

Application Report

Nanopartikel

Applikation: AR257d
Industriesektor: Pharmazie
Autor: CR
Datum: Dezember 2006

Methode:



Force Tensiometer – K100

Schlagworte: medicine, pharmacy, adsorption, surface free energy, dispersion, nano particles, insulin

Oberflächenenergie von Nanopartikeln

Kleinere Partikel – kleinere Probleme

Abstract

Nanopartikel sind Teilchen, die in mindestens einer Raumrichtung eine maximale Ausdehnung von etwa 100 nm aufweisen. Solche Partikel können aus einer großen Bandbreite von Materialien hergestellt werden – meistens, indem man deren Löslichkeit rapide herabsetzt und sie als extrem kleine Teilchen kondensieren lässt. Über die spezifischen Methoden zur Nanopartikelherstellung wird viel geforscht – Aktivitäten richten sich auf Schnell-Kondensationsverfahren wie die Entspannung überkritischer Flüssigkeiten (SCF) oder das Micro-Mixing. Bereits heute bestehen vielfältige Einsatzmöglichkeiten: Nanoteilchen (nano-disperse Kolloide) finden sich in Alltagsprodukten wie Kosmetika, Farben, schmutzabweisender Kleidung und sogar in langlebigeren Tennisbällen. In der Halbleiterindustrie nähern sich Nanopartikel als so genannte Quantenpunkte („quantum dots“) dem Leitungsverhalten eines Einzelatoms an. Und noch kaum abzusehen sind die möglichen Anwendungen im Medizinsektor, von Wundverbänden über Tumor-Wachstumshemmer bis hin zu verbessertem Wirkstofftransport bei inhalierten und transdermal verabreichten Medikamenten. Der Schlüssel zu den meisten Anwendungen ist die sehr große spezifische Oberfläche der Nanomaterialien. Daher ist es wichtig, die genaue Beschaffenheit der Oberfläche zu kennen – bezüglich ihres Interaktions- und Adhäsionsverhaltens gegenüber anderen Oberflächen, aber auch hinsichtlich ihrer Dispergierbarkeit für Anwendungen in kolloidalen Systemen. Mit anderen Worten: die oberflächenenergetischen Eigenschaften der Nanomaterialien müssen in Erfahrung gebracht werden.

Methode

Für die Oberflächenenergiebestimmung von Partikeln stehen in der Regel zwei Verfahren zur Auswahl: die Inverse Gaschromatographie (IGC) und die Washburn-Benetzungsmethode. IGC-Messungen sind zeitaufwändig, schwer zu interpretieren und erfordern außerdem eine genaue Bestimmung der spezifischen Oberfläche, die mit einem zusätzlichen Messfehler behaftet ist. In manchen Fällen treten auch bei der Washburn-Methode Probleme auf, wenn die Partikelgrößen breit verteilt sind, wenn das Pulver nicht reproduzierbar gepackt werden kann oder wenn die Oberfläche sehr heterogen ist – etwa bei Pulvermischungen, wie sie häufig bei Medikamenten vorkommen (vgl. KRÜSS Applikationsbericht AN302e).

Die Schwierigkeiten der IGC-Methoden werden bei Nanopartikeln nicht geringer, trotz der größeren spezifischen Oberfläche. Die Washburn-Methode wird hingegen unserer Erfahrung nach bei geringer Teilchengröße noch zuverlässiger. Unser Labor hat Oberflächenenergien einer Vielzahl unterschiedlicher Nanopartikel gemessen und festgestellt, dass Nanopulver homogener und besser reproduzierbar gepackt werden können als größere Partikel – was kaum überraschend ist. Die vor der Kontaktwinkelmessung bestimmte Materialkonstante, die mit der Packungsdichte zusammenhängt, ist daher ebenfalls weitaus besser reproduzierbar – ebenso wie die gemessenen Pulverkontaktwinkel. Wir demonstrieren die Qualität des Verfahrens anhand einer Untersuchung verschiedener Insulinproben.



Inhaliertes Insulin: Erleichterung für viele Diabetiker
Designer: Pjotr Goessen; Photo : Eric Anthierens ([Licence](#))

Experiment

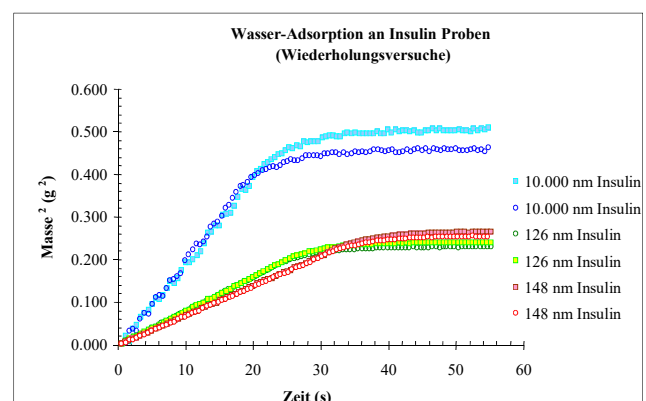
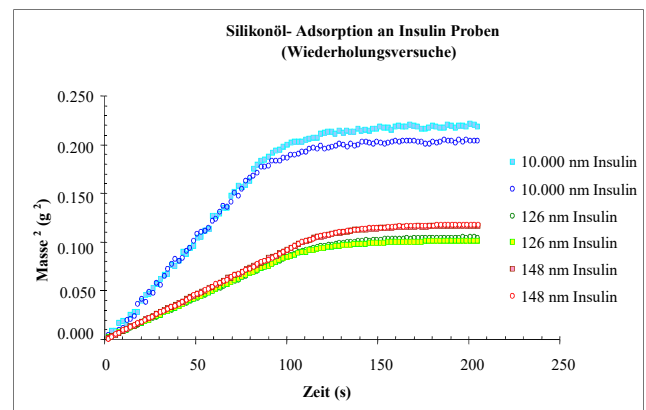
Bei dem hier vorgestellten Beispiel handelt es sich um Voruntersuchungen an drei Proben Schweineinsulin. Diese Messungen dienten der Vorbereitung von weiteren Studien an menschlichem Insulin, das zur inhalativen Verabreichung vorgesehen ist. Der als Nanopartikel vorliegende Wirkstoff verspricht eine größere Effizienz und ein besseres Zerstäubungsverhalten der Basisdispersion (Lösungsmittel / Insulin / Tensid), die in ein Aerosol überführt werden soll. Die Oberflächenenergie der Proben und deren polarer Anteil ist dabei entscheidend, weil von ihnen die erforderlichen Eigenschaften des Tensids abhängen und diese Größen womöglich einen – wenn auch noch nicht gänzlich verstandenen – Einfluss auf das Absortionsverhalten in der Lunge haben.

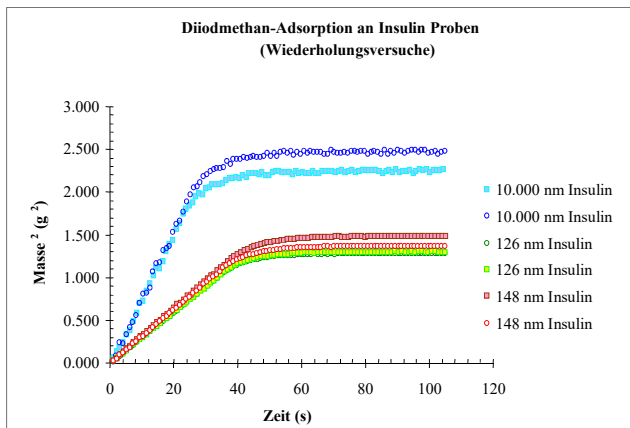
Mit der Washburn-Methode untersuchten wir folgende Insulinproben am KRÜSS Force Tensiometer – K100:

1. Standard (Partikelgröße 10.000 nm)
2. Ethanol-behandelt (Partikelgröße 148 nm)
3. SCF-CO₂-behandelt (Partikelgröße 126 nm)

Zur Bestimmung der Materialkonstanten verwendeten wir ein niedermolekulares Silikonöl mit geringer Oberflächenspannung. Als Testflüssigkeiten zur Bestimmung der Oberflächenenergie nach Fowkes setzten wir Wasser und Diiodmethan ein. Die Einwaagemenge für jeden Test betrug 0,5 g.

Die folgenden Grafiken zeigen die bessere Reproduzierbarkeit der Wiederholungstests bei den Nano-Proben gegenüber dem Standardinsulin.





Im Folgenden sind die ermittelten Materialkonstanten und die Kontaktwinkelergebnisse der Doppelbestimmungen aufgestellt:

Insulin-Partikelgröße (nm)	Materialkonstante (cm ⁵ x 10 ⁶)	Wasser-Kontaktwinkel (Grad)	Diiodmethan-Kontaktwinkel (Grad)
10.000	5,3816	57,4	43,2
10.000	5,4201	58,4	45,9
148	2,3210	65,0	48,2
148	2,3183	65,3	48,0
126	2,1393	58,4	47,0
126	2,1440	58,3	46,9

Ergebnisse

Beim Standard-Insulin zeigten die Wiederholungsmessungen sowohl für die Materialkonstanten als auch für den Kontaktwinkel größere Differenzen (+1,0° für Wasser und +2,7° für Diiodmethan) als bei den beiden Nano-Proben, für die die Kontaktwinkeldifferenzen maximal 0,3° betragen. Daraus resultiert beim Standardinsulin ein Fehler von etwa 1,5 mJ/m² für die Oberflächenenergie und ein Fehler von etwa 1,0 Prozentpunkten für die Berechnung der Polarität – gegenüber 0,2 mJ/m² und 0,4 Prozentpunkten für die Oberflächenenergie bzw. Oberflächenpolarität beim Nanopartikel-Insulin.

Natürlich variieren die Ergebnisse je nach Beschaffenheit der Nanopartikel. Jedoch sind unserer Erfahrung nach in jedem Fall IGC-Methoden zur Bestimmung der Oberflächenenergie von Nanopartikeln weniger geeignet – es sei denn, es stehen nur geringe Probenmengen zur Verfügung. Die Erhöhung der spezifischen Oberfläche mag zu einer etwas höheren Genauigkeit bei der Ermittlung dieses Eingangsparameters führen, doch auch im besten Fall tritt ein Fehler von 3% bis 5% auf – hinzu kommt noch der Messfehler bei der eigentlichen Gasadsorptionsmessung. Nanopartikel lassen sich so gut packen, dass man mit der Washburn-Methode zu einer weitaus besseren Reproduzierbarkeit gelangt.

Die folgenden Oberflächenenergieergebnisse wurden für die drei Insulinproben berechnet, ausgehend von den oben aufgeführten Kontaktwinkeldaten. Für jedes Kontaktwinkelpaar wurde eine eigene Berechnung vorgenommen, um die oben beschriebenen Messfehler zu verdeutlichen.

Insulin-Partikelgröße (nm)	Oberflächenenergie (mJ/m ²)	Oberflächenpolarität (%)
10.000	50,75	25,19
10.000	49,38	26,03
148	45,02	21,65
148	44,93	21,25
126	49,05	26,75
126	49,14	26,77

Als Gesamtergebnis ergab sich folgendes Bild: Das 10.000 nm-Insulin, das als Ausgangssubstanz für die beiden anderen Proben diente, hatte in etwa die gleichen Eigenschaften wie das mit dem SCF-CO₂-Verfahren gewonnene Nano-Insulin. Das mit dem Ethanol-Verfahren gewonnene Insulin zeigte hingegen eine geringere Oberflächenenergie und -polarität, was für unseren Kunden überaus aufschlussreich war.

Zusammenfassung

Die Washburn-Methode ist gut geeignet für die Charakterisierung von Nanopartikeln, da sie über den Kontaktwinkel direkten Zugang zur Oberflächenenergie verschafft. Die geringe Teilchengröße führt dabei nicht zu methodischen Problemen, im Gegenteil: Nanopartikel erwiesen sich sogar als besser geeignete Kandidaten für die Washburn-Messung als Proben mit größeren Teilchen. So lange genügend Probenmaterial vorhanden ist (etwa 2 g für eine Oberflächenenergiebestimmung), ist die Washburn-Methode hinsichtlich des Messfehlers und der Auswertbarkeit das Verfahren der Wahl. Bei einer Untersuchung von Insulinproben konnte einwandfrei nachgewiesen werden, welche Auswirkungen verschiedene Verfahren zur Nanopartikel-Erzeugung auf die Oberflächenenergie des Wirkstoffs hatten.

Auf unserer Webseite finden Sie viele weitere interessante Applikationsberichte und Technical Notes unter

<https://www.kruss-scientific.com/de/service/schulung-theorie/literatur/applikationsberichte/>