

Cosmeceuticals – Phospholipide

veröffentlicht in medical Beauty Forum 2018 (2), 14-18

Bei den Cosmeceuticals sind es meist nicht die neuen Stoffe aus der Retorte, sondern vielfach die Klassiker, die sich durch eine besonders hohe Effizienz auszeichnen. Zu ihnen gehören neben den Vitaminen und den essenziellen Fettsäuren die Phospholipide.

Was ist das Besondere an Phospholipiden? Kurz gesagt: Sie sind multifunktionell wirksam, es handelt sich um physiologische, körpereigene Stoffe, die biologisch abbaubar und frei von Nebenwirkungen sind. Darüber hinaus sind sie Bestandteil der Nahrung oder von Nahrungsergänzungsmitteln. Von der Haut werden sie trotz der relativ hohen Molekülmasse bereitwillig aufgenommen. Ihre Historie reicht bis zu den Anfängen ersten Lebens auf der Erde zurück.

Biomembranen

Mit der Entstehung der Biomembranen aus Phospholipiden konnten sich die ersten Mikroorganismen in Zellen organisieren und ihre Privatsphäre gegen die Außenwelt abschotten. Da die Kommunikation mit der Außenwelt und der Nährstofftransport gewährleistet sein mussten, wiesen die Biomembranen der Zellen eine selektive Durchlässigkeit auf, die mit spezifischen, eingelagerten Proteinen im Laufe der Zeit immer weiter optimiert wurde. Diese Konstellation hat sich bis heute nicht geändert. Daher kommen Phospholipide überall da vor, wo sich lebende Zellen befinden, also nicht nur in Mikroorganismen, sondern auch in allen pflanzlichen und tierischen Lebensformen. Die Gewinnung von Phospholipiden ist recht kompliziert und erfolgt heute aus Eigelb und Sojalecithin (Hauptmenge). Soja-Lecithin fällt bei der Öl-Herstellung aus Soja mehr oder weniger als Abfallstoff an.

Zusammensetzungen

Phospholipide setzen sich zusammen aus einem Glycerin, Fettsäuren und Phosphorsäure enthaltenden Grundgerüst, mit dem variable Amino- oder Polyalkohole wie z. B. Cholin, Ethanolamin, Glycerin, Inositol, Serin, chemisch verbunden sind.¹ Die wichtigsten, in Säugetiermembranen vorkommenden Phospholipide sind:²

- Phosphatidylcholin (PC; Membrananteil: 45-55%)

- Phosphatidylethanolamin (PE; Membrananteil: 15 -25%)
- Phosphatidylinositol (PI; Membrananteil: 10-15%)
- Phosphatidylserin (PS; Membrananteil: 5-10%)
- Phosphatidsäure (PA; Membrananteil: 1-2%); beim PA fehlt die Alkoholkomponente

Weitere Membranbestandteile sind Cholesterin (CH; 10-20%), Sphingomyelin (SM; 5-10%) und Cardiolipin (CL; 2-5%), einem vom Phosphatidylglycerin (PG) abgeleiteten Bestandteil der intrazellulären Mitochondrien-Membranen.

Phosphatidylcholin

Das aus Sojalecithin stammende Phosphatidylcholin (PC) wird in topischen Präparaten am häufigsten eingesetzt. Lecithin ist ein natürlicher, gleichsam schwach anionischer Emulgator, der in der Lebensmittelindustrie unter anderem zur Herstellung von Mayonnaise, Backhilfsmitteln und Schokolade verwendet wird. Dagegen bildet PC spontan kugelförmige Membranen (Vesikel), die in Form und Größe den ehemaligen Pflanzenzellen entsprechen.

Transporter – Liposomen

Die Vesikel können wasserlösliche Wirkstoffe im Innern einschließen, aber auch lipophile Stoffe in die Membranen integrieren. Die resultierenden Dispersionen kommen ohne Emulgatoren aus, wurden in den sechziger Jahren erstmalig entdeckt³ und später in unterschiedlichen Varianten für die Liposomen-Technologie^{4,5} genutzt.

Entgegen anfänglichen Ansichten, dass Liposomen nicht nur in die Haut penetrieren, sondern auch durch die Haut permeieren können, konnte später gezeigt werden, dass die Liposomen-Membranen lediglich mit der interzellulären Membran-Struktur des Stratum Corneum fusionieren und dadurch eine Penetrationsverstärkung verursachen. Dabei wird die Phasenumwandlungstemperatur der Hautbarriere, d. h. der Übergang von der wenig durch-

lässigen, kohärenten lamellaren Gelphase⁶ in die durchlässigere flüssig-kristalline Phase, gesenkt. Denn die Phasenumwandlungstemperatur von Soja-PC liegt aufgrund des hohen Gehaltes an essenziellen Fettsäuren unter 0°C.

Lamellare Basiscremes

Durch Hydrierung der essenziellen zu gesättigten Fettsäuren geht diese Eigenschaft des Soja-PC verloren. Hydriertes Phosphatidylcholin lässt sich dann allerdings in Kombination mit Sterinen (Cholesterin, Phytosterine) und Ceramiden sinnbildlich zur Lückenfüllung der bei trockener Haut unterbrochenen Gelphase-Membranen der Hornschicht⁷ nutzen, da die Phasenumwandlungstemperatur mit ca. 42°C in der Nähe der Umwandlungstemperaturen des Stratum corneum liegt.⁸ Technisch spricht man auch von lamellaren Basiscremes mit Dermamembranstruktur. Sie dienen dem Hautschutz und der Hautpflege und zeichnen sich im Vergleich zu konventionellen Emulsionen durch einen äußerst geringen Auswascheffekt aus. Als Auswascheffekt bezeichnet man den Verlust von Creme- und Hautbarriere-Bestandteilen bei der Körperreinigung – bereits durch die bloße Anwendung von Wasser.

Nanodispersionen

Die begrenzte Aufnahmekapazität von Liposomen für lipophile Stoffe führte zur Entwicklung biologisch abbaubarer Nanodispersionen,

deren Partikel eine ähnliche Größe haben und von einer Einfach- statt einer Doppelmembran umgeben sind. Die Phosphatidylcholin-Nanopartikel sind flüssig und eignen sich für die Aufnahme und Applikation von essenziellen Fettsäuren (Linolsäure, alpha- und gamma-Linolensäure) in Form von Lein-, Kiwi- und Nachtkerzenöl sowie lipophilen Vitaminen und deren Derivaten. Auch die Nanodispersionen verstärken die Penetration der eingekapselten Wirkstoffe.

Problemlöser

Die aus PC bestehenden Carrier (Liposomen, Nanodispersionen) sind selbst ein sehr effektiver Wirkstoff und eignen sich aufgrund des hohen Anteils gebundener Linolsäure und des geringen Anteils an alpha-Linolensäure zur Behandlung der Akne⁹ (15-Lipoxygenase-Substrat¹⁰) und von Barrierestörungen (Ceramid I-Substrat¹¹). Da sich das PC der Epidermis mit Sphingomyelinen (SM), die wie oben erwähnt auch an der Zusammensetzung von Membranen beteiligt sind, im Gleichgewicht befindet, aus dem bei der Apoptose der Hautzellen die Ceramide entstehen, verändert sich bei topischer Applikation von externem PC das Hautbild in regenerativer Weise.^{12,13}

Die folgende Übersicht zeigt typische Kombinationen von PC mit Wirkstoffen. Die Indikationen beziehen sich auf die Therapie (dermatologisch) und die unterstützende Prävention (kosmetisch) bzw. die begleitende Hautpflege.

PC-Carrier	Wirkstoff	Indikation	Mechanismus
Liposomen	Ascorbylphosphat (Vitamin C)	Anti-Aging, Hyperpigmentierung	Kollagensynthese↑, Tyrosinase-Hemmung, Radical-Scavenger ^{14,15}
Liposomen	Azelainsäure (gemäß BfR ¹⁶ bis 1%)	Akne, Rosacea, periorale Dermatitis	5-alpha-Reduktase-Hemmer (Bakterien) ¹⁷
Nanodispersion	Boswelliasäuren	Akne, Rosacea, Entzündung	Protease-Hemmer ¹⁸
Nanodispersion	Coenzym Q ₁₀	Anti-Aging	Radical-Scavenger ¹⁵ , Fettstoffwechsel↑
Liposomen	Coffein	Cellulite	Lipolyse ¹⁹ , Mikrozirkulation↑
Liposomen	Euphrasia Officinalis Extract	Augenpflege	Augentrost – Volksmedizin
Liposomen	Fumarsäure	Psoriasis	Krätzheil – Volksmedizin
Liposomen	Hyaluronsäure (Kombination, nicht eingekapselt)	Anti-Aging	Hautfeuchte↑, Faltenreduzierung
Liposomen	Isoflavone	Anti-Aging	Lokale östrogene Wirkung ²⁰
Liposomen	Kigelia Africana Fruit Extract	Anti-Aging	Hautstraffung
Nanodispersion	Kiwiöl	Verbrennung, Sonnenbrand, Entzündung	15-Lipoxygenase-Substrat ²¹
Liposomen	Laminaria Digitata (Braunalge)	Anti-Aging	Hautfeuchte↑, Faltenreduzierung
Nanodispersion	Leinöl	Verbrennung, Sonnenbrand, Entzündung	15-Lipoxygenase-Substrat ²¹
Nanodispersion	Nachtkerzenöl	Neurodermitis, Entzündung	15-Lipoxygenase-Substrat, Substitut bei einem Delta-6-Desaturase-Defekt ²¹
Liposomen	NMF (Aminosäuren)	Anti-Aging	Hautfeuchte↑, Radical-Scavenger ²²
Liposomen	Proanthocyanidin (OPC)	Anti-Aging	Radical-Scavenger ¹⁵
Nanodispersion	Retinolacetat oder Retinylpalmitat (Vitamin A)	Anti-Aging, Akne	Regeneration ¹⁴ , Kollagensynthese↑

PC-Carrier	Wirkstoff	Indikation	Mechanismus
Liposomen	Sphingosin-1-phosphat	Psoriasis	Hemmung der Keratinozyten-Proliferation ²³
Liposomen	Spilanthol	Anti-Aging	Faltenreduzierung durch Muskelrelaxation ²⁴
Nanodispersion	Tocopherolacetat (Vitamin E)	Anti-Aging, Hautschutz	Radical-Scavenger ¹⁵ , Regeneration ¹⁴
Liposomen	Tranexamsäure	Hyperpigmentierung, Rosacea	Tyrosinase-Hemmung, Anti-Fibrinolyse ²⁵
Liposomen	Niacinamid (Vitamin B ₃)	Anti-Aging	Regeneration ¹⁴ , Entzündungshemmung
Liposomen	Zinksalze	Akne	Bestandteil von Oxidoreduktasen ²¹

Der Cholin-Anteil (2-Hydroxyethyl-trimethylammoniumsalz) des PC und der SM ist der Ausgangsstoff für den Neurotransmitter Acetylcholin, der für die Hirn- und Nervenfunktionen essenziell ist.^{26,27} Darüber hinaus ist Cholin ein wichtiger Methylgruppenüberträger im menschlichen Stoffwechsel.

Oleogele auf Phosphatidylcholin-Basis

Die leichte Integrierbarkeit des PC in die lamellaren Barrierschichten der Haut wird auch bei mineralölfreien Oleogelen genutzt. Die Produkte sind wasserfrei und besitzen einen Anteil von mehr als 90% an pflanzlichen Lipiden und Fettsäuren. Diese Oleogele haben trotz eines sehr hohen Fettgehaltes ein gutes Einzugsvermögen und können bei atopischer Haut, zur Kinderpflege und – mit geeigneten Wirkstoffen ausgestattet – sogar zur Pflege der Rosacea-Haut eingesetzt werden. Da es keine Wasserphase gibt, die mit Hilfsstoffen wie Emulgatoren und Konservierungsstoffen stabilisiert werden muss, sind Verträglichkeitsprobleme wie Allergien oder Irritationen praktisch ausgeschlossen. Weitere medizinische Indikationen sind periorale Dermatitis, perianale Barrierestörungen, diabetische Haut und Dekubitus (Wundliegen).²⁸

Phosphatidylserin

Phosphatidylserin (PS) gehört zu den lebenswichtigen Phospholipiden²⁹ und befindet sich im inneren Teil der doppelschichtigen Zellmembran pflanzlicher und tierischer Zellen. Bei der Apoptose, dem gesteuerten Zelltod, gelangt es enzymatisch auch in den nach außen gerichteten Teil der Membran. Dies ist ein Signal an die Makrophagen (Fresszellen des Immunsystems), die Zellen zu umschließen und zu verdauen.³⁰ Bei Verletzungen und der damit verbundenen Blutgerinnung gelangt Phosphatidylserin ebenfalls an die Zelloberfläche und beschleunigt die Blutgerinnung.³¹ Phosphatidylserin zeigt aufgrund der Aktivierung der Makrophagen und der Blutgerinnung eine entzündungshemmende Wirkung.^{32,33} Neuroprotektive³⁴, antioxidative³² Wirkungen

und die Hemmung von UV-induziertem Prokollagen-Abbau und der MMP-1³⁵-Bildung werden diskutiert.³⁶

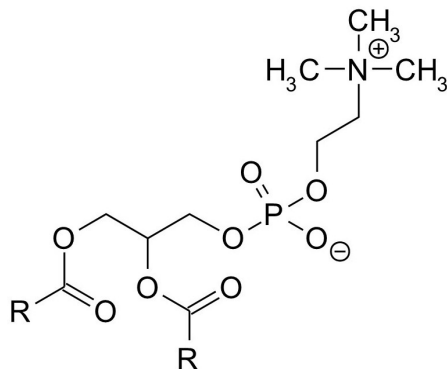
Lamellare Cremes (siehe oben) werden bei Ersatz des hydrierten Phosphatidylcholin durch ungesättigtes, anionisches Soja-Phosphatidylserin (PS) in Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O) überführt. Da Phosphatidylserin physiologisch ist und sich nahtlos in den körperlichen Phospholipid-Haushalt einfügt, führen die Emulsionen nicht zu einem Auswascheffekt. Das Gegenteil ist der Fall; die Emulsionen haben ein hohes Haftvermögen und der transepidermale Wasserverlust (TEWL) kann mit verarbeiteten Fettstoffen gesenkt werden. Die Cremes haben eine antientzündliche Wirkung durch das Phosphatidylserin als Signalstoff sowie durch die im Phosphatidylserin chemisch gebundenen essenziellen Fettsäuren. Letztere werden wie beim ungesättigten Soja-Phosphatidylcholin in der Haut durch die Phospholipasen A₁ und A₂ freigesetzt und nachfolgend durch die 15-Lipoxygenase (15-LOX) in entzündungshemmende Metaboliten überführt.^{37,10} Phosphatidylserin-Cremes können für den Hautschutz, bei Ekzemen, leichten Sonnenerythemen und bei atopischer Haut zur Pflege verwendet werden. Höhere Konzentrationen an Phosphatidylserin kommen übrigens in Kaltwasserfischen (Hering, Makrele) und in der Hirnmasse vor.³⁸ Mit PS angereicherte Extrakte werden als Nahrungsergänzungsmittel gehandelt. Mit Calciumsalzen bildet Phosphatidylserin röhrenförmige Strukturen (Cocheate), die im Nanobereich als Träger für Arzneimittel geeignet sind.³⁹

Synthetische Phospholipide

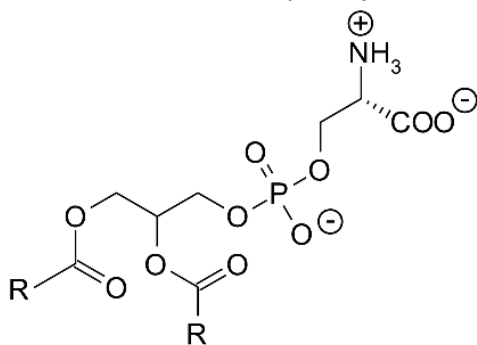
Die Eigenschaften der natürlichen Phospholipide sind der Ausgangspunkt für viele synthetische Varianten, die als Liposomengrundstoffe eingesetzt werden. Sie haben die Veränderung des Abbauverhaltens des Trägers und die kontrollierte Verfügbarkeit von Arzneimitteln in unterschiedlichen Applikationsformen (topisch, intravenös, oral) zum Ziel.

Abbildungen

Strukturformel des Phosphatidylcholins



Strukturformel des Phosphatidylserins



Dr. Hans Lautenschläger

¹ Lautenschläger H, Phospholipide – Multitalente, medical Beauty Forum 2014;3:18-20

² van Hoogevest P, Phospholipids – Properties, manufacturing and use, 5th International Symposium on "Phospholipids in Pharmaceutical Research", Heidelberg 2017

³ Bangham AD, Horne RW, Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope, Journal of Molecular Biology 1964;8;5:660-668

⁴ Sessa G, Weissmann G, Phospholipid spherules (liposomes) as a model for biological membranes, Journal of Lipid Research 1968;9;3:310-318

⁵ Lautenschläger H, Handbook of Cosmetic Science and Technology edited by Barel AO, Paye M and Maibach HI, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton 2006:155-163

⁶ Norlén L, Skin barrier structure and function: the single gel phase model, J Invest Dermatol. 2001 Oct;117(4):830-6

⁷ Iwai I et al, The human skin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety, J Invest Dermatol 2012 Sep;132(9):2215-25

⁸ Bouwstra JA, Gooris GS, Salomons-deVries MA, van der Spek JA, Brasc W, Structure of human stratum corneum as a function of temperature and hydration: A wide-angle X-ray diffraction study, International Journal of Pharmaceutics 1992;84(3):205-216

⁹ Ghyczy M, Nissen H-P, Biltz H, The treatment of acne vulgaris by phosphatidylcholine from soybeans, with a high content of linoleic acid, J Appl Cosmetol 1996;14:137-145

¹⁰ Lautenschläger H, Das ABC der Fettsäuren, Beauty Forum 2009;12:40-47

¹¹ Proksch E, Ungesättigte Fettsäuren. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg.), Therapeutische Verfahren in der Dermatologie: Dermatika und Kosmetika, Verlag Blackwell Berlin 2001:183-188

¹² Lautenschläger H, Spezielle Wirkstoffe und Grundlagen in der Korneotherapie, Kosmetische Medizin 2004;2:72-74

¹³ Lautenschläger H, Angewandte Korneotherapie in der Hautpflege – ein Leitfaden für die Anti-Aging-Behandlung, Ästhetische Dermatologie (mdm) 2007;3:8-16

¹⁴ Lautenschläger H, Vitamine in der Kosmetik, 2014;10:18-21 und 11;38-40 und 12:34-36

¹⁵ Lautenschläger H, Radikalfänger – Wirkstoffe im Umbruch, Kosmetische Praxis 2006;2:12-14

¹⁶ BfR = Bundesinstitut für Risikobewertung

¹⁷ Lautenschläger H, Periorale Dermatitis - Gründe, Behandlung und Abgrenzung, Kosmetik International 2015;9:44-47

¹⁸ Lautenschläger H, Weihrauch – Harz mit Heilkraft, medical Beauty Forum 2015;4:12-16

¹⁹ Lautenschläger H, Cellulite von A-Z, Kosmetische Praxis 2011;1:10-13 und 2011;2:10-12

²⁰ Lautenschläger, Flavone und Isoflavone - die Wirkstoff-Generalisten, Kosmetik International 2016;10:62-65

²¹ Lautenschläger H, Kettenreaktion – Hautenzyme und Enzymdefekte, Beauty Forum 2017;1:52-55

²² Lautenschläger H, Wasserhaushalt der Haut – Moisturizer & Co., medical Beauty Forum 2014;1:18-20

²³ Schaefer-Korting M, Korting HC, Kleuser B, Gerber R, Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten und/oder deren Gemischen zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, Dermapharm GmbH, DE 19810999 A1 (13.3.1998)

²⁴ Lautenschläger H, Nervensache – erwünschte und unerwünschte Effekte, Kosmetik International 2013;2:40-42

²⁵ Lautenschläger H, Bewährter Aufheller – Tranexamsäure wirkt gegen Pigmentflecken und Rötungen, medical Beauty Forum 2015;3:12-14

²⁶ Zeisel SH, Choline: an essential nutrient for humans, *Nutrition* 2000;16:669-671

²⁷ Costa KA, Niculescu MD, Craciunescu CN, Fischer LM, Zeisel SH, Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans, *Am J Clin Nutr*. 2006;84;1:88-94

²⁸ Lautenschläger H, Vorteile von Produkten ohne Wasser und Hilfsstoffe, *Kosmetik International* 2017;6:56-58

²⁹ Lautenschläger H, Phosphate: Power-Lieferanten für Haut und Haar, *Kosmetik International* 2017;10:56-58

³⁰ Verhoven B, Schlegel RA, Williamson P, Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes, *Journal of Experimental Medicine* 1995;182(5):1597–601

³¹ Lentz BR, Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation, *Prog Lipid Res*. 2003;42(5):423–438.

³² Mäder K, Klein M, Mauch S, Ramos G, Hofmann U, Meister A, Phosphatidylserine enriched phospholipids as anti-inflammatory agents, Vortrag anlässlich des Symposiums: Phospholipids in Pharmaceutical Research, Heidelberg 18.9.2017

³³ Birge RB, Boeltz S, Kumar S, Carlson J, Wanderley J, Calianese D, Barcinski M, Brekken RA, Huang X, Hutchins JT, Freimark B, Empig C, Mercer J, Schroit AJ, Schett G, Herrmann M, Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer, *Cell Death and Differentiation* 2016;23:962-978

³⁴ Kim HY, Huang BX, Spector AA, Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function, *Prog Lipid Res*. 2014(Oct);56:1-18

³⁵ MMP = Matrix-Metalloproteasen

³⁶ Cho S, Kim HH, Lee MJ, Lee S, Park CS, Nam SJ, Han JJ, Kim JW, Chung JH, Phosphatidylserine prevents UV-induced decrease of type I procollagen and increase of MMP-1 in dermal fibroblasts and human skin in vivo, *J Lipid Res*. 2008(Jun);49(6):1235-45.

³⁷ Lautenschläger H, Den Brand löschen – Entzündungshemmende Wirkstoffe, *Kosmetik International* 2014(2):26-29

³⁸ Souci SW, Fachmann E, Kraut H, *Food Composition and Nutrition Tables*, Medpharm Scientific Publishers Stuttgart (2008)

³⁹ Fahr A, Special colloidal structures with phospholipids: Cochleates, 5th International Symposium on "Phospholipids in Pharmaceutical Research", Heidelberg 2017