

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. Monika Schäfer-Korting,
Pharmazeutisches Institut, Pharmakologie,
Freie Universität Berlin, Berlin*

Seit den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts werden mikro- und nanopartikuläre Arzneistoffträger erforscht, um Nutzen und Risiken einer Arzneimitteltherapie zu verbessern. Die Dermatikaforschung zielt dabei auf eine bessere Hautpenetration, allerdings sind bis heute nur einzelne trägergestützte Dermatika zugelassen worden. Außer Liposomen, deren physikalische Instabilität nicht selten eine besondere Herausforderung darstellt, haben vor allem Lipidnanopartikel (ca. 200 nm Durchmesser) und Mikropartikel (zum Beispiel microsponges, Polylactid-co-glycolid-Mikropartikel) als Trägersysteme Interesse gefunden. Der vergleichsweise große Durchmesser von Nanopartikeln für die arzneiliche Anwendung ist der Notwendigkeit einer Beladung mit dem Wirkstoff in hinreichender Menge geschuldet.

Als lokale Nebenwirkungen sind Zytotoxizität, Hautirritation, bei Fehlanwendung auch eine Augenreizung, ferner Genotoxizität und Sensibilisierung möglich. Allerdings erschweren fundamentale methodische Probleme die Sicherheitsbewertung von Nanopartikeln deutlich.

Voraussetzung für solche Schäden ist der Kontakt der Noxe mit der lebenden Haut, also das Überwinden der Hornschichtbarriere. Die therapeutisch interessanten, relativ großen Nanopartikel können nicht oder allenfalls nur in sehr kleinem Umfang interzellulär oder transzellulär die normale Hornschicht permeieren. Dies begrenzt grundsätzlich die Risiken durch den Träger; allerdings ist bislang nicht bekannt, wie sich Hautkrankheiten auf diesen Vorgang auswirken. Inter- und/oder transzellulär besser penetrieren möglicherweise sehr kleine Nanopartikel beziehungsweise solche mit hoher mechanischer Flexibilität. Größere Partikel können aber in den Haarfollikel gelangen. Zwar ist der Beitrag der transfollikulären Penetration zur Gesamtaufnahme noch offen, doch sollte dieser höher liegen als der mit 0,1 % geringe Flächenanteil von Haarfollikelöffnungen bezogen auf die Gesamtfläche unbehaarter Haut.

Am besten definiert ist die Verträglichkeit von Lipidnanopartikeln. Diese sind aus Lipiden mit GRAS (Generally Regarded As Safe) Status aufgebaut, die Zytotoxizität wird wesentlich von den zur Stabilisierung der Partikeldispersion dienenden Tensiden bestimmt, nicht ionische Tenside und Blockpolymere sind zu bevorzugen. Stärker toxisch wirken Lipidpartikel, deren Matrix langkettige Amine enthält.

Auch aus Polyethylenimin aufgebaute Nanopartikel und kationische Dendrimere wirken stärker zytotoxisch, zudem sensibilisierend. Die lokale Verträglichkeit erhöhen kann eine



Oberflächenmodifikation, zum Beispiel bei modifizierten Dendrimeren in Form sogenannter Kern-Multischale (CMS)-Nanotransporter. Die bislang unzureichende Studienlage zu den als Diagnostika interessanten Quantum Dots und zu Kohlenstoffnanoröhrchen schließt die Beurteilung der Hauttoxizität aus.

