

# Sterylizacja radiacyjna implantacyjnych postaci leków przeciwnowotworowych

**Izabela Domańska**

**Promotor: prof. dr hab. inż. Marcin Sobczak**

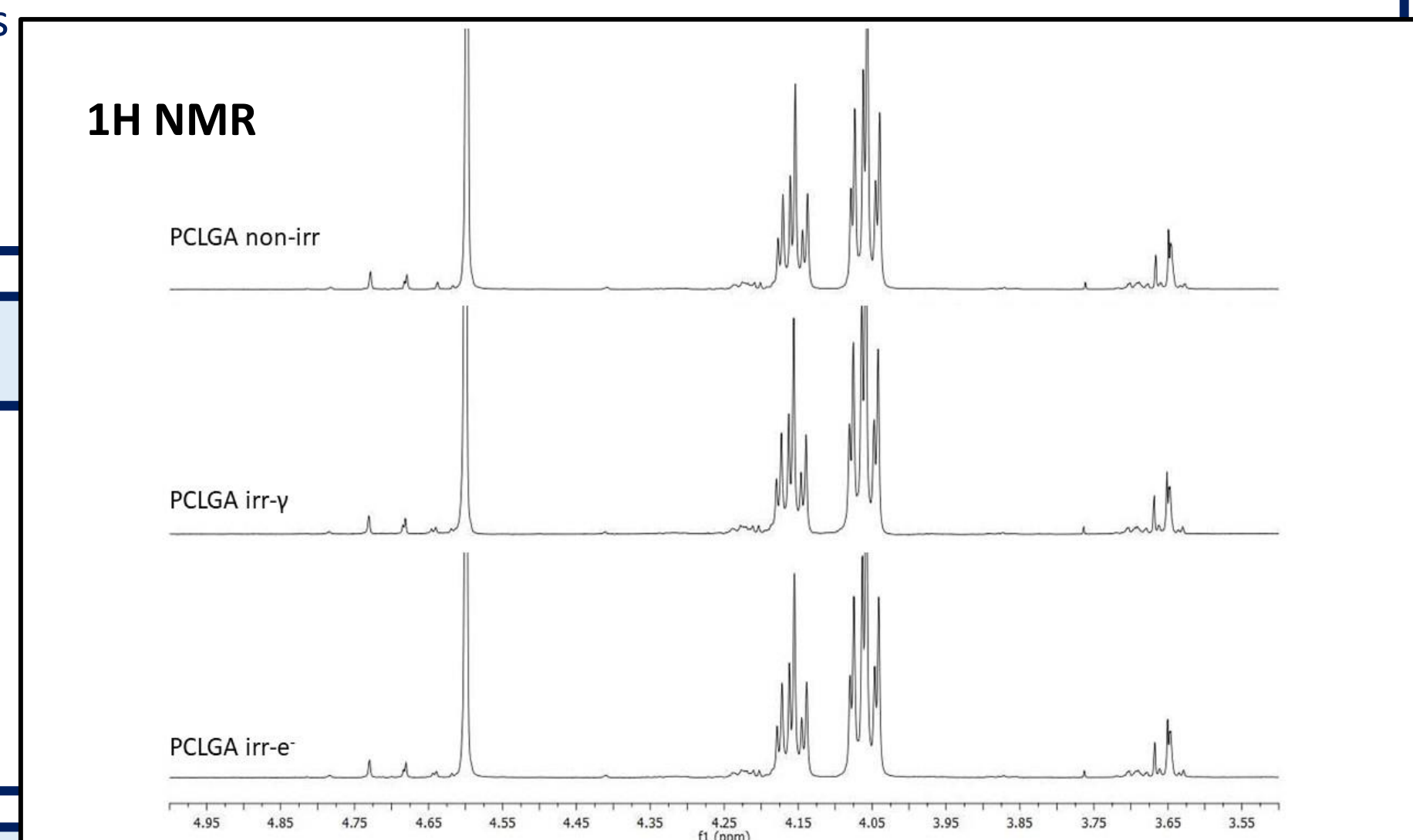
**Kopromotor: dr hab. inż. Krystyna Cieśla, prof. IChTJ**

## Wstęp i cel badań

Choroby nowotworowe są główną przyczyną zgonów na całym świecie. Paklitaksel (PACL) jest wysoce efektywnym lekiem o działaniu cytostatycznym. Jest wykorzystywany m.in. w terapii raka jajnika, raka piersi, raka płuc. Niemniej jednak, jego zastosowanie w formie tradycyjnej jest ograniczone. Wynika to m. in. ze słabej rozpuszczalności i braku odpowiedniej biodystrybucji. Dostarczanie substancji leczniczych za pomocą mikro-/nanocząstek jest obecnie obiecującą strategią w leczeniu nowotworów. Leki podawane pozajelitowo powinny jednak spełniać szereg kryteriów, takich jak np. stabilność w trakcie przetwarzania i sterylizacji. Celem badań jest określenie wpływu procesu sterylizacji przy użyciu promieniowania gamma i wiązki elektronów na nowe, biodegradowalne systemy terapeutyczne o kontrolowanym uwalnianiu leków przeciwnowotworowych, a w szczególności określenie, czy proces sterylizacji przy użyciu promieniowania gamma i wiązki elektronów wpływa na mikrostrukturę i właściwości fizykochemiczne opracowanych matryc polimerowych, które determinują kinetykę biodegradacji i uwalniania substancji czynnych.

## Synteza matryc polimerowych

Matryce polimerowe zostały otrzymane na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia glikolidu, L-laktydu i ε-kaprolaktonu, w obecności katalizatora 2-etyloheksanianu bizmutu (BiOct<sub>3</sub>). W celu usunięcia pozostałości katalizatora, polimery zostały oczyszczone metodą wytrącania w zimnym metanolu. Otrzymane polimery zostały poddane analizie strukturalnej (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR), analizie fizykochemicznej (GPC) oraz analizie termicznej (TGA, DSC).



Rys. Wpływ promieniowania jonizującego na strukturę kopolimeru ε-kaprolaktonu i glikolidu.

## Analiza wyników

### 1. Wpływ promieniowania jonizującego na matryce polimerowe

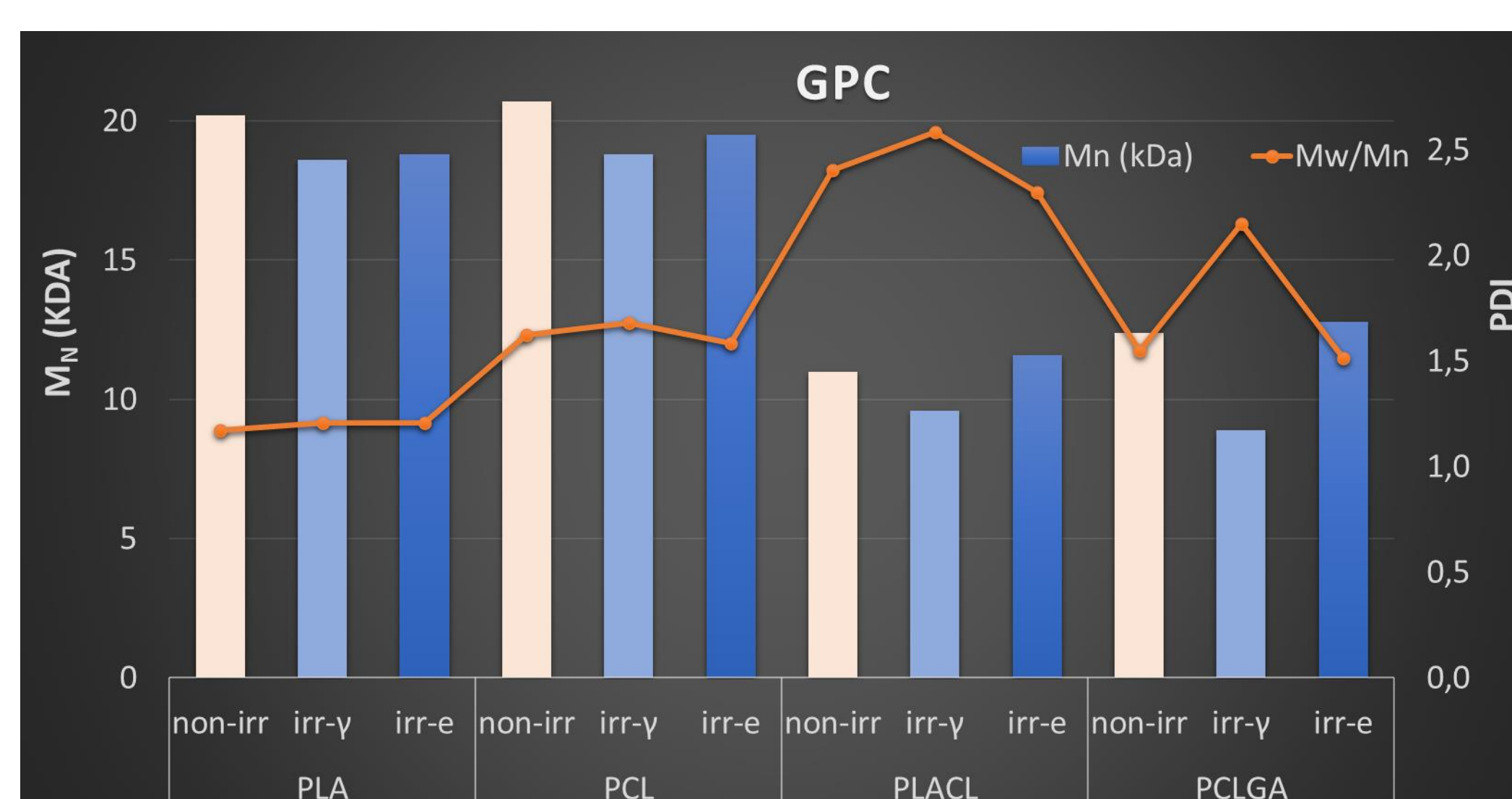
Polimer	Sterylizacja	T <sub>f</sub> (°C)	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>m</sub> (°C)	X <sub>c</sub> (%)
PLA	non-irr	414,9	54,4	158,9	33,9
	irr-γ	416,1	55,7	158,8	33,4
	irr-e <sup>-</sup>	415,5	54,3	158,9	34,7
PCL	non-irr	464,5	-62,9	60,8	98,1
	irr-γ	467,3	-59,4	60,8	99,5
	irr-e <sup>-</sup>	466,3	-59,7	60,1	100,0
PLACL	non-irr	464,0	-12,3	nd	0,0
	irr-γ	466,5	-9,8	nd	0,0
	irr-e <sup>-</sup>	465,3	-9,9	nd	0,0
PCLGA	non-irr	475,6	-56,2	20,4 44,9	58,3
	irr-γ	475,9	-51,7	23,7 42,4	50,8
	irr-e <sup>-</sup>	476,0	-55,4	26,9 43,5	51,9

T<sub>f</sub>: końcowa temperatura rozkładu termicznego; T<sub>g</sub>: temperatura zeszklenia; T<sub>m</sub>: temperatura topnienia; X<sub>c</sub>: stopień krystaliczności

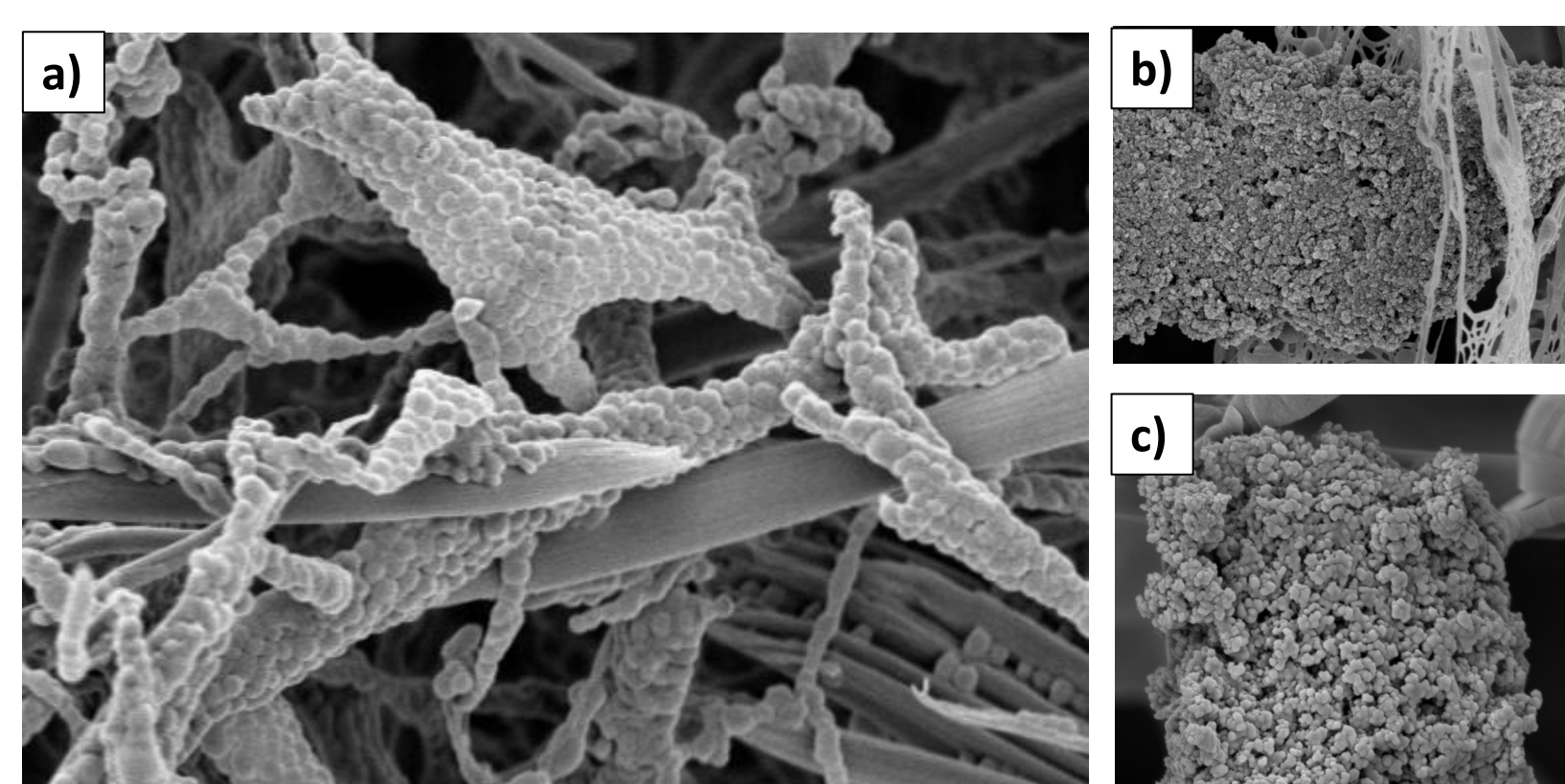
Parametr	poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) PLACL/50:50			poly(ε-caprolactone-co-glycolide) PCLGA/85:15		
	non-irr	irr-γ	irr-e <sup>-</sup>	non-irr	irr-γ	irr-e <sup>-</sup>
udział jednostek w polimerze	F <sub>LL</sub> = 0,48 F <sub>CL</sub> = 0,52	F <sub>LL</sub> = 0,49 F <sub>CL</sub> = 0,51	F <sub>LL</sub> = 0,50 F <sub>CL</sub> = 0,50	F <sub>GG</sub> = 0,16 F <sub>CL</sub> = 0,84	F <sub>GG</sub> = 0,16 F <sub>CL</sub> = 0,84	F <sub>GG</sub> = 0,16 F <sub>CL</sub> = 0,84
Średnia długość bloków	L <sub>L</sub> <sup>e</sup> = 2,70 L <sub>CL</sub> <sup>e</sup> = 1,46	L <sub>L</sub> <sup>e</sup> = 2,69 L <sub>CL</sub> <sup>e</sup> = 1,39	L <sub>L</sub> <sup>e</sup> = 2,82 L <sub>CL</sub> <sup>e</sup> = 1,41	L <sub>G</sub> <sup>e</sup> = 1,14 L <sub>CL</sub> <sup>e</sup> = 2,81	L <sub>G</sub> <sup>e</sup> = 1,18 L <sub>CL</sub> <sup>e</sup> = 2,81	L <sub>G</sub> <sup>e</sup> = 1,15 L <sub>CL</sub> <sup>e</sup> = 2,82
T <sub>II</sub>	0,85	0,81	0,78	0,93	0,92	0,93
R	1,05	1,09	1,06	1,23	1,20	1,22

F<sub>CL</sub>: molowy udział jednostek kaproilowych w polimerze; F<sub>LL</sub>: molowy udział jednostek laktydylowych w polimerze; L<sub>L</sub><sup>e</sup> – liczbowo średnia długość bloków laktydylowych; L<sub>CL</sub><sup>e</sup> – liczbowo średnia długość bloków kaproilowych; L<sub>G</sub><sup>e</sup> – średnia długość bloków glikolidowych; R – stopień randomizacji; T<sub>II</sub> – udział transestryfikacji II rodzaju

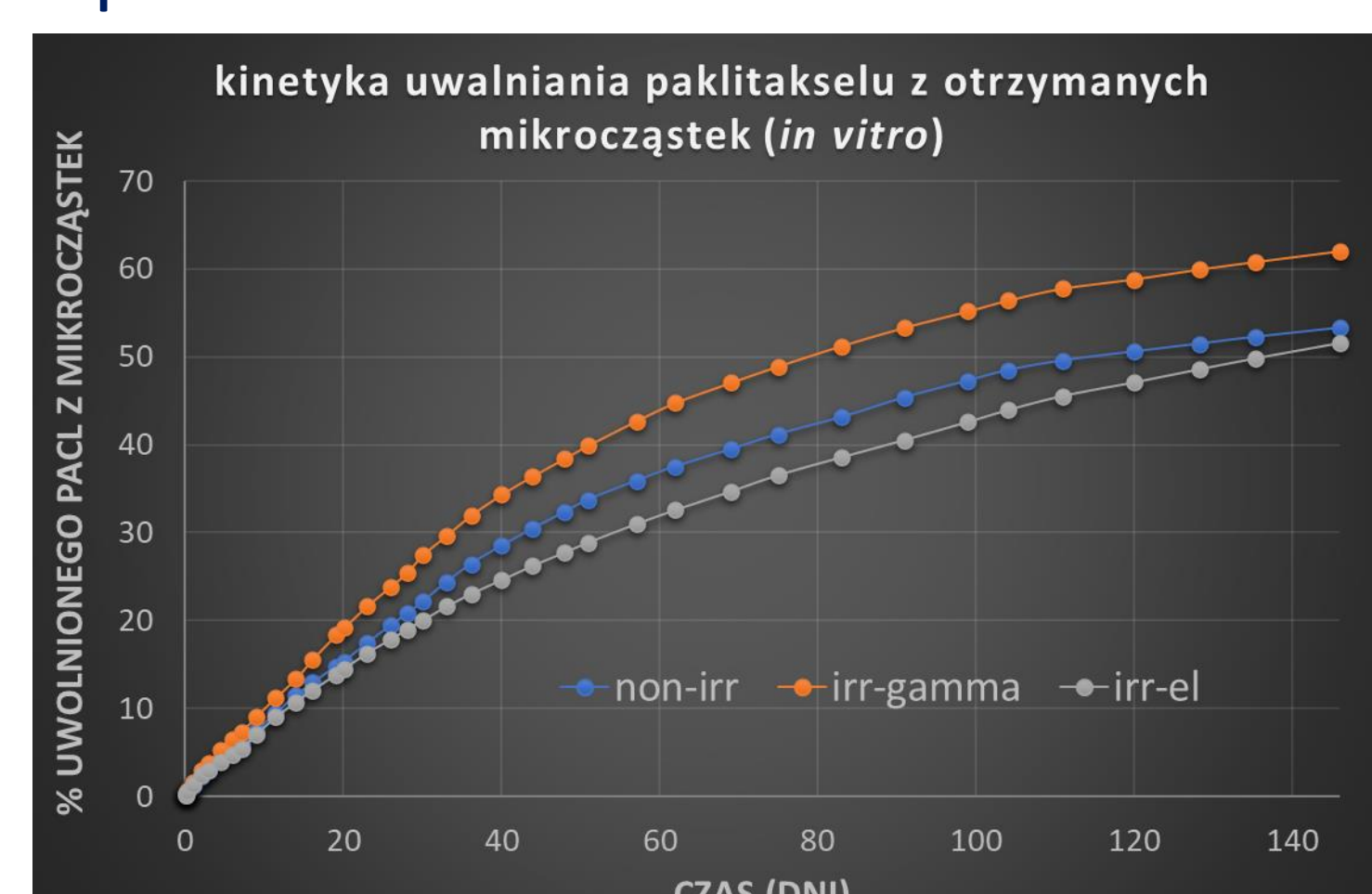
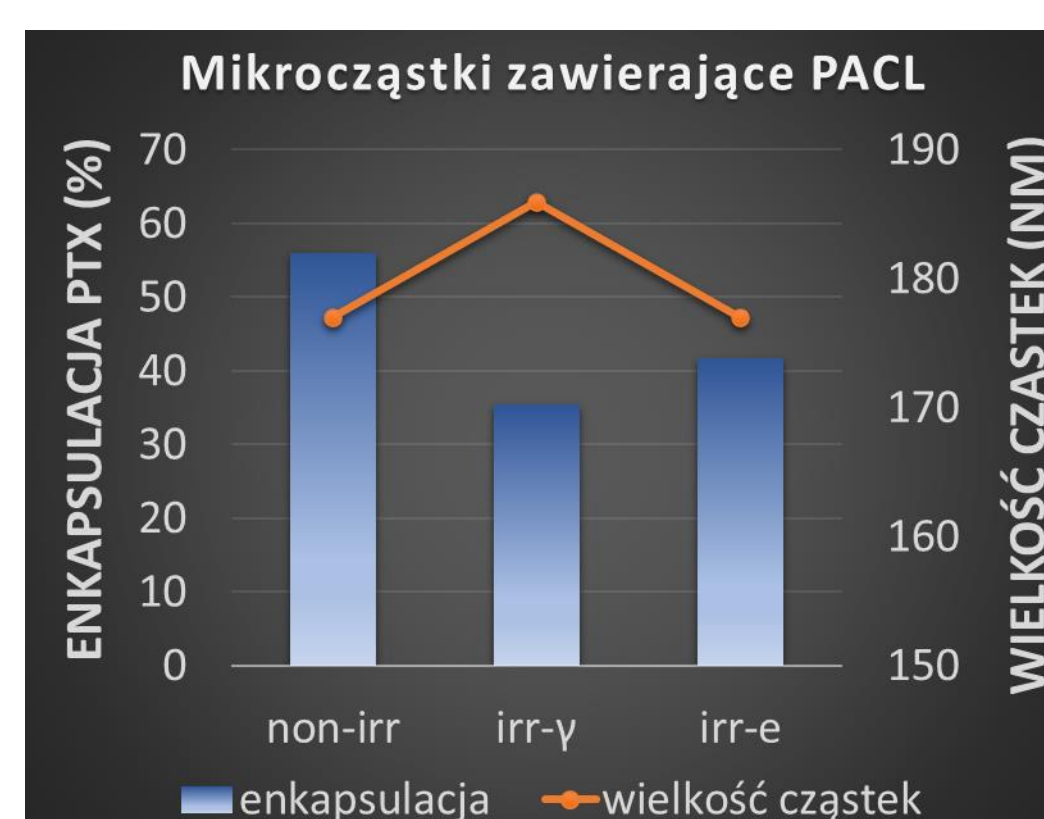
- <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR: brak znaczącego wpływu promieniowania jonizującego (25 kGy; γ i e<sup>-</sup>) na mikrostrukturę łańcuchów PLACL i PCLGA.
- GPC: wzrost polidispersyjności kopolimerów poddanych procesowi sterylizacji radiacyjnej przy użyciu promieniowania γ, co jest zgodne z obserwowanym spadkiem średniej liczbowo masy cząsteczkowej polimerów.
- TGA, DSC: niewielki, ale widoczny wpływ promieniowania jonizującego na temperaturę zeszklenia i temperaturę topnienia polimerów. Analiza termiczna wykazała, że polimery poddane promieniowaniu gamma są bardziej wrażliwe na ogrzewanie.



### 2. Wpływ promieniowania jonizującego na mikrocząstki PLACL zawierające paklitaksel



Rys. Zdjęcia SEM mikrocząstek zawierających paklitaksel: a) non-irr, b) irr-gamma, c) irr-electron



- Otrzymano polimerowe mikrocząstki o wielkości ok. 200 nm.
- Stopień enkapsulacji paklitakselu został zbadany przy użyciu HPLC. Sterylizacja radiacyjna obniżyła enkapsulację PACL w mikrocząstkach.
- Analiza DLS wykazała wpływ promieniowania γ na wielkość cząstek (zwiększenie wielkości cząstek).
- Przeprowadzono badania uwalniania paklitakselu w warunkach *in vitro*; uzyskany profil uwalniania dopasowano do modeli matematycznych opisujących uwalnianie substancji leczniczej z nośnika: modelu kinetyki zerowego i pierwszego rzędu, modelu Higuchi'ego oraz modelu Korsmeyer'a-Peppas'a.
- Profil uwalniania PACL z otrzymanych mikrocząstek zbliżony jest do kinetyki I rzędu (R<sup>2</sup> = 0,96); modelem najlepiej opisującym profil uwalniania substancji leczniczej jest model Korsmeyer-Peppas'a (R<sup>2</sup> = 0,99). Zaobserwowano niewielkie zmiany profilu uwalniania substancji leczniczej pod wpływem wiązki elektronów (dawka sterylizacyjna, 25 kGy) oraz zwiększoną szybkość uwalniania PACL z mikrocząstek poddanych sterylizacji przy użyciu promieniowania γ.