Kosmetische Formulierungen mit Phospholipiden und Liposomen — Umfeld und Zusammenhänge*)

Hans Lautenschläger,
Joachim Röding**)

Teil 1

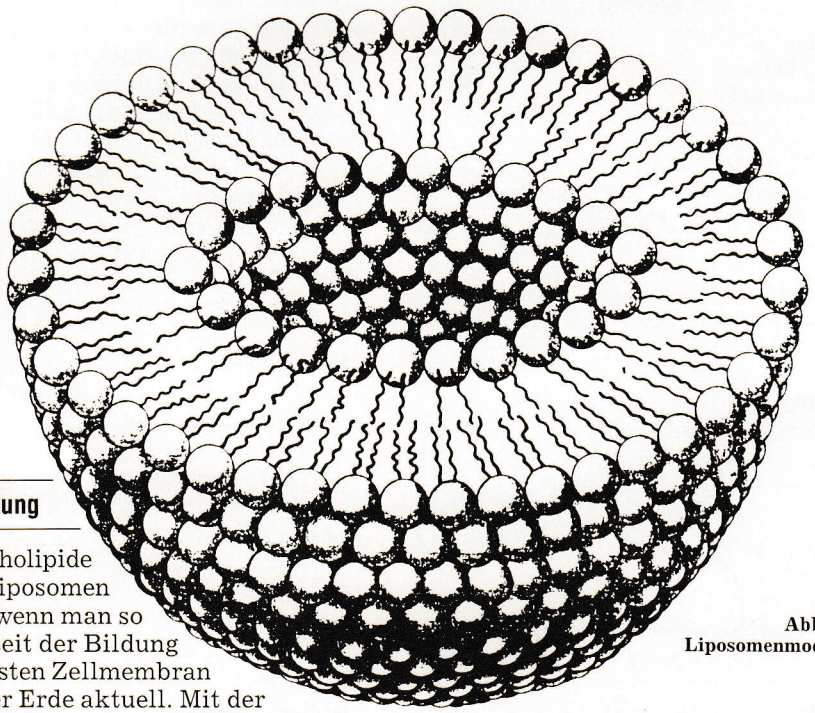


Abb. 1: Liposomenmodell

Einleitung

Phospholipide und Liposomen sind, wenn man so will, seit der Bildung der ersten Zellmembran auf der Erde aktuell. Mit der Entdeckung der Liposomen durch *Bangham (1)* haben gleichermaßen auch die Phospholipide eine Auferstehung erfahren. Seitdem hat sich die pharmazeutische Forschung sehr intensiv mit der parenteralen Anwendung von Liposomen auseinandergesetzt, jedoch ohne durchschlagenden Erfolg. Erst mit der Einführung des ersten liposomalen Kosmetikums mit dem Namen „Capture" 1987 (BRD) wurden die praktischen topischen Anwendungsmöglichkeiten von Phospholipid-Vesikeln mit Membranstruktur und deren Durchsetzbarkeit am Markt deutlich.

Man kann davon ausgehen, daß die topischen Anwendungen auch in nächster Zukunft die größte Bedeutung haben werden.

Anhand der Zusammensetzung, der Eigenschaften und der Anwendungen von Liposomen werden im folgenden auch die Eigenheiten der Phospholipide erläutert.

Membran-bildende Amphiphile

Liposomen sind als kugelförmige Vesikel definiert, deren Membranen aus einer Doppelschicht von amphiphilen Molekülen bestehen, deren lipophile Schwänze in das Innere der Doppelschicht zeigen und deren polare Köpfe in das Innere der Vesikel gerichtet sind sowie die Außenfläche der Vesikel belegen (Abb. 1).

Niosomen sind chemisch gesehen ein Spezialfall der Liposomen. Die Hauptbestandteile der Niosomen sind neben ethoxylierten Fettalkoholen häufig synthetische lineare oder verzweigte Polyglycerinether (Abb. 2):

$$R\text{-}(O\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}\text{-}CH_2)_n\text{-}OH$$

Abb. 2: Polyglycerinether

wobei n meist 3, und R meist Hexadecyl bedeuten. Andere Formulierungsbestandteile können Cholesterin und Dicetylphosphat sein (2) (3) (4).

Liposomen im allgemeinen Sprachgebrauch sind aus unterschiedlichen Phospholipiden natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Ursprungs zusammengesetzt, wobei die Hauptkomponente meist aus Phosphatidylcholin (Abb. 3) besteht:

$$\begin{array}{l} CH_2\text{-}O\text{-}CO\text{-}Fettsäurerest \\ | \\ CH\text{-}O\text{-}CO\text{-}Fettsäurerest \\ | \qquad\quad - \qquad\qquad\qquad + \\ CH_2\text{-}O\text{-}PO_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_3 \end{array}$$

Abb. 3: Phosphatidylcholin

Nebenkomponenten können Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinosit, Phosphatidylserin, Phosphatidsäure etc. sein (5) (6) (7).
Sphingolipide, die sich chemisch gese-

*) Vortrag anläßlich der SEPAWA-Jahrestagung 1989, Bad Dürkheim, 5. 10. 1989

**) Die Autoren sind Mitarbeiter der Nattermann Phospholipid GmbH, P.O.Box 350120, D-5000 Köln 30

hen vom Sphingosin ableiten, können in Form ihrer natürlichen Derivate, dem Ceramid (Abb. 4), der Cerebroside und der Sphingomyeline ebenfalls Vesikel bilden, wobei diese üblicherweise im Gemisch vorliegen und je nach Herkunft eine unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen.

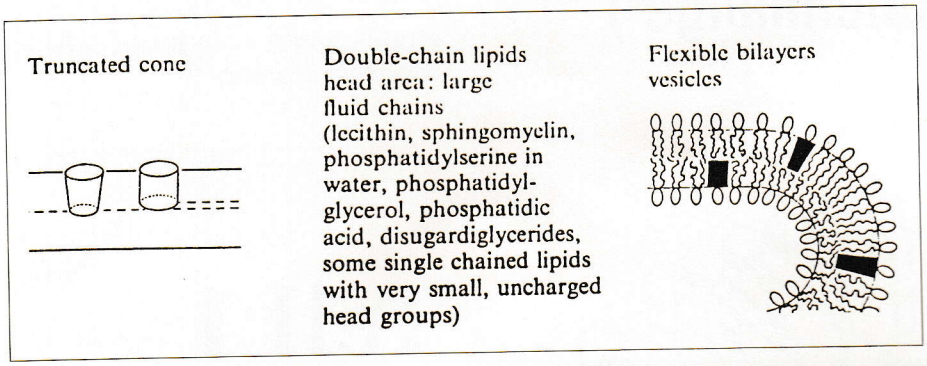


Abb. 6: Anordnung der Liposomenbildner im Vesikel (Israelachvili et al. (1980))

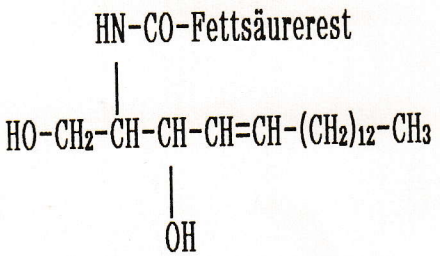


Abb. 4: Ceramid

Weitere Doppelschicht-bildende Amphiphile sind z. B. Dialkylphosphate, N.N-Dimethyl-N.N-dialkylammoniumsalze (8) und Carbonsäurediester der Saccharose (9) (Abb. 5).

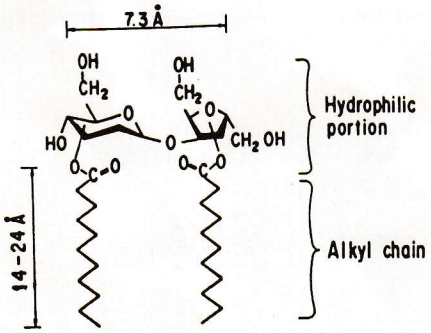


Abb. 5: Saccharosediester (Y. Ishigami und H. Machida (1989))

Allen membranbildenden Amphiphilen gemeinsam ist eine sehr kleine kritische Micellenkonzentration (CMC) von ca. 10^{-8} mol/l und weniger. Z. B. beträgt die CMC des Dipalmitoylphosphatidylcholins 4.6×10^{-10} mol/l; übliche Tenside liegen bei ca. 10^{-3} mol/l. Die niedrigen kritischen Micellkonzentrationen sind vermutlich eine der wesentlichen Ursachen für die extrem gute Hautfreundlichkeit dieser Stoffe, da die Aggressivität eines oberflächenaktiven Stoffes im allgemeinen mit der Konzentration der freien Moleküle korreliert.

Im Membran-Verband haben diese Moleküle meist die Form von schwach konischen stumpfen Kegeln oder Zylindern (10) (Abb. 6):

Amphiphile, die von diesen Formen abweichen, benötigen entsprechend höhere Mengen an Stabilisatoren, z. B. Cholesterin.

Unter den Gesichtspunkten Verfügbarkeit, Standardisierung und vorhandene Literaturdaten nehmen als Liposomenrohstoffe die Phospholipide die Spitzenstellung ein, gefolgt von den Niosomenrohstoffen.

Zum „Wirkungsmechanismus" von unbeladenen („leeren") Liposomen

Die Komplexität der Eigenschaften von Liposomen kann am besten anhand von leeren Liposomen aus ungesättigten Phospholipiden verdeutlicht werden.

Der menschliche Körper setzt sich aus rund 6×10^{13} Zellen mit einer Membranfläche von ca. 35 000 m^2 zusammen (11). In deren Doppelschichten aus Phospholipiden eingebettet sind Proteine, Glycoproteine, Glycolipide und Cholesterin (12) (Abb. 7):

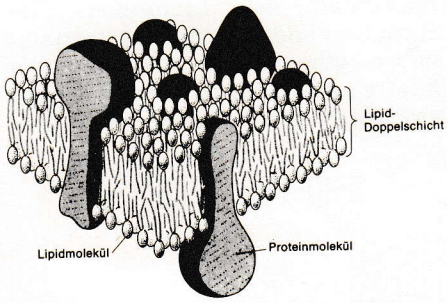


Abb. 7: Modell der Zellmembran (A. Bruce et al. (1986))

Diese Anordnung wird stabilisiert durch:

- Ionische Wechselwirkungen
- Wasserstoffbrücken
- Polare Wechselwirkungen
- Charge-Transfer-Wechselwirkungen
- Van der Waals-Kräfte

Ähnliche Wechselwirkungen treten daher auf, wenn Phospholipide — und dies gilt insbesondere für Liposomen — in Form von Dermatika und Kosmetika auf die Haut appliziert werden, d. h. sie bilden leicht Assoziate mit den an der Hautoberfläche und in der Haut befindlichen Proteinen, Kohlenhydraten und Lipiden. Dies erklärt die in 4 Phasen ablaufende potentielle Wirkung der Phospholipide (Abb. 8):

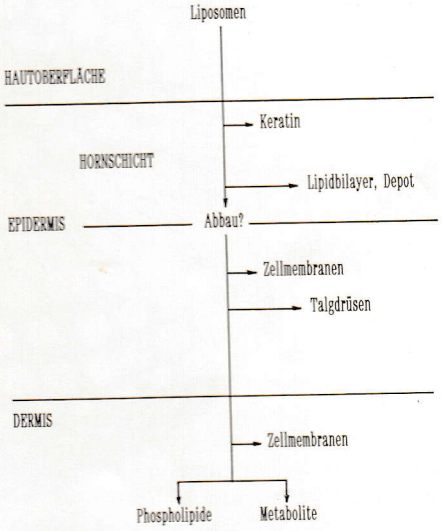


Abb. 8: Potentielle Wirkungen von Liposomen an der Haut (schematisch vereinfacht)

1. In der ersten Phase werden die Phospholipide oberflächlich an das Keratin der Hornschicht gebunden (vgl. Interaktionen mit Membranproteinen: (13)). Dieser Vorgang ist verantwortlich für das spontan nach der Applikation einsetzende Gefühl eines Überzuges der Haut. Die Hautoberfläche wird durch diesen Film lipophilisiert, wobei der Film mit Wasser nicht und mit Tensiden nur langsam wieder entfernt werden kann. Der Film vermindert durch seine schwach okklusive Wirkung den transepidermalen Wasserverlust und stärkt damit die Barriere-Funktion der Haut, was insbesondere trockener Haut zugute kommt (14).

Durch diese starke Affinität zum Keratin wird aber bereits ein Teil der Liposomen abgebaut. Das gleiche geschieht vermutlich an den Lipiddop-

pelschichten der Hornschicht. Diese Schichten, die als „interzellulärer Zement" durch die Keratinosomen gebildet werden (15) und deren Zusammensetzung sehr komplex ist (16), üben eine wichtige Barrierefunktion aus und beeinflussen den transepidermalen Wasserverlust ungleich stärker.

Dies ist wichtig zu realisieren, um zu entscheiden, ob über eine niedrige Dosierung diese Effekte oder über eine höhere Dosierung noch *weitere Wirkungen* erreicht werden sollen (siehe unten). Die meisten liposomalen Kosmetika dürften auf Grund ihrer Dosierung die Hornschicht über eine Phospholipid-Keratin-Wechselwirkung und über eine Einlagerung in die Lipiddoppelschichten beeinflussen.

2. In der zweiten Phase werden möglicherweise die noch nicht gebundenen Phospholipide, und dies gilt insbesondere für noch intakte Liposomen, in die tieferen Hautschichten eingeschleust (17).

Hier macht sich wiederum die Herkunft der Phospholipide aus Membranen bemerkbar, denn sie werden rasch wieder von den Zellmembranen aufgenommen. Dies konnte von Bonnekoh et al. (18) anhand von humanen HaCaT-Keratinocyten in vitro gezeigt werden, die exogen zugeführten Liposomen aus Soja-Phospholipiden sehr rasch internalisieren, wobei eine Fluidisierung der Membranen festgestellt werden konnte.

Ob dieser Mechanismus tatsächlich über die oft diskutierte direkte Aufnahme von Liposomen (19) oder aber erst über deren Auflösung zu den einzelnen Phospholipidmolekülen oder gar deren Abbau zu ihren Einzelbestandteilen verläuft, ist z. Zt. nicht klar, spielt aber letztendlich bei den hier beschriebenen „leeren" Liposomen vermutlich keine entscheidende Rolle.

Fest steht, daß durch mehrfach ungesättigte (Linolsäure- und α-Linolensäure-haltige) pflanzliche Phospholipide die Fluidität und die Durchlässigkeit der Membranen erhöht wird (20).

Bestätigt wird die Penetration der Phospholipide auch durch eine Studie am Institut für medizinische Balneologie und Klimatologie der Universität München (21) (22) (Abb. 9, 10).

In dieser Studie wurde ein Liposomenkonzentrat, das mit monoklonalen Antikörpern beladen war, in vivo auf Schweinehaut appliziert. 40 Min. später konnte der Antikörperkomplex sowohl in der Epidermis als auch in der Dermis durch spezifisches Anfärben nachgewiesen werden (APAAP-Technik) (Abb. 9, rötliche Anfärbung). Der Antikörper selbst kann nicht in die Haut eindringen (Abb. 10, blaue Färbung). Eingesetzt wurde ein 10%iges Liposomenkonzentrat, bestehend aus hochungesättigten Phospholipiden (Phosphatidylcholingehalt: ca. 8% bezogen auf das Konzentrat) mit einer Fettsäurebesetzung von ca. 70% Linolsäure. Die Präparation enthielt keinerlei zusätzliche Formulierungshilfsmittel. Der mittlere Durchmesser der Liposomen betrug ca. 150 nm.

Diese Studie hat qualitativen Charakter.

Die Resorption hochungesättigter Phospholipide (nicht-liposomal) durch die Haut wurde bereits früher durch radioaktive Markierung nachgewiesen (23). Nicht eindeutig bewiesen ist, ob die „Transitroute" transepidermal (interzellulär, transzellulär) oder durch die Schweißdrüsen oder die Haarfollikel erfolgt.

3. In einer dritten Phase kann die in den mehrfach ungesättigten Phospholipiden chemisch gebundene Linolsäure möglicherweise die Funktion der Talgdrüsen unterstützen (Abb. 8).

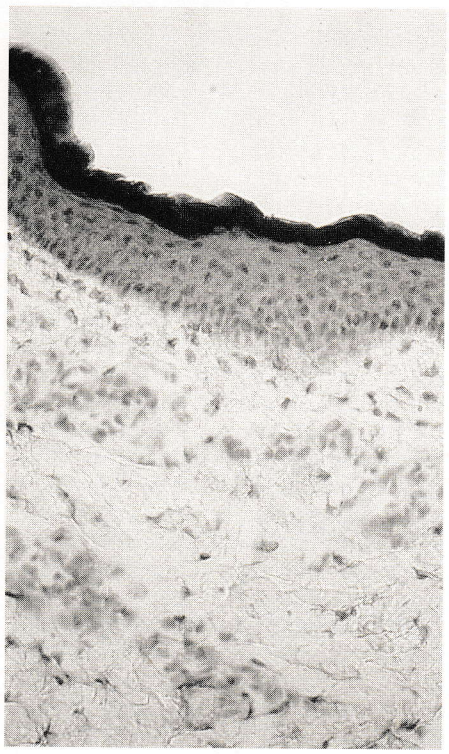
Abb. 9, 10: Schnitte durch die Schweinehaut. Abb. 9: Liposomenformulierung mit Antikörper; Abb. 10: Vergleich ohne Liposomen (C. Artmann und H. Pratzel (1988))

Ein Teil freier Linolsäure entsteht mit Sicherheit bereits durch partielle Hydrolyse aus den von der Hornschicht aufgenommenen Phospholipiden und verteilt sich als solche in der Epidermis.

Bekannt ist, daß eine Unterversorgung der Talgdrüsen mit dieser Fettsäure zu verstärkter Comedon- bzw. Pickel-Bildung führt (24). Umgekehrt wirken topisch applizierte gesättigte Fettsäuren und deren Ester häufig comedogen (25). Inwieweit auch ein positiver Einfluß bei atopischer Dermatitis, wie er z. B. bei der Applikation Linol- und γ-Linolensäure-reichen Ölen (Borretschöl, Nachtkerzenöl) zu beobachten ist (26), erreicht werden kann, bleibt abzuwarten.

4. In einer vierten Phase kann der Organismus aus den essentiellen Fettsäuren neben dem zur Energiegewinnung notwendigen oxidativen Abbau weitere hochungesättigte Fettsäuren synthetisieren (Abb. 11).

So entstehen z. B. aus der durch Phospholipasen freigesetzten Linolsäure über γ-Linolensäure (6,9,12-$C_{18:3}$) und Dihomo-γ-linolensäure (8,11,14-$C_{20:3}$) die Arachidonsäure (5,8,11,14-$C_{20:4}$) mit ihren Metaboliten (Prostacyclin, Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene etc.) und entsprechend aus α-Linolensäure (9, 12, 15-$C_{18:3}$) über Eico-



sapentaensäure (5,8,11, 14,17-$C_{20:5}$) die Docosahexaensäure (4,7,10,13,16,19-$C_{22:6}$) und ihre Metabolite (27).
Von Phospholipiden bzw. Lecithin sind bis heute keine Nebenwirkungen bekannt. Lecithin hat bei der FDA den GRAS-Status (generally recognized as save) und ist sowohl im Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelbereich zugelassen (28).

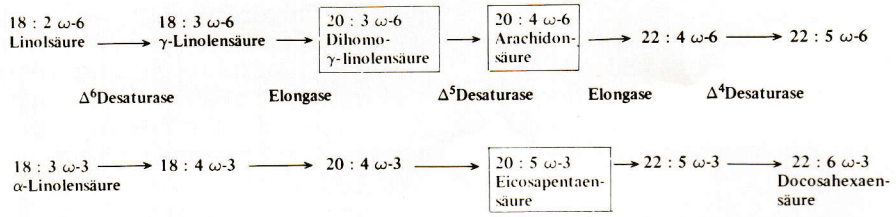


Abb. 11: Metabolismus von Linolsäure und α-Linolensäure (S. Fischer (1987))

Zu erwähnen ist, daß Phospholipide in anderen physiologischen Bereichen Schutzfunktionen erfüllen, so z. B. durch die Bildung der High-Density-Lipoproteine (HDL), die einen bedeutenden Schutzfaktor gegen Fettstoffwechselerkrankungen wie der Atherosklerose darstellen (29). Zu ergänzen ist der Schutz der Magenschleimhaut durch Phospholipide bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die einen Reiz auf die Mucosa des Magen-Darm-Traktes ausüben (30) (31) (32).

Zusammenfassend muß jedoch nochmals betont werden, daß bei den hier geschilderten „Wirkmechanismen" von Leerliposomen auf und in der Haut z. Z. noch mehr Fragen als Fakten vorliegen und daß erst weitere biologische Meßergebnisse die Tragfähigkeit dieses Konzeptes für den dermatologischen Bereich zeigen werden.

Es gibt bis heute keine exakten Angaben über die Penetration intakter topisch applizierter Liposomen durch die Haut in das lebende Gewebe. Weiterhin ist bisher nicht erwiesen, ob nicht auch geeignete „klassische" Phospholipidformulierungen vergleichbare Wirkungen zeigen, wobei dies speziell auch für die penetrationsverstärkende Wirkung beladener Liposomen gilt. Fest steht aber auch, daß „vergleichbare" klassische Phospholipidformulierungen sehr schwer zu realisieren sind, da der „Normalzustand" von Phospholipiden naturgemäß eben das Liposom ist.

Dosierungen

Aus den aufgezählten potentiellen Wirkmechanismen ergeben sich — wie oben schon erwähnt — erste Anhaltspunkte für die Dosierung von Phospholipiden bzw. Liposomen in Hautpflegepräparaten:

1. Die Dosierung sollte nicht zu niedrig gewählt werden, wenn die Eindringtiefe ein wesentlicher Gesichtspunkt ist.

2. Anzahl und Menge von Additiven in der Formulierung sollte möglichst niedrig gehalten werden, damit die Wirkung nicht durch Interaktionen mit anderen Formulierungsbestandteilen gemindert wird.

3. Es muß darauf geachtet werden, daß tief eindringende Liposomenformulierungen möglichst frei von toxikologisch kritischen Additiven sind, da die in den Liposomen enthaltenen Phospholipide eine penetrationsverstärkende Wirkung ausüben.

4. Wird auf eine gute Wirkstoffverteilung Wert gelegt, die sich auf die Hornschicht beschränken soll, so sind auch Sphingolipide und Niosomen als Liposomengrundstoffe geeignet (2) (3) (33).

5. Es kann damit gerechnet werden, daß die kosmetische Wirkung individuell sehr unterschiedlich ist, da gemäß den diskutierten Wirkungsmechanismen z. B. eine fettige Haut ganz anders reagiert als eine fettarme und trockene Haut. Hier ist es vom Hersteller aus gesehen wichtig, dem jeweiligen Endverbraucher ein in quantitativer und qualitativer Hinsicht optimales Produkt zu empfehlen und entsprechende Informationen in den Beipackzettel aufzunehmen.

Beladene Liposomen

Bei der Verwendung von „beladenen" Liposomen, die sich von den „leeren" Liposomen durch die Speicherung von kosmetisch oder dermatologisch wirksamen Stoffen unterscheiden, ergeben sich bei topischer Applikation die Wirkungen der Phospholipide und ihrer „Beladungen".

Die Speicherung findet grundsätzlich an zwei Orten statt: Im wäßrigen Innenraum der Liposomen (wasserlösliche Stoffe) und in der Hülle (lipophile oder amphiphile Stoffe).

Die Erfahrung zeigt, daß die Beladung in der Hülle fast noch interessanter ist (Beispiele: Vitamin E, Retinoide, Steroide, lipophile und amphiphile Wirkstoffe, pflanzliche Öle), da sie beim Mischen der Liposomen mit anderen Formulierungsbestandteilen, wie z. B. Wasser, weitgehend unbeeinflußt im Liposom verbleibt. Bei wasserlöslichen, im Innenraum der Liposomen befindlichen Substanzen muß dagegen bereits beim Hinzufügen von Wasser — insbesondere bei niedrigen Molekulargewichten — mit Verlusten gerechnet werden.

Diese Verluste lassen sich allerdings dadurch ausgleichen, indem man darauf achtet, daß die Außenphase ähnliche Konzentrationen des im Liposom eingeschlossenen Stoffes enthält. Dies ist z. B. bei den oft eingesetzten wasserlöslichen Natural Moisturizing-Faktoren (NMF) kein Problem. Es sollte hierbei auch bedacht werden, daß bereits bei 10%igen Liposomendispersionen eine sehr dichte Kugelpackung der Liposomen vorliegt, so daß die Außenphase weniger als ein Drittel des Volumens ausmacht. Das folgende Bild zeigt die elektronenmikroskopische Aufnahme einer 1%igen (berechnet als Trockensubstanz) Liposomendispersion (Abb. 12):

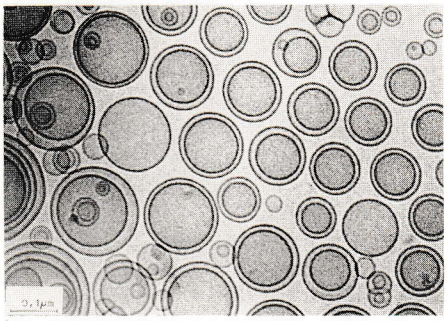


Abb. 12: Kryofixierte Liposomen; 1%ige Dispersion

Abtrennungen von in der Außenphase befindlichen wasserlöslichen Substanzen sind daher im Bereich der Kosmetik und Dermatologie in den meisten Fällen nicht notwendig und auch zu aufwendig.

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Auswahl einer liposomalen Grundformulierung ist deren Phasenumwandlungstemperatur (gel-to-fluid phase transition). Eine niedrige Phasenumwandlungstemperatur, wie z.B. bei ungesättigten Phospholipiden, ermöglicht auch die Beladung mit temperaturempfindlichen Substanzen, wie z.B. Retinoiden, Proteinen, Enzymen etc., während eine hohe Phasenumwandlungstemperatur, wie z.B. bei Verwendung hydrierter oder synthetischer Phospholipide, bedingt durch die Herstellung der Liposomen über dieser Temperatur, hier Grenzen setzt. Andererseits werden gespeicherte Substanzen aus Liposomen mit hoher Phasenumwandlungstemperatur in der Regel langsamer freigesetzt als aus solchen mit einer niedrigeren Phasenumwandlungstemperatur.
Sinn beladener Liposomen ist es, neben ihrer Eigenwirkung die Beladung an den Ort zu bringen, an dem sich ihre kosmetische oder dermatologische Wirkung entfalten soll (Abb. 13). Ist die Hornschicht der Zielort, so hat das Verteilungsverhalten in dieser

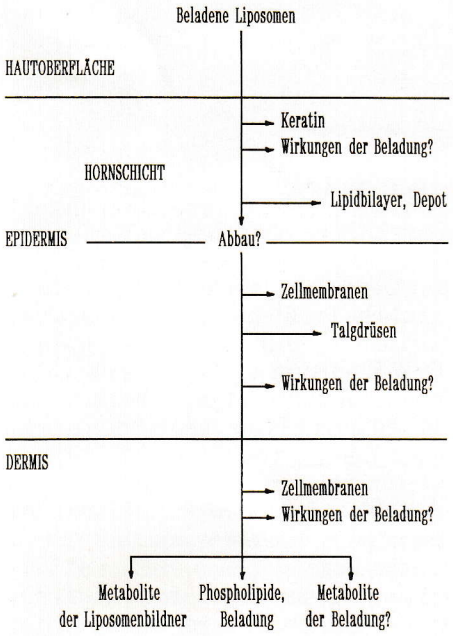


Abb. 13: Potentielle Wirkungen beladener Liposomen in der Haut (schematisch vereinfacht)

Schicht Priorität. Soll ein Transport in tiefere Hautschichten stattfinden, so steht die penetrationsverstärkende Eigenschaft der Liposomen bzw. ihrer Trägerbestandteile, der Phospholipide („penetration enhancer"), im Vordergrund. Es wird vermutet, daß die Lipiddoppelschichten der Hornschicht durch Phospholipide fluidisiert werden. Für die Applikation von Steroiden, Retinoiden etc., die nur nach entsprechender Resorption wirken können, ist dies neben einer gewissen Depotwirkung der Hornschicht die wichtigste Voraussetzung. Inwieweit beladene Liposomen hier auch in lebendes Gewebe penetrieren können, ist bisher nicht bewiesen.

Kosmetische Anwendungen liposomaler Formulierungen

Bei kosmetischen Präparaten werden naturgemäß andere Ziele verfolgt als bei reinen Dermatika. Doch ist festzustellen, daß hier die Übergänge sehr fließend sind und gerade auch vom Gesetzgeber bei pflegender Kosmetik ein Höchstmaß an gesundheitlicher Prävention erwünscht ist (38). Dieser Prävention kommen liposomale Kosmetika sehr entgegen, da die bereits genannten positiven „Nebenwirkungen" des Hilfsstoffs Liposom natürlich auch dem Kosmetik-Konsumenten zugute kommen. Im Vordergrund stehen die folgenden Präparategruppen:

1. Hautpflegemittel mit leeren oder mit Feuchthaltemitteln beladenen Liposomen, die den transepidermalen Wasserverlust vermindern und sich somit zur Behandlung trockener Haut eignen. Potentielle weitere Wirkungen sind Hautglättung und Versorgung der Talgdrüsen mit Linolsäure.

2. Andere Hautpflegemittel mit speziell beladenen Liposomen.

3. Sonnenschutzformulierungen mit UV-Absorbern. Liposomale Formulierungen hätten hier den Vorteil, die Wirkstoffe in der Hornschicht optimal zu verteilen und auch eine gewisse „Wasserfestigkeit" zu erreichen.

4. Liposomal verkapselte Radical-Scavenger und verwandte Substanzen vom Typ des Vitamin E, der Superoxiddismutase (SOD), der Flavonoide etc.

5. Liposomale Formulierungen mit Bräunungsmitteln wie z.B. Tyrosin (39), Dihydroxyaceton etc.

6. Fitneß-Friktionen mit Franzbranntweincharakter, d.h. Einschluß etherischer Öle und evtl. Verzicht auf Alkohol in diesen Formulierungen.

7. Pflegende After-shaves.

8. Sehr milde hautschonende Cleansing-lotions, die gleichzeitig eine pflegende Grundlage bilden. Liposomale Formulierungen können bekanntlich sehr leicht Öle und andere Fettstoffe dispergieren, wirken aber im Gegensatz zu anderen oberflächenaktiven Verbindungen nicht aggressiv. Hindernis ist z.Zt. noch der hohe Preis der Liposomen.

9. Kurspülungen für Kopfhaut und Haare. Die verbesserte Kämmbarkeit des Haares sowie eine konditionierende Wirkung sind auch hier Folge der Assoziatbildung zwischen Phospholipiden und Keratin.

10. Die Zusammensetzung von Ölen zur Behandlung von Schwangerschaftsstreifen, meist bestehend aus natürlichen Triglyceriden, Lecithin und öllöslichen Vitaminen, zeigt eine mögliche Anwendung öl- und vitaminhaltiger Liposomen auf. Die Speicherkapazität stark ungesättigter Liposomen für Lipide liegt bei ca. 30% (W/W; Trockensubstanzen); dies bedeutet, daß eine 10%ige Liposomendispersion bis zu 3% eingekapseltes Öl enthalten kann. Die Speicherkapazität liegt bei hydrierten Liposomen naturgemäß niedriger.

11. Liposomale Ölbäder. Diese könnten gegenüber den konventionellen Ölbädern eine Reihe von Vorteilen haben:

- Die Behandlung großer Hautflächen ist sehr einfach.
- Die austrocknende Wirkung der sonst in diesen Präparaten üblichen Tenside wird gemindert, statt dessen wird im Gegenteil bei Verwendung von Phospholipiden die Barrierefunktion der Haut unterstützt, wobei dieser Effekt evtl. noch verstärkt wird durch die damit verbundene optimale Zuführung chemisch gebundener Linolsäure (pflanzliche Phospholipide). Andererseits können die Liposomen zusätzlich mit Linolsäurederivaten und Vitamin E beladen werden. Linolsäure erhöht ebenfalls innerhalb kurzer Zeit die Barrierefunktion der Haut und senkt den Wasserverlust (34) (35) (36) (37).
- Die Beladung mit etherischen Ölen und anderen Wirkstoffen ist möglich.
- Fettränder in der Badewanne treten nicht auf.

12. Lotionen zur Anwendung nach Bad und Sauna.

Teil 2 folgt in PuK 1/1990

Kosmetische Formulierungen mit Phospholipiden und Liposomen — Umfeld und Zusammenhänge*)

Hans Lautenschläger,
Joachim Röding**)

Teil 2

Abb. 14: EM-Aufnahme einer mit Liposomen angereicherten O/W-Creme nach Gefrierbruch (weitgehende Zerstörung der eingesetzten Liposomen)

Grenzen der Formulierung liposomaler Dispersionen

Die Grenzen der Formulierung liposomaler Dispersionen beginnen dort, wo die Kompatibilität mit anderen Formulierungsbestandteilen endet:

Großen Einfluß auf Liposomen haben Tenside: Ein bekanntes Phänomen ist zum Beispiel die Umwandlung von großen multilamellaren (vielschaligen) Liposomen über große unilamellare (einschalige) in kleine unilamellare Liposomen und letztendlich deren Übergang in Mischmicellen in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration (40). Aus diesem Grund ist auch die Formulierung einer liposomalen Flüssigseife oder eines Shampoos nicht möglich. Der Übergang von Liposomen in Mischmicellen ist allerdings reversibel. Hierauf beruht die sogenannte Dialysemethode zur Herstellung von Liposomen.

Überraschenderweise sind manche Liposomen aber ziemlich stabil gegenüber Amphiphilen wie z. B. Ethanol und Propylenglykol. Dies ist insofern für Dermatika von Interesse, als diese ähnliche Probleme betr. der mikrobiologischen Anfälligkeit zeigen wie O/W-Emulsionen. So können Ethanol in Konzentrationsbereichen von 10—20% und Propylenglykol im üblichen Bereich von 5—10% als Konservierungshilfsmittel verwendet werden. Ohne diese Hilfsmittel ist es fast unmöglich, höherkonzentrierte Liposomendispersionen (5—10%) mit tolerablen Dosierungen an Konservierungsmitteln zu konservieren, da diese Dispersionen ein excellentes Nährmedium abgeben und in der Wasserphase keine ausreichenden Biocid-Konzentrationen erreicht werden. Als Alternative kommt nur die Sterilherstellung in Frage.

Das Problem der Kompatibilität mit Tensiden stellt sich immer wieder, wenn liposomale Dermatika in Creme-Form formuliert werden sollen. Hier wird häufig übersehen, daß beim Mischen einer im Gleichgewicht vorliegenden Liposomendispersion mit einer stabilen Emulsion zwangsläufig

*) Vortrag anläßlich der SEPAWA-Jahrestagung 1989, Bad Dürkheim, 5. 10. 1989

**) Dr. Hans Lautenschläger, Dr. Joachim Röding, c/o Nattermann Phospholipid GmbH, P.O.Box 350120, D-5000 Köln 30

ein Ungleichgewicht entsteht (Abb. 14):

Es kommt zu Austauschvorgängen, die oft zu Ungunsten der Liposomen enden. Sichtbar werden diese Vorgänge insbesondere bei Streßtesten bei erhöhter Temperatur. In Gelformulierungen sind die Verhältnisse naturgemäß wesentlich einfacher, auch was die Analytik betrifft (41) (Abb. 15):

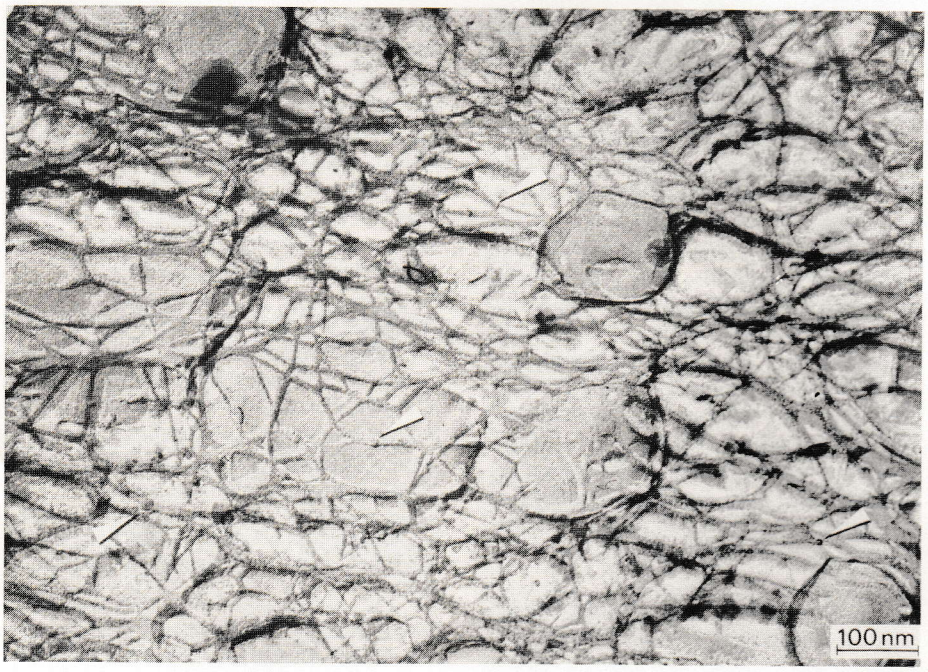


Abb. 15: EM-Aufnahme eines liposomalen Hautpflegegels nach Gefrierätzung (*T. Müller, J. Röding, H. Lautenschläger* (1989))

Die Aufnahme (Abb. 15) zeigt Liposomen in einer Gelmatrix aus Xanthan und Aloe-Vera.

Lipidreiche Systeme

Das bereits erwähnte Thema der Kompatibilität von Liposomen mit Tensiden resultiert aus dem Wunsch des Herstellers, dem Verbraucher seine altgewohnte Creme wieder einmal neu, nun mit Liposomen, zu präsentieren. Der Verbraucher andererseits ist an das Creme-Gefühl gewöhnt und hat ein gewisses Mißtrauen gegenüber einem farblosen und gar durchsichtigen flüssigen Gel.

Manche Hersteller von Kosmetika schlagen daher ihren Kunden eine 2-Phasen-Behandlung vor: zuerst Applikation der liposomalen Formulierung und darauffolgend die übliche Tages- oder Nachtcreme. Aus der Sicht der Verfügbarkeit der Liposomen ist dies — wie bereits bei der Diskussion über Dosierungen erwähnt — sicher eine gute Lösung, insbesondere wenn bei der liposomalen Formulierung auf die sparsame Anwendung von die Verfügbarkeit einschränkenden Additiven geachtet wird.

Da aber andererseits für die Kosmetik die gute Verteilung des Wirkstoffs „Phospholipid" und seiner aus dem Liposom resultierenden Beladung in der Hornschicht die wichtigste Rahmenbedingung ist und darüber hinaus die Notwendigkeit der Applikation von Fettstoffen für die Hautpflege unstrittig ist, sind lipidreiche liposomale Systeme von besonderem Interesse.

Die Kapazität klassischer Liposomen für Lipide vom Triglycerid-Typ ist bezogen auf die für die Hautpflege notwendige Menge nicht ausreichend, wenn man bedenkt, daß die Liposomeneinsatzkonzentrationen mit ganz wenigen Ausnahmen letztendlich 1% nicht überschreiten, häufig aber darunterliegen. Bei der Verdünnung einer 10%igen Liposomendispersion (berechnet als TS), die mit 3% Öl (bezogen auf das Konzentrat) beladen ist, auf 1% (berechnet als TS) im Endprodukt ergibt sich ein Ölgehalt von 0,3%!

O/W-Cremes mit sehr geringem Emulgator-Anteil sind in der Literatur beschrieben. So kann z. B. in eine Creme-Grundlage, bestehend aus 10% Paraffinöl, 0,5% Polysorbat, 0,5% Sorbitanmonooleat und 85% Wasser eine Liposomendispersion eingerührt werden, ohne daß das liposomale System zerstört wird (42). Nach Angabe des Autors wurden verschiedene Formulierungen auf dieser Basis auch streßgetestet (37°; —10/+ 20° C).

Ähnliche Resultate können erzielt werden, wenn man statt der geringen Emulgatormenge geeignete Gelbildner, wie z. B. spezielle Polyacrylate verwendet. Bei diesen Formulierungen, die bei einem Ölanteil von bis zu 10% eine cremeartige Konsistenz besitzen, kann ganz auf einen zusätzlichen Emulgator verzichtet werden.

Diese Präparate ziehen sehr schnell in die Haut ein, hinterlassen keinen Fettfilm auf der Hautoberfläche und machen die Haut weich und geschmeidig. Die Akzeptanz ist außerordentlich gut. In der elektronenmikroskopischen Aufnahme einer solchen Formulierung (Abb. 16) sind deutlich die Liposomen neben den Ölbereichen zu erkennen.

Abb. 16: EM-Aufnahme eines liposomalen Gels mit 2% Liposomen (berechnet als TS) und 5% dispergiertem Weizenkeimöl nach Gefrierätzung

Eine weitere Möglichkeit lipidreiche liposomale Systeme zu realisieren, sind spezielle Mischungen natürlich vorkommender Pflanzenphospholipide, die in der Lage sind, bei einer steuerbaren Teilchengröße von durchschnittlich 100—400 nm Öl im Gewichtsverhältnis 1:1 zu stabilisieren. Diese Vesikel haben allerdings nicht mehr die typische Kugelform, sondern erinnern teilweise mehr an Propeller, in deren Zentrum sich ein kleines Öltröpfchen befindet (Ab. 17).

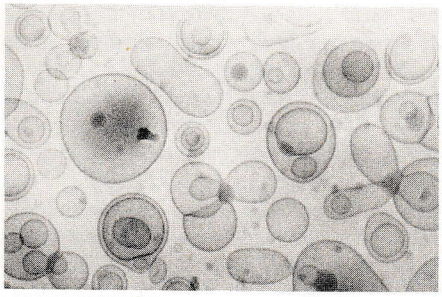


Abb. 17: Kryofixierte Propeller-Liposomen, 1%ige Dispersion (berechnet als TS) (43) (*J. Röding*, 47th Annual Meeting of the EMSA, San Antonio, Texas, USA (1989))

Ob diese Art von Liposomen die ideale Grundlage für eine Lipid-Hautpflege sind, ist noch fraglich. Sie dürften jedoch ein idealer Carrier für lipidlösliche kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe sein. Die Formulierungen haben im Idealfall den Vorteil, ohne zusätzlichen Emulgator und ohne Gelbildner auskommen zu können, so daß die Beweglichkeit der Vesikel nicht eingeschränkt ist.

Marktentwicklungen liposomaler Formulierungen in Dermatologie und Kosmetik

Ende Februar 1989 waren in der BRD ca. 60 verschiedene kosmetische Liposomenpräparate im Handel.
Die weitere Entwicklung liposomenhaltiger Dermatika und Kosmetika wird — graphisch gesehen — qualitativ vermutlich in Form von 3 Kurven ablaufen (Abb. 18):

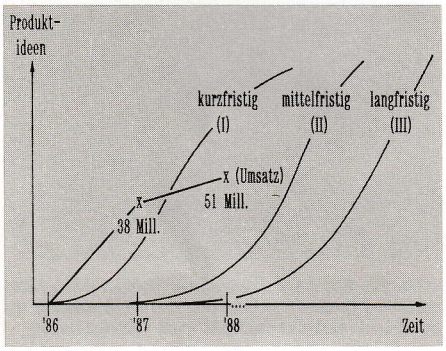


Abb. 18: Marktentwicklung liposomaler Dermatika und Kosmetika (BRD)

Bei der ersten kurzfristigen Kurve, die zur Zeit noch boomartig ansteigt, die aber bald ihren Höhepunkt erreicht haben wird, handelt es sich technologisch gesehen um sehr ähnliche Produkte, anteilmäßig meist um Nachahmer-Produkte, ausschließlich im Kosmetik-Bereich.

Die Kurve ist außerordentlich stark Marketing-kontrolliert, d.h. die Philosophie der Liposomentechnologie wird an den Endverbraucher als „dernier cri" weitergegeben, jedoch physikalisch-chemisch im einzelnen Präparat häufig nicht ausreichend realisiert. Umgekehrt werden nicht alle Argumentationsmöglichkeiten, die die Präparate bieten, ausgeschöpft. Hier ist sicherlich noch einiges zu tun, auch was die *Claims* (cf. (44)) und die Deklaration der Dosierungen betrifft.

Das Umsatzvolumen von liposomalen Kosmetika in der BRD betrug 1987 etwa 38 Mill., 1988 etwa 51 Mill. DM (45). 1986 war noch kein Umsatz zu verzeichnen.

Die zweite mittelfristige Kurve, deren Höhepunkt vielleicht in zwei Jahren erwartet werden kann, setzt sich aus neuen Formulierungen und neuen Anwendungen zusammen. Auch hier wird die Kosmetikindustrie noch dominierend sein, da kosmetische Entwicklungen sehr viel kurzfristiger ablaufen.

Die langfristig interessanteste dritte Kurve zeigt die Präparate mit exakt nachprüfbarer Wirksamkeit und optimaler technologischer Qualität zu einem günstigen Preis. Diese Kurve ist, verglichen mit der ersten Kurve, mehr entwicklungsorientiert und steigt naturgemäß langsam, aber sehr stetig an. Exakt nachprüfbare Wirksamkeit bezieht sich hier sowohl auf dermatologische als auch auf kosmetische Wirksamkeit. Insbesondere die größeren Kosmetikfirmen bemühen sich in Zusammenarbeit mit den Rohstofflieferanten bereits seit geraumer Zeit, einen Standard an Nachprüfbarkeit zu erreichen, der von der Methodik her dem der Pharmaindustrie entspricht.

Somit werden sich Liposomen in einigen Anwendungsgebieten fest etablieren und dort in wenigen Jahren ebenso selbstverständlich sein wie Emulsionen. In die Etablierungsphase fällt die weitere Erarbeitung von Kriterien zur Beurteilung von liposomenhaltigen Präparaten und das Setzen von technologischen Standards, wie sie heute für wirkstoffhaltige Emulsionen üblich sind. Auch werden dann sehr viel mehr Daten zu den Themen Penetrationsverhalten, Abbau von Liposomen, vergleichende Untersuchungen mit Emulsionen verfügbar sein, die heute noch sehr lückenhaft sind.

Wie bei anderen technischen Entwicklungen wird sich die Liposomentechnologie auf Grund ihrer Attraktivität in den nächsten Jahren stark vereinfachen und sich auf bestimmte Liposomenarten fokussieren. Damit werden sie das z. Z. noch vorhandene exotische Image verlieren und auch für Anwendungen interessant werden, die heute ökonomisch noch nicht sinnvoll erscheinen.

Zusammenfassung

1. Liposomen sind ein sehr vielschichtiges Thema, das nicht mit einer Routine-Rezeptur abgehandelt werden kann. Daraus resultiert aber wiederum der Reiz, den dieses Thema auf den Entwickler ausübt. Er muß sich immer wieder mit neuen Fragen auseinandersetzen und wird oft unvorhergesehene Überraschungen erleben. Dementsprechend können auch keine Empfehlungen für das eine oder andere System gegeben werden, da jede Formulierung ihre entsprechenden Rahmenbedingungen hat. Ein manchmal zu wenig beachteter großer Vorteil der Liposomentechnik ist die Tatsache, daß es sich hierbei ähnlich wie bei der Mischmicelle um eine reine Grenzflächenformulierung handelt; dies ist auch eines der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zur Emulsion. Deshalb sind Liposomen besonders interessant für amphiphile, häufig auch sehr schwer formulierbare und schwerlösliche Substanzen.

2. Liposomen sind Formulierug und Wirkstoff zugleich.

3. Die Wirkungsqualität wird durch die Dosierung beeinflußt.

4. Das liposomale Potential ist abhängig von anderen Formulierungsbestandteilen.

5. Liposomen haben sowohl eine dermatologische als auch kosmetische Berechtigung.

6. Vorrangige Themen im Dialog zwischen Rohstoffindustrie und Hersteller muß die Erarbeitung von Kriterien zur Beurteilung von liposomenhaltigen Dermatika und das Setzen von technologischen Standards sein.

Summary

Cosmetic formulations containing phospho-lipids and liposomes — environment and contexts

1. Liposomes represent a very complex subject that cannot possibily be treated by means of a standard formulation, but this makes it all the more fascinating for the developing chemist. Now and again he has to grapple new problems and often enough he will meet with unexpected surprises. Consequently, no recommendations can be given for one or the other system, since each formulation has its own basic conditions. A great advantage of the liposome technique, which is often neglected, is the fact that it represents a pure interfacial formulation like the mixed micelle system. This is one of the main features that distinguish these formulations from emulsions. Therefore, liposomes are of particular interest in the case of am-

phiphilic substances, many of which are difficult to formulate and sparingly soluble. 2. Liposomes are at the same time formulations and active agents. 3. The quality of action is influenced by the dose. 4. The action of the liposomes depends on other components present in the formulation. 5. Liposomes are dermatologically and also cosmetically justified. 6. In the dialogue between the manufacturers and producers of the raw materials the subjects of prime importance must be the elaboration of criteria for the valuation of dermatological products containing liposomes as well as the establishment of technological standards.

Résumé

L'élaboration des formules cosmétiques contenant des phospholipides et des liposomes — milieu et contextes

1. Les liposomes représentent un sujet très complexe qu'il est difficile de traiter au moyen d'une méthode standard. C'est une source d'attrait permanente pour le chercheur qui est sans cesse confronté à de nouveaux problèmes mais qui n'est pas sans entraîner de nombreuses surprises et déconvenues. Par conséquent, il n'est pas possible de recommander l'un ou l'autre système car chaque établissement de formule a ses propres conditions de base. Un grand avantage parfois négligé de la technique des liposomes est le fait qu'il s'agit ici d'un système d'élaboration de formule en interface et similaire au système des micelles mixtes. C'est aussi une des caractéristiques principales distinguant ces élaborations de formules de celles des émulsions. Les liposomes sont donc particulièrement intéressants en ce qui concerne les substances amphiphiliques dont quelques-unes ont des formules très difficiles à établir et qui sont peu solubles. 2. Les liposomes sont à la fois partie de formule et agent actif. 3. La qualité d'action est influencée par la dose. 4. L'action des liposomes dépend aussi d'autres constituants rentrant aussi dans l'élaboration de la formule. 5. Les liposomes sont justifiés dermatologiquement aussi bien que cosmétiquement. 6. Les sujets prioritaires du dialogue entre l'industrie des matières premières et les producteurs doivent être la détermination de critères pour l'évaluation des produits dermatologiques contenant des liposomes et la mise au point de standards technologiques.

Resumen

Formulaciones cosméticas con fosfolípidos y liposomas — contexto y relaciones

1. Los liposomas representan un tema muy complejo que no se puede tratar de una forma satisfactoria mediante una fórmula rutinaria. De ahí resulta precisamente la atracción que ejerce este tema en el investigador. Tiene que enfrentarse cada vez con preguntas nuevas y se verá confrontado continuamente con sorpresas imprevistas. Por estos motivos no se puede recomendar ningún sistema en concreto, puesto que cada formulación tiene sus propias condiciones. El hecho de que la técnica de los liposomas sea, al igual que en el caso de la mezcla de micelas, una pura tensioformulación supone una gran ventaja que muchas veces no se considera lo suficientemente. Es esta también una de las características más importantes que la distinguen de la emulsión. De ahí que los liposomas tengan especial interés para las sustancias anfifilas que son en muchos casos de difícil formulación y solución. 2. Los liposomas son a la vez formulaciones y agentes activos. 3. La dosificación influye en la efectividad. 4. El potencial liposomal depende de los otros componentes de la formulación. 5. Los liposomas tienen una justificación tanto dermatológica como también cosmética. 6. La elaboración de criterios para juzgar los productos dermatológicos que contienen liposomas y el establecimiento de un estandard tecnológico tienen que ser los temas primordiales en el diálogo entre la industria de materias primas y el productor.

Literatur

(1) Bangham et al., J. Mol. Biol. 13, 238—252 (1965)
(2) Kosmetik International (6), 16 (1988)
(3) R. M. Handjani-Vila, A. Ribier und B. Rondot, International Journal of Cosmetic Science 1, 303—314 (1979)
(4) DE 3713493 (29. 10. 87), Erf. R. M. Handjani-Vila et al. (l'Oreal);
EP 43327 (18. 1. 84); DE 3537723 (24. 4. 86); DE 3713492 (29. 10. 87); DE 3713494 (29. 10. 87)
(5) H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 744—746
(6) H. Pardun, Die Pflanzenlecithine, Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988;
H. Pardun, Fat Sci. Technol. 91 (2), 45—58 (1989)
(7) B. F. Szuhaj, G. R. List, Lecithins, AOCS-Monograph 12, 1985
(8) H. Ringsdorf, B. Schlarb und J. Venzmer, Angew. Chem. 100, 117—162 (1988)
(9) Y. Ishigami und H. Machida, JAOCS 66, 599—603 (1989)
(10) J. N. Israelachvili, S. Marcelja und R. G. Horn, Quarterly Reviews of Biophysics 13, 121—200 (1980)
(11) A. Zembrod, Chem.-Ing.-Tech. 60, 525—530 (1988)
(12) A. Bruce, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts und J. D. Watson, Molekularbiologie der Zelle, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1986, S. 277
(13) P. L. Yeagle, The FASEB Journal 3, 1833—1842 (1989)
(14) G. S. Kass, Cosmetics & Toiletries 94 (August), 25 (1979)
(15) P. M. Elias, Int. J. Dermatol. 20, 1 (1981)
(16) B. Melnik, Epidermale Lipide, Jahrbuch der Dermatologie 1988, Biermann Verlag, S. 121—139
(17) Hautpflege (Kreuznacher Symposium 1988), Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1989, S. 174—175
(18) B. Bonnekoh et al., 16th Annual Meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructure Research, Köln 1989
(19) P. Machy und L. Lesermann, Liposomes in Cell Biology and Pharmacology, John Libbey Eurotext Ltd., London 1987
(20) R. N. Robertson, The Lively Membranes, Cambridge University Press, Cambridge 1983
(21) C. Artmann und H. Pratzel, Vortrag auf der 2. Tagung der Gesellschaft für Phytotherapie e. V., Münster (1988)
(22) H. Lautenschläger, J. Röding ud M. Ghyczy, Seifen, Öle, Fette, Wachse 114 (14), 531—534 (1988)
(23) W. Esser, N. Klüken und W. Strötges, Ärztliche Forschung 26 (5), 164—170 (1972)
(24) G. A. Nowak Parfümerie & Kosmetik 68, 344 (1987)
(25) W. Umbach, Kosmetik, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1988, S. 153—155;
W. Raab, Ärztliche Kosmetik 19, 54—60 (1989)
(26) H. P. Nissen, W. Wehrmann, U. Kroll und H. W. Kreysel, Fat Sci. Technol. 90 (7), 268—271 (1988)
(27) S. Fischer, Pharmazie in unserer Zeit 16 (1), 1 (1987)
(28) H. Lautenschläger, Seifen, Öle, Fette, Wachse 114 (18), 761—762 (1988)
(29) G. Ricci et al., Therapeutic Selectivity and Risk/Benefit Assessment of Hypolipidemic Drugs, Raven Press, New York 1982, p. 237—268
(30) S. Leyck et al., European Journal of Pharmacology 117, 35—42 (1985)
(31) L. M. Lichtenberger, Clinical and Investigative 10 (3), 181—188 (1987)
(32) M. J. Parham und S. Leyck, DRUGS OF THE FUTURE 13, 324—325 (1988)
(33) T. Yamamura et al., 15th IFSCC International Congress, London 1988, Reprints Poster Presentations Vol. B, p. 371—391
(34) M. M. Rieger, Cosmetics & Toiletries 102 (July), 36 (1987)
(35) C. Prottey et al., British Journal of Dermatology 94, 13 (1976)
(36) P. J. Hartop und C. Prottey, British Journal of Dermatology 95, 255 (1976)
(37) C. Prottey, P. J. Hartop and M. Press, The Journal of Investigative Dermatology 64, 228 (1975)
(38) D. Eckert, Ärztliche Kosmetologie 18, 310 (1988)
(39) A. Meybeck and M. Dumas, EP 318369 (27. 11. 87; LVMH Recherche)
(40) H. Hauser, Chimia 39, 252 (1985)
(41) T. Müller, J. Röding und H. Lautenschläger, Seifen, Öle, Fette, Wachse 115, 88—89 (1989)
(42) G. Brooks, Manufacturing Chemist 1989 (July), 36—39
(43) J. Röding, 47th Annual Meeting of the EMSA, San Antonio, Texas (USA) (1989)
(44) R. P. Brady, Cosmetics & Toiletries 104 (june), 35—40 (1989)
(45) DROMA: Pflegende Kosmetik in Deutschland 1987 und 1988