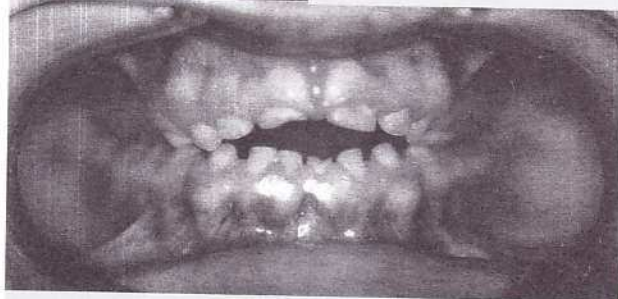




RYS.1. Profil pacjentki.
Stan przed leczeniem
protetycznym.

FIG.1. The patient's
profile before prosthetic
treatment



RYS.2. Stan przed leczeniem, zdjęcie wewnątrz
ustne.

FIG.2. State before prosthetic treatment



RYS.3. Profil pacjentki.
Stan po leczeniu
protetycznym.

FIG.3. The patient's
profile after prosthetic
treatment



RYS.4. Stan po leczeniu, zdjęcie wewnątrz
ustne.

FIG.4. State after prosthetic treatment

KOPOLIMERY LAKTYDU, GLIKOLIDU I ϵ -KAPROLAKTONU NIE ZAWIERAJĄCE METALI CIĘŻKICH. SYNTEZA, WŁASNOŚCI I ZASTOSO- WANIE W PROCESIE KONTROLOWANEGO UWALNIANIA ANALOGÓW NUKLEOZYDÓW

M. BERO*, P. DOBRZYŃSKI*, J. KASPERCZYK*, P. GRIEB**,
T. KRYCZKA**, M. RYBA**, M. WALSKI**

*CENTRUM CHEMII POLIMERÓW PAN W ZABRZU

**INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ PAN
W WARSZAWIE

Biodegradowalne kopolimery laktydu z glikolidem oraz laktydu z ϵ -kaprolaktonem stosuje się w procesie kontrolowanego uwalniania leków, najczęściej w postaci mikrosfer napełnionych zastosowanym lekiem [1]. Leki uwalniają się z mikrosfer zarówno w wyniku postępującej erozji nośnika, jak na drodze procesów dyfuzji.

Dla produkcji opisywanych kopolimerów ciągle wykorzystywane są inicjatory zawierające cynę [2]. W trakcie procesu technologicznego, pomimo wielu dodatkowych kosztownych zabiegów, nie jest możliwe usunięcie z goto-

COPOLYMERS BASED ON LACTIDE, GLYCOLIDE AND ϵ -CAPROLACTONE WITHOUT HEAVY METALS. SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATION IN PROCESSES OF NUCLEOSIDE ANALOGS' CONTROLLED RELEASE

M. BERO*, P. DOBRZYŃSKI*, J. KASPERCZYK*, P. GRIEB**,
T. KRYCZKA**, M. RYBA**, M. WALSKI**

* CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY
POLISH ACADEMY OF SCIENCES, ZABRZE

**MEDICAL RESEARCH CENTRE
POLISH ACADEMY OF SCIENCES, WARSAW

A biodegradable copolymers based on lactide and glycolide or lactide and ϵ -caprolactone are applied in process of controlled drug release, the most often in the drug loaded microspher form [1]. The effect of progressive erosion of carrier as well as on the way of diffusion processes cause drugs release from microspher.

Initiators contained tin are used steel in the production of described copolymers [2]. The tin compounds presented steel in finished product can not remove practically [3]. How

wego produktu ciągle w nim obecnych związków cyny [3]. Jak stwierdzono, związki te nawet w śladowych ilościach są szczególnie niebezpieczne dla tkanek łatwo podlegających toksykacji takich jak tkanka nerwowa czy mózgowa [4,5]. W naszej pracy przedstawiono możliwości zastosowania nietoksycznych związków, kompatybilnych z organizmem ludzkim dla syntezy omawianej grupy kopolimerów.

Kopolimery laktydu z glikolidem oraz laktydu z kaprolaktonem można otrzymać na drodze polimeryzacji w masie (w temperaturze 150°C) stosując jako inicjator reakcji acetylacetoniany magnezu lub wapnia. Otrzymujemy kopolimery o dowolnym, zaprojektowanym składzie, charakteryzujące się ciężarem cząsteczkowym ok. 30 000 - 40 000 D. Kopolimeru laktydu z glikolidem można również otrzymać stosując inicjator litowy (butylek litu, t-butanolan litowy) w procesie polimeryzacji "pseudoblokowej" prowadzonej w roztworze tetrahydrofuranu, w temperaturze 20°C. W pierwszej fazie reakcji otrzymuje się kopolimer blokowy, który następnie w wyniku silnej transestryfikacji przechodzi w kopolimer statystyczny. W wypadku zastosowania związków litu w kopolimeryzacji laktydu z ϵ -kaprolaktonem otrzymujemy jedynie kopolimery blokowe.

Otrzymane kopolimery zostały poddane badaniom biokompatybilności z tkankami mózgu. Wszczepienie do mózgu biodegradowalnych polimerów zawierających cytostatyki stosowane w chemioterapii nowotworów tego organu, pozwala ominąć niektóre zasadnicze problemy związane z farmakologicznym leczeniem procesów chorobowych przebiegających na terenie ośrodkowego układu nerwowego, takie jak obwodowa toksyczność leków i ich utrudnione przechodzenie przez barierę krew - mózg. Koniecznym warunkiem zastosowania tej techniki jest brak odczynu toksycznego na domózgowe wszczepienie polimerowego nośnika.

Badane polimery w postaci mikrosfer podawano zwierzętom domózgowo jako 20% zawiesinę w 0.9 % roztworze NaCl, poprzez otwór trepanacyjny. Stosując technikę mikroskopii skaningowej obserwowano postępującą erozję mikrosfer. Równolegle prowadzono obserwacje przebiegu procesów tkankowych i komórkowych zachodzących w okolicach miejsca wszczepień, używając do tego celu obraz uzyskany w mikroskopie transmisyjnym. Stwierdzono iż obserwowana dynamika procesów komórkowych jest analogiczna do procesów "naprawczych" wywołanych czynnikami uszkodzającymi tkanki mózgowe i nie jest związana z dodatkowymi procesami patologicznymi. Świadczy to o biokompatybilności badanych kopolimerów.

Badania uwalniania dla wybranych cytostatyków prowadzono *in vitro*. Leki uwalniano z folii zawierającej około 15% 2-fluoroacylu lub 5% 2-chloro-2'-deoxyadenozyny. Uzyskano w przybliżeniu stałą szybkość uwalniania nukleozydów. W przypadku zastosowania kopolimerów blokowych (70% LL-laktydu, 30% kaprolaktonu) szybkość uwalniania leku była większa (80% całości dawki w ciągu 50 dni) w porównaniu do kopolimerów statystycznych (75% laktydu, 15% glikolidu). Z ekstrapolacji kumulatywnych wykresów uwalniania czas uwalniania dla tych kopolimerów wynosi około 80% całości dawki w ciągu 90 dni. Syntetyzowane kopolimery okazały się dobrymi nośnikami wybranych leków stosowanych w terapii guzów mózgu.

Podziękowania

Badania były finansowane przez Komitet Badań Naukowych, projekty grantowe nr 3T09B09513 i nr 405F02412

earlier affirmed, this compounds (even in a small traces) are especially dangerous for nerve or brain tissue [4,5]. Possibilities of using non toxic compatible with human organism compounds in this group copolymers synthesis were presented in our work.

Poly(lactide-co-glycolide) and poly(lactide-co-caprolactone) can obtain by bulk polymerization (at temperature 150°C) using as initiator magnesium or calcium acetylacetonate. We receives copolymers with planned composition and molecular weight about 30 000 - 40 000 D. Lactide/glycolide copolymers can also receive applying lithium compounds (butyl lithium or lithium t-butanolate) as initiator in the 'quasi-block' polymerization process conducted with THF at 20°C. At first stadium of reaction we receive block copolymer, which evolved into random copolymer by strong transesterification processes. When we use lithium compound in polymerization lactide with caprolactone, we obtain block copolymers only.

Biocompatibility of received copolymers with brain tissue was examined. Implantation of biodegradable polymers carried cytotoxic's drugs to brain allow to avoid some general problems connected with a brain chemotherapy just like peripheral toxicity of drugs and their difficult crossing by blood - brain barrier. The lack of toxic reaction on this polymer implantation is a necessary condition of this technique using.

The examined polymers as microspher form were dosed to brain as 20% suspension in 0.9 % NaCl solution by trepanation hole. The progress of microspher erosion was observed with scanning microscopy. Simultaneously, the tissue and cell's processes which conducted nearby implantation region were observed using transmission microscopy images. We were affirmed that the dynamic of cell's processes was analogous to the 'repair's' processes which evoked by tissue brain injury factors and they were not connected with additional pathologic processes. This fact confirms biocompatibility of examined copolymers.

The investigations of selected cytotoxic drugs' release were conducted *in vivo*. The drugs were released from foil's samples containing about 15% of 2-fluorouracil or 5% of 2-chloro-2'-deoxyadenosine. Approximately, the speed of nucleoside release was constant. When we used block copolymers (70% of LL-lactide with 30% caprolactone) the speed of drug's release was bigger (80% of total dose at 50 days) than from random copolymers (75% of LL-lactide with 15% of glycolide) which speed amounted about 80% of total dose at 90 days. The synthesized copolymers are good carriers of selected drugs applied in the brain's tumor therapy.

Acknowledgements

This study was supported by the research program of the Polish Committee for Scientific Research (project 3T09B09513 and 405F02412)

Piśmiennictwo

References

- [1] Schmitt E.E., Epstein M., Polistina R.A., US Patent 3 442 871, 1996 r.;
- [2] Gilding D.K., Reed A.M., Polymer 1979, 20, 1459-64;
- [3] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., J. Polym. Sci. Part A, 1997, 35, 3431-40;
- [4] Levis R.J., in: Sax's dangerous properties of industrial materials, New York: Van Nostrand Reinhold, 1992;
- [5] Salanki Y., D'eri Y., Platokhin A., Neurosci. Behav. Physiol., 2000, 30, 63-73;