Abstracts

Firmenseminar der Firma KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, Leichlingen

„Dermale Rezepturen mit lamellaren Grundlagen"

Gesellschaft für Dermopharmazie

Vorsitzende:
Prof. Dr. Rolf Daniels, Tübingen
Dr. Gerd. Wolf, Grafschaft-Ringen

Seminaris CampusHotel, Berlin

16. GD Jahrestagung am 1. - 3.3.2012

Firmenseminar: Dermale Rezepturen mit lamellaren Grundlagen

Lamellare Systeme – ein Überblick

Prof. Dr. Rolf Daniels,
Pharmazeutische Technologie,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Lamellare Systeme zeichnen sich durch einen regelmäßigen, schichtartigen Aufbau aus. Im menschlichen Organismus finden sich solche Strukturen als Lipiddoppelschichten in den Zellmembranen. Darüber hinaus sind die lamellaren Strukturen der Stratum corneum-Lipide wesentlich an der Ausbildung der Barrierefunktion des Stratum corneums beteiligt [1]. Diese multilamellaren, interzellulären Lipidschichten haben eine charakteristische Zusammensetzung. Hauptsächlich bestehen sie aus einem Gemisch aus Ceramiden, Cholesterol, Cholesterolestern und freien Fettsäuren.

Lamellare Systeme werden auch von vielen synthetischen Tensiden gebildet, wenn sie in ausreichend hoher Konzentration vorliegen und diese amphiphilen Substanzen aufgrund ihrer molekularen Struktur, das heißt einem ausgewogenen Verhältnis von hydrophilem und lipophilem Molekülteil, eine Doppelschichtanordnung zulassen. Die hierbei gebildeten Strukturen sind den lyotropen Mesophasen (Flüssigkristallen) zuzuordnen. In vielen O/W-Emulsionen und -Cremes, bei denen zur Emulsionsstabilisierung tensidische Emulgatoren eingesetzt werden, sind daher ebenfalls lamellare Strukturen zu finden. Sie bilden sich an der Öl-Wasser-Phasengrenze und schützen die disperse Phase vor Koaleszenz. Außerdem können sie in der äußeren wässrigen Phase von O/W-Cremes ein lamellares Gerüst aufbauen, das für die Streichfähigkeit der Creme sorgt.

Phospholipide sind natürlich vorkommende amphiphile Moleküle, die unter der Bezeichnung Lecithin (E 322) in unterschiedlichsten Formen Verwendung finden. Lecithin und Lysolecithin, ein Hydrolyseprodukt des Lecithins, können als hydrophile Emulgatoren eingesetzt werden, die in gleicher Weise wie synthetische Emulgatoren O/W-Emulsionen stabilisieren. Daneben kann Phosphatidylcholin (PC), ein Bestandteil des Lecithins, in seiner nativen Form oder als hydriertes PC eingesetzt werden. Beide bilden bevorzugt Lipiddoppelschichten aus, die sich in ihrem Verhalten aber deutlich unterscheiden. Natives PC mit seinen ungesättigten Fettsäuren bildet relativ flexible lamellare Strukturen aus, während hydriertes PC aufgrund seiner wesentlich höheren Phasenübergangstemperatur eher starre Doppelschichten bildet. Die hohe Flexibilität der Doppelschichten aus nativem PC macht man sich im Bereich der Liposomen zu Nutze, um deren Hautpenetration zu fördern. Die starre Struktur der hydrierten PC verhindert dagegen eher eine Penetration und bildet dadurch eine gute Voraussetzung für Zubereitungen, die der Barriererekonstitution dienen. Allerdings bilden sich die lamellaren Strukturen der hydrierten Phospholipide nicht spontan, sondern erfordern bei der Herstellung einen hohen Energieeintrag. Dermal einsetzbare Produkte können durch Zusatz von hautverwandten Lipiden und unter Einsatz der Hochdruckhomogenisation hergestellt werden.

Der Nutzen solcher Formulierungen im Vergleich zu konventionell mit hydrophilen Emulgatoren stabilisierten lipidhaltigen Formulierungen konnte durch Untersuchungen von Wohlrab et al. belegt werden [2].

Literatur:

[1] Wepf, R., Neubert, R., Stratumcorneum: Struktur und Morphologie einer hoch effizienten Barriere. Pharm. Ztg. 152(17) (2007) 1506-1513.

[2] Wohlrab, J., Klapperstuck, T., Reinhardt, HW., Albrecht, M.:Interaction of Epicutaneously Applied Lipids with Stratum Corneum Depends on the Presence of either Emulsifiers or Hydrogenated Phosphatidylcholine. Skin Pharmacol. Physiol. 23(6) (2010) 298-305

Firmenseminar: Dermale Rezepturen mit lamellaren Grundlagen

Anwendung und Grenzen lamellarer Systeme

Dr. Hans Lautenschläger
KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, Leichlingen

Die Plasma-Membranen der Zellen und die Hautbarriere besitzen submikroskopische lamellare Strukturen, die wegen ihrer physikalischen, chemischen und physiologischen Kompatibilität für topische Hydro-Lipid-Formulierungen von Interesse sind. Topische lamellare Systeme orientieren sich daher in der Regel an den natürlichen Vorbildern und nutzen Phosphatidylcholin, Ceramide, Sterine und Fettsäuren als strukturbildende Elemente.

Hydriertes Phosphatidylcholin (PC-H) ist eine relativ preiswerte Komponente in so genannten Derma-Membran-Strukturen, deren Hauptanwendungsbereich der Hautschutz ist. Die Fettsäurebesetzung des PC-H, bestehend aus gesättigten C18- und C16-Säuren, bestimmt den planaren Aufbau der Bilayer. Das mittels Säulenchromatographie aus Soja-Lecithin fraktionierte native Phosphatidylcholin (PC) mit 80 - 90 % Linolsäure in der Fettsäurebesetzung erzeugt zelluläre Bilayer (Liposomen). Liposomen verstärken die Penetration von Wirkstoffen. Mit Lipiden lassen sich aus Liposomen Nanodispersionen mit Monolayern erzwingen, die zusätzlich lipophile Wirkstoffe enthalten können.

Mit Mischungen aus PC und PC-H können die Funktionen Hautschutz und Transport von Wirkstoffen bei gleichzeitig sehr geringem Auswascheffekt stufenlos eingestellt werden. Der Grad der Lamellarität ist dabei von untergeordneter Bedeutung. PC-Nanodispersionen sind biologisch abbaubar und erfordern seitens der europäischen Kosmetikverordnung keinen erhöhten Aufwand bei den Sicherheitsbewertungen (Nanopartikelproblematik).

Die Stabilität lamellarer Systeme ist eine Herausforderung in mehrfacher Hinsicht: PC und PC-H inaktivieren fast alle Konservierungsstoffe. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren des PC in Liposomen und Nanodispersionen müssen gegen die Hydroperoxidbildung geschützt werden. PC und PC-H sind typische Phasentransfer-Katalysatoren und neigen insbesondere bei höheren Tempe¬raturen, langer Lagerung oder höherem pH zur Lysophosphatidylcholin-Bildung (Abspaltung eines Fettsäurerestes durch Hydrolyse). Je nach Zusatz weiterer Formulierungsbestandteile können Übergänge zu W/O- oder O/W-Emulsionen erfolgen, die sich äußerlich durch Konsistenzänderungen bemerkbar machen. Die Scherkräfte hochtouriger Rührorgane wirken dabei beschleunigend. Oberflächenaktive Stoffe (Emulgatoren, Tenside) zerstören die Strukturen. Nicht alle Hilfs- und kosmetischen sowie pharmazeutischen Wirkstoffe sind kompatibel. Viele Gelbildner auf Polysaccharidbasis sowie Carbomere wirken dagegen stabilisierend. Bezeichnenderweise haben die nicht kompatiblen Stoffe als solche vielfach eine ungünstige Hautverträglichkeit, so dass sie von vornherein für die Anwendung lamellarer Systeme bei Problemhäuten weniger geeignet sind. Parfümstoffe verbieten sich darüber hinaus bei erhöhten Penetrationsraten (Liposomen, Nanodispersionen). Dagegen führt die Kombination mit Naturstoffen wie Phytosterinen, Terpenen, Polyphenolen, Ceramiden, Amiden, Vitaminen und

Glyceriden essenzieller Fettsäuren zu hochwirksamen Hautpflegeprodukten.

Wasserfreie Formulierungen mit den Komponenten lamellarer Systeme sind ebenfalls für die Anwendung auf Problemhaut gut geeignet.

Literatur:

- Schöffling U, „High Tech“ und „Bio“ im Cremetopf, Neuer Ansatz bei Dermokosmetika verbessert das Hautbild bei trockener, geschädigter und empfindlicher Haut, PTA heute 2002;2:8-18

- Reinhardt HW, Gedanken zur sinnvollen Magistral-Rezeptur, Kosmetische Medizin 2006;27(1):30-31

- Valenta C, Stabilität: Cyproteronacetat in magistralen Zubereitungen, Österreichische Apotheker-Zeitung 2002;56:676–678

- Valenta C, Salbengrundlagen; ÖAZ 2005;16:770-773

- Lautenschläger H, Liposomes, Handbook of Cosmetic Science and Technology (Barel AO, Paye M and Maibach HI), 155-163, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton 2006

- Lautenschläger H, Universelle Basiscremes mit Membran-Struktur für Hautpflege, Haut¬schutz und Dermatika, Österreichische Apothekerzeitung 2002;56(14):679

- Lautenschläger H, Dermopharmazie – Dekorative Kosmetik für die Problemhaut, Pharma¬zeutische Zeitung 2008;153(8):28-30

- H. Lautenschläger, Korneotherapie - Bindeglied zwischen Dermatologie und Kosmetik, KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, Leichlingen 2011 (ISBN 978-3-00-035755-8)

Firmenseminar: Dermale Rezepturen mit lamellaren Grundlagen

Lamellare Rezepturen in der Praxis

Dr. Gerd Wolf,
Robert-Koch-Apotheke, Grafschaft-Ringen

Ein historischer Rückblick auf die offizinellen Grundlagensysteme, welche noch heute in Individual–Rezepturen verordnet und verarbeitet werden, führt zu der Schlussfolgerung, dass die meisten recht betagt sind und es kaum echte Neuentwicklungen gibt. Viele Neu-Aufnahmen von hydrophoben Salben, lipophilen und hydrophilen Cremes oder O/W-Lotions in das Deutsche Arzneibuch (DAB), in den Deutschen Arzneimittel Codex (DAC) oder das Neue Rezeptur Formularium (NRF) erfolgten erst nach längerer Einführung in Fertig–Dermatika, gewissermaßen nach einem Druck durch die Realität.

Echte Innovationen auf dem Gebiet der Vehikel-Systeme haben in den letzten Jahrzehnten eigentlich nur im Bereich der Körperpflegeprodukte und Kosmetika stattgefunden. Hierzu gehört auch das DMS–System.

Es ist verständlich, dass wegen der vielen Vorzüge Dermatologen und Apotheker sehr gerne derartige innovative Systeme in die Rezeptur eingeführt sehen möchten. Hierbei hat jedoch der Gesetzgeber in Form des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) gesetzliche Hürden aufgebaut, die eine schnelle Übernahme ausschließen.

Für jeden Wirk- und Hilfsstoff, also auch für ein Vehikel-System, muss jeweils die so genannte „pharmazeutische Qualität“ durch ein valides Analysenzertifikat, das auf einer Monographie eines Arzneibuchs basieren sollte, nachgewiesen werden. In der Apotheke muss bei der Eingangskontrolle mindestens die Identität überprüft werden. Erst dann darf der Wirk- oder Hilfsstoff in Rezepturen eingesetzt werden.

Ein erster Vorstoß hinsichtlich der Erstellung einer Monographie im DAC führte zu der Erkenntnis, dass das DMS-System mit einem Patent belegt ist, zumindest was die Benutzung des Namens betrifft. Solche Hilfsstoffe beziehungsweise Grundlagen- Systeme im DAC zu monographieren, erscheint gemäß der Aussage des Leiters des ZL (Zentrallaboratorium der Deutschen Apotheker) sehr schwierig bis fast unmöglich.

Sollen Wirkstoffe in das neue DMS-System eingearbeitet werden, muss auf jeden Fall die Kompatibilität und Stabilität hiermit überprüft werden. Auf Grund der Gegenwart von Carbomer-Gelen in den meisten DMS-Grundlagen sollten insbesondere dessen Stabilitätsoptimum von pH 6 – 8 beachtet werden. Erfordern Stabilitätsoptima von Wirkstoffen eine Einstellung des pH-Werts im sauren oder basischen Milieu, so kann mit einer Viskositätserniedrigung bis hin zur Verflüssigung des DMS-Produkts gerechnet werden.

Die von einzelnen Firmen vorgelegten Kompatibilitätstabellen widersprechen sich zum Teil in ihren Angaben, zum Beispiel beim Polidocanol. Durch seine oberflächenaktiven Eigenschaften dürfte die lamellare Struktur der DMS-Systeme nach kurzer Zeit zerstört werden, was sich in einer

Verflüssigung widerspiegelt. Dies gilt in gleicher Weise für den Zusatz von O/W-Emulgatoren beziehungsweise hydrophilen Cremes.

Sofern die gesetzlichen Hürden abgebaut, mögliche Kompatibilitätsprobleme mit den Carbome-Gelen beachtet und schließlich eine schnelle Beschaffbarkeit über den Pharmazeutischen Großhandel erzielt würden, stünde der regelmäßigen Verwendung von DMS in der Apothekenrezeptur nichts im Wege.