

SYNTEZA BIODEGRADOWALNYCH ANTYBAKTERYJNYCH POLIURETANÓW

MARCIN SOB CZAK^{1*}, EWA OŁĘDZKA¹, CEZARY DĘBEK²

¹ WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII NIEORGANICZNEJ I ANALITYCZNEJ,
UL. BANACHA 1, 02-097 WARSZAWA, POLSKA

² INSTYTUT INŻYNIERII MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I BARWNIKÓW,
UL. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE 55, 87-100 TORUŃ, POLSKA

* E-MAIL: MARCIN.SOB CZAK@WUM.EDU.PL, MARCIN.SOB CZAK@WP.PL

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań nad syntezą nowych biodegradowalnych antybakteryjnych poliuretanów (PURs). PURs zostały otrzymane w reakcji alifatycznych oligoestrów, ciprofloksacyny i diizocyjanianu 1,6-heksametylenu. Polimery zostały scharakteryzowane za pomocą technik FT-IR, ¹H i ¹³C NMR. Przeprowadzono badania uwalniania ciprofloksacyny z otrzymanych koniugatów poliuretanowych w warunkach *in vitro*. Badania biodegradacji zostały przeprowadzone w roztworze buforowym o pH 7 w obecności Cholesterol esterase. Wstępne wyniki sugerują, że nowe biodegradowalne antybakteryjne poliuretany rokują pozytywnie na zastosowanie ich jako materiały implantacyjne.

Słowa kluczowe: polimery biodegradowalne, koniugaty polimerowe, ciprofloksacyna, poliuretany biomedyczne

[Inżynieria Biomateriałów, 106-108, (2011), 30-34]

Wstęp

Ciprofloksacyna (CIP) jest syntetycznym antybiotykiem należącym do grupy fluorochinolonów. Jest chinolonem trzeciej generacji o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, łatwo przenikającym przez większość tkanek. CIP niszczy bakterie hamując syntezę DNA poprzez wpływ na enzym komórkowy. Rozwój technologii systemów kontrolowanego uwalniania CIP jest bardzo interesujący ze względu na profilaktykę po-chirurgiczną, prewencję i terapię infekcji [1].

Alifatyczne poliestry i poliuretany są szeroko stosowane w systemach kontrolowanego uwalniania leków, co jest związane z ich biokompatybilnością i biogodnością. Technologia kontrolowanego uwalniania leków jest jednym z najszybciej rozwijających się obszarów farmacji stosowanej. Koniugaty wielkocząsteczkowe i systemy terapeutyczne charakteryzują się unikalną farmakokinetyką i farmakologiczną skutecznością [2-4].

Ostatnio, w naszym laboratorium otrzymano szereg nowych poliestrowych koniugatów fluorochinolonów. Liniowe, trój-, cztero- i sześcioramienne poli(ε-kaprolaktony), polilaktidy i kopolimery ε-kaprolaktonu i laktidu zostały otrzymane w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów w obecności inicjatorów (glicerolu, pentaerytrytu, dipentaerytrytu, glikolu polioksyetylenowego) oraz oktanianu cyny jako katalizatora [5-7].

Prezentowana praca dotyczy badań nowych biodegradowalnych antybakteryjnych poliuretanów (PURs). PURs zostały otrzymane w reakcji poliaddycji polilaktidu, kopolimerów *rac*-laktidu i glikolidu, ciprofloksacyny i diizocyjanianu 1,6-heksametylenu.

SYNTHESIS OF BIODEGRADABLE ANTIMICROBIAL POLYURETHANES

MARCIN SOB CZAK^{1*}, EWA OŁĘDZKA¹, CEZARY DĘBEK²

¹ MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW,
FACULTY OF PHARMACY,
DEPARTMENT OF INORGANIC AND ANALYTICAL CHEMISTRY,
UL. BANACHA 1, 02-097 WARSAW, POLAND

² INSTITUTE FOR ENGINEERING OF POLYMER MATERIALS AND DYES,
UL. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE 55, 87-100 TORUŃ, POLAND

* E-MAIL: MARCIN.SOB CZAK@WUM.EDU.PL, MARCIN.SOB CZAK@WP.PL

Abstract

A series of novel biodegradable antimicrobial polyurethanes (PURs) were synthesized by the reactions between aliphatic oligoesters, ciprofloxacin and 1,6-hexane diisocyanate. The obtained polymers were characterized by FT-IR, ¹H and ¹³C NMR techniques. The *in vitro* release of ciprofloxacin from the received polyurethane conjugates was investigated. The biodegradation studies were carried out by the incubating of PURs with Cholesterol esterase in the buffer solution at pH 7. The preliminary results suggest that these novel antimicrobial polyurethanes are promising for application as the implantation materials.

Keywords: biodegradable polymers, macromolecular conjugates, ciprofloxacin, biomedical polyurethanes

[Engineering of Biomaterials, 106-108, (2011), 30-34]

Introduction

Ciprofloxacin (CIP) is a synthetic antibiotic of the fluoroquinolone drug class. It is a third-generation fluoroquinolone with a broad spectrum of antibacterial activity and a good penetration in most tissues. CIP kills bacteria by interfering with the enzymes that cause DNA to rewind after being copied, which stops synthesis of DNA and of protein. The development of a controlled release system for CIP is very interesting for post-surgery prophylaxis, prevention and treatment of infections [1].

Aliphatic polyesters and polyurethanes are widely used in drug release systems, due to its biocompatibility and biodegradation. Controlled drug delivery technology represents one of the most rapidly advancing areas of pharmacy. The macromolecular conjugates and therapeutic systems exhibit unique pharmacokinetics and pharmacological efficacy [2-4].

Recently, the polyester conjugates of fluoroquinolones were widely studied in our laboratory. Two-, three, four and six-arm, star-shaped poly(ε-caprolactone), poly(D,L-lactide), and poly(ε-caprolactone-lactide) were synthesized via a ring-opening polymerization of cyclic esters in the presence of glycerol, pentaerythritol, dipentaerythritol and poly(ethylene glycol) as initiators and stannous octoate as a catalyst [5-7].

The present work describes a study on novel biodegradable antimicrobial polyurethanes (PURs). PURs were obtained in the polyaddition reactions between polylactide, *rac*-lactide or glycolide copolymers, ciprofloxacin and 1,6-hexane diisocyanate.

Materiały i metody

Materiały

1,4-dioksan-2,5-dion (99%, glikolid, GLI), 3,6-dimetylo-1,4-dioksan-2,5-dion (98%, *rac*-laktyd, *rac*-LA), glikol dietylenowy (98%, DEG), 2-etyloheksanian cyny(II) (95%, oktanian cyny, SnOct₂), diizocyjanian 1,6-heksametylenu (99%, HDI) zostały nabyte w Aldrich. Przed zastosowaniem, wszystkie substraty suszono przez 2 godz. w temp. pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. Cholesterol esterase (99%, ChE, Aldrich), dimetylosulfotlenek (99%, DMSO, Aldrich), dichlorometan (CH₂Cl₂, POCh) i methanol (MeOH, POCh) były używane bez oczyszczania.

Synteza oligoestrów

Wszystkie reakcje prowadzono w toluenie. Monomery, DEG oraz SnOct₂ wprowadzono do ampułek o pojemności 10 ml w atmosferze suchego argonu. Ampułki zostały umieszczone w łaźni olejowej w temperaturze 80°C na czas 24 godz. Po zakończeniu reakcji, produkt był rozpuszczany w CH₂Cl₂, wytrącany z zimnego MeOH z dodatkiem roztworu kwasu solnego (w celu odmycia pozostałości katalizatora) i suszony pod zmniejszonym ciśnieniem przez 72 godz.

Synteza poliuretanowych koniugatów ciprofloksacyny

Poliuretanowe koniugaty CIP były syntezowane metodą dwuetapową. Oligoestry mieszano z HDI w stosunku molarowym 1:2 i całość rozpuszczano w DMSO. Roztwór ten umieszczono w trój szyjnej kolbie wyposażonej w mieszadło magnetyczne i termometr. Później, SnOct₂ został dodany do kolby i całość mieszano przez 4 godz. w temp. 70°C. Następnie, roztwór CIP w DMSO był stopniowo dodawany do reaktora zawierającego prepolimer (w stosunku molarowym CIP do prepolimeru 1:1). Po przeprowadzeniu powyższych czynności, mieszanina reakcyjna była intensywnie mieszana przez 4 godziny w temp. 70°C. Następnie, dodano wodę destylowaną zakwaszoną 5-procentowym kwasem solnym. Operację wytrącania produktu powtarzano trzykrotnie. Koniugaty poliuretanowe, wydzielone z roztworu jako faza organiczna, suszono przez 2 tygodnie, pod zmniejszonym ciśnieniem, w temp. pokojowej.

Metody badań

Widma ¹H i ¹³C NMR oligoestrów były wykonywane przy użyciu spektrometru a Varian 300 MHz (w CDCl₃ jako rozpuszczalniku). Widma NMR koniugatów poliuretanowych były rejestrowane po rozpuszczeniu próbek w DMSO-d₆. Próbki polimerów do analizy FT-IR zostały przygotowane w formie tabletek KBr (Perkin-Elmer spectrometer). Masa cząsteczkowa i rozkład masy cząsteczkowej zmierzono w temperaturze 308K przy użyciu chromatografu żelowego a Lab Alliance wyposażonego w kolumny Jordi Gel DVB Mixed Bed (250 mm x 10 mm), z detekcją współczynnika załamania światła, stosując THF lub chloroform jako eluenty (1 mL/min). Zastosowano kalibrację przy użyciu standardu polistyrenowego. Lepkość koniugatów poliuretanowych została zmierzona w dimetyloformamidzie (w temp. 30°C) za pomocą wiskozymetru Stabinger Viscometer SVM 3000. Liczba hydroksylowa otrzymanych poliesterów oznaczana została zgodnie z powszechnie stosowaną metodą, wykorzystując jako reagent bezwodnik kwasu octowego. Ilość uwolnionej CIP oznaczano za pomocą spektrometrii UV-Vis (UV-1202 Shimadzu) przy maksimum absorpcji dla wolnego leku w roztworze buforowym (λ_{max} = 277 nm) stosując 1 centymetrową kuwetę kwarcową.

Materials and methods

Materials

1,4-Dioxane-2,5-dione (99%, glycolide, GLI), 3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione (98%, *rac*-lactide, *rac*-LA), diethylene glycol (98%, DEG), tin (II) 2-ethylhexanoate (95%, stannous octoate, SnOct₂), 1,6-hexane diisocyanate (99%, HDI) were purchased from Aldrich. Before use, all substrates were dried at the room temperature under vacuum for 2 h. Cholesterol esterase (99%, ChE, Aldrich), dimethyl sulfoxide (99%, DMSO, Aldrich), dichloromethane (CH₂Cl₂, POCh) and methanol (MeOH, POCh) were used as received.

Synthesis of oligoesters

All reactions were carried out in toluene. Monomers, DEG and SnOct₂ were placed into 10-ml ampoules under an inert dry argon atmosphere. The ampoules were placed in an oil bath maintained at 80°C for 24 h. When the reaction time was completed, the cold reaction product was dissolved in CH₂Cl₂, precipitated from cold MeOH with diluted hydrochloric acid (to wash out the catalyst residue) and dried under vacuum for 72 h.

Synthesis of polyurethane conjugates of ciprofloxacin

Polyurethane conjugates of CIP were synthesized using the two-step methods. Oligoesters were mixed with HDI in a molar ratio 1:2 and dissolved in DMSO. This solution was placed in a three-necked flask equipped with a stirrer and a thermometer. Afterwards, a SnOct₂ was added to the flask and the reaction mixture was left with stirring for 4 hours at 70°C. Next, the solution of CIP in DMSO was added dropwise into the reactor with the prepolymer under vigorous stirring (in the molar ratio of CIP to prepolymer equal 1:1). After the addition procedure was completed, the reaction mixture was left with stirring for additional 4 hours at 70°C. Then, it was washed with diluted hydrochloric acid (5% aqueous solution) and water. The precipitation was repeated three times. The polyurethane conjugates isolated from the solution's organic phase were kept under vacuum at room temperature for two week.

Measurements

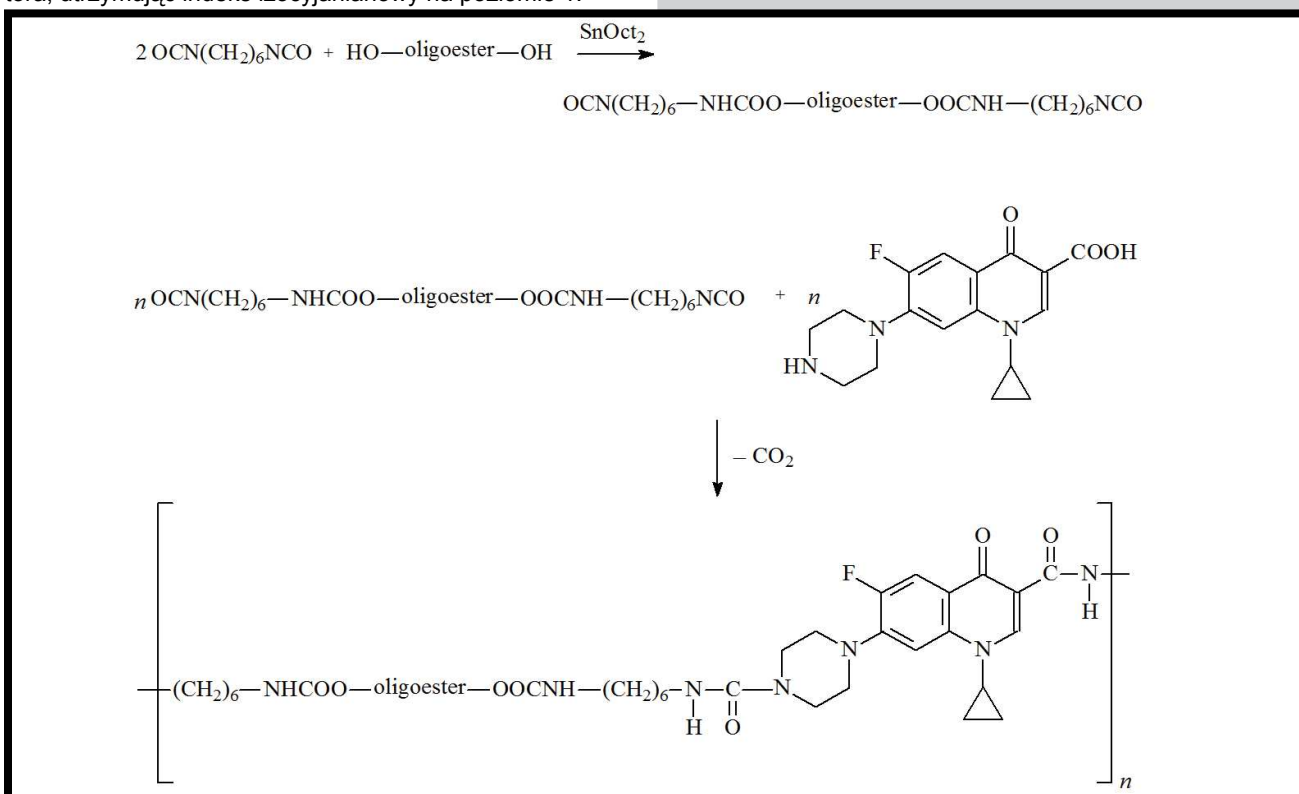
¹H and ¹³C NMR spectra of oligoesters were obtained by use of a Varian 300 MHz spectrometer using CDCl₃ as solvent. The NMR spectra of polyurethane conjugates were recorded in DMSO-d₆. The FTIR spectra of polymers were measured from KBr pellets (Perkin-Elmer spectrometer). Molecular mass values and molecular mass distributions of oligoesters were determined at 308 K on a Lab Alliance gel permeation chromatograph equipped with Jordi Gel DVB Mixed Bed (250 mm x 10 mm) columns and a refractive detector, using THF or chloroform as eluent (1 mL/min). The molecular mass scale was calibrated with polystyrene standards. Polyurethane conjugates viscosity was measured in *N,N*-dimethylformamide (at 30°C) on Stabinger Viscometer SVM 3000. The hydroxyl number of the obtained oligoesters was determined according to the conventional method, based on the reaction with acetic acetate. The amount of released CIP was determined by a UV-Vis spectrophotometry (UV-1202 Shimadzu) at the adsorption maximum of the free drug in aqueous buffered solutions (λ_{max} = 277 nm) using a 1 cm quartz cell.

Uwalnianie ciprofloksacyny z koniugatów poliuretanowych

Suchy polimer (1 g) i ChE (20 mg) wprowadzono do roztworu buforowego (150 ml, pH 7) w temp. 37°C. Zawartość kolby mieszano, próbka o pojemności 5 ml była pobierana w odpowiednich sekwencjach czasowych, a następnie do mieszaniny dodawano 5 ml świeżego roztworu buforowego. Ilość uwolnionego leku wyznaczano za pomocą spektrometru UV-Vis w oparciu o krzywą wzorcową przygotowaną w tych samych warunkach.

Wyniki i dyskusja

Poliuretanowe koniugaty CIP (PUR-CONJs) zostały otrzymane w reakcji oligoestrów (OEs) (polylaktydu lub kopolimerów *rac*-LA i GLI) z diizocyjanianem 1,6-heksametyleny (HDI) i ciprofloksacyną (CIP). PUR-CONJs zostały zsyntezowane metodą dwuetapową (SCHEMAT 1). Reakcję polimeryzacji prowadzono w obecności SnOct₂ jako katalizatora, utrzymując indeks izocyjanianowy na poziomie 1.



SCHEMAT 1. Synteza poliuretanowych koniugatów ciprofloksacyny.
SCHEME 1. The synthesis scheme of polyurethane conjugates of ciprofloxacin.

Serię OEs otrzymano w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) *rac*-LA i GLI w obecności SnOct₂ (TABELA 1). Struktura otrzymanych OEs została potwierdzona za pomocą technik ¹³C-, ¹H-NMR i FT-IR (TABELA 2).

Stosunek molowy HDI : oligoester : CIP : SnOct₂ wynosił 2:1:1:0.1. Masę cząsteczkową i zawartość CIP w otrzymanych koniugatach podano w TABELI 3.

Wykonano wstępne badania uwalniania CIP z PUR-CONJs. Ilość uwolnionej CIP została oznaczona metodą UV-Vis przy maksimum absorpcji dla wolnego leku λ_{max} = 277 nm. Stabilność hydrolytyczną otrzymanych PUR-CONJs badano w roztworze buforowym (pH 7) w obecności Cholesterol esterase (ChE). Profil uwalniania CIP z różnych PUR-CONJs w warunkach *in vitro* przedstawiono na RYS. 1.

Ciprofloxacin released from polyurethane conjugates

Dried polymer (1 g) and ChE (20 mg) were poured into aqueous buffered solution (150 mL, pH 7) at 37°C. The mixture was stirred and a 5 mL sample was removed at selected intervals and 5 mL of buffer was replaced. The quantity of released drug was analyzed by means of UV-Vis spectrophotometer determined from the calibration curve obtained previously under the same conditions.

Results and discussion

The polyurethane conjugates of CIP (PUR-CONJs) were obtained in the reactions of oligoesters (OEs) (polylactide or *rac*-LA and GLI copolymers) with 1,6-hexane diisocyanate (HDI) and ciprofloxacin (CIP). PUR-CONJs were synthesized in two-steps process (SCHEME 1). The polymerization reaction was conducted at the NCO/OH molar ratio of 1 in the presence of SnOct₂ as a catalyst.

A series of OEs were synthesized by a ring-opening polymerization (ROP) of *rac*-LA and GLI in the presence of SnOct₂ (TABLE 1). The chemical structure of the obtained OEs was confirmed by ¹³C-, ¹H-NMR and FT-IR studies (TABLE 2).

The HDI : oligoester : CIP : SnOct₂ molar ratio was 2:1:1:0.1. The molecular weight and CIP content of the obtained PUR-CONJs are listed in TABLE 3.

The preliminary studies on the release of CIP from PUR-CONJs have been carried out. The amount of released CIP was determined by UV-Vis spectroscopy at the maximum absorption of the free drug λ_{max} = 277 nm. The hydrolytic stability of the prepared PUR-CONJs was tested in the buffer solution (pH 7) in the presence of Cholesterol esterase (ChE). The *in vitro* release profiles of CIP from the different PUR-CONJs conjugates are shown in FIG. 1.

TABELA 1. Charakterystyka oligoestrów (OEs).
TABLE 1. Characterization of oligoesters (OEs).

POE	M_n^{GPC} [Da]	PD^{GPC} [Da]	M_n^{LOH} [Da]	L_{LA} (% mol)
PLA-1	1600	1.2	1800	100
PLA-2	2800	1.3	2900	100
PLAGLI-1	2300	1.2	2200	81
PLAGLI-2	2200	1.2	2000	69

M_n^{GPC} - liczbowa średnia masa cząsteczkowa oznaczona metodą GPC;
 PD^{GPC} - polidispersyjność (M_w/M_n) oznaczona metodą GPC;
 M_n^{LOH} - liczbowa średnia masa cząsteczkowa obliczona na podstawie liczby hydroksylowej;
 L_{LA} - zawartość LA w łańcuchu kopolimeru, oznaczona za pomocą 1H -NMR,
 $L_{LA} = (\text{intensywność sygnału } -OC(O)CH(CH_3)O- / \text{intensywność sygnału } -C(O)CH_2O-) \cdot 100$;
 M_n^{GPC} - number-average molecular weight determined by GPC;
 PD^{GPC} - polydispersity (M_w/M_n) determined by GPC;
 M_n^{LOH} - number-average molecular weight calculated from hydroxyl number;
 L_{LA} - LA content in the copolymer chain, determined by 1H -NMR,
 $L_{LA} = (\text{signal intensity of the } -OC(O)CH(CH_3)O- / \text{signal intensity of the } -C(O)CH_2O-) \cdot 100$;

TABELA 2. Charakterystyczne sygnały 1H i ^{13}C NMR oraz pasma w podczerwieni dla otrzymanych OEs i PURs.
TABLE 2. 1H and ^{13}C NMR structural assignments and main absorption bands of the obtained OEs and PURs.

Polimer / Polymer	Przesunięcie chemiczne [ppm] (Jednostka strukturalna) / Pasma absorpcyjne Chemical shift [ppm] (Structural assignments) / Absorption bands
<i>Homopolimer rac-LA / rac-LA homopolymer</i>	1H -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 1.52 (-CH(CH ₃)C(O)O-), 4.41 (-CH(CH ₃)OH, grupa końcowa), 5.19 (-OCH(CH ₃)C(O)O-);
	^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 17.3 (-OCH(CH ₃)C(O)O-), 21.1 (-CH(CH ₃)C(O)OH), 67.3 (-CH(CH ₃)OH, grupa końcowa), 69.2 (-OCH(CH ₃)C(O)O-), 169.8 (-C(O)O-);
	FTIR (KBr, cm^{-1}): 2998 ($\nu_{as}CH_3$), 2948 ($\nu_{s}CH_3$), 2882 (ν_{CH}), 1761 ($\nu_{C=O}$), 1452 ($\delta_{as}CH_3$);
<i>Kopolimer rac-LA i GLI / rac-LA and GLI copolymers</i>	1H -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 1.62 (-OCH(CH ₃)C(O)-) 4.40-4.20 (OCH ₂ C(O)OCH ₂ C(O)-OCH ₂ CH ₂ O-, -OCH(CH ₃)C(O)-OCH ₂ CH ₂ O-), 4.72 (-OCH(CH ₃)C(O)-OCH ₂ C(O)-OCH ₂ C(O)-), 4.82 (-OCH ₂ C(O)OCH ₂ C(O)-), 5.12 (-OCH(CH ₃)C(O)-);
<i>Koniugaty CIP-poliuretan / CIP-polyurethane conjugates</i>	1H NMR ($DMSO-d_6$, δ , ppm): 1.15–1.45 ((-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-), (-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-), 1.50–1.60 ((-CH ₃ , CIP), (-CH(CH ₃))), 2.85–3.10 ((-NH-CH ₂ -, CIP), (-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-)), 3.17 (-CH ₂ -N, CIP), 3.34 ((-CH ₃)CHNHC(O)-N(CIP)), 3.43 ((-CH ₃)CHNHC(O)-C(CIP)), 3.88 (-NHC(O)(CH ₃)CH ₂), 4.33 (N-CH ₂ CH ₃ , CIP), 5.15–5.35 ((-CH(CH ₃)-), (-CH ₃)CHNHC(O)-N(CIP)), 6.60 (-CH ₂ CH ₂ NHC(O)-C(CIP)), 7.22, 7.94, 9.04 (-CH(Ar), CIP);
	^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, δ , ppm): 16.8 (-CH(CH ₃)), 22.5 (-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-), 28.9 (-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-), 40.9 (-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-), 69.2 (-CH(CH ₃)-), 169.80 (-C(O)O-), 173.5 (-O(O)CNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)-) and 14.4, 45.6, 49.2, 50.9, 105.9, 106.9, 110.7, 137.7, 146.6, 148.8, 151.2, 154.6, 167.2, 176.8 (CIP fragment);

TABELA 3. Synteza poliuretanowych koniugatów ciprofloksacyny.
TABLE 3. Synthesis of polyurethane conjugates of ciprofloxacin.

Kod / Code	Reagenty / Reagents	η_{inh}^a (dL/g)	CIP ^b (mg CIP/g koniugatu) (mg CIP/g conjugate)
PUR-CONJ-1	HDI- PLA-1-CIP	0.88	28
PUR-CONJ-2	HDI- PLA-2-CIP	0.94	19
PUR-CONJ-3	HDI- PLAGLI-1-CIP	0.84	24
PUR-CONJ-4	HDI- PLAGLI-2-CIP	0.83	26

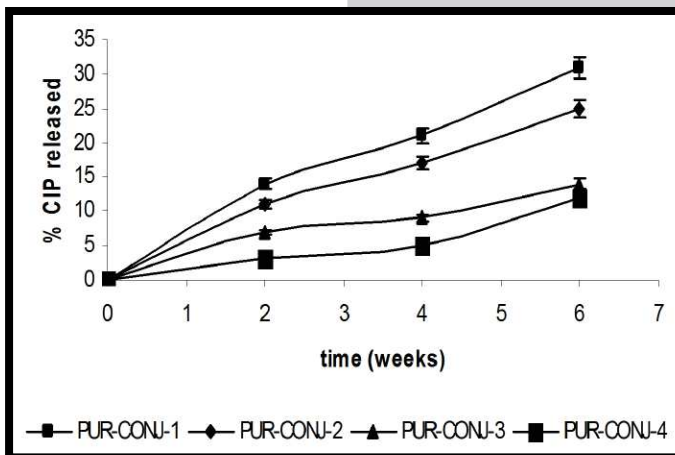
^a zmierzone w temp. 30°C w DMF; ^b oznaczona metodą 1H NMR;
^a measured at 30°C in DMF; ^b determined by 1H -NMR;

Procent uwolnionej CIP po 6 tygodniach inkubowania próbek, wynosił około 31% dla PUR-CONJ-1, 25% dla PUR-CONJ-2, 14% dla PUR-CONJ-3 i 12% dla PUR-CONJ-4. Wyniki naszych badań wskazują, że szybkość uwalniania zależy od rodzaju komponentu poliesterowego zastosowanego w syntezie PUR-CONJs. Koniugaty wielkocząsteczkowe zawierające w łańcuchu fragmenty PLA znacznie szybciej ulegały hydrolytycznemu rozpadowi niż te zawierające fragmenty GLI. Szybkość uwalniania CIP w przypadku PUR-CONJ-4 zawierającym fragmenty PLAGLI-2 była mniejsza niż dla PUR-CONJ-3 zawierającego fragmenty PLAGLI-1. Prawdopodobnie, różnice szybkości uwalniania leku obserwowane dla PUR-CONJ-3 i PUR-CONJ-4 mogą być wynikiem różnej zawartości fragmentów GLI w łańcuchach kopolimerów stosowanych w syntezie koniugatów poliuretanowych.

Szybkość uwalniania leku zależała również od masy cząsteczkowej komponentu oligoesterowego. Ciprofloksacyna uwalniała się szybciej z PUR-CONJ-1 w porównaniu do PUR-CONJ-2. W syntezie pierwszego koniugatu użyto poliesteru charakteryzującego się mniejszą masą cząsteczkową. Liczbowo średnia masa cząsteczkowa wyznaczona metodą GPC wynosi 1600 i 2800 Da odpowiednio dla PLA-1 i PLA-2 (TABELA 1).

Wnioski

W niniejszej pracy opisano syntezę i przedstawiono charakterystykę poliuretanowych koniugatów ciprofloksacyny. Wstępne wyniki badań przeprowadzone w warunkach *in vitro* wskazują, że szybkość uwalniania leku zależy głównie od struktury poliuretanów i może być efektywnie kontrolowana.



RYS. 1. Uwalnianie ciprofloksacyny z koniugatów poliuretanowych.
FIG. 1. Release of ciprofloxacin from the polyurethane conjugates.

The percentage of the released CIP was about 31% from PUR-CONJ-1, 25% from PUR-CONJ-2, 14% from PUR-CONJ-3 and 12% from PUR-CONJ-4 after 6 weeks of incubation. The results of this study demonstrate that the hydrolytic release could be controlled by the polyester component used in the synthesis of PUR-CONJs. Macromolecular conjugates having PLA units in the chain were more rapidly hydrolyzed than those having GLI units. The rate of CIP release for PUR-CONJ-4 containing PLAGLI-2 unit appears similar but is slower than for PUR-CONJ-3 containing PLAGLI-1.

The difference in the release rates between these two polymers might be probably resulted from the different content of GLI unit in the copolymers which was used in the synthesis of polyurethane conjugates.

The release rate of CIP also depends on the molecular mass of the oligoester component. CIP was release faster from PUR-CONJ-1 than from PUR-CONJ-2 due to the lower molecular mass of PLA-1 in comparison to PLA-2, 1600 and 2800 Da respectively (TABLE 1).

Conclusions

The systematic investigation on the synthesis and characterization of novel polyurethane conjugates of ciprofloxacin has been carried out. The preliminary results of *in vitro* studies indicated that the release rate of the drug depends mainly on the structure of polyurethane and could be effectively controlled.

Piśmiennictwo

- [1] Zejc A., Gorczyca M.: *Chemia Leków*, PZWL, Warszawa 2002.
- [2] Uhrich K.E., Cannizzaro S.M., Langer R.S., Shakesheff K.M.: Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical Reviews* 99 (1999) 3181-3198.
- [3] Hoste K., De Winne K., Schacht P.: Polymeric prodrugs. *International Journal Pharmaceutics* 277 (2004) 119-131.
- [4] Khandare J., Minko T.: Polymer-drug conjugates: progress in polymeric prodrugs. *Progress Polymer Science* 31 (2006) 359-397.
- [5] Sobczak M., Witkowska E., Ołędzka E., Kołodziejki W.: Synthesis and structural analysis of polyester prodrugs of norfloxacin. *Molecules* 13 (2008) 96-106.

References

- [6] Sobczak M.: Synthesis and characterization of polyester conjugates of ciprofloxacin. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45 (2010) 3844-3849.
- [7] Sobczak M., Nałęcz-Jawecki G., Kołodziejki W.L., Goś P., Żółtowska K.: Synthesis and study of controlled release of ofloxacin from polyester conjugates. *International Journal of Pharmaceutics* 402 (2010) 37-43.