

УДК 541.64:542.954

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ВОДОРАСТВОРИМЫХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛ-2-ПИРРОЛИДОНА И КРОТОНОВЫХ ЭФИРОВ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

© 1994 г. С. Л. Тимофеевский, В. Е. Байков, Е. Ф. Панарин, В. Д. Паутов

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31

Поступила в редакцию 24.06.93 г.

Осуществлен синтез 21-крутоналов гидрокортизона, преднизолона и дексаметазона. Сополимеризация их с N-ванил-2-пирролидоном получены водорастворимые сополимеры с содержанием стероида до 4 - 5 мол. % и характеристической вязкостью в метаноле 0.07 - 1.2 дL/g. Изучена гидролитическая стабильность сополимера N-ванил-2-пирролидона и 21-крутонала гидрокортизона и показано, что сополимер относительно устойчив при pH 5 - 7 и быстро отщепляет стероид при pH 9. Методами поляризованной люминесценции и вискозиметрии охарактеризовано состояние макромолекул в метаноле и воде. Полученные данные свидетельствуют о компактизации макромолекул в воде из-за гидрофобных взаимодействий стероидных фрагментов.

Иммобилизация глюокортикоидных гормонов на водорастворимых полимерах позволяет изменять спектр их биологической активности и открывает возможность получения новых лекарственных средств с улучшенными терапевтическими свойствами [1]. Коррекция биологического действия связывается с разделением регуляторных функций стероидных гормонов, обусловленных взаимодействием на мембранном и внутриклеточном уровнях [2, 3], так как транспорт полимерных аналогов стероидов в клетку через плазматическую мембрану затруднен [3 - 5].

Ранее нами было показано, что водорастворимые сополимеры N-ванил-2-пирролидона (ВП) и малеинатов кортикоидов сохраняют противовоспалительную активность при значительном ослаблении токсических эффектов [5]. Вместе с тем указанные полимерные производные обладают низкой гидролитической устойчивостью в условиях, близких к физиологическим, вследствие гидролиза сложнозифирной связи полимер-стериоид [5], что обусловлено анхимерным эффектом соседней карбоксильной группы. В связи с этим представляется целесообразным получить и исследовать стабильность полимерных аналогов стероидов, где такой эффект отсутствует.

Известно, что сложные эфиры кортикоидов и алифатических монокарбоновых кислот стабильны в нейтральных и слабокислых растворах [6, 7]. Цель настоящей работы - синтез гидрофильных полимерных эфиров, устойчивых к гидролизу, путем сополимеризации ВП с крутонатами ряда кортикоидов, а также изучение их свойств.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза мономеров и полимеров использовали гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон аналитической чистоты ("Serva"), свежеперегнанные кротоноилхлорид ( $T_{\text{пп}} = 125 - 126^\circ\text{C}$ ,  $n_d^{21} = 1.459$ ), коммерческий ВП ( $T_{\text{пп}} = 66 - 67^\circ\text{C}$  при 3 - 4 мм рт. ст.) и растворители, очищенные стандартными методами.

Синтез 21-крутоналов кортикоидов осуществляли по ранее описанному методу [8] в условиях, исключающих доступ влаги. Сополимеризацию проводили в растворах 2-пропанола или бензола в присутствии ДАК в среде аргона при  $69^\circ\text{C}$ .

Методы аналитической и препаративной жидкостной хроматографии мономеров [9]: ТСХ (пластины "Silufol", элюент - смесь хлороформа и этанола 10 : 1, обнаружение парами иода), колончная хроматография (силикагель L 40/100 "Chemapol", колонка SR-25 фирмы "Pharmacia", 25 × 1000 мм, элюент - градиент от хлороформа к смеси хлороформ : метанол = 1 : 1, 6 мл/мин). Эксклюзионная препаративная и аналитическая хроматография сополимеров: Сефадекс LH-20 ("Pharmacia"), 70%-ный водный этанол, 1 мл/мин и 30%-ный водный метанол, 0.5 мл/мин соответственно; фотометрический детектор,  $\lambda = 254 \text{ нм}$ .

Спектральные методы анализа: ИК-спектры стероидных мономеров записывали на приборе "Specord IR" (KBr), спектры ПМР и ЯМР  $^{13}\text{C}$  - на приборе "AC-200 Bruker" в растворе  $\text{DMSO-d}_6$  при  $25^\circ\text{C}$ . УФ-спектры сополимеров регистрировали на приборе "Specord M-40" в растворах метанола или этанола. Брутто-состав эфиров стероидов подтвержден данными элементного анализа.

$T_{\text{пл}}$  измеряли на нагревательном столе "Boetius" с микроскопом RNMK (Nagema). Характеристическую вязкость полимеров измеряли с помощью вискозиметра Уббелоде в метаноле и воде при  $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ .

Для исследования внутримолекулярной подвижности стероидсодержащих сополимеров использовали метод поляризованной люминесценции [10, 11]. Присоединение люминесцирующих групп к стероидсодержащим сополимерам осуществляли по методам, разработанным М.Г. Краковяком [10], реакцией антрилдиазометана с карбоксильными группами звеньев кротоновой кислоты, введенными в сополимер в количестве 0.5 - 0.7 мол. %.

Для исследования гидролитической стабильности сополимеров использовали 0.01 М ацетатный (рН 5.2), 0.01 М фосфатный (рН 7.3) и 0.05 М бура-фосфатный (рН 9.3) буферные растворы и дистиллированную воду, стабилизированные 0.02 мас. % азида натрия. Раствор сополимера ВП с 21-кротонатом гидрокортизона (96 : 4) с концентрацией 1 мг/мл или сополимер в сухом виде запаивали в ампулы в среде аргона и выдерживали при комнатной температуре и при  $75^\circ\text{C}$ . Скорость гидролиза сложноэфирной связи полимер-стериод оценивали по количеству отщепившегося стероида, которое определяли методом аналитической эксклюзационной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектором,  $\lambda = 254 \text{ нм}$ .

### 21-Кротонат гидрокортизона

21-Кротонат гидрокортизона (КГК) ( $11\beta,17\alpha$ -ди-гидрокси-4-прегнен-3,20-дион, 21-кротонат), синтезировали аналогично другим ненасыщенным эфирам гидрокортизона [8] ацилированием гидрокортизона кротонилхлоридом в присутствии пиридинина (30 мин,  $0^\circ\text{C}$ , ДМФА) с очисткой продукта реакции колоночной хроматографией после удаления из реакционной смеси растворителей в вакууме при  $60^\circ\text{C}$ . Выход 92% от теоретического  $T_{\text{пл}} = 197 - 198^\circ\text{C}$ . Характеристика продукта приведена в работе [12]. КГК растворим в ДМФА (более 400 г/л), этаноле (250 г/л при  $78^\circ\text{C}$ , 30 г/л при  $0^\circ\text{C}$ ), этилацетате (70 г/л при  $77^\circ\text{C}$ ), хлороформе. Практически нерастворим в воде (6 мг/мл при  $25^\circ\text{C}$ ), слабо растворим в эфире.

### 21-Кротонат преднизолона

21-Кротонат преднизолона (КПР) ( $11\beta,17\alpha$ -дигидрокси-1,4-прегнадиен-3,20-дион, 21-кротонат) синтезировали по методу [8]. Раствор 0.590 г (6.10 ммоль) кротонилхлорида в 3 мл ДМАА добавляли по каплям за 10 мин при перемешивании к охлаждаемому в ледяной бане раствору 2.00 г (5.65 ммоль) преднизолона в 7 мл ДМАА, содержащему 0.450 мл (6.10 ммоль) пиридинина. Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  3 ч, после че-

го оставляли на ночь при комнатной температуре. По окончании реакции реакционную смесь переносили в 100 мл 2%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия. Выпавший белый мелкокристаллический порошок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме ротационного испарителя при  $50 - 60^\circ\text{C}$ , остаток суспензировали в воде, отфильтровывали. Обе порции сырого продукта реакции объединяли, хорошо промывали водой и сушили в вакууме. От исходного стероида целевой продукт отделяли колоночной хроматографией, промывали смесью диэтилового и петролейного эфиров (1 : 1), перекристаллизовали из этанола, осаждали из ДМСО в воду и сушили в вакууме при  $40^\circ\text{C}$ . Выход 52% (1.23 г КПР) от теоретического,  $T_{\text{пл}} = 234 - 236^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.55$ .

Найдено, %: C 69.57, 69.69; H 7.49, 7.55.

Для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$

вычислено, %: C 70.07; H 7.53.

ИК-спектр (KBr,  $\nu_{\text{max}}$  и  $\delta_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1725 ( $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ ), 1700 ( $\text{C}^{20}=\text{O}$ ), 1615 - 1665 ( $\text{C}^3=\text{O}$ ,  $\text{C}^1=\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4=\text{C}^5$ ), 970 (*транс*  $\text{CH}=\text{CH}$ ). ПМР-спектр (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, мм. д.): 0.79 с (3Н,  $\text{C}^{18}\text{H}_3$ ), 1.39 с (3Н,  $\text{C}^{19}\text{H}_3$ ), 1.89 д (3Н,  $\text{CH}_3\text{CH}=$ ), 3.36 с (Н,  $\text{C}^{17}\text{OH}$ ), 4.72 м (Н,  $\text{C}^{11}\text{H}$ ), 4.81 д, 5.14 д (2Н,  $\text{C}^{21}\text{H}_2$ ), 5.92 с (Н,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 5.98 (Н,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.16 д (Н,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 6.95 м (Н,  $\text{CH}_3\text{CH}=$ ), 7.33 д (Н,  $\text{C}^1\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (50 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 156.8 ( $\text{C}^1$ ), 127.1 ( $\text{C}^2$ ), 185.2 ( $\text{C}^3$ ), 121.9 ( $\text{C}^4$ ), 170.6 ( $\text{C}^5$ ), 31.4 ( $\text{C}^6$ ), 31.0 ( $\text{C}^7$ ), 34.1 ( $\text{C}^8$ ), 55.4 ( $\text{C}^9$ ), 43.9 ( $\text{C}^{10}$ ), 68.4 ( $\text{C}^{11}$ ), 39.2 ( $\text{C}^{12}$ ), 47.2 ( $\text{C}^{13}$ ), 51.1 ( $\text{C}^{14}$ ), 23.6 ( $\text{C}^{15}$ ), 33.2 ( $\text{C}^{16}$ ), 88.7 ( $\text{C}^{17}$ ), 17.9 ( $\text{C}^{18}$ ), 21.0 ( $\text{C}^{19}$ ), 205.4 ( $\text{C}^{20}$ ), 67.5 ( $\text{C}^{21}$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}=$ ), 121.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}=$ ), 146.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 165.0 ( $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ ). Отнесение сигналов проведено согласно работам [13, 14].

### 21-Кротонат дексаметазона

21-Кротонат дексаметазона (КДМ) ( $11\beta,17\alpha$ -дигидрокси-16 $\alpha$ -метил-1,4-прегнадиен-9 $\alpha$ -фтор-3,20-дион, 21-кротонат) синтезировали аналогично КПР. Выход 65% от теоретического,  $T_{\text{пл}} = 194.5 - 196^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.58$ .

Найдено, %: C 67.45, 67.92; H 7.20, 7.38.

Для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FO}_6$

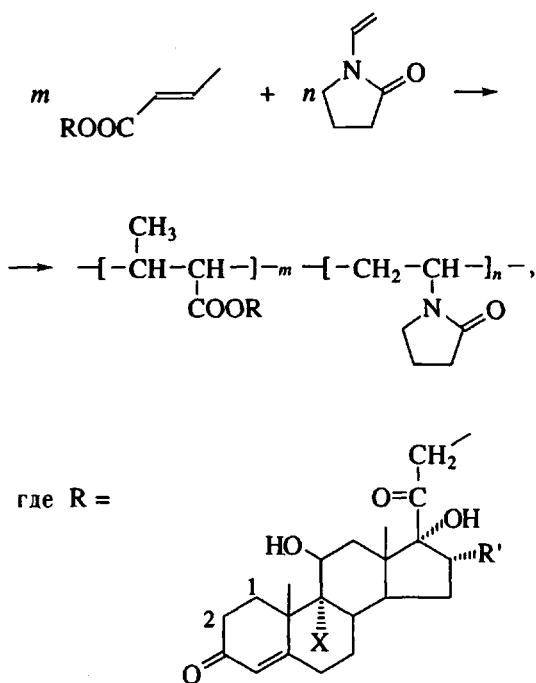
вычислено, %: C 67.81; H 7.22.

(Анализ на фтор не проводился.)

ИК-спектр (KBr,  $\nu_{\text{max}}$  и  $\delta_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1715 ( $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ ), 1695 ( $\text{C}^{20}=\text{O}$ ), 1620 - 1665 ( $\text{C}^3=\text{O}$ ,  $\text{C}^1=\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4=\text{C}^5$ ), 970 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$ ).

### Синтез сополимеров

Сополимеры ВП и кротонатов кортикостероидов синтезировали сополимеризацией в растворе в присутствии 1 мол. % ДАК при  $69^\circ\text{C}$  в соответствии со схемой



$\text{ROOCCH}=\text{CHCH}_3$	$\text{C}^1-\text{C}^2$	$\text{R}'$	$\text{X}$
КГК	$\text{C}-\text{C}$	H	H
КПР	$\text{C}=\text{C}$	H	H
КДМ	$\text{C}=\text{C}$	$\text{CH}_3$	F

Сополимеры выделяли методом препаративной жидкостной эксклюзионной хроматографии с последующей лиофилизацией или осаждением в диэтиловый эфир. Примесь низкомолекулярного стероида, по данным аналитической хроматографии, составляла менее 0.1%.

Наличие кортикостероидов в сополимерах подтверждено специфическими цветными реакциями [9], их содержание определяли спектрофотометрически [9] в метаноле или этаноле при  $\lambda_{\max} = 240 - 245 \text{ нм}$  ( $\epsilon, \text{л/моль см}: 1.50 \times 10^4$ , преднизолон;  $1.56 \times 10^4$ , гидрокортизон и дексаметазон) с учетом поглощения звеньев ВП сополимера ( $\epsilon = 17 \text{ л/моль см}$  при 240 нм).

Условия реакций и характеристика сополимеров представлены в табл. 1. Полученные полимерные эфиры стероидов представляют собой белые аморфные порошки, растворимые в воде при содержании стероидов менее 4 - 5 мол. %, в метаноле и этаноле (до 7 - 9 мол. % стероидов), в смесях толуол : метанол = 1 : 6 (до 10 мол. % стероидов) и хлороформ : метанол = 1 : 10, хлороформе, ДМФА. Сополимеры нерастворимы в диэтиловом эфире, насыщенных углеводородах, ацетоне.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Региоселективность ацилирования кортикостероидов

Смещение хим.сдвигов сигналов кротоновых эфиров кортикостероидов относительно соответствующих сигналов неацелированных стероидов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  составляет для  $\text{C}^{11}$ ,  $\text{C}^{17}$  и  $\text{C}^{21}$  соответственно  $-0.1$ ,  $0.2$  и  $1.1$  м. д. (КГК/гидрокортизон),  $-0.3$ ,  $0.1$  и  $1.3$  м. д. (КПР/преднизолон). Смещение  $\delta$  в спектрах ПМР для  $\text{C}^{11}\text{H}$  и  $\text{C}^{21}\text{H}_2$  достигает  $0.03$  и  $0.62 - 0.72$  м. д. (КГК/гидрокортизон). Эти данные свидетельствуют о селективном

Таблица 1. Условия синтеза и свойства сополимеров ВП ( $M_1$ ) и кротонатов кортикостероидов ( $M_2$ )

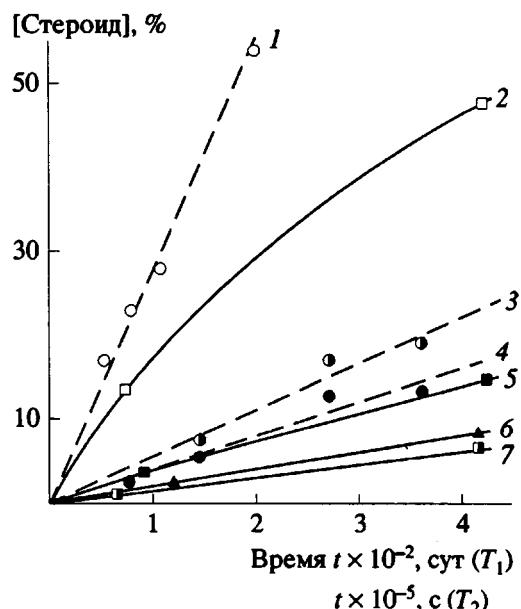
$M_2$	Условия синтеза		растворитель	$M_1$ , моль/л	время реакции, ч	Выход сополимера, %	Характеристика сополимеров		
	состав исходной мономерной смеси, мол. %	$M_1$	$M_2$				содержание $M_2$ , мол. %	$[\eta]$ (MeOH, 25°C), дл/г	$M_\eta^* \times 10^{-3}$
КГК	98.5	1.5	Бензол	3.9	4	91**	$1.4 \pm 0.1$	1.2	440***
	95.0	5.0	2-Пропанол	1.8	8	89**	$3.8 \pm 0.1$ ****	0.15	20
	93.0	7.0	»	1.8	18	53	$6.3 \pm 0.2$	0.11	12
	90.4	9.6	»	1.8	18	68	$7.8 \pm 0.5$	0.08	8
КПР	95.1	4.9	2-Пропанол	1.8	8	65	$4.0 \pm 0.1$ ****	0.15	21
КДМ	95.2	4.8	2-Пропанол	1.8	8	71	$4.2 \pm 0.1$	0.20	30
			»	0.71	18	55	$3.3 \pm 0.2$	0.11	14
			»	0.23	18	37	$5.3 \pm 0.1$	0.07	6

\* Использованы константы уравнения Марка-Куна-Хаувинка для поли(*N*-винил-2-пирролидона) (ПВП) в метаноле:  $K = 1.75 \times 10^{-4}$  г/дл,  $\alpha = 0.68$  [15].

\*\* Осаждение в диэтиловый эфир и сушка в вакууме. В остальных случаях – эксклюзионная хроматография с последующей лиофилизацией.

\*\*\*  $M_w = 4.2 \times 10^5$  (0.5 M LiCl, светорассеяние).

\*\*\*\* В сополимеры введено также 0.5 - 0.7 мол. % кротоновой кислоты для присоединения люминесцентной метки.



Гидролитическая стабильность сополимера ВП-КГК (96 : 4).  $T_1 = 23 \pm 3^\circ\text{C}$ : дистиллированная вода, pH 5.2 (6); 0.01 M ацетатный буфер, pH 5.2 (5); 0.01 M фосфатный буфер, pH 7.3 (7); 0.05 M бура-фосфатный буфер, pH 9.3 (2).  $T_2 = 75^\circ\text{C}$ : ацетатный буфер, pH 5.2 (4); фосфатный буфер pH 7.3 (3); бура-фосфатный буфер pH 9.3 (1).

протекании этерификации кортикостероидов по  $\text{C}^{21}\text{OH}$ .

#### *Влияние природы растворителя на состояние макромолекул в растворе*

Известно, что введение гидрофобных фрагментов в макромолекулы гидрофильных полиме-

ров может приводить к структурообразованию в водных растворах таких систем за счет внутри- и межмолекулярных гидрофобных взаимодействий [16]. В связи с этим представляет интерес выяснить, оказывают ли влияние стероидные звенья синтезированных сополимеров на конформацию макромолекул в воде по сравнению с органическим растворителем, в котором гидрофобные взаимодействия значительно ослаблены.

С этой целью проведено сравнительное изучение релаксационных и вязкостных характеристик полученных полимерных производных в воде и метаноле. Резкий рост времен релаксации, характеризующих внутримолекулярную подвижность полимерных цепей, в воде (в отличие от метанола) при увеличении содержания стероидных групп в сополимере указывает на формирование внутренней структуры макромолекул за счет гидрофобных взаимодействий стероидных фрагментов, а увеличение соотношения характеристических вязкостей сополимеров в метаноле и в воде  $[\eta]_2/[\eta]_1$  показывает, что такое структурообразование сопровождается увеличением компактности макромолекул (табл. 2). Возможна полная потеря растворимости сополимеров в воде при определенном критическом содержании стероидных групп.

Ранее нами сообщалось [17], что изменение содержания кортикостероидов в сополимере влияет на его удельную специфическую биологическую активность. Наличие корреляции между структурой сополимера и его активностью и нелинейность этой зависимости могут быть обусловлены как ограниченной доступностью мембранных рецепторов стероидных гормонов, так и изменением конформации макромолекул в водной среде при варьировании состава сополимеров.

#### *Гидролитическая стабильность сополимера ВП-КГК*

По данным хроматографии, в результате гидролиза сополимера ВП-КГК при pH 5.2 - 9.3 ( $T = 23$  и  $75^\circ\text{C}$ ) в системе накапливаются гидрокортизон и его низкомолекулярные производные, структура которых не установлена. Результаты изучения гидролитической стабильности сополимера, представленные на рисунке, свидетельствуют о линейной зависимости степени гидролиза от времени при отщеплении до 20% звеньев гидрокортизона от основной цепи полимера, что указывает на первый порядок реакции по сополимеру. Константы скорости гидролиза приведены в табл. 3. Скорость отщепления гидрокортизона в умеренно кислых и нейтральных растворах (pH 5.2 - 7.3) зависит от ионной силы раствора и составляет 5 - 15% в год при  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ . В щелочной среде (pH 9.3) сложноэфирная связь быстро гидролизуется (рисунок). Для температурного интервала 23 -  $75^\circ\text{C}$  оценены средние энергии активации реакции гидролиза (табл. 3).

Таблица 2. Время релаксации и характеристическая вязкость полимерных эфиров кортикостероидов в воде и метаноле при  $25^\circ\text{C}$

Полимер	Содержание стероида, мол. %	$\tau_1^*$ , нс	$[\eta]_1$ , дл/г (H <sub>2</sub> O)	$[\eta]_2$ , дл/г (MeOH)	$[\eta]_2/[\eta]_1$	$M_\eta^* \times 10^{-3}$
ПВП	0	29	0.14	0.20	1.4	20
ВП-КГК	0.2	32	0.19	0.26	1.3	46
	1.4	-	0.7	1.2	1.7	440
	2.3	57	0.08	0.16	2.0	23
	3.8	67	0.07	0.15	2.1	20
	4.0	46	0.09	0.15	1.7	21

\*  $\tau_2 = 9 - 10$  нс, приведено к вязкости воды при  $25^\circ\text{C}$ .

\*\* Использованы константы Марка-Куна-Хаувинка для ПВП [15].

**Таблица 3.** Константы скорости  $k$  и средняя энергия активации  $E_a$  гидролитического расщепления сложно-эфирной связи сополимера ВП-КГК (96 : 4)

рН	Ионная сила, моль/л	Константа скорости $k \times 10^9, \text{с}^{-1}$		$E_a, \text{кДж/моль}$
		23°C	75°C	
5.2	0	2.5	—	—
	0.02	4.1	4.8	3
7.3	0.02	1.9	6.6	19
9.3	0.15	22	32	13

Сополимер, запаянный в ампулу в сухом виде в среде аргона, не отщепляет стероид при комнатной температуре по меньшей мере в течение года.

На примере сополимера ВП и КГК показана возможность получения водорастворимых полимерных аналогов природных и синтетических гормонов ряда прегнена с ММ, меняющимися в широких пределах, и содержанием кортикостероида до 4 - 5 мол. %, который отщепляется от полимера-носителя с низкой скоростью в условиях, близких к физиологическим.

Авторы выражают признательность В.Б. Лущик, любезно осуществившей модификацию полимерных производных стероидов люминесцентной меткой, А.И. Кипперу, оценившему ММ сополимеров методом светорассеяния, и В.М. Денисову за помощь в записи и интерпретации ЯМР спектров стероидных мономеров.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Панарин Е.Ф. // Тез. докл. IX Всесоюз. науч. симп. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Звенигород, 1991. С. 15.
- Новые биологически активные полимеры и иммобилизованные ими стероиды // Сб. науч. трудов под ред. Неженцева М.В. Л.: Педиатрический медицинский институт, 1988. С. 71.
- Калинин Г. В. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Ярославль: Государственный медицинский институт, 1987.
- Godeau J.F., Slatkina S.S., Hubert P., Baulieu E.-E. // Proc. Natl. Sci. USA. 1978. V. 75. № 5. P. 2353.
- Панарин Е.Ф., Байков В.Е., Неженцев М.В., Виноградов О.Л., Жуков Д.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 8. С. 971.
- Yoshimura M., Suehiro S., Yamamoto M., Muramatsu T., Nagai H. // Iyakuhin Kenkyu. 1980. V. 11. № 2. P. 216. (Chem. Abstrs. 93: 173668).
- Adams P.S., Cripps A.L. // J. Pharm. Pharmacol. 1980. V. 32. Suppl. P. 47. (Chem. Abstrs. 94: 127250).
- Nguyen Vu Khue, Galin J.C. // J. Appl. Polym. Sci. 1985. № 7. P. 2761.
- Герёг Ш. Количественный анализ стероидов. М.: Мир, 1985. С. 23, 219, 225, 228.
- Anufrieva E.V., Gotlib Yu. Ya. // Adv. Polym. Sci. 1981. V. 40. P. 1.
- Anufrieva E.V. Pure and Appl. Chem. 1982. V. 54. № 2. P. 533.
- Байков В.Е., Панарин Е.Ф., Тимофеевский С.Л. // Высокомолек. соед. Б. 1992. Т. 34. № 3. С. 3.
- Alto P., Lansing E. // J. Am. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 5135.
- Breitmaier E., Voelter W.  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy. New York, 1978. P. 234.
- Ikemura T. // Chem. High Pol. Jpn. 1960. V. 17. P. 631.
- Ануфриева Е.В., Панарин Е.Ф., Паутов В.Д., Семисотное Г.В., Соловьев М.В. // Высокомолек. соед. А. 1977. Т. 19. № 6. С. 1329.
- Baikov V.E., Panarin E.F., Timofeyevsky S.L., Pashkina O.G. // Second Soviet Union – Italy Polymer Meeting. Leningrad: Nauka, 1991. P. 41.

## Synthesis and Investigation of the Properties of Water-Soluble Copolymers of N-Vinyl-2-Pyrrolidone with Crotonic Esters of Corticosteroids

S. L. Timofeevskii, V. E. Baikov, E. F. Panarin, and V. D. Pautov

Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences,  
Bol'shoi pr. 31, St. Petersburg, 199004 Russia

**Abstract** – Hydrocortisone, prednisolone, and dexamethasone 21-crotonates were synthesized. Water-soluble copolymers with steroid content up to 4 or 5 mol % and with an intrinsic viscosity of 0.07 - 1.2 dl g<sup>-1</sup> in methanol were prepared by copolymerization with N-vinyl-2-pyrrolidone. The hydrolytic stability of the copolymer of N-vinyl-2-pyrrolidone and hydrocortisone 21-crotonate was studied. It was shown that the copolymer is relatively stable at pH 5 - 7 and releases steroid rapidly at pH 9. The state of macromolecules in methanol and water was characterized by polarized luminescence and viscometric technique. The data obtained suggest that macromolecules become more compact in water owing to hydrophobic interactions of steroid fragments.