

zmniejszenie 1.75-krotne wyrzutu cytostatyka z powierzchni matrycy trójwarstwowej.

Podziękowania

Badania były finansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, nr umowy KNW-1-033/09

Acknowledgements

Studies were supported by Medical University of Silesia in Katowice, contract no KNW-1-033/09

Piśmiennictwo

- [1] Kryczka T., Bero M., Kasperczyk J., Dobrzyński P., Marciniak B., Popielarz-Brzezińska M., Grieb P.: In vitro release of cytotoxic nucleoside analogs from lactide-caprolactone and lactide-glycolide copolymers, *Acta Biochim. Pol.*, 2002; 49, 205-210
- [2] Buntner B., Nowak M., Kasperczyk J., Ryba M., Grieb P., Walski W., Dobrzyński P., Bero M.: The application of microspheres from the copolymers of lactide and ϵ -caprolactone to the controlled release of steroids, *J. Control. Release*, 1998; 56, 159-167
- [3] A Czajkowska, M.Bero, P.Dobrzyński, J.Kasperczyk: „Badanie biogodności kopolimerów glikolidu i laktidy otrzymanych z wykorzystaniem nowego inicjatora cyrkonowego lub cynowego w oparciu o badania in vitro”, *Inżynieria Biomateriałów*, 2001, 17
- [4] G.Minotti, P.Menna, E.Salvatorelli, G.Cairo, L.Gianni: “Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity”. *Pharmacol Rev*, 2004; 56: 186-188.
- [5] S.Szmit, C.Szczylik: “Doksorubicyny pegylowane a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych”, *Współczesna Onkologia*, 2009; 13, 1-8

References

- [6] R.Zhou, R.Mazurchuk, R.M.Straubinger: “Antivascular effects of doxorubicin-containing liposomes in an intracranial rat brain tumor model”, *Cancer Research*, 2002; 62: 2561-2566
- [7] J.Kasperczyk, K.Stokłosa, P.Dobrzyński, K.Stępień, B.Kaczmarczyk, A.Dzierżęga-Lęcznar, *International Journal of Pharmaceutics* 2009; 382: 124-129
- [8] P.Dobrzyński, J.Kasperczyk, H.Janeczek, M.Bero: “Synthesis of Biodegradable Copolymers with the Use of Low Toxic Zirconium Compounds. 1. Copolymerization of Glycolide with L-Lactide Initiated by Zr(Acac)₄”, *Macromolecules*, 2001; 34: 5090-5098
- [9] S.Li, P.Dobrzyński, J.Kasperczyk, M.Bero, Ch. Braud, M.Vert: “Structure-Property Relationships of Copolymers Obtained by Ring-Opening Polymerization of Glycolide and ϵ -Caprolactone. Part 2. Influence of Composition and Chain Microstructure on the Hydrolytic Degradation”, *Biomacromolecules*, 2005; 6: 489-497
- [10] www.alzet.com

BIODEGRADOWALNY POLIMEROWY SYSTEM UWALNIANIA RADIOUCZULACZA- BADANIA IN VITRO

ANDRZEJ BUSZMAN^{1*}, JANUSZ KASPERCZYK^{1,2},
BOŻENA JARZĄBEK¹, KATARZYNA STOKŁOSA², ANNA SMOLA¹

¹POLSKA AKADEMIA NAUK,
CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH,
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE, POLSKA

²ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
KATEDRA I ZAKŁAD BIOFARMACJI,
UL. NARCYZÓW 1, 41-200 SOSNOWIEC, POLSKA
*MAILTO: ANDRZEJ.BUSZMAN@GMAIL.COM

Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki badań uwalniania radiouczulacza metronidazolu z jednowarstwowych oraz trójwarstwowych matryc kopolimeru glikolidu z laktidem do sztucznego płynu mózgowo rdzeniowego ACFs. Przeprowadzono analizę mikrostruktury łańcuchów polimerowych w oparciu o spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego. Badanie uwalniania leku prowadzono w systemie dynamicznym z regularną wymianą buforu we fiolkach poddanych wytrząsaniu. Ekstrakty analizowano metodą spektrometrii UV-VIS. Równolegle prowadzono badania

BODEGRADABLE POLYMERIC SYSTEM RELEASING RADIOSENSITIZER- THE IN VITRO STUDIES

ANDRZEJ BUSZMAN^{1*}, JANUSZ KASPERCZYK^{1,2},
BOŻENA JARZĄBEK¹, KATARZYNA STOKŁOSA², ANNA SMOLA¹

¹POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
CENTRE OF POLYMER AND CARBON MATERIALS,
34. M.SKŁODOWSKIEJ-CURIE STREET, 41-819 ZABRZE, POLAND

²MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA,
DEPARTMENT OF BIOPHARMACY,
1 NARCYZÓW STREET, 41-200 SOSNOWIEC, POLAND
*MAILTO: ANDRZEJ.BUSZMAN@GMAIL.COM

Abstract

In this paper the results of radiosensitizer metronidazole release investigation from mono- and triple-layered copolymeric matrices in artificial cerebro-spinal fluid solution (ACFs) are presented. The analysis of polymeric chain microstructure by the NMR has been conducted. Drug release study was performed in the dynamic system with regular buffer exchange in constantly stirred glass ampoules. The extracts were analyzed by the UV-VIS spectrometry. Drug carrying matrices degradation research were conducted to evaluate possible changes in polymeric

degradacji matrycy z lekiem pod kątem oceny zmian w mikrostrukturze łańcucha polimerowego. Badania wykazały znacznie szybszą degradację matrycy wykonanych z kopolimeru glikolidu z D,L-laktydem w porównaniu z matrycami z kopolimeru glikolidu z L-laktydem. Ponadto wykazano że opłaszczenie matrycy zawierającej lek polimerem bez leku (matryce trójwarstwowe) zapobiega nagłemu wyrzutowi leku z powierzchni w pierwszych dniach uwalniania.

Słowa kluczowe: Poliестry alifatyczne, systemy kontrolowanego uwalniania leków, glejak mózgu, metronidazol

[Inżynieria Biomateriałów, 99-101, (2010), 67-71]

Wprowadzenie

Polimery biodegradowalne, a szczególnie poliестry alifatyczne stanowią grupę biomateriałów stosowanych w medycynie przy regeneracji uszkodzonych tkanek (jako tzw. scaffolds), w leczeniu ran (jako nici i klipsy chirurgiczne) oraz jako membranowe i matrycowe systemy kontrolowanego uwalniania leków [1]. Ze względu na ich bezpieczeństwo, biodegradowalność, dostępność i uniwersalność znalazły zastosowanie w terapiach przeciwnowotworowych, uzależnień, infekcji i szczepieniach. Wyniki degradacji poliестrów alifatycznych i wpływ mikrostruktury łańcucha polimerowego na degradację hydrolityczną pozwalają projektować bioresorbowalne systemy kontrolowanego uwalniania oraz wpływać na czas ich degradacji i stężenie uwalnianego leku [2]. W leczeniu nowotworów, polimerowe systemy uwalniania leków mogą być podawane miejscowo, tj. bezpośrednio na tkankę guza lub do łoża pooperacyjnej, co stanowi niewątpliwą atut tych systemów na tle innych rozwiązań. Jest to szczególnie ważne w leczeniu nowotworów głowy i szyi, gdzie bariera krew-mózg stanowi istotną przeszkodę dla wielu leków podawanych ogólnoustrojowo. Dodatkowo, umiejscowienie polimerowego systemu uwalniania leku bezpośrednio w guzie lub w łożu pooperacyjnej minimalizuje uszkodzenia tkanki nerwowej wywołane radioterapią. Ponadto, systemy polimerowe charakteryzuje stały poziom uwalniania leku w danym okresie czasu, co jest kluczowe w terapii przeciwnowotworowej [3].

Metronidazol – należący do chemioterapeutyków lek z grupy pochodnych nitroimidazolu wykazuje działanie pierwotniakobójcze oraz bakterioobójcze wobec drobnoustrojów beztlenowych, wykazano ponadto efektywne działanie tego leku jako radioczułacza w terapii białaczek, mięsaków i raka piersi. Właściwości radioczułające metronidazolu mogą mieć zastosowanie w leczeniu innych nowotworów złośliwych jak np. glejaków, jednak dla uniknięcia cytotoksycznych działań ubocznych jego miejscowe podanie powinno być ściśle kontrolowane [4].

W niniejszej pracy zostały przebadane kopolimery glikolidu z D,L-laktydem oraz glikolidu z L-laktydem ze specyficzną mikrostrukturą łańcuchów kopolimerowych pod kątem zastosowania jako wszczepialne systemy terapeutyczne.

Materiały

Materiały kopolimerowe poli(glikolid-co-D,L-laktyd) oraz poli(glikolid-co-L-laktyd) zostały zsyntezowane w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze, metodą kopolimeryzacji z otwarciem pierścienia prowadzoną w masie z użyciem $Zr(acac)_4$ jako nietoksycznego inicjatora przy stosunku molowym inicjator/komonometry 1/1000. Otrzymane kopolimery zostały rozpuszczone w chloroformie, wytrącone w metanolu a następnie wysuszone w temperaturze 25°C pod normalnym i zmniejszonym

chain microstructure. The results showed that matrices containing poly(glycolide-co-D,L-lactide) demonstrate higher degradation rate than matrices containing poly(glycolide-co-L-lactide). It has been proved that drug carriers coated with drug-free polymer (triple-layered matrices) prevents from burst effect.

Keywords: Aliphatic polyesters, drug delivery system, brain glioma, metronidazole

[Engineering of Biomaterials, 99-101, (2010), 67-71]

Introduction

Biodegradable polymers, especially aliphatic polyesters are materials used for medical applications such as tissue repair and regeneration (scaffolds), wound closure (sutures, self-clamping clips, surgical pins) and drug delivery systems (membrane, matrix, injectable etc.) [1]. Due to their safety, biodegradability, availability and versatility they are used in the areas of cancer therapy, drug addiction, infection and vaccination. The influence of polymeric chains microstructure on hydrolytic degradation allow to design the bioresorbable controlled release systems and to control carrier degradation time as well as concentration of released drug [2]. In cancer treatment, polymeric drug delivery systems have the advantage of being placed directly into the tumor area or into the tumor cavity after the resection. This is very important especially in brain and neck cancers, when the blood-brain barrier (BBB) may prevent some systemically administered drugs from reaching their destination. Moreover, implantation of polymeric drug delivery system directly into tumor site or tumor cavity after resection minimizes damage or toxic effects for the nerve tissue caused by radiotherapy. Furthermore, polymeric delivery systems provide stable release of the drug in certain period of time, which is essential for the successful cancer therapy [3].

Metronidazole is nitroimidazole antibiotic medication used for anaerobic bacteria and protozoa but has also been proved as an efficient radiosensitizer in treatment of leukemia, sarcoma and breast cancer. Its radiosensitive properties seem to be interesting in treatment of other malignant tumors like glioma however local administration needs to be controlled due to potential cytotoxic side effects [4].

In this study, copolymer of poly(glycolide-co-D,L-lactide) and copolymer of poly(glycolide-co-L-lactide) with specific chain microstructure have been chosen as carriers of metronidazole for implantable therapeutic system.

Materials

Polymeric materials poly(glycolide-co-D,L-lactide) and poly(glycolide-co-L-lactide) were synthesized in Centre of Polymer and Carbon Materials PAsci, Zabrze by ring-opening copolymerization in bulk with $Zr(acac)_4$ as a non toxic initiator with initiator/molar ratio (I/M) of 1/1000. Obtained copolymers were dissolved in chloroform, precipitated in methyl alcohol then dried at 25°C and under reduced pressure to constant weight. Metronidazole was purchased from Sigma Aldrich. Artificial Cerebro-spinal Fluid solution (ACFs) was prepared by mixing proper amounts of NaCl, KCl, $CaCl_2$, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ and $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ with distilled water.

Methods

Materials properties examination

The copolymers composition was confirmed by the 1H -NMR analysis and the chain microstructure was examined by the ^{13}C -NMR measurement (600 MHz on AVANCE

ciśnieniem do stałej masy. Metronidazol został zakupiony w SIGMA ALDRICH. Sztuczny płyn mózgowo rdzeniowy (ACFs) otrzymano w wyniku dokładnego rozpuszczenia i zmieszania odpowiednich naważek soli NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂•6H₂O, Na₂HPO₄•7H₂O i NaH₂PO₄•H₂O w wodzie destylowanej.

Metody

Badania właściwości materiałów

Skład chemiczny badanych polimerów oraz mikrostruktura łańcuchów zostały określone za pomocą analizy ¹H- i ¹³C-NMR (spektrometr 600 MHz AVANCE II Ultra Shield Plus, Bruker). Masy cząsteczkowe kopolimerów Mn i Mw zostały oznaczone metodą chromatografii żelowej (GPC, Physics SP 8800 chromatograph). Temperatura zeszklenia T_g oraz topnienia T_m badanych kopolimerów zostały wyznaczone metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (TA DSC 2010 apparatus, TA Instruments, New Castle, DE).

Otrzymanie matryc polimerowych oraz krążków jedno- i trójwarstwowych

Matryce z lekiem otrzymano przez rozpuszczenie naważki polimeru w CH₂Cl₂, wymieszanie go z roztworem zawierającym odpowiednią ilość metronidazolu i wylanie na specjalną formę teflonową. Po odparowaniu rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej matryce suszono w suszarce próżniowej. Następnie wycięto krążki o średnicy 10mm, grubości 0,5mm, zawierające 5% wag metronidazolu. Krążki bez leku otrzymano analogicznie, wyjąwszy dodatek roztworu metronidazolu. Krążki trójwarstwowe otrzymano przez umieszczenie krążka z lekiem pomiędzy dwoma krążkami bez leku i sprasowanie w określonych warunkach temperatury, czasu i nacisku.

Badanie uwalniania metronidazolu

Otrzymane jedno- oraz trójwarstwowe krążki umieszczono w szklanych ampulkach i dodano buforu ACFs w proporcji 1ml buforu na 15mg polimeru. Ekstrakty zbierano codziennie w okresie pierwszego tygodnia badań a następnie co 7 dni przez okres 12 tygodni. Przy każdym pobraniu ekstraktu wymieniano całą objętość buforu. Inkubacja zachodziła w temperaturze 37°C (Memmert Precision Incubator INE 400) przy równoczesnym ciągłym wytrząsaniu ampulek.

Pomiar absorbancji metronidazolu uwolnionego z krążków polimerowych do buforu ACFs

Stężenie uwolnionego metronidazolu zostało zbadane metodą spektrofotometryczną w zakresie UV (270-370nm) przy użyciu spektrometru JASCO V-570 UV-VIS-NIR. Równanie krzywej wzorcowej pozwoliło określić ilość uwolnionego leku.

Badanie degradacji krążków

Z powodu bardzo dużego tempa degradacji matryc z kopolimeru glikolidu z D,L-laktydem (całkowity czas degradacji ok. 8-10 tyg) wykonano analizę NMR tego materiału. Celem analizy było porównanie udziału jednostek komonomerycznych oraz parametrów mikrostruktury łańcucha polimerowego między matrycą niezdegradowaną a matrycą po 4 tygodniach degradacji w ACFs w 37°C.

Wyniki

Właściwości matryc polimerowych

Wyniki analiz DSC, GPC i NMR badanych polimerów zestawiono w TABELI 1. Dla obydwu materiałów przed inkubacją współczynnik randomizacji R wskazuje na budowę blokową

II Ultra Shield Plus, Bruker). The copolymers molecular masses Mn and Mw were investigated by gel permeation chromatography (GPC, Physics SP 8800 chromatograph). The copolymers glass-transition temperature T_g and melting temperature T_m were determined by differential scanning calorimetry (TA DSC 2010 apparatus, TA Instruments, New Castle, DE).

Obtaining polymer matrices and mono- and triple-layered discs

Matrices with drug were obtained by dissolving copolymers in CH₂Cl₂ and mixing with the proper amount of metronidazole solution then cast on a teflon plate with the special casting device. After evaporating at ambient temperature, films were dried under reduced pressure. Then discs of 10mm diameter and 0,5mm thick were cut out from the matrices each containing 5% w/w of drug. Drug-free discs were obtained in similar way, without the drug addition. Triple-layered discs were obtained by press moulding one metronidazole carrying disc put between two drug-free discs in proper conditions of temperature, time and force.

Metronidazole release investigation

Obtained mono and triple layered discs were put into glass ampoules and filled with amount of ACFs proportional to disc's weight (1ml of ACFs per 15mg of polymer). Extracts were gathered every day during the first week of the study and then once each following week. Whole amount of buffer was changed with every extract sample gathering. During incubation at 37°C (Memmert Precision Incubator INE 400) release of metronidazole were examined for about 12 weeks with constant shaking.

Absorbance measurement of metronidazole released to ACFs by UV-VIS spectrometry

Concentrations of metronidazole released were analyzed by absorbance measurements of drug in the UV-range (270-370nm) by JASCO V-570 UV-VIS-NIR spectrometer. Equation of standard curve allowed to determine the amount of metronidazole released.

Discs degradation analysis

Due to the very fast of poly(glycolide-co-D,L-lactide) degradation rate (total degradation time estimated for about 8-10 weeks) further ¹H and ¹³C NMR analysis were conducted for this material. The aim of this study was to compare the comonomeric ratio and chain microstructure between non-degraded matrix and matrix after 4 weeks of incubation in ACFs at 37°C.

Results

Polymeric matrices properties

The results of DSC, GPC and NMR analysis are gathered in TABLE 1. for both materials randomization factor R indicates block chain microstructure.

Degradation analysis

The NMR study results for the poly(glycolide-co-D,L-lactide) after 4 weeks of incubation showed in TABLE 1. indicate significant changes in both copolymer composition and chain microstructure. The average block length was decreased, especially for the lactidyl blocks and the randomization factor increased to value indicating statistic chain microstructure.

Metronidazole release profiles analysis

On the FIG.1. rapid drug release in first 24 hours of incubation can be seen. It's known as the burst effect and

Analiza degradacji

Wyniki analizy NMR dla kopolimeru glikolidu z D,L-laktydem po 4 tygodniach inkubacji pokazane w TABELI 1 wskazują na znaczące zmiany jakie zaszły w składzie polimeru jak i w mikrostrukturze łańcucha. Obniżeniu uległa średnia długość bloków, zwłaszcza laktydylowych, a współczynnik randomizacji wzrósł do poziomu wskazującego na budowę statystyczną łańcucha.

Analiza profili uwalniania metronidazolu

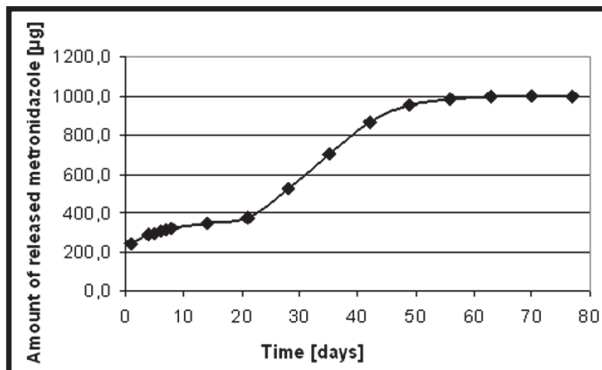
Na RYS.1. widoczny jest nagły wyrzut leku w ciągu pierwszych 24 godzin inkubacji. Jest to spowodowane wymyciem cząsteczek leku z powierzchni, niepożądane w systemach uwalniania leków. Podobną sytuację przedstawia RYS.3. gdzie 25% całej puli leku uwalnia się w ciągu pierwszej doby inkubacji. Porównanie tych dwóch matryc

is unwanted in drug delivery systems. Similar situation is shown on FIG.3. where 25% of total drug reservoir is

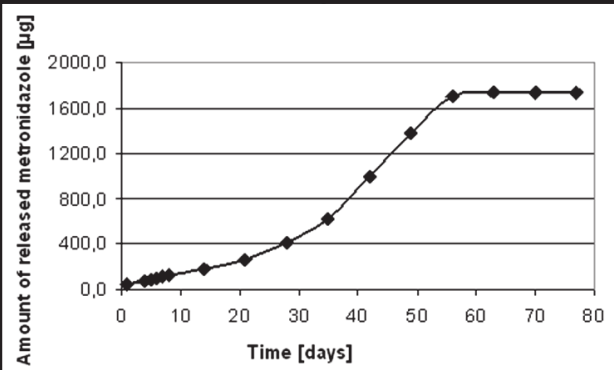
TABELA 1. Zestawienie właściwości matryc polimerowych w oparciu o analizy DSC, GPC i NMR. GA:LA ratio – stosunek jednostek glikolidyloowych do laktydyloowych; $L^{e_{GG}}$ – średnia długość bloków glikolidyloowych; $L^{e_{LL}}$ – średnia długość bloków laktydyloowych; R – współczynnik randomizacji; n/e – nie badano.

TABLE 1. Set of polymeric material properties based on DSC, GPC and NMR analysis. GA:LA – glycolidyl units to lactidyl units molar ratio; $L^{e_{GG}}$ – average glycolidyl block length; $L^{e_{LL}}$ – average lactidyl block length, R – randomization factor; n/e – not examined

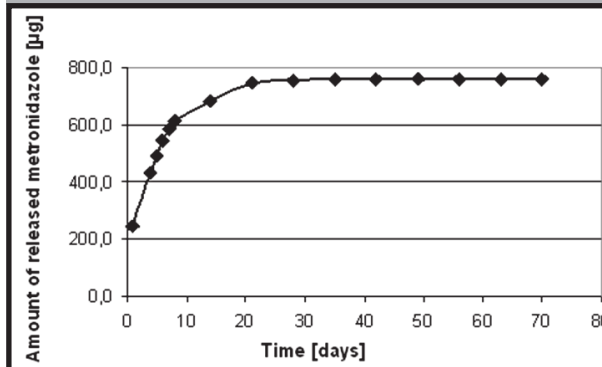
Analysis Material	DSC		GPC		NMR			
	Tg [°C]	Tm [°C]	Mm [kDa]	Mw [kDa]	GA:LA ratio	$L^{e_{GG}}$	$L^{e_{LL}}$	R
poly(glicolide-co-L-lactide) before incubation	60,6	83,6	75,3	254,7	15,9:84,1	1,88	9,96	0,37
poly(glycolide-co-D,L-lactide) before incubation	51,0	110,9	46,4	99,2	52,8:47,2	2,93	2,62	0,55
poly(glycolide-co-D,L-lactide) after 4 weeks of incubation	n/e	n/e	n/e	n/e	80,9:19,1	1,95	0,50	2,44



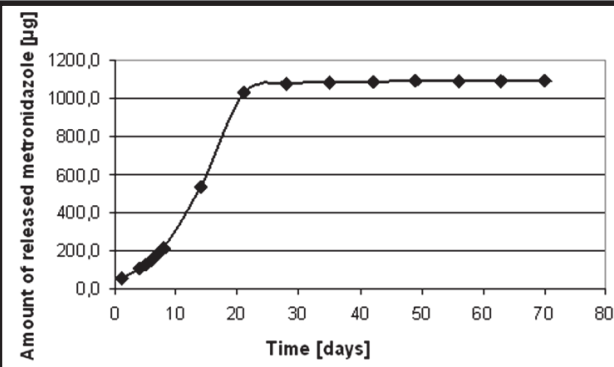
RYS.1. Wykres kumulacyjny uwalniania metronidazolu do płynu ACFs in vitro z matrycy jednowarstwowej zawierającej kopolimer glikolidu z L-laktydem. FIG.1. In vitro cumulative release of metronidazole to ACFs from mono-layered matrix containing copolymer of glycolide and L-lactide



RYS.2. Wykres kumulacyjny uwalniania metronidazolu do płynu ACFs in vitro z matrycy trójwarstwowej zawierającej kopolimer glikolidu z L-laktydem. FIG.2. In vitro cumulative release of metronidazole to ACFs from three-layered matrix containing copolymer of glycolide and L-lactide



RYS.3. Wykres kumulacyjny uwalniania metronidazolu do płynu ACFs in vitro z matrycy jednowarstwowej zawierającej kopolimer glikolidu z D,L-laktydem. FIG.3. In vitro cumulative release of metronidazole to ACFs from mono-layered matrix containing copolymer of glycolide and D,L-lactide



RYS.4. Wykres kumulacyjny uwalniania metronidazolu do płynu ACFs in vitro z matrycy trójwarstwowej zawierającej kopolimer glikolidu z D,L-laktydem. FIG.4. In vitro cumulative release of metronidazole to ACFs from triple-layered matrix containing copolymer of glycolide and D,L-lactide

wskazuje, iż profil uwalniania z matrycy otrzymanej z L-laktydu jest bardziej zrównoważony a uwalnianie trwa do 50 dni, podczas gdy z matrycy otrzymanej z D,L-laktydu zaledwie do 25 dni.

Matryce trójwarstwowe widoczne na RYS.2. i RYS.4. nie wykazują wyrzutu z powierzchni, uwalniając lek w umiarkowanym tempie do 55 dni (matryca z L-laktydem) lub do 25 dni dla matrycy z D,L-laktydem.

Wnioski

Obecność dwóch dodatkowych krążków bez leku opłaszczających nośnik radioczulacza chroni przed wystąpieniem wyrzutu leku z powierzchni. Ponadto matryce 3-warstwowe wykazują bardziej zrównoważony profil uwalniania niż 1-warstwowe. Zwiększenie udziału jednostek L-laktydowych w matrycy kopolimerowej zapewnia dłuższy czas degradacji jak również dłuższe uwalnianie leku.

Szybka degradacja kopolimeru otrzymanego z D,L-laktydu związana jest ze znacznymi zmianami w mikrostrukturze łańcucha i powoduje wyczerpanie się puli leku w czasie krótszym niż 30 dni.

Podziękowania

Praca finansowana przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach nr umowy KNW-2-045/09 oraz współfinansowana ze środków Unii Europejskiej, Europejski Fundusz Społeczny w ramach projektu RFSD 2

Piśmiennictwo

- [1] Dobrzyński P et al. Bioresorbable lactide/glycolide/TMC terpolymers with shape recovery properties. *Engineering of Biomaterials*. 2007, 63-64, 45-47
- [2] Kasperczyk J et al. Comparative study of the hydrolytic degradation of glycolide/L-lactide/e-caprolactone: terpolymers initiated by zirconium (IV) acetylacetonate or stannous octoate. *Journal of Applied Polymer Science*. 2008, 107, 3258-3266

released in the first day of incubation. However, the comparison between these two indicates that the release profile for matrix obtained from L-lactide is more stable and lasts up to 50 days while for matrix obtained from D,L-lactide only up to 25 days.

The triple-layered matrices presented on FIG.2. and FIG.4. show no signs of burst effect, releasing the drug at moderate rate up to 55 days (matrices obtained from L-lactide) or up to 25 days for matrices obtained from D,L-lactide.

Conclusions

The presence of two drug-free polymeric discs coating the drug carrier prevents from rapid drug release known as burst effect. Moreover, the triple-layered matrices indicate more stable drug release profile than mono-layered.

The increase of L-lactidyl units in copolymeric matrix ensures longer degradation time as well as longer drug releasing.

Fast degradation of copolymer containing D,L-lactidyl units is connected with significant changes in chain microstructure and causes whole drug reservoir being spent in less than 30 days.

Acknowledgements

This work was supported by Medical University of Silesia in Katowice, contract no KNW-2-045/09 and by the European Community from the European Social Fund within the RFSD 2 project.

References

- [3] Sawyer A et al. New methods for direct delivery of chemotherapy for treating brain tumors. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2006, 79, 141-152
- [4] Wardman P. Chemical Radiosensitizers for Use in Radiotherapy. *Clinical Oncology* 2007, 19, 397-417