

Untersuchung der Anwendungseigenschaften transdermaler therapeutischer Systeme (TTS) und Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doktor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der: Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
(Fachbereich Pharmazie)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von: Christiane Fauth
geboren am 25. Januar 1976 in Jena

angefertigt in Zusammenarbeit mit: Jenapharm GmbH & Co. KG
Pharmazeutische Entwicklung I

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Reinhard H. H. Neubert
Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Dittgen
Prof. Dr. rer. nat. habil. Siegfried Wartewig

Halle (Saale), 12. Dezember 2003

urn:nbn:de:gbv:3-000006107

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006107>]

Inhaltsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen	vi
------------------------------	----

1 EINLEITUNG

1.1 Gegenstand der Untersuchung	1
1.2 Anwendungseigenschaften von TTS	
1.2.1 Kleber und Kleben	5
1.2.2 Elementare Adhäsion	9
1.2.3 Elastizität	10
1.2.4 Verhalten bei Kontakt mit Wasser oder Wasserdampf.....	10
1.3 Auswahl der Untersuchungsmaterialien	
1.3.1 für die Untersuchung der Anwendungseigenschaften von TTS.....	13
1.3.2 für die Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität	13
1.3.2.1 mit der klebenden Schicht als Wirkstoffdepot	14
1.3.2.2 mit textilem Wirkstoffdepot.....	15
1.4 Auswahl der Untersuchungsmethoden	
1.4.1 für die Untersuchung der Anwendungseigenschaften von TTS.....	16
1.4.2 für die Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität	22
1.5 Zielstellungen	23

2 ERGEBNISSE UND DISKUSSIONEN

2.1 Untersuchung ausgewählter Anwendungseigenschaften von TTS	
2.1.1 180°-Schältest	
2.1.1.1 Einfluss der Kontaktzeit auf die Schälkraft.....	25
2.1.1.2 Einfluss des Substrates auf den zeitlichen Verlauf der Schälkraft	26
2.1.1.3 Einfluss der Dicke der klebenden Schicht auf die Schälkraft	27

2.1.1.4	Einfluss der Schälgeschwindigkeit auf die Schälkraft	28
2.1.1.4.1	<i>Untersuchung ausgewählter auf dem Markt befindlicher TTS ..</i>	29
2.1.1.4.2	<i>Untersuchung selbst hergestellter Lamine</i>	30
2.1.1.4.3	<i>Untersuchung auf verschiedenen Substraten am Beispiel von Menorest® und Oesclim®</i>	31
2.1.1.5	Konditionierung der Proben und Suche nach alternativen Substraten.....	32
2.1.1.6	Besteht zwischen der Schälkraft von TTS und der Hauthaftung ein Zusammenhang?	34
2.1.2	Elementare Adhäsion	
2.1.2.1	Oberflächeneigenschaften von Substraten, TTS und Laminaten.....	35
2.1.2.2	Einfluss der Oberflächenspannung der Substrate auf die Schälkraft.....	37
2.1.2.3	Adhäsionsarbeit	37
2.1.2.4	Besteht zwischen der Adhäsionsarbeit und der Hauthaftung ein Zusammenhang?	40
2.1.3	Elastizität von TTS	
2.1.3.1	Einfluss der Art und der Dicke der Beschichtung auf die Elastizität von Laminaten	41
2.1.3.2	Elastizitätsmoduli und zur Dehnung von Markt-TTS aufzuwendende Kräfte	42
2.1.3.3	Besteht zwischen der Elastizität von selbst hergestellten Laminaten bzw. Markt-TTS und der Schälkraft ein Zusammenhang?	44
2.1.3.4	Besteht zwischen der Elastizität von Markt-TTS und der Hauthaftung ein Zusammenhang?	45
2.1.4	Kombination verschiedener Anwendungseigenschaften mit dem Ziel, die Hauthaftung vorherzusagen	46
2.1.5	Verhalten von Klebern bei Kontakt mit Wasser oder Wasserdampf ...	48
2.1.5.1	Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit mit gravimetrischer Methode	49
2.1.5.2	Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit mit der TEWL-Methode	
2.1.5.2.1	<i>in vivo</i>	49
2.1.5.2.2	<i>in vitro</i>	50
2.1.5.3	Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit mit der FTIR-ATR-Methode	51
2.1.5.3.1	<i>Diffusionsversuch</i>	52
2.1.5.3.2	<i>Freisetzungsversuch</i>	55
2.1.5.4	Elektronenmikroskopische Untersuchung von Klebern bei Kontakt mit Wasser.....	57
2.1.5.5	Vergleich der Ergebnisse der verwendeten Methoden	59

2.2	Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität	
2.2.1	Entwicklung eines TTS mit klebendem Wirkstoffdepot und einstellbarer Okklusivität	
2.2.1.1	Auswahl des textilen Abdeckmaterials.....	61
2.2.1.1.1	<i>Partielle Beschichtung von Wabenstrukturen</i>	<i>61</i>
2.2.1.1.2	<i>Auswahl der Textilien nach Versuchen zur Beschichtung und Abdichtung.....</i>	<i>62</i>
2.2.1.1.3	<i>Auswahl der Textilien nach Elastizität und Wasserdampfdurchlässigkeit</i>	<i>62</i>
2.2.1.2	Auswahl der Art des Klebers nach der Wasserdampfdurchlässigkeit	63
2.2.2	Entwicklung eines TTS mit textilem Wirkstoffdepot und einstellbarer Okklusivität	
2.2.2.1	Auswahl filmbildender kristallisationsverzögernder Polymere nach deren Beladungskapazität für ein Modellsteroid	64
2.2.2.2	Auswahl textiler Materialien	
2.2.2.2.1	<i>Theoretische Massen-Beladungskapazität von Fäden</i>	<i>65</i>
2.2.2.2.2	<i>Massen-Beladungskapazität von Fäden - Experimentelle Ergebnisse.....</i>	<i>66</i>
2.2.2.2.3	<i>Massen- und Flächen-Beladungskapazität von Gewirken und Vliesen</i>	<i>69</i>
2.2.2.2.4	<i>Wasserdampfdurchlässigkeit von Filmen und getränkten Textilien</i>	<i>72</i>
2.2.2.2.5	<i>Elastizitätsmodul getränkter Textilien.....</i>	<i>73</i>
2.2.2.2.6	<i>Freisetzungseigenschaften getränkter Textilien.....</i>	<i>74</i>
2.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität	77
3	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	79
4	EXPERIMENTELLER TEIL	
4.1	Materialien	82
4.2	Methoden	
4.2.1	Herstellung von Laminaten nach der Lösungsmethode	
4.2.1.1	Universell anwendbare Methode	85
4.2.1.2	Beschichtung von Wabenstrukturen	85

4.2.2	Bestimmung der Schichtdicke	
4.2.2.1	Mechanische Methode.....	85
4.2.2.2	Mikroskopische Methode	86
4.2.3	Bestimmung der Schälfkraft (180°-Schältest)	
4.2.3.1	Schältest bei Verwendung starrer Substrate.....	87
4.2.3.2	Schältest bei Verwendung nicht starrer Substrate	87
4.2.4	Bestimmung des Elastizitätsmoduls.....	88
4.2.5	Bestimmung der Oberflächenspannung.....	88
4.2.6	Berechnung der Adhäsionsarbeit	89
4.2.7	Bestimmung der Hauthaftung	89
4.2.8	Verhalten von Klebern bei Kontakt mit Wasser oder Wasserdampf	
4.2.8.1	Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit mit gravimetrischer Methode	90
4.2.8.2	Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit mit der TEWL-Methode	91
	4.2.8.2.1 <i>in vivo</i>	91
	4.2.8.2.2 <i>in vitro</i>	92
4.2.8.3	Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit mit der FTIR-ATR-Methode	92
	4.2.8.3.1 <i>Untersuchung klebender Filme (Diffusionsversuch)</i>	93
	4.2.8.3.2 <i>Aufnahme von FTIR-ATR-Spektren halbfester nicht streichfähiger Substanzen</i>	94
	4.2.8.3.3 <i>Untersuchung von TTS (Freisetzungsversuch)</i>	94
4.2.8.4	Atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie (ESEM)	95
	4.2.8.4.1 <i>In-situ Betauungsversuch</i>	95
	4.2.8.4.2 <i>Statischer Kontakt mit Wasser</i>	95
4.2.9	Herstellung von Polymerfilmen nach der Lösungsmittel-Verdampfungs-Methode.....	95
4.2.10	Bestimmung der Dichte von Filmen.....	96
4.2.11	Beschlichten von textilen Materialien	
4.2.11.1	Beschlichten von Fäden mit einer Walze	96
4.2.11.2	Beschlichten von Vliesen und Gewirken	97
4.2.12	Bestimmung der Beladungskapazität polymerer Filme für einen Wirkstoff	97
4.2.13	Bestimmung der Beladungskapazität textiler Materialien.....	97
4.2.14	Berechnung des Hohlvolumens und der theoretischen Beladungskapazität von Fäden.....	98

4.2.15 Mikroskopische Bewertung

4.2.15.1 der Filmeigenschaften..... 100

4.2.15.2 der Beschlichtungsgüte..... 100

4.2.16 Freisetzungsuntersuchungen..... 100**4.2.17 Statistische Auswertung..... 101****5 ANHANG**

Literaturverzeichnis I

Publikationsliste X

Lebenslauf..... XI

Danksagung XII

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....XIV

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Aqua dest.	Aqua destillata, destilliertes Wasser
AF	Abdeckfolie
A.F.E.R.A.	Association des Fabricants Européens de Ruban Autoadhésifs
ASTM	American Society for Testing Materials
ATR	attenuated total reflection (engl.: abgeschwächte Totalreflexion)
BK _{WS}	Beladungskapazität eines Filmes für einen Wirkstoff [%]
bzw.	beziehungsweise
CMC	Carboxymethylcellulose
DIA	drug in adhesive
EAB	Europäisches Arzneibuch
EC	Ethylcellulose
EO	Ethyleleat
ESEM	Environment scanning electron microscopy (engl.: atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie)
E-Modul	Elastizitätsmodul [N/mm ²]
F _S	Schälkraft [N/cm]
FBK _F bzw. WS	Flächen-Beladungskapazität [mg Film bzw. WS/cm ² Textil]
FINAT	Federation Internationale des Fabricants et Transformateurs d'Adhésifs et Thermocollants sur Papiers et autres Supports
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
g	Gramm
GG	Gleichgewicht
Gl.	Gleichung
h	height [µm] (engl.: Höhe; hier verwendet für Schichtdicke)
HDPE	Hochdruckpolyethylen
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
in.	inches (1 in. = 2,54 cm)
KI	Kleber
KS	Klebeschicht
KV	kohäsives Versagen
max.	maximal
MC	Methylcellulose

MBK _{F bzw. WS}	Massen-Beladungskapazität [mg Film bzw. WS/mg Textil]
m	Meter
min	Minute
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Versuche, welche einem Mittelwert zu Grunde liegen
Nr.	Nummer
OFS	Oberflächenspannung
oz	ounce
PA	Polyacrylat
PES	Polyester
PC	Polycarbonat
Ph. Jap.	Japanische Pharmacopeia
PIB	Polyisobutylene
PP	Polypropylen
PSA	pressure sensitive adhesive (engl.: druckempfindlicher Kleber)
PSTC	Pressure Sensitive Tape Council
PTFE	Polytetrafluorethylen (Teflon®)
PVC	Polyvinylchlorid
s	Sekunde
r.F.	relative Luftfeuchtigkeit [%]
S.	Seite
s.o.	siehe oben
SIL	Silikone
StAbw	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TEWL	transepidermal water loss (Transepidermaler Wasserverlust)
TTS	Transdermales Therapeutisches System
vs.	versus
WDD	Wasserdampfdurchlässigkeit
WS	Wirkstoff
ZnSe	Zink-Selenid

1 Einleitung

1.1 Gegenstand der Untersuchung

Gegenstand dieser Arbeit waren Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) und deren Anwendungseigenschaften. Hierbei handelt es sich um selbstklebende wirkstoffhaltige Pflaster, welche je nach Therapierichtung für mehrere Stunden bis max. 1 Woche auf der Haut angewendet werden [1]. Von der Fülle auf dem Markt befindlicher TTS waren für unsere Untersuchungen estradiolhaltige Systeme für die weibliche Hormonersatztherapie ausgewählt worden. Diese TTS verbleiben mit 4 bis 7 Tagen vergleichsweise lange auf der Haut und für diese Systeme stand eine breite Auswahl publizierter Anwenderdaten zur Verfügung (Tab.1, S. 2). Die transdermale Applikation hat gegenüber der peroralen Applikation den Vorteil einer geringeren Estradiolkonzentration im Blut und einer fehlenden Stimulation des hepatischen Metabolismus [2]. Auch die durch perorale Anwendung möglichen gastrointestinalen Beschwerden können mit der transdermalen Therapie umgangen werden. Dafür können TTS andere Probleme bereiten. Das Abfallen der Systeme während der Therapie gehört dabei zu den fatalsten Ereignissen (Tab. 1, S. 2). Daneben kann es beim Tragen von TTS an der Applikationsstelle zu Hautreizungen in Form von Juckreiz, Rötungen, seltener zu Ödemen kommen [3-5]. Die Anwendungseigenschaften stehen nach Munoz in gegenseitiger Abhängigkeit und sollten im Verlauf der Entwicklung von TTS optimiert werden (Abb. 1).

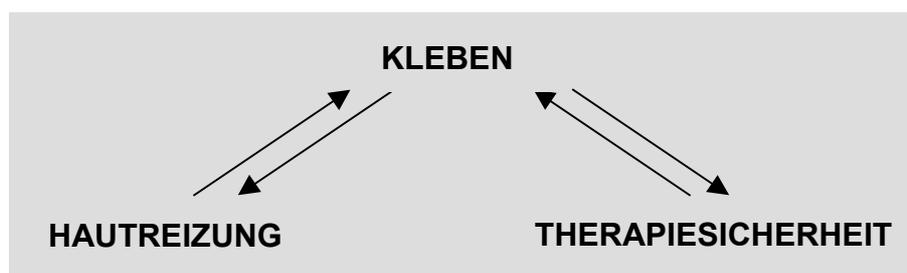


Abb. 1 Wechselwirkung der Faktoren, die im Verlauf der Entwicklung von TTS optimiert werden sollten [6]

Die Therapiesicherheit, also die Permeation der deklarierten Wirkstoffmenge ist nur dann gewährleistet, wenn das System vollständig auf der Haut klebt und die Barriereigenschaften der Haut nicht durch Hautreizungen verändert werden. Ein sehr stark haftender Kleber kann z.B. zu einer Reizung der Haut und damit ebenfalls wie ein zu wenig haftender Kleber zu einer veränderten Wirkstoffpermeation führen.

Die Anwendungseigenschaft **Kleben** wird bei der Entwicklung von TTS im Labor untersucht und optimiert. Die Ergebnisse der dabei standardmäßig angewendeten 180°-Schälversuche spiegeln aber nach [7] nicht das Verhalten in vivo wider. Die endgültige Überprüfung der Klebkraft von Entwicklungsmustern muss deshalb oft in kostspieligen klinischen Prüfungen erfolgen.

Tab. 1 Ausgewählte Parameter am Markt befindlicher TTS zur Hormonersatztherapie der Frau mit Ergebnissen klinischer Studien speziell zum Kleben auf der Haut, nach Literaturangaben

Markenname	Fläche TTS [cm ²]	Applikationsdauer x Anzahl der Probanden	vollständig (v) oder teilweise (t) abgelöste TTS [%]	Kleben auf der Haut	
				[%]	Lit.
Alora [®]	18	3,5 d x 96 Probanden	10 x sehr gute Ergebnisse, 30 x akzeptable Ergebnisse, 65 x schlechte Ergebnisse (35)	65	[8]
CombiPatch [™]	9 bzw. 16	3,5 d x 625 Probanden	(v + t) = 86-90% (12)	88	[9]
Cutanum [®]	12,5	7 d x 99 Probanden	1,4 (t) + 0,3 (v) = 1,7 (1,7)	98	[10]
Estraderm [®] MX 50	22	3,5 d x 34 Probanden	(v + t) = 8,8 (8,8)	91	[11]
Evorel [®]	16	3,5 d x 263 Probanden	4,2 = (v) (4,2)	96	[12]
Fem7 [®] -50µg	15	7 d x 186 Probanden	(v + t) 9,2 ^{II} bzw. 6,6 ^{III} (7,9)	92	[13]
Menorest [®] 50 (Vivelle [®] 0,05)	14,5	4 d x 24 Probanden	8,3 (v) + 29,2 (t) ^a = 38 13,1 (v) + 6,9 (t) = 20 ^b 7,2 (v) + 4,1(t) = 13,3 ^a (23,8)	76	[14, 15]
Oesclim [®] 50	22	4 d x 24 Probanden	4,2 (v) + 8,3 (t) ^a = 12,5 (12,5)	87	[15]

^{II} Phase II; ^{III} Phase III; ^a unterschiedliche Angaben in Abstrakt und Diskussion

Die haftvermittelnde Wirkung von druckempfindlichen selbstklebenden Materialien ist sehr komplex. Neben den Eigenschaften der Kleber spielen auch die Eigenschaften des Substrates eine Rolle. Ein großer Einfluss wird den **Oberflächenspannungen (OFS)** der Kleber und Substrate zugeschrieben [16, 17].

Die im ersten Teil dieser Arbeit untersuchten Matrix-TTS bestanden neben der haftvermittelnden wirkstoffhaltigen Kleberschicht noch aus einer Abdeckfolie (Abb. 2). Der Einfluss der **Elastizität** der Folie, welche die Elastizität des gesamten Pflasters bestimmt, wurde bisher nicht abschließend untersucht. Aus Literaturangaben war

lediglich bekannt, dass die Steifheit eines Pflasters unter Umständen zu einem verfrühten Ablösen führen und die Hautreizung verstärken kann [18].

Eine weitere Anwendungseigenschaft ist die **Wasserdampfdurchlässigkeit (WDD)** der Systeme. Auf dem Markt befindliche Pflaster weisen - meist bedingt durch die Abdeckfolie - geringe Durchlässigkeiten für Wasserdampf auf. Diese okklusive Eigenschaft bedingte eine Hydratisierung der obersten Hautschichten und damit verbunden veränderte Barriereigenschaften dieser. Okklusion wurde aber gleichzeitig auch als Ursache für Hautreizung beschrieben [19, 20]. Bei systematischen dermatologischen Untersuchungen der Auswirkung der Okklusion waren - wie beim Tragen von TTS auch - Juckreiz, Rötungen und Ödeme beschrieben worden [21].

Bei der Anwendung von TTS ist die klebende Schicht Wasserdampf bzw. Wasser ausgesetzt, welches von der Haut als sogenannte perspiratio insensibilis abgegeben wird. Unter dem Einfluss des von der Haut abgegebenen Wassers kann sich der Kleber verändern. Die **Veränderung** des Klebers an der **Grenzfläche** ist speziell für TTS, die über mehrere Tage kleben, interessant. Bisher sind keine Literaturdaten für Untersuchungen solcher Phänomene bekannt.



Abb. 2 Schematische Darstellung eines Matrix-TTS

In dem zweiten Teil dieser Arbeit sollten die bei der systemischen Untersuchung der Anwendungseigenschaften gewonnenen Erkenntnisse genutzt und bei der **Entwicklung** eines neuartigen **TTS** mit verbesserten Trageeigenschaften angewendet werden. Im Blickpunkt hierbei standen das Kleben und die Hautreizungen.

Zunächst wurde unter Beibehaltung des 3-Schicht-Schemas der TTS (Abb. 2) die Möglichkeit der Herstellung eines Systems mit einstellbarer Okklusivität geprüft. Es gibt bereits mit Testoderm[®] TTS ein wirkstoffhaltiges System mit textilem Abdeckmaterial auf dem Markt, wobei die WDD des TTS in einem Vorversuch als vergleichbar gering wie die der anderen auf dem Markt befindlichen TTS bestimmt wurde. Des weiteren gibt es medizinische, wirkstofffreie Wundpflaster mit textilen Abdeckmaterialien [22]. Nachteilig erweist sich bei diesen Systemen die völlige Durchweichung bei Kontakt mit Wasser, wodurch die Anwendung solcher Systeme zur transdermalen Therapie ohne nach außen wasserdichte Abdeckung nicht in Frage kommt. Des weiteren sind aus der Literatur Versuche bekannt, welche die Möglich-

keiten des Austauschs des Abdeckmaterials bei dermalen Therapiesystemen z.B. durch textile Materialien, aber auch durch wasserdampfdurchlässige Kunststofffolien untersuchten [23]. Eine Lösung des Problems der wasserdichten Abdeckung der Systeme ohne Beeinflussung der WDD konnte auch hier nicht angeboten werden. Wir untersuchten deshalb die Eignung verschiedener **textiler Materialien** als **Abdeckung** von TTS, welche ohne Beeinflussung der WDD des Systems einen nach außen dauerhaft wasserdichten Schutz darstellt. Alle textiltechnischen Untersuchungen wurden in Kooperation mit dem Textilforschungsinstitut Thüringen-Vogtland e.V. im Rahmen eines Grundlagenforschungsprojektes (2000 WF 0179) durchgeführt. Neben der Auswahl des Abdeckmaterials musste der Kleber nach seiner WDD ausgewählt werden. Eine begrenzte Menge verschiedener Klebstoffe sollte hierzu untersucht werden.

Abweichend von dem 3-Schicht-Schema von TTS (Abb. 2, S. 3) sollte der Einsatz **textiler Materialien** als **Depot** für Wirkstoffe untersucht werden. Ausgangspunkt derartiger Überlegungen waren die vergleichsweise geringe Aufnahmekapazität der klebenden Schicht für Wirkstoffe und daraus resultierende Stabilitätsprobleme. Ansatzweise war dieser Gedanke bisher in der Literatur lediglich in Form der Tränkung eines Vlieses mit einem Gel für die dermale Anwendung beschrieben [24]. Weitergehende Untersuchungen zur Realisierbarkeit und einer möglichen technologischen Umsetzung wurden dabei jedoch nicht durchgeführt. Unser Ziel war es, auf der Basis von Textilien ein Depot herzustellen, bei welchem der Wirkstoff in nicht kristalliner Form vorlag und welches eine definierte Wirkstoffabgabe gewährleistete. Das Einarbeiten des Wirkstoffes in die Lösung eines filmbildenden Polymers sollte dessen Kristallisation verhindern und das gleichmäßige Aufbringen auf das Textil erleichtern. Ausgehend von den Eigenschaften der Fäden bis hin zur Auswahl der Struktur des Textils sollten im Ergebnis dieser Untersuchungen Parameter für die Optimierung der Herstellung solcher Systeme festgelegt werden.

1.2 Anwendungseigenschaften von TTS

1.2.1 Kleber und Kleben

Die Entwicklung der für medizinische Zwecke verwendeten Kleber begann 1845 in Amerika mit der Patentierung eines Verbandstoffes [25]. Dieser bestand aus einer Mischung von Naturkautschuk und Harz auf einem textilen Träger. Die erste europäische Patentanmeldung kam 1882 von dem deutschen Apotheker P. Beiersdorf [26]. Diese ursprünglichen Produkte unterlagen innerhalb kurzer Zeit Alterungserscheinungen, wie Versprödung oder Schmierigwerden, und führten sehr häufig zu Hautreizungen. In den Jahren 1920 bis 1940 fand eine Weiterentwicklung dieser Technologien im Automobilsektor und der Verpackungsindustrie statt. Die Optimierung dieser Pflaster folgte in den darauffolgenden Jahren mit der Entwicklung synthetischer, chemisch genauer definierter Klebstoffe. Dazu zählte die Gruppe der Polyisobutylene (PIB) (Abb. 3), direkten Abkömmlingen des Kautschuks. Diese sind auch Bestandteile einiger aktueller Marktpräparate, so z.B. des Membranpflasters Estraderm® TTS. In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts kam erstmals die Idee der transdermalen Applikation von Wirkstoffen und damit der Umgehung des Gastrointestinaltraktes auf, das erste Marktpräparat wurde 1981 eingeführt [27]. Der Kontakt der TTS zur Haut wurde durch einen druckempfindlichen Kleber gewährleistet, welcher je nach Art des Pflasters auch gleichzeitig das Wirkstoffdepot sein konnte. In dem Großteil der pharmazeutischen Präparate wurden Polyacrylat-Kleber (PA) und PIB-Kleber verwendet. Neuere TTS-Entwicklungen enthalten die als sehr hautverträglich eingestuft Silikone (SIL) als Kleber [28]. Die Grundstrukturen der erwähnten Kleber unterscheiden sich (Abb. 3 bis 5, nach [29]).

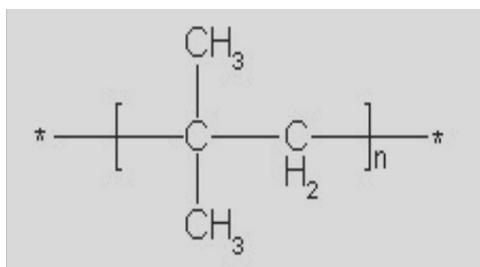


Abb. 3 Grundstruktur PIB-Kleber

PIB bestehen aus Homopolymeren von Isobutylen [27]. Zur Erhöhung der Klebrigkeit dieser Polymere wurde meist ein Kolophoniumharz oder ein vergleichbares synthetisches Harz verwendet [16]. Unter dem Begriff Harz versteht man allgemein "feste harte bis weiche organische Produkte mit mehr oder weniger breiter Verteilung der Molekülmasse, die amorph, d.h. nicht kristallin sind und keinen Schmelzpunkt, son-

dem einen mehr oder weniger breiten Erweichungsbereich haben" [30]. Dieser Klebstoffgruppe wird im allgemeinen eine gute Alterungsbeständigkeit zugeschrieben [31].

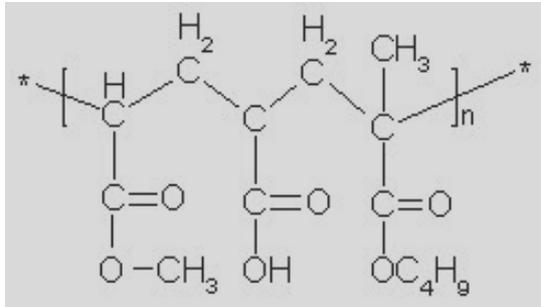


Abb. 4 Grundstruktur PA-Kleber

PA stellen Copolymerisationsprodukte von Acrylestern und/oder Methacrylestern mit verschiedenen Monomeren dar (Abb. 4). Auch ohne Zusatzstoffe weisen diese oft eine ausreichende Klebrigkeit auf [32]. Die Entdeckung und industrielle Produktion der Acrylate begann in Deutschland 1927. Als Basispolymere in Haftklebstoffen setzten sie sich erst in den 50er Jahren durch [33]. Es werden 3 Hauptmonomere mit weichmachenden Eigenschaften unterschieden:

2-Ethylhexylacrylat,

1-Butylacrylat und

i-Octylacrylat (= Isomer zu 2-Ethylhexylacrylat) [34].

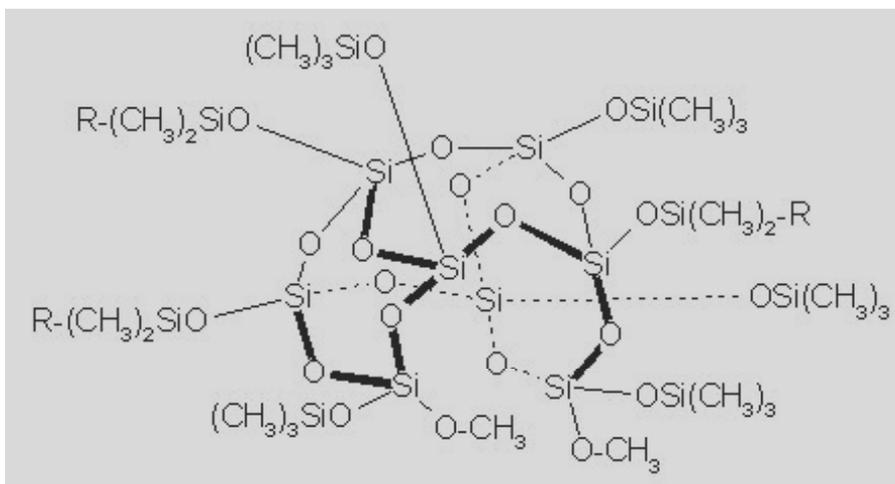


Abb. 5 Grundstruktur SIL-Kleber

SIL bestehen aus einem Harz und dem gelösten Polydimethylsiloxan (PDMS) (Abb. 5). Dabei entstanden durch einfaches Mischen zweiphasige, dagegen durch Kondensation einphasige Kleber. Eine Erhöhung des Harzanteils führte wiederum zu einer erhöhten Klebrigkeit. Die vorhandenen Siloxan- und Silanol-Gruppen verliehen diesen Klebern eine hohe Flexibilität [32]. Im allgemeinen weisen Silikonkleber geringe OFS auf.

Aus der Literatur sind mehrere Theorien bekannt, welche versuchen, das Phänomen des **Klebens** zu beschreiben, wobei keine Anspruch auf vollständige Erklärung stellen kann [35]. Einen allgemeinen Überblick über die in der Literatur diskutierten Adhäsionsmodelle gab vor 20 Jahren Bischof (Abb. 6, [36]).

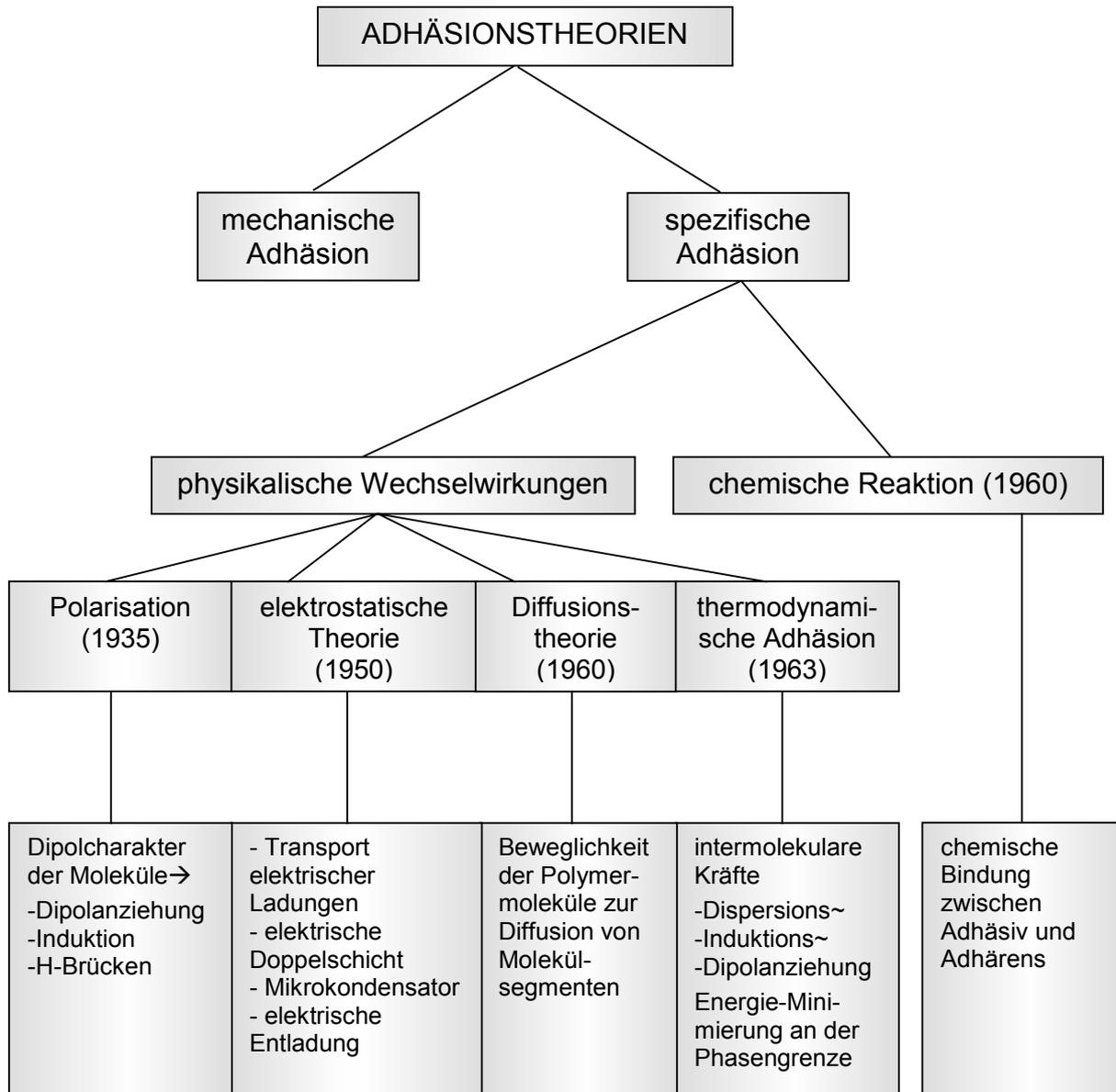


Abb. 6 Adhäsionstheorien nach [36]

Unter *mechanischer Adhäsion* fasst man die Prozesse zusammen, bei denen die mechanischen Eigenschaften des Klebers bzw. des Substrates einen Beitrag zur Adhäsion liefern. Neben der mechanischen Verklammerung des Klebers in den Poren und Erhebungen der Substratoberfläche wurden hierzu auch rheologische Modelle gezählt. Letzteren wurden insbesondere für die Erklärung der Adhäsion von Haftklebstoffen eine fundamentale Rolle zugeschrieben [36]. Eine der ältesten Theorien zur

Beschreibung der Adhäsion beruht auf *Polarisationseffekten*. Viele Moleküle üben aufeinander durch Dipolbildung, induzierte Dipolbildung oder die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen aufeinander mehr oder weniger starke Kräfte aus. Die endgültig erreichten Haftfestigkeiten von Klebeverbindungen liegen aber generell deutlich niedriger als die theoretisch nach dieser Theorie erreichbaren Festigkeiten [36]. Die Ausbildung *elektrostatistischer Wechselwirkungen* wird insbesondere bei den druckempfindlichen Klebern, zu denen auch die pharmazeutisch verwendeten Kleber zählen, postuliert [37]. Vor Lösung der Verbindung muss demnach erst die Kraftwirkung einer elektrostatischen Doppelschicht an der Grenzfläche überwunden werden. Verstärkung der Haftkräfte wird insbesondere zwischen Polymeren mit hoher Kettenbeweglichkeit der *Interdiffusion* von Kettensegmenten zugeschrieben. Die Ausbildung *zwischenmolekularer Bindungen* kann je nach Bindungsart einen großen Anteil zur resultierenden Haftfestigkeit beitragen. Die Betrachtung des Einflusses der *freien Oberflächenenergien* von Kleber und Substrat liefern Aussagen zur Benetzbarkeit des Substrates durch den Kleber und stellen somit eine der Grundvoraussetzungen für das Kleben dar. Da nicht alle Voraussetzungen für diese Theorie in der Praxis erfüllt werden konnten, wurden sie nicht zur vollständigen Beschreibung der Haftprozesse herangezogen. Das Auftreten irreversibler *chemischer Bindungen* führt unabhängig vom System zu der stärksten Erhöhung der Haftfestigkeit eines Verbundes.

In der Literatur existieren auf TTS bezogene Arbeiten, welche die grundsätzliche Anwendung der beschriebenen Theorien auf TTS reflektieren [16, 38, 39]. Horstmann et al. postulierten, dass die Haftung strukturell an die Keratinstrukturen des Stratum corneum gebunden ist [16]. Dies unterstützt die Theorie des Auftretens *zwischenmolekularer Bindungen*. Eine *Interdiffusion* von Polymersegmenten und Bestandteilen des Stratum corneums wurde in der Literatur dagegen nicht diskutiert. Bedingt durch die Oberflächenrauigkeit der Haut und die viskosen Eigenschaften der Kleber, konnte von einer *mechanischen* Verankerung des TTS auf der Haut ausgegangen werden. Diese Aussage an sich konnte nicht in der Literatur gefunden werden. Jedoch zeigten schon Bestrebungen von 1988, dass der Oberflächenrauigkeit der Haut bei der Ausbildung der Haftfestigkeit eines TTS ein großer Einfluss zugeschrieben wurde [38].

1.2.2 Elementare Adhäsion

Eine Grundvoraussetzung für die Ausbildung klebender Verbindungen stellt die molekulare Annäherung von Kleber und Substrat dar. Dies ist nur möglich, wenn der Kleber eine kleinere oder maximal gleiche OFS wie das Substrat - oder in diesem Fall der menschlichen Haut - besitzt, also die Voraussetzungen für eine ausreichende Benetzung erfüllt sind [40]. Dies ist jedoch keine ausreichende Bedingung für das Kleben. Weiterhin müssen die Klebstoffpolymere bei Raumtemperatur ausreichend beweglich sein, um ein Fließen und damit einen engen molekularen Kontakt zum Substrat (Haut) zu gewährleisten [41]. Man bezeichnet die Betrachtung des Klebens auf thermodynamischer Ebene auch als **Elementare Adhäsion**, deren Ausmaß durch

- die OFS des Substrates,
- die OFS des Klebers und
- die Beweglichkeit des Klebers [41] bestimmt wird.

Die elementare Adhäsion beschreibt die zwischenatomaren bzw. zwischenmolekularen Kräfte an der Grenzfläche und kann mathematisch durch die **Adhäsionsarbeit** (W_a) charakterisiert werden [42]. Die Adhäsionsarbeit stellt definitionsgemäß die treibende Kraft dar, die zur Ausbildung einer Bindung an der Grenzfläche zwischen Kleber und Substrat verantwortlich ist [43]. Sie wird unter Einbeziehung der OFS von Kleber und Substrat berechnet. Bei dieser Art, die Klebkraft zu charakterisieren, werden andere Eigenschaften wie Viskoelastizität des Klebers und Elastizität des TTS nicht berücksichtigt. Deshalb konnte auch die Adhäsionsarbeit nur einen Teilbeitrag bei der Untersuchung der Klebkraft von TTS während der Anwendung auf der Haut liefern.

In der Literatur war beispielsweise die OFS eines Poly(dimethylsiloxan)-Klebers mit 22 mN/m, die eines (PIB+Polybuten)-Klebers mit 30-32 mN/m [41] und die eines PA-Klebers mit 27-42 mN/m [44] bestimmt worden. Dagegen lagen keine Literaturangaben zur OFS von auf dem Markt befindlichen TTS vor, sodass von der Bestimmung der OFS und der daraus berechenbaren Adhäsionsarbeit neuartige Charakterisierungsmöglichkeiten für TTS bezüglich der Anwendungseigenschaften erwartet werden konnten.

1.2.3 Elastizität

Während des Klebens auf der Haut ist das TTS Kräften ausgesetzt, welche durch das Bewegen der Muskeln unter der Hautoberfläche entstehen [18, 45]. Aus diesen Gründen ist meistens der untere Bereich des Rückens als Applikationsort empfohlen, aber eine vollständige Vermeidung der Bewegung wird im Alltag nicht erreicht. Bei Systemen ohne ausreichende **Elastizität** kann es dann insbesondere an den Rändern des TTS zu mechanischen Reizungen infolge einer regelrechten Torsion der obersten Hautschichten kommen. Insbesondere bei sehr geringer Elastizität des TTS oder aber bei starken Bewegungen der Hautoberfläche bestand die Möglichkeit des Ablösens des Systems. Sowohl unter dem Aspekt der Therapiesicherheit durch ausreichendes Klebevermögen, als auch aus der Sicht der Hautverträglichkeit ist es demzufolge erstrebenswert, TTS mit hoher Elastizität herzustellen. Beeinflusst wird die Elastizität in hohem Maße durch die Abdeckfolie, aber auch durch den gewählten Kleber und eingesetzte Hilfsstoffe, wie z.B. permeationsfördernde Zusatzstoffe. Die Grenzen der Elastizität der Abdeckfolie sind durch das Beschichten beim Herstellen gesetzt. Die Folien sind dabei Zugspannungen ausgesetzt, bei denen sie nicht mit elastischen Verformungen reagieren dürfen. Die Abdeckfolien herkömmlicher TTS bestehen zumeist aus elastischen Polymeren wie Polyester (PES), Polyethylen (PE) oder Polyvinylchlorid (PVC) [46].

1.2.4 Verhalten bei Kontakt mit Wasser oder Wasserdampf

Einen großen Einfluss sowohl auf das Kleben als auch auf die Hautverträglichkeit schreibt man der **WDD** der TTS zu. Die Abdeckfolien herkömmlicher auf dem Markt befindlicher estradiolhaltiger TTS bestehen aus den erwähnten elastischen Polymeren, welche meist geringe WDD aufweisen. Während der mehrtägigen Applikation kommt es dadurch zu einer Hydratisierung der oberen Hautschichten, makroskopisch erkennbar durch die Weissfärbung der Haut einhergehend mit Runzelbildung. Der Wassergehalt des Stratum corneum steigt dabei von ca. 5-10 % bis auf über 50 % an [19]. Innerhalb kurzer Zeit kann das Stratum corneum über 500 % Wasser aufnehmen. Die Dicke dieser Schicht wächst dabei von 10-15 µm auf das 4 bis 5-fache an [47]. Infolgedessen verändert sich auch der Verteilungskoeffizient der Barriere. Auswirkungen der Okklusion auf eine verbesserte oder verschlechterte Aufnahme von Wirkstoffen sind in der Literatur vereinzelt zu finden:

Insbesondere bei älteren Datenquellen wurde ein permeationsfördernder Effekt für Hydrocortison durch Okklusion beschrieben, obwohl dafür das verwendete Lösungsmittel (z.B. Aceton) verantwortlich gewesen sein dürfte [19]. Makki et al. beschrieben für unpolare Moleküle mit gewissen hydrophilen Eigenschaften unter Okklusion eine verbesserte, dagegen für hoch lipophile Stoffe eine gleichbleibende transdermale Aufnahme [48]. Dagegen fanden Bucks et al. bei der Untersuchung von Phenolen verschiedener Hydrophilie unter Okklusion mit steigender Hydrophilie der Moleküle keine verbesserte Permeation [19]. Untersuchungen an Propranolol ergaben sogar eine um die Hälfte verminderte Aufnahme durch die Haut unter okklusiven Bedingungen [49]. Gut hautgängige amphiphile Moleküle, wie z.B. Koffein, wurden durch Okklusion ebenfalls nicht in ihrer Permeation beeinflusst. Die im Vergleich dazu untersuchte Aufnahme von Citropten als lipophiles Molekül, wurde als verbessert herausgefunden [50].

Zusammenfassend kann ausgehend von der Literatur keine generelle Aussage zum Einfluss der Okklusion auf die Permeation von Wirkstoffen getroffen werden.

Neben einer möglichen veränderten transdermalen Aufnahme von Wirkstoffen werden der Okklusion aber auch hautreizende Eigenschaften zugeschrieben. Unter dem Begriff **Hautreizung** fasst man dabei die mit entzündlichen Reaktionen einhergehenden Veränderungen der Haut zusammen, welche während der Anwendung von TTS auftreten. Dazu zählen Rötungen, Bläschenbildung, Juckreiz und Schwellungen. Es existiert eine Fülle von publizierten Daten zur Rolle der Okklusion bei der Auslösung von Hautreizungen. Bei Betrachtung und Einschätzung der Ergebnisse muss auf die dabei verwendeten Untersuchungsmethoden und die Art der Erzeugung der Okklusion geachtet werden. Die Okklusion wurde dermatologisch oft mit kleinen Kammern erzeugt, aber auch z.T. mit wasserdampfundurchlässigen TTS. Nachfolgend soll nur kurz auf einige Ergebnisse eingegangen werden, welche für die Betrachtung der Entstehung von Hautreizungen beim Tragen von TTS bedeutsam sind:

Bereits 1985 verglichen Hurkmans et al. den Hautzustand nach 5 tägigem Tragen von wasserdampfundurchlässigen TTS im Vergleich zu TTS mit wasseraufnehmenden Hydrogelkissen. Die Wasser- und Schweißansammlungen unter dem TTS ohne Hydrogelkissen werden als auslösendes Agens für die Hautreizung angenommen [4]. Die Arbeitsgruppe äußerte auch die Vermutung, dass es durch Wasseransammlung und dadurch bedingten Rückstau in den Talg- bzw. Schweißdrüsengängen zur Läsion dieser kommen konnte. Das Auftreten punktförmiger Röt-

tungen unter TTS könnte damit erklärt werden. 1991 fand die Arbeitsgruppe um Bucks heraus, dass nach mehr als 24-stündigem Tragen von TTS bei ca. 1/3 aller gesunden Probanden Hautreizungen auftraten [19]. Auch Untersuchungen von Bircher et al. mit Nikotin-TTS und entsprechenden wasserdampfdurchlässigen Placebos stützten die Aussage, dass Okklusion in Verbindung mit einem klebenden System zu Hautreizungen führt [51].

Durch die Haut des Unterarmes einer in Ruhe befindlichen Person werden stündlich ca. 5-7 g/m² Wasser abgegeben [52]. Dieser Vorgang wird als perspiratio insensibilis bezeichnet. Verglichen mit dem Transepidermalen Wasserverlust (TEWL) der Haut ist die durchschnittliche WDD z.B. von CoTranTM 9720, einer oft als Abdeckfolie verwendeten Polyethylenfolie, mit 0,4 g/m²h verschwindend klein [53]. Das während der Anwendungszeit durch die Haut abzugebene Wasser führt zunächst zur oben beschriebenen Hydratisierung der Haut. Bezüglich der Frage, was mit überschüssigem Wasser geschieht, beschreiben Horstmann et al. 2 Wege. [16]. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass die Kleberschicht überschüssiges Wasser bis zu einem gewissen Grad aufnimmt. Dabei unterscheidet man zwischen begrenzter und unbegrenzter Quellung [54]. Insbesondere wasserlösliche oder zumindest mit Wasser quellbare Hilfsstoffe wie Polyvinylpyrrolidon (z.B. in CombiPatchTM) oder Propylenglykol (z.B. in Menorest[®]) begünstigen diesen Weg. Es war anzunehmen, dass sich dadurch die viskoelastischen Eigenschaften der Kleberschicht und damit die Klebkraft des Systems drastisch ändern. Sowohl eine Verstärkung als auch eine Verringerung der Klebkraft können die Folgen sein. Bei der zweiten Theorie wird aufgrund fehlender Wasseraufnahmefähigkeit der Kleberschicht die Bildung eines Wasserfilmes zwischen dem TTS und der Haut in Betracht gezogen. Die Folge ist das Ablösen des TTS.

Dieser Exkurs bezüglich der Auswirkungen der Okklusion von TTS verdeutlicht, dass die Einstellung der WDD von TTS eine Gratwanderung während der Entwicklung darstellt:

Zum einen induziert eine geringe WDD das Auftreten von Nebenwirkungen an der Haut, zum anderen stellt diese Eigenschaft für bestimmte Wirkstoffe die Grundlage für eine transdermale Anwendung dar.

1.3 Auswahl der Untersuchungsmaterialien

1.3.1 für die Untersuchung der Anwendungseigenschaften von TTS

Für die Untersuchung der Anwendungseigenschaften von TTS bot sich die Anwendung von estradiolhaltigen Matrixpflastern an. Dies war eine der am häufigsten über 4 bis 7 Tage angewendeten transdermalen Arzneiformen und es standen eine Fülle von Anwenderdaten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daneben wurden für systematische Untersuchungen selbst hergestellte klebende Filme und Lamine sowie Abdeckfolien verwendet.

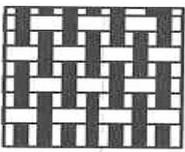
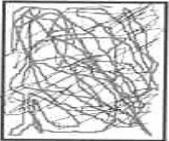
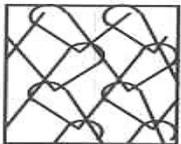
1.3.2 für die Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität

Bei der Auswahl geeigneter Textilien wurde auf nach Ökotex-Standard 100 (Produktklasse 1) zertifizierte Materialien zurückgegriffen. Diese entsprachen somit den Anforderungen an für medizinische Zwecke genutzte Textilien. Der Standard setzte zulässige Höchstwerte für pH-Wert, Rückstände von Schwermetallen, Pestiziden, Formaldehyd und Pentachlorphenol (PCP) fest und er schloss die Anwendung potentiell kanzerogener und allergisierender Farbstoffe aus. Die festgelegten Grenzwerte im Einzelnen sind tabelliert und im Anhang (Tab. 25, S. A1) zusammengefasst [55]. Aus der textilen Formenvielfalt wurde daraufhin eine Vorauswahl getroffen, bei der auch Dicke und Funktionalisierungsmöglichkeiten der Materialien in Augenschein genommen wurden. Aufgrund der Einfachheit ihres Aufbaus und der geringen Dicke sind die Gewebe und Vliese und wegen der vielfältigen Funktionalisierungsmöglichkeiten die sogenannten Abstandsgewirke ausgewählt worden (Tab. 2, S. 14).

Während des ca. einwöchigen Tragens der TTS musste das Abdeckmaterial u.a. auch beim Baden und Saunieren eine Barriere für Wasser zum Schutz darunter liegender wirkstoffhaltiger Schichten bieten. Damit sollte das frühzeitige Herauslösen des Wirkstoffes verhindert werden. Ohne wasserdichte Abdeckung waren Textilien nicht geeignet, diese Schutzfunktion auszuüben. Aus der Textilindustrie waren Lösungen bekannt, bei denen Wasserdichtigkeit bei vollständiger Atmungsaktivität erreicht werden konnten. Es kamen abdeckende Folien mit entweder materialbedingt guter WDD, z.B. Polyurethan-Folien, zum anderen Folien mit mikroporösen Strukturen, z.B. mikroporöse PES-Folien in Frage [56-58]. Es galt nunmehr, die Eignung der Folien für die pharmazeutische Anwendung zu untersuchen. Des Weiteren musste ein Verfahren gefunden werden, welches den Zusammenhalt der Folie mit

einem beliebigen Textil ermöglichte und ein weiteres zur Gewährleistung des wasserdichten Abschlusses der Stanzränder.

Tab. 2 Textile Materialien

Bezeichnung	Beschreibung [59]	Bild [60]
Gewebe	Flächengebilde aus sich rechtwinklig, mustermäßig verkreuzenden Fäden zweier Fadensysteme (Kette und Schuss).	
Vlies	Zusammenhängende mechanisch, thermisch oder chemisch verfestigte Faserschicht ohne geordnete Faserstruktur.	
Gewirke	Flächengebilde, hergestellt aus einem oder mehreren Fadensystemen durch Maschenbildung auf Wirkmaschinen.	
Abstandsgewirke Abb.: TITV Greiz	Dreidimensionales Gebilde, bei dem zwei Gewirkeschichten über abstandshaltende Fäden (Polfäden) miteinander in Verbindung stehen. Oberfläche strukturierbar (filet- oder wabenartige Muster).	

1.3.2.1 mit der klebenden Schicht als Wirkstoffdepot

War die klebende Schicht bereits durch eine hohe Okklusivität gekennzeichnet, führte der reine Austausch des Abdeckmaterials nicht zu wasserdampfdurchlässigen Systemen. Dieses Problem sollte durch Anwendung funktionell gestalteter Textilien gelöst werden. Dazu wurden Abstandsgewirke mit Filetstrukturen auf der zu beschichtenden Seite (Abb. 7) verwendet. Des weiteren kamen Gewebe mit Wabenstruktur in Betracht. Hierbei bot sich das Aufbringen des Klebers in die Waben mit Auslassung der Stege an.



Abb. 7 Abstandsgewirke 08981 mit Filetstruktur

1.3.2.2 mit textilem Wirkstoffdepot

Unter dem Begriff Filmbildner wurde eine Vielzahl von ihrer Chemie her sehr unterschiedlicher Polymere zusammengefasst. Für das Tränken von Textilien waren polymere wirkstoffhaltige Lösungen geeignet, deren Lösungsmittel unter Umgebungsbedingungen leicht flüchtig war. Nur dann konnte das gleichmäßige Verteilen des Filmes auf den Textilfasern gewährleistet werden. Außerdem war der einzuarbeitende steroidale Wirkstoff in leicht flüchtigen organischen Lösungsmitteln gut, nicht aber in Wasser löslich. Eine gewisse Löslichkeit oder zumindest Quellbarkeit des Polymers in Wasser erschien für die Applikation als TTS ebenfalls sinnvoll. Neben der reinen diffusionskontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes kam noch die Möglichkeit des konvektiven Transportes durch Erosion des Polymers für den Wirkstofftransport Richtung Haut in Frage. Dies könnte zu einem verbesserten Freisetzungsprofil führen. Es wurde eine Übersicht über filmbildende Polymere und deren Lösungseigenschaften zusammengestellt (Tab. 3).

Tab. 3 Filmbildner und deren Lösungseigenschaften (nach [61])

Chemie	Löslichkeit	
	H ₂ O	EtOH, Aceton, Isopropanol
Acrylat-Copolymerisate - kationisch → Eudragit[®] E - anionisch → Eudragit[®] RL	- (pH-abhängig z.T. +) + (quellen)	+ +
Cellulosen - Ionische → CMC - Nichtionische → EC → HPC (EF, HF) → HPMC → MC - Acidische → CAP [62]	+ (kolloidale Lösung) + (MS<1,5)/ - (MS~2) + (T<60°C) + (T<60°C) + (T<50°C) - (ab pH>6)	- (max. 40% EtOH) + + - (einzeln)/+ (Gemische) - (max. 40% EtOH) - (EtOH)/ + (Aceton)
Chitosan [63]	+ (pH<4)	-
Polycarbophil(-Cystein) [64]	+	+
Polyvinylalkohol	+ (Ausnahmen)	
Polyvinylpyrrolidon [65]	+	+
Schellack (acidisch) [62]	- (erst ab pH>7)	+

MS: Mittlerer Substitutionsgrad

Die fettgedruckten Polymere sind hinsichtlich der Beladungskapazität für ein Modellsteroid näher untersucht worden.

Im Gegensatz zum Einsatz von Textilien als Abdeckmaterialien, sollte hier ein Konzept entwickelt werden, bei dem das Textil als Depot für einen Arzneistoff fungierte. Dafür erschienen dreidimensionale mehrlagige Vliese und die sogenannten Abstandsgewirke (Tab. 18, S. 61) als besonders geeignet. Bei der Auswahl der Gewirke wurde zunächst von den Eigenschaften der kleinsten Struktureinheiten, der Fäden, ausgegangen. Je nach Eignung der Materialien konnten dann Empfehlungen für das Herstellen der Gewirke gegeben werden. An diesen wurden nachfolgend weitere Versuche bezüglich der pharmazeutischen Verwendbarkeit durchgeführt.

1.4 Auswahl der Untersuchungsmethoden

1.4.1 für die Untersuchung der Anwendungseigenschaften von TTS

Die Anwendungseigenschaften von TTS Kleben und Hautverträglichkeit können nicht mit einer Versuchsanordnung gemessen, sondern nur aus einer Kombination der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen geschlussfolgert werden. Zu diesen Untersuchungsmethoden zählen:

- 180°-Schältest,
- Oberflächenspannung und Adhäsionsarbeit,
- Elastizität und
- Verhalten bei Kontakt mit Wasser bzw. Wasserdampfdurchlässigkeit.

Speziell für die Untersuchung des Klebens stand eine breite Auswahl an Methoden zur Verfügung. Zur Bestimmung der *Haftfestigkeit* waren in der Literatur 2 Testarten klassifiziert [66]. Zum einen diente der mittlere einwirkende Stress als Kriterium des Ablösens, zum anderen wurden die Bruchmechanismen untersucht. Zu ersteren zählten Spannungs- und Schertests, wobei die aufzuwendende Kraft pro Fläche Kleber betrachtet wurde, sowie Schältests, bei denen im Ergebnis eine Kraft pro Breite definiert wurde. Die Methoden zur Messung dieser Kraft unterschieden sich vor allem in der geometrischen Anordnung. Man unterschied zwischen:

- 180°-Schältest,
- 90°-Schältest,
- Trommelschältest,
- T-Schältest und
- Abhebetest.

Die Anwendung des *180°-Schältests* wurde in der Literatur für die Beurteilung des Klebeverhaltens von Klebern [26] und von TTS [67] am häufigsten beschrieben. Hauptsächlich wurde hierbei mit der Schälkraft die Kraft bestimmt, die notwendig war, um einen Streifen einer dehnbaren Probe (TTS) von einem meist starrem Sub-

strat abzuschälen (Abb. 8). Der 180°-Schältest zeichnete sich durch einfache Konstruktion und gute Reproduzierbarkeit aus [26]. Problematisch war der große Einfluss der Elastizität der Abdeckfolie auf das Messergebnis.



Abb. 8 Schema für 180° Schältest

Der 90°-Schältest benötigte zur Einhaltung der Geometrie im Trennbereich eine besondere Konstruktion und führte bedingt dadurch zu etwas weniger gut reproduzierbaren Ergebnissen. Der *T-Schältest* hatte für die Bestimmung der sogenannten Trennkraft, also der Kraft, die notwendig war, um ein Pflaster von der silikonisierten Schutzfolie abziehen, eine gewisse Bedeutung. Der Einfluss der Abdeckfolie auf das Ergebnis der Schälkraft konnte durch Anwendung des *Abhebetests* minimiert werden. Das Adhäsiv wurde hierbei horizontal von dem Adhärent abgehoben.

Die beschriebenen Tests beruhen auf Vorschriften bzw. Standards verschiedener Industrievereinigungen von Herstellern von druckempfindlichen Klebern und selbstklebenden Produkten wie AFERA (Association des Fabricants Européens de Ruban Autoadhésifs) [68], PSTC (Pressure Sensitive Tape Council) [67] oder FINAT (Federation Internationale des Fabricants et Transformateurs d'Adhésifs et Thermocollants sur Papiers et autres Supports) [69] sowie ASTM (American Society for Testing Materials) [70] und der Japanischen Pharmakopöe [71].

Die Ergebnisse des für die Charakterisierung der Klebkraft verwendeten 180°-Schältests hingen stark von den gewählten Parametern der Messung ab. Dazu zählten:

- das Substrat [17, 67, 68, 72],
- die Schälgeschwindigkeit [26, 73, 74],
- die Temperatur [26, 73, 74] und
- die Kontaktzeit [26].

Zwischen den beschriebenen Methoden bestanden dabei zum Teil gravierende Unterschiede. In Tab. 4 (S. 18) wurden die Parameter der Vorschriften zusammengefasst.

Neben Stahl [26, 72, 75], dem am häufigsten verwendeten *Substrat*, waren aus der Literatur vereinzelt Versuche mit Bakelit[®] [71], Polyethylen [72], Plexiglas [75], Polytetrafluorethylen (Teflon[®]) [17, 41], Polycarbonat [17], Hochdruckpolyethylen [41], Polyvinylchlorid [41] und einem künstlichen Hautmodell [38] bekannt.

Tab. 4 Messbedingungen für den Schältest nach verschiedenen Vorschriften

Messbedingung	PSTC-1 [67]	AFERA 4001 [68]	FTM-1 [69]	Ph. Jap. [71]	Gewählte Bedingung
Probenbreite [mm]	12,7 – 25,4	≤ 25	25	12	10
Probenlänge [mm]	~ 304,8	400	≤ 175	250	50
Substrat, von dem geschält wird	Edelstahl	Edelstahl	Glas	Bakelit®	Edelstahl
Rolle (rubber-roller) [g]	2250	5000	2000	850	2250
Rollgeschwindigkeit [mm/min]	300	600	600	300	300
Anzahl Rollvorgänge	10	4	4	2	2
Kontaktzeit [min]	≤ 1	10	20; 1440	30	10
Schälgeschwindigkeit [mm/min]	300	300	300	300	300
Schälstrecke [mm]	50,8	25	10	20	40
Temperatur [°C]	23 ± 2	23 ± 1	23 ± 2	37	20 ± 2
Rel. Luftfeuchte [%]	50 ± 2	50 ± 5	50 ± 5	-	50 ± 2
Probenanzahl	-	25	15	4	4
Einheit F _s	oz/in.	N/cm	N/25mm	-	N/cm

Ein führender Hersteller von TTS hat eigenen Angaben zufolge Untersuchungen zur Korrelation des Schältestes auf Stahl im Vergleich zum Kleben auf der Haut durchgeführt [7]. Im Ergebnis entstand die Aussage, dass der verwendete in vitro Test nicht mit dem Verhalten in vivo korreliert. Bereits 1988 waren Bestrebungen vorhanden, aufgrund fehlender Korrelation mit in vivo Daten, künstliche Hautmodelle als Substrate für den 180°-Schältest zu verwenden [38]. Dazu wurde ein 3:1-Gemisch aus Gelatine und einem Diglycerid als Lipidkomponente mit einstellbarem Wassergehalt (10-46 %) und der Haut vergleichbarer Oberflächenrauigkeit hergestellt. Die Ergebnisse korrelierten besser mit in vivo Daten als der Stahl-Versuch, jedoch auch nicht vollständig zufriedenstellend. Laut Horstmann et al. gab es bezüglich des klinischen Klebens auch 1999 noch kein künstliches Hautmodell für den Schältest, welcher zu mit in vivo Daten übereinstimmenden Ergebnissen führte [16]. Systematische Modifizierungen des Schältestes wie Veränderung des Substrates und die Verwendung hautähnlicher Substrate waren bisher nicht beschrieben.

Die *Schälgeschwindigkeit* war einer der Parameter, der bei nahezu allen Methoden mit 300 mm/min vergleichbar groß war. Die in der Literatur beschriebene Abhängigkeit Schälkraft von der Schälgeschwindigkeit wurde dargestellt (Abb. 9, S. 19).

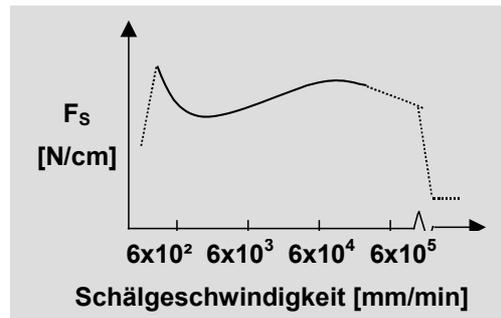


Abb. 9 Einfluss der Schälgeschwindigkeit auf die Schälkraft von Klebern, nach [26]

Das Erreichen des Plateaus fand bei jedem druckempfindlichen Kleber in Abhängigkeit von dessen Zusammensetzung und damit dessen viskoelastischen Eigenschaften statt. Im Bereich niedriger Schälgeschwindigkeiten, bzw. hohen *Temperaturen* überwog das viskose Verhalten. Der Kleber zog Fäden, welche zerrissen und zum kohäsiven Versagen führten. Ein großer Teil der aufgewandten Energie wurde hierbei zur Deformation des Klebers verbraucht. Bei ausreichend hohen Geschwindigkeiten bzw. niedrigen *Temperaturen* überwog das elastische Verhalten, es kam zum adhäsiven Versagen. Verursacht wurde dies durch eine Versprödung des Klebers und einer verstärkten Spannungskonzentration an der Grenzfläche [26]. Am Beispiel herkömmlicher Markt-TTS und selbst hergestellter Lamine sollte diese Abhängigkeit untersucht und eine Aussage zur Eignung der gewählten Schälgeschwindigkeit getroffen werden.

Die *Kontaktzeit* zwischen Kleber und Substrat vor der Messung war ein Parameter, welcher bei den verschiedenen Standardmethoden sehr verschieden gehandhabt wurde. Die kürzeste Zeit wurde bei ASTM verwendet (1 min), wobei die erhaltene Kraft wohl eher die Klebrigkeit eines Systems als die Klebkraft angab. Je länger Kleber und Substrat in Kontakt waren, desto mehr Oberfläche des Substrates wurde benetzt und um so stärker wurde die Haftung. Nach einer bestimmten vom verwendeten Kleber und dem Substrat abhängigen Zeit wurde dann ein Plateau der Schälkraft erreicht. Ziel sollte es sein, die Messung „in diesem Plateau“ durchzuführen.

Die **Oberflächenspannung** von Feststoffen wurde meist mit Hilfe der Benetzungsmethode bestimmt [42, 44, 76-79]. Dazu wurden die Kontaktwinkel θ , welche Testflüssigkeiten mit Feststoffoberflächen bildeten, bestimmt (Sessile-drop-Methode). Grundlage der Methode lieferte die Gleichung nach Young (Gl. 1):

$$\sigma_s = \sigma_{sl} + \sigma_l \cdot \cos \theta$$

Gleichung 1

Dabei waren σ_s und σ_l [mN/m] die OFS des Feststoffs bzw. der Flüssigkeit, σ_{sl} die Grenzflächenspannung fest/flüssig und θ der Benetzungswinkel [°].

Diese Gleichung wurde von Owens, Wendt, Rabel und Kaelble vervollständigt (Gl. 2) [17], so dass galt:

$$\sigma_{sl} = \sigma_s + \sigma_l - 2 \cdot \left(\sqrt{\sigma_s^d \cdot \sigma_l^d} + \sqrt{\sigma_s^p \cdot \sigma_l^p} \right) \quad \text{Gleichung 2}$$

Dabei waren, sowie σ^p und σ^d jeweils der disperse und polare Anteil der OFS.

Waren für verschiedene Testflüssigkeiten die Werte σ_l , σ_l^p , σ_l^d und die Kontaktwinkel zur Feststoffoberfläche bekannt, so konnte mit Hilfe dieser Daten eine Ausgleichsgerade ermittelt werden, aus der die Werte σ_s^d und σ_s^p direkt bestimmt werden konnten. Die OFS ergab sich durch Addition des dispersen und polaren Anteils. Bei Kenntnis der dispersen und polaren Anteile der OFS von Kleber (σ_k) und Substrat war nach [75] die Berechnung der *Adhäsionsarbeit* (W_a) möglich (Gl. 3):

$$W_a = 2 \cdot \sqrt{\sigma_s^d \cdot \sigma_k^d} + 2 \cdot \sqrt{\sigma_s^p \cdot \sigma_k^p} \quad \text{Gleichung 3}$$

Um die **Elastizität** von TTS vergleichen zu können, war deren Elastizitätsmodul (**E-Modul**) bestimmt worden. Dazu wurden die TTS um 3 % der Länge gedehnt und die dazu benötigte Kraft pro Fläche gemessen. Bei dieser Längenänderung befand sich das TTS noch im sogenannten Hookeschen Bereich rein elastischer Dehnung. Bei Aufnahme einer Zugspannungs-Dehnungs-Kurve war dieser Bereich an der Linearität des Weg-Kraft-Verhältnisses erkennbar. Unter Einbeziehung der Längenänderung wurde die gemessene Zugspannung dann zur Berechnung des E-Moduls verwendet (Gl. 9, S. 98).

Die **WDD** von Pflastern wurde in Anlehnung an DIN 53122-1 [80, 81] gravimetrisch bestimmt. Dabei wurde die Menge Wasser gemessen, welche durch eine in ein Wasserdampf-Konzentrationsgefälle eingebrachte Probe pro Zeiteinheit permeierte. Im Ergebnis wurde eine Aussage zum Verhalten der Probe bei Kontakt mit Wasserdampf erhalten. Messungen der WDD auf der Haut klebender Pflaster bei den dabei herrschenden Bedingungen konnten nicht simuliert werden. Des weiteren nachteilig war der vergleichsweise hohe Zeitaufwand. Deshalb wurde nach alternativen Methoden zur Bestimmung der WDD von TTS gesucht, welche eine bessere Simulation der Verhältnisse in vivo erlaubte. Aus der Medizin war die Bestimmung des *TEWL* bekannt [52, 82]. Dabei wurde basierend auf dem Prinzip von Nilsson die Differenz der Wasserdampfkonzentration an zwei verschiedenen Abständen über der Probe gebildet und unter Berücksichtigung der Temperatur die WDD angegeben [83]. Der *TEWL* hat ebenfalls die Einheit Masse Wasser pro Zeit- und Flächeneinheit und dient in der

Dermatologie zur Charakterisierung der Barriereigenschaften der Haut. Bisher war die Anwendung dieses Gerätes nur für *in vivo* Versuche bekannt. Problematisch bei *in vivo* Untersuchungen waren die großen inter- und intraindividuellen Schwankungen [84]. Wir stellten uns daher die Aufgabe, diese Methode weiterzuentwickeln und für *in vitro* Messungen anzuwenden. Dazu wurde die Probe wie bei der gravimetrischen Methode einem Wasserdampf-Konzentrationsgefälle ausgesetzt und die Menge Wasser bestimmt, welche pro Zeit- und Flächeneinheit durch die Probe permeierte. Auch hier konnten nur Aussagen zum Verhalten von nicht klebenden, also freien Proben bei Kontakt mit Wasserdampf getroffen werden. Aus der Literatur war jedoch bekannt, dass die WDD von z.B. freien Filmen sich von dem Verhalten haftender Filme unterscheidet [85-87]. Weder mit der Gravimetrie, noch mit dem TEWL *in vitro* Versuch konnte das Verhalten klebender Filme untersucht werden. Eine Möglichkeit der Simulation von *in vivo* Verhältnissen und der Untersuchung klebender Proben wurde mit Fourier-Transformations Infrarot-Spektroskopie gekoppelt mit abgeschwächter Totalreflektion (*FTIR-ATR*) gefunden:

Diese Form der IR-Spektroskopie nutzte die beim Übergang von einem optisch dichten Zink-Selenid-Kristall (ZnSe) in optisch dünneres Medium auftretende abgeschwächte Totalreflexion [88, 89]. Der IR-Strahl wurde dabei unter einem Winkel von 45° in den ZnSe-Kristall eingestrahlt und an der Grenzfläche des Kristalls zu einem großen Teil total reflektiert. Ein kleiner Teil des IR-Strahls drang in das optisch dünnere Medium ein, wurde geringfügig versetzt und führte zu für die IR-Spektroskopie typischen Interferogrammen.

Eine Anwendung dieser Methode für die Bestimmung der WDD von TTS war bisher nicht in der Literatur beschrieben. Zur Untersuchung der WDD klebender Filme sollte eine Probe auf den ZnSe-Kristall geklebt, von oben eine Wasserquelle angeboten und das Ansteigen des Wassersignals in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt werden (Abb. 10.a), S. 22). Mit diesem sogenannten Diffusionsversuch war jedoch die Untersuchung vollständiger TTS nicht möglich. Ein Vergleich mit auf dem Markt befindlichen Präparaten ist jedoch bei Entwicklungsarbeiten oft von Interesse. Dazu sollte ein sogenannter Freisetzungsversuch mit umgekehrter Probenanordnung herangezogen werden. Auf den Kristall sollten nacheinander die Wasserquelle und das TTS mit der klebenden Seite nach unten aufgebracht werden [90-93]. Dann konnte die Abnahme des Wassersignals verfolgt werden (Abb.10.b), S. 22).

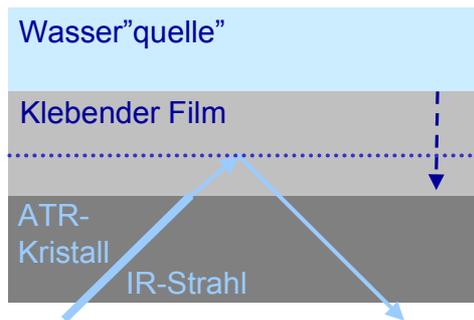


Abb. 10.a) Schema FTIR-ATR-Diffusionsversuch zur Untersuchung von Filmen

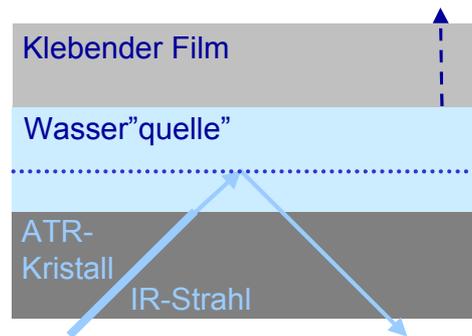


Abb. 10.b) Schema FTIR-ATR-Freisetzungversuch zur Untersuchung von TTS

Bisher sind keine Untersuchungen aus der Literatur bekannt, welche das Verhalten von pharmazeutisch verwendeten Klebern bei **Kontakt mit Wasser** näher beschrieben haben. Dabei wird jedoch insbesondere dem Verhalten an der wässrigen Grenzfläche eine entscheidende Rolle bezüglich des Klebeverhaltens zugeschrieben. Eine Möglichkeit, das Verhalten an der Grenzfläche Haut/TTS durch Kontakt von Kleber mit Wasser zu charakterisieren, stellt die elektronenmikroskopische Untersuchung klebender Filme unter feuchten Bedingungen mittels *ESEM* (Environmental Scanning Electron Microscopy) dar. Vorteil von ESEM gegenüber herkömmlichen elektronenmikroskopischen Methoden war dabei die schonende Probenvorbereitung [94, 95]. Es war zur Untersuchung kein Vakuum notwendig, so dass die empfindlichen Oberflächenstrukturen der Filme erhalten bleiben sollten. Des Weiteren konnten im Probenraum verschiedene Feuchten eingestellt und in situ Wassertröpfchen auf der Oberfläche der Kleber erzeugt werden [96].

1.4.2 für die Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität

Bei der Entwicklung von TTS wurde auf aus der Pflastertechnologie bekannte Methoden zur Herstellung und Prüfung der TTS zurückgegriffen. Unter Anwendung der Lösungsmittel-Verdampfungs-Methode wurden Kleberschichten definierter Dicke erzeugt und zu Laminaten weiterverarbeitet.

Daneben wurden aus der Textilindustrie bekannte Methoden angewendet. Das Beschichten stellte eine häufig angewandte Technologie dar, um noch fließfähige Materialien gleichmäßig auf textile Flächen aufzubringen [97]. Die Homogenität des Aufbringens sollte mikroskopisch überprüft werden. Die Freisetzung des Wirkstoffes wurde nach dem Europäischen Arzneibuch (EAB) [98] mit einem für transdermale TTS vorgeschriebenen Versuch untersucht. Die Untersuchung der Anwendungseigenschaften der hergestellten Muster erfolgte nach oben beschriebenen Methoden.

1.5 Zielstellungen

Ziele dieser Arbeit bestanden zum einen in der Qualifizierung und Quantifizierung der Anwendungseigenschaften von TTS und zum anderen in der Überprüfung der Möglichkeiten des Einsatzes textiler Materialien zur Herstellung von TTS mit einstellbarer Okklusivität.

Bezüglich der Untersuchung der **Anwendungseigenschaften** sollten

- bestehende Methoden verbessert,
- neue Methoden entwickelt und
- deren Eignung für die Untersuchung von TTS überprüft werden.

Die bestehenden Methoden (180°-Schältest, Bestimmung des E-Moduls und gravimetrische Bestimmung der WDD) waren in verschiedenen industriellen Vorschriften beschrieben und wurden zur Prüfung von Pflastern in der Entwicklung verwendet.

Mit der systematischen Modifizierung der Parameter des *180°-Schältests* wurde das Ziel verfolgt, diesen anhand klinischer Daten zum Kleben auch zur Vorhersage des Klebevermögens auf der Haut anzuwenden. Die Bestimmung des *E-Moduls* von TTS bei der Einschätzung des Einflusses der Elastizität auf das klinische Kleben verwendet werden. Unter Einbeziehung grundlegender Theorien des Klebens galt es, weitere Eigenschaften von TTS, z.B. *oberflächenspezifische* Eigenschaften messtechnisch zu erfassen und deren Einfluss auf das klinische Kleben zu untersuchen.

Mit der *gravimetrischen Bestimmung der WDD* stand eine Methode zur Erfassung der Permeabilität von TTS für Wasserdampf in einem Wasserdampf-Konzentrationsgefälle zur Verfügung. Inwieweit die Ergebnisse dieser Methode geeignet waren, auch die Durchlässigkeit des Klebers für Wasserdampf auf der Haut widerzuspiegeln, sollte durch einen aus der Dermatologie bekannten *in vivo* Versuch zur Bestimmung des *TEWL* untersucht werden. Eine Anwendung dieser Methode für die *Bestimmung der WDD von TTS im Labor* war bisher in der Literatur nicht beschrieben und sollte entwickelt, sowie für Routineuntersuchungen etabliert werden. Detaillierte Informationen bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Diffusion von Wasser durch eine Kleberschicht erwartete man sich von der Weiterentwicklung und Anwendung der *FTIR-ATR Methode*.

An der Grenzfläche zur Haut war der Kleber neben Wasserdampf auch Wasser ausgesetzt. Bezüglich des Verhaltens des Klebers an der Grenzfläche zur Haut gab es keine Literaturangaben. In dieser Arbeit sollte mit *elektronenmikroskopischen Unter-*

suchungen ein Beitrag zur Klärung des Verhaltens ausgewählter pharmazeutischer Klebstoffe bei Kontakt mit Wasser geliefert werden.

Der Einsatz von **Textilien** in wirkstoffhaltigen TTS, sowie in medizinischen Pflastern zur Wundversorgung beschränkte sich bisher auf vliesähnliche Abdeckmaterialien. Hintergrund dabei waren weniger die Einstellung der Okklusivität, sondern eher eine Verbesserung des Tragekomforts. Bei Kenntnis der penetrationsfördernden, aber auch hautreizenden und unter Umständen haftvermindernden Auswirkungen der Okklusivität während der transdermalen Therapie sollte die Einstellung der WDD eines TTS mehr in den Blickpunkt bei Entwicklungsarbeiten rücken. Unter dieser Aufgabenstellung sollten die Möglichkeiten des Einsatzes textiler Materialien

- als *Abdeckung* von TTS, sowie
- als *Wirkstoffdepot*

überprüft werden. Bezüglich der Verwendung textiler Materialien bei wirkstoffhaltigen TTS sind aus der Literatur keine systematischen Untersuchungen bekannt.

Für die Auswahl der Textilien als *Abdeckmaterial* sollten die folgenden Parameter überprüft und spezifiziert werden:

- die Beschichtbarkeit,
- Möglichkeiten einer wasserdichten, jedoch wasserdampfdurchlässigen Abdeckung,
- das E-Modul und
- die WDD von Kleber und Textil.

Bei der Anwendung textiler Materialien als *Wirkstoffdepot* galt es zunächst, eine Grundidee für die technologische Umsetzung zu entwickeln, bei welcher der Wirkstoff in nicht kristalliner Form angeboten werden konnte. Ausgehend vom Fadenmaterial bis hin zur Art der Verarbeitung der Fäden sollten dann anhand eines Modellsteroids während der Entwicklung zu optimierende Parameter herausgearbeitet werden.

2 Ergebnisse und Diskussionen

2.1 Untersuchung ausgewählter Anwendungseigenschaften von TTS

2.1.1 180°-Schältest

2.1.1.1 Einfluss der Kontaktzeit auf die Schälkraft

Als Kontaktzeit wurde die Zeit bezeichnet, während der eine Probe auf einem Substrat klebte, bevor die Schälkraft bestimmt wurde. Für druckempfindliche Kleber war die Abhängigkeit so beschrieben, dass die Schälkraft der Kleber mit der Kontaktzeit anstieg und schließlich ein Plateau erreichte [99]. An zwei selbst hergestellten Laminaten (Kleber: DuroTak[®] 387-2052 und MA-24A[®]), sowie an den Marktpräparaten Oesclim[®] und Menorest[®] sollte für einen Zeitraum von 1 bis 180 min untersucht werden, wie die Art des Klebers und bei den Marktpräparaten die in der Klinik beobachtbare Haftfähigkeit sich im zeitlichen Verlauf der Schälkraft widerspiegeln (Abb. 11.a), b)). Oesclim[®] und Menorest[®] wurden für diese Untersuchung ausgewählt, weil sich in derselben Studie bei Menorest[®] mit 23,8 % ca. doppelt so viele Pflaster vollständig oder teilweise ablösen wie bei Oesclim[®] (12,5 %, siehe Tab. 1, S. 2) [21].

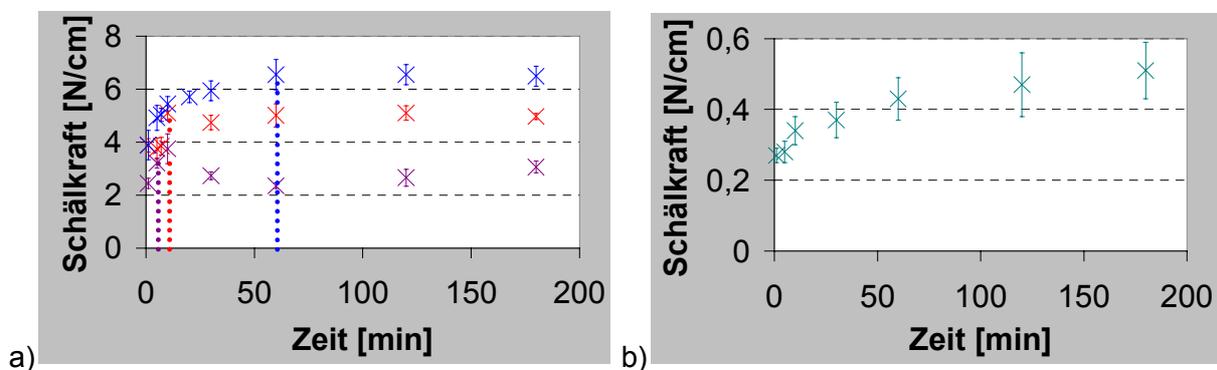


Abb. 11 Abhängigkeit der Schälkraft F_S von der Kontaktzeit t für die Laminat mit PIB (blau), Acrylat (rot), Menorest[®] (violett) und Oesclim[®] (grün, b)); Erreichen des Plateaus gekennzeichnet durch gepunktete Linien

Der beschriebene Anstieg der Schälkraft und das Plateau wurden sowohl für die Laminat als auch für die untersuchten Markt-TTS beobachtet (Abb. 11.a), b)). Deutliche Unterschiede wurden für die Zeit des Beginn des Plateaus beobachtet. Für das PIB-Laminat auf Stahl betrug sie 60 min, für das PA-Laminat 10 min und für Menorest[®] 5 min, d.h. die Art des Klebers hatte hier einen wesentlichen Einfluss. Bei Oesclim[®] war die Standardabweichung aufgrund der kleinen Kräfte sehr hoch, sodass ein Beginn des Plateaus aus diesen Werten nicht festgelegt werden konnte. Die in den meisten Standards festgelegte Kontaktzeit von 10 min (Tab. 4, S. 18) erschien unter

Berücksichtigung dieser Ergebnisse möglicherweise zu kurz. Bemerkenswert waren bereits hier die bis zu 10-fach höheren Schälkräfte für Menorest[®], welches klinisch deutlich schlechter abschnitt als Oesclim[®].

2.1.1.2 Einfluss des Substrates auf den zeitlichen Verlauf der Schälkraft

Mit den selbst hergestellten Laminaten wurde der Einfluss der Kontaktzeit auf die Schälkraft zusätzlich auf HDPE und Bakelit[®] untersucht (Abb. 12, 13). Das Erreichen des Plateaus ist in den Diagrammen durch gepunktete Linien gekennzeichnet.

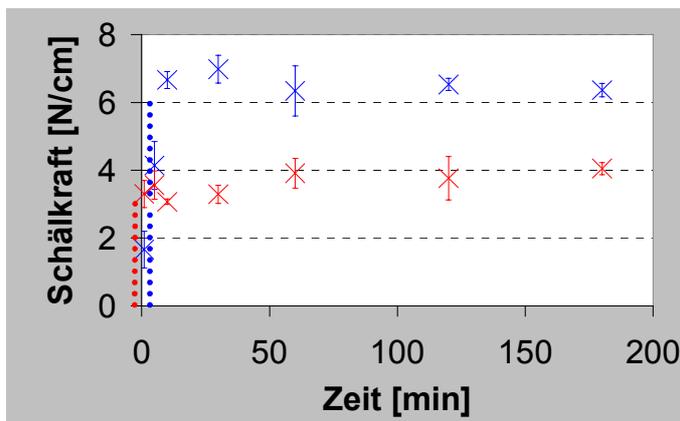


Abb. 12 Abhängigkeit der Schälkraft F_S auf HDPE von der Kontaktzeit t für die PIB-Lamine (blau) und die PA-Lamine (rot)

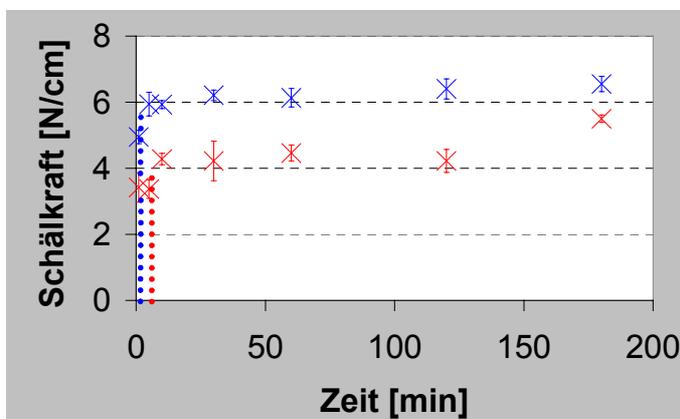


Abb. 13 Abhängigkeit der Schälkraft F_S auf Bakelit[®] von der Kontaktzeit t für die PIB-Lamine (blau) und die PA-Lamine (rot)

Innerhalb von 10 min wurden sowohl für das PIB-Laminat, als auch für das PA-Laminat auf HDPE und Bakelit[®] konstante Schälkräfte erreicht. Demnach war die Schälkraft je nach Substrat und Kleber in unterschiedlichem Maße von der Kontaktzeit abhängig.

Des weiteren wurde ein Überblick über die jeweilig notwendigen Kontaktzeiten bis zum Einstellen einer konstanten Schälkraft zusammengestellt (Tab. 5).

Für die verwendeten Substrate und Lamine erschien bis auf das System PIB/Stahl und Oesclim[®]/Stahl die Kontaktzeit von 10 min ausreichend zur Bestimmung der Schälkraft. Eine optimale Kontaktzeit müsste folglich für jeden Kleber bzw. jedes TTS

in Kombination mit dem gewünschten Substrat individuell festgelegt werden. Um Messwerte miteinander vergleichen zu können, ist es unerlässlich, die Messung nach festgelegten Kontaktzeiten durchzuführen. Dabei erscheint es weniger praktikabel, herkömmliche Standards zu verwenden, sondern es sollte überprüft werden, ob innerhalb der angegebenen Kontaktzeit bereits eine konstante Schälkraft erreicht wird.

Tab. 5 Vergleich der Kontaktzeiten, ab der konstante Schälkräfte erreicht werden, an zwei selbst hergestellten Laminaten und zwei Markt-TTS auf den Substraten HDPE, Bakelit[®] und Stahl

Substrat	PIB-Laminat	PA-Laminat	Menorest [®]	Oesclim [®]
	t [min]	t [min]	t [min]	t [min]
HDPE	10	5	-	-
Bakelit [®]	5	10	-	-
Stahl	60	10	5	ca. 60

2.1.1.3 Einfluss der Dicke der klebenden Schicht auf die Schälkraft

Die Schälkraft von ungefüllten vernetzten SIL, ungefüllten unvernetzten synthetischen Klebern, sowie von gefüllten und vernetzten natürlichen Klebern stieg mit wachsender Schichtdicke des Klebers bis zu einer bestimmten Dicke an [99]. Grund dafür war die Deformation des Klebers durch die angreifende Kraft bis zu einer bestimmten Schichtdicke. Diese war für harte Kleber geringer als für weiche Kleber. Oberhalb dieser Schichtdicke erfolgte keine Erhöhung der Schälkraft mehr. Anhand eines selbst hergestellten PIB-Laminates auf CoTran[™] 9726 sollte untersucht werden, wie sich dieser Sachverhalt bei dieser für TTS typischen Komponente darstellte (Abb. 14).

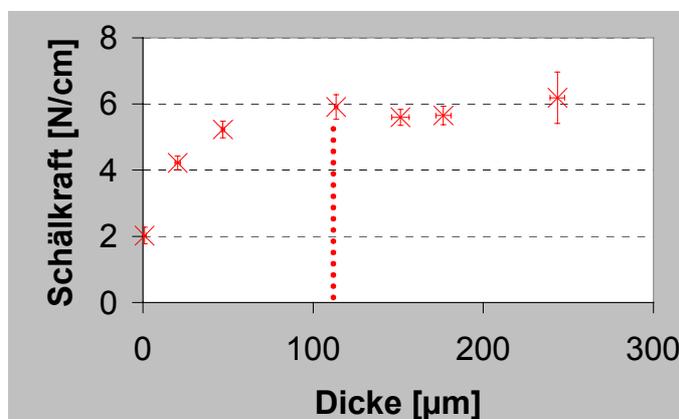


Abb. 14 Abhängigkeit der Schälkraft F_S auf Stahl von der Dicke der klebenden Schicht für PIB/Cotran[™] 9726-Laminat; Erreichen des Plateaus der Schälkraft gekennzeichnet durch eine gepunktete Linie

Die Schälkraft stieg bis ca. 120 µm mit steigender Schichtdicke an und blieb ab diesem Wert konstant. Übliche Kleberschichtdicken lagen mit 80-120 µm bei ver-

gleichbaren Werten. Man konnte davon ausgehen, dass die beim Ablösen angreifende Kraft bei TTS auf Basis der gewählten Komponente über die gesamte Kleberschichtdicke verteilt wurde. Das verwendete Substrat Stahl wies keine der Haut vergleichbare Oberflächenflächenrauigkeit auf. Der Kleber war ebenfalls in Abhängigkeit von dessen Dicke aufgrund seiner hohen Kettenbeweglichkeit in der Lage, in oberflächige Vertiefungen zu fließen. Das Ausfüllen der Hohlräume und damit das Maximieren der Kontaktfläche zwischen Kleber und Substrat wurde mit steigender Schichtdicke begünstigt. Wiederum ab einer bestimmten Schichtdicke des Klebers blieb die Kontaktfläche und damit die resultierende Schälkraft konstant. Neben diesen Überlegungen bei der Einstellung der optimalen Kleberschichtdicke von TTS spielte auch das unerwünschte Auftreten schwarzer Ränder, bedingt durch kalten Fluss des Klebers eine Rolle. Zu dieser unerwünschten Begleiterscheinung bei der Anwendung von TTS kam es um so häufiger, je dicker die Kleberschicht war. Die Einstellung der Schichtdicke stellte somit eine Optimierung dieser beiden Faktoren dar.

2.1.1.4 Einfluss der Schälgeschwindigkeit auf die Schälkraft

Einen wesentlichen veränderbaren Parameter beim 180°-Schältest stellte die Schälgeschwindigkeit dar. In der Literatur war ein Ansteigen der Schälkraft mit zunehmender Schälgeschwindigkeit für natürliche Kleber auf Polyethylen beschrieben [73]. Eine generelle Abhängigkeit der Schälkraft von der Schälgeschwindigkeit wurde für druckempfindliche Kleber im allgemeinen aufgestellt (Abb. 9, S. 19) [99]. Danach fand bei Schälgeschwindigkeiten < 600 mm/min Kohäsionsbruch statt. Die Schälkraft stieg mit steigender Schälgeschwindigkeit bis zum Übergang von kohäsivem (Abb. 15.a, S. 29) zu adhäsivem (Abb. 15.b, S. 29) Versagen bei ca. 600 mm/min an, fiel danach steil ab und stieg langsam wieder an (3.000 bis 180.000 mm/min). Ab einer bestimmten Schälgeschwindigkeit (ca. 180.000 mm/min) kam es zum sogenannten stick-slip-Verhalten, verbunden mit einer starken Verringerung der Schälkraft. Der erste Übergang wurde durch Molmasse und Vernetzungsgrad des Klebers, der zweite Übergang mehr durch die Elastizität des Systems bestimmt. Es lagen weder Untersuchungen des Verhaltens pharmazeutisch üblicher Komponenten, noch Untersuchungen komplexer Systeme wie z.B. auf dem Markt befindlicher TTS vor.

Anhand selbst hergestellter Lamine und auf dem Markt befindlicher TTS sollte deshalb untersucht werden, wie sich die Veränderung der Schälgeschwindigkeit auf die

Schälkraft dieser Systeme auswirkte. Mit der verwendeten Zug-Kraft-Maschine konnte ein Geschwindigkeitsbereich von 1 bis 800 mm/min erfasst werden. Verglichen mit dem bei den Literaturangaben verwendeten Geschwindigkeiten, war zu erwarten, dass in diesem Bereich alle Proben kohäsives Versagen aufwiesen und die Schälkraft mit steigender Geschwindigkeit stark zunehmen sollte.

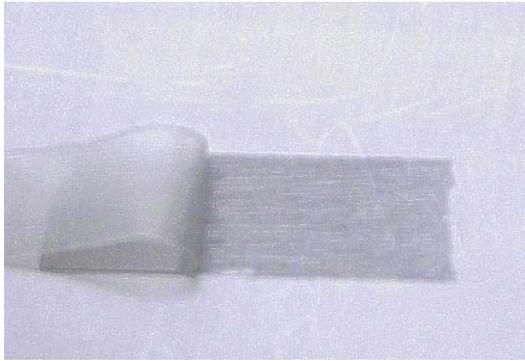


Abb. 15.a) Kohäsives Versagen (Menorest® auf Stahl, $v = 100$ mm/min)



Abb. 15.b) Adhäsives Versagen (Menorest® auf Stahl, $v = 500$ mm/min)

2.1.1.4.1 Untersuchung ausgewählter auf dem Markt befindlicher TTS

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, dass die Schälkraft verschiedener auf dem Markt befindlicher TTS durch die Schälgeschwindigkeit in sehr unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst wurde (Abb. 16).

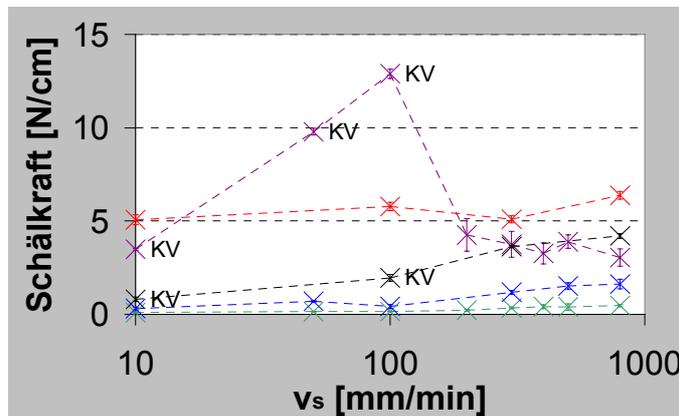


Abb. 16 Abhängigkeit der Schälkraft F_S auf Stahl von der Schälgeschwindigkeit v_s für Menorest® (violett), Alora® (schwarz), CombiPatch™ (rot), Oesclim® (grün) und Cutanum® (blau)

Bei Menorest® erkannte man bei einer Schälgeschwindigkeit von 100 mm/min den Übergang vom kohäsiven zum adhäsiven Versagen sowohl visuell als auch anhand des Maximums der resultierende Kurve. Dagegen konnte bei Alora® nur bei Betrachten des Substrates ein kohäsives Versagen bis zu 100 mm/min festgestellt werden. Bei den übrigen TTS wurde visuell kein kohäsives Versagen beobachtet, auch die Ergebnisse des Schältestes lieferten keinen Hinweis darauf. Die Ergebnisse dieses Versuches wurden im wesentlichen durch Kohäsivität und viskoelastische Eigen-

schaften des Klebers, aber auch durch die Dicke der Kleberschicht beeinflusst. Zeichnete sich der Kleber z.B. durch eine starke Kohäsivität aus, war kein Bruch der Kleberschicht beim Ablösen vom Substrat zu erwarten. Des weiteren verschob eine abnehmende Kleberschichtdicke den Übergang vom kohäsiven Versagen zum adhäsiven Versagen in Richtung niedrigerer Schälgeschwindigkeiten [34]. Für den verwendeten Schälgeschwindigkeitsbereich postulierte Satas noch kohäsiven Bruch für die von ihm untersuchten Kleber [99]. Wir aber fanden bei den untersuchten auf dem Markt befindlichen TTS in diesem Bereich nur für Menorest® und Alora® kohäsives Versagen, bei den anderen TTS fand der Übergang von kohäsivem zu adhäsivem Versagen wahrscheinlich unterhalb des gewählten Schälgeschwindigkeitsbereiches statt. Vergleich man wiederum die Schälkräfte von Menorest® und Oesclim® in Abhängigkeit von der Schälgeschwindigkeit miteinander, so konnte auch hier mit keiner Messung das klinisch verschiedene Verhalten durch Anwendung des Schältests widerspiegelt werden.

2.1.1.4.2 Untersuchung selbst hergestellter Laminare

Für die selbst hergestellten Laminare wurde ein dem Großteil der Markt-TTS vergleichbares Verhalten der Schälkraft mit steigender Schälgeschwindigkeit beobachtet (Abb. 17).

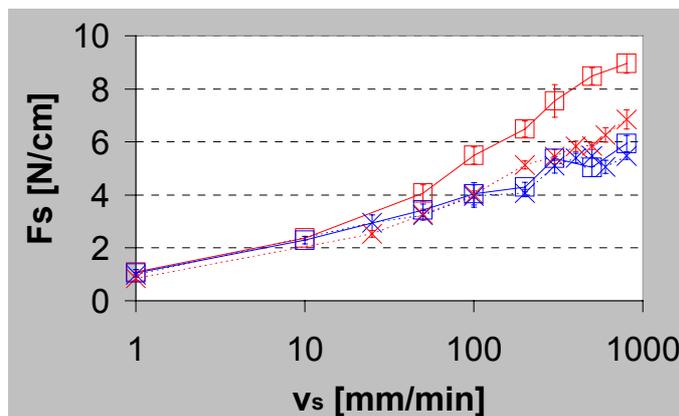


Abb. 17 Abhängigkeit der Schälkraft F_S auf Stahl von der Schälgeschwindigkeit v_S für selbst hergestellte Laminare mit MA-24® (rot) und DuroTak® 387-2052 (blau) als PSA sowie CoTran™ 9720 (X) und Hostaphan®MN med15 (□) als AF

Die verwendeten Abdeckfolien unterschieden sich hauptsächlich in ihrer Elastizität. Die Schälkräfte des steiferen PIB-Laminates mit der Folie Hostaphan®MN med15 stiegen ab Schälgeschwindigkeiten von ca. 10 mm/min mehr an, als die Schälkraft der Laminare mit der elastischeren CoTran™-Folie. Bei dem PA-Kleber war dieses Verhalten jedoch nicht beobachtbar. Sowohl die Abdeckfolie als auch der Kleber beeinflussten die Schälkraft des Laminates, wobei der Einfluss der Abdeckfolie bei höheren Geschwindigkeiten zunehmend zu sein scheint.

2.1.1.4.3 Untersuchungen auf verschiedenen Substraten am Beispiel von Menorest® und Oesclim®

Der Einfluss der Schälgeschwindigkeit auf die Schälkraft wurde anhand Menorest® und Oesclim® noch auf weiteren Substraten, einschließlich einem der Rauigkeit der Haut ähnlichem Textil (Paraskin®) [100] untersucht (Abb. 18, 19).

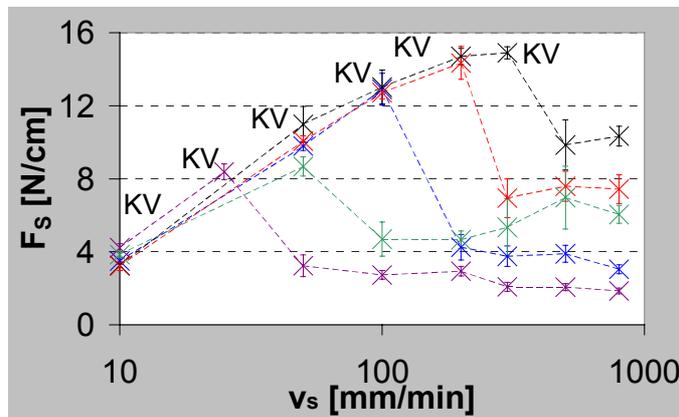


Abb. 18 Abhängigkeit der Schälkraft F_s von der Schälgeschwindigkeit v_s für Menorest® auf verschiedenen Substraten (Stahl (blau), Teflon® (violett), HDPE (schwarz), Bakelit® (rot) und Paraskin® (grün)); KV kennzeichnet den Übergang vom kohäsiven zum adhäsiven Versagen

Der Übergang vom kohäsiven zum adhäsiven Versagen konnte für Menorest® auf allen untersuchten Substraten beobachtet werden (Abb. 18). Bis zu diesem Übergang glichen sich die Verläufe der Kraft-Geschwindigkeits-Kurve auf den verwendeten Substraten. Die Schälkräfte in diesem Bereich waren nur vom Kleber abhängig und charakterisierten die Kohäsivität des Klebers und dessen viskoelastisches Verhalten in Abhängigkeit von der Schälgeschwindigkeit [75]. Extrapolierte man die Schälkraft auf Schälgeschwindigkeiten gegen 0 mm/min, erhielt man mit dem Schnittpunkt der y-Achse den Wert, welcher der Kohäsionsarbeit des Klebers entsprach [75].

Markanter Unterschied zwischen den Substraten war die Schälgeschwindigkeit, bei der die maximale Schälkraft gemessen wurde. Nach Piau et.al konnte diese Geschwindigkeit mit der OFS des jeweiligen Substrates in Verbindung gebracht werden [75]. Wir bestimmten die OFS von Menorest® mit 19,5 mN/m. Die OFS von Teflon® war mit 12,8 mN/m kleiner, weshalb auch die geringsten Schälkräfte auf diesem Substrat entwickelt wurden. Die OFS von Paraskin® war durch Anwendung der sessile-drop Methode nicht möglich. Die Schälkräfte auf den weiteren Substraten wurden um so größer, je mehr die OFS von TTS und Substrat sich ähnelten:

$$OFS_{\text{Stahl}} > OFS_{\text{Bakelit}} > OFS_{\text{HDPE}} > OFS_{\text{TTS}} \rightarrow F_{\text{Stahl}} < F_{\text{Bakelit}} < F_{\text{HDPE}}$$

Die gleiche Versuchsreihe, durchgeführt mit Oesclim®, offenbarte keinen Übergang von kohäsivem zu adhäsivem Versagen (Abb. 19, S. 32).

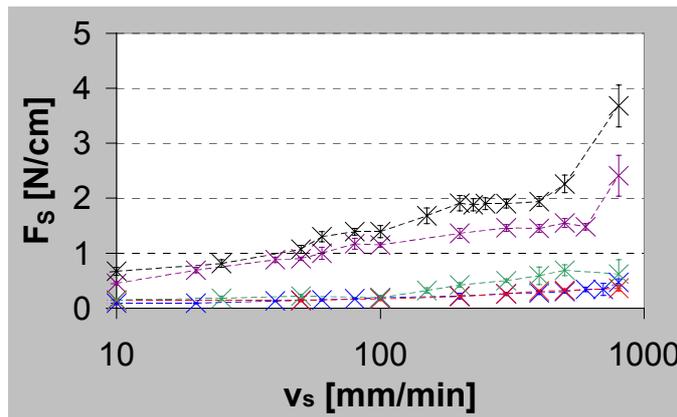


Abb. 19 Abhängigkeit der Schälkraft F_s von der Schälgeschwindigkeit v_s für Oesclim[®] auf verschiedenen Substraten (blau: Stahl; violett: Teflon[®]; schwarz: HDPE; rot: Bakelit[®]; grün: Paraskin[®])

Der Kurvenverlauf auf den verschiedenen Substraten unterschied sich auch bei geringen Schälgeschwindigkeiten voneinander, sodass von rein adhäsiven Versagen ausgegangen werden konnte. Die Untersuchung der Schälkraft auf anderen Substraten als Stahl lieferten wiederum keinen Hinweis auf das bessere klinische Kleben von Oesclim[®] im Vergleich zu Menorest[®].

2.1.1.5 Konditionierung der Proben und Suche nach alternativen Substraten

Während der Anwendung von TTS auf der Haut wurde ein okklusiver Zustand erreicht, durch welchen es an der Grenzfläche TTS/Haut zur Ansammlung von Feuchtigkeit kommen konnte. Ziel war es, mittels einer geeigneten *Konditionierung* der Proben oder einer Veränderung des *Substrates* die Bedingungen während des Tragens von TTS zu simulieren. Zunächst wurde die klebende Seite eines PIB-Laminats 4 Tage in Kontakt mit Wasser gebracht, um eine Sättigung des Klebers mit Wasser zu erreichen. Die Proben wurden nach vorsichtigem Abtupfen verbliebener Wassertropfen mit dem 180°-Schältest nach der Jenapharm-Standardmethode auf Stahl, Bakelit[®] und HDPE vermessen. Die Ergebnisse der unbehandelten Proben im Vergleich zu den wassergelagerten Proben sind in Tab. 6 aufgelistet.

Tab. 6 Schälkraft von PIB-Laminaten: unbehandelt und nach 4 Tagen Wasserkontakt, N = 4

Substrat	Stahl	Bakelit [®]	HDPE
F_s (unbehandelt) [N/cm]	5,34 ± 0,04	5,56 ± 0,54	5,27 ± 0,21
F_s (4 Tage Wasser) [N/cm]	5,43 ± 0,21	5,60 ± 0,28	5,79 ± 0,01

Auf den Substraten Stahl und Bakelit[®] veränderte sich die Schälkraft der wassergelagerten Proben im Vergleich zu den unbehandelten Proben nicht. Ein leichter An-

stieg der Schälkraft war auf HDPE zu verzeichnen. Dieser Versuch war somit nicht geeignet, die Verringerung des Klebevermögens von TTS aufgrund eines Feuchtigkeitseinflusses nachzuweisen.

Ein zweiter Schritt war eine Veränderung des Substrates. Bisher wurden starre Substrate ohne Möglichkeit einer zusätzlichen Belastung der klebenden Verbindung z.B. wie auf der Haut durch Wasser, verwendet. Wir fanden mit Paraskin[®] ein großtechnisch hergestelltes Nadelvlies, welches durch eine der Rauigkeit der Haut entsprechende Oberfläche gekennzeichnet war. Wie viele textile Materialien konnte Paraskin[®] Feuchtigkeit aufnehmen. Um möglichst den Gegebenheiten auf der Haut ähnliche Bedingungen zu schaffen, wurde eine den Schweiß simulierende wässrige Emulsion mit pH-Wert 5,2 als Tränklösung verwendet [101, 102]. Eine weitere Näherung an in vivo Verhältnisse sollte durch eintägige Lagerung der klebenden Verbindung in einer Klimakammer (30°C, 70 % r.F.) erreicht werden. Untersuchungsgegenstand waren mit Menorest[®] und Oesclim[®] wiederum zwei TTS deren klinische Daten in derselben Studie mit unterschiedlichen Werten gefunden wurden (Tab. 7).

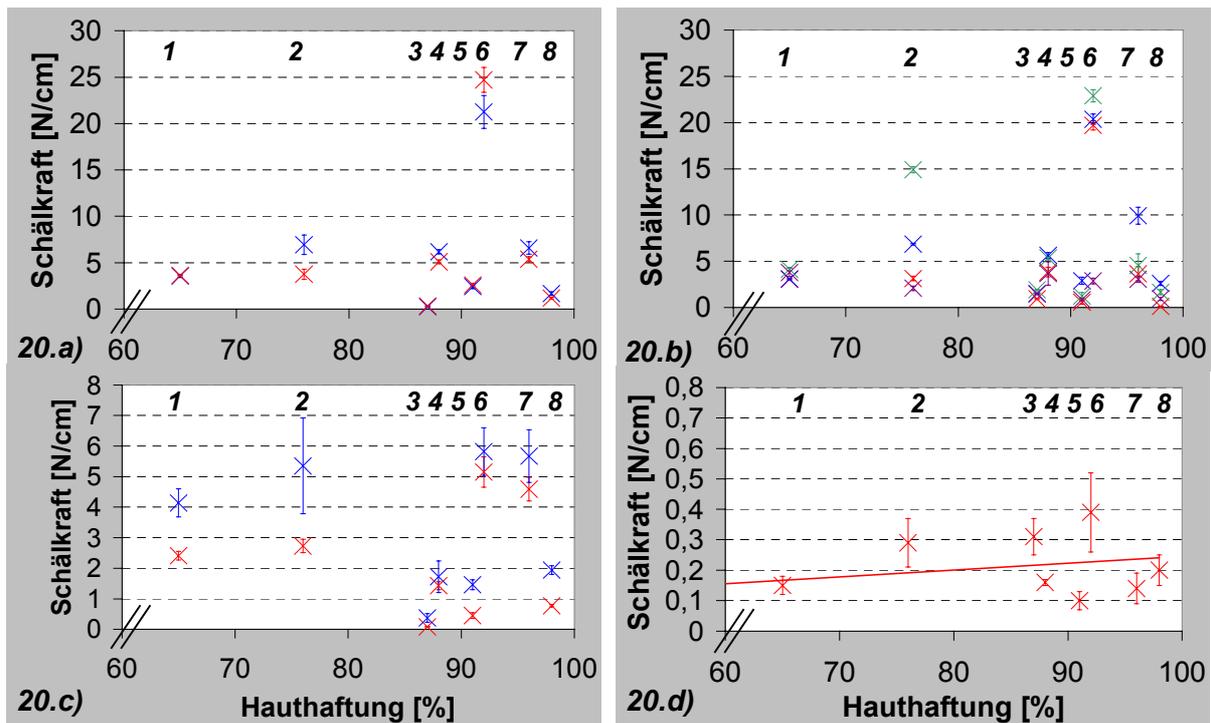
Tab. 7 Schälkraft von Menorest[®] und Oesclim[®] auf Paraskin[®] nach 24 Stunden bei unterschiedlicher Probenvorbereitung und Umgebungsbedingungen, N = 4

TTS	trocken Raumtemperatur	getränkt Raumtemperatur	trocken Klimakammer	getränkt Klimakammer
Menorest[®]	10,8 ± 0,4 N/cm	11,2 ± 0,3 N/cm	12,4 ± 0,9 N/cm	14,0 ± 0,3 N/cm
Oesclim[®]	0,7 ± 0,04 N/cm	0,7 ± 0,06 N/cm	4,7 ± 0,2 N/cm	5,2 ± 0,3 N/cm

Weniger das Tränken des Vlieses als mehr die Temperaturerhöhung bei der Lagerung führte zu Veränderung des Klebeverhaltens von Oesclim[®]. Der Einfluss der Parameter auf Menorest[®] war dagegen nur gering ausgeprägt. Die klebende Schicht von Oesclim[®] war verglichen mit Menorest[®] weniger klebrig, besaß also eine geringere Kettenbeweglichkeit. Eine Temperaturerhöhung führte zu höherer Kettenbeweglichkeit der Polymere, was zu einer gesteigerten Klebrigkeit und einem besseren Fließen des Klebers führte. Dies ermöglichte die Ausbildung eines vollständigeren Kontaktes zwischen TTS und der rauen Oberfläche des Substrates, wodurch die höhere Schälkraft erklärt werden konnte.

2.1.1.6 Besteht zwischen der Schälkraft von TTS und der Hauthaftung ein Zusammenhang?

Zur Klärung dieser Frage wurde die Schälkraft auf polaren Substraten, auf unpolaren Substraten, auf hautähnlichen Substraten sowie auf Nacktmaushaut bestimmt und mit der Hauthaftung (Methode 4.2.7) in Beziehung gesetzt (Abb. 20.a-d)). Die Auswahlkriterien für die Substrate sind im nachfolgenden Kapitel näher beschrieben.



a) Stahl (rot) und Bakelit® (blau)

b) PP (rot), PVC (blau) und HDPE (grün)

c) Vitro-Skin® (grün) und Paraskin® (blau)

d) Nacktmaushaut

Abb. 20.a-d) Schälkraft von Markt-TTS auf verschiedenen Substraten versus in vivo Daten zum Kleben auf der Haut (1 = Alora®, 2 = Menorest®, 3 = Oesclim®, 4 = CombiPatch™, 5 = Estraderm® MX, 6 = Fem® 7, 7 = Evorel®, 8 = Cutanum®)

Bei den polaren (a), den unpolaren (b) und den hautähnlichen Substraten (c) ließ sich keine Beziehung der gemessenen Schälkraft zur Hauthaftung erkennen. Dagegen kann bei der auf Nacktmaushaut (d) gemessenen Schälkraft tendenziell von einem Anstieg mit wachsender Hauthaftung gesprochen werden. Das bei linearer Korrelation unter Einbeziehung eines Nullwertes erhaltene Bestimmtheitsmaß R^2 war für Nacktmaushaut mit dem Wert 0,3336 deutlich höher als bei den anderen Substraten (Abb. 20. d), vgl. Tab. 26, S. A2).

2.1.2 Elementare Adhäsion

2.1.2.1 Oberflächeneigenschaften von Substraten, TTS und Laminaten

Nach der thermodynamischen Theorie der Adhäsion stellte die Benetzung des Substrates durch den Kleber eine Voraussetzung zur Entstehung einer klebenden Verbindung dar. Bedingung für die Benetzung war eine höhere OFS des Substrates verglichen mit dem Kleber [41]. Experimentell war die OFS durch Anwendung der Methode von Owens, Wendt, Rabel und Kaelble [76] zugänglich, wobei über die Kontaktwinkel sitzender Tropfen von Testflüssigkeiten auf einer Probe deren OFS berechnet werden konnte. Die OFS der Haut war in der Literatur mit 25 mN/m bis 40 mN/m angegeben, wobei der polare Anteil ca. 40 % betragen sollte [9, 103, 104]. Wir wählten für die Untersuchung Substrate aus,

- (1) deren Verwendung in publizierten Methoden vorgeschrieben war (Stahl, Bakelit[®]),
- (2) deren OFS nach Literaturangaben im Bereich der OFS der Haut lagen (PP, PVC und HDPE) und
- (3) deren Oberflächeneigenschaften sonstige Ähnlichkeiten mit der Haut aufwiesen.

Aus der Literatur war ein künstliches Hautmodell aus einem Gemisch von Gelatine und Lipid mit einstellbarem Wassergehalt und einstellbarer Oberflächenrauigkeit bekannt, welches als Substrat beim Schältest eingesetzt wurde [38]. Im Ergebnis wurden mit einem 10 % Wasser enthaltenen Hautmodell mit angerauter Oberfläche vergleichbare Schälkräfte wie in vivo erhalten. Der Versuch der Korrelation der Daten schlug jedoch fehl. Die Herstellung der Membranen war zeitaufwendig und beeinflusste die Reproduzierbarkeit negativ. Wir entschieden uns daher für Vitro-Skin[®], eine dünne biegsame Folie, welche als Substrat hauptsächlich für die Untersuchung von Sonnencremes entwickelt wurde. Vitro-Skin[®] bestand aus optimierten Lipid- und Proteinkomponenten und musste vor Anwendung in einer feuchten Umgebung aktiviert werden. Neben OFS und Topografie der Haut sollten hautähnlicher pH-Wert und Ionenstärke erreicht werden. In der Beschreibung wurde Vitro-Skin[®] als gut standardisiertes Material zum Testen des Klebens von TTS angepriesen [105, 106]. Ein weiteres Substrat fanden wir mit Paraskin[®], einem handelsüblich angebotenen imprägnierten Nadelvlies [100], das hauptsächlich für die Herstellung von Schuhen und in der Automobilindustrie eingesetzt wird, und

- dessen Oberflächenrauigkeit vergleichbar mit der menschlicher Haut war,
- welches mit Wasser beliebig tränkbar war,
- ohne Zeitaufwand kostengünstig beschafft werden konnte und
- geringen Qualitätsschwankungen unterlag.

Außerdem bezogen wir vergleichend Nacktmaushaut, welche im Labor für Permeationsuntersuchungen von TTS zur Verfügung stand, in die Untersuchungen ein.

Tab. 8 Ausgewählte Substrate und deren mittlere experimentell bestimmte OFS (σ_s [mN/m]), gegliedert in dispersen (σ_s^d) und polaren (σ_s^p) Anteil (N = 9) mit Standardabweichung und aus der Literatur entnommene Werte ($\sigma_{Literatur}$ [mN/m])

Substrat	σ_s	StAbw	σ_s^d	StAbw	σ_s^p	StAbw	$\sigma_{Literatur}$
PTFE (Teflon®)	12,8	1,7	7,2	1,6	5,6	0,0	18,8 [107, 108]
PP	23,9	1,3	20,0	1,2	3,9	0,1	31,2 [107]
Nacktmaushaut	27,6	1,8	21,8	0,1	5,8	2,0	keine Angaben
PVC	29,8	1,7	20,4	3,6	9,4	1,9	38,1 [107]
HDPE	30,3	0,5	17,2	1,9	13,1	2,4	32,4 [109]
Bakelit®	39,6	1,8	13,9	0,9	25,7	2,7	keine Angaben
Stahl	41,8	4,5	10,2	1,1	31,6	5,6	46,3-50,5 [110]
Vitro-Skin®	54,7	1,6	53,5	1,9	1,2	0,3	keine Angaben

Die experimentell bestimmten OFS der ausgewählten Substrate betragen zwischen 12,8 mN/m und 54,7 mN/m (Tab. 8), wobei diese generell niedriger waren als in der Literatur angegeben. Die jeweilige Oberflächenrauigkeit und eventuelle Oberflächenbehandlungen haben großen Einfluss auf die OFS, sodass zur Berechnung der Adhäsionsarbeit die experimentell bestimmten OFS verwendet wurden. Während die OFS der Nacktmaushaut in dem aus der Literatur für die Haut bekannten Bereich lag (s.o.), fiel die OFS von Vitro-Skin® aus der Reihe. Dies könnte durch die starke Rauigkeit der Oberfläche verursacht sein.

Neben den Substrateigenschaften hatten, wie einleitend bereits detailliert beschrieben, auch die Klebereigenschaften Einfluss auf die Klebkraft. Deshalb sind erstmalig die OFS von auf dem Markt befindlichen TTS bestimmt worden (Tab. 9, S. 37).

Die experimentell bestimmten OFS der Markt-TTS lagen zwischen 7,2 mN/m und 27,1 mN/m (Tab. 9, S. 37) und damit im Durchschnitt niedriger als die OFS der Substrate. Die hier für wirkstoffhaltige TTS bestimmten OFS waren - mit Ausnahme von Oesclim® - im Vergleich zu den OFS reiner Kleber (22-42 mN/m [41, 44]) deutlich geringer. Dies kann z.B. durch das Verwenden des vorwiegend lipophilen Wirkstoffes oder lipophilerer Hilfsstoffe zusammenhängen.

Tab. 9 Mittlere OFS ausgewählter TTS (σ_k [mN/m]), gegliedert in dispersen (σ_k^d) und polaren (σ_k^p) Anteil (N = 9), bestimmt mit der sessile-drop-Methode (Auswertung Owens, Wendt, Rabel, Kaelble) mit Standardabweichung (StAbw)

Probe	σ_k	StAbw	σ_k^d	StAbw	σ_k^p	StAbw
Alora [®]	7,16	0,79	2,78	0,32	4,37	1,1
Evorel [®]	10,70	0,78	8,22	0,17	2,48	0,61
Estraderm [®] MX	11,57	1,24	8,44	0,19	3,13	1,43
Cutanum [®]	15,24	2,05	14,58	1,92	0,66	0,13
CombiPatch [™]	17,23	0,07	16,64	0,25	0,59	0,32
Fem [®] 7	18,05	1,94	10,99	2,69	7,06	0,75
Menorest [®]	19,47	3,3	0,01	0,09	19,46	3,38
Oesclim [®]	27,14	0,57	4,21	0,28	22,93	0,29

Die in [41] beschriebene notwendige Voraussetzung für das Kleben wurde von allen TTS auf den untersuchten Substraten mit Ausnahme von Teflon[®] erfüllt. Auf Teflon[®] war nur die OFS von Alora[®] geringer als die des Substrates.

2.1.2.2 Einfluss der OFS der Substrate auf die Schälkraft

Die Schälkraft der auf dem Markt befindlichen TTS wurde auf den oben beschriebenen Substraten bekannter OFS gemessen. Die OFS des untersuchten TTS ist durch eine rote gepunktete Linie markiert. Die Schälkraft der ausgewählten auf dem Markt befindlichen TTS wurde dabei in unterschiedlicher Weise von der OFS der Substrate beeinflusst (Abb. 21.a-h), S. 38).

Bei der Mehrzahl der TTS (*CombiPatch[™]*, *Cutanum[®]*, *Evorel[®]*, *Estraderm[®] MX*, *Fem[®]7* und *Menorest[®]*) schwankten die gemessenen Schälkräfte auf den Substraten, ohne dass eine Tendenz des Größer- oder Kleinerwerdens erkennbar war. Die Schälkräfte von *Alora[®]* und *Oesclim[®]* nahmen mit steigender OFS der Substrate ab. Der Versuch, diese Tendenz als eindeutige Abhängigkeit mit Korrelationskoeffizienten zu beschreiben, misslang jedoch. Somit konnte festgestellt werden, dass kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Oberflächenspannung der Substrate und der Schälkraft bestand.

2.1.2.3 Adhäsionsarbeit

Ausgehend von der OFS der Substrate und TTS konnte die als elementare Eigenschaft des Klebens bezeichnete Adhäsionsarbeit berechnet werden [111]. Ohne den

Einfluss viskoelastischer Eigenschaften zu berücksichtigen, war hierbei nur der energetische Zustand in der Grenzfläche Gegenstand der Betrachtung. Die Adhäsionsarbeiten für die TTS wurden berechnet und in Abhängigkeit der OFS der Substrate aufgetragen (Abb. 22.a)-h), S. 39). Die Grundlagen der Berechnung der Adhäsionsarbeit und Teile der hier dargestellten Ergebnisse wurden bereits als Poster veröffentlicht [112].

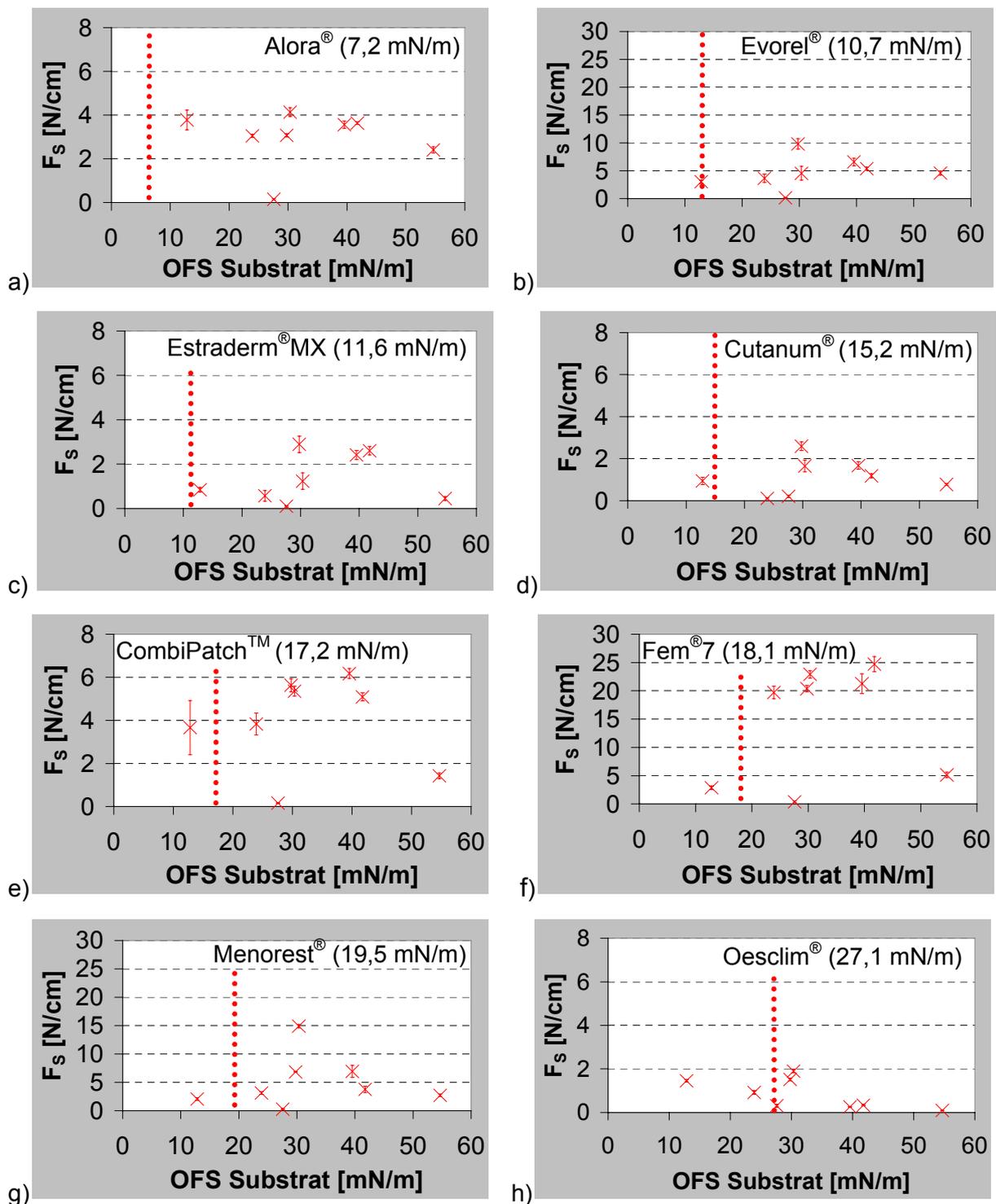


Abb. 21.a)-h) Schälkraft von TTS in Abhängigkeit von der OFS der Substrate; OFS des TTS gekennzeichnet durch gepunktete Linie

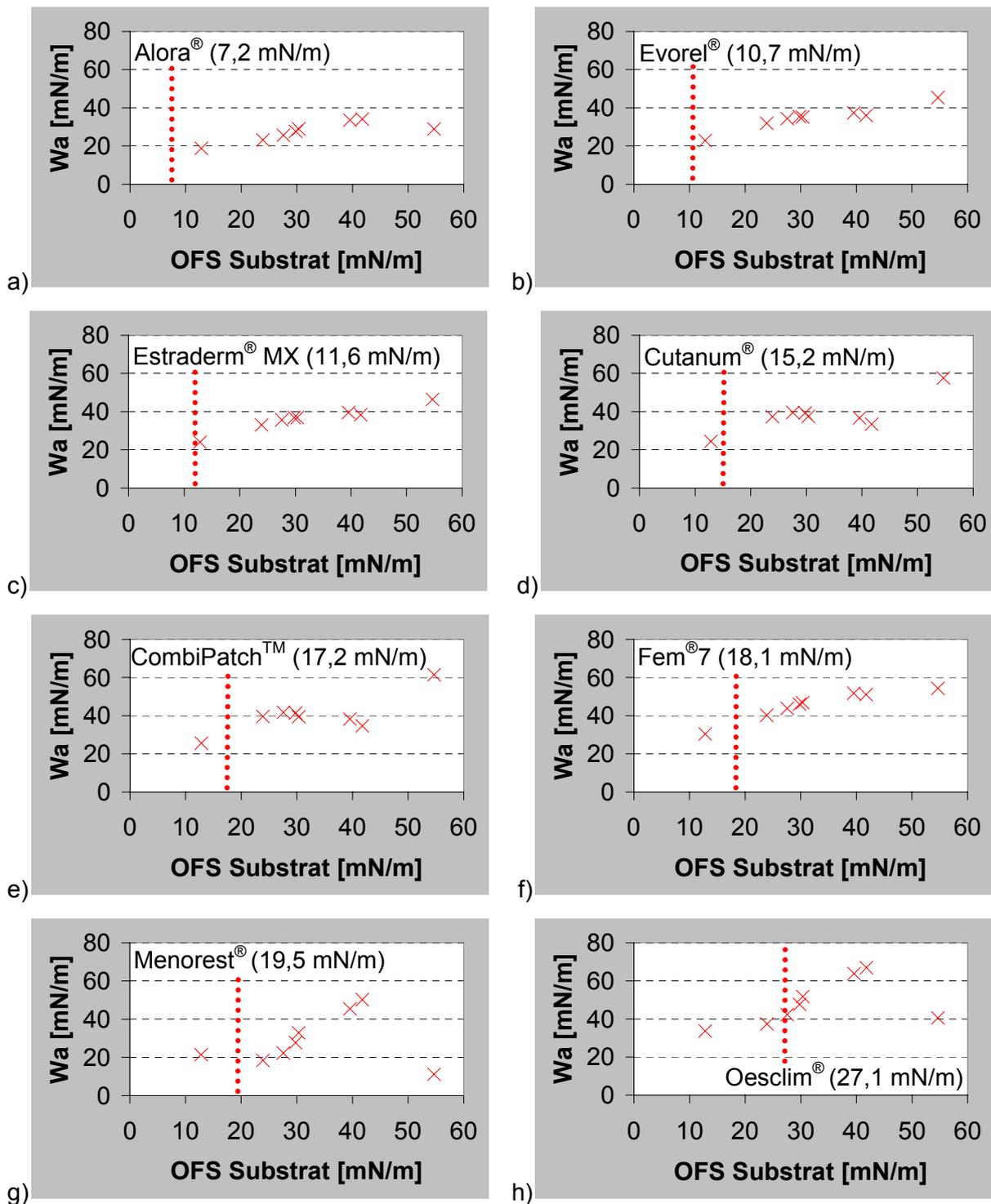


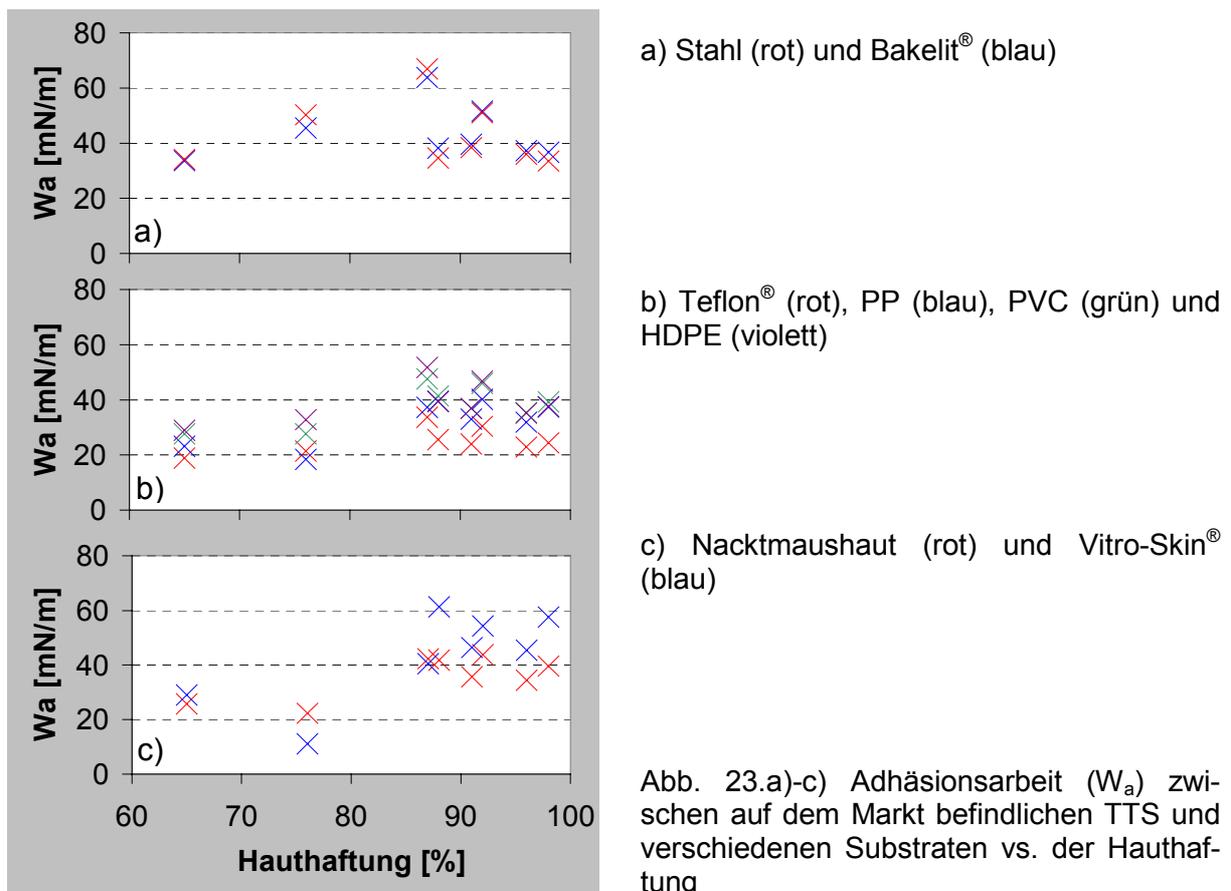
Abb. 22.a)-h) Adhäsionsarbeit (W_a) von TTS in Abhängigkeit von der OFS der Substrate, OFS des TTS gekennzeichnet durch gepunktete Linie

Nach den Ergebnissen konnten die TTS in zwei Gruppen eingeteilt werden. Bei einer Gruppe nahm die Adhäsionsarbeit mit steigender OFS der Substrate zu (Alora®, Fem®7, Menorest® und Oesclim®). Insbesondere bei den TTS mit den höchsten OFS war diese Abhängigkeit stark ausgeprägt, wobei hier die Adhäsionsarbeiten auf Teflon® und auf Vitro-Skin® nicht in den linearen Trend passten. Bei der anderen

Gruppe (Evorel[®], Estraderm[®] MX, Cutanum[®] und CombiPatch[™]) waren die Adhäsionsarbeiten nahezu konstant im Bereich von 24 mN/m (PP) bis 42 mN/m (Stahl).

2.1.2.4 Besteht zwischen der Adhäsionsarbeit und der Hauthaftung ein Zusammenhang?

Zusammenfassend sollte untersucht werden, ob die Adhäsionsarbeit - eine reine Betrachtung der Oberflächeneigenschaften von Kleber und Substrat ohne Berücksichtigung der Kleberzusammensetzung - mit der Hauthaftung korrelierte (Abb. 23.a-c)).



Die Adhäsionsarbeit auf den polaren Substraten (a) korrelierte nicht mit der Hauthaftung. Betrachtete man dagegen die Ergebnisse für die Substrate mit hautähnlicher OFS (PP, PVC, HDPE), so ließ sich folgender Trend feststellen:

In vivo schlecht klebende TTS, wie z.B. Alora[®] und Menorest[®] wiesen deutlich geringere Adhäsionsarbeiten auf, als die restlichen in vivo deutlich besser klebenden TTS (b). Diese Aussage konnte auch für die hautähnlichen Substrate (c) getroffen werden. Die Adhäsionsarbeit von TTS auf Nacktmaushaut und Vitro-Skin[®] bzw. Substraten mit hautähnlichen Oberflächeneigenschaften war somit ein Parameter, auf dessen Basis Trendaussagen bezüglich der Hauthaftung möglich waren.

2.1.3 Elastizität von TTS

2.1.3.1 Einfluss der Art und der Dicke der Beschichtung auf die Elastizität von Laminaten

Zunächst wurde das Elastizitätsmodul von Abdeckfolien und von Laminaten, bestehend aus Abdeckfolie und Kleberschicht, bestimmt (Tab. 10). Zur Berechnung des relativen E-Moduls [%] wurde Gl. 12 (S. 86) verwendet.

Tab. 10 E-Modul (E [N/mm²]), relatives E-Modul (rel.E [%]) und Schichtdicken (h [μm]) ausgewählter Abdeckfolien unlaminiert sowie laminiert mit verschiedenen Klebern (SIL, PIB, PA, PA+EO)

Abdeckfolie	AF		SIL-Laminate		PIB-Laminate		PA-Laminate		PA+EO-Laminate	
	h	E	h	rel. E	h	rel. E	h	rel. E	h	rel. E
CoTran™ 9726	53	102	119	49	83	66	97	58	98	44
CoTran™ 9737	73	77	141	64	108	79	120	72	121	56
Hostaphan®	16	2128	87	22	48	40	59	33	-	-

Die E-Moduli der untersuchten Abdeckfolien lagen zwischen 77 N/mm² (CoTran™ 9737) und 2128 N/mm² (Hostaphan®MN med15). Durch Beschichtung der Abdeckfolien mit verschiedenen Klebern war eine Erhöhung des E-Moduls beobachtbar. Das bedeutete, dass bei gleicher Dicke der Proben angreifende Kräfte zu einer größeren Dehnung der Lamine im Vergleich zu den unbeschichteten Abdeckfolien führten.

Die Beschichtung beeinflusste das E-Modul von steiferen Folien in höherem Maße als das von elastischen Folien. Die chemische Natur, der Vernetzungsgrad und/oder das verwendete Lösungsmittel der Kleberlösung hatten ebenfalls einen Einfluss auf das E-Modul des Laminates. Bei den untersuchten Klebern beeinflusste das Laminieren mit PIB das E-Modul am stärksten, das Laminieren mit SIL dagegen am wenigsten. Der Zusatz des Penetrationsbeschleunigers EO zum Kleber, der am Beispiel von PA untersucht wurde, führte zu einer Verstärkung der elastischen Eigenschaften der Abdeckfolien.

Der Einfluss der Dicke der klebenden Schicht auf das E-Modul wurde an Laminaten von CoTran™ 9726 untersucht, die mit PA-Kleber und PA mit 14 % (m/m) EO beschichtet waren (Abb. 24, S. 42).

Das E-Modul dieser beiden Lamine nahm mit steigender Dicke der Beschichtung proportional zu $1/x$ ab (R^2 (PA) = 0,9924; R^2 (PA+EO) = 0,9855).

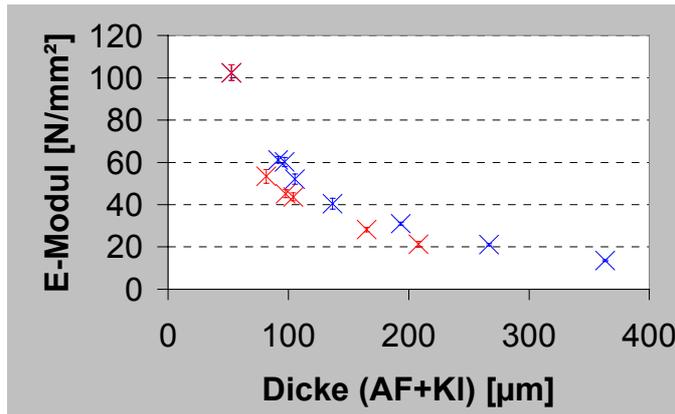


Abb. 24 Abhängigkeit des E von der Dicke der Probe (AF + KI) am Beispiel von CoTran™ 9726, beschichtet mit PA (blau) und PA + EO (rot)

An der Applikationsstelle eines TTS konnte eine theoretische Dehnung der Haut um 3 % angenommen werden. Unter dieser Annahme wirkten die nachfolgend dargestellten Kräfte (Abb. 25).

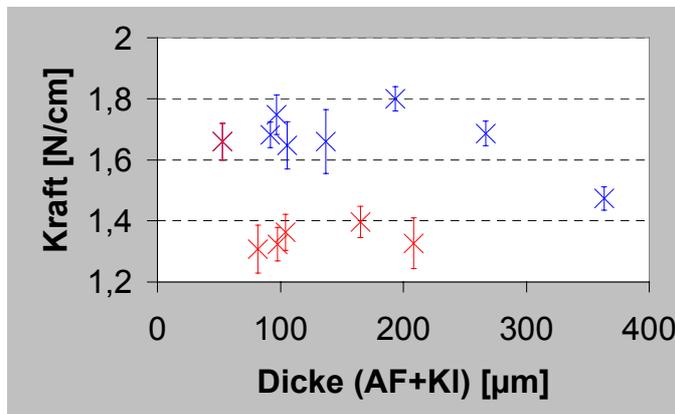


Abb. 25 Abhängigkeit der bei einer Dehnung um 3 % wirkenden Kräfte von der Dicke der Probe (AF + KI) am Beispiel von CoTran™ 9726, beschichtet mit PA (blau) und PA + EO (rot)

Die aufzuwendende Kraft zur Dehnung eines Streifens des PA-Laminates unterschied sich nicht signifikant ($p < 0,05$) von der Kraft, die notwendig war, um einen Streifen der Abdeckfolie zu dehnen. Die Kräfte für das (PA+EO)-Laminat unterschieden sich unabhängig von der Dicke nicht voneinander. Dagegen wurde aber für die Dehnung dieser Laminare weniger Kraft benötigt als für die Abdeckfolie allein. Diese Tatsache war bemerkenswert und konnte ein Hinweis auf ein Eindringen des EO in die Polymerfolie sein. Offenbar hatte EO in der Folie die Funktion eines Weichmachers, welcher sich zwischen Polymerketten einlagerte und durch Strukturlockerung Veränderung der elastischen Eigenschaften bewirkte.

2.1.3.2 E-Moduli und zur Dehnung von Markt-TTS aufzuwendende Kräfte

In einem zweiten Schritt wurden die Kräfte, welche zur Dehnung um 3 % von auf dem Markt befindlichen TTS zur Hormon-Ersatz-Therapie der Frau aufgewendet werden, bestimmt und darauf basierend die E-Moduli berechnet (Tab. 11, S. 43).

Tab. 11 Schichtdicken (h), Absolutkräfte (F_{abs}) und E-Moduli von auf dem Markt befindlichen TTS

TTS	h [μm]	F_{abs} [N/cm]	E [N/mm^2]
Oesclim [®]	592,9	0,88	5
Cutanum [®]	172,3	1,88	36
Alora [®]	125,9	2,24	59
Menorest [®]	203,4	8,35	137
CombiPatch [™]	124,0	13,76	370
Estraderm [®] MX	96,2	13,44	465
Fem7 [®]	107,6	16,16	501
Evorel [®]	81,6	18,00	735

Das E-Modul untersuchter auf dem Markt befindlicher TTS lag zwischen 5 N/mm^2 (Oesclim[®]) und 735 N/mm^2 (Evorel[®]) (Tab. 11). Dabei gab das E-Modul lediglich die Spannung an, welche bei gleicher Schichtdicke der TTS zu einer Dehnung um 3 % führte. Bei der Untersuchung von auf dem Markt befindlichen TTS war die Schichtdicke jedoch nicht variabel, sodass der Vergleich der Kräfte, welche zu einer bestimmten Dehnung des TTS notwendig sind, sinnvoller erschienen. Diese Kraft war um ein Vielfaches geringer als das E-Modul (Tab. 11). Die Kräfte, welche bei 3 % Dehnung auf einen 1 cm breiten Streifen der untersuchten TTS wirkten, wurden grafisch dargestellt (Abb. 26).

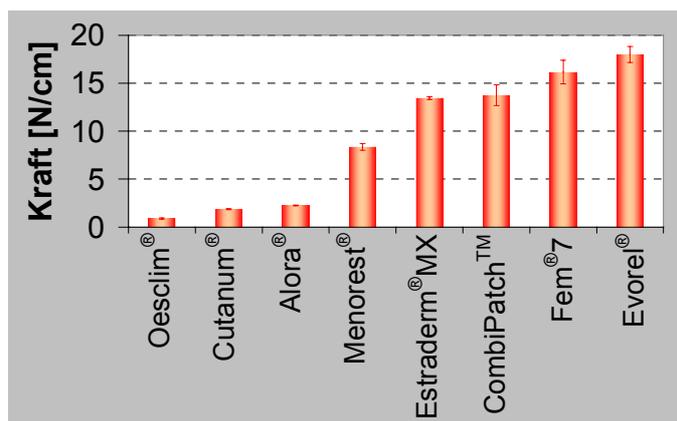


Abb. 26 Absolutkraft, welche auf 1 cm breite Streifen von Markt-TTS bei 3 % Dehnung wirken

In Relation zum E-Modul der Haut ($0,3 \text{ N}/\text{mm}^2$) konnten die Marktpräparate in vier Klassen eingeteilt werden. Dabei wiesen ein TTS eine um das 10-fach geringere (Oesclim[®]), zwei TTS eine um das 100-fach geringere (Cutanum[®] and Alora[®]), ein TTS eine um das 500-fach geringere (Menorest[®]) und 4 TTS eine um das 1000-fach geringere (CombiPatch[™], Estraderm MX[®], Fem7[®] und Evorel[®]) Elastizität auf.

2.1.3.3 Besteht zwischen der Elastizität von selbst hergestellten Laminaten bzw. Markt-TTS und der Schälkraft ein Zusammenhang?

Beim Abschälen der TTS-Streifen aufgewendete Kräfte wurden neben der zum Trennen der klebenden Verbindung benötigten Kraft, auch Kraft zum Deformieren des Klebers und der Abdeckfolie aufgewendet. Daraus ergab sich, dass die erhaltene Schälkraft immer auch vom E-Modul der Abdeckfolie abhängig sein sollte. Zunächst wurde diese Beziehung mit Laminaten vier verschiedener Kleber auf drei Abdeckfolien bekannter Elastizität untersucht (Abb. 27).

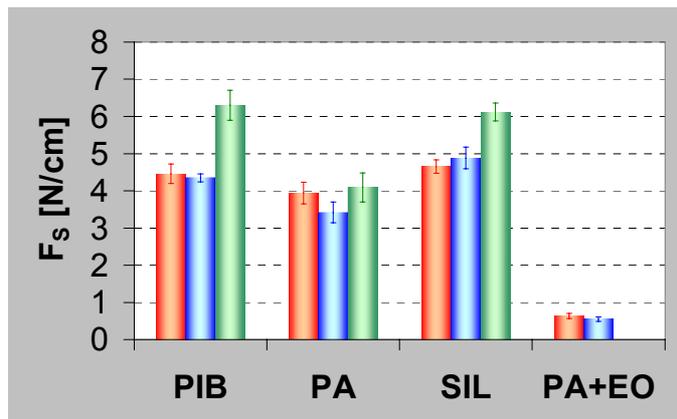


Abb. 27 Abhängigkeit der Schälkraft F_s von der Abdeckfolie (CoTranTM 9737 (rot), CoTranTM 9726 (blau) und Hostaphan[®]MN med15 (grün)) am Beispiel selbst hergestellter Laminaten mit den Klebern PIB, PA, SIL und (PA+EO)

Die auf Stahl ermittelten Schälkräfte der Laminaten für die PA- und die (PA+EO)-Laminaten unterschieden sich nicht signifikant ($p < 0,05$) voneinander (Abb. 27). Dagegen wurden für die PIB- und SIL-Laminaten mit der Abdeckfolie Hostaphan[®]MN med15 deutlich größere Schälkräfte erhalten, als mit den beiden elastischeren CoTranTM-Folien. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Schälkräften der CoTranTM-Folien, beschichtet mit PIB, PA, SIL oder (PA+EO) gefunden werden.

In analoger Weise wurden auf dem Markt befindliche TTS untersucht und die Ergebnisse grafisch aufgetragen (Abb. 28).

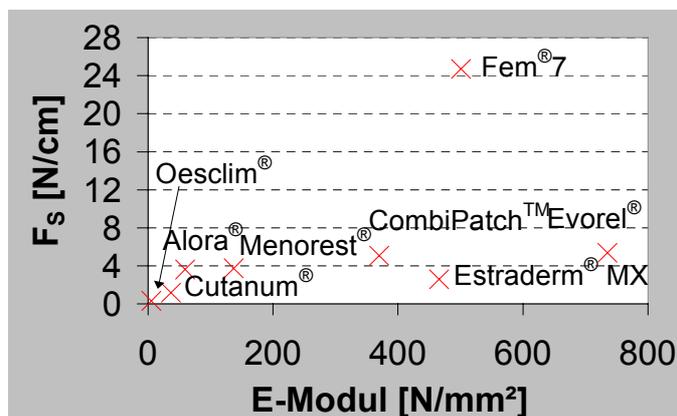


Abb. 28 Schälkraft F_s von Markt-TTS auf Stahl in Abhängigkeit des E-Moduls der TTS

Der Anteil der Kraft, welcher zum Trennen der klebenden Verbindung aufgewendet wurde, war in diesem Fall nicht gleich, da jedes TTS einen anderen Kleber enthielt. Trotz vergleichsweise hohem E-Modul von z.B. Evorel® und Estraderm® MX waren die Schälkräfte nicht deutlich höher als z.B. die von Alora® und Menorest®. Die Elastizität eines TTS hat bei der Bestimmung der Schälkraft weniger Einfluss als die Zusammensetzung des Klebers.

2.1.3.4 Besteht zwischen der Elastizität von Markt-TTS und der Hauthaftung ein Zusammenhang?

Es wurde untersucht, ob die Elastizität eine Aussage zur Hauthaftung der TTS erlaubte (Abb. 29).

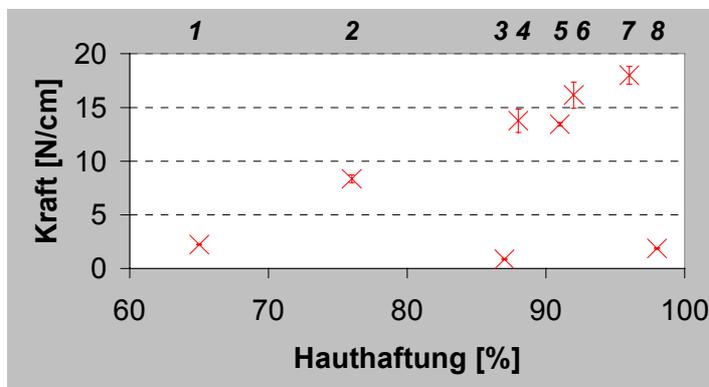


Abb. 29 Absolutkraft von Markt-TTS bei einer Dehnung um 3 % vs. Hauthaftung (1 = Alora®, 2 = Menorest®, 3 = Oesclim®, 4 = Combi-Patch™, 5 = Estraderm® MX, 6 = Fem®, 7 = Evorel®, 8 = Cutanum®)

Die Aussage von Spencer et al. [18], dass die Hauthaftung zu einem großen Prozentsatz von der Elastizität der TTS abhängt, konnte anhand unserer Ergebnisse nicht nachvollzogen werden. Die elastischen TTS wiesen keine bessere Hauthaftung auf. Bei dieser Aussage musste jedoch berücksichtigt werden, dass die TTS verschiedene Kleber enthielten. Diesem Fakt schrieben wir es auch zu, dass die Aussage von Spencer et al. nicht durch unsere Daten gestützt werden konnte.

Die dargestellten Ergebnisse unserer Untersuchungen zum Einfluss der Elastizität auf das Klebeverhalten und die Hautverträglichkeit von TTS wurden veröffentlicht [113].

2.1.4 Kombination verschiedener Anwendungseigenschaften mit dem Ziel, die Hauthaftung vorherzusagen

Ziel der Untersuchungen von Schälkraft, OFS und Elastizität war die Entwicklung eines Modells, mit dem die Hauthaftung besser als bisher vorhergesagt werden konnte. Wie sich gezeigt hatte, lieferten die Schälkraft und das E-Modul isoliert betrachtet keine Aussagen und die Adhäsionsarbeit nur eine begrenzte Aussage zur Hauthaftung der untersuchten TTS.

Die gemessene Schälkraft setzte sich neben den zur Bindungslösung aufgewendeten Kraft aus zur Deformation der Abdeckfolie und der Klebeschicht aufgewendeten Kräften zusammen. Insbesondere bei sehr dünnen Proben und geringen aufzuwendenden Kräften konnte die Schälkraft mit der Klebkraft gleichgesetzt werden. Dagegen war die bestimmte Kraft deutlich größer und nicht mehr korrelierend mit der Klebkraft, sobald es sich um dickere Proben und größere Schälkräfte handelte [114]. Nach Packham [43] setzte sich die Schälkraft additiv aus der Schälenergie P [N/mm²] und der Volumenarbeit W_λ [N/mm³], welche zur Dehnung und Deformation der Probe aufgewendet wurde, zusammen (Gl. 4).

$$F_S = P \times b \times x + W_\lambda \times b \times x \times h \quad \text{Gl. 4}$$

Dabei waren F_S Schälkraft [N], b Probenbreite [mm], x Schälstrecke [mm] und h Probendicke [mm].

Nur bei Kenntnis der am Ende des Schältests vorhandenen Dehnung der TTS wäre es danach bei bekanntem E-Modul möglich, W_λ und auf dieser Grundlage, die real zum Trennen der Bindung benötigten Energie (P) zu berechnen. Die Länge des Probestreifens war jedoch aufgrund der vorgegebenen TTS-Größe auf ca. 3 cm begrenzt. Die Bestimmung der Dehnung war ab ca. 2 mm Längenänderung, entsprechend ca. 6 %, möglich. Bei entsprechenden Versuchen konnte die Änderung der Länge während des Schälversuches nicht bestimmt werden. Bei der Entwicklung von TTS dagegen könnten ausreichend große Probestreifen zur Bestimmung der Längenänderung verwendet werden. Die zum Trennen der Bindung aufgewendete Energie P [N/mm²] könnte dann nach Gl. 5 berechnet werden (nach [43]).

$$P = \frac{F_S}{b} (\lambda - \cos \omega) - W_\lambda \times h \quad \text{Gl. 5}$$

Dabei waren λ Dehnung [%] und $\cos \omega$ Kosinus des Schälwinkels (bei 180°: $\cos 180^\circ = -1$).

Ausgehend von den bisherigen Untersuchungen kann Paraskin[®] als Substrat hierfür empfohlen werden. Neben der Imitation einer der Haut ähnlichen rauen Oberfläche,

ermöglichte es den Kontakt des TTS mit künstlichen Schweiß- oder Sebummischungen während der Kontaktzeit. Statt kostenaufwendiger Versuche auf Human- oder Nacktmaushaut konnte so eine preiswerte Alternative für die tägliche TTS-Analytik im Labor angeboten werden.

Die aufgrund der OFS berechenbare Adhäsionsarbeit trug aufgrund der geringen Werte keinen wesentlichen Anteil zur Bindungsenergie bei. Die gemessenen Adhäsionsarbeiten unterschieden sich um den Faktor 10^{-5} von den gemessenen Schälkräften [$1 \text{ mN/m} = 10^{-5} \text{ N/cm}$]. Hauptsächlichste Bedeutung der OFS lag in der Benetzbarkeit des Substrates, welche Literaturangaben zufolge nur bei gleicher oder kleinerer OFS des Klebers gegeben war. Prinzipiell aber flossen die Adhäsionsarbeit W_a [mN/m] oder - je nach Bruchart - die Kohäsionsarbeit W_c [mN/m] des Klebers additiv in die Berechnung der Adhäsionsenergie P [mN/m] ein (Gl. 6).

$$P = W_a (\text{or } W_c) + \psi_{plast} + \psi_{v/e} + \psi_{bend} + \dots \quad \text{Gl. 6 [43]}$$

Dabei waren ψ_{plast} Term für Verformung des Klebers an der Bruchstelle, $\psi_{v/e}$ Term für viskoelastische Verformung und ψ_{bend} Term für Deformation der Probe durch Schälwinkel.

Bei zusätzlicher Kenntnis des viskoelastischen Verhaltens eines Klebers könnte anhand Gl. 6 ebenfalls die Energie kalkuliert werden, welche zum Lösen einer Bindung notwendig war. Aber die Bestimmung der rheologischen Eigenschaften eines Vielschichtsystems wie eines TTS war nahezu unmöglich. Dazu hätte eine Trennung der Abdeckfolie und der Kleberschicht erfolgen müssen. Auch die genaue Angaben von Werten für die anderen genannten Terme stellte sich als schwierig heraus. Der Gleichung war zu entnehmen, dass der Einfluss der Adhäsions- bzw. Kohäsionsarbeit und der elastischen Eigenschaften additiv erfolgte. Auch die Möglichkeit eines multiplikativen Einflusses der viskoelastischen Eigenschaften wurde nach [115] nicht ausgeschlossen. Diese Überlegungen führten jedoch nicht zu einer besseren Interpretation der Daten im Hinblick auf eine Korrelation mit der Hauthaftung.

2.1.5 Verhalten von Klebern bei Kontakt mit Wasser oder Wasserdampf

Von pharmazeutisch verwendeten Klebern ist jeweils aus der Gruppe der PIB, der PA und der SIL ein Kleber für die folgenden Untersuchungen ausgewählt worden. In Abhängigkeit von der Methode wurden entweder Lamine mit Faitex, einer mikroporösen und somit hoch wasserdampfdurchlässigen PE-Folie oder aber die klebenden Filme der Kleber selbst verwendet (Tab. 12).

Tab. 12 Methoden und Materialien für die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Wasser bzw. Wasserdampf und Klebern

Methode	Kleber	Dicke [μm]	Abdeckmaterial
Gravimetrie	PIB (MA 24-A)	24 ± 1	Faitex
		48 ± 2	Faitex
	PA (Duro-Tak 387-2052)	48 ± 2	Faitex
	SIL (Bio-PSA 7-4502)	54 ± 3	Faitex
TEWL vivo	PIB (MA 24-A)	24 ± 1	Faitex
	PA (Duro-Tak 387-2052)	48 ± 2	Faitex
	SIL (Bio-PSA 7-4502)	54 ± 3	Faitex
TEWL vitro	PIB (MA 24-A)	24 ± 1	Faitex
	PA (Duro-Tak 387-2052)	48 ± 2	Faitex
	SIL (Bio-PSA 7-4502)	54 ± 3	Faitex
FTIR-ATR	PIB (MA 24-A)	24 ± 1	ohne (D)/Faitex (F)*
	PA (Duro-Tak 387-2052)	48 ± 2	ohne (D)/Faitex (F)*
	SIL (Bio-PSA 7-4502)	54 ± 3	ohne (D)/Faitex (F)*
ESEM	PIB (MA 24-A)	37 ± 1	CoTran TM 9720
	PA (Duro-Tak 387-2052)	48 ± 2	CoTran TM 9720
	SIL (Bio-PSA 7-4502)	54 ± 3	CoTran TM 9720

* (D) Diffusionsversuch; (F) Freisetzungsversuch

In Vorversuchen zeigte sich, dass die Bestimmung der WDD mit ca. 50 μm dicken PA- und SIL-Filmen in angepassten Messzeiten möglich war. Dagegen wurden aufgrund der geringeren WDD und damit verbundenen längeren Messzeiten bei der Untersuchung von PIB-Klebern dünnere Proben verwendet. Die experimentell bestimmte $WDD_{\text{exp}} \left[\frac{\text{g}}{\text{m}^2\text{h}} \right]$ wurde auf 50 μm dicke Filme bezogen ($WDD_{50\mu\text{m}}$) (Gl. 7).

$$WDD_{50\mu\text{m}} = WDD_{\text{exp}} \times \frac{h}{50\mu\text{m}}$$

Gl. 7

Dabei war h die Kleberschichtdicke [μm].

2.1.5.1 Bestimmung der WDD mit gravimetrischer Methode

Die WDD_{exp} von Faitex wurde mit $28,6 \text{ g}/(\text{m}^2\text{h})$ bestimmt. Dies entsprach einer relativen WDD von 79,1 % bezogen auf das offene Gefäß als Referenzsubstanz, dessen relative WDD 100 % gesetzt wurde. Der zeitliche Verlauf der Diffusion war mit der gravimetrischen Versuchsanordnung nicht erfassbar, da die Massenänderung des Vials bis zum Gleichgewichtszustand zu gering waren, um sie mit einer Analysenwaage zu erfassen. Die WDD des PIB-Klebers war deutlich geringer als die des PA-Klebers und des SIL-Klebers (Tab. 13).

Tab. 13 Prozentuale $WDD_{50\mu\text{m}}$ bezogen auf ein offenes Gefäß und Standardabweichung von Kleberfilmen mit Faitex als Abdeckmaterial, bestimmt mit gravimetrischer Methode

Kleber	$WDD_{50\mu\text{m}} [\%] \pm \text{StAbw} [\%]$
PIB (MA 24-A)	$0,7 \pm 0,2$
PA (Duro-Tak [®] 387-2052)	$19,1 \pm 2,5$
SIL (Bio-PSA [®] 7-4502)	$49,1 \pm 5,2$

Der Vorteil der gravimetrischen Methode bestand in der hohen Empfindlichkeit, welche durch kumulative Messung der permeierten Wasserdampfmenge erreicht wurde. Nachteilig war, dass nur die Wasserdampfdiffusion freier Filme bei Kontakt mit Wasserdampf, nicht aber die Wasserdampfdiffusion klebender Filme bei Kontakt mit Wasser untersucht werden konnte, sodass eine Imitation des Verhaltens von TTS in vivo nicht möglich war. Außerdem lag in der offline erfolgenden Datenaufnahme bei der gravimetrischen Methode eine zusätzliche Fehlerquelle. Weitere Nachteile waren, dass die Möglichkeit der Erfassung des zeitlichen Verlaufes der Wasserdampfdiffusion fehlte, die Messdauer mit 72 Stunden vergleichsweise lang war und es zur Beschädigung der Probe durch die Probenvorbereitung kommen konnte.

2.1.5.2 Bestimmung der WDD mit der TEWL-Methode

2.1.5.2.1 *in vivo*

Die WDD_{exp} von Faitex wurde mit $4,9 \text{ g}/(\text{m}^2\text{h})$ bestimmt. Dies entsprach einer relativen WDD von 84,3 % bezogen auf das offene Gefäß als Referenzsubstanz, dessen relative WDD 100 % gesetzt wurde. Während die WDD der SIL- und PA -Proben erfasst werden konnten, schwankte die WDD des PIB-Klebers um den Nullwert (Tab. 14, S. 50).

Tab. 14 Prozentuale $WDD_{50\mu m}$ bezogen auf unbedeckte Haut und Standardabweichung von Kleberfilmen mit Faitex als Abdeckmaterial; bestimmt mit TEWL *in vivo* Versuch

Kleber	$WDD_{50\mu m}$ [%] \pm StAbw [%]
PIB (MA 24-A)	n.d.
PA (Duro-Tak 387-2052)	52,5 \pm 7,8
SIL (Bio-PSA 7-4502)	50,2 \pm 7,2

Die Nachweisgrenze des Gerätes war für Proben mit geringer WDD aufgrund der kontinuierlichen Messung des permeierten Wasserdampfes zu gering. Mit der TEWL *in vivo* Methode wurde die WDD von TTS erstmals während der Applikation auf der Haut bestimmt.

Die Methode war für die Bestimmung der WDD gut wasserdampfdurchlässiger Kleber geeignet. Die Probenvorbereitung war einfach, die Messzeiten kurz und die Datenaufnahme erfolgte online. Nachteilig waren die geringe Empfindlichkeit der Methode und die fehlende Möglichkeit, den zeitlichen Verlauf der Wasserdampfdiffusion zu erfassen.

2.1.5.2.2 *in vitro*

Die WDD_{exp} von Faitex wurde mit 31,2 g/(m²h) bestimmt. Dies entsprach einer relativen WDD von 89,2 % bezogen auf das offene Gefäß als Referenzsubstanz, dessen relative WDD 100 % gesetzt wurde (Tab. 15). Der zeitliche Verlauf der Diffusion von Wasserdampf wurde verfolgt und die Zeit bis zum Erreichen der WDD im GG bestimmt (Methode 4.2.8.2.2).

Tab. 15 Prozentuale $WDD_{50\mu m}$ bezogen auf ein unbedecktes Gefäß, Standardabweichung und Zeit (t) bis zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes der Wasserdampfdiffusion von Kleberfilmen mit Faitex als Abdeckmaterial; bestimmt mit TEWL *in vitro* Versuch

Kleber	$WDD_{50\mu m}$ [%] \pm StAbw	t bis GG \pm StAbw [min]
PIB (MA 24-A)	-	-
PA (Duro-Tak 387-2052)	29,9 \pm 0,4	2,7 \pm 0,07
SIL (Bio-PSA 7-4502)	55,6 \pm 3,2	6,7 \pm 0,85

Neben der Bestimmung der WDD im Gleichgewicht, konnte hier auch die Kinetik der Einstellung des Gleichgewichtes verfolgt werden (Abb. 30, S. 51). Die höchste WDD wurde für den SIL-Kleber gefunden, gefolgt von dem PA-Kleber. Die Empfindlichkeit

der TEWL *in vitro* Methode war ebenfalls zu gering, um die WDD des PIB-Klebers zu erfassen. Die Einstellung des Gleichgewichtes der Wasserdampfdiffusion erfolgte bei dem PA-Kleber schneller als bei dem SIL-Kleber. Dieser Unterschied ist zwar signifikant ($p < 0,05$), jedoch im Hinblick auf eine mindestens 24-stündige Anwendung so klein, dass ein Vergleich der WDD im GG ohne Berücksichtigung des Beginns der Diffusion ausreicht.

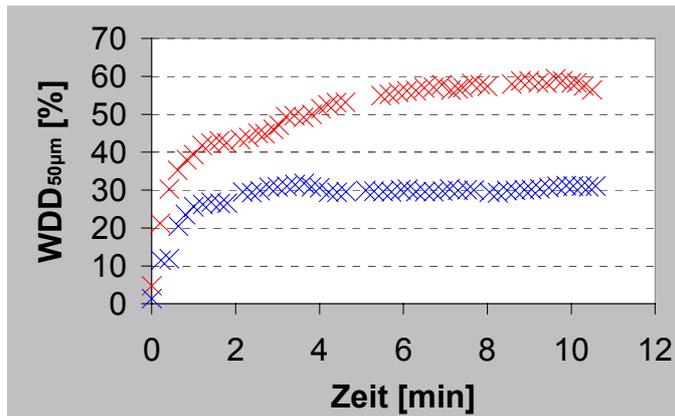


Abb. 30 Prozentuale WDD_{50µm} bezogen auf ein unbedecktes Gefäß in Abhängigkeit von der Zeit für SIL (rot) und PA (blau); bestimmt mit dem TEWL *in vitro* Versuch

Die WDD der SIL- und PA-Filme stieg zu Beginn der Messungen steil, im Verlauf der Messungen weniger steil an. Beide Kurvenverläufe folgten einer logarithmischen Abhängigkeit (R^2 (SIL) = 0,9804 und R^2 (PA) = 0,946). Die für Diffusionsprozesse typische Verzögerung zu Beginn des Versuches konnte mit dieser Versuchsanordnung nicht im Detail erfasst werden.

Die TEWL *in vitro* Methode unter Nutzung einer speziellen Haltevorrichtung für die Probe wurde erfolgreich für die Bestimmung der WDD von TTS angewendet. Die Probenvorbereitung war einfach, die Messdauer kurz, die Datenaufnahme erfolgte online und der zeitliche Verlauf der Wasserdampfdiffusion war erfassbar. Nachteilig war, dass nur die Wasserdampfdiffusion freier Filme bei Kontakt mit Wasserdampf, nicht aber die Wasserdampfdiffusion klebender Filme bei Kontakt mit Wasser untersucht werden konnte, sodass eine Imitation des *in vivo* Verhaltens nicht möglich war.

2.1.5.3 Bestimmung der WDD mit der FTIR-ATR-Methode

Zur Charakterisierung des Verhaltens von Klebern bei Kontakt mit Wasser wurden die sogenannte Diffusionsanordnung zur Charakterisierung der *Initialphase* und die Freisetzungsanordnung zur Charakterisierung des *Gleichgewichtszustandes* verwendet (Methode 4.2.8.3). Die schematischen Darstellungen der Versuchsanordnungen sind im einleitenden Teil abgebildet (Abb. 10, S. 22).

Die **Auswahl der Wasserquelle** für beide Versuchsanordnungen verlangte große Sorgfalt. Bei dem *Diffusionsversuch* wurde ausgehend von *freiem Wasser* (z.B. 50 %-ig gebunden an einen Schaumstoff-Träger), welches nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen führte, die Eignung einfacher halbfester Systeme als Wasserreservoir untersucht. Das einfachste System bestand aus einem hochpolymeren Grundgerüst, welches mit Wasser quellbar war. *Carboxymethylcellulose* (CMC) bildete oberhalb von 80 % Wassergehalt ein solches Hydro-Gel. Vorversuche zeigten jedoch, dass die Einstellung des Gleichgewichtes der Diffusion bei so hohem Wassergehalt zu schnell verlief, um den Beginn der Diffusion vergleichend zu charakterisieren. Deshalb wurde nach einem System gesucht, welches weniger Wasser enthielt und damit zu einer langsameren Freisetzung des Wassers ohne Erschöpfung des Wasserdepots führte. Mit der 10 % Wasser enthaltenden *Wollwachsalkoholsalbe* (DAB) [116], einer auf Vaseline basierenden Salbe, welche zur Stabilisierung der Creme die Emulgatoren Wollwachsalkohole (6,0 %) und Cetylstearylalkohol (0,5 %) enthielt, wurde ein solches System gefunden. Alle Bestandteile der Creme waren aufgrund ihrer Größe theoretisch in der Lage, ebenfalls durch die klebenden Filme zu permeieren. Bei der Auswertung der Spektren musste dies berücksichtigt werden. Aufgrund der von Wasser verschiedenen polaren Eigenschaften war eine andere Kinetik für deren Diffusionsverhalten zu erwarten. In einem Vorversuch wurde gezeigt, dass die für den Diffusionsversuch verwendete Wollwachsalkoholsalbe mit 10 % Wasser für den *Freisetzungsversuch* aufgrund sehr langsamer Diffusion des Wassers und damit verbundenen langen Messzeiten nicht geeignet war. Bei dem Freisetzungsversuch wurde deshalb auf das CMC-Hydro-Gel mit 85 % Wasser zurückgegriffen.

2.1.5.3.1 *Diffusionsversuch*

Für den Diffusionsversuch typische IR-Absorptionsspektren zu verschiedenen Zeitpunkten der Diffusion wurden beispielhaft für den PA-Kleber dargestellt (Abb. 31, S. 53).

Es war offensichtlich, dass die Intensität der IR-Bande des Wassers bei 3404 cm^{-1} über die Zeit wuchs. Parallel dazu stiegen die IR-Banden bei 2852 cm^{-1} und 2925 cm^{-1} an, welche nicht dem Wasser zugeordnet werden konnten. Eine Absorption im Bereich 3300 cm^{-1} - 2800 cm^{-1} wird z.B. durch C-H-Streckschwingungen von Methylengruppen verursacht [117]. Sowohl die Salbengrundlage, als auch die Emulgatoren enthalten Methylengruppen, sodass die Zuordnung der IR-Banden ge-

nauere Untersuchungen des Fingerprint-Bereiches (680 cm^{-1} - 1500 cm^{-1}) erfordert hätte. Dies stand jedoch nicht im Mittelpunkt der Untersuchungen, sodass nachfolgend bei der(n) permeierenden Substanz(en) zur Vereinfachung von Salbenbestandteil gesprochen wird. Zur Auswertung der Diffusion des Salbenbestandteils wurde aufgrund der besser reproduzierbaren quantitativen Flächenberechnung die IR-Bande bei 2925 cm^{-1} verwendet.

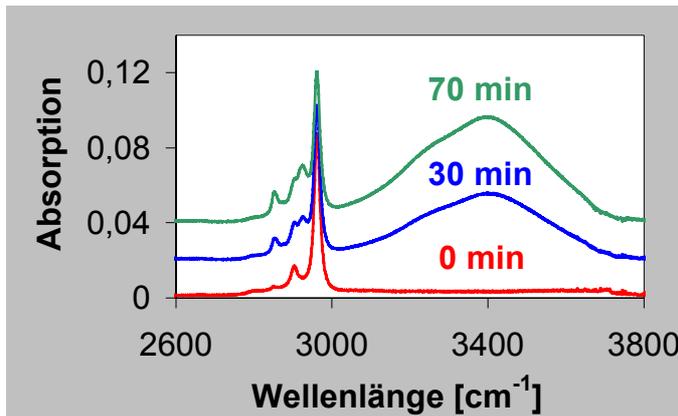
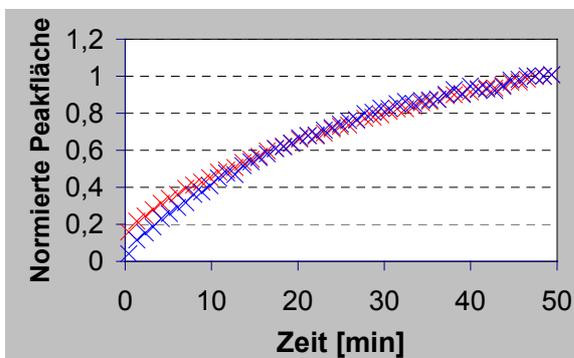
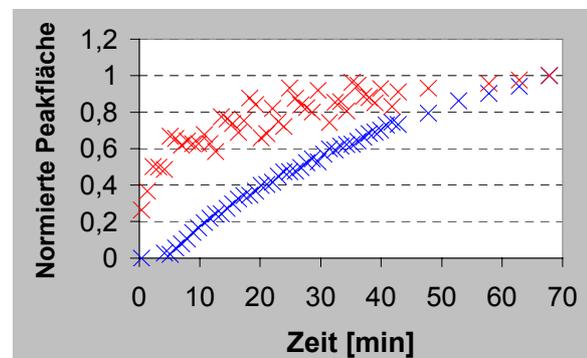


Abb. 31 IR-Absorptionsspektren für ein Wollwachsalkoholsalbe/PA-Kleber/Kristall-System zu verschiedenen Zeitpunkten des Diffusions-Experimentes

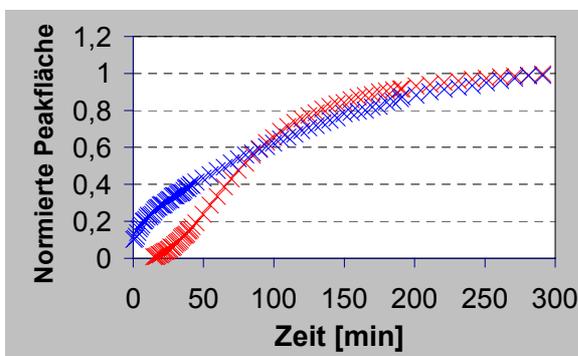
Für je einen der drei pro Kleber durchgeführten Versuche wurde die normierte Intensität der IR-Bande grafisch über die Zeit dargestellt (Abb. 32.a-c)).



a) SIL-Kleber Bio-PSA 7-4502



b) PA-Kleber Duro-Tak 387-2052



c) PIB-Kleber MA-24 A

Abb. 32.a) bis c) Normierte integrierte Intensität der IR-Bande bei 3400 cm^{-1} von Wasser (rot) und der IR-Bande bei 2925 cm^{-1} des Salbenbestandteils (blau) aufgetragen über die Zeit

Es war offensichtlich, dass die Diffusion von Wasser und Salbenbestandteil in Abhängigkeit von Struktur der diffundierenden Substanzen aber auch von der chemischen Zusammensetzung des klebenden Films stand. Betrachtete man das für den Diffusionsprozess durch den *SIL-Kleber* erstellte Diagramm, so unterschieden sich das Verhalten von Wasser und Salbenbestandteil bis auf den Beginn der Diffusion nicht wesentlich voneinander. Während die Intensität der IR-Bande bei 3400 cm^{-1} bereits bei der ersten Messung ca. 20 % der Intensität im Gleichgewichtszustand aufwies, war die Intensität der IR-Bande bei 2925 cm^{-1} zu diesem Zeitpunkt nahezu 0 %. Der Gleichgewichtszustand der Diffusion wurde bei beiden Substanzen nach ca. 50 min erreicht.

Aufgrund der Gleichheit der Kurvenverläufe könnte der Transport von Wasser und Salbenbestandteil durch den *SIL-Kleber* als eine Art Co-Transport interpretiert werden. Die Auswertung der Intensität der Wasserbande bei dem *PA-Kleber* erwies sich wegen teilweiser Überlagerung der Wasserbande durch Banden aus dem Kleber problematisch, welche die starke Streuung der Punkte in der Abb. 32.b) bedingten. Es war jedoch auch anhand dieser Daten eine vergleichende Auswertung möglich. Gut zu erkennen war wiederum die bereits bei der ersten Messung auftretende IR-Bande bei 3400 cm^{-1} , wobei bereits ca. 26 % der im Gleichgewicht gemessenen Intensität, welches sich nach ca. 70 min einstellte, erreicht wurde. Die Intensität der IR-Bande bei 2925 cm^{-1} stieg verzögert nach ca. 5 min an und erreichte erst nach ca. 170 min den Gleichgewichtszustand. Es konnte somit bei der Diffusion von Wasser und Salbenbestandteil durch den *PA-Kleber* nicht von einem Co-Transport gesprochen werden. Die normierte integrierte Intensität der IR-Bande bei 2925 cm^{-1} konnte mit

$$y = -0,0001 x^2 + 0,0252 x - 0,0683 \quad (R^2 = 0,9969)$$

Gl. 8

beschrieben werden.

Andere Kurvenverläufe waren bei Auswertung der IR-Spektren der Diffusion durch den *PIB-Kleber* zu beobachten. Die Intensität der IR-Bande bei 3400 cm^{-1} stieg erst nach ca. 15 min an, wogegen die Intensität der IR-Bande bei 2925 cm^{-1} bereits bei der ersten Messung ca. 10 % der im Gleichgewicht nach ca. 300 min bestimmten Intensität aufwies. Die Veränderung der Wasserdurchlässigkeit über die Zeit war durch einen sigmoidalen Kurvenverlauf gekennzeichnet und konnte mit

$$y = -0,00002 x^2 + 0,01 x - 0,1816 \quad (R^2 = 0,9929)$$

Gl. 9

beschrieben werden.

Der Durchtritt von Substanzen durch Filme, wobei die einzige treibende Kraft die Diffusion darstellte, war gekennzeichnet durch einen verzögerten Beginn des Durchtritts, gefolgt von einem schnelleren Durchtritt, bis zur Einstellung eines Gleichgewichtszustandes. In diesem änderte sich die Durchlässigkeit des Filmes für die Substanz nicht mehr. Dieser Verlauf konnte bei dem Durchtritt des Salbenbestandteils durch den *PA-Kleber* und des Wassers durch den *PIB-Kleber* nachgewiesen werden. Dagegen waren der Durchtritt des Wassers durch den *SIL-* und *PA-Kleber*, sowie des Salbenbestandteils durch den *PIB-Kleber* gekennzeichnet durch sofortigen Beginn des Durchtritts bis hin zu einer verlangsamten Einstellung des Gleichgewichtes. Dies konnte in Beziehung zu den strukturellen Eigenschaften von Kleber und diffundierender Substanz gesehen werden:

Die hydrophilen *SIL-* und *PA-Kleber* wiesen eine Art kapillaren Saugeffekt auf hydrophile Substanzen wie das Wasser, dagegen der lipophile *PIB-Kleber* auf lipophile Substanzen (hier: Salbenbestandteil) auf. Die Kleber bestanden aus einer polymeren Matrix, deren Polymerketten funktionelle Gruppen enthielten und bedingt durch den sogenannten rubbery state eines PSA hohe Kettenbeweglichkeiten aufwiesen. Eine solche Struktur konnte als das Modell eines Schwammes aufgefasst werden, welcher kapillare Saugkräfte auf strukturell ähnliche Substanzen entwickelte.

2.1.5.3.2 Freisetzungsversuch

Für den Freisetzungsversuch typische IR-Absorptionsspektren zu verschiedenen Zeitpunkten der Freisetzung wurden am Beispiel des Hydro-Gels abgedeckt mit Faitex dargestellt (Abb. 33).

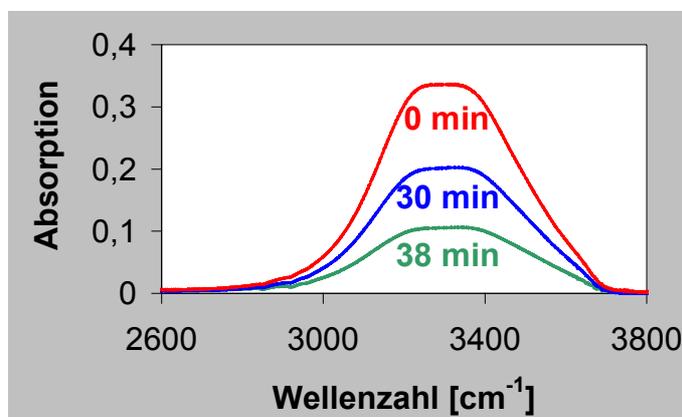
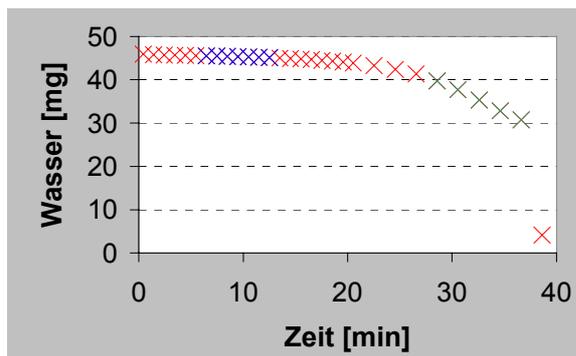
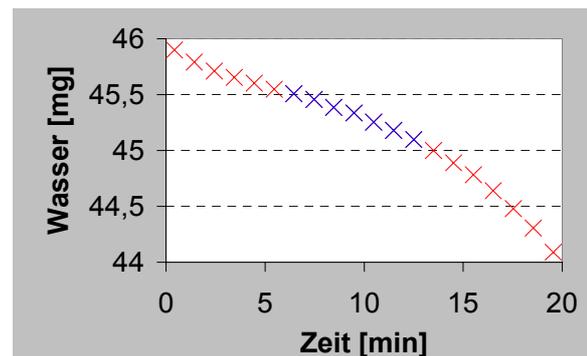


Abb. 33 IR-Absorptionsspektren eines Faitex/Hydro-Gel/Kristall-Systems zu verschiedenen Zeitpunkten des Freisetzungsexperimentes

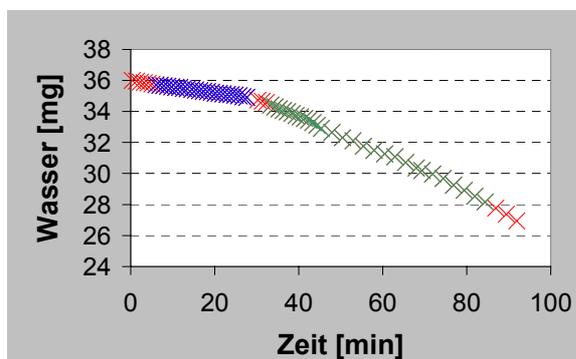
Es war offensichtlich, dass die Intensität der IR-Bande mit Maximum bei 3290 cm^{-1} während des Freisetzungsexperimentes abnahm. Die Verringerung der Wasserkonzentration an der Grenzfläche Hydro-Gel/Kleber wurde ausgehend von der aufgetragenen Wassermenge quantifiziert und der Verlauf der Abnahme beispielhaft für die Referenzmessung mit Hydro-Gel ohne Kleber und den SIL-Kleber aufgetragen (Abb. 34.a-d)). Die Kurvenverläufe konnten den während der Freisetzung stattfindenden Prozessen zugeordnet werden, wobei in jedem Abschnitt bestimmte Vorgänge den Verlauf vorwiegend beeinflussten:



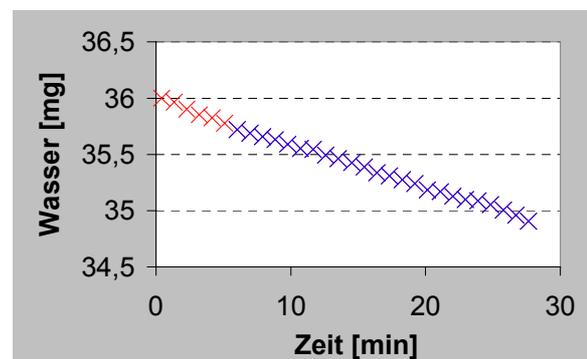
a) CMC-Gel abgedeckt mit PE-Membran



b) Ausschnitt von a)



c) SIL



d) Ausschnitt von c)

Abb. 34 Integrierte und normierte Intensität der IR-Bande bei 3400 cm^{-1} in Abhängigkeit von der Zeit: a) und b) CMC-Vergleichskurve; c) und d) SIL-Kleber

Zunächst erfolgte die Einstellung des Gleichgewichtes der Wasserkonzentration unter dem klebenden Film. Dann folgte der zur linearen Verringerung der Wasserkonzentration führende Abschnitt der Diffusion des Wassers in und durch den Akzeptor (blau markiert), welcher für die Bestimmung der WDD verwendet wurde. Der abschließende schnelle Abfall der Wasserkonzentration konnte auf die Diffusion des Wassers im Donator und damit einer Verarmung an Wasser an der Grenzfläche zum Kristall, einhergehend mit einer Erhöhung der Viskosität des Donators zurückgeführt werden (grün markiert).

Die den Diagrammen entnehmbaren Informationen wurden in einer Tabelle zusammengefasst (Tab. 16). Der Anstieg stellte dabei die Wassermenge [mg] dar, welche pro Zeit- und Flächeneinheit den Film durchdrang (Methode 4.2.8.3.3).

Tab. 16 Zeit bis zur Einstellung des Gleichgewichtes (GG), Anstieg der blau markierten Kurvenabschnitte und absolute und relative $WDD_{50\mu m}$ bestimmt aus den mit dem Freisetzungsversuch erhaltenen Kurven

Film	Zeit bis GG [min]	Anstieg [mg/min x 1,33cm ²]	$WDD_{50\mu m}$ [g/(m ² h)]	$WDD_{50\mu m}$ [%]
Referenz (CMC)	6,5	-0,0681	30,7*	100*
PIB	256	-0,0011	0,2	0,8
PA	279	-0,0045	2,0	6,4
SIL	6	-0,0372	18,1	59,0

* bei der Referenz wurde die WDD_{exp} angegeben [g/(m²h), bzw. %]

Bei dem *Referenzversuch* zur Untersuchung der Diffusion des Wassers aus dem *CMC-Gel* durch die mikroporöse PE-Membran war bereits nach 6 min das Gleichgewicht der Diffusion erreicht (Abb. 34.a), b), S. 56). Beginnende Verdunstung und Abtransport waren ab 13 min durch die steiler werdende Kurve erkennbar. Bei den mit dem *SIL-Kleber* durchgeführten Versuchen stellte sich das Gleichgewicht ebenfalls nach 6 min, also nahezu ohne Verzögerung im Vergleich zum Referenzversuch mit CMC, ein (Abb. 34.c), d), S. 56). Die Steilheit der Kurve und damit die WDD waren geringer. Deutlich später kam es bei dem *PA-Kleber* und dem *PIB-Kleber* zur Einstellung des Gleichgewichtes der Diffusion. Auch die WDD war sehr viel kleiner.

2.1.5.4 Elektronenmikroskopische Untersuchung von Klebern bei Kontakt mit Wasser

Die ausgewählten Kleber wurden bei der **Betauung in-situ** und nach 20-minütigem **statischem Wasserkontakt** untersucht.

Generell war bei dem PIB-Kleber insbesondere nach oder bei dem Kontakt mit Wasser eine höhere Empfindlichkeit gegenüber dem abbildenden Elektronenstrahl zu beobachten als bei dem PA- und dem SIL-Kleber (Abb. 60, S. A3). An den Schnittflächen des SIL-Klebers waren Einschlüsse bzw. Partikel sichtbar (Abb. 61, S. A4).

Bei allen untersuchten Klebern konnten während des Trocknungsvorganges der **In-situ-Betauungsversuche** die Ablagerung von Partikeln beobachtet werden (Abb. 62, S. A5). Auf der Oberfläche des PIB- und PA-Klebers waren nach dem

Trocknen die Umrisse der zu Beginn der Betauung entstandenen Wassertropfen erkennbar (Abb. 63, 64, S. A6, A7).

Die **statischen Untersuchungen** zeigten, dass bei allen 3 Klebern eine Einlagerung von Wasser stattgefunden hat, welches im Verlauf der Trocknung abgegeben wurde. Elektronenmikroskopisch war dies durch anfänglich helle, während der Trocknung dunkler werdende Bereiche des benetzten Gebietes erkennbar, jedoch nicht quantifizierbar. Auf den benetzten Flächen war wiederum durch Wasser herausgelöstes, anschließend eingetrocknetes Material nachweisbar (Abb. 65, S. A8). Der Rand des Wassertropfens konnte auch lichtmikroskopisch erfasst werden und blieb nach dem Trocknen mehrere Tage lang deutlich erkennbar. Außerhalb des Tropfenrandes waren kurz nach dem Austrocknen bei dem PA-Kleber Auffaltungen erkennbar (Abb. 66, S. A9).

Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass bei entsprechender Einstellung der Strahlstromstärke eine rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung des Verhaltens von Klebern bei Kontakt mit Wasser ohne Beschädigung der Proben möglich ist. Die Abbildung der Schnittstelle des SIL-Klebers verdeutlichte, dass es sich bei diesem pharmazeutisch verwendeten Kleber nicht um eine homogene Schicht handelt, sondern diese mit Partikeln durchsetzt ist. Bereits nach wenigen Minuten Wasserkontakt war bei allen verwendeten Klebern eine Aufnahme des Wassers und das Herauslösen von z.T. kristallisierfähigen Substanzen erkennbar. Aus den Ergebnissen der in-situ-Betauungsversuche kann eine abgestufte Empfindlichkeit der Kleber beim Kontakt mit Wasser abgeleitet werden: Während bei dem PIB-Kleber deutlich erkennbare Tropfenränder zurückblieben, waren diese bei dem PA-Kleber nur schwach und bei dem SIL-Kleber (Abb. 67, S. A10) gar nicht sichtbar.

Der Nachweis des Herauslösens von Substanzen aus Klebern und der Veränderungen an den Kleberoberflächen und beim Kontakt mit Wasser lassen Rückschlüsse auf ein modifiziertes Klebeverhalten bei Kontakt mit von der Haut abgegebenem Wasser zu. Das Ausmaß der Veränderungen scheint dabei von der Chemie des Klebers abhängig zu sein. Auf dem Markt befindliche TTS enthalten im Gegensatz zu den untersuchten Klebern niedermolekulare Hilfsstoffe und Wirkstoffe. Für diese Systeme sind deutliche Unterschiede beim Kontakt mit Wasser zu erwarten, sodass z.B. Vergleiche von Entwicklungsmustern mit auf dem Markt befindlichen TTS von Interesse sein können.

2.1.5.5 Vergleich der Ergebnisse der verwendeten Methoden

Die prozentualen und absoluten $WDD_{50\mu\text{m}}$ der Filme wurden zum Vergleich der Ergebnisse der Methoden verwendet (Abb. 35, 36, S. 60). Zwischen dem in der Literatur oft angegebenen Permeabilitätskoeffizienten PK [g/m/h/mmHg] und der WDD_{exp} [g/(m²h)] bestand der folgende Zusammenhang (Gl. 10).

$$PK = \frac{WDD_{\text{exp}} \times h}{p_{A1} - p_{A2}} \quad \text{Gl. 10 [118]}$$

Dabei waren h die Dicke des Akzeptors [μm] und $(p_{A1}-p_{A2})$ die Differenz der Wasserdampfkonzentration innen und außen [mmHg].

Die Differenz der Wasserdampfkonzentration innen und außen konnten für den TEWL in vivo und den FTIR-ATR-Versuch aufgrund der höheren Aktivitäten von Wasser im Vergleich zu Wasserdampf nicht bestimmt werden. Bei der Gravimetrie und dem TEWL in vitro Versuch war der Unterschied der Wasserdampfkonzentration vergleichbar groß. Die Abstufung der Wasseraktivitäten berücksichtigend, wurde für den FTIR-ATR-Versuch die größte absolute $WDD_{50\mu\text{m}}$ und bei den Methoden Gravimetrie und TEWL in vitro die kleinste $WDD_{50\mu\text{m}}$ erwartet.

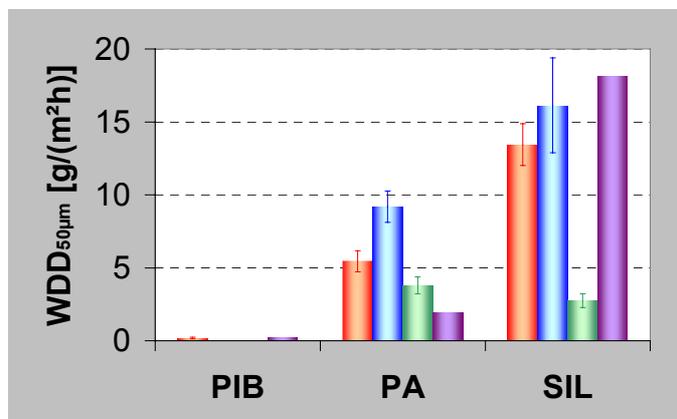


Abb. 35 $WDD_{50\mu\text{m}}$ der klebenden Filme bestimmt mit gravimetrischer Methode (rot), TEWL in vitro Versuch (blau), TEWL in vivo Versuch (grün) und FTIR-ATR-Freisetzungsversuch (violett)

Die WDD des *PIB-Klebers* war sehr gering, auch das Einwirken von Wasser höherer Aktivität änderte nichts an diesem Verhalten. Unterschiedliche Absolutwerte erhielt man dagegen bei dem *PA-Kleber*. Besonders auffallend waren die deutlich niedrigeren Werte mit der FTIR-ATR-Methode im Vergleich zur Gravimetrie und TEWL in vitro. Bei dem *SIL-Kleber* war die Menge des diffundierten Wassers anscheinend unabhängig von der Aktivität des Wassers. Eine Ausnahme stellte der Wert für TEWL in vivo dar.

In einem nächsten Schritt wurde die prozentuale WDD verglichen (Abb. 36), welche theoretisch, unabhängig von der Aktivität des angebotenen Wassers, vergleichbar groß sein sollten.

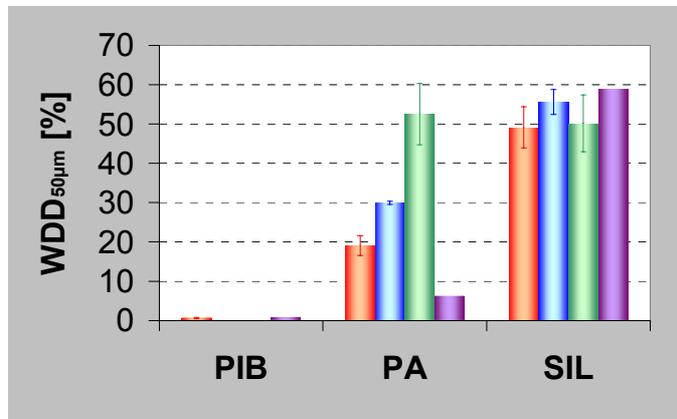


Abb. 36 Prozentuale $WDD_{50\mu m}$ der klebenden Filme bestimmt mit gravimetrischer Methode (rot), TEWL in vitro Versuch (blau), TEWL in vivo Versuch (grün) und FTIR-ATR-Freisetzungsversuch (violett)

Diese Annahme bestätigte sich bei dem *SIL-Kleber* und, soweit auswertbar, auch bei dem *PIB-Kleber*. Abweichend davon wurden für den *PA-Kleber* sehr unterschiedliche prozentuale WDD bestimmt. Während die WDD in vivo (TEWL in vivo Versuch) vergleichbar groß wie die des *SIL-Klebers* war, wurden mit den anderen Methoden deutlich geringere WDD bestimmt. Auffallend war die sehr geringe WDD, welche bei Kontakt mit dem CMC-Gel gemessen wurde, obwohl die Versuchsbedingungen denen in vivo am ehesten vergleichbar waren. Neben der Aktivität des angebotenen Wassers hatte hier z.B. das Kleben während des TEWL in vivo Versuches bzw. das nicht-Kleben während der anderen Versuche und/oder die Art des Donators einen nicht zu unterschätzenden Einfluss.

Die **elektronenmikroskopischen Untersuchungen** der Kleber bei Kontakt mit Wasser zeigten für die Oberfläche des *PIB-Klebers* die größten Veränderungen, gefolgt von dem *PA-Kleber*. Die geringsten Veränderungen waren bei dem *SIL-Kleber* zu beobachten. Bei dem Vergleich dieser Ergebnisse mit den WDD der Kleber wird deutlich, dass hohe WDD wie z.B. des *SIL-Klebers* nicht mit einer stärkeren Beeinflussung beim Kontakt mit Wasser einhergehen. Im Gegenteil, es konnte gezeigt werden, dass die Oberfläche des Klebers mit der geringsten WDD (*PIB*) beim direkten Kontakt mit Wasser am stärksten verändert wird.

2.2 Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität

2.2.1 Entwicklung eines TTS mit klebendem Wirkstoffdepot und einstellbarer Okklusivität

2.2.1.1 Auswahl des textilen Abdeckmaterials

Die Auswahl der Abdeckmaterialien beschränkte sich auf Textilien geringer Dicke und einfachen Aufbaus, welche mit Vliesen und Geweben (Tab. 17) gefunden wurden. Für die Anwendung nicht Wasserdampf durchlässiger Kleber kam das *Abstandsgewirke* 08981 zum Einsatz, bei welchem auf der zu beschichtenden Seite eine Filetstruktur eingearbeitet war (Tab. 18).

Unter den *Vliesen* wurden das medizinische Viskose-Vlies Vilmed[®] M1532 (Dicke 0,25 mm) und das besonders saugfähige mehrlagige Mikrofaservlies aus Polyamid und Polyester Viledon[®] C 1921 (Dicke 0,6 mm) der Firma Freudenberg Vliesstoffe KG Weinheim ausgewählt. Bei den *Geweben* standen 4 verschiedene Materialien zur Verfügung (Tab. 17).

Tab. 17 Gewebe, verwendet als Abdeckmaterial

Gewebe	Kettfaden		Schussfaden		Bindung
	Material	Fadendichte	Material	Fadendichte	
1	Fasergarn PES 25 tex	260 Fd./10cm	Fasergarn PES 25 tex	170 Fd./10 cm	Querrips RQ2/2
2	Filamentgarn PES 28 tex	160 Fd./10cm	Filamentgarn PES 28 tex	160 Fd./10 cm	Leinwand L1/1
3	Filamentgarn PES 8,7 tex	280 Fd./10cm	Filamentgarn PES 8,8 tex	230 Fd./10 cm	Leinwand L1/1
4	Filamentgarn PA 6 10 tex	435 Fd./10cm	Filamentgarn PA 6 11 tex	280 Fd./10 cm	Leinwand L1/1

Tab. 18 Abstandsgewirke, verwendet als Abdeckmaterial

Abstands- gewirke	Dicke [mm]	Fläche 1 (hautnah)	Polfaden	Fläche 2 (hautfern)
08981 Filetstruktur	3,1	PES dtex76, f64; 21 %	PES dtex33, f1; 36 % PES dtex50, f40; 27,3 %	PES dtex50, f40; 15,7 %

2.2.1.1.1 Partielle Beschichtung von Wabenstrukturen

Bestimmte pharmazeutische Kleber, z.B. PIB-Kleber, wiesen sehr geringe WDD auf. Die entstehenden Lamine waren trotz textiler Abdeckung nahezu undurchlässig für Wasserdampf. Die fehlende WDD konnte durch Anwendung funktionell gestalteter Textilien erreicht werden. Dazu wurden Abstandsgewirke mit Filetstrukturen auf der

zu beschichtenden Seite (Abb. 7, S. 14) verwendet. Erfolgreich konnte durch Beschichtung mit farbstoffhaltigem Klebstoff mikroskopisch und durch Bestimmung der WDD nachgewiesen werden, dass nur auf den Stegen die Aufnahme des Klebers erfolgte (Abb. 37) und die entstandenen Systeme wasserdampfdurchlässig waren.



Abb. 37 Abstandsgewirke mit Filetstruktur vor (rechts) und nach (links) der partiellen Beschichtung mit einer farbstoffhaltigen Kleberlösung

2.2.1.1.2 Auswahl der Textilien nach Versuchen zur Beschichtung und Abdichtung

Die Beschichtung der Textilien erfolgte nach Methode 4.2.1.1. Bis auf Gewebe 1 erhielt man mit den ausgewählten Textilien geeignete Lamine. Bei Gewebe 1 drang der Kleber durch das Gewebe nach außen, sodass der Schutz der wirkstoffhaltigen Matrix nicht mehr gegeben war.

Aus pharmazeutischer Sicht waren Polyurethanfolien für die Anwendung in TTS ungeeignet, da nachgewiesen war, dass Wirkstoffe in dieses Material eindringen konnten [119]. Deshalb wurde der Fokus vermehrt auf mikroporöse PES-Folien gelegt. Es sind Versuche mit Faitex 015 und mit ComfortPlus F25 durchgeführt worden. Nach Untersuchung des E-Moduls mit und ohne Belastung durch hohe Luftfeuchtigkeiten kam es bei Faitex 015 zur Verringerung der Dehnbarkeit und Belastbarkeit, sodass ComfortPlus F25 für weitere Versuche verwendet wurde. Die Verbindung zwischen mikroporöser Folie und allen ausgewählten Textilien konnte durch Kaschieren mit einem Klebevlies erreicht werden, welches als ein durchaus üblicher Veredlungsschritt für textile Materialien bekannt war. Die Abdichtung der Ränder konnte für alle ausgewählten Textilien durch Ultraschallkontaktschweißen erreicht werden. Die Versuche wurden auf einer kommerziellen Ultraschall-Anlage durchgeführt, deren Arbeitsweise im Wesentlichen den in [120] beschriebenen Vorrichtungen entsprach.

2.2.1.1.3 Auswahl der Textilien nach Elastizität und Wasserdampfdurchlässigkeit

Die E-Moduli der Vliese unterschieden sich deutlich voneinander. Aufgrund der deutlich höheren Elastizität wurde das mehrlagige Vlies *Viledon*[®] (7,5 N/mm²) dem Viskose-Vlies *Vilmed*[®] M1532 (174 N/mm²) für weitere Untersuchungen vorgezogen. Deutliche Unterschiede gab es auch bei den Geweben. Dabei waren die E-Moduli mit

523 N/mm² (Gewebe 2), 72 N/mm² (Gewebe 3) und 116 N/mm² (Gewebe 4) vergleichsweise hoch. Aus diesem Grund wurde auf eine weitere Untersuchung der Gewebe 2 und 4 verzichtet. Für Gewebe 3 und das Vlies Viledon[®] wurde die **WDD** bestimmt und vergleichend zu einer herkömmlichen Pflasterabdeckfolie aus Polyethylen dargestellt (Abb. 38).

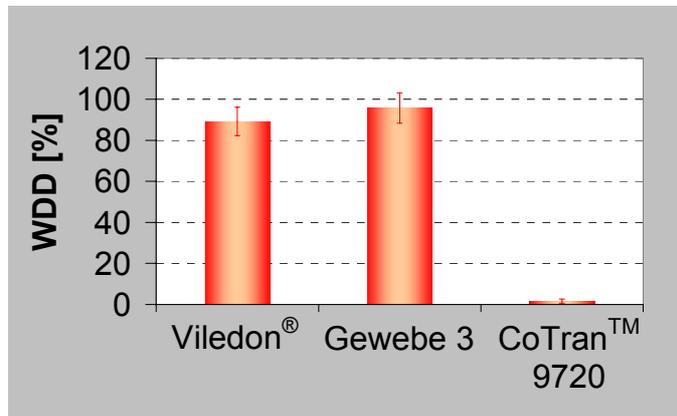


Abb. 38 WDD verschiedener textiler Materialien im Vergleich zu einer herkömmlichen Pflaster-Abdeckfolie; bestimmt mit TEWL in vitro-Versuch

Die WDD der textilen Materialien unterschied sich nicht signifikant voneinander. Dagegen wurde deutlich, wie groß der Unterschied zu herkömmlich verwendeten Abdeckfolien war. Hinsichtlich der Eignung eines bestimmten textilen Materials konnte aufgrund dieser Untersuchung noch keine Aussage getroffen werden.

2.2.1.2 Auswahl der Art des Klebers nach der Wasserdampfdurchlässigkeit

Als Klebstoffe für TTS wurden lipophile PIB- und hydrophilere PA- und SIL- Kleber, welche verschiedene WDD aufwiesen, verwendet (Tab. 13, S. 49). Neben der Art des Klebers spielte die Schichtdicke h des Klebers eine Rolle (siehe auch Gl. 10, S. 59). Zur Überprüfung dieses Zusammenhangs wurde die Abhängigkeit der WDD von der Schichtdicke eines SIL-Klebers auf dem Gewirke 14980 untersucht (Abb. 39). Der erwartete lineare Zusammenhang war erkennbar ($R^2 = 0,9489$).

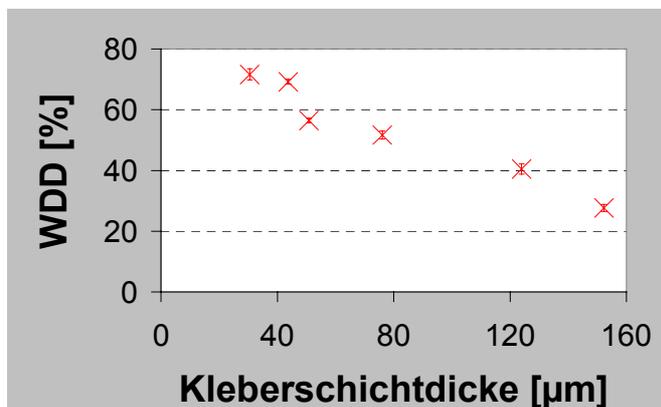


Abb. 39 Relative WDD [%] eines SIL-Gewirke 14980-Laminates in Abhängigkeit von der Kleberschichtdicke

2.2.2 Entwicklung eines TTS mit textilem Wirkstoffdepot und einstellbarer Okklusivität

2.2.2.1 Auswahl filmbildender kristallisationsverzögernder Polymere nach deren Beladungskapazität für ein Modellsteroid

Die Beladungskapazität mit einem Modellsteroid wurde für 2 verschiedene **Acrylate** (Eudragit[®] E und RL), eine Natrium-Carboxymethylcellulose (Blanose[®] Gum 7LF; **CMC**) und zwei Hydroxypropylcellulosen (**HPC**) unterschiedlichen Polymerisationsgrades (Klucel[®] HF und EF) bestimmt. Mit Blick auf spätere Tränkungsversuche wurde der Polymeranteil so gewählt, dass die Viskosität der resultierenden Lösungen im Bereich von 100 bis 200 mPas lag. Die Filme wurden nach der Methode 4.2.9 hergestellt.

Die **Acrylate** unterschieden sich in ihrer Beladungskapazität nicht wesentlich, beide Polymere nahmen ca. 15 % (m/m im Film) eines Modellsteroids auf, ohne dass Kristallisation des Wirkstoffes auftrat. Das anionische Cellulosederivat **CMC** bildete trotz Zusatz von Ethylenglykol als Weichmacher sehr spröde Filme. Es wurden Lösungen mit ca. 4 % CMC verwendet. Bereits beim Versuch, sowohl CMC als auch das Modellsteroid zu lösen, traten Probleme auf. CMC war in Wasser-Alkohol-Mischungen löslich, solange der Alkoholanteil 35 % nicht überstieg. Der Alkoholanteil wiederum musste ausreichend hoch sein, um eine Lösung des Modellsteroids zu gewährleisten. Beim Verdampfen des Lösungsmittels und damit Erhöhung des Wasseranteils war selbst bei einer Beladung mit nur 1 % Modellsteroid Kristallisation beobachtbar. Mit dem hochpolymeren Cellulosepräparat *Klucel[®] HF* (nachfolgend als **HPC HF** bezeichnet) konnte der Polymergehalt auf 1 % (m/m), mit *Klucel[®] EF* (nachfolgend als **HPC EF** bezeichnet) auf 10 % (m/m) eingestellt werden. Es konnten für HPC HF (1 %), beladen mit 1 % (m/m) Modellsteroid keine durchgängigen Filme erhalten werden, welche für eine weitere Untersuchung z.B. der Elastizität in Frage kamen. Dagegen erwiesen sich Versuche mit HPC EF (10 %) als erfolgreicher. Ohne Verwendung des als Weichmacher fungierenden PEG 400, welches 5 %-ig (m/m) bezogen auf den Polymergehalt eingesetzt wurde, erhielt man eine Beladungskapazität von ca. 32 % (m/m) Modellsteroid im Film. Die Einarbeitung des Weichmachers führte zu einer Verringerung der Beladungskapazität auf 15 % (m/m).

Für die weiteren Versuche wurden Lösungen von Eudragit[®] E, Eudragit[®] RL und HPC EF verwendet.

2.2.2.2 Auswahl textiler Materialien

2.2.2.2.1 Theoretische Massen-Beladungskapazität von Fäden

Die Ablagerung des Filmes konnte um die Filamente herum und in den Hohlräumen zwischen den Filamenten erfolgen. Die Methode zur Berechnung des Hohlvolumens von Fäden und damit deren theoretischen MBK_F ist unter 4.2.14 (S. 97f.) beschrieben.

Es stellte sich vor Beginn der Tränkungsversuche von Textilien die Frage, ob die MBK_F der Textilien bereits durch eine bestimmte Auswahl des Fadenmaterials beeinflussbar sei. Berücksichtigte man Gl. 33 (S. 99), so war die theoretische MBK_{theoretF} von Fäden, bestehend aus runden Filamenten, angeordnet in der dichtesten Packung, von der Dicke der Filamente, der Anzahl der Filamente und der Dichte des Polymerfilmes abhängig. Der Filamentradius ging dabei quadratisch, die Filamentanzahl und die Dichte des Polymerfilmes dagegen einfach in die Berechnung ein. Zunächst wurden die Dichte der polymeren Filme (Methode 4.2.10) (Tab. 19) und die Dicken der Filamente der zu tränkenden Fäden (Tab. 20) bestimmt. Die Dichte des Fadenmaterials (PES) war mit $1,38 \text{ g/cm}^3$ angegeben [121].

Tab. 19 Dichte der polymeren Filme

Polymer	Dichte [g/cm^3]
HPC EF	1,11
Eudragit [®] E	1,19
Eudragit [®] RL	1,21

Tab. 20 Oberflächeneigenschaften, Filamentanzahl, Fadenmasse und berechnete Filamentradien (Gl. 31, S. 99) ausgewählter Fäden

Lf. Nr.	Oberfläche	Filamentanzahl	Fadenmasse 1 dtex = 1 g/10.000 m	Filamentradius [μm]
1	rund matt	18	20 dtex	5,06
2		24	50 dtex	6,93
3		36	150 dtex	9,81
4	profiliert glänzend	36	50 dtex	5,66
5		48	150 dtex	8,49

Die $MBK_{\text{theor.F}}$ des Fadens 3 müsste theoretisch bei Tränkung mit Eudragit[®] RL am größten und die von Faden 1 bei Tränkung mit HPC EF am geringsten sein.

2.2.2.2.2 *Massen-Beladungskapazität von Fäden - Experimentelle Ergebnisse*

Die theoretisch berechnete MBK_{theoretF} sollte experimentell überprüft und des weiteren die Einflüsse der Oberflächeneigenschaften der Filamente (rund vs. profiliert; Abb. 40) und der Viskosität der Tränklösungen untersucht werden. Grundlage der vergleichenden Auswertung war jeweils die MBK_F der Fäden (Methode 4.2.13). Außerdem wurde die Verteilung des Films auf den Fäden mikroskopisch untersucht (Abb. 44.a,b), S. 68).

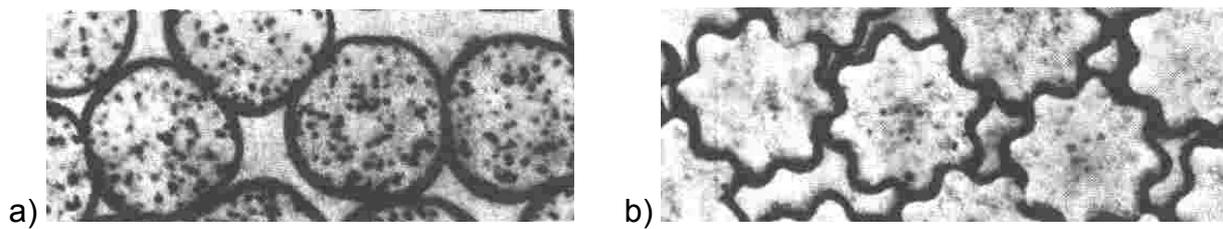


Abb. 40 Faserquerschnitt von Polyesterfäden: a) rund; b) profiliert [122]

Der Einfluss der **Viskosität** der Tränklösung wurde am Beispiel von HPC EF (5 % bis 15 % Polymergehalt) untersucht. Zunehmende Viskosität der verwendeten Lösung konnte zu einem verringerten Ausfüllen des Hohlvolumens zwischen den Filamenten führen. Andererseits konnte bei höher viskosen Lösungen die Ablagerung einer dickeren Schicht Polymer an den Fäden erreicht werden. Ziel war es, mit diesem Versuch ein Optimum der Viskosität der zu verwendenden Tränklösung zu finden (Abb. 41). Dazu wurde die Masse des aufgenommenen Films gravimetrisch bestimmt. Aufgrund der geringen Fadenmassen war eine Teilung der ca. 5 m langen Fäden für die statistische Auswertung der Massen nur für die Fäden rd 36 und pr 48 möglich.

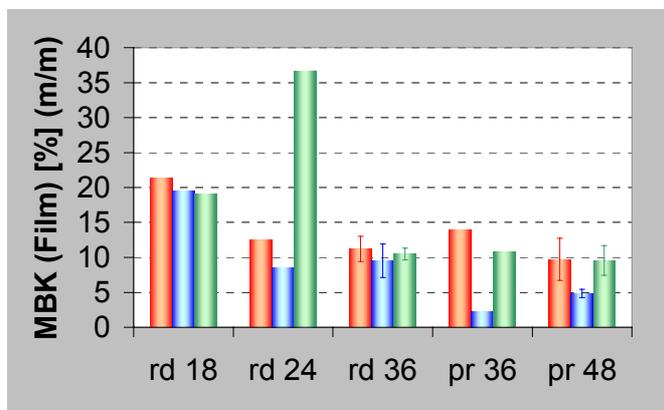


Abb. 41 Einfluss der Fadeneigenschaften und der Viskosität der Tränklösung auf die MBK (HPC EF 5 % (rot), HPC EF 10% (blau), HPC EF 15 % (grün))

Es konnte kein Optimum der Viskosität mit diesem Versuch bestimmt werden. Die durchschnittliche MBK war bei dem Faden mit der geringsten Anzahl Filamente am

größten. Insbesondere bei den profilierten Fäden führte die 10 %-ige HPC EF Lösung zu geringen MBKs. Hierbei scheint die Viskosität der Lösung zu hoch zu sein, um in die Hohlräume einzudringen und die Masse des um den Faden aufgelagerten Films ist kleiner als die bei der höher viskosen Lösung.

Die Einflüsse der **Oberflächeneigenschaften** und **Filamentigkeit** ausgewählter Fäden auf deren MBK wurde mit 3 verschiedenen polymeren fluoresceinhaltigen Lösungen vergleichbarer Viskosität untersucht (Abb. 42). Dabei war der Polymergehalt der Eudragit[®] Lösungen mit ca. 32 % (m/m) deutlich höher als der Polymergehalt der HPC EF Lösung (10 % (m/m)). Das Hohlvolumen von Fäden mit profilierten Filamenten wurde aufgrund deren verzahnter Anordnung (Abb. 40, S. 66) als geringer eingeschätzt, als das von Fäden mit vergleichbar dicken runden Filamenten.

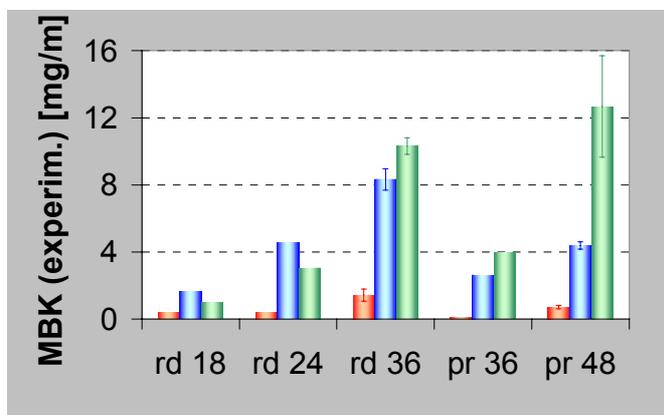


Abb. 42 Einfluss der Fadeneigenschaften und der Art der Tränklösung auf die MBK (HPC EF 10 % (rot), Eudragit[®] E (blau), Eudragit[®] RL (grün))

Erwartungsgemäß wurden bei der Tränkung mit den Eudragit[®]-Lösungen höhere MBK_F als mit der HPC EF-Lösung vergleichbarer Viskosität erreicht. Die **Oberflächeneigenschaften** der Filamente beeinflussten die MBK_F der Fäden bis auf eine Ausnahme (pr 48, getränkt mit Eudragit[®] E) wie vorher eingeschätzt:

Das vergleichsweise geringe Hohlvolumen solcher Fäden führte zu geringeren Aufnahmekapazitäten für das Polymer. Mit steigender **Filamentigkeit** der Fäden wurden, wie erwartet, steigende MBK_F gefunden (Abb. 42). Mittels einer grafischen Darstellung der experimentell gefundenen MBK_F über die theoretisch berechnete sollte gezeigt werden, wie gut Theorie und Praxis in diesem Fall übereinstimmen (Abb. 43, S. 68).

Die experimentell gefundenen MBK_F waren bei den Acrylaten ca. 15 mal so groß, bei HPC EF ca. doppelt so groß wie die theoretisch berechneten. Gründe für die fehlende Übereinstimmung zwischen Theorie und Praxis konnten zum einen die Anordnung der Filamente sein, welche nicht der dichtesten Kugelpackung (Abb. 40, S. 66)

entsprach und zum anderen das bei der theoretischen Berechnung nicht berücksichtigte Ablagern von Film um die Fäden herum. Unabhängig von diesen Abweichungen sollten bei vergleichbarer Benetzbarkeit der Lösungen alle Punkte auf einer Geraden liegen. Bereits anhand der Abbildung ist erkennbar, dass die MBK_F der mit den Acrylaten getränkten Fäden vergleichbar groß, dagegen die MBK_F der mit HPC EF getränkten Fäden deutlich kleiner war. Dies ließ auf eine schlechtere Benetzbarkeit der drei Fäden mit der HPC EF-Lösung schließen. Die gleichmäßigste Beschichtung wurde mit Eudragit RL[®] erreicht.

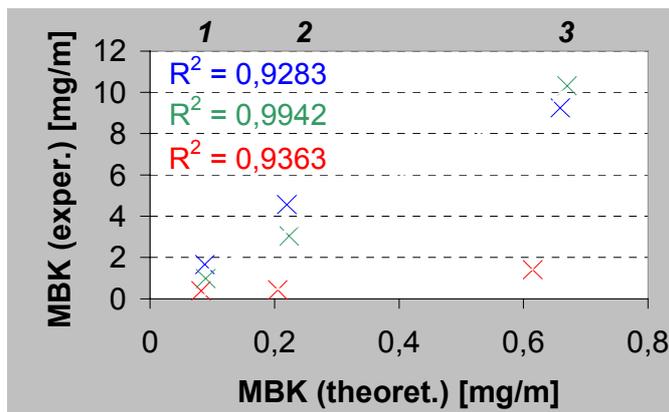
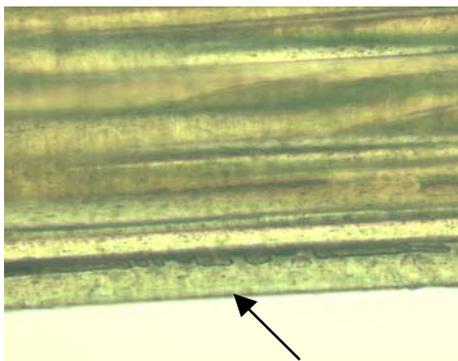
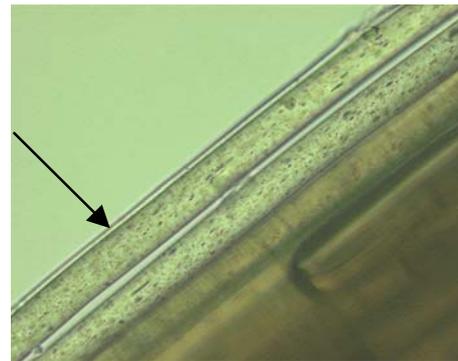


Abb. 43 Experimentell bestimmte MBK_F in Abhängigkeit von der theoretisch berechneten $MBK_{theoret}$ für die Fäden mit runden Filamenten (1-3, vgl. Tab. 21) (rot: HPC EF 10 %; blau: Eudragit[®] E; grün: Eudragit[®] RL)

Mikroskopisch konnte die Annahme der schlechteren Benetzbarkeit der Fäden bei der Tränkung mit HPC EF nachgewiesen werden. Während um den mit Eudragit[®] E getränkten Faden herum eine Filmschicht erkennbar ist, fehlt diese bei dem mit HPC EF getränkten Faden (Abb. 44).



a) Faden 1, getränkt mit HPC EF 10 %



b) Faden 1, getränkt mit Eudragit[®] E

Abb. 44.a), b) Fäden, getränkt mit den Polymerlösungen HPC EF (10 %, (m/m)) und Eudragit[®] E (100-fach vergrößert)

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass mit der in den Labormaßstab übertragenen Methode des Beschichtens eine einfache Möglichkeit gefunden wurde, verschiedene Fäden und Polymere bezüglich ihrer Eignung zur Herstellung eines textilen Wirkstoffdepots zu untersuchen. Je höher der Polymergehalt der Tränklösung

war, desto mehr Film lagerte sich auch auf den Fäden ab. Fäden mit profilierten Filamenten führten nicht zu einer Verbesserung der MBK_F . Den größten Einflussfaktor stellte die Dicke der Filamente dar, aber auch durch die Erhöhung der Anzahl der Filamente erreichte man über die Vergrößerung des Hohlvolumens eine Steigerung der MBK_F .

2.2.2.2.3 Massen- und Flächen-Beladungskapazität von Gewirken und Vliesen

Die Ergebnisse der Fadentränkungsversuche zugrundelegend, wurde in die Auswahl der Textilien neben einem Vlies Viledon® und dem Gewirke 14980 das Gewirke 06991 einbezogen, welches u.a. aus einem Fadenmaterial mit hoher Filamentanzahl (NewCell®) bestand (Tab. 21). Im Hinblick auf die Möglichkeit, von der Haut abgegebenes Wasser nach außen ableiten zu können, enthielt die Abstandsschicht der ausgewählten Gewirke sogenannte Polfäden, welche die Feuchtigkeit ableiten konnten. Nicht nur der Faden, sondern auch die Anordnung der Fäden in dem Textil bestimmten die MBK_F . Dabei war die MBK_F eines Textils durch zusätzliche Ablagerung der Tränklösung an den Fadenkreuzungspunkten und zwischen den Fäden, welche fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden konnten, immer höher als die des reinen Fadens (Abb. 68, 69, S. A11).

Tab. 21 Parameter der für Tränkungsversuche ausgewählten Gewirke (Angabe der Fadenstärke (=dtex), der Filamentigkeit (=f) und Anteile der Fadenarten [%])

Gewirke	Dicke [mm]	Fläche 1 (hautnah)	Polfaden	Fläche 2 (hautfern)
14980	1,14	PES dtex50, f20; 21,6 %	PES dtex33, f1; 37,2 %	PES dtex50, f20; 41,2 %
06991	1,5	NewCell® dtex120, f90; 32 %	PA 6.6 dtex78, f68; 27 %	PA 6.6 dtex44, f13; 41 %

Die Textilien wurden mit HPC EF, Eudragit® E und Eudragit® RL beschichtet (Methode 4.2.11.2), deren MBK_{WS} bestimmt (Methode 4.2.13) und die Ergebnisse grafisch dargestellt (Abb. 45, 46, S. 70).

Aufgrund des höheren Polymergehaltes der Tränklösung war die MBK der mit den Eudragit®-Lösungen getränkten Proben deutlich höher (3-4 mal mehr, bezogen auf den Wirkstoff) als die von mit HPC EF getränkten Proben.

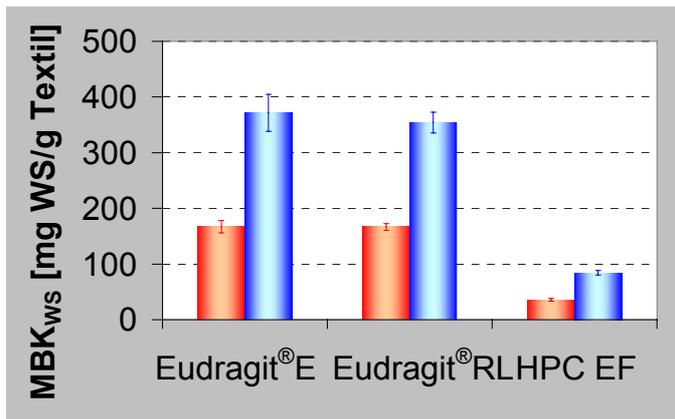


Abb. 45 MBK_{WS} in Abhängigkeit des Polymers am Beispiel des Gewirkes 06991 (rot) und des Vlieses Viledon® (blau)

Der Vergleich der MBK_{WS} getränkter Textilien ergab bei allen Polymeren das gleiche Bild. Exemplarisch wurde die Abhängigkeit für Eudragit® RL und HPC EF dargestellt (Abb. 46). Das Vlies nahm mehr als das Doppelte an Wirkstoff auf als die Gewirke, welche sich voneinander nicht signifikant unterschieden.

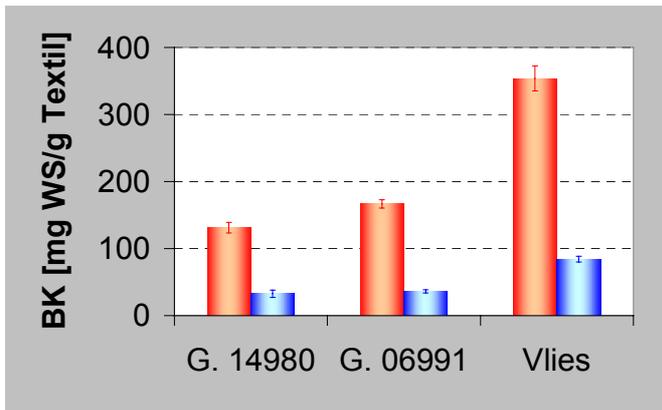


Abb. 46 MBK_{WS} in Abhängigkeit vom Textil am Beispiel von Eudragit® RL (rot) und HPC EF (blau)

Für die transdermale Therapie interessant war im Endeffekt die Fläche des Systems, über welche die Wirkstoffabgabe realisiert wurde. Idealerweise sollte diese nicht größer als 20 cm² sein. Betrachtete man die Flächen-Beladungskapazität von in der vorliegenden Arbeit verwendeten auf dem Markt befindlichen TTS, so lag diese im Bereich von 0,07 mg/cm² (Estraderm® MX) bis 0,45 mg/cm² (Oesclim®) (Tab. 22, S. 71). Für einen Vergleich der 3 textilen Materialien hinsichtlich ihrer Eignung als TTS war statt der berechneten MBK_{WS}, die aufnehmbare Masse Wirkstoff pro cm² Textil (= Flächen-Beladungskapazität; FBK_{WS}) von Bedeutung (Abb. 47).

Es wurden hierbei keine Unterschiede des Verhältnisses der FBK_{WS} beim Vergleich der Polymere gefunden, die Unterschiede bezüglich der Textilien wurden exemplarisch für Eudragit® RL und HPC EF dargestellt (Abb. 47, S. 71). Das Gewirke 06991 nahm mehr Wirkstoff auf als das Vlies, welches wiederum mehr Wirkstoff als das Gewirke 14980 aufnahm. Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,05$).

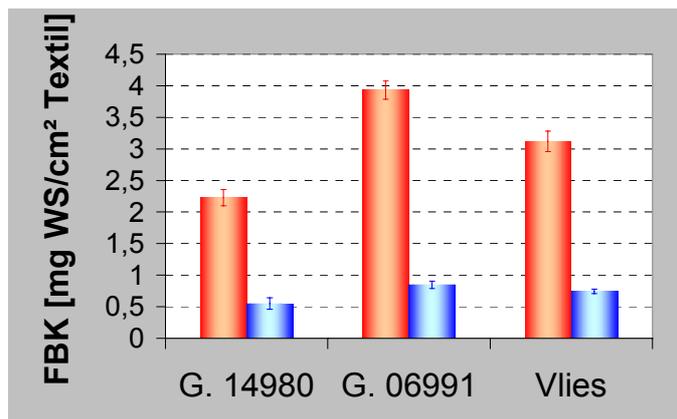


Abb. 47 FBK_{WS} in Abhängigkeit vom Textil am Beispiel von Eudragit® RL (rot) und HPC EF (blau)

Bei der Betrachtung der MBK_{WS} nahm das Vlies ca. doppelt so viel Wirkstoff auf wie die beiden Gewirke. Es bildete sich hierbei ein nahezu durchgängiger Polymerfilm. Bei dem Vergleich der FBK_{WS} dagegen, erwies sich das Gewirke 06991 als das am höchsten beladungsfähige Textil. Dies konnte insbesondere auf die deutlich höhere Materialdicke, aber auch auf die als besonders saugfähig einzustufende, hochkapillare NewCell®-Schicht zurückgeführt werden. Unter Einbeziehung der Ergebnisse beider Beladungskapazitäten kristallisierte sich das Vlies als besonders geeignet heraus, bei geringen Materialflächen und Dicken viel Polymerfilm und damit auch entsprechend hohe Wirkstoffmengen aufzunehmen. Bezüglich der Polymerlösung ergaben beide Untersuchungen das Ergebnis, den Wirkstoff in hochprozentige Polymerlösungen, wie z.B. Eudragit®-Lösungen, einzuarbeiten. Zusammenfassend empfahlen sich als Wirkstoffdepot folglich *mehrlagige Vliese*, getränkt mit Polymerlösungen *hohen Polymergehaltes*.

Tab. 22 Vergleich der Flächen-Beladungskapazitäten (bezogen auf den Wirkstoff) von Markt-TTS und entwickelten textilen Wirkstoffdepots unter Einbeziehung von HPC EF und Eudragit® RL (mit Angabe der StAbw)

Markt-TTS	FBK _{WS} [mg/cm²]	Textile Wirkstoffdepots	FBK _{WS} [mg/cm²] ± StAbw
Estraderm® MX 50	0,07	Gewirke 14980/HPC EF	0,55 ± 0,09
Alora®	0,08	Gewirke 06691/HPC EF	0,85 ± 0,06
Fem® 7	0,10	Vlies Viledon®/HPC EF	0,74 ± 0,04
Evorel®	0,20	Gewirke 14980/Eudragit® RL	2,23 ± 0,13
Cutanum®	0,30	Gewirke 06691/Eudragit® RL	3,93 ± 0,14
Menorest®	0,30	Vlies Viledon®/Eudragit® RL	3,12 ± 0,16
Oesclim®	0,45		

Vergleich man nunmehr die mit dem Einsatz von textilen Wirkstoffdepots erreichten Beladungskapazitäten mit den bei auf dem Markt befindlichen TTS vorhandenen Beladungskapazitäten, so war der Vorteil der textilen Wirkstoffdepots deutlich erkennbar (Tab. 22, S. 71).

2.2.2.2.4 Wasserdampfdurchlässigkeit von Filmen und getränkten Textilien

Zunächst wurde die $WDD_{50\mu\text{m}}$ der Filme mit dem TEWL in vitro Versuch bestimmt (Abb. 48). Aufgrund der geringen Viskosität der Lösungen war es nicht möglich, die Dicke der Filme z.B. durch Anwendung eines Rakels einzustellen. Je nach verwendetem Polymer und der Spreitfähigkeit der Lösung auf der Folienoberfläche entstanden Filme von 43 μm (HPC EF), 90 μm (Eudragit[®] E), bzw. 124 μm (Eudragit[®] RL). Für die vergleichende Betrachtung der WDD wurde die WDD von 50 μm dicken Filmen berechnet (Gl. 7, S. 48).

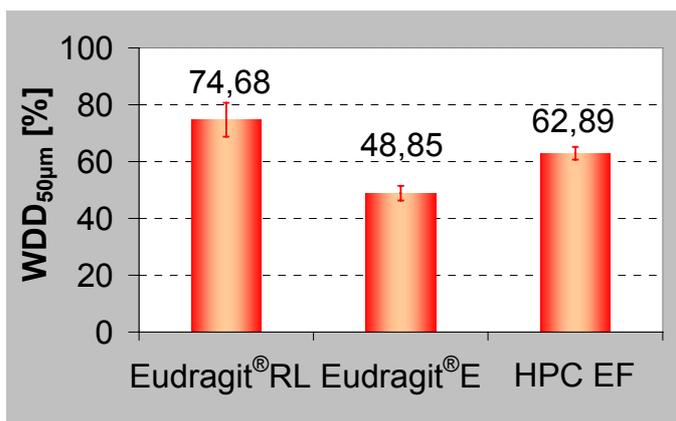


Abb. 48 Rel. $WDD_{50\mu\text{m}}$ [%] für Polymer-Filme, bestimmt mit der TEWL in vitro Methode

Filme aus Eudragit[®] RL waren am besten, dagegen Filme aus Eudragit[®] E am schlechtesten durchlässig für Wasserdampf. Die Unterschiede zwischen den Filmen waren dabei signifikant ($p < 0,05$).

In einem zweiten Schritt wurde die WDD getränkter Textilien hinsichtlich der Einflüsse der Textilart und des verwendeten Polymers mit dem TEWL in vitro Versuch überprüft und sowohl die Zeit bis zur Einstellung des Gleichgewichtes der Wasserdampfdiffusion (Abb. 49, S. 73), als auch die rel. WDD (Abb. 50, S. 73) grafisch dargestellt.

Nach spätestens 40 min war die Einstellung des GG der Wasserdampfdiffusion abgeschlossen. Diese Zeit war verglichen mit den Anwendungsdauern für TTS von bis zu 7 Tagen vernachlässigbar klein.

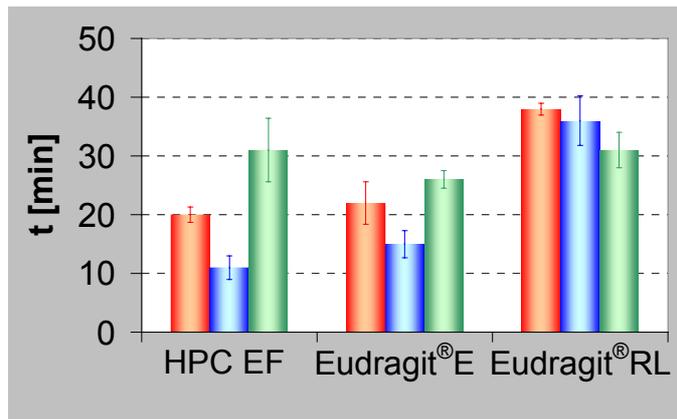


Abb. 49 Zeit bis zur Einstellung des Gleichgewichtes der Wasserdampfdiffusion für mit verschiedenen Polymeren getränktes Vlies (rot), Gewirke 14980 (blau) und Gewirke 06691 (grün)

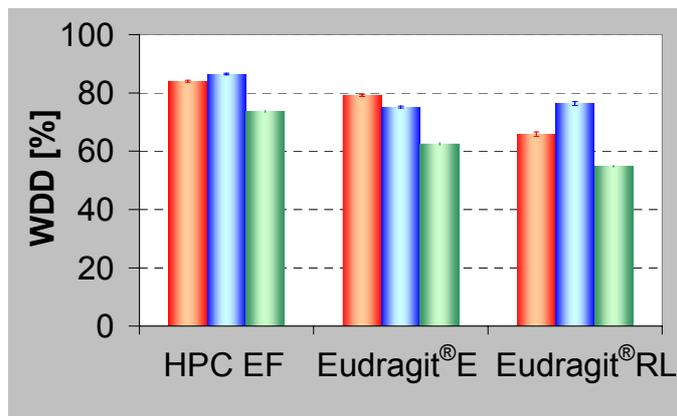
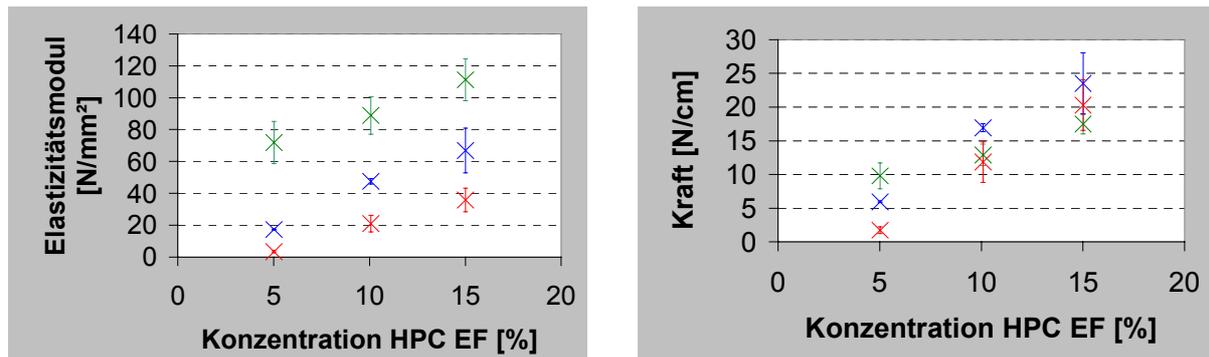


Abb. 50 Rel. WDD von Vlies (rot), Gewirke 14980 (blau) und Gewirke 06691 (grün), getränkt mit verschiedenen Polymeren

Die rel. WDD der hergestellten Systeme war generell $> 50\%$, ein deutlicher Unterschied beim Vergleich mit herkömmlichen TTS. Bedingt durch die Dicke des Gewirkes 06691 und die Ausbildung eines dichten Films auf der NewCell®-Seite des Textils war die WDD dieser Textilprobe meist geringer als die des Gewirkes 14980 und des Vlieses, wobei diese Unterschiede im Hinblick auf eine transdermale Anwendung ebenfalls vernachlässigbar klein waren.

2.2.2.2.5 Elastizitätsmodul getränkter Textilien

Die E-Moduli von auf dem Markt befindlichen TTS wurden in einem Bereich von 5 N/mm^2 bis 735 N/mm^2 , entsprechend $0,9\text{ N/cm}$ bis 18 N/cm absolut bei der Dehnung wirkender Kraft, gefunden. Große Kräfte standen für hohe Widerstände des TTS gegen eine Dehnung. In Abhängigkeit des verwendeten textilen Materials und der Viskosität der Tränklösung entstanden Systeme mit unterschiedlichen elastischen Eigenschaften (Abb. 51.a), b), S. 74).



a) Elastizitätsmodul

b) bei einer Dehnung von 3 % wirkende Kraft

Abb. 51 Abhängigkeit des E-Moduls (a) bzw. der bei einer Dehnung um 3 % wirkenden Kraft (b) von mit HPC EF-Lösung getränkten Textilien von der Viskosität der Polymerlösung (Gewirke 06991 (rot), Gewirke 14980 (blau), Vlies (grün))

Die absolut wirkenden Kräfte bei einer theoretischen Dehnung der Haut um 3 % waren für mit 15 %-iger HPC EF-Lösung getränkten Gewirken etwas größer, als die bei auf dem Markt befindlichen TTS wirkenden Kräfte. Des Weiteren konnte die Abhängigkeit der bei der Dehnung absolut wirkenden Kraft von der Konzentration der Polymerlösung gezeigt werden. Sowohl die getesteten Gewirke, als auch das Vlies schienen bei der Tränkung mit verschiedenen konzentrierten HPC EF-Lösungen geeignete Ausgangsmaterialien für eine transdermale Anwendung zu sein. Dennoch stellte die Elastizität der entstehenden Systeme, auch ausgehend von den hochelastischen Gewirken, einen kritischen, während der Entwicklung zwingend zu überprüfenden Parameter dar.

2.2.2.2.6 Freisetzungseigenschaften getränkter Textilien

Untersuchungsgegenstand waren die drei bereits im Vorfeld beschriebenen textilen Materialien, getränkt mit vier verschiedenen Polymerlösungen. Es wurden die Freisetzungseigenschaften aus den getränkten Textilien mit einem kumulativen Freisetzungsversuch (nach EAB 2.9.4: Dissolution test for transdermal patches) verglichen. Für den Vergleich wurden die Kinetik der Freisetzung und die prozentualen 6-Stunden-Werte herangezogen. Die Freisetzung unterlag bei Filmen mit gelöstem Wirkstoff bei Einhalten bestimmter Bedingungen der Diffusionskontrolle und war nach Higuchi proportional zu $t^{0,5}$ (Gl. 34, S. 101) [123].

Hinsichtlich der Kinetik sind für mit **HPC EF** und **Eudragit® E** getränkte Textilien Daten erhalten worden, welche Proportionalität zu $t^{0,5}$ aufwiesen, damit also der Higuchi-Theorie folgten (Tab. 23, S. 75).

Tab. 23 Korrelationskoeffizienten

Polymer	Gewirke 06991	Gewirke 14980	Vlies Viledon®
HPC EF	0,9804	0,9891	0,9892
Eudragit® E	0,9963	0,9953	0,9913
Eudragit® RL	0,8689	0,9803	0,8674

Allerdings konnte die Bedingung, dass die Probenziehung beendet ist, bis max. 40 % des enthaltenen Wirkstoffes freigesetzt worden sind, bei *HPC EF* nicht erfüllt werden. Außer bei dem Vlies war bereits nach 30 min, also am ersten Probenziehungspunkt, mehr als 40 % des gesamten Wirkstoffes freigesetzt. Normalerweise sollte dann die Kurve bereits eine deutliche Abflachung ohne Higuchi-Kinetik aufweisen, da die Diffusion des Wirkstoffes im Polymer zur Grenzfläche geschwindigkeitsbestimmend wird. Bei der wasserlöslichen *HPC EF* kam es aber zu einer Erosion des Polymers durch eintretendes Medium. Auf diese Art und Weise verschob sich die eigentlich an Wirkstoff verarmte Grenzfläche (Polymer-Lösung) in Richtung auf höhere Wirkstoffkonzentrationen. Unterlegt wurde diese Vermutung mit der Aufrechterhaltung der hohen Wirkstofffreisetzungsrates über die Zeit. Bei mit *Eudragit® RL* getränkten Proben trat zu Beginn eine verzögerte Freisetzung auf, erst ab 60 min folgte die Freisetzung der Higuchi-Kinetik (Abb. 52). Besonders auffällig zeigte sich diese Verzögerung bei der Untersuchung des mit *Eudragit® RL* getränkten Vlieses. Erst ab 120 min Freisetzungzeit folgte die Freisetzung der Higuchi-Kinetik. Bedingt war dies durch die im Vergleich mit den Gewirken dichte Packung des Vlieses.

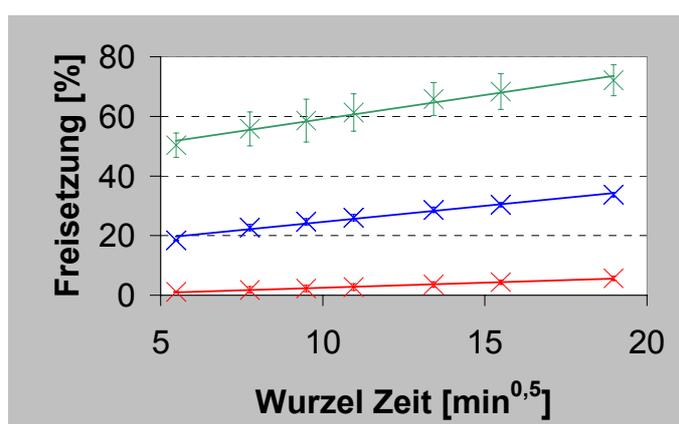


Abb. 52 Verlauf der Freisetzung über die Wurzel der Zeit für das Gewirke 14980, getränkt mit Eudragit® E (rot), Eudragit® RL (blau) bzw. HPC EF (grün)

Interessant war der Vergleich der prozentualen Freisetzung nach 6 Stunden in Abhängigkeit von Polymer und Textil (Abb. 53, S. 76).

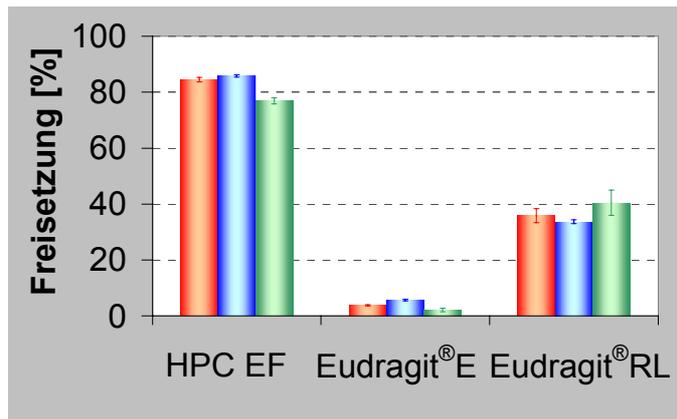


Abb. 53 Abhängigkeit der prozentualen Freisetzung nach 6 Stunden für 4 Polymerfilme (beladen mit Modellsteroid) auf jeweils 3 verschiedenen Textilien (Gewirke 06991 (rot), Gewirke 14980 (blau), Vlies Viledon® (grün))

Die Freisetzung des Modellsteroids wurde mehr von der Art des Polymers, als von der Art des Textils beeinflusst. Aus dem mit HPC EF und Eudragit® E getränkten Vlies war die Freisetzung dabei geringer als aus den Gewirken, was auf die vergleichsweise dichtere Packung des Filmes zurückgeführt werden konnte.

Bei *HPC EF* handelte es sich um ein wasserlösliches Polymer. Dadurch war die vergleichsweise höhere Freisetzung im Vergleich zu den Acrylaten erklärbar.

Obwohl hinsichtlich ihrer Beladungskapazität sehr ähnlich, unterschied sich das Freisetzungsverhalten der *Acrylate* doch wesentlich voneinander:

Eudragit® E war ein kationisches Copolymer auf der Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern ohne Lösungsvermögen in wässrigen neutralen bis alkalischen Medien. Dagegen besaß *Eudragit® RL*, basierend auf Copolymerisaten aus Acryl- und Methacrylsäureestern, eine gewisse Quellfähigkeit in wässrigen Lösungen, welche auf den Gehalt von ca. 10 % quaternären Ammoniumgruppen (hier: Trimethylammoniummethacrylatchlorid) zurückgeführt wurde [61]. Während bei *Eudragit® RL* nach 6 Stunden 40 % des enthaltenen Modellsteroids freigesetzt wurde, betrug diese Menge bei *Eudragit® E* lediglich 15 %.

Vergleich man dagegen die mit *Eudragit® RL* getränkten Textilien untereinander, so fand man keinen Unterschied zwischen den Gewirken und dem Vlies. Dies zeigte, dass es hierbei nicht zur Erosion, sondern lediglich zu einer Quellung des Polymers durch eindringendes Medium kam.

2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität

Ziel der Arbeiten an einem Prototyp für TTS mit einstellbarer Okklusivität war die Verringerung auftretender Hautreizungen und Verbesserung des Klebeverhaltens. Einleitend wurden die Elastizität und WDD als Einflussfaktoren auf diese beiden Anwendungseigenschaften diskutiert. Zunächst sollte der Ersatz herkömmlicher Abdeckfolien durch textile Materialien unter Beibehaltung des Aufbaus auf dem Markt befindlicher **Matrix-TTS** überprüft werden. Hierfür kamen aufgrund ihrer geringen Dicke und hohen Variabilität des Aufbaus Gewebe, aber auch Vliese in Betracht. Von den untersuchten Materialien stellten *Gewebe 3* und das *Vlies Viledon*[®] eine ausreichende Barriere für den viskoelastischen Kleber dar und waren mit E-Moduli von $< 100 \text{ N/mm}^2$ hoch elastisch. Mit *ComfortPlus 25* wurde eine auf Textilien kaschierbare wasserdichte, jedoch für Wasserdampf durchlässige Abdeckung gefunden, welche eine transdermale Anwendung der Systeme über mehrere Tage ermöglichen sollte. Ein die WDD beeinflussender Faktor war die WDD der Kleberschicht. Es konnte anhand des verwendeten SIL-Klebers gezeigt werden, dass die Einstellung der WDD über die *Kleberschichtdicke* möglich ist. Mit der partiellen Beschichtung von Wabenstrukturen wurde eine Idee aufgezeigt, mit der auch wasserdampfdurchlässige Kleber (z. B. PIB) zu wasserdampfdurchlässigen Systemen führen konnten.

Erstmals wurde die Idee aufgeworfen, die dreidimensionale Struktur von **Abstandsgewirken** und mehrlagigen **Vliesen** als **Depot für Arzneistoffe** zu nutzen. Grundgedanke hierbei war, Textilien mit einem Polymerfilm zu tränken, welcher mit einem Wirkstoff beladen war. Die Haftung zur Haut musste dabei durch einen Klebering gewährleistet werden. Zunächst wurden, ausgehend von den Löslichkeiten, den Viskositäten der entstehenden Lösungen und der Beladungskapazität der entstehenden Filme für ein Modellsteroid, zwei Acrylate (Eudragit[®] E100, Eudragit[®] RL100), sowie ein Cellulosederivat (HCP EF) ausgewählt. Von der Formel zur Berechnung der theoretischen Beladungskapazität leitete sich die Eignung von Fäden mit dicken Filamenten und hoher Filamentanzahl ab, wobei des weiteren gezeigt werden konnte, dass glatte Filamente deutlich mehr Film aufnehmen als profilierte Filamente. Die bessere Benetzungsfähigkeit und der höhere Polymergehalt der Acrylat-Lösungen führte zu höher beladenen Textilien. Bezüglich der MBK_{WS} bei Textilien erwies sich das ausgewählte Vlies, bezüglich der FBK_{WS} dagegen das Gewirke 06691 als besonders geeignet, hohe Wirkstoffmengen aufzunehmen. Offensichtlich war der Vorteil der durch-

schnittlich 10 mal höheren FBK_{WS} der vorgestellten Systeme mit textilem Wirkstoffdepot im Vergleich zu herkömmlichen Markt-TTS mit klebendem Wirkstoffdepot. Die *WDD* aller geprüfter Systeme war mit > 50 % deutlich höher als die der auf dem Markt befindlichen TTS, sodass die einleitend diskutierte Verbesserung der Hautverträglichkeit erreicht werden könnte. Die entwickelten Systeme mit textilem Wirkstoffdepot wiesen den auf dem Markt befindlichen TTS vergleichbare *Elastizitäten* auf. Die Elastizität bleibt somit auch hierbei ein kritischer, während der Entwicklung immer zu bestimmender Parameter. Anhand der Freisetzungsuntersuchungen konnte der Vorteil wasserlöslicher (HPC EF) bzw. mit Wasser quellbarer (Eudragit® RL) Polymere aufgezeigt werden. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass auch während der Applikation der Systeme an der Grenzfläche zur Haut eine mehr oder weniger feuchte Umgebung herrscht, kann der Fakt einer verbesserten Freisetzung entscheidend für die transdermale Realisierbarkeit werden.

Im Ergebnis dieser Untersuchungen wird als Wirkstoffdepot aufgrund der geringen Dicke bei vielversprechenden Beladungskapazitäten ein mehrlagiges Vlies (z.B. Viledon®), getränkt mit einem gut benetzenden und mit Wasser quellbaren bzw. wasserlöslichen Polymer (z.B. Eudragit® RL), vorgeschlagen. Nachteilig ist der Mehraufwand an Zeit und damit auch an Kosten bei der Herstellung textiler Wirkstoffdepots im Vergleich zu einfachen Matrix-TTS. Die vorgestellten Systeme werden nur dann zur industriellen Anwendung kommen, wenn ein entsprechend großer Nutzen erwartet werden kann (z.B. transdermale Anwendbarkeit eines in herkömmlichen klebenden Polymeren gering löslichen Wirkstoffes).

3 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl bestehende Methoden zur Qualifizierung und Quantifizierung der **Anwendungseigenschaften** von TTS angewendet und weiterentwickelt, als auch neue Messmöglichkeiten erschlossen. Des Weiteren wurden erfolgreich Parameter spezifiziert, anhand derer auf Basis **textiler Materialien** unter Anwendung eines bekannten und eines neuartigen Konzeptes TTS mit einstellbarer Okklusivität hergestellt werden konnten.

Bei den systematischen Untersuchungen der Parameter des *180°-Schältests* konnte für die zu bestimmende Schälkraft die Abhängigkeit von der Kontaktzeit und der Schälgeschwindigkeit gezeigt werden. Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte vor der Durchführung des *180°-Schältests* von TTS überprüft werden, ob

- die in der Prüfvorschrift vorgeschriebene Kontaktzeit für das jeweilige TTS und das verwendete Substrat ausreichend ist und
- bei der in der Prüfvorschrift vorgeschriebenen Schälgeschwindigkeit adhäsives Versagen vorliegt.

Nur bei Einhaltung dieser Voraussetzungen sollte die Schälkraft zum Vergleich von TTS herangezogen werden. Weder das Verwenden alternativer Substrate, noch das Verändern der Prüfbedingungen Feuchtigkeit und Temperatur führte bei dem *180°-Schältest* zu Ergebnissen, aufgrund derer die Hauthaftung von TTS vorhergesagt werden konnte.

Die *Oberflächenspannungen* von auf dem Markt befindlichen TTS waren im Durchschnitt geringer als die reiner Klebstoffe. Erstmals wurden basierend auf den Oberflächenspannungen die *Adhäsionsarbeit* berechnet, welche ein Maß der Triebkraft für die Benetzung des Substrates durch den Kleber darstellte. Die Berechnung der Adhäsionsarbeit zwischen TTS und Substraten mit hautähnlicher Oberflächenspannung, sowie Nacktmaushaut und Vitro-Skin® stellte sich als besser geeignet heraus, die Hauthaftung vorherzusagen, als der nach einer Standardmethode durchgeführte *180°-Schältest*.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die *Elastizität* von Laminaten neben der Elastizität der Abdeckfolie auch von der Art und der Dicke der Kleberschicht abhing. Erstmals wurden die E-Moduli ausgewählter auf dem Markt befindlicher TTS bestimmt, wobei kein Zusammenhang mit der Hauthaftung nachgewiesen werden konnte. Die ausgewählten die TTS waren 10 bis 1000 mal weniger elastisch als die Haut.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass keiner der einzelnen Versuche und auch nicht die Kombination der Ergebnisse die Vorhersage der Hauthaftung ermöglichte. Weiterführende Ansatzpunkte für die Entwicklung eines in vitro-Versuchs, mit welchem die Hauthaftung vorhergesagt werden kann, sind

- die Bestimmung der bei dem 180°-Schältest für die Dehnung aufzuwendenden Kraft, um so die reine Klebkraft zu berechnen,
- die Veränderung der Geometrie des Schältests (z.B. ein 0°-Abhebeversuch),
- die Verwendung eines tränkbaaren Substrates mit einer der Haut vergleichbaren Oberflächenrauigkeit (z.B. Paraskin®) und
- der Vergleich mit verlässlichen klinischen Daten, denen vergleichbare Studien zugrunde liegen.

Die WDD klebender Systeme wurde mit 4 Methoden bestimmt:

- gravimetrisch (= herkömmliche Methode hoher Empfindlichkeit und langen Messzeiten, mit welcher der zeitliche Verlauf der Wasserdampf-Diffusion nicht möglich ist);
- TEWL in vivo-Versuch (= einzige Methode, um klebende Filme während der Anwendung auf der Haut zu untersuchen, mit dem Nachteil geringer Empfindlichkeit);
- TEWL in vitro-Versuch (= einfache Methode, um auch den zeitlichen Verlauf der Diffusion des Wasserdampfes zu untersuchen);
- FTIR-ATR-Methode (= vergleichsweise aufwendige Methode, mit welcher der zeitliche Verlauf der Diffusion des Wasserdampfes mit hoher Empfindlichkeit bestimmt werden kann).

Beim Vergleich prozentualer WDD, welche unabhängig vom Wasserdampf-Konzentrationsgefälle gleich groß sein sollten, wurde für den PA-Kleber in vivo eine deutlich höhere WDD gefunden als bei den anderen Versuchen. Dieser Unterschied kann durch das Verwenden klebender Filme bei dem in vivo Versuch und das Verwenden freier Filme bei den anderen Versuchen bedingt sein. Für die Einschätzung der Okklusivität klebender Systeme auf der Haut sollte demnach mindestens ein Versuch mit dem klebenden Film (z.B. TEWL in vivo) einbezogen werden.

Es konnte beim Kontakt von klebenden Filmen mit Wasser mit Hilfe der *atmosphärischen Rasterelektronenmikroskopie* das Herauslösen von Substanzen aus Klebern und Veränderungen an deren Oberflächen nachgewiesen werden. Die ausgewählten Kleber zeigten dabei eine abgestufte Empfindlichkeit, wobei es bei dem Kleber mit der geringsten WDD (PIB) zu den größten Veränderungen kam. Bereits bei reinen Klebern zeigen sich Veränderungen bei Kontakt mit Wasser, sodass eine Untersuchung von auf dem Markt befindlichen TTS, welche immer Vielstoff-Systeme darstel-

len, sinnvoll erscheint. Keine der beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Klebkraft in vitro berücksichtigt die Veränderungen bei Kontakt mit Wasser während des Tragens der TTS.

Für die Auswahl von **Textilien** für die Anwendung als *Abdeckmaterial* wurden als limitierende Faktoren deren Beschichtbarkeit und Elastizität gefunden. Die für eine mehrtägige transdermale Anwendung notwendige Wasserdichtigkeit bei gleichzeitiger WDD der Systeme konnte durch Aufkaschieren der zusätzlichen mikroporösen ComfortPlus-Folie gewährleistet werden.

Es wurde anhand eines Modellsteroids ein technologisches Konzept vorgestellt, welches basierend auf polymeren Filmen und dreidimensionalen Textilien zur Entwicklung eines *textilen Wirkstoffdepots* verwendet werden konnte. Dabei waren die folgenden Parameter Gegenstand unserer Untersuchungen:

- Beladungskapazität des polymeren Films;
- theoretische und praktische Beladungskapazität von Fäden (glatte Filamentoberfläche mit höheren Beladungskapazitäten als profilierte);
- Beladungskapazität des Textils (bei Vlies Viledon[®] höher verglichen mit den untersuchten Gewirken);
- Wasserdampfdurchlässigkeit des getränkten Textils (bei den untersuchten Textilien und Polymeren immer > 50 %);
- Elastizitätsmodul des getränkten Textils (war im Bereich von herkömmlichen TTS und stellten somit einen kritischen Parameter dar);
- Freisetzungseigenschaften der Systeme (wasserlösliche bzw. mit Wasser quellbare Polymere mit besseren Freisetzungseigenschaften).

Mit den vorgestellten Systemen wurden im Vergleich zu auf dem Markt befindlichen TTS durchschnittlich 10 mal höhere FBKs erreicht. Nachteilig ist der technologische Mehraufwand bei der Herstellung solcher Systeme, welcher nur bei entsprechend hohem Nutzen gerechtfertigt sein wird.

In der Literatur wurde die Okklusion, welche durch die Anwendung herkömmlicher TTS an der Applikationsstelle auftrat, als eine der Ursachen für Hautreizungen und Verringerung der Klebkraft auf der Haut bezeichnet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nicht am Menschen geprüft, inwieweit eine abgestufte Okklusion auch zu abgestufter Hautreizung führte, auch Literaturangaben zu dieser Thematik waren nicht verfügbar. Der nächste Schritt bei der Weiterverfolgung des aufgestellten Konzeptes der Verminderung der Hautreizungen durch Verringerung der Okklusivität müsste deshalb eine solche klinische Prüfung sein.

4 Experimenteller Teil

4.1 Materialien

Die in der Arbeit verwendeten Materialien und Substanzen konnten in die Gruppen "Bestandteile von TTS", "Chemikalien und Kleber", "Markt-TTS" und "Sonstiges" eingeteilt werden (Tab. 24).

Tab. 24 Übersicht über die verwendeten Materialien/Substanzen, die Hersteller und Verreiber sowie die Chargenbezeichnungen (*textile Materialien unter 3.1 aufgelistet)

Material/Substanz	Hersteller/Vertreiber	Charge
Bestandteile von TTS		
Comfort plus F25	Polycoating GmbH D-March	Muster
CoTran™ 9720	3M Pharmaceuticals, USA-St. Paul, Minnesota	110
CoTran™ 9726	3M Pharmaceuticals, USA-St. Paul, Minnesota	MAR99 101
Faitex 015	Fait Plast SPA I-Cellatica	Muster
Gewirke 06991	TITV Greiz e.V., D-Greiz	Muster
Gewirke 14980	TITV Greiz e.V., D-Greiz	Muster
Vlies 1532	Freudenberg D-Weinheim	Muster
Vlies Viledon®	Freudenberg D-Weinheim	Muster
Hostaphan®MN med15	Mitsubishi Polyester Film GmbH, D-Wiesbaden	Muster
Scotchpak™ 9742	3M Pharmaceuticals, USA-St. Paul, Minnesota	8017B
Markt-TTS		
Alora®	TheraTech Inc., USA-Salt Lake City, Utah/Procter & Gamble Pharmaceuticals, USA-Cincinnati, Ohio	0118
CombiPatch™	Noven Pharmaceuticals Inc., USA-Miami, Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc., USA-Collegeville, Pennsylvania	0F0701-A1-C1
Cutanum® 50	3M Pharmaceuticals, USA-St. Paul, Minnesota/ Jenapharm GmbH & Co. KG, D-Jena	00569
Estraderm® MX 50	Novartis Pharma GmbH, D-Nürnberg	108220
Evorel®	Janssen-Cilag GmbH, D-Neuss	00IS11R
Fem 7® 50µg	Merck KgaA, D-Darmstadt	M34B04 17
Menorest® 50	Novartis Pharma GmbH, D-Nürnberg	0D1701-A2-C1
Oesclim® 50	Laboratoires Fournier S.A., F-Garches	10589

Chemikalien und Kleber		
Aceton	Merck KGaA D-Darmstadt	K26610820925
Ammoniumnitrat	Riedel-de Haën, D-Seelze	13090
Bio-PSA® 7-4502	Dow Corning Corporation USA-Midland	Muster
Blanose® Gum 7LF-Pharm	Hercules Incorporated, USA-Wilmington	20219
Cetylstearylalkohol	Synopharm GmbH & Co. KG D-Barsbüttel	9905B079
DURO-TAK® 387-2052	National Starch and Chemical Company USA-Bridgewater, New Jersey	EMY-195
Ethylacetat	Merck KGaA, D-Darmstadt	708163712
Ethylenglycol	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim	2034733
Eudragit® E 100	Röhm GmbH D-Darmstadt	8310401067
Eudragit® RL	Röhm GmbH D-Darmstadt	8301206172
Isopropanol	Merck KGaA D-Darmstadt	I018840208
Klucel® EF	Hercules Incorporated, USA-Wilmington	9046
Klucel® HF	Hercules Incorporated, USA-Wilmington	7719
Klucel® JF	Hercules Incorporated, USA-Wilmington	9223
MA-24A®	Adhesives Research Inc., USA-Glen Rock, Pennsylvania	M-9228
PEG 400	MERCK-Schuchardt D-Hohenbrunn	S35192148
Vaselin, weiß	Hansen & Rosenthal KG D-Hamburg	117532
Wollwachsalkohol	Synopharm GmbH & Co. KG D-Barsbüttel	0110A271
Sonstiges		
Nacktmaushaut	Harlan Bioscience D-Walsrode	Diverse
Parafilm®	Carl Roth GmbH & Co. KG D-Karlsruhe	H666
Paraskin®	Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG D-Neuwied	Muster
Vitro-Skin® N.19	IMS Inc. USA-Milford	0264

Zu einzelnen Besonderheiten sind nachfolgend die Bedingungen der Verwendung oder sonstige wichtige Informationen zusammengestellt. Auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen TTS wurde aufgrund der mit Hilfe von Fiedlers Handbuch der Hilfsstoffe, der Roten Liste und der Fachinformation gegebenen einfachen Recherchierbarkeit verzichtet.

Bio-PSA[®] 7-4502 ist ein in Ethylacetat gelöster SIL-Kleber, bestehend aus Trimethylsilan, einem gerüstbildenden Harzanteil, kondensiert mit Polydimethylsiloxan [124, 125].

DURO-TAK[®] 387-2052 ist ein Acryl-Vinylacetat-Kleber mit Crosslinker, gelöst in Ethylacetat (39 %), Isopropanol (27 %), Ethanol (22 %) und Heptan (12 %) [126].

MA-24A[®] besteht aus in Heptan gelöstem PIB ohne polare Eigenschaften, dem zur Erhöhung der Klebrigkeit ein Harz zugesetzt wurde [127].

Faitex 015 wurde als wasserdampfdurchlässiges aber für Wasser undurchlässiges Abdeckmaterial insbesondere zur Untersuchung der WDD klebender Filme verwendet und bestand aus mikroporösem PE. *Comfort plus F25*, ebenfalls aus mikroporösem PE bestehend, wurde als äußere Schutzschicht bei der Herstellung von TTS mit einstellbarer Okklusivität verwendet.

Nacktmaushaut wurde für Permeationsstudien und als Substrat für den 180°-Schältest verwendet. Die Haut stammte aus Ganzkörperpräparationen von 5-6 Wochen alten *Nacktmäusen-HsdCpb:NMRI-nu* und wurde im präparierten tiefgekühlten Zustand erworben.

Paraskin[®] war ein imprägniertes Nadelvlies, welches vorrangig in der Automobil- und Schuhindustrie verwendet wurde. Es zeichnete sich durch eine der Haut vergleichbare Rauigkeit aus.

Vitro-Skin[®] war ein 3:1-Gemisch von Protein- (Gelatine) und Lipidanteil (Diacylglyceride) mit großer Oberflächenrauigkeit. Vor Verwendung musste eine Aktivierung durch 16 Stunden Lagerung in einem Exsikkator erfolgen. Durch ein offenes Gefäß mit einer Glycerol-Wasser-Mischung (30:70) wurde die Luftfeuchtigkeit darin eingestellt. Diese Vorbehandlung führte zu der Haut vergleichbaren Eigenschaften, insbesondere pH-Wert und Tonizität.

4.2 Methoden

4.2.1 Herstellung von Laminaten nach der Lösungsmethode

4.2.1.1 Universell anwendbare Methode

Die Lamine wurden mit der Handrakel (Erichsen, D-Hemer) und mit dem Labor-Handstreichgerät Typ SV (Mathis AG, CH-Niederhasli/Zürich) hergestellt. Die Klebstofflösung wurde auf eine silikonisierte Schutzfolie mit Hilfe der Handrakel oder dem Labor-Handstreichgerät aufgetragen und anschließend 20 min lang bei 80°C getrocknet. Dieses Zwischenprodukt wurde durch Laminierung mit einer Abdeckfolie fertiggestellt. Aus dem Dreischicht-Laminat wurden runde Proben gestanzt, in Folientüten verpackt und bei 20°C aufbewahrt. Die entstehenden Lamine entsprachen dem Aufbau eines Matrix-TTS (Abb. 2, S. 3).

4.2.1.2 Beschichtung von Wabenstrukturen

Der Kleber wurde wie oben beschrieben auf eine silikonisierte Folie gegossen und mit einem Rakel die Schichtdicke eingestellt. Das zu beschichtende Textil wurde ohne vorherige Trocknung des Klebers sofort aufgelegt. Mit einer Walze übte man gleichmäßig einen leichten Druck aus, zog das Textil danach zügig wieder ab und trocknete 20 min bei 80°C. Dabei erfolgte nur auf den Stegen die Aufnahme des Klebers, es entstanden wasserdampfdurchlässige Systeme.

4.2.2 Bestimmung der Schichtdicke

4.2.2.1 Mechanische Methode

Zur Bestimmung der Schichtdicke h wurde das Messgerät DELTASCOPE[®] MP30 (Helmut Fischer GmbH + Co, D-Sindelfingen) verwendet. Damit bestimmte man die Dicke nichtmagnetischer Schichten durch ein magnetinduktives Verfahren. Zur Kalibrierung des Gerätes wurden verschiedene Kalibriernormalen (Folien unterschiedlicher Dicke) eingesetzt.

Die Proben wurden mit der Schutzfolie nach oben auf das unbeschichtete Messobjekt aufgelegt. Anschließend setzte man den Messpol der Sonde auf das Messobjekt auf und die Schichtdicke konnte am Gerät abgelesen werden. Fünf verschiedene Messpunkte wurden ausgewählt. Der Mittelwert der jeweiligen Schutzfolie wurde von den einzelnen Werten subtrahiert und davon Mittelwert und Standard-

abweichung berechnet. Die so ermittelte Schichtdicke, angegeben in μm , setzte sich aus der Klebmatrix und der Abdeckfolie zusammen.

Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde am Laminat MA-24A[®]/Cotran[™] 9720 nach den oben angegebenen Bedingungen aus 8 Messungen bestimmt (Tab. 27, S. A12).

4.2.2.2 Mikroskopische Methode

Diese Methode wurde zur Bestimmung der Schichtdicke von TTS mit textilen Abdeckmaterialien angewendet. Bei der mechanischen Methode wurde das TTS mechanisch so stark belastet, dass es zur elastischen Verformung des Textils und damit zu verfälschten Ergebnissen kam.

Zur Probenvorbereitung wurden die Lamine in das Epoxidharz Technovit 7100 (Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, D-Wehrheim) eingebettet. Anschließend sind mit dem Rotationsmikrotom HM 350 (MICROM Laborgeräte GmbH, D-Walldorf) 20 μm dicke Querschnitte angefertigt und lichtmikroskopisch im Durchlichtmikroskop (Carl Zeiss Microscope Systems, D-Oberkochen) mit 200-facher Vergrößerung ausgewertet worden. Wie in den Abbildungen 54.a) und insbesondere bei Abb. 54.b) zu erkennen, wurde der Kleber beim Laminieren in das Textil gepresst und passte sich außerdem Oberflächenstrukturierungen des Textils an. Dies führte zu starken Schwankungen der Dicke der klebenden Schicht. Trotzdem wurde ein Mittelwert durch Bestimmung an 10 verschiedenen Punkten mit einer entsprechend höheren Standardabweichung bestimmt. Die so ermittelte Schichtdicke wurde in μm angegeben und stellte die Dicke der klebenden Schicht dar.

Die Reproduzierbarkeit dieser Methode ist an einem Laminat des Gewirkes 14980 mit SIL-Kleber 7-4602 an 10 Messungen überprüft worden (Tab. 28, S. A12).



a) Raketöhe 150 μm



b) Raketöhe 500 μm

Abb. 54.a), b) SIL-Kleber 7-4602 auf Gewirke 14980

4.2.3 Bestimmung der Schälkraft (180°-Schältest)

4.2.3.1 Schältest bei Verwendung starrer Substrate

Die Schälkraft F_S wurde mit einem Kraft-Weg-Messgerät Typ ZW 2.5/TN1S mit Kraftaufnehmer 100 N (Zwick, D-Ulm; Abb. 55) bestimmt. Ein 1 cm breiter und 4-5 cm langer Streifen der Probe wurde durch zweimaliges Andrücken mit einer Rolle (4,5-pound-rubber-roller, nach [67]) auf dem Substrat fixiert. Zur Führung wurden die Probenstreifen mit einem 2 x 8 cm großem PE-Streifen versehen. Nach einer Kontaktzeit von 10 min bei angegebener Temperatur und Luftfeuchte zog man 25 mm des Streifens im Winkel von 180° mit 300 mm/min von dem Substrat ab. Dabei wurde die Kraft für die jeweilige Strecke gemessen. Die Software testXpert V. 4.01 berechnete die mittlere Kraft, wobei der Vormessweg bis 10 mm nicht in die Berechnung einging. Die angegebene Schälkraft war der Mittelwert von 4 derartigen Messungen. Zur Reinigung der Testoberfläche verwendete man Ethylacetat.

Die Reproduzierbarkeit dieser Methode wurde an einem Laminat MA-24A[®]/Cotran[™] 9720 aus 8 Messungen bestimmt (Tab. 29, S. A12).



Abb. 55 Kraft-Weg-Messgerät (Typ ZW2,5/TN1S)

4.2.3.2 Schältest bei Verwendung nicht starrer Substrate

Bei Verwendung der nicht starren Substrate Paraskin[®], Vitro-Skin[®] und Nacktmaushaut mussten diese vorbereitend auf ein starres Substrat geklebt werden. So konnte ein konstanter Winkel von 180° an der Abrissstelle gewährleistet werden. Es wurden Holzplatten und der Zweikomponentenkleber UHU Plus Schnellfest (UHU GmbH, D-Bühl) verwendet. Nach einer ausreichenden Antrocknungszeit von mindestens 24 h wurde der 180°-Schältest wie unter 4.2.3.1 beschrieben durchgeführt.

4.2.4 Bestimmung des Elastizitätsmoduls

Das E-Modul wurde mit dem Kraft-Weg-Messgerät Typ ZW 2.5/TN1S mit Kraftaufnehmer 100 N (Zwick, D-Ulm) ermittelt (Abb. 55, S. 87). Ein 1 cm breiter und 3 cm langer Streifen der Probe wurde zwischen die unteren und oberen Backen des Messgerätes senkrecht eingespannt. Die Probe wurde mit einer Vorkraft von 0,1 N (außer bei Oesclim[®]: 0,02 N) gespannt und anschließend mit einer Prüfgeschwindigkeit von 300 mm/min um 3% der Länge gedehnt. Im linearen Abschnitt war die Dehnung direkt proportional zur angelegten Spannung [128], sodass in diesem Bereich das E-Modul bestimmt werden konnte. Dazu wurde die maximale Zugspannung σ [N/mm²], die bei einer relativen Dehnung $\varepsilon = 3\%$ auftritt, gemessen. Diese Dehnung führte bei allen Proben zu idealelastischen Verformungen im linearen Bereich. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Software testXpert V. 4.01 ausgewertet und anschließend gemäß dem Hookeschen Gesetz in das E-Modul E [N/mm²] umgerechnet (Gl. 11). Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden aus drei derartigen Messungen bestimmt.

$$E = \sigma \cdot \frac{L_0}{\Delta L} = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad \text{Gl. 11}$$

Dabei waren L_0 Anfangslänge [mm] und ΔL Längenänderung [mm].

Die Berechnung des relativen E-Moduls (**rel. E** [%]) von z.B. Laminaten (E_{Lam}) bezogen auf das E-Modul der unlaminieren Abdeckfolie (E_{AF}) erfolgte nach Gl. 12:

$$rel.E = \frac{E_{AF}}{E_{Lam}} \times 100 \quad \text{Gl. 12}$$

Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde am Laminat MA-24A[®]/Cotran[™] 9720 nach den oben angegebenen Bedingungen aus 8 Messungen bestimmt (Tab. 30, S. A12).

4.2.5 Bestimmung der Oberflächenspannung

Die Bestimmung der OFS von Feststoffen σ_s bzw. σ_k erfolgte nach dem Verfahren von Owens, Wendt, Rabel und Kaelble mit dem Kontaktwinkel-Messsystem DSA 10 (Krüss GmbH, D-Hamburg). Dazu wurde der Kontaktwinkel, den eine Testflüssigkeit mit bekannten polaren und dispersen Anteilen mit der Feststoffoberfläche bildet, bestimmt (Sessile-drop-Methode). Die verwendeten Testflüssigkeiten mit ihren OFS und den dispersen und polaren Anteilen, entnommen aus [129], sind im Anhang angegebenen (Tab. 31, S. A13).

Ein Flüssigkeitstropfen konstanten Volumens (20 μl) wurde mit Hilfe einer Kanüle auf die Test-Oberfläche aufgebracht und anschließend mit dem Video-Messsystem aufgenommen. Alle Messungen wurden bei Umgebungstemperaturen von $20^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ durchgeführt. Der Kontaktwinkel wurde nach dem Tangenten-Verfahren-2 bestimmt. Aus dem rechten und linken Kontaktwinkel erfolgte die Berechnung des mittleren Kontaktwinkels. Drei Tropfen je Flüssigkeit wurden an verschiedenen Stellen abgesetzt und dreifach bestimmt ($N = 9$). Mittelwert und Standardabweichung wurden aus den mittleren Kontaktwinkeln gebildet. Die Messergebnisse wurden linearisiert (Gl. 13). Der Anstieg repräsentierte den polaren Anteil und das Absolutglied den dispersen Anteil der OFS.

$$\frac{1 + \cos \theta}{2} \cdot \frac{\sigma_l}{\sqrt{\sigma_l^d}} = \sqrt{\sigma_s^p} \cdot \sqrt{\frac{\sigma_l^p}{\sigma_l^d}} + \sqrt{\sigma_s^d} \quad \text{Gl. 13}$$

Dabei waren θ der Kontaktwinkel der Flüssigkeit auf Kleber oder Substrat, σ^d der disperse Anteil der OFS des Feststoffes (s) bzw. der Flüssigkeit (l) und σ^p der dazugehörige polare Anteil der OFS.

Die OFS des Feststoffes ergab sich durch Addition des dispersen und polaren Anteils und wurde in mN/m angegeben. Indem die Standardabweichung der Kontaktwinkel in die Bestimmung der OFS der Feststoffe mit einbezogen wurde, konnte für die OFS eine Streuung kalkuliert werden.

Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde an Bakelit[®] und Cutanum[®] nach den oben angegebenen Bedingungen aus 8 Messungen bestimmt (Tab. 32, S. A13).

4.2.6 Berechnung der Adhäsionsarbeit

Die Adhäsionsarbeit W_a [mN/m] wurde nach der folgenden Gleichung [75] bestimmt (Gl. 14):

$$W_a = 2 \cdot \sqrt{\sigma_s^d \cdot \sigma_{KI}^d} + 2 \cdot \sqrt{\sigma_s^p \cdot \sigma_{KI}^p} \quad \text{Gl. 14}$$

Dabei waren σ^d der disperse Anteil der OFS des Feststoffes (s) bzw. des Klebers (KI) und σ^p der dazugehörige polare Anteil der OFS.

Diese Werte wurden nach Methode 4.2.5 bestimmt. Die Standardabweichung der Adhäsionsarbeit konnte aufgrund der verzweigten Herleitung nicht bestimmt werden.

Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde von Cutanum[®] auf Nacktmaushaut nach den oben angegebenen Bedingungen aus 9 Messungen bestimmt (Tab. 33, S. A13).

4.2.7 Bestimmung der Hauthaftung

Die Hauthaftung wurde aus den Ergebnissen verschiedener klinischer Studien bestimmt (Tab. 1, S. 2). Die berechneten Daten stellten die Prozentsätze teilweise und vollständig abgelöster Pflaster dar. Für eine Vergleichbarkeit der Studiendaten wurden die Prozente der teilweise und vollständig abgelösten Pflaster addiert. Sind mehrere Studien in die Auswertung einbezogen worden, wurde der Mittelwert aller abgefallenen Pflaster ($\overline{N_d}$) berechnet. Daraus konnte die Hauthaftung (A_S [%]) berechnet werden (Gl. 15).

$$A_S = 100 - \overline{N_d}$$

Gl. 15

4.2.8 Verhalten von Klebern bei Kontakt mit Wasser oder Wasserdampf

4.2.8.1 Bestimmung der WDD mit gravimetrischer Methode

Zur Durchführung der gravimetrischen Methode wurden 2 ml Vials mit ca. 2 g getrocknetem Blaugel (Roti[®]-Sicc Trockenperlen) gefüllt und für 12 Stunden im trockenen Exsikkator konditioniert. Den Rand der Öffnung bedeckend, wurde eine Probe aufgelegt. Die Fixierung der Probe erfolgte mit einem gelochten Schraubdeckel ($A = 0,50 \text{ cm}^2$). Das Gefäß lagerte für 72 Stunden in einem Exsikkator, in welchem durch eine offene mit gesättigter wässriger Ammoniumnitrat-Lösung gefüllte Kristallschale eine relative Feuchtigkeit (r.F.) von 55-65 % gewährleistet wurde. Die Wägung der Vials erfolgte nach 2, 8, 24 und 72 Stunden. Die absolute **WDD**, angegeben in $\text{g}/(\text{m}^2\text{h})$, wurde aus dem Anstieg der Kurve der WDD über die Zeit berechnet. Mathematisch konnte die WDD wie folgt dargestellt werden (Gl. 16) [23]:

$$WDD = \frac{(m_1 - m_2)}{At}$$

Gl. 16

Dabei waren m_1 Masse des Vials vor Messbeginn [g], m_2 Masse des Vials nach der Zeit t [g], A für die Diffusion zur Verfügung stehende Fläche [m^2], t Messzeit [h].

Durchführung und Auswertung der gravimetrischen Methode wurden der Literatur entnommen [81, 130] und stellten eine Abwandlung geltender Vorschriften wie DIN 53122-1 oder Britische Pharmakopöe dar [80, 131]. Jeder Wert war der Mittelwert dreier Messungen. Die Berechnung der prozentualen WDD (**rel. WDD**) [%] wurde auf die WDD eines mit Faitex abgedeckten und mit Rot-Sicc[®] Trockenperlen gefüllten Vials (= Referenz) bezogen (Gl. 17). In der Literatur [132] wurde dieser Wert auch als Okklusionsfaktor bezeichnet. Er gab an, auf wie viel Prozent die Wasser-

dampfdurchlässigkeit eines Materials (hier: Faitex) bei gegebenem Konzentrationsgradienten durch Aufbringen eines zweiten Materials (hier: Kleber) verringert wurde.

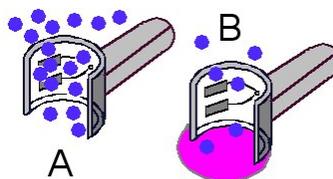
$$\text{rel.}WDD = \frac{100 \times WDD(\text{Probe})}{WDD(\text{Referenz})} \quad \text{Gl. 17}$$

4.2.8.2 Bestimmung der WDD mit der TEWL-Methode

Verwendet wurde DermaLab, ein Gerät zur Bestimmung des *TEWL* von der Firma Cortex Technology (Hudsund, Dänemark). Die Datenaufnahme erfolgte parallel mittels zweier Probenköpfe (Abb. 56). Das Messprinzip basierte auf einer Diffusionsmessung, welche erstmals durch Nilsson beschrieben wurde [83]. In den Probenköpfen waren je zwei Feuchtigkeits- und Temperatursensoren enthalten, welche durch Bestimmung des Wasserdampfgradienten direkt über der Probe und etwas weiter oben die WDD berechneten. Die WDD wurde vom Gerät in $\text{g}/(\text{m}^2\text{h})$ angegeben, welche zur Berechnung der rel. WDD [%] verwendet werden konnte (Gl. 17, S. 90). Die Rate der Datenaufnahme betrug 24 min^{-1} .



Abb. 56 Gerät DermaLab



Messsonden (A Vergleich; B Sonde für Probe)

4.2.8.2.1 *in vivo*

Für die Bestimmung *in vivo* wurden ca. 5 mal 5 cm große Proben auf der Innenseite des Unterarmes einer Person fixiert, wobei zur Vermeidung des Einflusses interindividueller Schwankungen alle Versuche mit derselben Person durchgeführt wurden. Die Befestigung nicht selbstklebender Systeme erfolgte am Rand durch Klebestreifen, wodurch ein Austritt von Wasserdampf vermieden werden sollte. Die Systeme wurden ca. 2 Stunden getragen. Nach 10 min Ruhezeit des Probanden erfolgte 2 min lang parallel die Messung der WDD der applizierten Probe und der applizierten Referenz, welche die Abdeckfolie der Probe darstellte, bzw. unbedeckter Haut. Die WDD einer Probe war der Mittelwert der letzten 24 Messpunkte, wobei der angegebene

Wert den Mittelwert von drei Proben darstellte. Es konnte kein Feuchtigkeitsgradient berechnet werden.

4.2.8.2.2 *in vitro*

Für die Bestimmung *in vitro* sind 2 Schraubgläser (250 ml) mit 100 ml Aqua purificata gefüllt worden (Abb. 57). Die Feuchtigkeitsdifferenz betrug wie bei der gravimetrischen Bestimmung 55-60 %, berechnet aus der Differenz der r.F. im Gefäß (100 %) und der r.F. im Raum (zwischen 40-45 %).

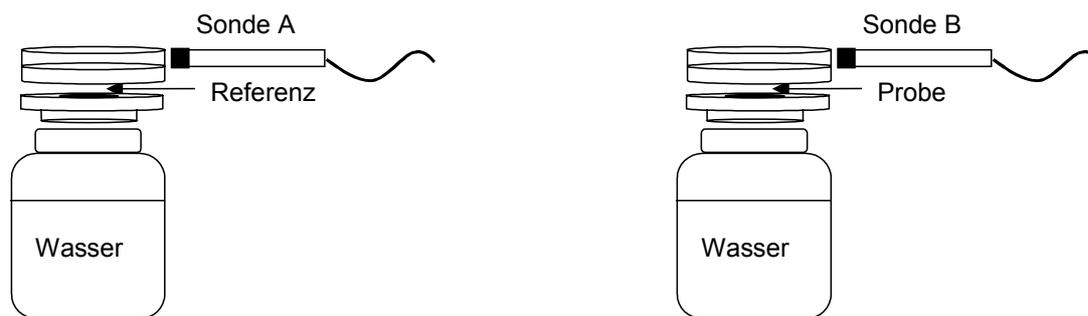


Abb. 57 Versuchsanordnung der TEWL *in vitro* Methode

In die Haltevorrichtungen wurde jeweils Parafilm[®] eingespannt, um die Ausbildung einer gesättigten Wasserdampf-atmosphäre zu gewährleisten. Nach einer Wartezeit von mindestens 2 Stunden wurden der Parafilm[®] entfernt bzw. bei Glas B gegen die Probe getauscht. Gleichzeitig erfolgte der Start der Messwertaufnahme. Die Software war in der Lage, Daten über 2:40 min kontinuierlich aufzunehmen und zu speichern. Diese wurden in ein Excel-Datenblatt kopiert und bis zur Einstellung des Gleichgewichtes immer neue Messungen gestartet. Das *Gleichgewicht* war erreicht, wenn der Mittelwert von 12 Messpunkten (entspricht 30 s Messzeit) sich nicht mehr signifikant vom vorherigen unterschied. Die Zeit bis zur Einstellung des Gleichgewichtes der WDD der Kleber wurde verglichen und aus der grafischen Darstellung der WDD über die Zeit konnten Aussagen zur Kinetik der Diffusion getroffen werden.

4.2.8.3 Bestimmung der WDD mit der FTIR-ATR-Methode

Diese Untersuchungen sind mit dem FTIR-Spektrometer IFS 28 der Firma Bruker (D-Karlsruhe), ausgestattet mit "Spectra-Tech Single Bounce HATR" Zubehör (USA-Shelton), durchgeführt worden. Zur Auswertung stand die OPUS-Software zur Verfügung. Es wurde ein ZnSe-Kristall mit einem Durchmesser von 13 mm verwendet, welcher eine Einmalreflexion des IR-Strahles ermöglichte. Der IR-Strahl gelangte un-

ter einem Winkel von 45° auf den ZnSe-Kristall. Beim Übergang von dem optisch dichten Kristall in die optisch dünnere Probe wurde er zu einem großen Teil total reflektiert. Ein kleiner Teil des IR-Strahls drang in Abhängigkeit von Material und Wellenzahl bis zu 2 µm tief in das optisch dünnere Medium ein und wurde geringfügig versetzt. Wurde diese Strahlung absorbiert, so ergab sich ein für die IR-Spektroskopie typisches Interferogramm, welches Fourier transformiert und als Einkanalspektrum abgespeichert wurde. Aus dem Quotienten des Probe-Einkanalspektrums und des Hintergrund-Einkanalspektrums (Messkanal mit ZnSe-Kristall ohne Probe) konnte das Transmissionsspektrum berechnet werden, dessen negativer dekadischer Logarithmus, auch als *Absorptionsspektrum* bezeichnet, üblicherweise grafisch dargestellt wurde. Es ist der Wellenzahlbereich von 680-4000 cm⁻¹ untersucht worden. Pro Messung wurden 32 Scans durchgeführt. Wasserdampf- und Kohlendioxidssignale aus der Luft wurden durch Spülen des Probenraumes mit trockener Luft vor und während der Messung vermieden. Zur Darstellung der Zu- (Diffusionsversuch) bzw. Abnahme (Freisetzungsversuch) des Wassersignals bzw. des Signals des Salbenbestandteils an der Grenzfläche des ZnSe-Kristalls wurde in Abhängigkeit von der Zeit die normalisierte Fläche der jeweiligen IR-Bande (**norm. A (IR-Bande)**) aufgetragen. Die Normalisierung wurde ausgehend von den Absorptionsspektren auf Basis der folgenden Gleichung durchgeführt (Gl. 18):

$$\text{norm. } A(\text{IR-Bande}) = \frac{A(\text{IR-Bande})_t}{A(\text{IR-Bande})_{\max}} \quad \text{Gl. 18}$$

Dabei waren **A (IR-Bande)_t** die Fläche unter der IR-Bande zum Zeitpunkt t und **A (IR-Bande)_{max}** maximal erreichte Fläche unter der IR-Bande. Die jeweiligen Wellenzahlbereiche und verwendeten Auswertemethoden sind im Anhang beschrieben (Tab. 34, S. A14).

4.2.8.3.1 Untersuchung klebender Filme (Diffusionsversuch)

Für dieses Experiment wurde nach Vorversuchen die Standardcreme Wollwachsalkoholsalbe (DAB) [116] mit 10 % Wasser als optimaler Donator ausgewählt. Ohne Erschöpfung des Wasserreservoirs konnte hiermit die Initialphase der Diffusion des Wassers durch den Klebstoff erfasst werden. Der Klebstofffilm bekannter Dicke wurde luftblasenfrei auf den Kristall geklebt und vor Aufbringen der Wasserquelle ein Referenzspektrum als Startwert aufgenommen. In gleichmäßig dünner Schicht wurde eine definierte Menge der Wasserquelle auf den Film gestrichen. Mit einer ca. 5 x 5 cm großen Aluminiumfolie, am Rand befestigt mit Klebestreifen, wurde der so vorbereitete Probenraum vor dem trocknenden Luftstrom in der Probenkammer ge-

schützt. Die Probenvorbereitungszeit betrug ca. 2 min. Unmittelbar nach Befestigen der Aluminiumfolie erfolgte der Start der Messung, wobei zu Beginn ca. alle 50 s, in Abhängigkeit von der Dauer der Einstellung des Gleichgewichtes dann aber in größeren Abständen ein Interferogramm aufgenommen und wie beschrieben umgewandelt wurde. Die Berechnung der Flächen der IR-Bande des Wassers (Maximum 3400 cm^{-1}) und der IR-Bande des Salbenbestandteils (Maximum 2925 cm^{-1}) erfolgte mit Hilfe der OPUS-Software.

4.2.8.3.2 *Aufnahme von FTIR-ATR Spektren halbfester nicht streichfähiger Substanzen*

Es sollten die IR-Absorptionsspektren der Bestandteile der als Donator verwendeten Wollwachsalkoholsalbe aufgezeichnet werden. Dazu wurden die Emulgatoren Wollwachsalkohol und Cetylstearylalkohol auf einer Heizplatte in einem Becherglas aufgeschmolzen und auf eine silikonisierte Schutzfolie getropft. Die erstarrte glatte Oberfläche wurde unter leichtem Druck auf den ZnSe-Kristall gelegt, ein Interferogramm aufgenommen und als Absorptionsspektrum dargestellt.

4.2.8.3.3 *Untersuchung von TTS (Freisetzungsversuch)*

Für dieses Experiment wurde nach Vorversuchen ein CMC-Hydrogel mit 85 % Wasser als optimaler Donator ausgewählt. Die Diffusion des Wassers durch den Kleberfilm erfolgte hierbei mit ausreichender Geschwindigkeit. Eine definierte Menge des Gels wurde in dünner Schicht auf den Kristall gestrichen und anschließend die klebende Probe (minimaler Durchmesser 25 mm) vorsichtig ohne Druck auszuüben darauf gelegt. Der überstehende Rand der Probe wurde sorgfältig auf dem Metallgehäuse festgedrückt, um ein Verdunsten des Wassers an dem Film vorbei zu verhindern. Die Probenvorbereitung dauerte ca. 2 min, unmittelbar danach erfolgte der Start der Messungen. Zur Auswertung des Diffusionsverlaufs wurde die Fläche unter der IR-Bande des Wassers (Maximum bei 3290 cm^{-1}) berechnet. Die lineare Abhängigkeit der Fläche unter der IR-Bande von der Masse des Wassers wurde nachgewiesen ($R^2 = 0,9804$; Tab. 35, Anhang S. A14). Ausgehend von der Masse des aufgetragenen Wassers $m(\text{Wasser})_{\text{Start}}$ [g] und der bekannten Diffusionsfläche, welche der Kristallfläche A ($1,33\text{ cm}^2$) entsprach, konnte die WDD aus dem Anstieg des linearen Teils der resultierenden Kurve berechnet werden (Gl. 19, S. 95). Ausgehend von der WDD konnte die relative WDD [%] berechnet werden (Gl. 17, S. 90).

$$WDD = \frac{m(\text{Wasser})_{\text{Start}} - m(\text{Wasser})_t}{A \times t} \quad \text{Gl. 19}$$

Dabei war $m(\text{Wasser})_t$ die Masse Wasser zum Zeitpunkt t .

Die Masse des Wassers zum Zeitpunkt t [g] wurde aus dem Verhältnis der Flächen unter der IR-Bande bei 3290 cm^{-1} ($A(\text{IR-Bande})_{\text{Start}}$, bzw. $A(\text{IR-Bande})_t$) berechnet (Gl. 20):

$$m(\text{Wasser})_t = \frac{A(\text{IR-Bande})_t}{A(\text{IR-Bande})_{\text{Start}}} \times m(\text{Wasser})_{\text{Start}} \quad \text{Gl. 20}$$

4.2.8.4 Atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie (ESEM)

Die Untersuchungen wurden in Kooperation mit dem Fraunhofer Institut für Werkstoffmechanik mit dem ESEM ElectroScan E-3 (ElectroScan, USA-Hillsboro/Oregon) durchgeführt. Ca. 4 mm x 8 mm große Proben eines SIL-, PA- und PIB-Laminates wurden mittels Leit-C-Tabs auf für Elektronenmikroskopie übliche Objekthalter geklebt und die Schutzfolie abgezogen. Bei allen Versuchen wurde eine Beschleunigungsspannung von 20 kV, Temperaturen von 4°C bis 20°C und ein Druckbereich von 1,8 bis 12 Torr (Wasserdampf) eingehalten.

4.2.8.4.1 *In-situ* Betauungsversuch

Eine Probe wurde in das Mikroskop eingeschleust und die Oberfläche im Ausgangszustand abgebildet. Durch Abkühlen erfolgte eine Kondensation von Wassertröpfchen (Betauung) auf der Oberfläche. Nach 20 min wurde die Probe langsam erwärmt und dabei die Oberfläche abgebildet.

4.2.8.4.2 *Statischer Kontakt mit Wasser*

In die Mitte einer Probe wurde außerhalb des Mikroskops ein Tropfen destillierten Wassers gesetzt (Abb. 70, S. A14). Nach 20 min wurde die Probe in das Mikroskop eingeschleust, durch Druckabsenkung in situ getrocknet und sofort untersucht.

4.2.9 Herstellung von Polymerfilmen nach der Lösungsmittel-Verdampfungs-Methode

Die Herstellung der Filme erfolgte mit einem Flügelrührwerk der IKA-Werke GmbH & Co. KG (D-Staufen). Das Lösungsmittel, der Weichmacher und je nach Formulierung auch der einzuarbeitende Wirkstoff wurden abgewogen und in einem tarierten 250 ml Schraubglas vorgelegt. Die Einwaage des Polymers erfolgte in einem anderen

Gefäß. Das Schraubglas wurde mit einem Deckel verschlossen, welcher eine Öffnung für den Rührer enthielt. Durchmischen und Lösen von Weichmacher und Steroid erfolgte durch zweiminütiges Rühren bei 300 U/min. Unter Rühren wurde das Polymer langsam zugegeben, das Schraubglas danach gut verschlossen und das Gefäß zurückgewogen. Je nach Polymer musste 1-2 Stunden bei 500-700 U/min gerührt werden (Tab. 36, S. A15).

4.2.10 Bestimmung der Dichte von Filmen

Zur Bestimmung der Dichte von polymeren Filmen wurden wie in Methode 4.2.9 beschrieben, aus Polymerlösungen Filme hergestellt. Anschließend wurde von den getrockneten Filmen die Schichtdicke nach Methode 4.2.2.1 bestimmt. Ein definiert großer Teil des Films (z.B. 3 cm x 4 cm) wurde ausgeschnitten und die Masse bestimmt. Unter Anwendung der folgenden Gleichung konnte die Dichte des Filmes berechnet werden (Gl. 21).

$$\rho_F = \frac{m}{V} = \frac{m}{a \times b \times h} \quad \text{Gl. 21}$$

Dabei waren ρ_F Dichte des Films [g/m^3], m Masse des Films [g], V Volumen des gewogenen Films [m^3], (a , b) Kantenlängen des gewogenen Teils des Films [m] und h Schichtdicke des Films [m].

4.2.11 Beschichten von textilen Materialien

4.2.11.1 Beschichten von Fäden mit einer Walze

Die beim Beschichten von Fäden mit einer Polymerlösung verwendete Vorrichtung wurde schematisch dargestellt (Abb. 58, S. 97). Im Labormaßstab war eine solche nicht kommerziell verfügbar, sodass ein Eigenbau des TITV (D-Greiz) verwendet wurde.

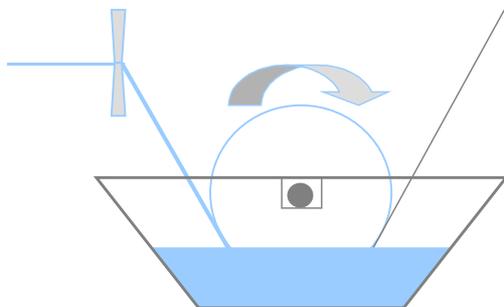


Abb. 58 Vorrichtung zum Beschichten von Fäden

Ein Faden wurde, wie abgebildet, in die Vorrichtung eingefädelt. Er lief mit einer Geschwindigkeit von ca. 10 m/min über eine Halterung in die Lösung unter einer Walze durch. Zum Abstreifen überschüssiger Lösung wurde der Faden direkt nach der

Walze durch eine Art Öse aus saugfähigem Material geführt. Mit dem Fadenende wurde eine Strecke von ca. 6 m zurückgelegt. Anschließend wurde die Trocknung der aufgetragenen Lösung mit einem Heißluftfön beschleunigt. Der so vorbereitete Faden wurde aufgewickelt und für analytische Untersuchungen aufbewahrt.

Die Reproduzierbarkeit der Beschichtungsmenge wurde an einem 5 m langen Faden aus PES (150 dtex, f36, rund matt), beschichtet mit Eudragit® E überprüft (Tab. 37, S. A15).

4.2.11.2 Beschichten von Vliesen und Gewirken

Die Tränkung textiler Flächen fand ebenfalls durch Übertragung des textiltechnischen Verfahrens des Beschichtens in den Labormaßstab statt. Eine Probe wurde für 30 s vollständig in eine polymere Lösung getaucht und zwischen zwei silikonisierte Folien gelegt. Den Überschuss an Tränklösung quetschte man durch Überrollen mit einer 800 g schweren Walze ab. Die Probe wurde dann auf eine andere silikonisierte Folie gelegt, wieder abgedeckt und erneut mit der Walze überrollt. Das Trocknen erfolgte bei 25°C auf silikonisierten Folien.

4.2.12 Bestimmung der Beladungskapazität polymerer Filme für einen Wirkstoff

Aus den Einwaagen für die polymere Lösung wurden die prozentualen Gehalte der einzelnen Bestandteile berechnet (Gl. 22). Die Summe aller nicht flüchtigen Bestandteile wurde als Feststoffanteil (FA) bezeichnet (Gl. 23). Bezogen auf diesen Feststoffanteil konnte ausgehend von der bekannten Wirkstoffbeladung c_{WS} die Beladungskapazität des Filmes für den Wirkstoff (BK_{WS} [%]) berechnet werden (Gl. 24).

$$c_x = \frac{m_x \times 100 \text{ g}}{m_{\text{Lösung}}} \quad \text{Gl. 22}$$

Dabei waren c_x Anteil von z.B. Wirkstoff in der Lösung [%], $m_{\text{Lösung}}$ Gesamtmasse der Lösung [g] und m_x Masse von z.B. Steroid in der Lösung [g].

$$FA = c_{\text{Polymer}} + c_{WM} + c_{WS} \quad \text{Gl. 23}$$

Dabei waren **FA** Feststoffanteil [%], c_{Polymer} Anteil Polymer in der Lösung [%], c_{WM} Anteil Weichmacher in der Lösung [%] und c_{WS} Anteil Wirkstoff in der Lösung [%].

$$BK_{WS} = \frac{c_{WS}}{FA} \times 100 \quad \text{Gl. 24}$$

4.2.13 Bestimmung der Beladungskapazität textiler Materialien

Beim Beschlichten wurden **Fäden** verwendet, deren Ausgangs-Fadengewicht pro laufendem Meter bekannt war. Die Länge der Fäden und deren Gewicht nach dem Tränken wurden mit Hilfe eines Zollstocks bestimmt. Anschließend konnte nach Gl. 25 die *Massen-Beladungskapazität* (MBK_F , [mg/g]) des Fadens für den Film berechnet werden. Diese gab an, wie viel mg Film pro g Textil aufgenommen werden. Ausgehend von der nach Gl. 24 (S. 97) berechneten Beladungskapazität für den Wirkstoff, konnte die Masse Wirkstoff [mg] berechnet werden, welche pro g Textil aufgenommen wurde. Diese wurde dann als *Massen-Beladungskapazität* (MBK_{WS} [mg/g]) bezeichnet (Gl. 26).

$$MBK_F = 1000 \left(\frac{m_2 - m_1}{m_1} \right) \quad \text{Gl. 25}$$

Dabei waren m_1 Masse Textil vor dem Tränken [mg] und m_2 Masse Textil nach dem Tränken [mg].

$$MBK_{WS} = 10 \left(\frac{m_2 - m_1}{m_1} \right) \times BK_{WS} \quad \text{Gl. 26}$$

Dabei war BK_{WS} Beladungskapazität des Filmes für das Steroid [%].

Es wurden aus **textilen Mustern** fünf ca. 5 cm² große Proben ausgestanzt und gewogen. Anhand des bekannten Flächengewichtes konnte die zu tränkende Fläche berechnet werden. Die getrockneten getränkten Proben wurden gewogen und ausgehend von der nach Gl. 24 (S. 97) bestimmten Beladungskapazität BK_{WS} die Masse Wirkstoff berechnet, welche pro g Textil aufgenommen wurde (Gl. 25).

Des weiteren konnten für flächige Textilien die *Flächen-Beladungskapazitäten* bezogen auf den Film bzw. auf den Wirkstoff (FBK_F und FBK_{WS} [mg/cm²]) ermittelt werden (Gl. 27, 28). Die FBK gaben an, wie viel mg Film bzw. Wirkstoff pro cm² Textil aufgenommen wurde. Dieser Wert war insbesondere für den Vergleich der Beladungskapazitäten der getränkten Textilien mit Markt-TTS interessant.

$$FBK_F = \left(\frac{m_2}{A} \right) - FG \quad \text{Gl. 27}$$

Dabei waren FG Flächengewicht Textil [mg/cm²] und A Fläche der ausgestanzten Textilprobe [cm²].

$$FBK_{WS} = \left(\frac{m_2}{A} - FG \right) \times \frac{BK_{WS}}{100} \quad \text{Gl. 28}$$

4.2.14 Berechnung des Hohlvolumens und der theoretischen Beladungs- kapazität von Fäden

Der Film konnte sich während des Beschlichtens an den Fäden und Filamenten, aber auch zwischen den Filamenten, im sogenannten Hohlvolumen A_{hohl} [μm^2] der Fäden, ablagern (Abb. 59). Dieses Hohlvolumen wurde rot markiert und konnte berechnet werden (Gl. 32). Ab einer bestimmten Filamentanzahl konnte dabei die Anzahl der dargestellten Hohlvolumen gleich der Zahl der Filamente gesetzt werden.

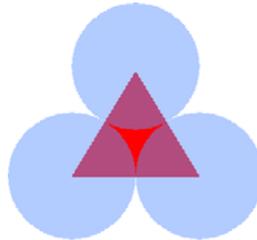


Abb. 59 Schematische Darstellung des Hohlvolumens (rot) eines Fadens mit 3 Filamenten (blau) im Querschnitt

Zunächst wurde von einem gleichseitigen Dreieck mit Kreissegmenten ausgegangen und die Flächen voneinander abgezogen (Gl. 29).

$$A_{hohl} = A_{Dreieck} - 3 \times A_{Kreisseg} = \frac{(2r)^2}{4} \sqrt{3} - 3 \times \left(\frac{\pi}{6} r^2 \right) = 0,16 \times r^2 \quad \text{Gl. 29}$$

Dabei waren $A_{Dreieck}$ [μm^2] Fläche des gleichseitigen Dreiecks, $A_{Kreisseg}$ [μm^2] Fläche eines violetten Kreissegments und r [μm] Radius eines Filaments.

Der Radius eines Filaments ist bei bekannter Dichte ρ_{PES} [g/cm^3] des Filament-Materials ausgehend von Gl. 30 nach Gl. 31 berechenbar:

$$V_{\text{Filament}} = \pi r^2 l = 100 \frac{m_{\text{Faden}}}{f \times \rho_{PES}} \times l \quad \text{Gl. 30}$$

Dabei waren V_{Filament} Volumen eines Filaments [μm^3], l Länge des Filaments [μm], m_{Faden} Masse des Fadens [dtex] (1 dtex = 1 g/10.000 m) und f Anzahl der Filamente.

Nach Umstellen von Gl. 30 nach r [μm] ergibt sich die folgende, für die Berechnung verwendete Gleichung (Gl. 31). Dabei wurde für die Dichte des Filamentmaterials Polyester 1,38 g/cm^3 verwendet [121].

$$r = \sqrt{\frac{100 m_{\text{Faden}}}{\pi \times f \times \rho_{PES}}} \quad \text{Gl. 31}$$

Der Radius der Filamente stellte die Grundlage für die Berechnung des Hohlvolumens V_{hohl} [μm^3] des gesamten Fadens, bezogen auf 1 m Länge, dar (Gl. 32):

$$V_{hohl} = f \times 0,16 r^2 \times 10000 \mu\text{m} \quad \text{Gl. 32}$$

Bei bekannter Dichte des Films (ρ_F [g/cm³]; Methode 4.2.10) war nunmehr die theoretische Beladungskapazität $MBK_{theor.F}$ [mg Film/1 m Faden] des Fadens zugänglich (Gl. 33):

$$MBK_{theor.F} = 10^{-9} V_{hohl} \times \rho_F \quad \text{Gl. 33}$$

4.2.15 Mikroskopische Bewertung

4.2.15.1 der Filmeigenschaften

Die nach 4.2.9 hergestellten Filme wurden bei Raumtemperatur gelagert und nach 1 Tag, 2 Wochen und 4 Wochen mit dem Durchlichtmikroskop Axiolab (Zeiss, D-Oberkochen) bei 40-facher bis 250-facher Vergrößerung auf Kristallbildung hin untersucht. Dazu wurde die silikonisierte Folie mit dem Film auf den Objektisch gelegt. Das Überschreiten der maximalen Beladungskapazität war an der Bildung von Kristallen im Film erkennbar.

4.2.15.2 der Beschichtungsgüte

Der Tränklösung für die Beschichtung wurde der bei 365 nm fluoreszierende Farbstoff Fluorescein zugesetzt. Die *Fäden* und *textilen Flächengebilde* sind vor und nach der Tränkung mit dem Durchlicht- (Axiolab) und dem Fluoreszenzmikroskop (Zeiss, D-Oberkochen) bei 250-facher Vergrößerung vergleichend untersucht worden.

4.2.16 Freisetzungsuntersuchungen (EAB 2003)

In Anlehnung an die Freisetzungsvorschrift für TTS im EAB [98] wurde die Freisetzung getränkter Textilien untersucht. Abweichend zu dem vorgeschriebenen Probenhalter aus Edelstahl, wurden hier Uhrgläser verwendet. Die Fixierung der Probe erfolgte durch ein doppelseitiges Klebeband und ein Netz aus Polyethylen (THG Glock Instruments, D-Frankfurt). Als Medium wurde Aqua purificata (EAB) verwendet. Dieses wurde vor Beginn der Messungen auf $32^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ temperiert. Während der Untersuchung wurde das Medium mit einer Geschwindigkeit von 100 U/min gerührt, wobei der Abstand des Rührers von der Probe $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ betrug. Es wurde ein Probenziehplan erstellt, nach dem zu 6 vorgeschriebenen Zeiten (nach 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6 Stunden) je 5 ml entnommen und wieder durch Aqua purificata ersetzt wurden. Die Lösungen wurden zur Entfernung von kolloidal in Lösung befindlichen Polymerbestandteilen über Spritzenfilter ($0,45 \mu\text{m}$) gegeben. Anschließend erfolgte die Be-

stimmung des Wirkstoffgehaltes mittels HPLC-Analyse unter Anwendung der folgenden Methode:

Säule:	Nucleosil-100 C 18 (5 µm) (Macherey Nagel, D-Düren)
Eluent:	Acetonitril/Wasser (45/55)
Fluss:	0,7 ml/min
Detektor:	UV-VIS 340U (Dionex Softron GmbH, D-Germering)
Versuchsanzahl:	N = 3

Die Freisetzung von Wirkstoffen aus polymeren Matrices ist ein diffusionsgesteuerter Prozess. Bei Einhalten nachfolgend genannter Bedingungen kann die Freisetzung dabei mit dem **Higuchi-Quadratwurzelgesetz** beschrieben werden:

- max. 50 % des enthaltenen Wirkstoffes dürfen freigesetzt sein,
- die Sinkbedingungen ($c < 15\%$ von c_s) müssen während der gesamten Freisetzungszeit eingehalten sein und
- der Wirkstoff muss vollständig gelöst in der Matrix vorliegen [133].

Bei Einhaltung dieser Bedingungen ist nach dem vereinfachten Higuchi-Quadratwurzelgesetz für Systeme mit gelöstem Wirkstoff die Freisetzungskonstante Q [g] nur abhängig von der eingesetzten Konzentration und dem Diffusionskoeffizienten in der Matrix und ist proportional zu $t^{-0,5}$ (Gl. 34) [123]:

$$Q = 2Ac_0 \sqrt{\frac{D \times t}{\pi}} \quad \text{Gl. 34}$$

Dabei waren A Applikationsfläche [cm²], D Diffusionskoeffizient des Wirkstoffes in der Matrix [cm²/min], c_0 Konzentration des Wirkstoffes in der Lösung zu $t = 0$ [g/m³] und t Zeit [min].

4.2.17 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft Excel 97. Zunächst wurden die Daten mit dem F-Test auf die Gleichheit der Standardabweichungen, anschließend mit dem Student'schen t-Test auf Gleichheit der Mittelwerte überprüft. Die Ergebnisse wurden als signifikant unterschiedlich bewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 (=Quadrat des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten) war die Anpassung der x- und y-Datenpunkte und konnte als das Verhältnis der Varianz in y zurückgeführt auf die Varianz in x interpretiert werden.

Der Vertrauensbereich wurde nach folgender Gleichung bestimmt (Gl. 35 [134]):

$$\bar{x} - t_{f;1-p/2} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{x} + t_{f;1-p/2} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \text{Gl. 35}$$

Dabei waren \bar{x} Stichprobenmittelwert, t_f Quantile der t-Verteilung, p Irrtumswahrscheinlichkeit, s Standardabweichung, n Anzahl der Stichproben, und μ Vertrauensbereich.

5 Anhang

zu S. 13

Tab. 25 Ökotex-Standard: Grenzwerte und Echtheiten (Produktklasse I) (aus [55])

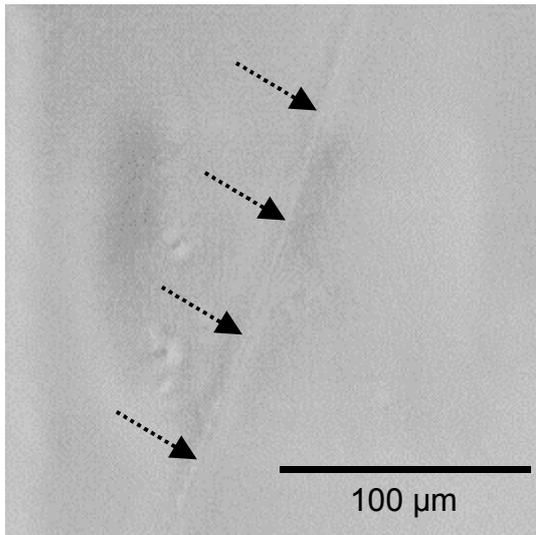
Parameter		Grenzwerte
pH-Wert		4,0-7,5
Formaldehyd [ppm]		nicht nachweisbar
Extrahierbare Schwermetalle [ppm]	Sb (Antimon)	30,0
	As (Arsen)	0,2
	Pb (Blei)	0,2
	Cd (Cadmium)	0,1
	Cr (Chrom)	1,0
	Cr(VI)	nicht nachweisbar
	Co (Cobalt)	1,0
	Cu (Kupfer)	25,0
	Ni (Nickel)	1,0
	Hg (Quecksilber)	0,02
Pestizide [ppm] (inkl. PCP/TeCP)		0,5
Phenole (chlorierte und OPP) [ppm]	Pentachlorphenol (PCP)	0,05
	2,3,5,6-Tetrachlorphenol (TeCP)	0,05
	Orthophenylphenol (OPP)	0,5
PVC-Weichmacher (Phthalate) [%]		0,1
Zinnorganische Verbindungen [ppm]	TBT	0,5
	DBT	1,0
Farbmittel (abspaltbare Arylamine, krebserregende, allergisierende)		nicht verwendet
Chlororganische Carrier [ppm]		1,0
Behandlung mit biologisch aktiven Substanzen		keine
Behandlung mit flammhemmenden Substanzen (*PBB, TRIS, TEPA)		*nicht verwendet
Farbechtheiten (Anbluten)	Wasserechtheit	3
	Schweissechtheit, sauer	3-4
	Schweissechtheit, alkalisch	3-4
	Reibecktheit, trocken	4
	Speichel- und Schweißechtheit	echt
Emission leichtflüchtiger Komponenten [mg/m ³]	Formaldehyd	0,1
	Toluol	0,1
	Styrol	0,005
	Vinylcyclohexen	0,002
	4-Phenylcyclohexen	0,03
	Butadien	0,002
	Vinylchlorid	0,002
	Aromatische Kohlenwasserstoffe	0,3
	Flüchtige organische Stoffe	0,5
Geruchsprüfung		nicht ungewöhnlich

zu S. 34

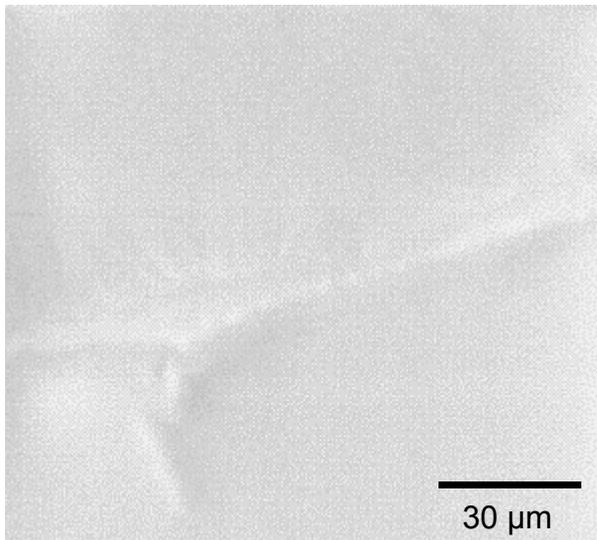
Tab. 26 Bestimmtheitsmaß (R^2 , unter Einbeziehung des Nullwertes) der Abhängigkeit der Hauthaftung verschiedener Markt-TTS von deren Schälfkraft auf ausgewählten Substraten, bestimmt mit dem 180°-Schältest

Substrat	Bestimmtheitsmaß R^2
Teflon [®]	0,18
Polypropylen (PP)	0,07
Nacktmaushaut	0,33
Polyvinylchlorid (PVC)	0,17
HDPE	0,07
Bakelit [®]	0,11
Stahl	0,09
Vitro-Skin [®]	0,13
Paraskin [®]	0,16

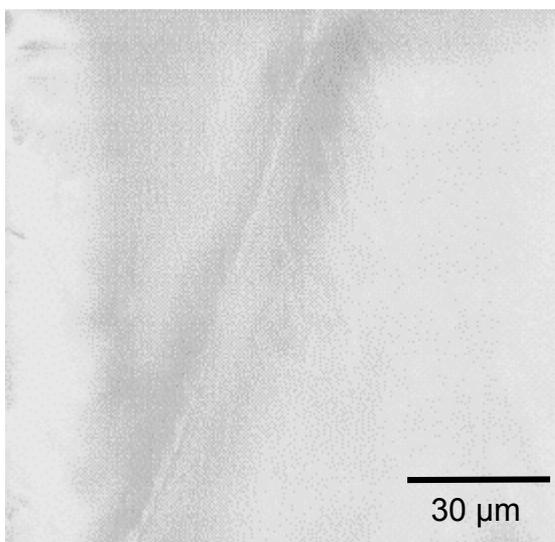
zu S. 57:



a) Rand des Wassertropfens (markiert durch Pfeile) mit punktförmigen Strahlenschäden



b) Ausschnitt von a)



c) Ausschnitt von a)

Abb. 60.a-c) PIB-Kleber nach statischem Kontakt mit einem Wassertropfen (20°C, 2,7 T, 20 kV)

zu S. 57

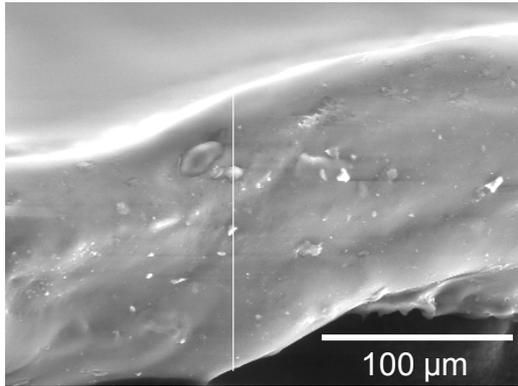
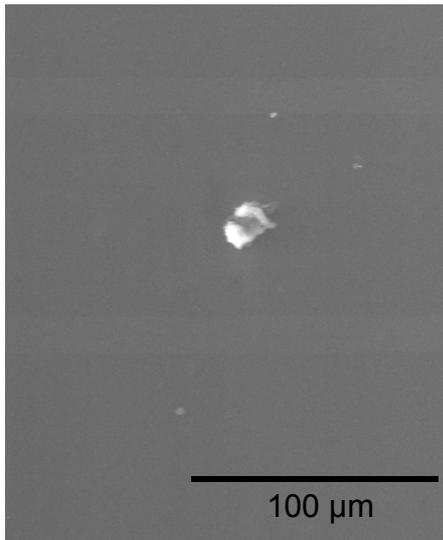
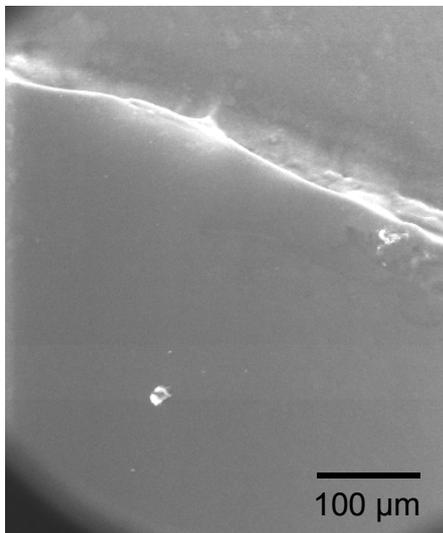


Abb. 61 Schnittdarstellung des SIL-Klebers mit ESEM (20°C, 20kV)

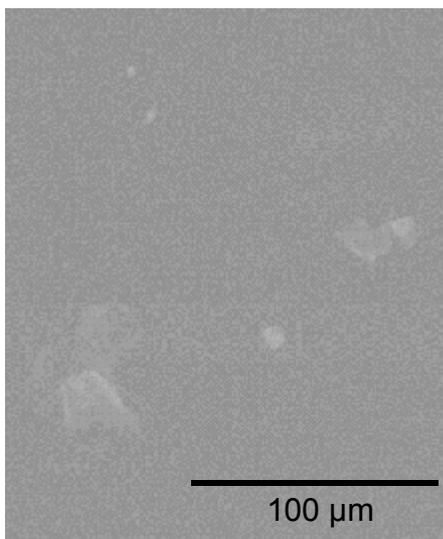
zu S. 57:



a) SIL-Kleber (10°C, 4 T, 20 kV)



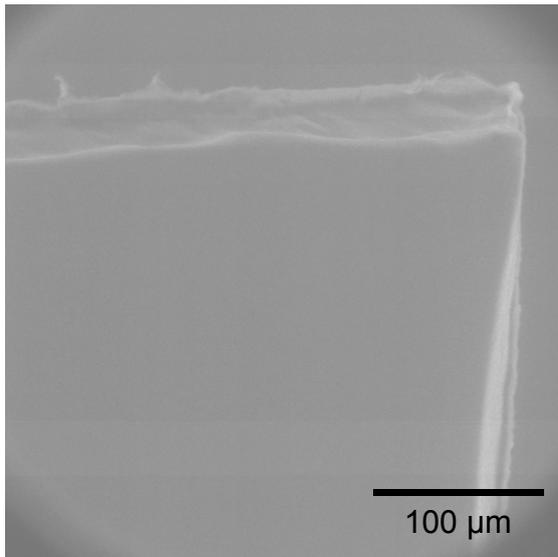
b) PA-Kleber (10°C, 4 T, 20 kV)



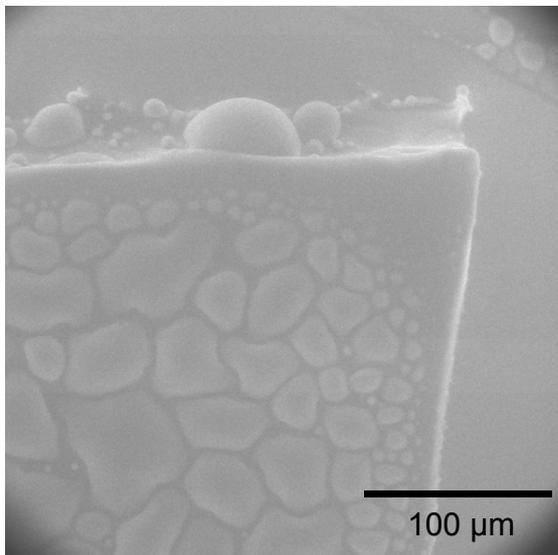
c) PIB-Kleber (4°C, 4,6 T, 20 kV)

Abb. 62.a-c) Ablagerung von Kleberbestandteilen, herausgelöst nach 20 min Wasserkontakt

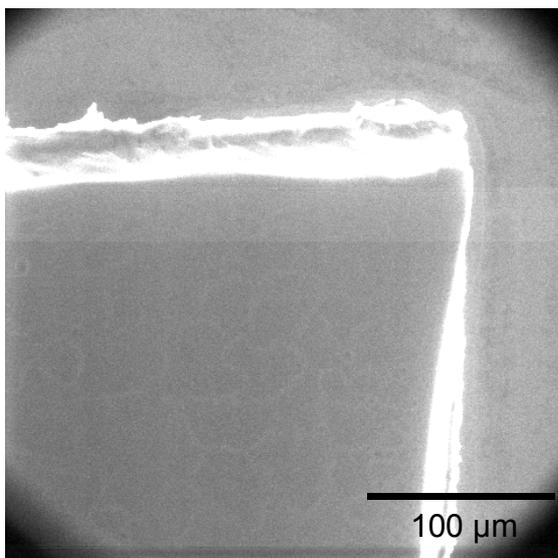
zu S. 58:



a) unbehandelte Probe



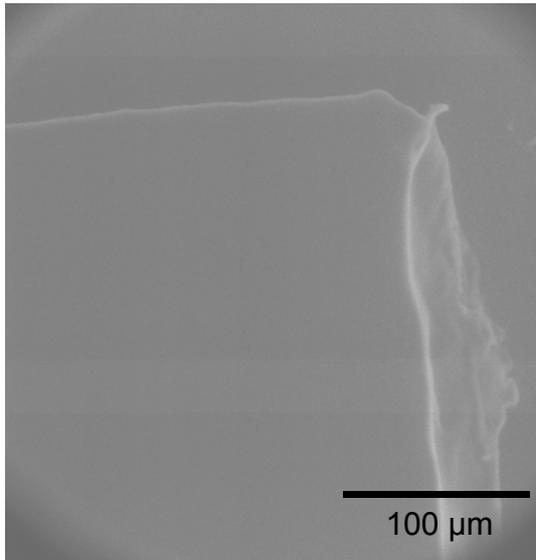
b) Start der Batauung



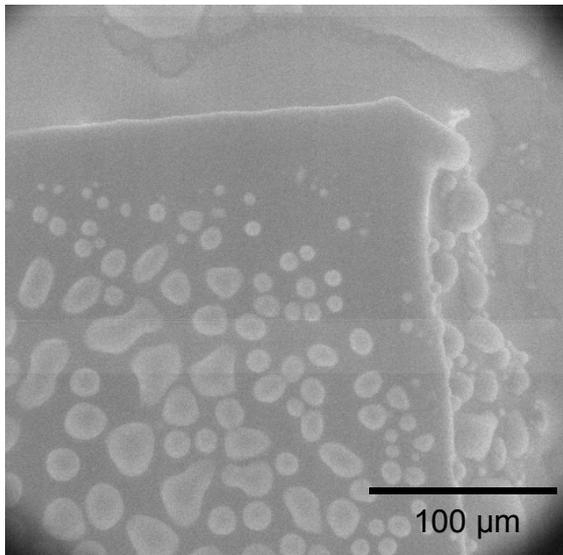
c) getrocknete Probe nach der Batauung

Abb. 63.a-c) In-situ-Betauung des PA-Klebers (4°C, 20 kV)

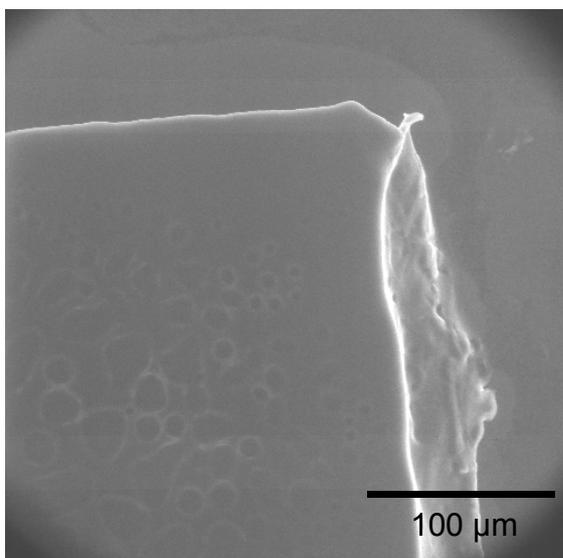
zu S. 58:



a) unbehandelte Probe



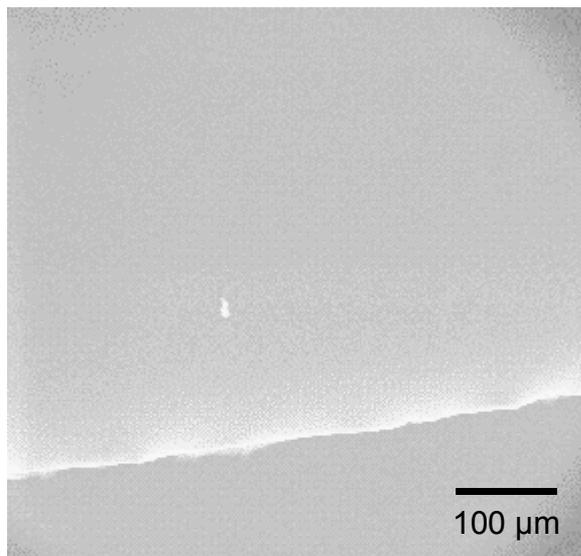
b) Start der Betauung



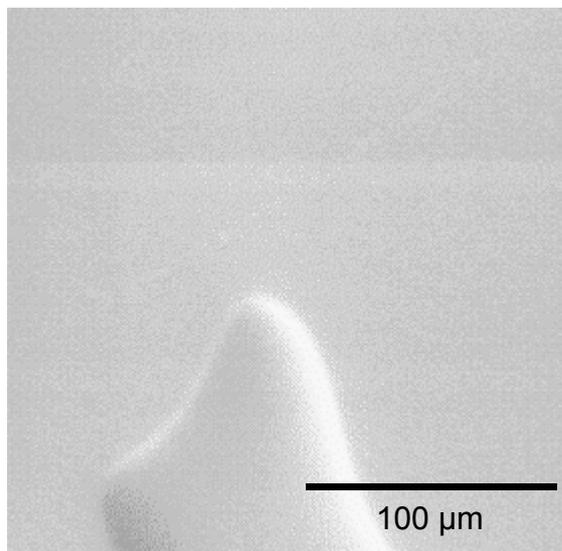
c) getrocknete Probe nach der Betauung

Abb. 64. a-c) In-situ-Betauung des PIB-Klebers (4°C, 20 kV)

zu S. 58:



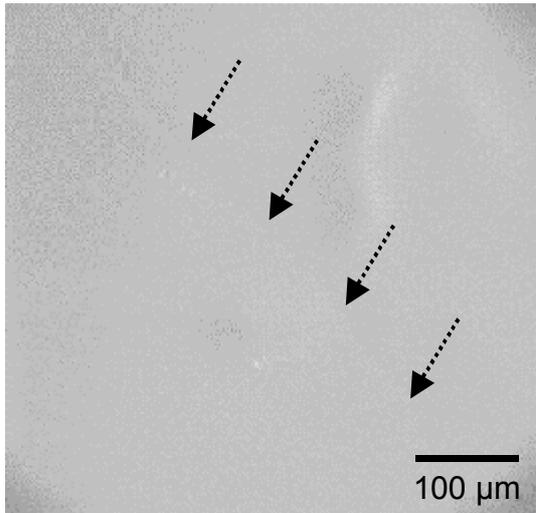
a) unbehandelte Probe



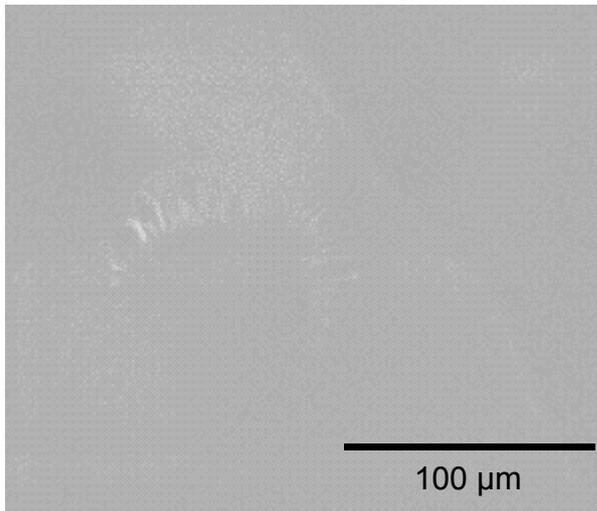
b) Rand des Wassertropfens nach
Trocknung, markiert durch Pfeile

Abb. 65.a, b) Aufbringen eines Wassertropfens auf SIL-Kleber (20°C, 2,6 T, 20 kV)

Zu S. 58:



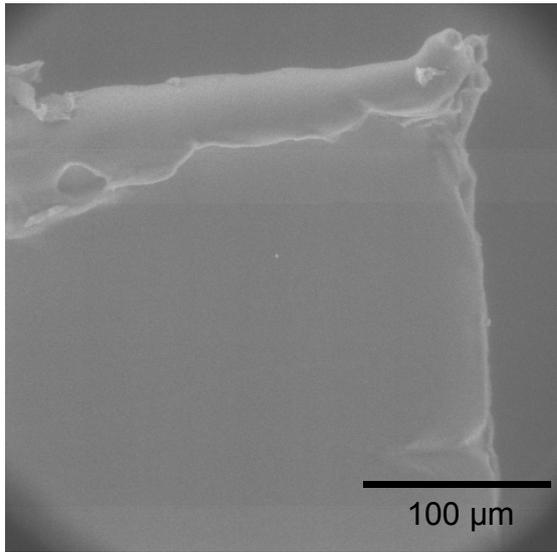
a) Rand des Wassertropfens (markiert durch Pfeile) nach Trocknung



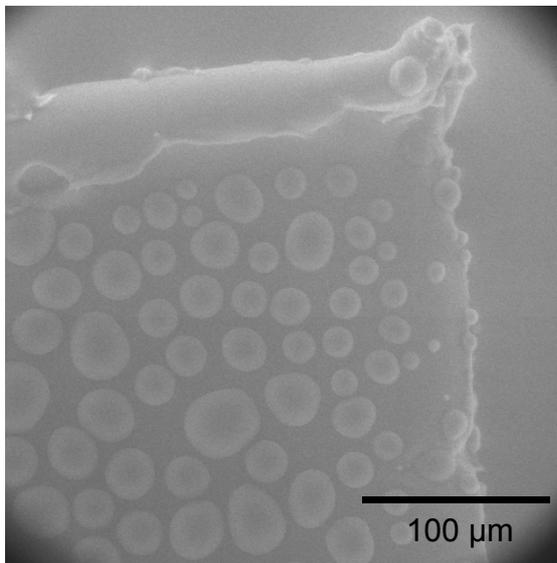
b) Ausschnitt von a): Auffaltungen am Rand der benetzten Stelle

Abb. 66.a, b) PA-Kleber nach statischem Kontakt mit einem Wassertropfen (20°C, 3,8 T, 20 kV)

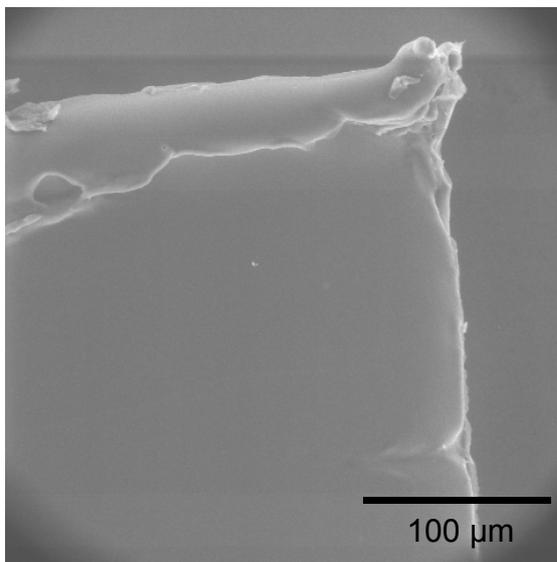
zu S. 58:



a) unbehandelte Probe (4°C, 20 kV)



b) Start der Batauung



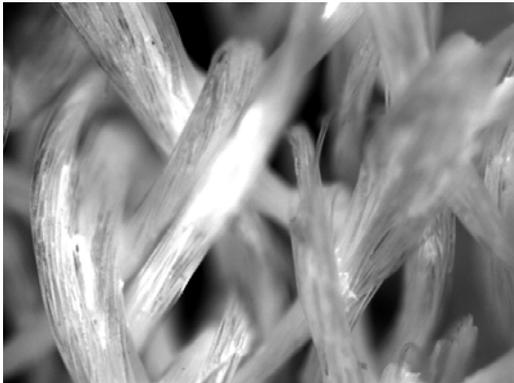
c) getrocknete Probe nach der Batauung

Abb. 67.a-c) In-situ-Betauung des SIL-Klebers

zu S. 69

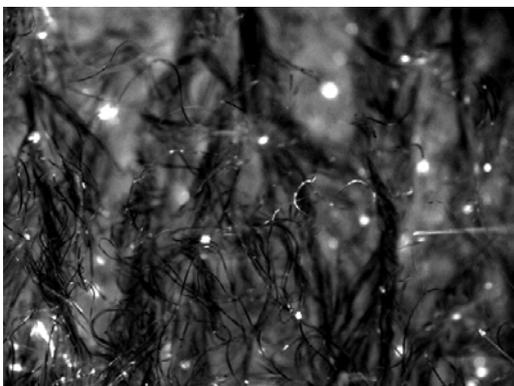


a) unbehandelt (1202 ms Belichtung)

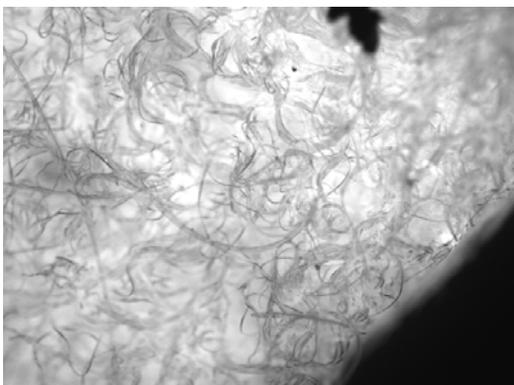


b) getränkt mit fluoresceinhaltiger HPC EF-Lösung
(82 ms Belichtung)

Abb. 68.a, b) Vergleich von getränktem und unbehandeltem Gewirke 06691 (250 fache Vergrößerung)



a) unbehandelt (5030 ms Belichtung)



b) getränkt mit fluoresceinhaltiger HPC EF-Lösung
(30 ms Belichtung)

Abb. 69.a, b) Vergleich von getränktem und unbehandeltem Vlies Viledon® (250-fache Vergrößerung)

zu S. 86

Tab. 27 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.2.1 zur mechanischen Bestimmung der Schichtdicke

	MA-24A[®]/Cotran[™] 9720
Mittelwert	102,63 μm
Standardabweichung	0,98 μm
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	101,97 $\mu\text{m} < \mu < 103,29 \mu\text{m}$

zu S. 86

Tab. 28 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.2.2 zur mikroskopischen Bestimmung der Schichtdicke

	SIL 7-4602/Gewirke 14980
Mittelwert	76,09 μm
Standardabweichung	11,21 μm
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	68,77 $\mu\text{m} < \mu < 83,42 \mu\text{m}$

zu S. 87

Tab. 29 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.3 zur Bestimmung der Schälfkraft

	MA-24A[®]/Cotran[™] 9720
Mittelwert	5,24 N/cm
Standardabweichung	0,29 N/cm
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	5,00 N/cm $< \mu < 5,48 \text{ N/cm}$

zu S. 88

Tab. 30 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.4 zur Bestimmung des Elastizitätsmoduls

	MA-24A[®]/Cotran[™] 9720
Mittelwert	84,21 N/mm ²
Standardabweichung	3,16 N/mm ²
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	82,02 N/mm ² $< \mu < 86,40 \text{ N/mm}^2$

zu S. 88

Tab. 31 Oberflächenspannungen der verschiedenen Testflüssigkeiten mit dispersem und polarem Anteil, nach [121]

Testflüssigkeit	OFS [mN/m]	Disperser Anteil [mN/m]	Polarer Anteil [mN/m]
Wasser	72,8	21,8	51,0
Ethylenglycol/Wasser (40/60)	60,3	20,3	40,0
Ethylenglycol	48,2	29,3	18,9

zu S. 89

Tab. 32 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.5 zur Bestimmung der Oberflächenspannung

	Bakelit[®]	Cutanum[®]
Mittelwert	39,55 mN/m	15,24 mN/m
Standardabweichung	1,76 mN/m	2,05 mN/m
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	38,33 mN/m < μ < 40,77 mN/m	13,82 mN/m < μ < 16,66 mN/m
Korrelationskoeffizient	0,8855	0,7237

zu S. 89

Tab. 33 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.6 zur Berechnung der Adhäsionsarbeit

	Cutanum[®] auf Nacktmaushaut
Mittelwert	33,45 mN/m
Standardabweichung	2,14 mN/m
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	32,05 mN/m < μ < 34,85 mN/m

zu S. 93

Tab. 34 Wellenzahlbereiche und Auswertemethoden (aus OPUS-Software) für die Diffusions- und Freisetzungsversuche

Signal	ν_{\min} [cm^{-1}]	ν_{\max} [cm^{-1}]	Auswertemethode (OPUS-Software)
Wasser _{SIL-Diffusion}	2961	3404	A
Salbe _{SIL-Diffusion}	2722	2961	B
Wasser _{PA-Diffusion}	3040	3990	E
Salbe _{PA-Diffusion}	2878	2946	J
Wasser _{PIB-Diffusion}	3033	3404	E
Salbe _{PIB-Diffusion}	2878	2946	J
Wasser _{Freisetzung}	2650	3950	E

zu S. 94

Tab. 35 Abhängigkeit der Fläche unter der IR-Bande mit dem Maximum bei 3290 cm^{-1} (Absorption) von der aufgetragenen Menge Wasser (m_{Wasser} [mg]) bei dem Freisetzungsversuch

Versuchsanordnung	m_{Wasser}	Absorption
Nullwert	0	0
Faitex + SIL-Kleber + CMC-Hydrogel	36,0	55,75
Faitex + PA-Kleber + CMC-Hydrogel	41,65	76,22
Faitex + PIB-Kleber + CMC-Hydrogel	42,5	76,87
Faitex + CMC-Hydrogel	45,9	75,39
Bestimmtheitsmaß (R^2)	0,9804	

zu S. 94



Abb. 70 Versuchsanordnung des statischen Versuches mit aufgesetztem Tropfen

zu S. 96

Tab. 36 Herstellen verschiedener Polymerlösungen (Methode 4.2.9)

Polymer	WM	LM 1	LM 2	V (Rührer) [U/min]	Zeit [min]
CMC	EG	Wasser (60)	Ethanol (35)	500	60
Eudragit® E	TEC	Isopropanol (50)	Aceton (50)	700	120
Eudragit® RL	TEC	Isopropanol (50)	Aceton (50)	700	120
HPC EF	PEG 400	Ethanol		500	120
HPC HF	PEG 400	Ethanol		500	120

zu S. 97

Tab. 37 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methode 4.2.11.1 zur Bestimmung der Beschichtungsmenge auf Fäden

	PES-Faden (150 dtex, f36, rd mt) / Eudragit® E
Mittelwert	9,08 mg (Film)/m(Faden)
Standardabweichung	1,75 mg (Film)/m(Faden)
Konfidenzintervall (Vertrauensniveau 95 %)	7,54 mg(Film)/m(Faden) < μ < 10,61 mg(Film)/m(Faden)

Literaturverzeichnis

- [1] M. Dittgen, *Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)*. In *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen* vol. 1. (Ed. R. H. Müller and G. E. Hildebrand) pp. 81-104, WVG, Stuttgart 1997.
- [2] J. A. Balfour and D. McTavish, *Transdermal estradiol. A review of its pharmacological profile, and therapeutic potential in the prevention of postmenopausal osteoporosis*. *Drugs Aging* 2, 487-507 (1992).
- [3] Y. Lake and S. Pinnock, *Improved patient acceptability with a transdermal drug-in-adhesive oestradiol patch*. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 40, 313-316 (2000).
- [4] J. F. G. M. Hurkmans, H. E. Bodde, L. M. J. Van-Driel, H. Van-Doorne and H. E. Junginger, *Skin irritation caused by transdermal drug delivery systems during long term (5 days) application*. *Br. J. Dermatol.* 112, 461-467 (1985).
- [5] W. H. Utian, *Transdermal estradiol overall safety profile*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156, 1335-1338 (1987).
- [6] A. Munoz, *OESCLIM: an advanced delivery system for HRT*. *Maturitas* Nov, 39-47 (1999).
- [7] 3M. *In Vitro Tests Predict In Vivo Wear Characteristics for TDD Systems*. 10, 8-9. 1997. St. Paul, MN 55144-1000, 3M Pharmaceuticals Drug Delivery Systems. 3M Delivery. Ref Type: Report
- [8] E. Gomez-Panzani, M. B. Williams, J. T. Kuznicki, W. R. Myers, S. A. Zoller, C. A. Bixler and L. C. Winkler, *Application and maintenance habits do make a difference in adhesion of Alora® transdermal systems*. *Maturitas* 35, 57-64 (2000).
- [9] D. F. Archer, K. Furst, D. Tipping, M. P. Dain and C. Vandepol, *A randomized comparison of continuous combined transdermal delivery of estradiol-norethindrone acetate and estradiol alone for menopause*. *Obstet. & Gyn.* 94, 498-503 (1999).
- [10] S. F. Gordon, *Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173, 998-1004 (1995).
- [11] P. Müller, L. Botta and F. Ezzet, *Bioavailability of estradiol from a new matrix and a conventional reservoir-Type transdermal therapeutic system*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 51, 327-330 (1996).
- [12] The Transdermal HRT Investigators Group, *A randomized study to compare the effectiveness, tolerability, and acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies*. *Int. J. Fertil. Menopausal. Stud.* 38, 5-11 (1993).

- [13] T. von-Holst and B. Salbach, *Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints*. *Maturitas* 34, 143-153 (2000).
- [14] J. A. Erienne and L. Winter, *Comparison of the local tolerability and adhesion of a new matrix system (Menorest) for estradiol delivery with an established transdermal membrane system (Estraderm TTS)*. *Maturitas* 26, 95-101 (1997).
- [15] J. P. Guichard, R. Sauron and A. B. Jones, *Comparison of the pharmacokinetics of 17 beta-estradiol after a single 4-day application of Oesclim 50, Oesclim 100, and Vivelle 0.05 (Menorest 50) transdermal delivery systems*. *J. Clin. Pharmacol.* 39, 811-816 (1999).
- [16] M. Horstmann, W. Müller and B. Asmussen, *Principles of skin adhesion and methods for measuring adhesion of transdermal systems*. *Drugs Pharm. Sci.* 98, 175-195 (1999).
- [17] D. G. Maillard-Salin, Ph. Becourt and G. Couarraze, *Physical evaluation of a new patch made of a progestomimetic in a silicone matrix*. *Int. J. Pharm.* 199, 29-38 (2000).
- [18] T. S. Spencer, Smith, E. Scott and S. Conjeevaram, *Adhesive interactions between polymers and skin in transdermal delivery systems*. *Polym. Mater. Sci. Eng.* 63, 337-339 (1990).
- [19] D. Bucks and H. Maibach, *Occlusion does not uniformly enhance penetration in vivo*. In *Percutaneous Absorption: Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology*. (Ed. R. L. Bronaugh and H. I. Maibach) pp. 81-105, Dekker, New York 1999.
- [20] H. Matsumura, K. Oka, K. Umekage, H. Akita, J. Kawai, Y. Kitzawa, S. Suda, K. Tsubota, Y. Ninomiya, H. Hirai, K. Miyata, K. Morikubo, M. Nakagawa, T. Okada and K. Kawai, *Effect of occlusion on human skin*. *Contact Dermatitis* 33, 231-235 (1995).
- [21] A. Zesch, *Verträglichkeitsaspekte von Transdermalsystemen*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 39, 1497-1500 (1989).
- [22] Das Marken-Wundpflaster. <http://www.gothaplast.de/produkte/produkte.htm> . 10-7-2003. Ref Type: Electronic Citation
- [23] P. Minghetti, F. Cilurzo, V. Liberti and L. Montanari, *Dermal therapeutic systems permeable to water vapor*. *Int. J. Pharm.* 158, 165-172 (1997).
- [24] A. Funke. *Transdermale Absorption von hoch lipophilen, basischen Antiestrogenen aus Flüssigformulierungen und Matrix-Transdermalsystemen*. 107-110. 2000. FU Berlin. Ref Type: Thesis/Dissertation
- [25] M. C. Musolf, *Pressure-Sensitive Adhesives: Science and Engineering*. In *Transdermal Controlled Systemic Medications*. (Ed. Y. W. Chien) pp. 93-112, Marcel Dekker, New York 1987.

- [26] D. Satas, *Pressure sensitive adhesives and adhesive products in the united states*. In *Handbook of pressure sensitive adhesives*. (Ed. D. Satas) pp. 2-23, Van Nostrand Reinhold, New York 1989.
- [27] W. R. Pfister, *Transdermal and dermal therapeutic systems: Current status*. In *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*. (Ed. T. K. Ghosh, W. R. Pfister and S. I. Yum) pp. 33-112, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove 1997.
- [28] M. S. Hopp, *Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products*. Pharm. Technol. 31-36 (2002).
- [29] H. S. Tan and W. R. Pfister, *Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems*. Pharm. Sci. Technol. Today 2, 60-69 (1999).
- [30] R. Jordan, R. Hinterwaldner and O. Ackermann, *Klebhärze: Naturhärze, Kohlenwasserstoffhärze, Harzdispersionen, Phenolhärze, Hinterwaldner*, München 1994.
- [31] J. J. Higgins, *Butyl Rubber and Polyisobutylene*. In *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*. Donatas Satas, New York 1989.
- [32] W. R. Pfister, *Silicone adhesives for transdermal drug delivery systems*. Drug Cosmet. Ind. 143, 44-52 (1988).
- [33] W. Bauer. Klebstoff, bestehend aus polymeren Akrylsäureestern. [575,327]. 1933. Ref Type: Patent
- [34] R. Hüther. Ein Beitrag zur Klärung der Adhäsionsmechanismen von Haftklebstoffen. 1995. Ref Type: Thesis/Dissertation
- [35] E. Bitterlin and J. F. Ganghoffer, *An internal variable theory of adhesion*. J. Adhes. Sci. Technol. 12, 857-887 (1998).
- [36] C. Bischof and W. Possart, *Adhäsion. Theoretische und experimentelle Grundlagen*, p. 27, 1982.
- [37] K. W. Allen, *Theories of Adhesion*. In *Handbook of Adhesion*. (Ed. D. E. Packham) pp. 473-475, 1992.
- [38] J. C. Charkoudian, *Model skin surface for testing adhesion to skin*. J. Soc. Cosmet. Chem. 39, 225-234 (1988).
- [39] M. Turner, *Adhesives: A selection guide*. Medical Device Technol. 10, 29-33 (1999).
- [40] J. Qi. Measurement of Surface and Interfacial Energies between Solid Materials Using an Elastica Loop. 1-171. 2000. Virginia Polytechnic Institute and State University. Ref Type: Thesis/Dissertation
- [41] S. Venkatraman and R. Gale, *Skin adhesives and skin adhesion. 1. Transdermal drug delivery systems*. Biomat. 19, 1119-1136 (1998).

- [42] D. E. Packham, *Peel tests*. In *Handbook of Adhesion*. (Ed. D. E. Packham) pp. 301-305, 1992.
- [43] F. H. Hammond, *Tack*. In *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*. pp. 39-60, 1998.
- [44] J. F. Kenney, T. H. Haddock, R. L. Sun and H. C. Parreira, *Medical-Grade Acrylic Adhesives for Skin Contact*. *J. Appl. Polym. Sci.* 45, 355-361 (1992).
- [45] F. Tokumura, K. Ohyama, H. Fujisawa, T. Matsuda and Y. Kitazaki, *Conformability and irritancy of adhesive tapes on the skin*. *Contact Dermatitis* 37, 173-178 (1997).
- [46] T. A. Peterson, S. M. Wick and C. Ko, *Design, development, manufacturing, and testing of transdermal drug delivery systems*. In *Transdermal and topical drug delivery systems*. (Ed. T. K. Ghosh, W. R. Pfister and S. I. Yum) pp. 249-297, Interpharm Press Inc., Illinois 1997.
- [47] A. M. Kligman, *Hydration injury to human skin*. In *The irritant contact dermatitis syndrome*. (Ed. P. G. M. van der Valk and H. I. Maibach) pp. 187-194, CRC Press, Boca Raton, FL 1996.
- [48] S. Makki, P. Muret, A. M. Said, P. Bassignot, J. Millet and a. et, *Percutaneous absorption of three psoralens commonly used in therapy: effect of skin occlusion (in vitro study)*. *Int. J. Pharm.* 133, 245-252 (1996).
- [49] C. R. Behl, G. L. Flynn, E. E. Linn and W. M. Smith, *Percutaneous absorption of corticosteroids: age, site, and skin-sectioning influences on rates of permeation of hairless mouse skin by hydrocortisone*. *J. Pharm. Sci.* 73, 1287-1290 (1984).
- [50] P. Treffel, P. Muret, P. Muret-D'Aniello, S. Coumes-Marquet and P. Agache, *Effect of occlusion on in vitro percutaneous absorption of two compounds with different physicochemical properties*. *Skin Pharmacol.* 5, 108-113 (1992).
- [51] A. J. Bircher, H. Howald and T. Rufli, *Adverse skin reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system*. *Contact Dermatitis* 25, 230-236 (1991).
- [52] J. Pinnagoda, R. A. Tupker, T. Agner and J. Serup, *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis*. *Contact Dermatitis* 22, 164-178 (1990).
- [53] 3M. Datenblatt 3M Cotran Backings. 1997. Ref Type: Data File
- [54] M. D. Lechner, *Makromolekulare Chemie*, Birkhäuser, Basel 1996.
- [55] Ökotex Standard 100. 2003. Ref Type: Data File
- [56] P. Leitch and T. H. Tassinari, *Interactive Textiles: News in the New Millenium*. *J. Ind. Text.* 29, 173 (2000).
- [57] B. Borgeest, *High-Tech-Textilien*. *Focus* 25, 155 (1998).

- [58] anonym, *Japanese Active Sportswear Fabrics*. JTN Monthly 48 (1995).
- [59] A. Kiessling and M. Matthes, *Textil-Fachwörterbuch*, Schiele und Söhne, Berlin 1993.
- [60] H. Engels, *Die schützenlose Bandwebtechnologie*. In *Handbuch der Schmaltextilien*. Mönchengladbach 1996.
- [61] A. Burger, *Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1998.
- [62] N. Sarisuta, M. Kumpugdee and P. Lawanprasert, *Physical structure characterization of theophylline in some acidic film-forming polymers*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 687-691 (2000).
- [63] R. Kumar, *A review of chitin and chitosan applications*. *React. & Funct. Polym.* 46, 1-27 (2000).
- [64] C. Valenta, A. Walzer, A. E. Clausen and A. Bernkop-Schnurch, *Thiolated polymers: development and evaluation of transdermal delivery systems for progesterone*. *Pharm. Res.* 18, 211-216 (2001).
- [65] J. Guo, G. W. Skinner, W. W. Harcum and P. E. Barnum, *Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers*. *PSTT* 1, 254-261 (1998).
- [66] K. L. Mittal, *Adhesive joints*, New York 1984.
- [67] PSTC. PSTC-1: Peel Adhesion for Single Coated tapes 180° Angle. 12, 23-24. 1996. Illinois, Pressure Sensitive Tape Council. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [68] 4. AFERA. Peel adhesion of adhesive tape on stainless steel. 1987. Paris, Association des Fabricants Européens de Ruban Autoadhésifs. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [69] FTM1. Peel adhesion (180°) at 300mm per minute. 2003. Federation Internationale des Fabricants et Transformateurs d'Adhésifs et Thermocollants sur Papiers et autres Supports. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [70] ASTM International. D903-98 Standard Test Method for Peel or Stripping Strength of Adhesive Bonds. [15.06]. 2003. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [71] Japanische Pharmakopoe. 1997. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [72] P. Minghetti, F. Cilurzo and L. Montanari, *Evaluation of adhesive properties of patches based on acrylic matrices*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 1-6 (1999).
- [73] N. R. Choudhury and A. K. Bhowmick, *Studies on Adhesion Between Natural Rubber and Polyethylene and the Role of Adhesion Promoters*. *J. Adhes.* 32, 1-14 (1990).

- [74] L.-H. Lee, *Fundamentals of Adhesion*, New York 1991.
- [75] J. M. Piau, C. Verdier and L. Benyahia, *Influence of rheology and surface properties in the adhesion of uncross-linked pressure sensitive adhesives*. *Rheolog. Acta* 36, 449-461 (1997).
- [76] D. K. Owens and R. C. Wendt, *Estimation of the Surface Free Energy of Polymers*. *J. Appl. Polym. Sci.* 13, 1741-1747 (1969).
- [77] D. Y. Kwok, R. Wu, A. Li and A. W. Neumann, *Contact angle measurements and interpretation: wetting behavior and solid surface tensions for poly(alkyl methacrylate) polymers*. *J. Adhes. Sci. Technol.* 14, 719-743 (2000).
- [78] A. W. Neumann, R. J. Good, C. J. Hope and M. Sejpal, *An Equation-of-State Approach to Determine Surface Tensions of Low-Energy Solids from Contact Angles*. *J. Coll. & Interf. Sci.* 49, 291-304 (1974).
- [79] K. Takahashi, N. A. Burnham, H. M. Pollock and T. Onzawa, *Stiffness of Measurement System an Significant Figures of Displacement which are Required to Interpret Adhesional Force Curves*. *IEICE Trans Electron E80-C*, 255-262 (1997).
- [80] DIN 53122-1. Testing of plastic and elastomer films, paper, board and other sheet materials - Determination of water vapor transmission - Part 1: Gravimetric method. Deutsches Institut für Normung. 1-9. 2001. Beuth Verlag GmbH. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [81] C. Remunan-Lopez and R. Bodmeier, *Mechanical and water vapor transmission properties of polysaccharide films*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22, 1201-1209 (1996).
- [82] J. Pinnagoda, R. A. Tupker, P. J. Coenraads and J. P. Nater, *Comparability and reproducibility of the results of water loss measurements: a study of 4 evaporimeters*. *Contact Dermatitis* 20, 241-246 (1989).
- [83] G. E. Nilsson, *Measurement of water exchange through skin*. *Med. Biol. Eng. Comput.* 15, 209-218 (1977).
- [84] J. Pinnagoda, R. A. Tupker, J. A. Smit, P. J. Coenraads and J. P. Nater, *The intra- and inter-individual variability and reliability of transepidermal water loss measurements*. *Contact Dermatitis* 21, 255-259 (1989).
- [85] K. A. Holtzman, *Water Vapor Transport in Adherent Organic Coatings*. *J. Paint Technol.* 43, 47 (1971).
- [86] H. N. Rosen and J. M. Martin, *Sorption of Moisture on Epoxy and Alkyd Free Films and Coated Steel Panels*. *J. Coat. Technol.* 63, 85 (1991).
- [87] T. Nguyen, D. Bentz and E. Byrd, *Method for Measuring Water Diffusion in a Coating Applied to a Substrate*. *J. Coat. Technol.* 67, 37-46 (1995).
- [88] H. Günzler and H. M. Heise, *IR-Spektroskopie: Eine Einführung*, Weinheim 1996.

- [89] S. Wartewig, M. Hartmann and R. Neubert, *Infrarotspektroskopie - Neuere Entwicklungen und deren Anwendung in der Dermatopharmazie*. PZ Prisma 9, 5-13 (2002).
- [90] M. A. Pellet, A. C. Watkinson, J. Hadgraft and K. R. Brain, *Comparison of permeability data from traditional diffusion cells and ATR-FTIR spectroscopy Part I. Synthetic membranes*. Int. J. Pharm. 154, 205-215 (1997).
- [91] B. D. Hanh, R. Neubert and S. Wartewig, *Drug penetration as studied by noninvasive methods: FTIR-ATR, FTIR, and UV-PAS*. J. Pharm. Sci. 89, 1106-1113 (2000).
- [92] B. D. Hanh, R. H. Neubert and S. Wartewig, *Investigation of drug release from suspension using FTIR-ATR technique: part I. Determination of effective diffusion coefficient of drugs*. Int. J. Pharm. 204, 145-150 (2000).
- [93] B. D. Hanh, R. H. Neubert and S. Wartewig, *Investigation of drug release from suspension using FTIR-ATR technique: part II. Determination of dissolution coefficient of drugs*. Int. J. Pharm. 204, 151-158 (2000).
- [94] G. D. Danilatos, *Review and outline of Environmental SEM at present*. J. Microsc. 162, 391-402 (1991).
- [95] H. Schnarr and M. Fütting, *Some Aspects of Optimizing Contrasts for the Investigation of Joint Materials in the Environmental Scanning Electron Microscope*. Scanning 19, 79-84 (1997).
- [96] J. Hopfe and M. Fütting, *In situ Scanning Electron Microscopy*. In *Materials Research*. (Ed. M. Wetzing and H. Schulze) pp. 219-240, 1995.
- [97] J. Guo, T. Stegmaier and J. Trauter, *Neues Beschlichtungsprinzip für eine ausgeprägte Mantelbeschichtung*. Melliand Textilberichte 5, 362-363 (2001).
- [98] European Pharmacopoeia Commission. Dissolution test for transdermal patches. European Pharmacopoeia. 4th[2.9.4.]. 2002. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [99] D. Satas, *Peel*. In *Handbook of pressure sensitive adhesives*. (Ed. D. Satas) pp. 61-96, Van Nostrand Reinhold, New York 1989.
- [100] Lohmann Vliesstoffe <http://www.lohmann-gruppe.de/english/Pages/Vliesstoffe>. 10-7-2003. Ref Type: Electronic Citation
- [101] G. Sciarra and G. Angotzi, *[Extraction of di-2-ethylhexylphthalate from PVC used in synthetic leather] Studio della cessione del di (2-etilesil) ftalato da finte pelli in PVC*. G. Ital. Med. Lav. 6, 235-238 (1984).
- [102] P. Sartorelli, A. Cenni, G. Matteucci, L. Montomoli, M. T. Novelli and S. Palmi, *Dermal exposure assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons. In vitro percutaneous penetration from lubricating oil*. Int. Arch. Occup. Environ. Health 72, 528-532 (1999).

- [103] A. Mavon, H. Zahouani, D. Redoules, P. Agache, Y. Gall and P. Humbert, *Sebum and stratum corneum lipids increase human skin surface free energy as determined from contact angle measurements: A study on two anatomical sites*. Colloids and Surfaces B 8, 147-155 (1997).
- [104] D. H. Lucast, *Skin tight*. Adhesives Age 43, 36-38 (2000).
- [105] P. A. Kimbrough, A. S. Cantor and M. S. Schaberg. Peel Adhesion Using an Artificial Skin as a Predictor of Adhesion to Human Skin. 2000. Ref Type: Conference Proceeding
- [106] IMS Testing Group. VITRO-SKIN®. <http://www.ims-usa.com/testing/vs-home.html> . 10-7-2003. Ref Type: Electronic Citation
- [107] W. Rabel, *Einige Aspekte der Benetzungstheorie und ihre Anwendung auf die Untersuchung und Veränderung der Oberflächeneigenschaften von Polymeren*. Farbe und Lack 77, 997-1005 (1971).
- [108] B. Janczuk, T. Bialopiotrowicz and W. Wojcik, *The Components of Surface Tension of Liquids and Their Usefulness in Determinations of Surface Free Energy of Solids*. J. Colloid. Interface Sci. 127, 59-66 (1989).
- [109] D. H. Kaelble, *Dispersion-polar surface tension properties of organic solids*. J. Adhes. 2, 66-81 (1970).
- [110] K. Bobzin. Benetzungs- und Korrosionsverhalten von PVD-beschichteten Werkstoffen für den Einsatz in umweltverträglichen Tribosystemen. 2000. Werkstoffwissenschftl. Schriftenreihe Bd. 39. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [111] D. E. Packham, *Adhesion*. In *Handbook of Adhesion*. (Ed. D. E. Packham) pp. 18-20, 1992.
- [112] C. Fauth, S. Wiedersberg, R. H. H. Neubert and M. Dittgen. Adhesion energies - a suitable method to peel and skin adhesion for assessment of transdermal active patches? 1181-1182. 2002. Florence. Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV. Ref Type: Conference Proceeding
- [113] C. Fauth, S. Wiedersberg, M. Dittgen and R. H. H. Neubert, *Adhesive backing foil interactions affecting the elasticity, adhesion strength of laminates, and how to interpret these properties of branded transdermal patches*. Drug Dev. Ind. Pharm. 28, 1251-1259 (2002).
- [114] H. R. Brown, *Adhesion between polymers*. Polymers 38, 379-390 (1994).
- [115] D. E. Packham, *Adhesion - fundamental and practical*. In *Handbook of Adhesion*. (Ed. D. E. Packham) pp. 21-24, 1992.
- [116] Lanae alcoholum unguentum aquosum . Deutscher Apotheker Verlag. Deutsches Arzneibuch. 2002. Stuttgart, Eschborn, Govi Verlag. Ref Type: Serial (Book, Monograph)

- [117] *Infrarot-Absorptionsspektroskopie*. In *Pharmazeutische Analytik*. (Ed. H. J. Roth and G. Blaschke) pp. 304-312, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1989.
- [118] R. Sothornvit and J. M. Krochta, *Water Vapor Permeability and Solubility of Films from Hydrolyzed Whey Protein*. *J. Food Sci.* 65, 700-703 (2000).
- [119] S. Bracht and C. Schmitz. Transdermales therapeutisches System mit okklusiver wirkstoffhaltiger Schicht und nicht-okklusiver Rückschicht. [DE 10027258 C1]. 2001. Ref Type: Patent
- [120] O. Rieder, *Ultraschallschweißen von technischen Textilien*. *Maschen-Industrie* 4, 42 (2001).
- [121] H. J. Koslowski, *Chemiefaserlexikon*, Dt. Fachverlag, Frankfurt/M. 1997.
- [122] A. Hofer, *Textil- und Modelexikon*, Deutscher Fachverlag, Frankfurt/M. 1997.
- [123] W. I. Higuchi, *Analysis of data on the medicament release from ointments*. *J. Pharm. Sci.* 51, 802-804 (1962).
- [124] Dow Corning. BioPSA 7-4502. <http://www.dowcorning.com/DataFiles/090007b280472fb9.pdf>. 10-7-2003. Ref Type: Electronic Citation
- [125] X. Thomas and W. R. Pfister, *The emerging role of silicones used in transdermal drug delivery systems*. *S. T. P. Pharma Sci.* 1, 38-46 (1991).
- [126] National Starch and Chemical Company. Duro-Tak 387-2052. 2001. Ref Type: Data File
- [127] Adhesives Research. MA-24A. [3]. 1995. Ref Type: Data File
- [128] H. Stricker, A. N. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata, *Physikalische Pharmazie*, pp. 556-560, 1987.
- [129] G. Krüss. Drop Shape Analysis 1.50. 2001. Hamburg. Ref Type: Pamphlet
- [130] K. H. Bauer, *Prüfung von Überzugsmaterialien*. In *Überzogene Arzneiformen: Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden*. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 1988.
- [131] Water-vapor Permeability. *British Pharmacopoeia*. [Appendix XXJ], A218-A219. 2002. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [132] S. Schlierbach. Stabilität, Okklusivität, Hydratation und protektive Wirkung von Externgrundlagen auf der Haut. 1999. Albert-Ludwig-Universität Freiburg i. Br. Ref Type: Thesis/Dissertation
- [133] B. C. Lippold, *Kutane Arzneiformen*. In *Biopharmazie. Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen*. (Ed. B. C. Lippold) pp. 99-131, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 1984.
- [134] L. Sachs, *Angewandte Statistik*, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokio 1984.

Publikationsliste

C. Fauth, S. Wiedersberg, R.H.H. Neubert, M. Dittgen. *Adhesion energies - a suitable measure to peel and skin adhesion for assessment of transdermal active patches?* 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2002, Florence)

S. Wiedersberg, C. Fauth, R.H.H. Neubert, M. Dittgen. *The 180° peel adhesion test - a real measure of transdermal drug delivering patches skin adhesion?* 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2002, Florence)

C. Fauth, S. Wiedersberg, R.H.H. Neubert, M. Dittgen. *Adhesive backing foil interactions affecting the elasticity, adhesion strength of laminates, and how to interpret these properties of branded transdermal patches.* Drug Dev. Pharm. Ind. 28 (10), 1251-1259 (2002).

C. Fauth, B.D. Hanh, S. Wartewig, M. Dittgen, R.H.H. Neubert. *Water vapour permeability of transdermal therapeutic systems studied by gravimetry, transepidermal water loss method, and FTIR-ATR technique.* (in progress)

W. Scheibner, C. Fauth, M. Heide, M. Dittgen, S. Bracht, U. Möhring. *Einsatz textiler Materialien bei der Entwicklung neuer Transdermaler Therapeutischer Systeme.* Melliand Textilberichte (in progress)

Lebenslauf**Persönliche Daten**

Name	Christiane Fauth
geboren am	25. Januar 1976 in Jena
Familienstand	ledig
wohnhaft in	Jena

Schulausbildung

09/1982 - 08/1989	Polytechnische Oberschule Otto Grotewohl (Jena)
09/1989 - 06/1994	Albert-Schweitzer-Gymnasium (Jena)
Abschluss	Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/1994 - 10/1998	Studium der Pharmazie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
01/2000	Approbation als Apothekerin

Promotion

04/2000 - 07/2003	Promotion bei der <i>Jenapharm</i> GmbH & Co. KG (Center of Competence for Transdermals)
2000 - 2003	Assoziierte Kollegiatin im Graduiertenkolleg "Transport von Wirkstoffen in biologischen Systemen" der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Jena,

.....
Christiane Fauth

Danksagung

*Viele Mißverständnisse entstehen dadurch,
daß ein Dank nicht ausgesprochen wird,
sondern nur empfunden.*

*Ernst R. Hauschka (*1926)*

In diesem Sinne spreche ich all denen meinen Dank aus, welche mich während der Anfertigung der Arbeit mit Rat oder Tat unterstützten.

Insbesondere danke ich dabei ...

... Herrn Prof. Neubert für die universitäre Betreuung der Arbeit, für seine vielfältigen methodischen Anregungen und seine ständige Bereitschaft, Teilergebnisse und den weiteren Fortgang der Untersuchungen zu diskutieren.

... Herrn Prof. Dittgen für die Vergabe des sehr interessanten Themas mit hoher Praxisrelevanz, für seine ausdauernde Bereitschaft, mir bei allen die Arbeit betreffenden Fragestellungen in einer menschlich angenehmen offenen Art hilfreich zur Seite zu stehen.

... Herrn Prof. Wartewig für die angeregten Diskussionsrunden, während der ich Einblicke in die Welt der FTIR-ATR-Spektroskopie erhielt und für seine unermüdliche Unterstützung bei der geplanten Veröffentlichung der Ergebnisse.

... der *Jenapharm* GmbH & Co. KG für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit, die vielfältigen Chancen zur Weiterbildung und die finanzielle Unterstützung während der letzten Jahre.

... dem Textilforschungsinstitut Thüringen-Vogtland e.V. für eine sehr effektive Kooperation, dabei insbesondere Herrn Dr. Scheibner für sein außerordentliches Engagement beim Verwirklichen gemeinsamer Ideen.

... dem Fraunhofer Institut für Werkstoffmechanik für die Kollegialität bei der Durchführung der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen.

... Herrn Dr. Bracht von der *Jenapharm* GmbH & Co. KG für das Vermitteln für die Arbeit wertvoller Erfahrungen, sowie für das entgegenkommende Verständnis in den letzten Monaten.

... den Arbeitsgruppen der Pharmazeutischen Entwicklung der *Jenapharm* GmbH & Co. KG für das erfrischende Arbeitsklima, die fortwährende Hilfsbereitschaft im Labor und den kostbaren Austausch von Gedanken.

... der Arbeitsgruppe um Prof. Wartewig für die freundliche Aufnahme und geduldige Unterstützung bei Durchführung und Auswertung der spektroskopischen Messungen.

... meinen Freunden und Bekannten für das Verständnis des Zeitmangels während des Niederschreibens der Arbeit.

Es ist mir abschließend ein unbedingtes Anliegen, mich auf diesem Wege bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester, für die mentale Unterstützung während der teilweise übermenschlichen Doppelbelastung in den letzten Monaten zu bedanken.

Es kommt darauf an, das Hoffen zu lernen.

Die größten Menschen sind jene,

die anderen Hoffnung geben können.

Jean Jaurès (1859-1914)

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dabei benutzte ich nur die angegebenen Literaturquellen und Hilfsmittel und kennzeichnete die den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche.

Diese Dissertationsschrift habe ich an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt und mich zu keinem früheren Zeitpunkt um den Doktorgrad beworben.

Jena,

.....

Christiane Fauth