

Inline-Partikelgrößenmessung von Mizellen

Die gezielte Freisetzung eines Arzneimittelwirkstoffes am Zielort wird als Drug Targeting bezeichnet. Dabei werden Wirkstoffe an einen Träger gebunden und an den gewünschten Wirkungsort transportiert. Die Selektivität wird durch eine angepasste Oberflächenchemie und durch die Größe des Trägers gewährleistet [1].

Die Vorteile des Drug Targeting gegenüber der herkömmlichen Verabreichung liegen in der schnelleren und besseren Bioverfügbarkeit, einer geringeren Dosierung, weniger Nebenwirkungen und der längeren Haltbarkeit durch die Verkapselung der Wirkstoffe. Demgegenüber steht der Aufwand, geeignete Träger zu finden und die Wirkstoffe in den Träger einzubringen.

Als Träger kommen häufig nanopartikuläre Systeme zum Einsatz, beispielsweise Nanopartikel, Liposome und Mizellen. Liposome und Mizellen eignen sich sehr gut für das Drug Targeting von beispielsweise Cannabis-Öl (Cannabidiol (CBD)). Durch die Nanoverkapselung kann die Resorption von CBD stark erhöht werden.

Liposomen sind Hohlkugeln, die eine wässrige oder polare Phase durch eine Doppellipidschicht einschließen. Mizellen haben im Gegensatz dazu nur eine Lipidschicht und die innere Phase ist lipophil (Bild 1).

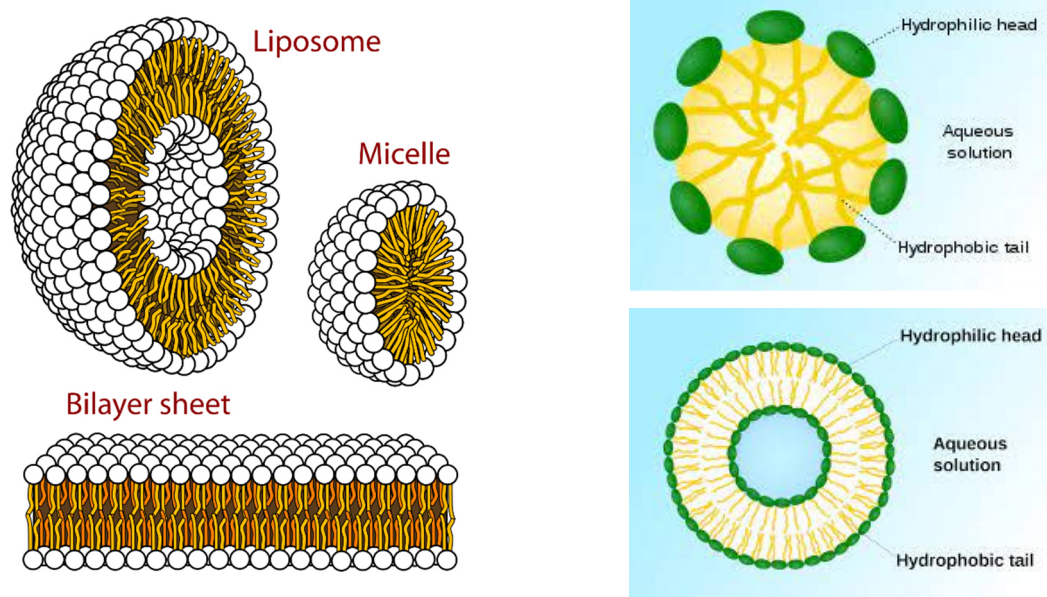


Bild 1: Aufbau von Mizellen und Liposomen

Liposomen können in der Doppelschicht auch lipophile Substanzen einlagern. Die Doppelschicht besteht in der Regel aus Phospholipiden (z.B. Lecithin), wobei die funktionellen Gruppen die Wechselwirkung mit den körpereigenen Zellen bestimmen und durch geeignete Wahl der Liganden an der Phosphatgruppe gezielt angepasst werden können. Die Herstellung der Liposomen und Mizellen erfolgt meistens durch Energieeintrag, beispielsweise durch eine Ultraschallbehandlung [2], bei der sehr homogene Dispersionen entstehen.

Neben der Oberflächenchemie ist die Größe der Trägersysteme für die Bioverfügbarkeit von entscheidender Bedeutung, da sie die Wanderung der Liposomen durch die physiologischen Barrieren ermöglicht beziehungsweise limitiert.

Eine direkte Einnahme von CBD führt nur zu einer Resorption von 10-20% des Wirkstoffes. Dieser Wert kann durch Nanoverkapselung auf bis zu 90% erhöht werden [3,4]. Die Partikelgrößen von Liposomen liegen im Bereich von 50 - 1000 nm, für eine optimale Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe von CBD sollten die Größen bevorzugt zwischen 5 und 50 nm liegen. Mizellen haben üblicherweise Größen unter 50 nm. Daher werden oft Mizellen zur CBD-Verkapselung genutzt.

Der Energieeintrag zur Erreichung der gewünschten Partikelgröße sollte so gering wie möglich sein, um eine Zersetzung des Wirkstoffes während der Prozessierung zu minimieren.

Eine geeignete Methode dies zu gewährleisten, stellt die Inline-Messung der Partikelgröße mittels DLS dar, die eine exakte Überwachung und Steuerung des Herstellungsprozesses ermöglicht.

Ergebnisse der Messung

Die Herstellung der Mizellen mit Lecithin erfolgte durch Ultraschallbehandlung mit einem Ultraschallgerät der Firma Hielscher (UP200St und der Sonotrode S26d14 (100% = 90 µm Amplitude)). Die Partikelgrößen wurden mit dem NANO-flex II inkl. IPAS-Erweiterung (Aufbau Bild 2) im Durchfluss bei unterschiedlichen Energieeinträgen bestimmt.



Bild 2: Messaufbau zur inline-Größenmessung der Mizellen
(links: Durchflusszelle, rechts: IPAS-Messkopf)

Der IPAS ermöglicht es aufgrund des speziellen Messkopf-Designs Messungen in strömenden Flüssigkeiten durchzuführen. Aufgrund der kurzen Messdauer (ca. 30 s) ist eine direkte Bestimmung der Partikelgröße während des Herstellungsprozesses gewährleistet. Durch diverse Schnittstellen des IPAS kann das Ergebnis der Messung zur Steuerung des Prozesses genutzt werden. Dadurch werden Prozesskosten minimiert und eine lange Prozessdauer, die zu einer Veränderung der Wirkstoffe führen kann, verhindert.

Bild 3 zeigt die Volumenverteilung der Mizellen in Abhängigkeit vom Energieeintrag. Bis 500 Ws/g ist eine deutliche Abnahme der Partikelgröße zu beobachten, höhere Energieeinträge haben keinen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung.

Besonders deutlich ist dies bei einer Auftragung der mittleren Partikelgröße gegen den Energieeintrag.

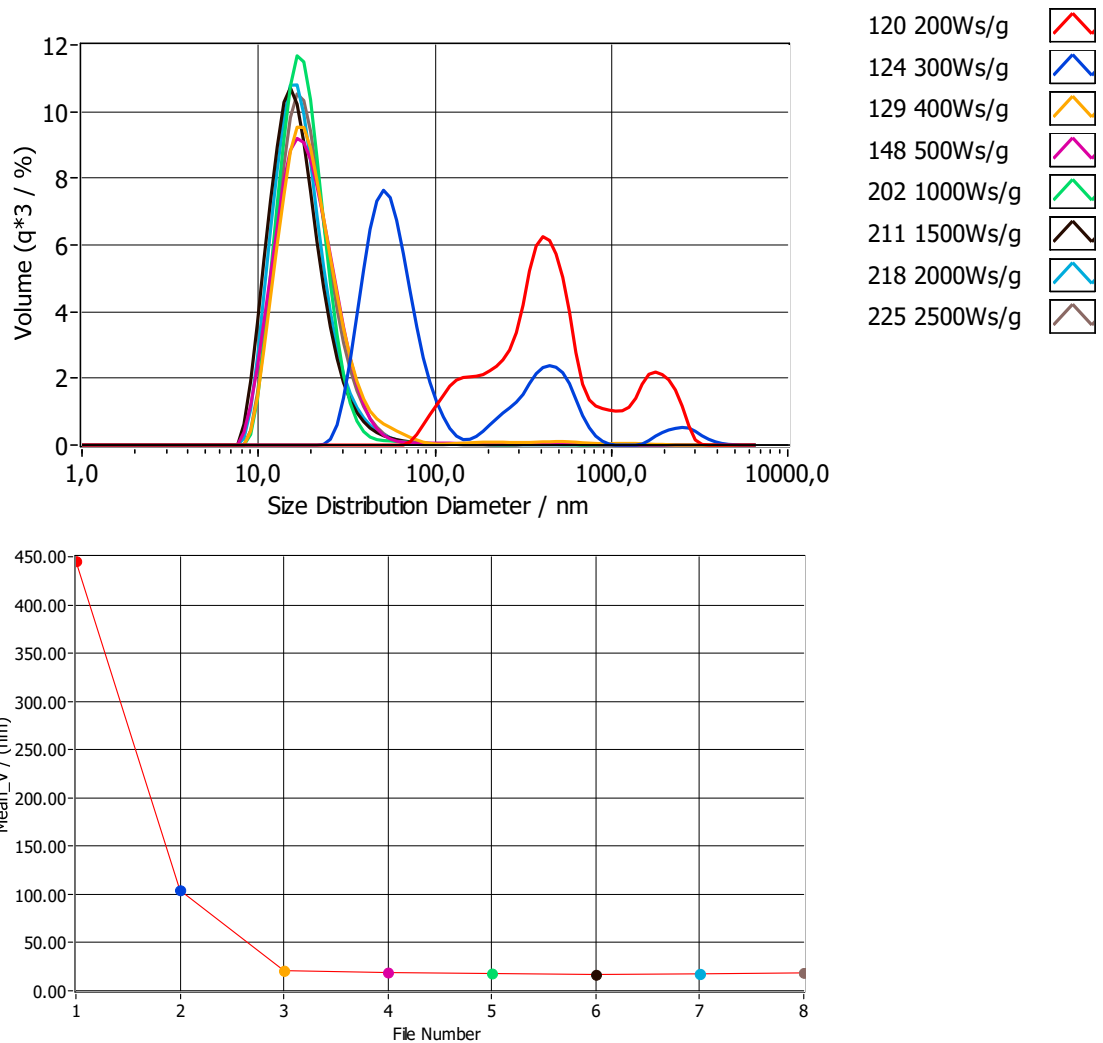


Bild 3: Partikelgrößenverteilung (volumenbezogen, obere Grafik) und gemittelte Partikelgröße (Mean_V, untere Grafik) in Abhängigkeit vom Energieeintrag

Energieeinträge über 500 Ws/g verändern die Partikelgrößenverteilung der Mizellen nicht weiter.

Die Messsonde des NANO-flex II kann mittels IPAS-Erweiterung in den Prozess integriert werden. Dadurch entfällt eine zeitaufwändige Probenahme. Zudem sind keine Küvetten notwendig. Bei der Bestimmung der Partikelgröße kommt es so zu keiner Zeitverzögerung.

Das Endergebnis liegt direkt vor (Bild 4).

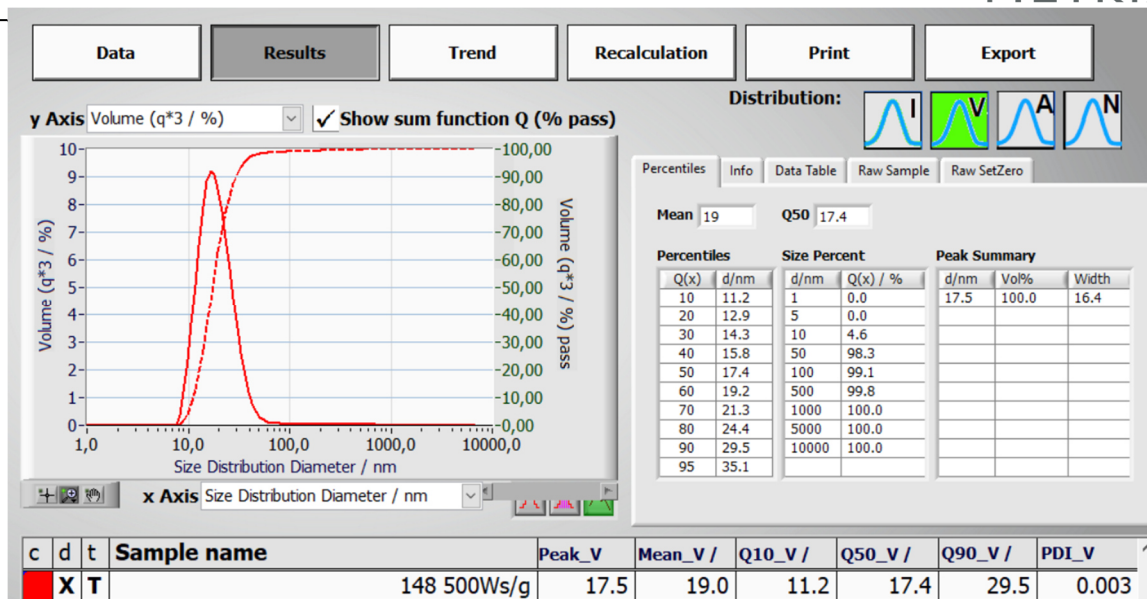


Bild 4: Partikelgrößenverteilung nach einem Energieeintrag von 500 Ws/g

Die Kombination aus NANO-flex® II und IPAS bei der Herstellung von Mizellen/Liposomen und Nanoemulsionen bietet gegenüber herkömmlichen DLS-Geräten eine Reihe von Vorteilen:

- Durch die 180° heterodyne Messmethode lassen sich auch hohe Konzentrationen ohne Mehrfachstreuung mit hoher Auflösung messen
- Direkte Erfassung der Messwerte ohne Zeitverzögerung
- Durch die flexible Sonde werden Küvetten überflüssig, die Messung erfolgt direkt im Prozess
- Über eine Schnittstelle können die gemessenen Daten zur Prozesssteuerung verwendet werden
- Der Nullabgleich (Setzero) kann direkt im Reaktionsgefäß ausgeführt werden
- Einfache, unkomplizierte Software und komfortabler Datentransfer erleichtern die Bedienung

Selbstverständlich kann der NANO-flex II auch ohne IPAS-Erweiterung für Messungen im Labor verwendet werden. Durch die flexible Sonde entfallen auch hier die Küvetten.

- [1] https://de.wikipedia.org/wiki/Drug_Targeting;
https://en.wikipedia.org/wiki/Targeted_drug_delivery
- [2] <https://www.hielscher.com/de/ultrasonic-cannabis-oil-emulsion.htm>;
<https://www.hielscher.com/ultrasonic-cannabis-oil-emulsion.htm>
- [3] <https://dremekblair.com/wp-content/uploads/2020/05/Liposomal-Cannabidiol-Delivery-AJEM-2.pdf>
- [4] Nakano, Yukako & Tajima, Masataka & Sugiyama, Erika & Sato, Vilasinee & Sato, Hitoshi. (2019). Development of a Novel Nanoemulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol. Medical Cannabis and Cannabinoids. 1-8. 10.1159/000497361.