

Nanovermahlung schwerlöslicher Wirkstoffe

Ca. 90% aller neuen pharmazeutischen Wirkstoffe (API, *active pharmaceutical ingredients*) sind schwerlöslich, was ihre Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme oft stark vermindert. Eine Möglichkeit die Löslichkeit zu erhöhen und so einen therapeutischen Einsatz zu ermöglichen, ist die Reduktion der Teilchengröße der API-Kristalle bis in den Nanobereich. Eine erfolgreiche Nanovermahlung ist ein wichtiger Bestandteil der Formulierungsentwicklung in der Pharmaindustrie.

Eine effiziente Vermahlung von schwerlöslichen API's unter Zusatz von Polymeren und Tensiden ist insbesondere im Labormaßstab eine große Herausforderung. Da neu entwickelte API's meist nur in kleinen Mengen verfügbar sind, muss mit sehr kleinen Ansätzen gearbeitet werden. Dies gelingt mit den oft verwendeten Planetenmühlen nicht gut. Zudem sind die bisherigen Verfahren zeitaufwändig, was ein breites Screening der idealen API/Polymer/Tensid-Kombination stark einschränkt. In vielen Fällen sind die so erzielten Teilchengrößen nicht prädictiv für die Rührwerkskugelmühlen im Produktionsprozess.

Durch Verwendung der ZentriMix 380R zur Nanovermahlung von schwerlöslichen API's können die genannten Limitierungen der aktuellen Mahlverfahren überwunden werden*.



ZentriMix 380R

Vorteile der Nanovermahlung mit der ZentriMix 380R

- **Zeitersparnis:** Vermahlungen in maximal 90 Minuten.
- **Screening:** Bis zu 40 Ansätze können gleichzeitig gemahlen werden.
- **Kleine Ansatzgrößen:** Ansatzgrößen zwischen 0,1 – 1 g, bei API-Anteilen bis zu 40%.
- **Einfacher Upscale :** Der sehr leistungsstarke ZentriMix-Prozess liefert dieselbe Partikelgrößenverteilung wie typische Rührwerkskugelmühlen im pharmazeutischen Produktionsprozess.
- **Schonendes Verfahren:** Durch die besondere Art der Vermahlung wird die Kristallstruktur der API's nicht verändert.
- **Kühlung:** Durch den gekühlten Probenraum sind auch thermosensible API's vermahlbar.

* Hagedorn, M., Bögershausen, A., Rischer, M., Schubert, R., Massing, U., 2017. Dual centrifugation - A new technique for nanomilling of poorly soluble drugs and formulation screening by an DoE-approach. *Int J Pharm.* 2017 Sep 15;530(1-2):79-88. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.047
 Hagedorn M, Liebich L, Bögershausen A, Massing U, Hoffmann S, Mende S, Rischer M. Rapid development of API nano-formulations from screening to production combining dual centrifugation and wet agitator bead milling. *Int J Pharm.* 2019 Jun 30;565:187-198. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.082. Epub 2019 May 4. PMID: 31063837

Nanovermahlung mit der ZentriMix 380R

1. In je eine 2 ml Mikroschraubröhre* wird eingewogen:

- 0,1 - 1 g API/Tensid/Polymer-Suspension (mit 5 - 40% Wirkstoffgehalt)
- 1000 mg Mahlkugeln (Ø 0,1-0,2 mm Keramikugeln)**

2. ZentriMix-Mahlen:

- Geschwindigkeit: 1.500 rpm
- Rotortemperatur: 0 °C
- Zeit: 90 Minuten
- Proben: max. 40

3. Charakterisierung der Nanopartikel (z.B. LD, PCS, XRPD, etc.) und/oder

4. Verwendung in biologischen Testsystemen*** und/oder

5. Verwendung zur Herstellung von Tabletten, Granulaten etc.



ZentriMix-Rotor mit Adaptern für 2 ml Mikroschraubröhren. In jedem Drehteller können zwei Adapter übereinander eingesetzt werden, zu sehen sind hier die oberen Adapter.

* Sterile konische Mikro-Schraubröhre 2ml von Sarstedt, Bestell-Nr. 72.693.005 passend zum Adapter 3236

** Zirkonoxid-Kugeln, Yttriumoxid stabilisiert
(Sigmund Lindner GmbH, Warmensteinach, BRD)

*** Der ZentriMix-Mahlprozess kann – bei Verwendung steriler Ausgangsmaterialien und Gefäßen - auch sehr einfach steril durchgeführt werden.

Bestellinformationen

	Bestell-Nr.
ZentriMix 380 R, Duale Zentrifuge, gekühlt, ohne Rotor, 200-240 V 1~, 50-60 Hz	3200
S-Rotor, 2-fach, 2500 RPM, ohne Adapter	3205
Adapter (Set), 20-fach für konische 2 ml Sarstedt PP Mikroröhrchen mit Schraubverschluss (Art.Nr. 72.693.005), für Rotor 3206, 3205, Set aus 2 Stk.	3236
Entnahmemhilfe für Adapter 3236	3210

Kontaktadresse :

Andreas Hettich GmbH & Co. KG
Föhrenstr. 12
D-78532 Tuttlingen

E-Mail: ulrich.massing@hettichlab.com