

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

Formulace polyesterových nanočástic

Diplomová práce

V Hradci Králové 2010

Veronika Nosková

Ráda bych poděkovala vedoucímu diplomové práce Doc. RNDr. Milanu Dittrichovi, CSc. za odborné vedení, rady, připomínky a náměty k práci.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

SOUHRN

Práce byla zaměřena na detailní studium vlivů procesu přípravy na parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic z alifatických polyesterů. Modelovým nosičem byl kopolymer kyseliny glykolové s kyselinou DL-mléčnou s lineární konstitucí řetězce a terpolymer tripentaerytritolu s kyselinou glykolovou a s kyselinou DL-mléčnou s větvenou molekulou. Nanočástice byly připraveny emulzní metodou za rozdělování a odpařování rozpouštědla. Jako rozpouštědlo polyesteru se osvědčil ethylmethylketon a ethylacetát, nanočástice připravené z dichlormethanových a ethylformiátových roztoků měly nejhorší parametry. Nanočástice připravené z methylformiátových a methylacetátových roztoků byly velmi polydisperzní, vznikaly současnou dispergací mícháním a spontánním turbulentním tokem rozpouštědla do vnější vodné fáze. Byly vyzkoušeny extrémně nízké koncentrace emulgátorů v rozmezí od 0,025% do 0,20%. Jako emulgátor se osvědčily laurethsíran sodný a laurylhydroxysultain víc než laurylsíran sodný. Změna pH do kyselé a alkalické oblasti neměla významný vliv na charakteristiky vzorků. Nanočástice vznikaly velmi rychle, za 20 až 60 sekund byly stabilizované z hlediska velikosti i povrchového náboje. Velikost a povrchový náboj byly sledovány 30 minut až 72 hodin po dispergaci. Bylo prokázáno, že změny velikosti odrážejí proces solidifikace, bobtnání, eroze, případně flokulace.

SUMMARY

The thesis was directed to the detailed study of the influence of preparation process on parameters of size and surface charge of nanoparticles fabricated from aliphatic polyesters. Linear poly(DL-lactic-co-glycolic acid) and terpolymer of tripenterthritol with DL-lactic acid and glycolic acid with branched molecule were used as model drug carriers. Nanoparticles were prepared by emulsion-solvent distribution and evaporation method. Ethylmethylketon and ethylacetate were effective as polyester solvents, while nanoparticles prepared from dichloromethane and ethylformate were the worst in the view of evaluated parameters. Nanoparticles prepared from methylformate and methylacetate solutions were polydisperse, because of the dual mechanism of their formation by dispersion by shear stirring and simultaneously by spontaneous turbulent efflux of solvent into the external aqueous phase. Extremely low concentrations of emulsifiers in the range from 0,025 % to 0,20 % were used. As emulsifying agents were more efficient sodiumlaurethsulfate and laurylhydroxysultain as sodiumlaurylsulfate. Changes of pH towards acid and alkaline side had not influence the characteristics of samples. Nanoparticles were consolidated very rapidly, they were stabilized in the short time interval from twenty to sixty seconds in the aspect of size and surface charge. These characteristics were evaluated during 72 hours after their preparation. The changes of the size parameters of nanoparticles were established as indications of processes of their solidification, swelling, erosion or flocculation.

Obsah

	Seznam tabulek.....	8
	Seznam obrázků.....	14
	Seznam zkratk.....	19
1	Úvod.....	20
2	Klasifikace nanočástic.....	21
2.1	Dělení podle umístění léčiva (drug loading).....	21
2.2	Dělení podle usprádaní částic.....	21
2.2.1	Rovinné uspořádání.....	21
2.2.2	Prostorové uspořádání 2D.....	21
2.2.3	Prostorové uspořádání 3D.....	21
3	Způsoby přípravy nanočástic.....	22
3.1	Procesy založené na rozptylování (dispergaci) polymeru.....	22
3.1.1	Odpařování rozpouštědla.....	22
3.1.2	Metoda spontánní emulgace.....	23
3.1.3	Metoda vysolování.....	24
3.1.4	Technologie nadkritických kapalin.....	25
3.2	Procesy založené na polymerizaci monomeru.....	25
3.2.1	Emulzní polymerizace.....	25
3.2.2	Interfaciální polymerizace.....	26
3.2.3	Interfaciální polykondenzace.....	27
3.3	Příprava nanočástic z přírodních polymerů.....	27
4	Polymerní nosiče používané při přípravě nanočástic.....	27
4.1	Syntetické biodegradabilní polymery.....	28
4.2	Přírodní biodegradabilní polymery.....	28
5	Důležité charakteristiky nanočástic.....	29
6	Velikost nanočástic a její vliv na targeting uvolňovaných látek.....	30
7	Farmaceutické produkty založené na nanočásticích.....	30
8	Cíl práce.....	31
9	Principy měření hodnocených charakteristik nanočástic.....	32
9.1	Měření velikosti nanočástic.....	32
9.2	Měření zeta potenciálu nanočástic.....	32
10	Experimentální část.....	33
10.1	Použité přístroje.....	33
10.2	Chemikálie.....	33

10.3	Postup přípravy nanočástic.....	34
10.3.1	Příprava vnější fáze.....	34
10.3.2	Příprava vnitřní fáze.....	35
10.3.3	Příprava nanočástic.....	35
10.4	Měření parametrů velikosti a zeta potenciálu připravených částic.....	35
10.5	Výsledky.....	36
10.5.1	Vliv koncentrace emulgátoru a doby míchání na velikost částic.....	36
10.5.2	Vliv polymeru a rozpouštědla na velikost částic.....	47
10.5.3	Vliv pH vnější fáze na velikost částic.....	68
10.5.4	Vliv typu emulgátoru na velikost částic.....	73
11	Diskuse.....	83
11.1	K zaměření experimentu.....	83
11.2	K vlivu koncentrace laurylsíranu sodného a doby dispergace na parametry nanosuspenze.....	84
11.3	K vlivu nosiče a rozpouštědla na parametry nanosuspenze připravené z 0,20% roztoku laurylsíranu sodného.....	85
11.4	K vlivu nosiče a rozpouštědla na parametry nanosuspenze připravené z 0,05% roztoku laurylsíranu sodného.....	86
11.5	K vlivu aktuální acidity vnější fáze na parametry nanosuspenze.....	87
11.6	K vlivu typu emulgátoru a jeho koncentrace na parametry nanosuspenze.....	88
12	Závěry.....	89
13	Literatura.....	90

Seznam tabulek

Tabulka 5-1	Charakteristické parametry nanočástic a metody jejich měření.....	29
Tabulka 10-1	Složení vnější fáze – 0,025 % roztok emulgátoru ve vodě.....	34
Tabulka 10-2	Složení vnější fáze – 0,050% roztok emulgátoru ve vodě.....	34
Tabulka 10-3	Složení vnější fáze – 0,200% roztok emulgátoru ve vodě.....	34
Tabulka 10-4	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	36
Tabulka 10-4A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách a 72 hodinách.....	36
Tabulka 10-5	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	38
Tabulka 10-5A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.....	41
Tabulka 10-5B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 48 hodinách.....	41
Tabulka 10-5C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 72 hodinách.....	41
Tabulka 10-6	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv koncentrace a doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	43
Tabulka 10-6A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.....	43
Tabulka 10-6B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 48 hodinách.....	43
Tabulka 10-7	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 30 minut po přípravě.....	47

Tabulka 10-7A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....47
Tabulka 10-7B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 24 hodin po přípravě.....48
Tabulka 10-8	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 30 minut po přípravě.....49
Tabulka 10-8A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....49
Tabulka 10-8B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě.....49
Tabulka 10-8C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou.....49
Tabulka 10-9	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 30 minut po přípravě.....51
Tabulka 10-9A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....51
Tabulka 10-9B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 24 hodin po přípravě.....51
Tabulka 10-10	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě.....52
Tabulka 10-10A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....52

Tabulka 10-10B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	52
Tabulka 10-11	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 30 minut po přípravě.....	53
Tabulka 10-11A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	53
Tabulka 10-11B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	54
Tabulka 10-11C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou.....	54
Tabulka 10-12	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 30 minut po přípravě.....	55
Tabulka 10-12A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	55
Tabulka 10-12B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	56
Tabulka 10-13	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 30 minut po přípravě.....	57
Tabulka 10-13A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	57
Tabulka 10-13B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	58

Tabulka 10-14	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 30 minut po přípravě.....	58
Tabulka 10-14A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	59
Tabulka 10-14B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	59
Tabulka 10-14C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou nebo ultrazvukem.....	59
Tabulka 10-15	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 30 minut po přípravě.....	61
Tabulka 10-15A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	61
Tabulka 10-15B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	61
Tabulka 10-15C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou nebo ultrazvukem.....	61
Tabulka 10-16	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě.....	63
Tabulka 10-16A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě... ..	63
Tabulka 10-16B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.	63

Tabulka 10-16C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání.....63
Tabulka 10-17	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 30 minut po přípravě.....64
Tabulka 10-17A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....64
Tabulka 10-17B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě.....65
Tabulka 10-17C	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání.....65
Tabulka 10-18	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 30 minut po přípravě.....66
Tabulka 10-18A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....66
Tabulka 10-18B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 24 hodin po přípravě.....66
Tabulka 10-19	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě.....68
Tabulka 10-19A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....70
Tabulka 10-19B:	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.....70

Tabulka 10-20	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, polymer, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě.....	71
Tabulka 10-20A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, polymer T3, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	72
Tabulka 10-20B	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	72
Tabulka 10-21	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv emulgátoru. Doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru T3 je MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.....	73
Tabulka 10-21A	Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv emulgátoru. Doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru T3 je MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.....	77

Seznam obrázků

Obrázek 3-1	Metoda odpařování rozpouštědla.....	22
Obrázek 3-2	Metoda spontánní emulgace.....	23
Obrázek 3-3	Metoda vysolování.....	24
Obrázek 10-1	Kyveta pro měření velikosti nanočástic.....	35
Obrázek 10-2	Kyveta pro měření zeta potenciálu nanočástic.....	35
Obrázek 10-3	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	37
Obrázek 10-3A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 a 72 hodinách.....	37
Obrázek 10-4	Vzorek 4 – intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 40s. Měřeno po 2 hodinách.....	38
Obrázek 10-5	Vzorek 5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 80s. Měřeno po 2 hodinách.....	39
Obrázek 10-6	Vzorek 6 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 100s. Měřeno po 2 hodinách.....	39
Obrázek 10-7	Vzorek 10 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 40s. Měřeno po 2 hodinách.....	40
Obrázek 10-8	Vzorek 11 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 80s. Měřeno po 2 hodinách.....	40
Obrázek 10-9	Vzorek 12 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 100s. Měřeno po 2 hodinách.....	41
Obrázek 10-10	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	42
Obrázek 10-10A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.....	42
Obrázek 10-10B	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 72 hodinách.....	43

Obrázek 10-10C	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2, 24 a 72 hodinách.....	43
Obrázek 10-11	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	45
Obrázek 10-11A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.....	45
Obrázek 10-11B	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 48 hodinách.....	45
Obrázek 10-11C	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2, 24 a 48 hodinách.....	46
Obrázek 10-12	Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání a koncentrace emulgátoru. Emulgátor NaLS (konc. 0,025%, 0,050%, 0,200%), polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.....	46
Obrázek 10-13	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EMK, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	48
Obrázek 10-14	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	50
Obrázek 10-14A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání a bez míchání.....	50
Obrázek 10-15	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MA, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	51
Obrázek 10-16	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MF, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	53
Obrázek 10-17	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo DCM, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	54
Obrázek 10-17A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo DCM, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání a bez míchání.....	55

Obrázek 10-18	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EF, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	56
Obrázek 10-19A	Velikost nanočástic – Vliv rozpouštědla. Polymer T3, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	56
Obrázek 10-19B	Velikost nanočástic – Vliv rozpouštědla. Polymer PLGA, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	57
Obrázek 10-20	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EMK, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	58
Obrázek 10-21	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	60
Obrázek 10-21A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání tyčinkou, ultrazvukem a po nezamíchání.....	60
Obrázek 10-22	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	62
Obrázek 10-22A	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo MA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání tyčinkou, ultrazvukem a po nezamíchání.....	62
Obrázek 10-23	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MF, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	64
Obrázek 10-24	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo DCM , emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	65
Obrázek 10-25	Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EF, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	67
Obrázek 10-26A	Velikost nanočástic – Vliv rozpouštědla. Polymer T3, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	67
Obrázek 10-26B	Velikost nanočástic (nm) – Vliv rozpouštědla. Polymer PLGA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách....	68
Obrázek 10-27	Vzorek 55/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH 9,2. Měřeno po 30 minutách.....	69
Obrázek 10-28	Vzorek 56/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH upraveno kys. mléčnou na 6,3. Měřeno po 30 minutách.....	69

Obrázek 10-29	Velikost nanočástic (nm) – Vliv pH vnější fáze. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	70
Obrázek 10-30	Vzorek 58/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH. Měřeno po 30 minutách.....	71
Obrázek 10-31	Vzorek 59/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH 10. Měřeno po 30 minutách.....	72
Obrázek 10-32	Velikost nanočástic (nm) – Vliv pH vnější fáze. Emulgátor NaLS 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.....	73
Obrázek 10-33	Vzorek 61/2 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.....	74
Obrázek 10-33A	Vzorek 61/2 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.....	74
Obrázek 10-34	Vzorek 62/2 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.....	75
Obrázek 10-34A	Vzorek 62/2 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.....	75
Obrázek 10-35	Vzorek 64/2 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.....	76
Obrázek 10-35A	Vzorek 64/2 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.....	76
Obrázek 10-36	Vzorek 61/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.....	77

Obrázek 10-36A	Vzorek 61/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.....	78
Obrázek 10-37	Vzorek 62/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.....	78
Obrázek 10-37A	Vzorek 62/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF.....	79
Obrázek 10-38	Vzorek 64/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.....	79
Obrázek 10-38A	Vzorek 64/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF.....	80
Obrázek 10-39	Vzorek 65/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.....	80
Obrázek 10-39A	Vzorek 65/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF.....	81
Obrázek 10-40	Velikost nanočástic (nm) – Vliv emulgátoru. Koncentrace emulgátoru 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách a 24 hodinách.....	81
Obrázek 10-41	Velikost nanočástic (nm) – Vliv emulgátoru. Koncentrace emulgátoru 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách a 24 hodinách.....	82

Seznam zkratek

CR	kontrolované uvolňování
DCM	dichlormethan
EA	ethylacetát
EF	ethylformiát
EMK	ethylmethylketon
EPAS	Evaporative Precipitation into Aqueous Solution (metoda odpařovacího srážení do vodného roztoku)
GIT	gastrointestinální trakt
MA	methylacetát
MF	methylformiát
NaLES	laurethsíran sodný
NaLS	laurylsíran sodný
nm	nanometr
Pd	polydisperzita
PACA	poly(alkylkyanoakrylát)
PCA	Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent (metoda srážení nadkritickým srážedlem)
PECA	poly(ethylkyanoakrylát)
PLA	polymléčná kyselina
PLGA	kopolymer kyseliny glykolové s kyselinou DL-mléčnou, poly(laktid-ko-glykolid)
PMMA	poly(methylmethakrylát)
POE	poly(ortho estery)
RESS	Rapid Expansion of Supercritical Solution (metoda rychlé expanze nadkritického roztoku)
SFL	Spray Freezing into Liquid (metoda sprejového zmrazení do kapaliny)
SR	posunuté uvolňování
T3	terpolymer kyseliny DL-mléčné, kyseliny glykolové a tripentaerytritolu

1 Úvod

První doklady o používání nanočástic pocházejí z pátého až čtvrtého století před n. l. a to z Egypta a Číny. Jednalo se o částice zlata, které se tehdy využívaly např. pro výrobu rubínového skla, ale i k terapeutickým účelům. [1]

Nanočástice nejsou získávány pouze vyvinutými metodami přípravy, ale běžně se nacházejí i v přírodě. Zde mají široký výskyt např. v podobě produktů fotochemické a vulkanické aktivity a jsou také vytvářeny rostlinami a řasami. [2]

Nanočástice jsou charakterizovány velikostí 1-100 nm alespoň v jednom směru, přičemž mohou mít různé prostorové uspořádání – od nanodrátků, přes nanotrubičky až po tenké filmy nebo vrstvy. Částice menší než 100 nm vykazují dále obrovský nárůst poměru plochy povrchu k objemu částic daného materiálu. Vlastnosti nanočástic se tedy odlišují od vlastností částic větších rozměrů, než se již zákonitostmi běžné fyziky, ale kvantovou fyzikou. [3]

Částice z nanometrové oblasti velikostí mohou být definovány jako kombinace různých nanoprvků, speciálně navrhovaných molekul nebo submolekul či jako kombinace více odlišných nanočástic. Někdy jsou chápány jako malá oblast materiálu – jako základní částice, jindy jako zvláštní skládání atomárních a subatomárních úrovní. Studium jevů a materiálových vlastností na úrovni velikosti atomů, molekul i makromolekul, které se svými vlastnostmi liší od částic větších velikostí, se zabývá nanověda. Nanotechnologie je pak multidisciplinárním oborem, jehož snahou je využít materiály se strukturou na úrovni atomů a molekul v praktickém životě. Uplatnění nacházejí v oblasti lékařství v podobě různých léčiv, lékařských přístrojů (nanoroboti) nebo ve tkáňovém inženýrství. Dále pak v kosmetice, potravinářství, v oblasti vývoje nových materiálů. Často jsou i součástí vodních a vzdušných čistících filtrů. [2]

Výhodami nanočástic pro využití v oblasti vývoje léčiv a následného použití v terapii je jejich:

- zvýšená biologická dostupnost
- dávková standardnost
- snížená toxicita
- menší dávková forma např. menší tableta
- stabilní léková forma jinak nestabilního léčiva nebo léčiva, které má velmi nízkou biologickou dostupnost v nenanočásticové lékové formě
- zvětšení povrchových ploch aktivní látky, které může mít vliv na rychlejší disoluci aktivní látky ve vodném prostředí (rychlejší rozpouštění se celkově rovná lepší biologické dostupnosti, menší potřebné dávce léčiva a tím i menší toxicitě) [4]

2 Klasifikace nanočástic [2]

Nanočástice jsou definovány jako pevné nosiče léčiv submikronové velikosti, které mohou ale nemusí být biologicky odbouratelné. Termín nanočástice je souhrnným názvem pro nanotobolky a nanosféry, což je klasifikace podle umístění léčiva. [5] Dále můžeme nanočástice dělit podle prostorového uspořádání.

2.1 Dělení podle umístění léčiva (drug loading)

Rozlišují se nanotobolky a nanosféry. Nanosféry mají maticový typ struktury a léčivo může být adsorbováno na povrchu částice nebo inkorporováno uvnitř částice. Nanotobolky jsou pak měchýřkovité systémy, ve kterých je léčivo uzavřeno do dutiny. Ta sestává z tekutého nebo tuhého jádra obklopeného polymerní membránou. [6] V tomto případě jsou účinné látky rozpuštěny uvnitř jádra, ale mohou být i adsorbovány na povrch tobolky. [7]

2.2 Dělení podle uspořádání částic

Nanočástice mohou být rozprostřeny do podoby rovinných útvarů nebo mohou mít různé prostorové uspořádání.

2.2.1 Rovinné uspořádání

Do této skupiny řadíme tenké filmy a povrchy.

2.2.2 Prostorové uspořádání 2D

Dvoudimensionální uspořádání mají uhlíkové nanotrubičky. Uhlíkové atomy jsou zde uspořádány do hexagonální sítě a tvoří duté válce, které mohou mít v průměru méně než 0,7 nm a dosahovat délky několika milimetrů. Jejich konce mohou být otevřené nebo uzavřené do fulerenové polomolekuly. Tyto nanotrubičky mohou mít jednu nebo i více vrstev. [8, 9]

2.2.3 Prostorové uspořádání 3D

Zde rozlišujeme fulerény, dendrimery a *quantum dots*.

- **Fulerény** jsou kulovité klece skládající se z 28-100 uhlíkových atomů. Mohou být vystaveny extrémním tlakům a jakmile přestanou působit, obnoví svůj jedinečný tvar. Tyto molekuly se neslučují s jinými molekulami, proto jsou převážně používány jako mazadla. [2]
- **Dendrimery** představují novou skupinu polymerů s kontrolovanou strukturou v nanometrové oblasti. Jsou považovány za základní jednotky pro syntézu organických i anorganických nanostruktur ve velkém měřítku, kdy se velikost těchto nanostruktur

vyskytuje v oblasti od 1 do 100 nm. Jsou kompatibilní s organickými strukturami jako je DNA a mohou být tedy vyráběny pro interakci s kovovými nanokrystaly a nanotrubicemi nebo pro ovlivnění enkapsulační kapacity. [10]

- **Quantum dots** jsou zvláštní formou sférických nanokrystalů o velikosti v průměru od 1 do 10 nm.

3 Způsoby přípravy nanočástic

Nanoenkapsulace se provádí především metodami založenými na rozptylování polymeru nebo polymerizaci monomeru, zvláštní statí je příprava nanočástic z přírodních polymerů.

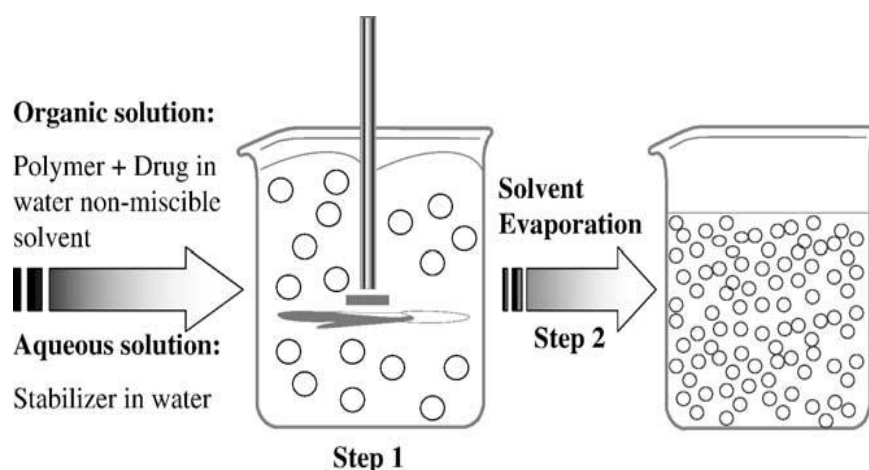
3.1 Procesy založené na rozptylování (dispergaci) polymeru

K přípravě nanočástic se zde používají emulgační technologie (3.1.1, 3.1.2, 3.1.3) a technologie nadkritických kapalin (3.1.4)

3.1.1 Odpařování rozpouštědla

Zahrnuje 2 kroky (obr. 3-1). V prvním kroku je polymer rozpuštěn v organickém rozpouštědle např. chloroformu, ethylacetátu. V tomto roztoku se nachází i rozpuštěná léčivá látka nebo je dispergována do nanokapének. Dispergace látky se provádí např. za pomoci vysokoenergetické homogenizace. Tato směs je následně emulgována do vodné fáze s obsahem emulgátoru (např. želatina, polyvinylalkohol). Tímto vzniká emulze typu olej ve vodě. Následuje odpařování rozpouštědla zvyšováním teploty, snížením tlaku nebo kontinuálním mícháním. Polymer tak postupně precipituje do podoby nanosfér, které ve své matrix nesou dispergovanou léčivou látku. Často používané polymery jsou kyselina polymléčná (PLA), poly(laktid-ko-glykolid) (PLGA), ethylcelulóza, poly(ϵ -kaprolakton). Enkapsulované léčivé látky jsou pak např. albumin, cyklosporin A, indometacin. [5]

Obrázek 3-1: Metoda odpařování rozpouštědla [5]



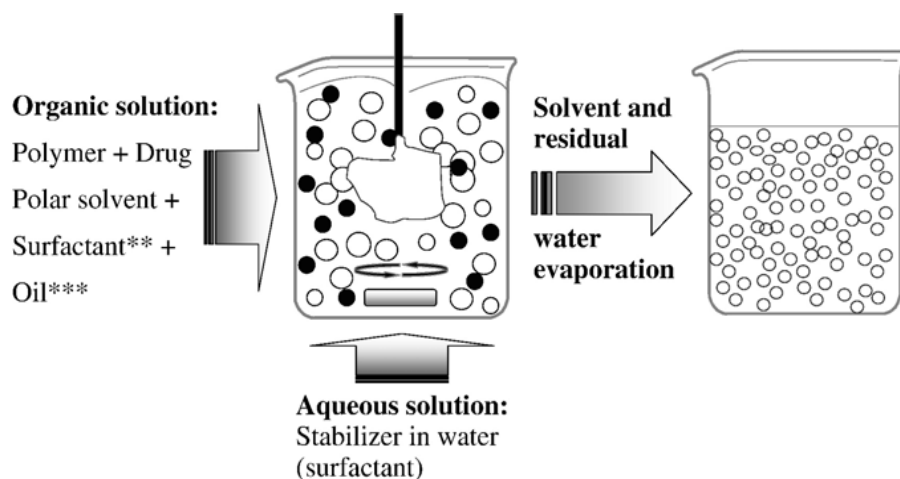
3.1.2 Metoda spontánní emulgace

Je modifikací metody odpařování rozpouštědla. Na spontánní emulgaci jsou založeny dvě podobné metody – difuze rozpouštědla a interfaciální depozice polymeru. Přičemž difuzí rozpouštědla se připraví nanosféry nebo nanotobolky a interfaciální depozicí se získají pouze nanotobolky.

■ **Difuze rozpouštědla** – zahrnuje precipitaci polymeru z roztoku v organickém rozpouštědle a difuzi organického rozpouštědla do vodné fáze, ve které je/není přítomen emulgátor. Jako rozpouštědla se zde používají s vodou mísitelná (např. aceton) v kombinaci s ve vodě nerozpustnými (např. dichlormetan). Polymer je rozpustný v rozpouštědle, které je mísitelné s vodou. Organická fáze je vpravena do míchající se vodné a následně dochází k difuzi rozpouštědla mísitelného s vodou. Prouděním třetí kapaliny dochází ke vzniku menších částic, které se usazují na mezivrchu mezi organickou a vodnou fází. Velikost připravených částic bývá okolo 200 nm. [5] Používanými polymery jsou např. PLA, PLGA. Využití našla tato metoda u inkorporace cyklosporinu A do PLA, kdy bylo dosaženo více než 98% zachycení léčivé látky v polymeru. [11]

■ **Interfaciální depozice** – zde je přítomno 5 složek. Pátou složkou je olej, který je mísitelný s rozpouštědlem polymeru, ale nemísitelný se směsí. Směs organických rozpouštědel s polymerem a navíc i olejem se vpraví do míchající se vodné fáze. Polymer se pak usazuje na mezivrchu, který se utváří mezi jemně rozptýlenými kapénkami oleje a vodnou fází – postupně se formují nanotobolky o velikosti okolo 230 nm. [5]

Obrázek 3-2: Metoda spontánní emulgace [5]



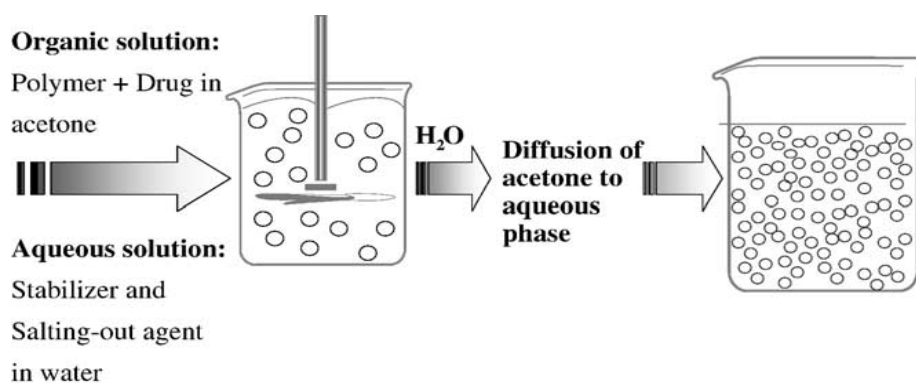
3.1.3 Metoda vysolování

Je upravenou metodou metody emulgace - difuze rozpouštědla. Obě byly vyvinuty, aby bylo možno používat rozpouštědla méně nebezpečná pro člověka i životní prostředí (dle Mezinárodní konference harmonizace klasifikace – ICH klasifikace). [12]

Metoda emulgace - difuze rozpouštědla je založena na použití organického rozpouštědla částečně rozpustného ve vodě, které musí být nasyceno vodou tak, aby byla zajištěna počáteční rovnováha obou kapalin. Probíhá zde difuze rozpouštědla v nadbytku vody - tím, jak voda s emulgátorem proniká do organické fáze a probíhá emulgace, dochází k difuzi rozpouštědla do vnější (vodné) fáze, čímž polymer s léčivou látkou precipitují a formují se nanosféry nebo nanotobolky. Rozpouštědlo se pak odpaří nebo odfiltruje. Výhodou je mimo jiné vysoká enkapsulační účinnost – více než 70%. [13] Tímto způsobem se inkorporují např. plazmidy DNA do PLA nebo cyklosporin A do želatiny. [5]

Samotná metoda vysolování využívá k separaci s vodou mísitelného rozpouštědla vysolovací efekt. Polymer a léčivá látka jsou nejprve rozpuštěny v organickém rozpouštědle jako je aceton a poté emulgovány do vodného gelu, který obsahuje vysolovací agens (elektrolyty – chlorid hořečnatý, vápenatý nebo neelektrolyty – sacharóza) a k tomu koloidální stabilizátor (polyvinylpyrrolidon, hydroxyethylcelulóza). Aceton difunduje do vodné fáze a postupně se formují nanosféry. Rozpouštědlo i s vysolovacím agens se odstraní filtrací příčným tokem. Metoda je využitelná např. u PLA. [13] Využít se ovšem dá pouze u lipofilních léčivých látek. [6]

Obrázek 3-3: Metoda vysolování [5]



3.1.4 Technologie nadkritických kapalin

Metody běžně používané pro přípravu nanočástic využívají rozpouštědel, která nemají vhodné vlastnosti pro použití v živých organismech, protože jsou toxická a v připravených částicích zůstávají jejich nevhodná množství. Zbytkové množství pak může např. způsobovat rozklad léčivé látky nebo neefektivní uvolňování. Proto se stále vyvíjí nové metody přípravy nanočástic. Metody založené na využívání nadkritických kapalin můžeme označit za *čisté*, protože k rozpouštění léčivé látky a polymeru se používá nadkritická kapalina. Precipitované látky jsou pak prosty rozpouštědel. [5]

Mezi tyto metody patří metoda rychlé expanze nadkritického roztoku (RESS – Rapid Expansion of Supercritical Solution) kdy jsou léčivá látka a polymer rozpuštěny v nadkritické kapalině s vhodným emulgátorem. Roztok je poté expandován přes trysku, čímž se sníží rozpouštěcí vlastnosti kapaliny a rozpuštěné látky precipitují. Další je metoda sprejového zmrazení do kapaliny (SFL – Spray Freezing into Liquid), která využívá atomizace roztoku, emulze nebo suspenze léčivé látky do kryogenní kapaliny, např. kapalný dusík, čímž se získají zmrzlé nanočástice. Tyto jsou následně lyofilizovány. Při použití metody odpařovacího srážení do vodného roztoku (EPAS – Evaporative Precipitation into Aqueous Solution) se připraví roztok léčivé látky v nízkovroucím organickém rozpouštědle a ten se zahřívá pod tlakem k teplotě varu rozpouštědla, pak je atomizován do horkého vodného roztoku stabilizovaného povrchově aktivní látkou. K přípravě nanočástic se též používá metoda srážení nadkritickým srážedlem (PCA – Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent). Nadkritický oxid uhličitý je smísen s roztokem léčivé látky v organickém rozpouštědle. Rozpouštědlo expanduje to nadkritického oxidu uhličitého, čímž narůstá koncentrace látky rozpuštěné v roztoku. Získá se přesycený roztok a látka se vysráží nebo vykrytalizuje. [2]

3.2 Procesy založené na polymerizaci monomeru

Nanočástice se mohou připravovat také polymerizací monomerů. Rozlišujeme emulzní polymerizaci, interfaciální polymerizaci a interfaciální polykondenzaci.

3.2.1 Emulzní polymerizace

Tato metoda se dále dělí podle spojitě fáze na emulzní polymerizaci s vodnou nebo organickou kontinuální fází. Metoda kontinuální organické fáze zahrnuje dispergaci monomeru do emulze, do nerozpouštědla monomeru nebo inverzi emulze. Byla jednou z prvních metod, kterou se připravovaly nanočástice. Postupně se ale stala méně významnou, protože využívá toxická organická rozpouštědla, tenzidy, monomery a iniciátory reakce. Tímto způsobem se připravují polyakrylamidové nanočástice, např. poly(methylmethakrylát) (PMMA),

poly(ethylkyanoakrylát) (PECA), poly(butylkyanoakrylát). [14] Jako organická fáze se používají cyklohexan, n-pentan, toluen. Léčiva enkapsulovaná tímto způsobem jsou např. triamcinolon, fluorescein a pilokarpin. [5]

Při použití metody kontinuální vodné fáze je monomer obvykle přítomen v podobě vodného roztoku, protože je rozpuštěný v kontinuální fázi. Tenzidy nebo emulgátory nejsou potřeba. Tato metoda se používá k enkapsulaci např. progesteronu, inzulinu, protilátek.

Iniciace polymerizace může být vyvolána různými způsoby. Nastává, když molekula monomeru rozpuštěného v kontinuální fázi reaguje s iniciátorem. Tím je ion nebo volný radikál. Popřípadě může být sám monomer přeměněn do podoby radikálu a takto iniciovat reakci. Přeměna je zajištěna pomocí γ -záření, UV nebo silným viditelným světlem. Pak postupně narůstá řetězec (propagace). Fázová separace a formování pevných částic se může odehrát před nebo až po terminaci polymerizační reakce.

PMMA nanosféry se snadno připravují a léčivé látky bývají úspěšně inkorporovány, ale polymerizace vyžaduje chemickou nebo fyzikální iniciaci a nanosféry nejsou biodegradabilní. Vhodnou alternativou jsou polyalkylkyanoakrylátové (PACA) nanočástice, které jsou snadno biodegradabilní, polymerizace probíhá za pokojové teploty a nepotřebuje ani γ -záření ani chemický iniciátor. [15] Polymerizace je zde anionická - iniciována nukleofilním činidlem (OH^-).

S dobrou efektivitou jsou takto enkapsulována hydrofilní léčiva – ampicilin, doxorubicin. Léčiva těžko rozpustná ve vodě (triamcinolon) musí být rozpuštěna v rozpouštědle jako např. etheru nebo je využita povrchově aktivní látka než se přidají do vodné fáze. [5] Polydialkylmethylidenmalonátové nanosféry jsou získávány též anionickou polymerizací. V polymeru jsou inkorporovány molekuly primachinu. [16]

3.2.2 Interfaciální polymerizace

Slouží k přípravě polyalkylkyanoakrylátových nanočástic. Výhodou těchto polymerů je jejich velmi rychlá polymerizace (sekundy). Iniciována je ionty přítomnými ve vodě. Monomer kyanoakrylátu je s léčivou látkou rozpuštěn ve směsi oleje a bezvodého ethanolu. Tato směs je pak pomalu protlačována jehlou trysky do dobře promíchaného vodného roztoku, který ne/obsahuje ethanol nebo aceton s povrchově aktivní látkou. Spontánně se tvoří nanotolky a to po kontaktu s ionty ve vodě. Při tomto procesu se jako monomery využívají poly(isobutylkyanoakrylát) a poly(isohexylkyanoakrylát). Léčivé látky takto enkapsulované jsou např. inzulin, kalcitonin, indometacin. [5]

3.2.3 Interfaciální polykondenzace

Nanočástice mohou být připravovány interfaciální polykondenzací lipofilních monomerů, např. ftaloyldichlorid, a hydrofilních monomerů, např. diethylentriamin. [17] Tato metoda našla využití při přípravě nanotobolek s α -tokoferolem z polyuretanových a polyetheruretanových kopolymerů, které jsou syntetizovány interfaciální reakcí mezi dvěma monomery. [5]

3.3 Příprava nanočástic z přírodních polymerů

Nanočástice se připravují i z makromolekul přítomných v přírodě - např. albumin, želatina, alginát sodný, chitosan. Albuminové nanosféry se formují homogenizací vnější olejové fáze, která obsahuje albuminové kapénky a stabilizují se tepelně – zahřátím na 175-180°C po dobu 10 minut.[18] Tato příprava je ale možná pouze u léčivých látek, které nejsou citlivé na vysoké teploty. Pro takové látky se používá emulgace vodného roztoku sérového albuminu do bavlníkového oleje při 25°C. Do podoby albuminových nanosfér se zapracovává doxorubicin. [5] Želatinové nanočástice se připraví též ve vnější olejové fázi. Vytvrzeny jsou pak zchlazením pod bod gelace a tím se vytvoří želatinové kapénky, které se dále upravují. Do želatinových nanočástic se inkorporuje mitomycin C. [19] Alginát sodný je ve vodě rozpustný polymer, který geluje v přítomnosti polyvalentních kationtů, např. vápenatých iontů. Na tomto principu je založena i příprava jeho nanočástic - kapkovou extruzí je alginát sodný vpravován do roztoku chloridu vápenatého. Nebo může být použita metoda emulgace - vnitřní gelace, kde je alginát přítomen ve vodné fázi s enkapsulovanou fází a vápenatou solí a tato je vkapávána do organické fáze. Přítomností vápenatých iontů a okyselením emulze (v/o) se formují nanočástice. [20] Příprava chitosanových nanočástic je založena na spontánní tvorbě komplexů mezi chitosanem a polyanionty nebo na gelaci roztoku chitosanu dispergovaného v olejové emulzi (v/o).

4 Polymerní nosiče používané při přípravě nanočástic

Polymery, které se používají jako nosiče léčivých látek, mohou být přírodního nebo syntetického původu, v organismu odbouratelné nebo neodbouratelné.

Jako terapeutické systémy mají široké využití polymery biokompatibilní s tkáněmi (buňkami) a biodegradabilní, kdy mohou být štěpeny na organismem tolerované vedlejší produkty. K rozkladu dochází vlivem biologického prostředí: enzymaticky – esterázy, peptidázy, nebo neenzymaticky – hydrolýza, amidolýza. Rozklad může nastávat i vlivem mikroorganismů (bobtnání, eroze, fagocytóza). Biodegradabilní vlastnosti polymerů umožní připravený terapeutický systém implantovat do těla, aniž by bylo nutné následné chirurgické vyjmutí. Biodegradabilní polymerní částice (nejen nanočástice, ale i mikročástice) jsou tedy vysoce

využitelné a mohou být vpraveny do řady míst in vivo jen pomocí injekční stříkačky (někdy trokaru nebo incizi). Terapeutické systémy připravené z těchto polymerů umožňují např. i kontrolované (CR) nebo posunuté uvolňování (SR).

Využití našly i biologicky neodbouratelné polymery – v diagnostice nebo i pro kontrolovanou distribuci.

4.1 Syntetické biodegradabilní polymery

Chemickou syntézou je možno připravit polymery s přesně definovanou chemickou strukturou. To následně umožní lépe předvídat jejich další vlastnosti, tudíž jsou lépe použitelné pro specifickou cestu podání než níže uvedené přírodní polymery. Mezi syntetické polymery řadíme polyestery. Jsou skupinou polymerů, která je odbourávána hydrolytickým štěpením esterových vazeb. Používá se např. poly(mléčná kyselina), poly(ϵ -kaprolakton), poly(laktid-koglykolid). U PLGA je rychlost degradace dána poměrem obou přítomných složek - čím více je v kopolymeru kyseliny mléčné, tím delší dobu se rozkládá. Dále se používají poly(ortho estery) (POE). Tyto polymery se rozkládají erozí, protože jsou vysoce hydrofobní a nepropouští vodu. Polyanhydridy jsou hydrofobní polymery s hydrolyticky labilními anhydridovými vazbami. Rozkládají se velmi rychle, proto je uvolňování léčivé látky krátkodobé.

4.2 Přírodní biodegradabilní polymery

Většina terapeutických systémů využívajících přírodní polymery je založena na proteinech – kolagen, želatina, albumin – nebo polysacharidech – škrob, dextran, hyaluronová kyselina, chitosan. Vlastnosti a chování těchto polymerů může být hůře předvídatelné. Polymery lze ale snadno modifikovat většinou jednoduchými chemizmy a to přímo pro specifické aplikace. Toho je využíváno především u polysacharidů, které jsou navíc levnější ve srovnání s proteiny a mají široký rozsah fyzikálně-chemických vlastností. [21]

5 Důležité charakteristiky nanočástic

V následující tabulce jsou shrnuty charakteristiky, které umožňují popis nanočástic, a dále tabulka uvádí metody, kterými se dané charakteristiky zjišťují.

Tabulka 5-1: Charakteristické parametry nanočástic a metody jejich měření [2]

Parametr	Metody měření
Velikost částic a distribuce velikosti, polydisperzita (Pd)	Skenovací elektronová mikroskopie Transmisní elektronová mikroskopie Fotonová korelační spektroskopie
Náboj částic	Zeta-potenciometr
Hydrofobicita povrchu	Rentgenová fotoelektronová spektroskopie Měření kontaktního úhlu
Interakce nosič-léčivá látka	Diferenciální skenovací kalorimetrie
Stabilita disperze nanočástic	Kritická flokulační teplota
Profil uvolňování	In vitro metody disoluce léčivé látky za fyziologických podmínek
Stabilita léčiva	Chemická analýza léčiva, Bioassay léčivé látky extrahované z nanočástice

6 Velikost nanočástic a její vliv na targeting uvolňovaných látek

Nanočástice mohou do organismu vstoupit několika cestami – kůží, GITem, plícemi. Částice o velikosti 500-1000 nm mohou penetrovat do oblasti svrchnějších vrstev kůže. Velikost okolo 130 nm (a méně) jim umožní pohyb do hlubších vrstev. Např. částice oxidu titaničitého projdou přes stratum corneum už při mikrometrové velikosti a dostanou se i do vlasových folikulů, včetně jejich hlubších částí. Používají se často do přípravků pro ochranu před slunečním zářením – absorbují UV záření.

V intestinálním traktu se dá velikostí částic ovlivnit rychlost průchodu přes mukózu do enterocytů. Menší částice mohou procházet přes mukus a dosahovat enterocytů rychleji. Částice o průměrné velikosti 14 nm proniknou do enterocytů za 2 minuty, velikosti 415 nm bude průnik trvat 30 minut, zatímco částice o velikosti 1000 nm nejsou schopny přes bariéru projít.

Pro organismus mohou být nanočástice nejen prospěšné, ale mohou i škodit. Proto je důležité rozlišovat nanočástice volné a vázané. Volné částice jsou hůře ovladatelné, snadno se šíří vzduchem a mohou být vdechnuty. Nanočástice se dostávají do plíc a prochází do krevního oběhu, který je donese k různým orgánům, včetně průchodu přes hematoencefalickou bariéru. [2]

7 Farmaceutické produkty založené na nanočásticích

Do podoby nanočástic se zapracovávají většinou léčivé látky jako jsou imunomodulátory, chemoterapeutika nádorového bujení, plazmidy DNA, protilátky, látky k terapii bolesti, zánětů a další. Vybrané přípravky jsou zmíněny v následujícím textu.

Přípravek EMEND (Merck & Co. Inc.) obsahuje látku aprepitant, která je antiemetikem. Látka je upravena do podoby nanokrystalů v tobolkách. Touto úpravou se usnadnila disoluce a biologická dostupnost léčivé látky.

RAPAMUNE (Wyeth-Ayerst Laboratories) je imunosupresivum rapamycin v podobě nanokrystalů slisovaných do tablet.

Firemní název ABRAXANE (American Biosciences, Inc.) pod sebou skrývá chemoterapeutikum nádorového bujení paklitaxel vázaný na albuminové částice. Tímto se zvýší dávková tolerance.

REXIN – G (Epeius Biotechnology corporation) obsahuje retrovirální vektor, který nese cytotoxický gen. Používá se k terapii nádorového bujení v pankreatu.

SILCRYST (Nucryst Pharmaceuticals) jsou nanokrystaly stříbra s posunutým uvolňováním (SR). Mají antibakteriální účinky.

NANO – BALLS (University of South Florida) jsou tvárné nanosféry, kde je léčivá látka (antibiotikum) chemicky vázána na jejich povrchu, aby se látka rozpouštěla ve vodném prostředí.

[2]

8 Cíl práce

Bylo zadáno téma k řešení, které je možno popsat v následujících fázích:

- a) Z terpolymeru kyseliny DL-mléčné, kyseliny glykolové a tripentaerytritolu (T3) a z kopolymeru kyseliny glykolové s kyselinou DL-mléčnou (PLGA) připravit modelové nanočástice emulzní metodou rozdělování a odpařování rozpouštědla.
- b) Vytipovat řadu rozpouštědel terpolymeru, připravit pomocí nich 1% roztoky polyesterových nosičů a vyzkoušet je při přípravě nanočástic.
- c) Modifikovat vnější fázi emulze volbou různých emulgátorů a změnou jejich koncentrace
- d) Připravit vzorky lišící se dobou homogenizace.
- e) Vyzkoušet úpravu aktuální acidity vnější fáze směrem do kyselé a alkalické oblasti.
- f) Sledovat změny parametrů kvality nanočástic po dobu 24 až 72 hodin v několika časových intervalech.
- g) Jako parametry kvality nanočástic zhodnotit jejich intenzitní průměr, objemový průměr, polydisperzitu velikostního parametru a jejich zeta potenciál.

9 Principy měření hodnocených charakteristik nanočástic

9.1 Měření velikosti nanočástic

Měření velikosti nanočástic je umožněno díky jejich Brownově pohybu, jehož rychlost je úměrná velikosti nanočástic (malé částice se pohybují rychleji a velké pomaleji). Při svém pohybu odráží částice laserový paprsek, který prochází měřeným vzorkem v kyvetě, a ten se rozptýlí mnoha směry. Proces se nazývá dynamický rozptyl světla. Detektor pak vyhodnocuje dopadající záření a zaznamenává rychlost pohybu částic v čase. Následně přístroj přepočítá přes korelátor a Stokesovu-Einsteinovu rovnici rychlost pohybu částic na jejich velikost.

Měření se provádělo v Zetasizeru ZS 90. Ten měří kolísání intenzity laserového paprsku, korelátor, který je součástí přístroje, pak porovnává kolísání intenzity paprsku v čase a výstupem je velikost částic v podobě distribuce velikosti částic (distribuce podle intenzity nebo podle objemu). Změny v distribuci částic pak charakterizuje polydisperzita.

9.2 Měření zeta potenciálu nanočástic

Zeta potenciál je důležitou charakteristikou v popisu stability koloidních systémů. V předložené práci se zjišťoval měřením v Zetasizeru ZS 90 prostřednictvím laserového Dopplerova rychloměru, který měří elektroforetickou pohyblivost částic. Tomu je zapotřebí kyveta s elektrodami. Při měření zeta potenciálu se v měřeném vzorku vytváří elektrické pole a v důsledku toho se částice v disperzi pohybují k opačně nabitě elektrodě určitou rychlostí. Ta je úměrná velikosti zeta potenciálu. Během měření zeta potenciálu je laserový paprsek rozštěpen na měrný, který prochází středem kyvety se vzorkem, a srovnávací. Pohybem částic v elektrickém poli dochází ke kolísání intenzity detekovaného světla. Frekvence kolísání je měřena jako pohyblivost částic a výstupem přístroje je hodnota zeta potenciálu.

10 Experimentální část

10.1 Použité přístroje

Analytické váhy Kern ABS, max 220 g, d=0,1 mg

Váhy Kern 440-35N, max 400 g, d=0,01 g

Homogenizátor Diax 900 Heildolph, 8000-26000 ot./min, 6 pásem

Magnetická míchačka Heildolph MR 3001, 100-1250 ot./min

Magnetická míchačka IKA-WERKE RT, 100-1000 ot./min

Zetasizer ZS, Malvern Instruments, UK Zetasizer ZS 90

pH-metr, HANNA instruments HI 221

Ultrazvuk Sonorex Super 10P Bandelin

10.2 Chemikálie

Terpolymer kyseliny DL-mléčné, kyseliny glykolové a tripentaerytritolu (T3), Aldrich Chemical Company, Inc.

Kopolymer kys. DL-mléčné s kys. glykolovou 50:50 (PLGA), Aldrich Chemical Company, Inc.

Ethylmethylketon (EMK), Lachema a.s., Neratovice

Ethylacetát (EA), Lachema a.s., Neratovice

Methylacetát (MA), Penta Chrudim

Methylformiát (MF), Aldrich Chemical Company, Inc.

Dichlormethan (DCM), Lachema a.s., Neratovice

Ethylformiát (EF), Aldrich Chemical Company, Inc.

Laurylsíran sodný (NaLS), Merck s.r.o., Praha

Laurethsíran sodný (NaLES), Lachema a.s., Neratovice

Laurylhydroxysultain 45%, Kao Corporation, S.A.

Čištěná voda, Faf UK – reverzní osmózou

Kyselina mléčná 85%, Aldrich Chemical Company, Inc.

Hydroxid sodný 10%, Lachema a.s., Neratovice

10.3 Postup přípravy nanočástic

Pro přípravu nanočástic bylo použito metody extrakce a odpařování rozpouštědla. Principem je příprava emulze typu olej ve vodě. Vnitřní fázi zde tvořil roztok z terpolymeru kyseliny DL-mléčné, kyseliny glykolové a tripentaerytritolu (T3) či kopolymeru kyseliny DL-mléčné s kyselinou glykolovou (PLGA 50:50) v organickém rozpouštědle. Použitými rozpouštědly byly ethylmethyketon (EMK), ethylacetát (EA), methylacetát (MA), methylformiát (MF), dichlormethan (DCM) nebo ethylformiát (EF). Tento připravený roztok byl pak vmíchán do vnější fáze, kterou tvořila čištěná voda. Ta obsahovala i potřebný emulgátor, kterým byl laurylsíran sodný (v konc. 0,025%, 0,050%, 0,200%), laurethsíran sodný (v konc. 0,050%, 0,200%) nebo laurylhydroxysultain (v konc. 0,050%, 0,200%). Vmíchání vnitřní fáze do vnější bylo prováděno pomocí homogenizátoru při nejvyšším stupni otáček a stanovené době míchání. Organické rozpouštědlo tak přechází do vodné fáze a odtud se postupně odpařuje, polymer ovšem zůstává ve vnitřní fázi a částice se proto stávají pevnými. U některých vzorků bylo upravováno pH kyselinou mléčnou nebo hydroxidem sodným.

10.3.1 Příprava vnější fáze

Na analytických vahách se navázilo potřebné množství emulgátoru, přemístilo do kádinky o objemu 150 ml a rozpustilo se v předepsaném množství čištěné vody.

Tabulka 10-1: Složení vnější fáze – 0,025 % roztok emulgátoru ve vodě

Navazovaná látka	Navážené množství
Emulgátor	0,0125g
Čištěná voda	49,988g

Tabulka 10-2: Složení vnější fáze – 0,050% roztok emulgátoru ve vodě

Navazovaná látka	Navážené množství
Emulgátor	0,0250g
Čištěná voda	49,975g

Tabulka 10-3: Složení vnější fáze – 0,200% roztok emulgátoru ve vodě

Navazovaná látka	Navážené množství
Emulgátor	0,1002g
Čištěná voda	49,900g

10.3.2 Příprava vnitřní fáze

Na analytických vahách se navážilo do kádinky 50mg polymeru T3 nebo PLGA 50:50 a rozpustilo se v přidaném organickém rozpouštědle v množství 4,95g, čímž vznikl 1% roztok polymeru v organickém rozpouštědle.

10.3.3 Příprava nanočástic

Kádinka s vodnou fází se umístila pod homogenizátor, kdy hrot turbíny byl asi 1cm ode dna kádinky. Po zapnutí homogenizátoru se zvyšovaly otáčky až na maximum. Pak se naráz přidalo celých 5g vnitřní fáze a míchalo se po dobu 20, 40, 60, 80 nebo 100 sekund při teplotě 25-27°C. Míchání se poté ukončilo postupným snižováním otáček a vzniklá emulze se přelila do kádinky s 200 ml čištěné vody. Kádinka byla před tím umístěna na magnetickou míchačku. Míchání probíhalo po dobu 2 hodin, pak bylo ukončeno. Následně se měřily parametry velikosti částic a povrchového náboje na Zetasizeru ZS 90. U některých vzorků se provádělo měření již po 30 minutách míchání na magnetické míchačce a u některých se měření opakovalo po 24, 48 nebo 72 hodinách.

10.4 Měření parametrů velikosti a zeta potenciálu připravených částic

Pro tato měření se použil Zetasizer ZS 90, přičemž bylo zapotřebí zvláštních kyvet pro měření parametrů velikosti částic (distribuce intenzity a objemová distribuce) a jiných pro měření jejich zeta potenciálu (Obr. 10-1, 10-2). Kyvety se vždy naplnily kapátkem do stanovené výšky, po jedné se umístily do přístroje a provedlo se měření.

Obrázek 10-1: Kyveta pro měření velikosti nanočástic



Obrázek 10-2: Kyveta pro měření zeta potenciálu nanočástic



10.5 Výsledky

Výsledky experimentů jsou předloženy v následujících tabulkách a na jejich základě vypracovaných grafech.

10.5.1 Vliv koncentrace emulgátoru a doby míchání na velikost částic

V této části jsou popsány výsledky měření, kdy pro přípravu nanočástic bylo použito vnější fáze v podobě vodného roztoku NaLS v konc. 0,025%, 0,050% a 0,200% a jako vnitřní fáze se použil 1% roztok polymeru T3 v EMK. Doba míchání byla 20, 40, 60, 80 nebo 100s. Měření se provádělo po 2 hod vždy a podle možností přístupu k Zetasizeru pak u některých vzorků po 24, 48 nebo 72 hodinách. Parametry velikosti v tabulkách jsou v nm a %.

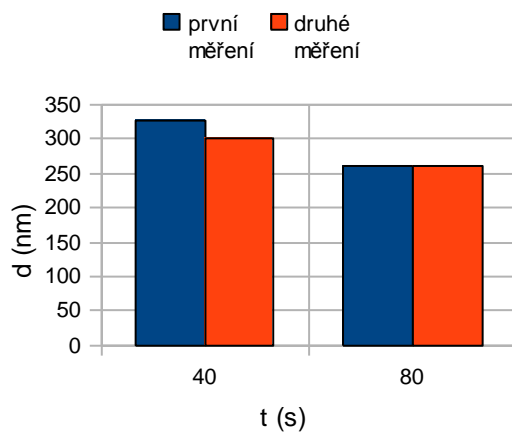
Tabulka 10-4: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.

číslo vzorku	doba míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
1	40s	325,7	100	329,1	100	0,446	-73,6
7	40s	300,9	100	304,3	100	0,435	-65,5
2	80s	260,6	100	260,6	100	0,597	-81,5
8	80s	260,7	100	261,7	100	0,563	-75,4

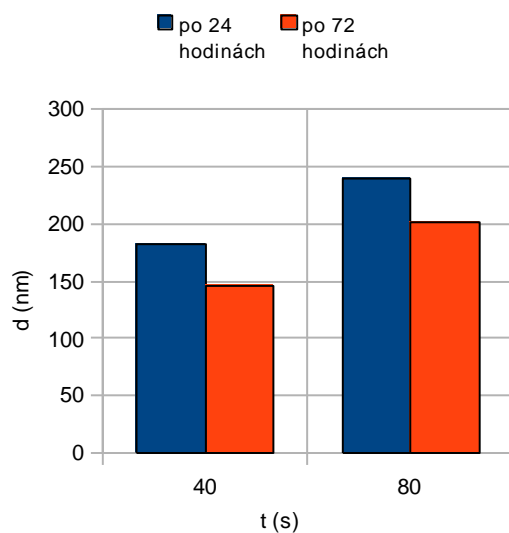
Tabulka 10-4A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách a 72 hodinách.

číslo vzorku	doba míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
7/24	40s	182,6	100	183	100	0,519	-60,8
1/72	40s	145,8	100	144,2	100	0,535	-55,5
8/24	80s	240,4	100	239,2	100	0,341	-73,1
2/72	80s	201,9	100	199,8	100	0,386	-58,2

Obrázek 10-3: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.



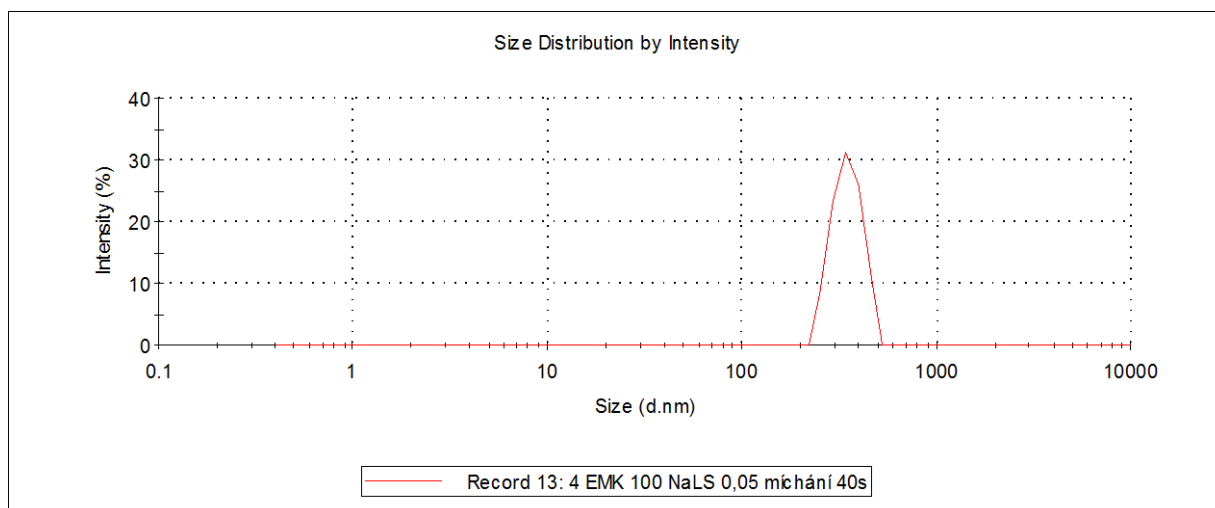
Obrázek 10-3A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,025%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 a 72 hodinách.



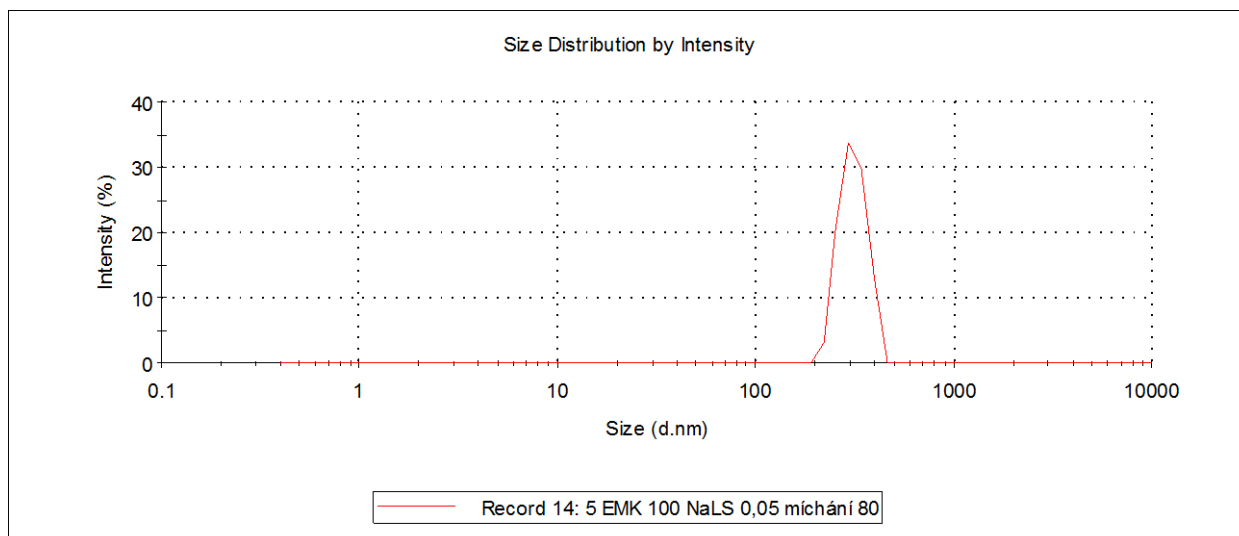
Tabulka 10-5: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.

číslo vzorku	doba míchání	Int. pík 1	%	Int. pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
3	20s	324,1	100	0	0	327	100	0	0	0,528	-85,9
9	20s	275,7	100	0	0	277	100	0	0	0,505	-85,6
4	40s	307,2	100	0	0	309,6	100	0	0	0,487	-93,9
10	40s	232	100	0	0	231,9	100	0	0	0,881	-104
13	60s	365,6	94,4	43,75	5,6	369,2	52,9	43,95	47,1	0,907	-95,2
5	80s	311	100	0	0	315	100	0	0	0,393	-82,2
11	80s	204,7	100	0	0	204,6	100	0	0	0,727	-86,6
6	100s	230,1	100	0	0	229,9	100	0	0	0,830	-79,7
12	100s	272	100	0	0	273	100	0	0	0,403	-82,8

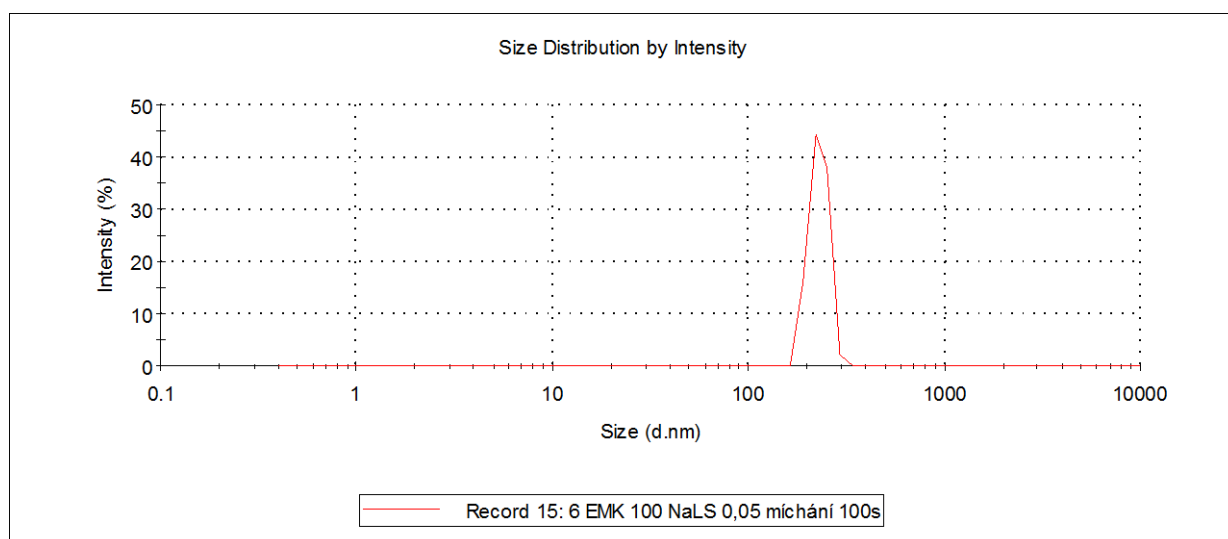
Obrázek 10-4: Vzorek 4 – intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 40s. Měřeno po 2 hodinách.



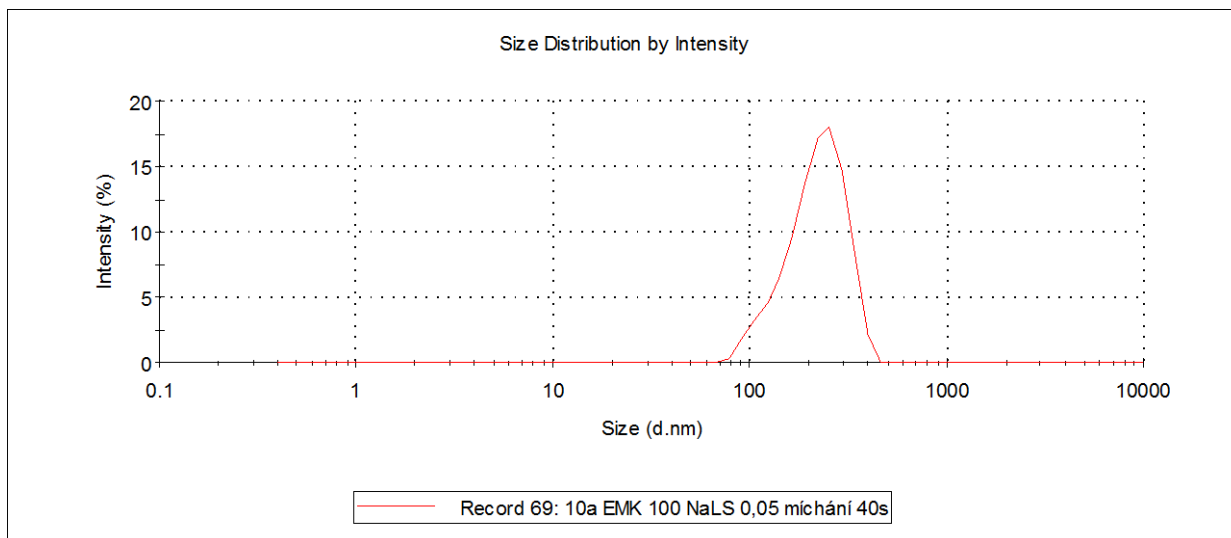
Obrázek 10-5: Vzorek 5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 80s. Měřeno po 2 hodinách.



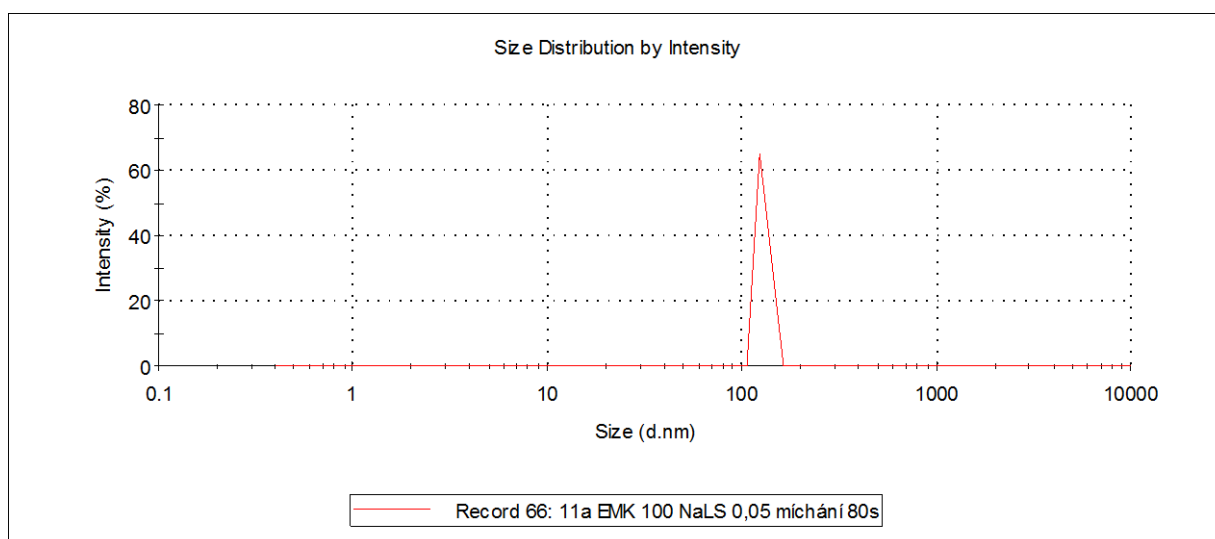
Obrázek 10-6: Vzorek 6 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 100s. Měřeno po 2 hodinách.



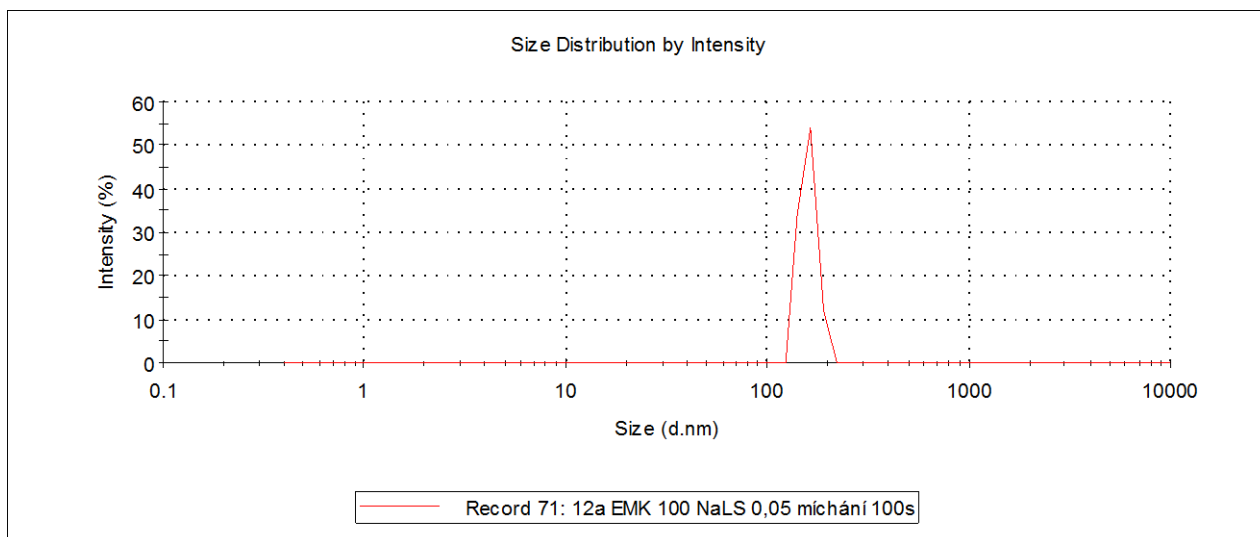
Obrázek 10-7: Vzorek 10 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 40s. Měřeno po 2 hodinách.



Obrázek 10-8: Vzorek 11 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 80s. Měřeno po 2 hodinách.



Obrázek 10-9: Vzorek 12 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK, doba míchání 100s. Měřeno po 2 hodinách.



Tabulka 10-5A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.

číslo vzorku	dobu míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
9/24	20s	210,2	100	210,4	100	0,564	-78,7
10/24	40s	226,1	100	219,8	100	0,564	-88,2
13/24	60s	97,1	100	96,48	100	1,000	-71,9
11/24	80s	129,2	100	128,3	100	0,916	-70,1
12/24	100s	159,6	100	159,3	100	0,675	-81,7

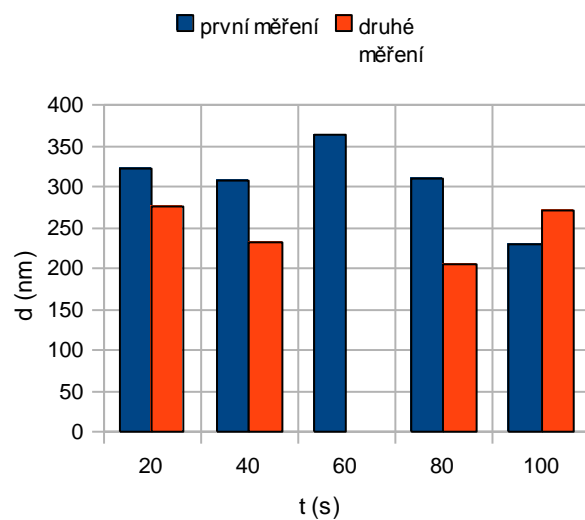
Tabulka 10-5B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 48 hodinách.

číslo vzorku	dobu míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
13/48	60s	95,73	100	95,3	100	1,000	-79,9

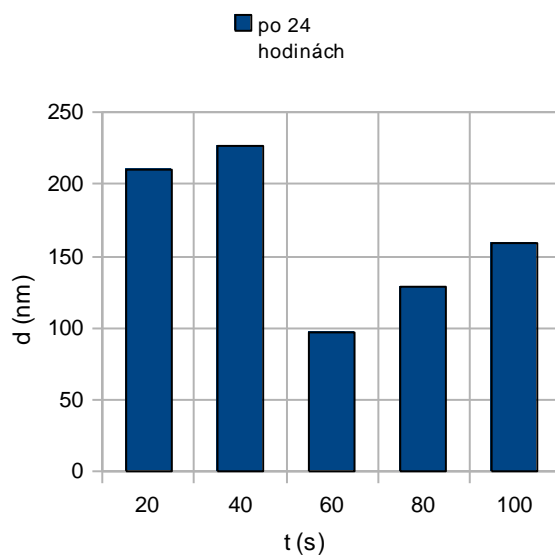
Tabulka 10-5C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 72 hodinách.

číslo vzorku	dobu míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
3/72	20s	179,3	100	179,3	100	0,466	-66,9
4/72	40s	183,6	100	183,2	100	0,435	-84,0
5/72	80s	184,1	100	183,2	100	0,437	-79,4
6/72	100s	169,5	100	168,6	100	0,529	-83,0

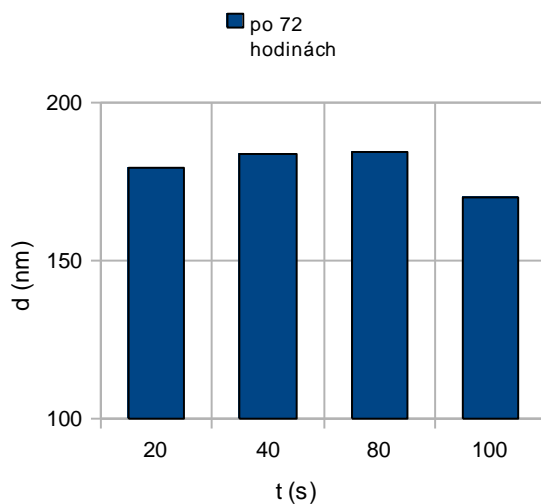
Obrázek 10-10: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.



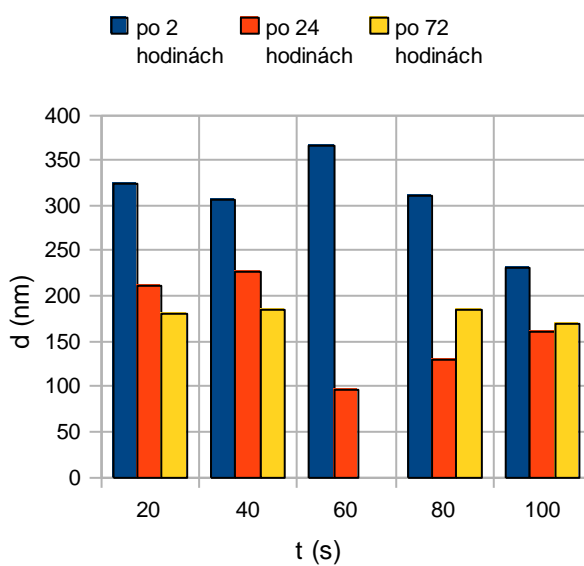
Obrázek 10-10A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.



Obrázek 10-10B: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 72 hodinách.



Obrázek 10-10C: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2, 24 a 72 hodinách. (V případě hodnot měření po 2 hodinách bylo vzato první měření.)



Tabulka 10-6: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv koncentrace a doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.

číslo vzorku	doba míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
14	20s	247,4	100	248,8	100	0,793	-97,7
15	40s	92,02	100	92,37	100	1,000	-58,7
16	60s	156,7	100	157,0	100	0,878	-98,9
17	80s	135,1	100	134,9	100	0,998	-106,0
18	100s	183,8	100	185,1	100	1,000	-81,0

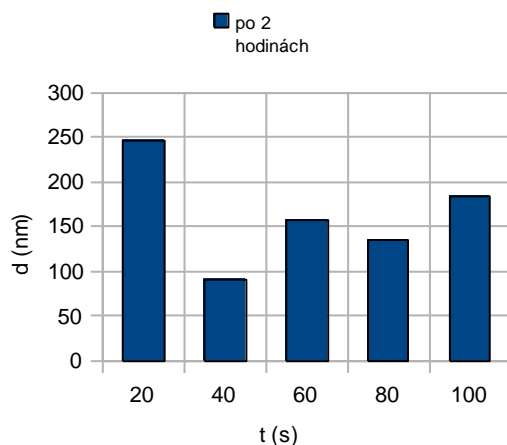
Tabulka 10-6A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.

číslo vzorku	doba míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
14/24	20s	102,3	100	101,9	100	1,000	-93,1
15/24	40s	53,43	100	53,04	100	1,000	-88,0
16/24	60s	77,95	100	78,0	100	1,000	-93,3
17/24	80s	50,78	100	51,04	100	1,000	-93,0
18/24	100s	93,3	100	93,3	100	1,000	-98,3

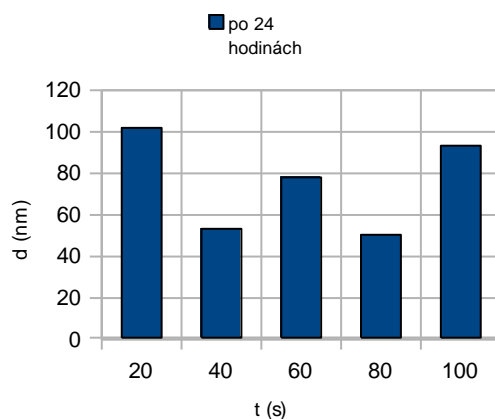
Tabulka 10-6B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 48 hodinách.

číslo vzorku	doba míchání	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
14/48	20s	80,2	100	80,25	100	1,000	-76,8
15/48	40s	91,35	100	91,82	100	0,975	-70,9
16/48	60s	105,5	100	105,3	100	0,873	-86,7
17/48	80s	87,41	100	86,85	100	1,000	-73,9
18/48	100s	91,28	100	91,77	100	1,000	-74,4

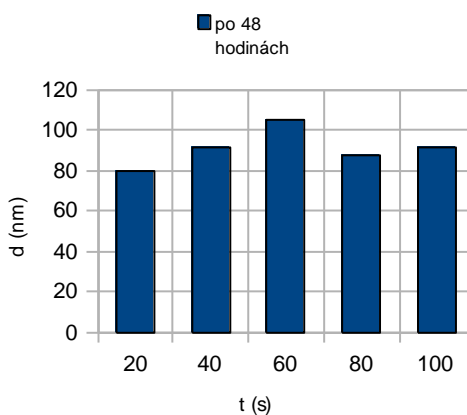
Obrázek 10-11: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.



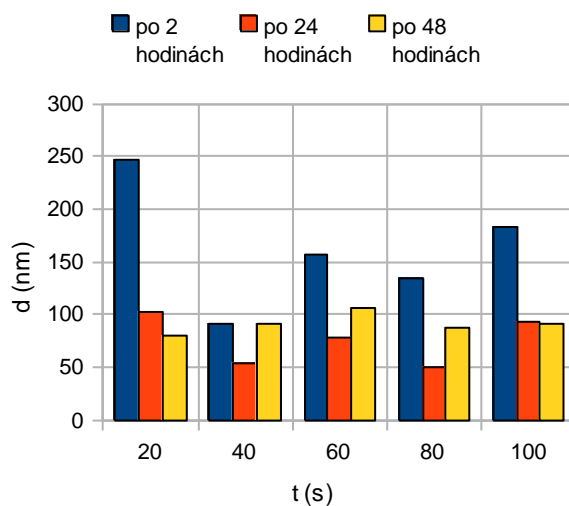
Obrázek 10-11A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 24 hodinách.



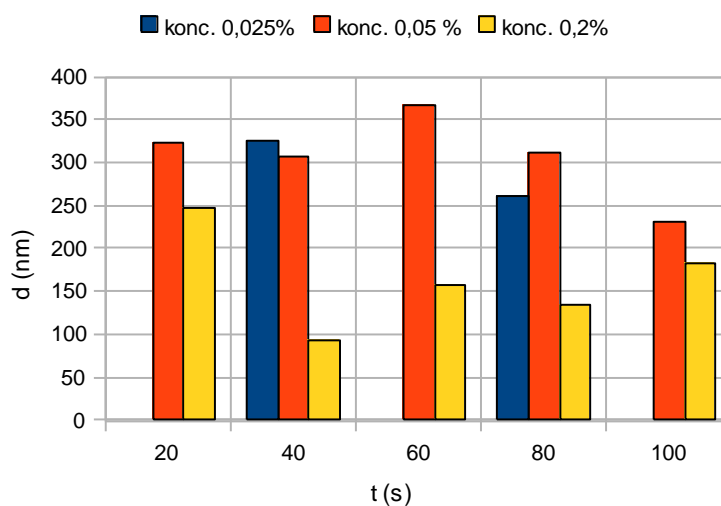
Obrázek 10-11B: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 48 hodinách.



Obrázek 10-11C: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2, 24 a 48 hodinách.



Obrázek 10-12: Velikost nanočástic (nm) – Vliv doby míchání a koncentrace emulgátoru. Emulgátor NaLS (konc. 0,025%, 0,050% , 0,200%), polymer T3, rozpouštědlo EMK. Měřeno po 2 hodinách.



10.5.2 Vliv polymeru a rozpouštědla na velikost částic

V následujících tabulkách jsou shrnuty výsledky měření parametrů velikosti částic a jejich zeta potenciálu, přičemž měřené soustavy byly připraveny z 0,200% roztoku NaLS a 1% roztoku polymeru T3 nebo PLGA v různých rozpouštědlech (EMK, EA, MA, MF, DCM nebo EF). Doba míchání vznikající soustavy homogenizátorem byla 60s. Měření se prováděla po 30 minutách od přípravy, po 2 hodinách, a pak následovalo měření vzorků po 24 hodinách od přípravy. Některé vzorky se přeměřovaly i po zamíchání tyčinkou, pokud po 24 hodinách vznikal sediment. Parametry velikosti jsou udávány v nm a %.

Tabulka 10-7: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
19/0,5	T3	302,2	100	0	0	303,7	100	0	0	0,704	-90,4
20/0,5	T3	274,8	100	0	0	283,1	100	0	0	0,405	-99,1
21/0,5	T3	299,4	90,9	81,33	9,1	306,8	75	76,43	25	0,431	-95,5
52/0,5	T3	262,8	100	0	0	263,8	100	0	0	0,440	-81
22/0,5	PLGA	198,9	100	0	0	198,9	100	0	0	0,615	-102
23/0,5	PLGA	219,4	100	0	0	219,2	100	0	0	0,514	-98,7
24/0,5	PLGA	313,4	90,2	75,51	9,8	318,4	70,5	72,51	29,5	0,486	-89,1

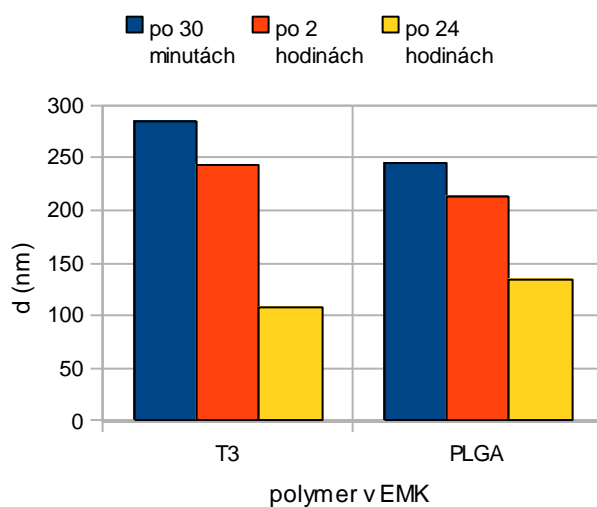
Tabulka 10-7A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
19/2	T3	337	100	0	0	342,6	100	0	0	0,456	-93,2
20/2	T3	258,1	88	77,26	11,9	258,9	66	74,62	34	0,511	-90,6
21/2	T3	130,9	100	0	0	129,9	100	0	0	1,000	-91,7
52/2	T3	243,2	100	0	0	243,1	100	0	0	0,493	-81
22/2	PLGA	102,1	100	0	0	101,1	100	0	0	1,000	-97,9
23/2	PLGA	242,5	100	0	0	243,2	100	0	0	0,497	-91,5
24/2	PLGA	293,3	100	0	0	298,1	100	0	0	0,398	-92,8

Tabulka 10-7B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
19/24	T3	67,95	100	67,9	100	1,000	-89,7
20/24	T3	98,47	100	97,29	100	1,000	-89
21/24	T3	96,27	100	95,26	100	1,000	-88,8
52/24	T3	164,9	100	164,8	100	0,584	-82,8
22/24	PLGA	87,94	100	86,98	100	1,000	-79,6
23/24	PLGA	133,5	100	132,5	100	0,764	-85
24/24	PLGA	180,4	100	180,5	100	0,474	-91

Obrázek 10-13: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EMK, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikosti částic.)



Tabulka 10-8: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
25/0,5	T3	391,8	100	467,0	100	0,255	-92,2
33/0,5	T3	466,1	100	522,3	100	0,326	-92,7
28/0,5	PLGA	356,3	100	404,0	100	0,295	-89,1
36/0,5	PLGA	264,7	100	269,8	100	0,378	-82,7

Tabulka 10-8A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
25/2	T3	363,5	100	0	0	425,4	100	0	0	0,244	-80,3
33/2	T3	476,8	100	0	0	131,3	10,4	583,1	89,6	0,268	-81,1
28/2	PLGA	415,5	100	0	0	487,5	100	0	0	0,268	-93,1
36/2	PLGA	326,5	100	0	0	367,2	100	0	0	0,273	-81,2

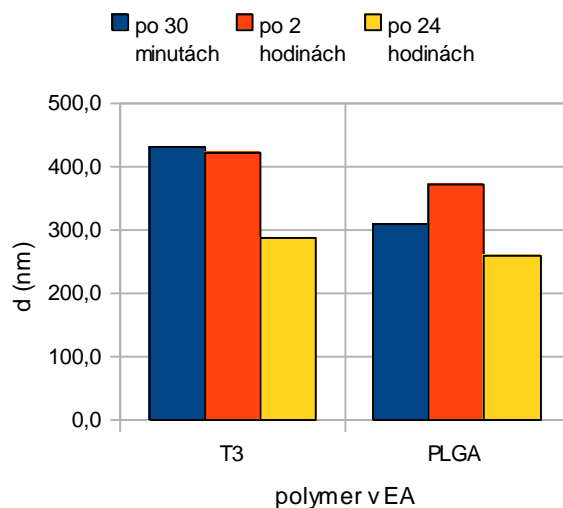
Tabulka 10-8B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
25/24	T3	357,9	88,4	119,7	11,6	374,1	85,6	113,2	14,4	0,549	-78,6
33/24	T3	215,6	100	0	0	215,5	100	0	0	0,660	-85,1
28/24	PLGA	323,8	95,4	96,72	4,6	342,2	90,8	89,68	9,2	0,323	-79,3
36/24	PLGA	191,5	100	0	0	191,9	100	0	0	0,613	-85

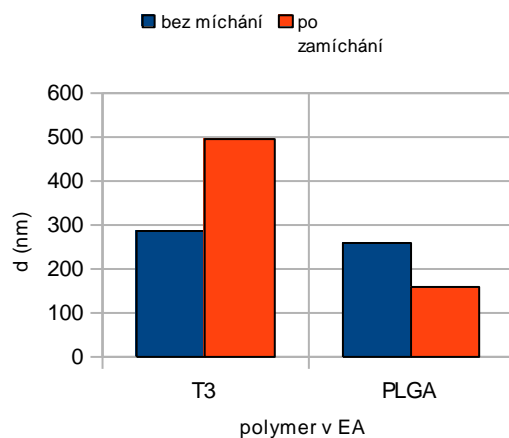
Tabulka 10-8C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
33/24z	T3	493,5	79,5	153	20,5	554,4	85,1	146,9	14,9	0,599	-78,3
36/24z	PLGA	160,7	100	0	0	160,3	100	0	0	0,722	-81,7

Obrázek 10-14: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikostí částic.)



Obrázek 10-14A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání a bez míchání.



Tabulka 10-9: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
26/0,5	T3	552,6	67,3	146,5	32,7	593,8	77,1	140,8	22,9	0,760	-91,3
29/0,5	PLGA	372,5	88,5	102,8	11,5	383,6	82,2	97,98	17,8	1,000	-102

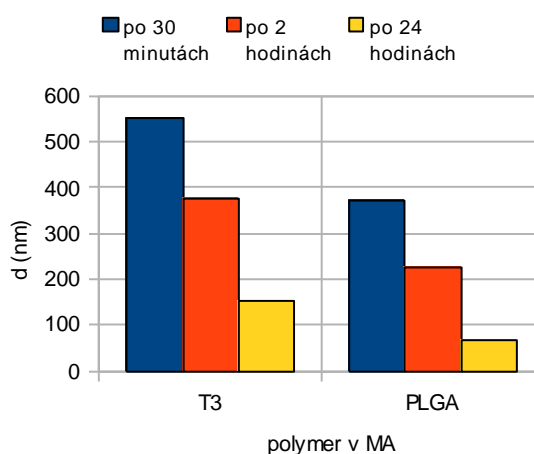
Tabulka 10-9A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
26/2	T3	375	79,2	116	20,8	385,9	74,4	110,6	25,6	0,657	-88,6
29/2	PLGA	226,1	100	0	0	225,9	100	0	0	0,393	-98,5

Tabulka 10-9B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
26/24	T3	155	100	154,4	100	0,870	-74,9
29/24	PLGA	68,06	100	68,06	100	1,000	-97,1

Obrázek 10-15: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MA, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Tabulka 10-10: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
27/0,5	T3	358,6	90,3	57,82	9,7	361,1	56,9	56,77	43,1	0,950	-85,3
50/0,5	T3	562,3	94,7	48,37	5,3	573,5	71,2	47,68	28,8	0,640	-86,1
30/0,5	PLGA	545,2	81,5	86,64	18,5	550,6	73,1	85,22	26,9	1,000	-95,6
54/0,5	PLGA	510,8	91,8	65,65	8,2	517,6	75,8	64,87	24,2	0,970	-81,3

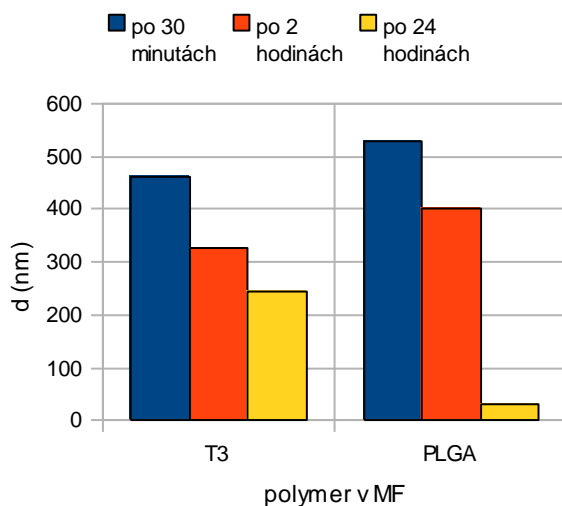
Tabulka 10-10A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
27/2	T3	312,7	88	68,44	12	315,7	59,6	66,43	40,4	0,709	-92,1
50/2	T3	339,7	100	0	0	342,2	100	0	0	0,886	-86,9
30/2	PLGA	370	89	56,6	11	371,5	52,7	55,86	47,3	1,000	-99,5
54/2	PLGA	429,3	100	0	0	431,2	100	0	0	0,760	-85,8

Tabulka 10-10B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int. Pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
27/24	T3	251,6	90,9	51,1	9,1	251,6	46,4	50,08	53,6	0,734	-89,3
50/24	T3	240,5	94,2	39,5	5,8	240,4	49,3	38,74	59,7	0,755	-76,3
30/24	PLGA	40,51	100	0	0	39,91	100	0	0	1,000	-89,7
54/24	PLGA	24,36	100	0	0	24,36	100	0	0	1,000	-81,3

Obrázek 10-16: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MF, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikostí částic.)



Tabulka 10-11: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
31/0,5	T3	716,6	100	0	0	715,9	100	0	0	0,389	-104
34/0,5	PLGA	660,6	88,5	159,3	11,5	687,5	93,8	156,4	6,2	0,326	-95,4

Tabulka 10-11A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
31/2	T3	852,6	81,4	180,5	14,4	756,7	86,3	176,7	9,5	0,515	-100
34/2	PLGA	547,4	92,5	134,4	7,5	609,6	94,4	126,6	5,6	0,470	-93,8

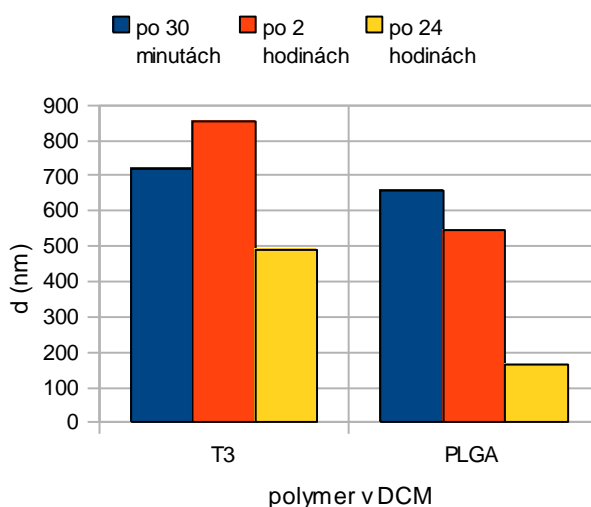
Tabulka 10-11B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
31/24	T3	490,3	100	501,6	100	0,821	-103
34/24	PLGA	164,2	100	164,2	100	1,000	-98,7

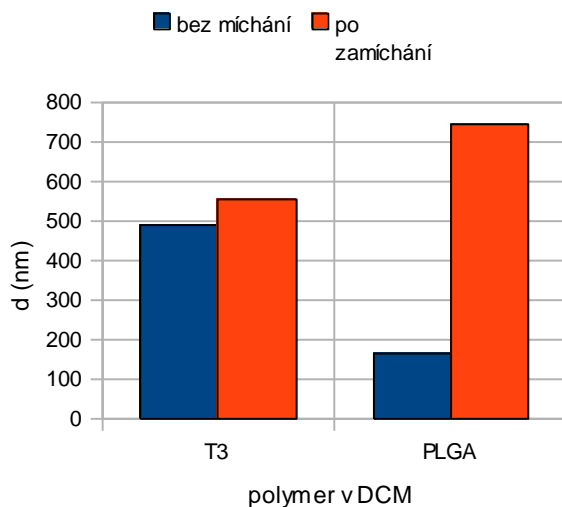
Tabulka 10-11C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int. pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
31/24z	T3	553,6	91,6	101,5	8,4	568,5	91	99,72	9	0,821	-96
34/24z	PLGA	744,1	82,7	220,2	17,3	741,4	91,6	221,1	8,4	0,595	-96,7

Obrázek 10-17: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo DCM, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-17A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo DCM, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání a bez míchání.



Tabulka 10-12: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int. pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
32/0,5	T3	747,9	100	0	0	762,9	100	0	0	0,379	-86,8
35/0,5	PLGA	961,8	89,9	116,9	10,1	898,6	92,8	115,3	7,2	0,920	-82,8

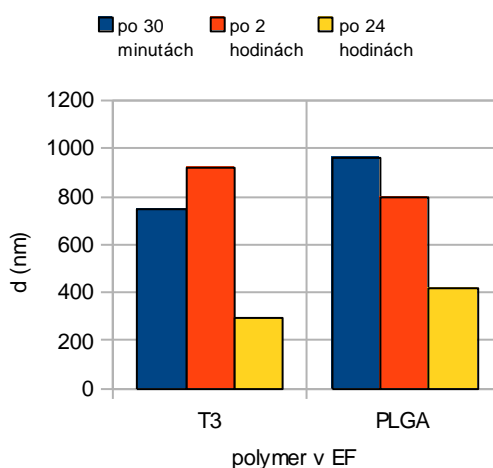
Tabulka 10-12A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
32/2	T3	922,3	100	869,3	100	0,700	-86,9
35/2	PLGA	800,2	100	795,7	100	1,000	-89,2

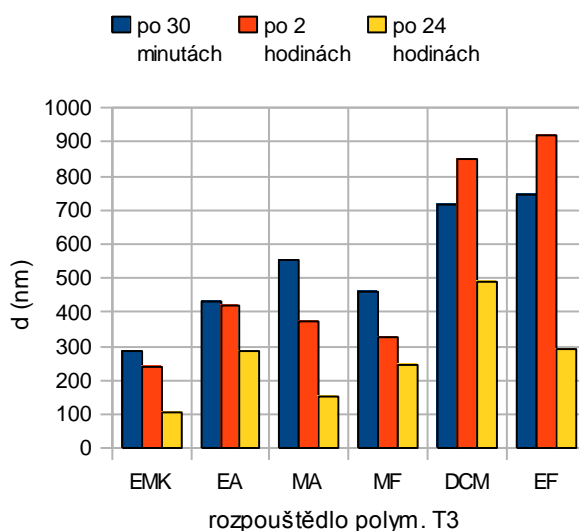
Tabulka 10-12B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
32/24	T3	292,9	100	0	0	292,9	100	0	0	1,000	-82,1
35/24	PLGA	415,1	94,2	59,2	5,8	417,7	73,9	59,03	26,1	1,000	-93,6

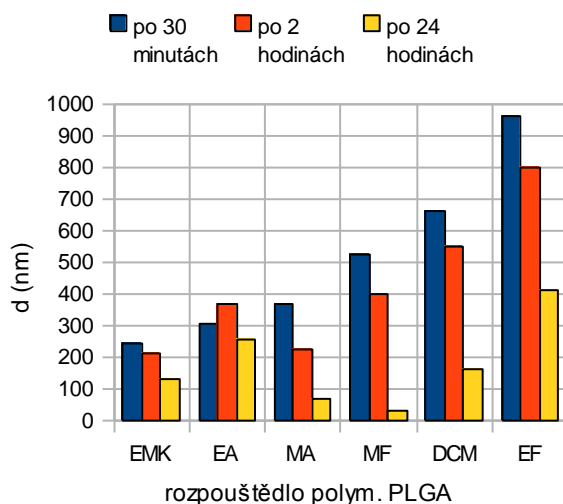
Obrázek 10-18: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EF, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-19A: Velikost nanočástic – Vliv rozpouštědla. Polymer T3, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-19B: Velikost nanočástic – Vliv rozpouštědla. Polymer PLGA, emulgátor NaLS konc. 0,200%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Tabulka 10-13: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
37/0,5	T3	293,3	100	239,2	100	0,932	-72,9
51/0,5	T3	278,7	100	280	100	0,517	-76
40/0,5	PLGA	149,7	100	149,2	100	1,000	-70

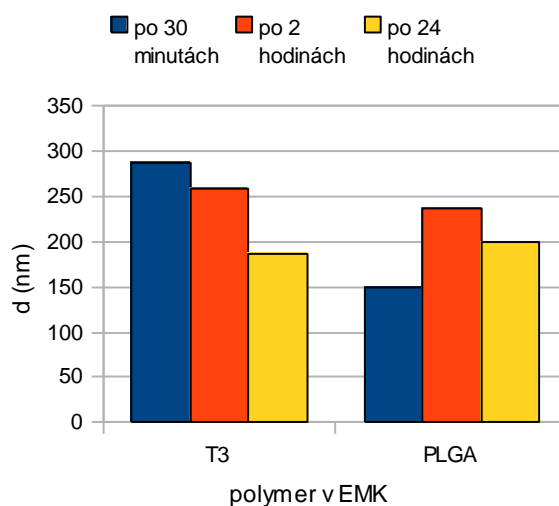
Tabulka 10-13A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
37/2	T3	264,7	100	264,8	100	0,815	-104
51/2	T3	249,5	100	249,5	100	0,514	-82,6
40/2	PLGA	237	100	237,9	100	0,672	-87,3

Tabulka 10-13B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EMK. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
37/24	T3	180,2	100	180,3	100	0,434	-81
51/24	T3	192,1	100	192,3	100	0,562	-68,2
40/24	PLGA	199,2	100	199,4	100	0,581	-89,3

Obrázek 10-20: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EMK, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikostí částic.)



Tabulka 10-14: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int. pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
38/0,5	T3	318,4	100	0	0	107,1	11,4	353,5	88,6	0,385	-77
41/0,5	PLGA	290,6	100	0	0	213,1	52,4	419,6	47,6	0,338	-68,4

Tabulka 10-14A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
38/2	T3	355,5	100	0	0	404,3	100	0	0	0,272	-73,2
41/2	PLGA	261,6	99,2	75,1	0,8	266,4	96,9	72,17	3,1	0,384	-71,5

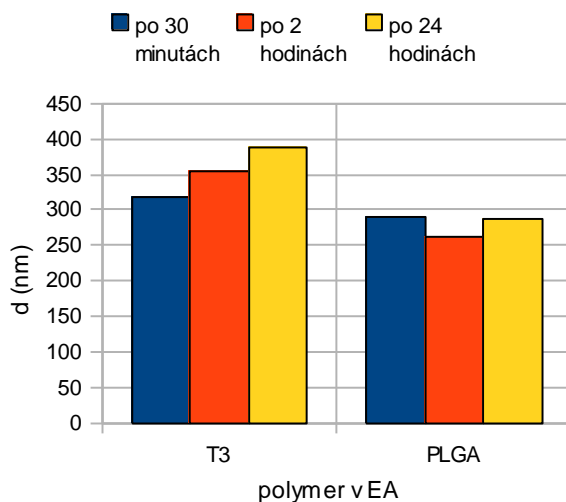
Tabulka 10-14B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
38/24	T3	387,3	100	0	0	122,8	14,6	499,2	85,4	0,274	-72,8
41/24	PLGA	286,7	100	0	0	303,0	100	0	0	0,262	-71

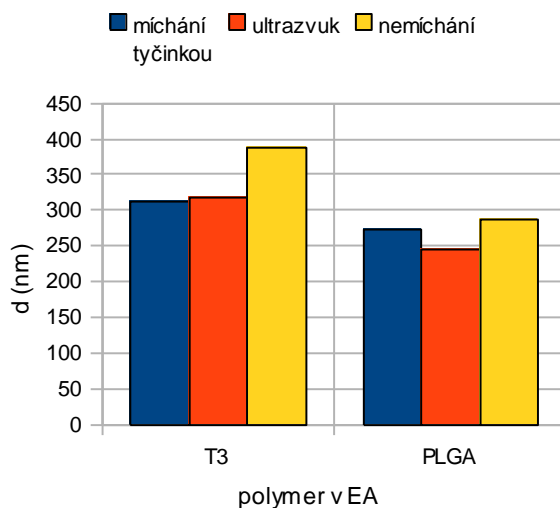
Tabulka 10-14C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EA. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou nebo ultrazvukem.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
38/24 hod, tyčinka	T3	313,1	100	0	0	94,33	8,9	339,7	91,1	0,381	-68,9
38/24 hod, ultrazvuk	T3	317,8	106,4	92,2	7,8	331	87	98,45	13	0,398	-69,2
41/24 hod, tyčinka	PLGA	272,9	100	0	0	75,7	5,7	282,1	94,3	0,390	-75,4
41/24 hod, ultrazvuk	PLGA	244,2	100	0	0	246,9	100	0	0	0,395	-75,5

Obrázek 10-21: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-21A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo EA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání tyčinkou, ultrazvukem a po nezamíchání.



Tabulka 10-15: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
39/0,5	T3	470,4	90,4	84,05	9,6	476,2	82,1	82,99	17,9	0,828	-83
42/0,5	PLGA	43,82	100	0	0	43,82	100	0	0	1,000	-91,6

Tabulka 10-15A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
39/2	T3	380,3	94,5	55,77	5,5	384,9	70	54,97	30	0,763	-84,4
42/2	PLGA	375	100	0	0	377	100	0	0	0,993	-98,4

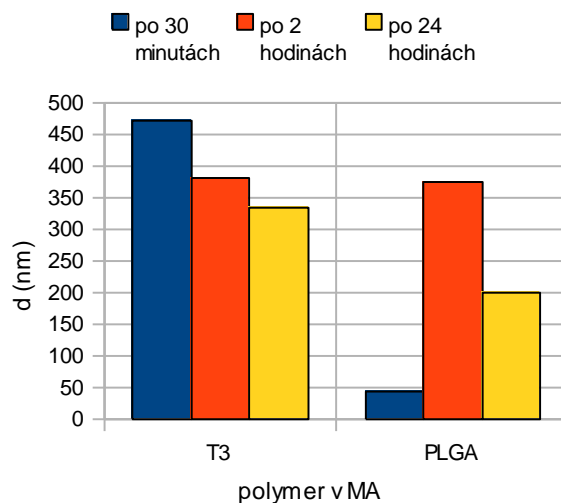
Tabulka 10-15B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
39/24	T3	332,8	100	0	0	125,3	18,3	411,3	81,7	0,781	-75,8
42/24	PLGA	198,9	100	0	0	199,1	100	0	0	0,894	-83,3

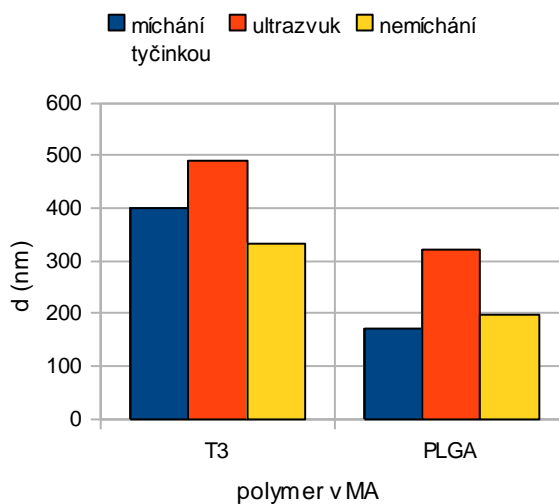
Tabulka 10-15C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MA. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání tyčinkou nebo ultrazvukem.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
39/24 hod, tyčinka	T3	399,8	81,7	106,1	18,3	406,3	75,9	103,5	24,1	0,734	-80
39/24 hod, ultrazvuk	T3	490,6	72,8	142,8	27,2	509,1	78,7	139,5	21,3	0,736	-80,3
42/24 hod, tyčinka	PLGA	172,6	100	0	0	173	100	0	0	1,000	-83,2
42/24 hod, ultrazvuk	PLGA	320,4	100	0	0	322,9	100	0	0	0,844	-90,6

Obrázek 10-22: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-22A: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru a rozmíchání sedimentu. Rozpouštědlo MA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 24 hodinách po zamíchání tyčinkou, ultrazvukem a po nezamíchání.



Tabulka 10-16: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
43/0,5	T3	78,82	100	0	0	78,82	100	0	0	1,000	-80,8
49/0,5	T3	299,9	100	0	0	301,4	100	0	0	0,766	-83,6
46/0,5	PLGA	497	61,9	131,3	38,1	513,1	67	127	33	0,748	-69
53/0,5	PLGA	215,6	100	0	0	215,5	100	0	0	1,000	-66

Tabulka 10-16A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
43/2	T3	564	70,1	128,5	29,2	580	77,7	126	22,3	1,000	-81,7
49/2	T3	436,3	93	55,66	7	441,5	66,9	54,85	33,1	0,712	-83,3
46/2	PLGA	362,3	68,2	121,6	31,8	368,8	63,5	116,8	36,5	0,769	-94,2
53/2	PLGA	114,5	100	0	0	113,3	100	0	0	1,000	-84,4

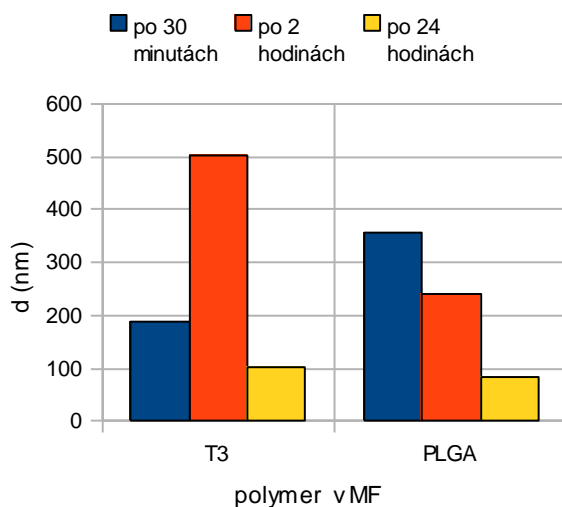
Tabulka 10-16B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
43/24	T3	28,17	100	28,15	100	1,000	-51,5
49/24	T3	179,4	100	178,9	100	0,661	-60,4
46/24	PLGA	43,43	100	43,43	100	1,000	-70,4
53/24	PLGA	123,4	100	123,2	100	1,000	-73,9

Tabulka 10-16C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
43/24 hod, míchání	T3	13,54	100	13,54	100	1,000	-64,2
46/24 hod, míchání	PLGA	82,4	100	81,55	100	1,000	-70

Obrázek 10-23: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo MF, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikostí částic.)



Tabulka 10-17: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
44/0,5	T3	554	82,8	131,1	17,2	586,0	87,9	127,6	12,1	0,712	-99,7
47/0,5	PLGA	533,6	92,5	111,2	7,5	557,0	92,9	108	7,1	0,688	-95,4

Tabulka 10-17A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
44/2	T3	859,3	84,5	153,3	15,5	144,5	11,8	760,2	85,6	0,722	-94,8
47/2	PLGA	553,5	91,9	130,3	8,1	595,4	94,6	126,9	5,4	0,552	-99,6

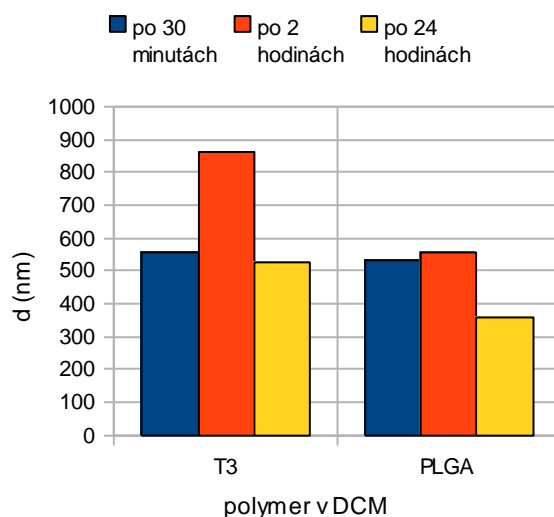
Tabulka 10-17B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
44/24	T3	528,5	92,3	86,12	7,7	522,6	87,8	83,5	12,2	0,536	-68,4
47/24	PLGA	359	100	0,0	0	363,9	100	0	0	0,588	-85,8

Tabulka 10-17C: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru DCM. Měřeno 24 hodin po přípravě po zamíchání.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
44/24 hod, míchání	T3	504,4	100	515,1	100	0,595	-76
47/24 hod, míchání	PLGA	462,2	100	467,7	100	0,732	-87

Obrázek 10-24: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo DCM , emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Tabulka 10-18: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 30 minut po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
45/0,5	T3	531,5	100	0	0	549,1	100	0	0	0,324	-75,5
48/0,5	PLGA	309,7	94,5	47,68	5,5	311,1	56,6	46,96	43,4	1,000	-76

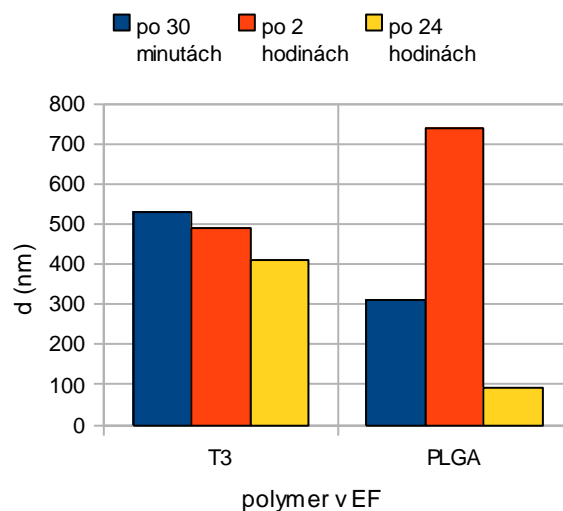
Tabulka 10-18A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
45/2	T3	490,6	89,9	94,01	10,1	503,5	85,5	91,53	14,5	0,747	-82,3
48/2	PLGA	740,9	94,3	50,33	5,7	756,1	82,2	50,13	17,8	1,000	-93,9

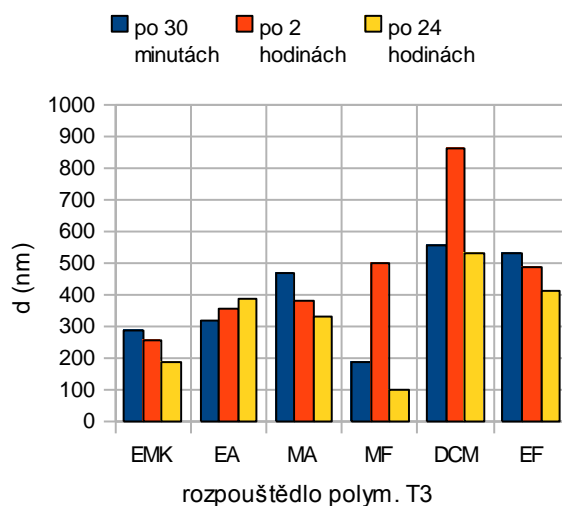
Tabulka 10-18B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv polymeru. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru EF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	polymer	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
45/24	T3	411,4	94,4	52,07	5,6	414,7	66,9	51,68	33,1	0,906	-65,8
48/24	PLGA	91,28	100	0	0	91,28	100	0	0	1,000	-75,9

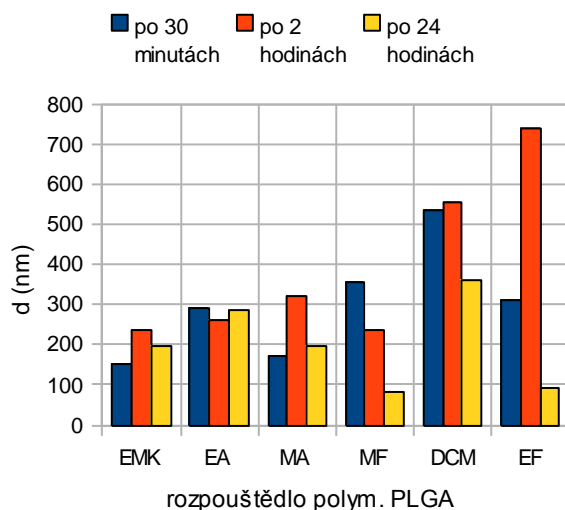
Obrázek 10-25: Velikost nanočástic (nm) – Vliv polymeru. Rozpouštědlo EF, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-26A: Velikost nanočástic – Vliv rozpouštědla. Polymer T3, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



Obrázek 10-26B: Velikost nanočástic (nm) – Vliv rozpouštědla. Polymer PLGA, emulgátor NaLS konc. 0,050%. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



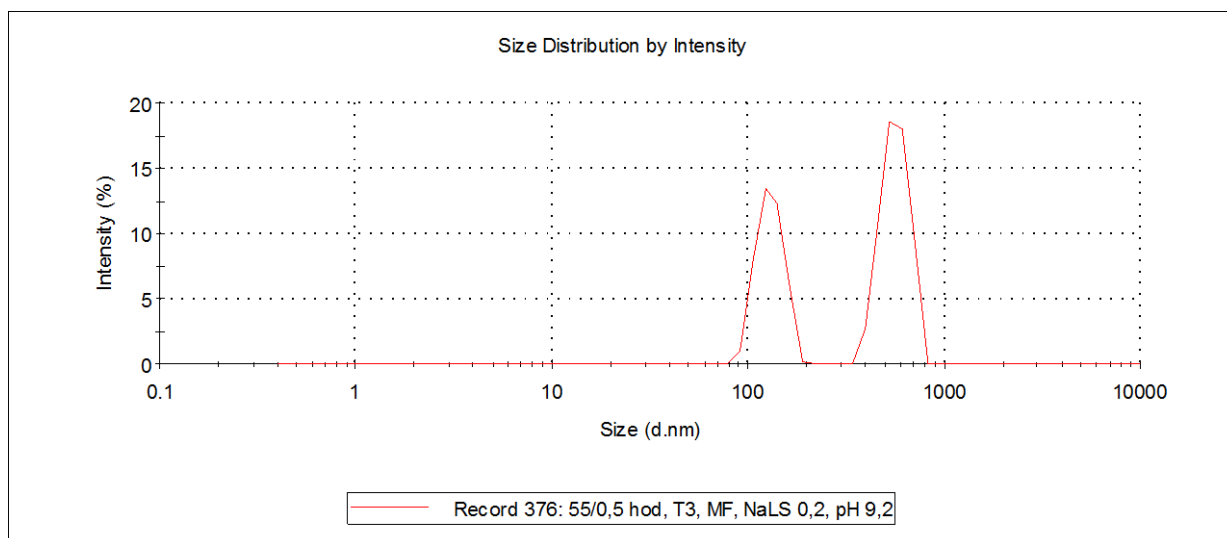
10.5.3 Vliv pH vnější fáze na velikost částic

V této stati jsou popsány výsledky měření parametrů velikosti částic a jejich zeta potenciálu u systémů, které vznikly z vnější fáze v podobě 0,200% nebo 0,050% vodného roztoku NaLS, jehož pH bylo dále upraveno kyselinou mléčnou 85% nebo hydroxidem sodným 10% anebo nebylo upravováno. Hodnoty pH byly zjišťovány pH-metrem. K roztoku se pak za míchání turbínou homogenizátoru přidával 1% roztok polymeru T3 v MF. Měření se provádělo po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách po přípravě soustavy. Parametry velikosti jsou uvedeny v nm a %.

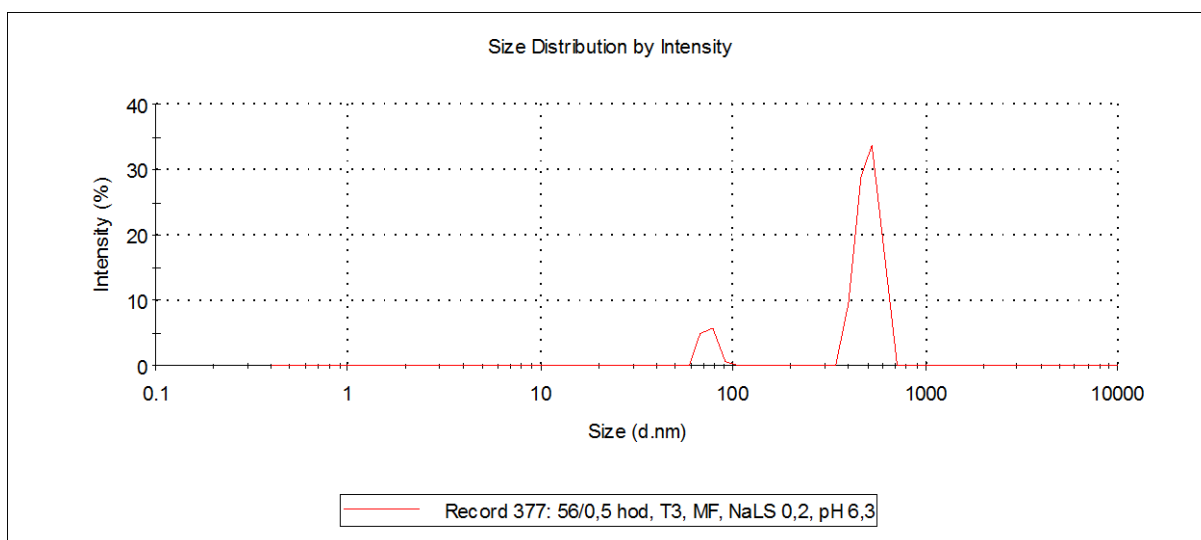
Tabulka 10-19: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě. Vzorek 55/0,5 není dále upravován, pH je dáno samotnou přítomností NaLS, u vzorků 56/0,5 a 57/0,5 je pH upraveno kyselinou mléčnou 85%.

číslo vzorku	pH	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
55/0,5	9,2	564,9	59,4	130,5	40,6	587,4	68,6	126	31,4	0,730	-91,1
56/0,5	6,3	509,0	88,9	74,86	11,1	520	75,9	73,47	24,1	0,688	-94,0
57/0,5	3,3	433,1	100	0	0	435,8	100	0	0	0,686	-94,1

Obrázek 10-27: Vzorek 55/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH 9,2. Měřeno po 30 minutách.



Obrázek 10-28: Vzorek 56/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH upraveno kys. mléčnou na 6,3. Měřeno po 30 minutách.



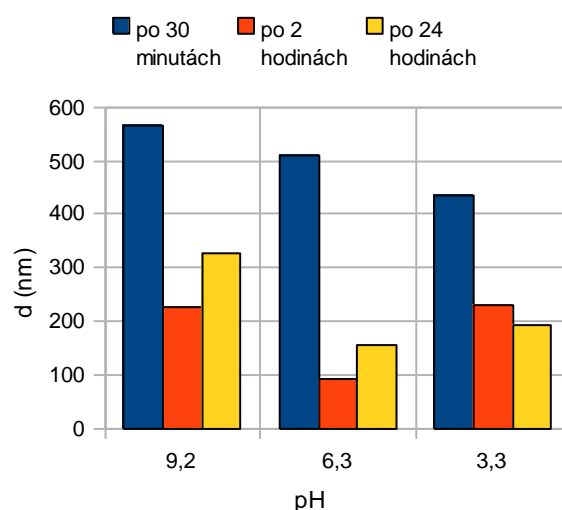
Tabulka 10-19A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	pH	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
55/2	9,2	224,7	100	224,5	100	0,892	-96,4
56/2	6,3	91,97	100	91,78	100	1,000	-88,4
57/2	3,3	228,7	100	228,7	100	1,000	-83,4

Tabulka 10-19B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	pH	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
55/24	9,2	326,8	73,5	107,2	26,5	342,4	57,5	91,6	42,3	0,390	-95,1
56/24	6,3	155,3	100	0	0	154,7	100	0	0	1,000	-81,5
57/24	3,3	192,1	100	0	0	192,5	100	0	0	0,737	-81

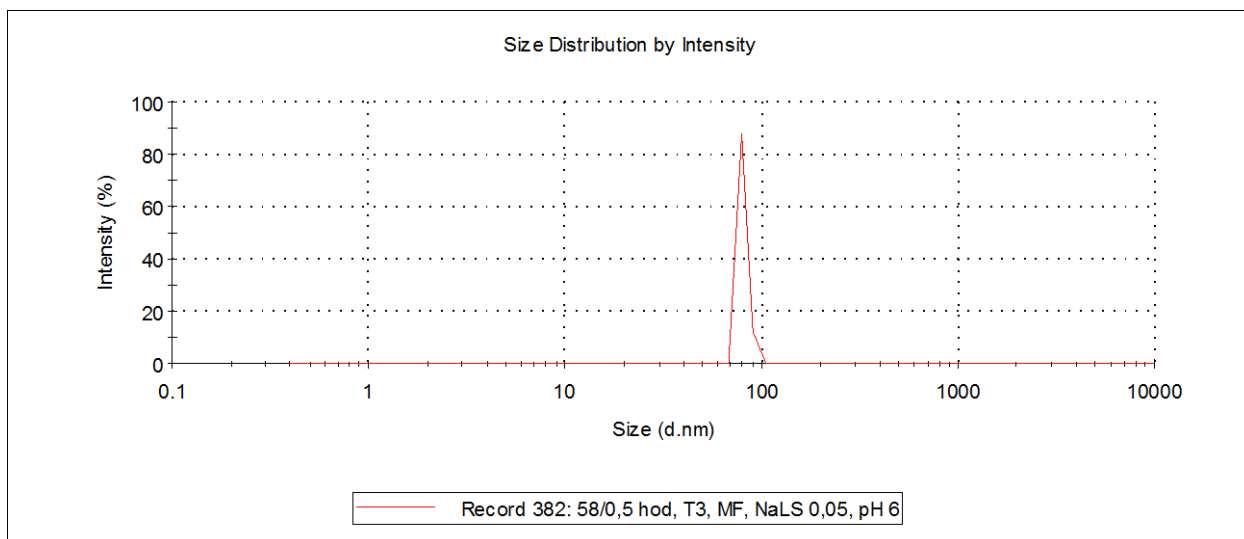
Obrázek 10-29: Velikost nanočástic (nm) – Vliv pH vnější fáze. Emulgátor NaLS konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



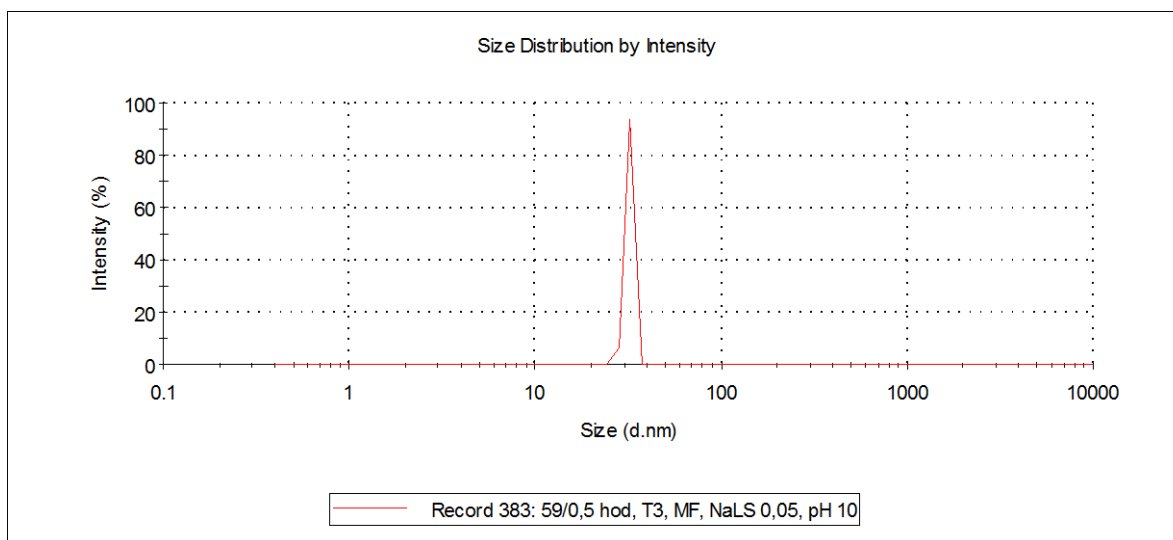
Tabulka 10-20: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, polymer, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 30 minut po přípravě. U vzorku 58/0,5 je pH dáno přítomností NaLS, u vzorku 59/0,5 byl pro úpravu pH použit 10% roztok NaOH a pro úpravu pH vzorku 60/0,5 se použilo kyseliny mléčné 85%.

číslo vzorku	pH	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
58/0,5	6	80,29	100	0	0	79,88	100	0	0	1,000	-84
59/0,5	10	154,7	100	0	0	154,1	100	0	0	1,000	-79,2
60/0,5	3	448,7	93,3	64,46	6,7	454,6	76,3	63,56	23,7	0,727	-78,9

Obrázek 10-30: Vzorek 58/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH. Měřeno po 30 minutách.



Obrázek 10-31: Vzorek 59/0,5 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF, pH 10. Měřeno po 30 minutách.



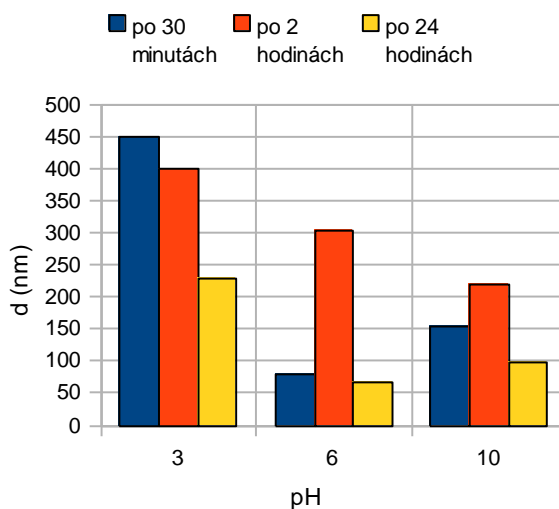
Tabulka 10-20A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, polymer T3, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	pH	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
58/2	6	301,9	100	302,7	100	1,000	-94,2
59/2	10	220,2	100	220,2	100	1,000	-80,8
60/2	3	399,4	100	403,1	100	0,763	-75,8

Tabulka 10-20B: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv pH. Emulgátor NaLS konc. 0,050%, doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	pH	Int. pík 1	%	Obj. pík 1	%	Pd	zeta
58/24	6	66,17	100	65,5	100	1,000	-64,8
59/24	10	96,87	100	95,79	100	1,000	-59,5
60/24	3	229,1	100	228,9	100	0,946	-73,9

Obrázek 10-32: Velikost nanočástic (nm) – Vliv pH vnější fáze. Emulgátor NaLS 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 30 minutách, 2 hodinách a 24 hodinách.



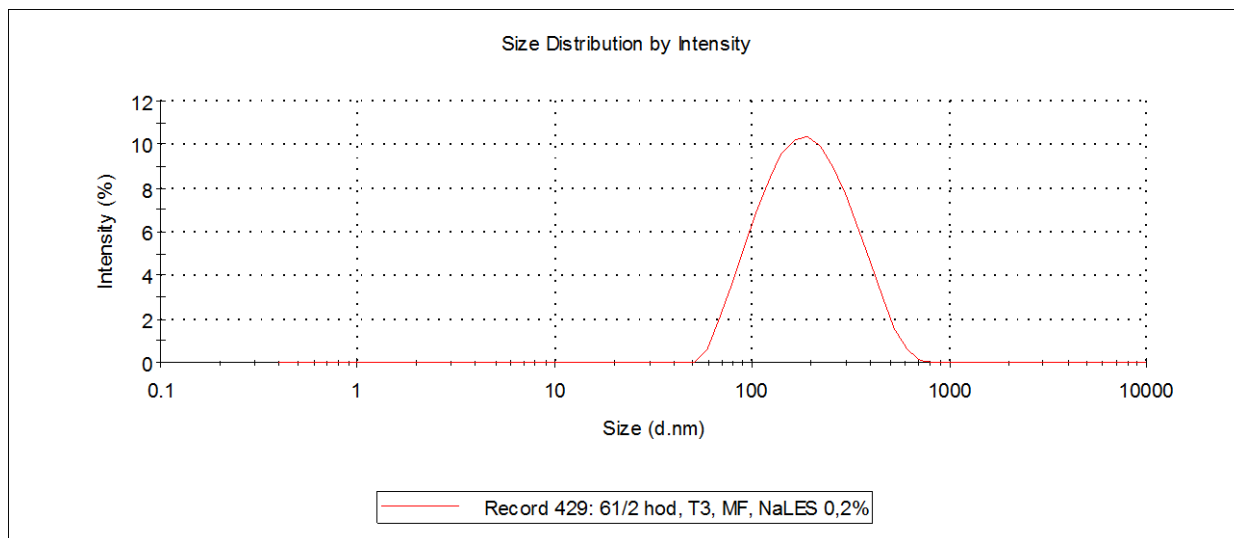
10.5.4 Vliv typu emulgátoru na velikost částic

Při přípravě vzorků bylo použito pro vnější fázi vodného roztoku laurylethylsírany sodného nebo laurylhydroxysultainu v koncentracích 0,200% nebo 0,050%. Vnitřní fázi tvořil 1% roztok T3 v MF. Doba přípravy vznikající soustavy byla 60s. Měření se provedlo po 2 hodinách a po 24 hodinách.

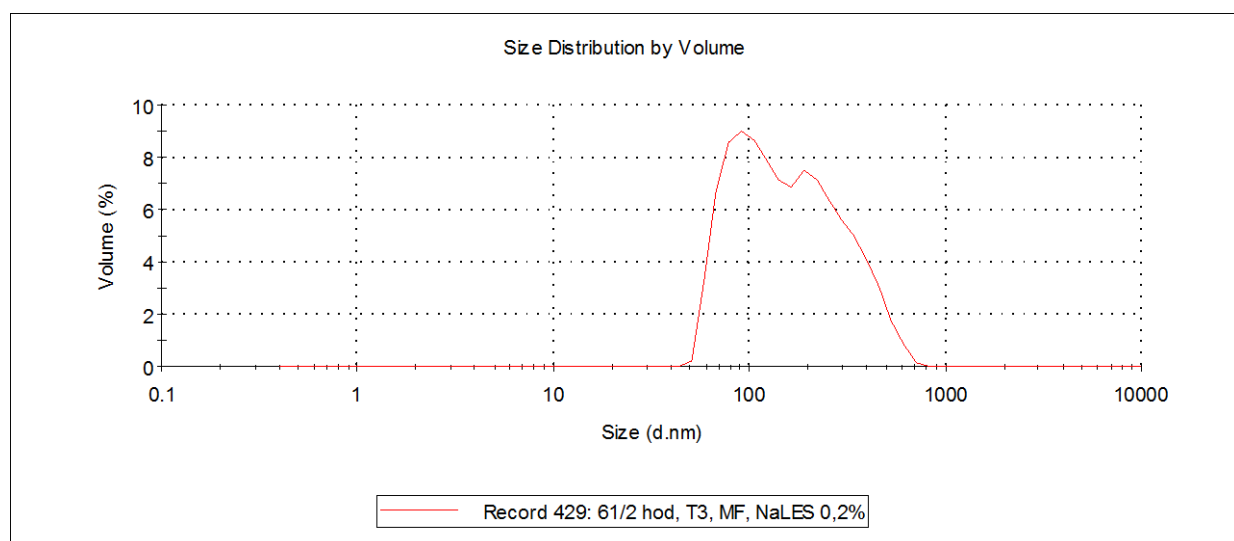
Tabulka 10-21: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv emulgátoru. Doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru T3 je MF. Měřeno 2 hodiny po přípravě.

číslo vzorku	emulgátor	konc. em.	Int. pík 1	%	Int. pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
61/2	NaLES	0,2	211,2	100	0	0	105,9	54,6	183,3	45,4	0,322	-90,8
64/2	NaLES	0,2	115,9	100	0	0	114,4	100	0	0	0,315	-82,7
62/2	NaLES	0,05	187,2	100	0	0	177,8	100	0	0	0,328	-51,6
65/2	NaLES	0,05	230,9	100	0	0	104,4	37,6	281,7	62,4	0,311	-69,3
63/2	LHsultain	0,05	104,1	100	0	0	103,6	100	0	0	1,000	20,9
66/2	LHsultain	0,05	205,8	100	0	0	206	100	0	0	0,516	16

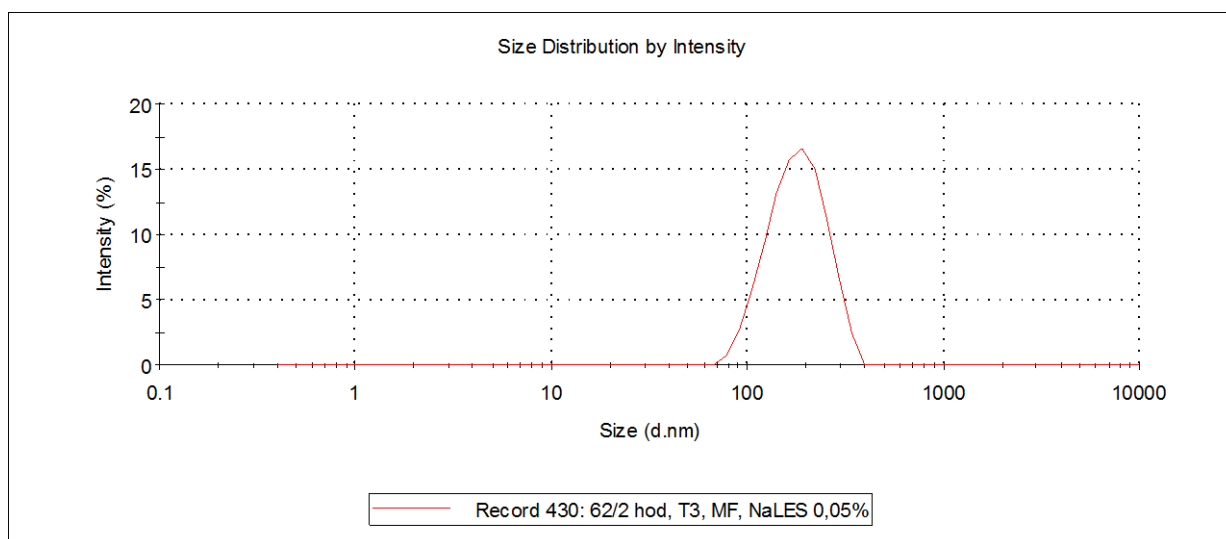
Obrázek 10-33: Vzorek 61/2 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.



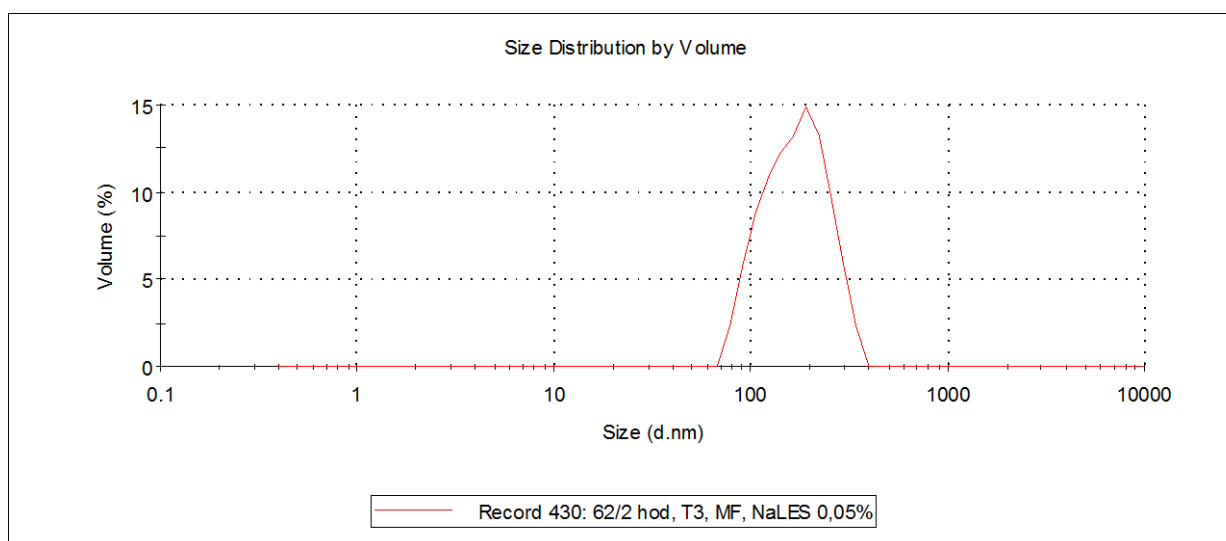
Obrázek 10-33A: Vzorek 61/2 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.



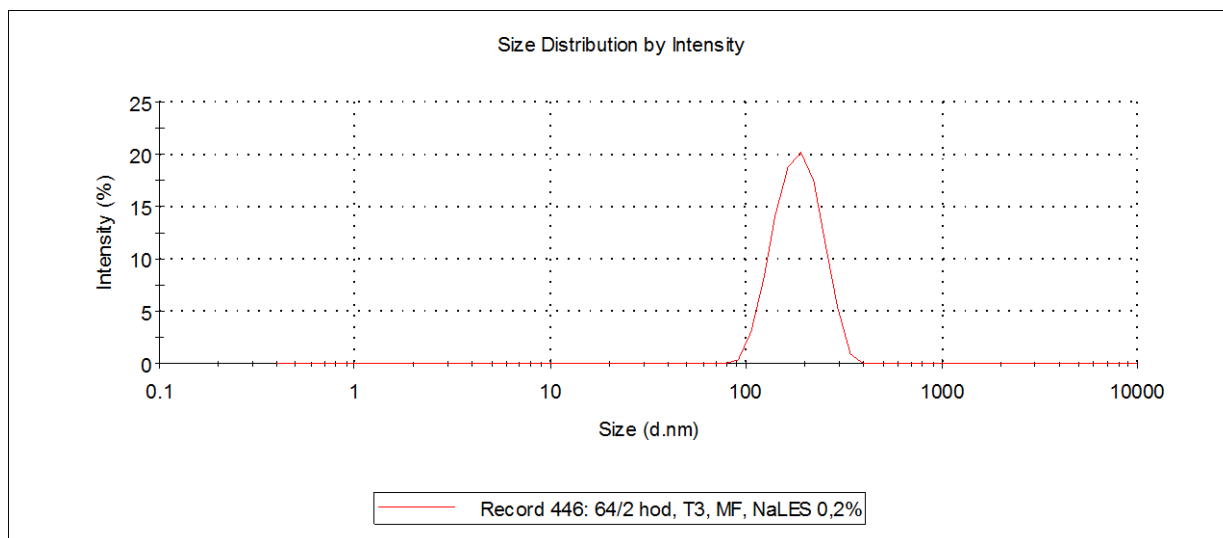
Obrázek 10-34: Vzorek 62/2 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.



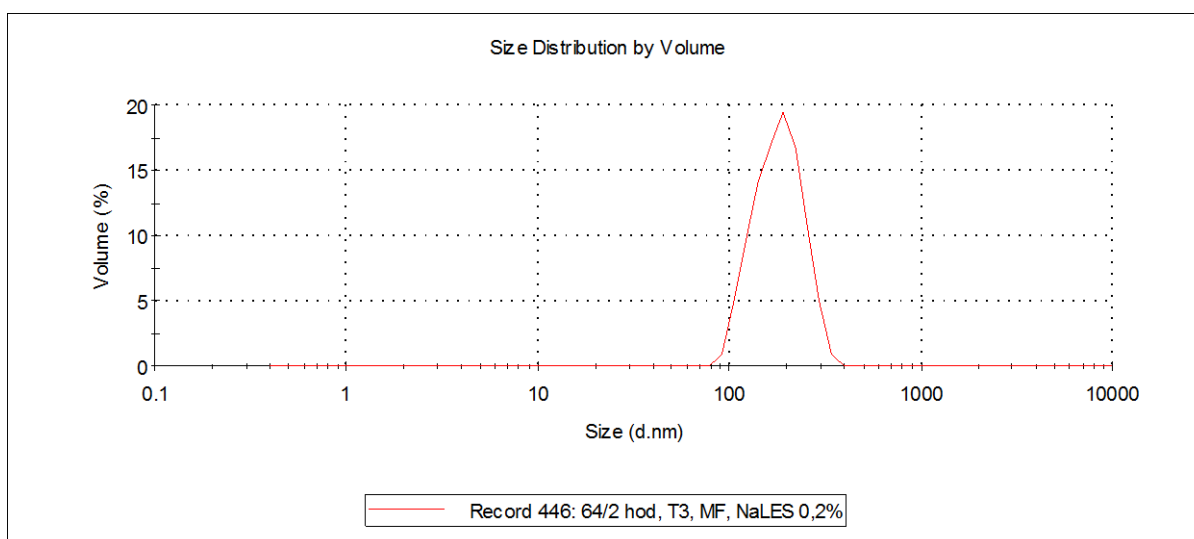
Obrázek 10-34A: Vzorek 62/2 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.



Obrázek 10-35: Vzorek 64/2 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.



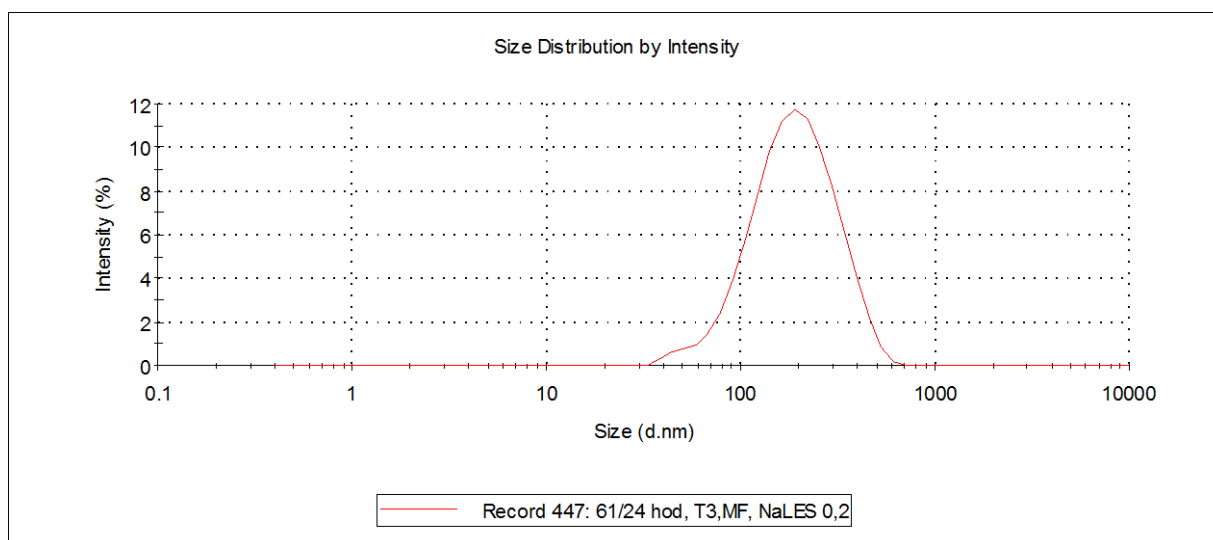
Obrázek 10-35A: Vzorek 64/2 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách.



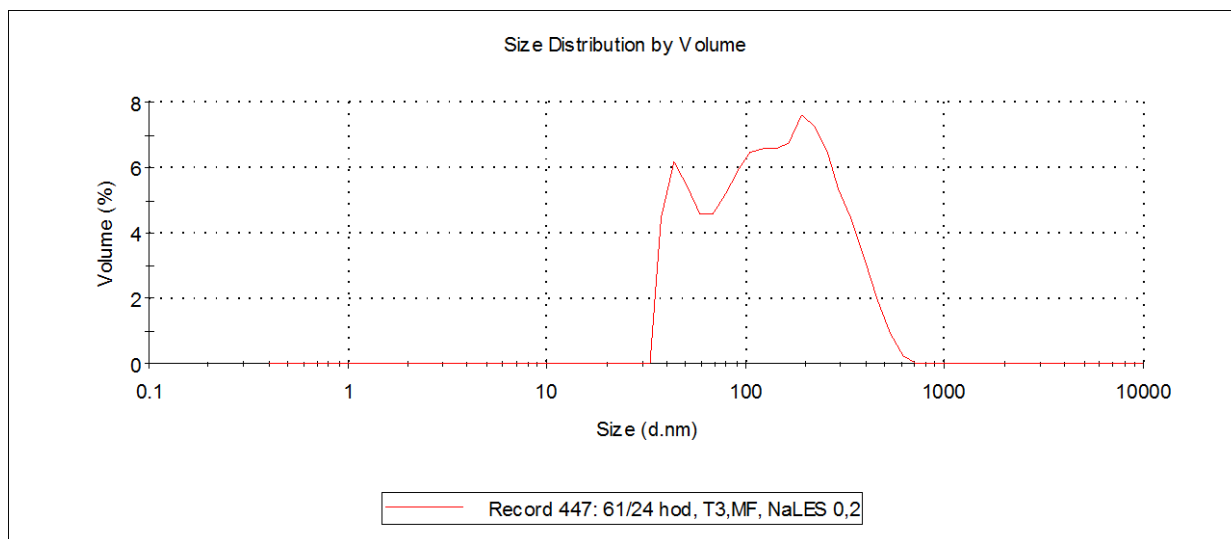
Tabulka 10-21A: Parametry velikosti a povrchového náboje nanočástic. Vliv emulgátoru. Doba míchání vznikající soustavy 60s, rozpouštědlo polymeru T3 je MF. Měřeno 24 hodin po přípravě.

číslo vzorku	emulgátor	konc. em.	Int. pík 1	%	Int.pík 2	%	Obj. pík 1	%	Obj. pík 2	%	Pd	zeta
61/24	NaLES	0,2	206,2	100	0	0	47,66	19,7	185,9	80,3	0,304	-77
64/24	NaLES	0,2	210,1	100	0	0	88,85	37,5	234,8	62,5	0,330	-77,7
62/24	NaLES	0,05	232,1	100	0	0	112,5	45,3	306,4	54,7	0,237	-63,7
65/24	NaLES	0,05	229,3	100	0	0	108,1	35,9	278,2	64,1	0,255	-64,8
63/24	LHsultain	0,05	295,2	84,1	60,07	15,9	300,6	39,5	54,49	60,5	0,551	9,85
66/24	LHsultain	0,05	310,9	93,5	90,54	6,5	325	84,1	81,12	15,9	0,470	12,9

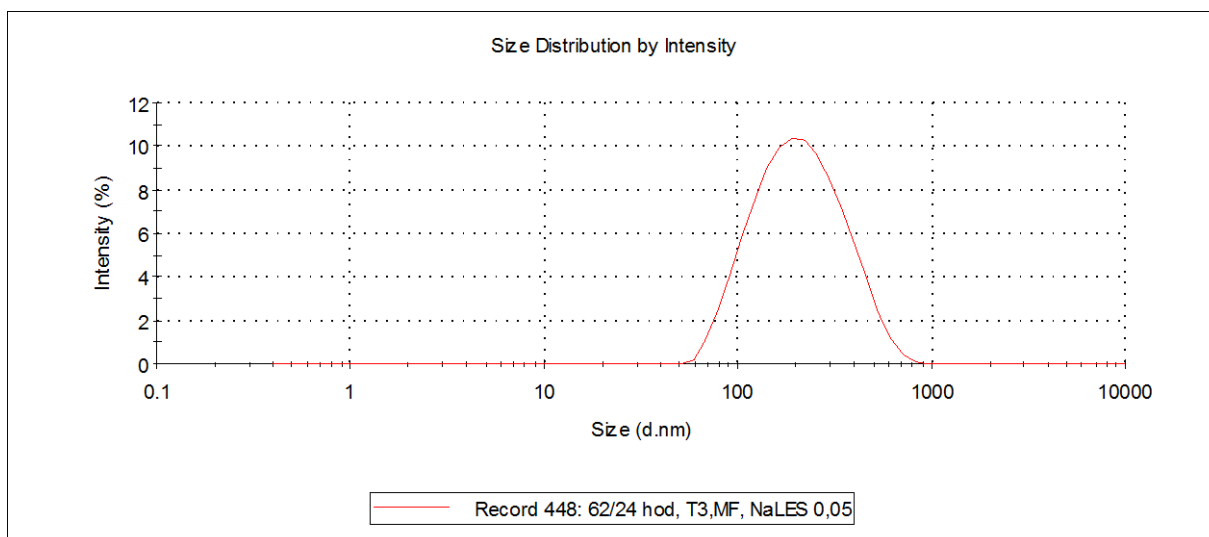
Obrázek 10-36: Vzorek 61/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.



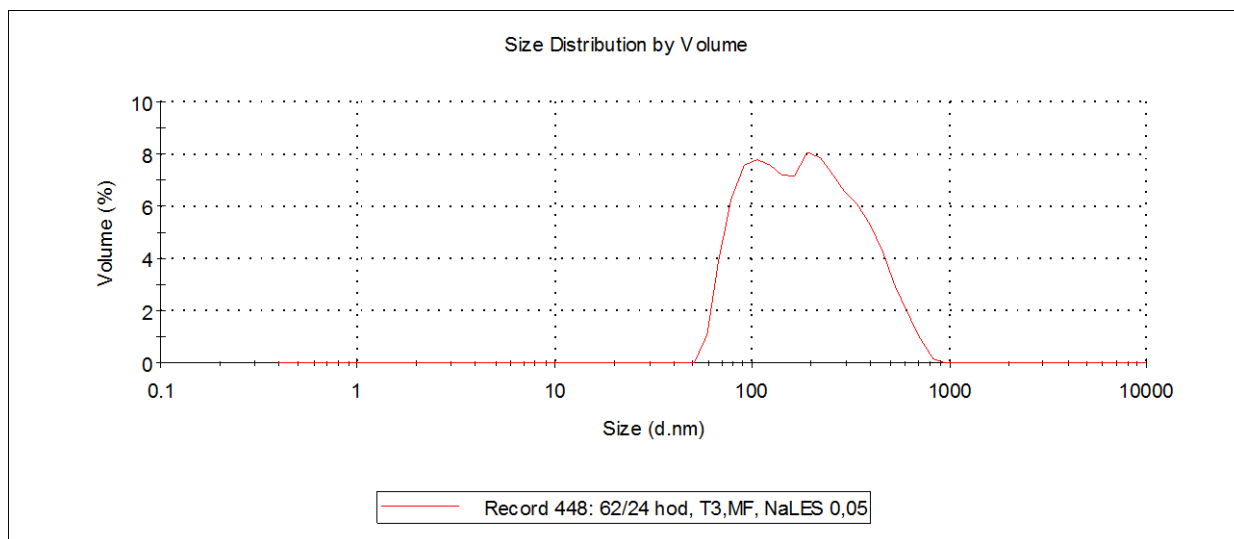
Obrázek 10-36A: Vzorek 61/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.



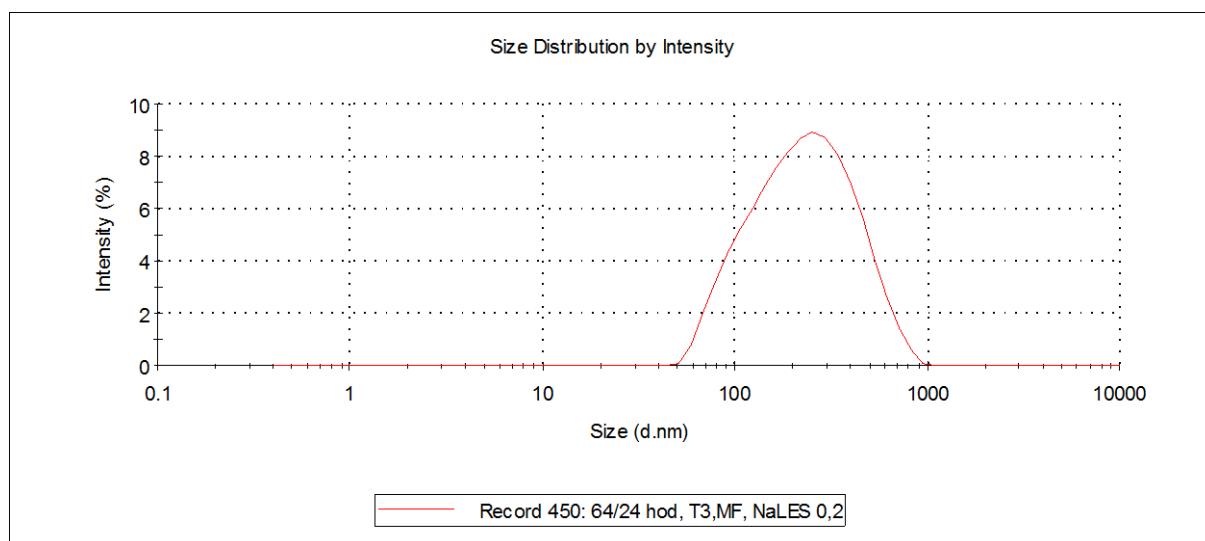
Obrázek 10-37: Vzorek 62/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.



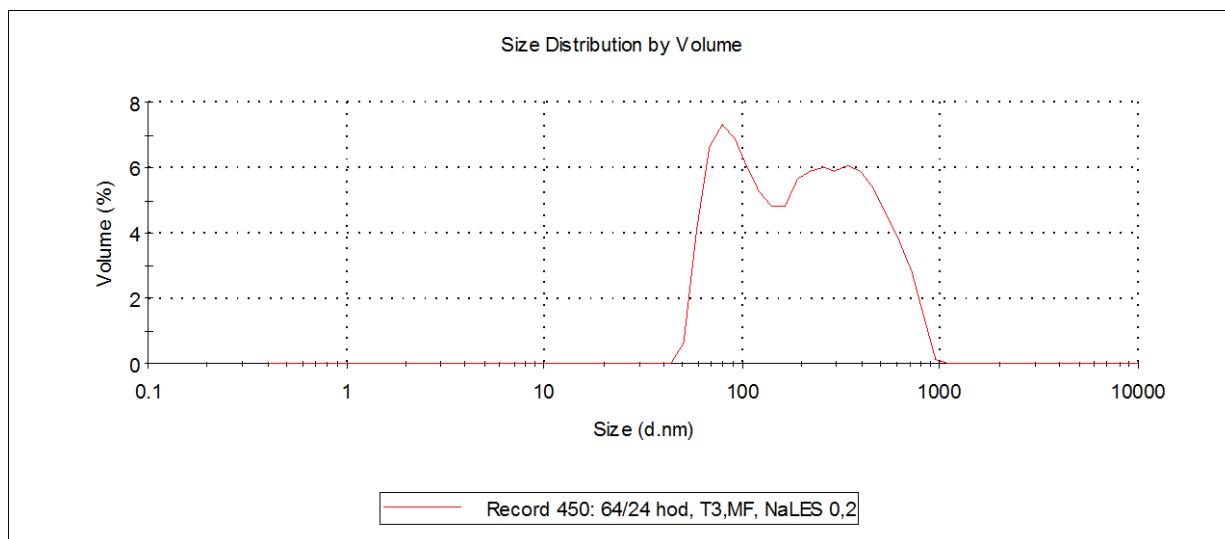
Obrázek 10-37A: Vzorek 62/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF.



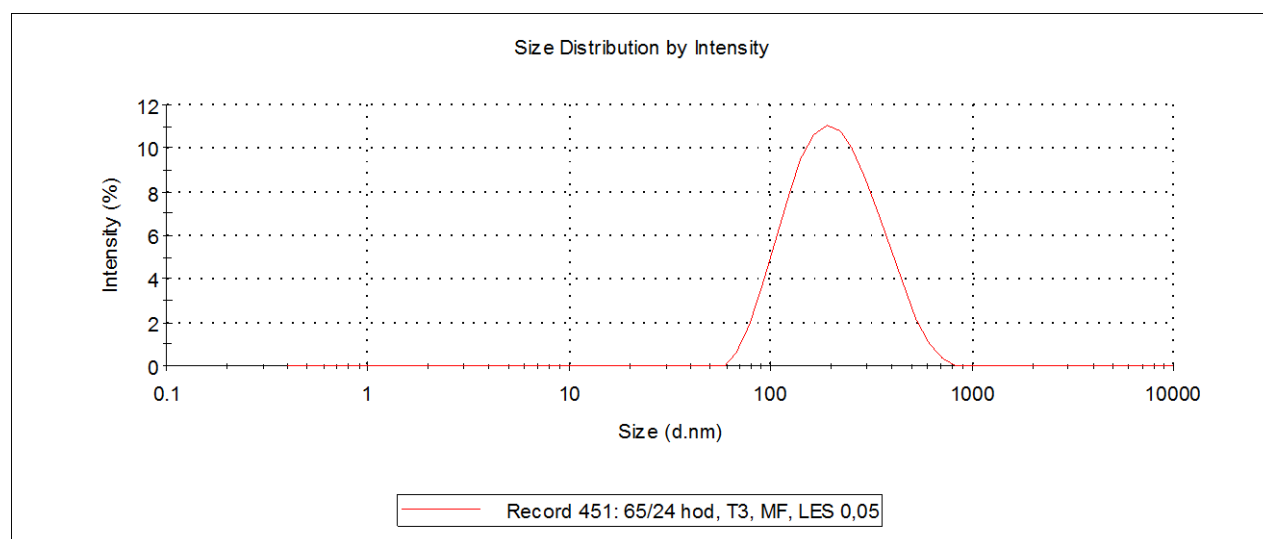
Obrázek 10-38: Vzorek 64/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.



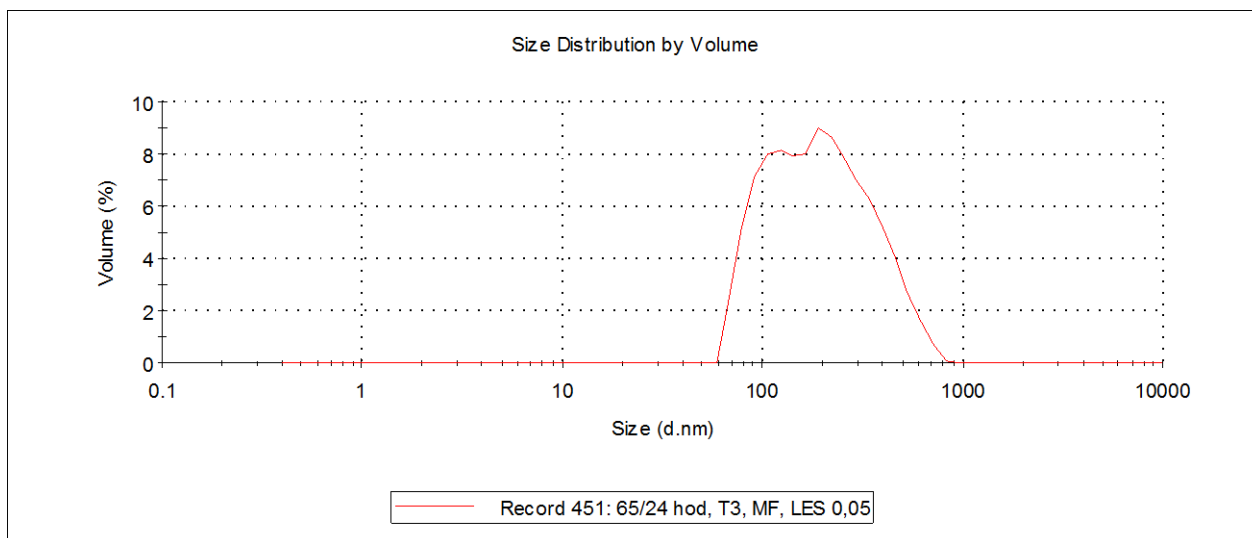
Obrázek 10-38A: Vzorek 64/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF.



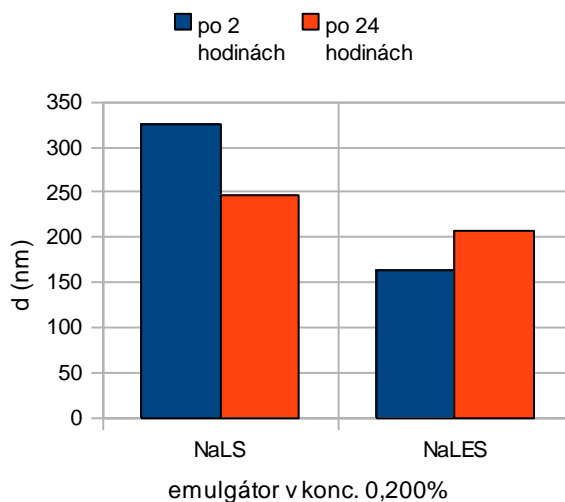
Obrázek 10-39: Vzorek 65/24 - intenzitní průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 24 hodinách.



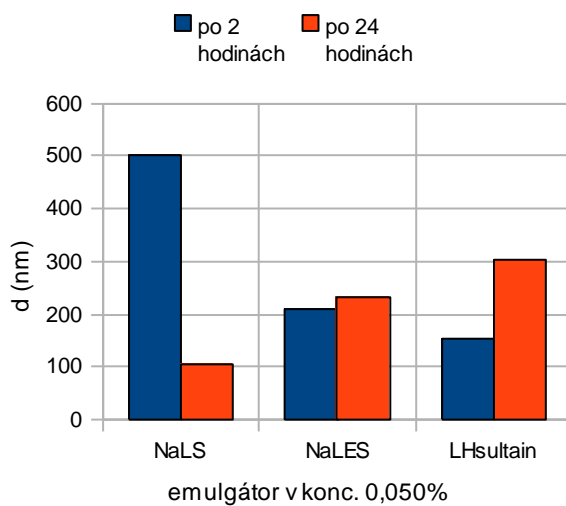
Obrázek 10-39A: Vzorek 65/24 - objemový průměr nanočástic – frekvenční křivka. Emulgátor NaLES konc. 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF.



Obrázek 10-40: Velikost nanočástic (nm) – Vliv emulgátoru. Koncentrace emulgátoru 0,200%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikostí částic. Hodnoty měření NaLS byly převzaty z předchozích statí.)



Obrázek 10-41: Velikost nanočástic (nm) – Vliv emulgátoru. Koncentrace emulgátoru 0,050%, polymer T3, rozpouštědlo MF. Měřeno po 2 hodinách a 24 hodinách. (Z opakovaných měření byl vypočítán aritmetický průměr velikostí částic. Hodnoty měření NaLS byly převzaty z předchozích statí.)



11 Diskuse

11.1 K zaměření experimentu

Již dříve bylo prokázáno, že pomocí homogenizátoru založeného na rotaci rychloběžných nožů ve vortexovém systému Ultra-Turrax® je možno připravit velmi malé nanočástice. Nejvíce účinné jsou klasické tenzidy s vysokými hodnotami HLB. Jejich nevýhodou je nebezpečí solubilizace nanočástic při jejich uchování v disperzi. Bylo prokázáno, že účinnost výrazně hydrofilních emulgátorů je nejvyšší při jejich extrémně nízké koncentraci a se zvyšováním koncentrace se snižuje, zvyšuje se však standardnost produktů. Byly zkoušeny laurylsíran sodný, laurethsíran sodný a laurylhydroxysultain.

Změnou aktuální acidity je možno měnit jednak disociaci povrchových karboxylů, jednak vlastnosti emulgátorů. Proto byl tento parametr také vybrán jako potenciální faktor.

Složení vnitřní fáze emulzí je také při přípravě nanočástic velmi důležité. Volba parametrů polymerního nebo oligomerního nosiče souvisí s modifikací viskozity a mezipovrchového napětí. Proto byly zvoleny dva nosiče, které se výrazně lišily z hlediska molekulové hmotnosti a konstituce molekuly. Polyester označený symbolem T3 byl terpolymerem kyselin glykolové a DL-mléčné s tripentaerytritolem, byl větvený na osmi primárních hydroxylových skupinách, byl potvrzen jeho vysoký stupeň větvení, měl relativně vysoké parametry molekulové hmotnosti. Nosič, který byl označen známým symbolem PLGA, byl ekvimolárním kopolymerem kyselin glykolové a DL-mléčné, měl lineární konstituci řetězce a relativně nízkou molekulovou hmotnost, hodnotou tohoto parametru patřil mezi oligoestery. Studiu vlivu větvení na vlastnosti nanočástic byla věnována dosud málo pozornosti.

Viskozita zředěných roztoků polymerů a oligomerů je ovlivněna jednak viskozitou rozpouštědla, jednak interakcí obou složek. Při emulgaci roztoků polymerů se viskozita uplatní jako dominantní faktor ovlivňující velikost částic dispergované fáze. Snahou bylo připravit co nejmenší, dostatečně fyzikálně stabilní nanočástice standardním postupem.

Bylo vytipováno 6 potenciálně vhodných rozpouštědel. Jako kritérium byla zvolena vhodná mísitelnost s vodou, nízká teplota varu, vysoká tenze par. Dalším důležitým kritériem byla akceptovatelnost z hlediska toxikologického. Na základě výše uvedených úvah byly vybrány estery kyseliny mravenčí a octové s metanolem a etanolem, dále ethylmethylketon a konečně v praxi dlouhodobě využívaný dichlormethan.

Je logické, že v počáteční fázi dispergace hraje pozitivní roli doba tohoto procesu. Vzhledem k solidifikaci nově vzniklých částic je možno předpokládat, že existuje doba dispergace, po které proces dispergace a zmenšování nanočástic dále nepokračuje.

Stabilita nanosuspenze je faktorem, který je důležitý především vzhledem jejímu dalšímu zpracování centrifugací, filtrací nebo jinými postupy. Stálost parametrů byla sledována po dobu 24 hodin, což je doba dostatečná z praktického hlediska, doba 48 hodin nebo 72 hodin může dát informaci o chování nanočástic po jejich aplikaci. Kratší časové intervaly mohly dát představu o případné postupné solidifikaci roztoku s přechodem od emulze k suspenzi.

11.2 K vlivu koncentrace laurylsíranu sodného a doby dispergace na parametry nanosuspenze

Výsledky jsou v tabulkách 10-4, 10-5 a na obrázcích 10-3 a 10-3A. Nanočástice byly připraveny z ethylmethylketonových roztoků nosiče T3. Koncentrace laurylsíranu byla 0,025 %. Bylo prokázáno, že při vysoké polydisperzitě velikosti dochází v intervalu mezi 40s a 80s ke snižování středního rozměru nanočástic. Zajímavé je, že po kratší dobu připravované nanočástice se zmenšily za 24 hodin více než ty, které byly připraveny dispergací po delší dobu, opačně tomu bylo po 72 hodinách. V tomto intervalu se mohlo projevit současně bobtnání s erozí.

Dvojnásobná (0,05%) koncentrace laurylsíranu byla vyzkoušena v pěti intervalech. V tab. 10-5 jsou parametry nanosuspenzí připravených dispergací od 20s do 100s. Je z ní patrné, že v rámci kolísavosti dvou paralelních vzorků se projevila nevýrazná tendence ke zmenšování nanočástic (obr. 10-10) při jejich značné polydisperzitě, která se s dobou dispergace mírně zvyšovala. Zeta potenciál také neměl výraznou tendenci ke změnám s dobou dispergace. Unimodální distribuce velikosti nanočástic je patrná z obr. 10-4 až 10-9. Za 24 hodin se stejné nanočástice zmenšily erozí, snížila se polydisperzita i hodnota zeta potenciálu. Rychlejší eroze po 60s míchání nekoresponduje se změnou velikosti nanočástic připravených z 0,025% roztoků NaLS (obr. 10-3A). Po 72 hodinách uchovávání nanodisperzí bylo prokázáno zmenšování nanočástic, jak je znázorněno na obr. 10-10C. Je možno předpokládat mechanismus jejich eroze.

Další zvýšení koncentrace laurylsíranu sodného na 0,20 % vedlo k přípravě menších nanočástic, jak je vidět z tab. 10-6 a obr. 10-11. Polydisperzita byla menší než u nižších koncentrací laurylsíranu, zeta potenciál byl nižší. Pozoruhodné bylo výrazné snížení polydisperzity 24 a 48 hodin po přípravě nanočástic spojené se snížením jejich zeta potenciálu. Znamená to, že při erozi nanočástic dochází k desorpci tenzidu z jejich povrchu. Erozi v intervalu mezi 2 hodinami a 48 hodinami dokládá zmenšení nanočástic (tab.10-6A, 10-6B), jejich zmenšování se po 24 hodinách zastavilo, střední velikost za 72 hodin byla mezi 80 a 100 nm (obr. 10-11B). Je možno shrnout, že v případě použití laurylsíranu sodného je jeho vhodná koncentrace 0,20 % při použití nosiče T3 a rozpouštědla ethylmethylketonu. Vhodná doba míchání je 40 sekund.

11.3 K vlivu nosiče a rozpouštědla na parametry nanosuspenze připravené z 0,20% roztoku laurylsíranu sodného

U všech vzorků byl použit 0,20% laurylsíran sodný, doba míchání byla 60s, měření se prováděla po 30 minutách, 120 minutách a po 24 hodinách.

Z tabulky 10-7, která se týká použití ethylmethyketonu jako rozpouštědla, je patrné, že menší nanočástice byly připraveny z PLGA, což souvisí s nižší viskozitou roztoků tohoto nosiče. Částice byly velikostně polydisperzní, jejich zeta potenciál měl vysoké hodnoty od 80 do 100 mV.

V intervalu mezi 30 minutami po přípravě a 2 hodinami došlo k mírnému zmenšení nanočástic, jejich polydisperzita se také mírně snížila, zeta potenciál byl zhruba stejný (tab. 10-7A). 24 hodin po přípravě došlo k markantnímu zmenšení nanočástic u obou polymerů, ve větší míře překvapivě u větveného výšemolekulárního nosiče T3 (obr. 10-13), nanočástice byly menší než 100 nm (tab.10-7B).

Při použití ethylacetátových roztoků byly také získány velmi polydisperzní nanočástice s vysokými hodnotami zeta potenciálu. Nanočástice z PLGA byly menší, po 2 hodinách se polydisperzita ještě zvýšila, ke zmenšení rozměru došlo až mezi 2 hodinami a 24 hodinami (tab. 10-8A a 10-8B, obr. 10-14). Z nanočástic z T3 se tvořil sediment za 24 hodin, po jeho rozmíchání byly prokázány větší nanočástice (obr. 10-14A). U nanočástic z PLGA tomu bylo naopak, není vyloučeno, že velmi malé nanočástice flokulují.

Nanočástice připravené z methylacetátového roztoku nosičů měly bimodální distribuci velikosti. Jejich velikost se snižovala již v intervalu mezi 30. a 120. minutou, po 24 hodinách proces zmenšování byl výraznější u PLGA (obr. 10-15). Obdobné souvislosti platí i pro nanočástice připravené z methylformiátového roztoku, jedinou výraznou odlišností je menší rozměr nanočástic z PLGA po 24 hodinách působení média, který se pohyboval kolem 30 nm. Nanočástice z T3 měly rozměr za 24 hodin přibližně 250 nm (obr. 10-16).

Nanočástice, které byly připraveny z dichlormethanového roztoku byly velké, měly intenzitní průměr 30 minut po přípravě kolem 700 nm, byly polydisperzní (tab. 10-11), za 2 hodiny došlo k mírným změnám ve velikosti, za 24 hodin se zmenšily markantně, více u PLGA (obr.10-17). Po promíchání vzorků, které stály 24 hodin po přípravě, byly zjištěny velké částice z PLGA svědčící o jejich sedimentaci (tabulka 10-11C, obr. 10-17A).

Pro odlišné parametry intenzitního průměru nanočástic připravených z ethylformiátového roztoku i jeho pomalejší změny u nanočástic z PLGA při jejich uchování (obr. 10-18) není v této fázi prací vysvětlení.

Obr. 10-18 shrnuje vliv rozpouštědla nosičů na velikost nanočástic z nosiče T3. Jednoznačně jako nejvhodnější rozpouštědlo se projevil ethylmethylketon, z hlediska stability nanočástic byl vhodný ethylacetát. Překvapivě se jako nevhodná rozpouštědla projevíly dichlormethan a ethylformiát. Stejně závěry platí i pro nanočástice z nosiče PLGA (obr. 10-19).

11.4 K vlivu nosiče a rozpouštědla na parametry nanosuspenze připravené z 0,05% roztoku laurylsíranu sodného

Koncentrace emulgátorů se při praktických aplikacích pohybuje v desetínách procenta, časteji v celých procentech. Bylo prokázáno, že laurylsíran sodný je pro dané účely velmi účinný emulgátor, jehož aktivita hraničí s funkcí solubilizátoru. V kombinaci jeho velmi nízké koncentrace s různými rozpouštědly polymeru bylo očekáváno, že budou získány nové informace o případných interakcích doplňující výše popsané poznatky o dispergaci v 0,20% roztoku emulgátoru.

Tabulky 10-13, 10-13A a 10-13B a obr. 10-20 se týkají nanočástic připravených z ethylmethylketonu. Nízká koncentrace anionického tenzidu měla vliv na nižší hodnoty zeta potenciálu. Polydisperzita se s dobou uchovávání zvyšovala. Byly získány menší nanočástice z PLGA, nanočástice z T3 se po dobu 24 hodin zmenšily přibližně o třetinu patrně erozí.

Za použití ethylacetátu (tab. 10-14A-C, obr. 10-21) byly získány nanočástice, které ve vyjádření velikosti objemovým průměrem měly bimodální distribuci velikosti. Zajímavé je, že se jejich velikost při uchovávání příliš neměnila, nanočástice z T3 se spíše zvětšovaly patrně bobtnáním. Po promíchání tyčinkou nebo po krátkodobém působení slabého ultrazvuku byla získána malá frakce nanočástic menších než 100 nm, což svědčí o počínajícím a nevýrazném procesu flokulace. Hodnoty zeta potenciálu byly v těchto vzorcích nižší u T3, což je ovlivněno nižší koncentrací koncových karboxylů v molekule s větvenou konstitucí řetězce.

Methylacetát se lišil od ethylacetátu vyšší rozpustností ve vnější fázi. Na obr. 10-22 a v příslušných tabulkách 10-15A-C je možno sledovat bimodální rozdělení průměrů nanočástic z T3, částice z PLGA byly menší a méně velikostně stálé. Pro extrémně malý rozměr bezprostředně po přípravě není v této fázi hypotéza, není vyloučena chyba v postupu zpracování vzorku. Vzorky promíchané nebo ozvučené se od staticky uchovávaných lišily na hranici významnosti.

Použití methylformiátu je možné pouze v případě velmi rychlé dispergace, protože jeho rozpustnost je velmi vysoká a závislá na čistotě. Proces by proto nebylo možno škálovat. Také výsledky uvedené v tab. 10-16A-C a na obr. 10-23 potvrzují, že vznikají dva velikostně značně odlišné druhy nanočástic z obou druhů nosičů.

Patrně probíhají dva dispergační procesy současně, tj. rozdrobňování ve vortexu a spontánní dispergace turbulencí rychle rozdělovaného rozpouštědla. Zajímavý je nižší zeta potenciál nanočástic z PLGA 30 minut po jejich přípravě. Po 24 hodinách uchovávání byl snížený zeta potenciál u nosiče z T3. Vysvětlením je neuspořádaný povrch nanočástic z PLGA zpočátku procesu a nižší koncentrace koncových karboxylů u T3 po 24 hodinách hydrolytického procesu doprovázeného velmi pokročilou erozí. Po promíchání nanodisperze bylo potvrzeno, že eroze nanočástic je velmi rychlá a přesahuje velmi málo přes 24 hodin (tab. 10-16C). Nižší hodnota zeta potenciálu značně erodovaných nanočástic z T3 potvrzuje výše uvedenou hypotézu o nižší koncentraci karboxylů.

U nanočástic připravených z dichlormethanu se potvrdily překvapivě vysoké hodnoty parametrů jejich velikosti (tab. 10-17A-C, obr. 10-24). Jejich velikostní stálost může mít příčinu jednak v rozměru, jednak v kompaktnější struktuře dané pomalejší konsolidací struktury z termodynamicky dobrého rozpouštědla.

Obdobně jako u nanočástic z dichlormethanu, také nanočástice připravené z ethylformiátu jako rozpouštědla se vyznačovaly velkým rozměrem. Odlišná byla jejich bimodální distribuce velikostních parametrů, stejně tak jako v případě vzorků připravených za pomoci 0,20% laurylsíranu sodného (tab. 10-12, obr. 10-18). V rychlosti eroze nanočástic z různých nosičů byl značný rozdíl, nanočástice z PLGA erodovaly značně rychleji.

Na obr. 10-26A a 10-26B jsou uvedeny intenzitní průměry velikosti nanočástic. Jsou zachovány v základních rysech vztahy jako v případě použití 0,20% emulgátoru (obr.10-19A,B). Výraznějšími odlišnostmi jsou menší nanočástice z nosiče T3 připravené pomocí methylformiátu a nanočástice z PLGA připravené z methylacetátového roztoku. Zdůvodnění změny může vycházet z výraznějšího podílu samovolné turbulence rozpouštědla intenzívně rozdělovaného do vodné fáze.

11.5 K vlivu aktuální acidity vnější fáze na parametry nanosuspence

Změnou hodnoty pH se mohl měnit zeta potenciál s možným dopadem na velikost nanočástic a stabilitu nanodisperzí. Vnější fáze bez úpravy složení měla hodnotu pH blízko 6. Pro zvýšení ionizace karboxylů byl přidán roztok hydroxidu sodného, pro snížení byla přidána kyselina mléčná.

V tab. 10-19A,B a na obr. 10-29 jsou výsledky měření parametrů nanočástic připravených z 0,20% laurylsíranu sodného, rozpouštědlem nosičů byl methylformiát. Byly získány polydisperzní produkty s bimodální distribucí velikosti, jak je vidět ze záznamu v obr. 10-27 a 10-28.

Nanočástice se rychle zmenšovaly, nejrychleji připravené při pH 6,3, nejpomaleji při pH 9,2. Zánikem nejmenších se polydisperzita postupně snižovala, hodnota pH byla nejvyšší podle předpokladu v alkalickém prostředí.

Po snížení koncentrace laurylsíranu na 0,05% se vliv pH projevit značně výrazněji. Nejmenší nanočástice byly připraveny při pH 6, největší při pH 3. Polydisperzita byla větší pouze při pH 3 (tab. 10-20, obr. 10-30, 10-31). Údaje se týkají intervalu 30 minut po přípravě. 120 minut po přípravě došlo ke zvětšení nanočástic, patrně vlivem jejich bobtnání a v intervalu do 24 hodin se projevila eroze (tab. 10-20, obr. 10-32).

11.6 K vlivu typu emulgátoru a jeho koncentrace na parametry nanosuspenze

Laurethsíran sodný je tenzid, který má obdobnou strukturu molekuly jako laurylsíran sodný, liší se kromě jiného nižší dráždivostí. Laurylhydroxysultain je amfoterní tenzid, o němž je známo, že je velmi málo dráždivý. Oba byly vyzkoušeny v 0,05% koncentraci, laurethsíran sodný ještě v 0,20% koncentraci. Rozpouštědlem nosiče T3 byl methylformiát. Parametry byly měřeny 2 hodiny a 24 hodin po přípravě.

Z tabulky 10-21 je zřejmé, že pomocí laurethsíranu byly připraveny nanočástice, které byly velmi polydisperzní, některé vzorky měly v objemovém vyjádření bimodální distribuci, hodnota jejich záporného zeta potenciálu byla ovlivněna koncentrací. Nanodisperze připravené pomocí laurylhydroxysultainu měly nižší polydisperzitu, jejich zeta potenciál byl nízký, byl v pozitivních hodnotách. Rozdíl v intenzitním a objemovém vyjádření zeta potenciálu je patrný na obr. 10-33 až 10-35.

K výrazné změně distribuce velikosti nanočástic došlo po 24 hodinách uchovávání nanodisperzí. Nanočástice byly značně polydisperzní v obou případech volby emulgátorů. Nanočástice měly výrazně bimodální distribuci hodnot objemového průměru. Nejmenší byly připravené pomocí 0,20% laurethsíranu. Hodnoty zeta potenciálu nebyly koncentrací emulgátoru tak silně ovlivněny, jak tomu bylo 2 hodiny po přípravě, což je možno pokládat za důkaz povrchové eroze. Změna distribuce velikosti při různých charakteristikách je patrná z obr. 10-36 až 10-39. Objemový průměr lépe vystihuje modalitu rozdělení.

Na obr. 10-40 je srovnání účinnosti a stability nanočástic připravených pomocí 0,20% laurylsíranu sodného a jeho ethoxylovaného analogu. Je z něho patrné, že nanočástice připravené z laurethsíranového roztoku jsou menší a jejich velikost po dobu 24 hodin je zachována. Výsledek je potvrzen testováním 0,05% koncentrací emulgátorů (obr. 10-41). Také laurylhydroxysultain se projevil jako velmi vhodný emulgátor polyesterových nanočástic.

12 ZÁVĚRY

- a) Nanočástice z alifatických oligoesterů a polyesterů je možno připravit emulzní metodou za rozdělování rozpouštědla použitím rozpouštědel různého typu.
- b) Proces emulgace a homogenizace za použití vortexového typu homogenizátoru probíhá velmi rychle, do 20 až 60 sekund byly nanočástice stabilizované z hlediska velikosti na zeta potenciálu.
- c) Jako rozpouštědlo polyesterových nosičů se nejvíce osvědčil ethylmethylketon a ethylacetát, jako nevhodná rozpouštědla se projevíly dichlormethan a ethylformiát.
- d) Za použití methylacetátu a methylformiátu probíhaly dispergace stříhem a nárazem a samovolná dispergace turbulentními toky rozpouštědla do vnější fáze, oba procesy probíhaly současně, výsledkem byla bimodální distribuce velikosti, doba degradace byla kratší.
- e) Bylo potvrzeno, že 0,025% koncentrace laurylsíranu sodného je dostatečná pro přípravu nanočástic, vzorky jsou však nestandardní a polydisperzní, totéž platí o jeho 0,05% koncentraci. Emulgátor použitý v 0,20% koncentraci byl vhodnější, protože poskytoval menší nanočástice s nižší polydisperzitou a větší stabilitou.
- f) Laurethsíran sodný a laurylhydroxysultain se projevíly jako vhodnější emulgátory, které poskytovaly nanočástice menších rozměrů a více stabilní než nanočástice připravené pomocí laurylsíranu sodného.
- g) Úprava aktuální acidity vnější fáze s 0,05% a 0,20% laurylsíranem sodným směrem do alkalické nebo kyselé oblasti pH neměla významný vliv na kvalitu nanočástic.

13 Literatura

[1] Řezanka P., Nanočástice – nanočástice I., KSICHT, 7. roč., 2008/2009

<http://ksicht.natur.cuni.cz/serialy/nanocastice/1>

[citováno 5.12.2009]

[2] Patel P.R., Nanoparticles and its applications in field of pharmacy, Pharmaceutical Information (2008), 6 (1)

<http://www.pharmainfo.net./reviews/nanoparticles-and-its-applications-field-pharmacy>

[citováno 5.12.2009]

[3] KHS Moravskoslezského kraje se sídlem v Ostravě, Nanotechnologie a nanomateriály. 18.3.2009

http://www.khsova.cz/01_aktuality/nanotechnologie.php?datum=2009-03-18

[citováno 5.12.2009]

[4] Edward P.T. and Michele M.S., Application of nanotechnology: A case study in the pharmaceutical area. 2004.

<http://www.foley.com>

[citováno 5.12.2009]

[5] Pinto Reis K., Neufeld R.J., Ribeiro A.J., Veiga F., Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2 (2006) s. 8-21.

[6] Couvreur P., Dubernet C., Puisieux F., Controlled drug delivery with nanoparticles: current possibilities and future trends, Eur. J. Pharm. Biopharm. (1995) 41: s. 2-13.

[7] Allémann E., Gurny R. Doekler R., Drug-loaded nanoparticles-preparation methods and drug targeting issues, Eur. J. Pharm. Biopharm. (1993), 39: s. 173-191.

[8] Hett A., Nanotechnology: small matter, many unknowns, 2004.

<http://www.swissre.com>

[citováno 5.12.2009]

- [9] Iijima S., Helicite microtubule of graphite carbon, *Nature*. (1991), 354: s. 56-58.
- [10] Tomalia D.A., Dendrimer as quatized building blocks for nanoscale synthetic organic chemistry, *Aldrichimica Acta*. (2004), 37 (2): 113-120.
- [11] Allémann E., Leroux J.C., Gurny R., Polymeric nano-microparticles for the oral delivery of peptides and peptidomimetics, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1998), 34: s. 171-89.
- [12] Food and Drug administration, International Conference on Harmonization (ICH) - Guidance for Industry: Q3C Impurities: Residual Solvents
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm128290.htm>
[citováno 5.12.2009] (aktualizováno 26.5.2009)
- [13] Quintanar-Guerrero D., Allémann E., Fessi H., Doelker E., Preparation techniques and mechanism of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1998), 24: s. 1113-28.
- [14] El-Samaligy M.S., Rohdewald P., Mahmoud H.A., Polyalkylcyanoacrylate nanocapsules, *J. Pharm. Pharmacol.* (1986), 38: s. 216 -8.
- [15] Kreuter J., Nanoparticles - preparation and applications. In: Donbrow M., editor. *Microcapsules and nanoparticles in medicine and pharmacy*. London 7 CRC Press Boca Raton; (1992), s. 25- 48.
- [16] Mbela T.K.M., Poupaert J.H., Dumont P., Poly(diethylmethylidene malonate) nanoparticles as primaquine delivery system to liver, *Int. J. Pharm.* (1992), 79: s. 29 - 38.
- [17] Montasser I., Fessi H., Coleman A.W., Atomic force microscopy imaging of novel type of polymeric colloidal nanostructures, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2002), 54: s. 281- 4.
- [18] Patil G.V., Biopolymer albumin for diagnosis and in drug delivery, *Drug. Dev. Res.* (2003), 58: s. 219- 47.

[19] Yoshioka T., Hashida M., Muranishi S., Sezaki H., Specific delivery of mitomycin C to the liver, spleen, and lung: nano- and microspherical carriers of gelatin, *Int. J. Pharm.* (1981), 8: s. 131 - 41.

[20] Reis C.P., Neufeld R.J., Ribeiro A.J., Viegas F., Insulin-alginate nanospheres: influence of calcium on polymer matrix properties, *Proceedings of the 13th International Workshop on Bioencapsulation*. Kingston, Ontario, Canada: Queen's University; 2005.

[21] Park J.H., Park M.Y. K., *Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs*, *Molecules* ISSN 1420-3049, (2005) 10: s. 146-161.