH, Germany

Zur Extraktion wurden in jedes Eppendorf-Gefäß 2 ml Methanol pipettiert. Die Tape Strips wurden im Ultraschallbad 12 Minuten lang extrahiert.

Anschließend wurden die Proben bei 12 000 Umdrehungen pro Minute 6 Minuten lang zentrifugiert. Aus den zentrifugierten Proben wurde jeweils 1 ml für die anschließende HPLC-Analyse in HPLC-Vials pipettiert.

3.6 HPLC-Analytik

Die Quantifizierung von 5-Fluorouracil erfolgte mittels HPLC mit folgenden 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
Säule: Nucleosil 100 5 C18, 250 x 4,0 mm (MachereyNagel, USA)
Vorsäule: SS 8/4

Methode:

Mobile Phase: Methanol/Wasser (10:90 V/V)
Flussrate: 1,0 ml/min
Ofentemperatur: 40 °C
Injektionsvolumen: 20 µl
Kalibrierung: Externer Standard
Druck: 3500 PSI
Wellenlänge: 265 nm
Retentionszeit: ca. 3 Minuten

Um 5-Fluorouracil quantitativ zu bestimmen, wurde eine Eichgerade erstellt. Dazu wurde 5-Fluorouracil in Methanol gelöst und eine Stammlösung mit einer Konzentration von 1,035 mg/ml hergestellt (= V0). Davon ausgehend wurden alle weiteren Lösungen im Verhältnis 1:2 verdünnt. Daraus wurden folgende Eichlösungen (V1-V13) erhalten:

| Verdünnung | Konzentration [$\mu\text{g/ml}$] | Peakfläche |
|-------------------|----------------------------------------------------|-------------------|
| V0 | 1035,00 | 52608698,50 |
| V1 | 517,50 | 28953331,13 |
| V2 | 258,75 | 14711222,68 |
| V3 | 129,38 | 7578539,49 |
| V4 | 64,688 | 3840767,79 |
| V5 | 32,34 | 2050739,60 |
| V6 | 16,17 | 1011076,64 |
| V7 | 8,09 | 511225,93 |
| V8 | 4,04 | 249332,46 |
| V9 | 2,02 | 125088,25 |
| V10 | 1,01 | 62328,65 |
| V11 | 0,51 | 32748,53 |
| V12 | 0,25 | 15757,73 |
| V13 | 0,13 | 6116,60 |

Tab. 3: Verdünnungsreihe von 5-Fluorouracil zur Erstellung der Eichgerade

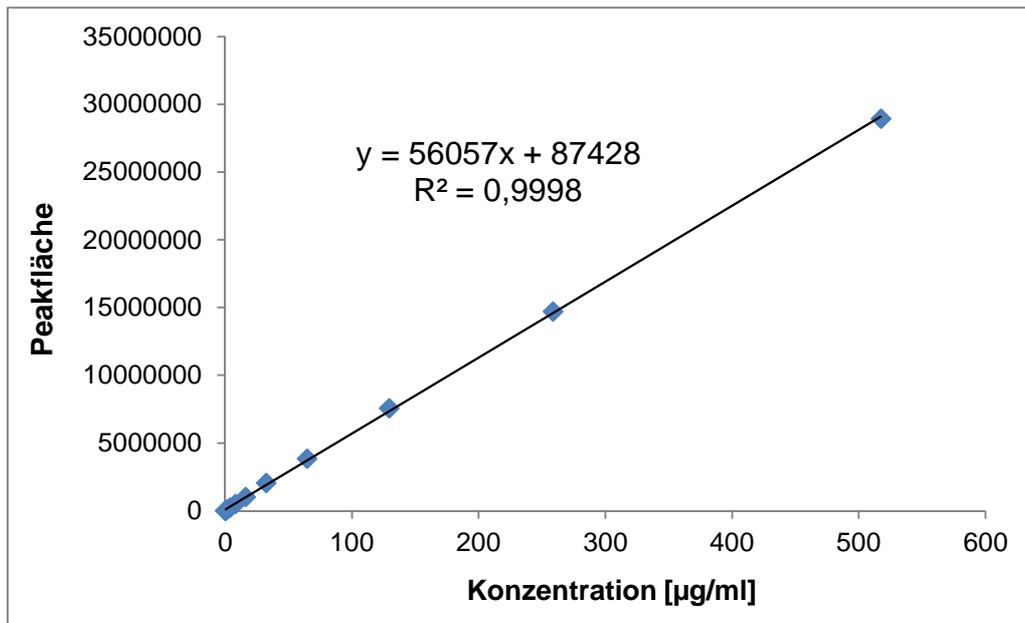


Abb. 17: Eichgerade für 5-Fluorouracil mit Geradengleichung und Varianz

Abbildung 18 zeigt ein charakteristisches Chromatogramm einer Lösung von 5-Fluorouracil in Methanol.

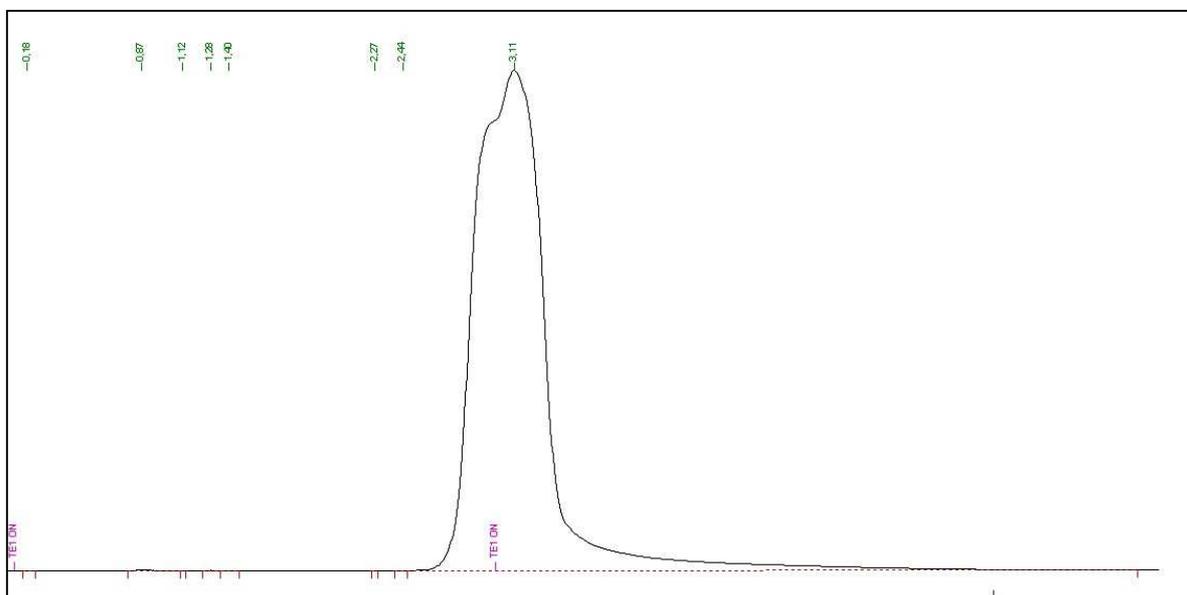


Abb. 18: Chromatogramm von 5-Fluorouracil, Retentionszeit ca. 3,11 Minuten

4 ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der mikroskopischen Charakterisierung

Die nachfolgenden Abbildungen 19 bis 22 veranschaulichen den Einfluss der zwei unterschiedlichen Öle und des natürlichen Gelbildners auf die Struktur der multiplen Tröpfchen.

Die mikroskopischen Aufnahmen der 5-Fluorouracil-hältigen W/O/W-Emulsionen nach der Herstellung und nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen wurden als repräsentative Beispiele für die hergestellten Rezepturen ausgewählt. Bis auf die W/O/W-Emulsion *IPM* zeigten sich zwischen arzneistofffreier und arzneistoffhaltiger Formulierung keine Unterschiede. Die mikroskopischen Aufnahmen der arzneistofffreien Formulierungen sind im Anhang unter Punkt 7.1 zu finden.

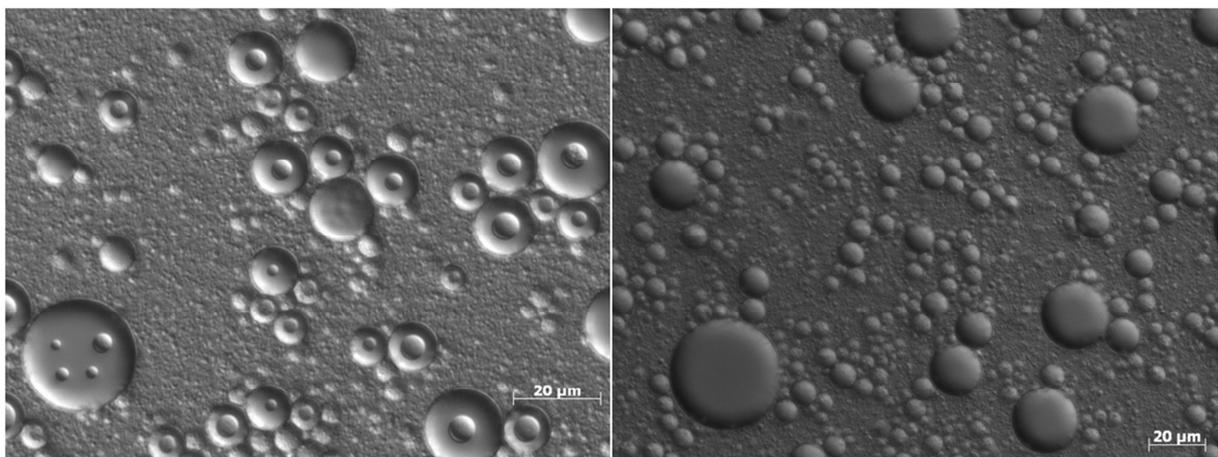


Abb. 19: W/O/W-Emulsion *IPM*-(5FU) unter dem Mikroskop mit DIC;
Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

Nach der Herstellung befand sich in der mit Isopropylmyristat hergestellten arzneistoffhaltigen W/O/W-Emulsion hauptsächlich nur ein Wassertröpfchen in den Öltröpfchen. Nach dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen waren in der Ölphase keine Wassertröpfchen mehr vorhanden. Die W/O/W-Emulsion *IPM*-(5FU) war somit über den Beobachtungszeitraum nicht stabil und es lag nur mehr eine einfache O/W-Emulsion vor.

Wie zuvor erwähnt gab es hier einen Unterschied zur arzneistofffreien W/O/W-Emulsion. Bei der mit IPM hergestellten arzneistofffreien Formulierung lagen nach 12 Wochen noch immer multiple Tröpfchen vor (Abbildung 28 unter Punkt 7.1).

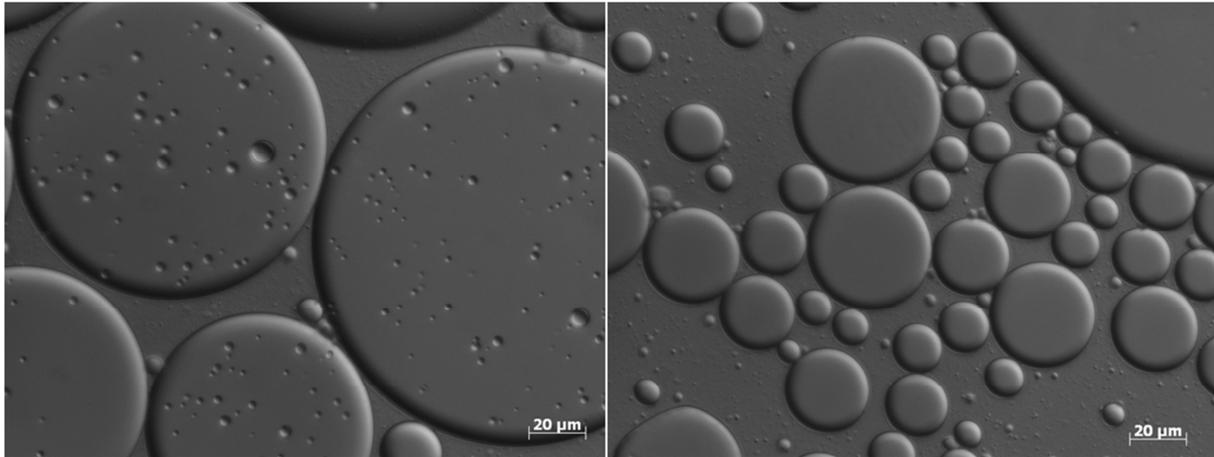


Abb. 20: W/O/W-Emulsion *Miglyol-(5FU)* unter dem Mikroskop mit DIC;
Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

Der Austausch von IPM gegen Miglyol als Ölphase führte einerseits zu wesentlich größeren Öltröpfen. Auf die einzelnen Tröpfchengrößen wird unter Punkt 4.3 genauer eingegangen. Andererseits waren weitaus mehr Wassertröpfchen innerhalb der Ölphase und diese waren im Vergleich auch kleiner. Nach 12 Wochen lag auch hier keine multiple Emulsion mehr vor, sondern nur mehr eine einfache O/W-Emulsion. Die W/O/W-Emulsion *Miglyol-(5FU)* war somit ebenfalls nicht stabil.

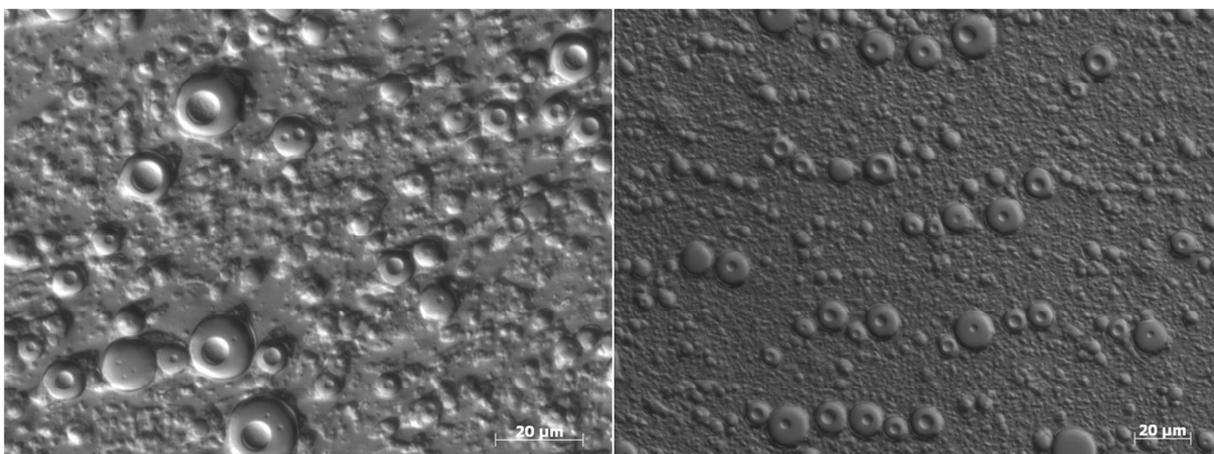


Abb. 21: W/O/W-Emulsion *IPM-Sola-(5FU)* unter dem Mikroskop mit DIC;
Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

Die Verwendung von Solagum AX in der mit IMP zubereiteten W/O/W-Emulsion führte zu keiner Veränderung in Bezug auf die Anzahl der Wassertröpfchen im Öl und die Größe der Wasser- und Öltröpfchen im Vergleich zur W/O/W-Emulsion *IPM-(5FU)*. Jedoch war hier nach 12 Wochen noch immer eine multiple Emulsion vorhanden. Hinsichtlich der Anzahl der Wassertröpfchen im Öl und deren Größe konnte nach den 12 Wochen keine Veränderung festgestellt werden.

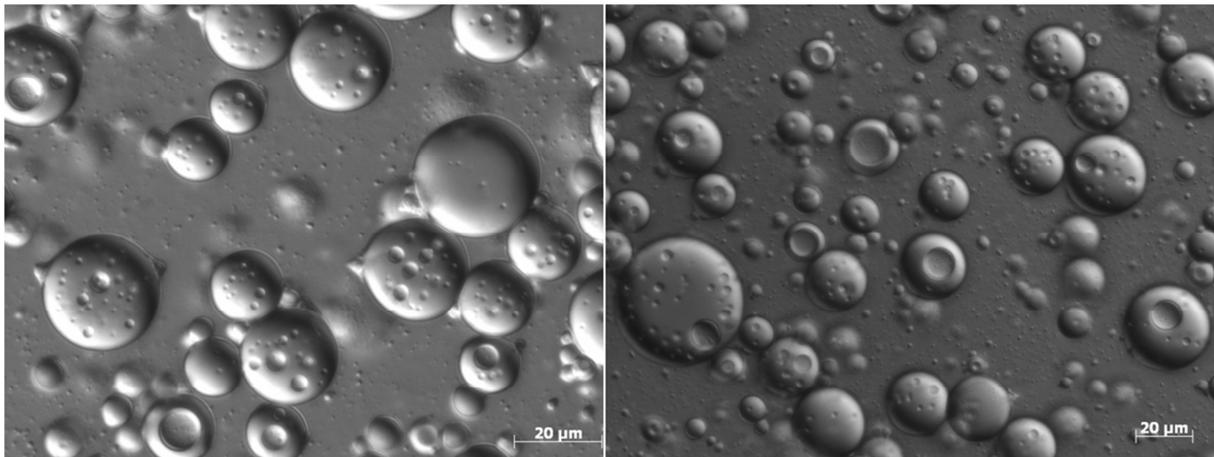


Abb. 22: W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)* unter dem Mikroskop mit DIC;
Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

Der Vergleich mit der Abbildung 20 zeigt, dass durch den Einsatz von Solagum AX in der mit Miglyol zubereiteten W/O/W-Emulsion einerseits die Größe der Öltröpfchen beträchtlich minimiert wurde. Andererseits lag nach 12 Wochen noch immer eine W/O/W-Emulsion vor. Auch hier zeigte sich bezüglich der Anzahl der Wassertröpfchen im Öl und deren Größe nach den 12 Wochen keine Veränderung.

Zusammengefasst, die W/O/W-Emulsionen *IPM*, *IPM-Sola*, *IPM-Sola-(5FU)*, *Miglyol-Sola* und *Miglyol-Sola-(5FU)* zeigten nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen noch multiplen Charakter.

4.2 Ergebnisse der rheologischen Untersuchungen

Von allen Formulierungen wurden Fließkurven mit zunehmender und abnehmender Scherrate von 1 bis 100 s⁻¹ und umgekehrt erstellt. Jede W/O/W-Emulsion zeigte bei zunehmender Scherrate eine abnehmende Viskosität und somit lag pseudoplastisches Fließen vor [42]. Tabelle 3 zeigt die Viskosität der einzelnen Formulierungen bei einer Scherrate von 10/s.

| Formulierung | Viskosität [Pa·s] |
|--------------------|-------------------|
| IPM | 0,0024 ± 0,00006 |
| IPM-(5FU) | 0,0024 ± 0,00008 |
| Miglyol | 0,0023 ± 0,00008 |
| Miglyol-(5FU) | 0,0020 ± 0,00004 |
| IPM-Sola | 0,2690 ± 0,00173 |
| IPM-Sola-(5FU) | 0,2985 ± 0,01061 |
| Miglyol-Sola | 0,3167 ± 0,00907 |
| Miglyol-Sola-(5FU) | 0,3123 ± 0,00252 |

Tab. 4: Viskosität der W/O/W-Emulsionen bei einer Scherrate von 10/s (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 3)

Alle Formulierungen mit dem natürlichen Gelbildner Solagum AX zeigten eine um 2 Zehnerpotenzen höhere Viskosität im Vergleich zu jenen ohne Gelbildner.

4.3 Ergebnisse der Stabilitätsprüfung

Von allen acht Rezepturen wurden wie bereits erwähnt jeweils drei Ansätze (n = 3) hergestellt und diese im Mastersizer vermessen. Die folgenden Tabellen (Tabelle 5-8) zeigen die Mittelwerte der gemessenen Werte aus diesen drei Ansätzen mit Standardabweichung nach der Herstellung und nach 24 Wochen Lagerung. Der Gesamtverlauf der Teilchengrößen ist in Abbildung 23 und 24 dargestellt.

| nach der Herstellung | | | | |
|-----------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| | Miglyol | Miglyol-Sola | IPM | IPM-Sola |
| Dv10 [μm] | 12,31 \pm 8,08 | 2,77 \pm 0,39 | 0,38 \pm 0,03 | 0,36 \pm 0,05 |
| Dv50 [μm] | 41,81 \pm 3,67 | 17,43 \pm 0,78 | 2,41 \pm 1,04 | 2,05 \pm 2,08 |
| Dv90 [μm] | 70,07 \pm 4,77 | 27,74 \pm 1,26 | 12,66 \pm 2,07 | 10,55 \pm 3,02 |
| Span | 1,39 \pm 0,21 | 1,43 \pm 0,06 | 5,53 \pm 1,63 | 7,80 \pm 4,20 |
| D[4,3] [μm] | 42,18 \pm 3,91 | 17,34 \pm 0,79 | 4,75 \pm 0,96 | 3,95 \pm 1,61 |
| D[3,2] [μm] | 10,38 \pm 2,18 | 6,35 \pm 0,33 | 0,98 \pm 0,14 | 0,90 \pm 0,30 |

Tab. 5: Messwerte der arzneistofffreien Formulierungen nach der Herstellung (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 3)

| nach 24 Wochen Lagerung | | | | |
|--------------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| | Miglyol | Miglyol-Sola | IPM | IPM-Sola |
| Dv10 [μm] | 6,15 \pm 0,99 | 2,47 \pm 0,17 | 0,39 \pm 0,03 | 0,37 \pm 0,05 |
| Dv50 [μm] | 39,09 \pm 3,05 | 17,33 \pm 0,63 | 2,46 \pm 0,09 | 2,18 \pm 2,07 |
| Dv90 [μm] | 67,99 \pm 4,29 | 27,31 \pm 0,85 | 12,85 \pm 2,10 | 10,61 \pm 2,84 |
| Span | 1,58 \pm 0,04 | 1,44 \pm 0,08 | 5,28 \pm 0,94 | 7,02 \pm 3,72 |
| D[4,3] [μm] | 39,07 \pm 2,94 | 17,15 \pm 0,49 | 4,97 \pm 1,19 | 4,03 \pm 1,54 |
| D[3,2] [μm] | 7,85 \pm 0,54 | 6,22 \pm 0,24 | 1,01 \pm 0,15 | 0,94 \pm 0,30 |

Tab. 6: Messwerte der arzneistofffreien Formulierungen nach 24 Wochen (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 3)

Die Formulierung Miglyol wies mit Abstand die größte Tröpfchengröße auf. Nach der Herstellung betrug der Dv50 41,81 μm .

Wie auch schon die Aufnahmen im Mikroskop gezeigt haben, führte die Verwendung von Solagum AX bei den mit Miglyol hergestellten W/O/W-Emulsionen zu einer wesentlichen Verkleinerung der Tröpfchengröße. Der Dv50-Wert war um mehr als die Hälfte kleiner.

Der Austausch von Miglyol gegen IPM als Ölphase führte zu einer sehr starken Reduktion der Tröpfchengröße. Nach der Herstellung betrug bei IPM der Dv50 2,41 µm. Er war also um den Faktor 17 kleiner als bei der Miglyol-haltigen W/O/W-Emulsion.

Bei den mit IPM zubereiteten Formulierungen hatte der Zusatz von Solagum AX hingegen keinen wesentlichen Einfluss auf die Tröpfchengröße.

Die Span, die die Breite der Partikelgrößenverteilung beschreibt, war relativ hoch, besonders bei den IPM-haltigen W/O/W-Emulsionen.

Die Tabellen 5 und 6 und die Abbildung 23 zeigen, dass es zwischen der Herstellung und nach einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen zu keinen signifikanten Änderungen in der Tröpfchengröße kam. Wie in Abbildung 23 zu sehen ist, zeigten sich über diesen Zeitraum bei der W/O/W-Emulsion *Miglyol* geringfügige Schwankungen in der Teilchengröße.

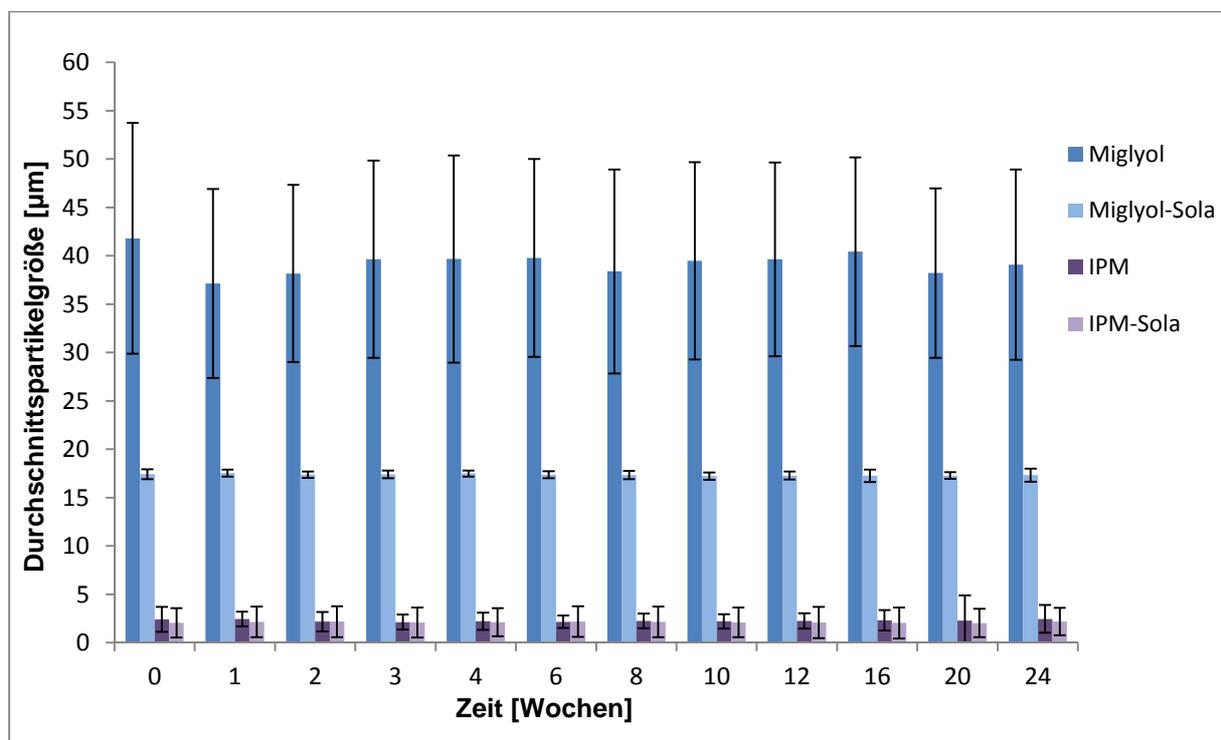


Abb. 23: Vergleich des Dv50 der arzneistofffreien Formulierungen über 24 Wochen (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 3)

| nach der Herstellung | | | | |
|--------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Miglyol-(5FU) | Miglyol-Sola-(5FU) | IPM-(5FU) | IPM-Sola-(5FU) |
| Dv10 [μm] | 13,76 \pm 8,70 | 2,33 \pm 0,13 | 0,40 \pm 0,06 | 0,40 \pm 0,04 |
| Dv50 [μm] | 39,31 \pm 11,9 | 17,00 \pm 0,51 | 4,03 \pm 1,29 | 3,01 \pm 1,53 |
| Dv90 [μm] | 66,37 \pm 9,09 | 27,77 \pm 0,62 | 17,47 \pm 2,52 | 11,82 \pm 1,69 |
| Span | 1,45 \pm 0,51 | 1,50 \pm 0,03 | 3,46 \pm 1,99 | 4,41 \pm 2,09 |
| D[4,3] [μm] | 40,07 \pm 10,1 | 16,99 \pm 0,48 | 6,72 \pm 1,32 | 4,70 \pm 1,00 |
| D[3,2] [μm] | 10,44 \pm 3,31 | 6,06 \pm 0,25 | 1,24 \pm 0,19 | 1,08 \pm 0,20 |

Tab. 7: Messwerte der 5-Fluorouracil-hältigen Formulierungen nach der Herstellung (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 3)

| nach 24 Wochen Lagerung | | | | |
|--------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Miglyol-(5FU) | Miglyol-Sola-(5FU) | IPM-(5FU) | IPM-Sola-(5FU) |
| Dv10 [μm] | 5,94 \pm 2,25 | 2,18 \pm 0,06 | 0,45 \pm 0,05 | 0,41 \pm 0,04 |
| Dv50 [μm] | 36,35 \pm 9,83 | 16,54 \pm 0,67 | 4,61 \pm 1,43 | 3,12 \pm 1,42 |
| Dv90 [μm] | 65,64 \pm 8,60 | 26,35 \pm 0,88 | 17,26 \pm 1,41 | 11,17 \pm 1,83 |
| Span | 1,70 \pm 0,34 | 1,46 \pm 0,06 | 3,80 \pm 0,75 | 3,93 \pm 1,57 |
| D[4,3] [μm] | 43,70 \pm 6,81 | 16,36 \pm 0,57 | 6,92 \pm 1,01 | 4,54 \pm 1,03 |
| D[3,2] [μm] | 7,62 \pm 1,04 | 5,90 \pm 0,19 | 1,38 \pm 0,28 | 1,11 \pm 0,21 |

Tab. 8: Messwerte der 5-Fluorouracil-hältigen Formulierungen nach 24 Wochen (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 3)

Bis auf die Formulierung *IPM-(5FU)* gab es zwischen arzneistofffreien und 5-Fluorouracil-hältigen Zubereitungen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Tröpfchengröße. Nur bei der *W/O/W*-Emulsion *IPM-(5FU)* war der *Dv50* um das Doppelte größer als bei der arzneistofffreien multiplen Emulsion. Auch bei den arzneistoffhaltigen Zubereitungen war die *Span* relativ hoch. Das bedeutet, dass verschiedene Tröpfchengrößen in der Emulsion vorhanden waren. Das konnte wiederum auch von den erhaltenen Häufigkeitsverteilungen abgeleitet werden.

Abbildung 24 zeigt eine repräsentative Häufigkeitsverteilung. Auf der x-Achse ist die Größenklasse in μm und auf der y-Achse die Volumendichte in % dargestellt.

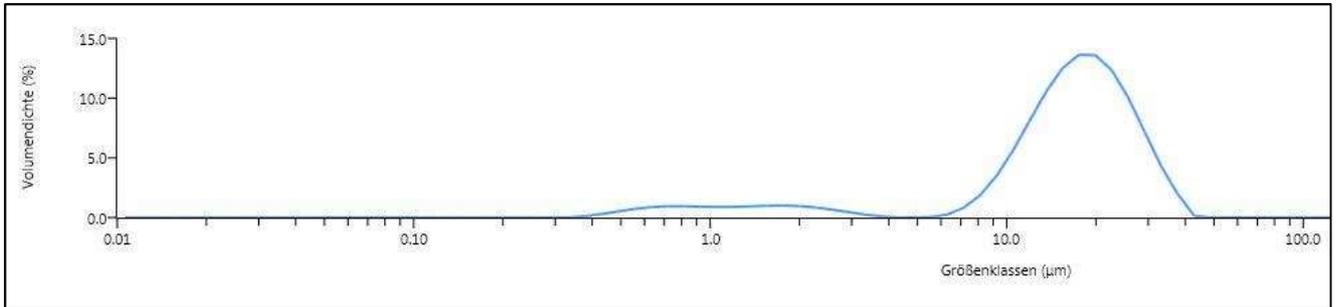


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der W/OW-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)*

Bei den 5-Fluorouracil-hältigen Formulierungen kam es zwischen der Herstellung und nach einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen auch zu keinen signifikanten Änderungen in der Tröpfchengröße, wie in den Tabellen 7 und 8 und der Abbildung 25 ersichtlich ist. Bei der W/OW-Emulsion *Miglyol-(5FU)* waren ebenso geringfügige Schwankungen in der Teilchengröße zu verzeichnen.

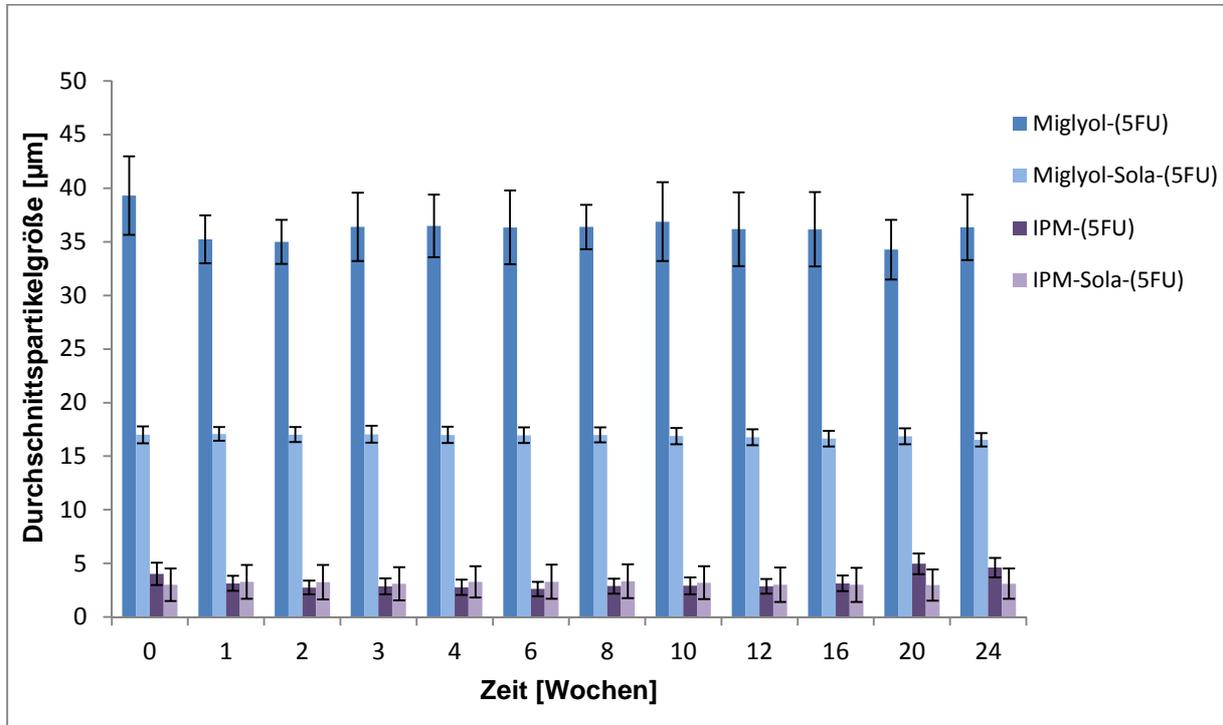


Abb. 25: Vergleich des Dv50 der 5-Fluorouracil-hältigen Formulierungen über 24 Wochen (Mittelwerte von 3 Formulierungen mit Standardabweichung, n = 3)

Die einzelnen Messergebnisse sind in den Tabellen 10-17 im Anhang unter Punkt 7 zu finden.

4.4 Ergebnisse der In-vitro Hautstudien

4.4.1 Franz-Zell Versuche

Mit den 5-Fluorouracil-hältigen W/O/W-Emulsionen und mit der halbfesten O/W-Emulsion *Semisolid* wurden die Permeationsstudien durchgeführt.

Abbildung 26 zeigt die Hautpermeation von 5-Fluorouracil aus den verschiedenen Formulierungen über einen Zeitraum von vier Stunden. In den ersten vier Stunden hatte der Großteil bereits die Haut durchdrungen.

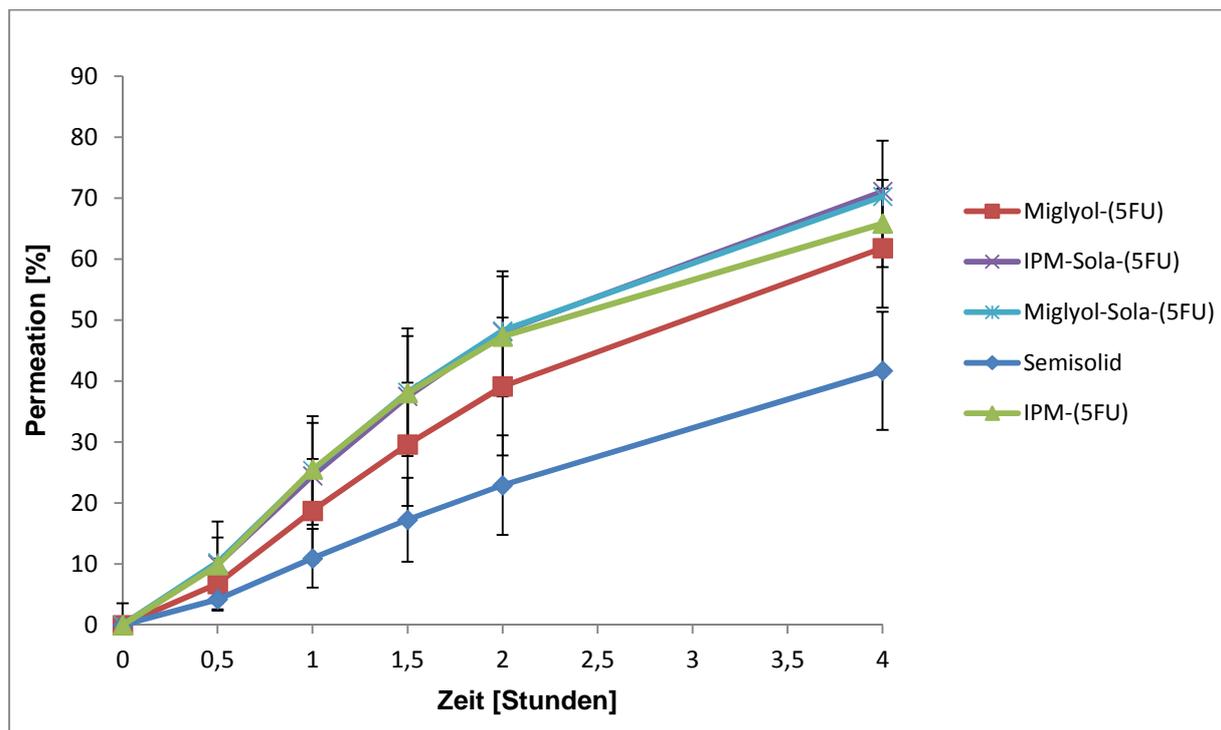


Abb. 26: Vergleich der Hautpermeation von 5-Fluorouracil aus den 4 verschiedenen W/O/W-Emulsionen und aus der halbfesten O/W-Emulsion *Semisolid*

Die Ergebnisse der Hautpermeationsstudien ergaben, dass die Permeation von 5-Fluorouracil aus den vier verschiedenen zusammengesetzten W/O/W-Emulsionen über vier Stunden äußerst einheitlich und vergleichbar erfolgte.

Mit Hilfe des t-Tests konnte ermittelt werden, dass die Arzneistoffpermeation aus jeder der vier W/O/W-Emulsionen im Vergleich zur halbfesten O/W-Emulsion signifikant höher war. Zwischen den Permeationsraten der einzelnen W/O/W-Emulsionen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Permeation von 5-Fluorouracil aus den multiplen Emulsionen durch die Schweinehaut war nach den ersten vier Stunden bereits sehr hoch und lag bei rund 67 % der aufgetragenen Menge. Die Hautdiffusionsrate der halbfesten O/W-Emulsion betrug nach den ersten vier Stunden hingegen etwa 40 %.

Die genauen Ergebnisse sind in den Tabellen 18-22 im Anhang unter Punkt 7 aufgelistet.

4.4.2 Tape Stripping

Alle Zubereitungen, mit denen zuvor die Franz-Zell-Versuche durchgeführt wurden, wurden anschließend auch mittels Tape Stripping untersucht. Für jede Formulierung wurden mindestens 6 repräsentative Stellen auf porcinen Ohren verwendet.

Abbildung 27 zeigt ein repräsentatives Penetrationsprofil von 5-Fluorouracil aus der Formulierung *Miglyol-Sola-(5FU)*. In Abbildung 28 ist das Hornschichtprofil von 5-Fluorouracil aus der halbfesten O/W-Emulsion *Semisolid* dargestellt.

Auf der linken Seite des Tape Stripping Profils ist die Hornschichtdicke in Prozent dargestellt. Die rechte Seite bezeichnet die einzelnen Abrissnummern der adhäsiven Filme. Auf der x-Achse, deren Nullpunkt in der Mitte liegt, wird in rot die 5-Fluorouracil-Konzentration in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ abgebildet.

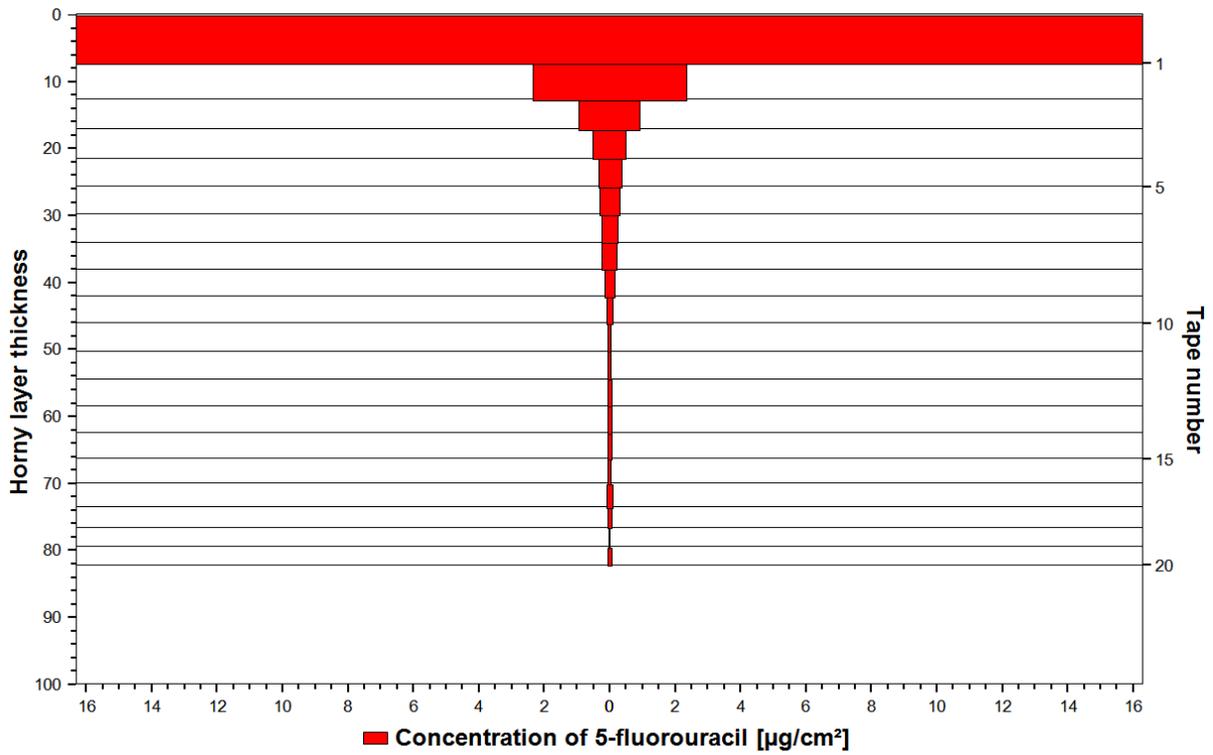


Abb. 27: Repräsentatives Hornschichtprofil von 5-Fluorouracil aus der W/O-W-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)*

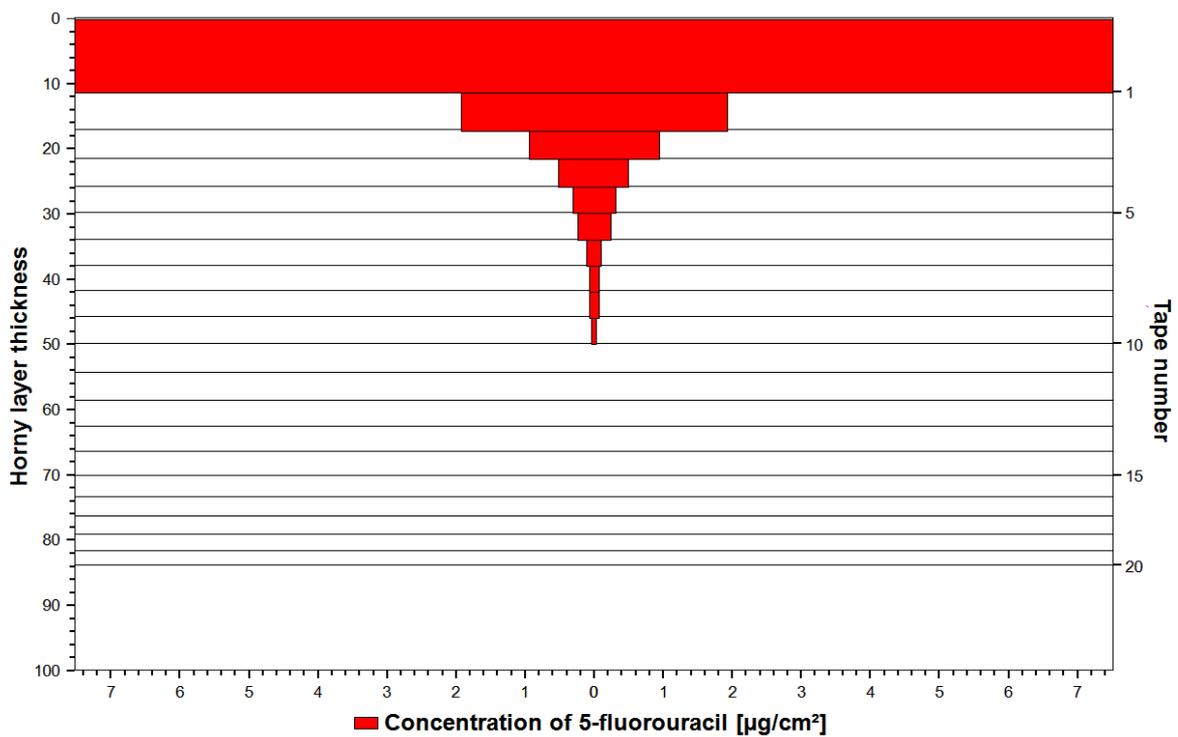


Abb. 28: Hornschichtprofil von 5-Fluorouracil aus der O/W-Emulsion *Semisolid*

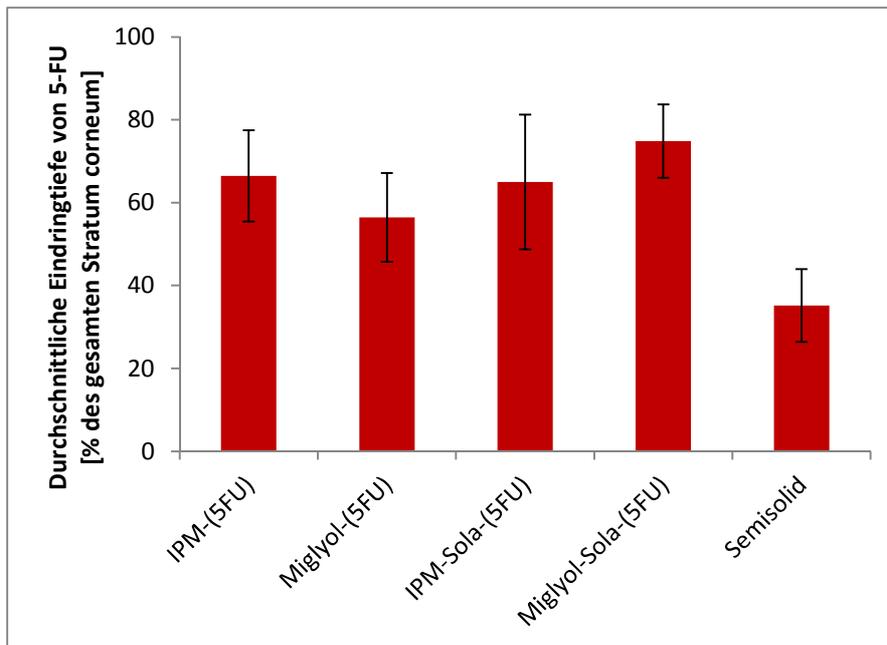


Abb. 29: Durchschnittliche Eindringtiefe von 5-Fluorouracil aus den 4 verschiedenen W/O/W-Emulsionen und aus der halbfesten O/W-Emulsion *Semisolid*

Anhand der Abbildungen 27-29 ist erkennbar, dass 5-Fluorouracil aus allen vier W/O/W-Emulsionen sehr gut in das Stratum corneum der porcinen Ohren eindringen konnte.

Generell zeigten die Penetrationsstudien den gleichen Trend wie die Franz-Zell-Versuche mit folgender Reihung hinsichtlich der Eindringtiefe *Miglyol-Sola-(5FU)* > *IPM-(5FU)* > *IPM-Sola-(5FU)* > *Miglyol-(5FU)* > *Semisolid*. Mit Hilfe des t-Tests konnte ermittelt werden, dass die Eindringtiefe von 5-Fluorouracil aus jeder der vier W/O/W-Emulsionen im Vergleich zur halbfesten O/W-Emulsion signifikant höher war. *Miglyol-Sola-(FU)* zeigte die höchste Eindringtiefe von etwa 75 % der Hornschichtdicke, jene von *Semisolid* lag hingegen bei rund 46 %.

Die W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)* erreichte auch eine signifikant höhere Eindringtiefe als *Miglyol-(5FU)*. Ansonsten konnten zwischen den einzelnen W/O/W-Emulsionen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die einzelnen Tape Stripping Ergebnisse sind in den Tabellen 23-33 im Anhang unter Punkt 7 zu finden.

5 DISKUSSION

Die im Zuge dieser Arbeit mittels „One-step Emulsification“ hergestellten W/O/W-Emulsionen wurden anhand langfristiger Messung der Partikelgröße und mittels mikroskopischer Aufnahmen auf ihre Stabilität untersucht.

Die Tröpfchengröße war sehr von der Zusammensetzung der einzelnen Formulierungen abhängig. Der Vergleich der beiden Öle, Isopropylmyristat und Miglyol 812, zeigte einen deutlichen Einfluss der Ölkomponente auf die Größe der Tröpfchen. Der Einsatz von Miglyol 812 als ölige Komponente führte zu um den Faktor 17 größeren Öltröpfchen im Vergleich zu IPM-haltigen Zubereitungen.

Durch die Verwendung des natürlichen Polymers Solagum AX bei Miglyol-haltigen Formulierungen wurde eine Verkleinerung der Tröpfchen um mehr als die Hälfte erreicht. Bei IPM-haltigen Zubereitungen, bei denen die Öltröpfchen ohnehin schon sehr klein waren, konnte mit Solagum AX keine weitere Verkleinerung erzielt werden. Die Größe und die Größenverteilung der Öl- und Wassertröpfchen haben wiederum großen Einfluss auf die Stabilität. Je kleiner die Tröpfchen sind, umso stabiler ist die Emulsion [6, 19].

Durch den natürlichen Gelbildner wurde auch die Viskosität der Formulierungen um 2 Zehnerpotenzen erhöht im Vergleich zu jenen ohne Gelbildner.

Über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen blieben die Tröpfchengrößen bei allen W/O/W-Emulsionen zwar stabil, die mikroskopischen Aufnahmen zeigten jedoch, dass in jenen Formulierungen ohne Gelbildner nach 12 Wochen keine multiplen Tröpfchen mehr vorhanden waren. Sie wurden zu einfachen O/W-Emulsionen. Nur in den mit Solagum AX stabilisierten Zubereitungen lagen nach 12 Wochen noch immer die multiplen Tröpfchen vor.

Laut Literatur kann die Stabilität von multiplen Emulsionen durch Verkleinerung der Tröpfchen sowie durch Erhöhung der Viskosität mit Hilfe von Gelbildnern verbessert werden [6, 44, 45]. Der positive Einfluss eines Gelbildners auf die Stabilität konnte im Zuge der vorliegenden Arbeit mithilfe des Gesamtverlaufs der Tröpfchengrößen und der mikroskopischen Aufnahmen somit bestätigt werden.

Eine Ausnahme war allerdings die W/O/W-Emulsion *IPM*. Hier lagen auch ohne den Zusatz des Gelbildners nach 12 Wochen noch immer multiple Tröpfchen vor. Dies mag daran liegen, dass, wie bereits erläutert, bisherigen Studien zufolge die Tröpfchengröße einen großen Einfluss auf die Stabilität hat. Es ist günstig, wenn die Tröpfchen klein sind und bei der W/O/W-Emulsion *IPM* traf dies zu [44].

Dadurch wurden die Ergebnisse vieler vorangegangener Studien bestätigt, aus denen hervorgeht, dass die Zusammensetzung der multiplen Emulsionen einen bedeutenden Einfluss auf die Stabilität hat. Die Natur der Ölphase ist somit unter anderem auch ein wesentlicher Parameter [5, 44].

Das verwendete Öl hatte auch Auswirkung auf die Struktur der multiplen Tröpfchen. Während bei Isopropylmyristat großteils nur ein größeres Wassertröpfchen in jedem Öltröpfchen war, waren es bei Miglyol 812 weitaus mehr und diese waren im Vergleich auch kleiner.

Die Größe der Öltröpfchen blieb wie bereits erwähnt bei allen W/O/W-Emulsionen über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen stabil. Der Grund für den Verlust des multiplen Charakters mag deshalb daran liegen, dass das Wasser der W/O-Tröpfchen durch die Ölschicht in die äußere wässrige Phase diffundiert ist [46].

Mit Hilfe der in-vitro Hautstudien wurde der Einfluss von Isopropylmyristat und Solagum AX auf die Freisetzungsrates von 5-Fluorouracil untersucht.

Die Franz-Zell- und Tape Stripping-Versuche ergaben, dass die W/O/W-Emulsionen der halbfesten O/W-Emulsion sowohl hinsichtlich der Permeation als auch der Penetration von 5-Fluorouracil signifikant überlegen waren. Das wiederum bestätigt das große Potential von W/O/W-Emulsionen für den Transport hydrophiler Arzneistoffe über die Haut [5, 47]. Die Permeation und Penetration von 5-Fluorouracil aus jeder der vier W/O/W-Emulsionen war sehr hoch.

Aus verschiedenen vorangegangenen Studien ist Isopropylmyristat als Penetrationsförderer bekannt [1, 32, 48]. Im Zuge dieser Arbeit konnten zwar die guten Penetrationseigenschaften der W/O/W-Emulsionen mit Isopropylmyristat bestätigt werden, jedoch keine Überlegenheit gegenüber Miglyol 812 gezeigt werden.

Die Permeationsuntersuchungen ergaben zwischen den verschiedenen W/O/W-Emulsionen keine signifikanten Unterschiede. Die Penetrationsstudien zeigten eine signifikant höhere Eindringtiefe von 5-Fluorouracil aus *Miglyol-Sola-(5FU)* gegenüber *Miglyol-(5FU)*. Dies mag daran liegen, dass durch die höhere Viskosität infolge des Gelbildners eine bessere Spreitung und somit Penetration möglich ist [49]. Ansonsten konnten zwischen den einzelnen W/O/W-Emulsionen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die erhöhte Viskosität hatte somit nicht nur auf die Stabilität einen positiven Einfluss, sondern die Formulierungen mit dem natürlichen Polymer Solagum AX zeigten auch einen Trend zur besseren Penetration und Permeation.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, W/O/W-Emulsionen mittels „One-step Emulsification“ herzustellen und die Stabilität durch die Verwendung eines natürlichen Polymers zu verbessern. Solagum AX wurde als natürlicher Gelbildner ausgewählt.

Dazu wurden W/O/W-Emulsionen mit und ohne Gelbildner hergestellt. Als hydrophiles Tensid wurde Tween 80 und als lipophiles Tensid Span 80 eingesetzt. Um den Einfluss von Isopropylmyristat, dem penetrationsfördernde Eigenschaften zugeschrieben werden, zu untersuchen, wurden W/O/W-Emulsionen mit IPM und zum Vergleich W/O/W-Emulsionen mit Miglyol 812 als ölige Komponente hergestellt.

Durch Messung der Partikelgröße über 24 Wochen und mittels mikroskopischer Aufnahmen wurde die Stabilität der hergestellten Formulierungen analysiert.

Der Vergleich zwischen den beiden Ölen zeigte, dass IPM zu wesentlich kleineren Tröpfchen führte. Durch die Stabilisierung mit Solagum AX wurde eine Zunahme der Viskosität und bei Miglyol-haltigen Zubereitungen zusätzlich eine Reduktion der Tröpfchen erreicht.

Hinsichtlich der Tröpfchengröße kam es bei allen W/O/W-Emulsionen über den gesamten Beobachtungszeitraum zu keinen signifikanten Änderungen.

Die mikroskopischen Aufnahmen ergaben allerdings, dass in jenen Formulierungen ohne Gelbildner bis auf eine Ausnahme nach 12 Wochen keine multiplen Tröpfchen mehr vorhanden waren. Die mit Solagum AX stabilisierten Zubereitungen hingegen lagen nach 12 Wochen noch immer als W/O/W-Emulsionen vor. Dadurch konnte der in der Literatur beschriebene positive Einfluss eines Gelbildners auf die Stabilität von multiplen Emulsionen bestätigt werden.

Ein zweites Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss der unterschiedlichen Komponenten auf die Freisetzungsrates von 5-Fluorouracil aus den W/O/W-Emulsionen zu untersuchen. Dazu wurden Hautpermeationsstudien mittels Franz-Zell-Versuchen und Hautpenetrationsstudien mittels Tape Stripping durchgeführt.

Alle W/O/W-Emulsionen ergaben im Vergleich mit einer halbfesten O/W-Emulsion signifikant bessere Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Permeation als auch der Penetration von 5-Fluorouracil. Diese Tatsache zeigt, dass W/O/W-Emulsionen großes Potential für den Transport hydrophiler Arzneistoffe über die Haut haben.

Die in-vitro Hautstudien ergaben, dass die unterschiedlichen Komponenten die Freisetzungsrates von 5-Fluorouracil nicht wesentlich beeinflussten. Lediglich bei der W/O/W-Emulsion mit Miglyol als Ölkomponente führte die Stabilisierung mit Solagum AX zu einer signifikant höheren Eindringtiefe von 5-Fluorouracil im Vergleich zur W/O/W-Emulsion ohne den Gelbildner. Isopropylmyristat entsprach nicht den Erwartungen als Penetrationsförderer.

Zusammengefasst kann man sagen, dass sich das verwendete natürliche Polymer Solagum AX sehr gut für die Stabilisierung der W/O/W-Emulsionen eignete.

7 ANHANG

7.1 Abbildungen der mikroskopischen Aufnahmen

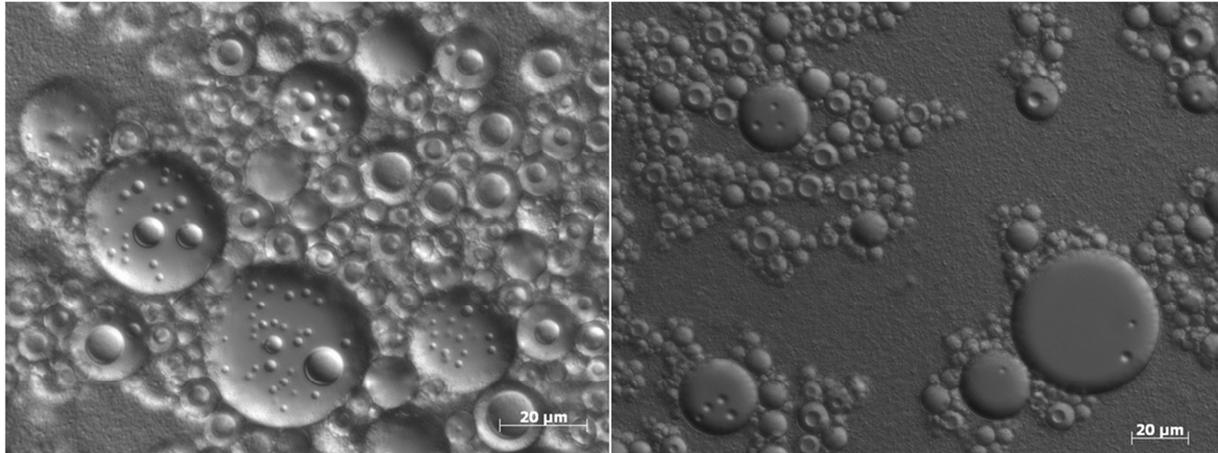


Abb. 30: W/O/W-Emulsion *IPM* unter dem Mikroskop mit DIC;
Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

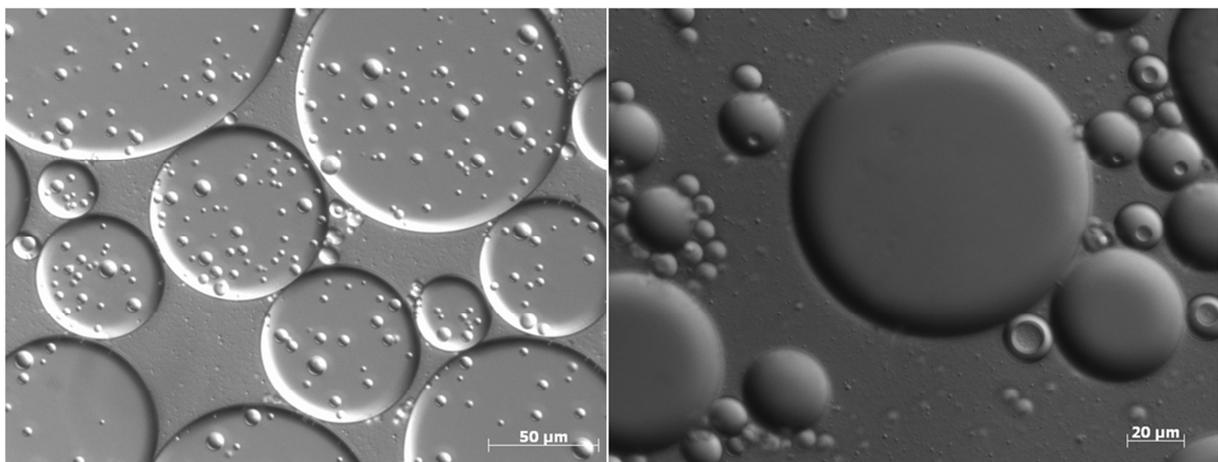


Abb. 31: W/O/W-Emulsion *Miglyol* unter dem Mikroskop mit DIC;
Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

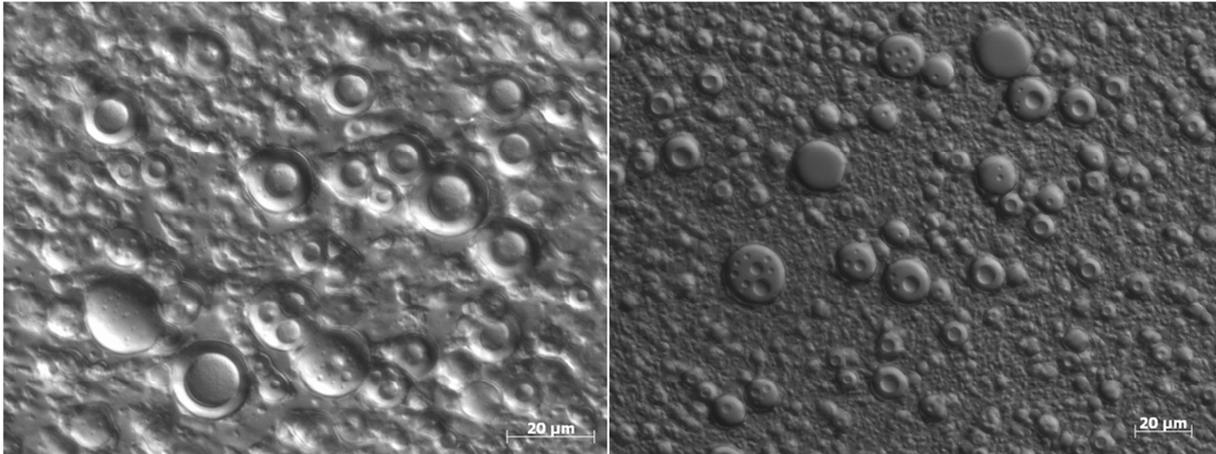


Abb. 32: W/O/W-Emulsion *IPM-Sola* unter dem Mikroskop mit DIC;
 Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

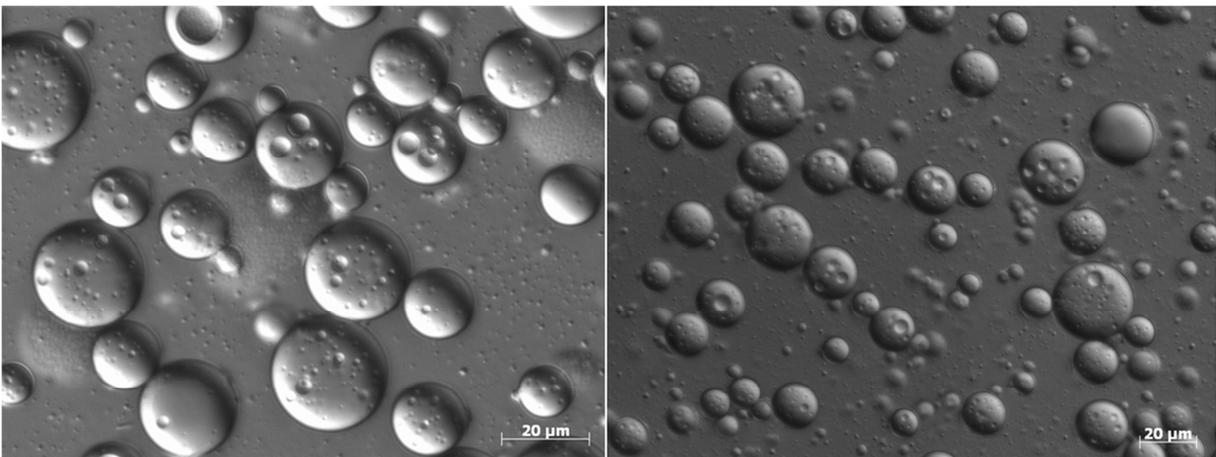


Abb. 33: W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola* unter dem Mikroskop mit DIC;
 Links: nach der Herstellung, Rechts: nach 12 Wochen

7.2 Tabelle zu den rheologischen Untersuchungen

| Formulierung | 1 | 2 | 3 | Mittelwert | STABW |
|--------------------|---------|---------|---------|------------|---------|
| IPM | 0,00236 | 0,00241 | 0,00247 | 0,0024 | 0,00006 |
| IPM-(5FU) | 0,00230 | 0,00245 | 0,00232 | 0,0024 | 0,00008 |
| Miglyol | 0,00236 | 0,00234 | 0,00222 | 0,0023 | 0,00008 |
| Miglyol-(5FU) | 0,00207 | 0,00200 | 0,00201 | 0,0020 | 0,00004 |
| IPM-Sola | 0,27100 | 0,26800 | 0,26800 | 0,2690 | 0,00173 |
| IPM-Sola-(5FU) | 0,29100 | 0,30600 | - | 0,2985 | 0,01061 |
| Miglyol-Sola | 0,32700 | 0,31000 | 0,31300 | 0,3167 | 0,00907 |
| Miglyol-Sola-(5FU) | 0,31200 | 0,31000 | 0,31500 | 0,3123 | 0,00252 |

Tab. 9: Viskosität der W/O/W-Emulsionen in Pa·s bei einer Scherrate von 10/s
 (erhalten mittels Fließkurve)

7.3 Tabellen zur Stabilitätsprüfung

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 0,38 | 0,03 | 2,41 | 1,04 | 12,66 | 2,07 | 5,53 | 1,63 | 4,75 | 0,96 | 0,98 | 0,14 |
| 1 | 0,39 | 0,02 | 2,45 | 0,69 | 12,82 | 1,43 | 5,22 | 0,86 | 4,83 | 0,66 | 1,02 | 0,11 |
| 2 | 0,38 | 0,02 | 2,17 | 0,64 | 12,46 | 1,42 | 5,76 | 1,03 | 4,61 | 0,57 | 0,97 | 0,10 |
| 3 | 0,38 | 0,02 | 2,12 | 0,75 | 12,54 | 1,91 | 5,98 | 1,07 | 4,61 | 0,85 | 0,96 | 0,11 |
| 4 | 0,38 | 0,02 | 2,21 | 0,71 | 12,53 | 1,51 | 5,72 | 1,12 | 4,65 | 0,66 | 0,98 | 0,11 |
| 6 | 0,38 | 0,02 | 2,17 | 0,66 | 12,65 | 1,47 | 5,86 | 1,01 | 4,64 | 0,67 | 0,97 | 0,10 |
| 8 | 0,38 | 0,02 | 2,24 | 0,69 | 12,32 | 1,42 | 5,53 | 0,97 | 4,54 | 0,67 | 0,98 | 0,10 |
| 10 | 0,38 | 0,03 | 2,21 | 0,79 | 12,49 | 1,62 | 5,76 | 1,16 | 4,65 | 0,74 | 0,97 | 0,12 |
| 12 | 0,38 | 0,02 | 2,24 | 0,69 | 12,48 | 1,36 | 5,59 | 0,98 | 4,65 | 0,66 | 0,98 | 0,10 |
| 16 | 0,38 | 0,02 | 2,32 | 0,74 | 13,45 | 2,22 | 5,90 | 1,31 | 4,94 | 0,91 | 0,99 | 0,11 |
| 20 | 0,38 | 0,04 | 2,29 | 0,97 | 11,23 | 0,92 | 5,24 | 1,84 | 4,20 | 0,64 | 0,98 | 0,16 |
| 24 | 0,39 | 0,03 | 2,46 | 0,90 | 12,85 | 2,10 | 5,28 | 0,94 | 4,97 | 1,19 | 1,01 | 0,15 |

Tab. 10: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O/W-Emulsion *IPM* (n.H. = nach Herstellung)

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 0,40 | 0,06 | 4,03 | 1,29 | 17,47 | 2,52 | 3,46 | 1,99 | 6,72 | 1,32 | 1,24 | 0,19 |
| 1 | 0,41 | 0,02 | 3,15 | 0,75 | 15,75 | 1,35 | 5,01 | 0,92 | 5,88 | 0,63 | 1,12 | 0,11 |
| 2 | 0,39 | 0,05 | 2,75 | 1,02 | 14,38 | 1,84 | 5,42 | 1,53 | 5,40 | 0,76 | 1,04 | 0,18 |
| 3 | 0,40 | 0,02 | 2,87 | 0,77 | 15,00 | 2,51 | 5,23 | 1,02 | 5,57 | 0,85 | 1,07 | 0,11 |
| 4 | 0,39 | 0,02 | 2,78 | 0,88 | 14,41 | 1,99 | 5,24 | 0,95 | 5,41 | 0,85 | 1,05 | 0,12 |
| 6 | 0,37 | 0,01 | 2,62 | 0,65 | 14,33 | 2,22 | 5,43 | 0,76 | 5,26 | 0,82 | 0,98 | 0,06 |
| 8 | 0,40 | 0,02 | 2,88 | 0,76 | 14,52 | 2,23 | 5,00 | 0,71 | 5,44 | 0,89 | 1,07 | 0,10 |
| 10 | 0,40 | 0,02 | 2,92 | 0,74 | 14,64 | 2,06 | 4,98 | 0,73 | 5,51 | 0,85 | 1,08 | 0,10 |
| 12 | 0,43 | 0,03 | 2,86 | 0,80 | 14,42 | 2,03 | 5,05 | 0,75 | 5,40 | 0,82 | 1,07 | 0,11 |
| 16 | 0,41 | 0,04 | 3,15 | 1,06 | 14,35 | 2,73 | 4,64 | 1,03 | 5,51 | 1,11 | 1,12 | 0,16 |
| 20 | 0,46 | 0,15 | 4,98 | 2,59 | 18,71 | 3,71 | 4,09 | 1,19 | 7,50 | 2,29 | 1,49 | 0,69 |
| 24 | 0,45 | 0,05 | 4,61 | 1,43 | 17,26 | 1,41 | 3,80 | 0,75 | 6,92 | 1,01 | 1,38 | 0,28 |

Tab. 11: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O/W-Emulsion *IPM-(5FU)*

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 0,36 | 0,05 | 2,05 | 2,08 | 10,55 | 3,02 | 7,80 | 4,20 | 3,95 | 1,61 | 0,90 | 0,30 |
| 1 | 0,37 | 0,05 | 2,14 | 2,06 | 10,71 | 3,09 | 7,24 | 3,77 | 4,05 | 1,61 | 0,93 | 0,30 |
| 2 | 0,38 | 0,06 | 2,17 | 2,20 | 10,11 | 3,27 | 6,92 | 3,71 | 3,88 | 1,75 | 0,94 | 0,33 |
| 3 | 0,37 | 0,06 | 2,08 | 2,13 | 10,59 | 3,04 | 7,81 | 4,26 | 3,98 | 1,61 | 0,91 | 0,32 |
| 4 | 0,37 | 0,05 | 2,10 | 2,11 | 10,69 | 3,03 | 7,64 | 4,10 | 4,01 | 1,61 | 0,92 | 0,31 |
| 6 | 0,37 | 0,06 | 2,18 | 2,18 | 8,92 | 5,77 | 7,23 | 3,85 | 3,99 | 1,69 | 0,94 | 0,32 |
| 8 | 0,37 | 0,06 | 2,15 | 2,17 | 10,59 | 2,96 | 7,50 | 4,11 | 4,01 | 1,61 | 0,93 | 0,32 |
| 10 | 0,37 | 0,05 | 2,09 | 2,05 | 10,29 | 2,83 | 7,31 | 3,93 | 3,88 | 1,54 | 0,92 | 0,30 |
| 12 | 0,37 | 0,06 | 2,08 | 2,11 | 10,54 | 3,13 | 7,72 | 4,17 | 3,96 | 1,63 | 0,91 | 0,31 |
| 16 | 0,36 | 0,05 | 2,04 | 2,07 | 10,38 | 3,02 | 7,44 | 3,87 | 3,81 | 1,72 | 0,90 | 0,30 |
| 20 | 0,36 | 0,05 | 2,03 | 2,08 | 10,13 | 3,19 | 6,54 | 3,45 | 3,80 | 1,68 | 0,90 | 0,29 |
| 24 | 0,37 | 0,05 | 2,18 | 2,07 | 10,61 | 2,84 | 7,02 | 3,72 | 4,03 | 1,54 | 0,94 | 0,30 |

Tab. 12: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O-W-Emulsion *IPM-Sola*

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 0,40 | 0,04 | 3,01 | 1,53 | 11,82 | 1,69 | 4,41 | 2,09 | 4,70 | 1,00 | 1,08 | 0,20 |
| 1 | 0,41 | 0,04 | 3,28 | 1,59 | 11,97 | 1,78 | 4,17 | 2,03 | 4,84 | 1,06 | 1,13 | 0,22 |
| 2 | 0,41 | 0,04 | 3,25 | 1,60 | 11,95 | 1,69 | 4,24 | 2,12 | 4,83 | 1,03 | 1,12 | 0,22 |
| 3 | 0,40 | 0,04 | 3,10 | 1,55 | 11,95 | 1,68 | 4,46 | 2,23 | 4,77 | 1,01 | 1,09 | 0,21 |
| 4 | 0,41 | 0,03 | 3,29 | 1,45 | 11,95 | 1,63 | 4,01 | 1,70 | 4,83 | 0,98 | 1,12 | 0,19 |
| 6 | 0,41 | 0,04 | 3,29 | 1,59 | 11,68 | 1,61 | 4,06 | 2,01 | 4,75 | 1,01 | 1,13 | 0,22 |
| 8 | 0,41 | 0,04 | 3,34 | 1,59 | 11,92 | 1,67 | 4,04 | 1,90 | 4,85 | 1,04 | 1,14 | 0,22 |
| 10 | 0,41 | 0,04 | 3,20 | 1,54 | 11,47 | 1,96 | 4,02 | 1,77 | 4,67 | 1,10 | 1,12 | 0,21 |
| 12 | 0,40 | 0,05 | 3,02 | 1,61 | 11,06 | 1,74 | 4,40 | 2,48 | 4,47 | 1,04 | 1,09 | 0,23 |
| 16 | 0,41 | 0,05 | 3,01 | 1,60 | 11,16 | 1,75 | 4,48 | 2,50 | 4,50 | 1,05 | 1,10 | 0,24 |
| 20 | 0,40 | 0,04 | 2,99 | 1,46 | 10,69 | 1,48 | 4,10 | 2,02 | 4,36 | 0,92 | 1,08 | 0,20 |
| 24 | 0,41 | 0,04 | 3,12 | 1,42 | 11,17 | 1,83 | 3,93 | 1,57 | 4,54 | 1,03 | 1,11 | 0,21 |

Tab. 13: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O-W-Emulsion *IPM-Sola-(5FU)*

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 12,31 | 8,08 | 41,81 | 3,67 | 70,07 | 4,77 | 1,39 | 0,21 | 42,18 | 3,91 | 10,38 | 2,18 |
| 1 | 5,13 | 0,98 | 37,13 | 2,24 | 64,65 | 3,25 | 1,60 | 0,04 | 37,00 | 2,19 | 7,24 | 0,63 |
| 2 | 5,20 | 1,03 | 38,17 | 2,05 | 64,46 | 1,99 | 1,60 | 0,04 | 37,99 | 1,97 | 7,38 | 0,47 |
| 3 | 5,60 | 1,32 | 39,65 | 3,19 | 68,61 | 4,29 | 1,59 | 0,05 | 39,47 | 3,10 | 7,67 | 0,72 |
| 4 | 5,81 | 1,18 | 39,67 | 2,91 | 68,70 | 4,04 | 1,59 | 0,05 | 39,51 | 2,84 | 7,78 | 0,65 |
| 6 | 5,75 | 1,30 | 39,78 | 3,45 | 68,75 | 4,84 | 1,59 | 0,05 | 39,59 | 3,40 | 7,73 | 0,72 |
| 8 | 5,50 | 1,10 | 38,38 | 2,07 | 66,79 | 2,94 | 1,60 | 0,04 | 38,28 | 2,09 | 7,57 | 0,56 |
| 10 | 5,41 | 1,23 | 39,48 | 3,67 | 68,47 | 5,65 | 1,60 | 0,04 | 39,25 | 3,66 | 7,44 | 0,61 |
| 12 | 5,99 | 1,27 | 39,63 | 3,44 | 68,53 | 4,58 | 1,58 | 0,05 | 39,50 | 3,37 | 7,73 | 0,78 |
| 16 | 6,10 | 1,31 | 40,43 | 3,47 | 69,82 | 4,57 | 1,58 | 0,06 | 40,28 | 3,34 | 7,70 | 0,77 |
| 20 | 5,58 | 1,03 | 38,21 | 2,78 | 66,46 | 3,63 | 1,59 | 0,05 | 38,13 | 2,66 | 7,34 | 0,57 |
| 24 | 6,15 | 0,99 | 39,09 | 3,05 | 67,99 | 4,29 | 1,58 | 0,04 | 39,07 | 2,94 | 7,85 | 0,54 |

Tab. 14: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O-W-Emulsion *Miglyol*

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 13,76 | 8,70 | 39,31 | 11,93 | 66,37 | 9,09 | 1,45 | 0,51 | 40,07 | 10,12 | 10,44 | 3,31 |
| 1 | 5,82 | 2,19 | 35,23 | 9,78 | 63,77 | 8,55 | 1,71 | 0,35 | 36,23 | 7,96 | 7,90 | 1,27 |
| 2 | 4,95 | 1,75 | 35,00 | 9,16 | 63,62 | 7,53 | 1,74 | 0,34 | 35,81 | 7,23 | 7,17 | 0,88 |
| 3 | 5,02 | 2,11 | 36,39 | 10,20 | 66,23 | 8,42 | 1,75 | 0,38 | 37,25 | 8,10 | 7,24 | 1,19 |
| 4 | 5,54 | 2,52 | 36,47 | 10,70 | 65,51 | 10,29 | 1,71 | 0,35 | 37,23 | 8,95 | 7,57 | 1,42 |
| 6 | 5,34 | 2,16 | 36,34 | 10,24 | 65,51 | 9,49 | 1,72 | 0,33 | 37,11 | 8,43 | 7,38 | 1,19 |
| 8 | 5,25 | 2,25 | 36,39 | 10,55 | 65,43 | 10,02 | 1,72 | 0,34 | 37,13 | 8,73 | 7,37 | 1,25 |
| 10 | 5,06 | 2,03 | 36,87 | 10,21 | 67,10 | 8,54 | 1,75 | 0,36 | 37,71 | 8,12 | 7,21 | 1,06 |
| 12 | 5,29 | 2,45 | 36,17 | 10,01 | 65,73 | 7,97 | 1,74 | 0,39 | 37,07 | 7,99 | 7,21 | 1,29 |
| 16 | 5,69 | 2,75 | 36,16 | 9,76 | 64,23 | 7,94 | 1,68 | 0,36 | 36,84 | 8,04 | 7,57 | 1,58 |
| 20 | 4,38 | 1,58 | 34,27 | 8,77 | 62,57 | 7,00 | 1,76 | 0,34 | 35,04 | 6,79 | 6,60 | 0,73 |
| 24 | 5,94 | 2,25 | 36,35 | 9,83 | 65,64 | 8,60 | 1,70 | 0,34 | 43,70 | 6,81 | 7,62 | 1,04 |

Tab. 15: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O-W-Emulsion *Miglyol-(5FU)*

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 2,77 | 0,39 | 17,43 | 0,78 | 27,74 | 1,26 | 1,43 | 0,06 | 17,34 | 0,79 | 6,35 | 0,33 |
| 1 | 2,66 | 0,13 | 17,53 | 0,64 | 28,58 | 0,47 | 1,48 | 0,03 | 17,49 | 0,67 | 6,33 | 0,16 |
| 2 | 2,16 | 0,10 | 17,37 | 0,70 | 27,71 | 1,11 | 1,47 | 0,04 | 17,18 | 0,69 | 5,86 | 0,25 |
| 3 | 2,27 | 0,20 | 17,39 | 0,79 | 27,95 | 1,10 | 1,48 | 0,05 | 17,28 | 0,75 | 5,93 | 0,31 |
| 4 | 2,50 | 0,31 | 17,49 | 0,76 | 28,05 | 1,17 | 1,46 | 0,06 | 17,41 | 0,72 | 6,19 | 0,31 |
| 6 | 2,22 | 0,11 | 17,37 | 0,73 | 28,07 | 1,02 | 1,49 | 0,05 | 17,27 | 0,67 | 5,94 | 0,26 |
| 8 | 2,16 | 0,08 | 17,32 | 0,70 | 28,04 | 1,20 | 1,49 | 0,04 | 17,20 | 0,70 | 5,81 | 0,16 |
| 10 | 2,05 | 0,14 | 17,22 | 0,76 | 27,87 | 1,10 | 1,50 | 0,05 | 17,07 | 0,73 | 5,67 | 0,30 |
| 12 | 2,12 | 0,12 | 17,27 | 0,74 | 28,15 | 1,10 | 1,51 | 0,04 | 17,19 | 0,69 | 5,70 | 0,20 |
| 16 | 2,20 | 0,06 | 17,25 | 0,73 | 27,94 | 0,96 | 1,49 | 0,03 | 17,15 | 0,69 | 5,83 | 0,12 |
| 20 | 2,28 | 0,02 | 17,27 | 0,74 | 25,93 | 4,01 | 1,47 | 0,05 | 17,11 | 0,70 | 5,91 | 0,07 |
| 24 | 2,47 | 0,17 | 17,33 | 0,63 | 27,31 | 0,85 | 1,44 | 0,08 | 17,15 | 0,49 | 6,22 | 0,24 |

Tab. 16: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola*

| Woche | Dv10 [µm] | StAbw | Dv50 [µm] | StAbw | Dv90 [µm] | StAbw | Span | StAbw | D[4,3] [µm] | StAbw | D[3,2] [µm] | StAbw |
|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| n.H. | 2,33 | 0,13 | 17,00 | 0,51 | 27,77 | 0,62 | 1,50 | 0,03 | 16,99 | 0,48 | 6,06 | 0,25 |
| 1 | 2,28 | 0,11 | 17,07 | 0,37 | 27,81 | 0,41 | 1,50 | 0,04 | 17,04 | 0,29 | 5,93 | 0,16 |
| 2 | 2,14 | 0,13 | 17,02 | 0,34 | 27,75 | 0,34 | 1,51 | 0,03 | 16,95 | 0,22 | 5,74 | 0,13 |
| 3 | 2,11 | 0,14 | 17,05 | 0,40 | 28,07 | 0,36 | 1,52 | 0,02 | 17,03 | 0,34 | 5,73 | 0,20 |
| 4 | 2,11 | 0,22 | 16,99 | 0,33 | 27,61 | 0,59 | 1,50 | 0,04 | 16,89 | 0,25 | 5,71 | 0,24 |
| 6 | 2,02 | 0,04 | 16,96 | 0,36 | 27,54 | 0,16 | 1,51 | 0,04 | 16,83 | 0,23 | 5,60 | 0,12 |
| 8 | 2,10 | 0,12 | 16,99 | 0,43 | 27,91 | 0,27 | 1,52 | 0,04 | 16,95 | 0,34 | 5,72 | 0,23 |
| 10 | 1,99 | 0,06 | 16,88 | 0,38 | 27,73 | 0,22 | 1,53 | 0,04 | 16,79 | 0,27 | 5,56 | 0,16 |
| 12 | 1,92 | 0,11 | 16,77 | 0,41 | 27,54 | 0,47 | 1,53 | 0,05 | 16,66 | 0,33 | 5,40 | 0,25 |
| 16 | 2,37 | 0,64 | 16,64 | 0,65 | 27,23 | 1,19 | 1,49 | 0,06 | 16,55 | 0,61 | 5,69 | 0,17 |
| 20 | 2,15 | 0,03 | 16,87 | 0,34 | 27,33 | 0,53 | 2,41 | 1,63 | 16,72 | 0,20 | 5,76 | 0,14 |
| 24 | 2,18 | 0,06 | 16,54 | 0,67 | 26,35 | 0,88 | 1,46 | 0,06 | 16,36 | 0,57 | 5,90 | 0,19 |

Tab. 17: Ergebnisse der Stabilitätsprüfung der W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)*

7.4 Tabellen zu den Hautpermeationsstudien mittels Franz-Zellen

| Zeit [Stunden] | Zelle 1 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 2 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 3 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 4 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 5 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 6 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 7 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Mittelwert | SD |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|-------|
| 0,5 | 21,53 | 6,84 | 10,83 | 22,77 | 33,47 | 23,88 | 32,34 | 24,49 | 7,60 |
| 1 | 58,92 | 18,99 | 28,69 | 54,04 | 83,16 | 58,30 | 90,27 | 65,03 | 20,82 |
| 1,5 | 93,34 | 37,17 | 52,67 | 79,40 | 120,84 | 87,16 | 147,17 | 103,49 | 29,01 |
| 2 | 127,39 | 59,73 | 76,90 | 99,81 | 150,79 | 111,63 | 192,35 | 137,02 | 35,17 |
| 4 | 236,08 | 190,46 | 159,32 | 159,87 | 240,13 | 185,57 | 307,95 | 241,67 | 38,61 |
| 6 | 309,75 | 308,68 | 217,81 | 205,62 | 306,19 | 240,92 | 381,51 | 316,80 | 52,78 |
| 8 | 358,63 | 397,00 | 281,25 | 242,39 | 357,32 | 281,85 | 424,60 | 371,82 | 58,96 |

Tab. 18: 5-Fluorouracil-Permeation aus der halbfesten O/W-Emulsion *Semisolid*

| Zeit [Stunden] | Zelle 1 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 2 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 3 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 4 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 5 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 6 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 7 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 8 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 9 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Mittelwert | SD |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|-------|
| 0,5 | 17,09 | 40,10 | 62,70 | 98,15 | 40,05 | 41,60 | 52,40 | 34,48 | 49,52 | 48,45 | 25,28 |
| 1 | 61,21 | 115,12 | 146,78 | 192,52 | 95,89 | 109,32 | 142,61 | 120,13 | 150,37 | 126,00 | 42,00 |
| 1,5 | 106,70 | 171,60 | 203,19 | 261,99 | 144,98 | 172,99 | 209,49 | 189,48 | 229,33 | 187,75 | 49,72 |
| 2 | 148,81 | 216,42 | 241,55 | 308,96 | 185,72 | 221,85 | 263,02 | 236,94 | 278,76 | 233,56 | 51,93 |
| 4 | 273,16 | 334,19 | 335,27 | 388,86 | 283,43 | 327,32 | 342,24 | 303,09 | 336,70 | 324,92 | 38,67 |
| 6 | 338,86 | 378,03 | 368,61 | 407,40 | 320,59 | 362,41 | 364,05 | 315,44 | 350,05 | 356,16 | 27,72 |
| 8 | 375,82 | 395,89 | 381,04 | 412,64 | 339,53 | 378,82 | 367,98 | 316,95 | 352,64 | 369,04 | 22,77 |

Tab. 19: 5-Fluorouracil-Permeation aus der W/O/W-Emulsion *IPM-(5FU)*

| Zeit [Stunden] | Zelle 1 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 2 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 3 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 4 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 5 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 6 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 7 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 8 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Zelle 9 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] | Mittelwert | SD |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|-------|
| 0,5 | 65,46 | 64,36 | 37,83 | 116,92 | 22,13 | 9,37 | 34,63 | 51,50 | 49,48 | 50,19 | 31,10 |
| 1 | 145,82 | 150,56 | 91,45 | 202,99 | 54,23 | 29,15 | 122,93 | 152,44 | 156,53 | 122,90 | 55,00 |
| 1,5 | 208,67 | 219,83 | 141,91 | 280,62 | 105,89 | 64,01 | 191,60 | 228,53 | 248,07 | 187,68 | 70,29 |
| 2 | 258,39 | 272,89 | 182,11 | 334,36 | 152,13 | 100,96 | 251,42 | 293,99 | 318,64 | 240,54 | 79,02 |
| 4 | 387,24 | 409,25 | 299,58 | 425,33 | 302,69 | 231,80 | 341,34 | 389,81 | 412,82 | 355,54 | 65,81 |
| 6 | 440,90 | 457,60 | 363,71 | 443,74 | 353,47 | 292,51 | 364,16 | 414,77 | 433,69 | 396,06 | 55,27 |
| 8 | 463,39 | 474,78 | 385,33 | 448,92 | 378,99 | 322,96 | 368,77 | 420,04 | 437,16 | 411,15 | 50,29 |

Tab. 20: 5-Fluorouracil-Permeation aus der W/O/W-Emulsion *IPM-Sola-(5FU)*

| Zeit [Stunden] | Zelle 1 [µg/cm ²] | Zelle 2 [µg/cm ²] | Zelle 3 [µg/cm ²] | Zelle 4 [µg/cm ²] | Zelle 5 [µg/cm ²] | Zelle 6 [µg/cm ²] | Zelle 7 [µg/cm ²] | Zelle 8 [µg/cm ²] | Mittelwert | SD |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|-------|
| 0,5 | 26,54 | 52,14 | 75,32 | 9,77 | 16,12 | 23,61 | 34,47 | 29,86 | 32,33 | 20,05 |
| 1 | 84,82 | 128,61 | 157,22 | 32,13 | 47,76 | 63,90 | 115,14 | 111,48 | 93,83 | 40,30 |
| 1,5 | 134,50 | 176,77 | 212,54 | 66,54 | 92,29 | 118,17 | 182,80 | 186,35 | 150,38 | 49,61 |
| 2 | 173,99 | 215,23 | 254,30 | 100,81 | 135,32 | 166,78 | 243,41 | 253,07 | 200,24 | 58,30 |
| 4 | 297,21 | 311,63 | 347,54 | 211,85 | 249,46 | 300,51 | 349,83 | 364,58 | 312,50 | 55,18 |
| 6 | 354,81 | 349,43 | 380,51 | 255,17 | 293,32 | 344,97 | 382,17 | 396,91 | 353,15 | 51,71 |
| 8 | 383,79 | 362,71 | 392,72 | 283,11 | 316,10 | 368,41 | 391,33 | 404,61 | 370,46 | 45,60 |

Tab. 21: 5-Fluorouracil-Permeation aus der W/O/W-Emulsion *Miglyol-(5FU)*

| Zeit [Stunden] | Zelle 1 [µg/cm ²] | Zelle 2 [µg/cm ²] | Zelle 3 [µg/cm ²] | Zelle 4 [µg/cm ²] | Zelle 5 [µg/cm ²] | Zelle 6 [µg/cm ²] | Zelle 7 [µg/cm ²] | Zelle 8 [µg/cm ²] | Zelle 9 [µg/cm ²] | Mittelwert | SD |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|-------|
| 0,5 | 73,94 | 48,89 | 71,53 | 21,25 | 62,97 | 71,27 | 31,74 | 44,87 | 56,01 | 53,61 | 18,59 |
| 1 | 152,19 | 108,27 | 141,35 | 56,88 | 124,74 | 142,86 | 143,87 | 139,12 | 180,71 | 132,22 | 34,34 |
| 1,5 | 213,00 | 159,68 | 191,98 | 107,00 | 193,55 | 217,00 | 228,18 | 208,82 | 272,27 | 199,05 | 46,00 |
| 2 | 263,29 | 199,45 | 232,61 | 153,44 | 246,22 | 272,51 | 297,54 | 259,41 | 339,70 | 251,57 | 53,91 |
| 4 | 387,08 | 315,32 | 333,95 | 297,81 | 370,15 | 400,09 | 424,23 | 334,06 | 431,38 | 366,01 | 48,16 |
| 6 | 439,56 | 374,36 | 371,67 | 356,43 | 407,87 | 436,00 | 463,94 | 360,41 | 457,85 | 407,57 | 42,97 |
| 8 | 453,04 | 393,21 | 380,38 | 384,90 | 421,17 | 447,90 | 473,10 | 369,76 | 464,73 | 420,91 | 39,89 |

Tab. 22: 5-Fluorouracil-Permeation aus der W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)*

7.5 Tabellen zu den Hautpenetrationsstudien mittels Tape Stripping

| Formulierung | Durchschnittliche Eindringtiefe [% SC Dicke] | STABW |
|--------------------|----------------------------------------------|-------|
| IPM-(5FU) | 66,47 % | 11,03 |
| Miglyol-(5FU) | 56,42 % | 10,69 |
| IPM-Sola-(5FU) | 65 % | 16,28 |
| Miglyol-Sola-(5FU) | 74,85 % | 8,83 |
| Semisolid | 35,2 % | 8,77 |

Tab. 23: Durchschnittliche Eindringtiefe von 5-Fluorouracil aus den 4 verschiedenen W/O/W-Emulsionen und aus der halbfesten O/W-Emulsion *Semisolid*

| 5-Fluorouracilkonzentration [$\mu\text{g/ml}$] | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Durchschnitt | SD |
| Tape Nr. | | | | | | | | |
| 1 | 19,45 | 15,45 | 14,34 | 12,42 | 27,32 | 23,38 | 18,73 | 5,76 |
| 2 | 3,76 | 3,47 | 3,24 | 2,24 | 3,91 | 5,37 | 3,66 | 1,02 |
| 3 | 1,48 | 1,83 | 1,41 | 1,14 | 1,32 | 2,73 | 1,65 | 0,58 |
| 4 | 0,85 | 1,11 | 0,80 | 0,53 | 0,55 | 1,26 | 0,85 | 0,29 |
| 5 | 0,46 | 0,82 | 0,61 | 0,27 | 0,28 | 0,62 | 0,51 | 0,22 |
| 6 | 0,53 | 0,50 | 0,30 | 0,37 | 0,30 | 0,69 | 0,45 | 0,16 |
| 7 | 0,44 | 0,61 | 0,46 | 0,21 | 0,26 | 0,45 | 0,41 | 0,15 |
| 8 | 0,33 | 0,34 | 0,38 | 0,29 | 0,13 | 0,65 | 0,36 | 0,17 |
| 9 | 0,36 | 0,28 | 0,14 | 0,31 | 0,20 | 0,35 | 0,27 | 0,09 |
| 10 | 0,18 | 0,19 | 0,08 | 0,24 | 0,13 | 0,31 | 0,19 | 0,08 |
| 11 | 0,22 | 0,15 | 0,05 | 0,13 | 0,06 | 0,15 | 0,13 | 0,06 |
| 12 | 0,25 | 0,17 | 0,04 | 0,11 | 0,05 | 0,20 | 0,13 | 0,08 |
| 13 | 0,21 | 0,12 | 0,04 | 0,05 | 0,07 | 0,14 | 0,10 | 0,06 |
| 14 | 0,14 | 0,14 | 0,02 | 0,02 | 0,04 | 0,14 | 0,09 | 0,06 |
| 15 | 0,08 | 0,07 | 0,15 | 0,00 | 0,02 | 0,15 | 0,08 | 0,06 |
| 16 | 0,10 | 0,13 | 0,04 | 0,07 | 0,01 | 0,09 | 0,07 | 0,04 |
| 17 | 0,05 | 0,02 | 0,10 | 0,01 | 0,00 | 0,06 | 0,04 | 0,04 |
| 18 | 0,10 | 0,06 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,07 | 0,04 | 0,04 |
| 19 | 0,06 | 0,10 | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,01 | 0,04 | 0,03 |
| 20 | 0,13 | 0,08 | 0,07 | 0,01 | 0,00 | 0,05 | 0,06 | 0,05 |
| Summe | 29,20 | 25,66 | 22,33 | 18,45 | 34,64 | 36,86 | 27,86 | |
| | | | | | | | | |
| Wiederfindung | 55,7 % | | | | | | | |

Tab. 24: Arzneistoffmenge Ohr A, W/O/W-Emulsion *IPM-(5FU)*

| Korneozyten | Masse [µg] | | | | | | | Durchschnitt | SD |
|--------------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 51,77 | 43,27 | 57,12 | 55,66 | 36,22 | 50,56 | 49,10 | 7,96 | |
| 2 | 43,51 | 38,89 | 52,99 | 48,61 | 32,81 | 61,50 | 46,39 | 10,25 | |
| 3 | 35,24 | 36,70 | 40,11 | 44,24 | 29,90 | 55,66 | 40,31 | 8,92 | |
| 4 | 44,00 | 39,38 | 43,51 | 36,22 | 28,44 | 51,77 | 40,55 | 7,92 | |
| 5 | 38,16 | 38,40 | 42,78 | 37,68 | 27,47 | 50,31 | 39,13 | 7,46 | |
| 6 | 40,59 | 41,32 | 38,89 | 37,92 | 28,92 | 52,99 | 40,11 | 7,73 | |
| 7 | 38,40 | 35,73 | 35,49 | 37,43 | 33,30 | 54,45 | 39,13 | 7,70 | |
| 8 | 39,38 | 38,65 | 38,16 | 36,95 | 29,90 | 53,96 | 39,50 | 7,88 | |
| 9 | 43,02 | 42,78 | 40,11 | 38,16 | 34,03 | 52,26 | 41,73 | 6,14 | |
| 10 | 37,43 | 41,32 | 37,43 | 41,08 | 29,65 | 48,13 | 39,17 | 6,08 | |
| 11 | 49,10 | 41,32 | 36,70 | 46,91 | 35,24 | 45,94 | 42,54 | 5,70 | |
| 12 | 42,29 | 38,65 | 39,38 | 39,62 | 29,90 | 40,84 | 38,45 | 4,38 | |
| 13 | 39,38 | 36,46 | 38,89 | 37,19 | 29,17 | 34,52 | 35,93 | 3,75 | |
| 14 | 39,86 | 36,22 | 38,16 | 30,63 | 23,82 | 24,31 | 32,17 | 7,01 | |
| 15 | 30,63 | 34,03 | 38,89 | 24,06 | 18,23 | 26,49 | 28,72 | 7,37 | |
| 16 | 29,41 | 31,60 | 33,79 | 25,28 | 15,80 | 15,56 | 25,24 | 7,92 | |
| 17 | 23,58 | 26,49 | 31,60 | 14,10 | 13,37 | 12,64 | 20,30 | 8,02 | |
| 18 | 15,31 | 26,98 | 29,65 | 17,99 | 12,40 | 12,40 | 19,12 | 7,47 | |
| 19 | 15,56 | 22,61 | 24,31 | 17,26 | 10,94 | 7,54 | 16,37 | 6,49 | |
| 20 | 11,91 | 13,85 | 21,39 | 9,48 | 6,32 | 7,05 | 11,67 | 5,55 | |
| Summe | 708,54 | 704,65 | 759,34 | 676,46 | 462,80 | 758,86 | 685,61 | | |

Tab. 25: Korneozytenmenge Ohr A, W/O/W-Emulsion *IPM-(5FU)*

| 5-Fluorouracilkonzentration [µg/ml] | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Durchschnitt | SD |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 26,49 | 20,96 | 31,41 | 16,45 | 42,94 | 36,17 | 25,87 | 28,61 | 9,80 |
| 2 | 3,95 | 2,78 | 6,06 | 3,21 | 5,50 | 3,88 | 4,42 | 4,26 | 1,29 |
| 3 | 2,45 | 1,12 | 2,33 | 1,30 | 2,59 | 1,95 | 2,00 | 1,96 | 0,62 |
| 4 | 0,94 | 0,72 | 1,46 | 1,28 | 1,73 | 1,23 | 1,23 | 1,23 | 0,36 |
| 5 | 0,57 | 0,40 | 1,22 | 0,66 | 1,08 | 0,59 | 1,09 | 0,80 | 0,32 |
| 6 | 0,50 | 0,45 | 1,02 | 0,42 | 0,66 | 0,28 | 1,08 | 0,63 | 0,26 |
| 7 | 0,26 | 0,29 | 0,66 | 0,65 | 0,84 | 0,19 | 0,81 | 0,53 | 0,27 |
| 8 | 0,21 | 0,18 | 0,70 | 0,42 | 0,30 | 0,28 | 0,74 | 0,41 | 0,19 |
| 9 | 0,21 | 0,09 | 0,48 | 0,33 | 0,56 | 0,25 | 0,51 | 0,35 | 0,18 |
| 10 | 0,28 | 0,11 | 0,40 | 0,22 | 0,23 | 0,26 | 0,35 | 0,26 | 0,09 |
| 11 | 0,08 | 0,02 | 0,30 | 0,28 | 0,15 | 0,03 | 0,19 | 0,15 | 0,12 |
| 12 | 0,04 | 0,07 | 0,21 | 0,27 | 0,11 | 0,04 | 0,23 | 0,14 | 0,10 |
| 13 | 0,05 | 0,18 | 0,19 | 0,17 | 0,21 | 0,05 | 0,16 | 0,14 | 0,07 |
| 14 | 0,04 | 0,04 | 0,22 | 0,07 | 0,08 | 0,03 | 0,22 | 0,10 | 0,07 |
| 15 | 0,00 | 0,01 | 0,44 | 0,13 | 0,07 | 0,24 | 0,40 | 0,19 | 0,17 |
| 16 | 0,02 | 0,04 | 0,11 | 0,06 | 0,08 | 0,06 | 0,31 | 0,10 | 0,03 |
| 17 | 0,01 | 0,00 | 0,18 | 0,14 | 0,00 | 0,00 | 0,33 | 0,09 | 0,08 |
| 18 | 0,02 | 0,04 | 0,09 | 0,10 | 0,05 | 0,00 | 0,17 | 0,07 | 0,04 |
| 19 | 0,00 | 0,05 | 0,13 | 0,13 | 0,01 | 0,00 | 0,25 | 0,08 | 0,06 |
| 20 | 0,00 | 0,08 | 0,12 | 0,07 | 0,00 | 0,00 | 0,20 | 0,08 | 0,05 |
| Summe | 36,12 | 27,60 | 47,71 | 26,37 | 57,21 | 45,53 | 40,55 | 40,17 | |
| | | | | | | | | | |
| Wiederfindung | 80,2 % | | | | | | | | |

Tab. 26: Arzneistoffmenge Ohr B, W/O/W-Emulsion Miglyol-(5FU)

| Korneozyten | Masse [μg] | | | | | | | Durchschnitt | SD |
|--------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 36,95 | 33,06 | 38,65 | 55,91 | 36,46 | 33,30 | 39,38 | 39,10 | 8,54 |
| 2 | 23,33 | 24,55 | 37,43 | 47,88 | 31,36 | 24,06 | 36,46 | 32,15 | 9,74 |
| 3 | 21,88 | 20,42 | 38,16 | 43,51 | 30,38 | 30,14 | 35,24 | 31,39 | 8,99 |
| 4 | 20,66 | 20,17 | 40,59 | 43,27 | 31,11 | 29,65 | 38,16 | 31,95 | 9,68 |
| 5 | 22,85 | 19,20 | 41,08 | 41,32 | 33,06 | 32,33 | 38,40 | 32,61 | 9,14 |
| 6 | 23,09 | 23,33 | 41,56 | 40,11 | 31,84 | 31,11 | 43,51 | 33,51 | 7,90 |
| 7 | 21,39 | 19,69 | 38,40 | 41,56 | 33,30 | 30,87 | 43,02 | 32,61 | 8,85 |
| 8 | 22,85 | 20,66 | 38,89 | 38,89 | 35,00 | 30,63 | 45,45 | 33,20 | 7,92 |
| 9 | 22,12 | 21,63 | 37,19 | 38,89 | 34,76 | 31,84 | 45,21 | 33,09 | 7,51 |
| 10 | 26,74 | 21,88 | 35,00 | 36,95 | 33,30 | 32,57 | 42,05 | 32,64 | 5,67 |
| 11 | 24,06 | 23,33 | 35,24 | 41,08 | 35,97 | 35,00 | 47,88 | 34,65 | 7,14 |
| 12 | 23,33 | 23,33 | 33,06 | 35,24 | 32,81 | 31,11 | 43,02 | 31,70 | 5,19 |
| 13 | 26,25 | 23,09 | 29,90 | 34,27 | 27,95 | 29,90 | 39,86 | 30,18 | 3,79 |
| 14 | 22,85 | 22,61 | 26,25 | 33,06 | 24,06 | 27,71 | 35,00 | 27,36 | 3,95 |
| 15 | 22,36 | 23,09 | 26,98 | 29,65 | 21,63 | 24,31 | 31,11 | 25,59 | 3,08 |
| 16 | 21,15 | 22,85 | 22,36 | 24,31 | 16,53 | 19,45 | 22,85 | 21,36 | 2,78 |
| 17 | 19,69 | 21,39 | 20,66 | 24,79 | 14,58 | 15,80 | 14,10 | 18,72 | 3,76 |
| 18 | 20,17 | 23,33 | 16,04 | 19,45 | 11,91 | 10,21 | 14,58 | 16,53 | 5,08 |
| 19 | 19,93 | 17,99 | 16,04 | 17,26 | 8,02 | 10,94 | 11,67 | 14,55 | 4,57 |
| 20 | 18,23 | 17,74 | 13,13 | 9,48 | 7,78 | 7,29 | 9,72 | 11,91 | 4,88 |
| Summe | 421,72 | 443,35 | 626,63 | 696,87 | 524,05 | 473,98 | 676,70 | 564,78 | |

Tab. 27: Korneozytenmenge Ohr B, W/O/W-Emulsion *Miglyol-(5FU)*

| 5-Fluorouracilkonzentration [µg/ml] | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Durchschnitt | SD |
| Tape Nr. | | | | | | | | |
| 1 | 32,83 | 29,70 | 19,88 | 22,80 | 46,32 | 48,95 | 33,41 | 11,98 |
| 2 | 7,20 | 3,39 | 4,05 | 6,01 | 2,39 | 5,47 | 4,75 | 1,79 |
| 3 | 2,58 | 1,05 | 0,87 | 2,37 | 0,90 | 1,96 | 1,62 | 0,77 |
| 4 | 1,53 | 0,56 | 1,04 | 1,12 | 0,72 | 0,94 | 0,98 | 0,34 |
| 5 | 0,76 | 0,46 | 0,65 | 0,56 | 0,39 | 0,59 | 0,57 | 0,13 |
| 6 | 0,41 | 0,16 | 0,30 | 0,55 | 0,71 | 0,40 | 0,42 | 0,19 |
| 7 | 0,82 | 0,13 | 0,70 | 0,35 | 0,20 | 0,39 | 0,43 | 0,27 |
| 8 | 0,38 | 0,14 | 0,23 | 0,64 | 0,53 | 0,26 | 0,36 | 0,19 |
| 9 | 0,58 | 0,00 | 0,14 | 0,57 | 0,52 | 0,23 | 0,34 | 0,25 |
| 10 | 0,19 | 0,04 | 0,18 | 0,41 | 0,53 | 0,32 | 0,28 | 0,18 |
| 11 | 0,26 | 0,15 | 0,29 | 1,35 | 0,42 | 0,14 | 0,44 | 0,46 |
| 12 | 0,30 | 0,22 | 0,37 | 0,14 | 0,33 | 0,38 | 0,29 | 0,09 |
| 13 | 0,00 | 0,05 | 0,44 | 0,09 | 0,39 | 0,05 | 0,17 | 0,19 |
| 14 | 0,01 | 0,00 | 0,24 | 0,26 | 0,10 | 0,34 | 0,16 | 0,14 |
| 15 | 0,00 | 0,00 | 0,08 | 0,08 | 0,25 | 0,06 | 0,08 | 0,09 |
| 16 | 0,00 | 0,05 | 0,12 | 0,07 | 0,13 | 0,06 | 0,07 | 0,05 |
| 17 | 0,00 | 0,06 | 0,00 | 0,00 | 0,13 | 0,04 | 0,04 | 0,05 |
| 18 | 0,05 | 0,01 | 0,14 | 0,05 | 0,41 | 0,00 | 0,11 | 0,15 |
| 19 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,17 | 0,03 | 0,05 | 0,04 | 0,06 |
| 20 | 0,04 | 0,00 | 0,00 | 0,40 | 0,05 | 0,00 | 0,08 | 0,16 |
| Summe | 47,83 | 36,05 | 29,72 | 37,97 | 55,44 | 60,64 | 44,38 | 17,13 |
| | | | | | | | | |
| Wiederfindung | 89,2 % | | | | | | | |

Tab. 28: Arzneistoffmenge Ohr C, W/O-W-Emulsion *IPM-Sola-(5FU)*

| Korneozyten | Masse [μg] | | | | | | Durchschnitt | SD |
|--------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| Tape Nr. | | | | | | | | |
| 1 | 60,28 | 77,78 | 77,30 | 81,91 | 74,38 | 85,07 | 76,12 | 8,62 |
| 2 | 51,53 | 55,66 | 57,61 | 61,74 | 31,11 | 55,91 | 52,26 | 10,87 |
| 3 | 38,40 | 48,61 | 47,16 | 56,63 | 27,95 | 47,16 | 44,32 | 9,89 |
| 4 | 33,30 | 48,37 | 46,43 | 48,13 | 20,17 | 40,11 | 39,42 | 11,08 |
| 5 | 32,33 | 41,81 | 45,21 | 44,48 | 24,06 | 35,24 | 37,19 | 8,23 |
| 6 | 30,87 | 44,48 | 45,21 | 43,75 | 25,77 | 38,89 | 38,16 | 8,10 |
| 7 | 32,33 | 46,91 | 44,48 | 42,05 | 25,04 | 38,89 | 38,28 | 8,23 |
| 8 | 30,63 | 46,91 | 44,24 | 43,02 | 24,79 | 39,62 | 38,20 | 8,66 |
| 9 | 32,81 | 49,83 | 42,29 | 39,86 | 25,04 | 35,49 | 37,55 | 8,51 |
| 10 | 33,06 | 49,34 | 41,32 | 39,62 | 31,11 | 39,38 | 38,97 | 6,49 |
| 11 | 36,95 | 50,56 | 47,64 | 47,16 | 33,30 | 40,35 | 42,66 | 6,83 |
| 12 | 35,00 | 51,77 | 50,07 | 42,78 | 31,60 | 38,65 | 41,65 | 8,11 |
| 13 | 30,87 | 47,64 | 47,88 | 41,08 | 32,57 | 36,22 | 39,38 | 7,38 |
| 14 | 33,79 | 49,83 | 46,67 | 40,84 | 33,79 | 34,03 | 39,82 | 7,13 |
| 15 | 35,49 | 50,56 | 43,51 | 38,40 | 31,84 | 29,90 | 38,28 | 7,72 |
| 16 | 34,27 | 46,43 | 43,02 | 39,86 | 30,14 | 30,38 | 37,35 | 6,79 |
| 17 | 30,63 | 48,86 | 35,73 | 36,95 | 25,52 | 29,41 | 34,52 | 8,19 |
| 18 | 30,14 | 46,43 | 30,14 | 33,06 | 25,04 | 19,20 | 30,67 | 9,14 |
| 19 | 26,74 | 47,88 | 26,25 | 35,49 | 21,63 | 19,93 | 29,65 | 10,44 |
| 20 | 28,44 | 43,02 | 23,82 | 25,28 | 15,56 | 16,53 | 25,44 | 9,98 |
| Summe | 447,49 | 659,68 | 835,91 | 882,09 | 590,41 | 733,82 | 679,62 | |

Tab. 29: Korneozytenmenge Ohr C, W/O/W-Emulsion *IPM-Sola-(5FU)*

| 5-Fluorouracilkonzentration [µg/ml] | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Durchschnitt | SD |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 18,20 | 14,99 | 15,19 | 16,85 | 70,60 | 59,85 | 33,11 | 32,61 | 25,51 |
| 2 | 6,43 | 4,36 | 2,50 | 5,43 | 4,40 | 5,11 | 11,12 | 4,71 | 1,33 |
| 3 | 2,64 | 2,01 | 0,81 | 2,03 | 1,72 | 1,81 | 2,96 | 1,84 | 0,60 |
| 4 | 1,51 | 1,02 | 0,73 | 0,99 | 0,70 | 1,08 | 1,68 | 1,01 | 0,29 |
| 5 | 0,92 | 0,70 | 0,42 | 0,87 | 0,58 | 0,69 | 0,62 | 0,70 | 0,19 |
| 6 | 1,30 | 0,43 | 0,24 | 0,50 | 0,40 | 0,80 | 0,84 | 0,61 | 0,39 |
| 7 | 0,94 | 0,43 | 0,24 | 0,50 | 0,41 | 0,35 | 0,44 | 0,48 | 0,24 |
| 8 | 0,35 | 0,31 | 0,28 | 0,53 | 1,05 | 0,15 | 0,19 | 0,45 | 0,32 |
| 9 | 0,30 | 0,30 | 0,10 | 0,46 | 0,23 | 0,17 | 0,24 | 0,26 | 0,12 |
| 10 | 0,24 | 0,21 | 0,16 | 0,24 | 0,34 | 0,04 | 0,22 | 0,20 | 0,10 |
| 11 | 0,08 | 0,17 | 0,07 | 0,15 | 0,14 | 0,04 | 0,00 | 0,11 | 0,05 |
| 12 | 0,06 | 0,17 | 0,18 | 0,00 | 0,16 | 0,03 | 0,24 | 0,10 | 0,08 |
| 13 | 0,15 | 0,13 | 0,06 | 0,00 | 0,45 | 0,08 | 0,09 | 0,14 | 0,16 |
| 14 | 0,15 | 0,07 | 0,13 | 0,13 | 0,19 | 0,07 | 0,00 | 0,12 | 0,05 |
| 15 | 0,17 | 0,21 | 0,11 | 0,00 | 0,12 | 0,19 | 0,00 | 0,13 | 0,08 |
| 16 | 0,09 | 0,21 | 0,06 | 0,07 | 0,01 | 0,12 | 0,11 | 0,09 | 0,07 |
| 17 | 0,10 | 0,05 | 0,11 | 0,06 | 0,13 | 0,80 | 0,10 | 0,21 | 0,29 |
| 18 | 0,16 | 0,41 | 0,02 | 0,06 | 0,08 | 0,10 | 0,01 | 0,14 | 0,14 |
| 19 | 0,00 | 0,03 | 0,00 | 0,04 | 0,03 | 0,06 | 0,00 | 0,03 | 0,02 |
| 20 | 0,19 | 0,09 | 0,08 | 0,13 | 0,19 | 0,12 | 0,04 | 0,13 | 0,05 |
| Summe | 33,98 | 26,27 | 21,51 | 29,04 | 81,92 | 71,68 | 52,03 | 43,91 | |
| | | | | | | | | | |
| Wiederfindung | 77,1 % | | | | | | | | |

Tab. 30: Arzneistoffmenge Ohr D, W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola*-(5FU)

| Korneozyten | Masse [μg] | | | | | | | Durchschnitt | SD |
|--------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 61,74 | 73,41 | 61,98 | 74,62 | 70,00 | 73,41 | 59,55 | 69,19 | 5,89 |
| 2 | 48,37 | 52,50 | 40,59 | 50,07 | 51,29 | 59,55 | 29,41 | 50,40 | 6,15 |
| 3 | 39,38 | 44,48 | 30,87 | 38,89 | 47,40 | 51,04 | 24,79 | 42,01 | 7,18 |
| 4 | 41,08 | 43,75 | 33,06 | 38,16 | 46,43 | 47,40 | 25,04 | 41,65 | 5,41 |
| 5 | 38,65 | 42,54 | 31,11 | 34,27 | 45,70 | 47,40 | 24,79 | 39,94 | 6,44 |
| 6 | 36,22 | 42,05 | 29,65 | 35,00 | 46,43 | 46,91 | 23,58 | 39,38 | 6,89 |
| 7 | 36,95 | 38,40 | 27,22 | 35,00 | 50,31 | 47,64 | 25,77 | 39,26 | 8,50 |
| 8 | 33,30 | 40,84 | 25,77 | 32,57 | 50,31 | 45,94 | 24,31 | 38,12 | 9,21 |
| 9 | 34,03 | 38,16 | 25,77 | 35,73 | 49,83 | 45,45 | 25,04 | 38,16 | 8,56 |
| 10 | 31,60 | 40,59 | 25,52 | 35,49 | 48,61 | 45,45 | 30,14 | 37,88 | 8,69 |
| 11 | 33,30 | 40,59 | 27,95 | 36,46 | 54,20 | 48,61 | 32,57 | 40,19 | 9,78 |
| 12 | 36,95 | 38,89 | 29,17 | 34,76 | 51,77 | 46,18 | 31,11 | 39,62 | 8,14 |
| 13 | 31,60 | 37,68 | 31,11 | 34,76 | 46,91 | 43,02 | 34,03 | 37,51 | 6,36 |
| 14 | 33,30 | 39,86 | 30,63 | 37,92 | 44,00 | 41,56 | 32,08 | 37,88 | 5,07 |
| 15 | 36,95 | 41,08 | 31,36 | 35,00 | 36,95 | 37,92 | 31,11 | 36,54 | 3,23 |
| 16 | 35,24 | 39,62 | 29,90 | 37,19 | 27,22 | 37,43 | 31,84 | 34,43 | 4,83 |
| 17 | 33,54 | 42,29 | 30,87 | 38,16 | 22,85 | 33,79 | 33,30 | 33,58 | 6,63 |
| 18 | 31,84 | 35,24 | 28,68 | 38,16 | 16,53 | 25,52 | 30,87 | 29,33 | 7,72 |
| 19 | 27,71 | 34,76 | 26,49 | 35,73 | 16,53 | 22,12 | 31,84 | 27,22 | 7,35 |
| 20 | 27,47 | 30,87 | 30,14 | 36,46 | 11,91 | 16,53 | 30,63 | 25,56 | 9,38 |
| Summe | 729,20 | 837,61 | 627,84 | 774,41 | 835,18 | 862,89 | 390,12 | 725,07 | |

Tab. 31: Korneozytenmenge Ohr D, W/O/W-Emulsion *Miglyol-Sola-(5FU)*

| 5-Fluorouracilkonzentration [µg/ml] | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Durchschnitt | SD |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 23,59 | 17,14 | 16,30 | 11,56 | 11,62 | 10,07 | 12,04 | 15,05 | 5,05 |
| 2 | 4,36 | 3,49 | 3,75 | 4,80 | 3,04 | 3,62 | 4,32 | 3,84 | 0,63 |
| 3 | 1,67 | 1,36 | 1,70 | 2,92 | 1,54 | 2,10 | 2,13 | 1,88 | 0,56 |
| 4 | 0,73 | 0,73 | 0,76 | 1,86 | 0,79 | 1,18 | 1,10 | 1,01 | 0,45 |
| 5 | 0,37 | 0,33 | 0,45 | 1,00 | 0,58 | 0,90 | 0,80 | 0,61 | 0,28 |
| 6 | 0,24 | 0,18 | 1,24 | 0,73 | 0,11 | 0,31 | 0,78 | 0,47 | 0,44 |
| 7 | 0,15 | 0,09 | 0,12 | 0,65 | 0,09 | 0,14 | 0,17 | 0,21 | 0,22 |
| 8 | 0,09 | 0,12 | 0,08 | 0,41 | 0,00 | 0,06 | 0,14 | 0,13 | 0,15 |
| 9 | 0,02 | 0,08 | 0,08 | 0,56 | 0,00 | 0,03 | 0,08 | 0,13 | 0,21 |
| 10 | 0,12 | 0,00 | 0,03 | 0,32 | 0,00 | 0,00 | 0,12 | 0,08 | 0,13 |
| 11 | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,08 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,02 | 0,03 |
| 12 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,14 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,02 | 0,06 |
| 13 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 14 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,07 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,03 |
| 15 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 |
| 16 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 |
| 17 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 |
| 18 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 19 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 20 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Summe | 31,34 | 23,51 | 24,56 | 25,16 | 17,76 | 18,42 | 21,70 | 23,39 | |
| | | | | | | | | | |
| Wiederfindung | 48,9 % | | | | | | | | |

Tab. 32: Arzneistoffmenge Ohr E, halbfeste O/W-Emulsion *Semisolid*

| Korneozyten | Masse [μg] | | | | | | | Durchschnitt | SD |
|--------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | |
| Tape Nr. | | | | | | | | | |
| 1 | 118,62 | 105,01 | 104,28 | 100,14 | 112,54 | 107,92 | 114,48 | 108,08 | 6,60 |
| 2 | 66,36 | 49,10 | 40,84 | 63,20 | 53,47 | 58,34 | 54,69 | 55,22 | 9,43 |
| 3 | 51,04 | 34,76 | 26,49 | 58,82 | 35,73 | 46,91 | 36,46 | 42,29 | 12,00 |
| 4 | 48,61 | 32,08 | 25,04 | 59,55 | 35,97 | 44,48 | 33,30 | 40,96 | 12,44 |
| 5 | 45,70 | 30,14 | 25,28 | 52,50 | 33,79 | 45,70 | 32,33 | 38,85 | 10,64 |
| 6 | 44,48 | 29,65 | 27,47 | 55,18 | 35,73 | 41,08 | 37,19 | 38,93 | 10,27 |
| 7 | 44,48 | 31,11 | 25,52 | 51,04 | 38,40 | 39,86 | 35,97 | 38,40 | 9,14 |
| 8 | 44,24 | 29,41 | 27,47 | 47,88 | 35,24 | 40,84 | 35,49 | 37,51 | 8,19 |
| 9 | 41,56 | 30,63 | 27,95 | 48,61 | 37,43 | 42,78 | 35,73 | 38,16 | 7,79 |
| 10 | 43,27 | 32,08 | 31,11 | 52,50 | 38,65 | 37,19 | 38,40 | 39,13 | 7,92 |
| 11 | 43,27 | 34,03 | 30,63 | 63,68 | 43,02 | 44,24 | 42,78 | 43,14 | 11,51 |
| 12 | 42,54 | 32,33 | 26,98 | 60,77 | 46,91 | 37,19 | 40,11 | 41,12 | 11,95 |
| 13 | 41,81 | 27,71 | 27,71 | 53,96 | 40,59 | 37,68 | 37,68 | 38,24 | 9,87 |
| 14 | 35,49 | 26,25 | 24,55 | 50,31 | 43,27 | 36,46 | 40,59 | 36,05 | 9,84 |
| 15 | 35,00 | 24,31 | 24,55 | 50,56 | 43,75 | 32,57 | 39,86 | 35,12 | 10,47 |
| 16 | 29,41 | 20,66 | 23,09 | 43,51 | 43,02 | 27,71 | 40,59 | 31,23 | 9,83 |
| 17 | 23,82 | 17,74 | 18,23 | 43,51 | 40,35 | 26,01 | 43,02 | 28,28 | 11,09 |
| 18 | 17,50 | 19,20 | 15,80 | 46,91 | 39,86 | 24,79 | 40,11 | 27,35 | 12,98 |
| 19 | 21,88 | 14,58 | 12,88 | 42,54 | 32,08 | 21,63 | 39,13 | 24,27 | 11,23 |
| 20 | 14,34 | 13,37 | 11,67 | 36,22 | 33,79 | 15,80 | 35,73 | 20,86 | 11,06 |
| Summe | 548,36 | 371,89 | 392,07 | 955,74 | 345,64 | 467,90 | 536,94 | 477,55 | |

Tab. 33: Korneozytenmenge Ohr E, halb feste O/W-Emulsion *Semisolid*

7.6 Poster

Präsentation von Teilergebnissen im Rahmen der 17. GD-Jahrestagung in Mainz, vom 21.-23. März 2013 unter dem Titel: *Stabilisation of a W/O/W Multiple Emulsion using a Natural Polymer*; Magdalena Hoppel, Denise Mahrhauser, Christina Stallinger, Michael Wirth, Claudia Valenta, University of Vienna

Stabilisation of a W/O/W Multiple Emulsion using a Natural Polymer

Magdalena Hoppel^a, Denise Mahrhauser^b, Christina Stallinger^a, Michael Wirth^b, Claudia Valenta^{a,b}
University of Vienna

^aResearch Platform "Characterisation of Drug Delivery Systems on Skin and Investigation of Involved Mechanisms"

^bDepartment of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics

magdalena.hoppel@univie.ac.at



Introduction

Multiple emulsions are of major interest as potential skin delivery systems and are also known as "emulsions of emulsions". They show high potential for the transport of hydrophilic drugs across the skin and the internal droplets can serve as an entrapping reservoir for hydrophilic drugs.

However, multiple emulsions are thermodynamically unstable due to a high tendency of the internal droplets to coalesce, aggregate or rupture. The aim of the present study was to prepare multiple emulsions by a simple one-step emulsification using a natural polymer as a thickener of the external water phase to improve long-term stability and increase the release under shear. Furthermore 5-fluorouracil was incorporated as a model drug to investigate skin penetration properties.

Experimental Methods

Formulations

Multiple emulsions using Span 80 as a lipophilic and Tween 80 as a hydrophilic surfactant were prepared using a One-Step Emulsification Method [1]. The total amount of surfactant was kept at 4%. Both surfactants were solved in the oil phase. Oil and aqueous phase containing 1% 5-fluorouracil as a model drug were separately heated up to 50±5°C. Subsequently the water phase was slowly added into the oil phase under moderate stirring. Afterwards the natural polymer Solagum™ AX (Acacia Senegal Gum and Xanthan Gum) was incorporated and stirred for 20 min at 750 rpm.

Optical light microscopy

The characterisation of the multiple droplets was performed using a photo microscope (Zeiss Axis Observer.Z1 microscope system, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

Stability assessment

Droplet size was determined using a laser diffraction particle size analyser (Mastersizer 3000, Malvern, United Kingdom). The particle size distribution was calculated according to the Mie theory.

In vitro skin penetration

Skin penetration of 5-fluorouracil from W/O/W multiple emulsions was determined by tape stripping experiments. Formulation was applied on full-thickness porcine ear skin for one hour. Subsequently the uppermost layers of the stratum corneum were removed with 20 tape strips. Corneocytes and 5-fluorouracil were quantified by NIR and HPLC, respectively. The entire horny layer thickness was determined by removing the whole stratum corneum until the limit of detection of the NIR densitometer was reached.

Results

It was possible to create stable W/O/W multiple emulsions using Solagum™ AX as a natural thickener. The use of a thickener led to a decrease of droplet size from approximately 36 µm to 17 µm and an improvement of droplet-stability. Furthermore the number of inner water droplets entrapped in the oil droplets was increased. After 10 weeks of storage there were rarely any entrapped water droplets left in the multiple emulsion without a thickener, whereas the oil droplets of the multiple emulsion with a polymer contained still a lot of inner water droplets. The mean droplet sizes of the thickened multiple emulsion remained largely constant over the whole observation period. The skin penetration of the model drug 5-fluorouracil proved to be excellent from the obtained W/O/W multiple emulsion with a thickener. 5-Fluorouracil could be detected up to 20 strips, which approximates 82% of the entire stratum corneum thickness.

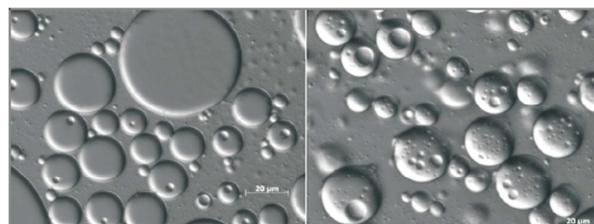


Figure 1: Differential interference contrast microscopic (DIC) images of a W/O/W multiple emulsion.

Left: Without a thickener, Right: With a natural polymer as a thickener

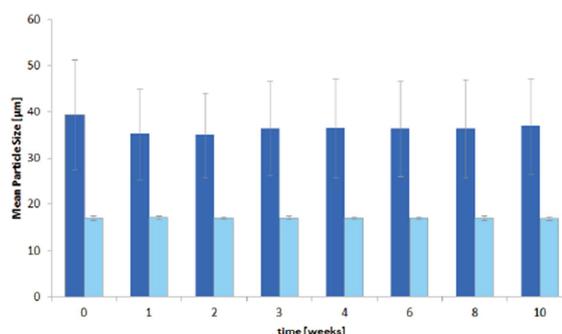


Figure 2: Droplet sizes of the multiple W/O/W emulsions presented as the mean diameter based on the volume distribution D(v,0.5). Dark blue bars: without thickener, light blue bars: with thickener

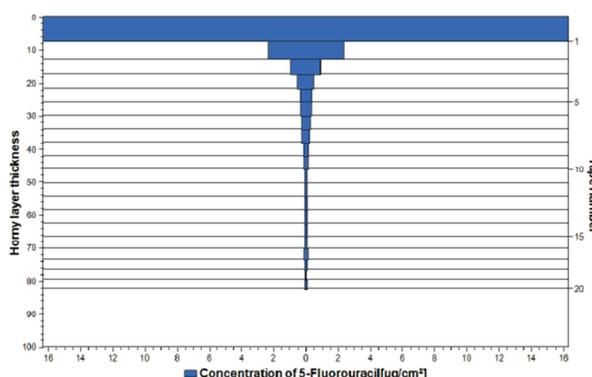


Figure 3: Skin penetration profile of 5-fluorouracil from a W/O/W multiple emulsion using Solagum™ AX as a thickener (n=6)

References

[1] Morais, J.M., Santos, O.D.H., Nunes J.R.L., Zanatta C.F., Rocha-Filho P.A., 2008. W/O/W Multiple Emulsions Obtained by One-Step Emulsification Method and Evaluation of the Involved Variables. J. Dispersion Sci. Technol. 29, 63-69.

Acknowledgements

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

8 ABSTRACT

Deutsch

Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) Emulsionen sind komplexe, thermodynamisch instabile Systeme, bei denen Wassertröpfchen in größeren Öltröpfchen dispergiert sind und die Öltröpfchen sind wiederum in der äußeren wässrigen Phase verteilt. Ein großes Problem stellt die Instabilität der W/O/W-Emulsionen dar. In dieser Arbeit wurde die Eignung des natürlichen Polymers Solagum AX zur Verbesserung der Stabilität von W/O/W-Emulsionen untersucht. Die W/O/W-Emulsionen wurden mittels „One-step Emulsification“ unter Verwendung der beiden nichtionogenen Emulgatoren Span 80 und Tween 80 hergestellt. Die beiden Öle Isopropylmyristat und Miglyol 812 wurden in vergleichenden Untersuchungen als ölige Komponente zur Herstellung benutzt. 5-Fluorouracil diente als hydrophiler Modellarzneistoff. Die Stabilität und die Struktur der multiplen Tröpfchen der Formulierungen wurden anhand langfristiger Messung der Tröpfchengröße und mittels mikroskopischer Aufnahmen untersucht. Die Analysen ergaben, dass der Gelbildner eine Stabilisierung der multiplen Emulsionen bewirkte. Mit den W/O/W-Emulsionen und einer halbfesten O/W-Emulsion als Vergleich wurden auch Franz-Zell-Versuche und Tape Stripping-Versuche durchgeführt. Die in-vitro Hautstudien ergaben für jede W/O/W-Emulsion sehr gute Ergebnisse. Alle W/O/W-Emulsionen zeigten signifikant höhere Permeationsraten und Eindringtiefen als die halbfeste O/W-Emulsion. Das wiederum bestätigt das große Potential von W/O/W-Emulsionen für den Transport hydrophiler Arzneistoffe über die Haut.

English

Water-in-oil-in-water (W/O/W) multiple emulsions are complex, thermodynamically unstable systems, where small water droplets are dispersed in oil droplets, which in turn are dispersed in a continuous aqueous phase. A big problem is the instability of W/O/W multiple emulsions. In this work the suitability of the natural polymer Solagum AX to improve the stability of W/O/W multiple emulsions was investigated. W/O/W multiple emulsions using Span 80 as a lipophilic and Tween 80 as a hydrophilic surfactant were prepared using a one-step emulsification method. A comparative investigation of isopropyl myristate with Miglyol 812 as oily component was performed. 5-Fluorouracil was used as a hydrophilic model drug. The stability and the structure of the multiple droplets were analysed by long-term measurement of the droplet size and by microscopic determination. In vitro skin studies were performed using Franz-type diffusion cell and tape stripping experiments. The analysis showed that the thickener induced an increased stability of the multiple emulsions. Moreover the skin permeation and penetration of the model drug 5-Fluorouracil was significantly higher from these systems than from classical O/W emulsions. This result confirmed the high potential of W/O/W multiple emulsions for the transport of hydrophilic drugs across the skin.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. A. Krause, *Entwicklung und Charakterisierung von Mikroemulsionen zur dermalen Applikation von Arzneistoffen*, Dissertation, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg (2001)
- [2] S. Höller, *Cubic gels, microemulsions and nanoemulsions for optimised skin penetration/permeation of active molecules and improved chemical stability*, Dissertation, Universität Wien (2008)
- [3] M.-F. Ficheux, L. Bonakdar, F. Leal-Calderon, J. Bibette, *Some Stability Criteria for Double Emulsions*, *Langmuir* 14, 2702-2706 (1998)
- [4] L. Olivieri, M. Seiller, L. Bromberg, E. Ron, P. Couvreur, J.-L. Grossiord, *Study of the Breakup Under Shear of a New Thermally Reversible Water-in-Oil-in-Water (W/O/W) Multiple Emulsion*, *Pharm. Res.* 18, 689-693 (2001)
- [5] M.-F. Ficheux, L. Bonakdar, F. Leal-Calderon, J. Bibette, *Some Stability Criteria for Double Emulsions*, *Langmuir* 14, 2702-2706 (1998)
- [6] T. Schmidts, D. Dobler, C. Nissing, F. Runkel, *Influence of hydrophilic surfactants on the properties of multiple W/O/W emulsions*, *J. Colloid Interface Sci.* 338, 184-192 (2009)
- [7] J. Hadgraft, *Skin, the final frontier*, *Int. J. Pharm.* 224, 1-18 (2001)
- [8] S. Heuschkel, *Untersuchungen zum Mechanismus der Penetrationserhöhung durch Mikroemulsionen und neue Enhancer bei der dermalen Applikation von Wirkstoffen*, Dissertation, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg (2009)
- [9] J. Hadgraft, M. E. Lane, *Skin: the ultimate interface*, *Phys. Chem.* 13, 5215-5222 (2011)
- [10] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2957>, Stand Mai 2013
- [11] J. A. Bouwstra, M. Ponec, *The skin barrier in healthy and diseased state*, *Biochim. Biophys. Acta* 1758, 2080-2095 (2006)

- [12] K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, *Pharmazeutische Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage (2012)
- [13] 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 (2), 103-112 (2001)
- [14] B. C. Lippold, *Biopharmazie – Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2. Auflage (1984)
- [15] D. Köpper, *Struktur- und Stabilitätsuntersuchungen an neuartigen topischen Grundlagen aus Naturstoffen*, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg (2004)
- [16] R. Neubert, W. Wohlrab, W. Marsch, *Dermatopharmazie: Vehikel – Wirkstoffe – Pharmakologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1. Auflage (2001)
- [17] H. P. T. Ammon, *Hunnius – Pharmazeutisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter Verlag, 9. Auflage (2004)
- [18] J. Jiao, D. J. Burgess, *Rheology and Stability of Water-in-Oil-in-Water Multiple Emulsions Containing Span 83 and Tween 80*, AAPS PharmSci 5 (1), 62-73 (2003)
- [19] T. Ito, Y. Tsuji, K. Aramaki, N. Tonooka, *Two-step emulsification process for water-in-oil-in-water multiple emulsions stabilized by lamellar liquid crystals*, J Oleo Sci. 61(8), 413-420 (2012)
- [20] M. Pradhan, D. Rousseau, *A one-step process for oil-in-water-in-oil double emulsion formation using a single surfactant*, J. Colloid Interface Sci. 386, 398-404 (2012)
- [21] L. Olivieri, M. Seiller, L. Bromberg, E. Ron, P. Couvreur, J.-L. Grossiord, *Study of the Breakup Under Shear of a New Thermally Reversible Water-in-Oil-in-Water (W/O/W) Multiple Emulsion*, Pharm. Res. 18, 689-693 (2001)

- [22] G. Muschiolik, H. Bunjes, *Multiple Emulsionen – Herstellung und Eigenschaften*, Behr's Verlag, 1. Auflage (2007)
- [23] J. M. Morais, O. D. H. Santos, J. R. L. Nunes, C. F. Zanatta, P. A. Rocha-Filho, *W/O/W Multiple Emulsions Obtained by One-Step Emulsification Method and Evaluation of the Involved Variables*, J. Disper. Sci. Technol. 29, 63-69, (2008)
- [24] D. J. McClements, *Advances in fabrication of emulsions with enhanced functionality using structural design principles*, Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 17, 235-245 (2012)
- [25] E. Dickinson, *Double Emulsions Stabilized by Food Biopolymers*, Food Biophysics 6, 1-11 (2011)
- [26] M. Hoppel, *Natürliche Mikroemulsionen zur dermalen Applikation: Entwicklung, Charakterisierung und Hautpenetration*, Diplomarbeit, Universität Wien (2012)
- [27] <http://daten.didaktikchemie.uni-bayreuth.de/umat/tenside/tenside.htm>, Stand Mai 2013
- [28] Sicherheitsdatenblatt Span 80:
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/s6760?lang=de®ion=AT>, Stand Mai 2013
- [29] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag München, 10. Auflage (2009)
- [30] W. J. McIntyre, M. R. Downs, S. A. Bedwell, *Treatment Options for Actinic Keratoses*, Am. Fam. Physician 76 (5), 667-671 (2007)
- [31] C. Rena, L. Fanga, L. Lingb, Q. Wang, S. Liub, L. Zhaoa, Z. He, *Design and in vivo evaluation of an indapamide transdermal patch*, Int. J. Pharm. 370, 129-135 (2009)
- [32] I. Brinkmann, C.C. Müller-Goymann, *Role of Isopropyl Myristate, Isopropyl Alcohol and a Combination of Both in Hydrocortisone Permeation across the Human Stratum corneum*, Skin Pharm. Applied Skin Phys. 16, 393-404 (2003)

- [33] Produktinformation Miglyol:
<http://www.warnergraham.com/images/MiglyolProdInfo.pdf>, Stand Mai 2013
- [34] http://www.seppic.com/cosmetique/polymeres-epaississants-ecocert/naturel-solagum-ax-@/view-310-seproduit.html;jsessionid=qllHYerl0n2j0AVz2zTICA__?menuid=,937,&, Stand Mai 2013
- [35] V. Klang, J. C. Schwarz, N. Matsko, E. Rezvani, N. El-Hagin, M. Wirth, C. Valenta, *Semi-solid Sucrose Stearate-Based Emulsions as Dermal Drug Delivery Systems*, *Pharmaceutics* 3, 275-306 (2011)
- [36] T. G. Mezger, *Das Rheologie Handbuch*, Vincentz Network Hannover, 3. Auflage (2010)
- [37] <http://www.malvern.de/labger/products/mastersizer/mastersizer3000/mastersizer3000.htm>, Stand Mai 2013
- [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, 604-614 (2012)
- [41] V. Klang, J. C. Schwarz, A. Hartl, C. Valenta, *Facilitating in vitro Tape Stripping: Application of Infrared Densitometry for Quantification of Porcine Stratum Corneum Proteins*, *Skin Pharmacol. Physiol.* 24, 256-268 (2011)

- [42] J. C. Schwarz, A. Weixelbaum, E. Pagitsch, M. Löw, G. P. Resch, C. Valenta, *Nanocarriers for dermal drug delivery: Influence of preparation method, carrier type and rheological properties*, Int. J. Pharm. 437, 83-88 (2012)
- [43] <http://eng.spbu.ru/tandr/rc/composite/>, Stand Mai 2013
- [44] T. Schmidts, D. Dobler, A.-C. Guldán, N. Paulus, F. Runkel, *Multiple W/O/W emulsions – Using the required HLB for emulsifier evaluation*, Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects 372, 48-54 (2010)
- [45] M. Benna-Zayani, N. Kbir-Ariguib, M. Trabelsi-Ayadi, J.-L. Grossiord, *Stabilisation of W/O/W double emulsion by polysaccharides as weak gels*, Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects 316, 46-54 (2008)
- [46] T. Schmidts, D. Dobler, P. Schlupp, C. Nissing, H. Garn, F. Runkel, *Development of multiple W/O/W emulsions as dermal carrier system for oligonucleotides: Effect of additives on emulsion stability*, Int. J. Pharm. 398, 107-113 (2010)
- [47] J. C. Schwarz, V. Klang, S. Karall, D. Mahrhauser, G. P. Resch, C. Valenta, *Optimisation of multiple W/O/W nanoemulsions for dermal delivery of aciclovir*, Int. J. Pharm. 435, 69-75 (2012)
- [48] 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, 587-591 (2008)
- [49] Erol Yilmaz, *Entwicklung phytosphingosinhaltiger, positiv geladener Nanoemulsionen zur dermalen Applikation*, Dissertation, Freie Universität Berlin, Berlin (2005)

10 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Christina Stallinger
Adresse (Hauptwohnsitz): Innerödter 6, 4152 Sarleinsbach
Geburtsdatum: 4. August 1988
Geburtsort: Rohrbach im Mühlkreis
Nationalität: Österreich
Familienstand: ledig

Ausbildung:

1994-1998 Volksschule Sarleinsbach
1998-2002 Hauptschule Sarleinsbach
2002-2007 Handelsakademie Rohrbach,
Fachrichtung: Informationstechnologie
seit Oktober 2007 Studium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufserfahrung:

August 2009 Ferialpraktikum in der Stadtapotheke Rohrbach
August 2010 Ferialpraktikum in der Stadtapotheke Rohrbach
Juli 2011 Ferialpraktikum in der Stadtapotheke Rohrbach
Aug.-Sept. 2012 Ferialpraktikum in der Stadtapotheke Rohrbach
WS 2012/2013 Tutorin im Praktikum „Magistrale Arzneimittelherstellung“
am Department für Pharmazeutische Technologie und
Biopharmazie

Sonstige Kenntnisse:

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