

# Nanotechnologie in Arzneimitteln und Medizinprodukten

Bruno Gander  
Institute of Pharmaceutical Sciences, ETH Zürich



FIP\_2008

## Inhalt



<http://www.thinkingblog.com/2007/09/nanotechnology-for-fly-fashion.html>

- Was ist Nano und wo begegnet uns Nano im Alltag?
- Nano in Arzneimitteln und Medizinprodukten («NanoMedicines»):  
*NanoPharmazeutika, NanoDiagnostika, NanoTissues*
- Toxikologisches Potential von Nanopartikeln: *NanoTox*

# Einleitung

## 1. Nano

L 275/38 DE Amtsblatt der Europäischen Union 20.10.2011

EMPFEHLUNGEN

EMPFEHLUNG DER KOMMISSION  
vom 18. Oktober 2011  
zur Definition von Nanomaterialien  
(Text von Bedeutung für den EWR)  
(2011/696/EU)

(9) Die Internationale Organisation für Normung definiert den Begriff „Nanomaterial“ als Material mit Außenmaßen im Nanobereich oder einer inneren Struktur oder Oberflächenstruktur im Nanobereich. Der Begriff „Nanobereich“ wird definiert als Größenbereich zwischen etwa 1 nm und 100 nm <sup>(1)</sup>.

2. „Nanomaterial“ ist ein natürliches, bei Prozessen anfallendes oder hergestelltes Material, das Partikel in ungebundenem Zustand, als Aggregat oder als Agglomerat enthält, und bei dem mindestens 50 % der Partikel in der Anzahlgrößenverteilung ein oder mehrere Außenmaße im Bereich von 1 nm bis 100 nm haben.

In besonderen Fällen kann der Schwellenwert von 50 % für die Anzahlgrößenverteilung durch einen Schwellenwert zwischen 1 % und 50 % ersetzt werden, wenn Umwelt-, Gesundheits-, Sicherheits- oder Wettbewerbsabwägungen dies rechtfertigen.

a) „Partikel“ ist ein sehr kleines Teilchen einer Substanz mit definierten physikalischen Grenzen;

b) „Agglomerat“ ist eine Ansammlung schwach gebundener Partikel oder Aggregate, in der die resultierende Oberfläche ähnlich der Summe der Oberflächen der einzelnen Bestandteile ist;

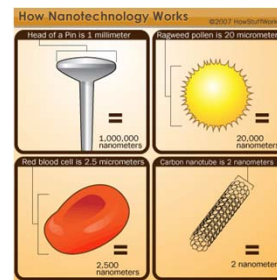
c) „Aggregat“ ist ein Partikel aus fest gebundenen oder verschmolzenen Partikeln.

Oberfläche/Volumen bestimmt werden. Ein Material mit einer spezifischen Oberfläche/Volumen von über  $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$  ist als der Definition von Nummer 2 entsprechend anzuse-

$60 \text{ m}^2 =$  halbes Beachvolleyballfeld!

## Natürliche Nanostrukturen

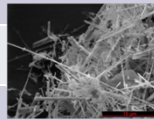
Biologische/chemische Struktur	Grösse (nm)
Atom	~ 0.1
Kleine Moleküle (Glukose)	0.3 – 3 (0.86)
DNA (Durchmesser)	~ 2
Proteine	5-50
Viren	75-100
Wellenlänge sichtbares Licht	400 - 700
Bakterien	1000 – 10'000
Blutkörperchen	10'000



## Künstliche Nanostrukturen

Verbrennungsprodukte  
(Tabak, Öl, Diesel, Benzin, Holz,  
Abfälle, ..)

Asbest: Silikatfasern



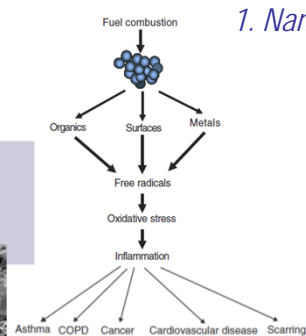
Konsumgüter

- Elektronik, PC
- Sportartikel
- Nahrungsmittel
- Kosmetika
- Sonnencremes



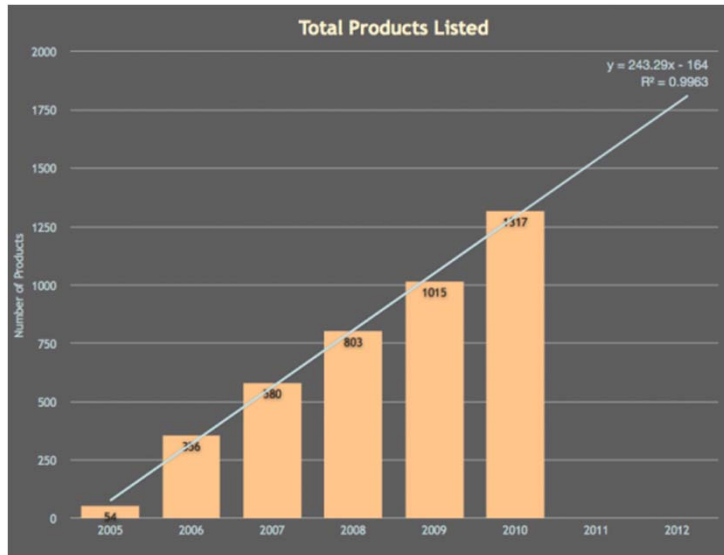
Arzneimittel, Medizinprodukte

Donaldson K and Seaton A., J Nanosci. Nanotechnol 7: 4607-11 (2007)



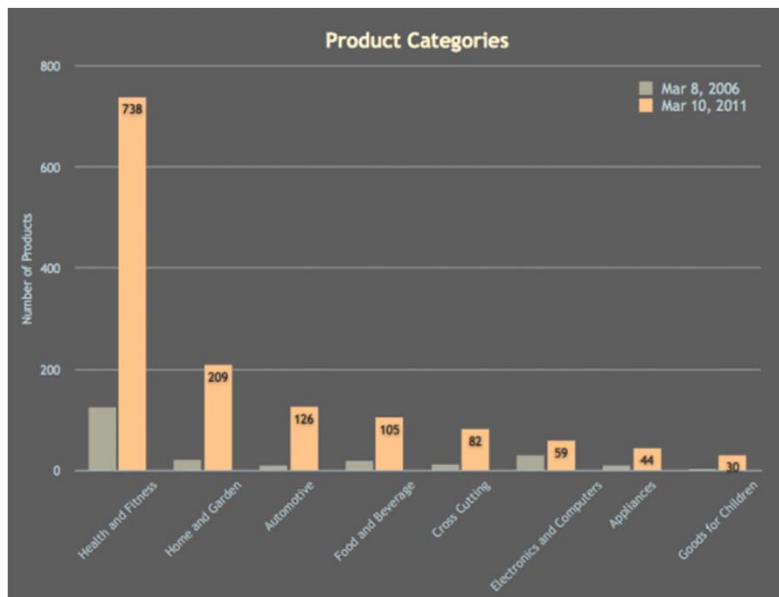
# > 1000 Nanotech – Produkte !

1. Nano



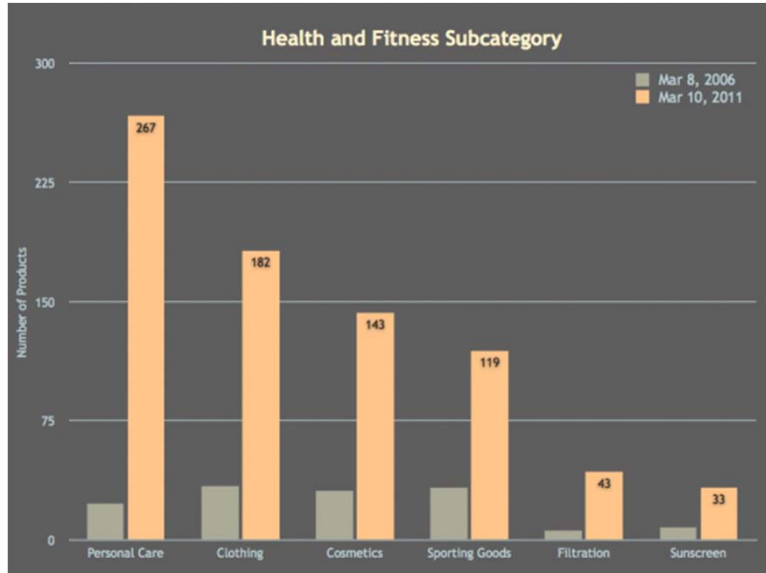
Project on Emerging Nanotechnologies (PEN) Woodrow Wilson International Center for Scholars and the Pew Charitable Trusts.  
[www.nanotechproject.org](http://www.nanotechproject.org)

1. Nano



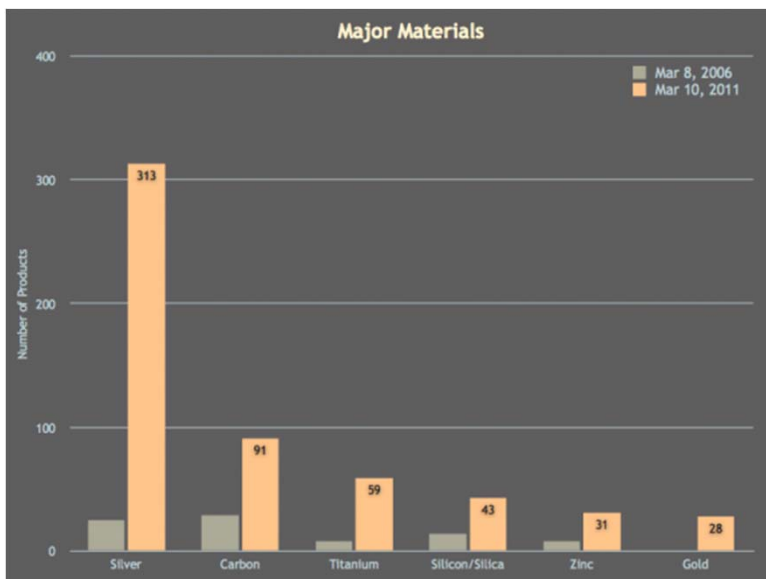
Project on Emerging Nanotechnologies (PEN) Woodrow Wilson International Center for Scholars and the Pew Charitable Trusts.  
[www.nanotechproject.org](http://www.nanotechproject.org)

1. Nano



Project on Emerging Nanotechnologies (PEN) Woodrow Wilson International Center for Scholars and the Pew Charitable Trusts. [www.nanotechproject.org](http://www.nanotechproject.org)

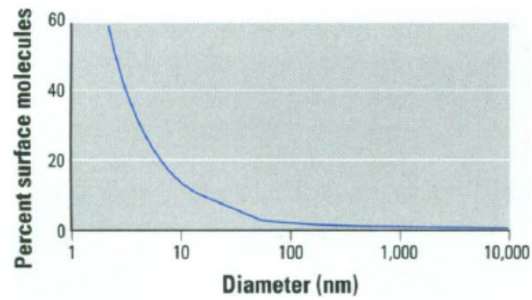
1. Nano



Project on Emerging Nanotechnologies (PEN) Woodrow Wilson International Center for Scholars and the Pew Charitable Trusts. [www.nanotechproject.org](http://www.nanotechproject.org)

## Eigenschaften von Nanotechprodukten

- *Stärker, leichter, effizienter ...*



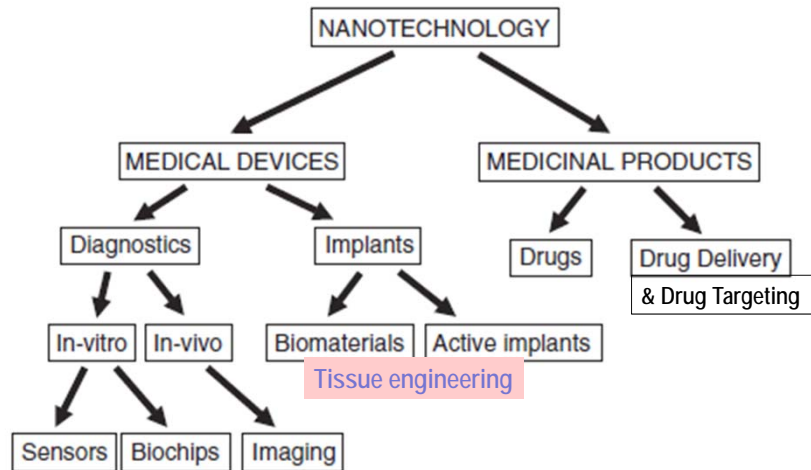
Oberdorster G et al., Environ. Health Perspect. 113: 823-39 (2005)

- *Reaktiver, entzündbarer, instabiler, toxischer ...*
- *Gefahrenpotential nach Einnahme, Inhalation, Hautkontakt:  
Aufnahme in Gehirn, Nervengewebe, lymphatisches System (?)*

### 1. NanoVerschnaufpause

gleich geht's weiter mit ...

# NanoMedicines



Rickerby DG  
 J Nanosci. Nanotechnol 7: 4618-25 (2007)

## Anwendungs- und Entwicklungsbeispiele der Nanotechnologie im Bereich Medizin/Pharma

<b>Therapeutika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkstoffnanokristalle /-suspensionen</li> <li>• Nanopartikel für zielgerichteten Transport von Wirkstoffen</li> <li>• Nanotransporter zur Inhalation und/oder für den transdermalen Transport</li> <li>• Nanomaterialien zur Kopplung von Diagnose und Therapie («Theragnostik»)</li> </ul>
<b>Diagnostika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnetische Nanopartikel (Eisenoxid) als MRT-Kontrastmittel</li> <li>• Goldnanopartikel als Träger für Antikörper zur molekularen Diagnostik</li> <li>• Quantenpunkte mit biol. funktionalisierter Oberfläche als optische Marker</li> </ul>
<b>Medizintechnik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Biokompatibilität von Implantaten und Kathetern durch Nanobeschichtungen</li> <li>• Nanofaser-basierte Protein-Polymer-Kompositen für Wundauflagen</li> <li>• Nanostrukturiertes Hydroxyapatit als Zahnersatzmaterial</li> </ul>

nano.DE-Report 2011; BMBF

## Eigenschaften von Nanomedicines

Grösse	20-50 nm < 70 nm	ZNS-gängig entkommt MPS
Oberfläche / Volumen		hoch
Löslichkeit / Reaktivität		hoch
→ Toxizität !		
→ Instabilität		
Wirkstoffbeladungskapazität		hoch
Penetrationsvermögen durch (sub)zelluläre Membranen (Pinozytose, Endozytose)		vorhanden
Oberflächendekoration mit Liganden (Gewebeverteilung, Targeting, Zellaktivierung)		möglich
Oberflächenladung		steuerbar
Zelladhäsion und Zellwachstum		steuerbar

Oberdorster G et al., Environ. Health Perspect, 113: 823-39 (2005)

## Therapeutischer Nutzen (I)

- **Bioverfügbarkeit (Wirksamkeit) erhöht**, durch:
  - erhöhte Löslichkeit
  - kontrollierte und langanhaltende Arzneistoffabgabe
  - erhöhte Absorption
  - zell- oder organspezifische Verteilung (**Targeting**)
  - erhöhte Verweilzeit im Organismus
- **Sicherheit erhöht**, durch:
  - Anreicherung (passiv oder aktiv) des Arzneistoffs in Zielgewebe/ Zielzellen (**Targeting**) → dadurch geringere benötigte Arzneistoffdosis
- **Stabilität erhöht**, durch:
  - Einbettung des Arzneistoff in einen schützenden Nanoträger
  - Schutzschichten (coatings) um den Arzneistoff oder die Formulierung



## Therapeutischer Nutzen (II)

- **Membranpermeation** (Gewebe, Zellen, Zellkern) erhöht, durch:
  - Endozytische Aufnahme
- **Bildgebung auf Zell- oder Molekülebene** (Tumorzellen,  $\beta$ -Amyloid Plaque, ...), durch:
  - spezifische Bindung an Oberflächenrezeptoren und -strukturen
- **Stimulus-sensitive Therapie**, durch:
  - Ultraschall, Wärme, Magnetismus → kontrollierte Arzneistoff-freisetzung
- **Gerichtetes / differenziertes Zellwachstum**, durch:
  - Nanostrukturen in Implantaten (Knochen, Nervenleitkanäle)

## Strukturen von NanoMedicines

### Zugelassene Produkte

- Rekombinante Proteine
- Konjugate (Antikörper-Wirkstoffe, ...)
- Mikroemulsionen (Nanoemulsionen)
- Mizellen
- Arzneistoff-Nanodispersionen
- Liposomen
- Nanopartikel (Polymere, Lipide, Keramik, Proteine)
- Dendrimere

### In Entwicklung

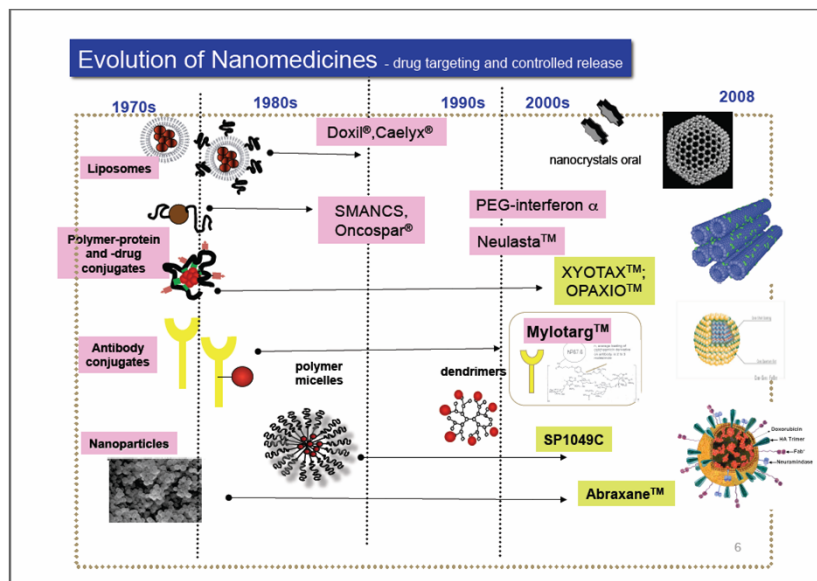
- Nanofasern
- Kohlenstoff Nanoröhrchen (CNT)
- „Quantum dots“ (Quantenpunkte)
- Nanogele
- Nanoshells
- Coatings

## 2. NanoVerschnaufpause

endlich kommen wir zu ...

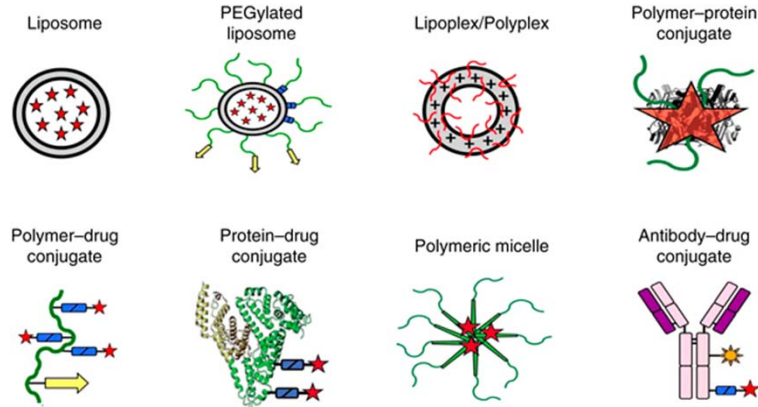
# NanoPharmazeutika

### 3. Nanopharmazeutika



Evolution of nanomedicines, R Durcan (2009)

## Nanopharmazeutika für Tumor-Therapie



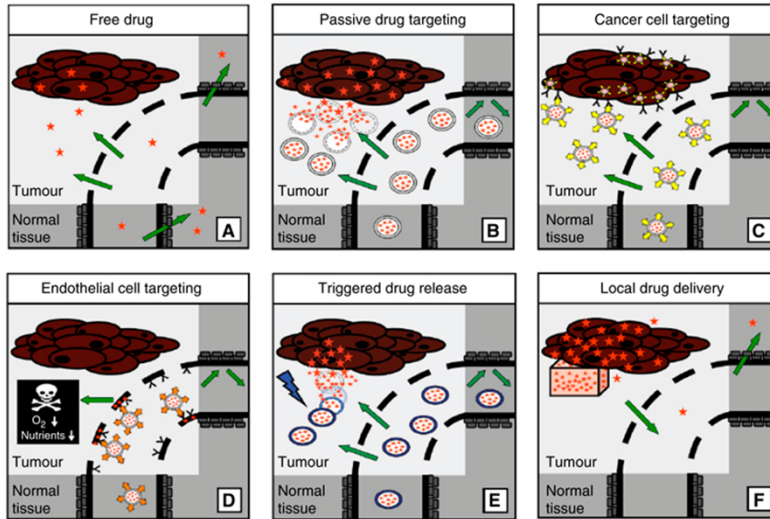
T. Lammers et al., British Journal of Cancer (2008) 99, 392–397

## Beispiele zugelassener Nanopharmazeutika

Nanoträger	Arzneistoff	Produkt	Indikationen
Polymer-Protein-Konjugat	Styrol-maleinsäureanhydrid- <i>con</i> -Neocarzinostatin (SMANCS)	Zinostatin® /Stimalmer®	Leberzell-Ca
Polymer-Protein-Konjugat	PEG-(G-CSF)	Neulasta® / PEGFilgastrim®	Chemo-assoziierte Neutropenie
Chemo-Immunokonjugat	Anti-CD33 Antikörper- <i>kon</i> -calicheamicin	Mylotarg®	akute myeloische Leukämie (AML)
Radio-Immunokonjugat	Anti-CD20 Antikörper- <i>kon</i> - <sup>131</sup> Iod	Bexxar®	Non-Hodgkin's lymphoma
Liposomen	Daunorubicin	DaunoXome®	Kaposi's Sarcoma
PEG-Liposomen	Doxorubicin	Doxil®, Caelix®	Kaposi's Sarcoma
Liposomen	Vincristin	Onco® TCS	Non-Hodgkin's lymphoma
Albumin-NP	Paclitaxel	Abraxan®	Metastasierender Brustkrebs

Peer D et al., Nat Nanotechnol 2: 751-760 (2007)

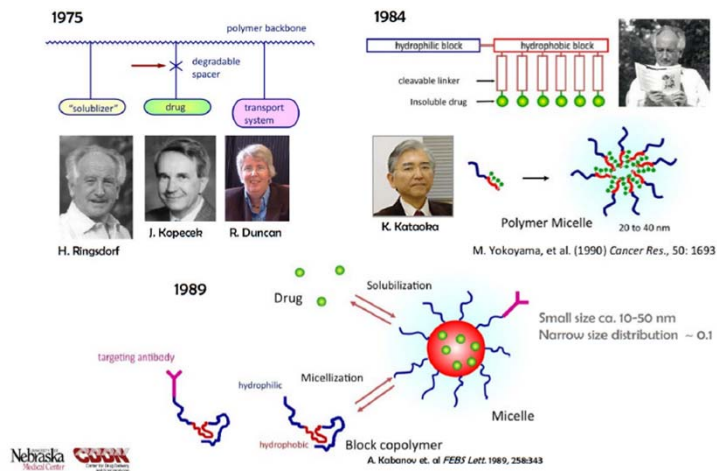
## Targeting Strategien



T. Lammers et al., British Journal of Cancer (2008) 99, 392–397

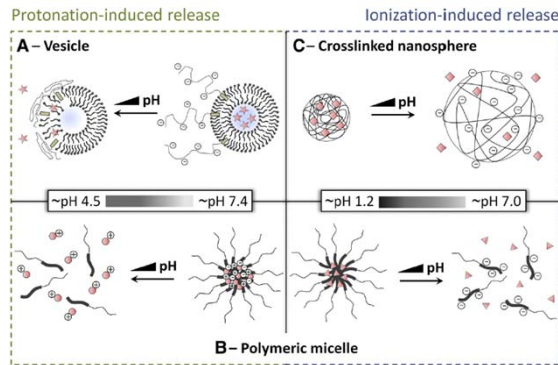
## Polymermizellen

### Polymeric Micelles as Drug Carriers



A. Kabanov, 2010

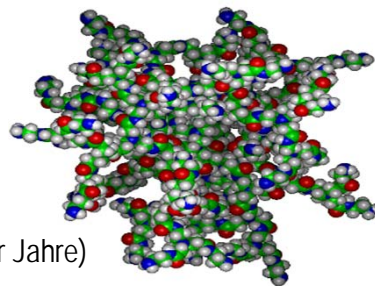
## pH-abhängige Arzneistofffreisetzung aus Polymermizellen, Liposomen, Nanopartikel



A. Felber et al., ADDR, 2012











- (A) Kollaps des Polyanions macht Liposomenmembran durchlässig
- (B) Destabilisierung von multimolekularen Polymermizellen durch Protonierung (links) oder Ionisation (rechts).
- (C) Quellung von quervernetzten Polymernanopartikeln durch Ionisation

## Dendrimere

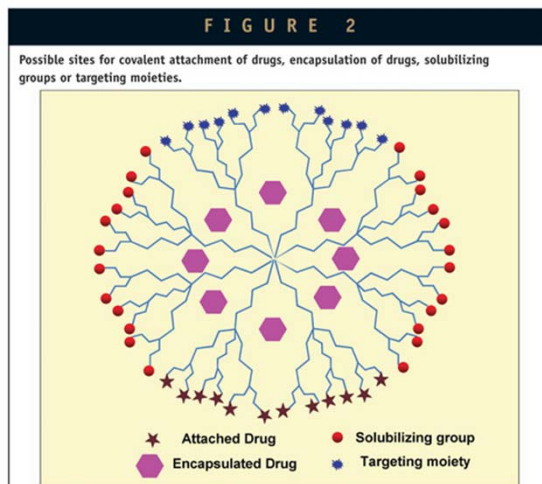


- Neuere Klasse von Polymeren (1980er Jahre) sogenannten "Kaskade"- Molekülen
- „Dendrimer“ (griech.) *dendron* = 'Baum' oder 'Ast', *meros* = 'Teil, Einheit'.
- Stark verzweigte Makromoleküle
- Nanoarchitektur mit sehr geringer Polydispersität und hoher Funktionalität.
- Vielseitige Plattform für Arzneistofftherapien

## Dendrimere – Aufbau und Grösse

Generation	G0	G1	G2	G3	G4
# of Surface Groups	3	6	12	24	48
Diameter (nm)	1.4	1.9	2.6	3.6	4.4
2D Graphical Representation					
3D Chemical Structure View					

## Dendrimere als Nanopharmazeutika

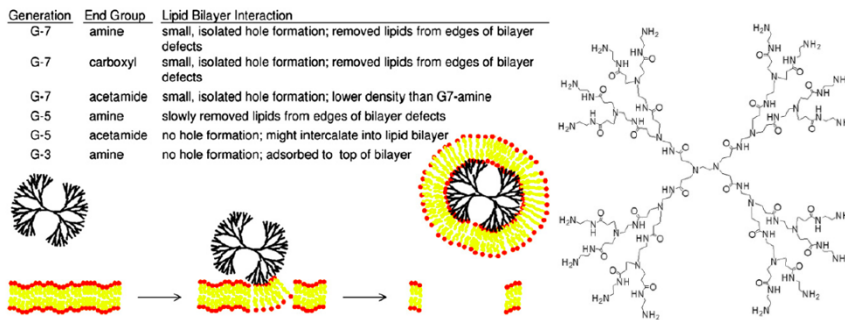


Florence et al., Drug Dev & Delivery (2003)

# Toxizität von Dendrimeren

Wechselwirkung von Poly(amidoamin) (PAMAM) Dendrimeren mit Lipid doppelschichten:

→ grosse, kationische Dendrimere verursachen nanometergrosse Löcher

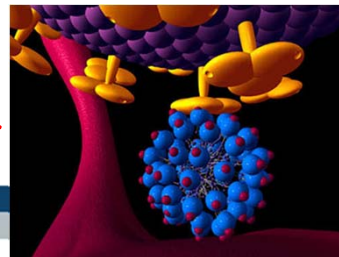


Wolinsky JB, Grinstaff MW, ADDR 60: 1037-55 (2006)

# Dendrimer - Produkte



Pharmaceutical and Life Sciences Product Pipeline



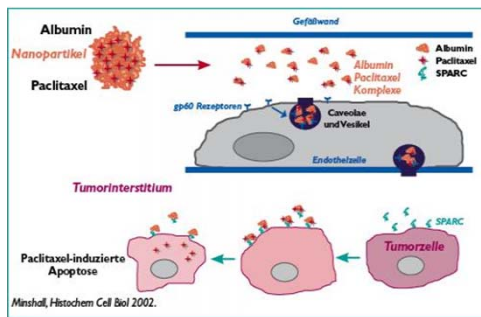
		Pharma & Medical	Early	Lead / in vivo	Clinical	Sales
undisclosed	VivaGel®	HSV-2 prevention >	→	→	→	→
		HIV prevention >	→	→	→	→
		Condom coating >	→	→	→	→
ELANGO	Drug Delivery	Cancer >	→	→	→	→
		Dermatological >	→	→	→	→
		Other >	→	→	→	→
undisclosed	ADME Engineering	Protein Drug Optimization >	→	→	→	→
		Drug Optimization	→	→	→	→
SIEMENS	In vitro Diagnostics	Stratus CS® (Cardiac) >	→	→	→	→
Roche	MRI imaging	Targeted Contrast Agent >	→	→	→	→
		Life-sciences	Early	Prototype	Pre-launch	Sales
GADON	Gene Transfection Reagents	SuperFect® >	→	→	→	→
		siRNA/DNA Transfection Reagents	→	→	→	→
MERCK		PrioFect® >	→	→	→	→

<http://medgadget.com/2006/11/vivagel.html>

(ELISA)

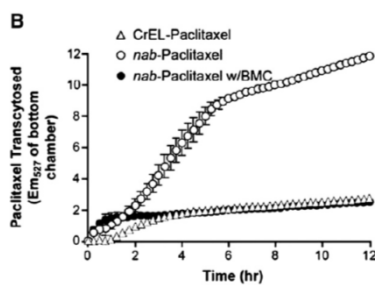
## Protein Nanopartikel (*nab*<sup>TM</sup>-Paclitaxel)

- *nab*: nanometer albumin-bound (approx. 130 nm)
- Abraxane<sup>®</sup>: Zulassung 2005
- Albumin: natürlicher Träger für hydrophobe Moleküle

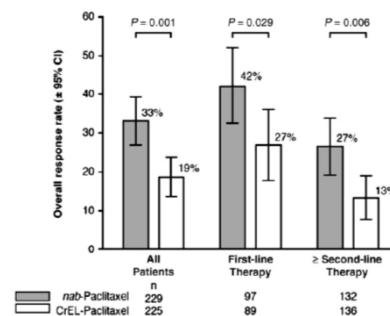


- Albumin erleichtert endotheliale Transcytose (ca. 4x gegenüber Paclitaxel in Tensidlösung)
- Zelloberflächen-Rezeptor für Albumin, gp60 (Albondin), bindet an intrazelluläres Caveolin-1, wonach sich transcytotische Vesikel (Caveolae) bilden

## Protein Nanopartikel (*nab*<sup>TM</sup>-Paclitaxel)



Transcytose durch humane Nabelschnur-Gefäß-Endothel-Zellen.



Phase III Daten von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs

Hawkins MJ et al. ADDR 60:876-85 (2008)



## Arzneistoff- Nanokristalle/Nanodispersionen

- ☞ Nanokristalle:  
200 – 400 nm grosse Feststoffpartikel von sehr schlecht wasser-löslichen Arzneistoffen.
- ☞ Meist als Suspensionen formuliert  
→ **Nanosuspensionen**
  
- ☞ **Erhöhte Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit**
- ☞ **Erhöhte Bioadhäsion**
- ☞ **Instabilität**

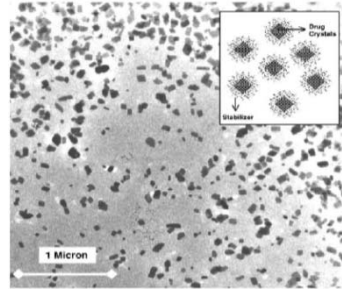
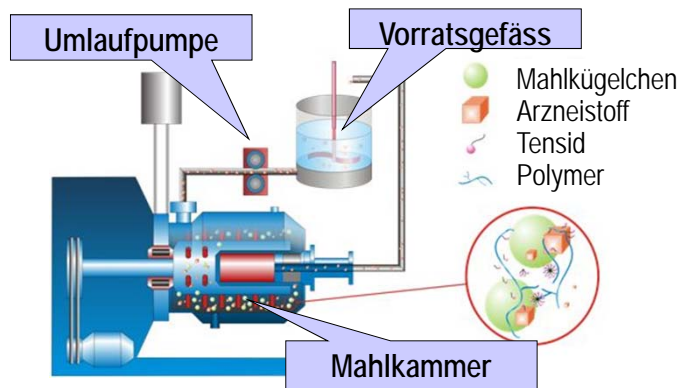


Fig. 1. Nanocrystalline drug particles. The transmission electron micrograph of a NanoCrystal<sup>®</sup> Colloidal dispersion magnified 35,000 $\times$ . The insert provides a visual description of the crystalline nanoparticles generated using wet milling technology. The nanoparticles are typically less than 400 nm and are physically stabilized with a polymeric excipient.

Merisko-Liversidge E. *et al.*, Eur. J. Pharm. Sci. (2003)

## Herstellung von Nanodispersionen/ Nanosuspensionen

- 1) Ausfällung mittels Anti-Lösungsmitteln
- 2) **Nassvermahlung mittels Mahlkugeln**
- 3) Hochdruckhomogenisation



## Partikelverkleinerung mittels Nassmahlung mit Mahlkugeln

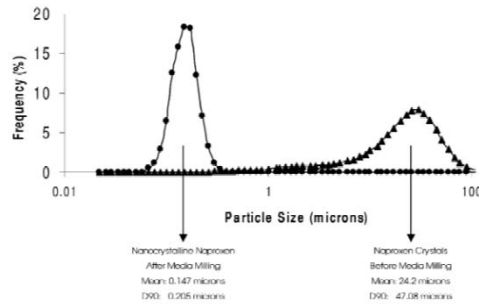


Fig. 3. The particle size distribution profile of naproxen crystals before (▲) and after milling (●). Before milling, the drug crystals had a mean particle size of 24.2 microns. After being processed for 30 min in a media mill, the mean particle size of the nanocrystalline dispersion was 0.147 microns with  $D_{90} = 0.205$  microns. The particle size measurements were generated using laser light diffraction in a Horiba LA-910 using polystyrene nanospheres ranging in size from 0.1 to 10 microns as standards.

Merisko-Liversidge E. et al., Eur. J. Pharm. Sci. (2003)

## Arzneistoffplasmakonzentrationen nach p.o. Verabreichung von Danazol-Formulierungen

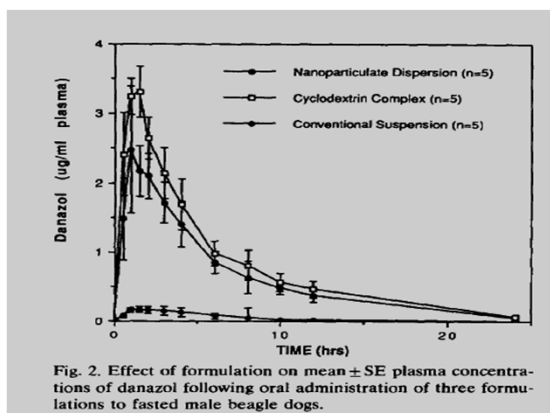







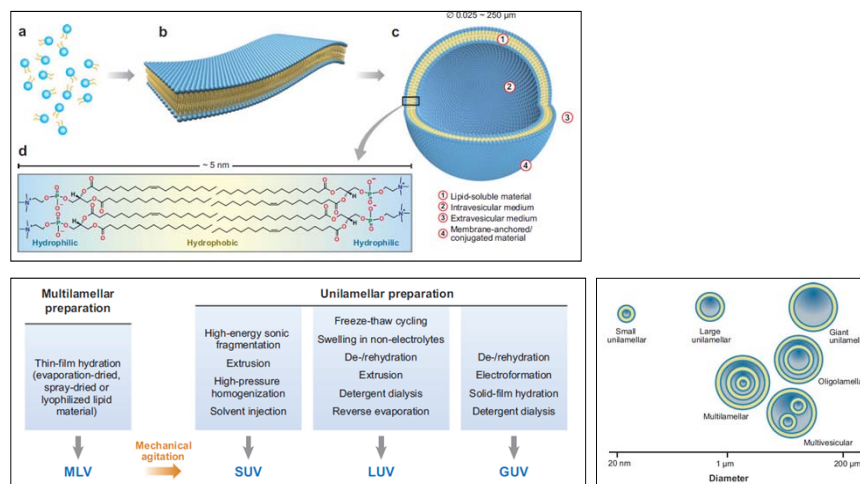
Fig. 2. Effect of formulation on mean  $\pm$  SE plasma concentrations of danazol following oral administration of three formulations to fasted male beagle dogs.

Liversidge, G.G & Cundy K.C, Int J. Pharm. (1995)

## Nanokristalle – Nanodispersionen/-suspensionen

Produkt	Indikation	Herstellung	Zulassung	
 TriCor 145 mg fenofibrate tablets & 48 mg	Tabletten	Cholesterinsenker	Nassmahlung	2004
 MEGACEES megestrol acetate	Suspension	Anorexie	Nassmahlung	2005
 EMEND (aprepitant)	Kapseln	Antiemetikum	Nassmahlung	2003
 Rapamune sirolimus	Tabletten	Immunsuppressivum	Nassmahlung	2000
 Triglide	Tabletten	Cholesterinsenker	Hochdruck-homogenisation	2005

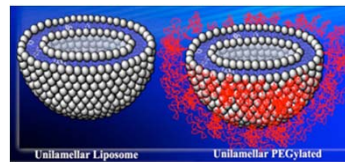
## Liposomen: Komponenten, Herstellung



A. Jesorka, O. Orwar, Ann Rev Anal Chem 2008

## Liposomenprodukte

Handelsprodukt	Arzneistoff	Zulassung
Ambelcet®	Amphotericin B	1995
Doxil / Caelyx® (PEGyliert) DaunoXome® Amphotec®, Ambisome®	Daunorubicin	1995 1996 1997
Depocyt®	Cytarabine	1999
Visudyne®	Verteporfin	2000
DepoDur®	Morphin sulfat	2004



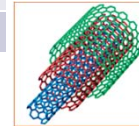
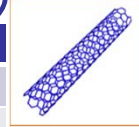
T. Boulikas, Cancer Therapy Vol 5, 351-376, 2007

## Therapeutische Vorteile von Liposomen

- Verlängerte Verweildauer und Wirkstofffreigabe nach i.v.-Verabreichung („stealth“ Liposomen)
- Verminderung der Toxizität von Antibiotika und Zytostatika: Ambisome, Fungizone®, (Amphotericin B), DaunoXome® (Daunorubicin)
- Targeting (aktiv und passiv, z.B. bei Tumore) DaunoXome®
- Immunadjuvans: Inflexal® (Grippeimpfstoff), Epaxal® (Hepatitis A Impfstoff)
- Targeting des lymphatischen Systems (Makrophagen, Dendritische Zellen)
- Träger für Gentherapeutika (DNA, siRNA, pDNA)

## Kohlenstoff Nanoröhrchen (CNTs)

Kohlenstoff, C		Durchmesser (nm)	Länge (mm)
MW	840 → >10 <sup>6</sup>		
Typen	SWNT	(i) 0,6-2,4; (o) 1,0-3,0	0,5-100
	MWNT	(i) 1,5-15; (o) 0,5-200	0,5-200

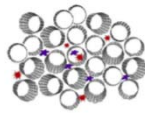


CNTs interagieren mit Makromolekülen (Proteine, DNA):

Adsorptiv

Kovalent

Einschluss



**Mögliche Anwendungen:**  
 Stabilisierung von Arzneistoffen  
 Erhöhte Zellpenetration  
 Transport in Zellkern

Foldvari M  
 Nanomed: Nanotech, Biol, Med 4: 183-200 (2008)

## Metallische Nanopartikel (Ag)

Produkt	Indikation	Zulassung
Acticoat mit Silcryst Nanokristallen	Nanokristallsilber in Wundverbänden	1998
SilvaGard	Katheter mit Beschichtung von Silbernanopartikeln	2005
Argentum medical	Bei Verbrennungen	1998



### 3. NanoVerschnaufpause

in aller Kürze ...

# NanoDiagnostika

#### 4. Nanodiagnostica

## SPIONS als MRI Kontrastmittel

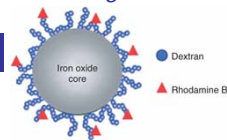
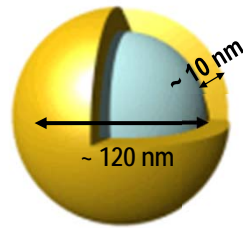


Table 1 Summary of SPION Contrast Agents

Name	Status	Application	Administration	Relaxivities $\text{mmol}^{-1}\text{sec}^{-1}$	Coating	Core size (nm)	
AMI-121	Lumirem and GastroMark	US and Europe	GI	Oral	T2 - 72 T1 - 3.2	Silica	300
OMP	Abdoscan	Europe	GI	Oral	N/A	Poly-styrene	300
AMI-25	Endorem and Feridex	US	Liver / spleen	IV	T2 - 98.3 T1 - 23.9	Dextran	5.6
SHU-55A	Resovist	Withdrawn from some markets	Liver / spleen	IV	T2 - 151.0 T1 - 25.4	Carbo-Dextran	4.2
AMI-227	Sinerem and Combidex	Clinical trial	Lymph node Bone marrow	IV	T2 - 44.1 T1 - 21.6	Dextran	4-6
NC100150	Clariscan	Discontinued	Perfusion / angiography	IV	T2 - 35 T1 - 20	Carbo-hydrate-PEG	5-7
SHU-55C	Supravist	Preclinical	Perfusion Lymph node Bone Marrow	IV	T2 - 57 T1 - 7.3	Carbo-Dextran	3-5
MION 46		Preclinical	Angiography Lymph node Tumour Infarction	IV	N/A	Dextran	4-6
BioPal	N/A		Animal Imaging only	IV	Various	Various	N/A

Lohia et al., Biomed Imag Intervention J (2010)

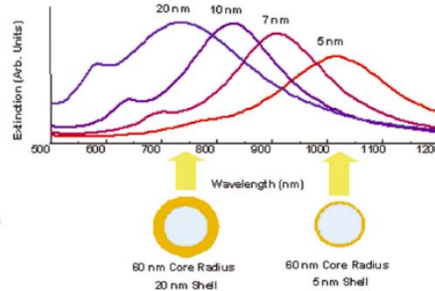
## Nanoshells



Siliciumoxid-Kern mit Gold-Überzug

1. Lichtstreuung → Bildgebung

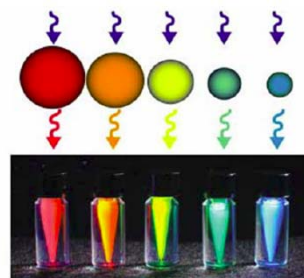
2. Absorption von Licht (Vis und NIR)  
→ Hitze → Zelltod



Loo Ch et al.  
Technol Canc Res Treatment 3(1): 33-40 (2004)

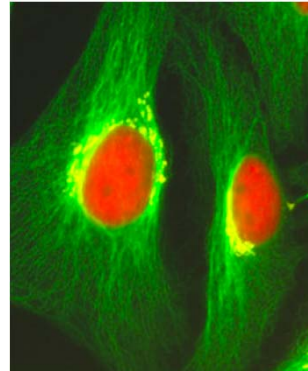
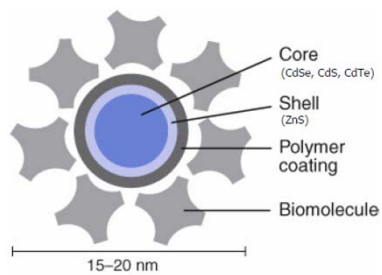
## Quantum dots (QDs)

- 2-10 nm (200 – 10'000 Atome)
- CdSe, CdS, CdTe (Halbleiter)  
Herstellung durch Kristallwachstum
- ZnS coating für weitere  
Oberflächenmodifikationen und  
Verminderung der Toxizität
- Größenabhängige Fluoreszenz
- 10-100x heller als org. Farbstoffe
- 100-1000x stabiler gegen  
Fotbleichung
- Sehr symmetrische  
Emissionsspektren



655 605 585 565 525 nm  
Size of the nanocrystal determines the color  
Size is tunable from ~2-10 nm ( $\pm 3\%$ )  
Size distribution determines the spectral width

## QDs – Oberflächenmodifikationen für abbildende Verfahren (*in vitro* / *in vivo*)



525 (green): alpha-tubulin  
585 (yellow): golgi  
655 (red): nucleosome

Invitrogen

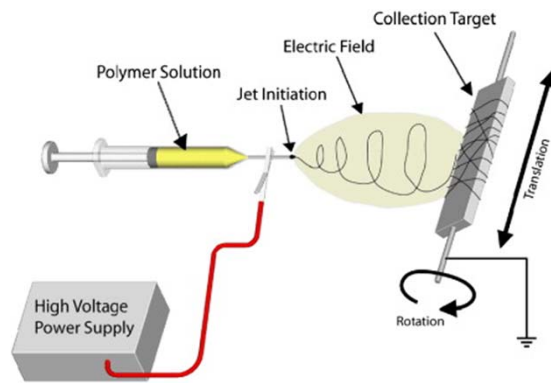
## 4. NanoVerschnaufpause

noch kürze, dafür aus eigener Forschung ...

# NanoTissues

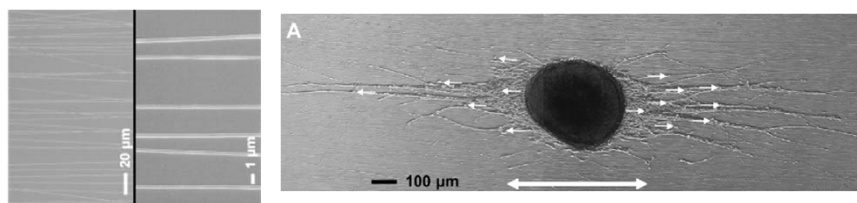


## Nanofaserproduktion mittels Elektrosponnen

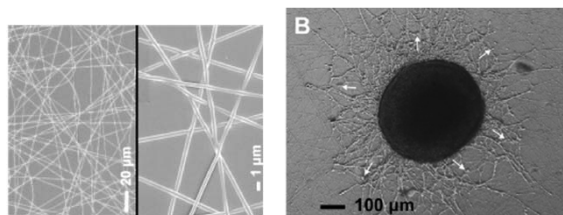


<http://www.people.vcu.edu/~glbowlin/research.html>

## Axonales Wachstum aus DRGs entlang Seiden-Nanofasern



Parallel ausgerichtete Nanofasern



Zufällig angeordnete Nanofasern

Madduri S et al., 2010

## 5. NanoVerschnaufpause

bald ist Schluss ...

# «NanoTox»

### 6. Nanotox

#### FDA Guidance for Industry (Draft; June 2011): *Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology*

*The application of nanotechnology may result in product attributes that differ from those of conventionally-manufactured products, and thus may merit examination.*

*However, FDA does not categorically judge all products containing nanomaterials or otherwise involving application of nanotechnology as intrinsically benign or harmful.*

#### European Medicines Agency (EMA)

*Nano pharmaceuticals have already been approved for sale throughout Europe. As with the US FDA, the testing protocols that apply to normal scale drugs also apply to nanopharmaceuticals. The protocols are strict with respect to safety.*

## Toxikologisches Potential

- Dosis, Oberfläche (Chemie, Reaktivität)
  - Bioabbaubarkeit
  - Anwendungsort: Haut, Lunge, s.c., i.v.
  - Exponierte Gewebe/Organe: Lunge, Gehirn, Nieren
  - Alter und Zustand der Gewebe
- } Fallweise  
Beurteilung
- Entzündungsreaktionen (oxidativer Stress)
  - Bildung freier Radikaler → Zytotoxizität
  - Bioakkumulation
  - Aktivierung des Komplementsystems, Immunreaktionen, Autoimmuneffekte
  - Langzeittoxizität

## Dermale Anwendung

Bedeutung der Partikelgrösse auf mögliche Tox-Effekte unklar, wahrscheinlich sehr gering

### Mögliche Effekte

- **Irritationen:** Untersuchungen mit CNT und Fullerenen zeigten keine signifikanten toxischen Effekte
- **Sensibilisierung:** Metalle, Proteine
- **Dermale/transdermale Aufnahme** (parazellulär, transzellulär, *via* Haarfollikel, Schweißdrüsen) : Ausmass gering, Effekte höchstens nach anhaltendem Kontakt

## Nano in Kosmetika (Sicht von Beiersdorf)

- Nanotechnologie: interessantes, vielversprechendes neues Technologiefeld
- **Nanopigmente Titandioxid** und **Zinkoxid**: hoch effektive UV-Filter
  - ➔ Verhütung von Hautschäden und Hautkrebs
- **Umfangreiche Sicherheitsbewertung** von **TiO<sub>2</sub>** und **ZnO<sub>2</sub>**:
  - ➔ seit langem und vielfach von unabhängigen Wissenschaftlern und Gesundheitsbehörden bestätigt
  - ➔ umfangreiche Daten belegen, dass **TiO<sub>2</sub>** und **ZnO<sub>2</sub>** Nanopartikel **nicht durch die Haut zu penetrieren vermögen**

## Nanopartikel und Inhalation

**Lokale Effekte:** möglich - wahrscheinlich

- „**Staublunge**“ (nicht neoplastische Reaktion der Lunge auf inhalierte Stäube) (milde – aggressive Formen)
- Entstehung von **Lungenkrebs**
- **Bronchitis, Emphyseme, Asthma**

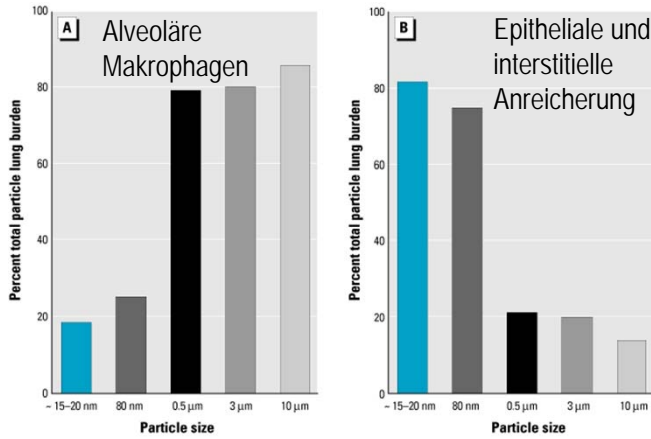
**Systemische Effekte:** geringe Wahrscheinlichkeit

- Aufnahme ganzer Partikel oder Partikelbestandteilen

**Einfluss der Partikelgröße:** hoch

- Oberflächenaktivität – Potential für Radikalbildung
- Partikelaggregation/-desaggregation

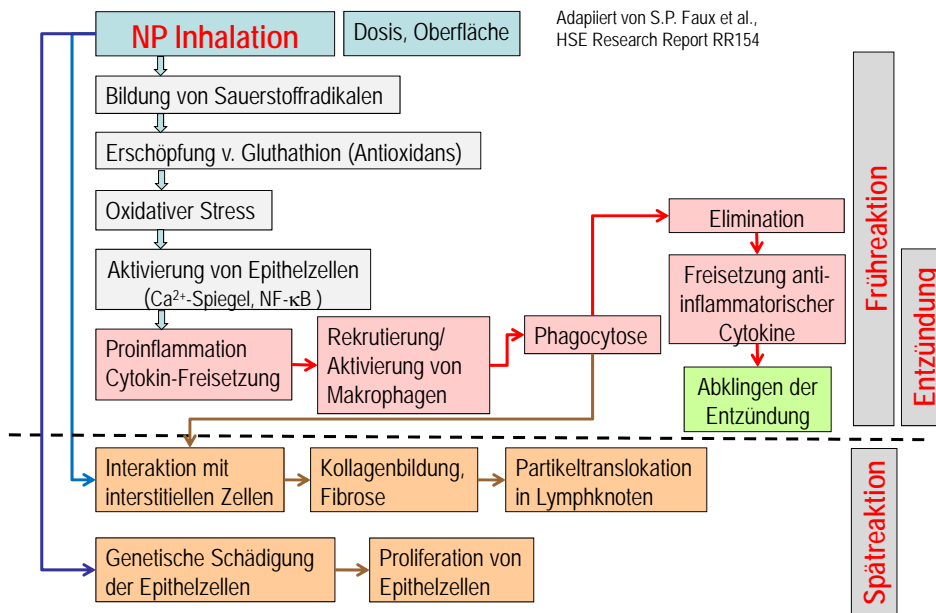
# Nanopartikel (PS) und Inhalation



**Figure 10.** *In vivo* retention of inhaled nanosized and larger particles in alveolar macrophages (A) and in exhaustively lavaged lungs (epithelial and interstitial retention; B) 24 hr postexposure. The alveolar macrophage is the most important defense mechanism in the alveolar region for fine and coarse particles, yet inhaled singlet NSPs are not efficiently phagocytized by alveolar macrophages.

<http://www.ehponline.org/realfiles/members/2005/7339/7339.html>

# Nanopartikel und Inhalation

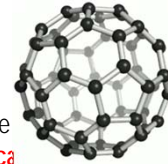


## Nanopartikel passieren Blut-Hirn-Schranke

### Type of buckyball shown to cause brain damage in fish

227<sup>th</sup> National Meeting of the Am. Chem. Soc., 2004,

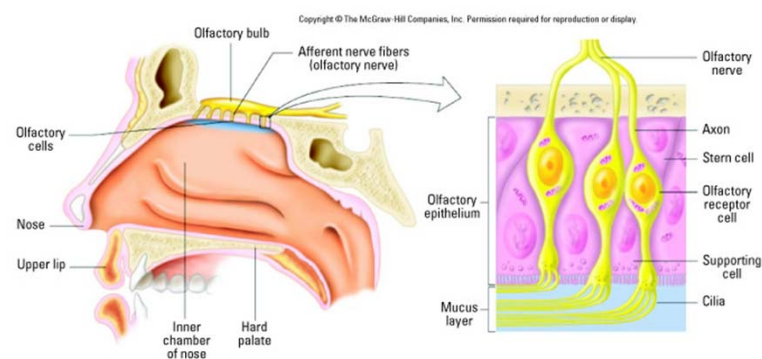
Researchers have found that a type of buckyball—a carbon nanoparticle shows promise for electronic, commercial and pharmaceutical uses — **ca... cause significant brain damage in fish**. The preliminary study, the first to demonstrate that nanoparticles can cause toxic effects in an aquatic species, could point **to potential risks in people exposed to the particles**. The study leader Dr. Eva Oberdörster, an **environmental toxicologist**, says: "There are many potential benefits of nanotechnology, but its hazards and risks are poorly understood. This study gives us additional cause for concern."



Nanopartikel können nach **i.v.-Verabreichung** die BBB überwinden:

- Endocytose, z.B. vermittelt durch LDL-Rezeptoren
- Lockerung der Tight Junctions durch kationische Moleküle/Oberflächen

## Nanopartikel – über die Nase in's Gehirn



**Figure 12** Close proximity of olfactory mucosa to olfactory bulb of the CNS. Inhaled NSP[s], especially below 10 nm, deposit efficiently on the olfactory mucosa by diffusion, similar to airborne "smell" molecules which deposit in this area of olfactory dendritic cilia. Subsequent uptake and translocation of solid NSP[s] along axons of the olfactory nerve has been demonstrated in non-human primates and rodents. Surface chemistry of the particles may influence their neuronal translocation. Copyright © the McGraw-Hill Companies, Inc. Reproduced from Widmaier et al. (2004) with permission from McGraw-Hill.

http://www.ehponline.org/realfiles/members/2005/7339/7339.html

## 6. NanoVerschnaufpause

zum Entspannen ...

# Coming soon ??



Nano-Batterien, die in 10 Min geladen werden können und eine Reichweite von 200 km haben



Blutzuckerbestimmung mittels farbverändernder Sensoren



Herzfrequenz- und Blutdruckbestimmung mittels Sensoren auf Kleidungsstücken



Nanotransistoren – benötigen weniger Strom und Platz



Wattestäbchen mit Sensoren für Bakterien und Viren



Nanosilber-Oberfläche in Kühlschränken verhindert Wachstum von Pilzen und Bakterien



Perfekte Aerodynamik

# Nanofragen? Megadanke schön!

