



Lipidemulsionen zur intravenösen Anwendung: Bestimmung der Partikelgröße mittels DLS

Relevant für: Tröpfchengröße, Nanopartikel, dynamische Lichtstreuung



1 Einführung

1.1 Verunreinigungen intravenöser Infusionen

Intravenöse Infusionen erfolgen direkt in den Blutstrom und durchlaufen somit nicht die Schutzfilter des Verdauungssystems, bevor sie durch empfindliche Bereiche wie Herz und Lunge zirkulieren. Ein allgemeines Risiko bei intravenösen Infusionen besteht in der Kontamination durch Partikel, die mit bloßem Auge nicht zu sehen sind.

Verunreinigungen können viele Ursachen haben, darunter unerwünschte chemische Reaktionen des Arzneimittels, Unverträglichkeit mit anderen Arzneimitteln oder Glasgefäßen, Gummipartikel aus dem Produktbehälter oder Präzipitation des Arzneimittels. Präzipitation wird durch eine niedrige oder verringerte Löslichkeit des Arzneimittels verursacht, was auf eine zu hohe Arzneimittelkonzentration oder auf den pH-Wert bzw. die Ionenstärke des Lösungsmittels zurückzuführen sein kann. Ist das Arzneimittel lipophil und in Wasser schwer löslich oder verteilt, so ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Partikel ausfallen.

Diese unerwünschten Partikel können schwere Probleme wie Herzinfarkt, Phlebitis, Thrombosen oder Lungenembolien hervorrufen.[1][2] Partikel können bei der Produktion oder Lagerung entstehen und durch Glasgefäße, Staub, Präzipitation des Arzneimittels oder durch Gummi oder andere Materialien, die mit dem Produkt in Kontakt kommen, verursacht werden.[3]

Neben den gesundheitlichen Gefahren sind auch finanzielle Folgen zu bedenken. Verunreinigungen durch Partikel können langwierige und kostspielige Klinikaufenthalte und Behandlungen nach sich ziehen.[4]

Deshalb ist es im Rahmen der Qualitätskontrolle wichtig, solche unerwünschten Partikel zu detektieren.

1.2 Qualitätskontrolle bei intravenösen Infusionen

Das US-Arzneibuch stellt strenge Anforderungen an parenterale Produkte: Die Tröpfchengröße in Emulsionen und Lösungen, die als Infusion oder Injektion verabreicht werden sollen, ist streng geregelt. So gelten etwa Fetttropfchen und andere Partikel über 5 µm in Lösungen zur Intravenösen Anwendung als Gefahr für die Gesundheit. Um diese Risiken zu mindern und die Qualität und Sicherheit in Infusionslösungen sicherzustellen, muss die Partikelgröße von Infusionslösungen überwacht und das Vorhandensein unerwünschter Partikel geprüft werden.

1.3 Messen der Partikelgröße mittels dynamischer Lichtstreuung

Dynamische Lichtstreuung ist ein schnelles und präzises Verfahren zum Analysieren der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung auch bei kleinen Probenmengen. Der Litesizer™ 500 bestimmt die Partikelgröße durch die Messung zeitabhängiger Fluktuationen der Streulichtintensität. Diese Fluktuationen ergeben sich auf Grund der Brownschen Molekularbewegung der Partikel und geben Auskunft darüber, wie schnell sich die Partikel bewegen. Aus der Geschwindigkeit der Partikel lässt sich deren Größe ableiten.

1.4 Welcher Messwinkel ist am besten: 15°, 90° oder 175°?

Der Litesizer™ 500 nutzt drei Winkel zum Messen der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung. Der Rückwärtsstreuwinkel (175°) wird vor allem zum Messen großer Partikel, die stark streuen, und trüber Proben verwendet. Der Seitwärtsstreuwinkel (90°) eignet sich am besten zum Messen kleiner Partikel und schwach streuender Proben. Der Vorwärtsstreuwinkel (15°) ist optimal für kleine Partikel in einer Probe, die auch einige große Partikel wie Staub oder kleinere aggregierte Partikel enthält. Partikelgrößenmessungen mit dem

Vorwärtsstreuwinkel sind unter Umständen weniger genau als mit den anderen beiden Winkeln; die Vorwärtsstreuung gibt jedoch einen zuverlässigeren Hinweis auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein unerwünschter größerer Partikel wie Staub oder Aggregate, auch wenn deren Zahl sehr gering ist.

1.5 Untersuchung intravenöser Infusionen

In diesem Bericht wurden drei Emulsionen für intravenöse Infusionen hinsichtlich der Größe der Fetttropfchen (Partikel) und ihrer Größenverteilung untersucht, um festzustellen, ob die Emulsionen die Anforderungen des US-Arzneibuchs erfüllen. Die Partikelgrößenverteilungen wurden mithilfe des Rückwärtsstreuwinkels gemessen; eine Probe wurde zum Zwecke der Qualitätskontrolle zusätzlich mit dem Vorwärtswinkel gemessen, um sicherzugehen, dass keine unerwünschten größeren Partikel vorhanden sind.

2 Experiment

Drei für intravenöse Infusion vorgesehene Proben mit Lipidtröpfchen in einem bestimmten Größenbereich wurden von einem pharmazeutischen Unternehmen bezogen. Der Wirkstoff jeder Probe war ein lipophiles Arzneimittel mit sehr geringer Wasserlöslichkeit. Somit wurden die Wirkstoffe als Emulsionen in Wasser zubereitet. Die Konzentrationen sind zusammen mit den Messergebnissen in Tabelle 1 angegeben. Die drei Emulsionen wurden hinsichtlich der Größe und der Größenverteilung der emulgierten Tröpfchen untersucht.

Die drei Proben, Emulsion 1, 2 und 3, wurden mit gefiltertem deionisiertem Wasser verdünnt. Partikelgröße und Größenverteilung wurden mittels dynamischer Lichtstreuung mit dem Litesizer™ 500 gemessen. Für die Messungen wurden Quarzküvetten verwendet. Messwinkel, Filter- und Fokusposition wurden bei jeder Probe automatisch vom Gerät gewählt. Alle drei Proben wurden auf diese Weise im 175°-Winkel gemessen.

Um das Vorhandensein unerwünschter größerer Partikel zu überprüfen, wurde Emulsion 3 als repräsentative Probe gewählt und einer weiteren Analyse mit einem Streuwinkel von 15° unterzogen. Die Messungen mit beiden Winkeln erfolgten bei jeweils gleicher Konzentration. Die Filter- und Fokuspositionen für die Messungen mit dem Vorwärtsstreuwinkel wurden automatisch vom Gerät gewählt.

Alle Proben wurden vor jeder Messung bei 25 °C äquilibriert.

3 Ergebnisse und Diskussion

Alle drei Emulsionen zeigten bei der Intensitäts-Größenverteilung nur einen Peak (Abb. 1, Abb. 2, Abb. 3). Alle Ergebnisse zeigten eine hohe Wiederholbarkeit (Tabelle 1) mit Standardabweichungen von unter 1 %.

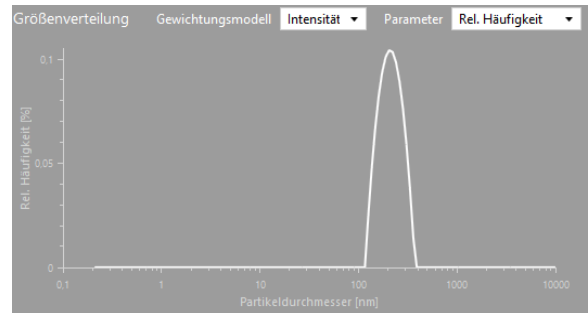


Abb. 1 Intensitäts-Größenverteilung Emulsion 1

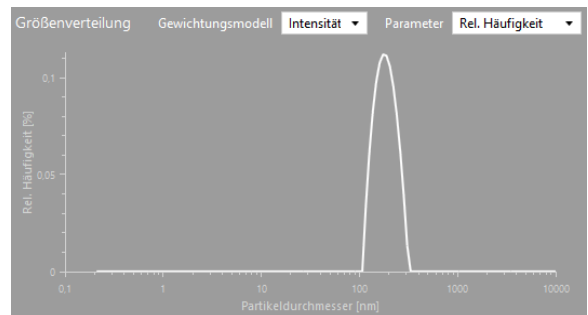


Abb. 2 Intensitäts-Größenverteilung Emulsion 2

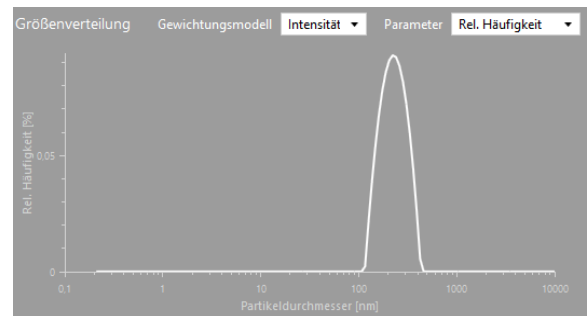


Abb. 3 Intensitäts-Größenverteilung Emulsion 3

Tabelle 1: Hydrodynamischer Durchmesser und relative Standardabweichung für die Emulsionen 1 - 3

Probe	Konzentration [g/100g]	Hydrodynamischer Durchmesser [nm]	Relative Standardabweichung [%]
Emulsion 1	$9,8 \times 10^{-3}$	219,0	0,57
Emulsion 2	$20,0 \times 10^{-3}$	192,2	0,63
Emulsion 3	$13,7 \times 10^{-3}$	229,1	0,67

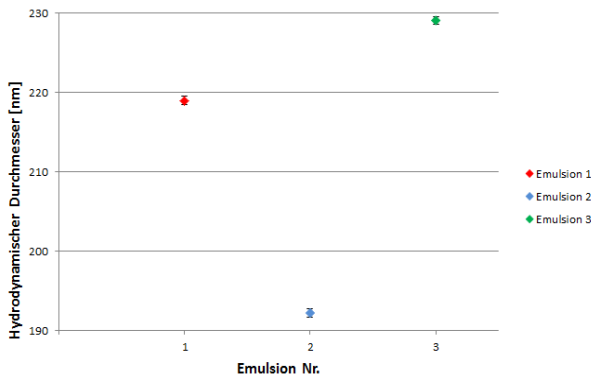


Abb. 4 Partikelgröße und relative Standardabweichung für die Emulsionen 1 bis 3 mit automatisch gewählten Einstellungen

Tabelle 2: Hydrodynamischer Durchmesser von Emulsion 3 bei 15° und 175°. Probenkonzentration bei beiden Messungen $13,7 \times 10^{-3}$

Winkel	Hydrodynamischer Durchmesser [nm]	Relative Standardabweichung [%]
15°	299,2	6,38
175°	229,1	0,67

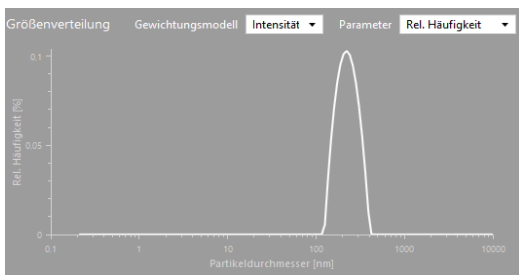


Abb. 5 Intensitäts-Größenverteilung von Emulsion 3, 175°

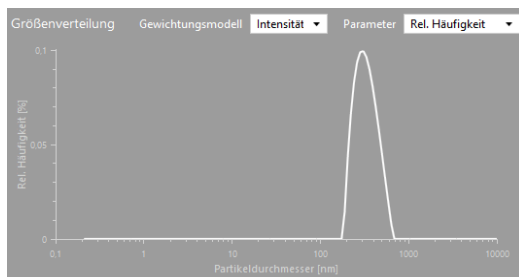


Abb. 6 Intensitäts-Größenverteilung von Emulsion 3, 15°

4 Diskussion

Wie in Abb. 1, Abb. 2 und Abb. 3 gezeigt, wurde die Partikelgrößenverteilung von drei Emulsionen für intravenöse Infusion mittels dynamischer Lichtstreuung in Rückwärtsstreuung mit dem Litesizer™ 500 gemessen. In

allen drei Fällen waren die Messungen hochgenau, wobei die Standardabweichungen weniger als 1 % betragen. Alle drei Emulsionen zeigten monomodale Verteilungen, woraus hervorgeht, dass die Proben frei von Verunreinigungen durch größere Partikel waren. Bei Emulsion 3 wurde zusätzlich die Abwesenheit unerwünschter größerer Partikel mittels dynamischer Lichtstreuung durch Detektion mit Vorwärtsstreuung überprüft. Die in Vorwärtsstreuung bei 15° (299,2 nm) gemessene Größe unterscheidet sich deutlich von der in Rückwärtsstreuung (229,1 nm) gemessenen Größe. Die Diskrepanz war nicht überraschend, da das Licht im Vorwärtsstreuungswinkel einen wesentlich längeren Weg durch die Probe zurücklegt, so dass mehr Licht gestreut wird. Wichtig ist jedoch, dass die Größenverteilung beim Vorwärtsstreuungswinkel sehr zuverlässig darauf hinweist, dass die Probe keine unerwünschten größeren Partikel enthält.

5 Zusammenfassung

Die drei Emulsionen erwiesen sich als frei von Verunreinigungen durch größere Partikel, wobei jede Probe nur je einen Peak in der Intensitäts-Größenverteilung aufwies. Alle Ergebnisse wiesen eine hohe Wiederholbarkeit mit Standardabweichungen von <1 % auf.

6 Literatur

[1] Inflammatory Potential of Foreign Particulates in Parenteral Drugs; Anesthesia & Analgesia (Impact Factor: 3.47). 05/1977; 56(3):422-8. DOI: 10.1213/00000539-197705000-00022; Gordon G. Dorris, Brack A. Bivins, Robert P. Rapp, Daniel L. Weiss, Patrick P. Deluca, Mark B. Ravin

[2] Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations?; International Journal of Pharmaceutics; Band 134, Ausgabe 1-2, 28. Mai 1996, Seite 235-238; V.S. Koster, P.F.M. Kuks, R. Lange, H. Talsma

[3] <http://www.safeinfusiontherapy.com/cps/rde/xchg/hc-safeinfusion-en-int/hs.xsl/7259.html> [07.01.2016]

[4] <http://www.safeinfusiontherapy.com/cps/rde/xchg/hc-safeinfusion-en-int/hs.xsl/7813.html> [07.01.2016]

Messungen & Text:
Carina Burgstaller und Dr. Betty Petrillo

Kontakt: Anton Paar GmbH

Tel.: +43 316 257 7073
pc-application@anton-paar.com
<http://www.anton-paar.com>