

УДК 541.64:576.2

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ
И МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ**

Платэ Н. А., Васильев А. Е.

Обзор

Рассмотрены полимеры с физиологической активностью и макромолекулярные терапевтические системы для контролируемой подачи лекарственных веществ в организм. Полимеры могут проявлять физиологическую активность либо как таковые (полимеры с «собственной» активностью), либо за счет присоединенных к полимерным носителям остатков лекарственных веществ. Среди первой группы физиологически активных полимеров имеются уникальные лекарственные средства, например противосиликоные или антигепариновые. Полимеры второй группы могут обладать длительным действием, способны к селективному транспорту в целевые клетки и проявляют ряд других практически важных свойств. В качестве носителей лекарственных веществ применяются не только водорастворимые полимеры, но и микросфера (корпускулы). Для создания физиологически активных полимеров «прививочного» типа используется молекулярное конструирование, основанное на аддитивности свойств компонентов структуры этих полимеров. Приведены примеры физиологически активных полимеров с различными видами действия. Описаны способы контроля поступления лекарственных веществ в организм с помощью терапевтических систем, состоящих из полимеров (монолитные системы) или содержащих полимерный контролирующий элемент (мембранны). Показаны преимущества использования таких систем с разнообразными лекарственными веществами.

Достижения полимерной науки в последние годы приводят к постепенному вытеснению в медицине традиционных материалов и веществ и замене их полимерами и изделиями из них. Биомедицинское использование полимеров началось с эндопротезов, где полимеры играют роль биосовместимых конструкционных материалов. В этой области полимерные изделия произвели настоящую революцию и позволили сделать качественный скачок в создании искусственных органов или их частей. Аналогичная ситуация постепенно назревает и при использовании полимеров в лекарственных средствах.

Полимеры использовались в лекарственных средствах с глубокой древности, когда основным методом терапии было лечение травами. Однако состав и структура полимерных соединений в то время, естественно, известны не были. Поэтому широкое внедрение в медицинскую практику весьма эффективных и простых синтетических низкомолекулярных лекарственных веществ (ЛВ), которые заняли доминирующее положение в XX в., ограничило использование полимеров как лекарств немногими веществами в основном природного происхождения — ферментами, гормонами и рядом других.

Применение синтетических или модифицированных природных полимеров в лекарственных средствах началось со вспомогательных веществ, только способствующих проявлению активности действующего начала ЛВ. Этот аспект применения полимеров освещен в монографиях [1, 2]. Основные задачи, решаемые с помощью полимерных вспомогательных веществ, связаны с улучшением доступности ЛВ для организма, с постепенным поступлением ЛВ в организм, с переводом ЛВ в растворимую или мелкодисперсную формы, с устранением неприятного вкуса, запаха и т. д. Дальнейшее развитие полимерных вспомогательных веществ представляют собой таблетки с селективным (в зависимости от pH) и постепенно растворяющимся покрытием для подачи ЛВ в определенный участок желудочно-

но-кишечного тракта, а также для замедленного выделения ЛВ. Указанные цели достигаются с помощью полимерных ПАВ, полиэлектролитов, спицых полимеров и т. д.

Такое использование полимеров в фармации представляет собой сегодняшний день лекарственной терапии и направлено главным образом на облегчение применения низкомолекулярных ЛВ. Эффективность в данном случае несомнена, но практические приложения в основном ограничиваются принимаемыми через рот и наносимыми на кожу или слизистую оболочку ЛВ. Реальные возможности применения полимеров в лекарственных средствах несравненно шире и позволяют достигать качественно новых эффектов, не доступных для низкомолекулярных ЛВ. Настоящая статья посвящена лекарственным полимерам (ЛП) — физиологически активным веществам полимерной природы, применяющимся или потенциально пригодным для применения в медицине, а также макромолекулярным терапевтическим системам (МТС) — принципиально новым лекарственным формам на основе полимеров для контролируемой подачи ЛВ в организм.

ЛП обычно делят на две большие группы, различные по принципам, обусловливающим их физиологическую активность [3–5]. ЛП первой группы проявляют свою активность как таковые, т. е. как высокомолекулярные соединения. Их активность зависит от микроструктуры цепи и ее конформации, а механизм действия связан с полимер-полимерными реакциями, происходящими в организме. Низкомолекулярные аналоги таких ЛП соответствующей активностью либо вообще не обладают, либо значительно менее активны. Полимеры с «собственной» активностью представляют собой такие же ЛВ, как и низкомолекулярные лекарственные соединения. Другая группа ЛП построена иначе: действующее начало (лекарственное или физиологически активное вещество) в них присоединено к полимерному носителю наряду с некоторыми другими группами (см. ниже). Физиологическая активность этих ЛП определяется действующим началом (которое может быть низко- или высокомолекулярным), но на нее существенно влияет полимерная природа всей молекулы. Механизм действия таких ЛП может быть связан или не связан с их распадом; могут также проявляться новые физиологические эффекты по сравнению с эффектами присоединенного ЛВ, но активность последнего всегда будет определяющей. ЛП этого типа называют «прививочными» [4], поскольку их можно рассматривать как комбинацию действующего начала с его транспортной формой (полимером-носителем и другими группами).

Лекарственные полимеры с «собственной» активностью

Структура и характер действия ЛП с «собственной» физиологической активностью столь же разнообразны, как и у низкомолекулярных ЛВ, хотя количество их изученных на биологическом уровне представителей несравненно меньше. Малоактивные полимеры, не оказывающие влияния на организм в применяемых дозах, называют «инертными» или «биосовместимыми», хотя эти понятия относительны. Другой существенной чертой рассматриваемого класса полимеров является групповой характер физиологической активности. Это означает относительно простую структуру мономерных звеньев и постепенное изменение активности с изменением таких характеристик, как ММ, ММР, наличие и плотность заряда, микроструктура цепи, структурная и композиционная неоднородность.

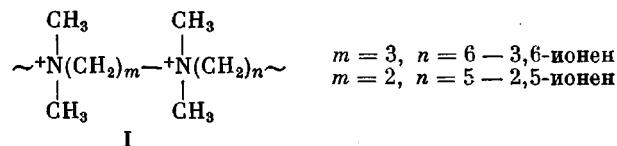
ЛП с «собственной» активностью по химической структуре можно разделить на четыре группы: нейтральные полимеры, поликатионы, поланионы и прочие полимеры. Нейтральные полимеры представляют собой наиболее хорошо изученную группу ЛП. К ним относятся противошоковые и дезинтоксикационные кровезаменители (плазмозаменители), такие как клинический декстран (частично гидролизованный до $M_w \approx 60\,000$ 1,6- α -полиглюкозид) и низкомолекулярный поливинилпирролидон [6, 7]. Клинический декстран предназначен для поддержания приемлемого объема

ма циркулирующей крови и сохранения необходимого осмотического давления в течение времени, достаточного для физиологического восстановления кровопотери (1–2 сут). В настоящее время никакое низкомолекулярное вещество или смесь веществ не может достаточно длительно оказывать аналогичное действие. То же относится и к дезинтоксикационному кровезаменителю — низкомолекулярному поливинилпирролидону, а также к «реополиглюкину» — декстрану с $M_w \approx 35\ 000$, которые связывают в поликомплексы токсические вещества, попадающие в кровь. Кровезаменители производятся в промышленных масштабах и широко применяются в клинике многих стран.

Выведение полимеров из организма представляет собой довольно сложную задачу вследствие их малой проницаемости через мембранны организма, в частности через гистогематический, почечный и другие барьеры. Это обеспечивает существенно более длительную циркуляцию растворимых полимеров в кровяном русле, но, с другой стороны, затрудняет их выведение через почки. К тому же полимеры активно поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы. Считается, что с точки зрения безопасности для здоровья практически весь введенный полимер должен покинуть организм в разумные сроки, измеряемые неделями или, реже, месяцами. Эта проблема решается либо ограничением ММ вводимого полимера (до 40 000–60 000), либо созданием полимеров, деструктирующих в организме; последнее относится, например, к декстрану. В особенности остро проблема безопасности (токсичности в широком смысле этого слова) стоит для кровезаменителей, применяемых в высоких дозах (>1 г/кг веса), в связи с чем небиодеградирующие карбоцепные конкуренты декстрана на роль кровезаменителей, например, поли-N-(2-оксипропил) метакрилат [8], до сих пор не получили широкого применения.

Физиологическая активность поликатионов весьма разнообразна и связана главным образом с их полиэлектролитной природой. Многие биополимеры организма представляют собой полианионы и, следовательно, способны кооперативно образовывать с поликатионами прочные полиэлектролитные комплексы [9].

Среди поликатионов наиболее изучены ионены типа (I) — гетероцепные полимеры со строгим чередованием четвертичных атомов азота в основной цепи.

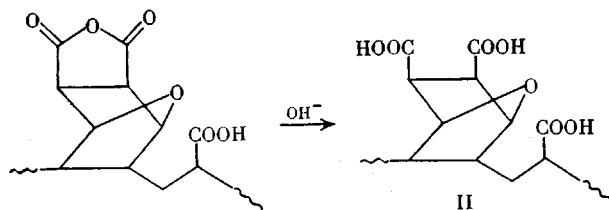


Физиологическая активность и токсичность ионенов зависят от плотности заряда, ММ и ММР. Способность ионенов нейтрализовать избыток антикоагуланта гепарина (полианиона) в крови получила практическое применение. В качестве антигепаринатов применяется «полибрен» (3,6-ионен) [10] и некоторые его менее токсичные аналоги, например 2,5-ионен [11]. Среди других видов активности ионенов необходимо отметить их бактерицидное действие, ганглиоблокирующие свойства и способность селективно сорбироваться на поверхности опухолевых клеток, обладающих повышенным отрицательным зарядом, что можно использовать для диагностики [12]. Микросфера (см. ниже), покрытые ионенами, пригодны для целевого транспорта онкологических препаратов [13]. Растворимые ионены, содержащие алкилирующие группы, обладают противоопухолевым действием [14]. Описаны подходы к синтетическому антигену, вызывающему особо сильный иммунный ответ, на основе комплексов альбумина с поливинилпирролидоном, кватернизованным высшими алифатическими алкильными заместителями [15].

Как уже упоминалось, большинство биополимеров являются полианионами, и логично предположить, что физиологическая активность синтетических полианионов связана с конкурентными механизмами или что

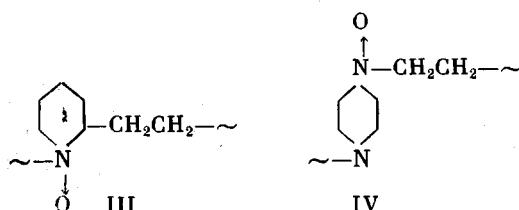
для многих из них в организме уже имеются подходящие субстраты. Действительно, биологическая активность полианионов очень сильна и разнообразна: отмечены противоопухолевое, противовирусное, иммуномодулирующее, интерфероногенное, гепариноидное, антибактериальное и ряд других видов действия [16, 17]. Почти во всех случаях найдена сильная зависимость физиологической активности от ММ и ММР, причем противоопухолевая активность может наблюдаться только в определенном интервале ММ, в то время как в других интервалах более выражены иные виды активности.

Усилия, направленные на получение малотоксичных полианионов, привели к синтезу «пиранового» полимера II — гидролизованного сополимера малеинового ангидрида с дивиниловым эфиром, широко изученного в биологическом эксперименте и даже в клинике как противовирусный препарат. Физиологическая активность полианионов и ее механизмы детально рассмотрены в монографии [17].



Для ослабления токсичности полианионов необходимо тщательное их фракционирование по ММ, в результате чего удается также «разделить» различные виды активности (например, противоопухолевую и противовирусную, имеющие разные механизмы [18]). В ряду полианионов можно надеяться на получение уникальных противоопухолевых, противовирусных, иммуномодулирующих и иных средств, активность которых обусловлена своевременным включением или усилением защитных механизмов, свойственных самому организму. Комбинация полианионов с противоопухолевыми средствами («пирановый» сополимер как полимер-носитель одного из эффективных канцеролитиков — метотрексата) уже показала высокую эффективность [19]. Среди полианионов — аналогов биополимеров — следует отметить синтетический двухцепочный полиривонуклеотид — поли(И), поли(Ц) — используемый как индуктор интерферона с достаточной низкой токсичностью [20].

Из других ЛП с «собственной» активностью большой интерес представляют полимерные N-окиси, обладающие значительным антисиликозным (противофиброзным) действием при относительно малой токсичности [3]. Алифатические поли-N-окиси на основе поликонидина (III) и полиэтиленпiperазина (IV) [21] постепенно выводятся из организма в результате биодеградации в отличие от ранее предложенных N-окисей поливинилпиридинов. Полимерные N-окиси — единственные ЛВ, эффективные при борьбе с силикозом.



Иодофоры, т. е. полимеры (крахмал, поливинилпирролидон и др.), содержащие комплексно связанный иод, обладают сильным бактерицидным действием при низкой токсичности и уже применяются в медицине [22].

Поиск ЛП с «собственной» активностью подчиняется в основном тем же закономерностям, что и поиск низкомолекулярных ЛВ. В то же время

описанные выше ЛП в большинстве своем либо уникальны по характеру действия (не имеют аналогов среди низкомолекулярных ЛВ), либо значительно эффективнее последних за счет иного механизма действия, связанного с проявлением кооперативного («полимерного») эффекта.

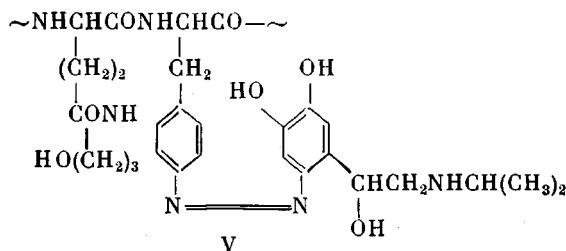
Водорастворимые лекарственные полимеры «прививочного» типа

ЛП «прививочного» типа — это низко- или высокомолекулярные ЛВ, связанные с полимером-носителем так, что физико-химические свойства образовавшейся системы определяются в основном полимером-носителем, а физиологическая активность — присоединенными остатками ЛВ. Варьирование физико-химических свойств иногда может быть достигнуто и в случае низкомолекулярных ЛВ («пролекарства», превращающиеся в организме в лекарства), однако это скорее исключение, чем правило. В то же время для создания ЛП (здесь и ниже подразумеваются только «прививочные» ЛП) в последние годы разработаны такие подходы, которые позволяют получать вещества с заданными свойствами.

Одним из основных эффектов присоединения ЛВ к полимеру является изменение его транспорта в организме, т. е. регулирование фармакокинетики. Нерастворимые в воде ЛВ могут быть превращены в водорастворимые, а гидрофильность ЛП зависит от выбора полимера-носителя. Другой важный физиологический эффект возникает как следствие ограниченной проницаемости полимеров через биологические мембранны. Это приводит к более длительной циркуляции ЛП в кровяном русле, чем в случае низкомолекулярных ЛВ, и к замедлению распространения ЛП в организме, т. е. к ограничению места действия ЛП. Последнее, как правило, вызывает снижение токсичности ЛП по сравнению с исходным ЛВ. Замедление метаболизма (биотрансформации ЛВ, связанного с полимером) обычно наблюдается потому, что полимеры являются худшими субстратами для метаболизирующих ферментов, чем низкомолекулярные ЛВ. Наконец, связанные с полимером-носителем высокомолекулярные ЛВ белковой природы (ферменты и т. д.), кроме того, могут быть стабилизированы по отношению к денатурации за счет ужесточения белковой глобулы при многостечном связывании с полимером-носителем, а антигенность их понижена в результате экранирования антигенных детерминант белка полимерной оболочкой [23, 24].

Упомянутые эффекты носят достаточно общий характер, но для их проявления необходимо создать подходящую конструкцию ЛП. Интересная модель ЛП была предложена Рингсдорфом [25, 26] и дополнена затем Труз [27] и другими авторами. Создатели этой модели исходили из предположения, подтвержденного экспериментально, что свойства ЛП в значительной мере представляют собой сумму свойств их составных частей. Поэтому ЛП можно конструировать на молекулярном уровне, присоединяя к полимеру-носителю ряд боковых групп, выполняющих необходимые функции и определяющих физико-химические и биологические свойства всей системы в целом (рис. 1). Солюбилизирующие группы, которые вместе с главной полимерной цепью обеспечивают необходимый гидрофильно-липофильный баланс, определяют распределение ЛП между жидкостями организма и частично их поглощение теми или иными клетками. Группы, связывающие ЛВ (часто это те же солюбилизирующие группы), обуславливают механизм проявления биологической активности. ЛП может быть активным непосредственно, без какого-либо отщепления ЛВ, т. е. действовать в полимерной форме [28]. В этом случае связь ЛВ с полимером-носителем должна быть гидролитически прочной (простая эфирная, алкиламиновая и т. д.), а между ЛВ и полимером-носителем необходимо иметь «вставку», позволяющую присоединенному ЛВ избежать стерических ограничений со стороны главной полимерной цепи, которые мешали бы полимер-связанному ЛВ принять необходимую конформацию на рецепторе. ЛП такого рода получены главным образом для биогенных аминов, напри-

мер для изопротеренола (V)



Их физиологическое действие отличается от действия соответствующих низкомолекулярных соединений за счет разной проницаемости через мембранны [29, 30]. Наибольшую трудность при создании ЛП с таким механизмом действия представляет выбор характера и места присоединения ЛВ к «вставке» и затем к полимеру, так как все функциональные групп

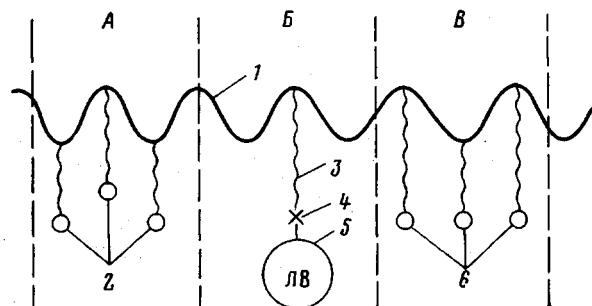


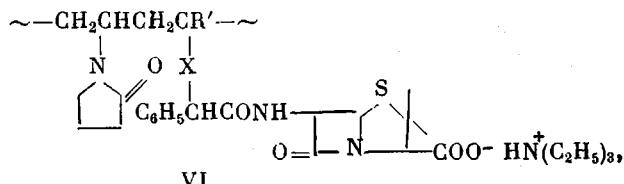
Рис. 1. Модель ЛП «прививочного» типа: 1 – полимер-носитель; 2 – солубилизирующие группы; 3 – «вставка»; 4 – связь между «вставкой» и лекарственным веществом; 5 – лекарственное вещество; 6 – группы, обеспечивающие узнавание клеток органа-мишени. А – блок растворимости; В – связывающий блок; В – блок узнавания

ны ЛВ, необходимые для проявления его действия, должны оставаться свободными.

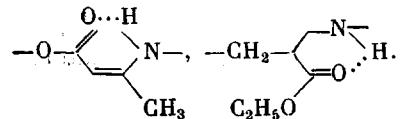
В соответствии с другим механизмом действия прививочных ЛП физиологическую активность проявляет не сам ЛП, который может быть вообще неактивен, а присоединенное к нему ЛВ после его отщепления от полимера-носителя в результате гидролиза, чаще всего ферментативного. В этом случае характер связи между ЛВ и полимером-носителем (ее гидролитическая лабильность) будет решающим фактором для проявления активности и для связывания можно использовать любые функциональные группы ЛВ. Пока нет достаточных экспериментальных данных, которые позволили бы заранее безошибочно выбрать необходимый тип связи, а также «вставку». Наиболее часто используют связи $\text{C}=\text{N}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$ и т. п., причем гидролиз протекает главным образом ферментативно и глубина его сильно зависит от стерических и зарядовых эффектов. В связи с этим целесообразно рассматривать связь ЛВ с полимером не изолированно, а конструировать весь «связывающий» блок, который состоит из ЛВ, «вставки» и двух химических связей по концам последней (рис. 1). Свойства этого «блока» в значительной мере определяют активность ЛП.

По своему назначению ЛП должен проявлять действие (т. е. отщеплять ЛВ) либо вне клеток, либо при контакте с поверхностью клеток, либо внутри клеток. Преждевременное или слишком позднее отщепление ЛВ делает ЛП неэффективным. К внеклеточно действующим ЛП относятся, например, полимерные производные антибиотиков, в частности пенициллина (VI), канамицина и других antimикробных средств [31, 32], веществ, действующих на кровь (прежде всего антикоагулянтов), а также ряда

ферментов (аспаргиназы, уреазы, стрептокиназы)



где $\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3; \text{X} = -\text{CONH}-, -\text{CH}=\text{N}-, -\text{NHCONH}-, -\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-$.



Главный эффект полимерного носителя в данном случае состоит в увеличении длительности пребывания ЛВ в организме, что достигается подбором соответствующих ММ и ММР и «конструкцией» связывающего ЛВ блока для постепенного высвобождения ЛВ, которое сопровождается переходом его в активное состояние (это не относится к ферментам). Такой же механизм действия предусматривается и при создании ЛП, содержащих ЛВ, действующие на мишени, которые труднодоступны для проникновения в них полимеров, например, на нервную систему. В этом случае ЛП можно рассматривать как форму постепенной подачи ЛВ в организм по принципу «пролекарства», которое имеет к тому же пролонгированное действие. К этому классу относится большинство известных сейчас ЛП. К уже рассмотренной выше группе прививочных ЛП, не расщепляющихся при проявлении активности, а непосредственно взаимодействующих остатками присоединенных ЛВ с рецепторами на клеточной мембране, принадлежат ЛП, проявляющие свою активность при контакте с поверхностью целевых клеток-мишеней.

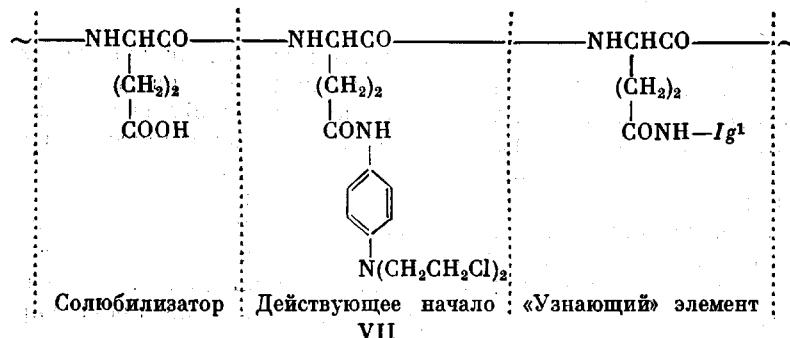
Почти все ЛП, синтезированные до сих пор, принадлежат к числу действующих внутриклеточно. В первую очередь это относится к противоопухолевым ЛП. Перевод противоопухолевых ЛВ в полимерную форму позволяет существенно улучшить их свойства и подойти к решению основной задачи химиотерапии: созданию избирательно (для опухолевых клеток в данном случае) токсичных препаратов [33–35]. Общие принципы, разработанные для ЛП противоопухолевого действия, могут быть применены и для препаратов с иными видами активности.

Идеальным было бы такое положение, когда введенный в организм ЛП концентрировался бы только в целевых клетках (или органе-мишени), или взаимодействовал бы только с целевыми рецепторами. Для этого он должен «узнать» целевые клетки и суметь проникнуть именно в них, одновременно избегая взаимодействия с другими клетками. Для полимеров это прежде всего клетки ретикулоэндотелиальной системы. Такая избирательность существенно понизила бы необходимое количество ЛВ и снизила бы токсичность. Конструирование «узнающих» элементов ЛП и обеспечение проникновения ЛП в целевые клетки представляют собой наиболее сложные проблемы при создании ЛП, во многом еще не решенные [26, 36]. Попытки получить целеузыгающие ЛВ на уровне низкомолекулярных соединений увенчались только отдельными успехами. При этом не удалось найти каких-либо достаточно общих закономерностей. Даже небольшие изменения в структуре ЛВ в большинстве случаев ликвидировали целенаправленность, а иногда даже приводили к противоположному эффекту [26].

Создание полимерных систем, несущих не только ЛВ, но и специфические элементы, «узнающие» поверхность целевых клеток, гораздо более перспективно, так как позволяет использовать необходимые лиганды, лишь незначительно модифицируя их для связывания с полимерным носителем.

Принципиальная возможность этого явления показана на примере аффинной (биоспецифической) хроматографии, широко применяемой ныне в химии и биохимии. Основная проблема целенаправленного транспорта ЛП в организме заключается в создании «*in vivo*» условий для аффинной хроматографии вводимых в организм ЛП.

Реализовать такую хроматографию можно, подобрав соответствующие лиганды к специфическим элементам клеточной поверхности целевых клеток (антителам, рецепторам и т. д.). Описано использование в качестве лигандов антител, гормонов, фрагментов токсинов и т. д. [37–39]. Принципиальное решение вопроса о доступности необходимых антител (моно- или поликлональные антитела) должно дать новый импульс созданию ЛП целенаправленного действия. Синтезированные противоопухолевые ЛП, которые содержат все три «блока» модели ЛП (например, VII), оказались значительно эффективнее, чем каждый из «блоков» или их попарные комбинации [38].



Если в качестве полимера-носителя используется биополимер, например ДНК, то он сам по себе может служить целеузынющим «блоком». На этом основано избирательное действие комплексов и ковалентных соединений ДНК с противоопухолевыми антибиотиками (дауномицин, даунорутицин и т. д.) [40, 41]. К сожалению, полимеры-носители, специфически взаимодействующие с определенными клетками (кроме клеток ретикулоэндотелиальной системы), практически встречаются только среди биополимеров и некоторых полизелектролитов.

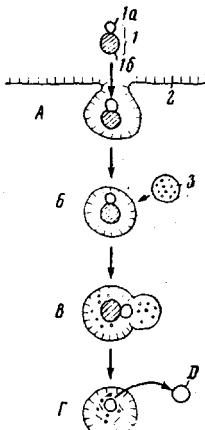
Другая проблема, возникающая при молекулярном конструировании ЛП, заключается в обеспечении их проникновения внутрь целевых клеток. В этом отношении ЛП принципиально отличаются от низкомолекулярных ЛВ, которые поступают в клетки в результате пассивного или активного транспорта, т. е. диффузии через липофильную мембрану или в результате образования комплексов со специфическими переносчиками. Полимеры не способны использовать эти механизмы вследствие больших размеров молекул, но существуют другие механизмы, специфические для макромолекул и даже микрочастиц (см. ниже) [42]. Полимер может быть окружен частью клеточной мембранны и в таком виде попасть внутрь клетки (рис. 2). Этот механизм называется эндоцитозом. Эндоцитированный ЛП попадает в лизосомы, содержащие большой набор ферментов и имеющие слабокислое pH, где и подвергается «перевариванию». В результате связь ЛВ с полимером-носителем, а зачастую и сам полимер разрушаются, и ЛВ через лизосомальную мембрану попадает внутрь клетки, т. е. достигает цели. При этом, однако, существенно, чтобы ЛВ не разрушалось со сравнимой скоростью лизосомами и чтобы оно могло проникать через лизосомальную мембрану, если только лизосомы не являются мишениями для ЛВ. Способность веществ транспортироваться в лизосомы называется лизосомотропией и свойственно главным образом полимерам. Способ проникновения в клетки и дальнейшее попадание в лизосомы является принципиальным отличием ЛП от большинства низкомолекулярных ЛВ. Поэтому, а также из-за более низкой доступности ЛВ в составе ЛП для ферmenta-

¹ Ig – противоопухолевый иммуноглобулин.

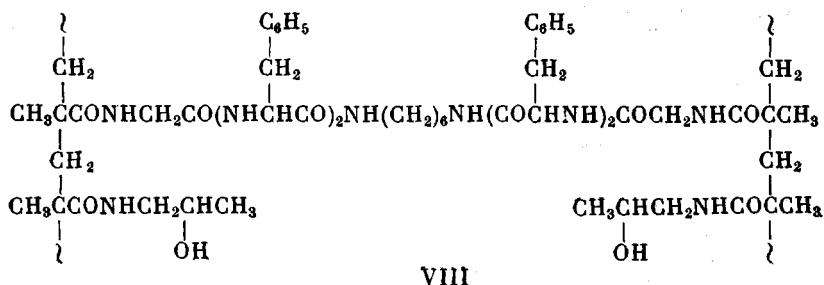
тивной биотрансформации фармакокинетика ЛП существенно отличается от фармакокинетики соответствующих ЛВ.

Желательно, чтобы полимер подвергался «перевариванию» (биодеградации) в лизосомах, причем иногда этот процесс идет до низкомолекулярных соединений и определяет скорость высвобождения ЛВ [43]. Для ЛП, не требующих поглощения специфическими клетками, частичная или полная биодеградация может происходить в клетках ретикулоэндотелиальной системы после отщепления ЛВ в результате гидролиза в кровяному русле. Для биодеградируемых полимеров (декстрана, полиаминокислот и т. д.) этот процесс всегда происходит в той или иной степени. Он становится необходимым с практической точки зрения в тех случаях, когда ЛП имеют ММ выше 50 000–70 000 в зависимости от структуры. Как уже упоминалось, такие полимеры уже не способны проникать через почечные

Рис. 2. Проникновение ЛП в клетку посредством эндоцитоза: 1 – ЛП (1_a – ЛВ, 1_b – полимер-носитель); 2 – клеточная мембрана; 3 – лизосома (внутри – лизосомальные ферменты). Стадии эндоцитоза: А – обволакивание ЛП клеточной мембранный; Б – ЛП внутри «фагосомы»; В – слияние «фагосомы» с лизосомой; Г – «переваривание» ЛП лизосомальными ферментами и высвобождение ЛВ; Д – выход ЛВ из лизосомы внутрь клетки



мембранны и могут только медленно выделяться с желчью. Не подвергающиеся биодеградации и в результате этого не выводимые через почки полимеры оседают в различных органах и тканях, что недопустимо с точки зрения безопасности для организма. В продуктах деструкции ЛП должны отсутствовать токсические вещества, и наиболее удачным является вариант, когда полимер деструктирует с образованием биогенных веществ, таких как глюкоза в случае декстрана или аминокислоты в случае белков. В последнее время найдены приемы для придания частичной биодеградируемости карбокцепным полимерам, которые гораздо более удобны для проведения химических превращений. Это прежде всего образование небольшого числа способных к ферментативному гидролизу шивок между полимерными цепями [44], например, типа VIII



Среди биополимеров и их производных наиболее употребительными полимерами-носителями являются декстран, крахмал, растворимая карбоксиметилцеллюлоза, альбумин и другие белки, ДНК; среди гетероцепенных полимеров – полиаминокислоты, полифосфазены, полиэтиленгликоли; среди карбокцепных – сополимеры винилпирролидона и других гидрофильных мономеров с функциональными мономерами типа метакриловой кислоты, акролеина, малеинового ангидрида и т. п. Следует отметить, что понятие биодеградируемости довольно относительно вследствие высокой чувстви-

тельности ферментов к структуре субстрата. Так, поли-*D,L*-аспаргиновая кислота оказалась небиодеградируемой из-за наличия *D*-звеньев [45], а кетодекстран «переваривается» под действием декстраназы значительно медленнее, чем сам декстран [46]. В то же время карбоцепной полиалкилцианоакрилат способен к неферментативной биодеградации вследствие наличия электронодефицитного центра.

Для «узнавания» клеток-мишеней и транспорта ЛП внутрь них может быть использован также естественный механизм проникновения в клетки биополимеров и ряда других веществ — рецептор-медирируемый эндоцитоз [47]. В принципе он аналогичен обычному эндоцитозу, однако проникновение веществ внутрь клетки начинается с взаимодействия проникающего вещества со специфическими к нему рецепторами (например, инсулиновыми). Количество таких рецепторов на поверхности зависит от состояния клетки и ее потребности в данном веществе. Вещества, к которым на поверхности целевых клеток имеются специфические рецепторы, прежде всего стероидные гормоны, могут использоваться в качестве «узнающих» элементов в ЛП. Другой особенностью рецептор-медирируемого эндоцитоза является то, что основная масса захваченного полимера минует лизосомы и не подвергается «перевариванию» в них. Для лабильных ЛВ, например белков, это решающий фактор.

Таким образом, ЛП позволяют использовать специфические системы организма и физико-химические особенности полимеров для направленного транспорта ЛВ в клетки определенного вида. В результате возникает возможность придания ЛП разнообразных дифференцирующих качеств без потери ими в конечном итоге физиологической активности. Важным фактором является во многих случаях маскировка соответствующей физиологической активности в ходе транспортировки, что приводит к снижению токсичности ЛП по сравнению с соответствующим ЛВ. Более медленная фармакокинетика позволяет получать ЛП с длительным (пролонгированным) действием, а трудности преодоления тканевых барьеров в организме снижают область распространения и токсичность ЛП.

За последние полтора десятка лет почти все классы соединений послужили объектами для включения их в состав ЛП. В случае противоопухолевых ЛВ удалось значительно повысить избирательность действия ЛП на опухолевые клетки за счет использования небольших различий в химизме нормальных и злокачественных тканей [26, 48]. Для антибиотиков (прежде всего группы пенициллина) главной проблемой было приданье устойчивости антибиотика к инактивирующему ферменту. Использование полимерных носителей позволило значительно повысить эту устойчивость, а также разработать ЛП, содержащие поверхностно-активные группы для разрыхления бактериальных стенок [49]. Интересным оказался ЛП на основе канамицина и диальдегиддекстрина как биодеградирующего полимера-носителя [32]. В ряду противотуберкулезных средств создан ЛП, содержащий остатки тубазида и постепенно гидролизующийся в кровяном русле (препарат «совинизон») [50], который имеет пролонгированное действие и пониженную токсичность. Аналогичные ЛП получены с *n*-аминосалициловой кислотой [51]. Местный анестетик «целлновокаин», представляющий собой соль новокаина с карбоксиметилцеллюзой, выпускается отечественной промышленностью. Он менее токсичен, чем новокаин, и действует дольше [52]. Большие перспективы открывают полимерные производные биогенных аминов, проявляющие физиологическую активность без отщепления действующего начала [53]. Другие ЛП, содержащие вещества, действующие на нервную систему (например, антагонисты морфина), постепенно отщепляют ЛВ в ходе циркуляции в кровяном русле и обладают пролонгированным действием [54]. Большой интерес представляют собой ЛП, содержащие остатки биорегуляторов: пептидных [55] и стероидных [56] гормонов, простагландинов [57]. Эти ЛВ сами по себе быстро подвергаются биотрансформации, и если необходима постоянная подача небольших количеств биорегуляторов, то их высвобождение из ЛП может оказаться весьма полезным. В последние годы большое развитие получили ЛП, действующие на иммунную систему. В тех случаях, когда к биополимерному носителю (например, альбумину) ковалентно присоединены остатки ЛВ (гаптены), образующиеся конъюгаты стимулируют выработку антител к соответствующим ЛВ (низкомолекулярные ЛВ сами по себе для этой цели не пригодны), что может быть использовано для нейтрализации соответствующих ЛВ в организме [58]. Кроме того, ЛП удобны для целевой доставки разнообразных иммунорегулирующих средств в связи с повышенной способностью клеток иммунной системы к эндоцитозу [59].

Особую и очень важную группу ЛП составляют полимерные производные белков [5, 24]. Эти производные представляют собой либо конъюгаты по меньшей мере двух полимеров (физиологически активный белок и полимер-носитель), либо водорастворимые гомо- или сополимеризованные белки.

Для медицинских целей применяются белки с различными функциями: ферменты (в основном протеолитические), белковые гормоны (инсулин, адренокортико-тропный гормон) для заместителей терапии, гемоглобин как переносчик кислорода. Белки весьма эффективны как ЛВ, однако имеют ряд серьезных недостатков: мало-стабильны, антигены, быстро выводятся из кровяного русла, инактивируются ингибиторами сыворотки крови и т. д. Большинство этих недостатков, препятствующих широкому применению белков в качестве лекарственных средств, может быть ослаблено или совсем устранено переводом их в ЛП. Так, присоединением к диальдегиддекстрану или к сополимерам винилпирролидона стабилизированы протеолитические ферменты трипсин и террилитин [60, 61]. Полимерные конъюгаты ферментов (террилитин и др.) показали пониженную антигенность в результате акрировки полимером антигенных детерминант [62]. Катализические свойства ферментов в конъюгатах по отношению к низкомолекулярным субстратам в значительной мере сохраняются. В то же время конъюгаты протеолитических ферментов, используемые для ликвидации тромбоза, снижают свою активность для макромолекулярных субстратов в результате пространственных трудностей, но иногда этого можно избежать [63]. Полимерное производное фермента «стрептодеказа», получаемое иммобилизацией тромболитического фермента стрептокиназы на диальдегиддекстране, освоено отечественной промышленностью [24].

Для применения гемоглобина как внеэритроцитарного растворимого переносчика кислорода необходимо увеличить сроки его циркуляции в кровяном русле и регулировать его сродство к кислороду в растворе. Первая задача была принципиально решена присоединением гемоглобина к полимеру по гемовой или белковой части [64–67]. Для решения второй задачи к гемоглобину ковалентно присоединены различные регуляторы сродства к кислороду [68]. Так как гемоглобин необходимо использовать в больших количествах, вязкость растворов его конъюгатов должна быть достаточно низкой, что лучше всего достигается спивкой белка различными бифункциональными реагентами [69, 70].

Описанные выше ЛП (за исключением «целлювоксина») имели ковалентные связи между ЛП и полимером-носителем. Единичные связи ионного типа, по-видимому, недостаточно прочны, если не дополняются другими видами взаимодействий [71]. В последнее время удалось получить нестехиометрические полиэлектролитные комплексы, содержащие в дефектах ЛВ. При перестройке этих комплексов в стехиометрические происходит выделение ЛВ [72].

Корпускулярные лекарственные полимеры

Корпускулярные ЛП представляют собой микрочастицы (обычно микросферы), которые по поверхности или по всей массе ковалентно или, реже, сорбционно связаны с остатками ЛВ. В этом отношении они очень похожи на водорастворимые ЛП «прививочного» типа.

Среди корпускулярных ЛВ одну группу составляют частицы биосовместимых гидрогелей, с которыми ковалентно связано ЛВ. Такие гидрогели, неактивные сами по себе, постепенно деградируют в организме, выделяя ЛВ (обычно фермент или другой белок), связанный с водорастворимыми фрагментами гидрогеля. На этом принципе основаны полимерные производные тромболитических ферментов фибринолизина, стрептокиназы и др. с диальдегид-себадексом [73, 74] (рис. 3). Последний присоединяет указанные ферменты, связывая их частью своих альдегидных групп. Другая часть окисленных звеньев разрушается с постепенным распадом микросфер за счет гидролиза в организме с выделением высокоактивного (противоположно растворимому) полимер-ферментного конъюгата. При этом в отличие от водорастворимых ЛП полимер может быть непосредственно депонирован (введен) в район тромбообразования, где он создает непрерывно действующий источник тромболитически активного конъюгата. Скорость растворения корпускулярного ЛП (до нескольких суток) может регулироваться степенью окисления полисахарида в диальдегиддекстране [75], причем деградация микросфер происходит с поверхности. В результате фиксации места выделения активного конъюгата потребность в ферменте снижается. К недостаткам биодеградирующих микросфер следует отнести неопределенность структуры выделяющихся полимер-белковых конъюгатов и их различную активность по отношению к высокомолекулярным субстратам.

Другая, гораздо более многочисленная группа корпускулярных ЛП представляет собой микросферы размером ~0,1–1,0 мкм или несколько больше. В отличие от описанных выше, такие микросферы, способные проходить через самые тонкие сосуды, циркулируют в кровотоке, а их накоп-

ление в определенном месте связано либо с их размерами, чем пользуются реже, либо с эндоцитозом. Если вместо ЛВ микросфера содержит радиоактивную метку, то они пригодны для измерения скорости локального кровотока, проходимости отдельных сосудов и для других диагностических целей, а при наличии соответствующего заряда на поверхности — для детекции определенных клеток [76, 77].

С терапевтической точки зрения наибольшим преимуществом микросфер по сравнению с водорастворимыми ЛП является их повышенная склонность к эндоцитозу и возможность включения в такие частицы нескольких видов агентов, в том числе специально предназначенных для целевого транспорта в клетки определенной локализации. Большинство описанных микросфер содержит противоопухолевые ЛВ, для которых эта

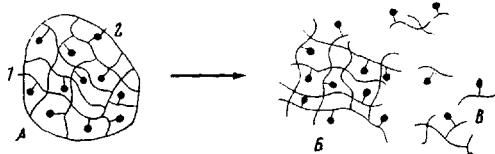


Рис. 3. Деградация микрочастицы диальдегид-седадекса, содержащей ковалентно связанный фермент, в организме: 1 — полисахаридные цепи; 2 — молекулы фермента; А — микрочастицы до распада; В — остаток микрочастицы в ходе распада; В — фермент, коньюгируемый с фрагментами полисахаридных цепей в растворе (продукт распада)

лекарственная форма, по-видимому, наиболее удобна [78–80]. Материалом для микросфер служат термически полимеризованный альбумин, полиоксиэтилметакрилат, полицианакрилат, полиглутаровый альдегид и т. д. Основная проблема заключается в биодеградации микросфер с последующим выведением растворимых фрагментов. Это важно как с точки зрения более полного использования заключенного в микросферах ЛВ, так и с точки зрения безопасности применения.

Специфический механизм целенаправленного транспорта, пригодный именно для микросфер, заключается в придании последним магнитных свойств путем включения в их структуру помимо ЛВ мелкодисперсного Fe_3O_4 . Полученные магнитные микросфераы могут быть сконцентрированы в нужном месте организма наложением магнитного поля соответствующей конфигурации [81]. Для терапии локализованных патологических процессов могут быть использованы микросфераы, покрытые антителами к поверхности соответствующих клеток. Такие микросфераы, несущие адриамин, селективно связывались с лейкоцитами [82]. Распределение микросфер в организме и возможные пути их выведения представляют собой серьезную проблему [83], до конца еще не решенную. То же относится к устойчивости микросфер к агрегации. Общая теория корпскулярных ЛП в части их селективного проникновения в клетки изложена в работе [84].

В качестве корпскулярных носителей ЛВ помимо полимеров могут быть также использованы клетки крови и липосомы [85]. Совсем недавно описаны липосомы, изготовленные из полимерных гликолипидов [86]. По сравнению с водорастворимыми корпскулярными ЛП более пригодны для подачи ЛВ внутрь целевых клеток, в то время как растворимые ЛП хорошо работают как при внутриклеточной, так и при внеклеточной подаче ЛВ.

Перспективной формой ЛП могло бы стать включение ЛВ в связанный форме в эндопротезы так, чтобы оно выделялось и (или) действовало непосредственно в том месте, где возникает реакция организма на эндопротез. Примером может служить связывание гепарина (антикоагулянта) с полимерными протезами сосудов для предотвращения тромбообразования [87]. Аналогичные приемы могут быть применены для искусственных суставов, клапанов сердца и т. п.

Макромолекулярные терапевтические системы

В рассмотренных выше ЛП регулирование важнейших параметров действия ЛВ — фармакокинетики (включая кинетику отщепления ЛВ, если таковое имело место) и целевого транспорта достигалось чисто химическими методами. Существует, однако, и другой подход к той же проблеме, когда полимеры не транспортируют ЛВ в организме и не участвуют в его проникновении в клетки, а используются только для регулирования его подачи в организм, в системное или местное кровообращение. В соответствии с таким подходом конструируются разнообразные МТС. Это изделия макроразмеров, в которых имеются полимерные элементы, контролирующие поступление ЛВ, содержащегося в этих системах, в организм, причем во многих случаях — в заданную его область. МТС способны дли-

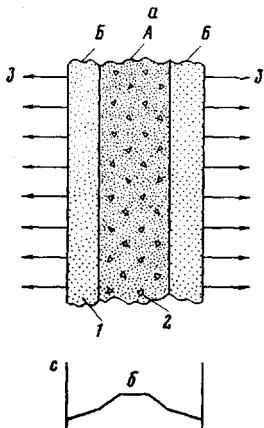


Рис. 4

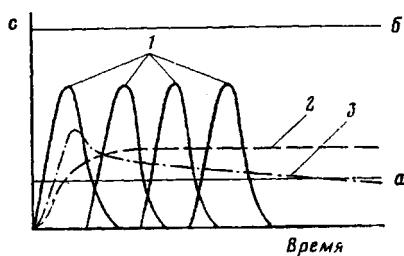


Рис. 5

Рис. 4. Массивная небиодеградирующая МТС (из полисилоксана) в форме стержня в процессе выделения ЛВ в организме (а) и кривая распределения концентрации с ЛВ по продольному сечению стержня (б): 1 — молекулы ЛВ; 2 — нерастворившиеся частицы ЛВ; 3 — направление выхода ЛВ из МТС. А — внутренняя зона, содержащая нерастворившийся избыток ЛВ и его насыщенный раствор в полимере; Б — наружная зона, содержащая насыщенный раствор ЛВ в полимере

Рис. 5. Кинетические кривые изменения концентрации ЛВ в плазме при подаче ЛВ с помощью: 1 — традиционных лекарственных форм (таблетки, инъекции); 2 — МТС (стационарная подача, кинетика нулевого порядка); 3 — то же, что 2, но с повышенным выбросом ЛВ в первый момент; а — нижняя граница эффективных концентраций; б — нижняя граница токсических концентраций

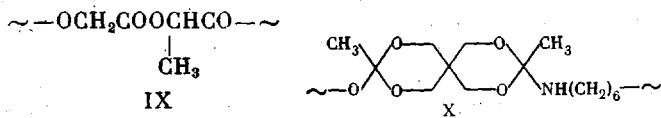
тельно (до нескольких месяцев) подавать ЛВ в организм по заданной программе [88—91]. ЛВ ковалентно не связано с элементами МТС, а материал, из которого изготовлена система, обычно химически инертен; исключение составляют биодеградирующие МТС (см. ниже). Целенаправленная подача ЛВ с помощью МТС достигается пока только «механически», т. е. помещением системы вблизи сосудов, ведущих к целевому органу, или непосредственно на него (полости организма, опухоли и т. д.).

По конструкции известные до сих пор МТС можно разделить на две основные группы: монолитные МТС и МТС с мембранным регулирующим элементом [88]. В обоих случаях используются физико-химические взаимодействия между ЛВ и полимером — диффузия через полимерные среды, растворение ЛВ в полимерах, проникновение через полимерные мембранны. Физиологическая активность ЛВ играет неглавную роль в конструкции МТС, что позволяет использовать однотипные МТС для разных ЛВ, однако решающее значение приобретают физико-химические взаимодействия между контрольными элементами МТС, изготовленными из полимеров, и ЛВ.

Монолитные МТС состоят из полимерной массы, в которой растворено или диспергировано ЛВ [92, 93]. Такую систему (в большинстве случаев используются биосовместимые и вызывающие минимальную реакцию организма полисилоксаны) помещают в полость или внутрь организма.

Движущей силой для высвобождения является разница концентраций ЛВ между полимерной фазой и средой организма, а процесс высвобождения ЛВ представляет собой простую диффузию (рис. 4). Для того чтобы скорость диффузии оставалась постоянной в течение длительного времени (недели, месяцы), полимер «перегружают», т. е. наполняют ЛВ выше пределов растворимости. В ходе диффузии в полимере постепенно растворяются новые порции ЛВ, так что его концентрация поддерживается на уровне насыщенного раствора. Этот прием используют и в других конструкциях МТС. Растворимость ЛВ в полимерах зависит от их структуры, и ее трудно предсказать заранее [94]. Кинетическая кривая изменения концентрации ЛВ в плазме при подаче с помощью МТС изображена на рис. 5 вместе с кривыми, отражающими подачу с помощью традиционных лекарственных форм (таблетки, внутримышечные инъекции). Ни одна из известных лекарственных форм не позволяет добиться такой длительности и контроля подачи ЛВ. Если МТС изготовлена из полидиметилсилооксана или другого небиодеградирующего полимера, то после испарения ЛВ она должна быть извлечена из организма. Для МТС, помещенных в какую-либо полость тела, это достаточно просто, в ином случае необходимо хирургическое вмешательство как при имплантации, так и при извлечении.

Среди биосовместимых полимеров, рассасывающихся в организме и не требующих последующего хирургического извлечения, в качестве МТС обычно употребляют гомополимеры гликолевой и молочной кислоты (IX), наполненные ЛВ [95, 96]. Варьированием состава сополимеров можно регулировать скорость рассасывания. Сначала происходит высвобождение основной массы ЛВ за счет диффузии, а затем уже рассасывание полимера с высвобождением остатков ЛВ. В целом процесс достаточно сложен, но МТС на основе полигликолид-полилактидных сополимеров широко применяются [96], так как исходные полимеры используются для изготовления рассасывающихся шовных материалов и покрытий. Так, отечественный нитроглицерин пролонгированного действия («тринитролонг») изготовлен именно на основе этого сополимера. Большой интерес представляют биоэрориющиеся полимеры [97] – полиортозифиры (X) («хрономеры») [98] и другие [99].



Эти полимеры способны разрушаться за счет гидролиза только с поверхности (спелушивание). Поэтому скорость распада МТС из полиортозифира будет регулироваться площадью изделия, контактирующей с физиологической средой. Придав МТС форму специальной пластины, можно добиться равномерного высвобождения ЛВ в течение длительного времени, а скорость высвобождения будет зависеть от структуры (точнее, от гидрофильно-гидрофобного баланса) полимера. В этом случае скорость собственно диффузии ЛВ из полимера должна быть пренебрежимо мала по сравнению со скоростью эрозии и высвобождения ЛВ. Биорассасывающиеся и биоэрориющиеся полимеры не должны давать биологически активных продуктов распада. Так как необходимость последующего извлечения из организма биодеградирующих МТС отсутствует, то они могут применяться в виде мелких частиц с большой поверхностью и имплантироваться инъекционно, а не хирургическим путем.

Из изложенного видно, что силы, вызывающие высвобождение ЛВ из МТС, могут носить как внутренний, зависящий от самой системы, так и внешний, зависящий от физиологической среды, характер. Так, для диффузионных полисилооксновых систем это внутренние силы (разность концентраций ЛВ), для биоэрориющих полиортозифирных систем – внешние (жидкость организма).

К массивным МТС можно отнести также гидрогели, наполненные ЛВ [100, 101]. Один из примеров таких МТС – диальдегид-сефадекс с хими-

чески связанными ферментами — уже был рассмотрен выше. Это, по-видимому, один из лучших типов гидрогелевых МТС, так как скорость высвобождения ЛВ, точнее его полимерного конъюгата, можно регулировать, тогда как сам гель полностью растворяется. В других случаях, когда ЛВ химически не связано с гелем, скорость высвобождения зависит от скорости тока жидкости через гель, растворимости ЛВ в плазме и многих других факторов [102]. Небиодеградирующие гели, например, из спиртого поликсизтилметакрилата желательно применять поверхностно или в полостях (как, например, глазные пленки с ЛВ [103, 104]). Достоинством гелей является их хорошая биосовместимость и возможность варыировать набухаемость, а следовательно, и коэффициент диффузии ЛВ [105]. Введение в гель реакционноспособных групп [106], в частности ионогенных [107, 108], представляет дополнительные возможности для связывания ЛВ и отразится на кинетике их высвобождения. Поверхность геля также может быть модифицирована, например, радиационной спивкой [109]. Возникшая «мембрана» будет лимитировать выход ЛВ, и система превратится в мембранный. Другой путь усовершенствования гидрогелей — это введение легко (и по-разному) гидролизующихся связей между ЛВ и полимером, разрыв которых будет контролировать скорость высвобождения ЛВ. Таким образом, в МТС можно использовать одновременно несколько факторов контроля высвобождения действующего начала [110]. Для гидрогелей это набухание в физиологической среде [111], растворение ЛВ внутри геля и диффузия ЛВ из гелевой массы, которая может предваряться разрывом химических связей. Другой важной проблемой, подходы к которой только намечаются, является передача в МТС информации о состоянии организма, и в первую очередь о возникновении патологических изменений. Получение такой информации в виде небольших вариаций рН, температуры, концентрации определенных ионов или ферментов и т. д. могло бы вызывать «включение» МТС, сопровождающееся выбросом ЛВ благодаря изменениям в самой системе, которые вызываются указанными факторами (изменение скорости диффузии, распад ковалентных связей, фазовый переход полимера и т. д.). Преимущества таких «реагирующих» МТС, да еще с обратной связью и реакцией на сигналы к выключению системы, когда это нужно, очевидны. Однако создание их весьма сложно вследствие незначительности флуктуаций, которые компенсируются стремлением организма к поддержанию гомеостаза.

Среди ЛВ, используемых в МТС, можно выделить группу, в которую входят ЛВ с очень большой скоростью биотрансформации, практически полностью (на 80–90%) разрушающиеся при первом же проходе с кровотоком через печень. К ним относятся, в частности, биорегуляторы, такие как стероидные контрацептивы, например прогестерон [112]. Для оральных и инъекционных лекарственных форм приходится использовать его синтетические аналоги, более стабильные, но и более токсичные. То же можно сказать о большинстве гормонов [113], простагландинов [114, 115], ферментов [116, 117] и пептидов с различной физиологической активностью [118, 119]. Все эти вещества отличает необходимость длительной (а иногда и постоянной) подачи в организм в очень малых количествах. Следует отметить, что непрерывная подача ЛВ в организм по заданной программе, особенно в орган-мишень, приводит к значительному снижению потребности в ЛВ по сравнению с той, которая реализуется в случае терапии традиционными методами. Для дорогостоящих ЛВ это может, по-видимому, компенсировать более высокую стоимость относительно сложных МТС.

Другая группа ЛВ, используемых в МТС, — это ЛВ, вводимые вне зависимости от сознательных действий больного. Среди них антагонисты наркотиков [120, 121], психотропные и другие средства [122, 123]. Сюда же относится целый ряд ЛВ из первой группы, в частности инсулин и контрацептивы. В этих случаях даже небольшие перерывы в приеме лекарств приводят к резкому снижению их эффективности.

Мембранные МТС устроены обычно сложнее, чем монолитные, и состоят из трех основных частей [89]: резервуара с ЛВ, полимерного конт-

рольного элемента, регулирующего скорость подачи ЛВ из резервуара, и приспособления для крепления системы в организме. ЛВ может находиться в твердой форме либо быть сuspendedировано или растворено в диффузионной среде (воде или масле). При этом иногда удается найти условия повышенной устойчивости ЛВ (обычно в твердом виде). Высокотоксичные ЛВ с малой терапевтической широтой могут применяться в МТС, извлечение которых, например, из глазного мешка, может быть произведено очень быстро при наступлении токсических эффектов. Модуль для подачи ЛВ обычно состоит из резервуара, содержащего ЛВ и диффузионную среду, который полностью или частично ограничен микропористой полимерной мембраной, важнейшей частью МТС данного вида, регулирующей скорость выхода ЛВ из системы. И, наконец, третья часть МТС — механическое приспособление или адгезив для крепления МТС в нужном месте.

Проницаемость ЛВ через мембранны зависит от многих факторов и является индивидуальной характеристикой для каждой пары мембрана — ЛВ в данных условиях [124, 125]. Среди свойств мембранны определяющую роль играют пористость, размеры, извилистость и uniformность пор, гидрофильтрность (гидрофобность) материала мембранны, зарядовые эффекты и т. д. В качестве материала для микропористых мембранны применяются нитрат и другие эфиры целлюлозы, гидрогели, в том числе и на основе синтетических полимеров (полиоксиэтилметакрилат и т. д.), полипропилен, поликарбонаты, полиакрилонитрил, поливинилхлорид, поливинилацетат, полиакрилаты и прочие полимеры. Толщина мембранны обычно порядка 10^{-3} — 10^{-2} см, пористость 0,1—0,85, коэффициент извилистости 1—10. Кроме того, используются непористые полимерные мембранны, например, из полисилоксана. ЛВ проникает через них посредством растворения и диффузии.

При создании МТС прежде всего необходимо определить проницаемость избранной мембранны для избранного ЛВ в применяемой диффузионной среде. Процесс выхода ЛВ из МТС представляет собой обычно диффузию за счет градиента концентраций. Для поддержания его постоянным в резервуаре должен содержаться не растворившийся в среде избыток ЛВ, как и в случае монолитных МТС. С другой стороны, проницаемость слизистой оболочки или кожи, через которые ЛВ попадает в организм, должна быть достаточно велика, чтобы скорость подачи ЛВ определяла именно мембранны. Этот фактор зависит от свойств кожи или слизистой оболочки, ЛВ и его растворителя. Проницаемость мембранны и биологического барьера должны быть сбалансированы так, чтобы МТС приемлемых размеров обеспечивала в течение длительного времени (дни, месяцы) непрерывную и равномерную подачу в организм минимальной терапевтической концентрации ЛВ. Последняя может быть определена непрерывной инфузией ЛВ с помощью микроасоса в течение нескольких часов.

Из прошедших клинические испытания мембранных МТС, изготовленных фирмой «Альза», наибольшую известность получила контрацептивная система с силиконовой мембранный «прогестасерт» [126]. Она подает непосредственно в орган-мишень (матку) минимальные, но достаточные для контрацепции количества прогестерона. Обращение с системой очень простое, а надежность превышает 97% [127]. Побочные эффекты несравненно ниже, чем при пероральных или других механических контрацептивах. МТС «окусерт» с гидрогелевой мембранный предназначена для подачи в глазной мешок (под веко) разнообразных глазных средств и прежде всего пилокарпика [89]. Ее эффективность значительно превосходит эффективность соответствующих глазных капель. «Трансидерм» (рис. 6) — МТС универсального типа с мембранными из различных полимеров, предназначенная для подачи ЛВ через кожу. Пока хорошо исследован «трансидерм», содержащий противовоспалительное средство — скополамин [128]. «Трансидерм» представляет собой гибрид пластиря и мази. Он длительно находится на коже, но поступление мази (ЛВ в диффузионной среде) в организм определяется не проницаемостью кожи и количеством мази, а проницаемостью полимерной мембранны между резервуаром с ЛВ и адгезивом, приклеивающим МТС к коже.

Наконец, еще один тип диффузионной МТС, предложенной чехословакими исследователями, испытан в онкологической клинике (рис. 7). Она представляет собой простой резервуар с входной и выходной канюлями [129]. Такая система хирургически помещается непосредственно на опухоль, а потом канюли выводятся наружу. Стенка системы, обращенная к опухоли, изготовлена из биосовместимой

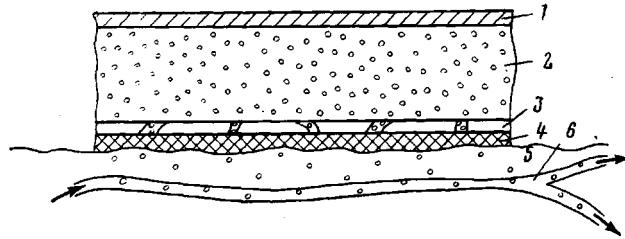


Рис. 6. Схематическое устройство накожной терапевтической системы «Трансидерм» [128]: 1 – непроницаемая мембрана; 2 – резервуар с раствором ЛВ в диффузионной среде; 3 – микропористая полимерная мембрана, лимитирующая скорость выхода ЛВ; 4 – адгезив для крепления системы к коже; 5 – поверхность кожи; 6 – кровеносные сосуды

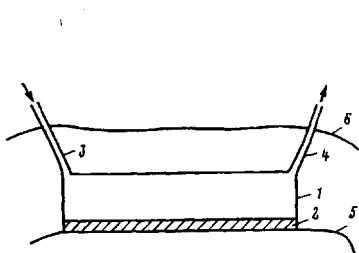


Рис. 7

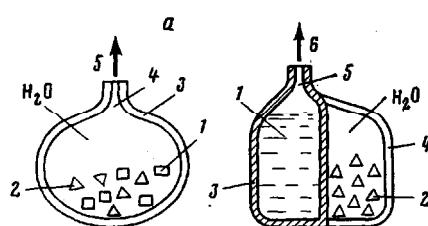


Рис. 8

Рис. 7. Схема проточной МТС, имплантируемой на орган-мишень [129]: 1 – резервуар с раствором ЛВ; 2 – гидрогелевая мембрана, находящаяся в контакте с органом-мишенью (опухолью); 3 – входная канюля; 4 – выходная канюля; 5 – поверхность опухоли; 6 – поверхность кожи

Рис. 8. Принципиальные схемы осмотических мининасосов: а: 1 – частицы твердого ЛВ; 2 – частицы осмотического агента (соли); 3 – полупроницаемая мембрана; 4 – микроотверстие; 5 – выброс раствора ЛВ и соли; б: 1 – раствор ЛВ; 2 – частицы осмотического агента; 3 – непроницаемая мембрана, образующая сжимаемую полость; 4 – полупроницаемая мембрана; 5 – микроотверстие; 6 – выброс раствора ЛВ

гидрогелевой (полиоксизтилметакрилатной) мембранны. Попеременное наполнение резервуара растворами различных противоопухолевых ЛВ дает возможность проводить местную терапию опухоли.

В рассмотренных выше мембранных МТС движущей силой является диффузия ЛВ за счет разницы концентраций. В МТС другого типа для высвобождения ЛВ используется осмотическое давление, возникающее при попадании воды через полупроницаемую мембрану в резервуар с осмотическим агентом (солью) [130, 131]. Такой осмотический мининасос («Альзет») [132] может быть использован многими способами: перорально, помещен в полость организма, имплантирован внутрь. Конструкции осмотических мининасосов весьма разнообразны. Их общими элементами являются полупроницаемая мембрана из полипропилена, целлюлозы и т. д. для постепенного поступления воды внутрь насоса и микроскопическое отверстие, проделанное лучом лазера в камере, где содержится ЛВ. Через это отверстие и происходит равномерный выброс раствора ЛВ под действием развивающегося в результате растворения соли осмотического давления (рис. 8). ЛВ может находиться первоначально в сухом виде и растворяться в поступающей жидкости или может быть в виде раствора во внутреннем резервуаре, сжимаемом осмотическим давлением, развивающимся во внешнем резервуаре. Время и место включения насоса регулируется специальными покрытиями из поликарбонатов или полиамионов, растворяющимися через определенное время или при определенном pH, кислом или щелочном. Производительность насоса зависит от развивающегося давления. В мининасосе может быть использовано практически любое ЛВ, но время действия системы относительно невелико.

Мы не рассмотрели микрокапсулы с ЛВ, так как это либо упрощенный вариант мембранный МТС, либо выделение ЛВ происходит «взры-

вообразно» в результате нарушения целостности оболочки. Ферменты, заключенные в микрокапсуле и перерабатывающие низкомолекулярные субстраты, скорее следует отнести к стабилизованным формам (изоляция от среды организма), чем к МТС [133].

Из приведенных в статье данных можно сделать вывод, что нетрадиционные области применения полимеров в лекарственных средствах получили значительное развитие в последние годы. ЛП и МТС, по-видимому, скоро войдут в арсенал медицины наряду с имеющимися препаратами. Для приближения этого момента необходимы серьезные исследования, особенно по фармакологии и токсикологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович И. М. Применение полимеров в медицине. Л.: Медицина, 1972, с. 61.
2. Алюшин М. Т., Артемьев А. И., Тракман Ю. Г. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. М.: Медицина, 1974.
3. Разводовский Е. Ф. В кн.: Итоги науки и техники. Химия и технология высокомолекулярных соединений. Т. 10. 1976, с. 61.
4. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 7, с. 16.
5. Васильев А. Е. В кн.: Итоги науки и техники. Химия и технология высокомолекулярных соединений. Т. 16. 1981, с. 3.
6. Федоров Н. А., Козинер В. Б. Механизм действия полиглюкина. М.: Медицина, 1974.
7. Сидельковская Ф. П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. М.: Наука, 1970, с. 134.
8. Sprincl L., Exner J., Stérba O., Kopeček J. J. Biomed. Mat. Res., 1976, v. 10, № 6, p. 953.
9. Зезин А. Б., Рогачева В. Б. В кн.: Успехи химии и физики полимеров. М.: Химия, 1973, с. 3.
10. Schmidt J., Raftery M. A. In: Polyelectrolytes and their applications / Ed. Rembaum A., Sefeny E. Amsterdam: Elsevier, 1975, p. 175.
11. Ефимов В. С., Гуллева Ж. Г., Меньшова Г. И., Разводовский Е. Ф., Зезин А. Б., Лакин К. М. Фармакол. и токсикология, 1974, т. 37, № 6, с. 688.
12. Rembaum A. Appl. Polymer Symp., 1973, № 22, p. 299.
13. Rembaum A., Senyel A. E., Rajaraman R. J. Biomed. Mat. Res., 1977, v. 11, № 1, p. 101.
14. Галстян Д. А. Вопр. рентгенол. и онкол., 1965, т. 8, № 4, с. 239.
15. Кабанов В. А., Мустафаев М. И., Гончаров В. В., Петров Р. В., Хаитов Р. М., Норимов А. Ш. Докл. АН СССР, 1980, т. 250, № 6, с. 1504.
16. Regelson W. J. Polymer Sci., Polymer Symp., 1979, № 66, p. 483.
17. Anionic Polymeric Drugs / Ed. Donaruma L. G., Ottenbrite R. M., Vogl O. N. Y.-Chichester - Brisbane - Toronto: J. Wiley, 1980.
18. Morahan P. S., Barnes D. W., Munson A. E. Cancer treatment Reports, 1978, v. 62, № 11, p. 1797.
19. Przybylski M., Fell E., Ringsdorf H., Zaharko D. S. Makromolek. Chem., 1978, B. 179, № 7, S. 1719.
20. Садыков А. С., Ершов Ф. И., Новохатский А. С., Асланов Х. А., Ауелбеков С. А. Индукторы интерферона. Ташкент: Фан, 1978, с. 51.
21. Пучкова Н. Г., Некрасов А. В., Разводовский Е. Ф., Эльцефон Б. С. Высокомолек. соед. А, 1980, т. 22, № 6, с. 1281.
22. Можнеч И. В. Иодвысокополимеры и биологические возможности организма. Л.: Наука, 1979.
23. Мартинек К. В кн.: Успехи биоорганического катализа. М.: Изд-во МГУ, 1979, с. 105.
24. Ларионова Н. Н., Торчилин В. П. Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 4, с. 21.
25. Ringsdorf H. J. Polymer Sci., Polymer Symp., 1975, № 51, p. 135.
26. Ringsdorf H. In: Polymeric Delivery Systems / Ed. Kostelnik R. J. N. Y.-L.-P.: Gordon and Breach Sci. Publ., 1978, p. 197.
27. Trout A. In: Polymeric Delivery Systems / Ed. by Kostelnik R. J. N. Y.-L.-P.: Gordon and Breach Sci. Publ., 1978, p. 157.
28. Verlander M. S., Venter J. C., Goodman M., Kaplan N. O., Saks B. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1976, v. 73, № 4, p. 1009.
29. Hu E. H., Venter J. C. Molecular Pharmacology, 1978, v. 14, № 2, p. 237.
30. Melmon K. L., Weinstein J., Bourne H. R., Poon T., Shearer G., Castagnoli N. Molecular Pharmacology, 1976, v. 12, № 5, p. 701.
31. Панарин Е. Ф., Конейкин В. В., Афиногенов Г. Е. Биоорган. химия, 1978, т. 4, № 3, с. 375.
32. Снежко В. А., Комар В. П., Хомяков К. П., Вирник А. Д., Жбанков Р. Г., Розенберг Г. Я., Роговин З. А. Высокомолек. соед. А, 1974, т. 16, № 10, с. 2233.
33. Ильин П., Георгиева М., Кабаиванов В. Успехи химии, 1974, т. 43, № 1, с. 134.
34. Goldberg E. P. In: Polymeric Drugs / Ed. Donaruma L. G. San-Francisco; 1978, p. 239.

35. Zaharko D. S., Przybylski M., Orilovo V. T. In: Methods in Cancer Research. V. 16, pt. A. N. Y.: Academic Press, 1979, p. 347.
 36. Goldberg E. P. In: Polymeric Delivery Systems / Ed. Kostelnik R. J. N. Y.- L.- P.: Gordon and Breach Sci. Publ., 1978, p. 227.
 37. Miskimins W. K., Shimizu N. Biochim. Biophys. Res. Commun., 1979, v. 91, № 1, p. 143.
 38. Rowland G. F., O'Neill G. J., Davies D. A. L. Nature, 1975, v. 255, № 5503, p. 487.
 39. Batz H. G., Ringsdorf H., Ritter H. Makromolek. Chem., 1974, B. 175, № 8, S. 2229.
 40. Cornu G., Michaux J. L., Sokal G., Trouet A. Europ. J. Cancer, 1974, v. 10, № 26, p. 695.
 41. Hulhoven R., Sokal G., Harvengt C. Cancer Chemotherapy Pharmacology, 1979, v. 4, № 4, p. 243.
 42. Тулкенс П., Труэ А. В кн.: Мембранные и болезнь. М.: Медицина, 1980, с. 142.
 43. Shen W.-C., Ryser H. J.-P. Molecular Pharmacology, 1979, v. 16, № 2, p. 614.
 44. Kopeček J., Rejmanová P. J. Polymer Sci., Polymer Symp., 1979, № 66, p. 33.
 45. Drobnič J., Saudek V., Vlasák J., Kálal J. J. Polymer Sci., Polymer Symp., 1979, № 66, p. 65.
 46. Brown R. G., Lindberg B. Carb. Res., 1974, v. 38, p. 369.
 47. Goldstein J. L., Anderson R. G. W., Brown M. S. Nature, 1979, v. 279, № 5715, p. 679.
 48. Hirano T., Klesse W., Ringsdorf H. Makromolek. Chem., 1979, B. 180, № 4, S. 1125.
 49. Панарин Е. Ф., Афиногенов Г. Е. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 1, с. 79.
 50. Перельман А. Е., Княжецкий С. М., Вавилин Г. И., Кропачев В. А., Трухманова Л. Б. Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 8, с. 10.
 51. Перельман А. Е., Княжецкий С. М., Вавилин Г. И., Кропачев В. А. Хим.-фарм. ж., 1979, т. 13, № 5, с. 50.
 52. Шустер Я. Я., Микашан В. Д. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 4, с. 138.
 53. Venter J. C., Verlander M. S., Kaplan N. O., Goodman M., Ross J., Sesayama Sh. In: Polymeric Delivery Systems / Ed. Kostelnik R. J. N. Y.- L.- P.: Gordon and Breach Sci. Publ., 1978, p. 237.
 54. Batz H.-G., Daniel H., Ranzmann G., Koldehoff J., Merz H., Ringsdorf H., Stockhausen K. Arzneimittel-Forsch., 1977, B. 27(II), № 10, S. 1884.
 55. Васильев А. Е., Жукова Г. Ф., Раевская Г. А., Розенберг Г. Я., Щукина Л. А. Ж. общ. химии, 1973, т. 43, № 11, с. 2529.
 56. Yolles S., Morton J. F., Sartori M. F. J. Polymer Sci., Polymer Chem. Ed., 1979, v. 17, № 12, p. 4111.
 57. Polis B. D., Polis E., Kwong S. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1979, v. 76, № 14, p. 1598.
 58. Полевая О. Ю., Ковалев И. Е. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 2, с. 8.
 59. Ковалев И. Е., Ковалева В. Л., Полевая О. Ю., Рубцова Е. Р., Данилова Н. П. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 6, с. 32.
 60. Линденбаум Г. М., Миргородская О. А., Москвичев Б. В. Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 6, с. 80.
 61. Иванова Г. П., Миргородская О. А., Панарин Е. Ф., Москвичев Б. В. Биоорган. химия, 1977, т. 3, с. 127.
 62. Кашкин А. П., Линденбаум Г. М., Маховенко Л. В., Коншина И. З., Москвичев Б. В., Терешин И. М. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 7, с. 27.
 63. Торчилин В. П., Тищенко Е. Г., Смирнова В. Н., Чазов Е. И. Биоорган. химия, 1976, т. 2, № 3, с. 399.
 64. Васильев А. Е., Хачатурьян А. А., Шишканова Л. С., Шлимак В. М., Розенберг Г. Я., Кочетков Н. К. В кн.: Переносчики кислорода. М. 1979, с. 37.
 65. Розенберг Г. Я., Андреева А. П., Полякова А. С., Левина А. А., Белостоцкий В. М., Дмитриева М. Г., Васильев А. Е., Хачатурьян А. А., Платошкин А. М., Козлов А. А., Шлимак В. М., Рутберг Р. А. В кн.: Переносчики кислорода. М. 1979, с. 41.
 66. Розенберг Г. Я., Лившиц А. Б., Ажигирова М. А., Хачатурьян А. А. В кн.: Переносчики кислорода. М. 1979, с. 60.
 67. Васильев А. Е., Кольцова Г. Н., Шишканова Л. С., Лившиц А. Б., Крылова Н. К. В кн.: Переносчики кислорода. М. 1979, с. 67.
 68. Розенберг Г. Я., Хачатурьян А. А., Шлимак В. М. Пробл. гематол. и переливания крови, 1979, № 8, с. 3.
 69. Розенберг Г. Я. Докл. АН СССР, 1978, т. 243, № 5, с. 1320.
 70. Bonhard K., Boysen V., Schleubner H. Pat. 4 136 093 (USA), 1979.
 71. Реди Н. С., Панарин Е. Ф. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 6, с. 96.
 72. Чепурная А. П., Скородинская А. М., Климова В. С., Пирзян Л. А., Зезин А. Б. В кн.: Тез. IV Всесоюз. симпозиума «Синтетические полимеры медицинского назначения». Дзержинск. 1979, с. 18.
 73. Чазов Е. И., Мажаев А. В., Торчилин В. П., Лебедев Б. С., Ильина В. Е., Гинзбург Е. М., Смирнов В. Н. Кардиология, 1977, т. 17, № 11, с. 139.
 74. Торчилин В. П., Бобкова А. С., Лебедев Б. С., Смирнов В. Н., Чазов Е. И. Хим.-фарм. ж., 1976, т. 10, № 3, с. 10.
 75. Торчилин В. П., Бобкова А. С., Смирнов В. Н., Чазов Е. И. Биоорган. химия, 1976, т. 2, № 4, с. 116.
 76. Oppenheimer R. C., Marty J. J., Stewart N. F., Australian J. Pharmac. Sci., 1978, v. 7, p. 113.
 77. Laughlin M. H., Burns J. W., Loxon F. M. J. Appl. Physiol., 1979, v. 47, № 6, p. 1148.
 78. Molday R. S., Dreyer W. J., Rembaum A., Jen S. P. S. J. Cellular Biol., 1973, v. 64, № 1, p. 75.

79. Couvreur P., Kante B., Roland M., Speiser P. J. Pharmac. Sci., 1979, v. 68, № 12, p. 1521.
80. Sugibayashi K., Morimoto Y., Nadai T., Kato J., Hasegawa A., Orito T. Chem. Pharmac. Bull., 1979, v. 27, № 1, p. 204.
81. Widder K. J., Flouret G., Senyei A. J. Pharmac. Sci., 1979, v. 68, № 1, p. 79.
82. Molday R. S., Jen S. P. S., Rembaum A. Nature, 1977, v. 268, № 5619, p. 437.
83. Kreuter J., Täuber U., Volker J. J. Pharmac. Sci., 1979, v. 68, № 11, p. 1443.
84. Райхман Л. М., Мошковский Ю. Ш., Пирузян Л. А. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 4, с. 18.
85. Drug Carriers in Biology and Medicine / Ed. Gregoriadis G. L.: Academic Press, 1979.
86. Bader H., Ringsdorf H., Skura J. Angew. Chem. Int. Ed., 1981, B. 20, № 1, S. 91.
87. Gott V. L., Whistler J. D., Dutton R. C. Advances Biol. and Med. Experim., 1975, v. 52, № 2, p. 354.
88. Bagnall R. D. Biomat. Med. Devices, Artif. Organs, 1977, v. 5, № 5, p. 355.
89. Zaffaroni A. Chem. Technol., 1976, v. 6, № 12, p. 756.
90. Zaffaroni A. Amer. Chem. Soc. Polymer Preprints, 1977, v. 18, № 1, p. 521.
91. Zaffaroni A. Drug Metabolism Reviews, 1978, v. 8, № 2, p. 191.
92. Baker R. W. In: Controlled Release of Biologically active Agents / Ed. Tanquary A. C., Lacey R. E. N. Y.—L.: Plenum Press, 1976, p. 15.
93. Yolles S. Acta pharmac. suecia, 1976, v. 13, suppl. 2, p. 32.
94. Flynn G. L. In: Controlled Release of Biologically active agents / Ed. Tanquary A. C., Lacey R. E. N. Y.—L.: Plenum Press, 1976, p. 72.
95. Wise D. L., Schwope A. D., Harrigan S. E., McCarty D. A., Howes J. F. In: Polymeric Delivery Systems / Ed. Kostelnik R. J. N. Y.—L.: Gordon and Breach Sci. Publ., 1978, p. 75.
96. Wise D. L., Rozenkrantz H., Gregory J. B., Esber H. J. J. Pharmacy and Pharmacol., 1980, v. 32, № 2, p. 399.
97. Heller J. Biomaterials, 1980, v. 1, № 1, p. 51.
98. Heller J., Penhale D. W. H., Helwing R. F. Amer. Chem. Soc. Polymer Preprints, 1980, v. 21, № 2, p. 82.
99. Heller J., Trescony P. V. J. Pharmac. Sci., 1979, v. 68, № 7, p. 919.
100. Hoffman A. S., Ratner B. D. Amer. Chem. Soc. Polymer Preprints, 1975, v. 16, № 2, p. 272.
101. Hosaka Sh., Ozawa H., Tanzawa H. J. Appl. Polymer Sci., 1979, v. 23, № 4, p. 2089.
102. Peppas N. A., Guring R., Doelker E., Buti P. J. Membr. Sci., 1980, v. 7, № 2, p. 241.
103. Хромов Г. Л., Ерофеева Л. Н., Майчук Ю. Ф., Даыдов А. Б. Хим.-фарм. ж., 1975, т. 9, № 2, с. 31.
104. Хромов Г. Л., Майчук Ю. Ф. В кн.: Синтетические полимерные материалы направлennого действия. М.: ВИНИМИИ, 1980, с. 66.
105. Wichterle O. Pure Appl. Chem., 1974, v. 38, № 1, p. 175.
106. Badawi A. A., Fouli A. M., El-Sayed A. A. Internat. J. Pharmaceutics, 1980, v. 6, № 1, p. 55.
107. Dittgen M., Zessin G., Hala H. Pharmazie, 1977, B. 32, № 12, S. 771.
108. Morimoto K., Hama J., Nakamoto Y., Takeda T., Hirano E., Morisaka K. J. Pharmacobiodynamics, 1980, v. 3, № 1, p. 24.
109. Lee E. S., Kim S. W., Kim S. H., Cardinal J. R., Jacobs H. J. Membrane Sci., 1980, v. 7, № 2, p. 293.
110. Bamba M., Puisieux F., Marty J.-P., Castensen J. T. Internat. J. Pharmaceutics, 1979, v. 2, № 2, p. 307.
111. Ilavsky M., Dušek K., Vacík J., Kopeček J. J. Appl. Polymer Sci., 1979, v. 23, № 2, p. 2073.
112. Roseman T. J. In: Controlled Release of Biologically active agents / Ed. Tanquary A. C., Lacey R. E. N. Y.—L.: Plenum Press, 1976, p. 99.
113. Roy S., Stanezyk F., Mishell D. R., Lumkin L., Gehtzschke E. Contraception, 1980, v. 21, № 6, p. 595.
114. Nuwayser E. S., Williams D. L. In: Controlled Release of Biologically active agents / Ed. Tanquary A. C., Lacey R. E. N. Y.—L.: Plenum Press, 1976, p. 145.
115. Harris A. S., Kirstein-Pedersen A., Stenberg P., Ulmstein U., Wingerup L. J. Pharmac. Sci., 1980, v. 69, № 9, p. 1271.
116. Langer R., Hsien D., Rhine W., Folkman J. J. Membrane Sci., 1980, v. 7, № 3, p. 333.
117. Langer R., Folkman J. Nature, 1976, v. 263, № 5580, p. 797.
118. Creque H. M., Langer R., Folkman J. Diabetes, 1980, v. 29, № 1, p. 37.
119. Lotz W., Syllwasscky B. J. Pharmacy and Pharmacol., 1979, v. 31, № 9, p. 649.
120. Misra A. L., Pontani R. B. J. Pharmacy and Pharmacol., 1978, v. 30, № 5, p. 325.
121. Yolles S., Eldridge J., Leafe Th., Woodland J. H. R., Blake D. R., Meyer F. In: Controlled Release of Biologically active agents / Ed. Tanquary A. C., Lacey R. E. N. Y.—L.: Plenum Press, 1976, p. 177.
122. Isom G. E., Meisheri K. D., Meldrum M. J. J. Pharmacol. Methods, 1978, v. 1, № 2, p. 21.
123. McGinty J. W., Hunke A. L., Combs A. B. J. Pharmac. Sci., 1979, v. 68, № 5, p. 662.
124. Zentner G. M., Cardinal J. R., Feijen J., Song S. Z. J. Pharmac. Sci., 1979, v. 68, № 8, p. 970.
125. Nakano M., Kohri N., Arakawa Y., Arita T. Chem. Pharm. Bull., 1979, v. 27, № 3, p. 573.
126. Hudson R., Hemphill P., Tillson S. A. Contraception, 1978, v. 17, № 5, p. 465.

127. *Zador G., Nilsson B. A., Nilsson B., Sjoberg N. O.* Contraception, 1976, v. 13, № 5, p. 559.
 128. *Shaw J., Urquhart J.* Trends Pharmacol. Sci., 1980, v. 1, № 11, p. 208.
 129. *Motýčka K., Slavíková V., Špaček P., Kubín M., Slavík K.* J. Polymer Sci., Polymer Symp., 1979, № 66, p. 195.
 130. *Theeuwes F., Gum S.* J. Ann. Biomed. Engng, 1977, v. 4, № 2, p. 343.
 131. *Cappoza R., Eckenhoff B., Yum S.* J. J. Med. Engng Technol., 1977, v. 1, № 2, p. 281.
 132. *Struyker-Boudier H. A. I., Smits J. F.* J. Pharmacy and Pharmacol., 1978, v. 30, № 9, p. 576.
 133. *Чанг Т. М.* Искусственные клетки. Киев: Наукова думка, 1979.

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова

Поступила в редакцию
6.VIII.1980

Филиал по разработке готовых
лекарственных средств научно-исследовательского
института по биологическим испытаниям
химических соединений

PHYSIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS AND MACROMOLECULAR THERAPEUTIC SYSTEMS

Plate N. A., Vasil'ev A. Ye.

Summary

The polymers with physiological activity and macromolecular therapeutic systems for control release of drugs are discussed. The polymers themselves can have the physiological activity (polymers with «proper» activity) or this activity can be contributed by drug residues binded with polymer carrier. The examples of physiologically active polymers of various types of action are given. The methods of drugs control release with the aid of therapeutic systems consisted of polymers (monolith systems) or containing the polymeric controlling element (membrane) are described. The advantages of the usage of such systems with various drugs are shown.