

## **2 Allgemeiner Teil**

### **2.1 Aufbau und Funktion der Haut**

Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Abhängig von der Körpergröße und vom Körpergewicht beträgt ihre Oberfläche 1,5-2 m<sup>2</sup>, sie besitzt eine Masse von 3,5-10 kg und macht damit etwa 16% des Körpergewichts aus. Man kann die Leistenhaut an Füßen und Handflächen von der Felderhaut des übrigen Körpers unterscheiden. Zusammen mit den Hautanhangsgebilden wie Haare, Nägel, Schweiß- und Talgdrüsen prägt die Haut das genetisch bedingt einzigartige Erscheinungsbild des Menschen und erfüllt außerdem eine Vielzahl von Aufgaben, die hier kurz aufgezählt werden sollen:

- Schutzfunktion, Abschirmen des Körperinneren als mechanische und chemische Barriere;
- Temperaturregulation, z. B. durch Verengung oder Erweiterung der Blutgefäße;
- Regulierung des Wasserhaushaltes, z. B. durch Abgabe von Flüssigkeit und Salzen (Schwitzen);
- Sinnesfunktion, z. B. Wahrnehmung von thermischen Reizen, Berührungen, Schmerzen;
- Immunfunktion, z. B. im Rahmen von Infektionserkrankungen und Allergien;
- Kommunikation, z. B. durch Erröten oder Erblassen.

Der Aufbau der Haut und ihre Aufgaben wurden in der Literatur ausführlich beschrieben (Heymann 1994, Faller und Schünke 1995, Kindl und Raab 1993) und werden deshalb an dieser Stelle nur kurz wiedergegeben.

Man unterscheidet die Oberhaut, die Lederhaut und das Unterhautfettgewebe. Der äußerlich sichtbare Teil der Oberhaut besteht aus einer Hornschicht, die von abgestorbenen Zellen gebildet wird. Durch Schuppen und Nachbildung wird sie laufend ersetzt. Aus der Basalzellschicht entsteht über mehrere Stufen der Degeneration laufend eine neue Hornschicht. Die Zellen untereinander sind durch Haftzonen (Desmosomen) fest miteinander verbunden. In der Basalzellschicht sind Melanozyten, Merkelzellen, Langerhanszellen und T-Lymphozyten eingelagert. Die Melanozyten bilden das Pigment, welches für die Färbung der Haut verantwortlich ist. Die Merkelzellen sind mit Nervenfasern verbunden und vermitteln einen Teil des Tastsinns. Die Langerhanszellen und T-Lymphozyten gehören zum Immunsystem der Haut.

Die sichtbare Leisten- bzw. Felderstruktur der Hornhaut wird durch die fingerförmige Verzahnung von Oberhaut und Lederhaut verursacht. Die Lederhaut enthält Kapillaren und Lymphgefäße zum Abtransport des Gewebswassers. Außerdem befinden sich dort Vater-Pacinische Lamellenkörperchen und Meissnersche Tastkörperchen als Teil der sensiblen Inervation. Die unterste Schicht der Lederhaut besteht aus kollagenen und elastischen Faserbündeln, welche für Festigkeit und Dehnbarkeit der Haut verantwortlich sind. Außerdem enthält diese Schicht die Hautanhangsgebilde: Haare, Nägel, Talg- und Schweißdrüsen.

Das darunterliegende Unterhautfettgewebe besteht aus einer festen Anzahl von Fettzellen. Sie enthalten abhängig vom Ernährungszustand unterschiedlich große Fetttropfen. Das Fett dient als Energiespeicher und Wärmeisolator.

Die Epidermis wird hauptsächlich von den Epithelzellen, d. h., den Keratinozyten, gebildet. Außerdem befinden sich hier die für die Pigmentierung verantwortlichen Melanozyten sowie Zellen des Immunsystems, die Langerhans-Zellen und Fasern des Nervensystems. An ihrer dünnsten Stelle hat die Epidermis eine Dicke von 0,04 mm. An ihrer dicksten Stelle, wie z. B. Schwielen an den Fußsohlen, ist sie ca. 2 mm dick. Sie ist von innen nach außen in 5 Schichten gegliedert:

- Regenerationsschicht, Stratum basale: Hier erfolgt durch Zellteilung die Neubildung der Keratinozyten. Es dauert ca. 30 Tage bis ein neu gebildeter Keratinozyt aus der Regenerationsschicht bis an die Hautoberfläche, also in die Hornschicht, gewandert ist.
- Stachelzellschicht, Stratum spinosum: In dieser Schicht sind die Keratinozyten durch bestimmte Strukturen - die Tonofibrillen - netzartig miteinander verbunden. In dieser Schicht kann es bei Hauterkrankungen zu Wasseransammlungen und damit zur Blasenbildung kommen.
- Körnerschicht, Stratum granulosum: Die in dieser Schicht befindlichen Keratinozyten enthalten Keratohyalinkörner.
- Stark lichtbrechende Schicht, Stratum lucidum: Diese Schicht ist sehr schmal, Zellgrenzen oder Zellkerne sind nicht mehr zu erkennen.
- Hornschicht, Stratum corneum: In der Hornschicht verbacken die aus den Keratinozyten hervorgegangenen Hornzellen mit Hornsubstanzen der Haut, z. B. Keratin, zu Hornschuppen, die dann abgestoßen werden.
- Lederhaut, Dermis: Die Lederhaut unterteilt sich in 2 Schichten, die Papillarschicht (Stratum papillare), welche der Epidermis anliegt, und die Geflechschicht, das Stratum reticulare, welche unmittelbar an die Unterhaut angrenzt. Die Lederhaut besteht aus einem dichten Netz elastischer und kollagener Fasern, das der Haut ihre Reißfestigkeit und reversible Verformbarkeit gibt. Aus der Lederhaut von tierischen Häuten wird z. B. Leder gewonnen. In der Lederhaut befinden sich Blut- und Lymphgefäße, Nerven, Zellen der Immunabwehr und eine Vielzahl von Hautdrüsen wie auch Haarwurzeln sowie die Meissnerschen Tastkörperchen.
- Unterhaut, Subcutis: Die Unterhaut besteht aus lockerem Bindegewebe sowie Fettgewebe. Sie ermöglicht die Verschiebung der Haut und dient als Fettspeicher und Wärmeisolator. In dieser Schicht kommt es bei Ödembildungen zur Flüssigkeitseinlagerungen.

## 2.2 Lichtschutz

### 2.2.1 UV-Strahlung und ihre Wirkung

Das menschliche Auge vermag elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge von etwa 400 nm bis etwa 750 nm als Licht zu registrieren. Dabei erscheint Strahlung mit einer Wellenlänge von 750 nm als rot und die von 400 nm als violett. Strahlung mit einer größeren Wellenlänge als 750 nm wird als Infrarotstrahlung (IR-Strahlung), Strahlung mit einer Wellenlänge, die kleiner ist als 400 nm ist, als Ultraviolett-Strahlung (UV-Strahlung) bezeichnet. Dabei werden drei UV-Bereiche unterschieden, die physikalisch und biologisch verschiedene Wirkungen besitzen (Azevedo et al. 1992, Rein, H. 2001).

Tab. 2.2-1: UV-Strahlung, Wellenlänge und Eindringtiefe

Bezeichnung	Wellenlänge in nm	Eindringtiefe in die Haut
UV-A	320-400	bis zu ca. 5 mm
UV-B	280-320	50-100 µm
UV-C	100-280	/

Strahlung mit Wellenlängen, die kleiner als 100 nm sind, gehört zur ionisierenden Strahlung, also zur Röntgen- oder Gammastrahlung (Burger, Wachter 1998).

Etwa 6% der die Erde treffenden Sonnenstrahlung sind UV-Strahlen. Von der Sonnenstrahlung erreichen im Wesentlichen nur sichtbares Licht, UV-A und UV-B die Erdoberfläche. Dagegen wird das UV-C vom Sauerstoff der oberen Stratosphäre oder der Mesosphäre sowie durch die Ozonschicht völlig absorbiert. Dabei spaltet die UV-C-Strahlung das Sauerstoffmolekül  $O_2$  in atomaren Sauerstoff  $O$ , der sich sehr schnell mit einem  $O_2$ -Molekül zu  $O_3$ , also Ozon, verbindet und damit für die Aufrechterhaltung der Ozonschicht sorgt. Die Schwächung des die Erdatmosphäre

treffenden Sonnenlichts besteht aus vielfältigen Absorptions- und Streuprozessen, die sehr stark von der Wellenlänge der Strahlung abhängen. UV-A-Strahlen werden durch das stratosphärische und troposphärische Ozon nur sehr wenig geschwächt. Dagegen werden die UV-B-Strahlen in der Ozonschicht um ca. 95% geschwächt, so dass nur ein geringer Anteil die Erdoberfläche erreicht.

Aufgrund dieser Tatsachen spielt die Ozonschicht vor allem für die Schwächung der UV-B-Strahlung eine entscheidende Rolle. Auch eine starke Verringerung der Ozonschicht würde dagegen kaum zu einer Erhöhung von UV-C-Strahlung auf der Erdoberfläche führen, da dessen vollständige Absorption auch durch weniger Ozon noch effektiv genug wäre. Die UV-A-Strahlung wird, wie bereits erwähnt, vom Ozon nur in einem sehr geringen Ausmaß geschwächt, so dass eine Verringerung der Ozonschicht kaum einen Einfluss auf die Intensität des UV-A hat.

Anders ist die Situation beim UV-B. Als groben Näherungswert kann man davon ausgehen, dass jedes Prozent Ozonverlust zu einer 1,5 bis 2%-igen Zunahme der UV-B-Strahlung auf der Erdoberfläche führt.

UV-Strahlung besitzt eine Reihe notwendiger und positiver Effekte. So ist sie für die Bildung von Vitamin D in der Haut erforderlich. Allerdings reicht hierfür bereits eine 10-minütige Sonnenexposition pro Tag aus. Die beiden Vitamine D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> entstehen dabei mittels des UV-Lichts aus den beiden Provitaminen Ergosterol bzw. 7-Dehydrosterol. Vitamin D spielt für den Kalzium-Stoffwechsel eine wesentliche Rolle. Außerdem stimuliert das Sonnenlicht das Immunsystem und fördert das allgemeine Wohlbefinden. In der medizinischen Therapie wird UV-Strahlung u. a. zur Behandlung von Psoriasis und Neurodermitis sowie zum Abbau bestimmter Empfindlichkeitsstörungen verwendet. Lichttherapie wird bei Depressionen und gestörtem Schlaf-Wach-Rhythmus angewandt (Forth, Henschler, Rummel, Starke 1996).

Die akuten Folgen einer zu starken UV-Strahlung können eine Bindehaut- oder Hornhautentzündung des Auges sowie ein Sonnenbrand (Erythem) der Haut sein (Nathow 1986, Pathak 1982). Bei stärkerer UV-Strahlung kommt es auf der Haut zur Blasenbildung bis hin zum Absterben von Hautgewebe (Nekrosen).

Nach jahrelanger intensiver Einwirkung von UV-Strahlung kann es zu den folgenden dauerhaften und irreversiblen Schäden kommen:

- Auge: Linsentrübungen (Katarakt), degenerative Veränderungen der Bindehaut sowie Retinopathien;
- Haut: Frühzeitige Alterung, Faltenbildung (Raab und Kindl 1997, Pathak 1987). Diese als „Alterung“ der Haut bezeichneten Veränderungen bestehen u. a. in Porenerweiterungen, Mitessern, Gefäßerweiterungen, Bindegewebsschäden und Zerstörung der elastischen Fasern. Weiterhin kann Hautkrebs, wie ein Basalzellkarzinom, Plattenepitelkarzinom oder Melanom (schwarzer Hautkrebs), entstehen (Roche-Lexikon Medizin, 1993).

Beeinträchtigungen des Immunsystems äußern sich häufig in Infektionskrankheiten, wie Herpes simplex oder Tuberkulose. Weiterhin besteht eine negative Wirkung bei der Krebsentstehung, z. B. durch Immunsuppression.

Eine der wesentlichen Wirkungen der UV-Strahlung besteht in der Veränderung der DNA. Dabei werden durch die Pyrimidinbasen der DNA, also Thymin und Cytosin, stabile Dimere gebildet. Diese Dimere führen in der Zelle zu Störungen bei der Transkription und später auch bei der Replikation (= Zellvermehrung). Außerdem können DNA-Strangbrüche die Folge sein (Cayrol et al. 1999). Derartige ständig - auch bei normaler UV-Strahlung - stattfindenden Veränderungen werden mittels spezieller Reparaturmechanismen wiederhergestellt. Ein für diese Reparaturen wichtiges Enzym ist die Endonuklease. Sofern diese Reparaturmechanismen gestört sind, ist z. B. die Erkrankung Xeroderma pigmentosum die Folge. Hierbei entwickeln die der Sonne ausgesetzten Hautpartien einen Hautkrebs.

Vor allem durch das geänderte Freizeit- und Sozialverhalten in den letzten Jahren bedingt, hat sich die Exposition durch UV-Strahlung teilweise erheblich erhöht. Außerdem hat sich - bisher vor allem in der südlichen Hemisphäre - die UV-B-Exposition durch die Verringerung der Ozonschicht verstärkt.

Die Bräunung der Haut dient dem Schutz darunterliegender Hautschichten und dabei vor allem dem Schutz der DNA der Zellkerne. Man unterscheidet dabei eine Sofortbräunung (Pigmentierung), die innerhalb von Stunden entsteht, und eine Spätpigmentierung.

In den unteren Schichten der Epithelschicht der Haut befinden sich u. a. Melanozyten und Keratinozyten. Melanozyten und Keratinozyten sind die beiden wichtigsten Zellarten der Oberhaut.

Nach Einwirkung von UV-Strahlung wird in den Melanozyten Melanin gebildet. Von dort wird das Melanin mit Hilfe spezieller Transportmechanismen (Melanosomen) in die Keratinozyten transportiert. In den Keratinozyten lagert sich das Melanin über den Zellkern. Dadurch wird der Zellkern vor UV-Strahlung geschützt, insbesondere dessen DNA. Dieses Melanin ist für die Hautbräunung verantwortlich. Bei dem Prozess der Sofortpigmentierung wird Melanin in geringer Menge neu gebildet, aber vor allem das bereits vorhandene Melanin in die erwähnten Keratinozyten transportiert.

Die Spätpigmentierung besteht - vor allem nach mehreren Sonnenbädern - in einer verstärkten Neubildung des Melanins und dem darauffolgenden Abtransport. Dieser Prozess kann bis zu einigen Tagen andauern.

Eine ganze Reihe von Medikamenten führen bei vielen Menschen zu teilweise erheblichen Hautreaktionen, sofern die Betroffenen sich Sonnenstrahlung aussetzen. Es ist eine sehr große Anzahl von Substanzen bekannt, die bei innerer oder äußerer Anwendung zu derartigen, durch UV-Strahlung ausgelösten allergischen Reaktionen führen können. Einige seien beispielhaft vorgestellt: Sulfonamide, Barbiturate, Methotrexat, Triamteren, Chinin, Mefloquin, ätherische Öle. Die Symptome derartiger allergischer Reaktionen bestehen vor allem in Hautrötungen, Hautödemen (Schwellungen), Exanthenen (Hautausschlag) und Juckreiz (Kindl 1997).

In der biologischen Wissenschaft wird die UV-Strahlung als "Erythemwirksame-Halbstunden-Dosis" (EHD) angegeben. Diese Maßeinheit gibt an, welche erythemwirksame, also sonnenbrandwirksame, UV-Energie in einer halben Stunde

pro  $\text{m}^2$  auf Meereshöhe auftritt. Sie wird daher in Joule pro Quadratmeter ( $\text{J}/\text{m}^2$ ) gemessen.

Für die Bevölkerung wird eine besser verständliche Größe verwendet. Dies ist der UV-Index (UV-I) für UV-Strahlung. Dieser Index ist ein Maß für den Tageshöchstwert an sonnenbrandwirksamer UV-Strahlung. Dabei entsprechen etwa  $50 \text{ J}/\text{m}^2$  einem UV-Index von 1. Er wird auf der Basis von Hauttyp 2 berechnet und reicht von 0-12. In Deutschland liegen die höchsten Werte etwa bei einem Wert von 8, während weltweit Werte bis zu etwa 12 gemessen werden. Der mindestens benötigte Lichtschutzfaktor wird ermittelt, indem der UV-Index mit zwei multipliziert wird.

Der Sonnenbrand ist eine akute Entzündung der Haut, die durch den UV-Anteil des Sonnenlichts bei einer übermäßigen Sonnenbestrahlung ausgelöst wird. Etwa sechs bis acht Stunden nach der Sonneneinwirkung treten Schmerzen und Juckreiz auf. Bei einem großflächigen Sonnenbrand können Blasenbildung und Fieber hinzutreten. Die Hautrötung bleibt auf die belichteten Stellen begrenzt. Der Höhepunkt der Erkrankung ist nach 24 bis 36 Stunden erreicht. Nach ein bis zwei Wochen ist der Sonnenbrand ausgeheilt. Zurück bleibt die Verdickung (Lichtschwiele) und Bräunung der Haut. Der Sonnenbrand gehört zu den Licht- oder Photodermatosen. Man versteht darunter Veränderungen der Haut infolge der Einwirkung von Licht, vor allem UV-Licht. Hierzu zählen die physiologischen Folgen des Lichts, wie z. B. Bräunung und Reparaturmechanismen, aber auch krankhafte Hautreaktionen und Hautschäden durch Licht. Beim Sonnenbrand spricht man auch von einer akuten Lichtdermatose. Er stellt eine lichtbedingte Verletzung der Haut dar, die durch eine Überdosierung von UV-Licht bei normaler Lichtempfindlichkeit verursacht wird.

Die Haut verfügt über eine Reihe von Schutz- und Reparaturmechanismen, die einer Schädigung durch UV-Licht entgegenwirken sollen. Ein Sonnenbrand entsteht, wenn die Pigmentierung der Haut, die normalerweise die UV-A-Strahlung und die energiereichere UV-B-Strahlung abblocken soll, nicht ausreicht. Dies ist besonders bei sehr hellhäutigen Menschen oder bei intensiver Sonneneinstrahlung der Fall. Die Strahlen dringen dann in tiefere Hautschichten vor, wo sie die Ausschüttung von bestimmten körpereigenen Botenstoffen, der Prostaglandine, bewirken. Prostaglandine sind so genannte Entzündungsmediatoren, sie sind an der



Entstehung von Entzündungen, Fieber und Schmerzen beteiligt und lösen im Falle des Sonnenbrandes Entzündungsreaktionen mit den typischen Symptomen Rötung, Schwellung, Brennen und Hautjucken aus.

### **2.2.2 Wirkungsweise von Lichtschutzfiltern**

Lichtschutzmittel dienen als Schutzschild zwischen Sonne und Haut. Lichtschutzmittel haben die Aufgabe, die körpereigenen Schutzmechanismen zu entlasten und durch Verhinderung der Entstehung akuter und chronischer Lichtschäden eine Verlängerung der Expositionszeit zu ermöglichen. Die sonnenschutzaktiven Substanzen lassen sich in chemische und physikalische Substanzen unterteilen.

Die chemischen Substanzen absorbieren dabei das UV-Licht und wandeln es über so genannte angeregte Zustände bestimmter Molekülgruppen in unschädliche Strahlung anderer Frequenzen, wie sichtbares Licht oder Wärmestrahlung, um. Voraussetzung für die Absorptionswirkung ist das Vorhandensein anregbarer Elektronen (konjugierbare Doppelbindungen, freie Elektronenpaare), die durch die absorbierten UV-Strahlen in höhere Energiezustände gehoben werden und über mehrere Zwischenstufen auf ihren alten Energiezustand zurückfallen, wobei energieärmeres Licht ausgesendet wird (Rücker et al. 1992). Für die Anwendung auf der Haut bestimmte Lichtschutzsubstanzen sollten vor allem durch selektives Herausfiltern der UV-B-Strahlen des Sonnenlichts eine Erythrembildung und die Karzinomentstehungsgefahr verhindern.

Bewährte UV-B-Filter absorbieren im Bereich von 280 bis 320 nm; z. B. p-Aminobenzoessäure und deren Derivate, Salicylsäureester, Zimtsäureester, Anthranilsäureester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, Cumarinderivate (z. B. 7-Hydroxycumarin) und 3-(4-Methyl-benzyliden)-campher.

UV-A-Filter absorbieren im Bereich von 320 bis ca. 400 nm, z. B. Dibenzoylmethan und dessen Derivate. Neben der großen Anzahl der vorhandenen UV-B-Filter, Neuentwicklungen der letzten Jahre waren Octocrylen, Ethylhexyltriazon, stehen nur

wenige UV-A-Filter zu Verfügung, z. B. Parsol 1789 (Butyl-methoxydibenzoylmethan) und Mexoryl SX (Terephthaliden-dicamphorsulfonsäure).

Breitbandfilter besitzen einen Absorptionsbereich von ca. 250 bis 380 nm, Beispiele sind Benzophenonderivate. Sie absorbieren UV-B-Strahlen und zeigen schwache Wirkungen im nahen UV-A-Bereich von 320 bis etwas 340 nm. Als neuer Breitbandfilter erschien Mexoryl XL (Drometrizoltrisiloxan) auf dem Markt.

Um einen breiten UV-Schutz zu gewährleisten werden in Sonnenschutzformulierungen oft Kombinationen von chemischen Lichtschutzfiltern verwendet.

Die eingesetzten UV-Filter unterscheiden sich in ihrem Absorptionsbereich, der Lage des Absorptionsmaximums, der spezifischen Extinktion, der Löslichkeit, der Photostabilität, des Penetrationsvermögens und der Verträglichkeit (Schwarzenbach 1990).

UV-B-Filter sollten ihr Absorptionsmaximum möglichst bei ca. 308 nm haben (Maximum der Erythemwirksamkeitskurve der Sonne).

Die Löslichkeit der Filtersubstanz bestimmt die maximal einsetzbare Konzentration in der vorgesehenen Formulierung und beeinflusst die Penetration in der Haut.

Unter UV-Bestrahlung können chemische Filter einem photochemischen Abbau unterliegen. Die absorbierte Strahlung kann zum Abbau des Moleküls führen, was zum Verlust der Schutzwirkung und zu hautsensibilisierenden bzw. toxischen Effekten durch die Abbauprodukte führen kann (Flindt-Hansen et al. 1988, Stokes und Diffey 1999). Hohe Photostabilität zeigen viele UV-B-Filter, wie z. B. Ethylhexyltriazon. Problematischer scheinen die Verhältnisse im UV-A-Bereich zu sein. Bei Butylmethoxydibenzoylmethan (Parsol 1789) wurde ein Photoabbau zu verschiedenen Reaktionsprodukten beobachtet (Kindl 2000). Durch entsprechende Formulierungen (Dispersionsmittel, Einschluss in Liposomen oder Cyclodextrine (Biloti et al. 1999, Scalia et al. 2002) sowie den Zusatz von UV-B-Filtern (Chatelain, Gabard 2001) kann versucht werden, diese Filter zu stabilisieren. Neuere Entwicklungen, die jedoch noch nicht auf dem Markt sind, verwenden feste

Lipidnanopartikel, die aus Mischungen von Lipiden mit Wasser bestehen und mit chemischen Absorbieren im Inneren angereichert, hervorragende UV-Filterwirkungen besitzen. Dabei werden die chemischen Substanzen von den Lipidpartikeln so umhüllt, dass ein Hautkontakt mit den daraus resultierenden möglichen allergischen Reaktionen verhindert werden soll (Müller et al. 2000). Diese Lipidpartikel haben außerdem den großen Vorteil, dass sie für eine ausreichende Feuchtigkeit der Haut sorgen und damit zusätzlich der Hautpflege dienen (Wissing et al. 2001). Weitere Untersuchungen gehen dahin, etwa 1 µm große Siliziumglaspartikel mit eingeschlossenen chemischen UV-Filtern zu entwickeln, die als eine Art Schutzschirm auf der Haut aufliegen, ohne in sie einzudringen.

Das Penetrationsvermögen von Filtersubstanzen hängt von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz und der Art der verwendeten Grundlage ab. Ein ausgeprägtes Penetrationsvermögen erhöht das toxikologische und allergische Risiko. Für lipophile Moleküle wird aus polaren Vesikeln eine verstärkte Penetration beobachtet (Fernandez et al. 2000). Der Wirkort von Lichtschutzfiltern ist die Haut bzw. die obersten Schichten des Stratum corneum. Penetration in tiefere Hautschichten führt somit zu Wirkverlust und zu potentiellen unerwünschten Wirkungen, wenn die Substanz die systemische Zirkulation erreicht (Walters et al. 1997, Walters et al. 1998).

Das toxikologische Risiko einer Filtersubstanz ist minimal und wird vorher genau abgeklärt. Problematischer sind photodynamische Reaktionen. Die von der Filtersubstanz aufgenommene Energie wird nicht immer nur in harmlose Wärme umgewandelt, sondern kann durch photochemische Sekundärreaktionen das Molekül so verändern, dass neue Verbindungen mit allergischem Potential entstehen (Photoallergie) oder die adsorbierte Energie wird direkt auf die Hautzellen übertragen (Phototoxizität) (Schauer 1991).

Streichfähige, feine Suspensionszubereitungen, die größere Mengen an anorganischen Substanzen und Pigmenten enthalten, z. B. Eisenoxid, Bentonit, Calciumcarbonat, Talkum oder Magnesiumoxid, reflektieren oder streuen an ihrer Oberfläche auftreffende Sonnenstrahlen. Die klassischen Mikropigmente, wie Titandioxid und Zinkoxid, schützen durch Reflexion, Streuung und Absorption im gesamten UV-A-, -B- und -C-Bereich. Daher können sie als Breitbandfilter

bezeichnet werden. Durch Verkleinerung der Teilchen auf 20-50 nm werden sichtbare Strahlen nicht mehr gestreut, d. h., der Weißeffekt der Formulierungen wurde deutlich reduziert. Aufgrund vieler weiterer positiver Eigenschaften (Kombination mit chemischen UV-Filtern möglich, keine Energieübertragung auf die Haut, gute Hautverträglichkeit, gutes Haftvermögen auf der Haut oder in den oberen Hornschichten) stieg die Popularität der physikalischen Lichtschutzsubstanzen stark an (Wolf et al. 2001).

Partikuläre Filter haben jedoch auch Nachteile. Zum einen ist ihre Dispergierbarkeit und physikalische Stabilität aufgrund ihrer Neigung zu Agglomeration und Aerophilie schlecht (Bennat 1999, Bennat und Müller-Goymann 2000, Driller 1995, Hewitt 1992, Koopmann et al. 2002). Die Bildung größerer, fester Agglomerate führt zur Verschiebung des Absorptionsbereichs bis in den sichtbaren Wellenlängenbereich und kann damit einen Weißeffekt auf der Haut hervorrufen. Weiterhin wurde eine photochemische Aktivität von Titan- und Zinkoxid nachgewiesen. Beide Substanzen sind Halbleiter, absorbieren Strahlung und können an der Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale als Photokatalysator beteiligt sein (Murphy 1999). Durch diese photokatalytische Eigenschaft wurde für Titandioxid eine veränderte Zellmembranpermeabilität für Kalium- und Calciumionen sowie DNA- und RNA-Schäden beschrieben (Konaka et al. 1999, Wamer et al. 1997). Durch die Behandlung der Oberfläche (Coating, z. B. Dotierung mit Eisen oder Hydrophobierung mit Alkylsilanen) werden die reaktiven Zentren so maskiert, dass keine photochemischen Prozesse ablaufen können (Konaka et al. 1999). Die Entstehung freier Radikale wird dadurch verhindert.

Aufgrund der geringen Partikelgröße wird ein Eindringen in tiefere Hautschichten vermutet und kontrovers diskutiert. Tichy konnte schon 1992 mit in vitro-Permeationsstudien zeigen, dass sowohl bei Human- als auch bei Mauhaut keine perkutane Absorption erfolgt (Tichy 1992). Weitergehende Untersuchungen von Bennat (1999) zeigten ebenfalls, dass sich das transepidermale Eindringvermögen des partikulären Feststoffes auf das Stratum corneum beschränkt (Bennat 1999). Allerdings haben das Dispersionsmittel und zugesetzte Hilfsstoffe entscheidenden Einfluss. So können die feinen Partikel aus einem liposomalen System tiefer in die oberen Hautschichten penetrieren als aus einer öligen Dispersion. Auch ist denkbar, dass eine durch UV-Einwirkung entzündete Haut die Penetration erleichtert. Bei

Penetrationstests gefundenes Titandioxid wurde durch Einlagerung in tiefe Hautfurchen begründet (Pflücker et al. 1999). Hingegen zeigten die Untersuchungen Wolters, dass Partikel mit Größen im Mikrometerbereich in die Haut penetrieren können (Wolter et al. 1970). Ebenfalls wurde das Vorhandensein von mikrofeinem Titan- und Zinkoxid nach topischer Applikation in der Haut festgestellt (Bennat und Müller-Goymann 2000, Lansdown und Taylor 1997, Tan et al. 1996). Die Penetration physikalischer Filter ist unerwünscht, da sie einerseits zum Wirkverlust führt, andererseits in vivo-photoaktiv sein könnte und somit zu Zellschädigungen führen könnte.

Durch ihr breites Absorptionsvermögen sind Mikropigmente ideal kombinierbar mit allen chemischen UV-A- und UV-B-Filtern, wodurch deren Konzentration gesenkt werden kann. Es sind bisher keine Kontaktallergien oder Photoreaktionen beobachtet wurden, daher werden sie bevorzugt bei Kinderhaut oder bei Neigung zu photoallergischen Reaktionen auf chemische UV-Filter eingesetzt.

### **2.2.3 Trägersysteme für die topische Anwendung**

Sonnenschutzmittel werden in verschiedenen Formulierungen angeboten. Am häufigsten wird als Grundlage eine Emulsion verwendet. Hier wird zwischen W/O- und O/W-Emulsionen unterschieden. Es handelt sich dabei um disperse (Tröpfchendurchmesser im allgemeinen zwischen 1 und 20 µm) mehr oder weniger dickflüssige Zubereitungen, die aus zwei oder mehreren ineinander nicht löslichen Flüssigkeiten bestehen (Burger, Wachter 1998). Hiervon abzugrenzen ist der Begriff der Nanoemulsionen (NE), der O/W-Emulsionen mit Tropfen einer Größe von ca. 50 bis 1000 nm beschreibt (Daniels 1998). Außerdem findet man Lösungen, Hydrogele, Lipogele, Pasten, Wachsstifte und Dispersionsgele auf dem Markt. Ein relativ neues Trägersystem stellen Liposomen dar. Diese sind kugelförmige Vesikel aus Phospholipid-Doppelschichten, wobei die hydrophilen Teile der wässrigen Seite zugewandt und die lipophilen Molekülteile einander zugewandt sind und somit den hydrophoben Innenbereich der Membran ausbilden (Gregoriadis 1991, Schubert 1997).

Neben Niosomen, Sphingosomen, Mikroemulsionen und mikropartikulären Systemen finden sich zunehmend feste Lipidnanopartikel (engl. Solid Lipid Nanoparticles, SLN) im Mittelpunkt des Interesses.

Feste Lipidnanopartikel bestehen aus einer bei Raumtemperatur festen inneren Lipidphase, die in einer wässrigen äußeren Emulgatorphase dispergiert ist (Müller 1998). Als Lipidmatrix werden meist physiologisch gut verträgliche Lipide verwendet, die den GRAS-Status (= generally recognized as safe) (Food Additiv Database der FDA) besitzen. Zur Stabilisierung können bereits zugelassene Emulgatoren, wie z. B. Tween 80, eingesetzt werden. Die Partikelgröße beträgt je nach Herstellungsmethode und Zusammensetzung der Lipid- und wässrigen Phase ca. 50-1000 nm. Die Herstellung mittels Hochdruckhomogenisation ermöglicht eine Produktion ohne die Verwendung organischer Lösungsmittel und führt zu SLN-Dispersionen mit einem minimalen Anteil an Mikropartikeln (Müller, Lucks 1996). Für die Herstellung mittels Heißhochdruckhomogenisation wurde bereits ein kostengünstiges Scaling-up bis zu 50 kg beschrieben (Müller et al. 2000, Dingler et al. 2002). Die Sterilisation ist mit etablierten Methoden möglich, SLN-Dispersionen lassen sich oberhalb der Schmelztemperatur des eingesetzten Lipids sterilfiltrieren (Schwarz 1995). Gute Verträglichkeit, abhängig von den eingesetzten Lipiden und Tensiden, konnte sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt werden (Müller et al. 1996, Maaßen et al. 1993, Weyhers et al. 1995). Herstellung und Charakterisierung des alternativen, kolloidalen Carriersystems SLN sind bereits seit Beginn der Neunziger Jahre im Interesse verschiedener Forschungsgruppen (Siekmann und Westesen 1992, Siekmann und Westesen 1996, Müller et al. 1995, Gasco 1997, Heiati et al. 1998a).

SLN-Dispersionen können vielfältig eingesetzt werden. Mikropartikelfreie Systeme ermöglichen parenterale Applikation (Heiati et al. 1998b). Oberflächenmodifikationen der Partikel ermöglichen die Modulation von Plasmaspiegeln verschiedener Wirkstoffe (Heiati et al. 1998b, Chen et al. 2001, Cavalli et al. 1999). Weiterverarbeitung der SLN-Dispersionen in Form von lyophilisierten oder sprühgetrockneten Pulvern (Cavalli et al. 1997, Freitas et al. 1998) ermöglicht die Entwicklung peroraler Arzneiformen. Die Verneblung von SLN-Dispersionen zwecks

pulmonaler Applikation (Lippacher 2000) wurde ebenso untersucht wie der Einsatz als Wirkstoffcarrier am Auge (Fresta et al. 2002, Harmia et al. 1986).

Für den Einsatz in Dermatika können SLN-Dispersionen durch Erhöhung der Lipidphase direkt in halbfester Form erhalten werden (Lippacher et al. 2000, Dingler 1998). Auch besteht die Möglichkeit, die Dispersionen in etablierte Systeme wie Cremes oder Gele einzuarbeiten (Jenning 1999). Eine andere Variante ist die Erhöhung der Viskosität der wässrigen Phase der SLN-Formulierung durch Hydrogelbildner. Dieses Verfahren wird in Kapitel 5.2.5.5 beschrieben.

Trotz der vielfältigen Vorteile und Einsatzmöglichkeiten ist der Einsatz von SLN-Dispersionen nicht unproblematisch. Das ist hauptsächlich in der kristallinen und häufig auch polymorphen Struktur der eingesetzten Lipide begründet. Hochkristalline Partikel mit einem nahezu perfekten Aufbau ihrer Matrix erschweren die langfristige Inkorporation größerer Arzneistoffmengen (Westesen et al. 1997, Bunjes et al. 1998). Verbunden mit der Auskristallisation der Lipidmatrix treten auch morphologische Veränderungen der Partikel auf, die zur physikalischen Destabilisierung der Systeme, wie Aggregation und Gelbildung, führen können (Westesen et al. 1997, Freitas 1998, Unruh et al. 2002). Die Gesamtbeladungskapazität sowie die Langzeitstabilität einiger arzneistoffhaltiger SLN-Dispersionen sind daher entsprechend limitiert.

Nanostrukturierte Lipidcarrier (NLC) stellen eine Weiterentwicklung konventioneller SLN dar (Müller et al. 2000, Müller et al. 2002). Der Hauptunterschied zu SLN ist in der Kristallinität ihrer Lipidmatrix begründet. Durch Zugabe eines flüssigen Lipids zu der bei Raumtemperatur festen Komponente wird die kristalline Ordnung gestört. Die grundsätzlich feste Partikelstruktur bleibt dabei erhalten. Ziele dieser Entwicklung sind eine gesteigerte Beladungskapazität und die langfristige Inkorporation von Wirkstoffen. Ausgenutzt wird dabei die Erkenntnis, dass lipophile Wirkstoffe in Ölen häufig eine höhere Löslichkeit zeigen als in festen Lipiden (Jumaa et al. 1998). Davon abzugrenzen sind jedoch solche Indikationen, wo Lipidnanopartikel wegen ihrer hohen Kristallinität eingesetzt werden sollen, z. B. als okklusionssteigernder Zusatz bei dermalen Formulierungen (Wissing et al. 2002) oder ihr Einsatz als Adjuvans (Olbrich 2002, Tabatt 2002).

Voraussetzung für die Bildung von NLC ist eine bei Herstellungstemperaturen vollständige Mischbarkeit der geschmolzenen festen und flüssigen Lipidphase. Erhöht man im NLC System die Konzentration der Ölkomponente (z. B. Miglyol, UV-Blocker oder in Miglyol gelöstes Retinol), kommt es bei der Abkühlung der geschmolzenen Lipidphase zu einer Übersättigung der festen Lipidkomponente mit der gelösten Ölkomponente und zu einer dadurch bedingten Phasenseparation. In welcher Form sich die flüssige Komponente abscheidet, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es wird ein Vorliegen von öligen Nanokompartimenten bzw. Ölclustern im Inneren der festen Lipidmatrix beschrieben (multiple NLC) (Jenning 1999). Jennings begründet die postulierte Struktur durch NMR-Messungen und der im Vergleich zu Nanoemulsionen verzögerten chemischen Zersetzung des instabilen Arzneistoffes Retinol (Jenning et al. 2001). Die Arbeiten von Zimmermann (Zimmermann 2001) und Radtke (Radtke 2003) weisen jedoch eher auf eine Lokalisation der Ölfraction in der Grenzfläche der durchgehend festen Lipidphase zum Dispersionsmedium Wasser hin (oil coated particles). Kürzlich wurde ein Modell vorgestellt, in welchem feste Lipidphase und Ölphase völlig getrennt vorliegen und sich die Öltröpfchen am Ende eines plättchenförmigen Lipidkristalls befinden (nanospoons) (Jores et al. 2003, Jores et al. 2004).

Auch für diese Systeme muss der Einfluss der gewählten Emulgatoren, der flüssigen und festen Lipide, deren Konzentration, der Herstellungsparameter sowie die Charakteristik der inkorporierten Wirkstoffe zur Klärung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der entwickelten Systeme herangezogen werden.