

Symposium der GD-Fachgruppe Dermatopharmakologie und -toxikologie:
Nanopartikel – Risiken bei Hautkontakt, Nutzen in der Dermatotherapie?

Zur Sicherheit nanopartikulärer Arznei- stoffträger für die dermale Applikation

Prof. Dr. Claus-Michael Lehr

*unter Mitarbeit von S. Hansen und U.F. Schäfer,
Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie,
Universität des Saarlandes, Saarbrücken*

Im pharmazeutischen sowohl als auch kosmetischen Bereich bietet sich ein großer Markt für nanotechnologische Formulierungen. Solche Formulierungen finden eine breite Akzeptanz durch Patienten wie auch Verbraucher, sei es, dass sie als besonders sicher erachtet werden, wie beispielsweise Zinkoxidnanopartikel, die als "Chemie-freie" Sonnenschutzmittel für Kinder eingesetzt werden, oder als besonders wirksam. Auf der anderen Seite haben insbesondere für technische Anwendungen hergestellte oder bei Verbrennungsprozessen anfallende Nanopartikel die Aufmerksamkeit der Toxikologen erregt. Die Haut als eine der wichtigsten Barrieren des menschlichen Körpers ist in beiden Bereichen ein wesentliches Zielorgan, insbesondere seit gezeigt werden konnte, dass Nanopartikel in die Haarfollikel einmassiert werden [Lademann et al. 2006] sowie in vorgeschädigte Haut tiefer vordringen können. Davon abgesehen können auch die Materialien, aus denen die Nanopartikel bestehen, zu einer Modulation der Barriereigenschaften der Haut führen und so das Eindringen von potentiell gefährlichen körperfremden Substanzen erleichtern.

Um das Potential nanopartikulärer Trägersysteme, bestehend aus als in der Pharmazie etablierten, biodegradierbaren Polymeren, für den Arzneistofftransport in und durch die Haut zu untersuchen, wurde das Copolymer Poly-(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA 50:50) als Trägermaterial eingesetzt. Als Modellarzneistoff wurde Flufenaminsäure, eine antiinflammatorisch wirksame Substanz, in die Nanopartikel inkorporiert. Unter Verwendung der „Lösungsmittel-Extraktions-Technik“ wurden Partikel im Größenbereich von 200 bis 400 nm hergestellt. Durch In-vitro-Experimente mit Franz-Diffusionszellen und dem Saarbruecker-Penetrationsmodell konnte gezeigt werden, dass, unabhängig von der Partikelgröße, der Arzneistofftransport verkapselter Flufenaminsäure in beziehungsweise durch die Haut erhöht war. Überraschenderweise konnte bei Zugabe arzneistofffreier Nanopartikel in eine Zubereitung (Hydro-Gel), die Flufenaminsäure in gelöster Form enthielt, ebenfalls eine erhöhte Arzneistoffpermeation beobachtet werden. Mit Hilfe von Multiphotonen-Mikroskopie und Permeationsexperimenten wurde als Wirkmechanismus, sowohl für gepufferte als auch für ungepufferte Präparationen, ein pH-Erniedrigung-Wert in unmittelbarer Umgebung der Partikeloberfläche als Folge von deren hydrolytischem Abbau nachgewiesen [Luengo et al. 2007; Stracke et al. 2006].

Die Ergebnisse unterstreichen das Potential polymerer, bioabbaubarer Nanopartikel als Trägersysteme für die transdermale Anwendung. Insbesondere der saure pH-Wert



im Nanometerbereich um die Partikel könnte Vorteile für die Entwicklung spezieller Formulierungen für saure Arzneistoffe bieten. Weiterhin wäre auch eine mögliche Applikation zur Wiederherstellung des physiologischen, leicht sauren pH-Wertes der Hautoberfläche im Fall pathophysiologischer Veränderungen denkbar.

Literatur

J. Luengo, B. Weiss, M. Schneider, A. Ehlers, F. Stracke, K. Koenig, K.-H. Kostka, C.-M. Lehr, and U.F. Schaefer. Influence of nanoencapsulation on human skin transport of flufenamic acid. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19:190-197 (2006).

J. Lademann, H. Richter, A. Teichmann, N. Otberg, U. Blume-Peytavi, J. Luengo, B. Weiß, U.F. Schaefer, C.-M. Lehr, R. Wepf, and W. Sterry. Nanoparticles - An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 66:159-164 (2007).

F. Stracke, B. Weiss, C.-M. Lehr, K. König, U.F. Schaefer, and M. Schneider. Multiphoton microscopy for the investigation of dermal penetration of nanoparticle-borne drugs. *Journal of Investigative Dermatology*. 126:2224-2233 (2006).

