



**Nanotechnologie in der Pharmazie
und angrenzenden Gebieten –
Grundlagen und Analytik**

Herausgeber: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen
Telefon: 09131 764-0
Telefax: 09131 764-102
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Internet: www.lgl.bayern.de
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Bildnachweis: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Druck: Kaiser Medien GmbH, Nürnberg
Stand: April 2010

© Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, alle Rechte vorbehalten

Gedruckt auf Papier aus 100% Altpapier.

Autorinnen und Autoren des Berichts:

Barbara Rebhan, Cornelia Walther, Wolfgang Schmid, Nicholas Schramek

Bei fachlichen Fragen wenden Sie sich bitte an:

Nicholas Schramek

Telefon: 089 31560-451

E-Mail: nicholas.schramek@lgl.bayern.de

ISBN 978-3-942018-06-7 Print Version

ISBN 978-3-942018-07-4 Online Version

Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – wird um Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars gebeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden. Für die Inhalte fremder Internetangebote sind wir nicht verantwortlich.



BAYERN | DIREKT ist Ihr direkter Draht zur Bayerischen Staatsregierung.

Unter Tel. 089 122220 oder per E-Mail unter direkt@bayern.de erhalten Sie Informationsmaterial und Broschüren, Auskunft zu aktuellen Themen und Internetquellen sowie Hinweise zu Behörden, zuständigen Stellen und Ansprechpartnern bei der Bayerischen Staatsregierung.

Vorwort

Große Fortschritte in der Elektronenmikroskopie haben uns in den letzten Jahren faszinierende Einblicke in die „Welt des Allerkleinsten“ ermöglicht. Nano ist ein Zauberwort des 21. Jahrhunderts. In den Lebenswissenschaften wird Nanoteilchen ein besonders großes Potential zugesprochen, die Lebensqualität der Bevölkerung zu verbessern.

Neben vielen anderen Bereichen erobert die Nanotechnologie auch die Medizin und ermöglicht es, Heilmittel in kleinsten, kontrollierten, geometrischen Strukturen zu schaffen. Dabei hat sich in diesem Hightech-Bereich eine erstaunliche Heterogenität an Verfahren und Materialien entwickelt. Nanoskalige Strukturen haben ihren Platz in vielen Teildisziplinen besetzt, von der Galenik bis zur Gentherapie. Die zugrunde liegenden Konzepte sind noch unterschiedlich weit entwickelt.

Das Thema Nanotechnologie ist eng mit der Arzneimittelsicherheit und dem Verbraucherschutz verknüpft. Da Risiken von Nanoteilchen sehr differenziert betrachtet werden müssen, wird die Risikoforschung auf diesem Gebiet künftig eine noch größere Rolle spielen. Neue Produkte können erst dann sicher angewendet werden, wenn die toxikologischen Gefährdungspotentiale hinreichend bekannt und fassbar sind. Dabei erfordert die Nanotechnologie die Entwicklung neuer methodischer Herangehensweisen an Fragen der Risikoabschätzung und –bewertung als Grundlage für die umfassende Information der Bevölkerung.

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Broschüre liegt in der Darstellung nanomedizinischer und nanopharmazeutischer Anwendungen. Darüber hinaus wird auf wichtige Anwendungsfelder der Nanotechnologie in den Bereichen Kosmetik und Lebensmittel eingegangen.

In einem zweiten Themenschwerpunkt werden die vielfältigen Verfahren in der Nanoanalytik dargestellt. Nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus verschiedenen Fachrichtungen lassen sich fachübergreifende Analysemethoden und analytische Routineverfahren entwickeln.

Ich hoffe, die Broschüre gibt Ihnen einen wichtigen Einblick in die Welt der Nanotechnologie und macht Spaß beim Lesen.

Dr. Andreas Zapf
Präsident

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	1
Inhaltsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
2 Grundlagen	4
2.1 Definitionen	4
2.1.1 „Nanopartikel“ und „Nanoobjekte“	4
2.1.2 „Nanotechnologie“	5
2.2 Anwendungsfelder der Nanotechnologie	6
2.3 Herstellungsverfahren von Nanomaterialien	10
2.4 Aufnahme von Nanopartikeln in den Körper	11
2.4.1 Die Haut	11
2.4.2 Die Lunge	12
2.4.3 Der Magen-Darm-Trakt	14
2.4.4 Spezielle Aspekte zur Aufnahme von Arzneimitteln	15
2.5 Nutzen und Risiko von Nanoprodukten	16
2.6 Kennzeichnung von Produkten mit Nanomaterialien	17
3 Nanopharmazeutika	19
3.1 Nanoskalige Wirkstoffe und Arzneiformen	19
3.2 Nanotechnologische Arzneiformen	21
3.2.1 Nanokapseln, Nanosphären	21
3.2.2 Nanokristalle	22
3.2.3 Nano-Emulsions-Technologie	22
3.2.4 Liposomen:	23
3.2.5 Neuere Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin	24
3.3 Nanopharmazeutika - Anwendung und Beispiele	26
3.3.1 Anwendungsgebiete	26
3.3.2 Beispiele	27
3.4 Abwehr von Arzneimittelrisiken bei Nano-Pharmazeutika	35
3.4.1 Zulassung	35
3.4.2 Pharmakovigilanz	37
3.4.3 Ausblick	37
4 Nanotechnologie in angrenzenden Bereichen	38
4.1 Kosmetika	38
4.2 Lebensmittel und Bedarfsgegenstände	40
5 Analytik von Nanomaterialien	44
5.1 Charakterisierung von Nanomaterialien	44
5.2 Analysemethoden	46
5.2.1 Trennverfahren	46
5.2.2 Spektroskopische Methoden	46
5.2.3 Elektronenmikroskopische Methoden	47
5.3 Beispiel: Charakterisierung von Liposomen	50
6 Zusammenfassung	51
7 Verwendete und weiterführende Literatur	52
8 Informationsquellen im Internet	56
9 Glossar	57
10 Tabellen und Abbildungsverzeichnis	59

1 Einleitung

Mit Hilfe innovativer analytischer Verfahren hat der Mensch in den letzten beiden Jahrzehnten Einblick in die ihn umgebende Nano-Welt erhalten. Es wurden Technologien entwickelt, submikroskopische Strukturen nicht nur zu beobachten, sondern auch gezielt nanoskalige Materialien mit bestimmten Eigenschaften herzustellen. Als Schlüsseltechnologie hat die Nanotechnologie zu neuartigen Produkten geführt, deren ökonomische Bedeutung ständig wächst. Die zugrunde liegenden Technologien werden heute nicht nur in der Automobil- und Bekleidungsindustrie, sondern auch bei der Herstellung von Arzneimitteln, Kosmetika und Lebensmitteln verwendet.

Für die Begriffe „Nanotechnologie“ und „Nanoteilchen“ existieren verschiedene Definitionen, die teilweise Unschärfen und Unterschiede in Bedeutung bzw. Inhalt aufweisen. Da eine Zuordnung zu bekannten Wissenschafts- und Technologiefeldern selbst für den interessierten, vorgebildeten Laien nicht ohne weiteres möglich ist, hat der Verbraucher oder Patient oft keine genaue Vorstellung von „Nanotechnologie“.

Von einander abweichende Begriffsdefinitionen von „Nanopartikel“ können aber zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen über die Risiken der betrachteten Technologien bzw. Substanzen führen. Zudem bleibt in vielen Fällen die Frage offen, ob beim Einsatz der Nanotechnologie in der Herstellung der Endverbraucher oder Patient überhaupt mit Nanomaterial in Berührung kommt.

In der vorliegenden Publikation sollen Begriffsdefinitionen, Grundlagen und wichtige Anwendungsfelder der Nanotechnologie in Pharmazie, Medizin und angrenzenden Gebieten dargestellt werden. Auf das Gebiet „Nanopharmazeutika“ wird vertieft eingegangen. Es wird erläutert, mit Hilfe welcher nanoanalytischen Verfahren Nanomaterialien genauer charakterisiert werden können. Darüber hinaus wird auch auf mögliche Risiken der Technologie in den vorgestellten Anwendungsbereichen eingegangen.

2 Grundlagen

2.1 Definitionen

2.1.1 „Nanopartikel“ und „Nanoobjekte“

Nanopartikel oder Nanoteilchen sind winzige Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als 100 Nanometer, also kleiner als ein zehntausendstel Millimeter ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Stoffe im Nanometermaßstab können ungewöhnliche Eigenschaften haben, und es werden immer mehr neue physikalische, chemische oder biologische Effekte entdeckt, die spezifisch bei Teilchen dieser Größenordnung auftreten. Abbildung 1 zeigt die Größenverhältnisse zwischen Nano- und Mikro- und Makrokosmos.

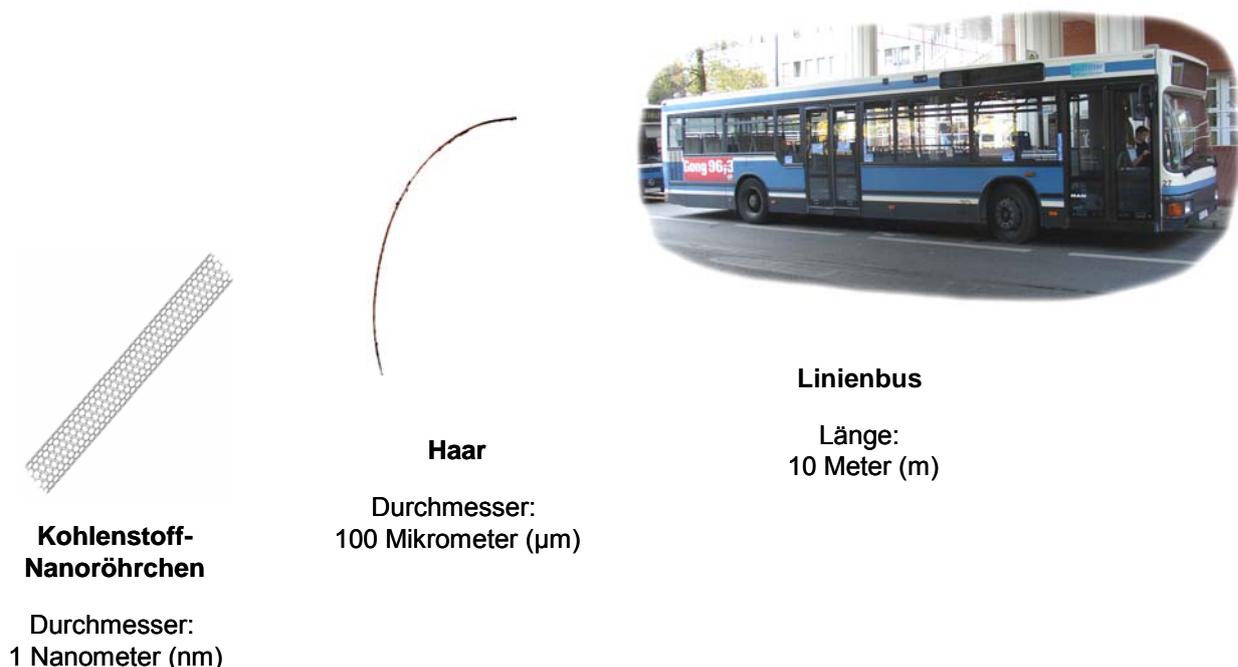


Abbildung 1: Größenvergleiche Nanopartikel, ungefähre Angaben (Quellen: Nanotube [1], Haar und Linienbus - intern)

Da über den Durchmesser ein mehrdimensionales Objekt nur unzureichend beschrieben wird, existieren umfassendere Definitionen für Nanoteilchen. Das ISO-Technical-Committee

229 „Nanotechnologies“ hat eine Definition für „Nanoobjekte“ erarbeitet, die von der OECD als Arbeitsdefinition übernommen wurde.

„Nanoobjekte sind Materialien, die entweder in ein, zwei oder drei äußeren Dimensionen nanoskalig (näherungsweise 1-100 nm) sind; typische Vertreter sind Nanoplättchen, Nanostäbchen und Nanopartikel. Als Nanopartikel werden Materialien bezeichnet, die in drei äußeren Dimensionen nanoskalig sind. Nanostrukturierte Materialien haben eine innere nanoskalige Struktur. Typische Vertreter sind Aggregate und Agglomerate von Nanoobjekten“ [2].

Neben punkt- und linienförmigen Strukturen sind somit auch nanostrukturierte Materialien wie extrem dünne Schichten und inverse Strukturen (Poren) Nanoobjekte.

2.1.2 „Nanotechnologie“

In Definitionen von „Nanotechnologie“ wird zudem *eine neue spezifische Eigenschaft* der Nanomaterialien gefordert. Die Arbeitsdefinition des Europäischen Patentamts von Nanotechnologie lautet [3]:

„Der Begriff Nanotechnologie umfasst Gebilde, die mindestens eine funktionelle Komponente mit einer kontrollierten geometrischen Abmessung unterhalb von 100 Nanometern in mindestens einer Richtungsdimension besitzen und physikalische, chemische oder biologische Effekte nutzbar machen können, die intrinsisch durch diese Größe bedingt sind. Darunter fallen Geräte und Verfahren zu kontrollierten Analyse, Handhabung, Verarbeitung, Herstellung oder Vermessung mit einer Genauigkeit von unter 100 Nanometern.“

Aus den Definitionen lässt sich ablesen, dass der Begriff „Nano“ ein großes Spektrum von Materialien bzw. Partikelarten umfasst, die sehr unterschiedliche Effekte haben können. Genauso vielfältig sind die eingesetzten Analyseverfahren, Herstellungstechnologien und Verarbeitungsprozesse. Korrekterweise müsste eigentlich von „Nanotechnologien“ gesprochen werden [4].

2.2 Anwendungsfelder der Nanotechnologie

In der Technik ermöglichen die Nanowissenschaften eine Miniaturisierung und Effizienzsteigerung in vielen Bereichen. Als Schlüsseltechnologie eröffnet die Nanotechnologie neue Perspektiven für Innovationen in Medizin und Technik. Das Hauptaugenmerk der Forschung richtet sich auf die Entwicklung von Nanomaterialien, die aufgrund ihrer Dimension neue Eigenschaften und Qualitäten aufweisen, die zu einer verbesserten oder gar grundsätzlich neuen Funktionalität führt. Diese Effekte können physikalisch, chemisch oder biologisch bedingt sein; teilweise ist eine Abgrenzung zwischen den einzelnen Bereichen nicht möglich. Damit ist die Nanotechnologie, wie die nachfolgende Abbildung 2 zeigt, ein interdisziplinäres Forschungsfeld, bei dem Physiker, Chemiker, Pharmazeuten, Biologen, Mediziner und Ingenieure zusammenarbeiten.

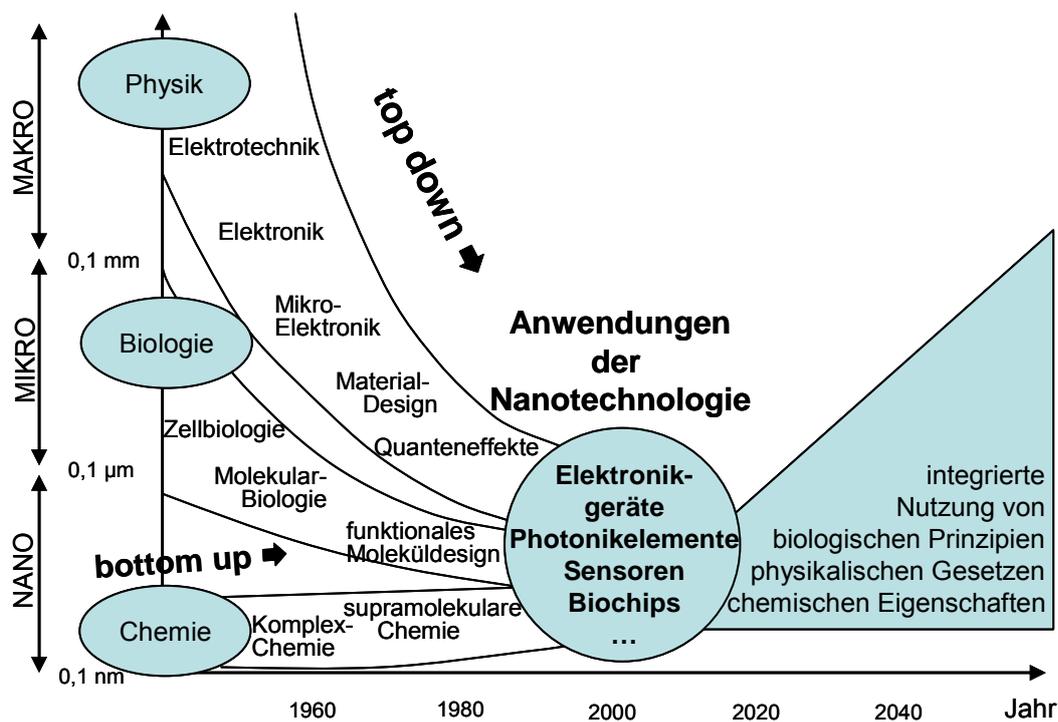


Abbildung 2: Nanotechnologie – Disziplinen verschmelzen [5]

Im Folgenden werden die bekanntesten Anwendungsbereiche der Nanotechnologie im Bereich der Lebenswissenschaften kurz beschrieben.

Nanomedizin und Nanopharmazie

Als *Nanomedizin* wird bezeichnet als „die Wissenschaft und Technologie, die mit Hilfe von molekularen Werkzeugen und mit Hilfe des Wissens über den molekularen Aufbau des menschlichen Körpers Krankheiten und Verletzungen diagnostiziert, behandelt und verhindert, Schmerzen lindert und die Gesundheit von Menschen bewahrt oder verbessert“ [6].

Ein eigenes Spezialgebiet *Nanopharmazie* gibt es nicht. In der Wissenschaft bzw. Forschung und Entwicklung sind Experten zu diesem Thema vor allem im Bereich „Pharmazeutische Technologie“ bzw. in der Formulierungsentwicklung tätig. Die Nanotechnologie spielt bei der Entwicklung neuer Pharmazeutika eine bedeutende Rolle [7]. Nanopartikel können aufgrund ihrer geringen Größe beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke überwinden oder gezielt in Körper- oder Tumorzellen aufgenommen werden („Drug-Targeting“). Unter bestimmten Umständen werden Nanopartikel vom Körper nicht als Fremdkörper erkannt und damit nicht vom Immunsystem eliminiert. Anwendungen von nanotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sind in vielen Fachgebieten der Medizin möglich.

Nanobiotechnologie

Nanobiotechnologie ist die interdisziplinäre Schnittmenge zwischen Nanotechnologie und Biotechnologie, die ein großes Entwicklungspotential besitzt [7, 8]. Man unterscheidet prinzipiell zwei Bereiche [9]:

Nano2Bio: Nutzung nanotechnologischer Verfahren und Materialien für die Untersuchung biologischer Fragestellungen, z. B. Analytik und Wirkstoffforschung, Diagnostik, ortsgenauer Wirkstofftransport, biokompatible Materialien.

Bio2Nano: Nutzung bio(techno)logischer Materialien und Baupläne zur Herstellung funktionaler, technischer Nanosysteme, z. B. Biosensoren, Biomaterialien wie biomimetische Klebstoffe (eher mittel- bis langfristige mögliche Technikanwendungen).

Nanoanalytik

Bei den *nanoanalytischen Verfahren* können grundsätzlich Methoden zur Charakterisierung von Strukturen und Oberflächen im Nanometerbereich und Methoden zur Charakterisierung der chemischen Zusammensetzung unterschieden werden [10]. In Pharmazie und Medizin und in angrenzenden Gebieten werden nanoanalytische Verfahren in Forschung und Entwicklung sowie in der Qualitätssicherung angewandt.

Nanomaterialien

Nanomaterialien setzen sich aus kontrolliert herstellbaren Strukturen im Größenbereich von 1 – 100 nm in einer, zwei oder drei Raumrichtungen zusammen [11]. Sie haben einen hohen Anteil an Grenzflächen bzw. Oberflächen. Zudem können spezielle nanophysikalische Effekte (Quanteneffekte) ausgenutzt werden, die auf der Ebene von Atomen und Molekülen auftreten und bei der Beschreibung dieser Strukturen berücksichtigt werden müssen. Nanomaterialien können in verschiedensten Technologie-Feldern Einsatz finden, z. B. als Bestandteile von Katalysatoren, in der Abwasserreinigung, als Beschichtung zur Verbesserung von Hafteigenschaften, als Verpackungsmaterialien oder in elektronischen Bauteilen. Mit nanochemischen Verfahren hergestellte neuartige Kompositmaterialien, z. B. Hybridpolymere, weisen innovative Eigenschaftskombinationen auf (z. B. Klebeeigenschaften, Transparenz, Feuchtigkeits- und Temperaturstabilität). Nanoprodukte werden unter Verwendung von wenigstens einem Nanomaterial hergestellt. In Medizinprodukten, z. B. in Implantaten, können Nanomaterialien zum Einsatz kommen, die die Anwendbarkeit und Biokompatibilität verbessern.

Nanoelektronik

Der Übergang zwischen Mikroelektronik und Nanoelektronik verläuft fließend. Die Miniaturisierung elektronischer Bauteile kann durch das „Moore'sche Gesetz“ beschrieben werden [12]. Dieses besagt, dass sich die Leistungsfähigkeit eines Integrierten Schaltkreises und die Anzahl der Bauteile auf einem Chip - bei gleichem Preis pro Chip - alle 18-24 Monate verdoppelt. Für elektronische Einzelbauelemente war um 1950 das typische Maß ein Millimeter, während die Mikroelektronik in den Achtzigerjahren des letzten Jahrhunderts begann. Derzeit werden in der Mikroelektronik Strukturbreiten von 0,045 µm bzw. 45 nm erreicht. Als *Nanoelektronik* werden integrierte Schaltkreise bezeichnet, deren Strukturbreiten (deutlich) unter 100 nm liegen. Anwendungsgebiete sind Speicher und Steuerelemente in Computern, aber auch Nanosensoren und nanoelektronische Schaltungen. In der Medizin kommen solche kleinen Bauteile z. B. als Sensoren bzw. in der Diagnostik vor. Vorstellbar ist ihr Einsatz auch bei intelligenten Drug-Delivery-Systemen.

Wie in anderen jungen Forschungsdisziplinen sind die Teilbereiche der Nanotechnologie bzw. -wissenschaften in der Literatur noch nicht einheitlich definiert: Beispielsweise wird „Nanobiotechnologie“ allgemein als „der Einsatz der Nanotechnologie an der Schnittstelle zu den Biowissenschaften“ definiert [11]. Als Hauptkomponenten dieser Querschnittstechnologie werden in dieser Quelle „biologische Grundlagenforschung, technische Anwendung von Biomolekülen und die Anwendung von Nanomaterialien in den Lebenswissen-

schaften“ genannt. Biomimetische Klebstoffe (hier unter Bio2Nano) oder Funktionsoberflächen (Lotus-Effekt®) sind auch unter dem Begriff „*Bionik*“ bekannt [11].

2.3 Herstellungsverfahren von Nanomaterialien

Bei der Herstellung von Nanomaterialien können grundsätzlich zwei Technologieansätze unterschieden werden (s. Abb. 2):

„Bottom-Up“-Herstellung

Der technologische Ansatz der *Bottom-Up*-Herstellung beruht darauf, dass Funktionselemente der Nanotechnologie aus einzelnen Atomen oder Molekülen Stück für Stück aufgebaut werden [12]. Auf der Basis dieses Ansatzes wurden bereits Nanostrukturen Atom für Atom mit Hilfe von speziellen AFM-Elektronenmikroskopen (Atomic force microscope) hergestellt. Auch das Moleküldesign in der Nanobiotechnologie wird diesem Herstellungsverfahren zugeordnet.

„Top-Down“-Herstellung

Der *Top-Down*-Ansatz basiert auf der progressiven Reduzierung der Dimensionen [12]. Wichtige Standardverfahren sind in der Nanoelektronik optische Lithographie-Techniken. Auch andere Methoden der Zerkleinerung, wie das Vermahlen, können als „Top-Down“-Verfahren bezeichnet werden.

Abweichend von den idealtypischen Bottom-Up bzw. Top-Down-Technologien werden in der pharmazeutischen Technologie meist chemische Verfahren zur Herstellung von Nanostrukturen verwendet. Ein typisches chemisches Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln ist das Fällern von Stoffen aus Lösungen [13]. Die Partikelgröße kann durch Zugabe geeigneter Reagenzien, z. B. von Komplexbildnern, kontrolliert werden. Auch die Komplex- und die Polymerchemie haben bei der Herstellung von Nanopharmazeutika eine große Bedeutung.

2.4 Aufnahme von Nanopartikeln in den Körper

Nanopartikel können vom Menschen insbesondere über

- die Haut (Durchdringen der Hautbarriere),
- die Lunge (Inhalation) oder über den
- den Magen-Darm-Trakt (Verdauung)

aufgenommen werden. Bei Arzneimitteln kommen noch weitere Aufnahmewege in Frage. Häufig wird der parenterale Weg, d. h. über Injektion oder Infusionen, gewählt.

Derzeit beschäftigen sich weltweit zahlreiche Forschergruppen mit der Resorption von Nanopartikeln. Im Folgenden werden die einzelnen Resorptionswege kurz beschrieben und wesentliche Erkenntnisse zur Aufnahme von Nanomaterialien zusammengefasst.

2.4.1 Die Haut

Eine der wichtigsten Funktionen der menschlichen Haut ist der Schutz des Körpers vor Umwelteinflüssen (Abb. 3). Die Hautbarriere dient dazu, das Eindringen von Krankheitserregern und Fremdstoffen in den Körper zu verhindern.



Abbildung 3: Aufbau der Haut (Bild: LGL intern)

Obwohl Nanomaterialien schon seit vielen Jahren in Kosmetika und Pharmazeutika verwendet werden, gibt es sehr wenig Daten in der Literatur zur potentiellen Aufnahme von Nanomaterialien über die Haut [14]. Daher wird derzeit intensiv untersucht, ob Nanopartikel über die Haut in den Körper eindringen können. Das Forschungsinteresse richtet sich hierbei insbesondere auf Nanopartikel aus Titandioxid und Zinkoxid, die in Kosmetika beispielsweise als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln eingesetzt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass sich Nanoteilchen in den Haarfollikeln anreichern können [15]. Studien haben gezeigt, dass Nanopartikel aus Titandioxid nicht durch das Stratum corneum der Oberhaut hindurch dringen [16]. Das Ausmaß mit dem derartige Teilchen in Hautzellen (in vitro) eindringen können, ist unterschiedlich. Eine Aufnahme ins Blut über gesunde Haut wurde bisher nicht festgestellt. Die Verwendung von Titandioxid- und Zinkoxid-Nanopartikeln in Sonnenschutzmitteln wird derzeit von einem Teil der Forscher als ungefährlich für den Verbraucher eingestuft [17]. Da das Risiko, das von einer Substanz ausgeht, auch von der Partikelgröße abhängt, fordert die EU eine neue Risikobewertung der verwendeten Substanzen [14].

Liposomen, feste Lipidnanopartikel und nanostrukturierte Lipidcarrier können in der Dermatologie die Resorption von Wirkstoffen verbessern [18]. Die zugrunde liegenden Mechanismen müssen jedoch noch genauer erforscht werden. Die Aufnahme und Verteilung von Polymer-Nanopartikeln wurde im Tiermodell über die Haut von Schweinen untersucht [19]. Die Nanoteilchen können hierbei in Haarfollikeln und Hautfalten akkumulieren. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten, dass gesunde, intakte Haut eine bedeutende Barriere für bestimmte Nanomaterialien ist [20].

2.4.2 Die Lunge

Das Gewebe der Lunge kann in einen luftführenden Teil und einen Teil, in dem der tatsächliche Gasaustausch stattfindet, unterteilt werden (Abb. 4). Die luftführenden Bronchien enden in blind endenden Säckchen, den Lungenbläschen (Alveolen). In diesen findet der Gasaustausch statt. Die Atemwege besitzen ein Flimmerepithel und eine Schleimschicht schützt das Lungengewebe. Die Selbstreinigung der Lunge erfolgt mit Hilfe der mukoziliären Clearance und durch Makrophagen (Fresszellen) in den Alveolen. Dennoch können sehr feine Partikel in der Lunge die so genannte „Luft-Blut-Gewebeschanke“ überwinden, da in den Alveolen die Barriere zwischen der Alveolarwand und den Blutkapillaren sehr dünn ist. Außerdem können sich ultrafeine Partikel in der Lunge ablagern und dort lokal schädliche Wirkungen auslösen.

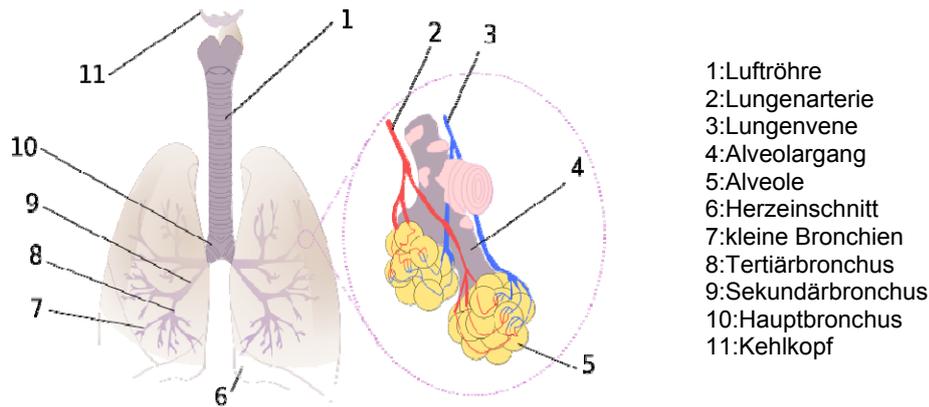


Abbildung 4: Schema der menschlichen Lunge [21]

Die lokale oder systemische Aufnahme von sehr kleinen Partikeln über die Atemwege wird schon lange bei der Asthma- und Bronchitistherapie genutzt. Innovative, biologisch abbaubare Nano-Arzneiformen, mit deren Hilfe Wirkstoffe und Impfstoffe über die Lunge in den Körper eingebracht werden können, werden derzeit entwickelt [22]. Die inhalative Aufnahme von ultrafeinen Feststoffpartikeln wurde im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zur Feinstaubproblematik intensiv untersucht [23]. Daher basieren Vermutungen über mögliche negative Folgen der Inhalation von Nanopartikeln bisher im Wesentlichen auf Analogieschlüssen zu Ergebnissen vorliegender Untersuchungen über die Wirkungen ultrafeiner Partikel [13]. In einem Übersichtsartikel von Oberdörster et al. wird die Aufnahme von ultrafeinen Partikeln über den Respirationstrakt ausführlich diskutiert [24]. Offensichtlich spielt die Größe der Partikel eine Schlüsselrolle. Neue Forschungsprojekte sollen klären, ob beispielsweise synthetische Nanopartikel, die über die Atemluft in den Körper gelangen können, schädliche Wirkungen auf den Organismus haben. Das Projekt INOS [25] untersucht in vitro zelltoxikologische Aspekte. Auch zur Verweildauer (Kinetik) und Metabolisierung von Nanomaterialien werden Forschungsvorhaben durchgeführt (z. B. NanoCare). Wichtig sind in diesem Zusammenhang Forschungsergebnisse zur Kanzerogenität von Nanomaterialien [20]. Nur bei sehr wenigen Nanomaterialien wurde bisher eine krebsauslösende Wirkung festgestellt; die Ergebnisse aus den vorliegenden Studien sind teilweise widersprüchlich: Zum Beispiel zeigen einige in-vitro-Studien ein karzinogenes Potential von bestrahltem Titandioxid und Fullerenen, eine in-vivo-Kanzerogenität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [20].

2.4.3 Der Magen-Darm-Trakt

Der Magen-Darm-Trakt dient der Zerkleinerung und Aufnahme der Nahrungsbestandteile in den Körper (Abb. 5). Nach der Zerkleinerung im Magen werden fast alle wichtigen Nahrungsbestandteile über das Dünndarmepithel resorbiert. Um die Resorptionsfläche des Dünndarmepithels zu vergrößern, sind die Darmzotten mit kleineren Zotten, den Mikrovilli, bedeckt, so dass insgesamt eine sehr große Fläche zur Verfügung steht.

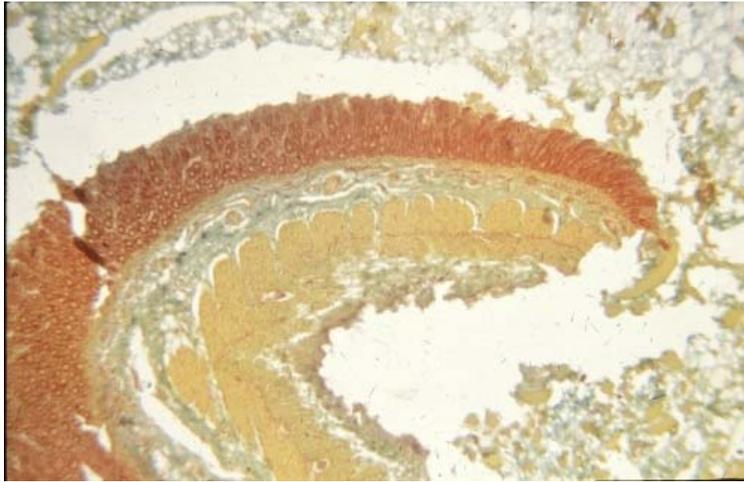


Abbildung 5: Darm (Bild: LGL - intern)

Es wird geschätzt, dass eine Person täglich durchschnittlich 10^{12} bis 10^{14} Nano- und Mikro-partikel oral aufnimmt; zu einem großen Teil handelt es sich hierbei um Silikate, die natürlich in Mineralwässern, Trinkwasser und im Boden vorkommen. Mechanismen, die der intestinalen Aufnahme von sehr kleinen Teilchen zugrunde liegen, sind zum Beispiel Aggregation, Adhäsion oder Adsorption vor der Aufnahme, die Aufnahme über Tight Junctions oder M-Zellen, aber auch transzelluläre Prozesse [26]. Diese Vorgänge sind von vielen verschiedenen Faktoren abhängig; wichtig sind zum Beispiel der Partikeldurchmesser, die physikalische bzw. chemische Stabilität im Magen-Darm-Trakt und die Interaktion mit Nahrungsbestandteilen. Nur wenige Studien haben sich bisher damit beschäftigt, ob Nanopartikel vom Magen-Darm-Trakt des Menschen in das Blutgefäßsystem übergehen. Teilweise wurden hier unterschiedliche Ergebnisse erzielt [20]. Eine abschließende Bewertung der Aufnahme und des Verbleibs von Nanopartikeln im Magen-Darm-Trakt kann nicht erfolgen, da die zugrunde liegenden Mechanismen vielfältiger sind als bisher angenommen.

2.4.4 Spezielle Aspekte zur Aufnahme von Arzneimitteln

Nano-Arzneiformen sollen Körperbarrieren (z. B. die Blut-Hirn-Schranke, die Hautbarriere) und Abwehrmechanismen (z. B. Flimmerhärchen, Fresszellen) gezielt zu therapeutischen Zwecken überwinden. Bei Arzneimitteln kommen zusätzlich zu den bisher aufgezeigten Aufnahmewegen für Nanomaterialien noch besondere Applikationsformen in Frage, wie z. B. intravenöse, intramuskuläre oder konjunktivale Applikationen, die zu einer systemischen Wirkung im Körper führen (können). Spezielle Retardarzneimittel können Nanoteilchen über einen längeren Zeitraum hin freisetzen.

2.5 Nutzen und Risiko von Nanoprodukten

Eine umfassende Risikobewertung aller nanotechnologisch hergestellten Produkte ist wegen der großen Unterschiede zwischen den einzelnen Produkten und Materialien derzeit nicht möglich. Viele Nanomaterialien neigen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften zur Aggregation bzw. Agglomeration. In Forschungsprojekten wird derzeit versucht, das Verhalten von Nanomaterialien näher zu beschreiben und ein standardisiertes Vorgehen für die Risikobewertung von Nanomaterialien zu entwickeln [25].

Grundsätzlich kann zwischen biologisch abbaubaren Systemen und nicht abbaubaren bzw. wasserunlöslichen Substanzen, wie anorganische Materialien und bestimmten Kunststoffen, unterschieden werden. Eine Diskussion von potentiellen Gefahren sollte auf jeden Fall differenziert durchgeführt werden:

Eine Möglichkeit besteht darin, Nanopartikel danach zu klassifizieren, wie die **Aufnahme der Nanoteilchen in den Körper** erfolgt (siehe Kap. 2.4). Bestimmte Nanomaterialien könnten im Körper (z. B. in Leber oder Niere) akkumulieren und dort Schäden verursachen. Andere wiederum werden vom Organismus unverändert ausgeschieden.

Andererseits kann eine Bewertung von Risiken kann aber auch von den **Produkten bzw. Produktgruppen** ausgehend erfolgen (z. B. Arzneimittel, Kosmetika). Neben der intuitiven Einordnung des Risikos nach Art der verwendeten Produkte durch den Verbraucher hat dieses Vorgehen den Vorteil, dass die gesetzliche Regelungen und Überwachungsmaßnahmen in der Europäischen Union und in Deutschland auf spezifische Produktgruppen hin ausgerichtet sind.

In eine Risikoabschätzung muss die **exponierte Gruppe** mit einbezogen werden - das Individuum als Verbraucher bzw. am Arbeitsplatz oder die Bevölkerung allgemein. Auch Umwelt Risiken sind denkbar. Die **Häufigkeit der Exposition** spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Insbesondere bei Produkten, die nachweislich biologisch nicht abbaubare Nanomaterialien enthalten und die im großen Maßstab verwendet werden, ist eine umfassende Risikoprüfung nötig. Denn bei der Exposition großer Bevölkerungsgruppen können kleinere Risiken gesundheitliche und volkswirtschaftliche Auswirkungen haben (vgl. Passivrauchbelastung). Mögliche negative Auswirkungen von Nanopartikeln werden von der etc group (action group on erosion, technology and concentration), vom Greenpeace Environmental Trust und vom BUND (Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e. V.) beschrieben [27-29]. Allerdings werden in der Publikation des BUND [29] auch Teilchen in der Größenordnung von >100 bis 300 nm als Nanomaterialien betrachtet. Dieses Vorgehen widerspricht den Definitionen des

Europäischen Patentamts und des ISO-Technical-Committee 229 „Nanotechnologies“ [2, 3]. Die toxikologische Bewertung von Nanomaterialien am Arbeitsplatz wird derzeit aufgebaut. Über verschiedene Ansätze und Projekte werden Risiken genauer erforscht bzw. erfasst. Hierzu zählen auch die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekte NanoCare, INOS und Tracer [25]. Darüber hinaus werden praxisorientierte Risikobewertungs-Ansätze für einzelne Firmen angeboten, wie z. B. der NanoRisk Check der TÜV Süd Gruppe in Zusammenarbeit mit der Innovationsgesellschaft St. Gallen [30].

Bei der Bewertung nanopharmazeutischer Zubereitungen ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Arzneimittelzulassung nach § 21 Arzneimittelgesetz durch die zuständige Bundesoberbehörde u. a. die Unbedenklichkeit solcher Produkte nachzuweisen ist. Zudem sind pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, bekannt gewordene Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln, zu bewerten und der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden (§§ 62 ff. AMG). Diese sammelt entsprechende Meldungen, wertet sie aus und ergreift ggf. notwendige Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken. Von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechender Präparate ist daher in der Regel auszugehen.

2.6 Kennzeichnung von Produkten mit Nanomaterialien

Für Nanoprodukte gibt es keine spezifische Kennzeichnungspflicht. Auch Nanopharmazeutika sind nicht besonders zu kennzeichnen. Generell ist es aus der Sicht des Verbraucherschutzes geboten, den Konsumenten vor schädlichen „physikalischen, chemischen oder biologischen Effekten“ zu schützen, die „intrinsisch“ durch die Nanoskaligkeit bedingt sind (vgl. Definition des Europäischen Patentamts [3]). Eine Kennzeichnung von Nanomaterialien mit einem „Nanokennzeichen“ [29] oder mit einem Hinweis „nanotechnologisch hergestellt“ würde dem Verbraucher keine Information über die Gefahren des Produkts liefern. Beispielsweise müsste ein solches Kennzeichen auch auf PCs, Handys oder Autos angebracht werden. Für den sorgfältigen Umgang mit Chemikalien, Bedarfsgegenständen und Arzneimitteln existiert bereits eine große Zahl von gesetzlichen Bestimmungen und Kennzeichnungspflichten. Die einschlägigen Vorschriften gelten auch für Nanomaterialien. Allerdings wurden bereits in verschiedenen Bereichen Präzisierungen hinsichtlich der Nanotechnologie aufgenommen (etwa bei Lebensmittelzusatzstoffen). Die Bundesregierung und auch die Europäische Kommission haben geprüft, ob der bestehende Rechtsrahmen für einen sicheren und vorsorgenden Umgang mit Nanotechnologie ausreicht. Dies wurde jeweils bestätigt [31].

Ergänzend zu den rechtlichen Vorschriften arbeitet eine Arbeitsgruppe des *Nanodialogs* insbesondere an einem "Leitfaden für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien" für einen vorsorgenden Schutz von Arbeitnehmern, Verbrauchern und der Umwelt. Ziel ist es, dass möglichst viele Hersteller- und Anwenderfirmen sowie andere verantwortliche Akteure diesen Leitfaden in der Praxis anwenden [31].

3 Nanopharmazeutika

3.1 Nanoskalige Wirkstoffe und Arzneiformen

Nanopharmazeutika sind Wirkstoffe und Arzneiformen im nanoskaligen Bereich.

– **Nanoskalige Arzneiformen:**

Diese umfassen nanoskalige Arzneistofftransport- und -abgabesysteme („nanoparticulate drug carriers/drug delivery systems“). Die Optimierung der klassischen Arzneiformen, wie Tabletten, Kapseln oder Emulsionen, führte bereits vor vielen Jahren zu den ersten „Mikro- und Nano-Arzneiformen“. Diese Technologien wurden intensiv weiterentwickelt, so dass heute bereits eine große Anzahl nanoskaliger Arzneiformen existiert [32].

– **Nanoskalige Wirkstoffe:**

Dies sind biologisch aktive Wirkstoffe im nanoskaligen Bereich („Biologically active drug products“). Nanoskalige Wirkstoffe werden in der Regel mit Hilfe eines nanotechnologischen Verfahrens hergestellt; Überschneidungen mit biotechnologischen Verfahren sind möglich. Folgt man der Definition der Europäischen Patentamts, so müssen nanotechnologische hergestellte Wirkstoffe „eine kontrollierte geometrische Abmessung unterhalb von 100 Nanometern in mindestens einer Richtungsdimension besitzen“ [3]. Weiterhin wird für nanotechnologisch hergestellte Materialien eine neue Eigenschaft gefordert, die aus der Nanoskaligkeit resultiert, z. B. eine erhöhte Bioverfügbarkeit.

Traditionell wurde in der Pharmazie zwischen Arzneiform und Wirkstoff unterschieden. Diese Abgrenzung ist aber im Bereich der nanoskaligen Arzneiformen nicht mehr ohne weiteres möglich; so können manche nanobiotechnologisch hergestellte Wirkstoffe nur dann angewandt werden, wenn sie in entsprechende Arzneiformen (Drug Delivery Systeme) verpackt sind. Die Ursachen basieren auf Faktoren wie:

- extrem geringe Löslichkeit der neuen Wirkstoffe in biologischen Medien,
- Wirkverlust durch vorzeitigen enzymatischen Abbau,
- schwere toxische Nebenwirkungen bei Kontakt mit gesundem Gewebe,

- fehlende Mechanismen zur Überwindung physiologischer Barrieren (Blut-Hirn-Schranke, Gastrointestinal-Trakt, Zellkompartimente),
- ungenügende Pharmakokinetik und Resistenzmechanismen [33].

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Nano- und Biotechnologen in der Produktentwicklung ermöglicht eine Optimierung biopharmazeutischer und pharmakokinetischer Eigenschaften [7]. Für pharmazeutische Formulierungen sind Partikelgrößen zwischen 1 nm und 500 nm von bevorzugtem Interesse [33], denn die Anwendung nanotechnologischer u./o. biotechnologischer Methoden in Analytik und Synthese ermöglicht mittlerweile die kontrollierte Herstellung von neuartigen Wirkstoffen und Arzneiformen in dieser Größenordnung. Die Vielfalt der nanopartikulären Trägersysteme macht deutlich, dass es nicht ein grundlegendes Mastersystem für alle Formulierungsfragen gibt. Neben der Größe ist der gesamte Aufbau der Partikel, das Material und vor allem ihre Oberfläche von entscheidender Bedeutung für das Verhalten in vivo.

In der Analytik ist eine Trennung von Wirkstoff und Arzneiform bei nanotechnologisch hergestellten Pharmazeutika teilweise technisch nicht möglich. Zur Charakterisierung ist der Einsatz verschiedener physikalischer und chemischer Methoden notwendig.

3.2 Nanotechnologische Arzneiformen

Im Folgenden werden zunächst die wichtigsten nanotechnologischen Arzneiformen vorgestellt und erklärt. Der Fokus der Betrachtung richtet sich hierbei auf die verwendete Herstellungstechnologie. Unter Punkt 3.2.5 befindet sich eine Übersicht über weitere neuartige, weniger bekannte Arzneiformen, die sich z. T. noch in der Entwicklung befinden. Auf ihre komplexen Herstellungsverfahren kann hier nicht eingegangen werden.

3.2.1 Nanokapseln, Nanosphären

Nanokapseln sind feste, kolloidale Partikel mit einem Durchmesser von 10 nm bis ca. 1000 nm, bei denen der Wirkstoff von einer Polymerhülle eingeschlossen wird (Abb. 6). Nanosphären sind ebenfalls Partikel im Nanomaßstab; sie sind jedoch aus einem massiven Polymergerüst aufgebaut [34].

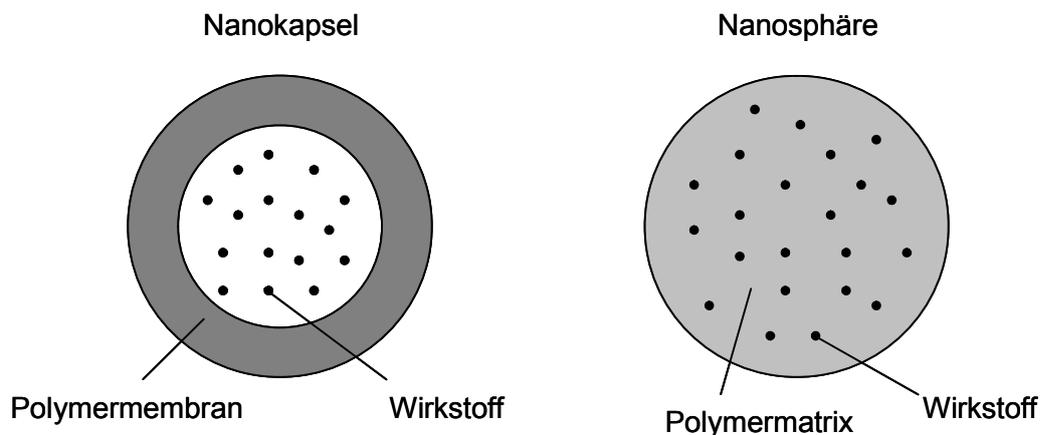


Abbildung 6: Nanokapsel und Nanosphäre - Vergleich

Als Nanoverkapselung wird das Umhüllen von kolloidalen Emulsionströpfchen oder Feststoffen zu ultrafeinen Partikeln mit einem festen Überzug bezeichnet [35]. Bei der Herstellung findet eine Grenzflächenpolymerisation statt.

Bei der Herstellung von Nanosphären werden Wirkstoffe mit Makromolekülen, wie z. B. Albumin oder synthetischen Polymeren in Lösung assoziiert. Im nächsten Schritt werden dem entstandenen Solsystem Lösungsmittelmoleküle entzogen. Dies geschieht durch Zusatz von

hydrophilen Stoffen, wie Elektrolyten (Salting-out-Verfahren), oder von Aceton (Solvent-disposition-Verfahren). Die Wirkstoffe werden dabei in die als enges Knäuel vorliegenden Nanopartikel eingeschlossen. Danach wird durch Zugabe von quervernetzenden Stoffen eine Härtung der Partikel bewirkt [35].

Nanokapseln und Nanosphären ermöglichen eine kontrollierte Freigabe der enthaltenen Wirkstoffe, dabei können andere Reaktionskinetiken als bei herkömmlichen retardierten Arzneiformen erreicht werden. Nanoverkapselte Wirkstoffe, aber auch Antigene, Antikörper und Toxine könnten für Injektionspräparate mit verlängerter Wirksamkeit eingesetzt werden [35].

3.2.2 Nanokristalle

Nanopartikel können ein verändertes Lösungsverhalten zeigen. Zum Beispiel werden Wirkstoff-Kristalle unter hundert Nanometer Größe verwendet, um die Löslichkeit zu erhöhen. Ein Verfahren zur Herstellung solcher kleinen Teilchen ist die Nano-Präzipitation (vgl. Herstellung von Quecksilber-Präzipitat-Salbe im DAB 6). Wichtig ist, dass alle Teilchen in etwa die gleiche Größe aufweisen und nicht aggregieren. Nur so können innovative Nano-Eigenschaften erreicht werden. Insbesondere ist eine Verbesserung der Löslichkeit und eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit erwünscht [36].

3.2.3 Nano-Emulsions-Technologie

Emulsionen sind heterogene Systeme bei denen eine Flüssigkeit (die innere Phase) gleichmäßig in einer anderen (der äußeren Phase) dispergiert ist [37]. Eine dritte Komponente, der Emulgator, wird als Filmbildner eingesetzt, reduziert die Grenzflächenspannung, schafft eine mechanische Barriere gegen Koaleszenz und stabilisiert dadurch die Emulsion.

Sehr feine Öl-in-Wasser-Emulsionen mit einer mittleren Tropfengröße von < 100 nm werden als Mikroemulsionen bezeichnet [35]. Die Teilchengröße der inneren Phase liegt im nanoskaligen Bereich, daher wird auch der Begriff „Nano-Emulsion“ verwendet. Bei Herstellung von Mikroemulsionen werden meist zwei verschiedene Tenside verwendet, Tensid und Kotensid. Emulsionen mit einer kleinen Tropfengröße (< 100 nm) sind thermodynamisch, also andauernd stabil, wohingegen klassische Emulsionen nur kinetisch, also für eine begrenzte Zeit stabil sind. Mikroemulsionen sind in der Regel transparent oder opaleszierend. Sie enthalten hohe Mengen an Tensiden und werden vor allem als perorale und kutane Darreichungsformen verwendet. Falls injizierbare Lipidemulsionen durch Filtration sterilisiert werden sollen,

sind Topfengrößen von 100 – 200 nm erforderlich [37]. Dies ist zum Beispiel für thermolabile Wirkstoffe interessant.

3.2.4 Liposomen:

Liposomen sind kleine mit Wirkstoffen gefüllte Ölbläschen (Lipidvesikel). Sie bestehen aus einer oder mehreren konzentrischen Doppelmembran(en) mit wässrigem Innenraum. Liposomen haben einen Durchmesser von 20 bis 100 nm (max. 3 µm) und eine Membranwandstärke von etwa 5 nm (Abb. 7).

Liposomen werden aus Phospholipiden durch Dispergieren in wässrigen Medien gebildet [35]. Durch anschließende Bearbeitung dieser so gebildeten Vesikelsuspensionen mit verschiedenen Methoden (z. B. Ultraschall, Filtermethoden) entstehen Liposomen mit definiertem Durchmesser. Durch die Verwendung unterschiedlicher Lipide können die Eigenschaften der Liposomen variieren (z. B. pH-Stabilität, gel-/flüssigkristalliner Zustand).

Liposomen können hydrophile Wirkstoffe in den wässrigen Innenraum oder in die wässrigen Zwischenschichten aufnehmen. Hydrophobe Wirkstoffe werden in die Lipidschichten eingebaut [35].

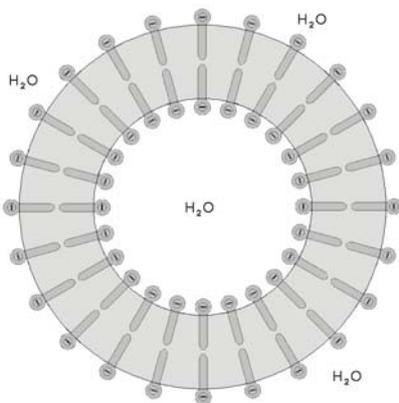


Abbildung 7: Unilamellares Liposom [38]

Die Haltbarkeit liposomaler Dispersionen ist auf maximal ca. 6 Monate begrenzt [35]. Um die Stabilität zu erhöhen, wird die Gefriertrocknung eingesetzt. Durch den Zusatz geeigneter Hilfsstoffe wird eine Aggregation bei der Redispergierung verhindert. Um den schnellen Abbau der Liposomen im Körper zu verhindern, wurden so genannte Stealth-Liposomen (lang-

zirkulierende Liposomen) entwickelt, die Lipidmoleküle enthalten, an die Polyethylenmoleküle kovalent gebunden sind [36].

3.2.5 Neuere Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin

In der Fachliteratur werden viele weitere, mit Hilfe der Nanotechnologie entwickelte Neuerungen in den Lebenswissenschaften beschrieben. Dies betrifft Diagnose und Therapie von bevölkerungsmedizinisch relevanten, aber auch von seltenen Erkrankungen. Die nachfolgende Liste gibt hierzu eine Übersicht. Die Technologien werden zum großen Teil intensiv beforscht.

Polymere [6]:

- Konjugate von Polymeren und Wirkstoffen,
- Polymer-Protein Konjugate,
- Polymer-Antikörper Konjugate,
- durch in-situ-Polymerisation hergestellte Nanomaterialien.

Biosensoren [39]:

- Kohlenstoff Nanoröhrchen,
- Nanowires,
- fulleren-basierte elektrochemische Detektion,
- optische Biosensoren auf der Basis von Metall bzw. kolloidalen Halbleiter-Kristallen,
- dendrimer-basierte elektrochemische Untersuchungsmethoden,
- Quantum Dots,
- Gold-Nano-Biosensoren.

Tumordiagnose und Behandlung [40]:

- Dendrimere,
- Nanopartikel für optisches Imaging,
- Nanogold in Therapie und Diagnose,
- magnetische und supramagnetische Partikel für Magnetic Resonance Imaging,
- Ligand Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) - Konjugierte Nanopartikel,
- Kohlenstoff Nanoröhrchen,
- multifunktionelle Nanotubes und Nanowires.

Biologische und pharmazeutische Nanomaterialien allgemein [36]:

- self-Assembled DNA Nanotubes,
- Nukleinsäure-Nanopartikel,
- Lipoplexe,
- DNA-Chitosan-Nanopartikel,
- proteinbasierte Nanopartikel aus Pflanzen,
- Peptid-Nanopartikel,
- Albumin-Nanopartikel.

Weiterhin werden nanotechnologische Verfahren bei der Herstellung und Reparatur von Gewebe und in der Molekularbiologie verwendet („Molecular imprinting“) [6].

3.3 Nanopharmazeutika - Anwendung und Beispiele

3.3.1 Anwendungsgebiete

Nanoskalige Arzneiformen bzw. Wirkstoffe können in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt werden. So können damit Fortschritte in der Heilung und Diagnostik verschiedenster Erkrankungen erzielt werden: Es gibt bereits eine Reihe von Anwendungsgebieten, in denen Patente erteilt oder Medikamente auf dem Markt bzw. in der klinischen Erprobung sind: unter anderem bei malignen Tumoren, Infektionen, Stoffwechsel-Erkrankungen wie Diabetes, Autoimmun-Erkrankungen, Transplantat-Abstoßung und bei der Therapie von Entzündung und Schmerz [6, 41, 42]. Weiterhin können nanotechnologische Formulierungen in der Dermatologie eingesetzt werden [18]. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Diagnostik in verschiedenen Bereichen der Medizin, insbesondere aber in der Onkologie.

Nanotechnologische Wirkstoffe und Arzneiformen können folgende Vorteile gegenüber herkömmlich hergestellten Arzneimitteln haben [43]:

- Verbesserung der Löslichkeit und Bioverfügbarkeit,
- Erhöhung der Aufnahme (Resorption), z. B. bei Arzneimitteln, die auf der Haut angewendet werden,
- Stabilisierung von neuartigen, aktiven Wirkstoffen (z. B. Peptide, Proteine),
- gezielter Transport von Wirkstoffen, z. B. zu Krebszellen („Drug Targeting“) oder in das ZNS (Schmerztherapie),
- kontrollierte Medikamentenabgabe an den Körper über längere Zeit („Controlled drug release“),
- Ermöglichung spezieller Diagnoseverfahren, z. B. in der Tumordiagnostik.

Eine tabellarische Übersicht über die Therapieoptionen durch Nano-Arzneiformen bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Infektionskrankheiten, Stoffwechsel-Erkrankungen) ist derzeit nur bedingt sinnvoll: Zum einen werden einige Arzneiformen, wie Liposomen und Nanopartikel, in vielen Bereichen verwendet und getestet. Zum anderen befinden sich viele innovative Arzneiformen in der Entwicklung, so dass noch nicht klar ist, bei welchen Krankheiten sie in Zukunft eingesetzt werden können. Eine Übersicht mit einer Erläuterung der Therapieoptionen durch die Nanotechnologie bei verschiedenen Erkrankungsformen findet sich bei Couvreur und Vauthier [41].

3.3.2 Beispiele

Die nachfolgenden Seiten geben einen Überblick über typische nanotechnologische Arzneimittel, die sich bereits auf dem Markt befinden bzw. in klinischer Erprobung sind [6, 44, 45]. Zunächst werden als Nano-Arzneiformen die *Liposomen*, dann die *Polymer-Arzneimittel* vorgestellt. Darüber hinaus befindet sich eine ganze Reihe weiterer Substanzen in Forschung und Entwicklung, die nicht diesen Gruppen angehören. In diesem Bereich werden die auf *monoklonalen Antikörpern basierenden Arzneimittel* dargestellt.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die Einordnung einzelner Gruppen zu den Nanopharmazeutika durchaus strittig ist. So werden Fertigarzneimittel, die monoklonale Antikörper enthalten, von verschiedenen Autoren allein aufgrund der Größe der Wirkstoffe (Antikörper besitzen i. d. R. einen „Durchmesser“ von ca. 10 – 15 nm) den Nanopharmazeutika zugerechnet. Auch *Impfstoffe* aus inaktivierten Viren (Größe 20 bis 300 nm) oder Virushüllen können ebenfalls als Nanopharmazeutika bezeichnet und mit Hilfe nanotechnologischer Analyse-Methoden charakterisiert werden.

3.3.2.1 Liposomen

Liposomen werden schon seit längerem in der Kosmetikindustrie verwendet. Diese Nanoteilchen stabilisieren aktive Wirksubstanzen in den Produkten, wobei gleichzeitig der Fettgehalt der Formulierungen hoch ist.

In der Therapie werden Liposomen zum Beispiel dazu verwendet, Zytostatika gezielt gegen Tumore einzusetzen, oder Arzneimittel gegen systemische Pilzinfektionen in den Körper zu bringen. Liposomen werden rasch in das retikuloendotheliale System aufgenommen und zirkulieren daher bei parenteraler Anwendung nicht lange im Blutkreislauf [35]. Daher wurden zahlreiche Versuche unternommen dies zu nutzen oder zu umgehen. So wurden „Stealth“ Liposomen entwickelt, die von einer Schicht von Polyethylenglykol umhüllt sind. Andere Liposomen-Formulierungen enthalten Wirkstoffkomplexe. Durch die Kombination von Wirkstoffkomplex und umgebender Arzneiform wird das Freisetzungsverhalten im Vergleich zum Wirkstoff alleine modifiziert. Solche Formulierungen können die pharmakokinetischen Eigenschaften von Wirkstoffen verbessern: Wird zum Beispiel der aktive Wirkstoff kontinuierlich abgegeben, so können wesentlich niedrigere Dosen des Wirkstoffs gegeben werden, ohne dass schwere Nebenwirkungen auftreten.

Die nachfolgende Tabelle 1 listet derzeit im Handel befindliche liposomale Formulierungen von Zytostatika und Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen auf.

Tabelle 1: Nanopharmazeutika - Liposomale Formulierungen

Produkt	Wirkstoff	Indikation	Status
DaunoXome®	Daunorubicin citrat, liposomal	Zytostatikum	Im Handel ¹⁾
Doxil®/Caelyx®	Doxorubicin hydrochlorid-PEG-liposomal	Zytostatikum	Im Handel ¹⁾
Myocet®	Doxorubicin citrat-Komplex, liposomal (zubereitete Dispersion)	Zytostatikum	Im Handel ¹⁾
AmBisome®	Amphotericin B, liposomal	Pilzinfektionen	Im Handel ¹⁾
Amphotec®	Amphotericin B-Natriumcholesterolsulfat-Komplex (1:1)	Pilzinfektionen	Im Handel ¹⁾

¹⁾ ABDA-Fertigarzneimittel- Datenbank (AE00), Stand: 14.07.2008

Dermatologische Formulierungen

In der Dermatologie kommen Cremes und Salben zum Einsatz, deren Wirkstoffe in Liposomen eingebettet sind. Auch hier kann das Nebenwirkungsprofil von Arzneimitteln durch den Einsatz nanotechnologischer Verfahren verändert werden. Zum Beispiel können bei der Therapie von Ekzemen liposomal formulierte Kortikoid-Salben zum Einsatz kommen [18]. Dies zeigen die Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten klinischen Studie: Bei einer Triamcinolonacetonid-Salbe konnte durch den Einsatz einer liposomalen Formulierung die Kortikoiddosis um 90 % reduziert werden - bei gleichem therapeutischen Effekt. Die unerwünschte Nebenwirkung „Hautatrophie“ war wesentlich geringer ausgeprägt (Reduktion der Hautdicke nach 6 Wochen Behandlung: 12,1 % bei der Liposomen-Formulierung, 21,7 % bei der bioäquivalenten Formulierung ohne Liposomen, $p = 0,007$) [46]. Liposomale Formulierungen können auch bei der Therapie der Psoriasis (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) und bei Aknetherapie (z. B. Retinoide, Antiandrogene) verwendet werden [18].

3.3.2.2 Polymertherapeutika

Viele neue Wirkstoffe, wie zum Beispiel Peptide oder Proteine, werden schnell im Körper abgebaut. Eine Möglichkeit der Stabilisierung besteht darin, Partikel mit einer Oberfläche aus Polymeren zu versehen [41]. Dadurch wird die Halbwertszeit der Wirkstoffe im Plasma erhöht und am Wirkort, z. B. in soliden Tumoren, werden erhöhte Wirkstoff-Konzentrationen erreicht. Beispiele für solche Arzneimittel sind „Polymer-Arzneimittel-Konjugate“, „Polymer-Oligonucleotid-Konjugate“ und „Polymer-Protein-Konjugate“ (Tab. 2) Allerdings sind die dieser veränderten Bioverfügbarkeit zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig verstanden. Die modifizierte Größe verhindert beispielsweise, dass die Wirkstoffe durch Makrophagen aufgenommen werden. Teilweise sind auch Arzneimittel im Handel deren Wirkstoffe Polymere sind („Polymer-Arzneimittel“).

Die große, inhomogene Gruppe der Polymertherapeutika wird den Nanopharmazeutika zugerechnet, weil die Wirkstoffe oder Arzneiformen nanoskalige Dimensionen aufweisen.

Tabelle 2: Nanopharmazeutika - Polymertherapeutika

Name	Verbindung	Indikation	Status
Polymer-Arzneimittel			
Copaxone®	Glatirameracetat: Poly (-Alanin, -Lysin, -Glutaminsäure, -Tyrosin)	Multiple Sklerose, Immun- modulator	Im Handel ¹⁾
Renagel®	Polymer aus Allylamin und 1- Chlor-2,3-epoxypropan im Verhältnis m:n	Hyperphosphatämie (Hä- modialysepatienten)	Im Handel ¹⁾
Ampligen®	Polyriboinosin- Polyribocytidinsäure	Hirntumor (Orphan drug); chronisches Erschöpfungs- syndrom	vor Marktein- führung ¹⁾
VivaGel®	Polylysin Dendrimer	Virustatikum HIV-Thera- peutikum, Vaginalgel	vor Marktein- führung ¹⁾
Polymer-Oligonucleotid Konjugate			
Macugen®	Pegaptanib (Pegyliertes Ap- tamer)	neovaskuläre (feuchte) al- tersabhängigen Makulade- generation (AMD).	Im Handel ¹⁾
Polymer-Protein Konjugate			
Oncaspar®	PEG-L-Asparaginase	Leukämie (akute, lymphati- sche)	Im Handel ¹⁾
PegIntron®	Interferon alfa-2b, pegyliert	Immunmodulator, Hepatitis C, Zytostatikum, Hepatitis B	Im Handel ¹⁾

Fortsetzung Tab. 2: Nanopharmazeutika - Polymertherapeutika

Pegasys®	Interferon alfa-2a, pegyliert	verschiedene onkologische und virale Erkrankungen, wie z.B. Hepatitis B+C, Haarzellenleukämie u. a.	Im Handel ¹⁾
Somavert®	PEG-human growth hormone ³⁾	Akromegalie	Im Handel ¹⁾
Neulasta®	Pegfilgrastim ³⁾	Neutropenie (bei Chemotherapie)	Im Handel ¹⁾
Cimzia®	PEG-antiTNF Fab ³⁾	Morbus Crohn	Im Handel ¹⁾
Polymer-Arzneimittel Konjugate			
Xyotax™	Polyglutamate-paclitaxel	Krebs: nicht kleinzelliges Lungenkarinom, Ovarialkrebs u. a.	Vor Markteinführung ¹⁾
PK 1; FCE28068	HPMA copolymer-doxorubicin ^{3) 4)}	Krebs – Brustkrebs und Dickdarmkrebs	Phase II ²⁾
PK 2; FCE28069	HPMA copolymer-doxorubicin-galactosamin ⁴⁾	Krebs (Leber)	Phase I/II ⁵⁾
PNU166945	HPMA copolymer-paclitaxel ⁴⁾	Krebs	Phase I ⁵⁾
MAG-CPT	HPMA copolymer-camptothecin ⁴⁾	Krebs	Phase I ⁵⁾
AP5280	HPMA copolymer-carboplatin Platinat ⁴⁾	Krebs	Phase I/II ⁵⁾
AP5346 ProLindac	HPMA Copolymer DACH-Platinat ^{4) 6)}	Krebs	Phase I/II ⁵⁾
CT-2106	Polyglutamate-camptothecin	Fortgeschrittene Tumore bei Erwachsenen	Phase I ⁵⁾ Phase II ²⁾
Prothecan	PEG-camptothecin ³⁾	Krebs	Phase II ²⁾

¹⁾ ABDA-Fertigarzneimittel- Datenbank (AE00), Stand: 14.07.2008

²⁾ Clinical Trial Register der U.S. National Institutes of Health <http://clinicaltrials.gov/ct2/search>

³⁾ PEG, Poly(ethylenglykol)

⁴⁾ HPMA, N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid

⁵⁾ Quelle: Duncan, R., Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. Nat Rev Cancer, 2006. 6(9): p. 688-701 [45]

⁶⁾ DACH, diaminocyclohexan

⁷⁾ Quelle: Matsumura, Y., et al., Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. Br J Cancer, 2004. 91(10): p. 1775-81 [47].

3.3.2.3 Auf monoklonalen Antikörpern basierende Nanopharmazeutika

In der Tumorthherapie werden seit über 10 Jahren neue Wirkstoffe entwickelt, die wesentlich spezifischer Tumorzellen zerstören sollen als die herkömmlichen Zytostatika. Diese neuartigen Wirkstoffe werden aufgrund der Größe ihrer Komponenten von einem Teil der Wissenschaftler ebenfalls zu den Nanopharmazeutika gerechnet. Bei ihrer Herstellung werden beispielsweise Verfahren aus dem Bereich Nano2Bio angewendet [48].

Idealerweise versucht man bei diesem „Tumor-Targeting“ eine Substanz zu entwickeln, die spezifisch an einem Molekül bindet, das nur auf der Oberfläche der Tumorzellen zu finden ist, aber nicht im normalen Gewebe. In der Realität werden aber von diesen neuartigen Wirkstoffen vor allem molekulare Strukturen angegriffen, die auf Tumorzellen – im Vergleich zu anderen Geweben oder Organen - überexprimiert sind und damit dort sehr häufig vorkommen [44].

Immunokonjugate bestehen aus zwei ursprünglich separaten Komponenten: Der eine Teil vermittelt die Wirkung (therapeutisch oder diagnostisch), der andere führt die spezifische Bindung herbei.

Folgende *therapeutisch wirksame Komponenten* von Immunokonjugaten wurden bisher gefunden:

- Toxine,
- zytotoxische Chemikalien,
- pharmazeutische Wirkstoffe,
- Radionuklide,
- Substanzen, die die Genexpression blockieren,
- Viren, die eine Auflösung der (Krebs-)Zelle bewirken („lytische“ Viren).

Bei Diagnostika emittiert die funktionelle Komponente der Immunokonjugate ein spezifisches Detektionssignal.

Die zweite Komponente vermittelt die *spezifische Bindung*. Typischerweise ist dies ein monoklonaler Antikörper. Es wurden aber auch andere Komponenten erforscht, wie Antikörper-Fragmente oder bispezifische Antikörper, die sowohl an die Zelle als auch an die funktionelle Komponente binden. In den letzten Jahren wurden weitere Liganden-Typen entwickelt, die spezifischer als Antikörper auf der Zelloberfläche anbinden. Zielmoleküle auf der Zelloberfläche sind dabei zum Beispiel neu entdeckte Bindungs-Peptide [44].

Eine ganze Reihe von Immunokonjugaten wurde bereits in Klinischen Studien (Phase I/II) eingesetzt. Allerdings werden bisher nur wenige Substanzen in der Therapie verwendet und

ihr Einsatz ist fast immer auf Leukämien begrenzt. Die Gründe dafür sind sehr unterschiedlich; einen Überblick hierzu gibt der Review-Artikel von Brumlik [44].

In der nachfolgenden Tabelle sind Nanopharmazeutika aufgeführt, die sich derzeit im Handel bzw. in Phase II-Studien befinden. Eine ganze Reihe weiterer potentieller Wirkstoffe befindet sich in der Entwicklung.

Tabelle 3: Nanopharmazeutika - auf monoklonalen Antikörpern basierende Produkte

Antikörper	Target	Wirkstoff	Indikation	Status
Therapeutische Antikörper				
Rituxan®	CD20	Rituximab (CHO-Zellen)	CD20, Non-Hodgkins Lymphom	Im Handel ¹⁾
Herceptin®	HER2	Trastuzumab (CHO-Zellen)	HER2, Brustkrebs	Im Handel ¹⁾
Antikörper-Arzneimittel Konjugate				
Mylotarg®	CD33	Gemtuzumab ozogamicin	Leukämie (akut-myeloische)	Im Handel ¹⁾
Radioimmunotherapeutika				
Bexxar®	CD20	[131I] Iod tositumomab (112 Curie)	Non-Hodgkin's Lymphom	Im Handel ¹⁾
Zevalin Kit®	CD20	[90Y]Yttrium Ibritumomab tiuxetan (CHO-Zellen)	Non-Hodgkin Lymphoma	Im Handel ¹⁾
Immunotoxine				
Anti-B4-blocked ricin	CD19	blocked ricin	Non-Hodgkin's lymphom	Phase II ²⁾
Targeted immunotoxin				
Anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)	CD25	Pseudomonas exotoxin fusion protein	Haematological malignancies	Phase I/II ²⁾

¹⁾ ABDA-Fertigarzneimittel- Datenbank (AE00), Stand: 14.07.2008

²⁾ Literatur: Brumlik, M.J., et al., Trends in immunoconjugate and ligand-receptor based targeting development for cancer therapy. Expert Opin Drug Deliv, 2008. 5(1): p. 87-103 [44]

3.3.2.4 Nanopartikel als Kontrastmittel

Nanotechnologisch hergestellte Substanzen werden auch in der Diagnostik von Tumoren verwendet. Hierbei werden spezifische Eigenschaften der nanotechnologisch hergestellten Substanzen genutzt:

So erhalten Patienten bei der Diagnostik von Lebererkrankungen Infusionen mit Eisenoxiden, die mit hochmolekularen Biopolysacchariden (Dextranen) umhüllt sind. Diese Mikro- bzw. Nanopartikel werden in die Leber und die Milz aufgenommen und verändern dort - zeitabhängig - die Kontraste in den jeweiligen Geweben. Damit können mit Hilfe der Magnetresonanztomographie („Kernspin“) z. B. dynamische Untersuchungen zur Funktionsfähigkeit des Leberparenchyms oder der Tumolvaskularität durchgeführt werden [49]. Ein weiteres Beispiel ist die Diagnostik der Nierenfunktion: Die Filtrationsleistung der Nieren kann mit Hilfe nanotechnologisch hergestellter Substanzen (Gadopentetat Dimeglumin) getestet werden, die ähnliche Eigenschaften wie Inulin haben, das in der Nierendiagnostik verwendet wird [50].

Tabelle 4: Nanopartikel als Kontrastmittel

Produkt	Stoff	Indikation	Status
Endorem®	Eisen (II,III)-oxide (paramagnetisch)	Kernspintomographie- Kontrastmittel	Im Handel ¹⁾
Gadopentetat Insight®	Gadopentetsäure dimeglu- min/Gadolinium(III)-Ion ²⁾	Diagnostikum (Kernspintomographie)	Im Handel ¹⁾

¹⁾ ABDA-Fertigarzneimittel- Datenbank (AE00), Stand: 14.07.2008

²⁾ Weitere Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Omniscan® (Gadodiamid), Magnevist® (Gadopentetsäure), MultiHance® (Gadobensäure dimeglumin), ProHance® (Gadoteridol) und das in der EU nicht zugelassene OptiMARK® (Gadoversetamid).

3.3.2.5 Nanopartikel als Drug-Carrier

Durch den Einsatz nanotechnologischer Herstellungsverfahren kann die Verträglichkeit von Tumorthapeutika verbessert werden. Beispielsweise wird das bei Brustkrebs eingesetzte Taxol (Paclitaxel) bei Infusionen besser vertragen, wenn die Wirksubstanz an Albumin gebunden ist [51], denn dann kann auf den Einsatz von Lösungsmitteln verzichtet werden. Weitere ähnliche Substanzen, z. B. mit Rapamycin und Docetaxel sind in Entwicklung.

Tabelle 5: Nanopharmazeutika - Nanopartikel als Drug-Carrier

Produkt	Stoff	Indikation	Status
Abraxane®	Paclitaxel, albumingebunden	Ovarialkarzinom, Mamma- karzinom u. andere Karzi- nome	Im Handel ¹⁾

¹⁾ ABDA-Fertigarzneimittel- Datenbank (AE00), Stand: 14.07.2008

3.4 Abwehr von Arzneimittelrisiken bei Nano-Pharmazeutika

3.4.1 Zulassung

Grundsätzlich unterliegen Fertigarzneimittel der Zulassungspflicht. Damit ein Zulassungsbescheid erteilt werden kann, sind vom Hersteller umfangreiche Unterlagen, z. B. zu den Ergebnissen der analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung vorzulegen. Diese strengen Richtlinien werden auch bei Arzneimitteln angewandt, die durch ein nanotechnologisches Verfahren hergestellt werden. Zudem gibt es umfangreiche Dokumentationspflichten zu den Methoden der Qualitätskontrolle bei der Herstellung.

Die durch Anwendung von Nanoprodukten spezifisch aufgeworfenen Fragen betreffen z. B. die Reaktion von Körperzellen auf eindringende Nanopartikel und deren Bestandteile, die sich im Zellinneren ansammeln können, die Überwindung der Blut-Hirn-, Blut-Liquor- oder Blut-Plazenta-Schranke oder die Art und Weise, wie der menschliche Körper diese Produkte zu erkennen und auszuscheiden vermag. Tests hierzu werden bei den pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen durchgeführt. Ob mögliche Verunreinigungen von Nanoarzneimitteln eine toxikologisch bedeutsame Rolle spielen können, muss in der analytischen Prüfung dokumentiert werden.

Oft werden Nanoarzneimittel zu dem Zweck hergestellt, die Bioverfügbarkeit und die Wirksamkeit gezielt zu erhöhen bzw. um eine Freisetzung des Wirkstoffs direkt am Wirkort zu ermöglichen („Drug Targeting“). Diese Auswirkungen auf Patienten sollen zu nebenwirkungsärmeren Therapien führen. Da nanotechnologische Produkte ihre Wirkung im Organismus gezielt entfalten, werden sie in geringeren Mengen als herkömmliche Wirkstoffe produziert und eingesetzt. Mögliche negative Folgen, z. B. Überdosierungen aufgrund einer geringeren therapeutischen Breite, sind im Rahmen der Zulassung abzuklären. Die Pharmakokinetik von Wirkstoffen, die mit Nanopartikeln verabreicht werden, ist heute erst ansatzweise bekannt. Hier besteht noch großer Forschungsbedarf.

Beispiel „Liposomen“

Im Folgenden wird am Beispiel „Liposomen“ aufgelistet, welche kritischen Parameter die Qualität von nanotechnologischen Arzneiform definieren können. Wichtig ist, dass liposomale Formulierungen eine definierte Qualität aufweisen, die von Charge zu Charge nicht variiert. Die dazu notwendigen Spezifikationen müssen auf der Basis der wissenschaftlichen Evidenz festgelegt werden [52]. Auf die Techniken der physikalischen Charakterisierung von Liposomen wird im Kapitel 5.4 eingegangen.

Tabelle 6: Liposomen als Pharmazeutika: Kritische definierende Parameter [52]

Entwicklung der Formulierung

- Optimierung der Formulierung
- in vitro - in vivo Beziehung
- Biopharmazie
- Pharmazeutische Aspekte wie
 - Suspensionsvermögen
 - Stabilität während des Gebrauchs
 - Kompatibilität, z.B. mit Infusionslösungen

Analytik: Entwicklung spezifischer Test-Prozeduren

- Größenverteilung
- Ladung auf der Oberfläche
- Lamellarität (eine, zwei, viele Lamellen)
- Fluidität der Doppelmembranen
- Art der Wirkstoff-Liposomen-Interaktion
- Verunreinigungen in Wirkstoff und Lipiden (Abbau-/Nebenprodukte)
- Durchlässigkeit der Liposomen für den Wirkstoff
- Freisetzungverhalten in vitro
- Stabilität von Arzneimittel und Arzneiform
 - Physikalische: Aggregation, Sedimentation, Verschmelzung,
 - Chemische: Phospholipid- oder Cholesterinhydrolyse, Oxidation
- Rheologische Eigenschaften der Liposomen-Dispersion
- Sterilität
- Pyrogenität

Herstellung

- Charakterisierung der Inhaltsstoffe (Wirkstoffe, Lipide, Hilfsstoffe)
- Herstellungsprozess
- Sterilisierung oder Validierung des aseptischen Prozesses
- Lyophilisierung (falls zutreffend)

Validierung

- Prozess-Validierung
- Validierung der analytischen Methoden

Klinische Pharmazie

- Beziehung zwischen klinischen Outcomes und der Formulierung
-

3.4.2 Pharmakovigilanz

Nach der Zulassung unterliegen Arzneimittel einer ständigen, weiteren Überwachung. Möglicherweise auftretende Langzeitfolgen und nicht vorhersehbare Nebenwirkungen werden beobachtet und dokumentiert (z. B. allergische Reaktionen bei sensiblen Personen). Hierzu gehören beispielsweise das Auftreten mutagener oder kanzerogener Effekte (z. B. bei Tumormedikamenten) und Folgen für das ungeborene Kind. Wie bei jedem anderem Arzneimittel können bei Nanopharmazeutika unerwartete Interaktionen mit Nahrungsbestandteilen oder anderen Medikamenten auftreten.

3.4.3 Ausblick

Es bleibt abzuwarten, ob im Bereich der nanotechnologisch hergestellten Arzneimittel Fälschungen verbreitet werden. Hochpreisige, innovative Produkte unterliegen einem höheren Risiko als Standard-Medikationen. So wurden z. B. beim Zytostatikaskandal 2007 aus dem Ausland Zytostatika importiert und weiterverarbeitet, die in Deutschland nicht zugelassen waren. Den Krankenkassen entstanden dabei hohe Schäden, weil die im Ausland erworbenen Präparate zu den höheren deutschen Preisen abgerechnet wurden.

Problematisch kann in diesem Zusammenhang sein, dass in den Fälschungen die wirkbestimmenden Arzneistoffe in exakter Konzentration vorhanden sein könnten, aber die teure, technologisch aufwendige Herstellungstechnologie nicht verwendet wird. Solche Fälschungen sind mit herkömmlichen chemisch analytischen Methoden schwer nachweisbar und gefährden den Patienten durch nicht erkannte Unterdosierungen oder unzureichende Wirkungen der Medikamente. Standardverfahren zur vereinfachten Analytik von Nanoarzneistoffen existieren bis jetzt nicht.

Weiterhin ist nicht klar, ob in Zukunft bei nicht mehr patentgeschützten, nanotechnologisch hergestellten Generika-Arzneimitteln eventuell große Qualitätsunterschiede auftreten können, die einen spezifischen Überwachungsaufwand zum Schutz der Patienten und Verbraucher erfordern. Eventuell müssen für nanotechnologisch hergestellte Arzneimittel bei Bioäquivalenzstudien zur Zulassung von Generika andere Maßstäbe angelegt werden als bei Nachahmerpräparaten von niedermolekularen, chemisch hergestellten Medikamenten. Ähnlich wie bei „Biosimilars“ wären damit klinische Studien mit relativ hohen Patientenzahlen erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Generika zu belegen.

4 Nanotechnologie in angrenzenden Bereichen

4.1 Kosmetika

Bei der Produktion von Kosmetika und Körperpflegemitteln wird die Nanotechnologie schon seit längerem eingesetzt. Dabei lassen sich hauptsächlich zwei Nanotechnologietypen unterscheiden:

- Lösliche Nanopartikel, die bei der Anwendung in der Haut in ihre molekularen Komponenten zerfallen (z.B. Liposomen, Nanosomen)
- Unlösliche Partikel (z.B. anorganische Pigmente wie Titandioxid, Zinkoxid)

Der erstgenannte Typ von Nanopartikeln wird hauptsächlich in Hautpflegeprodukten (z.B. in Produkten zur Vorbeugung der Hautalterung) verwendet, der zweite Typ vor allem in Sonnenschutzmitteln.

Haupteinsatzgebiet der Nanotechnologie in Kosmetika ist die Verwendung anorganischer Nanopartikel, wie Titandioxid (TiO_2) und Zinkoxid (ZnO), als UV-Filter mit „transparenter“ Optik. Der Vorteil der nanopartikulären Struktur besteht darin, dass hier der unerwünschte „Weißeleffekt“ (= weißlicher Film auf der Haut nach dem Auftragen), der bei der Verwendung anorganischer UV-Filter mit größerer Partikelgröße eintritt, vermieden wird [53].

Organische nanopartikuläre Substanzen werden oft speziell entwickelt, um spezifische, zielgerichtete Wirkungen von Kosmetika zu erreichen. Dies führt zum einen zur Entwicklung von aktiven Wirkstoffen mit spezifischen Eigenschaften und zum anderen zur Entwicklung von Transportvehikeln für andere Substanzen. Zu letzteren gehören beispielsweise Liposomen, die teilweise Größen unter 100 nm erreichen. Liposomen bestehen aus einer Phospholipid-Doppelschicht, die mit hydro- und lipophilen Wirksubstanzen beladen werden können und die den transportierten Wirkstoff in der Haut wieder freisetzen.

Weitere Beispiele für den Einsatz von Nanomaterialien in Kosmetika sind Nanoteilchen aus Silicium und organisch aktive Nanoprodukte, die zukünftig zusammen mit Calciumphosphat in der Zahnpflege eingesetzt werden sollen [53].

Nutzen und Risiko von Nano-Kosmetika

Im Gegensatz zu Arzneimitteln werden Kosmetika nicht zugelassen. Bei der Beurteilung, ob Kosmetika verkauft werden dürfen, stehen der Gesundheitsschutz und der Schutz vor Täuschung im Mittelpunkt (§§ 26-27 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch – LFGB). In der Kosmetikverordnung (KosmetikV) wird geregelt, welche Stoffe nicht zur Kosmetikherstellung verwendet werden dürfen bzw. welche Farbstoffe, Konservierungsmittel und UV-Filter zulässig sind. Darüber hinaus sind für eine Reihe von Wirkstoffen Höchstmengen und Anwendungsbeschränkungen festgelegt. Grundsätzlich muss der Hersteller die Sicherheit und Rechtskonformität seiner Produkte gewährleisten. Da Kosmetika wie erwähnt vor der Vermarktung keiner Zulassung bedürfen, besteht für den verantwortlichen Inverkehrbringer die rechtliche Verpflichtung vor der Vermarktung die Sicherheit des Erzeugnisses durch eine Sicherheitsbewertung überprüfen zu lassen. Zu diesem Zweck muss ein Fachmann anhand der toxikologischen Daten der Inhaltsstoffe und der Exposition das Produkt bewerten.

Wichtig bei der Risikobeurteilung von in Kosmetika enthaltenen Nanoteilchen sind wissenschaftliche Untersuchungen, die zeigen, ob Nanopartikel in die Haut eindringen können. So ist das Verhalten von Nanopartikeln aus Titandioxid und Zinkoxid auf der Haut gut untersucht. In mehreren Studien wurde bestätigt, dass Nanopartikel nicht in gesunde Hautzellen des Menschen eindringen [4]. Titandioxid ist - unabhängig von der Teilchengröße - in der Europäischen Union als UV-Filter zugelassen, wohingegen Zinkoxid für den Einsatz als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln eine vorläufige Genehmigung besitzt, die jedes Jahr verlängert wird [53]. Für beide Substanzen werden vom SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) der EU weitere Daten und Testergebnisse gefordert [54]. Im Falle von nanopartikulärem Zinkoxid sollen mögliche phototoxische Effekte durch In-vivo-Tests geklärt und Daten über die perkutane Absorption ergänzt werden. Darüber hinaus werden für die Bewertung von Titandioxid zusätzliche Untersuchungen empfohlen, um zu klären, ob Nanopartikel durch geschädigte Haut (z.B. bei Sonnenbrand) eindringen können.

4.2 Lebensmittel und Bedarfsgegenstände

In vielen Lebensmitteln sind von Natur aus Bestandteile vorhanden, die nur wenige Nanometer groß sind. Lebensmittel werden schon längere Zeit Ver- und Bearbeitungsprozessen unterzogen, bei denen Nanoteilchen entstehen (Gelieren, Emulgieren, Homogenisieren). Da hierbei jedoch keine neuartigen Eigenschaften entstehen, werden solche Prozesse nicht der Nanotechnologie zugeordnet [55].

Lebensmitteltechnologie

Die moderne Nanotechnologie bietet für die Lebensmittelindustrie interessante Anwendungsmöglichkeiten und ein großes Marktpotential. Lebensmitteltechnologisch könnten Nano-Stoffe vor allem als In-Prozess-Materialien, z. B. als Hilfsstoffe in der Riesel- und Emulsionstechnologie, oder als Zusatzstoffe bzw. Verpackungsmaterialien eingesetzt werden. Durch Beeinflussung physikalischer Eigenschaften, wie etwa der Fließfähigkeit von Nahrungsmittelpulvern, können Produktionsprozesse optimiert und Kosten eingespart werden [13]. Es gibt erste Überlegungen, mit Hilfe von Nanobiotechnologie die Stabilität und Lebensdauer von Lebensmitteln zu verbessern, die Bioverfügbarkeit von wichtigen Inhaltsstoffen zu erhöhen, sowie optische Eigenschaften, Geschmack und Konsistenz zu verändern [13]. So können durch Nanoverkapselung Mikronährstoffe, die ohne eine entsprechende Vorbehandlung oxidiert werden, stabilisiert werden. Nanotechnologische Verfahren können auch eingesetzt werden, um Aggregation und Verklumpen von zugesetzten Stoffen zu verhindern. Klare Getränke und fettarme Lebensmittel können durch solubilisierete, amphiphile Lebensmittelfarben gefärbt werden.

Bioverfügbarkeit

Bei Funktionellen Lebensmitteln („Functional Food“ bzw. „Nutriceuticals“) kann man die Nanotechnologie nutzen, um Lebensmitteln beigefügte bioaktiven Substanzen im Körper besser wirksam werden zu lassen. Nanotechnologische Formulierungen sind vor allem interessant für Mikronährstoffe, wie die Vitamine A, D, E und K (fettlösliche Vitamine), β -Carotin, Lycopin, Lutein und Omega-3-Fettsäuren. Neben Wasser-in-Öl Emulsionen, in denen die Mizellen dieser Substanzen ca. 200 nm klein sind, können auch so genannte „Solubilisate“ mit einer Teilchengröße von 20 – 30 nm eingesetzt werden (Vitamine, Farbstoffe).

Verpackung und Lebensmittelbedarfsgegenstände

Nanoskalige Materialien können auf bzw. in Lebensmittelbedarfsgegenständen, wie Verpackungsmaterialien, oder als Prozessmaterialien verwendet werden. Neuartige Eigenschaften von Verpackungsmaterialien durch Nanotechnologie können z. B. antimikrobielle Oberflächen, Packstoffe mit integrierten Indikatoren (Unterbrechung der Kühlkette) oder mit neuen Barriereigenschaften (UV-Absorption) sein. Entsprechende Produkte, wie zum Beispiel transparente Folien mit Titandioxid (TiO₂), die vor UV-Strahlung schützen sollen, sind bereits auf dem Markt. Auch natürliche Nanomaterialien können in der Verpackungstechnologie verwendet werden. So können z. B. Tonpartikel als „Nanofüllstoffe“ bei der Herstellung von Verpackungen für Lebensmittel zugesetzt werden, um diese zu verstärken [56].

Nanobeschichtete Prozessmaterialien könnten die Oberflächenbeschaffenheit und die Reinigungsfähigkeit von Anlagen und Bedarfsgegenständen bei der Lebensmittelherstellung verbessern. Für den Endverbraucher finden sich im Handel beispielsweise mit Nano-Silber beschichtete Bedarfsgegenständen für den Haushalt (Frischhaltedosen, Schneidbretter, Kühlschränke).

Mehr als 200 Firmen sollen weltweit bereits im Bereich Nanotechnologie in Lebensmitteln tätig sein, insbesondere in USA, Japan und China. Die Anzahl der Patente in diesem Bereich wächst ständig [57]. In welchem Ausmaß diese derzeit bei der Lebensmittelherstellung verwendet werden, ist nicht bekannt.

Produkte im Lebensmittelbereich sind beispielsweise in der Online-Datenbank für Nanoprodukte am „Woodrow Wilson International Center for Scholars“ in Washington unter <http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/> gelistet.

In der folgenden Tabelle 7 sind Möglichkeiten der Anwendung von nanotechnologischen Verfahren in der Lebensmittelindustrie zusammengefasst:

Tabelle 7: Nanopartikel und nanostrukturierte Materialien in der Lebensmittelindustrie und Anwendungsmöglichkeiten (modifiziert nach [45])

Kategorie	Nanopartikel, nanostrukturierte Materialien	Anwendungsmöglichkeiten
Lebensmittelherstellung	Nanokapseln (Mizellen, Liposome) Nanoemulsionen Nanoröhrchen und Nanokugeln aus Milchprotein	Verkapselung, Verbesserung der Löslichkeit, Schutz und kontrollierte Abgabe von Inhaltsstoffen; Anwendung z. B. für „Nutraceuticals“ bzw. „Functional Food“
	Membrane	Wasseraufbereitung, Filter
	nanokeramische Beschichtungen	Reinigung und Frischhaltung von Frittieröl
	Nanopulver	Heilkräuterzusätze
	Nano-Lycopin	Antioxidans für Nahrungsergänzungs- und Lebensmittel
	Nano-Beta-Carotin	Farbstoff für Getränke
	Nano-Siliziumdioxid	Lebensmittelzusatzstoff und Verarbeitungshilfsstoff
	TiO ₂ , SiO ₂ , CaO, ZnO, MnO	Überzug von Süßwaren
Verpackung	Nanokomposite, Nanopartikel, (Silber, Titandioxid, Siliziumdioxid, Nano-Ton)	Folien, Verpackungscontainer, PET-Flaschen
Sicherheit und Sensortechnik	Nano-Cantilever (Messnadeln), Nanodrähte	Sensoren zum Aufspüren von Krankheitserregern, Chemikalien, Giften
	Nano-Silber	Antibakterielle Beschichtungen in Haushaltsgeräten

Nutzen und Risiko von nanotechnologisch hergestellten Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen

Nanotechnologie im Bereich Lebensmittel ist ein sensibles Thema. Welche Bedeutung die Nanotechnologie im Lebensmittelsektor in Europa bis jetzt erlangt hat ist unklar. Der Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e. V. erklärt in seinem Sachstands- und Positionspapier „Nanotechnologie im Lebensmittelbereich“, dass gegenwärtig in diesem Bereich neue Produkte „keine Marktbedeutung“ haben [58]. Wohingegen der BUND und Friends of Earth Germany in ihrer Veröffentlichung „Aus dem Labor auf den Teller“ ausführlich auf die Nutzung der Nanotechnologie im Lebensmittelsektor eingehen [29]. In dieser Publikation wird allerdings eine nicht gerechtfertigte, erweiterte Definition von Nanomaterialien verwendet, die auch Teilchengrößen von > 100 bis 300 nm umfasst. Hersteller befürchten wie in der Gentechnik eine pauschale Ablehnung von Produkten, die Nanomaterialien enthalten. Fundierte Informationen sind nur spärlich vorhanden und viele Fragen zum Verbraucherschutz sind noch offen [55].

Die Verwendung nanoskaliger Substanzen als Lebensmittelzutaten zu technischen Zwecken ist an die vorherige Genehmigung als Lebensmittelzusatzstoff gebunden [53]. Mizellen und so genannte Solubilisate im Nano-Maßstab, die in der Lebensmitteltechnologie verwendet werden können, sind meist vollständig biologisch abbaubar. Aufgrund der rascheren und vollständigeren Resorption von sehr kleinen Teilchen in den Körper ist aber insbesondere bei fettlöslichen Vitaminen immer an die empfohlenen täglichen Höchstzufuhrmengen zu denken. Aufgrund der besseren Resorption von Nanosubstanzen sind hier ggf. neue Grenzwerte sinnvoll. Basis für hierfür sind gesicherte Angaben zur Bioverfügbarkeit der neuartigen Nano-Lebensmittel. In diesem Zusammenhang könnten Abgrenzungsfragen zu Arzneimitteln auftreten.

Inwieweit nanotechnologisch hergestellte Lebensmittel unter die Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (Novel Food Verordnung der EU, NFV) fallen, ist noch nicht klar. Hier kommt vor allem eine Einstufung nach Art 1 Abs. 3 NFV in Frage [53].

Bei Bedarfsgegenständen ist per Gesetz (§ 30 LFGB) festgeschrieben, dass von ihnen bei bestimmungsgemäßem oder vorauszusehendem Gebrauch keine gesundheitliche Gefährdung ausgehen darf. Wenig ist jedoch darüber bekannt, inwieweit Nanomaterialien aus Verpackungen in Lebensmittel übergehen oder ob nano-beschichtete Kochgeräte über einen längeren Zeitraum Nanoteilchen abgeben, die in der Umwelt persistieren.

5 Analytik von Nanomaterialien

5.1 Charakterisierung von Nanomaterialien

Nanomaterialien erfordern aufgrund ihrer kleinen Strukturen eine besondere Analytik. In der Regel werden Nanomaterialien mit Hilfe von *physikalischen und chemischen* Analyseverfahren charakterisiert.

Von großer Bedeutung ist hierbei die *Aufbereitung der Proben*, denn hierbei können sich Artefakte bilden bzw. die Nanoteilchen können aggregieren [10]. Nach der Konsistenz der untersuchten Materialien kann man grundsätzlich zwischen festen Substanzen (wie Pulver, Nanokapseln, Nanoteilchen), halbfesten Zubereitungen (Cremes, Emulsionen) und Lösungen unterscheiden.

Die Analytik kann an frisch hergestellten Nanomaterialien, an Fertigarzneimitteln bzw. fertigen Nanoprodukten oder nach der Aufnahme in den Körper (in Körperflüssigkeiten oder in Geweben) durchgeführt werden. Selten können Nanomaterialien bzw. Stoffgemische mit Nanoteilchen direkt analysiert werden. Am einfachsten gelingt dies noch mit feinen Partikeln, wie beim Feinstaub oder bei Pulveraerosolen. Meist ist aber eine Vorbehandlung bzw. die Anwendung eines mehr oder weniger aufwendigen Trennverfahrens nötig. Hierbei kommen chromatographische bzw. elektroforetische Verfahren, ein Mischsystem aus beiden Verfahren (AF4) oder die Ultrazentrifugation zur Anwendung. Die physikalischen Methoden, die zur Analyse der Nanomaterialien angewandt werden, erfordern ebenfalls oft eine aufwändige Probenaufbereitung: Den Proben muss das Wasser entzogen werden, die Teilchen werden mit dünnen (Gold-) Schichten bedampft oder sie werden mit Hilfe spezieller kryotechnologischer Verfahren tiefgekühlt. Häufig ist ein Schneiden der Materialien erforderlich.

Sind die biologischen Systeme und die Nanoteilchen, die analysiert werden sollen, sehr ähnlich, dann ist die Trennung von beiden entweder nicht möglich oder eine große Herausforderung. Bei genauer Kenntnis der Zusammensetzung der Probe ist die Anwendung elektronenmikroskopischer Verfahren möglich. Dann werden die ganzen Biomaterialien mit den darin enthaltenen Nanoteilchen präpariert und untersucht [10].

Grundsätzlich können folgende *Eigenschaften von Nanomaterialien* untersucht werden:

- Größe,
- Größenverteilung,
- Oberflächenbeschaffenheit,
- Form, Porosität, (Kristall-) Struktur,
- Reinheit,
- chemische Zusammensetzung (auf der Oberfläche und im Inneren der Nanopartikel),
- Oberflächenchemie,
- Ladung,
- Aggregationsstatus.

Bei der Analytik von Nanomaterialien im Bereich Verbraucherschutz sind insbesondere die *toxikologischen Eigenschaften*, aber auch *Identität und Reinheit* von Bedeutung. Je nach Art der analytischen Fragestellung müssen mit den angewandten Methoden valide Aussagen über *Größe bzw. Größenverteilung* möglich sein. Bei der Größenverteilung ist zu beachten, dass Änderungen im Zeitverlauf stattfinden können und die statistische Verteilung der Nanoteilchen evtl. nicht gleichförmig in der gesamten Probe vorliegt.

Weiterhin ist bei Messungen zu berücksichtigen, dass Nanoteilchen natürlich in unserer Umgebung, auch direkt am Menschen, vorkommen. Daher muss bei vielen Messverfahren ein „Hintergrundrauschen“ berücksichtigt werden. Zudem müssen die Analysegeräte bei der Herstellung z. T. aufwändig gereinigt werden, und beim Betrieb der Anlagen müssen bestimmte Anforderungen eingehalten werden.

5.2 Analysemethoden

Nachfolgend werden wichtige physikalische bzw. physikalisch-chemische Analyseverfahren für Nanopartikel kurz beschrieben bzw. aufgeführt. Eine Übersicht über die Anwendbarkeit elektronenmikroskopischer und spektroskopischer Verfahren gibt Tabelle 8. Zu beachten ist, dass einige Verfahren nur bei metallischen Verbindungen bzw. Halbleitern eingesetzt werden können.

5.2.1 Trennverfahren

Um Nanopartikel von kleineren Molekülen und größeren Aggregaten zu trennen, können verschiedene Trennverfahren eingesetzt werden. Eine spezielle Methode in der Analyse von pharmazeutischen Substanzen ist die

- *Assymmetrische Feldflussfraktionierung AF4 bzw. FIFFF (Assymmetric Flow Field Flow Fractionation)*

Das Prinzip der Trennung der Partikel und Polymere (Größe 1 nm bis 100 µm) erfolgt ausschließlich aufgrund der Diffusionskoeffizienten bzw. der Größe in einem speziellen Strömungskanal ohne stationäre Phase. Der Flusskanal wird mit geeigneten Detektoren kombiniert als Baukastensystem angeboten.

Andere wichtige Trennverfahren sind die Ultrazentrifugation, die Elektrophorese und chromatographische Methoden wie:

- Molekulare Sieb Chromatographie,
- Gel-Permeations-Chromatographie (GPC),
- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).

5.2.2 Spektroskopische Methoden

Zur Analyse von Nanomaterialien werden eine Reihe spektroskopischer Messmethoden verwendet. In der praktischen Anwendung werden die suspendierten Proben mittels geeigneter Verfahren (siehe 5.2.1) aufgetrennt und dann über mehrere, verschiedene Detektoren identifiziert. Wichtige Detektionsverfahren sind:

– *Dynamische Lichtstreuung DLS (Dynamic Light Scattering)*

Diese Analysemethode wird häufig bei Polymeren und Biopolymeren, wie zum Beispiel bei der Proteinkristallographie, angewandt, um den hydrodynamischen Radius der Moleküle zu bestimmen. Dabei wird ein Laserstrahl auf die Makromoleküle in einer gelösten, bzw. suspendierten Probe gerichtet. Aufgrund der Brownschen Molekularbewegung können Veränderungen der Streulicht-Intensität beobachtet und ausgewertet werden. Eine ähnliche Methode ist das MALS-Verfahren (Multiple Angle Laser Scattering), bei der das entstehende Streulicht aus verschiedenen Winkeln gleichzeitig detektiert wird.

– *Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie FTIR*

Die FTIR-Spektroskopie ist eine besondere Variante der bekannten IR-Spektroskopie. Dabei werden mit einem besonders angeordneten Interferometer, dem Michelson-Interferometer, Interferogramme erzeugt. Aus diesen werden über besondere mathematische Verfahren, den Fourier-Transformationen, IR-Spektren berechnet. Die Methode besitzt gegenüber der herkömmlichen IR-Spektroskopie etliche Vorteile, wie zum Beispiel wesentlich kürzeren Messzeiten und ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis.

Folgende weitere spektroskopische Methoden können in der Nanoanalytik eingesetzt werden:

- *Ramanspektroskopie (RS)*,
- *Kernresonanzspektroskopie (NMR)*,
- *UV/Vis-Spektroskopie (UV/Vis)*,
- *ICP-MS-Spektroskopie (Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma)*,
Elektronenspin-Resonanz Spektroskopie (ESR).

5.2.3 Elektronenmikroskopische Methoden

Erst die Fähigkeit, mit Hilfe der Elektronenmikroskopie Objekte auf einer Größenskala von Nanometern untersuchen zu können, ermöglichte es, Objekte dieser Skala auch herzustellen. Daher stehen direkt abbildende Mikroskopieverfahren und die Rasterelektronenmikroskopie an erster Stelle der Verfahren zur morphologischen Charakterisierung nanoskaliger Strukturen [59]. Folgende wichtige Verfahren werden hierbei unterschieden:

– *Transmissionselektronenmikroskopie TEM (Transmission Electron Microscopy)*

Ein Transmissionen-Elektronenmikroskop ist analog zu einem Lichtmikroskop aufgebaut. An Stelle der Lichtquelle wird eine Elektronenquelle verwendet. Die Fokussierung des Elektronenstrahls erfolgt mit elektromagnetischen Linsen und als optischer Detektor wird ein phosphoreszierender Schirm bzw. ein so genannter Elektronenvervielfacher verwendet. Die Transmissions-Elektronenmikroskopie ist nur für sehr dünne Substrate anwendbar, da für die Transmission eine hohe Elektronenenergie nötig ist. Die Eigenschaften von sehr dünnen Schichten unterscheiden sich aber in der Regel sehr von denen der Volumen-Materie.

– *Rasterelektronenmikroskopie SEM/REM (Scanning Electron Microscopy)*

Bei der Raster-Elektronenmikroskopie wird ein mit Hilfe von magnetischen Spulen auf etwa 10 nm fokussierter Elektronenstrahl rasterförmig über das zu untersuchende Objekt geführt. Der Elektronenstrahl wird dabei „zeilenweise“ von magnetischen Ablenkspulen geführt. Im Objekt werden Elektronen zurückgestreut und gleichzeitig entstehen Sekundärelektronen. Diese Elektronen werden dazu verwendet, simultan mit dem Rastern des Objekts ein vergrößertes Bild auf einem Leuchtschirm zu erzeugen. Die beim REM erzielbare maximale Auflösung ist normalerweise auf 2 nm begrenzt.

Um die Auflösung in den Sub-Nanometerbereich zu erhöhen wurden weitere elektronenmikroskopischen Verfahren weiterentwickelt, die in der Nanotechnologie zur Charakterisierung von Materialien eingesetzt werden. Zu nennen sind hier:

– *Rastersondenmikroskopie SPM (Scanning Probe Microscopy),*

– *Rastertunnel-Mikroskopie STM/RTM (Scanning Tunneling Microscopy) und*

– *Rasterkraftmikroskopie AFM (Atomic Force Microscopy).*

Vereinfacht dargestellt wird bei diesen Verfahren eine elektrisch leitende Spitze bzw. Nadel systematisch (in einem Raster) über das ebenfalls leitende Untersuchungsobjekt gefahren. Das Mikroskop registriert den „Tunnelstrom“ zwischen Spitze und Oberfläche (STM-Mikroskop). Dieser ändert sich exponentiell in Abhängigkeit von deren Abstand. Die Rasterkraftmikroskopie (AFM) wird unter anderem zur Strukturaufklärung biologischer Materialien verwendet. Proben können hier auch in ihrer natürlichen Umgebung untersucht werden, denn die Methode nutzt die van-der-Waals Kräfte auf den Oberflächen der Biomoleküle.

Tabelle 8: Übersicht über in der Nanotechnologie eingesetzte Analyseverfahren, modifiziert nach [10] ¹

	SEM	TEM	SPM (AFM, STM)	DLS	FTIR, RS	NMR	UV- Vis	FIFFF	ICP- MS, AS	HPLC GPC	ESR
Größen- ver- teilung	●● ■□ ◆	●● ■□ ◆	●● ■ ◆	●● ■□				●● ■ ◆		● ■ ◆	
Form	●● ■□ ◆	●● ■□ ◆	●● ■□ ◆								
Chemische Zu- sammen- setzung					●	●●	● ■	● ■ ◆	●● ■□ ◆	● ◆	● ■ ◆
Reinheit					●		●				
Ober- flächen- chemie					●	●●	●●	● ■ ◆		● ◆	● ◆
Aggre- gations- status	●● ■□ ◆	●● ■□ ◆	●● ■ ◆			●●		● ■ ◆			
Kristall- struktur	● □	● □			●	●					● ◆

Legende:

- sehr gut anwendbar für Nanomaterialien, die direkt aus der Produktion kommen
- manchmal anwendbar für Nanomaterialien, die direkt aus der Produktion kommen
- anwendbar für eingenommene Nanomaterialien als Suspension in einer Körperflüssigkeit
- anwendbar für eingenommene Nanomaterialien in Aerosolform
- ◆ anwendbar für eingenommene Nanomaterialien in biologischer Matrix

¹ Diese Tabelle gilt allgemein für Nanomaterialien, nicht speziell für Nano-Arzneimittel (siehe dazu Beispiel in 5.3)

Beispiel: Charakterisierung von Liposomen

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, welche Techniken zur physikalischen Charakterisierung von Liposomen verwendet werden. Es wird ersichtlich, dass zur Überprüfung der Qualität von liposomalen Arzneimitteln eine Reihe unterschiedlicher Techniken angewandt werden müssen. Ein wichtiges Problem kann bei Liposomen auch die Variation der Qualität von Charge zu Charge sein [52]. Daher soll stets eine Überprüfung mehrerer Chargen angestrebt werden.

Tabelle 9: Techniken zur physikalischen Charakterisierung von Liposomen [52]

Parameter	Technik
Größenverteilung	Elektronenmikroskopie Dynamic light scattering (DLS) Ultrazentrifugation Molekulare Sieb Chromatographie
Anzahl der Lamellen	NMR Small angle X-ray scattering
Fluidität der Doppelmembran	Fluoreszenz-Proben
Ladung	Mikro-Elektrophorese
Verkapseltes Volumen	Entkapselung und Untersuchung des wasserlöslichen Materials

6 Zusammenfassung

Unter dem Begriff „Nanotechnologie“ werden auf der Basis der vorgestellten Definitionen viele verschiedene Technologiebereiche, Substanzen mit besonderen Eigenschaften, aber auch Analysemethoden zusammengefasst.

Bereits vor mehreren Jahrzehnten angestoßene Entwicklungen in der pharmazeutischen Technologie wurden mit Hilfe der Nanotechnologie weiter verbessert und ergänzt. Erreicht wurden diese Fortschritte vor allem durch die Verbesserung von physikalisch-chemischen und mikroskopischen Messmethoden, die eine Darstellung kleinster Teilchen ermöglichen. Gleichzeitig wurde durch neue Erkenntnisse in der Biotechnologie und in der Chemie die Möglichkeit eröffnet, völlig neuartige, nanoskalige Arzneiformen und Wirkstoffe zu entwickeln, die besondere Eigenschaften aufweisen. Eine Weiterentwicklung dieser Pharmazeutika lässt Therapieerfolge, beispielsweise in der Tumorthherapie, erwarten.

Im Bereich Medizinprodukte werden Nano-Diagnostika, Nano-Sensoren und Implantate mit Nano-Beschichtungen immer häufiger verwendet. In der Kosmetikherstellung kommt die Nanotechnologie bereits seit langem zum Einsatz. Welche Bedeutung die Nanotechnologie im Lebensmittelsektor in Europa bis jetzt erlangt hat ist unklar.

Bei der Beurteilung von Risiken für Verbraucher und Patient sind die potentielle Art der Resorption und die Häufigkeit der Exposition entscheidende Beurteilungskriterien. Eine Risikobewertung nach Produktgruppen erscheint zweckmäßig. Generell besteht ein großer Forschungsbedarf im Bereich Nanotoxikologie.

Für die Analytik nanotechnologisch hergestellter Arzneimittel muss in der Regel eine Mischung verschiedener Trenn- und Detektionsverfahren angewandt werden, die spezifisch auf das Produkt bezogen ist. Häufig muss dabei eine aufwändige Probenvorbereitung vorgenommen werden. Ein fachübergreifendes Vorgehen macht Sinn, denn die Grenzen zwischen der pharmazeutischen Technologie und den bei der Lebensmittelherstellung und in der Kosmetik angewandten Verfahren sind fließend.

Unklar ist, wie häufig Abgrenzungsfragen zwischen Arzneimitteln, Kosmetika und Nahrungsmitteln auftreten werden. Da die Nanotechnologie in allen drei Bereichen zum Einsatz kommt, sind hier Überschneidungen durchaus möglich. Weiterhin besteht gerade im Arzneimittelbereich, aber auch bei Lebensmitteln die Gefahr von Fälschungen und Qualitätsmängeln.

7 Verwendete und weiterführende Literatur

1. Wikimedia Commons contributors. *Carbon nanotube* 2008 7 December 2008 22:54 UTC [cited 12 January 2009 13:46 UTC]; Available from: http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=Carbon_nanotube&oldid=16660347.
2. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)/ Verband der Chemischen Industrie (VCI), *Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialen am Arbeitsplatz*. 2007, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)/ Verband der Chemischen Industrie (VCI): Berlin/Dortmund/Frankfurt. p. 1-11.
3. Europäisches Patentamt. *Nanotechnologie Patente - Herausforderung und Chance (Nanotechnology in European Patents)*. 2008 23.06.2008 [cited 11.11.2008]; Available from: http://www.epo.org/topics/issues/nanotechnology_de.html.
4. Bundesinstitut für Risikobewertung. *Ausgewählte Fragen und Antworten zur Nanotechnologie*. <http://www.bfr.bund.de/cd/8552> 2006 15.11.2006 [cited 02.07.2008].
5. Bachmann, G., *Innovationsschub aus dem Nanokosmos - Technologieanalyse*. . 1998, VDI-Technologiezentrum Physikalische Technologien, Abteilung zukünftige Technologien: Düsseldorf. p. 1-220.
6. European Science Foundation, *Nanomedicine - An ESF - European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look report (Autor: Duncan, R. et. al.)*. 2004, European Science Foundation: Straßburg. p. 1-48.
7. Devalapally, H., A. Chakilam, and M.M. Amiji, *Role of nanotechnology in pharmaceutical product development*. *J Pharm Sci*, 2007. **96**(10): p. 2547-65.
8. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. . *VFA-Positionspapier "Nanobiotechnologie"*. 2008 [cited 16.12.2008]; Available from: <http://www.vfa.de/de/politik/positionen/pos-nanobiotec.html>.
9. VDI Technologiezentrum GmbH. *NanoBiotechnologie. Gegenstand*. <http://www.nanobio.de/> 2008 [cited 02.07.2008].
10. Monteiro-Riviere, N.A. and C. Lang Tran, eds. *Nanotoxicology: characterization, dosing and health effects*. 1st ed. 2007, Informa Healthcare USA, Inc.: New York. 1-434.
11. Bullinger, H.-J., *Technologieführer Grundlagen - Anwendungen - Trends*. 2007, Berlin Heidelberg New York. 1-544.
12. Fahrner, W., *Nanotechnologie und Nanoprozesse, Einführung, Bewertung*. 2003, Springer Berlin Heidelberg New York. 1-294.
13. Deutscher Bundestag, *Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (17. Ausschusses) gemäß § 56 a der Geschäftsordnung, Technikfolgenabschätzung, hier: TA-Projekt - Nanotechnologie (Berichterstatter: Flach, U., Fischer, A., Burchardt, U., Fell, H.-J.)*. 2004: Berlin. p. 1-198.
14. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies SCENIHR/002/05*. 2006 [cited 16.9.08]; Available from:

- http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_003.pdf.
15. Lademann, J., et al., *Penetration of titanium dioxide microparticles in a sun-screen formulation into the horny layer and the follicular orifice*. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1999. **12**(5): p. 247-56.
 16. Kiss, B., et al., *Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells*. *Exp Dermatol*, 2008.
 17. Nohynek, G.J., et al., *Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety*. *Crit Rev Toxicol*, 2007. **37**(3): p. 251-77.
 18. Schafer-Korting, M., W. Mehnert, and H.C. Korting, *Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007. **59**(6): p. 427-43.
 19. Alvarez-Roman, R., et al., *Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles*. *J Control Release*, 2004. **99**(1): p. 53-62.
 20. Stern, S.T. and S.E. McNeil, *Nanotechnology safety concerns revisited*. *Toxicol Sci*, 2008. **101**(1): p. 4-21.
 21. Wikipedia. *Lunge*. 2009 9. Januar 2009, 21:18 [cited 12. Januar 2009, 12:40 UTC]; Available from: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Lunge&oldid=55130745>
 22. Rytting, E., et al., *Biodegradable polymeric nanocarriers for pulmonary drug delivery*. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. **5**(6): p. 629-39.
 23. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit - Sachgebiet Umweltmedizin. *Gesundheitliche Bewertung der PM10- und Feinstaub-Problematik*. 2005 [cited 30.07.2008]; Available from: <http://www.lgl.bayern.de/global/script/drucken.php?www.lgl.bayern.de/gesundheit/umweltmedizin/feinstaub.htm?>
 24. Oberdorster, G., E. Oberdorster, and J. Oberdorster, *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. *Environ Health Perspect*, 2005. **113**(7): p. 823-39.
 25. Netzwerk Nanomaterialien Forschungszentrum Karlsruhe GmbH Projektträger Jülich. *NanoCare-INOS-TRACER - Die Projekte des BMBF zu gesundheitsrelevanten Aspekten synthetischer Nanopartikel*. 2007 [cited 13.1.2009]; Available from: <http://www.nanopartikel.info/>.
 26. Florence, A.T., *Issues in oral nanoparticle drug carrier uptake and targeting*. *J Drug Target*, 2004. **12**(2): p. 65-70.
 27. ETC Group, *No Small Matter II: The Case for a Global Martorium. Size Matters!* 2003: Winnipeg, Canada. p. 1-20.
 28. Arnall, A.H., *Future Technologies, Today's Choices. Nanotechnology, Artificial Intelligence and Robotics; A technical, political and institutional map of emerging technologies*. 2003, Greenpeace Environmental Trust,: London. p. 1-72.
 29. Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e. V. (BUND) and Friends of the Earth Germany, *Endstation Mensch - Aus dem Labor auf den Teller. Die Nutzung der Nanotechnologie im Lebensmittelsektor (V.i.S.d.P.: Franck, N., Autoren: Cameron, P., Vaupel, K., Vengels, J.)*. 2008: Berlin. p. 1-50.
 30. TÜV SÜD Industrie Service GmbH München and Die Innovationsgesellschaft mbH St. Gallen. *NanoRisk Check*. 2008 [cited 27.7.2008]; Available from:

- <http://www.tuev-sued.de/uploads/images/1213773494986406010703/NanoRiskCheck.pdf>.
31. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung. "Magazin für Verbraucher" Nr: 004 08/2008. 2008 [cited 13.1.2009]; Available from: <http://www.bundesregierung.de/Webs/Breg/DE/Magazine/MagazinVerbraucher/magazin-fuer-verbraucher.html>.
 32. Bakowsky, U. and C.-M. Lehr, *Nanopartikel als Wirkstoffträger*. Pharmazeutische Zeitung, 2003. **148**(47): p. 4200-4204.
 33. Fischer, K.C., *Herstellung, in vitro und in vivo Charakterisierung oberflächenmodifizierter Nanopartikel auf der Basis geeigneter Trägersysteme.*, in *Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie*. 2006, Freie Universität Berlin: Berlin. p. 1-237.
 34. Couvreur, P., et al., *Nanocapsule technology: a review*. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2002. **19**(2): p. 99-134.
 35. Voigt, R., *Pharmazeutische Technologie*. 10 ed. 2006, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag. 553-557.
 36. Kumar, C., ed. *Biological and Pharmaceutical Nanomaterials*. 1st ed. Nanotechnologies for the Life Sciences, ed. C. Kumar. Vol. 2. 2006, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. 1-408.
 37. Floyd, A.G., *Top ten considerations in the development of parenteral emulsions*. Pharm Sci Technolo Today, 1999. **4**(2): p. 134-143.
 38. Wikipedia. *Liposom*. 2008 17. Dezember 2008, 06:51 UTC [cited 12. Januar 2009, 13:19 UTC]; Available from: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Liposom&oldid=54226711>.
 39. Kumar, C., ed. *Nanomaterials for Biosensors*. Nanotechnologies for the Life Sciences, ed. C. Kumar. Vol. 8. 2007, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. 1-408.
 40. Kumar, C., ed. *Nanomaterials for Cancer Diagnosis*. Nanotechnologies for the Life Sciences, ed. C. Kumar. Vol. 7. 2007, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim. 1-423.
 41. Couvreur, P. and C. Vauthier, *Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease*. Pharm Res, 2006. **23**(7): p. 1417-50.
 42. Damge, C., C.P. Reis, and P. Maincent, *Nanoparticle strategies for the oral delivery of insulin*. Expert Opin Drug Deliv, 2008. **5**(1): p. 45-68.
 43. Vauthier, C. and P. Couvreur, *Developing nanoparticle drug carriers*. Pharmaceutical technology europe, 2007(1): p. 35-42.
 44. Brumlik, M.J., et al., *Trends in immunoconjugate and ligand-receptor based targeting development for cancer therapy*. Expert Opin Drug Deliv, 2008. **5**(1): p. 87-103.
 45. Duncan, R., *Polymer conjugates as anticancer nanomedicines*. Nat Rev Cancer, 2006. **6**(9): p. 688-701.
 46. Fesq, H., et al., *Improved risk-benefit ratio for topical triamcinolone acetonide in Transfersome in comparison with equipotent cream and ointment: a randomized controlled trial*. Br J Dermatol, 2003. **149**(3): p. 611-9.
 47. Matsumura, Y., et al., *Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin*. Br J Cancer, 2004. **91**(10): p. 1775-81.

48. Vo-Dinh, T., ed. *Nanotechnology in biology and medicine*. 2007, Taylor & Francis Group: Boca Raton.
49. Vogl, T.J. *Eisenoxid-verstärkte MRT von fokalen und diffusen Lebererkrankungen*. 2005 [cited 22.10.2008]; Available from: http://www.kgu.de/zrad/diagnostik/f_eisenoxid_01.shtml.
50. Helbig, C., *Zeitaufgelöste MR-Angiographie der Nierenarterien – Morphologie und Perfusion*, in *Institut für Röntgendiagnostik in der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg*. 2006, Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg: Würzburg. p. 1-75.
51. Hawkins, M.J., P. Soon-Shiong, and N. Desai, *Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008. **60**(8): p. 876-85.
52. Janoff, A., *Liposomes: rational Design*. 1999, New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.
53. Meisterernst, A., H. Daniel, and M. Thron, *Nanopartikel in Lebensmitteln und Kosmetika - wissenschaftliche und rechtliche Aspekte*. *StoffR*, 2006(4): p. 146-54.
54. Scientific Committee on Consumer Products. *Opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products*. 2007 [cited 03.03.09]; Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_123.pdf.
55. Greßler, S., et al., *Nanopartikel und nanostrukturierte Materialien in der Lebensmittelindustrie*, in *NanoTrust-Dossier*, Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA), Editor. 2008, Institut für Technikfolgen-Abschätzung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften,: Wien. p. 1-6.
56. Technologiezentrum Konstanz e.V. *Erste Studie zum globalen Füllstoffmarkt*. 2008 [cited 23.7.2008]; Available from: http://www.tz-konstanz.de/front_content.php?idart=309.
57. Institute of Food Science & Technology, *Nanotechnology Information Statement*. 2006: p. 1-22.
58. Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e. V., *Sachstands- und Positionspapier "Nanotechnologie im Lebensmittelbereich" (Autor/Wissenschaftliche Leitung: Stähle, S.)*. 2008: Berlin. p. 1-5.
59. Rubahn, H.-G., *Nanophysik und Nanotechnologie*. 2002, Stuttgart Leipzig Wiesbaden: B.G. Teubner.

8 Informationsquellen im Internet

Informationen zur Nanotechnologie für den Verbraucher: Bundesinstitut für Risikobewertung unter <http://www.bfr.bund.de/> Suchbegriff „Nanotechnologie“

Online-Datenbank für Nanoprodukte am Woodrow Wilson International Center for Scholars in Washington unter <http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/> (in Englisch, vom Hersteller gemeldete Produkte)

Informationen zur Forschung auf Bundesebene: Bundesministerium für Forschung (BMBF), <http://www.bmbf.de/> Suchbegriff „Nanotechnologie“

Informationen zu Umwelt und Naturschutz: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit <http://www.bmu.bund.de/allgemein/aktuell/160.php> Suchbegriff „Nanotechnologie“

Europäische Union http://europa.eu/index_de.htm Suchbegriff „Nanotechnologie“

Europäisches Patentamt: Patente – Datenbankrecherche in der Datenbank „Espacenet“ http://ep.espacenet.com/quickSearch?locale=de_EP Suchbegriffe in Englisch (z. B. Nano + Medicine)

9 Glossar

Aggregat	Lockerer (nicht stark gebundener) Verband aus Ionen, Molekülen oder anderen Teilchen; Zerkleinerung in die ursprünglichen Teilchen nicht/nur teilweise möglich.
Agglomerat	Unverfestigte Ablagerung aus Teilchen oder Aggregaten; kann wieder in die ursprünglichen Teilchen zerkleinert werden.
Antikörper	Antikörper (Immunglobuline, im internationalen Sprachgebrauch auch Immunoglobulin) sind Proteine (Eiweiße) aus der Klasse der Globuline, die in Wirbeltieren als Reaktion auf bestimmte Stoffe (Antigene) gebildet werden.
β-Carotin	Vorstufe von Retinol (Vitamin A), deshalb auch als Provitamin A bezeichnet, Lebensmittelfarbe E 160a
Biopolymere	Polymer (verkettete Moleküle aus gleichen oder gleichartigen Einheiten), das in der Natur vorkommen kann. Beispiele: Stärke, Proteine und DNS.
Chitosan	Biopolymer (Polyaminsaccharid), das sich vom Chitin ableitet.
Dendrimere	Chemische Verbindungen, deren Struktur ausgehend von einem Verzweigungskern wie bei einem Baum verästelt ist.
Emulsion	Gemisch zweier Flüssigkeiten, bei der die eine als feine Tröpfchen in der anderen verteilt ist, in der sie sich aber nicht löst. Man unterscheidet W/O (Wasser in Öl) und O/W (Öl in Wasser) Emulsionen.
Fullerene	Sphärische Moleküle aus mindestens 60 Kohlenstoffatomen, dritte Element-Modifikation des Kohlenstoffs neben Diamant und Graphit.
ISO	Die Internationale Organisation für Normung – kurz ISO (engl. „International Organization for Standardization“).
Kolloid	Teilchen oder Tröpfchen, die in einem anderen Medium (Feststoff, Gas oder Flüssigkeit), dem Dispersionsmedium, fein verteilt sind (typische Größe eines einzelnen Kolloids 1 nm bis 10 µm).
Konjugat	Unter Konjugation versteht man in der Chemie die Überlappung von π -Orbitalen ($\pi=PI$) einer π -Bindung mit einem p-Orbital eines sp^2 -hybridisierten (Kohlenstoff-)Atoms oder mit weiteren π -Orbitalen. Konjugation tritt in delokalisierten π -Systemen auf.
Lipoplexe	Liposomen-Komplexe, Verwendung beim Gen-Transfer:
Lutein	In der Natur weit verbreitetes Xanthophyll.

Lycopin	Ein Carotinoid, Lebensmittelfarbstoff, Antioxidans und Radikalfänger, in hohen Konzentrationen in Tomaten, Lebensmittelfarbstoff E 160d
Mizelle	Aggregate aus Molekülen, die sich in einer wässrigen Lösung zusammenlagern. Die hydrophilen (Wasser liebenden) Enden der Moleküle zeigen nach außen und bilden einen Schutz für die hydrophoben (Wasser abweisenden) öligen Enden, die nach innen zum Mittelpunkt der Mizelle gewandt
Molecular Imprinting	Molekulares Prägen: Um ein Schablone wirkendes Molekül herum wird durch vernetzende Polymerisation ein Polymernetzwerk hergestellt. Die Vorlage für das Molekül, das später selektiv erkannt werden soll, wird dabei vom Polymer umschlossen.
Nanotubes	Nanotubes sind Röhren, deren Durchmesser kleiner ist als 100 Nanometer; typisch sind Längen von einigen Mikrometern (bei Kohlenstoff-Nanotubes max. 20 cm). Neben Kohlenstoffnanoröhren (carbon nanotubes, kurz CNTs) gibt aber auch Nanoröhren aus anderen Materialien (z. B. aus Sulfiden und Halogeniden).
Peptid	Organische chemische Verbindung, die aus einer Verknüpfung mehrerer Aminosäuren besteht.
Polymer	Verkettete gleichartige Moleküle oder chemische Einheiten, Beispiel: PVC.
Quantum dot	Nanoskopische Materialstruktur, meist aus Halbleitermaterial (z.B. InGaAs, CdSe oder auch GaInP/InP). Quantenpunkte sind aufgrund ihrer beeinflussbaren optischen und elektronischen Eigenschaften interessant (Marker in der Biologie, LEDs, Displays).
Scientific Committee on Consumer Products (SCCP)	Wissenschaftlicher Ausschuss der Europäischen Union, der sich mit Fragen zur Sicherheit von Konsumgütern befasst. Diese umfassen auch Fragen der Sicherheit und der allergenen Eigenschaften von kosmetischen Mitteln und Inhaltsstoffen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Verbrauchergesundheit.
Solubilisate	Wässrige Lösung, in der fettlösliche Partikel unter 100 nm Größe gelöst sind

10 Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nanopharmazeutika - Liposomale Formulierungen	28
Tabelle 2: Nanopharmazeutika - Polymertherapeutika	29
Tabelle 3: Nanopharmazeutika - auf monoklonalen Antikörpern basierende Produkte	32
Tabelle 4: Nanopartikel als Kontrastmittel	33
Tabelle 5: Nanopharmazeutika - Nanopartikel als Drug-Carrier	34
Tabelle 6: Liposomen als Pharmazeutika: Kritische definierende Parameter	36
Tabelle 7: Nanopartikel und nanostrukturierte Materialien in der Lebensmittel- industrie und Anwendungsmöglichkeiten	42
Tabelle 8: Übersicht über in der Nanotechnologie eingesetzte Analyseverfahren....	49
Tabelle 9: Techniken zur physikalischen Charakterisierung von Liposomen.....	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Größenvergleiche Nanopartikel	4
Abbildung 2: Nanotechnologie – Disziplinen verschmelzen	6
Abbildung 3: Aufbau der Haut.....	11
Abbildung 4: Schema der menschlichen Lunge.....	13
Abbildung 5: Darm	14
Abbildung 6: Nanosphäre und Nanokapsel - Vergleich	21
Abbildung 7: Unilamellares Liposom	23



91058 Erlangen
Eggenreuther Weg 43
Telefon: 09131 764-0



85764 Oberschleißheim
Veterinärstraße 2
Telefon: 089 31560-0



97082 Würzburg
Luitpoldstraße 1
Telefon: 0931 41993-0

www.lgl.bayern.de

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 764-0
Telefax: 09131 764-102

E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Internet: www.lgl.bayern.de

Gestaltung & Druck: KAISER MEDIEN GmbH, Nürnberg

Gedruckt auf Papier aus 100 % Altpapier

ISBN 978-3-942018-06-7 Print Version

ISBN 978-3-942018-07-4 Online Version