



Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung
individualisierter dermaler Filme mit
Wirkstoffaufdruck
mittels Tintenstrahltechnologie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Mariele Scherer (geb. Fligge)

aus Ochtrup

Düsseldorf, Mai 2024

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
2. Junior-Prof. Dr. Michael Hacker

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2024

Was wäre das Leben, hätten wir nicht den Mut, etwas zu riskieren?

- Vincent van Gogh

Publikationen

Teile dieser Doktorarbeit wurden bereits veröffentlicht:

Fachzeitschrift

M. Fligge, M. Bäumers, I. Letofsky-Papst, A. Zimmer, J. Breikreutz, 2022. Personalized dermal patches - Inkjet printing of prednisolone nanosuspensions for individualized treatment of skin diseases. International Journal of Pharmaceutics 630 (2023) 122382, doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122382.

Persönlicher Beitrag: 80%

MF war für die Idee und das Studiendesign des vorliegenden Manuskripts verantwortlich. Sie führte die Versuche und Datenauswertung durch. JB und AZ unterstützten sie bei der Erstellung des Konzepts und der Auswertung der Ergebnisse. MF schrieb und korrigierte das Manuskript selbstständig. IL und MB führten die TEM-Messungen durch.

Posterpräsentationen

M. Fligge, J. Breikreutz, 2021. *Personalized Dermal Patches – Formulation development of Nano Suspension for inkjet printing of tailored medicine*, 13. WorldMeeting of Pharmaceutcis, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Rotterdam (Niederlande).

M. Fligge, H. Schnark, K. Schönhoff and J. Breikreutz, 2022. *Film development to produce personalized patches for pediatric patients*, 14. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI Conference), Rom (Italien).

Andere Publikationen:

Sarker, B.; Fligge, M.; Knaab, T.; Breikreutz, J., 2022. Implementation of a New Electronic Liquid Dispensing System for Individualized Compounding of Hard Capsules. Pharmaceutics, 14, 1580.

Persönlicher Beitrag: 40%

MF trug zur Entwicklung des Studiendesigns bei, zusammen mit Tanja C. Knaab, die für die Hauptidee des Manuskripts verantwortlich war. MF unterstützte BS bei der Datenauswertung. MF war zu 40 % an der Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts beteiligt und führte Vorversuche durch.

Inhalt

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Zubereitungen zur kutanen Anwendung.....	1
1.1.1.	Wirkstoffhaltige Pflaster	4
1.1.2.	Halbfeste Zubereitungen	5
1.1.3.	Topische Behandlung von Hauterkrankungen.....	6
1.1.4.	Arzneistoffhaltige Filme	7
1.2.	Personalisierte Medizin zur dermalen Anwendung	8
1.3.	Tintenstrahldruck	9
1.3.1.	Prinzip	9
1.3.2.	Tintenstrahldruck in der personalisierten Medizin.....	10
1.3.3.	Entwicklung von Drucktinten.....	11
1.4.	Modellarzneistoffe	13
1.4.1.	Prednisolon	13
1.4.2.	Propranolol	14
2.	Ziele der Arbeit	16
3.	Ergebnisse und Diskussion	17
3.1.	Drucktintenentwicklung für wasserlösliche Arzneistoffe.....	17
3.1.1.	Einleitung und Zielsetzung	17
3.1.2.	Entwicklung und Charakterisierung von arzneistofffreien Tinten	17
3.1.3.	Untersuchung des Druckverhaltens.....	20
3.1.4.	Dosiergenauigkeit	25
3.1.5.	Gleichförmigkeit des Gehaltes.....	28
3.1.6.	Zusammenfassung	30
3.2.	Substratauswahl und -entwicklung	30
3.2.1.	Einleitung und Ziele.....	30
3.2.2.	Kommerzielles Substrat	31
3.2.3.	Filmzubereitungen	32
3.2.4.	Charakterisierung der Filmzubereitungen	37
3.2.4.1.	Wasserbeständigkeit.....	37
3.2.4.2.	Flexibilität und Zugfestigkeit.....	38
3.2.5.	Zusammenfassung	42
3.3.	Untersuchung der Druckprozessparameter und Pflastereigenschaften	43

3.3.1.	Einleitung und Zielsetzung	43
3.3.2.	Einstellung der Prozessparameter	43
3.3.3.	Optische Charakterisierung.....	48
3.3.4.	Oberflächenbeschaffenheit	50
3.3.1.	Adhäsionskräfte	57
3.3.2.	Untersuchung von Diffusionsprozessen.....	61
3.3.1.	Freisetzungsuntersuchungen	63
3.3.2.	Zusammenfassung	67
3.4.	Entwicklung eines Formulierungskonzepts für die Verarbeitung schwerwasserlöslicher Arzneistoffe.....	68
3.4.1.	Einleitung und Zielsetzung	68
3.4.2.	Herstellung und Charakterisierung von Nanopartikelsuspensionen	69
3.4.3.	Prednisolon-Freisetzung aus PLGA-Nanopartikeln	71
3.4.4.	Gefriertrocknung als Lagerungsmethode	73
3.4.5.	Entwicklung und Charakterisierung der Tinten.....	74
3.4.6.	Dosiergenauigkeit	79
3.4.1.	Freisetzungsuntersuchungen Prednisolon-haltiger Pflaster	80
3.4.2.	Einfluss der Polymerkonzentration auf die Freisetzung	84
3.4.3.	Zusammenfassung	85
3.5.	Personalisierte Pflaster in der Praxis	86
3.5.1.	Einleitung und Zielsetzung	86
3.5.2.	Arbeitsablauf zur Herstellung personalisierter Pflaster	87
3.5.3.	Stresstests	92
3.5.4.	Applikationsversuche	94
3.5.5.	Zusammenfassung	97
4.	Zusammenfassung und Ausblick	99
5.	Experimenteller Teil	101
5.1.	Materialien	101
5.2.	Methoden	102
5.2.1.	Entwicklung und Charakterisierung der Drucktinten	102
5.2.1.1.	Herstellung und Charakterisierung der Tinten	102
5.2.1.2.	Viskosität	102
5.2.1.3.	Oberflächenspannung	102
5.2.1.4.	Dichte	103
5.2.1.5.	Untersuchung des Tröpfchenimpulses	103

5.2.1.6.	Herstellung der Nanopartikel	104
5.2.1.7.	Einkapselungseffizienz (EE)	104
5.2.1.8.	Partikelgrößenverteilung und Zeta-Potential	104
5.2.2.	Gefriertrocknung und Redispergierung	105
5.2.3.	Tintenstrahldruck	105
5.2.3.1.	Dosierungsgenauigkeit.....	105
5.2.4.	HPLC-Methoden.....	105
5.2.4.1.	Prednisolon	105
5.2.4.2.	Propranolol-Hydrochlorid	106
5.2.5.	Entwicklung und Charakterisierung der Filme	107
5.2.5.1.	Herstellung der Filme.....	107
5.2.5.2.	Flexibilität (Faltungstest)	108
5.2.5.3.	Wasserbeständigkeit.....	108
5.2.5.4.	Reißfestigkeit	109
5.2.5.5.	Wirkstofffreisetzung Prednisolon	109
5.2.5.6.	Wirkstofffreisetzung Propranolol	109
5.2.5.7.	Adhäsionskraft.....	111
5.2.6.	Bildgebende Verfahren	111
5.2.6.1.	TEM-Messungen	111
5.2.6.2.	Polarisationsmikroskop.....	112
5.2.6.3.	Digitalmikroskop.....	112
5.2.6.4.	Aufnahmen mit dem atomaren Kraftmikroskop (AFM)	113
5.2.6.5.	Raman-mikroskopische Aufnahmen	113
5.2.7.	Bilderstellung der Druckvorlagen mit dem Digitalmikroskop	114
6.	Referenzen.....	115
7.	Danksagung	136
8.	Eidesstattlicher Erklärung	138

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Advanced Drop Analysis
BD	Bruchdehnung
CIJ	Continuous Ink Jetting
CMC	Carboxymethylcellulose-Natrium, Carmellose
DoD	Drop on Demand
dpi	dots per inch
EC	Ethylcellulose
EE	Einkapselungseffizienz
EM	Elastizitätsmodul
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HPLC	high performance liquid chromatography
HPMC	Hypromellose
ICH	International Council of Harmonisation
NP	Nanopartikel
PE	Polyethylen
PEG	Polyethylenglykol
PLGA	Poly (lactid-co-glycolid), Milchsäure-Gykolsäure-Copolymer
Polox	Poloxamer
PVA	Polyvinylalkohol, Macrogol
PVP	Polyvinylpyrrolidon, Povidon
QF	Qualitätsfaktor
ZF	Zugfestigkeit

1. Einleitung

1.1. Zubereitungen zur kutanen Anwendung

Die Haut ist das größte Organ des Menschen und besteht aus drei Schichten, der Epidermis, der Dermis und der Subkutis. Sie werden auch als Oberhaut, Lederhaut und Unterhaut bezeichnet (siehe Abbildung 1). Diese wiederum bestehen aus verschiedenen Schichten. Zur Epidermis gehören das Stratum Corneum, das Stratum Lucidum (Glanzschicht), die Körnerzellschicht, die Stachelzellschicht und die Basalschicht. Die äußerste Schicht der Oberhaut, das Stratum Corneum, fungiert als Schutzbarriere gegen äußere Einflüsse und verhindert den Wasserverlust der Haut. Das Stratum Corneum spielt bei der Applikation von dermalen Anwendungen eine wesentliche Rolle. Je nach Hautregion besteht es aus 12 bis 200 Schichten von Korneozyten [1]. Korneozyten reifen aus Keratinozyten heran, welche auf ihrem Weg von der Basalmembran zum Stratum Corneum ihre Zellorganellen und den Zellkern verlieren. Korneozyten sind die vollständig verhornten Endstufen der Keratinozyten. Lipophile und kleine Moleküle können diese Schicht leicht durchdringen, während großmolekulare und polare Substanzen die Barriere nicht überwinden können [2]. Die Dermis besteht unter anderem aus Bindegewebe, Blutgefäßen, Haarfollikeln und Nervenenden. Mechanorezeptoren, wie Merckelscheiben und Meissnerkörperchen, sind ebenfalls in dieser Schicht vorhanden. Sie wird in die Papillen- und die Netzschicht unterteilt. Arzneistoffe, die in die Dermis eindringen, können über die Blutbahn in den Körper aufgenommen werden. Die Unterhaut besteht aus subkutanem Fett- und Bindegewebe. Sie enthält größere Blutgefäße und Nervenzellen. Zu den Anhangsorganen zählen Haare, Nägel, Schweißdrüsen und Talgdrüsen [2–4]. Zubereitungen zur kutanen Anwendung beschreibt Arzneimittel, die auf die Haut aufgetragen werden, um einen lokalen oder systemischen Effekt zu erzielen.

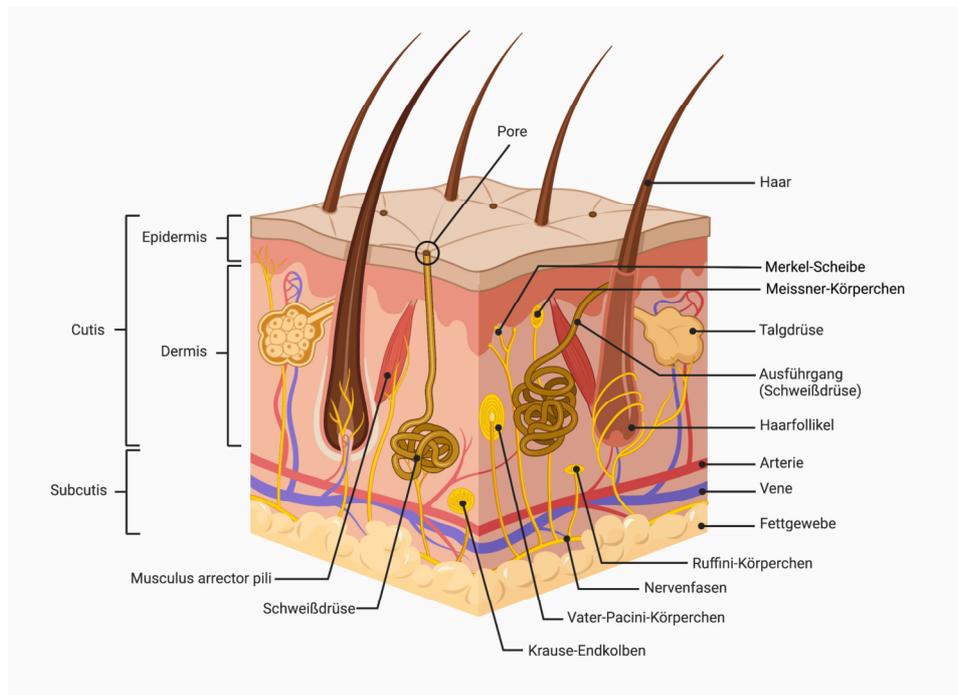


Abbildung 1: Aufbau der Haut (Autor: Janica Nolte, DocCheck, erstellt mit BioRender.com; lizenziert unter CC BY-NC-SA 3.0) [1].

Die Interaktion zwischen einem Arzneistoff und der Haut kann durch verschiedene Mechanismen, welche einzeln oder in Kombination auftreten können, unterteilt werden. Wie in Abbildung 2 dargestellt, unterscheiden sie sich in ihrer Eindringtiefe eines Stoffes in die Haut. Die Liberation beschreibt die Freisetzung des Arzneistoffs aus der Arzneiform auf die Hautoberfläche. Die Permeation beschreibt das Eindringen von Arzneistoffen durch das Stratum Corneum in die anderen Schichten der Epidermis. Diese beiden Mechanismen dominieren bei der Anwendung von topischen Arzneimitteln zur lokalen Behandlung der Haut. Die Überwindung des Stratum Corneums kann durch drei Wege erfolgen, dem transzellulären, dem interzellulären Weg oder über die Anhangsorgane [5]. Der intrazelluläre Pfad durch Korneozyten, also differenzierte Keratinozyten an der Oberfläche der Epidermis, ermöglicht den Transport von hydrophilen oder polaren gelösten Substanzen. Im Gegensatz dazu erlaubt der Transport über interzelluläre Räume die Diffusion lipophiler oder unpolarer gelöster Substanzen durch die kontinuierliche Lipidmatrix der Hautbarriere. Der transglanduläre bzw. transfollikuläre Weg beschreibt die Passage von Molekülen durch die Schweißdrüsen und Haarfollikel, um in tiefere Schichten der Epidermis zu gelangen [6].

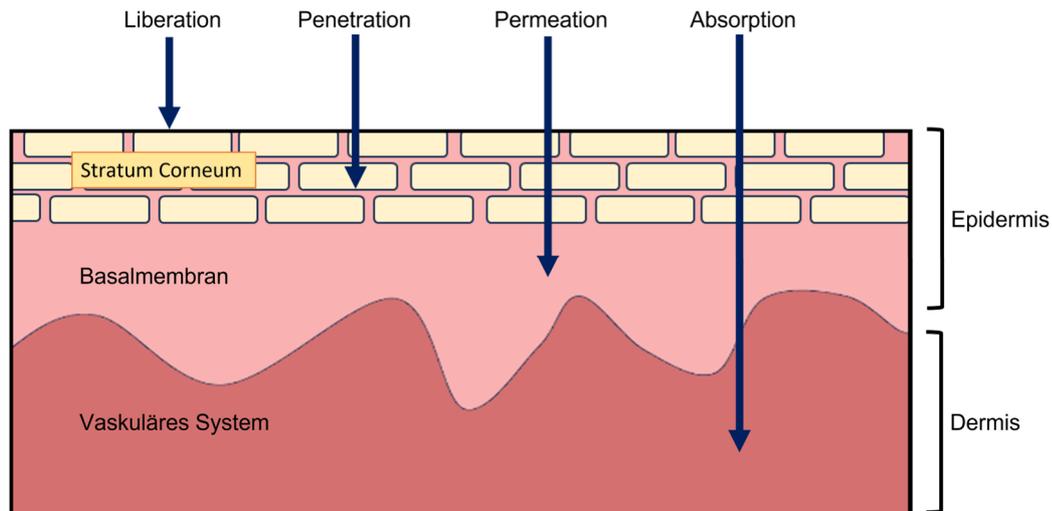


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hautpenetration, Permeation und Absorption von Arzneistoffen.

Die Permeation und Absorption spielen nur für halbfeste Arzneiformen und Pflaster eine Rolle, die eine systemische Wirkung erzielen sollen. Dies setzt voraus, dass der verwendete Wirkstoff die Epidermis überwinden und in die Dermis eindringen kann, um dort über die Blutbahnen aufgenommen zu werden. Arzneistoffe mit lipophilen Eigenschaften wie Hormone oder Opioide können diese Wege nutzen und deshalb in Form von transdermalen Pflastern oder halbfesten Arzneiformen zur systemischen Therapie eingesetzt werden [7–10]. Generell eignen sich jedoch nur wenige Arzneistoffe zur systemischen Anwendung über die Haut. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Permeation durch die Haut, wie die Molekülgröße [11], die Ladung des Moleküls [12], die Lipophilie [2] sowie der Zustand der Haut [13]. Die Haut kann zum Beispiel mit Permeationsverstärkern wie Alkoholen vorbehandelt werden, um die Permeation von Arzneistoffen zu erleichtern [14,15]. Diese führen z.B. zur Veränderung der Lipidstruktur des Stratum Corneums oder verbessern die Löslichkeit der Moleküle in der Lipidschicht, sodass die Barriere leichter überwunden werden kann. Auch die Verwendung von liposomalen Systemen, Hitze oder Iontophorese kann die Überwindung der Hautbarriere ermöglichen [16–18]. Die Iontophorese ist eine Technik, die elektrischen Strom nutzt, um geladene Moleküle wie Arzneistoffe durch die Haut zu transportieren. Durch die Anwendung elektrischer Felder bewegen sich positiv oder negativ geladene Moleküle in Richtung der entsprechenden Elektroden, so dass sie die Hautbarriere überwinden und gezielt an den gewünschten Ort gelangen können.

Erkrankungen der Haut und ihrer Anhangsorgane gehören zu den meistverbreiteten Krankheiten weltweit und betreffen ca. 30-70 % der Weltbevölkerung mindestens einmal im Leben [19,20]. Das Fachgebiet der Dermatologie befasst sich mit diesen Krankheiten, welche 15 bis 30 % der ambulanten medizinischen Versorgung ausmachen [21]. Medikamente zur Anwendung auf der Haut werden als Dermatika bezeichnet. Ihr Zweck ist die lokale Behandlung von Hauterkrankungen und dessen Anhangsorganen.

Es gibt eine Vielzahl von Arzneimitteln, die zur Anwendung auf der Haut bestimmt sind. Das europäische Arzneibuch unterscheidet diese Arzneimittel in flüssige, halbfeste und pulverförmige Zubereitungen zur kutanen Anwendung. Diese Systeme können einphasig oder mehrphasig sein und einen oder mehrere Arzneistoffe enthalten, die entweder dispergiert oder gelöst in der Arzneiform vorliegen. Bei der Anwendung auf offenen Wunden oder stark geschädigter Haut ist die Sterilität der Arzneiform zu gewährleisten. Bei Mehrdosenbehältnissen muss eine geeignete Konservierung berücksichtigt werden, um eine Kontamination zu vermeiden [22].

1.1.1. Pflaster

Wirkstoffhaltige Pflaster sind filmförmige, flexible Zubereitungen, zur Anwendung auf der Haut. Sie sind adhäsiv und können einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten [23]. Meist bestehen sie aus mehreren Polymerschichten, die eine Abdeckfunktion, eine Trägerfunktion und eine adhäsive Funktion erfüllen. Die adhäsive Schicht wird abschließend mit einer Schutzfolie abgedeckt, die vor dem Aufkleben des Pflasters entfernt wird.

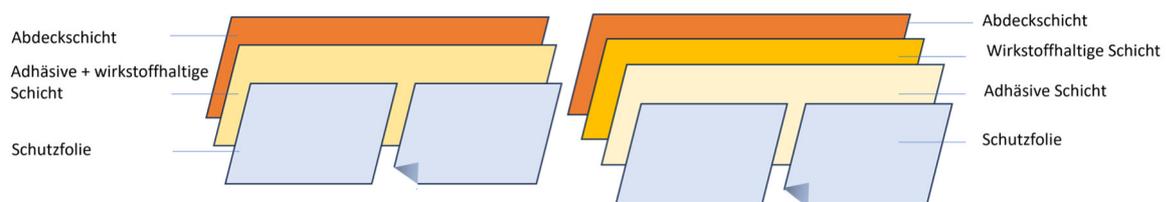


Abbildung 3: Schematischer Aufbau von wirkstoffhaltigen Pflastern.

Der Wirkstoff kann auf unterschiedliche Arten im Pflaster eingebracht sein, wie in Abbildung 4 dargestellt. Diese Varianten stammen ursprünglich aus der Entwicklung von transdermalen Pflastern. Man unterscheidet zwischen Reservoir- und Matrixsystemen [24]. Bei einem Reservoir-System liegt der Wirkstoff in gelöster Form in einem durch eine Membran abgetrennten Bereich vor. Über diese Membran wird der Wirkstoff kontrolliert abgegeben. Hier ist zu beachten, dass es durch Beschädigung der Membran zum sogenannten „Dose-Dumping“, also der plötzlichen Freigabe des gesamten Arzneistoffs, kommen kann. Bei Matrix-Systemen hingegen ist der Wirkstoff in ein Trägermaterial eingebettet, über welches er gleichmäßig freigegeben wird. Diese Pflaster können zugeschnitten werden, ohne dass es zum „Dose-

„Dumping“ kommt, um beispielsweise die Dosis anzupassen. Die Matrix kann aus einer oder mehreren Schichten bestehen.

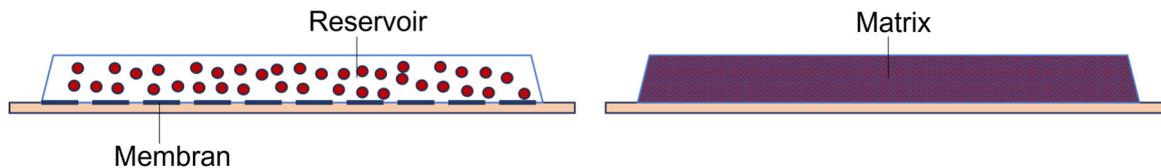


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Matrix- bzw. Reservoir-Pflasters.

Das Arzneibuch unterscheidet generell in „Pflaster“ und „wirkstoffhaltige Pflaster“. „Pflaster“ werden auf unverletzter Haut angewendet und können in transdermale oder kutane Pflaster unterteilt werden. Bei transdermalen Systemen (TDS), auch Transdermalpflaster genannt, handelt es sich um Arzneiformen mit systemischer Wirkung. Der Wirkstoff wird über die Haut appliziert, penetriert in die Hautschichten und permeiert sie, sodass der Arzneistoff ins Blutgefäßsystem gelangt und parenteral vom Körper aufgenommen werden kann. Beispiele sind opioidhaltige Transdermalpflaster zur Schmerztherapie oder hormonhaltige Pflaster zur Verhütung [7,8,10]. Es können penetrations- oder permeationsverstärkende Hilfsstoffe wie Emulgatoren oder Alkohole verwendet werden [25,26]. Kutane Pflaster definiert nach dem europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 11.5) werden auf unverletzter Haut angewendet und erzielen einen lokalen Effekt. Der Wirkstoff verbleibt auf der Hautoberfläche bzw. in den oberen Hautschichten und entfaltet dort gezielt seine Wirkung. Diese Pflaster finden zum Beispiel bei der Behandlung von Hühneraugen oder Warzen Anwendung [27,28]. Hier werden hautaufweichende Wirkstoffe wie Salicylsäure und Milchsäure verwendet, um das anschließende Entfernen der betroffenen Haut zu erleichtern. Der keratolytische Effekt wird durch die Ansäuerung des Stratum Corneums erreicht, welcher zur Abschuppung der Keratocyten führt. Die Pflaster haben eine vorgegebene Größe und Dosierung und können je nach Pflastertyp vom Patienten durch gezieltes Zuschneiden der zu behandelnden Hautregion angepasst werden [29]. Als Hilfsstoffe, werden hauptsächlich Polymere verwendet, die als Trägermaterial und oder haftende Schicht dienen.

„Wirkstoffhaltige Pflaster“ sind ebenfalls flexible Arzneiformen und werden auf verletzter und unverletzter Haut angewendet und müssen deshalb den Anforderungen an sterile Arzneiformen entsprechen. Im Rahmen dieser Arbeit lag der Fokus auf lokal wirksamen Arzneistoffen auf unverletzter Haut, sodass die transdermalen Systeme und die Anforderungen an sterile Arzneiformen im weiteren Verlauf nicht weiter berücksichtigt werden.

1.1.2. Halbfeste Zubereitungen

Halbfeste Zubereitungen werden im europäischen Arzneibuch als streichfähige Zubereitungen definiert und haben meist eine Fließgrenze. Erst nach Überwindung dieser Fließgrenze durch Scherung können sie sich plastisch verformen. Sie können in Form von Suspensionssalben, Lösungssalben, Cremes, Gelen oder Pasten vorliegen [30]. Sie weisen ein nicht-Newtonsches Fließverhalten auf und können viskoelastisch sein. Um die mechanische und mikrobielle

Stabilität dieser Systeme zu gewährleisten, werden verschiedene Hilfsstoffe verwendet. Dazu gehören Konservierungsmittel, Antioxidantien, Tenside, Viskositätserhöher, Peptisatoren und Kosolventien. Halbfeste Zubereitungen werden in der Regel mit dem Finger aufgetragen. Der Anwender kann somit direkt bestimmen, welche Hautbereiche behandelt werden sollen und das Arzneimittel an der entsprechenden Stelle auftragen. Die aufzutragende Menge kann entweder mit Hilfe eines Applikators abgemessen werden oder es wird die sogenannte "Fingertip Unit" (FTU) verwendet [31]. Die FTU dient als Richtlinie zur Bestimmung der gewünschten Arzneimittelmenge, wobei eine Fingerspitze der halbfesten Zubereitung einer FTU entspricht. Je nach Größe des zu behandelnden Hautbereichs werden entsprechend viele FTUs, wie im Anwendungshinweis angegeben, verwendet, um eine ausreichende Dosis der Zubereitung sicherzustellen. In Beipackzetteln werden oft auch Beschreibungen wie "eine erbsengroße Menge", „eine ausreichende Menge“ und „sparsam“ angegeben [32–34]. Diese Angaben sind im Vergleich zu einfachen Dosierschemata wie bei einzeldosierten festen Arzneiformen, z.B. Tabletten oder Kapseln, sehr variabel und erschweren die korrekte Dosierung.

Einige halbfeste Systeme werden zusätzlich durch die Verwendung eines Okklusivverbandes unterstützt [35]. Hierbei wird ein Verband oder eine Folie verwendet, um die halbfeste Arzneiform auf dem Hautbereich abzudecken. Dadurch wird die Verdunstung von ausgetretener Flüssigkeit auf der Haut blockiert, was zur Quellung dieser führt. Durch die nun geschwächte Hautbarriere soll eine erhöhte Diffusion des Arzneistoffs ermöglicht werden. Der Okklusionseffekt wird zum Beispiel bei der Anwendung der Emla®-Creme bzw. Emla®-Pflastern genutzt [36]. Hier soll die Wirksamkeit eines Lokalanästhetikums verbessert werden. Diese Effekte könnten auch für die Verwendung anderer Wirkstoffe in der vorliegenden Arbeit hilfreich sein.

1.1.3. Topische Behandlung von Hauterkrankungen

Halbfeste Arzneiformen werden häufig zur topischen Anwendung bei entzündlichen Hauterkrankungen wie atopischer Dermatitis und Psoriasis verwendet [37]. Es handelt sich um Fertigarzneimittel, bei denen die Wirkstoffkonzentration nur im Rahmen der auf dem Markt befindlichen Wirkstoffstärke und dem entnommenen Volumen angepasst werden kann [38]. Jedoch können Apotheken die Dosisstärke personalisieren, indem sie individuelle Rezepturen herstellen [39,40]. Das Arzneimittel wird in der Regel vom Patienten einmal oder mehrmals täglich aufgetragen, wobei die empfohlene Dosierungseinheit z.B. eine FTU der Arzneiform ist [31]. Die Anweisungen zum Auftragen des Arzneimittels sind für die Patienten oft nicht eindeutig und können zu Missverständnissen und einer falschen Dosierung führen [41]. Die Dosierinformationen sind subjektiver Natur, wodurch die aufgetragene Menge von Patient zu Patient variieren kann [42]. Zudem gestaltet sich die präzise Anwendung ohne Behandlung gesunder Hautareale aufgrund der Konsistenz des Arzneimittels und der oft komplizierten Form der Hautirritation schwierig [43]. Es ist jedoch wichtig, das Arzneimittel auf die betroffene Hautstelle aufzutragen, um unerwünschte Nebenwirkungen durch die Behandlung gesunder Haut zu vermeiden. In manchen Fällen kann eine zusätzliche Wartezeit für das Einwirken

erforderlich sein, um Flecken auf der Kleidung zu verhindern, die mit dem behandelten Hautbereich nach Anwendung in Berührung kommt [44]. Die Übertragung auf die Kleidung, bevor die Creme in die Haut eingezogen ist, kann zum Verschmieren der Creme führen und die ordnungsgemäße Durchführung der Behandlung beeinträchtigen [45]. Es ist daher wichtig, dass der Patient lang genug wartet, bevor er seine Alltagsaktivitäten wieder aufnimmt. Die Wartezeit kann die Therapietreue des Patienten und somit auch die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen [46].

Alternative Marktprodukte für die Behandlung von z.B. Dermatitis sind arzneimittelhaltige Filme, die mit einem Glukokortikoid beschichtet sind und wie ein Pflaster auf die Haut aufgeklebt werden. Diese Filme können vom Patienten in der gewünschten Form und Größe zugeschnitten werden, um sie direkt auf die Haut aufzutragen [47,48]. In Studien wurde gezeigt, dass diese Produkte bei der Behandlung von Dermatitis-Patienten eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit als Cremes aufweisen und die Adhärenz der Patienten verbessern [49]. Zudem müssen sie seltener aufgetragen werden und sind für den Patienten leichter zu handhaben. Der therapeutisch hilfreiche Okklusionseffekt wird ebenfalls positiv bewertet [50]. Es wurde festgestellt, dass diese flexiblen Folien auch auf mechanisch stark beanspruchten Hautarealen wie Ellenbogen oder Kniekehlen angewendet werden können [48]. Allerdings ist eine individuelle Dosisanpassung der Filme nicht möglich, da die Filme nur in einer Dosierung auf dem Markt erhältlich sind.

Ein großer Vorteil von Pflastern und Filmen gegenüber anderen Dermatika, ist die Applikationsfrequenz. Die Pflaster können durch Veränderung der Freisetzung den Wirkstoff über eine längere Zeit abgeben. Fentanyl-Pflaster müssen z.B. nur alle 72 Stunden gewechselt werden [51]. Zusätzlich decken sie die zu behandelnde Region ab und schützen sie vor äußeren Einflüssen. Ein Verrutschen des Pflasters ist durch die Klebeschicht unwahrscheinlich. Ein Nachteil von Pflastern ist, dass sie keine individuelle Anpassung an die zu behandelnde Hautstelle ermöglichen, da der Wirkstoff gleichmäßig verteilt ist und nur die gesamte bedeckte Fläche behandelt werden kann. Halbfeste Arzneimittel können hingegen auch punktuell aufgetragen werden. Obwohl Pflaster teilweise zugeschnitten werden können, sind komplizierte Geometrien schwer zu berücksichtigen. Zudem kann der Kleber Hautirritationen verursachen oder Rückstände hinterlassen, die den Patienten stören [52–54].

1.1.4. Arzneistoffhaltige Filme

Filme sind Arzneiformen, welche in ihrer Erscheinung dünn, flexibel und häufig transparent sind. Sie dienen in der pharmazeutischen Anwendung als Träger für Arzneistoffe und können sowohl oral, kutan oder parenteral in Form von Inserten appliziert werden. Orodispersible Filme werden vor allem in der Behandlung spezieller Patientengruppen eingesetzt, welche Schluckbeschwerden aufweisen. Sie kommen ebenfalls bei einer beabsichtigten transmukosalen Absorption zum Einsatz. Orodispersible Filme sind seit 2012 Bestandteil des europäischen Arzneibuchs [55]. Pädiatrische und geriatrische Patienten sind häufig die Zielgruppe dieser Arzneiform, wenn sie keine Tabletten anwenden können. Sie können die

Filme im Mund auflösen und den freigegebenen Wirkstoff über die Schleimhäute der Wange oder über das Schlucken des Speichels aufnehmen.

Arzneistoffhaltige Filme werden auch als Augeninserte verwendet, um eine längere Verweilzeit des Arzneistoffes auf dem Auge oder eine verlängerte Freisetzung des Wirkstoffes zu ermöglichen [56,57]. Auf der Haut werden Filme unter anderem zur Wundheilung von Brandwunden und zur Behandlung von Hauterkrankungen verwendet und gehören nach Ph. Eur. zu den wirkstoffhaltigen Pflastern bzw. Pflastern [58–60]. Vorteilhaft kann die leichte Handhabung der Filme gegenüber halbfesten und flüssigen Arzneiform sein. Außerdem können die Filme einen zusätzlichen mechanischen Schutz der zu behandelnden Hautareale durch ihre Abdeckung ermöglichen [61].

Verfahren zu Herstellung von arzneistoffhaltigen Filmen sind unter anderem die Schmelzextrusion [62], der 3D-Druck [63], das Rollverfahren [64] und die Filmziehmethode [65,66]. Letztere stellt die verbreitetste Methode zur Herstellung pharmazeutischer Filme dar. Das Verfahren beruht auf dem Ausziehen einer Polymerlösung auf einen Trägerfilm, welcher auf einer beheizten Filmziehbank aufgebracht ist. Mit Hilfe einer Rakel wird hierbei die Nassfilmdicke vorgegeben. Nach dem Trocknen des Filmes kann dieser, sofern er bereits einen Arzneistoff enthält, auf die angedachte Größe und damit seiner Zielform zugeschnitten werden. Der Wirkstoff kann entweder direkt bei der Herstellung durch das Filmziehverfahren bereits in der auszuziehenden Filmlösung eingebettet sein oder später durch ein Druckverfahren auf den Film aufgebracht werden [67].

Der Nachteil von arzneistoffhaltigen Filmen liegt in der relativ geringen Arzneistoffbeladung [68]. Insbesondere bei schwerlöslichen Arzneistoffen wirkt sich die Beladung auch auf die mechanische Stabilität des Films aus [69]. Bei niedrigen Dosierungen kann es durch Abweichungen in der Filmzuschneidung zu Dosierungenauigkeiten kommen. Die Entwicklung neuer Verarbeitungsmethoden für schwerlösliche Arzneistoffe sowie das Aufdrucken von arzneistoffhaltigen Tinten auf filmförmigen Zubereitungen steht daher im Fokus der Forschung und soll auch in dieser Arbeit beleuchtet werden [70,71]

1.2. Personalisierte Medizin zur kutanen Anwendung

Die Behandlung von Patienten mit einer maximalen therapeutischen Wirksamkeit, bei Minimierung der Nebenwirkungen ist das Ziel jeder medikamentösen Therapie. In der personalisierten Medizin, werden dazu die Bedürfnisse und Anforderungen der Individuen berücksichtigt und die Therapie entsprechend angepasst [72,73]. Wichtige Instrumente hierbei sind das Screening genetischer Eigenschaften, des Alters, des Lebensstils, des Phänotyps des Patienten sowie die Ausbildung in der Erkrankung [74–76]. Durch verschiedene Anpassungen kann nun auf die Anforderungen des Patienten reagiert werden. Hierzu gehören beispielsweise die Arzneimittel- und Dosisanpassung auf das Alter und Gewicht des Patienten [77], die Art der Verabreichung des Medikaments [78], die Berücksichtigung genetischer Eigenschaften [79] sowie Vor- und Begleiterkrankungen [80]. In der täglichen Behandlung von Patienten mit den unterschiedlichsten Erkrankungen, gibt es bislang nur limitierte Möglichkeiten der

Therapieanpassung, sodass häufig das „one-size-fits-all“-Prinzip, also eine Dosierung für Alle, verwendet wird [81,82]. Meist kann eine Individualisierung von Marktprodukten nur über die Auswahl aus erhältlichen Dosierungen erreicht werden [83,84]. Diese ist im Rahmen der Zulassung zu verwirklichen, die auf einem Durchschnitt einer breiten Studienpopulation basiert. Eine Alternative hierzu ist die Rezeptur in der Apotheke. Der Arzt verschreibt ein auf den Patienten angepasstes Arzneimittel, welches in der Apotheke hergestellt wird. Hierzu zählen für die dermale Anwendung z.B. halbfeste Arzneiformen wie Cremes, Gele und Salben, aber auch flüssige Systeme oder Pulver zu Anwendung auf der Haut. Der Vorteil der personalisierten Medizin sind der therapeutische Erfolg, bedingt durch ein besseres Verständnis des Patienten und seiner Krankheit. Es kommt zu weniger Nebenwirkungen und auch die Adhärenz des Patienten kann verbessert werden [85]. Nachteilig ist hingegen der Aufwand der Individualisierung der Therapie. In der pharmazeutischen Industrie müssen neue Fertigungstechnologien der Fertigarzneimittel entwickelt werden, um die individuelle Verabreichung zu ermöglichen. Zum Beispiel müssen für eine personalisierte Anwendung die Form, die Tiefe der Dermatose und die benötigte Arzneistoffmenge zur adäquaten Behandlung des betroffenen Hautareals herangezogen werden.

Die Einsatzgebiete der personalisierten Medizin können grob in drei Arten unterteilt werden: die diagnostische Individualisierung, also die Wahl eines geeigneten Arzneistoffes, die Anpassung auf die morphologischen Gegebenheiten des Applikationsortes und die exakte Dosierung. In der Onkologie und Immunologie gibt es bereits über neunzig Zulassungen für die personalisierte Medizin [86]. Der Patient wird auf das Vorhandensein bestimmter Biomarker getestet und das entsprechende Medikament, welches bei diesen Voraussetzungen den höchsten Therapieerfolg verspricht, ausgewählt.

Bei der Anpassung des Medikaments an die individuelle Morphologie des Applikationsortes wird die Form des Behandlungsbereichs und die spezifische Ausprägung der Erkrankung berücksichtigt. Durch den Einsatz von 3D-Scans, fotografischen Aufnahmen und anderen bildgebenden Verfahren kann eine präzise Darstellung des Behandlungsortes erreicht werden [87–89]. Diese Technologien ermöglichen es, die individuellen Merkmale der Hauterkrankung oder des betroffenen Bereichs genau zu erfassen. Auf diese Weise kann eine personalisierte Arzneiform entwickelt werden, die optimal auf den Patienten abgestimmt ist. Verfahren wie 2D- und 3D-Druck können verwendet werden, um die entsprechende Arzneiform herzustellen[90,91].

1.3. Tintenstrahldruck

1.3.1. Prinzip

Der Tintenstrahldruck ist ein weit verbreitetes Verfahren, das zur digital gesteuerten Bildung und exakten Platzierung kleiner Flüssigkeitstropfen verwendet wird [92]. Es gibt hierbei verschiedene Varianten der Tröpfchenbildung. Entweder werden die Tropfen gedruckt, indem ein Impuls angelegt wird, auch „Drop on Demand“ (DoD) genannt. Oder es kommt zur kontinuierlichen Abgabe der Tropfen, dem „Continuous Ink Jetting“ (CIJ) [93,94]. Das CIJ-

Verfahren basiert auf dem kontinuierlichen Fluss der Tinte durch den Druckkopf und zurück in das Reservoir-System. Bei diesem Verfahren wird ein kontinuierlicher Strom von Flüssigkeitstropfen durch die Rayleigh-Instabilität erzeugt. Diese entsteht durch das Pressen einer Flüssigkeitssäule durch eine Düse. Um die entstandenen Tropfen zu lenken und zu positionieren, werden die Tropfen unmittelbar nach Verlassen der Düse durch ein elektrisches Potential aufgeladen. Die geladenen Tropfen können dann durch das Anlegen eines zusätzlichen Potentials an Ablenkplatten gesteuert werden [95].

Beim DoD-Verfahren wird ein Tropfen bei Impulsgabe gedruckt, wobei eine kontinuierliche Zirkulation der Tinte nicht notwendig ist [96]. Thermoelemente oder piezoelektrische Keramikelemente werden verwendet, um die Tropfenabgabe zu kontrollieren [97]. Bei der Verwendung von Thermoelementen kommt es zur Druckausübung durch das gezielte Erhitzen der Tinte durch das Thermoelement bis zu Bildung einer Dampfblase, welche anschließend kollabiert und dadurch den Fluss der Tinte in der Düse gewährleistet. Das DoD-Verfahren eignet sich um einzelne Tropfen gezielt zu drucken und damit eine definierte Menge mit einer hohen Auflösung abzugeben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit einem piezokristallgesteuerten DoD-Drucker gearbeitet. An die Piezokristalle, welche sich an jeder Düse im Druckkopf befinden, wird eine Spannung angelegt, die eine Verformung des Kristalls bewirkt. Durch die Verformung entsteht Druck auf die Tinte in der Düse, sodass ein Tropfen abgegeben wird. Die Haltezeit dieser Spannung kann ebenso wie die Stärke der Spannung variiert werden. Die Wellenform, also die Dauer des Anstiegs, des Haltens und des Abfalls der Spannung, kann variiert werden. Diese Parameter können die Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit beeinflussen.

1.3.2. Tintenstrahldruck in der personalisierten Medizin

Der Tintenstrahldruck hat sich als nützliches Werkzeug in der Entwicklung und Herstellung personalisierter Medizin etabliert [98]. Er findet Anwendung bei der Herstellung von orodispersiblen Filmen mit individueller Dosierung und der Kombination von mehreren Wirkstoffen in einer Darreichungsform [99]. Durch das Aufdrucken farbiger, arzneistoffhaltiger Tinte in Form eines QR-Codes können in einem Druckvorgang zusätzliche Informationen für die Patienten und das medizinische Personal bereitgestellt werden [100,101]. Der Tintenstrahldruck kann auch für die Herstellung und Beschichtung von Mikronadeln oder zur Herstellung von Tabletten durch das Binder-Druck-Verfahren eingesetzt werden [102–104]. Es ist außerdem möglich, tragbare elektronische Pflaster zu drucken, die die Freisetzungsrates des Wirkstoffs kontrollieren [105].

Der Tintenstrahldruck bietet somit vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der personalisierten Medizin und ermöglicht die Herstellung individualisierbarer Arzneiformen. Durch die präzise Kontrolle der Tintenmenge und die digitale Steuerung können individuelle Dosierungen und spezifische Eigenschaften der Arzneimittel erreicht werden. Diese Technologie kann dazu beitragen, die Effektivität und Sicherheit der medizinischen Behandlung zu verbessern und personalisierte Therapien zu ermöglichen [67].

1.3.3. Entwicklung von Drucktinten

Für die erfolgreiche Tintenentwicklung müssen Parameter wie die dynamische Viskosität, die Oberflächenspannung, die Dichte und die Temperatur der Tinte berücksichtigt werden [106]. Diese Eigenschaften beeinflussen die Druckbarkeit der Tinte und die Benetzbarkeit des Druckkopfes sowie des Substrats [107].

Eine zu hohe Viskosität kann zu Problemen beim Druckvorgang führen, da die Tinte möglicherweise nicht gleichmäßig aus der Düse austritt und im schlimmsten Fall verstopft. Eine zu niedrige Viskosität kann wiederum zu einem unscharfen Druckergebnis führen, da einerseits die Tropfen in Satellitentropfen zerrissen werden, andererseits weil die Tinte auf dem Substrat zu stark verläuft [108]. Eine niedrige Oberflächenspannung und damit eine gute Benetzung des Druckkopfes ist wichtig, um die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Luftblasen zu minimieren. Diese können zu Druckausfällen führen und das Druckbild und die dosierte Arzneistoffmenge beeinflussen. Zusätzlich erleichtert eine niedrige Oberflächenspannung die rasche Benetzung des Substrats und eine gleichmäßige Verteilung der Tinte [97,109].

Die angelegte Temperatur kann ebenfalls die Druckbarkeit beeinflussen. Eine niedrige Temperatur erhöht die Viskosität und verringert die Fließfähigkeit der Tinte. Eine zu hohe Temperatur kann hingegen zu frühzeitiger Verdunstung des Lösungsmittels, Antrocknen der Tinte oder Veränderung der Tinteneigenschaften führen. Auch die mikrobielle Stabilität, vor allem bei wässrigen Tinten, muss gewährleistet werden. Diese steht jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit und wird deshalb im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt.

Um die Druckbarkeit von Tinten zu beschreiben, werden oft dimensionslose Kennzahlen verwendet. Diese Kennzahlen ermöglichen es, die Tinteneigenschaften zu quantifizieren, den Druckprozess besser zu verstehen und auch Vorhersagen für den Prozess bei einer größeren Skalierung, wie etwa höheren Druckgeschwindigkeiten oder größeren Produktionsvolumen, zu treffen. Mit Hilfe der Reynolds-Zahl (Formel 1) sowie der Weber-Zahl (Formel 2) kann die Tropfengröße, -geschwindigkeit und die Flugbahn der Tintentropfen vorhergesagt werden [110,111]:

$$Re = \frac{\rho va}{\eta}$$

Formel 1: Berechnung der Reynolds-Zahl

$$We = \frac{\rho v^2 a}{\gamma}$$

Formel 2: Berechnung der Weber-Zahl.

Re = Reynolds-Zahl (dimensionslos)

We = Weber-Zahl (dimensionslos)

γ = Oberflächenspannung in mN/m

ρ = Dichte in g/cm³

v = Geschwindigkeit der Flüssigkeit in m/s

η = dynamische Viskosität in mPa*s

a = Durchmesser der Düse in μ m

Durch die Variation dieser Faktoren können die dimensionslosen Kennzahlen und somit auch das Druckverhalten der Tinten variiert werden. Bei niedrigen Weber- bzw. Reynoldszahlen sind gleichmäßige Tropfen zu erwarten, während es bei einer hohen Weber-/Reynoldszahl zur Bildung von ungleichmäßigen Tropfenbildung kommt.

Die Ohnesorge-Zahl (Formel 3) setzt die beiden Kennzahlen in Bezug und wurde von Derby et al [95] als inverse Zahl Z untersucht (Formel 3). Hierbei sollten druckbare Bereiche definiert werden, welche durch die Z-Zahl angegeben werden. Diese liegen laut ihrer Studie zwischen 1 und 10.

$$Z = \frac{(\gamma \rho a)^{\frac{1}{2}}}{\eta}$$

γ = Oberflächenspannung in mN/m

ρ = Dichte in g/cm³

η = dynamische Viskosität in mPa*s

a = Durchmesser der Düse in μ m

Formel 3: Berechnung der Z-Zahl

Zur Verarbeitung von Arzneistoffen werden häufig organische Lösemittel oder Wasser-Ethanol-Gemische für den Tintenstrahldruck eingesetzt [112]. Durch ihren höheren Dampfdruck im Vergleich zu wässrigen Tinten trocknet das Druckbild sehr schnell, ohne dass es zum Verlaufen der Tinte kommt. In der pharmazeutischen Anwendung können organische Lösemittel durch ihr toxisches Potential nicht oder nur unter bestimmten Voraussetzungen verwendet werden

[113]. So liegt z.B. die Grenzkonzentration von Methanol in Arzneimitteln nach europäischem Arzneibuch bei 3000 ppm und für Acetonitril bei nur 410 ppm. Es muss durch entsprechende Prüfungen sichergestellt werden, dass die Grenzwerte eingehalten werden. Deshalb stellen wasserbasierte Tinten eine wichtige Alternative dar, um die Verwendung von Lösemitteln mit toxischem Potenzial zu vermeiden. Durch ihren relativ niedrigen Dampfdruck, ihre hohe Oberflächenspannung und schlechte Benetzbarkeit bergen wässrige Flüssigkeiten jedoch einige Herausforderungen, um überhaupt gedruckt werden zu können. Deshalb werden Viskositätserhöher wie Polyvinylalkohol oder Povidon, Emulgatoren wie Sorbitanfettsäureester oder Feuchthaltemittel wie Glycerol eingesetzt [114,115]. Da die meisten Arzneistoffe schwer wasserlöslich sind, müssen hierfür spezielle Formulierungsstrategien entwickelt werden [116].

Drucktinten, die Nanopartikel enthalten, werden bereits in der Tintenstrahlindustrie verwendet. Insbesondere die Herstellung leitfähiger Bahnen durch Metall-Nanosuspensionen ist weit verbreitet [117,118]. Da die Düse des Druckers der begrenzende Faktor für die maximale Partikelgröße in der Tinte ist, sind in der Regel nur Partikel im Mikro- und Nanobereich geeignet. Der Tintenstrahldruck mit Nanopartikeln in wässriger Lösung für pharmazeutische Anwendungen wurde in den letzten Jahren eingeführt [119–121]. So wurde beispielsweise nanopartikuläres, mesoporöses Siliziumdioxid als Arzneimittelträger in einer Tinte verwendet [122]. Auch Itraconazol-Nanosuspensionen wurden erfolgreich für die Bedruckung von Kontaktlinsen getestet [123]. Nanopartikel aus Poly- ϵ -caprolacton konnten für die Behandlung von Gebärmutterhalskrebs auf bioadhäsive Filme aufgedruckt werden [124]. Nanosuspensionen stellen somit eine vielversprechende Strategie zur Verarbeitung von schwerwasserlöslichen Arzneistoffen in filmförmigen Arzneiformen dar.

1.4. Modellarzneistoffe

1.4.1. Prednisolon

Prednisolon gehört zu den synthetischen Glukokortikoiden und kann synthetisch durch Reduktion von Prednison gewonnen werden. Es hat immunsuppressive und damit entzündungshemmende sowie antiallergische Eigenschaften. Es ähnelt in seiner Struktur dem körpereigenen Hormon Kortisol [125].

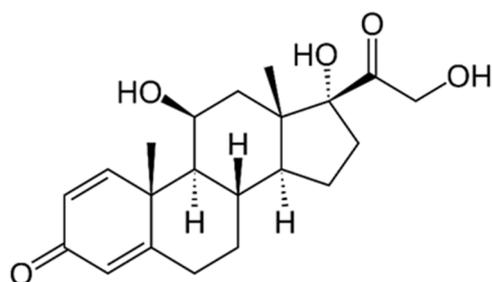


Abbildung 5: Prednisolon (IUPAC: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13-dimethyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3-on)

Prednisolon wird in unveränderter Form oder als Prednisolonacetat, verestert an Position 21, sowohl oral, parenteral als auch in dermalen Anwendungen eingesetzt. In dieser Arbeit wurde Prednisolon verwendet, sodass sich alle Angaben auf dieses beziehen. Prednisolon ist unter anderem bei allergischen Reaktionen, Pseudokrapp, Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, akuten oder subakuten Hautentzündungen, nach Organtransplantationen oder einem Tinnitus indiziert. Prednisolon ist schwer löslich in Wasser ($223 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$) und hat einen Schmelzpunkt von $239 \text{ }^\circ\text{C}$ [125,126].

Prednisolon wird kutan z.B. in Form von 0,25- bis 0,5-prozentigen Cremes als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln wie Antimykotika eingesetzt [127,128]. Die Dosis richtet sich nach der zu behandelnden Fläche, wobei das Arzneimittel dünn und gleichmäßig aufgetragen werden soll. Die Applikation wird bis zu dreimal täglich wiederholt. Prednisolon wurde stellvertretend für die Substanzklasse der Glucocorticoide ausgewählt. Es handelt sich hierbei um hochpotente Arzneistoffe, welche regelmäßig als Rezepturazneimittel für die Bedürfnisse der Patienten individualisiert hergestellt werden müssen [129,130].

1.4.2. Propranolol

Propranolol gehört zur Substanzklasse der nicht selektiven β -Adrenozeptor-Antagonisten. Es kann sowohl systemisch als auch topisch angewendet werden. Die systemische Anwendung ist bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit sowie bei angeborenem Hämangiom indiziert [131,132]. Die lokale Anwendung beschränkt sich ausschließlich auf das angeborene Hämangiom. Hierbei handelt es sich um einen gutartigen Tumor mit Endothel-Proliferation der kleinen Blutgefäße [133]. Durch seine rote Färbung fällt er meist frühzeitig auf und wird auch Blutschwämmchen oder Erdbeerfleck genannt. Es können verschiedene Ausprägungen des Hämangioms auftreten [134]. Das kapilläre Hämangiom zeichnet sich durch kleine, rote Knoten in der Haut aus. Das kavernöse Hämangiom ist ein schwammartiger Tumor aus größeren Blutgefäßen, es handelt sich jedoch nicht im eigentlichen Sinne um eine Neoplasie, die sich durch die Proliferation der Endothelzellen auszeichnet. Gemischt-kapillär-kavernöse Hämangiome enthalten sowohl kapilläre als auch kavernöse Blutgefäße. Das spindelzellige Hämangiom ist eine seltene Form des Hämangioms und besteht aus spindelförmigen Zellen. Es können auch Kombinationen von Hämangiomen mit anderen Erkrankungen wie z.B. einer Thrombozyten-verbrauchenden Gerinnungsstörung auftreten, das Kasabach-Merritt-Syndrom [135]. Die genannten Beispiele präsentieren lediglich einen Teil der möglichen Ausprägungen von Hämangiomen. Bei Geburt sind Hämangiome meist recht klein, können aber im Laufe des Lebens wachsen. Etwa 3-5% der Neugeborenen sind von einem Hämangiom betroffen, wobei die Inzidenz bei Frühgeborenen deutlich höher liegt [136]. Das Blutschwämmchen kann äußerlich, aber auch an Organen auftreten. Meistens ist es am Kopf oder Hals lokalisiert. Die effektive Behandlung von Hämangiomen mit Propranolol wurde 2008 entdeckt [137]. Der Wirkungsmechanismus bei der Behandlung von Hämangiomen ist nicht

vollständig geklärt. Postuliert wird ein Einfluss auf das Renin-Angiotensin System, eine Hemmung der Angiogenese und eine Perizyten-induzierte Vasokonstriktion [138]. Die orale Gabe von Propranolol kann zu weiteren systemischen Wirkungen wie Hypoglykämie, Hypotonie, Bronchospasmus führen, weshalb eine zusätzliche Überwachung des Patienten erforderlich ist

Bei der topischen Applikation wird vermutet, dass Propranolol die Konzentration des Wachstumsfaktors VEGF senkt und somit die Proliferation des gutartigen Tumors hemmt [139]. Da es jedoch noch wenig Erfahrung mit der lokalen Verwendung von Propranolol gibt, wird diese Behandlung nur off-label und für kleine Hämangiome angewendet [140]. Vorteile sind jedoch die verringerte Metabolisierung durch die Umgehung des First-Pass-Effekts, sowie die Reduktion von systemischen Nebenwirkungen, da eine Absorption, sofern nur die papilläre Dermis betroffen ist, nicht signifikant ist. Zusätzlich kann die betroffene Haut direkt behandelt werden und der Arzneistoff dort akkumulieren und somit wirksam werden. Der Arzneistoffgehalt von topisch angewendeten Propranolol-Formulierungen variiert in den aktuellen Studien von 0,5 bis 5%. Es kommen sowohl Cremes, Gele und Salben zum Einsatz, wobei einige unter Okklusion angewendet wurden. Die Dosierung pro cm² reicht von 15 µg bis 10 mg mit einer Applikationsfrequenz bis zu drei Mal täglich [140]. Das breite Dosisfenster ergibt sich durch das Alter des Patienten, die Größe und Lokalisation des Hämangioms. Propranolol-HCl hat eine Löslichkeit von 50 mg/ml in Wasser und hat einen Schmelzpunkt von 163-166 °C.

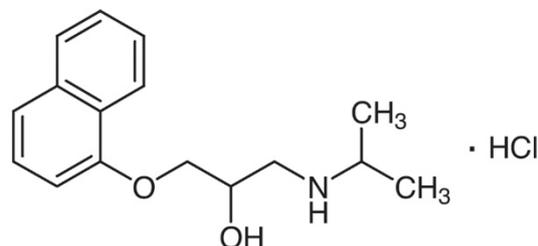


Abbildung 6: Propranolol-Hydrochlorid (IUPAC: (RS)-1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol-hydrochlorid).

Da es für die topische Anwendung noch kein Marktprodukt gibt und die Erkrankung in jedem Alter auftreten kann, muss eine breite Dosisspanne zur Verfügung stehen. Diese Tatsache und das überwiegend junge Alter der Patienten machen es notwendig, den Arzneistoff mit individualisierter Dosis anzuwenden.

2. Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit sollte erstmals die Herstellung personalisierter Filme für die Anwendung auf der Haut mittels Tintenstrahldruck entwickelt und untersucht werden. Es sollten wasserbasierte Tinten entwickelt und charakterisiert werden, um den Zusatz potenziell toxischer organischer Lösemittel zu vermeiden. Prednisolon und Propranolol-Hydrochlorid wurden als Modelarzneistoffe verwendet, um sowohl einen schwer wasserlöslichen als auch einen wasserlöslichen Arzneistoff in die Drucktinten- und Prozessentwicklung miteinzubeziehen. Der Fokus bei dem Wirkstoff Prednisolon lag besonders auf der Entwicklung einer geeigneten Nanosuspension als Tinte, um eine Strategie zum Drucken schwerlöslicher Arzneistoffe in wässrigen Systemen zu realisieren. Weiterhin sollten geeignete Polymergrundlagen für die Aufnahme der gedruckten Flüssigkeiten entwickelt und untersucht werden. Hierbei sollte die Kompatibilität der entwickelten Filme und Drucktinten sowie ein potenzieller Einfluss der Drucktinten auf die mechanischen Eigenschaften der Pflaster untersucht werden. Es sollten sowohl die Wasserbeständigkeit als auch die Reißfestigkeit und der Einfluss von Bewegungsstress evaluiert werden. Verschiedene Dosierungsmöglichkeiten und eine Individualisierung des Druckbildes passend zur Form der betroffenen Hautstelle sollten bei der Entwicklung berücksichtigt werden. Abschließend sollte eine geeignete Strategie entwickelt werden, um die Pflaster präzise und reproduzierbar applizieren zu können.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Drucktintenentwicklung für wasserlösliche Arzneistoffe

3.1.1. Einleitung und Zielsetzung

Im Fokus dieses Abschnitts steht die Drucktintenentwicklung für wasserlösliche Arzneistoffe. Es wurden arzneistofffreie Zubereitungen- zur Entwicklung wasserbasierter Tinten sowohl für ionische als auch nichtionische Arzneistoffe untersucht. Verschiedene Polymerlösungen wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Tintengrundlage getestet. Kritische Parameter sind unter anderem die dynamische Viskosität, Oberflächenspannung und Dichte der Drucktinte. Dimensionslose Kennzahlen wie die Z-Zahl, welche diese physikochemischen Eigenschaften berücksichtigen, geben Aufschluss über die Druckbarkeit der Tinte geben. Zusätzlich zu dieser Kennzahl wurde der Tröpfchenimpuls während des Druckprozesses untersucht, welcher das Produkt aus Masse und Volumen des applizierten Tropfens ist. Durch Variation der Spannungshaltezeit der Piezoelemente des Druckkopfes, kann dieses beeinflusst werden. Der Druckkopf Spectra 128 SL AA wurde für alle Untersuchungen gewählt. Er besitzt im Vergleich zu anderen, für den Pixdro LP 50 geeigneten, Druckköpfen mit 50 µm den größten Düsendurchmesser [141]. Die Wahl eines großen Düsendurchmessers sollte die Wahrscheinlichkeit der Verstopfung des Druckkopfes minimieren und das applizierbare Tropfenvolumen maximieren. Als weiterer Parameter wurde die Temperierung des Druckkopfes untersucht, um den Einfluss von Temperaturschwankungen der Umgebungstemperatur auf den Druckprozess zu testen. Im Anschluss wurden die Gleichförmigkeit und Linearität der Arzneistoffdosierung von Propranolol-Hydrochlorid während des Druckprozesses überprüft. Da die pädiatrische Zielpopulation eine vulnerable Gruppe darstellt, soll so wenig Arzneistoff wie möglich zur effektiven Behandlung eingesetzt werden. Die Dosiergenauigkeit ist Grundvoraussetzung, um die exakte Dosierung des gewählten Arzneistoffes zu erreichen.

3.1.2. Entwicklung und Charakterisierung von arzneistofffreien Tinten

Polyvinylpyrrolidon K30 (PVP, Povidon) und Carboxymethylcellulose-Natrium C30 (CMC) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Tintengrundlage untersucht. Aus der Literatur ist PVP bereits als Polymer mit vorteilhaften Eigenschaften für den Tintenstrahldruck bekannt [142,143]. Außerdem besitzt es bioadhäsive Eigenschaften, welche mit Blick auf die spätere Applikationsform als Pflaster nützlich sind [144,145]. In der Literatur konnte es bereits als Vehikel für die dermale Anwendung verwendet werden und zeigte eine gute Hautverträglichkeit [145,146]. CMC ist ein ionisches Polymer, welches bereits in niedriger Konzentration eine deutliche Viskositätserhöhung zeigt. CMC zeigte in in-vivo Studien eine gute Hautverträglichkeit und wurde bereits zur Herstellung dermaler Systeme verwendet [147]. Um einen stabilen Druckprozess zu gewährleisten, sollte die Tinte den Druckkopf gut benetzen. Mikrobblasen können den Druckprozess behindern, sodass der Einsatz von Tensiden zur Vermeidung dieser erwogen wurden. Es wurde das Tensid Polysorbat 20 als Netzmittel in einer

Konzentration von 1 % in allen getesteten Tinten verwendet. Es handelt sich um einen nicht-ionischen Hilfsstoff, der sowohl im Bereich des Tintenstrahldrucks als auch anderer dermalen Anwendungen untersucht wurde [148,149]. Um eine erste Einschätzung über die Eignung von PVP- und CMC-basierten Tinten zu bekommen, wurden zuerst die dynamische Viskosität, die Oberflächenspannung sowie die Dichte der Polymerkonzentrationen bestimmt und die Z-Zahl (Formel 3, S. 19) berechnet. Mithilfe der Z-Zahl (Formel 3) konnte klassifiziert werden, welche Tinten sich für den Druckprozess potenziell eignen [107].

Da die Umgebungstemperatur in nicht klimatisierten Laboren schwanken kann, wurden die Experimente sowohl bei 21 bis 30 °C durchgeführt und der Einfluss auf die Z-Zahl bzw. die Druckbarkeit der Tinten untersucht. Hierbei wurden Tinten mit einer Z-Zahl zwischen 1 und 10 als geeignete Kandidaten (grün), zwischen 10 und 14 als bedingt geeignete Kandidaten (gelb) und über 15 als ungeeignete Kandidaten (rot) klassifiziert (Tabelle 1).

Zur Bewertung der Z-Zahl finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. Nach Fromm et al. [110] ist eine Z-Zahl größer als > 2 nötig, um eine Satellitentropfenbildung zu verhindern. Bei Satellitentropfen handelt es sich um kleinere, vom Muttertropfen abgelöste Tropfen, welche eine andere Geschwindigkeit aufweisen. Diese Tropfen können die Applikationsgenauigkeit der Tinte und damit die Schärfe des gedruckten Bildes beeinflussen. Zusätzlich können Sie durch den Zusammenprall mit anderen Tropfen oder durch elastische Rückdehnung den Druckkopf verschmutzen und den gesamten Druckprozess beeinflussen. Um dies zu verhindern, sollte bei der Tintenzubereitung auf eine geeignete Z-Zahl geachtet werden. Satellitentropfen, welche schneller als der Muttertropfen sind können vernachlässigt werden, da diese sich vor dem Aufprall mit dem Muttertropfen vereinen. Der Bereich einer geeigneten Z-Zahl wurde durch Derby et al. auf 1-10 weiter eingegrenzt [150]. Laut Jang et al. sind Tinten mit Z-Zahlen von 4-14 druckbar [107]. Weitere Untersuchungen berichten durchaus über einen stabilen Druck für Z-Zahlen > 14 und $1 < Z < 4$ [151,152]. Die erhaltenen Z-Zahlen in Tabelle 1 für die Tinten 2, 3, 4, 7 und 8 lagen nach diesen Werten bei 30 °C in einem druckbaren Bereich. Lediglich die Tinten 1, 5 und 6 eignen sich mit ihren Z-Zahlen über 15 nicht zum Druck. Wie Tabelle 1 zu entnehmen, nimmt die dynamische Viskosität bei steigender Polymerkonzentration zu. Durch die höheren Polymermengen können größere Mengen Wasser immobilisiert werden, bis es zu einer Gelbildung kommt. Um im Bereich druckbarer Tinten zu bleiben, wurden lediglich niedrige Konzentrationen der Polymere getestet. Die empfohlene dynamische Viskosität liegt laut Hersteller für den verwendeten Druckkopf Spectra 128 SL bei 8 bis 20 mPa·s [153].

Tabelle 1: Untersuchung gewählter Tintenzubereitung hinsichtlich ihrer dynamischen Viskosität, Oberflächenspannung, Dichte bei 21 °C und 30 °C (n = 3, x ± s) sowie ihrer Z-Zahl. Farbliche Kennzeichnung nach theoretischer Druckbarkeit der Tinten: Grün gemäß Z-Zahl = geeignet, gelb = bedingt geeignet, rot = ungeeignet.

Tinte	Polymer	Konzentration [%] (m/m)	Dichte [g/cm ³]		Dyn. Viskosität [mPa*s]		Oberflächenspannung [mN/m]		Z-Zahl	
			21 °C	30 °C	21 °C	30 °C	21 °C	30 °C	21 °C	30 °C
1	CMC	0,25	0,9980	0,9966	3,6 ± 0,1	2,7 ± 0,3	36,3 ± 0,5	36,2 ± 0,1	12,0 ± 1	15,5 ± 0,2
			±	±						
			0,0003	0,0007						
2	CMC	0,5	0,9994	0,9983	5,9 ± 0,0	4,4 ± 0,2	34,7 ± 0,6	35,8 ± 0,6	7,0 ± 0,1	9,7 ± 0,4
			±	±						
			0,0002	0,0002						
3	CMC	0,75	1,0005	0,9994	8,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	36,0 ± 0,9	36,5 ± 0,1	4,9 ± 0,7	6,5 ± 0,2
			±	±						
			0,0002	0,0003						
4	CMC	1	1,0024	1,0003	12,2 ± 0,1	8,3 ± 0,5	36,6 ± 0,2	36,7 ± 0,3	3,5 ± 0,5	5,2 ± 0,2
			±	±						
			0,0004	0,0006						
5	PVP	2,5	1,0020	1,0010	1,8 ± 0,0	1,3 ± 0,1	35,7 ± 0,2	35,8 ± 0,5	23,3 ± 2,6	32,5 ± 0,8
			±	±						
			0,0009	0,0003						
6	PVP	5,0	1,0081	1,0064	2,8 ± 0,2	2,1 ± 0,1	35,3 ± 0,1	35,5 ± 0,0	15,1 ± 0,3	19,8 ± 0,4
			±	±						
			0,0005	0,0005						
7	PVP	7,5	1,0138	1,0118	4,4 ± 0,2	3,2 ± 0,1	34,7 ± 0,2	34,9 ± 0,1	9,6 ± 0,4	13,2 ± 0,4
			±	±						
			0,0005	0,0002						
8	PVP	10,0	1,0188	1,0175	6,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	34,7 ± 0,1	34,7 ± 0,1	6,2 ± 0,6	8,8 ± 0,7
			±	±						
			0,0004	0,0007						

Die dynamische Viskosität von zehnpromtlicher PVP-Lösung bei 21°C ist mit 6,8 mPa*s fast vier Mal höher als bei 2,5-promtlicher PVP-Lösung und liegt knapp unter dem angestrebten Viskositätsfenster. Höhere Konzentrationen erwiesen sich als schwierig in der Handhabung des Druckprozesses, da sich der Druckkopf nur langsam Einspülen. Das Tintenreservoir des Druckkopfes fasst 15 ml. Um einen stabilen Druck zu gewährleisten und Rückstände anderer Lösemittel bei der Druckkopflagerung zu entfernen, ist ein zweimaliges Durchspülen des Druckkopfes mit der Tinte notwendig [67]. So soll sichergestellt werden, dass nur die gewünschte Tinte im unverdünnten Zustand dosiert wird. Das Erreichen eines stabilen Druckprozesses war in einem Zeitraum von 60 min nicht möglich, sodass diese Tinte als nicht praktikabel eingestuft wurde. Diese Einflüsse auf die Durchführung des Druckprozesses können anhand der Z-Zahl nicht vorhergesagt werden. Die zehnpromtliche PVP-Lösung wurde als maximale Polymerkonzentration verwendet, da hier noch eine Durchführung des Prozesses möglich war. Auch bei den CMC-stieg mit steigender Polymerkonzentration die dynamische Viskosität von ca. 3,6 mPa*s bei 0,25 % und 21 °C auf 12,2 mPa*s bei 1% Hilfsstoffkonzentration. Auch hier waren höhere Polymerkonzentrationen nicht mehr in adäquater Zeit druckbar. Da es sich bei den Angaben des Druckkopfherstellers für die optimale

Viskosität, um Angaben für organische Lösemittel handeln, sind diese lediglich als Richtwert anzusehen und gelten deshalb nicht unbedingt für wässrige Lösungen. Es zeigt sich, dass nicht nur die dynamische Viskosität, sondern auch die Prozessierbarkeit eine Rolle spielen. Personalisierte Medizin soll im Rahmen dieser Arbeit als einfaches und flexibles Tool zur Herstellung von dermalen Filmen beleuchtet werden. Kurze Prozesszeiten sind daher wichtig, um einfach und praktikabel verschiedene Tinten wechseln und drucken zu können, um den Patienten in kürzester Zeit mit dem Produkt zu versorgen.

Durch die umgekehrte Proportionalität der Temperatur zur dynamischen Viskosität, sinkt diese mit steigender Temperatur. Die Unterschiede in der Viskosität spiegeln sich in den berechneten Z-Zahlen wider. So haben die Zubereitungen mit höherer Viskosität aufgrund der antiproportionalen Beziehung eine niedrigere Z-Zahl. Da die Umgebungstemperatur einen Einfluss auf die Druckbarkeit der entwickelten Tinten zeigt, ist das Halten einer konstanten Temperatur zur Gewährleistung eines gleichmäßigen Druckprozesses wichtig. Der verwendete Druckkopf hat keine aktive Kühlung, sondern nur ein Heizelement. Deshalb wurde die Prozesstemperatur auf die maximal zu erwartende Umgebungstemperatur des Labors von 30 °C gesetzt.

Die optimale Oberflächenspannung für den Druckprozess soll zwischen 24 und 36 mN/m liegen [141]. Die Oberflächenspannungen der getesteten Formulierungen betragen zwischen 34,7 und 36,35 mN/m und befinden sich damit am oberen Ende der empfohlenen Spanne. Die vergleichbaren Oberflächenspannungen sind auf die Verwendung desselben Tensids in der gleichen Konzentration in allen Formulierungen zurückzuführen. Der Einfluss der Polymerkonzentration ist gering. Bei CMC ist kein eindeutiger Trend zu erkennen. Lediglich PVP zeigt mit steigender Polymerkonzentration einen Abfall von 1 N/mm von der niedrigsten zur höchsten Polymerkonzentration. Die Temperaturänderung hat keinen relevanten Einfluss auf die Oberflächenspannung der Polymerlösungen und ist damit zu vernachlässigen.

Im weiteren Verlauf wurden die Tinten mit 7,5 % und 10 % PVP bzw. 0,75 % und 1 % CMC bei einer Prozesstemperatur von 30 °C untersucht.

3.1.3. Untersuchung des Druckverhaltens

In dieser Arbeit wurde mit dem Druckkopf Spectra 128 AA SL von Fujifilm Europe GmbH gearbeitet. Es handelt sich um einen Druckkopf mit 128 Düsen, welche in Reihe angeordnet sind. Zwei Piezoelement-Ketten sind verbaut, um die Tröpfchenabgabe durch das Anlegen einer Spannung und einer daraus resultierenden Scherung zu steuern. Beide Ketten können einzeln angesteuert werden. Eine definierte Spannung wird an die Piezoelemente angelegt, um diese zu verformen und damit die Tropfenbildung zu bewirken. Es können sowohl einzelne Düsen als auch alle gemeinsam angesteuert werden. Die Spannung der Piezoelemente und die gesamte Wellenform, also Anstieg, Haltezeit und Abfall der Spannung können gezielt eingestellt werden. Diese Parameter haben Einfluss auf den Tröpfchenimpuls, also die Geschwindigkeit und die Masse der applizierten Tropfen [152]. Je höher die Tropfengeschwindigkeit und das Tropfenvolumen sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Tropfen von seiner

Flugbahn abgelenkt wird und desto genauer wird das Druckbild [154].

$$D = v * m$$

D = Tröpfchenimpuls [pN*s]

v = Tropfengeschwindigkeit [1/s]

m = Tropfenmasse [μg]

Formel 4: Berechnung des Tropfenimpulses.

Ein höherer Tröpfchenimpuls kann mit einem höheren Tropfenvolumen einhergehen, welches den Druckprozess durch die einhergehende höhere Arzneistoffmenge des Tropfens verkürzen kann. Um den Einfluss der Haltezeit der Spannung auf den Tröpfchenimpuls zu bestimmen, wurde diese variiert und untersucht (5.2.1.5)

Wie in Abbildung 7: Druckverhalten der PVP-K30--Tinten bei 90 V unter Variation der Haltezeit ($n = 9, x \pm s$). zu sehen, fällt der Tröpfchenimpuls für die 7,5-prozentige PVP-Tinte deutlich höher aus als für 10 % PVP. Durch die geringere Viskosität der 7,5-prozentigen Tinte im Vergleich zur 10-prozentigen Tinte ist der Widerstand, welcher zur Tröpfchenbildung überwunden werden muss, geringer. Dies resultiert in einen Tropfen mit höherer Geschwindigkeit [155]. Das Volumen des gebildeten Tropfens hingegen wird bei Haltezeiten zwischen 5 und 12 μs kaum beeinflusst. Erst ab 12,5 μs fällt das Tröpfchenvolumen der 10 % PVP-Tinte im Vergleich 7,5-prozentigen Tinte ab. 7,5 % PVP eignen sich durch ihren höheren Tröpfchenimpuls besser für den Druckprozess. Durch eine höhere Geschwindigkeit der gedruckten Tropfen kann ein präziseres Druckbild erreicht werden, da so die Wahrscheinlichkeit des Tropfenversatzes

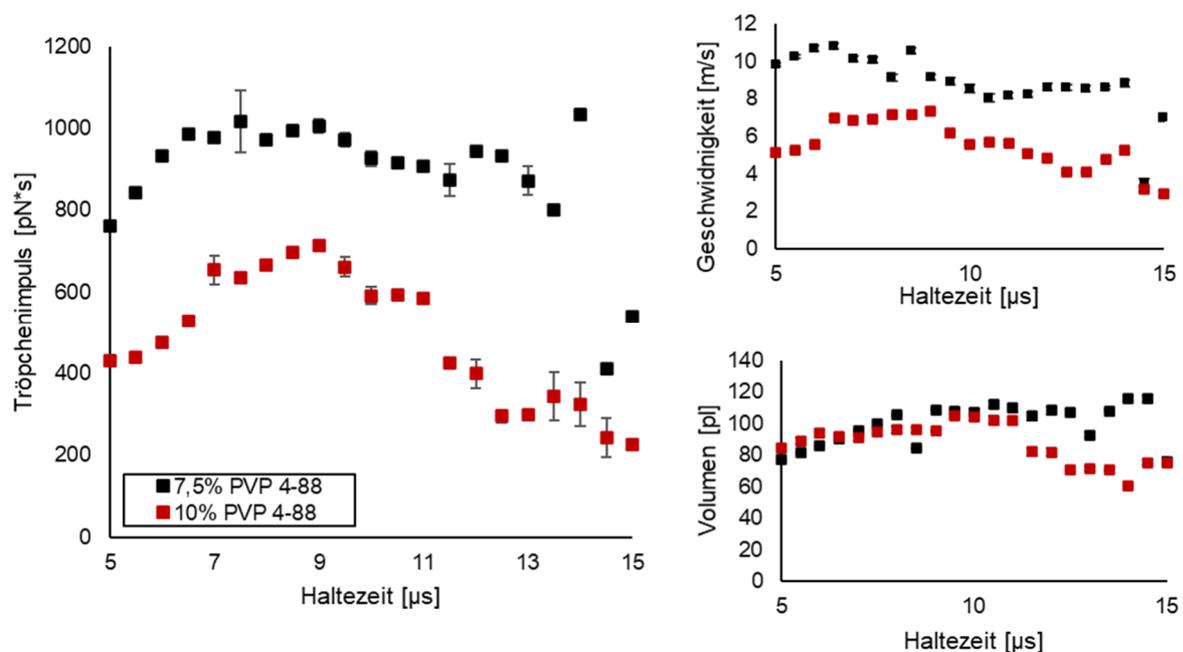


Abbildung 7: Druckverhalten der PVP-K30--Tinten bei 90 V unter Variation der Haltezeit ($n = 9, x \pm s$).

verringert werden kann. Die optimale Haltezeit liegt bei 9 μs , da hier der maximale Tropfenimpuls erzeugt werden konnte. Diese wurde bei allen weiteren Versuchen verwendet.

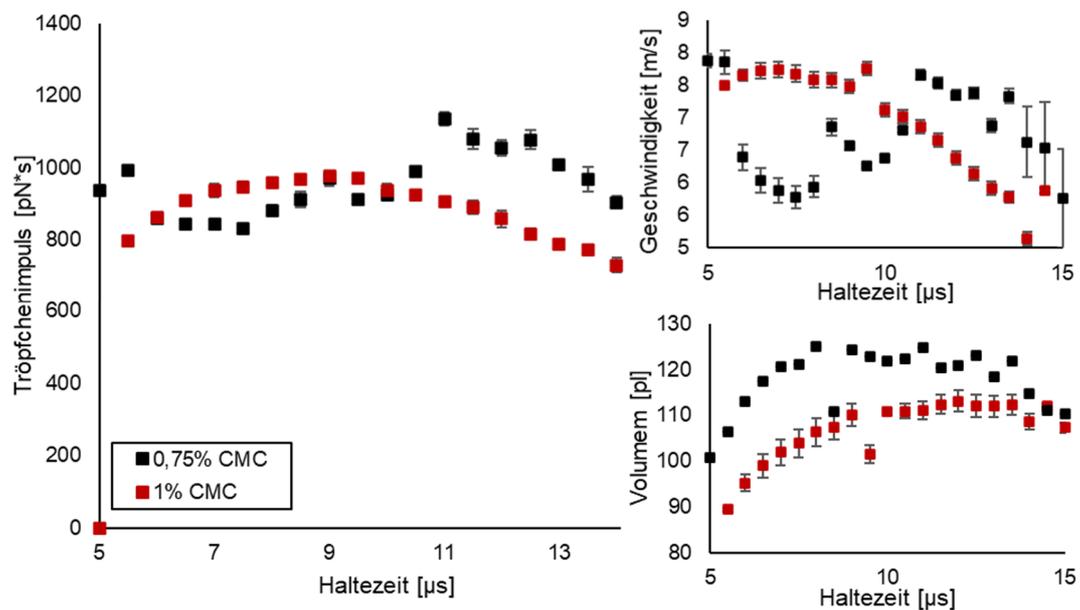


Abbildung 8: Druckverhalten der CMC-Tinten bei 90 V unter Variation der Haltezeit ($n = 9, x \pm s$).

Bei den untersuchten Tinten auf CMC-Basis ist bei der niedrigeren Polymerkonzentration ein höherer Tröpfchenimpuls im Bereich von 10,5 bis 15 μs Haltezeit zu beobachten. Im Gegensatz zu den PVP-Tinten unterscheiden sich hier sowohl Volumen und Geschwindigkeit der Tropfen voneinander. Während die gedruckten Tropfen der 1 % CMC mit höherer Haltezeit eine niedrigere Geschwindigkeit aufweisen, steigt die Tropfengeschwindigkeit bei 0,75 % CMC an. Insgesamt weist die 0,75-prozentige CMC-Tinte über alle Haltezeiten ein höheres Tröpfchenvolumen als 1 % CMC auf und ist deshalb besser geeignet.

Als Modellarzneistoff für den Tintenstrahl Druck wasserlöslicher Arzneistoffe wurde der Betablocker Propranolol-Hydrochlorid ausgewählt (siehe Abschnitt 1.4.2). Da es sich bei Propranolol-Hydrochlorid um einen ionischen Arzneistoff handelt, ist es mit Carboxymethylcellulose-Natrium inkompatibel. Es kommt zu ionischen Wechselwirkungen und dadurch zum Ausfallen des Arzneistoffes mit dem Polymer kommen, sodass einerseits die Eigenschaften der Drucktinte verändert werden, aber auch Gefahr besteht, dass der Druckkopf durch Agglomerate verstopfen könnte. Diese Reaktion konnte in Vorversuchen beobachtet werden. Hinzu kommt der mögliche Wirkungsverlust des Wirkstoffs. Deshalb wurde für die folgenden Untersuchungen die 7,5-prozentige PVP-Tinte als geeignete Grundlage ausgewählt. Ein weiterer Prozessparameter stellt die Druckfrequenz, mit welcher gedruckt wird, dar. Diese kann zwischen 1 und 20.000 Hz betragen [141]. Die Frequenz während des Druckprozesses ergibt sich aus der eingestellten Druckgeschwindigkeit sowie der Größe und Auflösung des zu druckenden Bildes. Die „drops per inch“ (dpi) beziehen sich hierbei nur auf eine Dimension, da das Bild Linie für Linie gedruckt wird. Um ein Verlaufen des Druckbildes durch zu schnelle Bewegung des Drucktisches zu verhindern, wurden Druckgeschwindigkeiten zwischen 100 und

250 mm/s berücksichtigt. Diese führten in Vorversuchen zu stabilen Druckprozessen. Zur Berechnung der Frequenz wurde als Druckbild ein 2 x 2 cm großes Quadrat gewählt. Hieraus ergeben sich folgende Werte (Tabelle 2):

Tabelle 2: Berechnung der resultierenden Frequenz bei verschiedenen Druckeinstellungen.

Geschwindigkeit [mm/s]	Länge [mm]	Zeit [s]	dpi	Pixel pro Linie	Frequenz [Hz]
100	20	2	125	98	49
			250	197	98
			375	295	148
			500	394	197
150	20	1,3	125	98	76
			250	197	151
			375	295	227
			500	394	303
200	20	1	125	98	125
			250	197	250
			375	295	375
			500	394	500
250	20	0,8	125	98	156
			250	197	313
			375	295	469
			500	394	625

Eine Tinte mit der Konzentration 10 mg/ml Propranolol-HCl wurde verwendet, um den Einfluss der Frequenz auf das Tropfenvolumen zu testen. Je 5000 Tropfen wurden mit den Frequenzen 200, 400, 600 und 1000 Hz gedruckt (n = 3) und mittels HPLC-Assay (0) untersucht. Zur Ermittlung des Tropfenvolumens wurde die gefundene Arzneistoffmenge herangezogen und durch die Anzahl der Tropfen geteilt.

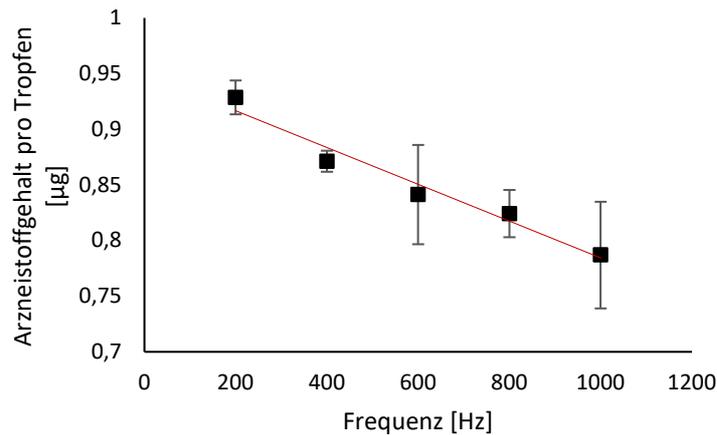


Abbildung 9: Einfluss der Frequenz auf die abgegebene Arzneistoffmenge pro Tropfen ($n = 3$, $\bar{x} \pm s$), Geradengleichung: $y = -0,0002x + 0,9495$, $R^2 = 0,9618$.

Die Arzneistoffmenge pro Tropfen, folglich das Volumen pro Tropfen, sinkt bei steigender Frequenz. Dies lässt sich durch die mechanische Tropfenbildung erklären, bei welcher die Fließgeschwindigkeit der Tinte im Druckkopf, sowie die Meniskusgeschwindigkeit und der Bernoulli-Unterdruck eingehen. Während bei niedrigen Frequenzen das Nachfließen der Tinte über einen längeren Zeitraum erfolgen kann, fällt die Zeit, die das Nachfließen der Tinten ermöglicht bei höheren Frequenzen geringer aus.

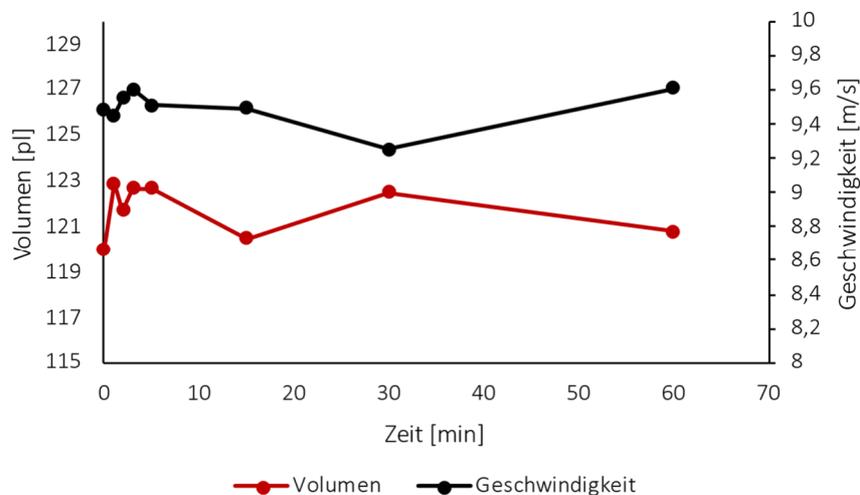


Abbildung 10: Prozessstabilität, Untersuchungen des Tropfenvolumens und der Tropfengeschwindigkeit ($n=1$).

Um zu überprüfen, ob der Druckprozess auch über einen längeren Zeitraum stabil ist, wurde die Druckfrequenz auf 294 Hz eingestellt. Diese ergibt sich aus der Größe des gewählten Bildes und der Geschwindigkeit des Druckkopfes von 150 mm/s (siehe Tabelle 2). Die Tropfengeschwindigkeit und das Tropfenvolumen wurden über 60 min gemessen (Abbildung 10). Beide schwanken nur im geringen Maße. Interessant ist, dass die Geschwindigkeit mit steigendem Tropfenvolumen abzunehmen scheint und umgekehrt. Ein gegenteiliger Zusammenhang wäre zu erwarten gewesen, da die höhere Gewichtskraft größerer Tropfen

normalerweise in einer höheren Fallgeschwindigkeit resultiert. Ein Grund für diese Beobachtungen könnte die Verarbeitung der Software sein. Da die Software ein 2D-Bild zur Auswertung verwendet, kann die Flugbahn des Tropfens nur in vertikaler Richtung abgebildet werden. Wenn der Tropfen sich jedoch auf die Kamera zu oder von dieser weg bewegt, wird die Strecke des Tropfens, die er zurücklegt unterschätzt. In diesem Fall würde die Geschwindigkeit ebenfalls unterschätzt werden. Da es sich insgesamt um geringe Schwankungen von 2 pl bzw. 0,4 m/s handelt, weder ein Ausfallen der Druckdüse oder ein besonderer Trend über die Zeit zu beobachten ist, kann der Prozess als stabil angesehen werden (siehe Abbildung 10).

3.1.4. Dosiergenauigkeit

Um mit der gleichen Tinte unterschiedliche Arzneistoffdosierungen zu applizieren, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. In dieser Arbeit wurden Dosierungsstrategien getestet, die methodisch in zwei Arten aufgeteilt werden können. Im „Rezeptmodus“ wird ein Bild gedruckt, welches nahezu beliebig variiert werden kann. Hierbei bewegen sich sowohl Drucktisch als auch Druckkopf, sodass es sich um einen dynamischen Druckprozess handelt. Im „statischen“ Modus hingegen wird kein Bild gedruckt. Der Druckkopf wird manuell in die gewünschte Position gefahren und kann auf den gewählten Koordinaten entweder kontinuierlich oder eine definierte Zahl an Tropfen drucken. Druckkopf und Drucktisch bewegen sich nach Starten des Vorgangs nicht. Im Rezeptmodus wurde das mehrfache Drucken desselben Druckbildes auf eine Stelle untersucht. Hierfür wurde ein Quadrat mit 2 x 2 cm und einer Auflösung von 500 dpi gedruckt. Die Änderung der Bildauflösung, also die Änderung der Tropfenanzahl, die pro Zoll gedruckt wird, wurde ebenfalls untersucht. Es wurde ein Quadrat von 2 x 2 cm mit Auflösungen von 125 bis 750 dpi gedruckt. Die Auflösung wurde jeweils um 125 dpi gesteigert. Im statischen Modus wurde sowohl der kontinuierliche Druck über zwei Minuten bei verschiedenen Frequenzen als auch die Abgabe bestimmter Tropfenzahlen getestet. Hier wurden zwischen 5000 und 50.000 Tropfen in Fünftausender-Schritten gedruckt.

Wie in Abbildung 11 zu sehen, lässt sich durch die Wiederholung des Druckprozesses eine lineare Steigerung des Arzneistoffgehaltes erzielen. So können in diesem Fall mit einer 10 mg/ml haltigen Propranolol-Tinte zwischen 112 und 440 µg pro Pflaster gedruckt werden. Das Bestimmtheitsmaß von 0,990 zeigt einen linearen Zusammenhang an. Des Weiteren scheint es mit der Wiederholung des Druckvorgangs Verluste an Arzneistoff zu geben. Theoretisch müsste die Arzneistoffmenge der Wiederholungsdrucke ein Vielfaches des Einzeldruckes sein. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Arzneistoffmenge wird nur um ca. 70% gesteigert. Mögliche Ursachen könnten in dem Ablauf des Druckprozesses liegen. In der Software wird zuerst angegeben, wie häufig der Druckprozess wiederholt werden soll. Auch hier wird anfangs die Düse überprüft. Jedoch stoppt der Druckkopf nach jedem Druckvorgang für ca. 5 s, weil er zurück zur Kalibrierposition fährt, um den nächsten Druckvorgang zu starten. Danach fährt er wieder zur Startposition des Druckbildes und beginnt die nächste Wiederholung zu drucken, ohne erneute Überprüfung der Düse. Genau hier kann es zu Problemen durch die kurze Druckunterbrechung wie z.B. dem Antrocknen der Tinte in der Düse kommen. Der Druckkopf benötigt dadurch einige

Zeit, bis er wieder stabil druckt. Deshalb können die ersten Tropfen des Prozesses eventuell nicht appliziert werden, sodass es zu einer Abweichung der gewünschten Tropfenzahl und damit einer Abweichung der gewünschten Wirkstoffmenge bei jeder Wiederholung kommt. Außerdem kann ein Funktionsverlust einzelner Düsen während des Druckvorganges nicht erkannt werden, sodass sich diese Fehlfunktion durch den Prozess hindurchzieht.

Die Dosisänderung durch Änderung der Auflösung zeigt ein Bestimmtheitsmaß von 0,999. Damit ist diese Dosierungsstrategie eine zuverlässigere Methode als das wiederholte Drucken. Arzneistoffmengen von ca. 12 bis 115 µg konnten mit diesem Prozess gedruckt werden. Dass der Prozess besser geeignet zu sein scheint, bzw. das Bestimmtheitsmaß im Vergleich zum Wiederholungsdruck höher ist, kann mehrere Gründe haben. Zum einen wird bei der Veränderung der Auflösung immer nur ein einziger Druckvorgang durchgeführt. Nachdem also die Düse vor Beginn des Druckprozesses gespült und durch die integrierte Live-Kamera in der Startposition auf ihre Funktionalität überprüft wurde, wird der Prozess direkt gestartet. Der Druckprozess mit höherer Auflösung ist zusätzlich zeitsparender, da durchgängig gedruckt werden kann, ohne dass der Druckkopf zwischendurch in die Startposition zurückfährt.

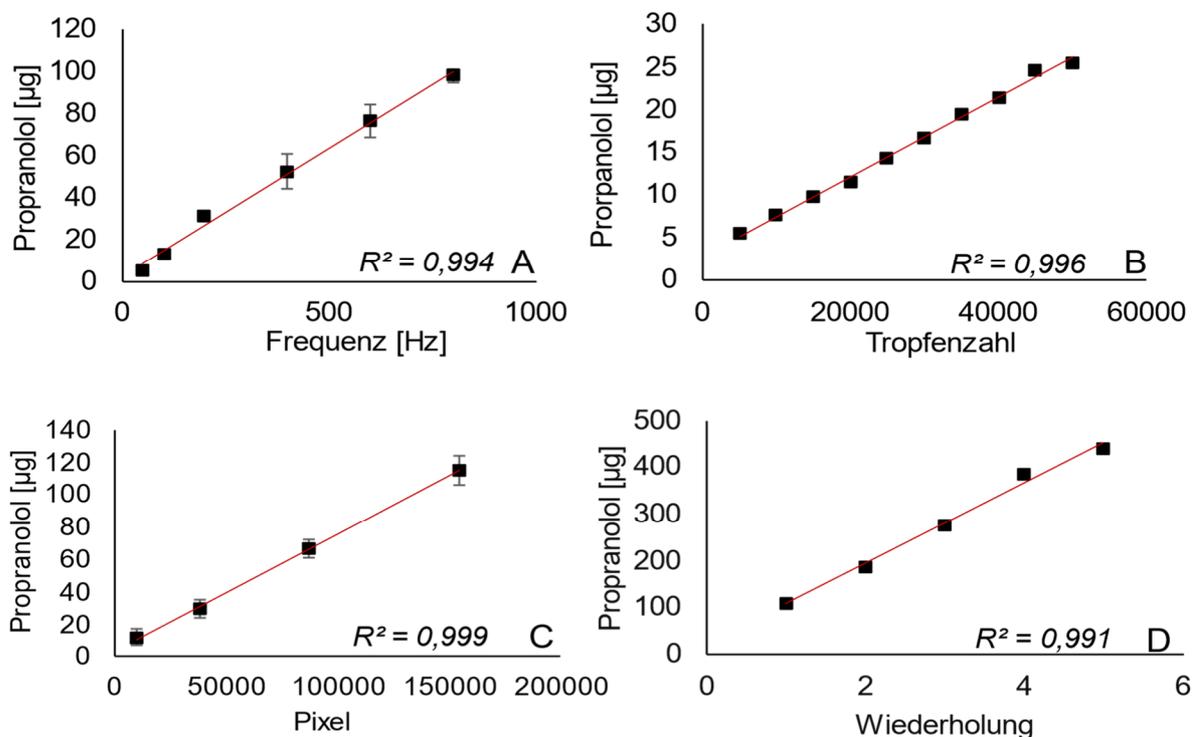


Abbildung 11: Linearität verschiedener Dosierungsstrategien:

(A) Änderung der Frequenz. Druckdauer 2 min, (n = 3, x ± s). Formel: $y = 0,1227x + 2,0709$; $R^2 = 0,9938$.

(B) Änderung der gedruckten Tropfenanzahl, (n = 3, x ± s). Formel: $y = 0,0005x + 2,9693$; $R^2 = 0,9956$.

(C) Änderung der Druckbildauflösung, (n = 3, x ± s). Formel: $y = 0,001x + 4,9737$, $R^2 = 0,9995$.

(D) Wiederholungsdrucke, (n = 3, x ± s). Formel: $y = 85,688x + 23,284$; $R^2 = 0,9900$.

Das Dosieren einzelner Tropfen im statischen Druckprozess zeigt ebenfalls einen linearen Zusammenhang, wobei das Bestimmtheitsmaß mit 0,996 höher ist als beim Wiederholungsdruck, jedoch geringfügig kleiner als beim Drucken variierter Auflösungen. Für das Abgeben bestimmter Tropfenzahlen, wie es hier verwendet wurde, wird kein Druckbild hinterlegt. Eine Position kann manuell mit dem Druckkopf angesteuert werden und die gewünschte Zahl an Tropfen von einer oder mehrerer Düsen in Reihe gedruckt werden, sodass je nach Düsenanzahl nur ein Punkt oder eine Linie entsteht. Dieses Verfahren ist lediglich sinnvoll, wenn eine sehr kleine punktuelle Fläche mit einer hohen Wirkstoffmenge bedruckt werden soll, z.B. zur Behandlung von malignen Muttermalen. Dass das Bestimmtheitsmaß höher ist als bei dem Wiederholungsdruck, aber niedriger als bei der Auflösung, kann wieder auf die Anzahl der Druckvorgänge sowie der Überprüfung der Düse zurückgeführt werden. Die maximale Tröpfchenanzahl, die eine Düse drucken kann, ist durch die Software auf 5000 limitiert. Deshalb wurde zur Steigerung der Tröpfchenanzahl dieser Prozess entsprechend oft wiederholt, um die gewünschte Menge Tropfen zu erreichen. Das heißt, dass auch hier eine Wiederholung des Druckvorganges stattfindet. Jedoch wird der nächste Druckvorgang manuell gestartet, sodass die Pause, in welcher der Druckkopf nicht druckt, einen geringeren Zeitversatz aufweist. Außerdem kann nach jedem Druckvorgang die Funktionsfähigkeit der Düsen bei Bedarf überprüft werden. Der Druckkopf wird während des Druckvorganges nicht bewegt, im Gegensatz zum Wiederholungsdruck. Dadurch werden weitere mögliche störende Effekte verhindert, wie z.B. das Entstehen von Mikroblasen im Düsenkanal durch die Erschütterungen bei Bewegung des Druckkopfes im nichtdruckenden Zustand.

Als weitere statische Druckmöglichkeit wurde das Drucken verschiedener Frequenzen über die Zeit getestet. Hierbei wurde die gewählte Frequenz über einen Zeitraum von 2 Minuten gedruckt. Je höher die Frequenz, desto höher auch die applizierte Arzneistoffmenge. Diese Dosierstrategie eignet sich besonders, wenn ein kontinuierliches Druckverfahren mit einer statischen Befestigung des Druckkopfes verwendet werden soll, wie es zum Beispiel bei einer kontinuierlichen Filmziehbahn der Fall sein kann [156].

Generell eignen sich alle Verfahren zur linearen Dosierung einer Wirkstoffmenge, wobei die Änderung der Auflösung die zuverlässigste Methode ist. Bei den Rezeptmodi hat die Änderung der Auflösung den Vorteil, dass auch kleine Veränderungen der Arzneistoffmenge, durch eine entsprechend kleine Änderung der Auflösung, vorgenommen werden können. Bei dem Wiederholungsdruck hingegen, werden mindestens 70 % Erhöhung der Dosis erzielt. Dies macht diese Methode deutlich unflexibler als die Auflösungsmethode. Dosierungen, welche zwischen zwei Wiederholungsdrucken liegen, können nur durch eine vorherige Anpassung der Auflösung durchgeführt werden.

Zur Überprüfung wurde der Ist- mit dem Sollgehalt verglichen. Hierzu wurde der Auflösungsdruck verwendet. Zur Berechnung des Sollgehalts wurde das Tröpfchenvolumen mit Hilfe der integrierten Kamera bei der jeweils resultierenden Frequenz des Druckprozesses bestimmt. Anschließend wurde das Gesamtvolumen, welches theoretisch bei dem Druckprozess appliziert wurde über die Anzahl der Pixel berechnet. Mit Hilfe der

Gehaltsbestimmung der Tinte mittels HPLC-Analytik, konnte der Sollgehalt des Druckbildes bestimmt werden. Es wurde der Sollgehalt für ein Quadrat mit den Abmessungen 2 x 2 cm bei den Auflösungen 125, 250, 375, 500, 635 und 750 dpi bestimmt und gegen den analytisch bestimmten Arzneistoffgehalt aufgetragen.

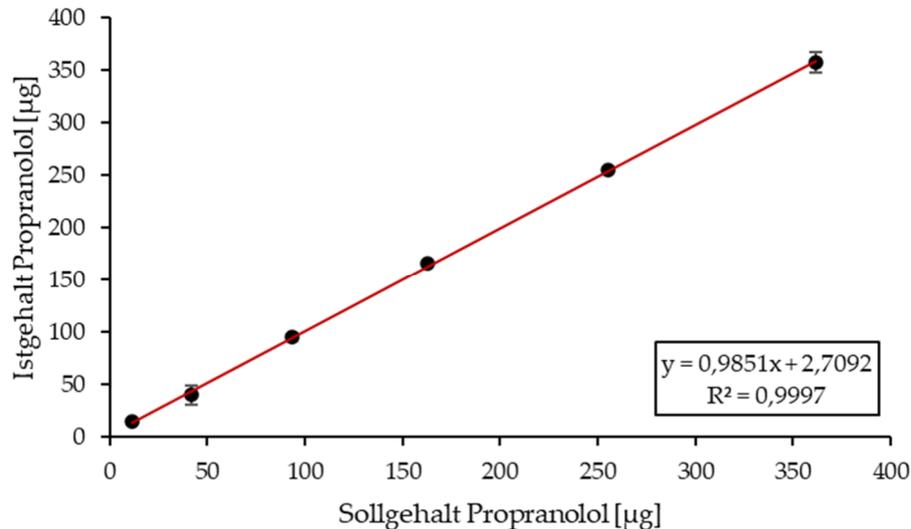


Abbildung 12: Überprüfung des Ist-Gehalts gegen den Soll-Gehalt von Propranolol-Hydrochlorid (n=3, x ± s).

Der Korrelationsplot zeigt, dass der Ist- und Sollgehalt sich linear verhalten. Durch die Steigung von nahezu 1, kann eine zuverlässige Berechnung des Arzneistoffgehaltes erfolgen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Volumenbestimmung der Tropfen ein kritischer Parameter ist. Diese hat bei der jeweiligen Frequenz des Druckprozesses zu erfolgen, da das Volumen mit steigender Frequenz sinkt (Tabelle 3). Andernfalls wird der Arzneistoffgehalt nicht präzise getroffen.

Tabelle 3: Tropfenvolumenbestimmung bei den verwendeten Druckfrequenzen (n=3, s).

dpi	Frequenz [Hz]	Tropfenvolumen [pl]	Standardabweichung [pl]
125	490	116,8	± 0,8
250	985	106,1	± 2,4
375	1475	105,5	± 0,1
500	1970	103,1	± 0,7
625	2460	103,7	± 0,2
750	2955	102,0	± 0,5

3.1.5. Gleichförmigkeit des Gehaltes

Um zu gewährleisten, dass die applizierte Arzneistoffmenge, der gewünschten Arzneistoffmenge entspricht, sollte untersucht werden, ob sich der Arzneistoff richtig und reproduzierbar dosieren lässt. Die Gleichförmigkeit des Gehaltes wurde nach Arzneibuchmethode 2.9.40 (Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen) getestet. Hier wird vorgegeben, dass eine Arzneiform, sobald der Arzneistoffgehalt unter 25% des Gewichtes des Arzneimittels oder unter 25 mg liegt, einer Gehaltsbestimmung unterzogen werden muss. Je

nach Arzneiform, können verschiedene Durchführungen in Frage kommen, wie z.B. der Test auf Gleichförmigkeit der Masse. Bei der Arzneiform der Filme handelt es sich um „sonstige“ Arzneiformen, sodass eine Gehaltbestimmung in jedem Fall durchzuführen ist. Der Sollgehalt berechnet sich hierfür folgendermaßen [157]:

$$S = C * DPI^2 * A * V_D$$

S = Sollgehalt C= Arzneistoff-Konzentration dpi = Auflösung (dots per inch)

V_D = Tropfenvolumen A = Fläche

Formel 5: Berechnung des Sollgehalts.

Mithilfe des Akzeptanzwertes (AV-Wert) wurde die Gleichförmigkeit des Gehalts überprüft- In diesem Test wurde je ein Quadrat von 2 x 2 cm mit einer Auflösung von 625 dpi gedruckt. Die Arzneistoffkonzentration der Tinte betrug 5 mg/ml und das Tropfenvolumen der Düse 93 μ l. Der resultierende Sollgehalt Propranolol-Hydrochlorid des Druckbildes betrug somit 113 μ g.

$$AV = |M - X| + k * s$$

AV = Akzeptanzwert M = Sollgehalt X = ermittelter Gehalt k = Konstante

s = Standardabweichung

Formel 6: Berechnung des AV-Werts.

Laut Arzneibuch ist der AV-Wert = $k*s$, wenn der ermittelte Gehalt X zwischen 98,5 und 101,5 % des Sollgehalts liegt. Da der Mittelwert der Gehaltsbestimmung der Stichprobe bei 113,5 μ g liegt, ist dies hier der Fall (siehe Tabelle 4). Damit ist AV als $k * s$ zu betrachten. Ein AV-Wert kleiner 15 bedeutet, dass die Gleichförmigkeit des Gehalts gegeben ist. Der errechnete AV-Wert liegt bei 5,67. Somit eignet sich die 7,5-prozentige PVP-Tinte für die gleichförmige Dosierung von Propranolol-HCl mit dem Tintenstrahldrucker (Tabelle 4).

Tabelle 4: Berechnung des AV-Werts zur Beurteilung der Gleichförmigkeit des Gehalts.

Probe	Gehalt [μg]	Mittelwert [μg]	113,5
1	117,74	Stabw.	2,36
2	113,80	Sollgehalt [μg]	113
3	112,80	M	$M-X = 0 \rightarrow AV = k*s$
4	111,43	k	2,4
5	109,35	AV-Wert = $k*s$	5,7
6	110,57		
7	113,72		
8	111,72		
9	112,96		
10	109,38		

3.1.6. Zusammenfassung

Die Entwicklung einer geeigneten arzneistoffhaltigen Tinte ist wichtig, um einen stabilen Druckprozess zu gewährleisten. In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass sich sowohl CMC als auch PVP als wasserlösliche Polymere zur Herstellung von Drucktinten eignen. Es muss jedoch die Kompatibilität mit dem einzusetzenden Arzneistoff berücksichtigt werden. Die Arzneistoffdosierung stellt einen kritischen Parameter dar. Es konnten verschiedene Dosierungsstrategien verglichen werden. Sowohl statische als auch dynamische Druckprozesse eignen sich zur Arzneistoffdosierung, welche linear variiert werden kann. Statische Druckprozesse eignen sich für einen kontinuierlichen Herstellungsprozess individuell dosierter Pflaster. Die Geometrie der Hauterkrankung des Patienten kann hier allerdings nicht berücksichtigt werden. Deshalb sollten die statischen Dosierstrategien lediglich für rechteckige, linien- oder punktförmige Druckbilder verwendet werden. Um Formen drucken zu können, welche individuell an den Patienten angepasst werden können, eignen sich nur die dynamischen Dosierungsstrategien. Hier ist der auflösungsbasierte Druckprozess das Mittel der Wahl in der Bedruckung von filmförmigen Zubereitungen mit wasserlöslichen Tinten.

3.2. Substratauswahl und -entwicklung

3.2.1. Einleitung und Zielsetzung

Die Entwicklung dosisindividualisierter dermalen Filme hängt unter anderem von einer geeigneten Tintenformulierung ab. Die Wahl eines oder mehrerer geeigneter Substrate, auf die der Druck aufgebracht wird, ist aber ebenfalls ein kritischer Parameter. Als Substrate für den Tintenstrahlendruck werden klassischerweise Papier oder Polymerfolien verwendet. In der pharmazeutischen Anwendung konnten bisher unterschiedliche Systeme, z.B. orodispersible Filme [99], Mikronadelformen [102], Kontaktlinsen [123] bedruckt werden. Die Anforderung an

die topische Applikation von Arzneimitteln birgt jedoch weitere Herausforderungen. Das Substrat muss hautverträglich, flexibel und mechanisch geeignet sein, um für den Druckprozess und die Applikation auf die Haut anwendbar zu sein. Eine ausreichende Verträglichkeit mit der arzneistoffhaltigen Tinte ist essenziell, um ein scharfes Druckbild und ein stabiles Produkt zu gewährleisten. Probleme wie Koaleszenz der applizierten Tropfen, Auflösungsprozesse des Substrates oder Inkompatibilitäten zwischen beiden müssen ausgeschlossen werden. Die Tinte darf weder Verlaufen noch vollständig aufgesaugt werden oder durch rasche Diffusion sich im Pflaster verteilen, um die geometrische Anpassung des Druckbildes an die Dermatose zu gewährleisten [99]. Die EMA beschreibt in der Guideline EMA/CHMP/QWP/608924/2014 für die Qualität transdermaler therapeutischer Systeme, welche Parameter bei der Pflasterentwicklung berücksichtigt werden sollen. Hierzu zählen Aussehen, Flexibilität, Zugfestigkeit, Porosität, Okklusionseffekt und chemische Inertheit [158]. An dieser Guideline wurde sich zur Charakterisierung der Substrate orientiert. Richtwerte werden nicht benannt, sondern sollen eigenständig und rational eingesetzt werden. Da sich die Substrate an die Gegebenheiten des Applikationsorts anpassen müssen, ist eine hohe Resistenz gegen mechanischen Stress durch Bewegung und Reibung bei gleichzeitiger Flexibilität eine Grundvoraussetzung für die Eignung. Hinsichtlich ihrer Verwendung als Substrat zur Bedruckung mittels Tintenstrahl Druck, sollten sie eine möglichst gleichmäßige Oberfläche aufweisen. Unebene Strukturen könnten zum Verlaufen der Tinte führen, sodass kein geeignetes Bild mehr generiert werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Substrate, welche für die Herstellung topischer Pflaster geeignet sein sollten, entwickelt und getestet. Dabei wurde sich bei der Entwicklung an den zu testenden Charakteristika, welche von der EMA empfohlen werden, orientiert. Um die Eignung sowohl wasserlöslicher als auch unlöslicher Filme für die topische Applikation zu testen, wurden unterschiedliche filmbildende Polymere untersucht. Die Filme wurden mit Hilfe einer Filmziehbank hergestellt (Abschnitt 5.2.5.1) Zusätzlich wurde eine kommerzielle Polyurethanfolie, welche als Medizinprodukt zugelassen ist, getestet.

3.2.2. Kommerzielles Substrat

Opsite® Flexifix ist ein Medizinprodukt, das zum Abdecken von Wundverbänden verwendet wird. Es handelt sich um eine aufgerollte wasserfeste und klebende Polyurethanfolie. Diese kann in der gewünschten Größe im Rahmen der Folienbreite von 10 cm zugeschnitten werden [159]. Die Folie ist 0,05 µm dick und flexibel. Um die Handhabung des Pflasters zu gewährleisten, ist die Folie sowohl mit einer rückseitigen Stützfolie als auch mit einer Abdeckfolie versehen, welche die klebende Seite des Pflasters schützt. Um das Pflaster zu bedrucken, wurde lediglich die Abdeckschicht mechanisch entfernt. Für die weitere Charakterisierung wurde die Stützfolie ebenfalls entfernt, um ein appliziertes Produkt zu simulieren.

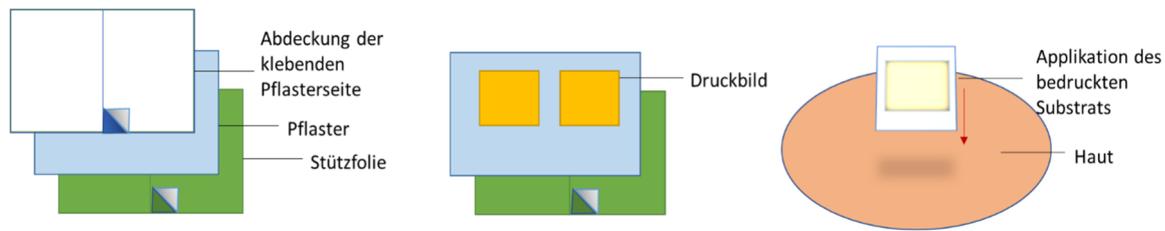


Abbildung 13: Schematische Darstellung von der Arzneistoffbedruckung von Opsite® Flexifix.

3.2.3. Filmzubereitungen

Als Grundlage für die Filmzubereitungen wurden unterschiedliche, aus der Literatur bekannte, Polymere verwendet (siehe Tabellen 6 – 9). Es wurden jeweils ein wasserlöslicher, ein partiell wasserlöslicher und ein wasserunlöslicher Film entwickelt und hergestellt. Die Auswahl der Polymere erfolgte aufgrund der postulierten Eignung als topisches Substrat sowie durch ihre mechanischen Eigenschaften, wie Zugfestigkeit und Flexibilität.

Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose, HPMC) ist ein Cellulose-Derivat, welches zur Herstellung wasserlöslicher Filme, zur Viskositätserhöhung von Arzneimitteln, stofflichen Medizinprodukten, Kosmetika, zur Herstellung von Kapselhülsen etc. eingesetzt wird [160]. In-vivo-Studien zeigen, dass HPMC hautverträglich ist [161]. In der Literatur wurde es bereits erfolgreich als Applikationsvehikel in Form von Hydrogelen oder als Mikronadelsystem verwendet [162–166]. Deshalb wurde ein Film mit HPMC als Grundlage entwickelt. Hierzu wurden verschiedene Formulierungen getestet und die Polymerlösungen mit Hilfe einer Filmziehbank verarbeitet (5.2.5.1). Die Formulierungen aus Tabelle 5 eigneten sich nicht als Substrat. Es kam zur Bildung von Pulvernestern, zum Verbleib flüssiger Reste auf der Filmoberfläche oder zu Problemen bei der Entfernung des Films von dem Filmziehuntergrund (Liner). Durch eine Änderung des Weichmachers von Triethylcitrat auf Polyethylenglykol 300 sowie des Lösemittelwechsels von 10 % Ethanol-Wasser-Gemisch auf reines Wasser konnte ein geeigneter Film entwickelt werden.

Tabelle 5: Ungeeignete Formulierungskandidaten wasserlöslicher Substrate.

Zusammensetzung	Visuelle Begutachtung
2 % HPMC 33 % Ethanol 96 % technisch, unvergällt 0,2 % PEG 400 dem. Wasser ad 100 %	Bildung von Pulvernestern im Gel, nicht homogen, Film nicht von dem Liner abziehbar
1 % HPMC 10 % Triethylcitrat 9 % Ethanol 96 % technisch, unvergällt dem. Wasser ad 100 %	Unvollständige Trocknung, flüssige Schicht auf Oberfläche → zu viel Weichmacher

Es sollte außerdem ein Film entwickelt werden, der sowohl aus wasserlöslichen als auch - unlöslichen Komponenten besteht, entwickelt. Getestet wurden Kombinationen, die eine Matrixstruktur bilden sollten, um dem Film eine Stützstruktur zu geben, besonders wenn dieser

in Kontakt mit Wasser kommt. Die gewählten wasserunlöslichen Polymere sollte zusätzlich durch ihre Quellbarkeit eine verlängerte Freisetzung ermöglichen. Getestet wurden die Copolymere Eudragit RS und Eudragit NE. Es handelt sich um Ethylacrylat- und Methylmethacrylat-Copolymere in der linearen Kette und einer verzweigten quartären Ammoniumgruppe. Eudragit NE wird als unlöslicher Retardüberzug zur diffusionskontrollierten Freisetzung eingesetzt. Eudragit RS, welches zusätzlich aus unlöslichen, aber quellbaren kationischen Trimethylammoniummethylgruppen besteht, wird als schwerdurchlässiger Retardüberzug verwendet [167]. Beide wurden ausgewählt, um ihren Einfluss auf die Wasserbeständigkeit des Films und auf eine potenziell verlängerte Wirkstofffreisetzung zu testen. Es konnte mit beiden Polymeren kein stabiler Film gezogen werden., weshalb sie für weitere Untersuchungen ausgeschlossen wurden.

Auch die Kombination von Ethylcellulose (EC) mit verschiedenen löslichen Polymeren wie Polyvinylalkohol 4-88 (PVA), Povidon K30 (PVP) und Hypromellose wurden getestet. EC ist ein wasserunlösliches Polymer. Es kann in Kombination mit löslichen Polymeren wie PEG, HPMC oder PVA einen funktionellen Film bilden, welcher eine Membran bildet und so eine verlängerte Freisetzung ermöglicht [15]. EC bildet das Filmgerüst, während die löslichen Polymere sich bei Kontakt mit Wasser auflösen und Poren im Film hinterlassen. Es wurde überprüft, ob diese Kombination mechanisch stabilere Filme als bei der Verwendung von ausschließlich wasserlöslichen Polymeren erzeugt.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6: Ungeeignete Formulierungskandidaten partiell-wasserlöslicher Substrate.

Zusammensetzung	Visuelle Begutachtung
2 % HPMC 8,6 % Eudragit RS 9,2 % Eudragit NE 2,4 % Triethylcitrat dem. Wasser ad 100 %	Raue Struktur des Films, Kristalle vorhanden
2 % HPMC 8,6 % Eudragit RS 9,2 % Eudragit NE 2,4 % Triethylcitrat 1,8 % Polysorbat 80 40 % mittelkettige Triglyceride dem. Wasser ad 100 %	Film ist sehr ölig → zu viel mittelkettige Triglyceride oder Weichmacher
5 % Polymer mit einem Verhältnis von HPMC: Eudragit NE 90:10 0,5 % w/w PEG 300 76 % Ethanol 96 %, technisch, unvergällt dem. Wasser ad 100 %	Kristalle, ungelöste Anteile auch nach Rühren über Nacht. Kein glatter Film ausziehbar
5 % Polymer mit einem Verhältnis von EC: HPMC 90:10 0,5 % w/w Glycerol 85 % 47 % Ethanol 96 %, technisch, unvergällt dem. Wasser ad 100 %	Kristalle ausgefallen, milchig-trüb, körnig.
6,8 % PVA 1,2 % PVP (Kollidon 30) 17 % Eudragit NE dem. Wasser ad 100 %	Film spröde, zieht sich zusammen.
6,8 % PVA 1,2 % PVP (Kollidon 30) 17 % Eudragit NE 2 % Triethylcitrat dem. Wasser ad 100 %	Film weich und klebrig, zieht sich zusammen.
6,8 % PVA 1,2 % PVP (Kollidon 30) 17 % Eudragit NE 1 % Triethylcitrat dem. Wasser ad 100 %	Volumenkontraktion, unregelmäßige Dicke und Form
8 % PVA 17 % Eudragit NE 1 % Triethylcitrat dem. Wasser ad 100 %	Volumenkontraktion, unregelmäßige Dicke und Form
6 % EC (Aqualon N10) 12 % PVA 2 % PVP (Kollidon 30) 3 % Triethylcitrat 60 % dem. Wasser 17 % Ethanol	Film lässt sich nicht ausziehen, bildet Risse.

Die getesteten Kombinationen ergaben keine verwendbaren Filme. Die Substrate waren entweder zu spröde, ließen sich nicht ausziehen, zogen sich auf der Filmunterlage zusammen oder trockneten nicht. Hinzu kamen Auskristallisation oder raue Strukturen, welche den Film ungeeignet zum Bedrucken machten. Die getesteten Formulierungen samt optischer

Begutachtung finden sich in Tabelle 6. Beispielhaft zeigt Abbildung 14 verschiedene ungeeignete Filme.

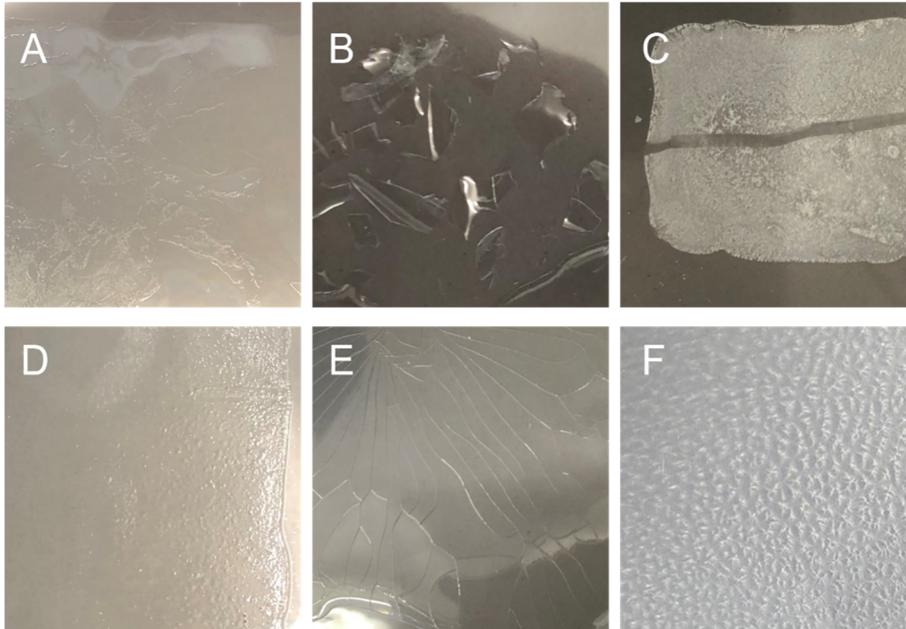


Abbildung 14: Beispiele für ungeeignete Filmformulierungen in makroskopischen Fotoaufnahmen; PVA/PVP/Eudragit NE-Formulierung zeigt Volumenkontraktion (A), EC-Formulierung zeigt sprödes Verhalten (B), HPMC/EC-Formulierung zeigt Kristallisation (C), HPMC/Eudragit NE/RS-Formulierung trocknet nicht (D), EC-Film mit Propylenglykol bildet Risse (E), Eudragit NE-Film zeigt eine unregelmäßige Struktur (F).

Für die Entwicklung wasserunlöslicher Filme wurden die Kombination von Eudragit NE und EC und reine EC-Filme getestet (siehe Tabelle 7). Diese wies nach Trocknung raue Strukturen auf und ließ sich nicht vom Liner lösen. Die ersten entwickelten EC-Filme waren zu spröde. Doch der Zusatz von 5% Wasser als Weichmacher führte zur erfolgreichen Herstellung eines stabilen Films.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7: Ungeeignete Formulierungskandidaten wasserunlöslicher Substrate.

Zusammensetzung	Optische Begutachtung
7,5 % Eudragit NE 0,75 % Triethylcitrat 10 % dem. Wasser Ethanol 96 % technisch, unvergällt ad 100 %	Auskristallisation, netzartige Strukturen im Film erkennbar. Lässt sich nicht vom Liner ablösen.
10 % EC (Aqualon N10) 10 % Triethylcitrat Ethanol 96 % technisch, unvergällt ad 100 %	Unvollständige Trocknung, flüssige Schicht auf Oberfläche → zu viel Weichmacher
10 % EC (Aqualon N10) 2 % Triethylcitrat Ethanol 96 % technisch, unvergällt ad 100 %	Film zu spröde.
10 % EC (Aqualon N10) Ethanol 96 % technisch, unvergällt ad 100 %	Film zu spröde.
10 % EC (Aqualon N10) 5 % Triethylcitrat Ethanol 96 % technisch, unvergällt ad 100 %	Film zu spröde.

Da sich im Rahmen dieser Arbeit kein geeigneter partiell wasserlöslicher Film entwickeln ließ, wurde ein weiterer wasserlöslicher Film entwickelt, welcher sich jedoch deutlich schneller als der zuvor entwickelte HPMC-Film in Wasser lösen sollte, um den Einfluss auf die Freisetzung zu untersuchen (3.3.1). Dieser Film wurde mithilfe von PVP und PVA entwickelt. Beide Polymere sind hautverträglich und wurden bereits in Kombination oder einzeln in der Literatur erfolgreich für die Entwicklung von dermalen Anwendungen getestet [145,146]. PVP besitzt nach Kontakt mit Wasser bioadhäsive Eigenschaften und könnte so besser auf der Haut haften, was für die Applikation von Vorteil sein kann [144]. Insgesamt konnten drei vielversprechende Filme entwickelt werden. Die genauen Zusammensetzungen können der Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Erfolgreich entwickelte Filmformulierungen.

Filmbildner	Zusammensetzung
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	10 % Hydroxypropylmethylcellulose 5 % Polyethylenglykol 300 dem. Wasser ad 100 %
Polyvinylalkohol/ Polyvinylpyrrolidon (PVA/PVP)	15 % Polyvinylalkohol 4-88 2,5 % Polyvinylpyrrolidon 3,75 % Propylenglykol 10 % Ethanol 100 % technisch, unvergällt dem. Wasser ad 100 %
Ethylcellulose (EC)	20 % Ethylcellulose 5 % Triethylcitrat 5 % dem. Wasser Ethanol 100 % technisch, unvergällt ad 100 %

3.2.4. Charakterisierung der Filmzubereitungen

3.2.4.1. Wasserbeständigkeit

Da die Substrate eine ausreichende Wasserbeständigkeit aufweisen müssen, um auch während des Bedruckungsprozesses mit wasserbasierten Tinten intakt zu bleiben, wurden sie hinsichtlich ihrer Resistenz gegenüber geringen Wassermengen getestet. Hierzu wurde ein Tropfen Wasser auf die Filme appliziert und die Zeit gemessen, welche der Tropfen benötigt, um ein Tuch auf der Rückseite des Filmes zu befeuchten. Des Weiteren wurde untersucht, wie sich die Filme bei großflächigem Kontakt mit Wasser verhalten, um die Interaktion mit großen Tintenmengen abzuschätzen. Hierzu wurden die Filme in eine Petrischale gegeben und mit 5,0 ml Wasser bedeckt. Die Zeit bis zum optisch sichtbaren Zerfall des Films wurde gemessen. Die jeweilige Versuchsdauer betrug 10 Minuten, da eine längere Kontaktzeit mit feuchter Tinte durch den Trocknungsprozess durch den beheizbaren Substrattisch auszuschließen ist.

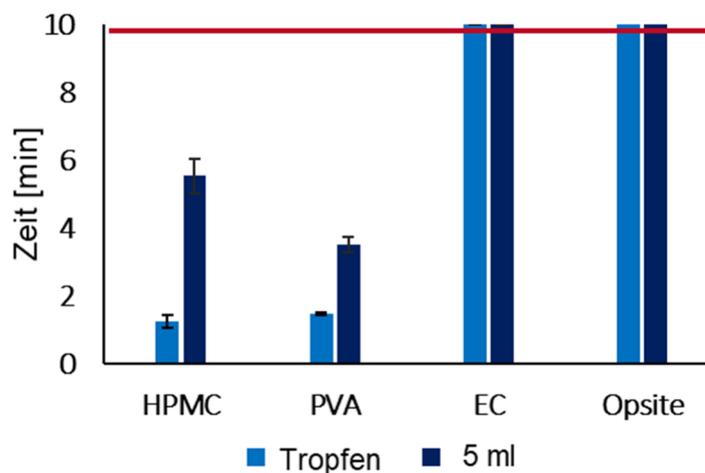


Abbildung 15: Durchweichungszeit bzw. Zerfallszeit der unbedruckten Substrate (n=3, $\bar{x} \pm s$).

Ethylcellulose und Opsite® Flexifix sind zerfielen nicht, auch konnte der applizierte Tropfen das Tuch auf der Rückseite der Filme nicht befeuchten. Dies lässt sich durch den hydrophoben Charakter der Polymere erklären. Beide sind unlöslich in Wasser [159,168]. EC und Opsite® Flexifix eignen sich hinsichtlich ihrer ausreichenden Wasser-Resistenz zur Bedruckung durch den Tintenstrahldruck mit wässrigen Flüssigkeiten. Die HPMC- und PVA-Filme zeigen untereinander ein vergleichbares Verhalten nach Applikation eines Wassertropfens. Nach weniger als zwei Minuten konnte der Tropfen das Tuch auf der Rückseite befeuchten. Dies deutet auf eine hohe Wasserempfindlichkeit hin. Ein Unterschied ist jedoch in der Zerfallszeit zu beobachten. Hier zerfiel der PVA-Film mit 3,5 min ca. 2 min schneller als der HPMC-Film, (5,6 min). Der HPMC-Film könnte dadurch je nach Prozessdauer und Trocknungszeit besser für den Tintenstrahldruck geeignet sein. Um diese beiden Substrate für den Tintenstrahldruck verwenden zu können, muss eine ausreichend schnelle Trocknung gewährleistet werden. Dies kann durch die Verwendung der Heizfunktion des Substrattisches ermöglicht werden. Mögliche Instabilitäten des Arzneistoffes und der übrigen verwendeten Hilfsstoffe sowie des Films

aufgrund von Thermolabilität müssen dabei ausgeschlossen werden. Die verwendeten Modellarzneistoffe dieser Arbeit, Prednisolon und Propranolol-Hydrochlorid, sowie die übrigen verwendeten Substanzen zeigen keine Empfindlichkeit gegenüber moderaten Temperaturen (20-50 °C), sodass das Druckbett in diesem Fall beheizt werden kann.

3.2.4.2. Flexibilität und Zugfestigkeit

Die Filme müssen mechanischer Belastung standhalten können und ausreichend flexibel sein, damit sie auch an stark beanspruchten Hautarealen, wie der Armbeuge oder Schulter appliziert werden können. Da es laut USP, JP und europäischem Arzneibuch keine Testmethoden zur Prüfung dieser Eigenschaften gibt, wurden eigene Tests entwickelt und durchgeführt. Zur Untersuchung der entwickelten Filme wurden die Flexibilität, die Zugfestigkeit und die Elastizität herangezogen.

Die Flexibilität wurde mit Hilfe eines Falttestes überprüft. Hierzu wurden die Filme fünfmal aufeinanderfolgend auf ca. die Hälfte der Grundfläche gefaltet. Sofern die Filme danach visuell keine Risse aufwiesen, galt der Test als bestanden.

Tabelle 9: Test auf Flexibilität der entwickelten Filme vor und nach Bedruckung (n = 3).

Film	Faltbarkeit vor Bedrucken	Faltbarkeit nach Bedrucken	
		CMC-Tinte	PVP-Tinte
HPMC	Bestanden	Bestanden	Bestanden
PVA/PVP	Bestanden	Bestanden	Bestanden
EC	Bestanden	Nicht bestanden	Nicht bestanden
Opsite® Flexifix	Bestanden	Bestanden	Bestanden

Die unbedruckten Filme zeigten eine ausreichende Flexibilität und ließen sich fünf Mal falten, ohne zu brechen oder Risse aufzuweisen. Nach dem Druckprozess bestand EC den Test nicht. Mögliche Ursachen können das Herauslösen des Weichmachers durch die Tinte oder der Einfluss der Temperatur des Druckbettes sein. Bei allen Druckprozessen wurde das Druckbett auf 40 °C beheizt, um eine schnelle Trocknung der applizierten Tinte zu gewährleisten. Der kurze Kontakt mit der feuchten Tinte könnte zur Interaktion mit dem Weichmacher geführt haben. Eine andere Möglichkeit wäre der Einfluss der Temperatur auf den Restwassergehalt. Hier könnte es zur Verdunstung des Restwassers im Film, welches als zusätzlicher Weichmacher zu Triethylcitrat fungiert, geführt haben, sodass dieser spröde wurde. EC ist durch diese Instabilität ungeeignet für den Druckprozess. Die übrigen Filme zeigten nach Bedrucken weiterhin eine ausreichende Flexibilität.

Um die mechanische Stabilität zu testen, wurde die Zugfestigkeit gemäß DIN-Norm EN ISO 527-3 bestimmt. Die Filme wurden hinsichtlich ihrer Filmdicke vermessen und anschließend in 4 cm x 4 cm große Quadrate geschnitten und in die normgerechte Zugprüfvorrichtung des Texture Analysers eingespannt. Anschließend wurden die Filme bis zum Zerreißen auseinandergezogen und Kraft-Weg-Diagramme aufgezeichnet. Der Maximalwert der Kraft, welcher vor Zerreißen

des Filmes aufgenommen wurde, sowie die Filmdicke, wurden zur Beurteilung der Zugfestigkeit herangezogen. Die Filme wurden sowohl unbedruckt als auch nach dem Bedrucken mit der PVP- und der CMC-Tinte getestet.

Die Zugfestigkeit wurde mit Hilfe folgender Formel bestimmt:

$$\text{Zugfestigkeit} = \frac{\text{Kraft bei Bruch [N]}}{\text{Initiale Querschnittsfläche [mm}^2\text{]}}$$

Formel 7: Berechnung der Zugfestigkeit.

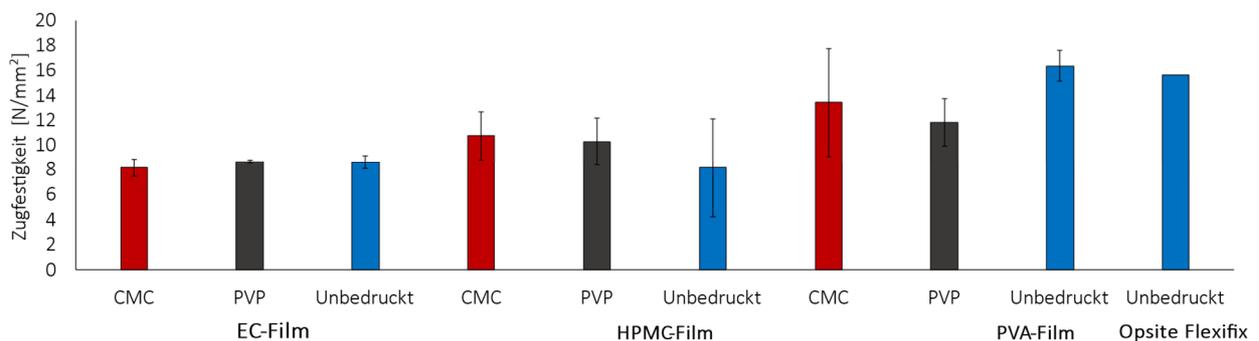


Abbildung 16: Zugfestigkeit der bedruckten und unbedruckten Filme (n = 3, x ± s).

Da es nach der Leitlinie der EMA keine festen Grenzen bezüglich der Zugfestigkeit gibt, wurde die angestrebte Zugfestigkeit auf mind. 50 % der Zugfestigkeit von Opsite® Flexifix bezogen. Dieses Produkt wird bereits auf dem Markt zur Wundabdeckung verwendet und hält damit der gängigen mechanischen Beanspruchung stand. Da Opsite® Flexifix die gesamte Messstrecke von 15 cm intakt blieb, wurde die maximale Kraft vor Beendigung des Tests verwendet, welche bei 15,65 N/mm² lag. EC und HPMC zeigen untereinander eine vergleichbare Festigkeit mit 8,6 bzw. 8,16 N/mm². Die Einflüsse der PVP- und CMC-Tinte auf die Zugfestigkeit ist bei EC mit unter 0,5 N/mm² zu vernachlässigen. Bei HPMC scheint auf den ersten Blick die Wahl der Tinte einen größeren Einfluss zu haben. Der zweiseitige T-Test ergab jedoch, dass sich die Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht unterscheiden, sodass auch hier der Einfluss der Tinten zu vernachlässigen ist. Dies bedeutet, dass beide Filme sowohl bedruckt als auch unbedruckt, eine vergleichbare Zugfestigkeit aufweisen. So liegen EC mit 54,98 % und HPMC mit 52,13% oberhalb des gesetzten Limits und sind somit als Pflaster hinsichtlich des getesteten Parameters geeignet. Der unbedruckte PVA-Film und Opsite® Flexifix weisen mit 16,35 bzw. 15,65 N/mm² untereinander eine vergleichbare Zugfestigkeit auf, sodass PVP ebenfalls über dem gewählten 50% Limit liegt.

Der PVA-Film zeigt signifikante ($\alpha = 0,05$) Unterschiede in seiner Zugfestigkeit im bedruckten bzw. unbedruckten Zustand. Unbedruckt ist diese am höchsten und liegt bei 16,3 N/mm², mit PVP bedruckt bei 11,8 N/mm² und mit CMC bedruckt bei 13,4 N/mm². Da diese Werte alle über dem oberen Spezifikationswert liegen, eignen sich alle Filme hinsichtlich ihrer Zugfestigkeit für den Tintenstrahldruck. Interessant ist der höhere Einfluss von PVP gegenüber CMC. Dies könnte

durch den Polymergehalt der Tinten zu erklären sein. Da der PVA-Film generell unbeständig gegenüber Wasser ist und somit auf die verwendeten Tinten reagiert, kann die Tinte eventuell einen Einfluss auf die Filmstabilität nehmen. Bei der PVP-Tinte ist der Polymeranteil mit 7,5% im Vergleich zur CMC-Tinte mit 0,75% zehn Mal höher. Es könnte sein, dass der Film durch die Interaktion mit PVP deutlich unflexibler wird und somit schneller bricht.

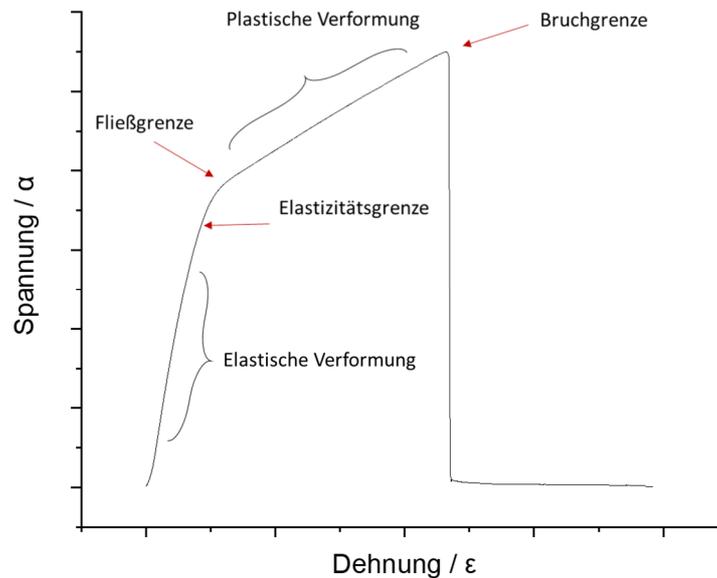


Abbildung 17: Schematische Darstellung eines Spannungs-Dehnungsdiagramms von Polymerfilmen.

Die Zugprüfung kann nicht nur Aufschluss über die Zugfestigkeit (ZF), sondern auch über das Elastizitätsmodul (EM) und die Bruchdehnung (BD) geben [169]. Anhand dieser Eigenschaften können Filme hinsichtlich ihres mechanischen Verhaltens eingeteilt werden (Tabelle 10). Gannu et al. (2006) geben an, dass sich Filme mit weichem und zähem Verhalten als Pflastergrundlage eignen [169]. Wünschenswert sind eine moderate Zugfestigkeit, eine geringe Elastizität und eine hohe Bruchdehnung. Eine geringe Elastizität ist wichtig, um die Verarbeitung des Pflasters zu gewährleisten. Andernfalls kann es zum Verzerren des Druckbildes bei Applikation kommen, da der Anwender das Pflaster sehr leicht dehnen kann. Die moderate Zugfestigkeit soll die Intaktheit auch bei mechanischer Beanspruchung des Films gewährleisten. Die Bruchdehnung gibt Aufschluss darüber, wie spröde ein Film ist. Um auf der Haut nicht unter leichter Verformung zu brechen, soll die Bruchdehnung möglichst hoch sein. Zur Berechnung des EM wurden Spannungsdehnungsdiagramme erstellt und die Steigung im linearen Bereich der

elastischen Verformung bestimmt (Young Modulus). Die Bruchdehnung wurde durch die Dehnung des Films im Verhältnis zur Ausgangslänge berechnet und ist dimensionslos[170]:

$$\text{Bruchdehnung} = \frac{\text{Zunahme der Länge}}{\text{Ausgangslänge}} * 100 \%$$

Formel 8: Berechnung der Bruchdehnung.

Tabelle 10: Beschreibung verschiedener mechanischer Verhalten von Filmen.

Polymereigenschaft	ZF	EM	BD
Weich und spröde	niedrig	niedrig	niedrig
Weich und zäh	mäßig	niedrig	hoch
Hart und spröde	mäßig	hoch	niedrig
Hart und zäh	hoch	hoch	hoch

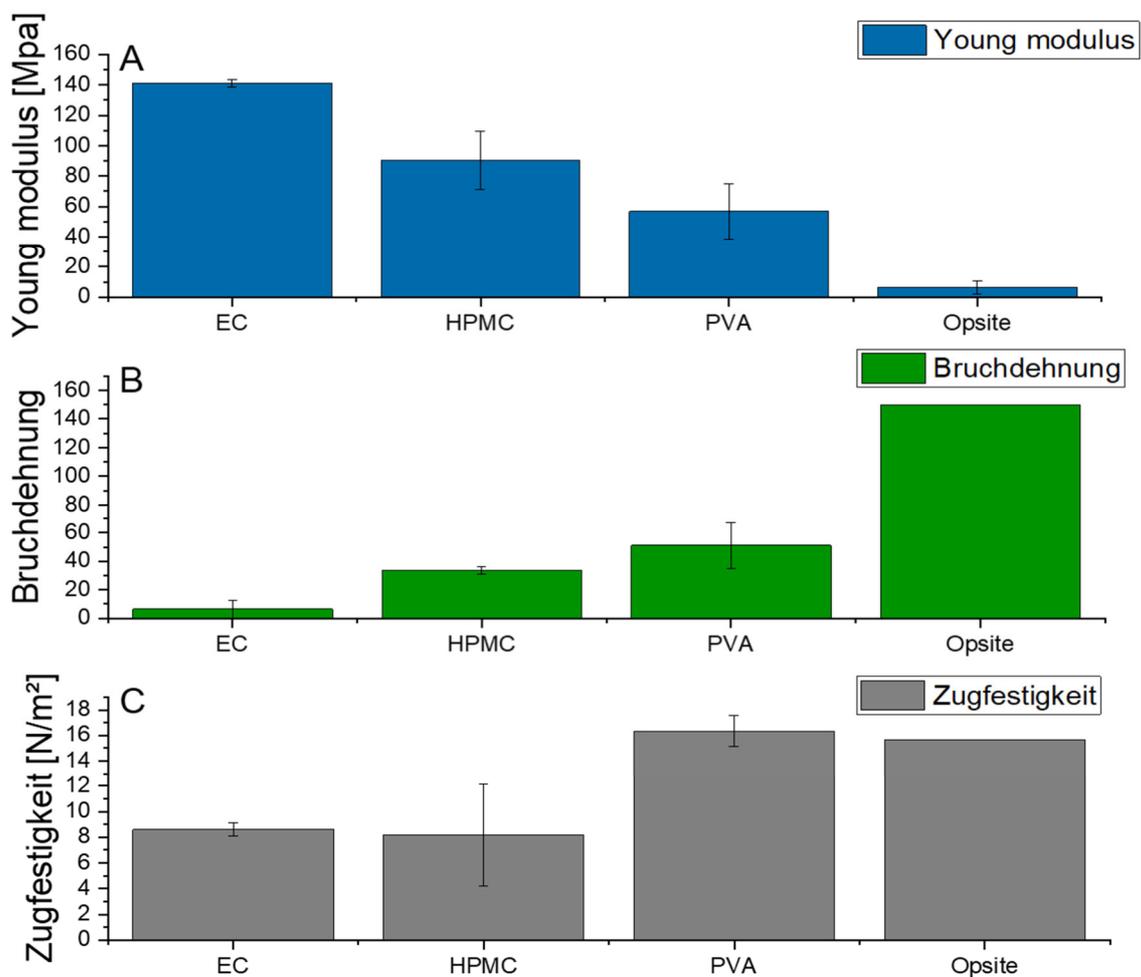


Abbildung 18: Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften der Filme (n = 3, x ± s).

EC besitzt ein hohes EM, eine niedrige BD und eine mittlere RF. Dadurch lässt es sich als hartes und sprödes Material einordnen und eignet sich nicht zur Pflasterapplikation. Es ist zu unflexibel und kann sich nicht entsprechend an den Applikationsort anpassen. HPMC ist mit einer mittleren Reißfestigkeit, einer mittleren Bruchdehnung und einem mittleren EM ebenfalls ein harter, jedoch etwas zäherer Film als EC und eignet sich bedingt zur Applikation. Auch hier kann die Härte des Films nachteilig hinsichtlich der Anpassung an den Applikationsort sein. PVA ist durch seine hohe Zugfestigkeit, der mäßigen Bruchdehnung und dem mäßigen EM ein zähes, aber weiches Material und eignet sich im Vergleich besser zur Pflasterapplikation, da es sich besser an die Beanspruchung auf der Haut anpassen kann, ohne zu reißen. Opsite® Flexifix stellt mit der hohen Bruchdehnung und Zugfestigkeit und dem niedrigen EM einen weichen und zähen Film dar. Da Opsite® Flexifix in der vorliegenden Arbeit als Referenzfilm herangezogen werden soll, eignet sich von den selbstentwickelten Filmen PVA am besten als Pflasterkandidat. Dieser Film kommt den getesteten Eigenschaften des vermarkteten Medizinproduktes am nächsten.

3.2.5. Zusammenfassung

Insgesamt konnten drei Substratkandidaten entwickelt und vier getestet werden. Bei einem der Substrate handelt es sich um das kommerzielle Medizinprodukt Opsite Flexifix®. Dieser Film zeigt in den standardisierten Tests eine hohe mechanische Stabilität und Flexibilität, mit welcher er sich gut an die Applikationsfläche anpassen kann und zugleich nicht reißt. Zudem ist er wasserresistent, sodass er unempfindlich gegenüber wässrigen Drucktinten ist. Wegen dieser Eigenschaften wurde bei der Beurteilung der übrigen Filme Opsite® Flexifix im Folgenden als Referenz verwendet. Es konnten ein wasserunlöslicher und zwei wasserlösliche Filmzubereitungen entwickelt werden. Die Interaktion mit Wasser ist ein kritischer Faktor und sollte im Rahmen des Druckprozesses unbedingt berücksichtigt werden. So sollten die Tintenmengen möglichst geringgehalten werden oder der Substrattisch beheizt werden, um eine möglich schnelle Trocknung der Tinte zu gewährleisten.

Hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften wie Flexibilität und Zugfestigkeit vor und nach Bedrucken der Filme, zeigten sich deutliche Unterschiede. Der PVA-, der HPMC-Film und der Opsite-Flexifix-Film wiesen eine ausreichende mechanische Flexibilität und Festigkeit auf. Der EC-Film hingegen hat eine unzureichende Flexibilität und bricht nach Bedruckung. Daher ist er für eine Applikation als Pflaster ungeeignet. PVA schneidet im Vergleich mit den anderen Filmen im Verhältnis zu Opsite® Flexifix am besten ab und stellt so den vielversprechendsten Kandidaten dar.

3.3. Untersuchung der Druckprozessparameter und Pflistereigenschaften

3.3.1. Einleitung und Zielsetzung

Der Druckprozess zur Herstellung personalisierter Pflaster ist ein komplexer Vorgang, bei welchem verschiedene Prozessparameter eine Rolle spielen. Die Verwendung geeigneter Parameter während des Druckvorganges ist wichtig, um die Qualität und Sicherheit des Endproduktes zu gewährleisten [171]. Es sollte ein Pflaster hergestellt werden, welches sowohl der Form der Hauterkrankung als auch der gewünschten Arzneistoffdosierung entspricht. Veränderungen in Form und Dosis durch die Wahl ungeeigneter Einstellungen, können den Therapieerfolg gefährden. Bereits während der Tintenentwicklung konnte gezeigt werden, dass die Haltezeit der Spannung der Piezoelemente Einfluss auf den Tröpfchenimpuls und damit auf die resultierende Arzneistoffdeposition hat (Abschnitt 3.1.3). Weitere Prozessparameter, die optimiert werden können, sind unter anderem die Druckgeschwindigkeit, die Auflösung, der Qualitätsfaktor und die Anzahl der Düsen, die zum Drucken verwendet werden [156]. Im folgenden Abschnitt wurden die genannten Parameter untersucht und am Beispiel des PVA-Filmes getestet.

Die morphologische Erscheinung, insbesondere das Vorliegen von Rekristallisation und die Oberflächenbeschaffenheit der Filme, geben Hinweise auf mögliche mechanische Defekte der Pflaster. Diese können bei der Applikation und Entfernung der Pflaster zu Problemen wie Bruch des Films oder eine unzureichende Adhäsion führen [172,173]. Deshalb wurde mittels mikroskopischer Verfahren die Morphologie der Pflaster untersucht und miteinander verglichen. Ergänzend wurden die Adhäsionskräfte der Pflaster und der Einfluss des Druckbildes auf die Adhäsionskräfte getestet, um eine Aussage über deren spätere direkte Verwendung als Pflaster treffen zu können [174]. Ein weiterer Aspekt in der Umsetzung individualisierter Pflaster ist die Schärfe des Druckbildes. Diffusionsprozesse der Tinte im Substrat können das aufgedruckte Bild über die Zeit beeinflussen [99]. Die aufgedruckte Geometrie der Hauterkrankung soll in Rahmen der personalisierten Medizin für eine kurze Lagerungszeit unverändert bleiben. Mit Hilfe der Raman-Spektroskopie wurden die bedruckten Filme untersucht und auf mögliche Diffusionsprozesse getestet, um eine Aussage über die Lagerungsstabilität treffen zu können. Zusätzlich wurden die Pflaster hinsichtlich ihres Freisetzungverhalten untersucht und miteinander verglichen.

3.3.2. Einstellung der Prozessparameter

Verschiedene einstellbare Parameter des Druckprozesses können das generierte Druckbild beeinflussen [175]. Hierzu zählen unter anderem die Druckgeschwindigkeit, die Druckrichtung, die Auflösung und der Qualitätsfaktor [171,176]. Die Druckgeschwindigkeit gibt an, wie schnell der Drucktisch und der Druckkopf sich während des Druckprozesses zueinander bewegen. Dadurch bestimmt sie indirekt die Frequenz, mit der der Druckkopf die Tropfen applizieren muss. Eine hohe Geschwindigkeit ist dann von Vorteil, wenn der Prozess zeitsparend sein soll, weil z.B. viele Bilder oder ein besonders großes Bild gedruckt werden müssen. Ist sie allerdings zu hoch, kann es zu Luftverwirbelungen durch die Bewegung des Druckkopfes kommen, die

dazu führen, dass die Tropfen von ihrer Flugbahn abgelenkt werden [177]. Dies kann zu einem unscharfen Druckbild führen. Zusätzlich kann es zum Verlaufen des Druckbildes kommen, sofern die applizierte Flüssigkeit auf dem Pflaster noch nicht getrocknet ist und durch ihr Trägheitsmoment den Bewegungen des Drucktisches nicht folgen kann [178]. Ist die Geschwindigkeit zu langsam, kann die resultierende Druckfrequenz so gering sein, dass es zu Trocknungsprozessen der beheizten Düsenplatte des Druckers kommt. Die Tropfen werden gar nicht oder sehr unregelmäßig appliziert, sodass es auch hier zu einem unzureichenden Druckergebnis kommt.

Die Auflösung bestimmt, wie viele Tropfen auf eine bestimmte Fläche gedruckt werden. Je höher die Auflösung, desto höher die Anzahl der applizierten Tropfen im Druckbild. Eine hohe Auflösung ist sinnvoll, wenn ein hohes Tintenvolumen gedruckt werden soll, um z.B. die Arzneistoffmenge zu erhöhen (3.1.4). Dies kann allerdings auch dazu führen, dass es zu längeren Trocknungszeiten oder zum Verlaufen der Tinte kommt. Eine niedrige Auflösung ist sinnvoll, wenn geringe Arzneistoffmengen gedruckt werden müssen oder kurze Druckprozesse gewünscht sind. Im Falle der Zeitersparnis, müsste die Konzentration der Tinte entsprechend der gewünschten Zieldosis angepasst werden.

Der Qualitätsfaktor (QF) bestimmt, welcher Pixel mit welcher Druckdüse gedruckt wird [179]. Der limitierende Faktor ist die aktive Düsenzahl. Ein QF von 1 gibt an, dass eine Linie in Y-Richtung immer mit der gleichen Düse gedruckt wird. Ein QF von 2 hingegen gibt an, dass die Pixel abwechselnd von zwei verschiedenen Düsen gedruckt werden sollen. Bei QF 3 sollen die Pixel der Y-Richtung abwechselnd von drei Düsen gedruckt werden. Insgesamt limitiert die Anzahl der aktivierten Druckdüsen den maximalen QF. Ist z.B. nur eine Düse aktiviert, kann nur der QF 1 aktiviert werden, da keine Düsen abgewechselt werden können. Je höher der QF, desto länger dauert der Druckvorgang, da der Druckkopf öfters über dieselbe Drucklinie fahren muss, um den abwechselnden Druck durchzuführen. Ein hoher QF ergibt dann Sinn, wenn es auf die optische Qualität und Gleichmäßigkeit des Bildes ankommt. Sofern eine Düse ausfallen sollte, stimmt das Druckbild weitestgehend mit dem gewünschten Bild überein, da sich der fehlende Tropfen bzw. Pixel über das Bild verteilt. Bei QF 1 hingegen, ist sofort erkennbar, dass eine Düse ausgefallen ist, da in Y-Richtung eine Linie vollständig fehlt.

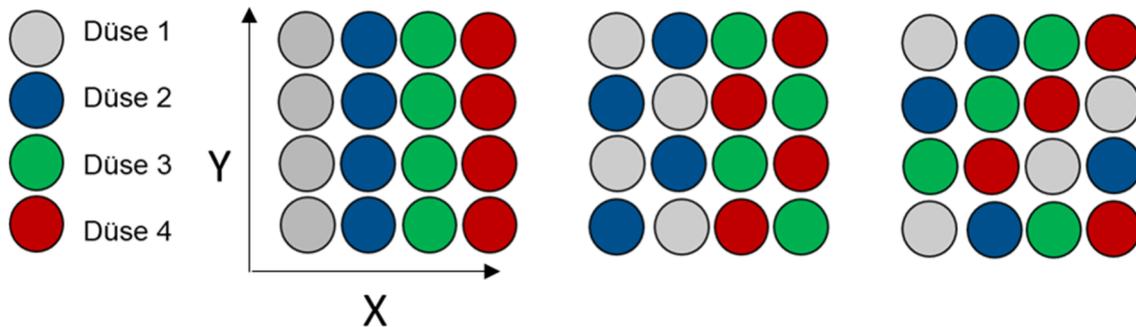


Abbildung 19: Schematische Darstellung des Qualitätsfaktors anhand von vier Düsen (QF1, 2, 3 von links nach rechts).

Alle beschriebenen Parameter können Einfluss auf die Quantität und Qualität des Druckbildes nehmen. Deshalb ist es wichtig diese vorher zu testen und anzupassen. Je nach verwendetem Substrat können andere Einstellungen von Vorteil sein. Hier spielt die Interaktion zwischen Tinte und Substrat eine Rolle [180]. Die Tropfen sollen schnell trocknen, nicht verlaufen, aber auch nicht durch das Pflaster diffundieren.

Auch die Druckrichtung, also das Verhältnis wie sich Druckkopf und -tisch zueinander bewegen, haben Einfluss auf das entstehende Druckbild. Kiefer et al. haben dies bereits für den Druckkopf Spectra SE 128 beleuchtet [99]. Hier wurde festgestellt, dass alle Druckrichtungen für ein gleichmäßiges Druckbild geeignet sind, und die gewünschten Auflösungen gedruckt werden können. Anhand dieser Arbeit und der Erfahrung mit dem Druckprozess aus der Tintenentwicklung wurde der bidirektionale Druck in Y-Richtung für alle Prozesse verwendet. Hierbei bewegt sich der Drucktisch in der eingestellten Geschwindigkeit vor und zurück, während der Druckkopf sich langsam von links nach rechts bewegt. Diese Druckeinstellung stellt sicher, dass Erschütterungen während der Bewegung des Druckkopfes minimiert werden. Im Vergleich bewegt sich der Druckkopf beim X-direktionalen Druck sowohl in X- als auch in Y-Richtung. Hierbei kam es bei Vorversuchen häufig zu Düsenausfällen, während dies beim Y-direktionalen Druck nicht beobachtet werden konnte.

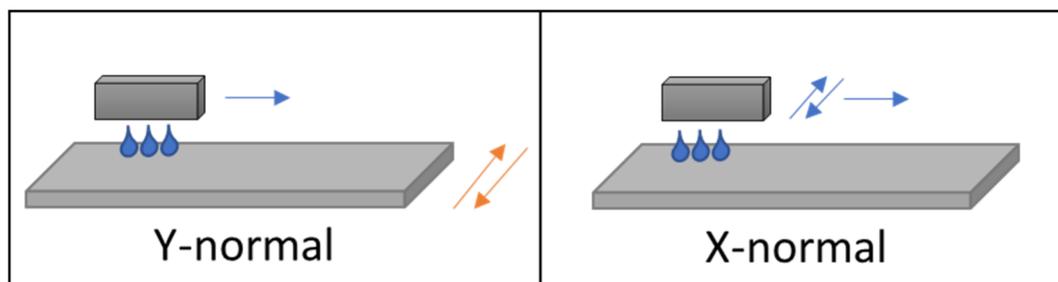


Abbildung 20: Schematische Darstellung des Druckprozesses in Raumrichtung Y oder X.

Exemplarisch wurden verschiedene Druckeinstellungen anhand des entwickelten PVA-Filmes getestet. Eine Drucktinte die 7,5% PVP K30, 1 % Tween® 20 und den roten Farbstoff Amaranth zur Visualisierung enthielt, wurde verwendet. Die Qualitätsfaktoren QF1, QF2 und QF3 wurden getestet. Die Auflösung betrug zwischen 300 bis 700 dpi. Die Druckgeschwindigkeit, somit die Geschwindigkeit der Bewegung des Drucktisches, wurde zwischen 50 und 150 mm/s variiert.

Die mikroskopischen Aufnahmen der Druckbilder wurden zur Beurteilung herangezogen.

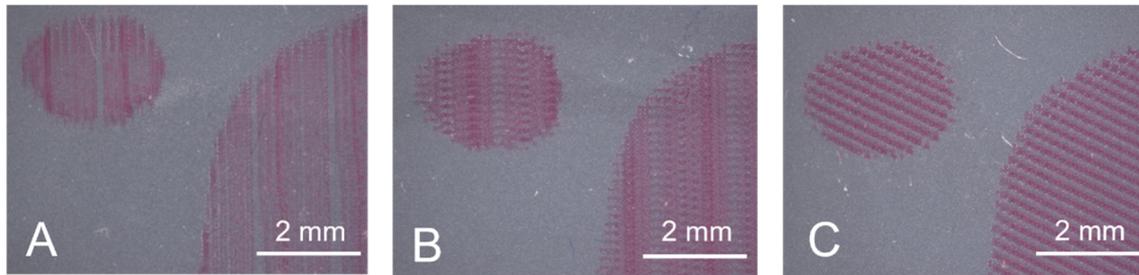


Abbildung 21: Variation des Qualitätsfaktors, QF 1 (A), QF 2(B) und QF 3 (C) bei 100 mm/s und 300 dpi.

Die Variation des QF zeigt einen Einfluss auf das Druckbild (Abbildung 21). Um den Einfluss genauer beurteilen zu können, wurden insgesamt drei nebeneinanderliegende Düsen für den Druckprozess gewählt. Bei einem QF von 1 sind Spuren von Tropfen einzelner Düsen je nach deren Performance und somit ein unregelmäßiges Druckbild zu beobachten. Die gleichmäßige Dosierung einer arzneistoffhaltigen Tinte kann somit nicht gewährleistet werden, was eine fehlende Behandlung einzelner erkrankter Bereiche zur Folge haben könnte.

Ein QF 2 erzeugt bereits ein visuell gleichmäßigeres Bild. Trotzdem sind Fehlstellen, z.B. fehlende Tropfen durch eine funktionslose Düse, noch ersichtlich. Durch Steigerung des QF auf 3 ergibt sich ein optisch gleichmäßigeres Bild. Zwar sind auch hier einzelne Leerstellen zu erkennen, diese verteilen sich aber gleichmäßig über das gesamte Druckbild, sodass trotzdem von einer einheitlichen Dosierung über die gesamte Druckfläche hinweg auszugehen ist. Problematisch ist trotzdem, dass es insgesamt zu einer Unterdosierung des Arzneistoffes kommt. Deshalb ist es wichtig, die Funktion aller Düsen regelmäßig mit Hilfe der integrierten Kamera des Systems vor Start eines Druckprozesses zu kontrollieren.

Um ein möglichst gleichmäßiges Bild zu erhalten, eignet sich QF 3 am besten. Die unterschiedliche Farbtintensität der einzelnen Druckdüsen zeigt jedoch bereits, dass diese nicht immer dasselbe Volumen pro Tropfen drucken und somit die Verwendung mehrerer Druckdüsen zur korrekten Dosierung sorgfältig getestet werden muss. Deshalb sollte diese Einstellung lediglich verwendet werden, wenn die quantitative Tintenmenge keine Rolle spielt. Dies kann bei Markierungs- und Beschriftungsdrucken der Fall sein. Diese Limitation ist nachteilig, da bei Verwendung einer Druckdüse die Druckzeit erheblich steigt.

Um sowohl ein gleichmäßiges als auch ein korrekt dosiertes Bild zu erhalten, eignet sich demnach die Verwendung einer Düse am besten. Diese wird vorher auf ihr Tröpfchenvolumen untersucht und die entsprechende Auflösung für die gewünschte Dosierung kann berechnet werden. Hier ist nur ein QF von 1 möglich, da die Anzahl der aktiven Düsen den QF limitiert.

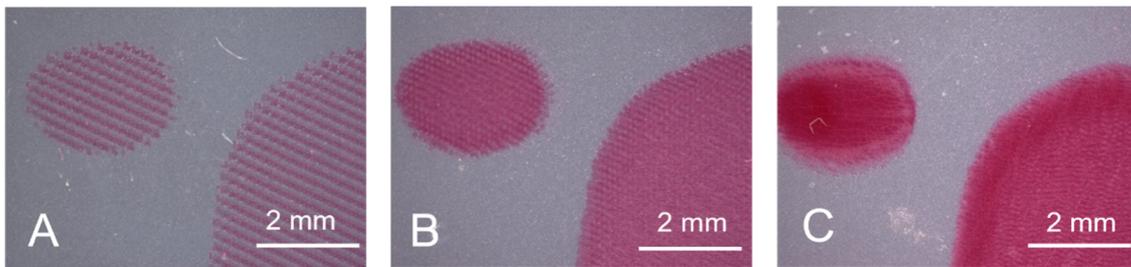


Abbildung 22: Variation der Auflösung bei identischem Druckobjekt; 300 dpi (A), 500 DPI (B), 700 DPI (C) bei 100 mm/s

Mit Hilfe der Auflösung kann die Arzneistoffdosierung bei gleichbleibendem Druckbild variiert werden (siehe 3.1.4). Wie in Abbildung 22 zu sehen, kann die Auflösung auch einen Einfluss auf die Qualität des Druckbildes haben. Während mit einer Auflösung von 300 dpi die Pflastergrundlage zwischen den einzelnen dosierten Tropfen zu sehen ist, und somit eventuelle Interaktionen zwischen dieser und der Haut möglich sind, ist dies bei 500 dpi nicht der Fall. Hier sind Interaktionen aufgrund der höheren Auflösung unwahrscheinlich.

Eine Interaktion zwischen der Haut und der Pflastergrundlage aufgrund von Leerstellen kann dann von Vorteil sein, wenn diese adhäsive Eigenschaften hat und somit die Haftung des bedruckten Pflasters auf der Applikationsstelle verbessert werden kann. Bei offenen Wunden kann dies hingegen nicht gewünscht sein. Um einer Reizung der betroffenen Haut bei Pflasterwechsel vorzubeugen, eignet sich eine Bedruckung mit hoher Auflösung geeigneter. Eine hoch gewählte Auflösung, wie hier mit 700 dpi zu sehen, kann zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Tinte führen. Es entsteht durch Koaleszenz der Tropfen und Trocknungseffekten ein verschwommenes Bild, sodass eine ortsgenaue Dosierung des Arzneistoffs nicht mehr möglich ist. Diese Einstellung kann jedoch gewählt werden, wenn es um das Aufdrucken farbiger Markierungen oder Texte geht und die Farbtintensität eine übergeordnete Rolle spielt.

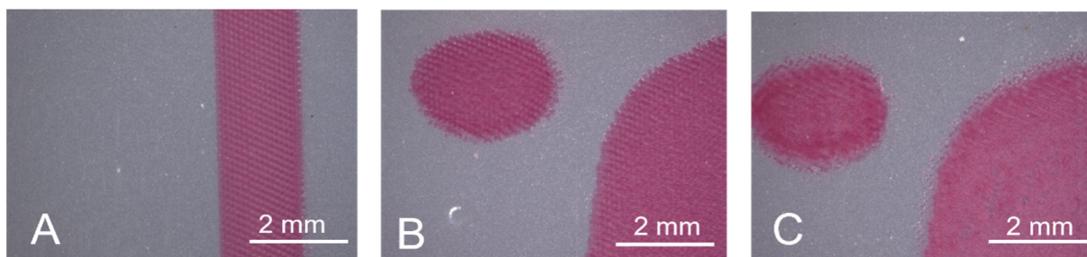


Abbildung 23: Variation der Druckgeschwindigkeit; 50 mm/s (A), 100 mm/s (B), 150 mm/s (C) bei 500 DPI und QF 3.

Auch die Veränderung der Druckgeschwindigkeit hat eine Veränderung des Druckbildes zur Folge. Wie bereits beschrieben, kann die Flugbahn der Tropfen verändert werden, sodass es zur ungenauen Applikation der Tropfen kommen kann [181]. Wie in Abbildung 23 zu sehen, wird das Bild mit zunehmender Druckgeschwindigkeit unschärfer. Besonders bei 150 mm/s ist eine genaue Applikation der Tropfen nicht mehr zu gewährleisten.

Bei 50 mm/s war jedoch, bedingt durch die eingestellte Geschwindigkeit und Auflösung, die resultierende Druckfrequenz zu niedrig, sodass die Druckdüsen nach kurzer Zeit durch Trocknung der Tinte verstopften und kein vollständiges Bild gedruckt werden konnte. Somit ist in diesem Versuchsaufbau die Geschwindigkeit von 100 mm/s zu bevorzugen.

Ausgehend von diesen Tests wurden ein Qualitätsfaktor von 1 (bei Verwendung mehrerer Düsen), zur schnellen optischen Überprüfung von Düsenausfällen, eine Druckgeschwindigkeit von 100 mm/s und eine Auflösung von 500 x 500 dpi verwendet.

3.3.3. Optische Charakterisierung

Um die entwickelten Filme optisch charakterisieren zu können, wurden diese sowohl im bedruckten als auch im unbedruckten Zustand mit Hilfe eines Polarisationsmikroskops mit fünffacher bzw. zehnfacher Vergrößerung betrachtet. Als Druckbild wurde ein 2 x 2 cm großes Quadrat gewählt. Die Verwendung eines Polarisationsfilters kann darüber Aufschluss geben, ob Substanzen im oder auf dem Pflaster kristallin, teilkristallin oder amorph vorliegen. Dies kann Hinweise auf die mechanische Stabilität und Kompatibilität der Filme mit den Tinten geben [172]. Isotrope Kristalle erscheinen, wie amorphe Substanzen, dunkel, während anisotrope Kristalle farbig erscheinen. Beides gibt Aufschluss über das Vorkommen von partiell ungelösten Stoffen.

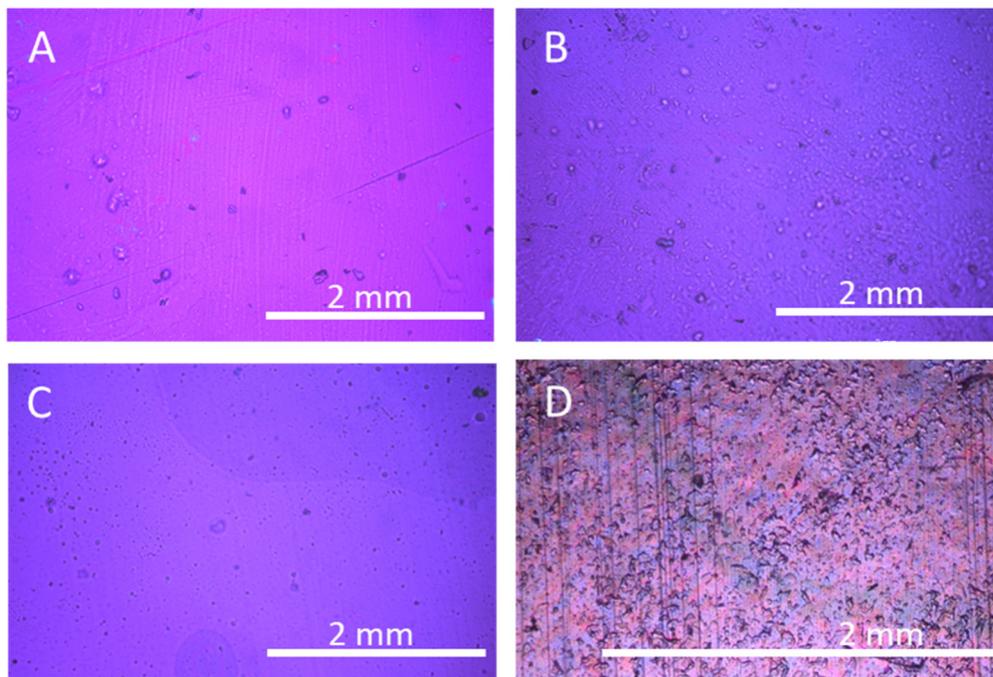


Abbildung 24: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der unbedruckten Filme; EC (A), HPMC (B), PVA (C), Opsite Flexifix® (D).

Im EC-Film sind im unbedruckten Zustand auf Abbildung 24 Kristalle zu sehen, welche vermutlich auf ungelöste EC-Partikel in der Filmlösung zurückzuführen sind. Die Filmlösung erschien opaleszierend, sodass von ungelösten Bestandteilen ausgegangen werden kann. Im HPMC- und PVA-Film sind vereinzelt Kristalle zu sehen, welche vermutlich durch Staub in der Umgebung eingearbeitet wurden. Es sind jedoch viele kleine Luftblasen zu sehen. Diese können aus der Herstellung der Filmlösung oder aus dem Filmziehvorgang stammen. Makroskopische Luftblasen können problematisch sein, da diese die mechanische Stabilität des Films beeinträchtigen können. Zusätzlich können ungleichmäßige Filmoberflächen entstehen, welche die Qualität des Druckbildes und die Haftung der Filme auf der Haut negativ

beeinflussen können [182]. Bei der weiteren Herstellung der Filme wurden die Polymerlösung 15 Minuten entgast, um Luftblasen in den Filmen zu vermeiden. Der EC-Film zeigte dennoch Luftblasen, auch wenn die Polymerlösung visuell blasenfrei war. Diese können durch die Verdampfung des Lösemittels Ethanol während der Trocknung des Films entstanden sein [183].

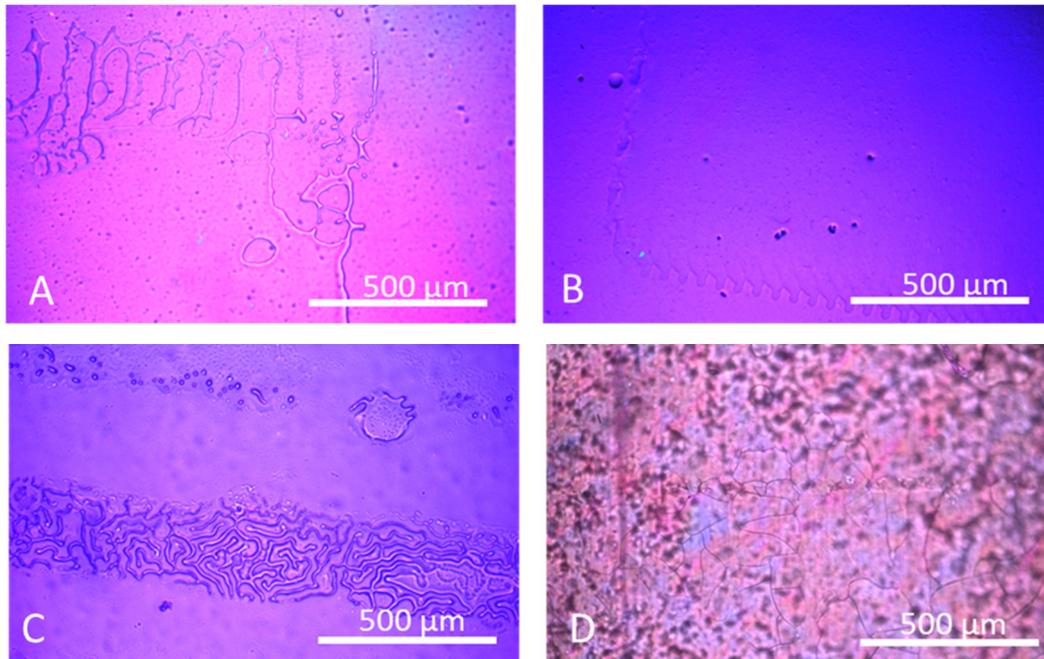


Abbildung 25: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen, Pflaster bedruckt mit Propranolol-hydrochlorid-haltiger PVP-Tinte: EC (A), HPMC (B); PVP (C), Opsite (D).

Die bedruckten Filme zeigen Unterschiede hinsichtlich ihrer morphologischen Eigenschaften. Auf fast allen Filmen von Abbildung 25 sind Druckspuren zu erkennen. Während diese auf dem PVA- und dem HPMC-Film (B) gleichmäßig sind, sind auf dem EC-Film im Randbereich koaleszierte Drucklinien zu sehen, welche für eine ungleichmäßige Trocknung sprechen. Auf dem Opsite®-Flexifix-Film ist die Identifikation des Druckbildes durch die Erscheinung des Polyurethanfilms im polarisierten Licht erschwert. Bei genauerer Betrachtung sind jedoch feine Risse innerhalb des Druckbildes zu erkennen. Ein Abplatzen des Druckbildes während der Handhabung mit dem Film durch das spröde Verhalten der getrockneten Tinte sollte vermieden werden. Ansonsten können ein unvollständiges Druckbild oder eine Unterdosierung am Applikationsort die Folge sein. Die Verwendung eines Weichmachers könnte hier von Vorteil sein. Im lichtmikroskopischen Bild (Abbildung 25) des EC-Films unter polarisiertem Licht waren ebenfalls Risse im Druckbild zu erkennen, welche das Nichtbestehen des Falttests erklären (3.2.4.2). Diese Unregelmäßigkeiten könnten zu einer inhomogenen Verteilung des Wirkstoffs auf dem Pflaster und damit auf der betroffenen Haut führen. Außerdem wies der EC-Film bereits im unbedruckten Zustand Kristalle auf. Dies ist ebenfalls unerwünscht, da die mechanischen Eigenschaften wie Reißfestigkeit oder Flexibilität negativ beeinflusst werden könnten. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen des Flexibilitätstests und der Bestimmung der Reißfestigkeit. Der PVA-Film zeigt ungewöhnliche Trocknungseffekte (C), während das Druckbild ähnlich zu HPMC gleichmäßig in seiner optischen Erscheinung ist.

Risse sind nicht zu erkennen. Die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen der bedruckten arzneistoffhaltigen Pflaster, geben keinen Hinweis auf Kristallisationsprozesse des Wirkstoffes, sodass mechanische Defekte der Pflaster durch Rekristallisation des Arzneistoffs ausgeschlossen werden können.

3.3.4. Oberflächenbeschaffenheit

Mit Hilfe des Digitalmikroskops Keyence VHX 7000 (siehe Abschnitt 5.2.6.3) sollte die Oberflächenbeschaffenheit der bedruckten Filme genauer untersucht werden. Die Tinte sollte entsprechend des gewünschten Druckbildes innerhalb des Pflasters möglichst homogen verteilt sein, um eine gleichmäßige Dosierung auf der Haut zu gewährleisten. Erhebungen auf dem Pflaster durch Trocknungseffekte könnten den Kontakt des Pflasters mit der Haut an umliegenden Stellen und damit die gleichmäßige topische Behandlung behindern oder als unangenehm empfunden werden. Es wurden sowohl Auflösungen von 250 x 250 dpi und 500 x 500 dpi als auch die Verwendung von einer und sechs aktiven Druckdüsen untersucht und miteinander verglichen.



Abbildung 26: Propranolol-Hydrochlorid-haltige Tinte auf EC-Film (A), PVP-Film (B) und Opsite-Film (C) in der Aufsicht; 50-fache Vergrößerung bei Aufnahme, 500 dpi.

Die digitalmikroskopischen Aufnahmen der bedruckten Filme (Abbildung 26, Abbildung 27) zeigen bereits visuelle Unterschiede in ihrer Erscheinung. Während die Tinte auf dem EC-Film viele Unebenheiten und den Kaffeeringeffekt zeigt [184], sind die Druckspuren auf HPMC, PVA und Opsite® Flexifix deutlich gleichmäßiger. Der Kaffeeringeffekt beschreibt ein Trocknungsverhalten, bei welchem die innenliegende Flüssigkeit bei Verdunstung zu den Rändern fließt. Es findet eine Aufkonzentrierung im Randbereich statt, sodass am Ende ein getrockneter Tropfen in Ringform zurückbleibt. Das PVA-Pflaster zeigt visuell das gleichmäßigste Druckergebnis. Dies lässt sich durch die Interaktion der Filme mit der PVP-Tinte erklären. Da HPMC und PVP aus hydrophilen Polymeren bestehen und so mit der Tinte interagieren können, indem Sie die Feuchtigkeit aufnehmen, kann eine gleichmäßigere Trocknung stattfinden. Die Tropfen können besser spreiten und haben eine größere Tropfenoberfläche, die die Verdunstung des Wassers begünstigt. EC hingegen ist lipophil und nimmt die Tinte nicht auf. Die Tropfen haben dadurch im Vergleich eine kleinere Oberfläche und benötigen längere Zeit zum Trocknen. Effekte wie die Koaleszenz der Tropfen oder ein Verlaufen des Druckbildes sind durch die geringere Interaktion wahrscheinlicher und können den Kaffeeringeffekt begünstigen [185–187]. Koaleszenz birgt das Risiko von

Trocknungseffekten wie dem Kaffeeringeffekt und dadurch das Risiko der Arzneistoff-Aufkonzentrierung im Randbereich des Druckbildes, was eine gezielte topische Therapie erschwert. Abgesehen von der ungleichmäßigen Arzneistoffverteilung kann es zur Übersättigung der Lösung und zum Auskristallisieren des Arzneistoffs kommen. Dies kann die mechanische Stabilität des Pflasters und des Druckbildes beeinflussen. Opsite® Flexifix zeigt ebenfalls den Kaffeeringeffekt, jedoch in kleinerem Maßstab innerhalb der gedruckten Linien, sodass insgesamt von einer gleichmäßigeren Wirkstoffverteilung innerhalb des Pflasters ausgegangen werden kann.

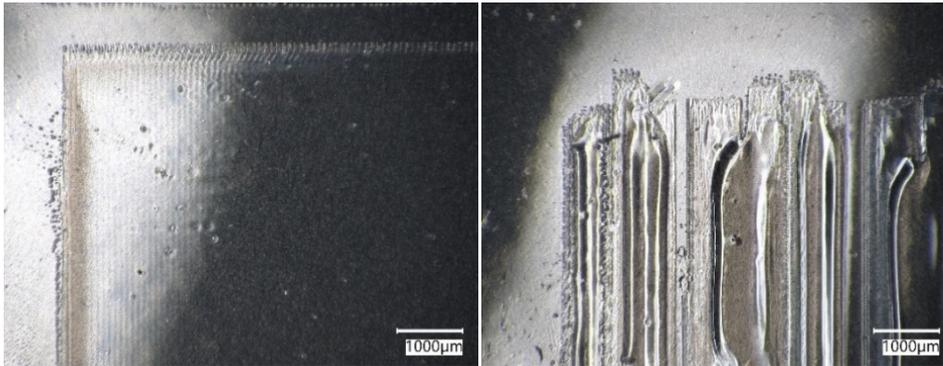


Abbildung 27: Propranolol -hydrochlorid-haltige-Tinte auf HPMC-Film. Druck mit nur einer Düse (links), Druck mit sechs Düsen (rechts); 500 DPI, in der Aufsicht mit Neigungswinkel von 5°; 50-fache Vergrößerung bei Aufnahme.

Einen weiteren Einfluss auf die Oberflächenbeschaffenheit zeigt die Verwendung unterschiedlicher Düsenanzahlen während des Druckprozesses. Wie in Abbildung 27 zu sehen, ergibt sich unter Verwendung einer Druckdüse ein gleichmäßigeres Bild im Vergleich zur Verwendung von sechs Druckdüsen und ist damit zu favorisieren. Kiefer et al. [171] konnten bereits zeigen, dass es zwischen den Düsen des bauähnlichen Druckkopfes Spectra SE 128 signifikante Volumenabweichungen der Tropfen geben kann, sodass eine gleichmäßige Dosierung nur mit der Verwendung einer Düse gewährleistet werden kann. Durch die Verwendung einer Druckdüse pro Druckvorgang erhöht sich die Druckzeit, was in der Herstellungsplanung berücksichtigt werden muss. Verringert man die Auflösung auf 250 dpi lassen sich auf Abbildung 28 die einzelnen gedruckten Tropfen erkennen, während bei 500 dpi die Tropfen verbunden sind. Einzeln aufgelöste Tropfen stellen sicher, dass der Arzneistoff tatsächlich nur an der Position des Tropfens vorhanden ist. Ein Zusammenfließen hingegen birgt eventuell das Risiko des Verlaufens des gesamte Druckbildes und eine unregelmäßige Verteilung des Arzneistoffs, sofern die Tinte nicht schnell genug trocknet. Da hier das Zusammenfließen jedoch gehindert stattfand und die linienartige Struktur noch gut und gleichmäßig erkennbar ist, kann von einer effizienten Trocknung ausgegangen werden, welche die gleichmäßige Verteilung des Arzneistoffes weiterhin gewährleistet.

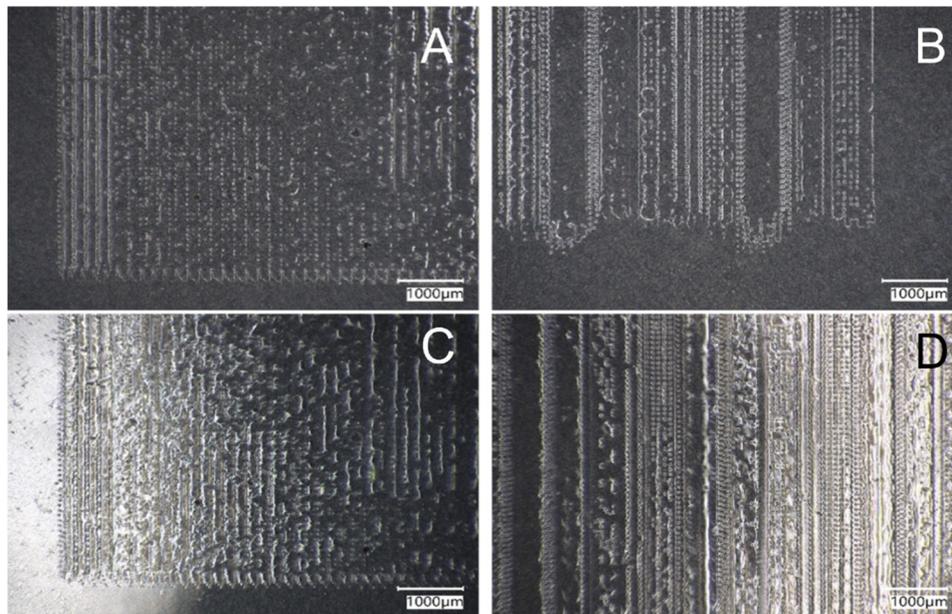


Abbildung 28: Digitalmikroskopische Aufnahmen von Propranolol-hydrochlorid-haltiger-Tinte auf HPMC; 250 DPI, bei 50-facher Vergrößerung bei Aufnahme. A: mit nur einer Düse gedruckt; B: mit sechs Düsen gedruckt; Aufsicht. C: mit nur einer Düse gedruckt; D: mit 6 Düsen gedruckt; in der Aufsicht mit Neigungswinkel von 5°.

Das gleichmäßige Anschmiegen des Pflasters an die Haut ist wichtig, um den Therapieerfolg zu gewährleisten. Einzelne extreme Spitzen in der Topografie könnten Luftpockets und damit einen unvollständigen Kontakt des Pflasters mit der Haut verursachen. Da es in der Literatur keine Grenzwerte für die Rauheit von Pflastern oder die maximalen Tal-Spitzenverhältnisse gibt, wurden die Pflaster miteinander verglichen und mit den Literaturwerten der Oberflächenbeschaffenheit der Haut in Bezug gesetzt. Dies soll sicherstellen, dass es zu keinen Luftpockets durch einzelne Spitzen kommt.

Zur Beurteilung der Oberflächenstrukturen der oben gezeigten Filme wurde die Rauheitsanalyse des Digitalmikroskops Keyence VHX 7000 verwendet (5.2.6.3). Durch eine dreidimensionale Aufnahme der Oberfläche kann die Beurteilung der Rauheit erfolgen. Dies gelingt, indem das Mikroskop jede Ebene des Objektes nach und nach scharf stellt. Anschließend wird die Aufnahme mit der integrierten Software analysiert. Diese gibt Aufschluss über das arithmetische Mittel der Profilhöhenabweichungen von der Mittellinie (Ra-Wert) und über die maximale Höhendifferenz von Spitze und Tal des Profils an fünf Messpunkten (Rz-Wert). Anhand dieser Kennzahlen konnten die gefertigten Pflaster hinsichtlich ihrer Rauheit miteinander verglichen werden. In der Literatur konnte bereits gezeigt werden, dass die Rauheitsanalyse mit dem verwendeten Mikroskop (Keyence VHX 7000) mit Messungen von gängigen Messgeräten, welche durch Berührung mit einem Sensor die Oberfläche abtasten, verglichen werden kann [188].

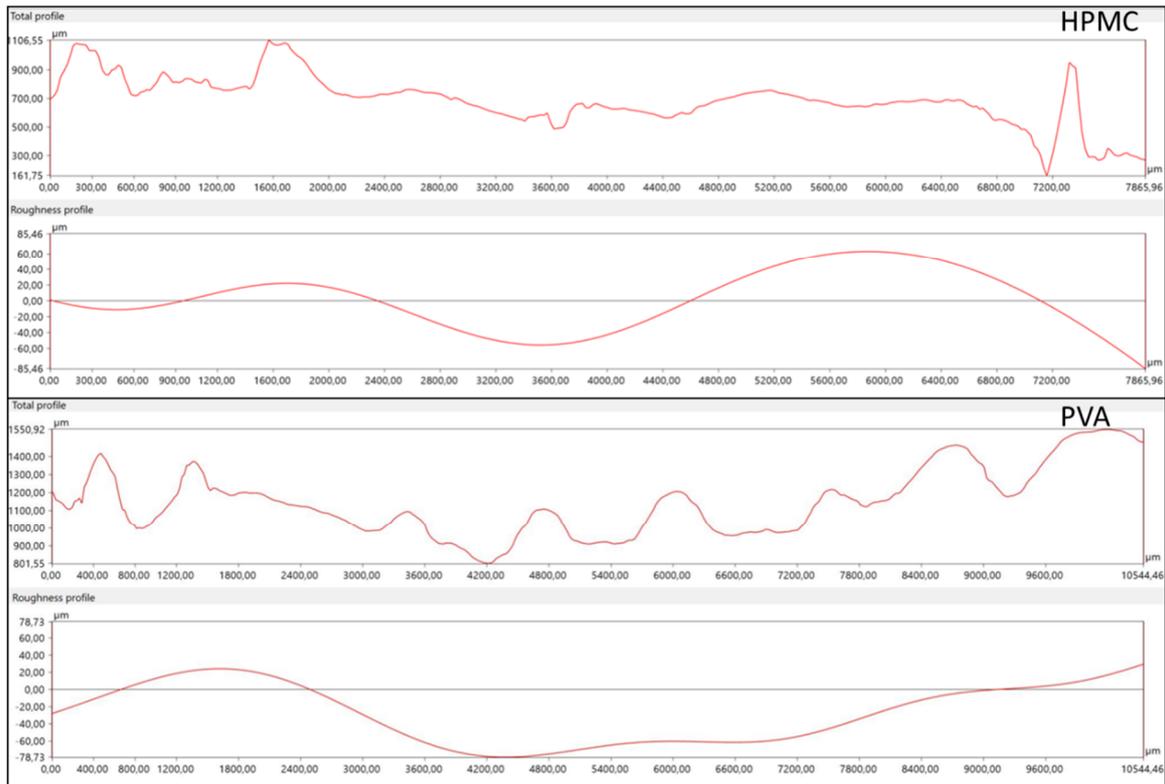


Abbildung 29: Beispielhafte Höhenprofile der Oberflächenbeschaffenheit der bedruckten Pflaster in Ausrichtung der Druckrichtung. 500 DPI und eine Düse, HPMC und PVA je vor und nach Anwendung des Filters.

Die gemessenen Oberflächenstrukturen sind in den Abbildungen 26 und 27 zu sehen. Hierbei stellt das obere Bild die ungefilterte Analyse dar, während das untere Bild die mittlere Schwankung um die Mittellinie nach Anwendung des Iso-Norm-Filters zeigt (Siehe 5.2.6.3).

Der bedruckte Opsite-Flexifix[®]-, HPMC- und der PVA-Film weisen feine Strukturen mit Abweichung von 50 µm von der Mittellinie auf. Der bedruckte EC-Filme hingegen hat eine gröbere Struktur. Hier sind Abweichungen von der Mittellinie bis zu 200 µm zu sehen, welche auf die Trocknungseffekte der Tinte zurückzuführen sind. Dies macht mögliche Lufteinschlüsse bei er Applikation des Pflasters sowie ein unangenehmes Tragegefühl wahrscheinlicher. Bei Suspensionssalben und -Cremes spricht man bei Partikelgrößen <100 µm vom sogenannten Sandeffekt. Dieser führt zu einer Irritation der Haut und kann die Adhärenz des Patienten beeinträchtigen.

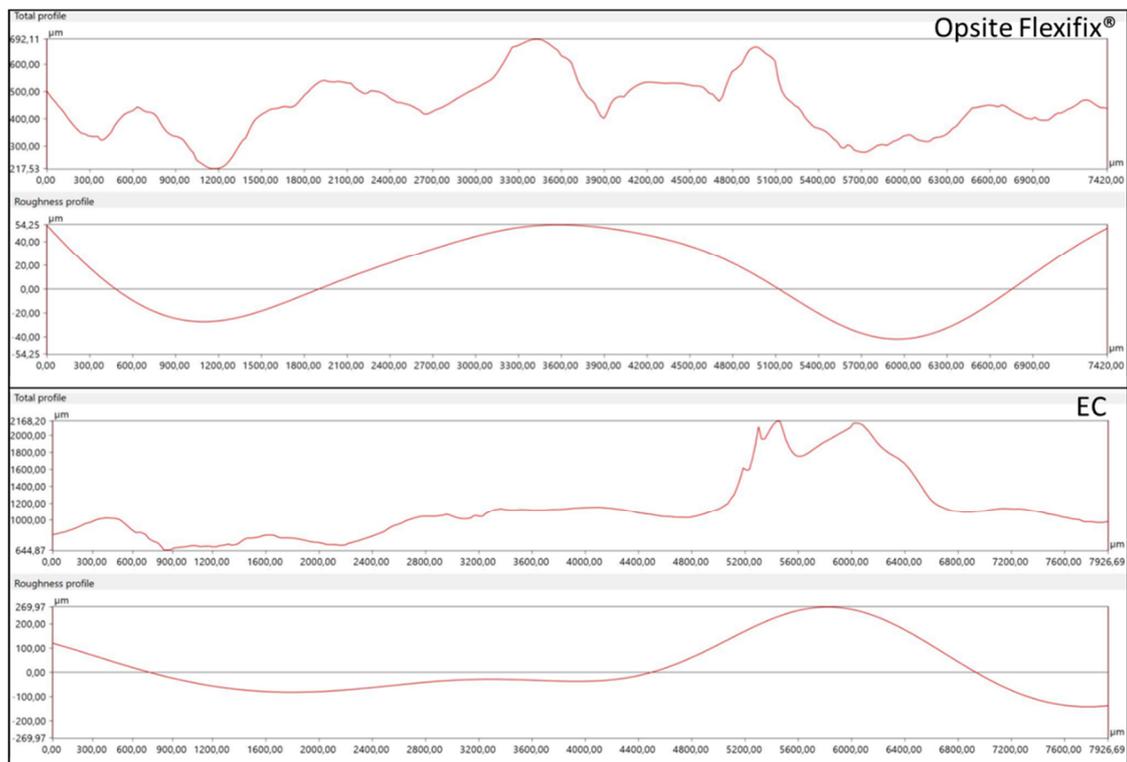


Abbildung 30: Beispielhafte Höhenprofile der Oberflächenbeschaffenheit der bedruckten Pflaster in Ausrichtung der Druckrichtung. 500 DPI und eine Düse, Opsite Flexifix® und EC je vor und nach Anwendung des Filters.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.2 gezeigt, führt die Verwendung mehrerer Düsen zur ungleichmäßigen Verteilung der Drucktinte. Anhand der Rauheitsanalyse wurde untersucht, inwieweit dies die Oberflächenbeschaffenheit der Pflaster beeinflusst. Außerdem wurde untersucht, ob die Rauheit ja nach Messrichtung variiert. Zusätzlich wurde getestet, ob die Auflösung einen Einfluss auf den Ra- und Rz-Wert haben. Bei einer höheren Auflösung wurde eine gleichmäßigere Oberfläche erwartet, da wie bereits in den mikroskopischen Aufnahmen zu sehen, keine Lücken zwischen den einzeln applizierten Tropfen entstehen und damit weniger Täler vorhanden sind.

In dieser Versuchsreihe wurden Ra- und Rz-Wert möglichst ähnlich den Werten der Haut favorisiert, um eine gleichmäßige Anpassung des Pflasters an die Haut zu ermöglichen. Die Rauheit der Haut beträgt in gesunden Probanden je nach Körperstelle zwischen 0,02 – 0,07 mm (Ra) bzw. 0,14 bis 0,24 mm (Rz) [189]. Bloemen et al. [190] fanden einen mittleren Ra-Wert von 0,02mm und Rz-Wert von 0,267 mm in einer Stichprobe von 2 Probanden auf dem Unterarm. Rauheitswerte der Pflaster mit ähnlichen Werten begünstigen die Oberflächenkompatibilität. Die Oberflächenrauheit kann je nach Hauterkrankung variieren und sollte dementsprechend berücksichtigt werden. Da es für die Rauheit von Hämangiomen keine Daten gibt, wurden deshalb exemplarisch die Rauheitswerte gesunder Probanden angestrebt.

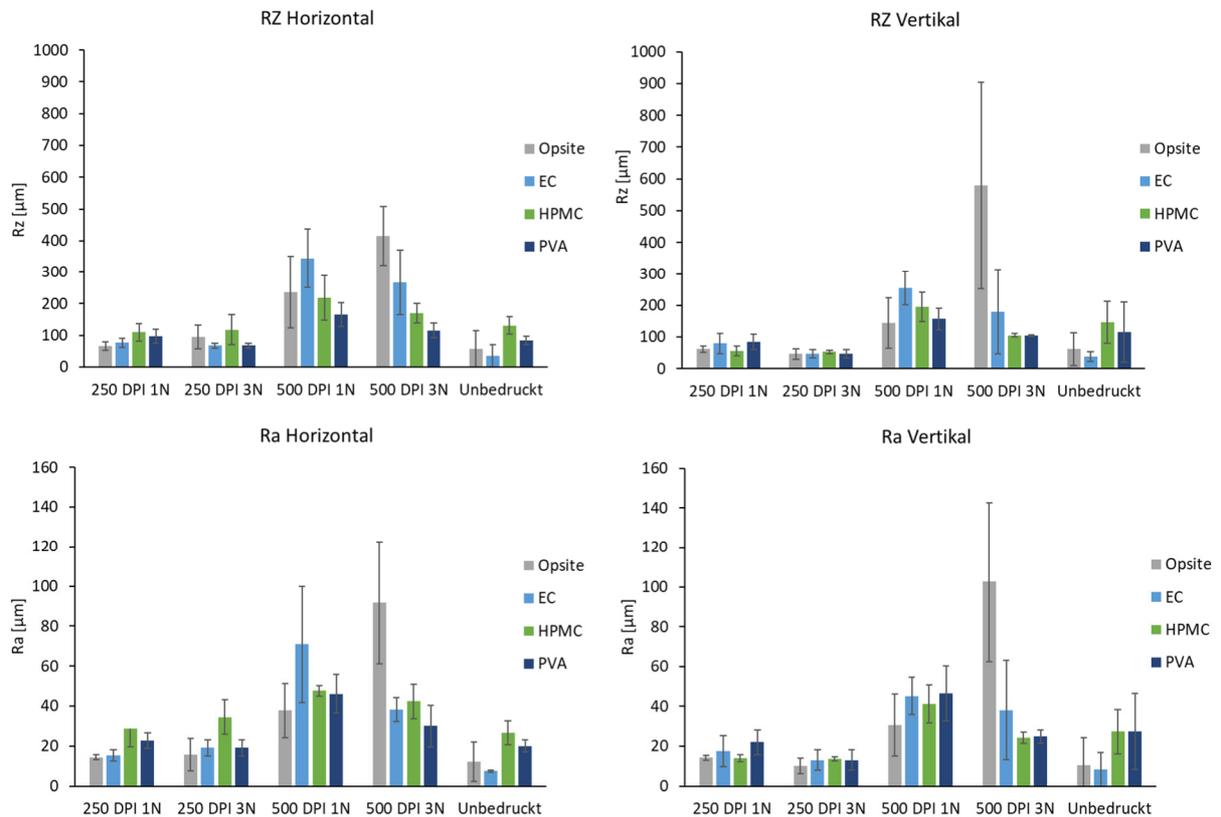


Abbildung 31: Ra- und Rz-Werte der bedruckten Pflaster in horizontaler und vertikaler Richtung bei 250 und 500 DPI ($n = 3$, $x \pm s$)
 N = Anzahl der aktivierten Düsen.

Die gemessenen Rauheitsdaten Ra und Rz in Abbildung 31 zeigen, dass die Rauheitsmessungen der Pflaster in horizontaler und vertikaler Messrichtung vergleichbar sind. Einen Einfluss auf die Rauheit zeigt jedoch die Auflösung. Diese liegt bei 500 dpi bei allen Filmen höher als bei einer Auflösung von 250 dpi, wobei die Verwendung von einer oder drei Druckdüsen keinen eindeutigen Trend zeigt. Dies ist interessant, da die Erwartung, dass eine höhere Auflösung zu niedrigeren Rauheiten führen, nicht bestätigt werden kann. Bei der Verwendung von 500 dpi und drei Düsen zeigt der Opsite Flexifix®-Film die höchste Rauheit im Vergleich. Dies könnte an den Wechselwirkungen zwischen der Tinte und der Pflastergrundlage liegen. Da es sich bei Opsite® Flexifix um einen wasserunlöslichen, lipophilen Film handelt, ist das Spreiten der Tropfen vermutlich geringer ausgeprägt. Hinzu kommt, dass die Tinte nicht vom Film während des Trocknungsprozess aufgesogen werden kann. Dies konnte in 3.2.4.1 gezeigt werden. Es könnte dazu beitragen, dass die Tintentropfen ein anderes Trocknungsverhalten aufweisen und damit zu einer höheren Rauheit führen.

Bei 250 dpi zeigen alle Filme vergleichbare Ra- und Rz-Werte unter 0,04 bzw. 0,15 mm. Damit zeigen sie nach Piche et al. Rauheitswerte, welche ähnlich der der Haut sind und somit bei korrekter Applikation kompatibel sein sollten [189].

Der Einfluss der Temperatur des Druckbetts auf die Oberflächenbeschaffenheit der Pflaster wurde ebenfalls untersucht. Hierzu wurde das Druckbett auf 30, 40 oder 50°C während des

Druckprozesses beheizt. Erwartet wurde, dass mit steigender Temperatur eine höhere Rauheit einhergeht. Es wurde davon ausgegangen, dass durch die raschere Trocknung der Tropfen es zu einer geringeren Spreitung kommt und somit die Tropfen einen stärkeren Höhenunterschied zur Pflastergrundlage aufweisen. Da in den vorherigen Messungen gezeigt werden konnte, dass die Ra- und Rz-Werte in horizontaler und vertikaler Messrichtung vergleichbar sind, wurde zur Vereinfachung der Darstellung der Sz-Wert zur Beurteilung herangezogen und wird in Abbildung 32 dargestellt. Dieser gibt die maximalen Tal-Spitzen-Verhältnisse in einer Fläche an.

Opsite® Flexifix und der EC-Film zeigen ein stark temperaturabhängiges Verhalten. So steigt der Sz-Wert bei 30 und 40 °C deutlich an. Bei 50 °C fällt er jedoch bei beiden Filmen wieder ab. Dies entspricht nicht der Erwartung. Hierfür kann es verschiedene Gründe geben. Betrachtet man lediglich die Trocknung der Tropfen, konnte bei höheren Temperaturen beobachtet werden, dass diese eine geringere Tendenz zur Koaleszenz aufwiesen bzw. trockneten bevor diese stattfinden konnte. Dadurch können die Tropfen trocknen, bevor sie auf der Oberfläche spreiten. Durch die rundere Form heben sich die Tropfen stärker vom Film ab und zeigen dadurch stärkere Unterschiede im Spitzen-Tal-Verhältnis. Bei 50°C könnten auch die Filmbildungstemperatur der beiden Filmpolymere eine Rolle gespielt haben, sodass es eventuell zu Interaktionen zwischen der Tinte und dem Film kommen konnte, welche die Oberflächenbeschaffenheit beeinflussen. Eine Möglichkeit wäre, dass die Tropfen in den Film eingebettet werden konnten und so eine glattere Oberfläche entstanden ist. Eine genaue Erklärung ist anhand der erhobenen Daten nicht möglich.

Der PVA- und der HPMC-Film zeigen über alle Temperaturen hinweg einen Anstieg der Rauheit. Die Änderungen sind jedoch geringer als bei den übrigen Filmen. PVA scheint weniger anfällig für Veränderungen der Rauheit zu sein im Vergleich zu den übrigen Filmen. Dies ist insofern von Vorteil, als dass bei Variationen des Druckprozesses die Rauheit des Pflasters nicht erneut überprüft werden muss. Änderungen des Pflasters auf der Haut aufgrund der Rauheit sind somit nicht zu erwarten. Der HPMC-Film zeigt mit steigender Temperatur einen ausgeprägteren Anstieg der Rauheit. Durch die schnellere Trocknung der applizierten Tropfen spreiten diese vermutlich weniger und das Quellverhalten des Films kann unterbunden werden. Das Tal—Spitzenverhältnis zwischen Tropfen und Film wird durch die Trocknung des Tropfens auf der Filmoberfläche größer.

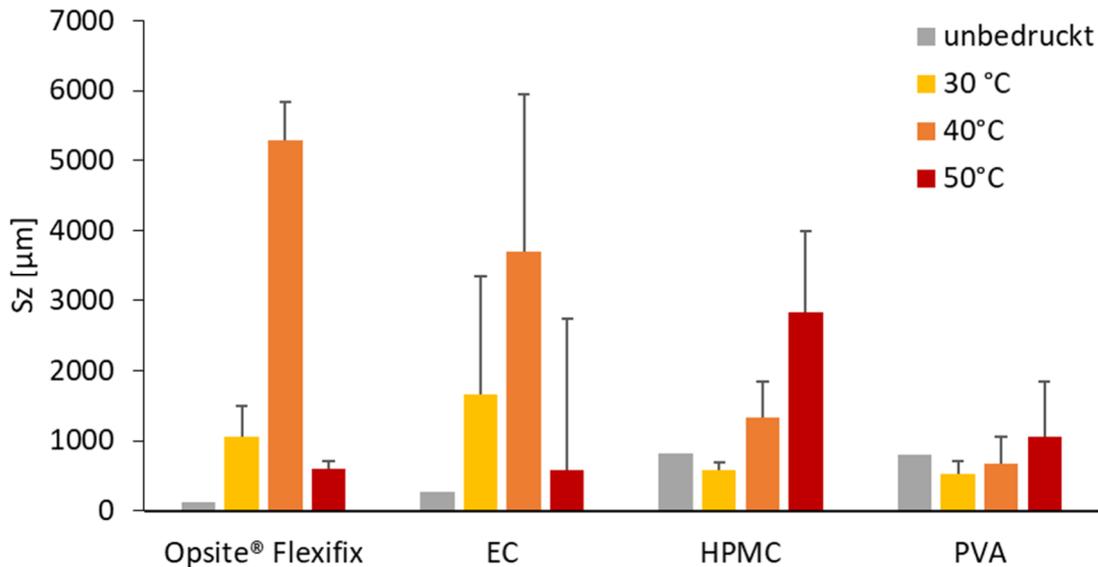


Abbildung 32: Sz-Werte der bedruckten Pflaster bei 30, 40 und 50 °C (n=3, $x \pm s$).

Bei HPMC steigt der Sz-Wert mit steigender Temperatur. Auch hier können die Interaktionen zwischen Tinte und Pflaster eine mögliche Erklärung sein. Je höher die Temperatur des Druckbetts ist, desto schneller trocknen die applizierten Tropfen auf dem Film. Das Quellungsverhalten des Films bei Kontakt mit der Tinte kann so verringert werden. Die Tropfen trocknen an der Oberfläche des Films und erzeugen so höhere Unterschiede im Peak-Tal-Verhältnis. Um die genauen Mechanismen und Einflüsse der Temperatur auf die Oberfläche der Filme zu klären, sollten in folgenden Arbeiten weitere Untersuchungen angestellt werden. Interessant können hierbei die Einflüsse auf die Klebrigkeit der Pflaster sein. Es ist wichtig zu beachten, dass die Wirkung der Oberflächenrauheit auf die Klebrigkeit von Pflastern von vielen Faktoren abhängt, wie z.B. der Art des Pflasters, der Art der adhäsiven Stoffe, der Art der Oberfläche und den Umgebungsbedingungen wie Luftfeuchtigkeit, Temperatur.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Oberflächenrauheit durch die Variation der Druckbetttemperatur variiert werden kann. Dies kann helfen, die Rauheit entsprechend der zu behandelnden Hauterkrankung anzupassen und so die Wahrscheinlichkeit einer Kompatibilität zu erhöhen. Berücksichtigt werden muss dabei ein möglicher Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften des Pflasters und auf die Stabilität der Arzneiform.

3.3.1. Adhäsionskräfte

Pflaster sind Arzneiformen, welche zur Arzneistoffabgabe topisch appliziert werden. Um am Applikationsort nicht zu verrutschen, ist es wichtig, dass die Pflaster ausreichend auf der Haut haften. Andererseits sollte die Adhäsionskraft niedrig genug sein, um eine reizlose Entfernung zu ermöglichen. In diesem Versuchsteil wurde überprüft, inwieweit sich die bedruckten und unbedruckten Filme als adhäsive Pflaster eignen. Da nicht nur die Pflastergrundlage selbst,

sondern auch der Bedruckungszustand Einfluss auf die Adhäsion des Produktes haben kann, wurden die Filmkandidaten ähnlich den Rauheitsmessungen in unterschiedlichen Bedruckungszuständen vermessen. Es wurden sowohl der Einfluss der Prozesstemperatur als auch die Auflösung des Druckbildes auf die Adhäsionskraft untersucht.

Die Versuche wurden mit einem Adhäsionsversuch mit Hilfe des Texture Analysers durchgeführt (5.2.5.7) durchgeführt. Dieser soll Aufschluss über die Adhäsionskraft geben [191]. Das Pflaster wird an einem Stempel befestigt und mit einer Kraft von 5 N auf eine Oberfläche für 10 s aufgedrückt. Anschließend fährt der Stempel hoch und die Kraft, welche zur Entfernung des Pflasters nötig ist, wird aufgezeichnet. Um biomimetische Bedingungen zu simulieren, wurde Haut aus der Bauchregion von Schweinen als Applikationsmedium verwendet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 33 dargestellt.

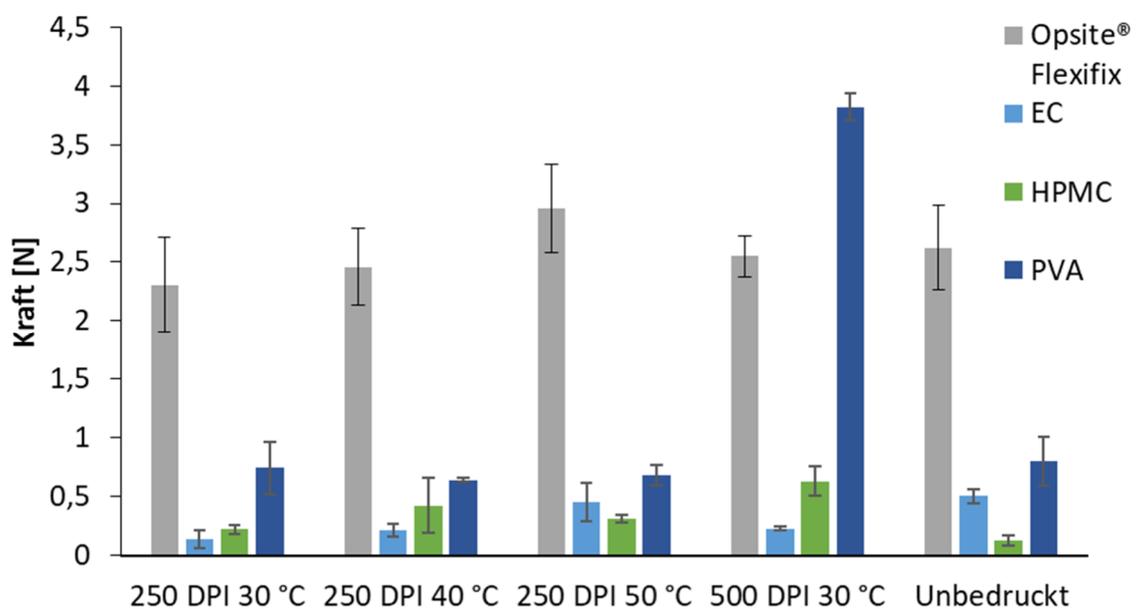


Abbildung 33: Adhäsion von Filmen auf Schweinehaut (n=3, $\bar{x} \pm s$).

Die Opsite-Flexifix®- und PVA-Pflaster zeigen insgesamt höhere Adhäsionskräfte als die HPMC- und EC-Pflaster. Bei den Opsite-Flexifix®- und EC-Pflastern steigt die Adhäsionskraft mit steigender Prozesstemperatur an. Die Temperatur scheint bei PVA-Pflastern jedoch keinen Einfluss auf die Adhäsionskräfte zu haben. HPMC zeigt hingegen keinen eindeutigen Trend. Die Steigerung der Auflösung von 250 auf 500 dpi resultiert bei den PVA-, EC- und HPMC-Filmen in einer höheren Adhäsionskraft. Da PVP, welches als Tintengrundlage verwendet wird, wie bereits beschrieben selbst adhäsive Eigenschaften hat, scheinen höhere Tintenmengen die Adhäsionskraft der Pflaster positiv zu beeinflussen. Der PVA-Film zeigt hier den stärksten Anstieg und übertrifft sogar den bereits unbedruckt adhäsiven Opsite®-Flexifix-Film. Mögliche Anlösungsprozesse des Films durch die Tinte während der Bedruckung könnten eine Vermischung von PVA und PVP auf der Pflasteroberfläche bewirken. Die Kombination dieser beiden Polymere zur Generierung von adhäsiven topischen Anwendungen ist bereits bekannt

[192,193]. Es sollten weitere Untersuchungen angestellt werden, inwieweit der Einfluss von PVA auf PVP die Adhäsion verbessern kann.

Diese Beobachtungen machen deutlich, dass je nach Pflastergrundlage sowohl die Temperatur als auch die verwendete Auflösung die Adhäsionskräfte des Pflasters beeinflussen können. Die Opsite-Flexifix®- und die mit 500 dpi bedruckten PVA-Filme sind aufgrund ihrer höheren Adhäsionskraft am besten zur Applikation als Pflaster geeignet. Die übrigen Filme eignen sich alleine nicht als ausreichend klebende Pflaster. Sie könnten jedoch in Kombination mit einer zusätzlichen klebenden Folie, wie dem Opsite®-Flexifix-Film verwendet werden, indem sie von der klebenden Folie abgedeckt werden. In diesem Fall ist eine geringe Adhäsionskraft ausreichend, um den Kontakt mit der zu behandelnden Hautfläche zu gewährleisten.

Vergleicht man die Ergebnisse mit den Erkenntnissen aus dem vorherigen Kapitel, kann abgeleitet werden, dass steigende Rauheitswerte aufgrund einer höheren Auflösung zu steigenden Adhäsionskräften führen. Auch die erst steigenden Adhäsionskräfte bei steigenden Temperaturen und das Abfallen bei 50 °C korrelieren bei den EC- und Opsite®-Flexifix-Filmen mit den gemessenen Rauheitsdaten. Dies trifft auch auf die Korrelation zwischen Rauheit und Adhäsionskraft bei den PVA- und HPMC-Filmen zu. Dies könnte in Zukunft die Vorhersage von Adhäsionskräften anhand der Rauheitsdaten ermöglichen. Die non-destruktive Rauheitsmessung hat den entscheidenden Vorteil, dass die getesteten Pflaster für weitere Prüfungen oder für den Patienten verwendet werden können. Dies spart Ressourcen ein und vereinfacht die Charakterisierung der Pflaster.

Da der PVA-Film eine deutliche Adhäsionskraftsteigerung von 3,1 N bei der 500 dpi-Auflösung zeigt, welche vermutlich mit der Tintenvolumensteigerung zusammenhängt, wurde anschließend der Einfluss des Tintenvolumens auf die Adhäsionskraft untersucht. Hierbei wurden die beiden Kandidaten mit den höchsten Adhäsionskräften, der PVA- und der Opsite®-Flexifix-Film, verwendet. Die 7,5-prozentige PVP-Tinte wurde für den Druckvorgang genutzt und ein bis fünf Mal im Wiederholungsdruck mit einer Auflösung von 500 dpi aufgedruckt. In der Literatur gibt es keine eindeutigen Angaben zur geeigneten Adhäsionskraft von Pflastern [194]. Deshalb wurde die Adhäsionskraft von Opsite Flexifix®, welches zur Abdeckung von Wundverbänden verwendet wird, als Referenzwert verwendet. Opsite® Flexifix weist im unbedruckten Zustand eine Adhäsionskraft von ca. 8 N auf.

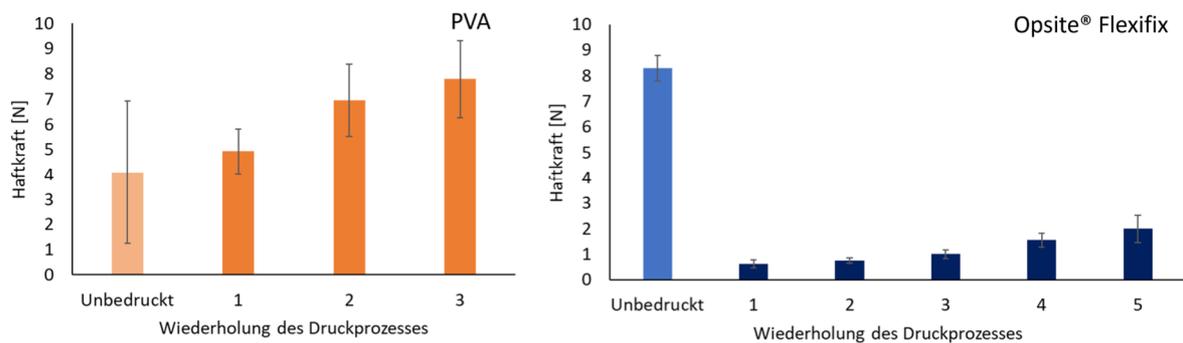


Abbildung 34: Adhäsionsmessungen der bedruckten und unbedruckten PVA-Pflaster (links) und Opsite-Flexifix®-Pflaster (rechts); (n = 3, $\bar{x} \pm s$).

Der PVA-Film weist im unbedruckten Zustand eine Haftkraft von 4 N aus, wobei eine Streuung von ca. 3 N zu beobachten ist. Der Einfluss der Bedruckung mit der PVP-haltigen Tinte zeigt hier einen deutlich ausgeprägteren Effekt als bei Opsite Flexifix®. Mit steigender Bedruckung steigt die Adhäsionskraft auf 8 N bei dreifacher Bedruckung an und ist damit vergleichbar stark, wie das unbedruckte Fertigprodukt. Die Steigerung der Adhäsion durch die PVP-Tinte ist auf die verwendeten Polymere im Film und der Tinte zurückzuführen.

Bei Opsite® Flexifix ist zuerst ein Abfall der Adhäsionskraft auf 1 N zu beobachten. Danach steigt sie ähnlich wie bei dem PVA-Film mit jedem weiteren Bedruckungsvorgang bis 2,5 N bei fünffacher Bedruckung an. Insgesamt liegt die Adhäsionskraft bei weniger als 20 % der Ausgangsadhäsionskraft des Pflasters. Der Abfall der Adhäsionskraft, bzw. die geringere Steigerung der Adhäsionskraft bei weiterer Bedruckung im Vergleich zum PVA-Film deutet darauf hin, dass die Eigenschaften der Pflastergrundlage und der Tinte nicht einzeln betrachtet werden dürfen. Offensichtlich führen die Kombinationen der Filme mit der Tinte zu unterschiedlichen Ergebnissen, sodass die Tinten- und Filmentwicklung enger aufeinander abgestimmt werden müssen.

In den hier untersuchten Kombinationen lassen sich die Ergebnisse vermutlich durch die unterschiedlichen Lösungseffekte der Filme durch die wässrige PVP-Tinte erklären. PVP und PVA besitzen adhäsive Eigenschaften und werden zur Herstellung von Arzneiformen für die Haut verwendet [195,196]. Vor allem in Verbindung mit Feuchtigkeit, ist die Adhäsion bei PVP stärker ausgeprägt [197]. Demnach eignet sich der PVA-Film in Kombination mit der PVP-Tinte besser zur Gewährleistung des Kontakts des Druckbildes mit der Haut als das Opsite Flexifix®. Unklar ist, inwieweit die Adhäsionskraft mit der Zeit nachlässt oder wie gut das Pflaster aufgrund seiner Wasserlöslichkeit von der Haut zu entfernen ist. Eine Kombination der beiden Filme wäre eine Möglichkeit, die Haftung innerhalb des Druckbildes zu gewährleisten, indem der PVA-Film verwendet wird. Opsite® Flexifix könnte als Abdeckschicht dienen, um eine dauerhafte Haftung des Produktes auf der Haut zu gewährleisten. Weshalb die Adhäsionskräfte bei 500 dpi in diesem Test für beide Filme deutlich höher ausfallen als bei dem zuvor erläuterten Versuch, ist überraschend. Ein Grund könnte die Verwendung der Schweinehaut sein. Diese

stammte von zwei unterschiedlichen Schweinen und kann andere Oberflächeneigenschaften aufweisen, welche die Adhäsionskraft der Pflaster beeinflussen. Dennoch ist ein Vergleich der Pflaster innerhalb der Versuchsreihen möglich. Die Mechanismen, welche die Adhäsionskraft beeinflussen sind komplex. Einflüsse wie die Weichmacherkonzentration in Filmen, die Feinheit Oberflächenbeschaffenheit sowohl des Films als auch der Haut, das Elastizitätsmodul der Filme und viele weitere Parameter spielen eine Rolle [198–201] und sollten in zukünftigen Arbeiten untersucht werden. Vor allem in Verbindung mit Feuchtigkeit, ist dieser Effekt bei PVP stärker ausgeprägt [197]. Demnach eignet sich der PVA-Film in Kombination mit der PVP-Tinte besser zur Gewährleistung des Kontakts des Druckbildes mit der Haut als das Opsite Flexifix®. Unklar ist, inwieweit die Adhäsionskraft mit der Zeit nachlässt oder wie das Pflaster aufgrund seiner Wasserlöslichkeit von der Haut zu entfernen ist. Eine Kombination der beiden Filme wäre eine Möglichkeit, die Haftung innerhalb des Druckbildes zu gewährleisten, indem der PVA-Film verwendet wird. Opsite® Flexifix könnte als Abdeckschicht dienen, um eine dauerhafte Haftung des Produktes auf der Haut zu gewährleisten.

Weshalb die Adhäsionskräfte bei 500 dpi in diesem Test für beide Filme deutlich höher ausfallen als bei dem zuvor durchgeführten Versuch, ist überraschend. Ein Grund könnte die Verwendung der Schweinehaut sein. Diese stammte von zwei unterschiedlichen Schweinen und kann andere Oberflächeneigenschaften aufweisen, welche die Adhäsionskraft der Pflaster beeinflussen. Dennoch ist ein Vergleich der Pflaster innerhalb der Versuchsreihen möglich.

3.3.2. Untersuchung von Diffusionsprozessen

Das Grundprinzip dieser Arbeit beruht auf der Herstellung eines individuell angepassten arzneistoffbeladenen Films. Dies setzt voraus, dass das Druckbild der arzneistoffhaltigen Tinte über die Lagerungszeit beibehalten wird. Diffusionsprozesse innerhalb des Pflasters können zur Zerstörung des initial gedruckten Bildes führen. Daraus können Applikations- und Behandlungsprobleme resultieren, wie die ungewünschte Behandlung gesunder Haut bei gleichzeitiger Unterdosierung im gewünschten Hautareal. Da es sinnvoll wäre, dem Patienten Pflaster für mehrere Tage mitzugeben, um den Zeitaufwand der Arzneimittelbelieferung zu reduzieren und somit die Adhärenz zu verbessern, sollte das Druckbild über kurze Lagerungszeiten stabil sein. Realistisch wären Lagerungszeiten von ein bis drei Wochen, abhängig vom Ansprechen des Hautareals auf die Therapie, da sich die geometrische Form während der Therapie stetig ändert und erneut angepasst werden muss [132]. Um mögliche Diffusionsprozesse zu untersuchen, wurde die PVP-Zubereitung mit 0,2 % Amaranth angefärbt und die entwickelten Filme damit bedruckt. Am Tag nach der Herstellung und nach 24 Tagen wurden die Pflaster hinsichtlich der lokalen Fluoreszenz des Amaranth-Signals mittels Ramanspektroskopie (5.2.6.5) untersucht. Es wurden die Randbereiche des Druckbildes mit einem Linienscan vermessen und verglichen. Pro Film wurden je drei Linienscans in vertikaler und horizontaler Richtung aufgenommen. Anhand der Änderung der lokalen Fluoreszenz von

Amaranth konnte überprüft werden, ob und wie stark das Druckbild sich bei einer Lagerungszeit von 24 Tagen bei Raumtemperatur veränderte.

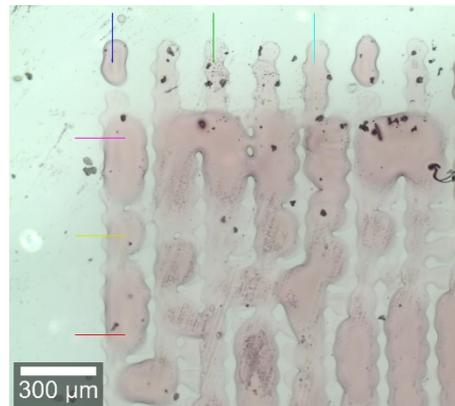


Abbildung 35: Messpunkte der Linienscans des PVA-Films nach 24 h.

Verglichen wurde die Strecke vom Start der Amaranth-Detektion bis zur Erreichung des ersten Intensitätsmaximums. Die Differenzen der Strecken zwischen Tag 1 und Tag 24 wurden bestimmt und in Abbildung 36 miteinander verglichen. Da es sich bei der Herstellung personalisierter Pflaster um ein neues Behandlungskonzept handelt, gibt es keine Grenzwerte der Diffusion des Arzneistoffs innerhalb des Pflasters. Deshalb wurde in diesem Versuch ein selbst gesetztes Limit von 0,5 mm implementiert. Eine Diffusionsstrecke von maximal 0,5 mm soll einerseits gewährleisten, dass das Druckbild die ursprüngliche Form beibehält und auch nach drei Wochen Lagerungszeit verwendet werden kann. Andererseits soll sichergestellt werden, dass möglichst geringe Flächen gesunder Haut mit dem Arzneistoff in Kontakt kommen. Es wurde erwartet, dass die Diffusionsprozesse bei den wasserlöslichen Filmen aufgrund der Lösungsprozesse während des Druckprozesses ausgeprägter ausfallen.

Anhand der gemessenen Diffusionsstrecken, welche in Abbildung 36 abgebildet sind, kann gezeigt werden, dass die Pflastergrundlagen einen Effekt auf die Änderungen des Druckbildes zeigen. Bei allen Filmen fand eine Veränderung des Druckbildes statt, welche maximal 56 µm betrug. Die wasserunlöslichen Filme wiesen Diffusionsprozesse von unter 5 µm auf. Opsite® Flexifix zeigte im Vergleich zum EC-Pflaster eine stärkere Streuung. Die maximale Diffusion im Fertigprodukt betrug 20 µm. Bei den wasserlöslichen Filmen waren im Vergleich größere Diffusionsstrecken messbar. Der PVA-Film zeigte mit 12 µm Diffusion eine geringere Veränderung des Druckbildes als HPMC mit 27 µm.

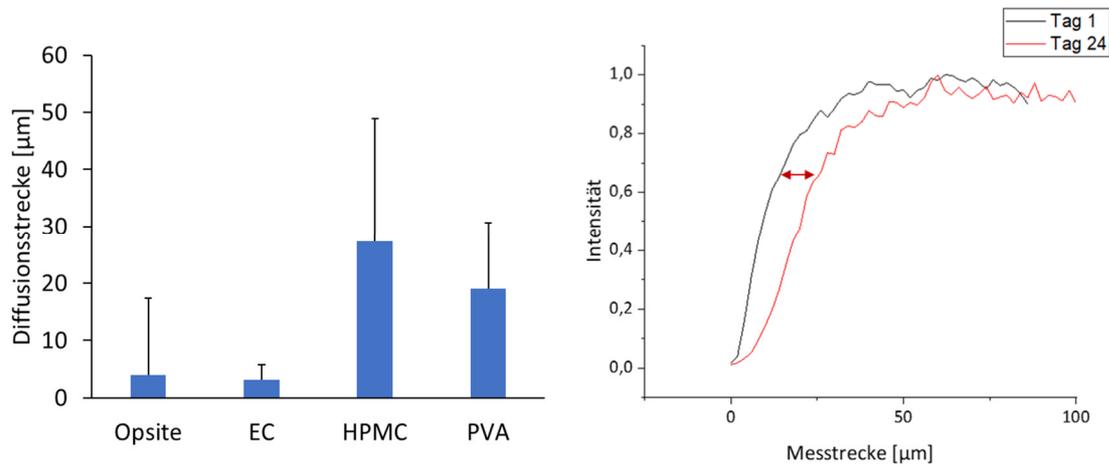


Abbildung 36: Diffusionsstrecke einer amaranthhaltigen PVP-Tinte innerhalb der entwickelten Filmformulierungen nach 24 Tagen (links) ($n = 6$, $x \pm s$). Beispielhafte Darstellung der Diffusionsmessung anhand der Änderung der Fluoreszenzintensität innerhalb der Messstrecke auf einem PVP-Film.

Ein Grund ist vermutlich die Kompatibilität der Tinte mit den wasserlöslichen Pflastern, da beide aus hydrophilen Polymeren bestehen. Diffusionsprozesse durch den Restwassergehalt der Filme ist somit wahrscheinlicher. Dennoch ist der Effekt mit weniger als 50 μm sehr gering ausgeprägt, sodass sich alle Pflaster zur kurzzeitigen Lagerung bezogen auf das Druckbild eignen. Um ein möglichst passgenaues Druckbild zu garantieren, sollte die Wechselwirkung von Substrat und Tinte und die dadurch resultierende möglichen Diffusionsprozesse bei der Entwicklung personalisierter Pflaster generell berücksichtigt werden.

3.3.1. Freisetzungsuntersuchungen

Zur Untersuchung der Freisetzungsprofile der hergestellten Pflaster und den Einfluss des Substrates auf diese, wurden Freisetzungsstudien durchgeführt. Hierzu wurde ein neuer Freisetzungsaufbau etabliert, um eine biorelevante Freisetzung in niedrigen Volumina zu simulieren. Es wurde ein 15,0 ml Gefäß mit 10,0 ml Puffer verwendet. Das Gefäß wurde ausgemessen und eine Pflasterhalterung mittels 3D-Druck passgenau hergestellt (5.2.5.6). Die Pflaster wurden mit Hilfe von doppelseitigem Klebeband mit der wirkstoffhaltigen Seite Richtung Puffer auf die Halterung aufgeklebt. Ein Phosphatpuffer mit einem pH von 5 und einer Kochsalzkonzentration von 0,3 % wurde verwendet. Der Probenzug wurde mit einer Mikroliterspritze durchgeführt und der Puffer nach jedem Probenzug ersetzt. Die Gehaltsbestimmungen erfolgten mittels HPLC-Assay (5.2.4.2). Die Freisetzungskurven der PVA-Filme zeigen ein schnellfreisetzendes Profil. Mit Hilfe eines Sigma-Minus-Plots wurde eine Überprüfung auf eine Kinetik 1. Ordnung getestet. Anhand der Regressionsgrade mit einem Bestimmtheitsmaß von annähernd 1, kann in diesem Fall von einer Kinetik 1. Ordnung ausgegangen werden. Nach ca. 20 Minuten wurden 90 % des Arzneistoffs freigegeben.

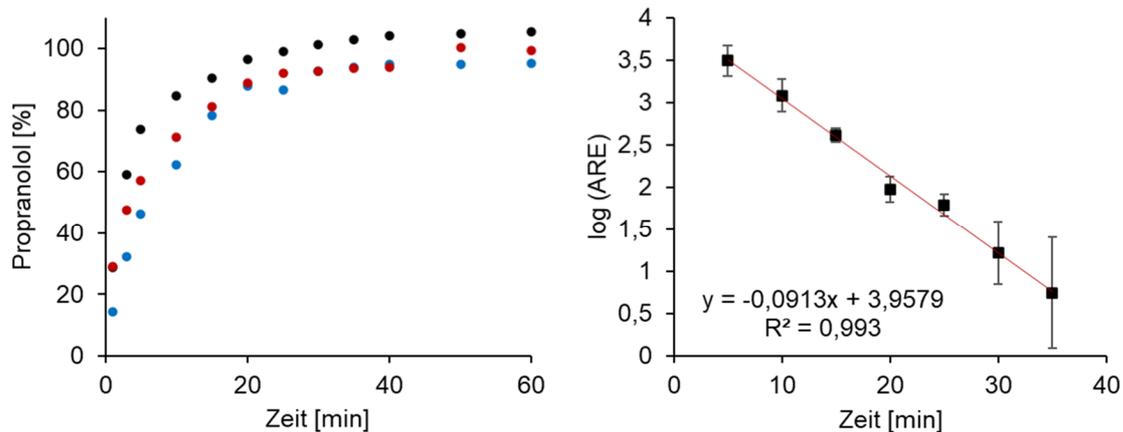


Abbildung 37: Freisetzungskurve des PVA-Films (links), Sigma-minus-Plot (rechts); (n = 3, $x \pm s$).

HPMC zeigt im Vergleich ein längeres Freisetzungsprofil. Auch hier zeigt der Sigma-minus-Plot eine Kinetik 1. Ordnung, sodass von einer auflösungsbasierten Freisetzung ausgegangen werden kann. Nach 60 min wurden 90% des Arzneistoffs freigesetzt. Vermutlich beeinflussen Quellungs- und Auflösungsprozesse der Filme die Freisetzungsgeschwindigkeit. Um zu untersuchen, woher diese Unterschiede resultieren, wurde getestet inwieweit Auflösungsprozesse eine Rolle spielen.

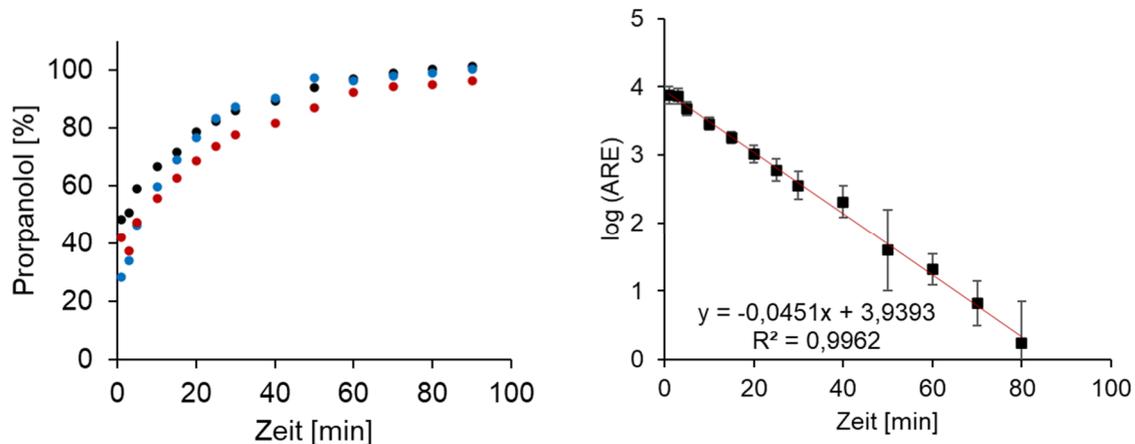


Abbildung 38: Freisetzungskurve des HPMC-Films (links), Sigma-minus-Plot (rechts); (n = 3, $x \pm s$).

Zur Beurteilung wurden Messungen der Brechungsindizes während der Auflösung der Pflaster herangezogen. Solange sich der Brechungsindex während des Messzeitraumes ändert, kann davon ausgegangen werden, dass Auflösungsprozesse der wasserlöslichen Filme stattfinden. Diese beeinflussen die Viskosität und Dichte damit den Brechungsindex des Mediums [202,203]. Eine zeitliche Korrelation der Brechungsindexänderung und der Freisetzungsgeschwindigkeit können Hinweise auf den Freisetzungs- und Auflösungsmechanismus der Pflaster geben.

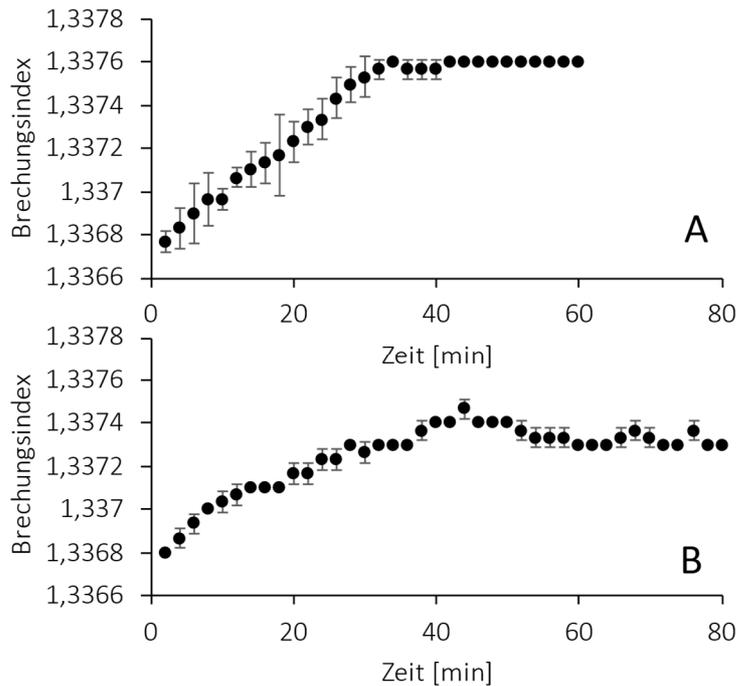


Abbildung 39: Brechungsindex von PVP-Filmen (A) und HPMC-Filmen (B) während der Auflösung in je 10 ml Phosphatpuffer. (n=3, $\bar{x} \pm s$.)

Wie auf Abbildung 39 zu sehen, steigt der Brechungsindex bei der Freisetzung des PVA-Films bis zu 34. Minute und ändert sich danach nicht mehr. Es kann davon ausgegangen werden, dass zu diesem Zeitpunkt keine Auflösungsprozesse mehr stattfinden, die den Brechungsindex des Freisetzungsmediums beeinflussen. Bei HPMC steigt der Brechungsindex bis zur 44. Minute. Danach fällt er leicht ab, was durch unvollständige Durchmischungsprozesse im Gefäß erklärt werden könnte. Visuell waren nach kurzer Zeit kleine Filmstücke im Gefäß zu erkennen. Der Film scheint zuerst zu zerfallen und sich anschließend zu lösen, was die längere Zeit bis zur Erreichung eines stabilen Brechungsindex erklären könnte. Dies war bei dem PVA-Film nicht zu beobachten. Vergleicht man die Kurven der Brechungsindices mit denen der Freisetzungsforschungen, ist bei den freigesetzten PVA-Filmen ein zeitlicher Zusammenhang zu erkennen.

In diesem Falle scheint die schnellere Auflösung des PVA-Films im Vergleich zum HPMC-Film die Arzneistofffreisetzung zu begünstigen. Der HPMC-Film ist laut der Brechungsindexmessungen erst nach ca. 44 min vollständig gelöst, während die Wirkstofffreisetzung zu diesem Zeitpunkt erst ca. 80% beträgt. Woher dieser Versatz resultiert, ist unklar.

Die wasserunlöslichen Filme EC und Opsite® Flexifix zeigten bereits nach 5 min eine vollständige Arzneistofffreisetzung. Es kam kurzzeitig zu einem starken Anstieg der gemessenen Arzneistoffkonzentration, welche kurz darauf wieder abfiel. Dies kann durch die rasche Freisetzung des Wirkstoffs und einer ungleichmäßigen Mischung im Freisetzungsfäß begründet werden. Durch den schmalen Durchmesser des Gefäßes kamen Rührfische geringer Größe zum Einsatz welche ggf. für die rasche Durchmischung des Freisetzungsmediums nicht

ausreichen. Da der Arzneistoff bzw. die verwendete Tintenzubereitung mit den lipophilen Filmen weniger interagiert als mit den hydrophilen Filmen, befindet der Arzneistoff sich wahrscheinlich nur auf der Oberfläche der Filme. Die Freisetzung ist in diesem Falle nur von der Auflösungsgeschwindigkeit der aufgedruckten Tinte abhängig und wird nicht durch Quellung der Filme behindert.

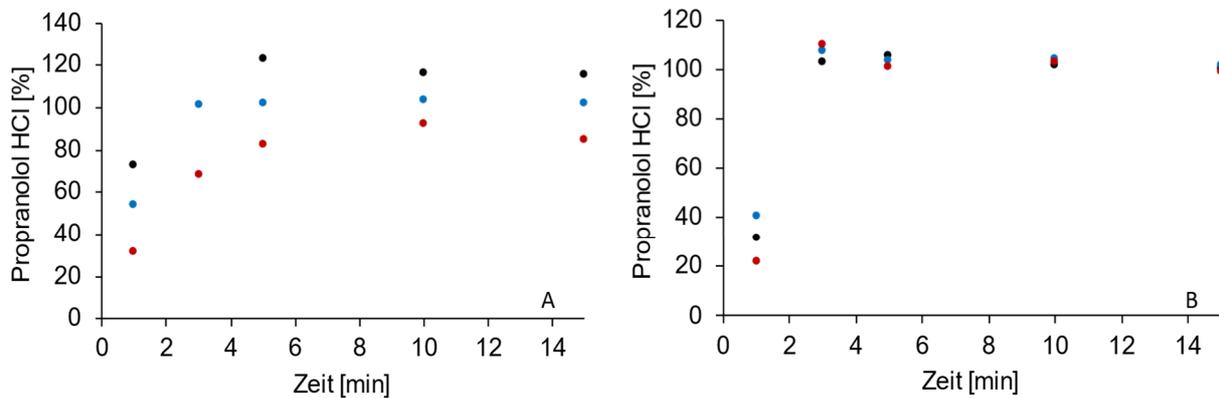


Abbildung 40: Freisetzungsstudien Propranolol-hydrochlorid-haltiger EC-Filme (A) und Opsite®-Flexifix-Filme (B).

Um die Wirkstofffreisetzung der wasserunlöslichen Pflaster genauer untersuchen zu können, wurde ein Aufbau zur Inline-Messung der Arzneistoffkonzentration untersucht. Hierfür wurde eine UV-Vis-Sonde verwendet, welche mittig im Gefäß platziert wurde. Pro Sekunde wurde ein Spektrum aufgezeichnet, welches durch eine vorherige Kalibrierung der Sonde ausgewertet wurde (5.2.5.6).

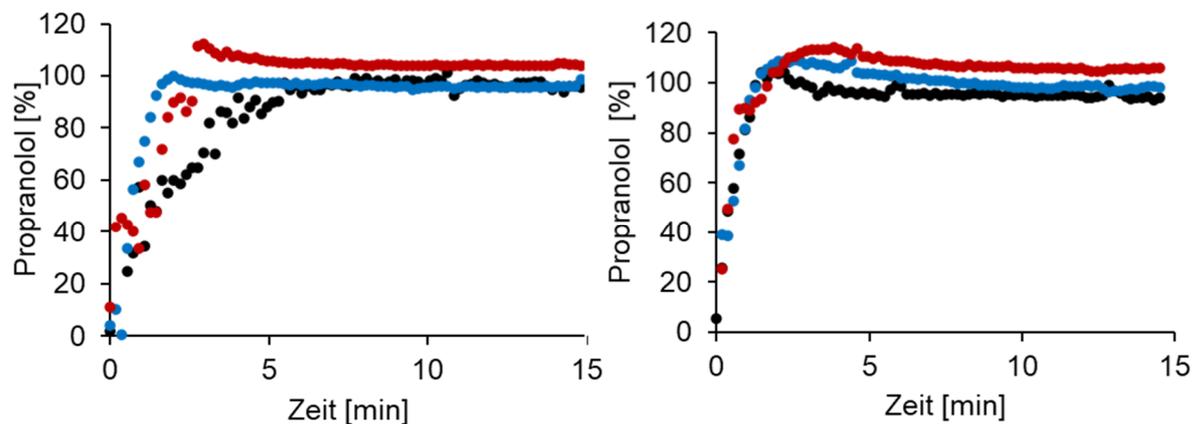


Abbildung 41: Freisetzung bedruckter EC-Filme (A) und Opsite®-Flexifix-Filme (B) mit 10-prozentiger Propranolol-hydrochlorid-haltiger Tinte in PBS; 500 DPI, 7,5% PVP.

Die Freisetzungskurven der In-line-Messung in Abbildung 40 bestätigen die vorherigen Ergebnisse. Die Wirkstofffreisetzung findet innerhalb der ersten zwei Minuten statt, sodass die gleichmäßige Wirkstoffverteilung im gesamten Medium erst nach ca. vier Minuten erreicht wird. Grundsätzlich eignen sich die wasserunlöslichen Pflaster für eine schnelle

Wirkstofffreisetzung, während die wasserlöslichen Pflaster bis zu 60 min Arzneistoffabgabe ermöglichen. Inwieweit diese in-vitro-Daten der tatsächlichen Freisetzung auf der Haut entsprechen, ist fraglich. Die Untersuchungen zeigen jedoch eine erste Tendenz, welche in weiteren Arbeiten untersucht werden sollte.

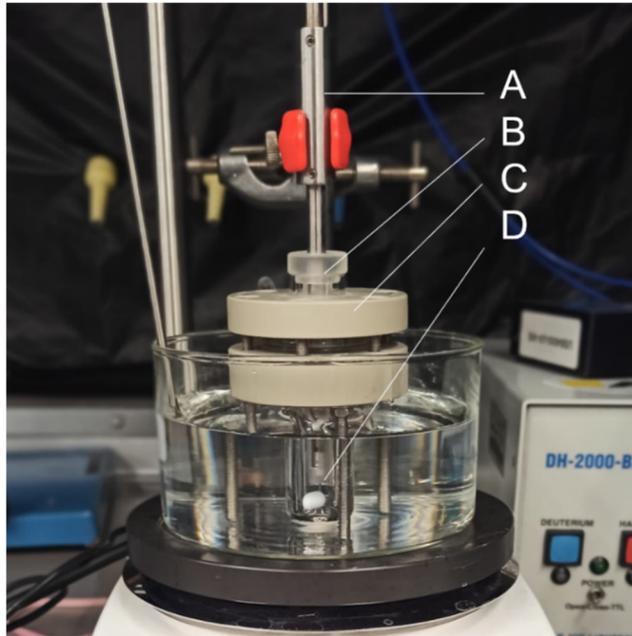


Abbildung 42: Aufbau Freisetzung mit faseroptischer UV-Vis-Sonde (A) mit Pflasterhalterung (B) in Franzzelle (C) mit Rührfisch (D).

3.3.2. Zusammenfassung

Die Untersuchungen des Druckprozesses und der bedruckten Filme zeigen, dass sowohl der Druckprozess als auch die Tinten-Pflaster-Interaktion eine wichtige Rolle für die Eigenschaften des Endproduktes spielen. Zur Generierung eines scharfen Druckbildes, sollten in jedem Fall die Prozessparameter des Druckvorganges getestet und entsprechend des geeignetsten Ergebnisses festgelegt werden. Bezüglich der optischen Bewertung der Pflaster, führen Auflösungen von 250 dpi zu glatteren Oberflächen, welche den durchgehenden Kontakt des Pflasters mit der Haut gewährleisten können. Die Temperatur des Druckbettes während des Druckvorganges zeigte ebenfalls einen Einfluss auf die Rauheit und Adhäsionskraft der Pflaster. Bei wasserunlöslichen Pflastern ist ein höherer Einfluss auf die Oberflächenbeschaffenheit zu beobachten, sodass diese mittels der Drucktischtemperatur nach Bedarf verändert werden kann. Voraussetzung hierfür ist die Thermostabilität der verwendeten Produkte, sodass die mechanische Intaktheit der Filme und die Stabilität des Arzneistoffes gewährleistet werden können. Die Adhäsionskräfte der Pflaster sind vom Bedruckungszustand abhängig. So eignen sich höhere Tintenvolumina der PVP-Tinte, um die Adhäsionskräfte zu verbessern. Teilweise kann auch eine höhere Prozesstemperatur die Adhäsionskraft positiv beeinflussen. Die

Korrelation der Rauheitswerte und Adhäsionskräfte bilden einen vielversprechenden Ausgangspunkt, um personalisierte Filme zukünftig leichter entwickeln zu können.

Die Untersuchungen zu Diffusionsprozessen einer farbstoffhaltigen Tinte zeigten, dass die Wahl des Substrates einen Einfluss auf die Schärfe des Druckbildes über kurze Lagerungszeiten aufweist. Gerade bei der Verwendung hochpotenter Arzneistoffe, sollten Diffusionsprozesse durch die Wahl eines geeigneten Substrates minimiert werden. Hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung können die Filme in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die wasserunlöslichen Filme können für eine schnelle Freisetzung und eine kurze Applikationsdauer des Pflasters verwendet werden. Die wasserlöslichen Filme hingegen sind geeignet, wenn eine Wirkstofffreisetzung zwischen 20 und 60 min gewünscht ist. Inwieweit die Freisetzungsdauer durch die Verwendung anderer Tinten oder Substrate maximiert werden kann, wird im Abschnitt 3.4. beleuchtet.

3.4. Entwicklung eines Formulierungskonzepts für die Verarbeitung schwerwasserlöslicher Arzneistoffe

Teile dieses Abschnitts sind bereits in der peer-reviewed Fachzeitschrift International Journal of Pharmaceutics veröffentlicht worden. Der Inhalt wurde sprachlich und grafisch angepasst. Weitere Daten wurden hinzugefügt.

- M. Fligge, M. Bäumers, I. Letofsky-Papst, A. Zimmer, J. Breikreutz, 2022. Personalized dermal patches - Inkjet printing of prednisolone nanosuspensions for individualized treatment of skin diseases. Int J Pharm Vol. 630, doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122382.

3.4.1. Einleitung und Zielsetzung

In diesem Abschnitt liegt der Fokus auf der Entwicklung einer Tinte für den schwerwasserlöslichen Arzneistoff Prednisolon. Um diesen in einer wässrigen Tinte verarbeiten zu können, sollte eine Nanosuspension entwickelt werden. Die Partikelgröße des dispergierten Arzneistoffs spielt während des Druckprozesses eine kritische Rolle. Die Düsen des Druckkopfes haben nach Angaben des Herstellers einen Durchmesser von 50 µm [141]. Um ein Verstopfen der Düsen durch zu große Arzneistoffpartikel zu verhindern, sollten diese eine kleine Partikelgröße mit einer engen Partikelgrößenverteilung besitzen. Mikropartikuläre Systeme können zum Verstopfen von Druckdüsen führen, auch wenn die Partikel einen kleineren Durchmesser als die Druckdüse haben [204]. Deshalb wurde eine Nanosuspension als Verarbeitungsstrategie gewählt. Durch die Verarbeitung des Arzneistoffes in Form von Nanopartikeln soll gewährleistet werden, dass die Düsen nicht verstopfen. Pardeike et al. [205] konnten zeigen, dass die Verwendung von Nanosuspension zu stabilen Druckprozessen führte. Um zusätzlich eine verlängerte Freisetzung des Arzneistoffes vom fertigen Pflaster zu ermöglichen, wurde Poly(Milch-co-Glykolsäure) (PLGA) als biologisch abbaubares Polymer zur Herstellung der Nanosuspension verwendet [206]. PLGA ist ein von der FDA zugelassener und

in EMA-Produktion verwendeter Hilfsstoff, welcher in unterschiedlichen Applikationen, wie Implantaten und Injektionen, zur verlängerten Wirkstofffreisetzung verwendet wird [207,208].

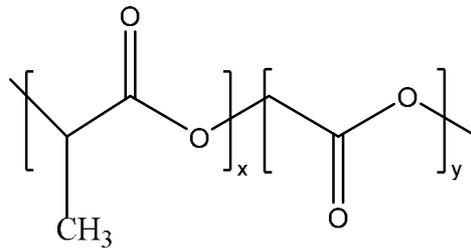


Abbildung 43: Strukturformel von PLGA.

Der Arzneistoff wird hierbei in PLGA durch Präzipitation eingebettet und durch den hydrolytischen Abbau des Polymers wieder freigegeben. Durch die daraus resultierende verlängerte Wirkstofffreisetzung kann eine längere Tragedauer des Pflasters ermöglicht werden. Die damit einhergehende niedrigere Applikationsfrequenz des Pflasters soll helfen, die Adhärenz der Patienten zu verbessern [46]. Die Wirkstofffreisetzung aus den produzierten Nanopartikel wurde überprüft. Anschließend erfolgte die Tintenentwicklung. Die Druckbarkeit wurde mit Hilfe des Tröpfchenimpulses bestimmt und die Dosiergenauigkeit des Druckprozesses überprüft (siehe Abschnitt 3.1.). Abschließend wurden Freisetzungsforschungen unter Verwendung der entwickelten Filmformulierungen und der Variation des Polymergehalts in der Tintenformulierung durchgeführt und analysiert.

3.4.2. Herstellung und Charakterisierung von Nanopartikelsuspensionen

Zur Herstellung der Nanopartikel wurde das Prinzip der Präzipitation verwendet. Dieses beruht auf der Löslichkeitsumkehr eines Stoffes, indem es zuerst in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend in ein sogenanntes Antisolvens gegeben wird, in welchem es ausfällt. Die Herstellung von PLGA-Partikeln beruht auf der Methode von Yallapu et al. [209]. Aceton wurde als Lösungsmittel und eine wässrige PVA-Lösung als Antisolvens für Prednisolon und PLGA eingesetzt. Das Lösungsmittel enthielt den Wirkstoff und PLGA und wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe gleichmäßig in das Dispersionsmittel getropft (5.2.1.6). Durch die Löslichkeitsumkehr fallen PLGA und Prednisolon aus und lagern sich durch die Lipophilie beider Stoffe aneinander an. PVA hat stabilisierende Effekte auf die gebildeten Partikel und verhindert weiteres Partikelwachstum, sodass eine Nanopartikelsuspension entsteht [210]. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 44 zu sehen. Vorversuche ohne PVA führten zu ungleichmäßig makroskopisch sichtbaren Partikeln.

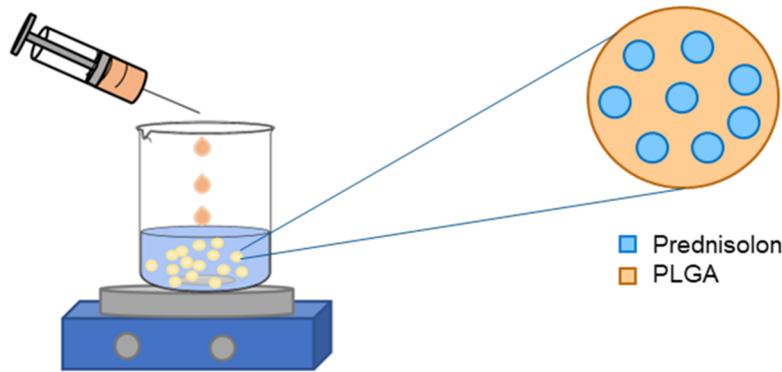


Abbildung 44: Schematische Darstellung der Nanopartikelherstellung.

Es wurden verschiedene Wirkstoff-PLGA-Verhältnisse sowie PVA-Konzentrationen in Form der statistischen Versuchsplanung getestet, um die optimalen Prozessbedingungen zur Herstellung arzneistoffbeladener Nanopartikel zu identifizieren (siehe Tabelle 11). Als Surrogat-Parameter wurden die mittlere Partikelgröße (Z-Average), die Partikelgrößenverteilung anhand des Polydispersitätsindex (PDI) und die Einkapselungseffizienz (EE) des Wirkstoffs in PLGA 503 H gemessen. Dabei sollte die Partikelgröße möglichst klein und die Arzneistoffbeladung möglichst hoch sein. Eine kleine Partikelgröße und deren Verteilung soll ein Verstopfen der Druckdüsen verhindern. Eine hohe Arzneistoffbeladung soll die Gesamtkonzentration des Arzneistoffes in der Tinte erhöhen, sodass niedrige Volumina zur Arzneistoffdosierung während des Druckprozesses gedruckt werden müssen. Zusätzlich wurde das Zeta-Potential der Suspensionen getestet, um einen ersten Eindruck über die Stabilität bzw. die Agglomerationsneigung der Suspensionen zu erhalten [211]. Die hergestellten Nanopartikel wurden mittels HPLC-Analyse (Abschnitt 5.2.4.1.) auf ihren Prednisolon-Gehalt überprüft. Die Partikelgrößen, die Partikelgrößenverteilung und das Zeta-Potential wurden mit Hilfe der dynamischen Lichtstreuung (DLS, Abschnitt 5.2.1.8) bestimmt.

Tabelle 11: Mischverhältnisse für die Herstellung von NPs; % in m/m.

Experiment	Verhältnis API : PLGA	PVA [%]
N1	0.05	0.5
N2	0.2	0.5
N3	0.05	1
N4	0.2	1
N5	0.125	0.75
N6	0.125	0.75
N7	0.125	0.75

Die in

Tabelle 12 ermittelten mittleren Partikelgrößen der hergestellten Nanosuspensionen zeigen, dass NPs im Bereich von 158,23 -187,23 nm erfolgreich hergestellt werden konnten. Ein höherer PVA und Prednisolon-Anteil resultierte in einer höheren mittleren Partikelgröße. Der Polydispersitätsindex lag bei allen Formulierungskandidaten zwischen 0,05-0,26, was eine enge bis moderate Partikelgrößenverteilung anzeigt [212]. Diese stellt sicher, dass die Düsen des

Druckkopfes nicht durch wenige große Partikel verstopft werden. Eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs in der Nanosuspension ist wichtig, um präzise dosierte Pflaster herzustellen. Die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Effekten wie Sedimentation oder Agglomeration, die diese negativ beeinflussen könnten, konnte minimiert werden. Sedimentation findet nach Stokes bei Partikeln $> 2 \mu\text{m}$ statt [213]. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass bei den hergestellten Suspensionen die Sedimentation vernachlässigt werden kann.

Das ermittelte Zeta-Potenzial der Nanosuspensionen lag direkt nach der Herstellung zwischen $-4,28$ und $-8,69$ mV. Ein niedriges Zeta-Potential deutet darauf hin, dass zwischen den NPs geringe Abstoßungskräfte wirken. Höhere Abstoßungskräfte können die Agglomerationsneigung reduzieren [214]. Deshalb sollte im weiteren Verlauf der Formulierungsentwicklung eine Erhöhung des Zeta-Potentials angestrebt werden.

Tabelle 12: Partikelgrößenverteilung und Zeta-Potenzial der hergestellten Nanopartikelsuspensionen ($n = 3, \bar{x} \pm s$).

Exp	Z-Average [nm]	Polydispersitätsindex	Zeta-Potential [-mV]	EE [%]
N1	$158,23 \pm 0,61$	$0,08 \pm 0,00$	$8,69 \pm 0,93$	-
N2	$187,23 \pm 0,71$	$0,26 \pm 0,34$	$4,28 \pm 0,42$	-
N3	$160,73 \pm 1,33$	$0,05 \pm 0,02$	$8,32 \pm 0,05$	$35,11 \pm 0,010$
N4	$168,10 \pm 1,48$	$0,05 \pm 0,03$	$5,90 \pm 0,18$	$35,95 \pm 0,017$
N5	$173,53 \pm 1,05$	$0,06 \pm 0,01$	$6,39 \pm 0,31$	$9,71 \pm 0,037$
N6	$169,63 \pm 0,76$	$0,05 \pm 0,02$	$6,16 \pm 0,32$	$8,84 \pm 0,001$
N7	$166,93 \pm 0,81$	$0,06 \pm 0,03$	$6,21 \pm 0,56$	$7,70 \pm 001$

Die Einkapselungseffizienz von Prednisolon in PLGA schwankt je nach Tintenzusammensetzung zwischen $7,70$ % und $35,95$ % (m/m) (Tabelle 12). Für Suspensionen, die 10 mg Prednisolon enthielten, konnte anhand der Messdaten keine Einkapselungseffizienz ermittelt werden. Ein Prednisolon-PLGA-Verhältnis von $0,2$, in diesem Fall 40 mg Prednisolon zu 200 mg PLGA, ist für die Herstellung von NP-Suspensionen am besten geeignet (N4), da mit diesem die höchste EE von etwa 36 % erreicht werden konnte. Der PDI von unter $0,1$ zeigt eine enge Verteilung um die mittlere Partikelgröße von $168,1$ nm an und wurde in den nachfolgenden Versuchen zur Herstellung der nanopartikulären Zubereitung verwendet.

3.4.3. Prednisolon-Freisetzung aus PLGA-Nanopartikeln

Eine verlängerte Freisetzung des Arzneistoffs sollte mit der Verwendung von PLGA als bioabbaubares Polymer zur Einkapselung erreicht werden. Der Abbau geschieht durch

spontane Hydrolyse der Esterbindungen über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen, je nach verwendeter Qualität [215]. Bei Nanopartikeln konnten Abbauprozesse über mehrere Tage für PLGA 50:50 beobachtet werden. Um den Einfluss auf die Prednisolon-Freisetzung zu überprüfen, wurden Freisetzungsstudien mit den Nanopartikeln durchgeführt. Diese wurden nach Herstellung dreimal mit Wasser gewaschen, indem der Überstand nach Ultra-Zentrifugation durch demineralisiertes Wasser ersetzt wurde. Die geringen Arzneistoffmengen erfordern ein niedrigeres Freisetzungsvolumen als die klassischen Apparaturen nach Arzneibuch oder der USP, damit sie mit dem entwickelten HPLC-Assay detektiert werden können (5.2.4). Deshalb wurde ein 10 ml Gefäß mit 5 ml Phosphatpuffer befüllt. Um ein biorelevantes Freisetzungsmilieu der Haut zu simulieren, wurde ein Phosphatpuffer mit einem pH von 5 verwendet und 0,3 % Natriumchlorid hinzugegeben [216]. Die in Abbildung 45: Freisetzung von Prednisolon aus PP-PLGA-NPs (n = 1), modifiziert nach Fligge et al. [217]. gezeigte Wirkstofffreisetzung deutet auf ein typisches Freisetzungsprofil für PLGA-Nanopartikel hin [206]. Innerhalb der ersten Stunden kann ein anfänglicher Freisetzungsschub (Burst) beobachtet werden. Dieser kommt vermutlich durch äußerlich anhaftenden Arzneistoff zustande, welcher nicht vollständig vom Polymer eingekapselt wurde, und daher ohne vorausgehenden Abbau von PLGA direkt in Lösung gehen kann. Darauf folgt eine konstante Wirkstofffreisetzung, die dem Abbauverhalten von PLGA entspricht. Die Freisetzungsstudien zeigen, dass nach 30 Minuten 12,2 µg Prednisolon bereits freigesetzt wurden. Dies entspricht 78,6 % des Arzneistoffgehaltes, welcher am Ende des Experiments detektiert wurde. Ähnliche Freisetzungsprofile konnten in vorherigen Arbeiten gezeigt werden [218,219].

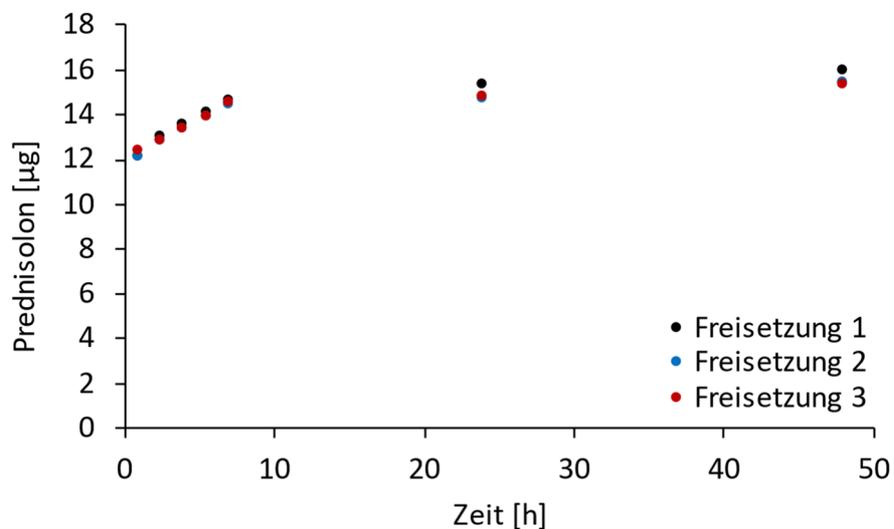


Abbildung 45: Freisetzung von Prednisolon aus PP-PLGA-NPs (n = 1), modifiziert nach Fligge et al. [217].

Dieses Freisetzungsprofil ist für die spätere Anwendung als Pflaster vorteilhaft, da die anfangs freigesetzte Wirkstoffmenge als Initialdosis und die weitere Freisetzung des Wirkstoffs als Erhaltungsdosis fungieren kann. Da für die weitere Tintenentwicklung die Nanosuspensionen,

welche Prednisolon-NPs und freies Prednisolon enthalten, verwendet wurden, muss die Dosierung des Arzneistoffs vor dem Hintergrund der Freisetzungsprofile der hergestellten Pflaster diskutiert werden (Abschnitt 3.5.1).

3.4.4. Gefriertrocknung als Lagerungsmethode

Da PLGA-Nanopartikel hydrolytisch abbaubar sind und dieser Abbau durch die freiwerdenden Protonen während Hydrolyse katalysiert wird, ist die Lagerung der Nanopartikel als Suspension in wässriger Form ungeeignet. Die Gefriertrocknung kann eine Option sein, um die Produktstabilität zu verbessern [220]. Durch die Lagerung im gefriergetrockneten Zustand kann außerdem Ostwald-Reifung reduziert werden. Es ist wichtig, dass die Nanopartikel leicht redispergiert werden können und ihre Ausgangspartikelgröße durch die Lagerung und Redispergierung nicht beeinflusst wird. Agglomerate könnten Druckdüsen verstopfen und damit den Druckprozess behindern.

Als stabilisierende Hilfsstoffe wurden sowohl Lyo- als auch Kryoprotektoren untersucht. Verschiedene Zuckerzusätze wie Sorbitol, Trehalose und Saccharose wurden bereits im Zusammenhang mit PLGA-NPs untersucht [221]. Beim Gefriertrocknen kommt es bei der Einfrierphase zur Aufkonzentrierung der Hilfsstoffe, während die wässrigen Anteile bereits gefrieren. Diese Aufkonzentrierung kann dafür sorgen, dass PLGA-Nanopartikel aggregieren und später nicht mehr redispergiert werden können [222]. Kryoprotektoren können dies unterbinden. Der Hilfsstoff wird von den Ester-Strukturen des Polymers ausgeschlossen, wodurch eine Hydratisierung des Partikels mit Wasser gewährleistet wird. Da ein System immer den Zustand der geringsten freien Enthalpie einnimmt, verbleiben die Nanopartikel in kompakter und intakter Form. Es wäre energetisch ungünstig, einen zerstörten PLGA-Nanopartikel zu hydratisieren, da deutlich mehr Wassermoleküle vom System bereitgestellt werden müssten. Lyoprotektoren finden hauptsächlich als Stabilisatoren bei der Trocknungsphase Anwendung. Die PLGA-NPs liegen normalerweise hydratisiert vor, sodass sie mit einer oder mehreren Schichten Wassermolekülen überzogen sind. Durch den Gefrierprozess des Wassers können die NPs nicht mehr hydratisiert werden und potenziell agglomerieren. Zuckeralkohole können dies unterbinden, indem sie sich ähnlich wie Wasser, mit den Hydroxylgruppen an die Ester- und Säurestrukturen des Polymers anlagern. Kristallin gefrierende Zucker können auch als Füllstoffe verwendet werden. Diese geben dem Lyophilisat mechanische Stabilität und verbessern so die Lagerungsfähigkeit. Es wurden Trehalose, Mannitol und Saccharose in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt und ihr Effekt auf die Redispergierung der gefriergetrockneten Suspensionen untersucht.

Das Lyophilisat ohne Zucker- und Zuckeralkoholzusatz ließ sich nicht ausreichend redispergieren. Partikelgrößen bis zu 650 nm wurden gemessen. Die Standardabweichung von fast 300 nm zeigt, dass es keine gleichmäßige Redispergierung erreicht werden konnte und eine breite Partikelgrößenverteilung durch Agglomeration vorliegt. Agglomerate dieser Größenordnung könnten bereits problematisch für einen stabilen Druckprozess sein [204]. Wie aus Abbildung 46 hervorgeht, wirken sich alle Zucker- und Zuckeralkoholzusätze positiv auf die

Redispergierung der NPs aus. Bereits 1 % aller Zusätze sind für eine erfolgreiche Redispergierung nahe der ursprünglichen Partikelgröße ausreichend. Ein verstärkender Effekt durch die Zugabe von höheren Hilfsstoffmengen kann nicht beobachtet werden. Die mittlere Partikelgröße (Z-Average) der ursprünglichen Zubereitung betrug 196,2 nm mit einem Polydispersitätsindex von 0,054 ($n = 6$). Die redispergierten Proben liegen alle in dem Bereich der ursprünglichen Suspension. Somit sind alle Zucker als Additive geeignet, um eine leichte Redispergierung der gefriergetrockneten Nanosuspensionen zu gewährleisten.

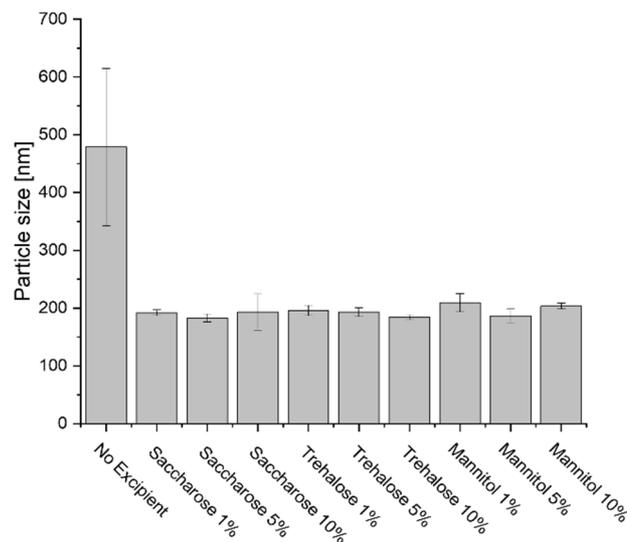


Abbildung 46: Untersuchung verschiedener Zucker- und Zuckeralkohol-Zusätze auf die Redispergierung von Prednisolon-PLGA-Nanopartikeln nach Gefrier Trocknung ($n=3$, $x \pm s.$), modifiziert nach Fligge et al. [217].

Die rekonstituierten Suspensionen können nun mit den restlichen Tintenzusätzen versehen und gedruckt werden. Hierbei sollte jedoch bedacht werden, dass die Zusätze immer noch in der Tinte vorhanden sind und auf das zu druckende Pflaster und damit auf die Haut des Patienten aufgebracht werden. Dies sollte bei den eingesetzten Mengen und der geringen Toxizität der verwendeten Hilfsstoffe jedoch unbedenklich sein.

3.4.5. Entwicklung und Charakterisierung der Tinten

Zunächst wurden wirkstofffreie Tintenformulierungen entwickelt, um geeignete Tintenzusammensetzungen zu ermitteln. Die Hilfsstoffe Poloxamer 407, Tween® 20 und PVA 4-88 wurden hierbei verwendet. PVA ist ein hautverträgliches Polymer, welches in unter anderem bei Hydrogelen zur Anwendung kommt [223]. Tween 20 wurde zu Senkung der Oberflächenspannung eingesetzt. Es wird unter anderem in der Formulierungsentwicklung von Injektionslösungen von Antikörpern genutzt und ist unbedenklich für die dermale Anwendung [224]. Poloxamer ist ein gängiger Gelbildner für die topische Applikation und könnte durch seine oberflächenaktiven Eigenschaften die Benetzbarkeit des Druckkopfes verbessern [225]. Die beiden Polymere wurden in unterschiedlichen Konzentrationen getestet. Die detaillierten Zusammensetzungen sind in Tabelle 13 aufgeführt. Für die arzneistoffhaltigen

Tintenformulierungen wurden die frisch hergestellten Nanosuspensionen verwendet. Der nicht eingekapselte Arzneistoff wurde nicht entfernt, sondern verblieb als mögliche spätere Initialdosis in der Suspension. Die Hilfsstoffe Poloxamer 407 und Tween® 20 wurden in der gewünschten Menge zugesetzt. Da PVA 4-88 aus der Herstellung der NPs bereits vorhanden war, wurde nur der fehlende Anteil bezogen auf die Zielpolymerkonzentration hinzugegeben.

Tabelle 13: Kompositionen der Tintenzubereitungen; Prozent in m/m.

Tinte	PVA 4-88 [%]	Poloxamer 407 [%]	Tween 20 [%]
1	0,5	0,1	-
2	0,5	0,25	-
3	0,5	0,5	-
4	1	0,1	-
5	1	0,25	-
6	1	0,5	-
7	0,5	0,5	1
8	1	0,1	1

Um die Druckbarkeit der mit Wirkstoff beladenen Tinten zu bewerten, wurde zunächst der Tröpfchenimpuls aller Tinten ohne Zusatz von Tween® 20 analysiert (Abbildung 47). Aufgrund der niedrigen Polymerkonzentrationen und der einhergehenden Viskosität, wurde die Z-Zahl zunächst nicht berücksichtigt. Um sogenannte Satellitentropfen und die damit verbundenen Ungenauigkeiten im Druckbild zu vermeiden, wurde PVA 4-88 verwendet. Da es bereits aus der Nanosuspensionsherstellung vorhanden war, konnte so eine simple Formulierungszusammensetzung beibehalten werden.

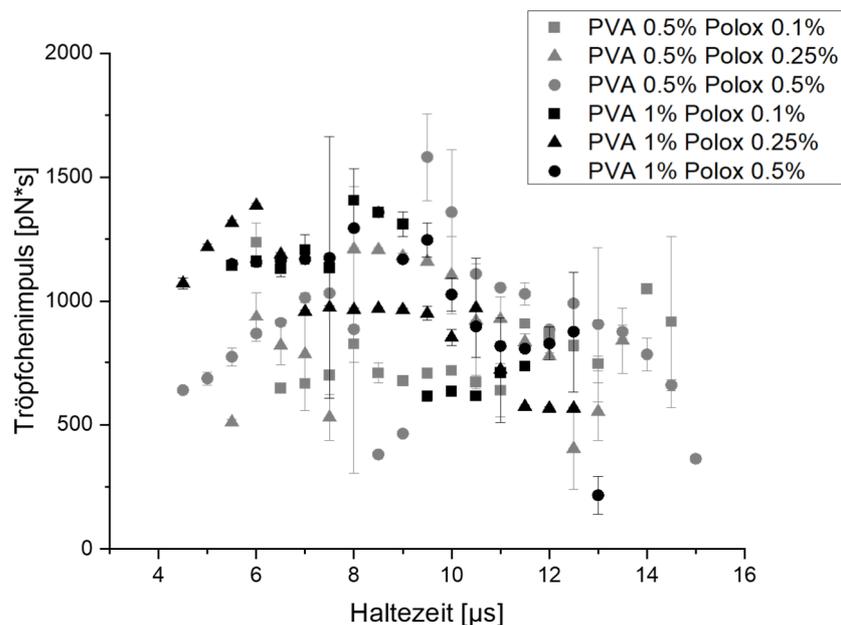


Abbildung 47: Tröpfchenimpuls der verschiedenen Tintenkompositionen ($n = 9$, $x \pm s$), modifiziert nach Fligge et al. [217].

Als Tensid wurde Poloxamer 407 verwendet, um die Benetzung der Nanopartikel in der Tinte sowie der Druckdüsen zu erleichtern. Den Formulierungen mit den höchsten Tröpfchenimpulsen wurde Tween® 20 zugesetzt (Abbildung 6). Durch die Zugabe sollte eine zusätzliche Verringerung der Oberflächenspannung erreicht werden, wodurch ein besserer Fluss der Tinte durch die Düsen, z.B. durch die Verringerung von Luftblasenbildung, ermöglicht wird [205]. Es sollte zusätzlich die Benetzbarkeit der hydrophoben Nanopartikel verbessern und Instabilitäten wie Flotation verhindern [226]. Wie in Abbildung 48 zu sehen, zeigte die Zugabe von Tween® 20 eine stabilisierende Wirkung auf das Tröpfchenimpuls der Tinten 3 und 4 über alle Verweilzeiten hinweg und führte zu einem höheren Tröpfchenimpuls. Die Haltezeit, bei der der Tröpfchenimpuls am höchsten war, wurde als optimale Druckeinstellung gewählt. Ein Versuch ohne Poloxamer 407 wurde nicht durchgeführt.

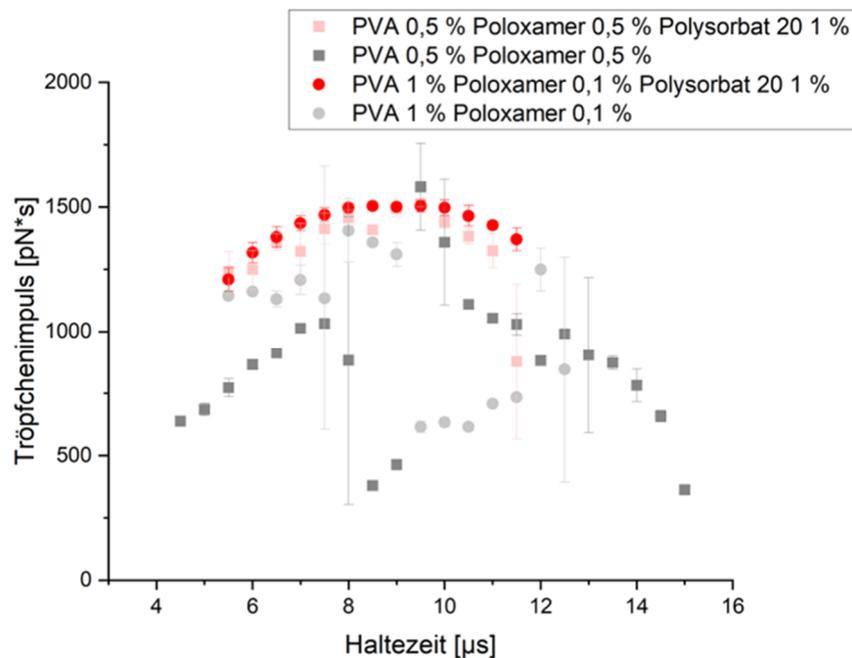


Abbildung 48: Tröpfchenimpuls mit Zusatz von Tween ($n = 9$, $x \pm s$), modifiziert nach Fligge et al. [217].

Ein hoher Tröpfchenimpuls sorgt für einen kurzen Druckprozess, da mehr Volumen und damit mehr Wirkstoffmenge in einem Druckvorgang gedruckt werden kann. Daher betrug die optimale Haltezeit für Tinte 7 (0,5 % PVA, 0,5 % Poloxamer und 1 % Tween® 20) 8,5 μs und für Tinte 8 (1 % PVA, 0,1 % Poloxamer und 1 % Tween® 20) 9 μs . Anschließend wurde auch der Einfluss der Spannung (10-90 V) auf den Tröpfchenimpuls getestet. Der Tröpfchenimpuls war bei allen Tintenrezepturen bei 90 V am höchsten. Die Ejektion eines Tropfens ist beispielhaft in Abbildung 49 zu sehen.

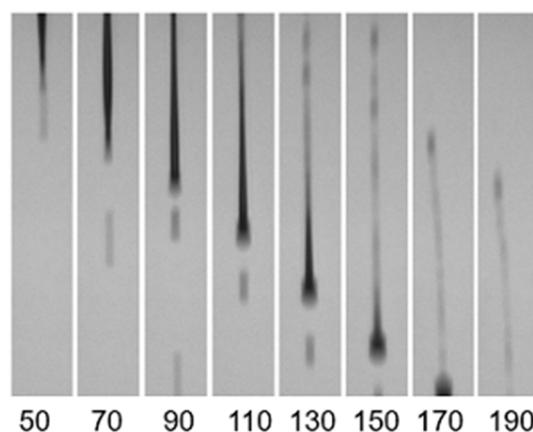


Abbildung 49: Tröpfchenbildung der Tinte 8 bei 9 μs Verweilzeit. Bilder wurden mit einer LED-Verzögerung zwischen 50 und 190 μs , in Intervallen von 20 μs , aufgenommen [217].

Zur weiteren Beurteilung wurde die Z-Zahl berechnet (siehe Abschnitt 3.1.1). Wie erwartet, zeigen die Tinten mit einem höheren PVA-Gehalt aufgrund ihrer höheren dynamischen

Viskosität einen niedrigeren Z-Wert. Die Tinte mit 0,5 % PVA weist einen Z-Wert von 33,3 auf, während die Tinte mit 1 % PVA einen Z-Wert von 31,1 hat. Somit liegen beide Tinten außerhalb des Fensters des zuvor festgelegten druckbaren Bereichs. Das vorgeschlagene Fenster von $1 < Z < 14$ ist jedoch nur ein Richtwert und kann je nach den Anforderungen an die Tinte variieren [107]. Da möglichst wenig Rückstände von Polymeren auf dem Pflaster verbleiben sollten, um das Risiko für Hautreizungen zu minimieren, wurden geringe Polymerzusätze verwendet. Daher weisen die Tinten eine niedrige Viskosität auf und ergeben einen höheren Z-Wert als gewünscht. Dennoch konnte ein Volumen von ca. 120 μl pro Tropfen gedruckt werden, ohne dass sich Satellitentropfen bildeten, die langsamer waren als der Muttertropfen. Satellitentropfen, die schneller sind als der Muttertropfen, neigen dazu, sich vor dem Auftreffen auf die Oberfläche wieder zu vereinigen, so dass ein gleichmäßiges Druckbild erreicht werden sollte [227]. Dies konnte während der Druckversuche auch beobachtet werden.

Durch die Zugabe von Tween® 20 und Poloxamer 407, welche für die Formulierungsentwicklung verwendet wurden, sank zusätzlich das Zetapotenzial auf von -8,32 auf $-26,9 \pm 1,39$ mV. Dies wirkte sich vorteilhaft auf die Stabilität der Suspension während des Druckvorgangs aus, da die Abstoßungskräfte der NPs höher sind und somit weniger zur Agglomeration neigen [228]. Da es sich bei diesen beiden Hilfsstoffen um nichtionische Tenside handelt, ist es wahrscheinlich, dass sich eine sterische Barriere gebildet hat, welche die Agglomeration der Partikel unterbindet [229].

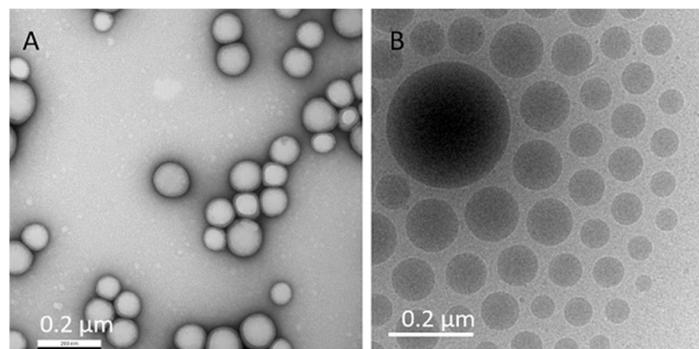


Abbildung 50: TEM (A) und Cryo-TEM (B) Aufnahmen der Prednisolon-PLGA-Nanopartikel [217].

Die Transmissionselektronenmikroskop- (TEM) und Cryo-TEM-Bilder in Abbildung 50 bestätigen die Ergebnisse der DLS-Messungen von Partikelgrößen unter 200 nm. Darüber hinaus zeigen die Cryo-TEM-Bilder, dass die Nanopartikel keine Kapselstruktur aufweisen, wie sie in der Literatur für andere Glucocorticoid-Nanopartikel beschrieben wird [230]. Die Bilder deuten auf eine homogene Matrixstruktur der Nanopartikel hin. Cryo-TEM Bilder geben Aufschluss darüber, wie die NPs in der Suspension verteilt vorliegen, da die flüssige Phase schockgefroren wird. Konventionelle TEM-Messungen hingegen zeigen die bereits getrocknete Probe. Die Cryo-TEM-Aufnahmen zeigen, dass die NPs in der Tinte sich nicht berühren. Dies bestätigt die DLS-Ergebnisse und kann auf die bereits erwähnten sterischen Effekte und den stabilisierenden Effekten nach DLVO-Theorie zurückgeführt werden. Die Partikel sind kugelförmig und haben eine Größe von weniger als 200 nm. Auf den polarisationsmikroskopischen Bildern waren keine

freien Kristalle zu erkennen.

3.4.6. Dosiergenauigkeit

Zur Überprüfung der Dosiergenauigkeit während des Druckprozesses der Tinte wurde der Wiederholungsdruck getestet (Abschnitt 3.1.4). Die Wirkstoffgehalte der dosierten Drucke zeigen einen linearen Zusammenhang, was auf ein reproduzierbares Druckverhalten hinweist (Abbildung 51). Es ist jedoch eine Zunahme der Standardabweichungen mit zunehmendem Wiederholungsdruck zu beobachten. Dies hängt vermutlich mit der präzisen Druckleistung der Düsen zusammen. Kleine Veränderungen der Tröpfchengröße oder der komplette Ausfall einer Düse während des Drucks können die Gesamtdosis des Druckprozesses beeinflussen. Dementsprechend nimmt die Abweichung in der Gesamtdosis zu, je häufiger die Druckvorgänge stattfinden. Dieses könnte durch das kurze Spülen der Düse nach jedem Druckprozess verhindert werden. Hierbei geht jedoch eine Tintenmenge von einigen Millilitern verloren. Bei wenig Material oder teuren Arzneistoffen muss diese Option sorgsam abgewogen werden. Das Bestimmtheitsmaß bei 0,99, was auf eine ausreichende Dosiergenauigkeit hinweist, um die angestrebte Menge Prednisolon zu drucken. Der Arzneistoffverlust, welcher bei der Entwicklung der Propranolol-haltigen Tinten im Wiederholungsdruck zu beobachten war, ist hier nicht aufgetreten. Die Abweichungen vom berechneten Sollgehalt betragen im Mittel $3,7 \% \pm 2,8 \%$.

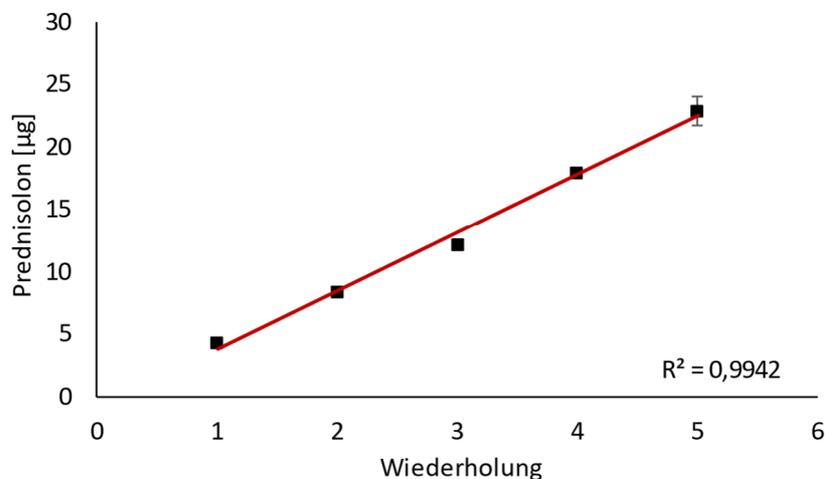


Abbildung 51: Wiederholungsdruck Prednisolon-Tinte; $y = 4,6844x - 0,8667$, $R^2 = 0,9942$ ($n=3$, $x \pm s$)

Bei mehrmaligem Druck auf dieselbe Stelle ist zu beachten, dass das Druckbild durch ein zu hohes Tintenvolumen verlaufen und damit unscharf werden kann. Dies konnte während der Druckprozesse beobachtet werden. Außerdem benötigen die Druckvorgänge Zeit zum Trocknen, da das Wasser aus der Suspension verdunsten muss und können somit ein limitierender Faktor in der Prozesszeit sein (siehe Abbildung 52).

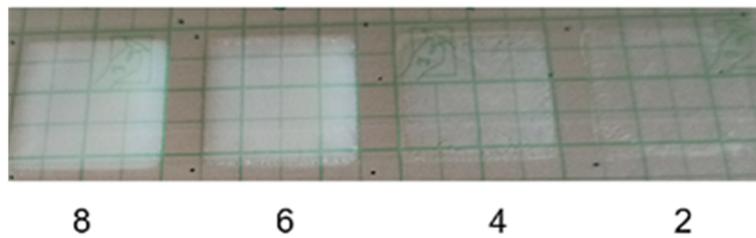
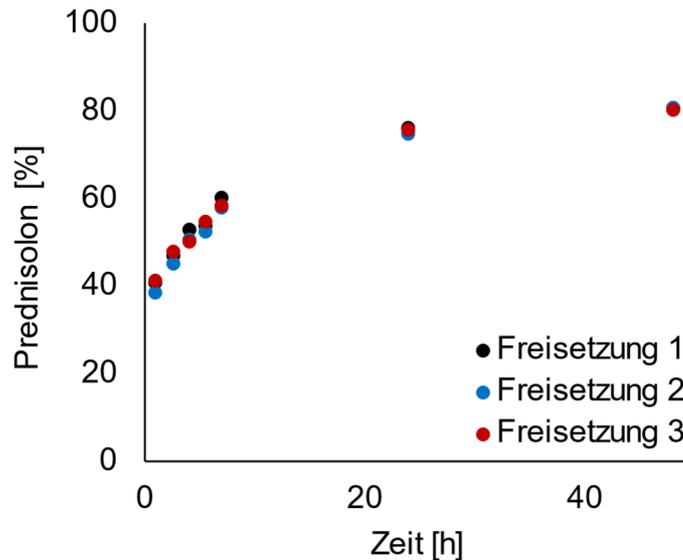


Abbildung 52: Quadratische arzneistoffhaltige Drucke auf Opsite® Flexifix, 2- bis 8-malige Druckwiederholung [217].

Lösungsmittel wie z. B. Ethanol könnten verwendet werden, um diese Probleme durch schnellere Verdunstung des Lösungsmittels zu überwinden. Hierbei müssen jedoch die Grenzwerte nach dem gültigen Arzneibuch für verbleibende Lösemittel berücksichtigt werden. Der Substrattisch wurde aufgrund der Glasübergangstemperatur (T_g) von 48 °C des Polymers PLGA, aus dem die Nanopartikel bestehen, nicht über 30 °C erhitzt [206]. Es war möglich, dieselbe Fläche bis zu fünfmal hintereinander zu bedrucken, ohne dass das Druckbild verlief.

3.4.1. Freisetzungsuntersuchungen Prednisolon-haltiger Pflaster

Die Zieldosis, die auf das Substrat gedruckt werden sollte, wurde anhand der Studie von Finlay und Long berechnet [31]. Eine Fingertip Unit (FTU) von $0,5\text{ g}$ kann auf ca. 286 cm^2 Haut aufgetragen werden. Die Dosierung einer kommerziell erhältlichen $0,25\text{-prozentigen}$ Prednisolon-Creme, würde somit $4,37\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ betragen [231]. Als Druckbild wurde ein Quadrat mit einer Fläche von 4 cm^2 verwendet. Ausgehend davon beträgt eine Einzeldosis $17,48\text{ }\mu\text{g}$. Um eine dreimalige tägliche Anwendung der Creme zu simulieren, wurde die Zieldosis mit $52,44\text{ }\mu\text{g}/\text{Tag}$ gewählt. Die Prednisolonkonzentration der verwendeten Tinte betrug $673,9\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$. Bei einem Tröpfchenvolumen von 100 pl und einer Auflösung von 500 dpi (entspricht 394×394 Tropfen) wird rechnerisch eine Zieldosis von $52,3\text{ }\mu\text{g}$ erreicht. Die Gehaltsbestimmung einzelner Pflaster ($n = 3$) betrug $47,5 \pm 0,18\text{ }\mu\text{g}$. Diese wurde als maximal freizusetzende Menge bewertet.



Formel 9: Freisetzungsuntersuchungen von Prednisolon-Pflastern in 10,0 ml PBS-Puffer; modifiziert nach Fligge et al. [217].

Die Freisetzungskurven der Pflaster zeigen eine verlängerte Wirkstofffreisetzung (Abbildung 10). Nach 7 Stunden wurden 28,12 µg Prednisolon freigesetzt. Dies zeigt, dass eine Einzeldosis Prednisolon von mindestens 17,48 µg erreicht werden konnte. Nach 24 Stunden erreichte die freigesetzte Dosis jedoch 36 µg, was weder der gewünschten Tagesdosis von 52,3 µg noch der maximal erreichbaren Dosis von 47,5 µg entspricht. Insgesamt wurden 83,4 % der aufgedruckten Prednisolonmenge bis zum Ende des Freisetzungstests freigesetzt. Daraus lässt sich schließen, dass die Zeit, die zur Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge benötigt wird. Das Bedrucken des Pflasters mit einem Überschuss an Wirkstoff könnte eine Strategie sein, um die gewünschte Dosis innerhalb von 24 bzw. 48 Stunden zu erreichen. Im Allgemeinen wäre eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs wünschenswert. Die Berechnung eines Korrekturfaktors könnte eine mögliche Strategie sein. Inwieweit eine Korrelation in-vivo vorliegt ist nicht abzusehen. Hier könnte durch ein Anfluten im Stratum Corneum oder durch Speicherung im subkutanen Gewebe und durch die deutlich geringere Flüssigkeitsmenge bereits eine gleichmäßige Wirkstoffzufuhr erreicht werden. Es handelt sich bei den durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen daher um eine Qualitätskontrollmethode, um die Gleichförmigkeit des Freisetzungsverhaltens zu zeigen.

Es konnte beobachtet werden, dass das aufgedruckte Bild auf dem Pflaster während der Freisetzungsstudie zu quellen begann. Dies könnte auf eine Gelmatrix durch den erfolgten Aufdruck hindeuten, die die Prednisolon-Freisetzung beeinflusst haben könnte. Ein Grund dafür könnte der Hilfsstoff Poloxamer 407 sein. Er bildet bei der gewählten Testtemperatur von 32 °C ein Gel, sofern es in Konzentrationen über 18 % vorliegt [232]. Zwar ist die Gesamtkonzentration bezogen auf das Freisetzungsvolumen geringer, trotzdem kommt es im ersten Kontakt mit der beheizten Freisetzungsfüssigkeit zu einer Gelbildung, welche anschließend verdünnt wird. Bei Vergleichsversuchen, in denen arzneistofffreie Drucklösungen ohne Zusatz von Poloxamer untersucht wurden, war kein Quellungsverhalten zu beobachten.

Da Poloxamer jedoch nur in einer sehr geringen Konzentration verwendet wurde, ist sein Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung nicht eindeutig. Weitere Studien sind erforderlich, um diesen Einfluss zu untersuchen. Die Verwendung von matrixbildenden Hilfsstoffen bei der Tintenformulierung könnte eine einfache Methode zur weiteren Anpassung der Freisetzungskinetik sein. Darüber hinaus besitzt Poloxamer adhäsive Eigenschaften, die für das Pflaster von Vorteil sein könnten [233].

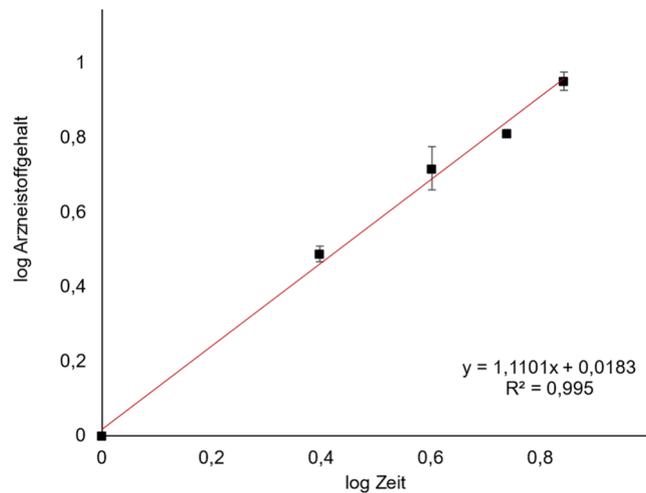


Abbildung 53: Korsmeyer-Peppas-Plot zur Überprüfung der Freisetzungskinetik. (n=3, $\bar{x} \pm s$)

Betrachtet man die ersten fünf Probenzüge, also die ersten sieben Stunden der Freisetzung, lässt sich bereits eine Kinetik 0. Ordnung vermuten. Die Freisetzungskinetik wurde mit Hilfe des Korsmeyer-Peppas-Plots überprüft (siehe Abbildung 53). Dieser zeigt an, ob eine Freisetzung einer Kinetik 0. Ordnung (Steigung = 1) oder einer Wurzel-t-Kinetik folgt (Steigung = 0,5). Hierzu wird die freigesetzte Arzneistoffmenge und die Zeit jeweils logarithmiert gegeneinander aufgetragen und die Regressionsgerade ermittelt

Da bei der ersten Konzentrationsmessung bereits ein sogenannter „Burst-release“, also eine schnelle Freisetzung oberflächlich anhaftenden Wirkstoffes, stattgefunden hat, wurde der Arzneistoffgehalt für den Plot Richtung Ursprung entsprechend verschoben. Der Korsmeyer-Peppas-Plot zeigt, dass die Steigung der aufgetragenen Daten 1,1 beträgt. Dies deutet darauf hin, dass sich innerhalb der ersten sieben Stunden die Freisetzung einer Kinetik 0. Ordnung folgt. Um dies zu bestätigen, wären weitere Probenzüge zwischen 7 und 24h hilfreich und sollten in weiteren Arbeiten untersucht werden.

Die Freisetzung von Prednisolon von den übrigen entwickelten Filmen wurde ebenfalls getestet, um deren Einfluss auf die Freisetzungskinetik zu untersuchen.

Die PVA-Pflaster zeigten bereits nach 30 Minuten eine Freisetzung von nahezu 100 %. Die HPMC-haltigen Pflaster zeigten dies dagegen erst nach 5,5 Stunden. Woher dieser Unterschied resultiert, ist nicht klar, da beide Filme innerhalb von max. 2 Minuten zerfielen. Dennoch waren in den Freisetzungstudien von Propranolol-HCl in Abschnitt 3.1 ebenfalls längere Freisetzungen für HPMC im Vergleich zu PVA zu beobachten.

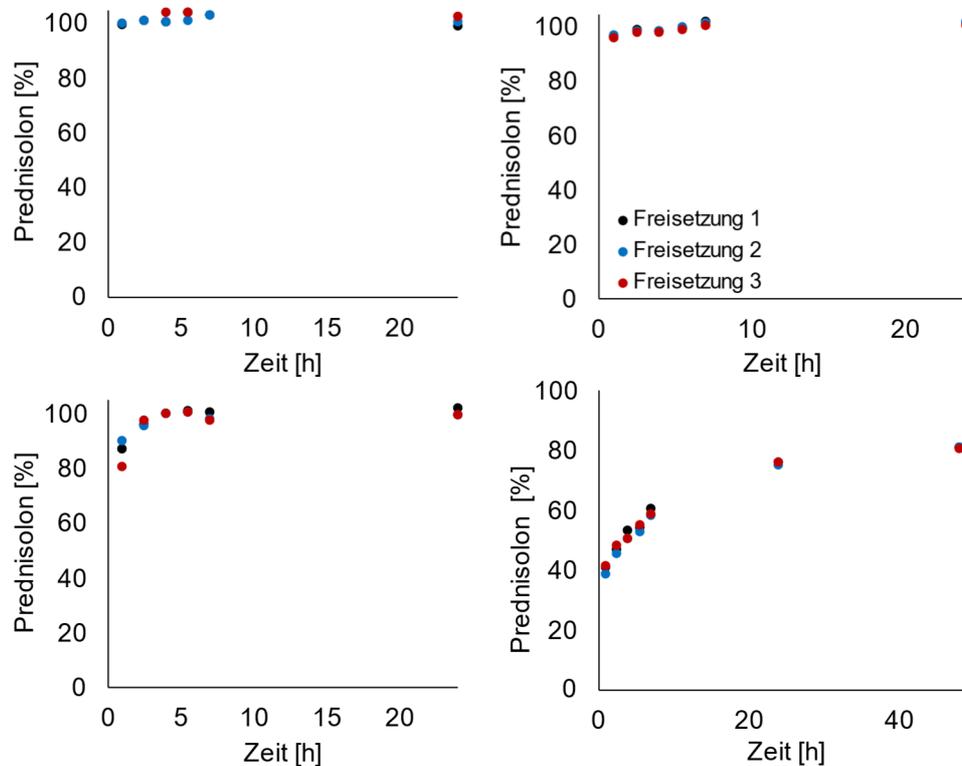


Abbildung 54: Freisetzungsuntersuchungen Prednisolon-haltiger Filme.

Da die Filme während der Freisetzung nur mit der wirkstoffhaltigen Seite mit dem Freisetzungsmittel in Berührung war, und auf der Rückseite mit doppelseitigem Tape auf dem Probenhalter fixiert waren, könnte der Film eine bessere mechanische Stabilität gehabt und langsamer zerfallen sein. HPMC zeigt ein ausgeprägtes Quellverhalten. Auch dieses könnte die Freisetzung verlangsamt haben [234]. Die Freisetzungskinetik des EC-Films ähnelt den HPMC- und PVA-Filmen. Der freigegebene Arzneistoffgehalt nach 30 Minuten bereits bei 96%, die restliche Freisetzung erfolgt jedoch gleichmäßig wie bei Opsite Flexifix®. Dabei handelt es sich hier jedoch um einen sehr geringen Arzneistoffanteil und spielt somit eine untergeordnete Rolle für die weitere Entwicklung. Bei beiden Filmen spielen Auflösungsprozesse des Pflasters keine Rolle, da beide wasserbeständig sind. Die Abgabe der Prednisolon-NPs und deren Auflösung sind hier der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung.

In den mikroskopischen Aufnahmen der Pflaster konnte bereits die Oberflächenrauheit bestimmt werden. Hier zeigte Opsite® Flexifix eine raue Oberflächenstruktur, in welcher sich die Nanopartikel gut einlagern können. Zur Überprüfung wurden rasterkraftmikroskopische

Aufnahmen erstellt. Mithilfe dieser Technologie können Oberflächen im Nanometerbereich gescannt und analysiert werden.

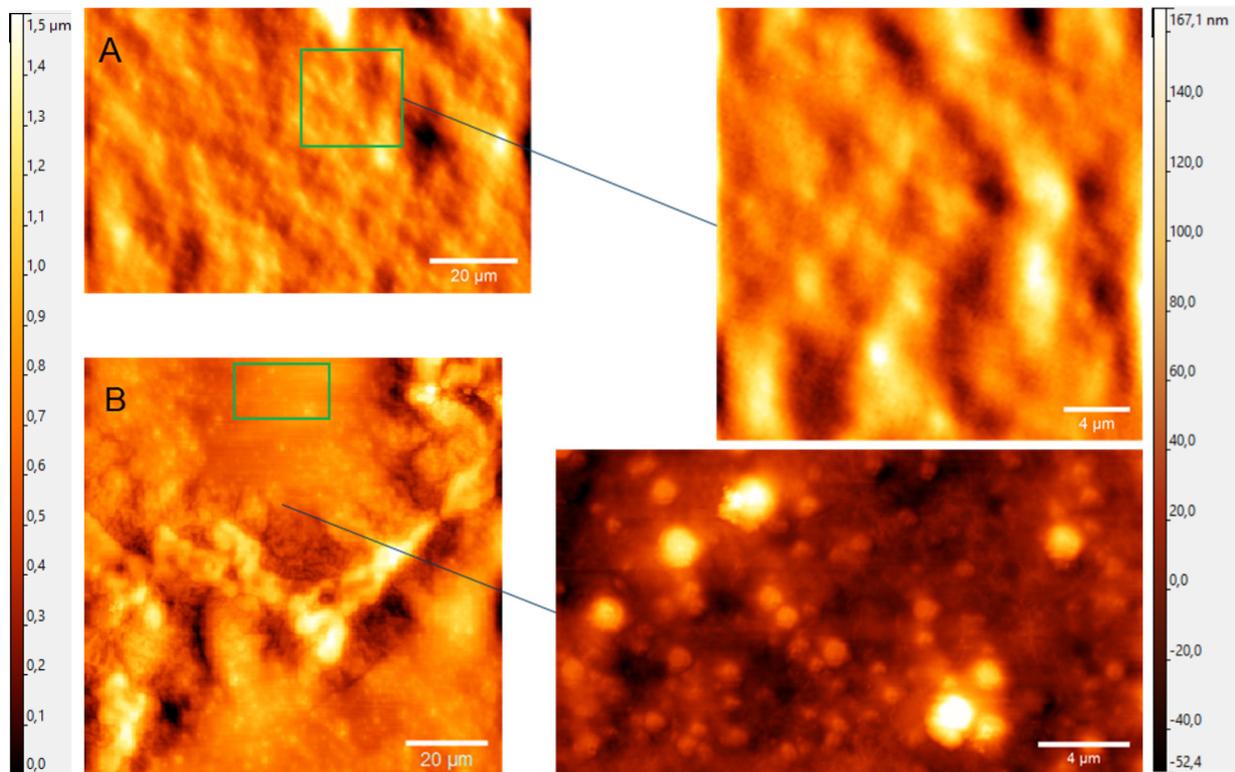


Abbildung 55: Rasterkraftmikroskopische Aufnahmen eines bedruckten (A) und eines unbedruckten (B) Opsite Flexifix® Pflasters.

Abbildung 55 zeigt, dass das unbedruckte Pflaster auch im mikroskopischen Bereich eine raue Struktur aufweist (A), in welche sich die Nanopartikel in mehreren Lagen übereinander anordnen können (B), welche durch Auflösungsprozesse des Druckbildes nach und nach abgegeben werden können. Hinzu kommt die Adhäsionskraft des kommerziellen Produkts, sodass die Abgabe der NPs vermutlich langsamer verläuft als bei dem EC-Film, der eine glattere Oberfläche aufweist und nicht adhäsiv ist (siehe Abschnitt 3.3.3).

Die Freisetzungsstudien zeigen, dass auch bei der Verwendung von Nanopartikeln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, die Pflastergrundlage eine wichtige Rolle spielt. Je nach Zielfreisetzung kann somit die Freisetzung variiert werden, während dieselbe Tinte verwendet werden kann. Dies ist sinnvoll, wenn es um unterschiedliche Dosierregimen geht, wie z.B. den anfangs hohen Dosierungen von topischen Glukokortikoiden mit anschließendem Ausschleichen. Auch Kombinationen von Filmen, könnten mögliche Strategien sein, um verschiedene Freisetzungsprofile zu kombinieren, und sollten in weiteren Arbeiten untersucht werden.

3.4.2. Einfluss der Polymerkonzentration auf die Freisetzung

Um den Einfluss der Tinte auf die Freisetzung zu untersuchen, wurden Tinten mit steigendem Gehalt von 1 % bis 4 % PVA hergestellt und hinsichtlich ihres Freisetzungsprofils untersucht. Allen Tinten wurde 1% Tween 20 und 0,1 % Poloxamer zugesetzt. Das Freisetzungsverhalten der Pflaster zeigt eine Abhängigkeit der initialen Freisetzung von der verwendeten Polymerkonzentration. Die 1%-ige PVA-Formulierung zeigt den geringsten Anteil initial freigesetzten Arzneistoff mit 50%, während die 4%-ige Formulierung den höchsten Anteil mit 80 % aufweist (Abbildung 56). Nach 24 h nähern sich die Freisetzungskurven wieder an und zeigen nach 48 h eine nahezu vollständige Freisetzung von Prednisolon.

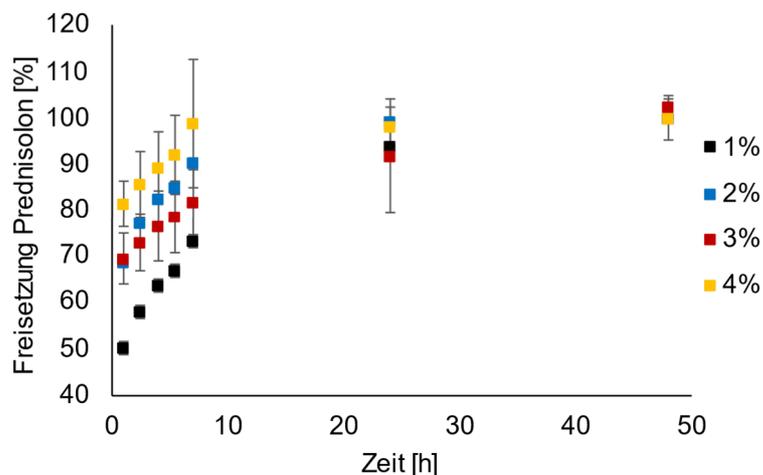


Abbildung 56: Untersuchung des Einflusses verschiedener PVA-Konzentrationen auf die Arzneistofffreisetzung von Filmen mit Prednisolon-PLGA-Nanopartikeln auf Opsite Flexifix® (n=3, $\bar{x} \pm s$).

Anhand dieser Studie kann gezeigt werden, dass auch die Tintenzubereitung einen Einfluss auf die Freisetzung haben kann. Eine höhere Polymerkonzentration führt in diesem Fall zu einer größeren initial freigesetzten Wirkstoffdosis, während der restliche Kurvenverlauf ähnlich verläuft. Dies könnte am Zusammenspiel von Poloxamer und PVA in den Polymerfilmen liegen. Der Poloxamer-Anteil wurde in allen Zubereitungen konstant gehalten, während der PVA-Anteil unterschiedlich war. So könnte die Quellung des Druckbildes, welche möglicherweise die Freisetzung beeinflusst, verringert worden sein. Dies muss in weiteren Versuchen untersucht werden. Je nach gewünschter Initialdosis kann die Polymerkonzentration innerhalb der Druckbarkeitslimits der Tinte angepasst werden. Inwieweit dieser Zusammenhang auf andere Polymere zutrifft, muss noch getestet werden. Die Korrelation zu klinischen Daten müsste ebenfalls noch erhoben werden

3.4.3. Zusammenfassung

Es konnte eine geeignete Formulierungsstrategie zur Dosierung schwerlöslicher Arzneistoffe in wasserbasierten Tinten entwickelt werden. Die Herstellung von Prednisolon-PLGA-Nanopartikeln war erfolgreich. Herstellungsparameter wie das Arzneistoff-Polymer-Verhältnis oder die PVA-Konzentration in der Drucktinte, haben Einfluss auf die Partikelgröße und

Wirkstoffeinkapselung und sollten daher für jeden neuen Wirkstoff, der mit Hilfe dieser Methode verarbeitet werden soll, überprüft werden. Eine verlängerte Wirkstofffreisetzung konnte durch die Verwendung von PLGA als Einkapselungspolymer erreicht werden. Die Tintenzusätze PVA, Poloxamer 407 und Polysorbat 20 eigneten sich, um eine druckbare Tinte mit Prednisolon-PLGA-Nanopartikeln zu entwickeln. Die Freisetzungsuntersuchungen zeigen, dass sowohl die Nanopartikel, die Tintenzubereitung, als auch das verwendete Substrat einen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung haben. Um die Verarbeitungsstrategie schwerlöslicher Arzneistoffe anwenden zu können, müssen die Freisetzungsbedingungen entsprechend der gewünschten Anwendung untersucht und angepasst werden.

3.5. Personalisierte Pflaster in der Praxis

3.5.1. Einleitung und Zielsetzung

Um die Wirkung personalisierter Pflaster zu gewährleisten, ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Druckbild genau zum behandelnden Hautareal passt und präzise appliziert wird. Das Ziel des folgenden Abschnitts dieser Arbeit bestand darin, einen allgemeinen Arbeitsablauf für die Erstellung und Anwendung personalisierter Pflaster zu entwickeln und kritische Prozessschritte zu identifizieren.

Die Herstellung und Applikation gliedern sich in folgende Schritte. Zunächst wird ein digitales Bild des betroffenen Hautareals erstellt. Dieses Bild muss anschließend elektronisch verarbeitet und an den Druck- und Applikationsprozess angepasst werden. Die Notwendigkeit dieser Schritte wird im nächsten Abschnitt näher erläutert. Nachdem das Bild bearbeitet wurde, kann das personalisierte Pflaster unter Verwendung der gewünschten Tintenzubereitung und des entsprechenden Filmsubstrats hergestellt werden. Im Anschluss kann das Pflaster am Behandlungsort durch eine zweite Person appliziert werden. Es ist außerdem wichtig, dass das Pflaster nach der Applikation den alltäglichen Bewegungsbelastungen standhält, und seine korrekte Position beibehält. Jeder dieser Schritte birgt seine eigenen Herausforderungen, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

Im ersten Schritt sollten zwei Methoden, die „Abpasmethode“ und die „Fotografiermethode“, zur Erstellung eines digitalen Abbildes einer Hauterkrankung untersucht werden. In der Herstellung von personalisierten Wundauflagen und anderen dermalen Anwendungen mittels 3D-Druck und Elektro-Spinning ist die Bedeutung der lokalen Geometrie der Applikationsstelle allgemein bekannt [235–238]. Die Identifikation der lokalen Gegebenheiten kann mithilfe verschiedener Werkzeuge wie fotografische Bildaufnahmen und Laserscans erfolgen, die in der aktuellen Literatur ausführlich untersucht wurden [239–241]. Es ist jedoch auch gängige Praxis, einfache Methoden wie das Abpasmen der Wundform durch das Auflegen durchsichtiger Folien zu verwenden [242,243]. Obwohl diese Methode weniger technisch fortgeschritten ist, hat sie ihre Vorteile in der einfachen Anwendung und den geringen Kosten und wird daher häufig angewendet.

Außerdem wurden Applikationsstudien durchgeführt. Bisher ist nur wenig über die praktische Anwendung personalisierter dermaler Arzneimittel bekannt. Ein Ansatz besteht in der Verwendung tragbarer Geräte für die direkte Applikation des Arzneimittels mittels Elektro-Spinning [244]. Es gestaltet sich jedoch schwierig, die genaue Passform des Hautareals nur durch visuelle Betrachtung abzubilden, da während der manuellen Applikation ähnlich wie bei halbfesten Dermatika auch angrenzende gesunde Hautbereiche mit der Arzneiform bedeckt werden können.

Um die präzise Applikation der Pflaster zu testen, wurde untersucht, welche digitalen Verarbeitungsschritte erforderlich sind, um ein passgenaues Druckbild zu erstellen. Da die Pflaster nach der Applikation Bewegungsbelastungen ausgesetzt sind, insbesondere an anfälligen Hautbereichen wie der Armbeuge oder dem Knie, wurden Stresstests durchgeführt. Diese Tests sollten zeigen, wie sich die Pflaster während und nach der Bewegung in kritischen Hautbereichen verhalten und inwieweit sie für die Endanwendung geeignet sind.

3.5.2. Arbeitsablauf zur Herstellung personalisierter Pflaster

Um ein digitales Abbild einer Hautveränderung, z.B. durch ein Hämangiom oder einen Ausschlag, erstellen zu können, welches als Grundlage für das spätere Druckbild für die Herstellung des personalisierten Pflasters dient, wurden zwei Methoden untersucht. Messgrundlage war hierbei zunächst eine plane Hautarealvorlage auf Papier

Als erste Methode wurde das Abpausen des Hautareals mithilfe einer flexiblen, durchsichtigen Polyethylen-Folie (PE-Folie) und eines feinen Folienstiftes getestet. Die PE-Folie wurde mit Klebeband an den Rändern auf das gewünschte Hautareal aufgebracht, und die Ränder des Hautareals wurden abgezeichnet. Anschließend wurden die PE-Folien mit dem Digitalmikroskop analysiert (5.2.7).

Als zweite Methode zur Erstellung eines digitalen Hautareals wurde die fotografische Aufnahme mittels Mobiltelefons getestet. Hierbei wurde ein Smartphone (Xiaomi Mi 10T Pro) in paralleler Ausrichtung zur planen Vorlage orientiert und ein Foto aufgenommen. Die Bilder wurden mithilfe der Software Procreate® (Version 5.3.3) bearbeitet und ausgewertet. Die Verwendung einer automatischen Markierung anhand einer Farberkennung des zu behandelnden Hautareals hatte aufgrund einer ungleichmäßigen Erkennung des Hautareals nicht funktioniert. Die Hautarealränder wurden hier dennoch zur Vereinfachung per Hand mit einem Stift auf dem Display nachgezeichnet. Die innenliegende Fläche wurde farbig ausgefüllt und in eine monochrome Bitmap-Datei umgewandelt.

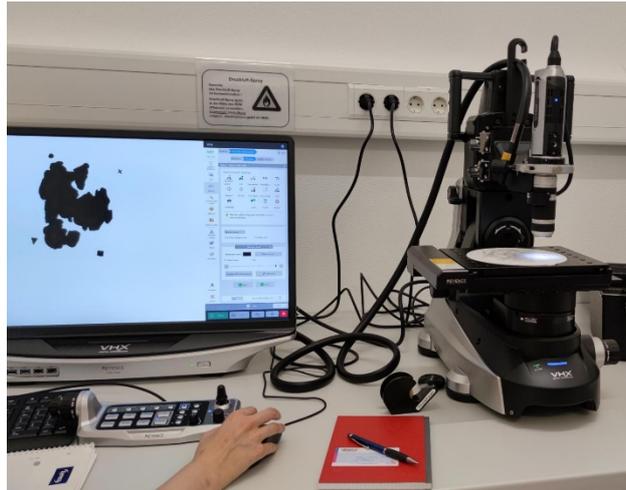


Abbildung 57: Druckbilderstellung mit Hilfe des Digitalmikroskops bei der Abpausmethode.

Die Vorteile der Abpausmethode sind ihre Anwendung auch auf gewölbten Hautoberflächen sowie die einfache Handhabung und Kosteneffizienz. Nachteilig ist jedoch der Zeitaufwand der Methode. Sie eignet sich für Patienten, welche lang genug ruhig bleiben können, bis der Abpausprozess abgeschlossen ist. Dies könnte problematisch bei Kindern oder Patienten mit Schmerzen sein. Hier stünde jedoch die zuvor beschriebene Fotografiemethode zur Verfügung, welche weniger Zeit in Anspruch nimmt, sodass kurzes Stillhalten bereits ausreicht. Die Berührung des Hautareals mit der Folie ist bei der Abpausmethode Voraussetzung, um ein Bild zu erstellen. Dies kann bei Hauterkrankungen, welche empfindlich oder geschädigt sind unangenehm sein. In diesem Fall ist dies individuell mit dem Patienten vor der Anwendung abzusprechen und eine kontaktlose Methode zu bevorzugen.

In Vorversuchen wurde der Opsite®-Flexifix- Film mit der PVP-K30-Tinte bedruckt. Um das Druckbild visuell sichtbar zu machen, wurde der Farbstoff Amarant mit einer Konzentration von 0,5 % zu der Tinte gegeben. Das bedruckte Pflaster wurde anschließend auf die plane Hautareals-Vorlage aufgeklebt. Hierbei fiel auf, dass sich eine Applikation des Pflasters nur anhand der Orientierung des Druckbildes auf dem Pflaster zur Vorlage als schwierig gestaltete. Daher wurde die Verwendung von Markierungspunkten zur genaueren Aufbringung des Pflasters getestet. Es wurden vier unterschiedliche Markierungssymbole in rechteckiger Anordnung um die Hautareals-Vorlage eingefügt: ein Kreis, ein Quadrat, ein Dreieck und ein Kreuz. Dadurch sollte die Orientierung des Pflasters auf dem Hautareal während des Applikationsprozesses visuell leicht erkennbar sein.

Die Verwendung von Markierungspunkten bringt allerdings eine Unterteilung des Druckprozesses in zwei Schritten mit sich. Im ersten Schritt kann die arzneistoffhaltige Tinte in Form der Hauterkrankung aufgedruckt werden. Im zweiten Schritt werden die Markierungspunkte sowie die Kennzeichnung des Hautareals mit einer farbigen Tinte gedruckt. Dies eröffnet jedoch die Option den farbigen Druck auf Wunsch des Patienten weiter zu individualisieren. Es kann sowohl die Farbe als auch das Druckmuster variiert werden. Die Adhärenz des Patienten, vor allem in der Pädiatrie könnte sich dadurch verbessern, ähnlich wie

bei bunt bedruckten Wund- oder Augenpflastern [245]. Ebenfalls wären verblässende Tinten ein interessanter Ansatz, um das Pflaster unauffälliger für Patienten zu gestalten, die sich im Alltag dadurch beeinflusst fühlen könnten, während es gleichzeitig präzise appliziert werden kann. Die Notwendigkeit von zwei Druckprozessen in dem gewählten Aufbau ist jedoch sehr zeitintensiv und somit nachteilig zu bewerten. Hier könnte ein Aufbau mit der Verwendung von zwei Tintenreservoirs und Druckköpfen einen Vorteil bringen, da in einem Druckprozess sowohl die arzneistoffhaltige Tinte als auch die Markierungstinte aufgedruckt werden können.

Aus den Vorversuchen ergab sich folgender Ablauf:

1. Einfügen von Markierungspunkten neben die zu erfassende Hautstelle.
2. Abpausen bzw. Fotografieren der betroffenen Hautstelle.
3. Erstellung eines digitalen Druckbildes.
4. Spiegeln des Bildes, da das Pflaster zur Applikation gewendet wird.
5. Druckprozess.

Nachdem die digitalen Druckbilder erstellt wurden, konnten die ersten personalisierten Pflaster hergestellt werden. Während des Druckprozesses traten unvorhergesehene Probleme auf, welche in Abbildung 59 D gezeigt sind. Am linken Bildrand wurde das Druckbild unvollständig gedruckt. Zusätzlich ist der Ausfall einer Düse zu beobachten, was in einem Streifenmuster resultierte. Das unvollständige Druckbild lässt sich vermutlich auf den Weg des Druckkopfes während des Prozesses zurückführen. Dieser fährt von der Start-Position in die Druckposition, welche immer durch den äußersten Pixel links unten dargestellt wird. Der Druckprozess beginnt deshalb voreingestellt auf der linken Seite des Druckbildes. Der Druckkopf benötigt einige Sekunden, um von der Serviceposition zur Startposition zu fahren. Möglicherweise kommt es in diesem Zeitraum bereits zur Trocknung der Tinte in den Druckdüsen. Dennoch scheint dies unwahrscheinlich, da in den Dosierungsversuchen in Abschnitt 3.1.4 ein solcher Effekt nicht beobachtet werden konnte.

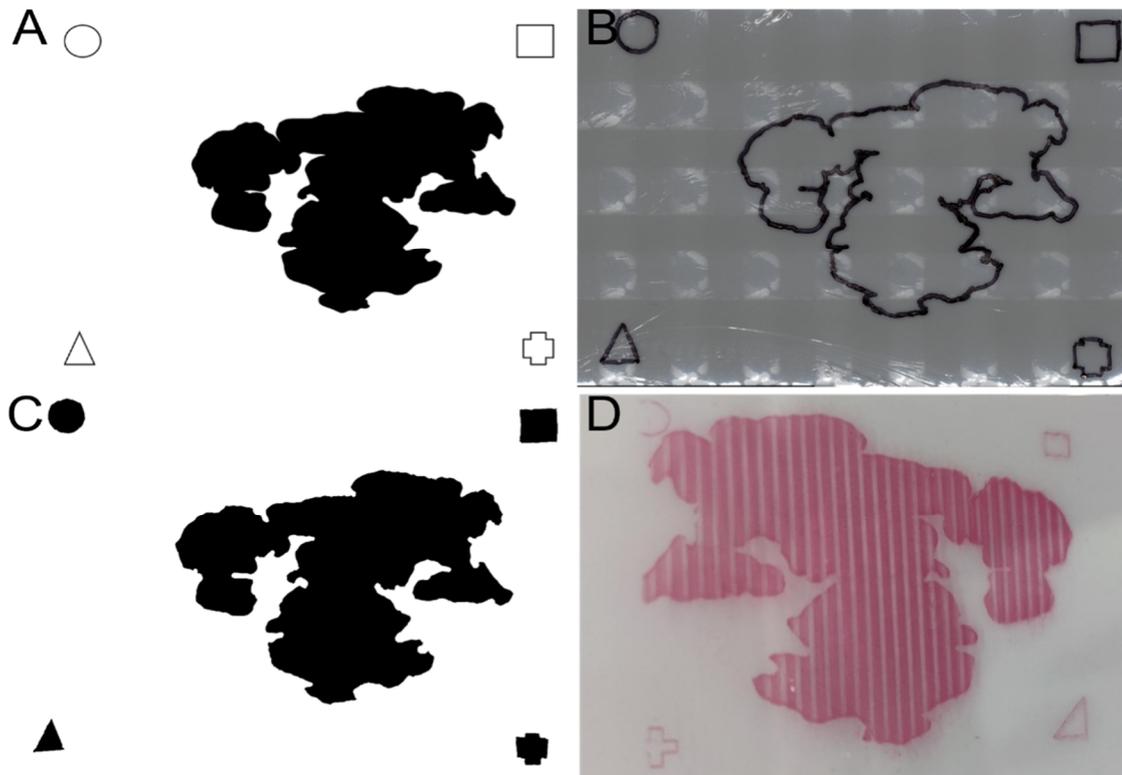


Abbildung 59: Schematische Darstellung der Druckbilderstellung anhand der Abpausmethode; Vorlage (A), abgepauste Folie unter dem Digitalmikroskop (B), erstelltes digitales Druckbild vor Spiegelung (C), gedrucktes Bild nach Spiegelung (D).

Die Geometrie des Druckbildes könnte ein ebenfalls kritischer Parameter sein. Einige Druckdüsen wurden innerhalb der ersten Druckbahnen nicht oder nur kurzzeitig angesteuert, um die Markierungspunkte, zwischen welchen sich kein Bild der Erkrankung befand, zu drucken. Hieraus ergaben sich Lücken zwischen gedrucktem und unbedrucktem Bereichen und damit verbundene Pausen in der Düsenansteuerung. Dies führte scheinbar zu Düsenausfällen. Bei dem in den vorherigen Kapiteln verwendeten quadratischen Druckbildern, war dies nie der Fall.

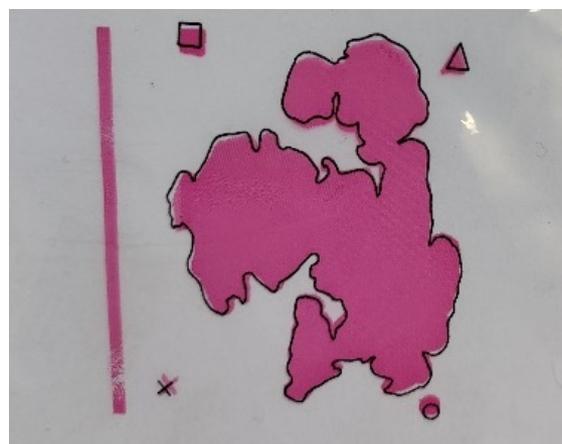


Abbildung 58: Bedruckter PVP-Film auf Vorlage; die elastische Abpausfolie führte zu einem minimal verzerrten Druckbild (rote vs. schwarze Linie).

Um einen stabilen Druckprozess zu gewährleisten, wurde ein Balken mit fünf Pixeln Breite als Startpunkt eingeführt. Durch den eingefügten Balken am Bildrand konnten alle Druckdüsen auf jeder Druckbahn angesteuert werden, sodass keine Düsenausfälle zu beobachten waren und die Druckbilder korrekt gedruckt werden konnten. Diese Erkenntnisse zeigen, dass die sorgfältige Gestaltung des Druckbildes, insbesondere in Bezug auf die Bildgeometrie und die Platzierung von Markierungspunkten, eine wichtige Rolle spielt, um eine erfolgreiche Herstellung des personalisierten Pflasters zu gewährleisten.

Nachdem die ursprünglichen Schwierigkeiten behoben werden konnten, wurde nun überprüft, inwieweit die untersuchten Methoden zu einem korrekten Druckbild führten. Bei der Überprüfung der Deckungsgleichheit mit der Vorlage wurden bei der Abpausmethode leichte Verzerrungen des Druckbildes festgestellt, welche in Abbildung 58 dargestellt sind. Die verwendete Folie wurde als mögliche Ursache identifiziert, da ihre Elastizität zu Fehlern beim Nachzeichnen des Wundrandes oder bei der Vermessung unter dem Mikroskop führte. Beim manuellen Strecken und Fixieren der Folie kam es eventuell zu Verzerrung des aufgezeichneten Bildes und somit zu Fehlern im digitalen Bild. Um diese Fehlerquelle zu umgehen, wurden eine weniger elastische PE-Folie getestet und der Prozess wiederholt. Sowohl die Fotografiemethode als auch die Abpausmethode führten bei planen Vorlagen zu deckungsgleichen Druckbildern.

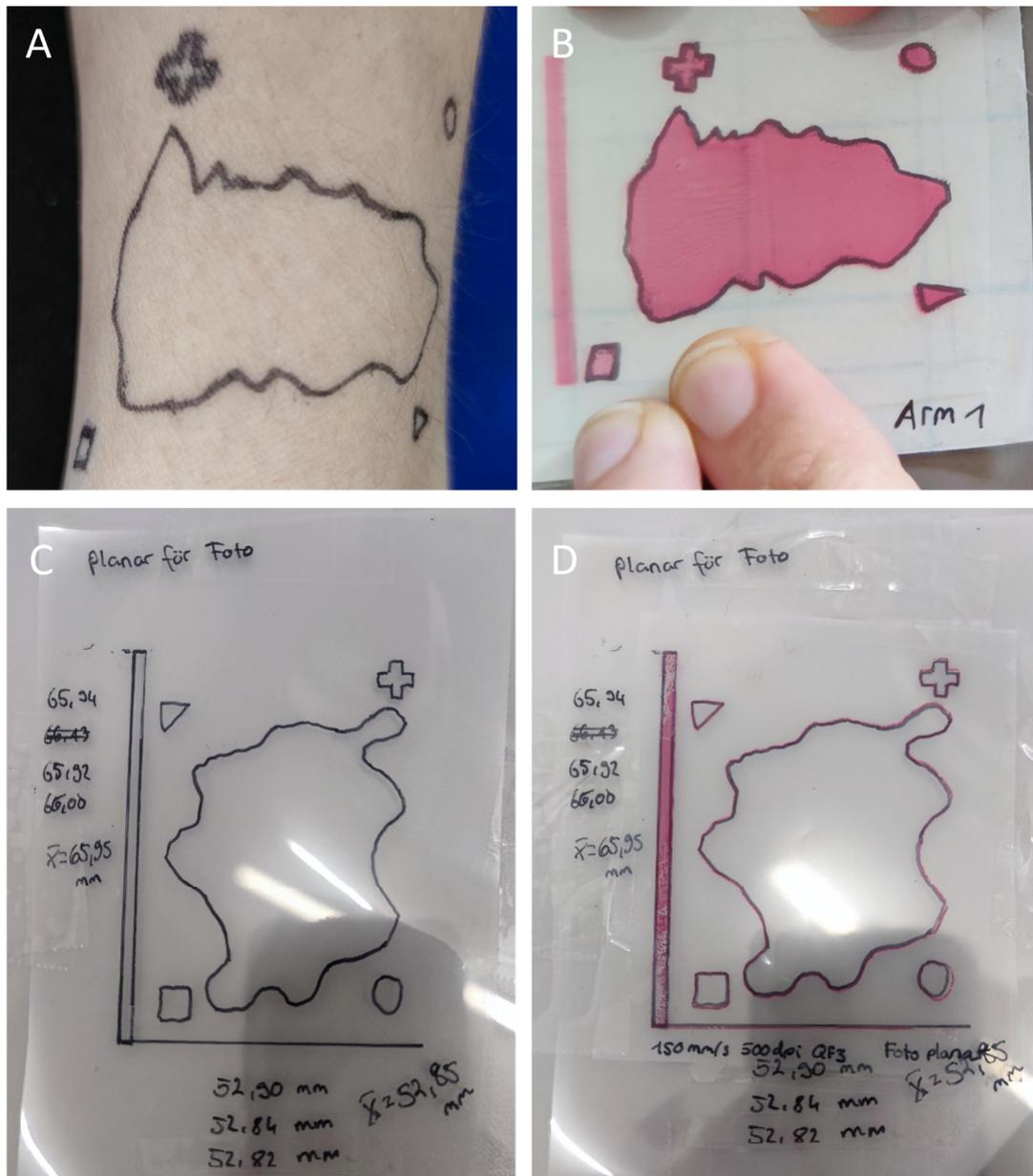


Abbildung 60: Artifizielles Hautareal auf Probanden für Abpausmethode (A), Auflage des Druckbildes auf abgepaustes Hautareal (B), artifizielles Hautareal planar für Fotografiemethode (C), Auflage des Druckbildes auf fotografiertes Hautareal (D).

3.5.3. Stresstests

Der Therapieerfolg der entwickelten Pflaster hängt nicht nur von einer korrekten Herstellung, sondern auch vom Verhalten des Pflasters im Patientenalltag sowie dem subjektiven Tragekomfort ab. Die in Abschnitt 3.2 entwickelten Filme sowie der Opsite®-Flexifix-Film wurden deshalb auf ihr Verhalten auf der Haut bei Bewegung getestet. Hierzu sollte ein Bewegungstest der Pflaster an der Armbeuge eines Probanden getestet werden. Eine unregelmäßige Figur wurde hierzu auf die Armbeuge des Probanden aufgemalt. Mit Hilfe der Abpausmethode wurde diesmal die Form des Hautareals direkt auf die Filme übertragen, indem die Filme selbst als Abpausmaterial verwendet wurden. Da die EC-, HPMC- und PVA-Filme keine ausreichende Adhäsionskraft aufwiesen, wurden sie nach dem Abzeichnen entlang des

Pausbildes ausgeschnitten und durch die Kombination mit dem Opsite®-Flexifix-Film von einer zweiten Person auf die Armbeuge eines Probanden aufgeklebt. Das Opsite-Flexifix®-Pflaster konnte wegen seiner ausreichenden Adhäsionskraft hingegen direkt auf die Haut aufgeklebt werden. Anschließend wurde die Armbeuge mit dem jeweiligen Pflaster 20-mal gebeugt und gestreckt. Das Verhalten der Pflaster unter diesem mechanischen Stress bestimmt und bewertet. Die Pflaster sollten der Bewegung folgen, ohne zu reißen oder sich von dem Hautareal abzulösen. Auch ein Verrutschen der Filme sollte ausgeschlossen werden. Hierdurch soll die dauerhafte Berührung des gewünschten Hautareals mit dem arzneistoffhaltigen Teil des Pflasters gewährleistet werden. Des Weiteren sollte der Tragekomfort überprüft werden, um eine Aussage auf den möglichen Einfluss auf die Adhärenz zu treffen.

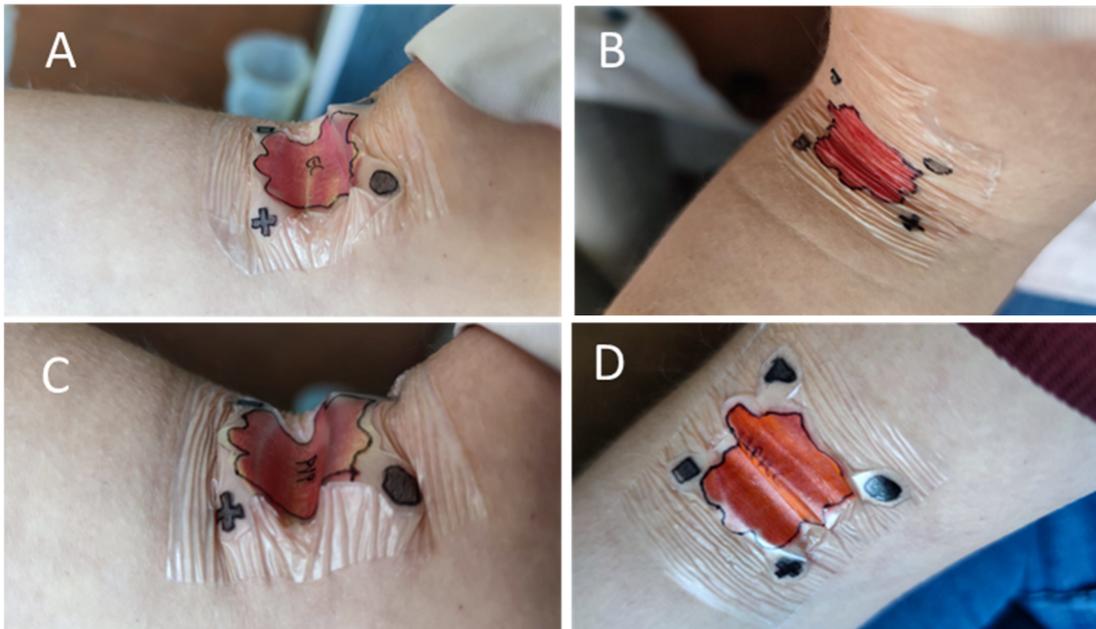


Abbildung 61: Mechanische Stresstests der Pflaster: EC (A), Opsite® Flexifix (B), HPMC (C), PVA (D).

In Abbildung 61 sind die Pflaster unterschiedlicher Filmbildner während des Stresstests zu sehen. Der EC-Film löste sich während des Versuchs partiell von der Haut ab, sodass er keinen direkten Kontakt mehr aufwies. Während des Versuchs bildete sich eine irreversible Knickfalte, die ein Anhaften an die Haut daraufhin verhinderte. Der HPMC-Film verhielt sich ähnlich. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse des Stresstests. Die beiden Probanden gaben an, dass sich der EC- und HPMC-Film unangenehm und steif auf der Haut anfühlten. Beide Filme sind damit nicht zur Applikation geeignet, da eine erfolgreiche Behandlung des Hautareals aufgrund des Kontaktverlusts nicht gewährleistet werden kann. Das unangenehme Tragegefühl kann die Adhärenz des Patienten negativ beeinflussen und den Therapieerfolg gefährden.



Abbildung 62: Stresstest des PVA-Films auf einer Armbeuge, vor dem Test (links) und nach dem Test (rechts).

Der PVA-Film und der Opsite®-Flexifix-Film blieben während des Versuchs intakt, bildeten keine Falten und lagen kontinuierlich auf der Haut auf (siehe Abbildung 62). Dadurch kann eine gleichmäßige Behandlung des gesamten Hautareals mit dem im Druckbild verwendeten Arzneistoff erfolgen. Der Tragekomfort des PVA- und Opsite®-Flexifix-Films wurde als weich und angenehm beschrieben. Diese Filme eignen sich somit besser hinsichtlich der Adhärenz von Patienten.

Alle getesteten Filme blieben in ihrer ursprünglichen Position und verschoben sich relativ zum Hautareal nicht. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass sich die Kombination aus den entwickelten Filmen und dem Medizinprodukt Opsite® Flexifix zur stabilen Fixierung der Filme eignet.

Tabelle 14: Bewertung der Stresstests; 2 Probanden, weiblich.

Film	Bewertung des Tragekomforts	Beobachtung	Ergebnis
EC	Unangenehm	Abheben des Films Knickfalte bleibt zurück	Nicht geeignet
HPMC	Unangenehm	Abheben des Films Knickfalte bleibt zurück	Nicht geeignet
PVA	Angenehm	Kein Abheben des Films Keine Knickfalte	Geeignet
Opsite Flexifix	Angenehm	Kein Abheben des Films Keine Knickfalte	Geeignet

Die praktische Applikation der Filme und die Stresstests zeigen, dass nicht nur prozesstechnologische Fragestellungen den Erfolg des Arzneimittels bestimmen. Auch die Anwendung am Patienten spielt eine wichtige Rolle und sollte nicht unterschätzt werden.

3.5.4. Applikationsversuche

Da die Stresstests zeigten, dass das Verhalten der Pflaster in der Bewertung durch Probanden eine wichtige Rolle spielen, sollte auch die Applikation der Pflaster getestet werden. Um die Präzision bei der Applikation der Pflaster überprüfen zu können, wurden drei Applikationen des

PVA-Films auf einer planen Vorlage durchgeführt. Die Abpasmethode wurde zur Druckbildgenerierung verwendet und ein entsprechendes PVA-Pflaster hergestellt. Hierbei wurde das Druckbild als farbig ausgefülltes Bild wie auf Abbildung 63 zu sehen gewählt. Anschließend wurde das Pflaster entlang der Markierungspunkte ausgeschnitten und mit Hilfe des Opsite®-Flexifix-Films auf die Vorlage aufgeklebt.

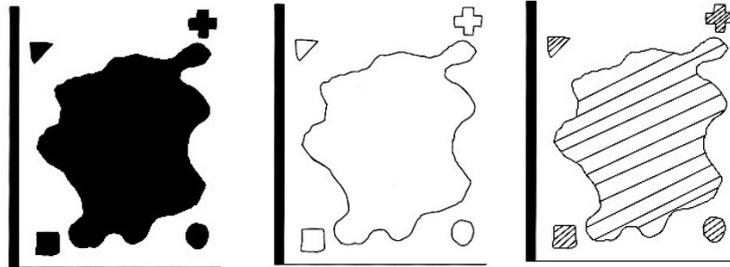


Abbildung 63: Druckmustervariationen: Farbig ausgefülltes Druckbild, umrandetes Druckbild, gestreiftes Druckbild.

Die ersten Applikationsversuche resultierten in visuell ungenau applizierten Pflastern, bei denen das gedruckte Bild und das betroffene Hautareal nicht exakt übereinander lagen. Die farbig ausgefüllte Form erschwerte dem Anwender das Aufkleben. Deshalb wurde der Einfluss des Druckmusters auf die Handhabung der Pflaster während der Applikation untersucht. Hierbei wurde das Ausgangsdruckbild mit einem umrandeten Druckbild sowie einem gestreiften Druckbild verglichen (Abbildung 63). Das gestreifte Druckmuster war den anderen überlegen, da es beiden Probanden gelang das Pflaster visuell passgenau auf die Vorlage aufzukleben.

Um die präzise Applikation der gestreiften Druckvorlage messen zu können, wurde eine gestreifte Vorlage verwendet und das Druckbild mittels Fotografiemethode erstellt. Das Pflaster wurde anschließend aufgeklebt und unter dem Digitalmikroskop untersucht. Die Abstände zwischen den Linien der Vorlage und dem Pflaster wurden exakt mit Hilfe des Messtools des Digitalmikroskops bestimmt. Hierbei wurde jeweils der Abstand des äußeren Randes einer Linie der Vorlage mit dem äußeren Rand derselben Linie des applizierten bedruckten Films verglichen (siehe Abbildung 64). Die Applikation fiel mit mittleren Abweichungen vom Druckbild zur Vorlage mit 200 μm niedrig aus. Die maximale Abweichung bei drei Applikationen mit je 20 Messpunkten lag bei 320 μm (siehe Abbildung 65).

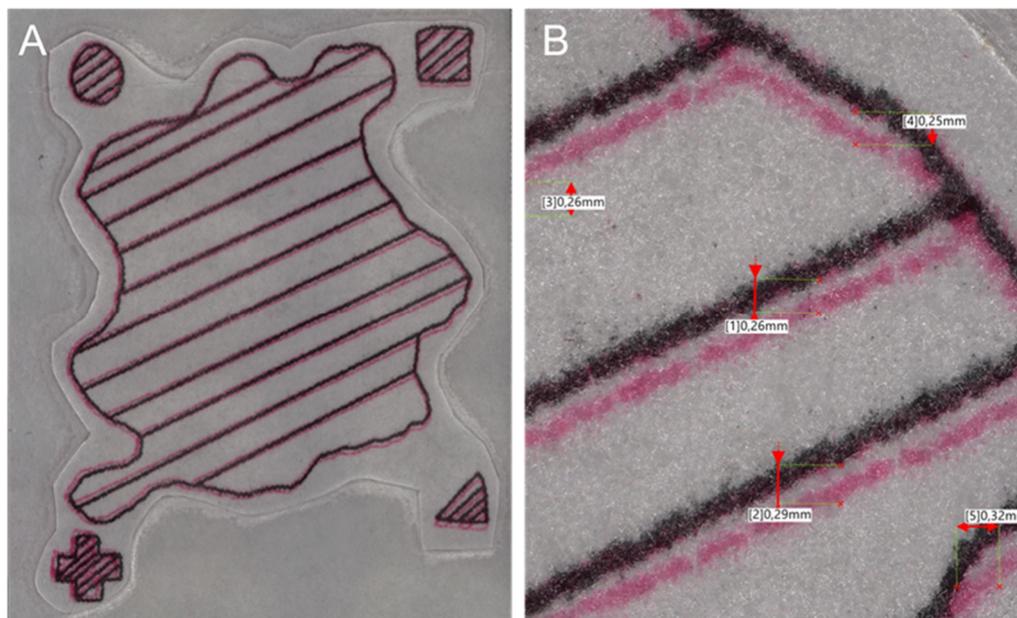


Abbildung 64: Applikation eines Pflasters mit gestreiftem Muster auf gestreifter Vorlage (A): Vermessung der Linienabstände (B).

Anhand dieser Ergebnisse wurde das digitale Druckbild erneut angepasst. Um auch bei Abweichungen von 0,3 mm die Behandlung des gesamten Hautareals mit Arzneistoff zu gewährleisten, wurde ein Sicherheitsüberschuss durch eine Vergrößerung des arzneistoffhaltigen Druckbilds von 0,6 mm sowohl in vertikaler als in horizontaler Richtung gewährleistet.

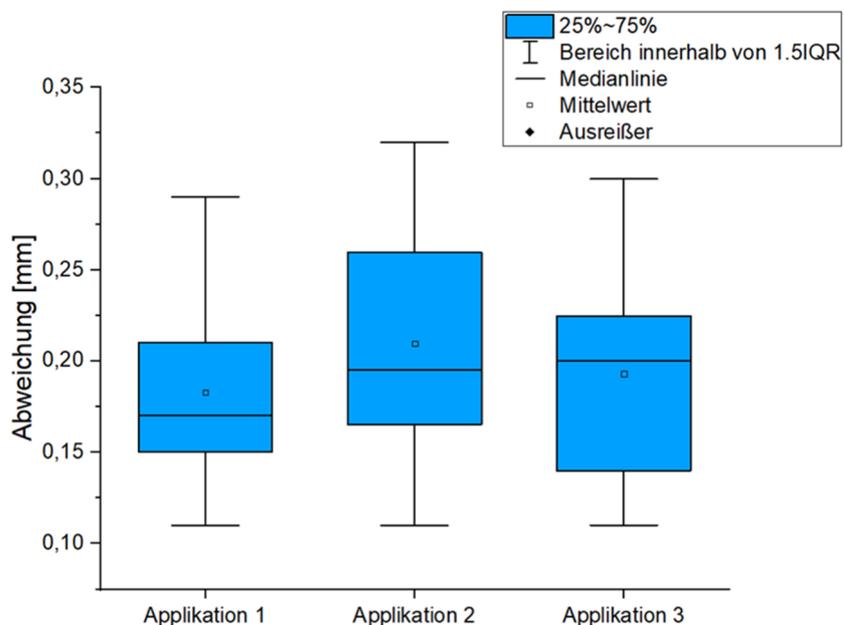


Abbildung 65: Abweichung bei der Applikation eines bedruckten PVA-Films auf einer gestreiften planen Vorlage (n = 20).

Zur Konzeptüberprüfung wurde abschließend der gesamte Arbeitsablauf anhand der Übertragung der Vorlage auf einen gewölbten Applikationsort, einem Silikonstumpf, durchgeführt. Hierzu wurden, wie in Abbildung 66 gezeigt, zunächst die vier Markierungspunkte neben die Vorlage eingefügt. Anschließend wurde die Abpausmethode verwendet, um ein Abbild einer Wundvorlage zu erstellen. Aufgrund der Dreidimensionalität des Silikonstumpfes war die Fotografiemethode nicht geeignet. Das abgepauste Bild wurde mit Hilfe des Digitalmikroskops untersucht und zu einem Druckbild verarbeitet. Ein PVA-Film wurde bedruckt und entlang des Bildes ausgeschnitten. Nachdem der PVA-Film mit Opsite® Flexifix kombiniert wurde, konnte das Pflaster erfolgreich appliziert werden.

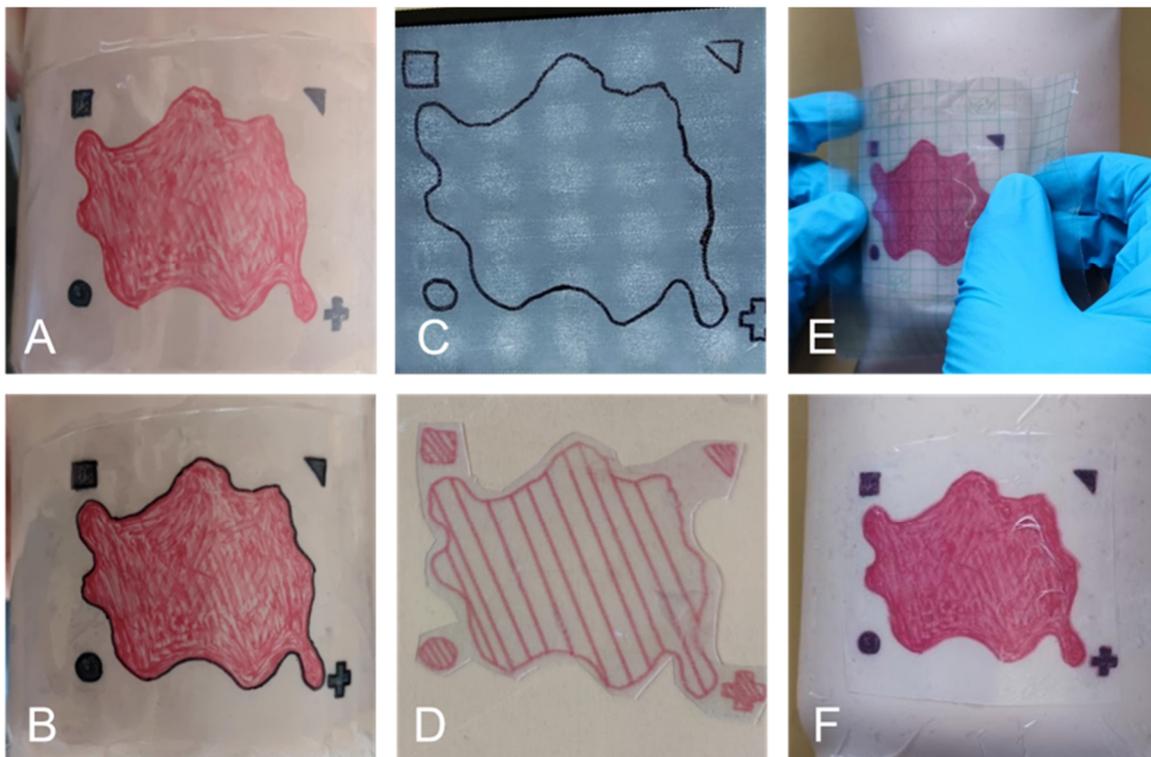


Abbildung 66: Darstellung des Arbeitsablaufes zur Herstellung eines personalisierten farbstoffhaltigen Pflasters. Einfügen der Markierungspunkte neben dem betroffenen Hautareal (A), Abpausen (B), Erstellung des Druckbildes mit Hilfe des Digitalmikroskops (C), bedrucktes PVA-Pflaster (D), Applikationsvorgang des PVA-Films in Kombination mit Opsite® Flexifix (E), Appliziertes Pflaster auf dem gewünschten Hautareal (F).

Die Applikation verlief wie gewünscht. Das Druckbild konnte passgenau auf die Vorlage auf dem Silikonstumpf geklebt werden. Damit ist die Applikation auf topografisch einfachen Hautarealen durchführbar. Topografien wie z.B. am Ellbogen bleiben dennoch eine Herausforderung, da eine faltenfreie Applikation dort komplexer ist. Durch bestimmte Schnitttechniken könnte dies jedoch ermöglicht werden.

3.5.5. Zusammenfassung

Die Erstellung und Anwendung personalisierter Pflaster sind komplex und basieren auf mehreren Prozessschritten, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Zunächst wurde gezeigt, dass sowohl mit der Abpaus- als auch mit der Fotografie-Methode

Druckbilder für plane Wunden erstellt werden können. Die Abpaus-Methode erwies sich ebenfalls geeignet, um Druckbilder an gewölbten Hautarealen zu erstellen.

Um die Orientierung bei der späteren Applikation zu erleichtern, wurden vier verschiedene Markierungen neben dem zu behandelnden Hautareal vor der Bilderstellung aufgetragen. Der zusätzlich eingefügte Balken im Druckbild spielt eine wichtige Rolle bei der Gewährleistung der Prozessstabilität. Die Vergrößerung des arzneistoffhaltigen Druckbildes um 0,6 mm in vertikaler und horizontaler Richtung stellt sicher, dass der gesamte Bereich der Dermatose mit dem wirkstoffhaltigen Druckbild abgedeckt wird, selbst bei geringfügigen Applikationsungenauigkeiten. Dieser Sicherheitszuschlag bietet einen Kompromiss zwischen einer zuverlässigen Behandlung der Hautareal und der Minimierung der Fläche der gesunden Haut, die mit dem Arzneistoff in Kontakt kommt. Die Implementierung der beschriebenen Maßnahmen hat dazu beigetragen, die Qualität und Zuverlässigkeit der Herstellung und Applikation der personalisierten Pflaster zu verbessern.

Die Durchführung der Stresstests war ein wichtiger Teil der Evaluierung und ermöglichten es das Verhalten der Pflaster während der alltäglichen Bewegung am Applikationsort zu beurteilen. Es wurde ihre Fähigkeit überprüft, den Kontakt zu dem Hautareal aufrechtzuerhalten, ohne sich abzulösen oder zu reißen. Es ist wichtig, einen Film zu finden, der sich flexibel an die Bewegungen der Haut anpassen kann und gleichzeitig ein angenehmes Tragegefühl hat, um den Therapieerfolg nicht zu beeinträchtigen. In den Untersuchungen erwies sich der PVA-Film als am besten geeignet. Weitere Untersuchungen und Anpassungen der Filmzubereitungen sind notwendig, um die Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit der Pflaster in Bezug auf Bewegungsstress weiter zu verbessern.

Die durchgeführten Versuche stellen einen ersten Ansatz dar, die praktische Anwendung personalisierter Pflaster zu standardisieren. Sie bieten einen Einblick in das Potenzial und die Durchführbarkeit des Konzepts. Grundlegende Aspekte wie die Generierung unterschiedlicher Druckbilder, die Applikation und das Verhalten der Pflaster unter Bewegungsstress konnten untersucht und bewertet werden. In Zukunft sollte die Bilderstellung mittels neuer Software überprüft werden, welche dreidimensionale Topografien berücksichtigen kann, da kontaktlose Methoden der Abpausmethode zu bevorzugen sind. Studien mit größeren Probandengruppen können helfen, statistisch relevante Daten bei der Beurteilung des Tragekomforts der Pflaster und einer damit verbundenen Therapietreue zu erheben.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, ein Konzept zur Herstellung arzneistoffbeladener personalisierter Pflaster zu entwickeln. Durch die Kombination von speziell entwickelten Tinten und Substraten war es erstmals möglich, maßgeschneiderte und individualisierte Pflaster für die Anwendung auf der Haut herzustellen. Zunächst wurden verschiedene Drucktinten für die Verarbeitung wasserlöslicher Arzneistoffe entwickelt und untersucht. Dabei wurden CMC und PVP als geeignete Polymere zur Tintenentwicklung identifiziert.

Um den ausgewählten Modellarzneistoff Propranolol Hydrochlorid verarbeiten zu können, wurde die Tinte auf Basis von PVP ausgewählt. Die Dosiergenauigkeit einzeldosierter Arzneiformen entsprach dabei den Anforderungen des europäischen Arzneibuches. Es wurden verschiedene Dosierungsstrategien entwickelt, um eine präzise Applikation der Zieldosis zu ermöglichen. Dazu gehörten die Variation der Bildauflösung und der Druckwiederholung im dynamischen Druckmodus sowie die Dosierung über die Tropfenanzahl und die Variation der Frequenz im statischen Druckmodus. Alle entwickelten Dosierstrategien erwiesen sich als geeignet für die lineare Dosierung der getesteten Tintenzubereitungen, wobei die statischen Methoden etwas besser abschnitten.

Im nächsten Schritt wurden potenzielle Filmzubereitungen als Substratgrundlage für den Druck optimiert. Dabei wurde auch das kommerzielle Medizinprodukt Opsite® Flexifix auf seine Eignung als Substrat untersucht. Die Entwicklung der Filme stellte eine Herausforderung dar, da die mechanischen Eigenschaften wie Flexibilität und Wasserbeständigkeit stark variierten. Entwickelte PVA- und HPMC-Filmzubereitungen erwiesen sich im Vergleich zum EC-Film als stabiler. Der EC-Film eignet sich aufgrund seines spröden Verhaltens nicht als Substrat. Opsite® Flexifix stellte durch seine hohe Flexibilität und Zugfestigkeit sowie Wasserbeständigkeit einen vielversprechenden Kandidaten dar.

Zur Überprüfung der Kompatibilität von Drucktinte und Filmzubereitung zur Erstellung eines akzeptierbaren Druckbildes wurden die Druckeigenschaften wie Geschwindigkeit, Auflösung und Qualitätsfaktor variiert. Hierbei stellte sich visuell heraus, dass diese Parameter die Qualität des Druckbildes erheblich beeinflussen. Deshalb ist es für die zukünftige Anwendung des Systems wichtig, diese die Druckparameter zu testen und weiter zu optimieren. Hierbei kam die Fragestellung auf, inwieweit eine qualitative, non-destruktive Überprüfung des Druckbildes und der quantitativen Arzneistoffmenge erfolgen kann. Die Fluoreszenz- und die Ramanspektroskopie könnten einen spannenden Ansatz darstellen. Eine weitere Fragestellung ergab sich aus der Überprüfung des Einflusses der Druckeinstellungen auf die Oberfläche und Adhäsionskräfte der Pflaster. Die Oberflächenbeschaffenheit und die Adhäsionskraft von Pflastern sind bisher nicht durch Arzneibuchvorschriften festgelegt. Laut der ICH-Richtlinie gibt es keine spezifischen Vorgaben für die Adhäsion oder die topografische Kompatibilität von Pflastern. Eine Bewertung dieser Größen besonders in Bezug auf die Hautveränderungen bei Erkrankungen muss für eine spezifische Pflasterentwicklung mit einbezogen werden. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen der Rauheit und den Adhäsionskräften der Pflaster

auf Schweinehaut beobachtet werden. Diese Erkenntnis bietet einen Ausgangspunkt für Vorhersagen der Adhäsionskraft anhand der Oberflächenbeschaffenheit. Die Raman-Untersuchungen zeigten, dass die Filmbildner Einfluss auf die Diffusionsprozesse innerhalb des Films haben, was die Lagerungszeiten der Pflaster limitiert. Die ausführliche Untersuchung dieser Faktoren ist daher unabdingbar, um eine geeignete Arzneiform zu entwickeln.

Die Verarbeitung schwerlöslicher Arzneistoffe, in dieser Arbeit Prednisolon, wurde durch die Herstellung von Nanosuspensionen durch Präzipitation ermöglicht. Dabei spielte das richtige Arzneistoff-Polymer-Verhältnis eine entscheidende Rolle. Hohe Arzneistoffanteile führten zu einer niedrigen Einkapselungseffizienz. Durch die Verwendung des Polymers PLGA konnte eine verlängerte Freisetzung des Arzneistoffs ermöglicht werden. Dies bietet eine vielversprechende Möglichkeit, die Arzneistoffabgabe nach Applikation des Films auf der Haut zu modifizieren. Darüber hinaus zeigte sich, dass verschiedene Konzentrationen von PVA in den entwickelten Tinten ebenfalls einen Einfluss auf die Freisetzung innerhalb der ersten Stunden hatten. Durch die Anpassung der PVA-Konzentration besteht die Möglichkeit, das Freisetzungsverhalten gezielt zu gestalten. Die richtige Kombination könnte längere Wechselintervalle der Pflaster für den Patienten ermöglichen. Um genaue Erkenntnisse darüber zu gewinnen, sollten jedoch klinische Studien durchgeführt werden.

Durch die Untersuchungen des Ablaufes zur Anwendung personalisierter Pflaster in der Praxis konnte gezeigt werden, dass auch die Druckbilderstellung, die Applikation, sowie das Verhalten der Pflaster auf der Haut eine kritische Rolle spielen. Diese Parameter sollten bei der Pflasterentwicklung frühzeitig überprüft werden, um neue Arzneizubereitungen zu entwickeln.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit die erfolgreiche Entwicklung eines Konzepts für personalisierte Pflaster verwirklicht werden. Dies bietet einen vielversprechenden Ausgangspunkt, um die im Rahmen der Entwicklung aufgetretenen Fragestellungen weiter zu untersuchen. Besonders die Entwicklung einer Strategie zur Überprüfung der Pflasterqualität sollte im Fokus stehen, um eine zukünftige Verwendung der personalisierten Pflaster zu ermöglichen.

5. Experimenteller Teil

5.1. Materialien

Tabelle 15: Verwendete Wirkstoffe

Substanz	Charge	Hersteller
Prednisolon, mikronisiert	20001355001	Caesar und Loretz (Hilden, Deutschland)
Propranolol-Hydrochlorid	181794001	Caesar und Loretz (Hilden, Deutschland)

Tabelle 16: Verwendete Hilfsstoffe für die Nanopartikelherstellung

Substanz	Hersteller
Poly(lactid-co-glycolid) (Resomer® RG 503 H)	Evonik Nutrition & Care, Essen, Deutschland
Polyvinylalkohol 4 -88	Merck, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 17: Verwendete Hilfsstoffe in den Tinten und Filmformulierungen

Substanz	Hersteller
Polyvinylalkohol 4-88 (PVA)	Merck, Ludwigshafen, Deutschland
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	BASF Ludwigshafen, Deutschland
Poloxamer 407 (Kolliphor P 407)	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Ethylcellulose (Aqualon N22)	Ashland, Covington, Kentucky, USA
Ethylcellulose (Aqualon N10)	Ashland, Covington, Kentucky, USA
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 606)	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
Triethylcitrat	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Polyethylenglykol 400	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Eudragit NE	Merck, Darmstadt, Deutschland
Eudragit RS	Merck, Darmstadt, Deutschland
Polysorbat 80	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Glycerol 85%	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Carboxymethylcellulose (Blanose C30)	Ashland, Covington, Kentucky, USA
Amaranth	BASF, Burgbernheim, Deutschland

Tabelle 18: Verwendete Hilfsstoffe für die Gefriertrocknung

Substanz	Hersteller
Trehalose	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Saccharose	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Mannitol	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland

Tabelle 19: Verwendete Substanzen für die analytischen Methoden

Substanz	Qualität	Hersteller
----------	----------	------------

Acetonitril	p.a.	Merck, Deutschland	Darmstadt,
gereinigtes Wasser	Millipore-gefiltert	Merck, Deutschland	Darmstadt,
Methanol	p.a.	Merck, Deutschland	Darmstadt,
Dimethylsulfoxid	p.a.	Merck, Deutschland	Darmstadt,

Tabelle 20: Verwendete Substanzen bei den Freisetzunguntersuchungen.

Substanz	Hersteller
Natriumchlorid	Merck, Darmstadt, Deutschland
Dinatriumhydrogenphosphat	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth, Karlsruhe Deutschland

5.2. Methoden

5.2.1. Entwicklung und Charakterisierung der Drucktinten

5.2.1.1. Herstellung und Charakterisierung der Tinten

Die verwendeten Hilfsstoffe CMC, PVP, Poloxamer 407, Tween® 20 und PVA 4-88 wurden abgewogen und in die entsprechende Menge demineralisiertes Wasser gegeben. Jede Zubereitung wurde bis zur vollständigen Auflösung der Hilfsstoffe gerührt. Die Tinten wurden 15 min lang vor jedem Druckprozess in einem Ultraschallbad (Sonorex, Bandelin electronic, Berlin, Deutschland) entgast, um vorhandene Luftblasen zu entfernen.

Für die Herstellung der Drucktinten mit Nanopartikeln wurden frisch hergestellte Nanosuspensionen verwendet. Die Hilfsstoffe Poloxamer 407 und Tween® 20 wurden in der benötigten Menge zugesetzt. Da PVA 4-88 durch die Herstellung der Nanosuspension bereits vorhanden war, wurde nur der fehlende Anteil der Hilfsstoffe zugesetzt und bis zur vollständigen Auflösung gerührt.

5.2.1.2. Viskosität

Zur Messung der dynamischen Viskosität wurde das Rheometer Kinexus Pro (Malvern Instruments, Worcestershire, Vereinigtes Königreich) verwendet. Der Konus mit 1° Neigung 60 mm Durchmesser (CP1/60 SR2482 SS) und die Plattengeometrie (PL65 S0520 SS) mit 65 mm Durchmesser wurden bei allen Messungen benutzt. Die Scherrate wurde auf 1000 s⁻¹ eingestellt und bei 30 °C gemessen, um die Scherkräfte während des Druckprozesses nachzuahmen. Die Messungen wurden dreifach durchgeführt und das arithmetische Mittel berechnet.

5.2.1.3. Oberflächenspannung

Zur Bestimmung der Oberflächenspannung aller hergestellten Drucktinten wurde das automatische Kraft-Tensiometer K100 (Krüss, Hamburg, Deutschland) verwendet. Hierbei wurde eine Wilhelmy-Platte als Messkörper ausgewählt. Jede Tinte wurde dreifach bei 30 °C vermessen.

5.2.1.4. Dichte

Die Dichte wurde mit einem Pyknometer (Brand, Wertheim, Deutschland) gemessen. Die Drucktinten wurden auf 30°C erwärmt, da dies der Temperatur während des Druckvorgangs entspricht. Das Pyknometer wurde genau gewogen, mit den Drucktinten exakt befüllt und erneut gewogen. Die Dichte wurde aus der Masse pro Volumen berechnet ($n=3$).

5.2.1.5. Untersuchung des Tropfenimpulses

Die Spannung von 90 Volt sowie Anstieg und Abfall dieser wurde mit 1 μ s konstant gehalten. Die Haltezeit wurde in 0,5- μ s-Schritten von 5 bis 15 μ s gesteigert. Mit Hilfe der integrierten Hochgeschwindigkeitskamera des Druckers wurden je zwei Bilder eines Tropfens aufgenommen. Anhand dieser Bilder konnte der Tropfen analysiert werden. Das integrierte Softwaretool „Advanced Drop Analysis“ wurde verwendet, um das Volumen und die Geschwindigkeit der Tröpfchen zu bestimmen [67]. Eine Übersicht des Druckers ist in Abbildung 67 dargestellt.

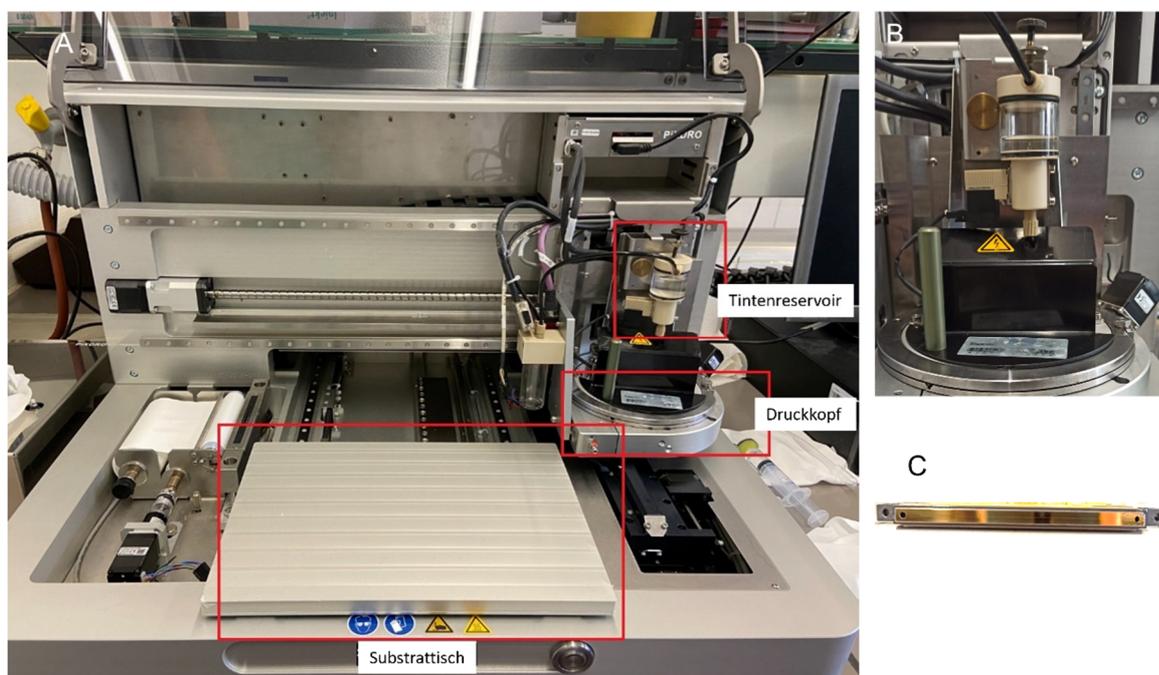


Abbildung 67: Pixdro LP 50 Drucker mit hervorgehobenem Substrattisch, Tintenreservoir und Druckkopf (A); Nahaufnahme des Tintenreservoirs (B) und Blick auf die Düsenplatte (C), modifiziert nach Fligge et al. [217].

5.2.1.6. Herstellung der Nanopartikel

Die Nanopartikel (NPs) wurden nach der von Yallapu et al. (2010) beschriebenen Methode der Nanopräzipitation mit leichten Modifikationen hergestellt. Es wurden 200 mg PLGA und 10 bis 40 mg Prednisolon in 10 ml Aceton gelöst. Die Lösung wurde in eine 10-ml-Spritze aufgezogen und in ein Becherglas mit 40 ml PVA 4-88-Lösung auf einem Magnetrührer bei 500 Umdrehungen pro Minute mit Hilfe einer Spritzenpumpe mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min eingetropft. Die Bildung von NPs begann sofort, was an der Trübung der Flüssigkeit zu erkennen war. Die Nanosuspension wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt, um die Bildung der Nanopartikel abzuschließen, und anschließend in einen Rotationsverdampfer überführt, um das restliche Aceton zu verdampfen. Um grobe Partikel und freie Prednisolonkristalle zu entfernen, wurde die Suspension in 1-ml-Aliquots aufgeteilt, in 1,5-ml-Eppendorf®-Röhrchen gefüllt und bei 268 Umdrehungen pro Minute mit einer Minispin® plus Zentrifuge (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) zentrifugiert. Um den Einfluss des PVA-Gehalts und des Verhältnisses von PLGA zu Prednisolon auf die resultierende Partikelgröße, das Zetapotenzial und die Verkapselungseffizienz zu untersuchen, wurde ein 2² vollfaktorieller Versuchsplan mit Zentralpunkt durchgeführt.

5.2.1.7. Einkapselungseffizienz (EE)

Zur Berechnung der Einkapselungseffizienz der Nanopartikelsuspensionen wurde eine indirekte Methode verwendet. Proben der frisch hergestellten Nanosuspensionen wurden 2 h lang bei 100 000 g ultrazentrifugiert (Optima XE Ultrazentrifuge Beckman Coulter, Brea, USA). Der nicht eingeschlossene Wirkstoff im Überstand wurde mit der unten genannten HPLC-Methode bestimmt (5.2.4). Die Proben wurden 1:1 mit DMSO verdünnt. Die quantifizierte Arzneimittelmenge wurde von der ursprünglich für die Herstellung verwendeten Arzneimittelmenge subtrahiert. Der Einkapselungseffizienz (EE) der Formulierung wurde mit der folgenden Gleichung berechnet (1):

$$EE [\%] = \frac{\text{Eingesetzter AS} - \text{gefundenener AS im Überstand}}{\text{Eingesetzter AS}} * 100$$

Formel 10: Berechnung der Einkapselungseffizienz (AS = Arzneistoff).

5.2.1.8. Partikelgrößenverteilung und Zeta-Potential

Zur Bestimmung des Zeta-Potenzials und der Partikelgröße wurde der Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical, Herrenberg, Deutschland) zur Durchführung der dynamischen Lichtstreuung (DLS) verwendet. Die Proben wurden 1:100 mit eingestelltem Wasser (pH 7, 50 µS) verdünnt und in eine durchsichtige Einweg-Kapillarzelle DTS1060 (Malvern Panalytical, Cambridge, Vereinigtes Königreich) gegeben. Die Temperatur wurde auf 25 °C eingestellt. Die Messdauer und die Anzahl der Durchläufe wurden automatisch eingestellt. Für die Redispergierungsversuche nach Gefriertrocknung wurde der SZ100 (Horiba, Kyoto,

Japan) verwendet. Der Z-Average und der Polydispersitätsindex wurden zur Analyse herangezogen (n=6).

5.2.2. Gefriertrocknung und Redispergierung

Zur Gefriertrocknung der Nanosuspensionen wurden den Dispersionen unterschiedliche Mengen an Zuckern und Zuckeralkoholen zugesetzt, um die Verbesserung des Redispergierverhaltens der Lyophilisate mit und ohne Zusatzstoffe zu untersuchen. Es wurden 0 %, 1 %, 5 % oder 10 % (w/w) Mannitol, Trehalose oder Saccharose verwendet. Für jede Probe wurden die Hilfsstoffe genau eingewogen und in der Nanosuspension aufgelöst. Anschließend wurden die Proben mit einem Alpha 1-4 LDplus Gefriertrockner (Christ, Osterode am Harz, Deutschland) gefriergetrocknet und bei -18 °C gelagert. Zur Untersuchung der Redispergierfähigkeit wurden die Proben in demineralisiertem Wasser für 10 min im Ultraschallbad dispergiert. Die Partikelgröße wurde mittels DLS (5.2.1.7) sechs Mal gemessen und der Mittelwert bestimmt.

5.2.3. Tintenstrahldruck

Es wurde ein PixDro LP50 Tintenstrahldrucker (Suss Microtec, Eindhoven, Niederlande) mit dem piezogesteuerten Drop-on-Demand-Druckkopf Spectra SL-128 (Fujifilm Dimatix, Santa Clara, USA) verwendet. Um einheitliche Bedingungen für jeden Druck zu schaffen, wurde die Temperatur des Druckkopfes sowie des Substrattisches auf 30 °C eingestellt. Das Vakuum des Tintenreservoirs wurde auf einen Unterdruck von 21 mbar und die Pulsspannung auf 100 V mit 90 % Leistung eingestellt. Durch den Unterdruck wird gewährleistet, dass die Tinte nicht aus dem Druckkopf fließt.

5.2.3.1. Dosierungsgenauigkeit

Vor jedem Druckvorgang wurde der Druckkopf 2 s lang gespült, und die Düsen wurden auf Tröpfchenvolumen, Geschwindigkeit und Fehlfunktion überprüft. Eine funktionierende Düse wurde ausgewählt, alle anderen Düsen wurden deaktiviert. Die Druckeinstellungen wurden mit der Bewegung in Richtung der y-Achse (Bewegung des Substrattisches) und bidirektionalen Druckweg gewählt, um eine Bewegung des Druckkopfes so weit wie möglich zu vermeiden. Die Druckgeschwindigkeit wurde auf 100 mm/s eingestellt. Der Wirkstoffgehalt von Prednisolon und Propranolol Hydrochlorid wurde durch HPLC-Analyse bestimmt (5.2.4). Das gedruckte Bild war ein Quadrat von 2x2 cm. Alle Drucke wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt.

5.2.4. HPLC-Methoden

5.2.4.1. Prednisolon

Der Prednisolon-Gehalt wurde mit Hilfe der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) untersucht. Ein Agilent 1260 Infinity HPLC-Gerät (Agilent Technologies, Santa Clara, Kalifornien) mit Diodenarray-UV-Absorptionsdetektor wurde verwendet.

Für die Untersuchung der Einkapselungseffizienz wurde eine C18-Säule, 150mm, 3 µm (Eurosphere II 100-3 C18A, Berlin, Deutschland) verwendet. Die mobile Phase bestand aus Wasser, Acetonitril und Methanol (50:25:25). Die isokratische Flussrate betrug 1 ml/min und die Detektionswellenlänge 254 nm. Die Retentionszeit lag bei 4,6 min bei einem Injektionsvolumen von 10 µl und einer Säulentemperatur von 40 °C. Die ermittelte Nachweisgrenze lag bei 0,14 µl und die Quantifizierungsgrenze bei 0,41 µg/ml.

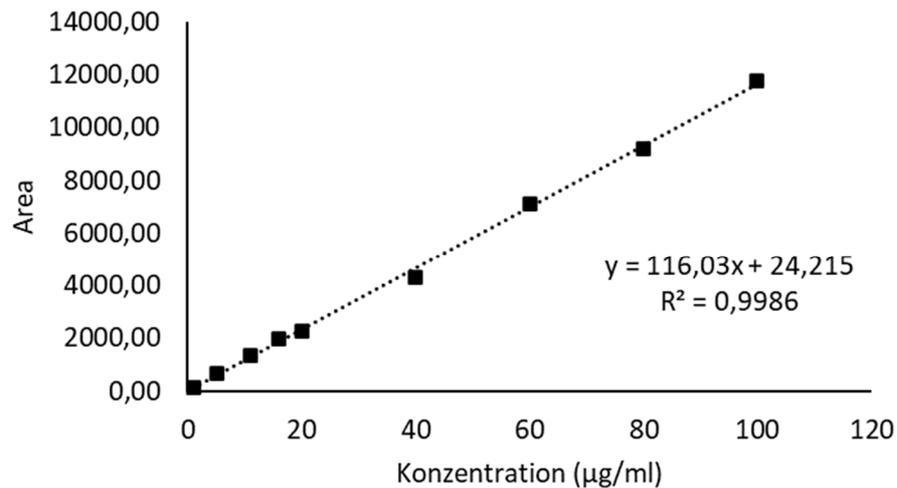


Abbildung 68: Kalibriergerade Prednisolon; HPLC- Säule C18, 150 x 4,6 mm (n=3, x ± s).

Für die Freisetzungstest der Pflaster wurde die Wellenlänge auf 242 nm eingestellt und eine C 18 100-5 Säule, 250 x 4,6 mm (Phenomenex Luna, Aschaffenburg, Deutschland) verwendet. Die übrigen Parameter wurden beibehalten. Die Retentionszeit betrug 8,2 min. Die Detektionsgrenze lag bei 0,04 µg/ml und die Quantifizierungsgrenze bei 0,12 µg/ml.

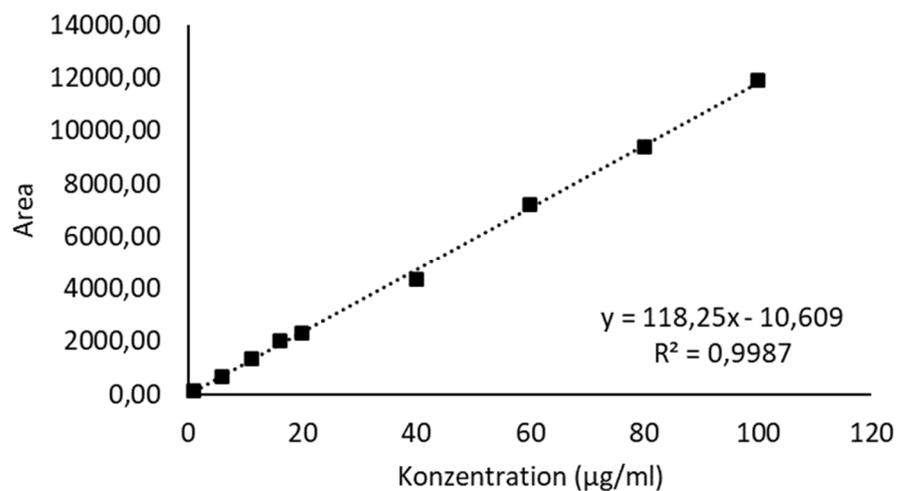


Abbildung 69: Kalibriergerade Prednisolon; HPLC-Säule: C 18 100-5, 250 x 4,6 mm (n=3, x ± s).

5.2.4.2. Propranolol-Hydrochlorid

Für die Gehaltsbestimmungen von Propranolol-Hydrochlorid wurde die Methode von Imam et al. verwendet [246]. Ein Elite LaChrom-System (Hitachi-VWR, Darmstadt, Deutschland) mit einem L2400-UV-Detektor, einem L-2300-Säulenofen und einem L-2200-Autosampler verwendet. Das Fließmittel bestand aus Acetonitril, Methanol und Phosphatpuffer pH 3,5 (50:35:15) und hatte eine isokratische Flussrate von 1 ml/min. Die Ofentemperatur betrug 25 °C. Eine 250 mm x 4,6 mm C18-Säule (Zorbax Eclipse Plus) mit einer Partikelgröße von 5 µm wurde verwendet. Die Retentionszeit lag bei 4 Minuten bei einer Wellenlänge von 250 nm. Das Einspritzvolumen lag bei 20 µl. Zur Kalibrierung wurde eine Verdünnungsreihe mit 5, 20, 40, 60 und 80 µg/ml im Freisetzungsmittel hergestellt.

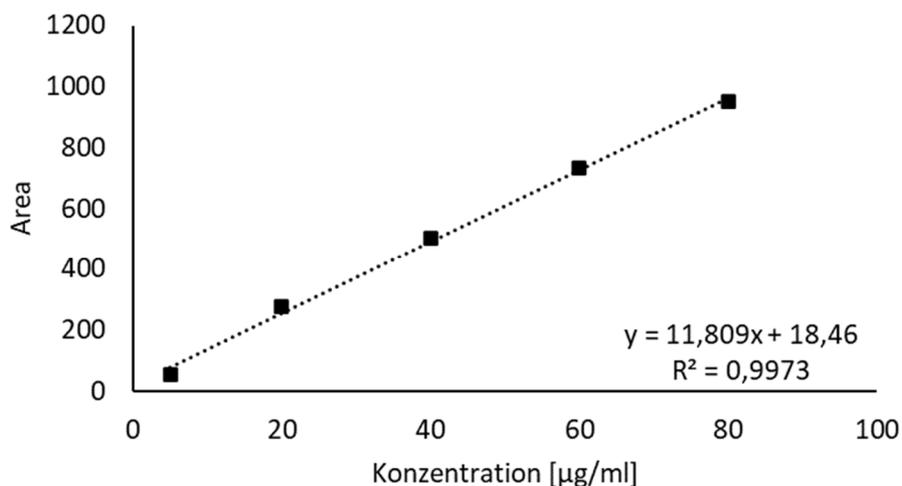


Abbildung 70: Kalibriergerade von Propranolol-Hydrochlorid (n=3, $x \pm s$).

5.2.5. Entwicklung und Charakterisierung der Filme

5.2.5.1. Herstellung der Filme

Zur Herstellung der Filme, die als Basis für die personalisierten Pflaster dienen, wurde zuerst das filmbildende Polymer und der entsprechende Weichmacher zugegeben, mit dem Lösungsmittel aufgefüllt, gemischt und auf einer Rührplatte (IKA, Staufen im Breisgau, Deutschland) gerührt, bis über Nacht eine homogene Lösung entstand. Die Filmlösungen wurden 20 Minuten lang in einem Ultraschallbad (Sonorex, Bandelin electronic, Berlin, Deutschland) entgast, um vorhandene Luftblasen zu entfernen. Die Filme wurden dann mit einer halbautomatischen Filmziehbank (Coatmaster®500, Erichsen, Hemer, Deutschland) mit einer Spaltbreite von 600 µm bzw. im Falle der PVA/PVP-Folie mit einer Spaltbreite von 300 µm und einer Geschwindigkeit von 6 mm/s auf einem Polyamid/Polyester-Liner (Mediflex XM AMWL 45/105, Amcor Flexibles, Gent, Belgien) gezogen. Die elektrisch beheizte Vakuumplatte der Filmziehbank wurde auf eine Temperatur von 40 °C eingestellt.

Tabelle 21: Zusammensetzung und Eigenschaften der entwickelten Filme

Filmbildner	Komposition	Eigenschaften
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	10 % Hydroxypropylmethylcellulose 5 % Polyethylenglykol 300 dem. Wasser ad 100 %	Wasserlöslicher, flexibler Film
Polyvinylalkohol/ Polyvinylpyrrolidone(PVA/PVP)	15 % Polyvinylalkohol 4-88 2,5 % Polyvinylpyrrolidon 3,75 % Propyleneglykol 10 % Ethanol dem. Wasser ad 100 %	Wasserlöslicher, flexibler Film
Ethylcellulose (EC)	20 % Ethylcellulose 5 % Triethylcitrat 5 % dem. Wasser Ethanol ad 100 %	Wasserunlöslicher, spröder Film

Nach einer 1 h Trocknung bei 40 °C und einer weiteren 12 h Trocknung bei Raumtemperatur wurden die zu bedruckenden Folien zunächst auf eine Größe von 20 x 30 cm geschnitten, damit sie auf den Tisch des Tintenstrahldruckers passten. Vor der weiteren Verwendung wurden die Folienstücke luftdicht in versiegelten Beuteln bei Raumtemperatur gelagert.

5.2.5.2. Flexibilität (Faltungstest)

Zur Durchführung des Tests wurden die Filme in 4 x 4 cm große Quadrate geschnitten. Zur Beurteilung der Flexibilität wurden die entsprechenden Folien nacheinander fünfmal gefaltet. Eine ausreichende Flexibilität war gegeben, wenn die Folien nach Faltung weder Risse noch Brüche aufwiesen. Der Test wurde vor und nach dem Bedrucken der Folien mit den Tinten in einer Dreifachbestimmung durchgeführt, um einen eventuellen Einfluss des Drucks auf die Flexibilität der Folien festzustellen.

5.2.5.3. Wasserbeständigkeit

Um die Wasserbeständigkeit bei geringer Wassereinwirkung zu bestimmen, wurde auf jeden der entwickelten Filme ein Tropfen demineralisiertes Wasser aufgetragen. Als Grenzwert für die Auflösung wurde 1 min festgelegt, was ungefähr der Dauer eines Druckvorgangs entsprechen sollte. Alle Tests wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt.

Zur Prüfung der Beständigkeit gegenüber größeren Flüssigkeitseinwirkungen, wurden drei Proben jeder Filmformulierung in eine Petrischale gegeben und 5 ml demineralisiertes Wasser hinzugefügt und über 5 min beobachtet. Auch hier wurden die Zeiten bestimmt, in denen die Filme zerfielen.

5.2.5.4. Reißfestigkeit

Die Reißfestigkeit der Folien wurde mit dem Texture Analyser TA.XTplus (Stable Micro Systems, Godalming, Vereinigtes Königreich) charakterisiert. Zu diesem Zweck wurden sowohl die unbedruckten Filmzubereitungen als auch die bedruckten Filme in einer Dreifachbestimmung getestet. Die in 4 x 4 cm große Abschnitte geschnittenen Filme wurden an jedem Ende zwischen zwei Klemmbanken eingespannt, wobei der Abstand zwischen der oberen und der unteren Klemmbanke 2 cm betrug. Der Stempel, an welchem sich die obere Klemme befand, wurde mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s maximal 15 cm senkrecht zur Probe bewegt. Es wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt und die jeweiligen Maximalkräfte wurden verglichen, um die Zugfestigkeit zu ermitteln.

5.2.5.5. Wirkstofffreisetzung Prednisolon

Um die Abgabe von Prednisolon aus den Nanopartikeln zu bestimmen, wurde eine Freisetzungsstudie durchgeführt. 30 mg der gefriergetrockneten NP wurden in 5,0 ml Wasser gegeben und dispergiert. Dann wurden 0,25 ml der Dispersion zu 4,75 ml PBS-Puffer mit einem pH-Wert von 5,2 und einer Natriumchlorid-Konzentration von 0,3 % (w/w) in eine 6-Well-Platte gegeben.

Für die Freisetzungsuntersuchungen der bedruckten Pflaster wurden diese mit der arzneistoffhaltigen Seite nach oben in einem 10-ml-Gefäß befestigt. 5 ml Puffer wurden hinzugefügt. Der PBS-Puffer wurde so ausgewählt, dass er den menschlichen Schweiß mit einem leicht sauren pH-Wert und geringem Elektrolytgehalt nachahmt (0,3%). Die Gefäße wurden auf einem Schüttler MAXQ 4450 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) bei 20 U/min und 32 °C geschüttelt.

Proben von 500 µl wurden nach 1, 2,5, 4, 5,5, 7, 24 und 48 h, bei den Nanosuspensionen zusätzlich nach 72 h entnommen und durch frischen Puffer ersetzt. Alle Proben wurden mittels HPLC-Analyse in dreifacher Bestimmung vermessen (5.2.4).

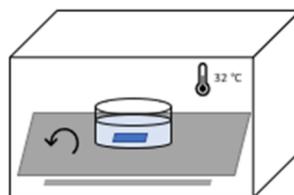


Abbildung 71: Schematische Darstellung des Freisetzungsaufbaus. Modifiziert nach Fligge et al. [217].

5.2.5.6. Wirkstofffreisetzung Propranolol

Die Freisetzungsuntersuchungen der Propranolol-haltigen Pflaster wurde mit Hilfe einer Franzzelle als Freisetzungsgefäß durchgeführt. 10,0 ml PBS-Puffer (siehe 5.4.3.) wurden in eine Franzzelle gegeben, welche in einem, durch eine Magnetrührplatte auf 32 °C beheiztem, Wasserbad stand (siehe Abbildung 73). In der Franzzelle befand sich ein Rührfisch, welcher mit 200 U/min von der beheizbaren Magnetrührplatte bewegt wurde.

Die Pflaster wurden so zugeschnitten, dass das Druckbild von 2 x 2 cm nicht beschädigt wurde und auf eine Halterung mit der wirkstoffhaltigen Seite nach außen festgeklebt. Zur Bestimmung des Wirkstoffgehaltes wurde entweder ein händischer Probenzug von 1,0 ml mit anschließender HPLC-Messung (5.2.4.2.) oder ein faseroptisches Sondensystem (UV-Vis-Sonde, Ocean Optics, Ostfildern, Deutschland) zur Inline-Messung verwendet, welche mittig in die Halterung plaziert wurde. Zu Beginn der Messung wurde die Pflasterhalterung sowie die UV-Vis-Sonde zeitgleich in die Franzzelle gegeben und sichergestellt, dass keine Luftblasen auf dem Spiegel der Sonde zu sehen waren. UV-Vis-Spektren wurden alle 100 ms mit einer Dauer von 10 ms aufgenommen wobei jedes 10. Spektrum für die Beurteilung der Freisetzungsdaten herangezogen wurden. D.h., dass alle 10. Sekunden ein entsprechendes Spektrum aufgenommen wurde.

Die Halterung wurde mit einem Formlabs Form 3+ SLA-3D-Drucker und Formlabs Clear Resin gedruckt. Stereolithographie (SLA) ist ein 3D-Druckverfahren, bei dem eine flüssige Photopolymerharzschicht schichtweise durch einen Laser ausgehärtet wird, um ein 3D-Modell zu erstellen. Die Schichthöhe betrug 50 µm und der Halter wurde mit Stützstrukturen gedruckt. Zur Nachbearbeitung wurde der Druck in Isopropanol 20 min lang gewaschen und anschließend 15 min bei 60 °C durch UV-Licht nachgehärtet.

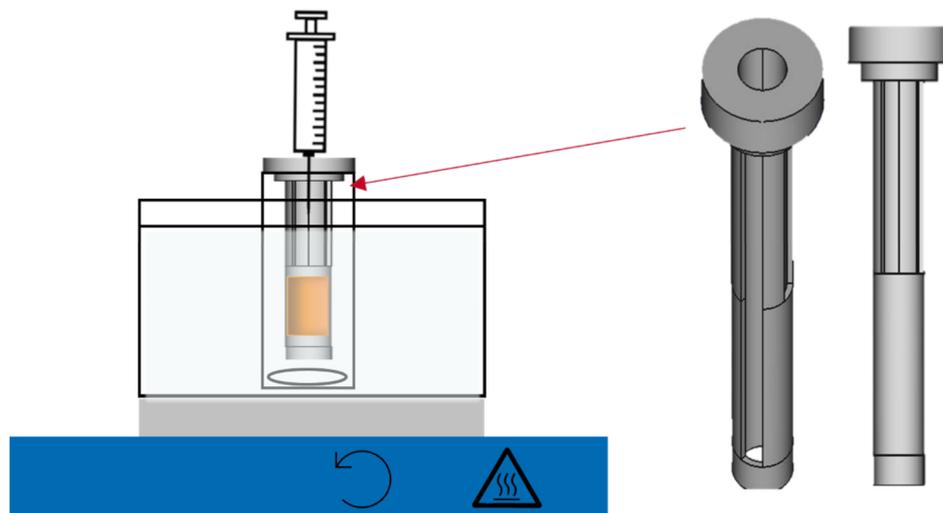


Abbildung 72: Freisetzungsaufbau mit manuellem Probenzug.

Zur Auswertung der Freisetzungsforschungen mit UV/Vis-Sonde wurde eine Verdünnungsreihe mit 5, 25, 45, und 65 µg/ml Propranolol-HCl in PBS-Puffer hergestellt und dreifach vermessen. Die Spektren zwischen 291 und 295 nm wurden ausgewertet.

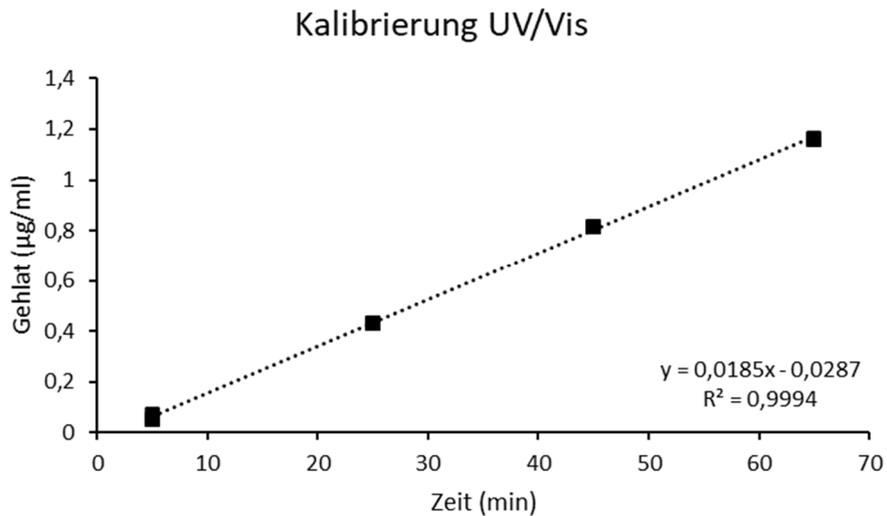


Abbildung 73: Kalibrierung von Propranolol-HCl mit der faseroptischen UV-Sonde (n=3, $\bar{x} \pm s$).

5.2.5.7. Adhäsionskraft

Die Bestimmung der Adhäsionskraft wurden mit Hilfe des Texture Analyser TA.XTplus (Stable Micro Systems, Godalming, UK) durchgeführt. Die Pflaster wurden hierfür mit der Rückseite auf einen Stempel mit einem Durchmesser von 0,5 cm mit Hilfe von doppelseitigem Klebeband aufgeklebt. Auf dem Tisch des Texture Analysers befand sich Schweinehaut, welche vorher mit isotonischem PBS-Puffer vorbehandelt wurde. Anschließend wurde die Oberfläche der Haut mit Ethanol gereinigt, um Rückstände aus der Schlachtung zu entfernen, und auf dem Tisch fixiert. Der Stempel samt Pflaster wurde mit einer Kraft von 5 N gegen die Schweinehaut gedrückt. Der Druck wurde 10 s lang aufrechterhalten. Dann wurde der Probenhalter mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/s nach oben bewegt und die resultierenden Kräfte dabei aufgenommen. Die Maximalkraft vor Kontaktverlust von Pflaster und Schweinehaut wurde zur Auswertung herangezogen. Alle Messungen wurden dreifach durchgeführt.

5.2.6. Bildgebende Verfahren

5.2.6.1. TEM-Messungen

Um die Morphologie der hergestellten Nanopartikel zu untersuchen, wurde die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) mit einem Zeiss EM902 Mikroskop (Carl Zeiss, Oberkochen, Deutschland) bei 80 kV und die Cryo-TEM mit einem Tecnai 12 Mikroskop (FEI, Oregon, USA) durchgeführt. Für die konventionellen TEM-Messungen wurden die Proben 1:2 mit destilliertem Wasser verdünnt und die Gitter eine Minute lang inkubiert. Vor der Messung wurden die Proben 30 s lang mit 2 % Uranylacetat behandelt. Die Cryo-TEM-Präparation wurde mit einem Grid Plunger Leica EM GP durchgeführt. Dabei wurden 3 µl der Probe mit einer Pipette auf ein TEM-Trägergitter gegeben. Unmittelbar vor der Cryopräparation wurde das Trägergitter für 15s hydrophilisiert. Nachdem die

überschüssige Flüssigkeit mit einem Filterpapier entfernt worden war, wurde das Gitter in flüssigem Ethan gefroren, anschließend in flüssigen Stickstoff überführt und dort bis zur Untersuchung im TEM gelagert.

5.2.6.2. Polarisationsmikroskop

Das Polarisationsmikroskop DM LB (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland), ausgestattet mit einer Leica DFC450 Kamera wurde verwendet, um Aussagen über den Zustand der Filme bzw. der gedruckten Filme zu machen und um das Auftreten von Kristallen zu beurteilen. Ein Polarisationsfilter wurde eingeschoben, um Kristalle sichtbar zu machen. Die Bilder wurden mit der Software Leica Application Suite (version 4.6) ausgewertet.

5.2.6.3. Digitalmikroskop

Die mikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Digitalmikroskop VHX 7000 (Keyence, Neu-Isenburg, Deutschland) aufgenommen. Alle Auswertungen wurden mit der integrierten Software durchgeführt. Es wurden entweder Ausschnitte der Proben oder die gesamte Probe betrachtet. Das sogenannte Imagestacking wurde verwendet, um die Übersichtsaufnahmen der Proben zu machen. Mehrere Einzelaufnahmen werden hierbei zu einem Bild zusammengefügt werden.

Zur Beurteilung der Oberflächenbeschaffenheit wurde die Rauheitsmessung der integrierten Software (3D profile measurement software, Model VHX-H5M) verwendet. Hierbei wurden je drei Linien in horizontaler und vertikaler Anordnung durch das Bild gelegt und die Messung durchgeführt. Anschließend wurde ein Grenzwert-Filter verwendet (siehe Abbildung 75). Die Software verwendet Gleichungen, die mit den Normen "ISO 4287:1997 Oberflächenrauheit - Definitionen" und "ISO 13565:1996" übereinstimmen.

	Maximum value	Minimum value
λ_s	Twice of pixel length	A half of Profile X-axis length
λ_c	The larger value of five times of pixel length or 0.025 mm	Minimum selection that exceeds profile X-axis length
λ_f		

Abbildung 74: Beschreibung des Grenzwertfilters [247].

Der Grenzwert ist ein ISO-Norm-Parameter (Abbildung 74). Es ist die Wellenlänge, bei der die Verstärkung des Phasenkompensationsfilters gleich 50 % ist. Hierbei werden die Größen genutzt um die Werte entsprechend im Programm zu filtern. Es wurde die Hälfte der Messstrecke der X-Achse als Filterangabe verwendet. Zur Beurteilung der Rauheit wurden anschließend der Ra- und der Rz-Wert herangezogen (Abbildung 75). Die gemittelte Rautiefe Rz ist der Durchschnitt der Einzelrautiefen aus fünf aufeinanderfolgenden Einzelmessstrecken im Rauheitsprofil. Die Extremwerte in jedem

Messabschnitt werden zu einer Spannweite zusammengezählt und dann durch die Anzahl der Messabschnitte geteilt. Der mittlere Rauwert R_a ist der arithmetische Durchschnitt aller Abweichungen des Rauheitsprofils von der Mittellinie über die Bezugsstrecke. Dies impliziert, dass der mittlere Rauwert R_a theoretisch dem Abstand der Linien gleichkommt, die sich ergeben würden, wenn die Erhebungen und Vertiefungen um die Mittellinie in gleichgroße Rechtecke projiziert würden [248].

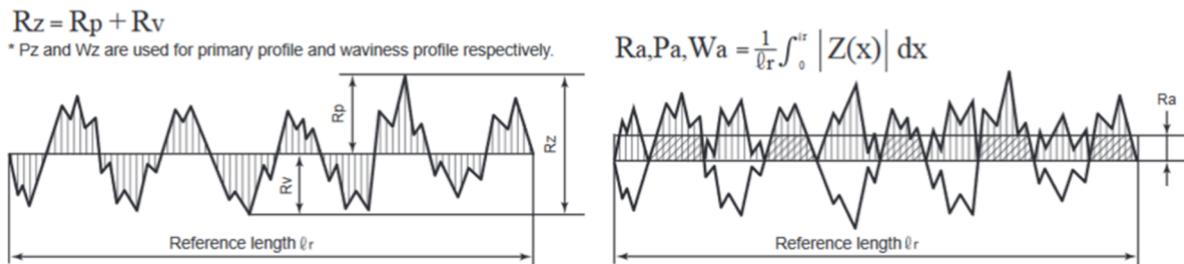


Abbildung 75: Berechnung des R_a - und R_z -Wertes (VHX-7000 User's Manual, 2020).

5.2.6.4. Aufnahmen mit dem atomaren Kraftmikroskop (AFM)

Für die AFM-Messungen wurde ein FexAFM 5 von Nanosurf (Liestal, Schweiz) mit einem C3000 Controller und der Nanosurf C3000 Software (v. 3.10.0.26) verwendet. Zur passiven Isolation gegen Vibrationen von außen stand das AFM auf der FlexAFM Sample Stage 204. Zur aktiven Isolation standen das AFM sowie die passive Isolation auf einem Halcyonics_i4 von Accurion (Göttingen, Deutschland). Es wurde in Luft bei Umgebungstemperatur im Kontaktmodus gemessen. Als Messspitze wurde eine Tap300Al-G (BudgetSensors, Sofia, Bulgarien) mit einem Radius <10 nm verwendet. Die nominelle Federkonstante lag bei 40 N/m und die Resonanzfrequenz bei 300 kHz.

5.2.6.5. Raman-mikroskopische Aufnahmen

Das Raman-System iWITec alpha300 R (WITec, Ulm, Deutschland) wurde verwendet, ausgestattet mit einer iDus Deep Depletion CCD-Kamera, welche für die Messungen auf -60°C gekühlt wurde. Als Spektrograph kam ein WITec UHTS 300 mit einem 600 Linien/mm Dispersionsgitter zum Einsatz. Die durchschnittliche spektrale Auflösung lag bei etwa $3,8$ $\text{cm}^{-1}/\text{Pixel}$. Pro Filmzubereitung wurden 6 Linienscans durchgeführt, 3 vertikal und 3 horizontal über die Grenzfläche Drucktinte und unbedruckte Filmzubereitung. Die lichtmikroskopischen Bilder wurden im Hellfeld mit einem Zeiss EC Epiplan HD 10x / 0.25 Objektiv erstellt. Die Bildflächen lagen bei $2,42 \times 2,42$ mm. Die Linienscans wurden über eine Strecke von 200 μm aufgenommen. Die Ortsauflösung lag bei 2 μm , pro Linienscan werden 100 Raman-Spektren generiert. Die Anregungswellenlänge lag bei 532 nm, die Laserleistung bei 2 mW. Als Objektiv kam ein Zeiss EC Epiplan-Neofluar Dic 50x / 0.8 zum Einsatz (Zeiss, Oberkochen, Deutschland). Die Belichtungszeit pro Spektrum lag bei $0,05$ s. Zur Auswertung wurde die Software WITec FIVE 5.3.18.110 (WITec, Ulm Deutschland) verwendet. Die Signalstärke der Spektren wurden über die gemessene Strecke aufsummiert und anschließend normalisiert. Dies sollte Rückschluss über die Verteilung

des Farbstoffs im Pflaster und die Schärfe der Kanten des Druckbildes geben. Die Strecke vom niedrigsten bis zum höchsten Messsignal des Farbstoffs auf dem Pflaster wurde gemessen und mit der Strecke nach der Lagerungszeit verglichen. Die Differenz wurde zu Beurteilung der Diffusionsstrecke herangezogen.

5.2.7. Bilderstellung der Druckvorlagen mit dem Digitalmikroskop

Die PE-Folien, welche zum Abpausen des Hautareals verwendet wurden, wurden unter dem Digitalmikroskop mit Hilfe des Image-Stacking analysiert. Dabei fährt das Mikroskop automatisch die gesamte Probe ab und setzt die einzeln aufgenommenen Bilder zu einem großen Bild zusammen. Mit Hilfe der Markierungsoption der Software wurde die gezeichnete Linie des Folienstiftes markiert. Die Innenliegende Fläche wurde manuell markiert. Der gesamte markierte Bereich stellte die Vorlage für das Druckbild dar. Das Bild wurde in eine monochrome Bitmap-Datei konvertiert und anschließend in der Software des Pixdro LP50 als Druckbild hinterlegt.

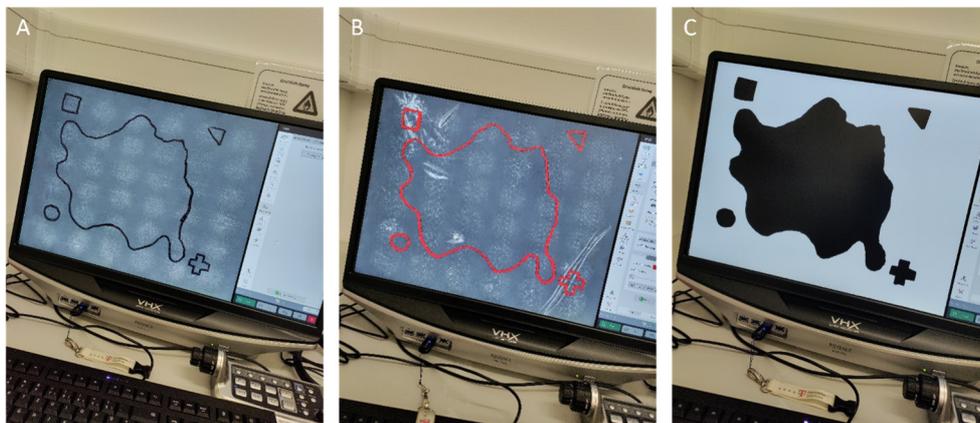


Abbildung 76: Erstellung des Druckbildes am Digitalmikroskop. Erstellung eines Bildes durch Image Stacking (A), automatische Markierung der Zeichnung (B), manuelles Ausfüllen der Form, die als Druckbild hinterlegt wurde (C).

6. Referenzen

- [1] Nolte, J., Aufbau der Haut – DocCheck. <https://www.doccheck.com/de/detail/photos/42378-aufbau-der-haut> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [2] Cooper, E. R., Increased skin permeability for lipophilic molecules. *J Pharm Sci*, 1984, 73 (8), 1153–1156.
- [3] Yousef, H.; Alhadj, M.; Sharma, S, Anatomy, Skin (Integument), Epidermis, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/> (Zuletzt aufgerufen: 21. Juli 2023).
- [4] Fritsch, P.; Schwarz, T., Aufbau und Funktionen der Haut, In: *Dermatologie Venerologie*, Fritsch, P.; Schwarz, T. (Hrsg.), Berlin: Springer, 2018, S. 5-68.
- [5] Richard, C.; Cassel, S.; Blanzat, M., Vesicular systems for dermal and transdermal drug delivery. *RSC Adv*, 2020, 11 (1), 442–451.
- [6] Prow, T. W.; Grice, J. E.; Lin, L. L.; Faye, R.; Butler, M.; Becker, W.; Wurm, E. M. T.; Yoong, C.; Robertson, T. A.; Soyer, H. P.; Roberts, M. S., Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63 (6), 470–491.
- [7] Files, J.; Kling, J. M., Transdermal delivery of bioidentical estrogen in menopausal hormone therapy: a clinical review. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 17 (4), 543–549.
- [8] Whitehead, M. I.; Fraser, D.; Schenkel, L.; Crook, D.; Stevenson, J. C., Transdermal administration of oestrogen/progestagen hormone replacement therapy. *The Lancet*, 1990, 335 (8685), 310–312.
- [9] Grond, S.; Radbruch, L.; Lehmann, K. A., Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. *Clinical Pharmacokinetics*, 2000, 38 (1), 59–89.
- [10] Mystakidou, K.; Befon, S.; Tsilika, E.; Dardoufas, K.; Georgaki, S.; Vlahos, L., Use of TTS fentanyl as a single opioid for cancer pain relief: A safety and efficacy clinical trial in patients naive to mild or strong opioids. *Oncology*, 2002, 62 (1), 9–16.
- [11] Bos, J. D.; Meinardi, M. M. H. M., The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*, 2000, 9 (3), 165–169.
- [12] Pliquett, U.; Weaver, J. C., Electroporation of human skin: simultaneous measurement of changes in the transport of two fluorescent molecules and in the passive electrical properties. *Bioelectrochem Bioenerg*, 1996, 39 (1) 1–12.
- [13] Holmgaard, R.; Nielsen, J. B., Dermal absorption of pesticides – evaluation of variability and prevention. 2008, <https://www2.mst.dk/udgiv/publications/2009/978-87-7052-980-8/pdf/978-87-7052-981-5.pdf> (Zuletzt aufgerufen 09. Mai 2024).

- [14] Ossowicz, P.; Klebeko, J.; Janus, E.; Nowak, A.; Duchnik, W.; Kucharski, L.; Klimowicz, A., The effect of alcohols as vehicles on the percutaneous absorption and skin retention of ibuprofen modified with L-valine alkyl esters. *RSC Adv*, 2020, 10 (68), 41727–41740.
- [15] Gupta, R.; Dwadasi, B. S.; Rai, B.; Mitragotri, S., Effect of chemical permeation enhancers on skin permeability: In silico screening using molecular dynamics simulations. *Scientific Reports*, 2019, 9 (1), 1–11.
- [16] Curdy, C.; Kalia, Y. N.; Guy, R. H., Non-invasive assessment of the effects of iontophoresis on human skin in-vivo. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 53 (6), 769–777.
- [17] Gupta, M.; Agrawal, U.; Vyas, S. P., Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9 (7), 783–804.
- [18] Shahzad, Y.; Louw, R.; Gerber, M.; Du Plessis, J., Breaching the skin barrier through temperature modulations. *J Control Release*, 2015, 202, 1–13.
- [19] Hay, R. J.; Johns, N. E.; Williams, H. C.; Bolliger, I. W.; Dellavalle, R. P.; Margolis, D. J.; Marks, R.; Naldi, L.; Weinstock, M. A.; Wulf, S. K.; Michaud, C.; Murray, C. J. L.; Naghavi, M., The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*, 2014, 134 (6), 1527–1534.
- [20] Johnson, M. T.; Roberts, J., Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years, United States, 1971-1974. *Vital and health statistics. Series 11, Data from the National Health Survey*, Nr. 212. November 1978. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/12700> (Zuletzt aufgerufen: 08 Nov. 2024).
- [21] Alani, A.; Sadlier, M.; Uddin, A.; Hackett, C.; Ramsay, B.; Ahmad, K., An analysis of inpatient dermatologic consultations at University Hospital Limerick: inadequate infrastructure leads to acute skin failure: *Ir J Med Sci*, 2017, 186 (2), 305–307.
- [22] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), European Pharmacopoeia, 11.5 Ausgabe, Strasbourg, 2024.
- [23] Ph. Eur. 11.5, 07/2021:1011, Patches, 07/2021:3032 Plasters, medicated, In: European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, 2024.
- [24] Prodduturi, S.; Sadrieh, N.; Wokovich, A. M.; Doub, W. H.; Westenberger, B. J.; Buhse, L., Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: Effect of heat and compromised skin. *J Pharm Sci*, 2010, 99 (5), 2357–2366.
- [25] Hmingthansanga, V.; Singh, N.; Banerjee, S.; Manickam, S.; Velayutham, R.; Natesan, S., Improved topical drug delivery: role of permeation enhancers and advanced approaches. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (12), 2818.

- [26] Tipre, D. N.; Vavia, P. R., Formulation optimization and stability study of transdermal therapeutic system of nicorandil. *Pharm Dev Technol*, 2002, 7 (3), 325–332.
- [27] Lang, L. M. G.; Simmonite, N.; West, S. G.; Day, S., Salicylic acid in the treatment of corns. *The Foot*, 1994, 4 (3), 145–150.
- [28] Gibbs, S.; Harvey, I.; Sterling, J.; Stark, R., Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2, CD001781.
- [29] Ph. Eur. 11.5, 07/2021:0132, Semi-solid preparations for cutaneous application, In: European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, 2024.
- [30] Beiersdorf, Hansaplast – Hornhaut-Pflaster. <https://www.hansaplast.de/produkte/fusspflege/fusspflaster-druckschutz/hornhaut-pflaster-de> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov 2024).
- [31] Long, C. C.; Finlay, A. Y., The finger-tip unit – a new practical measure, *Clin Exp Dermatol*, 1991, 16 (6), 444-447.
- [32] Stiefel GmbH & Co. KG, Beipackzettel Isotrex Creme 0,1%. <https://medikamio.com/de/de/medikamente/isotrex-creme-01/pil> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov 2024).
- [33] Dr. Kade pharmazeutische Fabrik GmbH, Kadefungin 3 Kombip.20 g Creme+3 Vaginaltabl.–Beipackzettel.
<https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/kadefungin-3-kombip20-g-creme3-vaginaltabl-3766139.html> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [34] Galderma, Soolantra 10 mg/g Creme, 2018. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/020649> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [35] Takahashi, A.; Suzuki, S.; Kawasaki, N.; Kubo, W.; Miyazaki, S.; Loebenberg, R.; Bachynsky, J.; Attwood, D., Percutaneous absorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from in situ gelling xyloglucan formulations in rats *Int J Pharm*, 2002, 246 (1–2), 179–186.
- [36] Aspen Germany GmbH, EMLA Creme. <https://www.emla.de/anwendung/emla-creme/> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [37] Gottlieb, A. B., Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53 (1), 3–16.
- [38] Kristina, S. A.; Wiedyaningsih, C.; Widyakusuma, N. N.; Aditama, H., Extemporaneous compounding practice by pharmacists: A systematic review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2017, 9 (2), 42.

- [39] Salzmann, S.; Salzmann, M.; Staubach, P., Compounded preparations in dermatology – analysis of prescribing habits in everyday clinical practice in Germany. *JDDG*, 2020, 18 (4), 334–340.
- [40] Staubach, P.; Salzmann, S.; Peveling-Oberhag, A.; Weyer, V.; Zimmer, S.; Gradl, G.; Lang, B. M., Extemporaneous formulations in Germany – relevance for everyday clinical practice. *JDDG*, 2018, 16 (5), 566–574.
- [41] Teixeira, A.; Teixeira, M.; Bento, C.; Azevedo, L. F.; Vasconcelos, V.; Bahia, M. F.; Torres, T.; Morna, C.; Castro, E.; Vidal, D. G.; E Sousa, H. F. P.; Dinis, M. A. P.; Almeida, I. F.; Almeida, V., Patterns of dosage regimen instructions regarding topical medicines: how is the information perceived by patients? *J Dermatol Treat*, 2022, 33 (4), 2325–2330.
- [42] Paterson, D. A.; Hallier, J.; Jenkins, E.; Cordery, S. F.; Delgado-Charro, M. B., Is the skin absorption of hydrocortisone modified by the variability in dosing topical products? *Pharmaceutics*, 2018, 10 (1), 9.
- [43] Horn, E. J.; Domm, S.; Katz, H. I.; Lebwohl, M.; Mrowietz, U.; Kragballe, K., Topical corticosteroids in psoriasis: Strategies for improving safety. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, 24 (2), 119–124.
- [44] Sathe, P.; Saka, R.; Kommineni, N.; Raza, K.; Khan, W., Dithranol-loaded nanostructured lipid carrier-based gel ameliorate psoriasis in imiquimod-induced mice psoriatic plaque model. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45 (5), 826–838.
- [45] Ceilley, R. I.; Jorizzo, J. L.; Zografos, P., Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68 (1), 28–38.
- [46] Devaux, S.; Castela, A.; Archier, E.; Gallini, A.; Joly, P.; Misery, L.; Aractingi, S.; Aubin, F.; Bachelez, H.; Cribier, B.; Jullien, D.; Le Maître, M.; Richard, M.-A.; Ortonne, J.-P.; Paul, C., Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26 (3), 61–67.
- [47] Burr, S., Product FOCUS 23 Fludroxycortide Tape: A versatile, well-tolerated treatment option. *Dermatol Nur*, 2021, 20 (2), 23-26.
- [48] Ly, S.; Amici, J. M.; Role of betamethasone valerate 2.250 mg medicated plaster in the treatment of psoriasis and other dermatological pathologies: A review. *Drugs Context*, 2018, 7, 1–11.
- [49] Maccari, F., Improvement of inflammatory dermatoses severity and quality of life in patients treated with a betamethasone valerate plaster (LIBERE study). *J Dermatol Treat*, 2016, 27 (1), 59–63.
- [50] Braham, S. J.; Pugashetti, R.; Koo, J.; Maibach, H. I., Occlusive therapy in atopic dermatitis: Overview. *J Dermatol Treat*, 2010, 21 (2), 62–72.

- [51] Heumann, Fachinformation Fentanyl Matrixpflaster Heumann. https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Fentanyl-Heumann-Matrixpflaster.pdf (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [52] Konya, C.; Sanada, H.; Sugama, J.; Okuwa, M.; Kamatani, Y.; Nakagami, G.; Sakaki, K., Skin injuries caused by medical adhesive tape in older people and associated factors. *J Clin Nurs*, 2010, *19* (9–10), 1236–1242.
- [53] Christoffers, W. A.; Coenraads, P. J.; Schuttelaar, M L., Bullous allergic reaction caused by colophonium in medical adhesives. *Contact Dermatitis*, 2014, *70* (4), 256–257.
- [54] Kawahara K.; Tojo, K., Skin irritation in transdermal drug delivery systems: a strategy for its reduction. *Pharm Res*, 2007, *24* (2), 399–408.
- [55] Ph. Eur. 11.5, 01/2021:1807, Oromucosal preparations, In: European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, 2024.
- [56] Abilova, G. K.; Kaldybekov, D. B.; Ozhmukhametova, E. K.; Saimova, A. Z.; Kazybayeva, D. S.; Irmukhametova, G. S.; Khutoryanskiy, V. V., Chitosan/poly(2-ethyl-2-oxazoline) films for ocular drug delivery: Formulation, miscibility, in vitro and in vivo studies. *Eur Polym J*, 2019, *116*, 311–320.
- [57] Wafa, H. G.; Essa, E. A.; El-Sisi, A. E.; El Maghraby, G. M., Ocular films versus film-forming liquid systems for enhanced ocular drug delivery. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, *11* (3), 1084–1095.
- [58] Shinde, S.; Ghonge, M.; Kathpalia, H., Recent updates on oral and dermal film-based formulations and their applications. *Curr Drug Deliv*, 2022, *20* (4), 335–349.
- [59] Saraiva, M. M.; da Silva Campelo, M.; Câmara Neto, J. F.; Nogueira Lima, A. B.; de Almeida Silva, G.; de Freitas Figueredo Dias, A. T.; Pontes Silva Ricardo, N. M.; Kaplan, D. L.; Ribeiro, M. E. N. P., Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2023, *111* (1), 220–233.
- [60] Pereira, R.; Carvalho, A.; Vaz, D. C.; Gil, M. H.; Mendes, A.; Bártolo, P., Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications. *Int J Biol Macromol*, 2013, *52* (1), 221–230.
- [61] Garnock-Jones, K. P.; Keating, G. M., Lidocaine 5% medicated plaster: A review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs*, 2009, *69* (15), 2149–2165.
- [62] Repka, M. A.; Prodduturi, S.; Stodghill, S. P., Production and characterization of hot-melt extruded films containing clotrimazole. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, *29* (7), 757–765.

- [63] Ehtezazi, T.; Algellay, M.; Islam, Y.; Roberts, M.; Dempster, N. M.; Sarker, S. D., The application of 3D printing in the formulation of multilayered fast dissolving oral films. *J Pharm Sci*, 2018, *107* (4), 1076–1085.
- [64] Janßen, E. M.; Schliephacke, R.; Breitenbach, A., Breitzkreutz, J., Drug-printing by flexographic printing technology — A new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm*, 2013, *441* (1–2), 818–825.
- [65] Siemann, U., Solvent cast technology – A versatile tool for thin film production. *Prog Colloid Polym Sci*, 2005, *130*, 1–14.
- [66] Karki, S.; Kim, H.; Na, S. J.; Shin, D.; Jo, K.; Lee, J., Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm Sci*, 2016, *11* (5), 559–574.
- [67] Kiefer, O., Individualised medicines by pharmaceutical inkjet printing onto orodispersible films. Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2022.
- [68] Speer, I.; Preis, M.; Breitzkreutz, J.; Prolonged drug release properties for orodispersible films by combining hot-melt extrusion and solvent casting methods. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, *129*, 66–73.
- [69] Centkowska, K.; Ławrecka, E.; Sznitowska, M., Technology of orodispersible polymer films with micronized loratadine — influence of different drug loadings on film properties. *Pharmaceutics*, 2020, *12* (3), 250.
- [70] Steiner, D.; Tidau, M.; Finke, J. H., Embedding of poorly water-soluble drugs in orodispersible films — comparison of five formulation strategies. *Pharmaceutics*, 2023, *15* (1), 17.
- [71] Scarpa, M., Stegemann, S.; Hsiao, W.-K.; Pichler, H.; Gaisford, S.; Bresciani, M.; Paudel, A.; Orlu, M., Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm*, 2017, *523* (1), 327–335.
- [72] Jiang, Y.; Wang, M., Personalized medicine in oncology: tailoring the right drug to the right patient. *Biomark Med*, 2010, *4* (4), 523–533.
- [73] Goetz, L. H.; Schork, N. J., Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*, 2018, *109* (6), 952–963.
- Matsui, S., Genomic biomarkers for personalized medicine: Development and validation in clinical studies. *Comput Math Methods Med*, 2013, 1–9. doi: 10.1155/2013/865980.
- [75] Feero, W. G.; Guttmacher, A. E., Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Acad Pediatr*, 2014, *14* (1), 14–22.
- [76] Walker, D. I.; Go, Y. M.; Liu, K.; Pennell, K. D.; Jones, D. P., Population screening for biological and environmental properties of the human metabolic phenotype:

- Implications for personalized medicine. In: *Metabolic Phenotyping in Personalized and Public Healthcare*, Holmes, E.; Nicholson, J. K.; Darzi, A. W.; Lindon, J. C. (Hrsg.). Elsevier, 2016, S. 167-211.
- [77] Trasta, A., Personalized medicine and proper dosage. *EMBO Rep*, 2018, 19 (4). doi: 10.15252/EMBR.201845957.
- [78] Manzari, M. T.; Shamay, Y.; Kiguchi, H.; Rosen, N.; Scaltriti, M.; Heller, D. A., Targeted drug delivery strategies for precision medicines. *Nat Rev Mater*, 2021, 6 (4), 351–370.
- [79] Vassy, J. L.; Lautenbach, D. M.; McLaughlin, H. M.; Won Kong, S.; Christensen, K. D.; Krier, J.; Kohane, I. S.; Feuermann, L. Z.; Blumenthal-Barby, J.; Scott Roberts J.; Soleymani Lehmann, L.; Ho, C. Y.; Ubel, P. A.; MacRae, C. A.; Seidman, C. E.; Murray, M. F.; McGuire, A. L.; Rehm, H. L.; Green, R. C., The MedSeq Project: A randomized trial of integrating whole genome sequencing into clinical medicine. *Trials*, 2014, 15 (85). doi: 10.1186/1745-6215-15-85.
- [80] Subramanian, M.; Wojtuszczyń, A.; Favre, L.; Boughorbel, S.; Shan, J.; Letaief, K. B.; Pitteloud, N.; Chouchane, L., Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. *J Transl Med*, 2020, 18 (472), 1-12.
- [81] Ahmedzai, S. H., Personalized medicine—one size fits one: Tailoring pain therapy to individuals’ needs. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2013, 27 (1), 83–85.
- [82] Ferrara, R.; Campochiaro, C.; Garassino, M. C., Shifting from a “one size fits all” to a tailored approach for immune-related adverse events. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (2), 183–186.
- [83] Wening, K.; Breitzkreutz, J., Novel delivery device for monolithical solid oral dosage forms for personalized medicine. *Int J Pharm*, 2010, 395 (1–2), 174–181.
- [84] Goel G.; Lee, J. J., Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-FU — a critical element toward personalized medicine. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13, (1), 1–2.
- [85] Carvalho, M.; Almeida, I. F.; Zuccari, G.; Marimpietri, D., The role of pharmaceutical compounding in promoting medication adherence. *Pharmaceuticals*, 2022, 15 (9), 1091.
- [86] vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen, „In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin“, <https://www.vfa.de/de/arsneimittel-forschung/datenbanken-zu-arsneimitteln/individualisierte-medizin.html?sort=MedikamentIndikation#listmedikamentepersonalisiert-90747> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [87] Breathnach, A.; Concannon, E.; Dorairaj, J.; Shaharan, S.; McGrath, J.; Jose, J.; Kelly, J. L.; Leahy, M. J., Preoperative measurement of cutaneous melanoma and nevi thickness with photoacoustic imaging. *J Medl Imaging*, 2018, 5 (1), 015004.

- [88] Haleem, A.; Javaid, M., 3D scanning applications in medical field: A literature-based review. *Clin Epidemiol Glob Health*, 2019, 7 (2), 199–210.
- [89] Kovacs, L.; Zimmermann, A.; Brockmann, G.; Baurecht, H.; Schwenger-Zimmerer, K.; Papadopulos, N. A.; Papadopoulos, M. A.; Sader, R.; Biemer, E.; Zeilhofer, H. F., Accuracy and precision of the three-dimensional assessment of the facial surface using a 3-D laser scanner. *IEEE Trans Med Imaging*, 2006, 25 (6), 742–754.
- [90] Uddin, M. J.; Hassan, J.; Douroumis, D., Thermal inkjet printing: Prospects and applications in the development of medicine. *Technologies*, 2022, 10 (5), 108.
- [91] Wallis, M.; Al-Dulimi, Z.; Tan, D. K.; Maniruzzaman, M., Nokhodchi, A., 3D printing for enhanced drug delivery: current state-of-the-art and challenges. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46 (9), 1385–1401.
- [92] Le, H. P., Progress and Trends in Ink-jet Printing Technology. In: *Recent Progress in Ink Jet Technologies II*, Hanson, E. (Hrsg.), Springfield, Virginia: Imaging Sci technol, 1999, S. 1-14.
- [93] Hoath, S. D., *Fundamentals of inkjet printing: the science of inkjet and droplets*. Weinheim: Wiley-VCH, 2016.
- [94] Rayleigh, F. R. S., On the instability of jets. *P Lond Math Soc*, 1878, s1-10 (1), 4–13.
- [95] Derby, B., Inkjet printing of functional and structural materials: fluid property requirements, feature stability, and resolution. *Annu Rev Mater Res*, 2010, 40, 395–414.
- [96] Brünahl, J., Physics of piezoelectric shear mode inkjet actuators. Dissertation, Royal Institute of Technology, Universität Stockholm, 2003.
- [97] Wijshoff, H., The dynamics of the piezo inkjet printhead operation. *Phys Rep*, 2010, 491 (4-5), 77-177.
- [98] Scoutaris, N.; Ross, S.; Douroumis, D., Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. *Pharm Res*, 2016, 33, 1799-1816.
- [99] Kiefer, O.; Fischer, B.; Breitzkreutz, J., Fundamental Investigations into Metoprolol Tartrate Deposition on Orodispersible Films by Inkjet Printing for Individualised Drug Dosing. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (2), 1–16.
- [100] Edinger, M.; Bar-Shalom, D.; Sandler, N.; Rantanen, J.; Genina, N., QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int J Pharm*, 2018, 536 (1), 138–145.
- [101] Öblom H.; Cornett, C; Bøtker, J.; Frokjaer, S.; Hansen, H.; Rades, T.; Rantanen, J.; Genina, N., Data-enriched edible pharmaceuticals (DEEP) of medical cannabis by inkjet printing. *Int J Pharm*, 2020, 589 (1), 119866.

- [102] Uddin, M., J.; Scoutaris, N.; Klepetsanis, P.; Chowdhry, B.; Prausnitz, M. R.; Douroumis, D., Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of anticancer agents. *Int J Pharm*, 2015, 494 (2), 593–602.
- [103] Infanger, S.; Haemmerli, A.; Iliev, S.; Baier, A.; Stoyanov, E.; Quodbach, J., Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *Int J Pharm*, 2019, 555, 198–206.
- [104] Lammerding, L. C.; Breitzkreutz, J., Technical evaluation of precisely manufacturing customized microneedle array patches via inkjet drug printing. *Int J Pharm*, 2023, 642, 123173.
- [105] Manikkath J.; Subramony, J. A., Toward closed-loop drug delivery: Integrating wearable technologies with transdermal drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179, 113997.
- [106] Daly, R.; Harrington, T. S.; Martin, G. D.; Hutchings, I. M., Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing. *Int J Pharm*, 2015, 494 (2), 554–567.
- [107] Jang, D.; Kim, D.; Moon, J., Influence of fluid physical properties on ink-jet printability. *Langmuir*, 2009, 25 (5), 2629–2635.
- [108] Zhou, Z.; Ruiz Cantu, L.; Chen, X.; Alexander, M. R.; Roberts, C. J., Hague, R.; Tuck, C.; Irvine, D.; Wildman, R., High-throughput characterization of fluid properties to predict droplet ejection for three-dimensional inkjet printing formulations. *Addit Manuf*, 2019, 29, 100792.
- [109] Kim, B. H.; Kim, T.-G.; Lee, T.-K.; Kim, S.; Shin, S.-J.; Kim, S.-J.; Lee, S.-J., Effects of trapped air bubbles on frequency responses of the piezo-driven inkjet printheads and visualization of the bubbles using synchrotron X-ray. *Sens Actuators A Phys*, 2009, 154 (1), 132–139.
- [110] Fromm, J. E., Numerical calculation of the fluid dynamics of drop-on-demand jets. *IBM J Res Dev*, 1984, 28 (3), 322–333.
- [111] Derby, B.; Reis, N., Inkjet printing of highly loaded particulate suspensions. *MRS Bull*, 2003, 28 (11), 815–818.
- [112] Thabet, Y.; Lunter, D.; Breitzkreutz, J., Continuous inkjet printing of enalapril maleate onto orodispersible film formulations. *Int J Pharm*, 2018, 546 (1–2), 180–187.
- [113] European Medicine Agency, ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual solvents Step 5. www.ema.europa.eu/contactsTelephone+31 (Zuletzt aufgerufen: 30. Jul. 2024).

- [114] Arshad, M. S.; Shahzad, A.; Abbas, N.; AlAsiri, A.; Hussain, A.; Kucuk, I.; Chang, M.-W.; Bukhari, N. I.; Ahmad, Z., Preparation and characterization of indomethacin loaded films by piezoelectric inkjet printing: a personalized medication approach. *Pharm Dev Technol*, 2019, 25 (2), 197–205.
- [115] Evans, S. E.; Harrington, T.; Rodriguez Rivero, M. C.; Rognin, E.; Tuladhar, T.; Daly, R., 2D and 3D inkjet printing of biopharmaceuticals – A review of trends and future perspectives in research and manufacturing. *Int J Pharm*, 2021, 599, 120443.
- [116] Visser, J. C.; Wibier, L.; Kiefer, O.; Orlu, M.; Breitzkreutz, J.; Woedernbag, H. J.; Taxis, K., „A Pediatrics Utilization Study in The Netherlands to Identify Active Pharmaceutical Ingredients Suitable for Inkjet Printing on Orodispersible Films. *Pharmaceutics*, 2020, 12 (2), 164.
- [117] Lee, Y.; Choi, J. R.; Lee, K. J.; Stott, N. E.; Kim, D., Large-scale synthesis of copper nanoparticles by chemically controlled reduction for applications of inkjet-printed electronics. *Nanotechnology*, 2008, 19 (41).
- [118] Chen, S. P.; Chiu, H.-L.; Wang, P.-H.; Liao, Y.-C., Inkjet printed conductive tracks for printed electronics. *ECS J Solid State Sci Technol*, 2015, 4 (4), 3026–3033.
- [119] Boehm, R. D.; Miller, P. R.; Daniels, J.; Staflien, S.; Narayan, R., J., Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Materials Today*, 2014, 17 (5), 247–252.
- [120] Sandler, N.; Määttänen, A.; Ihalainen, P.; Kronberg, L.; Meierjohann, A.; Viitala, T.; Peltonen, J., Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. *J Pharm Sci*, 2011, 100 (8), 3386–3395.
- [121] Boland, T.; Xu, T.; Damon, B.; Cui, X., Application of inkjet printing to tissue engineering. *Biotechnol J*, 2006, 1 (9), 910–917.
- [122] Wickström, H.; Hilgert, E.; Nyman, J. O.; Desai, D.; Şen Karaman, D.; de Beer, T.; Sandler, N.; Rosenholm, J. M., Inkjet printing of drug-loaded mesoporous silica nanoparticles — a platform for drug development. *Molecules*, 2017, 22 (11), 1–20.
- [123] Tetyczka, C.; Brisberger, K.; Reiser, M.; Zettl, M.; Jeitler, R.; Winter, C.; Kolb, D.; Leitinger, G.; Spoerk, M.; Roblegg, E., Itraconazole nanocrystals on hydrogel contact lenses via inkjet printing: Implications for ophthalmic drug delivery. *ACS Appl Nano Mater*, 2022, 5 (7), 9435–9446.
- [124] Varan, C., Şen, M., Sandler, N.; Aktaş, Y.; Bilensoy, E., Mechanical characterization and ex vivo evaluation of anticancer and antiviral drug printed bioadhesive film for the treatment of cervical cancer. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 130, 114–123.
- [125] Horsthemke, S., Maucher, I. V., Prednisolon – Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Prednisolon_76 (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).

- [126] Gelbe Liste. Pharmindex, Prednisolon acetat – Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Prednisolon-acetat_25023 (Zuletzt aufgerufen: 17. Aug. 2023).
- [127] Laboratoires Bailleul, „Imazol[®] comp. Creme“, https://www.gelbe-liste.de/produkte/Imazol-comp-Creme_120225 (Zuletzt aufgerufen: 09. Mai 2024)
- [128] Abanta Pharmaceuticals, „Fachinformation - Prednisolon Creme LAW“, <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/020687> (Zuletzt aufgerufen: 09. Mai 2024)
- [129] Bergner, A., Rezeptur: Auswahlkriterien für Glucocorticoide in Dermatika. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2023/06/07/auswahlkriterien-fuer-topische-glucocorticoide> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [130] Kiseļova, O.; Mauriņa, B.; Šidlovskā, V., Analysis of extemporaneous prescriptions prescribed by dermatovenerologists in Latvia and comparison with standardized compounded preparation monographs of Germany and USA. *Medicina*, 2020, 56 (1), 29.
- [131] Gelbe Liste Pharmindex, Propranolol-hydrochlorid – Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Propranolol-hydrochlorid_24455 (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [132] Betlloch-Mas, I.; Martínez-Miravete, M. T.; Lucas-Costa, A.; Martín De Lara, A. I.; Selva-Otalaurruchi, J., Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: A prospective study. *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103 (9), 806–815.
- [133] Uniklinikum Jena, Hämangiome. <https://www.uniklinikum-jena.de/mkg/Patienteninformationen/Behandlungsspektrum/Hämangiome.html> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [134] DocCheck Flexikon, Hämangiom. <https://flexikon.doccheck.com/de/H%C3%A4mangiom> (Zuletzt aufgerufen: 20. März 2024).
- [135] DocCheck Flexikon, Kasabach-Merritt-Syndrom. <https://flexikon.doccheck.com/de/Kasabach-Merritt-Syndrom> (Zuletzt aufgerufen: 20. März 2024).
- [136] Munden, A.; Butschek, R.; Tom, W. L.; Marshall, J. S.; Poeltler, D. M.; Krohne, S. E.; Alió, A. B.; Ritter, M.; Friedlander, D. F.; Catanzarite, V.; Mendoza, A.; Smith, L.; Friedlander, M.; Friedlander, S. F., Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*, 2014, 170 (4), 907–913.

- [137] Léauté-Labrèze, C.; de la Roque, E. D.; Hubiche, T.; Boralevi, F.; Thambo, J.-B.; Taïeb, A., Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008, 358 (24), 2649–2651.
- [138] Kum, J. J. Y.; Khan, Z. A., Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol*, 2014, 6 (1).
- [139] Tang, Y.-J.; Zhang, Z.-Z.; Chen, S.-Q.; Chen, S.-M.; Li, C.-J.; Chen, J.-W.; Yuan, B.; Xia, Y.; Wang, L., Effect of topical propranolol gel on plasma renin, angiotensin II and vascular endothelial growth factor in superficial infantile hemangiomas. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sc*, 2015, 35 (5), 759–762.
- [140] Price, A.; Rai, S.; Mcleod, R. W. J.; Birchall, J. C.; Elhassan, H. A., Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32 (12), 2083–2089.
- [141] „SL-128 AA | Fujifilm [Deutschland]“, <https://www.fujifilm.com/de/de/business/inkjet-solutions/industrial-printheads/sl-128-aa>. (Zuletzt aufgerufen 9. Mai 2024).
- [142] Scoutaris, N.; Alexander, M. R.; Gellert, P. R.; Roberts, C. J., Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *J Control Release*, 2011, 156 (2), 179–185.
- [143] Gao, C.; Zhang, Z.; Xing, T.; Hou, X.; Chen, G., Controlling the micro-structure of disperse water-based inks for ink-jet printing. *J Mol Liq*, 2020, 297, 111783.
- [144] Diaz del Consuelo, I.; Falson, F.; Guy, R. H.; Jacques, Y., Ex vivo evaluation of bioadhesive films for buccal delivery of fentanyl. *J Control Release*, 2007, 122 (2), 135–140.
- [145] Gökmeşe, F.; Uslu, I.; Aytimur, A., Preparation and Characterization of PVA/PVP Nanofibers as Promising Materials for Wound Dressing. *Polym Plast Technol Eng*, 2013, 52 (12), 1259–1265.
- [146] Yu, H.; Xu, X.; Chen, X.; Lu, T.; Zhang, P.; Jing, X., Preparation and antibacterial effects of PVA-PVP hydrogels containing silver nanoparticles. *J Appl Polym Sci*, 2007, 103 (1), 125–133.
- [147] Kilic Bektas, C.; Kimiz, I.; Sendemir, A.; Hasirci, V.; Hasirci, N., A bilayer scaffold prepared from collagen and carboxymethyl cellulose for skin tissue engineering applications. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2018, 29 (14), 1764–1784.
- [148] Kaur G.; Mehta, S. K., Developments of Polysorbate (Tween) based microemulsions: Preclinical drug delivery, toxicity and antimicrobial applications. *Int J Pharm*, 2017, 529 (1–2), 134–160.
- [149] López, A.; Llinares, F.; Cortell, C.; Herráez, M., Comparative enhancer effects of Span®20 with Tween®20 and Azone® on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. *Int J Pharm*, 2000, 202 (1–2), 133–140.

- [150] Derby, B., Inkjet printing ceramics: From drops to solid. *J Eur Ceram Soc*, 2011, 31 (14), 2543–2550.
- [151] H. Y. Gan, X. Shan, T. Eriksson, B. K. Lok, und Y. C. Lam, „Reduction of droplet volume by controlling actuating waveforms in inkjet printing for micro-pattern formation“, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, Bd. 19, Nr. 5, S. 055010, Apr. 2009.
- [152] Jo, B. W.; Lee, A.; Ahn, K. H.; Lee, S. J., Evaluation of jet performance in drop-on-demand (DOD) inkjet printing. *Korean J Chem Eng*, 2009, 26 (2), 339–348.
- [153] Mitra Print, Spectra S-Class SL-128 AA Printhead. <https://mitraprint.com/spectra-s-class-sl-128-aa-printhead> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [154] Verkouteren R. M.; Verkouteren, J. R., Inkjet Metrology: High-Accuracy Mass Measurements of Microdroplets Produced by a Drop-on-Demand Dispenser. *Anal Chem*, 2009, 81 (20), 8577–8584.
- [155] Kang, S. H.; Kim, S.; Sohn, D. K.; Ko, H. S., Analysis of drop-on-demand piezo inkjet performance. *Phys Fluids*, 2020, 32 (2), 022007.
- [156] Thabet, Y.; Sibanc, R.; Breitreutz, J., Printing pharmaceuticals by inkjet technology: Proof of concept for stand-alone and continuous in-line printing on orodispersible films. *J Manuf Process*, 2018, 35, 205–215.
- [157] Ph. Eur. 11.5, 04/2017:20940, Uniformity of Dosage Units, In: European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, 2024.
- [158] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on quality of transdermal patches, EMA/CHMP/QWP/608924/2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [159] OPSITE Flexifix Transparente Folie zur Verbandfixierung. <https://www.smith-nephew.com/deutschland/fachgebiete/wundmanagement/folien-und-fixierverbaende/opsite-flexifix/> (Zuletzt aufgerufen 08. Nov. 2024).
- [160] ScienceDirect Topics, Hydroxypropyl Methylcellulose – an overview. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/hydroxypropyl-methylcellulose> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [161] Liebert, M. A., Final Report on the Safety Assessment of Oleic Acid, Lauric Acid, Palmitic Acid, Myristic Acid, and Stearic Acid. *J Am Coll Toxicol*, 1986, 6 (3), 321-401.
- [162] Arpa, M. D.; Seçen, İ. M.; Erim, Ü. C.; Hoş, A.; Üstündağ Okur, N., Azelaic acid loaded chitosan and HPMC based hydrogels for treatment of acne: Formulation, characterization, in vitro-ex vivo evaluation. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27 (3), 268–281.

- [163] Chang, R. Y. K.; Okamoto, Y.; Morales, S.; Kutter, E.; Chan, H. K., Hydrogel formulations containing non-ionic polymers for topical delivery of bacteriophages. *Int J Pharm*, 2021, *605*, 120850.
- [164] Vanti, G.; Wang, M.; Bergonzi, M. C.; Zhidong, L.; Bilia, A. R., Hydroxypropyl methylcellulose hydrogel of berberine chloride-loaded escinosomes: Dermal absorption and biocompatibility. *Int J Biol Macromol*, 2020, *164*, 232–241.
- [165] Aung, N. N.; Ngawhirunpat, T.; Rojanarata, T.; Patrojanasophon, P.; Opanasopit, P.; Pamornpathomkul, B., HPMC/PVP Dissolving Microneedles: A Promising Delivery Platform to Promote Trans-Epidermal Delivery of Alpha-Arbutin for Skin Lightening. *AAPS PharmSciTech*, 2019, *21* (1), 25.
- [166] Parhi, R., Development and optimization of pluronic® F127 and HPMC based thermosensitive gel for the skin delivery of metoprolol succinate. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, *36*, 23–33.
- [167] Evonik Industries, EUDRAGIT® Functional Polymers for Oral Solid Dosage Forms. <https://healthcare.evonik.com/en/drugdelivery/oral-drug-delivery/oral-excipients/eudragit-portfolio> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [168] Ashland, Aqualon™ ethylcellulose. <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/aqualon-ethylcellulose> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [169] Gannu, R.; Vamshi Vishnu, Y.; Kishan, V.; Madhusudan Rao, Y., Development of Nitrendipine Transdermal Patches: In vitro and Ex vivo Characterization. *Curr Drug Deliv*, 2006, *4* (1), 69–76.
- [170] Omnexus, Elongation at Yield, <https://omnexus.specialchem.com/polymer-properties/properties/elongation-at-yield> (08. Nov. 2024).
- [171] Kiefer O.; Breitzkreutz, J., Comparative investigations on key factors and print head designs for pharmaceutical inkjet printing. *Int J Pharm*, 2020, *586*, 119561.
- [172] Rindlav-Westling, Å.; Stading, M.; Hermansson, A. M.; Gatenholm, P., Structure, mechanical and barrier properties of amylose and amylopectin films. *Carbohydr Polym*, 1998, *36* (2–3), 17–224.
- [173] Chiche, A.; Pareige, P.; Creton, C., Role of surface roughness in controlling the adhesion of a soft adhesive on a hard surface. *C R Acad Sci*, 2000, *1* (9), 1197–1204.
- [174] Cilurzo, F.; Gennari, C. G. M.; Minghetti, P., Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, *9* (1), 33–45.
- [175] Buga, C.; Viana, J. C., Optimization of print quality of inkjet printed PEDOT:PSS patterns. *Fle. Prin. Electron.*, 2022, *7* (4), 045004.

- [176] Horter, T.; Ruehl, H.; Yang, W.; Chiang, Y.-S.; Glaeser, K.; Zimmermann, A. Image Analysis Based Evaluation of Print Quality for Inkjet Printed Structures. *J. Manuf. Mater. Process.* 2023, 7, 20.
- [177] Rodriguez Rivero, M. C.; Castrejon-Pita, R. J.; Hutchings I. M., Aerodynamic effects in industrial inkjet printing. *J Imaging Sci Techn*, 2015, 59 (4), 040401-1–040401-10.
- [178] Preston, J.; Butler-Lee, G.; Costa, E.; Findlay, A., Development and analysis of coated paper for high speed inkjet printing. *O Papel*, 2016, 77 (2), 66–71.
- [179] Handbuch Pixdro LP 50, *Süss Microtec*, Version 5.1. 2015.
- [180] Matavž, A.; Bobnar, V.; Malič, B.; Stefan, J., Tailoring Ink-Substrate Interactions via Thin Polymeric Layers for High-Resolution Printing. *Langmuir*, 2017, 33 (43), 11893-11900.
- [181] Kuang, M.; Wang, L.; Song, Y., Controllable printing droplets for high-resolution patterns. *Adv Mater*, 2014, 26 (40), 6950–6958.
- [182] Preis, M.; Woertz, C.; Schneider, K.; Kukawka, J.; Broscheit, J.; Roewer, N.; Breitzkretz, J., Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86 (3), 552–561.
- [183] Pourdarvish, R.; Danner, R. P.; Duda, J. L., Mechanism of bubble formation in the drying of polymer films. *J Appl Polym Sci*, 2009, 111 (1), 417–428.
- [184] Soltman, D.; Subramanian, V., Inkjet-printed line morphologies and temperature control of the coffee ring effect. *Langmuir*, 2008, 24 (5), 2224–2231.
- [185] Liu, M.; Wang, J.; He, M.; Wang, L.; Li, F.; Jiang, L.; Song, Y., Inkjet printing controllable footprint lines by regulating the dynamic wettability of coalescing ink droplets. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6 (16), 13344–13348.
- [186] Sarojini Kg, K.; Dhar, P.; Varughese, S.; Das, S. K., Coalescence Dynamics of PEDOT:PSS Droplets Impacting at Offset on Substrates for Inkjet Printing. *Langmuir*, 2016, 32 (23), 5838–5851.
- [187] Jones, N.; Sargeant, S. J.; Sargeant, K.; Briggs, J. C.; Tse, M.-K., Characterizing and Modeling Coalescence in Inkjet Printing. In: *Recent Progress in Ink Jet Technologies II*, Hanson, E. (Hrsg.), Springfield, Virginia: Imaging Sci technol, 1999, S. 360-365.
- [188] Tilmatine, O.; Dascalescu, L.; Zegloul, T.; Medles, K.; Fatu, A, Study of the Influence of the Different Parameters of the Atmospheric DBD Treatment on the Surface Roughness and the Electric Potential Distribution Generated After the Tribocharging of Polypropylene. *IEEE Trans Ind Appl*, 2021, 57 (4), 4162–4169.
- [189] Piche, E.; Häfner, H. M.; Hoffmann, J.; Jünger, M., Neue Ansätze zur 3-D-Rauhigkeitsanalyse menschlicher Haut. *Z Hautkr*, 2002, 77 (3), 140–146.

- [190] Bloemen, M. C. T.; van Gerven, M. S.; van Der Wal, M. B. A.; Verhaegen, P. D. H. M.; Middelkoop, E., An objective device for measuring surface roughness of skin and scars. *J Am Acad Dermatol*, 2011, *64* (4), 706–715.
- [191] Gutschke, E.; Bracht, S.; Nagel, S.; Weitschies, W., Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, *75* (3), 399–404.
- [192] Taher, A. A.; Makhakh, A. M.; Thahab, S. M., Study and optimization of the mechanical properties of PVP/PVA polymer nanocomposite as a low temperature adhesive in nano-joining. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*, 2020, *671*.
- [193] Deghiedy, N. M.; El-Sayed, S. M., Evaluation of the structural and optical characters of PVA/PVP blended films. *Opt Mater*, 2020, *100*, 109667.
- [194] Miyazaki, T.; Kanno, H.; Aso, Y. Goda, Y., Comparison of Adhesive Properties of Transdermal Patches Distributing in Japan-Tack and Peel Strength. *Yakugaku Zasshi*, 2018, *138* (11), 1425–1433.
- [195] Kumar, A.; Han, S. S., PVA-Based Hydrogels for Tissue Engineering: A Review. *Int J Polym Mater Po*, 2016, *66* (4), 159–182.
- [196] Kurakula, M.; Rao, G. S. N. K., Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, *60*, 102046.
- [197] Lee, J., Intrinsic adhesion properties of poly(vinyl pyrrolidone) to pharmaceutical materials: humidity effect. *Macromol Biosci*, 2005, *5* (11), 1085–1093.
- [198] Ben-Zion, O.; Nussinovitch, A., Physical properties of hydrocolloid wet glues. *Food Hydrocoll*, 1997, *11* (4), 429–442.
- [199] Hwang, I.; Kim, H. N.; Seong, M.; Lee, S.-H.; Kang, M.; Yi, H.; Won, G. B.; Kwak, M. K.; Jeong, H. E., Multifunctional Smart Skin Adhesive Patches for Advanced Health Care. *Adv Health Mater*, 2018, *7* (15), 1800275.
- [200] McBain, J. W.; Hopkins, D. G., On adhesives and adhesive action. *J Phys Chem*, 2002, *29* (2), 188–204.
- [201] Gal, A.; Nussinovitch, A., Plasticizers in the manufacture of novel skin-bioadhesive patches. *Int J Pharm*, 2009, *370* (1–2), 103–109.
- [202] Clément, S. A.; Guillemain, A.; McCleney, A. B.; Bardet, P. M., Options for refractive index and viscosity matching to study variable density flows. *Exp Fluids*, 2018, *59* (2), 1–15.
- [203] Dickes, D., Isotherme Korrelation von Viskosität und faseroptisch gemessenem Brechungsindex eines Epoxidharz. Bachelorarbeit, Fakultät für Maschinenwesen, Technische Universität München, 2016.

- [204] Lee, A.; Sudau, K.; Ahn, K. H.; Lee, S. J.; Willenbacher, N., Optimization of Experimental Parameters to Suppress Nozzle Clogging in Inkjet Printing. *Ind Eng Chem Res*, 2012, 51 (40), 13195–13204.
- [205] Pardeike, J.; Strohmeier, D.; Schrödl, N.; Voura, C.; Gruber, M.; Khinast, J. G.; Zimmer, A., Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines. *Int J Pharm*, 2011, 420 (1), 93–100.
- [206] Corrigan, O. I.; Li, X., Quantifying drug release from PLGA nanoparticulates. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37 (3–4), 477–485.
- [207] Ibrahim, T. M.; El-Megrab, N. A.; El-Nahas, H. M., An overview of PLGA in-situ forming implants based on solvent exchange technique: effect of formulation components and characterization. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26 (7), 709–728.
- [208] Kamali, H.; Khodaverdi, E.; Kaffash, E.; Saffari, A. S.; Rezaeian Shiadeh, S. N.; Nokhodchi, A.; Hadizadeh, F., Optimization and in Vitro Evaluation of Injectable Sustained-Release of Levothyroxine Using PLGA-PEG-PLGA. *J Pharm Innov*, 2021, 16 (4), 688–698.
- [209] Yallapu, M. M.; Gupta, B. K.; Jaggi, M.; Chauhan, S. C., Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 351 (1), 19–29.
- [210] Feczko, T.; Tóth, J.; Gyenis, J., Comparison of the preparation of PLGA-BSA nano- and microparticles by PVA, poloxamer and PVP. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 2008, 319, (1–3), 188–195.
- [211] Hanaor, D.; Michelazzi, M.; Leonelli, C.; Sorrell, C. C., The effects of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO₂. *J Eur Ceram Soc*, 2012, 32 (1), 235–244.
- [212] Farkas, N.; Kramar, J. A., Dynamic light scattering distributions by any means. *J Nanopart Res*, 2021, 23 (5), 1–11.
- [213] Skoog, D.; Holler, J., Theorie der Raman-Spektroskopie. In: *Instrumentelle Analytik – Grundlagen – Geräte- Anwendungen*, Nießner, R. (Hrsg), Berlin; Heidelberg: Springer Spektrum, 2013, S. 475–480.
- [214] Nobbmann, U., Polydispersity – what does it mean for DLS and chromatography? <https://www.materials-talks.com/polydispersity-what-does-it-mean-for-dls-and-chromatography/> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [215] Dunne, M.; Corrigan, O. I.; Ramtoola, Z., Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles. *Biomaterials*, 2000, 21 (16), 1659–1668.

- [216] Schmid-Wendtner, M. H.; Korting, H. C., The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006, 19 (6), 296–302.
- [217] Yang, Y. Y.; Chia, H. H.; Chung, T. S., Effect of preparation temperature on the characteristics and release profiles of PLGA microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *J Control Release*, 2000, 69 (1), 81–96.
- [218] Budhian, A.; Siegel, S. J.; Winey, K. I., Production of haloperidol-loaded PLGA nanoparticles for extended controlled drug release of haloperidol. *J Microencapsul*, 2008, 22 (7), 773–785.
- [219] Fligge, M.; Letofsky-Papst, I.; Bäumers, M.; Zimmer, A.; Breitzkreutz, J., Personalized dermal patches – inkjet printing of prednisolone nanosuspensions for individualized treatment of skin diseases. *Int J Pharm*, 2023, 630, 122382.
- [220] Fonte, P.; Soares, S.; Sousa, F.; Costa, A.; Seabra, V.; Reis, S.; Sarmiento, B., Stability study perspective of the effect of freeze-drying using cryoprotectants on the structure of insulin loaded into PLGA nanoparticles. *Biomacromolecules*, 2014, 15 (10), 3753–3765.
- [221] Bozdog, S.; Dillen, K.; Vandervoort, J.; Ludwig, A.; Annick, D., The effect of freeze-drying with different cryoprotectants and gamma-irradiation sterilization on the characteristics of ciprofloxacin HCl-loaded poly(D,L-lactide-glycolide) nanoparticles. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57 (6), 699–707.
- [222] Fonte, P.; Reis, S.; Sarmiento, B., Facts and evidences on the lyophilization of polymeric nanoparticles for drug delivery. *J Control Release*, 2016, 225, 75–86.
- [223] Sivaraman, A.; Ganti, S. S.; Nguyen, H.; Birk, G.; Wieber, A.; Lubda, D.; Banga, A., Development and evaluation of a polyvinyl alcohol based topical gel. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2017, 39, 210–216.
- [224] Ha, E.; Wang, W.; Wang, Y. J., Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability. *J Pharm Sci*, 2002, 91 (10) 2252–2264.
- [225] Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*, 2006, 23 (12), 2709-28.
- [225] Szymczyk, K.; Zdziennicka, A.; Jańczuk, B., Effect of Polysorbates on Solids Wettability and Their Adsorption Properties. *Colloids and Interfaces*, 2018, 2 (3), 26.
- [227] Zhang, Y.; Hu, G.; Liu, Y.; Wang, J.; Yang, G.; Li, D., Suppression and Utilization of Satellite Droplets for Inkjet Printing: A Review. *Processes*, 2022, 10 (5), 932.
- [228] Wang, Y.; Zheng, Y.; Zhang, L.; Wang, Q.; Zhang, D., Stability of nanosuspensions in drug delivery. *J Control Release*, 2013, 172 (3), 1126–1141.

- [229] Reich, G., In vitro stability of Poly(D,L-lactide) and Poly(D,L-lactide)/Poloxamer Nanoparticles in Gastrointestinal Fluids. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 23 (12), 1191–1200.
- [230] Weiss, A. V.; Koch, M.; Schneider, M., Combining cryo-TEM and energy-filtered TEM for imaging organic core-shell nanoparticles and defining the polymer distribution. *Int J Pharm*, 2019, 570, 118650.
- [231] Abanta Pharma, Prednisolon Creme LAW; 0,25 % - Beipackzettel. <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/prednisolon-creme-law-4097812.html> (Zuletzt aufgerufen: 08. Nov. 2024).
- [232] Sapra, M. P.; Patel, D.; Soniwala, M.; Chavda, J., Development and optimization of in situ periodontal gel containing Levofloxacin for the treatment of periodontal diseases. *Journal of Scientific and Innovative Research*, 2013, 2 (3), 607–626.
- [233] Charrueau, C.; Tuleu, C.; Astre, V.; Grossiord, J.-L., Chaumeil, J.-C., Poloxamer 407 as a thermogelling and adhesive polymer for rectal administration of short-chain fatty acids. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001, 27 (4), 351-357.
- [234] Kavanagh, N.; Corrigan, O. I., Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices — influence of agitation rate and dissolution medium composition. *Int J Pharm*, 2004, 279 (1–2), 141–152.
- [235] Hixon, K. R.; Melvin, A. M.; Lin, A. Y.; Hall, A. F.; Sell, S. A., Cryogel scaffolds from patient-specific 3D-printed molds for personalized tissue-engineered bone regeneration in pediatric cleft-craniofacial defects. *J Biomater Appl*, 2017, 32 (5), 598-611.
- [236] Zema, L.; Melocchi, A.; Maroni, A.; Gazzaniga, A., Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J Pharm Sci*, 2017, 106 (7), 1697–1705, Juli 2017.
- [237] Teoh, J. H.; Tay, S. M.; Fuh, J.; Wang, C. H., Fabricating scalable, personalized wound dressings with customizable drug loadings via 3D printing. *J Control Release*, 2022, 341, 80–94.
- [238] Shao, J.; Zhang, J.; Villasis, N. A.; Li, X.; Chen, G.; Chen, G.; Yu, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Gao, Y.; Lin, J.; Huang, P.; Gu, Z., Printable personalized drug delivery patch for the topical therapy of skin diseases. *Matter*, 2023, 6 (1), 158–174.
- [239] Gupta, A.; Kumar, R.; Upadhyay, N. K.; Surekha, P.; Roy, P. K., Synthesis, characterization and efficacy of chemically crosslinked PVA hydrogels for dermal wound healing in experimental animals. *J Appl Polym Sci*, 2009, 111 (3), 1400–1408.
- [240] Chan, K. S.; Chan, Y. M.; Min Tan, A. H.; Liang, S.; Cho, Y. T.; Hong, Q.; Yong, E.; Chaen Chong, L. R.; Zhang, L.; Leong Tan, G. W.; Chandrasekar, S.; Lo, Z. J., Clinical validation of an artificial intelligence-enabled wound imaging mobile application in diabetic foot ulcers. *Int Wound J*, 2022, 19 (1), 114–124.

- [241] Romanelli, M.; Dini, V.; Bianchi, T.; Romanelli, P., Wound assessment by 3-dimensional laser scanning. *Arch Dermatol*, 2007, *143* (10), 1331–1344.
- [242] Zohdi, R. M.; Zakaria, Z. A. B.; Yusof, N.; Mustapha, N. M.; Abdullah, M. N. H., Sea cucumber (*Stichopus hermanii*) based hydrogel to treat burn wounds in rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2011, *98B* (1), 30–37.
- [243] Voinchet, V.; Vasseur, P.; Kern, J., Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol*, 2006, *7* (6), 353–357.
- [244] Yan, X.; Yu, M.; Ramakrishna, S.; Russell, S. J.; Long, Y. Z., Advances in portable electrospinning devices for in situ delivery of personalized wound care. *Nanoscale*, 2019, *11* (41), 19166–19178.
- [245] Roefs, A. M. J., Tjam, A. M.; Looman, C. W. N.; Simonsz-Toth, B.; Fronius, M.; Felius, J.; Simonsz, H. J.; Loudon, S. E., Comfort of wear and material properties of eye patches for amblyopia treatment and the influence on compliance. *Strabismus*, 2012, *20* (1), 3–10.
- [246] Imam, S. S.; Ahad, A.; Aqil, M.; Sultana, Y.; Ali, A., A validated RP-HPLC method for simultaneous determination of propranolol and valsartan in bulk drug and gel formulation. *J Pharm Bioallied Sci*, 2013, *5* (1), 61.
- [247] Keyence, „VHX-7000 Handbuch“, 2020.
- [248] Agerer, M., Oberflächen & Rauheitswerte - Rt, Rmax, Rz, Ra, Rp, Rmr. <https://www.technisches-zeichnen.net/technisches-zeichnen/diverses/rauheitswerte.php> (Zuletzt aufgerufen: 23. März 2024).

7. Danksagung

Ich möchte mich zuerst bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jörg Breitreutz bedanken, für die Möglichkeit an seinem Lehrstuhl zu promovieren. Er stand mir die letzten Jahre stets mit Rat und Tat zur Seite und hatte immer eine offene Tür für allerlei fachliche Diskussionen, Ideen, Sorgen und Entscheidungshilfen. Durch die Aufgabe zwei Masterarbeiten zu betreuen, konnte ich enorm viel lernen, nicht nur fachlich, sondern auch persönlich. Besonders die Möglichkeit einen Teil dieser Arbeit in Graz anzufertigen, danke ich ihm sehr. Herrn Prof. Dr. Michael Hacker möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken. Mit seinen kritischen Fragen und seiner fachlichen Expertise war er eine große Unterstützung. Auch das Betreuen gemeinsamer Fächer hat viel Spaß gemacht. Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. Andreas Zimmer, der mir erst durch sein Angebot, an seinem Leerstuhl als Gastforscherin zu arbeiten, die Möglichkeit gab, diese Arbeit erfolgreich zu beenden. Die Zeit in Graz wird mir immer in positiver Erinnerung bleiben. Vor allem die schönen Abende mit dem Arbeitskreis bei einer Weißweinschorle im Propeller sind hier hervorzuheben. Ich wurde selten so herzlich aufgenommen. Hierbei entstanden neue Freundschaften, die ich nicht missen möchte. Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Dr. Dr. h.c. Kleinebudde, der mir stets durch seine kritischen Fragen und Diskussionsanregungen neue Inspiration für diese Arbeit gegeben hat. Auch seine Tür stand immer offen, um mit Fragen zu ihm zu kommen. Prof. Dr. Anne Seidlitz, Dr. Tobias Auel, Dr. Sebastian Pohl, Dr. Tanja Knaab und Dr. Sebastian Braun möchte ich für den regen Austausch danken. Tobias ermöglichte zudem meine Vorstellungen von Probenhaltern mit Hilfe des 3D-Druckers Gestalt anzunehmen. Vielen Dank! Im Rahmen der 3D-Druck-Unterstützung möchte ich auch Lee Roy Oldfield danken. Dem ersten Evoli folgten noch viele weitere Druckanfragen, die er immer annahm und mir bei der Gestaltung geduldig half. Dr. Björn Fischer möchte ich für die Ramanmessungen, die fachlichen Diskussionen und die gemeinsamen Kaffeepausen im Keller danken. Dr. Stefan Klinken-Uth möchte ich für seine Unterstützung rund um Python und Origin danken. Für die Einführung in die Welt der Filme und des 2D-Drucks danke ich ganz herzlich Olga Kiefer und Anja Göbel. Maximilian Schulz möchte ich für seine immerwährende Hilfe am 2D-Drucker danken. Ohne ihn wäre diese Promotion vermutlich gar nicht möglich gewesen.

Ein riesengroßer Dank geht an meine Bürokollegen Lukas Lammerding und Finn Siebel. Ohne die beiden, wäre die Promotion nur halb so schön gewesen. Sie haben mir stets den Rücken freigehalten, mit mir mitgefiebert, ihren fachlichen Input gegeben und mich immer zum Lachen gebracht. Finns Memes haben den einen oder anderen Tag gerettet und Lukas als Leidensgenosse am Drucker waren eine immense mentale Stütze. Außerdem möchte ich den beiden für die vielen großartigen Gespräche, Altstadtabende, Kaffees, für das Begießen von Niederschlägen und Erfolgen und dem immerwährenden Gefühl, im besten Büro zu sitzen, danken. Zusätzlich halfen sie mir, indem sie meine Paper, Poster und diese Arbeit Korrektur lasen. Ebenfalls danke ich Jennifer Kuck, Rieke Kippelt, Andrea Schneider und Sebastian Bollmann für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Eine nicht zu unterschätzende Aufgabe.

Besonders der Austausch mit Sebastian hat mir das ein oder andere Lächeln auf die Lippen gezaubert. Danke für deine Kritik. Auch Hanna und Arne möchte ich für die gemeinsame Bürozeit mit vielen Gesprächen, Diskussionen und Lachern danken.

Ich danke Andrea Michel, Dorothee Eikeler, Stefan Stich, Simone Mönninghoff-Pützer, Lisa Man, Dr. Klaus Knop und Stefan Stich für ihre Unterstützung in jeglichen organisatorischen und fachlichen Fragen. Ihr hattet immer ein offenes Ohr und nahmt euch die Zeit mich in diversen Fragestellungen zu unterstützen. Besonders Simone stand mir bezüglich der HPLC-Dramen immer tatkräftig zur Seite. Die Betreuung des AFL-Praktikums mit Dorothee, Klaus und Andrea hat mir besonders viel Spaß gemacht. Hier habe ich gelernt bestimmt, aber verständnisvoll mit den Studenten umzugehen. Danke für die schöne Zeit! Ein großes Dankeschön geht ebenfalls an meine WPP-Studentinnen Hanna Schnark, Kerstin Schönhoff, Jasmin Lüdkte und Julia Korf. Durch eure Ideen, eure Neugierde und euren Ehrgeiz habt ihr mir unfassbar viel geholfen.

An dieser Stelle möchte ich Jennifer Kuck, Clara Grawe, Sebastian Pohl, Annika Frings, Julia Matros, Charline Hoffmann, Maximilian Schulz, Lee Roy Oldfield, Sabrina Berkenkemper, Claudia Köster, Hanna Plappert, Sebastian Bollmann, Anja Göbel, Leonie Uth und allen anderen aktuellen und ehemaligen Institutsmitgliedern danken. Ihr habt die Zeit am Institut nicht nur erträglich, sondern unvergesslich gemacht! Ich habe immer gerne mit jedem von euch gequatscht, gearbeitet, mitgefiebert. Die Kongresse, gemeinsamen Abende und Karneval waren immer ein besonderes Highlight mit vielen lustigen Erlebnissen und Anekdoten. Ich durfte viel von euch lernen und bin dankbar diese prägende Zeit mit euch verbracht zu haben.

Meiner Familie, Margret, Simon und Jürgen Fligge sowie meinen Freunden möchte ich für die immerwährende Unterstützung danken. Sie haben mich immer wieder aufgebaut, wenn es hart wurde und mich in den Arm genommen, wenn ich es brauchte. Mein größter Dank gilt meinem Mann Christoph Scherer. Ohne ihn hätte ich diese fordernde Zeit nicht durchgestanden. Er hörte all meinen verrückten Ideen zu, die sich auch teils damit beschäftigten, einfach ein Café zu eröffnen, statt zu promovieren. Er stand immer hinter mir, hat mich getröstet, wenn die Arbeit mich zu überwältigen schien und mir gut zugeredet, bis ich wieder an mich selbst geglaubt habe. Er hat mir immer den Rücken gestärkt, meine Launen ausgehalten, die kleinen Erfolge mit mir gefeiert und mich immer gepusht weiterzumachen und nicht aufzugeben. Danke.

8. Eidesstattlicher Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt gemäß § 5 Abs. 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Arbeit wurde in dieser oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Fakultät eingereicht.

Mariele Scherer