

niż w przypadku E_{pb} ok. 2,0V uzyskiwanych dla warstw otrzymanych przez sterylizację w autoklawie.

Podsumowanie

Poprawa elektrochemicznej odporności korozyjnej stopów NiTi przeznaczonych na implanty medyczne wykorzystujące efekt pamięci kształtu może zostać uzyskana poprzez wytworzenie warstw ochronnych zdolnych do odkształceń związanych z indukowaniem tego efektu. Dla potrzeb krótkoterminowych wszczepów wystarczająca jest szybka pasywacja w autoklawie parowym, która pozwala na otrzymanie cienkich, amorficznych i samorepasywujących się warstw ochronnych, zdolnych do zastosowań w warunkach dynamicznych. Dla wszczepów długoterminowych korzystniejsze parametry odporności korozyjnej wykazują warstwy otrzymywane w procesie jarzeniowym prowadzonym w temperaturach do 300°C.

Summary

The improvement of electrochemical corrosion resistance of NiTi alloys intended for medical implants utilizing the shape memory effect can be obtained by the formation of protective layers that are able to deformations connected with the induction of this effect. For the needs of short-term implants fast passivation in steam autoclave is sufficient that allows to obtain thin, amorphous and self-repassivating protective layers which are able to work under dynamical conditions. For the long-term implants, more advantageous parameters of corrosion resistance are revealed by the layers obtained in the glow discharge process carried out at temperatures up to 300°C.

Piśmiennictwo

- [1] ASTM F2129-08 - Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices.
 [2] Z. Lekston, B. Łosiewicz, A. Winiarski, M. Jędrusik-Pawłowska, M. Kromka-Szydek, K. Miernik, Inżynieria Biomateriałów (Engineering of Biomaterials) 96-98 (2010) 29-33.
 [3] J. Lełątko, T. Goryczka, T. Wierzchoń, M. Ossowski, B. Łosiewicz, E. Rówiński, H. Morawiec, Proceedings of ESOMAT 2009, 05020 (2009), DOI:10.1051/esomat/200905020.
 [4] J. Lełątko, T. Goryczka, T. Wierzchoń, M. Ossowski, B. Łosiewicz, E. Rówiński, H. Morawiec, Inżynieria Materiałowa 5(171) (2009) 429-432.

References

- [5] J. Lełątko, T. Goryczka, T. Wierzchoń, M. Ossowski, B. Łosiewicz, E. Rówiński, Inżynieria Biomateriałów (Engineering of Biomaterials) XII (89-91) (2009) 40-42.
 [6] J. Lełątko, T. Goryczka, T. Wierzchoń, M. Ossowski, B. Łosiewicz, E. Rówiński, H. Morawiec, Solid State Phenomena 163 (2010) 127-130.
 [7] J. Lełątko, T. Goryczka, T. Wierzchoń, M. Ossowski, B. Łosiewicz, Inżynieria Materiałowa 3(175) (2010) 348-351.

POLIMEROWE MATRYCE JAKO NOŚNIKI DO MIEJSCOWEGO UWALNIANIA DOKSYCYKLINY W LECZENIU CHOROÓB PRZYŻĘBIA

ANNA KOPYTYŃSKA-KASPERCZYK¹, PIOTR DOBRZYŃSKI²,
MARZENA JAWORSKA-KIK¹

¹ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY,
KATEDRA I ZAKŁAD BIOFARMACJI,
UL. NARCYZÓW 1, 41-200 SOSNOWIEC, POLSKA

²CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH PAN,
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE, POLSKA
E-MAIL: AKOPYTYŃSKA_KASPERCZYK@GO2.PL

Streszczenie

Celem przedstawionych badań jest ocena przydatności wybranych materiałów polimerowych jako materiału do formowania matryc zastosowanych w procesach kontrolowanego uwalniania doksycykliny. Omówione wyniki stanowią część pracy służącej opracowaniu systemu miejscowego, kontrolowanego uwalniania leków do leczenia chorób przyzębia o etiologii bakteryjnej. Z materiałów biodegradowalnych o określonych własnościach mechanicznych wykonano ma-

POLYMERIC MATRICES AS CARRIERS FOR LOCAL DOXYCYCLINE DELIVERY DEDICATED FOR PERIODONTAL PURPOSES

ANNA KOPYTYŃSKA-KASPERCZYK¹, PIOTR DOBRZYŃSKI²,
MARZENA JAWORSKA-KIK¹

¹MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA, DIVISION OF PHARMACY,
DEPARTMENT OF BIOPHARMACY,
1 NARCYZÓW STR., 41-200 SOSNOWIEC, POLAND

²POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
CENTRE OF POLYMER AND CARBON MATERIALS,
34 M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR., 41-819 ZABRZE, POLAND

Abstract

Aim of this work is to evaluate chosen polymer materials as means to form matrices for local doxycycline delivery. Described results are part of project that should lead to elaboration of local drug delivery system for periodontal purposes. Periodontal diseases are mainly caused by bacteria and seem to become common health problem. Chosen copolymers have been used to obtain drug containing matrices. Potentially pathogenic bacteria's susceptibility to

tryce zawierające doxycyklinę. Oznaczono wrażliwość potencjalnie patogennych bakterii, odpowiedzialnych za przebieg tych chorób na doxycyklinę. Ocenę kinetyki uwalniania doxycykliny z wybranych matryc przeprowadzono w 28-dniowym eksperymencie *in-vitro* w warunkach imitujących panujące w jamie ustnej. Dokonano wstępnej oceny działania matryc na komórki bakteryjne i wybrano optymalny materiał na nośnik chlorowodoru doxycykliny - kopolimer TMC/ε-kaprolakton, zapewniający uwalnianie tego leku w okresie 28 dni w dawkach wystarczających na eliminację bakterii patogennych prawdopodobnie odpowiedzialnych za rozwój chorób przyzębia.

Słowa kluczowe: *periodontitis, miejscowe uwalnianie leku, doxycyklina, biomateriały w stomatologii*

[Inżynieria Biomateriałów, 109-111, (2011), 17-21]

Wprowadzenie

Choroby przyzębia stanowią współcześnie powszechny problem zdrowotny. Mogą one doprowadzić do przedwczesnej utraty zębów i znacząco obniżyć jakość życia, ale także mogą stanowić utajone wewnątrzpochodne ogniska zakaźne rzutując na zdrowie całego organizmu.

Choroby przyzębia dotyczą tkanek otaczających ząb, a istota choroby polega w początkowym okresie na utracie przyczepu nabłonkowego i stopniowym pogłębieniu szczeliny dziąsłowej aż do wytworzenia patologicznej kieszonki dziąsłowej co w konsekwencji prowadzi do rozluźnienia tkanek utrzymujących ząb w zębodole. W zdecydowanej większości przypadków przyczyną choroby jest źle oczyszczana płytka nazębna, która gromadzi się wzdłuż linii dziąseł i o ile złogi nie zostaną odpowiednio wcześnie usunięte, ulegają wysyceniu tworząc kamień nazębny. Bakterie w nim obecne produkują toksyny, które doprowadzają do degradacji tkanek okołozębnych. Istnieje spora grupa bakterii markerowych dla periodontitis. Spośród nich najlepiej udokumentowane są tzw. „czynniki schorzenia przyzębia” (ang. agents of periodontal disease): *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythensis* – syntetyzują one najwięcej czynników wirulencji [1]. Boopathy w swoich badaniach na 9 z 17 pobranych wymazów poddziąsłowo, wykrył obecność bakterii redukujących siarczany (BRS), w tym *Desulfovibrio* [2].

Należy podkreślić, że choroby przyzębia czynią nieodwracalne szkody w tkankach, a cały wysiłek ich leczenia skupia się na zatrzymaniu postępu choroby.

Obecne wytyczne leczenia za podstawową metodę uznają mechaniczne usuwanie złogów i poprawę higieny jamy ustnej, tak by nie dopuścić do progresji choroby. Mechaniczne usuwanie złogów nad- i poddziąsłowych (scaling & root planning – SRP) ciągle pozostaje najlepszą metodą leczenia [3], jednakże nawet specjalistyczne narzędzia nie zapewniają dostępu do komórek bakteryjnych rezydujących głęboko w tkankach, gdyż ogranicza je głębokość kieszonki dziąsłowej. Dlatego właściwe wydaje się stosowanie antybiotyków w tej sytuacji, aby działać dwukierunkowo. Blisko 40-letnie doświadczenie w stosowaniu antybiotyków ujawniło wady długotrwałego ich przyjmowania (reakcje anafilaktyczne, wyjąłwienie przewodu pokarmowego). Odrębny problem stanowi uodparnianie się szczepów bakteryjnych na antybiotyki. Ostatnio w związku z rozwojem biomateriałów, coraz więcej uwagi przywiązuje się do ich zastosowania w medycynie, a szczególnie systemów miejscowego uwalniania leków. Pozwalają one ominąć drogę pokarmowego i efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, a także dystrybuje lek przez system naczyń krwionośnych,

doxycycline has been tested. In order to estimate doxycycline release kinetics from different matrices, four weeks long experiment has been carried out. The environment of the experiment was supposed to reflect oral cavity conditions. Preliminary estimation of system influence on bacteria has been tested and the optimum material has been chosen- copolymer TMC/ε-caprolactone. The copolymer provides drug release concentration able to eliminate potentially pathogenic bacteria.

Keywords: *periodontitis, local drug delivery, doxycycline, dental biomaterials*

[Engineering of Biomaterials, 109-111, (2011), 17-21]

Introduction

Periodontal diseases are spread widely among society nowadays. They may cause earlier teeth loss and affect life quality significantly, but they may also be hidden source of infections.

Periodontitis refers to tissues surrounding tooth. The main problem initially boils down to epithelial attachment loss and periodontal fissure progression to periodontal pocket – tooth is getting more and more loose. In most cases the reason of the disease is unbrushed dental plaque that accumulates among gingiva line. If not removed, dental plaque hardens into calculus. Bacteria present in calculus produce toxins and enzymes responsible for periodontal tissue destruction. There are known some bacterial species recognized as periodontitis markers - agents of periodontal disease : *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythensis* [1]. Boopathy has also managed to detect sulfate-reducing bacteria in 9 out of 17 periodontal tissue samples including *Desulfovibrio* [2].

It is important to highlight that treatment effort focuses on not proceeding the disease. Contemporary treatment is based on scaling and root planning (SRP) and oral hygiene improvement. SRP still seems to be the more efficient way of treatment [3], although even specified tools have problems to reach bacteria deep in the periodontal pocket. That is why it seems to be reasonable to use antibiotics in periodontal treatment as a helpful way of treatment. Almost 40 years of experience have revealed disadvantages of long-term antibiotics use. Another issue is bacteria getting resistant to antibiotics. Recently thanks to biomaterials development more attention has been paid to their use for medical purposes, especially as local drug delivery systems. They enable to avoid digestive system and blood vessels transport to tissues which lead to decrease in final drug concentration. Local drug delivery systems for periodontal purposes may occur as strips, matrices, gel or fibers placed directly into periodontal pocket.

Modern therapy needs new solutions convenient for doctors and patients as well. Local drug delivery systems seems to fulfill basement requirements. Drug carriers are obtained from natural and man-made sources. Achievements in polymer science enabled use of biocompatible and biodegradable man-made polymers that may be modified by changing their chain structure and by comonomeric units distribution in polymeric chain. This is why it is possible to obtain drug carrier that would release proper drug dosage at proper period of time [4,5]. Bioresorbable materials are getting more and more popular owing to their degradation to non-toxic forms inside human body. They are commonly used in medicine as surgical sutures, bone implants and scaffolds [6,7].

które skutkują obniżeniem stężenia leku w tkankach docelowych. Systemy miejscowego uwalniania mogą mieć postać pasków, błon, włókien lub żeli umieszczanych bezpośrednio w kieszonce dziąsłowej.

Współczesna terapia poszukuje rozwiązań dogodnych zarówno dla lekarza (optymalizacja pracy i polepszenie rezultatów klinicznych), jak i dla pacjenta (uproszczona aplikacja i poprawa komfortu leczenia). Systemy miejscowego uwalniania leku wydają się spełniać powyższe postulaty. Osiągnięcia w dziedzinie polimerów pozwoliły wykorzystywać w formowaniu nośników leków biokompatybilne i biodegradowalne syntetyczne polimery, które można modyfikować poprzez skład, budowę czy morfologię, wychodząc naprzeciw różnorodnym farmakologicznym i biologicznym zapotrzebowaniom. Przy zastosowaniu wybranego materiału polimerowego, możliwe jest otrzymanie nośnika leku, który pozwala na sterowanie czasem i dawką podawanego tego leku, bez czynnego udziału chorego [4,5]. Materiały bioresorbowalne na bazie poliestrów alifatycznych z uwagi na degradację do form nietoksycznych oraz hydrolizę wewnątrz organizmu, stosowane w codziennej praktyce lekarskiej jako nici chirurgiczne, implanty kostne czy gąbki [6,7], a więc o sprawdzonej biokompatybilności, są w grupie materiałów polimerowych najbardziej interesujące.

Materiały i metody

Jako substancję leczniczą do wprowadzenia do biodegradowalnych matryc wybrano doksycyklinę - antybiotyk z grupy tetracyklin [8]. W przeprowadzonych wstępnych badaniach stwierdzono dużą skuteczność tego leku w zwalczaniu wybranych potencjalnie patogennych szczepów bakterii, co również potwierdzają wcześniejsze dane literaturowe [9,10,11]. O wyborze tego leku zdecydowała również jego duża dostępność i niska cena, oraz co było najważniejsze bardzo dobra rozpuszczalność zarówno w wodzie, jak i w stosowanych kopolimerach jonowej formy tego związku; chlorowodoru doksycykliny. Zjawisko to zapewniało relatywnie szybkie uwalnianie leku, już w początkowej fazie. W badaniach wykorzystano chlorowodorek doksycykliny firmy Sigma (Doxycycline hyclate D9891). Celem wyznaczenia wartości referencyjnej, która pozwoliłaby potem oceniać skuteczność działania systemu bezpośrednio na kolonie bakterii, konieczne było oznaczenie minimalnego stężenia hamującego wzrost potencjalnie patogennych bakterii [2] (na których będzie prowadzona ocena działania systemu) dla doksycykliny (Minimum Inhibitory Concentration – MIC). Oznaczenie MIC wykonano metodą rozcieńczeń w agarze.

Matryce w formie cienkich folii formowano przez wylewanie na płaszczyznę roztworów polimerowych, zawierających rozpuszczony lek i odparowanie rozpuszczalnika. W tym celu zsyntetyzowano biodegradowalne kopolimery stosując jako monomery cykliczne laktony: glikolid, (GL) ϵ -kaprolakton (ϵ -CL) oraz cykliczny węgiel: węgiel tri metylen (TMC) o różnych udziałach jednostek monomerycznych: 10% GL/90% ϵ -CL, 50%TMC / 50% ϵ -CL, 20%TMC / 80% ϵ -CL. Kopolimery TMC/ ϵ -kaprolakton otrzymano stosując jako inicjator kopolimeryzacji niskotoksyczny acetylacetonian cynku (II), w wypadku kopolimeru glikolid/ ϵ -kaprolakton inicjatorem był również nietoksyczny acetylacetonian cyrkonu (IV) [12]. Odpowiednio prowadzony proces syntezy zapewnił otrzymanym kopolimerom multiblokową strukturę łańcucha i amorficzność, co wiązało się z ich wysoką elastycznością (maksymalne wydłużenie powyżej 300% dla wszystkich badanych próbek) i wytrzymałością na rozciąganie wyższą od 10MPa. O wstępnym doborze własności tych kopolimerów zdecydowały potrzebne, w wypadku

Materials and methods

The drug chosen for the experiment was doxycycline – one of the tetracyclines [8]. Doxycycline effectiveness to periodontal pathogenic bacteria and its therapeutic use has been previously described [9,10,11] All of the examinations have been carried out on doxycycline hydrochloride by Sigma (Doxycycline hyclate D9891). The reason to choose this drug was its low price, common use and good solubility in water what resulted in proper and relatively fast drug release in the beginning. It was necessary to estimate minimum inhibitory concentration (MIC) for doxycycline that *D. desulfuricans* (potentially pathogenic bacteria) [2] are susceptible to. MIC estimation has been carried out at Department of Biopharmacy (Medical University of Silesia) by broth microdilution method.

Matrices as thin foils has been shaped by pouring polymers solutions containing drug into forms. The biodegradable copolymers for matrices have been synthesized in Centre of Polymer and Carbon Materials Polish Academy of Sciences. Copolymers samples with following co-monomeric units content have been obtained: 10% glycolide / 90% ϵ -CL, 50%TMC / 50% ϵ -CL, 20%TMC / 80% ϵ -CL. Copolymers TMC / ϵ -CL were obtained by use of low-toxic zinc (II) acetylacetonate initiator and glycolide / ϵ -CL copolymers were obtained by use of zirconium (IV) acetylacetonate initiator [12]. Proper conditions of synthesis resulted in multiblocks chain structure and amorphousness of the copolymers. They are highly elastic (maximum elongation above 300%) and resistant to extension above 10 MPa. These properties were necessary to form subgingival rings as drug carrier. Previously synthesized copolymers lactide / glycolide and lactide / ϵ -CL were not suitable for the predicted system. The copolymers containing 5% of weight doxycycline were manufactured in a form of foil by solvent casting. Samples were round with 10x10 mm diameter. The samples were used in in vitro doxycycline release kinetics measurements. Each sample has been placed in amount of artificial saliva and stored in 37°C continuously being shaken for gingival pocket conditions simulation .

The experiment has lasted 28 days . During initial 2 weeks artificial saliva with the doxycycline released Has been collected and replaced everyday and frozen until drug concentration measurements. Beginning with the third week of the experiment, saliva Has been collected and replaced once a week. After the experiment matrices have been dried and its degradation has been detected by NMR spectroscopy.

The following part of the experiment was evaluation of their bactericidal effectiveness. Matrices have been placed in 0,5 Mc Farland bacteria`s inoculum. Bacteria have been cultivated before adding doxycycline to inoculum to confirm their growth without doxycycline. After having added the released doxycycline bacteria have been inoculated onto prepared plates. Plates have been stored in anaerobic chamber for 48 hours. Presence of growth or growth inhibition have been examined for each matrix.

Results and discussion

D. desulfuricans susceptibility to doxycycline has been estimated at MIC level of 0,12 μ g/ ml.

The artificial saliva with released doxycycline that Has been collected, was used to measure drug concentration in medium by means of Jasco V-570 spectrophotometer in Centre of Polymer and Carbon Materials Polish Academy of sciences. FIGURE 1. shows comparison of accumulative diagrams of doxycycline amounts released from different matrices during 28 days.

formowania docelowych nośników leku w formie pierścieni dokieszonkowych, własności mechaniczne tych kopolimerów, tj. dobra wytrzymałość na rozciąganie i co najważniejsze bardzo duża elastyczność. Warunku tego nie spełniały specjalnie wcześniej syntezowane kopolimery laktydu z glikolidem, ani laktydu z ϵ -CL. Wykonano folie z kopolimerów z zawartością 5% wag. doksycykliny, z których następnie wycięto krążki o średnicy 10 mm i grubości 1 mm. Wykonane matryce posłużyły do oceny kinetyki uwalniania doksycykliny z wybranych materiałów. Matryce z każdej serii umieszczono w szczelnie zamykanych fiolkach. Jako medium do uwalniania leku wybrano roztwór zwany dalej sztuczną śliną, który składem ilościowym i jakościowym zbliżony był do ludzkiej śliny. Dla jeszcze lepszego odwzorowania warunków panujących w jamie ustnej, fiolki z próbkami umieszczono w ciepłarni w temperaturze 37°C w wytrząsarce, której ruchy imitowały ciągły przepływ płynu dziąsłowego w szczelinie dziąsłowej.

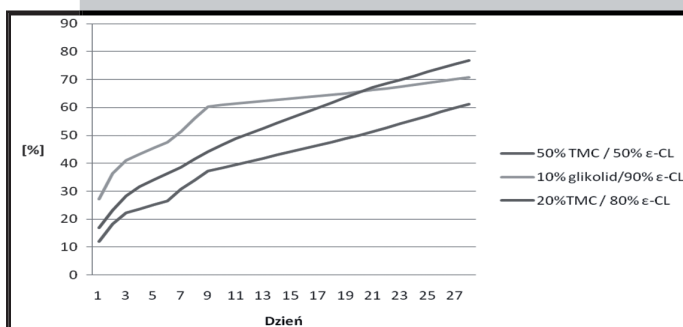
Za okres trwania eksperymentu przyjęto 28 dni. W początkowym okresie eksperymentu, tj. w pierwszych dwóch tygodniach, medium z uwolnionym do niego lekiem zbierano codziennie w 24-godzinnych odstępach czasu i umieszczano w probówkach typu Eppendorf. Do czasu pomiaru stężenia uwolnionego leku, zbierane medium było przechowywane w temperaturze -80°C. W miejsce zebranego medium codziennie umieszczano w fiolce nową objętość sztucznej śliny. Począwszy od trzeciego tygodnia badania, medium wymieniane było raz w tygodniu. Po zakończeniu eksperymentu matryce suszono i wykonano analizę 1H NMR celem oceny ich degradacji. Poziom uwolnionej doksycykliny oznaczano metodą spektroskopii absorpcyjnej UV-VIS-NIR na spektrofotometrze JASCO V-570 w CMPIW PAN w Zabrze.

Kolejnym etapem badań była wstępna ocena działania wybranych matryc z lekiem na bakterie. W tym celu matryce z lekiem wykonane z poszczególnych materiałów umieszczano w zawieszynie bakterii o znanym stopniu zmętnienia w skali Mc Farland. Przed umieszczeniem próbek w inokulum wykonano posiewy na szalkach z podłożem, które następnie inkubowano w warunkach beztlenowych przez 48 godzin. Po upływie 48 godzin wykonano pasaż zawiesin bakteryjnych z uwolnioną do nich doksycykliną na oddzielne płytki z podłożem i również umieszczono w komorze beztlenowej. Po 48 godzinach dokonywano odczytu wzrostu bakterii na płytkach odpowiadających doksycyklinie uwolnionej z poszczególnych materiałów.

Wyniki i dyskusja

Bakterie *D. desulfuricans* wykazały się sporą wrażliwością na doksycyklinę, gdyż zahamowanie ich wzrostu zaobserwowano już na poziomie MIC 0,12 μ g/ml.

Zbierane medium w trakcie badania kinetyki uwalniania leku, posłużyło do oznaczenia stężenia doksycykliny uwolnionej dobowo do sztucznej śliny. Porównanie wykresów kumulacyjnych uwolnionej doksycykliny z poszczególnych matryc polimerowych przedstawia RYS. 1. W wypadku wszystkich zastosowanych matryc zaobserwowano szybkie uwalnianie doksycykliny, co pozwalało na uwolnienie od ponad 60% (kopolimer glikolid/ ϵ -kapolakton) do 70-80% (kopolimery ϵ -kapolakton/TMC) całkowitej ilości leku w ciągu 28 dni. W wypadku matryc zbudowanych z kopolimerów kaprolakton/TMC proces ten dodatkowo był równomierny już od 3 dnia eksperymentu. Przeprowadzone wstępne badania oceny skuteczności omówionych matryc jako nośników doksycykliny wykazały, że matryca 20%TMC



RYS. 1. Porównanie wykresów kumulacyjnych doksycykliny uwolnionej z matryc wykonanych z trzech różnych kopolimerów: 10% glikolid/90% ϵ -CL, 50% ϵ -CL / 50%TMC, 20%TMC / 80% ϵ -CL.

FIG. 1. Comparison of cumulative graphs of doxycycline released from matrices made of three different copolymers: 10% glycolide/90% ϵ -CL, 50% ϵ -CL / 50% TMC, TMC 20% / 80% ϵ -CL.

TABELA 1. Porównanie skuteczności poszczególnych matryc jako nośników doksycykliny na podstawie zahamowania wzrostu bakterii po 48-godzinnym okresie inkubacji.

TABLE 1. Comparison of the effectiveness of these matrices as doxycycline carriers based on inhibition of bacterial growth after 48-hour incubation period.

Obecność kolonii bakteryjnych po 48h (The presence of bacterial colonies after 48 hours)	Rodzaj kopolimeru (The copolymer type)		
	10% GL / 90% ϵ -CL	50% TMC/50% ϵ -CL	20% TMC/80% ϵ -CL
	+	+	-

Each matrix has released drug fastly – from 60% (copolymer glycolide/ ϵ -caprolactone) to 70-80% (copolymer TMC/ ϵ -caprolactone) within 28 days. In case of TMC/ ϵ -caprolactone matrix the process was regular since third Day of the experiment.

Bactericidal effectiveness confirmation experiment has shown surprising results (TABLE 1).

With doxycycline released bacteria have shown no growth after 48 hours of incubation in anaerobic conditions only for 20%TMC / 80% ϵ -CL matrix. This was not the material that has released the highest drug amount in in vitro release kinetics measurements.

Conclusions

At the basis on drug release profile from chosen matrices, presence of burst effect and released drug dosages, it seems that 20%TMC / 80% ϵ -CL matrix is suitable drug carrier for the system. In in vitro research reflecting oral cavity conditions, it was the material with the best drug release profile close to linear and apart from burst effect

/ 80% ϵ -CL jako jedyna uwolniła dawkę leku, która spowodowała całkowite zahamowanie wzrostu bakterii w odczynie po wymaganych 48 godzinach

Wnioski

Na podstawie profilu uwalniania doksycykliny z poszczególnych matryc (obecność lub brak zjawiska burst effect) i dawek uwalnianego leku, należy uznać, że matryca wykonana z kopolimeru 20%TMC / 80% ϵ -CL jest najbardziej optymalnym nośnikiem doksycykliny dla założonego systemu. W warunkach in vitro zbliżonych do tych, jakie panują w środowisku jamy ustnej, ta właśnie matryca wykazała się optymalnym profilem uwalniania leku zbliżonym do liniowego i za wyjątkiem zjawiska burst effect w drugiej dobie badania, nie wykazywała większych fluktuacji uwalniania podczas całego eksperymentu. W przypadku antybiotykoterapii jest to zjawisko bardzo korzystne, gdyż wahania stężeń doksycykliny mogłyby doprowadzić do ponownego namnażania się bakterii, a także ich uodpornienia na zastosowany lek. Ponadto w ocenie działania wybranych matryc na kolonie bakteryjne, to właśnie z tej matrycy została uwolniona skuteczna dawka doksycykliny równa lub większa od MIC, która spowodowała, że nie zaobserwowano wzrostu kolonii bakteryjnych po 48-godzinnym okresie inkubacji. Na obecnym etapie badań matryca 20%TMC/80% ϵ -CL wydaje się spełniać wszystkie niezbędne warunki wymagane do skonstruowania biodegradowalnego systemu z kontrolowanym uwalnianiem doksycykliny przeznaczonym do leczenia chorób przyzębia. W odróżnieniu od już dostępnych na rynku systemów tego typu, matryca uwalnia mniej niż 96% zawartego leku w ciągu 48 godzin swego działania oraz degradowuje dłużej, nie wymuszając wymiany nośnika leku raz w tygodniu.

Podziękowania

Praca jest finansowana z funduszy Unii Europejskiej w ramach Regionalnego Funduszu Stypendiów Doktoranckich 2.

(which is in fact wanted situation in antibiotics use) there were no periods of higher drug amounts release.

Taking into consideration the fact that only this matrix resulted in no single bacterial colony growth after 48 hours (amount of drug released equal or higher than MIC), at present stage of work 20%TMC / 80% ϵ -CL material seems to be fitting all the requirements of the designed system. Further more it does not involve drug carrier replacement every week and does not release 96% of the contained drug within 48 hours as other systems available on the market.

Acknowledgments

Researches were conducted with financial support from Regional Scholarship Fund for PhD students RFSD2.

Piśmiennictwo

- [1] Wolf H., Edith M., Reteitschak K., Periodontologia, wyd. Czelej 2006, 36-37
- [2] Boopathy R., Roichaux M., LaFont D., Howell M., Activity of sulfate-reducing bacteria in human periodontal pocket., Can. J. Microbiol. 48, 1099-1103.
- [3] Seymour R.A., Heasman P.A. (1995) Pharmacological control of periodontal disease. II. Antimicrobial agents. Journal of Dentistry Vol. 23, No. 1, 5-14.
- [4] Oliver A. Scholz i wsp. Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device. Drug Discovery Today Volume 13, Numbers 5/6, 247-253.
- [5] Schwabach-Abdellaoui K., Loup P.J., Vivien-Castioni N., Mombelli A., Baehni P., Barr J., Heller J. and Gurny R., Bioerodible Injectable Poly(ortho ester) for Tetracycline Controlled Delivery to Periodontal Pockets: Preliminary Trial in Humans. AAPS Pharm-Sci 2002, 4(4) 20.
- [6] Jelonek K., Kasperczyk J., Dobrzyński P., Biodegradable polymers based on glycolide, lactide, ϵ -caprolactone and TMC for long-term controlled delivery of cyclosporine A and sirolimus, Engineering of Biomaterials, 58-60, (2006), 129-132.

References

- [7] Stokłosa K., Kasperczyk J., Dobrzyński P., Kaczmarczyk B., Various release profiles of tetracyclines as a result of interactions between drug and biodegradable polymer matrix., Engineering of Biomaterials, 58-60, (2006), 203-206.
- [8] Sapadin A.N., Fleischmajer R., Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications, J Am Acad Dermatol 2006;54: 258-65.
- [9] Jańczuk Z., Banach J., Praktyczna periodontologia kliniczna, Wydawnictwo Kwintesencja 2004, 221-232
- [10] Sreenivsan K.P., Gaffar A., Antibacterials as anti-inflammatory agents : Dual action agents for oral health, Antonie van Leeuwenhoek 2008, 93 : 227-239
- [11] Goldstein E., Citron D., Peraino V., Cross S., Desulfurovibrio desulfuricans Bacteremia and Review of Human Desulfurovibrio Infections, Journal of Clinical Microbiology 2003, Vol. 41 No.6, 2752-2754.
- [12] Dobrzyński P., Mechanism of ϵ -caprolactone polymerization and ϵ -caprolactone/trimethylene carbonate copolymerization carried out with Zr(Acac)₄, Polymer 48 (2007) 2263-2279.