

Wie kann das Zeta-Potenzial für die Stabilisierung von pharmazeutischen Suspensionen genutzt werden?



Suspensionen werden im Pharmasektor als flüssige Zubereitungen definiert, die feste Partikel gleicher Größe enthalten, die in einer öligen oder wässrigen Phase verteilt sind, in welcher die Partikel (0,5 bis 5 μm groß) nicht gelöst sind [1]. Pharmazeutische Suspensionen sind seit langem eine bewährte Form der Darreichung, um schlecht lösliche arzneilich wirksame Bestandteile in ein System zu überführen, das bei einer ganzen Reihe unterschiedlicher Therapien eine gute Bioverfügbarkeit bietet [2].

Suspensionen gehen mit den folgenden Problemen einher:

- Schwierigkeit der Aufrechterhaltung der Dispersion bei der Formulierung
- Aufrechterhaltung einer stabilen Suspension über die gesamte Haltbarkeit des Präparats hinweg, die unter Umständen für Dosischwankungen verantwortlich sein kann
- Verwendung des richtigen Hilfsstoffs, um der flüssigen Phase die angemessenen Eigenschaften wie beispielsweise Viskosität zu verleihen
- Partikelgrößenverteilung in der endgültigen Darreichungsform, die sich auf die Bioverfügbarkeit und die Pharmakokinetik auswirkt

Zu den Vorteilen der Suspension als Darreichungsform zählen:

- Wirksame Verabreichung hydrophober Arzneistoffe
- Keine Verwendung eines Kollösungsmittels
- Kein Abbau der Arzneistoffe infolge von Hydrolyse, Oxidation oder mikrobieller Wirkung
- Erleichterung der Dosistreu bei jüngeren und älteren Patienten
- Höhere Konzentration der Arzneistoffe

Die Auswahl der richtigen Hilfsstoffe (Tenside, viskositätsverleihende Stoffe usw.) ist durchaus wichtig, die Partikelgrößenverteilung in der endgültigen Darreichungsform ist hingegen von entscheidender Bedeutung [2,3]. Analytische Verfahren (Chromatographie, Viskosimetrie, Partikelgrößenanalyse und Mikroelektrophorese) sind für eine korrekte Bestimmung der resultierenden Suspension unerlässlich.

Unabhängig von der Menge der Sedimentierung sollte sich eine gut formulierte Suspension in der kontinuierlichen Phase nach mäßigem Schütteln kurzfristig rasch erneut gleichmäßig verteilen. Auf diese Weise kann die richtige Menge des Medikaments bei einer minimalen Schwankung der Dosis verabreicht werden.

Diese Sedimentierung kann durch die Verwendung von Stoffen, welche die Viskosität verbessern, reduziert werden, und die Leichtigkeit einer erneuten Verteilung lässt sich durch die Verwendung von Flockungsmitteln kontrollieren. Präparate, die zu viskös sind, lassen sich jedoch unter Umständen schwer aus dem Behältnis entfernen und die Verabreichung an den Patienten kann sich schwierig gestalten [2].

Eigenschaften einer erfolgreichen Suspension

Bei der korrekten Formulierung von Suspensionen ist eine Reihe von Parametern zu berücksichtigen, wie etwa die Partikelgrößenverteilung, die spezifische Oberfläche, die Hemmung des Kristallwachstums und die Veränderungen bei der polymorphen Form. Die Stabilität der Suspension hängt davon ab, dass sich diese Eigenschaften bei langfristiger Lagerung nicht in einer Art und Weise verändern dürfen, welche die Suspension in Mitleidenschaft ziehen.

Darüber hinaus sollten die suspendierten Partikel klein und von einheitlicher Größe sein, um eine annehmbar gleichmäßige Textur des Präparats zu gewährleisten. Die Kontrolle der pH-Stabilität, der Partikelgröße, der Viskosität, der Ausflockung, des Geschmacks, der Farbe und des Geruchs zählen zu den wichtigsten Faktoren, die während der Formulierung sorgfältig kontrolliert werden müssen [3].

Suspensionen in der Fertigung

Daneben können Suspensionen auch integraler Bestandteil von Fertigungsprozessen für andere Arzneiformen sein. So kommt beispielsweise bei der Produktion von festen Arzneiformen mittels High-Solid-Beschichtungen und wässrigen Filmbeschichtungen den Suspensionssystemen entscheidende Bedeutung zu, und zwar für den Erfolg kontinuierlicher Beschichtungsprozesse, die einen Durchsatz zwischen 1.000 und 2.000 kg/h erlauben [4].

Die Verwendung von Suspensionen gewinnt zudem zunehmend an Bedeutung bei den Beschichtungssystemen für Medizinprodukte, bei denen Suspensions-Sprays zum Einsatz kommen. Durch die Beschichtung von Ballonkathetern, Stents oder anderen Medizinprodukten mit einem Arzneistoff kann eine lokale Verabreichung von Medikamenten bewerkstelligt werden. Mittels Beschichtung von Medizinprodukten lässt sich eine kontrollierte oder langfristige Freisetzung biologisch aktiver Substanzen erzielen. Es gibt sogar einen Anwendungsbereich für die Beschichtung von Medizinprodukten mit Nanomaterialien mit dem gleichen System [5]. Die Eigenschaften einer Suspension müssen sehr sorgfältig kontrolliert werden, um eine optimale Beschichtungsdicke zu erzielen.

Zeta-Potenzial

In pharmazeutischen Suspensionen bleibt die Festphase als feine Partikel erhalten, die in der Flüssigphase verteilt sind. Dies beinhaltet eine große Oberfläche, was wiederum Auswirkungen auf die Stabilität der Suspension hat. Die Grenzflächeneigenschaften (der Oberfläche), welche für die Kontrolle der physikalischen Eigenschaften des dispersen Systems am wichtigsten sind, sind die freie Oberflächenenergie und das Oberflächenpotenzial.

Ein Oberflächenpotenzial existiert, wenn die dispergierten festen Partikel einer Suspension im Verhältnis zum umgebenden Medium eine Spannung aufweisen. Feste Partikel weisen in der Regel eine geladene Doppelschicht auf; das Zeta-Potenzial bestimmt den Grad der Abstoßung zwischen benachbarten dispergierten festen Partikeln mit gleicher Ladung [6].

Das Zeta-Potenzial wird definiert als die Differenz des Potenzials zwischen der Oberfläche einer eng anliegenden Schicht (Abscherschicht) und der elektrisch neutralen Region der Lösung. Ist das Zeta-Potenzial um einen bestimmten Wert verringert, überwinden die anziehenden Kräfte infolge der Van-der-Waals-Kräfte die abstoßenden Kräfte, die Partikel lagern sich aneinander an und bilden Flocken. Dieses Phänomen wird als Ausflockung bezeichnet.

Bei der Fertigung von Suspensionen misst das Zeta-Potenzial die Stabilität einer Suspension und wird als Verfahren zur Qualitätskontrolle herangezogen. Je näher sich der absolute Wert des Zeta-Potenzials an 0 mV annähert, desto instabiler wird eine Suspension. Bei einem niedrigen Zeta-Potenzial können die Partikel der Suspension voneinander angezogen werden und Flocken bilden, was die Suspension instabil werden lässt [6,7]. Eine ausgeflockte Suspension weist in der Regel ein Zeta-Potenzial von -20 bis +20 mV auf. Die Formulierung kann in der Regel mithilfe von modifizierenden Stoffen verändert und anschließend beobachtet werden, um ein optimales Zeta-Potenzial zu erreichen.

Herausforderungen bei der Messung

Das Zeta-Potenzial wird mittels ELS (elektrophoretischer Lichtstreuung) gemessen, wobei das Ergebnis ein Wert für die Mobilität der suspendierten Partikel ist, welche sich als Reaktion auf ein elektrisches Feld zwischen zwei Elektroden in einer Elektrophoresezelle hin- und herbewegen. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist eine Funktion der Ladung eines Partikels und wird zur Berechnung des Zeta-Potenzials herangezogen [8]. Häufige Probleme bei der Messung des Zeta-Potenzials:

- Die Elektroden sind weit voneinander entfernt und benötigen eine Menge Energie, um ein elektrisches Feld zu erzeugen. Dies erzeugt Wärme an den Elektroden, wodurch temperaturempfindliche Materialien, wie etwa Proteine, Impfstoffe oder Antibiotika, geschädigt werden können. Die beste Option zur Vermeidung von Wärmeschäden besteht darin, die Elektroden parallel und nah beieinander anzuordnen, um die Energie zu verringern, die zur Erzeugung eines ebenso starken elektrischen Feldes benötigt wird [9].
- Um die Genauigkeit der Analyse des Zeta-Potenzials zu erhöhen, sollte der ELS Analyzer die Mobilität an bestimmten Punkten innerhalb der Suspension messen und nicht nur an einem einzigen Punkt. Infolge von Elektroosmose oder Oberflächeneffekten kann die Mobilität an unterschiedlichen Punkten in einer Probe leicht schwanken. [10].

Der NanoPlus HD, DLS von Micromeritics

Messungen des Zeta-Potenzials werden heute in der Regel mittels Mikroelektrophorese durchgeführt, bei der ein elektrisches Feld angewendet wird und die geladenen Partikel in Richtung der gegenteiligen Ladung wandern. In dem Maße, wie der Partikel bei der Wanderung bestrahlt wird, verursacht die Lichtstreuung eine Doppler-Verschiebung in Abhängigkeit von der Mobilität. Diese Information wird dann herangezogen, um die Doppler-Verschiebung zu berechnen, gefolgt von der elektrophoretischen Mobilität und dem Zeta-Potenzial.

Der NanoPlus HD, DLS ist ein gutes Beispiel für diese Art von System. Dieses Gerät ermöglicht zwei Verfahren zur Bestimmung von Suspensionen: die Photonenkorrelationsspektroskopie (Partikelgröße) und die mikroelektrophoretische Lichtstreuung (Zeta-Potential).

Der NanoPlus HD, DLS ist in der Lage, eine ganze Reihe von Suspensionsformulierungen zu analysieren (Partikelgröße

im Bereich von 0,1 nm bis 12,30 µm) und Proben-Suspensionskonzentrationen von 0,00001 % bis 40 %. Dieses Gerät kann das Zeta-Potenzial von Proben-Suspensionen im Bereich von -200 mV bis +200 mV innerhalb eines Konzentrationsbereichs von 0,001 % bis 40 % messen.

Für die unterschiedlichen Anwendungen stehen verschiedene Zellen zur Verfügung. Sie wurden mit einer minimalen Pfadlänge konzipiert; daher können mehrere Messungen an unterschiedlichen Punkten in der Zelle vorgenommen werden.

Die einzigartige Anordnung der Zeta-Zellen, die beim NanoPlus HD, DLS genutzt werden, minimiert darüber hinaus auch die schädlichen Auswirkungen der Wärmebildung, wie sie bei anderen DLS-Systemen von Mitbewerbern beobachtet werden; dies gewährleistet, dass die Probe während der Analyse nicht denaturiert oder beeinträchtigt wird.

Da das Gerät eine intuitive Analyse mit einem Datenverwaltungssystem vereint, ist es ideal geeignet für die Bestimmung von Suspensionen im Pharmasektor.

Literatur

1. Nash, R.A. 1988. Pharmaceutical suspensions. In: Liebermann, H.A., Rieger, M.M., und Banker, G.S. (Hrsg.) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems (Vol. 1). New York and Basel: Mercer Dekker, Inc., S. 151-198.
2. Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L Kanig (1987) Pharmaceutical Suspensions: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3. Auflage, 479-501.
3. Alok K. Kulshreshtha (Editor), Onkar N. Singh (Editor), G. Michael Wall (Editor), (2009) Pharmaceutical Development of Suspension Dosage Form, Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development to Manufacturing, 103-126.
4. http://www.manufacturingchemist.com/technical/article_page/Coating_tablets_with_high_solids/42361. Abgerufen am 21.11.2016
5. Gallardo V, Morales ME, Ruiz MA, Delgado AV, 2005. An experimental investigation of the stability of ethylcellulose latex correlation between zeta potential and sedimentation. Euro. J Pharm Sci, 26: 170-175.
6. Shayne Cox Gad, Samantha Gad-McDonald, Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products: Biocompatibility Testing and Safety Assessment, CRC Press, 2015, S. 584

7. Brigger I, Armand-Lefevre L, Chaminade P, Besnard M, Rigaldie Y, Largeteau A, Andreumont A, Grislain L, Demazeau G, Couvreur P, 2003. The stening effect of high hydrostatic pressure on thermally and hydrolytically labile nanosized carriers. *Pharm Res*, 20: 674-683
8. M.E.Aulton, *Suspensions and Emulsions, Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2. Auflage, 350-357.
9. Lachman L, Lieberman H, *The Theory and Practice of Industrial pharmacy*; 3. Auflage, S. 810 to 835.
10. C.V.S.Subrahmanyam, *Text book of Physical Pharmaceutics*, page 195-423.
11. <http://particulatesystems.com/Products/NanoPlus-DLS-Nano-Particle-Size-and-Zeta-Potential-Analyzer.aspx> Abgerufen am 21.11.2016