

twierdziło ich stopniową degradację *in vitro*.

Słowa kluczowe: fosforany wapnia, siarczan (VI) wapnia, bioaktywność
[Inżynieria Biomateriałów, 116-117, (2012), 73-74]

Podziękowania

Praca badawcza współfinansowana ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka. Projekt nr: UDA-POIG.01.03.01-00-005/09.

STERYLIZACJA RADIACYJNA BIORESORBOWALNYCH KOPOLIMERÓW ZAWIERAJĄCYCH LEK CYTOSTATYCZNY

MONIKA MUSIAŁ-KULIK^{1,2*}, KATARZYNA GĘBAROWSKA¹,
HENRYK JANECZEK¹, MAŁGORZATA PASTUSIAK¹,
JANUSZ KASPERCZYK^{1,2}, PIOTR DOBRZYŃSKI¹

¹POLSKA AKADEMIA NAUK,
CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH,
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE, POLSKA
² ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
KATEDRA I ZAKŁAD BIOFARMACJI,
UL. NARCYZÓW 1, 41-200 SOSNOWIEC, POLSKA
*MAILTO: MONIKA.MUSIAL-KULIK@CMPW-PAN.EDU.PL

Streszczenie

Istnieje wiele metod sterylizacji wyrobów medycznych. Jednak najbardziej użytecznymi metodami sterylizacji syntetycznych, bioresorbowalnych polimerów wydają się być promieniowanie gamma oraz napromienianie wiązką elektronów (EB). Celem tej pracy było określenie wpływu wspomnianych metod na trzy rodzaje matryc – zawierających 3%, 5% paklitakselu oraz matryc bez leku. Badane matryce otrzymano z dwóch rodzajów poli(L-laktydo-ko-węglanu trimetyleny) zsyntezowanych w 150°C (P1) oraz 120°C (P2). Nie zaobserwowano znaczących różnic w składzie komonomerów matryc sterylnych i niesterylnych, zawierających paklitaksel, jak i matryc bez leku. Spadek temperatury zeszklenia, T_g , wynikał ze zmniejszenia się średniej długości bloków laktydylowych oraz węglanowych, a także utraty M_n po procesie sterylizacji. Zauważalne były niewielkie różnice we właściwościach fizykochemicznych matryc napromienianych promieniowaniem gamma oraz wiązką elektronów. Otrzymane wyniki pokazują, iż lepszą metodą sterylizacji poli(L-laktydo-ko-węglanu trimetyleny) wydaje się być napromienianie wiązką elektronów.

Słowa kluczowe: poli(L-laktydo-ko-węglan trimetylen), paklitaksel, promieniowanie gamma, napromienianie wiązką elektronów, sterylizacja
[Inżynieria Biomateriałów, 116-117, (2012), 74-78]

Acknowledgements

This work has been supported by the project No UDA-POIG.01.03.01-00-005/09 co-funded by European Union and Polish Ministry of Science and Higher Education.

RADIATION STERILIZATION OF BIORESORBABLE COPOLYMERS WITH THE CYTOSTATIC DRUG

MONIKA MUSIAŁ-KULIK^{1,2*}, KATARZYNA GĘBAROWSKA¹,
HENRYK JANECZEK¹, MAŁGORZATA PASTUSIAK¹,
JANUSZ KASPERCZYK^{1,2}, PIOTR DOBRZYŃSKI¹

¹POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
CENTRE OF POLYMER AND CARBON AND MATERIALS,
34 M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR., 41-819 ZABRZE, POLAND
²MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA, DEPARTMENT OF BIOPHARMACY,
1 NARCYZÓW STR., 41-200 SOSNOWIEC, POLAND
*MAILTO: MONIKA.MUSIAL-KULIK@CMPW-PAN.EDU.PL

Abstract

There are many methods of sterilization approved for medical devices. However, the most usable methods of synthetic, bioresorbable polymers sterilization seem to be gamma radiation and electron beam irradiation (EB). The aim of this work was to determine the impact of mentioned methods on three types of matrices - containing 3%, 5% of paclitaxel and also drug free matrices. The studied matrices were obtained from two poly(L-lactide-co-trimethylene carbonates) synthesized at 150°C (P1) and 120°C (P2). No significant differences of comonomers' composition were observed in sterile and non-sterile matrices containing paclitaxel as well as drug free matrices. The decrease of the glass transition temperature, T_g , resulted from decrease of the lactidyl and carbonate units' content and the M_n loss after radiation. Small dissimilarities of physicochemical features between gamma and EB radiated matrices were noticeable. Thus, the obtained data showed that better method of sterilization poly(L-lactide-co-trimethylene carbonates) seems to be electron beam radiation.

Keywords: poly(L-lactide-co-trimethylene carbonate), paclitaxel, gamma irradiation, electron beam radiation, sterilization
[Engineering of Biomaterials, 116-117, (2012), 74-78]

Wprowadzenie

Paklitaksel (PTX), znany od około 40 lat, posiada wiele mechanizmów działania. Zatrzymuje mitozę komórek mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych (SMCs) poprzez łączenie się z β -tubuliną, przez co stabilizuje mikrotubule, ale może też wpływać na komórki układu immunologicznego (komórki 'naturalni zabójcy', komórki dendrytyczne, makrofagi). [1] Paklitaksel wykazuje antyneoplastyczne oraz antyrestenotyczne właściwości i dlatego hamuje proliferację oraz migrację SMCs. [2]

Postęp medycyny i farmacji przyczynia się do poszukiwania nowych zastosowań dla materiałów polimerowych, które składają się głównie z laktidu, glikolidu, węglanu trimetyleny oraz ϵ -kapolaktanu. Są one szeroko stosowane jako nici chirurgiczne, zszywki chirurgiczne, śruby kostne, skafoldy w inżynierii tkankowej czy systemy uwalniania leków. [3] Systemy kontrolowanego uwalniania paklitakselu mogą służyć jako całkowicie bioresorbowalne stenty tętnic wieńcowych oraz przeciwnowotworowe implanty.

Istnieje wiele metod sterylizacji wyrobów medycznych m.in. cieplne (suche gorące powietrze lub gorąca para wodna np. autoklawowanie), chemiczne (np. tlenek etylenu), ciśnieniowe oraz napromienianie (promieniowanie gamma, promieniowanie X, wiązka elektronów, wiązka jonów). [4] To zrozumiałe, że wyroby otrzymane z bioresorbowalnych polimerów nie powinny być sterylizowane w wysokiej temperaturze ze względu na obniżenie się ich mechanicznych właściwości. Tlenek etylenu również nie jest zalecany ze względu na swoje pozostałości. Najbardziej użytecznymi dla syntetycznych polimerów wydają się być metody sterylizacji wykorzystujące promieniowanie gamma oraz wiązkę elektronów (EB).

Materiały i metody

Dwa rodzaje poli(L-laktydo-ko-węglanu trimetyleny) (PLATMC) zostały zsyntezowane w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrzu. $Zr(Acac)_4$ użyto jako niskotoksycznego inicjatora kopolimeryzacji z otwarciem pierścienia. Reakcja była przeprowadzona w 150°C (P1) oraz w 120°C (P2), stosunek inicjatora do monomerów (I/M) wynosił 1/1000. Paklitaksel (PTX) zakupiono w LC Laboratories®.

Odpowiednią ilość kopolimeru i paklitakselu rozpuszczono osobno w chlorku metylenu (DCM). Następnie te dwa roztwory zmieszano, odgazowano pod zmniejszonym ciśnieniem i wylano na teflonowe formy. Filmy wysuszono w temperaturze pokojowej i pod zmniejszonym ciśnieniem. 10mm krążki zostały wycięte z filmów. Matryce bez leku zostały również przygotowane, zgodnie z procedurą opisaną powyżej.

Każdy rodzaj matrycy: 0%, 3% oraz 5% PTX był hermetycznie zamknięty i napromieniany przy użyciu wiązki elektronów oraz promieniowania gamma.

Próbki sterylizowano wiązką wysokoenergetycznych elektronów o energii 10MeV generowaną przez akcelerator elektronowy. ^{60}Co stanowił źródło promieniowania gamma, moc dawki wynosiła 8,28kGy/h. Oba źródła promieniowania dostarczyły dawkę 25kGy.

Sterylnie i niesterylne matryce zbadano z wykorzystaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) oraz chromatografii żelowej (GPC).

Chromatografia żelowa (GPC, Physics SP 8800) posłużyła do zbadania liczbowo średnich mas cząsteczkowych (M_n) oraz rozrzutu mas cząsteczkowych (D). Rozpuszczalnikiem był chloroform.

Introduction

Paclitaxel (PTX), well known for almost 40 years, possess many sites of action. It inhibits mitosis of smooth muscle cells through binding the β -tubulin and though stabilizes microtubules but can also influence the immune cells (natural killer cells, dendritic cells, macrophages). [1] Paclitaxel has anti-neoplastic as well as anti-restenotic abilities for as much it inhibits smooth muscle cells proliferation and migration. [2]

Advance in medicine and pharmacy contributes to search new applications of polymer materials, that are mostly composed of lactide, glycolide, trimethylene carbonate and ϵ -caprolactone. They are widely used as sutures, staples, bone screws, scaffolds in tissue engineering or drug delivery systems. [3] Controlled delivery systems of paclitaxel may serve as totally bioresorbable coronary artery stents or anticancer implants.

There are many methods of sterilization approved for medical devices as heat (dry heat or moist heat such as autoclaving), chemicals (e.g. ethylene oxide), pressure or irradiation (gamma rays, X rays, electron beam, ion beams). [4] It is understood, that devices made of bioresorbable polymers should not be sterilized at high temperature because of decrease of their mechanical properties. Ethylene oxide is also not recommended due to its residues. [5] The most usable methods for synthetic polymers sterilization seem to be gamma radiation and electron beam irradiation (EB).

Materials and methods

Two types of poly(L-lactide-co-trimethylene carbonate) (PLATMC) were synthesized at the Centre of Polymer and Carbon Materials, PAScs in Zabrze. $Zr(Acac)_4$ was used as a low toxic initiator of the ring-opening copolymerization. The reaction was performed at 150°C (P1) and 120°C (P2) with the initiator to monomer molar ratio (I/M) of 1/1000. Paclitaxel (PTX) was purchased from LC Laboratories®.

Appropriate amount of copolymer and paclitaxel were dissolved separately in methylene chloride (DCM). Then the two solutions were mixed, degassed under reduced pressure and cast on teflon forms. The films were dried at ambient temperature and under reduced pressure afterwards. 10mm discs were cut from the films. Drug-free matrices were also prepared, according to the procedure described above.

Each kind of matrix: 0%, 3% and 5% of PTX was hermetically sealed and irradiated with the use of electron beam as well as gamma rays.

The samples were sterilized by an electron beam with the accelerating voltage of 10MeV generated in the electron accelerator. ^{60}Co constituted the source of gamma rays and the dose rate equalled 8,28kGy/h. Both sources of radiation delivered the radiation dose of 25kGy.

Sterilized and non-sterilized matrices were studied by means of nuclear magnetic resonance (NMR), differential scanning calorimetry (DSC) and gel permeation chromatography (GPC).

Gel permeation chromatograph (GPC, Physics SP 8800) was employed to study the number average molecular weight and (M_n) and molecular mass dispersity (D). Chloroform was used as the solvent.

Thermal properties such as glass transition temperature, T_g , melting temperature, T_m , and melting enthalpy, ΔH_m were estimated with the use of differential scanning calorimeter (TA DSC 2010, TA Instruments, New Castle, DE). The matrices were scanned twice in the range of -50°C to 200°C (heating rate of 20°C/min). The samples were quenched to -100°C in liquid nitrogen in order to obtain amorphous

Termiczne właściwości, takie jak temperatura zeszklenia, T_g , temperatura topnienia, T_m oraz entalpia topnienia, ΔH_m oznaczono za pomocą skaningowego kalorymetru różnicowego (TA DSC 2010, TA Instruments, New Castle, DE). Matryce skanowano dwukrotnie w zakresie -50 do 200°C (szybkość ogrzewania 20°C/min). Próbki szybko schładzano do -100°C w ciekłym azocie w celu otrzymania amorficznych kopolimerów. DSC kalibrowano standardami galu i indu. T_m oraz ΔH_m wyznaczono z pierwszego skanu, natomiast T_g z drugiego.

Zmiany w składzie komonomerów, średniej długości bloków laktydylowych ($I_{L,L}^e$) i węglanowych (I_{T}^e) określono na podstawie widm 1H NMR zarejestrowanych przez nadprzewodzący spektrometr magnetycznego rezonansu jądrowego wysokiej rozdzielczości – 600MHz (AVANCE II Ultra Shield Plus, Bruker). $CDCl_3$ był rozpuszczalnikiem, tetrametylosilan (TMS) – standard wewnętrzny.

Wyniki i dyskusja

Celem niniejszej pracy było porównanie wpływu jonizacyjnych metod sterylizacji na bioresorbowalne matryce zawierające paklitaksel. Dwa rodzaje poli(L-laktydo-ko-węglanu trimetylenu) (PLATMC) zsyntezowane w różnych temperaturach: 150°C - P1 (75LA:25TMC) oraz w 120°C - P2 (74LA:26TMC) wykorzystano do przygotowania matryc z 3% oraz 5% paklitakselu, a także matryc niezawierających leku. Oba kopolimery składały się z laktydylowych, jak i węglanowych jednostek, lecz różniły się właściwościami fizykochemicznymi, takimi jak liczbowo średnia masa cząsteczkowa (M_n), rozrzut mas cząsteczkowych (D), temperatura zeszklenia, T_g , temperatura topnienia, T_m . Kopolimery posiadały niemalże identyczny stosunek komonomerów oraz średnią długość bloków węglanowych, podczas gdy średnia długość bloków laktydylowych była odmienna. Dowiedzono, iż mikrostruktura łańcucha ma wpływ na degradację hydrolytyczną polimerów, ale również na profil uwalniania leku. [6,7]

RYS.1. i 2. prezentują liczbowo średnie masy cząsteczkowe (M_n) każdego typu matrycy przed i po procesie sterylizacji za pomocą wiązki elektronów oraz promieniowania gamma. Wszystkie badane materiały wykazywały spadek liczbowo średniej masy cząsteczkowej, bez względu na zawartość paklitakselu i metodę napromieniania. Jakkolwiek, nie zaobserwowano znaczących zmian w rozrzucie mas cząsteczkowych (D). Matryce napromienia-

copolymers. DSC was calibrated using high purity gallium and indium standards. T_m and ΔH_m was obtained from the first scan while T_g from the second scan.

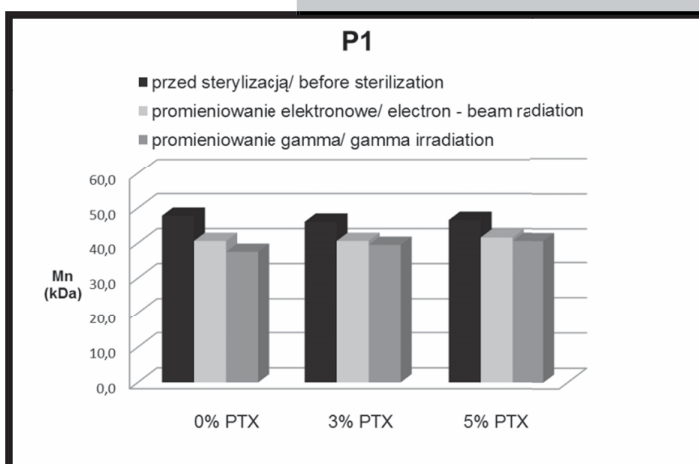
The changes of copolymers composition, the average length of lactidyl ($I_{L,L}^e$) and carbonate (I_{T}^e) units were determined from 1H NMR spectra recorded at superconducting high-resolution nuclear magnetic resonance spectrometer – 600 MHz (AVANCE II Ultra Shield Plus, Bruker). $CDCl_3$ was the solvent, tetrametylsilane (TMS) – the internal standard.

Results and discussions

The aim of this study was to compare the influence of ionizing methods of sterilization on paclitaxel-containing bioresorbable matrices. Two kinds of poly(L-lactide-co-trimethylene carbonates) (PLATMC) synthesized at different temperatures: 150°C – P1 (75LA:25TMC) and 120°C – P2 (74LA:26TMC) were applied to prepare matrices

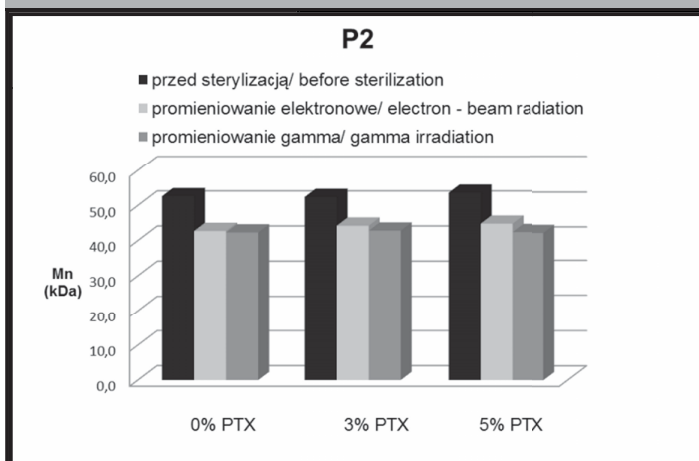
with 3% and 5% of PTX as well as drug free matrices. Both copolymers consisted of lactidyl and carbonate units but differed in physicochemical properties such as the average molar mass, dispersity index, glass transition temperature, T_g and melting temperature T_m . The copolymers characterized almost the same comonomeric ratio and the average length of carbonate units before irradiation, while they varied in the average lengths of lactidyl units. It was confirmed that chain microstructure has an impact on hydrolytic degradation of polymers but also on drug release profile. [6,7]

FIGURES 1. and 2. present changes of the number average molecular weight (M_n) of each kind of matrix before and after sterilization with the use of accelerated electrons and gamma rays. All of the studied materials showed decrease of the number average molecular weight, regardless paclitaxel content



RYS. 1. Porównanie średnich liczbowo mas cząsteczkowych (M_n) matryc P1 (0%, 3% oraz 5% PTX) niesterylnych oraz poddanych sterylizacji wiązką elektronów i promieniowaniu gamma.

FIG. 1. Comparison of the number average molecular weight (M_n) of non-sterile P1 matrices (0%, 3% and 5% PTX) and matrices after electron beam radiation as well as gamma radiation.



RYS. 2. Porównanie średnich liczbowo mas cząsteczkowych (M_n) matryc P2 (0%, 3% oraz 5% PTX) niesterylnych oraz poddanych sterylizacji wiązką elektronów i promieniowaniu gamma.

FIG.2 . Comparison of the number average molecular weight (M_n) of non-sterile P2 matrices (0%, 3% and 5% PTX) and matrices after electron beam radiation as well as gamma radiation.

ne promieniami gamma charakteryzowały się nieznacznie niższymi masami cząsteczkowymi niż matryce sterylizowane EB. Wyższą utratę M_n obserwowano w przypadku matrycy P2 (74LA:26TMC). Spadek liczbowo średniej masy cząsteczkowej może wynikać z degradacji głównych łańcuchów spowodowanej radiacją [8]. Wszystkie matryce były hermetycznie zamknięte, dlatego też wyklucza się wpływ rodników tlenowych na degradację. Ponadto, spadek M_n matrycy bez paklitakselu był nieco wyższy niż w matrycach z lekiem.

Analizy DSC ujawniły, iż matryce wykonane z P1 oraz P2 były semikrystaliczne, ponieważ wszystkie wykazywały endotermie topnienia i temperatury zeszklenia. Termiczna charakterystyka sterylnych i niesterylnych matrycy prezentowana jest w TABELI 1. Jako rezultat utraty M_n , napromieniane matryce miały nieco niższe T_g , niż matryce przed napromienianiem. Ten efekt był bardziej widoczny w matrycach przygotowanych z P2. Temperatury topnienia matrycy P1 oraz P2 były niższe po procesie radiacji. Całkowita ΔH_m wzrosła w matrycach P2 zawierających paklitaksel po obu typach promieniowania, podczas gdy spośród matrycy P1 najwyższą ΔH_m obserwowano w matrycach napromienianych promieniami gamma (wyników nie pokazano), bez względu na zawartość leku.

Widma 1H NMR nie pokazały różnic w udziale jednostek komonomerycznych pomiędzy matrycami P1 przed i po sterylizacji. Napromieniane matryce P2 wyróżniały się wzrostem ilości jednostek laktydylowych i ubytkiem jednostek węglanowych, wartości te były nieznacznie wyższe dla matrycy po sterylizacji promieniowaniem gamma. Matryce P1 i P2 cechowały się spadkiem średniej długości bloków laktydylowych I_{LL}^e oraz węglanowych I_T^e (TABELA 2.). Średnie długości bloków były mniejsze po promieniowaniu gamma, co korespondowało z ubytkiem masy cząsteczkowej. Doniesiono, że promieniowanie gamma powoduje rozerwanie łańcuchów, przez co wpływa również na fizykochemiczne właściwości napromienianych polimerów. [9] Matryce zawierające lek były bardziej wrażliwe na radiację ponieważ średnie długości bloków I_{LL}^e i I_T^e były mniejsze niż matrycy bez leku. Jakkolwiek, cząsteczka leku nie uległa zmianie w czasie sterylizacji.

Nie obserwowano znaczących różnic w składzie jednostek komonomerycznych matrycy sterylnych i niesterylnych, zawierających lek i matrycy bez leku. Obniżenie się

and methods of radiation. However, no significant changes of dispersity index (D) were observed. The gamma irradiated matrices characterized slightly lower molecular mass than matrices sterilized with EB. Higher loss of molecular mass observed in case of P2 matrices (74LA:26TMC). The decrease of the average molecular mass can result from main-chains degradation caused by the radiation [8]. All of the matrices were hermetically packed thus the impact of free oxygen radicals on chain degradation was excluded. [9] Furthermore, decrease of M_n of matrices without paclitaxel was slightly higher than drug-containing matrices.

DSC analysis showed that P1 and P2 matrices were semicrystalline since all of them exhibited melting endotherms and glass transition temperatures. Thermal characteristic of sterile and non-sterile matrices is presented in TABLE 1. As a result of M_n decrease, the radiated matrices showed slightly lower T_g than non-radiated materials. This effect was more significant in the case of matrices obtained from P2. The melting temperatures of P1 and P2 matrices were lower after irradiation. Total ΔH_m of P2 matrices increased in drug-free matrices and decreased in matrices with paclitaxel after both types of radiation, while among P1 matrices the highest ΔH_m were observed in gamma irradiated matrices (data not shown), regardless drug loading.

The 1H NMR spectra revealed no differences in comonomer molar ratio between all of the P1 matrices before and after sterilization. The P2 matrices distinguished lactidyl units content increase of and carbonate units content decrease after radiation and these values were slightly higher for matrices irradiated with gamma rays. P1 and P2 matrices showed decrease of the average length of lactidyl units I_{LL}^e after sterilization as well as the average length of carbonate units I_T^e (TABLE 2). The average block lengths were more reduced after gamma irradiation, which corresponded to the molecular mass loss of the studied matrices. It has been reported that gamma rays induce chain-scission and thus influence physicochemical properties of radiated polymers. [9] Drug-loading matrices were more susceptible to radiation since the average block lengths were lower than I_{LL}^e and I_T^e of drug free matrices. However, the drug molecule did not change after sterilization.

No significant differences

Rodzaj matrycy/ Type of matrix	Przed sterylizacją/ Before sterilization		Po sterylizacji/ After sterilization						
	T_g (°C)	T_m (°C)	EB		gamma				
			T_g (°C)	T_m (°C)	T_g (°C)	T_m (°C)			
P1 0% PTX	44,0	94,0	43,7	90,0	43,3	91,0			
	43,4	101,0	42,0	93,0	42,4	86,0			
	44,4	111,0	43,9	93,9	43,2	101,9			
P2 0% PTX	45,0	148,0	162,0	43,0	147,0	158,6	42,5	147,0	158,1
	46,5	143,0	158,6	44,2	143,9	158,6	44,0	147,6	158,0
	46,2	140,8	159,3	44,0	156,3	156,3	45,8	142,0	157,0

TABELA 1. Termiczna charakterystyka sterylnych i niesterylnych matrycy (T_g – temperatura zeszklenia, T_m – temperatura topnienia).

TABLE 1. Thermal characteristic of sterile and non-sterile matrices (T_g – glass-transition temperature, T_m – melting temperature)

T_g – drugi skan DSC/second DSC scan; T_m – pierwszy skan DSC/first DSC scan.

Rodzaj matrycy/ Type of matrix	Przed sterylizacją/ Before sterilization		Po sterylizacji/ After sterilization			
	I_{LL}^e	I_T^e	EB		gamma	
			I_{LL}^e	I_T^e	I_{LL}^e	I_T^e
P1 0% PTX	3,11	1,04	2,60	0,87	2,42	0,81
	3,12	1,04	2,05	0,68	2,00	0,67
	3,11	1,04	2,15	0,72	2,10	0,70
P2 0% PTX	3,65	1,28	3,62	1,27	3,42	1,14
	3,39	1,19	1,80	0,60	1,56	0,49
	3,42	1,20	1,99	0,66	1,43	0,45

TABELA 2. Średnie długości bloków laktydylowych i węglanowych (I_{LL}^e i I_{TMC}^e) przed i po sterylizacji matrycy P1 oraz P2. TABLE 2. The average lengths of lactidyl and carbonate units (I_{LL}^e and I_{TMC}^e) before and after sterilization of P1 and P2 matrices.

temperatury zeszklenia, T_g , wynikało ze spadku średniej długości bloków laktydylowych i węglanowych oraz utraty M_n po procesie sterylizacji. Otrzymane wyniki pokazują, iż oba kopolimery były bardziej odporne na radiację wiązką elektronową. Mimo to, zauważalne były niewielkie różnice we właściwościach fizykochemicznych matryc sterylizowanych promieniami gamma i EB.

Wnioski

Dwa rodzaje kopolimerów wykorzystano do otrzymania matryc z 3% i 5% zawartością paklitakselu oraz matryc bez leku, które sterylizowano z użyciem wiązki elektronów oraz promieniowania gama. Dawka promieniowania wynosiła 25kGy. Wiązka elektronów oraz promieniowanie gamma wpłynęły na średnią liczbowo masę cząsteczkową (M_n), właściwości termiczne oraz średnie długości bloków laktydylowych i węglanowych (l_{LL}^e , l_{CT}^e). Obie metody sterylizacji spowodowały spadek wspomnianych parametrów. Mało istotne zmiany w stosunku komonomerów obserwowano jedynie w przypadku matryc P2. Zawartość paklitakselu spowodowała nieznacznie mniejszy ubytek masy cząsteczkowej i większy spadek średniej długości jednostek laktydylowych (l_{LL}^e) w porównaniu z matrycami bez leku. Uzyskane wyniki pokazują, iż lepszą metodą sterylizacji poli(L-laktydo-kowęglanu trimetyleny) wydaje się być napromienianie wiązką elektronową.

Przeprowadzone badania wskazują na konieczność wyboru odpowiedniej metody sterylizacji materiałów polimerowych, ponieważ podczas procesu sterylizacji może dojść do zmian w ich właściwościach fizykochemicznych. To z kolei determinuje zmiany w procesie degradacji i pośrednio wpływa na profil uwalniania substancji leczniczej.

Podziękowania

Pracę zrealizowano w ramach badań finansowanych przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (KNW-1-027/D/2/0) oraz Narodowe Centrum Nauki (NN 405 682 340).

of comonomers' composition were observed in sterile and non-sterile matrices containing paclitaxel as well as drug free matrices. The decrease of the glass transition temperature, T_g , resulted from decrease of the average lactidyl and carbonate block length and the M_n loss after radiation. The obtained data showed that both copolymers were more resistant to EB radiation. Nevertheless, small dissimilarities of physicochemical features between gamma and EB radiated matrices were noticeable.

Conclusions

Two kinds of copolymers were used to obtain matrices with 3%, 5% of PTX and drug free matrices that were sterilized with the use of electron beam as well as gamma rays. The radiation dose was 25kGy. Electron beam radiation and gamma rays influenced the number average molecular weight (M_n), thermal properties and the average length of lactidyl and carbonate units (l_{LL}^e , l_{CT}^e). Both methods of sterilization caused decrease in all of the mentioned parameters. The insignificant changes of comonomeric ratios were observed only in P2 matrices. Paclitaxel content caused less significant molecular mass decrease and higher decrease of the average length of lactidyl units (l_{LL}^e) in comparison to matrices without drug. Obtained data showed that better method of sterilization poly(L-lactide-co-trimethylene carbonates) seems to be electron beam radiation.

Research has indicated the necessity of selecting an appropriate method of sterilization of polymeric materials, since during the sterilization process some changes in their physicochemical properties may occur. This in turn determines the changes in the degradation process and indirectly affects the drug release profile.

Acknowledgments

This study has been financially supported by Medical University of Silesia in Katowice (Grant No: KNW-1-027/D/2/0) and National Science Centre (Grant No: NN 405 682 340).

Piśmiennictwo

- [1] Javeed A., Asharf M., Riaz A., Ghafoor A., Afzal S., Mukhtar M. M.: Paclitaxel and immune system, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 38 (2009) 283-290.
- [2] Kraitzer A., Kloog Y., Zilberman M.: Approaches for prevention of restenosis, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 85B (2008) 583-603.
- [3] Nair L. S., Laurencin Ct.: Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science* 32 (2007) 762-798.
- [4] Edlund U., Albertsson A.-C.: Degradable Polymer Microspheres for Controlled Drug Delivery. *Advances in Polymer Science* 2002 (157) 67-112.
- [5] Mendes G. C. C., Brandão T. R. S., Silva C. L. M.: Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review, *American Journal of Infection Control* 35 (2007) 574-58.
- [6] Hua J., Gębarowska K., Dobrzyński P., Kasperczyk J., Wei J., Li S.: Influence of chain microstructure on the hydrolytic degradation of copolymers from 1,3-trimethylene carbonate and L-lactide, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 47 (2009) 3869-3879.

References

- [7] Jelonek K., Kasperczyk J., Li S., Dobrzyński P., Jarząbek B.: Controlled poly(L-lactide-co-trimethylene carbonate) delivery system of cyclosporine A and rapamycin – the effect of copolymer chain microstructure on drug release rate, *International Journal of Pharmaceutics* 414 (2011) 203-209.
- [8] Loo S. C. J., Ooi C. P., Boey Y. C. F.: Radiation effects on poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) and poly(l-lactide) (PLLA), *Polymer Degradation and Stability* 83 (2004) 259-265.
- [9] Montanari L., Cilurzo F., Valvo L., et al.: Gamma irradiation effect on stability of poly(lactide-co-glycolide) microspheres containing clonazepam, *Journal of Controlled Release* 75 (2001) 317-330.