

# PŘÍPRAVA MIKROČÁSTIC

## ➤ METODOU ODPAŘENÍ ROZPOUŠTĚDLA

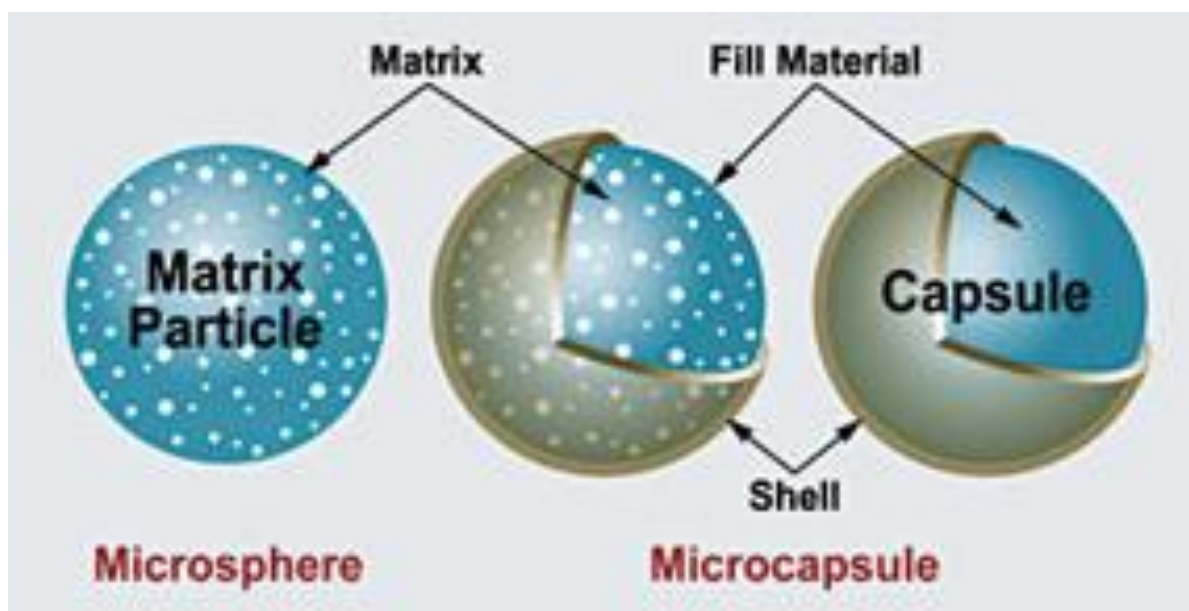
### TEORIE

**MIKROČÁSTICE** jsou částicové systémy, které se pohybují v rozmezí 1 – 1000  $\mu\text{m}$ . 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 mikročastic 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 mikročastic ve fluidní vrstvě, extruzi taveniny, odstředivou extruzi a formování mikročastic odpařením rozpouštědla.

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

### **METODA ODPAŘENÍ ROZPOUŠTĚDLA**

Jednou z nejpoužívanějších metod pro přípravu mikročastic v laboratorních podmínkách je metoda odpaření rozpouštědla. Základním principem této metody je odpařování té části emulze, která obsahuje rozpuštěné nebo dispergované léčivo a polymer. V průběhu odpařování se z rozpuštěného polymeru formuje pevná matrice, která do své struktury uzavírá léčivo.

Přípravu mikročastic základní variantou této metody je možné rozdělit do několika kroků. V první fázi je polymer rozpuštěn v rozpouštědle nemísitelném s vodou. Následně je v roztoku polymeru rozpuštěno nebo dispergováno léčivo. Vzniklá lipofilní fáze je poté zpravidla za pomoci tenzidů emulgována do kontinuální vodné fáze za vzniku jemné emulze O/V (O je označení olejové fáze, V je označení vodné fáze). K dosažení požadovaného stupně emulze se používá např. vrtulové míchadlo s nastavitelnými otáčkami, homogenizační zařízení nebo ultrazvuková lázeň. Organické rozpouštědlo následně difunduje do vodné fáze a v posledním kroku se odpařuje na rozhraní voda/vzduch. Úbytkem rozpouštědla vnitřní fáze a vlivem míchání se z polymeru formují mikročástice. Vzniklé mikročástice suspendované v kontinuální fázi se poté zfiltrují, promyjí a následně se suší.

## **PRAKTICKÉ PROVEDENÍ**

### **Příprava mikročástic metodou odpaření rozpouštědla + jejich hodnocení**

#### Příprava vnější fáze

- Do kádinky navážíme 800 mg PVA, doplníme do 800 g čistou vodou
- Rozpustíme na vodní lázni při 90 °C
- Necháme přes noc ochladit na pokojovou teplotu

#### Příprava vnitřní fáze

- Do malé kádinky navážíme 700 mg polymeru Eudragit RS
- Do malého odměrného válce odlijeme 5 ml dichlormetanu
- Dichlormetan přelijeme do kádinky a necháme polymer rozpustit

#### Příprava mikročástic

- Kádinku s 0,8% roztokem PVA umístíme na stojan pod mechanické míchadlo, které následně spustíme do kádinky ve vzdálenosti cca 1 cm ode dna
- Mechanické míchadlo zapneme a nastavíme na 600 otáček za minutu
- Po rozpuštění polymeru přelijeme roztok vnitřní fáze do kádinky s vnější fází, přibližně doprostřed mezi hřídel a stěnu kádinky
- Necháme odpařovat organické rozpouštědlo vnitřní fáze po dobu 30 minut
- Poté vypneme míchadlo, zvedneme jej a vzniklé mikročástice zachytíme na sítu s velikostí ok 80 mikrometrů
- Zhodnotíme mikroskopicky, laserovou difrakcí