

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Орел Людмили Андріївни

«Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць

як носіїв біологічно активних сполук»,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

У дисертаційній роботі Л.А. Орел розглянуто питання одержання та дослідження властивостей циклодекстринвмісних полімерних матриць і вивчення кінетики вивільнення біологічно активних сполук із цих матриць.

Актуальність теми

Нині в усьому світі надзвичайно загострилася проблема сировинної бази для хімічного синтезу. Нафтові джерела стають дедалі менш доступними в силу зрозумілих політичних та економічних причин. Друге наболіле питання – невпинне посилення екологічного тиску. Частково вирішити ці проблеми може створення матеріалів різноманітного призначення, зокрема полімерів і полімерних композитів, на основі природновідновлюваних реакційноздатних сполук. Вони мають практично невичерпний ресурс поповнення і здатність до біодеструкції, і це може зменшити забруднення довкілля.

Серед продуктів, які можна одержати із природновідновлюваної сировини (крохмалю), особливе місце посідають циклодекстрини (ЦД). Завдяки своїй унікальній будові вони можуть утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами і біологічно-активними сполуками. Використовуючи хімічну модифікацію циклодекстринів їх можна у подальшому кополімеризувати із різними мономерами, і у такий спосіб формувати полімери й полімерні матриці з потрібними і прогнозованими функціональними властивостями, зокрема із регульованою швидкістю

сорбції та десорбції молекул-“гостей” (лікарських препаратів). Тож зрозуміло, що обрана тема дисертації є вельми актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Представлена дисертаційна робота є складовою частиною систематичних фундаментальних досліджень, які виконуються у відділі модифікації полімерів у відповідності до планів науково-дослідних робіт ІХВС НАН України, зокрема „Створення наноструктурованих поліфункціональних гібридних полімерів з використанням методів супрамолекулярного структуроутворення та дослідження їх фізико-хімічних властивостей” (2010–2014 рр.), № державної реєстрації 0110U006073; науково-дослідної роботи „Розвиток знань про деградабельні та інші полімерні системи на основі модифікованих природовідновлювальних сполук” (2014–2017 рр.), № державної реєстрації 0113U007941.

Наукова новизна дисертаційної роботи

Наукова новизна дисертаційної роботи Л.А. Орел полягає у вдосконаленні регулювання швидкості й часу вивільнення лікарських препаратів, інкорпорованих до складу композицій та гелів на основі поліакриламідів, які наразі використовуються в медицині.

Вперше синтезовано низку полімерних циклодекстринвмісних матриць, інкапсульовано до них лікарські препарати й ретельно вивчено кінетику десорбції ліків зі складу матриць, а також встановлено чинники впливу на швидкість десорбції.

Показано доцільність введення модифікованих (функціоналізованих) циклодекстринів або циклодекстринвмісних псевдоротаксанів до поліакриламідних матриць для пролонгованого вивільнення лікарських препаратів, що вирішує проблему неконтрольованої міграції ковалентно незв'язаних сполук, зокрема нативних циклодекстринів, з цих матриць. Наразі, такий тип полімерних матриць у літературі ще не описаний.

Уперше на основі акриламідів та метилен-біс-акриламідів та похідних β -ЦД (β -ЦД-сукцинату, β -ЦД-малеїнату, β -ЦД-метакрилату) методом

термоініційованої радикальної кополімеризації синтезовано ряд полімерних матриць і досліджено кінетику вивільнення з них метопрололу сукцинату, лоратадину й диклофенаку натрію.

Уперше синтезовано псевдоротаксани на основі β -ЦД й поліоксипропілендиметакрилату, які в подальшому було використано для одержання полімерних матриць на основі акриламідом (шляхом їх кополімеризації з акриламідом) за різного вмісту в них псевдоротаксану та досліджено кінетику вивільнення метопрололу сукцинату й лоратадину з таких матриць.

На мою думку наукова новизна отриманих результатів не викликає сумніву.

Практичне значення представленої роботи

Синтезовані полімерні матриці на основі циклодекстринів мають перспективи для застосування у фармакології як носії біологічно активних сполук з метою їх пролонгованого вивільнення. Практичне використання синтезованих у роботі матеріалів є вельми перспективним.

Достовірність одержаних результатів

Висновки, зроблені на основі аналізу результатів дослідження, ґрунтуються на значному експериментальному матеріалі, який одержано з використанням сучасних хімічних і фізико-хімічних методах дослідження. Зокрема для ідентифікації похідних β -ЦД використовували методи ІЧ-спектроскопії, ^1H ЯМР-спектроскопії та потенціометричне титрування.

Будову псевдоротаксану підтверджували методами ІЧ-спектроскопії, ^1H ЯМР-спектроскопії. Структуру досліджували методами рентгенографії та піролітичної мас-спектрометрії. Теплофізичні характеристики визначали методами диференціальної сканувальної калориметрії та термогравіметричного аналізу.

Будову синтезованих полімерних матриць підтверджували методами ІЧ-спектроскопії. Структуру матриць вивчали методами рентгенографії та піролітичної мас-спектрометрії. Теплофізичні характеристики визначали

методами диференціальної сканувальної калориметрії та термогравіметричного аналізу.

Кінетику вивільнення лікарських препаратів з полімерних матриць досліджували методом УФ-спектроскопії.

Результати дисертаційної роботи були представлені на численних українських і міжнародних конференціях, а також достатньою мірою висвітлені у наукових публікаціях, зокрема в журналах, які входять до наукометричних баз даних.

Структура дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаної літератури. Зміст роботи викладений на 165 сторінках друкованого тексту, містить 12 таблиць і 55 рисунків. Список використаних джерел налічує 202 посилання.

Перший розділ традиційно присвячено літературному пошукові. Наведено останні дані щодо синтезу й дослідження властивостей полімерів для біологічного застосування. Такі універсальні біосумісні полімерні матеріали надзвичайно перспективні для розробки систем вивільнення лікарських препаратів. У цьому ж розділі наведено перелік препаратів, які можна застосовувати для лікування захворювань способом спрямованого транспорту ліків і порівняно здатність до цього різних полімерів природного походження. Автор також описує переваги такого способу для ослаблення токсичних проявів, зниження ферментативної та хімічної деградації, зменшення терапевтичної дози препаратів.

Серед медиків, біологів, хіміків постійно зростає як теоретичний, так і практичний інтерес до контрольованого вивільнення препаратів з лікарських форм, оскільки це має вирішальне значення в реалізації терапевтичної ефективності ліків. Швидкість десорбції з полімерних мікрочастинок може бути збільшена або зменшена за наявності циклодекстринів (ЦД).

У **другому розділі** дисертаційної роботи описано основні методики проведення синтезів і аналізів, які використовувалися в дослідженні.

Третій розділ присвячено вивченню впливу ЦД та його похідних на кінетику вивільнення лікарських препаратів.

У цьому розділі наведено схеми синтезу похідних β -циклодекстрину за участю малеїнового, метакрилового та янтарного ангідридів. Хімічну будову продуктів вивчали методами ІЧ та ЯМР-спектроскопії, аналітично встановили ступінь заміщення ОН-груп у похідних β -ЦД. На основі отриманих похідних з акриламідом чи поліетиленгліколем синтезовано полімерні матриці для інкапсуляції лікарських препаратів, вивчено їх структуру методами ширококутового й малокутового рентгенівського аналізу. Автор наводить фактори, від яких залежить кінетика десорбції препаратів: ступінь зшивання полімеру, кислотність середовища, вплив електричного поля. Щодо останнього чинника – показано, що, скажімо, лікарський препарат метопролол сукцинат вивільняється значно повільніше зі зразків, сформованих під дією постійного електричного поля. При цьому важливу роль відіграє орієнтація зразка в процесі його формування відносно силових ліній поля.

У четвертому розділі дисертації міститься інформація щодо вельми цікавого класу супрамолекулярних сполук. Ротаксани і псевдоротаксани – комплекси, що складаються з циклічних молекул, нанизаних на лінійні молекули, – наразі широко використовують для виробництва пристроїв накопичення і зберігання інформації, для регульованих молекулярних перемикачів, іон-селективних сенсорів і мембран, а також як носіїв лікарських препаратів. Автор наводить результати досліджень із синтезу та вивчення властивостей β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану. Тож, без сумніву, створення й дослідження структури β -ЦД-вмісного псевдоротаксану, який надалі може бути застосований при вивченні пролонгованого вивільнення лікарських препаратів, є актуальним та перспективним напрямом.

У дисертаційній роботі наведено схему синтезу та результати дослідження хімічної будови і властивостей β -ЦД-вмісного псевдоротаксану,

а також полімерів на основі акриламідів й метилен-біс-акриламідів з різним вмістом псевдоротагану (від 5 до 20 мас.%). Показано, що залежно від кількості псевдоротагану в матрицях вони здатні майже втричі уповільнювати десорбцію ліків.

П'ятий розділ дисертаційної роботи висвітлює результати дослідження полімерів на основі альгінату натрію, β -циклодекстрину та його похідних з інкапсульованими лікарськими препаратами. Наведено схеми синтезу й дані щодо будови і властивостей отриманих сполук. На підставі аналізу ІЧ-спектрів доведено інкорпорування метопрололу сукцинату і кверцетину в досліджувані альгінатні матриці. Показано, що введення різних похідних циклодекстрину дає змогу регулювати вивільнення препаратів залежно від ступеня впорядкованості структури матриці.

Висновки

За сукупністю отриманих результатів автор робить висновки про те, що використання β -циклодекстринових похідних для формування полімерних матриць є перспективним з погляду регулювання кінетики десорбції лікарських препаратів.

Є деякі зауваження стосовно змісту й оформлення дисертації та автореферату:

1. Як можна пояснити особливості десорбції лоратадину (рис.3.8, крива 3), а саме що після 250 хв крива виходить на плато, десорбція не відбувається далі на відміну від інших?
2. Чим обґрунтований вибір саме цих лікарських препаратів для досліджень?
3. Чим обумовлене використання триетиламіну при ацилюванні сполук ангідридами?
4. Як можна пояснити, що при додаванні 5% ПР десорбція лоратадину прискорюється у 2-3 рази (рис.4.16), а 10% - уповільнюється у 2-3 рази?

5. На рис.3.19 наведено криві десорбції ЛП різними полімерними композиціями, було б коректніше навести і порівняти також десорбцію з β -ЦД.
6. На рис.4.4 у спектрі ЯМР не ідентифіковані протони метакрилатних груп $\text{CH}_2=$ і не розшифровані сигнали в області 3,2-3,5 м.ч. (спектр 1).
7. С.7 автореферату: «При порівнянні рентгенівських дифрактограм ПР, синтезованого на основі β -ЦД і ПОПДМ (мольне співвідношення 3:1), з механічною сумішшю β -ЦД і ПОПДМ у такому самому співвідношенні (рис. 16), встановлено, що частково кристалічна структура ПР зовсім інша, ніж частково кристалічна структура механічної суміші β -ЦД і ПОПДМ. Якщо відносний рівень кристалічності механічної суміші β -ЦД і ПОПДМ, як і вихідного β -ЦД, становить близько 85%, то ПР – приблизно 55%». Як автор пояснює причину зменшення ступеня кристалічності циклодекстрину при синтезі (який відбувається у цілком м'яких умовах)? Така аморфізація структури шкодить матрицям чи йде їм на користь (із погляду технологічності формування і специфіки застосування)?

Зауваження, які було зроблено по ходу розгляду дисертації, не мають кваліфікаційного характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України.

Дисертаційна робота на тему «Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук» має закінчений характер, достовірність наведених даних визначається ретельністю виконання і використанням сучасних фізичних методів дослідження, а також теоретичних підходів. Розроблені автором

наукові положення обґрунтовано.

Дисертаційна робота відповідає спеціальності 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Публікації і автореферат об'єктивно і в достатній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Орел Людмили Андріївни на тему «Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук» за актуальністю теми та обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів» (пп. 11, 12, 13), затвердженим постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а її автор, Орел Людмила Андріївна, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук.

Офіційний опонент –

Завідувач кафедри хімії високо-
молекулярних сполук Київського
національного університету імені
Тараса Шевченка,
д.х.н., професор

І.О. Савченко

І.О. Савченко



[Signature]