

GD Symposium: Nanopartikel in dermalen Produkten – Update 2015 Teil III:  
Charakterisierung und Effektivität von Nanopartikeln

## Getriggerte Freisetzung von Wirkstoffen aus Nanopartikeln

*Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann unter Mitarbeit von Heike Richter, Alexa Patzelt, Fanny Knorr, Martina C. Meinke.*

*Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin Berlin*

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Nanopartikel in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Ausgehend von diesen Ergebnissen gab es in den folgenden Jahren sowohl im universitären als auch im industriellen Bereich intensive Untersuchungen, Nanopartikel für die Wirkstoffzufuhr durch die Hautbarriere zu nutzen. Obwohl in den letzten 20 Jahren sehr intensiv auf diesem Gebiet geforscht wurde und erhebliche finanzielle Ressourcen zur Realisierung dieser Aufgabe eingesetzt wurden, gibt es heute weltweit kein einziges Produkt, welches auf der Basis von Nanopartikeln für die Stimulation der Penetration von topisch applizierten Substanzen basiert. Dennoch spielen Nanopartikel für die Wirkstoffzufuhr durch die Hautbarriere eine wichtige Rolle, wie das in diesem Beitrag dargestellt werden soll [1].

Generell wird bei der Penetration topisch applizierter Substanzen zwischen der interzellulären und folliculären Penetration unterschieden. Gelangen Nanopartikel mit einem Durchmesser  $\geq 30$  nm auf die menschliche Haut, so durchdringen sie diese nicht. Sie lagern sich ab und werden durch Waschen, Textilkontakt und Abschilferung einer Zellschicht von Korneozyten pro Tag wieder von der Hautoberfläche entfernt. Gelangen Nanopartikel in die Haarfollikel, so können sie hier über einen Zeitraum von 10 Tagen gespeichert werden. Mit dem Haarwachstum werden sie dann wieder an die Hautoberfläche transportiert. Ein Durchdringen der gesunden Barriere auch des Haarfollikels konnte bisher nicht beobachtet werden.

Auf der anderen Seite konnte jedoch gezeigt werden, dass Nanopartikel wesentlich besser in die Haarfollikel penetrieren als nichtpartikuläre Substanzen. In Abhängigkeit von ihrer Größe können sie unterschiedliche Zielstrukturen im Haarfollikel erreichen. Zu diesen Zielstrukturen gehören das Blutgefäßsystem, welches die Haarfollikel umgibt, aber auch die Langerhans- und die dendritischen Zellen. Wirkstoffzufuhr, Immunmodulation und regenerative Medizin erfordern eine Penetration in jeweils unterschiedliche Tiefen des Haarfollikels.

Eine optimale Penetration wird von Partikeln eines Durchmessers von 600–800 nm erreicht. Dies entspricht genau der Schichtdicke der Cuticula des menschlichen Haares, unabhängig davon, ob es sich um ein Vellus- oder ein Terminalhaar handelt. Das bewegte Haar wirkt ähnlich einer Zahnradschraube und transportiert diese Partikel effektiv in die Haarfollikel. Um einen optimalen Wirkstofftransport in den Bereich der lebenden zellulären Strukturen zu gewährleisten, werden die Nanopartikel als Transportsysteme genutzt und mit Wirkstoffen beladen. Die Nanopartikel penetrieren bis zu den entsprechenden Zielstrukturen. Hier müssen die Wirkstoffe freigesetzt werden. Im Rahmen eines Sonderforschungsbereichs der DFG werden gegenwärtig Strategien zur getriggerten Freisetzung von Wirkstoffen von Nanopartikeln untersucht [2,3].



Erste Untersuchungen, die im Bereich Hautphysiologie der Charité durchgeführt wurden, basierten auf einem Zweikomponentensystem, welches einerseits die auf den Nanopartikeln gebundenen Wirkstoffe enthielt und andererseits ein Triggersystem, das die Nanopartikel auflöste. Wurden beide Komponenten in partikulärer Form appliziert, so konnten gute Ergebnisse erzielt werden.

Da jedoch Zweikomponentensysteme für den praktischen Einsatz ungeeignet sind, wurden in einer zweiten Phase die Nanopartikel mit einer dünnen Goldschicht versehen und nach der Penetration mit Infrarotlicht bestrahlt. Hierbei kam es zu einer geringfügigen Temperaturerhöhung, die zur Auflösung der Nanopartikel führte. Dadurch wurde der Wirkstoff freigesetzt. Wünschenswert wäre es natürlich, wenn man ein Einkomponentensystem auf die Haut auftragen könnte, welches durch ein Triggersignal der menschlichen Haut zu einer Freisetzung der Wirkstoffe von den Nanopartikeln kommt. Eine solche körpereigene Größe, die diesen Prozess stimulieren könnte, ist der pH-Wert des Haarfollikels, welcher sich von der Hautoberfläche bis zur Haarwurzel ändert. Erste Untersuchungen hierzu werden gewärtig durchgeführt.

[1] W. C. Mak, A. Patzelt, H. Richter, R. Renneberg, K. K. Lei, E. Rühl, W. Sterry, J. Lademann  
Triggering of drug release of particles in hair follicles  
J Contr Release 160 (2012) 509-514

[2] J. Lademann, H. Richter, M. C. Meinke, B. Lange-Asschenfeldt, C. Antoniou, W. C. Mak, R. Renneberg, W. Sterry, A. Patzelt  
Drug delivery with topically applied nanoparticles: Science fiction or reality?  
Skin PharmacolPhysiol 2013;26:227-233

[3] W. C. Mak, H. Richter, A. Patzelt, W. Sterry, W. Sterry, K. K. Lei, R. Renneberg, J. Lademann  
Drug delivery into the skin by degradable particles  
Eur J Pharm Biopharm 79 (2011), 23-27

