

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 615.014.22

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДИСПЕРГИРОВАНИЯ В ПРОТОЧНОМ РЕЖИМЕ

**Ю.М. Домнина[@], аспирант, С.А. Кедик, заведующий кафедрой,
В.В. Суслов, ведущий инженер, Е.А. Шняк, ведущий инженер,
С.С. Крюкова, студент**

*Кафедра биотехнологии и промышленной фармации,
Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий),
Москва, 119571 Россия*

[@]Автор для переписки, e-mail: domnina.yulia@mail.ru

Работа посвящена получению полимерных суспензий с использованием ультразвукового диспергирования в проточном режиме. Разработана конструкция установки на базе проточного ультразвукового диспергатора российского производства. Показана применимость данной установки для получения водных дисперсий полимерных микро- и наночастиц методом одностадийного эмульгирования с последующей экстракцией/испарением растворителя. Изучено влияние параметров процесса диспергирования на характеристики получаемых суспензий. Средний размер полученных частиц и распределение частиц по размерам оценивали с помощью лазерного анализатора Delsa Nano S, Beckman Coulter (США). Показана зависимость среднего диаметра частиц суспензий от концентрации стабилизатора и изменения скорости подачи фаз. При использовании в качестве стабилизатора поливинилового спирта в диапазоне концентраций от 0.5 до 2% средний размер частиц составил от 30 до 400 нм, причем на характер распределения частиц по размерам влияют скорости подачи водной и органической фаз.

Ключевые слова: полимерные микрочастицы, ультразвуковое диспергирование, одностадийное эмульгирование, проточные системы, полимерные дисперсии.

PREPARATION OF POLYMERIC NANOPARTICLES BY FLOW ULTRASONIC EMULSIFICATION

Yu.M. Domnina[@], S.A. Kedik, V.V. Suslov, E.A. Shnyak, S.S. Kryukova

*Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies),
Moscow, 119571 Russia*

[@]Corresponding author e-mail: domnina.yulia@mail.ru

The work is dedicated to the production of polymer suspensions using ultrasonic dispergation in a flow mode. An apparatus was designed on the basis of a Russian flow ultrasonicator. The applicability of this apparatus for obtaining aqueous dispersions of polymeric micro- and nanoparticles by means of one-step emulsification followed by solvent extraction / evaporation was demonstrated. The influence of the process parameters on the characteristics of the obtained suspensions was studied. The particle size distribution and the average size of the resulting particles were evaluated by using Delsa Nano S, Beckman Coulter laser analyzer (USA). The dependence of the average diameter of the suspension particles on the stabilizer concentration and on the change of the phases feed rate was shown. When polyvinyl alcohol was used as a stabilizer in the concentration range 0.5–2%, the average particle size was 30–400 nm. The feed rates of the aqueous and organic phases affect the nature of the particle size distribution.

Keywords: polymeric microspheres, ultrasonic flow emulsification, one-step emulsification, flow systems, polymer dispersion.

Введение

Интерес к применению полимерных микро- и наночастиц в качестве носителей активных веществ для создания пролонгированных лекарственных форм и препаратов адресной доставки постоянно увеличивается.

Одним из способов получения полимерных суспензий микро- и наночастиц является метод экстракции/испарения растворителя [1], который включает следующие стадии: получение раствора полимера, эмульгирование этого раствора водным раствором ПАВ, удаление растворителя. Получение полимерных суспензий осуществляют как в периодическом, так и в непрерывном режимах, в качестве диспергирующих устройств используют лопастные мешалки, гомогенизаторы и ультразвуковые диспергаторы. Размер полимерных частиц в полимерных дисперсиях находится в интервале от 100 нм до 100 мкм [2].

Наиболее часто ультразвуковое диспергирование органических растворов полимеров в водных средах проводят в периодическом режиме, при этом полимерные суспензии имеют широкое распределение частиц по размерам и средний диаметр 1–5 мкм [3–12]. В ряде работ было предложено использовать проточные ультразвуковые диспергаторы специальной конструкции, позволившие получить полимерные суспензии в непрерывном режиме со средним

размером частиц 1 мкм и узким распределением [13–15]. Такие решения являются перспективными для получения стерильных устойчивых суспензий и пригодными для их внедрения в промышленность.

В работе представлены данные по получению полимерных суспензий методом одностадийного диспергирования с использованием проточного ультразвукового диспергатора отечественного производства с последующей экстракцией/испарением растворителя.

Экспериментальная часть

Для получения дисперсий полимерных наночастиц в качестве полимера использовали сополимер молочной и гликолевой кислот – PLGA (75:25) Resomer RG 755 S производства Evonik Industries (Германия), органический растворитель – метилхлорид (ГОСТ 9968-86), стабилизатор – поливиниловый спирт, Polyvinyl Alcohol BF-08 производства Chang Chun Petrochemical Co. Ltd (Тайвань).

Для получения дисперсий полимерных наночастиц использовали установку (см. рис. 1 и 2), состоящую из ультразвукового проточного диспергатора МОД МЭФ 92 (ООО «МЭЛФИЗ-ультразвук», Россия), перистальтических насосов V 2015/YZ1515X (SHENCHEN Lab, КНР) и магнитной мешалки без подогрева РИТМ-01 (Аквилон, Россия).

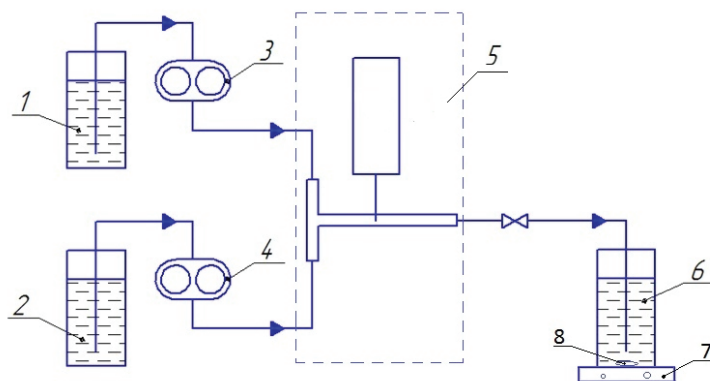


Рис. 1. Принципиальная схема установки для получения полимерных частиц на базе ультразвукового проточного гомогенизатора МОД МЭФ 92: 1 и 2 – емкости с исходными реагентами, 3 и 4 – перистальтические насосы, 5 – проточный ультразвуковой диспергатор, 6 – приемная емкость, 7 – магнитная мешалка, 8 – стержень магнитной мешалки.

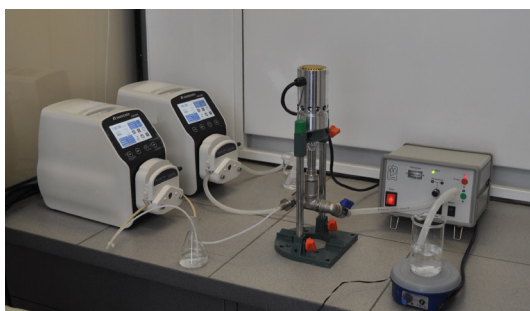


Рис. 2. Установки для получения полимерных частиц на базе ультразвукового проточного гомогенизатора МОД МЭФ 92.

Водные дисперсии полимерных наночастиц получали по следующей методике: водный раствор поливинилового спирта (ПВС) и органический раствор PLGA в хлористом метиле подавали с помощью насосов 3 и 4 в рабочую камеру проточного диспергатора 5, в которой происходило их смешение и обработка ультразвуком (мощность 600 Вт). Полученную дисперсию собирали в приемную емкость 6, установленную на магнитной мешалке 7, и выдерживали при перемешивании в течение 12-14 ч для полного удаления растворителя и затвердевания частиц.

Полученные дисперсии анализировали и оценивали средний размер частиц и распределение частиц по размерам с использованием лазерного анализатора частиц Delsa Nano S, Beckman Coulter (США).

Результаты и их обсуждение

Дисперсии наночастиц сополимера молочной и гликолевой кислот получали диспергированием раствора сополимера PLGA в водной фазе. На основании литературных данных была выбрана концентрация ПВС, равная 0.5% [15]. Концентрацию полимера выбирали в интервале значений 0.05–0.4% мас./мас., которая рекомендована для получения полимерных дисперсий биотехнологического применения. Предварительно изучили влияние концентрации сополимера в исходном растворе на средний диаметр частиц. Видно (табл. 1), что средний диаметр частиц изменяется несущественно и составляет 350.0 ± 17.5 нм. Для дальнейших исследований была выбрана концентрация PLGA в органической фазе 0.1% мас./мас.

Таблица 1. Зависимость среднего диаметра полимерных наночастиц от концентрации полимера при соотношении скоростей подачи (мл/мин) орг. фазы/вод. фазы 7:150

Параметры	Концентрация PLGA в органической фазе, % мас./мас.			
	0.05	0.1	0.2	0.4
Средний диаметр, нм	316.0 ± 15.8	386.0 ± 19.3	353.0 ± 17.6	328.0 ± 16.4

Средний диаметр и распределение частиц по размерам в полимерных суспензиях зависит от изменения скоростей подачи фаз и концентрации ПВС. При изменении концентрации ПВС в диапазоне от 0.5 до 2.0% образуются полимерные дисперсии со средним диаметром частиц от 30 до 400 нм (табл.

2, рис. 3). Увеличение скорости подачи органической фазы в выбранном для исследований диапазоне практически не влияет на средний диаметр частиц и их распределение по размерам. Во всех исследованиях частицы в полимерных суспензиях имели узкое распределение по размерам.

Таблица 2. Зависимость среднего диаметра полимерных наночастиц (нм) от концентрации стабилизатора и соотношения скоростей подачи фаз

Концентрация ПВС в водной фазе	Соотношение скоростей подачи (мл/мин) орг. фазы/вод. фазы		
	7:150	10:150	13:150
0.5%	394.4 ± 19.7	304.2 ± 15.2	260.0 ± 13.0
1.0%	99.5 ± 4.9	142.7 ± 7.1	108.0 ± 5.4
2.0%	81.0 ± 4.0	32.6 ± 1.6	50.0 ± 2.5

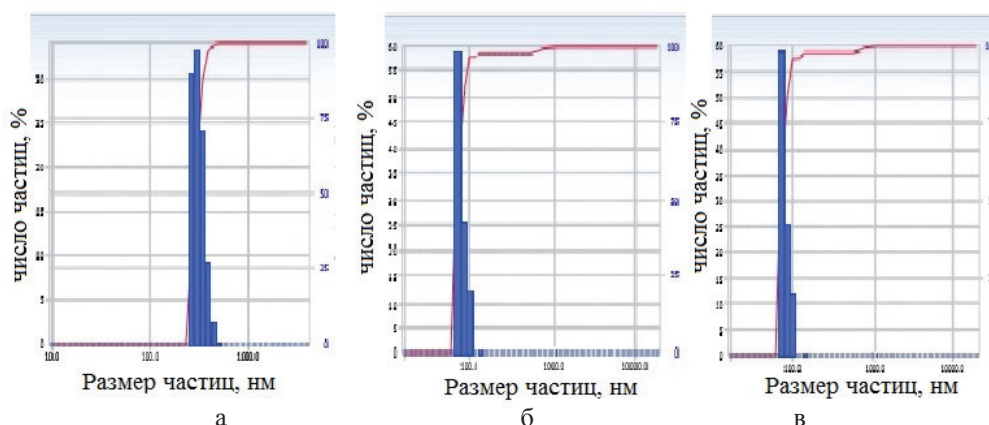


Рис. 3. Распределение частиц по размерам при разных концентрациях ПВС (соотношение скоростей подачи (мл/мин) орг. фазы/вод. фазы 7:150): а – 0.5% ПВС, б – 1.0% ПВС, в – 2.0% ПВС.

При использовании в качестве дисперсионной среды раствора ПВС с концентрацией 1.0% были получены полимерные дисперсии с размерами частиц в интервале от 100 до 150 нм (рис. 4), представляющие наибольший интерес в

качестве носителей лекарственных препаратов [11].

Изменение скорости подачи водной фазы от 150 до 220 мл/мин приводило к уменьшению среднего диаметра частиц от 300 до 30 нм (табл. 3, рис. 5).

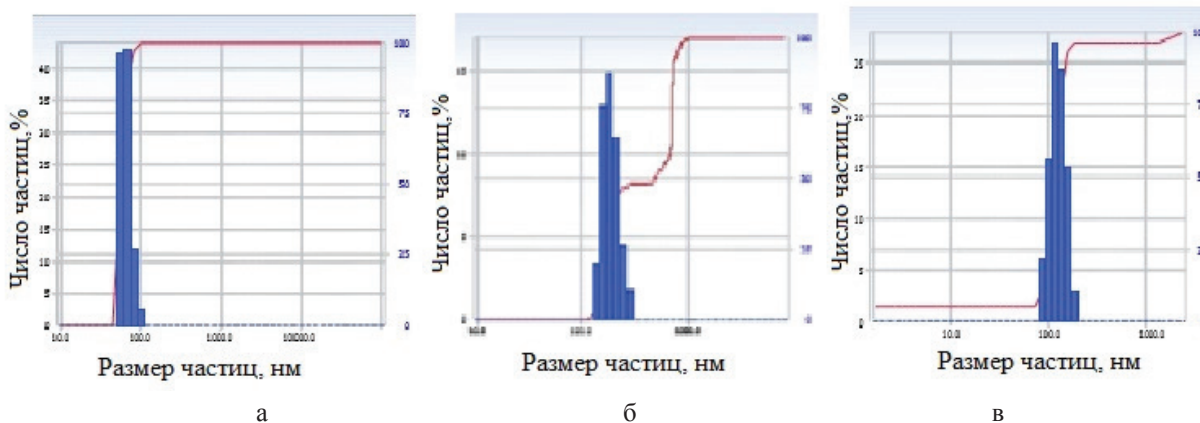


Рис. 4. Распределение частиц по размерам при диспергировании в 1% ПВС при разных соотношениях скоростей подачи (мл/мин) орг.фазы/вод.фазы: а – 7:150, б – 10:150, в – 13:150.

Таблица 3. Зависимость среднего диаметра полимерных наночастиц от соотношения скоростей подачи фаз

Параметры	Соотношение скоростей подачи (мл/мин) орг.фазы/вод.фазы		
	10:150	10:180	10:220
Средний диаметр частиц, нм	280.0 ± 14.0	170.0 ± 8.5	33.0 ± 1.6

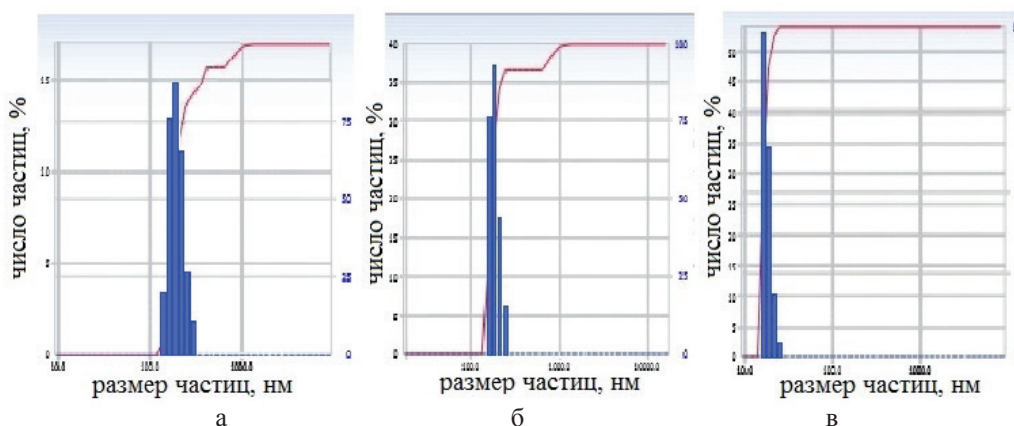


Рис. 5. Распределение частиц по размерам при диспергировании в 1% ПВС при разных соотношениях скоростей подачи (мл/мин) орг.фазы/вод.фазы: а – 10:150, б – 10:180, в – 10:220.

Заключение

Ультразвуковое диспергирование органических растворов полимеров в водных средах в проточном (непрерывном) режиме позволило получить полимерные суспензии с узким распределением частиц по размерам и средним диаметром частиц, в зависи-

мости от состава органической и водной фаз и скоростей их подачи, в диапазоне от 30 до 400 нм.

Работа выполнена в рамках НИР кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий Московского технологического университета.

Список литературы:

1. Freitas S., Merkle H.P., Gander B. // *J. Control. Rel.* 2005. V. 102. № 2. P. 313–332.
2. Жаворонок Е.С., Кедик С.А. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии / под ред. проф. С.А. Кедика. М.: ЗАО «ИФТ», 2014. 480 с.
3. Петрова Е.А., Кедик С.А., Алексеев К.В., Блынская Е.В., Панов А.В., Суслов В.В., Тихонова Н.В. // *Хим.-фарм. журнал.* 2014. Т. 48. № 1. С. 50–53.
4. Тхань Там Нгуен Тхи, Кедик С.А., Суслов В.В., Шняк Е.А., Ворфоломеева Е.В., Никонорова Е.В. // *Тонкие химические технологии.* 2015. Т. 10. № 4. С. 27–31.
5. Richards W.T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1929. V. 51. № 6. P. 1724–1729.
6. Bondy C., Söllner K. // *Trans. Faraday Soc.* 1935. V. 31. P. 835–843.
7. Campbell H., Long C.A. // *Pharm. J.* 1949. V. 109. № 4476. P. 127.
8. Маа Y.F., Hsu C.C. // *Pharm. Developm. & Technol.* 1999. V. 4. № 2. P. 233–240.
9. Behrend O., Ax K., Schubert H. // *Ultrasonics Sonochem.* 2000. V. 7. № 2. P. 77–85.
10. Gaikwad S.G., Pandit A.B. // *Ultrasonics Sonochem.* 2008. V. 15. № 4. P. 554–563.
11. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. *Фармацевтическая нанотехнология: учебное пособие* / под ред. проф. С.А. Кедика. М.: ЗАО «ИФТ», 2016. 544 с.
12. Петрова Е.А., Кедик С.А., Алексеев К.В., Блынская Е.В., Панов А.В., Суслов В.В., Тихонова Н.В. // *Вестник МИТХТ.* 2013. Т. 8. № 2. С. 58–63.
13. Freitas S., Rudolf B., Merkle H.P., Gander B. // *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* 2005. V. 61. № 3. P. 181–187.
14. Лузгин В.И., Шестовских А.Е., Петров А.Ю., Коптыков А.С. Ультразвуковые резонансные излучатели для технологий получения нанодисперсных эмульсий и суспензий // *Актуальные проблемы энергосберегающих электротехнологий АПЭЭТ-2014: сб. научных трудов.* Екатеринбург: УрФУ, 2014. С. 72–77.
15. Freitas S., Hielscher G., Merkle H.P., Gander B. // *Ultrasonics Sonochem.* 2006. V. 13. № 1. P. 76–85.

References:

1. Freitas S., Merkle H.P., Gander B. *J. Control. Rel.* 2005. V. 102. № 2. P. 313–332.
2. Zhavoronok E.S., Kedik S.A. *Polymer Microparticles for Medicine and Biology.* Ed. by prof. S.A. Kedik. M.: ЗАО «ИФТ», 2014. 480 p. (in Russ.).
3. Petrova E.A., Kedik S.A., Alekseev K.V., Blynskaya E.V., Panov A.V., Suslov V.V., Tikhonova N.V. *Khim.-farm. zhurnal (Chemical Pharmaceutical Journal).* 2014. V. 48. № 1. P. 50–53.
4. Tkhan' Tam Nguen Tkhi, Kedik S.A., Suslov V.V., Shnyak E.A., Vorfolomeeva E.V., Nikonorova E.V. *Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies).* 2015. V. 10. № 4. P. 27–31. (in Russ.).
5. Richards W.T. *J. Amer. Chem. Soc.* 1929. V. 51. № 6. P. 1724–1729.
6. Bondy C., Söllner K. *Trans. Faraday Soc.* 1935. V. 31. P. 835–843.
7. Campbell H., Long C.A. *Pharm. J.* 1949. V. 109. № 4476. P. 127.
8. Maa Y.F., Hsu C.C. *Pharm. Developm. & Technol.* 1999. V. 4. № 2. P. 233–240.
9. Behrend O., Ax K., Schubert H. *Ultrasonics Sonochem.* 2000. V. 7. № 2. P. 77–85.
10. Gaikwad S.G., Pandit A.B. *Ultrasonics Sonochem.* 2008. V. 15. № 4. P. 554–563.
11. Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaya E.V. *Pharmaceutical Nanotechnology.* Ed. by prof. S.A. Kedik. M.: ЗАО «ИФТ», 2016. 544 p. (in Russ.).
12. Petrova E.A., Kedik S.A., Alekseev K.V., Blynskaya E.V., Panov A.V., Suslov V.V., Tikhonova N.V. *Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies).* 2013. V. 8. № 2. P. 58–63. (in Russ.).
13. Freitas S., Rudolf B., Merkle H.P., Gander B. *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* 2005. V. 61. № 3. P. 181–187.
14. Luzgin V.I., Shestovskih A.E., Petrov A.Y., Koptyakov A.S. *Ultrasonic resonant transducer for technologies to produce dispersed emulsions and suspensions. / Actual problems of energy-saving electric technologies APEET-2014: collection of scientific papers.* Ekaterinburg: UrFU, 2014. P. 72–77 (in Russ.).
15. Freitas S., Hielscher G., Merkle H.P., Gander B. *Ultrasonics Sonochem.* 2006. V. 13. № 1. P. 76–85.