

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

