

PŘÍPRAVA MIKROČÁSTIC

➤ VNĚJŠÍ IONTOVOU GELACÍ

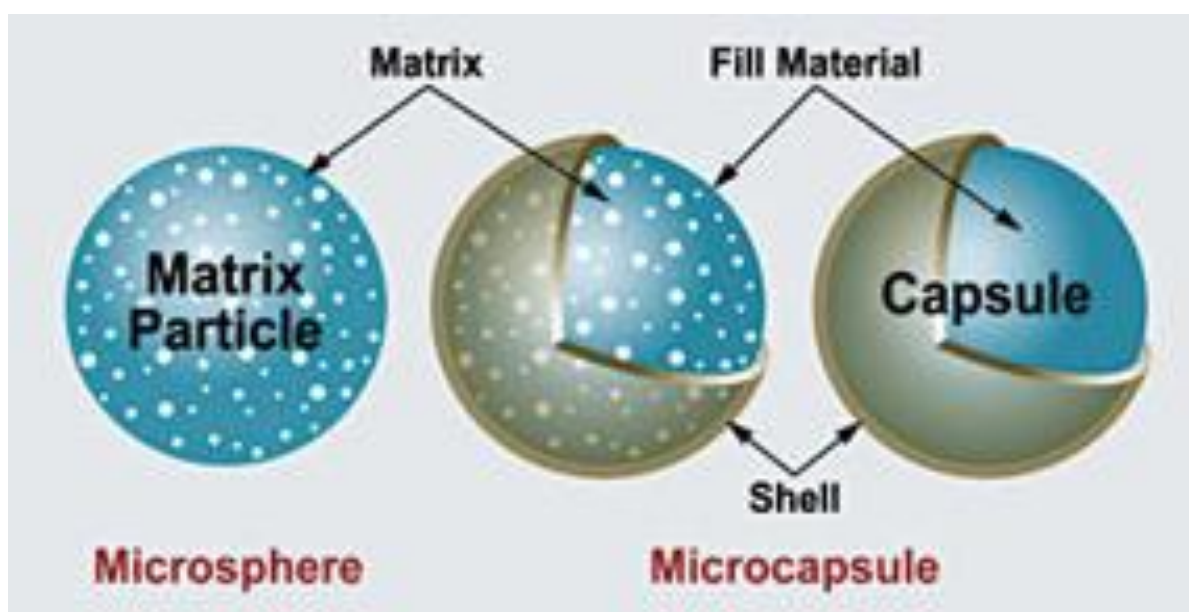
TEORIE

MIKROČÁSTICE jsou částicové systémy, které se pohybují v rozmezí 1 – 1000 μm . Můžeme je rozdělit na dvě hlavní skupiny: mikrotobolky a mikrosféry.

Mikrotobolky (zásobníkový typ) – se skládají z jádra a obalu. Jádro může být v pevné, kapalné nebo plynné formě, tvoří 10 - 90 % hmotnosti částice. Obal je nejčastěji tvořen z přírodních, polosyntetických nebo syntetických polymerů, méně často z tuků a proteinů.

Mikrosféry (matricový typ) – nemají diferencováno jádro a obal. Jsou tvořeny makromolekulární sítí nebo kontinuální lipidovou vrstvou, ve které je rozptýlena aktivní látka ve formě roztoku, suspenze nebo emulze.

Ve skutečnosti existují různé struktury mikročástic, které svou strukturou leží na pomezí mezi mikrotobolkami a mikrosférami, a hranice mezi nimi se nedají vždy přesně definovat.



Mikročástice nabízejí celou řadu výhod, zejména možnost regulace uvolňování léčiva z jádra nebo matrice, které je kontrolované a řízené.

PŘÍPRAVA MIKROČÁSTIC

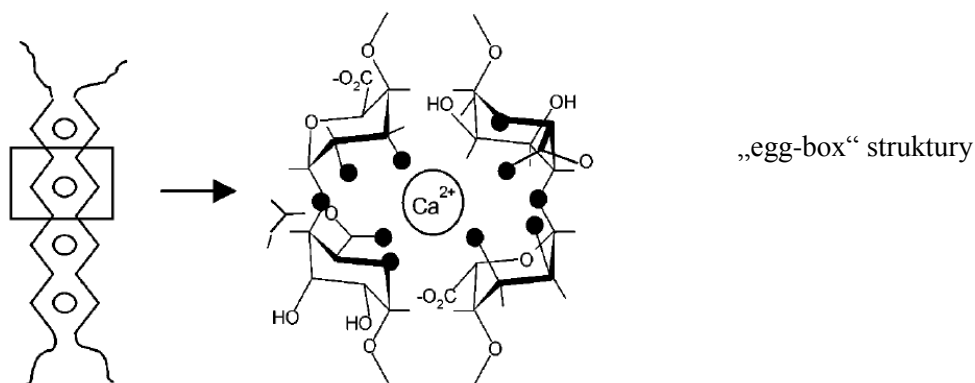
Mikročástice se připravují četnými, často poměrně složitými technologickými postupy. Podle mechanismu vzniku mikročástic se procesy přípravy dělí na:

- *chemické* - sem řadíme především fázovou separaci (koacervaci), polymerovou inkompatibilitu, mezifázovou polymerizaci, in situ polymerizaci, síťovací metody aj
- *fyzikálně-mechanické* procesy zahrnují sprejové sušení a chlazení, formování a obalování mikročástic ve fluidní vrstvě, extruzi taveniny, odstředivou extruzi a formování mikročástic odpařením rozpouštědla.

Velikost a typ mikročástic jsou ovlivněny výběrem metody. Mikročástice jsou hodnoceny na základě zkoumání morfologie mikročástice, distribuce velikosti částic, obsahu léčivé látky, enkapsulační účinnosti, disoluce léčivé látky *in vitro*.

VNĚJŠÍ IONTOVÁ GELACE

Jedná se o podtyp fyzikálních síťovacích metod, který je založen na schopnosti polyelektrolytů vytvářet v přítomnosti opačně nabitých vícemocných iontů příčné vazby (cross-link), tzv. „egg box“ struktury, čímž dochází ke vzniku gelu, resp. gelové částice.



Vhodnými polyelektrolyty jsou přírodní (např. algináty, pektiny, karagenany), ale i polosyntetické (např. karmelosa sodná sůl, chitosan) a syntetické (kyselina polymethakrylová) polymery. Polyaniontové polymery jsou do struktury mikročástice formovány pomocí polyvalentních kationtů, např. Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} . K zesíťování polykationtových polymerů se používá tripolyfosfát sodný (TPP), tetrapolyfosfát, oktylsíran, laurylsíran sodný a další.

Hydrogelové mikročástice vznikají odkapáváním roztoku polymeru s účinnou látkou přes jehlu do tvrdící lázně (do vodného roztoku vícemocných iontů). Tyto ionty okamžitě (během několika milisekund) difundují do kapek roztoku polymeru a tvoří trojrozměrnou síť obsahující vodu (hydrogel). Skrze tuto vodu ionty dále difundují do kapek a dochází k zesíťování, "z vnějšku dovnitř". Vznikající mikročástice proto nejsou homogenní a zesíťování je reversibilní, protože změnou podmínek může dojít k porušení těchto elektrostatických interakcí.

Pro správný průběh iontové gelace je důležité optimalizovat vhodné formulační a procesní parametry (koncentraci a teplotu polymeru i síťovacího činidla, zvolit vhodnou dobu tvrzení, průměr jehly a další).

PRAKTICKÉ PROVEDENÍ

Příprava mikročástic metodou vnější iontové gelace + jejich hodnocení

Připravíme 250 ml 1M tvrdícího roztoku CaCl_2

Připravíme 200 ml 6% roztoku alginátu sodného

- potřebné množství natrium-alginátu navážíme do kádinky a necháme cca 5min nabobtnat
- nabobtnalý polymer homogenizujeme 5 minut při 12 000 otáčkách pomocí rotor–statorového homogenizátoru ULTRA-TURRAX
- dle potřeby umístíme na ultrazvuk

Příprava mikročástic pomocí lineárního dávkovače

- připravenou disperzi naplníme do injekčních stříkaček objemu 5 ml a průměru jehly 0,7 mm
- naplněnou stříkačku upevníme do lineárního dávkovače, jehož píst se stlačuje rychlostí 1,00 ml/min
- disperze odkapává do Petriho misky s obsahem 120 ml 1M CaCl_2 , který slouží jako síťovací činidlo
- ihned po styku se vytvoří gelové mikročástice, které se nechají 1 hodinu tvrdnout v 1M roztoku CaCl_2
- poté se mikročástice třikrát promyjí čistou vodou a dají se sušit do horkovzdušné sušárny při teplotě 30 °C po dobu 24 hodin.

Mikroskopické hodnocení mikročástic

- ekvivalentní průměr (EP), faktor sfericity (SF)