

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 615.40:54

© Коллектив авторов

### ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА, ПАКЛИТАКСЕЛА, ИЗ МИКРОСФЕР НА ОСНОВЕ ПОЛИ-3-ОКСИБУТИРАТА

*А.П. Бонарцев<sup>1,2\*</sup>, С.Г. Яковлев<sup>2</sup>, Е.В. Филатова<sup>2</sup>, Г.М. Соболева<sup>3</sup>, Т.К. Махина<sup>2</sup>,  
Г.А. Бонарцева<sup>2</sup>, К.В. Шайтан<sup>1</sup>, В.О. Попов<sup>2</sup>, М.П. Курпичников<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Биологический факультет, Московский Государственный Университет  
им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1-12, 119992 Москва;  
эл. почта: bonar@inbi.ras.ru

<sup>2</sup>Институт биохимии им.А.Н. Баха, РАН, Москва

<sup>3</sup>ОАО "Институт инженерной иммунологии", пос. Любучаны, Московская обл.

Создание лекарственных систем пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров является перспективным направлением в современной фармакологии. Полиоксиканоаты (ПОА) в последнее время привлекают всё больше внимания благодаря их способности к биоразложению и высокой биосовместимости, что делает их пригодными для создания новых лекарственных форм. Были получены микросферы на основе поли-3-оксибутирата (ПОБ) с включением в полимерную матрицу противоопухолевого лекарственного вещества (ЛВ), паклитаксела, и изучены морфология, кинетика высвобождения ЛВ из микросфер и взаимодействие микросфер с опухолевыми клетками *in vitro*. Полученные данные по кинетике высвобождения ЛВ, биосовместимости и биологической активности биополимерных микросфер *in vitro* показали, что изучаемая система пролонгированного высвобождения ЛВ обладает меньшей токсичностью и большей эффективностью по сравнению с противоопухолевым препаратом в традиционной лекарственной форме.

**Ключевые слова:** поли-3-оксибутират, паклитаксел, микросферы, пролонгированное высвобождение, противоопухолевый.

**ВВЕДЕНИЕ.** Одним из приоритетных направлений развития медицины и фармакологии является создание новых биополимерных лекарственных форм. На сегодняшний день лекарственные препараты в традиционных лекарственных формах (растворы, таблетки, мази и др.) для лечения онкологических, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, с одной стороны, не полностью проявляют терапевтический потенциал заключенных в них лекарственных веществ (ЛВ), а, с другой стороны, не устраняют их токсичности и побочного отрицательного действия. Так, большинство лекарственных препаратов, применяющихся в онкологии, обладают высокой токсичностью, что вызывает тяжелые осложнения и снижает качество жизни пациента. Это могут быть поражения печени, почек, стволовых кроветворных клеток, нарушение свертываемости крови, анорексия и др. Более того, токсичностью нередко обладает сама лекарственная форма, в которую заключено действующее ЛВ. Примером может служить один из наиболее широко применяющихся противоопухолевых препаратов, таксол, в котором действующее ЛВ паклитаксел (ПКЛ) заключено в лекарственную форму на основе полиоксиэтилированного касторового масла, называемого кремафором. Паклитаксел – нерастворимый в воде растительный алкалоид, обладающий мощным антипролиферативным

\* - адресат для переписки

## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА ИЗ МИКРОСФЕР

и противоопухолевым эффектом, связанным с его способностью дезорганизовывать сборку микротрубочек во время митоза. Как и большинство цитостатиков паклитаксел обладает очень высокой токсичностью и обладает множеством побочных эффектов. Однако, в традиционной лекарственной форме токсичностью обладает не только действующее ЛВ, но и основа лекарственной формы – кремафор, которая вызывает, в частности, тяжелые аллергические реакции [1].

Использование биосовместимых полимеров в качестве основы лекарственных форм может не только устранить многие недостатки традиционных противоопухолевых препаратов, но и добавить новые свойства, такие, например, как, пролонгированное действие препарата. Постепенный выход ЛВ из биополимерных микрочастиц обеспечивает длительное поддержание необходимой концентрации действующего вещества в организме или локально в определённом органе или ткани. Тем самым, устраняется необходимость дополнительного многократного введения ЛВ, снижается токсичность и побочные эффекты ЛВ, повышается стабильность ЛВ и его эффективность за счёт равномерной скорости подачи и эффективного расхода ЛВ. Если же в качестве основы используется биоразлагаемый полимер, то лекарственная форма после высвобождения ЛВ полностью деградирует, а продукты биodeградации выводятся из организма. В настоящее время разработка полимерных лекарственных форм (ПЛФ) ведется в основном с использованием широко применяемых в медицине синтетических биоразлагаемых полимеров – полилактидов, полигликолидов и их сополимеров [2, 3].

Несмотря на ряд достоинств использования ПЛФ, нельзя не учитывать их возможные ограничения, такие как токсичность полимерной матрицы, биологическая несовместимость, нежелательные побочные продукты биodeградации, необходимость в имплантации и последующем извлечении полимерных форм, а также более высокую стоимость ПЛФ по сравнению с традиционными лекарственными формами [4]. Использование в качестве основы ПЛФ синтетических полилактидов, полигликолидов и их сополимеров может быть также сопряжено с рядом осложнений, связанных с развитием хронической воспалительной тканевой реакции в ответ на имплантацию этих полимеров [5-9]. Во многих случаях оказывается неудовлетворительной и кинетика высвобождения ЛВ из микросфер на основе этих полимеров или скорость их биodeградации.

В качестве альтернативы полилактидам, полигликолидам и их сополимерам при создании противоопухолевой ПЛФ мы использовали бактериальный поли-3-оксибутират (ПОБ) [9-11]. Ранее нами было показано, что ПОБ обладает высокой биосовместимостью и способностью как к гидролитической и ферментативной деградации *in vitro*, так и биоразложению в тканях млекопитающих *in vivo* [5, 6, 12]. Причем, было показано, что тканевая реакция на имплантацию ПОБ ниже, чем у полилактида [12]. Нами также были созданы ПЛФ на основе этого биополимера, с включением различных ЛВ: дипиридамола, индометацина, левофлоксацина, рифампицина и других. Созданные ПЛФ были способны к длительному равномерному высвобождению ЛВ в течение нескольких месяцев. Было продемонстрировано, что высвобождение ЛВ осуществляется за счёт комбинации двух процессов: диффузии ЛВ из полимерной матрицы и биodeградации ПОБ. Кроме того, варьируя условия получения полимера и его молекулярную массу, можно изменять скорость высвобождения ЛВ из полимерной основы [7-9, 13, 14]. В последнее время во всём мире биodeградируемые и биосовместимые полимеры, полученные биотехнологическим путём - ПОБ и его сополимеры, активно исследуются с целью дальнейшего использования в медицине и фармацевтике для создания медицинских изделий и лекарственных форм [10, 11].

Таким образом, целью нашей работы было создание и исследование биополимерных микросфер на основе ПОБ, содержащих противоопухолевое ЛВ – паклитаксел, а именно получение микросфер, исследование их морфологии и кинетики высвобождения ЛВ из микросфер, а также биосовместимости

и биологической активности *in vitro* на культуре клеток рака груди человека в сравнении с традиционной лекарственной формой этого ЛВ.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.**

*Материалы.* Для получения биополимерных микросфер в работе использовали поли-3-оксибутират, полученный нами микробиологическим путём. В качестве продуцента ПОБ был использован штамм *Azotobacter chlorococcum* 7B [14]. В работе были использованы: паклитаксел (“Biomol”, США), хлороформ (“Экос-1”, Россия), поливиниловый спирт (ПВС) (“MP Biomedicals”, США).

*Получение микрочастиц из ПОБ.* Было получено 18 партий микросфер из ПОБ при помощи метода одноэтапного эмульгирования и выпаривания растворителя, как было описано ранее [4]. Метод был адаптирован для инкапсулирования ПКЛ. Раствор ПКЛ и ПОБ с молекулярной массой 255 кДа в соотношении 1:4 в 8 мл хлороформа постепенно добавляли к 100 мл поливинилового спирта (ПВС) в дистиллированной воде с концентрацией 1,5% масс./об. при перемешивании. Перемешивание производили в течение 2 ч при помощи механической верхнеприводной мешалки RZR 2021 (“Heidolph”, Германия) при 1000 об/мин. После полного испарения органического растворителя микросферы отделяли центрифугированием (6 мин при 4400 об/мин) при помощи центрифуги 5702 R (“Eppendorf”, Германия), а затем 3 раза промывали дистиллированной водой для полного удаления эмульгатора и ПКЛ на поверхности сфер. Затем микросферы высушивали в термостате при 37°C.

*Изучение размера микросфер из ПОБ и содержания в них ПКЛ.* Средний диаметр и стандартное отклонение полученных партий микросфер определяли по микрофотографиям, полученным с помощью светового микроскопа Биомед 1 Вар.2 (“Биомед”, Россия) с цифровым окуляром MYscore 300M (“Webbers”, Тайвань).

Содержание ПКЛ в микросферах определяли спектрофотометрически после их растворения в хлороформе путём измерения светопоглощения на спектрофотометре DU-650 (“Beckman Coulter”, США) (максимумы поглощения при 242 и 278 нм) при сравнении с контрольным раствором ПОБ в хлороформе и с помощью построения калибровочной кривой с использованием растворов ПОБ и ПКЛ в хлороформе в различных концентрациях.

*Изучение кинетики высвобождения ПКЛ из микросфер на основе ПОБ.* Эксперимент по высвобождению ПКЛ из микросфер *in vitro* проводили при 37°C в термостате ТС-1/20 (Россия) в 25 мМ калий-фосфатном буфере (pH 7,4) с небольшим добавлением эмульгатора (0,05% Triton X-10 по объёму): 4 партии микросфер по 20 мг микросфер в 4 мл буфера перемешивали на шейкере (“BioSan”) при 330 об/мин. При исследовании высвобождения ПКЛ в установленные моменты времени микросферы отделяли от буфера центрифугированием при 14000 об/мин на центрифуге 5702 R (“Eppendorf”) и добавляли 4 мл свежего буфера. Содержание ПКЛ в буфере определяли спектрофотометрически на спектрофотометре DU-650 (“Beckman Coulter”) при сравнении с фосфатным буфером и с помощью построения калибровочной кривой с использованием спирто-водных растворов ПКЛ в различных концентрациях. Остаточное содержание ПКЛ в микросферах определяли также спектрофотометрически, растворяя их в хлороформе.

*Микроскопия.* Первичное изучение свойств микрочастиц и их формы проводилось с помощью световой микроскопии (микроскоп Биомед 1 Вар.2 (“Биомед”) с цифровым окуляром MYscore 300M (“Webbers”)). Микрофотографии были получены методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в электронном и ионном излучениях на микроскопе FEI-SMA-QUANTA 200 и SMA QUANTA FEG.

*Изучение *in vitro* взаимодействия микросфер с культурой клеток.* Для оценки биобезопасности микросфер *in vitro* использовали культуру клеток рака молочной железы человека линии MCF-7. Клетки культивировались с использованием методов, описанных Фрешни [5]. Выживаемость клеток

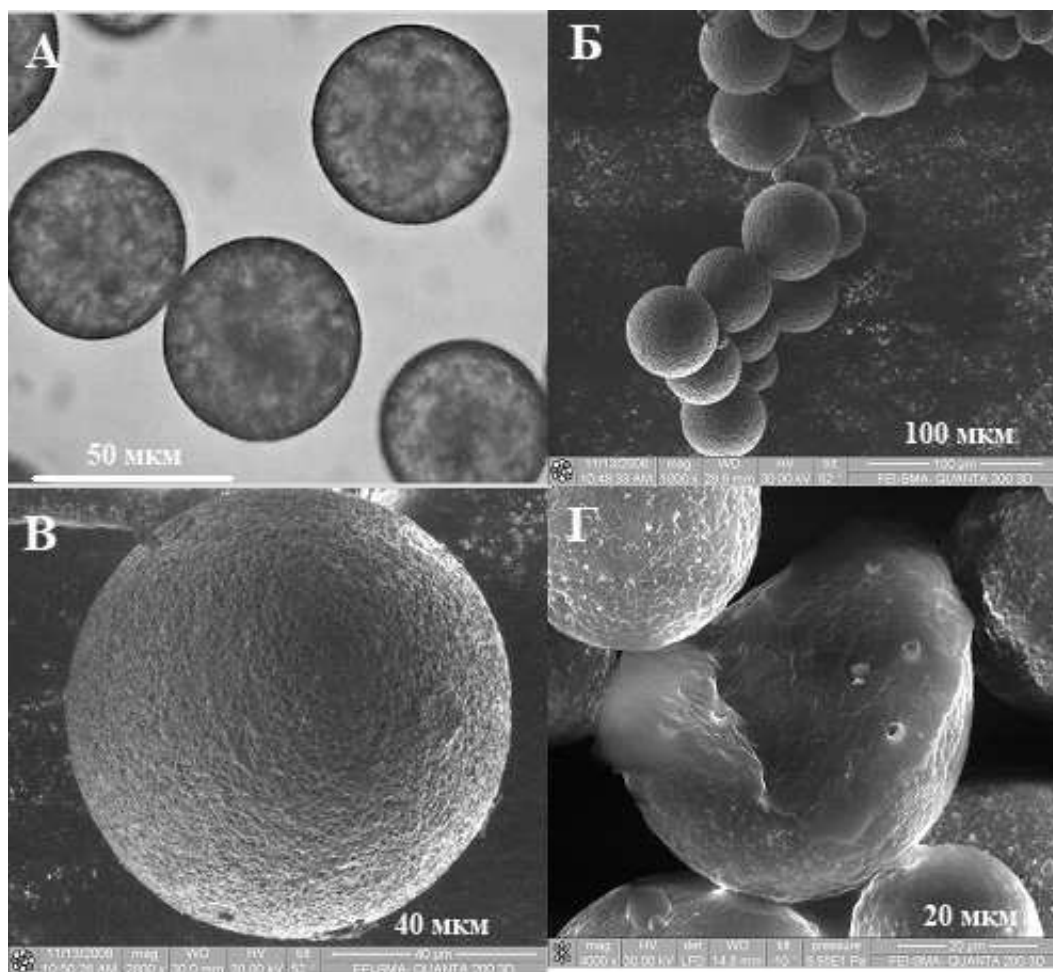
## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА ИЗ МИКРОСФЕР

под влиянием тестируемого агента, вычислялась по формуле:  $N\% = (\text{кол-во клеток в опыте} / \text{кол-во клеток в контроле}) \times 100$ . При этом использовался стандартный МТТ-тест, как наиболее показательный метод при работе с используемыми культурами опухолевых клеток [15].

Микросферы диспергировали в среде культивирования и добавляли к культивируемым клеткам в различных концентрациях. Предварительно сухие микросферы стерилизовали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Изучаемые микросферы тестировали в 4-х параллельных измерениях при следующих концентрациях: 3 мкг/мл, 10 мкг/мл, 30 мкг/мл, 100 мкг/мл, 300 мкг/мл, 1 мг/мл и 3 мг/мл (или 0,3 мкг/мл, 1 мкг/мл, 3 мкг/мл, 10 мкг/мл, 30 мкг/мл, 100 мкг/мл и 300 мкг/мл паклитаксела). Суспензию биополимерных микросфер в концентрациях 3 мг/мл, не содержащих ЛВ используют в качестве отрицательного контроля. Раствор чистого ЛВ без биополимерных микросфер в концентрации 3 мкг/мл) использовали в качестве положительного контроля. Измерения проводили каждые 24 часа в течение 72 часов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При помощи метода прямого (одноэтапного) эмульгирования [4, 6] были получены микросферы из ПОБ с инкапсулированным паклитакселом с массовой долей ЛВ в полимере  $10\pm 1\%$ . Диаметр микросфер составил  $41\pm 6$  мкм.

На рисунке 1 (слева) представлены фотографии, полученные с помощью световой микроскопии сферических микрочастиц с инкапсулированным паклитакселом.



**Рисунок 1.**

Микросферы на основе ПОБ, содержащие паклитаксел (световая микроскопия,  $\times 100$ )  
Электронная микроскопия, ионное излучение. Микросферы с паклитакселом (по центру);  
срез микросферы (слева).

Для более детального изучения свойств микрочастиц и структуры их поверхности использовалась электронная сканирующая микроскопия с электронным и ионным излучением (рис. 1, по центру). Поверхность полученных сфер неровная, шероховатая, с явно выраженными тяжами полимера. Также был проведен поперечный срез одной из микросфер ионным пучком (рис. 1, слева). Из полученных снимков видно, что в микрочастице отсутствуют полости и она относительно однородна по всей поверхности среза, наблюдаются лишь небольшие дефекты.

На следующем этапе работы проводили исследование кинетики высвобождения паклитаксела из полученных ранее 6-ти партий микросфер диаметра  $41 \pm 6$  мкм. Кинетический профиль высвобождения ЛВ в фосфатный буфер из микросфер ПОБ представлен на рисунке 2. На графике видно, что зависимость высвобождения ЛВ от времени на начальных этапах аппроксимируется степенной функцией, а на поздних этапах описывается линейной функцией с высокими достоверностями аппроксимации ( $R^2 > 0,95$ ). Аналогичная по виду картина высвобождения наблюдалась в кинетическом профиле изученных ранее микросфер с дипиридамолом [6], за исключением первой фазы выброса ЛВ из полимерной матрицы, т.н. “взрывного эффекта”, который в случае с дипиридамолом был заметно больше. Такое различие видимо объясняется большим сродством паклитаксела к ПОБ, чем дипиридамола, за счёт гидрофобных взаимодействий между полимером и ЛВ.

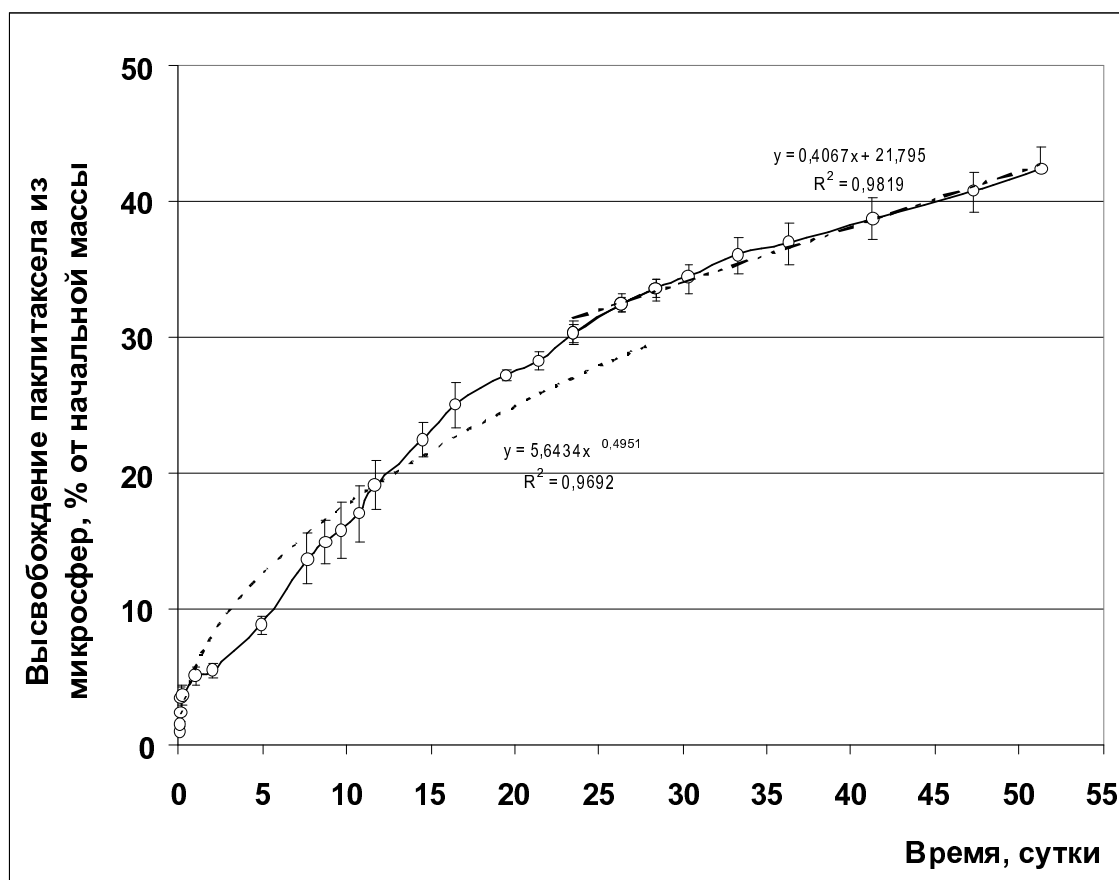


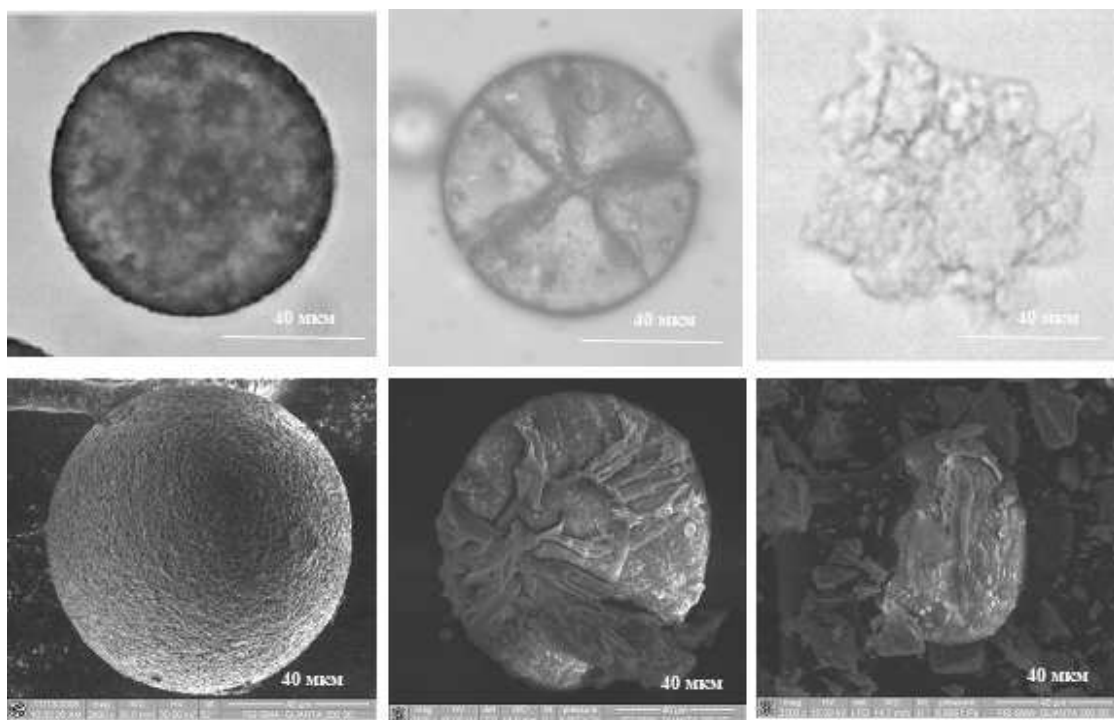
Рисунок 2.

Кинетика высвобождения паклитаксела из биополимерных микросфер на основе ПОБ.

### ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА ИЗ МИКРОСФЕР

Если на первой стадии высвобождения вещества из микросфер преобладают диффузионные процессы между водным буфером и ЛВ, то на более поздних этапах диффузия уступает место гидролитической деградации полимерной основы, что и объясняет линейность скорости высвобождения ЛВ.

Чтобы подтвердить наличие деградации полимерных микрочастиц, были сделаны микрофотографии исследуемых систем на разных этапах разложения (рис. 3 сверху – световая микроскопия, снизу – сканирующая электронная микроскопия).



**Рисунок 3.**

Гидролитическая деградация биополимерных микросфер на основе ПОб с инкапсулированным противоопухолевым препаратом, паклитакселом: фотографии слева направо: 1 сут.; 30 сут.; 90 сут. сверху - световая микроскопия, снизу - сканирующая электронная микроскопия, ионное излучение.

Таким образом, показана постепенная гидролитическая деструкция микросфер из ПОб с инкапсулированным паклитакселом *in vitro*. Деградация полимерной матрицы отчетливо различима на 30-е сутки инкубации микрочастиц, а к 90-м суткам является уже преобладающим процессом. Поэтому, можно с большой долей вероятности предположить, что конечная линейная стадия высвобождения ЛВ из микросфер связана именно с деградацией полимерной основы, тогда как начальная фаза высвобождения – с диффузией ЛВ из полимерной микросферы.

Заключительный этап работы состоял в исследовании взаимодействия микросфер из ПОб, содержащих противоопухолевое ЛВ, паклитаксел, с клетками рака молочных желез человека линии MFC-7.

В течение 72 ч опухолевые клетки культивировались с микросферами с ПКЛ в различных концентрациях, а также с чистыми полимерными микросферами (не несущими ЛВ) и традиционной лекарственной формой ПКЛ с кремафором, таксол. Полученные результаты эксперимента сведены в график зависимости выживаемости клеток от продолжительности инкубации их с микросферами (рис. 4).

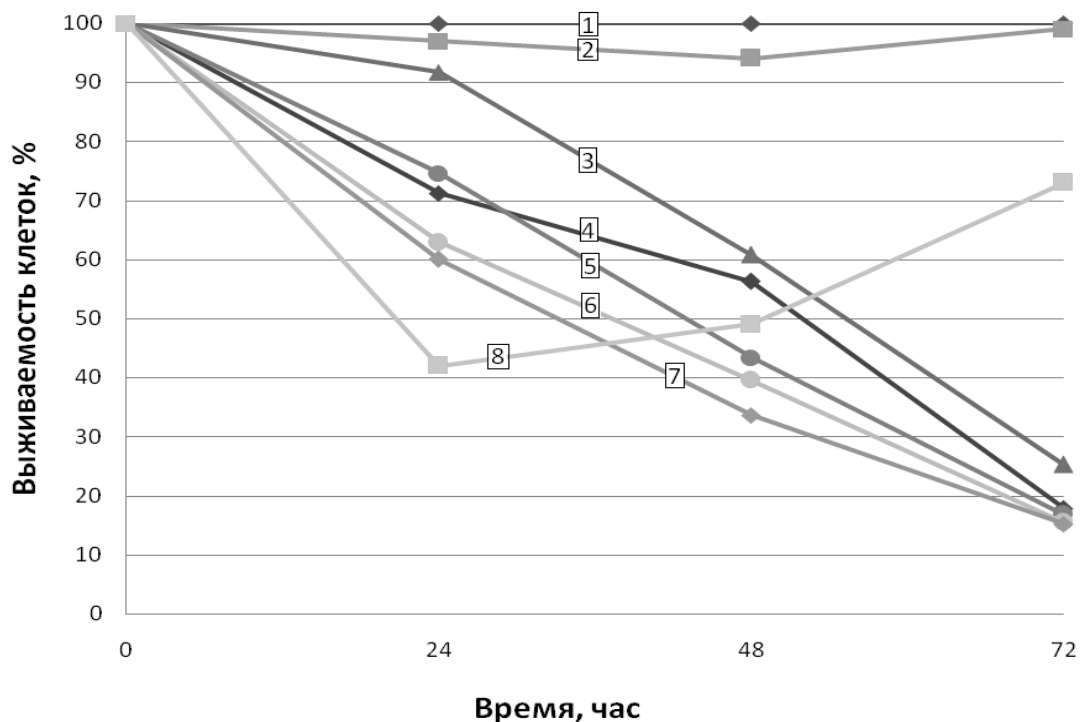


Рисунок 4.

График зависимости выживаемости клеток от продолжительности инкубации их с микросферами в различных концентрациях.

Обозначения рядов: 1 – контроль культуры клеток; 2 – микросферы без ЛВ; 3-7 - микросферы с ЛВ (10% по массе) в концентрациях 30 мкг/мл, 100 мкг/мл, 300 мкг/мл, 1 мг/мл, 3 мг/мл, соответственно; 8 – таксол, 3 мкг/мл.

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что, во-первых, полимерные микросферы биосовместимы с клетками культуры MFC-7, и, во-вторых, что степень подавления роста клеток напрямую связана с концентрацией добавляемых микросфер. Из графика видно, что “пустые” микросферы не влияют на рост и пролиферацию клеток, тогда как различные концентрации микросфер, содержащих ЛВ, снижают его концентрационнозависимо. Между тем, паклитаксел в традиционной лекарственной форме сначала сильно подавляет пролиферацию клеток, но затем подавляет рост клеток в меньшей степени. Это связано, по-видимому, с тем, что ПКЛ в традиционной форме утилизируется клетками или распадается в среде, в результате чего его концентрация со временем снижается и это приводит к возобновлению роста клеток. Полученные биополимерные микросферы обеспечивают постоянное поступление ПКЛ в культуральную среду, способствуя поддержанию постоянной действующей концентрации, что и повышает эффективность микросфер по сравнению с традиционной лекарственной формой на основе кремафора.

## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА ИЗ МИКРОСФЕР

Полученные нами результаты подтверждаются исследованиями других противоопухолевых систем пролонгированного действия на основе микросфер из сополимеров полимолочной и полигликолевой кислот. Эффективность полимерных лекарственных систем была исследована *in vitro* на различных клеточных культурах. Было показано, что микросферы с инкапсулированными противоопухолевыми ЛВ эффективно подавляют рост опухолевых клеток в течение длительного времени. Подавление пролиферации опухолевых клеток было показано для различных клеточных культур: рака печени [16], глиомы С6 [17] и MCF-7 клеток рака молочной железы [18]. Причем в случае пролонгированного подавления роста опухолевых клеток (от 12 ч до 4 сут.) биополимерные системы были значительно более эффективны по сравнению с водным раствором ПОЛВ: ПОЛВ в традиционной лекарственной форме подавляет рост клеток не более 12 ч, а биополимерные микросферы с инкапсулированным ПОЛВ подавляют рост до 4 сут. В течение более длительного срока подавление роста опухолевых клеток продемонстрировать сложно, т.к. срок их культивирования ограничен [17]. Была продемонстрирована эффективность полимерных микросфер с инкапсулированными норкантаридином [16], темозоломидом [17] и тамоксифеном [18]. Однако, кинетика высвобождения противоопухолевых лекарственных веществ из этих систем оставляет желать лучшего как по продолжительности, так и по кинетическому профилю высвобождения. Продолжительность высвобождения ЛВ из них не превышает 1 месяца, и во всех случаях наблюдается выраженный “взрывной эффект” высвобождения на ранних этапах, что может явиться серьезным ограничением при разработке противоопухолевой лекарственной системы. Тогда как полученные нами биополимерные противоопухолевые системы обладают эффективным пролонгированным противоопухолевым действием за счет продолжительного и равномерного высвобождения ЛВ из микросфер, а также высокой биосовместимостью полимерной лекарственной формы (микросфер без ЛВ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** В настоящей работе проведены исследования биополимерной лекарственной формы пролонгированного высвобождения противоопухолевого ЛВ, изучена кинетика высвобождения ЛВ из микросфер, показана биосовместимость и биологическая активность *in vitro* по отношению к опухолевым клеткам рака молочной железы человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что пролонгированное высвобождение паклитаксела из микросфер на основе поли-3-оксибутирата за счет диффузии лекарственного вещества из полимерной матрицы и в результате гидролитической деструкции полимера приводит к подавлению пролиферации клеток рака молочной железы линии MCF-7. Причем, подавление пролиферации тем значительнее, чем больше не только концентрация микросфер, но и продолжительность инкубации их с клетками, в отличие от препарата паклитаксела в традиционной лекарственной форме. Таким образом, созданные полимерные системы могут служить основой для создания новых лекарственных препаратов пролонгированного действия для лечения онкологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГК №02.512.12.2004 от 10 июня 2008 г., №2266 от 13 ноября 2009 г., № 2429 от 19 ноября 2009 г. и Б548 от 17 мая 2010 г. Министерства образования и науки РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манзюк Л.В. (2001) Таксол в клинической практике: Дозы и режимы введения таксола. // (Н.И.Переводчикова ред.), изд. “Полина”, Москва, сс. 25–54.
2. Chen G.Q., Wu Q. (2005) *Biomaterials*, **26**, 6565-6578.
3. Park J., Ye M., Park K. (2005) *Molecules*, **10**(1), 146–161.
4. Kipke D.R. (2004) *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **7**, 5344-5347.



5. *Босхомджиев А.П., Бонарцев А.П., Иванов Е.А., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Багров Д.В., Филатова Е.В., Бонарцева Г.А., Иорданский А.Л.* (2009) Пластические массы, **8**, 13-18.
6. *Босхомджиев А.П., Бонарцев А.П., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Иванов Е.А., Багров Д.В., Филатова Е.В., Иорданский А.Л., Бонарцева Г.А.* (2009) Биомед. химия, **55**(6), 625-635.
7. *Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Лучинина Е.С., Лившиц В.А., Босхомджиев А.П., Маркин В.С., Иорданский А.Л.* (2006) Прикл. биохим. микробиол., **42**(6), 710-715.
8. *Косенко Р.Ю., Иорданский А.Л., Маркин В.С., Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А.* (2006) Хим.-фарм. ж., **41**(12), 27-30.
9. *Bonartsev A.P., Livshits V.A., Makhina T.A., Myshkina V.L., Bonartseva G.A., Iordanskii A.L.* (2007) Express Polymer Letters, **1**(12), 797-803.
10. *Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A., Zaikov G.E.* (2008) Polymers Research J., **2**(2), 127-160.
11. *Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Шайтан К.В., Кирпичников М.П.* (2010) Биомед. химия, в печати.
12. *Босхомджиев А.П.* (2010) Изучение биодеструкции и биосовместимости полимерных систем на основе полиоксиканоатов. Автореф. дисс. канд. наук, Институт биохимии им.А.Н. Баха РАН, Москва.
13. *Лившиц В.А., Бонарцев А.П., Иорданский А.Л., Иванов Е.А., Махина Т.А., Мышкина В.Л., Бонарцева Г.А.* (2009) Высокомолекулярные соединения, **51**(7), 1243-1251.
14. *Лившиц В.А.* (2009) Системы контролируемого высвобождения биологически активных соединений на основе поли-3-гидроксибутирата. Автореф. дисс. канд. наук, Институт биохимии им.А.Н.Баха РАН, Москва.
15. *Фрешни Р.* (1989) Культура животных клеток. Методы. Мир, М.
16. *Liu X., Heng W.S., Paul, Li Q., Chan L.W.* (2006) J. Controlled Release, **116**(1), 35-41.
17. *Zhang H., Gao S.* (2007) Int. J. Pharmaceutics, **329**(1-2), 122-128.
18. *Nguyen A., Marsaud V., Bouclier C., Top S., Vessieres A., Pigeon P., Gref R., Legrand P., Jaouen G., Renoir J.M.* (2008) Int. J. Pharmaceutics, **347**, 128-135.

Поступила: 05. 07. 2010.

**SUSTAINED RELEASE OF THE ANTITUMOR DRUG PACLITAXEL FROM  
POLY(3-HYDROXYBUTYRATE)-BASED MICROSPHERES**

*A.P. Bonartsev<sup>1,2</sup>, S.G. Yakovlev<sup>2</sup>, E.V. Filatova<sup>2</sup>, G.M. Soboleva<sup>1</sup>, T.K. Mahina<sup>2</sup>, G.A. Bonartseva<sup>2</sup>,  
K.V. Shaytan<sup>1</sup>, V.O. Popov<sup>2</sup>, M.P. Kirpichnikov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>School of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1-12, Moscow, 119992 Russia, e-mail: ant\_bonar@mail.ru

<sup>2</sup>A.N. Bah's Institute of Biochemistry, RAS, Moscow, Russia

Development of systems of medicines with sustained action on the basis of biodegradable polymers is a promising trend in modern pharmacology. Polyhydroxyalkanoates (POA) attract increasing attention due to their biodegradability and high biocompatibility, which make them suitable for development of novel drug dosage forms. We obtained microspheres on the basis of poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) loaded with the antitumor drug paclitaxel. Morphology, drug release kinetics and effect on tumor cells *in vitro* of microspheres were studied. The data on the kinetics of drug release, biocompatibility and biological activity of the biopolymer microspheres *in vitro* showed that the studied system of prolonged drug release had lower toxicity and higher efficiency compared to the traditional dosage forms of paclitaxel.

**Key words:** poly(3-hydroxybutyrate), paclitaxel, microspheres, sustained release, anticancer.