

УДК 541.6 : 615.8

ПРОЛОНГИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИХ В СМЕСИ С ПОЛИМЕРАМИ ИЛИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К ПОЛИМЕРАМ

К. П. Хомяков, А. Д. Вирник и З. А. Роговин

За последнее десятилетие получили широкое развитие работы по пролонгированию действия лекарственных препаратов. Применение лекарственных соединений пролонгированного действия не только создает возможность уменьшить за счет лучшего использования общее количество лекарственного препарата, вводимого в организм в течение всего курса лечения, и число приемов или инъекций, но имеет и ряд других существенных преимуществ. Благодаря применению лекарственных соединений пролонгированного действия уменьшаются или устраняются колебания концентрации активного вещества в крови и тканях, неизбежные при периодически повторяющихся приемах обычных лекарственных препаратов; при использовании лекарственного соединения пролонгированного действия в крови и тканях может поддерживаться постоянная концентрация активного вещества, не превышающая терапевтической дозы, как это часто бывает при применении обычных лекарственных препаратов¹⁻⁴. Применение лекарственных соединений пролонгированного действия уменьшает вероятность нежелательных последствий, если больной пропустит назначенное время приема лекарства. Лекарственные соединения пролонгированного действия должны быстро создавать в крови и тканях необходимую концентрацию активного вещества; в противном случае в начале курса лечения придется применить обычный лекарственный препарат, обеспечивающий быстрое увеличение концентрации активного вещества в крови и тканях. Кроме того, применение лекарственных соединений пролонгированного действия дает значительную экономию времени, затрачиваемого на процедуры (вместо 4—5 приемов или инъекций — 1), что имеет большое практическое значение при лечении в клиниках.

Для пролонгирования действия лекарственных препаратов могут быть использованы следующие приемы: 1) введение в молекулу лекарственного препарата различных заместителей, замедляющих выделение лекарственного препарата из организма; 2) получение комплексов или солей лекарственных препаратов с низкомолекулярными соединениями; 3) изготовление специальных лекарственных форм; 4) введение лекарственных препаратов в организм в смеси с полимерами; 5) присоединение лекарственных препаратов к полимерам.

Изготовление специальных лекарственных форм, обеспечивающих более длительное действие лекарственных препаратов, а также применение таких лекарственных форм в медицинской практике подробно рассмотрено в ряде обзоров²⁻⁷. Однако отсутствуют систематические обзоры работ по пролонгированию действия лекарственных препаратов двумя последними методами. Настоящий обзор имеет целью восполнение этого пробела.

В СССР инициаторами исследований, проводимых в этой области, являются С. Н. Ушаков с сотрудниками, которые в течение длительного времени разрабатывают эту проблему, а также В. О. Мохнач, получивший и исследовавший комплексы иода с различными полимерами.

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМ В СМЕСИ С ПОЛИМЕРАМИ

Действие многих лекарственных препаратов может быть пролонгировано путем одновременного введения их с полимером. Так, увеличивается продолжительность действия новокаина, морфина, инсулина, адреналина, антибиотиков и других лекарственных соединений при одновременном введении их с поливинилпирролидоном⁸⁻¹⁶. Однако механизм действия поливинилпирролидона до настоящего времени не выяснен. Шейнауэ и Сперандио¹¹ исследовали влияние поливинилпирролидона на антибактериальное действие *in vitro* на *M. pyogenes var. aureus* двадцати шести соединений из группы антибиотиков, четвертичных аммониевых оснований, фенолов, соединений ртути, красителей и т. д. В большинстве случаев поливинилпирролидон не снижает антибактериального действия изученных препаратов. Антибактериальное действие иода и сернокислого цинка в присутствии поливинилпирролидона снижается.

Малек и Кольц¹⁷ установили, что скорость выделения стрептомицина и неомидина из организма уменьшается при одновременном введении смеси антибиотика и гепарина; при этом улучшается также проникновение антибиотика в лимфу. Указанное явление объясняется образованием в организме соли антибиотика и гепарина.

Установлено также¹⁸, что добавление полигалактуроновой кислоты к таннатам кодеина, атропина и морфина замедляет их выделение из организма; указанное явление может быть, по-видимому, объяснено образованием в организме солей полигалактуроновой кислоты и лекарственных соединений. Необходимо отметить, что в ряде случаев полимер при одновременном введении увеличивает растворимость лекарственных препаратов и снижает их токсичность^{16, 19, 20}; так например, гепарин при одновременном введении снижает токсичность полимиксина, стрептомицина и неомидина¹⁷.

ПРОЛОНГИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПУТЕМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ИХ К ПОЛИМЕРАМ

Лекарственные соединения пролонгированного действия, полученные по указанному методу, могут быть разделены на три группы: 1) комплексы лекарственных препаратов с полимерами; 2) лекарственные соединения пролонгированного действия, полученные присоединением обычных лекарственных препаратов к полимерам ионной связью; 3) лекарственные соединения пролонгированного действия, полученные присоединением обычных лекарственных препаратов к полимерам ковалентной связью.

1. *Комплексы лекарственных препаратов с полимерами.* Известно, что иод образует со многими полимерами комплексы, обладающие антимикробным действием. Большое количество работ посвящено получению и изучению иодных комплексов различных полимеров: поливинилпирролидона²¹⁻²³, полиэтиленгликоля²⁹, декстрана³⁰, полиэтоксиполипропоксигетанола³¹, поливинилового спирта^{32, 33}, крахмала и его компонентов³⁴⁻³⁶. Синтез иодных комплексов полимеров, их свойства, антимикробное действие и области применения подробно рассмотрены в монографии Мохнача³⁷, который установил, что антимикробные

свойства окрашенных комплексов иода с полимерами обусловлены присутствием катиона $I(I^+)$ ³⁷⁻⁴⁰. Мохнач установил также, что токсичность иода снижается при присоединении его к полимерам.

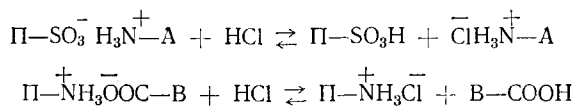
Ушаков ^{41, 42} предложил использовать комплекс иода с поливиниловым спиртом (так называемый «иодполивиниловый спирт») в виде расплава тиксотропного геля путем инъекций подкожно или внутримышечно. Тиксотропные гели «иодполивинилового спирта» получаются при остывании растворов «иодполивинилового спирта», к которым добавлены вещества (бура, борная кислота), образующие лабильные поперечные связи между макромолекулами полимера, легко разрушающиеся при нагревании и восстанавливающиеся при температуре человеческого тела. Температура плавления тиксотропных гелей зависит от молекулярного веса полимера, его концентрации в растворе, числа и вида поперечных связей, и равна обычно 38—42°. В целях повышения содержания иода в геле и увеличения времени его рассасывания в организме ^{43, 44} были получены «двухфазные» гели, которые наряду с тиксотропным гелем «иодполивинилового спирта» содержали нерастворимую твердую фазу — иодный комплекс трехмерного сополимера винилового спирта с диаллилацетатами или метилolkротонамидом. Обычные и двухфазные тиксотропные гели «иодполивинилового спирта» были использованы для лечения туберкулеза, атеросклероза и других болезней.

В качестве антисептиков предложены комплексы поливинилпирролидона с галоген-галогенидами, например, однохлористым иодом и другими галоидными соединениями ^{19, 45}. Описано также получение комплексов железа и декстрана, применяющихся для инъекций при лечении анемии ⁴⁶⁻⁴⁸, комплексов кобальта и декстрана ⁴⁹, комплексов полиоксиэтилен-40-полистеарата и различных лекарственных препаратов ⁵⁰.

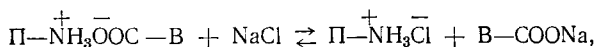
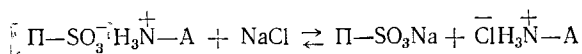
2. *Пролонгирование действия лекарственных препаратов путем присоединения их ионной связью к полимерам.* Описано применение полимерных материалов, обладающих ионообменными свойствами, для лечения дерматитов, отеков, вызванных сердечной недостаточностью, заболеваний почек, цирроза печени и других заболеваний ⁵¹⁻⁵⁶. Описано также получение антикоагулянтов крови — сернокислых эфиров частично гидролизованного декстрана ⁵⁷⁻⁶⁰, «декстрановой кислоты» ⁶¹, получаемой в качестве побочного продукта при деполимеризации декстрана ферментом, выделяемым *Aspergillus wentii*, гликогена, крахмала ^{62, 63}, ксилана ⁶⁴, хитина, хондроитина ^{65, 66}, сульфатов и ацетатов альгиновой кислоты ⁶⁷, карбоксиметилцеллюлозы ⁶⁸. Соли щелочных металлов и сернокислых эфиров частично деструктурированных полисахаридов предложено использовать в качестве кровеостанавливающих средств ⁶⁹. Описан синтез фосфатов декстрана ⁷⁰, вызывающих повышение содержания глюкозы в крови, и физиологически активного сульфата амилозы ⁷¹.

За последнее время все больший интерес исследователей привлекает применение полимерных материалов, обладающих ионообменными свойствами (так называемых ионообменных смол, для пролонгирования действия обычных лекарственных препаратов. Соль лекарственного препарата и ионообменной смолы в организме медленно распадается с выделением свободного лекарственного препарата, который оказывает терапевтическое действие. Разрушение таких солей в желудочно-кишечном тракте может быть представлено следующими схемами:

В желудке.



В кишечнике



где П — полимер, А и В — лекарственные препараты.

В Англии запатентовано большое количество пероральных лекарственных соединений пролонгированного действия, представляющих собой соли ионообменных смол и различных терапевтически и физиологически активных веществ: витаминов (аневрина, рибофлавина, пиридоксина)⁷², алкалоидов (морфина, эфедрина, норморфина, дигидроморфина, метилдигидроморфина)⁷²⁻⁷⁵, люкантона⁷⁶, барбитуратов^{74, 77}, салицилатов^{77, 78}. Эти лекарственные соединения известны под общим названием «резинаты». Обычно для присоединения лекарственных препаратов с основными группами применяют сульфированный сополимер стирола и дивинилбензола, сополимер дивинилбензола с акриловой или метакриловой кислотой или малеиновым ангидридом; однако для этих целей могут быть использованы и другие катионообменные смолы⁷⁹. В ряде случаев присоединение к полимеру, содержащему ионогенные группы лекарственного препарата, не только увеличивает продолжительность его действия, но и устраняет неприятный запах и вкус, свойственные лекарственному препарату. Беккер и Свифт⁸⁰ показали, что резинаты лекарственных препаратов в ряде случаев обладают меньшей токсичностью, чем соответствующие немодифицированные препараты.

Препарат адренокортикотропного гормона (АКТГ), обладающий повышенной активностью и пролонгированным действием, может быть получен взаимодействием гормона с модифицированными белками (желатиной, альбумином, глобулином)⁸¹. Препараты АКТГ, обладающие пролонгированным действием, получены также при взаимодействии АКТГ с гиалуриновой кислотой⁸². Для лечения печени, артериосклероза и расстройств, вызываемых отложением холестерина в сосудистой системе, предложено применять соли полиуроновых кислот с холином, кальцием, железом, магнием и кобальтом⁸³.

По патентным данным⁸⁴, антигистаминные препараты пролонгированного действия могут быть получены при действии дифенилпираллина на сульфированный сополимер стирола и дивинилбензола. Кобальтовые соли карбоксилсодержащих полимеров предложено применять для лечения дерматитов⁸⁵. В качестве антацидных препаратов, понижающих кислотность желудочного сока до pH 4—5 и поддерживающих ее на этом уровне, предложено применять смеси полиакриловой кислоты, сшитой полиоксисоединениями, и окись, гидрат окиси или карбонат магния⁸⁶.

Запатентовано получение солей сульфатов полисахаридов, применяющихся в качестве антикоагулянтов крови, и эфиров аминокислотной кислоты, являющихся местными анестетиками⁸⁷.

Для пролонгирования действия лекарственных препаратов, а также для удаления из организма токсинов предложено применять сульфалкилированные или ацилированные полимеры, содержащие основные группы, например полиэтиленмин⁸⁸. Соединения, обладающие антимикробным действием, получены при взаимодействии четвертичных аммониевых оснований с полисахаридами, содержащими карбоксильные группы, например: карбоксиметилцеллюлозой, карбоксиметилкрахмалом, полиуроновыми кислотами⁸⁹.

Для лечения кожных заболеваний предложено использовать лекарственные соединения, содержащие ионообменные смолы и неомицин

или сульфадиазин⁹⁰. Испытания *in vitro* показали, что полученные лекарственные соединения пролонгированного действия проявляют большую антибактериальную активность, чем обычные препараты.

Таким образом, для пролонгирования действия лекарственных препаратов применяют как природные, так и синтетические полимеры. При использовании чужеродных организму синтетических полимеров большое значение имеет усвояемость этих полимеров и их выделение из организма. Однако эти вопросы до настоящего времени мало изучены. По-видимому, более целесообразным окажется применение модифицированных природных полимеров — полисахаридов и белков.

Большое количество работ посвящено исследованию распада солей лекарственных препаратов и ионообменных смол и выделения лекарственных препаратов из ионообменных смол. Установлено, что 0,1 *N* соляная кислота очень быстро элюирует лекарственные препараты, например эфедрин, метапирилен, из катионообменных смол, содержащих карбоксильные группы^{1, 91}. Поэтому, по мнению ряда авторов^{1, 91}, полимеры, содержащие карбоксильные группы, не могут быть использованы для изготовления пероральных лекарственных соединений пролонгированного действия. Скорость распада солей лекарственных препаратов и полимеров, содержащих сульфо-группы, в 0,1 *N* соляной кислоте значительно ниже^{1, 91}; поэтому для получения пероральных лекарственных соединений пролонгированного действия целесообразно использовать полимеры, содержащие сульфо-группы. Неш и Гребтри⁹² исследовали выделение α -дезоксифедрина, меченого тритием, из двух указанных типов катионообменных смол в организме. Установлено, что в желудке солевая связь между α -дезоксифедринем и карбоксильными группами полимера разрушается очень быстро, в то время как лекарственное соединение, содержащее сульфированный полимер, выделяет α -дезоксифедрин значительно медленнее. Скорость выделения α -дезоксифедрина из обоих типов катионообменных смол в кишечнике одинакова.

Смит, Эвансон и Сперандио⁹¹ исследовали распад соли метапирилена и сульфированного сополимера стирола с дивинилбензолом в 0,1 *N* соляной кислоте в статических условиях. Аналогичные исследования в статических и динамических условиях были проведены Чаудри и Сондерсом на соли эфедрина¹. Установлено, что скорость распада обеих солей снижается при увеличении размера частиц ионообменной смолы и количества поперечных связей в полимере, т. е. с уменьшением общей поверхности частиц полимера и скорости диффузии кислоты в полимере. В случае полимера с большим числом поперечных связей скорость элюирования метапирилена из ионообменной смолы резко снижается при увеличении размера частиц смолы. С уменьшением размера частиц смолы влияние количества поперечных связей в полимере на скорость элюирования снижается. В статических условиях при обработке 0,1 *N* соляной кислотой скорость распада соли эфедрина и катионообменной смолы, а, следовательно, и скорость выделения эфедрина из катионообменной смолы резко уменьшаются уже через два часа; к этому моменту устанавливается равновесие между эфедринем, находящимся в растворе, и эфедринем, связанным с сульфо-группами сополимера. При обработке сульфированного полимера, содержащего эфедрин, 0,1 *N* HCl в динамических условиях резкого снижения скорости выделения эфедрина не наблюдается. В присутствии полимера со свободными сульфо-группами элюирование эфедрина из смолы в динамических условиях происходит значительно медленнее. По данным Чаудри, добавлением к полимеру, содержащему солеобразно связанный эфедрин, полимера со свободными сульфо-группами, можно добиться постоянной скорости выделения эфедрина в 0,1 *N* HCl в динамических условиях, которые хорошо моделируют процессы, происходя-

шие в желудочно-кишечном тракте. Чаудри и Сондерс установили также, что скорости распада соли эфедрина и сульфированного сополимера стирола с дивинилбензолом в 0,1 *N* растворах соляной кислоты, хлористого натрия и бикарбоната натрия примерно равны. Свифт⁹³, исследуя действие резинатов четырех антигистаминных препаратов на морских свинках, установил, что степень пролонгирования в значительной мере зависит от размера частиц смолы. Так, например, удовлетворительные результаты не были достигнуты при использовании гранулированных препаратов резинатов фенилтолоксиамина и пириламина, в то время как применение указанных резинатов в виде порошка дало хорошие результаты.

Скорость разрушения соли лекарственного препарата и ионообменной смолы, а, следовательно, и скорость выделения лекарственного препарата из ионообменной смолы, зависит исключительно от присутствия ионов и не зависит от действия энзимов, перистальтики и других физиологических факторов⁹⁴. Поскольку общая концентрация ионов в пищеварительных соках изменяется в весьма узких пределах, то скорость выделения лекарственных препаратов из ионообменных смол в желудочно-кишечном тракте должна быть достаточно постоянной. Выделение лекарственных препаратов из таблеток и гранул, имеющих специальное покрытие, не может быть равномерным, так как распад защитных покрытий зависит от ряда физиологических факторов⁹⁴. Опыты *in vivo* показали, что при введении резинатов ацетилсалициловой кислоты и амфетамина скорость выделения лекарственных препаратов из организма с мочой значительно ниже, чем при введении тех же лекарственных препаратов, не связанных с полимерами^{95, 96}. Показано, что разрушение солевой связи между амфетамином и катионообменной смолой происходит с постоянной скоростью⁹⁷. Испытания, проведенные на собаках и кроликах, показали, что резинат амфетамина обладает более длительным действием, чем амфетамин сульфат в виде специальных таблеток с защитным покрытием^{98, 99}. При использовании резината амфетамина назначаемая суточная терапевтическая доза ниже, а лечебный эффект значительно выше, чем при применении обычного амфетамина⁹⁹.

Резинат метапирилена обладает примерно такой же терапевтической активностью, как и солянокислый метапирилен⁹¹. Опыты *in vivo* показали, что при использовании соли метапирилена и сульфированного сополимера стирола и дивинилбензола лекарственный препарат действует в течение 6,5 часов; при использовании солянокислого метапирилена — 5,5 часов. Таким образом, значительного увеличения продолжительности действия метапирилена в этом случае не было достигнуто.

Малек^{100, 101} получил при взаимодействии антибиотиков, содержащих основные группы (например стрептомицина и неомицина), и полимеров, содержащих кислотные группы (полиакриловой кислоты, сульфатов и фосфатов полисахаридов, полиуроновых кислот, карбоксиметилкрахмала), лекарственные соединения пролонгированного действия. При применении синтезированных препаратов была достигнута высокая концентрация антибиотиков в лимфе, поэтому они получили общее название «антибиолимфины».

Установлено¹⁰⁰, что после внутривенного введения кроликам обычного стрептомицина за 8 часов из организма выделяется 75% антибиотика, а при введении соли стрептомицина с сульфатом декстрана или с полиметакриловой кислотой — 22,7 и 45,5% соответственно. Токсичность полученных лекарственных соединений пролонгированного действия ниже, чем соответствующих антибиотиков.

Ушаков и Панарин¹⁰² получили соли бензил- и феноксиметилпенициллина с сополимером винилового спирта и виниламина, содержащие

соответственно 11,22% бензилпенициллина и 13,6% феноксиметилпенициллина. Полученные соли не распадаются при растворении в воде и переосаждении, а также при хранении раствора. Предварительные биологические исследования, проведенные в Первом Ленинградском медицинском институте, показали, что полимерная соль бензилпенициллина (при пересчете на содержащийся в полимере пенициллин) обладает такой же активностью по отношению к стафилококку 209-R, как и стандартный бензилпенициллин. По разработанной ранее методике^{41, 42} были получены тексотропные гели полимерной соли бензил- и феноксиметилпенициллина с температурой застывания 38—39°.

Брадни¹⁰³ в опытах *in vivo* показал, что при приеме резината пенициллина V постоянная концентрация активного вещества в организме сохраняется в течение 3 часов, затем наблюдается медленное снижение концентрации. При введении свободного пенициллина V в крови быстро создается высокая концентрация пенициллина V, которая через небольшой промежуток времени снижается. Описано применение резинатов каприловой и ундециленовой кислот при кишечных заболеваниях¹⁰⁴.

Приведенные материалы показывают, что в настоящее время путем присоединения ионными связями обычных лекарственных препаратов к полимерам синтезировано значительное количество лекарственных соединений пролонгированного действия. Однако в литературе приведено недостаточно систематических данных о фармакологических и клинических испытаниях указанных лекарственных соединений пролонгированного действия.

3. *Пролонгирование действия лекарственных препаратов путем присоединения их к полимерам ковалентной связью.* При введении в организм лекарственных веществ, связанных с полимером ковалентной связью, можно представить два варианта их действия: а) ковалентная связь между макромолекулой полимера и молекулой лекарственного вещества постепенно разрушается, и последнее при этом начинает оказывать терапевтическое действие; б) ковалентная связь сохраняется, терапевтическое действие оказывает лекарственное вещество, связанное с полимером ковалентной связью.

Терапевтический эффект лекарственного вещества обуславливается его структурой, т. е. наличием в его молекуле тех или иных функциональных групп, различных заместителей и их взаимным расположением. Поэтому, если ковалентная связь между лекарственным препаратом и полимером в организме сохраняется, присоединение лекарственного препарата к полимеру не должно уничтожать или снижать его лечебной активности.

Ушаков¹⁰⁵ предложил модифицировать лекарственные препараты присоединением их к синтетическим полимерам — кровезаменителям. Для этой цели были синтезированы различные сополимеры винилпирролидона и винилового спирта с кротоновой кислотой, метилолкротонамидом, виниламином. Наличие в указанных сополимерах гидроксильных, amino-, карбоксильных и метилоламидных групп позволило присоединить к их макромолекулам ряд лекарственных веществ. На основе этих полимеров — кровезаменителей синтезирован ряд полимеров лекарственного действия, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулеза, опухолевых образований^{102, 106–110}. Включение органических лекарственных препаратов в макромолекулу синтетического полимера — кровезаменителя в ряде случаев может быть также осуществлено, как показал Ушаков¹⁰⁶, сополимеризацией винилпирролидона с лекарственными веществами, в структуру которых включены ненасыщенные группы.

При взаимодействии поливинилового спирта с лактоном ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты (пеллтановой кислоты) Ушаковым и

Кононовой^{107, 108} синтезирован эфир пелентановой кислоты и поливинилового спирта, являющийся антикоагулянтом крови. Аналогично получен эфир пелентановой кислоты и сополимера винилового спирта с винилпирролидоном. Синтезированные эфиры пелентановой кислоты и поливинилового спирта легко растворяются в воде, образуя устойчивые растворы, и обладают свойствами кровезаменителей. Испытания, проведенные в Ленинградском институте переливания крови на кроликах и собаках, показали, что при внутривенном введении водного раствора эфира пелентановой кислоты и поливинилового спирта содержание протромбина в крови быстро снижается и в течение длительного времени поддерживается на низком уровне¹⁰⁷. Кислые сернокислые эфиры поливинилового спирта, также являющиеся антикоагулянтами, синтезированы¹⁰⁶ взаимодействием поливинилового спирта или поливинилацетата с серной или хлорсульфоновой кислотами.

Лекарственные полимеры противотуберкулезного действия получены¹⁰⁹ при действии хлорангидрида *p*-аминосалициловой кислоты на поливиниловый спирт. Эти соединения содержали до 30% *p*-аминосалициловой кислоты и обладали свойствами кровезаменителей. Испытания показали, что выделение синтезированного препарата из организма кролика происходит в несколько раз медленнее, чем выделение обычного препарата ПАСК. При испытании *in vitro* на среде Петраньяни препарат оказывает антимикробное действие на микобактерии туберкулеза. По разработанной ранее методике^{42, 44} получены тиксотропные гели синтезированного препарата с т. пл. 38—40°.

Полимеры — кровезаменители антисклеротического действия получены сополимеризацией винилпирролидона и винилолеата. При введении синтезированного препарата в кровь наблюдалось снижение холестерина и частичное «размывание» склерозных бляшек. Однако полученный полимер откладывался в печени и селезенке подопытных животных, что объясняется, по мнению авторов, большой длиной боковых цепей. Полимеры — кровезаменители противоопухолевого действия, обладающие свойствами ингибиторов — антиоксидантов, получены сополимеризацией винилпирролидона и винилгидрохинона¹¹⁰, а также ацетилированием поливинилового спирта салициловым альдегидом¹⁰⁶.

Яцкевиц^{111, 112} присоединил амидной связью к сополимеру винилпирролидона и акриловой кислоты глицил-лейцил-мецкалин. Опыты, проведенные на белых мышах, показали, что при подкожной инъекции водного раствора синтезированного продукта мецкалин обнаруживается в моче в течение 17 дней, в то время как при аналогичном введении эквивалентных количеств солянокислого мецкалина, солянокислого глицил-лейцил-мецкалина или смеси сополимера винилпирролидона с акриловой кислотой и глицил-лейцил-мецкалина мецкалин удаляется из организма в течение 16 часов. Необходимо, однако, отметить, что высокомолекулярный продукт, содержащий мецкалин, обладал более высокой токсичностью, чем свободный мецкалин. Увеличение токсичности объясняется, по мнению Яцкевица, присутствием в применяемом полимере фракций с очень большим молекулярным весом. Позднее Яцкевиц¹¹³ предложил присоединять амидной связью к сополимеру винилпирролидона и акриловой кислоты другие физиологически или терапевтически активные вещества, например: 5-окси-триптамин, триптамин, гистамин, тироксин, антибиотики со свободной амино-группой, гормоны.

Кратцл и Кауфманн¹¹⁴ при действии хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты на растворимый крахмал в присутствии едкого кали получили ацетилсалициловый эфир крахмала, содержащий до 0,7 остатка ацетилсалициловой кислоты на один глюкозный остаток. В присутствии пиридина достигается более высокая степень этерификации, однако в этом случае возникают трудности с очисткой полученного про-

дукта. Для синтеза указанного эфира крахмала была использована ацетилсалициловая кислота, меченая C^{14} , что позволяло применить радиохимический метод контроля. Расщепление ацетилсалицилового эфира крахмала в организме было исследовано на собаках и кроликах¹¹⁵. Животным вводили внутримышечно раствор ацетилсалицилового эфира крахмала в глицеринацетониде, а затем колориметрическим и радиохимическим методами определяли концентрацию ацетилсалициловой кислоты в крови. Исследования показали, что при введении ацетилсалицилового эфира крахмала концентрация ацетилсалициловой кислоты в крови примерно в 20 раз ниже, чем в случае введения животному эквивалентного количества свободной ацетилсалициловой кислоты. При действии на растворимый крахмал продукта взаимодействия фосгена и диэтиламида ванилиновой кислоты получено ванилиндиетиламидное производное карбоната крахмала, содержащее до двух эфирных остатков на одно элементарное звено¹¹⁶. Для синтеза был использован диэтиламид ванилиновой кислоты, меченый C^{14} . При внутримышечной инъекции раствора синтезированного продукта в глицерин-ацетониде концентрация диэтиламида ванилиновой кислоты в крови оказалась значительно ниже, чем при внутримышечной инъекции эквивалентного количества свободного диэтиламида ванилиновой кислоты. Таким образом, было показано, что синтезированные производные крахмала при внутримышечном введении расщепляются в организме очень незначительно.

Соединения, обладающие противотуберкулезной активностью, получены конденсацией полисахаридов, окисленных метапериодатом натрия, с тиосемикарбазидом, аминобензальдегидтиосемикарбазоном и гидразидом изоникотиновой кислоты¹¹⁷⁻¹¹⁹. Для получения высокомолекулярных лекарственных препаратов использованы крахмал, альгиновая кислота, инулин.

Лекарственные соединения пролонгированного действия получены также при конденсации лекарственных препаратов, содержащих аммоногруппу, с альдегидными группами частично окисленного декстрана¹²⁰.

Описан также эфир крахмала и никотиновой кислоты, который распадается в организме с выделением свободной никотиновой кислоты¹²¹.

Как видно из приведенного обзора, пролонгирование действия лекарственных препаратов путем введения их в организм одновременно с полимерами или присоединения к полимерам привлекает в настоящее время внимание широкого круга исследователей во всем мире. Можно не сомневаться, что систематические исследования, проводимые в этом направлении, приведут к получению новых ценных лекарственных соединений пролонгированного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. N. C. Chaudry, L. Saunders, J. Pharmac. and Pharmacol., 8, 975 (1956).
2. J. Lazarus, J. Cooper, там же, 11, 257 (1959).
3. С. А. Носовицкая, Р. М. Сафиулин, Мед. пром. СССР, 1960, № 8, 6.
4. J. Lazarus, J. Cooper, J. Pharmac. Sci., 50, 715 (1961).
5. M. Gried, H. Eisen, Amer. Profess. Pharmacist, 25, 93, 132 (1959).
6. R. Ettore, Farmaco Ed. prat., 12, № 2, 57 (1957).
7. Т. Алюшин, Сб. научн. трудов Центр. аптечного НИИ, 1961, № 2, 93.
8. P. Durel, J. Prat. (Paris), 62, 273, 288 (1948).
9. В. В. Суздалов, Тезисы докл. 34-го пленума Центр. ин-та переливания крови, М., 1952, стр. 32.
10. L. Grosjean, J. Pharmac. Belgique, 36, № 5-6, 222 (1954).
11. H. Sheinaus, G. J. Sperandio, Drug Standards, 23, № 3, 96 (1955).
12. Г. Б. Беркенгейм, Вопросы обезболивания, М., 1957, стр. 175.
13. J. Shurz, Wiss. Ann., 6, 785 (1957).
14. M. R. Mexia, Ion, 19, № 24, 245 (1959).
15. М. Ф. Шостаковский, Ф. П. Сидельковская, Мед. пром. СССР, 1961, № 3, 6.

16. Ам. пат. 2776924 (1957); РЖХим., 1959, 46983.
17. П. Малек, Я. Кольц, Антибиотики, 1960, № 6, 10.
18. C. J. Cavallito, R. Jewel, J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed., 47, 165 (1958).
19. Ам. пат. 2739922 (1956); РЖХим., 1958, 37290.
20. J. Lach, J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed., 46, 615 (1957).
21. Ам. пат. 2706701 (1955); РЖХим., 1957, 45964.
22. Ам. пат. 2826532 (1958); РЖХим., 1960, 32030.
23. Ам. пат. 2900305 (1959); РЖХим., 1960, 66575.
24. A. Cantor, H. A. Shelanski, Soap and Sanit. Chemicals, 27, 133 (1951).
25. H. A. Shelanski, M. V. Shelanski, J. Intern. Coll. surgeons, 25, sec. I, 727 (1956).
26. L. Gershenfeld, Amer. J. Surg., 94, 938 (1957).
27. S. Sigia, J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed., 46, 201 (1957).
28. Р. Мидзутани, Bull. Nagoya Univ. Pharmac. School., 1960, № 8, 80.
29. D. Carrini, G. Grassi, Atti Soc. natur. e mat. Modena, 1954/55, 1956, № 85—86, 1—5.
30. Ам. пат. 2811517 (1957); РЖХим., 1959, 32526.
31. R. C. Bogash, Bull. Amer. Soc. Hospital Pharmacists, 12, 135 (1955).
32. С. Н. Ушаков, В. О. Мохнач, ДАН, 128, 1317 (1959).
33. Н. А. Матко, Микробиология, 29, 600 (1960).
34. В. О. Мохнач, Сб. научн. тр. ЛСГМИ, 46, 146 (1959).
35. В. О. Мохнач, М. А. Литвинов, Л. Б. Борисов, Н. А. Матко, М. И. Смирнова-Иконникова, Микробиология, 29, 451 (1960).
36. Н. А. Матко, М. И. Смирнова-Иконникова, Там же, 29, 45 (1960).
37. В. О. Мохнач, Соединения иода с высокополимерами и их антимикробные и лечебные свойства, Изд. АН СССР, 1962.
38. В. О. Мохнач, С. Н. Андреев, Е. В. Строганов, ДАН, 130, 786 (1960).
39. В. О. Мохнач, Н. М. Русакова, ДАН, 135, 1143 (1960).
40. В. О. Мохнач, И. П. Зуева, ДАН, 136, 832 (1961).
41. С. Н. Ушаков, ДАН, 134, 643 (1960).
42. С. Н. Ушаков, Е. М. Лаврентьева, Авт. свид. СССР 138378 (1961); РЖХим., 1962, 12Л264.
43. С. Н. Ушаков, ДАН, 139, 160 (1961).
44. С. Н. Ушаков, Авт. свид. СССР 140578 (1961); С. А., 56, 10298f (1962).
45. Ам. пат. 2754245 (1956); РЖХим., 1959, 9408.
46. J. Mioduszeewski, M. Mioduszeewska, Acta polon pharmac., 18, 135 (1961).
47. Польск. пат. 43306 (1960); РЖХим., 1961, 23Л376.
48. Ам. пат. 2885393 (1959); РЖХим., 1960, 62619.
49. Датск. пат. 84923 (1958); РЖХим., 1960, 10528.
50. A. S. Chacravarti, Drug Standarts, 25, 137 (1957).
51. H. E. Segal, L. Miller, J. Proc. Soc., Exptl. Biol. Med., 74, 218 (1950).
52. K. Ikai, J. Invest. Dermatol., 23, 411 (1954).
53. K. Leluc, Prod. pharmac., 9, 215 (1954).
54. A. Barrufini, Farmaco Ed. prat., 12, 382 (1957).
55. K. Kupin, Ion Exchange Resins, N. Y., 1958, 2 изд. стр. 293.
56. Ам. пат. 2838440 (1958); РЖХим., 1960, 66586.
57. Ам. пат. 2715091 (1955); РЖХим., 1957, 28434.
58. Франц. пат. 1051265 (1954); РЖХим., 1956, 10961.
59. Англ. пат. 715821 (1954); РЖХим., 1956, 55946.
60. A. Grönwall, B. Ingelman, H. Mosiman, Upsala Lakareforen Fort, 50 397 (1945).
61. Ам. пат. 2897193 (1959); РЖХим., 1961, 4Л235.
62. Канад. пат. 428839 (1945); С. А., 39, 5041⁶ (1945).
63. R. W. Kerr, G. M. Stevenson, J. Am. Chem. Soc., 65, 193 (1943).
64. K. H. Meeger, R. P. Pirue, Helv. Chim. Acta, 27, 1422 (1944).
65. Ам. пат. 2832766 (1958); РЖХим., 1960, 70641.
66. P. Karrer, H. Koenig, E. Usteri, Helv. Chim. Acta, 26, 1296 (1943).
67. Д. Далев, Д. Данчев, Л. Лиджи, Научн. тр. Высш. мед. ин-та. Фармацевт. ф-т. София, 5, № 3, 51 (1957).
68. К. Ф. Жигач, М. З. Финкельштейн, И. М. Тимохин, А. Н. Малинина, ДАН, 123, 471 (1958).
69. Швейцарск. пат. 329205 (1958); РЖХим., 1960, 53941.
70. Ам. пат. 2970141 (1961); С. А., 57, 9941 с (1962).
71. Чехосл. пат. 88330 (1959); РЖХим., 1960, 86027.
72. Англ. пат. 838952 (1960); С. А., 55, 914 а (1961).
73. Англ. пат. 829245 (1960); РЖХим., 1961, 17Л401.
74. Англ. пат. 857193 (1960); РЖХим., 1961, 16Л432.
75. Англ. пат. 862242 (1961); С. А., 55, 23943b (1961).
76. Англ. пат. 859348 (1961); РЖХим., 1961, 17Л400.
77. Англ. пат. 857194 (1960); РЖХим., 1961, 20Л352.
78. Англ. пат. 885087 (1958); С. А., 56, 10298 с (1962).
79. Англ. пат. 714473 (1954); РЖХим., 1956, 76231.

80. B. A. Becker, J. G. Swift, *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, **1**, 42 (1959).
81. Датск. пат. 86191 (1958); РЖХим., **1960**, 10531.
82. Норвежск. пат. 97467 (1961); РЖХим., **1961**, 23Л378.
83. Ам. пат. 2871236 (1959); РЖХим., **1960**, 97734.
84. Японск. пат. 23344 (1958); С. А., **57**, 13898 а (1962).
85. Ам. пат. 2883324 (1959); РЖХим., **1961**, 4Л357.
86. Ам. пат. 2912358 (1959); РЖХим., **1961**, 7Л432.
87. Канадск. пат. 518918 (1955); РЖХим., **1957**, 28384.
88. Пат. ФРГ 1020789 (1957); С. А., **54**, 11393 а (1960).
89. Ам. пат. 2931753 (1960); С. А., **54**, 18380 е (1960).
90. W. C. Fidler, G. J. Sperandio, *J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed.*, **46**, 44 (1957).
91. H. A. Smith, R. V. Evanson, G. J. Sperandio, Там же, **49**, 94 (1960).
92. J. F. Nash, R. E. Grabtree, *J. Pharmac. Sci.*, **50**, 134 (1961).
93. J. G. Swift, *Arch. intern. pharmacodynamic*, **124**, 341 (1960).
94. A. Abrahams, W. H. Linnell, *Lancet*, **2**, 1317 (1957).
95. D. G. Chapman, K. G. Shepou, J. A. Campbell, *Can. Med. Assoc. J.*, **81**, 470 (1959).
96. L. J. Cass, W. C. Frederik, *Amer. J. Med., Sci.*, **241**, 303 (1961).
97. H. D. Fein, *Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index 8-th ed.*, The R. H. Donnelly Corp. New York, 1961, стр. 168.
98. G. Deeb, B. A. Becker, *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, **2**, 410 (1960).
99. S. C. Freed, M. D., J. W. Keating, B. S., E. E. Hayss, *Annals of internal medicine*, **44**, 1136 (1956).
100. П. Малек, И. Гофман, Я. Кольц, М. Герольд, *Антибиотики*, **1958**, № 1, 45.
101. П. Малек, Я. Кольц, Там же, **1958**, № 4, 34.
102. С. Н. Ушаков, Е. Ф. Панарин, *ДАН*, **147**, 1102 (1962).
103. N. Brudney, *Can. Pharm. J.*, **92**, 45 (1959).
104. M. Deuhausser, *Arch. Intern. Med.*, **93**, 53 (1954).
105. С. Н. Ушаков, *Тр. Ленинградского технол. ин-та им. Ленсовета*, **45**, 132 (1958).
106. С. Н. Ушаков, *Тезисы докладов на IX научной конференции ин-та высокомолекуляр. соединений АН СССР, Ленинград*, 1962.
107. С. Н. Ушаков, Т. А. Кононова, *ДАН*, **129**, 1309 (1959).
108. С. Н. Ушаков, Т. А. Кононова, *Авт. свид. СССР*, 136551; РЖХим., **1962**, 2Л284.
109. С. Н. Ушаков, Н. Б. Трухманова, Э. З. Дроздова, Т. М. Маркелова, *ДАН*, **141**, 1117 (1961).
110. С. Н. Ушаков, О. М. Климова, О. С. Карчмарчик, Э. М. Смольская, *ДАН*, **143**, 231 (1961).
111. H. Jatzkewitz, *Ztschr. physiol. Chem.*, **297**, 149 (1954).
112. H. Jatzkewitz, *Naturforsch.*, **10b**, 27 (1955).
113. Пат. ФРГ 1041052 (1959); РЖХим., **1960**, 48987.
114. K. Kratzl, E. Kaufmann, *Monatshette für chemie*, **92**, 371 (1961).
115. K. Kratzl, E. Kaufmann, O. Kraupp, H. Stormann, Там же, **92**, 379 (1961).
116. K. Kratzl, H. Bertl, E. Kaufmann, Там же, **92**, 384 (1961).
117. V. Barry, J. McCormic, P. Mitchell, *Proc. Roy. Irish Acad.*, **B 57**, № 4, 47 (1954).
118. Ам. пат. 2837509 (1958); РЖХим., **1960**, 2195.
119. Ам. пат. 2885394 (1959); РЖХим., **1961**, 1Л1134.
120. Чехосл. пат. 90794 (1959); С. А., **54**, 7987f (1960).
121. G. Dumacert, D. Picard, A. el Ouachi, *Compt. rend. soc. biol.*, **146**, 470 (1952).

Московский текстильный
институт