

Abstracts

Symposium:

*„Nanopartikel in dermalen Produkten –
Update 2015“*

**Vortragssitzung IV: Toxikologische und
pharmakologische Aspekte zu Nanopartikeln**



**Gesellschaft für
Dermopharmazie**

Vorsitz:

Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Berlin

Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting, Berlin

GD Symposium: Nanopartikel in dermalen Produkten – Update 2015 Teil IV:
Toxikologische und pharmakologische Aspekte zu Nanopartikeln

Risikobewertung von Nanopartikeln in dermalen Produkten

Dr. Andrea Haase

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Die Nanotechnologie gilt als eine der bedeutendsten Innovationen des 21. Jahrhunderts mit großem industriellem und medizinischem Potenzial, was sich auch in der steigenden Anzahl an Produkten am Markt widerspiegelt. Eines der Haupteinsatzgebiete sind kosmetische Mittel, wobei unterschiedliche Verwendungszwecke für Nanomaterialien zu nennen sind wie z.B. UV-Filter, Farbstoffe, Antioxidantien. Mengenmäßig wichtige Beispiele sind nanoskaliges Titandioxid und Zinkoxid, welche als UV-Filter dienen.

Reguliert sind kosmetische Mittel nach der Kosmetikverordnung (EC1223/2009), welche seit 11.07.2013 umgesetzt wird. Artikel 2 enthält eine Definition des Begriffs Nanopartikel, welcher aber noch nicht mit der Empfehlung der Europäischen Kommission zur Definition von Nanomaterialien (2011/696/EU) harmonisiert wurde. Artikel 16 beschreibt spezifische Anforderung zu Nanomaterialien wie z.B. die Notifizierung mindestens 6 Monate vor Inverkehrbringen. Nach Artikel 19 müssen nanoskalige Inhaltsstoffe gekennzeichnet werden. Entsprechend Artikel 18 dürfen zur Risikobewertung von kosmetischen Inhaltsstoffen, unabhängig ob nano-Form oder nicht, keine Tierversuche zum Einsatz kommen, was für einzelne Endpunkte durchaus noch problematisch ist. Für Nanomaterialien ist dabei zusätzlich zu bedenken, dass bisher keine der etablierten In-vitro-Methoden formell für die Testung von Nanomaterialien validiert wurde.

Nanomaterialien lassen sich durch Kombinationen verschiedener Ausgangsstoffe und Variationen in Größe, Form und Oberfläche in einer nahezu unbegrenzten Vielfalt herstellen. Generalisierte Schlüsse, allgemeingültige Gefährdungsabschätzungen oder Risikobewertungen sind dabei nicht möglich. Aktuell wird jede Nanomaterialvariante einer eigenen experimentellen Prüfung und Bewertung unterzogen, was diesen Prozess sehr zeit- und kostenintensiv macht.

Auf europäischer Ebene werden kosmetische Inhaltsstoffe durch den SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) bewertet, was bisher für nanoskaliges TiO₂ (SCCS/1516/13), ZnO (SCCS/1489/12) und Carbonblack (SCCS/1515/13) erfolgte. Eine Stellungnahme zu nano-SiO₂ befindet sich zurzeit in Vorbereitung. Detaillierte Angaben zur Risikobewertung von Nanomaterialien in Kosmetika sind in einem Guidance-Dokument des SCCS beschrieben (SCCS/1484/12).



GD Symposium: Nanopartikel in dermalen Produkten – Update 2015 Teil IV:
Toxikologische und pharmakologische Aspekte zu Nanopartikeln

Tierversuchsfreie Methoden für die toxikologische Prüfung von Nanopartikeln

Dr. Robert Landsiedel
BASF SE, Ludwigshafen

A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)

Authors: Josje H.E. Arts, Mackenzie Hadi, Muhammad-Adeel Irfan, Athena M. Keene, Reinhard Kreiling, Delina Lyon, Monika Maier, Karin Michel, Thomas Petry, Ursula G. Sauer, David Warheit, Karin Wiench, Wendel Wohlleben and Robert Landsiedel

Abstract: The European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) ‘Nano Task Force’ proposes a Decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping) that consists of 3 tiers to assign nanomaterials to 4 main groups, to perform sub-grouping within the main groups and to determine and refine specific information needs. The DF4nanoGrouping covers all relevant aspects of a nanomaterial’s life cycle and biological pathways, i.e. intrinsic material and system-dependent properties, biopersistence, uptake and biodistribution, cellular and apical toxic effects. Use (including manufacture), release and route of exposure are applied as ‘qualifiers’ within the DF4nanoGrouping to determine if, e.g. nanomaterials cannot be released from a product matrix, which may justify the waiving of testing. The four main groups encompass (1) soluble nanomaterials, (2) biopersistent high aspect ratio nanomaterials, (3) passive nanomaterials, and (4) active nanomaterials. The DF4nanoGrouping aims to group nanomaterials by their specific mode-of-action that results in an apical toxic effect. This is eventually directed by a nanomaterial’s intrinsic properties. However, since the exact correlation of intrinsic material properties and apical toxic effect is not yet established, the DF4nanoGrouping uses the ‘functionality’ of nanomaterials for grouping rather than relying on intrinsic material properties alone. Such functionalities include system-dependent material properties (such as dissolution rate in biologically relevant media), bio-physical interactions, in vitro effects and release and exposure. The DF4nanoGrouping is a hazard and risk assessment tool that applies modern toxicology and contributes to the sustainable development of nanotechnological products. It ensures that no studies are performed that do not provide crucial data and therefore saves animals and resources.

Reference:

Arts, Josje HE, et al. „A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping).“ *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (2015). doi:10.1016/j.yrtph.2015.03.007



GD Symposium: Nanopartikel in dermalen Produkten – Update 2015 Teil IV:
Toxikologische und pharmakologische Aspekte zu Nanopartikeln

Mechanism of Nanoparticle-Mediated Dermal Drug Delivery

Prof. Dr. Sarah Hedtrich

Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin

Smart drug delivery systems are of increasing interest for various applications including dermal drug delivery. Overall, facilitated and targeted delivery is aimed for with the ultimate goal to increase the therapeutic efficiency and to reduce systemic side effects. Enabling these visions, particularly soft matter nanocarriers like liposomes, micelles, nanoparticles based on biological or synthetic materials are considered as potential delivery systems since they can transport a broad variety of molecules, show good biocompatibility, can easily be prepared and surface modified, and allow stimuli-responsive payload releases.

Efficient dermal drug delivery using different types of nanoparticles was shown repeatedly in the past. As for today, however the underlying mechanism of facilitated drug transport is still ambiguous in most cases. Several modes of transport such as skin absorption of the nanoparticles themselves or skin barrier-altering effects of the nanocarriers are discussed, but little is known for sure so far.

In this presentation, the different hypothesis will be highlighted and discussed in the current scientific context aiming to provide an overview about the state of knowledge in relation to the mechanism of nanoparticle-mediated drug transport into the skin.



GD Symposium: Nanopartikel in dermalen Produkten – Update 2015 Teil IV:
Toxikologische und pharmakologische Aspekte zu Nanopartikeln

Perspektiven von Nanopartikeln für die Therapie des malignen Melanoms

Prof. Dr. Stephan Grabbe
Hautklinik, Universitätsmedizin, Mainz

Im Rahmen des SFB1066 „Funktionalisierte Nanopartikel für die Tumor-Immuntherapie“ beschäftigen wir uns mit der Applikation nanopartikulärer und polymerer Systeme für die Modulation des Immunsystems. Nanopartikuläre Strukturen werden von Phagozyten und antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, Dendritische Zellen) besonders gut aufgenommen und verarbeitet. Darüber hinaus bieten sie die Option, verschiedene Substanzen zeitgleich und selektiv an die gleiche Zielzelle im Organismus zu applizieren, was für die optimale Induktion von Immunantworten besonders relevant ist, da das Immunsystem nur dann eine produktive Immunantwort erzeugt, wenn gleichzeitig ein Antigen zusammen mit einem oder mehreren Immunaktivatoren („Adjuvantien“) verabreicht werden.

In verschiedenen Teilprojekten werden Nanokapseln, Mizellen, solid-core Nanopartikel und Polymere sowohl mit einem Modellantigen gegen ein murines Melanom als auch mit Toll-like Rezeptor-Liganden als Adjuvantien gekoppelt und mit Hilfe von Zelltyp-spezifischen Antikörpern selektiv bestimmten antigenpräsentierenden Zellen dargeboten. Auf diese Weise gelingt es bereits jetzt, effektive Tumor-Immunantworten zu induzieren, die zur Abstoßung bereits etablierter muriner Melanome führen.

Weitere Versuchsreihen sollen diesen immuntherapeutischen Ansatz optimieren und insbesondere das selektive Targeting bestimmter Zellpopulationen *in vivo* ermöglichen. Alle Untersuchungen haben jedoch die systemische Applikation der Nanopartikel (zumeist mittels intravenöser Injektion) zum Inhalt, eine transepidermale Applikation ist derzeit nicht geplant.



Einsatz von Nanopartikeln zur topischen Vakzinierung

Priv.-Doz. Dr. med, Annika Vogt (1, 2)

1: Cincical Research Center for Hair and Skin Science, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

2: Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Université Pierre et Marie Curie, INSERM U543, Paris, France

Antigen-präsentierende Zellen der Haut mit Hilfe nicht invasiver Methoden effektiv zu erreichen, könnte helfen, Impfraten zu verbessern, Risiken durch Injektionen zu minimieren und Impfstoffformulierungen zu nutzen, die keine Kühlketten erfordern. Unsere eigenen klinischen Studien mit transkutan appliziertem Influenza-Impfstoff weisen darauf hin, dass durch transkutane Impfung weniger Antikörperantworten, dafür allerdings zytotoxische T-Zellantworten induziert werden.

In einer in Publikation befindlichen Folgestudie zeigte sich nach transkutaner, intradermaler bzw. intramuskulärer Applikation von Grippeimpfstoff eine Korrelation lokaler Hautreaktionen mit Vakzin-spezifischen CD8-T-Gedächtniszellen (NCT01707602). In diesen Studien wurde ein von uns entwickeltes Protokoll für Cyanacrylate Skin Surface Stripping (CSSS) verwendet. Für CSSS konnten wir in vivo moderate Barrierschädigung und gute Verträglichkeit und ex vivo Penetrationsverbesserung, Nutzung des Vakzinreservoirs im Haarfollikel und Aktivierung von Langerhanszellen nachweisen.

Für Nanocarrier verschiedenster Bauart konnten wir ex vivo präferentielles Eindringen in Haarfollikel und zelluläre Aufnahme zeigen. Haarfollikel-Targeting mittels CSSS könnte daher besonders dann eine effektive Methode zur transkutanen Vakzinierung werden, wenn sie mit Partikel-basierten Impfstoffen kombiniert wird. Während an Polymerpartikel adsorbierte Antigene beim Durchtritt durch die Hautbarriere häufig freigesetzt werden, haben in Partikel integrierte Antigene, z.B. in Form von Virus-ähnlichen Partikeln, den Vorteil, dass sie von kutanen Antigen-präsentierenden Zellen als Ganzes aufgenommen werden. Verschiedene noch laufende klinische Studien mit experimentellen partikulären und großmolekularen Impfstoffen gegen HIV-Antigene werden dabei helfen, die Potenziale transkutaner Impfstrategien besser zu verstehen und zu optimieren.

