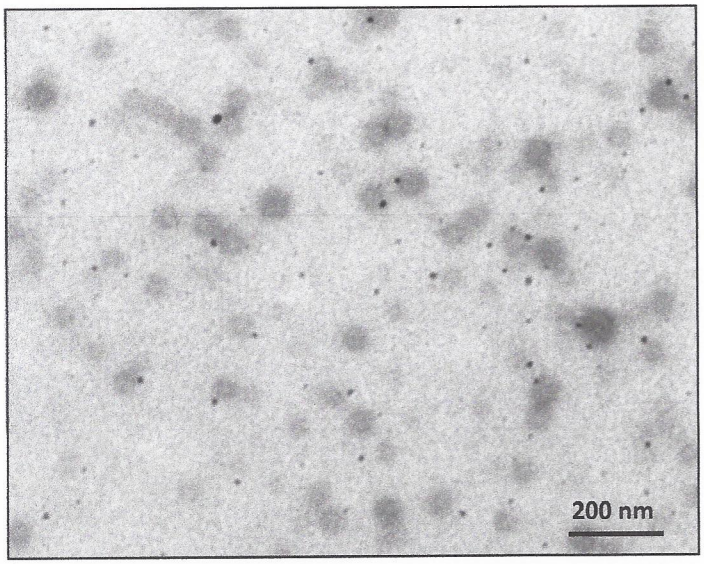
Microfluidics

Uygulama Notu

Polimer nanopartiküllerin üretimi için Microfluidizer™ teknolojisinin kullanımı.

Bu Uygulama Notunda, Microfluidizer® işleyici kullanılarak polimer nano-partiküllerin geliştirilmesi ve üretimi hakkında genel bir bakış sunulmaktadır. Microfluidizer, polimer nano-partiküllerin üretilmesi için kullanılan ideal bir teknoloji olarak kabul görmüştür. Bu notta, ayrıca işlem geliştirirken dikkate alınması gereken önemli etmenler açıklanmaktadır. Polimer nano-partiküller katı-yağ (SLN'ler) nanopartiküllerin üretimi için kullanılmaktadır, bu ise hücresel alımın geliştirilmesi için kullanılabilir.



Şekil 1: Microfluidizer teknolojisi kullanılarak oluşturulan polimer nanopartiküllerin TEM görüntüsü

Neden Polimer Nanopartiküller?

Son on yılda biyolojik olarak bozunabilen polimer nanopartiküllere gittikçe artan bir ilgi olmuştur. Faydaları arasında şunlar sıralanabilir:

- Farklı tedavi edici bileşen kombinasyonlarını sunma olanağı.
- Hedefleme kısımlarını dahil etme yeteneği.
- Aktif bileşenleri bozucu kuvvetlere karşı koruma yeteneği.
- Bileşenlerin yayılımını kontrol etme olanağı.
- Tanılama becerilerini dahil etme seçeneği.
- Filtrasyon yoluyla en sonunda sterilizasyon yeteneği.

1. Adım: Formülasyonu Belirleyin:

Su fazı: Su + Yüzey Aktif Madde

En sık kullanılan yüzey aktif madde polivinil alkoldür (PVA), fakat bazı araştırmacılar polisorbat ve polioksietilen veya 1,2-distearol-*sn*-glisero-3-fosfokolin (DSPC) fosfolipidleri gibi polimerik yüzey aktif maddeleri kullanarak başarılı sonuçlar elde etmiştir.

Yüzey aktif madde konsantrasyonları genellikle epey düşüktür. Konsantrasyon %0,1—%1 aralığındadır.

Yağ fazı: Suyla karışmayan solvent + polimer + diğer bileşenler (aktif maddeler, kontrast maddeler, vb.) dahil edilmelidir

En sık kullanılan solventler etil asetat ve metilen klorürdür. Bir solvent seçildiğinde, dikkate alınması gereken çeşitli etmenler vardır:

Su İle Karışabilirlik: Genel olarak, su ile ne kadar az karışırsa o kadar iyidir. Su ile karışabilirlik yüksek olduğunda (etil asetat 8,3g/100mL konsantrasyonda çözünür), çoğu araştırmacı su fazını solvent ile doyurur.

Kaynama Noktası: Solventler genellikle solvent buharlaşması yoluyla uzaklaştırılır. Düşük kaynama noktasına sahip solventlerin uzaklaştırılması daha kolaydır, fakat işlenmesi daha zorlu olabilir. Çok uçucu olan solventleri işlerken (örneğin Diklorometan'ın kaynama noktası 39ºC'dir), buharlaşmadan veya hızlı kaynatmadan kaçınmak için işlemin tüm aşamalarında numuneyi soğuk tutmak kritik öneme sahiptir.

Toksisite: Bu tip uygulamalar için mükemmel özelliklere sahip solventler vardır; fakat bunlar kansere yol açar ve kloroform ve DCM gibi üreme sistemi bozukluklarına sebep olur.

En sık kullanılan polimer poli(laktisit-*ko*-glikosit)'tir (PLGA). Polimerin çözünme hızı, aktif maddeler ile uyumluluk vb. kritik özelliklerinden faydalanmak için kullanılabilecek çeşitli PLGA türleri vardır. Moleküler ağırlık ve laktik asit ile glikol asit oranı kontrol edilebilir. Ayrıca, PLGA ko-polimerleri belli özellikleri sağlamak için kullanılabilir. Kitosan ko-polimerleri vücudun belli kısımlarını hedeflemek için kullanılabilir. Araştırmacılar aktif bileşenleri bile polimerle bağlamıştır. Polikaprolakton (PCL) ve polyester gibi diğer biyolojik olarak bozunabilen polimerler de kullanılmıştır.

Polimerler ile sarmalanabilecek pek çok malzeme türü vardır.

Aktif Farmasötik Bileşenler (API'ler): Polimer nanopartiküllerin esnekliği nedeniyle, pek çok farklı endikasyon için API'ler geliştirilmiştir. Araştırmacıların, farklı aktif bileşenleri bir arada kullanması da yaygın bir uygulamadır. Bu bileşenlerin polimer ile uyumlu olması kritik öneme sahiptir.

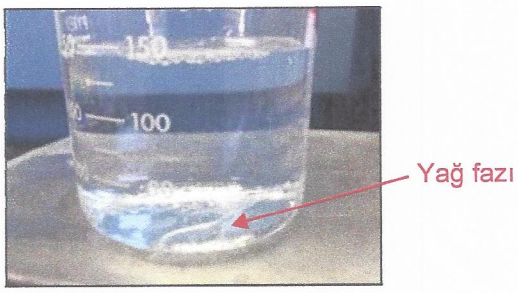
Tanılayıcı Bileşenler: Kontrast geliştiriciler, aktif bileşenleri olan partiküllerle sarılabilir.

Aktif bileşen yükünün istenilen konuma gönderilmesini doğrulamak için kullanılabilir. Tedavi edici ve tanımlayıcı bileşenlerin bir arada kullanımı *teranostik* (hem teşhis hem tedavi amaçlı kullanım) alanında ele alınmaktadır.

Diğer Bileşenler: Farklı amaçlarla kullanılan diğer pek çok bileşen vardır. Araştırmacılar, doğru hedef belirlemek için paramanyetik partiküller kullanmıştır. Diğerleri ise, hedeflenmiş ısıyla tedavi sağlamak için aktif hale getirilebilen metal oksitler kullanmıştır.

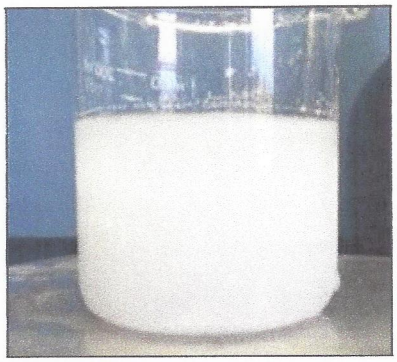
2. Adım: İşlemi Belirleyin

Su fazına yağ fazı katın.



Şekil 2: Rotor-stator karıştırma öncesinde ön karıştırma

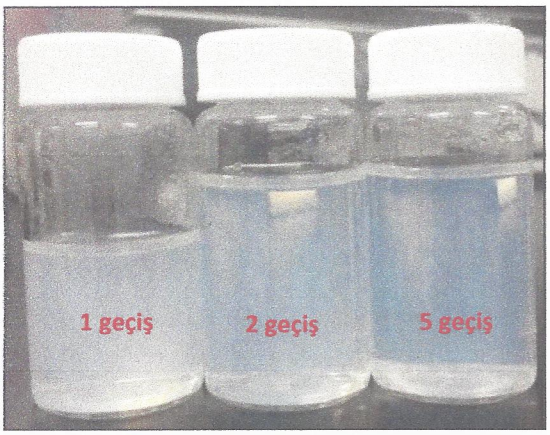
Kalıcı bir ön karışım oluşturmak için rotor-stator mikseri kullanarak karıştırın. Bu ön karışım Microfluidizer ile işlem yapabilmek için uzun süre kalıcı olmalıdır.



Şekil 3: Rotor-stator karıştırma sonrasında ön karıştırma

Şekil 4: LM10 Microfluidizer işleyici

Microfluidizer™ kullanarak ön karışımı işleyin. Kritik işleme parametreleri hazne tipi, işleme basıncı, sıcaklığı ve geçiş sayısıdır.



Şekil 5: LM10'dan 1, 2 ve 5 geçiş alikuotları

3. Adım: Solvent Ekstraksiyonu

Şekil 5: Numunelerden solventi buharlaştırma

Nanopartiküller oluşturulduğunda, solventi formülasyondan çıkarmanın çeşitli yolları vardır. Yöntemlerden birisi, karıştırma sırasında solventin çeker ocakta buharlaşmasını sağlamaktır.

Diğer yöntemler, genellikle ayırıcı huni veya döner evaporatör gibi çeşitli solvent değişim tekniklerinin kullanımını gerektirir.

Analiz Teknikleri

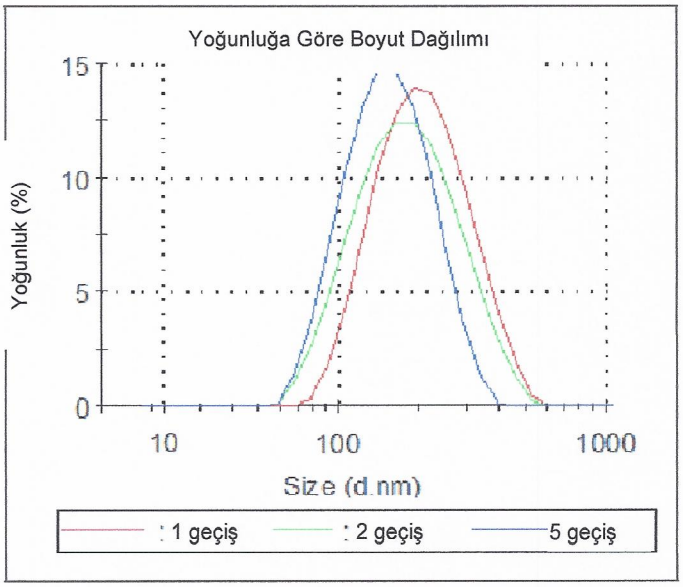
Polimer nanopartiküller, genellikle partikül boyut analizi ile analiz edilir. Kendine has çok küçük partikülleri ölçme yeteneği sayesinde dinamik ışık saçılımı sıklıkla kullanılır. Optik mikroskop ve ayrıca SEM veya TEM, partikülleri analiz etmek için kullanılabilir.

Sonuçlar

Tablo 1: Malvern Zetasizer Nano-S sonuçları

Geçiş No	Z-Ave	PdI
1	181,4	0,249
2	158,9	0,239
5	132,9	0,24

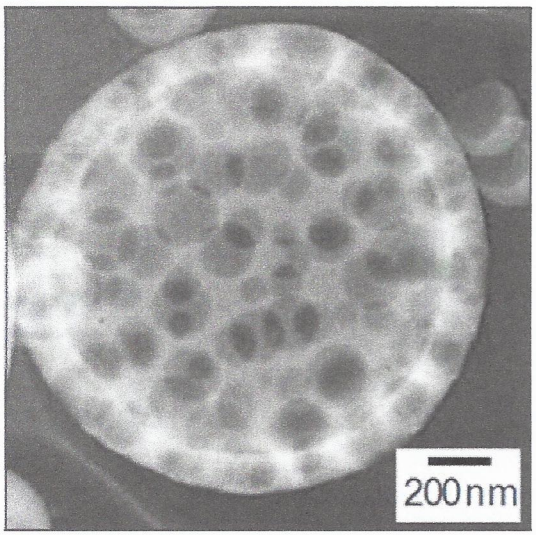
Partikül boyutu dağılımı kaplama alanı ve verilerinde görüldüğü üzere, polimer damlacık boyutu 1 geçişten sonra 181 nm değerinden 5 geçişten sonra 133 nm değerine doğru Microfluidizer aracılığıyla azalır.



Şekil 7: Partikül boyutu dağılımı kaplama alanı

Polimer Nanopatiküllerin Diğer Uygulamaları

Mikroakışkan teknolojisi ayrıca su emici işlemleri enkapsüle etmek için kullanılabilen polimerlerde gözenek oluşturmak için kullanılabilir.



Şekil 8: Gözenekli polimer nano-partiküllerin TEM görüntüsü