

# Prophylaxe und Therapie UV-bedingter Lichtschäden

Müller-Goymann, Christel Charlotte

Veröffentlicht in:  
Jahrbuch 2009 der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.107-109



J. Cramer Verlag, Braunschweig

## **Prophylaxe und Therapie UV-bedingter Lichtschäden\***

CHRISTEL C. MÜLLER-GOYMANN

Institut für Pharmazeutische Technologie der TU Braunschweig,  
Mendelssohnstr. 1, D-38106 Braunschweig

Das Auftragen kosmetischer bzw. medizinischer Formulierungen auf die Haut ist eine der Maßnahmen zur Verhinderung und zur Behandlung von Lichtschäden. Der Einsatz von Mischungen UV-absorbierender, -reflektierender, -streuender Substanzen in Formulierungen wie Cremes, Salben und Emulsionen ist bewährte Praxis zur Prophylaxe, während in der sogenannten Photodynamischen Therapie von Lichtschäden ähnliche Formulierungen zum Einsatz kommen, die mit hochaktiven Wirkstoffen wie 5-Aminolävulinsäure oder speziellen Porphyrinen als Photosensibilisatoren beladen sind. Der Vortrag beinhaltet Beispiele für Neuentwicklungen von Formulierungen sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie von UV-bedingten Lichtschäden.

### **Formulierungsentwicklung für die Prophylaxe UV-bedingter Lichtschäden**

Eine interessante und moderne Strategie ist die Anwendung von neuen nanopartikulären Lipidträgersystemen. In sogenannten festen Lipidnanopartikeln (FLN) und nanostrukturierten Lipidträgern (NLT) lassen sich anorganische Pigmentkristalle wie nanoskaliges Titandioxid verkapseln bzw. adsorbieren. FLN bilden in der Regel eine kristalline Matrix aus, in der die Aufnahme von Wirkstoffen aufgrund des hohen Ordnungsgrads begrenzt ist. NLT beinhalten feste und flüssige Lipidanteile in nanostrukturierten Domänen und bieten aufgrund des geringeren Ordnungsgrads eine höhere Beladungskapazität mit Wirkstoffen. Neuartige, mit  $\text{TiO}_2$  beladene NLT-Nanosuspensionen aus Carnaubawachs (ein pflanzliches Wachs der Blätter der Carnaubapalme) und Decyloleat (ein bei Raumtemperatur flüssiges synthetisches Wachs) wurden mittels Hochdruckhomogenisation hergestellt. Die Kombination eines flüssigen und festen Wachses bietet einerseits verarbeitungstechnische Vorteile und anderer-

---

\* Kurzfassung des am 12.06.2009 gehaltenen Vortrags in der Klasse für Mathematik und Naturwissenschaften der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft.

seits wird die Beladungsstabilität verbessert, so dass auch bei Lagerung eine dauerhafte Inkorporation der Pigmente in den Lipidpartikeln erhalten bleibt. Die Untersuchung von Partikelgröße, Viskosität und *in vitro* Lichtschutzfaktor (LSF) ergab Partikelgrößen in einem Bereich zwischen 200 nm und 1200 nm, ein niedrig-viskoses Fließverhalten der Nanosuspensionen (< 20 mPas) und Lichtschutzfaktoren bis ca 50 im UV-B Bereich sowie bis ca 20 im UV-A Bereich. Die außergewöhnlich hohen LSF werden einerseits auf eine elektronische Interaktion des anorganischen physikalischen UV-Filters Titandioxid mit den organischen Lichtschutzsubstanzen (Zimtsäurederivate aus dem Carnaubawachs) im festen Zustand zurückgeführt. Andererseits ist die Verarbeitungstechnologie für den hohen Zerteilungsgrad der NLT und die homogene Verteilung der Pigmente in den NLT verantwortlich. Transmissionselektronenmikroskopische (TEM)-Aufnahmen zur Visualisierung der Nanopartikel zeigten sowohl Verkapselung innerhalb der Partikel als auch eine Adsorption der Pigmente auf der Partikeloberfläche in Abhängigkeit von der Herstellungsmethode. Das *in vivo* Auftragen der Nanosuspensionen führte zu einer Penetration der NLT in die oberen Schichten der Hornhaut ohne okklusiven Effekt, was im Zusammenhang mit einem effizienten Lichtschutz zu sehen ist.

### **Formulierungsentwicklung für die Therapie UV-bedingter Lichtschäden**

Der photodynamische Effekt gewisser Farbstoffe wurde bereits Anfang des 20. Jhdts. entdeckt. Durch selektive Anreicherung photosensibilisierender Substanzen in erkranktem Gewebe wird dieses lichtempfindlich, so dass Licht geeigneter Wellenlänge zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und damit zu einer oxidativen Zerstörung von Zellorganellen führt. Oberflächliche Tumoren der Haut und ihre Vorstufen, wie z.B. die lichtinduzierte Aktinische Keratose, können so einer erfolgreichen Behandlung zugeführt werden. Dazu wird als Prodrug eines Photosensibilisators beispielsweise 5-Aminolävulinsäure Hydrochlorid, das Salz einer physiologischen Aminosäure der Porphyrinsynthese, in geeigneten Formulierungen auf den betreffenden Hautarealen appliziert. Nach Anreicherung des durch Biotransformation entstehenden Protoporphyrin IX, das den eigentlichen Photosensibilisator darstellt, in den erkrankten Zellen induziert eine Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge (634 nm) deren Zerstörung. Aufgrund der hohen Polarität der Aminosäure ist ihre Penetration in die Haut jedoch sehr begrenzt. Ein in der Arbeitsgruppe entwickeltes Thermogel bietet hier eine erhebliche Verbesserung. Im Vergleich zu klassischen Grundlagen bietet die neu entwickelte Formulierung um Faktor 10-20 höhere Diffusionsraten durch die oberen Schichten der Haut (Hornhaut), so dass in den tiefer gelegenen lebenden Zellen der erkrankten Hautareale höhere Arzneistoffkonzentrationen nach kürzerer Einwirkungszeit als bei herkömmlichen Formu-

lierungen erreicht werden. Die Permeationsverbesserung kommt durch synergistische Wirkung aller Bestandteile der Formulierung zustande. Der Gelbildner Poloxamer lässt sich mit den Flüssigkeiten Wasser, Isopropanol, mittelkettigen Triglyceriden und Dimethylisobutyl mit Hilfe eines Unguators® (elektromechanisches Salbenrührgerät) zu einer homogenen Mischung verarbeiten, die unterhalb von 13°C flüssig ist und bei Raum- bzw. Körpertemperatur geliert vorliegt. Dieses thermoreversible Gelierungsverhalten hat die Namensgebung des Thermogels bestimmt. Aufgrund einer ausgeprägten Neigung der 5-Aminolävulinsäure zur Dimerisierung sollte diese aus Stabilitätsgründen zeitnah zur Applikation der Zubereitung in dieser gelöst werden. Dieses ist im gekühlten, d.h. flüssigen Zustand der Formulierung problemlos möglich. Spezielle Verpackungseinheiten, wie das Mix Closure System, erlauben die Auflösung des Wirkstoffs sogar durch den Patienten unmittelbar vor der Applikation.

### Literatur

VILLALOBOS-HERNANDEZ, J.R. & C.C. MUELLER-GOYMANN (2005): Novel nanoparticulate carrier system based on carnauba wax and decyl oleate for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. - *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **60**, 113-122.

VILLALOBOS-HERNANDEZ, J.R. & C.C. MUELLER-GOYMANN (2006): Physical stability, centrifugation tests and entrapment efficiency studies of carnauba wax-decyl oleate nanoparticles used for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. - *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **63**, 115-127.

VILLALOBOS-HERNANDEZ, J.R. & C.C. MUELLER-GOYMANN (2006): Sun protection enhancement of titanium dioxide crystals by the use of carnauba wax nanoparticles: the synergistic interaction between organic and inorganic sunscreens at nanoscale. - *Int. J. Pharm.* **322**, 161-170.

VILLALOBOS-HERNANDEZ, J.R. & C.C. MUELLER-GOYMANN (2006): Artificial sun protection: sunscreens and their carrier systems. - *Curr. Drug Deliv.* **3**, 405-415.

VILLALOBOS-HERNANDEZ, J.R. & C.C. MUELLER-GOYMANN (2007): In vitro erythematous UV-A protection factors of inorganic sunscreens distributed in aqueous media using carnauba wax-decyl oleate nanoparticles. - *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **65**, 122-125.

GRÜNING, N. & C.C. MUELLER-GOYMANN (2008): Physicochemical characterization of a novel thermogelling formulation for percutaneous penetration of 5-aminolevulinic acid. - *J. Pharm. Sci.* **97**, 2311-2323.