

Anwendungsbeispiel/ Application Note

Sterile Nano-Emulsionen

Herstellung von injizierbaren Formulierungen nichtlöslicher Wirkstoffe mit der Microfluidizer® Technologie

Nano-Emulsionen als Drug-Delivery-Systeme gewinnen weiterhin an Bedeutung. Es wird erwartet, dass der Einsatz von Nanotechnologie und Verfahren zur Solubilisierung von Wirkstoffen in der pharmazeutischen Industrie weiterhin zunehmen wird. Die Microfluidizer Technologie ist für beide Fälle ein interessantes Herstellverfahren .

Problemstellung

Ca. 40-60 % der von der FDA genehmigten Wirkstoffe und NCEs (New Chemical Entities) sind hochgradig wasserunlöslich und damit ist ihre Bioverfügbarkeit eingeschränkt. Dies bedingt die Notwendigkeit, diese Wirkstoffe in besser bioverfügbare Formulierungen zu überführen.

Übliche Verfahren zur Löslichkeitssteigerung bzw. Solubilisierung sind: Lösemittel, pH, Tenside, Nanopartikel, Liposomen sowie herkömmliche Emulsionen. Viele Wirkstoffe sind deutlich besser öl- als wasserlöslich, so dass die größte Wirkstoffmenge in einer herkömmlichen Emulsion oft in der Ölphase gelöst vorliegt, der Emulgierung kommt damit eine wichtige Rolle zu.

Viele dieser Emulsionen müssen aufgrund der Verabreichungsweise (z.B. Injektion oder Eintropfen ins Auge) sterilisiert werden, dazu wird häufig die Filtration durch einen Sterilfilter mit Porengrößen von 220 nm eingesetzt. Die Anwesenheit von vielen Tropfen oder Partikeln über 220 nm führt dabei zum einen zu einer schnelleren Verstopfung der Filter, zum anderen auch zu einem Wirkstoffverlust. Daher sind sowohl Teilchengröße als auch Teilchengrößenverteilung immens wichtig.



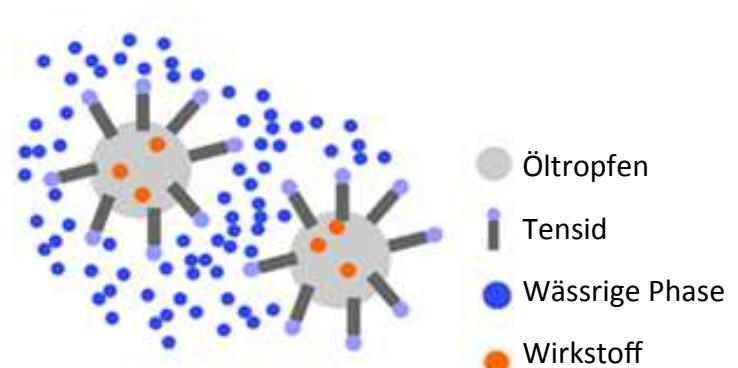
Beispiel einer nicht-transparenten Emulsion (keine Nano-Emulsion)

Lösung

Einsatz von Nanoemulsionen.

Definition

Unter einer Nano-Emulsion versteht man eine Öl-in-Wasser (OW) oder Wasser-in-Öl (WO)-Emulsion mit einer Tropfengröße von 50-100 nm.



Nanoemulsionen können eingesetzt werden für:

- Wirkstoffe der Klassen 1,2,3 und 4
- Venenreizende Wirkstoffe
- Toxische Wirkstoffe
- Wirkstoffe- bzw -neuformulierungen
- Pharmakokinetische Verbesserungen
- Zielgerichtete Wirkstoffe / targeted drugs

Formulierung von Nano-Emulsionen

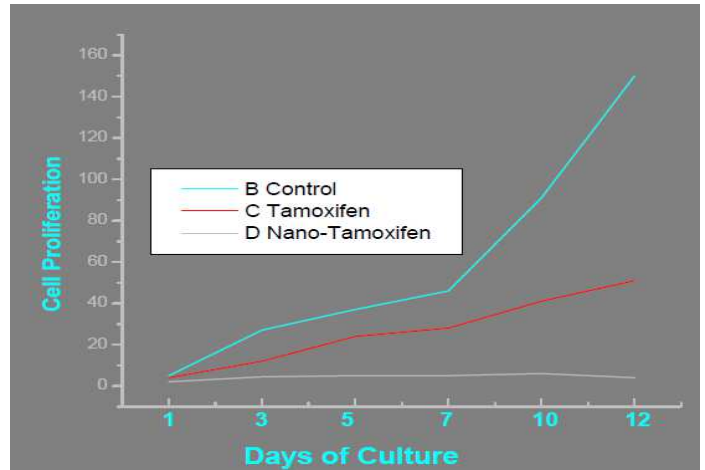
- Wirkstoff gelöst in der Ölphase
- Phospholipide
- Stabilisatoren in beiden Phasen
- Puffer
- Wässrige Phase

Herstellverfahren

1. Herstellung einer Rohemulsion mithilfe eines Rotor-Stator- oder magnetischen Mixers
2. Verarbeitung durch den Microfluidizer, Herstellung der Nanoemulsion
3. Sterilisation durch einen 0.2 µm-Filter
4. Abfüllung oder Lyophilisierung

Vorteile von Nano-Emulsionen

- Ermöglichung von höheren Wirkstoffkonzentrationen als in einfachen Emulsionen
- Stabilitätsverbesserung
- Sterilfiltration möglich - keine Notwendigkeit für einen teuren sterilen/aseptischen Herstellungsprozess
- Lyophilisierbar
- Verabreichung intramuskulär, subkutan oder intravenös
- Keine Lösemittel oder sonstige Zusätze - reduzierte Toxizität
- Nicht venenirritierend
- Schnellere Wirkstofffreisetzung
- Skalierbar durch die Microfluidizer Technologie



Dramatisch höherer Rückgang des Tumorwachstums bei Verabreichung der mit einem Microfluidizer hergestellten Tamoxifen-Nano-Emulsion (D) gegenüber der herkömmlichen Tamoxifen-Suspension (C)

Beispiele von nanoemulsionsbasierten Produkten

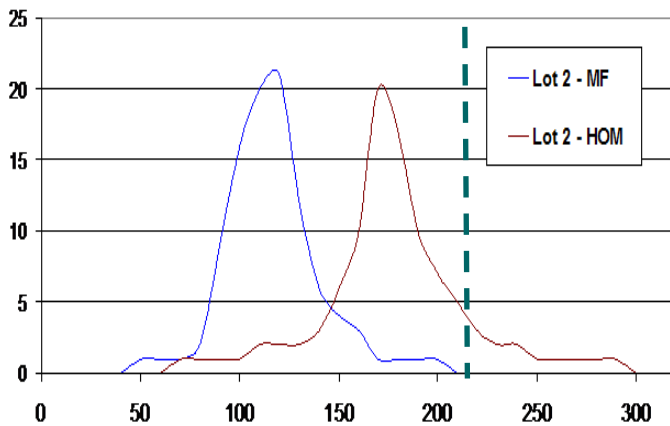
- Paclitaxel
- Propofol
- Mitomycin
- Clarithromicin
- Fettlösliche Vitamine
- Unlösliche Peptide und Proteine
- Über 50 NCEs
- Progesteron
- Vinorelbine (Exelbine®)
- Docetaxal (ANX-514)

Warum Microfluidics

- Erzeugt extreme kleine Tropfen
- Enge resultierende Tropfengrößenverteilung verbessert Stabilität und Filtration
- Einfache Bedienung
- Einfacher Scale-up
- Zuverlässiger Prozess
- Probenmengen von 2ml bis zu mehreren 100 Litern pro Stunde
- Diverse GMP-Modelle

Microfluidizer (MF) oder Hochdruckhomogenisator (HPH) ?

In der vorliegenden Untersuchung der Herstellung einer sterilfiltrierbaren Nanoemulsion waren die mit dem Microfluidizer (MF) erzielten Ergebnisse signifikant besser als die des Hochdruckhomogenisators (HPH bzw. HOM)



Auf dem Microfluidizer hergestellte Emulsionen processed enthalten weniger als 1% von Teilchen (Volumen) > 200nm. Die per HPH sample hergestellte Probe enthielt eine große Menge an Teilchen >200nm, und bereitete bei der Sterilfiltration Probleme.

Energieverbrauch— der Microfluidizer benötigte 7.5 mal weniger Energie als der Hochdruckhomogenisator.

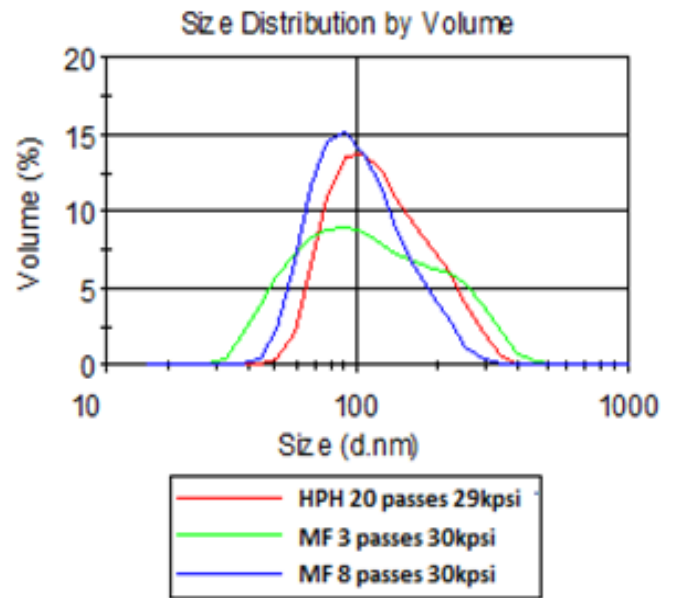
Effizienz- die Tropfen der auf dem Microfluidizer erzeugten Emulsionen waren 18–55% kleiner als die auf dem HPH hergestellten (bei gleichem Energieeinsatz).

Gleichmäßigkeit- der Microfluidizer stellte Emulsionen her, die 17–91% weniger polydispers waren als der HPH (bei gleichem Energieeinsatz).

Wiederholbarkeit- die mit dem Microfluidizer erzielten Ergebnisse wiesen eine deutliche geringere Standardabweichung (0.1–2.6) auf als die des Hochdruckhomogenisators (3.8–14.8).

Case Study

Bei der Emulgierung eines in Öl gelösten lipophilen Wirkstoffs erreichte der Microfluidizer (MF) in 3 Durchläufen eine ähnliche Tropfengrößenverteilung wie der Hochdruckhomogenisator (HPH) nach 20 Durchläufen. 5 weitere Durchläufe auf dem Microfluidizer führten zu einer weiteren Teilchengrößenreduktion



Clear Propofol Injection, 1% (F198)
Transparente Nano-Emulsion

Wir bedanken uns bei Dr. Andrew Chen, Latitude Pharmaceutical, für seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Application Note.