

자궁경부암 동물 모델에서 PEG/PLLA copolymer system을 사용한 Paclitaxel 국소 투여의 효과

김찬주¹ · 이용석¹ · 이근호¹ · 정병문² · 김태우³ · 강태홍³ · 김희숙⁴ · 박종섭¹

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 이화여자대학교 화학과 나노과학부²,
고려대학교 의과대학 안산병원 의학연구소, 감염면역학 실험실³, 관동대학교 의과대학부속 제일병원 병리과⁴

목적 : Paclitaxel은 최근 널리 사용되는 가장 효과적인 항암제이다. 온도 민감성 copolymer 젤을 국소적으로 투여하는 방법이 효과적인 임상 적용에 유리하다. 이에 Paclitaxel (PTX)을 함유하고 체온 범위에서 젤이 되는 온도 민감성 PEG/PLA (poly(L-lactic acid)/polyethylene glycol)을 HPV 양성인 자궁 경부암 세포주(HeLa)의 성장 억제에 효과가 있는지 알아보았다.

연구 방법 : Paclitaxel을 함유한 PEG/PLLA (poly(L-lactic acid)/polyethylene glycol) multiblock copolymer 중 체온 범위에서 젤이 되도록 만들어 사용하였다. Paclitaxel-PEG/PLLA 젤의 효과는 Balb/c Nu/Nu athymic mice에 대하여 주입된 HeLa 세포주의 크기 변화를 측정하였다. 48시간 간격으로 2회 Paclitaxel (10 mg/kg)을 투여한 뒤 8일째까지 종양 크기를 측정하고, 마지막날 종양을 적출하여 헤마톡실린-에오신 염색으로 크기를 확인하였다.

결과 : Paclitaxel-PEG/PLA 다원 공중합체를 투여한 지 8일째에, 쥐에서 xenograft tumors (HeLa cells; HPV-18 positive state)의 종양성장 억제가 관찰이 되었다. PEG/PLA 다원 공중합체만 투여한 경우에는 종양의 크기가 1.43 ± 0.26 mm였으며, Paclitaxel을 복강내 주사한 경우에는 0.75 ± 0.07 mm였다. Paclitaxel-PEG/PLA copolymer를 경피적으로 투여한 경우에 0.28 m (최소 0.1 mm-최대 0.8 mm)였다.

결론 : HPV-관련성 자궁 경부 질환의 치료에 Paclitaxel을 함유한 PEG/PLA mutiblock copolymer는 체온 범위에서 젤이 되는 성질을 가진 유용한 약물치료법이 될 것이다.

중심단어 : 인유두종 바이러스, 온도 민감성, PEG 폴리머, Paclitaxel

서 론

최근 국내에는 HPV (human Papilloma Virus)감염과 자궁 경부 이형증(cervical dysplasia) 및 성기 Condyloma의 효과적인 예방 효과가 입증된 4가 HPV 예방 백신이 임상에 도입되어 사용되고 있으나,¹ 상피이형증(dysplasia)

과 상피내암(carcinoma *in situ*) 등의 전구암 단계 질병을 가진 여성에 대하여는 병소에 대한 국소적 절제등의 침습적 치료외에는 치료 방법이 없다. 이러한 HPV-관련성 자궁 경부 전암 병변에 대한 효과적인 약물 개발과 투여법 연구는 자궁 경부암의 예방요법으로서, 또한 질환에 대한 새로운 치료법으로써 매우 의미있는 연구가 될 것이다. 이를 위하여 최근 개발된 ‘nanomedicines’ 약물 전달 system을 사용하여 약물 독성을 줄이면서 자궁 경부 병변 투여에 효과적인 방법을 연구하였다. 이러한 “nanomedicine” 방법은 이미 임상에 효과적으로 사용되고 있는데, Doxorubicin과 같은 anthracycline 유도체들은 누적 용량이 450-600 mg/m²에 달할 경우 심장 독성(cumulative cardiotoxicity)을 발생시킬 수 있기 때문에

논문접수일 : 2008년 2월 14일 채택일 : 2008년 3월 2일

교신저자 : 박종섭, 서울특별시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : 02) 590-2596 · 전송 : 02) 595-8774
E-mail : jspark@catholic.ac.kr

이 논문은 2006년 가톨릭중앙의료원 성의장학 학술연구비에 의하여 이루어졌음.

이러한 독성을 줄이면서 효과적으로 약물을 전달하는 polymer coated liposome 형태인 Doxil/Caelyx (PEGlated Doxorubicin; polyethyleneglycol-coated liposomal doxorubicin)가 최근 난소암, 유방암과 자궁 내막암에서 각광을 받고 있다.^{2,3}

Paclitaxel은 CaSki, HeLa, C33A 자궁경부암 세포주에서 증식을 유의하게 억제하며, HeLa 세포주에서 Paclitaxel에 의한 이러한 항증식 효과는 세포막 및 미토콘드리아에 의해 매개되는 두 종류의 apoptosis 경로를 동시에 거쳐서 일어남이 보고되었다.⁴ Paclitaxel 투여 후 HPV E6/E7의 발현 감소 및 p53와 Rb의 발현 증가가 관찰되어 항바이러스 효과가 실험실시험에 의하여 확인되어 Paclitaxel을 선정하여 연구하였다. 자궁 경부의 HPV-관련성 병변에 국소적으로 직접 전달하기 위하여 Paclitaxel 주사제의 독성을 감소시키면서, 투여에 의한 치료 효과를 올릴 수 있는 안전한 제형을 연구하였다. 이에 자궁경부의 생리적인 조건(pH=3.8-4.5, 온도=37°C)에서 수초내에 자궁경부 병변에 점착성을 갖는 수화젤의 상태가 되어 일정 기간에 걸쳐 서서히 약물이 방출될 수 있는 PEG/PLLA multiblock-copolymer system을 만들어 사용하였다.

Poly ethylene glycol (PEG)는 ethylene oxide를 initiator로 methanol이나 물을 사용하여 ring opening polymerization을 하여 methoxy PEG 또는 diol PEG 형태로 합성이 되는 물질로 과거부터 약물에 널리 사용되어 왔다.⁵ PEG는 면역성과 독성이 없는 특징(lack of immunogenicity)과 물과 다른 용매에 잘 녹으며, FDA에 의해 사람에게 사용이 허가된 물질이다. Poly (L-lactic acid)/poly (ethylene glycol) 수용액(>15 wt. %) 다원 공중합체(PEG/PLLA multiblock-copolymer)는 온도 증가에 따라 응집이 되는 온도 민감성 겔로, PEG PLGA nanoparticle에서 nanoparticle의 크기와 nanoparticle에서 PEG가 떨어져 나가는 속도에 의하여 약물의 생체에 분포가 일어난다.^{6,7}

본 연구에서는 온도 민감성 겔인 Paclitaxel을 함유한 PEG/PLA multiblock-copolymer체가 생체 온도범위인 30-45°C에서 역 온도 겔 형성을 보이도록 제조하여 사용하였다. 이 PEG/PLLA-Paclitaxel을 HeLa자궁 경부암 세포주를 가진 nude mice에 국소적으로 투여하여 전신적으로 투여된 Paclitaxel 효과와 비교 관찰하여 Paclitaxel을 이용한 HPV-관련성 자궁경부 병변의 국소 치료의 가

능성을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. PEG/PLLA (poly ethylene glycol/ poly L-lactic acid) 수용액 다원 공중합체 수용액 준비

체온(37°C) 범위에서 최대의 점도를 보이는 PEG/PLLA는 PEG (polyethylene glycol) (Mn-600 Da)과 poly (L-lactic acid) (Mn-1300 Da)으로부터 얻어진 다원 공중합체(Mn-6700 Da) 수용액을 만들어 사용하였다.

PLLA (poly L-lactic acid)는 L-lactide를 stannous octoate를 촉매로 하여 전형적인 링 오프닝 중합으로 합성하였다. α, ω -Dicarboxylic acid로 종결된 PLLA (PLLA-DA)를 만들기위해 succinic anhydride를 PLLA와 반응시켰다. PLLA/PEG 다원 공중합체에 사용된 PLLA-DA를 합성하기 위해서 PLLA (8.0 g), succinic anhydride (1.6 g), succinic acid (0.04 g)을 톨루엔 (80 ml)에 녹인 뒤, 반응 혼합물은 100°C에서 6시간동안 교반하였다. 생성물은 디에틸이썬/n-헥센으로 재침전하여 정제하였다.

PEG/PLLA 다원 공중합체의 합성은 PEG와 α, ω -dicarboxylic acid로 종결된 PLLA의 /디카르복실산 말단기를 dicyclohexylcarbodiimide를 사용하여 커플링시켜 합성하였다. 굴절 지수 검출기(Waters 410)를 사용하는 젤 투과 크로마토그래피(GPC) 시스템(Waters 515)을 이용해 고분자의 분자량과 분자량 분포를 측정하였다. In Situ 겔 형성을 알아보기 위하여 21 게이지 바늘의 주사기를 사용하여 37°C의 물 속에 블루 염료(0.01 mg 메틸렌 블루)가 첨가된 PEG/PLLA 다원 공중합체(PIII)수용액(상온에서 20 wt. %)을 주입하면, 바로 겔이 형성됨을 관찰할 수 있다(Fig. 1). PEG/PLLA (poly ethylene glycol/ poly L-lactic acid) 다원 공중합체 고분자는 친수성인 PEG와 소수성인 poly L-lactic acid 블록이 물에서 코어-셀 구조를 형성하였는데, 다원 공중합체 마이셀의 크기는 Dynamic Light Scattering에 의하면 낮은 농도 (0.1%)의 PEG/ PEG/PLLA 공중합체(PIII)의 마이셀의 평균반지름은 15-35°C에서 20-22 nm, 45°C에서 26 nm였다. PEG/PLLA 다원 공중합체의 분자량이 4,500에서 6,700으로 증가함에 따라 상태도는 2-4°C 이동하는데(Fig. 2A), 37°C에서 강도도 100 Pa에서 300 Pa로 증가하여 (Fig. 2B) 분사 가능한 온도민감성 생체물질(체온 범위인

30-45°C의 젤 창)은 젤 강도(>100 Pa)를 가지는 PEG/PLLA 다원 공중합체 블록 길이가 600/1,300이고 전체 분자량이 6,700 Da인 경우로 판정되어 본 실험에서 사용되었다. PEG/PLLA 다원 공중합체(Mn-6700 Da) 수용액에 acetonitrile을 사용하여 solvent evaporation method로 Paclitaxel을 1 mM이 되도록 loading하여 준비하였다.

2. Xenograft model with temperature sensitive Paclitaxel-PEG/PLLA multiblock copolymer gel

Balb/c nu/nu nude mouse (8-10 wks old, mean body

weight 20 gram) 14마리에 1×10^6 HeLa tumor cell을 복부 피하에 주사하여 tumor nodule이 평균 직경 4 mm에 도달한 4일째에 4군으로 나누어 실험하였다. 양성 대조군 3마리는 Paclitaxel 수용액을 희석하여 (1 mM)상태로 이틀 간격으로 복강내 주사하여 매주당 투여되는 Paclitaxel의 용량이 20 mg/kg로 경피투여군과 동일하게 하였다. 음성대조군은 Paclitaxel이 없는 상태의 PEG/PLLA gel만 투여한 3마리와 PBS만을 투여한 4마리였다. Paclitaxel 함유 상태의 PEG/PLLA multiblock copolymer micelle (1 mM)를 이틀 간격으로 투여한 군(4마리)에서 복부 표면에 생긴 nodule의 크기를 측정하여 평균을 비교하였다.

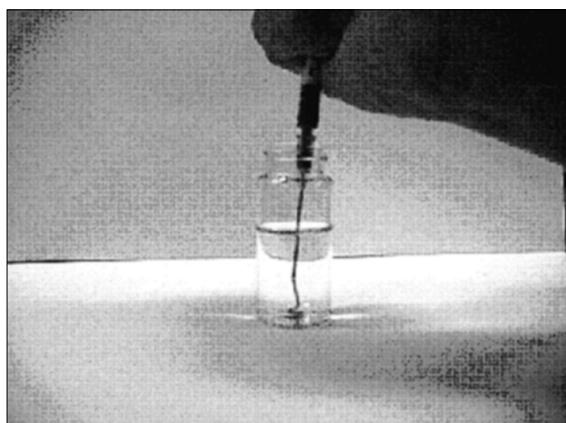


Fig. 1. In situ gel formation of the PEG/PLA multiblock copolymers aqueous solution (20 wt %). Methylene blue was added to see the gel clearly.

결 과

1. Paclitaxel-PEG/PLLA (poly ethylene glycol/poly L-lactic acid) gel decreases tumor growth *in vivo* as assessed by tumor measurements

10일째에 Balb/c nu/nu nude mouse (8-10 wks old, mean body weight 20 gram)에서 종양을 절제하여 단면을 헤마톡실린에오신 염색한뒤 가장 종양이 큰 부위의 직경을 측정하여 비교하였다(Table 1). PEG/PLA multiblock copolymer만을 치료한 경우 종양의 평균 직경이 1.43 mm (S.D : 0.26 mm)였으며, PBS만을 치료한 경우 종양의 평균 직경이 1.35 mm (S.D : 0.3 mm)였다. 1 mM Paclitaxel이

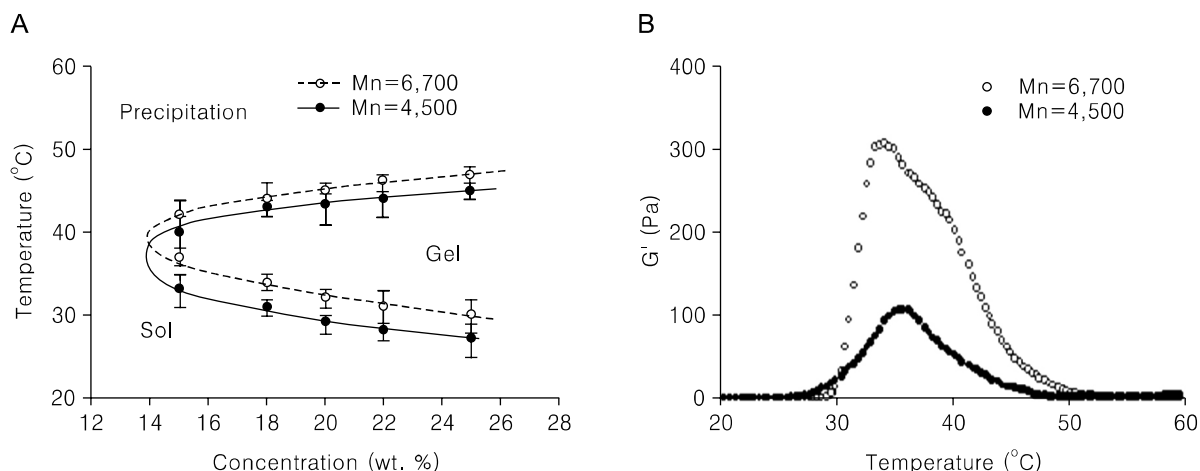


Fig. 2. (A) Effect of total molecular weight of PEG/PLLA multiblock copolymers (Molecular weight : Mn_4500 vs Mn_6700) on the sol-gel transition multiblock copolymer aqueous solutions. (B) The storage modulus (G') is shown as a function of temperature for the polymer aqueous solutions (25 wt %).

Table 1. Tumor size by H&E staining from *in vivo* experiment of nude mouse

Group	Mouse number	Tumor size (mm)	Largest LN size (mm)
Negative control (mean diameter \pm S.D : 1.35 mm \pm 0.3) (PBS only)	1	1.8	1.8
	2	1.2	1.3
	3	1.2	No
	4	1.2	1.8
Negative control (mean diameter \pm S.D : 1.43 mm \pm 0.26) (PEG/PLLA only)	1	1.2	No
	2	1.3	1.7
	3	1.8	1.8
Positive control (mean diameter : 0.75 mm) (Taxol intraperitoneal injection)	1	0.7	2.3
	2	0.8	2.5
	3	Tissue loss	Tissue loss
Paclitaxel-PEG/PLLA treated groups (mean diameter \pm S.D : 0.28 mm \pm 0.36)	1	0.2	No
	2	0.1	No
	3	Minimal	2.3
	4	0.8	2.2

Drug treatment was done at day 4 of HeLa cell injection. At that time, the size of tumor nodules were about 4 mm in diameter

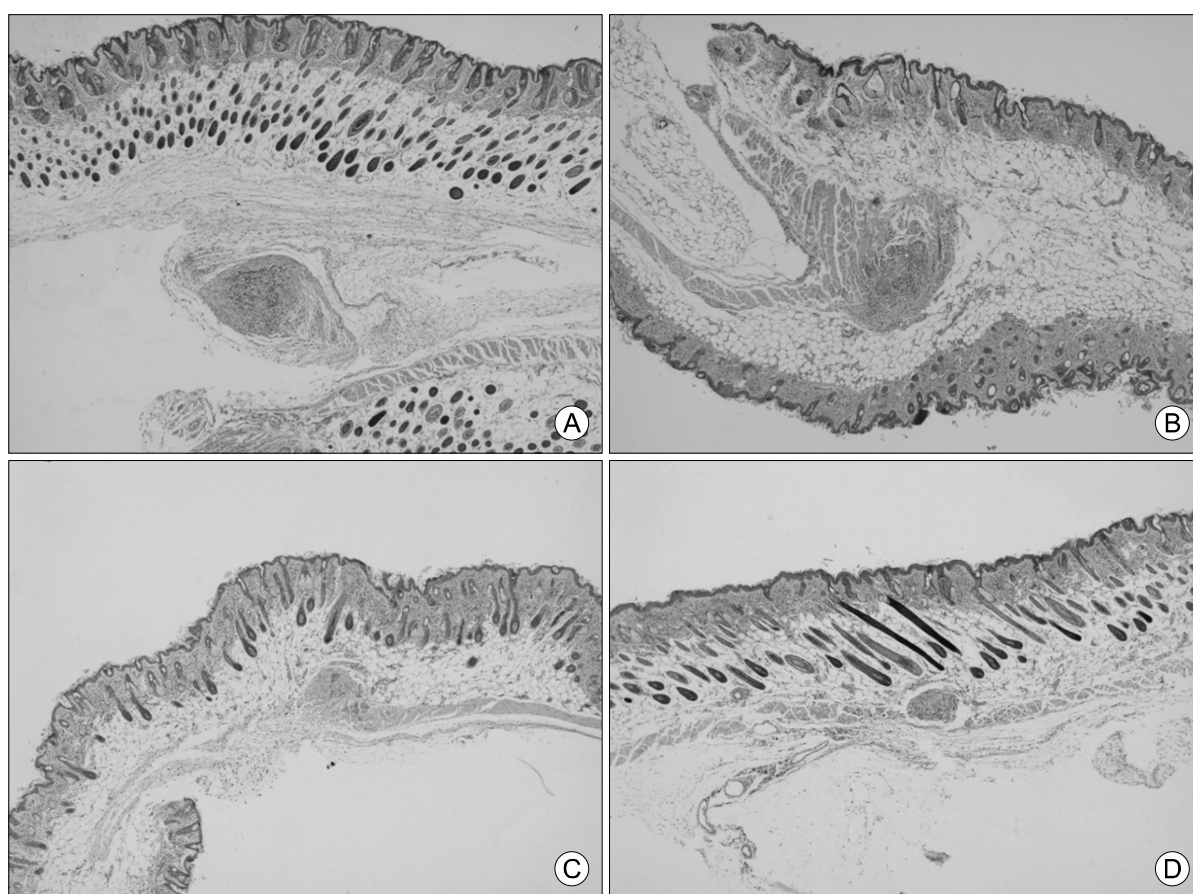


Fig. 3. Effect of PEG/PLLA mutiblock copolymer containing Paclitaxel on mice with HeLa tumors. (A) and (B) was the mouse from intraperitoneal injection of 1mM Paclitaxel. (C) and (D) was mouse treated with PEG/PLLA mutiblock copolymer-Paclitaxel (1 mM). Hematoxylin/Eosin-stained longitudinal sections of dorsal skin. Magnifications: $\times 100$.

포함된 PEG/PLLA multiblock copolymer를 경피적으로 투여한 군에서 tumor nodule의 평균 크기는 0.28 mm로 음성대조군에 비하여 현저히 감소한 것이 관찰되었으며, 양성 대조군인 Paclitaxel 1 mM 복강내 투여군의 경우 평균 직경은 0.75 mm였다(Fig. 3).

고 찰

자궁 경부암에 대한 항암 효과 및 HPV에 대한 항바이러스 효과가 있는 Paclitaxel은 세포 분열 주기의 G2 mitotic phase에서 microtubule의 polymerization을 촉진으로 세포 분열을 억제한다.^{8,9} Paclitaxel은 CaSki, HeLa (HPV-18 양성), C33A 등의 여러 자궁경부암 세포주에서 증식이 의미 있게 억제시키는데, 이 중 가장 민감한 반응을 보였던 HeLa 세포주에서 Paclitaxel 투여에 의하여 발현이 증가되는 단백질 중 BUB3 (세포 분열 조절부위 단백질) siRNA 처리를 통하여 Paclitaxel에 의한 세포주기 억제가 소실되면서, HPV E6/E7의 발현 감소와 p53/Rb의 발현 증가가 관찰되었다.⁴ Paclitaxel은 물에 잘 녹지 않기 때문에 임상에서 사용되는 치료용 Paclitaxel (Taxol; Bristol Pharmaceuticals K. K., Tokyo, Japan)은 Cremophor EL (BASF Chemicals, Ludwigshafen, Germany)이라는 용매에 녹아 있는 상태로 존재하는데, 이러한 Cremophor EL은 심각한 Hypersensitivity reaction을 종종 일으키기도 한다.^{10,11} Paclitaxel과 함께 투여되는 Cremophor의 독성을 감소시키기 위한 안전한 제형을 위한 시도가 있어 왔다. XYOTAX (paclitaxel poliglumex)는 Paclitaxel의 2' hydroxyl group을 생분해성이 있는 Polymer (biodegradable polymer)인 poly-L: -glutamic acid에 연결시켜, inactive polymeric conjugate로 만든 것으로서 임상 3상에 까지 와 있으며,¹²⁻¹⁴ 특히 비소세포성 폐암 여성 환자 중 혈청 estrogen이 430 pg/ml 이상인 폐경 이전의 여성에서 paclitaxel/carboplatin 사용군에 비하여, poliglumex paclitaxel/carboplatin 사용군이 생존율(median survival)이 현저하게 좋았다.^{15,16} 이러한 차이는 estrogen에 의하여 cathepsin B 발현의 증가와 관련이 있으며,¹⁷ lysosomal enzyme이 약물의 방출에 영향을 미치기 때문으로 알려져 있다.

PEG (poly ethylene glycol)로 구성된 amphiphilic multiblock copolymer와 생분해성이 있는 polymers (PEGn-Rm)는 생체 내에서 분해가 되는 소수성 중심(hydrophobic core)과

친수성 표면(hydrophilic surface)을 가지는 생체적합성 물질의 형태(biocompatible nanospheres)를 가지는데, 이러한 형태는 약물 전달 체계에서 매우 유용하다. 소수성 중심이 보호된 모양이기 때문에 체내 망상계(Reticulo-endothelial uptake)에서의 분해를 막을 수 있으며, PEG-poly[lactic-co-(glycolic acid)] (PEG PLGA) nanospheres와¹⁸ PEG-PLA nanoparticle은 경구 투여와 비강 안정적으로 존재함이 관찰되었다.^{19,21} 이러한 PEG PLA nanoparticle은 자궁 경부의 국소적 약물 전달에 매우 이상적이다.^{22,23}

온도 민감성 젤인 poly(L-lactic acid)/poly(ethylene glycol) 수용액(>15 wt. %) 다원 공중합체(PEG/PLLA multiblock-copolymer)는 낮은 온도에서 20 nm의 반지름이지만, 온도 증가에 따라 큰 크기로 응집이 되어 효과적으로 줄-젤 전이를 보였는데, 본 실험에 사용된 PEG/PLLA Polymer (6,700 Da) 다원 공중합체(PIII)는 체온 범위인 30-45°C에서 역 온도 젤 형성과 젤 강도(>100 Pa)를 보였다. 이러한 Paclitaxel-PEG/PLLA multiblock copolymer를 사용하여 자궁 경부암 동물 모델에서 종양의 크기 감소에 효과가 있는 결과는 임상적으로 부작용이 적은 국소적 약물 치료법으로서의 높은 적용 가능성과 경제적으로도 매우 우수한 물질로서의 가능성을 보여주었다.

참고문헌

1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-66.
2. Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2002; 10: 750-63.
3. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 145-60.
4. Lee KH, Yim EK, Kim CJ, Namkoong SE, Um SJ, Park JS. Proteomic analysis of anti-cancer effects by paclitaxel treatment in cervical cancer cells. *Gynecol Oncol* 2005; 9: 45-53.
5. Working PK, Newman SS, Johnson J, Cornacoff JB. Safety of poly(ethylene glycol) derivatives. In: Harris JM, Zalipsky S, editors. *Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications*. Washington, DC: ACS Books; 1997.p.45-54.
6. Beletsi A, Panagi Z, Avgoustakis K. Biodistribution properties of nanoparticles based on mixtures of PLGA with PLGA-PEG diblock copolymers. *Int J Pharm* 2005; 298: 233-41.

7. Stivaktakis N, Nikou K, Panagi Z, Beletsi A, Leondiadis L, Aygoustakis K. Immune responses in mice of beta-galactosidase adsorbed or encapsulated in poly (lactic acid) and poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres. *J Biomed Mater Res A* 2005; 73: 332-8.
8. Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *J Cell Biol* 1981; 91: 479-87.
9. Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982; 94: 688-96.
10. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1590-8.
11. Klooper JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reactions to paclitaxel: A critical review of premedication regimens. *Br J Cancer* 2004; 90: 304-5.
12. Langer CJ. CT-2103: A novel macromolecular taxane with potential advantages compared with conventional taxanes. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: S85-8.
13. Sabbatini P, Aghajanian C, Dizon D, Anderson S, Dupont J, Brown JV, et al. Phase II study of CT-2103 in patients with recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4523-31.
14. Kudelka AP, Verschraegen CF, Loyer E, Wallace S, Gershenson DM, Han J, et al. Preliminary report of a phase I study of escalating dose PG-paclitaxel (CT-2103) and fixed dose cisplatin in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 2146.
15. Socinski M. XYOTAX in NSCLC and other solid tumors. Emerging evidence on biological sex differences: Is genderspecific therapy warranted? In: Chemotherapy Foundation XXIII symposium innovative cancer therapy for tomorrow, Mount Sinai November 2005.
16. Ross H, Bonomi P, Langer P, O'Brien M, O'Byrne K, Paz-Ares L, et al. Effect of gender on outcome in two randomized phase III trials of paclitaxel poliglumex (PPX) in chemo-naïve pts with advanced NSCLC and poor performance status (PS2). *ASCO Annual Meeting* 2006; 7039.
17. Kremer M, Judd J, Rifkin B, Auszmann J, Oursler MJ. Estrogen modulation of osteoclast lysosomal enzyme secretion. *J Cellular Biochem* 1995; 57: 271-9.
18. Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, Trubetskoy V, Torchilin V, Langer R. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science* 1994; 263: 1600-3.
19. Verrecchia T, Huve P, Bazile D, Veillard M, Spenlehauer G, Couvreur P. Adsorption/desorption of human serum albumin at the surface of poly(lactic acid) nanoparticles prepared by a solvent evaporation process. *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 1019-28.
20. Peppas NA, De Ascentiis A, Bauerle JM. Mucoadhesive PEG-tethered microparticulate systems for gastrointestinal and vaginal drug delivery. *Proceed Int Symp Control Release Bioact Mater* 1996; 214-5.
21. Martini L, Attwood D, Collet JH, D'Emanuele A. The bioadhesive properties of a triblock copolymer of ϵ -caprolactone and ethylene oxide. *Int J Pharm* 1995; 113: 223-9.
22. Tobio M, Gref R, Sanchez A, Langer R, Alonso MJ. Stealth PEG-PLA nanoparticles as protein carriers for nasal administration. *Pharm Res* 1998; 15: 270-5.
23. Tobio M, Sanchez A, Vila A, Soriano I I, Evora C, Vila-Jato JL, et al. The role of PEG on the stability in digestive fluids and in vivo fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000; 18: 315-23.

=ABSTRACT=**Effect of topical Paclitaxel using PEG/PLGA polymer on the animal model of cervical cancer**

Chan Joo Kim¹, Yong Seok Lee¹, Keun Ho Lee¹, Byeongmoon Jeong², Tae Woo Kim³,
Tae Heung Kang³, Hy Sook Kim⁴, Jong-Sup Park¹

Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine¹,

Department of Chemistry, Division of Nano Sciences, Ewha Womans University²,

Laboratory of Infection and Immunology, Graduate School of Medicine, Korea University³,

Department of Pathology, Samsung Cheil Hospital, Kwangdong University Medical College⁴, Seoul, Korea

Objective : Paclitaxel is one of the most effective antineoplastic drugs. HPV-related cervical lesions have only managed with invasive procedure. Topical drug administration with temperature sensitive copolymer gels are useful approaches to clinical situation. In this study, we evaluated the activity of multiblock copolymers of PEG/PLA (poly(L-lactic acid)/polyethylene glycol) gels with paclitaxel (PTX) formulation administered by topical treatment to mice bearing human cervical cancer cell lines (HeLa).

Methods : We have synthesized gels of PEG/PLLA (poly(L-lactic acid)/polyethylene glycol) multiblock copolymers containing Paclitaxel which have temperature-sensitive characteristics. This Paclitaxel-containing copolymers has the sol-gel-sol transition temperature at body temperature. The efficacy of PTX in PEG/PLA multiblock copolymer micelle were conducted in HeLa-tumor bearing Balb/c Nu/Nu athymic mice at an equivalent paclitaxel dose of 10 mg/kg with 48 hr interval. The inhibition of tumor growth was evaluated after 8 days of treatment. Tumors were harvested at day 10 and stained with hematoxylin and eosine to measure tumor.

Results : PTX-containing PEG/PLA multiblock copolymer significantly decreased tumor growth at day 8, as measured by tumor size; ie, PEG/PLA multiblock copolymer only group ; 1.43 ± 0.26 mm versus intraperitoneal treatment of Paclitaxel : 0.75 ± 0.07 mm and topical treatment of PTX-containing PEG/PLA copolymer containing Paclitaxel : 0.28 mm (Min: 0.1 mm–Max : 0.8 mm).

Conclusion : This demonstration that PTX-containing PEG/PLA multiblock copolymer have a useful topical drug delivery system carrying temperature sensitive characteristics in HPV-related cervical lesions.

Key Words : HPV, Temperature sensitive, PEG polymer, Paclitaxel

Address reprint requests to Jong-Sup Park

Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine

505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel : 82-2-590-2596, Fax : 82-2-595-8774, E-mail : jspark@catholic.ac.kr

The author wish to acknowledge the financial support of the Catholic Medical Center Research Foundation made in the program year of 2006.