

ANNA CEBULSKA, ZBIGNIEW JEDLIŃSKI

Centrum Chemii Polimerów PAN

ul. M. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze

e-mail: cebulska@cchp-pan.zabrze.pl

Otrzymywanie cząstek sferycznych z oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego

Streszczenie — Wodne dyspersje oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego (ciężar cząsteczkowy 890) otrzymywano dwiema metodami fizycznymi — metodą odparowania rozpuszczalnika z wodnej emulsji roztworu oligomeru w tym rozpuszczalniku oraz metodą dyfuzji rozpuszczalnika z jednofazowego roztworu oligomeru w mieszaninie rozpuszczalnik + woda. Dobrano przy tym takie rozpuszczalniki organiczne, które mogłyby w przyszłości być używane w produkcji niesteroidowych leków przeciwwzapalnych (CHCl_3 i CH_2Cl_2 w metodzie odparowania oraz aceton w metodzie dyfuzji). Ze względu na planowane zastosowanie w medycynie otrzymywanych dyspersji wodnych dążono do zmniejszenia stężenia wprowadzanych do układu substancji pomocniczych, czyli stabilizatora dyspersji [poli(alkoholu winylowego) — PVAL] oraz rozpuszczalnika, a także do uzyskania cząstek średnicy $\leq 1 \mu\text{m}$. Zbadano wpływ kilku podstawowych parametrów procesu na wymiary i monodispersyjność powstających cząstek. Parametry te stanowiły: stężenie oligomeru w fazie organicznej, stężenie stabilizatora w fazie ciągłej ($[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$), stosunek fazy rozproszonej do fazy ciągłej (O/W) oraz szybkość mieszania.

Słowa kluczowe: oligomer kwasu 3-hydroksymasłowego, cząstki sferyczne, wymiary, otrzymywanie.

PREPARATION OF SPHERICAL PARTICLES OF 3-HYDROXYBUTYRIC ACID OLIGOMER

Summary — Aqueous dispersions of 3-hydroxybutyric acid oligomer (molecular weight 890) were prepared using two physical methods: by solvent evaporation or by solvent diffusion from the emulsion of oligomer solution. Organic solvents were selected from these what would be applied in the future for the production of non-steroid antiphlogistic drugs (CHCl_3 or CH_2Cl_2 for evaporation method and acetone for diffusion method). Due to the projected applications of the aqueous dispersion obtained in medicine we strove for decrease in concentrations of additives used in the system *i.e.* dispersion stabilizer [poly(vinyl alcohol) — PVAL] and a solvent as well as for the preparation of the particles of diameter $\leq 1 \mu\text{m}$. The effects of several basic parameters of the process on the dimensions and monodispersity of prepared particles were investigated (Table 1—3, Fig. 1—4). These parameters were as follows: concentration of an oligomer in organic phase (symbol in the Tables $[\text{10HB/D}]_{\text{org}}$), concentration of a stabilizer in a continuous phase ($[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$), ratio of dispersion and continuous phases (O/W) and agitation speed.

Key words: 3-hydroxybutyric acid oligomer, spherical particles, dimensions, preparation.

Pionierskie prace Wagnera, Scheffela i współautorów z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych XX w. doprowadziły do rozwoju badań nad polimerowymi cząstkami sferycznymi oraz ich zastosowaniem w diagnostyce [1, 2]. Obecnie cząstki sferyczne stosuje się m.in. w testach immunodiagnostycznych (immobilizacja enzymów i przeciwciał [3—6], do immobilizacji DNA [7—9], do immobilizacji hormonów [10, 11], do oznaczania i separacji komórek [12, 13], jako nośniki leków o przedłużonym działaniu [14—33], w chemioterapii [34—41], do badania transportu krwi w układzie krwionośnym [42], a także jako wypełnienie kolumn do wysokosprawnej chromatografii jonowymiennej (separacja i oczyszczanie protein) [43].

Takie cząstki sferyczne charakteryzują się szczególnymi właściwościami, mianowicie małymi (często jednorodnymi) wymiarami, małą objętością, dużą powierzchnią właściwą oraz zdolnością tworzenia stabilnych dyspersji. Wykorzystuje się je do identyfikacji różnych typów wzajemnego oddziaływania typu ligand-receptor, takich jak hormon i jego receptor na powierzchni komórki [44], bądź antygen i antyciało [45, 46].

Główne wymagania stawiane nanocząstkom polimerowym do zastosowań biomedycznych stanowią: biodegradowalność, biokompatybilność, nierozpuszczalność w wodzie lub w środowisku organicznym, brak agregacji. Ze względu na charakter oddziaływania ze związkami bioaktywnymi, cząstki sferyczne można podzielić na

wiązące związki bioaktywne w całej objętości i wiążące tego rodzaju związki tylko na powierzchni; wśród tych ostatnich wyróżnia się cząstki sferyczne wiążące związki bioaktywne wskutek bądź adsorpcji, bądź też immobilizacji kowalencyjnej.

Ze względu na różnorodne możliwe zastosowania polimerowych cząstek sferycznych, począwszy od lat siedemdziesiątych XX wieku nastąpił burzliwy rozwój metod otrzymywania polimerów o regulowanej średnicy ziarna. Biodegradowalne cząstki sferyczne można otrzymywać wieloma technikami. Wśród nich można wyróżnić separację fazy organicznej [47, 48], usuwanie rozpuszczalnika [49–58], emulgowanie pod wysokim ciśnieniem [59, 60] i suszenie rozpyłowe [61].

Celem naszej obecnej pracy było kontynuowanie badań nad otrzymywaniem dyspersji wodnych oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego metodami odparowania rozpuszczalnika z wodnej emulsji roztworu polimerowego oraz dyfuzji rozpuszczalnika z jednofazowego, wodno-organicznego roztworu polimerowego, rozpoczętych przez nasz zespół we współpracy z prof. E. Chiellini (Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Scienza e Tecnologia dei Materiali, Firenze, Włochy — INSTM) w ramach grantu TATLYS. W niniejszym artykule przedstawiamy wyniki oceny wpływu podstawowych parametrów charakteryzujących te dwie metody na wymiary i monodispersyjność otrzymywanych cząstek sferycznych. Na tej podstawie, z wykorzystaniem optymalnych warunków procesu, planuje się otrzymywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci dyspersji wodnych z ziarnami średnicy $<1 \mu\text{m}$, które mogłyby być wprowadzane do organizmu na drodze iniekcji dożyłnej, domięśniowej lub podskórnej.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

— Oligomer kwasu 3-hydroksymasłowego o ciężarze cząsteczkowym $M_n = 890$, symbol 10HB/D, synteza własna [62];

— poli(alkohol winylowy) (PVAL) o ciężarze cząsteczkowym $M_w = (30\text{—}70) \cdot 10^3$ (firmy Sigma, Niemcy);

— rozpuszczalniki firmy POCh S.A. Gliwice: aceton cz.d.a., chlorek metylenu cz.d.a. oraz chloroform cz.d.a.

Otrzymywanie i ocena dyspersji

Dyspersje wodne polimerów otrzymywano dwiema metodami fizycznymi — w wyniku odparowania rozpuszczalnika z emulsji roztworu polimerowego oraz na drodze dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu polimerowego. Metody te polegają na usunięciu rozpuszczalnika organicznego z roztworu polimeru znajdującego się w fazie wodnej zawierającej stabilizator emulsji — PVAL i wytrąceniu polimeru w postaci cząstek sferycznych.

W pierwszym przypadku następowało odparowanie rozpuszczalnika (chlorku metylenu lub chloroformu) z układu dwufazowego, a w drugim — stosowano rozpuszczalnik polimeru mieszający się z wodą (aceton) i w wyniku dyfuzji rozpuszczalnika do wody polimer ulegał wytrąceniu.

Obydwie metody realizowaliśmy w temp. 20–21 °C pod ciśnieniem atmosferycznym, wstrzykując fazę organiczną pod powierzchnię fazy wodnej. Szybkość mieszania podano w tabelach 1–3 (por. dalszy tekst).

Otrzymywane produkty poddawano analizie granulometrycznej za pomocą laserowego analizatora ziarna „Fritsch Particle Sizer Analysette 22” i na tej podstawie oznaczano średnią średnicę cząstek sferycznych oraz rozkład wymiarów ziaren.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

We wcześniejszych naszych badaniach nad otrzymywaniem dyspersji wodnej oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego przeprowadzanych dwiema scharakteryzowanymi powyżej metodami używaliśmy związków oligomerycznych o ciężarach cząsteczkowych: 300, 450, 890, 1700, 1800, 2400. W metodzie odparowania rozpuszczalnika z emulsji roztworu polimerowego jako rozpuszczalnik organiczny posłużył chloroform, a w przypadku metody dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu polimerowego — aceton, *N*-metylopirolidon, 2-butanol, bezwodnik octowy, 1,2-propylen lub trifluoroetanol. W obydwu metodach dyspersje wodne otrzymywano tylko z oligomerów o ciężarach cząsteczkowych $M_n \geq 1700$, natomiast w przypadku związków o $M_n \leq 890$ powstawał przezroczysty wodny roztwór. Ze względu jednak na przyszłe zastosowania farmaceutyczne dążyliśmy do otrzymania dyspersji z oligomerów o jak najmniejszym ciężarze cząsteczkowym, bowiem korzystniejsze dla organizmu jest wprowadzanie substancji o krótkim łańcuchu polimerowym.

W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki dalszych naszych badań dotyczących sprawdzenia możliwości otrzymania dyspersji wodnej oligomeru o $M_n = 890$ i następnego dobrania takich rozpuszczalników organicznych oligomeru, jakie mogłyby w przyszłości być używane w produkcji niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jednym z takich rozpuszczalników, zaaprobowanych przez U.S. FDA (*United States Food and Drug Administration*) do produkcji leków i żywności, jest chlorek metylenu. Nie wykazuje on właściwości rakotwórczych, a jego wskaźnik PDE (*permitted daily exposure*) wynosi 6 mg/doba, podczas gdy w odniesieniu do chloroformu jest on dziesięciokrotnie mniejszy i wynosi 0,6 mg/doba [63].

Ze względu na planowane zastosowanie otrzymanych dyspersji wodnych w medycynie dążyliśmy do zmniejszenia stężenia wprowadzanych do układu substancji pomocniczych (stabilizatora dyspersji, rozpuszczalnika). Zbadaliśmy wpływ kilku istotnych parame-

trów procesu na wymiary i monodispersyjność otrzymywanych cząstek. Ocenialiśmy mianowicie wpływ stężenia polimeru w fazie organicznej (określane w tekście symbolem $[10\text{HB}/\text{D}]_{\text{org}}$), stężenia stabilizatora w fazie ciągłej ($[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$), stosunku fazy rozproszonej do fazy ciągłej (O/W), oraz szybkości mieszania.

Metoda odparowania rozpuszczalnika z emulsji roztworu polimerowego

W metodzie tej korzystaliśmy z dwóch rozpuszczalników: chloroformu i chlorku metylenu. Różnią się one rozpuszczalnością w wodzie ($1,30 \text{ g}/100 \text{ g H}_2\text{O} - \text{CHCl}_3$ i $0,82 \text{ g}/100 \text{ g H}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) oraz w różnym stopniu rozpuszczają badany oligomer. Z zastosowaniem zarówno chlorku metylenu, jak i chloroformu powstają cząstki sferyczne. Warunki i wyniki doświadczeń przedstawiono w tabelach 1 i 2. Metoda ta pozwoliła na otrzymanie dyspersji wodnych cząstek o średnicy zarówno kilku mikrometrów (rys. 1), jak i ok. $100 \mu\text{m}$ (rys. 2) oraz o stopniu polidispersyjności w przedziale $1,26-3,61$.

T a b e l a 1. Warunki i wyniki otrzymywania dyspersji wodnej metodą odparowania CHCl_3 jako rozpuszczalnika z emulsji roztworu oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego

T a b l e 1. Conditions and results of the preparation of particles by solvent (CHCl_3) evaporation from the emulsion of 3-hydroxybutyric acid oligomer solution

Lp.	$[10\text{HB}/\text{D}]_{\text{org}}$ % w/v	$[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ % w/v	O/W	Szybkość mieszania obr./min	Średnia średnica ziarna μm	Stopień polidispersyjności
1	1	1	1/10	500	83	2,14
2	1	1	1/10	1000	76	1,44
3	1	1	1/10	1500	51	1,41
4	1	1	2/10	500	10	1,63
5	1	1	2/10	1000	9	1,41
6	1	1	2/10	1500	8	1,37
7	1	1	3/10	500	94	3,61
8	1	1	4/10	500	79	1,85
9	1	0,5	1/10	500	91	2,44
10	1	0,5	1/10	1000	84	2,15
11	1	0,5	1/10	1500	65	1,93
12	1	0,5	2/10	500	73	1,72
13	1	0,5	2/10	1000	63	1,65
14	1	0,5	2/10	1500	54	1,54
15	2	1	1/10	500	95	1,78
16	2	1	1/10	1000	87	1,43
17	2	1	1/10	1500	77	1,40
18	2	1	2/10	500	90	1,45
19	2	1	2/10	1000	78	1,38
20	2	1	2/10	1500	64	1,31

Użycie chlorku metylenu (tabela 2) prowadziło do powstawania ziarna o mniejszej średnicy i niższym stopniu polidispersyjności w porównaniu z sytuacją,

gdy z układu reakcyjnego odparowano chloroform (tabela 1).

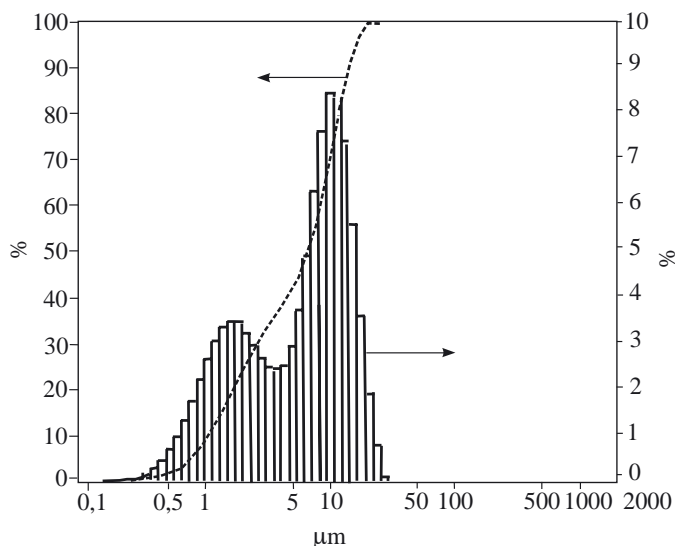
T a b e l a 2. Warunki i wyniki otrzymywania dyspersji wodnej metodą odparowania CH_2Cl_2 jako rozpuszczalnika z emulsji roztworu oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego

T a b l e 2. Conditions and results of the preparation of particles by solvent (CH_2Cl_2) evaporation from the emulsion of 3-hydroxybutyric acid oligomer solution

Lp.	$[10\text{HB}/\text{D}]_{\text{org}}$ % w/v	$[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ % w/v	O/W	Szybkość mieszania obr./min	Średnia średnica ziarna μm	Stopień polidispersyjności
1	1	1	1/10	500	79	1,89
2	1	1	1/10	1000	24	1,28
3	1	1	1/10	1500	20	1,28
4	1	1	2/10	500	8	2,11
5	1	1	2/10	1000	7	1,35
6	1	1	2/10	1500	7	1,29
7	1	1	3/10	500	72	1,81
8	1	1	4/10	500	74	2,73
9	1	0,5	1/10	500	83	2,36
10	1	0,5	1/10	1000	65	1,81
11	1	0,5	1/10	1500	58	1,59
12	1	0,5	2/10	500	72	1,66
13	1	0,5	2/10	1000	54	1,60
14	1	0,5	2/10	1500	41	1,42
15	2	1	1/10	500	87	1,70
16	2	1	1/10	1000	61	1,27
17	2	1	1/10	1500	48	1,26
18	2	1	2/10	500	65	1,55
19	2	1	2/10	1000	43	1,30
20	2	1	2/10	1500	26	1,26

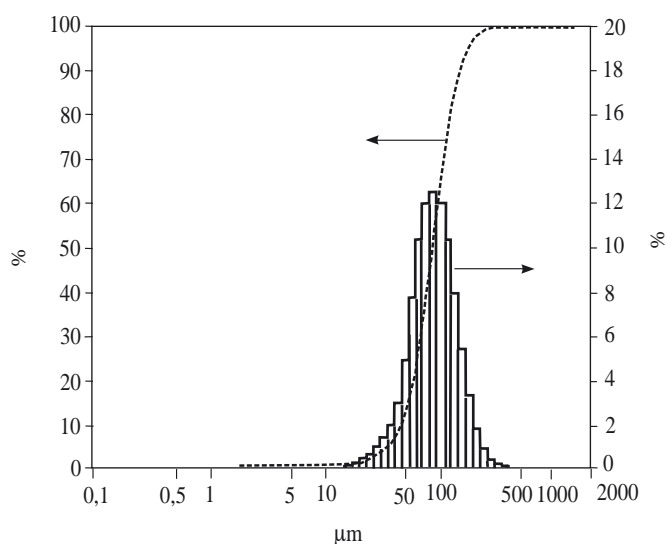
W badaniach uwzględniliśmy dwa stężenia oligomeru 10HB/D w rozpuszczalniku organicznym, tj. 1 \% w/v oraz 2 \% w/v . Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem stężenia oligomeru w fazie organicznej każdego z rozpuszczalników zwiększa się średnia średnica otrzymywanych ziaren i maleje stopień polidispersyjności. Można to wyjaśnić zmianą początkowej lepkości fazy organicznej. Mianowicie, w przypadku większego stężenia oligomeru powstaje roztwór o większej lepkości, trudniejszy do zdyspergowania w fazie ciągłej, co powoduje tworzenie się cząstek sferycznych o większej średnicy. Utrudnione dyspergowanie prowadzi też do ograniczenia polidispersyjności powstających cząstek.

Zmiana stężenia PVAL użytego jako stabilizator fazy ciągłej w wodzie z 1 \% w/v na $0,5 \text{ \% w/v}$ w warunkach stężenia oligomeru w chloroformie wynoszącego 1 \% w/v spowodowała wzrost średniej średnicy ziaren z jednoczesnym wzrostem stopnia polidispersyjności. Zwłaszcza wyraźne jest to wówczas, gdy stosunek fazy zdyspergowanej do dyspergującej wynosi $2/10$ (tabela 1). Podobny efekt występuje w razie użycia chlorku metylenu jako rozpuszczalnika oligomeru (tabela 2). Zadaniem stabilizatora jest zmniejszenie napięcia międzyfazowego pomiędzy fazą rozproszoną a fazą rozpraszającą.



Rys. 1. Wyniki analizy granulometrycznej cząstek dyspersji wodnej otrzymywanej metodą odparowania rozpuszczalnika z emulsji roztworu oligomeru 10HB/D: rozpuszczalnik — chlorek metylenu, $[10HB/D]_{org}$ — 1 % w/v, $[PVAL]_{woda}$ — 1 % w/v, O/W — 2/10, szybkość mieszania — 500 obr./min (tabela 2, poz. 4)

Fig. 1. Results of grain-size analysis of the particles prepared by solvent evaporation from the emulsion of 10HB/D oligomer solution: solvent — methylene chloride, $[10HB/D]_{org}$ — 1 w/v %, $[PVAL]_{woda}$ — 1 w/v %, O/W — 2/10, agitation speed — 500 r.p.m. (Table 2 item 4)



Rys. 2. Wyniki analizy granulometrycznej cząstek dyspersji wodnej otrzymywanej metodą odparowania rozpuszczalnika z emulsji roztworu oligomeru 10HB/D: rozpuszczalnik — chloroform; $[10HB/D]_{org}$ — 1 % w/v, $[PVAL]_{woda}$ — 1 % w/v, O/W — 1/10, szybkość mieszania — 1000 obr./min (tabela 1, poz. 2)

Fig. 2. Results of grain-size analysis of the particles prepared by solvent evaporation from the emulsion of 10HB/D oligomer solution: solvent — chloroform, $[10HB/D]_{org}$ — 1 w/v %, $[PVAL]_{woda}$ — 1 w/v %, O/W — 1/10, agitation speed — 1000 r.p.m. (Table 1 item 2)

jąca, czyli łatwiejsze zdyspergowanie fazy organicznej w fazie wodnej. Ograniczenie stężenia stabilizatora w fazie dyspergującej z 1 % w/v na 0,5 % w/v utrudniło zdyspergowanie roztworu oligomeru zarówno w chloroformie, jak i w chlorku metylenu, co właśnie spowodowało wspomniane zmiany średnic cząstek sferycznych oraz rozrzutu ich wymiarów.

Badaliśmy także wpływ różnego stosunku fazy organicznej do fazy wodnej w przedziale O/W od 1/10 do 4/10. Porównywano cząstki sferyczne otrzymane z 1 % w/v roztworów oligomeru w chloroformie i chlorku metylenu w obecności 1 % w/v roztworu PVAL w warunkach szybkości mieszania układu wynoszącej 500 obr./min (poz. 1, 4, 7 i 8 w tabelach 1 i 2). Istotny wpływ stosunku O/W występuje jedynie wówczas, gdy O/W = 2/10 i przejawia się znacznym zmniejszeniem wymiarów powstających ziaren (poz. 4). Dalsze natomiast zwiększanie stężenia fazy organicznej w układzie reakcyjnym (3/10 i 4/10, poz. 7 i 8) doprowadziło do ponownego zwiększenia średnicy do poziomu porównywalnego z poziomem odpowiadającym wyjściowemu stosunkowi faz O/W = 1/10 (poz. 1). Zatem, w przebadanych przypadkach, optymalny początkowy wzajemny stosunek faz to O/W = 2/10. Dalsze zwiększanie stężenia fazy organicznej, a więc i zwiększanie stężenia oligomeru w układzie reakcyjnym, utrudnia jego zdyspergowanie w fazie ciągłej i tym samym powoduje powstawanie cząstek o większych średnicach.

Ostatnim parametrem przebadanym w tej części pracy była szybkość mieszania układu (500, 1000 i 1500 obr./min) na wymiary i monodispersyjność ziaren. Wzrost szybkości mieszania spowodował tu ograniczone jedynie zmniejszenie średnicy ziaren natomiast znacznie polepszył stopień monodispersyjności (np. poz. 1—3 oraz 4—6 w tabelach 1 i 2). Wiąże się to ze zwiększaniem siły odśrodkowej wraz ze wzrostem szybkości mieszania, co z kolei prowadzi do powstawania bardziej rozdrobnionych kropelek fazy organicznej wskutek zwiększenia wirowych naprężeń ścinających i częstotliwości zderzeń ze ściankami naczynia.

Metoda dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu polimerowego

W tej drugiej metodzie otrzymano cząstki sferyczne o wymiarach zarówno 110 μm (tabela 3, poz. 4, 9, 17, 24; rys. 3), jak i bliskiego 1 μm (tabela 3, poz. 22; rys. 4) oraz o stopniu polidispersyjności w przedziale 1,19—4,20. W przypadku dyspersji wodnej o średniej średnicy ziaren wynoszącej 1,6 μm, ok. 80 % cząstek ma wymiary <1 μm (rys. 4), spełniające wymagania stawiane nośnikom leków o przedłużonym działaniu.

W omawianej metodzie nie można wyprowadzić jednoznacznych zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami procesu a wymiarami i polidispersyjnością powstających cząstek sferycznych, w przeciwieństwie do omawianej uprzednio metody odparowania rozpusz-

czalnika z emulsji roztworu polimerowego. Zwiększenie stężenia oligomeru w acetonie z 1 % w/v do 1,4 % w/v spowodowało zmniejszenie się średnicy ziaren ze 110 μm w przypadku 1% w/v (tabela 3, poz. 9) poprzez 49 μm (1,15 — % w/v tabela 3, poz. 16) do 1,6 μm (1,25 % w/v — tabela 3, poz. 22), po czym ponowny wzrost do 28 μm (1,4 % w/v — tabela 3, poz. 23). Taki przebieg zależności można zaobserwować wyłącznie w odniesieniu do następujących pozostałych parametrów: $[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ — 0,5 % w/v; O/W — 1/10; szybkość mieszania — 1500 obr./min. W przypadku, gdy stężenie stabilizatora w fazie ciągłej jest równe 1 % w/v, a stosunek O/W = 1/10, średnica ziaren wynosi na ogół ok. 80 μm niezależnie od zastosowanej szybkości mieszania (tabela 3, poz. 1, 2, 3, 18, 19, 25 i 26); efekt taki nie występuje jednak we wszystkich przypadkach (por. poz. 17 i 24).

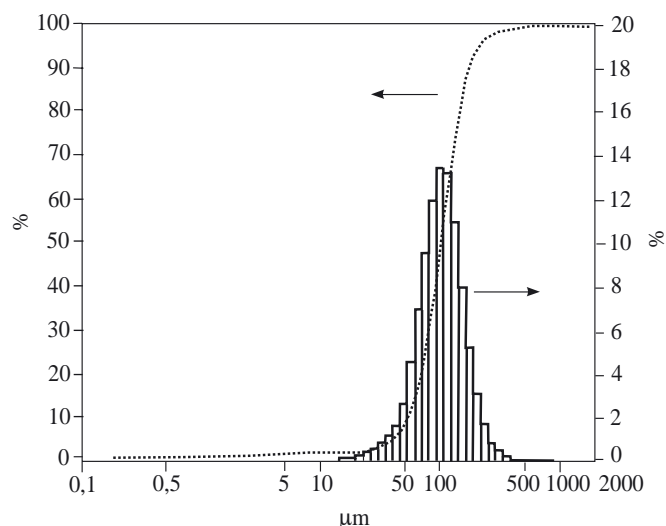
T a b e l a 3. Warunki i wyniki otrzymywania dyspersji wodnej metodą dyfuzji rozpuszczalnika (acetonu) z roztworu oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego

T a b l e 3. Conditions and results of the preparation of particles by solvent diffusion from the solution of 3-hydroxybutyric acid oligomer

Lp.	$[\text{10HB/D}]_{\text{org}}$ % w/v	$[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ % w/v	O/W	Szybkość mieszania obr./min	Średnia średnica ziarna μm	Stopień polidispersyjności
1	1	1	1/10	500	83	1,84
2	1	1	1/10	1000	81	1,81
3	1	1	1/10	1500	88	1,53
4	1	1	2/10	500	110	1,32
5	1	1	2/10	1000	97	1,67
6	1	1	2/10	1500	96	1,71
7	1	0,5	1/10	500	9	1,44
8	1	0,5	1/10	1000	100	1,58
9	1	0,5	1/10	1500	110	4,20
10	1	0,5	2/10	500	51	2,42
11	1	0,5	2/10	1000	49	2,15
12	1	0,5	2/10	1500	25	2,54
13	1	0,25	1/10	500	93	1,86
14	1	0,25	1/10	1000	75	1,49
15	1	0,25	1/10	1500	20	1,23
16	1,15	0,5	1/10	1500	49	1,37
17	1,25	1	1/10	500	110	1,22
18	1,25	1	1/10	1000	84	1,30
19	1,25	1	1/10	1500	72	1,26
20	1,25	0,5	1/10	500	79	1,38
21	1,25	0,5	1/10	1000	54	1,44
22	1,25	0,5	1/10	1500	1,6	2,23
23	1,4	0,5	1/10	1500	28	1,19
24	1,5	1	1/10	500	111	1,29
25	1,5	1	1/10	1000	84	1,81
26	1,5	1	1/10	1500	79	1,27

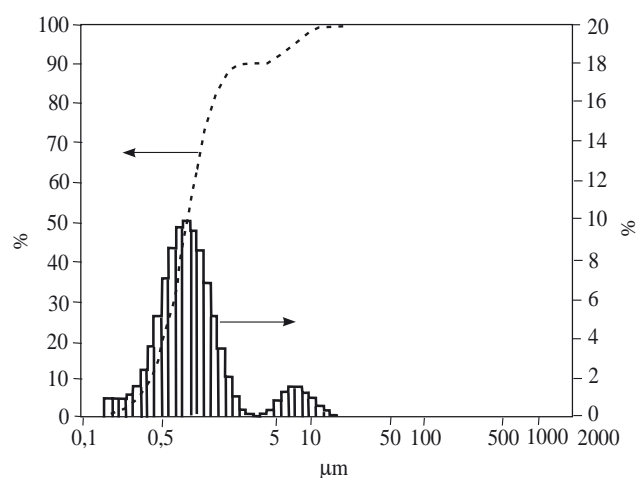
PODSUMOWANIE

Wykorzystując dwie metody polegające bądź na odparowaniu rozpuszczalnika z emulsji roztworu polimerowego, bądź na dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu po-



Rys. 3. Wyniki analizy granulometrycznej cząstek dyspersji wodnej otrzymywanej metodą dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu oligomeru 10HB/D: rozpuszczalnik — aceton, $[\text{10HB/D}]_{\text{org}}$ — 1 % w/v, $[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ — 1 % w/v, O/W — 2/10, szybkość mieszania — 500 obr./min (tabela 3, poz. 4)

Fig. 3. Results of grain-size analysis of the particles prepared by solvent diffusion from the solution of 10HB/D oligomer: solvent — acetone, $[\text{10HB/D}]_{\text{org}}$ — 1 w/v %, $[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ — 1 w/v %, O/W — 2/10, agitation speed — 500 r.p.m. (Table 3 item 4)



Rys. 4. Wyniki analizy granulometrycznej cząstek dyspersji wodnej otrzymywanej metodą dyfuzji rozpuszczalnika z roztworu oligomeru 10HB/D: rozpuszczalnik — aceton, $[\text{10HB/D}]_{\text{org}}$ — 1,25 % w/v, $[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ — 0,5 % w/v, O/W — 1/10, szybkość mieszania — 1500 obr./min (tabela 3, poz. 22)

Fig. 4. Results of grain-size analysis of the particles prepared by solvent diffusion from the solution of 10HB/D oligomer: solvent — acetone, $[\text{10HB/D}]_{\text{org}}$ — 1.25 w/v %, $[\text{PVAL}]_{\text{woda}}$ — 0.5 w/v %, O/W — 1/10, agitation speed — 1500 r.p.m. (Table 3 item 22)

limerowego otrzymywano cząstki sferyczne z oligomeru kwasu 3-hydroksymasłowego o ciężarze cząsteczko-

wym 890. Ze względu na przyszłe zastosowanie, średnica cząstek nie powinna przekraczać 1 μm .

Metoda odparowania rozpuszczalnika (CHCl_3 lub CH_2Cl_2) pozwoliła na uzyskanie ziarna o średniej średnicy od kilku μm do ok. 100 μm , przy czym najmniejsze cząstki (średnia średnica 7 μm , niski stopień polidispersyjności) otrzymano w następujących warunkach: stężenie roztworu oligomeru w chlorku metylenu — 1 % w/v, stężenie stabilizatora (PVAL) w wodzie — 1 % w/v, stosunek fazy organicznej do fazy wodnej — 2/10, szybkość mieszania — 1000 lub 1500 obr./min. W przypadku metody dyfuzji rozpuszczalnika (acetonu) można dobrać takie warunki procesu, w których powstają cząstki średniej średnicy ok. 1 μm . Są to następujące parametry: stężenie oligomeru w acetonie — 1,25 w/v, stężenie stabilizatora (PVAL) w wodzie — 0,5 w/v, stosunek fazy organicznej do fazy wodnej — 1/10, szybkość mieszania — 1500 obr./min.

LITERATURA

- [1] Wagner H. N., Sabistan D. C., McA'ffe J. G., Tow D. E., Stern H. S.: *N. Engl. J. Med.* 1964, **271**, 377. [2] Scheffel U., Rhodes B. A., Natarajan T. K., Wagner H. N.: *J. Nucl. Med.* 1972, **13**, 498. [3] Dhal P. K., Babu G. N.: *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 1985, **6**, 91. [4] Dinnela C., Lanzarini G., Zannoni M., Laus M.: *Macromol. Rapid Commun.* 1994, **15**, 909. [5] Mateo C., Fernandez-Lorente G., Abian O., Fernandez-Lafuente R., Guisan J. M.: *Biomacromolecules* 2000, **10**, 1021. [6] Oh J.-T., Kim J.-H.: *Enzyme Microb. Technol.* 2000, **27**, 356. [7] Perez C., Sanchez A., Putnam D., Ting D., Langer R., Alonso M. J.: *J. Control Release* 2001, **75**, 211. [8] Ravi Kumar M. N. V., Bakowsky U., Lehr C. M.: *Biomaterials* 2004, **25**, 1771. [9] Ribeiro S., Hussain N., Florence A. T.: *Int. J. Pharm.* 2005, **298**, 354. [10] Johnson O. L., Jaworowicz W., Cleland J. L., Bailey L., Charnis M., Duenas E.: *Pharm Res.* 1997, **14**, 730.
- [11] Constantino H. R., Johnson O. L., Zale S. E.: *J. Pharm. Sci.* 2004, **93**, 2624. [12] Rembaum A., Yen S. P. S.: *J. Macromol. Sci.-Chem.* 1979, **A13**, 606. [13] Shimizu H., Fujimoto K., Kawaguchi H.: *Colloids Surfaces, A* 1999, **153**, 421. [14] Tomlinson E.: *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* 1983, **4**, 49. [15] Mehta R. C., Jeyanthi R., Calis S., Thanoo B. C., Burton K. W., DeLuca P. P.: *J. Control. Release* 1984, **29**, 375. [16] Kaetsu I., Yoshida M., Asano M., Yamanaka H., Imai K., Yuasa H., Mashimo T., Suzuki K., Katakai R., Oya M.: *J. Control. Release* 1987, **6**, 249. [17] Cha Y., Pitt C. G.: *J. Control. Release* 1989, **8**, 259. [18] Cohen S., Yoshioka T., Lucarelli M., Hwang L. H., Langer R.: *Pharm. Res.* 1991, **8**(6), 713. [19] Shah N. H., Raikar A. S., Cshen F. C., Tarantino R., Kumar S., Murjani M., Palmer D., Infeld M. H., Malick A. W.: *J. Control. Release* 1993, **27**, 139. [20] Denkbass E. B., Kaitian X., Tuncel A., Piskin E.: *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 1994, **6**(9), 815.
- [21] McGee J. P., Davis S. S., O'Hagan D. T.: *J. Control. Release* 1995, **34**, 77. [22] Boisdron-Celle M., Menei P. H., Benoit J. P.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1995, **47**, 108. [23] Okochi H., Nakano M.: *Chem. Pharm. Bull.* 1996, **44**(1), 180. [24] Łukaszczuk J.: *Polimery* 1996, **41**, 434. [25] Kassab A. Ch., Xu K., Denkbass E. B., Dou Y., Zhao S.: *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 1997, **8**(12), 947. [26] El-Baseir M. M., Kellaway I. W.: *Inter. J. Pharm.* 1998, **175**, 135. [27] Liggins R. T., D'Amours S., Demetrick J. S., Machan L. S., Burt H. M.: *Biomaterials* 2000, **21**, 1959. [28] Soppimath K. S., Aminabhavi T. M., Kulkarni A. R., Rudzinski W. E.: *J. Control. Rel.* 2001, **70**, 1. [29] Hans M. L., Lowman A. M.: *Curr. Opin. Solid St. M.* 2002, **6**, 319. [30] Panyam J., Labhasetwar V.: *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2003, **55**, 329.
- [31] Hombreiro-Perez M., Siepmann J., Zinutti C., Lamprecht A., Ubrich N., Hoffman M., Bodmeier R., Maincent P.: *J. Control. Release* 2003, **88**, 413. [32] Thote A. J., Gupta R. B.: *Nanomed.: Nanotechnol., Biol., Med.* 2005, **1**, 85. [33] Słomkowski S., Gadzinowski M., Sosnowski S., Radomska-Galant I.: *Polimery* 2005, **50**, 546. [34] Praca zbiorowa: „Chemia polimerów” (red. Florjańczyk Z., Penczek S.), tom III, OWPW Warszawa 1998. [35] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, **54**, 631. [36] Mu L., Feng S. S.: *J. Control. Release* 2003, **86**, 33. [37] Brannon-Peppas L., Blanchette J. O.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004, **56** 1649. [38] Mu L., Seow P.-H., Ang S.-N., Feng S.-S.: *Colloid Polym Sci.* 2004, **283**, 58. [39] Cegnar M., Kos J., Kristl J.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, **22**, 357. [40] Win K., Feng S.-S.: *Biomaterials* 2005, **26**, 2713.
- [41] Dong Y., Feng S.-S.: *Biomaterials* 2005, **26**, 6068. [42] Prinzen F. W., Bassingthwaight J. B.: *Cardiovasc. Res.* 2000, **45**, 13. [43] Yu Y., Sun Y.: *J. Chromatogr. A* 1999, **855**, 129. [44] Soda R., Tavassoli M.: *Exp. Cell Res.* 1983, **145**, 389. [45] Gordon I. L., Dreyer W. J., Yen S. P. S., Rembaum A.: *Cell Immunol.* 1977, **28**, 307. [46] Mirro J., Schwartz J. F., Civin C. I.: *J. Immunol. Methods* 1981, **47**, 39. [47] Thomasin C., Nam-Tran H., Merkle H. P., Gander B.: *J. Pharm. Sci.* 1998, **87**(3), 259. [48] Thomasin C., Merkle H. P., Gander B.: *J. Pharm. Sci.* 1998, **87**(3), 269. [49] Boisdron-Celle M., Menei P. H., Benoit J. P.: *J. Pharm. Pharmacol* 1995, **47**, 108. [50] Celikaya E., Denkbass E. B., Piskin E.: *J. Appl. Polym. Sci.* 1996, **61**, 1439.
- [51] Conway B. R., Eyles J. E., Alpar H. O.: *J. Control. Release* 1997, **49**, 1. [52] Kassab A. C., Piskin E.: *J. Bioact. Compat. Pol.* 1999, **14**, 291. [53] Görner T., Gref R., Michenot D., Sommer F., Tran M. N., Dellacherie E.: *J. Control. Release* 1999, **57**, 259. [54] Mu L., Feng S.-S.: *J. Control Release* 2002, **80**, 129. [55] Jaiswal J., Gupta S. K., Kreuter J.: *J. Control. Release* 2004, **96**, 169. [56] Win K. Y., Feng S.-S.: *Biomaterials* 2005, **26**, 2713. [57] Liu M., Dong J., Yang Y., Yang X., Xu H.: *Eur. Polym. J.* 2005, **41**, 375. [58] Lee W., Parka J., Jung S., Yang C. W., Kim W.-U., Kim H.-Y., Park J.-H., Park J.: *J. Control. Release* 2005, **105**, 77. [59] Juni K., Nakano M., Kubota M.: *J. Control. Release* 1986, **4**, 25. [60] Koosha F., Müller R. H., Davis S. S., Davies M. C.: *J. Control. Release* 1989, **9**, 149.
- [61] Akhtar S., Pouton C. W., Notarianni L. J., Gould P. L.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1989, **41**, 5. [62] Piddubnyak V., Kurock P., Matuszowicz A., Głowala M., Fiszler-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa M., Krawczyk Z.: *Biomaterials* 2004, **25**, 2571. [63] Guidance for Industry Q3C Impurities: Residual Solvents 1997.