

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 SLN und NLC – Physikalische Stabilität

Beide Arten kolloidaler Lipidpartikel wurden als innovative Carrier hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften verglichen. Partikelgrößen und Lagerstabilität der mit Heißhochdruckhomogenisation im Labor- und Technikmaßstab hergestellten Formulierungen wurden mit Hilfe von LD und PCS bestimmt. Die Kristallstruktur der Bulkmaterialien und der dispersen Formulierungen beider Systeme wurden vergleichend mittels DSC-Messungen untersucht. Elektronenmikroskopische Aufnahmen dienten der weiteren Charakterisierung und Visualisierung der Partikel.

5.1.1 Herstellung

SLN- und NLC-Dispersionen wurden mittels Heißhochdruckhomogenisation hergestellt. Die Herstellung von SLN mittels Hochdruckhomogenisation am Micron LAB 40 wurde hinsichtlich Herstellungstemperatur, -druck und Anzahl der Zyklen bereits ausführlich untersucht (Freitas 1998, zur Mühlen 1996). Standardherstellungsparameter am Micron LAB 40 waren 75°C und 3 Homogenisationszyklen à 500 bar. Als Lipid wurde für die SLN-Formulierung Cetylpalmitat in der Konzentration von 10%, für die NLC-Formulierung 9% Cetylpalmitat und 1% Miglyol 812 verwendet. Beide Formulierungen enthielten 1% Tego Care 450 als Emulgator. Die Dispersionen lagerten über ein Jahr bei 4°C, 25°C (RT) und 40°C. Die Herstellung der NLC-Formulierung erfolgte anschließend auch im Technikumsmaßstab (Chargengröße 2 kg) mit Hilfe eines modifizierten LAB 60. Herstellungsparameter waren 20 min Homogenisationszeit, ein Druck von 500 bar am ersten und 50 bar am zweiten Ventil, die Homogenisation wurde im Umlaufmodus durchgeführt (Schnepppe 1998).

5.1.2 Langzeitstabilität

Die physikalische Stabilität wurde mittels PCS und LD (Partikelgrößen) und LDA (Zetapotential) untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 5.1-1 zusammengefasst. Die Partikelgrößen waren über den beobachteten Lagerzeitraum stabil und lagen im Nanometerbereich. Feinere Dispersionen können durch Erhöhung der Herstellungstemperatur, des Drucks oder der Anzahl der Homogenisationzyklen erreicht werden (Liedtke et al. 2000). Außerdem beeinflussen Lipidmatrix, Emulgatorkonzentration und die Viskosität der Lipid- und Wasserphase die Partikelgrößenverteilung des Produkts. Die einzige Variable dieses Versuchs war die Zusammensetzung der Lipidphase.

Reine Cetylpalmitat-Placebo-SLN weisen aufgrund der Eigenschaften der Lipidmatrix (Wachs, welches sehr schnell nach der Herstellung erstarrt und eine hohe Kristallinität aufweist) eine hohe physikalische Stabilität auf. SLN bestehen nur aus Cetylpalmitat, während die NLC-matrix zu 10% mit Öl (Miglyol 812) beladen ist. Wachse besitzen im Gegensatz zu Partialglyceriden keine grenzflächenaktiven Eigenschaften. Die Stabilität einer Cetylpalmitat-Dispersion wird somit nur vom Emulgator bestimmt. Tego Care 450 wurde gewählt, da dieser eine hohe Affinität zu langkettigen, apolaren Lipidphasen hat.

Wenn ein Teil des festen Lipids durch das Triglycerid Miglyol 812 ersetzt wird, sind keine negativen Einflüsse auf die Partikelgröße zu erwarten. Die Viskosität der Lipidphase sinkt, was zu einer feineren Partikelgrößenverteilung aufgrund geringerer aufzuwendender Dispersionsenergie führen müsste.

Die für SLN geltende ausgezeichnete Lagerstabilität konnte auch für NLC-Formulierungen gezeigt werden (Tab. 5.1-2). Das Zetapotential der SLN-Dispersion betrug einen Tag nach der Herstellung $-53,0$ mV, das der NLC-Dispersion $-54,9$ mV. Zetapotentialwerte $>/-30$ mV/ weisen auf physikalisch stabile Formulierungen hin (Müller 1996).

Bei der SLN-Formulierung wurde unter den oben genannten Herstellungsbedingungen eine Partikelgröße von 202 nm erreicht. Diese blieb über einen Lagerungszeitraum von 12 Monaten stabil.

Die Lagertemperatur hatte keinen, eine Ölbeladung von 10%, bezogen auf die Lipidphase der Formulierung, nur einen sehr geringen vernachlässigbaren Einfluss auf die Stabilität der Dispersion.

LD- und PCS-Messungen zeigten ähnliche Ergebnisse für die SLN- und NLC-Dispersionen. 50% der Partikel waren nach 12 Monaten Lagerung kleiner als ca. 130 nm, 99% kleiner als ca. 450 nm. Die Proben zeigten ein homogenes Aussehen, der Polydispersitätsindex von 0,13 weist auf eine enge Partikelgrößenverteilung hin.

Tab. 5.1-1: LD-Werte (D50%, D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) der Placebo-SLN-Dispersion (10% Cetylpalmitat) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Tag 1, 90, 180 und 360, Proben bei 4°C, RT und 40°C gelagert)

Lagerzeit	Lager-temperatur	D50% [µm]	D99% [µm]	PCS [nm]	PI
Tag 1		0,138	0,333	202	0,139
Tag 90	4°C	0,122	0,360	200	0,161
	RT	0,123	0,355	200	0,123
	40°C	0,119	0,381	197	0,163
Tag 180	4°C	0,122	0,323	211	0,122
	RT	0,122	0,314	201	0,137
	40°C	0,119	0,332	203	0,099
Tag 360	4°C	0,127	0,464	202	0,132
	RT	0,128	0,128	202	0,134
	40°C	0,122	0,206	202	0,134

Tab. 5.1-2: LD-Werte (D50%, D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) der Placebo-NLC-Dispersion (9% Cetylpalmitat, 1% Miglyol) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Tag 1, 90, 180 und 360, Proben bei 4°C, RT und 40°C gelagert)

Lagerzeit	Lager-temperatur	D50% [µm]	D99% [µm]	PCS [nm]	PI
Tag 1		0.166	0.456	208	0.120
Tag 90	4°C	0.164	0.536	213	0.133
	RT	0.132	0.461	213	0.141
	40°C	0.130	0.477	217	0.146
Tag 180	4°C	0.219	0.793	215	0.129
	RT	0.134	0.454	216	0.111
	40°C	0.130	0.470	218	0.139
Tag 360	4°C	0.136	0.441	215	0.130
	RT	0.133	0.439	215	0.132
	40°C	0.127	0.422	215	0.132

5.1.3 Kristallinität der Lipidmatrix

Mit der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) werden umfangreiche Informationen über Schmelzverhalten, Schmelz- und Erstarrungspunkt, Kristallinitätsgrad sowie das polymorphe Verhalten von Lipiden erhalten (Benzler 1982, Burger 1982). Diese Methode wird sowohl zur Charakterisierung von SLN und NLC als auch ihrer entsprechenden Ausgangsmaterialien herangezogen. Aus technologischer und biopharmazeutischer Sicht ist der physikalische Zustand der Partikel wichtig. Stabilitätsprobleme werden mit Rekristallisationsprozessen der Lipidmatrix, z. B. der Bildung gallertähnlicher Systeme oder Partikelwachstum, in Verbindung gebracht (Siekmann et al. 1999, Freitas et al. 1999). Diese Vorgänge treten bei unterkühlten Schmelzen, die sich wie Emulsionen verhalten, nicht auf (Westesen et al. 1995).

Ziel dieser Untersuchung war es zu zeigen, dass sowohl SLN als auch NLC stabile Formulierungen bilden und dabei ihren partikulären Charakter behalten.

Abb. 5.1-1 und Tab. 5.1-3 zeigen das Schmelzverhalten des in dieser Arbeit verwendeten Cetylpalmitats. Der Gehalt an reinem Cetylpalmitat liegt im Handelsprodukt Cutina CP bei nur 32,2%. Nach dem DAB 1997 tritt Cetylpalmitat in zwei Modifikationen auf, die bei 52,4-52,9°C bzw. 53,2-53,8°C schmelzen.

Das verwendete Lipid besitzt einen Schmelzpunkt von 48,1°C, was auf einen hohen Anteil von kürzerkettigen Estern in Cutina CP hindeutet. Vor der DSC-Messung wurde das Lipid über einen Zeitraum von 60 min auf 75°C erhitzt und anschließend wieder auf 25°C abgekühlt. Ziel war es, die Produktionsbedingungen zu imitieren, um so einen besseren Vergleich mit SLN zu ermöglichen. In der zweiten Aufheizkurve tritt ein weiterer Schmelzpunkt bei 43,1°C auf. Hierbei kann es sich in Analogie zu Glyceriden um eine thermodynamisch instabile Modifikation handeln, die sich wieder in eine stabile Modifikation umlagert. Kristallisation von Bulkmaterial aus seiner Schmelze erfolgt gewöhnlich in der metastabilen α -Modifikation, welche sich dann über die β' - in die stabile β -Form umwandelt (Bunjes et al. 1996). Die Messungen wurden einen Tag nach Aufschmelzen des Lipids durchgeführt.

Die Kristallisation der Lipidmatrix unter Bildung von SLN ist die Voraussetzung zur Ausnutzung der Vorteile fester Lipidmatrices als Wirkstoffträgersystem gegenüber flüssigen oder flüssigkristallinen Systemen. Durch die kleine Partikelgröße und die damit verbundene große Partikeloberfläche sowie durch die Gegenwart von Tensiden, Ölen und Wirkstoffen kann die Kristallisation des Lipids beeinträchtigt werden (Hunter 1986). Die Kristallisationstemperatur dispergierter Lipidpartikel liegt tiefer als beim jeweiligen Ausgangsmaterial, d. h. zur Kristallisation kleinerer Partikel ist eine höhere Unterkühlung notwendig. Es ist wahrscheinlich, dass die Kristallisation in den einzelnen Partikeln in Abhängigkeit von der Größe unterschiedlich schnell und in unterschiedlichen Modifikationen verläuft (Unruh et al. 1999).

Tab. 5.1-3 und Abb. 5.1-1 zeigen die differenzthermoanalytischen Parameter von Cetylpalmitat und einer Cetylpalmitat-SLN-Dispersion. Durch die Herstellung von Lipidnanopartikeln ist eine Schmelzpunktdepression von 48,1°C des Ausgangsmaterials auf 46,5°C zu verzeichnen. Der Onset der SLN-Formulierung

liegt bei 39,8°C. Die Stabilität der Partikel muss mindestens bis zu einer Temperatur von 32°C (Hauttemperatur) gewährleistet sein, wenn die Formulierung dermal angewendet werden soll. Wird die Enthalpie des Ausgangsmaterials mit 100% festgelegt und beachtet, dass die Lipidkonzentration der Formulierung 10% beträgt, steigt der Kristallinitätsindex der SLN-Formulierung auf über 90% innerhalb von 12 Monaten an. Während der Lagerung ist eine Umwandlung der α -Modifikation des Lipids in die geordnetere β -Modifikation anhand der Abnahme des α - und der Zunahme des β -Schmelzpeaks zu beobachten (Dingler 1998).

Tab. 5.1-3: Differenzthermoanalytische Parameter von Cetylpalmitat (Bulk) und SLN-Dispersion (10% Cetylpalmitat), Aufheizrate 5°C/min, Temperaturbereich 25°C-85°C

DSC-Parameter Lagerzeit	Bulk	SLN		
		1 Tag	6 Monate	12 Monate
Enthalpie (J/g)	192,1	15,2	17,2	17,4
Onset (°C)	46,1	39,8	43,4	44,5
Peakmaximum (°C)	48,1	46,5	48,9	48,9
Kristallinitätsindex (%)	100,0	79,3	89,4	90,6

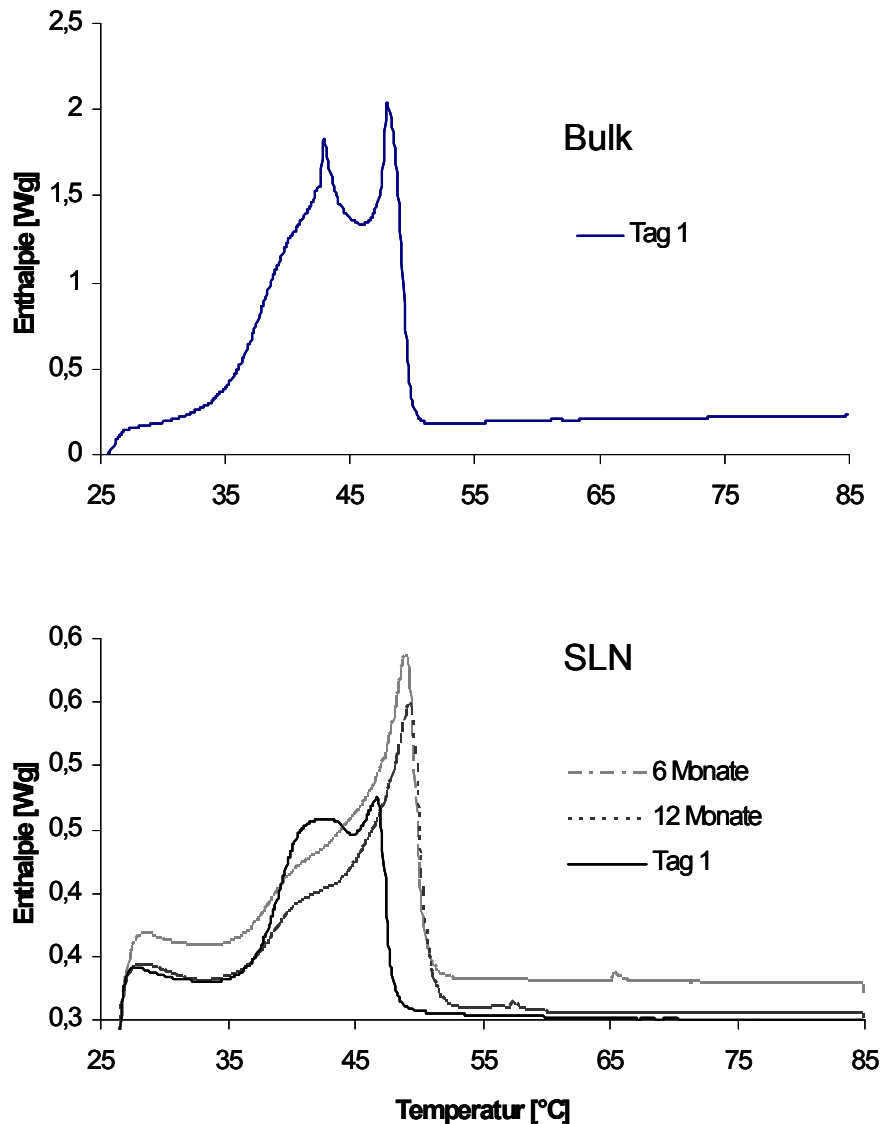


Abb. 5.1-1: DSC-Schmelzkurven Cetylpalmitat (Bulk, 2. Aufheizkurve nach 1 Tag Lagerung) (oben) und SLN-Dispersion (10% Cetylpalmitat, 1% Tego Care 450) (unten) Aufheizrate 5°C/min, Temperaturbereich 25°C-85°C

Komplexere Lipidgemische werden genutzt, wenn die Matrix der Nanopartikel eine weniger geordnete Struktur aufweisen soll. Dies kann zu einer höheren Beladungsmöglichkeit mit Arzneistoffen führen, die sich in die Gitterlücken einlagern können (Jenning et al. 2000).

In einem ersten Versuch wurde die Mischbarkeit der beiden Lipidkomponenten getestet. Dazu wurden 20 mL Vials mit 900 mg Cetylpalmitat 100 mg Miglyol 812 befüllt und bei 75°C eine Stunde unter Schütteln inkubiert. Die Mischung erstarrte

nach dem Abkühlen sofort und zeigte ein homogenes Aussehen. Anschließend wurde sie thermoanalytisch untersucht. Tab. 5.1-4 enthält die ermittelten Resultate für Schmelzenthalpie, Onset und Peakmaximum der Aufheizkurven. Der einheitliche Schmelzpeak und die Erniedrigung des Onsets im Vergleich zum Cetylpalmitat-Bulkmaterial weisen auf eine gute Mischbarkeit der Komponenten hin. Die Polymorphie ist aufgrund der Fremdmoleküle weit weniger ausgeprägt, das Cetylpalmitat tritt primär in der höherkristallinen Modifikation auf. Der Kristallinitätsindex beträgt nur noch 88,5%, d. h., das Wachs wurde am vollständigen Auskristallisieren gehindert.

Die gute Mischbarkeit der Komponenten ist zwar eine wichtige Voraussetzung für die Herstellung komplex zusammengesetzter, homogener Lipid-Nanopartikel, allerdings ist die Übertragung des Bulkverhaltens auf Nanopartikel nur begrenzt möglich. Es kann beim Herstellungsprozess zur Entmischung der Komponenten infolge der Übersättigung des festen Lipid mit Öl kommen.

Die NLC-Dispersion, 9% Cetylpalmitat und 1% Miglyol 812 enthaltend, wurden der gleichen DSC-Messung wie das Bulkmaterial unterzogen und die Ergebnisse mit denen der SLN-Dispersion verglichen (Tab. 5.1-4, Abb. 5.1-2). Auch der Schmelzpunkt der NLC-Formulierung bleibt höher als 46°C, wichtig für den Erhalt des partikulären Charakters, wenn die Formulierung dermal angewendet werden soll. Die Schmelzenthalpie ist besonders am Tag nach der Herstellung erniedrigt, was auf eine langsame Rekristallisation und Störungen im Kristallgitter hinweist. Die Ölbeladung erniedrigt die Schmelztemperatur der Partikelmatrix und beschleunigt die Umwandlung in die stabile β -Modifikation (Bunjes et al. 1996). Der Peak für die α -Modifikation bei 43°C ist einen Tag nach Herstellung weit weniger ausgeprägt als bei der SLN-Dispersion, nach 6 Monaten Lagerung ist nur noch die stabile β -Modifikation, Schmelzpeak 48°C erkennbar. Der Kristallinitätsindex stieg innerhalb von 6 Monaten auf über 67% an und weist auf eine langsame Rekristallisation der Lipidmatrix hin. Nach 12 Monaten hatte er einen Wert von 82,7% erreicht.

Tab. 5.1-4: Differenzthermoanalytische Parameter von Cetylpalmitat (Bulk) und Cetylpalmitat und Miglyol 812 (Bulk 9:1) und NLC-Dispersion (10% Cetylpalmitat, 1% Miglyol 812, 1% Tego Care 450), Aufheizrate 5°C/min, Temperaturbereich 25°C-85°C

DSC-Parameter Lagerzeit	Bulk	Bulk (9:1)	NLC		
			1 Tag	6 Monate	12 Monate
Enthalpie (J/g)	192,1	153,0	7,5	11,7	14,3
Onset (°C)	46,1	44,5	42,1	46,1	45,6
Peakmaximum (°C)	48,1	47,9	46,0	48,6	48,8
Kristallinitätsindex (%)	100,0	88,5	43,4	67,5	82,7

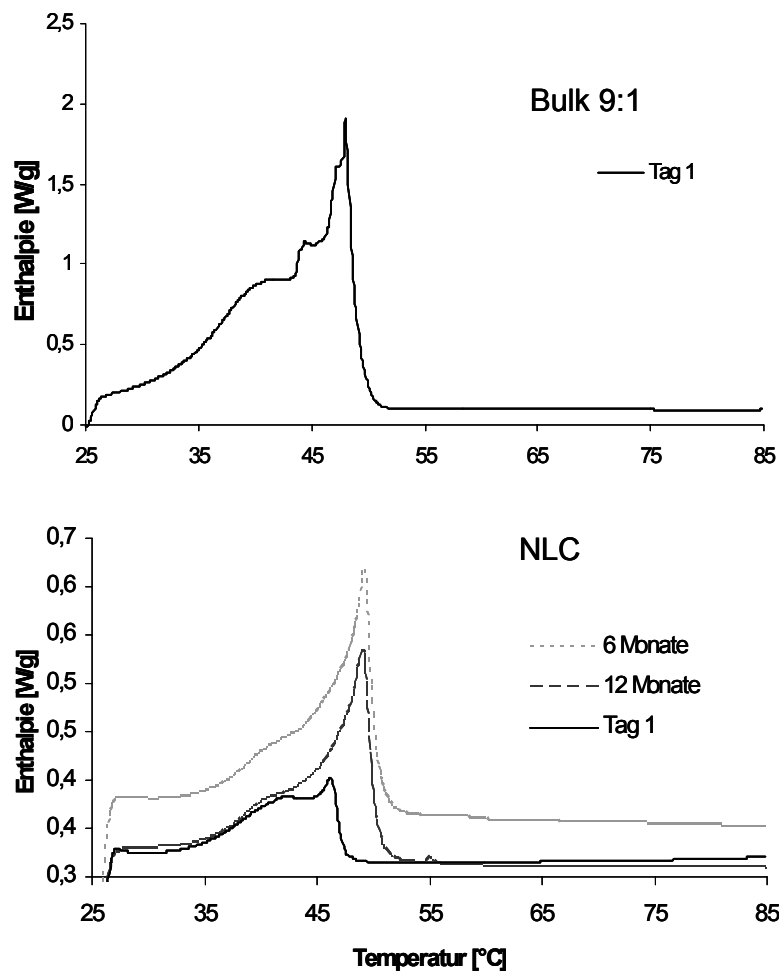


Abb. 5.1-2: DSC-Schmelzkurven von Cetylpalmitat und Miglyol 812, 9:1, (Bulk) und NLC-Dispersion (10% Cetylpalmitat, 1% Miglyol 812, 1% Tego Care 450), Aufheizrate 5°C/min, Temperaturbereich 25°C-85°C

5.1.4 Mikroskopische Untersuchung fester Lipid-Nanopartikel (SLN)

Mikroskopische Untersuchungen dienen der weiteren Charakterisierung und Visualisierung der Partikel. Aufgrund der Teilchengröße unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes können Partikel lichtmikroskopisch nicht ausreichend abgebildet werden. Das hohe Auflösungsvermögen der Elektronenmikroskopie (TEM) ermöglicht den Einsatz zur Beschreibung von Struktur, Form und Aufbau der Nanopartikel.

Abb. 5.1-3 zeigt Partikel einer Cetylpalmitat-SLN-Dispersion mit einer Lipidphase von 10%. Die Formulierung wurde mittels Heißhochdruckhomogenisation unter Standardbedingungen hergestellt. Die mit der PCS erhaltenen Partikelgrößen betragen 212 nm (PI: 0,132).

Um den partikulären Charakter zu untersuchen, wurden die Proben auf eine mit amorphen Kohlenstoff beschichtete Folie aufgebracht und diese dann bei Raumtemperatur getrocknet. Die Aufnahmen zeigen Partikel mit rundlichem Aussehen (Abb. 5.1-3 oben, rechts). Besonders charakteristisch für Cetylpalmitat-SLN ist die deutliche Strukturierung der Oberfläche. Die Partikel besitzen einen lamellaren Aufbau mit charakteristischen Treppen definierter Höhe (Dingler 1998). Diese Form der Rekristallisation scheint von der Partikelgröße unabhängig zu sein, ist jedoch bei größeren Partikeln am deutlichsten erkennbar (Abb. 5.1-3, oben links). Kleine Partikel (<100 nm) kristallisieren nicht mehr in runde Partikel, sondern bilden anisometrische Plättchen, indikativ für einen hochkristallinen Zustand, bei dem die Kristallisation in bestimmten Ebenen bevorzugt auftritt (Abb. 5.1-3, unten links). Diese Kristalle sind vor allem für die β -Modifikation charakteristisch (Hagemann 1988).

Aufnahmen der Partikeloberfläche zeigen eine parallele Anordnung der Kohlenwasserstoffketten der Moleküle (Abb. 5.1-4). Die Kristallisation der Cetylpalmitat-Nanopartikel erfolgt damit in Schichten, bestehend aus den Kohlenwasserstoffketten des Moleküls.

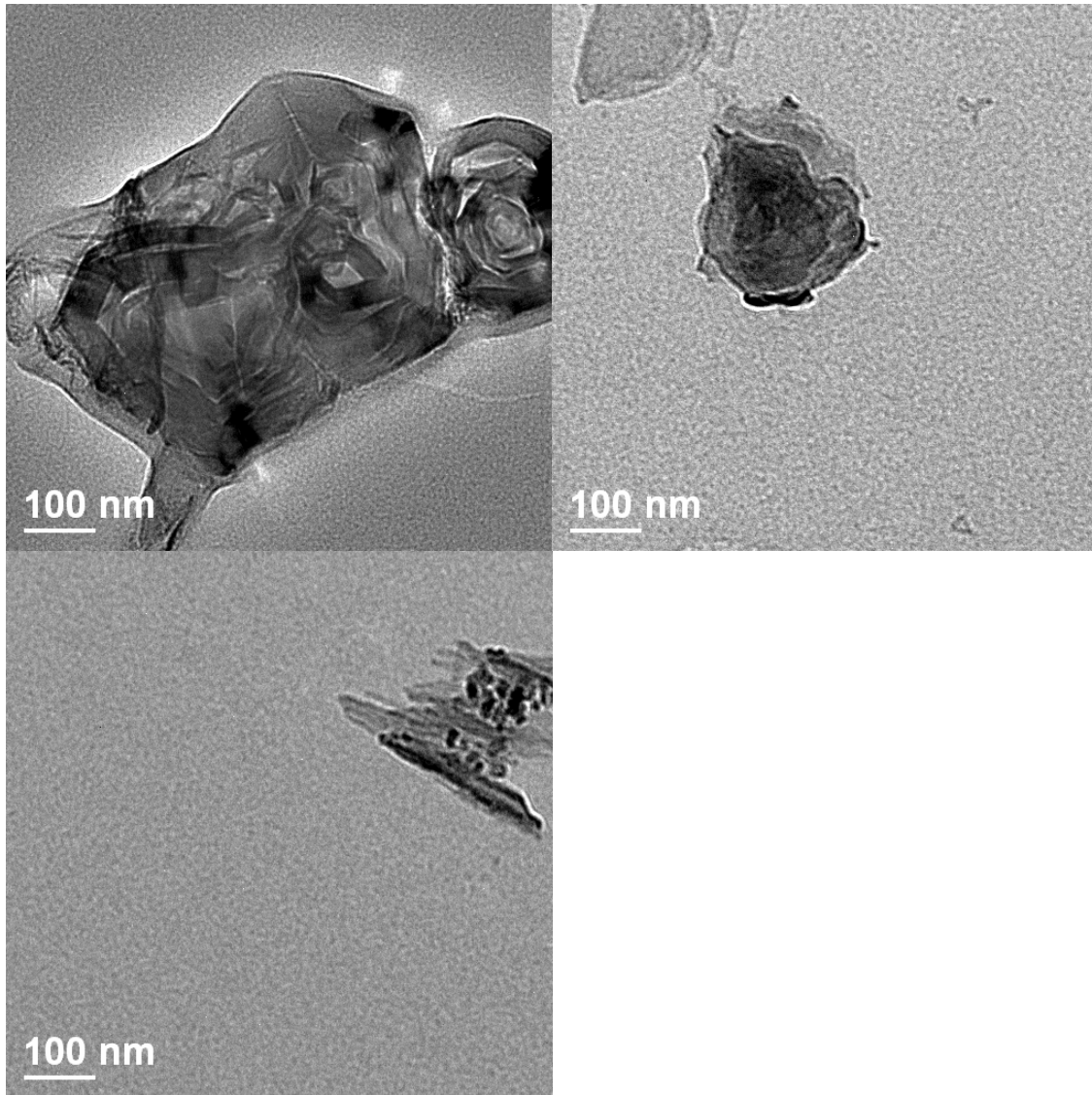


Abb. 5.1-3: TEM-Aufnahme von Partikeln einer 10% Cetylpalmitat-SLN-Dispersion

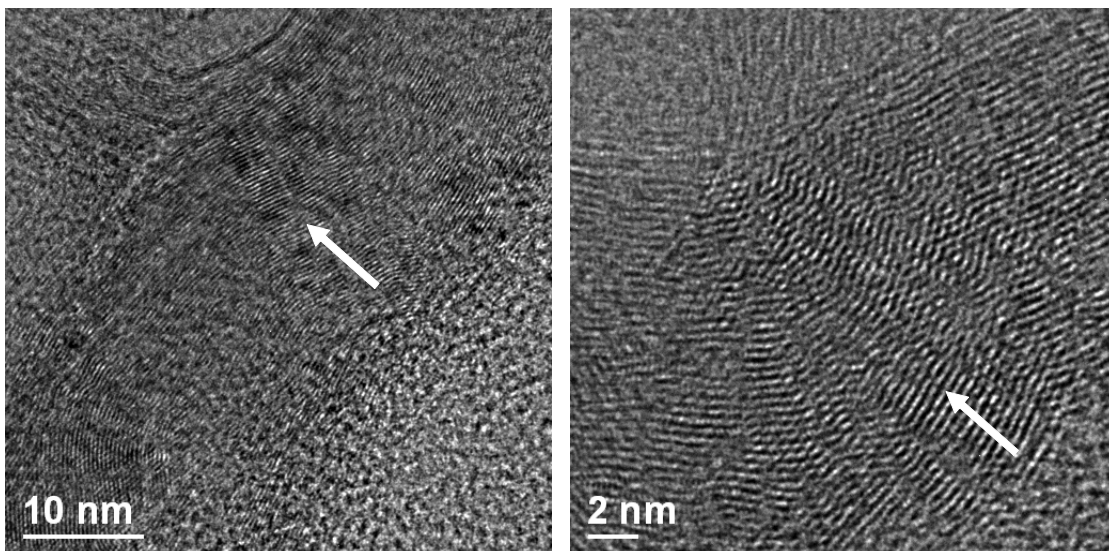


Abb. 5.1-4: TEM-Aufnahme der Oberfläche eines Partikels einer 10% Cetylpalmitat-SLN-Dispersion

5.1.5 Scaling up des Herstellungsverfahrens

Unter Scaling up versteht man die Überführung eines Herstellungsverfahrens einer Formulierung vom Laboransatz auf den Produktionsmaßstab.

Die Großproduktion von Emulsionen und liposomalen Zubereitung ist mit Hilfe von Hochdruckhomogenisation leicht durchführbar (Gohla et al. 2001). SLN- und NLC-Formulierungen werden auf dem gleichen Wege produziert, deshalb sollte die Übertragung auf den Technikums- und Großmaßstab möglich sein. Im Folgenden wird das Scaling up einer NLC-Dispersion beschrieben, die als Lipidphase 9% Cetylpalmitat und 1% Miglyol 812 enthält. Für die Produktion wurde ein modifizierter LAB 60 Homogenisator verwendet (Schnepppe 1998, Gohla et al. 2001).

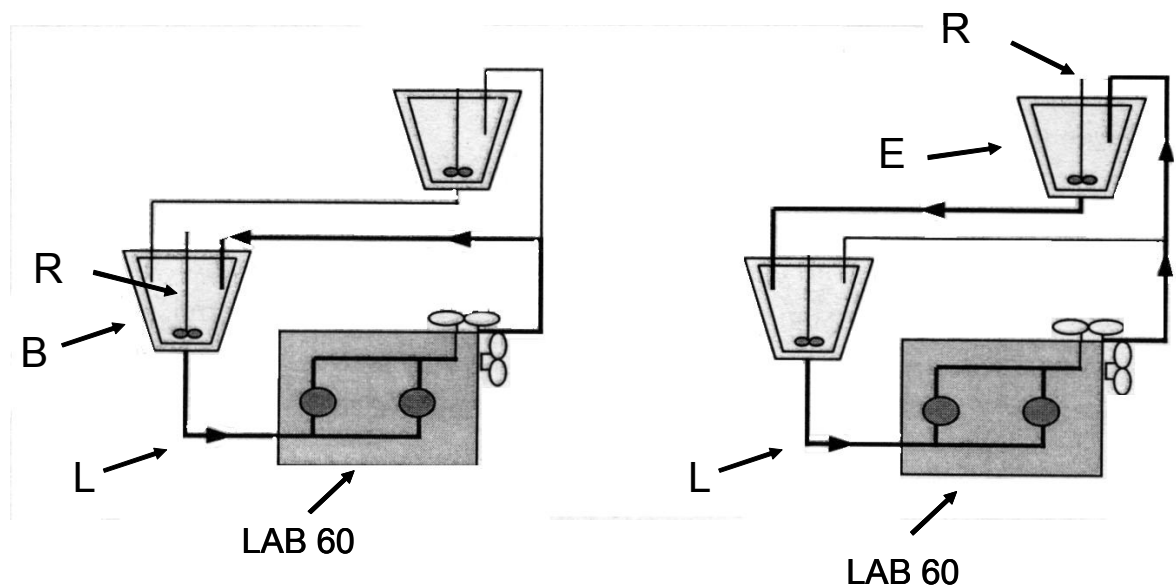


Abb. 5.1-5: Übersicht über kontinuierlichen (links) und diskontinuierlichen Modus (rechts), Produktführung jeweils fett gekennzeichnet

B - doppelwandig beheizbares Behältnis, L - doppelwandig beheizbare Rohleitungen, E - doppelwandiges beheizbares Endbehältnis, R - Rührwerke, LAB 60 - Homogenisationsblock

Die Produktion der Scaling up Charge erfolgt analog zum LAB 40 bei 75°C. Zur Herstellung der Rohemulsion wird die wässrige Phase im Behälter auf 75°C erwärmt und die den Emulgator enthaltende geschmolzene Lipidmischung hinzugefügt (B). Die Dispergierung erfolgt bei 150 U/min mittels im Behälter befindlicher Zahnscheibe (R) für 1 min. In diesem Versuch wurde der Haltedruck konstant bei 10% des Homonisationsdruckes eingestellt (50 bar, 500 bar). Im Gegensatz zum diskontinuierlich arbeitenden LAB 40, bei dem der Ansatz mit 3 Zyklen homogenisiert wurde, ist die Homogenisationszeit nun eine variable Einflussgröße. Es sollte untersucht werden, wie lange die Rohemulsion den Homogenisationsblock durchlaufen muss, um ein vergleichbares Ergebnis wie mit 3 Zyklen am LAB 40 zu erzielen.

Im Folgenden wird die Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung eines 2 kg NLC-Ansatzes in Abhängigkeit von der Homogenisationszeit untersucht, die für 20 min unter den oben genannten Bedingungen homogenisiert wurde. Die Grenzdispersität ist nach 15 min erreicht und ändert sich bei der weiteren Produktion nur noch geringfügig. Mittlere Partikelgrößen liegen nach 20 min bei einem Durchmesser von 178 nm. Abb. 5.1-6 und Tab. 5.1-5 zeigen die Volumenverteilung in Abhängigkeit von der Zeit. Nach 2 min sind relativ breite Anteile von Partikeln im μm -Bereich erkennbar. Nach 5 min liegt die Größe der Partikel vollständig im Nanometerbereich. Eine weitere Erhöhung der Homogenisationszeit führt zur geringfügigen Verkleinerung der Partikel und zu einer engeren Partikelgrößenverteilung. Nach 20 min waren 99% der Partikel maximal 263 nm groß.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Partikelgrößenanalyse am LAB 40 ergibt sich, dass eine Homogenisationszeit von etwa 10 min im kontinuierlichen Modus unter den genannten Bedingungen 3 Zyklen am LAB 40 entspricht (s. Tab. 5.1-2, PCS-Durchmesser 208 nm). Jede weitere Dispergierung beeinflusst die Partikelgrößenverteilung nur geringfügig, würde aber zu einer Temperaturbelastung des Produktes führen (entscheidend für wirkstoffhaltige Formulierungen).

Tab. 5.1-5: LD-Werte (D50%, D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) der Placebo-NLC-Dispersion (9% Cetylpalmitat, 1% Miglyol, 1% Tego Care) in Abhängigkeit von der Homogenisationszeit am Tag 1

Homogenisationszeit	D50% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI
2 min	0,412	177,6	271	0,22
5 min	0,166	0,458	221	0,131
10 min	0,136	0,297	221	0,16
15 min	0,131	0,275	186	0,136
20 min	0,124	0,263	178	0,139

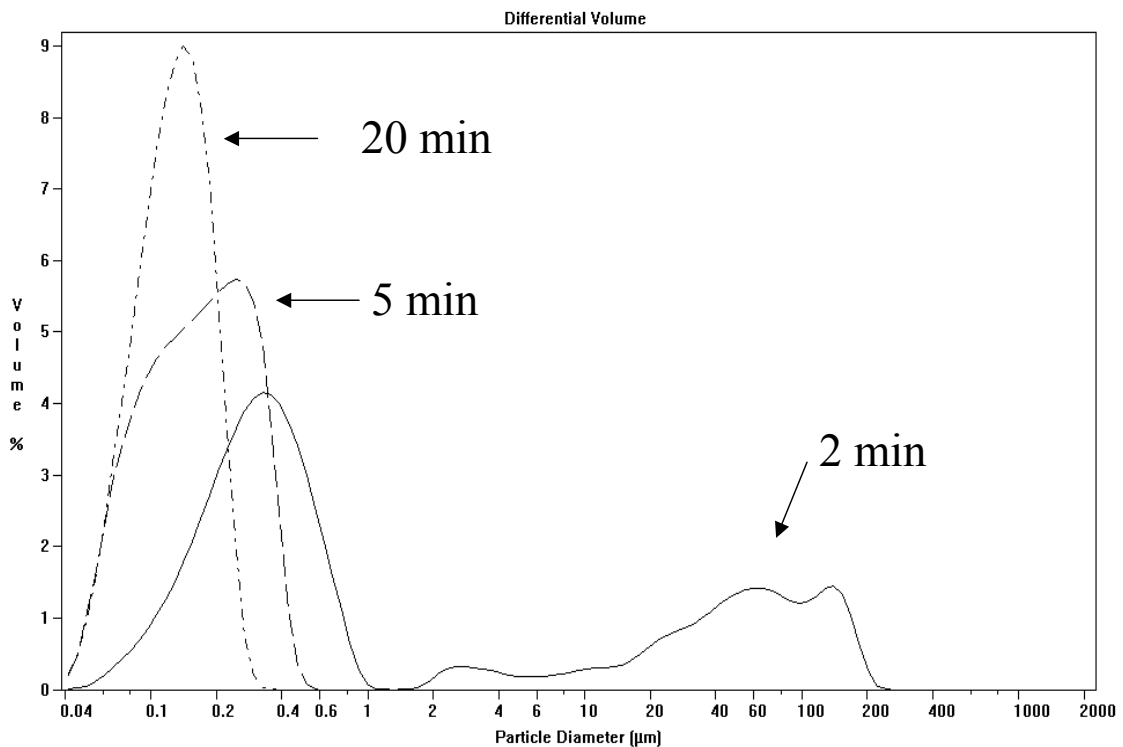


Abb. 5.1-5: LD-Partikelgrößenverteilung der NLC-Dispersion (9% Cetylpalmitat, 1% Miglyol, 1% Tego Care 450) in Abhängigkeit von der Homogenisationszeit, gemessen am Tag 1

5.2 SLN und NLC als Lichtschutzsystem

5.2.1 Placebo SLN und NLC

Topisch anzuwendende Sonnenschutzmittel werden oft und langandauernd aufgetragen. Besonderer Wert muss daher auf Verträglichkeit, Wirkung und Wirksamkeit gelegt werden. Lichtschutzmittel sollten in geringen Konzentrationen wirksam, dabei photostabil sein und möglichst wenig in die Haut penetrieren.

Nachteile molekularer UV-Blocker ist die Penetration in die Haut, analog in einer Emulsion eingearbeiteter Arzneistoffe, die dort systemische Wirkungen entfalten bzw. zu Nebenwirkungen führen können. Diese äußern sich durch Photosensibilisierung wie Photoallergie und Phototoxizität (Goossens et al. 1999). Hautirritationen durch chemische UV-Filter werden besonders bei empfindlichen Menschen oft beobachtet (Wolf 1999).

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit der Formulierungen zu erhöhen und dadurch die Konzentration molekularer und physikalischer UV-Blocker bei gleich bleibendem UV-Schutz minimieren zu können.

Um eine Umverteilung von molekularen UV-Blockern aus der lipophilen dispergierten Phase in die äußere wässrige Phase einer Zubereitung zu minimieren, wurden zum einen lipophile UV-Blocker verwendet und zum anderen wurde das flüssige Lipid, aus dem die Moleküle leicht heraus diffundieren können, durch ein festes Lipid ersetzt. Die UV-Blocker wurden in feste Lipidnanopartikel eingearbeitet.

Lipid-Nanopartikel haben selbst, (d. h. ohne eingearbeitete molekulare oder physikalische UV-Filter) eine UV-blockierende Wirkung (Wissing 2002). Dieses Erkenntnis wurde für die in dieser Arbeit verwendeten Lipide Cetylpalmitat, Compritol und Carnaubawachs überprüft. Neben reinen SLN-Formulierungen wurden auch NLC-Formulierungen getestet, um den Einfluss der Zumischung flüssiger Lipide auf die UV-blockierende Wirkung zu untersuchen.

5.2.1.1 Rezepturentwicklung, Langzeitstabilität

Die UV-blockierende Wirkung wurde anhand von physikalisch stabilen Dispersionen untersucht. Die UV-blockierende Wirkung 10%-iger SLN- und NLC-Dispersionen wurde mit der von Emulsionen gleicher Lipidkonzentration und ähnlicher Partikelgröße verglichen (Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.1-1). Die UV-Absorption wurde in wässrigen Dispersionen untersucht.

Tab. 5.2.1-1: Zusammensetzung und Kristallinitätsindices der untersuchten Placebo-SLN- und NLC-Dispersionen und Nanoemulsion (Abkürzungen: CP - Cetylpalmitat, CW - Carnaubawachs, NE - Nanoemulsion)

Formulierung	Zusammensetzung	Kristallinitätsindex
SLN CP	Cetylpalmitat 10,0% Tego Care 450 1,2% Wasser 88,8%	79,3%
NLC CP	Cetylpalmitat 9,0% Miglyol 812 1,0% Tego Care 450 1,2% Wasser 88,8%	43,4%
SLN Compritol	Compritol 10,0% Miranol Ultra C32 1,2% Wasser 88,8%	95,9%
NLC Compritol	Compritol 9,0% Miglyol 812 1,0% Miranol Ultra C32 1,2% Wasser 88,8%	77,2%
SLN CW	Carnaubawachs 10,0% Miranol Ultra C32 1,2% Wasser 88,8%	103,2%
NLC CW	Carnaubawachs 9,0% Miglyol 812 1,0% Miranol Ultra C32 1,2% Wasser 88,8%	101,5%
NE	Miglyol 812 10,0% Tego Care 450 1,2% Wasser 88,8%	0%

Alle Formulierungen wurden mittels Heißhochdruckhomogenisation hergestellt. (LAB 40, 100°C, 3 Homogenisationszyklen à 500 bar). Die Referenzemulsionen wurden analog hergestellt, die festen Lipide durch Miglyol ersetzt. Die Dispersionen wurden über ein Jahr bei Raumtemperatur gelagert.

Die physikalische Stabilität wurde mittels PCS und LD untersucht (Tab. 5.2.1-2). Die Partikelgrößen waren über einen Zeitraum von einem Jahr stabil. Des Weiteren ließ sich feststellen, dass die aus Compritol hergestellten Dispersionen größer waren als die aus Cetylpalmitat formulierten. Das gleiche gilt für Carnaubawachs im Vergleich zu Cetylpalmitat und Compritol. Dies kann mit dem höheren Schmelzpunkt der entsprechenden Lipide erklärt werden. Je höher der Schmelzpunkt eines Fettes ist, desto größer ist normalerweise auch die resultierende Partikelgröße bei einer gegebenen Homogenisationstemperatur (Siekmann et al. 1992). Der Grund dafür ist die höhere Viskosität der geschmolzenen Lipidmatrix (Jahnke 1998). Die Zumischung flüssiger Lipide (NLC) ergab keine negative Beeinflussung der Langzeitstabilität.

Tab. 5.2.1-2: LD-Werte (D50%, D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) der Placebo-SLN und NLC-Dispersionen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Tag 1 und 360, Lagerung bei Raumtemperatur, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.1-1)

Formulierung	Lagerzeit	D50% [µm]	D99% [µm]	PCS [nm]	PI
SLN CP	Tag 1	0,138	0,333	202	0,139
	Tag 360	0,128	0,228	202	0,134
NLC CP	Tag 1	0,166	0,456	208	0,128
	Tag 360	0,133	0,439	215	0,132
SLN Compritol	Tag 1	0,170	0,510	226	0,131
	Tag 360	0,180	0,520	223	0,181
NLC Compritol	Tag 1	0,175	0,487	225	0,173
	Tag 360	0,180	0,512	230	0,180
SLN CW	Tag 1	0,170	0,672	234	0,164
	Tag 360	0,192	0,672	240	0,180
NLC CW	Tag 1	0,175	0,587	245	0,189
	Tag 360	0,186	0,599	249	0,191
NE	Tag 1	0,129	0,347	198	0,129

5.2.1.2 UV-Absorption wässriger Lipiddispersionen

Als eine in vitro-Methode wurde die Messung der UV-Absorption der wässrigen Dispersionen herangezogen (Roelandts et al. 1989). Dazu wurden die Formulierungen verdünnt (10 µL/100 mL Wasser) und ein Wellenlängenscan von 450-280 nm durchgeführt. Diese Methode ermöglicht die Bestimmung der Absorption im UV-A- und UV-B-Bereich, berücksichtigt aber keine in vivo-Effekte wie Penetration in die Haut.

Abb. 5.2.1-1 zeigt Wellenlängenscans der SLN-Dispersionen im Vergleich zur Nanoemulsion. Erkennbar ist, dass die Dispersionen, die feste Lipide enthalten (SLN-Dispersionen) im gesamten UV-A- und UV-B-Bereich größere Absorptionswerte aufweisen als die Vergleichsnanoemulsion. Die Unterschiede sind

im UV-B-Bereich (280-315 nm) wesentlich größer als im UV-A-Bereich (315-380 nm). Es zeigte sich in diesem Versuch, dass kristalline Lipiddispersionen Emulsionen gleicher Partikelgröße hinsichtlich Reflexion und Streuung von UV-Strahlung überlegen sind. Kristalline Lipidpartikel haben einen hohen Brechungsindex und streuen somit stärker als flüssige Emulsionstropfen. Bei 290 nm steigen die Absorptionswerte von 0,3 (NE) auf 0,35 (SLN CP und SLN CW) bzw. auf 0,4 (SLN Compritol). Das entspricht Steigerungen von 19 bzw. 33%.

Für NLC-Formulierungen ist dieser Effekt genauso nachweisbar. Die Steigerungen betragen 19% für NLC CP, 15% für NLC CW und 29% für NLC Compritol.

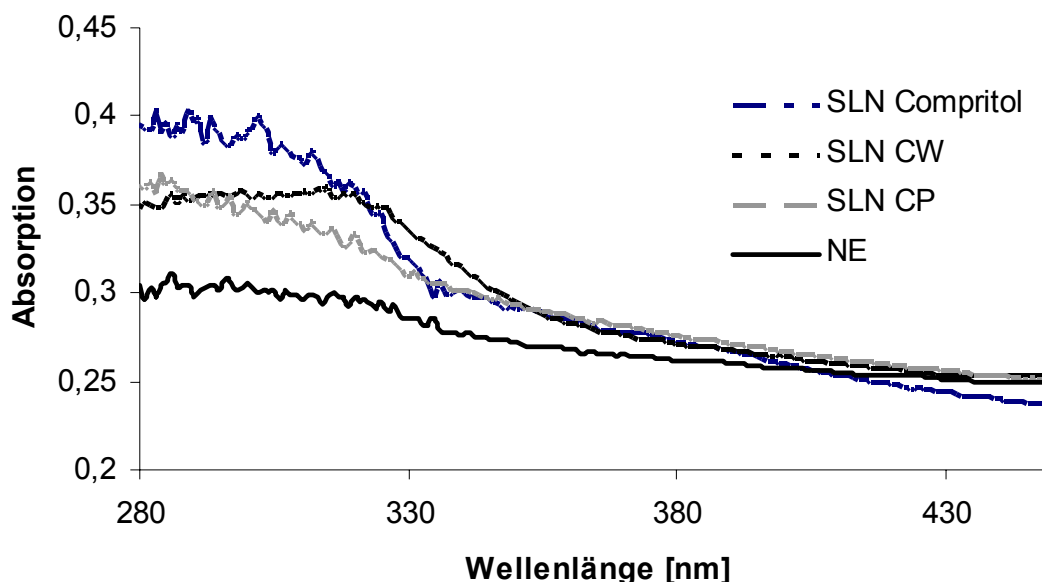


Abb. 5.2.1-1: Absorptionsspektren der SLN-Dispersionen und der Nanoemulsion (NE), ermittelt aus den wässrigen Dispersionen (Abkürzungen: CW - Carnaubwachs, CP - Cetylpalmitat)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl SLN- als auch NLC-Dispersionen, die als feste Lipidkomponente Cetylpalmitat, Compritol oder Carnaubwachs enthalten, effektiver eingestrahktes Licht streuen und reflektieren als eine Nanoemulsion vergleichbarer Partikelgröße. Aus diesem Gesichtspunkt sind sie somit als Trägersysteme für molekulare und physikalische Lichtschutzblocker geeignet. Das Ausmaß der Streuung ist von der Art des verwendeten festen Lipids abhängig.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden ein physikalischer (Titandioxid) und Mischungen molekularer Lichtschutzfilter in SLN eingearbeitet und die Dispersionen auf ihre UV-blockierenden Eigenschaften untersucht. Die Auswahl des festen Lipids wurde durch die Löslichkeit der verwendeten UV-Blockers bestimmt.

5.2.2 Erhöhung des Lichtschutzeffekts von Titandioxid durch Inkorporation in feste Lipidnanopartikel (SLN)

Ein weiterer Ansatz zur Erhöhung des Lichtschutzes, neben dem Ersatz der flüssigen durch eine feste Lipidkomponente, ist die Verwendung physikalisch wirkender Lichtschutzfilter, deren Eindringen in die Haut stark minimiert oder nicht vorhanden ist. Am verbreitetsten in Sonnenschutzformulierungen sind Titandioxid und Zinkoxid (de Buys et al. 2000). Neue Technologien erlauben die Produktion der Partikel im Submikronbereich. Die Streuung des sichtbaren Lichts ist so minimiert, und die Teilchen erscheinen unsichtbar auf der Haut. Aufgrund der kontrovers geführten Diskussion über Eindringtiefe und photochemische Aktivität von Titandioxid (siehe Kapitel 2.2) erscheint es genauso wie für molekulare Lichtschutzfilter sinnvoll, diese in feste Trägerpartikel zu inkorporieren, um so Penetration in die Haut zu verringern und den Lichtschutz der Formulierung zu erhöhen. Die SLN-Dispersionen und Nanoemulsionen wurden anhand verschiedener in der Literatur beschriebener in vitro-Techniken auf ihre UV-blockierende Wirkung untersucht.

5.2.2.1 Rezepturentwicklung, Langzeitstabilität

Herstellungsbedingungen am Micron LAB 40 waren 75°C und 3 Homogenisationszyklen à 500 bar. Als Lipid wurde Cetylpalmitat in Konzentrationen von 9% und 18% verwendet. Der Titandioxidgehalt betrug 1% bzw. 2% (s. 4.1). Als Referenzen wurden Emulsionen gleicher prozentualer Zusammensetzung hergestellt, wobei Miglyol das feste Lipid ersetzte (Tab. 5.2.2-1). Die Formulierungen wurden über 3 Monate bei 4°C, 25°C und 40°C gelagert, um die Stabilität zu prüfen.

Tab. 5.2.2-1: Zusammensetzung der untersuchten SLN-Dispersionen (T - Titandioxid)

Formulierung	Zusammensetzung	
SLN 1% T	Titandioxid	1,0%
	Cetylpalmitat	9,0%
	Tego Care	1,2%
	Wasser	88,8%
SLN 2% T	Titandioxid	2,0%
	Cetylpalmitat	18,0%
	Tego Care	1,2%
	Wasser	78,8%
NE 1% T	Titandioxid	1,0%
	Miglyol	9,0%
	Tego Care	1,2%
	Wasser	88,8%
NE 2% T	Titandioxid	2,0%
	Miglyol	18,0%
	Tego Care	1,2%
	Wasser	78,8%

Die physikalische Stabilität der Dispersionen wurde mittels PCS und LD untersucht (Abb. 5.2.2-1). Bei Formulierungen, deren Lipidphase 10% betrug, waren die Partikelgrößen über den beobachteten Lagerzeitraum von 3 Monaten stabil. Nur die bei 40°C gelagerten Proben wiesen nach 2 Monaten Mikropartikel auf (LD 99% 95,4 µm). Dies ist auf eine Verdrängung von Titandioxid aus dem Lipidcarrier bei erhöhter Temperatur zurückzuführen. Der sich dann in der wässrigen Phase der Formulierung befindliche hydrophobe physikalische UV-Filter neigt zur Agglomeration (Bennat und Müller-Goymann 2000). Auch der D50%-Wert ist im Gegensatz zu der bei 25°C gelagerten Probe erhöht (462 nm statt 212 nm).

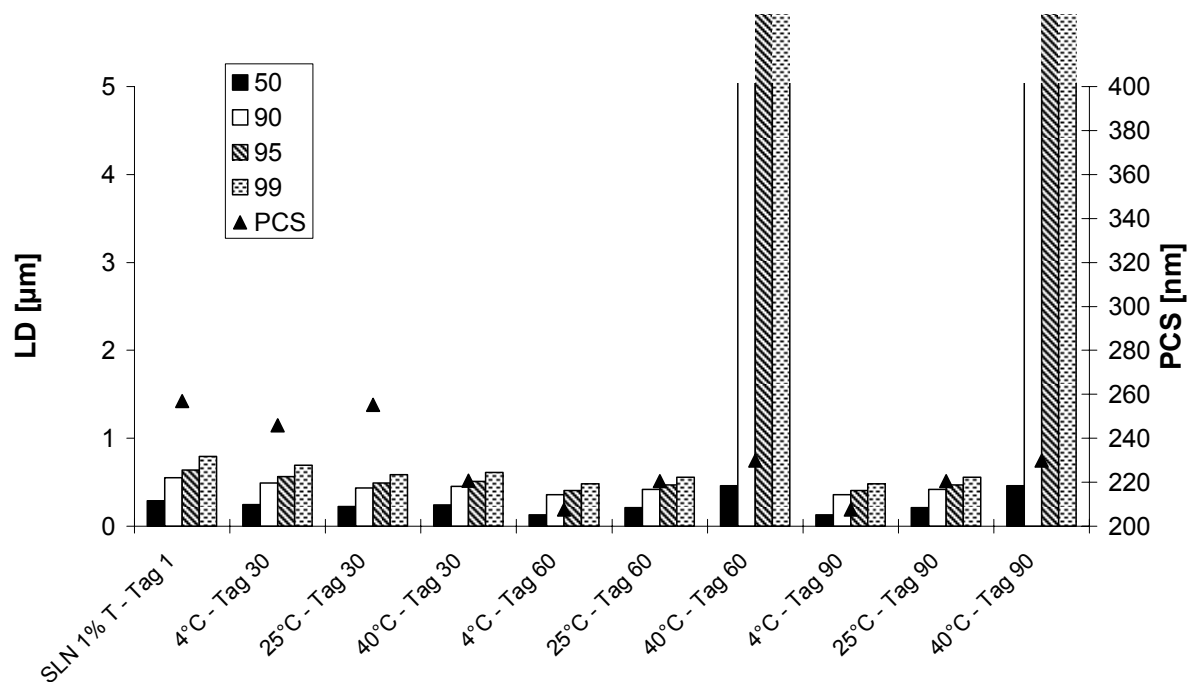


Abb. 5.2.2-1: Darstellung der Partikelgrößen der SLN-Dispersion (SLN 1% T) mittels LD (D50%-D99% in µm) und PCS (mittlerer Durchmesser Zave in nm), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.2-1

Für die 2% Titandioxid enthaltenden SLN-Formulierungen zeigte sich ein anderes Bild (Abb. 5.2.2-2). Cetylpalmitat-Partikel mit einer Größe von ca. 200 nm (siehe Kapitel 5.2.1) sind nach 60 Tagen nicht mehr in der Lage, den partikulären Blocker zu inkorporieren. Der D99%-Wert liegt nach 60-tägiger Lagerung bei 114-165 µm. Auch eine Verdopplung der Cetylpalmitatkonzentration von 9) auf 18% ermöglichte keine Langzeitstabilisierung der Formulierung. Der Versuch, 3% Titandioxid in eine 27% Cetylpalmitat enthaltende SLN-Dispersion einzuarbeiten, schlug fehl. Es bildete sich sofort nach Herstellung ein Sediment. Lösungsansätze für das Problem der Agglomeration von Titandioxid-Nanopartikeln in wässrigen Dispersionen werden im Kapitel 5.3 diskutiert.

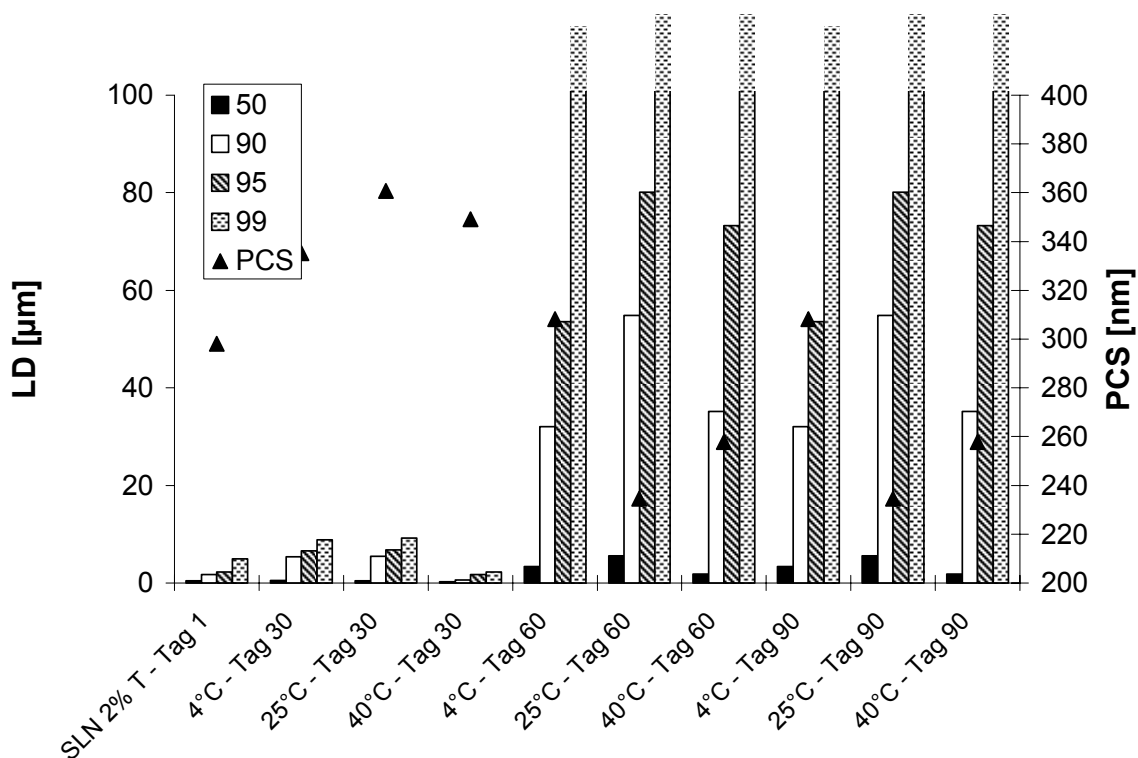


Abb. 5.2.2-2: Darstellung der Partikelgrößen der SLN-Dispersion (SLN 2% T) mittels LD (D50%-D99% in μm) und PCS (mittlerer Durchmesser Zave in nm), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.2-1

Die Kristallinität der hergestellten SLN-Formulierung wurde mittels DSC untersucht (Abb. 5.2.2-3). Untersucht wurden die bei Raumtemperatur gelagerten Proben am Tag 1. Der SLN-Schmelzpeak war bei $48,0^\circ\text{C}$ detektierbar und die Schmelzenthalpie wurde für die 9% Cetylpalmitat enthaltende Formulierung mit $18,5 \text{ J/g}$ bestimmt. Der Wert für die 18% festes Lipid enthaltende Formulierung betrug $36,9 \text{ J/g}$ (s. 4.4). Der Kristallinitätsindex beider Dispersionen lag höher als 98%. Daraus kann geschlossen werden, dass die Lipidpartikel beider Formulierungen im festen Zustand vorlagen. Die Nanoemulsionen enthielten keine Bestandteile, die im untersuchten Temperaturbereich schmelzen.

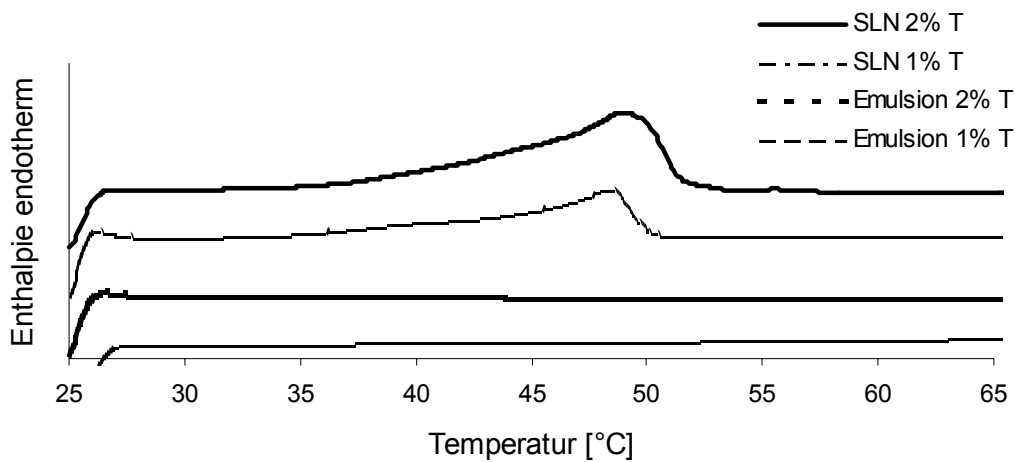


Abb. 5.2.2-3: Thermogramme der SLN-Dispersionen (SLN 2% T und SLN 1% T) sowie der Nanoemulsionen (NE 1%T und NE 2%T), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.2-1

5.2.2.2 UV-blockierende Eigenschaften

Drei in vitro-Methoden wurden herangezogen, um die UV-blockierenden Eigenschaften der Formulierungen zu bestimmen.

5.2.2.2.1 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Lipiddispersionen

Als erste Methode wurde die Messung der UV-Absorption der wässrigen Dispersionen durchgeführt. Abb. 5.2.2-4 zeigt die Wellenlängenscans der SLN-Dispersionen. Als Referenz dienten Emulsionen vergleichbarer Partikelgröße (NE 1% T, PCS-Durchmesser 250 nm und NE 2% T, PCS-Durchmesser 289 nm, gemessen am Tag 1). Die Proben wurden nach Verdünnung (40 μ L / 100 mL Wasser) einem Wellenlängenscan von 450-280 nm unterzogen. Es ist zu erkennen, dass die SLN-Dispersionen über den gesamten Wellenlängenbereich größere Absorptionswerte aufweisen als die Nanoemulsionen. Wie für die Placebo-SLN-Formulierungen sind die Unterschiede im UV-B- größer als im UV-A-Bereich. Streu- und Reflexionseffekte der festen Lipidnanopartikel und des inkorporierten

Titandioxids (UV-Schutz von 250-340 nm), (de Buys et al. 2000) überlagern sich. Das Absorptionsmaximum aller Formulierungen lag bei 280 nm. Inkorporation des Blockers in die feste Matrix erhöht das Absorptionsmaximum für die 1% Titandioxid enthaltende Formulierung im Vergleich zur Nanoemulsion um 105%. Die Erhöhung für die 2% Titandioxid enthaltenden Formulierungen betrug 52%. Je niedriger die Konzentration des physikalischen Lichtschutzfilters, desto mehr kommt der Einfluss der festen Nanopartikel zum Tragen.

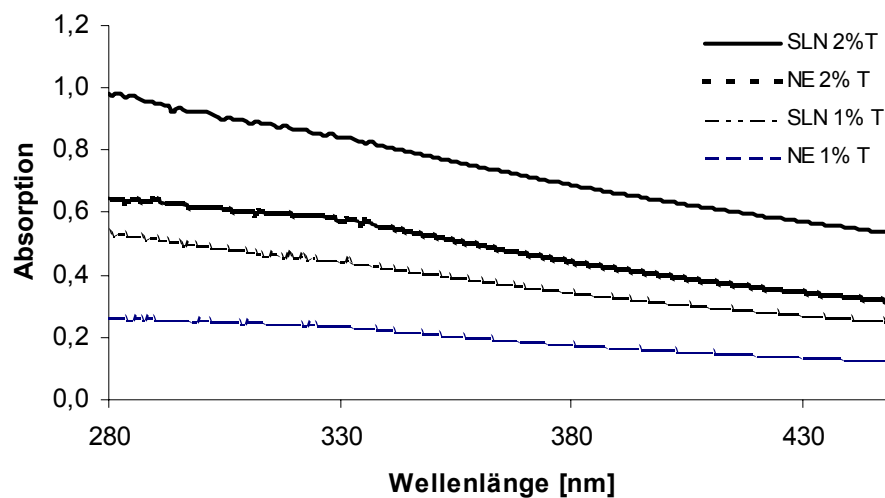


Abb. 5.2.2-4: Absorptionsspektren der SLN-Dispersionen (SLN 1% T und SLN 2%T) sowie der Nanoemulsionen (NE 1% T und NE 2% T), ermittelt aus den wässrigen Dispersionen, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.2-1

5.2.2.2 Transpore™ Test

Als zweiter in vitro-Test erfolgte der Transpore™ Test nach Diffey (Diffey und Robson 1989). In der Literatur wurde für diesen Test eine gute in vitro-/in vivo-Korrelation beschrieben (Diffey et al. 1991).

Je 2 mg/cm² Formulierung wurden als gleichmäßiger Film auf den Transpore™-Klebestreifen aufgetragen. Nach 15 min Trocknen bei Raumtemperatur erfolgte ein Wellenlängenscan von 450-280 nm. Während der Trocknungszeit erfolgt Wasserverdunstung mit einhergehender Filmbildung der Nanopartikel. Wissing zeigte in ihrer Arbeit mit Hilfe von TEM-Aufnahmen, dass SLN-Dispersionen unter

Applikationsdruck einen feinen, porenfreien Film auf dem Transpore™-Klebestreifen bilden. Die partikuläre Struktur im Inneren des Filmes bleibt jedoch erhalten (Wissing 2002).

Dieser Test (Abb. 5.2.2-5) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die UV-Absorption der wässrigen Dispersionen. Die Absorptionswerte wurden auch bei 280 nm verglichen. Für 1% Titandioxid enthaltende Formulierungen ergab sich eine Erhöhung um 111% für die SLN-Dispersion. Der Vergleich von SLN-Formulierung und Emulsion für einen Titandioxidgehalt von 2% ergab eine Steigerung von 66%.

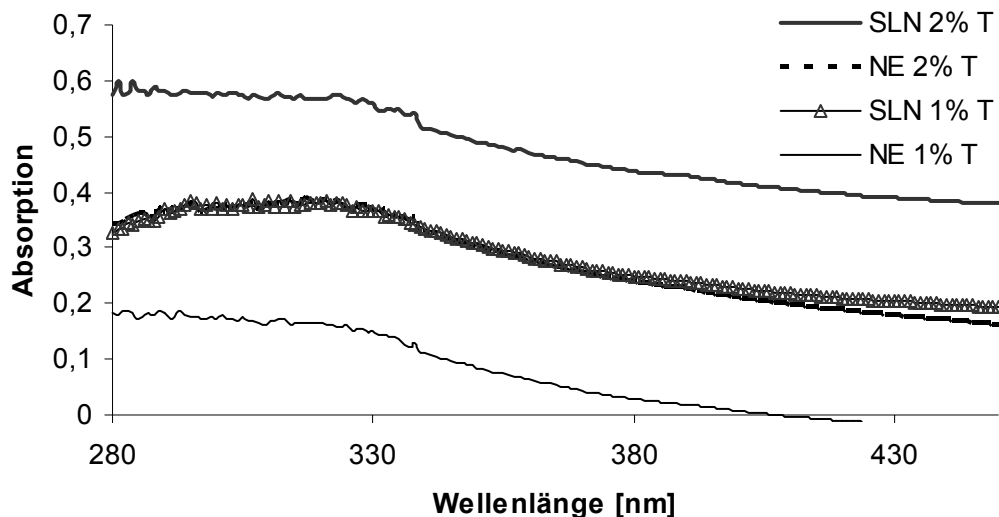


Abb. 5.2.2-5: Transpore™ Test: Absorptionsspektren der SLN-Dispersionen (SLN 1% T und SLN 2%T) sowie der Nanoemulsionen (NE 1% T und NE 2% T), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.2-1

5.2.2.2.3 Sun-to-See™ Test

Als dritte Methode wurde der Sun-to-See™ Test durchgeführt (Wissing 2001). 100 mg jeder Formulierung wurden auf einen Sun-to-See™-Strip aufgetragen, dieser bestrahlt, extrahiert und vermessen (s. 4.7.3). Als Referenz diente ein unbehandelter Strip. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abb. 5.2.2-6 dargestellt. Problematisch war die schlechte Benetzbarkeit des Strips mit der Probe. Teile des Strips blieben unbedeckt und somit vor der applizierten Strahlung ungeschützt. Tendenzen für die

bessere Schutzwirkung der SLN-Dispersionen im Vergleich zu den Nanoemulsionen sind jedoch erkennbar. Während die Absorptionswerte der Referenz bei 1,20 lagen, fiel dieser Wert für die Nanoemulsionen auf 0,88 (NE 1% T) bzw. auf 0,74 (NE 2% T) und für die SLN-Dispersionen auf 0,78 (SLN 1% T) bzw. auf 0,58 (SLN 2% T).

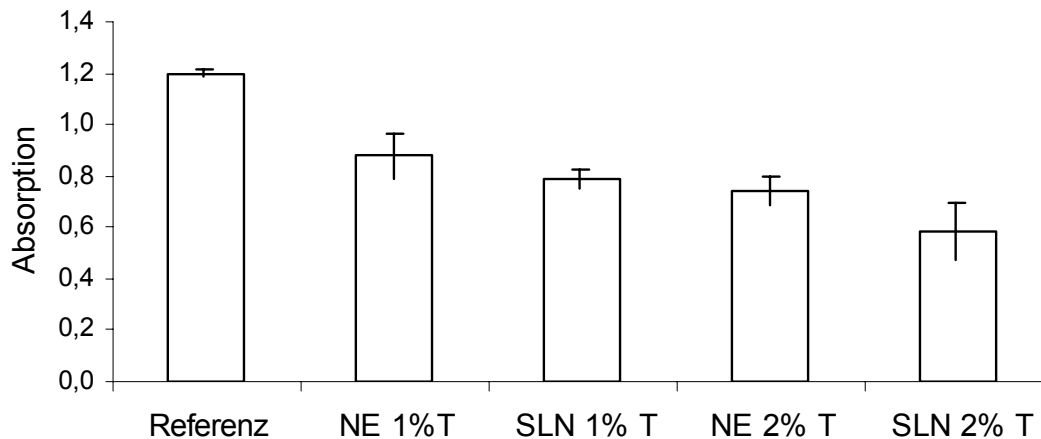


Abb. 5.2.2-6: Sun-to-See™ Test: Vergleich der UV-blockierenden Wirkung von SLN-Dispersionen (SLN 1% T und SLN 2%T) sowie der Nanoemulsionen (NE 1% T und NE 2% T), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.2-1

Zusammenfassend kann anhand der vorgestellten Daten festgehalten werden, dass die Beladungskapazität von festen Cetylpalmitat-Lipidnanopartikeln mit Titandioxid 10% beträgt. Begründet wird dieser Wert damit, dass nicht inkorporiertes Titandioxid in Wasser agglomeriert und damit Mikropartikel bildet. Der Lipidgehalt der Formulierung sollte hinsichtlich der Stabilität 20% nicht übersteigen. Die durch Heißhochdruckhomogenisation hergestellten Formulierungen sind physikalisch ausreichend stabil, da SLN-Dispersionen Zwischenprodukte in der Kosmetikherstellung darstellen. In Cremes oder Hydrogelen ist die Stabilität durch die erhöhte Viskosität der Formulierung gegeben. Der UV-Schutz konnte im Vergleich zu konventionellen Systemen verbessert werden, was durch Lichtstreuung und Reflexion durch Titandioxid und der festen Lipidnanopartikel begründet ist. Je niedriger die Konzentration zusätzlich inkorporierter physikalischer Blocker, desto ausgeprägter ist der Effekt durch die festen Lipidnanopartikel der Formulierung.

5.2.3 Nanostrukturierte Lipidcarrier (NLC) – ein neuartiger Carrier für molekulare Lichtschutzfilter

Ziel dieser Untersuchungen war die Entwicklung eines Trägers mit erhöhter Beladungskapazität für chemische UV-Blocker. Es wurde getestet, inwieweit SLN mit dem flüssigen, lipophilen UV-Filter Ethylhexylmethoxycinnamat (EHC) beladbar sind, ohne ihren partikulären Charakter zu verlieren.

Die physikalische Langzeitstabilität der entwickelten Formulierungen wurde untersucht. Das Lichtschutzpotential von den nun gebildeten NLC mit inkorporiertem UV-Blocker wurde mit dem von Nanoemulsionen verglichen.

5.2.3.1 Lipidscreening

In ersten Tests wurde die Mischbarkeit der beiden Lipidkomponenten (CP und EHC) untersucht. Dazu wurden 20 mL Vials mit einer Gesamtlipidmenge von 2 g in unterschiedlichen physikalischen Mischungsverhältnissen befüllt und diese bei 75°C unter Schütteln eine Stunde lang inkubiert. Getestet wurden die Mengenverhältnisse von CP zu EHC 1:1, 8,5:1,5 und 9,5:0,5. Bei Abkühlung erstarrten alle Proben. Die Mischungen hatten ein homogenes Aussehen. Nach vollständigem Abkühlen über 24 Stunden wurden sie thermoanalytisch untersucht. Abb. 5.2.3-1 (oben) zeigt das Schmelzverhalten von Cetylpalmitat und Ethylhexylmethoxycinnamat. Das Schmelzen von Cetylpalmitat beginnt bei 46,1°C, das Peakmaximum liegt bei 48,1°C (siehe Kapitel 5.2.1). Ethylhexylmethoxycinnamat besitzt einen Schmelzpunkt von -25°C und verbleibt somit im untersuchten Temperaturbereich von 25-85°C flüssig.

Um die Auswirkungen des Zumischens einer flüssigen Komponente auf das Schmelzverhalten des festen Lipids zu bestimmen, wurden die physikalischen Mischungen von Cetylpalmitat und Ethylhexylmethoxycinnamat mittels DSC untersucht (Abb. 5.2.3-1, unten, Tab. 5.2.3-1).

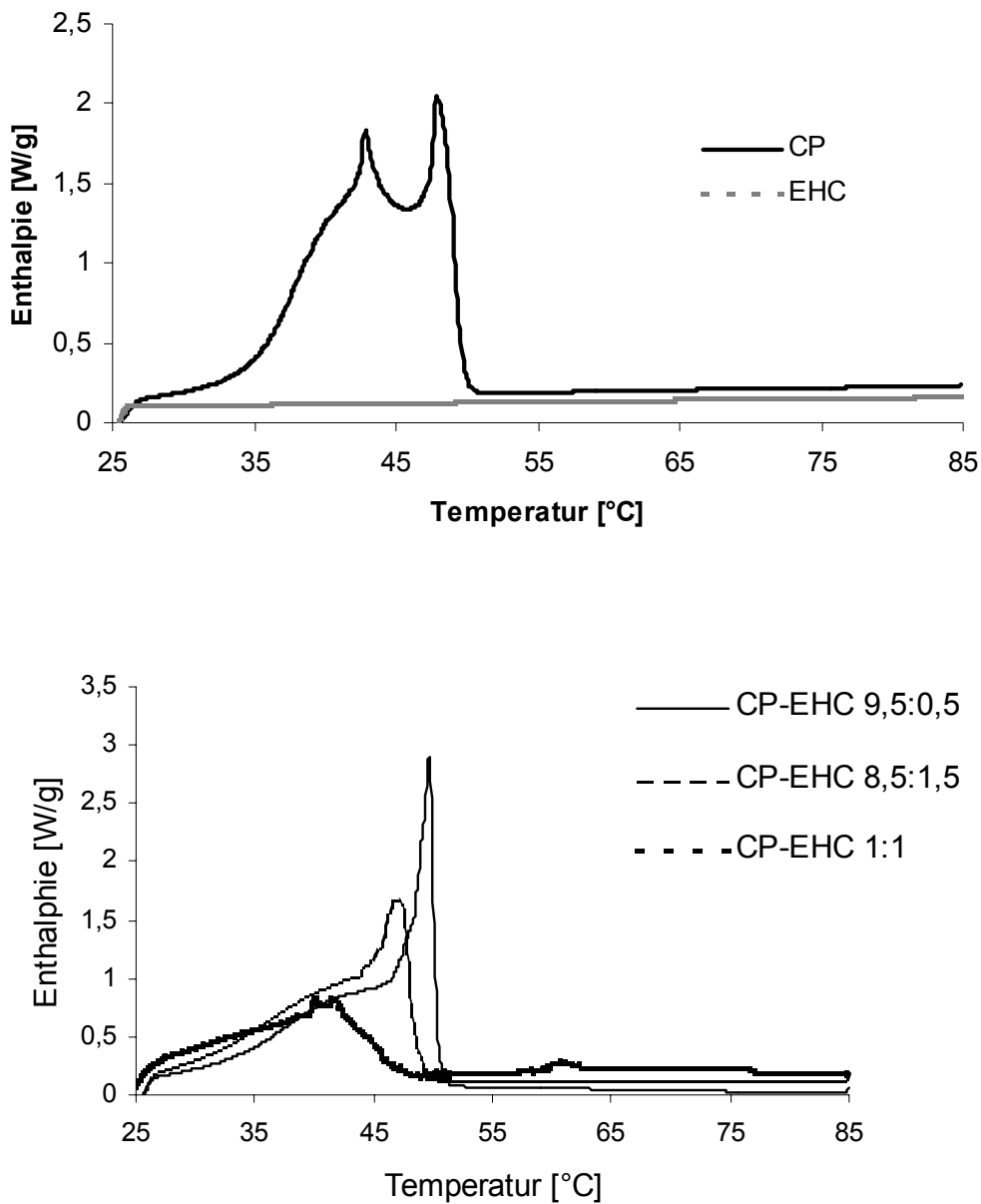


Abb. 5.2.3-1: DSC-Aufheizkurven von Cetylpalmitat (CP) und Ethylhexylcinnamate (EHC), (oben) und von den physikalischen Mischungen (unten)

Entsprechend der Zumischung von Miglyol (siehe Kapitel 5.2.1) sind der Onset, der Schmelzpunkt und die Schmelzenthalpie erniedrigt. Der Peak verbreitert sich mit steigender Beladung deutlich, ein Hinweis auf eine langsamere Rekristallisation und auf Störungen im Kristallgitter. Auch hier bewirkt die Beladung einer Lipidmatrix mit einem Fremdstoff eine schnellere Umwandlung in die stabile β -Modifikation (Bunjes et al. 1996). Eine Erhöhung der kristallinen Ordnung durch Zumischung einer

flüssigen lipophilen Komponente kann mit einer besseren Beweglichkeit der Moleküle erklärt werden.

Die Beseitigung von Fehlstellen durch Umlagerungen im Kristall kann leichter erfolgen (Radtko 2003).

Die Betrachtung der Aufheizkurve von Cetylpalmitat und Ethylhexylmethoxycinnamat im Verhältnis 1:1 verdeutlicht, dass keine unbegrenzte Mischbarkeit vorliegt. Es kommt zu einer Aufspaltung des Schmelzpeaks und damit zur Ausbildung unterschiedlich zusammengesetzter Bereiche in der Mischung. Ein weiterer Hinweis ist der relativ hohe Kristallinitätsindex von 79,1%. Eine 50%-Beladung müsste zu einer deutlicheren Erniedrigung führen, wenn die flüssige Komponente gleichmäßig im festen Lipid verteilt wäre. Bei der Berechnung der theoretischen Enthalpie der Mischungen erfolgte unter Beachtung des flüssigen Anteils.

Tab. 5.2.3-1: Differenzthermoanalytische Parameter von Cetylpalmitat (Bulk) und Cetylpalmitat / Ethylhexylmethoxycinnamat-Mischungen.

Mischungsverhältnis	CP	CP / EHC		
	1	1:1	8,5:1,5	9,5:0,5
Enthalpie (J/g)	192,1	76,0	153,7	170,6
theoretische Enthalpie		152,0	180,8	179,6
Onset (°C)	46,1	36,4	43,2	46,0
Peakmaximum (°C)	48,1	39,9	46,8	48,4
Kristallinitätsindex (%)	100,0	79,1	90,0	93,7

5.2.3.2 Rezepturentwicklung, Langzeitstabilität

Ein Onset von 43°C und ein Kristallinitätsindex von 90% erschienen ausreichend, um einen Erhalt des partikulären Charakters nach Applikation auf die Haut zu gewährleisten. Aufgrund der Daten wurden ethylhexylmethoxycinnamat-haltige NLC-Formulierungen mit einer Lipidphase von 10% und 20% im Verhältnis CP / EHC 8,5:1,5 unter Standardbedingungen (Micron LAB 40, 75°C, 3 Zyklen à 500 bar)

hergestellt. Cetylpalmitat wurde in den Konzentrationen 8,5% und 17,0% verwendet. Als Referenzen wurden Emulsionen gleicher prozentualer Zusammensetzung produziert. Die genaue Zusammensetzung der Formulierungen ist Tab. 5.2.3-2 zu entnehmen. Die Dispersionen wurden über 3 Monate bei 4°C, 25°C und 40°C gelagert.

Tab. 5.2.3-2: Zusammensetzung und Kristallinitätsindices der untersuchten NLC-Formulierungen und der dazugehörigen Referenzemulsionen, DSC-Messung am Tag 1 (Angabe Kristallinitätsindex).

Formulierung	Zusammensetzung	Kristallinitätsindex
NLC 1,5% EHC	Ethylhexylmethoxycinnamat 1,5%	75,4%
	Cetylpalmitat 8,5%	
	Tego Care450 1,2%	
	Wasser 88,8%	
NLC 3,0% EHC	Ethylhexylmethoxycinnamat 3,0%	89,5%
	Cetylpalmitat 17,0%	
	Tego Care450 1,2%	
	Wasser 78,8%	
NE 1,5% EHC	Ethylhexylmethoxycinnamat 1,5%	0%
	Miglyol 812 8,5%	
	Tego Care450 1,2%	
	Wasser 88,8%	
NE 3,0% EHC	Ethylhexylmethoxycinnamat 3,0%	0%
	Miglyol 812 17,0%	
	Tego Care450 1,2%	
	Wasser 78,8%	

Abb. 5.2.3-2 zeigt die Aufheizkurven beider NLC-Formulierungen, deren Lipidphase jeweils mit 15% flüssigem UV-Blocker beladen ist. Erkennbar sind einheitliche, denen der Bulk Mischung 8,5:1,5 (Abb. 5.2.3-1, unten) ähnlich geformte Peaks. Der Onset beider Dispersionen beträgt 42,9°C (Bulk Mischung: 43,2°C). Das Peakmaximum der NLC-Formulierungen liegt genauso wie das der Bulk Mischung bei 46,9°C, die

Kristallinitätsindices sind geringer, insbesondere bei der Formulierung, die 10% Lipidphase enthält (Tab. 5.2.3-2).

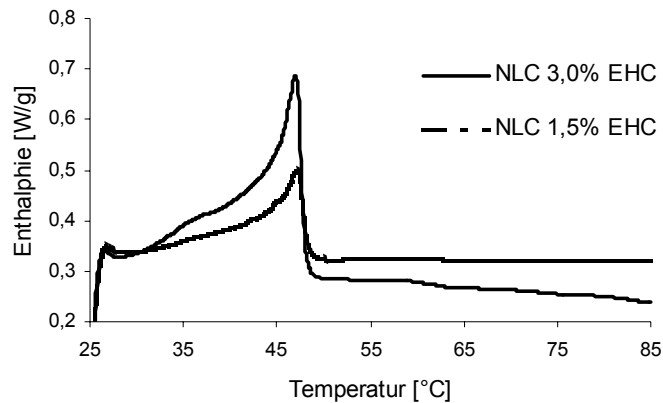


Abb. 5.2.3-2: DSC-Aufheizkurven der NLC-Dispersionen (NLC 1,5% EHT, 8,5% CP und NLC 3,0% EHT, 17,0% CP, Messung am Tag 1, Zusammensetzung in Tab. 5.2.3-2)

Die physikalische Stabilität wurde mittels LD und PCS untersucht. Die Ergebnisse sind in Abb. 5.2.3-3 zusammengefasst.

Die Partikel der 1,5% EHT und 8,5% CP enthaltenden Formulierung bleiben über 3 Monate stabil. Lediglich die bei 40°C gelagerten Proben zeigen nach 2 und 3 Monaten Aggregationserscheinungen und eine damit verbundene Zunahme der LD-Partikeldurchmesser. Dieser Effekt wird durch vermehrte Zumischung einer flüssigen Komponente (EHC) verstärkt (Abb. 5.2.3.-3, oben).

Eine Verdopplung der Konzentration der Lipidphase der Formulierung von 10% auf 20% führte zu einer deutlichen Verschlechterung der Stabilität. Die Proben waren nur einen Monat physikalisch stabil. Die mittels PCS bestimmten Partikelgrößen nahmen um ca. 40-100 nm zu, was auf die pro Lipideinheit verminderte Dispersionsenergie zurückzuführen ist (gleich bleibender Energieeintrag bei zunehmender Lipidkonzentration). Aggregate im Mikrometerbereich traten bei allen Lagertemperaturen nach 2 Monaten auf (Abb. 5.2.3-3, unten).

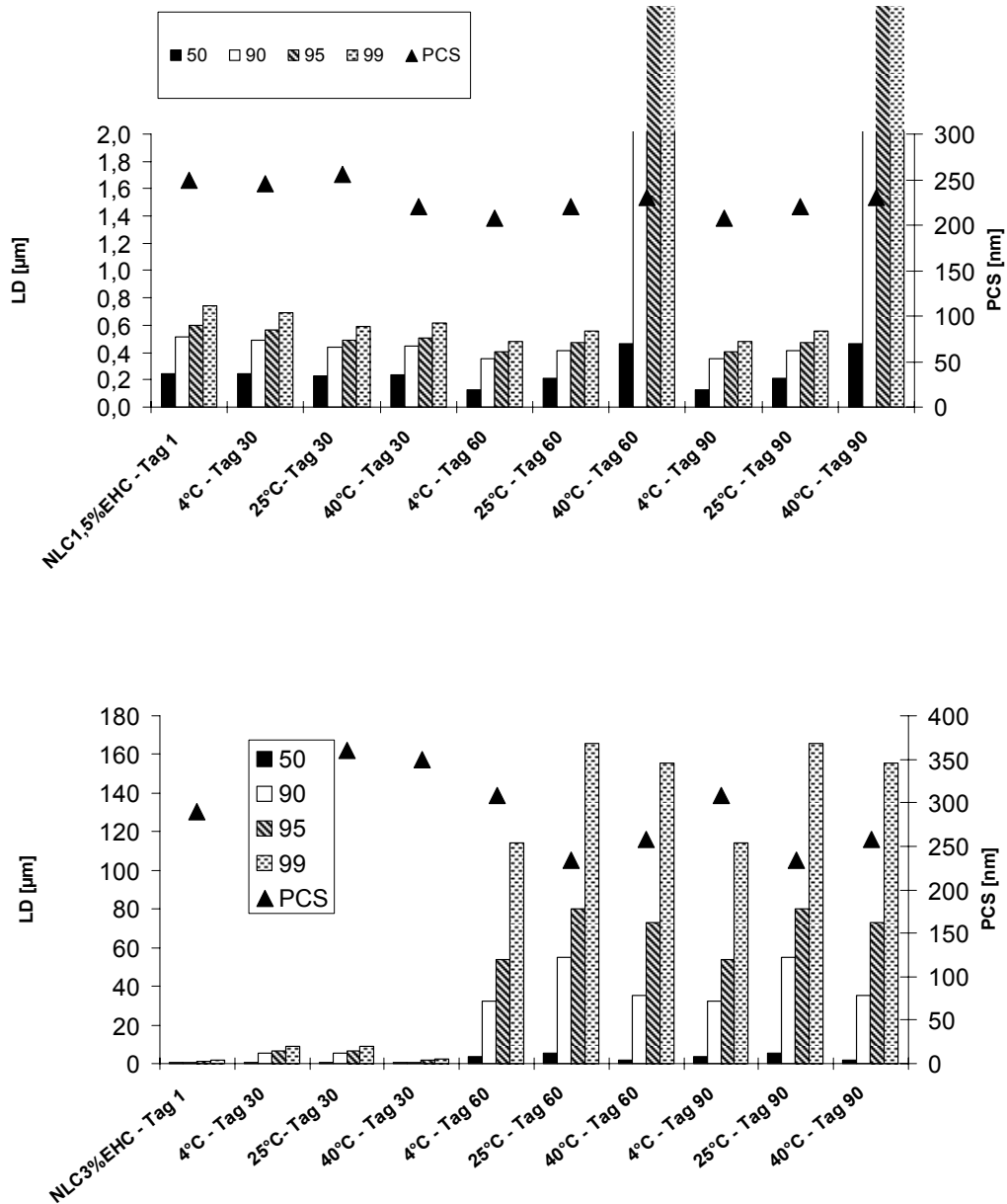


Abb. 5.2.3-3: Partikelgrößen der NLC-Dispersionen (NLC 1,5% EHT (oben) und NLC 3% EHT (unten)) mittels LD (D50%-D99% in µm) und PCS (mittlerer Durchmesser Zave in nm, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.3-2)

Nachdem gezeigt wurde, dass Cetylpalmitat trotz Zumischung einer flüssigen Lipidkomponente auskristallisiert und dass die Entwicklung physikalisch stabiler Dispersionen möglich ist, wurde nun der Einfluss der festen Partikel auf die UV-

blockierenden Eigenschaften untersucht. Wie in Kapitel 5.2.1 Placebo SLN und NLC erklärt, sind kristalline Partikel besser als Emulsionen in der Lage, eingestrahktes UV-Licht zu streuen und zu reflektieren.

5.2.3.3 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Lipiddispersionen

Dieser Test diente der Bestimmung der UV-blockierenden Eigenschaften der NLC-Dispersionen im Vergleich zu Referenzemulsionen ähnlicher Partikelgröße (PCS-Durchmesser NE 1,5% EHC 248 nm, NE 3% EHC 181 nm). Nach Inkorporation von Ethylhexylmethoxycinnamat setzt sich die UV-Blockung aus Absorption durch den molekularen Sunscreen sowie Reflexion/Streuung durch die Partikel zusammen.

In diesem Versuch sollte die Abhängigkeit der Absorption sowohl von der Gesamtlipidkonzentration als auch von der Konzentration an EHC untersucht werden. Die Absorptionsspektren sind in Abb. 5.2.3-4 dargestellt. Die Verdünnung der Placebo-Dispersionen betrug 100 μ L / 100 mL Wasser, die der EHC-haltigen 20 μ L / 100 mL. Placebo-NLC-Formulierungen sind prozentual genauso aufgebaut wie NLC 1,5% EHC und NLC 3% EHC, nur dass der chemische UV-Filter durch Miglyol 812 ersetzt wurde.

Eine Verdopplung der Lipidkonzentration einer Placebo-NLC-Dispersion führt zu einer 74% Steigerung des Absorptionsmaximums (280 nm). Aus diesem Versuch lässt sich schließen, dass eine Erhöhung des Lipidgehalts zu einer deutlichen Steigerung der UV-protektiven Wirkung führt. Deshalb sollte die Konzentration von Ethylhexylmethoxycinnamat bei gleichbleibender Schutzwirkung gesenkt werden können.

Im Vergleich zur Nanoemulsion (NE 1,5% EHC) konnte das Absorptionsmaximum (A_{\max} bei 293 nm) der NLC-Dispersion (NLC 1,5% EHC, A_{\max} bei 308 nm) um 39% erhöht werden.

Für die Formulierung mit der doppelten Konzentration der Lipidphase lag das Absorptionsmaximum 35% höher (NE 3% EHC, A_{\max} bei 310 nm, NLC 3% EHC, A_{\max} bei 317 nm). Auch hier lässt sich feststellen, dass der Einfluss der festen Lipidnanopartikel um so größer ist, je niedriger der Anteil inkorporierter chemischer Blocker.

Der molekulare Blocker hat natürlich einen größeren Einfluss auf das Absorptionsmaximum als Placebo-Lipidpartikel. Vergleicht man die Absorptionsmaxima für die Verdopplung von Ethylhexylmethoxycinnamat bei den Nanoemulsionen, so steigern sie sich um 197%. Für NLC-Dispersionen beträgt der Wert 190%.

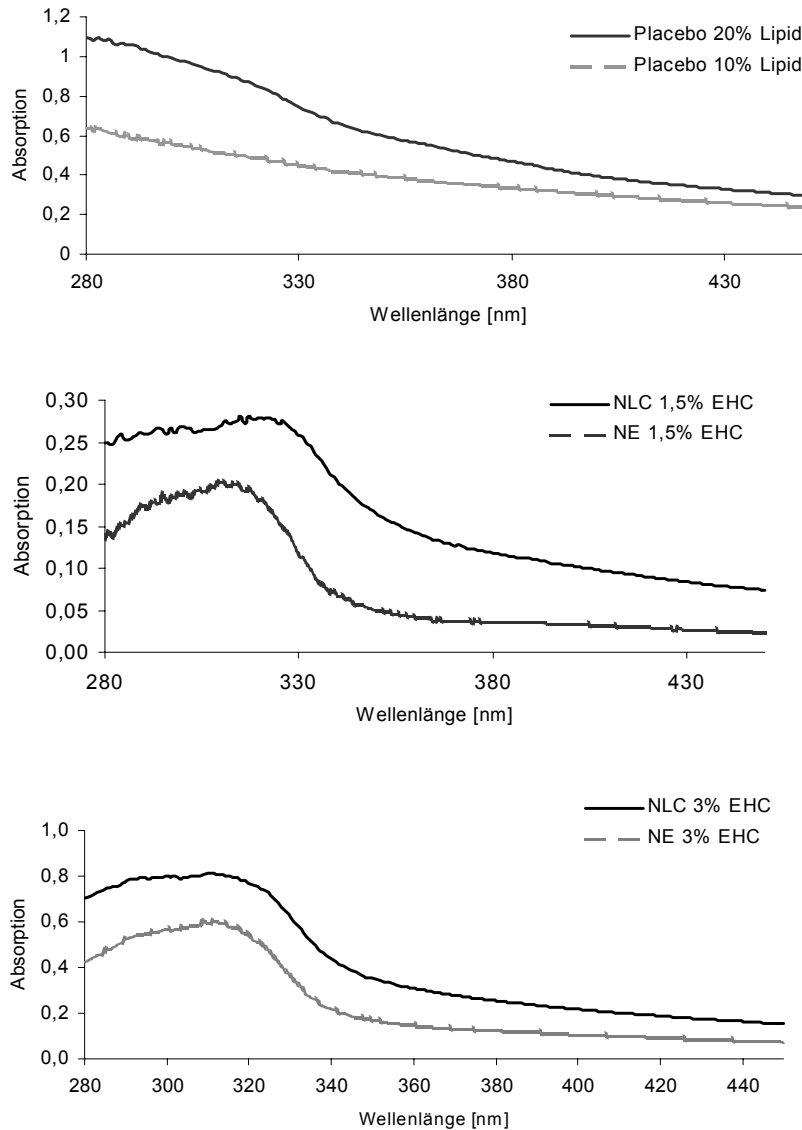


Abb. 5.2.3-4: Absorptionsspektren der NLC-Placebo-Dispersionen (oben) der NLC-Dispersionen NLC 1,5% EHC und NE 1,5% EHC (Mitte) und der NLC-Dispersionen NLC 3% EHC und NE 3% EHC (unten) Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.3-2 und im Text

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Beladungskapazität von Lipidnanopartikeln mit einem chemischen UV-Filter auf 15% erhöht wurde. Es kommt zur Ausbildung von so genanntem nanostrukturierten Lipidcarriern (NLC). DSC-Messungen belegen den Erhalt des partikulären Charakters. Die Peakverbreiterung, sichtbar in den Aufheizkurven der NLC-Dispersionen, deutet auf Einbau des lipophilen UV-Filters in die Cetylpalmitatmatrix hin. Eine Verstärkung des UV-Schutzes von ca. 35% im Vergleich zu konventionellen Emulsionen wurde durch UV-Messungen gezeigt. Dadurch kann die erforderliche Konzentration des molekularen Lichtschutzfaktors unter Beibehaltung der protektiven Eigenschaften gesenkt werden. Die Inkorporation eines chemischen Lichtschutzfilters in Lipidnanopartikel ist unter Erhalt der physikalischen Stabilität möglich.

5.2.4 NLC mit inkorporierter Mischung chemischer Lichtschutzfilter

Ziel dieser Untersuchungen war es, gezielt Partikel mit einer hohen Ladungskapazität für chemische UV-Filter zu entwickeln. Es wurde versucht, eine Mischung lipophiler Wirkstoffe in Lipidnanopartikel einzuarbeiten, wobei die kristallinen UV-Filter Oxybenzon und Avobenzon gelöst im flüssigen Ethylhexylmethoxycinnamat vorliegen sollten. Wichtig für die UV-blockierenden Eigenschaften der Formulierung war, dass der Träger seinen partikulären Charakter behielt. Die Untersuchungen beschreiben das Lipidscreening, die Rezepturentwicklung von NLC-Formulierungen mit steigender Beladung, deren physikalische Stabilität und UV-Schutzwirkung im Vergleich zu konventionellen Emulsionen.

5.2.4.1 Lipidscreening

Die Löslichkeit der Sunscreen-Mischung (Ethylhexylmethoxycinnamate (S1), Oxybenzon (S2) und Avobenzon (S3) im Verhältnis 15:10:4 wurde in drei verschiedenen Lipiden getestet (Cetylpalmitat, Compritol und Carnaubawachs). Die Auswahl und das Mengenverhältnis der Sunscreens wurde gewählt, um einen

möglichst breiten und effektiven UV-Schutz zu erzielen. Die Auswahl der Lipide erfolgte wegen ihrer Fähigkeit, kristalline und stabile Lipidnanodispersionen zu bilden. Die Sunscreenmischung wurde in verschiedenen Konzentrationen (20%, 30%, 40%, 50%, 60% und 70%) mit dem Lipid gemischt, diese Mischung bei 90°C (Cetylpalmitat und Compritol) bzw. 100°C (Carnaubawachs) eine Stunde lang unter Schütteln inkubiert und nach Abkühlen über Nacht mikroskopisch und thermoanalytisch untersucht.

Im geschmolzenen Zustand zeigte sich für alle Mischungen eine komplette Auflösung der kristallinen Stoffe. Da Löslichkeit eine von der Temperatur abhängige Größe darstellt und sie außerdem bei den meisten Stoffen in Ölen, d. h. flüssigen Fetten, höher ist als in festen Fetten, wurden alle Proben nach vollständigem Abkühlen mikroskopiert. Bei Überschreitung der Sättigungslöslichkeit im festen Lipid bilden die Sunscreens Oxybenzon und Avobenzon Kristalle aus, die dann mikroskopisch detektiert werden können (Abb. 5.2.4-1).

Cetylpalmitat erwies sich als das Lipid mit der geringsten Löslichkeit für die Sunscreenmischung. Auch wenn das Lipid nur 20% der UV-Blockermischung enthielt, zeigten sich deutlich sichtbare Kristalle, deren Größe von der Konzentration abhängig war (Abb. 5.2.4-1, oben). In keiner der Compritol-Sunscreenmischung wurden Kristalle gefunden (Abb. 5.2.4-1, Mitte). Aufgrund des Gehalts an Partialestern weist die Substanz schwach amphiphile Eigenschaften auf (HLB 2), was zu einer erhöhten Inkorporation von Fremdstoffen führt. Carnaubawachs war bis zu einer Zumischung von 60% Sunscreenmischung in der Lage, diese zu lösen. Bei höheren Konzentrationen erschienen ebenfalls Kristalle (Abb. 5.2.4-1, unten). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden Compritol und Carnaubawachs als Lipide für die NLC-Produktion ausgewählt.

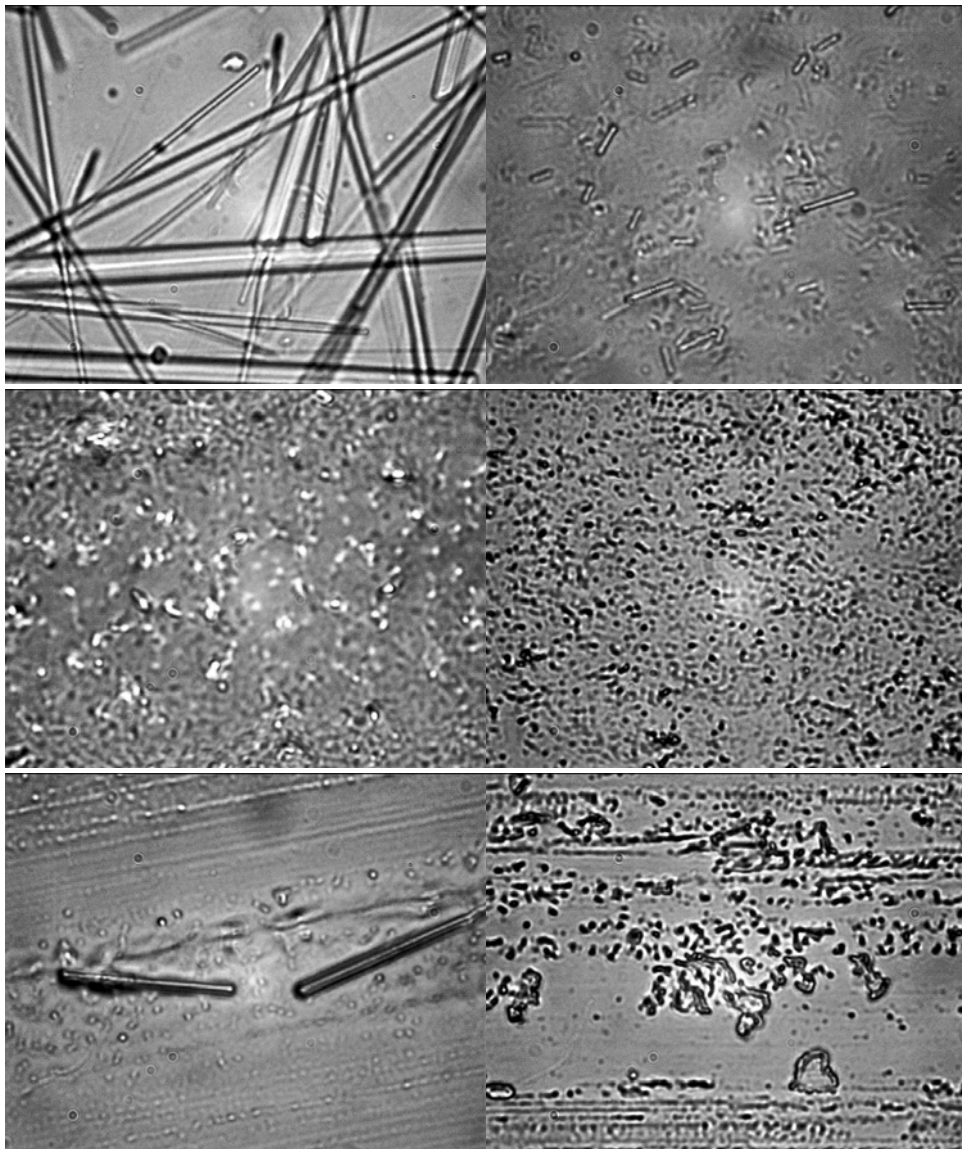


Abb. 5.2.4-1: Lichtmikroskopische Aufnahmen von Lipidfilmen, die 70% Sunscreenmischung (links) und 30% Sunscreenmischung (rechts) enthalten,
(oben: Cetylpalmitat, Mitte: Compritol, unten: Carnaubawachs)

Zunächst wurden Thermogramme der Aufheizkurven der UV-Blocker und deren Mischung angefertigt. Um die Produktionsbedingungen zu imitieren, wurden die Substanzen erst aufgeschmolzen, abgekühlt und dann thermoanalytisch vermessen (Abb. 5.2.4-2). Ethylhexylmethoxycinnamat (S1) ist eine Flüssigkeit, die bei -25°C fest wird, Oxybenzon (S2) besitzt einen Schmelzpunkt von $64,7^{\circ}\text{C}$, Avobenzon (S3) von $80,3^{\circ}\text{C}$. Beide kristalline Blocker sind in Ethylhexylmethoxycinnamat löslich, so dass die Mischung (15:10:4) keinen Schmelzpunkt aufwies.

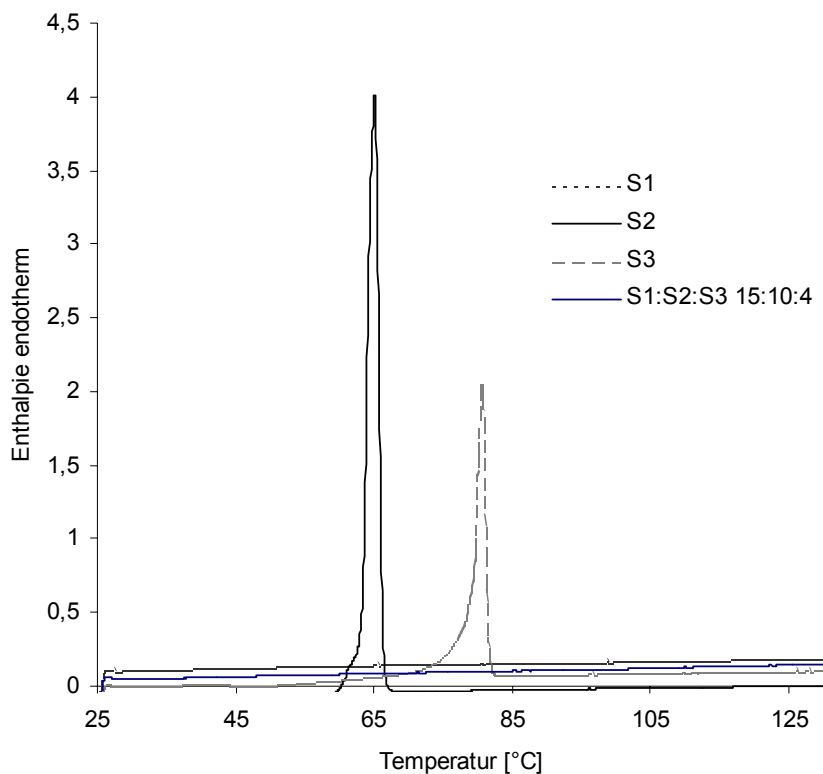


Abb. 5.2.4-2: Thermogramm der UV-Filter S1, S2, S3 und deren Mischung im Verhältnis 15:10:4

Danach wurden Thermogramme aller Bulk-mischungen angefertigt, um die Kristallisation des Lipids trotz der Beimengung von Fremdstoffen zu prüfen. Abb. 5.2.4-3 (oben) zeigt Thermogramme der Compritol-Sunscreen-Mischungen mit steigendem Gehalt an festem Lipid von 30-80%, korrespondierend mit abnehmendem Gehalt an UV-Filter-Mischung. Der oberste Graph zeigt Compritol-Bulkmaterial als Referenz (R). Mit steigendem Sunscreengehalt erfolgt eine deutlich erkennbare Reduzierung des Schmelzpunktes und der Schmelzenthalpie (Tab. 5.2.4-1, oben). Diese Aussage stimmt mit dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung überein, welches eine vollständige Auflösung der Blocker in der festen Lipidmatrix zeigte. Die Graphen der Carnaubwachs-Sunscreen-Mischung zeigten ebenfalls eine ähnliche Verminderung der Schmelzenthalpie (Tab. 5.2.4-2, oben), jedoch ist die Schmelzpunktdepression weniger ausgeprägt. Das Thermogramm der Mischung mit dem höchsten UV-Blocker-Gehalt zeigt einen kleinen Peak bei 60-65°C, welcher vom Schmelzen von Oxybenzon herrührt (Schmelzpunkt 64,7°C, Abb. 5.2.4-3, unten).

Das stimmt ebenfalls mit den mikroskopischen Ergebnissen überein, die im Verhältnis 70% Sunscreenmischung und 30% Lipid Kristalle aufwies. Der Kristallinitätsindex aller Formulierungen blieb über 94%, das bedeutet, dass die Lipide trotz hoher Beladung in der Lage waren auszukristallisieren.

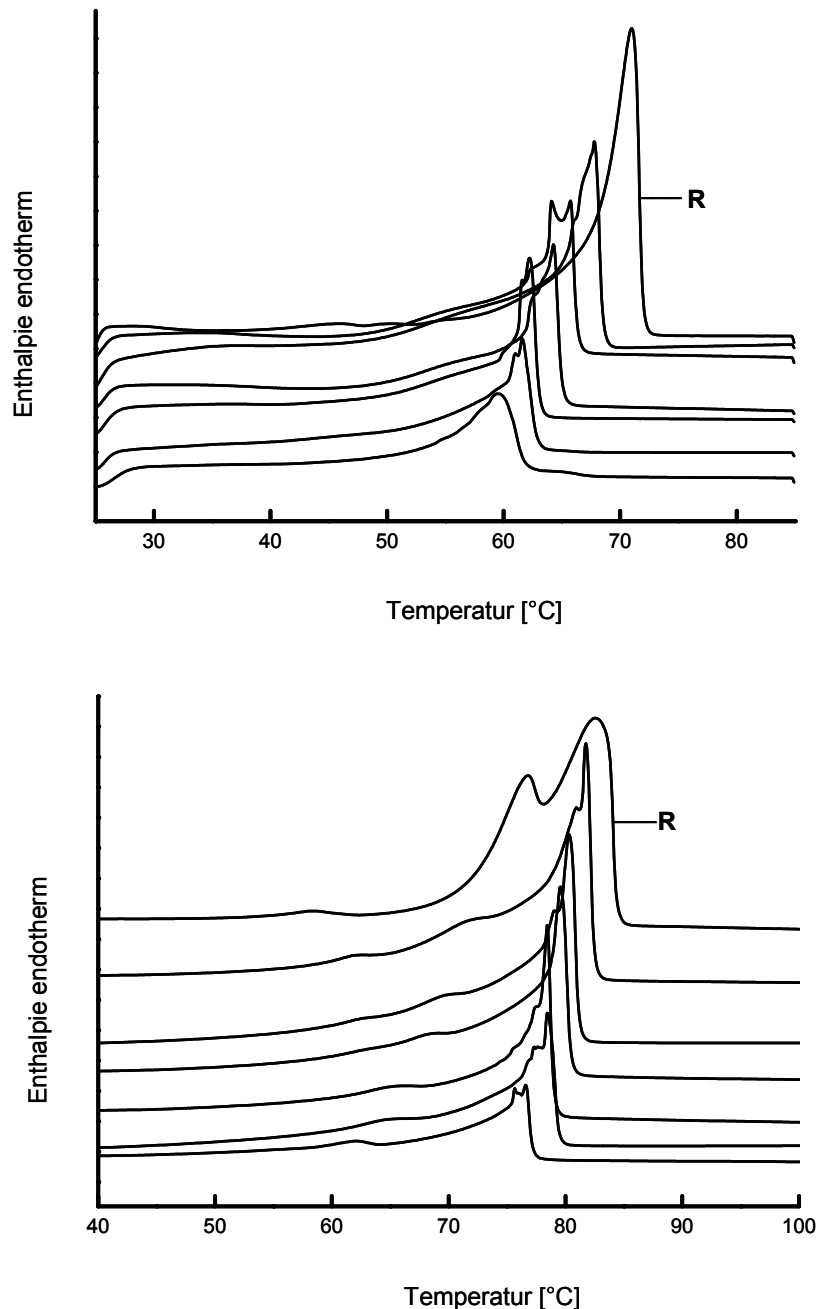


Abb. 5.2.4-3: Thermogramme der Compritol/Sunscreen-Mischungen (oben) und der Carnaubawachs/Sunscreenmischungen (unten) steigender Lipidgehalt von unten nach oben (30%, 50%, 50%, 60%, 70% und 80%), Referenz (R): Bulk Compritol (oben), Carnaubawachs (oben)

Tab. 5.2.4-1: Thermoanalytischer Vergleich der Compritol/Sunscreen-Mischungen, Referenz: Bulk Compritol

Verhältnis UV-Blocker zu Lipid	Bulk Lipid (R)	20:80	30:70	40:60	50:50	60:40	70:30
Peak Enthalpie [J/g]	126,2	95,8	83,1	72,8	67,1	55,0	42,1
Theoretische Enthalpie [J/g]		119,8	118,7	121,3	134,2	137,5	140,3
Onset [°C]	67,3	64,3	60,3	60,8	60,5	59,1	53,9
Peakmaximum [°C]	70,9	67,5	65,7	64,0	62,1	61,4	59,4
Kristallinitätsindex [%]	100,0	94,9	94,1	96,1	106,4	109,0	111,2

Tab. 5.2.4-2: Thermoanalytischer Vergleich der Carnaubawachs/Sunscreen-Mischungen, Referenz: Bulk Carnaubawachs

Verhältnis UV-Blocker zu Lipid	Bulk Lipid (R)	20:80	30:70	40:60	50:50	60:40	70:30
Peak Enthalpie J/g	185,9	150,9	132,8	120,1	95,8	74,5	59,7
Theoretische Enthalpie [J/g]		188,6	189,7	200,2	191,6	186,3	199,0
Onset [°C]	74,4	79,9	78,4	77,7	77,0	76,7	69,3
Peakmaximum [°C]	82,5	81,5	80,0	79,3	78,2	78,5	76,5
Kristallinitätsindex [%]	100,0	101,5	102,0	107,7	103,0	100,2	107,1

5.2.4.2 Rezepturentwicklung, Physikalische Stabilität

Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgte die Herstellung der NLC-Formulierungen. Compritol bzw. Carnaubawachs wurden geschmolzen und die Sunscreenmischung in steigenden Mengen zugesetzt. Nach Dispergierung der Lipidphase in der wässrigen, ebenfalls erhitzten Emulgatorlösung erfolgte die Herstellung der NLC

mittels Heißhochdruckhomogenisation (95°C, 500 bar, 3 Zyklen). Jede Formulierung enthält 20% Lipid- und 80% Wasserphase. Die Formulierungen wurden nach steigendem UV-Blockergehalt benannt. Das Verhältnis UV-Blockermischung / festes Lipid variierte von 20:80 bis 70:30 (Tab. 5.2.4-3). NLC-Dispersionen wurden mit Compritol oder Carnaubawachs als Matrixlipid hergestellt, die Referenzemulsion durch Ersatz des festen Lipids durch Miglyol.

Tab. 5.2.4-3: Zusammensetzung NLC-Dispersionen und Nanoemulsionen, Lipide: Compritol, Carnaubawachs oder Miglyol, UV-Blockermischung besteht aus S1: Ethylhexylmethoxycinnamat, S2: Oxybenzon, S3: Avobenzon im Verhältnis 15:10:4, „F“ steht für Formulierung und „xx“ für den Gehalt an UV-Blockern, bezogen auf die Lipidphase (w/w%)

Formulierung	Lipidphase 20%				Wasserphase 80%	
	Lipid (%)	S1 (%)	S2 (%)	S3 (%)	Miranol Ultra C32 (%)	Wasser (%)
F20	16,0	2,0	1,4	0,6	2,5	77,5
F30	14,0	3,1	2,1	0,8	2,5	77,5
F40	12,0	4,2	2,8	1,0	2,5	77,5
F50	10,0	5,2	3,5	1,3	2,5	77,5
F60	8,0	6,2	4,2	1,6	2,5	77,5
F70	6,0	7,3	4,8	1,9	2,5	77,5

Die physikalische Stabilität der NLC-Formulierungen wurde mittels PCS und LD nach 1, 14 und 30 Tagen untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in den Tab. 5.2.4-4 und 5.2.4-5 zusammengefasst. Tab. 5.2.4-4 präsentiert die Ergebnisse der compritolhaltigen Formulierungen. Bei hoher UV-Blocker-Konzentration (F50-F70) lag der PCS-Durchmesser bei 250 nm und die Dispersionen zeigten eine enge Partikelgrößenverteilung (PI zwischen 0,01 und 0,2). Die Ergebnisse der

LD-Messungen ergaben ebenfalls das Vorliegen feiner Dispersionen mit einem $d_{90\%}$ -Wert in der Größenordnung um $0,5 \mu\text{m}$. Alle Formulierungen waren über einen Zeitraum von 30 Tagen bei 25°C Lagerung stabil. Da die hier hergestellten NLC-Dispersionen ebenfalls Zwischenprodukte darstellen, bevor sie in Emulsionen oder Gele eingearbeitet werden, ist diese Stabilität völlig ausreichend (Jenning 1999). Die erhöhte Viskosität der weiterverarbeiteten Systeme ist verantwortlich für die Stabilisierung der Lipidnanopartikel (Lippacher et al. 2002). Compritol-Dispersionen mit einem niedrigen bis mittleren UV-Blocker-Gehalt (F20-F40) zeigten ein Ansteigen der PCS-Durchmesser auf bis zu 450 nm . Die Formulierung F20 gelierte aufgrund ihres hohen Gehalts an Compritol unter Ausbildung eines halbfesten Systems nach einer Lagerungsdauer von 30 Tagen. Ursache ist auch hier die höhere Konzentration an festem Lipid der Gesamtformulierung, welche beim Herstellungsprozess zu einer erhöhten Viskosität der Lipidphase führt. Partikelgrößen nehmen aufgrund der geringeren Dispersionsenergie pro Lipideinheit zu.

Tab. 5.2.4-4: PCS-Durchmesser, Polydispersitätsindices und LD-Werte der NLC-Dispersionen (Lipid: Compritol) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Tag 1, 14 und 30), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.4-3

Formulierung	Lagerzeit [Tage]	PCS		LD [μm]		
		[nm]	PI	d50%	d95%	d99%
F20	1	472	0,216	0,37	0,68	0,92
	14	525	0,208	11,9	23,1	28,1
	30	halbfest		halbfest		
F30	1	381	0,161	0,33	0,59	0,70
	14	424	0,169	0,84	3,37	3,75
	30	450	0,156	0,34	0,59	0,69
F40	1	343	0,110	0,12	0,35	0,48
	14	348	0,070	0,29	0,79	1,67
	30	343	0,128	0,27	0,48	0,56
F50	1	264	0,091	0,12	0,33	0,48
	14	272	0,075	0,08	0,59	0,68
	30	273	0,096	0,19	0,41	0,49
F60	1	240	0,163	0,17	0,43	0,54
	14	242	0,110	0,07	0,62	2,23
	30	245	0,127	0,17	0,41	0,54
F70	1	236	0,131	0,17	0,41	0,51
	14	231	0,109	0,07	0,56	0,66
	30	223	0,181	0,17	0,43	0,54

Tab. 5.2.4.5 zeigt die Partikelgrößen der carnaubawachshaltigen NLC-Dispersionen. Ähnlich wie für die unter Verwendung von Compritol hergestellten Formulierungen, liegt der PCS-Durchmesser bei 200-250 nm. Eine Erhöhung der Konzentration des festen Lipids bewirkte ebenfalls eine Erhöhung der Partikelgrößen.

Tab. 5.2.4-5: PCS-Durchmesser, Polydispersitätsindices, LD-Werte der NLC-Dispersionen (Lipid: Carnaubawachs), in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Tag 1, 14 und 30), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.4-3

Formulierung	Lagerzeit [Tage]	PCS		LD [μm]		
		[nm]	PI	d50%	d95%	d99%
F20	1	247	0,148	0,16	0,43	0,53
	14	367	0,424	0,67	2,97	3,47
	30	halbfest		halbfest		
F30	1	210	0,103	0,12	0,27	0,33
	14	228	0,169	0,06	0,27	0,56
	30	244	0,181	0,14	0,41	0,52
F40	1	221	0,130	0,13	0,40	0,52
	14	259	0,236	0,22	2,51	2,94
	30	303	0,257	0,24	0,54	0,67
F50	1	209	0,177	0,13	0,41	0,53
	14	226	0,192	0,06	0,50	0,61
	30	245	0,189	0,17	0,45	0,57
F60	1	219	0,169	0,12	0,33	0,54
	14	220	0,154	0,25	2,66	3,15
	30	213	0,130	0,12	0,31	0,48
F70	1	234	0,164	0,17	0,50	0,67
	14	245	0,223	0,59	2,63	3,16
	30	221	0,146	0,19	0,51	0,67

Um die Abwesenheit von Mikropartikeln sicherzustellen, wurden die Proben außerdem lichtmikroskopisch untersucht. Die Bilder zeigen feine Dispersionen ohne größere Aggregate oder Kristalle (Abb. 5.2.4-4).

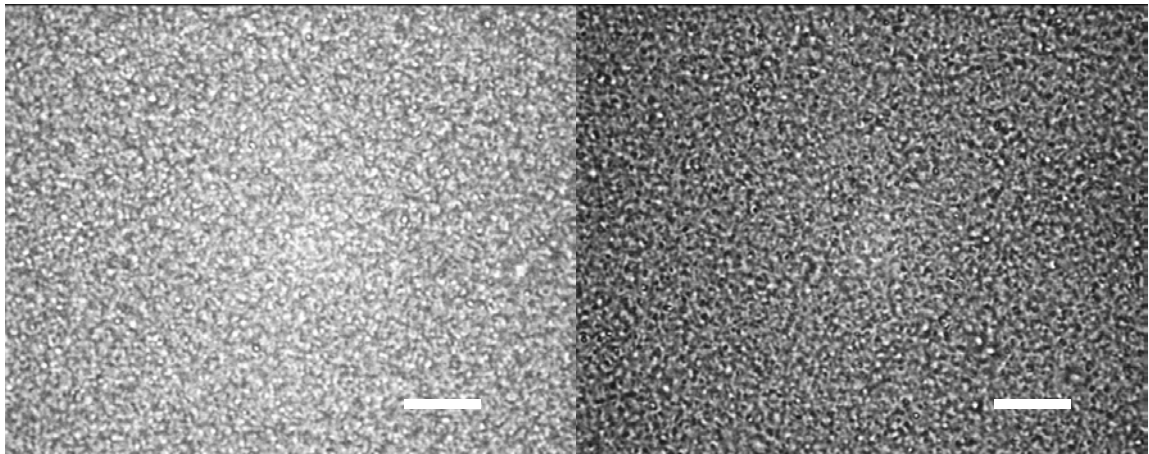


Abb. 5.2.4-4: Lichtmikroskopische Aufnahmen der NLC-Dispersionen (F40), produziert mit Compritol, links, und Carnaubawachs, rechts. Der Balken entspricht 10 μm , Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.4-3

Die thermoanalytische Untersuchung der NLC-Formulierungen mit unterschiedlichem Gehalt an UV-Blockermischung wurde durchgeführt, um den festen Charakter der Lipidnanopartikel zu prüfen. Die Kristallinität der Lipidmatrix ist entscheidend für die UV-Schutzwirkung der Formulierung. Aufgrund ihres höheren Brechungsindex sind feste Lipidpartikel besser in der Lage, UV-Strahlung zu streuen und zu reflektieren, als Emulsionstropfen und unterkühlte Schmelzen vergleichbarer Partikelgröße. Flüssigkeiten, wie Wasser, möglicherweise als unterkühlte Schmelzen vorliegender Triglycerid- oder Carnaubawachsfraktionen und gelöst vorliegende UV-Blocker werden im angewendeten Temperaturmessbereich von 25 bis 85°C nicht erfasst.

Abb. 5.2.4-5 zeigt die Thermogramme der compritol- und carnaubawachshaltigen NLC-Formulierungen. Die DSC-Parameter sind in Tab. 5.2.4-6 aufgelistet. Deutlich sichtbar sind die Schmelzpeaks der Lipide Compritol und Carnaubawachs. Das Vorliegen unterkühlter Schmelzen kann somit ausgeschlossen werden. Vergleicht

man die Thermogramme der NLC-Dispersionen mit denen der Bulkmischungen (Abb. 5.2.4-3), stellt man eine Peakverbreiterung fest. Die Bulkmischungen zeigen relativ scharfe Peaks. Die Peaks der NLC-Dispersionen sind breiter und nach links, d. h., zu niedrigeren Temperaturen verschoben. Ursachen hierfür liegen im dispergierten Zustand der Partikel und in der Anwesenheit eines Emulgators (Westesen et al. 1995, Siekmann et al. 1994). Der Onset aller NLC-Dispersionen lag höher als 44,9°C. Ein Erweichen oder Schmelzen der Partikel auf der Haut kann damit verhindert werden. Die Inkorporation der UV-Blockermischung erniedrigte die Schmelzenthalpie. Wenn die Enthalpie des Bulk-Lipids als 100% angesehen und der Lipidgehalt der NLC-Formulierung berücksichtigt wird, kann ein theoretischer Kristallinitätsindex für die Formulierungen berechnet werden. Dieser Wert betrug mehr als 67,2% für alle produzierten Nanodispersionen, das bedeutet, dass Compritol und Carnaubawachs trotz Zumischung einer flüssigen Lipidkomponente weitestgehend auskristallisieren. Generell war mit steigender UV-Blockerbeladung eine Peakverbreiterung und ein verminderter Schmelzpunkt festzustellen. Der Vergleich zu den Bulk-Mischungen zeigt eine ausgeprägtere Onset- als Schmelzpunktdepression. Dieses Phänomen deutet auf Wechselwirkungen zwischen den festen und flüssigen Bestandteilen der Lipidphase und damit auf eine Mischung der Komponenten hin (Garti et al. 1998, Jores et al. 2003).

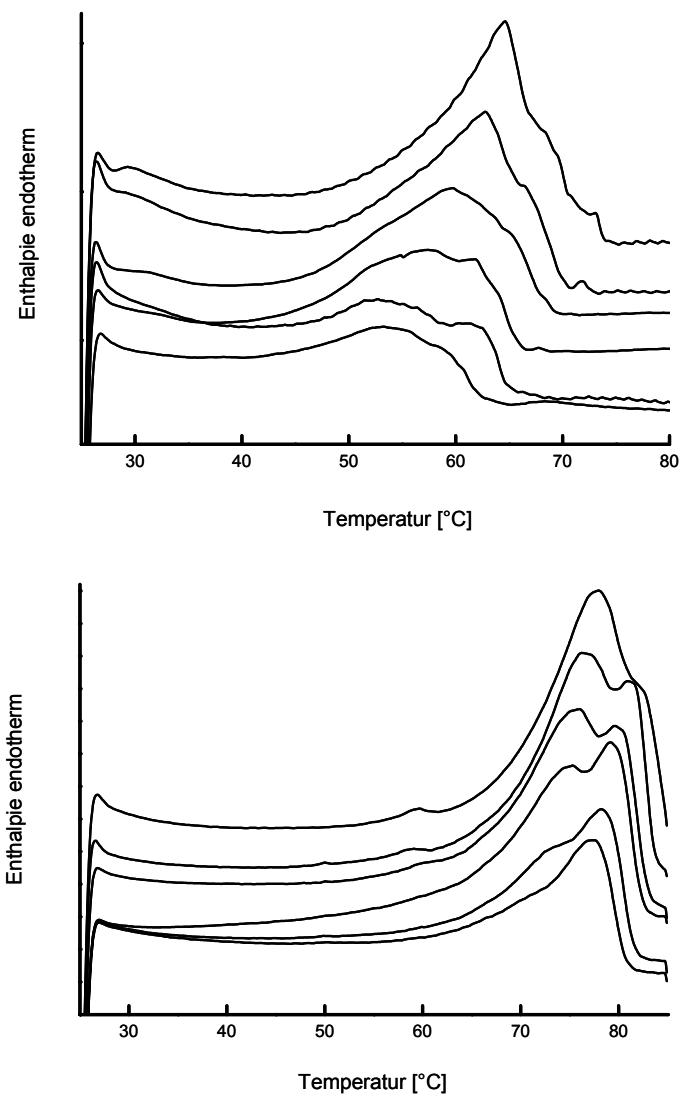


Abb. 5.2.4-5: Thermogramme der UV-Blocker beladenen NLC-Dispersionen, compritolhaltig (oben) und carnaubawachshaltig (unten) mit steigendem Lipidgehalt von unten nach oben F70 bis F20, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.4-3

Tab. 5.2.4-6: Thermoanalytischer Vergleich der NLC-Dispersionen mit Compritol als Lipidmatrix (oben) und Carnaubawachs (unten). Bulk-Lipid als Vergleich aufgeführt. Zusammensetzung der Formulierungen s. Tab. 5.2.4-3

NLC Formulierung	Bulk Lipid	F20	F30	F40	F50	F60	F70
Peak Enthalpie (J/g)	126,2	106,4	107,4	107,3	108,4	90,9	84,8
Onset (°C)	67,3	56,9	52,3	45,8	50,8	45,9	44,9
Peakmaximum (°C)	70,9	64,6	62,6	59,6	57,4	55,1	54,4
Kristallinitätsindex (%)	100,0	84,3	85,1	85,0	85,9	72,0	67,2

NLC Formulierung	Bulk Lipid	F20	F30	F40	F50	F60	F70
Peak Enthalpie J/g	185,9	138,3	168,7	195,6	205,9	191,5	195,7
Onset (°C)	74,4	68,7	67,9	63,1	67,4	67,7	68,7
Peakmaximum (°C)	82,5	77,8	76,1	75,8	78,9	78,0	77,3
Kristallinitätsindex (%)	100,0	74,4	90,8	105,2	110,8	103,0	105,3

5.2.4.3 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Lipiddispersionen

Abb. 5.2.4-6 zeigt die Absorptionsprofile der mit UV-Blocker beladenen Miglyol-Referenzemulsion im Vergleich zu den aus Compritol und Carnaubawachs hergestellten NLC-Dispersionen. Ersichtlich sind die Unterschiede in der Form der Spektren. Absorptionswerte der NLC-Formulierungen sind nicht einfach nur zu höheren Werten verschoben. Ähnliche Absorptionswerte für die Referenzemulsion und die Compritol-NLC-Formulierung wurden im Wellenlängenbereich von 280-320 nm gefunden, Unterschiede bestehen im Bereich von 320-440 nm (UV-A-Bereich). Im Gegensatz dazu zeigten carnaubawachshaltige Formulierungen im gesamten Wellenlängenbereich höhere Absorptionswerte. Ursachen für diese Unterschiede können in der Kristallinität der Lipidmatrix begründet sein. Während der

Kristallinitätsindex für die F40-Compritol-Formulierung bei 85% lag, liegt F40-Carnaubawachs vollständig kristallin vor (Kristallinitätsindex 105,2%, s. Tab. 5.2.4-6).

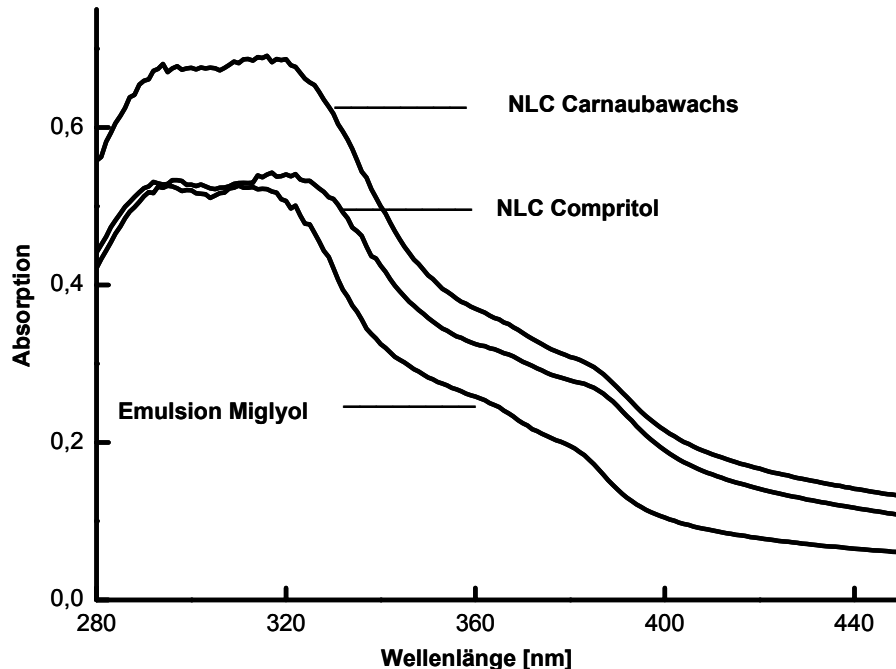


Abb. 5.2.4-6: UV-Absorptionsspektrum der UV-Blocker beladenen NLC-Dispersionen und Referenzemulsion F40 (oben: Carnaubawachs, Mitte: Compritol, unten: Miglyol), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.4-3

Um die unterschiedlichen Absorptionswerte der Formulierungen in den einzelnen Bereichen des optischen Bereichs (UV-B und UV-A) besser zu quantifizieren, erfolgten gezielt Messungen bei 320, 360 und 400 nm (Tab. 5.2.4-7, Abb. 5.2.4-7). Bei allen untersuchten Wellenlängen ist ein verbesserter UV-Schutz durch die NLC-Dispersionen festzustellen. Die festen Nanopartikel der Compritol- und Carnaubawachs-NLC-Formulierungen streuen und reflektieren UV-Strahlung verschiedener Wellenlängen effektiver als flüssige Nanoemulsionstropfen. Carnaubawachs-Nanopartikel zeigen eine höhere Kristallinität als Nanopartikel, die mit Hilfe des Triglyceridgemisches Compritol hergestellt wurden, was zu tendenziell höheren Absorptionswerten führt. Tab. 5.2.4-8 präsentiert zusätzlich die Absorptionsmaxima der einzelnen Formulierungen.

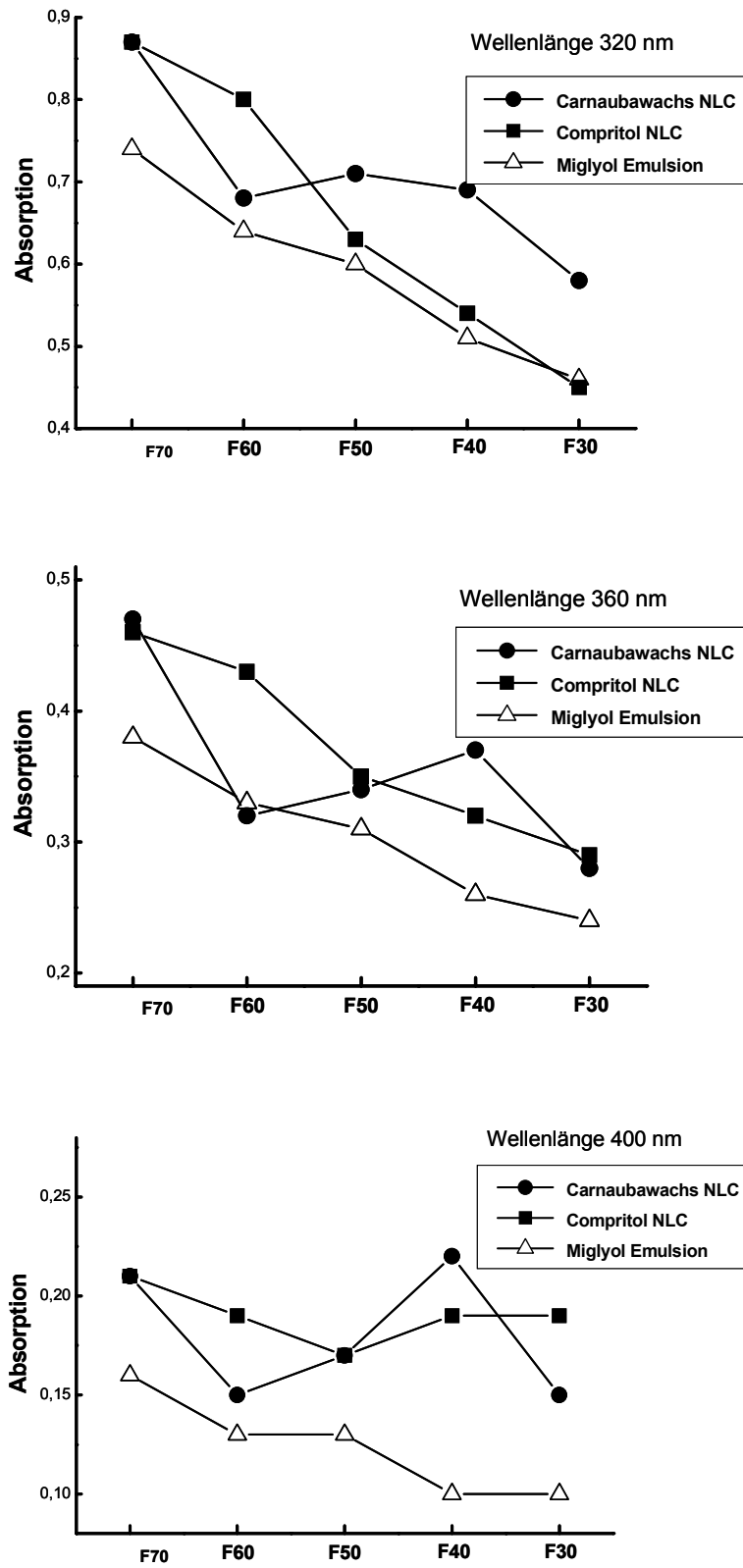


Abb. 5.2.4-7: UV-Absorption der Carnaubawachs-, Compritol-NLC und Miglyol-Emulsion (F70-F30) bei den Wellenlängen 320 nm (oben) 360 nm (Mitte) und 400 nm (unten) bestimmt am Tag 30, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.4-3

Tab. 5.2.4-7: UV-Absorption der Carnaubawachs-, Compritol-NLC und Miglyol-Emulsion (F30-F70) bei den Wellenlängen 320, 360 und 400 nm, bestimmt am Tag 30, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.4-3

Lipid	Wellenlänge (nm)	Absorption der Formulierungen				
		F30	F40	F50	F60	F70
Miglyol	320	0,46	0,51	0,60	0,64	0,74
	360	0,24	0,26	0,31	0,33	0,38
	400	0,10	0,10	0,13	0,13	0,16
Compritol	320	0,45	0,54	0,63	0,80	0,87
	360	0,29	0,32	0,35	0,43	0,46
	400	0,19	0,19	0,17	0,19	0,21
Carnaubawachs	320	0,58	0,69	0,71	0,68	0,87
	360	0,28	0,37	0,34	0,32	0,47
	400	0,15	0,22	0,17	0,15	0,21

Tab. 5.2.4-8: UV-Absorptionsmaxima der Referenz Miglyol-Emulsion, Compritol- und Carnaubawachs-NLC-Formulierungen, bestimmt am Tag 30, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.4-3

Lipid	Wellenlänge [nm]	Absorption der Formulierung				
		F30	F40	F50	F60	F70
Miglyol	310	0.49	0.53	0.66	0.66	0.74
Compritol	317	0.45	0.54	0.63	0.75	0.62
Carnaubawachs	314	0.59	0.69	0.71	0.68	0.74

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die UV-Absorption im Gegensatz zu konventionellen Emulsionen verbessert wird, wenn chemische UV-Blocker in feste Lipidnanopartikel inkorporiert werden. Das Ausmaß der Steigerung und bei welchen Wellenlängen das Optimum liegt, ist von der Art des festen Lipids abhängig. Eine hohe Kristallinität der Lipidmatrix führt zur Erhöhung der UV-Absorption.

Deshalb wurde der effektivste UV-Schutz für carnaubawachshaltige NLC-Formulierungen bestimmt. Bemerkenswert ist die hohe Beladungsfähigkeit der Lipidnanopartikel aus Compritol und Carnaubawachs mit bis zu 70% der UV-Blockermischung. Damit ist die Voraussetzung gegeben, Sonnenschutzformulierungen mit hohen Lichtschutzfaktoren auf der Basis von NLC herzustellen.

5.2.5 Entwicklung einer Sonnenschutzformulierung mit SPF 25

Ein Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Sonnenschutzformulierung mit einem Lichtschutzfaktor 25. Die Herstellung sollte auf Basis nanostrukturierter Lipidcarrier erfolgen, um die hohe Schutzwirkung trotz reduziertem Anteil an molekularen UV-Filtern erzielen zu können. Als chemische Filter wurden Ethylhexylmethoxycinnamat (EHC), Ethylhexyltriazon (ET) und Tinosorb S (TS) im Verhältnis 9:5:3 eingesetzt. Die Auswahl und das Mengenverhältnis erfolgte wiederum aus Gründen eines möglichst breiten UV-Schutzes. Als physikalischen Filter sollte die Formulierung Titandioxid enthalten. Durch den hohen Okklusionseffekt nanostrukturierter Lipidcarrier kann die Hautfeuchtigkeit verbessert werden. Ziel war eine parfümfreie, konservierte und kosmetisch akzeptable Creme, welche eine ausreichende Wasserfestigkeit aufweist.

5.2.5.1 Lipidscreening für molekulare und partikuläre Filter

Als erstes wurde ein Screening nach geeigneten Lipidmatrices für die Einarbeitung von molekularen und partikulären Filtern gesucht. Die Lipide sollten eine hohe Beladungskapazität für die Wirkstoffe haben, gleichzeitig sollten sich aus ihnen hochfeine Lipidnanopartikeldispersionen herstellen lassen.

Dazu wurden die UV-Blocker gemeinsam mit den jeweiligen Lipiden in Glasvials eingewogen und geschmolzen. Die Löslichkeit wurde visuell nach 10, 30 sowie 60 Minuten überprüft. Weiterhin wurden die Proben nach Abkühlen mikroskopisch untersucht, ob auskristallisierte UV-Blocker vorliegen. Zusätzlich zu den reinen

Lipiden wurde die Löslichkeit der UV-Blocker in Mischungen aus Cetylpalmitat und Miglyol 812 untersucht (Abb. 5.2.5-1).

Die Ergebnisse des Lipidscreenings sind in Tab. 5.2.5-1 aufgeführt. Für reine Lipide (E1, Geleol, Imwitor 900) ergab sich eine Beladungskapazität von 10%. Damit ergibt sich für 40% Lipiddispersionen eine Konzentration chemischer Blocker von 4%. Diese Konzentration ist zu niedrig, um hohe Lichtschutzfaktoren zu erreichen. Für Mischungen aus bei Raumtemperatur festem Cetylpalmitat und dem flüssigen Miglyol konnte die Beladung auf 15% erhöht werden. Für 40% Lipiddispersionen ergibt diese Beladung eine Konzentration chemischer Blocker von 6%, ebenfalls zu niedrig, um hohe Lichtschutzfaktoren zu erreichen.

Tab. 5.2.5-1: Lipidscreening nach geeigneten Matrices für eine vorgegebene molekulare UV-Blocker-Mischung (+: visuell keine Kristalle erkennbar, -: visuell Kristalle erkennbar, *: Kristalle im Mikroskop)

Lipid	EHC (%)	ET (%)	TS (%)	10 min	30 min	60 min	Kristalle (Mikroskop)
E1	5,3	2,94	1,77	-	+	+	
E2	5,3	2,94	1,77	-	-	+	
Apifil	5,3	2,94	1,77	-	-	+	
Carnaubawachs	5,3	2,94	1,77	-	-	+	
Witepsol E85	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
Softisan 154	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
Cetylpalmitat	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
Dynasan 114	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
116	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
118	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
Compricoat	5,3	2,94	1,77	-	-	+	
Precirol Ato 5	5,3	2,94	1,77	-	-	-	*
Imwitor 900	5,3	2,94	1,77	-	-	+	
Geleol	5,3	2,94	1,77	-	+	+	
Compritol	5,3	2,94	1,77	-	-	+	
Cetylpalmitat 90% Miglyol 10%	5,3	2,94	1,77	-	+	+	
Cetylpalmitat 95% Miglyol 5%	5,3	2,94	1,77	-	+	+	
Cetylpalmitat 90% Miglyol 10%	7,94	4,41	2,65	-	+	+	

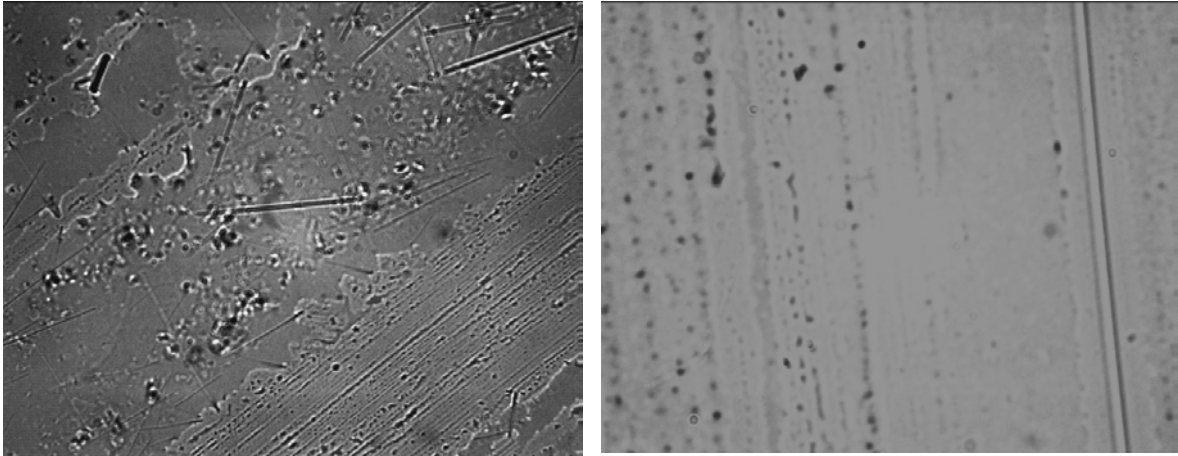


Abb. 5.2.5-1: Lichtmikroskopische Aufnahmen von Lipidfilmen, links: Cetylpalmitat mit 10% Sunscreenmischung, rechts: Cetylpalmitat/Miglyol 90:10 mit 15% Sunscreenmischung

Deshalb wurde ein neuer Ansatz gewählt. In weitergehenden Lipidscreenings wurden die Lipide Cetylpalmitat und Carnaubawachs der UV-Blocker-Mischung (9:5:3) in steigender Menge oberhalb ihres Schmelzpunktes sukzessiv zugesetzt und die Mischung nach Erkalten thermoanalytisch untersucht. Ziel dieser Versuche war es, durch Zusatz eines kristallinen Lipids die Ausbildung nanostrukturierter Lipidcarrier (NLC) zu ermöglichen.

Im ersten Teil des Versuchs wurden die 3 molekularen Blocker (EHC:ET:TS) beginnend im Verhältnis 9:5:3 eingewogen, geschmolzen und auf 2°C abgekühlt. Dabei wurde beobachtet, wann die Mischung erstarrt. Theoretisch hätte der Schmelzpunkt der 9:5:3-Mischung aufgrund des Schmelzpunktes von Ethylhexyltriazon (126-131°C), des von Tinosorb S (80°C) und des von Ethylhexylmethoxycinnamat (-25°C) bei ungefähr 60°C liegen müssen. Bei Abkühlung zeigte sich aber keine Kristallisation, sondern die Ausbildung einer hochviskosen Flüssigkeit. Das visuelle Ergebnis wurde anschließend mit Hilfe der DSC kontrolliert. DSC-Untersuchungen der reinen UV-Blocker-Mischungen zeigten, dass diese nach dem Schmelzen und Abkühlen auf 2°C nicht auskristallisieren (Abb. 5.2.5-2). Durch den Anteil des flüssigen Ethylhexylmethoxycinnamat (EHC) kristallisiert die Mischung auch im Verhältnis der Blocker von 1:5:3 nicht aus, d. h. ein

Teil flüssiger Sunscreen ist in der Lage die bei Raumtemperatur kristallin vorliegenden UV-Blocker zu lösen. Der Zusatz eines festen Lipides sollte den Erstarrungspunkt der Mischung anheben. Als Lipide wurden Cetylpalmitat und wegen seines hohen Schmelzpunktes Carnaubawachs gewählt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 5.2.5-2 zusammengefasst.

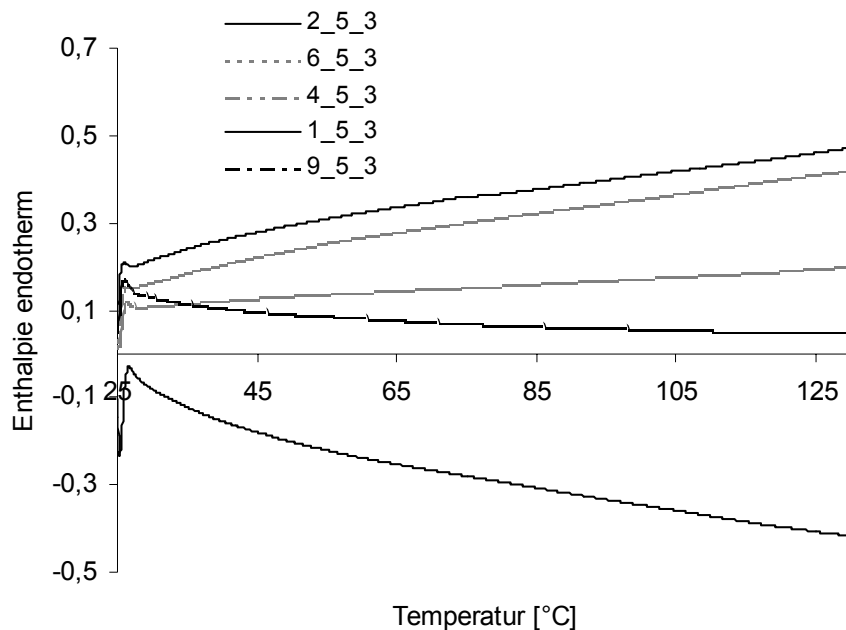


Abb. 5.2.5-2: DSC-Aufheizkurven der Sunscreenmischungen (EHC_ET_TS) in verschiedenen Mischungsverhältnissen

Nun wurde das Verhältnis der Sunscreens (9:5:3) konstant gehalten und Carnaubawachs (CW) in verschiedenen Konzentrationen zugemischt (Tab. 5.2.5-2). Die Mischung wurde geschmolzen und beim Abkühlen beobachtet. Auch hier wurden die Ergebnisse mittels DSC kontrolliert (Abb. 5.2.5-3). Dieser Versuch zeigt, dass 40% Wachs zu 60% Sunscreenmischung zugesetzt werden muss, um ausreichend hoch schmelzende Partikel zu erhalten. Der Kristallinitätsindex des Lipids beträgt für dieses Mischungsverhältnis 96,6%, der Onset liegt bei 76,1°C. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde dieses Lipid/Sunscreenverhältnis für die herzustellenden NLC-Dispersion ausgewählt. Der gleiche Versuch wurde mit Cetylpalmitat (CP) durchgeführt, dessen Tropfpunkt bei 52-54°C liegt. Erwartungsgemäß musste hier eine größere Menge eines festen Lipids zugemischt werden. Bei einem Verhältnis von 40% Sunscreenmischung und 60% Cetylpalmitat kristallisiert das Gemisch bei

einer genügend hohen Temperatur aus. Entscheidung hierfür ist die Temperatur, die beim Sonnenbaden auf der Haut entsteht. Der Onset lag bei 46,0°C, der Kristallinitätsindex des Lipids 72,3%.

Tab. 5.2.5-2: Zusammensetzung der Carnaubawachs/Sunscreenmischungen und Cetylpalmitat/Sunscreenmischung und visuelle Beobachtung beim Abkühlen der Mischung

Zusammensetzung	c (%)	visuelle Beobachtung	Zusammensetzung	c (%)	visuelle Beobachtung
			Cetylpalmitat	60,0	
				22,5	Kristall-
				12,5	bildung bei
				7,5	ca. 38°C
Carnaubawachs	50,0		Cetylpalmitat	50,0	
EHC	26,5	Kristall-		26,5	Kristall-
ET	14,7	bildung bei		14,7	bildung bei
TS	8,8	ca. 55°C		8,8	ca. 30°C
Carnaubawachs	40,0		Cetylpalmitat	40	
EHC	31,8	Kristall-		31,8	Kristall-
ET	17,6	bildung bei		17,6	bildung bei
TS	10,6	ca. 50°C		10,6	ca. 20°C
Carnaubawachs	30		Cetylpalmitat	30	
EHC	37,1	Kristall-		37,1	keine
ET	20,6	bildung bei		20,6	Kristallbildung
TS	12,4	ca. 35°C		12,4	
Carnaubawachs	20,0		Cetylpalmitat	20,0	
EHC	42,4	Kristall-		42,4	keine
ET	23,5	bildung bei		23,5	Kristallbildung
TS	14,1	ca. 20°C		14,1	

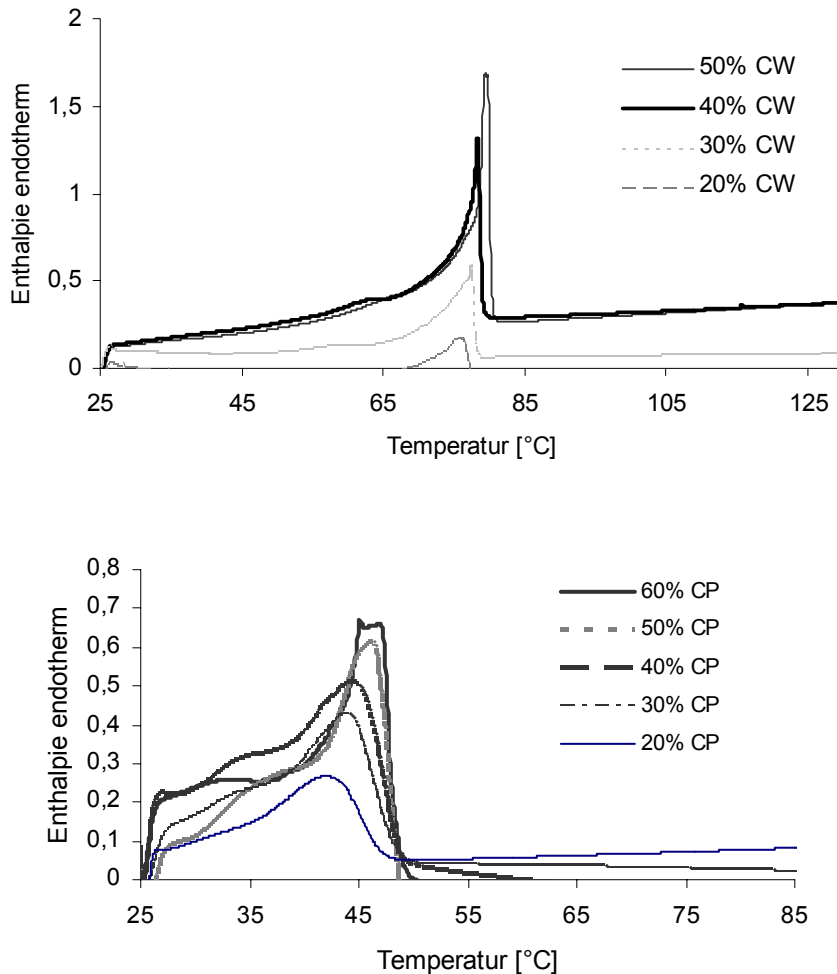


Abb. 5.2.5-3: DSC-Aufheizkurven der Carnaubawachs (CW)/Sunscreenmischungen (oben) und Cetylpalmitat (CP)/Sunscreenmischung (unten), steigender Lipidgehalt von unten nach oben

Die Fähigkeit des Cetylpalmitats Titandioxid zu inkorporieren, wird im Kapitel „Erhöhung des Lichtschutzeffekts von Titandioxid durch Inkorporation in feste Lipid-Nanopartikel“ beschrieben. Es zeigte sich, dass der physikalische UV-Blocker in Konzentrationen bis 10% bezogen auf das Lipid homogen eingearbeitet werden kann.

Der Versuch, Titandioxid in Carnaubawachs einzuarbeiten (s. 4.1), misslang. Bulk-Carnaubawachs und Titandioxid ergaben zwar homogene Mischungen, SLN-Dispersionen deren Lipidphase aus 9% Carnaubawachs und 1% Titandioxid bestanden, zeigten einen kleinen Anteil von Mikropartikeln am Tag der Herstellung, der innerhalb von 7 Tagen deutlich zunahm (Abb. 5.2.4-4). Die Herstellung einer

Dispersion, deren Lipidphase aus 2% Titandioxid und 18% Carnaubawachs bestand, war nicht möglich. Agglomerate und ein Sediment entstanden sofort nach der Hochdruckhomogenisation.

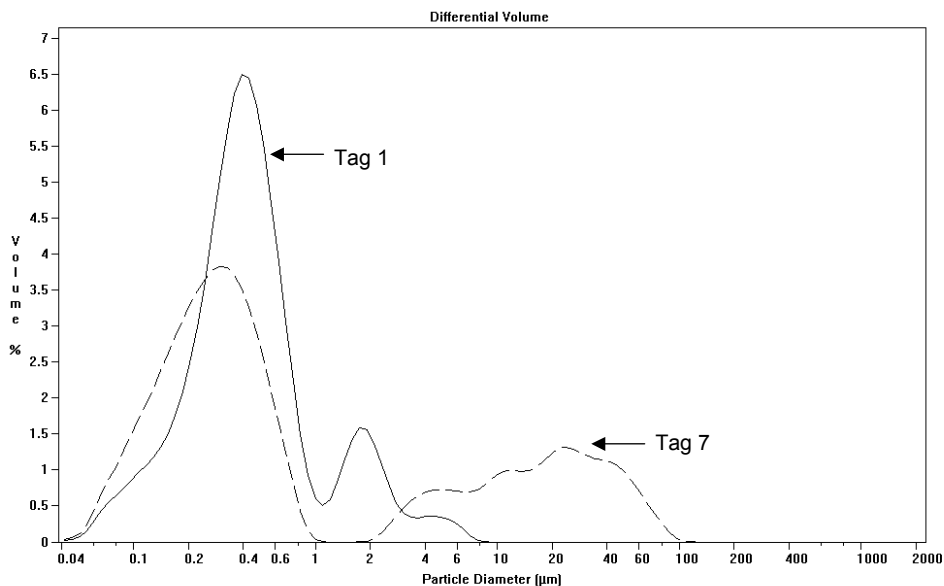


Abb. 5.2.5-4: Partikelgrößenverteilung SLN-Dispersionen (1% Titandioxid, 9% Carnaubawachs, 1% Tego Care) am Herstellungstag und nach 7 Tagen Lagerung

Da die Sonnenschutzformulierung zusätzlich zu den chemischen Blockern Titandioxid enthalten sollte, wurden die NLC-Dispersionen mit Cetylpalmitat als Träger hergestellt.

5.2.5.2 Herstellung von NLC-Dispersionen mit molekularen und partikulären Blockern

Die Herstellung der NLC-Dispersionen erfolgte zum einen aus Cetylpalmitat-Miglyol-Mischungen und zum anderen durch den Zusatz von Cetylpalmitat zur UV-Blocker-Mischung (s. 4.1). Als Tensid wurde Tego Care 450 gewählt, ein Tensid, das häufig in kosmetischen Formulierungen verwendet wird.

Zuerst wurden NLC aus Cetylpalmitat und Miglyol im Verhältnis 9:1 sowie die dazugehörigen Referenzemulsionen mit einem Lipidgehalt von 30% bzw. 40% hergestellt. Die Zusammensetzung dieser Formulierungen ist in Tab. 5.2.5-3 zusammengefasst. Die chemischen UV-Filter und Titandioxid wurden zur Lipidphase d. h., zur dispersen Phase gezählt. Der Sunscreengehalt betrug 4,5% bzw. 6%.

Tab. 5.2.5-3: Zusammensetzung der entwickelten Nanoemulsionen (NE) und NLC-Dispersionen mit 4,5 bzw. 6% Sunscreengehalt, L: Lipidphase, T: Titandioxid

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE30%L	Ethylhexylmethoxycinnamat 2,39%	NLC30%L	Ethylhexylmethoxycinnamat 2,39%
	Ethylhexyltriazon 1,32%		Ethylhexyltriazon 1,32%
	Tinosorb S 0,80%		Tinosorb S 0,80%
	Miglyol 812 25,50%		Cetylpalmitat 22,95%
	Tego Care 450 3,00%		Miglyol 812 2,55%
	Wasser ad 100,00%		Tego Care 450 3,00%
			Wasser ad 100,00%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE30%L1T	Titandioxid	NLC30%L1T	Titandioxid
	1,00%		1,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat		Ethylhexylmethoxycinnamat
	2,39%		2,39%
	Ethylhexyltriazon		Ethylhexyltriazon
	1,32%		1,32%
	Tinosorb S		Tinosorb S
0,80%	0,80%		
Miglyol 812	Cetylpalmitat		
24,50%	22,95%		
Tego Care 450	Miglyol 812		
3,00%	2,55%		
Wasser ad	Tego Care 450		
100,00%	3,00%		
	Wasser ad		
	100,00%		

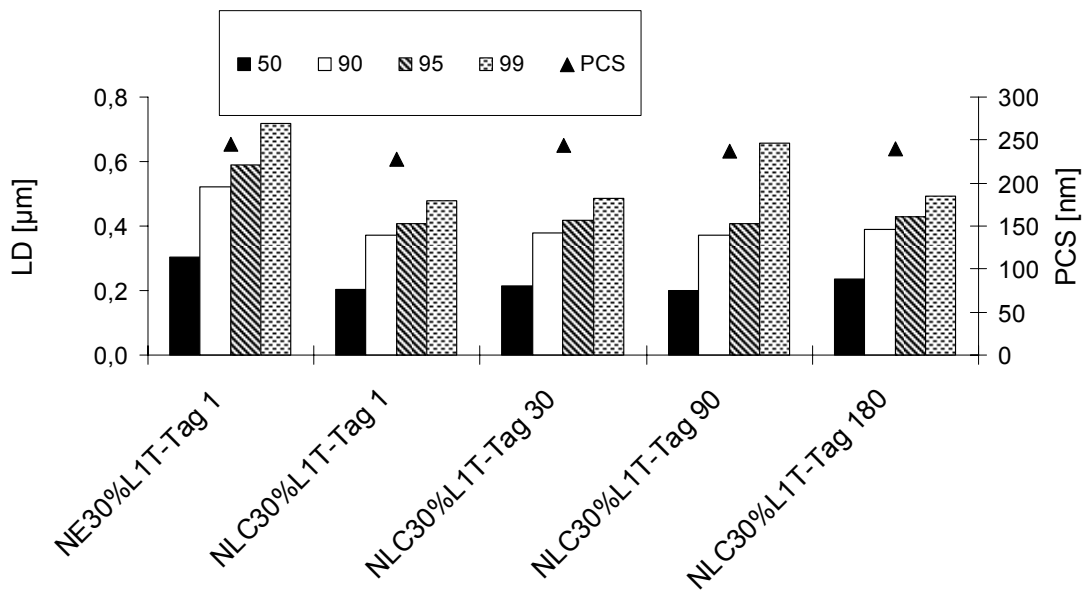
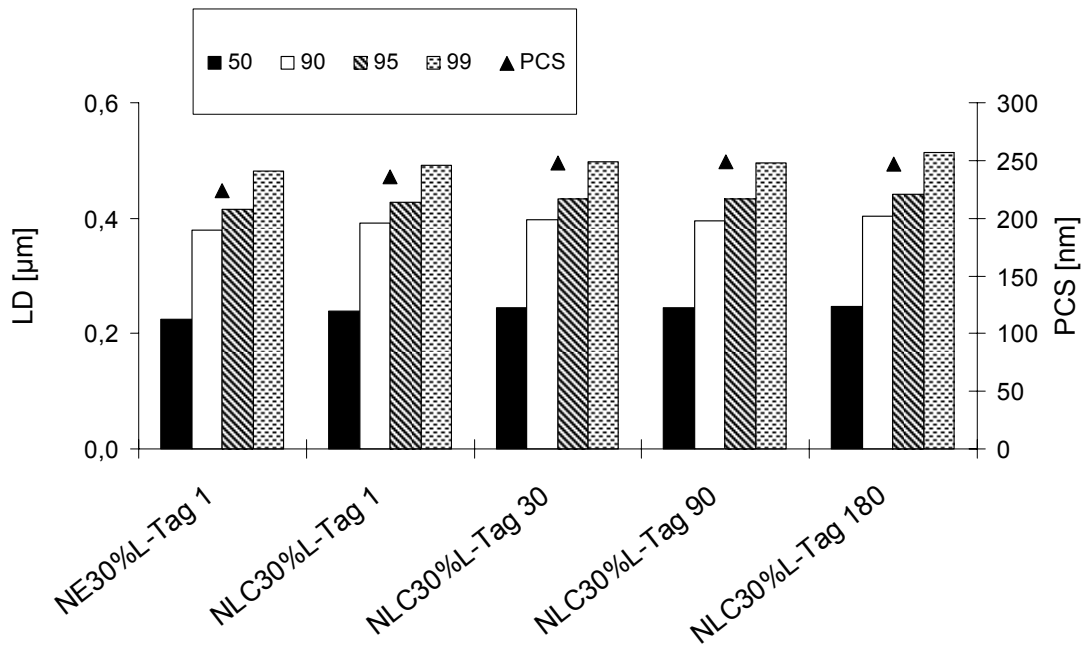
5 Ergebnisse und Diskussion

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE40%L	Ethylhexylmethoxycinnamat 3,18%	NLC40%L	Ethylhexylmethoxycinnamat 3,18%
	Ethylhexyltriazon 1,78%		Ethylhexyltriazon 1,78%
	Tinosorb S 1,05%		Tinosorb S 1,05%
	Miglyol 812 34,00%		Cetylpalmitat 30,60%
	Tego Care 450 3,00%		Miglyol 812 3,40%
	Wasser ad 100,00%		Tego Care 450 3,00%
			Wasser ad 100,00%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE40%L1T	Titandioxid	NLC40%L1T	Titandioxid
	1,00%		1,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat		Ethylhexylmethoxycinnamat
	3,18%		3,18%
	Ethylhexyltriazon		Ethylhexyltriazon
	1,78%		1,78%
	Tinosorb S		Tinosorb S
1,05%	1,05%		
Miglyol 812	Cetylpalmitat		
33,00%	29,70%		
Tego Care 450	Miglyol 812		
3,00%	3,30%		
Wasser ad	Tego Care 450		
100,00%	3,00%		
	Wasser ad		
	100,00%		

5.2.5.2.1 Physikalische Stabilität

Die Partikelgrößen der Formulierungen wurden mittels LD und PCS untersucht. Da die UV-Schutzwirkung auch von der Partikelgröße abhängig ist, wurden die Nanoemulsionen ebenfalls bestimmt. Alle NLC-Formulierungen zeigten eine ausgezeichnete Lagerstabilität über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die Partikelgrößen lagen vollständig im Nanometerbereich. Es gelang, 1% Titandioxid ohne Bildung von Mikropartikeln in den NLC zu stabilisieren (Abb. 5.2.5-5).



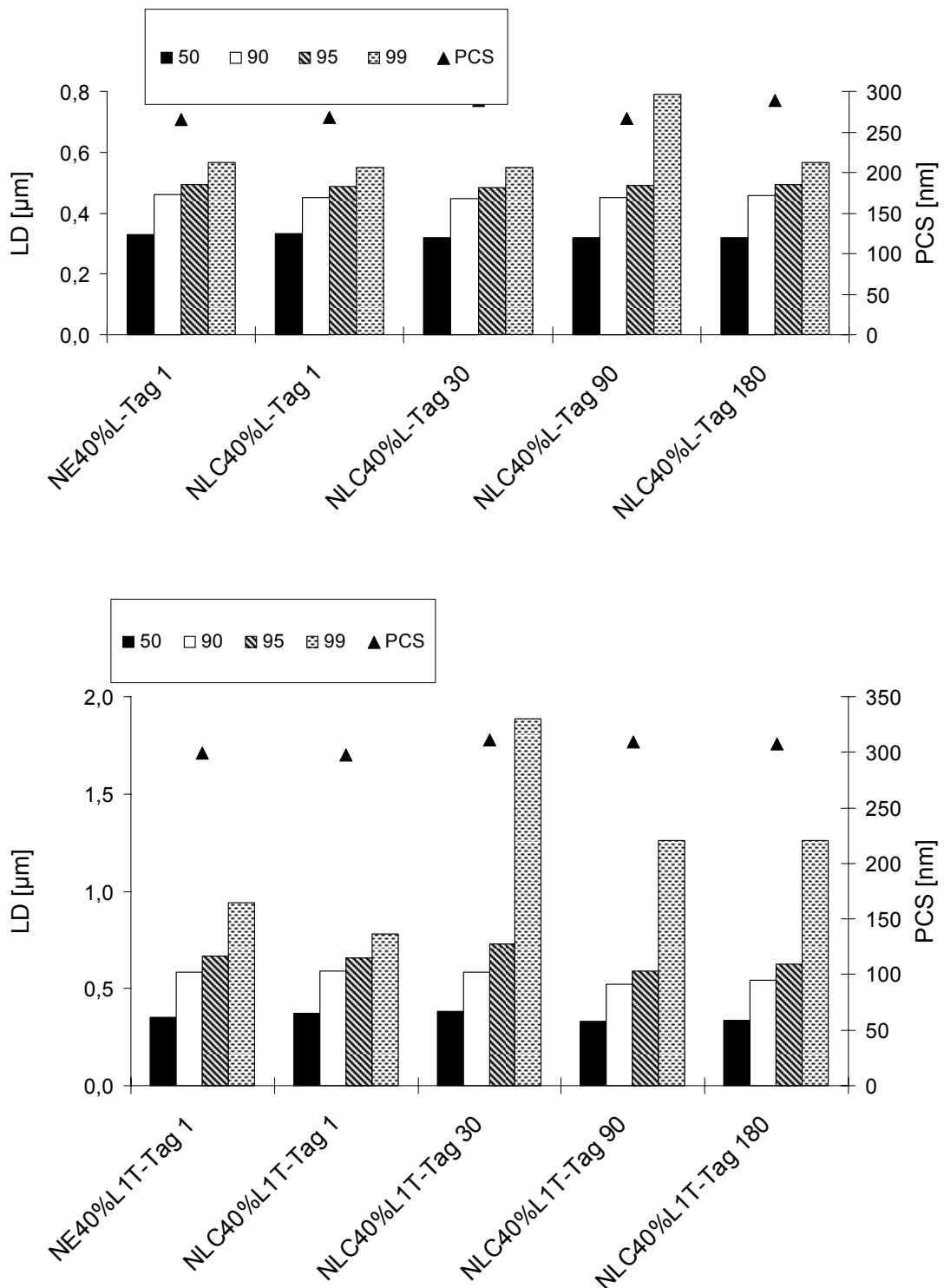


Abb. 5.2.5-5: Darstellung der Partikelgrößen der Nanoemulsion NE30%L, NE30%L1T, NE40%L, NE40%L1% am Tag 1 und der NLC-Dispersion NLC30%L, NLC30%L1T, NLC40%L, NLC40%L1T an Tag 1, 30, 90 und 180 mittels LD (D50%-D99% in μm) und PCS (mittlerer Durchmesser in nm), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-3

Alle untersuchten NLC-Dispersionen zeigten einen deutlich ausgeprägten Schmelzpeak, welcher das Vorliegen kristalliner Partikel belegt. Die Größe des Schmelzpeaks ist von der Lipidmenge (Cetylpalmitat) abhängig. Durch die Anwesenheit der UV-Blocker wird der Onset und der Schmelzpunkt von Cetylpalmitat erniedrigt, bleibt aber in allen Fällen oberhalb der Hauttemperatur (Tab. 5.2.5-4, Abb. 5.2.5-6).

Tab. 5.2.5-4: DSC-Ergebnisse der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%1T, NLC40%L, NLC40%L1T) am Tag 1, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-3

Resultate	NLC30%L	NLC30%L1T	NLC40%L	NLC40%L1T
Enthalpie (J/g)	34,2	33,3	46,2	44,3
Onset (°C)	40,2	40,3	41,0	40,2
Peakmaximum (°C)	44,6	44,5	44,7	44,8
Kristallinitätsindex (%)	77,5	75,6	78,6	75,3

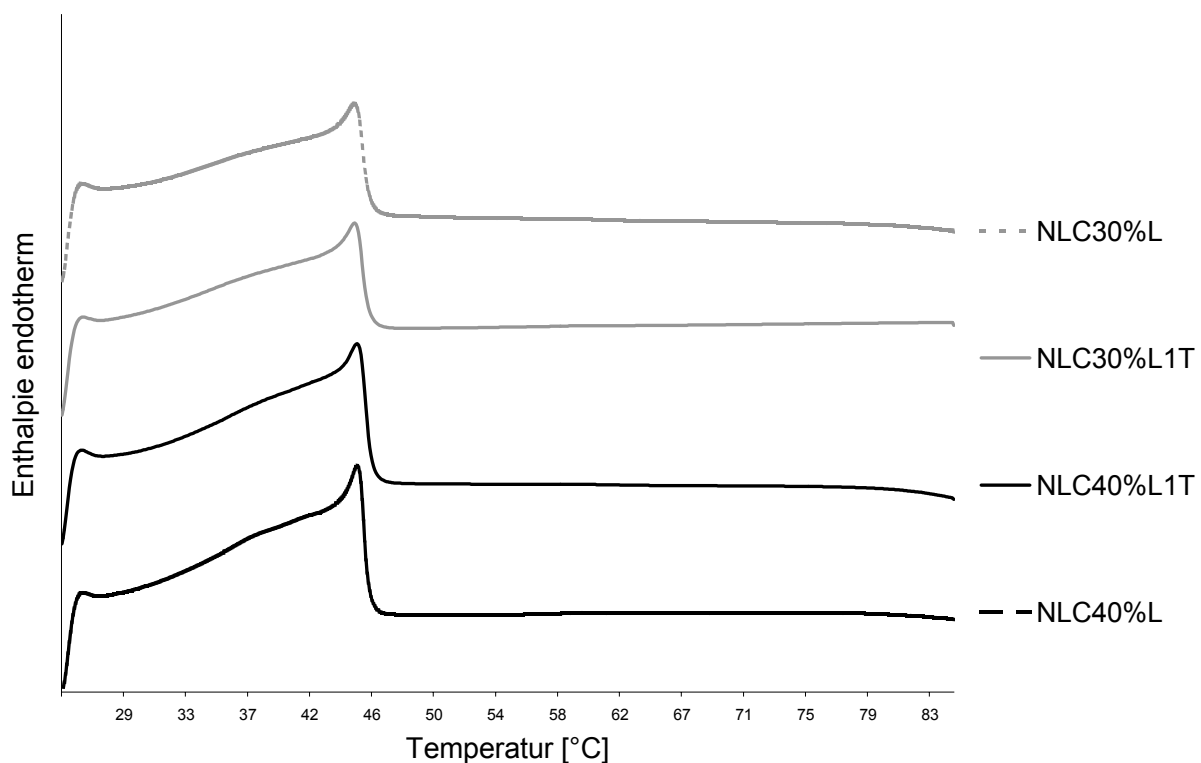


Abb. 5.2.5-6: DSC-Aufheizkurven der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%1T, NLC40%L, NLC40%L1T) am Tag der Herstellung, Zusammensetzung der Formulierung in Tab. 5.2.5-3

5.2.5.2.2 In vitro-Schutzwirkung der NLC-Dispersionen

Zuerst erfolgte die Aufnahme der Absorptionsspektren der einzelnen chemischen UV-Blocker, um Bildung des Gesamtabsorptionsspektrums zu zeigen (Abb. 5.2.5-7). Diese Kombination chemischer Lichtschutzfilter ist für die Inkorporation in NLC geeignet und führt zu Formulierungen mit einer Schutzwirkung im gewünschten Wellenlängenbereich (UV-B und UV-A). Die Absorptionsmaxima lagen bei 309 nm (Ethylhexylmethoxycinnamat), 312 nm (Ethylhexyltriazon) und 342 nm (Tinosorb S). Die einzelnen chemischen Blocker sind in Kapitel 2.2 näher beschrieben. Das Absorptionsmaximum der Mischung liegt bei 314 nm.

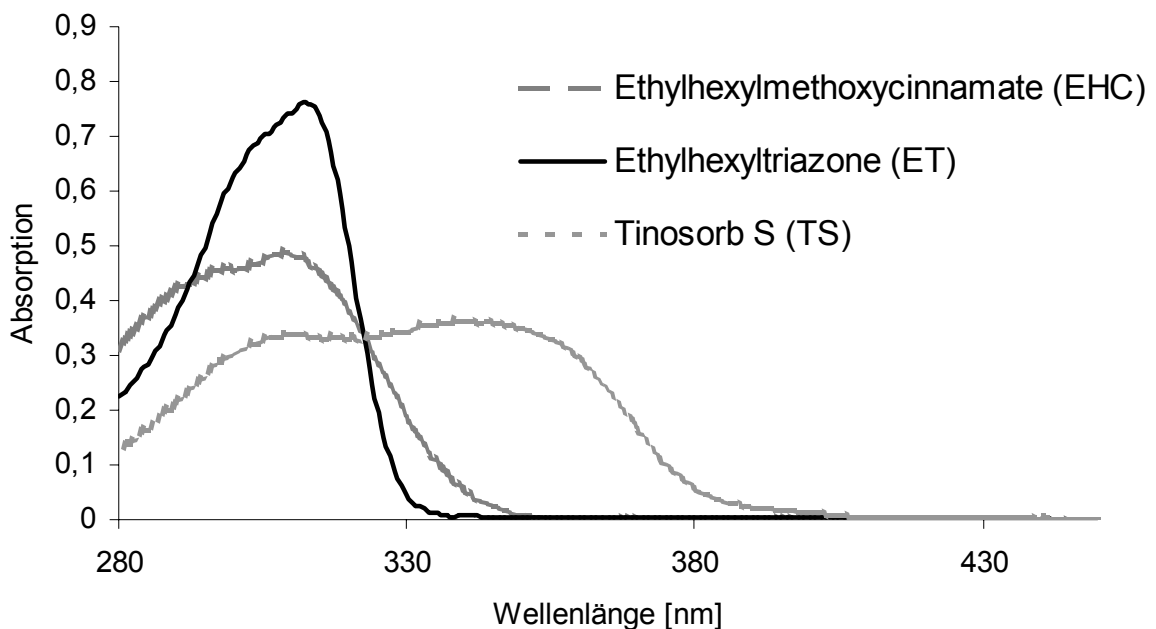


Abb. 5.2.5-7: Absorptionsspektren der Bestandteile der verwendeten Sunscreenmischung (EHC, ET, TS), Verdünnung: 5 µg/mL Methanol

Die hergestellten Dispersionen wurden hinsichtlich ihrer UV-Schutzwirkung in vitro als wässrige Dispersionen dem Transpore™ Test, dem Sun-to-See™ Test und einem SPF Test unterzogen.

Die Absorptionsspektren der wässrigen Dispersionen sind in Abb. 5.2.5-8 zusammengefasst. Die Verdünnung betrug 0,1 µl/100 mL.

Die Ergebnisse des Transpore™ Tests waren denen der wässrigen Dispersionen sehr ähnlich. Der Verlauf der Spektren ist identisch, das Absorptionsmaximum verändert sich in Abhängigkeit der Sunscreenkonzentration, dem Titandioxidgehalt und der Verwendung von Cetylpalmitat als Matrixlipid der NLC-Formulierungen bzw. Miglyol der Vergleichsemulsionen. Die Spektren sind in Abb. 5.2.5-9 dargestellt. Die Auftragsmenge auf das Transpore™ Tape betrug 2 mg/cm^2 .

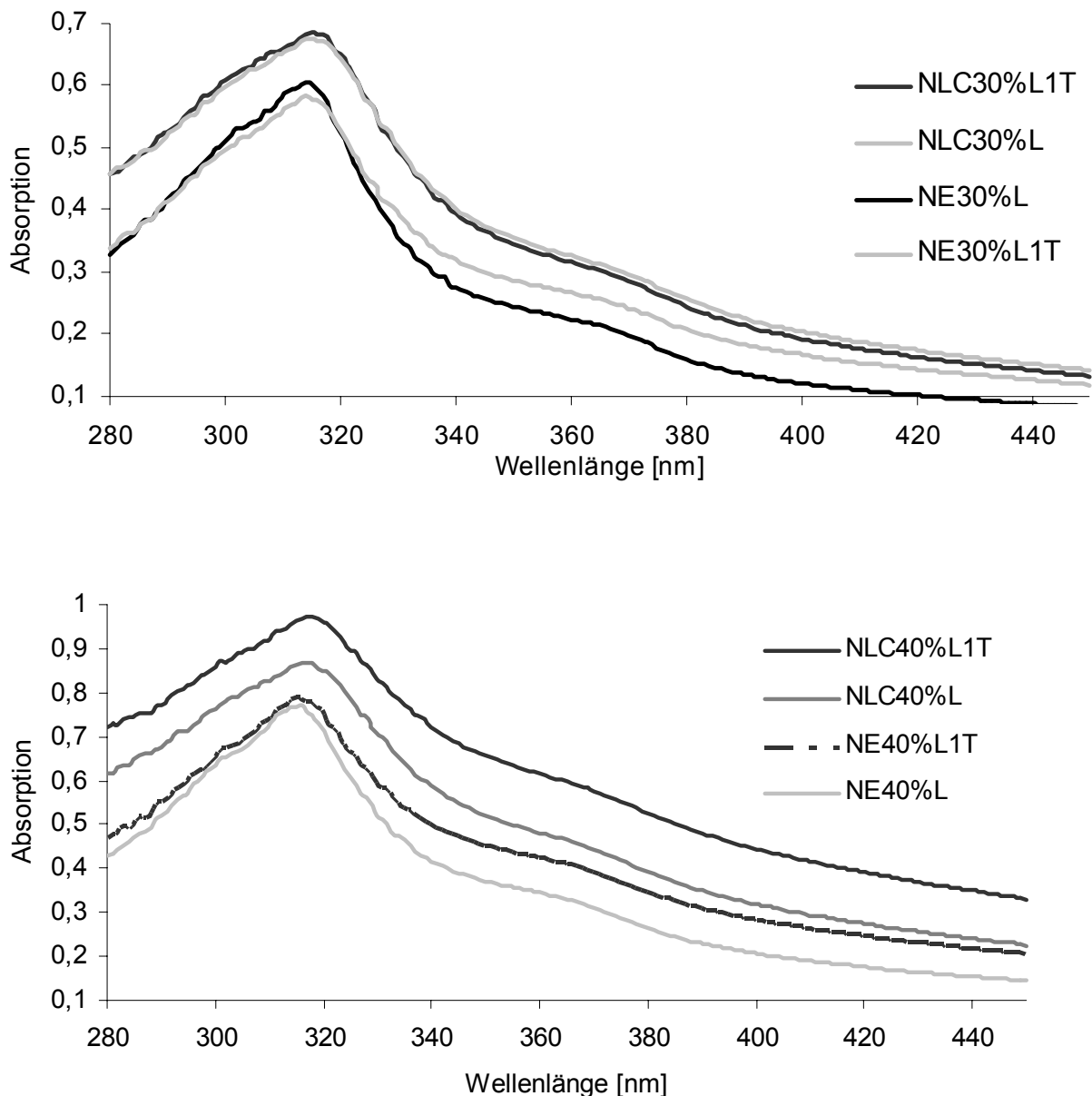


Abb. 5.2.5-8: Absorptionsspektren der wässrigen Dispersionen der Nanoemulsionen (NE30%L, NE30%L1T, NE40%L, NE40%L1%) und der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%L1T, NLC40%L, NLC40%L1T) gemessen am Tag 1, n=3, Zusammensetzung der Formulierung in Tab. 5.2.5-3

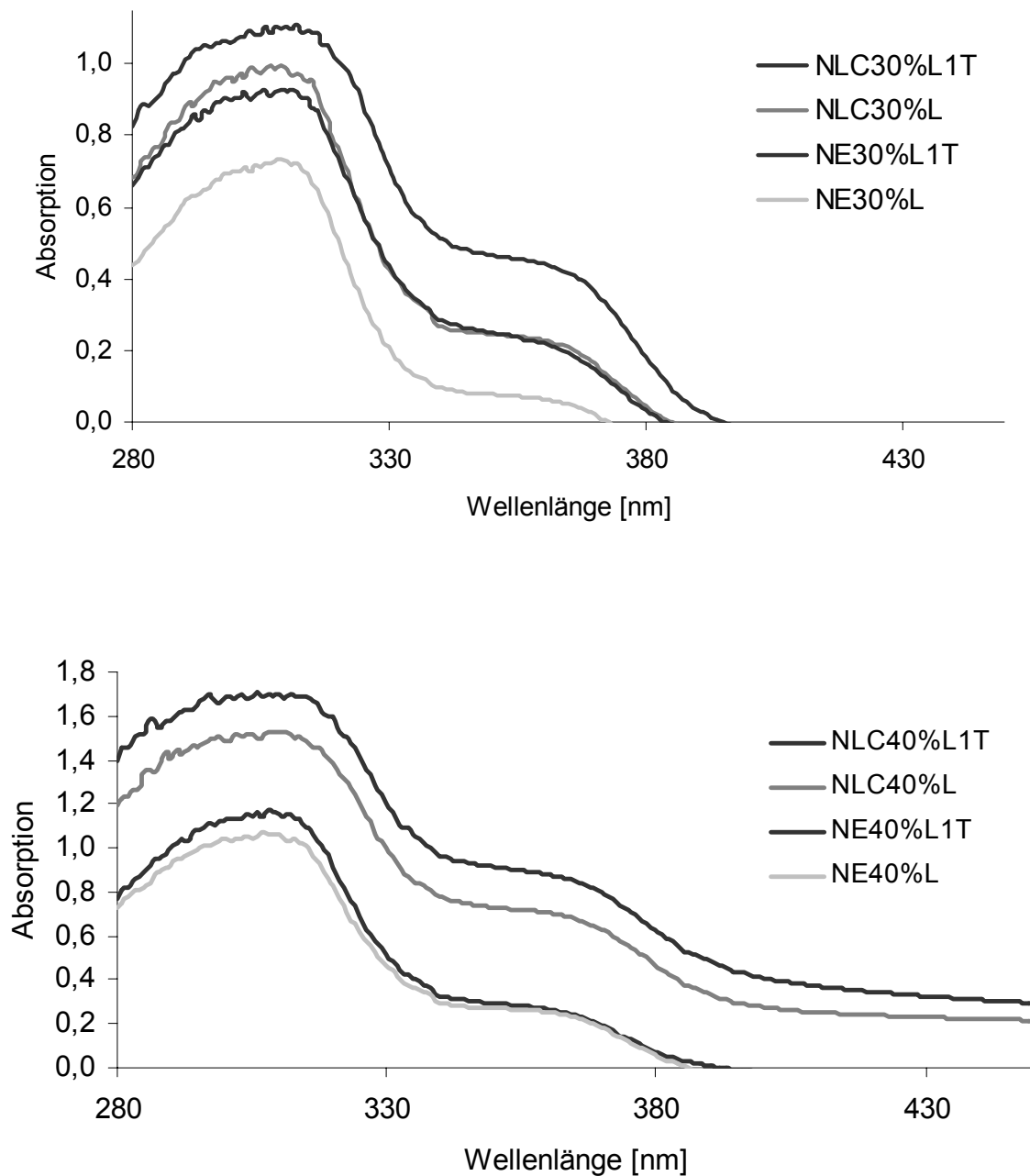


Abb. 5.2.5-9: Transpore™ Test: Absorptionsspektren der Nanoemulsionen (NE30%L, NE30%L1T, NE40%L, NE40%L1% und der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%1T, NLC40%L, NLC40%L1T) gemessen am Tag 1, n=3, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-3

Die Ergebnisse des Sun-to-See™ Tests sind schließlich in Abb. 5.2.5-10 zusammengefasst. Je geringer die Absorption, desto höher ist die Schutzwirkung der Formulierung. Als Referenz wurde ein unbehandelter Teststreifen benutzt.

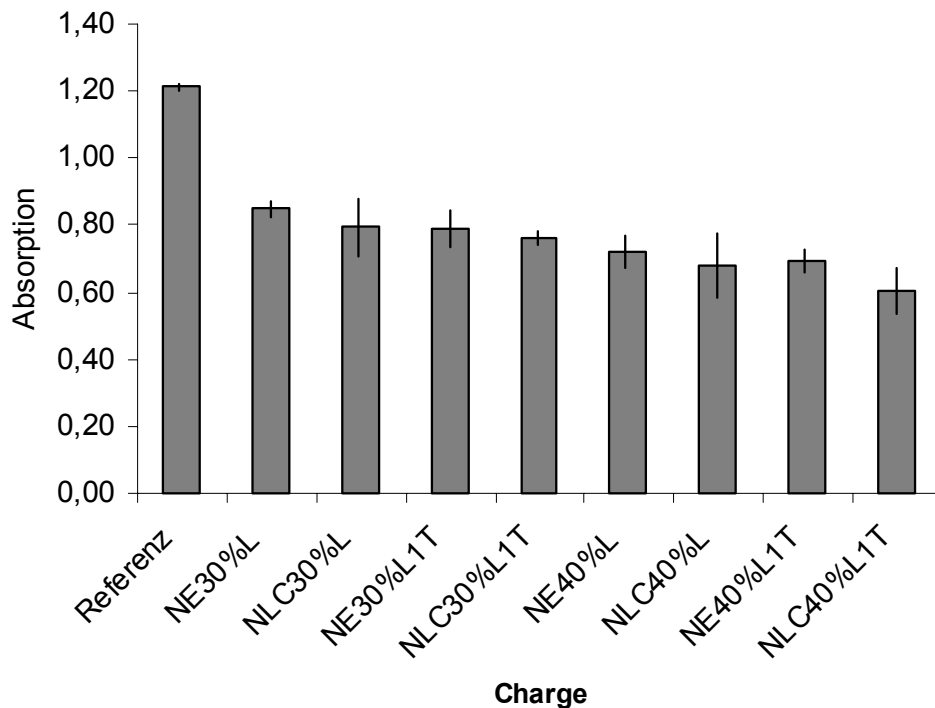


Abb. 5.2.5-10: Sun-to-See™ Test: UV-blockierende Wirkung der Nanoemulsionen (NE30%L, NE30%L1T, NE40%L, NE40%L1%) und der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%L1T, NLC40%L, NLC40%L1T) gemessen am Tag 1, n=3, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-3

In den durchgeführten in vitro-UV-Tests (Absorption der wässrigen Dispersionen, Sun-to-See™ Test) ist zu erkennen, dass die Absorption vom Sunscreen- und Lipidgehalt und der Art des Lipids der Formulierung abhängig ist. Anhand der Versuchsergebnisse konnte die Verstärkung des UV-Blocks durch Einarbeitung einer Mischung molekularer und eines physikalischen Sunscreens in NLC gezeigt werden. Außerdem wurde auch bei diesen Versuchen die Überlegenheit des Trägersystems NLC im Vergleich zu konventionellen Emulsionen deutlich.

Um die Verbesserung des UV-Schutzes genauer zu quantifizieren, wurden die Formulierungen extern einer „Sonnenschutz-Faktor-Bestimmung (SPF) in vitro mit Labsphere“ untersucht (Tab. 5.2.5-5). Die Bestimmung folgte den Anweisungen der Originalmethode von Diffey und Robson (Diffey et al. 1989). Die Applikationsmenge betrug 2 mg/cm^2 (s. 4.7.4).

Tab. 5.2.5-5: Sonnenschutzfaktor-Bestimmung in vitro mit Labsphere der Nanoemulsionen (NE30%L, NE30%L1T, NE40%L, NE40%L1% und der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%1T, NLC40%L, NLC40%L1T), Zusammensetzung der Formulierung in Tab. 5.2.5-3

Charge	SPF in vitro	UV-A/UV-B-ratio	Kritische λ [nm]
NE30%L	5,26	0,58	375
NLC30%L	5,87	0,58	376
NE30%L1T	9,45	0,56	376
NLC30%L1T	6,93	0,57	376
NE40%L	7,63	0,56	374
NLC40%L	13,69	0,58	377
NE40%L1T	11,19	0,53	375
NLC40%L1T	17,56	0,60	378

Die gemessenen Werte stimmten bis auf eine Ausnahme (NE30%L1T, NLC30%L1T) gut mit den Ergebnissen der anderen UV-Tests (Absorption wässriger Dispersionen, Transpore™ Test, Sun-to-See™ Test) überein. Die Inkorporation von Titandioxid in die NLC-Dispersionen führt zu einer Verbesserung des Lichtschutzes von bis zu 28%. Die Steigerung der Schutzwirkung von NLC-Dispersionen gegenüber Nanoemulsionen beträgt bis zu 79,4%. Die Kombination geeigneter Lichtschutzfilter ist für die Inkorporation in NLC geeignet und führt zu Formulierungen mit einer Schutzwirkung im gewünschten Wellenlängenbereich (UV-B und UV-A). Mit einer Gesamtkonzentration von 6% chemischer und 1% physikalischer UV-Filter kann ein Lichtschutzfaktor von 17,6 erreicht werden. Eine hohe Schutzwirkung im UV-A-Bereich ist bei allen Formulierungen gegeben. Die hier gezeigte Wirkverbesserung durch Einsatz von NLC könnte die Konzentration an molekularen Sunscreen unter Beibehaltung des Ausmaßes an Lichtschutz deutlich senken.

5.2.5.3 NLC-Dispersionen mit erhöhter Beladung chemischer und physikalischer Filter

Ziel der Untersuchungen war die Entwicklung einer Sonnenschutzformulierung mit einem Lichtschutzfaktor von 25. Das konnte durch Beladung einer Cetylpalmitat-Miglyol-Mischung mit 21% UV-Filter, bezogen auf die Lipidphase der Formulierung, nicht erreicht werden. Deshalb wurde auf die Ergebnisse des 2. Teils des Lipidscreenings zurückgegriffen und NLC-Dispersionen mit einer deutlich höheren Wirkstoffbeladung hergestellt. Prinzip war die Lösung der bei Raumtemperatur festen Sunscreens Ethylhexyltriazon und Tinosorb S im flüssigen Ethylhexylmethoxycinnamat und die anschließende Zugabe von Cetylpalmitat bis zur Ausbildung einer ausreichend kristallinen Matrix. Das Verhältnis der Cetylpalmitat/Sunscreenmischung betrug 60/40. Es wurden Formulierungen mit einer Lipidphase von 30 und 40% mit und ohne Titandioxid hergestellt. Die UV-Filterkonzentration (chemisch) der 30%-Dispersion betrug 12%, die der 40%-Dispersion 16%. Die chemischen UV-Filter und Titandioxid wurden zur Lipidphase d. h. zur dispersen Phase gezählt. Die Zusammensetzung aller NLC-Formulierungen und der entsprechenden Referenzemulsionen sind Tab. 5.2.5-6 zu entnehmen.

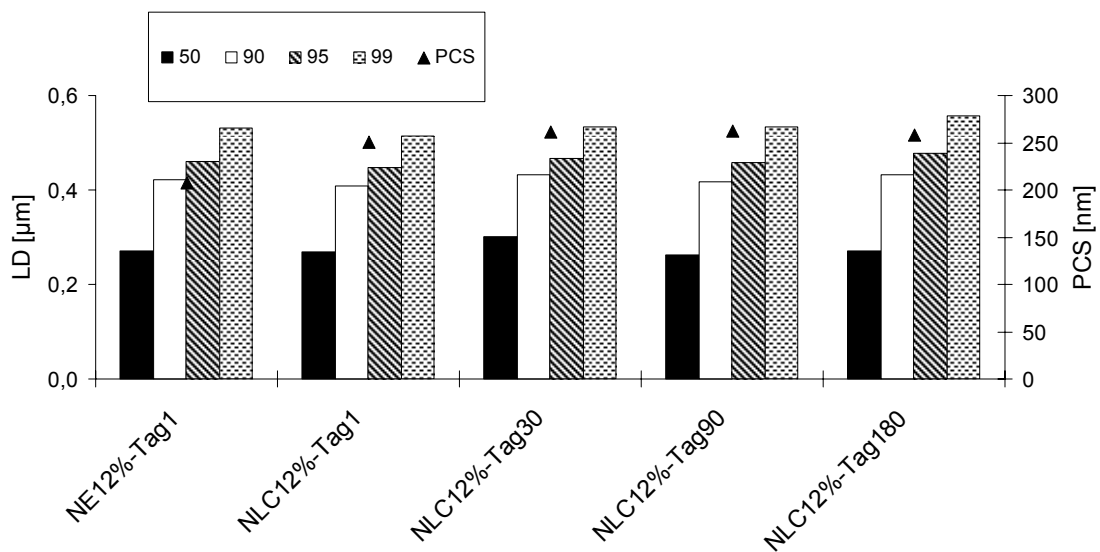
Tab. 5.2.5-6: Zusammensetzung der entwickelten Nanoemulsionen (NE) und NLC-Dispersionen mit 12 bzw. 16% Sunscreengehalt (chemisch) und 1% Titandioxid

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE12%	Ethylhexylmethoxycinnamat 6,30%	NLC12%	Ethylhexylmethoxycinnamat 6,30%
	Ethylhexyltriazon 3,54%		Ethylhexyltriazon 3,54%
	Tinosorb S 2,13%		Tinosorb S 2,13%
	Miglyol 812 18,00%		Cetylpalmitat 18,00%
	Tego Care 450 3,00%		Tego Care 450 3,00%
	Wasser ad 100,00%		Wasser ad 100,00%
NE12%1T	Titandioxid 1,00%	NLC12%1T	Titandioxid 1,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat 6,30%		Ethylhexylmethoxycinnamat 6,30%
	Ethylhexyltriazon 3,54%		Ethylhexyltriazon 3,54%
	Tinosorb S 2,13%		Tinosorb S 2,13%
	Miglyol 812 17,00%		Cetylpalmitat 17,00%
	Tego Care 450 3,00%		Tego Care 450 3,00%
	Wasser ad 100,00%		Wasser ad 100,00%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE16%	Ethylhexylmethoxycinnamat 8,40%	NLC16%	Ethylhexylmethoxycinnamat 8,40%
	Ethylhexyltriazon 4,72%		Ethylhexyltriazon 4,72%
	Tinosorb S 2,84%		Tinosorb S 2,84%
	Miglyol 812 24,00%		Cetylpalmitat 24,00%
	Tego Care 450 3,00%		Tego Care 450 3,00%
	Wasser ad 100,00%		Wasser ad 100,00%
NE16%1T	Titandioxid 1,00%	NLC16%1T	Titandioxid 1,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat 8,40%		Ethylhexylmethoxycinnamat 8,40%
	Ethylhexyltriazon 4,72%		Ethylhexyltriazon 4,72%
	Tinosorb S 2,84%		Tinosorb S 2,84%
	Miglyol 812 23,00%		Cetylpalmitat 23,00%
	Tego Care 450 3,00%		Tego Care 450 3,00%
	Wasser ad 100,00%		Wasser ad 100,00%

5.2.5.3.1 Physikalische Stabilität

Auch die Partikelgrößen dieser Formulierungen wurden mittels LD und PCS untersucht (Abb. 5.2.5-11, Abb. 5.2.5-12). Die Vergleichsemulsionen wurden am Herstellungstag ebenfalls vermessen, da die UV-Absorption partikelgrößenabhängig ist. Alle NLC-Formulierungen zeigten eine ausgezeichnete Lagerstabilität über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die Partikelgrößen lagen vollständig im Nanometerbereich, es gelang auch hier, 1% Titandioxid ohne Bildung von Mikropartikeln in NLC zu stabilisieren. Ausnahme bildete lediglich die Charge NLC16%1T, die nach 3 Monaten einen kleinen Anteil Mikropartikel ausbildete. Dies ist auf die bereits hohe Beladung der Lipidmatrix durch molekulare Blocker zurückzuführen. Da aber auch diese Formulierungen Zwischenprodukte darstellen, ist eine Stabilität von 30 Tagen mehr als ausreichend.



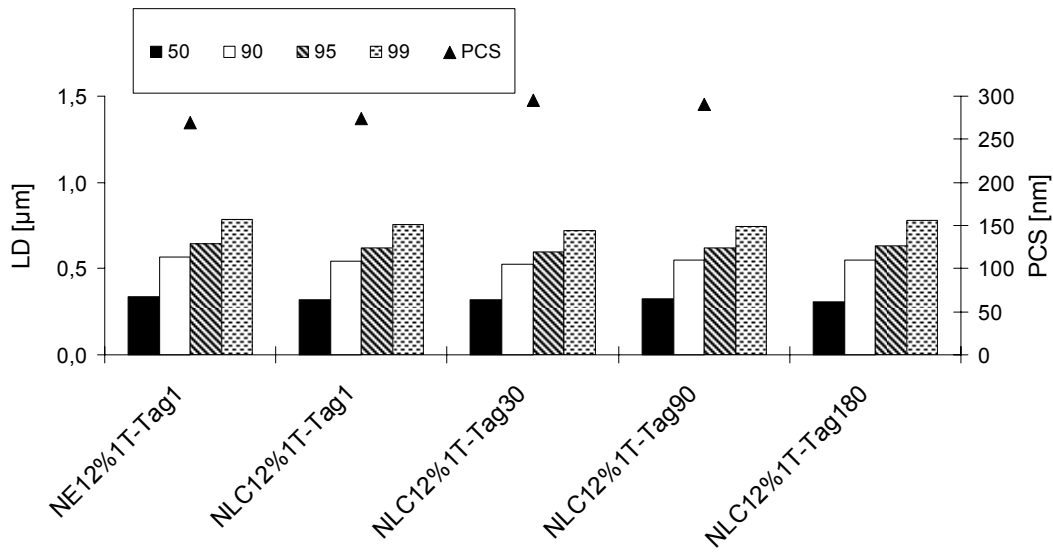
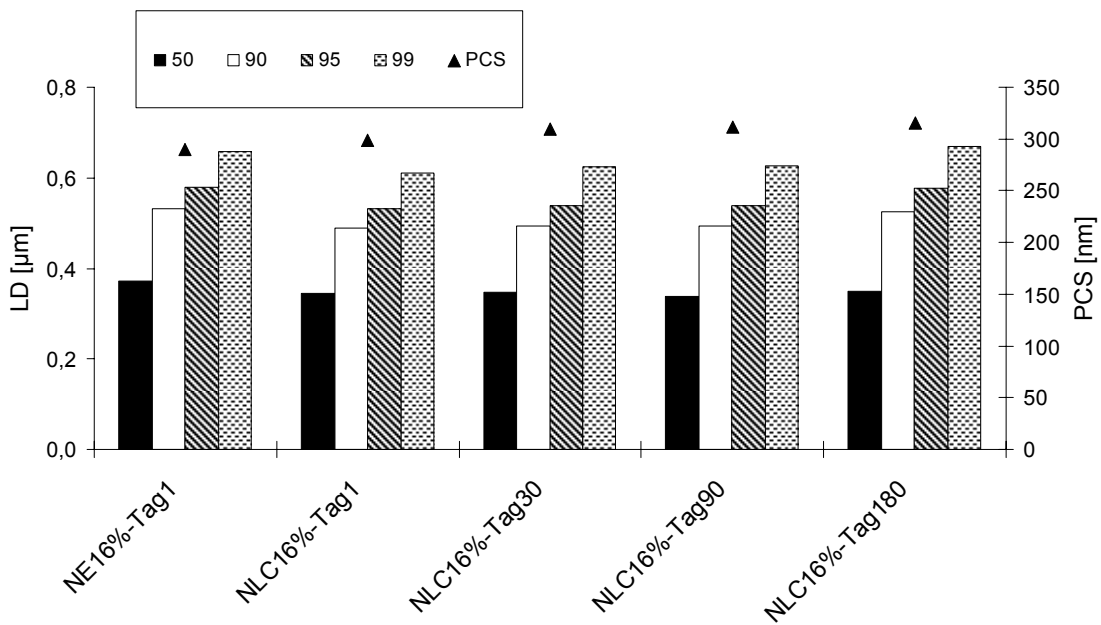


Abb. 5.2.5-11: Darstellung der Partikelgrößen der Nanoemulsion NE12%, NE12%1T am Tag 1 und der NLC-Dispersion NLC12%, NLC12%1T an Tag 1, 30, 90 und 180 mittels LD (D50%-D99% in μm) und PCS (mittlerer Durchmesser in nm), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-6



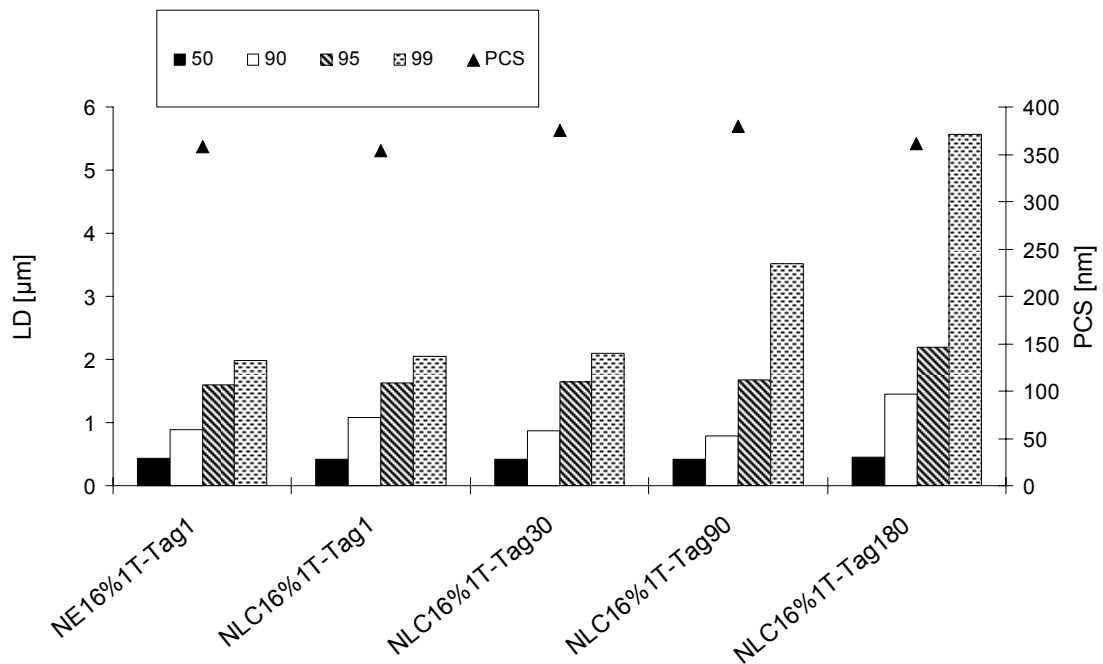


Abb. 5.2.5-12: Darstellung der Partikelgrößen der Nanoemulsion NE16%, NE16%1T am Tag 1 und der NLC-Dispersion NLC16%, NLC16%1T an Tag 1, 30, 90 und 180 mittels LD (D50%-D99% in µm) und PCS (mittlerer Durchmesser in nm), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-6

Auch diese NLC-Dispersionen zeigen einen deutlich ausgeprägten Schmelzpeak, der das Vorliegen kristalliner Partikel belegt. Die Größe des Schmelzpeaks ist von der Lipidmenge (Cetylpalmitat) abhängig. Durch die Anwesenheit des flüssigen UV-Blockers Ethylhexylmethoxycinnamat wird der Onset und der Schmelzpunkt von Cetylpalmitat im Vergleich zum Bulk Lipid ebenfalls erniedrigt (Tab. 5.2.5-7, Abb. 5.2.5-13). Der Kristallinitätsindex von Cetylpalmitat liegt im gleichen Bereich, wie der der NLC-Dispersionen auf der Basis von Cetylpalmitat/Miglyol-Mischungen (NLC30%L, NLC30%1T, NLC40%L, NLC40%L1T, Tab. 5.2.5-4). Der Onset ist ca. 2-4°C und das Peakmaximum ca. 1°C erniedrigt. Ursache ist die höhere Beladung des festen Cetylpalmitats mit flüssigen Lipiden (Miglyol bzw. Ethylhexylmethoxycinnamat).

Tab.:5.2.5-7: DSC-Ergebnisse der NLC-Dispersionen NLC12%, NLC12%1T, NLC16%, NLC16%1T am Tag 1, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-6

	NLC12%	NLC12%1T	NLC16%	NLC16%1T
Enthalpie (J/g)	25,5	24,0	33,8	34,7
Onset (°C)	38,6	37,7	39,0	37,2
Peakmaximum (°C)	43,6	43,3	43,6	43,7
Kristallinitätsindex (%)	73,8	73,3	76,4	78,5

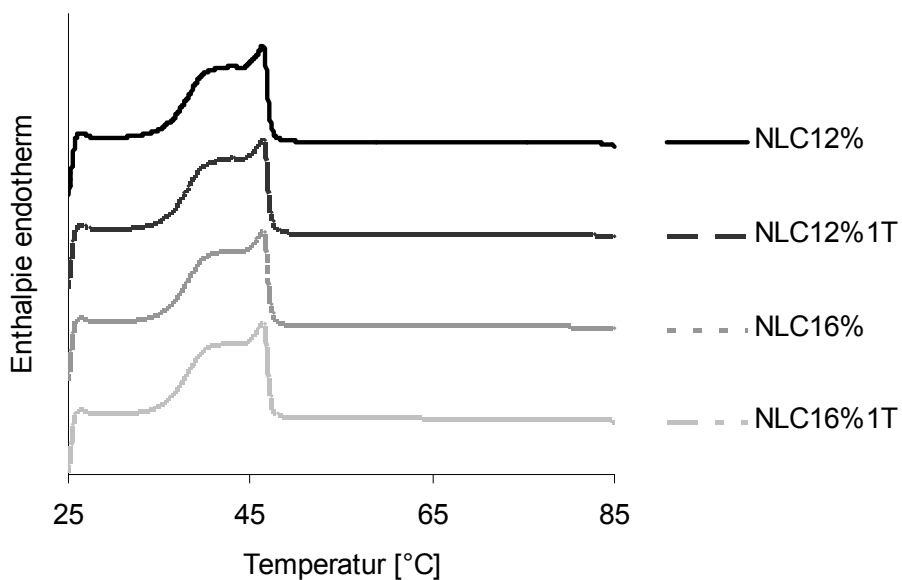


Abb. 5.2.5-13: DSC-Aufheizkurven der NLC-Dispersionen NLC12%, NLC12%1T, NLC16%, NLC16%1T am Tag 1, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-6

5.2.5.3.2 In vitro-Schutzwirkung der NLC-Dispersionen

Die hergestellten Dispersionen wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer UV-Schutzwirkung in vitro als wässrige Dispersionen mit dem Transpore™ Test und dem Sun-to-See™ Test untersucht. Ähnlich wie für die sunscreenbeladenen Nanoemulsionen

und NLC-Dispersionen (NE30%L, NE30%L1T, NE40%L, NE40%L1%) und der NLC-Dispersionen (NLC30%L, NLC30%L1T, NLC40%L, NLC40%L1T) siehe Abb. 5.2.5-8 bis 5.2.5-10 zeigte sich die Abhängigkeit der Absorption vom Sunscreen- und Lipidgehalt und Zusammensetzung der Lipidphase. Anhand der Versuchsergebnisse konnte ebenfalls die Verstärkung der UV-Blockung durch Einarbeitung einer Mischung molekularer und eines physikalischen Sunscreens in NLC gezeigt werden.

Um die UV-blockierenden Eigenschaften exakt zu quantifizieren, wurden auch diese Formulierungen extern einer „Sonnenschutz-Faktor-Bestimmung (SPF) in vitro mit Labsphere“ untersucht (Tab. 5.2.5-8). Die Bestimmung folgte den Anweisungen der Methode von Diffey und Robson (Diffey et al. 1989). Die Applikationsmenge betrug 2 mg/cm².

Tab. 5.2.5-8: SPF in vitro-Resultate der Nanoemulsionen (NE12%, NE12%1T, NE16%, NE16%1T) und der NLC-Dispersion (NLC12%, NLC12%1T, NLC16%, NLC16%1T), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-6

Charge	SPF in vitro	UV-A/UV-B-ratio	Kritische λ (nm)
NE12%	9,49	0,57	376
NLC12%	11,8	0,64	379
NE12%1T	15,38	0,56	376
NLC12%1T	19,36	0,64	379
NE16%	15,41	0,59	376
NLC16%	22,21	0,67	379
NE16%1T	32,65	0,59	377
NLC16%1T	29,41	0,66	379

Mit einer Gesamtkonzentration von 12% chemischer und 1% physikalischer UV-Filter kann ein Lichtschutzfaktor von 19,36 (NLC12%1T) erreicht werden. Die Schutzwirkung liegt hierbei 26% höher als die der entsprechenden Nanoemulsion (NE12%1T). Die Beladung einer NLC-Dispersion mit 16% molekularen Blockern führt zu einem Lichtschutzfaktor von 22,21.

Hoher UV-A-Schutz aller Formulierungen ist gegeben (s. UV-A/UV-B-ratio, kritische Wellenlänge). Die Verwendung von NLC als Carrier dieses Systems ermöglichen eine Steigerung des UV-Schutzes um 44,1%. Die zusätzliche Inkorporation von 1% Titandioxid in die Nanoemulsion NE16% führte laut Messung zu mehr als einer Verdopplung ihres Sonnenschutzes, während sich der SPF der NLC-Dispersion nur um 32% steigerte. Ein Messfehler der SPF-Bestimmung der Nanoemulsion NE16%1T ist wahrscheinlich. Der Zusatz von 1% Titandioxid führte bei Formulierungen mit 12% UV-Filter-Gehalt (NE und NLC-Dispersion) zu Steigerungen um 60%. Das ist höher als für Formulierungen, die 12% chemische Blocker enthalten. Bei einer so hohen Konzentration an effektiven chemischen Filtern ist durch Zusatz von 1% eines physikalischen Blockers ein verhältnismäßig geringerer Effekt zu erwarten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass physikalisch stabile NLC-Formulierungen mit einer Sunscreenbeladung von 42,5% (40% molekulare, 2,5% physikalische Blocker, bezogen auf die Lipidphase) herstellbar sind. Die Beladungskapazität wurde im Vergleich zu NLC auf Basis von Cetylpalmitat/Miglyol-Mischungen deutlich gesteigert. Die optimalen Herstellungsbedingungen wurden ermittelt (Druck, Zyklenzahl, Temperatur), eine ausreichende Konzentration eines gut hautverträglichen Tensids bestimmt. Der für die UV-blockierende Wirkung zwingend erforderliche feste Charakter der Partikel bleibt erhalten, der Kristallinitätsindex des als Matrix verwendeten Cetylpalmitats verbleibt höher als 70%. Lichtschutzfaktoren von mindestens 25 wurden erreicht. Wirkverbesserung durch Einsatz von NLC könnte die Konzentration an molekularen Sunscreen unter Beibehaltung des Ausmaßes an Lichtschutz deutlich senken. Die Dispersionen sind mindestens 30 Tage physikalisch stabil. Dies ist ausreichend, da sie stabilisierbare Zwischenprodukte darstellen. Die Gesamtlipidphase (disperse Phase) der Formulierung beträgt 40%, die Dispersionen blieben dabei flüssig und leicht auf der Haut verteilbar.

5.2.5.4 Erhöhung der Konzentration des partikulären Filters

Nun sollte neben der erfolgten Maximalbeladung der Partikel mit chemischen Blockern (16%) auch der Anteil des physikalischen Blockers Titandioxid erhöht

werden. Auch dieser Filter sollte in die NLC inkorporiert werden, um einen Weißeffekt der Formulierungen möglichst zu vermeiden. Es sollten Wege gefunden werden, den in wässrigen Dispersionen agglomerierenden partikulären Filter zu stabilisieren.

Ziel war außerdem eine Verbesserung der kosmetischen Eigenschaften der Dispersionen und eine Übertragung der Herstellung im Labormaßstab auf den Technikumsmaßstab. Die Formulierungen sollten neben ihrer UV-Absorption (in vitro- und in vivo-Untersuchungen) und Stabilität auf kosmetische Akzeptanz, Wasserfestigkeit und biologische Belastbarkeit getestet werden.

Die vorliegenden NLC-Dispersionen sowie die entsprechenden Vergleichsemulsionen wurden mittels Heißhochdruckhomogenisation hergestellt (Tab. 5.2.5-9). Der Titandioxidgehalt variierte von 0% bis 3%. Herstellungsparameter am LAB 40 waren 75°C und 3 Homogenisationszyklen à 500 bar.

Tab. 5.2.5-9: Zusammensetzung der entwickelten Nanoemulsionen (NE) und NLC-Dispersionen mit ansteigendem Anteil an Titandioxid von 0% bis 3%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE	Ethylhexylmethoxycinnamat 8,40%	NLC	Ethylhexylmethoxycinnamat 8,40%
	Ethylhexyltriazon 4,72%		Ethylhexyltriazon 4,72%
	Tinosorb S 2,84%		Tinosorb S 2,84%
	Miglyol 812 24,00%		Cetylpalmitat 24,00%
	Tego Care 450 3,00%		Tego Care 450 3,00%
	Wasser ad 100,00%		Wasser ad 100,00%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE1%T	Titandioxid	NLC1%T	Titandioxid
	1,00%		1,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat		Ethylhexylmethoxycinnamat
	8,40%		8,40%
	Ethylhexyltriazon		Ethylhexyltriazon
	4,72%		4,72%
	Tinosorb S		Tinosorb S
2,84%	2,84%		
Miglyol 812	Cetylpalmitat		
23,00%	23,00%		
Tego Care 450	Tego Care 450		
3,00%	3,00%		
Wasser ad	Wasser ad		
100,00%	100,00%		

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE2%T	Titandioxid	NLC2%T	Titandioxid
			2,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat		Ethylhexylmethoxycinnamat
			8,40%
	Ethylhexyltriazon		Ethylhexyltriazon
			4,72%
	Tinosorb S		Tinosorb S
	2,84%		
	Miglyol 812		Cetylpalmitat
	22,00%		22,00%
	Tego Care 450		Tego Care 450
			3,00%
	3,00%		3,00%
	Wasser ad		Wasser ad
			100,00%
	100,00%		100,00%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE3%T	Titandioxid	NLC3%T	Titandioxid
	3,00%		3,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat		Ethylhexylmethoxycinnamat
	8,40%		8,40%
	Ethylhexyltriazon		Ethylhexyltriazon
	4,72%		4,72%
	Tinosorb S		Tinosorb S
2,84%	2,84%		
Miglyol 812	Cetylpalmitat		
21,00%	21,00%		
Tego Care 450	Tego Care 450		
3,00%	3,00%		
Wasser ad	Wasser ad		
100,00%	100,00%		

Untersucht werden sollte der Einfluss des steigenden Titandioxidgehalts auf die UV-blockierenden Eigenschaften und die Stabilität der Formulierungen. Die Proben wurden hinsichtlich ihrer UV-blockierenden Eigenschaften, physikalischen Stabilität (Partikelgrößenanalytik, Kristallisation) untersucht und einer „Sonnenschutz-Faktor-Bestimmung in vitro mit Labsphere“ unterzogen.

5.2.5.4.1 Physikalische Stabilität

Die physikalische Stabilität wurde über einen Lagerungszeitraum von 6 Monaten untersucht.

Tab. 5.2.5-10: LD-Werte (D50% - D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Herstellungstag, 1, 3 und 6 Monate, Proben bei 4°C gelagert, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-9)

Tag 1	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI (PCS)
	NLC	0,347	0,490	0,609	299	0,142
	NLC1%T	0,398	0,738	1,671	355	0,193
	NLC2%T	0,481	1,664	2,121	435	0,335
	NLC3%T	0,486	1,669	2,149	495	0,621

1 Monat	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI (PCS)
	NLC	0,339	0,538	0,624	330	0,090
	NLC1%T	0,403	0,834	1,977	349	0,197
	NLC2%T	0,473	1,649	2,133	431	0,404
	NLC3%T	0,502	1,704	2,175	495	0,529

3 Monate	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI (PCS)
	NLC	0,376	0,572	0,653	320	0,106
	NLC1%T	0,446	1,585	1,924	352	0,157
	NLC2%T	0,659	1,658	2,102	454	0,247
	NLC3%T	0,723	1,702	2,156	490	0,453

6 Monate	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI (PCS)
	NLC	0,312	0,535	0,629	328	0,041
	NLC1%T	0,358	0,673	0,811	369	0,163
	NLC2%T	0,449	1,659	2,145	470	0,466
	NLC3%T	0,480	1,701	2,170	552	0,544

Die NLC-Dispersion (NLC), welche kein Titandioxid enthält, erweist sich als ausgezeichnet lagerstabil. 99% der Partikel sind auch nach 6 Monaten kleiner als 629 nm und die Dispersion zeigt eine sehr enge Partikelgrößenverteilung, sichtbar am Polydispersitätsindex (PI=0,041).

Weiterhin zeigt sich, dass die Partikel mit steigendem Titandioxidgehalt größer werden und die Dispersionen breiter verteilt sind, aber keine Aggregation während der Lagerung stattfindet (Tab. 5.2.5-10). Reine Cetylpalmitat-Placebo-SLN weisen aufgrund der Eigenschaften der Lipidmatrix (Wachs, welches sehr schnell nach der Herstellung erstarrt, kaum polymorphe Umwandlungen zeigt und eine hohe Kristallinität aufweist) eine hohe physikalische Stabilität auf. Aufgrund der vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass auch eine große Menge von eingearbeiteten Fremdstoffen (bis zu 19% molekulare und physikalische Blocker bezogen auf Dispersion) die Stabilität kaum negativ beeinflusst.

Zusätzlich wurden die Proben NLC und NLC2%T nach 6 Monaten mikroskopisch untersucht. Beide Bilder zeigten in 1000-facher Vergrößerung fein verteilte Dispersionen ohne Agglomerate oder Kristalle (Abb. 5.2.5-14).

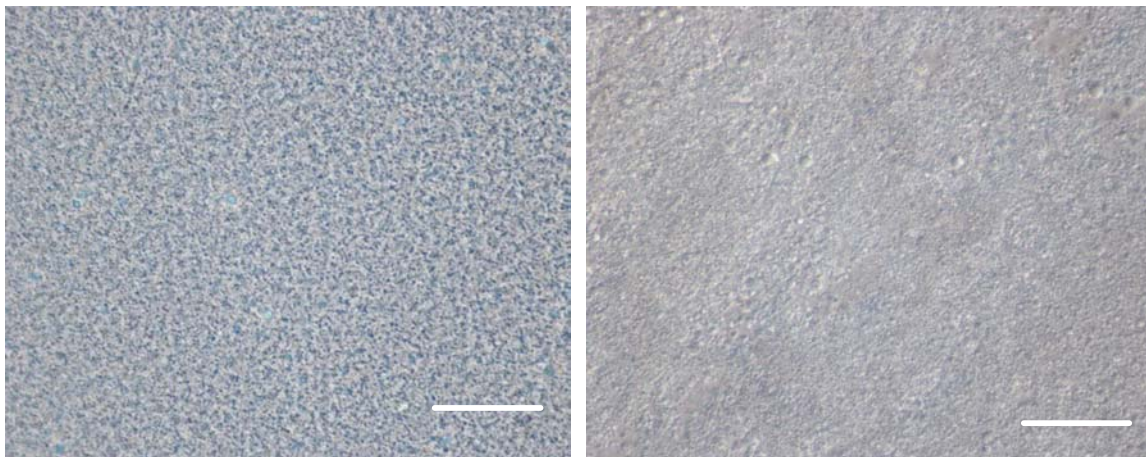


Abb. 5.2.5-14: Lichtmikroskopische Aufnahmen (1000-fach vergrößert, Balken entspricht 10 μ m) der Chargen NLC und NLC2%T nach 6 Monaten Lagerung, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-9

Auch in diesem Falle wurden die Formulierungen in der DSC einem kontrollierten Temperaturprogramm unterworfen und dabei der endotherme Vorgang des Schmelzens erfasst. Die Versuche wurde durchgeführt, um den festen Aggregatzustand der Lipidpartikel nachzuweisen und zu quantifizieren.

Tab. 5.2.5-11: Ergebnisse der DSC-Aufheizkurven der NLC-Dispersionen (NLC, NLC1%T, NLC2%T; NLC3%T) im Vergleich zu Bulk-Cetylpalmitat am Herstellungstag, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-9

Resultate:	NLC	NLC1%T	NLC2%T	NLC3%T	Cetylpalmitat
Enthalpie (J/g)	35,2	28,9	29,1	24,84	192,1
Onset (°C)	37,7	36,7	32,8	33,9	46,1
Peakmaximum (°C)	43,4	43,2	43,3	43,2	48,1
Kristallinitätsindex (%)	76,3	65,4	68,8	61,6	100,0

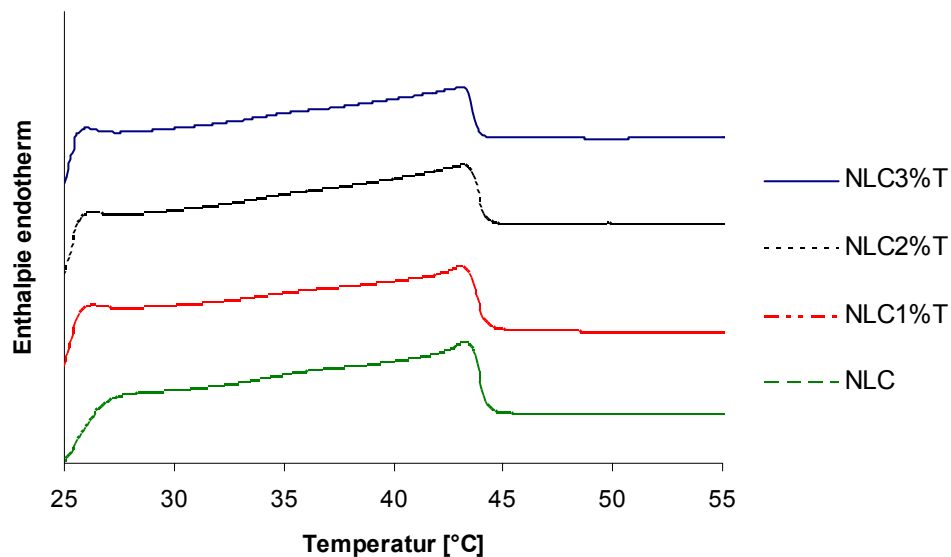


Abb. 5.2.5-15: DSC-Aufheizkurven der NLC Formulierungen (NLC, NLC1%T, NLC2%T; NLC3%T), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-9

Die Anwesenheit von Schmelzpeaks beweist das Vorhandensein einer kristallinen Lipidmatrix und die Abwesenheit unterkühlter Schmelzen. In Tab. 5.2.5-11 sind die entsprechenden Messwerte im Vergleich zum reinen Lipid Cetylpalmitat (CP, 2. Aufheizkurve) aufgeführt.

Die Enthalpien sind erniedrigt, d. h., die Matrix kristallisiert zwischen 61,6% und 76,3% (Kristallinitätsindex berechnet auf den Cetylpalmitatgehalt der Formulierung) wieder aus, was auf die Mischung von festen (CP) und flüssigen Komponenten (Ethylhexylmethoxycinnamat) zurückzuführen ist. Lipophile flüssige Zusätze (Ethylhexylmethoxycinnamat) bewirken eine Schmelzpunktdepression und eine Verbreiterung des Peaks. Das deutet auf einen Einbau dieser Komponente in die Wachsmatrix (CP) hin (Abb. 5.2.5-14).

Der Onset (Beginn des Schmelzens der Partikel) ist im Vergleich zum reinen Fett ebenfalls von 46,09°C auf 32,77°C-37,72°C gesunken. Das ist teilweise auch auf die Mischung von öligen und festen Stoffen, sowie auf die Herstellungstechnik mittels Hochdruckhomogenisation zurückzuführen. Durch den hochdispersen Zustand im Nanometerbereich weisen Lipide Schmelzpunktdepressionen auf, d. h., Partikelgröße und Größenverteilung beeinflussen das DSC-Ergebnis.

Tab. 5.2.5-12: DSC-Ergebnisse der NLC-Dispersionen (NLC, NLC1%T, NLC2%T; NLC3%T) nach 6 Monaten Lagerung, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-9

Resultate:	NLC	NLC1%T	NLC2%T	NLC3%T
Enthalpie (J/g)	37,2	34,5	32,0	33,7
Onset (°C)	26,3	26,3	26,5	29,4
Peakmaximum (°C)	42,0	40,8	40,6	43,7
Kristallinitätsindex (%)	80,6	78,1	75,8	83,6

Nach 6 Monaten Lagerung wird sichtbar, dass die Partikel höher kristallin vorliegen, was auf eine teilweise Wirkstoffverdrängung aus der Lipidmatrix hindeutet und die Wachspartikel vollständiger auskristallisieren lässt (Tab. 5.2.5-12). Der Onset ist im Vergleich zum Herstellungstag erniedrigt, aber hoch genug, um bei Raumtemperatur feste Partikel auszubilden.

5.2.5.4.2 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen

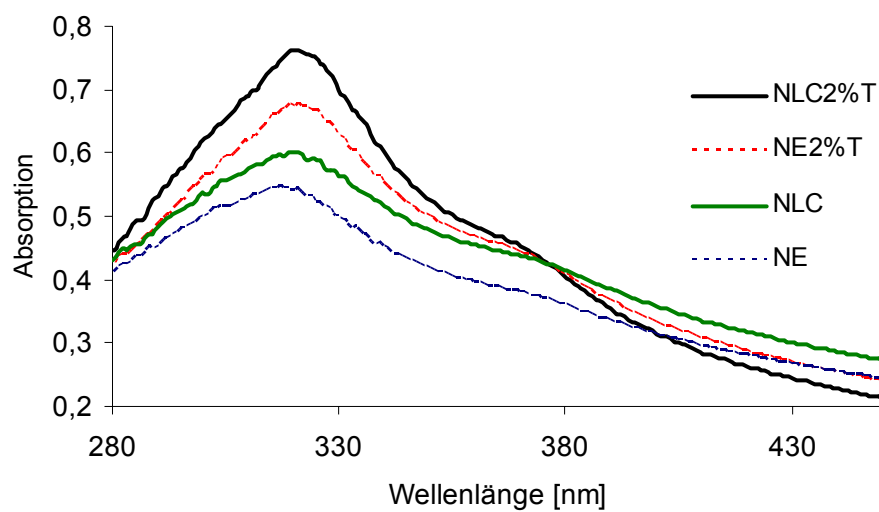


Abb. 5.2.5-16: Absorption wässriger Lipiddispersionen (NE, NE2%T, NLC, NLC2%T), abhängig von Art des Lipids und Titandioxidgehalts der Partikel ($c=0,05$ mg/mL), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-9

Tab. 5.2.5-13: Absorptionsmaxima der Formulierungen (NE, NE2%T, NLC, NLC2%T)

	nm	Max
NE	317	0,551
NLC	319	0,602
NE2%T	321	0,681
NLC2%T	320	0,763

In Abb. 5.2.5-16 sind die Absorptionsspektren der NLC-Formulierungen ohne Titandioxid (NLC) und mit 2% Titandioxid beladener Partikel (NLC2%T) sowie die der entsprechenden Vergleichsformulierungen (NE, NE2%T) dargestellt.

Zu erkennen sind in Tab. 5.2.5-13 die um 9,2% (NE und NLC) bzw. 12,4% (NE2%T und NLC2%T) erhöhten Maxima der Absorptionswerte. Wenn die Formulierungen zu den enthaltenen 16% molekularen Filtern zusätzlich mit 2% Titandioxid als physikalische Filter beladen werden, steigern sich die Maxima um 23,6% bzw. 26,7%. Die UV-blockierende Effizienz durch die festen Lipidpartikel ist im Gegensatz zu flüssigen Emulsionströpfchen im gesamten Wellenlängenbereich, besonders aber von 300-340 nm erhöht. Ursache ist der höhere Brechungsindex kristalliner Partikel gegenüber flüssigen und die damit stärkere Streuung der UV-Strahlung.

5.2.5.4.3 SPF in vitro-Bestimmung

Tab. 5.2.5-14: SPF in vitro-Resultate der Nanoemulsionen (NE, NE1%T, NE2%T, NE3%T) und der NLC-Dispersionen (NLC, NLC1%T, NLC2%T, NLC3%T), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-9

Charge	SPF in vitro	UV-A/UV-B-ratio	Kritische λ [nm]
NE	11,83±4,62	0,52	375
NLC	14,32±3,62	0,62	377
NE1%T	21,04±6,24	0,52	375
NLC1%T	24,00±7,98	0,60	377
NE2%T	23,69±6,52	0,53	375
NLC2%T	16,83±4,82	0,65	379
NE3%T	21,90±9,24	0,56	376
NLC3%T	25,14±11,61	0,65	378

SPF in vitro-Messdaten sind naturgemäß mit einer hohen Streuung behaftet (vgl. Standardabweichung Tab. 5.2.5-14). Im vorliegenden Fall hat die niedrige Viskosität der Proben messtechnische Probleme geboten.

Die SPF-Werte liegen insgesamt niedriger die der ersten SPF-Messung (Tab. 5.2.5-8, Charge: NE16% entspricht NE, Charge NLC 16% entspricht Charge NLC, Charge NE16%1T entspricht Charge NE1%T und Charge NLC16%1T entspricht NLC1T). Die Vermutung des Messfehlers der Bestimmung der Probe NE16%1T bestätigte sich. Die 2. Messung ergab einen erhöhten Lichtschutzfaktor der NLC-Dispersion gegenüber der Nanoemulsion (NLC1%T und NE1%T). Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten können aus den Daten folgende Trends herausgelesen werden: Der Zusatz von Titandioxid bringt eine Erhöhung des SPF, mit steigender Konzentration ist ein geringer werdender Effekt zu beobachten. Eine Titandioxidkonzentration von 2% erschien unter den Gesichtspunkten des UV-Schutzes, der physikalischen Stabilität und der kosmetischen Eigenschaften der Formulierungen als sinnvoll. Werden jeweils die Nanoemulsionen respektive NLC-Dispersionen verglichen, liegt der SPF-Wert der NLC-Formulierungen höher. Besonders der UV-A-Schutz (UV-A/UV-B-ratio und kritische Wellenlänge) ist dank der NLC-Technologie erhöht.

Aufgrund der vorliegenden Daten und vor allem wegen der Ergebnisse der in vitro-SPF-Testung wurde die NLC-Formulierung, welche 2% Titandioxid enthält, zur Weiterentwicklung ausgewählt (Tab. 5.2.5-9, NLC2%T).

Allerdings musste nun die kosmetische Akzeptanz verbessert werden, da die NLC-Dispersionen bei sensorischen Tests an Probanden im allgemeinen als unangenehm beim Auftragen und ihre Viskositäten als zu niedrig bewertet wurden.

Lösungsansätze hierfür boten die Entwicklung einer Hydrogel- und einer Cremeformulierung.

5.2.5.5 Entwicklung einer Hydrogelformulierung

SLN- oder NLC-Dispersionen können problemlos in Hydrogelformulierungen inkorporiert werden (Jenning 1999). Dazu werden die Dispersionen typischerweise im Verhältnis 1:1 mittels hochtourigem Rührer in die fertigen Gele eingearbeitet. In diesem Fall war das aber nicht möglich, da die Konzentration der molekularen und physikalischen Blocker und damit die UV-Absorption erniedrigt worden wäre. Daher wurde die Viskosität der äußeren Phase der NLC-Formulierung durch verschiedene

Hydrogelbildner erhöht. Es wurden Xanthan Gum, Carbopol 940 NF und Hydroxyethylcellulose verwendet.

Es ergaben sich 2 Herstellungsmethoden:

1. herkömmliche NLC-Produktion
Aufstreuen der Hydrogelbildner auf heiße Dispersion
Kaltrühren mit Unguator
Wasser ergänzen
2. Zugabe des Hydrogelbildners zur wässrigen Phase vor Herstellung der Präemulsion

Aufgrund des hohen Anteils an festem Lipid und Titandioxid ist die Viskosität dieser Formulierungen gegenüber herkömmlichen SLN- bzw. NLC-Formulierungen erhöht, so dass nur geringe Konzentrationen an Verdickungsmitteln benötigt wurden. Das ermöglichte die Herstellungsmethode 2. Durch die Zugabe der Hydrogelbildner am Beginn des Herstellungsprozesses, d. h. vor Herstellung der Präemulsion und Hochdruckhomogenisation wird der Anteil der Mikropartikel durch Gelbildnerreste deutlich erniedrigt. Als Ausgangsformulierung diente NLC2%T (Tab. 5.2.5-9).

Tab. 5.2.5-15: Zusammensetzung der Hydrogelformulierungen (vergleiche Zusammensetzung Tab. 5.2.5-9)

	Formulierung	Hydrogelbildner	Konzentration (%)
NLC-Formulierungen	NLC0,03%X	Xanthan Gum	0,03
	NLC0,05%X	Xanthan Gum	0,05
	NLC0,1%X	Xanthan Gum	0,10
	NLC0,03%C	Carbopol 940NF	0,03
	NLC0,05%C	Carbopol 940NF	0,05
	NLC0,13%H	Hydroxyethylcellulose	0,13
	NLC0,25%H	Hydroxyethylcellulose	0,25
	NLC0,5%H	Hydroxyethylcellulose	0,50
Emulsionen	NE0,05%X	Xanthan Gum	0,05
	NE0,1%X	Xanthan Gum	0,10
	NE0,2%X	Xanthan Gum	0,20
	NE0,05%C	Carbopol 940NF	0,05
	NE0,1%C	Carbopol 940NF	0,10
	NE0,25%H	Hydroxyethylcellulose	0,25
	NE0,5%H	Hydroxyethylcellulose	0,50
	NE1%H	Hydroxyethylcellulose	1,00

Auch diese Proben wurden hinsichtlich UV-blockierender Eigenschaften, physikalischer Stabilität (Partikelgrößenanalytik, Kristallinität) untersucht und extern einer „Sonnenschutz-Faktor-Bestimmung in vitro mit Labsphere“ unterzogen. Zusätzlich erfolgte extern eine „orientierende sensorische Beurteilung“ an 7 Probanden. Die Hydrogelkonzentrationen der Emulsionen wurden höher gewählt, um deren Viskosität denen der NLC-Formulierungen anzupassen. Emulsionen sind bei gleich gewählter Verdickungsmittelkonzentration, wegen des Ersatzes des festen Lipids CP durch das bei Raumtemperatur flüssige Miglyol, niedriger viskos als die entsprechenden NLC-Formulierungen.

5.2.5.5.1 Physikalische Stabilität

Erkennbar an den kleiner werdenden LD-Partikelgrößenverteilungen und relativ stabil bleibenden PCS-Durchmessern lässt sich feststellen, dass die NLC erhalten bleiben, während sich die Hydrogelbildnerreste in der wässrigen Phase der Formulierung während der Lagerung auflösen (Tab. 5.2.5-16).

Tab. 5.2.5-16: LD-Werte (D50% - D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) der NLC-Hydrogeldispersionen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Herstellungstag, 1 und 3 Monate, Lagertemperatur 4°C), Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-15 und 5.2.5-9

1 Tag	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI (PCS)
	NLC0,03%X	10,6	115,5	115,5	281	0,436
	NLC0,05%X	3,274	29,0	43,2	450	0,637
	NLC0,1%X	3,061	20,7	26,5	442	0,692
	NLC0,03%C	3,749	56,4	75,5	405	0,625
	NLC0,05%C	0,551	2,963	4,367	320	0,381
	NLC0,13%H	0,669	3,550	4,621	388	0,483
	NLC0,25%H	1,568	33,8	42,9	374	0,424
	NLC0,5%H	0,419	1,881	2,293	319	0,326

1Monat	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS ave [nm]	PI (PCS)
	NLC0,03%X	0,598	7,240	10,0	273	0,351
	NLC0,05%X	1,385	52,5	64,8	330	0,428
	NLC0,1%X	0,674	4,442	8,831	347	0,442
	NLC0,03%C	0,641	3,434	6,405	334	0,394
	NLC0,05%C	0,679	4,197	7,682	318	0,341
	NLC0,13%H	0,708	3,828	6,239	361	0,453
	NLC0,25%H	0,472	2,568	5,009	285	0,339
	NLC0,5%H	0,761	12,6	17,0	317	0,420

3 Monate	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS ave [nm]	PI (PCS)
	NLC0,03%X	0,933	2,755	3,291	435	0,508
	NLC0,05%X	1,431	2,955	3,461	275	0,419
	NLC0,1%X	3,795	24,6	24,5	533	0,711
	NLC0,03%C	0,825	2,161	2,543	310	0,365
	NLC0,05%C	4,562	20,6	30,6	801	0,873
	NLC0,13%H	0,946	2,354	2,810	329	0,417
	NLC0,25%H	0,230	1,868	2,296	250	0,441
	NLC0,5%H	0,340	1,880	2,290	297	0,389

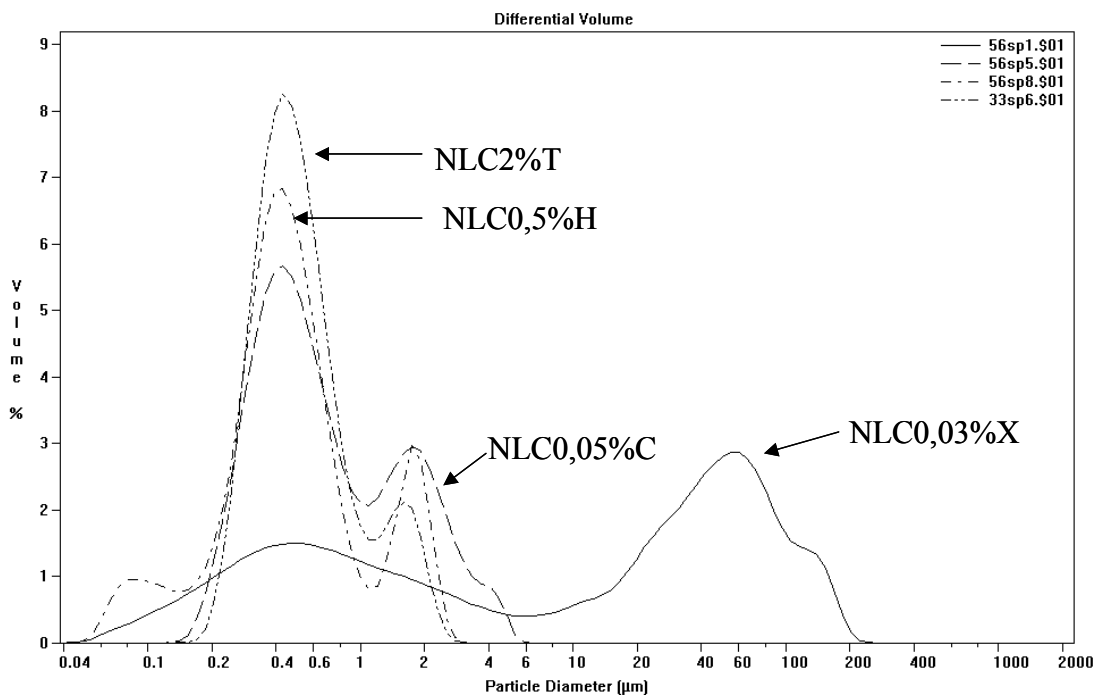


Abb.5.2.5-17: LD-Partikelgrößenverteilungen am Tag 1, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-15 und 5.2.5-9 (H – Hydroxyethylcellulose, C – Carbopol 940 NF, X – Xanthan Gum)

Die LD-Verteilungen sind in Abb. 2.5.2-16 dargestellt. Aufgrund ihres Größenmessbereichs von 40 nm bis 2000 μm ist eine gleichzeitige Detektion von Nanopartikeln aus der NLC-Dispersion und mikropartikulärer Gelbildnerreste möglich.

Abb. 5.2.5-17 zeigt deutlich, dass bei der Formulierung NLC2%T (kein Gelbildner enthalten) nur ein kleiner Anteil von Mikropartikeln vorhanden ist. Dieser ist durch die enthaltenen 2% Titandioxid erklärbar, ein kleiner nichtinkorporierter Anteil des hydrophoben Pulvers agglomeriert in wässrigen Dispersionen. Der mittlere Teilchendurchmesser (PCS) dieser Formulierung beträgt 435 nm und die Partikelgröße (d99%) 2,149 μm (Tab. 2.5.2-16).

Zusätzlich ist erkennbar, dass Anteil und Größe der Mikropartikel von der Art des Gelbildners abhängen. So bleiben bei Xanthan Gum die größten Teilchen (NLC0,03%X, bis 115 μm) in der Formulierung enthalten, während sie bei Carbopol 940 (NLC0,05%C, bis 4,3 μm) und Hydroxyethylcellulose (NLC0,5%H, bis 2,3 μm) deutlich kleiner ausfallen.

Aus Tab. 2.5.2-16 ist außerdem ersichtlich, dass insbesondere Xanthan Gum Mikropartikel, die am Herstellungstag noch bis zu 115,5 μm groß sind, nach 3 Monaten Lagerung nur noch 3,3 μm betragen. Auch für Hydroxyethylcellulose ist dieser Vorgang beobachtbar. Der Nanopartikelanteil der Formulierungen bleibt weitgehend über einen Zeitraum von 3 Monaten im Bereich von 275-533 nm bei Xanthan Gum enthaltenen und 297-329 nm bei Hydroxyethylcellulose enthaltenen Formulierungen stabil. Lediglich eine Charge mit 0,05% Carbopol 940 (NLC0,05%C) zeigte nach 3 Monaten physikalische Instabilität. 99% der Partikel waren kleiner als 30,6 μm und der mittlere Durchmesser der Nanopartikel wuchs auf 801 nm.

Die Anwesenheit intakter NLC wurde auch durch DSC-Untersuchungen (Tab. 5.2.5-18) überprüft. Peakmaximum und Schmelzenthalpie zeigten sich im Vergleich zu einer hydrogelbildnerfreien NLC-Formulierung kaum verändert (s. Tab. 5.2.5-11 und Abb. 5.2.5-14). Die Ergebnisse der hydrogelbildnerhaltigen Formulierungen sind in Abb. 5.2.5-18 und Tab. 5.2.5-17 zusammengefasst.

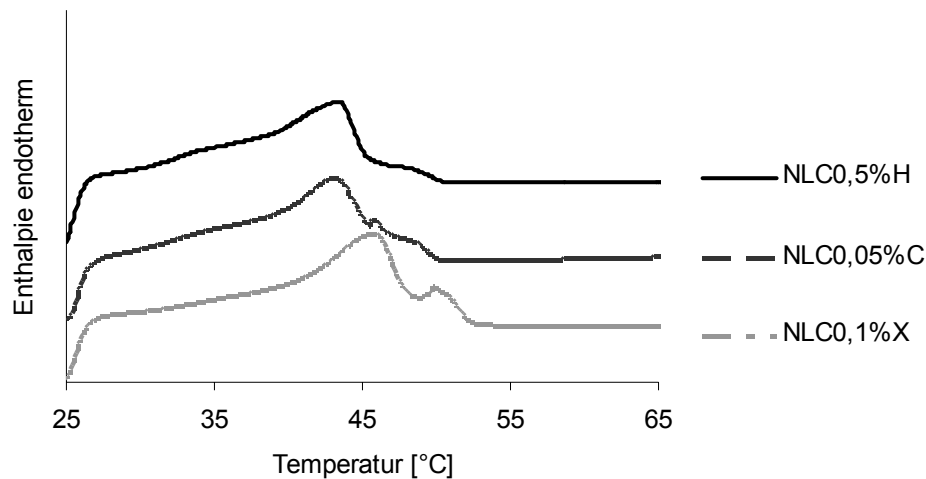


Abb. 5.2.5-18: DSC-Aufheizkurven der NLC-Hydrogeldispersionen, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 2.5.2-15

Tab. 5.2.5-17: Ergebnisse der DSC-Aufheizkurven der NLC-Hydrogeldispersionen, Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-15

Resultate:	NLC0,1%X	NLC0,05%C	NLC0,5%H
Enthalpie (J/g)	41,1	40,1	39,5
Onset (°C)	37,9	36,1	26,4
Peakmaximum (°C)	45,7	43,1	40,3
Kristallinitätsindex (%)	97,1	94,9	93,5

Aus diesem Versuch ist ersichtlich, dass die Art des Hydrogelbildners keinen negativen Einfluss auf die Kristallinität der Lipidmatrix hat. Im Gegenteil, der Zusatz des Gelbildner fördert die Rekristallisation des Lipids nach der Herstellung, so dass Kristallinitätsindices > 90% erreicht werden. Wahrscheinlich wird das durch die Bindung des in der Formulierung enthaltenen Wassers ermöglicht. Es wurden die Formulierungen mit der jeweils höchsten Konzentration an Xanthan Gum (NLC0,1%X), Hydroxyethylcellulose (NLC0,5%H) und Carbopol 940 (NLC0,05%C) untersucht.

5.2.5.5.2 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen

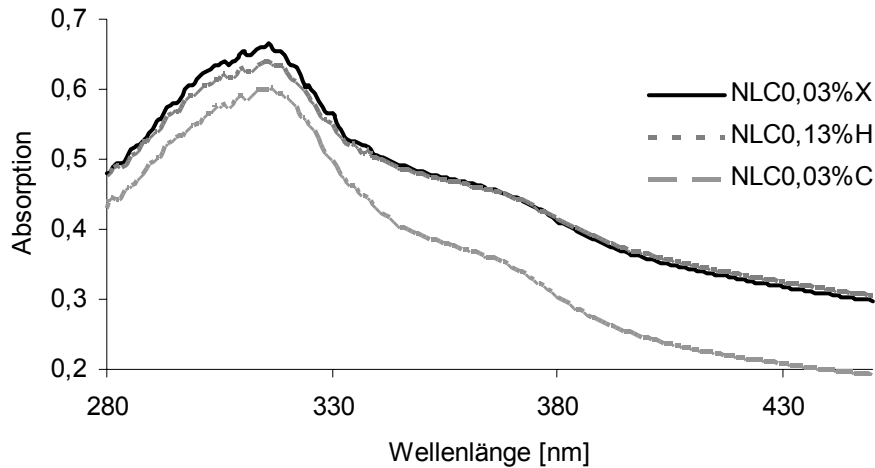


Abb. 5.2.5-19: Abhängigkeit der Absorption der NLC-Hydrogeldispersionen vom eingesetzten Hydrogelbildner ($c=0,05$ mg/mL), Zusammensetzung der Formulierungen in Tab. 5.2.5-15

Dieser Versuch wurde durchgeführt, um den Einfluss der Verdickungsmittel auf das UV-Absorptionsverhalten der Formulierung zu überprüfen. Aufgrund der geringen Konzentration der eingesetzten Verdickungsmittel konnten kaum Veränderungen nachgewiesen werden (Abb. 5.2.5-19, Tab. 5.2.5-18). Lediglich die Carbopol 940NF enthaltende Formulierung zeigt ein etwas niedrigeres Absorptionsverhalten. Bei den extern durchgeführten SPF-Messungen wurde ähnliche Effizienz gefunden (Tab. 5.2.5-18, Tab. 5.2.5-19).

Tab. 5.2.5.-18: Absorptionsmaxima wässriger Lipiddispersionen der NLC-Hydrogeldispersionen, Zusammensetzung der Dispersionen siehe Tab. 5.2.5-15

	nm	Max
NLC0,03%X	316	0,665
NLC0,13HH	315	0,640
NLC0,03%C	317	0,602

5.2.5.5.3 SPF in vitro-Bestimmung

Tab. 5.2.5-19 zeigt die ermittelten SPF in vitro-Werte der NLC-Hydrogeldispersionen im Vergleich zu den Nanoemulsionen, deren Viskosität ebenfalls mit Hydrogelbildnern erhöht wurde.

Tab. 5.2.5-19: SPF in vitro-Resultate der NLC-Hydrogeldispersionen (oben) und Nanoemulsionen (unten), Zusammensetzung der Dispersionen siehe Tab. 5.2.5-15

Charge	SPF in vitro	UV-A-Ratio	Kritische λ (nm)
NLC0,03%X	11,60±4,50	0,64	377
NLC0,05%X	18,50±4,26	0,61	377
NLC0,1%X	25,00±10,23	0,65	377
NLC0,03%C	24,50±3,68	0,63	378
NLC0,05%C	18,30±3,76	0,65	378
NLC0,13%H	23,40±3,84	0,63	377
NLC0,25%H	20,00±10,16	0,68	378
NLC0,5%H	11,80±5,53	0,64	378
NE0,05%X	15,40±2,80	0,56	376
NE0,1%X	12,7±2,13	0,58	375
NE0,2%X	17,60±4,62	0,64	377
NE0,05%C	16,60±5,83	0,57	375
NE0,1%C	24,80±5,89	0,62	376
NE0,25%H	27,30±14,21	0,64	377
NE0,5%H	17,90±2,85	0,60	377
NE1%H	8,50±1,99	0,64	375

Die SPF-Werte der meisten Formulierungen bewegen sich im Bereich zwischen 17-20. Die NLC-Dispersionen ergeben leicht höhere Werte als die Nanoemulsionen. Die SPF in vitro-Messdaten sind erneut mit einer hohen Streuung behaftet (vgl. Standardabweichung).

Die verschiedenen Gelbildner oder generell der Einsatz von Gelbildnern scheint keinen Einfluss auf die ermittelten SPF in vitro-Resultate auszuüben. Verglichen mit einer Standardrezeptur (Vergleichsprodukt des externen Institutes) liegen die SPF-Werte der Proben niedrig, d. h. der interne Standard lag ebenfalls niedriger und es wird angenommen, dass die Schutzwirkung trotz den zu niedrigen in vitro-Werte bei den gewünschten 25 liegt. Um verlässlichere Aussagen zum tatsächlichen UV-Schutz machen zu können, ist die Ermittlung von SPF in vivo-Daten erforderlich.

Da die SPF-Werte aller NLC-Hydrogeldispersionen im gleichen Bereich lagen, d. h., kein Einfluss des Gelbildners auf die Schutzwirkung der Formulierung gefunden wurde, erfolgte die Auswahl für die in vivo-Testung nach rein kosmetischen Gesichtspunkten. Aus Kostengründen konnte nur eine NLC-Hydrogeldispersion sowie eine Vergleichsemulsion dem in vivo-Test unterzogen werden. Die Auswahl erfolgte nach einer orientierenden sensorischen Beurteilung aller Proben durch 7 Probanden.

Bei dieser Prüfung schnitt die NLC-Dispersion, die mit 0,25% Hydroxyethylcellulose eingedickt wurde (NLC0,25%H), innerhalb der NLC-Formulierungen am besten ab. Als Vergleichsemulsion wurde ebenfalls die kosmetisch am angenehmsten erscheinende Formulierung (NE0,25%H) ausgewählt. Generell lag die kosmetische Akzeptanz der Nanoemulsionen höher. Die Emulsionen werden als gut verteilbar und kaum weißend beurteilt. Allerdings wurde von den meisten Probanden eine gewisse Klebrigkeit bemängelt. Für einige Formulierungen wurde die Viskosität als zu hoch eingestuft, was jedoch im direkten Zusammenhang mit der Gelbildnerkonzentration gesehen werden kann. Bei NLC-Formulierungen wird allgemein die zu hohe Konsistenz und die schlechtere Verteilbarkeit bemängelt. Der partikuläre Charakter der NLC scheint beim Verstreichen der Formulierung einen negativen Effekt auf das Hautgefühl auszuüben. Vermutlich werden die NLC beim Applizieren aufgrund von Hauttemperatur und Druck deformiert. Die NLC verlieren ihre kugelige Form, kleben zusammen und sind dadurch beim Verstreichen nicht mehr frei beweglich, was das etwas harzige Hautgefühl hervorruft. Verbesserung der Klebrigkeit und Verteilbarkeit kann durch eine Auswahl von weiteren Formulierungskomponenten angestrebt werden, beispielsweise durch Zusatz von gut spreitenden Ölen oder Silikonverbindungen.

5.2.5.6 Übertragung auf den Technikumsmaßstab – Scaling up

Ziel war es, die Formulierungen im Technikumsmaßstab (Chargengröße: 2 kg) herzustellen, um einerseits die Möglichkeit eines Scaling-ups zu zeigen und genügend Probenmaterial für eine in vivo-SPF-Studie zur Verfügung zu stellen. Die Formulierungen wurden nach Ergebnissen sensorischer Tests ausgewählt und entsprechen in der Zusammensetzung NLC_{0,25%*H*} und NE_{0,25%*H*} (Tab. 5.2.5-15). So wird ein direkter Vergleich der UV-Schutzwirkung einer Nanoemulsion mit einer partikulären NLC-Dispersion möglich.

Die NLC-Dispersionen sowie die entsprechenden Vergleichsemulsionen wurden mittels Heißhochdruckhomogenisation hergestellt. Herstellungsparameter am LAB 60 waren 75°C, ein Homogenisationsdruck von 500 bar am 1. und ein Haltedruck von 50 bar am 2. Ventil. Die Homogenisationszeit betrug 30 min. Vorteile dieser Methode sind neben der Herstellung größerer Chargen eine bessere Thermostatisierung der Anlage und ein zweistufiger Homogenisationsprozess innerhalb eines Herstellungszyklus, welcher zur weiteren Zerstörung von Aggregaten und damit zur Verkleinerung der Partikel und Verbesserung der Partikelgrößenverteilung führt.

Tab. 5.2.5-20 zeigt die quantitative Zusammensetzung der ausgewählten Formulierungen.

Tab. 5.2.5-20: Zusammensetzung der Formulierungen

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE	Titandioxid	NLC	Titandioxid
	2,00%		2,00%
	Ethylhexylmethoxycinnamat		Ethylhexylmethoxycinnamat
	8,40%		8,40%
	Ethylhexyltriazon		Ethylhexyltriazon
	4,72%		4,72%
	Tinosorb S		Tinosorb S
	2,84%		2,84%
	Miglyol 812		Cetylpalmitat
	22,00%		22,00%
	Tego Care 450		Tego Care 450
	3,00%		3,00%
Hydroxyethylcellulose	Hydroxyethylcellulose		
0,25%	0,25%		
Methylparaben	Methylparaben		
0,40%	0,40%		
Propylparaben	Propylparaben		
0,40%	0,40%		
Phenoxyethanol	Phenoxyethanol		
0,50%	0,50%		
Glycerol	Glycerol		
10,00%	10,00%		
Wasser	Wasser		
45,49%	45,49%		

5.2.5.6.1 Physikalische Stabilität

Auch diese Proben wurden hinsichtlich UV-blockierender Eigenschaften, physikalischer Stabilität (Partikelgrößenanalytik, Kristallinität) untersucht und extern einer „Sonnenschutz-Faktor-Bestimmung in vivo“ unterzogen. Außerdem wurde die Wasserfestigkeit der Formulierungen in vivo getestet.

Tab. 5.2.5-21: LD-Werte (D50% - D99%), PCS-Durchmesser (PCS) und Polydispersitätsindices (PI) der Nanoemulsion (NE) und NLC-Dispersion (NLC) in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Tag 1, Tag 14, 1 Monat, Proben bei 4°C, Raumtemperatur, 40°C gelagert), Zusammensetzung siehe Tab. 2.5.2-20)

	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS [nm]	PI (PCS)
Tag 1	NE	2,017	3,898	5,495	400	0,511

Tag 14	NE 4°C	1,271	4,241	5,690	323	0,424
	NE RT	1,592	3,938	4,826	329	0,472
	NE 40°C	0,553	2,900	3,793	253	0,451

1 Monat	NE 4°C	1,389	3,517	4,223	318	0,493
	NE RT	1,290	3,413	4,095	283	0,521
	NE 40°C	1,739	3,945	4,737	352	0,667

Tag 1	NLC	1,304	2,755	4,033	461	0,494
--------------	------------	-------	-------	-------	-----	-------

Tag 14	NLC 4°C	0,272	0,647	0,811	233	0,183
	NLC RT	0,302	0,721	0,894	237	0,220
	NLC 40°C	0,336	0,939	1,683	259	0,242

1 Monat	NLC 4°C	0,326	1,377	1,937	269	0,286
	NLC RT	0,341	1,524	2,014	248	0,378
	NLC 40°C	0,357	1,579	2,054	276	0,263

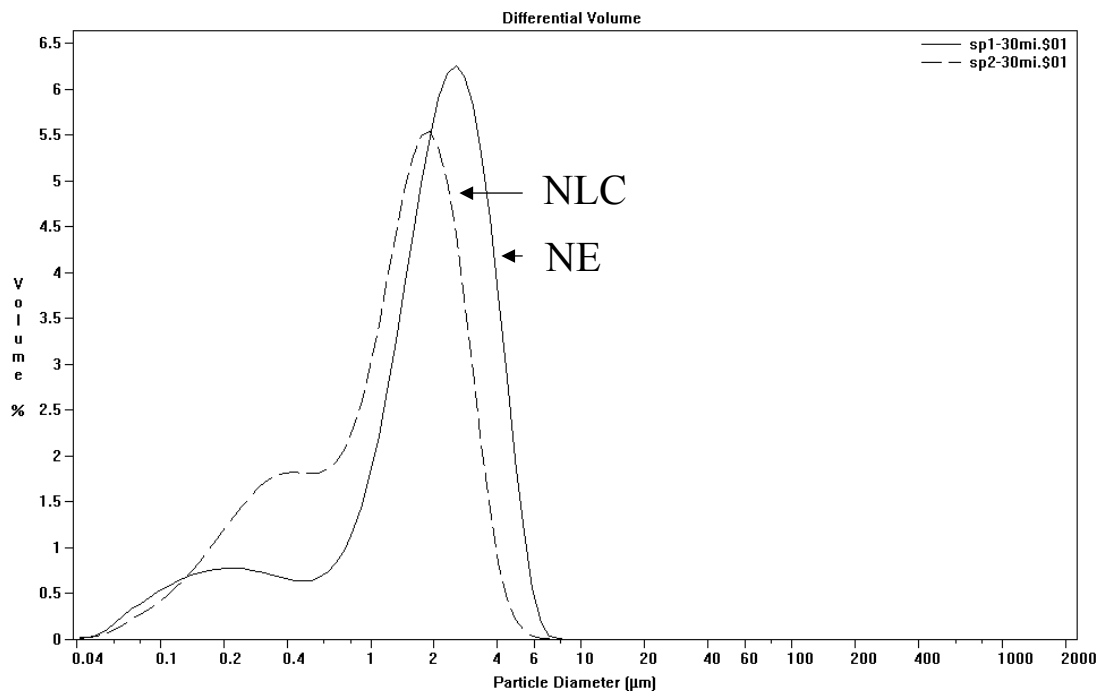


Abb. 5.2.5-20: LD-Partikelgrößenverteilung am Herstellungstag (Zusammensetzung siehe Tab. 2.5.5-20)

Beim Vergleich der Partikelgrößen fällt auf, dass die Dispersionen, welche mit dem LAB 60 hergestellt wurden, deutlich weniger Mikropartikel enthalten, als die am LAB 40 produzierten Chargen, während die Nanopartikel ungefähr im gleichen Größenbereich liegen (Abb. 5.2.5-20). Durch die deutlich längere Homogenisationszeit (30 min) durchläuft die Formulierung viele Zyklen und der Gelbildner Hydroxyethylcellulose hat mehr Zeit zu quellen. Damit wird der Restanteil der Mikropartikel kleiner. Außerdem führt der nachgeschaltete Haltedruck von 50 bar zur weiteren Reduktion von Aggregaten. Werden Chargen am LAB 40 produziert, beträgt die Homogenisationszeit nur wenige Sekunden. Der Gelbildner benötigt in diesem Fall einen Monat, damit 99% seiner Partikel kleiner werden als 5 µm (Tab. 5.2.5-8). Beim LAB 60 ist das schon direkt nach der Herstellung erreicht, 99% der Partikel der NLC-Formulierung sind kleiner als 4 µm (Tab. 5.2.5-21).

Auch die Herstellung im Technikumsmaßstab am LAB 60 ermöglicht die Produktion ausreichend kristalliner Partikel (Tab. 5.2.5-22). Der Kristallinitätsindex liegt bei 86,5% und damit 7,1% niedriger als der am LAB 40 hergestellten Hydroxyethylcellulose enthaltenen Charge NLC0,5%H (Tab. 5.2.5-17). Allerdings ist

in dieser Formulierung die Konzentration des Hydrogelbildners verdoppelt, wodurch das DSC-Ergebnis beeinflusst wird (siehe DCS-Untersuchungen der Hydrogelformulierungen).

Tab. 5.2.5-22: Ergebnis der DSC-Aufheizkurve der NLC-Dispersion (NLC) am Herstellungstag, Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-20

Resultate:	NLC
Enthalpie (J/g)	36,54
Onset (°C)	36,6
Peakmaximum (°C)	43,1
Kristallinitätsindex (%)	86,5

5.2.5.6.2 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen

Auch in diesem Versuch konnte die höhere Absorption der Formulierung, bei welcher Miglyol 812 durch Cetylpalmitat ersetzt wurde, gezeigt werden. Das Absorptionsmaximum war gegenüber der Vergleichsemulsion um 29,8% erhöht (Abb. 5.2.5-21, Tab. 5.2.5-23).

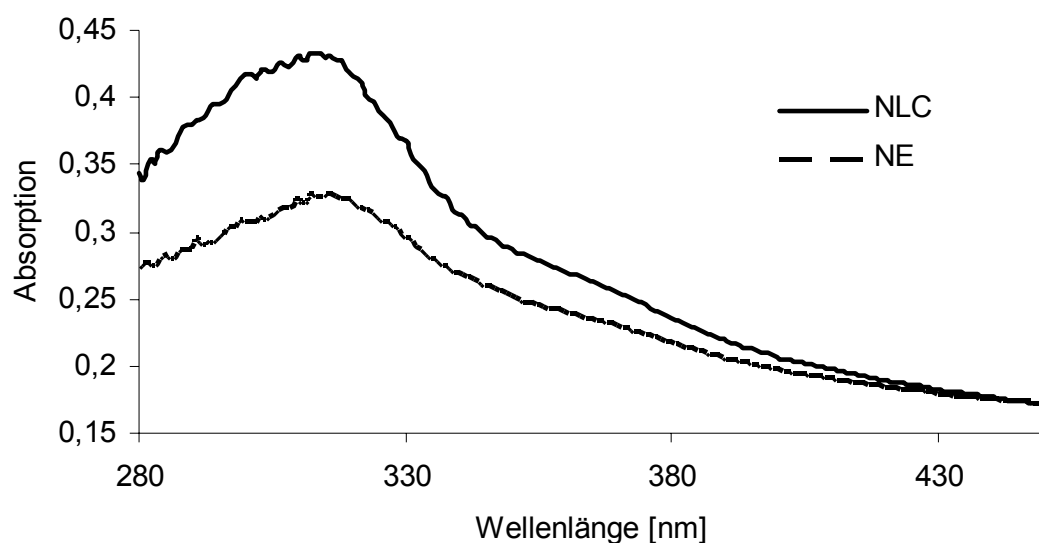


Abb. 5.2.5-21: Absorption wässriger Lipiddispersionen (NLC, NE), abhängig von der Art des Lipids ($c = 0,05$ mg Lipiddispersion/mL Wasser)

Tab. 5.2.5-23: Absorptionsmaxima der untersuchten Formulierungen, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-20

	nm	Max
NE	312	0,329
NLC	319	0,427

5.2.5.6.3 SPF in vivo- und Wasserfestigkeitsbestimmung einer NLC-Dispersion und Nanoemulsion

Die in vivo-Bestimmung von UV-Schutz und Wasserfestigkeit erfolgte wie in Kapitel 4.7 beschrieben.

Tab. 5.2.5-24: SPF in vivo-Bestimmung einer Nanoemulsion (NE) und NLC-Dispersion, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-20

Proband	Individuelle SPF (SPFi)			
	NE		NLC	
	vor Waschung	nach Waschung	vor Waschung	nach Waschung
1	22,29	14,24	22,88	17,81
2	21,49	18,33	20,94	18,33
3	26,45	25,15	30,24	26,18
4	29,86	15,78	29,86	17,03
5	21,56	16,39	22,15	14,78
Mittelwert	24,33	17,98	25,21	18,83
Standardabweichung	3,71	4,72	4,47	4,33

Tab. 5.2.5-25: Bestimmung der Wasserfestigkeit einer Nanoemulsion (NE) und NLC-Dispersion (NLC), Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-20

Proband	NE		NLC	
	%Verlust	%Wirkung	%Verlust	%Wirkung
1	36,11	63,89	22,16	77,84
2	14,70	85,30	12,46	87,54
3	49,15	50,85	13,43	86,57
4	47,15	52,85	42,97	57,03
5	23,98	76,02	33,27	66,73
Mittelwert	34,22	65,78	24,86	75,14
Standardabweichung	14,83	14,83	13,14	13,14

Die Formulierungen NE und NLC waren hinsichtlich UV-Filter und Pigmente gleich zusammengesetzt. Bei der Nanoemulsion wurde das feste Lipid Cetylpalmitat durch das flüssige Miglyol ersetzt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit der eingesetzten Filterkonzentration (16% organische UV-Filter, 2% anorganisches Pigment) der angestrebte SPF von 25 erreicht werden konnte. Die UV-Schutzwirkung der NLC-Dispersion und der Nanoemulsion waren vergleichbar (Tab. 5.2.5-24). In Anbetracht der hohen Konzentration an chemischen Filtern (16%) und den enthaltenen 2% Titandioxid scheint der UV-blockierende Effekt der festen Lipidnanopartikel im Verhältnis zu den chemischen und physikalischen Wirkstoffen schwächer ausgeprägt zu sein als bei niedriger konzentrierten Formulierungen. Das heißt, die zusätzlich verstärkte Reflexion und Streuung der applizierten UV-Strahlung durch das feste Lipid fällt weniger ins Gewicht, da die Wirkstoffe den Großteil der Schutzwirkung ausmachen. Mit einem Lichtschutzfaktor von 24 (Nanoemulsion) und 25 (NLC-Dispersion) liegen nach FDA-Standard beide Formulierungen im Schutzbereich der Kategorie 5 („ultra high protection“, $SPF \geq 20$).

In Bezug auf die Wasserfestigung war die NLC-Dispersion der Nanoemulsion leicht überlegen (Tab. 5.2.5-25). Dieser Wert wird aus dem Vergleich der UV-Schutzwirkung vor und nach den Waschungen bestimmt. Nach Colipa-Empfehlung werden Produkte dann als „wasserfest“ bezeichnet, wenn die verbleibende

Schutzwirkung (%-Wirkung, Tab. 2.5.2-25) $\geq 50\%$ beträgt. Mit Werten von 75% (NLC-Dispersion) und 65% (Nanoemulsion) fallen beide Formulierungen deutlich unter die Bezeichnung „wasserfest“.

5.2.5.7 Entwicklung einer Cremeformulierung

Ziel war die Einarbeitung der flüssigen Lipiddispersion in eine O/W-Creme als Bestandteil der wässrigen Phase. In diesem Fall musste die NLC-Formulierung somit verdünnt werden. Um einerseits die kosmetischen Eigenschaften zu verbessern und andererseits den UV-Schutz aufrecht zu erhalten, wurde versucht, so wenig wie möglich NLC-Dispersion durch Cremegrundlage zu ersetzen.

Herstellung

1. NLC-Produktion bei Standardbedingungen (3 Zyklen, 500 bar, 75°C)
2. Herstellung der Cremegrundlage (30% Lipidphase*) mit 1,2% Lecithin (Lipoid S45) und 68,8% Wasser getrennt auf 80° C erhitzen, Kaltrühren der Cremegrundlage bis 40°C
3. Zugabe der NLC-Dispersion, Kaltrühren bis 25°C

* Die Lipidphase setzt sich aus Dicaprylyl Maleat, Dimethicon 350, Cetylalkohol und Tocopherolacetat zusammen.

Es wurden 2 verschiedene Mischungsverhältnisse hergestellt:

75% NLC bzw. Emulsion plus 25% Cremegrundlage,
d. h., der Gesamtblockergehalt reduziert sich von 17,96% auf 13,47%
(NLC13,47% bzw. NE13,47%)

90% NLC bzw. Emulsion plus 10% Cremegrundlage,
d.h., der Gesamtblockergehalt reduziert sich von 17,96% auf 16,16%
(NLC16,17% bzw. NE16,17%)

Tab. 5.2.5-26 zeigt die Zusammensetzung der entwickelten Formulierungen.

Tab. 5.2.5-26: Zusammensetzung der Cremeformulierungen

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE13,47%	Titandioxid 1,50%	NLC13,47%	Titandioxid 1,50%
	Ethylhexylmethoxycinnamat 6,30%		Ethylhexylmethoxycinnamat 6,30%
	Ethylhexyltriazon 3,54%		Ethylhexyltriazon 3,54%
	Tinosorb S 2,13%		Tinosorb S 2,13%
	Miglyol 812 16,50%		Cetylpalmitat 16,50%
	Tego Care 2,25%		Tego Care 2,25%
	Lipidphase 7,50%		Lipidphase 7,50%
	Lipoid S45 0,30%		Lipoid S45 0,30%
	Wasser 59,00%		Wasser 59,00%

Charge	Zusammensetzung	Charge	Zusammensetzung
NE16,16%)	Titandioxid 1,80%	NLC16,16%	Titandioxid 1,80%
	Ethylhexylmethoxycinnamat 7,56%		Ethylhexylmethoxycinnamat 7,56%
	Ethylhexyltriazon 4,25%		Ethylhexyltriazon 4,25%
	Tinosorb S 2,56%		Tinosorb S 2,56%
	Miglyol 812 19,80%		Cetylpalmitat 19,80%
	Tego Care 2,25%		Tego Care 2,25%
	Lipidphase 3,00%		Lipidphase 3,00%
	Lipoid S45 0,12%		Lipoid S45 0,12%
	Wasser 57,00%		Wasser 57,00%

5.2.5.7.1 Physikalische Stabilität

Tab. 5.2.5-27: LD-Werte, PCS-Durchmesser und Polydispersitätsindices am Tag 1, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-26

Tag 1	Formulierung	D50% [μm]	D95% [μm]	D99% [μm]	PCS ave [nm]	PI (PCS)
	NE13,47%	0,508	1,575	2,008	415	0,477
	NLC13,47%	0,490	1,593	2,073	405	0,402
	NE16,16%	0,716	1,741	2,097	427	0,788
	NLC16,16%	0,592	1,680	2,118	599	0,275
	Cremegrundlage	1,673	6,892	7,556	534	0,498

Die NLC und Emulsion enthaltenden Cremeformulierungen weisen ähnliche Partikelgrößen auf. Die hohen Polydispersitätsindices sind durch die großemäßig breit verteilten Öltröpfchen der Cremegrundlage erklärbar. An den LD-Werten lässt sich ablesen, dass es sich um eine fein verteilte Emulsion als Cremegrundlage handelt. 99% der Partikel sind kleiner als maximal 2,1 μm (Tab. 5.2.5-27, Abb. 5.2.5-22).

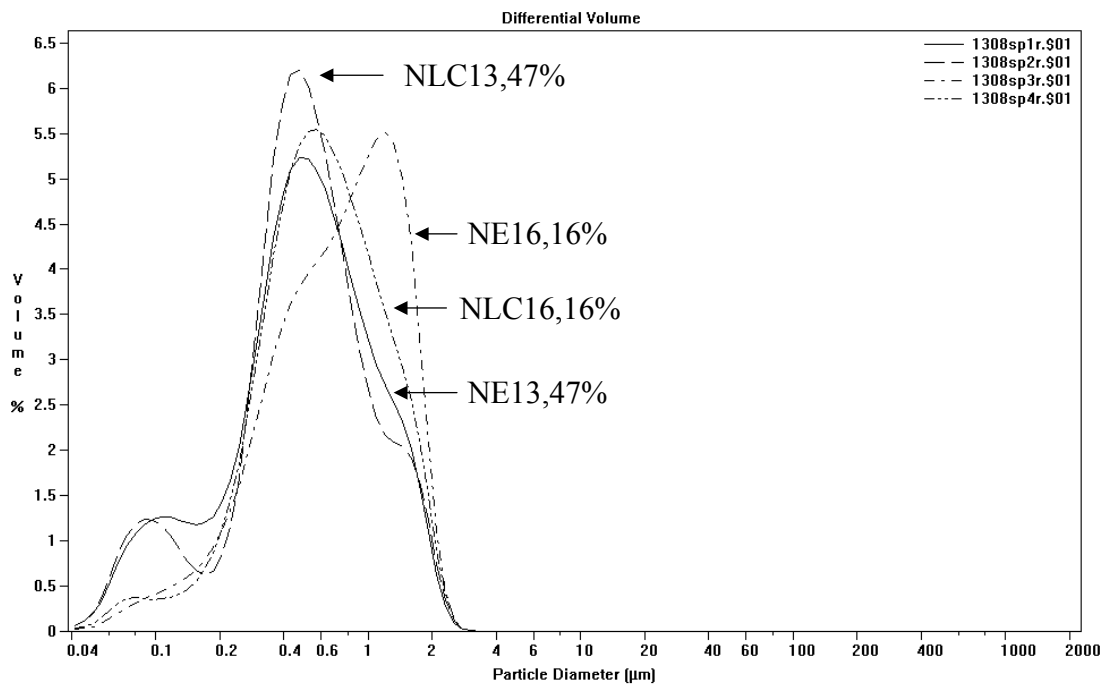


Abb. 5.2.5-22: LD-Partikelgrößenverteilung der Formulierungen, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.2.5-26

DSC Untersuchungen wurden durchgeführt, um ein eventuelles Auflösen des festen Lipids Cetylpalmitat in den Öltröpfchen der Cremegrundlage zu untersuchen. Auch diese Proben wurden von 25 auf 85°C aufgeheizt und dabei Schmelzpunkt und -enthalpie aufgezeichnet (Tab. 5.2.5-28, Abb. 5.2.5-22). Die hier verwendeten Emulsionen enthalten keine Bestandteile, die in diesem Temperaturbereich schmelzen. Nach einem Monat wurden die Proben erneut vermessen, um die Stabilität zu überprüfen (Tab. 5.2.5-29, Abb. 5.2.5-23).

Tab. 5.2.5-28: DSC-Resultate der NLC-Formulierungen am Herstellungstag, Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-26, im Vergleich zu Bulk Cetylpalmitat (CP)

Resultate:	NLC13,47%	NLC16,16%	CP
Enthalpie (J/g)	5,3	21,6	192,1
Onset (%)	37,9	36,9	46,1
Peakmaximum (°C)	41,2	41,6	48,1
Kristallinitätsindex (%)	16,7	56,9	100,0

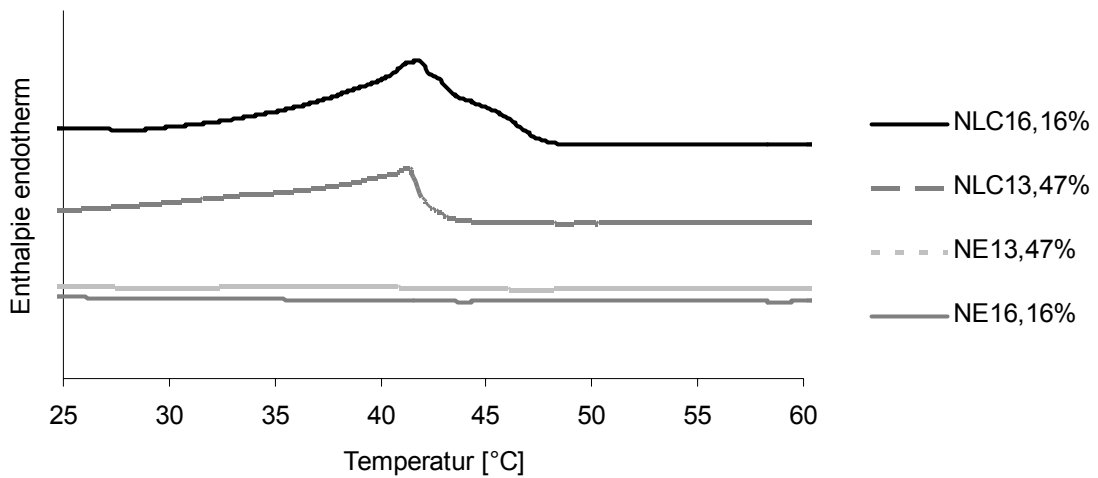


Abb. 5.2.5-23: DSC-Aufheizkurven der Emulsionen und NLC-Formulierungen am Herstellungstag, Zusammensetzung siehe Tab. 2.5.2-26

Tab. 5.2.5-29: Ergebnisse der NLC-Formulierungen am Tag 30, Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-26

Resultate:	NLC13,47%	NLC16,16%
Enthalpie (J/g)	23,4	33,9
Onset (°C)	26,4	36,8
Peakmaximum (°C)	38,0	41,8
Kristallinitätsindex (%)	73,8	89,1

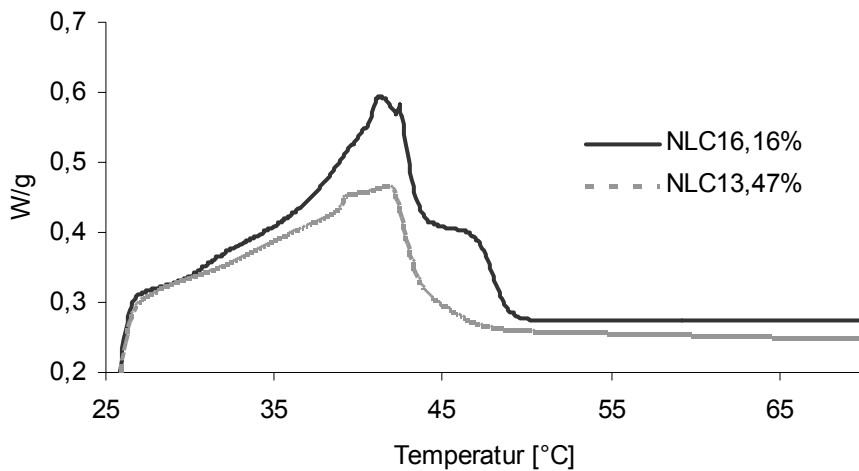


Abb. 5.2.5-24: DSC-Aufheizkurven der NLC-Formulierungen am Tag 30, Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-26

Die DSC-Ergebnisse zeigen ein Vorhandensein kristalliner Partikel 30 Tage nach der Herstellung. Das heißt, NLC lassen sich in eine Creme einarbeiten, ohne ihren partikulären Charakter zu verlieren (Tab. 5.2.5-29, Abb. 5.2.5-24). Die am Tag 1 erzielten Ergebnisse lassen sich mit einer noch nicht komplett vollzogenen Kristallisation erklären (Tab. 5.2.5-28).

5.2.5.7.2 UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen

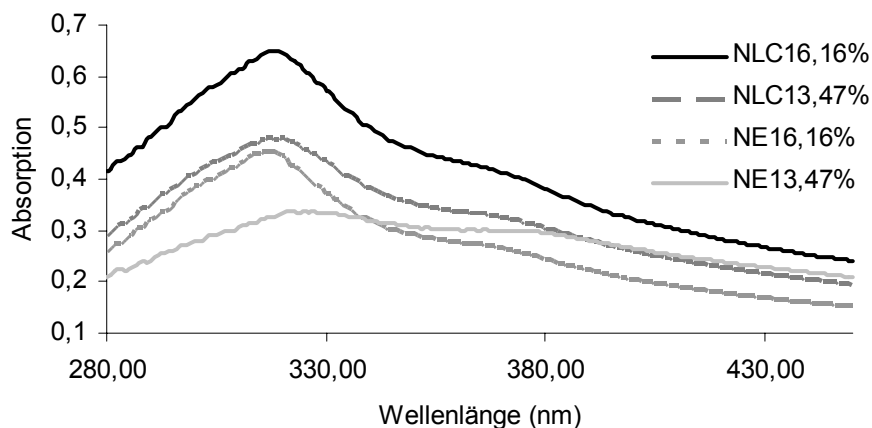


Abb. 5.2.5-25: Absorption wässriger Dispersionen, Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-26

Tab. 5.2.5-30: Absorptionsmaxima der wässrigen Dispersionen (c=0,05 mg/mL),
Zusammensetzung siehe Tab. 5.2.5-26

	nm	Max
NLC16,16%	318	0,650
NLC13,47%	317	0,427
NE16,16%	318	0,456
NE13,37%	321	0,337

Abb. 5.2.4-25 zeigt die Veränderung der Absorptionsmaxima in Abhängigkeit der Sunscreenkonzentration und der Art des eingesetzten Lipids (CP oder Miglyol).

Eine Verminderung der Blocker von 16,16% auf 13,47% bewirkte für die NLC-Formulierungen ein Sinken des Absorptionsmaximums um 34,3% und für die Emulsionen um 26,1% (Tab. 5.2.5-30).

Im Vergleich der NLC Formulierungen mit den Emulsionen, liegt das Maximum der 16,16% Blocker enthaltenden Formulierung um 29,8% höher bzw. das der 13,47%-igen um 26,7%.

Dieses Verhältnis entspricht etwa dem der Hydrogelformulierungen (siehe UV-Auswertung LAB 60-Produktion, Abb. 5.2.5-21 und Tab. 5.2.5-23).

Zusammenfassend ist feststellbar, dass es möglich ist, physikalisch stabile Cremeformulierungen herzustellen. Das Einarbeiten von NLC-Dispersionen in hochwertige bereits etablierte Emulsionen ermöglicht eine bessere kosmetische Akzeptanz, geht aber zu Lasten des UV-Schutzes, weil die Konzentration der UV-Blocker durch die Verdünnung sinkt. Neben den Stabilitätstests wurden diese Proben UV-Tests unterzogen, es konnte auch hier das Potential der NLC als Träger in Sonnenschutzformulierungen deutlich gemacht werden.

5.3 NLC als Träger für Retinol und Titandioxid

Ziel dieser Untersuchung war es, die Vorteile von NLC hinsichtlich erhöhter Stabilität des inkorporierten Wirkstoffes und eines verbesserten UV-Schutzes mit einer guten kosmetischen Qualität zu verbinden. Der Schutz des Retinols vor Abbau im wässrigen Milieu sollte durch Inkorporation in eine feste Lipidmatrix, der UV-Schutz durch Titandioxid und den partikulären Lipidcarrier gewährleistet werden. Eine Verbesserung der kosmetischen Eigenschaften sollte durch die Einarbeitung einer NLC-Formulierung in eine kommerzielle, kosmetische hochwertige Emulsion realisiert werden. Um dies zu gewährleisten, musste die Integrität der eingearbeiteten Nanopartikel erhalten bleiben. Untersucht wurden die entwickelten Rezepturen hinsichtlich physikalischer Stabilität, Stabilität des inkorporierten Wirkstoffes Retinol, des UV-Schutzes und der kosmetischen Qualität. Die Begriffe Creme und Emulsion werden für das NLC-haltige Produkt synonym benutzt.

5.3.1 Rezepturentwicklung hinsichtlich der Stabilität von Retinol

Als Modellarzneistoff wurde Retinol ausgewählt. Retinol spielt eine wichtige Rolle in Zellwachstum und -entwicklung, besonders für die Epithelzellen. In Produkten für die alternde Haut wird es eingesetzt, um deren Barrierefunktion, Wasseraufnahmevermögen und Elastizität zu verbessern. Retinol unterstützt bei Reparaturprozessen verletzter Haut und gibt ihr ein generell gesünderes Aussehen. Dermatologische Effekte liegen in einem Bereich ab 0,1% in der Creme.

Konventionelle SLN führen zur Verkapslung von maximal 1% Retinol (bezogen auf das Lipid) (Jenning 1999). Bedenkt man weiter, dass die SLN-Dispersion nur ein Zwischenprodukt darstellt und weiter zu einer Creme verarbeitet wird, ist die mit konventionellen SLN erzielte Retinolverkapselung zur topischen Anwendung unzureichend. Einbau in NLC sollte neben der erhöhten Beladungskapazität auch eine im Vergleich zu einer Nanoemulsion (NE) verbesserte Stabilität bewirken.

Die Löslichkeit von Retinol in Compritol wurde von Jennings mit 1% bestimmt, in Miglyol betrug sie 26%. In ersten Untersuchungen wurde basierend auf den bisher erhaltenen Ergebnissen (Jennings 1999) versucht, die Stabilität weiter zu verbessern.

Ein Ansatz war die Erhöhung der Konzentration der Lipidphase der Formulierungen (NLC A-D, Tab. 5.3-1). Alle Formulierungen wurden durch Heißhochdruckhomogenisation hergestellt.

Tab. 5.3-1: Zusammensetzung der untersuchten Formulierungen (Lipidphase: Compritol, Miglyol, Retinol 15D)

Formu- lierung	% Lipidphase	% Compritol	% Miglyol 812	% Retinol15D	% Miranol Ultra C32
NLC A	17,5	13,1	1,1	3,3	2,5
NLC B	26,0	19,5	3,2	3,3	2,5
NLC C	33,3	25,0	5,0	3,3	2,5
NLC D	44,5	33,4	7,8	3,3	2,5
NLC 3:1	26,0	19,5	3,3	3,3	2,5
NLC 2:1	26,0	17,2	5,5	3,3	2,5
NE	26,0		22,7	3,3	2,5

Abb. 5.3-1 zeigt, dass mit einer Lipidphase von 26,0% (NLC B, Tab. 5.3-1) die beste Retinolstabilität erzielt werden konnte.

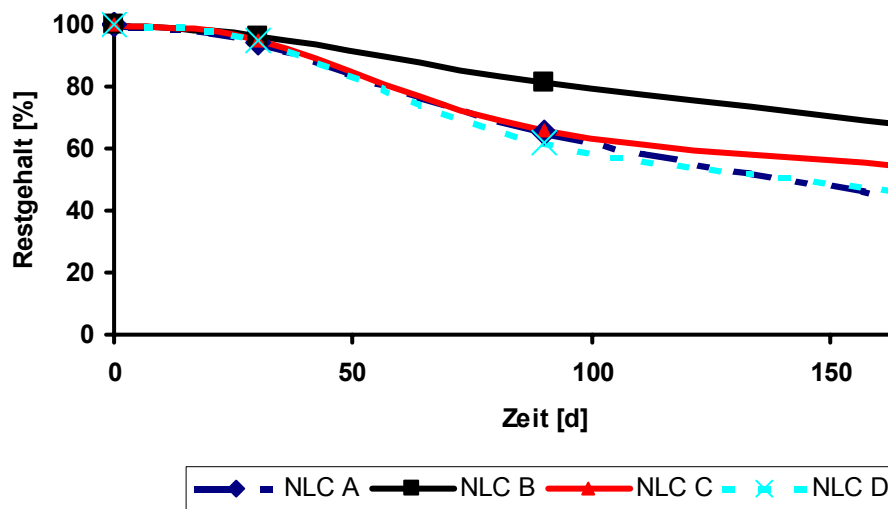


Abb. 5.3-1: Retinolstabilität in verschiedenen NLC-Formulierungen gelagert bei 25°C, Formulierungen enthalten 17,5-44,5% Lipidphase, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1

Da die Löslichkeit in Miglyol 812 um ein vielfaches höher ist als in Compritol, wurde nun versucht, das Verhältnis von festem und flüssigem Lipid zu variieren (NLC 3:1, NLC 2:1, Tab. 5.3-1). NLC 2:1 bedeutet, dass die Lipidphase aus 2 Teilen Compritol und 1 Teil Miglyol 812 besteht. Abb. 5.3-2 zeigt aber keinen Einfluss des zusätzlich erhöhten Ölanteils auf die Retinolstabilität.

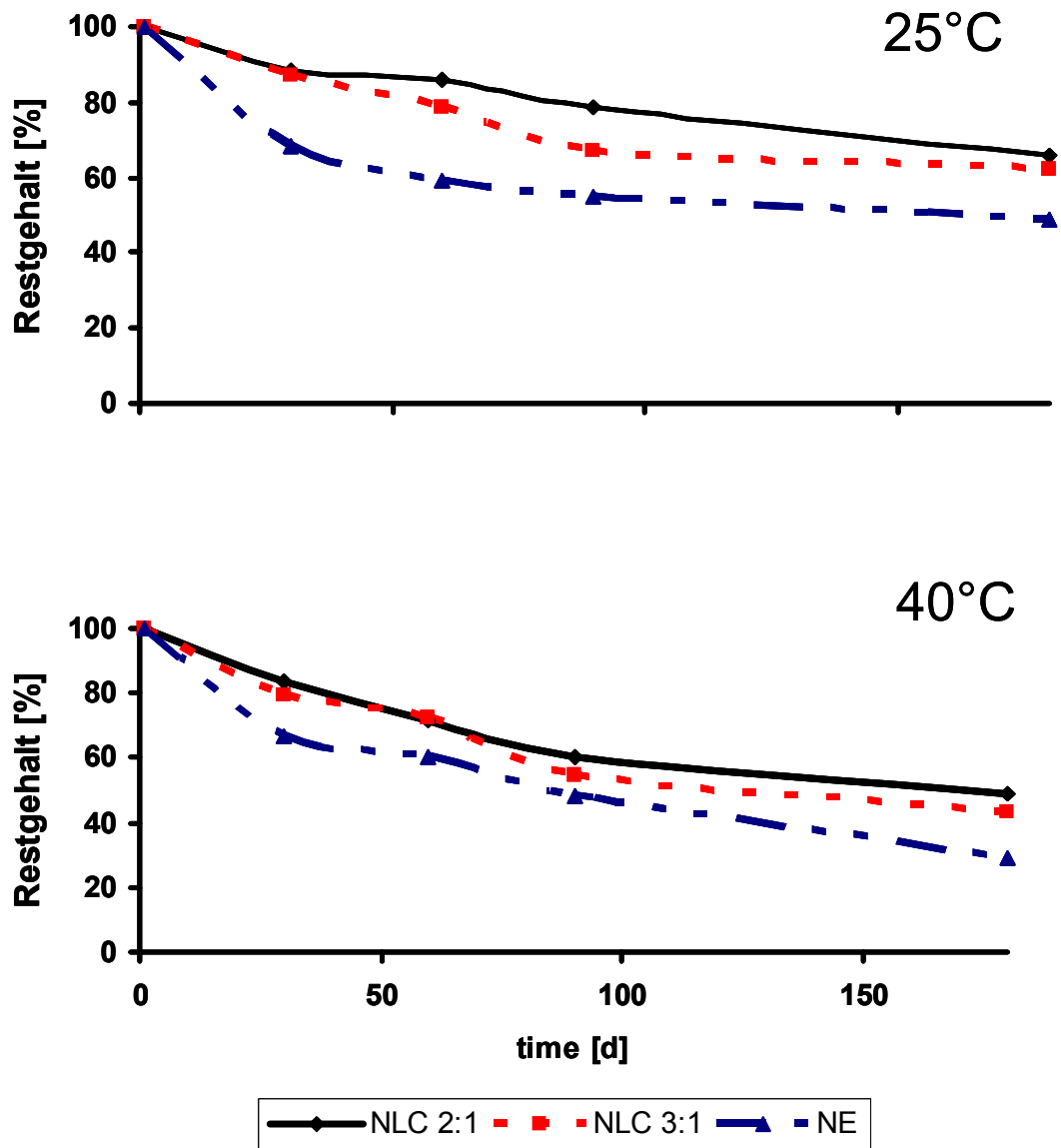


Abb. 5.3-2: Retinolstabilität in verschiedenen NLC-Formulierungen (NLC 2:1, NLC 3:1) im Vergleich zur Nanoemulsion (NE), gelagert bei 25°C (oben) und 40°C (unten), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1

5.3.2 Physikalische Stabilität retinolhaltiger NLC-Dispersionen

Die NLC-Formulierung wurden außerdem hinsichtlich ihrer Lagerstabilität untersucht. Unabhängig vom Ölgehalt der Lipidphase erwiesen sie sich als stabil (Tab. 5.3-2).

Tab. 5.3-2: Partikelgrößenanalytik mittels LD (D50%-D99% in μm) und PCS (mittlerer Durchmesser in nm) und Polydispersitätsindex (PI) der NLC-Dispersionen (NLC 3:1, NLC 2:1) gelagert bei 25°C für 6 Monate, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1

Probe, Lagerzeit	LD: 50% aller Partikel kleiner als [nm]	LD: 99% aller Partikel kleiner als [nm]	PCS Durchmesser [nm]	Polydispersitäts index
NLC 2:1, 1Tag	104	470	224	0,216
NLC 2:1, 6 Monate	119	473	236	0,133
NLC 3:1, 1Tag	110	477	224	0,202
NLC 2:1, 6 Monate	120	483	272	0,371

Der feste Zustand der Lipidmatrix der NLC-Dispersion wurde mittels DSC nachgewiesen und die erhaltenen Ergebnisse mit denen des Bulkmaterials von Compritol verglichen (Tab. 5.3-3). Die Bulkware hat einen Schmelzpunkt von 76,9°C und liegt in der β' -Modifikation vor (Radtke 2003). Der Onset liegt deutlich über der Hauttemperatur von 32°C. Wie auch Jennings bezüglich Miglyol / Compritol-Mischungen feststellte, sinkt bei steigender Ölbeladung der Onset wesentlich stärker ab als das Peakmaximum (Tab. 5.3-3). Demnach kann auf eine zunehmende Heterogenität der kristallographischen Zusammensetzung der Partikel geschlossen werden. Es kommt zur Bildung von ölreichen und ölarmen Lipidfraktionen. Deutlich erkennbar ist der Schmelzpunkt des festen Lipids Compritol in den NLC-Dispersionen bei 65°C. Der Kristallinitätsindex ist bis zu einer Ölbeladung von 25%, bezogen auf Lipidphase der Formulierung, kaum beeinflusst (NLC 3:1). Für eine Ölbeladung von 34% (NLC 2:1) konnte dagegen lediglich ein Wert von 77,8% ermittelt werden, d.h. die Glyceride des Compritol wurden am vollständigen Auskristallisieren gehindert. Die Nanoemulsion enthält keine Bestandteile, die im angewendeten Temperaturbereich von 25-85°C schmelzen (Abb. 5.3-3).

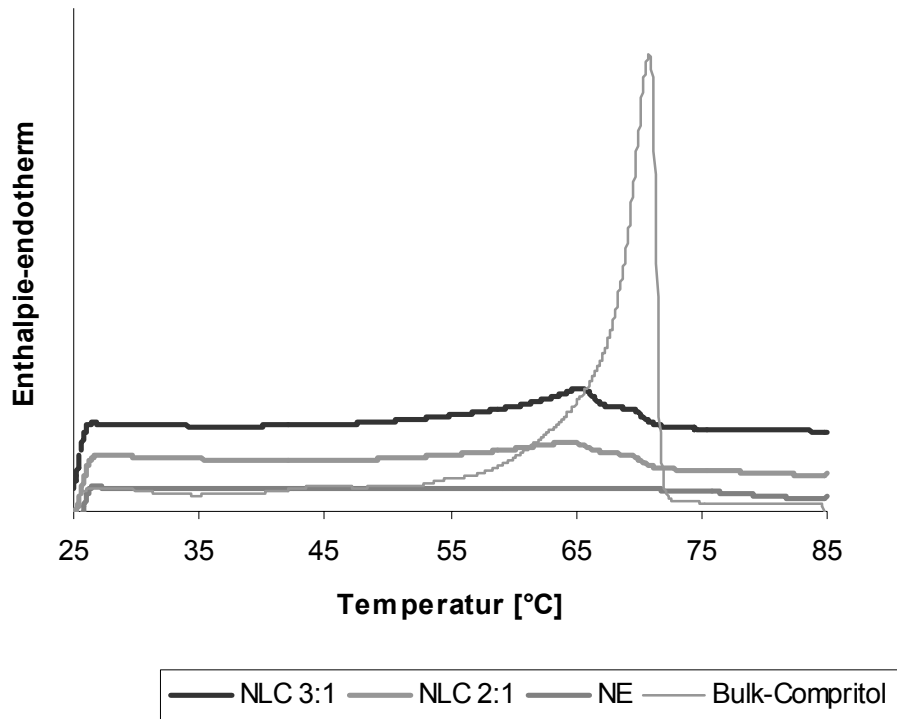


Abb. 5.3-3: DSC-Aufheizkurven der NLC-Dispersionen (NLC 3:1, NLC 2:1) im Vergleich zur Nanoemulsion (NE), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1

Tab. 5.3-3: Enthalpie, Onset und Peakmaximum der Aufheizkurven der NLC-Dispersionen (NLC 3:1, NLC 2:1) im Vergleich zur zweiten Aufheizkurve von Bulk Compritol, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1

	NLC 3:1	NLC 2:1	Bulk Compritol
Enthalpie (J/g)	25,2	18,7	135,4
Onset (°C)	56,8	52,2	67,9
Peakmaximum (°C)	65,1	64,2	70,8
Kristallinitätsindex (%)	93,8	77,8	100,0

Elektronenmikroskopische Untersuchungen dienen der weiteren Charakterisierung und Visualisierung der Partikel.

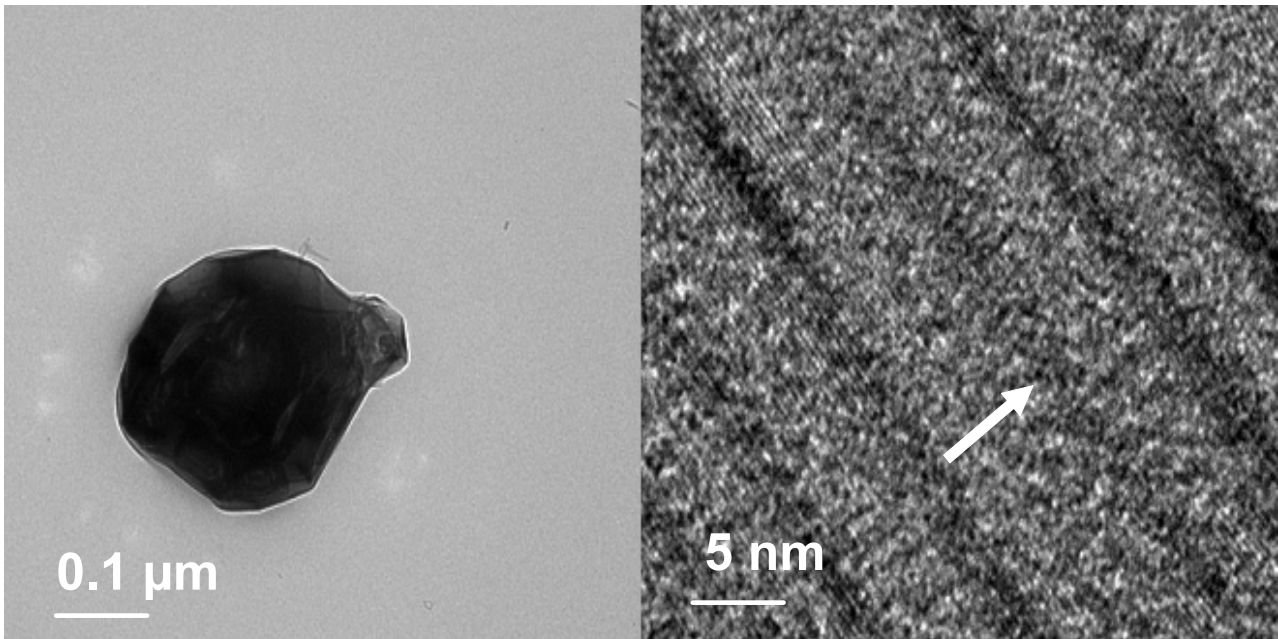


Abb. 5.3-4: NLC-Partikel (links) und Aufnahme der Partikeloberfläche (rechts), Formulierung NLC 3:1, siehe Tab. 5.3-1

In Abb. 5.3-4, links zeigt sich deutlich der partikuläre Charakter. Aufnahmen der Oberfläche der Partikel zeigen eine parallele Anordnung der Kohlenwasserstoffketten der Moleküle (Abb. 5.3-4, rechts).

5.3.3 Kombination von Hautpflege und Sonnenschutz

Um einen Sonnenschutz der Formulierung mit ungefähr SPF 4 zu gewährleisten, wurden außerdem 2,5% Titandioxid in die NLC-Formulierung eingearbeitet. Die Abschätzung des SPF erfolgte auf der Basis der von O'Neill (O'Neill 1984) und Herzog (Herzog 2002) entwickelten Theorie. Diese erlaubt es, aus der Konzentration der chemischen und physikalischen Filter und deren spektroskopischen Eigenschaften, den SPF einer Formulierung vorherzusagen.

Die meisten der kommerziell verwendeten Titandioxidpigmente haben eine Partikelgröße <30 nm. Wegen dieser kleinen Partikelgröße ist das

Reflexionsmaximum in den UV-Bereich des Lichtes verschoben. Ein weiterer Vorteil ist der stark reduzierte Weißeffekt auf der Haut.

5.3.4 Rezepturentwicklung – Inkorporierung von NLC in Emulsionen

Um eine größtmögliche Photostabilität und eine möglichst geringe Penetration in die Haut zu erreichen, wurde für diese Studie mit Trimethoxycaprylsilan gecoatetes Titandioxid verwendet. Außerdem wurde es in einer wässrigen Dispersion verarbeitet. Inkorporation in den Kern der NLC sollte die Penetration in die Haut weiter reduzieren und die Stabilität der Formulierung erhöhen. Zusätzlich sollte die verbesserte UV-blockierende Wirkung durch die Lichtstreuung der NLC gezeigt werden (siehe Kapitel 5.2.1). Die titandioxidhaltige NLC-Dispersion wurde in eine O/W-Emulsion, deren wässrige Phase den Hydrogelbildner (Carbopol 940) enthielt, eingearbeitet. Durch Erhöhung der Viskosität wurde versucht, die Agglomeration der Titandioxidpartikel weiter zu vermindern.

Nanonisiertes Titandioxid in NLC zu inkorporieren, erwies sich als schwierig. Die Partikel neigten aufgrund ihrer kleinen Größe (28-32 nm) und ihre hydrophoben Oberfläche (Trimethoxycaprylsilan) zur Agglomeration in wässrigen Dispersionen. Ein bis zwei Prozent Titandioxid, bezogen auf die Gesamtformulierung, ließen sich problemlos verarbeiten, vier Prozent überstieg die Beladungskapazität der Lipidmatrix und führte zur Agglomeration und nachfolgenden Sedimentation.

Beste Ergebnisse hinsichtlich der Partikelgröße der erhaltenen NLC-Formulierung konnten erhalten werden, wenn der erste Homogenisationszyklus ohne Titandioxid hergestellt wurde. Dann wurde das Pulver vorgelegt, die geschmolzene Lipiddispersion dazugeben und die Mischung mittels Ultra Turrax für 1 min vorhomogenisiert. Danach folgten zwei weitere Zyklen am LAB 40.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen hinsichtlich der Retinolstabilität und eines erwünschten Lichtschutzes der Formulierung wurde folgende NLC-Rezeptur entwickelt (Tab. 5.3-4)

Tab. 5.3-4: Zusammensetzung der NLC Formulierung

Titandioxid	2,50%
Retinol 15D	3,33%
Miglyol 812	5,50%
Compritol 888Ato	17,2%
Miranol Ultra C32	2,50%
Wasser	68,97%

Diese NLC-Formulierung wurde anschließend als Bestandteil der wässrigen Phase in eine O/W-Emulsion eingearbeitet. Die O/W-Emulsion wurde vorher konventionell durch Mischen der Wasser- und Lipidphase bei 80°C hergestellt. Die Lipidphase bestand aus Dicaprylyl Maleate, Dimethicon 350, Cetylalkohol und Tocopherolacetate (siehe Kapitel 4.2). Die Wasserphase enthielt Carbopol 940 als Gelbildner und Glycerol als Feuchthaltemittel. Anschließend wurden 40 g NLC Formulierung und 60 g O/W-Emulsion gemischt, als beide eine Temperatur von 40°C erreicht hatten. Die NLC-haltige Creme enthielt somit 1% Titandioxid und 0,2% Retinol (Tab. 5.3-5). Als Vergleich wurde eine ebenso zusammengesetzte Emulsion produziert, die anstelle der NLC-Dispersion eine entsprechende Nanoemulsion enthielt (Compritol wurde durch Miglyol ersetzt).

Tab. 5.3-5: Hergestellte Cremeformulierung angegeben als Kombination von NLC-Formulierung und Bestandteilen der Emulsion

NLC Formulierung	40,00%
Lipidphase	8,40%
Glycerol	6,00%
Tristan	0,40%
Carbopol 940	0,40%
Wasser	44,80%

5.3.5 Unterschiede der kombinierten Systeme

NLC besitzen eine Matrix, die aus einer Mischung von festem und flüssigen Lipiden besteht. Der Kern der Partikel ist jedoch bei Raumtemperatur fest. Die Partikelgröße liegt im Nanometerbereich. Abb. 5.3-5, links zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme einiger retinolbeladener NLC. Deutlich sichtbar ist der partikuläre Charakter. Compritol-SLN wurden bereits in den Arbeiten von zur Mühlen (zur Mühlen 1996) mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und Raster-Kraft-Mikroskopie (AFM) untersucht. Für frische Partikel, die in β' -Modifikation vorliegenden Partikel (Jenning 1999), wurde eine kugelförmige Geometrie festgestellt. Nachdem sich die Partikel in eine β_i -Form umgewandelt hatten, wurde eine polyedrische Gestalt beobachtet. Die hier am Tag 3 untersuchte NLC-Formulierung zeigt polyedrische, feste Partikel. Im Gegensatz dazu sind Emulsionstropfen flüssig und 1-4 μm groß (Abb. 5.3-5, rechts).

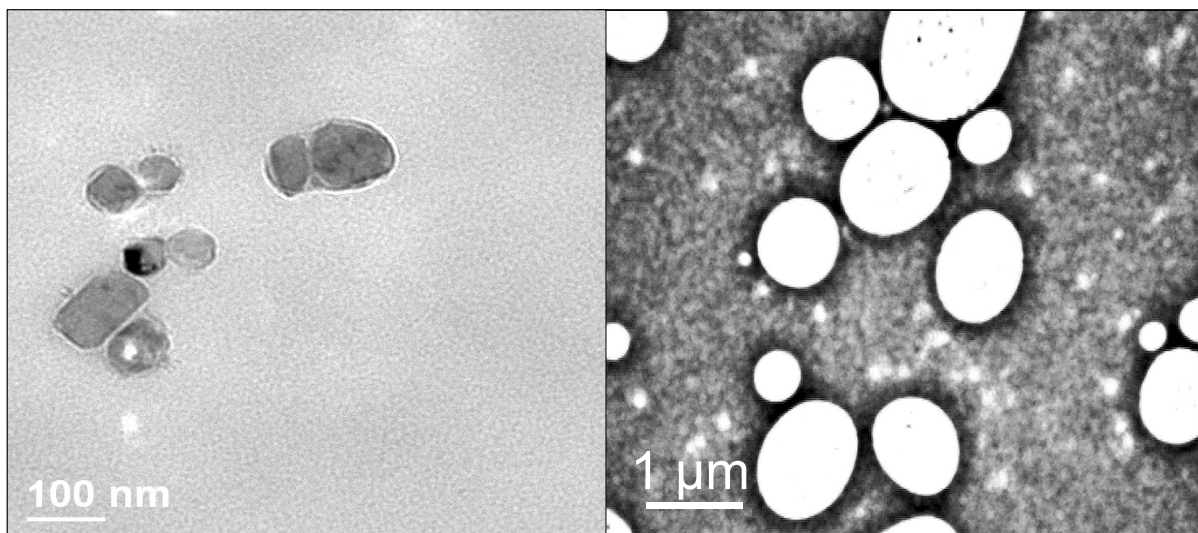


Abb. 5.3-5: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme (TEM) von NLC (links), lichtmikroskopische Aufnahme der Emulsion (rechts).

Kombiniert kann man sich das System so vorstellen, dass die mit Miranol Ultra stabilisierten NLC neben den Emulsionstropfen vorliegen (Abb. 5.3-6). Die beiden Systeme wurden bei 40°C gemischt um ein kontrolliertes Abkühlen der NLC-Formulierung zu gewährleisten und ein Aufschmelzen der festen Nanopartikel zu vermeiden.

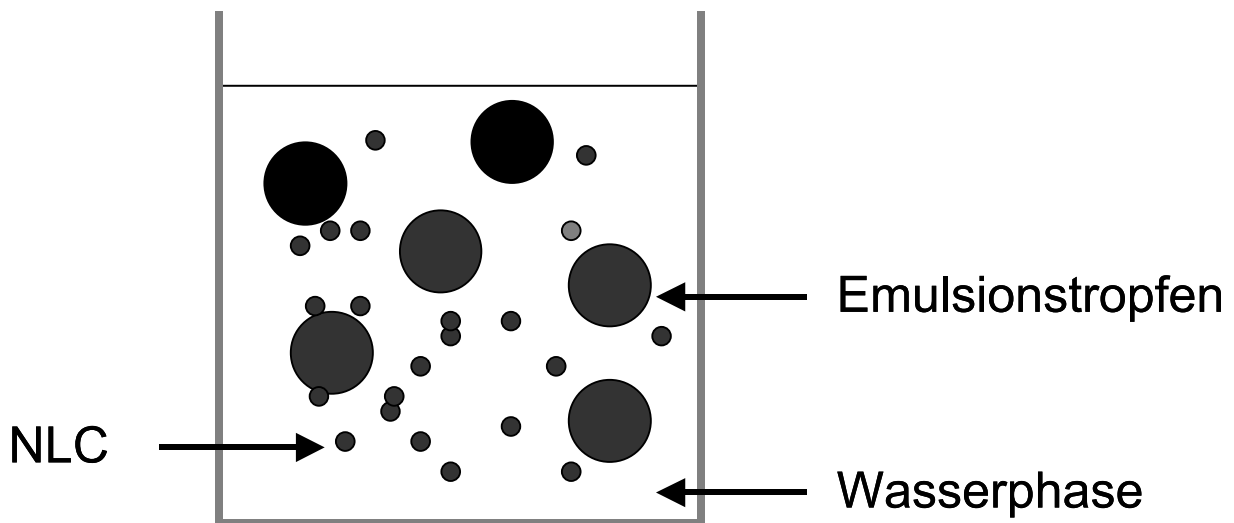


Abb. 5.3-6: Modellvorstellung der Kombination von NLC und Emulsion

5.3.6 Physikalische Stabilität

Die Herstellung des halbfesten topischen NLC-Systems erfolgt durch Einarbeitung der flüssigen Lipiddispersion in eine O/W-Emulsion als Bestandteil der wässrigen Phase. Bei entsprechender Auswahl der Hilfsstoffe kann die Kristallmodifikation der Lipidpartikel stabilisiert werden. Dies wurde auf die Anwesenheit des komplexen Systems aus Ölphase, Tensiden, Hydrogelbildner und Feuchthaltemittel zurückgeführt (Radtke 2003). Vorrangig bei der Einarbeitung von NLC in topische Formulierungen ist die Frage, ob diese in der entstehenden Formulierung noch als individuelle Nanopartikel vorliegen. Dies konnte durch die bisherigen Untersuchungen belegt werden (Jenning 1999, Dingler 1998, Radtke 2003, Wissing 2003).

Auch im Rahmen dieser Arbeit zeigen die in Abb. 5.3-7 dargestellten LD-Messungen, dass die NLC in den NLC-haltigen Cremes weder aggregieren noch sich auflösen. Die bimodale Partikelgrößenverteilung der NLC-haltigen Creme setzt sich aus den Verteilungen der NLC und der Öltropfen der O/W-Emulsion zusammen. Beide Peaks

stimmen in der Lage mit der jeweiligen Einzelformulierung überein und sind voneinander getrennt. Die Agglomeration der Titandioxidpartikel ließ sich jedoch nicht vollständig verhindern, so dass sich auch Mikropartikel in der NLC-Formulierung befinden, sichtbar auch am relativ hohen Polydispersitätsindex (Tab. 5.3-6). Abb. 5.3-8 zeigt eine lichtmikroskopische Aufnahme der NLC-haltigen O/W-Emulsion. Einzelne Titandioxidaggregate und Öltröpfchen sind erkennbar. Makroskopisch zeigten die NLC-haltigen Emulsionen ein homogenes Erscheinungsbild. Sedimentation von Titandioxidpartikeln fand nicht statt.

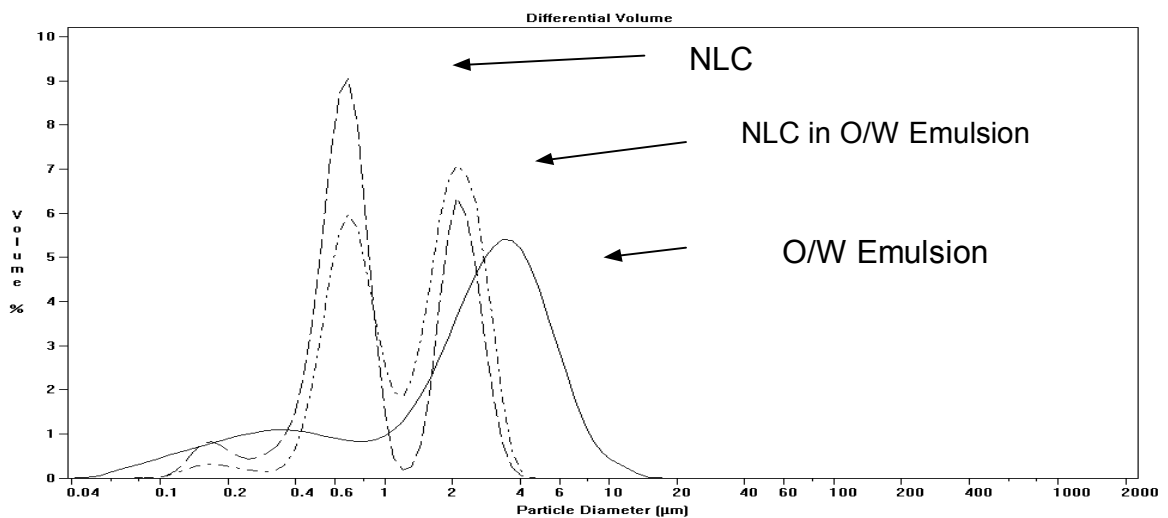


Abb. 5.3-7: LD-Partikelgrößenverteilung der NLC-haltigen O/W-Emulsion, der NLC-Formulierung und der O/W-Emulsion, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1 und 5.3-5

Tab. 5.3-6: Partikelgrößenanalytik und Polydispersitätsindex (PI) der NLC-Formulierung, der NLC-haltigen O/W-Emulsion und der O/W-Emulsion, Tag 1 nach der Herstellung, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-1 und 5.3-5

	LD	NLC	NLC in O/W Emulsion	O/W Emulsion
LD	d50%	0,75 µm	1,45 µm	2,63 µm
	d99%	2,29 µm	3,48 µm	9,80 µm
PCS		319 nm	324 nm	349 nm
PI		0,259	0,373	0,378

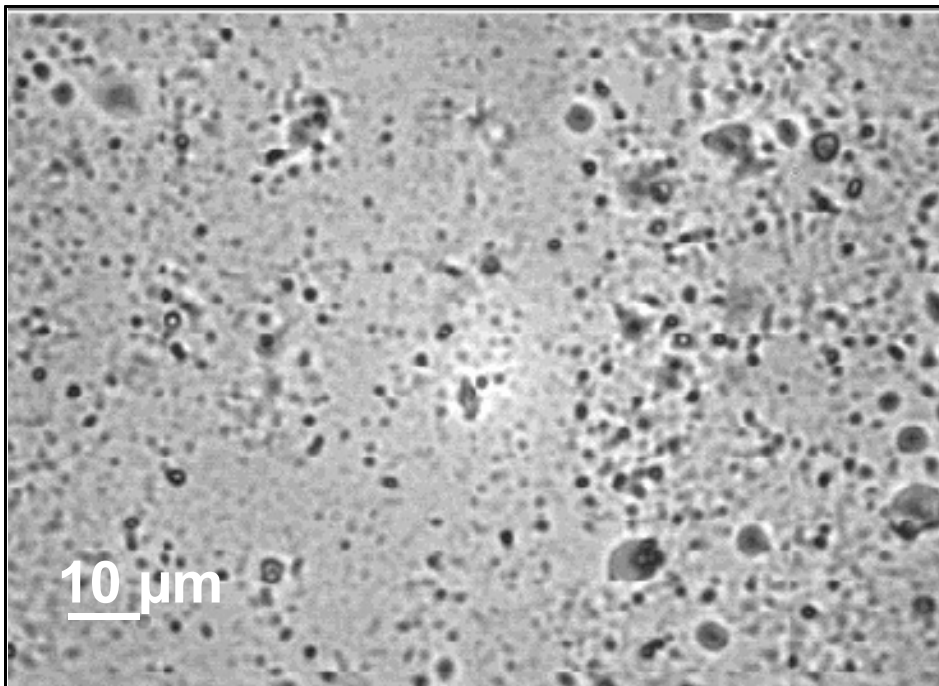


Abb. 5.3-8: lichtmikroskopische Aufnahme der NLC-haltigen Emulsion, Zusammensetzung der Formulierung siehe Tab. 5.3-5

Als weiterer Beleg dafür, dass die Lipidnanopartikel nach Einarbeitung ihre kristalline Form beibehalten, können die Ergebnisse der DSC-Messungen in Abb. 5.3-9 und Tab. 5.3-7 herangezogen werden.

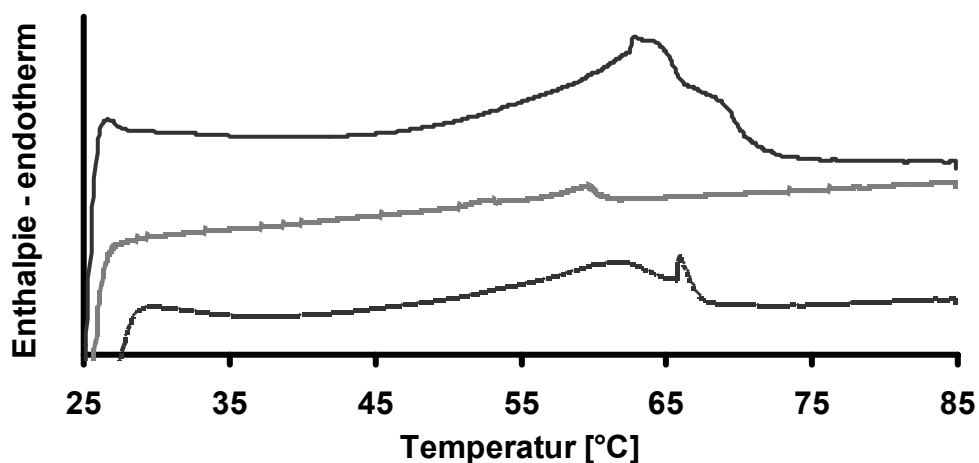


Abb. 5.3-9: DSC-Aufheizkurven der NLC Formulierung (oben) O/W- Emulsion (Mitte) und NLC-haltigen Emulsion (unten) Zusammensetzung der Formulierung siehe Tab. 5.3-5

Tab. 5.3-7: Integral, Onset, Peakmaximum der Aufheizkurven der NLC-Dispersion (NLC 2:1) und der NLC-haltigen Emulsion im Vergleich zur zweiten Aufheizkurve von Compritol, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-5

	NLC	NLC-haltige Emulsion	Compritol
Enthalpie (J/g)	19,5	8,8	135,4
Onset (°C)	59,6	65,0	67,9
Peakmaximum (°C)	63,3	65,8	70,8
Kristallinitätsindex (%)	83,7	93,9	100,0

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Kristallinität nicht reduziert wird. Nach Standardisierung der Enthalpie (NLC-Gehalt der O/W-Emulsion beträgt 40%), ist sogar eine 16% Erhöhung festzustellen. Der Schmelzpeak liegt etwas höher als in der reinen NLC-Formulierung. Radtke konnte zeigen, dass in Compritol/Octyldodecanol-NLC-Formulierungen die Partikel, vor und nach Einarbeitung in eine O/W-Emulsion, in der für Compritol typischen β' -Modifikation vorlagen. Die Ausbildung der stabilen Modifikation scheint auch hier durch Einarbeiten der NLC in eine O/W-Emulsion gefördert zu werden. Der Schmelzprozess der NLC beginnt deutlich später (Anhebung der Onsettemperatur). Neben der physikalischen Stabilität wurde die entwickelte NLC-haltige Emulsion hinsichtlich der Retinolstabilität, ihrer UV-blockierenden Eigenschaften und ihrer kosmetischen Qualität untersucht.

5.3.7 Retinolstabilität

Inkorporation der NLC- in eine O/W-Emulsion führt zu keiner Veränderung der Stabilität von Retinol im Vergleich zur reinen NLC-Formulierung. Nach einer Lagerungszeit von 3 Monaten betrug der Restgehalt in der NLC-haltigen Emulsion noch 76%. Der Abfall der Retinolkonzentration in der O/W-Emulsion, in welche als Referenz die entsprechende retinolhaltige Nanoemulsion eingearbeitet wurde, betrug 42% (Abb. 5.3-10).

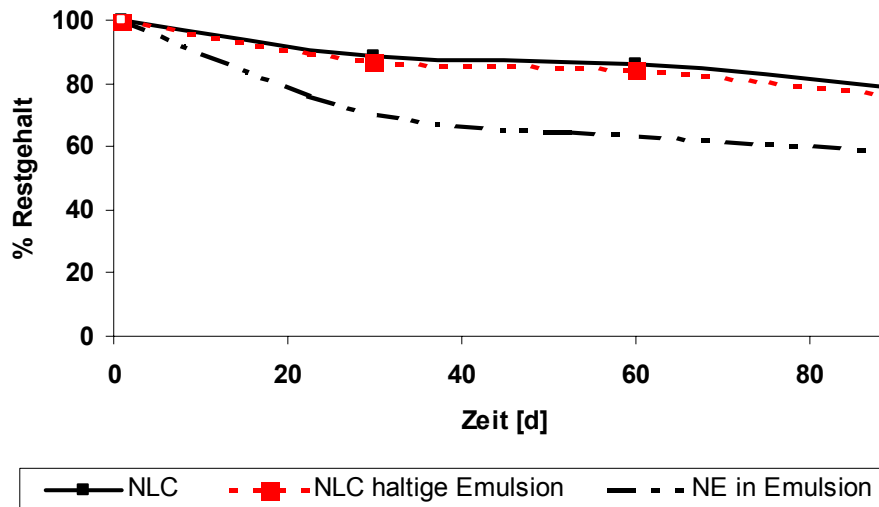


Abb. 5.3-10: Retinolstabilität in NLC-Formulierung (NLC2:1), in NLC-haltiger Emulsion und nanoemulsionshaltiger Emulsion, Lagerung bei 25°C, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-5

Aus der verbesserten Retinolstabilität der NLC-Formulierung und der NLC-haltigen Emulsion lässt sich folgern, dass Retinol zumindest teilweise in der festen Lipidmatrix inkorporiert ist (Abb. 5.3-10).

5.3.8 UV-blockierende Eigenschaften

Es erfolgte die Überprüfung der UV-absorbierenden Eigenschaften der NLC-haltigen Creme und ihrer Referenz in wässrigen Dispersionen. Die Referenz enthielt auch 1% Titandioxid, es wurde lediglich das Compritol der NLC-Formulierung durch Miglyol ersetzt. Die Proben wurden verdünnt und ein Wellenlängenscan von 450-280 nm durchgeführt. Wie in Abb. 5.3-11 zu sehen ist, zeigt die NLC-haltige Creme durchgängig höhere Absorptionswerte. Der durch Reflexion und Streuung hervorgerufene Absorptionswert war 50% höher als der Schutz, den der Vergleich bot.

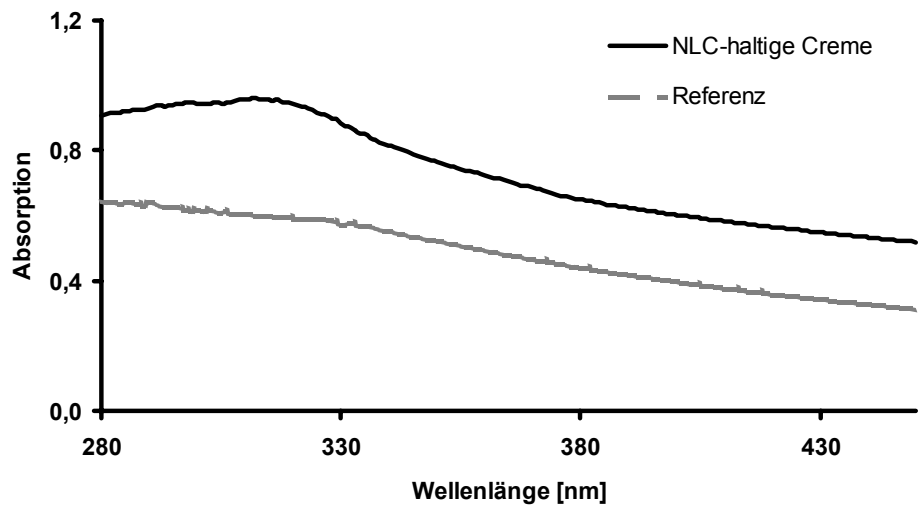


Abb. 5.3-11: Absorptionsspektren der wässrigen Dispersionen, Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-5

5.3.9 Kosmetische Qualität – Erhöhung der Transparenz

Titandioxid mit einer Partikelgröße im Nanometerbereich (28-32 nm) bietet verschiedene Vorteile gegenüber mikronisiertem Titandioxid. Die sehr kleine Partikelgröße führt zur Abwesenheit der für physikalische Blocker typischen Pigmentcharakteristik und damit zu einer besser akzeptierten kosmetischen Qualität. Aber auch bei diesen Formulierungen ist noch ein Weißeffekt nach dem Auftragen auf die Haut zu beobachten, resultierend aus der teilweise stattfindenden Agglomeration des nicht inkorporierten Titandioxids, zumindest bei Konzentrationen von 3% Titandioxid. Um die verbesserten visuellen Eigenschaften von titandioxidhaltigen NLC-Formulierungen zu zeigen, wurden 10 µl NLC-Formulierung und Vergleichsemulsion, die auch 3% des Blockers enthielt, zwischen 2 Objektgläser gebracht und diese zusammengepresst, um einen feinen Film zu erhalten. Um die Transparenz der Filme zu vergleichen, wurden diese auf bedrucktes Papier gelegt und fotografiert (Abb. 5.3-12). Der Weißeffekt der NLC-Formulierung ist deutlich reduziert, weil das Titandioxid zum größten Teil in den Kern des Lipids eingeschlossen und damit vor Agglomeration geschützt ist.

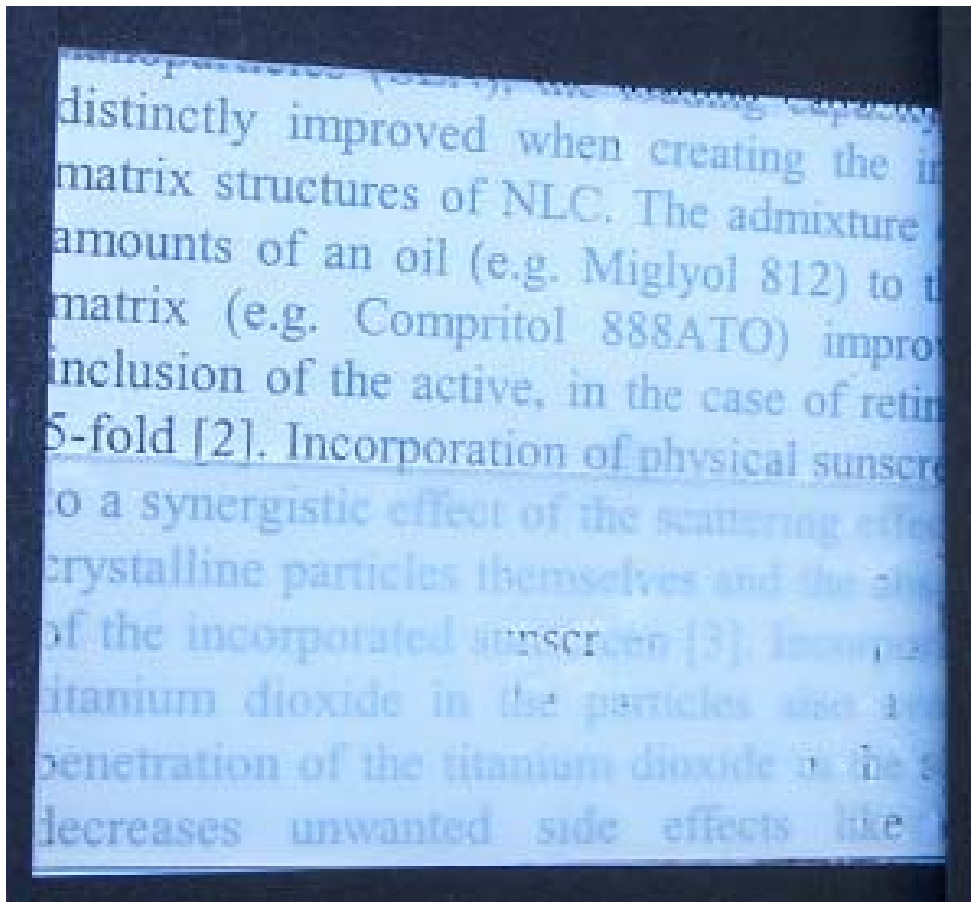


Abb. 5.3-12: Vergleich der Transparenz einer titandioxidhaltigen NLC Formulierung (oben) und der Vergleichsemulsion (unten), Zusammensetzung der Formulierungen siehe Tab. 5.3-5