

УДК 541.64.547.96

ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ИНСУЛИНА

© 1995 г. Л. И. Валуев

*Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиеva Российской академии наук
117912 Москва, Ленинский пр., 29*

Поступила в редакцию 22.02.95 г.

Рассмотрены экспериментальные подходы к созданию полимерных систем, способных выделять инсулин в ответ на повышение концентрации глюкозы в окружающей среде. Эти подходы включают синтез полимеров, в частности полимерных мембран или гидрогелей, увеличивающих проницаемость при повышении концентрации глюкозы, а также полимерных комплексов инсулина или его углеводсодержащих производных, диссоциирующих в присутствии глюкозы. Рассмотрены основные требования к таким системам, проанализированы ограничения к их применению и перспективы развития этого чрезвычайно важного направления химии медико-биологических полимеров.

Одной из наиболее сложных проблем современной химии медико-биологических полимеров является создание макромолекулярных терапевтических систем, способных выделять лекарственное вещество по механизму обратной связи при изменении внешних условий (например, температуры или pH окружающей среды), при появлении в ней новых химических соединений или при изменении концентрации этих соединений. Эти макромолекулярные системы следует отнести к наиболее физиологичным лекарственным препаратам, поскольку именно такой принцип обратной связи лежит в основе функционирования живых организмов. Хорошо известно, что сам организм определяет, в какой момент и в каком месте организма конкретное физиологически активное вещество должно появиться в активированной форме и в каком количестве. Принцип обратной связи можно проиллюстрировать на примере инсулина – одного из важнейших гормонов поджелудочной железы, определяющего характер протекания таких процессов, как транспорт глюкозы через мембрану клеток и ее утилизация, метаболизм липидов и белков, размножение клеток и т.д. [1].

Молекула инсулина – полипептид, состоящий из двух цепей А и В, связанных между собой дисульфидными мостиками. Цепь А содержит 21, а цепь В – 30 аминокислотных остатков [2]. Инсулин синтезируется В-клетками поджелудочной железы первоначально в форме прегормона – однокепочечного белка, состоящего из 109 остатков аминокислот. При отщеплении 23-членного сигнального пептида образуется проинсулин, который быстро расщепляется специфическими ферментами с образованием инсулина.

Секреция инсулина – энергозависимый процесс, причем его главный физиологический стимул – повышение концентрации глюкозы в крови. Пороговой для секреции инсулина является концентрация глюкозы 80 - 100 мг/100 мл, а максимальная реакция достигается при концентрации глюкозы 300 - 500 мг/100 мл. Секреция инсулина носит двухфазный характер (рис. 1) [1]. Немедленный ответ или первая фаза реакции начинается в пределах одной минуты после повышения концентрации глюкозы и продолжается 5 - 10 мин. Затем наступает более медленная и продолжительная фаза, резко обрывающаяся в конце после удаления глюкозного стимула; т.е. организм сам регулирует количество и скорость выделения гормона. Предполагают два механизма регуляции глюкозой секреции инсулина. Согласно одной гипотезе, глюкоза взаимодействует с рецептором, локализованным на поверхности



Рис. 1. Характер секреции инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы в плазме крови.

мембранные В-клетки, что и приводит к активации механизма секреции. Вторая гипотеза исходит из того, что в стимуляции секреции гормона участвуют внутриклеточные метаболиты.

При отсутствии или недостаточном количестве инсулина у людей развивается сахарный диабет – заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, в первую очередь углеводов. При этом печень и мышцы теряют способность превращать поступающий в организм сахар в гликоген, а все ткани – использовать выделяющуюся при окислении сахара энергию. Кроме того, в организме интенсифицируется глюконеогенез – образование глюкозы из предшественников неуглеводной природы, вследствие чего ее концентрация в крови существенно увеличивается. Уже сейчас около 5% населения развитых стран страдают сахарным диабетом и примерно столько же людей предрасположены к этой болезни [1]. Основной способ лечения диабета – инъекции различных лекарственных форм инсулина на протяжении всей жизни больного. Инъекции делаются несколько раз в день, причем время инъекции больной как правило определяет интуитивно, исходя из жизненного опыта. В результате физиологические соотношения концентраций глюкозы и инсулина в крови больных сахарным диабетом обычно не соблюдаются. В связи с этим крайне перспективным представляется создание систем, которые, будучи имплантированы в организм больного, контролируя выделяли бы инсулин в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови.

Впервые принцип создания подобного рода систем, основанный на использовании лектинов, был сформулирован в 1979 г. [3]. Лектины – это белки, обладающие свойством обратимо и избирательно связывать углеводы, не вызывая их химического превращения. Они могут взаимодействовать как со свободнымиmono- и олигосахарами, так и с остатками углеводов в составе гликопротеинов, полисахаридов и гликолипидов. Подобно антителам, лектины являются многовалентными лигандами; в их составе находятся как правило два или четыре центра связывания углеводов [4]. Принцип действия предложенной системы можно проиллюстрировать схемой, представленной на рис. 2.

В полимерную мембрану, проницаемую для глюкозы и инсулина, но не проницаемую для лектинов, помещают комплекс лектина, обычно конканавалина А (Кон А – белок с молекулярной массой 102000, имеющий четыре центра связывания углеводов), и специально синтезированного сахарсодержащего производного инсулина. При появлении глюкозы в окружающей среде она проникает через мембрану и вытесняет производное инсулина из его комплекса.

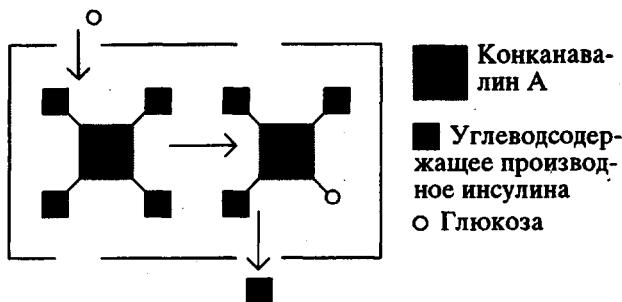
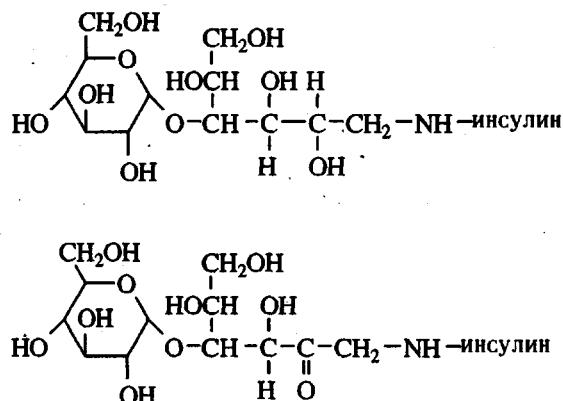


Рис. 2. Схема действия лектинсодержащих систем для контролируемого выделения инсулина.

Основные задачи, которые необходимо было решить при конструировании таких систем, следующие: синтез углеводсодержащих производных инсулина с минимальным изменением физиологической активности гормона; подбор углеводов, константы взаимодействия которых с лектинаами обеспечивали бы необходимую скорость и количество выделяющегося инсулина; создание биосовместимой полимерной мембранны с требуемыми транспортными характеристиками и высокой механической прочностью, гарантирующей от разрушения всей системы с выбросом большого количества инсулина и гибелю живого организма в результате гипогликемии.

Экспериментально работоспособность высказанной идеи была проверена ее авторами на примере производных инсулина и мальтозы формулы



Физиологическая активность этих производных, оцененная по их способности понижать концентрацию глюкозы в крови животных при подкожном введении, составляла в среднем 90% от активности нативного инсулина. Синтезированные производные образовывали достаточно устойчивые комплексы с Кон А, иммобилизованном на Сефарозе 4В, и могли быть элюированы промыванием колонки раствором глюкозы. Чем выше была концентрация глюкозы, тем большее количество производных инсулина выделялось в раствор (рис. 3).

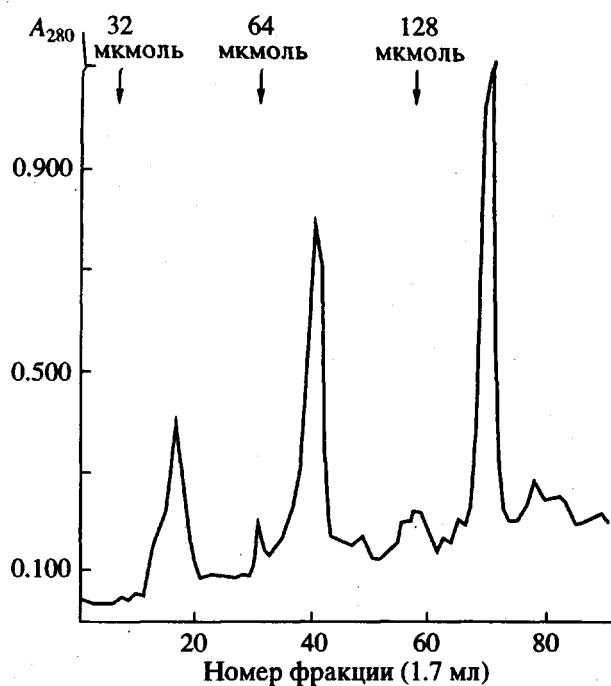


Рис. 3. Профиль элюции производных инсулина и мальтозы при промывании колонки, содержащей 20 мг производных инсулина, иммобилизованных на Сефарозе 4B. Стрелками отмечен момент добавления глюкозы к элюирующему раствору (pH 7.4).

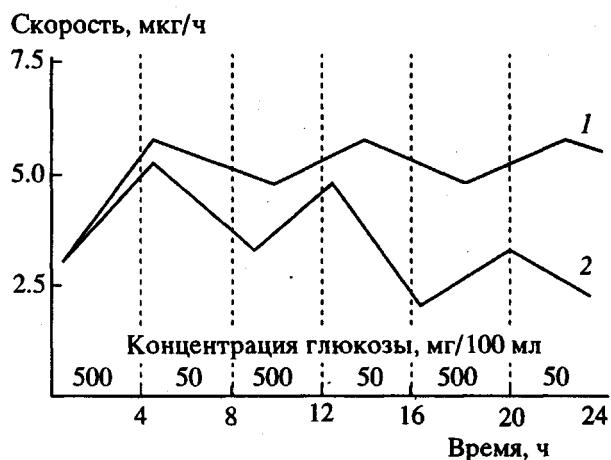


Рис. 4. Зависимость скорости выделения САФГИ (1) и САФМИ (2) через мембрану из пористого гидроксиэтилметакрилата (площадь 12.6 см²) от времени и концентрации глюкозы в растворе.

Изучение взаимодействия глюкозы и производного инсулина и мальтозы с Кон А показало, что оба соединения имеют близкие константы связывания с лекチンом. Последнее и определяет основной недостаток этой системы – замещение глюкозой производного инсулина в его ком-

плексе с Кон А и выделение его в окружающую среду происходит практически при любой концентрации глюкозы, даже в условиях гипогликемии [5, 6].

Дальнейшее развитие это направление исследований получило в работах С.В. Кима и сотр. [6 - 10]. Ими было синтезировано большое количество различных углеводных производных инсулина, например N-сукцинилглюказамин-инсулин, N-глутарилглюказамин-инсулин, n-(глутариламидо)фенил- α -(D-глюкопиранозид)инсулин, n-(глутариламидо)фенил- α -(D-маннопиранозид)инсулин, n-(α -D-глюкопиранозилокси)фенилтиокарбамаил-инсулин, n-(сукциниламило)фенил- α -(D-глюкопиранозид)инсулин (САФГИ), n-(сукциниламило)фенил- α -(D-маннопиранозид)инсулин (САФМИ) и другие, причем последние два были изучены наиболее детально. Их биологическая активность была на уровне 82 - 88% от активности нативного инсулина. При этом было обнаружено, что характер изменения активности определяется степенью замещения аминогрупп инсулина и природой замещаемого аминокислотного остатка.

Так, активность B-1-монозамещенного САФГИ (24.7 ед/мг) практически равна активности нативного инсулина (25 ед/мг), в то время как активность A-1-монозамещенного САФГИ и A-1, B-1-дизамещенного САФГИ составляет 22.3 и 14.8 ед/мг соответственно [9]. Эти соединения по фармакодинамическим характеристикам не отличаются от нативного инсулина и обладают повышенной устойчивостью к агрегации в растворе. Если нативный инсулин при концентрации 0.1 мг/мл агрегировал в течение 2 - 3 дней, то его углеводные производные были устойчивы в растворе в течение двух и более недель. Константы связывания САФГИ и САФМИ с Кон А превосходили аналогичную константу для глюкозы в 45 и 200 раз соответственно, что обеспечивало вполне приемлемую зависимость скорости выделения инсулина от концентрации глюкозы (рис. 4) [6].

Эксперименты на животных в общих чертах подтвердили результаты, полученные *in vitro* [8]. В брюшную полость диабетных животных (собак) помещали трубку из регенерированной целлюлозы длиной 5.7 и диаметром 1.8 см, содержащей комплекс САФМИ-Кон А, затем животным вводили раствор глюкозы из расчета 500 мг/кг веса животного и измеряли концентрацию глюкозы и инсулина в крови (рис. 5 и 6).

Из рис. 5 видно, что изменение уровня глюкозы в крови диабетных животных с имплантированным комплексом достаточно близко к аналогичной зависимости для здоровых животных. Вместе с тем, вопреки нормализации уровня глюкозы при имплантации комплекса, концентрации инсулина в сыворотке крови здоровых и больных животных в первый час эксперимента существен-

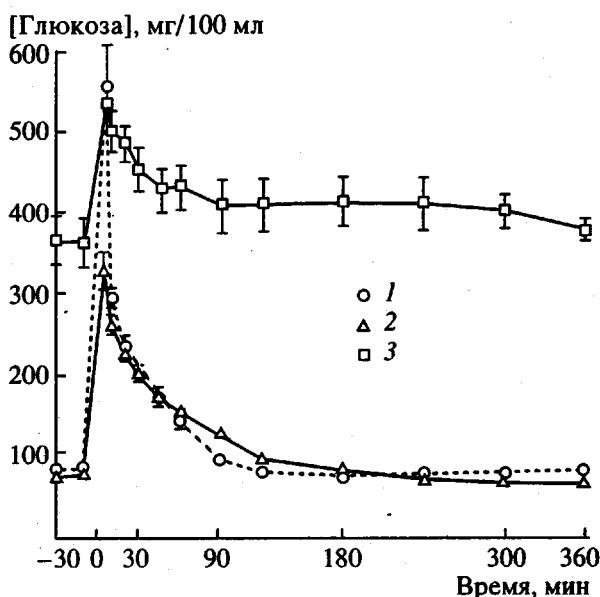


Рис. 5. Зависимость концентрации глюкозы в крови собак от времени после введения глюкозы. 1 – здоровые собаки, 2 – диабетные собаки с имплантированным комплексом САФМИ-Кон А, 3 – диабетные собаки. 0 – момент введения глюкозы.

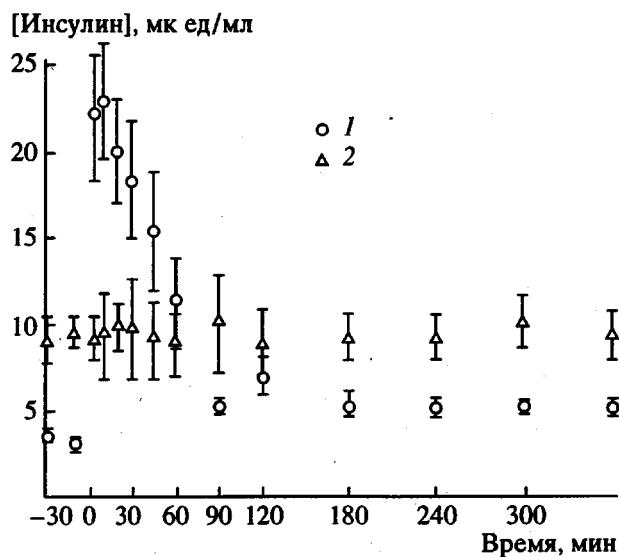


Рис. 6. Зависимость концентрации инсулина в сыворотке крови собак от времени после введения глюкозы. 1 – здоровые собаки, 2 – диабетные собаки с имплантированным комплексом САФМИ-Кон А. 0 – момент введения глюкозы.

но различаются. У здоровых животных пик концентрации инсулина достигается через 15 мин после введения глюкозы и через 90 мин понижается до исходного значения. У животных с имплантированным комплексом начальная концентрация инсулина в ~2 раза выше, чем у здоровых животных и ее повышения после введения глюкозы не наблюдается, т.е. у больных животных не достигается физиологического соотношения концентраций глюкозы и инсулина. Кроме того, авторы отмечают, что у одного из животных через 2 дня после имплантации развилась тяжелая форма гипогликемии, обусловленная разрушением мембраны и выделением громадной дозы гормона.

Дальнейшее развитие работ в этом направлении сосредоточено главным образом на совершенствовании системы с целью повышения ее надежности. Так, в работах [9, 10] было предложено вместо раствора Кон А использовать белок, иммобилизованный на гранулах Сефарозы, или Кон А, сшитый карбодиимидом, а в качестве материала для полимерной мембранны – ацетат целлюлозы, поликарбонат или ПВДФ. Константы связывания глюкозилированного инсулина к иммобилизованному или сшитому Кон А имеют близкие значения и в 3.4 раза превосходят константы связывания глюкозы с лектином. Эти системы начинают выделять инсулин при концентрации глюкозы выше 100 мг/100 мл, причем время ответной реакции определяется природой мембранны. Из

мембранны на основе ацетата целлюлозы инсулин начинает выделяться через 2 ч после добавления глюкозы, а из поликарбонатной мембранны уже через полчаса. Еще более короткий индукционный период (менее 10 мин) у мембранны на основе ПВДФ или гидрофилизированного нейлона.

Мембранный технология лежит в основе создания другого типа глюкозочувствительных систем для контролируемого выделения инсулина, принцип действия которых иллюстрирует рис. 7.

Резервуар с насыщенным раствором инсулина закрывают гидрогелевой мембрани на основе аминосодержащего полимера, в объеме которого иммобилизуют глюкозооксидазу (ГО) – фермент,

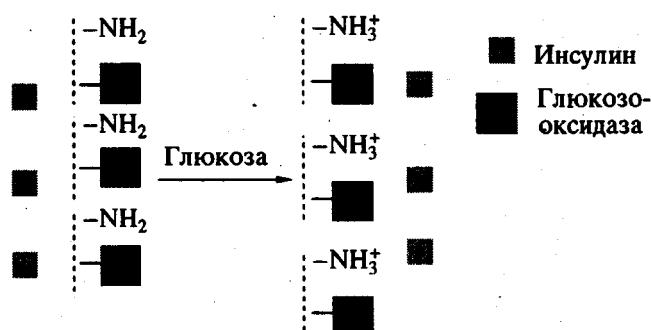
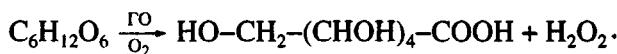


Рис. 7. Принцип действия глюкозочувствительных мембран на основе иммобилизованной глюкозооксидазы.



Рис. 8. Зависимость между проницаемостью гидрогеля по инсулину и площадью гидрогелевой мембранны для обеспечения количества выделяемого инсулина 4 мг в сутки. Толщина мембранны 0.02 (1), 0.1 (2) и 1.0 мм (3).

избирательно катализирующий реакцию окисления глюкозы до глюконовой кислоты:



При появлении глюкозы в окружающей среде она диффундирует в гидрогель, фермент окисляет глюкозу с образованием кислоты, pH в объеме гидрогеля понижается, что приводит к ионизации аминогрупп гидрогеля. В результате из-за электростатического отталкивания заряженных аминогрупп степень набухания гидрогеля увеличивается и инсулин диффундирует через мембрану в окружающую среду [11 - 13].

Основным фактором, определяющим возможность применения полимерных мембран для выделения физиологических доз инсулина (порядка 4 мг в сутки), является проницаемость гидрогеля по инсулину. Расчет, проведенный в работе [12], показывает, что наиболее приемлемые размеры (не более 5 см в диаметре) имплантированное устройство будет иметь при проницаемости гидрогеля по инсулину порядка 10⁻⁷ см²/с (рис. 8). В связи с этим наиболее типичные гомогенные гидрогели (типа полиакриламидных или полигидроксиэтилметакрилатных) для этих целей не подходят. Проницаемость инсулина через эти гидрогели имеет величину порядка 10⁻⁹ см²/с [12]. Наиболее перспективными представляются макропористые полигидроксиэтилметакрилатные гидрогели, содержащие звенья диметиламиноэтилметакрилата и полученные при высоком исходном отношении мономер: вода. Типичная композиция для получения таких гидрогелей состоит из 2 мл гидроксиэтилметакрилата, 0.5 мл диметиламиноэтилметакрилата, 0.02 мл этиленгликоль-

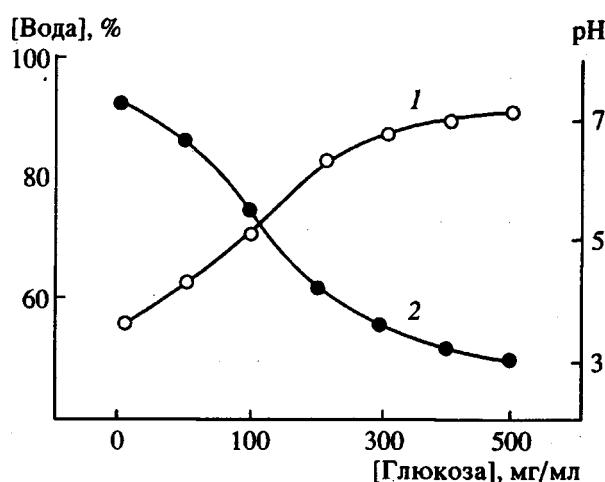


Рис. 9. Зависимость содержания воды (1) и pH (2) в мемbrane на основе ПВС и хитозана от количества глюкозы.

диметакрилата и 4.5 мл воды [12]. Проницаемость указанных гидрогелей по инсулину порядка 10⁻⁷ см²/с, причем при понижении pH с 7.4 до 4.0 этот параметр увеличивается в 8 - 12 раз. Введение в исходную композицию ГО в количестве 10 мг/мл и каталазы - фермента, разрушающего перекись водорода, в количестве 2.59 мг/мл приводит к получению глюкозочувствительных гидрогелей. Проницаемость таких гидрогелей по инсулину в присутствии глюкозы (400 мг/100 мл) возрастает в 2.4 - 5.5 раз.

Похожими свойствами обладает мембрана, полученная сшиванием смеси поливинилового спирта и хитозана глутаровым альдегидом [14]. Протонирование аминогрупп хитозана в результате окисления ГО глюкозы вызывает увеличение содержания воды в мембране (рис. 9) и рост проницаемости мембранны по инсулину с 2.6 до 3.8 × 10⁻⁷ см²/с. Методом ДСК в работе показано, что при повышении степени набухания мембранны количество незамерзающей воды, связанной с полимером, не изменяется, а повышенная проницаемость мембранны по инсулину обусловлена увеличением в ней количества свободной воды.

Близкий принцип своеобразного химического клапана положен в основу функционирования мембран, модифицированных карбоксилсодержащими соединениями (рис. 10). Такие мембранны получают привитой полимеризацией ненасыщенных кислот, например акриловой кислоты [15] или N-акрилоилглицина [16] на пористую целлюлозную пленку с последующей иммобилизацией на привитых цепях ГО с помощью водорастворимого карбодиимида. В отсутствие глюкозы при

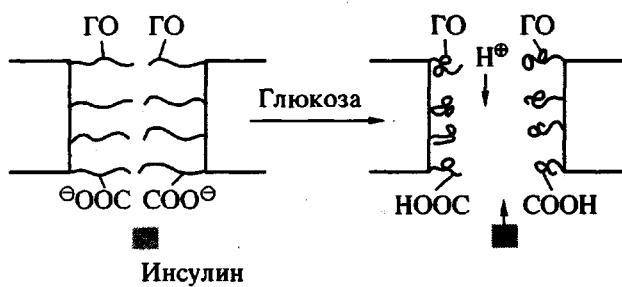


Рис. 10. Схема действия полимерных мембран, модифицированных карбоксилодержащими соединениями и глюкозооксидазой.

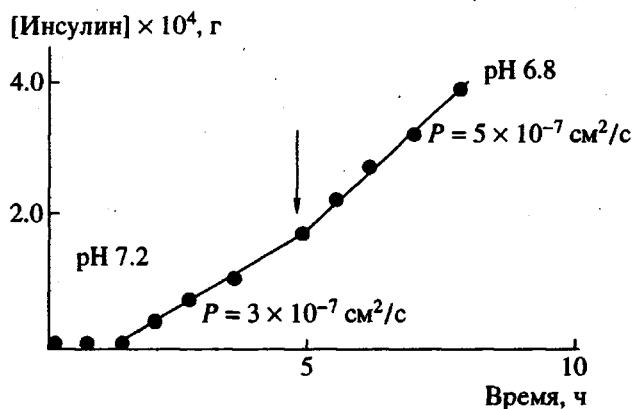


Рис. 11. Зависимость количества инсулина, проникающего через целлюлозную мембрану с привитой акриловой кислоты, от времени. Стрелкой отмечен момент добавления 0.2 моль/л глюкозы. P – проницаемость мембраны по инсулину.

нейтральных значениях pH карбоксильные группы привитой кислоты ионизованы, полимерные цепи выпрямлены и диффузия инсулина через мембрану затруднена. В присутствии глюкозы под действием ГО образуется более сильная глюконовая кислота, карбоксильные группыproto-

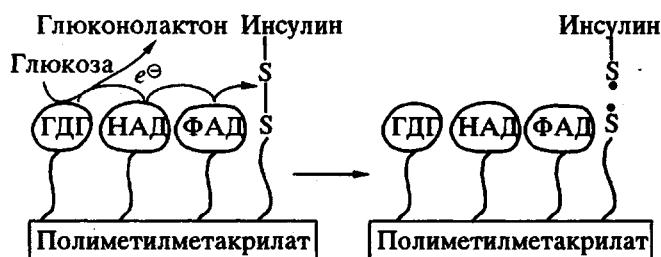


Рис. 12. Схема действия полимерных мембран, модифицированных ГДГ, НАД, ФАД и инсулином.

нируются, полимерные цепи приобретают форму компактного клубка и проницаемость мембраны для инсулина увеличивается (рис. 11).

Из результатов потенциометрического титрования следует, что привитая полиакриловая кислота переходит из нейтрального в полностью ионизованное состояние в области pH 4.4 - 7.7, в то время как привитой поли-N-акрилоилглицин полностью ионизуется в области pH 3.4 - 6.2 [16]. То есть при физиологических значениях pH 7.4 последний полимер полностью ионизован, а полиакриловая кислота на ~10% остается неионизованной, что не исключает диффузию инсулина через мембрану даже в отсутствие глюкозы.

С целью минимизации этого процесса, а также более быстрого срабатывания механизма включение–выключение выделения инсулина при появлении или исчезновении глюкозы в растворе в работах [17 - 18] была предложена система на основе иммобилизованной глюкозодегидрогеназы (ГДГ), кофакторов этого фермента – никотинамидаденидинуклеотида (НАД) и флавинаденидинуклеотида (ФАД), а также и инсулина (рис. 12). Эту систему получают привитой полимеризацией акриловой кислоты на полиметилметакрилатную мембрану с последующей иммобилизацией на привитом сополимере всех биологически активных соединений. ГДГ окисляет появляющуюся в растворе глюкозу, генерирующийся при этом поток электронов через систему кофакторов восстанавливает дисульфидные связи с высвобождением молекул инсулина. Количество выделяющегося при этом инсулина пропорционально количеству глюкозы (рис. 13). Биологическая активность выделяющегося инсулина равна активности нативного гормона. Последнее свидетельствует о том, что нативная конформация инсулина сохраняется, т.е. внутримолекулярные дисульфидные мостики в молекуле гормона не восстанавливаются.

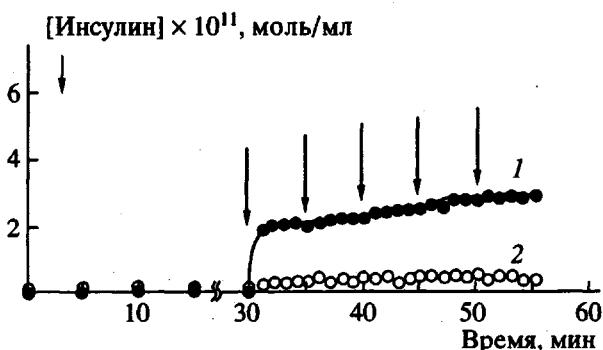


Рис. 13. Зависимость количества инсулина, высвобождающегося с мембранны, модифицированной ГДГ, НАД, ФАД и инсулином, от времени. Стрелками отмечен момент добавления раствора глюкозы с концентрацией 9.8 (1) и 0.98 ммоль (2).

Несмотря на явно положительный результат, рассмотренные системы не нашли практического применения. Основная причина этого заключается в том, что для окисления глюкозы помимо катализатора этой реакции требуется кислород. Вследствие крайне низкой растворимости кислорода в водных растворах его концентрация в артериальной крови равна ~0.15 ммол/л, а в венозной крови 0.01 ммол/л в то время как в норме концентрация глюкозы в крови равна ~5.5 ммол/л [19]. В связи с этим концентрация кислорода является лимитирующим фактором при использовании ферментов, окисляющих глюкозу. Теоретический анализ подобных систем показывает, что зависимость количества инсулина, выделяющегося из тонких (0.1 - 0.5 мм) гидрогелевых мембран с иммобилизованной ГО, наблюдается только при концентрации глюкозы не выше 50 мг/100 мл [20, 21]. В области патологических концентраций глюкозы (50 - 1000 мг/100 мл) увеличения количества выделяющегося инсулина не происходит, т.е. такие мембранны становятся бесполезными.

В связи с этим дальнейшее развитие работ в области создания инсулинвыделяющих систем стало происходить в двух направлениях. Во-первых, по пути создания новых конструкций (типа изображенной на рис. 14), в которых за счет проницаемой для кислорода силоксановой мембранны, отделяющей резервуар с раствором инсулина, происходит насыщение этого раствора кислородом из окружающих тканей. Во-вторых, в направлении разработки новых полимерных систем, изменяющих свои размеры в зависимости от концентрации глюкозы.

Одной из немногих подобных систем является система на основе глюкозосодержащих полимеров [22]. Такие полимеры, например сополимеры аллилглюкозы с N-винилпирролидоном, способны взаимодействовать с Кон А и легко образуют гидрогели при добавлении данного соединения. При добавлении глюкозы гидрогели растворяются, и это явление может быть использовано в глюкозочувствительных устройствах для контролируемого выделения инсулина.

Достаточно перспективными представляются системы на основе полимерных производных фе-

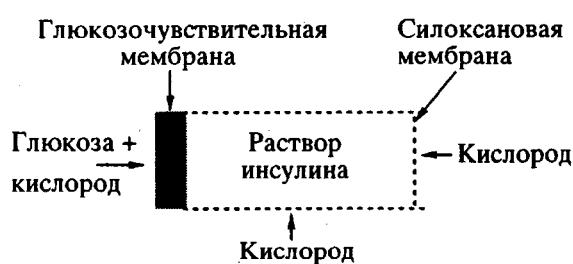
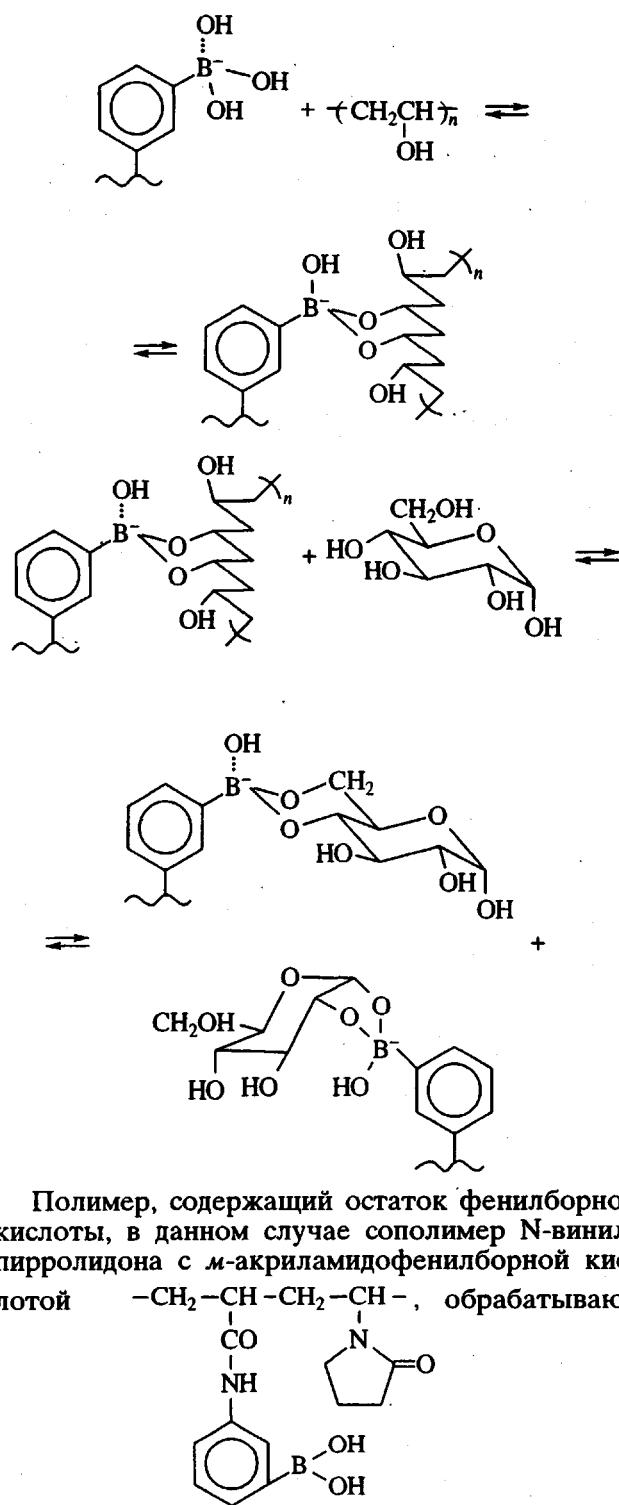
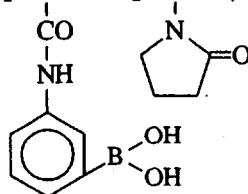


Рис. 14. Схема инсулинвыделяющей системы на основе иммобилизованной глюкозооксидазы.

нилборной кислоты [23, 24]. Известно, что глюкоза, подобно другим диолам, может образовывать с боратами достаточно прочные комплексы с константой ассоциации 6.3×10^2 л/моль [25]. В образовании комплекса участвуют $\alpha\text{C}^1-\text{C}^2$ и C^4-C^5 -гидроксильные группы глюкозы [26]. Принцип действия глюкозочувствительных систем иллюстрирует следующая схема:



Полимер, содержащий остаток фенилборной кислоты, в данном случае сополимер N-винилпирролидона с *m*-акриламидофенилборной кислотой $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{B}(\text{Ph})_3-$, обрабатывают



раствором полимера, содержащего гидроксиль-

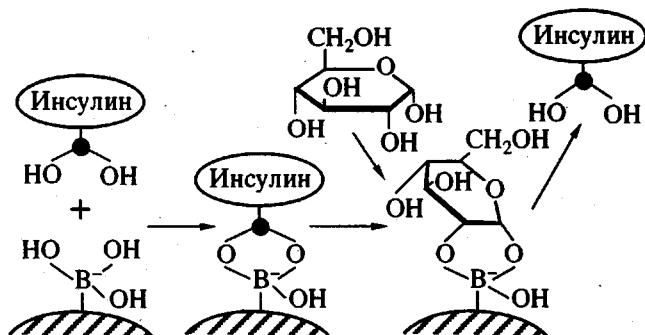
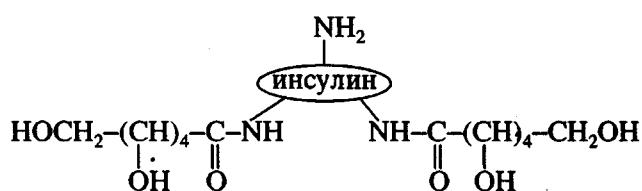


Рис. 15. Схема выделения гидроксилсодержащего инсулина из борсодержащих гидрогелей.

ные группы, например раствором ПВС. При этом за счет межмакромолекулярных взаимодействий образуется гидрогель. При этом за счет межмакромолекулярных взаимодействий образуется гидрогель. При появлении в окружающей среде глюкозы часть межмакромолекулярных связей разрушается и заменяется связями глюкозы с борсодержащим полимером; степень набухания гидрогеля увеличивается, и в том случае, если изначально гидрогель был насыщен инсулином, скорость его выделения также увеличивается.

Для предотвращения выделения инсулина в отсутствие глюкозы, а это не исключается в рассмотренной выше системе, в работе [25] было предложено, основываясь на той же реакции комплексообразования, использовать метод химического клапана.

Суть подхода заключается в том, что супензионной сополимеризацией *m*-метакриламидофенилборной кислоты с акриламидом и N,N'-метилен-бис-акриламидом синтезируют гранулы борсодержащего гидрогеля, способные образовывать комплексы с производными инсулина и глюконовой кислоты



Моносахариды с открытой цепью имеют более высокую константу ассоциации с борсодержащими полимерами ($9.5 \times 10^2 - 5.1 \times 10^3$ л/моль), чем глюкоза (6.3×10^2 л/моль), поэтому выделение инсулина из гидрогеля происходит только при достаточно высокой концентрации глюкозы в окружающей среде (рис. 15 и 16).

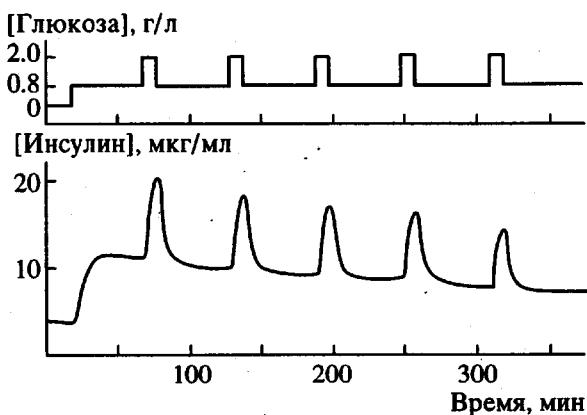


Рис. 16. Кинетика выделения гидроксилсодержащего инсулина из борсодержащих гидрогелей при различной концентрации глюкозы.

Обобщая изложенные в обзоре литературные данные, можно сделать следующее заключение. Использование глюкозочувствительных полимерных материалов позволяет в принципе решить задачу создания систем с обратной связью, выделяющих инсулин в ответ на повышение концентрации глюкозы. Вместе с тем, несмотря на несомненные успехи в области синтеза глюкозочувствительных полимеров и конструирования на их основе систем для контролируемого выделения инсулина, до сих пор нет данных об их практическом применении. Причин здесь главным образом две. Во-первых, необходимо решить проблему полной надежности имплантируемых в живой организм систем, содержащих достаточно большое количество инсулина, в том числе проблему биосовместимости материалов и проблему старения материалов под действием физиологически активных веществ организма. Разрушение таких систем с мгновенным выделением всего количества гормона приведет к гибели живого организма. И, во-вторых, путем модификации и самого инсулина или синтезом новых полимерных составляющих инсулиновыделяющих систем необходимо добиться физиологически приемлемого соответствия между уровнем глюкозы в крови и количеством выделяющегося инсулина. Подходы к решению обеих проблем достаточно очевидны и нет никаких сомнений в том, что уже в ближайшем будущем появятся устройства, способные кардинальным образом изменить методику лечения сахарного диабета и облегчить страдания миллионов больных во всех мирах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир, 1993. С. 247.
2. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. С. 247.

3. Brownlee M., Cerami A. // Science. 1979. V. 206. P. 1190.
4. Луцк М.Д., Панасюк Е.Н., Луцк Ф.Д. Лектины. Львов: Вища школа, 1981. С. 3.
5. Brownlee M., Cerami A. // Diabetes. 1983. V. 32. P. 499.
6. Sato S., Jeong S.Y., McRea J.C., Kim S.W. // J. Controlled Release. 1984. V. 1. P. 67.
7. Jeong S.Y., Kim S.W., Eenink M.J.D., Feijen J. // J. Controlled Release. 1984. V. 1. P. 57.
8. Jeong S.Y., Kim S.W., Holmberg D.L., McRea J.C. // J. Controlled Release. 1985. V. 2. P. 143.
9. Kim S.W., Pai C.M., Makino K., Seminoff L.A., Holmberg D.L., Gleeson J.M., Wilson D.E., Mack E.J. // J. Contr. Rel. 1990. V. 11. P. 193.
10. Makino K., Mack E.J., Okano T., Kim S.W. // J. Contr. Rel. 1990. V. 12. P. 235.
11. Ishihara K., Kobayashi M., Ishimaru N. // Polym. J. 1984. V. 16. P. 625.
12. Albin G., Horbett T.A., Ratner B.D. // J. Contr. Rel. 1985. V. 2. P. 153.
13. Kost J., Horbett T.A., Ratner B.D., Singh M. // J. Biomed. Mater. Res. 1985. V. 19. P. 1117.
14. Kim J.H., Kim J.Y., Lee Y.M., Kim K.Y. // J. Appl. Polym. Sci. 1992. V. 44. P. 1823.
15. Ito Y., Casolaro M., Kono K., Imanishi Y. // J. Controlled Release. 1989. V. 10. P. 195.
16. Barbucci R., Casolaro M., Magnani A. // J. Controlled Release. 1991. V. 17. P. 79.
17. Chung D.-J., Ito Y., Imanishi Y. // J. Controlled Release. 1992. V. 18. P. 45.
18. Ito Y., Chung D.-J., Imanishi Y. // Polym. Prepr. 1992. V. 33. № 2. P. 92.
19. Gough D.A., Lucisano J.Y., Tse P.H.S. // Anal. Chem. 1985. V. 57. P. 2351.
20. Albin G., Horbett T.A., Miller S.R., Ricker N.L. // J. Controlled Release. 1987. V. 6. P. 267.
21. Klumb L.A., Horbett T.A. // J. Controlled Release. 1992. V. 18. P. 59.
22. Lee S.J., Park K. // Proc. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 1994. V. 21. P. 93.
23. Kitano S., Kataoka K., Koyama Y., Okano T., Sakurai Y. // Makromol. Chem., Rapid. Commun. 1992. V. 12. P. 227.
24. Kitano S., Koyama Y., Kataoka K., Okano T., Sakurai Y. // J. Controlled Release. 1992. V. 19. P. 162.
25. Shiino D., Murata Y., Kataoka K., Koyama Y., Yokoyama M., Okano N., Sakurai Y. // Biomaterials. 1994. V. 15. № 2. P. 121.
26. Foster A.B. // Adv. Carbohydr. Chem. 1957. V. 12. P. 81.

Polymeric Systems for Controlled Release of Insulin

L. I. Valuev

Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis
Leninskii pr. 29, Moscow, 117912 Russia

Abstract – Experimental approaches to the design of polymeric systems that can release insulin in response to increased concentration of glucose in the environment are reviewed. These approaches involve the synthesis of polymers (e.g., polymer membranes or hydrogels) whose permeability increases with an increase in glucose concentration and of polymeric complexes of insulin or its carbohydrate-containing derivatives that dissociate in the presence of insulin. Basic requirements to these systems are considered, and major features that limit their applicability are analyzed. The prospects for the development of this extremely important trend in the chemistry of medicobiological polymers are discussed.

Сдано в набор 24.07.95 г.

Офсетная печать

Подписано к печати 17.09.95 г.

Усл. печ. л. 20.0

Формат бумаги 60 × 88^{1/8}

Тираж 589 экз.

Усл. кр.-отт. 12.0 тыс. Уч.-изд. л. 21.3

Бум. л. 10.0

Зак. 3205