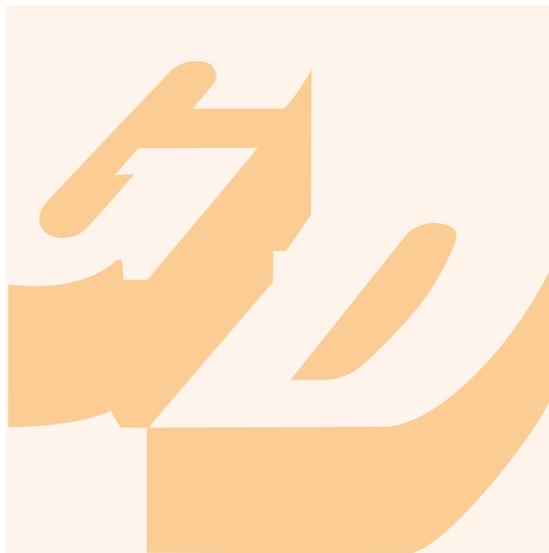


# Abstracts

## Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1: *Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie“*



Gesellschaft für  
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig

Prof. Dr. Rainer H. Müller, Berlin

Wissenschaftliche Hauptprogramm, Teil 1: Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie“

## Liposomen – Stand und Trends in dermalen Produkten

*Prof. Dr. Alfred Fahr unter Mitarbeit von Mukul Ashtikar,  
Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Technologie,  
Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

Seit die Liposomen vor ungefähr 30 Jahren als topische Formulierung in der wissenschaftlichen Literatur aufgetaucht sind, ist die Diskussion über die Frage: „Welche Wirkung haben die Liposomen eigentlich auf die Haut?“ nicht zum Stillstand gekommen. Theorien, natürlich sich widersprechend, gibt es einige: Depoteffekt der liposomalen Formulierung auf der Hautoberfläche, Hautpermeabilitätserhöhung durch Interaktion der Liposomenbestandteile mit den Hautlipiden, Fusionierung mit dem Stratum corneum oder gar ganzheitliche Wanderung der Liposomen durch das Stratum corneum hindurch unter Mitnahme des verpackten Arzneistoffes.

Die komplexe Situation wird noch schwieriger durch a) die unterschiedlichen Lipidkompositionen der in den Studien verwendeten Liposomen, b) die unterschiedlichen (Modell)-Arzneistoffe und c) die unterschiedlichen Hautsysteme, an denen die liposomalen Formulierungen getestet wurden. Dies ergibt eine Ergebnis-gemen-gelage, die offensichtlich bis heute nicht genügend entwirrt werden konnte und damit als Entzifferungsmöglichkeit der eigentlichen Wirkung der Liposomen entfällt.

Neuere Methodologien in der Charakterisierung von Nanoteilchen erlauben nun tiefergehende Studien, die die Interaktion von Liposomen mit der Haut besser verstehen lassen und damit entsprechende Formulierungen zielführender entwickelt werden können.



Wissenschaftliche Hauptprogramm, Teil 1: Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie“

## Nanokristalle – ein neues Formulierungsprinzip auch für Dermatika

*Prof. Dr. Rainer H. Müller,  
Institut für Pharmazie; Pharmazeutische Technologie,  
Nanotechnologie & Kosmetik; Freie Universität Berlin*

Anfang der 1990er Jahre wurden die pharmazeutischen Nanokristalle von der Firma Nanosystems (nun Alkermes) entwickelt, primär für die orale Wirkstoffapplikation. Das erste orale Produkt kam für Arzneimittel sehr schnell auf den Markt, in weniger als 10 Jahren im Jahr 2000 (Rapamune®). Inzwischen gibt es auch „Blockbuster“ mit Nanokristallen (zum Beispiel Tricor® von der Firma Abbott). Kompletten übersehen für viele Jahre wurde das große Potenzial der Nanokristalle für die dermale Applikation von schwer löslichen Wirkstoffen. Erst ab 2007 erschienen die ersten kosmetischen dermalen Produkte auf dem Markt (zum Beispiel von Juvena und la prairie).

Nanokristalle sind ein Formulierungsprinzip zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von schwer löslichen Wirkstoffen (1-3). Es sind Kristalle mit einer Größe in der Nanodimension (einige nm bis <1.000 nm), und sie bestehen aus reinem Wirkstoff, das heißt sie haben 100 % Arzneistoffbeladung (im Gegensatz zum Beispiel zu Polymernanopartikeln bestehend aus Polymermatrix und Arzneistoff). Aufgrund der „Nanogröße“ haben sie eine höhere kinetische Sättigungslöslichkeit  $C_s$  und eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit  $dc/dt$  im Vergleich zu normalen Pulvern (zum Beispiel mikronisiert). Nach dermalen Applikation führt dies zu einem erhöhten Konzentrationsgradienten zwischen Formulierung und Haut und damit zu einer erhöhten passiven Penetration. Aus der Formulierung in die Haut penetrierte Wirkstoffmoleküle werden in der Formulierung sofort ersetzt durch Moleküle, die sich von den Nanokristallen lösen. Die Nanokristalle fungieren als schnell auflösendes Wirkstoffdepot in der Formulierung, der erhöhte Konzentrationsgradient wird somit langanhaltend aufrechterhalten. Für Lutein wurde zum Beispiel eine Penetrationssteigerung um ca. Faktor 20 berichtet (Tape Stripping, Humanstudie), für Rutinnanokristalle in einer Humanstudie ein Anstieg der Bioaktivität (= antioxidative Wirkung) um den Faktor 1.000 (4).

Nanokristalle werden üblicherweise industriell durch Nassmahlung produziert, das heißt eine Makrosuspension wird in einer Rührwerkskugelmühle (Technologie Fa. Nanosystems) oder/und Passage durch einen Hochdruckhomogenisator (PharmaSol / Abbott) von  $\mu\text{m}$ -großen Kristallen zu Nanokristallen zerkleinert. Das Produkt ist eine Nanosuspension, Nanokristalle dispergiert in einer Flüssigkeit (typischerweise Wasser) stabilisiert durch Tenside oder Polymere. Nanokristalle sind einfach einzuarbeiten in die Wasserphase von Gelen, O/W-Cremes oder Lotionen durch simples Zumischen von Nanosuspensions-Konzentraten zu den dermalen Formulierungen im letzten Produktionsschritt. Dies kann industriell erfolgen, aber auch in der Apothekenrezeptur mit Fantaschale und Pistill.

Um Nanokristalle dermal nutzen zu können mussten einige technologische Probleme gelöst



werden, zum Beispiel die Konservierung. Kommerzielle Nanosuspensions-Konzentrate sollten aus Sicherheitsgründen konserviert sein. Konservierungsmittel können jedoch Suspensionen physikalisch destabilisieren (Aggregation durch Reduktion des Zetapotenzials durch ionische Konservierungsmittel). In Studien konnten Konservierungsmittel identifiziert werden, die die Stabilität nicht beeinträchtigen und von den Zulassungsbehörden für die dermale Applikation zugelassen sind (zum Beispiel Euxyl PE 9010).

Abgesehen vom Prinzip des „erhöhten Konzentrationsgradienten“ fokussierte sich das Interesse in den letzten Jahren zunehmend auf den folliculären Transportweg (5). Es wurde beschrieben, dass Nanopartikel mit einer Größe von ungefähr 650 nm sich vermehrt in den Follikeln anreichern als kleinere oder größere Partikel. Abgesehen von der erhöhten Sättigungslöslichkeit zur Penetrationserhöhung, Nanokristalle können für eine folliculäre Anreicherung in ihrer Größe maßgeschneidert werden. Kürzlich wurden Minoxidil- und Cyclosporin-Nanokristalle für die folliculäre Wirkstoffanreicherung entwickelt. Ziele sind die Erhöhung der Wirkeffizienz von Minoxidil und die Überwindung der Penetrationsprobleme von Cyclosporin.

Auch sind Azithromycin-Nanokristalle in der Entwicklung mit dem Ziel der dermalen Prävention von Borreliose-Infektion nach Zeckenbissen. Von der Formulierung wird erwartet, dass sie den Azithromycin-Gelen überlegen ist.

Der neueste Entwicklungstrend ist die Entwicklung von Nanokristallen von „mittelschwer bis mäßig“ löslichen Wirkstoffen, zum Beispiel mit dem Modellwirkstoff Koffein. Der Fokus liegt hier auf der folliculären Anreicherung, um die Penetration über das Maß zu steigern, was mit einer einfachen gesättigten Lösung erzielt wird, und konsequenterweise den biologischen Effekt zu erhöhen.

### Literatur:

1. Müller, R. H., Gohla, S., Keck, C. M., State of the Art of Nanocrystals - special features, production, nanotoxicology aspects & intracellular delivery, Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (1), 1-9, 2011
2. Müller, R. H., Keck, C. M., Twenty Years Drug nanocrystals – where we are, and where to go? Eur. J. Pharm. Biopharm. 80 (1), 1-3, 2012
3. Müller, R. H., Chen, R., Keck, C. M., smartCrystals for consumer care & cosmetics: enhanced dermal delivery of poorly soluble plant actives, Household and Personal Care Today 8 (5), 18-23, 2013
4. Petersen, R. D., Nanocrystals for use in topical formulations and method of producing thereof, PCT/EP2007/009943, 2006, Abbott GmbH Germany
5. Patzelt, A., Richter, H., Knorr, F., Schäfer, U., Lehr, C.-M., Dähne, L., Sterry, W., Lademann, J., Selective follicular targeting by modification of the particle sizes, J. Controlled Release 150 (1), 45-48, 2011



Wissenschaftliche Hauptprogramm, Teil 1: Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie“

## Getriggerte Freisetzung von Wirkstoffen aus Nanopartikeln

*Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann*

*unter Mitarbeit von Heike Richter, Alexa Patzelt, Fanny Knorr, Martina C. Meinke*

*Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,*

*Charité – Universitätsmedizin Berlin, Bereich Hautphysiologie*

Nachdem in ersten Versuchen gezeigt werden konnte, dass Nanopartikel in der Lage sind, die Blut-Gehirn-Schranke zu überwinden, gab es sowohl im universitären als auch im industriellen Bereich intensive Bemühungen, Nanopartikel für die Wirkstoff-zufuhr durch die Hautbarriere zu nutzen. Trotz fast 20jähriger Forschung auf diesem Gebiet steht weltweit kein Produkt zur Verfügung, das auf diesem Prinzip beruht. Dennoch spielen Nanopartikel für die Wirkstoffzufuhr durch die Hautbarriere eine wichtige Rolle, die in diesem Beitrag beschrieben wird.

Generell wird bei der Penetration topisch applizierter Substanzen zwischen der interzellulären und follikulären Penetration unterschieden. Gelangen Nanopartikel mit einem Durchmesser  $\geq 30$  nm auf die menschliche Haut, so durchdringen sie diese nicht. Sie lagern sich ab und werden durch Waschen, Textilkontakt und Abschilferung einer Zellschicht von Korneozyten pro Tag wieder von der Hautoberfläche entfernt. Gelangen Nanopartikel in die Haarfollikel, so können sie hier über einen Zeitraum von 10 Tagen gespeichert werden. Mit dem Serum werden sie dann wieder an die Hautoberfläche transportiert. Ein Durchdringen der gesunden Barriere auch des Haarfollikels konnte bisher nicht beobachtet werden. Überraschenderweise penetrieren jedoch Nanopartikel wesentlich besser in die Haarfollikel als nichtpartikuläre Substanzen. In Abhängigkeit von ihrer Größe können sie unterschiedliche Zielstrukturen im Haarfollikel erreichen. Zu diesen Zielstrukturen gehören das Blutgefäßsystem, welches die Haarfollikel umgibt, aber auch die Langerhans- und die dendritischen Zellen. Wirkstoffzufuhr, Immunmodulation und regenerative Medizin erfordern eine Penetration in jeweils unterschiedliche Tiefen des Haarfollikels. Eine optimale Penetration wird von Partikeln eines Durchmessers von 600–800 nm erreicht. Dies entspricht genau der Schichtdicke der Cuticula des menschlichen Haares, unabhängig davon, ob es sich um ein Vellus- oder Terminalhaar handelt. Das bewegte Haar wirkt ähnlich einer Zahnradpumpe und transportiert diese Partikel effektiv in die Haarfollikel. Um einen optimalen Wirkstofftransport in den Bereich der lebenden zellulären Strukturen zu gewährleisten, werden die Nanopartikel als Transportsysteme genutzt und mit Wirkstoffen beladen. Die Nanopartikel penetrieren bis zu den entsprechenden Zielstrukturen. Hier müssen die Wirkstoffe freigesetzt werden. Im Rahmen eines Sonderforschungsbereichs der DFG werden gegenwärtig Strategien zur getriggerten Freisetzung von Wirkstoffen von Nanopartikeln untersucht. Erste Untersuchungen, die im Bereich Hautphysiologie der Charité durchgeführt wurden, basierten auf einem Zweikomponentensystem, welches einerseits die auf den Nanopartikeln gebundenen Wirkstoffe enthielt und andererseits ein Triggersystem, das die Nanopartikel auflöste. Wurden beide Komponenten in partikulärer Form appliziert, so konnten gute Ergebnisse erzielt werden. Da jedoch Zweikomponentensysteme für den praktischen Einsatz ungeeignet sind, wurden in einer



zweiten Phase die Nanopartikel mit einer dünnen Goldschicht versehen und nach der Penetration mit Infrarotlicht bestrahlt. Hierbei kam es zu einer geringfügigen Temperaturerhöhung, die zur Auflösung der Nanopartikel führte. Dadurch wurde der Wirkstoff freigesetzt. Gegenwärtig erfolgen Untersuchungen zur Nutzung eventueller körpereinter Parameter wie dem pH-Effekt im Haarfollikel.

