

Pharmazeutisch-kosmetische Anwendungen
Nanostrukturierter Lipidcarrier (NLC):
Lichtschutz und Pflege

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anne Saupe

Berlin 2004

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. R. H. Müller

2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. A. Fahr

Tag der mündlichen Prüfung: 03.09.2004

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Allgemeiner Teil	3
2.1	Aufbau und Funktion der Haut	3
2.2	Lichtschutz	6
2.2.1	UV-Strahlung und ihre Wirkung	6
2.2.2	Wirkungsweise von Lichtschutzfiltern	11
2.2.3	Trägersysteme für die topische Anwendung	15
3	Materialien	19
3.1	Lipide	19
3.1.1	Cutina CP	19
3.1.2	Compritol 888 ATO	19
3.1.3	Carnaubawachs	20
3.1.4	Miglyol 812	20
3.2	Emulgatoren	21
3.2.1	Tego Care 450	21
3.2.2	Miranol Ultra C32	21
3.3	Wirkstoffe	21
3.3.1	Ethylhexylmethoxycinnamat	21
3.3.2	Ethylhexyltriazon	22
3.3.3	Tinosorb S	22
3.3.4	Oxybenzon	22
3.3.5	Avobenzon	23
3.3.6	Titandioxid	23
3.3.7	Vitamin A	23
3.3.8	Sonstige Rohstoffe	24
4	Methoden und Methodenentwicklung	26
4.1	Herstellung kolloidaler Lipiddispersionen	26
4.2	Verbesserung der kosmetischen Qualität von NLC-Formulierungen	27
4.3	Partikelgröße und Partikelladung	28
4.3.1	Laserdiffraktometrie (LD)	28
4.3.2	Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS)	29
4.3.3	Zetapotential (ZP)	30
4.4	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	30
4.5	Lichtmikroskopie	32
4.6	Transmissionselektronenmikroskopie	32

4.7	UV-VIS-Spektroskopie	32
4.7.1	Absorptionsmessung verdünnter wässriger Dispersionen	33
4.7.2	Transpore™ Test (nach Diffey)	33
4.7.3	Sun-to-See™ Test.....	34
4.7.4	SPF in vitro-Bestimmung von SLN-, NLC-Dispersionen und Nanoemulsionen .	34
4.7.5	SPF in vivo- und Wasserfestigkeitsbestimmung einer NLC-Dispersion und Nanoemulsion	36
4.7.6	Orientierende sensorische Beurteilung der kosmetischen Qualität.....	37
4.8	HPLC-Analytik und Probenaufbereitung	37
5	Ergebnisse und Diskussion	38
5.1	SLN und NLC – Physikalische Stabilität	38
5.1.1	Herstellung	38
5.1.2	Langzeitstabilität.....	39
5.1.3	Kristallinität der Lipidmatrix	41
5.1.4	Mikroskopische Untersuchung fester Lipid Nanopartikel (SLN)	47
5.1.5	Scaling up des Herstellungsverfahrens.....	49
5.2	SLN und NLC als Lichtschutzsystem.....	52
5.2.1	Placebo SLN und NLC	52
5.2.1.1	Rezepturenentwicklung, Langzeitstabilität	53
5.2.1.2	UV-Absorption wässriger Lipiddispersionen.....	55
5.2.2	Erhöhung des Lichtschutzeffekts von Titandioxid durch Inkorporation in feste Lipidnanopartikel (SLN).....	57
5.2.2.1	Rezepturenentwicklung, Langzeitstabilität	57
5.2.2.2	UV-blockierende Eigenschaften.....	61
5.2.2.2.1	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Lipiddispersionen	61
5.2.2.2.2	Transpore™ Test.....	62
5.2.2.2.3	Sun-to-See™ Test.....	63
5.2.3	Nanostrukturierte Lipidcarrier (NLC) – ein neuartiger Carrier für molekulare Lichtschutzfilter.....	65
5.2.3.1	Lipidscreening.....	65
5.2.3.2	Rezepturenentwicklung, Langzeitstabilität	71
5.2.3.3	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Lipiddispersionen.....	71
5.2.4	NLC mit inkorporierter Mischung chemischer Lichtschutzfilter.....	73
5.2.4.1	Lipidscreening.....	73
5.2.4.2	Rezepturenentwicklung, Physikalische Stabilität	78
5.2.4.3	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Lipiddispersionen.....	86
5.2.5	Entwicklung einer Sonnenschutzformulierung mit SPF 25.....	90

5.2.5.1	Lipidscreening für molekulare und partikuläre Filter.....	90
5.2.5.2	Herstellung von NLC-Dispersionen mit molekularen und partikulären Blockern	97
5.2.5.2.1	Physikalische Stabilität	101
5.2.5.2.2	In vitro-Schutzwirkung der NLC-Dispersionen.....	105
5.2.5.3	NLC-Dispersionen mit erhöhter Beladung chemischer und physikalischer Filter	110
5.2.5.3.1	Physikalische Stabilität	113
5.2.5.3.2	In vitro-Schutzwirkung der NLC-Dispersionen.....	116
5.2.5.4	Erhöhung der Konzentration des partikulären Filters.....	118
5.2.5.4.1	Physikalische Stabilität	123
5.2.5.4.2	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen	127
5.2.5.4.3	SPF in vitro-Bestimmung	128
5.2.5.5	Entwicklung einer Hydrogelformulierung	129
5.2.5.5.1	Physikalische Stabilität	132
5.2.5.5.2	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen	136
5.2.5.5.3	SPF in vitro-Bestimmung	137
5.2.5.6	Übertragung auf den Technikumsmaßstab – Scaling up.....	139
5.2.5.6.1	Physikalische Stabilität	141
5.2.5.6.2	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen	143
5.2.5.6.3	SPF in vivo- und Wasserfestigkeitsbestimmung einer NLC-Dispersion und Nanoemulsion.....	144
5.2.5.7	Entwicklung einer Cremeformulierung.....	146
5.2.5.7.1	Physikalische Stabilität	149
5.2.5.7.2	UV-blockierende Eigenschaften wässriger Dispersionen	152
5.3	NLC als Träger für Retinol und Titandioxid.....	154
5.3.1	Rezepturentwicklung hinsichtlich der Stabilität von Retinol	154
5.3.2	Physikalische Stabilität retinolhaltiger NLC-Dispersionen.....	157
5.3.3	Kombination von Hautpflege und Sonnenschutz	160
5.3.4	Rezepturentwicklung – Inkorporierung von NLC in Emulsionen	161
5.3.5	Unterschiede der kombinierten Systeme	163
5.3.6	Physikalische Stabilität.....	164
5.3.7	Retinolstabilität.....	167
5.3.8	UV-blockierende Eigenschaften.....	168
5.3.9	Kosmetische Qualität – Erhöhung der Transparenz	169
6	Zusammenfassung der Arbeit	171
7	Literaturverzeichnis	175

Inhaltsverzeichnis

8	Publikationsliste.....	190
9	Danksagung.....	193
10	Lebenslauf.....	194