**MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG**

# Physikochemische Charakterisierung von Emulsionspräparaten zur barriereprotektiven Basistherapie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Alexandra Elisa Gebert

geboren am 21. Dezember 1984 in Bad Muskau

| | |
|---|---|
| Betreuer: | apl. Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab, Halle (Saale) |
| Gutachter: | Prof. Dr. phil. nat. C. Suber, Basel |
| | Prof. Dr. med. E. Proksch, Kiel |

03.11.2020

19.04.2021

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, die mir ein Studium der Medizin ermöglicht haben.

## Referat

Die Barrierefunktion der Epidermis ist wesentlich für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus. Dabei ist insbesondere die physikochemische Barrierefunktion des Stratum corneums von ausschlaggebender Bedeutung. Diese wird durch ein komplexes Zusammenspiel von hydrophilen, lipophilen und bipolaren Molekülen realisiert, die eine flüssigkristalline molekulare Ordnung einnehmen. Für die Regulation der enzymatischen Transformation von lipophilen Vorläufer- in bioaktive Moleküle sind pH-regulierte Enzymsysteme verantwortlich. Um mit Basistherapeutika die Regeneration einer gestörten epidermalen Barriere zu erzielen, sind deshalb im sauren pH-Bereich (4,0-5,5) optimierte Präparationen mit ausreichender Pufferkapazität wesentlich.

Die vorliegende Arbeit untersucht gängige Basistherapeutika hinsichtlich physikochemischer Parameter, um deren qualitative Eignung zur Barrieresubstitution im dermatologischen Kontext bewerten zu können.

Dazu wurden 66 Präparate mit marktbestimmender Relevanz ausgewählt und hinsichtlich ihrer Phasenlage, des pH-Wertes und der Pufferkapazität mit validierten Methoden analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass die übergroße Mehrheit der untersuchten Präparate die gewünschten Eigenschaften nicht aufweist und somit nur eingeschränkt für eine Barriere-protektive Anwendung geeignet sind. Es besteht somit ein erheblicher Bedarf an Entwicklungsarbeit zur Bereitstellung optimierter Präparate für die Barriere-protektive Pflegetherapie.

Gebert, Alexandra: Physikochemische Charakterisierung von Emulsionspräparaten zur barriereprotektiven Basistherapie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 57 Seiten, 2020

## Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| | Referat | |
| | Inhaltsverzeichnis | I |
| | Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole | III |
| **1** | **Einleitung** | 1 |
| 1.1. | Aufbau der epidermalen Barriere | 1 |
| 1.2. | pH-Gradient im Stratum corneum | 3 |
| 1.3. | Physiologischer pH und seine Bedeutung | 5 |
| 1.4. | Gängige kosmetische Strategien zur Stabilisierung der Barrierefunktion | 7 |
| **2** | **Zielstellung** | 9 |
| **3.** | **Material und Methoden** | 10 |
| 3.1. | Auswahl der Prüfpräparate | 10 |
| 3.2. | Bestimmung der Phasenverteilung der Prüfpräparate | 10 |
| 3.3. | Brechen der Prüfpräparate des W/O-Typs | 11 |
| 3.4. | Messung des pH-Wertes | 13 |
| 3.5. | Ermittlung der Pufferkapazität | 14 |
| 3.6. | Biometrische Bearbeitung der Daten | 14 |
| **4** | **Ergebnisse** | 15 |
| 4.1. | Marktanalyse | 15 |
| 4.2. | Daten zur Phasenlage der Prüfpräparate | 15 |
| 4.3. | Ergebnisse der pH-Wert Bestimmung der Prüfpräparate | 16 |
| 4.4. | Daten zur Pufferkapazität der Prüfpräparate | 17 |
| **5** | **Diskussion** | 20 |
| 5.1. | Phasenlage der Prüfpräparate | 20 |
| 5.2. | pH-Wert von Topika | 20 |
| 5.3. | Pufferkapazität von Topika | 22 |
| 5.4. | Bedeutung der pH-Eigenschaften von Kosmetika für die Praxis | 23 |
| 5.5. | Ausblick | 25 |
| **6** | **Zusammenfassung** | 27 |
| | Literaturverzeichnis | 28 |

Anlagen 36
Thesen 58
Selbstständigkeitserklärung 59
Erklärung über frühere Promotionsversuche 60
Danksagung 61

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| a | Jahr |
| Abb. | Abbildung |
| AD | Atopische Dermatitis |
| AHA | alpha-Hydroxysäure |
| DAC | Deutscher Arzneimittel Codex |
| FFA | Freie Fettsäuren |
| FS | Fettsäure |
| GBA | Gylcosylcerebrosidase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HMG-Coa | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase |
| INCI | International Nomenclature of Cosmetic Ingredience |
| NMF | natural moisturizing factors |
| O/W | Öl-in-Wasser-Emulsion |
| R | Regression |
| PLA2 | Phospholipase A2 |
| PL | Phospholipide |
| TEWL | transepidermaler Wasserverlust |
| SC | Stratum corneum |
| STS | Steroidsulfatase |
| sSMase | Saure Shingomyelinase |
| VO | Verordnung |
| W/O | Wasser-in-Öl-Emulsion |

# 1 Einleitung

Die barriereprotektive Basistherapie ist fester Bestandteil eines leitliniengerechten Managements chronisch-entzündlicher Dermatosen (Wohlrab J, Staubach P et al. 2018). Insbesondere bei der Atopischen Dermatitis (AD) sind basistherapeutische Massnahmen wissenschaftlich sehr gut begründet und ihre klinische Anwendung allgemein akzeptiert (Wollenberg A, Barbarot S et al. 2018). In Abhängigkeit von der konkreten Behandlungssituation wird die Eigenwirkung von galenischen Systemen in der physikochemischen Interaktion mit dem Stratum corneum als wesentlich für die vermittelten Effekte angesehen (Wohlrab J 2016).

Auch wenn die Zusammensetzung geeigneter Präparationen sehr variabel ist, haben sich auf der Basis der pathogenetischen Störungen der Barrierefunktionalität bei atopischer Disposition Grundkomponenten für barriereprotektive Basistherapeutika etabliert (Pecoraro L, Florile M et al. 2018). Am häufigsten werden hier Creme-Systeme eingesetzt, deren wässrige Phase in der Akutbehandlung meist äußerlich (O/W) und in der Erhaltungstherapie meist innerlich (W/O) ist (Nasrollahi SA, Ayatollahi A et al. 2018). Für die klinisch relevanten Effekte ist die Phasenlage aber nicht primär ausschlaggebend, sondern vielmehr deren qualitative und quantitative Zusammensetzung, da sich nach der Applikation durch den Verlust volatiler Bestandteile eine molekulare Umordnung vollzieht (Metamorphose) (Surber C and Knie U 2018). In Bezug auf die hydrophile Phase sind in diesem Zusammenhang sowohl der pH-Wert als auch die Pufferkapazität von wesentlicher Bedeutung (Wohlrab J and Gebert A 2018). Über die pH-Eigenschaften des Stratum corneums wird die katalytische Aktivität von regenerierenden und degradierenden Enzymsystemen gesteuert, die Strukturbestandteile der interkorneozytären Membranstrukturen synthetisieren (Wohlrab J, Gebert A et al. 2018). Da diese als molekulares Äquivalent für die physikalische Barrierefunktion angesehen werden können, ist deren strukturelle Integrität von besonderer Bedeutung (Wartewig S and Neubert RH 2007).

## *1.1. Aufbau der epidermalen Barriere*

Die Haut stellt eine wesentliche Barriere zwischen dem menschlichen Organismus und der Umwelt dar. Sie ist zugleich Sinnesorgan, an der Biosynthese verschiedener Struktur- und Funktionsmoleküle beteiligt, dient der Temperaturregulation und ist gestaltgebende Hülle. Die anatomische Unterteilung der Haut erfolgt in drei Schichten: Epidermis, Dermis und Subkutis. Die Epidermis wird nach lichtmikroskopischen Kriterien entsprechend des Differenzierungsgrades der Zellen in weitere Bereiche unterteilt, wobei für die Barrierefunktion nicht ausschließlich, aber überwiegend das Stratum corneum von Bedeutung ist. Die Barrierefunktion bezieht unterschiedliche Aspekte der Abgrenzung des Organismus zur Umwelt ein. Neben mikrobiologischen, sensorischen und immunologischen Faktoren, besitzt die physikochemische Barriere eine besondere Bedeutung, da sie einen regulierten Austritt von

Substanzen (insbesondere Wasser) in die Umwelt (inside-out) bzw. Eintritt von Substanzen in den Körper (outside-in) realisiert.

Die physikochemische Barriere wird dabei vordergründig durch ein komplexes Gleichgewicht aus Molekülen in einer flüssigkristallinen Phase realisiert. Sie besteht überwiegend aus verschiedenen Lipiden sowie in einer hydrophilen Phase gelösten Proteinen, Ionen und Aminosäuren (Madison KC, Swartzendruber DC et al. 1987; Garson JC, Doucet J et al. 1991; Neubert R, Rettig W et al. 1997). Diese Lipide stellen zwischen 10 bis 15% der Gesamtmasse des SC dar, wobei Ceramide ca. 40%, Cholesterol ca. 25%, freie Fettsäuren ca. 25%, Cholesterolsulfat ca. 5% und Triglyceride <1% ausmachen (Weerheim A and Ponec M 2001; Van Smeden J, Janssens M et al. 2014). Das Rückgrat der Membranen wird dabei durch Ceramide repräsentiert, die durch die Variabilität der Sphingosinbasen einerseits und die Art der über eine Amidbindung an der Kopfgruppe des Sphinosinderivates gebundenen Fettsäure andererseits eine sehr heterogene Mischung darstellen. Dabei finden sich Phytosphingosine, Sphingosine und 6-Hydroxysphingosine als Sphingosinbasen sowie am Stickstoffatom gebundene $\alpha$-Hydroxy-, $\omega$-Hydroxy- und Non-Hydroxyfettsäuren (Masukawa Y, Narita H et al. 2008; Cha HJ, He C et al. 2016). Durch die Interaktion der einzelnen Bestandteile, werden die anisotropischen Ceramide in eine molekulare Ordnung gezwungen, die auch als flüssigkristalline Phase der interkorneozytären Matrix bezeichnet wird und einem Membrannetzwerk entspricht. Dieses füllt den interkorneozytären Raum aus und ist keine feste Struktur, sondern ein hochdynamisches Gebilde auf der Basis von Gleichgewichtsereignissen zwischen den einzelnen Molekülen (geordnetes Chaos). Im SC sind bisher 18 Ceramid-Subklassen beschrieben und nach der Nomenklatur von Motta et al. systematisiert (Motta S, Monti M et al. 1993; Masukawa Y, Narita H et al. 2008). Über die konkrete funktionelle Bedeutung der einzelnen Ceramide liegen bisher aber nur wenige Erkenntnisse vor (Cha HJ, He C et al. 2016). Die Fraktion der freien Fettsäuren (FFA) wird durch unverzweigte, überwiegend gesättigte Carbonsäuren gebildet, die eine Kettenlänge von 14-34 Kohlenstoffatome besitzen, wobei C22:0, C24:0, C26:0 und C28:0 Fettsäuren dominieren (Norlen L, Nicander I et al. 1998). In geringer Majorität finden sich auch einfach ungesättigte Fettsäuren (monounsaturated fatty acids, MUFAs) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) (Van Smeden J, Janssens M et al. 2014). Da die FFAs ionisierbare Lipide darstellen, besitzen sie für die Ausbildung der Bilayer-Schichten ebenfalls eine große Bedeutung (Wang MY, Yang YY et al. 2004). Cholesterol hingegen ist weniger für die Bildung von Membranen, als vielmehr für deren Fluidität und damit Permeabilität von Bedeutung (Proksch E, Feingold KR et al. 1992; Bouwstra JA, Gooris GS et al. 1998).

Die Bereitstellung der für den Aufbau der interkorneozytären Lipidmatrix relevanten Lipide wird durch keratinozytäre Syntheseleistungen gewährleistet (Feingold KR 2007). Die synthetisierten Lipide werden in intrazytoplasmatischen Vesikeln, den Lamellarkörperchen (Odland bodies)

eingelagert und im Rahmen der Enddifferenzierung des Keratinozyten zum Korneozyten via Exozytose in den interkorneozytären Raum freigesetzt. Darin enthalten sind neben Cholesterol vor allem Phospholipide und Glykosyl-Ceramide, die nach der Freisetzung durch hydrolytische Enzyme zu FFAs und Ceramiden umgewandelt werden (Freinkel RK and Traczyk TN 1985). Der initiale metabolische Schritt der Ceramide-Synthese wird durch die Serin-Palmitoyl-Transferase (SPT) im endoplasmatischen Retikulum des Keratinozyten katalysiert (Nakajima K, Terao M et al. 2013). Ceramid-Synthasen (CerS) verbinden dann die Fettsäurekette mit der Sphingoidbase. Die finalen Modifikationen der Ceramid-Synthese werden durch die saure Sphingomylinase (aSMase) und die Glukosylcerebrosidase (GBA) katalysiert (Van Smeden J, Janssens M et al. 2014; Cha HJ, He C et al. 2016). Das enthaltene Cholesterol wird durch die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA) synthetisiert, welche einen Aktivitätsgradienten innerhalb der Schichten der vitalen Epidermis aufweist (Proksch E, Feingold KR et al. 1992). So werden ca. 2/3 des keratinozytären Cholesterols in der basalen Epidermishälfte synthetisiert (Proksch E, Holleran WM et al. 1993). FFAs werden hingegen durch die Spaltung von Phospholipiden insbesondere im Stratum granulosum verfügbar (Fluhr JW, Kao J et al. 2001). Dabei nimmt die Synthese ihren Ausgang bei Acetyl-CoA bzw. Propionyl-CoA und wird durch eine multifunktionelle Fettsäure-Synthase sowie Elongasen (ELOVL1, -4 und -6) katalysiert (Jakobsson A, Westerberg R et al. 2006; Park YH, Jang WH et al. 2012). Die Regulation der einzelnen Enzymsysteme der epidermalen Lipidsynthese ist weitgehend unabhängig vom systemischen Lipidmetabolismus. Dennoch sind eine Vielzahl von Einflussfaktoren bekannt, die eine komplexe Einbindung in physiologische Abläufe innerhalb des Epidermisverbandes erkennen lassen (Feingold KR 1991; Bouwsta JA, Gooris GS et al. 2000).

### *1.2. pH-Gradient im Stratum corneum*

Der pH-Wert, eine dimensionslose Zahl, ist als der negativ dekadische Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität einer (wässrigen) Lösung definiert und wird nach Brønsted als Maß der Konzentration der Oxoniumionen verstanden (Stranz M and Kastango ES 2002). Der pH-Wert wird dabei wesentlich durch Menge und Stärke der gelösten Säuren und Basen bestimmt. Lösungen einer schwachen Säure bzw. Base und einem ihrer jeweiligen Salze ergeben sogenannte Pufferlösungen, deren pH-Wert sich bei Zugabe von Säuren oder Basen deutlich weniger ändert, als bei salzfreiem (ungepufferten) Wasser. Die Fähigkeit einer Pufferlösung zur Stabilisierung des pH-Wertes unter Zugabe von Säuren oder Basen in einem definierten Bereich wird als Pufferkapazität bezeichnet (Burckhardt W 1957; Lotmar R 1964; Lotmar R 1964).

Der pH-Wert in den Mikrokompartimenten des SC ist deshalb naturgemäß an das Vorhandensein von Wasser sowie an die Zusammensetzung der darin gelösten Bestandteile gebunden. Hierbei ist der Wasserhaushalt innerhalb der Mikrokompartimente des SC und die Verteilung sowie Bioverfügbarkeit der hydrophilen Moleküle von großer Bedeutung (Mojumdar EH, Pham QD et

al. 2017; Kodiweera C, Yang Y et al. 2018). Insbesondere die hygroskopischen Moleküle des Natürlichen Feuchthaltefaktors (natural moisturizing factors, NMF), die unter anderem durch die Proteolyse des Filaggrins intrakorneozytär verfügbar werden, sind in diesem Zusammenhang für die Wasserbindungskapazität des SC von Bedeutung (Wohlrab W 1988; Kezic S, O'regan GM et al. 2012).

Innerhalb des SC gibt es einen sigmoidalen pH-Gradienten, dessen mikrotopografisch variierende Höhe für physikalische und metabolische Prozesse von sehr hoher Bedeutung ist (Hachem JP, Crumrine D et al. 2003). Zu den exogenen Valenzen, die den pH-Wert insbesondere der oberen SC-Anteile bestimmen, tragen neben Umwelteinflüssen Inhaltsstoffe des Schweißes (z.B. Milchsäure) bzw. des Talgs (z.B. FFAs) sowie Metabolite des Mikrobioms der Haut bei (Ali SM and Yosipovitch G 2013). Für die pH-Homöostase des SC scheinen aber insbesondere endogene Einflussfaktoren von essentieller Bedeutung zu sein, zumal diese auch die Pufferkapazität wesentlich bedingen (Burckhardt W 1957). So ist bekannt, dass der Haut-Oberflächen-pH mit dem Alter, der anatomischen Region, der ethnischen Zugehörigkeit sowie durch genetische Disposition intra- bzw. interindividuell differieren kann (Ali SM and Yosipovitch G 2013). Für die Regulation des pH-Milieus wurden deshalb drei endogene Mechanismen als besonders bedeutsam herausgestellt. Dazu zählen erstens die Bildung von FFAs aus Phospholipiden (PL) durch extrazelluläre sekretorische Phospholipase A2 ($sPLA_2$) (Fluhr JW, Behne MJ et al. 2004), zweitens die Hydrolyse von Filaggrin und die damit verbundene Freisetzung von Aminosäuren (FAAs) sowie Bildung von Urocainsäure (UCA) (Fluhr JW, Elias PM et al. 2010) und drittens Antiporter-Systeme an Zellmembranen, die den passiven transmembranösen Austausch von Protonen und Natrium ermöglichen (non-energy-requiring membrane transporters - NHE1) (Fluhr JW, Behne MJ et al. 2004).

Der Hautoberflächen-pH wird zwischen 4,5 und 5,0 angegeben (Braun-Falco O and Korting HC 1986) und nach Schade als “Säuremantel der Haut“ bezeichnet (Schade HM 1928). Durch sequenzielle Klebebandabrisse (tape stripping) des SC konnte gezeigt werden, dass der pH-Wert von der Oberfläche ausgehend einige korneozytäre Lagen zur Tiefe hin abnimmt, um dann wieder langsam anzusteigen (Ohman H and Vahlquist A 1994; Berardesca E, Pirot F et al. 1998; Turner NG, Cullander C et al. 1998). Dieser, als biphasisch oder der Kurvengeometrie folgend als sigmoidaler pH-Gradient bezeichnete Verlauf, besitzt für metabolische Prozesse innerhalb des SC eine sehr hohe Bedeutung (Redoules D, Tarroux R et al. 1999) (Abb. 1). Pathologische Änderungen dieses Gradienten werden nicht nur bei seneszenter Haut (Beare JM, Cheeseman EA et al. 1959; Choi EH, Man MQ et al. 2007), sondern insbesondere bei Erkrankungen mit schwerer Differenzierungs- und daraus resultierender Barrierestörung, wie z.B. der atopischen Dermatitis (Ohman H and Vahlquist A 1998; Choi SJ, Song MG et al. 2003; Rippke F, Schreiner V et al. 2004; Elias PM and Steinhoff M 2008; Bandier J, Johansen JD et al. 2014; Elias PM and Wakefield JS 2014; Jang H, Matsuda A et al. 2016), Ichthyosen (Tippelt H 1969; Ohman H and

Vahlquist A 1998) oder Psoriasis vulgaris (Pankratov VG 1970) beobachtet. Darüber hinaus wird durch die in der wässrigen Phase des SC gelösten Salze eine Pufferkapazität vermittelt (Zheng Y, Sotoodian B et al. 2012). Das Ausmaß dieser Pufferkapazität ist unter in vivo-Bedingungen sehr schwierig zu bestimmen. In vitro-Versuche legen aber nahe, dass die Pufferkapazität starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt (Zhai H, Chan HP et al. 2009).

### *1.3.* Physiologischer pH und seine Bedeutung

Der Einfluss von Wasser auf die molekulare Ordnung der Lipidbestandteile des SC lässt sich nicht alleinig durch die physikochemischen Interaktionen der Moleküle und daraus abgeleiteten Membrantheorien erklären (Norlen L 2006; Wartewig S and Neubert RH 2007). Vielmehr ist der absolute pH-Wert in einzelnen Mikrokompartimenten insbesondere für die Regulation der Aktivitätsoptima verschiedener Enzymsysteme von Bedeutung (Redoules D, Tarroux R et al. 1999; Ali SM and Yosipovitch G 2013). Hierbei werden regenerierende Prozesse des Aufbaus der Barrierefunktion von degenerierenden der Desquamation unterschieden. Für den Aufbau der Membranen ist die Bereitstellung der Lipidbausteine durch Transformation sogenannter lipid precurser am Übergang vom Stratum granulosum und im tiefen Schichtdrittel des SC von essentieller Bedeutung (Rippke F, Schreiner V et al. 2002). Diese enzymatisch katalysierte Transformation wird für die einzelnen Lipidkomponenten durch unterschiedliche Enzymsysteme mit unterschiedlichen pH-Optima realisiert (Redoules D, Tarroux R et al. 1999). Für die Bildung der Ceramide erfolgt die Hydrolyse der β-glycosidischen Bindung von Glucocerebrosiden durch die β-GBA und die Spaltung der Phosphodiesterbindung von Sphingomyelin in Ceramid und Phosphorylcholin durch aSMase (Holleran WM, Feingold KR et al. 1991; Holleran WM, Takagi Y et al. 1992). Beide Enzymsysteme besitzen ein Aktivitätsoptimum bei pH 5,5 und einen raschen Aktivitätsabfall bei geringen pH-Abweichungen (Holleran WM, Takagi Y et al. 1992; Redoules D, Tarroux R et al. 1999; Elias PM and Wakefield JS 2014). Die Bildung von FFAs erfolgt hingegen durch Spaltung einer spezifischen Esterbindung an Phospholipiden durch die sekretorische Phospholipase A2 (sPLA2) (Mao-Qiang M, Feingold KR et al. 1995; Mao-Qiang M, Jain M et al. 1996). Diese besitzt ebenfalls ein sehr schmales Aktivitätsoptimum bei pH 6,8 (Redoules D, Tarroux R et al. 1999). Cholesterol wird durch die Umwandlung von Cholesterolsulfat, katalysiert durch die Steroidsulfatase (STS), bereitgestellt. Für die STS wird ein breiteres pH-Aktivitätsoptimum (pH 6,0-7.5) angegeben (Milewich L and Porter JC 1987). Für eine effiziente Aktivität der genannten Enzymsysteme der lipid precurser Transformation im SC findet sich somit ein pH-Optimum im sauren Bereich, wobei die Aktivitätstopografie der Enzyme innerhalb der SC-Architektur von großer Bedeutung ist und sich am physiologischen pH-Gradienten orientiert (Abb. 1).

Im Rahmen der Desquamation des SC kommt es insbesondere durch Serinproteasen (Kallikrein 5 (KLK5) und 7 (KLK7)) (Hachem JP, Man MQ et al. 2005; Komatsu N, Suga Y et al. 2006;

Yamasaki K, Schauber J et al. 2006; Andoh T, Tsujii K et al. 2015; Jang H, Matsuda A et al. 2015; Zhu Y, Underwood J et al. 2017) sowie die alkalische Ceramidase zur Degradierung von Proteinen (inkl. Enzymen) und Lipiden innerhalb des Systems (Jin K, Higaki Y et al. 1994; Kita K, Sueyoshi N et al. 2002; Oizumi A, Nakayama H et al. 2014). Dadurch wird eine regulierte Desquamation ermöglicht, die wiederum die Grundlage für eine Regeneration und Differenzierung des Gesamtsystems bildet (Griffiths AD 1966; Charruyer A and Ghadially R 2018).

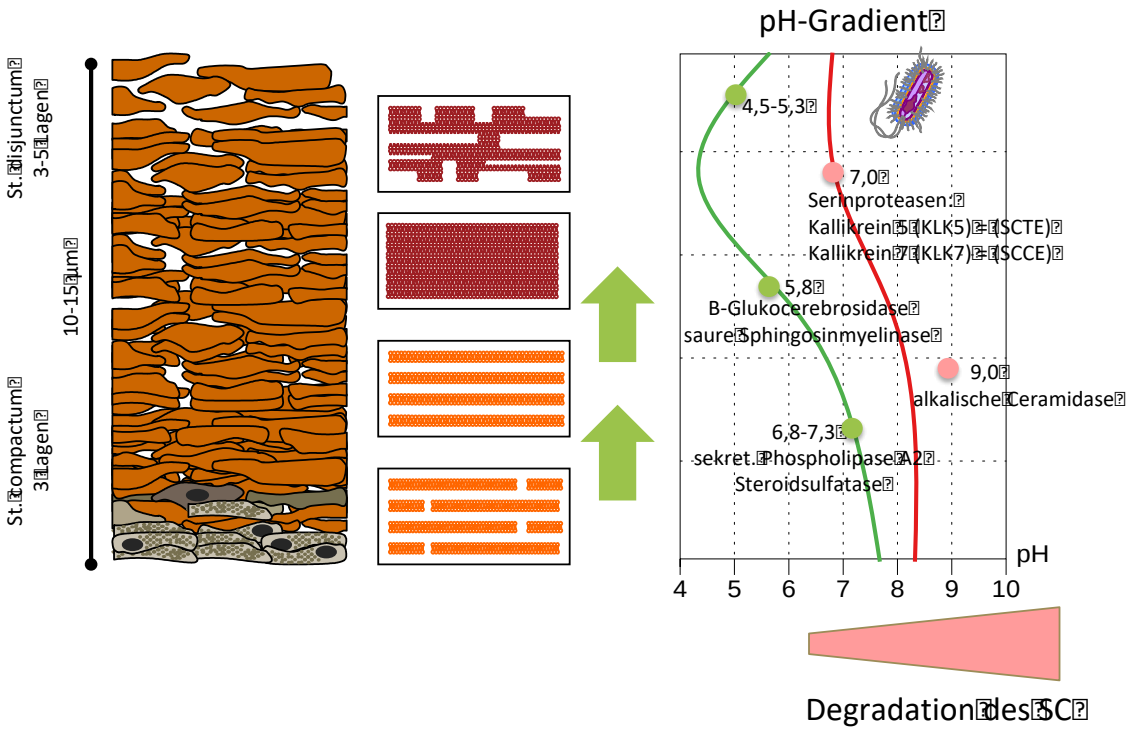



*Abbildung 1: Sigmoidaler Verlauf des physiologischen (grün) pH-Gradienten und Angaben der Aktivitätsoptima der regenerierenden (grün) und degradierenden (rot) Enzymsysteme (Wohlrab J, Gebert A et al. 2018)*

Für diese Enzyme wurde ein pH-Aktivitätsoptimum im leicht basischen (pH 7,0-9,0) beschrieben (Jin K, Higaki Y et al. 1994; Hachem JP, Man MQ et al. 2005; Liakath-Ali K, Vancollie VE et al. 2016). Kommt es aufgrund eines pH-Anstiegs im SC zu einer Aktivierung der Serinproteasen, werden ein Abbau von Desmoglein 1 (Corneodesmosomen) (Ekholm IE, Brattsand M et al. 2000) und eine verminderte Sekretion der Lamellarkörperchen (Odland bodies) bedingt (Hachem JP, Man MQ et al. 2005; Hachem JP, Houben E et al. 2006). Darüberhinaus besitzt der pH-Wert neben einer Vielzahl weiterer Faktoren Einfluss auf die molekulare Organisation innerhalb der Lipidmembranen und somit auf deren Funktionalität (Bouwstra JA, Gooris GS et al. 1998; Mimeault M and Bonenfant D 2002; Sznitowska M, Janicki S et al. 2003). Hierbei ist eine pH-Abhängigkeit der Ordnung lamellarer Strukturen, nicht aber für das „orthorhomic lateral packing“ beschrieben (Bouwstra JA, Gooris GS et al. 1998).

Insgesamt wird aber deutlich, dass der pH-Wert innerhalb des SC unter physiologischen Bedingungen mikrodivers variiert und daraus ein sigmoidaler pH-Gradient resultiert. Diese mikrotopographischen Milieuunterschiede tragen entscheidend zur Regulation der Lipidsynthese und der molekularen Ordnung innerhalb der flüssigkristallinen Strukturen des SC bei. Störungen der Milieubedingungen durch pathologische Verschiebungen des pH-Wertes in einzelnen Mikrokompartimenten des SC bedingen ein Defizit in der Barrierefunktionalität und sind somit von hoher praktischer Relevanz.

### *1.4. Gängige kosmetische Strategien zur Stabilität der Barrierefunktion*

Barriere-protektive Strategien, insbesondere in der Basistherapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen, orientieren sich vordergründig an den physikochemischen Eigenschaften der physikalischen Barriere des Stratum corneums (Augustin M, Wilsmann-Theis D et al. 2019). Da bei einer Vielzahl von Dermatosen funktionelle Defizite anhand Barriere-orientierter Messverfahren nachgewiesen werden konnten, werden die vermuteten oder belegten Defizite der jeweiligen Barrierebestandteile substituiert (Abels C and Angelova-Fischer I 2018; Surber C, Dragicevic N et al. 2018). So werden Lipidphasen aus Ceramiden, Fettsäuren und Cholesterol, in Kombination oder einzeln, bzw. Wasser in Kombination mit hygroskopischen Substanzen propagiert (Weber TM, Kausch M et al. 2012; Wohlrab J 2014; Wohlrab J, Staubach P et al. 2018). Der dabei angestrebte pH-Wert der Präparationen orientiert sich am Oberflächen-pH des Stratum corneums und wird auf ca. 5,5 („hautneutral“) eingestellt. Häufig sind aber Inhaltstoffe enthalten, deren Stabilität vom pH-Wert der Präparation abhängt, so dass von den als physiologisch identifizierten Bedingungen abgewichen wird. Zudem werden aus werblichen Gründen verschiedenste Inhaltstoffe als besonders wertvoll für die Haut deklariert. Die Auslobung damit verbundener Effekte basiert in der Regel auf einer sehr niedrigen wissenschaftlichen Datenbasis und die praktische Relevanz aus klinischer Sicht meist auf einer sehr niedrigen bis fehlenden Evidenz (Wohlrab J 2016).

Neuere Präparationen zielen darüber hinaus auf die Stimulation endogener Mechanismen und Stoffwechselwege ab. So werden beispielsweise Substanzen zur Induktion der endogenen Harnstoff-, Ceramid- oder Fettsäuresynthese verwendet (Wohlrab J, Siemes C et al. 2002; Wohlrab J and Kreft D 2014). Darüber hinaus kommen verschiedene Mischungen aus Aminosäuren zum Einsatz, die als Substituenten einer verminderten Wasserbindungskapazität Verwendung finden. Die Anzahl der für kosmetische Effekte eingesetzten aktiven Inhaltstoffe ist sehr groß und kann aus dermatologischer Sicht nur in der Betrachtung einzelner Präparationen mit Bezug auf Sicherheit und Sinnhaftigkeit bewertet werden.

Nur einige Präparationen loben die Bedeutung eines gezielt eingestellten pH-Wertes aus und so gut wie kein Produkt nimmt werblich zur Pufferkapazität Bezug (Proksch E 2018). Dies lässt

bereits vermuten, dass die Bedeutung des pH-Wertes für Barriere-protektive Präparationen unterschätzt und unzureichend berücksichtig wird (Wohlrab J and Gebert A 2018). Für Barriere-protektive Interventionen sind deshalb Präparate mit einem sauren pH-Wert (pH 4,0-5,5) zu bevorzugen (Angelova-Fischer I, Fischer TW et al. 2018) und basische Präparationen abzulehnen, da letztere zur Degradierung der Barrierestrukturen und zur Dekompensation der Barrierefunktion beitragen (Butzmann CM and Schempp CM 2011).

Besondere Bedeutung kommt dem Thema auch bei Reinigungspräparaten zu (Baranda L, Gonzalez-Amaro R et al. 2002; Blaak J and Staib P 2018). Klassische Seifen (Kernseife oder Schmierseife) werden durch den chemischen Prozess der Fettsäureesterverseifung (alkalische Esterhydrolyse) hergestellt und sind naturgemäß basisch. Wegen der starken basischen und damit degenerativen Belastung auf die Barriere wurden synthetische Detergentien (sogenannte Syndets) entwickelt, die zumindest teilweise deutlich günstigere Eigenschaften zur Barriereprotektion aufweisen. In diesem Zusammenhang ist auch die Integrität des Hydrolipidfilms von Bedeutung, der die Hautoberfläche überzieht (sogenannter Säureschutzmantel). Der pH-Wert dieses aus Talg, Schweiß, Wasser und einer Vielzahl weiterer organischer Verbindungen bestehenden Films wird insbesondere im Zusammenhang mit der Diversität des kutanen Mikrobioms gesehen und stellt somit ein Bindeglied zwischen physikochemischer und mikrobiologischer Barriere dar (Rippke F, Berardesca E et al. 2018; Surber C, Humbert P et al. 2018).

Die Auswahl des optimierten Barriere-protektiven Konzeptes einer Basistherapie ist somit von vielen Faktoren abhängig (Biro T, Olah A et al. 2018). Die Berücksichtigung des pH-Wertes einer Zubereitung bzw. deren Fähigkeit zur Korrektur pathologischer pH-Bereiche auf und in den obersten Hautschichten durch Puffersysteme stellen wichtige Teilaspekte für eine klinische Effektivität dar und müssen Berücksichtigung finden (Ali SM and Yosipovitch G 2013).

## 2 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit war es, durch die Charakterisierung der pH-Wert bezogenen Eigenschaften (pH-Wert der wässrigen Phase und Ermittlung der Pufferkapazität) gängiger kosmetischer Präparate deren qualitative Eignung zur Barriereprotektion präklinisch zu bewerten. Dazu wurden die 70 im deutschen Markt meistverkauften Hautpflegeprodukte identifiziert und für die Analyse ausgewählt. Für die Messung pH-bezogener Parameter war es notwendig, die Phasenlage der Emulsionspräparate zu kennen. Im Falle von O/W-Emulsionen (hydrophile Cremes) ist die für die Messung notwendige wässrige Phase als äußere kontinuierliche Phase verfügbar. Im Falle von W/O-Emulsionen (lipophile Cremes) wird die wässrige Phase durch eine kontinuierliche lipophile Phase umgeben und muss deshalb vor einer Messung durch Brechen der Emulsion liberiert werden.

Dabei wurde insbesondere folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Welche Phasenlage weisen die Emulsionspräparate auf?
- Welchen pH-Wert besitzt deren wässrige Phase?
- Welche Pufferkapazität weisen die Präparate auf?
- Lässt sich anhand der ermittelten Parameter eine Systematik für die Eignung der Präparate zur Barriereprotektion erarbeiten?

# 3 Material und Methodik

## 3.1. Auswahl der Prüfpräparate

Mittels Marktanalyse wurden für die Untersuchungen die 66 umsatzstärksten Kosmetika des deutschen Marktes zur Körperpflege ermittelt. Von jedem Präparat wurden jeweils mindestens 500 ml von 3 unterschiedlicher Chargen mit Haltbarkeitsdatum bis mindestens 12/2017 über öffentliche Quellen (Apotheken, Internet-Shops und Direktverkauf) bezogen. Die Lagerung erfolgte bis zur Verwendung bei Zimmertemperatur.

## 3.2. Bestimmung der Phasenverteilung der Prüfpräparate

Zur Bestimmung des pH-Wertes einer Emulsion bedarf es zunächst der Identifikation der Phasenlage. Zur Differenzierung von O/W- und W/O-Emulsionen wurde die Methode nach Robertson verwendet (Robertson TB 1910). Dabei wurde durch Zugabe eines hydrophilen bzw. lipophilen Farbstoffs die äußere Phase durch das Verteilungsverhalten der Farbstoffe im Vergleich identifiziert. Als hydrophiler Farbstoff wurde Methylenblau und als lipophiler Sudanrot verwendet. Für die experimentelle Umsetzung wurden 24 well Kulturplatten (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland) verwendet, die standardisiert, entsprechend der in Abbildung 2 aufgeführten Systematik bestückt wurden. Durch diese Anordnung konnte für jedes Prüfpräparat eine eindeutige Bestimmmung der Phasenlage referenzkontrolliert erfolgen.

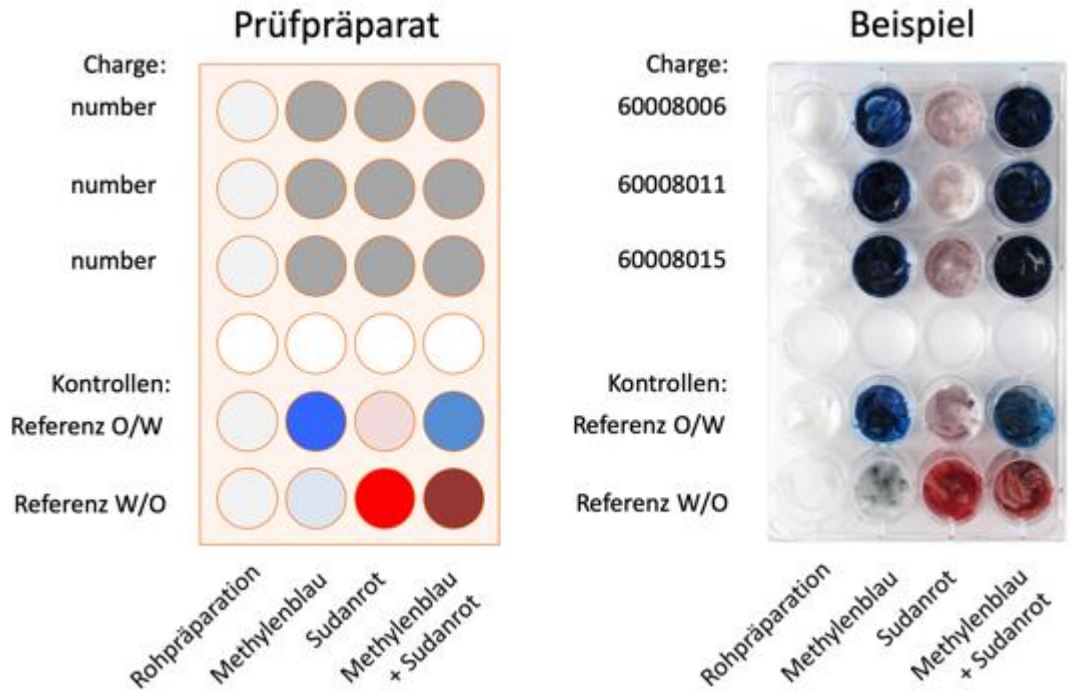
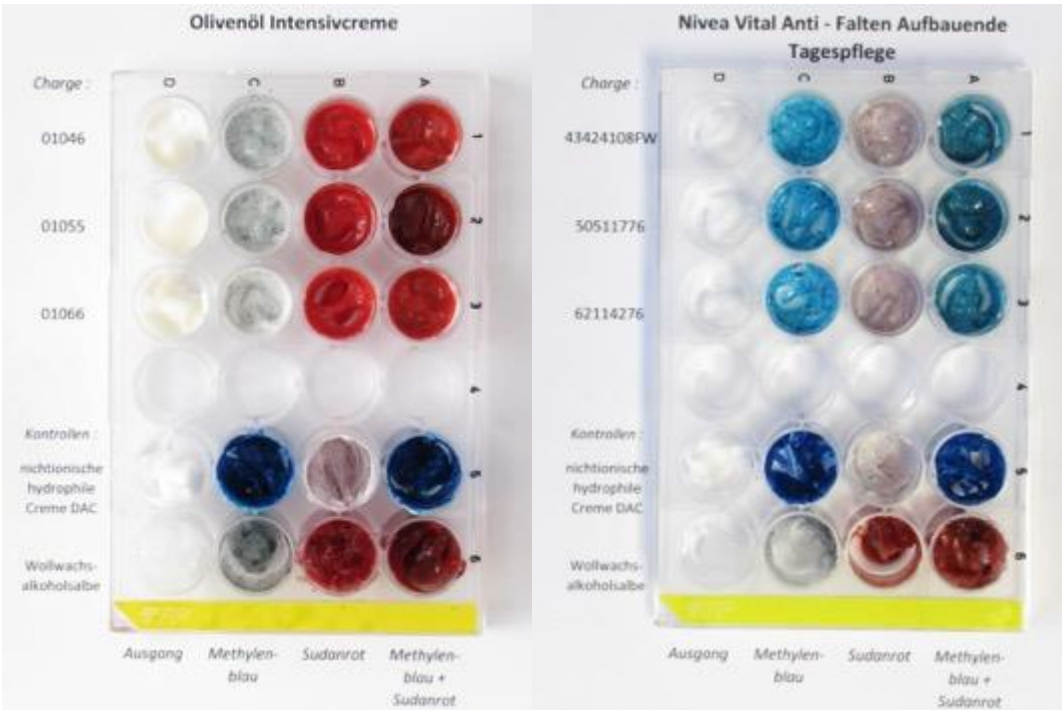



*Abb. 2 Schema der experimentellen Anordnung der Untersuchungen zur Phasenlage der Emulsionspräparate*

Das Vorgehen ermöglichte eine Bewertung anhand der Homogenität der Farbverteilung des hydrophilen und des lipophilen Farbstoffs einzeln und in Kombination im Vergleich zu Referenzpräparaten vom O/W- (nichtionische hydrophile Creme DAC) und W/O-Typ (Wollwachsalkoholcreme DAB). Eine homogene Farbverteilung wurde als Indiz für die Löslichkeitsbedingungen der äußeren kontinuierlichen Phase gewertet, sodass eine homogene Blaufärbung eine O/W-Emulsion und eine homogene Rotfärbung eine W/O-Emulsion anzeigte (Abb. 3). Die Untersuchungen wurden für jede Charge der Prüfpräparate gesondert, aber auf einer Platte durchgeführt und in standardisierter Vergrößerung fotographisch dokumentiert. Das Ergebnis der Untersuchungen wurde in vorgefertigten Tabellen (MS Excel für Mac, V16.34) Präparate- und Chargen-bezogen dokumentiert.

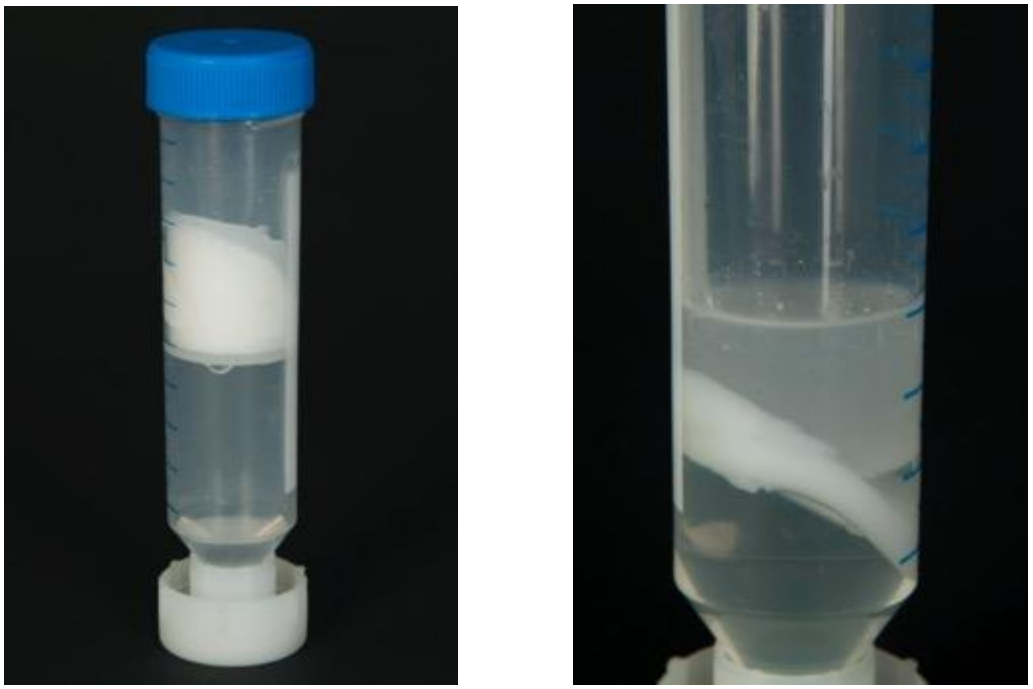



*Abbildungen 3: Exemplarische Darstellung der Untersuchungsplatten von 2 Prüfpräparaten (links W/O-Emulsion, rechts O/W-Emulsiontte (W/O + O/W)*

### 3.3. Brechen von Prüfpräparaten des W/O-Typs

Um den pH-Wert von Präparaten vom W/O-Typ messen zu können, erfolgte eine Trennung der inneren hydrophilen von der äußeren lipophilen Phase. Dieser Vorgang wird auch als Brechen der Emulsion bezeichnet. Dazu wurde zunächst eine Einwaage von 10 g je Prüfpräparat in ein 50 ml Röhrchen (Zentrifugenröhrchen, Greiner bio-one GmbH, Frickenhausen, Deutschland) mit Filtereinsatz (Zentrifugalfilter für die Mikrofiltration, RCT Reichelt Chemietechnik GmbH & Co. KG, Heidelberg, Deutschland) vorgelegt und anschließend 10 ml n-Hexan in 4 Schritten von jeweils 2,5 ml zugesetzt und zwischenzeitlich händisch gemischt. Anschließend erfolgte eine intensive Vermischung der Inhaltsstoffe mittels Ultra Turrax (T10 basic, IKA-Werke GmbH &

Co. KG, Staufen, Germany) für 1 min. Das Gemisch wurde dann im o.g. Behältnis belassen und bei Raumtemperatur für 5 min bei 1.500 U/min (2.104 G) zentrifugiert (Biofuge primo R, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland). Die Höhe der Zentrifugalkraft wurde in Vorversuchen so eingestellt, dass ein Durchtritt von nicht wässrigen Präparatebestandteilen durch den Filter vermieden wurde. Durch die Zentrifugation ließen sich 3 Phasen trennen: a) lipophile Bestandteile, b) n-Hexan-Phase, c) hydrophile Bestandteile (Abb. 4).

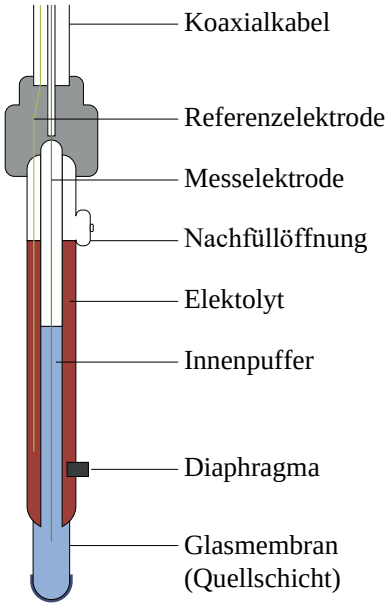


*Abbildungen 4: Exemplarische Darstellung der Phasentrennung einer W/O-Emulsion links: mittels n-Hexan und rechts: mittels Dichlormethan*

Die hydrophile Phase wurde dann zur Messung des pH-Wertes bzw. für die Bestimmung der Pufferkapazität verwendet. Bei W/O-Emulsionen, bei denen es im vorbeschriebenen Verfahren nicht zur Brechnung kam, wurde in einem gesonderten Ansatz als Brechnungsmittel Dichlormethan eingesetzt (Abb. 4). Die präparatorischen Vorgänge waren dem Verfahren mit n-Hexan identisch, nur wurden statt n-Hexan 5-20 ml Dichlormethan zugegeben und die Zentrifugation bei 4.000 U/min über 10 min durchgeführt. Bei einigen Präparationen war darüberhinaus eine zusätzlicher Filtrationsschritt am Ende der Brechnung notwendig. Diese Filtration wurde mit einem Silikonfilter (phase separation paper - Dicke 0,19 mm, Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Göttingen, Deutschland) durchgeführt und im Einzelfall auch mehrfach wiederholt, bis eine meßtechnisch verwertbare wässrige Phase separiert werden konnte.

## 3.4. Messung des pH-Wertes

Grundsätzlich stehen für die pH-Messung unterschiedliche Methoden zur Verfügung. In der klinischen Medizin kommen vor allem verschiedene Verfahren des *in vivo* Imagings (z.B. Magnetresonanzspektroskopie wie $^{31}$P-MRS, $^{19}$F-MRS, $^{1}$H-MRS; Magnetization Transfer oder pH-abhängige Relaxations-Verfahren) zum Einsatz (Duroux P, Emde C et al. 1991; Gillies RJ, Raghunand N et al. 2004). Die in der Dermatologie zur Messung des Hautoberflächen-pH bzw. in der Naßchemie mit Abstand am häufigsten genutze Messmethode ist die „plantar glass electrode method“ bei der eine sogenannte „kombinierte“ Glaselektrode (Einstabmesskette) verwendet wird (Ohkawa H 1998; Ohkawa H 1998; Ohkawa H 1998; Ueda Y 1998; Parra JL, Paye M et al. 2003). Diese besteht aus einem inneren Glasrohr und einem äußeren Mantel. Beide enthalten einen Silberdraht, Silberchlorid und Kaliumchloridlösung. Der äußere Mantel stellt die Referenzelektrode dar und das innere Rohr ist mit einer Phosphatpufferlösung gefüllt. Der äußere Mantel ist zudem mit einem Diaphragma (Platinschlamm oder poröse Keramik) und das innere Rohr mit einer sehr dünnen Glasmembran mit der zu messenden Flüssigkeit in Kontakt (Ueda Y 1998). Die Bestimmung des pH-Wertes wird durch die Messung des Differenzpotentials (Nernst`sche Gleichung) zwischen innerem Rohr und äußerem Mantel durch die Verschiebung von Natrium- und Lithiumionen innerhalb der Glasmembran proportional der Wasserstoffionen ermöglicht (Abb. 5).




*Abbildungen 5: Schematische Darstellung des Aufbaus einer kombinierten Glaselektrode zur Messung des pH-Wertes*

## 3.5. Ermittlung der Pufferkapazität

Zur Bestimmung der Pufferkapazität wurde in Anlehnung an das Verfahren von Oman et al. die Verschiebung des pH-Wertes der wässrigen Phase nach schrittweiser Zugabe (Titration) einer definierten Säure bzw. Base und so der Verlauf des pH-Wertes ermittelt (Oman HV, V.; Ritonja, A. 1984). Dazu wurden 2 x 10 ml der separierten wässrigen Phase in getrennte 20 ml Glasröhrchen (Econo Glass Vial, Perkin Elmer GmbH, Baesweiler, Deutschland) pipettiert. In ein Röhrchen wurden schrittweise (10 x 25 µl) 250 µl einer 0,1 N NaOH-Lösung bzw. im zweiten Röhrchen einer 0,1 N HCl-Lösung zugegeben. Nach jeder Zugabe erfolgte eine homogene Durchmischung durch händisches Schütteln und anschließend eine pH-Messung. Als Maß der Pufferkapazität der Prüfpräparationen ($\beta_p$) wurde $\beta_p$ wie folgt berechnet:

$$\beta p = \frac{1}{(pH\ 2.5ml\ 0.1N\ NaOH - pH\ 2.5.ml\ 0.1\ N\ HCL)}$$

Die Messungen wurde je Prüfpräparat und Charge in jeweils 3 unabhängigen Experimenten durchgeführt, die Ergebnisse in einer Tabelle (MS Excel) dokumentiert und die Messwerte der 3 Einzelmessungen als Mittelwert berechnet.

## 3.6. Biometrische Bearbeitung der Daten

Die Messergebnisse wurden in Tabellen erfasst und bei Mehrfachmessungen Mittelwerte berechnet. Die Darstellung der pH-Werte der Präparationen wurde für jede Charge getrennt aufgeführt. Gleiches gilt für die berechneten Werte der Pufferkapazität. Die pH-Messdaten der Titrationsreihen die zur Ermittlung der Pufferkapazität erstellt wurden, wurden je Titrationsstufe und Präparat bzw. Charge gemittelt und grafisch dargestellt. Da für den mittleren Bereich der Titrationskurve ein linearer Zusammenhang zwischen Verschiebung der Protonenkonzentration (Titration mit Säure bzw. Base) besteht, wurde die Regressionsgerade bestimmt und der lineare Regressionskoeffizient (R) berechnet.

Zur grafischen Darstellung der Messdaten erfolgte entsprechend der Höhe des pH-Wertes der Zubereitung eine Einstufung in 3 Eignungskategorien mit Bezug auf die Barriere-protektive Basistherapie: pH < 5,5 (besonders geeignet), pH 5,5-6,5 (geeignet), pH >6,5 (ungeeignet). Entsprechend der Höhe der berechneten Pufferkapazitäten wurde in die grafische Darstellung für jede Präparation ein Kreisflächendiagramm integriert, sodass eine gleichzeitige Bewertung von pH-Wert und Pufferkapazität der Präparationen im Ranking möglich ist. Zudem wurde für jedes Präparat der Verlauf der Titrationskurve in einer Einzelgrafik dargestellt.

# 4 Ergebnisse

## 4.1. Marktanalyse

Die Marktanalyse erfolgt auf der Basis von Verkaufszahlen kosmetischer Produkte in den Anwendungskategorien Körperpflege und Gesichtspflege aus dem Drogerie- und Apothekengeschäft des Jahres 2015 des deutschen Marktes (IMS Health, Danbury, USA). Das Ranking erfolgte anhand der pro Stück Abverkäufe der Produkte, die in unterschiedlichen Verpackungen und Verpackungsgrößen im Markt etabliert sind. Die jährlichen Abverkäufe je Produkt bewegten sich zwischen 4,3 Mio. EUR und 50 Tsd. EUR für Körperpflegeprodukte und 1,6 Mio. EUR und 60 Tsd. EUR für Gesichtspflegeprodukte. Darunter fanden sich insgesamt 8/66, die eine Werbeaussage zum pH-Wert auf der Verpackung enthielten. Aus Tabelle 1 können alle in der Marktanalyse identifizierten und untersuchten Präparate namentlich und mit Chargennummer entnommen werden. Es wurden insgesamt 66 Präparate mit einem Mindestjahresumsatz von 50 Tsd. EUR ausgewählt und den Analysen unterzogen. Bei 8 Präparaten vom W/O-Emulsionstyp konnte mit den eingesetzten Verfahren keine ausreichende Phasentrennung erwirkt bzw. mit den eingesetzen Präparatevolumina nur ein unzureichendes Volumen der hydrophilen Phase gewonnen werden, so dass keine weiterführenden Untersuchungen möglich waren. Somit liegen vollständige Daten für insgesamt 58 Präprate vor.

## 4.2. Daten zur Phasenlage der Prüfpräparate

Die Ergebnisse der Ermittlung der Phasenlage können ebenfalls der Tabelle 1 Präparate-bezogen entnommen werden. Dabei wird deutlich, dass bei der überwiegenden Mehrzahl der Präparationen (49/66) Emulsionen vom O/W-Typ mit äußerer kontinuierlicher Wasserphase vorlagen. Von den Präparaten vom W/O-Emulsionstyp (17/66) konnten 8 Präparationen wegen Präparationsmängeln nicht weiter untersucht werden. Die verwendeten Methoden zur Brechnung der Emulsionen haben bei diesen Präparaten keine ausreichenden Volumina der Wasserphase ergeben. Ursache hierfür können sein: 1. Es sind zu geringe Mengen an Wasser in den Emulsionen enthalten, 2. Die Brechung der Emulsionen ist unvollständig und das liberierte Wasservolumen zu gering oder 3. die angewandten Verfahren haben nicht zur Brechnung der Emulsion geführt. Die Ergebnisse der Einzelversuche sind im Tabellenhang Präparate-bezogen dargestellt.

*Tabelle 1: Übersicht über Prüfpräparate (alphabetische Reihenfolge), Chargennummern, Emulsionstyp sowie pH-Wert und Pufferkapazität.*

| Präparate | Charge 1 | Charge 2 | Charge 3 | Emulsionstyp | pH-Wert | Puffer-Kapazität |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bebe Young Care soft body milk trocken Haut | 1686P | 1836P | 1676P | O/W | 6,71 | 0,2068 |
| Bepanthol Körperlotion | CGP013JV | GP0171S | J1296001 | O/W | 5,98 | 0,0910 |
| Bettina Barty Vanilla Hand & Body Lotion | 160990 | 161152 | 161272 | O/W | 5,71 | 0,1691 |
| Creme 21 Body Milk Dry Skin (Vitamin E & Mandelöl) | P482048 | P570909 | P622472 | O/W | 5,84 | 0,2534 |
| Derma Forte Ekzem Creme | 0275 | 2484 | 2725 | O/W | 5,11 | 0,1361 |
| Diadermine Cellular Expert 3D Tagescreme | 0818262082 | 0812169960 | | O/W | 5,25 | 0,3906 |
| Diadermine Falten Expert 3D Tagespflege | 0822465311 | 0820667917 | 0821465284 | O/W | 5,18 | 0,1668 |
| Dove Intensiv Body Lotion Deep Care Complex | 6129MBX | 6181MBX | 6151MBX | O/W | 5,84 | 0,1757 |
| Dove Reichhaltige Pflege Feuchtigkeitscreme | 615323 | 617023 | 618923 | O/W | 7,55 | 0,2791 |
| Dove Seidiger Schimmer Body Lotion Deep Care complex | 6205MBX | 6142MBX | 6089KBX | O/W | 7,95 | 0,3046 |
| Eubos med Trockene Haut Urea 10% Körperlotion | 525136 | 605301 | 605405 | W/O | n.d. | |
| Eucerin Anti-Age Hyaluron-Filler | 51553376 | 61050876 | 62322676 | O/W | 4,89 | 0,1268 |
| Eucerin Anti-Age Hyaluron-Filler Nachtpflege | 60322676 | 61924076 | 62334476 | O/W | 4,05 | 0,3386 |
| Eucerin Complete Repair 10% Urea | 54042576 | 55016476 | 62111676 | W/O | n.d. | |
| Eucerin Hautglättende Lotion 3% Urea | 40934776 | 44835776 | 62117176 | O/W | 5,62 | 0,1591 |
| Eucerin pH5 Hautschutz Creme | 51356376 | 52637276 | 60141276 | O/W | 5,14 | 0,1159 |
| Eucerin pH5 Hautschutz Creme F | 51351476 | 60241876 | 62522076 | O/W | 5,29 | 0,1175 |
| Eucerin Repair Lotion 10% Urea | 53426676 | 61038276P | 61428376G | W/O | 5,95 | 0,2747 |
| Exipial U Lipolotio 4 % Urea | R172 | S083 | S204 | W/O | 8,11 | 0,2083 |
| Fenjal intensive Body Milk | 620485 | 630507 | 660189 | O/W | 5,15 | 0,1049 |
| Fenjal sensitve Body Lotion | 610262 | 580020 | 610267 | O/W | 5,9 | 0,1431 |
| Florena Tagespflege Traubenkernöl + Sojaextrakt | 53153016 | 54933516 | 60153716 | O/W | 6,78 | 0,2671 |
| Frei Öl Intensiv Creme | 51040511 | 60131113 | 60131916 | W/O | n.d. | |
| Garnier Body Body Urea 24H Intensiv Milk | 36N500 | 36N403 | 36N601 | O/W | 6,86 | 0,2198 |
| Garnier Body Intensiv 7 Tage Milk | 36KN03 | 36N300 | 36N601 | O/W | 5,72 | 0,1336 |
| Hormocenta Tagescreme | 34700 | 35630 | 35795 | O/W | 5,31 | 0,1325 |
| Kamillen Créme | 162904/26579 | | | O/W | 7,02 | 0,2004 |
| Kneipp Mandelblüten Hautzart Körpermilch | 1611412 1 | 1507387 1 | 1601993 1 | O/W | 4,93 | 0,1258 |
| La Roche-Posay Toleriane Riche Beruhigende Pflegecreme | 54M902 | 54N200 | 54N404 | O/W | 5,48 | 0,1072 |
| Lara Belucci Body Olivenöl Körpercreme | 61189 | 62534 | 61412 | O/W | 6,6 | 0,1684 |
| Lavera Reichhaltige Tagespflege Bio-Cranberry & Bio-Arganöl | 111592 | 119098 | 119098 | O/W | 4,82 | 0,7109 |
| Linola Fuß-Milch pH4 mit wertvollen Linolsäuren | 602410 | 602420 | 605040 | W/O | 4,04 | 1,6129 |
| Linola Gesicht mit wertvollen Linolsäuren | 607070 | 607062 | 603780 | W/O | n.d. | |
| Linola Hautmilch mit wertvollen Linolsäuren | 605180 | 605170 | 605160 | W/O | 6,18 | 0,1067 |
| Loreal Paris Age Perfect Extra-Reichhaltig Tag | 28N700 | 28MD02 | 28N400 | O/W | 5,17 | 0,2222 |
| Loreal Paris Age Perfect Tag | 28N700 | 28N602 | 28N601 | O/W | 6,04 | 0,1020 |
| Neutrogena Deep Moisture Bodylotion | 0766M | 0796M | 1046M | O/W | 6,95 | 0,1860 |
| Neutrogena Deep Moisture Bodylotion senitive | 1256M | 1266M | 1726M | O/W | 6,74 | 0,1647 |
| Nivea in-Dusch Body Milk mit Mandel - Öl | 52223374 | 34315510 | 62254074 | O/W | 6,6 | 0,0993 |
| Nivea Reichhaltige Body Milk mit Mandel - Öl | 61233074 | 61724774 | 62244474 | W/O | 4,85 | 0,1335 |
| Nivea Verwöhnende Soft Milk mit Shea - Butter | 54854774 | 61938774 | 62413374 | O/W | 6,5 | 0,1279 |
| Nivea Vital Anti-Falten Aufbauende Tagespflege | 43424108 | 50511776 | 62114276 | O/W | 6,78 | 0,1322 |
| Nivea Vital Anti-Falten Extra Reichhaltige Tagespflege | 52625176 | 60338276 | 62039676 | O/W | 5,48 | 0,1680 |
| Numis med pH 5,5 Hautschutzlotion 250ml | SL 10 2018544055 | SL 022019608071 | SL 082018534263 | O/W | 5,71 | 0,0963 |
| Olivenöl Feuchtigkeitspflege | 01016 | 01046 | 01095 | O/W | 8,66 | 0,1134 |
| Olivenöl Gesichtspflege | 01036 | 01066 | 01105 | O/W | 5,1 | 0,1775 |
| Olivenöl Intensivcreme | 01046 | 01055 | 01066 | W/O | 6,82 | 0,1040 |
| Physiogel Calming Relief A.I. Body Lotion | 375T | 1063T | 177U | O/W | 5,87 | 0,1034 |
| Plantur 49 pH4 Gesichtscreme | 601270 | 601280 | 601290 | W/O | 3,95 | 1,5873 |
| Plantur 49 pH4 reichhaltige Körper-Lotion | 511490 | 601010 | 601020 | W/O | 3,94 | 1,5625 |
| Raspberry Kiss Liebesgeflüster Körpermilch | 6159A | 6110B | 6060B | O/W | 5,7 | 0,2351 |
| Rugard Vitamin - Creme Gesichtspflege | 163020 B | 163025 A | 163030D | W/O | n.d. | |
| Salthouse Totes Meer Therapie Körperlotion | 15256701 | 15310410 | 16246808 | O/W | 6,74 | 0,1527 |
| Sebamed Anti-Ageing Aufbaucreme | 50012008 | 60012003 | 60012004 | O/W | 5,7 | 0,1186 |
| Sebamed Body-Milk | 60008006 | 60008011 | 60008015 | O/W | 5,49 | 0,0898 |
| Sebamed Creme | 50001004 | 60008023 | 60008029 | O/W | 5,46 | 0,1033 |
| Sebamed Creme mattierend | 60001002 | 60001005 | 60001006 | O/W | 5,58 | 0,1238 |
| Sebamed Hautberuhigende Gesichtscreme | 50001008 | 50001009 | 60001001 | W/O | n.d. | |
| Sebamed Lotion | 60008026 | 60008024 | 60008004 | O/W | 5,31 | 0,1085 |
| Sebamed Pflegecreme Gesicht & Körper | 50506008 | 50506010 | 50506011 | O/W | 5,3 | 0,1306 |
| Sebamed Spezial Nachtcreme | 50010003 | 50010004 | 60010005 | O/W | 5,47 | 0,1061 |
| Sebamed Trockene Haut Spezialcreme | 60010007 | 60010009 | 60010010 | W/O | 6,22 | 0,1157 |
| TeeProSyn mit Teebaumöl 5% Urea Body Lotion | 60280 | 61251 | 61743 | O/W | 6,01 | 0,2086 |
| Vichy Nutrilogie 2 Intensiv-Aufbaupflege | 54MD00 | 54N301 | 54N302 | O/W | 7,19 | 0,3158 |
| Weleda Mandel Sensitiv Pflegelotion | BH2M1 | BK1M1 | CC1M5 | W/O | n.d. | |
| Weleda Nachtkerze Festigende Tagespflege | C0114 | C0317 | C0513 | W/O | n.d. | |

## 4.3. Ergebnisse der pH-Wert Bestimmung der Prüfpräparate

Die Daten der pH-Wert Messungen der jeweiligen Präparationen gehen aus Tabelle 1 hervor. Den pH-Werten liegen jeweils 3 Einzelmessungen je Charge zugrunde. Der angegebene Wert entspricht dem Mittelwert aller Messungen. Daraus ergibt sich ein breites pH-Spektrum der Präparationen (Abb. 6).

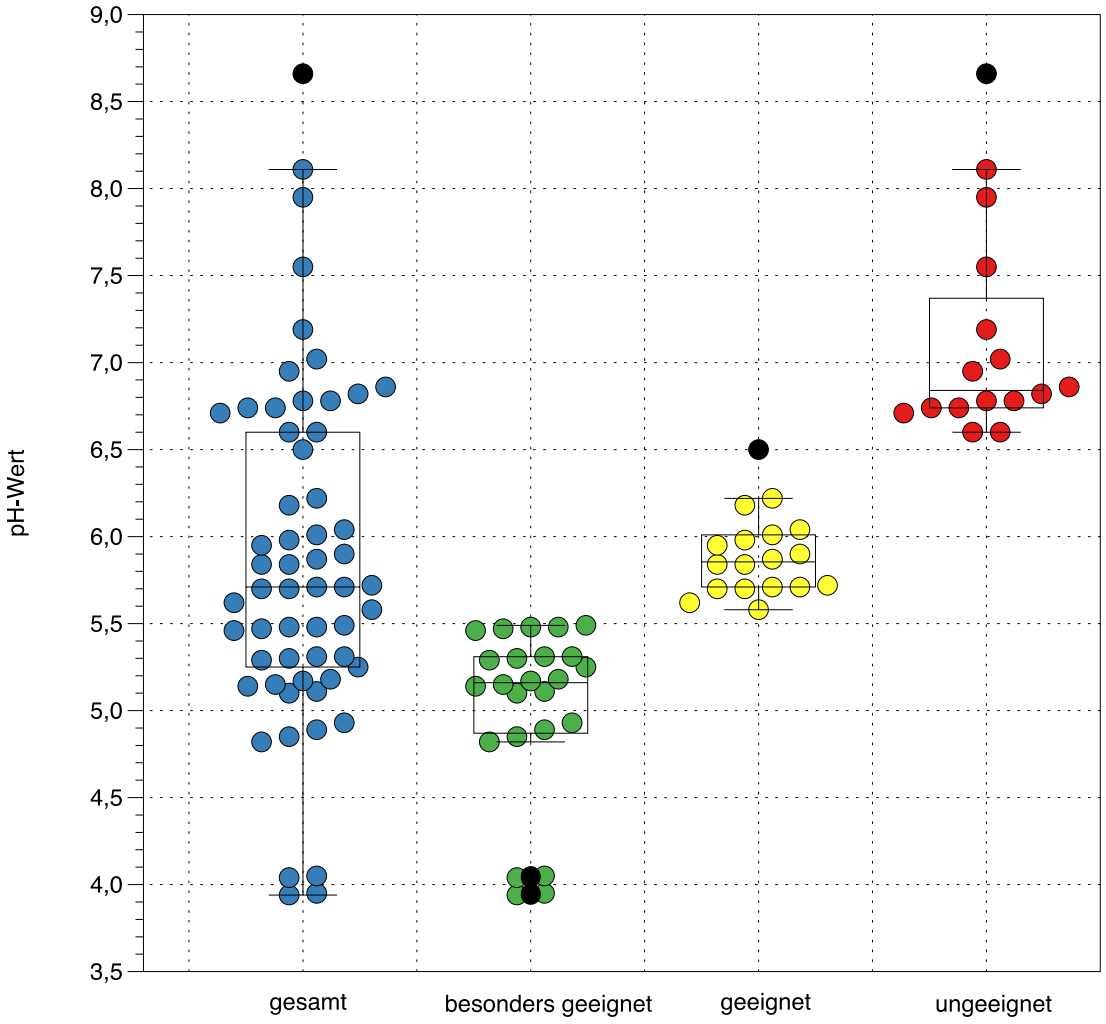



*Abbildung 6: Box plots zur Darstellung der Verteilung der pH-Werte. Alle Präparate (blau) sowie die Zuordnung zu den Kategorien (besonders geeignet = grün, geeignet = gelb, ungeeignet = rot).*

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Präparate entsprechend des pH-Wertes vom niedrigsten zum höchten pH-Wert geordnet und entsprechend der definierten Eignungskategorien für eine Barriere-protektive Basistherapie in besonders geeignet (grün), geeignet (gelb), ungeeignet (rot) unterteilt (Abb. 6).

## 4.4. Daten zur Pufferkapazität der Prüfpräparate

Die einzelnen Messdaten der Titrationskurven in grafischer Darstellung gehen aus dem Tabellenanhang hervor. Die berechnete lineare Regression (R) wurde als Maß der Pufferkapazität definiert. Je näher R an 1,0 liegt, desto geringer ist der Einfluss der Säure-Base-Titration auf den pH-Wert und desto höher ist die Pufferkapazität der Zubereitung.

Die Analyse der Pufferkapazitäten zeigt für wenige Präparationen einen R>1,0. Die übergroße Mehrheit der Präparate weist hingegen ein R zwischen 0,1 bis 0,4 auf. Dies weist darauf hin, dass in den meisten Präparationen offenbar kein Puffersystem enthalten ist. Die vermittelte Pufferkapazität ist hier offenbar durch die gewählten Inhaltstoffe präparateseitig nach pharmazeutischen Kriterien nicht notwendig.

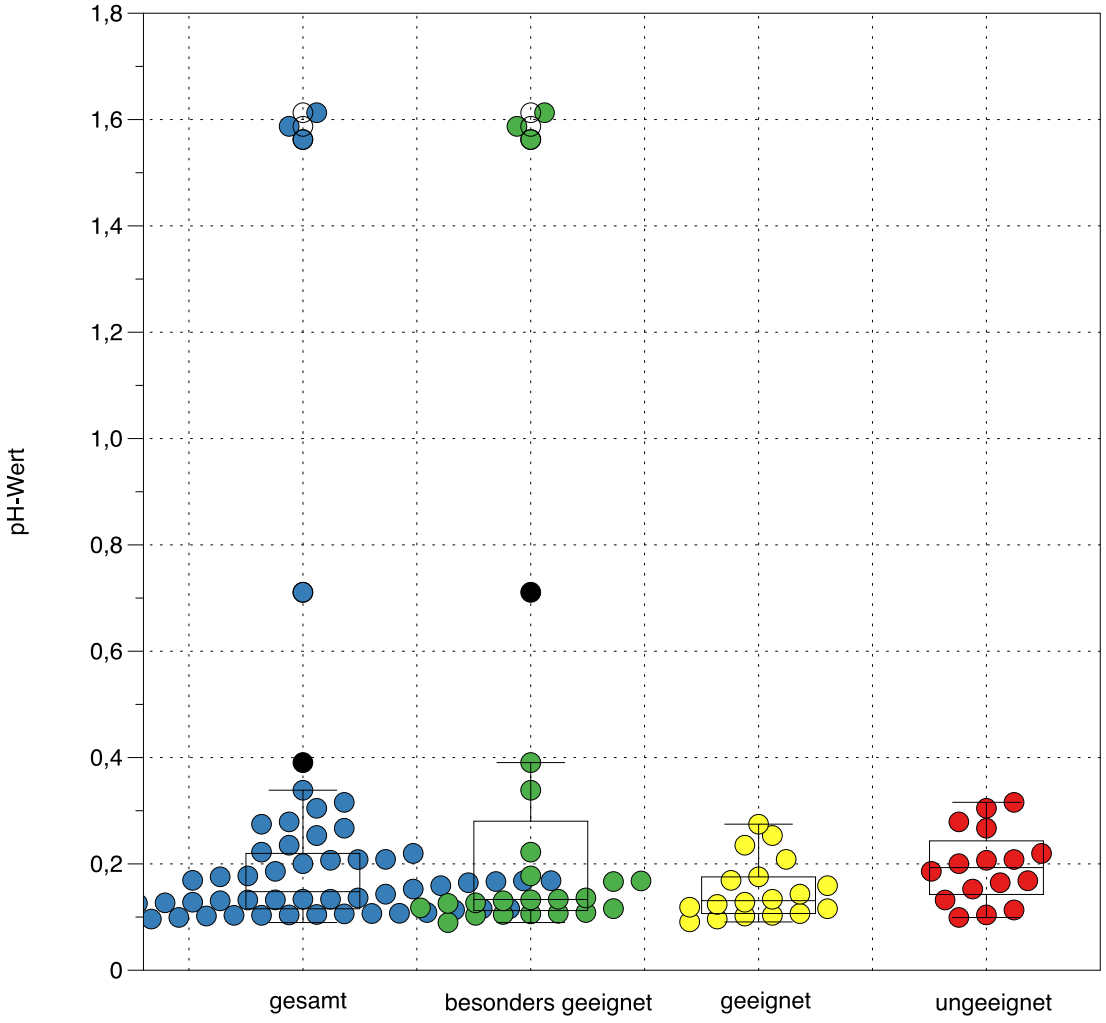



*Abbildung 7: Box plots zur Darstellung der Verteilung der Pufferkapazitäten. Alle Präparate (blau) sowie die Zuordnung zu den pH-Eignungskategorien (besonders geeignet = grün, geeignet = gelb, ungeeignet = rot).*

Zur integrierten Darstellung in die pH-Rankingliste der Präparate (Abb. 8) wurde R als Kreisgrafik um die pH-Wert Markierung der jeweiligen Präparation dargestellt. Je größer die Kreisfläche ist, desto größer ist die Pufferkapazität der Präparation.

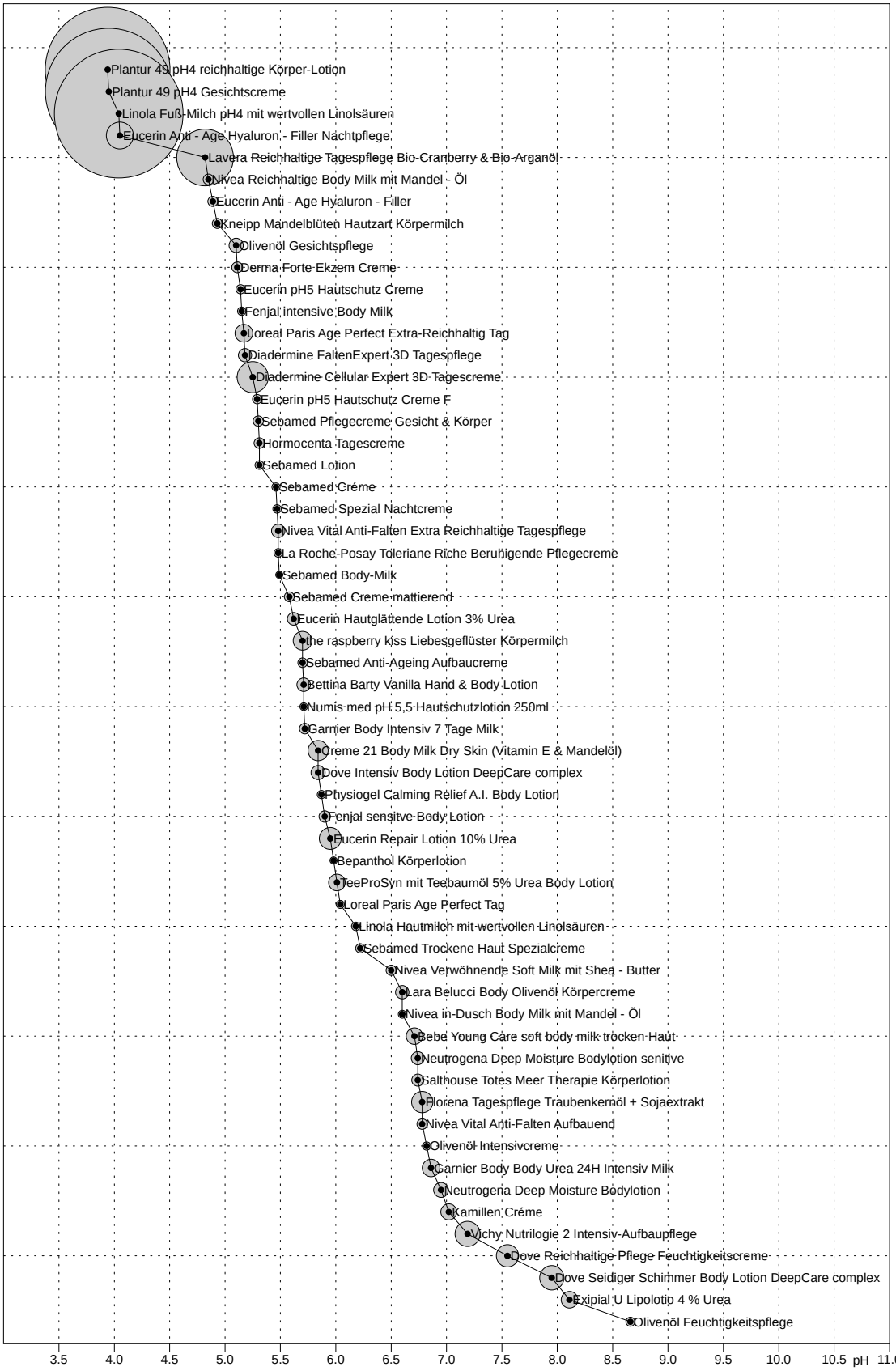



*Abbildung 8: Ranking der Präparate aufsteigend entsprechend des pH-Wertes. Zuordnung zu den Kategorien (besonders geeignet = grün, geeignet = gelb, ungeeignet = rot). Die Größe der grauen Kreisflächen entspricht der ermittelten Pufferkapazität (Wohlrab J and Gebert A 2018).*

# 5 Diskussion

## 5.1. Phasenlage der Prüfpräparate

Die Phasenlage eines Emulsionspräparates ist aus dermatologischer Sicht ein als bedeutend angesehener Qualitätsparameter für den klinischen Einsatz eines topischen Präparates. Grund dafür ist, dass bei klassischen Emulsionen in der Regel die äußere Phase die quantitativ bestimmende Phase darstellt. Daraus folgt, dass bei einer O/W-Emulsion eine wasserreiche Textur vorliegt und somit bei Applikation auch kühlende Effekte durch Verdunstungskälte entstehen. Dem gegenüber werden W/O-Emulsionen mit lipophiler Außenphase vor allem okklusive bzw. protektive Eigenschaften zugeschrieben (Wohlrab J, Richter C et al. 2016). Daraus folgend werden O/W-Emulsionen eher für akute Entzündungsreaktionen und W/O-Emulsionen eher für chronische Veränderungen der Haut propagiert.

Allerdings wurde in den letzten Jahren durch Verwendung neuartiger Emulgatoren und Emulgatormischungen die Herstellung von O/W-Emulsionen mit quantitativ deutlich überwiegenden lipophilen Anteilen und umgekehrt von W/O-Emulsionen mit überwiegenden hydrophilen Anteilen ermöglicht, so dass die oben beschriebene pauschale Bewertung so nicht korrekt ist. Aus Anwendersicht werden, wegen der angenehmen Textur einer O/W-Emulsion und der als vorteilhaft empfundenen erleichterten Verteilung auf der Hautoberfläche diese in der Regel bevorzugt. Nur bei sehr trockener, schuppender Haut wird die starke Rückstandsphase auf der Haut als angenehm empfunden. Der aus therapeutischer Sicht zu empfehlende Emulsionstyp ist also überwiegend vom pathologischen Hautzustand abhängig zu machen.

Entscheidend für den auf der Haut tatsächlich vermittelten Effekt, der auch als Eigeneffekt des Vehikels bezeichnet wird, ist demnach nicht primär der Emulsionstyp, sondern vielmehr die quantitative Verteilung der Präparatephasen (Wohlrab J, Staubach P et al. 2018). Um dies deutlich zu machen ist es hilfreich sich klar zu machen, was nach der Applikation einer Emulsion auf der Haut passiert. Die Emulsion als eine Matrix aus hydrophilen und lipophilen Bestandteilen, die durch oberflächenaktive Substanzen (Emulgatoren) stabil miteinander vermischt (emulgiert) bleiben, bilden ein dreidimensionales Stoffgemisch in einem physikochemischen Gleichgewicht. Nach der Applikation der Emulsion kommt es durch die veränderten Umgebungsbedingugen zu einer mindestens partiellen Entmischung der Matrix, die zur Freisetzung von Wasser und anderen volatilen Bestandteilen der Emulsion führt. Durch Verdunstung von Wasser und Lösungsmitteln sowie die Beimischung von Stratum corneum-Bestandteilen und Stoffen, die epikutan den Säure-Lipid-Schutzfilm bilden, ändern sich die quantitative Zusammensetzung der Matrix und damit die physikochemischen Bedingungen, die eine neue molekulare Ordnung erzwingen. Dieser Vorgang ist ein dynamischer Prozess, der nach der Applikation, je nach Zusammensetzung der Emulsion einige Minuten andauert und von einem zunehmenden Wandel der applizierten Matrix geprägt ist. Dieser Vorgang wurde von Surber et al. als die Metamorphose des Vehikels bezeichnet und

bezieht sich auf alle Arten von Vehikeln in unterschiedlichem Ausmaß (Surber C and Knie U 2018). Interpretiert man diese physikochemischen Vorgänge nicht vordergründig aus pharmazeutischer Sicht, sondern berücksichtigt zudem die daraus resultierenden funktionellen Veränderungen der Eigenwirkung des Vehikels, so wird die erweiterte Sichtweise von Wohlrab et al. deutlich, die von einer dynamischen Permutation spricht und dabei den dermatologischen Blickwinkel betont (Wohlrab J, Staubach P et al. 2018). Diese Zusammenhänge machen deutlich, dass die Applikation Barriere-protektiver Präparate keineswegs ihre Bedeutung aus einer hautverschönernden oder Lebensgefühl-bedienenden Motivation schöpft, sondern physikochemische Effekte auf der Haut vermittelt, die therapeutisch nutzbar sind bzw. auch bei Nichtbeachtung pathogene Veränderungen bedingen können. Dies erklärt, dass der Einsatz Barriere-protektiver Präparationen zu einem festen Bestandteil Leitlinien-gerechter Therapie insbesondere von chronisch-entzündlichen Erkrankungen geworden ist.

Aus pharmazeutischer Sicht sind die Emulsionstypen zudem für die Auswahl bestimmter Zusatzstoffe, insbesondere sogenannter Konservierungsmittel von Bedeutung. O/W-Emulsionen bzw. amphiphile Emulsionen besitzen eine äußere wässrige Phase und müssen deshalb laut Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel (EU-Kosmetik-VO) konserviert sein. Die Funktionalität der Konservierung muss in einem Konservierungsmittelbelastungstest nach Ph. Eur. 6.0 (Monographie 5.3.1.) nachgewiesen werden. Dies hat unmittelbaren Einfluss auf das Primärpackmittel und die Aufbrauchfrist (period after opening - PAO). Als Konservierungsmittel kommen laut EG-Kosmetik-VO ca. 50-60 Substanzen in Betracht, die behördlich einer umfangreichen Sicherheitsanalyse (Bundesinstitut für Risikobewertung - BfR) unterzogen wurden. Bedauerlicherweise wurde für sichere Konservierungsmittel (z.B. bestimmte Parabene) durch pseudowissenschaftliche Darstellung in der Öffentlichkeit ein schlechtes Image erzeugt, so dass Kosmetikhersteller derartige Substanzen meiden und andere Substanzen (z.B. Methylisothiazolinon – MIT) einsetzen, die ein 5-fach höheres Allergiepotential im Vergleich zu Parabenen besitzen (Schlichte MJ and Katta R 2014; Gabelein-Wissing N, Lehmann P et al. 2015; Rothe H, Ryan CA et al. 2017; Ezendam J, Bokkers BGH et al. 2018). Alternativ kommen auch Alkohole (z.B. Phenoxyethanol) bzw. Propylen- oder Pentylenglykol als Inhaltstoffe mit zusätzlichen konservierenden Eigenschaften zum Einsatz. Um das Problem der Konservierung zu umgehen, werden deshalb auch W/O-Emulsionen oder bestimmte Packmittel mit Versiegelungtechnologie durch Ventilspenderköpfe verwendet.

5.2. pH-Wert von Topika

Der pH-Wert eines Topikums ist zunächst daran orientiert, dass die stofflichen Bestandteile, egal ob Matrixbestandteile, Hilfstoffe oder aktive Inhaltstoffe, stabil in der Textur der Präparation integriert werden. Die betrifft sowohl die Löslichkeiten des betreffenden Stoffes, als auch seine chemische Stabilität. Auch bei kosmetischen Präparaten sind diese Faktoren von großer Bedeutung. Als Beispiel ist hier Harnstoff, als ein häufig eingesetzter Stoff mit hygroskopischen Eigenschaften anzuführen. Harnstoff bildet in wässriger Lösung in Abhängigkeit von pH-Wert und Temperatur ein Gleichgewicht mit dem durch Hydrolyse entstehenden Ammoniumcyanat, welches zu Ammoniak und Kohlendioxid zersetzt wird, aus. Um dieses Gleichgewicht stabil zu halten und die chemische Stabilität von Harnstoff über relevante Zeit aufrecht zu erhalten, sollte ein pH-Bereich zwischen pH 4 und pH 8 in der Präparation gewährleistet werden. Um dies sicher zu stellen, sollte Lactat-Puffer zugesetzt und der pH-Wert auf ca. 4,5 eingestellt werden. So wird zwar der chemische Zerfall von Harnstoff nicht verhindert, aber deutlich verzögert. Besondere Bedeutung besitzt die pH-Wert abhängige Stabilität aber bei arzneilichen Wirkstoffen. Auch hierfür wird in der Literatur immer wieder ein Paradebeispiel angegeben, Erythromycin. Das Makrolidantibiotikum, welches auch immunmodulierende Wirkungen vermittelt, besitzt eine pH-Stabilität im pH-Bereich zwischen 8 und 9 (pH-Optimum 8,5). Außerhalb dieses pH-Bereiches kommt es zu einer raschen Hydrolyse und damit Inaktivierung. Dies besitzt insbesondere bei Kombinationspräparaten oder Magistralrezepturen mit sauer reagierenden Wirk- und Hilfsstoffpartnern (z.B. Sorbinsäure oder Kaliumsorbat) eine große praktische Bedeutung. Deshalb wird empfohlen, den leicht basischen pH-Wert mit Citronensäure einzustellen. Auch die Geschwindigkeit von oxidativen Reaktionen kann durch den pH-Wert beeinflusst werden. Dabei gilt, je niedriger das Redoxpotential desto schneller und umfänglicher verläuft die oxidative Reaktion. Hohe pH-Werte beschleunigen die Oxidation, deshlab sollte der pH-Wert möglichst niedrig eingestellt werden. Darüberhinaus müssen andere prooxidative Faktoren wie hoher Sauerstoffgehalt, Lichteinwirkung und Wärme berücksichtigt werden.

Neben der chemischen Stabilität von Bestandteilen der Präparation besitzt der pH-Wert insbesondere für die Eigenwirkung der Zubereitung nach Applikation eine große Bedeutung. Wie bereits unter 1.2. dargestellt wird zum einen über den Oberflächen pH-Wert im Säure-Lipid-Film wesentlich das kutane Mikrobiom reguliert und zum anderen über den im unteren Stratum corneum vermittelten pH-Wert die Regeneration bzw. Destruktion der physikalischen Barriere gesteuert. Beide Vorgänge müssen eingebettet in einen dynamischen Prozess der stetigen Regeneration der gesamten Epidermis gesehen werden. Vor diesem Hintergrund wird auch die funktionelle Verknüpfung von physikochemischer und mikrobiologischer sowie letztlich auch der immunologischen Barriere deutlich. Aus dermatologischer Sicht gilt es hier zwei Anwendungsbereiche zu unterscheiden. Die Anwendung von Topika zum Schutz der Haut bzw. zur Erhaltungstherapie klinisch gesunder Haut einerseits und andererseits die Verwendung von

Präparationen auf klinisch erkrankter Haut. Der Einsatz von kosmetischen Mitteln wird dabei für beide Anwendungsbereiche mit Evidenz propagiert. So werden Präparationen für die tägliche Körperpflege hautgesunder Anwender, also entsprechend Art. 2 (1)a der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel der EU- Kosmetik-VO zur Anwendung auf der Haut „zum ausschließlichen oder überwiegenden Zweck, diese zu reinigen, zu parfümieren, ihr Aussehen zu verändern, sie zu schützen, sie in gutem Zustand zu halten oder den Körpergeruch zu beeinflussen" angewendet. Aus dermatologischer Sicht ist die Anwendung kosmetischer Mittel vor allem im Rahmen der Erhaltungstherapie bei vorbestehenden oder chronischen Erkrankungen der Haut von Bedeutung. Hierbei kann es sich sowohl um gesunde Haut nach therapeutischer Intervention (z.B. nach Hautinfektionen bzw. -infestationen), aber auch um phänotypisch gesunde, dennoch subklinisch chronisch kranke Haut (z.B. atopische Dermatitis, Psoriasis, Ichthyosen) handeln (Ohman H and Vahlquist A 1998; Bandier J, Johansen JD et al. 2014; Bigliardi PL 2018). Die Einstellung des optimalen pH-Wertes der Zubereitung zur Nutzung der Eigenwirkung, sprich zur gezielten Manipulation insbesondere der pH-Effekte auf und im Stratum corneum sind dabei abhängig vom ätiopathogenetischen Aspekt der Dermatose, die Anlass für die Erhaltungstherapie gibt. Werden, wie in der vorliegenden Arbeit betrachtet, Effekte mit Barriere-protektiven Eigenschaften intendiert, sollte ein saurer pH-Wert von 4,0-5,5 angestebt werden. Dies ist besonders sinnvoll für die Erhaltungstherapie im Rahmen des Managements von Patienten mit z.B. atopischer Dermatitis oder anderen chronischen Ekzemerkrankungen. Der gezielte Einsatz von pH-Werten >6,5, insbesondere >7,5, in kosmetischen Mitteln fördert die Desquamation, ist also in der phasengerechten Anwendung bei Patienten mit Ichthyosen bzw. Psoriasis möglich und sinnvoll. Ohne in diesem Zusammenhang zu detailliert auf die klinischen Besonderheiten einzugehen sei darauf hingewiesen, dass die genannten Indikationen mehr oder weniger unterschiedliche Phasen bezüglich der Krankheitsaktivität aufweisen, die ebenfalls bei der Wahl des pH-Konzeptes berücksichtigt werden müssen.

Auch wenn die Evidenz zur praktischen Relevanz dieser Effekte in klinischen Studien bisher noch nicht sehr groß ist, wird das beschriebene Vorgehen in einschlägigen Leitlinien bereits empfohlen und sollte im dermatologischen Alltag praktiziert werden. Dies stellt den Therapeuten aber vor besondere Herausforderungen, weil die Deklarationspflicht für kosmetische Mittel nicht die Ausweisung des pH-Wertes vorschreibt. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch aus regulatorischer Sicht von Bedeutung, da sie eine objektive Informationsbasis für die praktische Dermatologie liefert.

5.3. Pufferkapazität von Topika

Die Pufferkapazität eines Topikums, egal ob kosmetisches Mittel, Medizinprodukt oder Arzneimittel, ist ein bisher nicht beachteter und zudem wenig bekannter Qualitätsparameter. Die Pufferkapazität eines Topikums ermöglicht aber eine gezielte therapeutische Nutzung der pH-Verhältnisse im Stratum corneum. Durch eine entsprechende Pufferkapazität durch spezielle Pufferlösungen kann auch ein pathologischer pH-Wert gezielt korrigiert werden. Dieser Effekt ist ansonsten, auch bei Verwendung von Topika mit hautphysiologischem Oberflächen-pH von 5,5, bei patholischen Hautzuständen nicht zu erwarten. Selbst bei der Körperpflege von Hautgesunden macht eine Pufferkapazität im pH-Bereich 4,0-5,5 dermatologisch Sinn, denn durch exogene Einflüsse, insbesondere durch Reinigungsprozeduren und -mittel bzw. durch Applikation von Pflegemitteln mit unphysiologischen pH-Werten kann die physiologische Pufferkapazität des Stratum corneums überschritten werden (Korting HC, Kober M et al. 1987; Yano K, Hata Y et al. 1993). Die vorliegenden Untersuchungen machen zunächst deutlich, dass die meisten Pflegeprodukte mit hervorgehobener Marktposition weder einen adaptierten pH-Wert noch eine relevante Pufferkapazität aufweisen. Damit sind sie aus dermatologischer Sicht mit Blick auf die pH-Eigenschaften ungeeignet, zumindest aber suboptimal. Für die Auswahl der Präparate müssen aber auch andere Präparateeigenschaften berücksichtigt werden. Dazu zählen vor allem die Zusammensetzung der lipophilen Phase, insbesondere der Einsatz von membranbildenden Lipiden (z.B. Ceramide, Phospholipide), das quantitative Verhältnis von lipophiler und hydrophiler Phase, der Einsatz von hygroskopischen Substanzen (sog. Humectants), die Meidung potentiell sensibilisierender oder irritativer Komponenten sowie der ausgewogene Einsatz von hautverträglichen Emulgatoren (Antoine JL, Contreras JL et al. 1989).

Aus Sicht der praktischen Dermatologie gilt wie für den pH-Wert eines Präparates bereits angemerkt derselbe Umstand, dass regultorisch keine Deklarationspflicht der Pufferkapazität besteht und somit keine Informationsmöglichkeit. Während der pH-Wert für halbfeste kosmetische Zubereitungen in der Regel, zumindest für Kontrollbehörden, durch Einsicht in die Produktinformationsdatei (PID) des Präparates ersichtlich ist, wird die Pufferkapazität nicht routinemäßig bestimmt und kann somit durch den Anwender oder den Therapeuten auch nicht gezielt beachtet werden. Deshalb bilden die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse die erste öffentliche Datenbasis zur Pufferkapazität relevanter Präparate.

Aus methodischer Sicht muss festgestellt werden, dass die in der vorliegenden Arbeit ausgewählte Spanne der Säure- bzw. Basentitration zur Bestimmung der Pufferkapazität aus praktischen Erwägungen resultiert. Das für die Pufferung des pH-Wertes relevante Volumen der hydrophilen Phase variiert in Abhängigkeit von Geschlecht, Körperareal, Alter, Vorbehandlung und Indikation stark, so dass davon auszugehen ist, dass insbesondere der dem mittleren Teil der Titrationskurve praktische Relevanz zukommt (Seidenari S and Giusti G 1995; Ehlers C, Ivens UI et al. 2001). In den durchgeführten Untersuchungen zeigen sich die qualitativen Unterschiede

der Präparate mit Bezug auf die Pufferkapazität insbesondere im mittleren Titrationsbereich, sodass die vorliegenden Daten eine relevante Aussage gestatten. Inwieweit kleinen Unterschieden in der Pufferkapazität tatsächlich Relavanz zukommt kann nur spekuliert werden. Vor diesem Hintergrund wurde im Ranking der Untersuchungsergebnisse auch der pH-Wert der Präparationen als Hauptparameter definiert und muss in Zusammenhang mit der Pufferkapazität interpretiert werden. Hier sind insbesondere Präparate als besonders geeignet zu bezeichnen, die einen niedrigen pH-Wert mit einer hohen Pufferkapazität in diesem pH-Bereich verbinden.
Zudem ist und bleibt letztlich unklar, welche praktische Relevanz einer höheren Pufferkapazität tatsächlich zukommt. Bisher gibt es nur wenige klinische Daten, die den Einfluss der Pufferkapazität auf den Hautoberflächen pH untersucht haben. Dennoch weisen die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass die postulierte Physiologisierung der pH-Verhältnisse eintritt und sich die daraus resultierenden regenerativen Effekte einstellen.

### 5.4. Bedeutung der pH-Eigenschaften von Kosmetika für die Praxis

In der praktischen Dermatologie stellt die Auswahl geeigneter topischer Präparationen zur Barriere-protektiven Basistherapie eine große Herausforderung dar. Ein wesentlicher Grund für die Schwierigkeit einer fundierten Empfehlung ist die meist fehlende oder sehr geringe klinische Evidenz der verfügbaren Präparate. Zudem weisen die von den Herstellern zur Verfügung gestellten Daten meist nach heutigen Qualitätsmaßstäben erhebliche Mängel im Studiendesign, in der untersuchten Fallzahl und der statistischen Aufarbeitung auf. Dennoch wäre es unangebracht, dieselben Evidenzmaßstäbe wie für Arzneimittel auch bei kosmetischen Mitteln anzulegen oder gar zu fordern. Zudem muss der regulatorische Hintergrund bedacht werden, dass Effekte kosmetischer Mittel auf medizinische Indikationen nicht ausgelobt werden dürfen, da sonst ein Präsentationsarzneimittel vorliegt. Es bedarf also zum einen einer fachkundigen und regulatorisch wohlbedachten Konzeption klinischer Studien, zum anderen einer zwar kritischen, aber angemessenen Bewertung der Ergebnisse.
Ein weiteres Problem stellen die Auslobung von Effekten eines kosmetischen Mittels und die damit verbundenen, durch Marketingeinflüsse stark beeinflussten Qualitätsaussagen dar. Durch nicht definierte Wortschöpfungen wie „dermatologisch getestet“ oder „frei von Emulgatoren“ werden Kaufargumente erzeugt, die aber fachlich keine qualitative Aussage über das Präparat ermöglichen. So suggeriert die Aussage „dermatologisch getestet“ eine professionelle Untersuchung mit fundierten Aussagen zur Verträglichkeit und zu den ausgelobten Effekten. Da das Prozedere dieser „Testung“ aber nicht definiert ist, ist die damit verbundene Aussage ohne Relevanz, ebenso wie die Bezeichnungen „klinisch getestet“ oder „schadstoffgeprüft“. Streng genommen treffen diese Begrifflichkeiten laut EU-Kosmetik-VO auf jedes Präparat zu, da mögliche Inhaltstoffe durch Positivlisten vorgegeben sind, die nach toxikologischen und allergologischen Kriterien erarbeitet wurden und kontrolliert werden. Dies bedeutet aber nicht,

dass alle klinischen Untersuchungen mit kosmetischen Mitteln wertlos sind. Ein relevantes Qualitätskriterium stellt dabei die Publikation der Studiendaten in einem peer-reviewten Fachjournal dar.

Die Deklarationspflicht für ein kosmetisches Mittel schreibt zwar vor, dass die Inhaltstoffe anhand einer Liste nach der „International Nomenclature of Cosmetic Ingredience (INCI)“ deklariert werden, dennoch sich Informationen zur Quantität der Inhaltstoffe, zum Vehikeltyp (z.B. Emulsionstyp), zum pH-Wert und zur Pufferkapazität nicht verpflichtend. Die Begrifflichkeiten für Vehikelsysteme der pharmazeutischen Galenik, wie Creme, Salbe oder Gel können in weitgehend freier Interpretation verwendet werden, so dass auch diesbezüglich keine verlässliche Information für den Therapeuten oder Anwender resultiert. Da vergleichbare Probleme bei Fertigarzneimitteln bestehen, haben Wohlrab et al. eine neue Nomenklatur der Vehikelsysteme vorgeschlagen, die sich an der quantitativen Zuordnung der Phasen, insbesondere der volatilen und nichtvolatilen Bestandteile orientiert (Wohlrab J, Staubach P et al. 2018). Auch wenn dieser Vorschlag akademisch Akzeptanz gefunden hat und Inhalt einer entsprechenden Leitlinie geworden ist, so bleibt zu hoffen, dass deklarationsrechtliche Änderungen auf europäischer Ebene die Umsetzung verpflichtend machen und damit den gezielten und professionellen Einsatz von Topika unterstützen.

Die Bedeutung der pH-Eigenschaften kosmetischer Präparate wird aktuell nur unzureichend berücksichtigt. Erste klinische Studien weisen nach, dass durch die Applikation saurer Topika der Hautoberflächen-pH effektiv reduziert werden kann (Tasic-Kostov M, Lukic M et al. 2019). Auch im Bereich von kosmetischen Mitteln zur Hautreinigung etablieren sich zunehmend Präparate, die einen sauren Charakter besitzen und die physiologischen Gegebenheiten respektieren (Duncan CN, Riley TV et al. 2013). Zudem werden pH-adaptierte Präparationen für besondere Körperareale entwickelt. Insbesondere für die Intimpflege bei Frauen sind entsprechende Produkte im Markt verfügbar (Moorman CN and Fowler JE, Jr. 1992; Meier-Davis SR, Debar S et al. 2015). Auch für die Barriereprotektion finden sich klinische Daten, die relevante Vorteile von pH 4,0 im Vergleich zu pH 5,8 Präparationen zeigen (Angelova-Fischer I, Fischer TW et al. 2018). Besondere Relevanz kommt den pH-Eigenschaften eines Topikums im Zusammenhang mit der Einflussnahme auf das kutane Mikrobiom zu (Kong HH and Segre JA 2017). Hierbei liegt ein besonderes Interesse auf der gezielten Einflussnahme insbesondere der Diversität des kutanen Mikrobioms bei Kindern (Croitoru DO and Piguet V 2019; Schoch JJ, Monir RL et al. 2019). Auch wenn einige Autoren bereits Hinweise zur praktischen Relevanz einzelner Massnahmen geben, so muss man doch feststellen, dass die bisherigen Daten noch keine fundierte Handlungsempfehlung ermöglichen (Sander MA, Sander MS et al. 2019). Dennoch legen Daten aus mikrobiologischen Untersuchungen nahe, dass alkalische Umgebungsbedingungen einen relevanten Einfluss auf das Bakterienwachstum nimmt und damit auch das kutane Mikrobiom beeinflusst (Rosso L, Zuber E et al. 1997; Bassil NM, Bryan N et al. 2015). Besondere Bedeutung

hat in diesem Zusammenhang auch die Verwendung von Konservierungsstoffen in Topika (Wakely JH, Hall NC et al. 1967; Brul S, Coote P et al. 2002; Birteksoz Tan AS, Tuysuz M et al. 2013). Mikrobiologische Untersuchungen weisen den antimikrobiellen Effekt nicht nur in der Präparation zur Konservierung nach, sondern zeigen auch eine Wachstumshemmung in der Umgebung. Es ist naheliegend anzunehmen, dass konservierte Topika nach Applikation auch das kutane Mikrobiom beeinflussen können. Möglicherweise könnte diesen Effekten durch eine adaptiertes pH-Konzept von Topika entgegengewirkt werden. Durch die aktuell intensiven Forschungen zum kutanen Mikrobiom sind hier in naher Zukunft neue Erkenntnisse zu erwarten. Dennoch ergeben sich auch durch die regulatorischen Bedingungen des Gesundheitssystems bezüglich der Verordnungs- bzw. Erstattungsfähigkeit erhebliche Hindernisse für eine Therapie-bezogene Integration der in den vorliegenden Untersuchungen identifizierten besonders geeigneten Präparationen. Da diese Präparate als kosmetische Mittel vermarktet werden, entsprechen sie nicht den Qualitätsnormen des Arzneimittelgesetzes, so dass ihre Verordnung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in allen Altersgruppen nicht möglich, ja sogar explizit ausgeschlossen ist. Die sich daraus ableitende Kostenübernahme durch den Anwender erschwert die Integration pH-optimierter Pflegetherapeutika trotz entsprechender Leitlinienempfehlungen erheblich. Dieser Umstand ist auch für zertifizierte stoffliche Medizinprodukte vergleichbar, da eine Erstattungsfähigkeit nur für Präparate ermöglicht wird, die auf einer Positivliste des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) verzeichnet sind. Dies ist für die infragekommenden Indikationen sehr unwahrscheinlich bis ausgeschlossen.

Insgesamt wird deutlich, dass die wissenschaftliche Evidenz für die gezielte Nutzung der pH-Eigenschaften von Topika nach wie vor gering ist und weiterführende Studien zu Indikations-optimierten Präparationen nötig sind, um den Vorteil eines niedrigen pH-Wertes und einer ausreichenden Pufferkapazität zweifelsfrei zu belegen.

### 5.5. Ausblick

Auf der Basis der wissenschaftlichen Evidenz zum Einfluss der pH-Verhältnisse insbesondere innerhalb des Stratum corneums und mit Bezug zum kutanen Mikrobiom wird deutlich, dass die gezielte Beeinflussung der pH-Verhältnisse als therapeutische bzw. prophylaktische Option in der Dermatologie intensiv genutzt werden kann. Dazu sind zum einen gezielt entwickelte galenische Konzepte notwendig, die vor allem Inhaltstoffe mit entsprechenden pH-Eigenschaften beinhalten, zum anderen geeignete Studienkonzepte notwendig, die die praktisch relevanten Fragestellungen enthalten, ohne regulatorisch als Präsentationsarzneimittel missverstanden zu werden. Aus regulatorischer Sicht sind ggf. auch stoffliche Medizinprodukte geeignet die Lücke zwischen therapeutischen Anliegen und regulatorischen Zwängen zu schließen. In jedem Fall muss das Bewusstsein der Therapeuten und vor allem der Anwender über die Bedeutung der pH-Verhältnisse wachsen, um den Nutzen medizinisch und marketingtechnisch darstellen zu können.

Auch wenn die wissenschaftlichen Hintergründe zur Objektivierung der pH-Verhältnisse mit Bezug auf die physiologischen Gegebenheiten bereits weitgehend untersucht sind, so ergeben sich durch die technischen Entwicklungen moderne Möglichkeiten der pH-Messung, die auch dynamische Messungen unter *in vivo* Bedingungen in unterschiedlichen Hautschichten ermöglichen. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, wenn sich die Datengrundlage für definierte dermatologische Indikationen erweitern würde, damit die Basis für entsprechende klinische Studienkonzepte mit Bezug auf Zielparameter, Effekthöhen und Fallzahlschätzung geschaffen werden kann.

Von besonderem Interesse sind zudem die Erkenntnisse zum kutanen Mikrobiom. Die Nutzung von pH-optimierten Zubereitungen zur Protektion bzw. Regeneration der physiologischen Diversität des kutanen Mikrobioms ist zwar erkannt, aber bisher kaum klinisch validiert. Durch Verfahren der Sequenzierung bakterieller 16S rRNA ist es möglich geworden, umfangreiche Informationen zum kutanen Mikrobiom in Abhängigkeit möglicher pH-Interventionen zu gewinnen (Tomic-Canic M, Perez-Perez GI et al. 2014; Sandhu SS, Pourang A et al. 2019). Hier liegt ein enormes Entwicklungspotential, welches in naher Zukunft gehoben und dem klinischen Einsatz pH-optimierter Topika eine völlig neue Qualität geben wird (Kong HH and Segre JA 2017; Niemeyer-Van Der Kolk T, Van Der Wall HEC et al. 2018; Schoch JJ, Monir RL et al. 2019).

Die vorgelegten Daten sind dazu geeignet, aktuell verfügbare Präparate für die Barriere-protektive Basistherapie zu bewerten und die Eignung für bestimmte klinische Behandlungssituationen einschätzen zu können. Durch die Systematisierung und Veröffentlichung der pH-Eigenschaften Markt-relevanter Präparationen werden der Transfer des bisherigen Standes der Technik zu den pH-Verhältnissen im Stratum corneum in die Praxis und deren Nutzung im praktischen Alltag ermöglicht (Wohlrab J and Gebert A 2018). Für die als besonders geeignet identifizierten Präparationen wären klinische Studien zur Validierung der praktischen Relevanz wünschenswert. Durch weiterführende Kooperationen ist es bereits gelungen, klinische Studienprojekte mit geeigneten Präparationen zu iniziieren. Diese werden aktuell durchgeführt, wenn gleich auch Ergebnisse zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht vorlagen. Darüber hinaus wurde, bezugnehmend auf die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit ein Anschlussprojekt iniziiert, welches sich mit der pH-Validierung offizieller Grundlagen und deren Bewertung bezüglich einer Verwendung zur Barriere-protektiven Basistherapie befasst. Letztlich konnten die Ergebnisse dieser Arbeit auch die erfolgreiche Beantragung von Projektmitteln des Landes Sachsen-Anhalts im Förderprogramm „Autonomie im Alter“ begründen. Vor diesem Hintergrund ist es sehr erfreulich, dass die in dieser Arbeit untersuchten Präparateeigenschaften zur weiteren Entwicklung und Etablierung von pH-optimierten Zubereitungen beitragen.

# 6 Zusammenfassung

Die pH-Eigenschaften von Topika werden aktuell vor allem mit Blick auf die Stabilität von Inhaltstoffen in der galenischen Matrix gesehen. Weniger ist die Eigenwirkung des Vehikels auf die pH-Verhältnisse im Stratum corneum im Bewusstsein. Vorliegende Daten zeigen, dass innerhalb des Stratum corneums ein sigmoidaler pH-Gradient vorhanden ist, der von einem Hautoberflächen-pH von 5,5 zunächst zur Tiefe hin abfällt auf pH 4,0 und dann wiederum ansteigt auf ca. 6,5-7,0 am Übergangsbereich zwischen Stratum granulosum und Stratum corneum. Diese pH-Verhältnisse nehmen nicht nur Einfluss auf die Differenzierung der Epidermis, sondern sind sehr bedeutend für die Barrierefunktionalität des Epithels. Im Fokus steht dabei die physikochemische Barriere, die durch die Bildung von Membranstrukturen durch die Interaktion von Ceramiden mit Wasser bedingt wird. Eine Viezahl anderer Moleküle sind an der Membranbildung an sich und der Regulation der Membraneigenschaften beteiligt. Für die dabei involvierten Lipide erfolgt eine enzymatische Aktivierung aus Vorläufermolekülen, deren Effizienz wesentlich von einem sauren pH-Milieu abhängig ist. Gleichzeitig werden die mikrobiologische Barriere, das kutane Mikrobiom und die Expression antimikrobieller Peptide pH-abhängig reguliert.

Untersuchungen zu verschiedenen Dermatosen (atopische Dermatitis, Psoriasis, Ichthyosen, Acne vulgaris) haben ebenso wie für Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit pH-bezogene Besonderheiten identifiziert. Somit können Verschiebungen der physiologischen pH-Verhältnisse als ätiopathogenetischer Faktor verstanden werden, deren Korrektur Bestandteil eines therapeutischen Herangehens sein kann. Gängige Konzepte zur Barriere-protektiven Basistherapie bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen nehmen nur am Rande Bezug auf den Hautoberflächen-pH. Vor diesem Hintergrund wurden durch eine Marktanalyse die führenden kosmetischen Präparate im deutschen Markt identifiziert und bezüglich ihrer Phasenlage, des pH-Wertes und der Pufferkapazität untersucht. Die Ergebnisse bildeten die Grundlage für eine Kategorisierung mit Bezug auf Eignung des pH-Konzeptes im Rahmen der Barriere-protektiven Basistherapie.

Die Ergebnisse zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der Präparate ungeeignet oder zumindest eingeschränkt geeignet für die deklarierte Zweckbestimmung ist. Die Daten bilden zum einen die Grundlage für eine Qualitätsbewertung im Markt verfügbarer Präparationen durch den Anwender bzw. Therapeuten, zum anderen eine Ausgangsdatenlage für die weitere Entwicklung galenischer pH-Konzepte und deren klinische Validierung mit Bezug auf definierte Indikationen. Die Untersuchungen legen offen, dass ein großes Entwicklungspotential für pH-optimierte kosmetische Präparationen für die barriere-protektive Basistherapie beste

**Literaturverzeichnis**

Abels C, Angelova-Fischer I (2018) Skin Care Products: Age-Appropriate Cosmetics. Curr Probl Dermatol 54:173-182.

Ali SM, Yosipovitch G (2013) Skin pH: from basic science to basic skin care. Acta Derm Venereol 93:261-267.

Andoh T, Tsujii K, Kuraishi Y (2015) Increase in pruritogenic kallikrein 5 in the skin of NC mice with chronic dermatitis. Exp Dermatol 24:978-980.

Angelova-Fischer I, Fischer TW, Abels C, Zillikens D (2018) Accelerated barrier recovery and enhancement of the barrier integrity and properties by topical application of a pH 4 vs. a pH 5.8 water-in-oil emulsion in aged skin. Br J Dermatol 179:471-477.

Antoine JL, Contreras JL, Van Neste DJ (1989) pH influence of surfactant-induced skin irritation. A non-invasive, multiparametric study with sodium laurylsulfate. Derm Beruf Umwelt 37:96-100.

Augustin M, Wilsmann-Theis D, Korber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, Staubach P (2019) Diagnosis and treatment of xerosis cutis - a position paper. J Dtsch Dermatol Ges 17 Suppl 7:3-33.

Bandier J, Johansen JD, Petersen LJ, Carlsen BC (2014) Skin pH, atopic dermatitis, and filaggrin mutations. Dermatitis 25:127-129.

Baranda L, Gonzalez-Amaro R, Torres-Alvarez B, Alvarez C, Ramirez V (2002) Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin. Int J Dermatol 41:494-499.

Bassil NM, Bryan N, Lloyd JR (2015) Microbial degradation of isosaccharinic acid at high pH. ISME J 9:310-320.

Beare JM, Cheeseman EA, Gailey AA, Neill DW, Merrett JD (1959) The pH of the skin surface of infants aged one to seven days. Br J Dermatol 71:165-180.

Berardesca E, Pirot F, Singh M, Maibach H (1998) Differences in stratum corneum pH gradient when comparing white Caucasian and black African-American skin. Br J Dermatol 139:855-857.

Bigliardi PL (2018) Role of Skin pH in Psoriasis. Curr Probl Dermatol 54:108-114.

Biro T, Olah A, Toth BI, Szollosi AG (2018) Endogenous Factors That Can Influence Skin pH. Curr Probl Dermatol 54:54-63.

Birteksoz Tan AS, Tuysuz M, Otuk G (2013) Investigation of preservative efficacy and microbiological content of some cosmetics found on the market. Pak J Pharm Sci 26:153-157.

Blaak J, Staib P (2018) The Relation of pH and Skin Cleansing. Curr Probl Dermatol 54:132-142.

Bouwsta JA, Gooris GS, Dubbelaar FE, Ponec M (2000) Phase behaviour of skin barrier model membranes at pH 7.4. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 46:979-992.

Bouwstra JA, Gooris GS, Dubbelaar FE, Weerheim AM, Ponec M (1998) pH, cholesterol sulfate, and fatty acids affect the stratum corneum lipid organization. J Investig Dermatol Symp Proc 3:69-74.

Braun-Falco O, Korting HC (1986) [Normal pH value of human skin]. Hautarzt 37:126-129.

Brul S, Coote P, Oomes S, Mensonides F, Hellingwerf K, Klis F (2002) Physiological actions of preservative agents: prospective of use of modern microbiological techniques in assessing microbial behaviour in food preservation. Int J Food Microbiol 79:55-64.

Burckhardt W (1957) [Protective function of the skin against the external environment, with special reference to its buffer capacity against alkalis and acids]. Schweiz Med Wochenschr 87:1525-1529.

Butzmann CM, Schempp CM (2011) Exacerbation of atopic dermatitis upon alkaline skin care. J Dtsch Dermatol Ges 9:701-702.

Cha HJ, He C, Zhao H, Dong Y, An IS, An S (2016) Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin (Review). Int J Mol Med 38:16-22.

Charruyer A, Ghadially R (2018) Influence of pH on Skin Stem Cells and Their Differentiation. Curr Probl Dermatol 54:71-78.

Choi EH, Man MQ, Xu P, Xin S, Liu Z, Crumrine DA, Jiang YJ, Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM, Mauro TM (2007) Stratum corneum acidification is impaired in moderately aged human and murine skin. J Invest Dermatol 127:2847-2856.

Choi SJ, Song MG, Sung WT, Lee DY, Lee JH, Lee ES, Yang JM (2003) Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients. J Korean Med Sci 18:93-96.

Croitoru DO, Piguet V (2019) A Mother's Touch: Emerging Roles in Development of the Cutaneous Microbiome. J Invest Dermatol 139:2414-2416.

Duncan CN, Riley TV, Carson KC, Budgeon CA, Siffleet J (2013) The effect of an acidic cleanser versus soap on the skin pH and micro-flora of adult patients: a non-randomised two group crossover study in an intensive care unit. Intensive Crit Care Nurs 29:291-296.

Duroux P, Emde C, Bauerfeind P, Francis C, Grisel A, Thybaud L, Arstrong D, Depeursinge C, Blum AL (1991) The ion sensitive field effect transistor (ISFET) pH electrode: a new sensor for long term ambulatory pH monitoring. Gut 32:240-245.

Ehlers C, Ivens UI, Moller ML, Senderovitz T, Serup J (2001) Females have lower skin surface pH than men. A study on the surface of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH. Skin Res Technol 7:90-94.

Ekholm IE, Brattsand M, Egelrud T (2000) Stratum corneum tryptic enzyme in normal epidermis: a missing link in the desquamation process? J Invest Dermatol 114:56-63.

Elias PM, Steinhoff M (2008) "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 128:1067-1070.

Elias PM, Wakefield JS (2014) Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 134:781-791 e781.

Ezendam J, Bokkers BGH, Bil W, Delmaar JE (2018) Skin sensitisation quantitative risk assessment (QRA) based on aggregate dermal exposure to methylisothiazolinone in personal care and household cleaning products. Food Chem Toxicol 112:242-250.

Feingold KR (1991) The regulation and role of epidermal lipid synthesis. Adv Lipid Res 24:57-82.

Feingold KR (2007) Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. J Lipid Res 48:2531-2546.

Fluhr JW, Behne MJ, Brown BE, Moskowitz DG, Selden C, Mao-Qiang M, Mauro TM, Elias PM, Feingold KR (2004) Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum. J Invest Dermatol 122:320-329.

Fluhr JW, Elias PM, Man MQ, Hupe M, Selden C, Sundberg JP, Tschachler E, Eckhart L, Mauro TM, Feingold KR (2010) Is the filaggrin-histidine-urocanic acid pathway essential for stratum corneum acidification? J Invest Dermatol 130:2141-2144.

Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM (2001) Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. J Invest Dermatol 117:44-51.

Freinkel RK, Traczyk TN (1985) Lipid composition and acid hydrolase content of lamellar granules of fetal rat epidermis. J Invest Dermatol 85:295-298.

Gabelein-Wissing N, Lehmann P, Hofmann SC (2015) [Allergic contact eczema to a long-used cosmetic: Methylisothiazolinon, a type IV-allergen]. Hautarzt 66:462-464.

Garson JC, Doucet J, Leveque JL, Tsoucaris G (1991) Oriented structure in human stratum corneum revealed by X-ray diffraction. J Invest Dermatol 96:43-49.

Gillies RJ, Raghunand N, Garcia-Martin ML, Gatenby RA (2004) pH imaging. A review of pH measurement methods and applications in cancers. IEEE Eng Med Biol Mag 23:57-64.

Griffiths AD (1966) Skin desquamation in the newborn. Biol Neonat 10:127-139.

Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM (2003) pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. J Invest Dermatol 121:345-353.

Hachem JP, Houben E, Crumrine D, Man MQ, Schurer N, Roelandt T, Choi EH, Uchida Y, Brown BE, Feingold KR, Elias PM (2006) Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. J Invest Dermatol 126:2074-2086.

Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V, Roseeuw D, Feingold KR, Elias PM (2005) Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. J Invest Dermatol 125:510-520.

Holleran WM, Feingold KR, Man MQ, Gao WN, Lee JM, Elias PM (1991) Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. J Lipid Res 32:1151-1158.

Holleran WM, Takagi Y, Imokawa G, Jackson S, Lee JM, Elias PM (1992) beta-Glucocerebrosidase activity in murine epidermis: characterization and localization in relation to differentiation. J Lipid Res 33:1201-1209.

Jakobsson A, Westerberg R, Jacobsson A (2006) Fatty acid elongases in mammals: their regulation and roles in metabolism. Prog Lipid Res 45:237-249.

Jang H, Matsuda A, Jung K, Karasawa K, Matsuda K, Oida K, Ishizaka S, Ahn G, Amagai Y, Moon C, Kim SH, Arkwright PD, Takamori K, Matsuda H, Tanaka A (2015) Skin pH is the Master Switch of Kallikrein 5-Mediated Skin Barrier Destruction in a Murine Atopic Dermatitis Model. J Invest Dermatol

Jang H, Matsuda A, Jung K, Karasawa K, Matsuda K, Oida K, Ishizaka S, Ahn G, Amagai Y, Moon C, Kim SH, Arkwright PD, Takamori K, Matsuda H, Tanaka A (2016) Skin pH Is the Master Switch of Kallikrein 5-Mediated Skin Barrier Destruction in a Murine Atopic Dermatitis Model. J Invest Dermatol 136:127-135.

Jin K, Higaki Y, Takagi Y, Higuchi K, Yada Y, Kawashima M, Imokawa G (1994) Analysis of beta-glucocerebrosidase and ceramidase activities in atopic and aged dry skin. Acta Derm Venereol 74:337-340.

Kezic S, O'regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, Caspers P, Kemperman PM, Puppels GJ, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, Kroboth K, Watson R,

Fallon PG, Mclean WH, Irvine AD (2012) Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. J Allergy Clin Immunol 129:1031-1039 e1031.

Kita K, Sueyoshi N, Okino N, Inagaki M, Ishida H, Kiso M, Imayama S, Nakamura T, Ito M (2002) Activation of bacterial ceramidase by anionic glycerophospholipids: possible involvement in ceramide hydrolysis on atopic skin by Pseudomonas ceramidase. Biochem J 362:619-626.

Kodiweera C, Yang Y, Bunge AL (2018) Characterization of Water Self-Diffusion in Human Stratum Corneum. J Pharm Sci 107:1131-1142.

Komatsu N, Suga Y, Saijoh K, Liu AC, Khan S, Mizuno Y, Ikeda S, Wu HK, Jayakumar A, Clayman GL, Shirasaki F, Takehara K, Diamandis EP (2006) Elevated human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of peeling skin syndrome-type B patients suggests an over-desquamation of corneocytes. J Invest Dermatol 126:2338-2342.

Kong HH, Segre JA (2017) The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Investigating the Skin Microbiome. J Invest Dermatol 137:e119-e122.

Korting HC, Kober M, Mueller M, Braun-Falco O (1987) Influence of repeated washings with soap and synthetic detergents on pH and resident flora of the skin of forehead and forearm. Results of a cross-over trial in health probationers. Acta Derm Venereol 67:41-47.

Liakath-Ali K, Vancollie VE, Lelliott CJ, Speak AO, Lafont D, Protheroe HJ, Ingvorsen C, Galli A, Green A, Gleeson D, Ryder E, Glover L, Vizcay-Barrena G, Karp NA, Arends MJ, Brenn T, Spiegel S, Adams DJ, Watt FM, Van Der Weyden L (2016) Alkaline ceramidase 1 is essential for mammalian skin homeostasis and regulating whole-body energy expenditure. J Pathol 239:374-383.

Lotmar R (1964) [Determination of the Buffer Capacity of the Human Skin by Means of Potentiometric Titration]. Arch Klin Exp Dermatol 218:244-253.

Lotmar R (1964) [Potentiometric Titration as a New Method for Determining the Buffer Capacity of the Human Skin]. Arch Klin Exp Dermatol 219:610-613.

Madison KC, Swartzendruber DC, Wertz PW, Downing DT (1987) Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. J Invest Dermatol 88:714-718.

Mao-Qiang M, Feingold KR, Jain M, Elias PM (1995) Extracellular processing of phospholipids is required for permeability barrier homeostasis. J Lipid Res 36:1925-1935.

Mao-Qiang M, Jain M, Feingold KR, Elias PM (1996) Secretory phospholipase A2 activity is required for permeability barrier homeostasis. J Invest Dermatol 106:57-63.

Masukawa Y, Narita H, Shimizu E, Kondo N, Sugai Y, Oba T, Homma R, Ishikawa J, Takagi Y, Kitahara T, Takema Y, Kita K (2008) Characterization of overall ceramide species in human stratum corneum. J Lipid Res 49:1466-1476.

Meier-Davis SR, Debar S, Siddoway J, Rabe M (2015) Daily application of alprostadil topical cream (Vitaros) does not impact vaginal pH, flora, or histology in female cynomolgus monkeys. Int J Toxicol 34:11-15.

Milewich L, Porter JC (1987) In situ steroid sulfatase activity in human epithelial carcinoma cells of vaginal, ovarian, and endometrial origin. J Clin Endocrinol Metab 65:164-169.

Mimeault M, Bonenfant D (2002) FTIR spectroscopic analyses of the temperature and pH influences on stratum corneum lipid phase behaviors and interactions. Talanta 56:395-405.

Mojumdar EH, Pham QD, Topgaard D, Sparr E (2017) Skin hydration: interplay between molecular dynamics, structure and water uptake in the stratum corneum. Sci Rep 7:15712.

Moorman CN, Fowler JE, Jr. (1992) Impact of site release vaginal pH buffer cream on introital colonization by gram-negative bacilli. J Urol 147:1576-1578.

Motta S, Monti M, Sesana S, Caputo R, Carelli S, Ghidoni R (1993) Ceramide composition of the psoriatic scale. Biochim Biophys Acta 1182:147-151.

Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S (2013) Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. J Invest Dermatol 133:2555-2565.

Nasrollahi SA, Ayatollahi A, Yazdanparast T, Samadi A, Hosseini H, Shamsipour M, Akhlaghi AA, Yadangi S, Abels C, Firooz A (2018) Comparison of linoleic acid-containing water-in-oil emulsion with urea-containing water-in-oil emulsion in the treatment of atopic dermatitis: a randomized clinical trial. Clin Cosmet Investig Dermatol 11:21-28.

Neubert R, Rettig W, Wartewig S, Wegener M, Wienhold A (1997) Structure of stratum corneum lipids characterized by FT-Raman spectroscopy and DSC. II. Mixtures of ceramides and saturated fatty acids. Chem Phys Lipids 89:3-14.

Niemeyer-Van Der Kolk T, Van Der Wall HEC, Balmforth C, Van Doorn MBA, Rissmann R (2018) A systematic literature review of the human skin microbiome as biomarker for dermatological drug development. Br J Clin Pharmacol 84:2178-2193.

Norlen L (2006) Stratum corneum keratin structure, function and formation - a comprehensive review. Int J Cosmet Sci 28:397-425.

Norlen L, Nicander I, Lundsjo A, Cronholm T, Forslind B (1998) A new HPLC-based method for the quantitative analysis of inner stratum corneum lipids with special reference to the free fatty acid fraction. Arch Dermatol Res 290:508-516.

Ohkawa H (1998) [Review of pH measurement (1): fundamentals of pH meter based on glass electrode method]. Tanpakushitsu Kakusan Koso 43:187-194.

Ohkawa H (1998) [Review of pH measurement (2): Practice of pH meter based on glass electrode method]. Tanpakushitsu Kakusan Koso 43:272-280.

Ohkawa H (1998) [Review of pH measurement (3): Practice of pH meter based on glass electrode method (2)]. Tanpakushitsu Kakusan Koso 43:711-715.

Ohman H, Vahlquist A (1994) In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis. Acta Derm Venereol 74:375-379.

Ohman H, Vahlquist A (1998) The pH gradient over the stratum corneum differs in X-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: a clue to the molecular origin of the "acid skin mantle"? J Invest Dermatol 111:674-677.

Oizumi A, Nakayama H, Okino N, Iwahara C, Kina K, Matsumoto R, Ogawa H, Takamori K, Ito M, Suga Y, Iwabuchi K (2014) Pseudomonas-derived ceramidase induces production of inflammatory mediators from human keratinocytes via sphingosine-1-phosphate. PLoS One 9:e89402.

Oman HV, V.; Ritonja, A. (1984) Die Pufferkapazität kosmetischer und pharmazeutischer Emulsionen. Parfümerie und Kosmetik 74:375-379.

Pankratov VG (1970) [Study of the pH and rH2 of the skin surface in patients with psoriasis and eczema]. Vestn Dermatol Venerol 44:20-25.

Park YH, Jang WH, Seo JA, Park M, Lee TR, Park YH, Kim DK, Lim KM (2012) Decrease of ceramides with very long-chain fatty acids and downregulation of elongases in a murine atopic dermatitis model. J Invest Dermatol 132:476-479.

Parra JL, Paye M, Group E (2003) EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 16:188-202.

Pecoraro L, Florile M, Piazza M, Comberiati P, Clemente M, Tadiotto E, Pietrobelli A, Piacentini G (2018) Duration of topical therapy in the maintenance of atopic dermatitis remission in paediatric age. Minerva Pediatr

Proksch E (2018) Buffering Capacity. Curr Probl Dermatol 54:11-18.

Proksch E, Feingold KR, Elias PM (1992) Epidermal HMG CoA reductase activity in essential fatty acid deficiency: barrier requirements rather than eicosanoid generation regulate cholesterol synthesis. J Invest Dermatol 99:216-220.

Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR (1993) Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. Br J Dermatol 128:473-482.

Redoules D, Tarroux R, Assalit MF, Peri JJ (1999) Characterisation and assay of five enzymatic activities in the stratum corneum using tape-strippings. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 12:182-192.

Rippke F, Berardesca E, Weber TM (2018) pH and Microbial Infections. Curr Probl Dermatol 54:87-94.

Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI (2004) Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with Staphylococcus Aureus. Am J Clin Dermatol 5:217-223.

Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ (2002) The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. Am J Clin Dermatol 3:261-272.

Robertson TB (1910) Notiz über einige Faktoren, welche Bestandteile von Öl-in-Wasser-Emulsionen bestimmen. Z Chem Ind Koll (Kolloid Z) 7:1-10.

Rosso L, Zuber E, Pichat C, Flandrois JP (1997) Simple relationship between acid dissociation constant and minimal pH for microbial growth in laboratory medium. Int J Food Microbiol 35:75-81.

Rothe H, Ryan CA, Page L, Vinall J, Goebel C, Scheffler H, Toner F, Roper C, Kern PS (2017) Application of in vitro skin penetration measurements to confirm and refine the quantitative skin sensitization risk assessment of methylisothiazolinone. Regul Toxicol Pharmacol 91:197-207.

Sander MA, Sander MS, Isaac-Renton JL, Croxen MA (2019) The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. J Cutan Med Surg 23:436-441.

Sandhu SS, Pourang A, Sivamani RK (2019) A review of next generation sequencing technologies used in the evaluation of the skin microbiome: what a time to be alive. Dermatol Online J 25:

Schade HM (1928) Zur physikalischen Chemie der Hautoberfläche. Arch Dermatol Syphilis 154:690-716.

Schlichte MJ, Katta R (2014) Methylisothiazolinone: an emergent allergen in common pediatric skin care products. Dermatol Res Pract 2014:132564.

Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J (2019) The infantile cutaneous microbiome: A review. Pediatr Dermatol 36:574-580.

Seidenari S, Giusti G (1995) Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. Acta Derm Venereol 75:429-433.

Stranz M, Kastango ES (2002) A Review of pH and Osmolarity. Int J Pharm Compd 6:216-220.

Surber C, Dragicevic N, Kottner J (2018) Skin Care Products for Healthy and Diseased Skin. Curr Probl Dermatol 54:183-200.

Surber C, Humbert P, Abels C, Maibach H (2018) The Acid Mantle: A Myth or an Essential Part of Skin Health? Curr Probl Dermatol 54:1-10.

Surber C, Knie U (2018) Metamorphosis of Vehicles: Mechanisms and Opportunities. Curr Probl Dermatol 54:152-165.

Sznitowska M, Janicki S, Williams A, Lau S, Stolyhwo A (2003) pH-induced modifications to stratum corneum lipids investigated using thermal, spectroscopic, and chromatographic techniques. J Pharm Sci 92:173-179.

Tasic-Kostov M, Lukic M, Savic S (2019) A 10% Lactobionic acid-containing moisturizer reduces skin surface pH without irritation-An in vivo/in vitro study. J Cosmet Dermatol 18:1705-1710.

Tippelt H (1969) [pH measurement of the skin surface and alkali resistance test in healthy persons and patients with ichthyosis vulgaris]. Dermatologica 139:201-210.

Tomic-Canic M, Perez-Perez GI, Blumenberg M (2014) Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing. J Dermatol Sci 75:82-87.

Turner NG, Cullander C, Guy RH (1998) Determination of the pH gradient across the stratum corneum. J Investig Dermatol Symp Proc 3:110-113.

Ueda Y (1998) [Review of pH measurement (4): pH meter and glass electrode Q & A]. Tanpakushitsu Kakusan Koso 43:799-804.

Van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA (2014) The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. Biochim Biophys Acta 1841:295-313.

Wakely JH, Hall NC, Krezanoski JZ (1967) Preservative combinations: a microbiological assessment. Bull Parenter Drug Assoc 21:124-135.

Wang MY, Yang YY, Heng PW (2004) Role of solvent in interactions between fatty acids-based formulations and lipids in porcine stratum corneum. J Control Release 94:207-216.

Wartewig S, Neubert RH (2007) Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure: a review. Part 1: ceramides. Skin Pharmacol Physiol 20:220-229.

Weber TM, Kausch M, Rippke F, Schoelermann AM, Filbry AW (2012) Treatment of xerosis with a topical formulation containing glyceryl glucoside, natural moisturizing factors, and ceramide. J Clin Aesthet Dermatol 5:29-39.

Weerheim A, Ponec M (2001) Determination of stratum corneum lipid profile by tape stripping in combination with high-performance thin-layer chromatography. Arch Dermatol Res 293:191-199.

Wohlrab J (2014) [Basics of topical therapy]. Hautarzt 65:169-174.

Wohlrab J (2016) Topical preparations and their use in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges 14:1061-1070.

Wohlrab J, Gebert A (2018) pH and Buffer Capacity of Topical Formulations. Curr Probl Dermatol 54:123-131.

Wohlrab J, Gebert A, Neubert RHH (2018) Lipids in the Skin and pH. Curr Probl Dermatol 54:64-70.

Wohlrab J, Kreft D (2014) Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. Skin Pharmacol Physiol 27:311-315.

Wohlrab J, Richter C, Stauder S (2016) Preclinical and clinical characterization of the cutaneous bioavailability of the hydrophilic phase of a water-in-oil emulsion. J Dtsch Dermatol Ges 14:698-705.

Wohlrab J, Siemes C, Marsch WC (2002) The influence of L-arginine on the regulation of epidermal arginase. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 15:44-54.

Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hunerbein A, Nast A, Reimann H, Stromer K, Mahler V (2018) S2k guidelines for the use of topical preparations on the skin. J Dtsch Dermatol Ges 16:376-392.

Wohlrab W (1988) [Effect of urea on the water binding capacity of the human stratum corneum]. Dermatol Monatsschr 174:622-627.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schafer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J, European Dermatology Forum TEaOD, Venereology TEaOA, Clinical Immunology TETFOaDEFOA, Airways Diseases Patients' Associations TESFD, Psychiatry TESOPDGA, Asthma European N, The European Union of Medical S (2018) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 32:850-878.

Yamasaki K, Schauber J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Gallo RL (2006) Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. FASEB J 20:2068-2080.

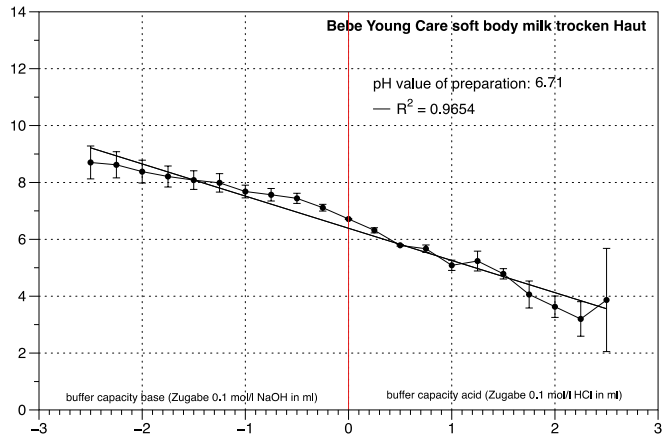
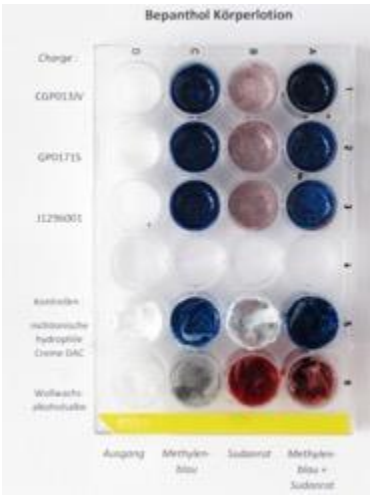
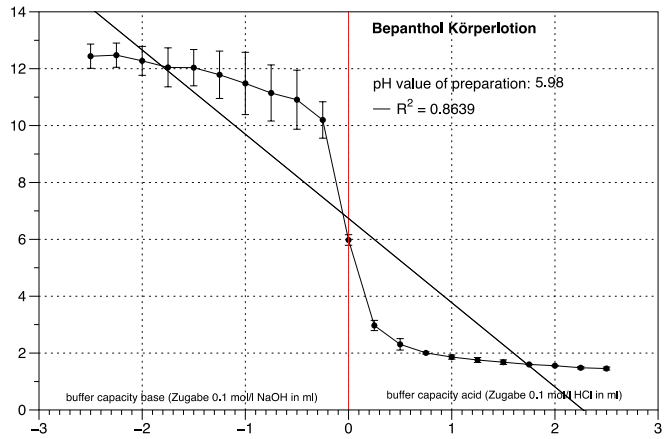
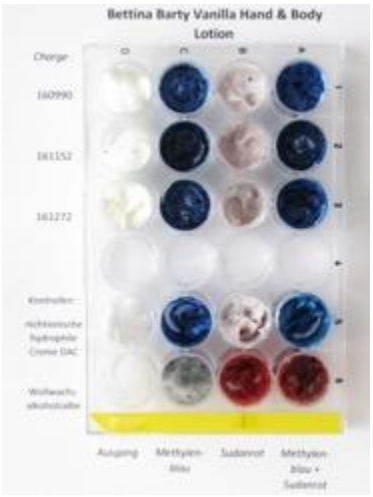
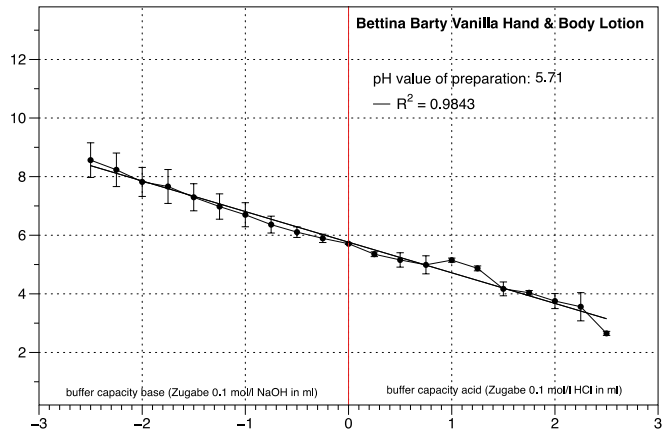
Yano K, Hata Y, Matsuka K, Ito O, Matsuda H (1993) Experimental study on alkaline skin injuries--periodic changes in subcutaneous tissue pH and the effects exerted by washing. Burns 19:320-323.

Zhai H, Chan HP, Farahmand S, Maibach HI (2009) Measuring human skin buffering capacity: an in vitro model. Skin Res Technol 15:470-475.

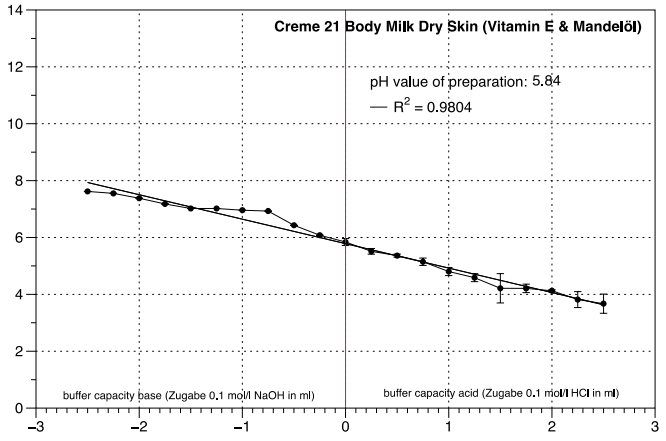
Zheng Y, Sotoodian B, Lai W, Maibach HI (2012) Buffering capacity of human skin layers: in vitro. Skin Res Technol 18:114-119.

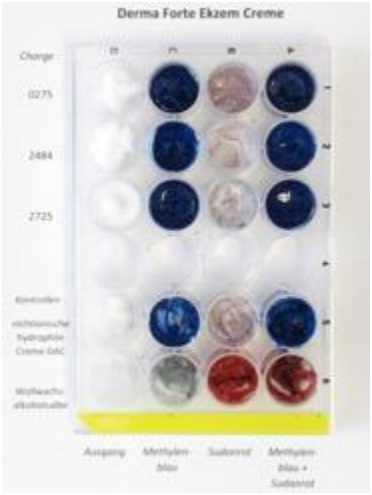
Zhu Y, Underwood J, Macmillan D, Shariff L, O'shaughnessy R, Harper JI, Pickard C, Friedmann PS, Healy E, Di WL (2017) Persistent kallikrein 5 activation induces atopic dermatitis-like skin architecture independent of PAR2 activity. J Allergy Clin Immunol 140:1310-1322 e1315.

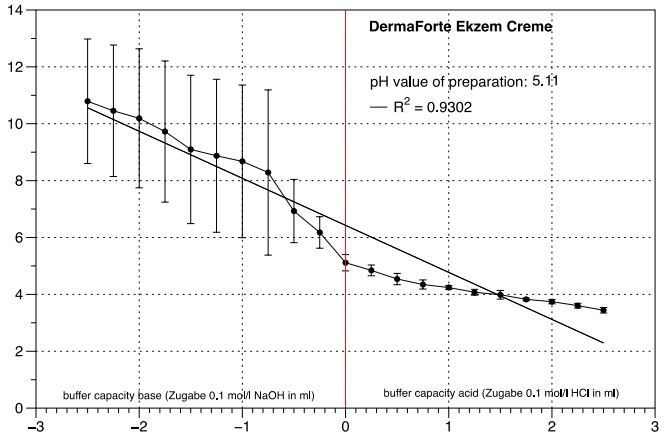
## Anlagen

| Robertson-Farbtest | Pufferkapazität |
|---|---|
| |  |
|  |  |
|  |  |

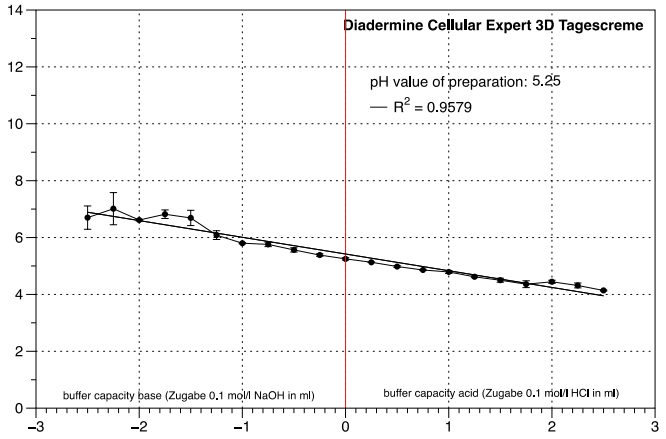
Creme 21 Boldy Milk Dry Skin (Vitamin E & Mandelöl)


Creme 21 Body Milk Dry Skin (Vitamin E & Mandelöl)
pH value of preparation: 5.84
— R2 = 0.9804
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

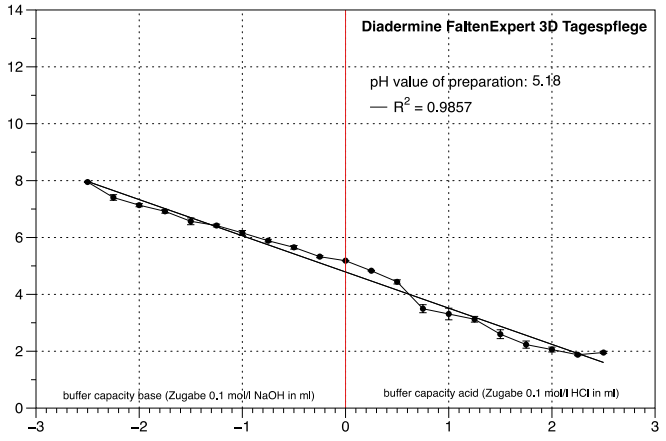

Derma Forte Ekzem Creme

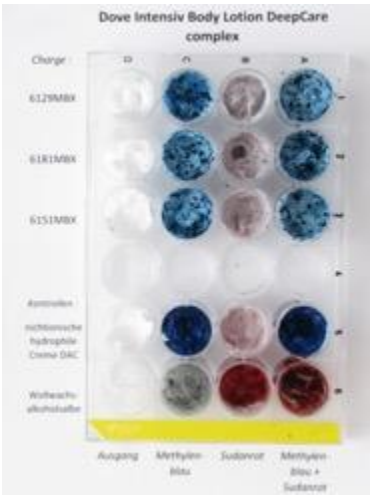

DermaForte Ekzem Creme
pH value of preparation: 5.11
— R2 = 0.9302
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

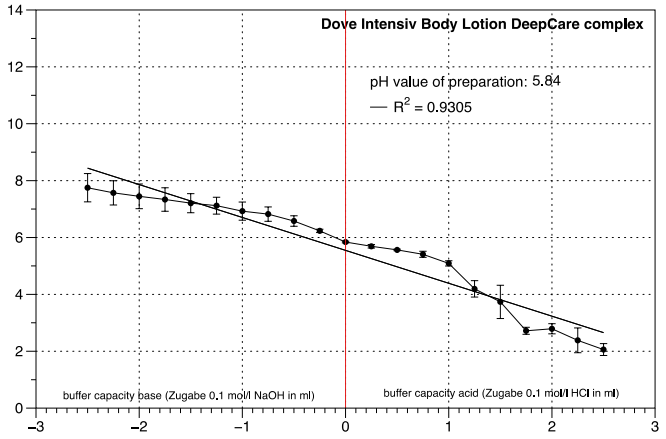
Diadermine Cellular Expert 3D Tagescreme


Diadermine Cellular Expert 3D Tagescreme
pH value of preparation: 5.25
— R2 = 0.9579
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

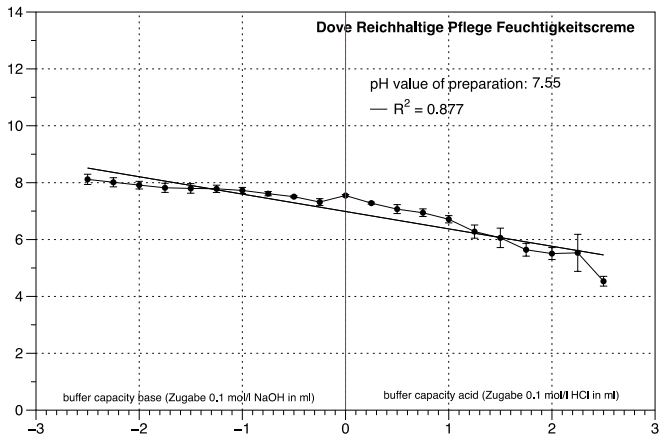
Diadermine FaltenExpert 3D
Tagespflege

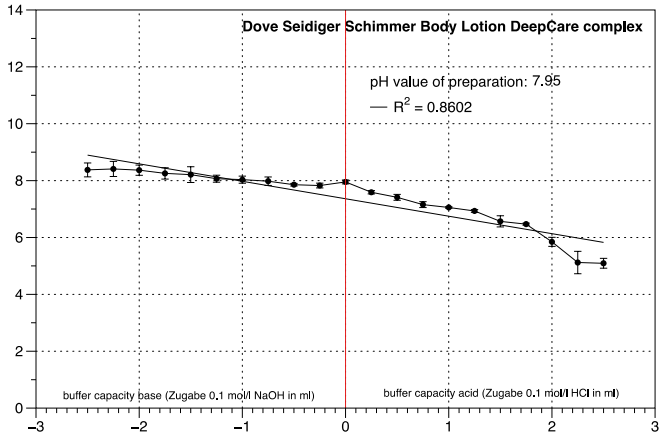

Diadermine FaltenExpert 3D Tagespflege
pH value of preparation: 5.18
— R² = 0.9857
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)


Dove Intensiv Body Lotion DeepCare
complex

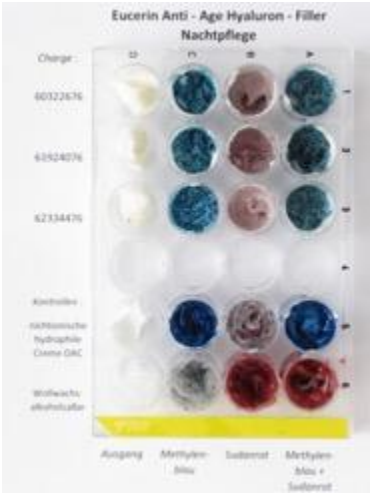

Dove Intensiv Body Lotion DeepCare complex
pH value of preparation: 5.84
— R² = 0.9305
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

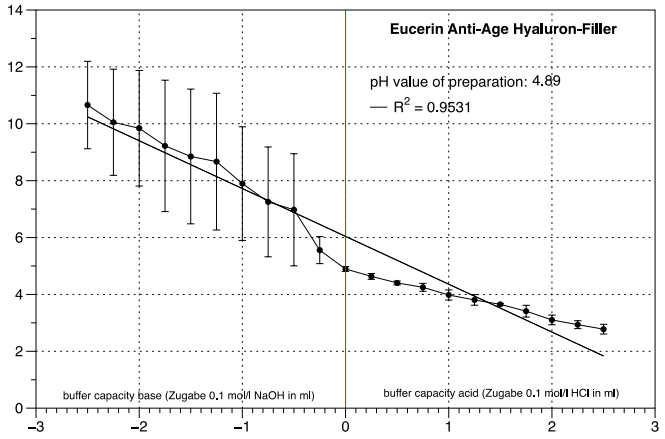
Dove Reichhaltige Pflege
Feuchtigkeitscreme

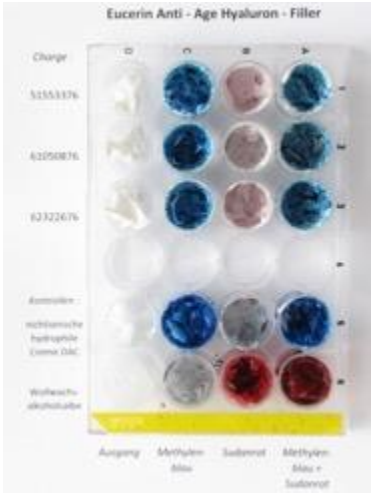

Dove Reichhaltige Pflege Feuchtigkeitscreme
pH value of preparation: 7.55
— R² = 0.877
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

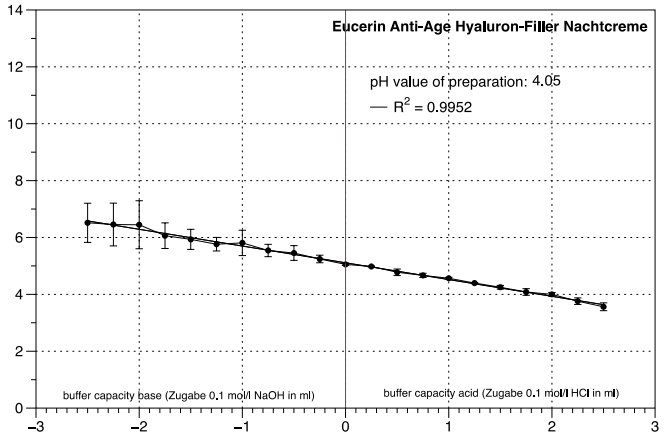


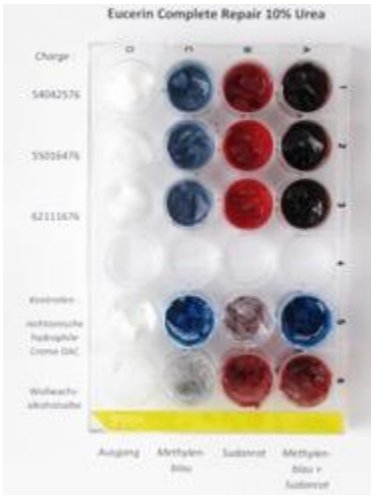
Konnte nicht ermittelt werden!



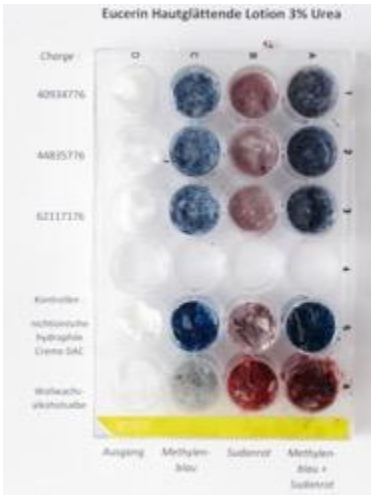



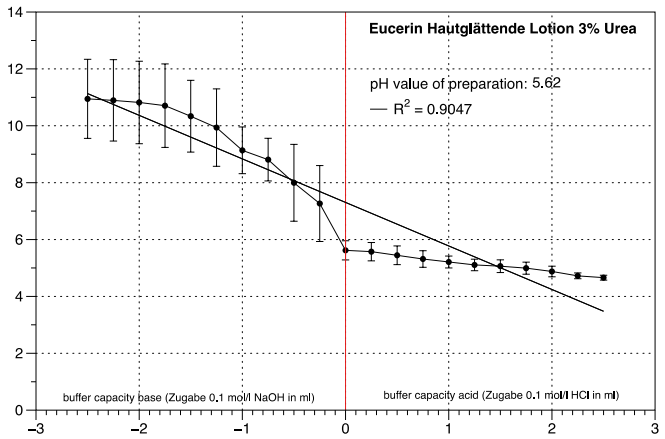


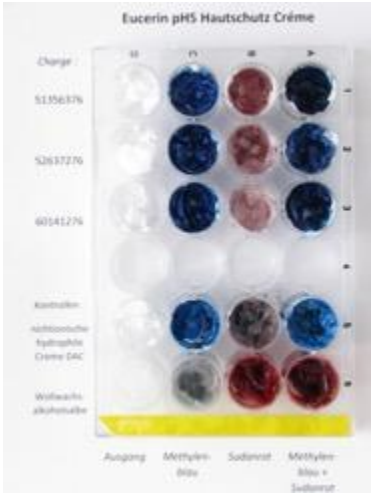



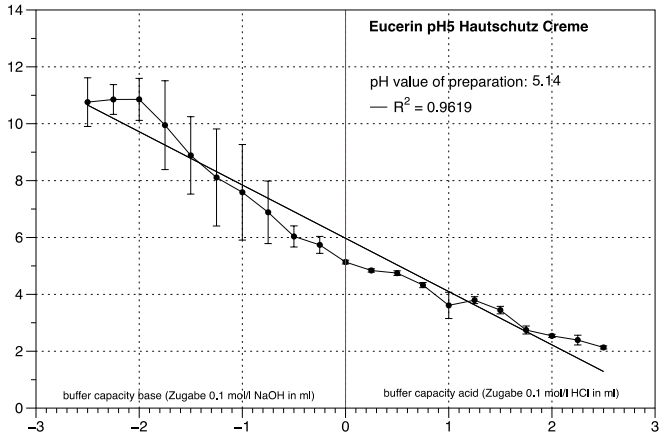




Konnte nicht ermittelt werden!

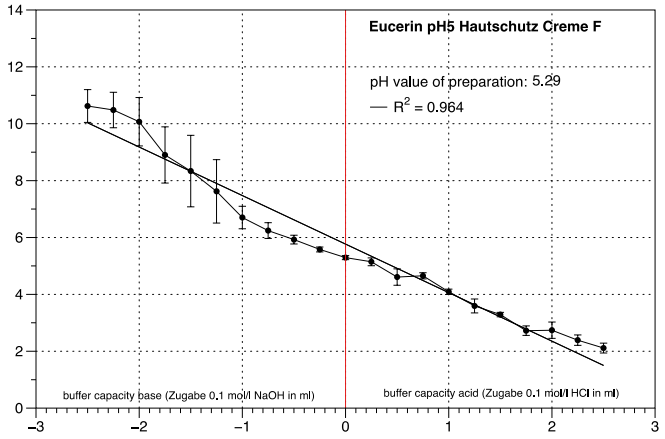


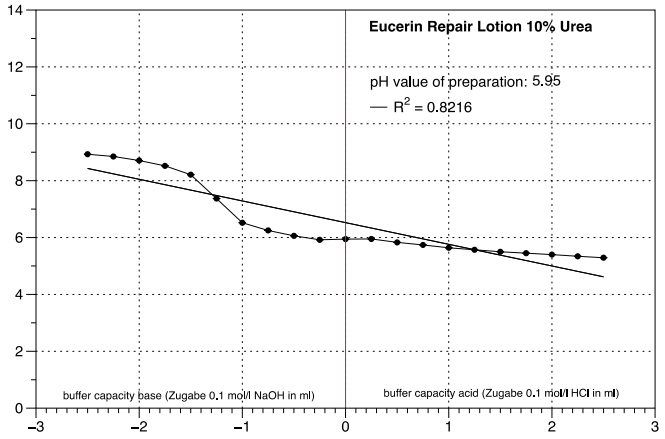

Eucerin pH5 Hautschutz Créme

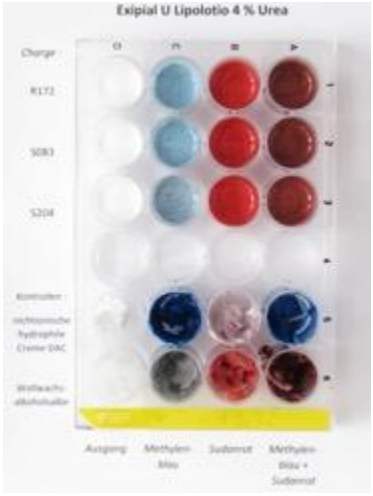

Eucerin pH5 Hautschutz Creme
pH value of preparation: 5.14
— R² = 0.9619
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

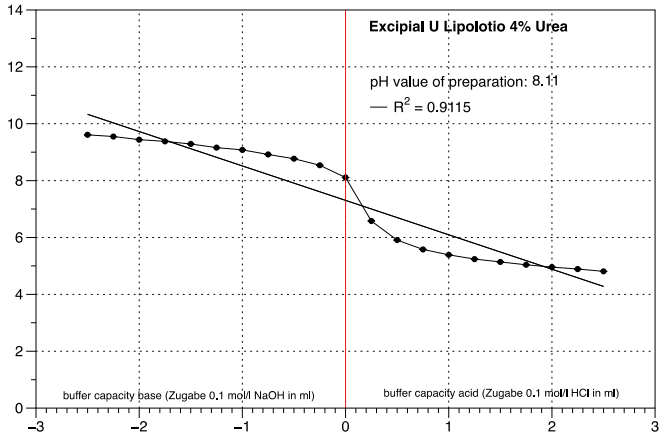
Eucerin pH5 Hautschutz - Creme F


Eucerin pH5 Hautschutz Creme F
pH value of preparation: 5.29
— R² = 0.964
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

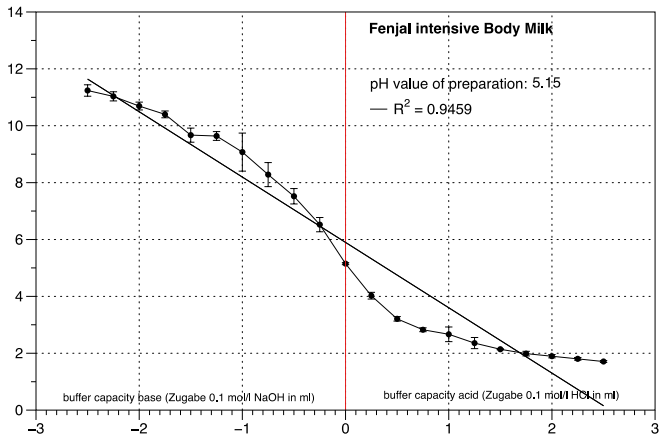
Eucerin Repair Lotion 10% Urea


Eucerin Repair Lotion 10% Urea
pH value of preparation: 5.95
— R² = 0.8216
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

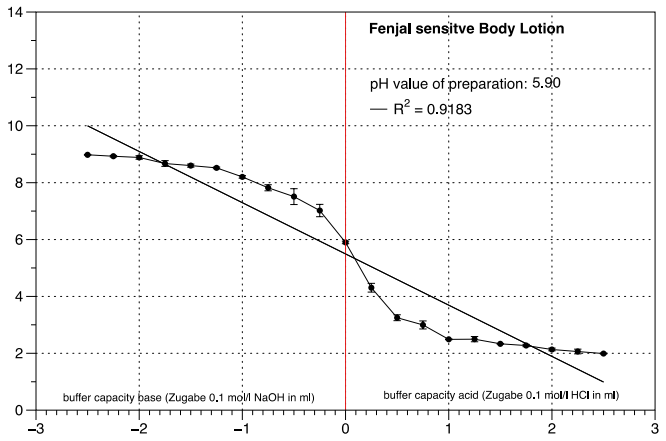

Exipial U Lipolotio 4 % Urea

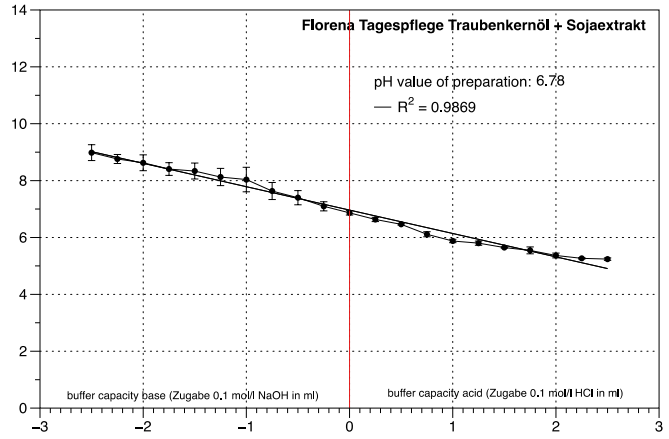

Excipial U Lipolotio 4% Urea
pH value of preparation: 8.11
— R² = 0.9115
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

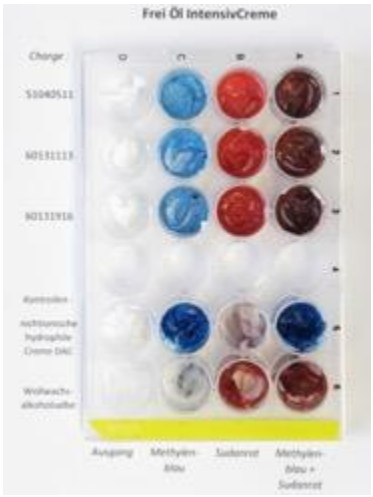
Fenjal intensive Body Milk


Fenjal intensive Body Milk
pH value of preparation: 5.15
— R² = 0.9459
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

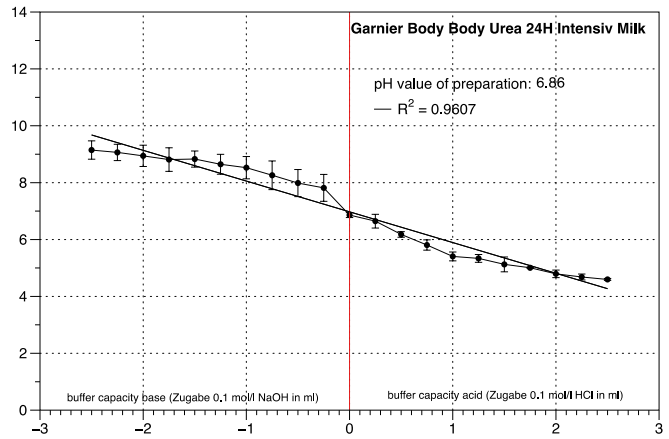
Fenjal sensitve Body Lotion


Fenjal sensitve Body Lotion
pH value of preparation: 5.90
— R² = 0.9183
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

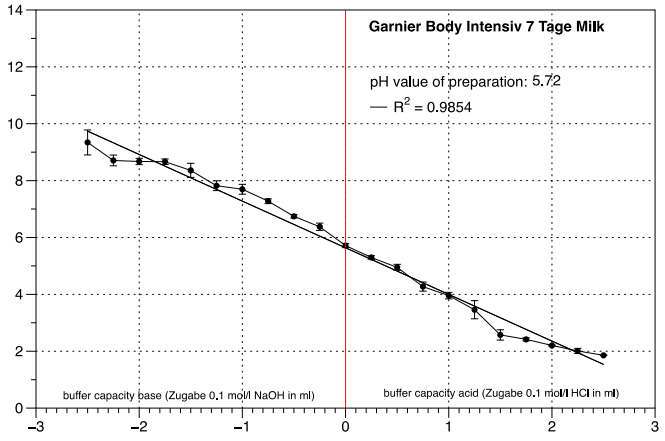


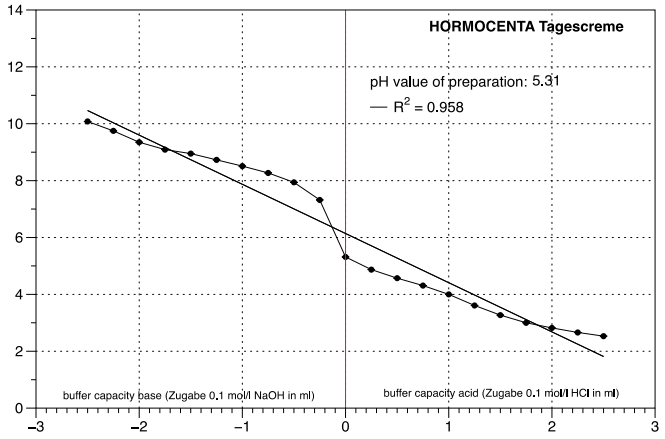

Konnte nicht ermittelt werden!

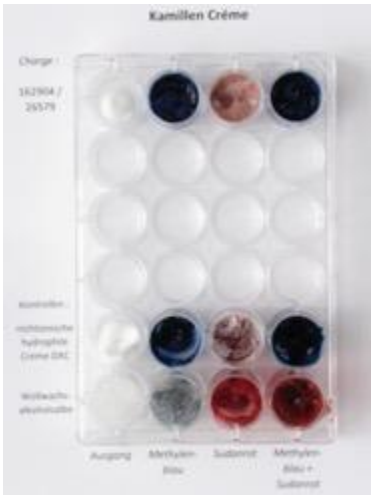


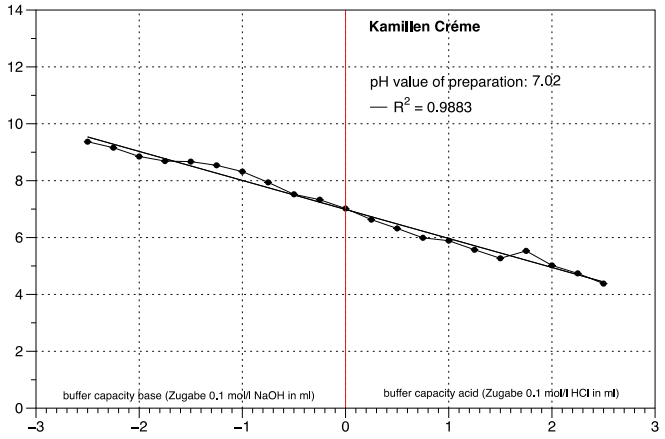
Garnier Body Intensiv 7 Tage Milk


Garnier Body Intensiv 7 Tage Milk
pH value of preparation: 5.72
— R² = 0.9854
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

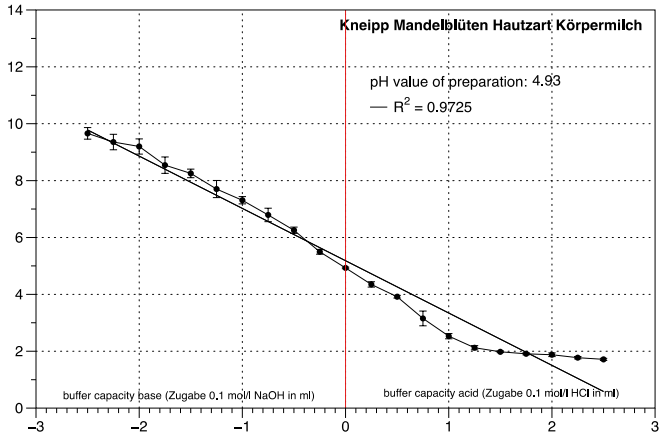
Hormocenta Tagescreme

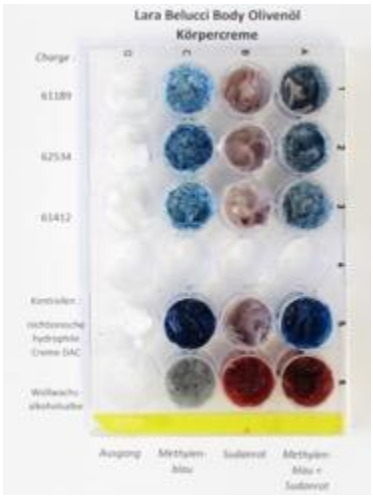

HORMOCENTA Tagescreme
pH value of preparation: 5.31
— R² = 0.958
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

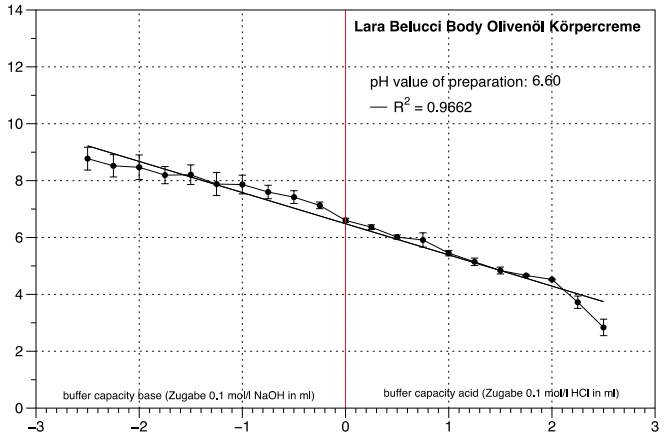

Kamillen Créme


Kamillen Créme
pH value of preparation: 7.02
— R² = 0.9883
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

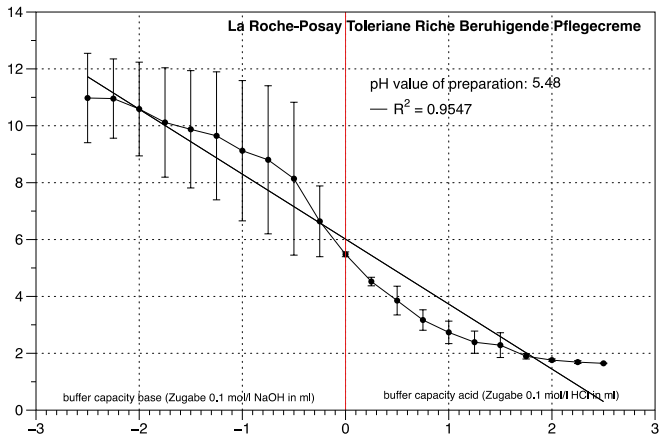
Kneipp Mandelblüten Hautzart
Körpermilch

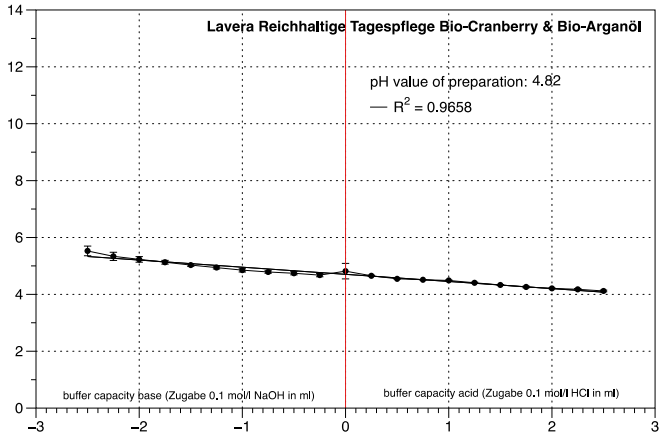

Kneipp Mandelblüten Hautzart Körpermilch
pH value of preparation: 4.93
R² = 0.9725
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

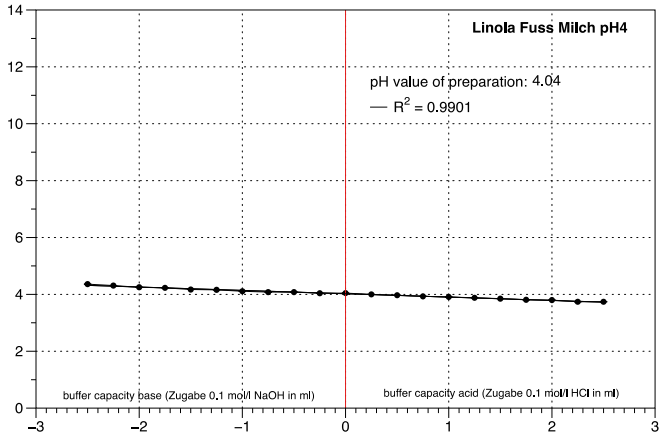

Lara Belucci Body Olivenöl
Körpercreme


Lara Belucci Body Olivenöl Körpercreme
pH value of preparation: 6.60
R² = 0.9662
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

La Roche-Posay Toleriane Riche
Beruhigende Pflegecreme

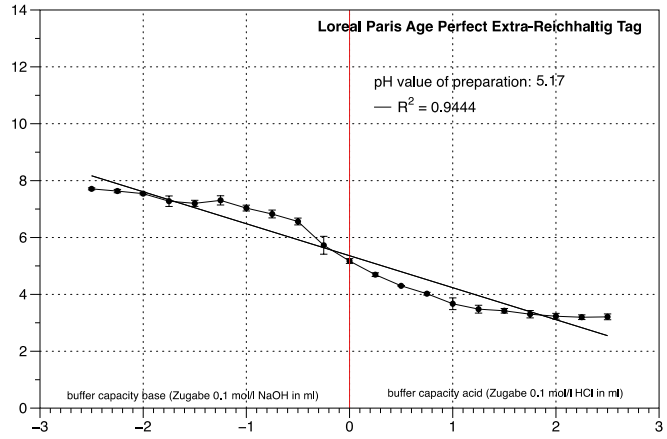

La Roche-Posay Toleriane Riche Beruhigende Pflegecreme
pH value of preparation: 5.48
R² = 0.9547
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

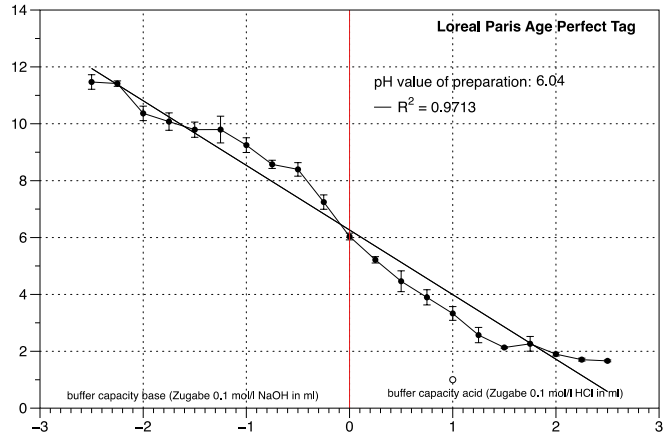


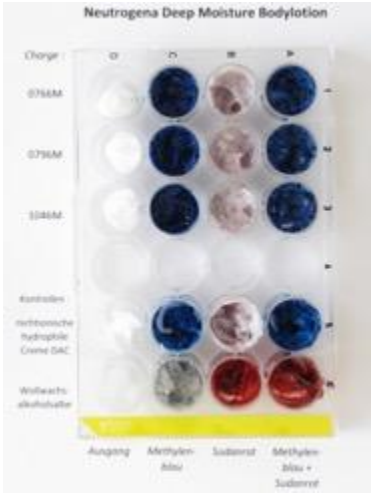


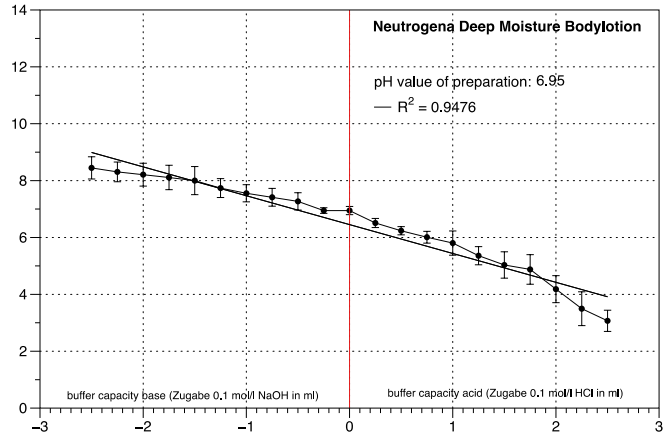
Konnte nicht ermittelt werden!

Konnte nicht ermittelt werden!

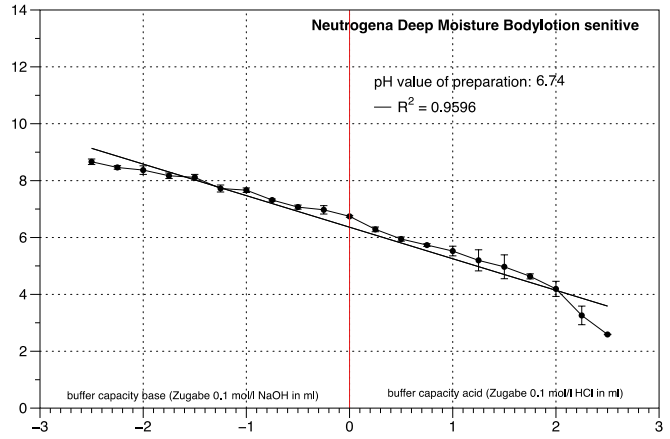


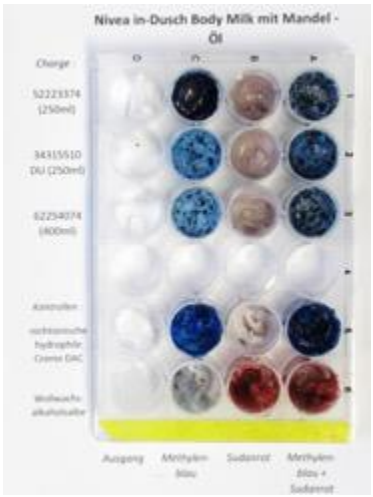


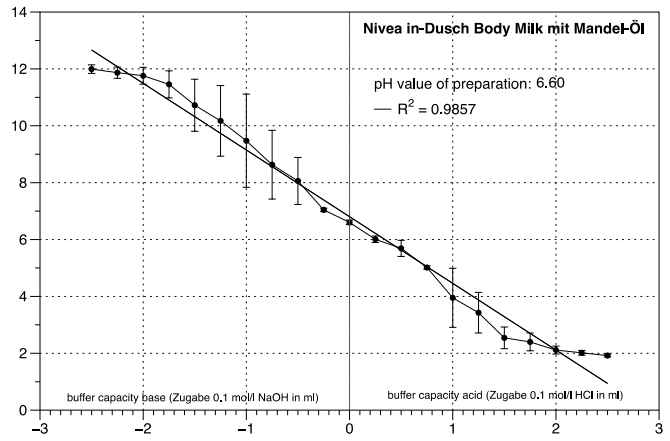

Neutrogena Deep Moisture Bodylotion

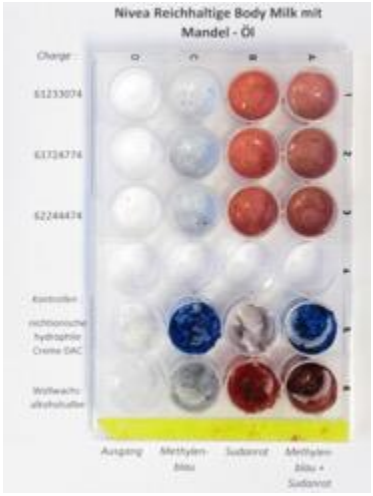

Neutrogena Deep Moisture Bodylotion
pH value of preparation: 6.95
— R² = 0.9476
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

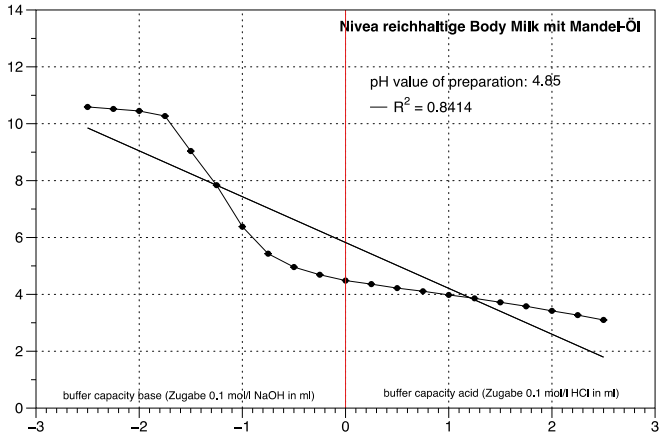
Neutrogena Deep Moisture Bodylotion senitive

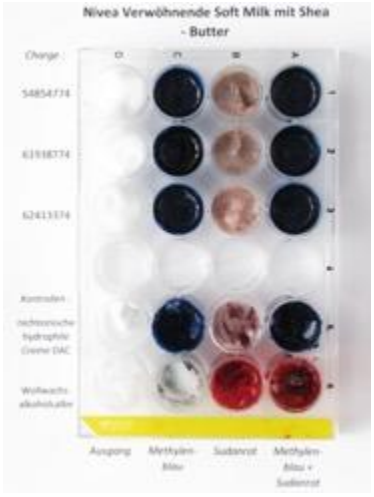

Neutrogena Deep Moisture Bodylotion senitive
pH value of preparation: 6.74
— R² = 0.9596
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

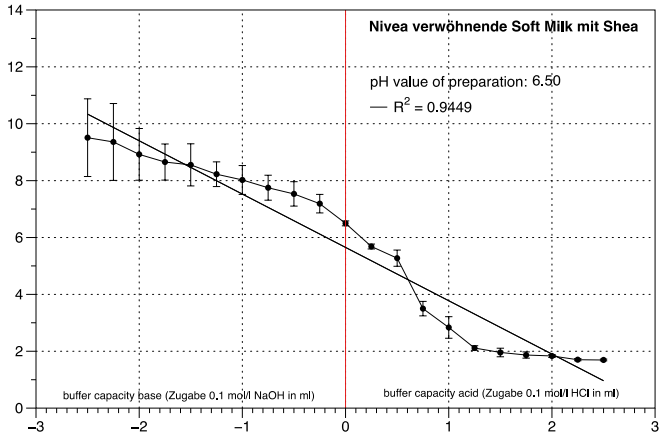

Nivea in-Dusch Body Milk mit Mandel - Öl

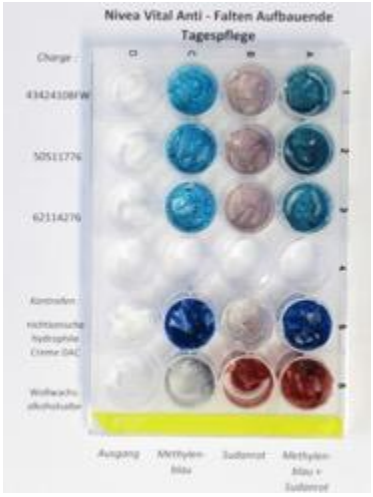

Nivea in-Dusch Body Milk mit Mandel-Öl
pH value of preparation: 6.60
— R² = 0.9857
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

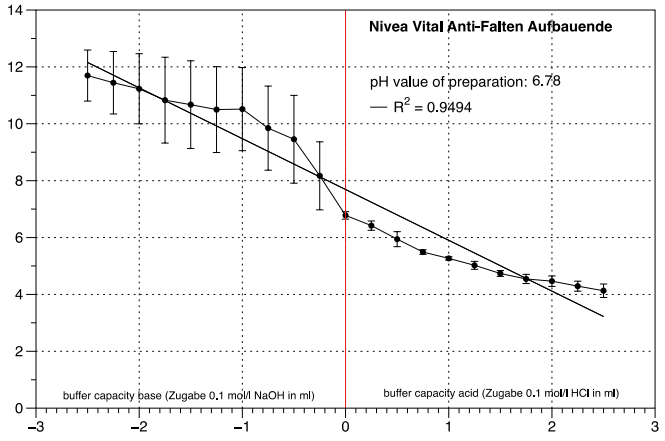

Nivea Reichhaltige Body Milk mit Mandel - Öl

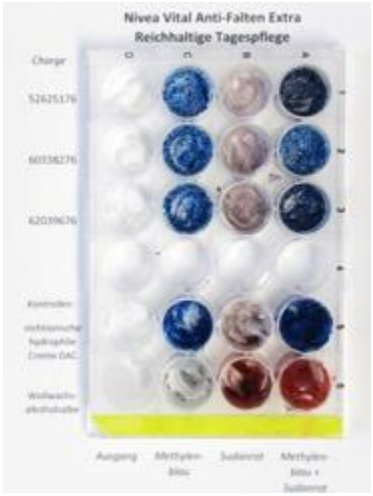

Nivea reichhaltige Body Milk mit Mandel-Öl
pH value of preparation: 4.85
— R² = 0.8414
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

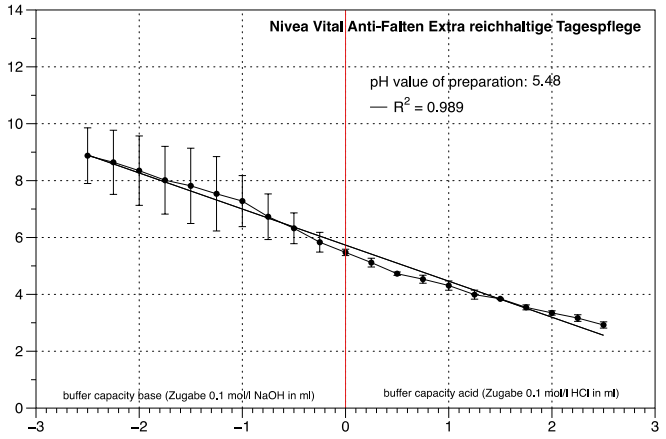

Nivea Verwöhnende Soft Milk mit Shea - Butter


Nivea verwöhnende Soft Milk mit Shea
pH value of preparation: 6.50
— R² = 0.9449
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

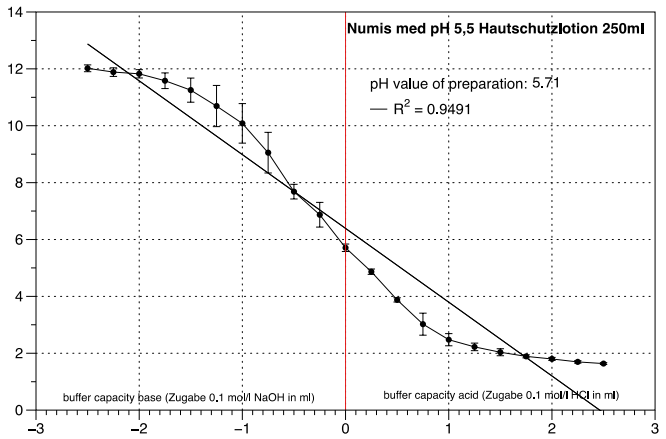

Nivea Vital Anti - Falten Aufbauende Tagespflege


Nivea Vital Anti-Falten Aufbauende
pH value of preparation: 6.78
— R² = 0.9494
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

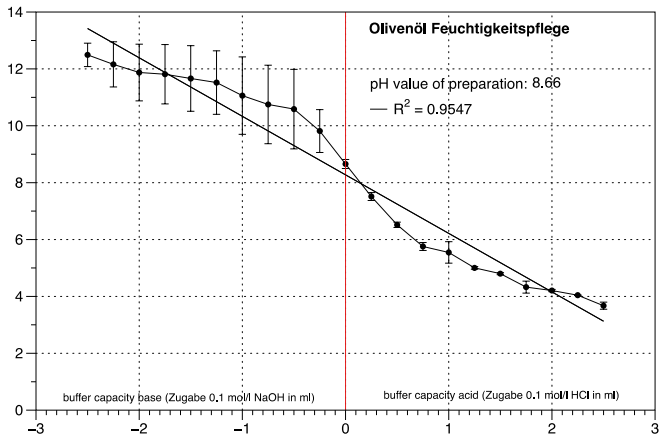

Nivea Vital Anti-Falten Extra
Reichhaltige Tagespflege


Nivea Vital Anti-Falten Extra reichhaltige Tagespflege
pH value of preparation: 5.48
— R2 = 0.989
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

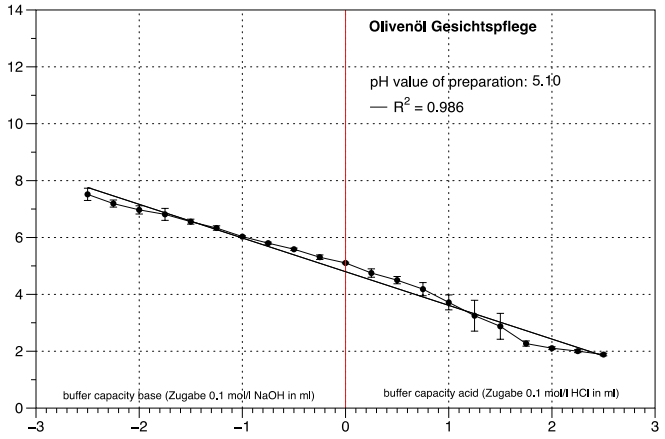
Numis med pH 5,5 Hautschutzlotion
250ml


Numis med pH 5,5 Hautschutzlotion 250ml
pH value of preparation: 5.71
— R2 = 0.9491
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

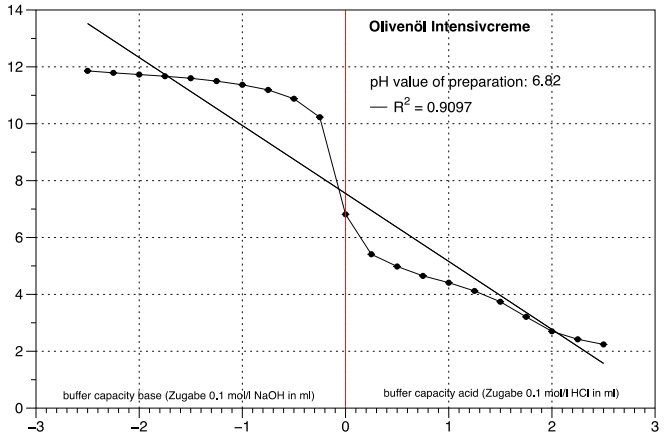
Olivenöl Feuchtigkeitspflege


Olivenöl Feuchtigkeitspflege
pH value of preparation: 8.66
— R2 = 0.9547
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

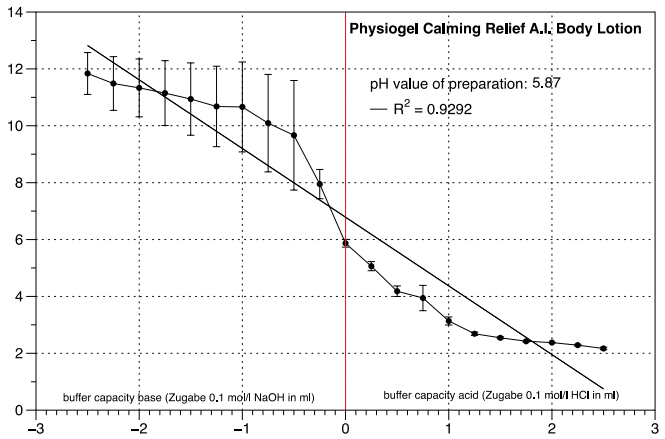
Olivenöl Gesichtspflege

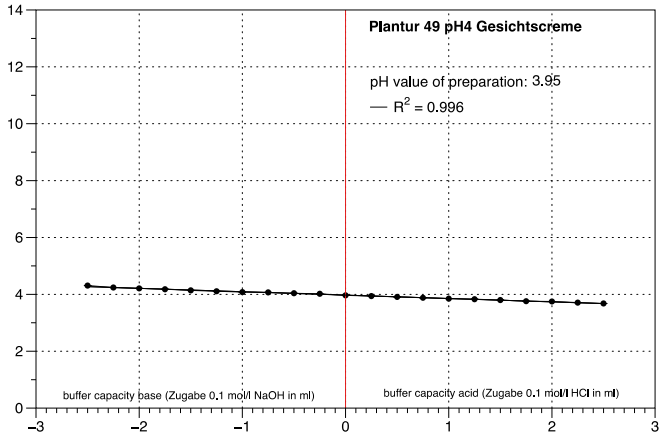

Olivenöl Gesichtspflege
pH value of preparation: 5.10
— R² = 0.986
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

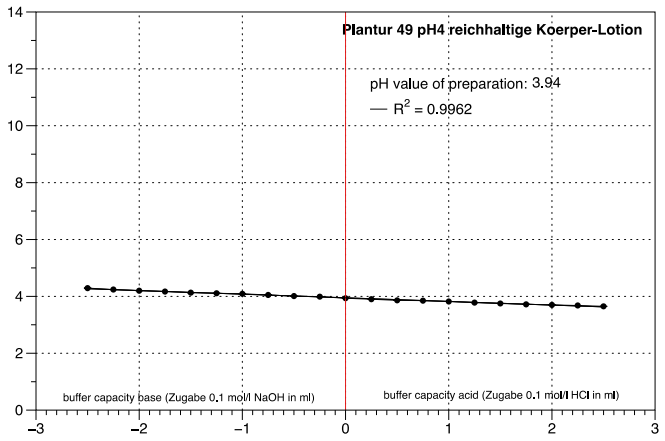
Olivenöl Intensivcreme

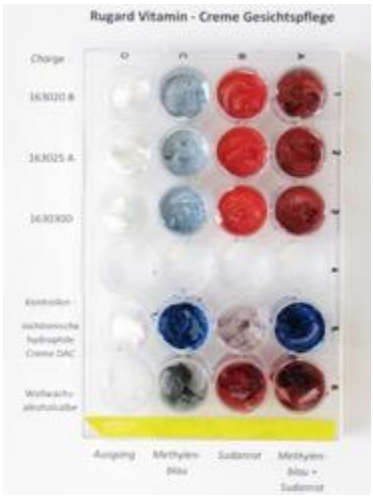

Olivenöl Intensivcreme
pH value of preparation: 6.82
— R² = 0.9097
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

Physiogel Calming Relief A.I. Body Lotion

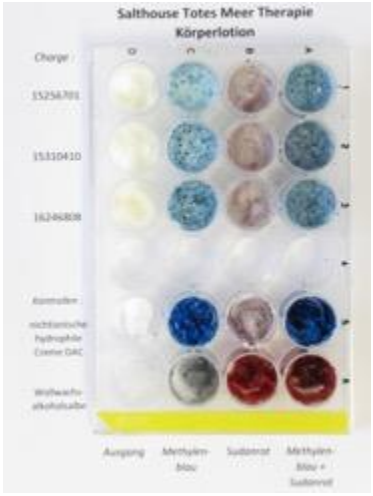

Physiogel Calming Relief A.I. Body Lotion
pH value of preparation: 5.87
— R² = 0.9292
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

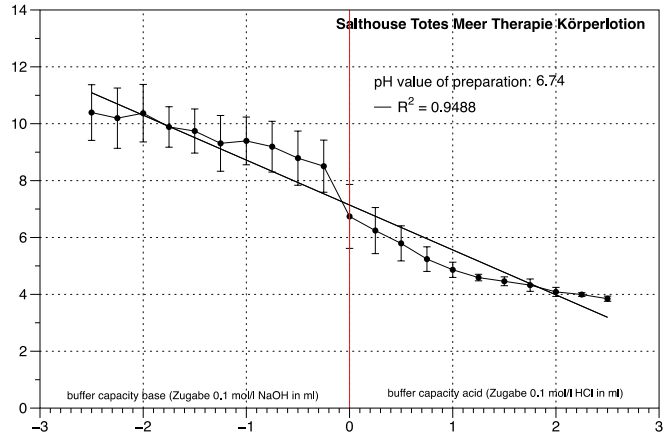


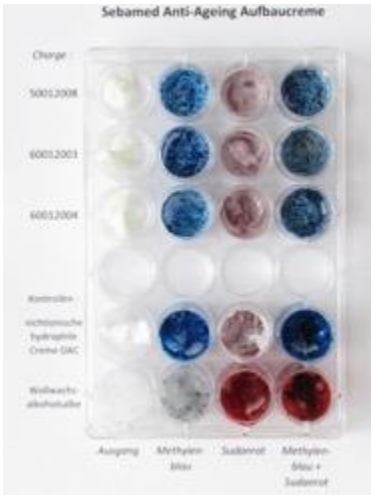


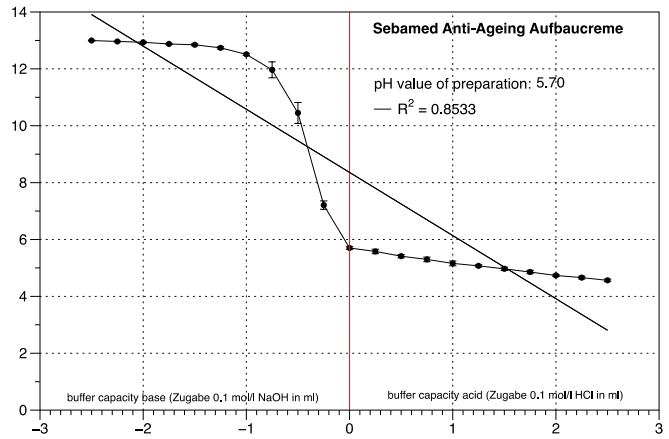



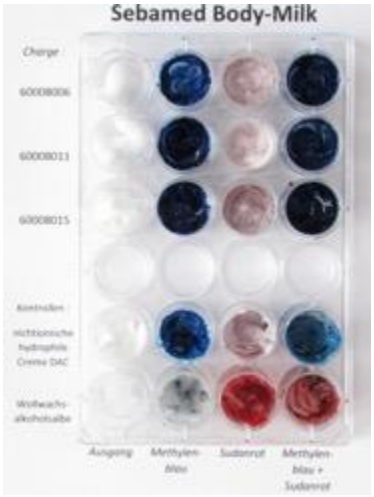

Konnte nicht ermittelt werden!

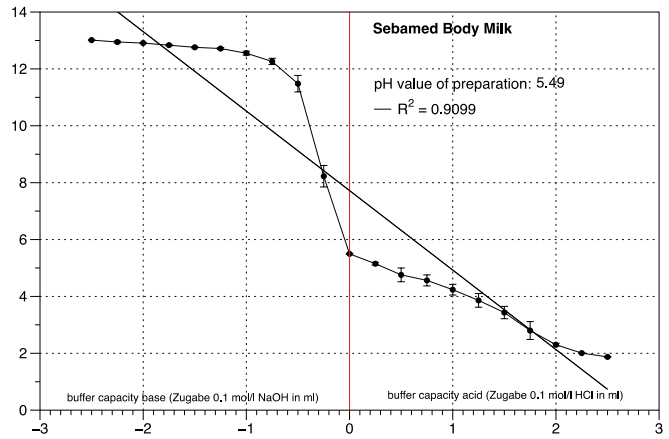

Salthouse Totes Meer Therapie Körperlotion
Charge
15254701
15310410
16246808
Kontrollen
nichtionische hydrophile Creme DAC
Wollwachsalkoholsalbe
Ausgang
Methylenblau
Sudanrot
Methylenblau + Sudanrot

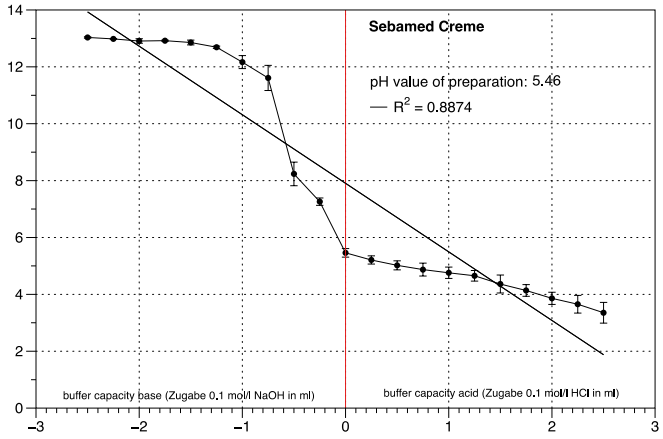

Salthouse Totes Meer Therapie Körperlotion
pH value of preparation: 6.74
— R² = 0.9488
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

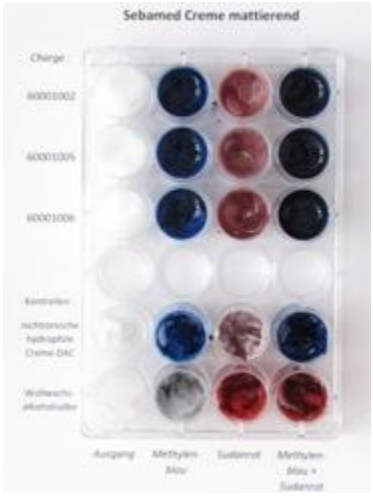

Sebamed Anti-Ageing Aufbaucreme
Charge
50012008
60012003
60012004
Kontrollen
nichtionische hydrophile Creme DAC
Wollwachsalkoholsalbe
Ausgang
Methylenblau
Sudanrot
Methylenblau + Sudanrot

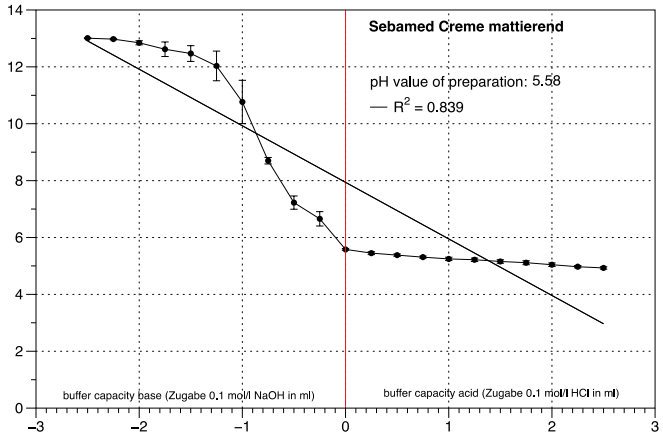

Sebamed Anti-Ageing Aufbaucreme
pH value of preparation: 5.70
— R² = 0.8533
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)


Sebamed Body-Milk
Charge
60008006
60008013
60008015
Kontrollen
nichtionische hydrophile Creme DAC
Wollwachsalkoholsalbe
Ausgang
Methylenblau
Sudanrot
Methylenblau + Sudanrot


Sebamed Body Milk
pH value of preparation: 5.49
— R² = 0.9099
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

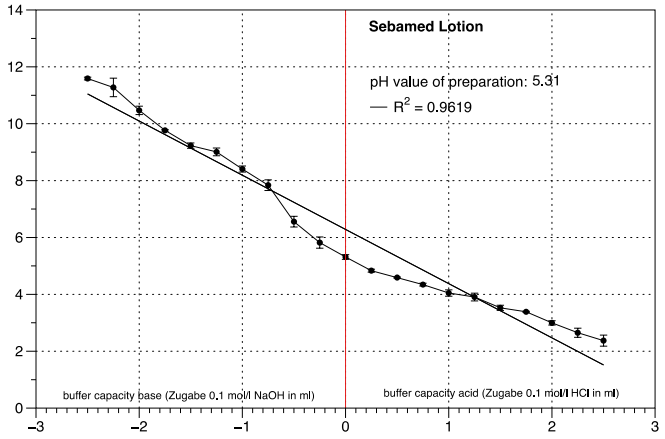


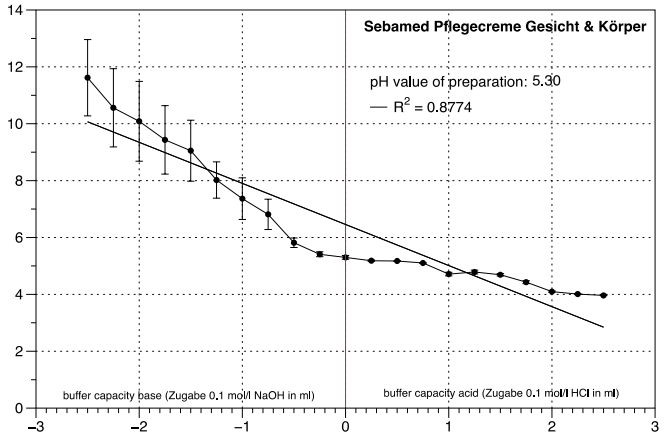



Konnte nicht ermittelt werden!

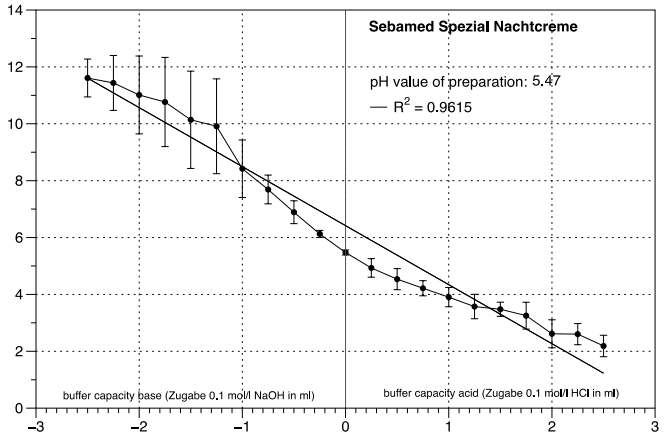
Sebamed Lotion
Charge
60008026
60008024
60008004
Kontrollen
nichtionische hydrophile Creme DAC
Wollwachsalkoholsalbe
Ausgang
Methylenblau
Sudanrot
Methylenblau + Sudanrot


Sebamed Lotion
pH value of preparation: 5.31
— R² = 0.9619
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

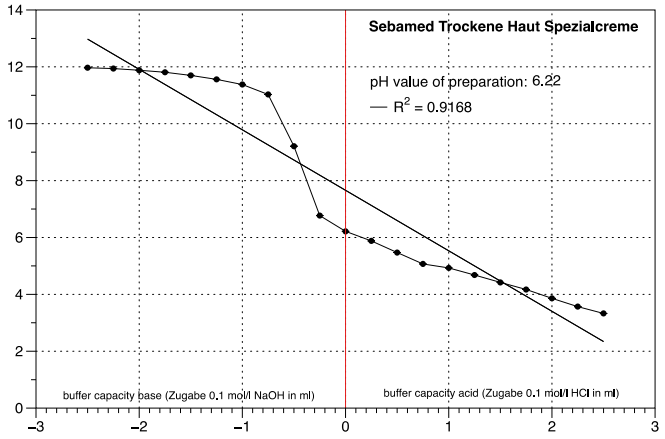
Sebamed Pflegecreme Gesicht & Körper
Charge
50506008
50506010
50506011
Kontrollen
nichtionische hydrophile Creme DAC
Wollwachsalkoholsalbe
Ausgang
Methylenblau
Sudanrot
Methylenblau + Sudanrot


Sebamed Pflegecreme Gesicht & Körper
pH value of preparation: 5.30
— R² = 0.8774
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

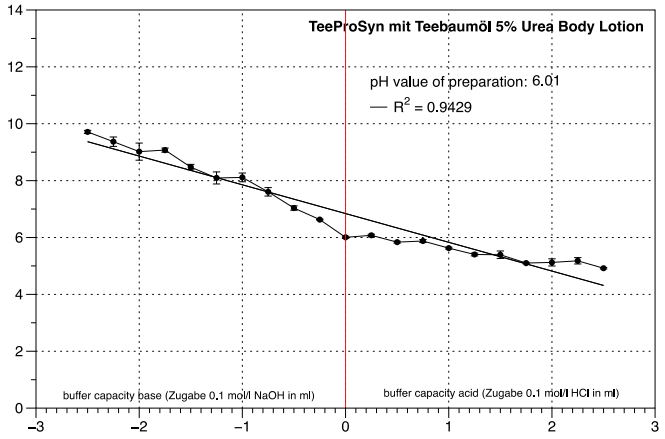
Sebamed Spezial Nachtcreme
Charge
50010003
50010004
60010005
Kontrollen
nichtionische hydrophile Creme DAC
Wollwachsalkoholsalbe
Ausgang
Methylenblau
Sudanrot
Methylenblau + Sudanrot

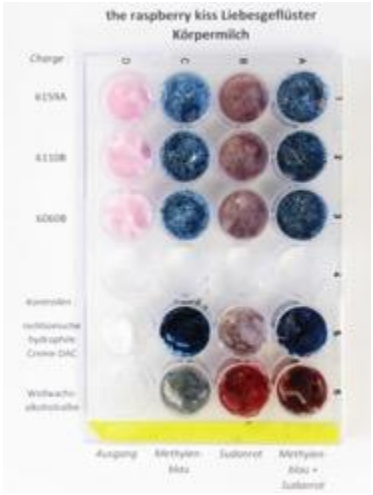

Sebamed Spezial Nachtcreme
pH value of preparation: 5.47
— R² = 0.9615
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

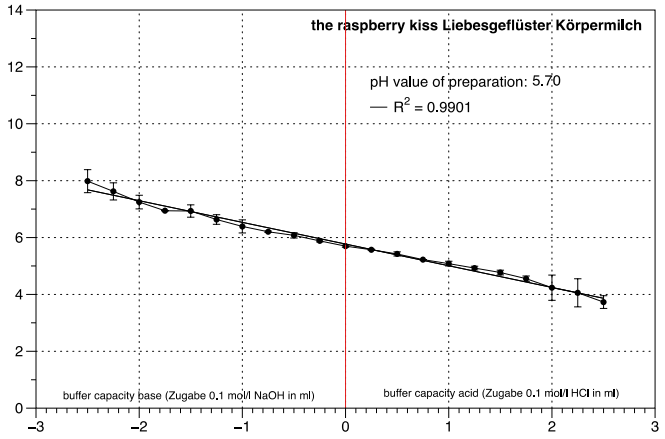
Sebamed Trockene Haut Spezialcreme

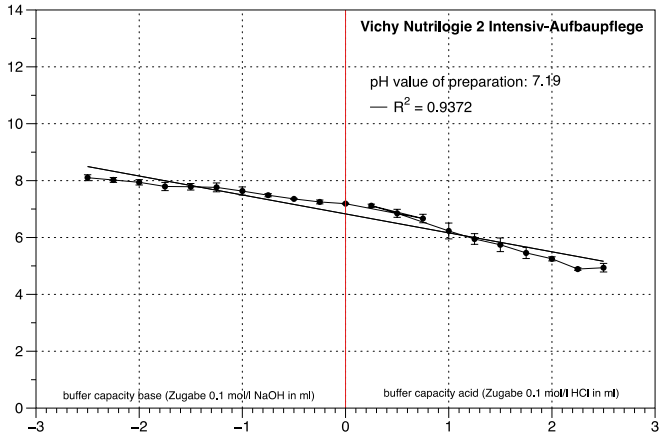
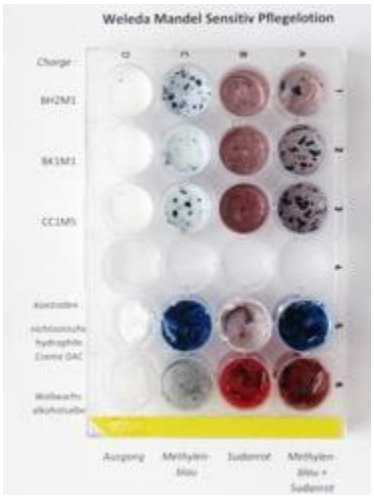

Sebamed Trockene Haut Spezialcreme
pH value of preparation: 6.22
— R² = 0.9168
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

TeeProSyn mit Teebaumöl 5% Urea
Body Lotion (Art.Nr. 2801 Rev.01)


TeeProSyn mit Teebaumöl 5% Urea Body Lotion
pH value of preparation: 6.01
— R² = 0.9429
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)


the raspberry kiss Liebesgeflüster
Körpermilch


the raspberry kiss Liebesgeflüster Körpermilch
pH value of preparation: 5.70
— R² = 0.9901
buffer capacity base (Zugabe 0.1 mol/l NaOH in ml)
buffer capacity acid (Zugabe 0.1 mol/l HCl in ml)

| | |
|---|---|
| |  |
|  | Konnte nicht ermittelt werden! |
| | Konnte nicht ermittelt werden! |

## Thesen

1. Die physikochemische Barriere des Stratum corneums wird duch Moleküle einer flüssigkristallinen Phase vermittelt.
2. Das morphologische Äquivalent der Barrierefunktion wird durch Ceramide in der Interaktion mit Wasser gebildet und duch andere Lipide und Proteine in den Eigenschaften variiert.
3. Ceramide, Fettsäuren und Cholesterol als die wichtigsten lipophilen Bestandteile dieses Systems werden von Keratinozyten der vitalen Epidermis gebildet und als Vorläufermoleküle (precursor) in den interkorneozytären Raum abgegeben.
4. Die Enzymsysteme zur Umwandlung dieser Vorläufer in bioaktive Moleküle innerhalb des Stratum corneums sind in ihrer katalytischen Aktivität stark pH-Wert reguliert und zeigen ein Aktivitätsoptimum im sauren pH-Bereich.
5. Unter physiologischen Bedingungen findet sich im Stratum corneum ein sigmoidaler pH-Gradient mit stark saurem pH-Niveau im oberen Stratum corneum und Übergang zu einem chemisch neutralen pH-Wert im unteren Stratum corneum.
6. Bei einer Vielzahl von insbesondere chronischen Hauterkrankungen (z.B. Atopische Dermatitis, Psoriasis, Akne, Ichthyosen) finden sich pathologisch veränderte pH-Bedingungen.
7. Strategien zur Barriere-protektiven Basistherapie favorisieren in der Regel die Substitution von Wasser, wasserbindenden Molekülen und/oder Hautlipiden.
8. In der vorliegenden Arbeit wurden 66 der in Deutschland umsatzstärksten kosmetischen Präparate für die Barriere-protektive Basistherapie bezüglich ihrer pH-Eigenschaften validiert wobei die überwiegende Mehrzahl (17/66) für die Barriere-protektive Anwendung als ungeeignet (pH-Wert <5,5), geeignet (pH-Wert 5,5-6,5) und ungeeignet (pH-Wert >6,5) deklariert wurde.
9. Die Messung des pH-Wertes erfolgte mittels einer geeichten kombinierten Glaselektrode (Einstabmesskette) und im Anschluss erfolgte die Bestimmung der Pufferkapazität der wässrigen Phase.
10. Es besteht ein erheblicher Bedarf zur Optimierung von geeigneten pflegetherapeutischen Präparaten bezüglich der pH-Eigenschaften, sowie die Notwendigkeit der Deklaration der pH-Eigenschaften für kosmetische Pflegprodukte für die verbesserte Anwendbarkeit durch den Therapeuten.

**Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Alexandra Gebert, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Physikochemische Charakterisierung von Emulsionspräparaten zur barriereprotektiven Basistherapie“ unter der Leitung von apl. Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), den 20.10.2020

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Halle, den 20.10.2020

**Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem akademischen Lehrer, Herrn apl. Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab, der mir durch die Überlassung des Themas diese Dissertation überhaupt ermöglicht hat. Ganz besonders danke ich Ihm für seine Hilfestellung, seinen Rat, für die langjährige Verbundenheit, seinen Zuspruch und nicht zuletzt für seine scheinbar unendliche Geduld. Vor allem für die gewissenhafte Korrektur der Dissertation und die außerordentliche Betreuung.

Bedanken möchte ich mich beim An-Institut für angewandte Dermatopharmazie an der Martin-Luther-Universität e.V., namentlich Frau Dr. Bosse, für die Bereitstellung der Arbeitsmaterialien und Gerätschaften sowie für die fachliche und finanzielle Unterstützung des Projektes.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Abels und Herrn Dr. Reich, die mich mit Ihrem Fachwissen zur pH-Chemie und zur Marktanalyse unterstützt haben. Ihrem Arbeitgeber, der Firma Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, danke ich für die finanzielle Unterstützung bei der Beschaffung der Prüfpräparate und der Durchführung der Untersuchungen.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch den Mitarbeitern Frau Claudia Bruhne und Frau Sylke Fasshauer für die Anleitung bei der Durchführung sowie die technische Assistenz.

Mein Dank gilt aber auch meinem Johan, der mich immer wieder zur Fertigstellung der Dissertationsschrift angehalten hat und immer ein guter Zuhörer war.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für ihr Verständnis, ihre Unterstützung, Geduld und Liebe bedanken. Ohne sie wäre es mir nicht möglich gewesen das Studium der Medizin zu realisieren.