

## 6 Zusammenfassung der Arbeit

Im ersten Teil wurden die physikalische Stabilität von Placebo SLN- und NLC-Dispersionen über 360 Tage vergleichend untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass beide Arten kolloidaler Lipiddispersionen stabile Partikelgrößen im Nanometerbereich aufweisen. Durch Zumischung eines Öls zum festen Lipid wurden Partikel mit einer verminderten Kristallinität ausgebildet. Elektronenmikroskopaufnahmen konnten einen visuellen Eindruck der Partikel vermitteln. Durch die gestörten Kristallgitter nanostrukturierten Lipidcarrier (NLC) erhofft man sich eine Erhöhung der Beladungskapazität im Vergleich zu festen Lipidnanopartikeln (SLN).

Dieses Phänomen wurde anhand der Inkorporation chemischer und physikalischer Lichtschutzfilter untersucht. Entwickelt werden sollte eine Sonnenschutzformulierung mit einem Lichtschutzfaktor von 25, einen physikalischen Filter und ein Gemisch aus chemischen Filtern enthaltend.

Einleitend wurden die UV-blockierenden Eigenschaften verschiedener Placebo SLN- und NLC-Dispersionen und damit ihre Eignung als Träger von UV-Filtern untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass feste Lipidnanopartikel effektiver eingestrahktes Licht streuen und reflektieren als Nanoemulsionen vergleichbarer Partikelgröße. SLN-Dispersionen erwiesen sich dabei genauso als geeignet wie NLC-Dispersionen. Das Ausmaß der Streuung war von der Art des verwendeten festen Lipids abhängig.

Der nächste Schritt bestand in der Beladung von SLN-Dispersionen mit dem physikalischen UV-Filter Titandioxid. Der UV-Schutz konnte im Vergleich zu konventionellen Systemen erhöht werden, was durch Lichtstreuung und Reflexion des Titandioxides und der festen Lipidnanopartikel begründet ist. Die Beladungskapazität von Cetylpalmitat-Nanopartikeln betrug 10%, hinsichtlich der physikalischen Stabilität sollte der Lipidgehalt der Formulierung nicht mehr als 20% betragen.

Ziel der nächsten Untersuchungen war die Entwicklung eines Trägers mit erhöhter Beladungskapazität für chemische UV-Filter. Diese konnte durch Ausbildung von

NLC unter Erhalt des partikulären Charakters auf 15% erhöht werden. Eine Verstärkung des UV-Schutzes von ca. 35% im Vergleich zu konventionellen Emulsionen wurden durch UV-Messungen gezeigt.

Nun wurde erstmals versucht, eine Mischung lipophiler Wirkstoffe in Lipidnanopartikel einzuarbeiten, wobei die kristallinen UV-Filter Oxybenzon und Avobenzon gelöst im bei Raumtemperatur flüssigen Ethylhexylmethoxycinnamat vorliegen sollten. Nach entsprechendem Screening für eine geeignete Lipidmatrix gelang es, physikalisch stabile Formulierungen herzustellen, die bis zu 70%, bezogen auf die Lipidphase, mit Sunscreens beladen waren. Der partikuläre Charakter blieb erhalten. Untersuchungen des UV-Schutzes ergaben, dass die UV-Absorption verbessert werden kann, wenn chemische Blocker in feste Partikel inkorporiert werden. Das Ausmaß der Steigerung und bei welchen Wellenlängen das Optimum liegt, wird von der Art des Matrixlipids beeinflusst. Eine derart gesteigerte Beladungskapazität ist die Voraussetzung, Sonnenschutzformulierungen mit hohen Lichtschutzfaktoren auf der Basis von NLC herzustellen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde nun versucht, die Beladung mit physikalischen und chemischen Blockern zu maximieren, um eine parfümfreie, konservierte und kosmetische akzeptable Formulierung herzustellen, die neben dem erwünschten SPF 25 auch eine ausreichende Wasserfestigkeit aufweist.

Mit dem herkömmlichen NLC-Herstellungsverfahren (Zumischung der Wirkstoffe zu einer Mischung aus festem und flüssigem Lipid) konnte eine Sunscreenkonzentration der Formulierung von 7% (6% chemische und 1% physikalische Filter) erreicht werden, was sich in Lichtschutzfaktoren bis 17,6 ausdrückte. Durch den Einsatz von NLC konnte die Schutzwirkung im Vergleich zu Nanoemulsionen deutlich erhöht werden.

Eine deutlich höhere Wirkstoffbeladung wurde durch ein neues Prinzip erreicht. Die bei Raumtemperatur festen chemischen UV-Filter Ethylhexyltriazon und Tinosorb S wurden im flüssigen Ethylhexylmethoxycinnamat gelöst und anschließend hoch kristalline Lipide bis zur Ausbildung einer physikalisch festen Mischung zugegeben. Physikalisch stabile NLC-Formulierungen mit einer Sunscreenbeladung von 42,5%

(40% molekulare und 2,5% physikalischer Blocker), bezogen auf die Lipidphase, konnten produziert werden. Der für die UV-blockende Wirkung zwingend erforderliche feste Charakter der Partikel blieb erhalten, der Kristallinitätsindex des als Matrix verwendeten Cetylpalmitats verblieb höher als 70%. Lichtschutzfaktoren von mindestens 25 wurden erreicht und eine Wirkverbesserung durch Einsatz von NLC im Vergleich zu Emulsionen wurde nachgewiesen.

Anschließend musste eine Verbesserung der kosmetischen Eigenschaften der NLC-Dispersionen erfolgen. Versuche hierfür waren die Entwicklung einer Hydrogel- und einer Cremeformulierung. Es konnte gezeigt werden, dass die eingesetzten Gelbildner keinen negativen Einfluss auf die physikalische Stabilität und den UV-Schutz hatten. Allerdings konnten die kosmetischen Nachteile von NLC - eine gewisse Klebrigkeit und ein unangenehmes Hautgefühl - noch nicht befriedigend überwunden werden. Hier müsste der Einsatz weiterer Hilfsstoffe, wie z. B. spreitender Öle oder Silikonverbindungen, erfolgen.

Es gelang, die kosmetisch am besten akzeptierte NLC-Hydrogelformulierung und eine entsprechende Vergleichsnanoemulsion im Technikumsmaßstab herzustellen. Diese Formulierungen wurden einem SPF und einer Wasserfestigkeitsbestimmung in vivo unterzogen.

Es zeigte sich, dass der UV-Schutz der NLC-Dispersion im Vergleich zur Nanoemulsion nur leicht erhöht war. In Anbetracht der hohen Konzentration an chemischen Filtern (16%) und den enthaltenden 2% Titandioxid scheint der UV-blockierende Effekt der festen Lipidnanopartikel im Vergleich zu den chemischen und physikalischen Wirkstoffen schwächer ausgeprägt zu sein als bei niedriger konzentrierten Formulierungen. Das heißt, die zusätzliche Reflexion und Streuung der applizierten UV-Strahlung durch das feste Lipid kommt weniger zur Geltung, da die Wirkstoffe fast vollständig den UV-Schutz übernehmen. Mit einem Lichtschutzfaktor von 24 (Nanoemulsion) und 25 (NLC-Dispersion) liegen beide Formulierungen nach FDA Standard im Schutzbereich 5 ("ultra high protection",  $\text{SPF} \geq 20$ ). Bemerkenswert ist die im Vergleich zur Nanoemulsion erhöhte Schutzwirkung im UV-A-Bereich. Da beide Formulierungen zwei UV-B-, einen

Breitbandfilter, aber keinen UV-A-Filter enthalten, wirkt sich die Schutzwirkung der festen Lipidpartikel in diesem Wellenlängenbereich offenbar stärker aus.

In Bezug auf die Wasserfestigkeit war die NLC-Dispersion der Nanoemulsion leicht überlegen. Mit den Werten 65% (Nanoemulsion) und 75% (NLC-Dispersion) fallen beide Formulierung nach COLIPA Empfehlung deutlich in den Bereich „wasserfest“ ( $\geq 50\%$ ).

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der ermittelten Daten feststellen, dass der zusätzlich UV-blockierende Schutz durch die festen Lipidpartikel um so deutlicher zum Tragen kommt, je niedriger die Konzentration der inkorporierten Blocker ist. Bereits im Bereich 4 “very high protection“ (SPF 12 bis 20, FDA Standard) konnte ein größerer Effekt beobachtet werden als im Schutzbereich 5. Allerdings wurden die Daten hierfür nur in vitro ermittelt.

Im letzten Teil der Arbeit wurde versucht, das Prinzip Sonnenschutz und Pflege zu vereinigen. Hierfür wurde der sensible Wirkstoff Retinol und Titandioxid verwendet. Jenning (Jenning 1999) wies nach, dass die Inkorporation von Retinol in NLC zu einer höheren Wirkstoffstabilität führt. Basierend auf diesen Erkenntnissen und nach weitergehenden Screenings in Bezug auf die Retinolstabilität wurde eine kosmetische Rezeptur hergestellt, die 0,2% Retinol und 1% Titandioxid enthielt. Nachgewiesen werden konnte die physikalische Integrität der inkorporierten NLC in einer kosmetisch hochwertigen, kommerziellen Emulsion. Ebenso wurde die verbesserte Stabilität des Retinols und ein erhöhter UV-Schutz der Formulierung gegenüber der Vergleichsformulierung gezeigt. Erfreulich war eine erhöhte Transparenz der NLC-Formulierung, die mit dem Einbau des Titandioxids in die Lipidnanopartikel begründet werden kann.