

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 μm -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® (dermaividuals®), das lamellare Systeme wie Derma-Membran-Struktur (hydriertes PC), Nanodispersionen (natives PC) und Liposomen (natives PC) umfasst).

