

PROTECT

Synthetische partikuläre Nanomaterialien:
Potential und Schutz vor möglichen Risiken

Impressum

Medieninhaber, Verleger und Herausgeber:

Bundesministerium für Klimaschutz, Umwelt, Energie, Mobilität, Innovation und Technologie, Radetzkystraße 2, 1030 Wien

Autorinnen und Autoren: M. Sandmeier, S. Summonte, S. Lindner, F. Ricci und A. Bernkop-Schnürch

Wien, 2020. Stand: 11. Juni 2024

Copyright und Haftung:

Auszugsweiser Abdruck ist nur mit Quellenangabe gestattet, alle sonstigen Rechte sind ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig.

Es wird darauf verwiesen, dass alle Angaben in dieser Publikation trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr erfolgen und eine Haftung des Bundeskanzleramtes und der Autorin/des Autors ausgeschlossen ist. Rechtausführungen stellen die unverbindliche Meinung der Autorin/des Autors dar und können der Rechtsprechung der unabhängigen Gerichte keinesfalls vorgreifen.

Rückmeldungen: Ihre Überlegungen zu vorliegender Publikation übermitteln Sie bitte an empfaenger@bmk.gv.at.

Vorwort

Synthetische partikuläre Nanomaterialien spielen in vielen Bereichen unseres täglichen Lebens eine wesentliche Rolle. Sie finden vor allem als Trägersysteme für pharmazeutisch, kosmetisch und landwirtschaftlich genutzte Wirkstoffe eine breite Anwendung, da sie die Effizienz dieser Wirkstoffe entscheidend verbessern können. Der Einsatz synthetischer partikulärer Nanomaterialien ist jedoch auch mit Risiken verbunden. Eine detaillierte Nutzen/Risiko Bewertung dieser Materialien ist daher entscheidend für einen verantwortungsvollen Umgang mit diesen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen zu diesem verantwortungsvollen Umgang mit synthetischen partikulären Nanomaterialien beitragen und unser Bewusstsein für diese Technologie erhöhen.

M. Sandmeier, S. Summonte, F. Ricci, S. Lindner und A. Bernkop-Schnürch

Inhalt

Vorwort	3
Ziel dieser Studie	6
Stand der Technik	7
Ergebnisse der Studie	20
Identifikation relevanter österreichischer und europäischer Akteure entlang der Wertschöpfungskette.....	20
Relevante österreichische und europäische Akteure im pharmazeutischen Bereich	20
Relevante österreichische und europäische Akteure im kosmetischen Bereich.....	33
Identifikation und Analyse der bestehenden FTI Aktivitäten	46
Identifikation der bestehenden nationalen FTI Aktivitäten.....	46
Identifikation der bestehenden internationalen FTI Aktivitäten	49
Analyse der bestehenden nationalen und internationalen FTI Aktivitäten.....	55
Analyse von bereits bestehenden Initiativen der öffentlichen Hand	58
Analyse von nationalen Initiativen der öffentlichen Hand	58
Analyse europäischer Initiativen der öffentlichen Hand	59
Analyse internationaler Initiativen der öffentlichen Hand	60
Potential und Risiken Analyse von partikulären Nanomaterialien	61
Potential von partikulären Nanomaterialien	61
Risiken von partikulären Nanomaterialien	64
Erarbeitung eines Maßnahmenkataloges für die öffentliche Hand.....	70
Ausarbeitung einer allumfassenden Definition für synthetische partikuläre Nanomaterialien	71
Neueinstufung von Wirkstoffen im Zusammenhang mit synthetischen partikulären Nanomaterialien	72
Austausch von biologisch-nicht-abbaubaren durch biologisch-abbaubare Materialien	75
Zulassung neuer, toxikologisch unbedenklicher Werkstoffe	78
Etablierung einfacher Tests zur Identifizierung von Risiken	78
Maßnahmen zur Bewusstseinsbildung zu den Risiken von partikulären Nanomaterialien	79
Maßnahmen zur Förderung des Kompetenzaufbaus zu partikulären Nanomaterialien	80
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	81
Tabellenverzeichnis	87
Abbildungsverzeichnis	88

Literaturverzeichnis	90
Abkürzungen.....	105

Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie ist es, synthetische partikuläre Nanomaterialien in ihren unterschiedlichen Anwendungen im pharmazeutischen, kosmetischen und landwirtschaftlichen Bereich entlang der gesamten Wertschöpfungskette hinsichtlich ihres Potenzials in Forschung und Wirtschaft zu analysieren und mögliche Risiken zu identifizieren. Ein besonderes Augenmerk wird zudem auf jene Werkstoffe (Advanced Materials) gelegt, die entscheidend zum Potential aber auch zu Risiken von synthetischen partikulären Nanomaterialien beitragen. Anhand eines darauf aufbauenden Maßnahmenkatalogs soll ein verbesserter Schutz (PROTECTion) vor durch synthetische partikuläre Nanomaterialien verursachte Risiken gewährleistet werden, ohne dabei auf ihr POTential verzichten zu müssen.

Stand der Technik

Partikuläre Nanomaterialien finden als Trägersysteme für pharmazeutisch, kosmetisch und landwirtschaftlich genutzte Wirkstoffe eine breite Anwendung. Wenngleich diese in der EU Chemikalienstrategie zwar nicht direkt angesprochen werden, so werden diese dennoch als chemische Stoffe oder Materialien mit einer Partikelgröße von 1 bis 100 Nanometern in mindestens einer Dimension definiert (<https://echa.europa.eu/de/regulations/nanomaterials>). Diese Größenordnung basiert primär auf physikalischen Beobachtungen, da bei einer Größe unter 100 nm Quanteneffekte beobachtet werden können. Dadurch verändern sich wesentliche Eigenschaften von Materialien wie Löslichkeit, Farbe, Transparenz und Leitfähigkeit. Diese Effekte kommen auch im pharmazeutischen, kosmetischen und landwirtschaftlichen Bereich zum Tragen, spielen dabei jedoch nur zum Teil eine Rolle und decken nicht die gesamte Bandbreite potentieller Risiken ab. Aus diesem Grund wird eine Limitierung der Größe auf 100 nm von vielen Wissenschaftlerinnen in diesem Bereich kritisch gesehen. Vielmehr erscheint eine Ausweitung auf eine Partikelgröße von 1 bis 1000 nm sinnvoll, da in diesem Größenbereich der Unterschied in der Aufnahme durch Zielzellen gering ist und vor allem die zelluläre Aufnahme von partikulären Nanomaterialien durch Endozytose eine wesentliche Rolle bei deren Risikobewertung spielt. Diese zelluläre Aufnahme mittels Endozytose wird in Abbildung 1 anhand der intestinalen Mukosa veranschaulicht. Der Unterschied in der zellulären Aufnahme von Nanopartikeln in der Größe von 50 nm, 100 nm, 200 nm und 500 nm wird in Abbildung 2 gezeigt [1]. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Studien anderer Arbeitsgruppen. So konnten He et al. beispielsweise anhand von Chitosan Nanopartikeln in der Größe zwischen 150 und 500 nm keine wesentlichen Unterschiede in der zellulären Aufnahme, aber auch in der Biodistribution dieser Partikel feststellen [2].

Generell kann in anorganische und synthetische partikuläre Nanomaterialien unterteilt werden. Zu anorganischen partikulären Nanomaterialien zählen vor allem solche, die auf Siliziumdioxid, Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxiden, Gold und Silber basieren.

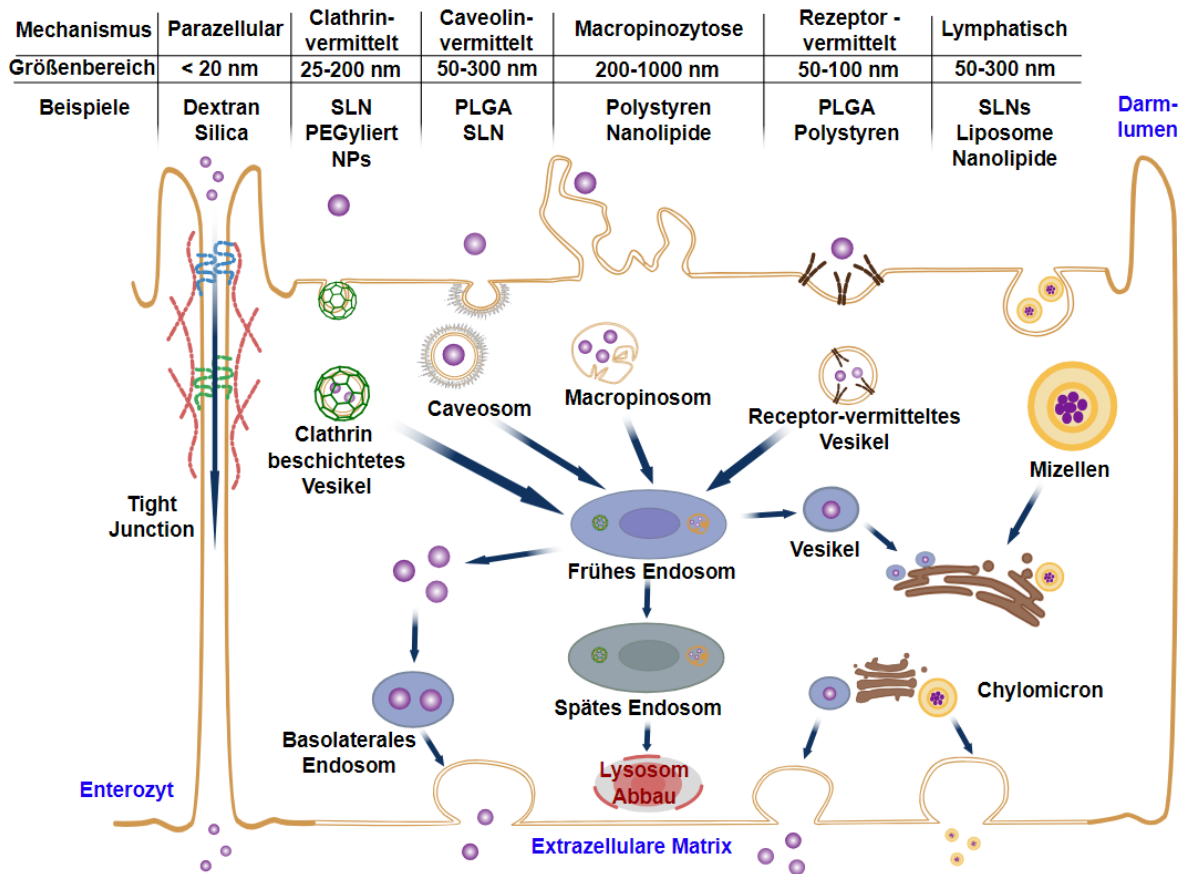


Abbildung 1 Aufnahmemechanismen von synthetischen partikulären Nanomaterialien in Abhängigkeit von ihrer Größe. Gemäß Ejazi et al. [3]

Synthetische partikuläre Nanomaterialien können nach dem Typ der Formulierung in (Nano)emulsionen, Liposomen, Lipid-basierte Nanopartikel (LNP), Mizellen, Cyclodextrine, polymere Nanopartikel, Nanokristalle, Dendrimere, Fullerene, ect. unterteilt werden. (Nano)emulsionen sind zweiphasige Systeme, die aus einer wässrigen und einer öligen Phase bestehen. Je nachdem, ob die innere Phase die wässrige oder die ölige ist, handelt es sich um eine Wasser-in-Öl (W/O) oder um eine Öl-in-Wasser (O/W) Emulsion. Von diesen beiden Formen der Emulsion fallen die meisten O/W Emulsionen unter die Definition synthetischer partikulärer Nanomaterialien, da der Tröpfchendurchmesser dieser Systeme unter einem Mikrometer und häufig unter 100 nm liegt, um so deren thermodynamische Stabilität zu gewährleisten.

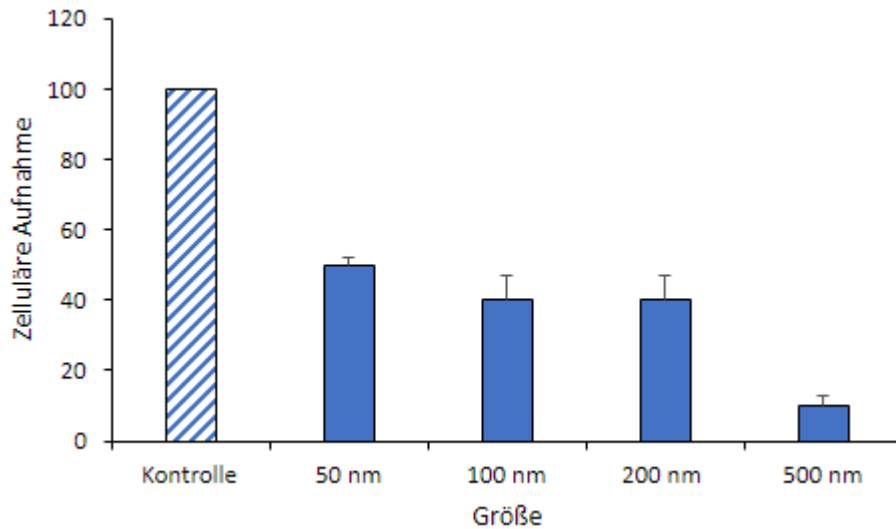


Abbildung 2 Zelluläre Aufnahme von Nanopartikeln unterschiedlicher Größe; übernommen von Rejman et al. [1]

In Abbildung 3 wird exemplarisch die Tröpfchengrößenverteilung von verschiedenen O/W Emulsionen veranschaulicht [4]. Bei den in Abbildung 3a und d in Rot gezeigten O/W Emulsionen liegt ein erheblicher Teil der Öltröpfchen unter 100 nm. Liegt der Tröpfchendurchmesser unterhalb von 100 nm spricht man auch von Nanoemulsionen.

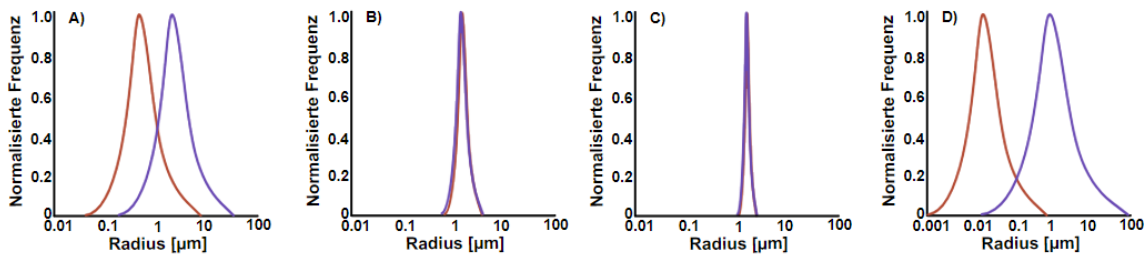


Abbildung 3 Größenverteilung von Öltröpfchen in verschiedenen O/W Emulsionen (a-d); gemäß [4];

Generell muss zwischen der direkten Herstellung von (Nano)emulsionen und der Herstellung von Vorkonzentraten bzw. Emulsionskonzentraten unterschieden werden. Während direkt hergestellte (Nano)emulsionen bereits unmittelbar nach der Produktion der Definition synthetischer partikulärer Nanomaterialien entsprechen, bilden Vorkonzentrate bzw.

Emulsionskonzentrate erst durch die Verdünnung mit wässrigen Medien partikuläre Formen aus. Diese Verdünnung erfolgt jedoch zumeist nicht durch den Hersteller, sondern durch den Endverbraucher. Im Falle von pharmazeutischen Produkten werden diese Vorkonzentrate zumeist in Form von Weichkapseln, die das Vorkonzentrat in flüssiger Form enthalten, oral eingenommen. Im Gastrointestinaltrakt löst sich das Hüllmaterial aus Weichgelatine auf und setzt das Vorkonzentrat frei. Dieses wird in der Gastrointestinalflüssigkeit emulgiert und bildet dabei Nanotröpfchen. Die Größe dieser Nanotröpfchen liegt zumeist zwischen 100 nm – 200 nm. Ein repräsentatives Beispiel ist Neoral®, welches sich seit vier Jahrzehnten auf dem österreichischen pharmazeutischen Markt befindet. Dabei handelt es sich um ein wasserfreies Emulsionskonzentrat, das den Wirkstoff Cyclosporin enthält. Dieses Emulsionskonzentrat wird in Form von Weichkapseln oral eingenommen und bildet in der gastrointestinalen Flüssigkeit auch bei geringer Durchmischung spontan eine Mikroemulsion. Im Gegensatz zu herkömmlichen Emulsionen, die undurchsichtig wie Milch sind und deren Öltröpfchen Durchmesser zumeist zwischen 0,1 und 10 Mikrometer liegt, sind Mikroemulsionen transparent wie Wasser bzw. weisen bei hoher Konzentration eine leicht bläuliche Verfärbung auf. Der Ausdruck ‚Mikroemulsion‘ basiert auf der thermodynamischen Stabilität des Systems, ist jedoch in Hinblick auf die Partikelgröße durchaus irreführend, da der Durchmesser der Öltröpfchen im unteren Nanometerbereich liegt. Der Ausdruck Nanoemulsion erscheint daher im Zusammenhang mit dieser Studie zweckmäßiger. Wenngleich Nanoemulsionen flüssig sind, sind diese dennoch sehr stabil. Diese können nicht nur mittels Endozytose oder über den parazellulären Weg in menschliche Zellen und den Blutkreislauf gelangen, sondern können auch mit Zellmembranen fusionieren [5]. Aufgrund dieser Effekte ist das mit diesen Formulierungen verbundene Sicherheitsrisiko nicht unerheblich. In Hinblick auf den Schweregrad der damit zu behandelnden Erkrankungen (z.B. Organabstoßung nach einer Organtransplantation) und der damit verbundenen Nutzen–Risiko Abwägung, ist der Einsatz dieser Formulierungen in den meisten Fällen jedoch durchaus gerechtfertigt. Neben pharmazeutischen Anwendungen finden ölige Vorkonzentrate auch im landwirtschaftlichen Bereich eine breite Anwendung. Diese werden durch das Verdünnen mit Wasser gebrauchsfertig gemacht und bilden dabei ebenfalls Nanoemulsionen.

Wie in Abbildung 4 gezeigt, finden solche Vorkonzentrate, die auch als selbstemulgierende Nanoemulsionen (self-emulsifying drug delivery systems; SEDDS) bezeichnet werden, die breiteste Anwendung. Der Grund dafür liegt in der vergleichsweise einfachen und kostengünstigen Herstellung dieser partikulären Nanomaterialien. So muss der Wirkstoff in den meisten Fällen lediglich in einer öligen Lösung aus lipophilen Hilfsstoffen und Emulgator(en) gelöst werden. In vivo oder in wässrigen Medien bilden sich partikuläre Nanomaterialien

durch die selbstemulgierenden Eigenschaften dieser Systeme auch bei geringer Durchmischung. Der Durchmesser dieser so entstehenden partikulären Nanomaterialien liegt zumeist zwischen 20 – 200 nm [6].

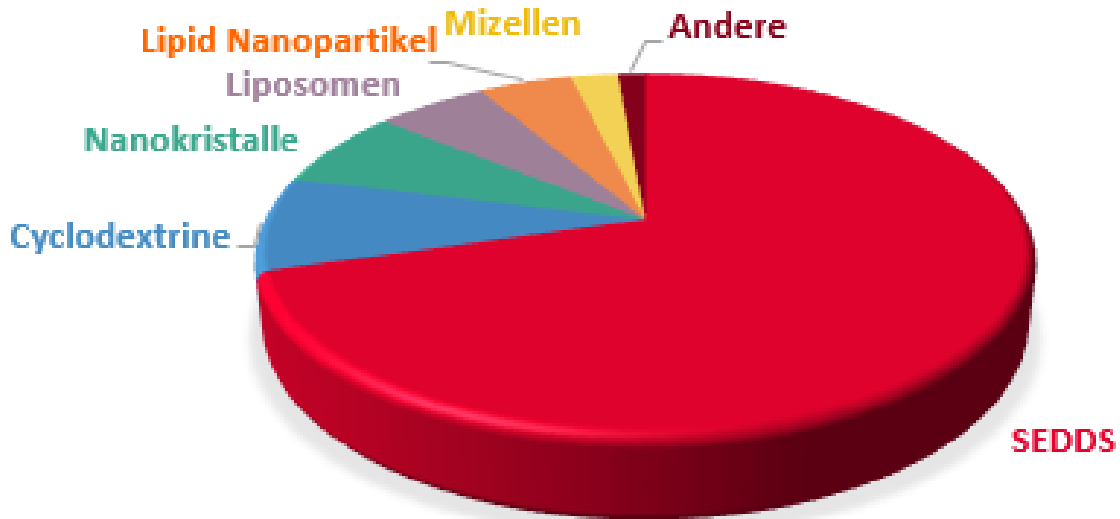


Abbildung 4 Übersicht zu pharmazeutischen Nanomaterialien; die Größe der einzelnen Segmente basiert auf der Anzahl an verschiedenen Produkten;

Liposomen weisen zumeist einen Partikeldurchmesser von 50 bis 1000 nm auf. Sie bestehen aus einer oder mehreren Lipiddoppelschichten, die sich zumeist aus Phospholipiden zusammensetzen und sich um einen wässrigen Kern anlagern. Liposomen finden vor allem im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich eine breite Anwendung.

Lipid-basierte Nanopartikel (LNP) weisen einen hohen Lipidgehalt auf. Zu ihnen zählen lipophile Komplexe zwischen Nukleinsäuren und kationischen Lipiden, Solid Lipid Nanopartikel (SLN) und Nanostructured Lipid Carriers (NLC). Der Partikeldurchmesser dieser Lipid-basierten Nanopartikel liegt zumeist zwischen 20 und 200 nm.

Mizellen (von lat. mica = Klümpchen, kleiner Bissen) entstehen durch die spontane Zusammenlagerung von amphiphilen Polymeren oder Surfactants zu kugeligen, zylindrischen oder lamellaren Strukturen im Bereich von wenigen bis hin zu mehreren hundert Nanometer. In den inneren Bereich dieser Assoziationskolloide können Wirkstoffe eingelagert werden. Zudem beinhalten auch viele Emulsionen Mizellen, deren Nachweis sich oft schwierig gestaltet. In Abbildung 5 wird ein Beispiel zu einer O/W Emulsion und den darin enthaltenen Mizellen, die einen Durchmesser von 4 nm aufweisen, gegeben.

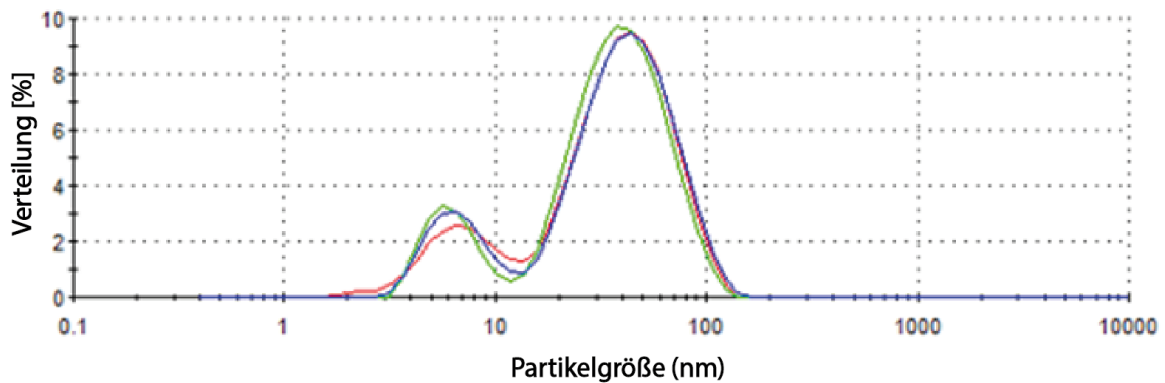


Abbildung 5 O/W Emulsion mit Öltröpfchen im Durchmesser von 45 nm und Mizellen im Durchmesser von 4 nm.

Da Cyclodextrine (CD) einen äußeren Durchmesser von $1,46 \pm 0,04$ nm (alpha-CD), $1,54 \pm 0,04$ nm (beta-CD) und $1,75 \pm 0,04$ nm (gamma-CD) aufweisen und nur begrenzt in wässrigen Medien löslich sind [7], fallen auch diese unter partikuläre Nanomaterialien. Sie finden eine breite pharmazeutische Anwendung, da sie den Vorteil bieten, dass sich vor allem lipophile kleine Wirkstoffe ('small molecules') in den inneren Hohlraum dieser partikulären Nanomaterialien einlagern lassen. Dadurch kann zum einen die Löslichkeit dieser entscheidend verbessert werden und zum anderen kann deren Freisetzung aus diesen Wirkstoffträgersystemen kontrolliert werden. Verschiedene Studien zeigen zudem eine signifikant verbesserte zelluläre Aufnahme von in diese Trägersysteme eingelagerten Wirkstoffen [8, 9]. Mit einem Durchmesser von nur 1-2 nm zählen Cyclodextrine mit Dendrimeren und Mizellen zu den kleinsten Nanomaterialien.

Polymere Nanopartikel basieren auf synthetischen Polymeren wie Polymilchsäure-Polyglykolsäure Co-Polymeren (PLGA) [10], Polysacchariden wie Chitosan [11] [12] oder Proteinen wie Protamin [13]. Diese Polymere bilden ein dreidimensionales Netzwerk, in welches Wirkstoffe eingelagert werden können. Sind die verwendeten Polymere dabei in der Lage Hydrogele zu bilden, werden diese auch als Nanogele bezeichnet. Die verwendeten Polymere können mehr oder weniger biologisch abbaubar sein. Der Durchmesser dieser partikulären Nanomaterialien liegt zumeist zwischen 25 – 500 nm. Wenngleich es zu polymeren partikulären Nanomaterialien zahlreiche wissenschaftliche Publikationen gibt, finden diese in nur wenigen Produkten praktische Anwendung.

Nanokristalle sind zumeist reine Wirkstoffkristalle und nicht Co-Kristalle mit Hilfsstoffen. Weil demgemäß kein Träger vorhanden ist, fallen diese nur bedingt unter die Definition von

Wirkstoffträgersystemen. Im Rahmen dieser Studie werden Nanokristalle daher nur zum Teil behandelt. Selbiges gilt auch für alle weiteren synthetischen Materialien, die nicht als Wirkstoffträgersysteme verwendet werden. Diese Verbindungen werden zudem bereits von verschiedenen Datenbanken erfasst (z.B. <https://euon.echa.europa.eu/en/search-for-nanomaterials>) und sind dort abrufbar.

Abgesehen von Dendrimeren, bei denen es sich um verzweigte polymere Nanomaterialien handelt, die Gegenstand pharmazeutischer und kosmetischer Forschung sind [14] [15] [16], ist die Bedeutung aller weiteren synthetischen partikulären Nanomaterialien gering. Zu diesen gibt es derzeit weder im pharmazeutischen noch im kosmetischen und landwirtschaftlichen Bereich nennenswerte Produkte und ihr Potential ist im Vergleich zu anderen synthetischen partikulären Nanomaterialien gering.

Neben dieser Einteilung nach dem Typ der Formulierung können synthetische partikuläre Nanomaterialien auch wie in Tabelle 1 gezeigt in hydrophile und lipophile Nanomaterialien unterteilt werden.

Tabelle 1 Übersicht zu hydrophilen und lipophilen partikulären Nanomaterialien

	Produktbeispiele	Anwendung	Wirkstoff	Literatur
Hydrophile Nanomaterialien				
Polymere partikuläre Nanomaterialien (zumeist PEG-ilierte Wirkstoffe, die zu Nanopartikeln aggregieren)	Adynovate	Hämophilie	Antihämophilie Faktor	www.adynovate.com
	Cimzia	Psoriasis Arthritis	Certolizumab	www.cimzia.com
	Krystexxa	Chronische Gicht	Pegloticase	www.krystexxa.com
	Oncaspar	Leukämie	Pegaspargase	www.oncaspar.com
Cyclodextrine	Voltaren Ophtha	Entzündungen	Diclofenac	www.novartis.com
	Zyrtec Kautabletten	Antihistaminikum	Cetirizine	https://cyclolab.hu/userfiles/cdn_2013_feb.pdf
	Nimedex Tabletten	Analgetikum	Nimesulid	
Lipophile Nanomaterialien				
Selbstemulgierende Nanoemulsionen	Neoral	Immunsuppressivum	Cyclosporin	[6]
	Norvir	HIV/AIDS	Ritonavir	

(SEDDS; Mikroemulsionen)	Aloxi	Antiemetikum	Palonosetron	
	Ascra® Xpro	Agrarprodukt: Biozid	Bixafen, Fluopyram, Prothioconazol	
Lipid-basierte Nanopartikel	COVID-19 Vaccine Moderna, Comirnaty	COVID-19 Impfstoffe	mRNA	[17]
Liposomen	Doxil	Zytostatika	Doxorubicin	[18]
	DepoCyt		Cytarabin	
	Onivyde		Irinotecan	
	Exparel	Analgetikum	Bupivacain	
SLN	NanoLipid Restore CLR	Kosmetikum: Antiaging	Omega-3 Fettsäuren	[19]
NLC	NLC Deep Effect Repair Cream	Kosmetikum: Antiaging	Coenzym Q10	
Mizellen	Fungizone	Antifungal	Amphotericin B	[20]
	Genexol-PM	Zytostatikum	Paclitaxel	

Des Weiteren werden synthetische partikuläre Nanomaterialien wie in Abbildung 6 gezeigt auch häufig nach den verwendeten Werk- bzw. Hilfsstoffen in Emulgator/Lipid-basierte Nanomaterialien (Phospholipid-basierte Nanomaterialien, Cholesterin-basierte Nanomaterialien, Triglyzerid-basierte Nanomaterialien ect.), Polymer-basierte Nanomaterialien (PLGA Nanomaterialien, PEG-ylierte Nanomaterialien, ect.), Protein-basierte Nanomaterialien (Protamin-basierte Nanomaterialien, Albumin-basierte Nanomaterialien, Casein-basierte Nanomaterialien, ect.) und Cyclodextrine unterteilt .

Im Gegensatz zu anorganischen Nanomaterialien zeichnen sich all diese synthetischen partikulären Nanomaterialien durch eine vergleichsweise leichte Verformbarkeit aus. Je leichter verformbar diese synthetischen partikulären Nanomaterialien sind, desto weniger werden diese von Zellen mittels Endozytose aufgenommen [21]. Studien mit Polyacrylamid Nanopartikeln, die leicht (soft), wenig (intermediate) und nicht (stiff) verformbar sind, zeigten beispielsweise eine deutlich bessere Zellaufnahme von nicht verformbaren Nanopartikeln wie in Abbildung 7 graphisch dargestellt [22].

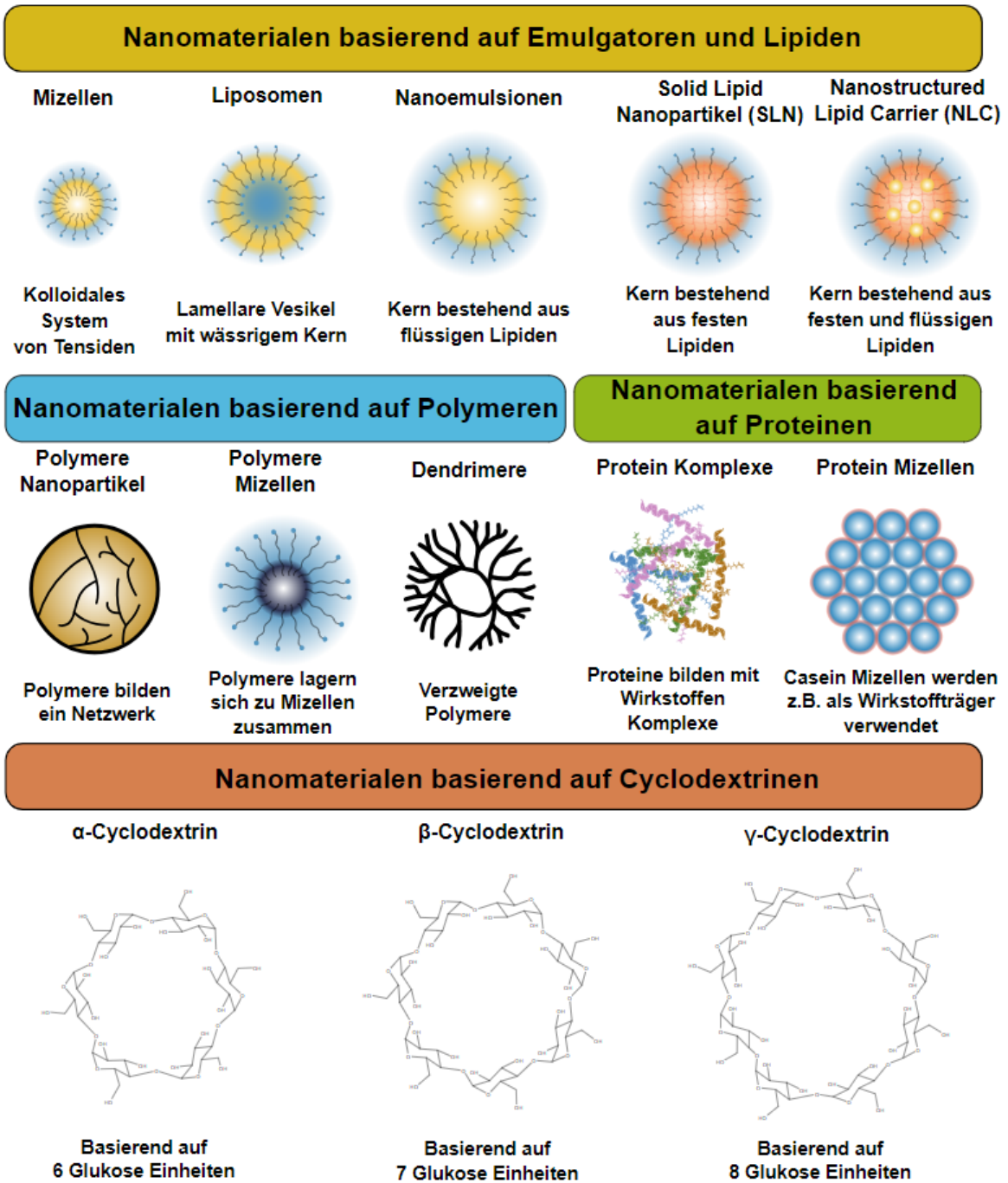


Abbildung 6 Übersicht zu synthetischen partikulären Nanomaterialien basierend auf den verwendeten Werk- bzw. Hilfsstoffen

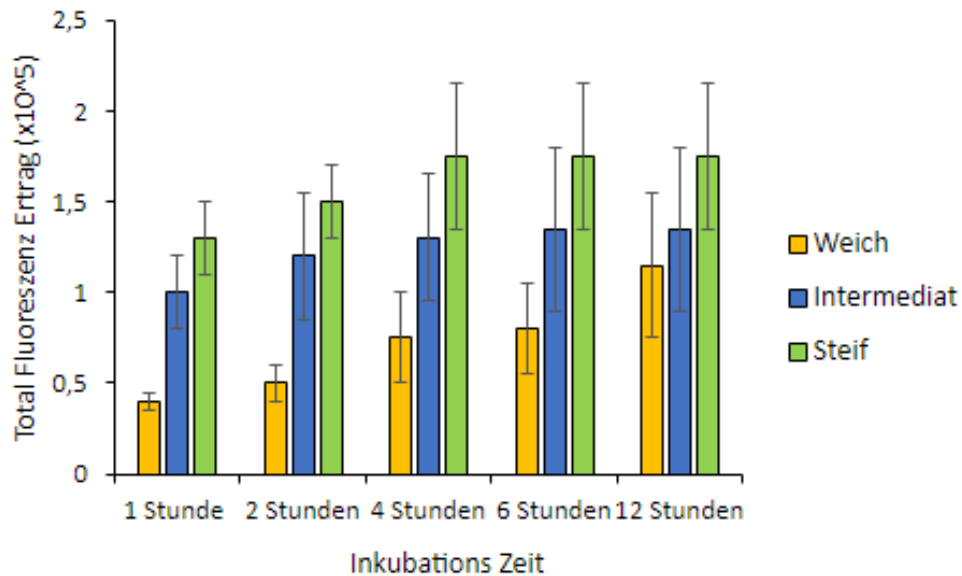


Abbildung 7 Zelluläre Aufnahmen gemessen anhand der Fluoreszenzzunahme (Total fluorescence yield) von Polyacrylamid Nanopartikeln, die leicht (soft), wenig (intermediate) und nicht (stiff) verformbar sind. Gemäß Huang et al. [22]

Dennoch kann daraus nicht geschlossen werden, dass verformbare synthetische partikuläre Nanomaterialien ein geringeres Sicherheitsrisiko aufweisen als nicht verformbare Nanomaterialien, da bei den meisten verformbaren Nanomaterialien andere zelluläre Aufnahmemechanismen berücksichtigt werden müssen, die bei nicht verformbaren Nanomaterialien kaum eine Rolle spielen. So können verformbare Nanomaterialien mit Zellmembranen wie in Abbildung 8 gezeigt fusionieren und in der Folge ihren Inhalt in Zellen einschleusen [23] [5].

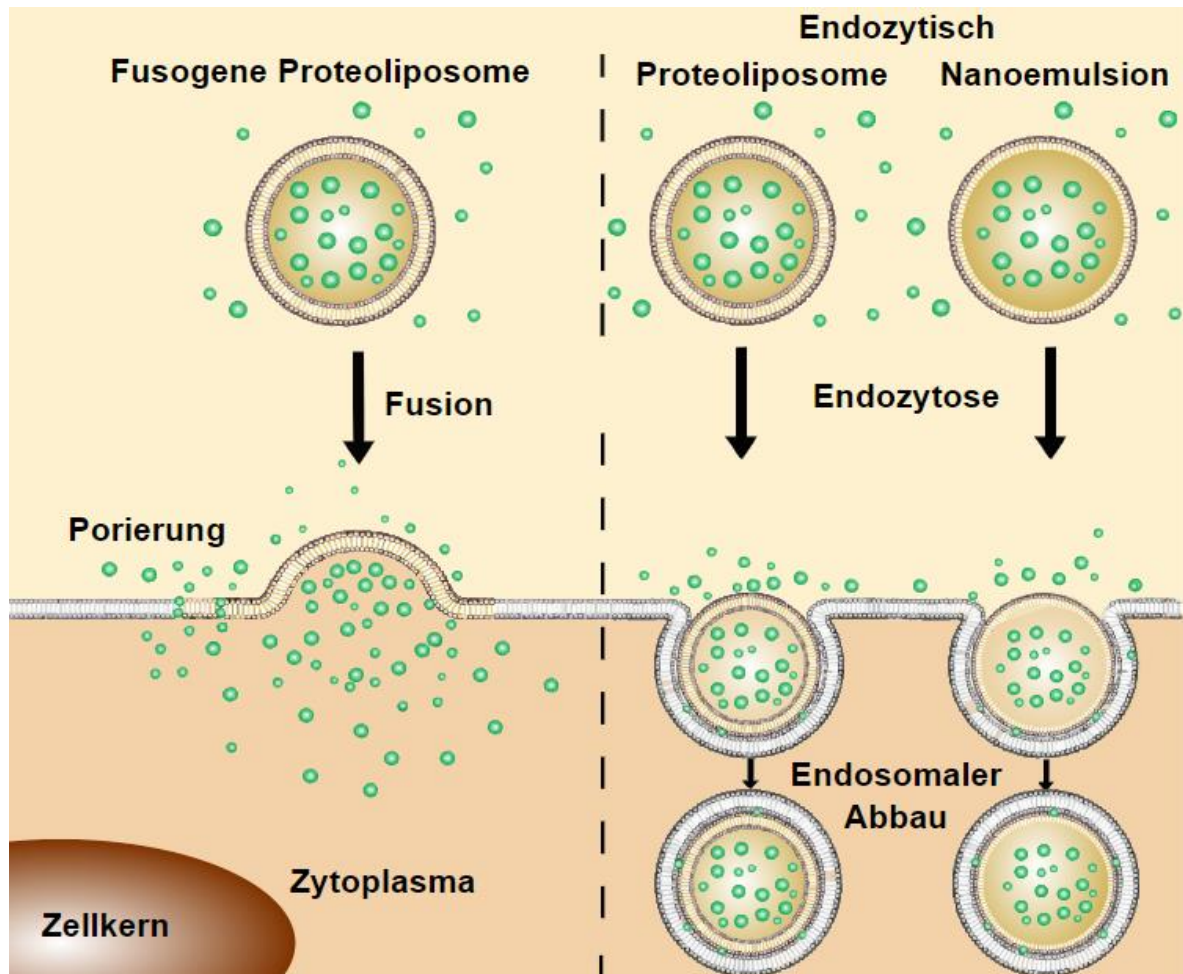


Abbildung 8 Fusion von verformbaren Liposomen mit der Zellmembran im Vergleich zu Endozytose. Gemäß Kube et al. [23]

Da der Fokus dieser Studie auf synthetischen partikulären Nanomaterialien liegt, wird im Rahmen dieser Studie auf partikuläre Nanomaterialien, die auf rein anorganischen Materialien wie Siliziumdioxid, Eisenoxide, Titandioxid, Zinkoxid, Gold, Silber oder Gadolinium basieren, nicht näher eingegangen. Eine Grauzone zwischen anorganischen und synthetischen partikulären Nanomaterialien repräsentieren jedoch sogenannte ‚Hybrid-Nanopartikel‘, die sowohl aus synthetischen als auch aus anorganischen Komponenten aufgebaut sind wie in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Über eine Zuordnung zu den Studien-relevanten synthetischen partikuläre Nanomaterialien wurde bei jedem Typ dieser ‚Hybrid-Nanopartikel‘ individuell basierend auf wissenschaftlichen Überlegungen entschieden. Dazu wurde ein entsprechender Fragenkatalog zur Entscheidungshilfe erstellt. Dieser beinhaltete die folgenden Fragen:

- Überwiegt der anorganische oder der synthetische Anteil in den Nanopartikeln?

- Überwiegt an der Oberfläche dieser partikulären Nanomaterialien, die mit biologischen Systemen primär in Kontakt tritt, die anorganische oder die synthetische Komponente oder haben beide Komponenten einen ähnlich starken Einfluss?
- Hat die synthetische Komponente eine klar ersichtliche Funktion am Gesamtsystem?
- Handelt es sich ausschließlich um anorganische partikuläre Nanomaterialien, die lediglich mit synthetischen Wirkstoffmolekülen beladen werden? (In diesem Fall wurden partikuläre Nanomaterialien nicht in diese Studie mit aufgenommen.)

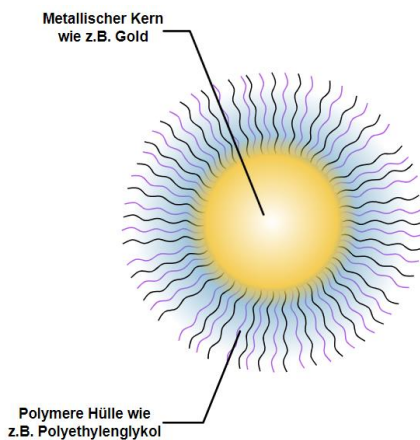


Abbildung 9 . Beispiel zu Hybrid-Nanomaterialien, die sowohl aus anorganischen als auch aus synthetischen Nanomaterialien bestehen.

Zudem wurde die Zuordnung dieser Hybrid-Nanopartikel im Team diskutiert und im Zweifelsfall eine Entscheidung mit einfacher Mehrheit getroffen. Als anschauliches Beispiel dafür können mit Zelloxiderivaten überzogene Eisenoxid Nanopartikel (SPIONs) genannt werden [24, 25]. Diese wurden von BioTechMed-Graz in den letzten Jahren entwickelt. Bei diesen mit Zelloxiderivaten überzogenen Eisenoxid Nanopartikeln handelt es sich um die Kombination aus einer anorganischen Komponente (Eisenoxid) und einer synthetischen Komponente, dem Zelloxiderivat. Da bei diesen Nanopartikeln zwar der Anteil an Eisenoxid deutlich höher ist, jedoch die synthetische Komponente die gesamte Oberfläche dieser Partikel einnimmt und eine wesentliche Funktion am Gesamtsystem hat, wurden diese Nanopartikel den synthetischen partikulären Nanomaterialien zugeordnet und somit in dieser Studie miterfasst.

Hingegen wurden Antikörper in dieser Studie nicht berücksichtigt. Diese würden zwar unter die Definition von Nanomaterialien fallen. Zudem werden diese in Form von Antikörper-

Wirkstoffkonjugaten (ADC) auch als Wirkstoffträger verwendet. Da sich ihr Wirkungsmechanismus jedoch klar von jenen aller anderen synthetischen partikulären Nanomaterialien unterscheidet, erschien eine Abgrenzung dieser sinnvoll.

Des Weiteren wird in dieser Studie auf Produkte, die sich im Grenzbereich zwischen Arzneimittel und Nahrungs(ergänzungs)mittel befinden, nicht näher eingegangen. Der aus dem Englischen stammende Begriff Nutraceuticals umfasst diesen Grenzbereich sehr treffend. Dabei handelt es sich um einen Sammelbegriff für Lebensmittel, die eine definierte gesundheitsfördernde Wirkung haben sollen. Sie können mit therapeutischer oder prophylaktischer Absicht verwendet werden, sind aber keine zugelassenen Arzneimittel und unterliegen auch keiner Kontrolle durch die Arzneimittelbehörden. Um schlecht wasserlösliche Verbindungen dennoch in der gastrointestinalen Flüssigkeit in Lösung zu bringen, werden in diesem Bereich vermehrt Lipid-basierte Nanomaterialien eingesetzt.

Ergebnisse der Studie

Identifikation relevanter österreichischer und europäischer Akteure entlang der Wertschöpfungskette

Bei der Identifikation relevanter österreichischer und europäischer Akteure, die im Bereich der Forschung, Herstellung, Charakterisierung und im Vertrieb von partikulären Nanomaterialien tätig sind, wurde in pharmazeutische, kosmetische und landwirtschaftliche Akteure unterteilt.

Relevante österreichische und europäische Akteure im pharmazeutischen Bereich

Die Akteure entlang der pharmazeutischen Wertschöpfungskette wurden in jene, die in der Forschung und Entwicklung von neuen Produkten aktiv sind (I), die für die Produktion verantwortlich sind (II) und die partikuläre Nanomaterialien in Verkehr bringen (III), unterteilt.

Österreichische Akteure im Bereich der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung

Die wesentlichen österreichischen Akteure im Bereich der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung wurden anhand wissenschaftlicher Publikationen ermittelt. Wissenschaftliche Publikationen wurden nur dann in die Evaluierung mit aufgenommen, wenn diese durch einen Peer-Review Prozess auf ihre Validität geprüft wurden. Als Beobachtungszeitraum wurden die letzten fünf Jahre (2018-2023) gewählt. Für die Suche relevanter Publikationen wurden die folgenden Datenbanken verwendet: ISI Web of Knowledge, Google Scholar, Scencedirect, PubMed und Scopus. Als Suchbegriffe wurden vor allem folgende Schlüsselworte verwendet: nano, nanocarrier, nanoparticle, liposome, micelle, niosome, nanoemulsion, nanoplex, solid lipid nanoparticle, SLN, lipid nanostructured carrier, NLC, microemulsion (dabei handelt es sich um Nanopartikel, wenngleich die Vorsilbe ‚Mikro‘ auf einen größeren Partikeldurchmesser schließen lassen würde), dendrimer, cyclodextrine, nanostructure, nanogel und nanomaterial.

Die so identifizierten Publikationen wurden in der Folge auf ihre Relevanz geprüft und Veröffentlichungen, die nicht dem Fokus der Studie entsprachen wie z.B. rein anorganische Nanopartikel, wurden aus der Wertung genommen.

Im Rahmen dieser Studie wurden Akteure, die an der Erforschung und Entwicklung neuer pharmazeutischer Hilfsstoffe arbeiten nur dann miterfasst, wenn diese vorwiegend in partikulären Nanomaterialien Verwendung finden. Zur Erfassung solcher Hilfsstoffe wurden die folgenden Schlüsselworte verwendet: cationic lipid, PEGylated surfactant, polyglycerol surfactant, phospholipid, emulsifying agent, ionizable cationic lipids, lecithine, polysorbate, cholesterol, PLGA, PLA, PEG, polysorbate, ect.

Die Ergebnisse dieser zusätzlichen Recherche zeigten jedoch, dass eine eindeutige Zuordnung neuentwickelter Hilfsstoffe zu partikulären Nanomaterialien kaum möglich ist. Offensichtlich finden diese Hilfsstoffe eine deutlich breitere Anwendung in verschiedenen Bereichen, so dass eine spezifische Zuordnung zu partikulären Nanomaterialien nicht möglich ist.

Die Recherche zeigte zudem, dass die Intensität der Forschungsaktivitäten im Bereich von partikulären Nanomaterialien, die für eine pharmazeutische und/oder medizinische Anwendung bestimmt sind, im Wesentlichen von der Forschungsrichtung, der an den jeweiligen Forschungseinrichtungen tätigen Akteuren abhängt. Ob diese Akteure gezielt aufgrund ihrer Forschungsausrichtung auf partikuläre Nanomaterialien angestellt wurden, wurde im Rahmen dieser Studie nicht näher analysiert. Auf den Einfluss von Initiativen der öffentlichen Hand auf diese Forschungsaktivitäten im Bereich von partikulären Nanomaterialien wird in der Folge näher eingegangen.

In Tabelle 2 sind die wesentlichen österreichischen Akteure gereiht nach der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen aufgelistet. Generell wurden bei Publikationen auch solche in die Wertung mit aufgenommen, bei denen österreichische Akteure lediglich als Co-Autoren tätig waren. Im Vergleich zu Forschungsaktivitäten auf europäischer Ebene, liegt Österreich im Mittelfeld. So rangiert beispielsweise die Universität Wien als prominentester österreichischer Akteur im europäischen Ranking einzelner Forschungsinstitutionen (siehe Tabelle 4) an 19. Stelle.

Tabelle 2 Wesentliche österreichische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Grundlagenforschung gereiht nach wissenschaftlichem Output (Zeitraum 2018-2023).

Nr.	Institution	Anzahl Publ.	Anmerkungen
1	Universität Wien	123	Vor allem das Department für Umwelt und Geowissenschaften, die Fakultät für Physik und das Department für Pharmazeutische Wissenschaften sind in diesem Bereich sehr aktiv.
2	Medizinische Universität Wien	89	Aufgrund der pharmazeutischen und medizinischen Ausrichtung und der Größe dieser Forschungseinrichtung, ist die Forschungsaktivität in diesem Bereich vergleichsweise hoch, wenngleich keine Forschungsschwerpunkte oder -zentren an dieser Universität ausfindig gemacht werden konnten.
3	Universität Innsbruck	66	Das Institut für Pharmazie forscht vor allem an Lipid-basierten und Zeta Potential wechselnden Nanopartikeln für verschiedene, oft hochmolekulare Wirkstoffe.
4	Technische Universität Graz	62	Das Institut für Anorganische Chemie forscht an der Charakterisierung von Nanostrukturen und Mizellen. Die weitere Forschung an partikulären Nanomaterialien verteilt sich auf mehrere Arbeitsgruppen.
5	Medizinische Universität Innsbruck	60	Das Department für Anatomy (Histologie und Embriologie) und Department für Radiologie forschen an Albumin-basierten Nanopartikeln; viele weitere Publikationen sind in Kooperation mit der Universität Innsbruck entstanden.
6	Technische Universität Wien	46	Das Institut für Chemische Technologien und Analytik hat sich auf die Charakterisierung von partikulären Nanomaterialien und im Besonderen auf die Charakterisierung von Virus-basierten Nanopartikeln spezialisiert. Da die verwendeten Viren chemisch modifiziert werden, fallen diese unter den Begriff von synthetischen partikulären Nanomaterialien.
7	Universität Graz	44	Das Institut für Pharmazie forscht an Protamin-basierten Nanopartikeln.
8	Universität für Bodenkultur Wien	39	Eine Zuordnung zu pharmazeutischen bzw. medizinischen Fragestellungen ist teilweise schwer möglich. Das Department für Bionanosciences forscht an Cyclodextrinen und Nanopartikeln für das Bioimaging.
9	Johannes Kepler Universität Linz	19	Das Institut für Polymer Chemie und das Linz Institut für Technologie arbeiten an Hybrid-Nanomaterialien.

10	Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH	15	Das Unternehmen forscht vor allem an Lipid-basierten Nanopartikeln und an Liposomen zur Verabreichung von RNA-basierten Wirkstoffen.
11	Veterinärmedizi- nische Universität Wien	12	Beim überwiegenden Teil dieser wissenschaftlichen Arbeiten scheint die Universität lediglich unter den Co-Autoren auf. Die Klinische Abteilung für Fisch Medizin ist an mehreren Arbeiten beteiligt.
12	Thiomatrix Forschungs Beratungs GmbH	12	Das Unternehmen entwickelt Nanoträgersysteme für die pharmazeutische Industrie. Dabei handelt es sich zumeist um selbstemulgierende Nanoemulsionen.
13	Paris Lodron Universität Salzburg	11	Das Department für Biowissenschaften und Medizinische Biologie forscht an der Entwicklung von Impfstoffen, die auf partikulären Nanomaterialien basieren.
14	Medizinische Universität Graz	9	Am Gottfried Schatz Forschungszentrum wird an der Entwicklung und Charakterisierung von Lipid-basierten Nanopartikeln und an Liposomen geforscht.
15	Polymun Scientific Immunbiologisc he Forschung GmbH	8	Das Unternehmen forscht an Liposomen und Lipid-basierten Nanopartikeln (LNPs) für die Wirkstoffverabreichung. Das Unternehmen bietet zudem die GMP Produktion dieser synthetischen partikulären Nanomaterialien an.
16	Joanneum Research	3	Das Institut für Oberflächen Technologien und Photonik sowie das Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften ist in diesem Bereich aktiv.
17	Austrian Institute of Technology	2-3	Der Schwerpunkt liegt auf der Erforschung von Nanohybrid Materialien. Eine Zuordnung zu synthetischen partikulären Nanomaterialien war nur teilweise möglich.
18	Akademie der Wissenschaften	1	In den letzten fünf Jahren konnte lediglich eine wissenschaftliche Arbeit, die Liposomen zum Thema hatte, dem Akteur zugeordnet werden.

Die meisten der wissenschaftlichen Publikationen zu synthetischen partikulären Nanomaterialien wurden in den in Tabelle 3 gelisteten Fachjournalen, die zum Teil einen klaren Fokus auf partikuläre Nanomaterialien legen, publiziert. Diese Journale weisen im Vergleich zu anderen Journalen im Life-Science Bereich einen hohen Impactfaktor auf. Weitere wesentliche Fachjournale sind Nano Letters (IPF: 10,8), Materials Today Nano (IPF: 10,3), Journal of Nanobiotechnology (IPF: 10,2), Advanced Healthcare Materials (IPF: 10) und Nano

Research (IPF:9,9). Zudem wurde ein wesentlicher Teil dieser Arbeiten in pharmazeutischen und medizinischen Fachjournalen publiziert. Der Anteil an multidisziplinären Fachjournalen war abgesehen von Advanced Functional Materials und Nature Communications vergleichsweise gering.

Tabelle 3 Wissenschaftliche Fachjournale in denen Arbeiten zu partikulären Nanomaterialien vorwiegend publiziert wurden (Quelle: <https://impactfactorforjournal.com/jcr-impact-factor-2022>); IPF= Impactfaktor;

Nr.	Fachjournal	IPF	Anmerkungen
1	Nature Nanotechnology	38,3	Gemäß ISI Web of Knowledge (https://access.clarivate.com) rangiert Nature Nanotechnology in der Kategorie Nanowissenschaft und Nanotechnologie an erster Stelle von insgesamt 79 geführten Zeitschriften.
2	Advanced Functional Materials	19,4	Advanced Functional Materials veröffentlicht Artikel, die sich mit allen Aspekten der Materialwissenschaften, inklusive Nanotechnologie, Chemie, Physik und Biologie, beschäftigen. In den letzten Jahren wurden vermehrt Artikel im Bereich der Nanowissenschaften veröffentlicht.
3	Nano Today	17,4	Es werden Artikel veröffentlicht, die sich mit allen Aspekten der Nanowissenschaft und Nanotechnologie beschäftigen. Ein Schwerpunkt liegt auf der Synthese und der Selbstanordnung von partikulären Nanomaterialien und Filmen.
4	ACS Nano	17,1	Der Schwerpunkt dieses Journals liegt auf der Synthese, der (Selbst-)anordnung und der Charakterisierung von Nanostrukturen.
5	Nature Communications	16,6	Die Zeitschrift ist eine Schwesterzeitschrift von Nature und publiziert Arbeiten zu allen wissenschaftlichen Themengebieten, insbesondere den Naturwissenschaften. Der Anteil an Arbeiten aus dem Bereich der Nanowissenschaften ist vergleichsweise hoch.
6	Advanced Drug Delivery Reviews	16,1	In diesem Journal werden ausschließlich Übersichtsartikel aus dem Bereich der Formulierungsentwicklung für Arzneistoffe veröffentlicht. Da es sich bei vielen modernen Darreichungsformen um partikuläre Nanomaterialien handelt, werden zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema in diesem Fachjournal veröffentlicht.
7	Small Structures	15,9	Small Structures ist ein interdisziplinäres Journal in dem vor allem Arbeiten zu sub-makroskopischen Strukturen quer durch alle Wissenschaftsdisziplinen veröffentlicht werden.
8	Acta Pharmaceutica Sinica B	14,5	Das Journal wird von der Chinesischen Akademie für Medizinische Wissenschaften und der Chinesischen Pharmazeuten Vereinigung

			herausgegeben und veröffentlicht zahlreiche Arbeiten zu Nanoträgersystemen für Arzneistoffe.
9	Small	13,3	Dieses multidisziplinäre Journal publiziert wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit mikro- und nanostrukturierten Systemen und Grenzflächen auseinandersetzen.
10	Nano Convergence	11,7	Nano Convergence veröffentlicht Arbeiten im Bereich der Nanowissenschaften und Nanotechnologie. Arbeiten zu mikroskopischen Materialien und Strukturen werden in diesem Journal ebenfalls veröffentlicht.

Österreichische Akteure im Bereich der Herstellung von pharmazeutischen und medizinischen Produkten

Im Bereich der Produktion sind in Österreich vor allem jene Unternehmen führend, die Produkte zur Gentherapie herstellen. Da diese Produkte DNA- bzw. RNA-basierte Wirkstoffe enthalten, die in Zielzellen eingeschleust werden müssen, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu zeigen, sind Nanoträgersysteme unerlässlich. Zum einen handelt es sich bei diesen Trägersystemen um lipophile Komplexe zwischen diesen anionogenen Wirkstoffen (Nukleinsäuren) und kationischen Lipiden, zum anderen werden diese Wirkstoffe in lipophile Nanopartikel eingelagert.

Als zweitwichtigste Gruppe von Herstellern sind jene zu nennen, die halbfeste Produkte wie Emulsionen und Gele herstellen. Da im Grunde bei keinem dieser Produkte synthetische partikuläre Nanomaterialien ausgeschlossen werden können, sind diese Hersteller alle als Akteure einzustufen. Bei Öl-in-Wasser (O/W) Emulsionen sind Nanostrukturen aufgrund der Öltröpfchen der inneren Phase und der Ausbildung von Mizellen (siehe Abb. 5) durch den hohen Emulgatoranteil bei fast allen Formulierungen nachzuweisen. Da Gelformulierungen zum überwiegenden Teil aus hydratisierten Polymeren bestehen, die in Form von gequollenen Nanopartikel in solchen Systemen vorliegen, fallen auch diese unter synthetische partikuläre Nanomaterialien. In der Fachwelt ist für Gelformulierungen auch der Ausdruck ‚Nanogele‘ gebräuchlich. Neben Akteuren, die ausschließlich firmeneigene Produkte herstellen, sind einige Unternehmen auch auf die Lohnherstellung halbfester Produkte spezialisiert.

Generell haben sich zahlreiche österreichische Unternehmen auf die Lohnherstellung von pharmazeutischen Produkten spezialisiert und bieten unter anderem auch die Herstellung von partikulären Nanomaterialien bzw. die Herstellung von Vorkonzentraten für partikuläre

Nanomaterialien an. Der Anteil dieser Aktivitäten an der gesamten Lohnproduktion lässt sich nur schwer abschätzen.

Österreichische Akteure, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende pharmazeutische und medizinische Produkte in Verkehr bringen

Zu jenen pharmazeutischen Unternehmen, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende Produkte in Österreich in Verkehr bringen, zählen vor allem weltweit agierende Pharmakonzerne (Big Pharma). Da jedes dieser Unternehmen Produkte, die partikuläre Nanomaterialien enthalten, in Verkehr bringt, kann keines dieser Unternehmen ausgeschlossen werden. Zudem vertreiben zahlreiche Unternehmen in Lizenz partikuläre Nanomaterialien enthaltende Produkte in Österreich. Die Distribution erfolgt zumeist über den pharmazeutischen Großhandel. Die Produkte werden über öffentliche Apotheken unter Vorlage gültiger Rezepte oder Anstaltsapotheken an den Endverbraucher abgegeben. Für bestimmte Produkte erfolgt jedoch auch ein Direktversand an die Patientin. Eine Recherche zu Produkten, die partikuläre Nanomaterialien enthalten, zeigte, dass vor allem Injektions- und Infusionszubereitungen dabei im Vordergrund stehen. Lipid-basierte Nanopartikel (LNP) zur Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen wie jener von Moderna oder Pfizer/BioNTech werden von Unternehmen, die ihren Firmensitz außerhalb Österreichs haben, in Verkehr gebracht. Hinzu kommen zahlreiche Produkte, die Emulsionen enthalten von denen anzunehmen ist, dass die meisten dieser zumindest teilweise auch Nanoemulsionen und Mizellen enthalten. So konnten beispielsweise über hundert Emulsionen zur Injektion oder zur Infusion gefunden werden, die von verschiedenen österreichischen Unternehmen in Verkehr gebracht werden.

Europäische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaft und Forschung

Auf europäischer Ebene findet - so wie in Österreich - die meiste wissenschaftliche Forschung gemessen an Publikationen an universitären Einrichtungen statt. Im Gegensatz zu Österreich existieren auf europäischer Ebene jedoch auch außeruniversitäre Forschungseinrichtungen mit einem Fokus auf partikuläre Nanomaterialien. In diesem Zusammenhang kann das Nanomaterials and Nanotechnology Research Center (CINN) (<https://cinn.es/en/nanomaterials-and-nanotechnology-research-center/>) in Spanien beispielhaft genannt werden. Zudem gibt es Zusammenschlüsse von universitären und außeruniversitären Akteuren, die im wissenschaftlichen Bereich gemeinsam tätig sind. Als reprä-

sentatives Beispiel kann dazu das EuroNanoLab (<https://euronanolab.eu/>) genannt werden. Um die wichtigsten Akteure auf europäischer Ebene, gemessen an der wissenschaftlichen Publikationstätigkeit der letzten fünf Jahre ausfindig zu machen, wurde dieselbe Vorgehensweise wie bereits für die österreichische Ebene beschrieben angewendet. In Tabelle 4 sind die wesentlichen europäischen Akteure gereiht nach der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen aufgelistet. Generell nahm die Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen sowie die Zahl der Akteure über die letzten fünf Jahre stark zu. Dennoch konnten einige, wenige Universitäten ausfindig gemacht werden, an denen die Forschungsaktivität gemessen an der Anzahl an Publikationen abnahm. Exemplarisch kann die Universität Paris Sud genannt werden, an der mit der Emeritierung von Prof. Patrick Couvreur, der mit zu den Pionieren auf dem Gebiet synthetischer partikulärer Nanomaterialien zählt, der Schwerpunkt auf Nanowissenschaften offensichtlich stark zurückging. Ein weiterer Grund für den Rückgang der Forschungsaktivitäten an bestimmten Universitäten im Bereich der Nanowissenschaften lässt sich auf die Fokussierung auf andere Schwerpunkte wie z.B. auf den 3D-Druck zurückführen. Als Beispiel dafür kann das Universitäts-Kollege London (UCL) genannt werden. Da mittlerweile mehrere europäische Universitäten auch Masterstudien zu Nanowissenschaften anbieten (<https://www.masterstudies.com/masters-degree/nano-science/europe>) ist anzunehmen, dass an diesen Universitäten wissenschaftliche Aktivitäten im Bereich der Nanowissenschaften besonders stark zunehmen werden. Diese sind in Tabelle 4 entsprechend gekennzeichnet. Derzeit lässt sich jedoch kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen einer vergleichsweise hohen Zahl an Publikationen pro Jahr und der Etablierung eines Master Studiums für Nanowissenschaften feststellen. Gründe dafür liegen zum einen darin, dass diese Master Studien an den meisten Universitäten erst in den letzten 5-10 Jahren eingeführt wurden, so dass sich diese Ausrichtung noch nicht oder nur teilweise in Form einer erhöhten Publikationstätigkeit widerspiegelt. Zum anderen umfassen diese Master Studien für Nanowissenschaften ein sehr breites Spektrum, so dass nur ein begrenzter Fokus auf pharmazeutische Anwendungen gelegt wird. Das in Tabelle 4 gezeigte Ranking der wesentlichsten europäischen Akteure im Bereich der Grundlagenforschung ermöglicht keinen Vergleich von Ländern, Regionen oder Clustern, da die Forschung vielerorts auf einzelne Institutionen fokussiert ist, was dazu führt, dass diese Institutionen im Ranking vergleichsweise prominent gelistet sind. Anderenorts ist die Forschung auf mehrere, benachbarte Institutionen aufgeteilt, so dass diese aufgrund der jeweils zu geringen Zahl an Publikationen im gezeigten Ranking nicht aufscheinen, jedoch in Summe an prominenter Stelle im Ranking aufscheinen müssten.

Tabelle 4 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Grundlagenforschung gereiht nach wissenschaftlichem Output (Zeitraum 2018-2023). * Institutionen, die ein Masterstudium zu Nanowissenschaften anbieten.

Nr.	Institution	Anzahl Publ.	Anmerkungen
1	Universität Porto	366	Die Universität umfasst viele Arbeitsgruppen, die in verschiedenen Bereichen an partikuläre Nanomaterialien arbeiten; ein Schwerpunkt liegt oft auf Nanoträgersystemen für Arzneistoffe.
2	Universität Paris (Süd)	273	Die Pariser Universitäten führen ein eigenes Forschungszentrum für Nanowissenschaften (Centre for Nanoscience and Nanotechnology (C2N)) mit 283 Mitarbeitern und 160 PhD Studenten und PostDocs (https://mir-bose.eu/index.php/partners/universite-paris-sud/)
3	Universität Kopenhagen*	262	Diese Forschungseinrichtung deckt die meisten Bereiche der pharmazeutisch-medizinischen Forschung an Nanomaterialien ab; sie bietet zudem ein Masterstudium in Nanowissenschaften an (https://studies.ku.dk/masters/nanoscience/)
4	ETH Zürich	251	Verschiedene Arbeitsgruppen forschen an magnetischen Nanopartikeln, Nanopartikeln für das Bioimaging und an anorganischen Nanopartikeln, die jedoch mit synthetischen Materialien kombiniert werden wie zum Beispiel nano-sized Metal-Organic Frameworks (nMOFs)
5	Imperial College London	241	Sehr breites Spektrum der Forschung im Bereich von Herstellungsmethoden für Nanopartikel, die Entwicklung von Sensoren, den Einsatz von partikulären Nanomaterialien für den 3D-Druck bis hin zu zielgerichteten Wirkstoffabgabesystemen umfasst.
6	RWTH Aachen Universität	217	Der Schwerpunkt liegt auf partikulären Nanomaterialien für Tumor-Targeting und Imaging; des Weiteren werden partikuläre Nanomaterialien als Theranostika entwickelt;
7	Universität Lyon	214	An dieser Universität wird vor allem an Nanopartikeln basierend auf bioabbaubaren Polymeren und Cyclodextrinen geforscht. Diese kommen als Wirkstoffabgabesysteme aber auch als Impfstoffe zur Anwendung.
8	Universitäts-Kollege London (UCL)	201	Es wird ein breites Spektrum der Nanowissenschaften abgedeckt. Dieses reicht vom Einsatz von partikulären Nanomaterialien im 3D-Druck, über Biosensoren, magnetische Nanopartikel bis hin zu Überzugsmaterialien für diese.
9	Katholieke Universiteit Leuven*	189	Es wird an optischen Bildgebungsmethoden im Bereich der Nanomedizin geforscht. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf Nanoträgersystemen für Antibiotika zur Überwindung des Biofilms; die

			Universität bietet das folgende Masterstudium an: Master of Nanoscience, Nanotechnology and Nanoengineering
10	Universität Neapel Federico II	181	Wenngleich die Universität an verschiedenen Teilbereichen der Nanowissenschaften forscht, besteht dennoch ein Schwerpunkt auf Lipid-basierten partikulären Nanomaterialien und Überzugsmaterialien für Nanopartikel.
11	Universität Nottingham	173	Ein Schwerpunkt liegt auf der Funktionalisierung von Nanoträgersystemen für pharmazeutisch-medizinische Anwendungen.
12	Minho Universität	170	Es werden vor allem Nanoträgersysteme für die zielgerichtete Wirkstoffverabreichung entwickelt.
13	Utrecht University*	157	Die Forschung ist breit gefächert; die Universität bietet ein Masterstudium zu Nanomaterialwissenschaft an (Master of Science in Nanomaterials Science);
14	Universität Helsinki	155	Die Universität deckt ein breites Spektrum an synthetischen partikulären Nanomaterialien ab. Zudem ist eine deutliche Zunahme in der Publikationstätigkeit in den letzten fünf Jahren ersichtlich.
15	Universität Ghent	146	Ein Schwerpunkt liegt auf Nanoträgersysteme für RNA- und DNA-basierte Arzneistoffe.
16	Universität Santiago de Pompostela	145	Die Forschung liegt vor allem im Bereich von polymeren Nanopartikeln und Nanopartikeln, die als Impfstoffe Verwendung finden.
17	Sapienza Universität Rom	144	Die Universität deckt ein breites Feld der Nanowissenschaften ab; eine deutliche Zunahme in der Anzahl an Publikationen in den letzten fünf Jahren ist ersichtlich;
18	Ludwig-Maximilian Universität München	131	Ein wesentlicher Teil der Arbeiten befasst sich mit nanopartikulären Systemen zur Genterapie und Nanopartikeln zur gezielten Tumorbehandlung.
19	Universität Wien	123	Ein Schwerpunkt liegt auf Lipid-basierte Nanopartikel und Polymer-Nanopartikel; zudem werden verschiedene Hybridpartikel entwickelt.
20	Freie Universität Berlin	117	Die Universität forscht in vielen Bereichen wie Liposomen, Cyclodextrine, Lipid-basierte Nanopartikel, Polymer-Nanopartikel sowie magnetische Nanopartikel.
21	Universität Padua	112	Nanopartikuläre Wirkstoffabgabesysteme für Chemotherapeutika und Lipid-basierte Nanopartikel liegen im Fokus.
22	Universität Gothenburg	98	Lipid-basierte Nanopartikel für RNA Wirkstoffe, Hybridnanopartikel und die Entwicklung von analytischen Methoden für partikuläre Nanomaterialien stehen im Vordergrund.

23	Uppsala University	87	Die Universität deckt ein breites Spektrum an partikulären Nanomaterialien ab. Ein klarer Fokus konnte nicht gefunden werden.
24	Twente University	79	Der Fokus liegt auf Polymer-basierten Nanoträgersystemen.
25	Lund Universität*	74	Ein Schwerpunkt liegt auf Hybrid-Nanopartikeln und Polymer-basierten Nanopartikeln; die Universität bietet ein Master Studium für Nanowissenschaften an.
26	École Polytechnique Fédérale de Lausanne	71	Der Fokus dieser Forschungseinrichtung ist nur teilweise auf Lebenswissenschaften.

Im Bereich der anwendungsorientierten Forschung und Produktentwicklung konnten auf europäischer Ebene zahlreiche Akteure anhand von Patenten gefunden werden. Das aus dieser Recherche resultierende Ranking ist in Tabelle 5 zusammengefasst. Bei Unternehmen, die ihren Firmensitz nicht in Europa haben, wurde anhand der Erfinder Nennungen überprüft, ob die Forschung in einer europäischen Niederlassung durchgeführt wurde. Sieht man von französischen Großinstitutionen ab, die zahlreiche Forschungseinrichtungen unter einem Namen vereinigen, sind die Roche AG, Sanofi AG und Merck Patent GmbH am aktivsten.

Tabelle 5 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Forschung und Entwicklung gereiht nach der Anzahl an Patentanmeldungen (Zeitraum 2018-2023).

Nr.	Institution	Anmeldungen	Anmerkungen
1	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Frankreich	314	Zahlreiche Methoden zur Herstellung und zum Überziehen von Nanopartikeln; Nanoemulsionen; Lipid-basierte Nanopartikel; Neue partikuläre Nanomaterialien, bei denen es sich zumeist um Polymere handelt;
2	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, Frankreich	224	Breitgefächertes Spektrum an Patentanmeldungen; ein erheblicher Teil beschreibt Nanopartikel zur zielgerichteten Behandlung von Tumoren; http://www.inserm.fr/

3	Roche AG	192	Der überwiegende Teil dieser Anmeldungen liegt im diagnostischen oder analytischen Bereich. Zudem haben zahlreiche Anmeldungen Antikörper zum Gegenstand.
4	Sanofi AG	153	Einige Anmeldungen haben amorphe feste Dispersionen zum Gegenstand; weitere Anmeldungen beschreiben Lipid-basierte Nanopartikel, die vor allem für Impfstoffe entwickelt wurden;
5	Merck Patent GmbH	147	Breites Spektrum an Anmeldungen; ein Schwerpunkt liegt auf neuen partikuläre Nanomaterialien sowie Liganden für Nanopartikel;
6	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	138	Die europäische Zentrale in den Niederlanden meldet vorwiegend Behandlungsmethoden für verschiedene Erkrankungen an und geht dabei auch auf Nanoträgersysteme für Wirkstoffe näher ein;
7	Novartis AG	114	Pharmazeutische Zusammensetzungen für Nanopartikel; partikuläre Nanomaterialien die Antikörper enthalten; Behandlungsmethoden mit partikulären Nanomaterialien;
8	Bayer AG	66	Herstellungsmethoden zu Nanopartikeln und Nanoemulsionen; partikuläre Nanomaterialien, bei denen es sich zumeist um Polymere handelt;
9	Janssen Biotech AG	63	Amphiphile Polymere, die sich von selbst zu Nanopartikeln zusammenlagern; nanopartikuläre Formulierungen für Antikörper; Liposomen zur Verabreichung von Chemotherapeutika;
10	Evonik Operations GmbH	60	Das Unternehmen meldet vor allem Methoden zur Herstellung von partikulären Nanomaterialien (vorwiegend Polymere), zur Herstellung von Nanopartikeln und zu Überzugsmaterialien für diese zum Patent an.
11	Fraunhofer Gesellschaft Forschung	59	Oberflächliche Funktionalisierung von Nanopartikeln; magnetische Hybrid-Nanopartikel; Nanopartikel für die Anwendung im Bereich des Bioimaging;
12	GSK Biologicals AG	53	Peptide, die sich selbst zu Nanopartikeln formieren; Herstellungsverfahren und Anwendungen von Lipid-basierten Nanopartikeln; Nanoemulsionen mit Squalen als Adjuvant für Impfstoffe;
13	Max Planck Gesellschaft	53	Nanopartikel mit oberflächlich gebundenen Antikörpern; Hybridpartikel basieren auf Gold/Wirkstoff Kombinationen; Herstellungsverfahren zu kationischen Lipiden für Lipid-basierte Nanopartikel;

14	Universität Paris	49	Polysaccharid Nanopartikel; Redox-sensitive Nanopartikel; Nanopartikel für die Verabreichung von Impfstoffen; nicht-virale Vektorsysteme;
15	University of Oxford Innovation Ltd.	44	Nanopartikel Formulierungen für Impfstoffe; biologisch abbaubare Nanomaterialien;
16	ETH Zürich	37	Sich selbst zusammenlagernde Nanopartikel; quervernetzte Nanomaterialien; virusähnliche Nanopartikel;
17	BioNTech AG	35	Methoden zur Stabilisierung und Verbesserung der Eigenschaften von Lipid-basierten Nanopartikeln für RNA-Wirkstoffe;
18	Roche Diagnostics GmbH	27	Magnetische Nanopartikel; Oberflächlich modifizierte Nanopartikel für die Bioanalytik;
19	Fondazione St Italiano Tecnologia	23	Nanopartikel für medizinische und diagnostische Anwendungen; polymere Nanopartikel; Nanopartikel mit Sensor-Funktion;
20	BASF	22	Synthetische Überzugsmaterialien für Nanopartikel; polymere Nanomaterialien; Herstellungsverfahren für Nanopartikel;

Europäische Akteure im Bereich der Produktion von pharmazeutischen und medizinischen Produkten

Da mittlerweile selbst weltweit agierende pharmazeutische Konzerne (Big Pharma) die Produktion an verschiedene Lohnhersteller auslagern, ist der tatsächliche Hersteller von Produkten, die synthetische partikuläre Nanomaterialien enthalten, nur schwer ausfindig zu machen. So wird der auf partikulären Nanomaterialien basierende COVID-19 Impfstoff von Pfizer und BioNTech beispielsweise an über zwanzig verschiedenen Standorten produziert (<https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine/manufacturing-and-distribution>).

Europäische Akteure, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende pharmazeutische und medizinische Produkte in Verkehr bringen

Da sich das in Verkehr bringen von pharmazeutisch und medizinischen Produkten auf europäischer Ebene nicht wesentlich von der österreichischen Ebene unterscheidet, wird auf die bereits für Österreich beschriebenen Details verwiesen.

Relevante österreichische und europäische Akteure im kosmetischen Bereich

Österreichische Akteure im Bereich der kosmetischen Forschung

Da an österreichischen Universitäten Kosmetik nicht als eigenes Fach vertreten ist und es auch keinen Lehrstuhl für Kosmetik in Österreich gibt, ist auch die universitäre Forschung in diesem Bereich gering. Jene Fächer, die zum Teil kosmetische Forschung mitabdecken, sind die Dermatologie sowie die Pharmazeutische Technologie. Im Rahmen des Pharmazie Studiums werden beispielsweise Vorlesungen und Übungen an der Universität Wien, Graz und Innsbruck zu Kosmetik in Form von Wahlfächern angeboten. Bei der Recherche nach wissenschaftlichen Publikationen wurden mit Hilfe der folgenden Schlüsselworte: nano, nanoparticle, micelles, liposomes, nanoemulsion, dendrimer, nanocarrier, microplastic, nanoplastic, emulsion, nanostructure, nanomaterial in Kombination mit den Schlüsselworten cosmetic, dermal, skin, hair und nail gesucht. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Das Ergebnis dieser Recherche zeigte, dass eine Reihung der wichtigsten Akteure nicht möglich ist, da die Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen in diesem Bereich zu gering ist. Insgesamt konnten nur einige wenige wissenschaftliche Arbeitsgruppen in Österreich identifiziert werden, die in den letzten fünf Jahren synthetische partikuläre Nanomaterialien für kosmetische Anwendungen entwickelt bzw. näher charakterisiert haben. Bei diesen Arbeitsgruppen handelt es sich um die Arbeitsgruppe von Prof. Claudia Valenta an der Universität Wien, die das Permeationsverhalten von Nanoemulsionen durch die Haut näher erforscht hat [26]. Eine Arbeitsgruppe unter der Leitung von Antonia Praetorius ebenfalls an der Universität Wien befasst sich mit der Klassifizierung von partikulären Nanomaterialien [27]. Des Weiteren wurde von der Arbeitsgruppe Günter Allmaier an der Technischen Universität Wien an Liposomen geforscht [28] und an der Medizinischen Universität Graz der Einfluss von DNA-Repair Enzymen in Sonnencremen auf das Photoaging analysiert [29]. Weitere wissenschaftliche Arbeiten im Bereich der Kosmetik konnten nicht in einen unmittelbaren Zusammenhang mit synthetischen partikulären Nanomaterialien gebracht werden.

Eine Patentrecherche zeigte ein ähnliches Bild wie die Recherche zu wissenschaftlichen Publikationen. Aufgrund der zu geringen Anzahl an Patentanmeldungen war auch in diesem Fall eine Reihung der wichtigsten österreichischen Akteure nicht möglich. Die meisten Patentanmeldungen konnten mit der Kombination nano und skin gefunden werden. Generell wurden jedoch keine Patente gefunden, die sich ausschließlich mit einer kosmetischen Anwendung von synthetischen partikulären Nanomaterialien befassen.

Österreichische Akteure im Bereich der Produktion von kosmetischen Produkten

Wenngleich es sich bei vielen kosmetischen Produkten um O/W Systeme handelt, die in Form von Cremes, Emulsionen, oder Milchen in den Verkehr gebracht werden, enthalten diese nicht immer partikuläre Nanomaterialien, da die Öltröpfchen der inneren Phase dieser Systeme auch im Mikrometerbereich liegen können (siehe Abb. 3). Weil auch Öltröpfchen in der Größe unter einem Mikrometer sowie andere flüssige Nanostrukturen wie Liposomen oder Mizellen die Hautbarriere nur in den wenigsten Fällen in intakter Form durchdringen können, ist das Risiko dieser Formulierungen gering. Mizellen werden vor allem in Hautreinigungsprodukten eingesetzt und auch gerne mit Worten wie ‚Mizellen‘ oder ‚mizellar‘ beworben. Generell bilden fast alle Emulgatoren und grenzflächenaktive Verbindungen ab einer bestimmten Konzentration, die als kritische Mizellen Konzentration bezeichnet wird, durch Selbstaggregation Mizellen aus. Diese weisen einen Partikel Durchmesser von wenigen Nanometern auf. Da in den inneren hydrophoben Bereich eine Vielzahl von chemischen Verbindungen und somit auch viele toxikologisch bedenkliche Verbindungen eingelagert werden können und diese aufgrund der Einlagerung in Mizellen verbessert Membranen permeieren können, sind diese im Rahmen einer Sicherheitsbewertung zu berücksichtigen. Eine Erfassung all jener kosmetischen Produkte, die Mizellen enthalten, ist jedoch nur kaum möglich. Zum einen sind Mizellen als solche nicht deklarationspflichtig und zum anderen enthalten viele Produkte Mizellen ohne, dass sich der Hersteller dieser Tatsache überhaupt bewusst wäre. Rein pragmatisch könnte man annehmen, dass all jene Produkte die Emulgatoren bzw. grenzflächenaktive Verbindungen in einer Konzentration über der in der Fachliteratur beschriebenen kritischen Mizellen Konzentration enthalten, davon betroffen sind. Da sich jedoch diese Literatur-bekanntesten Angaben nur auf die in Wasser bestimmte kritische Mizellen Konzentration beziehen, und alle weiteren Komponenten jeder einzelnen Formulierung einen erheblichen Einfluss auf die Ausbildung von Mizellen haben können, ist diese Annahme nur bedingt richtig. Hinzu kommt, dass Emulgatoren bzw. grenzflächenaktive Verbindungen mit anderen Emulgatoren bzw. grenzflächenaktive Verbindungen sogenannte gemischte Mizellen (mixed micelles) bilden können, so dass die Bildung von Mizellen auch unter der kritischen Mizellen Konzentration jeder einzelnen Komponente nicht ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren gestaltet sich die Bestimmung und Quantifizierung von Mizellen in kosmetischen Produkten schwierig. Diese können in vielen Fällen nur durch die Kombination verschiedener, vergleichsweise sehr aufwendiger Verfahren nachgewiesen werden.

Eine weitere Form von partikuläre Nanomaterialien, die häufig in kosmetischen Produkten Anwendung findet sind Liposomen. Dabei handelt es sich um kleine Vesikel, deren Hülle aus

einer Lipiddoppelschicht besteht - ähnlich einer Zellmembran. Charakteristisch ist der amphiphile Charakter der Membranmoleküle. Liposomen können in unilamellare, oligolamellare und multilamellare Liposomen unterteilt werden. Ihre Größe liegt zwischen 100 und 500 nm. So wie bei Mizellen kann auch in Liposomen eine Vielzahl von kosmetischen Wirkstoffen eingelagert werden.

Kosmetika können auch feste synthetische partikuläre Nanomaterialien wie Lipid-basierte Nanomaterialien (z.B. SLN) sowie polymere partikuläre Nanomaterialien enthalten. Diese fallen häufig unter den Begriff „Mikroplastik“, wenngleich die Größe dieser Partikel nicht immer auf den Mikrometerbereich beschränkt ist und es sich dabei oft um partikuläre Nanomaterialien handelt. Nach einer Definition der National Oceanic and Atmospheric Administration bezeichnet man kleine Kunststoffteilchen mit einem Durchmesser unter 5 mm (5000 Mikrometer) als Mikroplastik. Diese Definition wird auch vom deutschen Umweltbundesamt in Anlehnung an die technische Definition aus den Kriterien des EU-Ecolabel für Wasch- und Reinigungsmittel benutzt. Noch kleinere Kunststoffpartikel, in der Größe von 1 bis zu maximal 1000 nm, werden als Nanoplastik bezeichnet. Eine solche Abgrenzung von Nanoplastik gegenüber Mikroplastik ist jedoch nur in den wenigsten Fällen möglich, da die in Kosmetika enthaltenen Partikel zumeist eine breite Größenverteilung aufweisen. Dies wird in Abb. 10 anhand der Größenverteilung von Mikropartikeln in einer Tagescreme veranschaulicht. Wenngleich die mittlere Partikelgröße bei 2,5 µm liegt, so beinhaltet diese Formulierung dennoch einen nicht unerheblichen Anteil an Partikeln, die eine Größe unter 1 µm aufweisen und somit klar als Nanopartikel einzustufen sind. Zudem entstehen durch den Zerfall von Mikroplastikpartikeln deutlich kleiner Partikel, die in der Folge im Nanometerbereich liegen. Neben der mechanischen Zerkleinerung spielt die Zersetzung durch Einwirkung der UV-Strahlung von Sonnenlicht und Interaktionen mit weiteren Bestandteilen der Formulierung dabei eine Rolle. Eine genaue Identifizierung von kosmetischen Produkten, die Nanoplastik enthalten ist daher trotz der gesetzlichen Deklarationspflicht für partikuläre Nanomaterialien in Kosmetika gemäß der Kosmetikverordnung nur schwer möglich.

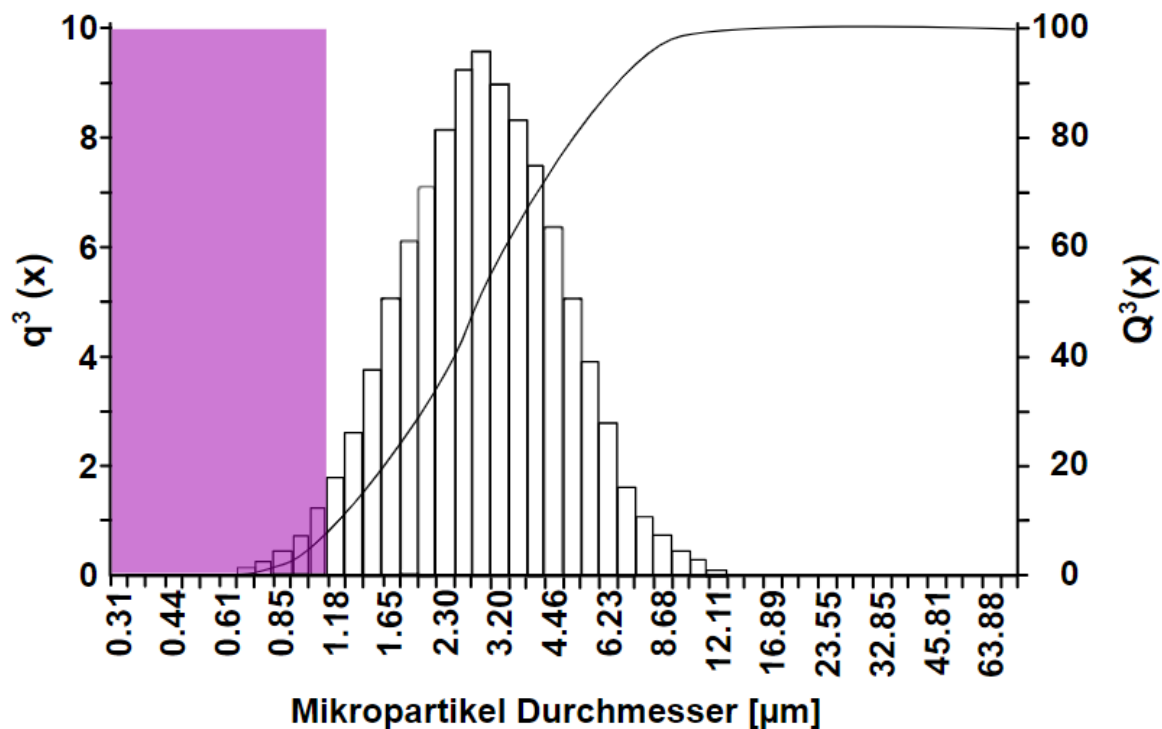


Abbildung 10 Größenverteilung von Mikropartikeln in einer Tagescreme basierend auf eine O/W Emulsion. Die rosa hinterlegte Fläche zeigt jenen Bereich, in dem sich die Partikelgröße bereits im Nanometerbereich befindet.

Wenngleich Mikroplastik durch eine neue EU-Verordnung ab dem 15. Oktober 2023 nicht mehr in den Verkehr gebracht werden darf, bleibt die Problematik dennoch bestehen, da so genannten "flüssigen" beziehungsweise "gelartigen" Polymere derzeit nicht zur Kategorie der "Mikroplastik-Partikel" zugeordnet werden. Diese haben einen anderen chemikalienrechtlichen Status als Mikrobeads beziehungsweise Mikroplastikpartikel. Sie werden nach dem europäischen Chemikalienrecht (REACH) bewertet. Eine Bewertung des Gefährdungspotenzials dieser Polymere ist ausständig.

Hinzukommen verschiedene synthetische UV-Filter wie Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (MBBT) – auch bekannt unter Markennamen wie Tinosorb® M – oder Tris-Biphenyl Triazin (TBPT) – auch bekannt unter dem Markennamen Tinosorb® A2B -, die aufgrund ihrer Partikelgröße im Nanometerbereich und Unlöslichkeit in wässrigen Medien bereits der Deklarationspflicht (Regulation EC n.° 1223/2009) unterliegen [30].

Aufgrund dieser vielen Möglichkeiten, durch die kosmetische Produkte partikuläre Nanomaterialien enthalten können und aufgrund der zumeist großen Produktpalette einzelner Kosmetik Serien, kann bei keinem Kosmetik Hersteller die Produktion von Nanomaterialien-

freien Erzeugnissen ausgeschlossen werden. Hinzukommt ein vergleichsweise rascher Wechsel im Produktsortiment, der die Wahrscheinlichkeit für die Herstellung von Produkten, die partikuläre Nanomaterialien enthalten noch weiter erhöht. In diesem Zusammenhang sollte jedoch auch erwähnt werden, dass sich die meisten Akteure im Bereich der Produktion gar nicht bewusst sind, dass die von ihnen hergestellten Produkte partikuläre Nanomaterialien enthalten.

Österreichische Akteure, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende kosmetische Produkte in Verkehr bringen

Der Vertrieb von kosmetischen Produkten in Österreich erfolgt gemäß einer Studie des Marktforschungsinstitutes GfK für das Jahr 2021, die das Einkaufsverhalten in einer Stichprobe von 4.000 österreichischen Haushalten erhoben hat, vor allem über den Drogeriefachhandel, der mit einem Anteil von 60,2% der umsatzmäßig wichtigste Kanal für den Vertrieb von kosmetischen Produkten in Österreich darstellt. An zweiter Stelle rangiert der Lebensmittelhandel ohne Discount mit 20,2 %, gefolgt von Kosmetikfachgeschäften und Parfümerien mit 7 %, Apotheken mit 3,5 % und allen anderen Einkaufskanälen wie Online-Shopping mit 3 % (Quelle: <https://www.kosmetik-transparent.at/kosmetikmarkt-ausgaben-der-oesterreichischen-haushalte/>).

Europäische Akteure im Bereich der kosmetischen Forschung

Im Gegensatz zur gegenwärtigen Situation in Österreich finden wir auf europäischer Ebene zahlreiche Akteure, die im Bereich der kosmetischen Forschung tätig sind. In Tabelle 6 sind die wichtigsten Akteure nach der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen gereiht. Die prominentesten Peer-Review Fachjournale im Bereich der Kosmetik sind: Journal of Cosmetic Science, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, International Journal of Cosmetic Science, Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetics, Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications und New Cosmetic Science. Zudem werden kosmetisch relevante wissenschaftliche Arbeiten auch in pharmazeutischen und dermatologischen Fachjournalen publiziert. Bei den in Tabelle 6 führenden Akteuren (CNRS, CNR) handelt es sich um französische bzw. italienische nationale Forschungsorganisationen, die mit der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der deutschen Max-Planck-Gesellschaft oder dem spanischen CSIC verglichen werden können. Da diese Forschungsorganisationen über zahlreiche Forschungseinrichtungen verfügen, jedoch in wissenschaftlichen Datenbanken als nur eine Organisation aufscheinen, sind diese vergleichsweise prominent gereiht. Auffallend stark vertreten sind portugiesische Universitäten. So wie vor allem an der

Universität Lissabon werden im Rahmen dieser Forschungsaktivitäten jedoch nicht neue Nanoträgersysteme entwickelt, sondern zumeist nur an Anwendungen bereits bekannter Systeme gearbeitet. Oft werden lediglich Wirkstoffe in bekannte Nanomaterialien eingelagert und deren Freisetzung gezeigt. Die in Tabelle 6 gelisteten Akteure werden gefolgt von der Universität Bordeaux, Universität Turin, der Helmholtz Gesellschaft und Universität Warschau mit jeweils 6 Publikationen im Beobachtungszeitraum, der Polytechnischen Universität Bukarest, BASF und der Universität Belgrad mit jeweils 5 Publikationen und der Universität Pisa, Universität Zagreb, Universität Tübingen, der Fraunhofer Gesellschaft, L’Oreal, dem Universitäts Kollege London, Universität Oxford, Universität Padua und Universität Valencia mit jeweils 4 Publikationen. Europäische Forschungszentren im Bereich der kosmetischen Forschung zu synthetischen partikulären Nanomaterialien konnten nicht gefunden werden.

Tabelle 6 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der kosmetischen Grundlagenforschung gereiht nach der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen (Zeitraum 2018-2023).

Nr.	Institution	Anzahl Publ.	Anmerkungen
1	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)	72	Die Forschung deckt ein breites Spektrum ab. Schwerpunkte liegen auf polymeren Nanogelen, Lipid-basierten Nanopartikeln und Studien zum Penetrationsverhalten von synthetischen partikulären Nanomaterialien durch die Haut.
2	Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)	19	Nationaler Forschungsrat mit Sitz in Rom, der landesweit über zahlreiche eigene Forschungsinstitute verfügt. Der Forschungsschwerpunkt liegt auf Hybridpartikeln und polymeren Nanopartikeln.
3	Universität Porto	18	Die meisten Publikationen haben Lipid-basierte Nanopartikel, Liposomen und biologisch abbaubare Nanomaterialien zum Gegenstand.
4	Universität Coimbra	10	An dieser Universität wird an verschiedenen Nanoemulsionen sowie an Hydrokolloide basierend auf Naturstoffen geforscht.
5	ETH Zürich	10	Der Schwerpunkt liegt auf der Evaluierung der schädlichen Wirkung von Nanomaterialien auf die Haut. Dabei werden auch jene von synthetischen partikulären Nanomaterialien miterfasst.
6	Universität Lissabon	9	Entwicklung von Nanoemulsionen. Der Schwerpunkt liegt jedoch mehr auf der Einlagerung von kosmetischen

			Wirkstoffen in bereits etablierte Nanomaterialien als in der Entwicklung neuer Nanoträgersysteme.
7	Universität London	8	Mehrere Publikationen befassen sich mit Hybridnanopartikeln.
8	Universität Helsinki	8	Entwicklung von analytischen Methoden zum Nachweis von partikulären Nanomaterialien.
9	Universität Thessaloniki	7	Der Schwerpunkt liegt auf Cyclodextrinen und Nanoemulsionen.
10	Max Planck Society	7	Einige Publikationen beschreiben polymere Emulgatoren, deren Verwendung in Nanoemulsionen und kosmetische Anwendungen.

Eine Recherche zu den wichtigsten europäischen Akteuren gemessen an der Zahl an Patentanmeldungen innerhalb der letzten fünf Jahre zeigte, dass die zumeist umsatzstärksten Kosmetik-Unternehmen auch die meiste Forschung in diesem Bereich betreiben. Die Ergebnisse dieser industriellen Forschung werden jedoch – im Gegensatz zur pharmazeutischen Forschung – zum überwiegenden Teil nur patentiert und nicht in wissenschaftlichen Fachjournalen veröffentlicht. Die wichtigsten europäischen Akteure sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der angewandten kosmetischen Forschung und Produktentwicklung gereiht nach Patentanmeldungen (Zeitraum 2018-2023).

Nr.	Institution	Anzahl	Anmerkungen
1	L’Oreal	311	Diverse Patentanmeldungen zu Polyglyzerin-Emulgatoren, polymere Nanomaterialien und Nanoemulsionen. Der Konzern deckt im Grunde alle Bereiche der Kosmetik auch mit Nanomaterialien ab.
2	Unilever	227	Patentanmeldungen zu Nanoemulsionen, polymere Nanomaterialien und Antitranspirantien basierend auf Nanomaterialien.
3	Beiersdorf	176	Patentanmeldungen zu Sonnenschutzmitteln, die synthetische Nanomaterialien enthalten, und zu Nanoemulsionen.
4	Shiseido	123	Zahlreiche Anmeldungen im Bereich von O/W Emulsionen. Der Anteil an europäischen Entwicklungen lässt sich schwer ermitteln. Der Schwerpunkt des europäischen Forschungszentrums in Ormes nahe Orleans dürfte jedoch mehr auf der Erforschung von Gerüchen und Parfums liegen.

5	Procter & Gamble	114	Der Schwerpunkt der Anmeldungen liegt vor allem im Bereich der Mundhygiene. Die beschriebenen Formulierungen enthalten zum überwiegenden Teil Mizellen.
6	BASF	112	Anmeldungen zu flüssigkristallinen Lipidpartikeln, Formulierungen zu Sonnenschutz basierend auf synthetischen Nanomaterialien
7	DOW	98	Als multinationaler Konzern betreibt DOW auch kosmetische Forschung in Europa. Die Anmeldungen haben einen Schwerpunkt auf Silikone und Polymere, die in verschiedenen Nanomaterialien zur Anwendung kommen.
8	Henkel AG & CoKG	92	Anmeldungen zu Surfactants und Emulgatoren, die zur Herstellung von Mizellen und (Nano)emulsionen notwendig sind.
9	Symrise	87	Anmeldungen zu nanopartikulären Zusatzstoffen für Sonnenschutzmittel; Anmeldungen zu O/W Emulsionen.
10	Centre National de la Recherche Scientifique	22	Die Patentanmeldungen decken ein breites Feld ab. Dennoch liegt ein Schwerpunkt der Anmeldungen auf Nanoemulsionen und Nanogelen.

Europäische Akteure im Bereich der Produktion von kosmetischen Produkten

Unter der Annahme, dass die weltweit größten Hersteller von kosmetischen Produkten auch in Europa an vorderster Stelle stehen, können diese Konzerne als die wichtigsten Akteure im Bereich der Produktion genannt werden. Zudem spielen Rohstoff Produzenten, die auf kosmetische Produkte spezialisiert sind, eine wesentliche Rolle.

Europäische Akteure, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende kosmetische Produkte in Verkehr bringen

Da die meisten kosmetischen Produkte partikuläre Nanomaterialien aufgrund der bereits beschriebenen Gründe enthalten, sind die weltweit agierenden umsatzstärksten Kosmetikkonzerne auch jene, von denen angenommen werden kann, dass sie den größten Anteil an synthetischen partikulären Nanomaterialien in Europa in Verkehr bringen.

Relevante österreichische und europäische Akteure im landwirtschaftlichen Bereich

Österreichische Akteure im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung

Eine Recherche zu Akteuren im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung an synthetischen partikulären Nanomaterialien zeigte, dass vor allem an der Universität Wien am Department für Umweltgeowissenschaften, Althanstrasse 14, 1090 Wien (<https://edge.univie.ac.at/>) intensiv daran geforscht wird. Mit insgesamt neun wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten fünf Jahre zählt die Arbeitsgruppe um Melanie Kah und jene um Thilo Hofmann auch im internationalen Vergleich zu den führenden Akteuren. Frau Kah publiziert vor allem über Nanopestizide – ein Begriff der sich im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung mit partikuläre Nanomaterialien in den letzten fünf Jahren etabliert hat [31]. In ihren wissenschaftlichen Arbeiten geht sie detailliert auf die Chancen aber auch Risiken von partikuläre Nanomaterialien in der Landwirtschaft näher ein. Besonders erwähnenswert scheint in diesem Zusammenhang eine wissenschaftliche Veröffentlichung in Nature Nanotechnology aus dem Jahr 2018 mit dem Titel: A critical evaluation of nanopesticides and nanofertilizers against their conventional analogues, bei der Frau Kah Erst-Autorin ist [32]. In diesem Review geht sie auf den Einfluss von landwirtschaftlich genutzten Nanoformulierungen auf die Umwelt näher ein und diskutiert die Chancen aber auch Risiken, die durch den Einsatz von Nanoformulierungen entstehen. In daran anschließenden Review Artikeln erörtert sie Möglichkeiten zu einer umfassenden Risikobewertung von Nanopestiziden [33] [34] [35]. In weiteren Arbeiten geht sie auf verschiedene Details hinsichtlich der landwirtschaftlichen Anwendung von partikulären Nanomaterialien näher ein [36] [37, 38]. Thilo Hofmann befasst sich in seinen Arbeiten vor allem mit analytischen Fragestellungen, die im Zusammenhang mit diesen Nanopartikeln stehen [39] [40]. Als weiterer Akteur im Bereich der Forschung zu landwirtschaftlich genutzten Nanomaterialien kann die Arbeitsgruppe von Bernhard Keppler vom Institut für Anorganische Chemie, Universität Wien (<https://anorg-chemie.univie.ac.at/research/bioinorganic-chemistry/>) genannt werden. Wenngleich es sich bei den wissenschaftlichen Arbeiten dieser Gruppe im Wesentlichen um anorganische Nanopartikel basierend auf Mangan und Eisen handelt, die als Düngemittel eingesetzt werden, sind diese dennoch Hybrid-Nanomaterialien zuzuordnen, da sie mit Stärke stabilisiert werden [41].

Hinsichtlich angewandter Forschung und Produktentwicklung konnte in diesem Zusammenhang keine nennenswerten Patentanmeldungen gefunden werden.

Österreichische Akteure im Bereich der Produktion von landwirtschaftlichen Produkten

Eine Recherche im österreichischen Pflanzenschutzmittelregister (<https://psmregister.baes.gv.at/psmregister/;jsessionid=jwalzGWWXog1VbDpev18SB0UkqcfbTcV3-D2d0lhbyMADXFqAXYm!409350436>) zeigte, dass bei keinem der gelisteten Produkte Österreich das Herkunftsland ist.

Österreichische Akteure, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende landwirtschaftliche Produkte in Verkehr bringen

Zur Ermittlung jener österreichischen Akteure, die landwirtschaftliche Produkte, die synthetische partikuläre Nanomaterialien enthalten, in Verkehr bringen, wurden die im österreichischen Pflanzenschutzmittelregister (<https://psmregister.baes.gv.at/psmregister/;jsessionid=jwalzGWWXog1VbDpev18SB0UkqcfbTcV3-D2d0lhbyMADXFqAXYm!409350436>) gelisteten Produkte, die synthetische partikuläre Nanomaterialien aufgrund der angegebenen Formulierung enthalten können, herangezogen. Als Formulierungen, die partikuläre Nanomaterialien enthalten können, wurden Emulgierbare Konzentrate (Emulsionskonzentrat) (EC), Mikroemulsion (ME), Öldispersion (OD), Suspensionskonzentrat (SC), Emulsion, Öl in Wasser (EW) und Dispergierbares Konzentrat (DC) in die Recherche mitaufgenommen. Die Studie zeigte, dass bei vielen dieser Produkte synthetische partikuläre Nanomaterialien nicht ausgeschlossen werden können. Um eine detaillierte Aussage zu jedem einzelnen Produkt treffen zu können, müssten diese jedoch näher analysiert werden.

Europäische Akteure im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung

Gemessen an der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten fünf Jahre sind die europäischen Forschungsaktivitäten im landwirtschaftlichen Bereich mit einem Schwerpunkt auf synthetischen partikulären Nanomaterialien im weltweiten Vergleich gering. Im globalen Ranking ist beispielsweise kein einziger europäischer Akteur unter den zehn forschungsaktivsten Institutionen zu finden. Vor allem chinesische und ägyptische Forschungseinrichtungen liegen in diesem Bereich weit vorne. In Tabelle 8 sind die wichtigsten europäischen Akteure im Bereich der Grundlagenforschung gemessen an wissenschaftlichen Publikationen zusammengefasst.

Tabelle 8 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung gemessen an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten fünf Jahre

Nr.	Institution	Anzahl Publ.	Anmerkungen
1	Universität Kopenhagen	49	Entwicklung von Casein-basierten Mizellen; gemischte (mixed) Mizellen mit (PEG-ilierten) Phospholipiden; Nanoemulsionen mit maritimen Phospholipiden; generell liegen viele Publikationen im Bereich der Milchwirtschaft;
2	Universität Pisa	47	„Green“ Mikro- und Nanoemulsionen zur Ausbringung von Insektiziden; Dendrimer – Metall Komplexe; Nanoträgersysteme für Biopestizide; Einfluss von Nanoplastik auf Nutzpflanzen;
3	Universitäts Kollege Dublin	43	Entwicklung verschiedener Dendrimere sowie von auf Kern und Hülle (core – shell) basierenden Nanopartikeln; generell liegen viele Publikationen im Bereich der Milchwirtschaft;
4	Wroclaw Universität für Umwelt und Lebenswissenschaften	37	Entwicklung von auf Ei-Lezithin basierenden Liposomen, von Nanoträgersystemen für Antioxidantien und bifunktionellen Emulgatoren zur Herstellung von Nanoemulsionen.
5	Universität Cork	32	Entwicklung von Casein stabilisierten Nanoemulsionen und Mizellen; generell liegen viele Publikationen im Bereich von Milchprotein-basierten Nanomaterialien;
6	Russische Akademie der Wissenschaften	28	Entwicklung umweltfreundlicher Nanofertilizer, von polymeren Mizellen und von Hybrid-Nanopartikeln; verschiedene Studien zur Interaktion von Nanopartikeln mit Pflanzenzellen;
7	Landwirtschaftliche Universität Krakau	27	Entwicklung von Nanoemulsionen für Bio-Herbizide, von Stärke-Metallkomplexen, von Nanozellulose und von Überzugsmaterialien für Nanoträgersysteme.
8	Universität Neapel Federico II	23	Entwicklung und Charakterisierung von liposomalen und mizellaren Formulierungen für die landwirtschaftliche Anwendungen; Aggregation von Milchproteinen zu partikulären Nanomaterialien;
9	Universität Belgrad	19	Entwicklung von Mikroemulsionen; Studien zu Milchprotein-basierenden Mizellen und Nanoemulsionen;
10	Universität Vigo	16	Entwicklung von Nanoträgersystemen für phenolische Wirkstoffe; Entwicklung von Polysaccharid-basierten Nanopartikeln und Liposomen;

Im Bereich der industriellen Forschung, die an der Anzahl an Patenten gemessen werden kann, nimmt die Syngenta Group klar den ersten Rang ein. Dies lässt sich vor allem damit erklären, dass es sich um das weltweit größte Unternehmen in diesem Marktsegment handelt. Die meisten seiner Forschungsergebnisse, die an verschiedenen Forschungsstandorten weltweit generiert wurden, werden in der Folge auch für Europa über europäische Standorte zum Patent angemeldet. Die österreichische Zweigniederlassung (Syngenta Agro GmbH, Anton-Baumgartner-Str. 125/2/3/1, 1230 Wien) ist in Wien angesiedelt. Die Syngenta Agro GmbH in Frankfurt am Main plant, steuert und evaluiert für ganz Zentraleuropa rund tausend Feldversuche pro Jahr. In Österreich arbeitet Syngenta eng mit nationalen Partnern für solche Feldversuche im Bereich Pflanzenschutz und Saatgut zusammen (<https://www.syngenta.at/unternehmen/forschung-und-entwicklung>). Die wesentlichen europäischen Akteure im Bereich der angewandten landwirtschaftlichen Forschung zu synthetischen partikulären Nanomaterialien sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung zu partikulären Nanomaterialien gemessen an Patentanmeldungen innerhalb der letzten fünf Jahre

Nr.	Akteur	Anzahl	Anmerkungen
1	Syngenta Group	125	Der Konzern patentiert zahlreiche Emulsionskonzentrate sowie selbstemulgierende Konzentrate.
2	Bayer AG	93	Der Schwerpunkt liegt auf Öl basierten Suspensionskonzentraten und Nanoemulsionen.
3	BASF	71	Polymere und biologisch abbaubare Nanopartikel; Herstellungsverfahren für Nanomaterialien; Hybrid-Nanopartikel;
4	Krolevets Aleksandr Aleksandrovich	20	Methoden zur Herstellung von verschiedenen Formen von Nanokapseln;
5	FMC Corp.	9	Emulsionskonzentrate für Pestizide;
6	Firmenich	8	Herstellungsmethoden zu Mikro- und Nanokapseln; O/W (Nano)emulsionen;
7	Adama AG	7	Emulsionskonzentrate für Fungizide;
8	Corteva Agriscience	6	Nanopartikuläre Formulierungen für Pestizide; verschiedene polymorphe Nanomaterialien;
9	Merck Patent GmbH	4	Trennverfahren für Nanopartikel; polymere Nanomaterialien;
10	Novozymes	4	Tierfuttermittel basierend auf partikulären Nanomaterialien;

Europäische Akteure im Bereich der Produktion von landwirtschaftlichen Produkten

Die meisten europäischen Agrochemiekonzerne wie Syngenta oder Bayer entstanden aus Chemie- oder Pharmaunternehmen, deren Gründungen teils bis ins 19. Jahrhundert zurückgehen. Zu ihrer heutigen Form haben sie sich entwickelt, als sie mit dem Aufkommen der Gentechnik in der Landwirtschaft ab Mitte der 1990er-Jahre ein neues Geschäftsmodell in der Kombination von Pestizid- mit Saatgutverkäufen entdeckten. 2017 übernahm das chinesische Staatsunternehmen ChemChina den Schweizer Agrarkonzern Syngenta. 2018 übernahm der deutsche Chemiekonzern Bayer die US-amerikanische Firma Monsanto und verkaufte Teile seines Geschäfts an die deutsche Chemiefirma BASF, die damit ins Saatgutgeschäft einstieg. Die beiden US-Unternehmen Dow Chemicals und Dupont fusionierten 2019 um ihre Pestizid- und Saatgutgeschäfte in Corteva Agrisciences zusammenzulegen. 2020 wurden Syngenta, der Pestizidhersteller Adama aus Israel und Sinochem aus China in der neuen Syngenta Group vereint. Die vier Konzerne – die Syngenta Group, Bayer, Corteva und BASF – teilten sich etwa Zweidrittel des europäischen Marktes für Pestizide (<https://www.boell.de/de/2022/01/12/chemiekonzerne-pestizide-saatgut-versprechen-grosse-geschaefte>). Da diese Konzerne zahlreiche Produkte herstellen, die partikuläre Nanomaterialien enthalten, repräsentieren diese somit auch die mit Abstand wichtigsten Akteure in diesem Bereich. Hinzukommen die größten europäischen Düngemittelhersteller, die ebenfalls Produkte basierend auf partikulären Nanomaterialien wie beispielsweise Nanofertilizer herstellen. Die größten europäischen Produzenten von Nanofertilizern sind BASF (Deutschland), EuroChem Group (Schweiz) und OCI Global (Niederlande) (<https://virtuemarketresearch.com/report/nano-fertilizers-market>). Die derzeit wichtigsten, nicht rein anorganischen Nanofertilizer, sind Zinknitrat Nanopartikel, die mit Fertilizern wie Vitaminen beladen werden um deren Aufnahme durch Pflanzenzellen zu verbessern sowie Nano Aptamere, synthetische Peptide, die in Form von Nanopartikeln ausgebracht werden und die spezifisch an bestimmte pflanzliche Moleküle binden.

Europäische Akteure, die partikuläre Nanomaterialien enthaltende landwirtschaftliche Produkte in Verkehr bringen

Die größten europäischen Hersteller von landwirtschaftlichen Produkten mit synthetischen partikulären Nanomaterialien sind zugleich auch jene, die diese Produkte in Verkehr bringen.

Identifikation und Analyse der bestehenden FTI Aktivitäten

Ziel dieses Arbeitspaketes ist die Identifikation und Analyse bestehender nationaler und internationaler Forschungs-, Technologie- und Innovations- Aktivitäten im Bereich von synthetischen partikulären Nanomaterialien. Während im vorhergehenden Kapitel lediglich auf universitäre und industrielle Forschungseinrichtungen als Teil der Wertschöpfungskette näher eingegangen wurde, so liegt der Fokus dieses Kapitels auf den thematischen Schwerpunkten und den dahinterstehenden Personen.

Identifikation der bestehenden nationalen FTI Aktivitäten

Die meisten nationalen FTI Aktivitäten zu synthetischen partikulären Nanomaterialien liegen mit über tausend wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten zehn Jahre im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Forschung. Dabei wird vor allem an der Anwendung von partikulären Nanomaterialien als Trägersysteme für pharmazeutische Wirkstoffe geforscht. So konnten zu diesem Thema rund 600 wissenschaftliche Arbeiten innerhalb der letzten zehn Jahre gefunden werden. Als Nanoträgersysteme kamen dabei besonders Hybrid-Nanopartikel zur Anwendung. Des Weiteren konnte ein Schwerpunkt zu Lipid-basierten Nanopartikeln identifiziert werden. Diese Nanopartikel wurden zum überwiegenden Teil als Trägersysteme für Wirkstoffe verwendet. Weitere wissenschaftliche Arbeiten befassten sich mit der Analytik zu Nanomaterialien und den Einfluss dieser auf die Umwelt.

Eine weitere Analyse zu jenen Wissenschaftlern, die die meisten Publikationen zum Thema synthetische partikuläre Nanomaterialien im Beobachtungszeitraum der letzten zehn Jahre veröffentlicht haben, zeigte dass A. Bernkop-Schnürch (Institut für Pharmazie, Universität Innsbruck), T. Hofmann (Department für Umwelt und Geowissenschaften, Universität Wien), M. Himly (Department für Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Paris Lodron Universität Salzburg), V.U. Weiss (Institut für Chemische Technologien und Analytik, TU Wien) und F. von der Kammer (Department für Umwelt und Geowissenschaften, Universität Wien) am aktivsten sind.

A. Bernkop-Schnürch (<https://www.uibk.ac.at/pharmazie/phtech/drugdelivery/staff/bernkop.html>) von der Universität Innsbruck forscht an Lipid-basierten Nanoträgersystemen für hydrophile makromolekulare Wirkstoffe wie zum Beispiel therapeutische Peptide [42] [43]. Zudem entwickelt er mit seinem Team Nanopartikel, die ihre Oberflächenladung in vivo von negativ auf positiv wechseln können [44] [45]. Des Weiteren besteht ein Schwerpunkt auf

selbst-emulgierenden Wirkstoffabgabesystemen, deren Durchmesser im Bereich zwischen 25 und 250 nm liegt [46].

T. Hofmann (<https://edge.univie.ac.at/people/thilo-hofmann>) von der Universität Wien forscht an dem Einfluss von Mikroplastik auf die Umwelt [47] [48]. Da Mikroplastik wie bereits beschrieben in kosmetischen Produkten enthalten ist und weiter zu Nanopartikeln abgebaut wird, fallen diese Arbeiten in die Thematik dieser Studie. Zudem forscht T. Hofmann am Einfluss von partikulären Nanomaterialien auf Gewässer [47] [49]. Er ist aber auch an wissenschaftlichen Arbeiten zur pharmazeutischen Nutzung von Nanoträgersystemen für Wirkstoffe beteiligt [50].

M. Himly (<https://www.plus.ac.at/biowissenschaften/der-fachbereich/arbeitsgruppen/duschl/members/martin-himly/>) von der Paris Lodron Universität Salzburg befasst sich mit synthetischen Überzugsmaterialien für zumeist anorganische Nanopartikel wie Siliziumoxid Partikel [51]. Da diese aufgrund des Überzuges als Hybrid-Nanopartikel den synthetischen partikuläre Nanomaterialien zugeordnet werden, entsprechen diese somit dem Fokus dieser Studie. Zudem besteht ein Schwerpunkt auf der Entwicklung von Impfstoffen, die auf Nanopartikeln basieren [51] [52] [53] [54] und der Sicherheit dieser partikuläre Nanomaterialien [55].

V.U. Weiss (<https://www.tuwien.at/tch/faculty-habilitierte/victor-weiss>) forscht an analytischen Methoden wie Nanoelectrospray Differential Mobility Analysen, Asymmetric Flow Field-Flow Fractionation, und Atomic Force Mikroskopie zur näheren Charakterisierung von vor allem Virus-basierten Nanopartikeln, die von pharmazeutisch-medizinischer Bedeutung sind [56] [57] [58] [59]. Diese Arbeiten werden teilweise in Zusammenarbeit mit einem Tochterunternehmen (Baxalta Innovations) von Takeda Österreich durchgeführt [60].

E. Reimhult (https://forschung.boku.ac.at/fis/suchen.person_uebersicht?id_in=107823&menue_id_in=101&sprache_in=en) leitet das Department für Bionanowissenschaften an der BOKU, Wien. Er forscht an modifizierten Nanopartikeln für das Bioimaging, an Cyclodextrinen als Wirkstoffabgabesysteme [61], an Nanopartikeln im Bereich der Theranostik [62] sowie an superparamagnetischen Eisenoxid Hybrid-Nanopartikeln.

Ein gesamter Überblick zu den wissenschaftlichen Aktivitäten österreichischer Forscherinnen wird in Tabelle 10 gegeben.

Tabelle 10 Wesentliche österreichische Forscherinnen gemessen an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten zehn Jahre

Forscherinnen	Anzahl Publ.	Forschungsrichtung
A. Bernkop-Schnürch (Institut für Pharmazie, Universität Innsbruck)	105	Lipid-basierte Nanoträgersysteme [42] [43]; Nanopartikel, die ihre Oberflächenladung wechseln [44] [45]; selbst-emulgierende Wirkstoffabgabesysteme [46];
T. Hofmann (Department für Umwelt und Geowissenschaften, Universität Wien)	43	Einfluss von Partikeln wie Mikroplastik und Nanoplastik auf die Umwelt [47] [48] und Einfluss von partikulären Nanomaterialien auf Gewässer [47] [49];
M. Himly (Department für Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Paris Lodron Universität Salzburg)	28	Organische Überzugsmaterialien für anorganische Nanopartikel [51]; Entwicklung von Impfstoffen, die auf Nanopartikeln basieren [51] [52] [53] [54]; Sicherheit von partikulären Nanomaterialien [55];
V.U. Weiss (Institut für Chemische Technologien und Analytik, TU Wien)	26	Analytische Methoden zur näheren Charakterisierung von vor allem Virus-basierten Nanopartikeln [56] [57] [58] [59];
E. Reimhult (Department für Bionanosciences, BOKU, Wien)	24	Modifizierte Nanopartikel für Bioimaging; Cyclodextrine als Wirkstoffabgabesysteme [61]; Theranostik Nanopartikel [62]; Superparamagnetische Eisenoxid Hybrid-Nanopartikel;
A. Duschl (Department für Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Paris Lodron Universität Salzburg)	23	Entwicklung von Impfstoffen, die auf Nanopartikeln basieren [51] [52]
F. von der Kammer (Department für Umwelt und Geowissenschaften, Universität Wien)	21	Erforschung des Einflusses von partikulären Nanomaterialien auf die Umwelt [40] [63] [27] [64]; der Schwerpunkt liegt jedoch mehr auf anorganischen Nanopartikeln;
M. Geppert (Department für Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Paris Lodron Universität Salzburg)	15	Mit synthetischen Materialien überzogene Siliziumoxid Nanopartikel für pharmazeutische und medizinische Anwendung [51, 54]
S. Kantorovich (Fakultät für Physik, Universität Wien)	14	Kolloidale Partikel mit DNA Linker; Nanopolymere für magnetische Anwendungen [65] [66]
M. Kriechbaum (Institut für Anorganische Chemie; TU Graz)	13	Nanostrukturierte Lipid Träger (NLC) [67]; Mizellen; überzogene Eisenpartikel;

G. Allmaier (Institut für Chemische Technologien und Analytik, TU Wien)	13	Charakterisierung von vor allem Virus-basierten Nanopartikeln [57] [60]
R. Prassl (Gottfried Schatz Forschungszentrum, Medizinische Universität Graz)	13	Lipid-basierte Nanopartikel [68]; Liposomen;
L-A. Dailey (Department für Pharmazeutische Wissenschaften; Universität Wien)	12	Polymer-basierte Nanopartikel zur Wirkstoffverabreichung [69]
P. Knoll (Institut für Pharmazie, Universität Innsbruck)	11	Lipid-basierte Nanopartikel als Wirkstoffträgersysteme [70] [71]

Neue Technologien die österreichischen Wissenschaftlerinnen in diesem Bereich zugeordnet werden können, konnten nicht gefunden werden. Eine Patentrecherche zeigte keine weiteren nennenswerten Patentanmeldungen. Aufgrund der wenigen Patentanmeldungen konnte von diesen auch kein Trend in FTI Aktivitäten abgeleitet werden.

Identifikation der bestehenden internationalen FTI Aktivitäten

Im Bereich der Grundlagenforschung, die anhand von wissenschaftlichen Publikationen erfasst wurde, konnte eine klare chinesische Dominanz festgestellt werden. Von insgesamt rund 200,000 Artikel über synthetische partikuläre Nanomaterialien, stammte rund ein Drittel aus China, gefolgt von den USA und Indien mit jeweils rund 10%. Deutschland und England mit einem Anteil von jeweils rund 3% waren unter den zehn aktivsten Nationen in diesem Bereich. Frankreich, Italien und Spanien waren immerhin noch unter den zwanzig aktivsten Nationen. Thematisch lagen auch auf internationaler Ebene die meisten FTI Aktivitäten im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Forschung, gefolgt von Forschung im landwirtschaftlichen Bereich und im kosmetischen Bereich. In Europa konnte B. Sarmiento (Institute for Research and Innovation in Health (i3S), Universität Porto, Portugal) mit 181 Publikationen, S.P. Armes (Department of Chemistry, Brook Hill, University of Sheffield, Dainton Building, Sheffield, South Yorkshire S3 7HF, U.K.) mit 175 Publikationen in den letzten zehn Jahren als der aktivste Wissenschaftler identifiziert werden. J.-P. Majoral (Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)) mit 161 Publikationen, R. Haag (Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin) mit 145 Publikationen, L. Zakharova (A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences) mit 136 Publikationen und E. Souto (Universität Porto) mit 130 Publikationen folgen hinter diesen.

B. Sarmiento (<https://www.i3s.up.pt/personal-info.php?id=584&idg=96>) forscht an nanopartikulären Wirkstoffträgersystemen zur oralen Verabreichung von therapeutischen Peptiden und Proteinen [72] [72] [73]. Bei diesen Arbeiten stehen orale Formulierungen für Insulin im Vordergrund. Des Weiteren setzte er sich mit der Sicherheitsbewertung von synthetischen partikulären Nanomaterialien auseinander [74].

S.P. Armes (<https://www.sheffield.ac.uk/chemistry/people/academic/steven-p-ames-frs>) forscht vor allem an der Synthese neuer polymerer Nanopartikel [75]. Dabei werden neue Polymerisationsreaktionen entwickelt, die zur Bildung von Nanopartikeln führen [76]. Diese weisen eine vergleichsweise hohe Stabilität auf [77]. Zudem zeigen diese polymeren Nanopartikel thermoresponsive Eigenschaften, die für verschiedene pharmazeutische Anwendungen vorteilhaft sein können [78] [79] [80].

J.-P. Majoral (<https://www.lcc-toulouse.fr/wp-content/uploads/2022/07/Bref-CV-JP-Majoral-2021.pdf>) befasst sich mit der Entwicklung von Dendrimeren, die verschiedenen funktionelle Gruppen aufweisen, umso effizienter mit biologischen Systemen interagieren zu können. Seine Arbeitsgruppe geht dabei vor allem auf die Immobilisierung von Phosphatteilstrukturen an Dendrimeren näher ein. In diese Nanoträgersysteme können verschiedene Wirkstoffe wie niedermolekulare Wirkstoffe oder mRNA eingelagert werden [81] [82], die zumeist für Tumorbehandlungen getestet werden [83] [84] [85] [86].

R. Haag (<https://www.bcp.fu-berlin.de/en/chemie/chemie/forschung/OrgChem/haag/Rainer-Haag/index.html>) forscht sehr fokussiert an Polyglyzerin basierten Nanopartikeln, die eine dendritische Struktur aufweisen [87] und in die zumeist Chemotherapeutika wie Doxorubicin eingelagert werden, um eine effizientere Behandlung von Tumoren zu ermöglichen [88] [89] [90]. Zum Teil werden diese Polyglyzerin basierten Systeme auch auf Gold Nanopartikel übertragen [91].

L. Zakharova (<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56047070300&source=sd-apx>) forscht an sich selbst-bildenden Nanoträgersystemen [92] [93] [94] sowie an verschiedenen Lipid-basierten Nanopartikeln zur effizienteren Verabreichung von Wirkstoffen [95] [96]. Des Weiteren befasst sie sich mit Nanoträgersystemen, die verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für Alzheimer Patientinnen bieten sollen [97].

E. Souto (<https://orcid.org/0000-0002-9737-6017>) entwickelt und charakterisiert vor allem SLN [98]. Dabei arbeitet sie an der Oberflächenbeschaffenheit dieser [99]. Diese synthetischen partikulären Nanomaterialien werden vorwiegend für die dermale und transdermale Anwendung entwickelt [100]. Zudem entwickelt sie Polysaccharid-basierte Nanopartikel.

K. Landfester (<https://www.mpip-mainz.mpg.de/en/landfester/director>) forscht an Polysaccharid Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen [101] [102], an der Proteinbindung an Nanopartikeln [103] und an der Funktionalisierung von Liposomen und polymeren Nanopartikeln [104] [105].

R. Gomez (<https://www.uah.es/en/estudios/profesor/Rafael-Gomez-Ramirez/>) forscht sehr fokussiert an Carboxylan Dendrimeren, die für die Verabreichung verschiedener Wirkstoffklassen wie siRNA-basierte Wirkstoffe zur Anwendung kommen [106] [107]. Diese weisen zumeist eine kationische Ladung auf [108].

A.-M. Caminade (<https://www.lcc-toulouse.fr/wp-content/uploads/2022/07/Caminade-CV-prod-sci-January-2022.pdf>) arbeitet wie ihr Kollege J.-P. Majoral an der Funktionalisierung von Dendrimeren [86]. Dabei entwickelt sie vor allem phosphorierte [109] und kationische Dendrimere [110]. Diese Dendrimere kommen als Wirkstoffabgabesysteme zur Anwendung.

S. Pispas (<https://scholar.google.com/citations?user=CPuOFxAAAAAJ&hl=en>) deckt ein vergleichsweise breites Spektrum an partikulären Nanomaterialien für pharmazeutische und medizinische Anwendungen ab. Dieses Spektrum umfasst die Synthese neuer Copolymer-basierter Nanopartikel [111] [112], die Entwicklung von Nanoträgersystemen für die transdermale Anwendung [113], pH-responsive Liposomen [114], Impfstoffentwicklungen basierend auf polymeren Nanopartikeln [115] und magnetische Nanopartikel [116].

In Tabelle 11 sind die aktivsten europäischen Wissenschaftlerinnen gemessen an der Publikationstätigkeit innerhalb der letzten zehn Jahre gelistet.

Tabelle 11 Wesentliche europäische Forscherinnen gemessen an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten zehn Jahre

Nr.	Forscherinnen	Anzahl Publ.	Forschungsrichtung
1	Bruno Sarmiento, Universität Porto	181	Zein-basierte Nanopartikel und polymere Nanopartikel, die als Wirkstoffabgabesysteme vor allem zur oralen Verabreichung von Peptiden und Proteinen und zur zielgerichteten Behandlung von Tumoren entwickelt werden.
2	Steven P. Armes, Universität Sheffield	175	Synthese von verschiedenen Polymeren, die sich zu Nanopartikeln oder Mizellen zusammenlagern; Polymerisationsreaktionen durch die sich Nanopartikel bilden.
3	Jean-Pierre Majoral, Lab. Chim. Coordinat. Toulouse	161	Synthese und Charakterisierung von Dendrimeren; Funktionalisierung von Dendrimeren z.B. durch Phosphorylierung; Einlagerung von siRNA und Chemotherapeutika in Dendrimere.
4	Rainer Haag, Freie Universität Berlin	145	Synthese dendritischer Nanoträgersysteme basierend auf verzweigten Polymeren; multivalente flexible Nanogelee; Peptid-Nanopartikel; funktionalisierte Nanogelee zur Verabreichung von mRNA und Chemotherapeutika.
5	Lucia Zakharova, Kazan Wissenschaftszent. der Russischen Akademie der Wissenschaften	136	Entwicklung von sich selbst-bildenden (self-assembly) Nanoträgersystemen; Lipid-basierte Nanopartikel zur effizienteren Verabreichung von Wirkstoffen; Liposomen zur Überwindung der Blut-Hirn Schranke; Nanoträgersysteme, die verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für Alzheimer Patientinnen bieten sollen;
6	Eliana Souto, Universität Porto	130	Verschiedene Formen von Lipid-basierten Nanopartikeln; der Schwerpunkt liegt vor allem auf SLN; zudem forscht sie an polymeren Nanopartikeln, die zumeist auf Polysacchariden wie Chitosan basieren;
7	Katharina Landfester, Max Planck Institut für Polymerforschung	124	Polysaccharid Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen; Liposomen; Erforschung des Einflusses der Proteincorona auf das Potential von Nanopartikeln; Funktionalisierung von polymeren Nanopartikeln;
8	Rafael Gomez, Universität Alcalá	119	Synthese und Charakterisierung von Carbosilan Dendrimeren; Nanosysteme zur Verabreichung von antimikrobiell wirkenden Peptidwirkstoffen; Nanoträgersysteme für siRNA;
9	Anne-Marie Caminade, Lab. Chim. Coordinat. Toulouse	111	Kommt aus der Arbeitsgruppe Majoral; Synthese und Charakterisierung von Dendrimeren; Funktionalisierung von Dendrimeren z.B. durch Phosphorylierung; Einlagerung von siRNA und Chemotherapeutika in Dendrimere.

10	Stergios Pispas, National Hellenic Research Foundation	106	Temperatur abhängige Wirkstofffreisetzung aus Liposomen; pH-responsive Liposomen; Polymerisationsreaktionen zur Bildung von Nanopartikeln; Synthese von Co-Blockpolymeren zur Bildung von Nanopartikeln;
11	Andreas Bernkop- Schnürch, Universität Innsbruck	105	Selbst-emulgierende Nanoemulsionen; Zeta Potential wechselnde Nanoträgersysteme; Entwicklung von Emulgatoren für Nanoemulsionen; Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung der Wirkstofffreisetzung aus synthetischen partikulären Nanomaterialien;
12	Ulrich Schubert, Friedrich Schiller University Jena	102	Metallorganische Polymere zur Herstellung von Nanopartikeln; theranostische Nanopartikel; Entwicklung von Nanoträgersystemen für siRNA; PLGA Nanopartikel;
13	Rui L. Reis, Universität Minho	101	Polymere Nanopartikel; mit Polymeren überzogene anorganische Nanopartikel; Hybrid-Nanomaterialien;
14	Stefaan C. De Smedt, Universität Ghent	73	Lipid-basierte Nanopartikel zur Verabreichung von RNA Wirkstoffen.
15	Molly M. Stevens, Imperial College London	69	Lipid-basierte Nanopartikel zur Verabreichung von Oligonukleotiden; Entwicklung von Nanopartikeln für Anwendungen im Bereich des Bioimaging;
16	Twan Lammers, RWTH Universität Aachen	53	Entwicklung von Nanopartikeln für die Diagnostik und Theranostik.
17	Wim Hennink, Universität Utrecht	49	Polymere Nanopartikel für die Verabreichung von RNA Wirkstoffen und Chemotherapeutika;

Die in Tabelle 11 gezeigte Reihung wurde ausschließlich basierend auf der Anzahl an Publikationen innerhalb der letzten zehn Jahre vorgenommen und weist somit lediglich die aktivsten Wissenschaftlerinnen in diesem Bereich aus. Sie sagt jedoch wenig über die zukünftige Entwicklung dieses Bereiches aus und berücksichtigt nicht jene wissenschaftlichen Arbeiten, die den größten Einfluss auf diesen haben. Viele der gereihten Wissenschaftlerinnen sind synthetische Chemikerinnen, die sich mit der Synthese von polymeren Verbindungen auseinandersetzen. Diese neuen polymeren Verbindungen sind entweder so groß, dass sie als Nanoträgersysteme für Wirkstoffe fungieren können oder weisen die Eigenschaft auf, sich von selbst zu Nanoträgersystemen zusammen zu lagern. Da diese neuen Polymere jedoch in ihrer Struktur so komplex sind, dass sich eine großtechnische Produktion schwierig und kostenintensiv gestaltet, erscheint eine zukünftige pharmazeutische Anwendung dieser unwahrscheinlich. Hinzu kommt, dass die Zulassung neuer Hilfsstoffe aufgrund von umfangreichen toxikologischen Studien ebenfalls kostenintensiv ist. Weltweit

werden daher deutlich mehr neue Wirkstoffe als neue Hilfsstoffe zugelassen. Die zuständige amerikanische Behörde (FDA) arbeitet zwar an einem erleichterten Zulassungsverfahren für neue Hilfsstoffe (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pilot-program-review-innovation-and-modernization-excipients-prime>), dieses wird jedoch die Chance für diese neuen Polymere nicht wesentlich erhöhen, da ihr Potential zur Verbesserung der therapeutischen Effizienz von wesentlichen Wirkstoffen zu gering ist.

Da Liposomen, Lipid-basierte Nanopartikel, Nanoemulsionen, selbst-emulgierende Systeme und Mizellen durch die Kombination bereits zugelassener Hilfsstoffe entwickelt werden können und durch eine innovative Kombination dieser Hilfsstoffe völlig neue, vorteilhafte Eigenschaften erzielt werden können, wird sich dieser Bereich mit Sicherheit weiter in diese Richtung entwickeln. Dieser Trend wird zudem durch die rasche Entwicklung von vor allem RNA-basierter Wirkstoffe, die durch die Entwicklung bekannter COVID-19 Impfstoffe zusätzlich an Fahrt aufgenommen hat, noch weiter verstärkt, da sich für die Verabreichung dieser Wirkstoffe Lipid-basierte Nanopartikel als vorteilhaft herausgestellt haben [117].

Die Suche nach den weltweit aktivsten Wissenschaftlerinnen gestaltete sich schwierig, da zahlreiche chinesische Wissenschaftlerinnen aufgrund von Namensgleichheiten in den verwendeten Datenbanken als eine Person gelistet wurden (ISI Web of Knowledge, PubMed, Google Scholar, Scopus). Insgesamt konnten in den letzten zehn Jahren rund eine Million wissenschaftliche Publikationen gefunden werden, die synthetische partikuläre Nanomaterialien zum Gegenstand haben. Im Ranking jener Institutionen mit den meisten Publikationen befindet sich die Chinesische Akademie der Wissenschaften an erste Stelle gefolgt von der Islamische Azad-Universität, bei der es sich jedoch mit rund 1,7 Millionen Studentinnen mehr um ein Netzwerk von Hochschulen im Iran handelt als um eine einzelne Universität nach europäischem Vorbild. Diesen folgen die Russische Akademie der Wissenschaften, die Soochow Universität China und das Changchun Institute of Applied Chemistry in China. Unter den zehn topgereihten Institutionen befindet sich kein europäischer Akteur.

Eine Patentrecherche zeigte, dass es in den letzten zehn Jahren zu zahlreichen Patentanmeldungen zu synthetischen partikulären Nanomaterialien kam. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum über 100,000 Patentanmeldungen gefunden werden. Im Ranking jener Institutionen mit den meisten Patentanmeldungen innerhalb der letzten zehn Jahre befinden sich ausschließlich universitäre Einrichtungen und keine Unternehmen. Der überwiegende Anteil dieser stammt von chinesischen und US-amerikanischen Universitäten. An erster Stelle steht dabei die Zhejiang Universität, gefolgt von der Jiangnan Universität und dem

Massachusetts Institute of Technology. Unter den zehn topgereihten Institutionen befindet sich kein europäischer Akteur.

Analyse der bestehenden nationalen und internationalen FTI Aktivitäten

Im pharmazeutischen und medizinischen Bereich ist ein klarer Trend in Richtung Lipid-basierter Nanopartikel zu erkennen. Die Intensivierung der Forschungsaktivitäten in diesem Bereich begann bereits im letzten Jahrzehnt und wurde durch den Erfolg der COVID-19 Impfstoffe, der unter anderem durch hoch effiziente Lipid-basierte Nanopartikel ermöglicht wurde, noch weiter verstärkt. Da immer mehr DNA- und RNA-basierte Wirkstoffe entwickelt werden und diese nur durch Nanopartikel oder modifizierte Viren in Zielzellen eingeschleust werden können, wird dieser Trend weiter anhalten. Hinzu kommt, dass virale Verabreichungssysteme bis dato nicht die Erwartungen erfüllen konnten. Als Beispiel dazu kann der COVID-19 Impfstoff von Johnson & Johnson genannt werden, der auf einem humanen Adenovirus basiert, und bei Weitem nicht die Wirkung wie die auf Lipid-basierten Nanopartikeln beruhenden Impfstoffe von Moderna und BioNTech/Pfizer zeigte. In diesem Zusammenhang sei jedoch betont, dass auch solche viralen Systeme unter die Definition von partikulären Nanomaterialien fallen.

Eine weitere Intensivierung an FTI Aktivitäten ist im Bereich der Funktionalisierung von Nanopartikeln zu erkennen. Dabei werden die Oberflächen von Nanopartikeln so verändert, dass diese zum einen verbessert Zielzellen erreichen können und zum anderen in der Folge auch verbessert von Zielzellen aufgenommen werden. Ein gutes Beispiel dafür sind Nanopartikel die ihr Zeta Potential von einer negativen Ladung auf eine positive Ladung an der Zielzelle wechseln können [44]. Da im menschlichen Körper alle Oberflächen eine negative Ladung aufweisen, können sich positiv geladene Nanopartikel aufgrund ionischer Wechselwirkungen nicht frei verteilen und erreichen somit nur in einem sehr geringen Ausmaß Zielzellen. An Zielzellen ist jedoch eine positive Oberflächenladung der Nanopartikel wesentlich, um eine Anlagerung dieser an die Zellmembran zu ermöglichen und in der Folge Endozytose einzuleiten. Der Wechsel im Zeta Potential an der Zielzelle wird zumeist durch an der Zielzelle gehäuft vorkommende spezifische Enzyme ausgelöst [44] [118]. Durch die Entwicklung solcher Systeme steigt die Effizienz von Nanopartikeln als Wirkstoffträgersysteme beträchtlich, jedoch nehmen dadurch zwangsläufig auch die damit verbundenen Risiken zu.

Des Weiteren nehmen FTI Aktivitäten im Bereich von selbst-emulgierenden Wirkstoffabgabesystemen (self-emulsifying drug delivery systems = SEDDS) zur oralen Verabreichung seit

einigen Jahren stark zu. Ein wesentlicher Grund dafür liegt in der einfachen Produktion dieser Systeme, die sich im Wesentlichen auf die Herstellung von öligen Lösungen beschränkt, die in der Folge in Weichgelatine kapseln gefüllt werden. Im Gastrointestinaltrakt löst sich die Kapsel auf und die ölige Lösung bildet spontan Wirkstoff-haltige Öltröpfchen im Nanometerbereich. Neuere Studien zeigen, dass selbst Peptid- und Proteinwirkstoffe mittels solcher Darreichungsformen oral verabreicht werden können [119].

Im kosmetischen Bereich ist ein Trend hin zu biologisch abbaubaren Polymeren zu sehen, die nicht abbaubare Polymere, wie sie auch für Mikroplastik verwendet wurden, ersetzen sollen [30] [120]. Desweiteren wird intensiv an Alternativen zu PEG-ilierten Emulgatoren geforscht, die derzeit noch in Mizellen, Nanoemulsionen, Liposomen und Lipid-basierten Nanopartikeln zum Einsatz kommen. Da Polyethylenglykole freie Radikale bilden und allergische Reaktionen verursachen können, versuchen Wissenschaftlerinnen weltweit im kosmetischen Bereich ohne diese auszukommen. Viele Produkte werden daher auch mit der Aufschrift ‚PEG-frei‘ beworben. Der Austausch von PEG-ilierten Emulgatoren durch andere Emulgatoren ist jedoch nicht so einfach, da diese in ihren emulgierenden Eigenschaften und in ihrer Haptik kaum zu übertreffen sind. Zu PEG-ilierten Emulgatoren zählen vor allem PEG-ilierte Fettsäuren, PEG-ilierte Fettalkohole und Polysorbate. Derzeit vielversprechende Alternativen sind Polyglyzerin-Emulgatoren, die in ihren emulgierenden Eigenschaften und im Hautgefühl am ehesten PEG-ilierte Emulgatoren in partikulären Nanomaterialien ersetzen können [121] [122] [123].

Im landwirtschaftlichen Bereich haben vor allem FTI Aktivitäten zu RNA-Wirkstoffen die Viren, Bakterien, Pilze und Insekten in Nutzpflanzen inaktivieren hohes Potential. Zur Bekämpfung werden bestimmte Gene dieser Schädlinge mittels RNA-Interferenz (RNAi) inaktiviert (Gen Silencing). Bei einer Virusinfektion inaktiviert die in der Pflanzenzelle vorhandene RNAi essentielle Virus-Sequenzen, so dass sich das Virus nichtmehr vermehren kann. Einige Pflanzen besitzen sogar von Natur aus eine eigene RNAi-Abwehr gegen Viren oder Pilze. Vergleichbar mit dem Immunsystem schaltet sie deren lebenswichtige Proteine aus und kann so die Folgen einer Infektion abmildern. Ein bekanntes Beispiel sind Papayas mit einer Resistenz gegen das PRSV-Virus, dessen Verbreitung durch RNAi verhindert werden kann. Auch bei Pflaumen gelang es, mit Hilfe des RNAi-Systems einen pflanzeigenen Schutz vor dem berüchtigten Sharka-Virus aufzubauen. In Brasilien wurden Pinto-Bohnen mit einer besseren und effektiveren RNAi-Antwort entwickelt. Sie richtet sich gegen das Golden Mosaik Virus, das viele Bohnenarten befällt und häufig Ernteauffälle verursacht. Mit Hilfe von RNAi können Bohnen vor diesem Virus geschützt werden. Sogar gegen Fraßinsek-

ten kann das RNAi-System genutzt werden. So wurde 2017 in den USA ein Mais (Markenname SmartStax Pro) für den Anbau zugelassen, der mit Hilfe von RNAi den Maiswurzelbohrer abwehrt. Zudem konnte gezeigt werden, dass RNAi grundsätzlich auch gegen Baumwollkapselwurm, Kartoffelkäfer oder Nematoden Potential zeigt. Oft ist jedoch die vorhandene RNAi-Antwort zu schwach oder setzt zu spät ein. Die Erreger behalten die Oberhand, die Krankheit breitet sich aus. Mittels entsprechender Nanoträgersysteme und insbesondere durch Lipid-basierte Nanopartikel kann RNAi jedoch hoch effizient in pflanzliche Zellen eingebracht werden. Der Einsatz von Nanoträgersystemen für das Einbringen von RNAi in Pflanzenzellen wie zum Beispiel durch Besprühen oder durch Injektionen in den Stamm bietet den Vorteil, dass dieser Ansatz nicht die Zulassung gentechnisch veränderter Organismen notwendig macht. Zudem werden RNA-Moleküle schnell abgebaut und überdauern daher nicht lange in der Umwelt. Sie müssen nicht aufwändig hergestellt werden, reichern sich nicht im Boden an und gelangen nicht als Rückstände in Lebens- und Futtermittel. Diesen Vorteilen stehen allerdings auch Bedenken gegenüber: Bei regelmäßiger Anwendung der RNAi-basierten Produkte oder beim Anbau solcher Pflanzen ist nicht ausgeschlossen, dass sich bei pathogenen Erregern oder Schädlingen Resistenzen entwickeln. Deswegen sollte ein Anbau von RNAi-Pflanzen von einem geeigneten Resistenzmanagement begleitet werden. Das Potenzial für einen neuen biologischen Pflanzenschutz wurde jedoch zweifelsfrei gezeigt. Dies wird zu einer weiteren Intensivierung von FTI Aktivitäten in diesem Bereich führen.

Des Weiteren sind FTI Aktivitäten im Bereich von Nanofertilizern hervorzuheben. Wenn gleich der Anteil an diesen derzeit noch gering ist, kann aufgrund des großen Potentials dieses wissenschaftlichen Ansatzes davon ausgegangen werden, dass der Anteil an solchen Produkten zukünftig stark zunehmen wird. In Abbildung 11 sind die Vorteile solcher Systeme graphisch zusammengefasst.

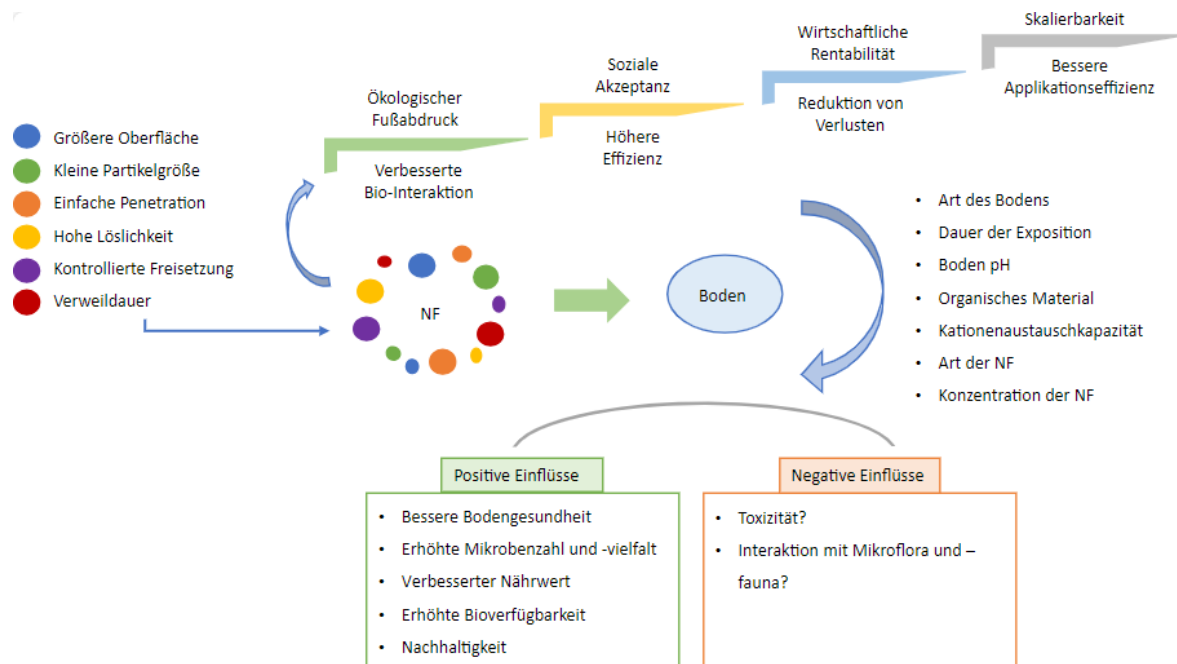


Abbildung 11 Vorteile von Nanofertilizern für die Landwirtschaft; nach Verma et al. [124]

Analyse von bereits bestehenden Initiativen der öffentlichen Hand

Analyse von nationalen Initiativen der öffentlichen Hand

Um die Nanowissenschaften in Österreich zu fördern, wurde die österreichische NANO-Initiative geschaffen. In den Jahren 2004 bis 2011 wurden unter dem Namen der NANO-Initiative verschiedene Projekte ausgeschrieben und Maßnahmen ergriffen, die auch international relevante Ergebnisse zur Folge hatten (<https://www.nanoinitiative.at/>). Darauf aufbauend wurde der Nano Environment, Health and Safety Forschungsschwerpunkt (kurz NANO EHS) als neues Instrument zur gezielten Finanzierung der umwelt- und gesundheitsbezogenen Forschung zur Abschätzung der Risiken von Nanomaterialien geschaffen. Seine Einrichtung entspricht einer Empfehlung des österreichischen Aktionsplans Nanotechnologie, welcher vom Ministerrat im März 2010 verabschiedet wurde. Die strategischen Ziele des Nano EHS Schwerpunktes sind auf das Schließen von Wissenslücken im Bereich der Sicherheitsbewertung der Nanotechnologie - vor allem in den Bereichen Umwelt- und Gesundheitsrisiken, bzw. Arbeitnehmerinnenschutz - sowie auf den Aufbau der notwendigen Expertise im eigenen Forschungssystem ausgerichtet. Die Einbeziehung von Advanced Materials stärkt diese Initiative zusätzlich, da gerade im Bereich der Materialforschung große Fortschritte gemacht werden und diese neuen Materialien in einem engen Zusammenhang

mit partikulären Nanomaterialien stehen. Dies ermöglicht eine allumfassendere Sicherheitsbewertung.

Des Weiteren können bei anderen österreichischen Forschungsförderungsinstitutionen wie dem FWF oder der österreichischen Akademie der Wissenschaften Projekte zu synthetischen partikulären Nanomaterialien eingereicht werden. Diese österreichischen Initiativen leisten einen wesentlichen Beitrag zum Gesamtverständnis im Bereich synthetischer partikulärer Nanomaterialien und sorgen dafür, dass die notwendige Fachkompetenz dazu in Österreich nicht nur erhalten bleibt, sondern auch erweitert wird. Global gesehen kann Österreich jedoch nur einen geringen Beitrag zu dieser Thematik leisten. Eine internationale Vernetzung vor allem auf europäischer Ebene ist daher entscheidend, um den Wissensaustausch zu verbessern, Risiken schneller und genauer einschätzen zu können und gemeinsam an Lösungen für erkannte Probleme und kritische Bereiche zu arbeiten.

Analyse europäischer Initiativen der öffentlichen Hand

Die EU schreibt jedes Jahr zahlreiche Projekte zum Thema Nanotechnologie im Bereich der Lebenswissenschaften und Umwelt aus (<https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/>; Keyword: nano). In Tabelle 12 sind relevante Ausschreibungen dazu aufgelistet.

Tabelle 12 Relevante Ausschreibungen der EU, die innerhalb der letzten fünf Jahre zum Thema Nanotechnologie im Bereich der Lebenswissenschaften und Umwelt veröffentlicht wurden.

Projekt Ausschreibungen
EIC Transition Challenge: Full scale Micro-Nano-Bio devices for medical and medical research applications (HORIZON-EIC-2023-TRANSITIONCHALLENGES-01)
Advanced (nano and bio-based) materials for sustainable agriculture (RIA) (HORIZON-CL4-2023-RESILIENCE-01-34)
Ex-Ante publicity notice for a Service contract for a study “Information on nano-enabled plant protection products, biocides and fertilising products” (ECHA/2022/512)
Micro- and nano-plastics in our environment: Understanding exposures and impacts on human health (TOPIC ID: SC1-BHC-36-2020)
Open Innovation Test Beds for nano-enabled bio-based materials (IA) (DT-NMBP-04-2020)
Open Innovation Test Beds for nano-pharmaceuticals production (IA) (DT-NMBP-06-2020)
Open Innovation Test Beds for nano-enabled surfaces and membranes (IA) (DT-NMBP-03-2019)

Real-time nano-characterisation technologies (RIA) (DT-NMBP-08-2019)
Sustainable Nano-Fabrication (CSA) (DT-NMBP-12-2019)
Open Innovation Test Beds for Lightweight, nano-enabled multifunctional composite materials and components (IA) (DT-NMBP-01-2018)

Eine Analyse dieser Ausschreibungen im Rahmenprogramm Horizon 2020 zeigt, dass neben einer medizinischen Ausrichtung auch ein klarer Schwerpunkt auf landwirtschaftliche Anwendungen gelegt wird. Bei landwirtschaftlichen Anwendungen stehen Nachhaltigkeit und Produktsicherheit im Vordergrund. Die meisten dieser Ausschreibungen waren in der Programmlinie: Nanotechnologies, Advanced Materials, Biotechnology and Advanced Manufacturing and Processing (NMBP) verankert. Zudem konnte ein Trend in der gewählten Terminologie hin zu ‚advanced nano-enabled (bio-based) materials‘ festgestellt werden. Diese Wortwahl deckt sich auch mit der Expertenmeinung, da diese den Themenbereich deutlich besser abdeckt als ‚nanotechnology‘ oder ‚nanoparticles‘. Die Innovative Medicines Initiative (IMI) (<https://www.imi.europa.eu/>) schrieb hingegen im Beobachtungszeitraum keine Projekte zum Thema partikuläre Nanomaterialien aus.

Das European Union Observatory for Nanomaterials – kurz EUON -(<https://euon.echa.europa.eu/en/home>) wird als Teil der European Chemicals Agency (ECHA) von der Europäischen Union gefördert. EUON geht vor allem auf die Anwendung von partikulären Nanomaterialien und deren Sicherheit näher ein.

Zudem müssen Nanomaterialien im Rahmen der Notifizierung von kosmetischen Produkten in der EU deklariert werden. In diesem Zusammenhang wird auch eine entsprechende Risikobewertung vorgenommen.

Ganz allgemein lässt sich auf europäischer Ebene eine Verlagerung des Schwerpunktes von Nanopartikeln hin zu den dabei verwendeten Materialien und deren Eigenschaften erkennen.

Analyse internationaler Initiativen der öffentlichen Hand

Auf internationaler Ebene befassen sich zahlreiche Organisationen mit der Sicherheit von partikulären Nanomaterialien. Die OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) hat die Sicherheit von partikulären Nanomaterialien auf ihrer Agenda

(<https://www.oecd.org/science/nanosafety/>). Zudem befasst sich die UNITAR (United Nations Institute for Training and Research) (https://unitar.org/search?text=nano&search_type=website) sowie die FAO (Food and Agriculture Organisation of the United Nations) (<https://www.fao.org/food-safety/scientific-advice/crosscutting-and-emerging-issues/nanotechnology/en/>) mit der Sicherheit von partikulären Nanomaterialien.

Das IOMC (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals) hat ebenfalls eine Verbesserung der Sicherheit von partikulären Nanomaterialien zum Ziel (<https://www.oecd.org/chemicalsafety/inter-organization-programme-management-of-chemicals.htm>). Daran beteiligt sind die Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), International Labour Organization (ILO), United Nations Development Programme (UNDP), United Nations Environment Programme (UNEP), United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), United Nations Institute for Training and Research (UNITAR), World Health Organization (WHO), Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) sowie die Weltbank.

Generell setzten sich diese Organisationen nicht mehr so intensiv mit der Thematik von partikulären Nanomaterialien auseinander wie dies in den 2010er Jahren der Fall war. Zudem hat auch die Anzahl an Kongressen und Workshops zur Sicherheit von partikulären Nanomaterialien in den letzten Jahren merklich abgenommen. Diese Entwicklung steht unter anderem in einem Zusammenhang mit neuen Technologien wie den 3D Druck, die die Nanotechnologie teilweise aus dem Fokus der internationalen Forschung genommen haben. Zu diesen neuen Technologien zählen auch neue Werkstoffe (Advanced Materials), die jedoch in einem engen Zusammenhang mit der Nanotechnologie stehen und unter den Überbegriff ‚partikuläre Nanomaterialien‘ fallen.

Potential und Risiken Analyse von partikulären Nanomaterialien

Potential von partikulären Nanomaterialien

Das Potential von partikulären Nanomaterialien im Bereich der Pharmazie liegt vor allem in der Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen (i), in der Umgehung von Barrieren wie Membranen (ii), in einer aus therapeutischer Sicht vorteilhaften Organverteilung von Wirkstoffen (iii), und im Schutz von Wirkstoffen gegen äußere Einflüsse (iv). In Tabelle 13 wird anhand von Produktbeispielen das Potential von partikulären Nanomaterialien für die Phar-

mazie näher veranschaulicht. Zudem kann durch partikuläre Nanomaterialien eine kontrollierte Wirkstofffreigabe über längere Zeit gewährleistet werden und so die Frequenz der Verabreichung herabgesetzt werden. Da eine kontrollierte Wirkstofffreigabe nur eingeschränkt durch partikuläre Nanomaterialien erzielt werden kann und auch ohne diese durch andere Darreichungsformen oft einfacher und effizienter erreicht werden kann, liegt darin ein vergleichsweise geringes Potential. Des Weiteren zeigen Nanopartikel Potential in der Diagnostik. Langfristig ist anzunehmen, dass zudem die Theranostik (Therapie und Diagnostik) als therapiebegleitende Diagnose immer mehr an Bedeutung gewinnen wird, so dass auch in diesem Bereich das Potential von partikulären Nanomaterialien zum Tragen kommen wird.

Das Potential von synthetischen partikulären Nanomaterialien im Bereich der Kosmetik liegt vor allem in der Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen (i), in der kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen (ii), in der Umgehung von Barrieren wie Membranen (iii), und im Schutz von Wirkstoffen gegen äußere Einflüsse (iv). Schwer lösliche kosmetische Wirkstoffe wie Karotinoide oder Polyphenole können beispielsweise durch die Verwendung von Nanoemulsionen in Lösung gebracht werden. SLN und NLC werden in Sonnenschutzprodukten eingesetzt, da diese die UV-Stabilität von eingelagerten Lichtschutzverbindungen erhöhen und durch eine langsame Freigabe dieser Hautirritationen einschränken [125]. Zudem können diese Trägersysteme eine transdermale Wirkstoffaufnahme in das zentrale Kompartiment Blut verhindern. So kann beispielsweise die Resorption von Lichtschutzfaktoren (LSF) durch die Einlagerung in partikuläre Nanomaterialien deutlich eingeschränkt werden [126]. Da die Haut eine anionogene Ladung aufweist, werden partikuläre Nanomaterialien mit einem positiven Zeta Potential bereits im Stratum Corneum an der Permeation in tiefere Hautschichten gehindert.

Im Bereich der Landwirtschaft liegt das größte Potential von Nanomaterialien in der Verbesserung der Löslichkeit (i), einer Verbesserung der Benetzbarkeit pflanzlicher Oberflächen (ii) und der erhöhten pflanzlichen Aufnahme von Bioziden (iii). Selbstemulgierende ölige Konzentrate (SEDDS) wie z.B. Ascra® Xpro Emulsionskonzentrat oder Prosaro werden durch Verdünnen mit Wasser in ölige Nanotröpfchen transformiert, die durch ihre penetrationsfördernden Eigenschaften eine schnelle Aufnahme der Fungizide durch die Pflanze und damit eine rasche Regenfestigkeit gewährleisten. Bei den meisten Produkten, die auf solchen partikulären Nanomaterialien basieren, sind bereits nach 15 Minuten zwei Drittel der Wirkstoffmenge sicher eingelagert. Zudem sorgen solche partikulären Nanomaterialien für eine verbesserte Benetzung der Pflanzen. Da auch im Bereich der Pflanzenschutzmittel Re-

sistenzen immer stärker zunehmen, werden mittlerweile RNAi-basierte Alternativen entwickelt. Dabei verhindert RNAi die Synthese von für Pilze, Bakterien und Milben essentiellen Enzymen. Um RNAi in diese Mikroorganismen effizient einbringen zu können, bedarf es entsprechender Lipid-basierter partikulärer Nanomaterialien wie SEDDS oder Lipid-basierte Nanopartikel.

Tabelle 13 Potential von synthetischen partikulären Nanomaterialien im pharmazeutischen, kosmetischen und landwirtschaftlichen Bereich

Potential	Anmerkungen	Produktbeispiele	Lit.
Verbesserte Löslichkeit von Wirkstoffen	Viel Wirkstoffe weisen eine unzureichende Löslichkeit in wässrigen Medien auf. Durch die Einlagerung in partikuläre Nanomaterialien wie SEDDS, Lipid-basierte Nanopartikel, Mizellen oder Cyclodextrine kann die Löslichkeit entscheidend verbessert werden.	Neoral (Cyclosporin in einer SEDDS Formulierung) Nimedex (Nimesulid in β -Cyclodextrin)	[6]
Überwindung von Barrieren	Durch die Einlagerung in partikuläre Nanomaterialien können Wirkstoffe Barrieren wie Zellmembranen überwinden. So können beispielsweise hydrophile makromolekulare Wirkstoffe (Peptide, DNA, RNA, ect.) ins Zytoplasma gelangen;	COVID-19 Vaccine Moderna (mRNA in Lipid Nanopartikeln)	[17]
Vorteilhafte Organverteilung von Wirkstoffen	Durch die Einlagerung von Wirkstoffen in partikuläre Nanomaterialien lässt sich eine günstigere Organverteilung erzielen; dadurch können z.B. Zytostatika höher dosiert werden;	DOXIL (Doxorubicin in PEGilierten Liposomen)	[127]
Schutz des Wirkstoffes vor äußeren Einflüssen	Durch die Einlagerung von Wirkstoffen in partikuläre Nanomaterialien können diese vor einer vorzeitigen Inaktivierung wie z.B. durch Enzyme, Oxidation oder UV-Strahlung geschützt werden.	COVID-19 Vaccine Moderna; NanoLipid Restore CLR; NLC Deep Effect Repair Cream	[19] [128]
Kontrollierte Wirkstofffreigabe	Wirkstoffe können kontinuierlich am Wirkort freigegeben werden; die Eliminationshalbwertszeit kann verlängert werden.	Genexol-PM (kontrollierte Wirkstofffreigabe von Paclitaxel aus polymeren Mizellen);	[129]
Verlängerte Verweilzeit am Zielgewebe	Aufgrund ihrer Größe können partikuläre Nanomaterialien verlängert am Zielgewebe gehalten werden. Zudem hätte ein direktes Targeting von Zielzellen großes Potential; bisher erzielte Ergebnisse dazu wie ein Tumor	DepoCyt (Liposomale Formulierung, die eine verlängerte Verweilzeit von	[130]

	Targeting unter Ausnützung des EPR-Effektes sind jedoch wenig überzeugend;	Cytarabin im Liquor gewährleistet)	
Verbesserte Benetzung von Pflanzenmaterial	Durch die Einlagerung von Bioziden vor allem in lipophile synthetische partikuläre Nanomaterialien kann die Benetzbarkeit von Pflanzenmaterial aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der Cuticula oft entscheidend verbessert werden.	Ölige Vorkonzentrate (Emulsionskonzentrate), die durch Verdünnung mit Wasser Nanoemulsionen bilden.	[131]

Risiken von partikulären Nanomaterialien

Aufgrund ihrer Größe gelangen partikuläre Nanomaterialien mittels Endozytose aber auch durch Fusionsprozesse in Zellen, was vor allem dann mit Risiken verbunden ist, wenn dadurch nicht nur Wirkstoffe, sondern auch toxikologisch bedenkliche Hilfsstoffe oder andere toxische Verbindungen in Zellen eingeschleust werden. In der Eigenschaft von partikulären Nanomaterialien neben dem Wirkstoff auch unerwünschte, bedenkliche Verbindungen in Zellen einzuschleusen, liegt ihr wahrscheinlich größtes Risiko. So wie durch Injektionen wichtige Barrieren des Körpers umgangen werden, so werden durch partikuläre Nanomaterialien wie in Abb. 12 gezeigt vor allem wichtige zelluläre Barrieren umgangen. In der Folge zeigen Wirkstoffe aber auch damit verbundene Hilfsstoffe ein vielfach höheres Potential, das auch mit entsprechenden Risiken verbunden ist.

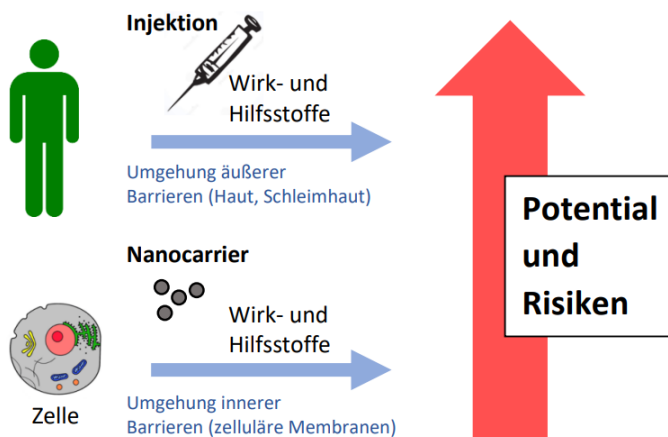


Abbildung 12 So wie durch Injektionen natürliche Barrieren des Körpers umgangen werden, werden auch durch partikuläre Nanomaterialien natürliche zelluläre Barrieren umgangen. Wirk- und Hilfsstoffe gelangen durch synthetische partikuläre Nanomaterialien in Bereiche, die ihnen sonst nicht zugänglich wären. Darin liegt ein großes Potential aber auch Risiko.

Da diese partikulären Nanomaterialien am Weg zu Zielzellen jedoch weitere Verbindungen aufnehmen können, werden in der Folge auch diese in Zellen eingeschleust und können so zu Risiken führen. Vor allem halbfest und flüssigen Nanoträgersystemen stehen dabei im Vordergrund. Zudem können verschiedene Nanoträgersysteme die Barrierefunktion von Zellmembranen herabsetzen, so dass schädliche Verbindungen erleichtert in diese eindringen können. Die Aufnahme von partikulären Nanomaterialien durch nicht Phagozytose-betreibende Zellen wird zudem durch ein positives Zeta Potential verstärkt [132]. In Abb. 13 sind häufig verwendete kationische Hilfsstoffe, die in partikulären Nanomaterialien verwendet werden, um ein kationisches Zeta Potential zu erzielen bzw. um lipophile Komplexe mit anionogenen makromolekularen Wirkstoffen wie DNA/RNA Wirkstoffe, Heparine aber auch Peptide und Proteine aufgrund von Glutaminsäure und Asparaginsäure Teilstrukturen zu bilden, aufgelistet. Da kationische Hilfsstoffe (kationische Polymere und Lipide) die Integrität von zellulären Membranen stören, kommt es in der Folge zu zahlreichen zellschädigenden Effekten. Durch eine Störung bzw. Porenbildung der Lysosomenmembran werden intrazelluläre Verdauungsenzyme wie Proteasen, Nukleasen und Lipasen in das Cytoplasma freigegeben. Kationische Verbindungen, die ebenfalls zumeist über die Freisetzung aus Lysosomen ins Cytoplasma gelangen, können Proteinfaltungen stören und die Integrität weiterer intrazellulärer Membranen schädigen. Sie interagieren direkt mit Mitochondrien und führen zur Freisetzung von Cytochrom C [133]. Die meisten dieser Störungen haben Apoptose zur Folge. Weitere Interaktionen mit dem Endoplasmatischen Retikulum (ER), Golgi-Apparat und der Kernmembrane werden diskutiert. Kationische Hilfsstoffe stehen zudem unter Verdacht genotoxisch zu sein [134]. Da die biologische Abbaubarkeit von partikulären Nanomaterialien einen essentiellen Einfluss auf das Sicherheitsprofil dieser hat, diese jedoch nicht näher definiert ist, wäre die Ausarbeitung detaillierter Richtlinien dazu hilfreich. Als aktuelles Beispiel können dazu die COVID-19 Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna genannt werden, die kationische Lipide (ALC-0315 und SM-102) zur mRNA Einlagerung in Lipid-basierte Nanopartikel enthalten. Diese werden von den Herstellern als biologisch abbaubar bezeichnet, da in vivo Fettsäuren wie in Abb. 13 gezeigt abgespalten werden. Die toxikologisch bedenkliche tertiäre Aminteilstruktur bleibt jedoch erhalten und führt in der Folge zur Bildung von freien Radikalen und Aldehyden, die für ihre mutagene und kanzerogene Wirkung bekannt sind [135].

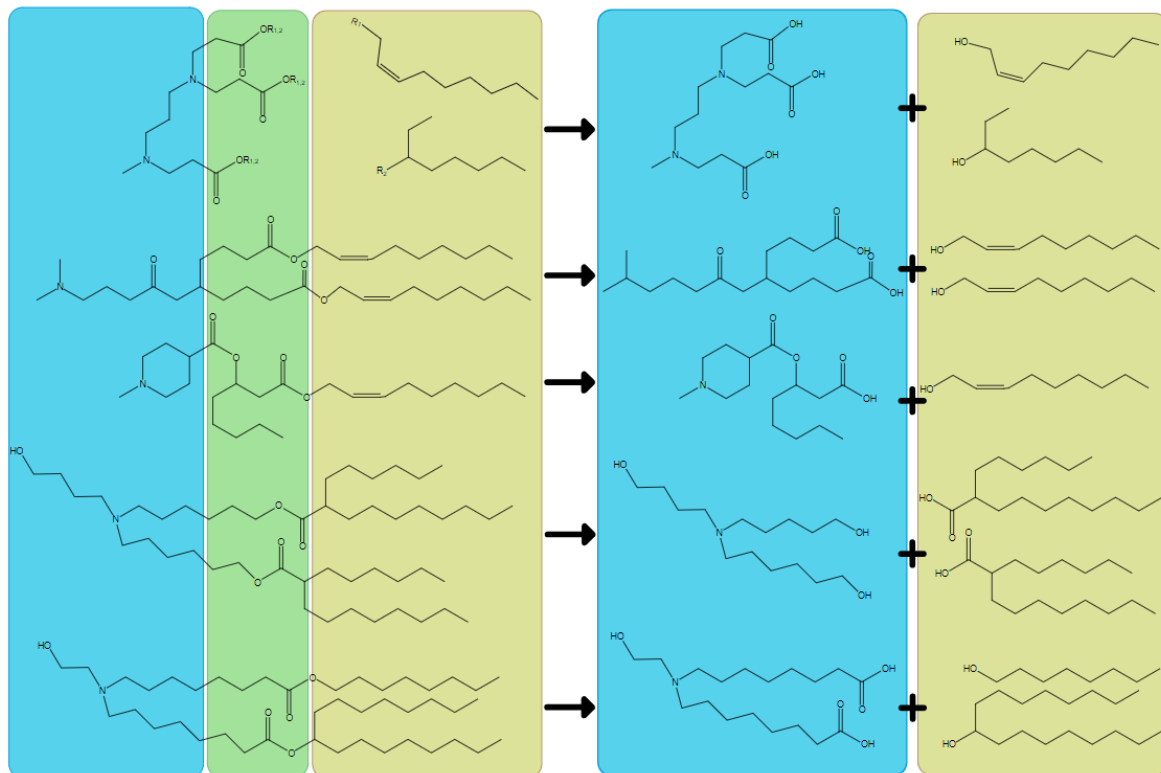


Abbildung 13 Biologischer Abbau von kationischen Lipiden, die in partikulären Nanomaterialien verwendet werden; übernommen von Jörgensen et al. [135]

Im Fall von Phagozytose-betreibenden Zellen wie Makrophagen oder dendritischen Zellen ist der Einfluss des Zeta Potentials von partikulären Nanomaterialien geringer. Hinsichtlich der Risiken im pharmazeutischen Bereich gilt es vor allem zwischen akuten und chronischen Anwendungen zu differenzieren. Akute Anwendungen erfolgen zumeist über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten, während chronische Anwendungen über viele Jahre erfolgen. Die Risiken von partikulären Nanomaterialien sind bei akuter Anwendung aufgrund der deutlich kürzeren Anwendungsdauer entsprechend geringer als jene bei chronischer Anwendung. Dies liegt vor allem daran, dass dem Organismus keine Zeit gegeben wird toxikologisch problematische Hilfsstoffe ausreichend abzubauen. Zudem können biologisch nicht abbaubare Komponenten von partikulären Nanomaterialien im Körper akkumulieren und zur Bildung von Fremdkörpergranulomen führen. Als Beispiel für lipophile Materialien, die nicht biologisch abbaubar sind, können Paraffine genannt werden. Diese werden in zahlreichen (Nano)emulsionen in der öligen Phase verwendet. Wenngleich Paraffinablagerungen durch die Verwendung von synthetischen partikulären Nanomaterialien die Paraffine enthalten noch nicht gezeigt wurden, so liegt der Verdacht dazu dennoch nahe. Zumindest in Studien bei denen Paraffine in großer Menge parenteral verabreicht wurden, lassen sich im Gewebe der betroffenen Patientinnen Fremdkörpergranulome in Form von Paraffinomen

nachweisen [136]. Solche Paraffinome können in der Folge für die Entstehung verschiedener Tumore verantwortlich sein [137] [138]. Wesentliche biologisch nicht abbaubare synthetische Verbindungen, die im Rahmen dieser Studie in partikulären Nanomaterialien gefunden wurden, sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14 In synthetischen partikulären Nanomaterialien häufig verwendete Hilfsstoffe und damit verbundene Risiken

Hilfsstoffe	Beispiele	Risiken	Verbesserungsmöglichkeiten	Lit.
Nicht abbaubare Polymere	PVP, PVA, Polymethacrylate	Bildung von Fremdkörpergranulomen, die aufgrund von chronischen Entzündungsreaktionen langfristig zur Entartung von Zellen und somit zur Entstehung von Krebs führen können.	Austausch durch biologisch abbaubare Polymere z.B. PLGA	[15]
Nicht abbaubare Lipide, Silikone	Paraffine, Polyethylen, Dimethikon, Cyklohexasilikon		Austausch durch biologisch abbaubare Lipide z.B. Triglyzeride	[15]
Kationische Polymere	Polylysin, Polyarginin, Protamin, Chitosan, Polyethylenimin, Polyallylamin	Schädigende Wirkung auf zelluläre Membranen; Freisetzung von lysosomalen Proteasen in das Cytoplasma; direkte Wechselwirkungen mit Mitochondrien und Freisetzung von Cytochrom C; Genotoxizität; ect.	Geringere kationische Ladung; biologische Abbaubarkeit;	[139], , [140], , [134]
Kationische Lipide	DOTAP, DOTMA, DOSPA, DODMA, DMRIE, EDOPC, Armeen 2-16 Dipalmitylamin, N4-Spermin, DC-Chol, DlinDMA, EDMPC, CDAN, L319, ALC-0315, SM-102, ect.	Zellmembranen-schädigende Wirkung; Bildung von N-Oxiden und Aldehyden; Reaktion mit Wirkstoffen; enzymhemmende Wirkung (z.B. Protein Kinase C);	Austausch von quartären Ammonium und tertiären Amin-Teilstrukturen durch Imidazol oder Pyridin Teilstrukturen, da sich bei diesen die kationische Ladung gleichmäßiger verteilt was die Toxizität herabsetzt; Entwicklung biologisch abbaubarer kationischer Lipide;	[18], [141]
Freie Radikale bildende Hilfsstoffe	PVP, PEG, PEG-basierte Surfactants, Poloxamere	Allergische Reaktionen; Bildung von reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS); Apoptose; Oxidation von Wirkstoffen;	Austausch durch Polyglyzerin-Surfactants oder Saccharid-Surfactants;	[142]

Basierend auf der biologischen Abbaubarkeit von partikulären Nanomaterialien und deren Größe wurde von Keck und Müller das nanotoxikologische Klassifizierungssystem wie in Abb. 14 gezeigt entwickelt [143].

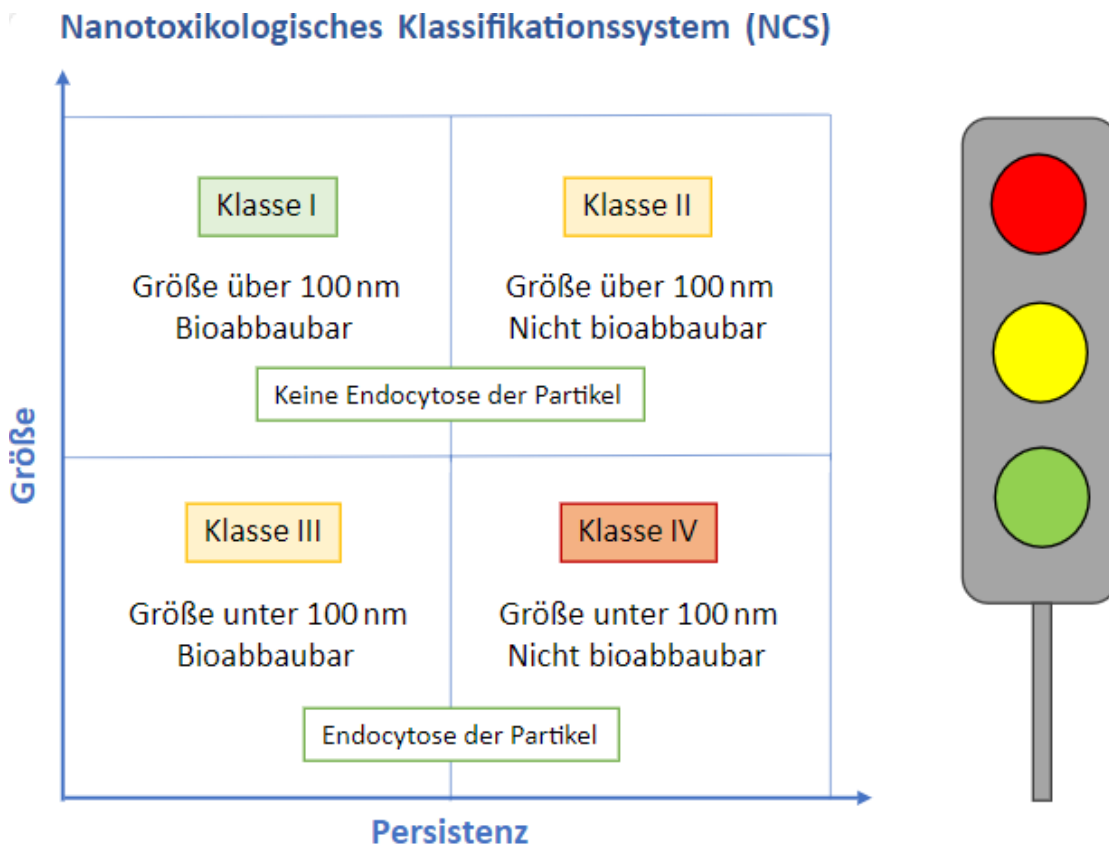


Abbildung 14 Nanotoxikologisches Klassifikationssystem für nanopartikuläre Wirkstoffabgabe-systeme nach Keck und Müller [143].

Zudem wird im Bereich synthetischer partikulärer Nanomaterialien vor allem das Risiko von Emulsionen unterschätzt. Da diese oft auch Nanoemulsionen enthalten, kann dadurch die zelluläre Aufnahme von Wirkstoffen, Hilfsstoffen sowie von sich am Weg zum Zielgewebe einlagernden endogenen und exogenen Verbindungen entscheidend erhöht werden. Bei kutaner Anwendung ist dieses Risiko so gut wie zu vernachlässigen, da lipophile Nanoträgersysteme sowie auch Liposomen nicht in der Lage sind das Stratum corneum in intakter Form zu durchdringen, um mit den darunterliegenden lebenden Zellen der Epidermis zu interagieren. Ein ganz anderer Sachverhalt liegt jedoch an Schleimhäuten vor. So konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass Nanopartikel, die einen Durchmesser unter 200

nm aufweisen, die Schleimschicht dieser Epithelien sehr leicht und zum Teil sogar quantitativ durchdringen können. Vor allem sogenannte mukoinerte Oberflächen an synthetischen Nanomaterialien wie Polyethylenglykol Oberflächen bei Nanoemulsionen oder zwitterionische Oberflächen wie sie beispielsweise aufgrund von Phospholipiden bei Liposomen vorliegen, erleichtern das Diffusionsverhalten durch die Schleimschicht [144] [145] [146]. Sobald partikuläre Nanomaterialien die Schleimschicht durchdrungen haben, interagieren diese mit Epithelzellen und schleusen all jene Verbindungen, die in diese eingelagert sind, in diese Zellen ein. Von pharmazeutischer Bedeutung ist die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und der Nase sowie die Vaginalschleimhaut. Kosmetische Produkte können vor allem mit der Schleimhaut der Mundhöhle in Kontakt treten. Wenngleich die Fläche für eine Aufnahme von Nanomaterialien vergleichsweise gering ist, sei in diesem Zusammenhang dennoch auch jene Schleimhaut erwähnt, die die Oberfläche der Kanäle von Schweißdrüsen bildet. Des Weiteren werden Emulsionen auch parenteral verabreicht. Dabei werden Barrieren wie jene der Haut oder die von Schleimhäuten mittels invasiver Verabreichungsmethoden überwunden, so dass diese Nanomaterialien direkt in Kontakt mit ungeschützten Zellen treten können. Demzufolge ist auch das damit verbundene Risiko am Größten. Das Risiko jener Emulsionen, die im landwirtschaftlichen Bereich zur Anwendung kommen, beschränkt sich im Wesentlichen darauf, dass Wartezeiten nach der Behandlung mit Bioziden nicht eingehalten werden, so dass noch intakte kolloidale Nanoträgersysteme in Futtermittel und Lebensmittel gelangen. Zudem können landwirtschaftlich genutzte partikuläre Nanomaterialien auch in Gewässer gelangen und beispielsweise über den Verzehr von Fisch in den Menschen. Eine rasche biologische Abbaubarkeit von synthetischen partikulären Nanomaterialien, die landwirtschaftlich genutzt werden, ist daher auch in diesem Bereich von großer Bedeutung.

Da auch Cyclodextrine von Zellen aufgenommen werden, können diese toxische Verbindungen in Zellen einschleusen. Vor allem β -Cyclodextrin wird gut von Zellen aufgenommen und ist im Vergleich zu den meisten anderen zugelassenen Cyclodextrinen und Derivaten mit den größten toxischen Risiken verbunden [147]. Die pharmazeutische Anwendung dieses Cyclodextrins ist daher auch nur eingeschränkt zulässig. Da immer mehr Cyclodextrin Derivate entwickelt werden, die zu einer weiter verbesserten zellulären Aufnahme dieser beitragen [148] [149], wird das Risiko innerhalb dieser Gruppe von Nanomaterialien zunehmen.

Neben diesen bereits beschriebenen Risiken [150] ergeben sich zudem weitere Risiken, die sich aus dem Zusammenspiel der einzelnen Komponenten und deren Formulierung zu partikulären Nanomaterialien ergeben. Dieses Zusammenspiel ist in Abb. 15 graphisch dargestellt. So wird beispielsweise die biologische Abbaubarkeit von ohnedies bereits schlecht abbaubaren Hilfsstoffen durch die Einarbeitung in partikuläre Nanomaterialien noch zusätzlich eingeschränkt. Des Weiteren können chemische Reaktionen zwischen Wirk- und Hilfsstoffen auftreten. Verschiedene Hilfsstoffe wie zum Beispiel Permeationsbeschleuniger können die zelluläre Aufnahme von Wirkstoffen noch zusätzlich verstärken.

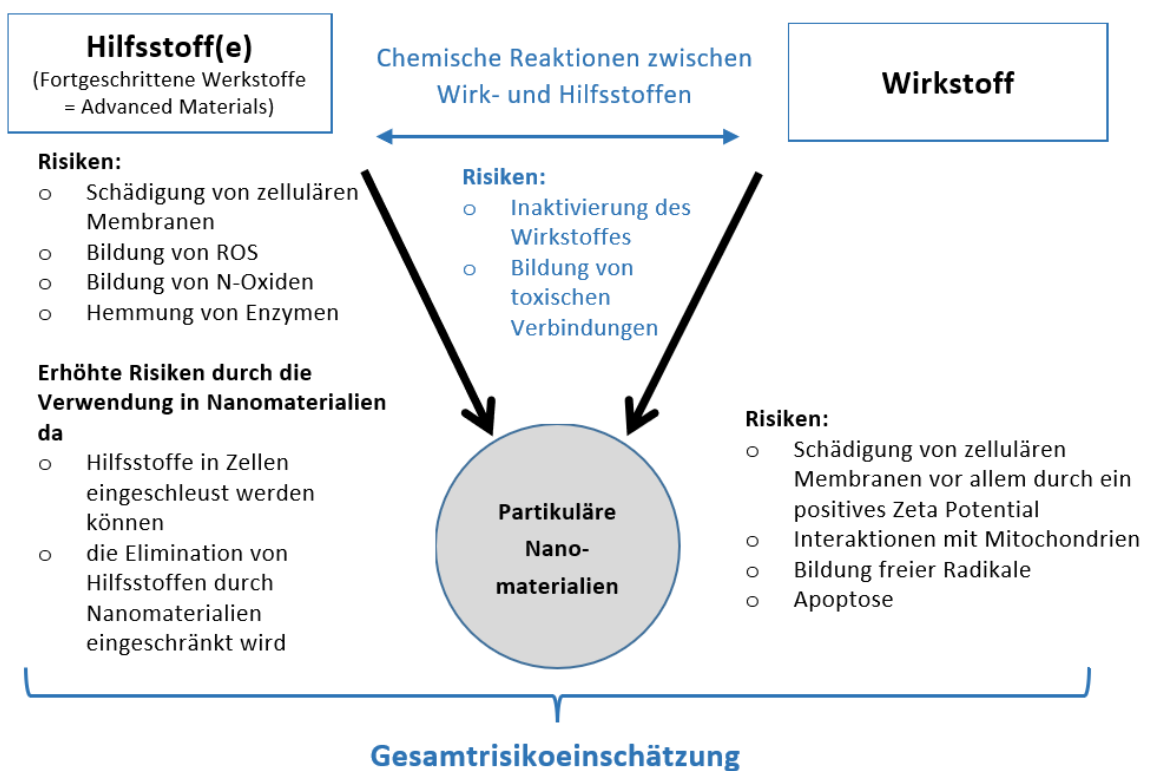


Abbildung 15 Graphische Darstellung zu Risiken, die durch das Zusammenspiel von Wirk- und Hilfsstoffen in partikulären Nanomaterialien entstehen können

Erarbeitung eines Maßnahmenkataloges für die öffentliche Hand

Der Maßnahmenkatalog für die öffentliche Hand baut auf bereits erstellten Maßnahmenkatalogen auf und geht vor allem auf die neuen Entwicklungen der letzten fünf bis zehn

Jahre näher ein. Zudem wird der Einfluss, der für die Herstellung von partikulären Nanomaterialien verwendeten Werkstoffe (=Hilfsstoffe), verstärkt berücksichtigt. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie können die folgenden Maßnahmen der öffentlichen Hand empfohlen werden, um mögliche Risiken, die im Zusammenhang mit synthetischen partikulären Nanomaterialien stehen, weiter zu minimieren:

- Ausarbeitung einer allumfassenden Definition für synthetische partikuläre Nanomaterialien
- Neueinstufung der durch Wirkstoffe verursachten Risiken im Zusammenhang mit synthetischen partikulären Nanomaterialien
- Austausch von biologisch-nicht-abbaubaren durch biologisch-abbaubare (Nano)materialien
- Erleichterte Zulassung neuer, toxikologisch unbedenklicher Werkstoffe
- Förderung der Etablierung einfacher Tests zur schnelleren und genaueren Identifizierung von Risiken, die durch synthetische partikuläre Nanomaterialien verursacht werden
- Maßnahmen zur Bewusstseinsbildung zu den Risiken von partikulären Nanomaterialien
- Förderung des Kompetenzaufbaus zu partikulären Nanomaterialien

Ausarbeitung einer allumfassenden Definition für synthetische partikuläre Nanomaterialien

Die Grundlage für eine effiziente Risikoabschätzung und -bewertung bildet eine umfassende Bestandsaufnahme der in Verkehr gebrachten partikuläre Nanomaterialien. Eine solche Bestandsaufnahme gestaltet sich jedoch schwierig, da eine klare Abgrenzung zu anderen Materialien in vielen Fällen nur schwer möglich ist. Die Ausarbeitung einer allumfassenderen Definition, die vor allem auch jene synthetischen partikulären Nanomaterialien einschließt, die ein Gesundheits- oder Umweltrisiko darstellen könnten, erscheint notwendig. Wie bereits erwähnt deckt ein Größenbereich von 1-100 nm nicht das gesamte Risiko von partikulären Materialien ab, da diese bis zu einer Größe von 1000 nm noch mittels Endozytose/Makropinozytose von Zellen aufgenommen werden können. Zudem ändert sich bei Partikeln, die in einem Größenbereich von 1-1000 nm liegen, ihr Verhalten in biologischen Systemen zumeist nur wenig. Des Weiteren weisen viele synthetische partikuläre Nanomaterialien wie in Abb. 10 gezeigt eine breite Größenverteilung auf, so dass ein Größenbereich von 1-100 nm nur einen Teil dieser Partikel abdeckt. Der Begriff ‚partikulär‘ ist ebenso kri-

tisch zu sehen. Unter Partikeln versteht man disperse Materialien, die sich von dem sie umgebenden, kontinuierlichen Medium durch eine Phasengrenzfläche unterscheiden. Diese Phasengrenzfläche ist jedoch nicht immer eindeutig nachzuweisen und hängt von verschiedenen sich ändernden Parametern wie zum Beispiel den pH-Wert ab. Da es dennoch schwer sein wird auch mit einer allumfassenderen Definition alle relevanten partikuläre Nanomaterialien zu erfassen, liegt die Erstellung von Datenbanken in denen relevante partikuläre Nanomaterialien gelistet werden nahe. Solche Datenbanken werden bereits seit vielen Jahren für bestimmte Anwendungen und von verschiedenen Organisationen geführt. Die Vereinigung dieser zu einer zentralen allumfassenden Datenbank wäre wünschenswert, ist jedoch noch ausständig.

Neueinstufung von Wirkstoffen im Zusammenhang mit synthetischen partikulären Nanomaterialien

Das Ziel der meisten Nanoträgersysteme ist es, Wirkstoffe, die zelluläre Barrieren nicht überwinden können, dennoch in Zellen einzuschleusen. Da diese Systeme immer effizienter werden, liegt ein erhebliches Risiko bei Wirkstoffen, die bisher nur sehr eingeschränkt in Zielzellen eingebracht werden konnten und daher als toxikologisch unbedenklich eingestuft wurden. Durch die verbesserte Aufnahme durch Zielzellen aber auch durch andere Zellen, die nicht erreicht werden sollen (non-target cells), kann das mit diesen Wirkstoffen verbundene Risiko beträchtlich zunehmen. Hinzu kommt eine stark veränderte Organverteilung wie anhand von Doxorubicin in Abbildung 16 veranschaulicht wird. Durch synthetische partikuläre Nanomaterialien erreichen Wirkstoffe nun auch zelluläre Bereiche auf die diese nie oder nur unzureichend getestet wurden.

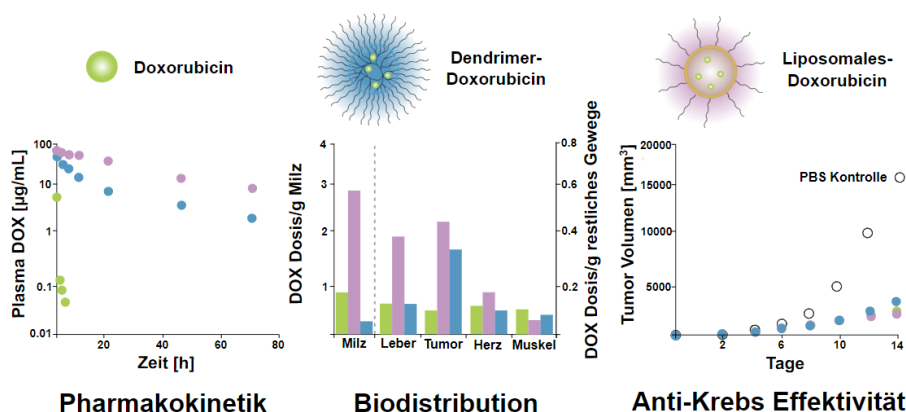


Abbildung 16 Pharmakokinetik, Biodistribution und anti-Tumor Wirkung von Doxorubicin in Abhängigkeit von verschiedenen Nanoträgersystemen; übernommen von Kaminskas et al. [151].

Diese verbesserte Aufnahme und veränderte Organverteilung von Wirkstoffen durch synthetische partikuläre Nanomaterialien wird im Rahmen der Neuzulassung von Arzneimitteln aber auch bei Generika in Form von Bioäquivalenzstudien berücksichtigt, jedoch nicht bei der Zulassung von kosmetischen und landwirtschaftlichen Produkten. Die im Rahmen der Sicherheitsbewertung von kosmetischen Produkten gesetzlich vorgeschriebene Prüfung der Margin of Safety (MOS) berücksichtigt beispielsweise nicht oder nur teilweise den Einfluss von synthetischen partikulären Nanomaterialien. So wird derzeit das Resorptionsverhalten von kosmetischen Wirk- und Hilfsstoffen primär nur anhand deren Molekülmasse und Lipophilie evaluiert ohne den Einfluss synthetischer partikulärer Nanomaterialien auf das Resorptionsverhalten zu berücksichtigen. Bei einer Anwendung an der Haut ist das Potential von synthetischen partikulären Nanomaterialien derzeit noch zu gering, um einen entscheidenden Einfluss auf das Resorptionsverhalten von Wirk- und Hilfsstoffen zu zeigen. Da die Effizienz synthetischer partikulärer Nanomaterialien als Wirkstoffträgersysteme jedoch kontinuierlich zunimmt und die öffentliche Hand vorausschauend aktiv werden sollte, erscheinen vorbeugende Maßnahmen daher sinnvoll. Im Gegensatz zu einer dermalen Anwendung zeigen synthetische partikuläre Nanomaterialien an Schleimhäuten jetzt schon eine entscheidend verbesserte Aufnahme von Wirk- und Hilfsstoffen. Zur Veranschaulichung wird dazu in Abbildung 17 die systemische Aufnahme eines Peptidwirkstoffes (Exenatide) nach oraler Verabreichung mittels Nanoemulsionen (SEDDS) gezeigt. Während dieser Wirkstoff ohne Nanoformulierung überhaupt nicht ins Blut gelangt, erreichen durch die verwendeten Nanoemulsionen 19,6% bzw. 15,2% des Wirkstoffes das Blut [152].

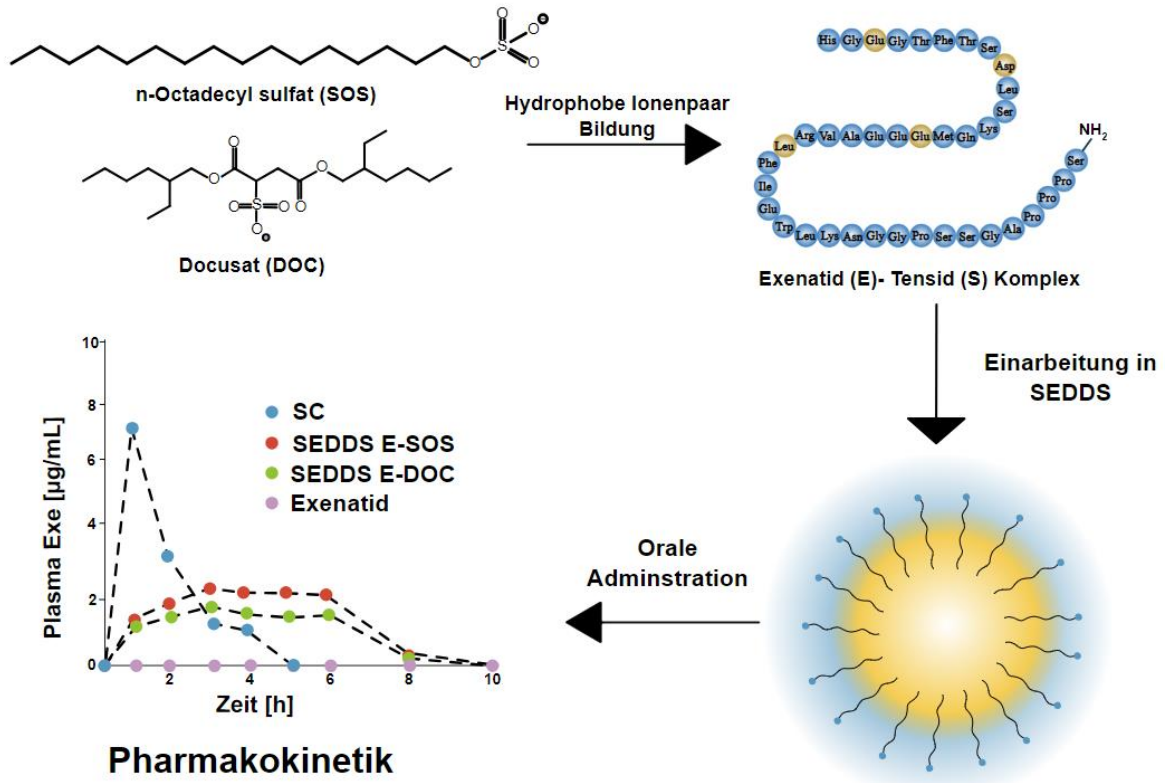


Abbildung 17 Systemische Aufnahme eines Peptidwirkstoffes (Exenatide) nach oraler Verabreichung mittels Nanoemulsionen (SEDSS E-SOS und SDDS E-DOC) sowie ohne diesen [152].

Zumindest bei einer Anwendung an Schleimhäuten sollte daher das durch synthetische partikuläre Nanomaterialien verbesserte Resorptionsverhalten vor allem toxikologisch ohnedies bedenklicher kosmetischer Wirkstoffe wie zum Beispiel Retinolsäure berücksichtigt werden. Im Bereich der Landwirtschaft wird das durch synthetische partikuläre Nanomaterialien erhöhte Potential vieler Wirkstoffe dann schlagend, wenn eine rasche Abbaubarkeit von wirkstoffhaltigen synthetischen partikulären Nanomaterialien nicht gewährleistet ist, so dass diese in noch intakter Form in die Nahrungskette gelangen können. In diesem Fall ist das Risiko landwirtschaftlich genutzter Wirkstoffe für den tierischen und menschlichen Organismus deutlich höher einzustufen. Derzeit wird dieser Aspekt jedoch zu wenig im Rahmen der Zulassung landwirtschaftlicher Produkte berücksichtigt.

Austausch von biologisch-nicht-abbaubaren durch biologisch-abbaubare Materialien

Oft lassen sich biologisch nicht abbaubare Hilfsstoffe wie Polymere oder Lipide durch biologisch abbaubare Hilfsstoffe ersetzen ohne dabei an Potential zu verlieren. Durch eine entsprechende Aufklärung und Bewusstseinsbildung kann das Risiko biologisch nicht abbaubarer Hilfsstoffe in synthetischen partikulären Nanomaterialien deutlich gesenkt werden. Im Bereich von kationischen Lipiden stehen derzeit jedoch solche Alternativen nicht oder nur unzureichend zur Verfügung. Vor allem Lipide, die quartären Ammonium oder tertiären Amin-Teilstrukturen aufweisen, schädigen Zellmembranen. Um das Risiko kationischer Lipide, die biologisch nicht abbaubar sind, langfristig zu minimieren, sollten diese durch biologisch abbaubare kationische Lipide ersetzt werden. Derzeit verwendete kationische Lipide sind bereits teilweise abbaubar, jedoch bleiben dabei noch immer toxikologisch bedenkliche Abbauprodukte bestehen. Beispielsweise werden die in den derzeit verwendeten COVID-19 mRNA Impfstoffen verwendeten kationischen Lipide zwar von Esterasen gespalten, es verbleiben jedoch dennoch toxikologisch bedenkliche kationische Lipide bestehen, die N-Oxide und Aldehyde bilden [141]. Alternativ dazu können kationische Lipide entwickelt werden, die zu endogenen und somit toxikologisch weitgehend unproblematischen Verbindungen wie die Aminosäuren Histidin, Arginin und Lysin oder zu dem in verschiedenen Pflanzen endogen vorkommenden Betain abgebaut werden [153]. Exemplarisch wird dazu in Abbildung 18 die Struktur eines solchen kationischen Lipides gezeigt.

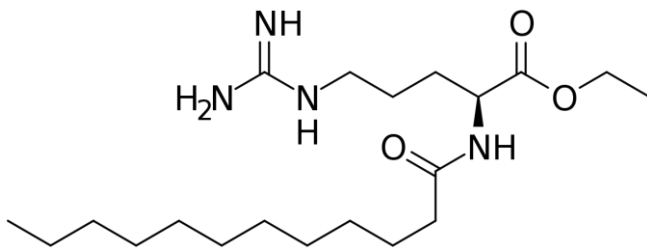


Abbildung 18 Beispiel zu einem kationischen Lipid, das zu den endogenen Verbindungen Arginin und Laurinsäure abgebaut wird.

Dieser Ethyl Ester des Argininlaurats wird in die endogen vorkommenden Verbindungen Arginin und Laurinsäure gespalten und ist daher toxikologisch völlig unbedenklich (GRAS). Die Verbindung ist mittlerweile in den USA als Konservierungsmittel für Lebensmittel zugelassen.

Um DNA- und RNA-basierte Wirkstoffe in Zellen einschleusen zu können, werden diese durch Zugabe von kationischen Lipiden zu lipophilen kationischen Komplexen formuliert, die vorzugsweise in einem Größenbereich von 10 – 300 nm liegen. Um dabei den Einsatz nicht abbaubarer kationischer Lipide zu verhindern, können kationische lipophile Komplexe auch mit mehrwertigen Metallionen wie zum Beispiel Calcium oder Magnesium Ionen und anionischen Surfactants gebildet werden. Liang et al. konnten beispielsweise lipophile Komplexe mit DNA, Calcium Ionen und anionischen Surfactants bilden [154].

Verschiedene Werkstoffe wie zum Beispiel PVP oder PEG bilden reaktive Sauerstoff Spezies (ROS) und in der Folge freie Radikale, die zu allergischen Reaktionen führen [142]. Zudem sind ROS für die Oxidation von Wirkstoffen in synthetischen partikulären Nanomaterialien verantwortlich [141]. Vor allem PEG-Surfactants finden eine breite Anwendung in synthetischen partikulären Nanomaterialien. So enthalten beispielsweise alle Produkte basierend auf SEDDS sowie mRNA beladene Lipid-basierte Nanopartikel PEG-Surfactants. Durch synthetische partikuläre Nanomaterialien gelangen diese Hilfsstoffe in die Zelle, wo die Bildung von ROS weit schwerwiegender als im extrazellulären Raum ist, da diese im Zellkern zu Punktmutationen und Brüchen der DNA führen. Im Bereich der Kosmetik werden PEG-Surfactants bereits durch alternative Surfactants ersetzt und mit Aufschriften wie „PEG-frei“ beworben. Im pharmazeutischen Bereich und in der Agrochemie werden jedoch nach wie vor PEG-Surfactants uneingeschränkt verwendet, obwohl diese in den meisten Fällen durch alternative Surfactants ersetzt werden könnten. Für den pharmazeutischen Bereich bieten sich vor allem Polyglyzerol (PG) Surfactants an, da diese in ihren Eigenschaften PEG-Surfactants sehr ähnlich sind und als pharmazeutische Hilfsstoffe zugelassen sind. Wenngleich auch PG-Surfactants Ether-Teilstrukturen aufweisen, die für die Bildung von Peroxiden verantwortlich sind, bilden diese deutlich weniger freie Radikale als PEG-Surfactants [142]. In Abbildung 19 wird dazu ein Beispiel gegeben.

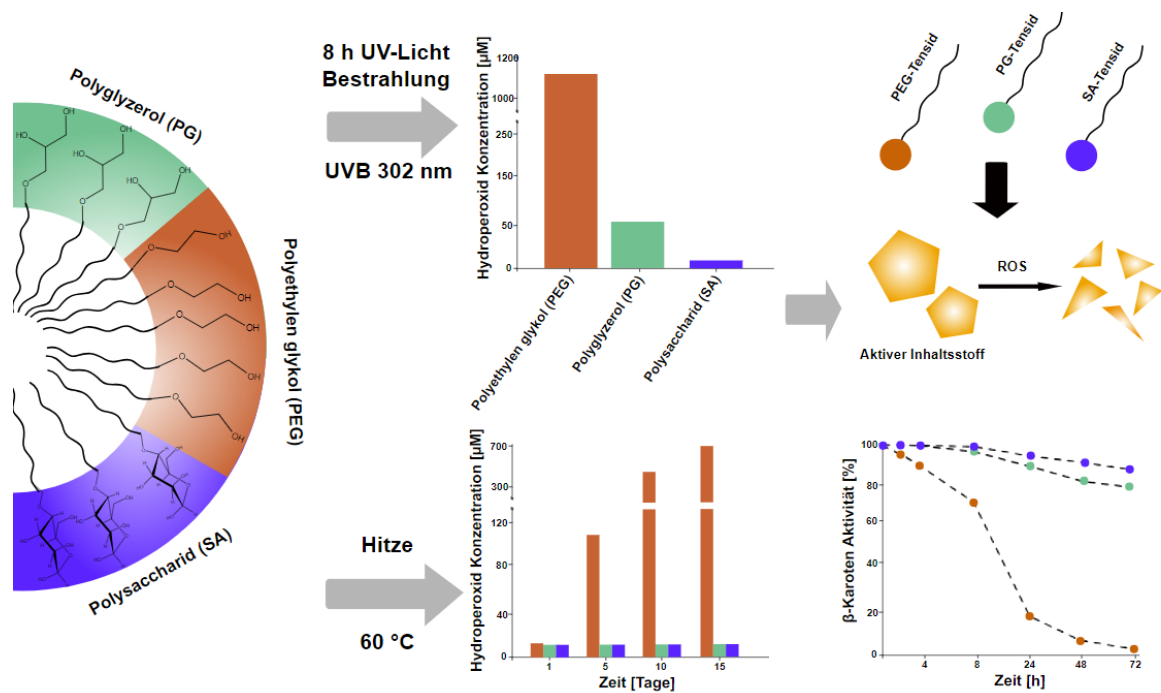


Abbildung 19 Bildung von ROS durch verschiedene Surfactants und die damit verbundene Oxidation des Modellwirkstoffes β -Karoten [142]

Der Austausch von toxikologisch bedenklichen Werkstoffen durch toxikologisch unbedenkliche Alternativen sollte durch die öffentliche Hand gefördert werden. Eine solche Förderung müsste jedoch bereits im Rahmen der Grundlagenforschung ansetzen und den gesamten Entwicklungsprozess neuer Produkte begleiten.

Generell sollte bei näherer Charakterisierung der biologischen Abbaubarkeit von partikulären Nanomaterialien auf die folgenden Fragen eingegangen werden:

Welche Abbauprodukte entstehen?

Sind diese Abbauprodukte toxikologisch bedenklich?

Wie lange dauert der biologische Abbau von partikulären Nanomaterialien?

Kommt es zu einem quantitativen Abbau?

Zulassung neuer, toxikologisch unbedenklicher Werkstoffe

Da neue pharmazeutische Werkstoffe (=Hilfsstoffe) einer genauso strengen Prüfung wie jener für neue Wirkstoffe unterliegen, kommt es weltweit seit Jahrzehnten zu so gut wie keinen Neuzulassungen für diese. Demgemäß sind die der pharmazeutischen Industrie zur Verfügung stehenden Hilfsstoffe einerseits vielfach durch Produkte, in denen sie enthalten sind, auf ihre Risiken getestet. Sie sind jedoch andererseits stark veraltet und nicht mehr dem Stand der Technik entsprechend. Die FDA hat dieses Problem bereits erkannt und arbeitet daher an einem eigenen, vereinfachten Zulassungsverfahren für Hilfsstoffe im Rahmen eines Pilotprogramms (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-excipient-review-pilot-program>). Ein solches vereinfachtes Verfahren wird die Chance bieten, Hilfsstoffe die ein geringeres Risiko aufweisen, Formulierungsentwicklern zur Verfügung stellen zu können. Durch die Unterstützung dieses Vorhabens auf europäischer Ebene und gezielte Förderprogramme könnte die Entwicklung risikoarmer bzw. risikofreier Hilfsstoffe für die Entwicklung synthetischer partikulärer Nanomaterialien noch weiter forciert werden. Dies würde die Schaffung verbesserter gesetzlicher Rahmenbedingungen für eine erleichterte europäische Zulassung neuer Hilfsstoffe notwendig machen.

Etablierung einfacher Tests zur Identifizierung von Risiken

Aufgrund der rasanten Entwicklung im Bereich Lipid-basierter partikulärer Nanomaterialien, stehen zurzeit nicht adäquate Verfahren zu genaueren Untersuchungen möglicher Risiken zur Verfügung. Die Ausarbeitung verbesserter Verfahren zur Risikoabschätzung ist daher von grundlegender Bedeutung. Vor allem Verfahren, die eine detaillierte Analyse zu Nanoträgersystemen ermöglichen, durch die Verbindungen unbeabsichtigt in Zellen eingeschleust werden, stehen dabei im Vordergrund. Neben der Ausarbeitung von neuen Analyseverfahren dazu ist auch die systematische Sammlung internationaler Forschungsergebnisse, die in diesem Zusammenhang stehen hilfreich. Da nur einfache und schnell durchzuführende in vitro Tests für die Industrie von Interesse sind, die vorzugsweise ein breites Screening ermöglichen, müssten vor allem solche Tests vermehrt entwickelt und etabliert werden. Zumeist gilt es durch die Formulierungsentwicklung möglichst wenig Zeit zu verlieren, um rasch in klinische Studien zu gelangen. Komplexe in vitro Tests wie beispielsweise Tests mit Zell Co-Kulturen, deren Standardisierung zudem schwierig ist, sind für die Industrie eher abschreckend als hilfreich, zumal sich diese bewusst ist, dass auch mit komplexen und aufwendigen in vitro Tests nur ein Teil der möglichen Risiken erfasst werden kann. Sowohl Big-Pharma als auch mittlere Betriebe und Startups geben sich damit zufrieden, dass die in der Formulierung verwendeten Hilfsstoffe in der Inactive Ingredient List der FDA (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm) in Konzentrationen gelistet sind, die

über jener in der eigenen Formulierung liegen. Bei dieser Vorgangsweise werden jedoch Risiken, die erst durch die Formulierung dieser Hilfsstoffe zu synthetischen partikulären Nanomaterialien entstehen, nicht berücksichtigt. Für schnelle, einfache Tests zu einer verbesserten Risikoabschätzung wären Entwickler jedoch durchaus aufgeschlossen. Zudem sind einfache Add-On Test in viel Fällen möglich. So kann beispielsweise die biologische Abbaubarkeit von Hilfsstoffen/fortgeschrittenen Werkstoffen (Advanced Materials) sehr einfach durch hydrolytische Abbaustudien oder durch Inkubation mit endogenen Enzymen wie Serin-Proteasen (Trypsin, Chymotrypsin, Elastase), Lipasen oder Esterasen unter physiologischen Bedingungen in vitro getestet werden. Neben der Etablierung solcher einfachen Tests wird auch eine entsprechende Bewerbung und Beratung zu diesen sowie die Bereitstellung wissenschaftlicher Literatur dazu notwendig sein.

Maßnahmen zur Bewusstseinsbildung zu den Risiken von partikulären Nanomaterialien

Ein erhöhtes Bewusstsein zu den Risiken von partikulären Nanomaterialien und fortgeschrittenen Werkstoffen (Hilfsstoffe; Advanced Materials) sowohl bei den Akteuren der Wertschöpfungskette als auch beim Endverbraucher erscheint unerlässlich. Viele Akteure im Bereich der Produktion und Vermarktung von partikuläre Nanomaterialien sind sich nicht bewusst, dass es sich bei ihren Produkten um partikuläre Nanomaterialien handelt, die mit bestimmten Risiken verbunden sein können. Wenngleich in verschiedenen Bereichen wie zum Beispiel bei kosmetischen Produkten bereits eine Deklarationspflicht für partikuläre Nanomaterialien besteht, greift diese dennoch oft zu kurz, da es den Akteuren gar nicht möglich ist partikuläre Nanomaterialien in ihren Produkten als solche zu erkennen. Hinzu kommt, dass für den Nachweis von partikuläre Nanomaterialien in Produkten zurzeit aufwendige Analyseverfahren notwendig sind, die den Akteuren nicht zur Verfügung stehen. Die Entwicklung vereinfachter in vitro Tests würde zu einem verbesserten Bewusstsein beitragen und wurde daher bereits im vorangegangenen Kapitel näher beschrieben.

Eine möglichst frühe Bewusstseinsbildung zu diesen Risiken von synthetischen partikulären Nanomaterialien ist wesentlich, so dass diese von der Industrie bereits in frühen Entwicklungsphasen (Präformulierung, Phase 1) berücksichtigt werden können. In einem solchen frühen Entwicklungsstadium ist der Austausch von Werkstoffen noch relativ leicht möglich. Eine detaillierte Nutzen–Risiko Abwägung neuer Arzneimittel erfolgt erst im Rahmen von Phase 3 klinischer Studien. Bei dieser Prüfung können Arzneimittel auch aufgrund überwiegend Formulierungs-bedingter Risiken an einer Zulassung scheitern. Wenn jedoch der Nut-

zen insgesamt gesehen den Risiken überwiegt, werden Arzneimittel bei denen Formulierungsbedingte Risiken nicht zusätzlich hätten in Kauf genommen werden müssen, in den meisten Fällen dennoch zugelassen. Die pharmazeutische Industrie würde jedoch auch diese Risiken – wenn möglich – vermeiden, wenn sie sich in der Phase der Formulierungsentwicklung dieser bewusst wäre. Selbiges gilt für kosmetische und landwirtschaftliche Akteure. Die Bewusstseinsbildung für solche Risiken kann in Form von Richtlinien, Beratung durch die Behörden, Übersichtsartikel aber auch durch gesetzliche Vorgaben erfolgen. Wesentlich erscheint dabei nicht nur die Bewusstseinsbildung zu Risiken, sondern auch der Hinweis auf Möglichkeiten zur Vermeidung dieser Risiken ohne dabei an Potential der Formulierung zu verlieren. Neben einem verbesserten Bewusstsein der Akteure entlang der Wertschöpfungskette sollte jedoch auch das Bewusstsein der Endverbraucherinnen erhöht werden. Zum einen sollte die öffentliche Akzeptanz für synthetische partikuläre Nanomaterialien erhöht werden und zum anderen aber auch das Bewusstsein ob der möglichen Risiken verbessert werden.

Maßnahmen zur Förderung des Kompetenzaufbaus zu partikulären Nanomaterialien

Um eigenständige und unabhängige Entscheidungen im Bereich von synthetischen nanopartikulären Nanomaterialien treffen zu können, ist eine ausreichend hohe Fachkompetenz im eigenen Land notwendig. Die vorliegende Studie zeigt, dass diese Fachkompetenz auf nationaler Ebene durchaus vorhanden ist. Da diese jedoch im internationalen Vergleich vor allem gegenüber China und den USA bereits zurückfällt, erscheinen Maßnahmen zur Förderung des Fachwissens in diesem Bereich sinnvoll. Dies kann durch Forschungsförderung im Besonderen in den Bereichen der Nano-Analytik, Nano-Toxikologie und Nano-Ökotoxikologie erfolgen. Zudem können Maßnahmen, die eine bessere Vernetzung relevanter österreichischer Forscherinnen aus dem akademischen und industriellen Umfeld fördern, dazu beitragen. Die Ausschreibung von nationalen Verbundprojekten kann dabei einen wesentlichen Beitrag leisten.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Synthetische partikuläre Nanomaterialien finden als Trägersysteme für pharmazeutisch, kosmetisch und landwirtschaftlich genutzte Wirkstoffe eine breite Anwendung. Wenngleich auf diese in der EU Chemikalienstrategie zwar nicht näher eingegangen wird, so werden diese dennoch als chemische Stoffe oder Materialien mit einer Partikelgröße von 1 bis 100 Nanometern in mindestens einer Dimension definiert (<https://echa.europa.eu/de/regulations/nanomaterials>). Diese Größenordnung basiert primär auf physikalischen Beobachtungen, da bei einer Größe unter 100 nm Quanteneffekte beobachtet werden können. Dadurch verändern sich wesentliche Eigenschaften von Materialien wie Löslichkeit, Farbe, Transparenz und Leitfähigkeit. Diese Effekte kommen auch im pharmazeutischen, kosmetischen und landwirtschaftlichen Bereich zum Tragen, spielen dabei jedoch nur zum Teil eine Rolle. Da dieser Größenbereich jedoch nicht die gesamte Bandbreite potentieller Risiken abdeckt, wird eine Limitierung auf 100 nm von vielen Fachleuten kritisch gesehen. Vielmehr erscheint eine Ausweitung auf eine Partikelgröße von 1 bis 1000 nm sinnvoll, da in diesem Größenbereich vor allem der Unterschied in der zellulären Aufnahme gering ist.

Generell können synthetische partikuläre Nanomaterialien in (Nano)emulsionen, Liposomen, Lipid-basierte Nanopartikel (LNP), polymere Nanopartikel, Mizellen, Cyclodextrine, Dendrimere und Nanokristalle unterteilt werden. Im Gegensatz zu anorganischen Nanomaterialien zeichnen sich all diese synthetischen Nanomaterialien durch eine vergleichsweise leichte Verformbarkeit aus. Je leichter verformbar diese synthetischen partikulären Nanomaterialien sind, desto weniger werden diese von Zellen mittels Endozytose aufgenommen. Verformbare synthetische Nanomaterialien können jedoch im Gegensatz zu anorganischen partikulären Nanomaterialien mit Zellmembranen fusionieren und in der Folge ihren Inhalt in Zellen einschleusen.

Österreichische Akteure entlang der pharmazeutischen Wertschöpfungskette sind im Bereich der Forschung und Entwicklung vor allem die Universität Wien, Medizinische Universität Wien, Universität Innsbruck, Technische Universität Graz sowie Medizinische Universität Innsbruck. Europäische Akteure, die an synthetischen partikulären Nanomaterialien forschen, sind die Universität Porto, Universität Paris (Süd), Universität Kopenhagen, ETH Zü-

rich und das Imperial College London. Im Bereich der angewandten Forschung und Produktentwicklung zählen Roche, Sanofi, Merck & Co, Regeneron Pharmaceuticals und Novartis zu den aktivsten. Bei den wesentlichsten Herstellern, die auch für das in Verkehr bringen von synthetischen partikulären Nanomaterialien genannt werden können, handelt es sich um Konzerne wie Pfizer, Johnson & Johnson, AbbVie, Novartis, Roche, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith Kline, Sanofi, Merck & Co und AstraZeneca. Zudem sollte BioNTech aufgrund seines auf Nanopartikeln basierenden COVID-19 Impfstoffes erwähnt werden.

Österreichische Akteure entlang der kosmetischen Wertschöpfungskette sind im Bereich der Grundlagenforschung die Universität Wien, Technische Universität Wien und die Medizinische Universität Graz. Die angewandte Forschung ist in Österreich gering. Die Herstellung verteilt sich auf zahlreiche österreichische Unternehmen, die sich auf die Lohnherstellung von kosmetischen Produkten spezialisiert haben. Die wesentlichsten Akteure, die kosmetische Produkte in Verkehr bringen, sind internationale Konzerne wie L’Oreal, Unilever, Beiersdorf AG, Johnson & Johnson, Estee Lauder Cosmetics und Procter & Gamble. Europäische Akteure im Bereich der Grundlagenforschung sind vor allem die Universität Porto, Universität Coimbra, ETH Zürich, Universität Lissabon und Universität London. Bei der angewandten Forschung und Produktentwicklung sind die Konzerne L’Oreal, Unilever, Beiersdorf, Shiseido und Procter & Gamble führend. Diese Konzerne nehmen auch eine führende Rolle bei der Herstellung und dem Vertrieb von kosmetischen Produkten mit synthetischen partikulären Nanomaterialien ein. Hinzukommen jedoch noch wesentlichen Rohstoffhersteller wie BASF, Clariant, Croda International, Evonik Industries und Gattefossé.

Als wesentliche österreichische Akteure entlang der landwirtschaftlichen Wertschöpfungskette sind im Bereich der Grundlagenforschung lediglich ein paar Arbeitsgruppen an der Universität Wien zu nennen. Im Bereich der angewandten Forschung existieren keine nennenswerten Akteure und als Hersteller sind lediglich Lohnhersteller von Relevanz, von denen angenommen werden kann, dass diese zumindest zeitweise Produkte mit synthetischen partikulären Nanomaterialien herstellen. Die wichtigsten Unternehmen, die entsprechende Produkte in Verkehr bringen sind Adama Deutschland GmbH, Albaugh TKI, Barclay Chemicals Manufacturing Ltd., BASF Österreich GmbH, COMPO GmbH, Syngenta, Bayer Austria GmbH, Corteva Agriscience, Nufarm GmbH & Co KG, Certis Belchim BV sowie FMC Agro Austria GmbH. Im Bereich der Grundlagenforschung zählen auf europäischer Ebene die Universität Kopenhagen, Universität Pisa, das Universitäts College Dublin, die Wroclaw Universität für Umwelt und Lebenswissenschaften und die Universität Cork zu den aktivsten. Im Bereich der angewandten Forschung sind dies internationale Konzerne wie Syngenta,

Bayer, BASF, Krolevets Aleksandr Aleksandrovich und FMC Corp.. Zu den größten europäischen Herstellern und Vertriebsunternehmen zählen Syngenta Group, Bayer, Corteva Agriscience, FMC Corp., Sumi Agro Europe, Nufarm, Certis Belchim, BASF, Barclay Chemicals Manufacturing und Albaugh Europe.

Eine Analyse bestehender FTI Aktivitäten zeigte im pharmazeutischen Bereich einen klaren Trend in Richtung Lipid-basierter Nanopartikel. Die Intensivierung der Forschungsaktivitäten in diesem Bereich begann bereits im letzten Jahrzehnt und wurde durch den Erfolg der COVID-19 Impfstoffe, die unter anderem durch hoch effiziente Lipid-basierte Nanopartikel ermöglicht wurden, noch weiter verstärkt. Da immer mehr DNA- und RNA-basierte Wirkstoffe entwickelt werden und diese nur durch Nanopartikel oder modifizierte Viren in Zielzellen eingeschleust werden können, wird dieser Trend weiter anhalten. Eine weitere Intensivierung an FTI Aktivitäten ist im Bereich der Funktionalisierung von Nanopartikeln zu erkennen. Dabei werden die Oberflächen von Nanopartikeln so verändert, dass diese zum einen verbessert Zielzellen erreichen können und zum anderen in der Folge auch verbessert von Zielzellen aufgenommen werden. Des Weiteren nehmen FTI Aktivitäten im Bereich von selbst-emulgierenden Wirkstoffabgabesystemen (self-emulsifying drug delivery systems = SEDDS) zur oralen Verabreichung seit einigen Jahren stark zu.

Im kosmetischen Bereich ist ein Trend hin zu biologisch abbaubaren Polymeren zu sehen, die nicht abbaubare Polymere, wie sie auch für Mikroplastik verwendet wurden, ersetzen sollen. Desweiteren wird intensiv an Alternativen zu PEG-ilierten Emulgatoren geforscht, die derzeit noch in Mizellen, Nanoemulsionen, Liposomen und Lipid-basierten Nanopartikeln zum Einsatz kommen.

Im landwirtschaftlichen Bereich haben vor allem FTI Aktivitäten zu Lipid-basierten Nanopartikeln für die Verabreichung von RNA-Wirkstoffen, die Viren, Bakterien, Pilze und Insekten in Nutzpflanzen inaktivieren sollen, zugenommen. Zur Bekämpfung werden bestimmte Gene dieser Schädlinge mittels RNA-Interferenz (RNAi) inaktiviert. Der Einsatz von Nanoträgersystemen für das Einbringen von RNAi in Pflanzenzellen wie zum Beispiel durch Besprühen oder durch Injektionen in den Stamm bietet den Vorteil, dass dieser Ansatz nicht die Zulassung gentechnisch veränderter Organismen notwendig macht. Zudem werden RNA-Moleküle schnell abgebaut und überdauern daher nicht lange in der Umwelt. Des Weiteren sind FTI Aktivitäten im Bereich von Nanofertilizern hervorzuheben. Wenngleich der Anteil an diesen derzeit noch gering ist, kann aufgrund des großen Potentials dieses wissenschaftlichen Ansatzes davon ausgegangen werden, dass der Anteil an solchen Produkten zukünftig stark zunehmen wird.

Eine Analyse bereits bestehender Initiativen der öffentlichen Hand zeigte auf nationaler Ebene die Notwendigkeit des Nano Environment, Health and Safety Forschungsschwerpunkt (kurz NANO EHS) als Instrument zur gezielten Förderung der umwelt- und gesundheitsbezogenen Forschung zur Abschätzung der Risiken von Nanomaterialien. Die Einbeziehung von Advanced Materials stärkt dabei diese Initiative zusätzlich, da gerade im Bereich der Materialforschung große Fortschritte gemacht werden und diese neuen Materialien in einem engen Zusammenhang mit partikulären Nanomaterialien stehen. Dies ermöglicht eine allumfassendere Sicherheitsbewertung. Auf europäischer Ebene ist vor allem die Programmlinie: Nanotechnologies, Advanced Materials, Biotechnology and Advanced Manufacturing and Processing (NMBP) der Europäischen Union zu nennen, die zahlreiche Projekte zu synthetischen partikulären Nanomaterialien fördert.

Potential und Risiken von synthetischen partikulären Nanomaterialien liegen vor allem in der Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen (i), in der Umgehung von Barrieren wie Membranen (ii), in einer aus therapeutischer Sicht vorteilhaften Organverteilung von Wirkstoffen (iii), in der kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen (iv), im Schutz von Wirkstoffen gegen äußere Einflüsse (v) und einer Verbesserung der Benetzbarkeit pflanzlicher Oberflächen (vi). Des Weiteren zeigen Nanopartikel Potential in der Diagnostik. Aufgrund ihrer Größe gelangen partikuläre Nanomaterialien mittels Endozytose aber auch durch Fusionsprozesse in Zellen, was insbesondere dann mit Risiken verbunden ist, wenn dadurch nicht nur Wirkstoffe, sondern auch toxikologisch bedenkliche Hilfsstoffe oder andere toxische Verbindungen in Zellen eingeschleust werden. In der Eigenschaft von partikulären Nanomaterialien neben dem Wirkstoff auch unerwünschte, bedenkliche Verbindungen in Zellen einzuschleusen, liegt ihr wahrscheinlich größtes Risiko. So wie durch Injektionen wichtige Barrieren des Körpers umgangen werden, so werden durch partikuläre Nanomaterialien wichtige zelluläre Barrieren umgangen. In der Folge zeigen Wirkstoffe aber auch damit verbundene Hilfsstoffe ein vielfach höheres Potential, das mit entsprechenden Risiken verbunden ist. Durch die zelluläre Aufnahme von partikulären Nanomaterialien hat die biologische Abbaubarkeit dieser einen essentiellen Einfluss auf ihr Sicherheitsprofil. Biologisch nicht abbaubare Komponenten von partikulären Nanomaterialien können im Körper akkumulieren und zur Bildung von Fremdkörpergranulomen führen. Neben diesen bereits beschriebenen Risiken ergeben sich zudem weitere Risiken, die sich aus dem Zusammenspiel der einzelnen Komponenten und deren Formulierung zu partikulären Nanomaterialien ergeben. So wird beispielsweise die biologische Abbaubarkeit von ohnedies bereits schlecht abbaubaren Hilfsstoffen durch die Einarbeitung in partikuläre Nanomaterialien noch zusätzlich einge-

schränkt. Des Weiteren können chemische Reaktionen zwischen Wirk- und Hilfsstoffen auftreten. Verschiedene Hilfsstoffe wie zum Beispiel Permeationsbeschleuniger können die zelluläre Aufnahme von Wirkstoffen noch zusätzlich verstärken.

Ein im Rahmen dieser Studie erstellter Maßnahmenkatalog für die öffentliche Hand baut auf bereits verfügbaren Maßnahmenkatalogen auf und geht vor allem auf die neuen Entwicklungen der letzten fünf bis zehn Jahre näher ein. Zudem wird der Einfluss, der für die Herstellung von partikulären Nanomaterialien verwendeten Werkstoffe (=Hilfsstoffe), verstärkt berücksichtigt. Dieser umfasst die folgenden Punkte:

- Ausarbeitung einer allumfassenden Definition für synthetische partikuläre Nanomaterialien
- Neueinstufung der durch Wirkstoffe verursachten Risiken im Zusammenhang mit synthetischen partikuläre Nanomaterialien
- Austausch von biologisch-nicht-abbaubaren durch biologisch-abbaubare (Nano)materialien
- Erleichterte Zulassung neuer, toxikologisch unbedenklicher Werkstoffe
- Förderung der Etablierung einfacher Tests zur schnelleren und genaueren Identifizierung von Risiken, die durch synthetische partikuläre Nanomaterialien verursacht werden
- Maßnahmen zur Bewusstseinsbildung zu den Risiken von partikulären Nanomaterialien
- Förderung des Kompetenzaufbaus zu partikulären Nanomaterialien

Generell, wird das Risiko von synthetischen partikulären Nanomaterialien im pharmazeutischen Bereich im Rahmen des Zulassungsverfahrens neuer Arzneimittel eingehend geprüft. Ein erhöhtes Bewusstsein zu den Risiken von Nanomaterialien und die Zulassung neuer toxikologische weniger bedenklicher Hilfsstoffe würde jedoch auch in diesem Bereich zu einer weiteren Minimierung von Risiken beitragen. Im Bereich der Kosmetik und Landwirtschaft erscheint die Ausweitung der Definition auf bis zu 1000 nm große partikuläre Nanomaterialien wesentlich, um eine allumfassendere Risikoabschätzung vornehmen zu können. Diese Bereiche sind langfristig mit den größten Risiken verbunden, da die Kontrollen für neue kosmetische und landwirtschaftliche Produkte mit Nanomaterialien vergleichsweise gering sind, und das Potential von synthetischen partikulären Nanomaterialien weiter zunehmen wird. Es erscheint daher notwendig diese Entwicklungen anhand der Auswertung von neuen Forschungsergebnissen kontinuierlich mit zu verfolgen und schrittweise die gesetzlichen

Rahmenbedingungen so nach zu justieren, dass vorhersehbare Risiken vermieden werden können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht zu hydrophilen und lipophilen partikulären Nanomaterialien	13
Tabelle 2 Wesentliche österreichische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Grundlagenforschung gereiht nach wissenschaftlichem Output (Zeitraum 2018-2023).	22
Tabelle 3 Wissenschaftliche Fachjournale in denen Arbeiten zu partikulären Nanomaterialien vorwiegend publiziert wurden (Quelle: https://impactfactorforjournal.com/jcr-impact-factor-2022); IPF= Impactfaktor;	24
Tabelle 4 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Grundlagenforschung gereiht nach wissenschaftlichem Output (Zeitraum 2018-2023). * Institutionen, die ein Masterstudium zu Nanowissenschaften anbieten. ...	28
Tabelle 5 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der pharmazeutischen und medizinischen Forschung und Entwicklung gereiht nach der Anzahl an Patentanmeldungen (Zeitraum 2018-2023).	30
Tabelle 6 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der kosmetischen Grundlagenforschung gereiht nach der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen (Zeitraum 2018-2023).	38
Tabelle 7 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der angewandten kosmetischen Forschung und Produktentwicklung gereiht nach Patentanmeldungen (Zeitraum 2018-2023).....	39
Tabelle 8 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung gemessen an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten fünf Jahre	43
Tabelle 9 Wesentliche europäische Akteure im Bereich der landwirtschaftlichen Forschung zu partikulären Nanomaterialien gemessen an Patentanmeldungen innerhalb der letzten fünf Jahre.....	44
Tabelle 10 Wesentliche österreichische Forscherinnen gemessen an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten zehn Jahre	48
Tabelle 11 Wesentliche europäische Forscherinnen gemessen an wissenschaftlichen Publikationen innerhalb der letzten zehn Jahre	52
Tabelle 12 Relevante Ausschreibungen der EU, die innerhalb der letzten fünf Jahre zum Thema Nanotechnologie im Bereich der Lebenswissenschaften und Umwelt veröffentlicht wurden.	59
Tabelle 13 Potential von synthetischen partikulären Nanomaterialien im pharmazeutischen, kosmetischen und landwirtschaftlichen Bereich	63
Tabelle 14 In synthetischen partikulären Nanomaterialien häufig verwendete Hilfsstoffe und damit verbundene Risiken	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufnahmemechanismen von synthetischen partikulären Nanomaterialien in Abhängigkeit von ihrer Größe. Gemäß Ejazi et al. [3]	8
Abbildung 2 Zelluläre Aufnahme von Nanopartikeln unterschiedlicher Größe; übernommen von Rejman et al. [1]	9
Abbildung 3 Größenverteilung von Öltröpfchen in verschiedenen O/W Emulsionen (a-d); gemäß [4];	9
Abbildung 4 Übersicht zu pharmazeutischen Nanomaterialien; die Größe der einzelnen Segmente basiert auf der Anzahl an verschiedenen Produkten;.....	11
Abbildung 5 O/W Emulsion mit Öltröpfchen im Durchmesser von 45 nm und Mizellen im Durchmesser von 4 nm.	12
Abbildung 6 Übersicht zu synthetischen partikulären Nanomaterialien basierend auf den verwendeten Werk- bzw. Hilfsstoffen	15
Abbildung 7 Zelluläre Aufnahmen gemessen anhand der Fluoreszenzzunahme (Total fluorescence yield) von Polyacrylamid Nanopartikeln, die leicht (soft), wenig (intermediate) und nicht (stiff) verformbar sind. Gemäß Huang et al. [22]	16
Abbildung 8 A: Fusion von verformbaren Liposomen mit der Zellmembran im Vergleich zu Endozytose. Gemäß Kube et al. [23]	17
Abbildung 9 . Beispiel zu Hybrid-Nanomaterialien, die sowohl aus anorganischen als auch aus synthetischen Nanomaterialien bestehen.....	18
Abbildung 10 Größenverteilung von Mikropartikeln in einer Tagescreme basierend auf eine O/W Emulsion. Die rosa hinterlegte Fläche zeigt jenen Bereich, in dem sich die Partikelgröße bereits im Nanometerbereich befindet.....	36
Abbildung 11 Vorteile von Nanofertilizern für die Landwirtschaft; nach Verma et al. [124]	58
Abbildung 12 So wie durch Injektionen natürliche Barrieren des Körpers umgangen werden, werden auch durch partikuläre Nanomaterialien natürliche zelluläre Barrieren umgangen. Wirk- und Hilfsstoffe gelangen durch synthetische partikuläre Nanomaterialien in Bereiche, die ihnen sonst nicht zugänglich wären. Darin liegt ein großes Potential aber auch Risiko.....	64
Abbildung 13 Biologischer Abbau von kationischen Lipiden, die in partikulären Nanomaterialien verwendet werden; übernommen von Jörgensen et al. [135]	66
Abbildung 14 Nanotoxikologisches Klassifikationssystem für nanopartikuläre Wirkstoffabgabe-systeme nach Keck und Müller [137]......	68
Abbildung 15 Graphische Darstellung zu Risiken, die durch das Zusammenspiel von Wirk- und Hilfsstoffen in partikulären Nanomaterialien entstehen können.....	70

Abbildung 16 Pharmakokinetik, Biodistribution und anti-Tumor Wirkung von Doxorubicin in Abhängigkeit von verschiedenen Nanoträgersystemen; übernommen von Kaminskas et al. [151].....	72
Abbildung 17 Systemische Aufnahme eines Peptidwirkstoffes (Exenatide) nach oraler Verabreichung mittels Nanoemulsionen (SEDDS E-SOS und SDDS E-DOC) sowie ohne diesen [152].....	74
Abbildung 18 Beispiel zu einem kationischen Lipid, das zu den endogenen Verbindungen Arginin und Laurinsäure abgebaut wird.....	75
Abbildung 19 Bildung von ROS durch verschiedene Surfactants und die damit verbundene Oxidation des Modellwirkstoffes β -Karoten [142].....	77

Literaturverzeichnis

1. Rejman, J., et al., Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem. J.*, 2004. 377: p. 159-169.
2. He, C., et al., Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Biomaterials*, 2010. 31(13): p. 3657-66.
3. Ejazi, S.A., R. Louisthelmy, and K. Maisel, Mechanisms of Nanoparticle Transport across Intestinal Tissue: An Oral Delivery Perspective. *ACS Nano*, 2023. 17(14): p. 13044-13061.
4. Morgan, V.G., et al., Droplet Size Distribution in Water-Crude Oil Emulsions by Low-Field NMR. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2019. 30: p. 1587-1598.
5. Lee, S.J., et al., Simulation of fusion-mediated nanoemulsion interactions with model lipid bilayers. *Soft Matter*, 2012. 8(26): p. 3024-3035.
6. Talegaonkar, S., et al., Microemulsions: a novel approach to enhanced drug delivery. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2008. 2(3): p. 238-57.
7. Davis, M.E. and M.E. Brewster, Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov*, 2004. 3(12): p. 1023-35.
8. Fenyvesi, É., M. Vikmon, and L. Szente, Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition: Benefits and Limitations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2016. 56(12): p. 1981-2004.
9. Fenyvesi, F., et al., Fluorescently labeled methyl-beta-cyclodextrin enters intestinal epithelial Caco-2 cells by fluid-phase endocytosis. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e84856.
10. Hernández-Giottonini, K.Y., et al., PLGA nanoparticle preparations by emulsification and nanoprecipitation techniques: effects of formulation parameters. *RSC Advances*, 2020. 10(8): p. 4218-4231.
11. Ammar, H.O., et al., Chitosan/cyclodextrin nanoparticles as drug delivery system. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2012. 72(1): p. 127-136.

12. Pontillo, A.R.N. and A. Detsi, Nanoparticles for ocular drug delivery: modified and non-modified chitosan as a promising biocompatible carrier. *Nanomedicine (Lond)*, 2019. 14(14): p. 1889-1909.
13. Robla, S., et al., A ready-to-use dry powder formulation based on protamine nanocarriers for pulmonary drug delivery. *Eur J Pharm Sci*, 2023. 185: p. 106442.
14. Leignadier, J., et al., Lysine-Dendrimer, a New Non-Aggressive Solution to Rebalance the Microbiota of Acne-Prone Skin. *Pharmaceutics*, 2023. 15(8).
15. An, H., et al., Dendrimers as Nanocarriers for the Delivery of Drugs Obtained from Natural Products. *Polymers (Basel)*, 2023. 15(10).
16. Zhan, M., et al., Dendrimer-mediated gene delivery to boost cancer immunotherapy. *Nanomedicine (Lond)*, 2023. 18(9): p. 705-708.
17. Hou, X., et al., Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*, 2021: p. 1-17.
18. Tenchov, R., et al., Lipid Nanoparticles-From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano*, 2021.
19. Pardeike, J., A. Hommoss, and R.H. Müller, Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*, 2009. 366(1-2): p. 170-84.
20. Weissig, V., T.K. Pettinger, and N. Murdock, Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *Int J Nanomedicine*, 2014. 9: p. 4357-73.
21. Zhang, S., H. Gao, and G. Bao, Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. *ACS Nano*, 2015. 9(9): p. 8655-71.
22. Huang, C., et al., Substrate stiffness regulates cellular uptake of nanoparticles. *Nano Lett*, 2013. 13(4): p. 1611-5.
23. Kube, S., et al., Fusogenic Liposomes as Nanocarriers for the Delivery of Intracellular Proteins. *Langmuir*, 2017. 33(4): p. 1051-1059.

24. Turrina, C., et al., Carboxymethyl-Dextran-Coated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Drug Delivery: Influence of the Coating Thickness on the Particle Properties. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(23).
25. Turrina, C., et al., Application of magnetic iron oxide nanoparticles: Thrombotic activity, imaging and cytocompatibility of silica-coated and carboxymethyl dextrane-coated particles. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023. 228: p. 113428.
26. Vater, C., et al., Effects of lecithin-based nanoemulsions on skin: Short-time cytotoxicity MTT and BrdU studies, skin penetration of surfactants and additives and the delivery of curcumin. *Int J Pharm*, 2020. 580: p. 119209.
27. Miernicki, M., et al., Legal and practical challenges in classifying nanomaterials according to regulatory definitions. *Nat Nanotechnol*, 2019. 14(3): p. 208-216.
28. Weiss, V.U., et al., Nano electrospray differential mobility analysis based size-selection of liposomes and very-low density lipoprotein particles for offline hyphenation to MALDI mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2020. 179: p. 112998.
29. Luze, H., et al., DNA repair enzymes in sunscreens and their impact on photoageing-A systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020. 36(6): p. 424-432.
30. Ferreira, L. and e. al., Nanomaterials in Cosmetics: An Outlook for European Regulatory Requirements and a Step Forward in Sustainability. *Cosmetics*, 2023. 10: p. 53.
31. Rani, N., et al., Are nano-pesticides really meant for cleaner production? An overview on recent developments, benefits, environmental hazards and future prospectives. *J Cleaner Prod*, 2023. 411: p. 137232.
32. Kah, M., et al., A critical evaluation of nanopesticides and nanofertilizers against their conventional analogues. *Nat Nanotechnol*, 2018. 13(8): p. 677-684.
33. Kah, M., et al., Comprehensive framework for human health risk assessment of nanopesticides. *Nat Nanotechnol*, 2021. 16(9): p. 955-964.

34. Walker, G.W., et al., Ecological Risk Assessment of Nano-enabled Pesticides: A Perspective on Problem Formulation. *J Agric Food Chem*, 2018. 66(26): p. 6480-6486.
35. Li, L., et al., Nanopesticides: A Comprehensive Assessment of Environmental Risk Is Needed before Widespread Agricultural Application. *Environ Sci Technol*, 2019. 53(14): p. 7923-7924.
36. Siimes, N., et al., Determining acceptance and rejection of nano-enabled agriculture: A case study of the New Zealand wine industry. *NanoImpact*, 2022. 28: p. 100432.
37. López-Cabeza, R., et al., Is centrifugal ultrafiltration a robust method for determining encapsulation efficiency of pesticide nanoformulations? *Nanoscale*, 2021. 13(10): p. 5410-5418.
38. Tian, H., M. Kah, and K. Kariman, Are Nanoparticles a Threat to Mycorrhizal and Rhizobial Symbioses? A Critical Review. *Front Microbiol*, 2019. 10: p. 1660.
39. Kah, M., H. Walch, and T. Hofmann, Environmental fate of nanopesticides: durability, sorption and photodegradation of nanoformulated clothianidin. *Environ Sci Nano*, 2018. 5(4): p. 882-889.
40. Laughton, S., et al., Methanol-based extraction protocol for insoluble and moderately water-soluble nanoparticles in plants to enable characterization by single particle ICP-MS. *Anal Bioanal Chem*, 2021. 413(2): p. 299-314.
41. Szuplewska, A., et al., Enhanced edible plant production using nano-manganese and nano-iron fertilizers: Current status, detection methods and risk assessment. *Plant Physiol Biochem*, 2023. 199: p. 107745.
42. Jörgensen, A.M., et al., Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) Containing Reverse Micelles: Advanced Oral Formulations for Therapeutic Peptides. *Adv Healthc Mater*, 2023: p. e2302034.
43. Haddadzadegan, S., F. Dorkoosh, and A. Bernkop-Schnurch, Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Technology landscape of lipid-based nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022: p. 114097.

44. Veider, F., E. Sanchez Armengol, and A. Bernkop-Schnürch, Charge-Reversible Nanoparticles: Advanced Delivery Systems for Therapy and Diagnosis. *Small*, 2023: p. e2304713.
45. Fürst, A., et al., Zeta potential shifting nanoemulsions comprising single and gemini tyrosine-based surfactants. *Eur J Pharm Sci*, 2023. 189: p. 106538.
46. Etezadi, H., et al., Storage stability of proteins in a liquid-based formulation: Liquid vs. solid self-emulsifying drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020. 590: p. 119918.
47. Henkel, C., T. Hüffer, and T. Hofmann, Polyvinyl Chloride Microplastics Leach Phthalates into the Aquatic Environment over Decades. *Environ Sci Technol*, 2022. 56(20): p. 14507-14516.
48. Henkel, C., et al., Environmental factors strongly influence the leaching of di(2-ethylhexyl) phthalate from polyvinyl chloride microplastics. *Water Res*, 2023. 242: p. 120235.
49. Wagner, S., et al., Tire wear particles in the aquatic environment - A review on generation, analysis, occurrence, fate and effects. *Water Res*, 2018. 139: p. 83-100.
50. Taschauer, A., et al., Combined Chemisorption and Complexation Generate siRNA Nanocarriers with Biophysics Optimized for Efficient Gene Knockdown and Air-Blood Barrier Crossing. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020. 12(27): p. 30095-30111.
51. Punz, B., et al., Surface Functionalization of Silica Nanoparticles: Strategies to Optimize the Immune-Activating Profile of Carrier Platforms. *Pharmaceutics*, 2022. 14(5).
52. Johnson, L., A. Duschl, and M. Himly, Nanotechnology-Based Vaccines for Allergen-Specific Immunotherapy: Potentials and Challenges of Conventional and Novel Adjuvants under Research. *Vaccines (Basel)*, 2020. 8(2).
53. Johnson, L., et al., Structural Alterations of Antigens at the Material Interface: An Early Decision Toolbox Facilitating Safe-by-Design Nanovaccine Development. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(19).

54. Swartzwelter, B.J., et al., The Impact of Nanoparticles on Innate Immune Activation by Live Bacteria. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(24).
55. Himly, M., et al., When Would Immunologists Consider a Nanomaterial to be Safe? Recommendations for Planning Studies on Nanosafety. *Small*, 2020. 16(21): p. e1907483.
56. Pogan, R., et al., N-terminal VP1 Truncations Favor. *Vaccines (Basel)*, 2020. 9(1).
57. Weiss, V.U., et al., Virus-like particle size and molecular weight/mass determination applying gas-phase electrophoresis (native nES GEMMA). *Anal Bioanal Chem*, 2019. 411(23): p. 5951-5962.
58. Zoratto, S., et al., Molecular weight determination of adeno-associate virus serotype 8 virus-like particle either carrying or lacking genome via native nES gas-phase electrophoretic molecular mobility analysis and nESI QRTOF mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, 2021. 56(11): p. e4786.
59. Zoratto, S., et al., Adeno-Associated Virus-like Particles' Response to pH Changes as Revealed by nES-DMA. *Viruses*, 2023. 15(6).
60. Zoratto, S., et al., Adeno-associated Virus Virus-like Particle Characterization via Orthogonal Methods: Nanoelectrospray Differential Mobility Analysis, Asymmetric Flow Field-Flow Fractionation, and Atomic Force Microscopy. *ACS Omega*, 2021. 6(25): p. 16428-16437.
61. Puglisi, A., S. Bassini, and E. Reimhult, Cyclodextrin-Appended Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles as Cholesterol-Mopping Agents. *Front Chem*, 2021. 9: p. 795598.
62. Puglisi, A., et al., Grafting of Cyclodextrin to Theranostic Nanoparticles Improves Blood-Brain Barrier Model Crossing. *Biomolecules*, 2023. 13(3).
63. Walch, H., et al., Generation of reproducible model freshwater particulate matter analogues to study the interaction with particulate contaminants. *Water Res*, 2023. 229: p. 119385.

64. Stetten, L., et al., Towards Standardization for Determining Dissolution Kinetics of Nanomaterials in Natural Aquatic Environments: Continuous Flow Dissolution of Ag Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*, 2022. 12(3).
65. Mostarac, D., et al., Nanopolymers for magnetic applications: how to choose the architecture? *Nanoscale*, 2022. 14(31): p. 11139-11151.
66. Mostarac, D. and S.S. Kantorovich, Rheology of a Nanopolymer Synthesized through Directional Assembly of DNA Nanochambers, for Magnetic Applications. *Macromolecules*, 2022. 55(15): p. 6462-6473.
67. Tetyczka, C., et al., Comprehensive characterization of nanostructured lipid carriers using laboratory and synchrotron X-ray scattering and diffraction. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019. 139: p. 153-160.
68. Schachner-Nedherer, A.L., et al., Lipid Nanoparticles as a Shuttle for Anti-Adipogenic miRNAs to Human Adipocytes. *Pharmaceutics*, 2023. 15(7).
69. Schüller, M., et al., Investigating conjugated polymer nanoparticle formulations for lateral flow immunoassays. *RSC Adv*, 2021. 11(47): p. 29816-29825.
70. Friedl, J.D., et al., SEDDS-loaded mucoadhesive fiber patches for advanced oromucosal delivery of poorly soluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 2022. 348: p. 692-705.
71. Knoll, P., et al., Lipid-based nanoparticles: enhanced cellular uptake via surface thiolation. *Acta Biomaterialia*, 2023.
72. Azevedo, C., et al., Engineered albumin-functionalized nanoparticles for improved FcRn binding enhance oral delivery of insulin. *J Control Release*, 2020. 327: p. 161-173.
73. Fonte, P., et al., Oral insulin delivery: how far are we? *Journal of diabetes science and technology*, 2013. 7(2): p. 520-531.
74. Machado, A., et al., Development and in vivo safety assessment of tenofovir-loaded nanoparticles-in-film as a novel vaginal microbicide delivery system. *Acta biomaterialia*, 2016. 44: p. 332-340.

75. Farmer, M.A.H., O.M. Musa, and S.P. Armes, Efficient Synthesis of Hydrolytically Degradable Block Copolymer Nanoparticles via Reverse Sequence Polymerization-Induced Self-Assembly in Aqueous Media. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023. 62(38): p. e202309526.
76. György, C. and S.P. Armes, Recent Advances in Polymerization-Induced Self-Assembly (PISA) Syntheses in Non-Polar Media. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023: p. e202308372.
77. Hunter, S.J. and S.P. Armes, Sterically Stabilized Diblock Copolymer Nanoparticles Enable Efficient Preparation of Non-Aqueous Pickering Nanoemulsions. *Langmuir*, 2023. 39(21): p. 7361-7370.
78. Hunter, S.J., et al., Synthesis of Thermoresponsive Diblock Copolymer Nano-Objects via RAFT Aqueous Emulsion Polymerization of Hydroxybutyl Methacrylate. *Macromolecules*, 2022. 55(8): p. 3051-3062.
79. Varlas, S., T.J. Neal, and S.P. Armes, Polymerization-induced self-assembly and disassembly during the synthesis of thermoresponsive ABC triblock copolymer nano-objects in aqueous solution. *Chem Sci*, 2022. 13(24): p. 7295-7303.
80. Czajka, A., S.J. Byard, and S.P. Armes, Silica nanoparticle-loaded thermoresponsive block copolymer vesicles: a new post-polymerization encapsulation strategy and thermally triggered release. *Chem Sci*, 2022. 13(33): p. 9569-9579.
81. Guo, Y., et al., Chemotherapy Mediated by Biomimetic Polymeric Nanoparticles Potentiates Enhanced Tumor Immunotherapy via Amplification of Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction. *Adv Mater*, 2022. 34(47): p. e2206861.
82. Li, J., et al., Cationic phosphorus dendron nanomicelles deliver microRNA mimics and microRNA inhibitors for enhanced anti-inflammatory therapy of acute lung injury. *Biomater Sci*, 2023. 11(4): p. 1530-1539.
83. Zhan, M., et al., Phosphorous Dendron Micelles as a Nanomedicine Platform for Cooperative Tumor Chemoimmunotherapy via Synergistic Modulation of Immune Cells. *Adv Mater*, 2023. 35(3): p. e2208277.

84. Yu, Z., et al., Amphiphilic Phosphorus Dendrons Associated with Anti-inflammatory siRNA Reduce Symptoms in Murine Collagen-Induced Arthritis. *Biomacromolecules*, 2023. 24(2): p. 667-677.
85. Li, J., et al., Phosphorus dendron nanomicelles as a platform for combination anti-inflammatory and antioxidative therapy of acute lung injury. *Theranostics*, 2022. 12(7): p. 3407-3419.
86. Furer, V., et al., Liquid-Crystalline Order in the Phosphorus-Containing DenDrimers. *Molecules*, 2022. 27(23).
87. Mohammadifar, E., et al., Polyanionic Amphiphilic Dendritic Polyglycerols as Broad-Spectrum Viral Inhibitors with a Virucidal Mechanism. *Biomacromolecules*, 2022. 23(3): p. 983-991.
88. Reisbeck, F., et al., Synthesis and functionalization of dendritic polyglycerol-based nanogels: application in T cell activation. *J Mater Chem B*, 2021. 10(1): p. 96-106.
89. Urner, L.H., et al., Dendritic Oligoglycerol Regioisomer Mixtures and Their Utility for Membrane Protein Research. *Chemistry*, 2021. 27(7): p. 2537-2542.
90. Pan, Y., et al., Novel dendritic polyglycerol-conjugated, mesoporous silica-based targeting nanocarriers for co-delivery of doxorubicin and tariquidar to overcome multidrug resistance in breast cancer stem cells. *J Control Release*, 2021. 330: p. 1106-1117.
91. Zhou, S., et al., Dendritic polyglycerol-conjugated gold nanostars with different densities of functional groups to regulate osteogenesis in human mesenchymal stem cells. *Nanoscale*, 2020. 12(47): p. 24006-24019.
92. Iudin, D., et al., Polypeptide Self-Assembled Nanoparticles as Delivery Systems for Polymyxins B and E. *Pharmaceutics*, 2020. 12(9).
93. Kashapov, R., et al., Self-Assembly of Amphiphilic Compounds as a Versatile Tool for Construction of Nanoscale Drug Carriers. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(18).

94. Zakharova, L.Y., et al., Cationic Surfactants: Self-Assembly, Structure-Activity Correlation and Their Biological Applications. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(22).
95. Pavlov, R., et al., The Formation of Morphologically Stable Lipid Nanocarriers for Glioma Therapy. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(4).
96. Kashapov, R., et al., Nanocarriers for Biomedicine: From Lipid Formulations to Inorganic and Hybrid Nanoparticles. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(13).
97. Zakharova, L., et al., Recent Nanoscale Carriers for Therapy of Alzheimer's Disease: Current Strategies and Perspectives. *Curr Med Chem*, 2023. 30(33): p. 3743-3774.
98. Zielińska, A., et al., Loading, release profile and accelerated stability assessment of monoterpenes-loaded solid lipid nanoparticles (SLN). *Pharm Dev Technol*, 2020. 25(7): p. 832-844.
99. Buzyurova, D.N., et al., Surface modification of pralidoxime chloride-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced brain reactivation of organophosphorus-inhibited AChE: Pharmacokinetics in rat. *Toxicology*, 2020. 444: p. 152578.
100. Souto, E.B., et al., SLN and NLC for topical, dermal, and transdermal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020. 17(3): p. 357-377.
101. Alkanawati, M.S., et al., Polysaccharide-Based pH-Responsive Nanocapsules Prepared with Bio-Orthogonal Chemistry and Their Use as Responsive Delivery Systems. *Biomacromolecules*, 2020. 21(7): p. 2764-2771.
102. Alkanawati, M.S., et al., Bio-Orthogonal Nanogels for Multiresponsive Release. *Biomacromolecules*, 2021. 22(7): p. 2976-2984.
103. Schöttler, S., et al., Protein adsorption is required for stealth effect of poly(ethylene glycol)- and poly(phosphoester)-coated nanocarriers. *Nature Nanotechnology*, 2016. 11(4): p. 372-377.
104. Wang, R., et al., Liposomal Enzyme Nanoreactors Based on Nanoconfinement for Efficient Antitumor Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023: p. e202308761.

105. Wagner, J., et al., Amphiphilic dendrimers control protein binding and corona formation on liposome nanocarriers. *Chem Commun (Camb)*, 2020. 56(61): p. 8663-8666.
106. de la Mata, F.J., et al., Carbosilane dendritic nanostructures, highly versatile platforms for pharmaceutical applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2023. 15(3): p. e1871.
107. Quintana-Sánchez, S., et al., Bacteria capture with magnetic nanoparticles modified with cationic carbosilane dendritic systems. *Biomater Adv*, 2022. 133: p. 112622.
108. Ferrer-Lorente, R., et al., Cationic Carbosilane Dendrimers Prevent Abnormal α -Synuclein Accumulation in Parkinson's Disease Patient-Specific Dopamine Neurons. *Biomacromolecules*, 2021. 22(11): p. 4582-4591.
109. Caminade, A.M., K.I.M. Ching, and B. Delavaux-Nicot, The Usefulness of Trivalent Phosphorus for the Synthesis of Dendrimers. *Molecules*, 2021. 26(2).
110. Mignani, S., et al., Safe Polycationic Dendrimers as Potent Oral In Vivo Inhibitors of. *Biomacromolecules*, 2021. 22(6): p. 2659-2675.
111. Chountoulesi, M., et al., Recent Advances on PEO-PCL Block and Graft Copolymers as Nanocarriers for Drug Delivery Applications. *Materials (Basel)*, 2023. 16(6).
112. Karayianni, M., D. Koufi, and S. Pispas, Development of Double Hydrophilic Block Copolymer/Porphyrin Polyion Complex Micelles towards Photofunctional Nanoparticles. *Polymers (Basel)*, 2022. 14(23).
113. Despotopoulou, D., et al., The technology of transdermal delivery nanosystems: from design and development to preclinical studies. *Int J Pharm*, 2022. 611: p. 121290.
114. Naziris, N., et al., pH-responsive chimeric liposomes: From nanotechnology to biological assessment. *Int J Pharm*, 2020. 574: p. 118849.
115. Pippa, N., M. Gazouli, and S. Pispas, Recent Advances and Future Perspectives in Polymer-Based Nanovaccines. *Vaccines (Basel)*, 2021. 9(6).
116. Vlassi, E., et al., Block Copolymer Nanosystems Encapsulating Magnetic Nanoparticles and Drug. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020. 20(7): p. 3981-3988.

117. Jeong, M., et al., Lipid nanoparticles (LNPs) for in vivo RNA delivery and their breakthrough technology for future applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023. 200: p. 114990.
118. Le-Vinh, B., et al., Alkaline Phosphatase: A Reliable Endogenous Partner for Drug Delivery and Diagnostics. *Advanced Therapeutics*, 2022. n/a(n/a): p. 2100219.
119. Haddadzadegan, S., F. Dorkoosh, and A. Bernkop-Schnürch, Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Technology landscape of lipid-based nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022. 182: p. 114097.
120. Meghana, M.C., et al., A road map on synthetic strategies and applications of biodegradable polymers. *Polym Bull (Berl)*, 2022: p. 1-50.
121. Chen, H. and Q. Zhang, Polyglycerol fatty acid esters as alternatives to PEGylated lipids for liposome coating. *Nanomedicine (Lond)*, 2022. 17(14): p. 1027-1035.
122. Friedl, J.D., et al., Cellular uptake of self-emulsifying drug-delivery systems: polyethylene glycol versus polyglycerol surface. *Nanomedicine*, 2020. 15(19): p. 1829-1841.
123. Seo, T.R., et al., Improved Stability of Polyglycerol Polyricinoleate-Substituted Nanostructured Lipid Carrier Cholecalciferol Emulsions with Different Carrier Oils. *J Food Sci*, 2019. 84(4): p. 782-791.
124. Verma, K.K., et al., Nanofertilizer Possibilities for Healthy Soil, Water, and Food in Future: An Overview. *Front Plant Sci*, 2022. 13: p. 865048.
125. Damiani, E. and C. Puglia, Nanocarriers and Microcarriers for Enhancing the UV Protection of Sunscreens: An Overview. *J Pharm Sci*, 2019. 108(12): p. 3769-3780.
126. Nikolić, S., et al., Skin photoprotection improvement: synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters. *Int J Pharm*, 2011. 414(1-2): p. 276-84.
127. Park, H., A. Otte, and K. Park, Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. *J Control Release*, 2022. 342: p. 53-65.

128. Horejs, C., From lipids to lipid nanoparticles to mRNA vaccines. *Nat Rev Mater*, 2021: p. 1-2.
129. Werner, M.E., et al., Preclinical evaluation of Genexol-PM, a nanoparticle formulation of paclitaxel, as a novel radiosensitizer for the treatment of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(3): p. 463-468.
130. Gaviani, P., et al., Liposomal cytarabine in neoplastic meningitis from primary brain tumors: a single institutional experience. *Neurol Sci*, 2013. 34(12): p. 2151-7.
131. Mustafa, I.F. and M.Z. Hussein, Synthesis and Technology of Nanoemulsion-Based Pesticide Formulation. *Nanomaterials (Basel)*, 2020. 10(8).
132. Barrow, M., et al., Tailoring the surface charge of dextran-based polymer coated SPIONs for modulated stem cell uptake and MRI contrast. *Biomater Sci*, 2015. 3(4): p. 608-16.
133. Moghimi, S.M., et al., A two-stage poly(ethylenimine)-mediated cytotoxicity: implications for gene transfer/therapy. *Mol Ther*, 2005. 11(6): p. 990-5.
134. Parhamifar, L., et al., Polycation cytotoxicity: a delicate matter for nucleic acid therapy—focus on polyethylenimine. *Soft Matter*, 2010. 6(17): p. 4001-4009.
135. Jörgensen, A.M., R. Wibbel, and A. Bernkop-Schnürch, Biodegradable Cationic and Ionizable Cationic Lipids: A Roadmap for Safer Pharmaceutical Excipients. *Small*, 2023. 19(17): p. e2206968.
136. Gu, D.H., et al., CT features of foreign body granulomas after cosmetic paraffin injection into the cervicofacial area. *Diagn Interv Radiol*, 2010. 16(2): p. 125-8.
137. Kim, J., et al., Immediate extended latissimus dorsi flap reconstruction after skin-sparing mastectomy for breast cancer associated with paraffinoma: report of a case. *Surg Today*, 2011. 41(12): p. 1680-3.
138. Ko, C.J., et al., Scalp paraffinoma underlying squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2004. 128(10): p. 1171-2.

139. Lv, H., et al., Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery. *J Control Release*, 2006. 114(1): p. 100-9.
140. Monnery, B.D., et al., Cytotoxicity of polycations: Relationship of molecular weight and the hydrolytic theory of the mechanism of toxicity. *Int J Pharm*, 2017. 521(1-2): p. 249-258.
141. Packer, M., et al., A novel mechanism for the loss of mRNA activity in lipid nanoparticle delivery systems. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 6777.
142. David Friedl, J., et al., Reactive oxygen species (ROS) in colloidal systems: Are "PEG-free" surfactants the answer? *J Colloid Interface Sci*, 2022. 616: p. 571-583.
143. Keck, C.M. and R.H. Müller, Nanotoxicological classification system (NCS) - a guide for the risk-benefit assessment of nanoparticulate drug delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013. 84(3): p. 445-8.
144. Yu, T., et al., Liposome-based mucus-penetrating particles (MPP) for mucosal theranostics: demonstration of diamagnetic chemical exchange saturation transfer (diaCEST) magnetic resonance imaging (MRI). *Nanomedicine*, 2015. 11(2): p. 401-5.
145. Friedl, J.D., et al., Bioinert, Stealth or Interactive: How Surface Chemistry of Nanocarriers Determines Their Fate In Vivo. *Adv. Funct. Mater.*, 2021: p. 2103347.
146. Lai, S.K., Y.Y. Wang, and J. Hanes, Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009. 61(2): p. 158-71.
147. Stella, V.J. and Q. He, Cyclodextrins. *Toxicol Pathol*, 2008. 36(1): p. 30-42.
148. Rassa, G.A.-O., et al., Investigation of Cytotoxicity and Cell Uptake of Cationic Beta-Cyclodextrins as Valid Tools in Nasal Delivery. *Pharmaceutics*, 2020. 12(1999-4923 (Print)): p. 658.
149. Kaplan, Ö., et al., Thiolated α -cyclodextrin: The likely smallest drug carrier providing enhanced cellular uptake and endosomal escape. *Carbohydrate Polymers*, 2023: p. 121070.

150. Iavicoli, I., et al., Nanotechnology in agriculture: Opportunities, toxicological implications, and occupational risks. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017. 329: p. 96-111.
151. Kaminskas, L.M., et al., A comparison of changes to doxorubicin pharmacokinetics, antitumor activity, and toxicity mediated by PEGylated dendrimer and PEGylated liposome drug delivery systems. *Nanomedicine*, 2012. 8(1): p. 103-11.
152. Phan, T.N.Q., et al., The Effect of Counterions in Hydrophobic Ion Pairs on Oral Bioavailability of Exenatide. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020. 6(9): p. 5032-5039.
153. Kurpiers, M., et al., Lysine-Based Biodegradable Surfactants: Increasing the Lipophilicity of Insulin by Hydrophobic Ion Paring. *J Pharm Sci*, 2021. 110(1): p. 124-134.
154. Liang, H., D. Harries, and G.C. Wong, Polymorphism of DNA-anionic liposome complexes reveals hierarchy of ion-mediated interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(32): p. 11173-8.

Abkürzungen

ADC	Antibody-Drug Conjugates
BOKU	Universität für Bodenkultur
CD	Cyclodextrin
CNR	Consiglio Nazionale delle Ricerche
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CFTR	Transmembranleitfähigkeitsregulator
CINN	Nanomaterials and Nanotechnology Research Center
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
DC	Dispergierbares Konzentrat
DANN	Desoxyribonucleic Acid
DOTAP	Dioleoyl-3-trimethylammonium propane
DOTMA	1,2-Di-O-octadecenyl-3-trimethylammonium propane
DOSPA	2,3-Dioleyloxy-N-[2-(spermincarboxamido)ethyl]-N,N-dimethyl-1-propanaminium
DODMA	1,2-Dioleyloxy-3-dimethylaminopropane
DMRIE	Dimyristyloxypropyl-3-dimethyl-hydroxyethyl ammonium
EC	Emulsionskonzentrat
EDOPC	Dioleoylethylphosphatidylcholine
EPR	Enhanced permeation and retention

ER	Endoplasmatischen Retikulum
EU	Europäische Union
EUON	European Union Observatory for Nanomaterials
FAO	Food and Agriculture Organisation of the United Nations
FDA	Food and Drug Administration
FTI	Forschung, Technologie und Innovation
FWF	Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
GMP	Good manufacturing practise
GRAS	Generally recognized as safe
IMI	Innovative Medicines Initiative
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPF	Impact Factor
LSF	Lichtschutzfaktoren
ME	Mikroemulsion
MoS	Margin of Safety
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
NANO EHS	Nano Environment, Health and Safety Forschungsschwerpunkt
Nm	Nanometer
nMOFs	nano-sized Metal-Organic Frameworks

NMBP	Nanotechnologies, Advanced Materials, Biotechnology and Advanced Manufacturing and Processing
OD	Öldispersion
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
O/W	Öl in Wasser
PEG	Polyethylene glycole
PG	Polyglycerol
PLA	Polylactic acid
PLGA	Polylacticglycolic acid
PVA	Polyvinylalkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
REACH	europäisches Chemikalienrecht
RNAi	RNA-Interferenz
ROS	Reactive oxygen species
SC	Suspensionskonzentrat
SEDDS	Self-emulsifying drug delivery systems
UCL	Universitäts-Kollege London
UNITAR	United Nations Institute for Training and Research
W/O	Wasser in Öl
W/O/W	Wasser in Öl in Wasser

**Bundesministerium für Klimaschutz, Umwelt, Energie, Mobilität, Innovation und
Technologie**

Radetzkystraße 2, 1030 Wien

+43 1 711 62 65-0

email@bmk.gv.at

bmk.gv.at