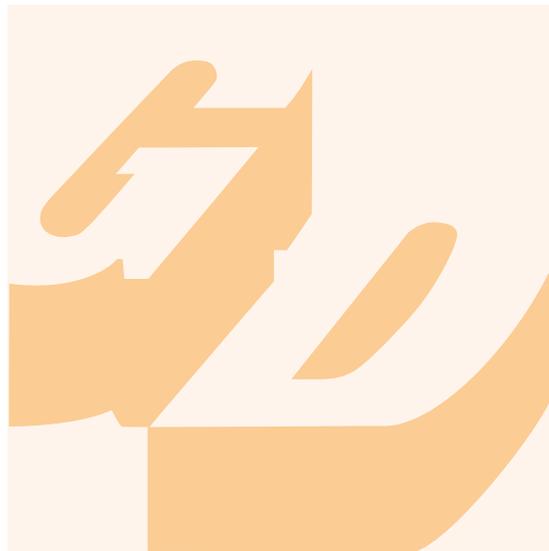


# Abstracts

## Firmenseminar: *„Nanodisperse Formulierungen zur topischen Anwendung“*



### Gesellschaft für Dermopharmazie

Mit freundlicher Unterstützung der Firma  
KOKO GmbH & Co. KG, Leichlingen

Vorsitz:

Dr. Hans Lautenschläger, Leichlingen

Prof. Dr. Rainer H. Müller, Berlin

Firmenseminar: Nanodisperse Formulierungen zur topischen Anwendung

# Historische Entwicklung und heutiger Stand der Technik von nanodispersen Formulierungen

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

Nanodisperse Materialien/Nanopartikel sind aufgrund ihrer speziellen „Nanoeigenschaften“ im Vergleich zu Partikeln im  $\mu\text{m}$ -Bereich von hohem Interesse für dermale Formulierungen. Nanotechnologie ist dadurch gekennzeichnet, dass durch Überführung von Materialien in die Nanodimension sich ihre physikochemischen Eigenschaften stark ändern, zum Beispiel Adhäsion und Sättigungslöslichkeit. Diese Änderung erfolgt unterhalb einer Größe von ca. 1.000 nm, das heißt technische Definition der Größe von Nanopartikeln ist wenige nm bis  $<1.000$  nm. Nach EU-Gesetzgebung und -Richtlinien handelt es sich jedoch dann um Nanomaterialien, wenn eine oder mehr externe Dimensionen im Bereich von 1-100 nm sind. Enthalten kosmetische Produkte diese Materialien, müssen diese künftig als Nanoprodukte gekennzeichnet sein. Basierend darauf kann ein Produkt Nanopartikel enthalten (zum Beispiel 300 nm), so dass spezielle Nanoeigenschaften für die Steigerung der Produktqualität ausgenutzt werden, ohne rechtlich ein Nanoprodukt zu sein. Dies ist von großem Interesse für die kosmetische und pharmazeutische Industrie, da es rechtlich kein Nanoprodukt ist.

Basierend auf der technischen Definition gehören historisch gesehen die Nanoemulsionen zu den ersten nanodispersen Systemen. Von besonderem Interesse sind dabei Nanoemulsionen stabilisiert mit natürlichem Lecithin. Die pharmazeutischen Polymernanopartikel, entwickelt in der Mitte der 1970er durch P. P. Speiser, sind nur beschränkt in kosmetischen dermalen Produkten enthalten. Auf dem pharmazeutischen Markt erschienen sie bis jetzt nicht. Es existiert aber eine ganze Zahl von Patenten über die kosmetische Anwendung von Polymerpartikeln. Zur gleichen Zeit entstand zunehmendes Interesse an Mikroemulsionen zur Anwendung in dermalen kosmetischen und pharmazeutischen Produkten. Bis jetzt waren sie jedoch kein Erfolg am Markt.

Oft wird der eigentliche Beginn des „Nanozeitalters“ in Dermatika gleichgesetzt mit der Einführung der Liposomen auf den Markt im Jahr 1986 durch die Firma Dior (Produkt Capture®). Das gut verträgliche Phosphatidylcholin (PC) wird hier in vesikulärer Struktur verwendet. Andere vesikuläre Strukturen folgten (zum Beispiel die Niosomen von L'Oréal). PC als natürliche, hautverträgliche Substanz ist von anhaltendem Interesse für dermale Produkte, zum Beispiel verwendet in Derma-Membran-Strukturen (DMS®). DMS können auch mit unterschiedlichen Nanopartikeln kombiniert werden.

Relevante dermale Nanopartikel der letzten rund 20 Jahre sind zum Beispiel die festen Lipidnanopartikel (solid lipid nanoparticles - SLN®) und ihre zweite Generation, die nanostrukturierten Lipidcarrier (Nanostructured Lipid Carriers - NLC®). Die NLC erschienen ab dem



Jahr 2005 auf dem kosmetischen Markt (Dr. Rimpler GmbH, Juvena, Amore Pacific etc.). Ideales Formulierungssystem für Wirkstoffe, die gleichzeitig in Wasser und Ölen schwer löslich sind, sind die Nanokristalle, die über viele Jahre für die dermale Anwendung schlicht übersehen wurden. Das erste Nanokristall-Produkt kam 2000 auf den pharmazeutischen Markt (Rapamune®, orale Applikation), auf den dermalen kosmetischen Markt in 2009 (smartCrystals® in platinum rare, la prairie). Die Nanokristalle besitzen eine vielfach erhöhte Sättigungslöslichkeit, daher erzeugen sie einen erhöhten Konzentrationsgradienten zwischen Formulierung und Haut, dementsprechend einen erhöhten diffusiven Fluss in die Haut. Es bietet sich auch an, beide Delivery-Systeme zu kombinieren.

Erhöhte Sättigungslöslichkeiten können auch erzeugt werden, wenn man den Wirkstoff vom kristallinen in den amorphen Zustand überführt. Das Problem ist jedoch, dass amorphe Stoffe dazu tendieren zu rekristallisieren, das heißt oft nicht langzeitstabil sind. In 2014 wurden die smartPearls™ von den Firmen Grace (US) und PharmaSol/Berlin entwickelt. Durch Einlagerung in meso- und macroporöse Materialien (zum Beispiel Syloid DDD) wird der Wirkstoff langzeitstabil amorph gehalten. Dies eröffnet neue Perspektiven für die dermale Wirkstoffapplikation.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass viele unterschiedliche nanodisperse Systeme beschrieben sind, aber nur eine begrenzte Zahl schaffte es auf den Markt zu kommen. Viele „akademische“ Systeme sind oft „smart“, erfüllen aber nicht die Anforderungen an Produkte und des Marktes (zum Beispiel regulatorische Aspekte, kosteneffiziente großtechnische Produktionsmöglichkeit). Essentiell für die Industrie sind gute Wirksamkeit auf der Haut in Kombination mit einem verlässlichen Auftragshersteller für das jeweilige Nanosystem. Von zunehmendem Interesse sind Kombinationen von Nanosystemen (zum Beispiel NLC plus Nanokristalle) oder Kombinationen von Nanopartikeln mit hautpflegenden/hautähnlichen Grundlagen wie DMS® (dermaiduals®), das lamellare Systeme wie Derma-Membran-Struktur (hydriertes PC), Nanodispersionen (natives PC) und Liposomen (natives PC) umfasst).



Firmenseminar: Nanodisperse Formulierungen zur topischen Anwendung

# Indikationsgemäße Anwendungen von Nanodispersionen

*Dr. Hans Lautenschläger,  
KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, Leichlingen*

Nanodispersionen werden in der dermatologischen Kosmetik<sup>1</sup> und in korneotherapeutischen Behandlungen<sup>2</sup> modular<sup>3</sup> genutzt. Das heißt nach der Hautdiagnose<sup>4</sup> werden die endgültigen Zusammensetzungen festgelegt. Daher gibt es wenig Studien, aber viele Praxiserfahrungen hinsichtlich Verträglichkeiten und Behandlungsergebnissen.

Galenisch sind Nanodispersionen die ideale Darreichungsform für Cosmeceuticals.<sup>5</sup>

Unabhängig von ihrer biologischen Abbaubarkeit und ihrem anorganischen, lipophilen (feste oder flüssige Lipidphase) oder hydrophilen Aufbau (Liposomen mit wässrigem Innenraum) verfügen Nanodispersionen über eine hohe Verfügbarkeit und erlauben vergleichsweise niedrige Wirkstoff-Dosierungen<sup>6</sup>. Typische Beispiele: (1) Flüssige, mit Retinyl Palmitate (INCI) beladene Nanopartikel erreichen früher die für konventionelle Emulsionen bekannte Irritationsschwelle<sup>7</sup>, die auf der Bildung von Vitamin-A-Säure beruht. (2) Mit Ascorbyl Phosphate (INCI) beladene Liposomen inhibieren bereits bei sehr niedriger Konzentration die für die Melaninbildung zuständige Tyrosinase<sup>8</sup>, während nicht liposomale freie Ascorbinsäure selbst bei hohen Konzentrationen inaktiv ist.

Nanodispersionen erlauben die Einsparung von Hilfsstoffen wie Emulgatoren, Spreitern und Penetrationsverstärkern, die vor allem bei Problemhaut eine zusätzliche Belastung der Haut darstellen oder sogar kontraproduktiv sind, weil sie Auswascheffekte oder Irritationen unterstützen. Da die Gefahr der Penetration und Permeation der ausnahmslos allergenen Konservierungsstoffe des Anhangs der EU-Kosmetikrichtlinie besteht, werden Nanodispersionen durchweg steril (Ampullen) oder ohne Konservierungsstoffe produziert.

Betätigungsfelder der dermatologischen Kosmetik sind die unterstützende Prävention und die adjuvante Hautpflege<sup>9</sup> bei dermatologischen Indikationen. Hier werden sowohl Monosubstanzen als auch Substanzmischungen und pflanzliche Extrakte eingesetzt. Der Schwerpunkt liegt bei biologisch abbaubaren und mit der humanen Physiologie kompatiblen Nanodispersionen.<sup>10</sup>

Die Hauptindikationen nanodisperser Formulierungen sind Barriere-, Verhornungs- und Bindegewebsstörungen. Beispiele sind Neurodermitis<sup>11</sup>, periorale Dermatitis<sup>12</sup>, Psoriasis<sup>13</sup>, Akne<sup>14</sup> und Rosacea<sup>15</sup>. Die Prävention und Behandlung von Hyperpigmentierungen<sup>16</sup> sind ein weiteres Aufgabenfeld.

Flüssige, biologisch abbaubare Nanodispersionen unterliegen nicht den verschärften Regeln der EU-Kosmetikrichtlinie hinsichtlich des Sicherheitsreports.



Die Kompatibilität mit konventionellen und lamellaren Grundlagen hängt von der physikalischen und chemischen Zusammensetzung der Nanodispersionen ab und reicht von der komplikationslosen Mischbarkeit über Fusionsprozesse bei lamellaren Grundlagen bis hin zur völligen Zerstörung und Auflösung in konventionellen Emulsionen.<sup>17</sup>

Wichtig: Für kosmetische Grundlagen und Komponenten, die zusammen mit pharmazeutischen Ausgangsstoffen verarbeitet werden, wird gemäß ApoBetrO keine GMP-Konformität verlangt.<sup>18</sup>

### Literatur:

- 1 H. Lautenschläger, Dermatologische Kosmetik – Brücke zwischen Kosmetik und Medizin, Kosmetische Praxis 2005 (5), 12-14
- 2 H. Lautenschläger, Geschichte und aktuelle Gesichtspunkte der Korneotherapie, Kosmetische Medizin 26 (2), 58-60 (2005)
- 3 H. Lautenschläger, Mikrokosmos modularer dermaler Zusammensetzungen, Vortrag auf der 18. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie (GD) in Berlin am 9.4.2014
- 4 H. Lautenschläger, Fixpunkte: Hautmessungen - gute Beweise, Kosmetik International 2011 (8), 24-27
- 5 H. Lautenschläger, Cosmeceuticals, medical Beauty Forum 2014 (4), 16-18
- 6 H. Lautenschläger, Nanopartikel in Kosmetika – gut oder schlecht? Beauty Forum 2009 (5), 44-47
- 7 Cosmetics & Toiletries 119 (6), 68 (2004)
- 8 H. Lautenschläger, Hautaufhellende Wirkstoffe von A-Z – ein Überblick, Kosmetik International 2013 (9), 22-28
- 9 H. Lautenschläger, Nutzen von lamellaren Präparaten in der Hautpflege, im Hautschutz und in der dermatologischen Therapie, Vortrag auf der 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie (GD) in Mainz am 23.3.2013
- 10 H. Lautenschläger, Biodegradable lamellar systems in skin care, skin protection and dermatology, SOFW-Journal 139 (8), 2-8 (2013)
- 11 H. Lautenschläger, Pflege bei Neurodermitis – Die Barriere unterstützen, Kosmetische Praxis 2005 (1), 9-11
- 12 H. Lautenschläger, Lippenerkenntnisse – Bewährte und neue Pflegetipps, medical Beauty Forum 2014 (6), 18-20
- 13 H. Lautenschläger, Hautpflege bei Schuppenflechte – ganz individuell, Beauty Forum 2009 (10), 48-51
- 14 H. Lautenschläger, Akne: Möglichkeiten der kosmetischen Prävention, Beauty Forum 2015 (2), 88-91
- 15 H. Lautenschläger, Korneotherapeutische Hautpflege bei Rosacea, Ästhetische Dermatologie (mdm) 2010 (3), 16-20
- 16 H. Lautenschläger, Haut ohne Makel – Wirkstoffe und Wirkstoffsysteme, medical Beauty Forum 2014 (5), 32-35
- 17 H. Lautenschläger, Huckepack – Übersicht Trägersysteme, medical Beauty Forum 2013 (1), 16-18
- 18 A. Ziegler, Kosmetika in der Rezeptur?, Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) 2014 (43), 24 – DAZ.online [23.10.2014]



Firmenseminar: Nanodisperse Formulierungen zur topischen Anwendung

# Galenik von Nanodispersionen und praxisrelevante gesetzliche Bestimmungen

*Prof. Dr. Cornelia Keck,  
Fachhochschule Kaiserslautern,  
Campus Pirmasens, Pirmasens*

Die Galenik ist die Lehre von der Herstellung von Arzneimitteln. Im weitesten Sinne sind damit die pharmazeutischen Grundoperationen und spezielle pharmazeutische Verfahren gemeint, die notwendig sind, um klassische Arzneiformen, zum Beispiel Kapseln, Salben oder Tabletten, „lege artis“ herzustellen.

Mit dem Beginn des „Nanotechnologie-Zeitalters“ wurden auch in der Pharmazie nanocarrierbasierte Formulierungen entwickelt, die es ermöglichen, neue und effektivere Arzneimittel zu etablieren. Grundlage dieser Entwicklungen ist das Nutzen der speziellen Eigenschaften nanoskaliger Materialien. So sind Nanopartikel beispielsweise im Vergleich zu grobdispersen Systemen für das menschliche Auge nicht sichtbar und gelangen aufgrund ihrer kleinen Größe an Stellen, die große Partikel nicht erreichen können. Ihre Haftfähigkeit an Grenz- und Oberflächen ist aufgrund des sehr viel günstigeren Masse/Haftfläche-Verhältnisses sehr viel größer, sodass Nanopartikel sehr viel länger am Wirkort verbleiben als große Partikel. Damit einher geht in der Regel eine verbesserte Wirkstoffpenetration, eines der wesentlichen Ziele bei der Verwendung von Nanopartikeln in der Pharmazie und auch in der Kosmetik.

Es liegt auf der Hand, dass Nanocarrier nicht mit den herkömmlichen pharmazeutischen Methoden hergestellt und charakterisiert werden können und dass in der Konsequenz auch geltende rechtliche Bestimmungen im Sinne der Verbrauchersicherheit diesen Gegebenheiten angepasst werden müssen. Moderne Methoden zur Herstellung von Nanopartikeln sind vielfältig, wobei die Hochdruckhomogenisation sich als eine sehr vielfältig einsetzbare Methode zur Herstellung verschiedenster Nanocarrier etabliert hat. Mittels Hochdruckhomogenisation können Nanodispersionen, wie Nanoemulsionen, Liposomen, Lipidnanopartikel und auch Nanokristalle kostengünstig hergestellt werden.

Die wesentlichen Methoden zur Charakterisierung von Nanodispersionen stellen die dynamische und statische Lichtstreuung zur Messung der Partikelgröße sowie die Messung des Zetapotentials als Maß für die physikalische Stabilität des nanodispersen Systems dar.

Die rechtlichen Bestimmungen zum Einsatz von Nanopartikeln stecken noch in den Kinderschuhen und werden in der Pharmazie anders als in der Kosmetik gehandhabt. Während in der Pharmazie für jedes Produkt eine „casebycase“ Entscheidung getroffen wird, gilt für den kosmetischen Bereich die EG-Kosmetik-Verordnung 1223/2009. Gemäß dieser Verordnung müssen Nanopartikel der EU-Kommission gemeldet und entsprechende Sicherheitsbewertungen vorgelegt werden. Diese Regelung ist nur gültig für die Nanomaterialien, die <100 nm sind und als Farbstoffe, UV-Schutz oder Konservierungsmittel eingesetzt werden. Partikel, die größer sind oder anderweitig eingesetzt



werden, fallen somit nicht unter diese Verordnung. Dies gilt insbesondere für Nanodispersionen, die nach dermalen Applikation nur eine sehr begrenzte Lebensdauer haben, das heißt sich bereits auf der Haut oder in der obersten Hautschicht auflösen beziehungsweise zerfallen und somit kein nanotoxikologisches Risiko darstellen können.

