

Evaluierung toxischer Effekte von Tensiden in Nano-Medizin auf die aquatische Umwelt anhand des Zebrafisch-Embryo-Toxizitäts-Tests

Indra Hering¹, Marc Weiler², Fabian Jung³, Nazende Günday-Türel², Christoph Schäfers⁴, Martina Fenske¹, Michael J. Parnham¹, Matthias G. Wacker³, Elke Eilebrecht⁴

¹ Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, 65926 Frankfurt/Main

²MJR, PharmJet GmbH, 66802 Überherrn

³ Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, 60438 Frankfurt/Main

⁴ Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, 57392 Schmallenberg

e-mail: indra.hering@ime.fraunhofer.de

Tenside werden in verschiedenen Bereichen wie in z.B. Körperpflegeprodukten, Reinigungsmitteln sowie Desinfektionsmittel eingesetzt. Zur Herstellung nanopartikulärer Formulierungen werden Tenside u.a. verwendet, um die Oberflächen-Eigenschaften von Kleinstpartikeln zu beeinflussen und das Kolloidsystem zu stabilisieren. Solche Nanoarzneiformen können z.B. die spezifische Anreicherung von Wirkstoffen in Tumorzellen fördern oder die Überwindung physiologischer Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke ermöglichen. Tenside können jedoch auch Enzyme inhibieren und über Veränderungen der Zellmembran die Lysis von Zellen hervorrufen.

In der Nano-Medizin eingesetzte Tenside gelangen über die Produktion oder unsachgemäße Entsorgung der Pharmazeutika in die aquatische Umwelt. Dort können die Tenside zu toxischen Effekten und Verhaltensänderungen in aquatischen Organismen führen. Daher ist es essentiell, potentielle negative Effekte der Tenside auf die aquatische Umwelt zu untersuchen. Das Ziel dieser Studie ist es, Tenside zu identifizieren, die geringste negative Effekte auf aquatische Organismen hervorrufen. Hierfür wird der Zebrafisch *Danio rerio* im Fisch Embryo Toxizitätstest (zFET) eingesetzt, und folgende Tenside wurden getestet: Polyethylen-polypropylen Glycole (hier: Pluronic® F127 und Pluronic® F68), Polyoxyl-40 hydriertes Rizinusöl (Cremophor® RH40) sowie Polyethylen-glycol-1100-mono(hexadecyl/octadecyl)-ether (Cremophor® A25).

Für Cremophor® A25 wurde ein EC₅₀-Wert von 0,001 % nach 72 Stunden nach Befruchtung (post fertilisation, hpf) bestimmt. Cremophor® A25 führte bereits bei 0,05 % zu annähernd 100 % Mortalität (72 hpf). Bei einer Konzentration von 0,5 % wies Cremophor® RH40 100 % Mortalität (72 hpf) auf und der EC₅₀-Wert lag bei 0,007 % (72 hpf). Embryonen, welche Pluronic® F127 und Pluronic® F68 ausgesetzt waren, wiesen subletale Deformationen des Kopfes, des Schwanzes und der Wirbelsäule auf. Die EC₅₀-Werte von Pluronic® F68 und Pluronic® F127 liegen bei 1,152 % bzw. 0,808 % nach 72 hpf. Interessanterweise war das Chorion der Embryonen, welche Pluronic® F68 und Pluronic® F127 ausgesetzt waren, bereits bei der niedrigsten Konzentration von 1,5 % innerhalb weniger Minuten nach dem Start der Exposition deformiert.

Basierend auf den EC₅₀-Werten können wir schlussfolgern, dass Cremophor® RH40 und Cremophor® A25 eine um zwei bis drei Größenordnungen höhere toxische Auswirkung auf aquatische Organismen haben als die Gruppe der Polyethylen-polypropylen Glycole (Pluronic® F68 und Pluronic® F127). Daher sind aus ökotoxikologischer Sicht Polyethylen-polypropylen Glycole besser für Nanoarzneiformen geeignet.

Gefördert durch die Deutsche Bundesstiftung Umwelt
(AZ32725)

Tenside, Nano-Medizin, zFET, *Danio rerio*