

## POLY( $\alpha$ -HYDROXYKYSELINY) JAKO NOSIČE LÉČIV

EVA ŠNEJDROVÁ a MILAN DITTRICH

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta  
v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie,  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
eva.snejdrova@faf.cuni.cz

Došlo 1.9.10, přijato 20.10.10.

Klíčová slova: biodegradabilní polyestery, plastifikace,  
degradace, léčivé přípravky

### Obsah

1. Úvod
2. Terminologie
3. Syntéza
4. Degradace
5. Plastifikace
6. Léčivé přípravky tvořené poly( $\alpha$ -hydroxykyselinami)
7. Závěr

### 1. Úvod

Polyestery (PES) patří mezi polymery běžně využívané v praxi. Jedná se zpravidla o sloučeniny aromatické; alifatické polyestery byly dlouho na okraji zájmu, a to především z důvodu jejich hydrolytické nestability. Až v 60. letech 20. století bylo navrženo použití alifatických polyesterů jako vstřebatelného šicího materiálu v chirurgii. Zájem se soustředil na biokompatibilní polymery odvozené od  $\alpha$ -hydroxykyselin, zvláště na homopolymery a kopolymery kyseliny mléčné a glykolové. V dnešní době mají tyto sloučeniny široké využití nejen v chirurgii, ortopedii, tkáňovém inženýrství a při formulaci léčivých přípravků, ale také při výrobě biodegradabilních předmětů s ekologickým akcentem.

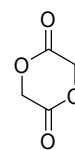
Produkty reakce  $\alpha$ -hydroxykyselin se vyznačují lineární architekturou řetězce. Polykondenzační reakcí  $\alpha$ -hydroxy-

kyselin s vícesytnými alkoholy je možno získat oligoestery a nízkomolekulární polyestery s větvenými molekulami, které mají oproti sloučeninám s lineární architekturou nižší viskozitu v tavenině či v roztoku. Kromě lepší zpracovatelnosti jsou výhodné také z hlediska kontinuálního průběhu degradace, který souvisí mimo jiné s výhodnější kinetikou uvolňování inkorporovaných léčivých látek.

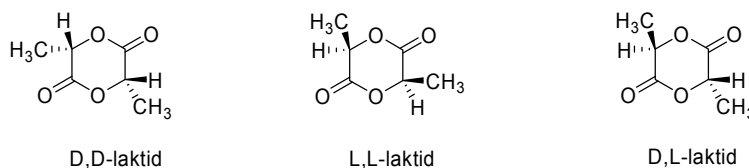
### 2. Terminologie

Polymer syntetizovaný polymerací za otevření laktónového kruhu glykolidu (obr. 1) se nazývá polyglykolid, produkt získaný polykondenzací kyseliny glykolové je poly(glykolová kyselina) (PGA). Složitější je situace v případě polymerů kyseliny mléčné (LA), kde je třeba odlišovat produkty odvozené od chirálně čisté kyseliny L-mléčné (PLLA) a jejího racemátu (PDLLA) (obr. 2). Statistické kopolymery kyseliny DL-mléčné a kyseliny glykolové se nazývají poly(laktidy-co-glykolidy), konvenčně se označují jako PLGA. V praxi se zpravidla vždy využívají produkty reakce ekvimolární směsi monomerů nebo cyklických dimerů kyseliny glykolové a kyseliny DL-mléčné či jejího cyklického laktónu. Kromě tohoto poměru polymerních jednotek je možno se setkat s kopolymery obsahujícími minoritní podíl kyseliny glykolové nebo glykolidu.

Možnosti exaktně charakterizovat větvené polymery jsou komplikovány nejen polydisperzitou molární hmotnosti, ale také heterogenitou větvení (jednotlivé molekuly mají různý stupeň a architekturu větvení). Tato skutečnost je významná zvláště u produktů polykondenzační reakce, při níž je růst molekuly doprovázen současným náhodným štěpením esterových vazeb.



Obr. 1. Glykolid



Obr. 2. Isomery laktidu

### 3. Syntéza

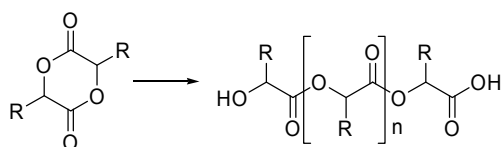
PES lze syntetizovat přímou katalytickou polykondenzací za sníženého tlaku, azeotropickou polykondenzací, polymerací v pevném stavu nebo polymerací za otevření kruhu<sup>1</sup>.

Přímou polykondenzací za přítomnosti katalyzátoru se za sníženého tlaku získá poly(mléčná kyselina) (PLA) s nízkou molární hmotností ( $M_w$ ), dosahující pouze několika desítek tisíc. Důvodem je tvorba molekul vody, která se z vysoce viskózní reakční směsi velmi těžko odstraňuje, a která posouvá rovnováhu směrem k hydroxykyselině. Další nevýhodou této syntézy je fakt, že není možno během reakce kontrolovat stereoregularitu, proto má také výsledný polymer horší mechanické vlastnosti. PES o vyšší  $M_w$  lze přímou polykondenzační metodou připravit za použití prepolymerů.

Zajímavou možností, jak získat vysokomolekulární PES, je jednostupňová azeotropická kondenzační polymerace za použití vysoce účinného katalyzátoru a vhodného azeotropického rozpouštědla. Reakční teplota musí být volena pod teplotou tání polymeru, aby se efektivně předcházelo depolymerizaci a racemizaci během polykondenzační reakce. Lze takto připravit vysoce čistou PLA o  $M_w$  nad 300 000 g mol<sup>-1</sup> (cit.<sup>2</sup>).

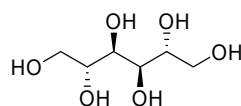
Při polymeraci v pevném stavu (solid state polymerisation – SSP) se vychází ze semikrystalického prepolymeru o relativně nízké  $M_w$ , který se zahřívá nad teplotu skelného přechodu a pod teplotu tání. Reakce v podstatě probíhá v amorfních částech polymeru, kde se nacházejí všechny reaktivní koncové skupiny. Teplota musí být dostatečně vysoká, aby ulehčila nárůstu řetězce polymeru, ale zároveň dostatečně nízká, aby nedocházelo k tání krystalické fáze. To by vyvolalo další vedlejší reakce, jako jsou např. cyklizace, tepelná, hydrolytická a oxidativní degradace polymeru<sup>3</sup>.

Polymerizace za otevření kruhu (ring-opening polymerisation – ROP) byla poprvé provedena roku 1932 Carothersem<sup>4</sup> a je používána pro přípravu PLLA o vysoké molární hmotnosti s vysokým stupněm stereoregularity. PLLA je syntetizována z laktidů, cyklických dimerů kyseliny mléčné, které se získávají z nízkomolekulárních oligomerů za vysoké teploty a nízkého tlaku v přítomnosti katalyzátorů (obr. 3). Polymerace laktidů za otevření kruhu může být klasifikována podle mechanismu a použitého

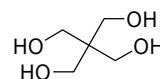


R=H, glykolid; R=CH<sub>3</sub>, laktid

Obr. 3. Schéma polymerace za otevření kruhu alifatických  $\alpha$ -hydroxykyselin



Obr. 4. Mannitol



Obr. 5. Pentaerythritol

iniciátoru jako aniontová, kationtová nebo koordinačně-insertní. Posledně jmenovaná metoda je nejrozšířenější. Jako katalyzátory se využívají zejména alkoxydy kovů (Mg, Sn, Ti, Zr, Zn)<sup>5</sup>.

Jako nosiče léčiv se velmi dobře uplatňují větvené polymery s nižší molární hmotností, a to zejména z důvodu kratší doby jejich degradace v délce řádově několika hodin až několika dnů. Větvené polyestery byly syntetizovány stupňovou kopolymerací ternárního systému složeného z ekvimolární směsi kyseliny glykolové a kyseliny DL-mléčné, doplněné větvicím monomerem různého typu a koncentrace, v důsledku čehož mají různý stupeň větvení a různou maximálně dosažitelnou molární hmotnost. Větvicí složkou jsou nejčastěji vícesytné alkoholy a cukry, jako je např. mannitol (obr. 4), pentaerythritol (obr. 5), glukosa nebo polyvinylalkohol.

Při stejné reaktivitě všech hydroxylů větvicího monomeru se předpokládala přímá závislost mezi koncentrací větvicí složky a stupněm větvení nosičů. Analýza polymerních nosičů léčivých látek gelovou permeační chromatografií (SEC) s on-line rozptylovým detektorem a viskozimetrem ukázala, že při použití 3 %, 5 % nebo 8 % mannitolu nebo dipentaerythritolu molární hmotnost nosičů s rostoucí koncentrací větvicí složky klesá. To je dáno vzrůstajícím přebytkem hydroxylů. Stupeň větvení nosičů, vyjádřený jako poměr hmotnostního průměru stanoveného pomocí konvenční gelové chromatografie,  $M_w$ (SEC) ke skutečné hodnotě  $M_w$  stanovené pomocí gelové chromatografie s mnohaúhlovým rozptylem světla,  $M_w$  (SEC-MALS), vzrůstá s rostoucí koncentrací dipentaerythritolu; při použití mannitolu naopak klesá (tab. I). Vysvětlením může být vyšší reaktivita primárních hydroxylů v molekule mannitolu vedoucí ke dvěma delším řetězcům na rozdíl od šesti rovnocenných hydroxylových skupin v molekule dipentaerythritolu s vyšší pravděpodobností vzniku pravidelnější šestiramenné hvězdicovité molekuly s polyolem jako větvicím bodem.

S cílem získat nosiče s vyšší molární hmotností byla při další syntéze snížena koncentrace dipentaerythritolu v reakční směsi (pouze 0,5 %, 1,0 % nebo 2,0 %) a ve funkci větvicí složky byly použity pentaerythritol a tripentaerythritol. Při analýze těchto nosičů byl stupeň větvení vyjádřen jako větvicí poměr  $g'$  stanovený jako poměr vnitřních viskozit větveného a lineárního polymeru při shodné molární hmotnosti (tab. II).

Tabulka I

Charakteristiky nosičů připravených při ekvimolárním poměru kyseliny glykolové a DL-mléčné a větvených mannitolem nebo dipentaerytritolem

Typ větvičího monomeru	Koncentrace [%]	$M_n$ [g mol <sup>-1</sup> ] <sup>a</sup>	$M_w$ [g mol <sup>-1</sup> ] <sup>b</sup>	$M_w(\text{SEC}) / M_w^c$
Mannitol	3	2600	3800	1,08
	5	1600	2200	1,36
	8	1400	1600	1,38
Dipentaerytritol	3	3600	5300	1,19
	5	1900	2300	1,04
	8	1400	1700	0,94

<sup>a</sup> Číselně střední molární hmotnost, <sup>b</sup> hmotnostně střední molární hmotnost, <sup>c</sup> stupeň větvení vyjádřený jako poměr hmotnostního průměru stanoveného pomocí konvenční SEC,  $M_w(\text{SEC})$ , ke skutečné hodnotě stanovené pomocí SEC-MALS (lineární PLGA má hodnotu 1,5)

Tabulka II

Charakteristiky nosičů připravených při ekvimolárním poměru kyseliny glykolové a DL-mléčné a větvených penta-, dipenta- nebo tripentaerytritolem

Typ větvičího monomeru	Koncentrace [%]	$M_n$ [g mol <sup>-1</sup> ] <sup>a</sup>	$M_w$ [g mol <sup>-1</sup> ] <sup>b</sup>	$g'^c$
Pentaerythritol	1	4200	8400	0,59
	3	8700	12700	0,33
	5	2200	2700	0,61
Dipentaerythritol	0,5	2200	4000	0,70
	1	2500	5700	0,58
	2	4300	6600	0,52
Tripentaerythritol	1	3800	15200	0,42
	3	7900	20600	0,31
	5	5800	11900	0,34

<sup>a</sup> Číselně střední molární hmotnost, <sup>b</sup> hmotnostně střední molární hmotnost, <sup>c</sup> poměr vnitřních viskozit větveného a lineárního polymeru při shodné molární hmotnosti (lineární PLGA má  $g'=1,0$ )

#### 4. Degradace

Alifatické  $\alpha$ -hydroxykyseliny degradují mechanismem hydrolyzy nestabilních esterových vazeb v polymerním řetězci. Ve vodném prostředí v podmínkách *in vitro* nebo *in vivo* dochází k penetraci vody do polymerního tělesa, a ta přednostně atakuje chemické vazby v amorfni fázi polymeru. Nastává náhodné štěpení řetězců za podstatného snížení molární hmotnosti, u vysokomolekulárních polyesterů v této fázi ještě bez úbytku hmotnosti polymerního tělesa. V další fázi, nazývané eroze, je snížení molární hmotnosti doprovázeno výrazným snížením hmotnosti tělesa a tvoří se ve vodě rozpustné oligomerní a monomerní produkty, které difundují k povrchu tělesa.

U větších těles, s rozměry řádově milimetry až centimetry (např. u implantátů), dochází při výrazném snížení hodnoty pH nově vzniklými karboxyly k urychlené autokatalytické hydrolyze přednostně v centrální části tělesa. Se zmenšováním tělesa tento jev zaniká, protože se zkracuje difuzní dráha pro únik ve vodě rozpustných oligoesterů. Paradoxně může být degradace malých částic pomalejší než degradace velkých těles<sup>6</sup>. S klesající molární hmotností polymerního nosiče se při degradaci uplatňuje mechanismus hydrolyzy od koncových hydroxylových skupin, tzv. backbiting. Při fyziologickém pH dochází k hydrolyze předposlední esterové vazby od koncového hydroxyly. Odtrhne se dimer pravděpodobně ve formě cyklického laktidu nebo glykolidu, který je poté hydrolyzován na ky-

selinu<sup>7</sup>. Kyselina L-mléčná vstupuje do citrátového cyklu, kde je metabolizována a z těla eliminována ve formě oxidu uhličitého a vody. Kyselina glykolová je z větší části z těla exkretována, v menším podílu vstupuje do citrátového cyklu<sup>8</sup>. Proces degradace oligoesterů se významně zpomalí esterifikací koncových hydroxylů monokarboxylovými kyselinami, což je zohledněno u některých komerčně dostupných produktů. Tyto modifikované polyestery jsou vhodné např. v tkáňovém inženýrství nebo jako technicky využitelné materiály. Při formulaci léčivých přípravků význam nemají.

Degradace probíhající v celém objemu polymerního tělesa se nazývá homogenní degradace (bulk degradation); tehdy je rychlost penetrace vody do polymerního tělesa stejná nebo vyšší než rychlost difuze rozpustných degradačních produktů z polymerního tělesa. Pokud je rychlost penetrace vody pomalejší než tvorba a difuze rozpustných degradačních produktů, jedná se o degradaci heterogenní (surface degradation)<sup>9</sup>.

Šicí materiály používané v medicíně a polymerní nosiče léčiv na bázi homopolymerů a kopolymerů kyseliny mléčné a glykolové jsou rozkládány mechanismem homogenní degradace. Celková doba degradačního procesu závisí na molární hmotnosti, stupni krystalinity, tvaru a velikosti tělesa z PES a fyzikálně-chemických vlastnostech prostředí. Může trvat řádově od několika dnů až po několik let.

Biodegradace nosičů se nejčastěji testuje v izotonickém fosfátovém pufru s pH 7,4 při 37 °C. Ve stanovených časových intervalech se testovaný vzorek vyjme z pufru, promyje a vysuší ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Z původní hmotnosti vzorku, hmotnosti v nabotnalém stavu a hmotnosti vysušeného vzorku se vypočítá stupeň botnání ( $I$ ) a stupeň eroze ( $2$ ).

$$B = \frac{m_b - m_s}{m_s} \times 100 \quad (1)$$

$$E = \frac{m_0 - m_s}{m_0} \times 100 \quad (2)$$

kde  $B$  [%] je stupeň botnání,  $m_b$  [g] hmotnost vzorku po vylití pufru,  $m_0$  [g] hmotnost původní navážky vzorku,  $m_s$  [g] hmotnost vzorku po vysušení.

Botnání je děj, který probíhá relativně rychle. Nedošahuje rovnovážného stavu, jelikož je současně doprovázen degradací. Hodnoty stupně botnání se pohybují od několika procent u semikrystalické PLLA po několik stovek až tisíc procent u amorfni PDLLA nebo PLGA. Při stejné molární hmotnosti mají větvené polyestery nižší hodnoty stupně botnání než polyestery lineární.

Polydisperzita, stupeň větvení a krystalinita jsou parametry, které značně ovlivňují erozi. Polydisperzní produkty polykondenzační reakce erodují relativně kontinuálně, protože malé molekuly fungují jako plastifikátor. Rovněž u větvených oligomerních sloučenin je průběh eroze ply-

nulejší než u lineárních, což je výhodné v případě medikovaných systémů. Těleso ze semikrystalické PLLA se v určitém stádiu degradačního procesu náhle dezintegruje na malé krystalické fragmenty. Důsledkem je zpravidla z farmakokinetického hlediska nežádoucí rychlé a nestandardní uvolnění velkého podílu inkorporovaného léčiva.

## 5. Plastifikace

Hlavní funkcí plastifikátoru je zlepšení zpracovatelnosti, snížení křehkosti a zvýšení mechanické odolnosti polymeru. Plastifikátory solvatují celé molekuly i funkční skupiny polymeru, dochází k zvětšení vzdálenosti mezi molekulami, čímž se částečně snižuje reaktivita a oslabují se intermolekulární síly. Dochází k výraznému snížení teploty skelného přechodu a teploty tečení, snížení krystalinity a zmenšení krystalů. V chemickém průmyslu se používá velké množství různých plastifikátorů, ale pouze několik jich je schváleno pro farmaceutické použití.

Systémy tvořené plastifikovaným polymerem jsou díky nižší viskozitě lépe aplikovatelné, mají zlepšené difuzivní vlastnosti, u membránových systémů se plastifikací rovněž modifikuje propustnost polymerní membrány pro plyny, rozpouštědla a léčivé látky, v matricových systémech se zabrání tvorbě pórů, zvýší se stabilita a zlepší dispergace částic<sup>10</sup>.

Plastifikátor jako složka polymerního systému není jednoznačně definován. Ve funkci plastifikátoru jsou používána např. tekutá léčiva nebo kapaliny s potenciálním farmakodynamickým účinkem<sup>11</sup>. Plastifikátory mohou být s polymerem mísitelné i nemísitelné, hydrofilní i lipofilní, nízkomolekulární či vysokomolekulární sloučeniny. Důvodem dobré rozpustnosti polyesterů alifatických hydroxykyselin v nízkomolekulárních plastifikátorech, jako je např. tributylcitrát nebo triacetin, jsou polární interakce mezi esterovými skupinami plastifikátoru a polymeru. Potenciální nevýhodou hydrofilních plastifikátorů je jejich uvolňování z polymerní soustavy při kontaktu s fyziologickými tekutinami. Dochází ke změně difuzivních parametrů systému, a tím ke změně kinetiky uvolňování léčiva. Lipofilní plastifikátory zůstávají v soustavě, a tím zajišťují standardní podmínky v celém průběhu uvolňování léčiva<sup>12</sup>. Plastifikátory by neměly být příliš těkavé, aby nedocházelo k jejich vyprcháání při zvýšené teplotě během zpracování nebo při uchovávání.

Ve farmaceutické technologii se jako plastifikátory používají málo těkavé estery s molární hmotností 200 až 400 g mol<sup>-1</sup> a teplotou varu 300–400 °C, diestery odvozené buď od dikarboxylových kyselin (např. kyseliny sebakové, kyseliny azealové), nebo od ethylenglykolu či propylenglykolu, triestery odvozené od kyseliny fosforečné, citronové (tributylcitrát, triethylcitrát)<sup>13</sup> nebo glycerolu (triacetin, tributyrin). Funkci plastifikátoru má rovněž strukturální voda ve zbotnalém polymeru. Správný výběr typu a koncentrace plastifikátoru zajišťuje požadovaný průběh a dobu degradace polymerního nosiče a uvolňování inkorporovaného léčiva.

## 6. Léčivé přípravky tvořené poly( $\alpha$ -hydroxykyselinami)

V současnosti existují tři základní typy biodegradabilních polymerních systémů pro parenterální (injekční a implantační) aplikaci léčiv: tuhé implantáty, částicové systémy a implantáty *in situ*. Výhodou tuhých implantátů je dobře kontrolovatelný výrobní proces a reprodukovatelný profil uvolňování léčiva, nevýhodou je způsob aplikace vyžadující obvykle chirurgický zákrok incizí. Mikročásticové systémy mohou být aplikovány běžnými injekčními jehlami, bohužel výrobní proces je často složitý, obtížně kontrolovatelný i standardizovatelný a často ekonomicky náročný. V případě nežádoucích reakcí není možné aplikovaný přípravek z těla odstranit. Implantáty *in situ* tvořené degradabilním polymerem rozpuštěným spolu s léčivem v biokompatibilním rozpouštědle se aplikují injekčně. Při kontaktu s tělními tekutinami dojde po difuzi rozpouštědla do tkáně k solidifikaci systému a vytvoření tuhého implantátu, ze kterého se inkorporované léčivo uvolňuje zároveň s degradací nosiče.

Jako nosiče léčiv se v těchto systémech nejčastěji uplatňují homopolymery a kopolymery kyseliny mléčné a glykolové, do nichž se inkorporují léčiva používaná při léčbě nádorových onemocnění, drogové závislosti, infekcí, v antikoncepčních přípravcích, vakcínách, pro řízení uvolňování růstových hormonů v tkáňovém inženýrství. Vybrané komerčně dostupné přípravky uvádí tab. III.

Klíčovou úlohu při uvolňování léčivých látek z alifatických  $\alpha$ -hydroxykyselin má průběh botnání a ero-

ze nosiče. Pokud nosič botná ve velkém rozsahu, probíhá uvolňování difuzí molekul nebo iontů léčiva, případně desorpce. Při nižším stupni botnání se projevují obstrukční efekty. Pokud nosič nebotná, průběh uvolňování se realizuje erozí povrchu a rozpouštěním polymerního tělesa. Při použití PLA nebo PLGA s vysokým obsahem LA je průběh uvolňování léčiva dvoufázový. Konstantní uvolňování léčiva nastává až po počáteční prodlevě (lag time), což je při aplikaci přípravku nevýhodou. Řešením může být mísení PLA s jinými polymery, jako například s polykaprolaktonem (PCL) nebo polyethylenglykolem (PEG), případně polyethylenoxidem (PEO). PCL je výhodný z hlediska snadné permeace léčiva, ale díky dlouhé době degradace se používá jen pro systémy s extrémně dlouhou dobou liberace léčiv. PEG nebo PEO se využívá ke zvýšení hydrofility alifatických polyesterů. Větvené oligoestery alifatických hydroxykyselin na rozdíl od lineárních mají relativně nízký stupeň botnání, což je při dostatečné rychlosti degradace výhodné.

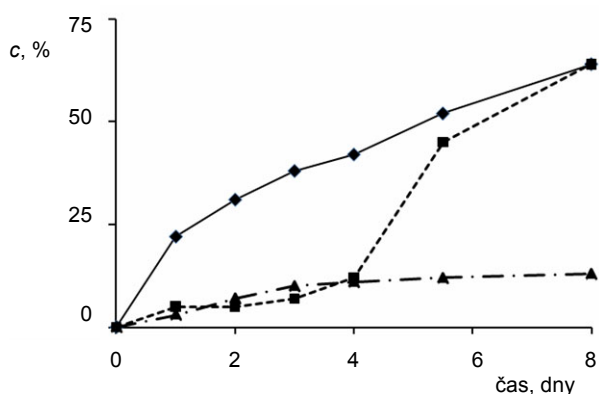
Na obr. 6 je *in vitro* uvolňování doxycyklinu z implantátů formovaných ze tří různých polyesterů rozpustitelných v *N*-methyl-2-pyrrolidonu. Nejpomaleji se doxycylin uvolňuje z relativně hydrofobního PCL. Při použití hydrofilní PLGA je patrná pomalejší počáteční fáze uvolňování, ke zrychlení dochází po úplné hydrataci nosiče. Vysoký podíl léčiva uvolněného za 24 h (tzv. jednodenní burst effect) je na počátku liberace doxycyklinu z PDLLA, poté následuje konstantní uvolňování léčiva<sup>14</sup>.

Tabulka III

Příklady komerčně dostupných léků založených na homopolymerech a kopolymerech kyseliny mléčné a glykolové

Název přípravku	Účinná látka	Léková forma	Nosič
Arestin	minocyklin	mikrosféry	PLGA
Atridox	doxycyklin	implantát <i>in situ</i>	PDLLA
Decapeptyl Depot	triptorelin	mikrotobolky	PLGA nebo PLA <sup>a</sup>
Eligard PFS	leuprolid	implantát <i>in situ</i>	PLGA (75:25)
Luprogel	leuprorelin	implantát <i>in situ</i>	PLGA (75:25)
Lupron Depot	leuprolid	mikročástice	PLA <sup>a</sup> nebo PLGA
Nutropin Depot	růstový hormon	mikročástice	PLGA
Profact Depot	buserelin	implantát	PLGA (75:25)
Prostap® SR, Prostap® 3	leuprorelin	mikročástice	PLGA
Risperidal Consta	risperidon	mikročástice	PLGA
Sandostatin LAR Depot	oktreotid	mikrosféry	PLGA-glukosa
Somatuline LA	lanreotid	mikročástice	PLGA
Suprecur MP	buserelin	mikročástice	PLGA
Trelstar LA, Depot	triptorelin	mikročástice	PLGA
Zoladex LA, Depot	goserelin	implantát <i>in situ</i>	PLA <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Výrobce nespecifikuje konfiguraci na asymetrickém uhlíku v PES



Obr. 6. *In vitro* uvolňování doxycyklinu o koncentraci *c* z implantátů Atrigel<sup>®</sup> tvořených různými polyestery; ◆ PDLLA, ■ PLGA, ▲ PCL

## 7. Závěr

Kopolymery kyseliny mléčné a glykolové jsou řadu let používány v medicíně jako vstřebatelný šicí materiál, orthopedické implantáty a nosiče v systémech s řízeným uvolňováním léčiv. Mají dobré mechanické vlastnosti, jsou čiré a dobře zpracovatelné, nevýhodou v některých aplikacích může být jejich křehkost. Širokému využití polyesterů alifatických  $\alpha$ -hydroxykyselin v oblasti obalové techniky, zemědělství, textilního průmyslu aj. brání dosud vyšší cena v porovnání s jinými polymery, jako je polyethylen, polystyren nebo polyvinylchlorid. Výzkum v oblasti degradabilních polyesterů je proto zaměřen na optimalizaci syntézy a vlastností polyesterů alifatických hydroxykyselin, především výběrem vhodných katalytických systémů.

Za účelem zlepšení vlastností se polyestery alifatických hydroxykyselin plastifikují klasickými či méně běžnými plastifikátory, nebo se mísí s jinými polymery. Těmito modifikacemi se rovněž získají polymerní nosiče léčiv zajišťující různou rychlost a průběh uvolňování inkorporovaných léčiv. Jako nosiče léčiv jsou výhodnější větvené kopolymery s nižším podílem kyseliny mléčné a s nižší molární hmotností. Na rozdíl od vysokomolekulárních lineárních struktur méně botnají a kontinuálně degradují, což vede k výhodnějšímu profilu uvolňování léčiva.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

### Seznam zkratek

MALS	multiangle light scattering – mnohauhlový rozptyl světla
$M_w$	hmotnostně střední molární hmotnost [ $\text{g mol}^{-1}$ ]
PCL	polykaprolakton
PDLLA	poly(DL-mléčná kyselina)
PE	polyethylen

PEG	polyethylenglykol
PEO	polyethylenoxid
PES	polyester
PGA	kyselina polyglykolová
PLA	poly(mléčná kyselina) bez specifikace konfigurace na asymetrickém uhlíku
PLLA	poly(L-mléčná kyselina)
PS	polystyren
PVC	polyvinylchlorid
ROP	ring-opening polymerisation – polymerizace za otevření kruhu
SSP	solid state polymerisation – polymerace v pevném stavu

### LITERATURA

- Gupta A. P., Kumar V.: *Eur. Polym. J.* 43, 4053 (2007).
- Ajioka M., Enomoto K., Suzuke K., Yamaguchi A.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 68, 2125 (1995).
- Moon S. I., Lee C. W., Taniguchi I., Miyamoto M., Kimura Y.: *Polymer* 42, 5059 (2001).
- Carothers W. H., Dorough G. L., Van Natta F. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 54, 761 (1932).
- Stolt M., Marcro A. S.: *Macromolecules* 32, 6412 (1999).
- Grizzi I., Garreau H., Li S., Vert M.: *Biomaterials* 16, 305 (1995).
- van Nostrum C. F., Veldhuis T. F. J., Bos G. W., Hennink W. E.: *Polymer* 45, 6779 (2004).
- Middleton J. C., Tipton A. J.: *Biomaterials* 21, 2335 (2000).
- Göpferich A.: *Biomaterials* 17, 103 (1996).
- Ljungberg N., Wesslén B.: *J. Appl. Polym. Sci.* 86, 1227 (2002).
- Wu Ch., McGinity J. W.: *Int. J. Pharm.* 177, 15 (1999).
- Siepmann J., Paeratakul O., Bodmeier R.: *Int. J. Pharm.* 165, 191 (1998).
- Labrecque L. V., Kumar R. R., Davé V., Gross R. A., McCarthy S. P.: *J. Appl. Polym. Sci.* 66, 1507 (1997).
- Dunn R.: *Drug Delivery Tech.* 3, 38 (2003).

**E. Šnejdrová and M. Dittrich** (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Poly( $\alpha$ -hydroxyacids) as Drug Carriers**

Biocompatible polymers derived from  $\alpha$ -hydroxyacids, in particular homopolymers and copolymers of lactic and glycolic acids, are widely used in surgery, tissue engineering and drug formulation. Their polycondensation with polyhydric alcohols yields degradable low-molecular-weight branched oligoesters. Polymer plasticizers improve processibility, decrease brittleness and impart mechanical endurance to the oligoesters. Out of many plasticizers used in polymers, only a few of them have been approved

for pharmaceutical applications. The type and amount of plasticizers influence the degradation time of polymers and thus the drug release. Biodegradable polyesters are currently used in parenteral drug delivery as solid implants, microparticles and *in-situ* implants. Homopolymers and

copolymers of lactic and glycolic acids are suitable drug carriers for the purpose in treatment of cancer, drug addiction, contraception and vaccination as well as for the controlled release of growth factors in tissue engineering.



JUBILEJNÍ 20. CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ KONFERENCE S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

## **APROCHEM 2011**

TECHNOLOGIE • ROPA • PETROCHEMIE • POLYMERY • BEZPEČNOST • PROSTŘEDÍ  
11. – 13. DUBEN 2011 • KOUTY NAD DESNOU • JESENÍKY • HOTEL DLOUHÉ STRÁNĚ

APROCHEM 2011 • PCHE • Na Dračkách 13, 162 00 Praha 6  
T/F: 220 518 698, M: 607 671 866 • E: pche@csvts.cz • www.aprochem.cz  
Připravuje PCHE s ČSPCH, ČSCH, ČSCH, VŠCHT Praha, SCHP ČR, ÚCHP AV ČR.

## **ODPADOVÉ FÓRUM 2011**

6. ROČNÍK ČESKO-SLOVENSKÉHO SYMPOSIA  
VÝSLEDKY VÝZKUMU A VÝVOJE PRO ODPADOVÉ HOSPODÁŘSTVÍ

**OZE 2011** • 2. konference **OBNOVITELNÉ ZDROJE ENERGIE**

13. – 15. DUBEN 2011 • KOUTY NAD DESNOU • JESENÍKY • HOTEL DLOUHÉ STRÁNĚ

Připravuje CEMC – České ekologické manažerské centrum, Jevanská 12, 100 31 Praha 10  
T: 274 784 447, 723 950 237 • F: 274 775 869 • E: symposium@cemc.cz • www.odpadoveforum.cz,  
E: info@oze2011.cz • www.oze2011.cz

**DOPROVODNÉ TECHNICKÉ VÝSTAVKY. FIREMNÍ PREZENTACE A LOGA**  
v tištěných materiálech a na CD ROM

1. Cirkulář v září 2010. Přihlášky přednášek do 15. 1. 2011. Plná znění do 15. 3. 2011.
  2. Cirkulář s Programem v únoru 2011. Přihlášky účasti budeme prosit do 25. 3. 2011.
- Plná registrace na jedné akci umožní volně účast na ostatních. Sledujte web a informujte své spolupracovníky a kolegy.

Zveme Vás k účasti, nabídnutí odborných příspěvků a těšíme se na společné setkání.