



<sup>1</sup> Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр „Фундаментальные основы биотехнологии“ Российской академии наук»

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

# Микросферы на основе полиоксибутирата как перспективные системы для адресной доставки дексаметазона

Е.В. Филатова<sup>1</sup>, А.П. Бонарцев<sup>1,2</sup>, Г.А. Бонарцева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Елена Викторовна Филатова, 7887elena@mail.ru

*Получены микросферы на основе поли-3-оксибутирата (ПОБ) с включением в полимерную матрицу лекарственного вещества (ЛВ) дексаметазона. Изучены морфология, кинетика высвобождения ЛВ из микросфер. Полученные данные о кинетике высвобождения ЛВ свидетельствуют о том, что пролонгированное высвобождение происходит за счет диффузии ЛВ из полимерной матрицы на начальном этапе и гидролитической деструкции полимера на более поздних этапах. Длительный пролонгирующий эффект высвобождения из полимерной матрицы наблюдался в течение 28 дней. Изучаемая система может служить основой для создания новых пролонгированных лекарственных форм дексаметазона, используемых при заболеваниях, требующих адресной доставки ЛВ. Малотоксичные микросферы на основе ПОБ с контролируемым высвобождением дексаметазона позволяют повысить эффективность действия ЛВ и уменьшить дозу препарата.*

**Ключевые слова:** поли-3-оксибутират, пролонгированное высвобождение, биосовместимость, биodeградация

## Введение

В настоящее время крайне актуальна разработка пролонгированных лекарственных средств на основе биосовместимых полимеров. Одним из них является полимер природного происхождения поли-3-оксибутират (ПОБ). В Институте биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук разработан способ его получения микробиологическим путем. Благодаря уникальным свойствам

ПОБ может использоваться для инкапсулирования лекарственных веществ. Биоразлагаемый и биологически совместимый с организмом ПОБ обладает рядом физико-химических свойств, необходимых для создания полимерной матрицы при включении в нее микро- и макромолекул.

Дексаметазон – фторированный гомолог гидрокортизона, гормона, вырабатываемого корой надпочечников. Характеризуется им-

мунодепрессивными свойствами, используется как в гормональной, так и в химиотерапии. Представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде (25 °С) – 10 мг/100 мл, ацетоне, этаноле, хлороформе. Молекулярная масса 392,47. Брутто-формула  $C_{22}H_{29}FO_5$ . Структурная формула дексаметазона приведена на рис. 1.

Дексаметазон взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, регулирует обмен натрия, калия, водный баланс и гомеостаз глюкозы. Стимулирует выработку ферментных белков в печени, действует на синтез медиаторов воспаления и аллергии, угнетает их образование. Дексаметазон тормозит высвобождение интерлейкинов 1 и 2, а также интерферона гамма из лимфоцитов и макрофагов, что обуславливает противовоспалительное, противоаллергическое, противошоковое и иммунодепрессивное действие. Дексаметазон применяется при системных заболеваниях соединительных тканей, острых и хронических воспалительных заболеваниях, а также онкологических заболеваниях, таких как лимфома, лейкопения, лимфолейкоз.

Дексаметазон также подавляет высвобождение гипофизом аденокортикотропного гормона, угнетает



ет секрецию тиреотропного и фолликулостимулирующего гормонов. Снижает количество лимфоцитов и эозинофилов, увеличивает количество эритроцитов. В клетке взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро и стимулирующий синтез матричной рибонуклеиновой кислоты, которая индуцирует образование белка липокартина. Липокартин угнетает фосфолипазу A2, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов, сопровождающих воспалительный и аллергический процессы.

Выраженность и частота развития побочных эффектов зависят от дозы и длительности применения. Обычно имеют место повышение артериального давления, снижение толерантности к глюкозе, манифестация сахарного диабета («стероидный» сахарный диабет), ожирение гипофизарного типа, задержка полового развития у детей, «стероидная» язва желудка, тошнота, рвота, панкреатит, перфорация желудочно-кишечного тракта, аритмия, брадикардия, тромбоз. У пациентов с инфарктом миокарда могут отмечаться распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани. Со стороны нервной системы – дезориентация, эйфория, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, бессонница, судороги. Наблюдаются повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, склонность к развитию вторичных инфекций глаз. Со стороны обмена веществ – повышенное выведение  $Ca^{2+}$ , гипокальциемия, гипокалиемия, задержка жидкости и  $Na^+$ , миалгия, слабость и утомляемость, атрофия мышечной массы, замедленное заживление ран, атрофия кожи, «стероидные» угри, пиодермии. Возможны развитие и обострение инфекций. При ежедневном применении после пяти месяцев лечения развивается атрофия коры надпочечников. При внезапной отмене возникает синдром отмены

глюкокортикостероидов – снижение аппетита, тошнота, заторможенность, генерализованные мышечно-скелетные боли, астения. Фармацевтически могут образовываться нерастворимые соединения с другими лекарственными средствами.

Новые технологии современной медицины, в частности создание пролонгированных форм дексаметазона, призваны снижать системные побочные явления. В настоящее время дексаметазон считается широко применяемым лекарственным средством как в гормональной терапии системных заболеваний, так и в химиотерапии онкологических заболеваний. В связи с этим приоритетным направлением является создание полимерных микросфер на основе лекарственного вещества (ЛВ) дексаметазона.

В качестве матрицы для создания микросфер перспективным представляется биоразлагаемый полимер ПОб. Полимерная матрица микросфер включает ЛВ, которые медленно высвобождаются в течение длительного периода. ЛВ заключается в матрицу полимера, которая позволяет проникать препарату через поры, сформированные во время уплотнения сферы. Полимерный матрикс обеспечивает защиту ЛВ и позволяет молекулам ЛВ в сохранности достигать локального участка воздействия. Неоспоримым преимуществом является то, что многократная доза химиотерапевтического ЛВ может быть введена с помощью одной-единственной инъекции.

Микросферы с дексаметазоном могут вводиться перорально и инъекционно. Дозой высвобождения дексаметазона можно управлять за счет варьирования молекулярным составом полимера и его молекулярной массой. Так, регулирование числа гидрофильных и гидрофобных областей в молекулярной цепи полимера за счет введения сополимеров позволяет управлять высвобождением дексаметазона. Однако из-за большого количества гидрофильных областей не исключен начальный

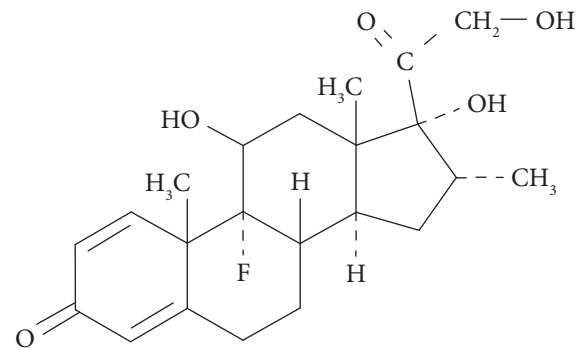


Рис. 1. Структурная формула дексаметазона

взрывной эффект с высвобождением существенной части химиотерапевтического лекарства. В этом случае процесс длительного высвобождения препарата невозможен. Следствием взрывного эффекта может стать увеличение токсичности препарата [1].

Размер микросфер также относится к детерминирующему фактору высвобождаемой дозы препарата. Из крупных сфер инкапсулированное ЛВ высвобождается медленнее, чем из более мелких микросфер. Доза высвобождения ЛВ уменьшается с увеличением диаметра сферы. Изменяя размер микросфер, можно достигать желаемой дозы высвобождения. Кроме того, высвобождением ЛВ можно управлять, смешивая микросферы разного размера [2].

Другим параметром, влияющим на скорость высвобождения, является молекулярная масса полимера. Низкомолекулярные полимеры образуют пористые микросферы, что обеспечивает быстрое высвобождение препарата. Микросферы из высокомолекулярного полимера более плотные. Как следствие – более медленное высвобождение. Желательную терапевтическую дозу высвобождения можно моделировать, комбинируя эти две фракции.

Таким образом, можно создавать системы контролируемого высвобождения на основе микросфер, которые способны уменьшать колебания концентрации ЛВ в крови по сравнению с традиционным препаратом. Микрокапсулированная форма дозирования хи-



миопрепарата требует меньшей кратности введения, обеспечивает устойчивый профиль высвобождения и приводит к снижению уровня токсичности и негативных воздействий.

Химиотерапевтические лекарственные системы с контролируемым высвобождением должны отвечать определенным требованиям, а именно быть биосовместимыми и биобезопасными для организма. Время деградации полимерных микросфер колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев и определяется кристаллическостью, молекулярной массой и гидрофобностью полимера. Изменяя эти физические свойства, можно влиять на степень доступа воды к эфирным группам, а значит, управлять скоростью деградации.

Лекарственные системы с контролируемым высвобождением характеризуются определенным видом математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения ЛВ. Кинетика высвобождения инкапсулированного химиотерапевтического ЛВ включает три стадии: первая – взрывной эффект (берст-эффект) – высвобождение с высокой скоростью, вторая – относительно медленное равномерное высвобождение, третья – полное высвобождение ЛВ.

Существует два основных механизма, посредством которых ЛВ

высвобождается из биополимерных систем, – диффузия и деградация. Диффузия осуществляется через поры полимера, а также между цепями полимера. Первая стадия высвобождения (взрывной эффект) реализуется за счет диффузионного механизма [3], вторая – за счет двух механизмов, находящихся в равновесии: диффузии и деградации полимера, при которой уменьшается его молекулярная масса и, как следствие, повышается мобильность диффундирующего через полимер ЛВ. Деградация большинства биоразлагаемых полимеров осуществляется за счет гидролиза в объеме полимера и за счет неспецифической ферментативной биодеструкции. На поздних этапах высвобождения деградация играет решающую роль, поскольку ЛВ с относительно равномерной скоростью высвобождается из биополимерной системы благодаря деструкции полимера. Третья стадия высвобождения происходит за счет быстрой деградации полимера, утратившего механическую стабильность, и выхода оставшегося ЛВ [4–6].

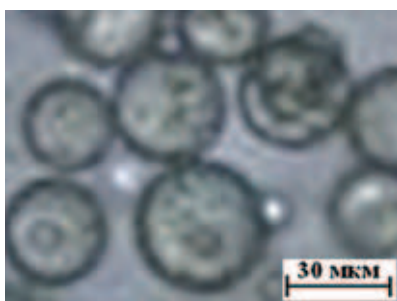
## Цель

Целью данной работы была оценка свойств пролонгированных лекарственных форм дексаметазона, что предполагало создание биополимерных микросфер на основе ПОб, содержащих ЛВ дексаметазон, изучение их структуры с помощью световой и электронной микроскопии, а также исследование кинетики высвобождения ЛВ из полученных микросфер.

## Материал и методы

В качестве систем адресной доставки нами были синтезированы микросферы на основе ПОб с включением дексаметазона в полимерную матрицу. ПОб обладает уникальными свойствами, позволяющими использовать его для инкапсулирования ЛВ, поскольку сам по себе абсолютно нетоксичен для организма, биосовместим и биоразлагаем. Перед другими полимерами имеет ряд преимуществ.

Речь идет о более низкой скорости биодеструкции по сравнению с полилактидами и полигликолидами, продолжительной функции депонирования, отсутствии резкого увеличения концентрации 3-оксимасляной кислоты в окружающих тканях при биодеструкции [7, 8]. Отметим, что при деградации полилактидов и полигликолидов происходит массовое высвобождение гликолевой и молочной кислот, что вызывает снижение уровня pH и закисление окружающих тканей [9, 10]. Для получения микросфер из ПОб с инкапсулированным ЛВ применяли метод одноэтапного эмульгирования [11]. Этим методом были получены микросферы с включением дексаметазона. Для этого дексаметазон и ПОб (молекулярная масса от 220 до 280 кДа) в соотношении 1:4 растворяли в хлороформе (4 мл) и постепенно добавляли к 250 мл 1,2%-ного водного раствора поливинилового спирта (ПВС). Перемешивание производили в течение двух часов при помощи механической верхнеприводной мешалки RZR 2021 (Heidolph, Германия) при скорости 600–2000 об/мин. После полного испарения органического растворителя наиболее однородные по размеру фракции микросфер получали фильтрованием через текстильные фильтры. Далее микросферы отделяли от ПВС центрифугированием (шесть минут при скорости 4400 об/мин) на центрифуге 5702 R (Eppendorf, Германия), затем три раза промывали водой для полного удаления эмульгатора и ЛВ на поверхности сфер. После этого микросферы сушили в термостате при температуре 37 °С и растирали полученный порошок в ступке. Процент включения ЛВ в микросферах определяли спектрофотометрически (по максимуму поглощения: 242 нм для дексаметазона при сравнении с контрольным раствором ПОб и ЛВ в хлороформе). Средний диаметр и стандартное отклонение полученных партий микросфер оценивали по микрофотографиям.



*Рис. 2. Световая микроскопия: биополимерные микросферы с инкапсулированным дексаметазоном на основе ПОб (средний размер микросфер  $39,6 \pm 9,3$  мкм, массовая доля включенного ЛВ  $9,8 \pm 3,0\%$ )*

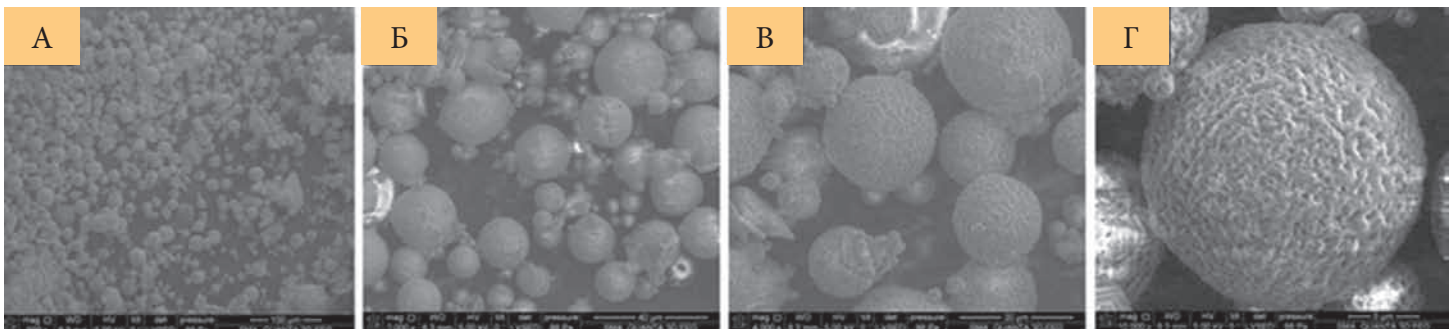


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия (А – 500-кратное увеличение, Б – 2000-кратное, В – 4000-кратное, Г – 10 000-кратное): биополимерные микросферы с инкапсулированным дексаметазоном на основе ПОБ (средний размер микросфер  $39,6 \pm 9,3$  мкм, массовая доля включенного ЛВ  $9,8 \pm 3,0\%$ )

В целях исследования высвобождения дексаметазона из микросфер был применен метод его высвобождения *in vitro* в течение 28 дней. Контролируемое высвобождение дексаметазона из микросфер проводили при температуре  $37^\circ\text{C}$  в термостате ТС-1/20 (Россия) в 4 мл  $0,025$  М калий-фосфатного буфера ( $\text{pH}=7,4$ ) с небольшим добавлением эмульгатора ( $0,05\%$  Triton X-100 по объему) при перемешивании в пробирках на шейкере со скоростью  $300$  об/мин. При исследовании кинетики высвобождения дексаметазона через заданные интервалы времени (через один-два часа в течение первых суток, потом через одни-двое суток) микросферы отделяли от буфера центрифугированием при скорости  $14\ 000$  об/мин на центрифуге 5702 R и добавляли 4 мл свежего буфера. Содержание ЛВ в опытном растворе определяли спектрофотометрически (контроль  $0,025$  М калий-фосфатный буфер,  $\text{pH}=7,2$ ). Остаточное содержание дексаметазона в микросферах оценивали, растворяя их в хлороформе, с последующим определением концентрации в растворе спектрофотометрически, сравнивая с контрольными растворами известной концентрации.

### Результаты и обсуждение

Были получены микросферы с массовой долей дексаметазона в полимере  $9,8 \pm 3,0\%$  и средним диаметром  $39,6 \pm 9,3$  мкм. Фотография этих микросфер сделана с помощью светового микроскопа (рис. 2).

Для более детального изучения свойств микрочастиц и структуры их поверхности использовалась электронная сканирующая микроскопия. На микрофотографиях, сделанных с помощью сканирующей электронной микроскопии, видна более полная структура микросфер с включением дексаметазона. При большем увеличении можно увидеть шероховатую поверхность сфер с отчетливо различимыми тяжами полимера (рис. 3).

На рис. 4 представлен кинетический профиль высвобождения дексаметазона в  $0,025$  М фосфатном буфере ( $\text{pH}=7,4$ ) при температуре  $37^\circ\text{C}$ . Как видим, за первые двое суток высвобождается  $70\%$  включенного дексаметазона. Это так называемый берст-эффект. В течение последующих 28 дней высвобождение становится равномерным и постоянным. Таким

образом, первая фаза выброса дексаметазона из полимерной матрицы характеризуется взрывным эффектом, который скорее всего объясняется слабым гидрофобным взаимодействием между полимером и дексаметазоном. Высвобождение происходит по диффузионному механизму, что согласуется с данными литературы. В частности, показано, что полимерные системы с включением различных биологически активных веществ характеризуются диффузионным механизмом высвобождения, при котором ЛВ перемещается за счет диффузии к краю полимерного изделия и затем поступает во внешнюю среду [12]. Следующий этап высвобождения характеризуется степенной функцией. На поздних этапах высвобождение становится постоянным и характеризуется линейной функцией.

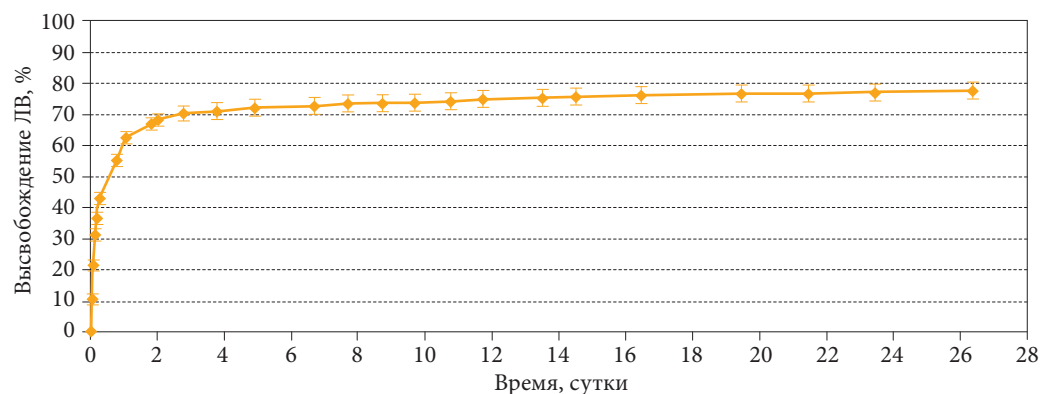


Рис. 4. Кинетика высвобождения дексаметазона из микросфер на основе ПОБ ( $0,025$  М фосфатный буфер  $\text{pH}=7,4$ , температура  $37^\circ\text{C}$ , средний размер микросфер  $39,6 \pm 9,3$  мкм, массовая доля включенного ЛВ  $9,8 \pm 3,0\%$ )



Рис. 5. Гидролитическая деградация микросфер с дексаметазоном в 0,025 М фосфатном буфере: А – 10 суток, Б – 30 суток, В – 90 суток (рН=7,4, температура 37 °С, средний размер микросфер  $39,6 \pm 9,3$  мкм, массовая доля включенного ЛВ  $9,8 \pm 3,0\%$ )

Если на первой стадии высвобождения дексаметазона 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 дексаметазона. Скорость деградации полимерной матрицы описана в работах А.Л. Iordanskii и соавт. [13] и R.T. Liggins и соавт. [14]. Установлено, что процесс диффузии и разрыхления структуры ПОБ связан с наличием концевых групп у ПОБ. Концевые группы ПОБ, являясь функциональными группами, мешают образованию совершенной структуры биополимера. В то же время они взаимодействуют с мобильными молекулами ЛВ и замедляют их диффузию.

На основании анализа кинетики высвобождения дексаметазона можно предположить, что на профиль высвобождения ЛВ влияют водородные связи функциональных групп ЛВ с карбонильной и гидроксильными группами ПОБ. Не исключено, что скорость высвобождения напрямую зависит от силы связывания этих групп.

Вероятно, функциональные группы дексаметазона характеризуются небольшой силой связывания с карбонильными и гидроксильными группами ПОБ. Концевые группы ПОБ непрочны удерживают молекулы ЛВ, что

приводит к выраженной диффузии ЛВ из полимерной матрицы. Однако на последних этапах высвобождения, когда основное количество ЛВ уже вышло из матрицы, скорость высвобождения становится постоянной, и на нее в основном влияет процесс деструкции полимерной матрицы. Для изучения биодеструкции полученных микросфер мы проводили инкубацию в фосфатном буфере в течение 90 дней. На первой стадии деградации микросферы разрыхляются и начинают разрушаться. Деградация отчетливо проявляется на 30-е сутки инкубации в фосфатном буфере – вторая стадия деградации. На 90-е сутки инкубации микросферы утрачивают привычную форму и представляют собой аморфную полимерную массу – третья стадия деградации (рис. 5).

Итак, гидролитическая деструкция микросфер с дексаметазоном включает следующие стадии: разрыхление полимерной матрицы микросферы, разделение ее на сегменты, деструкция полимера до мономерных звеньев. В конце концов сферы превращаются в аморфную массу полимера, впоследствии он полностью растворяется. Весь процесс занимает около трех месяцев.

Сравнивая полученные результаты с данными литературы о деградации микросфер на основе полилактоидов и полигликолидов, можно отметить, что гидролитическая деструкция

микросфер из ПОБ происходит медленнее. Это способствует более длительному пролонгированному высвобождению дексаметазона [6].

Анализ кинетики высвобождения ЛВ *in vitro* выявил принципиальные различия между полученными пролонгированными лекарственными формами дексаметазона на основе ПОБ и лекарственными формами на основе полилактоидов и полигликолидов. В отличие от полилактоидов и полигликолидов высвобождение ЛВ из ПОБ полимерной матрицы не вызывает резкого выброса ЛВ на третьем этапе. Так, в экспериментах по высвобождению 5-нитрофурфуриленсемикарбазона из ПОБ-полимерной матрицы кинетический профиль высвобождения на начальной диффузионной стадии плавно перешел в линейную стадию и не включал третий этап – разрушение сетки полимера [15]. Таким образом, кинетические профили высвобождения ЛВ из ПОБ в наших экспериментах, а также в экспериментах R.Y. Kosenko и соавт. [15] качественно схожи. Поскольку гидролитическая устойчивость ПОБ превышает таковую полилактоидов и полигликолидов, завершающий этап разрушения матрицы полимера отсутствует, равно как и резкий выброс ЛВ из микросфер. Все это позволяет рассматривать ПОБ как перспективный полимер для создания пролонгированных форм дексаметазона.

## Заключение

Получены микросферы на основе биосовместимого и биоразлагаемого полимера ПОБ с включением дексаметазона. Изучена кинетика пролонгированного высвобождения дексаметазона из микросфер. Полученные данные свидетельствуют о том, что пролонгированное высвобождение обусловлено диффузией ЛВ из полимерной матрицы на начальном этапе и гидролитической деструкцией полимера на более поздних этапах.



По сравнению с традиционной терапией разрабатываемые нами микросферные системы адресной доставки дексаметазона на основе ПОБ позволят избежать системной токсичности и снизить местную токсичность. Благодаря появлению новых малотоксичных лекарственных форм на основе биоразлагаемого ПОБ с контролируемым высво-

бождением дексаметазона дорогостоящие импортные лекарственные формы можно будет заменить экономически выгодными отечественными. Резервуарные свойства матричных систем позволят удерживать концентрацию дексаметазона, необходимую для осуществления адресной доставки и локального терапевтического

действия в течение длительного периода в отсутствие побочных реакций. Использование биосовместимого и биоразлагаемого полимера ПОБ для создания пролонгированных форм дексаметазона значительно снизит не только количество дорогостоящего ЛВ, вводимого в организм, но и стоимость лечебного процесса. ☺

## Литература

1. Hatefi A., Amsden B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems // J. Control Release. 2002. Vol. 80. № 1–3. P. 9–28.
2. Kipper M.J., Shen E., Determan A., Narasimhan B. Design of an injectable system based on bioerodible polyanhydride microspheres for sustained drug delivery // Biomaterials. 2002. Vol. 23. № 22. P. 4405–4412.
3. Brannon-Peppas L. Polymers in controlled drug delivery // Med. Plast. Biomater. 1997.
4. Wada R., Hyon S.H., Ikada Y. Kinetics of diffusion-mediated drug release enhanced by matrix degradation // J. Control Release. 1995. Vol. 37. P. 151–160.
5. Husmann M., Schenderlein S., Lück M. et al. Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method // Int. J. Pharm. 2002. Vol. 242. № 1–2. P. 277–280.
6. Faisant N., Akiki J., Siepmann F. et al. Effects of the type of release medium on drug release from PLGA-based microparticles: experiment and theory // Int. J. Pharm. 2006. Vol. 314. № 2. P. 189–197.
7. Gogolewski S., Jovanovic M., Perren S.M. et al. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA) // J. Biomed. Mater. Res. 1993. Vol. 27. № 9. P. 1135–1148.
8. Qu X.H., Wu Q., Liang J. et al. Effect of 3-hydroxyhexanoate content in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) on in vitro growth and differentiation of smooth muscle cells // Biomaterials. 2006. Vol. 27. № 15. P. 2944–2950.
9. Ignatius A.A., Claes L.E. In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L, DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide) // Biomaterials. 1996. Vol. 17. № 8. P. 831–839.
10. Agrawal C.M., Athanasiou K.A. Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants // J. Biomed. Mater. Res. 1997. Vol. 38. № 2. P. 105–114.
11. Лившиц В.А. Системы контролируемого высвобождения биологически активных соединений на основе поли-3-гидроксипропиридата: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2009.
12. Baker R. Controlled release of biologically active agents. New York: Academic Press, 1987.
13. Iordanskii A.L., Rudakova T.E., Zaikov G.E. Interaction of polymers with bioactive and corrosive media. Ser. New Concepts in Polymer Science. VSP Science Press. Utrecht-Tokyo Japan, 1994.
14. Liggins R.T., Burt H.M. Paclitaxel loaded poly(L-lactic acid) microspheres: properties of microspheres made with low molecular weight polymers // Int. J. Pharm. 2001. Vol. 222. № 1. P. 19–33.
15. Kosenko R.Y., Pankova Y.N., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. Controlled release of the antiseptic from poly(3-hydroxybutyrate) films. Combination of diffusion and zero order kinetics // J. Balkan Tribological Association. 2008. Vol. 13. № 2. P. 139–146.

## POB-Based Microspheres as Prospect Systems for the Dexamethasone Drug Targeted Delivery

Ye.V. Filatova<sup>1</sup>, A.P. Bonartsev<sup>1,2</sup>, G.A. Bonartseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Institution 'Federal Research Centre 'Fundamentals of Biotechnology' of the Russian Academy of Sciences'

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

Contact person: Yelena Viktorovna Filatova, 7887elena@mail.ru

*Microspheres based on poly-3-oxybutyrate (POB) with an inclusion of the Dexamethasone drug into a polymer matrix were obtained. The morphology, kinetics of the drug release from the microspheres were studied. Data on the kinetics of drug release suggests that a sustained release occurs by a drug diffusion from the polymer matrix at the initial stage and at the expense of hydrolytic degradation of the polymer at a later stage. The POB-based microspheres have a prolonged time action of the Dexamethasone drug release from the polymer matrix which was observed during 28 days. The studied system has a basis for the creation of new dosage forms with prolonged action of the Dexamethasone for many diseases therapy which is required the drug targeted delivery. The low-toxic POB-based microspheres with controlled Dexamethasone release can increase the drug action efficiency and reduce the drug dosage.*

**Key words:** poly-3-oxybutyrate, sustained release, biocompatibility, biodegradation

ОНКОЛОГИЯ