

Abstracts

Symposium:
*„Nanopartikel in dermalen Produkten –
Update 2015“*
**Vortragssitzung II: Anorganische und
organische Nanopartikel**



**Gesellschaft für
Dermopharmazie**

Vorsitz:

Prof. Dr. Alfred Fahr, Jena

Priv.-Doz. Dr. Martina Meinke, Berlin

Titandioxid und Silica-Nanopartikel

Dr. Anja Ostrowski

Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin

Die Haut als größtes Organ des Körpers ist eine wichtige Grenzfläche zwischen dem Organismus und seiner Umgebung. Nanopartikel (NP) mit ihren neuartigen Eigenschaften sind heutzutage in vielen Therapeutika und Kosmetika zu finden. Der regelmäßige Kontakt zwischen NP und der Haut macht die transdermale Penetration auch über die intakte Hautbarriere möglich.

Liegt eine Schädigung der Hautbarriere vor, kann angenommen werden, dass eine Penetration der NP erleichtert ist. Dies könnte dann zu einer systemischen Aufnahme der NP und unerwünschten oder gar toxischen Effekten führen. Im Gegenzug können die NP selber auch einen Einfluss auf die Barriestörung haben, in dem sie eine Entzündungsreaktion hervorrufen oder verschlimmern. Aufgrund der hohen Prävalenz von Barriestörungen, sei es durch ultraviolette (UV-) Strahlung, Entzündungen oder anderen Barriestörungen, müssen auch diese Modelle in die Risikoabschätzung von NP einfließen. Die Vielzahl der Studien mit ihren verschiedenen Designs erschwert jedoch einen Vergleich untereinander.

Zwei der bedeutendsten Vertreter anorganischer NP sind Titandioxid- und Silica-NP. Für beide Partikelspezies wurde die Penetration sowohl durch die intakte als auch durch die gestörte Hautbarriere mit zum Teil kontroversen Ergebnissen untersucht. Diese Studien sollen in diesem Vortrag näher beleuchtet werden, um mögliche Gemeinsamkeiten im Penetrationsverhalten dieser beiden NP herauszuarbeiten.



GD Symposium: Nanopartikel in dermalen Produkten – Update 2015 Teil II: Anorganische und organische Nanopartikel

Aggregierte Moleküle

Prof. Dr. Alfred Fahr

*Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Technologie,
Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

Nanopartikel können nicht nur mittels chemischer Prozesse oder entsprechende Formierung von Metall hergestellt, sondern auch durch (Selbst-)Aggregation geeigneter Moleküle gebildet werden. Die Natur hat uns dies seit Jahrmilliarden vorgemacht z.B. mittels Fettsäuren oder insbesondere Phospholipiden, eine besondere Klasse organischer amphiphiler Moleküle. Werden z.B. Phospholipide in Wasser gebracht und wenig Energie zugeführt, so bilden sich vesikuläre Nanostrukturen, die wir auch als Liposomen bezeichnen. Zum ersten Mal sind Liposomen 1980 in der wissenschaftlichen Literatur als „skin delivery vehicle“ aufgetaucht. In der Zwischenzeit sind auch andere amphiphile Moleküle in Verwendung, die Nanopartikel durch Aggregation bilden und ebenfalls als topische Arzneiform eingesetzt werden.

Trotz der langen Zeit, seit der diese Systeme erforscht und auch angewandt werden, ist die Frage: „Wie wirken diese vesikulären Systeme eigentlich auf die Haut?“ noch lange nicht gelöst.

Verschiedene sich auch widersprechende Vermutungen, wie Depoteffekt der Nanopartikel auf der Hautoberfläche, Hautpermeabilitätserhöhung durch Interaktion der Vesikelbestandteile mit den Hautlipiden, Fusionierung mit dem Stratum corneum oder gar Wanderung der vesikulären Systeme durch das Stratum corneum hindurch unter Mitnahme des verpackten Arzneistoffes, werden in der Literatur diskutiert und hinterlassen oft eher Verwirrung denn Klarsicht.

Systematische Studien und neuere eingesetzte Methodologien in der Charakterisierung von Nanoteilchen erlauben nun tiefergehende Studien, die die Interaktion von Liposomen mit der Haut besser verstehen lassen und die Hoffnung aufkeimen lassen, derartige Nanopartikel zielführender entwickeln zu können.

Literatur:

- Ashtikar, M., Matthaus, C., Schmitt, M., Krafft, C., Fahr, A., & Popp, J. (2013). Non-invasive depth profile imaging of the stratum corneum using confocal Raman microscopy: First insights into the method. *Eur J PharmSci*, 50(5), 601–608. doi: 10.1016/j.ejps.2013.05.030
- Chen, M., Liu, X., & Fahr, A. (2010). Skin delivery of ferulic acid from different vesicular systems. *J Biomed Nanotechnol*, 6(5), 577–585.
- El Maghraby, G. M., Williams, A. C., & Barry, B. W. (2006). Can drug-bearing liposomes penetrate intact skin? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(4), 415–429.
- Elsayed, M. M. A., Abdallah, O. Y., Naggar, V. F., & Khalafallah, N. M. (2007). Lipid vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research. *Int J Pharm*, 332(1-2), 1–16. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.12.005
- Fahr, A., Schäfer, U., Verma, D., & Blume, G. (2000). Skin penetration enhancement of substances by a novel type of liposomes. *SOFW-Journal*, 126(9), 48–53.
- Verma, D. D., Verma, S., McElwee, K. J., Freyschmidt-Paul, P., Hoffman, R., & Fahr, A. (2004). Treatment of alopecia areata in the DEBR model using CyclosporinA lipid vesicles. *European Journal of Dermatology*, 14(5), 332–338.



Dendritic Nanocarriers for Drug Delivery

*Prof. Dr. Rainer Haag,
Freie Universität Berlin, Chemie und Biochemie, Berlin*

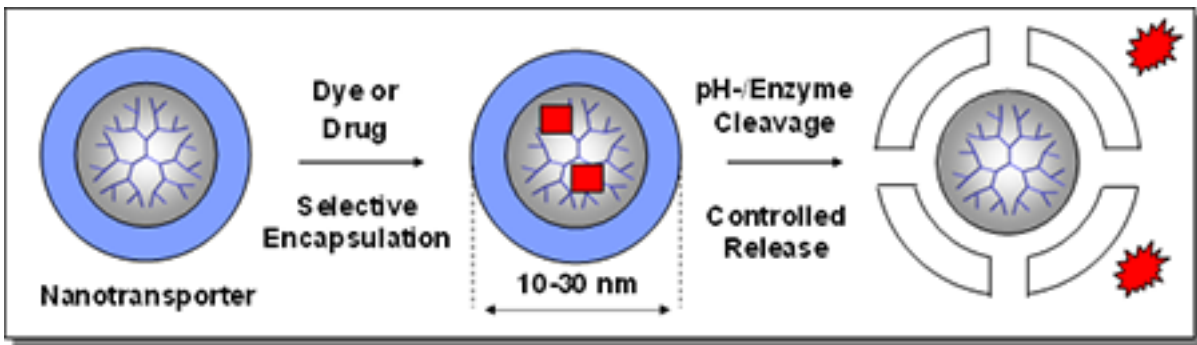
Polymeric nanocarriers can act as “molecular parcels” with an interior to transport guest molecules and an address label to tell the body, where to deliver it. In this respect polymeric nanoparticles can be designed as suitable carriers, because they offer the possibility to (1) solubilize poorly soluble drugs, (2) to transport several drugs at the same time (optimal for a combinatorial therapy) and to (3) shield sensible drugs from either degradation in the body (e.g. RNA from nucleases) or adverse side effects in –of target tissue- before they reach the target. To act as such a nanocarrier they need an interior, into which the drug can be placed first. Thus, hard and solid nanoparticles are not attractive as carriers.

In addition, it must be possible to target a tissue/ cells. For nanoparticles > 5 nm the leaky vasculature of the tumor tissue leads to an enhanced permeation and retention (EPR), which is a simple size effect and does not require any targeting ligands. Hence, it is intrinsic to all types of nanoparticles. It should, however, be noted that the magnitude of the EPR-effect depends strongly on the type of tumor and it is not effective to target small secondary tumor sites (metastases). Thus an additional active targeting with a “homing device” (e.g. an antibody) is also very important to address metastases. Multifunctional nanocarriers offer the possibility to add several antibodies to their surface to increase selectivity. There are, so far, however only few attempts in this direction.

Self-organization looks –at first- like a more simple approach. It needs, however, a lot of planning and synthesis to assess partial structures, which self-assemble into the desired, well-defined core-shell structures. In so far chemical design and self-assembly are closely linked to each other. Self-organization happens, in addition, often quite unexpectedly, e.g. if polar and less polar subunits are linked. The results are then simple (sometimes more complex) micellar structures, which modify size, cellular recognition or the body distribution of the nanoparticulate carriers.

Therefore several groups have focused on stimuli-responsive structures that allow for a controlled release from the nanocarrier by an external stimulus, such as the reduced pH-value in the tumor tissue.[1] In this respect the use of external stimuli and controlled release has been achieved,[2] however, many open questions, such as stability and long-term toxicity remain open. This demonstrates the complexity of the problem: A safe and stable nanocarrier is needed during most of its journey in the body, but at the final target site, it should decompose to set the cargo free. It may be that a clever combination of self-assembly and chemical design is capable to solve this problem.[3]





References

- [1] E. Fleige, R. Haag, et al. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 866 (2012)
- [2] M. Calderón, R. Haag, F. Kratz, J. *Controlled Release* 151, 295 (2011)
- [3] M. C. Lukowiak, B. N. S. Thota and R. Haag, *Biotechnol. Adv.*, 2015, accepted

Optimierte Wirkstoffpenetration durch Smartpearls

Prof. Dr. Cornelia Keck (1, 2)

1: PharmaSol GmbH, Berlin

2: Angewandte Pharmazie, Hochschule Kaiserslautern, Campus Pirmasens

Die Penetration von schwer löslichen Wirkstoffen in die Haut kann durch „chemische“ (z.B. Penetrationsenhancer) oder „physikalische Veränderungen“ erhöht werden. Physikalische Prinzipien sind z.B. Okklusion durch adhäsive Nanopartikel (Liposomen, Lipidnanopartikel SLN und NLC etc.) und Erhöhung der Sättigungskonzentration (Cs) der Wirkstoffe, d.h. Erhöhung des Konzentrationsgradienten zwischen in dermalen Formulierung gelöstem Wirkstoff und Haut (Cs-Cskin). Erhöhung der Cs erreicht man durch Nanonisierung (Nanokristalle [1]) oder durch Überführung der Wirkstoffe vom kristallinen in den amorphen Zustand. Ideal für eine maximale Cs wäre der amorphe Zustand kombiniert mit der Nanodimension. Auf dem Markt sind dermale Produkte mit Nanokristallen, aber praktisch keine mit amorphen Wirkstoffen, da diese oft nicht langzeitstabil sind (keine ausreichende Produktlaufzeit).

Für die orale Erhöhung der Bioverfügbarkeit über die Cs wurden mesoporöse Träger entwickelt, die in ihren feinen Poren den Arzneistoff in amorpher Form enthalten (z.B. CapsMorph®). Überraschenderweise ist der amorphe Zustand in diesen Poren langzeitstabil (> 4 Jahre [2]). Dieses Prinzip wurde nun in Zusammenarbeit mit der Firma W. R. Grace/US auf die dermale Applikation übertragen, die sog. smartPearls™ Technologie [3].

Eingesetzt werden primär poröse modifizierte „Silicaperlen“ (z.B. SYLOID 3D) der Firma Grace, die bereits in Arzneimitteln verwendet werden (s. Abb. - Quelle: [4]). Die Beladung der Poren mit Wirkstoff erfolgt z.B. durch Imprägnierung. Eine Beladung der Perlen mit bis zu ca. 30 – 40 % ist möglich unter Beibehaltung des amorphen Zustandes. Hier wird der amorphe Zustand kombiniert mit der geringen Größe der Nano-Poren, was eine starke Erhöhung der Sättigungslöslichkeit Cs bewirkt. Die Perlen werden dann einfach der Wasserphase von dermalen Gelen und O/W-Cremes oder Lotionen zugemischt. Stabilitätsdaten zum amorphen Zustand in Dermatika liegen bisher über 9 Monate vor. Aufgrund der geringen Partikelgröße im Bereich z.B. 5 – 20 µm kommt es zu keinem sandigen Gefühl auf der Haut, das Auftragsverhalten ist primär von der Formulierung bestimmt.

In tape stripping-Studien an Schweinehaut zeigten die smartPearls-Formulierungen ähnliche Penetrationssteigerung wie Nanokristalle, teilweise höhere (z.B. Cyclosporin). Aufgrund der Größe im Bereich von Mikrometern (µm) sind sie a priori physikalisch stabiler als hochdisperse Nanosysteme, bei ähnlicher Effizienz in der Penetrationssteigerung über amorphen Zustand in der „Nano-Größenordnung“.



Referenzen:

- [1] C.M. Keck, Nanocrystals and amorphous nanoparticles and method for production of the same by a low energy process. US patent application 2013/0095198.
- [2] Q.H. Wei, C.M. Keck, R.H. Müller, CapsMorph® technology for oral delivery – theory, preparation and characterization. Int. J. Pharm. (2015), [dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.068](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.068)
- [3] F. Monsuur, H.H. Höfer, C.M. Keck, US patent application 2014.
- [4] W.R. Grace Produktinformation 10/14 M476 Treatment of alopecia areata in the DEBR model using CyclosporinA lipid vesicles. European Journal of Dermatology, 14(5), 332-338.

