

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 52. 259-264. 2008.

Nanotechnológia, nanokristályok a gyógyszerformulálásban

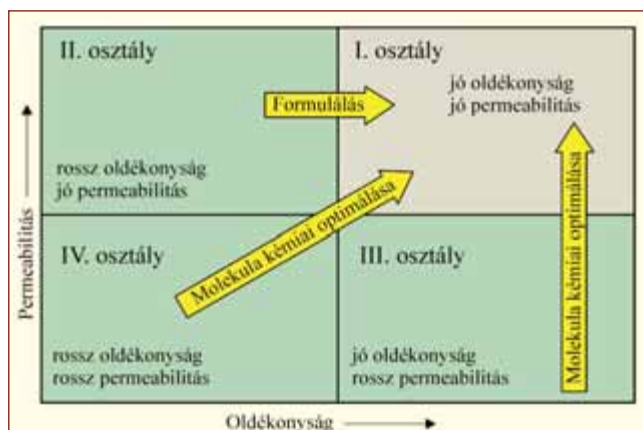
Dr. Ambrus Rita, Pomázi Anita, dr. Aigner Zoltán, Petra Kocbek,
dr. Julijana Kristl és Szabóné dr. Révész Piroska



„Ha azt kérdeznék, hogy
a tudomány és technológia mely területétől
várható a legnagyobb valószínűséggel
a holnap áttörései,
én a nanoméretek tudományára és
technológiájára szavaznék.”
(Neil Lane)

Bevezetés

A modern gyógyszer technológia célja olyan készítmények formulálása, amelyek hatóanyaga megfelelő helyen és időben maximális hatásossággal rendelkezik. Terápiás, valamint gazdasági szempontból, sok új és még több régi, lejárt szabadalmú hatóanyag esetében van szükség korszerűbb formulálási eljárás alkalmazására. Kiemelten fontos a BCS (Biopharmaceutical Classification System) II. és IV. osztályába tartozó hatóanyagok reformulálása, ahol az oldékonyság és a permeabilitás a meghatározó tényező (**I. ábra**). A farmakon oldódási sebessége, oldékonysága és permeabilitása kémiai és fizikai módszerekkel befolyásolható (**I. táblázat**). A jól bevált tradicionális módszerek mellett a gyógyszerészet területén új irányvonalat képvisel a nanotechnológia, azon belül is a nanokristályos rendszerek előállítása. A kedvezőtlen vízdékonyságú hatóanyagokról szóló tanulmányok igazolják, hogy a részecskeméret mikrométer alatti tartományba való csökkentésével nagy lehetőség adódik arra, hogy lényegesen javuljon a biohasznosíthatóság: az alkalmazott dózis csökkenthető, a mellékhatások mérsékelhetők [1, 2].



1. ábra: Hatóanyagok biog gyógyszerészeti osztályozása

Az utóbbi tíz évben a nanorészecskékkel foglalkozó kutatások a gyógyszerészeti alkalmazások számára is elérhetővé váltak. Ebben a megközelítésben a rossz vízdékonyságú összetételeket nanométeres tartományba tartozó részecskékké alakítják. A nanorészecskék formulálása javítja a biohasznosíthatóságot, növeli a felszívódást, valamint nagy lehetőséget kínál a hatóanyag hordozó rendszerek tervezésében. A szilárd komponensek részecskéinek módosítása, morfológiájának befolyásolása, ezáltal sajátos tulajdonságokkal rendelkező ún. „nano porok és -szuszpenziók” előállítása a nanotechnológia legmeghatározóbb jellemzője. Jelen tanulmány középpontjában a nanokristályok előállításának lehetőségei szerepelnek, hangsúlyt fektetve az alkalmazási lehetőségekre és a technológia jövőjére.

I. táblázat
Hatóanyagok fizikai-kémiai sajátosságainak befolyásolása

Kémiai módszerek	„prodrug”
	sóképzés
Fizikai megoldások	szemcseméret csökkentés (nanokristályok)
	kristályhabitus (nanokristályok)
	polimorfia
	zárványkomplexek
	szilárd diszperziók

A nanorészecskék formulálása javítja a biohasznosíthatóságot, növeli a felszívódást, valamint jó lehetőséget kínál a gyógyszerhordozó rendszerek tervezésében. A nanotechnológia alkalmazása minőségi ugrást jelent a meglévő gyógyszerek hatás-optimalizálásában, valamint újabb készítmények formulálását teszi lehetővé a rák és a fertőzőes megbetegedések terápiajában.

A nanotechnológia definiálása, története

A nanotudományok a hagyományos tudományokhoz (kémia, fizika, biológia, elektronika stb.) képest egy újfajta megközelítés, amely atomi és molekuláris szinten foglalkozik az anyagok szerkezetével és viselkedésével. Ez olyan alapvető tudományos és technológiai újítás, amely a tudomány és a technika

minden ágában megváltoztatja az anyagok előállításának és manipulálásának megközelítési módját. Következésképpen a nanotechnológia nem új tudomány, amely a kémia, a fizika és a biológia mellett foglal helyet, hanem inkább a kémia, a fizika és a biológia művelésének egy új módja (**2. ábra**). Ebből következik, hogy egy nanoszerkezetű anyag vagy rendszer nanométer-nagyságrendű egységekből épül fel, amelyek már konkrét tulajdonságokkal rendelkeznek, és ezek alkotnak összetett struktúrát.

A nanotechnológia történetének kezdete 1959. december 29-ére tehető, amikor az Amerikai Fizikai Társaság előtt tartott előadásában *Richard O. Feynman*, Nobel-díjas amerikai fizikus mutatott rá arra, hogy a „nanovilág” milyen nagy dimenziókat rejt. Egyszerű számítással bemutatta, hogy nincs elvi akadálya annak, hogy a közel 30 ezer oldalnyi Britannica Enciklopédia teljes tartalmát ráírjuk egy gombostű fejére. Csupán néhány atomnyi nagyságú betűket kell használni, amelyek írásának és olvasásának technikáját kell kifejleszteni. Mára ez a technika a pásztázó tűszondás mikroszkóp által megvalósult. A nanotechnológia kifejezést először *Norio Taniguchi* használta 1974-ben szubmikrométeres toleranciával történő anyagmegmunkálásra. 1981-ben *Gerd Binnig* és *Heinrich Rohrer* a zürichi IBM-laboratórium munkatársai megalkották a pásztázó alagúteffektus-mikroszkópot, amely a nanotechnológia fejlődésében meghatározóvá vált. 1986-ban jelent meg *Eris Drexler* [3] „*Engines of Creation*” című híres könyve, ami a nanotechnológiát a jövő meghatározó tudományágának definiálta.

A nanotechnológia az elmúlt évtizedben a benne lévő lehetőségek következtében ugrásszerű fejlődésnek indult. Neves amerikai egyetemeken is önálló nanotechnológiai programokat indítottak. 2003-ra 300 egyetemi intézet és 500 nanotechnológiai cég volt érintett a nanotechnológiai kutatásokban. Az Európai

Unió 6. keretprogramjában 2003-ban és 2004-ben a „Nanotechnológiák, nanotudományok, új, multifunkcionális anyagok, gyártási eljárások és eszközök” c. alprogram keretében a nanotechnológia több területén hirdetett meg célokat. 2005-ben az Európai Bizottság közreadta az „Európai nanotechnológiai stratégia”-t és az ennek megvalósítását szolgáló „Európai nanotechnológiai cselekvési program”-ot.

A nanokristályok jelentősége a gyógyszeriparban

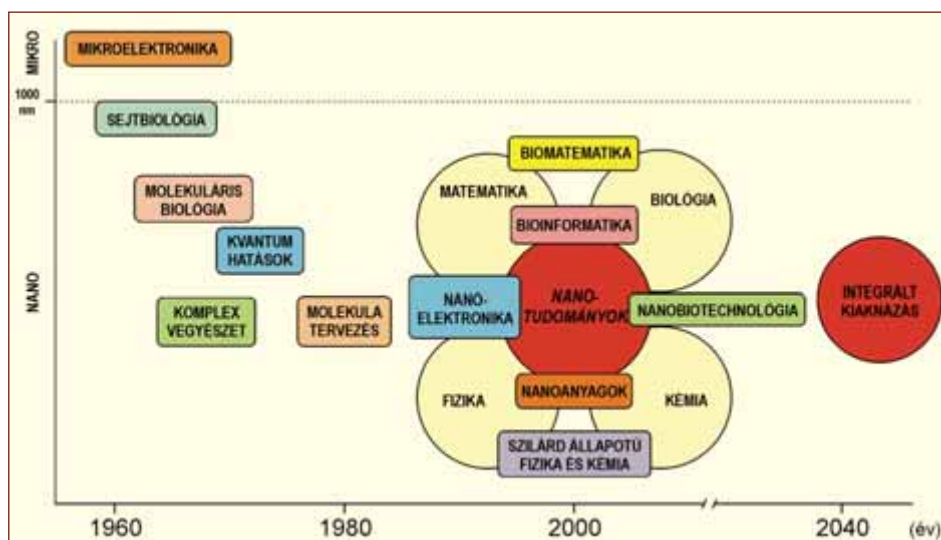
A nanotechnológia felhasználási lehetőségei széles területet ölelnek fel: a szupergyors számítógépek összeállításától kezdve a korábban elképzelhetetlenül kemény anyagok létrehozásán keresztül, olyan mindennapi alkalmazási területekig, mint a megkarcolhatatlan autófesték, vagy a fényt szabályozhatóan áteresztő napszemüveg előállítása. Ezeket a lehetőségeket használja ki a tudomány és az ipar (pl.: a gyógyszeripar) a robotika, az érzékeléstechnika, a folyamattechnika, a biotechnológia és a gyógyszergyártás területén, amelyek a továbbiakban lehetővé teszik más iparterületek továbbfejlődését (**2. ábra**).

A nanotechnológia egészségügyet érintő ága, a *nanomedicina*. Az új diszciplína előrevetíti ma gyógyíthatatlan betegségek terápiáját, valamint integrálja a biológiát és az információtechnológiát. Az utóbbi tíz évben a nanorészecskékkel foglalkozó kutatások a gyógyszerészeti alkalmazások számára is elérhetővé váltak.

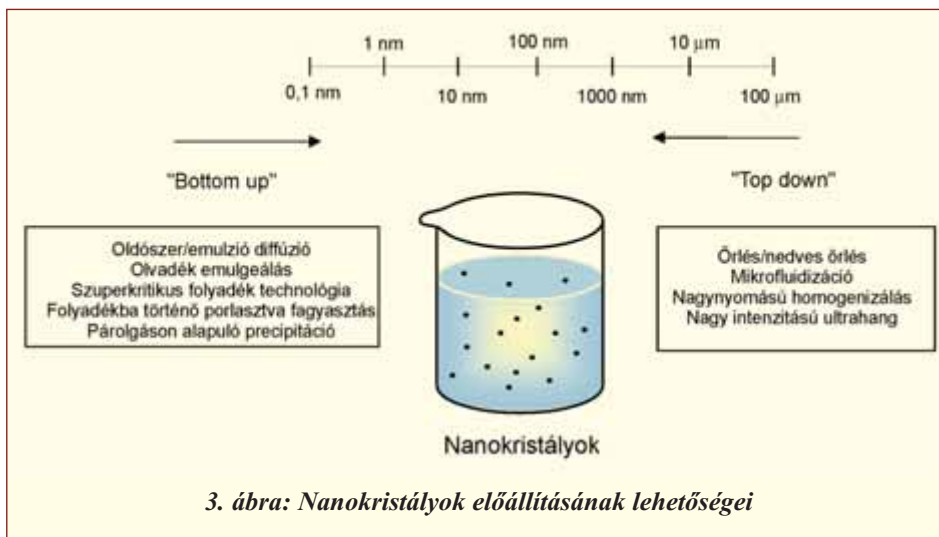
Ebben a megközelítésben a rossz vízdékonyságú hatóanyagot, a mikrométeres részecskéket, nanométeressé alakítják. Az alkalmazott technológiai eljárásokkal a nanorendszerek sajátos jellemzők révén különféle csoportokba sorolhatóak. Az ipar számára elsősorban *nanokristályokat*, *nanoszuszpenziókat* javasolt formulálni. Néhány olyan gyógyszert, ami korábban elbukott a klinikai vizsgálatokon (pl. generikumok), újra lehetne formulálni nanotechnológiai módszerek segítségével. A legnagyobb

baj ezekkel a hatóanyagokkal az, hogy nehezen oldhatóak fel és/vagy rossz a felszívódásuk. Ha azonban nanokristályokba rendezzük őket, vagyis molekuláris méretű (100-200 nm) kristályos rendszert hozunk létre, máris kiűszöbölhető az oldékonyság és a permeabilitás problémája.

Nanokristályok formulálásával megcélózható az intranazális és a pulmonáris terápia is. Pulmonáris gyógyszerbevitelben is alkalmazható a nanorészecske, megfelelő



2. ábra: A nanotechnológia kialakulása, megjelenése a különböző tudományterületeken



hordozó segítségével, amelyeket porként (száraz por-inhalátor) vagy szuszpenzióként formulálnak. Ezek a nanokristályokat hordozó rendszerek könnyen irányíthatóak a légutakban, így olyan betegségek kezelésében is alkalmazhatóak, mint az obstruktív tüdőbetegségek, a genetikai zavarra visszavezethető kórfolyamatok, és olyan fertőző légúti megbetegedések, mint pl. a tuberkulózis [4]. Közismert, hogy bizonyos hatóanyagok központi idegrendszerbe jutását a vér-agy-gát megakadályozza. A nanokristályos rendszerek intranazális alkalmazása újabb lehetőségeket biztosít pl. a farmakonok agyba juttatására a szaglóideg mentén.

Nanokristályok előállítása és vizsgálata

Az előállítás módszerei, alaptechnikák

Definíció szerint a nanotechnológia az a módszer, amellyel a hatóanyag-részecskék méretét 1-1000 nanométer közé lehet csökkenteni [5]. A nanokristályok/nanoszuszpenziók előállításának főbb lehetőségeit a **3. ábra** szemlélteti. A leépítő (romboló) ún. *top down* technológia mellett alkalmazható az ún. *bottom up* (felépítő) eljárás, valamint a kettő kombinációja is [6]. A leépítő technológia dezintegráló műveletnek tekinthető, míg a felépítő molekuláris szintről kiindulva eredményez nanorészecskéket a rendszerben. A keletkező részecskék szükségszerűen nemcsak kristályos, hanem amorf sajátosságuk is lehetnek.

1. Részecskeromboló, leépítő (*top down*) eljárások

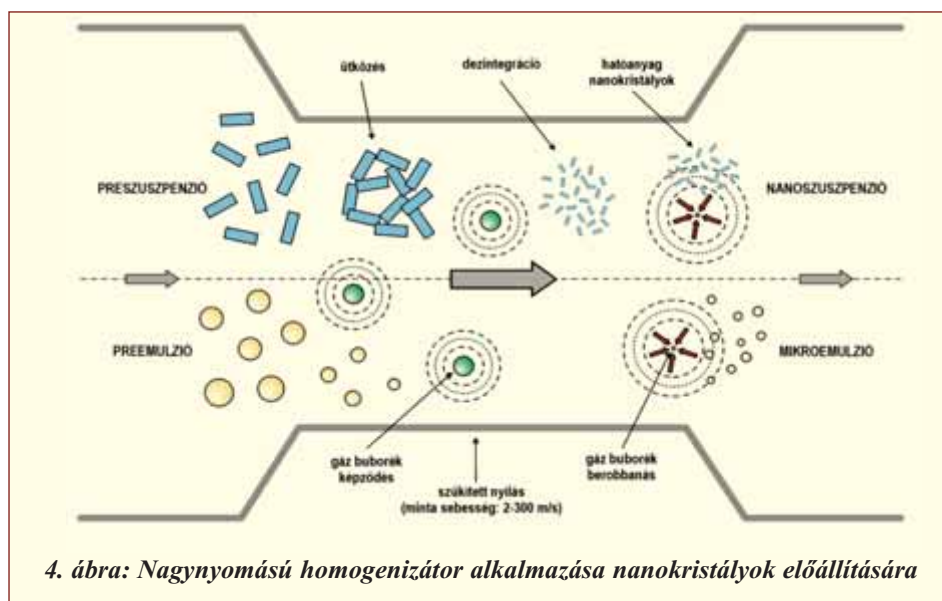
A mechanikai hatáson alapuló, részecskeromboló

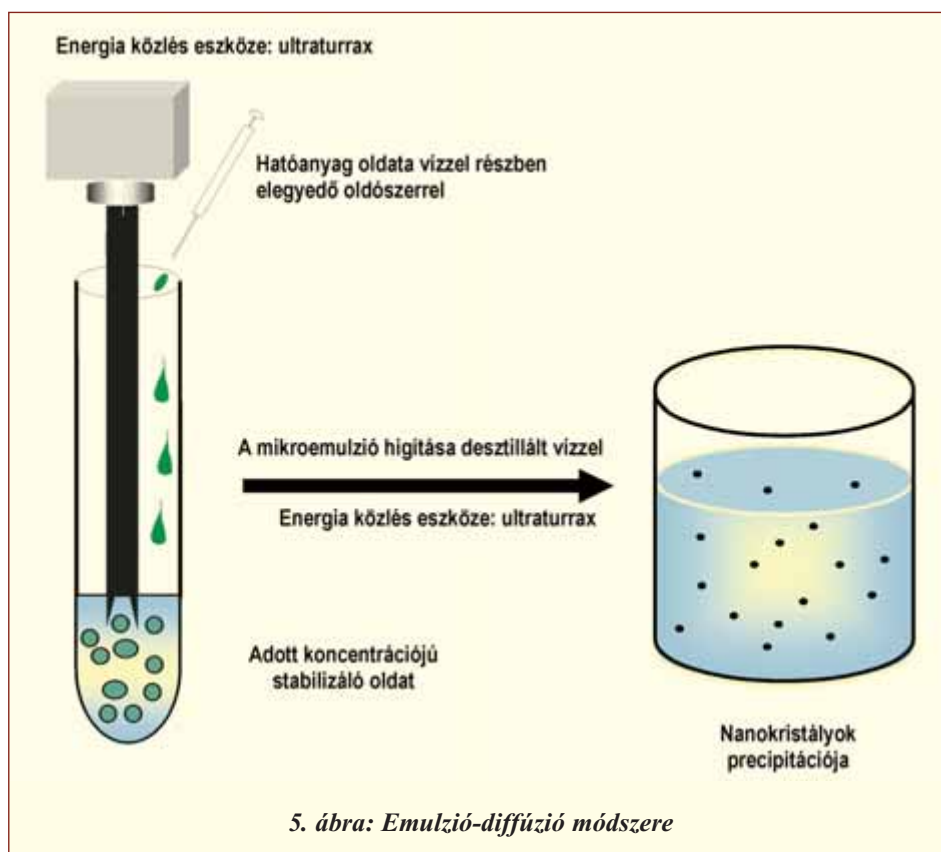
eljárások dezintegrációs erők hatása révén, két fő irányvonalat képviselnek: *örlés* és *nagynyomású homogenizálás*.

A hagyományos száraz örléses eljárások 1–10 µm szemcseméret tartományban használhatóak. A nanorészecskék eléréséhez és stabilizálásához azonban mindenképpen *nedves örlésre* van szükség. *Liversidge* és munkatársai vizsgálták először azokat a paramétereket, amelyek elég energiával rendelkeznek ahhoz, hogy a kristályos hatóanyagból nanorészecskék keletkezzenek [7]. Célszerű a műveletet szakaszosan végezni, mivel a nagy energia következtében a rendszer túlmelegedhet, éppen ezért a hőmérséklet ellenőrzése feltétlenül szükséges (< 40 °C). A nedves örlés előnyösen alkalmazható eljárás, mivel egyszerű, alacsony költségű és üzemeshető. Hátrányai közé tartozik azonban a polimorf átalakulás, az anyagszennyezés és a poldisziperítás.

A *nagynyomású homogenizálás* alkalmazása igen közkedvelt technika nanoszuszpenziók előállítására laboratóriumi és nagyüzemi méretben egyaránt, szemben a mikrofluidizálással, ahol a tapasztalatok azt mutatták, hogy igen sok (50–100) ciklus után is a szemcsék 50%-a 2–3 µm-es tartományba esett. A nagynyomású homogenizálási eljárás során egy ún. preszuszpenzió vagy -emulzió nagy nyomás hatására megy keresztül a szabályozható, szűk nyílású szelepen (**4. ábra**). A szűkületben a nagy nyomáskülönbség hatására a minta rendkívüli módon felgyorsul (2–300 m/s), ezáltal erős mechanikai hatások lépnek fel (kavitáció, nyírás, ütközés), amelyek szemcse/csepp méretcsökkentést

A *nagynyomású homogenizálás* alkalmazása igen közkedvelt technika nanoszuszpenziók előállítására laboratóriumi és nagyüzemi méretben egyaránt, szemben a mikrofluidizálással, ahol a tapasztalatok azt mutatták, hogy igen sok (50–100) ciklus után is a szemcsék 50%-a 2–3 µm-es tartományba esett. A nagynyomású homogenizálási eljárás során egy ún. preszuszpenzió vagy -emulzió nagy nyomás hatására megy keresztül a szabályozható, szűk nyílású szelepen (**4. ábra**). A szűkületben a nagy nyomáskülönbség hatására a minta rendkívüli módon felgyorsul (2–300 m/s), ezáltal erős mechanikai hatások lépnek fel (kavitáció, nyírás, ütközés), amelyek szemcse/csepp méretcsökkentést





eredményeznek. Ezenkívül gázbuborékok is keletkeznek, amelyek a szűkítésből kiérve, a nyomáscsökkenés következtében berobbannak, ezzel nanoszuszpenziót ill. mikroemulziót képezve. Általában három fő lépés különíthető el a nagynyomású homogenizálás során: előkeverés ultraturrax-szal, alacsony nyomású őrlés és nagynyomású őrlés. A nyomás, hőmérséklet és átrésselési ciklusok számának változtatásával szabályozható a művelet hatásossága [8]. A fő limitáló tényező egyes esetekben az, hogy az anyag kristályszerkezete megváltozik és nő az amorf frakció, amely stabilitási problémákat eredményezhet.

2. Felépítő (bottom up), precipitáción alapuló eljárások

Az utóbbi néhány évben kerültek igazán a gyakorlatba a hatóanyag-precipitációra épülő technikák, illetve eljárás-kombinációk. Mindegyik módszer a hatóanyag oldatából indul ki és a megfelelő kicsapószer és/vagy stabilizáló oldat alkalmazásával van mód – precipitálás által – a nano-mérettartomány elérésére [9]. A változatosság az alkalmazott energiaközlés módjában (ultraturrax, nagyintenzitású ultrahang, nagynyomású homogenizátor), az oldószer eltávolításának lehetőségeiben (porlasztva szárítás, liofilezés, vákuumszárítás) rejlik. Ez alapján a főbb technikák közé az SCF (szuperkritikus folyadékok) [10], EPAS (vizes oldatba történő párologáson alapuló precipitáció) [11], oldószer/emulzió diffúzió eljárások tartoznak [12]. Az 5. ábra az ún. emulzió-diffúzió módszert mutatja be,

ahol ki kell választani azt a vízzel részben elegyedő oldószert, amelyben a hatóanyag jól feloldódik. Az első lépésben alkalmazott stabilizáló oldattal mikroemulzió képződik, amelyet a második lépésben vízzel kell hígítani addig, amíg az oldószer-víz teljes elegyedése következtében a hatóanyag nanokristályok kiválása megtörténik.

3. Emulgeáláson alapuló módszerek (kombinált eljárások)

Az o/v és v/o mikroemulziók alkalmazása szintén jól bevált, közkedvelt módszer elsősorban szilárd-lipid nanorészecskék, illetve nanoszuszpenziók előállítására. A stabilizáláshoz szintén emulgenseket, polimereket lehet alkalmazni.

A módszer speciális változata az „olvadék emulgeálós” eljárás, alacsony olvadáspontú hatóanyagok esetén. Itt a vizes stabilizáló oldatban szuszpendáljuk a hatóanyagot, majd a rendszert felmelegítjük a hatóanyag olvadáspontja fölé. Ezt követően energiaközléssel mikro-emulzió készül, majd a nanorészecskék hűtéssel nyerhetők ki [12].

A II. táblázat különböző hatóanyagok esetén példákat mutat be a fent említett módszerekre és szemlélteti az eredményül kapott részecskeméreteket.

A nanorészecskék jellemzése, fontosabb vizsgálatok

A preformulálás során előállított termék fizikai-kémiai tulajdonságainak ismerete szükséges a megfelelő vizsgálatok eredményeinek értelmezéséhez és a formulálási tervek elkészítéséhez. A következőkben összegezzük a nanorészecskék legfontosabb vizsgálatait: habitus vagy morfológiai vizsgálatok (méret, alak, felületi tulajdonságok, szerkezet), hatóanyag-felszabadulás, kinetika, valamint permeabilitás.

A nanorészecskék szemcseméret analízise az előállítási technológia szempontjából központi jelentőségű. A részecskeméret három lehetséges módszerrel jellemezhető: csoportos, számlálós és szeparált [17]. A vizsgálatok gyakran fókuszálnak a részecskék aggregációs állapotára, vagy a hordozóban való eloszlásra. Adott részecskeméret esetén az analízis során a pásztázó elektronmikroszkóp az elsődleges eszköz. Mostanában nagy az érdeklődés az atomerő mikroszkóp alkalmazására is, amelyet a gyógyszerészetben

II. táblázat

Példák nanokristályok előállítására

Hatóanyag	Stabilizáló	Oldószer	Eljárás	Nanokristály mérete (nm)
Danazol	PVP K-25	desztillált víz	nedves őrlés	169 [7]
Naproxen	Poloxamer 188	desztillált víz	nedves őrlés	270 [13]
Nifedipin	HPMC	desztillált víz	nagynyomású homogenizálás	291 [14]
Tarazepid	Poloxamer 188 Tween 80	desztillált víz	nagynyomású homogenizálás	550 [15]
Amfotericin	Poloxamer 188 Tween 80 NaCl	desztillált víz	nagynyomású homogenizálás	528 [16]
Ibuprofen	Poloxamer 188 Tween 80 PVP K-25	etilacetát/ desztillált víz	emulzió diffúzió	50-400 [12]
		desztillált víz	olvadék emulzió	200-275 [12]

a nanorészecskék analitikájában is fel tudnak használni. A preformulációs vizsgálatok során az első lépés a *morfológiai sajátságok*, mint például alak, felület meghatározása. A részecske habitusa fénymikroszkóppal is vizsgálható, de a felület egyenetlenségeinek pontos meghatározására a pásztázó elektronmikroszkóp ad lehetőséget. A vizuális megfigyeléseknél szemcseméret meghatározással kiegészítve, az alakhoz konkrét méretet is hozzá lehet rendelni, ezzel megfelelő eredményeket kapunk a részecske morfológiájára vonatkozóan.

A kapott eredményeket különböző szempontok alapján kiértékelve sok információt kaphatunk a rendszerekről. A részecskék felületének kapcsolata a környezettel meghatározó az egymás közti kölcsönhatás tekintetében, valamint befolyásolja az *in vivo* sajátságokat. A diszperz rendszerekben a diszpergált részecskék körül mindig kialakul elektromos kettősréteg. A diszperz rész, illetve a közeg áramlásakor egy vékony folyadékréteg marad a szilárd felületre tapadva. A tapadva maradt és az elmozduló réteg határán fellépő potenciál a zeta potenciál, amely a vizsgált rendszerek stabilitását határozza meg [18].

Számos módszer alkalmas *szerkezeti tulajdonságok* megállapítására, mint pl.: a kristályszerkezet és az amorf sajátság mértéke. Az ssNMR, DSC és XRPD vizsgálatok alkalmas módszerek a különféle struktúrák jellemzésére (III. táblázat) [19].

A vizes vagy nem vizes közegű hatóanyagot tartalmazó nanoszuszpenziók hosszú távú fizikai stabilitást biztosítanak, amelynek elméletben elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy folyékony terméként kerüljenek forgalomba. Nanoszuszpenziók – mint önálló gyógyszerforma – felhasználhatók, injekciós, infúziós

készítmények formulálásához, illetve granuláló folyadékként a granulálási eljárás során, tabletták előállításához, vagy pelletkészítésnél nedvesítő folyadékként is, illetve porlasztva és fagyasztva szárítást követően kemény kapszulák vagy száraz porinhalátorok töltésére.

Mivel a hatóanyagok különböző gyógyszerformákban kerülnek az élő szervezetbe, kiemelten fontos annak a vizsgálata, hogyan, milyen *kioldódási profil*al rendelkeznek. A nanotechnológia alkalmazásának egyik központi célja a hatóanyag kioldódásának és felszívódásának elősegítése. A kioldódási profilok kinetikai modellszámításokkal jellemezhetőek. A felszívódás, azaz a biológiai membránokon keresztüli *diffúzió* mértéke számos módszerrel (PAMPA modell, sejtvonalas vizsgálat stb.) modellezhető. A mérési eredményekből a diffundált hatóanyag mennyisége és a diffúzió sebessége kiszámolható.

Összegzés, jövőkép

A nanotechnológia új és érdekes irányvonalat képvisel a gyógyszer technológia területén, amely kihívást jelent kutatóknak, fejlesztőknek egyaránt [20]. Az eljárások alkalmazása az iparban számos probléma megoldását jelentheti. A nanotechnológia tehát minőségi

III. táblázat

Nanorészecskék fizikai-kémiai sajátságainak jellemzése

Paraméter	Módszer
Szemcseméret, morfológia	Foton korrelációs spektroszkópia (PCS)
	Transzmissziós elektron-mikroszkópia (TEM)
	Pásztázó elektron-mikroszkópia (SEM)
	Atomerő mikroszkópia (AFM)
	Zeta potenciál
Kristályosság	Röntgen diffraktometria (XRD)
	Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)
	Szilárd fázisú mágneses magrezonancia (ssNMR)
Sűrűség	Helium-kompressziós piknometria
Felületi töltés, polaritás	Elektroforézis
Hidrofóbitás	Nedvesedési peremszög vizsgálat

ugrást jelent a meglévő gyógyszerek hatás-optimalizálásában, valamint újabb készítmények formulálását teszi lehetővé. Az elkövetkező években, kiterjedt kutatások fogják alaposan feltárni a nanotechnológiában rejlő lehetőségeket minden tudományág területén.

IRODALOM

Az 1-20 sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

¹Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

²University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Slovenia, Ljubljana, Ascerceva 7. – 1000

R. Ambrus, A. Pomázi, Z. Aigner, P. Kocbek, J. Kristl, P. Szabó-Révész: *Nanotechnology, nanocrystals in drug formulation*

Over the last 10 years, nanoparticle engineering processes have been developed and reported for pharmaceutical applications. In this approach, poorly watersoluble compounds are formulated as nanometre-sized drug particles. Nanoparticulate technology offers increased bioavailability, improved absorption, and the potential for drug targeting. Particle formation, design of solid particle, powdery, suspensions, composites with unique properties is at the moment a major development of nanotechnological applications. This paper will focus on the families of nanocrystal formation processes, their applications and the technological advantages.

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak



Braunol® a bőr és nyálkahártya fertőtlenítőszer

Jó(d) a sebnek!

Antiszeptikus hatású bőr- és nyálkahártya - fertőtlenítőszer

- Széles antimikrobiális hatásspektrum (baktericid, fungicid, tuberkulocid, protocid, vírucid a lipophyl, HBV és HIV vírusokra)

Alkalmazása:

- Aseptikus sebkezelés, gyulladt sebek kezelése
- Bakteriális és gombás bőrfertőzéseknel
- Injekciózás, vérvétel, infúziók előtt a bőrfelület fertőtlenítésére és a nyálkahártya csírátlánítására
- Műtetre kerülő betegek személyi fertőtlenítésre (fertőtlenítő fürdetés)

BRAUN
SHARING EXPERTISE

Trixo® és Trixo® lind kézápoló krém

Tulajdonságok:

- Panthenol és a kamilla alapú bisabolol csökkenti a bőrirritációt
- Gyorsan bejut a bőrbe, nem zsíros, nem ragad
- Vizes alapú anyagok használata közben speciális réteg védi a bőrt
- Miután a krém beszívódott, a bőr visszanyeri természetes tapintását
- Nem tartalmaz színezéket, semleges pH értékű (erősíti a bőr természetes savas védelmi rétegét)
- Könnyen kenhető, kellemes illatú
- Kapható normál (Trixo) és érzékeny bőrre (Trixo-lind)

Kéz és bőrápoló krém mindennapi használatra. Olaj a vízben emulzió, amely különlegesen alkalmas a mindennapi bőrápolásra, mivel bőrvédő (D-panthenol, kamilla, lanolin) anyagokat tartalmaz. Hosszantartó védelmet biztosít és megőrzi a bőr természetes puhaságát.

BRAUN
SHARING EXPERTISE