

УДК 678.664. 541.64

НОВЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА И ИНДОМЕТАЦИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-3-ГИДРОКСИБУТИРАТА

© 2006 г. А. П. Бонарцев***, Г. А. Бонарцева*, Т. К. Махина*, В. Л. Мышкина*,
Е. С. Лучинина*, В. А. Лившиц*, А. П. Босхомджиев*, В. С. Маркин**, А. Л. Иорданский**

*Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва 119071; e-mail: bonar@inbi.ras.ru

**Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва 119991;

***Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Биологический факультет, Москва, 119899

Поступила в редакцию 27.01.2006 г.

Исследованы новые полимерные системы на основе поли-(3-гидроксибутират) для контролируемого высвобождения лекарственных веществ противовоспалительного и антитромбогенного действия. Высвобождение реализуется одновременно по диффузионному и деструктивному механизму. Рассмотрена диффузия дипиридамола и индометацина, определяющая скорость высвобождения на начальных временах контакта системы с окружающей средой (первые 6–8 сут). Показано, что коэффициент диффузии высвобождения лекарственных веществ зависит от природы лекарственного вещества, толщины пленок поли-(3-гидроксибутират), содержащих лекарственное вещество, от концентрации дипиридамола и индометацина и от молекулярной массы поли-(3-гидроксибутират). Изложенные результаты необходимы для разработки систем высвобождения различных лекарственных веществ с целью достижения необходимого физиологического эффекта воздействия на ткани и органы человека.

В настоящее время поли-(3-гидроксибутират) (ПГБ) и его сополимеры, полученные биотехнологическим способом, привлекают большое внимание как биодеградируемые и биосовместимые полимеры для применения в медицине. Физико-химические и биологические свойства ПГБ позволяют использовать этот полимер для создания таких имплантируемых медицинских изделий, как пародонтологические и противоспаечные мембранны, а также для нанесения биодеградируемых покрытий на другие медицинские изделия: сетчатые эндопротезы, кардиостимуляторы, стенты, сосудистые протезы и др. [1].

Имплантация изделий на основе биодеградируемых полимеров, в том числе и таких, как ПГБ и его сополимеры, в ткань организма может сопровождаться рядом нежелательных процессов: патологическая воспалительная реакция, тромбообразование и непропорционально высокая или низкая скорость биодеградации имплантата по сравнению со скоростью замещения имплантата окружающими тканями организма. Характер воспалительного процесса при имплантации полимера во многом определяет интенсивность биодеструкции имплантата. От тромборезистентности полимера зависит успешность его интеграции в окружающие ткани, если имеется контакт имплантата с кровью или внутрибрюшинной жидкостью. При повышении

свертываемости внутрибрюшинной жидкости может развиться опасная патология – спаечная болезнь. От интенсивности клеточной пролиферации при имплантации полимера зависит скорость образования соединительно-тканной капсулы вокруг имплантата или гипертрофия сосудистой стенки, если полимер контактирует с сосудистыми тканями. Все вышесказанное определяет потребность в регуляции процессов, возникающих со стороны организма в ответ на имплантацию биодеградируемых полимеров, а именно регуляции процессов воспаления, тромбообразования и клеточной пролиферации [2].

Развитие воспалительных процессов и тромбообразование можно регулировать системным введением антиагрегантных и противовоспалительных препаратов. Между тем было показано, что системное введение этих препаратов в ряде случаев бывает неэффективным, т.к. локальные концентрации этих веществ в районе имплантации часто недостаточны для осуществления фармакологического действия и поддерживаются нестабильно, а дальнейшее повышение дозы этих препаратов при системном введении может приводить к развитию побочных эффектов [3].

Создание систем контролируемого высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) на основе имплантируемых пластиков позволяет регулировать

процессы воспаления, тромбообразования и развития новых тканей непосредственно в месте имплантации изделий. Для создания таких систем важен правильный выбор ЛВ. Дипиридамол (ДП), широко распространенный антитромбогенный препарат, является ингибитором фосфодиэстераз и способствует накоплению в клетках цГМФ и цАМФ, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов и клеточной пролиферации [4]. Индометацин (ИМ), нестериоидное противовоспалительное ЛВ, является ингибитором циклооксигеназы и препятствует синтезу простагландинов, основных медиаторов воспаления, и также ингибирует клеточную пролиферацию [5]. Отметим, что ДП и ИМ растворимы в органических растворителях (хлороформ, метиленхлорид), так же, как и ПГБ, что упрощает технологию создания полимерных систем.

Показано, что молекулярная масса (М.м.) полимера значительным образом влияет на кинетику высвобождения лекарственных веществ, введенных в матрицу этих полимеров [4], поэтому создание технологии получения полимеров с заданной молекулярной массой необходимо для разработки систем контролируемого высвобождения лекарственных веществ с заданными характеристиками. При биотехнологическом способе получения ПГБ влияние условий культивирования штамма-продуцента ПГБ может влиять на молекулярную массу синтезируемого полимера [6]. Таким образом, использование способа получения нужной молекулярной массы ПГБ позволит создавать системы контролируемого высвобождения ЛВ на основе ПГБ с необходимыми характеристиками кинетики высвобождения ЛВ из матрицы ПГБ.

Использование таких систем для контролируемого высвобождения антитромбогенных и противовоспалительных соединений должно привести к повышению тромборезистентности изделий, контактирующих с кровью (например, покрытий стентов и сосудистых протезов), регулировать воспалительные процессы, скорость биодеструкции и капсулирования имплантата (например, в случае сетчатых эндопротезов для герниопластики и пародонтологических мембран), препятствовать развитию спаечной болезни (в случае сетчатых эндопротезов для герниопластики и противовоспаечных мембран).

Цель работы – получение и исследование пленочных полимерных систем на основе ПГБ, включающих лекарственные соединения ДП и ИМ.

МЕТОДИКА

В работе использовали штамм-продуцент ПГБ *Azotobacter chroococcum* 7Б, способный синтезировать до 80% ПГБ от сухого веса клеток. Штаммы выделены из ризосферы пшеницы (дер-

ново-подзолистая почва). Коллекционные штаммы *Azotobacter* поддерживали на среде Эшиби [6]. Для достижения сверхсинтеза поли-(3-гидроксибутират) в клетках культуру азотобактера выращивали на среде Берка в условиях избыточного содержания источника углерода (г/л): $MgSO_4 \cdot 7H_2O - 0.4$; $FeSO_4 \cdot 7H_2O - 0.01$; $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O - 0.006$; цитрат Na – 0.5; $CaCl_2 - 0.1$; $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O - 1.05$; $KN_2PO_4 - 0.2$; сахароза – 40 [6, 7].

Процесс выделения и очистки полимера из биомассы *A. chroococcum* 7Б включал следующие стадии: растворение ПГБ в хлороформе путем встряхивания на качалке при 37°C в течение 12 ч, отделение раствора ПГБ от клеточных остатков фильтрованием, выделение ПГБ из раствора хлороформа осаждением изопропиловым спиртом, последующее многократное растворение ПГБ в хлороформе и осаждение изопропанолом, высушивание при 60°C.

Определение содержания поли-(3-гидроксибутират) в клетках проводили по методу Зевенхаузена [8]. Суспензию клеток (20–100 мг сухой биомассы) центрифугировали при 5000 г в течение 20 мин. Затем клетки суспендировали в 10 мл воды и гомогенизировали. К 2 мл суспензии клеток добавляли 2 М HCl и нагревали суспензию при 100°C в течение 2 ч на водяной бане; нерастворившийся остаток (гранулы ПГБ) отделяли центрифугированием при 8000 г в течение 20 мин. К полученному остатку добавляли 5 мл хлороформа. Пробирки закрывали герметически и оставляли на ночь при 28°C на качалке. Затем содержимое пробирок центрифугировали и к 0.1 мл чистого хлороформного экстракта, предварительно высущенного воздушным потоком, добавляли 5 мл концентрированной серной кислоты и нагревали при 100°C на водяной бане в течение 10 мин. После охлаждения количество кротоновой кислоты, образовавшейся в результате кислотного гидролиза ПГБ и последующей дегидратации гидроксимасляной кислоты, определяли на спектрофотометре DU-650 ("Beckman", Германия): длина волны – 235 нм, кювета – 1 см, контроль – H_2SO_4 концентрированная [8].

Молекулярную массу полимера определяли методом вискозиметрии. Измерения вязкости раствора ПГБ в хлороформе проводили при 30°C. М.м. вычисляли по уравнению Марка–Хаувинка–Куна, используя следующие коэффициенты $[\eta] = 7.7 \times 10^{-5} \times M^{0.82}$ [9].

Химическая структура, тип кристаллической решетки и степень кристалличности (0.74) этого полимера были определены ранее методами ДСК, ИК-фурье-спектроскопии и рентгено-структурным анализом [10].

Остаточные следы растворителя контролировали путем измерения ИК-спектров на приборе IFS-48 ("Brucker", Германия). Степень потери веса

Таблица 1. Влияние дополнительного источника углерода (ацетат натрия) на молекулярную массу ПГБ, синтезируемого *A. chroococcum* 7Б

Ацетат, г/л	Выход биомассы, г/л	Содержание ПГБ в клетке, % от с.в.	Средневязкостная М.м., кДа
0	5.2	79.0	1470*
2	5.1	78.5	1140
3	4.5	73.4	460
5	4.3	70.2	320*

* Молекулярные массы партий ПГБ, которые были использованы для создания систем контролируемого высвобождения дипиридамола и индометацина.

полимера в результате деструкции определяли гравиметрически.

В экспериментах по исследованию кинетических характеристик высвобождения ЛВ из матрицы ПГБ использовали две полученные в данной работе партии ПГБ с различной молекулярной массой – низкой молекулярной массы (М.м. = 320 кДа) и высокомолекулярный полимер с М.м. = 1470 кДа. Пленки ПГБ толщиной 10, 20 и 40 мкм содержали различные количества ДП и ИМ (3.3, 10 и 30 вес. %). Получение систем с заданным содержанием лекарственных веществ проводили путем испарения растворителя (хлороформ) на стеклянной подложке. Помимо пленок исследовалась также полипропиленовая сетка, которую мы модифицировали путем нанесения

на ее поверхность полимерной композиции, содержащей ПГБ (320 кДа) и ДП (10 вес. %).

Скорость высвобождения лекарственных веществ регистрировалась методом УФ-спектрометрии на спектрометре DU-650 (Beckman, Германия) в области максимального поглощения водных растворов ДП и ИМ: 293 и 256 нм соответственно. Высвобождение осуществлялось в фосфатном буферном растворе (рН 7.4) при 37°C в течение 18 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние условий культивирования на молекулярную массу синтезируемого поли-(3-гидроксибутират). В экспериментах по влиянию условий культивирования на молекулярную массу синтезируемого полимера варьировали концентрацию дополнительного источника углерода.

Ранее было показано, что добавление органических кислот к сахаросодержащей среде снижает молекулярную массу синтезируемого полимера [6]. Поэтому были поставлены эксперименты с варьированием концентрации ацетата натрия в среде культивирования. Результаты приведены в табл. 1. Увеличение концентрации ацетата натрия в среде от 0 до 5 г/л на фоне основного источника углерода (сахароза 40 г/л) приводило к снижению молекулярной массы ПГБ, синтезированного клетками *A. chroococcum* 7Б.

Вероятно, при повышении внутриклеточной концентрации ацетильных групп возрастает активность ацетоацетил-КоА-редуктазы (КФ 1.1.1.36), вследствие чего повышается концентрация гидроксибутирил-КоА. При высоких концентрациях ацетата образуется большее количество центров полимеризации и большее количество начальных фрагментов полимерных цепей, что приводит к синтезу ПГБ с более низкой молекулярной массой [11].

Таким образом, данный способ позволяет синтезировать ПГБ с заданной молекулярной массой полимера.

Исследование кинетики высвобождения лекарственных веществ из матрицы поли-(3-гидроксибутират). Типичные кинетические кривые высвобождения лекарственных веществ ДП и ИМ из пленок ПГБ представлены на рис. 1, где показана зависимость выхода лекарственных веществ (%) от времени. Как видно из рисунка, практически для всех полимерных систем отсутствуют постоянные предельные значения концентраций, которые должны были бы наблюдаться, если высвобождение происходило бы только по диффузионному механизму. Эти кинетические кривые характеризуются начальным, нелинейным от времени участком и завершающим линейным участком, где скорость высвобождения практически постоянна. Анализ представленных на рис. 1 кривых показы-

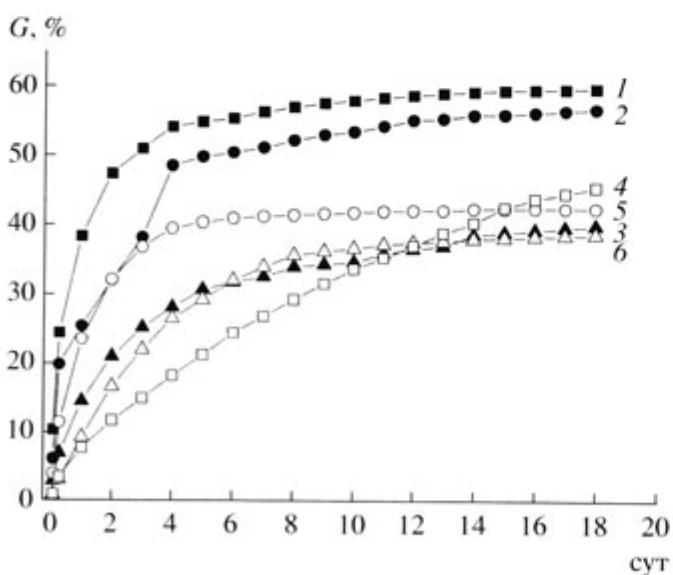


Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения лекарственных веществ: ИД 10% (1-3) и ДП 10% (4, 5) и 30% (6) из пленок ПГБ (М.м. = 320 кДа) толщиной 10 мкм (1-4), 20 мкм (6); 5 – хирургическая сетка с нанесенным слоем ПГБ (L = 20 мкм) и концентрацией ДП = 10 вес. %.

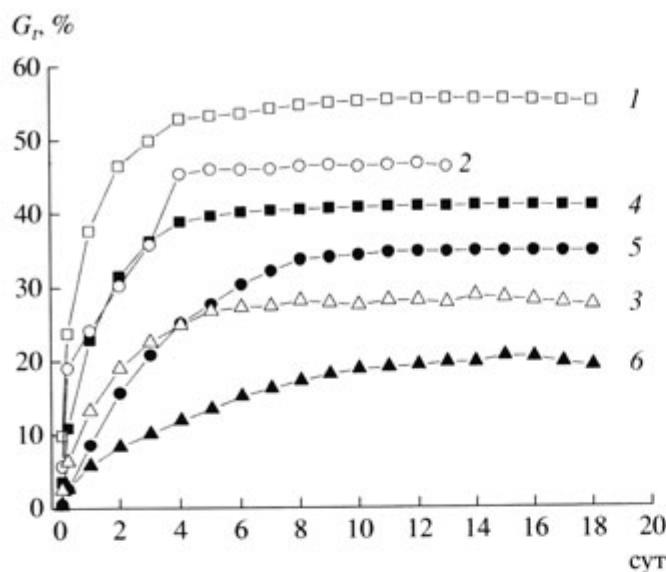


Рис. 2. Кинетические кривые десорбции индометацина (1-3) и дипиридамола (4-6), подчиняющиеся диффузионному механизму. Образцы ПГБ (М.м. = 320 кДа) различной толщины: 10 (1, 4); 20 (2, 5) и 40 мкм (3, 6).

вает, что механизм высвобождения определяется суперпозицией двух процессов – собственно десорбией ДП и ИМ по диффузионному механизму и гидролитической деструкцией ПГБ, наиболее отчетливо проявляющейся после завершения первого диффузионного этапа. В результате деструкции лекарственное вещество в течение последних 8–10 сут высвобождается линейно.

С целью анализа кинетики высвобождения мы вычитаем линейный вклад гидролитической деструкции из общих текущих значений концентрации высвобожденного вещества, таких, как на рис. 1. Полученный результат обработки результатов, относящийся к собственно диффузионному процессу, представлен на рис. 2. Из рис. 2 видно, что тонкие пленки ПГБ ($L = 10$ мкм) имеют большие предельные значения свободно диффундирующего компонента (ДП или ИМ) по сравнению с пленками большей толщины. Этот результат можно объяснить тем, что в тонких пленках нет возможности организовать совершенную кристаллическую структуру и, следовательно, для таких полимерных систем сорбционная емкость низкомолекулярного компонента возрастает [12].

Анализ кинетических кривых в координатах уравнения диффузии (1) позволяет рассчитать коэффициенты диффузии лекарственных веществ и, следовательно, охарактеризовать системы для контролируемого высвобождения на количественном уровне.

$$\partial G / \partial t = D [\partial^2 G / \partial x^2] + k, \quad (1)$$

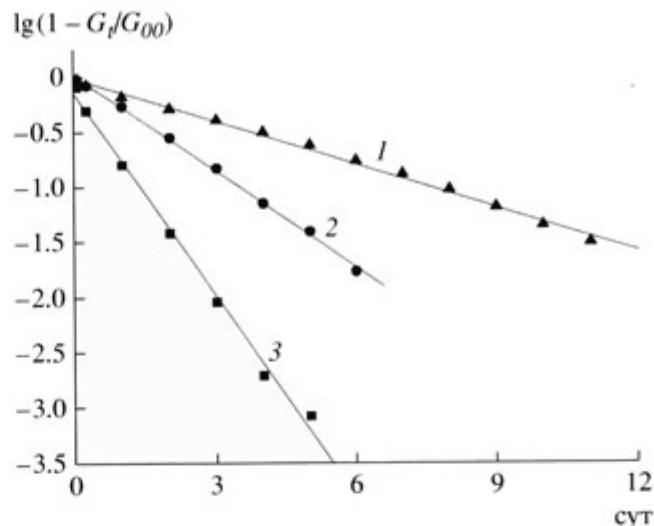


Рис. 3. Графическое решение диффузионного уравнения с целью определения коэффициента диффузии дипиридамола в пленках ПГБ (М.м. = 320 кДа) толщиной 10 (1), 20 (2) и 40 мкм (3).

здесь D – коэффициент диффузии ДП или ИМ, $\text{см}^2/\text{сек}$; k – константа гидролиза полимера, сек^{-1} ; G – концентрация ДП или ИМ, %; x и t – соответственно координата (см) и время (с) диффузии. Решение этого уравнения для условия $G_r/G_{oo} > 0.5$ имеет классический вид

$$G_r/G_{oo} = 1 - (8/\pi^2) \exp(-Dt/L^2), \quad (2)$$

где L – толщина пленки ПГБ, см; а остальные значения определены по уравнению (1).

Логарифмирование этого уравнения позволяет определить коэффициенты диффузии путем решения графического уравнения в координатах $\lg(1 - G_r/G_{oo}) - t$:

$$\lg(1 - G_r/G_{oo}) = \lg(8\pi^2) - Dt/L^2. \quad (3)$$

Примеры такого решения представлены на рис. 3 для случая диффузии ДП в пленках различной толщины. Значения коэффициентов диффузии, рассчитанные по уравнению 3, приведены в табл. 2.

Известно, что диффузионные коэффициенты характеризуют подвижность полимерных сегментов, морфологию ПГБ и интенсивность взаимодействия лекарственного вещества с функциональными (в данном случае сложноэфирными) группами полимера. При прочих равных условиях, т.е. при одинаковой толщине образца и концентрации ЛВ, скорость высвобождения по диффузионному механизму для ИД выше, чем для ДП. Максимальная сорбционная емкость индометацина в ПГБ также превосходит аналогичный параметр для ДП, что наблюдается для всех толщин ПГБ на рис. 4. Именно это количество

Таблица 2. Диффузационные параметры системы ПГБ–лекарственное вещество (ДП, ИМ)

Система	Концентрация, %	Толщина, мкм	Коэффициенты диффузии $\times 10^6$, $\text{м}^2/\text{сек}$
ПГБ (320 кДа)–ДП	3.3	10	0.19
		20	0.76
		40	2.60
ПГБ (1470 кДа)–ДП	3.3	10	0.28
		20	0.39
		40	1.30
ПГБ (320 кДа)–ДП	10	10	0.17
		20	0.32
		40	0.58
ПГБ (320 кДа)–ДП	30	20	0.18
Хирургическая сетка (ПП)–ДП	10	20	0.27
ПГБ (320 кДа)–ИД	3.3	40	1.50
ПГБ (320 кДа)–ИД	10	10	0.20
		20	0.38
		40	2.46
ПГБ (320 кДа)–ИД	30	20	0.82

лекарственного вещества находится в ПГБ в неиммобилизованном состоянии и, следовательно, свободно диффундирует из матрицы полимера. Таким образом, природа лекарственного вещества существенно влияет на скорость его высвобождения, что особенно важно при создании ком-

бинированных систем, способных высвобождать два и более лекарственных веществ.

На скорость высвобождения ЛВ влияет также молекулярная масса ПГБ. При использовании пленок толщиной 20 и 40 мкм коэффициент диффузии для ДП, высвобождающегося из матрицы ПГБ с молекулярной массой 320 кДа, был в 2 раза меньше, чем в случае высвобождения из матрицы ПГБ с молекулярной массой 1470 кДа. Вероятно, большую скорость высвобождения ЛВ из матрицы низкомолекулярного ПГБ можно объяснить большей подвижностью полимерных сегментов низкомолекулярного ПГБ. Однако в пленках толщиной 10 мкм мы наблюдаем даже обратную закономерность. Это может быть связано с тем, что в матрицах такой толщины организация полимерных молекул не реализуется в той же мере, как и в матрицах большей толщины [12].

В последние годы ведется активная разработка и исследование систем контролируемого высвобождения ДП и ИМ на основе других биодеградируемых полимеров (например, полилактиды и их сополимеры) [13, 14]. В этих работах была показана фармакологическая эффективность создаваемых систем. Результаты наших исследований, а именно, кинетика выведения лекарственных веществ из матрицы ПГБ и механизм выведения этих веществ, сопоставимы с результатами этих исследований. Кроме того, относительно равномерная скорость и длительность высвобождения ДП и ИМ из матрицы ПГБ (рис. 5) позволяет использовать эти системы для долговременной регуляции процессов воспаления, тромбообразования и разрастания тканей непосредственно в зоне имплантации. Возможность регуляции скорости высвобождения ЛВ из матрицы ПГБ при помощи ре-

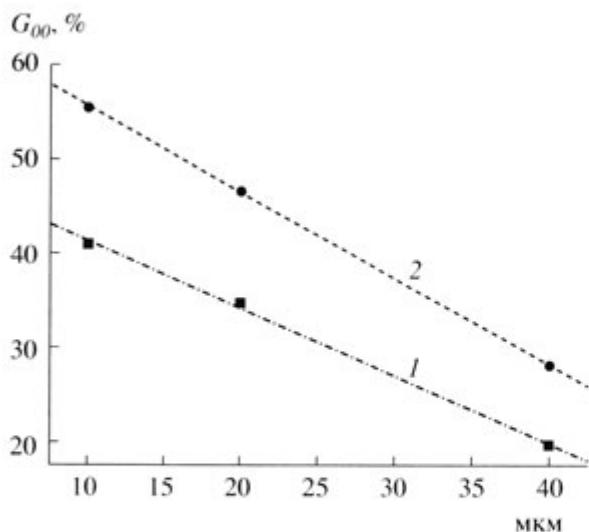


Рис. 4. Зависимость максимальной концентрации свободно диффундирующего компонента (G_{00}) от толщины пленки (L, мкм) ПГБ (М.м. = 320 кДа) для дипиридамола (1) и индометацина (2).

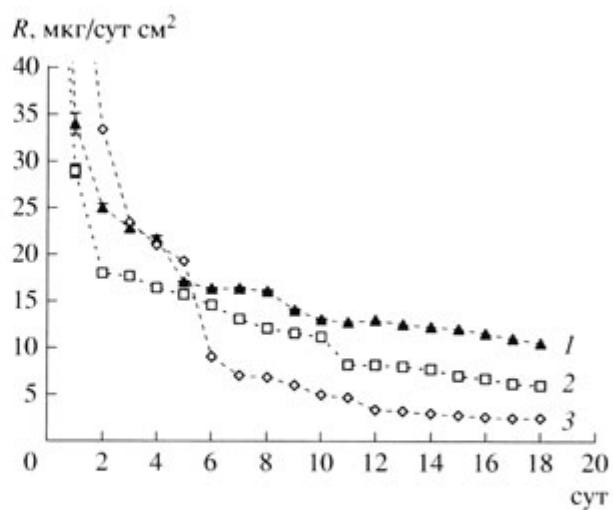


Рис. 5. Скорость высвобождения (R , мкг/сут см²) дипиридамола (1, 2) и индометацина (3) из матрицы ПГБ (М.м. = 320 кДа): 1 – 30 вес. % ДП, 2 – 10 вес. % ДП, 3 – 10 вес. % ИМ.

гуляции молекулярной массы ПГБ позволяет создавать системы контролируемого высвобождения ЛВ на основе ПГБ с заданными характеристиками.

Таким образом, нами предлагаются новые полимерные системы (на основе ПГБ) для контролированного высвобождения лекарственных веществ противовоспалительного и антитромбогенного действия. Высвобождение реализуется одновременно по диффузионному и деструктивному механизму. Подробно рассмотрена диффузия индометацина и дипиридамола, определяющая скорость высвобождения на начальных временах контакта системы с окружающей средой (первые 6–8 сут). Показана зависимость коэффициентов диффузии от природы лекарственного вещества, толщины пленок ПГБ, содержащих лекарственное вещество, от концентрации ДП и ИМ и от молекулярной массы ПГБ. Изложенные результаты необходимы для дальнейшей разработки систем для высвобождения нескольких лекарственных веществ с целью достижения комбинированного физиологического эффекта воздействия на ткани и органы человеческого организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного Контракта ГК № 02.467.11.3004 от 30 марта 2005 г. в рамках комплексного проекта Федеральной целевой научно-технической программы по направлению "Живые системы" на 2005–2006 гг. и гранта РФФИ № 06-04-49339.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen G.-Q., Wu Q. // Biomaterials. 2005. V. 26. № 33. P. 6565–6578.
- Shtilman M.I. Polymeric Biomaterials. Part I: Polymer Implants. Utrecht – Tokio: VSP. Science Press, 1993. P. 3–28.
- Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications. Eds. J.R. Robinson, and V.H.L. Lee. N. Y.: Marcel Dekker, 1987. P. 54.
- Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P., Walter U., Geiger J. // Stroke. 2003. V. 34. P. 764–769.
- Fosslien E. // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2000. V. 37. № 5. P. 431–502.
- Бонарцева Г.А., Загреба Е.Д., Мышикина В.Л., Фуррина Е.К. // Патент РФ 2001. № 2194759.
- Бонарцева Г.А., Мышикина В.Л., Загреба Е.Д., Николаева Д.А. // Патент РФ 2001. № 2201453.
- Zevenhuizen L.P. // Antonie van Leeuwenhoek. 1981. V. 47. № 6. P. 481–497.
- Akita S., Einada Y., Miyaki Y., Fugita H. // Macromol. 1976. V. 9. № 2. P. 774–780.
- Ребров А.В., Дубинский В.А., Некрасов Ю.П., Бонарцева Г.А., Штамм М., Антипов Е.М. // Высокомолекулярные соединения. 2002. Т. 44. № 2. С. 347–351.
- Suzuki T., Deguchi H., Yamane T., Shimizu S., Gekko K. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1988. V. 27. № 3. P. 487–491.
- Iordanskii A.L., Rudakova T.E., Zaikov G.E. // Interaction of Polymers with Bioactive and Corrosive Media. Ser. New Concepts in Polymer Science. Utrecht – Tokyo Japan: VSP Science Press., 1994. P. 34.
- Puebla P., Pastoriza P., Barcia E., Fernandez-Carballido A.J. // Microencapsul. 2005. V. 22. № 7. P. 793–808.
- Zhu W., Masaki T., Bae Y.H., Rathi R., Cheung A.K., Kern S.E. // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. 2006. V. 77. № 1. P. 135–143.

New Poly-(3-hydroxybutyrate)-Based Systems for Controlled Release of Dipyridamole and Indomethacin

A. P. Bonartsev^c, G. A. Bonartseva^a, T. K. Makhina^a, V. L. Myshkina^a, E. S. Luchinina^a, V. A. Livshits^a, A. P. Boskhomdzhev^a, V. S. Markin^b, and A. L. Iordanskii^c

^a Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia
e-mail: bonar@inbi.ras.ru

^b Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^c Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, 119899

Received January 27, 2006

Abstract—New poly-(3-hydroxybutyrate)-based systems for controlled release of anti-inflammatory and antithrombogenic drugs have been studied. The release occurs via two mechanisms (diffusion and degradation) operating simultaneously. Dipyridamole and indomethacin diffusion processes determine the rate of the release at the early stages of the contact of the system with the environment (the first 6–8 days). The coefficient of the release diffusion of a drug depends on its nature, the thickness of the poly-(3-hydroxybutyrate) films containing the drug, the concentrations of dipyridamole and indomethacin, and the molecular weight of the poly-(3-hydroxybutyrate). The results obtained are critical for developing systems of release of diverse drugs, thus, enabling the attainment of the requisite physiological effects on tissues and organs of humans.