

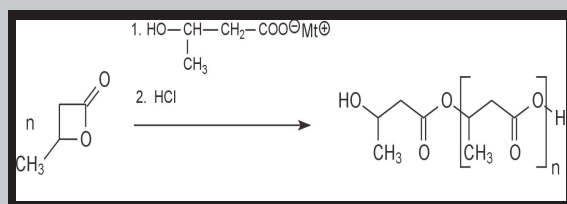
## NOWE NANOPOLIMERY - ZASTOSOWANIE JAKO NOŚNIKI LEKÓW W MEDYCYNIE

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI

CENTRUM CHEMII POLIMERÓW, POLSKA AKADEMIA NAUK,  
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE,  
ZBIGNIEW.JEDLINSKI@SERVER.CCHP-PAN.ZAB

[Inżynieria Biomateriałów, 47-53,(2005),37-38]

Wiele syntetycznych i naturalnych polimerów proponuje się jako materiały do zastosowań w medycynie oraz w inżynierii tkankowej [1]. Duncan i Kopeček zaproponowali jako nośników leków w chemoterapii [2] kilka syntetycznych jak też naturalnych polimerów. Jednakże okazało się, że wiele naturalnych materiałów polimerowych, np. polihydroksymaślan (PHB) produkowany przez kolonie bakteryjne, zawiera



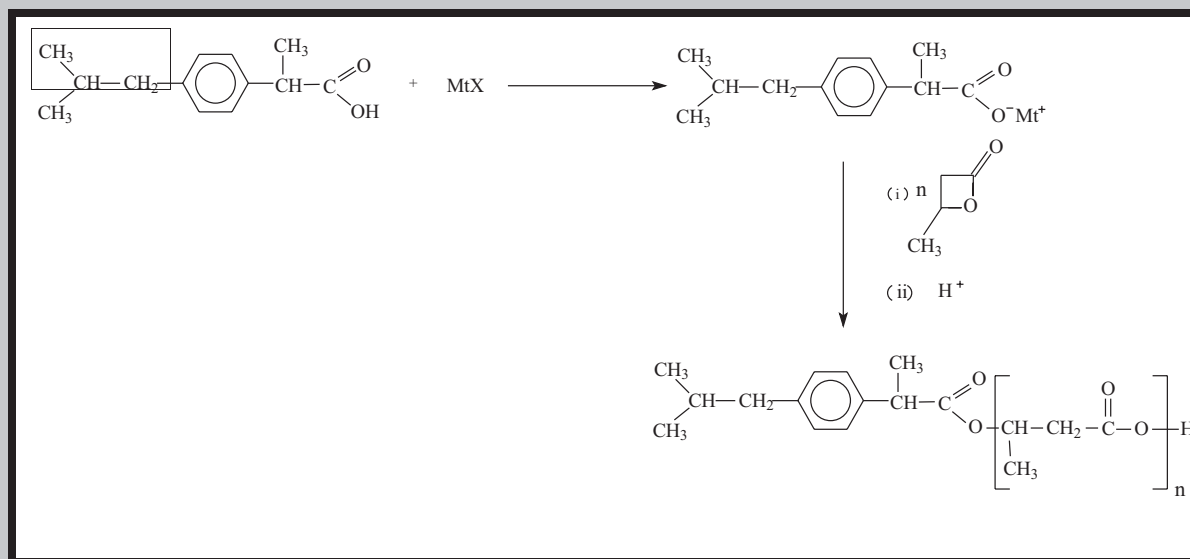
SCHEMAT 1.

SCHEME 1.

(where:  $Mt^{\oplus} = Na^{\oplus}$  solvent = DMSO, DMF)

małe ilości toksycznych protein i lipidów (ca 2.5%), i z tych względów nie mogą być użyte w medycynie, w szczególności jako nośniki leków [3].

Wybitny szwajcarski chemik organik D. Seebach [4] z Zurychu opracował syntezę polihydroksymaślanu (PHB) stosując metodę stopniowej kondensacji kwasu (R)-3-hydroksymaślanowego. Jednakże metoda ta była czasochłonna i mało wydajna.



W naszym laboratorium opracowano nowy typ anionowej polimeryzacji z otwarciem pierścienia  $\beta$ -butyrolaktonu stosując nowy układ katalityczny. W układzie tym zastosowano polarne rozpuszczalniki takie jak dimetylosulfotlenek

## NOVEL NANOPOLYMERS - USEFUL DRUG CARRIERS FOR MEDICAL APPLICATIONS

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES,  
34, M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE ST., 41-819 ZABRZE, POLAND  
ZBIGNIEW.JEDLINSKI@SERVER.CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Engineering of Biomaterials, 47-53,(2005),37-38]

Many synthetic and natural polymers were suggested as materials in medical application particularly in tissue engineering [1]. Some synthetic as well as natural polymers were proposed also by Duncan and Kopeček as drug carriers in chemotherapy [2]. However it turned out that some of these materials, e.g. polyhydroxybutyrate (PHB) produced in bacterial cells, contain small amount of toxic proteins and lipids (ca 2.5%) and can not be used in medical applications particularly as drug carriers [3].

Therefore, the excellent organic chemist, D. Seebach [4] from Zurich, developed multistep condensation method of (R)-3-hydroxybutyric acid syntheses yielding corresponding polymer of PHB without any toxic ingredients. However, the yields of such step by step polycondensation method were low. We have developed novel type of anionic polymerization based on the ring-opening polymerization of  $\beta$ -butyrolactone using specific catalyst and polar solvents as dimethyl sulfoxide (DMSO) or dimethylformamide (DMF) as shown in the SCHEME 1.

This method we are able to produce nanopolymers of 3-hydroxybutyric acid, which is non-toxic, well defined and useful for medical applications [5].

This approach is very useful particularly in the case of modifications of anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It turned out that these novel patented by our group "tailor made" nanopolymers of 3-hydroxybutyric acid can be used as drug carriers of several non-steroidal, anti-inflammatory drugs e.g. ibuprofen, aspirin etc. The next step is reaction with some classical anti-inflammatory and anticancer drugs. In

SCHEMAT 2.

SCHEME 2.

(where:  $Mt=Na$ ,  $K$ ;  $X = H, OH$ ,  $n=3\div 5$ )

(DMSO) i dimetyloformamid (DMF) zdolne do aktywowania anionów. Przebieg reakcji przedstawiono na SCHEMACIE 1.

Tą metodą otrzymano nanopolimery kwasu 3-hydroksymasłowego, które są nietoksyczne, o założonej i dobrze zdefiniowanej strukturze, mogące znaleźć zastosowanie w medycynie [5].

Nanopolimery kwasu 3-hydroksymasłowego szczególnie mogą bardzo użyteczne w przypadku zastosowania ich jako nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Opracowano metodę otrzymywania koniugatów niesteroidowych leków przeciwzapalnych takich jak ibuprofen, aspiryna z nanopolikwasem 3-hydroksymasłowym. Na SCHEMACIE 2 przedstawiono syntezę koniugatu ibuprofenu z nanopolimerem kwasu 3-hydroksymasłowego.

Wyniki naszych badań wykazują, że reakcja  $\beta$ -butyrolaktonu z ibuprofenem zachodzi z regioselektywnym otwarciem pierścienia laktonu i utworzeniem wiązania chemicznego z ibuprofenem.

Uprzednio produkowane leki z grupy koksibów, będące inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2), takie jak Vioxx (rofekoksib, produkowany przez Merck'a) i Bextra (valdekoksyb, produkowany przez Pfizer'a) okazały się silnie toksyczne. Zostały one wycofane przez FDA (Food Drug Administration) ze względu na duże działania uboczne głównie kardiotoksyczne, prowadzące do śmierci pacjentów.

Stosując metody opracowane w naszym laboratorium mamy nadzieję zastosować nietoksyczne nanopoli(kwasu 3-hydroksymasłowe) jako nośniki leków.

Takie nośniki są uniwersalne i mogą być wykorzystane jako nośniki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak ibuprofen, aspiryna etc.), cytostatyków i innych. Wyniki badań biologicznych in vitro na linach komórkowych i badań in vivo na zwierzętach modyfikowanych leków nanopolimerem są bardzo obiecujące i potwierdzają możliwość ich zastosowania w medycynie.

Przedstawione metody otrzymywania nowych nanopolimerów i użycie ich jako nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych może znaleźć praktyczne zastosowanie, ponieważ produkcja dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy koksibów Bextra'y (Pfizer) i Vioxx'u (Merck), inhibitorów COX-2, została w oparciu o decyzję amerykańskiej FDA wstrzymana.

## Podziękowanie

Polski grant nr PBZ-KBN-082/T08/02

## MODYFIKACJA IBUPROFENU NANOPOLIMEREM KWASU 3-HYDROKSYMASŁOWEGO

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, IZABELA BOSEK,  
MARIA JUZWA, ALEKSANDRA RUSIN

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES,  
34, M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR. ZABRZE, POLAND  
ZBIGNIEW.JEDLINSKI@CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Inżynieria Biomateriałów, 47,(2005),38-39]

Wiele polimerów stosuje się w systemach dostarczania leków celem poprawienia skuteczności działania, zmniejszenia działań ubocznych i toksyczności, a także poprawienie komfortu sposobu dawkowania w porównaniu z le-

the SCHEME 2 the reaction  $\beta$ -butyrolactone with ibuprofen is presented.

The results of the present study have revealed that in the reaction of  $\beta$ -butyrolactone with ibuprofen the regioselective ring opening and oligomerization of  $\beta$ -butyrolactone take places and drug-polymer conjugates are formed.

As you probably know anti-inflammatory drugs used as COX-2 inhibitors e.g. Vioxx (produced by Merck) or Bextra (produced by Pfizer) showed very strong side effects and toxicity. Therefore their production has been cancelled according to the decision of FDA (Food Drug Administration). Using novel approach and novel drug carriers which were discovered recently in our laboratory we hope to overcome these difficulties using novel nanopolyhydroxybutyrate acids as drug carriers.

These carriers are very versatile and can be used with various anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, aspirin and others well known anti-inflammatory drugs. The biochemical in vitro tests using various novel bacterial and in vivo tests showed very promising novel results in medical treatment employing these novel nanoparticles.

The methods of production of novel nanoparticles used as anti-inflammatory drug carriers, particularly in oncology, presented here are very important, because the production of two anti-inflammatory drugs from the group of coxibs as Bextra (produced by Pfizer) and Vioxx (produced by Merck) as COX-2 inhibitors has been recently cancelled. Therefore many attempts are underway to produce novel non-toxic drug carriers for clinical testing.

## Acknowledgement

Polish grant number PBZ-KBN-082/T08/02

## Piśmiennictwo

- [1] Jedliński Z., Kurcok P., Lenz R. W.: *Macromolecules*. 3, (1998), 6718.
- [2] Thanou M., Duncan R.: *Drugs* 4 (6), (2003), 701.
- [3] Zinn M., Witholt B., Egli T.: *Advan. Drug Deliv. Rev.* 53, 5 (2001)
- [4] Seebach D., Fritz M. G.: *Int. J. Biol. Macromol.* 25, 217-236 (1999).
- [5] Piddubnyak V., Kurcok P., Matuszowicz A., Głowala M., Fiszer-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa M., Krawczyk Z.: *Biomaterials* 25, 5271 (2004).

## References

## MODIFICATION OF IBUPROFEN USING NANOPOLYMERS OF 3-HYDROXYBUTYRIC ACID

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, IZABELA BOSEK,  
MARIA JUZWA, ALEKSANDRA RUSIN

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES,  
34, M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR. ZABRZE, POLAND  
ZBIGNIEW.JEDLINSKI@CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Engineering of Biomaterials, 47,(2005),38-39]

Many drug-polymer delivery systems have been proposed offering improved efficacy, reduced toxicity and better patient compliance compared with conventional administration forms of drugs. Various synthetic and natural poly-