

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Polimery biodegradowalne w leczeniu gruźlicy Cz. II. Wymagania i charakterystyka materiałów

Monika Budnicka¹⁾, Agnieszka Gadomska-Gajadur¹⁾, Paweł Ruśkowski^{1),*)}, Ludwik Synoradzki¹⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2018.1.1

Streszczenie: Artykuł stanowi część II przeglądu literaturowego dotyczącego zastosowań polimerów biodegradowalnych w leczeniu gruźlicy. Scharakteryzowano wybrane biodegradowalne polimery wykorzystywane w medycynie, również w systemach kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej (DDS). Opisano ich właściwości, metody syntezy i wymagania, które muszą spełniać w określonych zastosowaniach. Ze względu na skuteczność w systemach DDS, wskazano na ich potencjalne wykorzystanie jako nośniki polimerowe substancji przeciwgruźliczych.

Słowa kluczowe: polilaktyd, polikaprolakton, poliglikolid, polihydroksyalkanoiany, polibezwodniki, poliortoestry.

Biodegradable polymers for the treatment of tuberculosis Part II. Requirements and characteristics of materials

Abstract: In the second part of the literature review, the selected biodegradable polymers used in medicine, including drug delivery systems (DDS), were characterized in terms of their properties, methods of synthesis and requirements specific to the particular applications. Due to their effectiveness in DDS systems, a potential use of biodegradable polymers as polymer carriers of antitubercular substances was indicated.

Keywords: polylactide, polycaprolactone, polyglycolide, polyhydroxyalkanoates, polyanhydrides, polyorthoesters.

POLIMERY DO ZASTOSOWAŃ MEDYCZNYCH

Polimery syntetyczne, biopolimery i ich modyfikowane pochodne znajdują powszechne zastosowanie w medycynie i farmacji jako: środki farmakologiczne, substancje

krwiozastępcze, nośniki leków, substancje pomocnicze, nici chirurgiczne, implanty, stenty, a także materiały opakowaniowe substancji leczniczych. Polimery użyte w postaci leku umożliwiają dostarczenie substancji aktywnej do wybranych tkanek i komórek, jak również dozowanie leku z określoną farmakokinetyką. Rolę materiałów polimerowych w systemach kontrolowanego uwalniania substancji czynnej (ang. *drug delivery systems*, DDS) opisano w Cz. I^{*)} artykułu. Scharakteryzowano formy terapeutyczne DDS, m.in. nanosfery, nanokapsułki, implanty, porównano też metody ich wytwarzania [1]. Ważny kierunek badań stanowi chemia biokompatybilnych

¹⁾ Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, Laboratorium Procesów Technologicznych, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa.

^{*)} Autor do korespondencji:

e-mail: pawel.ruskowski@ch.pw.edu.pl

^{**) Polimery, 2017, 62, 711.}

i biodegradowalnych związków wielkocząsteczkowych, które wprowadzone do organizmu z substancją leczniczą są metabolizowane do produktów nietoksycznych, łatwo usuwanych z organizmu [2].

Wymagania stawiane polimerom stosowanym w medycynie

Produkcja polimerów biomedycznych oraz sprzedaż wyrobów i urządzeń medycznych podlega ścisłym regulacjom prawnym [3–5]. W procesie projektowania urządzenia medycznego należy uwzględnić rodzaj materiału, geometrię produktu, sposób produkcji, warunki użytkowania (temperatura, czynniki chemiczne, odporność chemiczna, obciążenia mechaniczne), proces sterylizacji. Wymienione czynniki są wzajemnie zależne. Podstawowe, niezbędne wymagania określone w procedurze zatwierdzania wyrobów medycznych to ich nietoksyczność, sterylność i efektywność (tj. wytrzymałość, funkcjonalność, wydajność) oraz biogodność. Cechą pożądaną jest biodegradowalność (rozkład w organizmie) [6].

Biokompatybilność polimeru oznacza, że nie wywołuje on odpowiedzi immunologicznej organizmu [7]. Materiały polimerowe nie mogą działać kancerogennie, ani teratogennie, wywoływać reakcji alergicznych i stanów zapalnych. Powinny się rozkładać do nietoksycznych, łatwo usuwanych z organizmu produktów.

Materiały o potencjalnym zastosowaniu medycznym bada się pod względem cytotoksyczności (wpływu uwalnianych związków na komórki), wywoływania uczuleń (określenie reakcji alergicznej lub nadwrażliwości tkanek w kontakcie z tworzywem) lub ostrego zatrucia systemowego (badanie toksyczności ekstraktów po iniekcji do organizmu), co jest szczególnie istotne w przypadku implantów. Ocenie podlega również genotoksyczność, tzn. wywoływanie wad genetycznych przez materiał podawany w postaci ekstraktów oraz hemokompatybilność, czyli zgodność materiałów i ich ekstraktów z krwią i składnikami kości. Dodatkowo przeprowadzone testy obejmują wpływ materiałów na płodność człowieka oraz ich potencjalne działanie kancerogenne.

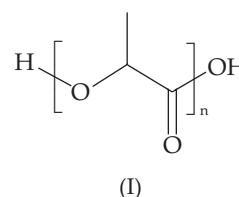
Wybrane rodzaje polimerów biodegradowalnych o potencjalnym zastosowaniu w systemach DDS

Opisano poliestry powszechnie stosowane w medycynie, również w systemach kontrolowanego uwalniania substancji czynnej (DDS) [8–10]. Polimery te są skuteczne w systemach DDS, mogą więc być użyteczne również jako nośniki substancji przeciwgruźliczych [1].

Polilaktyd

Polilaktyd [wzór (I)] jest termoplastycznym, całkowicie biodegradowalnym i biogodnym poliestrem alifatycznym o korzystnych właściwościach mechanicznych [11–14]. Łańcuch polilaktydu, w którym wszystkie jed-

nostki powtarzalne mają konfigurację L to poli-L-laktyd (PLLA), konfigurację D – poli-D-laktyd (PDLA), natomiast w poli-D,L-laktydzie (PDLLA) jednostki o konfiguracji D i L występują w łańcuchu w określonym stosunku (ułożenie blokowe, naprzemienne) [15]. Temperatura zeszklenia PLLA i PDLA wynosi 55–65 °C, a PDLLA – 59 °C, natomiast temperatura topnienia PLLA 179–183 °C. Rozpuszczalność polilaktydu zależy od jego ciężaru cząsteczkowego i stopnia krystaliczności. PLA rozpuszcza się w dioksanie, furanie, rozpuszczalnikach chlorowanych i fluorowanych, acetonie, pirydynie, tetrahydrofuranie, ksylenie, dimetyloformamidzie, dimetylosulfotlenku, a nie rozpuszcza się w wodzie, alkoholach, glikolach oraz węglowodorach.



Podstawową jednostką budującą PLA jest kwas mlekowy (2-hydroksypropanowy) powstający w wyniku bakteryjnej fermentacji skrobi i innych łatwo dostępnych węglowodanów pochodzących z kukurydzy, buraków cukrowych, trzciny cukrowej lub ziemniaków. Metodą tą można otrzymać oba optycznie czynne izomery kwasu mlekowego, L(+) lub D(-), w zależności od rodzaju bakterii. W przypadku syntezy chemicznej z półproduktów odnawialnych (aldehid octowy, etanol) lub półproduktów pozyskiwanych z węgla (acetylen) lub ropy naftowej otrzymuje się mieszaninę racemiczną izomerów kwasu mlekowego.

Polilaktyd wytwarza się dwiema metodami: polikondensacji kwasu mlekowego lub polimeryzacji z otwarciem pierścienia laktydu (ROP) [16, 17].

Właściwości polilaktydu oraz szybkość jego degradacji zależą od ciężaru cząsteczkowego polimeru i jego krystaliczności oraz składu stereochemicznego jednostek powtarzalnych i ich rozkładu wzdłuż łańcucha poliestru. Na degradację wpływają również warunki środowiskowe, takie jak temperatura i wilgoć.

Rosnące zainteresowanie PLA wynika z zastosowania do jego syntezy odnawialnych surowców pochodzenia roślinnego oraz zwiększającego się znaczenia biogodnych materiałów zdolnych do degradacji hydrolitycznej. PLA ulega biodegradacji w środowisku wodnym lub w otoczeniu o dużym stopniu wilgotności (degradacja hydrolityczna w fazie amorficznej i erozja próbki), niewielką podatność wykazuje natomiast na atak mikrobiologiczny (rozkład enzymatyczny). PLA rozkłada się do ditlenku węgla i wody.

Polilaktyd stosowano początkowo w systemach kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej. W terapii gruźlicy wykorzystano go do wytworzenia podawanych inhalacyjnie mikrocząstek zawierających izoniazyd

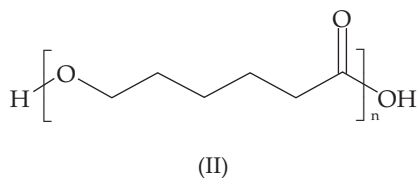
(INH), dzięki czemu zredukowano jego toksyczność [18]. Przedłużone uwalnianie INH z takiej postaci leku potwierdzono w badaniach na szczurach.

Polilaktyd używano również w hydrożelach, do produkcji śrub ortopedycznych, w inżynierii tkankowej. PLA sprawdził się też w leczeniu złamań. Zazwyczaj urządzenia metalowe utrzymują kości w miejscu, ale też przenoszą część naprężeń, w związku z tym nie leczą do końca, gdyż odbudowana kość jest słabsza. W przypadku PLA jego degradacja wpływa na zmniejszenie modułu elastyczności i obciążenie jest przenoszane na kość stopniowo. Nie ma też potrzeby operacyjnego usuwania implantu. Obecnie polilaktyd znajduje zastosowanie nie tylko w medycynie i farmacji, ale również w przemyśle włókienniczym oraz do wytwarzania samodegradujących opakowań. Pod względem właściwości mechanicznych PLA jest podobny do polistyrenu i poli(tereftalanu etylenu), może więc zastępować te tworzywa. Problemem jest jednak jego wysoka cena.

Poli(ϵ -kapolakton)

Polikaprolakton (PCL) [wzór (II)] to częściowo krystaliczny (stopień krystaliczności nie przekracza 69 %) alifatyczny, biogodny poliester, którego jednostką powtarzalną jest kwas 6-hydroksoheksanowy.

PCL wykazuje korzystne właściwości mechaniczne, łączy się z innymi polimerami, np. z poliwęglanami aromatycznymi, nitrocelulozą, poli(chlorkiem winylu). Właściwości mechaniczne, fizyczne i termiczne PCL zależą przede wszystkim od ciężaru cząsteczkowego i stopnia krystaliczności [19]. Zsyntetyzowano polikaprolaktony o średnim ciężarze cząsteczkowym w przedziale 530–630 000, temperaturze zeszklenia od -65 do -60 °C, temperaturze topnienia 56 – 65 °C i temperaturze degradacji 350 °C. W temperaturze pokojowej PCL dobrze rozpuszcza się w chloroformie, dichlorometanie, benzenie, toluenie, czterochlorku węgla, cykloheksanonie, nitrometanie, nie rozpuszcza się w rozpuszczalnikach polarnych jak woda, metanol.



Polikaprolakton otrzymuje się w wyniku polikondensacji kwasu 6-hydroksoheksanowego lub polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) ϵ -kapolaktonu [20]. Liczne mikroorganizmy są zdolne do utleniania cykloheksanolu do kwasu adypinowego. Na tej drodze powstaje ϵ -kapolakton i kwas 6-hydroksoheksanowy, co daje możliwość wytworzenia PCL ze źródeł odnawialnych. Przemysłowo ϵ -kapolakton uzyskuje się w wyniku utleniania cykloheksanonu kwasem nadoctowym.

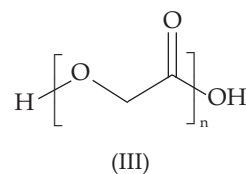
Biodegradowalny PCL degraduje w ciągu kilku miesięcy lub lat w zależności od stopnia krystaliczności, ciężaru

cząsteczkowego i warunków środowiska [21–23]. Wiele organizmów w stanie naturalnym całkowicie go rozkłada. Jako pierwsza degraduje faza amorficzna, co skutkuje wzrostem stopnia krystaliczności, podczas gdy średni ciężar cząsteczkowy pozostaje niezmienny. Następnie hydroliza wiązań estrowych fazy krystalicznej prowadzi do jego zmniejszenia. W podwyższonej temperaturze PCL degraduje głównie na końcach łańcucha, w niskiej – w sposób przypadkowy. Hydroliza PCL jest procesem autokatalitycznym, spowodowanym wydzielaniem się kwasów karboksylowych. Obecność enzymów również przyspiesza degradację PCL. Stwierdzono, że polikaprolakton może degradować enzymatycznie w środowisku naturalnym, natomiast nie degraduje enzymatycznie w żywym organizmie.

Polikaprolakton znajduje zastosowanie w medycynie do wytwarzania skafoldów w inżynierii tkankowej [24], długookresowych systemów dozowania leków (np. Capronor® – środek antykoncepcyjny), tymczasowych implantów ortopedycznych [25], implantów długookresowych [26] i nici chirurgicznych [27]. Wykorzystuje się go w stomatologii i ortodoncji do wypełniania kanałów korzeniowych (np. kompozycja Resilon®) [28]. Jest używany jako wypełniacz zamiast kwasu hialuronowego w medycynie estetycznej pod nazwą handlową Ellanse®. W obszarze techniki PCL jest używany do produkcji klejów, syntetycznej skóry, włókien, lakierów, poliuretanów itp.

Poliglikolid

Poliglikolid (PGA) [wzór (III)] to najprostszy poliester alifatyczny, którego jednostkę powtarzalną stanowi kwas glikolowy (hydroksoetanowy) [29]. Jest polimerem termoplastycznym, częściowo krystalicznym (45–55 %), o temperaturze zeszklenia 35 – 40 °C i temperaturze topnienia 225 – 230 °C. Wielkocząsteczkowy PGA nie rozpuszcza się w większości typowych rozpuszczalników (aceton, dichlorometan, chloroform, octan etylu, tetrahydrofuran). Polimery o mniejszych ciężarach cząsteczkowych rozpuszczają się w tych rozpuszczalnikach w ograniczonym zakresie.



PGA otrzymuje się w wyniku polikondensacji kwasu glikolowego lub polimeryzacji z otwarciem pierścienia glikolidu (dimer kwasu glikolowego). Możliwe jest również przeprowadzenie polimeryzacji w fazie stałej z halogenoocjanów oraz katalizowanej kwasami reakcji tlenku węgla z formaldehydem.

Polikondensacja kwasu glikolowego prowadzi do produktu o małym ciężarze cząsteczkowym. PGA wielkocząsteczkowy uzyskuje się na drodze polimeryzacji

glikolidu. Glikolid natomiast otrzymuje się z małącząsteczkowego PGA w wyniku reakcji „back-bitingu”, w której ogrzewa się polimer pod obniżonym ciśnieniem i odbiera destylat.

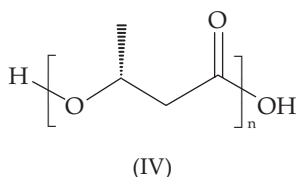
Proces biodegradacji poliglikolidu przebiega dwustopniowo. Początkowo następuje dyfuzja wody do obszarów amorficznych – powstają rozpuszczalny w wodzie monomer i oligomery atakujące następnie fazę krystaliczną. Łańcuch polimerowy hydrolizuje w sposób przypadkowy. Produkt hydrolizy stanowi nietoksyczny kwas glikolowy, włączany do cyklu kwasu cytrynowego w organizmie, skąd jest usuwany w postaci ditlenku węgla i wody lub wydalany z moczem [30–32].

Początkowo zastosowanie poliglikolidu ograniczała jego szybka degradacja w obecności wody. Jego kopolimery z laktydem lub kaprolaktonem są szeroko wykorzystywane jako bioresorbowalne nici chirurgiczne [33]. W badaniach *in vivo* zastosowanie kopolimeru PGA z laktydem umożliwiło przedłużone uwalnianie substancji przeciwwgruźliczych (ryfampicyna, izoniazyd, pyrazynamid, etambutol) [34, 35]. Z poliglikolidu wytwarza się też urządzenia wszczepiane do organizmu (płyty, pręty, śruby), używa się go w inżynierii tkankowej i w kontrolowanym dozowaniu leków.

Polihydroksyalkaniany

Polihydroksyalkaniany (PHA) są grupa optycznie czynnych poliestrów, zawierających kwasy (*R*)-3-hydroksyalkanowe jako jednostkę powtarzalną [36–38]. Powstają w wyniku bakteryjnej fermentacji cukrów i lipidów w obecności enzymu syntazy PHA. Ze względu na stereospecyficzność enzymu wszystkie jednostki powtarzalne mają konfigurację (*R*). Średni ciężar cząsteczkowy powstających PHA ($200 \cdot 10^3$ – $3000 \cdot 10^3$) zależy od rodzaju mikroorganizmu i warunków otoczenia [39]. PHA występują w postaci inkluzji wewnątrz komórek bakteryjnych, stanowiącej magazyn węgla i energii [40]. Łańcuchy PHA mogą się składać ze 150 różnych monomerów, które łączą się w różnych kombinacjach, dając materiały o bardzo różnych właściwościach [41]. Polimery te są termoplastami (mogą być elastomerami), ulegają biodegradacji, są odporne na działanie wody i nie pęcznieją pod jej wpływem. Są odporne na działanie rozpuszczalników i promieniowania UV.

Najbardziej powszechny PHA to poli(3-hydroksymaślan) (PHB) [wzór (IV)], produkowany przez różne mikroorganizmy występujące w naturze.



Do produkcji PHB stosuje się wyselekcjonowane szczepki bakterii glebowych. PHB jest izotaktyczny, stopień

krystaliczności PHB wyizolowanego z bakterii wynosi 55–80%. Co ciekawe, wewnątrz organizmu bakteryjnego PHB występuje w postaci amorficznej, nierozpuszczalnej w wodzie. Jego temperatura zeszklenia wynosi 4 °C, temperatura topnienia 180 °C, a właściwości mechaniczne są zbliżone do właściwości izotaktycznego polipropylenu.

Biodegradacja PHA zależy od wielu czynników związanych zarówno ze środowiskiem (wilgotność, pH, temperatura, zawartość składników odżywczych), jak i z samym polimerem (skład monomerów i ich rozmieszczenie w łańcuchu, krystaliczność, dodatki) [42, 43]. Degradacja zachodzi według mechanizmu erozji powierzchniowej (hydroliza enzymatyczna). Średni ciężar cząsteczkowy materiału pozostaje niezmienny. Wiele mikroorganizmów wytwarza enzymy zdolne do hydrolizy PHA do oligo- i monomerów.

PHB mogą być wykorzystane jako pokarm tylko w obecności odpowiednich mikro- i makroelementów, w określonych warunkach wilgotności oraz temperatury (warunki kompostowania częściowo panujące w glebie). Takie czynniki nie są charakterystyczne dla typowych warunków użytkowania produktów termoplastycznych, dlatego produkty z PHB mogą służyć przez wiele lat bez ryzyka ich degradacji.

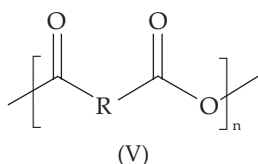
Początkowo PHA, zawierający jako monomer kwas γ -hydroksymaślowy (4-HB), stosowano w Europie i Japonii jako podskórny środek znieczulający, gdyż z powodzeniem przekraczał barierę krew-mózg, powodując uśpienie pacjenta w stanie stabilności układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono, iż 4-HB jest metabolitem wyizolowanym z tkanki mózgowej człowieka. Później polimer ten wykorzystywano w leczeniu narkolepsji [36].

Polihydroksyalkaniany stanowią materiał nici chirurgicznych, nitów, śrub, płytek kostnych, barier antyadhezyjnych, stentów, skafoldów, substytutów skóry, opatrunków i siatek chirurgicznych [44, 45]. Mogą być stosowane w systemach kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych. Obszar ten nie jest jednak dokładnie zbadany. W literaturze można znaleźć doniesienia o degradacji *in vivo* w organizmie szczura kopolimerów PHA [P(3HB-co-4HB)] i możliwości sterowania czasem uwalniania w wyniku zmiany budowy polimeru. PHA są również wykorzystywane w przemyśle chemicznym, elektrycznym, rolnym i samochodowym.

Polibezwodniki

Polibezwodniki [wzór (V)] opracowano specjalnie z myślą o systemach szybkiego dozowania leków i czynników biologicznych. W związku z tym szybko degradują i mają słabą wytrzymałość mechaniczną [46].

Wagowo średni ciężar cząsteczkowy polibezwodników wynosi od $5 \cdot 10^3$ do $300 \cdot 10^3$. Polimery te można podzielić na trzy klasy: alifatyczne, nienasycone i aromatyczne. Cząsteczki polibezwodników alifatycznych są liniowe lub rozgałęzione i mają budowę krystaliczną. Ich temperatura topnienia wynosi 50–90 °C. Są rozpusz-



czalne w węglowodorach chlorowanych. Degradują i są usuwane z organizmu w ciągu kilku tygodni.

Polibezwodniki nienasycone zawierają w łańcuchu dwa lub więcej wiązań wielokrotnych. Nie rozpuszczają się w większości rozpuszczalników organicznych.

W polibezwodnikach aromatycznych w łańcuchu polimeru znajdują się fragmenty z pierścieniem aromatycznym nadające makrocząsteczce właściwości hydrofobowe. Takie polibezwodniki mają budowę krystaliczną (temperatura topnienia powyżej 100 °C), w organizmie degradują bardzo powoli, co ogranicza ich zastosowanie w systemach dozowania leków. Szybkość biodegradacji takiego materiału można zwiększyć (zaprogramować) w wyniku modyfikacji na drodze kopolimeryzacji z pochodnymi alifatycznymi.

Polibezwodniki można syntetyzować różnymi metodami: kondensacji w stanie stopionym, kondensacji międzyfazowej, dehydrochlorowania, polimeryzacji z otwarciem pierścienia [47].

Znane są polibezwodniki zarówno biodegradowalne, jak i nieulegające degradacji. Polibezwodniki biodegradowalne mają wiązania bezwodnikowe w łańcuchu głównym. Ich hydroliza prowadzi do powstawania krótszych łańcuchów i całkowitej degradacji polimeru. W przypadku polimerów mających ugrupowania bezwodnikowe stanowiące grupy boczne (np. kopolimery bezwodnika maleinowego), hydroliza ugrupowań bezwodnikowych nie prowadzi do zmniejszenia ciężaru cząsteczkowego i degradacji polimeru. Mechanizm degradacji polega na erozji powierzchniowej, woda nie wnika do materiału, a polimer degraduje warstwa po warstwie. Przewidywalny profil rozpadu polibezwodników kwalifikuje je jako

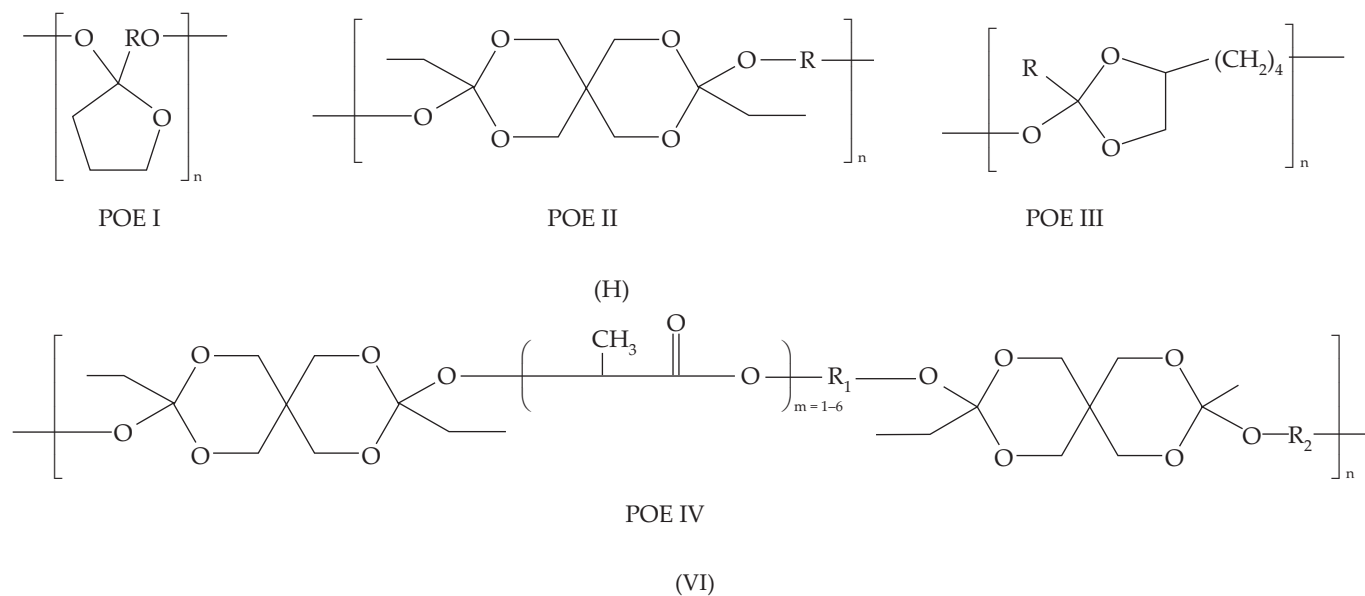
bardzo dobry system dozowania leku o czasie uwalniania sterowanym w wyniku doboru składu polimeru [48].

Materiały z polibezwodników umieszczone w organizmie nie wywołują reakcji zapalnych. Dzięki temu cieszą się sporym zainteresowaniem jako nośniki leków ukierunkowanych na działanie w różnych organach wewnętrznych, np. mózgu, kościach, naczyniach krwionośnych, oczach. Polibezwodniki wykorzystywane są jako nośniki leków aplikowanych w chorobach oczu, w chemioterapii i zwalczaniu nowotworów, do miejscowego znieczulenia, jako czynniki antyzakrzepowe, neuroaktywne, w doustnym podawaniu insuliny. Niestabilność hydrolityczna i ich mała wytrzymałość mechaniczna powodują jednak, że nie znajdują zastosowań technicznych.

Poliortoestry

Poliortoestry (POE) [wzór (VI)] to polimery ortoestrów, czyli związków organicznych zawierających trzy grupy alkoksylowe przyłączone do jednego atomu węgla. Hydrofobowe, degradujące powierzchniowo POE zaprojektowano specjalnie do wykorzystania w systemach dozowania leków [49].

Wiązania ortoestrowe są labilne hydrolitycznie, jednak cała makrocząsteczka jest na tyle hydrofobowa, że jej degradacja w środowisku wodnym przebiega bardzo wolno. Pożądaną cechą, oprócz podatności na erozję powierzchniową, jest łatwość sterowania szybkością degradacji, czułością na zmiany pH i temperaturą zeszklenia na drodze zmiany długości łańcucha użytego do syntezy diolu. Występują cztery generacje POE [wzór (VI)]. Produktem degradacji poliortoestrów I generacji (POE I) jest kwas 4-hydroksymasłowy. Polimery muszą być stabilizowane węglanem sodu, aby nie ulegały niekontrolowanej, autokatalizowanej reakcji hydrolizy. Taka podatność na hydrolizę wyklucza szersze wykorzystanie tych polimerów, początkowo stosowanych w leczeniu oparzeń, dostarczaniu antagonistów substancji narkotycznych i środków antykoncepcyjnych.



Poliortoestry II generacji (POE II) otrzymuje się w wyniku addycji dioli do diacetali ketenów. W zależności od długości łącznika (diolu) powstają polimery o różnych właściwościach, od lepkich cieczy po twarde ciała stałe. Mimo że w wyniku degradacji powstają produkty kwasowe, reakcja nie jest autokatalityczna. POE II są bardzo hydrofobowe, stabilne w warunkach fizjologicznych. Szybkość ich degradacji można zwiększyć, dodając kwasu, np. adypinowego. Proces degradacji trwa od kilku dni do kilku miesięcy.

Poliortoestry III generacji (POE III) charakteryzują się elastycznym szkieletem i półpłynną konsystencją w temperaturze pokojowej.

Poliortoestry IV generacji (POE IV) są modyfikacją POE II, w wyniku której jest możliwa kontrola szybkości erozji polimeru bez konieczności stosowania dodatków. POE IV otrzymuje się w wyniku addycji oligolaktydu lub oligoglikolidu do diacetali ketenów. Degradacja tego polimeru przebiega wielostopniowo. Początkowo następuje hydroliza segmentu estrowego i uwolnienie grup karboksylowych, ostatecznie – hydroliza ortoestru. Można sterować czasem degradacji w zakresie od kilku dni do kilku miesięcy (jest on funkcją długości fragmentów poliestrowych).

POE III, ze względu na biokompatybilność z modelem królika, używano rutynowo w leczeniu chorób oczu do podawania przeciwwzapalnego 5-fluorouracylu, zapobiegającego powstawaniu blizn (podanie do ciała szklistego oka). POE IV wywołują relatywnie mniejsze reakcje zapalne niż POE III. Zbadano ich działanie po podaniu podspojówkowym, dokomorowym, podtwardówkowym. POE wykorzystano również w znieczuleniu pacjentów po zabiegach chirurgicznych (kontrolowane uwalnianie bupiwakainy) i leczeniu zapalenia przyzębia [50, 51].

PODSUMOWANIE

Chemioterapia gruczycy jest długotrwała, a dostępne substancje przeciwgruczlicze niewystarczająco skuteczne (słabo przepuszczalne przez błony biologiczne, niestabilne) i wysoko toksyczne dla człowieka [1]. Zmiana postaci leków przeciwgruczliczych na systemy o kontrolowanym przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej, tj. DDS, pozwala na zwiększenie biodostępności leku (API) i poprawę skuteczności terapii [1].

Ważną rolę w różnorodnych systemach DDS odgrywa nośnik substancji aktywnej, nietoksyczny, niekumulujący się w organizmie, dostarczający API z określoną farmakokinetyką. Liczne znane poliestry biodegradowalne spełniają te warunki, gdyż rozkładają się w organizmie do produktów będących naturalnymi metabolitami wchodzących w reakcje zachodzące w organizmie. Dzięki temu są one z niego usuwane w postaci nietoksycznych substancji (np. CO₂ i H₂O). Zaletą tych polimerów jest możliwość sterowania czasem ich rozkładu, w wyniku modyfikacji budowy chemicznej i/lub średniego ciężaru cząsteczkowego na etapie syntezy, co pozwala na kontrolowanie szybkości uwalniania substancji czynnej.

Poliestry, takie jak: polilaktyd, polikaprolakton, poliglikolid i ich kopolimery stosowano już jako nośniki różnych substancji przeciwgruczliczych w postaci nanosfer, nanokapsulek lub implantów [1]. Dowiedziono, że takie postaci leku dają szansę na poprawę efektywności terapii gruczycy i komfortu pacjenta. Ze względu na skuteczność polibezwodników, polihydroksyalkanianów i poliortoestrów w systemach DDS, potencjalnie mogą one mieć również zastosowanie w terapii gruczycy. Dotychczas brak jednak badań klinicznych umożliwiających wprowadzenie takich polimerów na rynek.

Badania sfinansowano w ramach działalności statutowej Laboratorium Procesów Technologicznych Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej (504/P/1021/0444/000).

LITERATURA

- [1] Budnicka M., Gadomska-Gajadur A., Ruśkowski P. i in.: *Polimery* **2017**, 62, 711.
<http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.711>
- [2] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejki W. i in.: *Polimery* **2007**, 52, 411.
- [3] Messenger M.P., Tomlins P.E.: *Advanced Healthcare Materials* **2011**, 23, H10.
<http://dx.doi.org/10.1002/adma.201100254>
- [4] Sastri V.R.: "Plastics in Medical Devices: Properties, Requirements, and Applications. Regulations for Medical Devices and Application to Plastics Suppliers: History and Overview", Chapter 2, William Andrew Applied Science Publishers 2014, str. 9.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-3201-2.00002-1>
- [5] Sastri V.R.: "Plastics in Medical Devices: Properties, Requirements, and Applications. Material Requirements for Plastics Used in Medical Devices", Chapter 4, William Andrew Applied Science Publishers 2014, str. 33.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-3201-2.00004-5>
- [6] Ikada Y., Tsuji H.: *Macromolecular Rapid Communications* **2000**, 21, 117.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3927\(20000201\)21:3<117::AID-MARC117>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-3927(20000201)21:3<117::AID-MARC117>3.0.CO;2-X)
- [7] Porto I.: "Polymerization. Polymer Biocompatibility", Chapter 3 (red. Gomes A.S.), InTech 2012, str. 47.
<http://dx.doi.org/10.5772/47786>
- [8] *Pat. PL 225 920* (2016).
- [9] Jain K.K.: "Drug Delivery Systems", Springer, New York 2014, str. 1.
<http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-0363-4>
- [10] Jain K.K.: *Methods in Molecular Biology* **2008**, 437, 1.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-210-6_1
- [11] Nowak B., Pająk J.: *Archiwum Gospodarki Odpadami i Ochrony Środowiska* **2010**, 12, 1.
- [12] Duda A., Penczek S.: *Polimery* **2003**, 48, 16.
- [13] Gupta A., Kumar V.: *European Polymer Journal* **2007**, 43, 4053.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.06.045>

- [14] Sebai A., Łątka M., Gadomska-Gajadthur A.: „Interdyscyplinarność badań naukowych” (red. Szrek J.), Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2016, str. 210.
- [15] Gadomska-Gajadthur A., Ruśkowski P.: *Tworzywa sztuczne w przemyśle* **2017**, 2, 32.
- [16] Ruśkowski P., Gadomska A., Synoradzki L. i in.: „Stan i perspektywy w roku 2013”, Wydawnictwo TEMPO s.c. Wrocław, Wrocław 2013, str. 176.
- [17] *Pat. PL 225 851* (2016).
- [18] Zhou H., Zhang Y., Biggs D.L. i in.: *Journal of Controlled Release* **2005**, 107, 288.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.06.009>
- [19] Labet M., Thielemans W.: *Chemical Society Review* **2009**, 38, 3484.
<http://dx.doi.org/10.1039/b820162p>
- [20] Duda A.: *Polimery* **2002**, 47, 469.
- [21] Gross R.A., Kalra B.: *Science* **2002**, 297, 803.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.297.5582.803>
- [22] Pena J., Corrales T., Izquierdo-Barba I. i in.: *Polymer Degradation and Stability* **2006**, 91, 1424.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2005.10.016>
- [23] Lam C.X.F., Teoh S.H., Hutmacher D.W.: *Polymer International* **2007**, 56, 718.
<http://dx.doi.org/10.1002/pi.2195>
- [24] Chiari C., Koller U., Dorotka R. i in.: *Osteoarthritis Cartilage* **2006**, 14, 1056.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2006.04.007>
- [25] Mondrinos M., Dembzyński R., Lu L. i in.: *Biomaterials* **2006**, 27, 4399.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.049>
- [26] Nair L., Laurencin C.: *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* **2006**, 102, 47.
<http://dx.doi.org/10.1007/b137240>
- [27] Woodruff M.A., Hutmacher D.W.: *Progress in Polymer Science* **2010**, 35, 1217.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002>
- [28] Dobrzańska J., Tanasiewicz M., Gołombek K.: *Endodoncja w praktyce* **2012**, 2, 24.
- [29] Maurus P., Kaeding C.: *Operative Techniques in Sports Medicine* **2004**, 12, 158.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.otsm.2004.07.015>
- [30] Athanasiou K.A., Schmitz J.P., Agrawal C.M.: *Tissue Engineering* **1998**, 4, 53.
<http://dx.doi.org/10.1089/ten.1998.4.53>
- [31] Vert M., Mauduit J., Li S.: *Biomaterials* **1994**, 15, 1209.
[http://dx.doi.org/10.1016/0142-9612\(94\)90271-2](http://dx.doi.org/10.1016/0142-9612(94)90271-2)
- [32] Athanasiou K.A., Agrawal C.M., Barber F.A. i in.: *Arthroscopy* **1998**, 14, 726.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-8063\(98\)70099-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-8063(98)70099-4)
- [33] Pietrzak W.S., Sarver D.R., Verstynen M.L.: *Journal of Craniofacial Surgery* **1997**, 8, 87.
- [34] Barrow E.L., Winchester G.A., Staas J.K. i in.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, 42, 2682.
- [35] Ain Q., Sharma S., Garg S.K. i in.: *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, 239, 37.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00034-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00034-0)
- [36] Sudesh K., Abe H., Doi Y.: *Progress in Polymer Science* **2000**, 25, 1503.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700\(00\)00035-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700(00)00035-6)
- [37] Anderson A.J., Dawes E.A.: *Microbiological Reviews* **1990**, 54, 450.
- [38] Haywood G.W., Anderson A.J., Williams G.A. i in.: *International Journal of Biological Macromolecules* **1991**, 13, 83.
[http://dx.doi.org/10.1016/0141-8130\(91\)90053-W](http://dx.doi.org/10.1016/0141-8130(91)90053-W)
- [39] Philip S., Keshavarz T., Roy I.: *Journal of Chemical Technology* **2007**, 64, 415.
<http://dx.doi.org/10.1002/jctb.1667>
- [40] Chena Z., Li Y., Wen Q.: *Chemosphere* **2011**, 82, 233.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.030>
- [41] van der Walle G.A.M., de Koning G.J.M., Weusthuis R.A. i in.: *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* **2001**, 71, 263.
http://dx.doi.org/10.1007/3-540-40021-4_9
- [42] Jendrossek D., Handrick R.: *Annual Review of Microbiology* **2002**, 56, 403.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.160838>
- [43] Brandi H., Bachofen R., Mayer J. i in.: *Canadian Journal of Microbiology* **1995**, 41, 143.
<http://dx.doi.org/10.1139/m95-181>
- [44] Valappil S.P., Misra S.K., Boccaccini A.R. i in.: *Expert Review of Medical Devices* **2006**, 3, 853.
<http://dx.doi.org/10.1586/17434440.3.6.853>
- [45] Zinn M., Witholt B., Egli T.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 53, 21.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00218-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00218-6)
- [46] Kumar N., Langer R.S., Domb A.J.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, 54, 889.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00050-90](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00050-90)
- [47] Domb A.J., Amselem S., Shah J. i in.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **1993**, 107, 93.
<http://dx.doi.org/10.1007/BFb0027552>
- [48] Tamada J., Langer R.: *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* **1992**, 3, 315.
<http://dx.doi.org/10.1163/156856292X00402>
- [49] Heller J., Barr J., Ng S.Y. i in.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, 54, 1015.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00055-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00055-8)
- [50] Samavedi S., Poindexter L.K., Dyke M.V.: “Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation. Synthetic Biomaterials for Regenerative Medicine Applications”, Chapter 7 (red. Orlando G., Lerut J., Soker S. i in.), Academic Press 2014, str. 81.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-398523-1.00007-0>
- [51] Einmahla S., Capancionia S., Schwach-Abdellaoui K.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 53, 45.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00220-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00220-4)