

УДК 615.036.8:615.45

И. М. Перцев, Г. С. Башура, М. Т. Алюшин, Д. И. Дмитриевский

**К ВОПРОСУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Харьковский фармацевтический институт, Харьковский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт; Центральный аптечный научно-исследовательский институт, Москва

Терапевтическая эффективность лекарств зависит от многих факторов, в том числе от скорости и полноты освобождения действующего вещества из лекарственной формы [1, 2]. Способность лекарственной формы к освобождению лекарственных веществ следует рассматривать как ее потенциальное свойство, которое может меняться в широких пре-

делах и зависит прежде всего от свойств использованных вспомогательных материалов и технологии изготовления лекарства [3].

В настоящее время в фармации вспомогательные материалы применяются в качестве солюбилизаторов (для жир- и водорастворимых веществ), антиоксидантов, консервантов, эмульгаторов, пленко- и пенообразующих, диспергирующих, скользящих, разрыхляющих, корригирующих веществ и т. д. В некоторых лекарственных формах (например, мазях, суппозиториях и др.) они составляют более 90% объема и регулируют все основные свойства, в том числе и резорбцию действующих веществ.

Обширный ассортимент вспомогательных материалов, а также многообразие физико-химических свойств требуют тщательного изучения и научного обоснования использования их при изготовлении лекарств [4].

Характер взаимодействия между лекарственными и вспомогательными веществами может быть различным и обуславливается главным образом их свойствами (наличие активных групп в молекуле, размер молекулы, способность к межмолекулярной ассоциации, пространственные свойства, степень сольватации, значения гидрофильно-липофильного баланса — ГЛБ и т. д.)¹.

Наиболее простыми соединениями, получающимися в результате взаимодействия лекарственного и вспомогательного веществ, следует считать соединения включения или инклюзионные составы (*composes d'inclusion* — франц.), которые образуются путем внедрения молекулы или группы молекул одного вида в полость другой молекулы или кристаллической решетки, построенной из молекул другого вида [13].

Было обнаружено, что некоторые «открытые» кристаллические структуры содержат пустоты, достаточно большие для того, чтобы там поместились маленькие молекулы второго компонента. Итак, без всякого вмешательства химических сил могут образовываться соединения молекулярного присоединения, названные клатратными.

Устойчивость включенных составов в большей степени зависит от пространственного расположения и от того, насколько конфигурация молекул

Рис. 1. Различные формы мицелл.

«гостя» соответствует конфигурации молекул «хозяина». Очень часто «сеть хозяина» создается благодаря водородному связыванию индивидуальных единиц «хозяина». Так, например, хотя обычная мочеви́на имеет довольно «открытую» тетрагональную структуру, она не способна образовывать клатраты. Однако если мочеви́ну кристаллизуют в присутствии линейных алифатических углеводородов, происходит другое распределение водородных связей с образованием гексагональной, гораздо более «открытой» структуры. Такая мочеви́на дает соединения включения с органическими соединениями с длинными нормальными цепями, например парафинами.

Между макромолекулами вспомогательных материалов и лекарственными веществами могут возникать также мицеллы или ассоциаты мицелл. Известно, что многие поверхностноактивные вещества (ПАВ) образуют истинные растворы лишь при очень малых концентрациях (10^{-5} — 10^{-3} моль/л). Более концентрированные растворы приобретают коллоидную структуру вследствие появления в объеме раствора коллоидных агрегатов — мицелл [14, 15]. Полимеры, которые имеют гидрофильную и гидрофобную части молекулы, проявляют повышенную тенденцию к мицеллообразованию, наиболее ярко выраженную в амфифильных молекулах (рис. 1). Форма мицелл ПАВ в растворах может быть сферической, пластинчатой и цилиндрической [16—19] и зависит от величины мицеллярных весов [17, 19].

Образование мицелл неионных ПАВ в водных растворах определяется в основном силами когезии углеводородных цепей молекул и сродством гидрофильных групп к молекулам воды; в случае ионных ПАВ — силами когезии гидрофобных групп и балансом электрических сил ионизированных групп молекулы. В водных растворах молекулы ПАВ находятся в строго ориентированном состоянии таким образом, что гидрофобные части

¹ Вопрос взаимодействия между лекарственными веществами требует отдельного рассмотрения и освещен в литературе [5—12]. В настоящем сообщении не описывается и взаимодействие между консервантами и вспомогательными веществами.

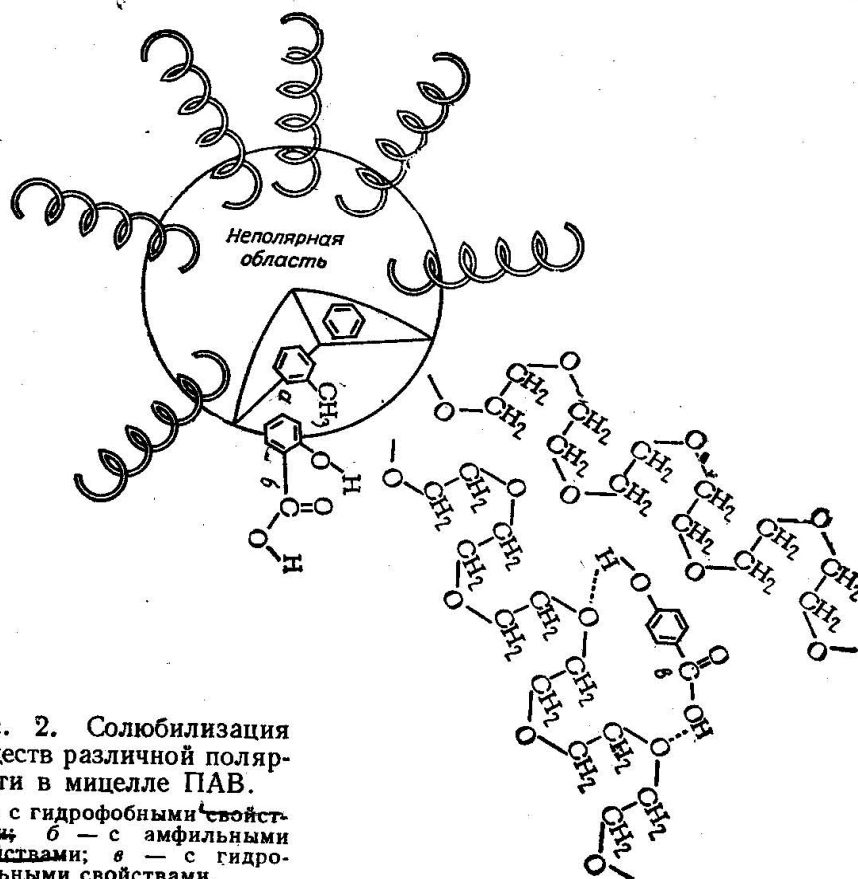


Рис. 2. Солюбилизация веществ различной полярности в мицелле ПАВ.
а — с гидрофобными свойствами; б — с амфифильными свойствами; в — с гидрофильными свойствами.

молекул располагаются центрально друг к другу, а гидрофильные — по отношению к полярному растворителю. В этом случае возникают возможности к образованию ассоциированных соединений.

Как правило, мицеллы ПАВ и других вспомогательных веществ имеют большие коллоидные размеры (40—500 Å), состоят из большого числа молекул (до 200) и обладают большой объемной емкостью, т. е. имеют пустоты. Кроме того, относительно небольшие промежуточные пространства могут возникать при набухании в воде плохо растворимых макромолекул вспомогательных веществ. В эти пустоты мицелл или промежуточные пространства скопления макромолекул под влиянием сил межмолекулярного притяжения могут проникать относительно небольшие молекулы лекарственного вещества, образующая соединения, которые очень часто стабилизируются дополнительными побочными валентными силами. Количество включаемого лекарственного вещества зависит от размеров полого пространства мицеллы и молекулы действующего вещества.

В зависимости от свойств лекарственного вещества характер взаимодействия с мицеллой будет различен. Если молекула вещества имеет выраженные гидрофобные свойства, то она способна проникать внутрь мицеллы (рис. 2, а). Если молекула вещества имеет гидрофобную и гидрофильную части, то наиболее вероятно, что она займет место между отдельными молекулами мицеллы (палисадообразное размещение, рис. 2, б). Гидрофильная молекула вещества не может проникнуть глубоко в мицеллу и будет присоединяться к внешней, наиболее гидрофильной части мицеллы (рис. 2, в). Такое расположение полярного вещества обуславливается воздействием полярной дисперсной среды.

Наконец, между макромолекулами вспомогательных и молекулами лекарственных веществ могут возникать соединения высшего порядка — комплексные соединения, которые характеризуются значительно большей устойчивостью. Тенденция к комплексообразованию вспомогательных веществ различна и зависит прежде всего от заряда и свойств различных групп молекул, способных образовывать водородные связи [20].

Водородная связь является одним из видов межмолекулярного взаимодействия и занимает промежуточное положение между обычными химическими силами и межмолекулярными ван-дер-ваальсовыми¹. Можно считать установленным, что атом водорода, ковалентно связанный с атомом сильно электроотрицательного элемента (фтора, кислорода, азота), может соединяться с другим атомом того же элемента при помощи водородной связи [21]. Наиболее распространенными типами водородной связи являются [22]: О—Н...О при наличии гидроксильной группы, такого рода межмолекулярную связь образуют вода, фенол, спирты; О—Н...О связь при наличии карбоксильной группы, которая склонна к образованию водородных связей как через кислород (с водородом других моле-

¹ Энергия взаимодействия химических сил 100 ккал/моль, водородных связей 7 ккал/моль, ван-дер-ваальсовых сил 1—2 ккал/моль [23].

кул), так и водород (с кислородом других молекул), что наблюдается в карбоновых кислотах; $N-H...O$ образуют соединения NH_3 , NH_2 и RNH при растворении в воде. Три атома, участвующие в водородной связи, стремятся к образованию прямой линии. С практической точки зрения стереохимические следствия из водородной связи проявляются в трех главных областях: в клешневидных (хелатированных) соединениях, кристаллических структурах и макромолекулах [24].

Водородная связь рассматривается как наиболее важная из сил, способных определять расположение молекул в кристалле, где молекулы располагаются так, чтобы осуществить получение наибольшего возможного числа водородных связей. В последние годы понятие водородной связи нашло новое приложение: в интерпретации структуры и свойств соединений — включения отдельных классов синтетических макромолекул (полиамиды, протеиновые волокна, глобулярные протеины и др.), при образовании комплексных соединений. Водородная связь, допуская явления ассоциации, оказывает большое влияние на физические свойства ассоциированных соединений (вязкость, растворимость, летучесть, ИК-спектр и др.). Образующиеся комплексные соединения обладают небольшой энергией взаимодействия, а состояние молекулярных орбиталей родственных молекул играет важную роль [25]. Можно предположить, что энергия реакции в этих системах складывается, во-первых, из взаимодействия типа диполь-дипольного реагентов и, во-вторых, из эффектов выжимания воды.

Дипольное взаимодействие ксантинов, полиамидов, кетонов и т. д. с веществами, содержащими кислотный водород, вероятно, вызвано присутствием поляризованных карбоновых групп в этих веществах [26], а их высокая растворимость в воде — образованием водородной связи диполь-диполь с молекулами воды. Так как барбитураты, фенолы и вещества, содержащие карбоксильные и аминогруппы, имеют водород с кислотными свойствами, способный координироваться с отрицательными центрами, то они могут заменять молекулы воды из карбонильных группировок. Однако одного дипольного взаимодействия для замещающих реакций в водных растворах недостаточно, так как в системе имеются в очень высокой концентрации соревнующиеся диполи воды. Реакция замещения становится возможной благодаря взаимодействию гидрофобных частей молекул, образующих комплексные соединения. Молекулярное притяжение органических группировок относительно невелико, однако степень взаимодействия между ними сильно повышается вследствие сжатия их водной фазой, обладающей высоким внутренним давлением. Это сдавливание углеводородных частей реагирующих веществ позволяет молекулам воды, окружающим эти соединения, дополнительно образовывать водородные связи и значительно повышать стойкость этих комплексов. Другим стабилизирующим фактором комплексов является стереохимическое отношение реагентов [27]. Степень взаимодействия может быть изменена небольшим отклонением в форме реагирующих молекул. Так, например, полиэтиленгликоль (ПЭГ) проявляет способность к сильно выраженному взаимодействию по отношению к парагидроксibenзойной кислоте, в то время как полипропиленгликоль с этой кислотой комплексные соединения не образует.

В настоящее время нет единой точки зрения на природу взаимодействия между ПАВ и другими макромолекулами вспомогательных материалов и лекарственными веществами.

Higuchi и Lach [27] сообщили о взаимодействии ПЭГ в комплексе с фенолом и органическими кислотами с помощью водородных связей. Так как большинство неионных ПАВ имеют полиэтиленгликолевые цепи, растворяющие свойства и инактивирование названных выше веществ объясняли образованием комплексов. Несколько позже [28] было доказано, что образование комплексов между мономерами ПАВ и фармацевтическими веществами маловероятно и что снижение консервирующего эффекта происходит из-за растворения вещества внутри мицелл ПАВ (мицеллярная солюбилизация). Konstenbauder [29] считает, что не следует различать механизмы образования комплексов и мицеллярной солюбилизации. Неоспоримым остается то, что в водных растворах неионных ПАВ создаются идеальные условия для взаимодействия с помощью водородных связей как в мономерном, так и в мицеллярном состоянии, а также для распределения в глубине мицелл.

В результате взаимодействия между лекарственными и вспомогательными веществами образуются соединения различной устойчивости, что оказывает существенное, но различное влияние на физико-химические свойства и терапевтическое действие лекарственных веществ [20, 30]. В результате взаимодействия изменяется растворимость лекарственных веществ, так как мицеллярные скопления ПАВ обладают свойством повышать растворимость самых различных веществ: антибактериальных [31—37], олеофильных витаминов, гормонов (и их заменителей) [38—42], эфирных масел [43] и многих других веществ [44—47].

Результаты проведенных исследований показали влияние солюбилизации на резорбцию и усвояемость лекарственных веществ, повышение бактерицидного действия фенолов, крезолов и других препаратов, получение эмульсионных систем [32—35]. Солюбилизация играет важную роль в ряде процессов (обмене веществ, миграции и ассимиляции различных олеофильных веществ и др.), протекающих в живых организмах и находит широкое применение в фармацевтической, пищевой промышленности и быту.

В результате взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ понижается скорость гидролиза, так как включенные в мицеллы действующие вещества лучше защищены [48, 49]. Солюбилизированное лекарственное вещество может находиться глубоко внутри углеводородного центра мицеллы. При таких обстоятельствах вероятно, что гидроксильные или водородные ионы не могут вступать в контакт с солюбилизированным ве-

ществом и гидролитическое расщепление не будет происходить [50]. Однако вследствие хорошего контакта взаимодействующих веществ ускоряется процесс окисления и изменяется ход некоторых реакций [51, 52]. Изучению влияния ПАВ на стабильность лекарственных веществ посвящено много работ [50, 53—60]. Причины стабилизирующего действия неионных ПАВ изложены в обзоре И. А. Грицковой и соавт. [15].

Взаимодействие органических кислот и их производных. С помощью метода диализа [61] были изучены реакции взаимодействия ряда производных бензойной и салициловой кислот с поли-*N*-винил-5-метил-2-оксазолидоном (ПВМО, коммерческое название Davlex 130). Пара-гидроксibenзойная кислота обнаруживает большую степень связывания, чем мета-гидроксibenзойная кислота. В орто-положении гидроксильной группы вещество имело наиболее слабое взаимодействие с ПВМО. Аминопроизводные бензойной кислоты проявляют свойства, подобные гидроксильным производным, но комплексообразующая тенденция выражена несколько слабее.

Пара-аминосалициловая кислота проявляет пониженную тенденцию к комплексообразованию по сравнению с пара-аминобензойной кислотой. Этерификация карбоксильной группы (анестезин) снижает способность молекулы к образованию комплексов. Новокаина гидрохлорид очень слабо связывается с ПВМО, несмотря на наличие аминогруппы в *n*-положении по отношению к сложной карбоксиэфирной группировке, очевидно, в результате стерического препятствия в цепи сложного эфира.

При изучении взаимодействия бензойной, салициловой, лимонной, пара-аминобензойной, пара- и мета-гидробензойной кислот с поливинилпирролидоном (ПВП) также отмечено выраженное влияние химической природы веществ и положения заместителей на способность к комплексообразованию [62]. Так, бензойная кислота является слабым комплексообразующим веществом. Введение гидроксильной группы в *o*-положение повышает способность к комплексообразованию в 1% растворе ПВП. Сдвиг гидроксильной группы в *m*- или *n*-положение приводит к ускорению образования комплексов. Введение аминогруппы снижает способность к комплексообразованию, что объясняется более слабой электрофильной природой водорода аминогруппы по сравнению с водородом гидроксильной группы. Однако присутствие кислых водородов не является обязательным условием для комплексообразования. Так, например, лимонная кислота не взаимодействует с ПВП.

Салициловая кислота образует комплекс с гидрофильными ПАВ. Экспериментально доказано, что скорость всасывания салициловой кислоты может быть изменена путем образования комплексов (твин-60), которые отличаются от свободного лекарственного вещества величиной коэффициента распределения в системе липоид — вода [65].

Подобно салициловой кислоте с ПАВ четвертичного аммониевого типа взаимодействуют натрия и кальция салицилаты [66]. Взаимодействие вызывает значительное изменение вязкости, которая увеличивается с повышением концентрации салицилата (до превращения системы в гель). Величина вязкости не зависит от pH среды и уменьшается с повышением температуры. Этот комплекс взаимодействия, очевидно, связан с притяжением между салицилат-ионом и катионами ПАВ. Метил-, этил- и фенилсалицилаты не показывают комплексного взаимодействия благодаря отсутствию салициловых ионов в водном растворе. При добавлении натрия лаурилсульфата и цетомакроголя-1000 не обнаружено изменения вязкости в присутствии натрия и кальция салицилатов. Также было доказано существование молекулярного комплекса между ПВП и натрия салицилатом [67].

С помощью спектрофотометрического метода анализа при изучении взаимодействия ацетилсалициловой и салициловой кислоты с ПЭГ-200, ПЭГ-300, ПЭГ-600, ПЭГ-2000 и ПЭГ-6000 [63] было установлено, что при алкоголизе ацетилсалициловой кислоты за счет концевой OH-группы ПЭГ образует салициловую кислоту, фенольная гидроксильная группа которой вступает в дальнейшее взаимодействие с эфирной группой ПЭГ. С увеличением степени полимеризации ПЭГ алкоголиз ацетилсалициловой кислоты протекает более быстро.

Результаты исследования влияния различных добавок на молекулярную структуру геля, образованного в результате взаимодействия салициловой кислоты и цетримида в водной среде [64], показали, что некоторые вещества (низшие спирты, вода, глицерин, ПЭГ и др.) в различной степени снижают вязкость испытуемой системы (при 25°), причем это снижение усиливалось с увеличением объема добавок. Другие вещества (высшие спирты, хлороформ, жидкий фенол, крезол, циклогексан и др.) вслед за незначительным снижением увеличивают вязкость геля. Полагают, что неустойчивость изученной системы связана со значительным влиянием добавок на процессы внутримолекулярного взаимодействия между салициловой кислотой и цетримидом.

С помощью метода растворимости [68] было обнаружено образование комплексов бензойной, салициловой пара- и мета-гидроксibenзойной, пара-аминобензойной кислот, метил- и этил-*n*-гидроксibenзоатами, этил-*n*-аминогидроксibenзоатом и пропи-л-*n*-гидроксibenзоатом с картофельным крахмалом. Предполагаемый механизм взаимодействия — комбинация образований включений с привлечением других сил (водородная связь, диполь — дипольное взаимодействие). При выяснении взаимодействия различных крахмалов (картофельного, кукурузного, рисового и др.) и его фракций (амилопектина) с лекарственными веществами [69] был сделан вывод, что в полимолекулярной системе крахмала основной комплексообразующий компонент — это амилоза, которая является линейным полимером и имеет низкий молекулярный вес.

Взаимодействие между лекарственными веществами и циклодекстринами освещено во многих работах [70—74]. Циклодекстрины можно рассматривать как полимерные

продукты частичного ферментативного гидролиза крахмала. Первые три циклодекстрина известны как α -, β - и γ -декстрины и отличаются степенью полимеризации. В результате циклической структуры и наличия внутренних полостей (6 Å для α , 8 Å для β и 10—11 Å для γ) циклодекстрины легко взаимодействуют с большим числом лекарственных веществ, образуя комплексы путем молекулярных включений. Так, нестойкие ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая) в сочетании с циклодекстринами приобретают определенную стабильность; для анестезина создается задержка гидролиза [73].

Насыщенные органические кислоты (фенилуксусная, гидроцинаминовая и др.) обладают большей реактивностью по отношению к β -циклодекстринам по сравнению с ненасыщенными кислотами (цинаминовая, 5-фенил-2,4-пентадиеновая) [75]. В том случае, когда органические кислоты образуют с циклодекстринами комплексы путем включений, они обнаруживают повышенную растворимость [76]. При исследовании взаимодействия лекарственных веществ с циклодекстринами [77] было найдено, что большие молекулы слабее взаимодействуют с полимерами. Это свидетельствует о влиянии размера молекулы и ее структуры на максимальную растворимость.

О. И. Ряпосова и Б. В. Назаров [78] изучили совместимость 5% водного раствора метилцеллюлозы (МЦ) с большим числом гидрофобных мазевых основ и жидкостей (масла, деготь, нафталанская нефть, винилин и др.), а также лекарственных веществ, прописываемых в мазях. Экспериментально доказана совместимость МЦ с анестезином, бензойной и салициловой кислотами, фенилсалицилатом и другими веществами.

Имеется сообщение [79] о взаимодействии дикаина сульфата с раствором МЦ, которое приводит к снижению пенетрации их тканями.

При изучении взаимодействия между ионными лекарственными веществами (дикаин, новокаин и др.) и неионными ПАВ (твин-80) было найдено, что степень существующего взаимодействия оказывает значительное влияние на стабильность и усвояемость ионных лекарственных веществ в лекарственных формах [80]. Ионы, которые имеют небольшую гидрофобную группу (новокаина гидрохлорид), мало взаимодействуют с твином-80.

На примере анестезина [50] изучено влияние натрия лаурилсульфата, аммония цетильтриметилбромид, эфира цетилового спирта и полиоксэтилена на скорость гидролиза эфиров. Установлено, что скорость гидролиза больше зависит от концентрации ПАВ, чем от длины их полиэтиленгликолевой цепи. Анионные и катионные ПАВ замедляют гидролиз гидрофобных эфиров (фениловый эфир салициловой кислоты). На основании изменения в спектрах поглощения, скорости реакции и солюбилизующего действия сделан вывод, что гидрофобные эфиры концентрируются в центре мицеллы и окружены углеводородными цепями ПАВ; степень гидролиза определяется природой ПАВ [81].

На процесс комплексообразования влияют не только свойства ПАВ (длина углеводородной цепи, величина критической концентрации мицеллообразования — ККМ, рН, солеобразующий катион), но и концентрация лекарственного вещества [82]. Результаты спектрофотометрического исследования процесса взаимодействия новокаина гидрохлорида с натрия лаурилсульфатом показали, что при концентрации новокаина гидрохлорида 0,16—0,8% происходит прогрессивное увеличение способности вещества связываться с ПАВ, но при увеличении до 3% новокаина гидрохлорида динамика процесса взаимодействия существенно не изменяется. При сочетании новокаина гидрохлорида с натрия лаурилсульфатом, полученных на основе полусинтетических триглицеридов (лабрафил), возможно образование комплексов и снижение их скорости диффузии в присутствии 5—10% натрия лаурилсульфата на 50—60% [83]. Новокаина гидрохлорид с ПВП не взаимодействует [63].

Взаимодействие барбитуровой кислоты и ее производных. При изучении взаимодействия 5,5-дизамещенных производных барбитуровой кислоты в водных растворах полиэтиленгликолевых стеаратов с различной длиной цепи [47] было найдено, что все вещества за исключением фенобарбитала мицеллярно растворялись. Растворимость их повышалась с увеличением гидрофильной цепи полисорбата. Образование нерастворимого комплекса с фенобарбиталом объясняется присутствием ароматического заместителя в молекуле. Барбитураты (фенобарбитал, барбитал и пентобарбитал) проявляют различное отношение к образованию комплексов с ПЭГ. Так, например, фенобарбитал активно взаимодействует с ПЭГ различного молекулярного веса с образованием нерастворимого комплекса. ПЭГ с низким молекулярным весом взаимодействует значительно слабее, чем высокомолекулярные. Барбитал и пентобарбитал не взаимодействуют с ПЭГ-400. Отрицательные результаты объясняются, очевидно, стереохимическими препятствиями, а также отсутствием в этих препаратах ароматического кольца, которое более легко поддается комплексообразованию [27].

Барбитуровая кислота и ее производные проявляют различную связывающую способность и с ПВМО [61]. Свободная барбитуровая кислота вступает с полимером в комплекс в результате енолизации (в положении 1 и 2), а фенобарбитал и барбитал, которые имеют по два заместителя в положении 5, не взаимодействуют. Отмечается, что чем больше проявляется алифатический характер двух заместителей в положении 5, тем меньше сродство барбитуратов к полимеру [84]. Однако, если концентрация фенобарбитала превышает его растворимость, то он взаимодействует с ПВМО, образуя нерастворимые комплексы. Сродство фенобарбитала к ПВМО значительно больше, чем к ПВП, что подтверждают данные, полученные ранее [62]. Фенобарбитал и барбитал взаимодействуют с кофеином [85] в соотношении 1:1 и 1:2.

При исследовании взаимодействия 6 производных барбитуровой кислоты и тиопентала с β -циклодекстрином [86] методом растворимости найдено, что между всеми веществами и полимером образуются комплексы. Барбитураты с циклическим заместителем в положении 5 имеют большую степень взаимодействия с β -циклодекстрином, чем производные барбитуровой кислоты с ациклическим заместителем. Тиопентал (2-тиобарбитуровая кислота) образует более устойчивые комплексы с полимером, чем пентобарбитал, имеющий такой же заместитель в положении 5.

Взаимодействие сульфаниламидов. Сульфаниламидные препараты (норсульфазол и сульфазин) могут образовывать комплекс с полярной макромолекулой ПВМО [61]. Взаимодействие с тиазоловым кольцом (норсульфазол) будет более сильным по сравнению с диазиновым ядром сульфазина, так как последнее обнаруживает меньшую способность воспринимать электроны. Экспериментально доказано существование молекулярного комплекса между норсульфазолом и ПВП [84].

Stawowezyk и соавт. [87] изучили несовместимость ряда лекарственных веществ с лаурилсульфатом. Авторы рекомендуют при разработке рецептур мазей и эмульсий проверять совместимость их компонентов с анионоактивными ПАВ. При сочетании норсульфазола с неионными ПАВ (твин-80) значительного взаимодействия не обнаружено [80]. Это, очевидно, объясняется наличием небольшой гидрофобной группы в лекарственном веществе.

О. И. Ряпосова и Б. В. Назаров [78] указывают на совместимость норсульфазола, стрептоцида и сульфадимезина с 5% водным раствором МЦ в мазях. Мази, содержащие сульфаниламиды и ПЭГ, обесцвечиваются, но активность их не снижается [88].

Взаимодействие антибиотиков. В. И. Богданова и Г. С. Башура [89] установили, что активность антибиотиков (левомицетин, синтомицин, хлортетрациклин и частично стрептомицин) по отношению к целому ряду микроорганизмов в присутствии ПЭГ значительно повышается. Активность бензилпенициллина в присутствии ПЭГ не увеличивалась, а в некоторых случаях (дизентерийные бактерии, кишечная палочка) даже снижалась. На инактивацию бензилпенициллина в мазевых основах, содержащих ПЭГ, указывали ряд авторов [88]. Присутствие твина-80 не влияет на действие сульфатов бензилпенициллина, стрептомицина и неомицина, ауреомицина, бацитрацина, окситетрациклина гидрохлорида и левомицетина против *Micococcus riogenes*, разновидности *aureus* [90]. В работе также показано, что на активность стрептомицина сульфата против *Mycobacterium tuberculosis* не влияет присутствие твина-80 [91]. В то же время другие исследователи [92] обнаружили, что в присутствии твина-80 активность стрептомицина сульфата по отношению к этим же видам микроорганизмов снижалась. Авторы других работ отмечали синергическое действие левомицетина и твина-80 [93], замедление гидролиза вещества или образование молекулярных комплексов между левомицетином и ПВП [62, 67]. Образование комплекса левомицетин — ПВП зависит от концентрации полимера и не зависит от концентрации лекарственного вещества и температуры [93]. В присутствии ПВП активность антибиотиков повышается [94].

При вискозиметрическом изучении водных гелей, содержащих 1—5% синтетических полимеров МЦ, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (натрий-КМЦ), обнаружено, что после добавления неомицина сульфата отчетливо изменяется кристаллическая структура геля и происходит образование нерастворимого комплекса [95]. При этом устойчивость системы значительно повышается, а в ряде случаев отмечается существенное продление бактерицидного действия неомицина сульфата. Взаимодействие тетрациклина гидрохлорида с неионогенными макромолекулами (МЦ, карбоксиметилцеллюлоза — КМЦ, поливиниловый спирт — ПВС) приводит к образованию аддуктов, которые придают антибиотику длительную стойкость [96].

При сочетании антибиотиков тетрациклинового ряда гидрохлориды тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина в мазях и эмульсиях в присутствии анионоактивных ПАВ (натрий лаурилсульфат) рекомендуется проверять на совместимость [87].

Стрептомицина сульфат активно взаимодействует с натрий-КМЦ, аравийской камедью, натрия альгинатом, бентонитом и другими вспомогательными веществами, в результате чего активность антибиотика значительно снижается [97]. Сила взаимодействия зависит от pH среды, наличия электролитов и концентрации антибиотика. Результаты бактериологических испытаний [98] показали, что катионные антибиотические вещества сильно инактивируются водными суспензиями бентонита, тогда как анионные и неионные вещества не инактивируются. Инактивация объясняется адсорбцией активных веществ на бентоните. В другой работе [99] сообщается о взаимодействии натриевой соли бензилпенициллина с дезоксихолевой кислотой полимерноподобной структуры. Образование комплексов повышает сопротивление бензилпенициллина к гидролитической активности пенициллиназы.

Взаимодействие гормонов. Имеется сообщение [100] о взаимодействии тестостерона с ПАВ, в частности о влиянии этого вещества на величину ККМ лаурилметиламмония бромида. Было высказано предположение, что в результате проведения подобных исследований удастся вычислить термодинамические параметры, управляющие таким взаимодействием. Обсуждается возможное действие стероидов на энтальпию и энтропию мицеллизации и мицеллярную структуру.

Результаты изучения растворимости тестостерона в водных растворах различных концентраций ПАВ ионного типа (калия лаурат, лаурилтриметиламмония бромид, гексадецилтриметиламмония бромид) с помощью дифракционной рефрактометрии [101] пока-

зали, что тестостерон оказывает влияние на мицеллярную структуру ПАВ, выражающееся в увеличении показателя преломления растворов. Это явление объясняется образованием мицеллярных комплексов между веществом и ПАВ за счет внутримолекулярного взаимодействия между соединениями. Экспериментально было доказано отсутствие комплексообразования между кортизоном и ПВП [67].

Hayton и соавт. [102—104] изучали образование комплексов преднизона и преднизолона с N,N-диметил-, N,N-диэтил-, N,N-ди-*n*-пропил-, и N,N-ди-*n*-бутилпропионамидом и влияние этих взаимодействий на всасывание у животных и через искусственный липоидный барьер. Взаимодействие стероид — пропионамид проявляется в большей мере в изопропилмиристе, чем в воде. Размер N-заместителя не оказывал видимого действия на взаимодействие в изопропилмиристе. Пропиламид повышал скорость переноса преднизона и преднизолона из водного раствора через искусственный липоидный барьер [102]. Диалкилпропионамиды усиливали всасывание преднизона и преднизолона через тонкую кишку крысы [103]. Пропиловые и бутиловые производные значительно ускоряли всасывание обоих стероидов; этиловые составы оказывали менее выраженное действие, в то время как метильные производные несущественно изменяли всасывание обоих стероидов. Ускоряющее действие амидов на всасывание зависит от их концентрации.

Взаимодействие алкалоидов и других азотсодержащих веществ. Cadorniga и Cuna [105] сообщили о взаимодействии катионных лекарственных веществ (хинина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид, брюцина сульфат, кодеина фосфат, стрихнина сульфат, а также дипазин и новокаин) с анионным ПАВ (натрия лаурилсульфат). Дипразин, аминазин взаимодействуют с неионными ПАВ (твин-80), в то время как ионные молекулы веществ, имеющие небольшую гидрофобную группу (эфедрина гидрохлорид, новокаин), не взаимодействуют с твином-80 [80]. Экспериментально доказано наличие взаимодействия бутадiona с протеинами [106] и отсутствие видимого взаимодействия между кофеином, теофилином с ПВП [67] и кофеина с крахмалом [68].

При исследовании действия неионных ПАВ на скорость гидролиза гоматропина гидробромида было найдено усиление стабильности вещества ПАВ в концентрации, превышающей ККМ, что вызвано мицеллярным взаимодействием [107]. Стабильность гоматропина гидробромида возрастает при растворении его в 3—15% растворах лаурилового эфира [23], полиоксиэтилена и твина-80 [60].

Взаимодействие других лекарственных веществ и красителей. Действие йода в водных растворах в присутствии высокополимеров не только сохраняется, но в некоторых случаях даже повышается, в то время как токсичность препарата резко снижается. Это открывает широкие возможности создания препаратов йода для энтерального и парентерального применения [108].

За истекшие полтора столетия изучению взаимодействия йода с крахмалом и другими высокополимерами посвящено большое число работ, в которых высказываются самые разнообразные точки зрения, начиная от признания химической связи и до полного отрицания какого бы то ни было взаимодействия. В 1934 г. С. В. Недзвецкий [109] высказал предположение, что соединение йода с крахмалом протекает в две фазы. Сначала присоединение протекает по обычному химическому типу, а затем идет адсорбционный процесс. В последние годы соединения типа йод — крахмал относят к соединениям включения, которые, по предположению Ф. Крамера [13], делают любую молекулу лекарственного вещества более реакционноспособной в силу своего пространственного строения. Подтверждением этому могут служить соединения йода с высокополимерами, в том числе и йод — поливинилпирролидан [110]. С помощью метода дифракции рентгеновых лучей [111, 112] было показано, что синяя окраска, наблюдаемая при взаимодействии йода с крахмалом, циклодекстринами, кумаринами и другими веществами, вызвана не нормальной диатомной формой йода, а расположением йода внутри каналов этих полимеров при образовании составов «с включениями». На основании адсорбционных спектров водного раствора соединения йод — ПВП высказано предположение о винтообразной модели комплекса [113].

Исследования взаимодействия йода и ПЭГ [114, 115] позволили определить соотношение комплексообразующих веществ (1 : 1) и доказать связь йода с кислородом сложного эфира ПЭГ $[(\text{CH}_2)_n\text{O} : \text{I}_2]$, что было подтверждено другими работами [116].

Все окрашенные комплексные соединения йода с крахмалом, амилопектином, ПВС и т. д. представляют несомненный теоретический интерес и имеют практическое значение как биологически активные вещества, обладающие антисептическими свойствами с широким спектром антимикробного, антивирусного и фунгицидного действия и тем или иным лечебным действием [108].

УФ-спектроскопическими измерениями при изучении взаимодействия 6 производных тиамин с сополимером стирола с малеиновым ангидридом [117] было показано образование связей донорно-акцепторного типа между ангидридной группой кислоты в высокополимере и пиридиновой группой в производных тиамин.

Взаимодействие такого лабильного лекарственного вещества, как витамин А, с циклодекстрином приводит к получению более стабильного продукта [71].

Имеются сообщения о совместимости 5% водного раствора МЦ с целым рядом лекарственных веществ, прописываемых в мазях (висмута нитрат основной, ксероформ, ртути амидохлорид, ртути окись желтая, сера, цинка окись и др.). С МЦ несовместимы резорцин, танин, йод и его растворы, известковая вода и раствор аммиака [75].

ПЭГ, МЦ, ПВС, ПВП совместимы с гиалуронидазой, следовательно, могут использоваться в смеси в лекарственных формах, что ведет к более быстрому высвобождению

из лекарственной формы и всасыванию таких препаратов, как антибиотики, сульфаниламиды, местноанестезирующие и т. д. [118].

В лекарствах, которые состоят из нерастворимых лекарственных веществ (фенобарбитал, анестезин, норсульфазол, бария сульфат) и макромолекулярных вспомогательных веществ (ПВП — 1%, ПЭГ-400 — 5%, твин-20 — 1%, твин-80 — 1%, натрия алгинат — 0,5%, МЦ — 0,1%, ПВС — 5%, натрий-КМЦ — 0,05%), наблюдали адсорбцию последних на твердых частицах вещества, а также взаимодействие компонентов (в зависимости от растворимости лекарственного вещества в воде). В этом случае происходит частичное растворение лекарственного вещества в мицеллах ПАВ, что изменяет поверхностно-активные свойства последних. Указанные явления могут влиять на устойчивость систем и биофармацевтические свойства лекарственных препаратов [119].

При изучении взаимодействия между ионизирующими красителями (конго красный, родамин 6G, эозин и др.) и ионогенными ПАВ (додецилпиридиний хлорид, додецилпиридиний бромид, натрия децил-, додецил- и тетрадецилсульфонат) в растворах установлено, что образующиеся комплексы краситель — ПАВ имеют сильно выраженные олеофильные свойства [120—122]. Кислые красители (метиловый оранжевый, *n*-гидроксизобензосульфонат натрия, оранжевый G) флокулируют при добавлении малых количеств катионного ПАВ-додецилпиридиний бромид. Получаемые флокуляты в отличие от исходных красителей растворимы в хлороформе. Избыток ПАВ вызывает дефлокуляцию. Аналогичные результаты получены и для основных красителей (акридиновый желтый, метиловый фиолетовый и др.) и катионного натрия ПАВ-додецилсульфоната [122].

Прибавление ПВП к раствору конго красного смещает точку изменения окраски на 2 единицы pH [123]. Методом равновесного диализа изучено взаимодействие конго красного и полимера. Предполагается, что комплексобразование идет благодаря возникновению водородной связи между аминогруппой красителя и карбонильной группой ПВП.

Изучено изменение абсорбционных спектров растворов конго красного при добавлении к ним твина-80 и цетилпиридиния хлорида при различных pH [124]. Для твина-80 максимум адсорбции наблюдается при длине волны 510 нм независимо от pH среды. Однако активной является только основная форма красителя, которая связывается с твином-80 своими аминогруппами. Для цетилпиридиния хлорида максимум адсорбции наблюдается при 460 нм. Образующийся продукт полностью выпадает в осадок. Предполагают, что в этом случае краситель с катионным ПАВ связывается своими сульфогруппами.

Сообщается, что раствор конго красного несовместим с МЦ и вызывает ее желатинизацию. Метиловый синий, эозин не проявляют видимого взаимодействия с МЦ. Этакридина лактат несовместим с натрия лаурилсульфатом [87], а метиловый оранжевый — с твином-80 [80].

Таким образом, при использовании вспомогательных материалов в процессе изготовления лекарств в каждом отдельном случае требуется учитывать не только их влияние на технологические свойства лекарственной формы, но и возможные изменения ее терапевтического действия [1].

Как видно из настоящего обзора, изучение взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ очень важно для практической фармации. В настоящее время по этому вопросу проводятся широкие экспериментальные исследования. Указанные процессы взаимодействия могут широко использоваться для повышения растворимости лекарственных средств, стабилизации лабильных веществ, они влияют на вид лекарственной формы и фармакологическое действие препаратов, а иногда — на биохимические процессы, при помощи которых они действуют.

В заключение следует отметить, что в наших познаниях процессов взаимодействия, которые имеют место в лекарствах, все еще много неясного. Применение ПАВ и других вспомогательных веществ требует тщательного изучения и критической оценки при выборе их в производстве лекарств.

ЛИТЕРАТУРА 1. Сенов П. Л., Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Фармация, 1971, № 2, с. 3.— 2. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П. и др. Фармацевтич. ж., 1972, № 3, с. 18.— 3. Башура Г. С.; Лабунский Э. В., Цагарейшвили Г. В. Сообщ. АН Грузинск. ССР, 1967, т. 48, № 1, с. 91.— 4. Перцев И. М., Башура Г. С., Муравйов И. О. и др. Фармацевтич. ж., 1972, № 2, с. 5.— 5. Маравьев И. А. Технология лекарств. М., 1971, с. 556.— 6. Пивненко Г. П. Аптечная технология ліків. Київ, 1962, с. 363.— 7. Благовидова Ю. А. Несовместимые и нерациональные прописи. М., 1962.— 8. Затруднительные случаи приготовления лекарств. Под ред. О. И. Беловой. М., 1970.— 9. Сало В. М. Фармацевтические несовместимости. М., 1965.— 10. Карпенко Г. А., Туркевич Н. М. Антагонизм лекарственных веществ и их несовместимые сочетания. Киев, 1958.— 11. Вайсман Г. А., Прокопович Н. Н. Несовместимые сочетания ингредиентов в лекарственных формах. Киев, 1963.— 12. Гурвич З. Г. Нерациональные и затруднительные рецепты. М., 1960.— 13. Крамер Ф. Соединения включения. М., 1958.— 14. Нейман Р. Э. и др. Практикум по коллоидной химии латексов и поверхностно-активных веществ. М., 1971, с. 109.— 15. Грицков И. А., Панич Р. М., Воюцкий С. С. Успехи химии, 1965, т. 34, с. 1990.— 16. Becher P., J. colloid Sci., 1961, v. 16, p. 49.— 17. Schick M. J. et al. J. phys. Chem., 1962, v. 66, p. 1326.— 18. Hoeve C. A. J., Benson G. C., Ibid., 1957, v. 61, p. 1149.— 19. Gorkill Y. M., Ibid., 1963, v. 67, p. 4.— 20. Eide-Jürgensen G., Speiser P.,

Pharm. Acta. Helv., 1967, v. 42, p. 385.— 21. Глинка Н. Л. Общая химия. М., 1956, с. 216.— 22. Батуев М. И. Успехи химии, 1941, т. 10, с. 416.— 23. Масленкова Г. Л. Коллоидн. ж., 1961, т. 23, с. 615.— 24. Жонэн Р. Успехи химии, 1959, т. 28, с. 605.— 25. Mulliken R. S., J. chem. Phys., 1951, v. 19, p. 514.— 26. Higuchi T., Kuramoto R., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1954, v. 43, p. 349.— 27. Higuchi T., Lach J. L., Ibid., p. 465.— 28. Evans W. P., J. Pharm. (Lond.), 1964, v. 16, p. 323.— 29. Kostenbauder H. B., Develop. industr. Microbiol., 1962, v. 3, p. 286.— 30. Martin A. N., Physical Pharmacy. Philadelphia, 1960 (Цит. No 20).— 31. Allawala N. A., Riegelman S., J. pharm. Sci., 1953, v. 42, p. 267.— 32. Patel N. K., Kostenbauder H. B., Ibid., 1958, v. 47, p. 289.— 33. Pisano F. D., Kostenbauder H. B., Ibid., 1959, v. 48, p. 310.— 34. Bean H. S., Berry H., J. Pharm. (Lond.), 1950, v. 2, p. 484.— 35. Idem. Ibid., 1951, v. 3, p. 639.— 36. Дашевская Б. И. и др. Фармация, 1970, No 6, с. 26.— 37. Elworthy P. H., Lipscomb F. J., J. Pharm. (Lond.), 1968, v. 20, p. 923.— 38. Глузман М. Х., Дашевская Б. И. Мед. пром. СССР, 1962, No 3, с. 15.— 39. Kuttel D., Pharm. Zentralh., 1963, No 3, S. 114.— 40. Regdon-Kiss E., Pharmazie, 1963, No 11, S. 755.— 41. Swaybrick J., J. pharm. Sci., 1965, v. 9, p. 122.— 42. Kern C. J., Antoshkiw T., Industr. Eng. Chem., 1950, v. 42, p. 709.— 43. Глузман М. Х., Чистякова Л. Н. и др. Фармация, 1968, № 4, с. 11.— 44. Ekwall P., Acta chem. scand., 1953, Bd 7, S. 347.— 45. Гусяков В. П., Лихольот Н. М. Фармацевтич. ж., 1960, № 3, с. 21.— 46. Гусяков В. П., Лихольот Н. М., Кутна I. М. Там же, 1967, № 3, с. 34.— 47. Gonda M. W. et al. J. Pharm. Sci., 1970, v. 59, p. 1402.— 48. Mitchell A. G., J. Pharm. (Lond.), 1963, v. 15, p. 761.— 49. Idem. Ibid., 1964, v. 16, p. 43.— 50. Riegelman S., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1960, v. 49, p. 339.— 51. Carless E., Mitchell A. G., J. Pharm. (Lond.), 1962, v. 14, p. 62.— 52. Mitchell A. G., Wan L. G. C., J. pharm. Sci., 1965, v. 54, p. 699.— 53. Dablis N. A. et al. Pharmazie, 1968, Bd 23, S. 491.— 54. Mitchell A. G., Broadhead J. F., J. pharm. Sci., 1967, v. 56, p. 1261.— 55. Murthy K. S., Rippie E. G., Ibid., p. 1026.— 56. Blaug S. M., Wesolowski J. W., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1959, v. 48, p. 691.— 57. Carless J. E., Mitchell A. J., J. Pharm. (Lond.), 1962, v. 14, p. 46.— 58. Nogami H. et al. Chem. pharm. Bull. (Tokyo), 1962, v. 10, p. 503.— 59. Mitchell A. G., J. Pharm. (Lond.), 1962, v. 14, p. 172.— 60. Hamid I. A., Parrott E. L., J. pharm. Sci., 1971, v. 60, p. 901.— 61. Blaug S. M., Rich A. G., Ibid., 1965, v. 54, p. 30.— 62. Higuchi T., Kuramoto R., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1954, v. 43, p. 398.— 63. Lang Rainer. Prap. Pharm., 1969, Bd 5, S. 209; 212.— 64. Wan Lucy S., J. pharm. Sci., 1971, v. 60, p. 939.— 65. Levy G., Reuning R. H., Ibid., 1964, v. 53, p. 1471.— 66. Wan L. S. C., Ibid., 1967, v. 56, p. 743.— 67. Higuchi T., Kuramoto R., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1954, v. 43, p. 393.— 68. Goudan M. W., Guth E. P., Ibid., 1965, v. 54, p. 298.— 69. Monsour Z. M., Guth E. P., Ibid., 1968, v. 57, p. 404.— 70. Cohen J., Lach J. L., Ibid., 1963, v. 52, p. 132.— 71. Lach J. L., Cohen J., Ibid., p. 137.— 72. Lach J. L., Chin T. F., Ibid., 1964, v. 53, p. 69.— 73. Idem. Ibid., p. 924.— 74. Schlenk H. et al. J. Am. chem. Soc., 1955, v. 74, p. 3587.— 75. Pauli W. A., Lach J. L., J. pharm. Sci., 1965, v. 54, p. 1745.— 76. Schlenk H., Sand D. M., J. Am. chem. Soc., 1961, v. 83, p. 2312.— 77. Lach J. L., Pauli W. A., J. pharm. Sci., 1966, v. 55, p. 32.— 78. Ряпосова О. И., Назаров Б. В. Фармация, 1970, No 4, с. 21.— 79. Swan K. S., Arch. Ophthalm., 1945, Bd 33, S. 378.— 80. Hurwitz A. et al. J. pharm. Sci., 1963, v. 52, p. 895.— 81. Ullmann E., Thorma K., Rombach R., Arch. (Weinheim), 1968, Bd 301, S. 363.— 82. Cuna B. et al. J. pharm. Sci., 1969, v. 24, p. 379.— 83. Vila Jose L., Cadorniga R., Bull. Techn. Gattefosse SFGA, 1964, v. 56, p. 59.— 84. Wolfson B. B., Banker G. S., J. pharm. Sci., 1965, v. 54, p. 195.— 85. Higuchi T., Lach J. L., J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1954, v. 43, p. 349.— 86. Koizuti Kyoko et al. Ja Kugaku Zasshi. (J. pharm. Soc. Jap.), 1972, v. 92, p. 32.— 87. Stawowczyk A., Krowczynski L., Fara J., Farm. pol., 1971, т. 27, с. 399.— 88. Neuwald F., Adams K., Dtsch. Apoth.-Ztg., 1954, Bd 94, S. 1258.— 89. Богданова В. И., Башура Г. С. Авт. свид., 1967, No 194263. Бюлл. Изобретения, 1967, № 8, с. 69.— 90. Erladson L., Science, 1953, v. 118, p. 247.— 91. Bloch H., Suter E., Experientia, 1947, v. 3, p. 199.— 92. Forrest P., Hart I., Walker J., Nature, 1947, v. 160, p. 94.— 93. Kassem M. A., El-Nimr A. E. M., Sci. pharm. (Wein), 1970, Bd 38, S. 150.— 94. Sperandio G. Y., Drug Stand., 1955, v. 23, p. 96.— 95. Allen H., J. pharm. Sci., 1971, v. 60, p. 1343.— 96. Ionescu-Stoian et al. Farmacia (Buc.), 1970, v. 18, 713.— 97. el-Nakeeb M. A. et al. J. pharm. Sci. of the UAR, 1969, No 2, p. 245.— 98. Mulliken R. S., J. chem. Phys., 1951, v. 19, p. 514.— 99. Alhaïque F. et al., J. pharm. Sci., 1967, v. 56, p. 1555.— 100. Choulis N. H., Rhodes C. T., Canad. J. pharm. Sci., 1970, v. 5, p. 83.— 101. Choulis N. H., Ibid., p. 59.— 102. Hayton W. L., Guttman D. E., Levy G., J. pharm. Sci., 1972, v. 61, p. 356.— 103. Hayton W. L., Levy G., Ibid., p. 362.— 104. Idem. Ibid., p. 367.— 105. Cadorniga R., Cuna B., An. Real. Acad. Farm. (Madrid), 1967, v. 33, p. 3.— 106. Mizushima Y., Kobayashi M., J. Pharm. (Lond.), 1968, v. 20, p. 169.— 107. Sheth P. B., Parrott E. L., J. pharm. Sci., 1967, v. 56, p. 983.— 108. Мо х-

нач В. О. Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства. М.—Л., 1962.— 109. Недзвецкий С. В. Изв. АН СССР, ОМОН, 1934, с. 1561.— 110. Мохнач В. О. и др. Микробиология, 1960, т. 29, с. 451.— 111. Крамер F., Ber. Dtsch. chem. ges., 1951, Bd 84, S. 851.— 112. Idem. Ibid., 1953, Bd 86, S. 1576.— 113. Oster G., Immergut E. H., J. Am. chem. Soc., 1954, v. 76, p. 1393.— 114. Hiskey C. F., Cantwell F. F., J. pharm. Sci., 1966, v. 55, p. 166.— 115. Milliken J. H., Glascock B. H., J. Am. chem. Soc., 1950, v. 72, p. 600.— 116. Greenwood C. T., Rossotti H., J. Polymer Sci., 1958, v. 27, p. 481.— 117. Кадзухиро С. и др. Jakugaku Zasshi pharm. Soc. Jap., 1969, v. 83, p. 1587; Реф. ж. химия, 1970, № 13H642.— 118. Ionescu-Stoian P. et al. Farmacia (Buc.), 1971, v. 19, p. 467.— 119. Sorin Leucuta. Idem., 1970, v. 18, p. 475.— 120. Kondo Tomotsu et al. J. chem. Soc. Jap. Pure. Chem.-Sect., 1956, v. 77, p. 1240.— 121. Kondo Tomotsu, Meguro Kenjiro, Bull. chem. Soc. Jap., 1959, v. 32, p. 267.— 122. Kondo Tomotsu et al. Ibid., 1959, v. 32, p. 857.— 123. Tsubomura Ichiro et al. J. spectroscop. Soc. Jap., 1957, v. 6, p. 10.— 124. Hayashi Makoto, Bull. chem. Soc. Jap., 1961, v. 34, p. 119.

Поступила 10/X 1972 г.