

ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОРЕЛ ЛЮДМИЛА АНДРІЇВНА

УДК 541.64:678.01:547.458:615.2

**ДИСЕРТАЦІЯ
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЦИКЛОДЕКСТРИНВМІСНИХ
ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЦЬ ЯК НОСІЇВ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ СПОЛУК**

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

Хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Л.А. Орел

Науковий керівник Рябов Сергій Володимирович, доктор хімічних наук,
професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Орел Л.А. Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 «Хімія високомолекулярних сполук». – Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена синтезу та дослідженню властивостей циклодекстринвмісних полімерних матриць та вивченню кінетики десорбції біологічно активних сполук з одержаних матриць.

Експериментальна робота була виконана в кілька етапів. На першому етапі роботи синтезовано функціоналізовані похідні β -циклодекстрину (β -ЦД). На основі β -ЦД та його похідних отримано полімерні матриці з акриламідом та метилен-біс-акриламідом (АА:МБАА), матриці з поліетиленгліколем (ПЕГ) та полімерні матриці з альгінатом натрію (Алг.-Na). На другому етапі роботи синтезовано β -циклодекстринвмісний псевдоротаксан (ПР), який надалі використовували для одержання полімерних матриць на основі АА:МБАА з різним його вмістом (5, 10, 20 мас. %).

Всі ці види полімерних матриць використовували для вивчення кінетики десорбції біологічно-активних сполук, а саме: метопрололу сукцинату (МТП), лоратадину (ЛР), диклофенаку натрію (ДКФ) та кверцетину (КВЦ), які мають різну хімічну структуру, проявляють різну фармакологічну дію, згідно якої їх вивільнення має бути пролонгованим.

На першому етапі експериментальної роботи було одержано похідні β -ЦД, а саме β -ЦД-малеїнат, β -ЦД-метакрилат та β -ЦД-сукцинат.

Хімічна будова отриманих сполук була доведена методами ^1H ЯМР та ІЧ-спектроскопії.

Так, у спектрах ^1H ЯМР одержаних похідних β -ЦД присутні сигнали протонів макроциклу циклодекстрину, а також сигнали протонів метакрилатних, малеїнатних та сукцинатних груп.

В ІЧ-спектрі синтезованих похідних β -ЦД спостерігаються смуги поглинання $\nu_{\text{C-O}}$ глюкозидного кільця і глюкозидного містка β -ЦД. Наявна смуга $\nu_{\text{C=O}}$ карбоксильної групи, та смуга поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ естерного фрагменту.

Було синтезовано полімерні матриці на основі акриламід, метилен-біс-акриламід та функціоналізованих похідних β -ЦД – (β -ЦД-(малеїнату)₅, β -ЦД-(метакрилату)₅, β -ЦД-(сукцинату)₅). Отримані сполуки охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектр синтезованого кополімеру АА:МБАА містить характеристичні смуги поглинання амідних груп. У синтезованому кополімері АА:МБАА з β -ЦД-(малеїнату)₅ в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання, що відповідають коливанням глюкозидного кільця і глюкозидного містка β -ЦД та смуга поглинання естерного фрагмента.

При проведенні аналізу ширококутових рентгенівських дифрактограм зразків вихідного поліакриламід та поліакриламід модифікованого β -ЦД-(сукцинату)₅ виявлено, що вони мають аморфну структуру.

Результати дослідження кінетики вивільнення лікарських препаратів (ДКФ та ЛР) з полімерних матриць на основі АА:МБАА показали, що десорбція лікарських препаратів відбувається інтенсивніше із зразків, які не містять у своєму складі похідних β -ЦД, тоді як при наявності в складі полімеру похідного β -ЦД вона сповільнюється, в середньому майже в 2 рази.

Синтезовано полімерні матриці на основі поліетиленгліколь(ди)метакрилату та β -ЦД-метакрилату. Будову матриць такого складу було підтверджено методом ІЧ-спектроскопії.

В ІЧ-спектрах полі-поліетиленглікольметакрилату (полі-ПЕГМ) і полі-поліетиленглікольдиметакрилату (полі-ПЕГДМ) спостерігаються смуги поглинання, які відносяться до C=O -груп естерного фрагмента. При полімеризації в ІЧ-спектрах кополімерів β -ЦД-(метакрилату)₅ з ненасиченими

похідними ПЕГ в обох випадках, окрім смуг естерного фрагмента полі-ПЕГМ і полі-ПЕГДМ, з'являється смуга поглинання, яку можна віднести до коливань С–О-груп глюкозидного кільця макроциклу β -ЦД.

Результати рентгеноструктурного аналізу показали, що зразки ПЕГДМ+ β -ЦД-(метакрилат)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(метакрилат)₅ мають аморфно-кристалічну структуру, тоді як зразки полі-ПЕГМ та полі-ПЕГДМ мають аморфну структуру, проте в їх об'ємі є області гетерогенності.

Отримані експериментальні результати десорбції ЛР та ДКФ свідчать про те, що при додаванні β -ЦД-(метакрилату)₅ до полімерної матриці десорбція препаратів уповільнюється, при цьому десорбція ЛР з такого типу матриць уповільнюється більше ніж у три рази, що є перспективним для розробки матриць такого виду.

У ході експериментальної роботи синтезовано псевдоротаксан на основі β -ЦД, як молекулу-«гостя» використано поліоксипропілендиметакрилат (ПОПДМ) за мольного співвідношення 3:1.

Для підтвердження будови одержаного β -циклодекстринвмісного ПР, ідентифікації його структури та теплофізичних характеристик було одержано (для порівняння) механічну суміш β -ЦД та ПОПДМ за мольного співвідношення 3:1.

Хімічну будову синтезованого ПР доведено методом ІЧ-спектроскопії та ¹Н ЯМР-спектроскопії.

В ІЧ-спектрі ПР наявні смуги поглинання, характерні як для β -ЦД, так і для ПОПДМ. Також спостерігається більший зсув смуг поглинання ОН-груп β -ЦД в ПР, ніж у механічної суміші β -ЦД і ПОПДМ та нативного β -ЦД, що можна пов'язати з утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків.

У спектрі ¹Н ЯМР ПР присутні сигнали протонів β -ЦД (σ для H₁) – 4,82 м.ч., сигнали протонів первинних ОН-груп – 4,44 м.ч. і сигнали протонів вторинних ОН-груп в 5,67-5,72 м.ч. Також є сигнали протонів СН₃-груп

метакрилату – 1,85 м.ч., CH_3 -груп поліоксипропіленового ланцюга у 1,02-1,03 м.ч. та 1,16 м.ч.

Методом рентгенографії було досліджено структуру ПР. При порівнянні рентгенівських дифрактограм ПР, з механічною сумішшю β -ЦД та ПОПДМ, встановлено, що частково кристалічна структура ПР зовсім інша, ніж частково кристалічна структура механічної суміші. Якщо відносний рівень кристалічності механічної суміші β -ЦД і ПОПДМ, як і вихідного β -ЦД, становить близько 85%, то ПР приблизно – 55%, що говорить про відмінність їх структури.

Методом піролітичної мас-спектрометрії було встановлено, що швидкість термодеструкції ПР менша, ніж у механічної суміші. Це може свідчити про більшу, порівняно з механічною сумішшю, стійкість ПР до впливу температури, що в свою чергу говорить про відмінність структурної організації ПР від зразка, одержаного механічним суміщенням компонентів.

Утворення ПР підтверджують і результати термогравіметричного аналізу. β -ЦД є кристалогідратом, де частина молекул води міститься у внутрішній порожнині β -ЦД, а інша частина – в просторі між макроциклами. Втрата ваги вихідного β -ЦД при $T = 80^\circ\text{C}$ пов'язана з виділенням води і становить близько 13 мас. %. Відомо, що при утворенні комплексу включення частина молекул води в порожнині β -ЦД заміщується молекулами-«гостями», тому для ПР втрата ваги становить лише 5 мас.%, тоді як для механічної суміші – 10 мас.%.

Одержаний псевдоротаксан надалі використовували для синтезу полімерних матриць на основі АА:МБАА з різним його вмістом (5, 10, 20 мас. %).

Отримані полімерні матриці було охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії.

У ІЧ-спектрі ПР спостерігаються смуги поглинання, характерні як для β -ЦД так і для ПОПДМ. У синтезованому кополімері АА:МБАА з ПР, вміст якого становить 20 мас. % в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання, що

відповідають коливанням ν_{C-O} глюкозидного кільця і глюкозидного містка макроциклу β -ЦД.

Дослідженням полімерних матриць методом рентгенографії встановлено, що при введенні в об'єм аморфної матриці 5 % мас. ПР вплив його незначний. Натомість при збільшенні вмісту ПР до 10 і 20% мас., внаслідок інтенсивної міжмолекулярної взаємодії між первинними гідроксильними групами ПР й амідними групами полімерної матриці, дифракційна картина стає зовсім відмінною від тієї, яку можна спостерігати на дифрактограмі вихідної полімерної матриці.

Результати мас-спектрометричного дослідження полімерних матриць підтверджують утворення зв'язків між молекулами ПР та ланцюгами поліакриламідів, що утворюються. При цьому зразок, який містить 10 мас. % ПР в матриці, по всім показникам є найбільш термостабільним. Тобто можна стверджувати, що вміст 10 мас. % ПР забезпечує оптимальну, щодо термостабільності структурну організацію полімерної матриці.

Під час дослідження кінетики десорбції було встановлено, що при додаванні до матриці на основі АА:МБАА 10 мас. % β -циклодекстринвмісного ПР десорбція МТП і ЛР істотно сповільнюється (для МТП майже в 1,5 рази, а для ЛР – в 2,5 рази). При подальшому збільшенні вмісту ПР швидкість десорбції МТП не змінюється, а ЛР збільшується. Такі дані дозволяють стверджувати, що матриці з 10 мас. % ПР можуть бути використані як перспективні системи носіїв лікарських препаратів.

Синтезовано полімерні матриць на основі Алг.-Na, β -ЦД та β -ЦД-сукцинату в якій шляхом інкапсуляції (безпосередньо при синтезі) вводили МТП та КВЦ.

На ІЧ-спектрах цих зразків зафіксовано смуги поглинання МТП та КВЦ, а також відповідні смуги для β -ЦД та β -ЦД-(сукцинату)₅, що може свідчити про їх інкорпорування в досліджувані альгінатні матриці.

Аналіз результатів мас-спектрометричного дослідження систем з інкапсульованим МТП показав, що матриця на основі Алг.-На є більш термостабільною, ніж матриця з імплементованим β -ЦД або β -ЦД-сукцинатом. Серед систем з інкапсульованим КВЦ більш стійкою в умовах проведення піролітичної мас-спектрометрії є матриця з доданим β -ЦД.

При вивченні кінетики вивільнення лікарських препаратів з такого виду матриць було встановлено, що при додаванні β -ЦД до Алг.-На вивільнення МТП та КВЦ уповільнюється відносно самого Алг.-На. Натомість при введенні β -ЦД-сукцинату до Алг.-На утворюється менш впорядкована структура матриці і вивільнення з неї, навпаки, прискорюється.

Ключові слова: β -циклодекстрин, функціоналізовані циклодекстрини, полімерні матриці, альгінат натрію, псевдоротаксан, кінетика десорбції, лікарські препарати, пролонговане вивільнення, модифікація.

Список публікацій здобувача

1. Орел Л.А. Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів: синтез і фізико-хімічні властивості / Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко // Полімерний журнал. – 2015. – Т. 37, № 4. – С. 330-340.

2. Орел Л.А. Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів / Л.А.Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В. Рябов // Полімерний журнал. – 2016. – Т. 38, № 1. – С. 76-80.

3. Орел Л.А. Дослідження структури, термо-механічних та сорбційних властивостей зшитого поліакриламід у сформованого під дією постійного електричного поля / Л.А. Орел, В.Л. Демченко, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, С.В.Рябов. // Полімерний журнал – 2016. – Т. 38, № 2. – С. 148-152.

4. Орел Л.А. Полімери природного походження як наноматриці для транспорту лікарських препаратів / Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко // Полімерний журнал – 2016. – Т. 38, № 3. – С. 185-191.

5. Орел Л.А. Кінетика вивільнення лікарських препаратів з полімерних матриць, що містять похідні β -циклодекстрину / Л.А. Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, О.А. Радченко, В.І. Штомпель, С.В. Рябов // Український хімічний журнал – 2016. – Т. 82, № 10. – С. 109-118.

6. Орел Л.А. Дослідження β -циклодекстринвмісного псевдоротакаку методом піролітичної мас-спектрометрії / Л.А. Орел, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В.Рябов // Полімерний журнал – 2017. – Т. 39, № 1. – С. 44-48.

7. Орел Л.А. Синтез та властивості β -циклодекстринвмісного псевдоротакасану / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.І. Штомпель, В.В. Бойко, С.В.Рябов // Український хімічний журнал – 2017. – Т. 83. – № 8. – С. 88-93.

8. Орел Л.А. Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць на основі зшитого поліакриламід у та β -циклодекстринвмісного псевдоротакасану / Л.А. Орел, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, О.А. Радченко, С.В. Рябов // Полімерний журнал – 2017. – Т. 39, № 2. – С. 95-100.

9. Орел Л.А. Синтез і властивості полімерних матриць на основі зшитого поліакриламід у та β -циклодекстринвмісного псевдоротакасану / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.І. Штомпель, С.В. Рябов // Питання хімії та хімічної технології – 2017. – № 5. – С. 3-10.

10. Орел Л.А. Полімерні матриці на основі альгінату натрію: синтез і кінетика вивільнення метопрололу / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.В. Бойко, С.В. Рябов // Питання хімії та хімічної технології – 2017. – № 6. – С. 32-38.

11. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I. β -cyclodextrin-containing polymer systems with controlled release of drugs // the 3rd CEEP Workshop on Polymer Science. –Romania, Iasi. 2015. – P. 187-190.

12. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I. Solubilization of poorly soluble drugs in the presence of cyclodextrin derivatives // International Scientific Congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnolog. – Lviv, 2015. – P 87.

13. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельніков С.І., Рябов С.В. Вплив ступеня зшивання циклодекстинвмісної полімерної матриці на десорбцію метопрололу // XV Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2015”. – Львів, 2015. – С. 137.

14. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельніков С.І., Рябов С.В. Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів // VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених “Хімія та сучасні технології”. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 144.

15. Орел Л.А., Демченко В.Л., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження кінетики вивільнення метопрололу із зшитого поліакриламід, сформованого під дією постійного електричного поля // Дев'ята українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення”. – Вінниця, 2016. – С.53.

16. Орел Л.А., Демченко В.Л., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження термо-механічних властивостей зшитого поліакриламід сформованого під дією постійного електричного поля // VIII Міжнародна науково-технічна конференція “Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості”. – Львів, 2016. – С.176.

17. Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Riabov S.V. Vinpocetine solubilization in the presence of cyclodextrin derivatives // 7-th International Conference “Physics of liquid matter: modern problems”. – Kyiv, 2016. – P. 85.

18. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Полімерні матриці з псевдоротахсанами на основі β -циклодекстрину як носії лікарських препаратів // Міжнародна науково-технічна конференція “Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів ТРМ-2016”. – Львів, 2016. – С. 58.

19. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження десорбції метопрололу з полімерних матриць на основі альгілату натрію // Міжнародна науково-практична конференція “Розвиток інноваційної діяльності в галузі технічних і фізико-математичних наук”. – Миколаїв, 2016. – С. 102-103.

20. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження кінетики десорбції кверцетину з полімерних матриць на основі альгілату натрію // V Наукова конференція “Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології”. – Київ, 2016. – С. 39.

21. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Штомпель В.І., Рябов С.В. Синтез та дослідження структури β -циклодекстринвмісного псевдоротахсану // VIII Відкрита українська конференція молодих вчених з високомолекулярних сполук. – Київ, 2016. – С. 29.

22. Orel L.A., Boyko V.V., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Riabov S.V. Investigation of polymer matrices based on cross-linked polyacrylamide and β -cyclodextrin-containing pseudorotaxane by pyrolysis mass spectrometry // IXth International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICTK-9). – Kyiv, 2017. – P. 289.

SUMMARY

Orel L. A. Synthesis and properties of cyclodextrin-containing polymer matrices as carriers of biologically active compounds.

Thesis for scientific degree of Candidate of science in speciality 02.00.06 – macromolecular chemistry. – Institute of Macromolecular Chemistry the NAS of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the synthesis and study the properties of cyclodextrin-containing polymer matrices and investigation of the desorption kinetics of biologically active compounds from the matrices obtained.

Experimental work was carried out in a several stages. At the first stage, functionalized derivatives of β -cyclodextrin (β -CD) are synthesized.

Then, polymer matrices involving sodium alginate (Alg.-Na), polyethylene glycol (PEG) and acrylamide:methylene-bis-acrylamide (AA:MBAA) correspondingly, and β -CD and its derivatives were obtained.

At the second stage, β -cyclodextrin-containing pseudorotaxane (PR) was prepared. Further, the PR was used to obtain polymer matrices based on AA:MBAA having different content of β -cyclodextrin-containing pseudorotaxane (5, 10, 20 % w., respectively).

In the following steps, all these polymer matrices were applied for studying the desorption kinetics of biologically active compounds being differed in a specific pharmacological effects and their chemical structures, namely: metoprolol succinate (MTP), loratadine (LR), diclofenac sodium (DKF) and quercetin (QVC). Regarding their pharmacological effects a prolonged release needs to be ensured for above substances.

So, firstly, a range of β -CD's derivatives like β -CD-(succinate)₅, β -CD-(maleinate)₅, β -CD-(methacrylate)₅ was obtained and their chemical structures were proven by ¹H NMR and FT-IR-spectroscopy. Thus, in the ¹H NMR spectra of the modified β -CD's there are signals of protons relating to the cyclodextrin

macrocycle, and protons of methacrylate, maleinate and succinate groups as well.

FT-IR spectrum of the above specimens depicts an absorption bands ν_{C-O} of glycosidic bridge and glycosidic ring of β -CD. The band ν_{C-O} of carboxyl group, and the absorption band $\nu_{C=O}$ of ester fragment are also available.

The polymer matrices based on acrylamide, methylene-bis-acrylamide and functionalized derivatives of β -CD – (β -CD-(maleinate)₅, β -CD-(methacrylate)₅, β -CD-(succinate)₅) were synthesized. The obtained compounds were investigated by FTIR-spectroscopy. The FT-IR spectrum of copolymer AA:MBAA (as model) contains characteristic absorption bands of amide groups. In turn, there are absorption bands corresponding to the fluctuations of the glucosidic ring and the glucosidic bridge of β -CD and the absorption band of the ester fragment for copolymer AA:MBAA synthesized with β -CD-(maleinate)₅.

While comparing of wide-angle X-ray diffractograms of the neat polyacrylamide and polyacrylamide modified by β -CD-(succinate)₅ it was found that they had an amorphous structure.

Studying of the drugs (DKF and LR) release kinetics from the polymer matrices based on AA:MBAA revealed that the desorption of drugs is more intense for samples which do not contain β -CD moieties, whereas in the presence of β -CD derivatives in the matrix, desorption slows down in approx. two times.

Polymer matrices based on modified PEG and β -CD-(methacrylate)₅ were synthesized and their chemical structure was confirmed by the FT-IR-spectroscopy. In the FT-IR spectrum of poly-(polyethylene glycol methacrylate) (poly-PEGM) and poly-(polyethylene glycol dimethacrylate) (poly-PEGDM) absorption bands belonging to the C=O groups of the ester fragment are observed.

After polymerization of β -CD-(methacrylate)₅ with unsaturated derivatives of PEG, besides the bands of the ester fragment poly-PEGM and poly-PEGDM, a absorption band of C–O groups of the glucosidic ring and glucosidic bridge of the macrocycle β -CD is also seen.

The results of the X-ray diffraction analysis showed that PEGDM+ β -CD-

(methacrylate)₅ and PEGM+ β -CD-(methacrylate)₅ have an amorphous-crystalline structure, whereas poly-PEGM and poly-PEGDM possess an amorphous structure, however, areas of heterogeneity could be fixed in their volume.

The results regarding the desorption of LR and DKF indicate that this process is slowing down, while β -CD-(methacrylate)₅ being incorporated into the polymer matrices. So, e.g., the desorption of LR is retarded by more than three times, which could be an impact for the development of such type of matrices.

Pseudorotaxane (PR) based on the β -CD and molecule-"guest" – polyoxypropylenedimethacrylate (POPDMA) at a molar ratio of 3:1 was synthesized. To confirm the structure of the β -cyclodextrin-containing PR and identification of its thermophysical characteristics the mechanical mixture β -CD with POPDM (for comparison) at a molar ratio of 3:1 was also obtained.

Chemical structure of the PR was proved by ¹H NMR and FT-IR-spectroscopy.

In the IR spectrum of PR the absorption bands are fixed, characterizing both for β -CD and POPDM. At the same time, the frequencies of hydroxyl valence vibrations (ν OH) of β -CD being incorporated in pseudorotaxane are shifted to 3364 cm⁻¹ (they are assigned to the neat β -CD, at the 3400 cm⁻¹ and to the β -CD mechanically mixed with POPDMA, at 3382 cm⁻¹). The shift of the ν OH peak may be a result of the intermolecular hydrogen bonds' formation involving the β -CD's hydroxyls.

The ¹H NMR spectrum of the synthesized pseudorotaxane shows the β -CD's proton signals (σ for H₁) – 4.82 ppm, signals of the primary OH groups – 4.44 ppm and protons signals of secondary OH groups at 5.67-5.72 ppm. Also, the proton signals for CH₃ groups of methacrylate – 1.85 ppm, CH₃ groups of polyoxypropylene fragment at 1.02-1.03 ppm and 1.16 ppm as well, are observed.

The structure of PR was investigated by X-ray analysis. While comparing the WAXS profiles of pseudorotaxane (β -CD and POPDMA, molar ratio 3:1) with mechanical mixture of β -CD and POPDMA (the same ratio), it is found out that pseudorotaxane's amorphous-crystalline structure is strongly different from that of β -CD and POPDMA mechanical mixture. The relative level of crystallinity for

mechanical mixture of β -CD-POPDMA and pure β -CD as well, is found out to be 85% approx., and for pseudorotaxane this value is equal to approx. 55%, indicating the difference in their structure.

The pyrolytic mass spectrometry method shows the rate of thermal destruction of PR is smaller than that for mechanical mixture. This may indicate to difference between the structural organization of PR and sample prepared by mechanical mixing of components.

The formation of PR was additionally confirmed by the thermogravimetric analysis. So, β -CD is considered to be a crystalline hydrate, where part of water molecules being located in the internal cavity of β -CD, and the other are placed between the cyclodextrin's macrocycles. Weight loss (13 % w. approx.) of the pure β -CD at $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ is associated with water release. The formation of the inclusion complexes is known to accompany with substitution of water molecules being in β -CD's cavity by other molecules-"guests", therefore the weight loss for pseudorotaxane is 5 % w. only, while for mechanical mixture it equals to 10 % w.

In the following experiments, the obtained PR was used for synthesis of the polymer matrices, involving AA:MBAA with different content of PR (5, 10 and 20 % w.).

These polymer matrices were characterized by IR spectroscopy. In the IR spectrum of the synthesized copolymer AA:MBAA with PR (its content 20 % w.) there are absorption bands corresponding to the fluctuation of the $\nu_{\text{C-O}}$ glycosidic ring and the glycosidic bridge of the macrocycle β -CD.

When analyzing polymer matrices' X-ray profiles, having content of PR 5 % w., it was found that influence of PR is insignificant. In turn, with an increase content of PR up to 10 and 20 % w., due to the intense intermolecular interaction between the primary hydroxyl groups of PR and amide groups of the polymer matrices, the diffraction pattern becomes completely different from that, relating to the initial polymer matrices.

The pyrolysis mass spectrometry results confirm the formation of bonds between the PR molecules and polyacrylamide chains. Herewith, a sample containing 10 % w. of PR in the matrices is the most thermal stable. That is, it can be argued that the content 10 % w. of PR provides optimal level of the thermal stability for the polymer matrices.

Investigation of the desorption kinetics demonstrates the effect of implementation of 10 % w. β -cyclodextrin-containing PR into matrices based on AA:MBAA, resulting in significant slow down of MTP and LR desorption (for MTP almost in 1.5 times, and for LR in 2.5 times).

Further increasing of the PR content in polymer matrix does not change the desorption rate for the MTP, but for LR this parameter is enhanced.

Such data allow us to assert that the matrices having 10 % w. of PR in their structure can be applied as promising systems for drugs carriers.

The polymer matrices based on Alginate-Na, β -CD and β -CD-(succinate)₅ were elaborated and then MTP and QVC being encapsulated (directly, during the synthesis) into them.

The FT-IR spectra of these samples demonstrate the absorption bands of MTP and QVC, as well as the corresponding bands for β -CD and β -CD-(succinate)₅, which may indicate their incorporation into the alginate matrices.

The mass-spectrometry study of these systems with encapsulated MTP showed that the matrices based on Alg.-Na is more thermally stable than those including β -CD or β -CD-(succinate)₅. Among the systems with encapsulated QVC the most stable in the process of pyrolysis is a matrix having β -CD.

The kinetics of drugs release from this type of matrices exhibits that adding of β -CD to Alg.-Na slows down the release of MTP and QVC, compared to starting Alg.-Na. However, the incorporation of β -CD-(succinate)₅ (due to the presence of carboxyl groups in its composition) to Alg.-Na forms a less ordered structure of the polymer matrix and drug release, on the contrary, is accelerated.

Key words: β -cyclodextrin, functionalized cyclodextrins, polymer matrices, sodium alginate, pseudorotaxane, desorption kinetics, drugs, prolonged release.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
1.1. Зшиті полімери й гелі для систем з контрольованим вивільненням лікарських препаратів.....	29
1.1.1. Полімери природного походження як наноматриці для транспорту лікарських препаратів.....	31
1.1.1.1. Полімолочна кислота.....	33
1.1.1.2. Полі-D,L-молочна-ко-гліколева кислота.....	34
1.1.1.3. Хітозан.....	35
1.1.1.4. Желатин.....	36
1.1.2. Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів.....	37
1.2. Лікарські препарати для завантаження в полімерні матриці.....	39
1.2.1. Механізм вивільнення лікарських препаратів із полімерних матриць.....	40
1.3. Методи дослідження комплексів «гість-хазяїн» на основі циклодекстринів.....	43
1.3.1. Дослідження комплексів включення в твердому стані.....	43
1.3.1.1. Термоаналітичні методи.....	43
1.3.1.2. Сканувальна електронна мікроскопія.....	44
1.3.1.3. Рентгеноструктурний аналіз.....	44
1.3.1.4. Інфрачервона спектроскопія.....	45
1.3.1.5. Тонкошарова хроматографія.....	46
1.3.2. Дослідження комплексів включення в розчині.....	47
1.3.2.1. Електрохімічні методи.....	47
1.3.2.2. Дослідження розчинності.....	48
1.3.2.3. Спектроскопічні методи.....	48

1.3.2.4. рН-потенціометричне титрування.....	51
1.3.2.5. Мікрокалориметрія.....	51
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Вихідні речовини.....	54
2.2. Методика синтезу похідних β -циклодекстрину для одержання полімерних матриць на їх основі.....	56
2.3. Методика синтезу зшитих полімерних матриць на основі акриламідів та похідних β -циклодекстрину.....	57
2.4. Методика синтезу зшитих полімерних матриць на основі поліетиленглікольметакрилату, поліетиленглікольдиметакрилату та похідних β -циклодекстрину.....	57
2.5. Методика синтезу поліоксипропілендиметакрилату.....	58
2.6. Методика синтезу β -циклодекстринвмісного псевдоротагану.....	58
2.7. Методика синтезу зшитих полімерів на основі акриламідів та β -циклодекстринвмісного псевдоротагану.....	58
2.8. Методика синтезу полімерних матриць на основі альгінату натрію, β -циклодекстрину та β -циклодекстрин-(сукцинату) ₅	59
2.9. Методика дослідження кінетики десорбції біологічно активних сполук....	59
2.10. Методика потенціометричного титрування.....	60
2.11. Фізико-хімічні методи дослідження синтезованих сполук.....	61
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ.....	64
3.1. Одержання і властивості похідних β -циклодекстрину на основі малеїнового, метакрилового та сукцинового ангідридів.....	65
3.1.1. Синтез похідних β -циклодекстрину на основі малеїнового, метакрилового та сукцинового ангідридів.....	65
3.1.2. Дослідження хімічної будови похідних β -циклодекстрину методом ІЧ-спектроскопії.....	65

3.1.3. Дослідження хімічної будови похідних β -циклодекстрину методом ^1H ЯМР-спектроскопії.....	66
3.1.4. Визначення середнього ступеня заміщення ОН-груп похідних β -циклодекстрину.....	68
3.2. Полімерні матриці на основі акриламідів та похідних β -циклодекстрину...	69
3.2.1. Синтез полімерних матриць на основі акриламідів та похідних β -циклодекстрину.....	69
3.2.2. Дослідження будови матриць методом ІЧ-спектроскопії.....	70
3.2.3. Вивчення структури одержаних матриць методом рентгенографії.....	71
3.2.4. Дослідження кінетики десорбції лоратадину, диклофенаку натрію та метопрололу сукцинату з полімерних матриць.....	76
3.2.5. Вивчення впливу різних факторів на кінетику вивільнення лікарських препаратів.....	77
3.2.5.1. Вплив ступеня зшивання полімерної матриці на десорбцію метопрололу сукцинату.....	77
3.2.5.2. Вплив середовища на кінетику вивільнення метопрололу сукцинату...	78
3.2.5.3. Вплив електричного поля на кінетику вивільнення метопрололу сукцинату.....	79
3.3. Полімерні матриці на основі поліетиленглікольметакрилату, поліетиленглікольдиметакрилату та β -циклодекстрин-(метакрилату) ₅	84
3.3.1. Синтез полімерних матриць на основі поліетиленгліколю та похідних β -циклодекстрину.....	84
3.3.2. Дослідження будови одержаних матриць методом ІЧ-спектроскопії.....	85
3.3.3. Вивчення структури одержаних матриць методом рентгенографії.....	85
3.3.4. Теплофізичні характеристики полімерних матриць.....	89
3.3.5. Кінетика вивільнення лоратадину та диклофенаку натрію.....	90
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЦЬ НА ОСНОВІ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНВМІСНОГО ПСЕВДОРОТАКСАНУ.....	93

4.1. Одержання та властивості β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	94
4.1.1. Синтез β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	94
4.1.2. Дослідження хімічної будови β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану методом ІЧ-спектроскопії.....	95
4.1.3. Дослідження хімічної будови β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану методом ^1H ЯМР-спектроскопії.....	96
4.1.4. Визначення структури псевдоротаксану методом рентгенографії.....	98
4.1.5. Мас-спектрометричне дослідження β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	98
4.1.6. Теплофізичні характеристики β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	104
4.2. Полімерні матриці на основі β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	106
4.2.1. Синтез полімерів на основі акриламід у та β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	106
4.2.2. Дослідження хімічної будови полімерних матриць методом ІЧ-спектроскопії.....	107
4.2.3. Вивчення впливу концентрації β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану на структуру полімерних матриць методом рентгеноструктурного аналізу.....	108
4.2.4. Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць на основі зшитого акриламід у та β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану.....	109
4.2.5. Теплофізичні характеристики матриць із різним вмістом псевдоротаксану.....	116
4.2.6. Дослідження впливу концентрації псевдоротаксану на кінетику вивільнення лоратадину та метопрололу сукцинату.....	117
РОЗДІЛ 5. ПОЛІМЕРНІ МАТРИЦІ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ ТА β -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ.....	120

5.1. Полімерні матриці на основі альгілату натрію з інкапсульованим метопрололом сукцинатом.....	122
5.1.1. Синтез альгілатних матриць з інкапсульованим метопрололом сукцинатом.....	122
5.1.2. Дослідження хімічної будови матриць методом ІЧ-спектроскопії.....	123
5.1.3. Мас-спектрометричне дослідження матриць на основі альгілату натрію та β -циклодекстрину з інкапсульованим метопрололом сукцинатом.....	124
5.1.4. Кінетика вивільнення метопрололу сукцинату.....	127
5.2. Полімерні матриці на основі альгілату натрію з інкапсульованим кверцетином.....	128
5.2.1. Синтез альгілатних матриць з інкапсульованим кверцетином.....	128
5.2.2. Дослідження хімічної будови матриць методом ІЧ-спектроскопії.....	129
5.2.3. Мас-спектрометричне дослідження матриць на основі альгілату натрію та β -циклодекстрину з інкапсульованим кверцетином.....	130
5.2.4. Кінетика вивільнення кверцетину.....	133
ВИСНОВКИ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	138
ДОДАТОК. Список опублікованих праць за темою дисертації.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

α -, β -, γ -ЦД – α -, β -, γ -циклодекстрин

АА – акриламід

Алг.-Na – альгінат натрію

АПС – амонію персульфат

ГП- β -ЦД – 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин

ДКФ – диклофенак натрію

ДМФА – диметилформамід

КВЦ – кверцетин

КВ – комплекс включення

ЛП – лікарські препарати

ЛР – лоратадин

МА – малеїновий ангідрид

МетА – метакриловий ангідрид

МБАА – метилен-біс-акриламід

МТП – метопролол сукцинат

ПАА – поліакриламід

ПЕГ – поліетиленгліколь

ПЕГМ – поліетиленглікольметакрилат

ПЕГДМ – поліетиленглікольдиметакрилат

ПОПГ – поліоксипропіленгліколь

ПОПДМ – поліоксипропілендиметакрилат

ПР – псевдоротаксан

СА – сукциновий ангідрид

ТЕА – триетиламін

ВСТУП

Модифікація полімерів, зокрема структурно-хімічна модифікація з використанням реакційноздатних сполук, є одним з ефективних методів регулювання їх структури та властивостей, а також створення полімерів і полімерних композитів з новими чи певними функціональними властивостями. Перспективним напрямом досліджень у хімії високомолекулярних сполук є розробка полімерів і функціональних матеріалів на основі циклодекстринів (ЦД), які є біодеградабельними, біосумісними, нешкідливими для організму сполуками, здатними до процесів адсорбції-десорбції молекул-«гостей». Завдяки комплексу таких властивостей їх можна використовувати як компоненти каталізаторів, сорбентів для видалення токсикантів із води. Вже достатньо тривалий період у науковій літературі багато уваги приділяється напряму, пов'язаному з вивченням здатності циклодекстринів, зокрема β -циклодекстрину (β -ЦД), утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами, наприклад з лікарськими препаратами, що дає змогу значно підвищити розчинність неполярних сполук у воді, посилити стабільність чутливих до дії світла й окиснення реагентів і поліпшити їх біодоступність. Кількість публікацій на цю тему щороку зростає.

Перспективним завданням є одержання лінійних, зшитих і ротаксанвмісних полімерних систем на основі поліакриламідів, який широко застосовується у медичній практиці, з хімічно прищепленими функціоналізованими циклодекстринами та комплексне дослідження їх структури та властивостей. Це дає змогу одержати нові полімерні матриці – носії біологічно активних сполук, здатні до регульованої десорбції молекул-«гостей» (наприклад лікарських препаратів). При цьому важливим є те, що посилюється пролонгований ефект дії таких поліакриламідних гідрогелів і не відбувається міграція (вимивання) циклодекстринів у процесі їх експлуатації.

Тому розробка нових ефективних супрамолекулярних систем, у яких полімерний носій, що містить циклодекстрин, і біологічно активна речовина утворюють комплекси із заданою фізіологічною активністю і регульованою фармакокінетикою, є актуальною проблемою.

Мета і завдання дослідження. *Метою роботи є синтез та дослідження властивостей β -циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук і вивчення їх здатності до десорбції (вивільнення) цих сполук у часі в різних середовищах.*

Поставлена мета зумовила вирішення таких *завдань*:

- синтезувати циклодекстринвмісні полімерні матриці на основі похідних β -ЦД – (β -ЦД-(сукцинату)₅, β -ЦД-(малеїнату)₅, β -ЦД-(метакрилату)₅), акриламід у та метилен-біс-акриламід у;
- синтезувати полімерні матриці на основі поліетиленглікольметакрилату, поліетиленглікольдиметакрилату та β -ЦД-(метакрилату)₅;
- синтезувати полімерні матриці на основі β -циклодекстринвмісного псевдоротагану, акриламід у та метилен-біс-акриламід у;
- синтезувати полімерні матриці на основі β -циклодекстрину, β -ЦД-(сукцинату)₅ та альгінату натрію;
- дослідити фізико-хімічні характеристики та особливості структурної організації отриманих полімерів;
- дослідити кінетику вивільнення лікарських препаратів із синтезованих полімерних матриць.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана 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.

Методи дослідження. Для ідентифікації похідних β -ЦД використовували методи ІЧ-спектроскопії, ^1H ЯМР-спектроскопії та потенціометричне титрування.

Будову псевдоротаксану і синтезованих полімерних матриць 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.

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

Наукова новизна одержаних результатів.

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

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.

Вперше на основі акриламідів, 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.

Вперше синтезовано полімерні матриці на основі полі-ПЕГМ, полі-ПЕГДМ і β -ЦД-метакрилату та досліджено кінетику десорбції з них лоратадину

та диклофенаку натрію.

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

Вперше одержано полімерні матриці на основі альгінату натрію, β -ЦД і β -ЦД-сукцинату, в які шляхом інкапсуляції (безпосередньо при синтезі) було введено метопролол сукцинат і кверцетин та досліджено їх десорбцію з матриць такого типу.

Практичне значення одержаних результатів. Синтезовані полімерні матриці на основі циклодекстринів мають перспективи для застосування у фармакології як носії біологічно активних сполук з метою їх пролонгованого вивільнення.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел, проведенні експериментів, обробці та трактуванні їх результатів, підготовці публікацій. У формулюванні мети роботи, координації досліджень брали участь керівник д.х.н., проф. Рябов С.В., к.х.н. Сінельников С.І. та к.х.н. Кобріна Л.В. У дослідженнях і аналізі експериментальних даних брали участь к.х.н. Кобріна Л.В. – ІЧ- та УФ-спектроскопія; к.т.н. Бойко В.В., пров. інж. Бортницький В.І. – піролітична мас-спектрометрія; д.х.н. Штомпель В.І. – рентгенографія; к.х.н. Давиденко В.В. – теплофізичні дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на українських і міжнародних конференціях: The 3rd CEEP Workshop on Polymer Science (Romania, Iasi, 23-26 September 2015); International Scientific Congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology” (Lviv, 29 September – 2 October 2015); XV Науковій конференції “Львівські хімічні читання – 2015” (Львів, 24-27 травня 2015 р.); VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих

вчених “Хімія та сучасні технології” (Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.); Дев’ятій українській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення” (Вінниця, 29-30 березня 2016 р.); VIII Міжнародній науково-технічній конференції “Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості” (Львів, 16-21 травня 2016 р.); 7-th International Conference “Physics of liquid matter: modern problems” (Kyiv, 27-30 May 2016); Міжнародній науково-технічній конференції “Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів ТРМ-2016” (Львів, 21-23 вересня 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції “Розвиток інноваційної діяльності в галузі технічних і фізико-математичних наук” (Миколаїв, 22-24 вересня 2016 р.); V Науковій конференції “Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології” (Київ, 1-2 грудня 2016 р.); VIII Відкритій українській конференції молодих вчених з високомолекулярних сполук (Київ, 20-21 жовтня 2016 р.); 9-th International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse ICTK-9 (ICTK-9) (Kyiv, 5-9 June 2017).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, що налічує 202 посилання, додатка. Загальний обсяг дисертації становить 165 сторінок, містить 12 таблиць та 55 рисунків.

У вступі сформульовано мету й завдання досліджень, обґрунтовано актуальність теми дисертації.

У першому розділі на основі літературних даних розглянуто зшиті полімери для систем із контрольованим вивільненням лікарських препаратів, механізми їх вивільнення та узагальнено методи дослідження комплексів типу «гість-хазяїн» на основі циклодекстринів.

У другому розділі наведено опис використаних реагентів, умови проведення синтезу, методики експериментальних досліджень.

Третій розділ присвячено одержанню похідних β -циклодекстину, полімерних матриць на основі акриламідів та метилен-біс-акриламідів та

матриць на основі поліетиленгліколю з β -циклодекстрином і отриманими похідними та дослідженню кінетики вивільнення метопрололу сукцинату, лоратадину й диклофенаку натрію з такого виду матриць.

Четвертий розділ присвячено одержанню β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану та полімерних матриць на основі акриламідів та метилен-біс-акриламідів з різним його вмістом, а також дослідженню впливу концентрації псевдоротаксану на кінетику вивільнення лоратадину й метопрололу сукцинату.

У п'ятому розділі відображено результати дослідження кінетики вивільнення метопрололу сукцинату та кверцетину з полімерних матриць на основі альгінату натрію, β -циклодекстрину та β -циклодекстрин-(сукцинату)₅.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Зшиті полімери й гелі для систем з контрольованим вивільненням лікарських препаратів

Полімерні гідрогелі являють собою гідрофільні зшиті макромолекулярні системи, здатні утримувати значну кількість води і при цьому зберігати властивості твердих тіл (стабільну форму, механічні модулі – характеристики матеріалу при деформаціях розтягу та зсуву). Гідрогелі, які містять полімерну сітку з контрольованим вмістом водної фази, можуть мати широкий діапазон розмірів частинок (від макро- до нано-) [1].

Розширення областей застосування полімерних гідрогелів висуває нові вимоги до їхніх властивостей. Виник попит на гідрогелі, які поряд із гідрофільними властивостями мають різні цільові характеристики: високу механічну міцність матеріалу в гідратованому стані, електропровідність, сумісність із біологічними тканинами, оптичну прозорість тощо, а також газопроникність, що зазвичай властива гідрофобним матеріалам (полісилоксанам і фторполімерам). Поєднання в одному матеріалі зазначених характеристик дає змогу створювати унікальні полімерні вироби, наприклад м'які контактні лінзи з високою киснепроникністю, носії нерозчинних у воді лікарських препаратів, сорбенти, здатні поглинати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, нові мембранні матеріали та інші об'єкти [2].

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 [3]. Гідрогелі набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем вивільнення лікарських препаратів у зв'язку з їхніми універсальністю, біосумісністю та задовільними в'язкопружними властивостями. Швидкість вивільнення з полімерних мікрочастинок може бути збільшена або зменшена за

нааявності циклодекстринів (ЦД) [4].

Віхтерле і Лім [5] на початку 1960-х рр. першими запровадили тип гідрофільного гелю для біологічного застосування. Численні пізніші дослідження було присвячено просуванню і розширенню потенціалу гідрогелів [6]. Деякі технології отримання гідрогелів нині успішно застосовуються у фармацевтичній та біомедичній галузях [7, 8]. За визначенням гідрогелі – це полімерні сітки з тривимірною конфігурацією, здатні вбирати велику кількість води або біологічних рідин [9]. Здатність до поглинання води пояснюється наявністю в полімері гідрофільних груп, таких як $-\text{OH}$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONH}_2-$ і $-\text{SO}_3\text{H}$, що утворюють структуру гідрогелю [10], і це дає змогу досягати різного ступеня гідратації (часом понад 90%) залежно від характеру водного середовища і складу полімеру [11, 12]. Гідрогелі, попри високу спорідненість з водою, набухають, але не розчиняються у водному середовищі внаслідок зшивання за участю ковалентних, водневих чи ван-дер-ваальсових зв'язків [13, 14].

Гідрогелі отримують на основі синтетичних полімерів (поліетиленгліколь, полімолочна та поліакрилова кислоти, полівініловий спирт та їх похідні), природних (пектин, декстрин, хітозан, колаген, желатин, агароза) чи їх комбінації [15]. Зрозуміло, що гідрогелі саме природного походження з огляду на їхню біосумісність і нетоксичність оптимально підходять для застосування в системах доставки лікарських засобів [16, 17]. Для отримання гідрогелів із заданими чітко визначеними фізико-хімічними параметрами та прогнозованим механізмом вивільнення препаратів потрібне знання методів синтезу полімерів, характеристик матеріалу, параметрів взаємодії, розпаду субстратів та кінетики вивільнення ліків.

Здатність до водопоглинання відіграє важливу роль у визначенні загальної характеристики полімерної сітки. Отже, гідрофільні гідрогелі з високим вмістом води мають величезні переваги порівняно з гідрофобними полімерними сітками [17]. Гідрогелі, особливо призначені для біомедичних

цілей, зокрема для доставки ліків, мають відповідати певним вимогам до біосумісності і біологічного розкладання. Ці вимоги зумовили необхідність розробки нових методів синтезу і способів зшивання для отримання потрібних продуктів [18]. Крім того, характеристики та перспективи застосування гідрогелів різної структури базуються не тільки на способах отримання, а й на мономерних, що використовуються для синтезу гідрогелевих полімерних сіток [19].

1.1.1. Полімери природного походження як наноматриці для транспорту лікарських препаратів

Розвиток науки й нанотехнологій створив широкі можливості для фармакології та медицини. З'явився новий напрям – транспорт медичних препаратів на полімерних носіях, що дає змогу спрямувати ліки в певний орган, локалізувати терапевтичну дію, значно зменшити дози та знизити ризик побічних ефектів. Доведено ефективність використання полімерних наноносіїв ліків у гематології, онкології, при лікуванні шкірних захворювань, гормональних розладів тощо [20]. Однак специфіка використання таких матеріалів створює деякі обмеження. Полімери, особливо призначені для біомедичних цілей, зокрема для транспорту ліків, повинні мати високу сумісність із біологічними тканинами і здатність до біодеструкції. Цим вимогам найкраще відповідають матеріали на основі природних полімерів – полімолочної кислоти, пектину, декстрину, хітозану, колагену, желатину, агарози та ін. Такі носії мають субклітинний розмір, стійкі властивості, забезпечують контрольований механізм вивільнення ліків і біосумісність із тканинами організму [21]. Вони стабільні в крові та інших фізіологічних рідинах, нетоксичні, нетромбогенні, неімуногенні, незапальні, не активують нейтрофіли, біодеградабельні та придатні для інкапсуляції різноманітних лікарських препаратів, білків, пептидів чи нуклеїнових кислот [22, 23].

Полімерні наночастинки синтезують різними методами відповідно до

способу їх застосування й типу інкапсульованого лікарського препарату [24]. Молекули лікарського препарату розміщуються на поверхні наночастинок (наносфери) або інкапсуються всередину (нанокапсули), як показано на рис. 1.1.

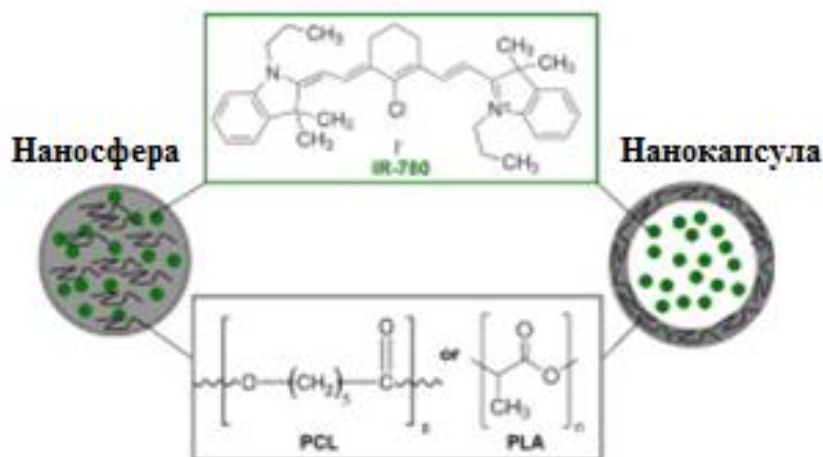


Рис. 1.1. Типи наночастинок відповідно до структурної організації

Нанокапсули – це клас наночастинок, розмір яких становить від 10 нм до 1000 нм. Вони містять рідке або тверде ядро, куди інкапсують препарат. Ядро оточене полімерною мембраною, яка складається з неіонних поверхнево-активних речовин, макромолекул, фосфоліпідів, природних чи синтетичних полімерів. Нанокапсули отримують переважно двома методами: міжфазною полімеризацією або поверхневим наноосадженням [25]. Нанокапсули широко застосовуються для транспорту ліків завдяки захисному покриттю, яке легко окиснюється та уповільнює вивільнення препаратів.

Наносфери – це аморфні або кристалічні сферичні частинки розміром від 10 до 200 нм з особливими характеристиками, відмінними від властивостей вихідного матеріалу. Їх отримують методами полімеризації (емульсійної полімеризації), температурної інверсії фаз або випаровування розчинника. Препарат, призначений для інкапсулювання в наносфери, здебільшого розчиняють, сорбують чи приєднують способом щеплення до полімерної матриці. Наносфери захищають препарат від ферментативної та хімічної деградації [26–30].

Останнім часом активізується пошук ефективних наноліків на основі біосумісних біодеградабельних полімерів [31, 32]. Відомі методи формування полімерних наночастинок та інкапсуляції препаратів можна використовувати й для природних полімерних матеріалів. В огляді [20] наведено результати сучасних досліджень в галузях нанобіотехнології, нанофармакології та наномедицини. Авторами проаналізовано основні напрями одержання нових наноліків на основі природних полімерів, розглянуто методи модифікації поверхні носіїв для посилення терапевтичного ефекту, наведено перелік препаратів, які можна застосовувати для лікування захворювань способом спрямованого транспорту ліків та порівняно переваги різних полімерів природного походження.

1.1.1.1. Полімолочна кислота (ПМК)

Полімер ПМК (рис. 1.2) є біосумісним і біодеградабельним матеріалом; в організмі людини він розщеплюється на мономерні одиниці молочної кислоти, яка є природною проміжною ланкою вуглеводневого обміну.

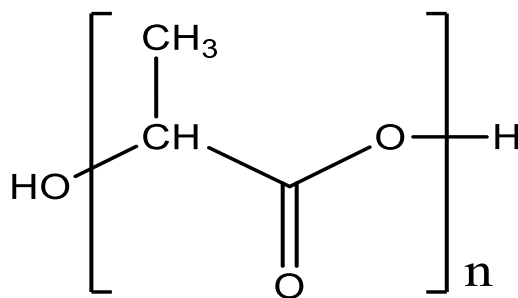


Рис. 1.2. Хімічна структура ПМК

Наночастинки ПМК отримують переважно шляхом випаровування чи дифузії розчинника [33] або висолювання розчинника [34]. Перевага операції висолювання перед іншими способами формування наночастинок полягає в тому, що вплив її на властивості інкапсульованих препаратів мінімальний.

У наночастинки ПМК інкапсулюють гормональні препарати (прогестерон) [35], препарати для лікування рестенозу (тірфостін) [36] та білки (БСА) [37].

1.1.1.2. Полі-D,L-молочна-ко-гліколева кислота (ПМГК)

Полімер ПМГК (рис. 1.3) в організмі людини гідролізується з утворенням природних мономерів – молочної та гліколевої кислот. Він є однією з найбільш успішно використовуваних транспортних наносистем, що зумовлено його мінімальною токсичністю.

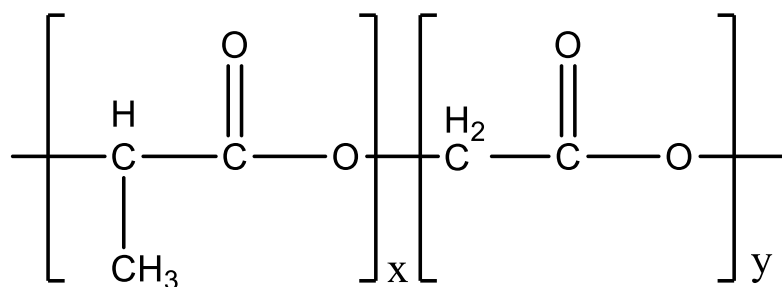


Рис. 1.3. Хімічна структура ПМГК

Наночастинки ПМГК формують способом емульгування [38]. Полімер розчиняють в органічному розчиннику (етилацетат, ацетон, метилетилкетон, дихлорметан, хлороформ тощо), розчин краплями вводять у водну фазу й енергійно перемішують за наявності чи за відсутності стабілізатора. Утворені наночастинки відокремлюють центрифугуванням або ж випаровують розчинник за зниженого тиску. З метою впливу на механізм вивільнення ліків і посилення терапевтичного ефекту сформованих наноліків проводять модифікацію поверхні ПМГК, регулюють розміри частинок, додають харчові добавки у процесі одержання наночастинок, змінюють молекулярну масу полімеру і співвідношення лактид-глікозидних фрагментів [39]. Мономери ПМГК – молочна та гліколева кислоти – непридатні для транспорту в організм лікарських препаратів чи біологічно активних молекул [40, 41]. Проте наразі вже розроблено способи подолання цієї проблеми. Для уникнення негативного впливу кислотності мономери ПМГК змішують з альгінатом, хітозаном, пектином [42], поліпропілен фумаратом [43], полівініловим спиртом [44], поліортоестером [45].

Наночастинки ПМГК використовуються для інкапсуляції білків і пептидів,

створення нановакцин, систем доставки генів, антигенів, факторів росту [46,47], а також лікарських препаратів: протипухлинних (паклітаксел, цисплатин, дексаметазон) [48], діабетичних (інсулін) [49], психотропних (галоперидол) [50], гормональних (естрадіол) [51].

1.1.1.3. Хітозан

Хітозан (β -(1–4)-2-аміно-2-дезоксид- D -глікополісахарид) – модифікований природний полімер (рис. 1.4), який утворюється при заміщенні ацетатних груп хітину на аміногрупи при обробленні висококонцентрованим розчином луку, тобто є результатом реакції деацетилювання.

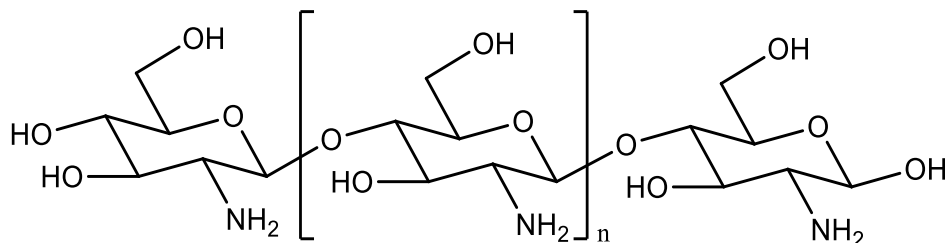


Рис. 1.4. Хімічна структура хітозану

Існує щонайменше чотири методи одержання наночастинок хітозану: іонотропне гелеутворення, мікроемульсійний метод, дифузія емульгованого розчинника і метод формування поліелектролітного комплексу [52]. Іонотропне гелеутворення базується на електростатичній взаємодії між аміногрупою хітозану й негативно зарядженою групою поліаніону, наприклад триполіфосфату [53,54]. При формуванні наночастинок у мікроемульсії поверхнево-активну речовину розчиняють в органічному розчиннику, наприклад у n -гексані, і додають глутаральдегід. Готують розчин хітозану в оцтовій кислоті. Обидва розчини з'єднують при безперервному перемішуванні за кімнатної температури [55].

В роботі [56] поліелектролітний комплекс одержано сполученням катіонного полімеру (хітозану) та плазмідної ДНК. При формуванні поліелектролітного комплексу заряди катіонного полімеру й ДНК нейтралізуються, що приводить до зниження гідрофільності самоутворених

компонентів поліелектроліту [56].

Наночастинки хітозану є носієм антигормональних ліків (гліциризин) [57], діабетичних препаратів (інсулін) [58], засобів лікування розладів зору (циклоспорин А) [59].

1.1.1.4. Желатин

Желатин (рис. 1.5) широко використовується в харчовій і медичній продукції, зокрема для контрольованого вивільнення ліків, завдяки його нетоксичності та біологічній активності.

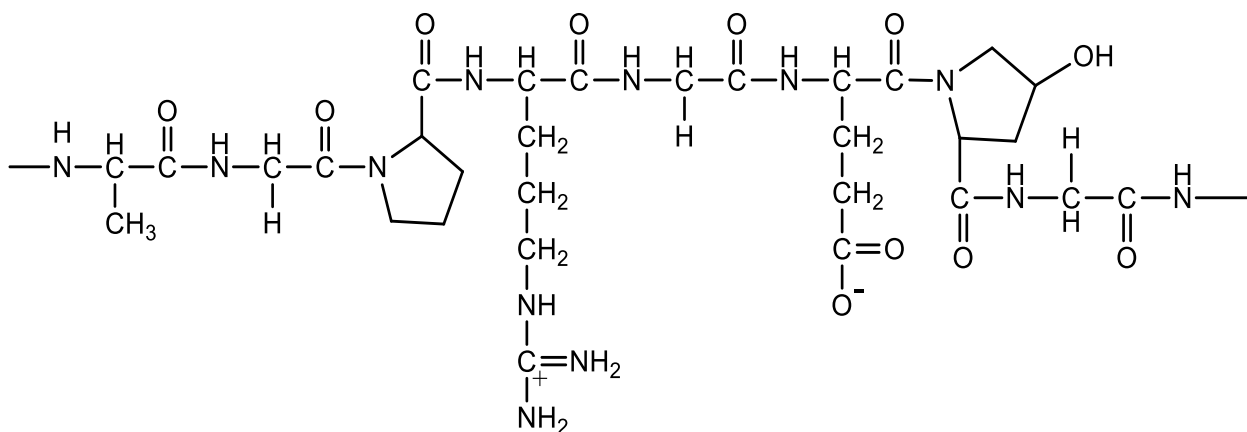


Рис. 1.5. Хімічна структура желатину

Желатинові наночастинки отримують методом десольватації/коацервації [60] або емульсійним методом [61] і застосовують у тих випадках, коли терапевтичний ефект ліків ускладнюється токсичною дією. Наприклад, антималярійний препарат хлорохін фосфат має значну побічну дію, яка проявляється головним болем, сонливістю, порушенням зору, нудотою та блювотою.

Для зниження токсичних проявів препарат було інкапсульовано в желатинові наночастинки [62]. Також у желатинові наночастинки інкапсують протипухлинні (паклітаксел) [63] та анти-ВІЛ (диданозин) [64] лікарські препарати.

1.1.2. Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів

Циклодекстрини (ЦД) складаються з α -D-глюкопіранозних блоків, з'єднаних α -1,4-зв'язками. Найбільш уживаними є α -, β - і γ -ЦД, що містять 6, 7 і 8 глюкопіранозних одиниць відповідно, як показано на рис. 1.6.

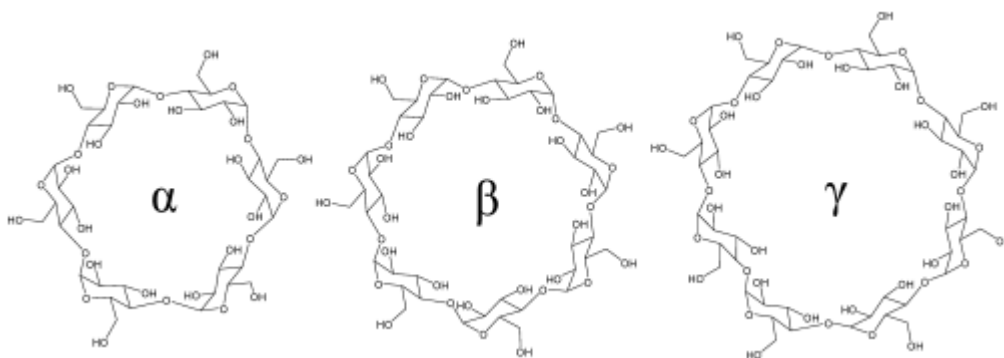


Рис. 1.6. Хімічна структура циклодекстину трьох типів

Під час ферментативного гідролізу крохмалю глюкопіранозні фрагменти замикаються і молекула ЦД набуває форми зрізаного конуса, де вторинні гідроксильні групи розташовані на ширшому вінці, а первинні – на вужчому. Таким чином молекули ЦД мають гідрофільну зовнішню поверхню та гідрофобну внутрішню порожнину (рис. 1.7) [65].

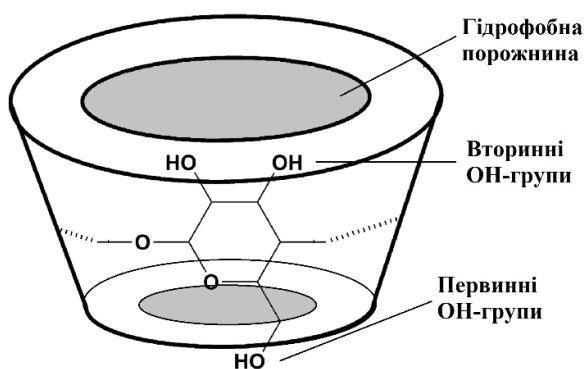


Рис. 1.7. Будова молекули циклодекстину

Гідрогелі на основі ЦД набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем доставки лікарських препаратів завдяки своїй універсальності та біосумісності [66].

Відомо, що ЦД здатні утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами, зокрема й лікарськими препаратами. Кінетика

вивільнення препаратів із ЦД-вмісних систем зумовлюється станом молекул ЦД у полімерній сітці – ковалентно зв'язаним чи вільним, коли молекули фізично дисперговані в полімерну матрицю [67].

Фізично дисперсні чи дисперговані ЦД прискорюють вивільнення лікарського препарату з полімерних систем, якщо його дози перевищують насичення. І навпаки, вони можуть знизити швидкість вивільнення лікарського препарату, якщо концентрація ліків не досягає насичення або якщо лікарська форма утворює стійкий комплекс із ЦД [68]. Прикладом такої поведінки є системи гідроксипропіл-метилцелюлози з β -ЦД для назальної форми мелатоніну [69].

Так, у роботі [70] показано, що за концентрації до 1% ЦД у системах швидкість вивільнення лікарських препаратів зростає, а при збільшенні вмісту ЦД до 5–10% – зменшується. Інші чинники, які впливають на кінетику вивільнення препаратів – склад і просторова будова компонентів системи, взаємодія функціональних груп лікарських форм із полімерною матрицею і ЦД, вплив середовища. Крім того, ЦД можуть змінювати властивості препарату, навіть якщо він не утворює комплексів включення.

Ковалентно зв'язані з полімерною матрицею ЦД також істотно впливають на дифузію лікарських препаратів. У літературі наведено численні відомості про взаємодію між ЦД й полімерами чи кополімерами, які містять гідрофобні фрагменти [71].

Отримання ЦД-вмісних гідрогелів шляхом безпосереднього зшивання ЦД базується переважно на реакції конденсації гідроксильних, кислотних чи аміногруп, модифікованих ЦД зі зшиваючими агентами, такими як діальдегід, дикетон, діізоціанат чи епоксид (наприклад епіхлоргідрин) [72]. Сорбційна здатність матриць значною мірою залежить від способу навантаження їх лікарськими препаратами. Наприклад, ЦД-вмісні гідрогелі здатні поглинути удвічі більшу концентрацію диклофенаку за умови, що сорбція відбувається виключно у водній фазі. Гідрогелі на основі гідроксипропілметилцелюлози

вивільняють весь препарат за хвилини, а гідрогелі, отримані з додаванням ЦД, – упродовж кількох годин. Системи такого складу можуть поглинати значну кількість естрадіолу й підтримувати доставку протягом одного тижня [73]. Набухання, механічні властивості та швидкість вивільнення лікарського препарату залежать від типу ЦД.

Отже, ЦД є універсальною матрицею для багатьох препаратів. У твердій лікарській формі (таблетки, гранули тощо) вони можуть прискорювати або уповільнювати вивільнення лікарського препарату залежно від природи і вмісту як препарату, так і ЦД.

1.2. Лікарські препарати для завантаження в полімерні матриці

Тривалість і швидкість вивільнення лікарських препаратів – головні чинники регулювання терапевтичної ефективності ліків. З погляду оптимізації фармакотерапії вивільнення лікарського препарату має контролюватися відповідно до терапевтичної мети і фармакологічних властивостей активних речовин.

У фармацевтичній промисловості ЦД використовують переважно як комплексотвірні агенти для збільшення розчинності у воді малорозчинних лікарських препаратів, а також для підвищення їх стабільності й біосумісності. Матриці на основі ЦД допомагають перетворювати рідкі препарати на мікрокристалічні чи аморфні порошки [74] і до того ж вони не подразнюють шлунково-кишковий тракт пацієнтів.

ЦД-вмісні комплекси можуть здійснювати перенесення таких препаратів як піроксикам (Piroxicam), дексаметазон (Dexamethasone), нітрогліцерин (Nitroglycerin), гідрокортизон (Hydrocortisone), німесулід (Nimesulide), індометацин (Indomethacin), декстрометорфан (Dextromethorphan), хлорамфенікол (Chloramphenicol), цетиризин (Cetirizine), диклофенак натрію (Diclofenac sodium) і багато інших у різноманітних лікарських формах – розчини, мазі, супозиторії, таблетки [74].

Також відомі приклади інкапсуляції в наночастинки полімолочної-ко-гліколевої кислоти протипухлинних, діабетичних, психотропних і гормональних препаратів. Наночастинки хітозану слугують носієм антигормональних ліків, інсуліну та засобів лікування розладів зору. Антималарійний препарат хлорохін фосфат має значну побічну дію, яка проявляється головним болем, сонливістю, порушенням зору, нудотою та ін. Для зниження токсичних проявів препарат було інкапсульовано в желатинові наночастинки [75–82].

1.2.1. Механізм вивільнення лікарських препаратів із полімерних матриць

Циклодекстрини мають значний потенціал для зростання швидкості вивільнення лікарського препарату з полімерних систем за рахунок збільшення концентрації дифундуючих речовин у матриці. Го і Куклок [83] використовували добавки ЦД для підвищення розчинності погано розчинного у воді опіоїдного анальгетика бупренорфіну і зміни швидкості його вивільнення з полімерного комплексу, який складається з поліакрилової кислоти, поліізобутилену та поліізопрену.

У роботі [84] також використовували β -ЦД, щоб збільшити швидкість вивільнення флурбіпрофену, диклофенаку натрію і піроксикаму з частинок кремнезему, модифікованого гелями целюлози. Співосаджені нестероїдні β -ЦД-вмісні протизапальні препарати отримували шляхом випаровування водно-спиртових розчинів флурбіпрофену чи піроксикаму та β -ЦД або еквімолярного водного розчину диклофенаку натрію і β -ЦД [83]. Отримані продукти характеризували методами ІЧ-спектроскопії, рентгенівської дифрактометрії та диференціальної сканувальної калориметрії, але однозначно встановити їхню природу – чи є вони комплексами, чи фізичними сумішами – не вдалося. Добавка β -ЦД прискорює вивільнення диклофенаку, флурбіпрофену й піроксикаму натрію з гелів метилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози.

Натомість у системах, отриманих на основі гелів немодифікованої целюлози, вивільнення препарату вповільнюється.

У роботах [83, 84] описано дифузійний механізм вивільнення лікарського препарату з полімерної системи. Якщо малорозчинний препарат перебуває в гідратованій матриці після встановлення рівноваги між лікарським препаратом і ЦД, то незв'язаний лікарський препарат вивільнюється паралельно з комплексом ліки- β -ЦД (за умови, що дифузія комплексу можлива).

У роботі [85] запропоновано інший механізм прискорення вивільнення препаратів із ЦД-вмісних лікарських форм. ЦД у складі полімерних систем полегшує вивільнення лікарських препаратів, формуючи капілярні пори в матриці чи стимулюючи ерозію її поверхні. Автори оцінили потенціал β -ЦД для підвищення швидкості виділення глюкокортикоїдів (триамцинолон ацетоніду, Triamcinolone acetonide) з гранул мікрокристалічної целюлози (МКЦ). Із систем складу препарат: β -ЦД:МКЦ = 5:90:5 протягом 2 год у фосфатному буферному розчині лікарський препарат вивільнявся практично повністю. Для порівняння: при зменшенні вмісту β -ЦД (5:80:15) вивільнення становило < 60 %, а з гранул, які не містили ЦД, за той самий час виділилося < 20 % препарату.

На електронних мікрознімках зразків після 5-годинного випробування на розчинність видно, що ЦД-вмісні гранули мають підвищену пористість. До того ж β -ЦД легко утворює комплекс включення з триамцинолон ацетонідом, тому розчинність ліків при додаванні 20 мМ β -ЦД збільшується в 10 разів.

При контакті ЦД з водою пористість полімерної матриці збільшується, лікарський препарат легко завантажується в порожнини і легко вивільняється з них у відповідному середовищі. Приклади використання циклодекстринів для сприяння вивільненню ліків наведено в роботах [86, 87]. Автори пояснюють прискорення вивільнення лікарського препарату здатністю ЦД одночасно підвищувати розчинність ліків у воді, збільшувати пористість полімерної матриці та посилювати ерозію її поверхні. Концепцію використання ЦД для сприяння гідратації полімерних систем було вивчено численними

дослідниками.

Зменшити швидкість вивільнення лікарських препаратів можна шляхом утворення комплексів препарат- β -ЦД. Автори роботи [88] використовували комплекс пілокарпін (Pilocarpine)- β -ЦД для контрольованого вивільнення лікарського препарату з очних лінз, виготовлених із різних полімерів. Матеріал на основі метилцелюлози й комплексу пілокарпін- β -ЦД істотно знижує швидкість вивільнення препарату порівняно з матеріалом, що містить вільний пілокарпін чи його фізичну суміш із ЦД. Тобто в разі включення комплексу в погано розчинний у воді полімер зменшується загальна концентрація дифундуючих молекул, унаслідок чого зменшується швидкість вивільнення. Однак розчинність лікарських препаратів є тільки одним із фізико-хімічних параметрів, які можна змінити за допомогою ЦД. Коефіцієнт дифузії молекул ліків у полімерній матриці також знижується при утворенні комплексу препарат-ЦД, а комплексоутворення призводить до збільшення молекулярної маси системи від 3 до 25 разів [89]. За таких умов дифузія вільних і комплексних лікарських форм може ускладнюватися, отже, уповільнюється вивільнення лікарського препарату. Автори роботи [90] спостерігали сповільнене вивільнення саліцилової кислоти з гелевої композиції β -ЦД:полівініловий спирт (ПВС), причиною чого була обмежена дифузія комплексу. Саліцилову кислоту завантажували в гель ПВС і в гель складу ПВС: β -ЦД = 2,5:1,0. Обидві системи витримували у воді 10 год. Протягом цього часу з першої системи вивільнилося ~60 % препарату, натомість із другої – менше 20 %. Слід зауважити, що ступінь набухання обох гелів був однаковий. Цей механізм підтверджено й у роботі [91].

Наведені приклади продемонстрували механізми, за допомогою яких фізичні суміші й комплекси з ЦД можуть змінити швидкість вивільнення ліків із полімерних систем. Включення ЦД у полімерні системи може впливати на розчинність і дифузію лікарського препарату, покращувати гідратацію полімерної матриці чи сприяти ерозії її поверхні.

1.3. Методи дослідження комплексів «гість»-«хазяїн» на основі циклодекстринів

Комплексоутворення за механізмом «гість»—«хазяїн» значною мірою залежить від розмірів молекул ЦД і стеричного розташування функціональних груп молекули-«гостя». Комплекси включення можна охарактеризувати різними методами.

1.3.1. Дослідження комплексів включення в твердому стані

1.3.1.1. Термоаналітичні методи

За допомогою термоаналітичних методів [92, 93] можна виявити зміну характеристик речовини-«гостя» в комплексі. Такими характеристиками можуть бути температури плавлення, випаровування, розкладання та швидкість окиснення. Зміна параметрів будь-якого з цих процесів вказує на утворення комплексу. Вплив ЦД можна спостерігати на термограмах, отриманих методами диференціального термічного аналізу (ДТА) і диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК), він проявляється у розширенні, переміщенні, появі нових чи зникненні вихідних піків «гостя».

Було виявлено, що природа препарату (тобто молекули-«гостя»), тип ЦД і використаний спосіб отримання комплексу впливають на кінетику вивільнення. Якщо взаємодія між лікарським препаратом і матрицею слабка, ендотермічний пік змінюється неістотно. Формування різними способами комплексів включення салібутамолу з ЦД оцінювали за допомогою ДСК. Ендотермічний пік фізичної суміші салібутамолу й ЦД зміщується зі 158 до 150 °С, що свідчить про слабку взаємодію компонентів. Інший зразок отримували виморожуванням розчину. На калориметричній кривій цього зразка пік за температури 158 °С відсутній - це підтверджує формування справжнього комплексу включення [94].

1.3.1.2. Сканувальна електронна мікроскопія (СЕМ)

Сканувальну електронну мікроскопію [95, 96] застосовують для вивчення морфології поверхні складників (вихідних ЦД і речовини-«гостя») і продукту, отриманого шляхом їх співосадження/співвипаровування [94]. Відмінності на мікроснімках вихідного матеріалу і продукту взаємодії вказують на утворення комплексів включення, які можна побачити під електронним мікроскопом [97, 98], навіть якщо і вихідні матеріали, і продукти, отримані співосадженням, кристалічні. Морфологію частинок кетопрофену, β -ЦД, їх фізичних сумішей і твердих комплексів було оцінено за допомогою СЕМ-фотографії. Частинки кетопрофену мають вигляд агрегованих кристалів. На мікроснімках фізичних сумішей видно частинки ЦД із вбудованими в них кристалами кетопрофену, спостерігається різка зміна морфології та кристалічної природи препарату. Отже, було встановлено, що ЦД і молекули-«гості» взаємодіють не тільки при співосадженні, а й при фізичному змішуванні [95]. Натомість на мікроснімках зразків, отриманих шляхом спільного випаровування, не виявлено кристалів кетопрофену, що є доказом формування комплексів включення кетопрофен–ЦД [96]. Таким чином, морфологія мікрочастинок залежить від способу отримання комплексів включення на основі ЦД [99].

1.3.1.3. Рентгеноструктурний аналіз

Рентгенівська порошкова дифрактометрія [92, 93] може бути використана для виявлення комплексів включення, причому сполуки-«гості» можуть перебувати як у рідкому, так і у твердому стані. Відомо, що на дифрактограмах рідких зразків фіксуються не рефлекси, а тільки кільця чи розмите гало. Отже, в рідинах відсутній далекий порядок. Якщо порівняти дифрактограму продукту взаємодії «гостя» й «хазяїна» з дифрактограмою вихідного ЦД, то різниця дифракційних картин однозначно вказує на утворення комплексу [100]. Натомість якщо сполука-«гість» є твердою речовиною, порівнювати слід дифрактограми очікуваного комплексу включення й механічної суміші

складників [101]. Слід зауважити, що порівнювати дифрактограми продуктів можна тільки за умови дотримання однакових умов отримання, оскільки жорсткі способи підготовки зразків (сублімація, механічне подрібнення тощо) можуть змінити ступінь кристалічності компонентів і спотворити дифракційну картину [102]. Дифрактограма фізичної суміші компонентів зазвичай описується законами адитивності, на відміну від комплексів включення [103]. Дифракційні піки суміші сполук можуть бути використані при аналізі розкладання й утворення комплексу. Формування комплексу лікарського препарату з ЦД змінює кристалічну природу складників і, відповідно, дифракційну картину продукту. Залежно від кристалічної природи комплексів на дифрактограмах зміщуються рефлекси чи змінюється їхня форма, з'являються нові піки, як наприклад у комплексах включення, отриманих з використанням напроксену [104]. Натомість утворення аморфних комплексів супроводжується розмиванням або й зникненням деяких рефлексів, як от у комплексах ацетамінофену (Acetaminophen), індометацину (Indomethacin), піроксикаму і варфарину (Warfarin) з β -ЦД чи в комплексі β -ЦД і сублімованого напроксену [104].

Рентгенівський аналіз структури можна використовувати для детального вивчення механізму включення, характеру взаємодії та геометричного співвідношення молекул «гостя» і «хазяїна» [95].

1.3.1.4. Інфрачервона (ІЧ) спектроскопія

ІЧ-спектроскопія використовується для оцінки взаємодії циклодекстрину і молекул-«гостей» у твердому стані [95, 105]. Спектр ЦД мало змінюється при утворенні комплексів включення. Якщо вміст інкапсульованого препарату не перевищує 25 %, смуги поглинання ЦД легко маскують характерні смуги поглинання функціональних груп молекули-«гостя» [102, 104]. Тому метод ІЧ-спектроскопії менш інформативний за інші і не може однозначно свідчити про формування комплексів включення [107].

ІЧ-спектральні дослідження дають інформацію про належність атомів водню до різних функціональних груп. Як правило, валентні коливання груп, що беруть участь в утворенні водневих зв'язків, зміщують смуги поглинання у низькочастотний бік, збільшують інтенсивність і розширюють діапазон коливання. Водневий зв'язок у гідроксильній групі викликає найбільше зміщення смуги валентних коливань. Було виявлено, що розщеплення водневих зв'язків при формуванні комплексів включення призводить до зміщення смуг поглинання у бік високої частоти.

Наприклад, в огляді [108] описано зсув смуги поглинання ароматичного вуглецю з 1272 до 1296 см^{-1} у комплексі із β -ЦД і смуги поглинання естерної групи зі 1183 до 1206 см^{-1} у комплексі із диметил- β -ЦД. Формування водневих зв'язків приводить до подовження зв'язку О–Н, N–Н і відповідно знижується частота валентних коливань. Наприклад, у комплексі піроксикам- β -ЦД смуга за 1180 см^{-1} зсувається до 1154 см^{-1} [109]. Смуги деформаційних коливань менш чутливі до утворення водневих зв'язків. В амідах поглинання групи N–H змінюється, наприклад, у комплексі ацетамінофену з β -ЦД смуги зсуваються з 3465 до 3300 см^{-1} і з 1568 до 1555 см^{-1} , про що повідомляється в роботі [109]. Натомість карбонільна група дуже чутлива до формування водневого зв'язку. Так, частота поглинання карбонільної групи становить приблизно 1700 см^{-1} , а при утворенні комплексів включення β -ЦД з напроксом (Naproxen) інтенсивність цієї смуги знижується на 80 %, а з індометацином – ця група взагалі не фіксується на спектрі, повідомляється в роботі [110].

1.3.1.5. Тонкошарова хроматографія (ТШХ)

Тонкошарова хроматографія характеризує речовину за допомогою величини R_f – відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента. Значення R_f вільної сполуки набагато вище, ніж зв'язаної, тому цей метод допомагає виявити формування комплексу між «гостем» і молекулою-«хазяїном» [111]. Значення R_f диклофенаку натрію та

індометацину у складі комплексу з β -ЦД, отриманого кристалізацією з системи вода – органічний розчинник, відрізняються від відповідних значень вихідних препаратів [112]. Утворення комплексу між молекулою-«гостем» і молекулою-«хазяїном» є оборотним процесом. Упродовж хроматографічного експерименту комплекс може розпастися, і на хроматографічній пластині зафіксуються плями тільки молекул складників [112].

1.3.2. Дослідження комплексів включення в розчині

1.3.2.1. Електрохімічні методи:

Полярографія – метод вивчення комплексів включення у водному розчині, коли розподіл електронів молекули-«гостя» в комплексі й у вільному стані різний [97].

Електропровідність

Для характеристики комплексів включення може бути використане вимірювання провідності. При утворенні комплексів із ЦД провідність розчинів аніонних поверхнево-активних речовин, що мають різні полярні «голови» та конфігурації «хвоста», істотно змінюється. Амфіфільний тип комплексів із ЦД передбачає утворення міцних асоціативних зв'язків за рахунок як гідрофільної зовнішньої поверхні, так і ліпофільної внутрішньої порожнини, що істотно зменшує провідність сполуки [113].

Поляриметрія

Питоме обертання площини поляризації $[\alpha]$ – невід'ємна характеристика оптично активних форм. Оскільки β -ЦД завдяки вмісту α -[D]-глюкопіранозних одиниць – оптично активна сполука (питоме обертання площини поляризації β -ЦД у воді за $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ становить $162,5 \pm 0,5\text{ }^{\circ}$), комплекси включення на його основі можна досліджувати поляриметричним методом. Кожен комплекс характеризується певним значенням $[\alpha]$. Препарат целекоксиб (Celecoxib) не демонструє оптичну активність ні в метанолі, ні у водно-метанольній суміші за $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Фізичні суміші целекоксибу і β -ЦД нерозчинні у водно-метанольній

суміші (1:1), тому їх оптичне обертання не зафіксовано. Були виявлені різкі зміни $[\alpha]$ сполук β -ЦД з целекоксибом, отриманих способами фізичного змішування та механічного подрібнення, які свідчать про можливість утворення комплексів включення [95].

1.3.2.2. Дослідження розчинності

У дослідженнях [93] розчинність потенційних «гостьових» молекул зростає зі збільшенням концентрації ЦД, тобто відбувається утворення комплексу в розчині [114]. Вивчено розчинення вінпоцетину (Vinpocetine) у воді у комплексній і незв'язаній формах для оцінки впливу багатокомпонентного комплексу на його розчинність. Встановлено, що розчинність багатокомпонентної форми вінпоцетину (80 мг/мл) набагато вища, ніж вихідного препарату (5 мг/мл) [115]. Дослідження розчинності куркуміноїдів у комплексах з ЦД показали, що куркуміноїди з бічними фенольними групами мають більшу спорідненість з гідроксипропіл- γ -циклодекстрином (ГП- γ -ЦД), ніж із β -ЦД, і вона зростає зі збільшенням розміру молекул куркуміноїдів [114].

1.3.2.3. Спектроскопічні методи:

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР-спектроскопія)

Прямий доказ включення молекули-«гостя» в порожнину ЦД у розчині отримують шляхом ^1H -ЯМР-спектроскопії [105]. Цим методом можна також визначити напрямок проникнення молекул-«гостей» у порожнину ЦД [98]. Значних змін зазнають атоми водню, спрямовані всередину порожнини (у положеннях Н-3 і Н-5) на відміну від атомів водню, що спрямовані назовні (у положеннях Н-1, Н-2 і Н-4). Спектр молекули-«гостя» також може змінюватися при утворенні комплексу включення [115]. Зсув для кожного протону β -ЦД отримували при утворенні комплексів включення з сальбутамолом за мольних співвідношень 1,0:0,5; 1:1 і 1:2. Зміщення всіх протонів β -ЦД було

максимальним за співвідношення 1:1. У сальбутамолі ароматичні протони зміщуються сильніше, ніж аліфатичні. Це дає змогу припустити, що β -ЦД краще взаємодіє з ароматичним кільцем сальбутамолу, ніж з аліфатичним ланцюгом. У комплексі включення бромпіриміну з β -ЦД за мольного співвідношення 1:1, утвореному способами ліофільного сушіння і співосадження, ^1H -ЯМР-сигнали протонів Н-3 і Н-5 β -ЦД були зміщені до сильного поля більше, ніж сигнали протонів Н-1, Н-2 і Н-4. При підвищенні концентрації лікарського препарату в комплексі одна група сигналів зміщується до сильного поля, а інша група – до слабого поля. Це є ознакою часткового включення препарату (лише фенільного фрагмента) в β -ЦД-порожнину [112]. Аналогічний метод дослідження утворення комплексів включення – ^{13}C -ЯМР-спектроскопія [116]. Її використовують для дослідження способу формування комплексів включення у водних розчинах.

Електронний парамагнітний резонанс (ЕПР-спектроскопія)

Електронний парамагнітний резонанс [111] використовується для дослідження комплексів включення з радикалами у водному розчині. Константи надтонкої взаємодії радикалів, як відомо, чутливі до полярності середовища. Якщо константи надтонкої взаємодії радикалів не змінюються, рух радикала до середовища менш полярного, ніж вода, підтверджує утворення комплексу включення. Наприклад, комплекс включення міконазолу з ЦД, отриманий шляхом сублімаційного сушіння і змішування, досліджували методом ЕПР й електронної мікроскопії. Мікроснімки показали, що вигляд і розмір утворюваних комплексів відрізняються від міконазолу, а відповідні тільки ЦД. Частинки комплексів включення набагато дрібніші за частинки вихідних ЦД: розмір частинок ГП- β -ЦД і α -ЦД становив 256,7 і 50 μm , а відповідних комплексів міконазолу – 2,3 і 5 μm [117].

Ультрафіолетова / видима спектроскопія (УФ-спектроскопія)

Утворення комплексу призводить до зміни спектра поглинання молекули-«гостя» [92, 105]. Під час формування комплексу хромофор «гостя» переходить

з водного середовища до неполярної порожнини ЦД. Такий перехід здійснюється шляхом безпосередньої взаємодії «гостя» з ЦД, при цьому відбуваються зміни електронних енергетичних рівнів «гостя» [118]. Гіпсохромне чи батохромне зміщення або збільшення поглинальної здатності без зміни $\lambda_{\max}$ слугує доказом взаємодії й утворення комплексу лікарського препарату з ЦД. Водневий зв'язок є головною рушійною силою при утворенні комплексів включення. Так, водневі зв'язки знижують енергію n -орбіталей, при цьому спостерігається гіпсохромний зсув (синій зсув). Розрив існуючих водневих зв'язків у сполуках під час формування комплексу може призвести до батохромного зсуву. Наприклад, зсув на 1,2 нм спостерігається під час формування комплексу 1,8-дигідроксіантрахінону з γ -ЦД [119]. Також у деяких комплексах включення спостерігається збільшення або зменшення інтенсивності поглинання в УФ-діапазоні без зміни $\lambda_{\max}$ [120].

Флуоресцентна спектроскопія

За результатами аналізу спектрів флуоресценції водних розчинів можна робити висновки про утворення комплексів включення [119, 121]. Формування комплексу зазвичай призводить до зміни збудження і довжини хвилі випромінювання препарату [112]. Наприклад, на спектрах флуоресценції комплексів включення 1,8-дигідроксіантрахінону з γ -ЦД спостерігали зсув у довгохвильову область із 571 до 595 нм і збільшення інтенсивності випромінювання [119]. Спектр флуоресценції підтвердив, що розчинність комплексів, утворених за допомогою β -ЦД і γ -ЦД, більша, ніж вихідного препарату. Спектральна зміна була максимальною у комплексах із γ -ЦД, меншою – з β -ЦД і не було змін в комплексах із α -ЦД, що можна пояснити різним розміром порожнин ЦД. За рахунок більшого розміру порожнини γ -ЦД субстрат вміщувався в неї цілком, у порожнину β -ЦД – частково і не входив у порожнину α -ЦД [112].

Круговий дихроїзм (КД-спектроскопія).

КД-спектроскопія – корисний метод виявлення комплексів включення ЦД

у водному розчині [105]. Поява нових смуг кругового дихроїзму може бути спричинена смугами поглинання оптично неактивного «гостя», тобто коли ахіральна «гостьова» молекула входить в асиметричну порожнину ЦД, який складається з хіральних одиниць глюкози [122]. Не тільки ахіральні, а й хіральні молекули «гостей» можуть зумовити зміни в спектрах кругового дихроїзму при утворенні комплексів включення з ЦД [121].

1.3.2.4. рН-потенціометричне титрування

Спосіб потенціометричного титрування може бути використаний для виявлення комплексу включення, якщо молекула-«гість» має прототропну функцію [111]. ЦД об'єднує в комплекс гідрофобні слабко іонізовані молекули, при цьому значення pK_a кислотної форми молекули-«гостя» зазвичай збільшується, а основної – зазвичай зменшується. Потенціометричне титрування комплексів іматинібу (Imatinib) з ЦД проводили за $T=25,0\pm0,1$ °C. Електродну систему калібрували по концентрації іонів водню титруванням 2 мл 0,005 М HCl зі стандартним 0,005 М NaOH. Обидва маточні розчини містили розраховану кількість NaCl для забезпечення сталої іонної сили 0,15 М під час титрування. Для визначення константи стійкості комплексів зважену кількість іматинібу (1,0–1,5 мМ) розчиняли в 20 % розчині HCl і титрували 0,005 М NaOH в струмі азоту з додаванням різних наважок β -ЦД у діапазоні від 0 до 13 мМ.

Отримані константи стійкості показали, що найстабільніший комплекс включення формується з нейтральними неполярними формами іматинібу за рахунок гідрофобних взаємодій з неполярними порожнинами ЦД. Монопротонований іматиніб HI^+ показав низьку спорідненість з «хазяїном» [123].

1.3.2.5. Мікрокалориметрія

Методом мікрокалориметрії можна досліджувати зміни термодинамічних

параметрів, які відбуваються при формуванні комплексів включення [111]. Трансформації в ентальпії та ентропії пов'язані зі зміною структури води всередині порожнини, видаленням води з порожнини, реструктуризацією води навколо молекули-«гостя». Способом ізотермічної титрувальної мікрокалориметрії (ІТК) було досліджено зміни ентальпії, зумовлені послідовним додаванням аліквот 2,5 мМ розчину «гостьової» молекули озоніду (Ozonide) за фіксованої температури 25 і 37 °С. Константи асоціації для всіх комплексів з β -ЦД мали значення 10^5 – 10^6 /М. Такі калориметричні дані свідчать про надзвичайно сильну взаємодію складників [119].

Гідрогелі на основі циклодекстринів набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем доставки лікарських препаратів завдяки своїй універсальності та біосумісності. Наразі зростає попит на гідрогелі, які поряд із гідрофільними властивостями мають різні цільові характеристики: високу механічну міцність матеріалу в гідратованому стані, електропровідність, сумісність із біологічними тканинами, оптичну прозорість, а також газопроникність, що зазвичай властива гідрофобним матеріалам (полісилоксанам і фторполімерам). Поєднання в одному матеріалі зазначених характеристик дає змогу створювати унікальні полімерні вироби, наприклад м'які контактні лінзи з високою киснепроникністю, носії нерозчинних у воді лікарських препаратів, сорбенти, здатні поглинати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, нові мембранні матеріали та інші об'єкти.

У фармацевтичній промисловості циклодекстрини використовують переважно як комплексотвірні агенти для збільшення розчинності у воді малорозчинних лікарських препаратів, а також для підвищення біосумісності і стабільності. Матриці на основі циклодекстринів допомагають перетворювати рідкі препарати на мікрокристалічні чи аморфні порошки. Контроль часу і швидкості вивільнення лікарського препарату – головний чинник реалізації терапевтичної ефективності ліків. З погляду оптимізації фармакотерапії

вивільнення лікарського препарату має контролюватися відповідно до терапевтичної мети і фармакологічних властивостей активних речовин.

Отже, циклодекстрини – це універсальна матриця для багатьох препаратів. У твердій лікарській формі (таблетки, гранули тощо) вони можуть прискорювати або уповільнювати вивільнення лікарського препарату залежно від природи і вмісту як препарату, так і циклодекстрину. Для отримання гідрогелів із заданими, чітко визначеними фізико-хімічними параметрами та прогнозованим механізмом вивільнення препарату потрібно вдосконалювати методи синтезу циклодекстрин-вмісних полімерів, вивчати особливості взаємодії компонентів системи, а також розпад матриць і кінетику вивільнення препаратів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

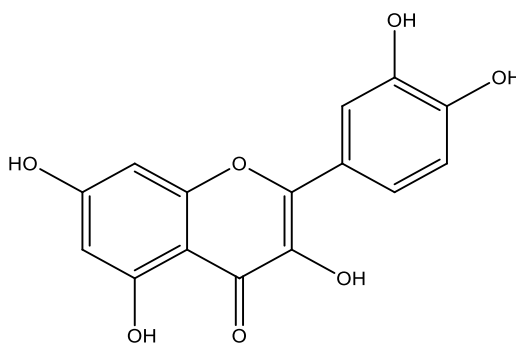
2.1. Вихідні речовини

Циклодекстрини. β -циклодекстрин (β -ЦД), молекулярна маса 1135 (молекулярна маса його мономерного фрагмента $C_6H_{10}O_5$ 162), фірми Cyclolab Ltd., Угорщина.

Біологічно активні сполуки.

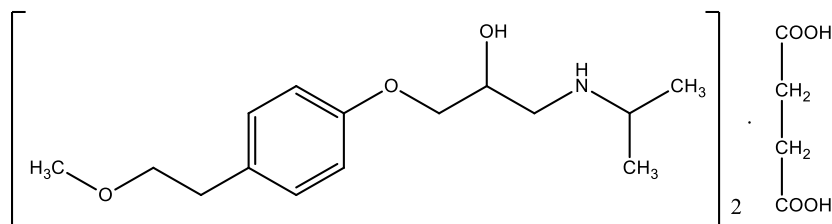
Кверцетин (хімічна назва 3,3',4',5,7-пентагідроксилфлавіон), молекулярна маса 302,24, $t_{пл}$ 316 °C, виробництва Biochemica.

Кверцетин має капіляростабілізуючу, антигістамінну, спазмолітичну, антиоксидантну та протизапальну дію.



Метопролол сукцинат (хімічна назва 1-[4-(2-метоксіетил) фенокси]-3-[(1-метилетил) аміно]-2-пропанол сукцинату (2:1)), молекулярна маса 652,8, $t_{пл}$ 120 °C, постачальник ЗАТ НВЦ, «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м.Київ, Україна.

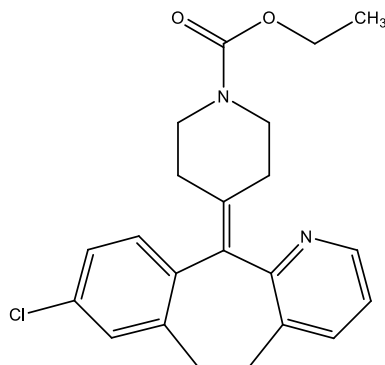
Метопролол сукцинат виявляє антигіпертензивну, антиангінальну та антиаритмічну дію.



Лоратадин (хімічна назва етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11-н-бензо-[5,6]-циклогепта-[1,2-в]-піридин-11-іміден)-1-піперидин карбонової кислоти),

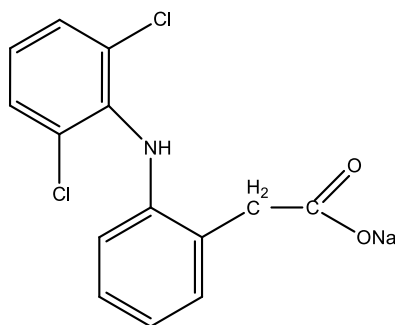
молекулярна маса 382,88, $t_{пл}$ 134–136 °С, постачальник ЗАТ НВЦ, «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м.Київ, Україна.

Лоратадин має протиалергічну, протисвербіжну та протиексудативну дію.



Диклофенак натрію (хімічна назва натрію 2-[(2, 6-дихлорфеніл) аміно] фенілацетат), молекулярна маса 318,1, $t_{пл}$ 279–281 °С, постачальник ЗАТ НВЦ, «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Диклофенак натрію виявляє протизапальну та протиревматичну дію.



Ацилювальні агенти. Малейновий ангідрид (МА), молекулярна маса 98,06, $t_{пл}$ 52,6 °С; метакриловий ангідрид (МетА), молекулярна маса 154, $t_{пл}$ 78–79 °С – фірми Aldrich.; сукциновий ангідрид (СА), молекулярна маса 100,07, $t_{пл}$ 119,6 °С – фірми Merck.

Мономери. Акриламід, молекулярна маса 71, $t_{пл}$ 84,5 °С; метилен-біс-ариламід, молекулярна маса 154,2, $t_{пл}$ 300 °С. – всі реактиви фірми Aldrich.

Ініціатори, каталізатори. Амонію персульфат $(NH_4)_2S_2O_8$, молекулярна маса 228, $t_{пл}$ 120 °С; триетиламін, молекулярна маса 101,19, $t_{пл}$ 15 °С – фірми Aldrich.

Інші реактиви: Поліоксипропіленгліколь, молекулярна маса 1000, фірми Aldrich;

Альгінат натрію молекулярна маса мономерного фрагменту $C_6H_7O_6Na$ 198, фірми BioPolymer;

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ молекулярна маса 147.

Розчинники. Дистильована вода;

Ацетон, кваліфікації «ч. д.а.», перегнаний;

Диметилформамід, кваліфікації «ч. д. а.», висушений та перегнаний.

2.2. Методика синтезу похідних β -циклодекстрину для одержання полімерних матриць на їх основі

β -ЦД, ацильований СА при мольному співвідношенні 1:5, β -ЦД–(Суц)₅.

Наважку 1 ммоль β -циклодекстрину (2,63 г) та 5 ммоль СА (1,16 г) розчиняли в 7 мл ДМФА, потім додавали 0,5 ммоль ТЕА (0,16 мл). Утворену суміш перемішували 2 год за температури 80 °С на магнітній мішалці до повного розчинення. Далі розчин реагентів витримували при 80 °С протягом 2 год в сушильній шафі. За допомогою водоструминного насоса відганяли ДМФА, потім упарювали за допомогою масляного насоса до в'язкої маси, після чого висаджували в суміш ацетон-гексан (1:1). Отриману речовину сушили до сталої маси за температури 80 °С. Вихід – 94%.

β -ЦД, ацильований МА при мольному співвідношенні 1:5, β -ЦД–(Мал)₅.

1 ммоль β -ЦД (1,135 г) розчиняли в 7 мл ДМФА, при охолодженні на водяній бані (17 °С) додавали 5 ммоль (0,49 г) МА, після перемішування додавали 0,5 ммоль ТЕА (0,05 г), перемішували 2 год при 80 °С і залишали за кімнатної температури на добу. Відганяли основну кількість ДМФА (5 мл). Продукт висаджували в 40 мл ацетону, осад промивали чотирма порціями по 10 мл ацетону. Продукт сушили при 50 °С до сталої маси. Вихід – 87 %.

β -ЦД, ацильований МетА при мольному співвідношенні 1:5, β -ЦД–(Мет)₅.

1 ммоль β -ЦД (1,135 г) розчиняли в 7 мл ДМФА, при охолодженні на водяній бані (17 °С) додавали 5,3 ммоль (0,89 г) МетА, після перемішування

додавали 5 ммоль TEA (5,05 г), перемішували 8 год при 40 °C і залишали за кімнатної температури на добу. Продукт висаджували в 40 мл ацетону, осад промивали кілька разів ацетоном. Продукт сушили при 50 °C до сталої маси. Вихід – 70 %.

2.3. Методика синтезу зшитих полімерних матриць на основі акриламідів та похідних β -циклодекстрину

Наважку 0,06 ммоль відповідного похідного β -ЦД (β -ЦД-(мал)₅; β -ЦД-(мет)₅; β -ЦД-(сукц)₅) – (0,1 г) розчиняли в 1 мл дистильованої води, додавали 3 ммоль AA (0,2 г) і 0,12 ммоль МБАА (0,02 г). Перемішували за кімнатної температури до розчинення суміші, потім додавали 1 мас.% (0,01 г) АПС. Розчин реагентів витримували при 80 °C протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили й подрібнювали. Отриманий порошок сушили до сталої маси при 80 °C. Вихід полімерів – у межах 70–80%.

2.4. Методика синтезу зшитих полімерних матриць на основі поліетиленглікольметакрилату, поліетиленглікольдиметакрилату та похідних β -циклодекстрину

Наважку 0,03 ммоль β -ЦД-(мет)₅ (0,05 г) розчиняли в 1 мл дистильованої води. До утвореного розчину додавали 0,44 ммоль ПЕГДМ (0,244 г) та (0,018 г) АПС. Розчин реагентів витримували при 75–80 °C протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили й подрібнювали. Отриманий порошок сушили до сталої маси при 80 °C. Вихід – 87 %.

За такою ж методикою було одержано й інші матриці на основі ПЕГМ та β -ЦД-(мет)₅.

2.5. Методика синтезу поліоксипропілендиметакрилату

До 17,1 ммоль ПОПГ ММ 1000 (17,1 г) додавали 36,4 ммоль МетА (5,6 г) та 34,25 ммоль ТЕА (3,46 г). Утворену суміш перемішували протягом 15 год за температури 50 °С на магнітній мішалці. Отриманий продукт тричі промивали дистильованою водою. Завершення реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за зникненням смуг поглинання метакрилового ангідриду.

Вихід: 95%. Елементальний аналіз $C_{59}H_{112}O_{20}$, Розраховано: %, С = 62,1, Н = 9,82; Знайдено: С = 62,1, Н = 9,8.

2.6. Методика синтезу β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

Наважку 3,6 ммоль β -ЦД (4,1 г) розчиняли в 230 мл дистильованої води. До утвореного розчину додавали 1,2 ммоль ПОПДМ (1,39 г). Суміш перемішували 2 год за кімнатної температури, при цьому утворювався осад псевдоротаксану, який залишали на 12 год при 5 °С. Отриманий осад фільтрували й сушили до сталої маси при 50 °С. Одержано псевдоротаксан у вигляді білого порошку.

Вихід: 70%. Елементний аналіз $C_{185}H_{322}O_{125}$, Розраховано: %, С = 48,87, Н = 7,09; Знайдено: С = 46,7, Н = 7,06.

Таким чином, співвідношення ПОПДМ: β -ЦД у ПР становить 1:3.

2.7. Методика синтезу зшитих полімерів на основі акриламід у β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

Наважки 0,01; 0,02; 0,04 ммоль (0,05; 0,1; 0,2 г) ПР на основі β -ЦД розчиняли в 1 мл ДМФА й додавали (0,015 г) АПС. Потім додавали 4 ммоль АА (0,3 г) і 0,097 ммоль МБАА (0,015 г) та перемішували за кімнатної температури до розчинення суміші. Розчин реагентів витримували при 80 °С протягом 2 год і залишали на добу при кімнатній температурі. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили й подрібнювали. Отриманий порошок сушили до сталої маси при 80 °С. Вихід

полімерів – від 70 до 90%.

2.8. Методика синтезу полімерних матриць на основі альгінату натрію β -циклодекстрину та β -циклодекстрин-(сукцинату)₅

Альгінатні матриці з інкапсульованим метопрололом сукцинатом

Брали дві наважки МТП по 0,07 ммоль (0,05 г). Одну наважку МТП додавали до розчину, утвореного з 0,75 ммоль (0,15 г) Алг.-Na та 0,04 ммоль (0,05 г) β -ЦД. Іншу наважку додавали до 20 мл водного розчину $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і ставили на магнітну мішалку. Утворений розчин Алг.-Na- β -ЦД-МТП краплями зі шприца додавали до розчину $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -МТП протягом 20 хв. У процесі реакції поступово утворювалися гранули, їх відфільтровували, кілька раз промивали дистильованою водою для видалення сполук, які не прореагували, й сушили до сталої маси при 70 °С. Вихід – 84 %.

За такою ж методикою було одержано й інші матриці на основі Алг.-Na з інкапсульованим МТП.

Альгінатні матриці з інкапсульованим кверцетином

Наважку КВЦ 0,025 ммоль (0,0075 г) додавали до розчину, утвореного з 0,75 ммоль (0,15 г) Алг.-Na та 0,12 ммоль (0,14 г) β -ЦД. Отриманий розчин додавали до 15 мл водного розчину $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і ставили на магнітну мішалку. Розчин Алг.-Na- β -ЦД-КВЦ краплями зі шприца додавали до розчину $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ протягом 20 хв. Отриманий продукт фільтрували й сушили до сталої маси при 70 °С. Вихід – 77%.

За такою ж методикою було одержано й інші матриці на основі Алг.-Na.

2.9. Методика дослідження кінетики десорбції біологічно активних сполук

Досліджувані ЛП вводили в полімерні матриці двома шляхами: інкапсуляцією (безпосередньо при синтезі полімеру) та набуханням (у вже синтезований полімер). Було використано різні за хімічною природою та

фармакологічною дією біологічно активні молекули, які здатні утворювати комплекси включення з β -ЦД або його похідними.

30 мг полімеру із «завантаженим» у нього ЛП заливали 4 мл дистильованої води, через певні проміжки часу відбирали проби по 3 мл, вимірювали в них концентрацію ЛП і повертали проби до розчину. Відбір проб здійснювали протягом 24 год. Концентрацію вивільнених сполук встановлювали за допомогою УФ-спектроскопії, розраховуючи кількість препарату в розчині за допомогою калібрувального графіка. Оптичну густину для обчислення концентрації вимірювали в максимумах поглинання в більш довгохвильовій області (МТП – 274 нм; ДКФ – 275 нм; ЛР – 247 нм; КВЦ – 376 нм).

2.10. Методика потенціометричного титрування

В конічні колби ємністю 25 мл поміщали наважки похідних β -ЦД в кількості від 50 до 100 мг, які розчиняли у 10 мл води. До утвореного розчину додавали 3 мл 0,4 N розчину триетиламіну (ТЕА) в ізопропанолі. Розчин титрували в присутності ФФ 0,1 N розчином HCl та визначали відсоток карбоксильних груп (% COOH) у досліджуваних зразках. Одночасно титрували холосту пробу (без зразків). Визначали середнє значення % COOH у похідних β -ЦД за трьома вимірюваннями. % COOH і ступінь ацилювання зразка (n) обчислювали за такими формулами:

$$\% \text{ COOH} = 450 \cdot (V_{\text{х.т.}} - V) / m, \text{ де}$$

450 – молекулярна маса COOH-груп, помножена на 10;

$V_{\text{х.т.}}$ – об'єм 0,1 N розчину HCl, використаного для холостого титрування, мл;

V – об'єм 0,1 N розчину HCl, використаного для титрування наважки зразка, мл;

m – маса зразка, мг.

Величину n обчислювали з рівняння:

$$n = M_{\beta\text{-ЦД}} / (Г.е. - М.а.а.), \text{ де}$$

$M_{\beta\text{-ЦД}}$ – молярна маса $\beta\text{-ЦД}$;

$M_{a.a.}$ – молярна маса залишку ацилювального агента (малеїновий ангідрид, $M = 98$; янтарний ангідрид, $M = 100$);

г.е. – грам-еквівалент похідних $\beta\text{-ЦД}$, визначений за вмістом COOH -груп.

2.11. Фізико-хімічні методи дослідження синтезованих сполук

УФ-спектроскопія. Кінетику десорбції лікарських препаратів вивчали за допомогою методу УФ-спектроскопії. Джерелом опромінення слугувала УФ-лампа потужністю 26 Вт з максимумом випромінювання при довжині хвилі $\lambda = 365$ нм. УФ-спектри записували на UV-Vis-спектрофотометрі UV-2401 PC фірми Shimadzu (Японія) з діапазоном частот 190–800 нм.

ІЧ-спектроскопія. Будову похідних $\beta\text{-ЦД}$, $\beta\text{-циклодекстринвмісного}$ псевдоротаксану та синтезованих полімерних матриць підтверджували методом ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектри записували на ІЧ-спектрометрі Tensor-27 з Фур'є-перетворенням фірми Bruker (Німеччина) з діапазоном частот 400–4000 см^{-1} з роздільною здатністю 4 см^{-1} . Матриці знімали між скельцями KBr. Відповідно до паспорту приладу «Bruker Tensor 27 DTGS» відносна похибка результатів вимірювань $\epsilon \leq 2 \%$.

ЯМР-аналіз. Метод ^1H ЯМР-спектроскопії використовували для встановлення хімічної будови похідних $\beta\text{-ЦД}$ та $\beta\text{-циклодекстринвмісного}$ псевдоротаксану. ^1H ЯМР-спектри знімали на ЯМР-спектрометрі Bruker DPX 300 (Німеччина), як розчинник використовували ДМСО та D_2O .

Диференціальна сканувальна калориметрія. Теплофізичні характеристики зразків досліджували методом ДСК з використанням калориметра Universal V4.5A TA Instruments DSC Q2000 (США). Аналіз проводили в температурному інтервалі від -60 до 200 $^{\circ}\text{C}$, маса зразка становила 10–20 мг, швидкість нагрівання – 20 К/хв.

Термогравіметрія. Термогравіметричний аналіз зразків проводили з використанням аналізатора Universal V4.5A TA Instruments TGA Q-50 (США) в

інтервалі температур від 20 до 700 °С в атмосфері повітря. Швидкість підвищення температури становила 10 град/хв, маса зразків 50 мг. Точність вимірювання температурних параметрів деструкції складала ± 3 °С, помилка визначення втрати маси становила $\leq 1,0$ %.

Рентгеноструктурний аналіз. Структурні дослідження полімерних матриць виконували методами ширококутового та малокутового розсіювання рентгенівських променів (ШКРРП і МКРРП). Особливості ближнього упорядкування фрагментів макроланцюгів при трансляції їх у просторі вивчали методом ШКРРП за допомогою рентгенівського дифрактометра ДРОН-4-07, рентгенооптична схема якого виконана на «проходження» первинного пучка рентгенівських променів крізь досліджуваний зразок. Наявність гетерогенної структури нанорозмірного типу в об'ємі полімерних систем досліджували методом МКРРП за допомогою рентгенівської камери КРМ-1, в якій колімацію первинного пучка рентгенівських променів виконали за методом Краткі. Отримані експериментально ширококутові рентгенівські дифрактограми та профілі малокутового розсіювання рентгенівських променів нормували на величину розсіювального об'єму зразка та на фактор поглинання ним первинного пучка рентгенівського випромінювання. Усі рентгенографічні дослідження виконували в CuK_α -випромінюванні (довжина хвилі $\lambda=0,154$ нм), монохроматизованому Ni-фільтром.

Піролітична мас-спектрометрія. Склад летких продуктів та інтенсивності їх виділення при піролізі досліджуваних зразків вивчали на мас-спектрометрі MX-1321, який забезпечує визначення компонентів газових сумішей у діапазоні масових чисел 1–4000 і комірки для лінійного програмування піролізу в області температур 25–400 °С. Маса зразків становила 0,25 мг. Перед проведенням дослідження зразки вакуумували впродовж 30 хв при 25 °С безпосередньо в комірці мас-спектрометра. Вакуумування піролітичної комірки, підключеної до аналізатора спектрометра, проводили за тиску $1,33 \cdot 10^{-4}$ Па. Всі з'єднувальні комунікації, включаючи вакуумний

вентиль, обігрівали до температури, яка запобігає конденсації на них продуктів піролізу. Піроліз проводили в області температур 25–400 °C з лінійно програмованою швидкістю 6 ± 1 °C/хв. Точність визначення температури зразка становить ± 1 °C.

Обробку мас-спектрів летких продуктів термодеструкції досліджуваних зразків виконували за спеціально розробленою комп'ютерною програмою. У роботі вивчали температурну залежність інтенсивності виділення летких продуктів (загальний іонний струм J , ум. од.) при термодеструкції досліджуваних зразків, склад іонних фрагментів, що утворюються при термодеструкції, а також їх питому інтенсивність (I , ум. од.).

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Відомо, що циклодекстрини, зокрема β -циклодекстрин (β -ЦД), здатні утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами [124]. У фармацевтиці β -ЦД розглядають як перспективний реагент для поліпшення розчинності та підвищення біологічної активності ЛП, а також для цільової доставки активних лікарських речовин в організмі [125–132]. Встановлено, що включення β -ЦД у полімерну систему доставки ЛП змінює взаємодію препарат–полімер, що дає змогу впливати на механізм вивільнення ЛП [133]. Останнім часом велика увага приділяється отриманню нових похідних циклодекстринів з метою надання їм нових фізико-хімічних властивостей і посилення потенціалу їх комплексоутворення [134–140]. Так, були розроблені різні види гідрофільних, гідрофобних та іонних циклодекстринових похідних [141–143].

У роботах [144–148] встановлено, що для ряду препаратів (ніфедипін, гідрохлортіазин, піридоксин і ретинол ацетат) взаємодія з 2,3-диметил- β -циклодекстрином не лише покращує розчинність, а й підвищує стійкість цих препаратів до дії світла. Автори робіт [144–147] дослідили вплив 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрину на швидкість дифузії гідрокортизону через целофанову мембрану і показали можливість створення пролонгованої лікарської форми цього комплексу включення. Похідні β -ЦД також використовують для одержання гідрогелів. Наприклад аддукт гексаметилендіізоціанат- β -ЦД формує гідрогелі з аміно-функціоналізованим ПЕГ, у які вводили лізоцим, β -естрадіол та хінін і довели вплив на контрольоване вивільнення препаратів [149]. Тому вивчення процесів контрольованого вивільнення лікарських препаратів із полімерних матриць, що містять похідні β -ЦД, є актуальним і перспективним.

3.1. Одержання та властивості похідних β -циклодекстрину на основі малеїнового, метакрилового та сукцинового ангідридів

3.1.1. Синтез похідних β -циклодекстрину на основі малеїнового, метакрилового та сукцинового ангідридів

Синтез похідних β -ЦД було здійснено за методикою, описаною в роботі [150] і зміненою для конкретних сполук. Як ацилювальні агенти використано малеїновий, метакриловий та сукциновий ангідриди.

Синтезовані сполуки мали різний ступінь заміщення ОН-груп олігосахариду (рис. 3.1).

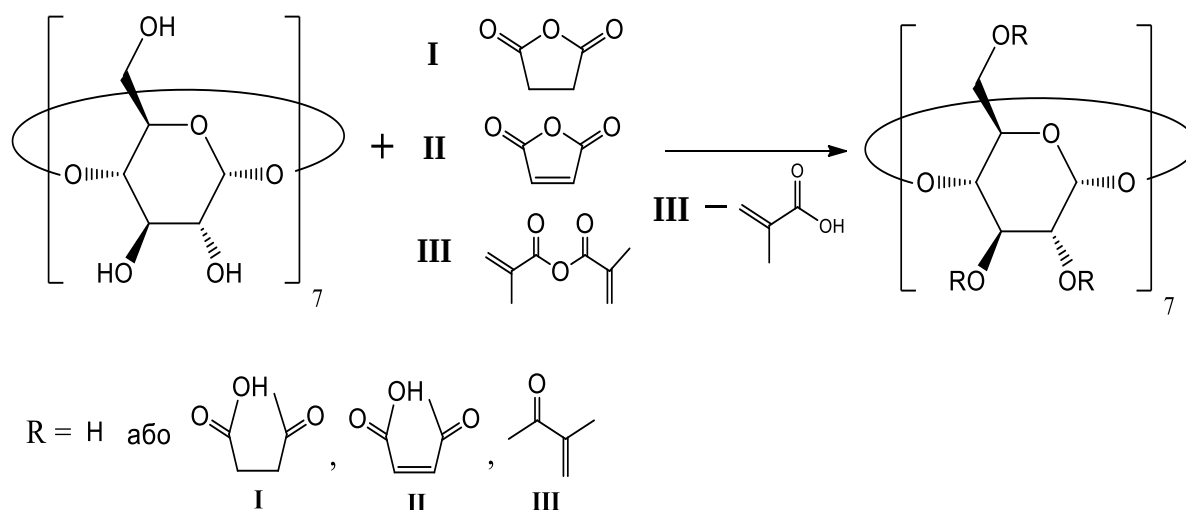


Рис. 3.1. Схема ацилювання β -ЦД: 1 – сукциновим; 2 – малеїновим; 3 – метакриловим ангідридом

3.1.2. Дослідження хімічної будови похідних β -циклодекстрину методом ІЧ-спектроскопії

В ІЧ-спектрі синтезованих похідних β -ЦД (рис. 3.2) присутні смуги поглинання в області 1000–1100 см^{-1} , що відповідають коливанням $\nu_{\text{C-O}}$ глюкозидного кільця і глюкозидного містка β -ЦД. Наявна смуга $\nu_{\text{C-O}}$ карбоксильної групи 1158 см^{-1} , а також смуга поглинання з ν 1731 см^{-1} , яка

відповідає $\nu_{C=O}$ естерного фрагменту. Для фрагмента $-C=CH_2$ характерні смуги поглинання при 1635 см^{-1} ($\nu_{C=C}$), 808 см^{-1} – позаплощинні деформаційні коливання CH -груп при $C=C$, 1411 см^{-1} – коливання в площині CH_2 -груп при $C=C$.

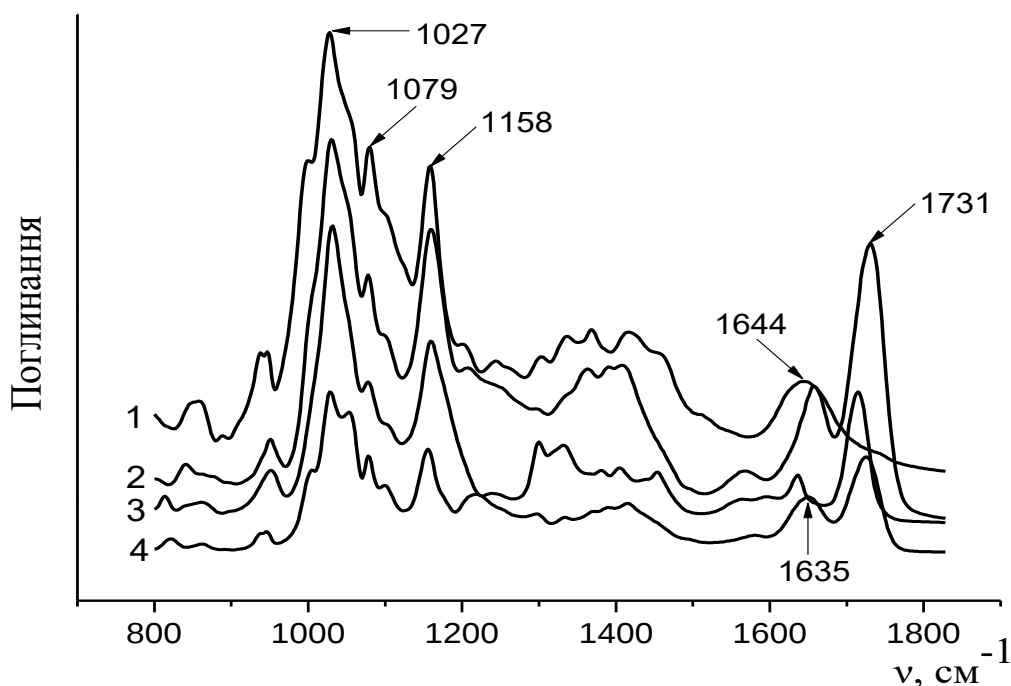
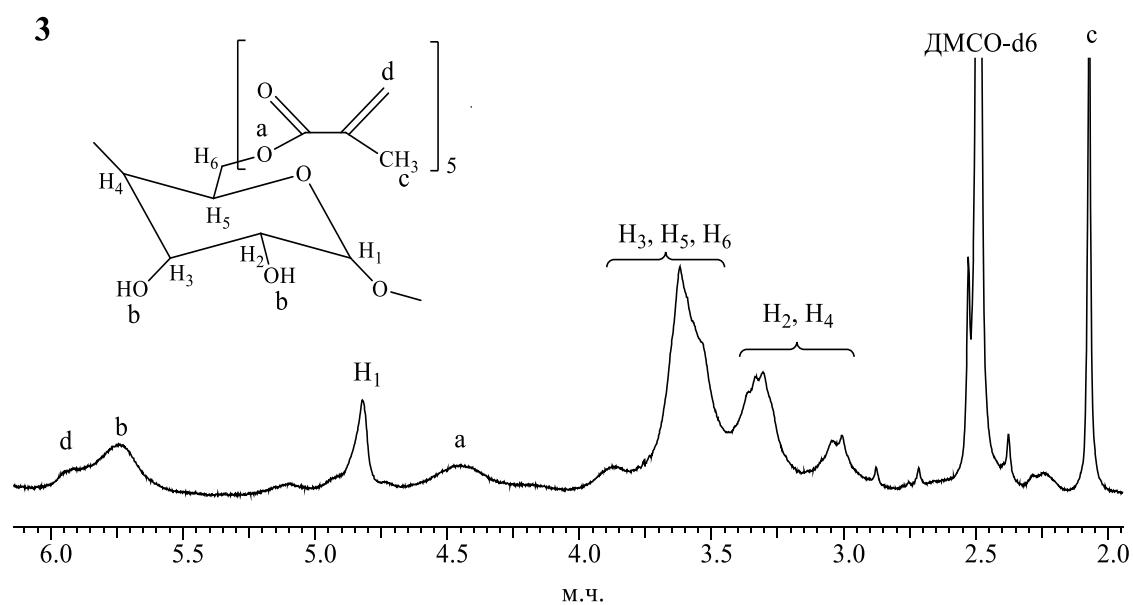
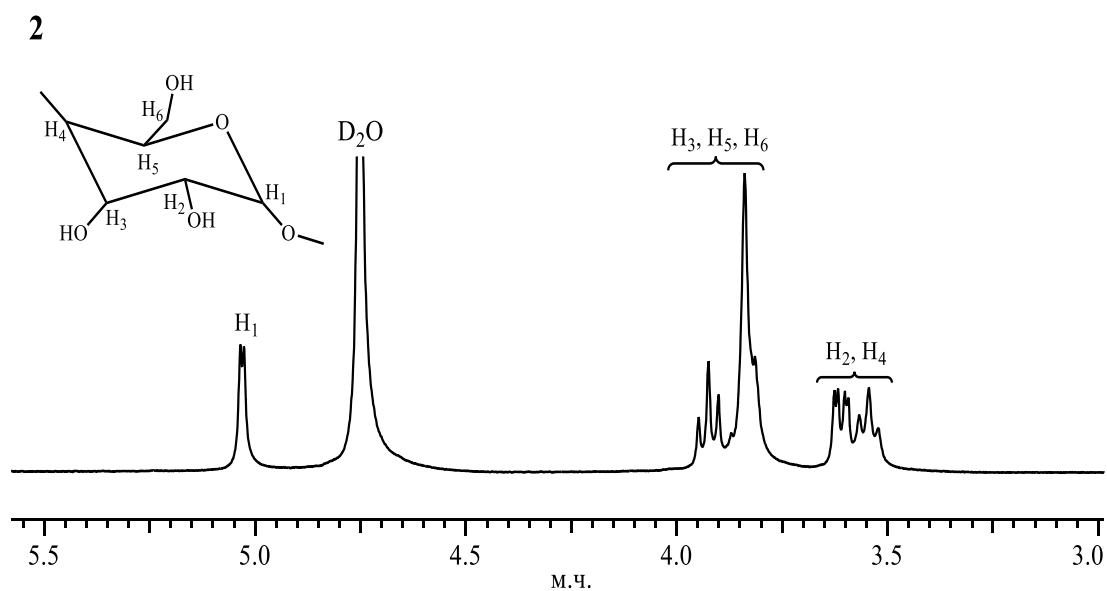
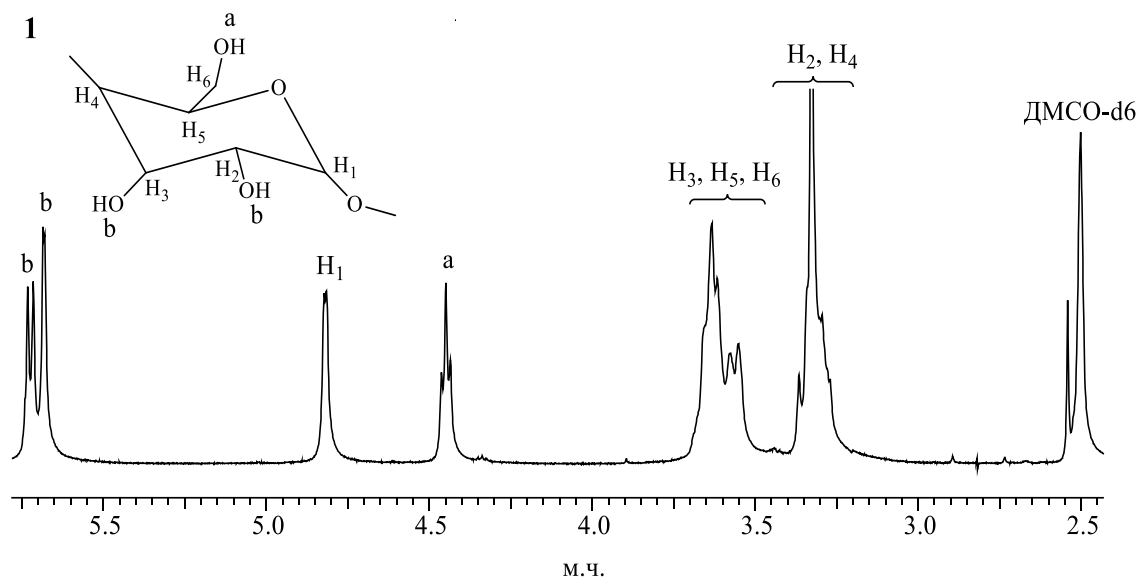


Рис. 3.2. ІЧ-спектри: 1 – β -ЦД; 2 – β -ЦД-(сукц)₅; 3 – β -ЦД-(мет)₅; 4 – β -ЦД-(мал)₅

3.1.3. Дослідження хімічної будови похідних β -циклодекстрину методом 1H ЯМР-спектроскопії

У спектрах 1H ЯМР одержаних похідних β -ЦД (рис. 3.3) присутні сигнали протонів циклодекстринового скелету (σ для 1H) в області 4,88–5,08 м.ч., протонів метакрилатних – 5,9–6,1 м.ч. (σ для $HC=CH$) та 2,08 м.ч. (σ для $-CH_3$) (рис. 3.3 (спектр 3)); малеїнатних – 6,15–6,43 м.ч. груп (рис. 3.3 (спектр 4)), які розчиняли в ДМСО. Також присутні сигнали протонів циклодекстринового скелету (σ для 1H) в області 5,02 м.ч. та сукцинатних – 2,53 та 2,64 м.ч. груп (рис. 3.3 (спектр 5)), який розчиняли в D_2O .



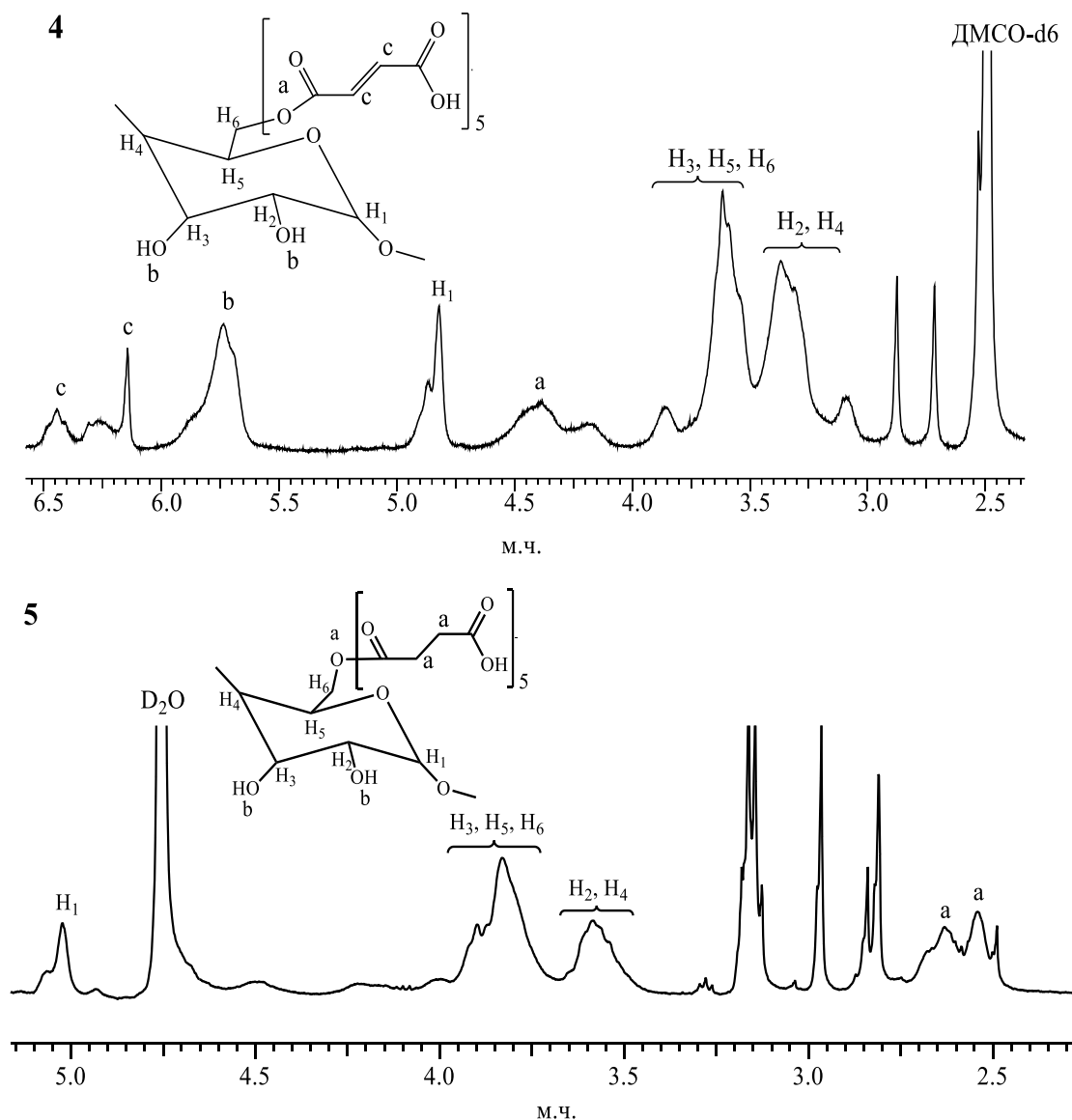


Рис. 3.3. ^1H ЯМР спектри: 1 – β -ЦД, розчинений в ДМСО; 2 – β -ЦД, розчинений в D_2O ; 3 – β -ЦД-(мет) $_5$; 4 – β -ЦД-(мал) $_5$; 5 – β -ЦД-(сукц) $_5$

3.1.4. Визначення середнього ступеня заміщення ОН-груп похідних β -циклодекстрину

Оскільки кінцевий продукт реакції являє собою суміш β -ЦД похідних із різною кількістю заміщених ОН-груп, для визначення середнього ступеня заміщення використовували методи ІЧ-спектрометрії та потенціометричного титрування.

Для визначення методом ІЧ-спектроскопії середнього ступеня заміщення ОН-груп у метакрилаті β -ЦД готували суміш 2-гідроксипропіл- β -ЦД (ГП- β -ЦД)

з гідроксіетилметакрилатом (ГЕМА). ГП-β-ЦД використовували замість β-ЦД, оскільки він краще розчиняється у воді, що полегшує приготування досліджуваної суміші. Було одержано суміш ГП-β-ЦД з ГЕМА при мольному співвідношенні компонентів 1:5. Аналіз ІЧ-спектрів виявив, що величини відношення оптичної густини смуги поглинання $\nu\text{C}=\text{O}$ естерних груп до оптичної густини смуги поглинання, яка характеризує коливання С–О-груп глюкозидного кільця, для механічних сумішей і для отриманих акрилатних мономерів досить близькі. Це свідчить про близький до теоретичного ступінь заміщення гідроксильних груп β-ЦД метакрилатними групами.

Для дослідження похідних β-ЦД, ацильованих малеїновим та сукциновим ангідридами, використовували метод потенціометричного титрування COOH -груп, які входять до складу синтезованих похідних β-ЦД (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Середній ступінь заміщення ОН-груп у похідних β-ЦД

Похідні β-ЦД	Розрахункові значення		Теоретичні значення
	Методи		
	Титрування	ІЧ	
β-ЦД-(сукц) ₅	5	—	5
β-ЦД-(мал) ₅	4	—	5
β-ЦД-(мет) ₅	—	5	5

3.2. Полімерні матриці на основі акриламідів та похідних β-циклодекстрину

3.2.1. Синтез полімерних матриць на основі акриламідів та похідних β-циклодекстрину

Для порівняння властивостей матриць на основі акриламідів та похідних β-ЦД було синтезовано контрольні зразки кополімерів АА:МБАА (без циклодекстринів).

Для цього АА та МБАА розчиняли в дистильованій воді, після чого додавали АПС. Розчин реагентів витримували при 80 °С протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили й подрібнювали.

За такою ж методикою одержано полімерні матриці з додаванням похідних β -ЦД, а саме β -ЦД-(мал)₅, β -ЦД-(мет)₅, β -ЦД-(сукц)₅ (рис. 3.4).

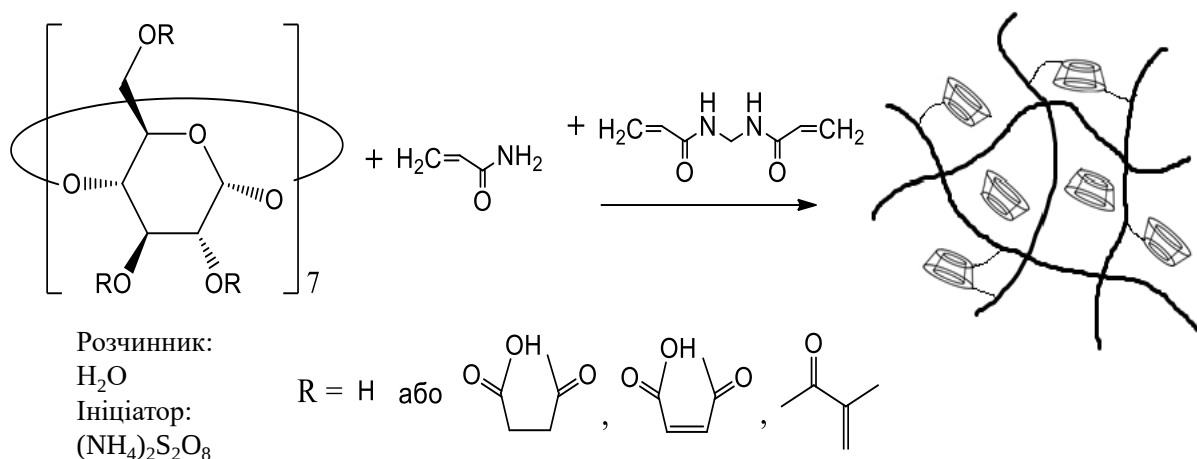


Рис. 3.4. Схема синтезу полімерних матриць на основі АА:МБАА та похідних β -ЦД

3.2.2. Дослідження будови матриць методом ІЧ-спектроскопії

Хімічну будову полімерних матриць досліджували методом ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектр синтезованого кополімеру АА:МБАА містить характеристичні смуги поглинання амідних груп ($\nu_{C=O}$ та δ_{NH_2}) з 1653 і 1620 см⁻¹ відповідно, а також плече δ_{NH} з 1528 см⁻¹.

У синтезованому кополімері АА:МБАА з β -ЦД-(мал)₅ в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання в області 1000–1100 см⁻¹, що відповідають коливанням ν_{C-O} глюкозидного кільця і глюкозидного містка β -ЦД, а також смуга поглинання з ν 1724 см⁻¹, яка відповідає $\nu_{C=O}$ естерного фрагмента (рис. 3.5).

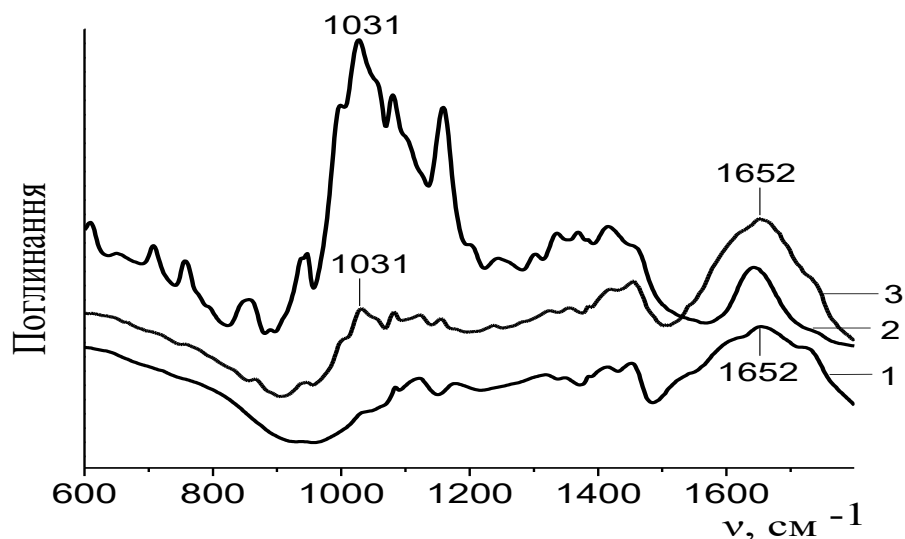


Рис. 3.5. ІЧ-спектри; 1 – АА:МБАА; 2 – β -ЦД; 3 – АА:МБАА + β -ЦД-(мал)₅

3.2.3. Вивчення структури одержаних матриць методом рентгенографії

В результаті аналізу ширококутових рентгенівських дифрактограм зразків β -ЦД, β -ЦД-(мал)₅ і β -ЦД-(сукц)₅ (рис. 3.6) встановлено, що на відміну від β -ЦД, який є висококристалічним макроциклічним олігосахаридом, зразки β -ЦД з прищепленими фрагментами малеїнової або янтарної кислот мають переважно аморфну структуру.

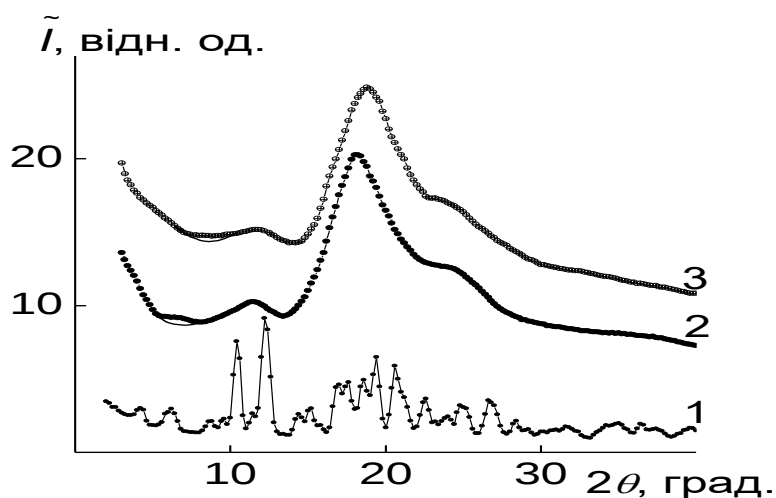


Рис. 3.6. Ширококутові рентгенівські дифрактограми: 1 – β -ЦД; 2 – β -ЦД-(мал)₅; 3 – β -ЦД-(сукц)₅

Проведена за методом авторів роботи [151] оцінка відносного рівня кристалітів $X_{кр}$ β -циклодекстрину:

$$X_{кр} = Q_{кр} (Q_{кр} + Q_{ам})^{-1} \times 100,$$

де $Q_{кр}$ – площа дифракційних максимумів, які характеризують кристалічну структуру, а $(Q_{кр} + Q_{ам})$ – площа всієї рентгенівської дифрактограми в найбільш інформаційному інтервалі кутів розсіювання $(2\theta_1 \div 2\theta_2)$, де проявляються основні по інтенсивності дифракційні максимуми, що характеризують кристалічну структуру полімера (олігомера), а також аморфне гало, кутове положення $(2\theta_m)$ для β -ЦД, яке знаходиться при $2\theta_m \sim 18^\circ$. Оцінювання показало, що цей олігосахарид має $X_{кр} \approx 85\%$.

Розмір (L) кристалітів у напрямку кутового положення синглетних дифракційних максимумів дискретного типу визначали за методом Шеррера [152]:

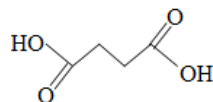
$$L = 0,9 \lambda (\beta \cos \theta_m)^{-1},$$

де λ – довжина хвилі характеристичного рентгенівського випромінювання (для CuK_α $\lambda = 0,154$ нм); β – кутова напівширина синглетних дифракційних максимумів (для визначення використовували два найінтенсивніші дифракційні максимуми при $2\theta_m = 10,4^\circ$ і $12,3^\circ$). Встановлено, що середній розмір кристалітів β -ЦД становить близько 14 нм.

На відміну від β -ЦД на ширококутовій рентгенівській дифрактограмі β -ЦД-(мал)₅ спостерігається кілька дифракційних максимумів при $2\theta_m \approx 6,8^\circ$, $11,6^\circ$, $18,2^\circ$ і $24,3^\circ$ (рис. 3.6, крива 2). Малоінтенсивний дифракційний максимум при $2\theta_m \approx 6,8^\circ$ (лінією показано, який вигляд мала б рентгенівська дифрактограма β -ЦД-(мал)₅ за відсутності цього дифракційного максимуму) характеризує існування шаруватої структури, утвореної досить жорсткими фрагментами малеїнової кислоти (за рахунок $-\text{C}=\text{C}-$ зв'язку), прищепленими до макроциклічної молекули β -ЦД. Середня відстань (d) між шарами фрагментів малеїнату, згідно з рівнянням Брегга $d = \lambda (2 \sin \theta_m)^{-1}$, становить 1,3 нм.

Слід відзначити, що найбільш інтенсивні два дифракційні максимуми (при $2\theta_m \approx 18,2^\circ$ і $24,3^\circ$) є дифузними (судячи з їх кутової напівширини), і відповідно характеризують аморфну структуру β -ЦД-(мал)₅. Разом з тим вершина дифракційного максимуму при $2\theta_m \approx 11,6^\circ$ на рентгенівській дифрактограмі β -ЦД-(мал)₅ знаходиться в інтервалі кутів розсіювання, в якому можна помітити найбільш інтенсивні два дифракційні максимуми ($2\theta_m = 10,4^\circ$ і $12,3^\circ$) на дифрактограмі β -ЦД (криві 1, 2). Саме це стало основою для припущення, що дифракційний максимум $2\theta_m \approx 11,6^\circ$ на дифрактограмі зразка β -ЦД-(мал)₅ є мультиплетним максимумом, що характеризує залишковий прояв частково кристалічної структури β -ЦД. Згідно з цим припущенням β -ЦД-(мал)₅ має аморфно-кристалічну структуру. Проведена (за методом авторів роботи [152]) оцінка відносного рівня кристалічності β -ЦД-(мал)₅ виявила, що величина $X_{кр} \approx 12\%$.

Подібною до структури β -ЦД-(мал)₅ є структура β -ЦД із прищепленими фрагментами сукцинової кислоти, які є менш жорсткими, ніж фрагменти малеїнової кислоти, внаслідок їх конформації типу «плоский зигзаг»:



На це вказує практично однаковий вигляд рентгенівських дифрактограм β -ЦД-(мал)₅ і β -ЦД-(сукц)₅ (рис. 3.6 криві 2, 3). Однак зміщення в область більших кутів розсіювання 2θ як малоінтенсивного дифракційного максимуму (його інтенсивність відраховується від наведеної тонкої лінії), що характеризує шарувату структуру, так і віртуального мультиплетного максимуму, і особливо головного по інтенсивності дифракційного максимуму дифузного типу (аморфного гало) свідчить про більш щільну аморфно-кристалічну структуру β -ЦД-(сукц)₅, порівняно з β -ЦД-(мал)₅. Зокрема, судячи з кутового положення $2\theta_m$ малоінтенсивного дифракційного максимуму ($\sim 8,5^\circ$) та головного по інтенсивності аморфного гало ($18,8^\circ$), в об'ємі β -ЦД-(сукц)₅ бреггівська відстань d між шарами молекул сукцинової кислоти, прищеплених до β -ЦД,

становить 1,0 нм, а період близького упорядкування 0,47 нм, тоді як в об'ємі β -ЦД-(мал)₅ ці параметри мають величини 1,4 та 0,49 нм відповідно. Слід відзначити, що проведена оцінка рівня кристалічності β -ЦД-(сукц)₅ виявила, що він є таким же, як і для зразка β -ЦД-(мал)₅ (близько 12–14%).

За даними малокутової рентгенографії, на нанорозмірному рівні β -ЦД-(мал)₅ і β -ЦД-(сукц)₅ мають гомогенну (однорідну) структуру, тобто контраст $\Delta\rho$ в їх об'ємі є близьким до нуля ($\Delta\rho = \rho - \langle\rho\rangle$, де ρ , $\langle\rho\rangle$ – локальне і середнє значення електронної густини в двофазовій системі). Однак вихідний β -ЦД має $\Delta\rho \neq 0$, при цьому в результаті визначення такого структурного параметра, як діапазон гетерогенності l_p (range in homogeneity) [153] за методом авторів роботи [154, 155], встановлено, що $l_p \approx 21$ нм. Таким чином, наші дослідження показали, що функціоналізація β -ЦД малеїновою чи сукциновою кислотами сприяє утворенню практично аморфної структури, при цьому структура β -ЦД-(сукц)₅ є більш щільною, ніж у β -ЦД-(мал)₅.

Крім β -ЦД-(мал)₅ і β -ЦД-(сукц)₅ було також досліджено зразки вихідного хімічно зшитого поліакриламід, як полімерної матриці, так і кополімеру з β -ЦД-(сукц)₈. При проведенні аналізу ширококутових рентгенівських дифрактограм зразків вихідного поліакриламід та ПАА, модифікованого β -ЦД-(сукц)₈ (рис. 3.7) виявлено, що вони мають дещо різну аморфну структуру.

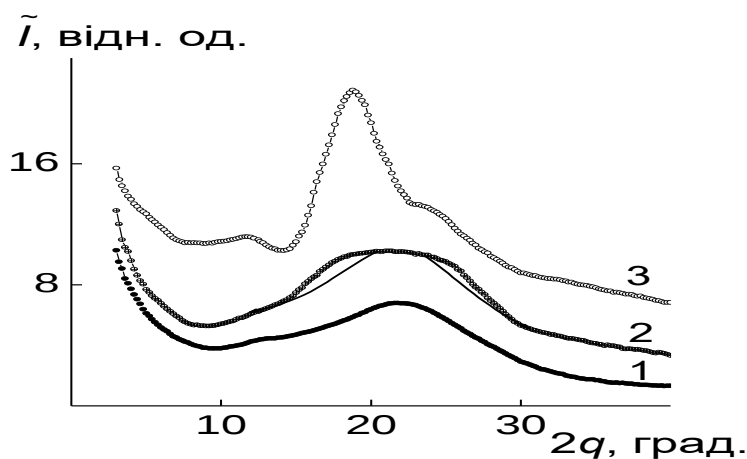


Рис. 3.7. Ширококутові рентгенівські дифрактограми: 1 – АА:МБАА; 2 – АА:МБАА + β -ЦД-(сукц)₅; 3 – АА:МБАА + β -ЦД-(сукц)₈

Так, зразок полімерної матриці хімічно зшитого поліакриламідну характеризується близьким порядком при трансляції у просторі фрагментів молекулярних ланок полімеру. На це вказує прояв на рентгенівській дифрактограмі цього зразка двох дифракційних максимумів дифузного (судячи з кутової напівширини) типу (аморфних гало) – малоінтенсивного дифракційного максимуму при $2\theta_m \sim 12,8^\circ$ та інтенсивного при $2\theta_m \approx 22,0^\circ$ (рис. 3.7, крива 1).

Якщо малоінтенсивне аморфне гало при $2\theta_m \sim 12,8^\circ$ характеризує близький трансляційний порядок фрагментів міжвузлових зшиваючих молекулярних ланцюгів, то інтенсивне аморфне гало при $2\theta_m \approx 22,0^\circ$ є проявом близького порядку при трансляції у просторі фрагментів акриламідних ланок з амідними групами в бічних відгалуженнях. Період d близького впорядкування (тобто період чергування у просторі) фрагментів міжвузлових зшиваючих молекулярних ланцюгів та міжвузлових акриламідних молекулярних ланок з бічними амідними групами, згідно з рівнянням Брегга, становить 0,69 і 0,40 нм відповідно.

На відміну від рентгенівської дифрактограми вихідної полімерної матриці (крива 1) дифрактограма полімерної матриці, модифікованої β -ЦД-(сукц)₈ (крива 3), має незвичайний вигляд інтенсивного аморфного гало, тоді як малоінтенсивне аморфне гало, яке характеризує близький трансляційний порядок фрагментів міжвузлових зшиваючих ланок поліакриламідну, відсутнє (рис. 3.7, криві 1, 2).

Тонкими лініями показано, який вигляд мало б інтенсивне аморфне гало при $2\theta_m \approx 22,0^\circ$, тобто з таким же кутовим положенням, як і на дифрактограмі вихідної полімерної матриці.

З цього уявного аморфного гало видно, що на його фоні на дифрактограмі полімерної матриці, модифікованої β -ЦД-(сукц)₈, незначною мірою проявляються два інтенсивні дифракційні максимуми дифузного типу

($2\theta_m \approx 18,8^\circ$ і $23,2^\circ$), які присутні на рентгенівській дифрактограмі β -ЦД-(сукц)₅ (крива 3).

За даними малокутової рентгенографії зразки вихідної полімерної матриці, модифікованої β -ЦД-(сукц)₈ і β -ЦД-(сукц)₅ відповідно, є структурно однорідними (гомогенними), тобто в їх об'ємі практично відсутній контраст електронної густини.

У результаті проведених досліджень полімерної матриці (зшитого поліакриламиду), модифікованої β -ЦД-(сукц)₈, встановлено, що ця система є аморфною, при цьому на аморфне гало полімерної матриці накладаються два інтенсивних дифракційних максимуми вихідного β -ЦД-(сукц)₈.

За даними малокутової рентгенографії як вихідна полімерна матриця, так і модифікована β -ЦД-(сукц)₈ є структурно гомогенними.

3.2.4. Дослідження кінетики десорбції лоратадину, диклофенаку натрію та метопрололу сукцинату з полімерних матриць

30 мг полімеру із «завантаженим» у нього ЛП заливали 4 мл дистильованої води, через певні проміжки часу відбирали проби по 3 мл, вимірювали в них концентрацію ЛП і повертали проби до розчину. Відбір проб здійснювали протягом 24 год.

На рис. 3.8 наведено результати дослідження кінетики вивільнення ЛП із зразків полімерів.

Як видно з рисунка, десорбція ЛП інтенсивніша для зразків, які не містять у своєму складі похідних β -ЦД. Отримані експериментальні дані свідчать про те, що за наявності у складі полімеру похідного β -ЦД десорбція ЛП уповільнюється більше ніж у 2 рази.

Таким чином, введення похідного β -ЦД в полімерну матрицю є перспективним для уповільнення десорбції ЛП.

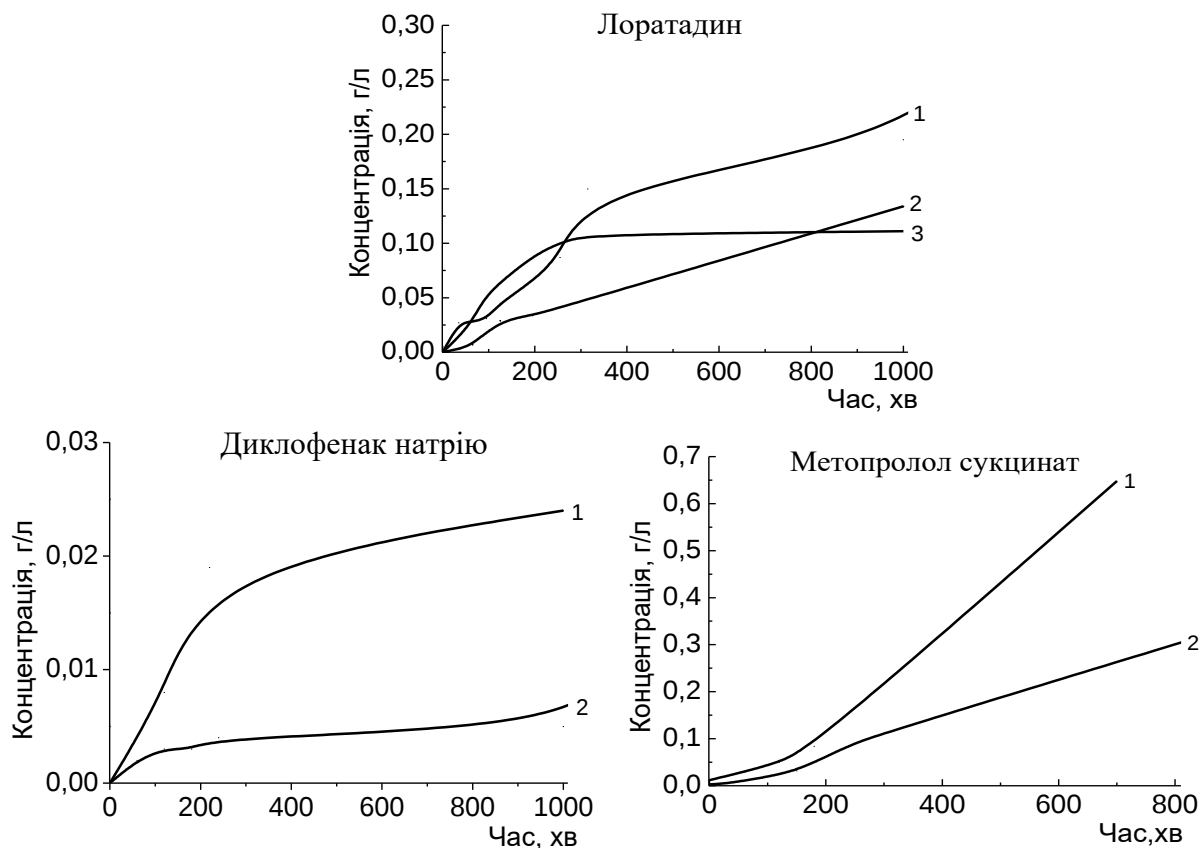


Рис. 3.8. Кінетика десорбції ЛП з полімерів: 1 – АА:МБАА; 2 – АА:МБАА+β-ЦД-(мал)₅; 3 – АА:МБАА+β-ЦД-(сукц)₅

3.2.5. Вивчення впливу різних факторів на вивільнення лікарських препаратів

3.2.5.1. Вплив ступеня зшивання полімерної матриці на десорбцію метопрололу сукцинату

Відомо, що швидкість вивільнення ЛП залежить зокрема й від густини зшивки полімерної матриці. Тому було цікаво дослідити швидкість десорбції ЛП із полімерів з різним ступенем зшивання.

У табл. 3.2 наведено дані щодо десорбції МТП з контрольної полімерної матриці. Як видно з таблиці, десорбція препарату посилюється при зростанні ступеня зшивання полімеру лише до певного значення. Отже, з аналізу даних можна зробити висновок, що існує оптимальний ступінь зшивання полімеру

для ефективного вивільнення ЛП. Слід також зазначити, що впродовж доби препарат цілком не вивільнюється з полімеру.

Таблиця 3.2

Залежність десорбції МТП від вмісту МБАА в полімерній матриці

Зразок	АА, моль /моль МБАА	Десорбція	
		г/л	%
1	1:0,045	0,65	52
2	1:0,07	0,8	64
3	1:0,14	0,8	64

Надалі для вивчення десорбції ЛП з β -ЦД-вмісних полімерів використовували матриці з мольним співвідношенням компонентів АА:МБАА = 1:0,07, тобто середнього ступеня зшивання.

3.2.5.2. Вплив середовища на вивільнення метопрололу сукцинату

Оскільки досліджувані лікарські препарати мають переважно пероральний шлях уживання, важливо було перевірити вплив кислотності середовища на вивільнення ЛП з матриць різного складу. Як препарат використовували МТП. Аналіз даних (рис. 3.9) свідчить, що зміна нейтрального середовища на кисле істотно не впливає на десорбцію МТП.

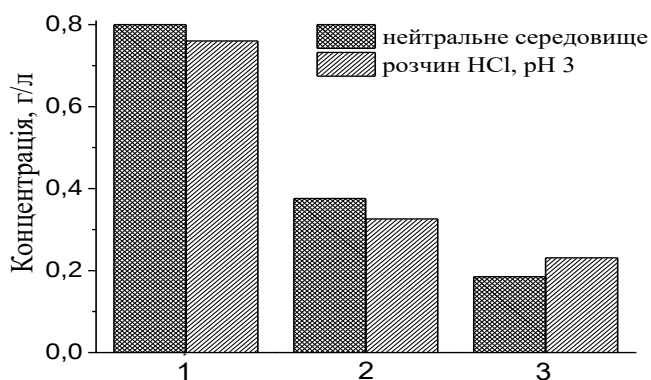


Рис. 3.9. Десорбція МТП з полімерів у різних середовищах: 1 – АА:МБАА; 2 – АА:МБАА + β -ЦД-(мал)₅; 3 – АА:МБАА + β -ЦД-(мет)₅

Отже, за наявності похідних β -ЦД в полімері десорбція ЛП відбувається значно повільніше (табл. 3.3). Слід зауважити, що в разі β -ЦД-(мет)₅ десорбція препарату уповільнюється сильніше, ніж у випадку β -ЦД-(мал)₅, а зміна нейтрального середовища на кисле істотно не впливає на цей процес. Імовірно, це пов'язано з природою замісника в похідному β -ЦД у складі полімерної матриці.

Таблиця 3.3

Десорбція МТП з полімерів за добу

Зразок	Десорбція, %	
	H ₂ O	Розчин HCl, pH 3
АА:МБАА+ β -ЦД-(мет) ₅	15	17
АА:МБАА+ β -ЦД-(мал) ₅	30	26
АА:МБАА	64	60

3.2.5.3. Вплив електричного поля на кінетику вивільнення метопрололу сукцинату

З літературних даних відомо, що за допомогою постійного електричного поля можна керовано змінювати структурну організацію полімерних гелів, що відкриває широкі перспективи для регулювання властивостей полімерних матриць, які можна використовувати для доставки лікарських препаратів. У зв'язку з цим було одержано полімерні матриці, які піддавали впливу постійного електричного поля на стадії формування полімерного матеріалу з гелю. Результати досліджень опубліковані у роботах [156–158].

Наважку 1 г АА (14 ммоль) та 0,05 г МБАА (0,325 ммоль) розчиняли в 8 мл дистильованої води. До розчину додавали 1 мас.% (0,1 г) АПС та перемішували за кімнатної температури до його розчинення. Розчин реагентів заливали у скляні розбірні кювети, витримували при 80 °С протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури.

Отримували гелеві плівки завтовшки до 1 мм, які промивали кілька разів дистильованою водою. Отримані плівки сушили при 35 ± 2 °С як за відсутності, так і в присутності постійного електричного поля між пластинами плоского конденсатора (рис. 3.10).

Поле напруженістю $E = 1 \cdot 10^6$ В/м діяло протягом 3 год, при цьому поверхню плівки орієнтували перпендикулярно (поперечне поле) або паралельно (поздовжнє поле) напрямку силових ліній поля.

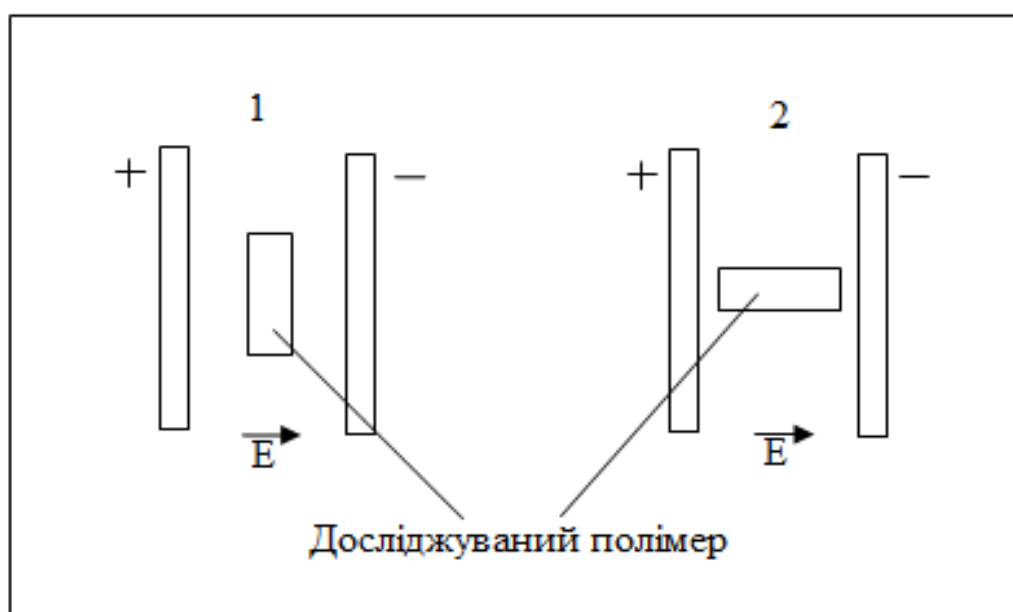


Рис. 3.10. Схема розміщення зразка в постійному електричному полі. Зразок орієнтований: 1 – перпендикулярно; 2 – паралельно напрямку силових ліній поля.

Аналіз ширококутових рентгенівських дифрактограм зразків АА:МБАА, отриманих за відсутності та під дією поперечного й поздовжнього постійного електричного поля, показав (рис. 3.11), що всі зразки є аморфними, а вплив електричного поля позначається лише на величині періоду близького впорядкування фрагментів макромолекулярних ланцюгів при трансляції їх у просторі.

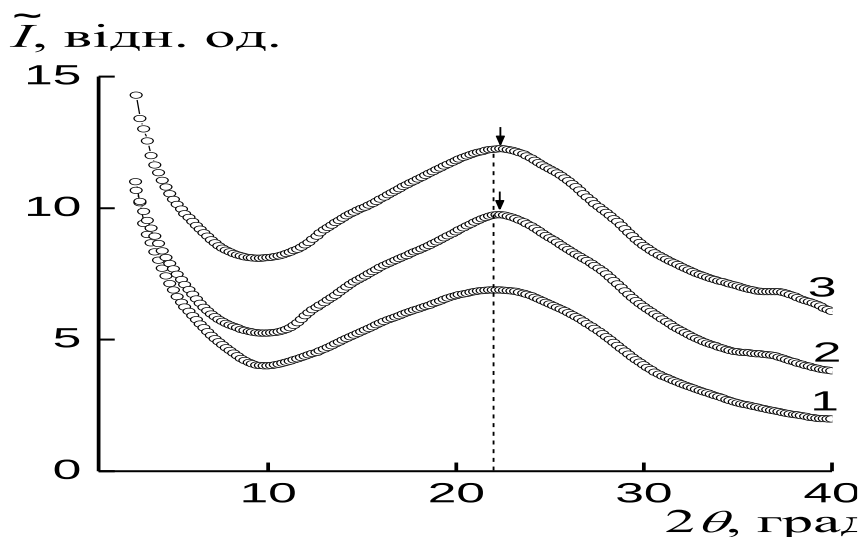


Рис. 3.11. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків АА:МБАА, отриманих за відсутності (1) та під дією поперечного (2) та поздовжнього постійного електричного поля (3)

Зокрема АА:МБАА, сформований за відсутності постійного електричного поля (крива 1), характеризується близьким упорядкуванням при трансляції в просторі фрагментів макромолекулярних ланцюгів. Про це свідчить прояв на дифрактограмі одного дифракційного максимуму дифузного типу (аморфного гало), кутове положення ($2\theta_m$) якого становить близько $22,0^\circ$. Середня величина періоду d близького впорядкування фрагментів макромолекулярних ланцюгів АА:МБАА при їх розміщенні у просторі (в об'ємі полімеру), згідно з рівнянням Брегга:

$$d = \lambda(2\sin\theta_m)^{-1},$$

де λ – довжина хвилі характеристичного рентгенівського випромінювання ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ для CuK_α -випромінювання), становить $4,0 \text{ \AA}$.

На дифрактограмах зразків АА:МБАА, сформованих під дією поперечного й поздовжнього постійного електричного поля, також спостерігається інтенсивний дифракційний максимум, який характеризує структуру АА:МБАА, але зміщений на $0,3^\circ$ і $0,4^\circ$ відповідно в область більших кутів розсіювання (2θ) рентгенівських променів (криві 1–3). Це вказує, що в результаті дії електричного поля середня бреггівська відстань між

макромолекулярними ланцюгами АА:МБАА має лише тенденцію до зменшення з $d \sim 4,0 \text{ \AA}$ до $d \sim 3,9 \text{ \AA}$. Поява на дифрактограмах зразків АА:МБАА, сформованих під дією електричного поля, нових дифракційних максимумів при $2\theta_m \sim 36,8^\circ$ (поперечне поле, крива 2) та $2\theta_m \sim 37,4^\circ$ (поздовжнє поле, крива 3) дає змогу припустити існування далекого впорядкування фрагментів макромолекулярних ланцюгів АА:МБАА.

Поряд із дослідженням впливу постійного електричного поля на структурну організацію АА:МБАА було вивчено дію постійного електричного поля на його термомеханічну поведінку.

Із термомеханічної кривої АА:МБАА (рис. 3.12, крива 1) видно, що в області температур від 30 до 85 °С спостерігається температурний перехід, пов'язаний з температурою склування T_g .

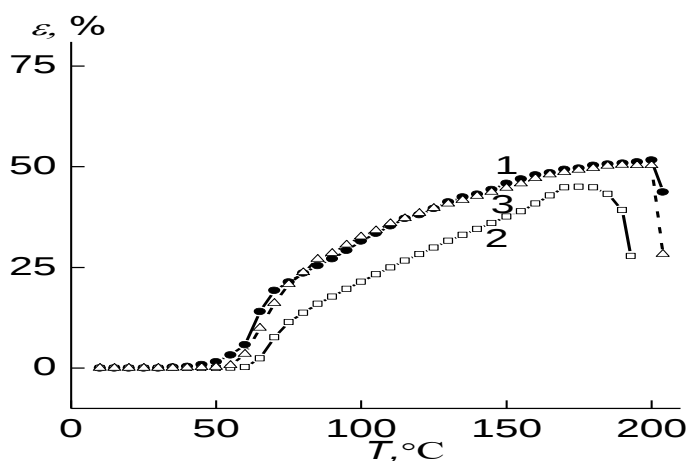


Рис. 3.12. Термомеханічні криві зразків АА:МБАА, отриманих за відсутності (1) та під дією поперечного (2) й поздовжнього (3) постійного електричного поля

Аналіз термомеханічних кривих зразків АА:МБАА, отриманих як за відсутності, так і під дією постійного електричного поля (криві 1–3), показав, що зразки, сформовані під дією постійного електричного поля, характеризуються значно вищою температурою склування T_g (табл. 3.4). Вплив постійного електричного поля позначився й на величині відносної деформації досліджуваних полімерних систем: АА:МБАА, сформований під дією

поперечного постійного електричного поля, характеризуються нижчою на ~18% відносною деформацією, ніж АА:МБАА, отриманий за відсутності поля (табл. 3.4)

Табля 3.4

Деякі структурні та механічні параметри АА:МБАА

Зразок	T_g , °C	d , Å	ε , % ($T=110$ °C)
АА:МБАА	65	4,0	36
АА:МБАА (ПЕП поперечне)	68	3,9	25
АА:МБАА (ПЕП поздовжнє)	69	3,9	36

Особливості структурної організації полімеру, сформованого під дією постійного електричного поля та за його відсутності, впливають і на кінетику вивільнення МТП з об'єму АА:МБАА (рис. 3.13).

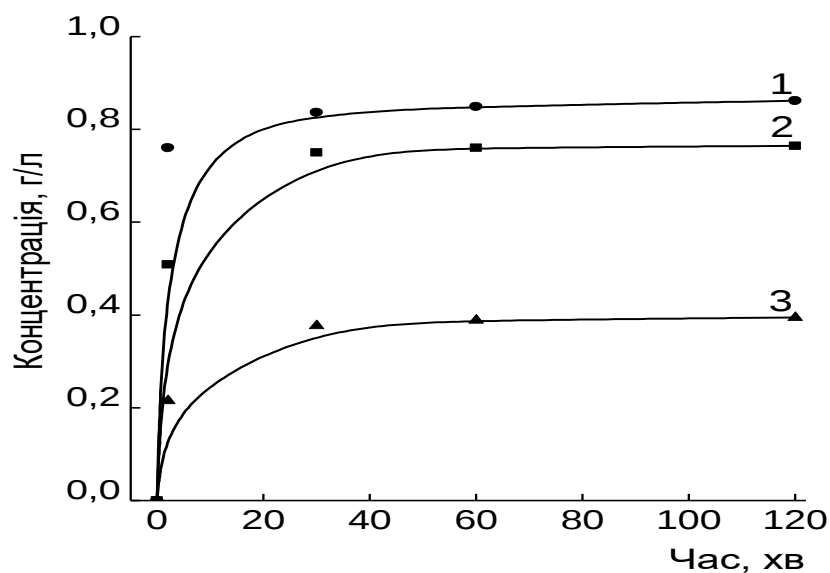


Рис. 3.13. Десорбція МТП з об'єму зразків АА:МБАА, отриманих за відсутності (1) та під дією поперечного (2) та поздовжнього (3) постійного електричного поля

Аналіз кінетичних кривих показав, що лікарський препарат МТП 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. При розміщенні зразка паралельно напрямку силових ліній електричного поля (крива 3) вивільнення МТП відбувається значно повільніше (більше ніж удвічі) порівняно зі зразком, орієнтованим перпендикулярно силовим лініям постійного електричного поля (крива 2).

3.3. Полімерні матриці на основі поліетиленглікольметакрилату, поліетиленглікольдиметакрилату та β -циклодекстрин-(метакрилату)₅

3.3.1. Синтез полімерних матриць на основі поліетиленгліколю та похідних β -циклодекстрину

Наважку β -ЦД-(мет)₅ розчиняли в дистильованій воді, після цього додавали ПЕГДМ та АПС. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта та сушили до сталої маси при 80 °С.

Схему синтезу матриць на основі ПЕГДМ і β -ЦД-(мет)₅ наведено на рис. 3.14.

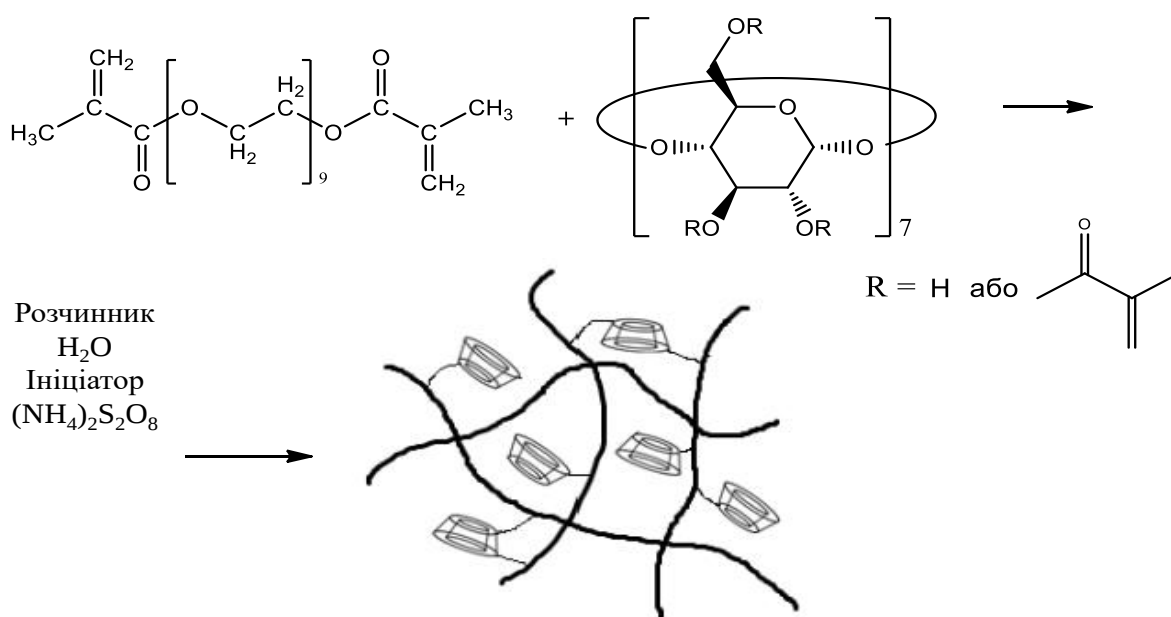


Рис. 3.14. Схема синтезу полімерних матриць на основі ПЕГДМ та β -ЦД-(мет)₅

3.3.2. Дослідження будови одержаних матриць методом ІЧ-спектроскопії

В ІЧ-спектрі полі-ПЕГДМ (рис. 3.15) спостерігаються смуги поглинання, які відносяться до естерного фрагмента: $\nu_{\text{C=O}} - 1729 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} - 1251 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} - 1170 \text{ см}^{-1}$, та до фрагмента $-\text{C}=\text{CH}_2$: $\nu_{\text{C=C}} - 1637 \text{ см}^{-1}$, 816 см^{-1} – позаплощинні деформаційні коливання CH -груп при $\text{C}=\text{C}$, 1404 см^{-1} – коливання в площині CH_2 -груп при $\text{C}=\text{C}$. При полімеризації в ІЧ-спектрі кополімеру ПЕГДМ з β -ЦД-(мет)₅, окрім зазначених вище смуг естерного фрагмента ПЕГДМ, з'являється смуга 1032 см^{-1} , яку можна віднести до коливань C-O -груп глюкозидного кільця макроциклу β -ЦД. Смуги, які відносяться до фрагмента $-\text{C}=\text{CH}_2$, зменшуються за інтенсивністю, що підтверджує проходження процесу полімеризації у цих зразках.

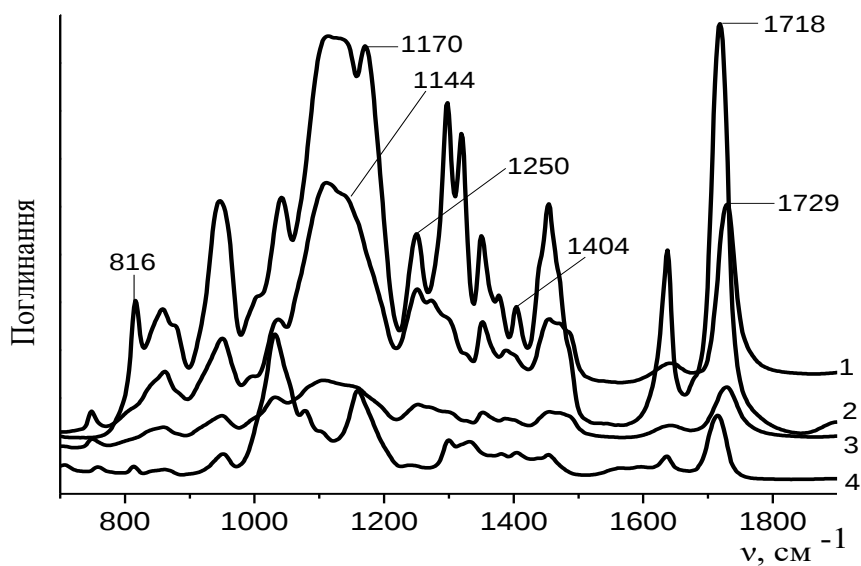


Рис. 3.15. ІЧ-спектри: 1 – полі-ПЕГДМ; 2 – вихідний ПЕГДМ; 3 – ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅; 4 – β -ЦД-(мет)₅

3.3.3. Вивчення структури одержаних матриць методом рентгенографії

Дані, отримані методом ширококутової рентгенографії зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅, ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅, полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ, наведено на рис. 3.16.

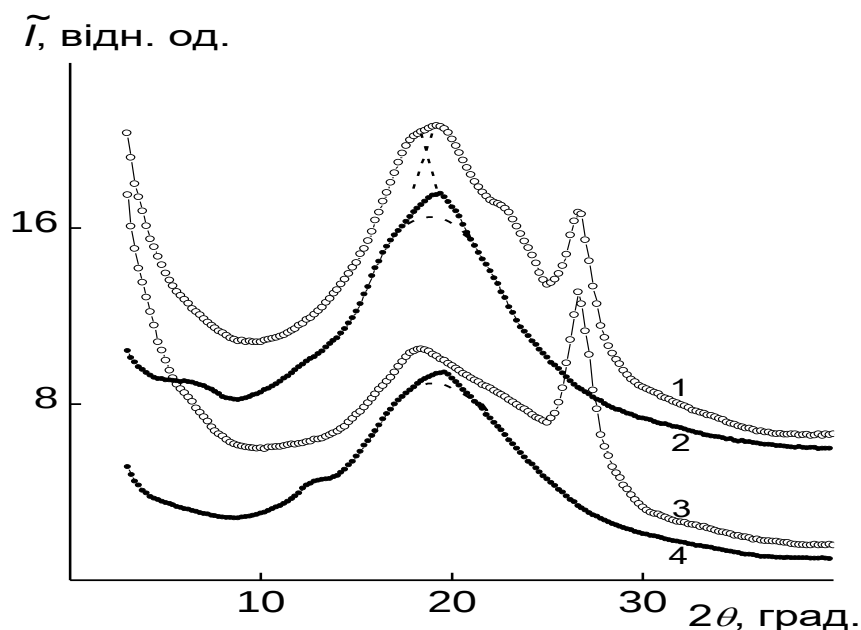


Рис. 3.16. Ширококутові рентгенівські дифрактограми: 1 – ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅; 2 – полі-ПЕГДМ; 3 – ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅; 4 – полі-ПЕГМ

За даними ширококутової рентгенографії, зразки ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ мають аморфно-кристалічну структуру. Значення $X_{кр}$ і L для зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Параметри аморфно-кристалічної чи аморфної структури зразків полі-ПЕГМ, ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅, полі-ПЕГДМ, ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅

Зразки	$X_{кр}$, %	L , нм	d^* , нм
ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет) ₅	25	5,0	—
ПЕГМ+ β -ЦД-(мет) ₅	30	5,2	—
полі-ПЕГДМ	~0	—	0,45;1,4
полі-ПЕГМ	~0	—	0,45; 0,7

*Бреггівський період чергування у просторі фрагментів міжвузлових молекулярних ланок полімерних сіток, синтезованих на основі макроланцюгів ПЕГ із прищепленими молекулами метакрилової кислоти в мольному співвідношенні 1:1 (полі-ПЕГДМ) чи 1:2 відповідно (полі-ПЕГМ).

При проведенні аналізу дифрактограми зразка ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ виявлено, що крім двох дискретних дифракційних максимумів – інтенсивного ($2\theta_m=26,8^\circ$) та малоінтенсивного ($2\theta_m=22,2^\circ$) зафіксовано ще два маловиразних дискретних максимуми при $2\theta_m\sim 18,2^\circ$ і $19,2^\circ$ (їх форма вказана прямими пунктирними лініями), що знаходяться на вершині уявного аморфного гало при $2\theta_m\sim 19,4^\circ$.

На відміну від зразка ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅, на дифрактограмі зразка ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ є лише один чіткий дискретний максимум ($2\theta_m=26,8^\circ$) який має значно більшу інтенсивність, ніж на дифрактограмі зразка ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ (криві 1, 3), та маловиразний дискретний дифракційний максимум ($2\theta_m\sim 18,2^\circ$), що знаходиться на фоні уявного аморфного гало з вершиною при $2\theta_m\sim 19,4^\circ$.

Таким чином, на основі аналізу рентгенівських дифрактограм зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ зроблено висновок, що аморфно-кристалічна структура цих зразків однакова, але рівень досконалості структури кристалітів в об'ємі зразка ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ значно вищий (судячи з більшої кількості дискретних дифракційних максимумів) порівняно зі структурою кристалітів зразка ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅.

На відміну від аморфно-кристалічної структури зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅, зразки сітчастої будови (полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ) мають аморфну структуру. На це вказує прояв двох дифракційних максимумів дифузного типу (аморфних гало) різної інтенсивності на дифрактограмах зразків полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ: основного по інтенсивності, що вказаний пунктирною кривою лінією (рис. 3.16, криві 2, 4) ($2\theta_m\sim 19,0^\circ$), та вторинного при $2\theta_m\sim 6,2^\circ$ (зразок полі-ПЕГДМ) та при $2\theta_m\sim 13,2^\circ$ (зразок полі-ПЕГМ). У відповідності з рівнянням Брегга, період d чергування у просторі міжвузлових молекулярних ланок ПЕГ становить 0,45 нм, а міжвузлових молекулярних участків метакрилатних (карбо)ланцюгів – 1,4 нм (зразок полі-ПЕГДМ) чи 0,7 нм (зразок полі-ПЕГМ). Це є експериментальним підтвердженням факту

прищеплення до макромолекул ПЕГ метакрилової кислоти в мольному співвідношенні 1:1 (зразок полі-ПЕГДМ) чи 1:2 (зразок полі-ПЕГМ) з наступною полімеризацією за радикальним механізмом.

При порівнянні рентгенівських дифрактограм зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ з дифрактограмами зразків полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ виявлено, що на перший погляд вони зовсім різні: якщо дифрактограми зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ свідчать про аморфно-кристалічну структуру, то дифрактограми зразків полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ вказують на аморфну структуру. Однак форма вершини основного за інтенсивністю аморфного гало на дифрактограмах цих зразків не властива аморфним полімерам, а її кутове положення аналогічне положенню одного з маловиразних дискретних дифракційних максимумів на дифрактограмі зразка ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ ($2\theta_m \sim 19,2^\circ$). Враховуючи те, що процеси структуроутворення в полімерах мають релаксаційний характер (відбуваються в часі), можна зробити припущення про можливе утворення в зразках полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ областей гетерогенності, що мають далекий порядок при трансляції в просторі фрагментів одного сорту міжвузлових молекулярних ланок.

Таким чином, при порівнянні структури зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅ та полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ виявлено їх подібність, яка проявляється в однаковому кутовому положенні більш інтенсивного аморфного гало (вказано пунктирною кривою лінією) на дифрактограмах зразків полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ з положенням уявного аморфного гало зразків ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ і ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅, а також в однаковому кутовому положенні вершини більш інтенсивного дифракційного максимуму на дифрактограмах зразків полі-ПЕГДМ і полі-ПЕГМ з положенням одного з маловиразних дискретних дифракційних максимумів на дифрактограмі зразка ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ ($2\theta_m \sim 19,2^\circ$).

3.3.4. Теплофізичні характеристики полімерних матриць

Аналіз результатів ДСК для полі-ПЕГМ та полі-ПЕГДМ показав (рис. 3.17), що дані полімери мають подібні калориметричні криві. Однак вони відрізняються температурою та інтервалом склування: для полі-ПЕГМ T_g лежить в області нижчої ($-41,7^\circ\text{C}$) температури і має менший інтервал, тоді як для полі-ПЕГДМ T_g зсувається в область вищої температури ($-16,6^\circ\text{C}$) і має більший інтервал ($-23,3^\circ\text{C}$), що можна пояснити щільнішим зшиванням полі-ПЕГДМ. Натомість температура плавлення полі-ПЕГМ і полі-ПЕГДМ істотно не відрізняється (полі-ПЕГМ = $73,4^\circ\text{C}$, полі-ПЕГДМ = $71,8^\circ\text{C}$).

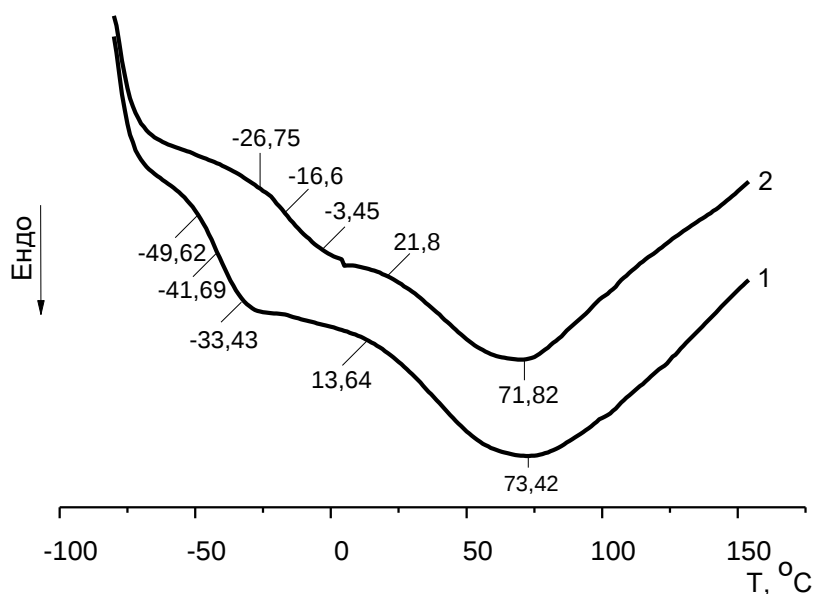


Рис. 3.17. Калориметричні криві: 1 – полі-ПЕГМ; 2 – полі-ПЕГДМ

При введенні β -ЦД-(мет)₅ як ефективного зшиваючого агента в матрицю полі-ПЕГДМ T_g для системи ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅ зсувається в область вищої температури (-13°C) відносно самого полі-ПЕГДМ ($-23,3^\circ\text{C}$), що свідчить про збільшення щільності сітки (рис. 3.18). Така поперечно зшита полімерна система стає жорсткішою і, як наслідок, це накладає обмеження на рух ланцюгів у сітці, що пояснює зростання T_g . Звертає на себе увагу ендотермічний пік ($64,7^\circ\text{C}$), який відноситься до β -ЦД-(мет)₅. Він зсувається в

область вищої температури й розширюється. Такі зміни пов'язані зі зниженням кристалічності системи.

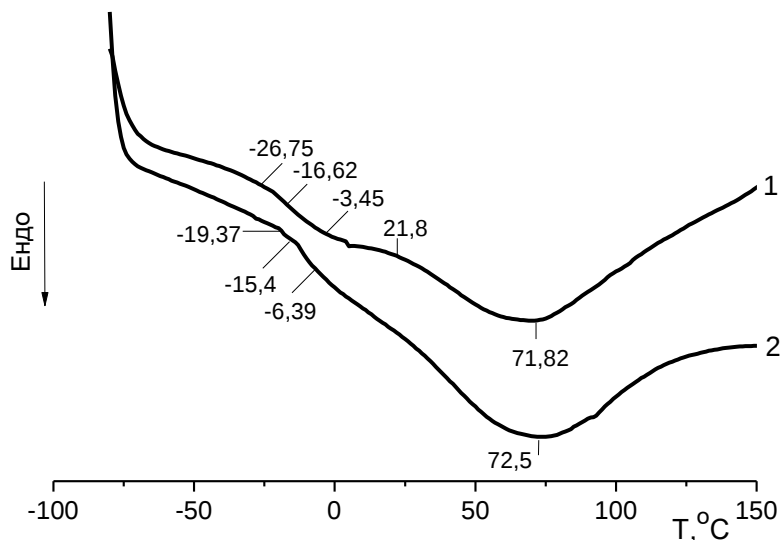


Рис. 3.18. Калориметричні криві: 1 – полі-ПЕГДМ; 2 – ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅

3.3.5. Кінетика вивільнення лоратадину та диклофенаку натрію

Досліджувані ЛП вводили в полімерні матриці шляхом набухання синтезованих полімерних матриць у водно-спиртовому розчині препарату.

30 мг полімеру з ЛП заливали 4 мл дистильованої води, через певні проміжки часу відбирали проби по 3 мл, вимірювали концентрацію ЛП і повертали проби до досліджуваного розчину. Відбір проб здійснювали протягом 24 год. Кінетику десорбції препаратів вивчали за методикою, описаною в підрозділі 2.9.

Отримані експериментальні результати десорбції ЛР та ДКФ свідчать про те, що при додаванні β -ЦД-(мет)₅ до полімерної матриці десорбція препаратів уповільнюється, при цьому десорбція ЛР з такого типу матриць уповільнюється більше ніж у три рази, що є перспективним для розробки матриць такого виду (рис. 3.19).

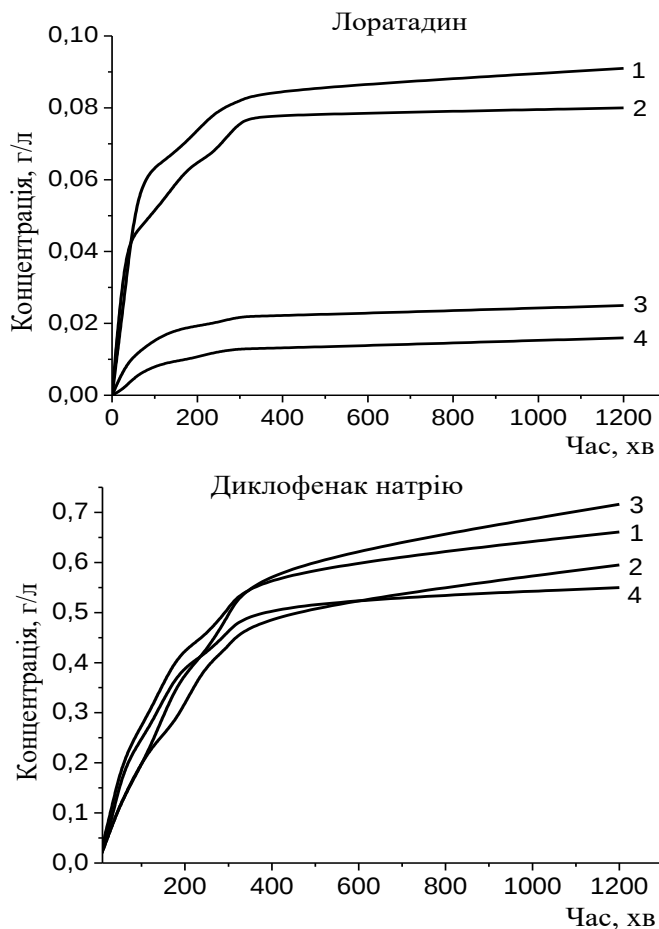


Рис. 3.19. Десорбція ЛР: 1 – полі-ПЕГМ; 2 – ПЕГМ+ β -ЦД-(мет)₅; 3 – полі-ПЕГДМ; 4 – ПЕГДМ+ β -ЦД-(мет)₅

Одержані результати вказують на те, що швидкість вивільнення ЛП уповільнюється при введенні β -ЦД та його функціоналізованих похідних. Було встановлено, що кінетика десорбції також залежить від густини зшивки полімерної матриці. Згідно з отриманими даними, десорбція препарату посилюється при зростанні ступеня зшивання полімеру лише до певного значення. Отже можна зробити висновок, що існує оптимальний ступінь зшивання полімеру для ефективного вивільнення ЛП. Введення β -ЦД та його похідних у полімерну матрицю істотно уповільнює десорбцію ЛП.

Оскільки досліджувані лікарські препарати переважно мають пероральний шлях уживання, було перевірено вплив кислотності середовища на їх

вивільнення. Аналіз даних свідчить, що зміна нейтрального середовища на кисле істотно не впливає на десорбцію ЛП.

При дослідженні впливу постійного електричного поля на полімерні матриці з β -ЦД було доведено, що лікарський препарат МТП 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.

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЦЬ НА ОСНОВІ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНВМІСНОГО ПСЕВДОРОТАКСАНУ

В останні роки сформувався та інтенсивно розвивається новий науковий напрям – супрамолекулярна хімія [159–162]. У центрі його уваги знаходяться системи, здатні до самоорганізації, тобто до спонтанного формування певних структур за допомогою самозбирання компонентів у супрамолекулярні ансамблі. Синтез таких структур оснований на принципі молекулярного розпізнавання і здійснюється за рахунок різних сил нековалентної взаємодії – ван-дер-ваальсових, електростатичних, гідрофобних, а також за рахунок утворення водневих зв'язків між комплементарними частинами молекул [163, 164].

Молекулярне розпізнавання може бути продемонстроване на прикладі утворення комплексу типу «хазяїн-гість». Хімічна природа «гостя» буває дуже різноманітна, це можуть бути як малі частинки (органічні сполуки, молекули інертних газів, іони металів), так і складні об'ємні молекули, напр., фулерени. В ролі «хазяїна» здебільшого виступають циклічні молекули – наприклад криптанди, краун-етери, циклодекстрини. Використання такого підходу дає змогу отримувати сполуки чи системи з новою, незвичною структурою та цікавими властивостями – поліротаксани, катенани, дендримери і т.п. [165, 166].

Ротаксани – це комплекси, що складаються з циклічних молекул (Ц), нанизаних на лінійні молекули (Л). Їхньою характерною рисою є відсутність ковалентного зв'язування між компонентами Ц і Л. Для запобігання дисоціації комплексу на складові частини використовують блокатори (Б) – об'ємні молекули, ковалентно приєднані до кінців лінійних молекул. Аналогічні структури, в яких молекули Б відсутні, називаються псевдоротаксанами (рис. 4.1) [167].

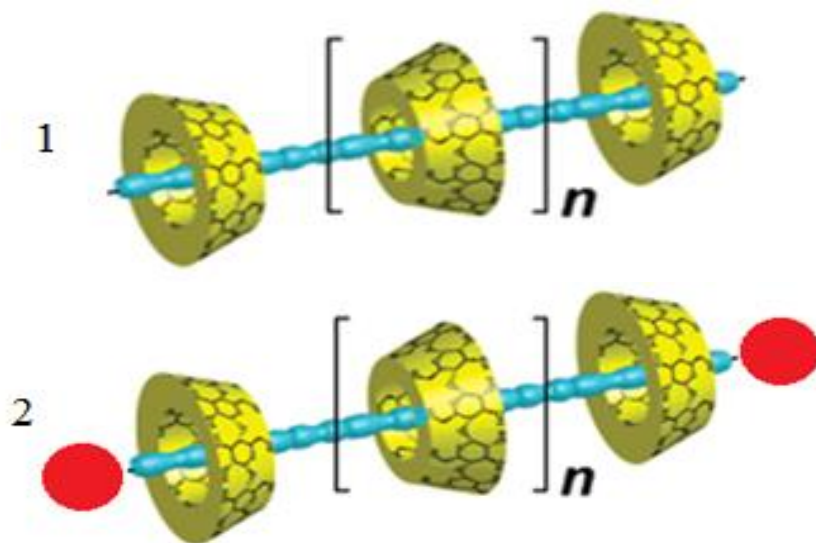


Рис. 4.1. Схематичне зображення: 1 – β -ЦД-псевдоротаксан; 2 – β -ЦД-ротаксан

β -ЦД-псевдоротаксани є перспективними системами для використання їх як «смарт»-матеріалів для виробництва пристроїв накопичення і зберігання інформації, для регульованих молекулярних перемикачів, іон-селективних сенсорів і мембран, а також як носіїв лікарських препаратів [168–170].

Таким чином, створення й дослідження структури β -ЦД-вмісного псевдоротаксану, який надалі може бути застосований при вивченні пролонгованого вивільнення лікарських препаратів, є актуальним та перспективним напрямом. Одержані результати досліджень опубліковані у роботах [171–177].

4.1. Одержання та властивості β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

4.1.1. Синтез β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

У ході експериментальної роботи було синтезовано псевдоротаксани (ПР) на основі β -ЦД, як молекулу-«гостя» використано

поліоксипропілендиметакрилат (ПОПДМ) за мольного співвідношення 3:1. Схему синтезу β -циклодекстринвмісного ПР наведено на рис. 4.2.

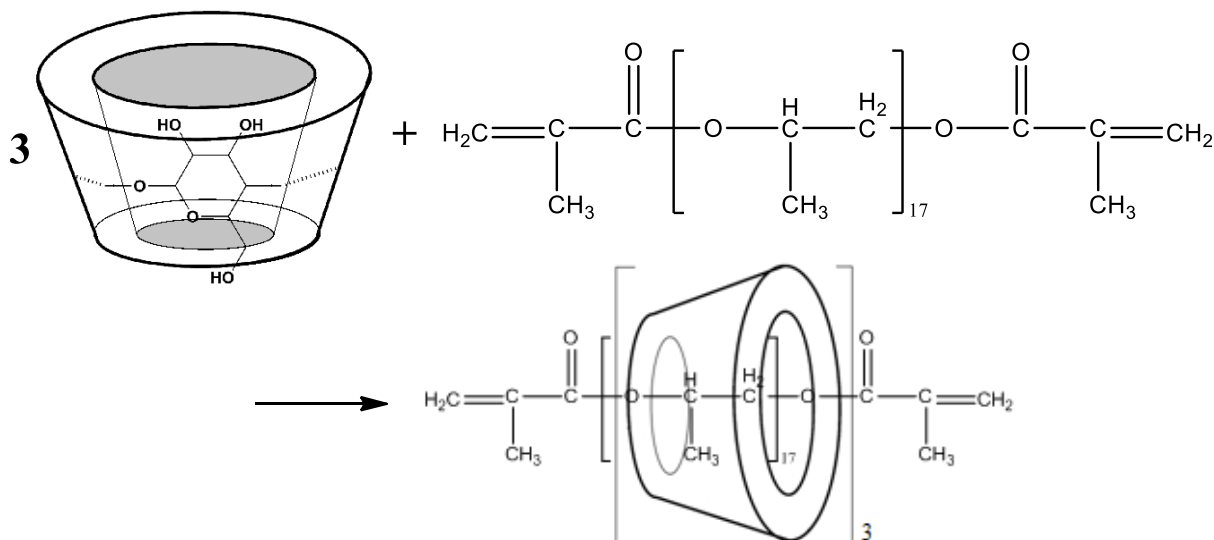


Рис. 4.2. Схема синтезу ПР на основі β -ЦД та ПОПДМ.

Для підтвердження будови одержаного β -циклодекстринвмісного ПР і дослідження його структури було одержано механічну суміш β -ЦД та ПОПДМ за мольного співвідношення 3:1.

4.1.2. Дослідження хімічної будови β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану методом ІЧ-спектроскопії

В ІЧ-спектрі ПР (рис. 4.3) спостерігаються смуги поглинання в області 1000–1200 см^{-1} , які відповідають коливанням $\nu_{\text{C-O}}$ глюкозидного містка і глюкозидного кільця макроциклу β -ЦД.

Присутні також смуги, пов'язані з валентними й деформаційними коливаннями CH_3 -, CH_2 -груп алкільного фрагмента ПОПДМ (2700–3000 см^{-1} , 1300–1500 см^{-1}), а також смуга поглинання з ν 1721 см^{-1} , яка відповідає $\nu_{\text{C=O}}$ естерного фрагмента ПОПДМ.

Водночас частоти валентних коливань ν_{OH} β -ЦД у псевдоротаксані зсуваються до 3364 см^{-1} (для вихідного β -ЦД вони фіксуються в області 3400

см^{-1} , а для механічної суміші β -ЦД та ПОПДМ – близько 3382 см^{-1}). Зсув смуг поглинання ν_{OH} можна пов'язати з утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків за участю ОН-груп β -ЦД.

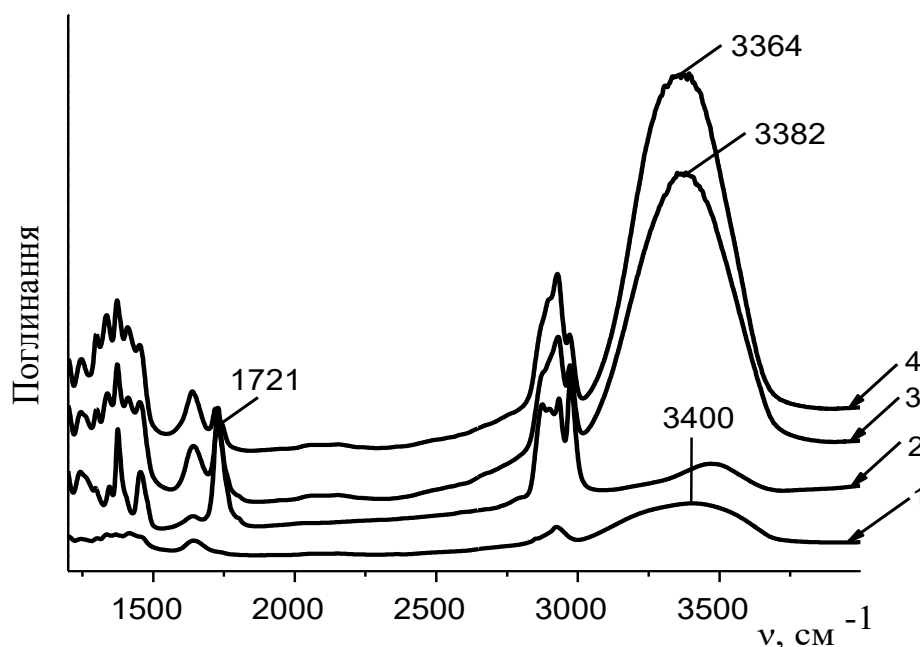


Рис. 4.3. ІЧ-спектри: 1 – β -ЦД; 2 – ПОПДМ; 3 – суміш β -ЦД:ПОПДМ (3:1); 4 – ПР

4.1.3. Дослідження хімічної будови β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану методом ^1H ЯМР-спектроскопії

Хімічну будову синтезованого ПР досліджено методом ^1H ЯМР-спектроскопії.

У спектрі ^1H ЯМР ПР (рис. 4.4) присутні сигнали протонів β -ЦД (σ для H_1) – 4,82 м.ч., сигнали протонів первинних ОН-груп – 4,44 м.ч. і сигнали протонів вторинних ОН-груп в 5,67–5,72 м.ч. Також є сигнали протонів CH_3 -груп метакрилату – 1,85 м.ч., CH_3 -груп поліоксипропіленового ланцюга у 1,02–1,03 м.ч. та 1,16 м.ч.

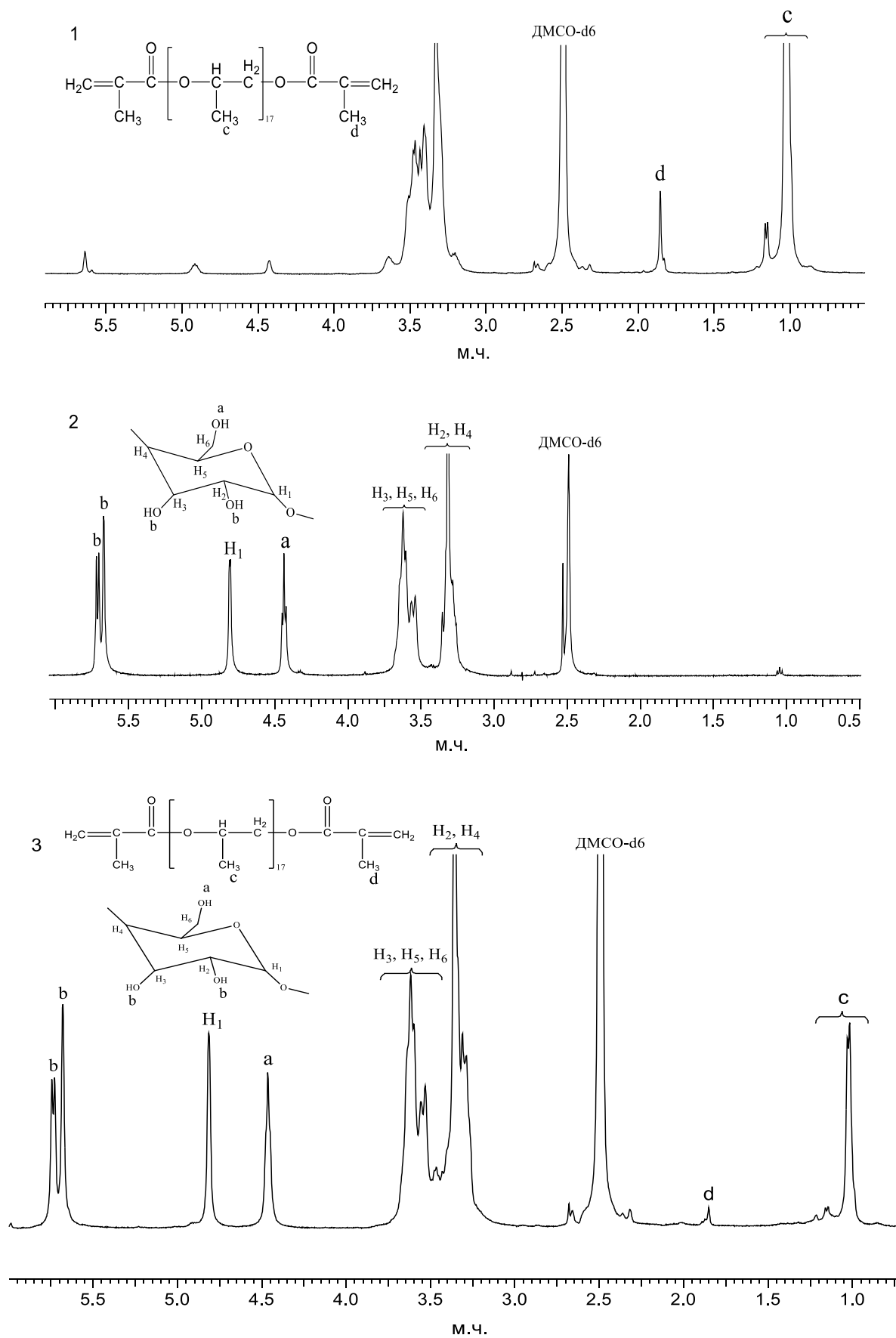


Рис. 4.4. ^1H ЯМР спектры: 1 – ПОПДМ; 2 – β -ЦД; 3 – ПР

4.1.4. Визначення структури псевдоротаксану методом рентгенографії

При порівнянні рентгенівських дифрактограм ПР з механічною сумішшю β -ЦД:ПОПДМ (3:1) (рис. 4.5), встановлено, що частково кристалічна структура ПР зовсім інша, ніж частково кристалічна структура механічної суміші. На це вказує прояв лише кількох синглетних і мультиплетних дифракційних максимумів на рентгенівській дифрактограмі ПР, що характеризують його кристалічну структуру, тоді як на рентгенівській дифрактограмі механічної суміші β -ЦД:ПОПДМ можна спостерігати практично всі синглетні й мультиплетні дифракційні максимуми, які характеризують кристалічну структуру вихідного β -ЦД. Якщо відносний рівень кристалічності механічної суміші β -ЦД:ПОПДМ, як і вихідного β -ЦД, становить близько 85%, то ПР – приблизно 55%.

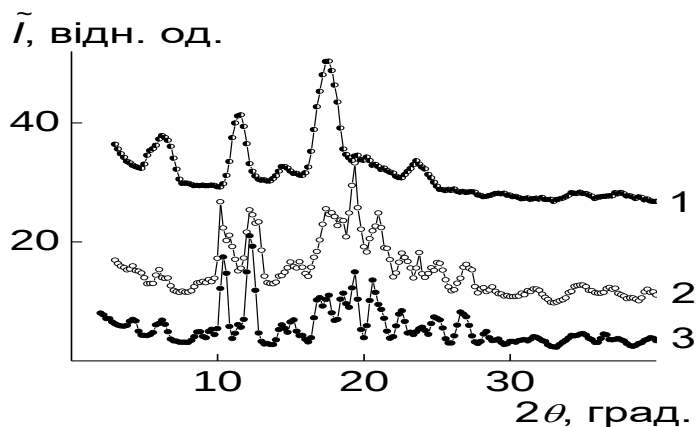


Рис. 4.5. Ширококутові рентгенівські дифрактограми: 1 – ПР; 2 – суміші β -ЦД:ПОПДМ (3:1); 3 – β -ЦД

4.1.5. Мас-спектрометричне дослідження β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

Методом піролітичної мас-спектрометрії було проведено порівняльне дослідження вихідних сполук (β -ЦД та ПОПДМ), суміші β -ЦД:ПОПДМ (3:1) та ПР.

На рисунку 4.6 наведено термограми питомої інтенсивності загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції при піролізі ПОПДМ (крива 1); β -ЦД (крива 2), суміші β -ЦД з ПОПДМ (крива 3) та ПР (крива 4). В інтервалі температур 25 – 125 °С показник загального іонного струму ПОПДМ зростає до значення 100 ум.од., залишаючись на цьому рівні до 225 °С.

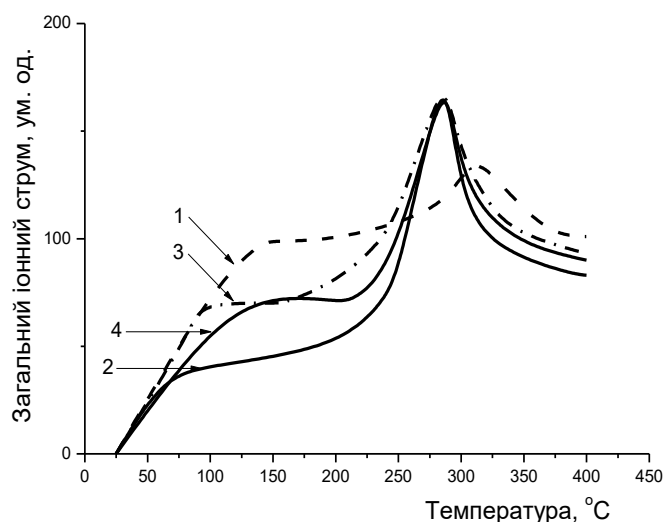


Рис. 4.6. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – ПОПДМ; 2 – β -ЦД; 3 – суміш β -ЦД:ПОПДМ (3:1); 4 – ПР

Далі спостерігається незначне (на 35 ум.од) збільшення цього показника з максимумом виділення летких продуктів при 320 °С (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Температура розкладання (T), загальний іонний струм (J) та кількість іонних фрагментів (n) при піролізі

Об'єкт дослідження	T , °C	J , ум. од.	n , од.
β -ЦД	280	167	64
ПОПДМ	280	112	23
	320	134	30
Суміш β -ЦД:ПОПДМ (3:1)	280	167	56
ПР	280	163	68

Для мас-спектрів ПОПДМ при 280 °C і 320 °C характерна наявність летких продуктів з масовим числом (m/z) 57 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 69 (C_3HO_2) та 99 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$), які можна віднести до метакрилатних кінцевих груп, а також летких компонентів з m/z 59 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$); 87 ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$); 101 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$) і 116 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$) (m/z – масове число або молекулярна маса ІФ), які утворюються при деструкції оксипропіленового ланцюга (табл. 4.2). Піки цих іонних фрагментів відсутні в мас-спектрі β -ЦД. Оскільки питома інтенсивність ІФ при 320 °C вища, ніж при 280 °C, можна припустити, що за цієї температури відбувається руйнування оксипропіленового ланцюга ПОПДМ.

На термограмі β -ЦД (рис. 4.6, крива 2) до 200 °C спостерігається виділення фонових летких продуктів (m/z 17, 18, 44). Безпосередньо терморозклад β -ЦД відбувається у вузькому температурному діапазоні (75 °C) у межах 250 – 325 °C з максимальним виділенням значної кількості летких компонентів при 280 °C ($J = 167$ ум.од.; $n = 64$ од. (табл. 4.1)).

Найбільш інтенсивним іонним фрагментом у мас-спектрі β -ЦД, знятому при 280 °C, як видно з табл. 4.2, є леткий компонент з m/z 60 ($\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$), який утворюється при розриві мономерного – глюкопіранозного – кільця (п'ятий і шостий атоми Карбону), вода (m/z 18), далі за інтенсивністю реєструються леткі продукти, які теж утворюються при розриві глюкопіранозного кільця, а саме леткі з m/z 57 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$); 29 ($\text{O}=\text{CH}-$); 73 (CHCHOHCHOH); 43 (CH_2CHO); 44 (CH_3CHO , CH_2CHOH); 31 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 42 ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$); 28 (CO , C_2H_4) (табл. 4.2). Фрагментами глюкопіранозного кільця при вилученні двох або однієї молекули води, відповідно, є леткі з m/z 126 та m/z 144. Останній є найбільшим за молекулярною масою іонним фрагментом, що реєструється в мас-спектрі β -ЦД. Тобто можна припустити, що за цієї температури відбувається руйнування всієї молекули β -ЦД по 1,4-глюкозидних зв'язках.

Таблиця 4.2

Імовірний склад іонних фрагментів та інтенсивність їх виділення (I) в мас-спектрах при піролізі β-ЦД, ПОПДМ, суміші β-ЦД:ПОПДМ (3:1) та ПР

m/z	Іонний фрагмент	I10 ⁴ , ум.од.						
		ПОПДМ		β-ЦД	Суміш β-ЦД з ПОПДМ		ПР	
		280°C	320°C	280 °C	280 °C	320°C	280 °C	320°C
17	OH ⁻	0,04	0,07	0,73	0,57	0,06	0,75	0,11
18	H ₂ O	0,50	0,47	4,40	2,84	0,51	4,36	0,62
27	C ₂ H ₃	0,02	0,09	0,35	0,48	0,04	0,67	0,10
28	CO, C ₂ H ₄	0,10	0,21	0,94	1,87	0,15	1,22	0,20
29	C ₂ H ₅ ,CHO	0,07	0,20	1,32	1,90	0,06	2,11	0,22
31	CH ₂ OH	0,07	0,14	1,52	3,12	0,03	2,46	0,12
32	CH ₃ OH	—	—	0,49	1,06	—	0,65	—
41	C ₃ H ₅	0,23	0,13	0,61	0,59	0,21	0,84	0,19
42	C ₃ H ₆	0,05	0,56	0,61	0,71	0,05	0,79	0,06
43	C ₃ H ₇ ,CH ₂ CHO	0,33	0,50	1,61	2,72	0,24	2,72	0,34
44	CO ₂ , CH ₃ CHO, CH ₂ CHOH	0,17	0,09	1,93	1,93	0,47	2,48	0,37
55	C ₄ H ₇	0,04	0,30	0,68	0,61	0,08	0,98	0,07
57	C ₄ H ₉ , CO—C	0,14	0,95	1,33	0,66	0,09	1,58	0,16
59	C ₃ H ₇ O	0,72	—	0,10	0,28	0,28	0,42	0,29
60	OCHCH ₂ OH	—	—	2,25	0,39	—	2,38	0,10
61	C ₂ H ₅ O ₂	—	0,19	0,30	0,08	—	0,42	—
69	C ₄ H ₅ O	—	0,19	—	0,44	0,07	0,64	0,10
73	HOСCH ₂ CHOH	—	—	1,16	0,13	—	1,43	0,08
85	C ₅ H ₉ O	—	0,12	0,35	0,45	—	0,69	—

Таблиця 4.2 (продовження)

87	$C_5H_{11}O$	0,07	0,15	—	0,13	—	0,29	0,02
99	$C_5H_7O_2$	0,04	0,20	—	0,04	—	0,09	—
101	$C_5H_9O_2$	0,11	0,13	—	—	0,02	0,09	—
113	$C_6H_9O_2$	—	—	0,17	—	—	0,38	—
116	$C_6H_{12}O_2$	0,17	0,19	—	—	0,03	0,05	—
126	$C_6H_{10}O_5 - 2 H_2O$	—	—	0,43	0,19	—	0,27	—
144	$C_6H_{10}O_5 - H_2O$	—	—	0,30	—	—	0,24	—

Характер термограми механічної суміші (рис. 4.6, крива 3) в діапазоні температур 25–160 °С подібний до термограми ПОПДМ. До 100 °С спостерігається однакова швидкість термодеструкції, як і для ПОПДМ (ділянки кривої 1 та кривої 3 співпадають).

В інтервалі температур від 100 до 160 °С термограма механічної суміші має плато (аналогічно як і при термодеструкції ПОПДМ) з показником загального іонного струму 70 ум.од. Далі крива загального іонного струму механічної суміші аналогічна термограмі β -ЦД, але з ширшим контуром екстремального піку виділення летких продуктів. Як і для β -ЦД, максимум утворення іонних фрагментів (56 од.) (табл. 4.1) спостерігається при 280 °С з однаковим показником загального іонного струму (167 ум.од. для β -ЦД і механічної суміші).

Пік загального іонного струму при 320 °С, характерний для вихідного ПОПДМ, на термограмі суміші відсутній. Цей факт може свідчити про взаємодію між молекулами β -ЦД і ПОПДМ в процесі одержання суміші цих речовин, оскільки раніше при дослідженні комплексів включення β -ЦД з різними органічними молекулами було показано наявність на термограмах сумішей компонентів комплексів окремих піків терморозкладання як β -ЦД, так і молекул «гостя» [178–180].

Слід зазначити, що до десяти найбільш інтенсивних іонних фрагментів суміші β -ЦД з ПОПДМ входять леткі продукти, які реєструються в мас-спектрах обох речовин (табл. 4.2). Їх питома інтенсивність вища, ніж у спектрах окремо взятих β -ЦД і ПОПДМ. Водночас у мас-спектрі суміші при 280 °C відсутні піки з високою молекулярною масою (m/z 101, 113, 116, 144), у 6 разів менша інтенсивність іонного фрагмента з масою m/z 60 та в 9 разів менша інтенсивність леткого з m/z 73, що утворюються при деструкції глюкопіранозного кільця молекули β -ЦД у положеннях 5, 6. З огляду на це можна припустити, що в результаті одержання механічної суміші ПОПДМ з β -ЦД методом сухого розтирання між гідроксильними групами β -ЦД в положенні 6 глюкопіранозного кільця та оксипропіленовим ланцюгом ПОПДМ утворюються міжмолекулярні водневі зв'язки без входження ланцюга ПОПДМ у гідрофобну порожнину β -ЦД.

Термограма ПР (рис. 4.6, крива 4) за характером подібна до термограм β -ЦД й суміші. В інтервалі температур 260–300 °C криві ПР і β -ЦД співпадають, при інших температурах показники загального іонного струму для ПР більші, ніж для β -ЦД, але менші, ніж у суміші.

Як видно з рис. 4.6, початкова швидкість термодеструкції ПР менша, ніж у суміші: тангенс кута нахилу прямої ділянки термограми ПР становить 1,25 проти 1,7 для термограми суміші. Це може свідчити про більшу стійкість ПР до впливу температури, що в свою чергу говорить про відмінність структурної організації ПР від зразка суміші.

Слід також відзначити відсутність на термограмі ПР піку при 320 °C, який спостерігається на термограмі ПОПДМ. У мас-спектрі ПР при 280 °C реєструються всі іонні фрагменти, що входять до складу як β -ЦД, так і ПОПДМ, але питома інтенсивність ІФ, характерних для глюкопіранозного кільця β -ЦД в положеннях 4, 5, 6 (ІФ з m/z 60, 73, 44, 57, 31 та ін.) вища у ПР, ніж у вихідного β -ЦД (табл. 4.2), а питома інтенсивність іонних фрагментів, які можуть бути віднесені до оксипропіленового ланцюга ПОПДМ, навпаки, більш

низька у ПР, ніж у ПОПДМ. Тобто у водному розчині спостерігається зовсім інший механізм взаємодії β -ЦД з ПОПДМ, ніж при формуванні механічної суміші цих компонентів.

Такі результати мас-спектрометричних досліджень добре корелюють з даними досліджень механізму формування комплексів включення лінійних молекул з циклодекстринами, наведеними в статті [181].

Таким чином, результати дослідження систем на основі циклічних молекул β -ЦД і лінійних молекул ПОПДМ методом мас-спектроскопії можуть слугувати підтвердженням утворення псевдоротаксанової структури.

4.1.6. Теплофізичні характеристики β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

Проведені дослідження одержаних систем методом ДСК опосередковано підтверджують утворення псевдоротаксану. На рис. 4.7 наведено термограми вихідних речовин, суміші та ПР. На термограмі ПОПДМ в області температур від -71 до -64 °C спостерігається стрибок теплоємності, обумовлений склуванням аморфного блоку ПОПДМ. А на термограмі β -ЦД в області 50 – 130 °C фіксується один широкий ендотермічний пік. У цьому температурному діапазоні відбувається дегідратація β -ЦД. Як видно з рис. 4.7, термограма ПР суттєво відрізняється від термограми механічної суміші β -ЦД:ПОПДМ (3:1). Скажімо, на термограмі ПР температура склування поліоксипропіленових блоків зсувається в більш високотемпературну область порівняно з вихідним ПОПДМ, а інтервал склування зменшується (рис. 4.7, криві 1, 3). Це, ймовірно, пов'язано зі зміною конформаційного стану ПОПДМ при включенні його в гідрофобну порожнину β -ЦД, а саме з переходом у гранично витягнуту конформацію, що унеможливорює взаємодію сусідніх блоків між собою. На термограмі проявляються і два широкі ендопіки з максимумами в області 68 і 100 °C (для β -ЦД – $85,5$ °C), що може бути пов'язано з утворенням ПР з різним числом молекул β -ЦД.

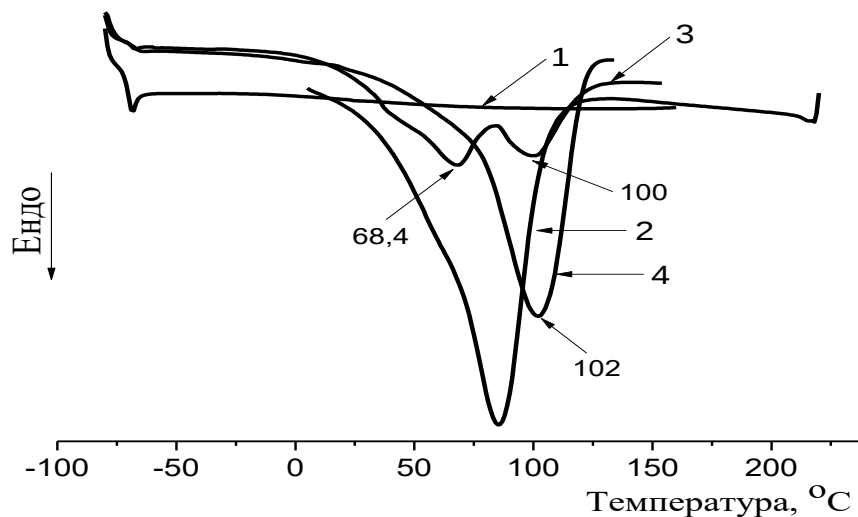


Рис. 4.7. Калориметричні криві: 1 – ПОПДМ; 2 – β -ЦД; 3 – ПР; 4 – суміш β -ЦД:ПОПДМ (3:1)

Результати ТГА вихідного β -ЦД, ПОПДМ, механічної суміші та ПР дають змогу зробити висновок про утворення супрамолекулярної структури. β -ЦД можна розглядати як кристалогідрат, де частина молекул води міститься у внутрішній порожнині β -ЦД, а інша частина – в просторі між макроциклами. Втрата ваги вихідного β -ЦД при $T = 80$ °С пов'язана з видаленням води і становить близько 13 мас.% (рис. 4.8).

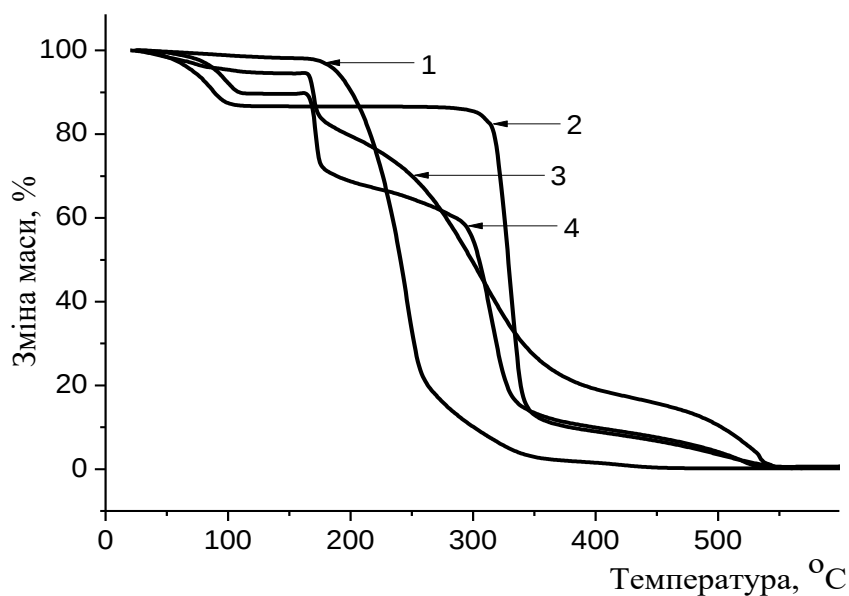


Рис. 4.8. Термогравіметричні криві: 1 – ПОПДМ; 2 – β -ЦД; 3 – ПР; 4 – суміш β -ЦД:ПОПДМ (3:1)

Відомо, що при утворенні комплексу включення частина молекул води в порожнині β -ЦД заміщується молекулами-«гостями», тому для ПР втрата ваги становить лише 5 мас.%, тоді як для механічної суміші – 10 мас.%. Дещо відрізняється і характер руйнування зразків ПР та механічної суміші ПОПДМ: β -ЦД. У механічній суміші чітко спостерігається різка втрата ваги при 171 та 315 °С, що пов'язано з руйнуванням ПОПДМ і β -ЦД, у ПР втрата ваги відбувається монотонно.

4.2. Полімерні матриці на основі β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

4.2.1. Синтез полімерів на основі акриламідів та β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану

При одержанні полімерних матриць наважки ПР розчиняли в ДМФА та додавали АПС. Потім додавали АА й МБАА та перемішували до розчинення суміші. Після полімеризації утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою й сушили до сталої маси при 80 °С.

На рис. 4.9 наведено схему одержання полімерних матриць з різним вмістом ПР.

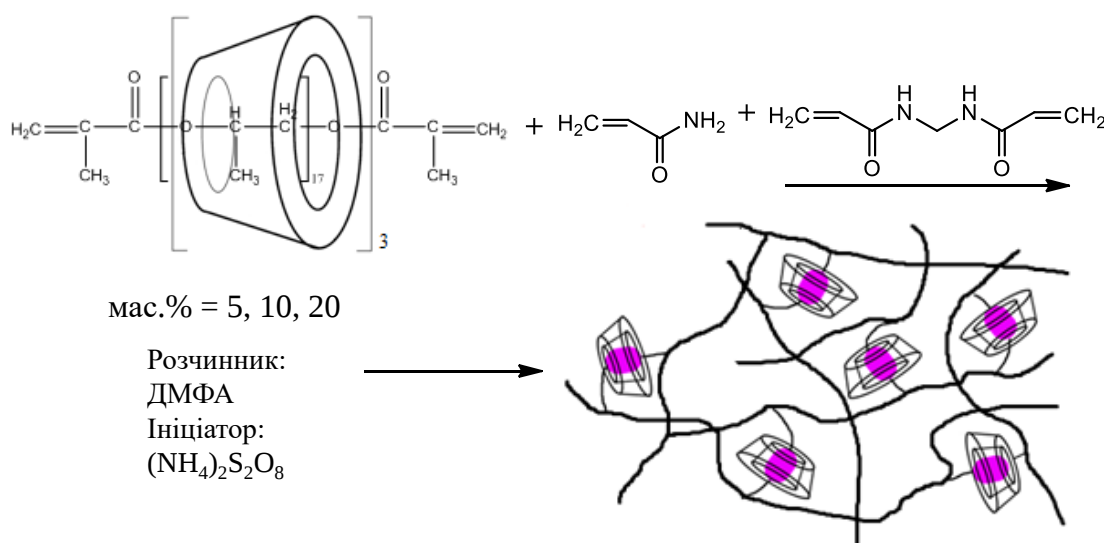


Рис. 4.9. Схема синтезу полімерних матриць з різним вмістом ПР.

4.2.2. Дослідження хімічної будови полімерних матриць методом ІЧ-спектроскопії

Отримані сполуки охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. У спектрі ПР (рис. 4.10, крива 2) спостерігаються смуги поглинання в області 1000–1200 см^{-1} , які відповідають коливанням $\nu_{\text{C-O}}$ глюкозидного містка і глюкозидного кільця макроциклу β -ЦД. Спостерігаються також смуги, пов'язані з валентними й деформаційними коливаннями CH_3 -, CH_2 -груп алкільного фрагмента ПОПДМ (2700–3100 см^{-1} , 1300–1500 см^{-1}), смуга поглинання з ν 1721 см^{-1} , яка відповідає $\nu_{\text{C=O}}$ естерного фрагмента ПОПДМ, а також частоти валентних коливань ν_{OH} β -ЦД 3364 см^{-1} (для вихідного β -ЦД – 3400 см^{-1}).

В ІЧ-спектрі синтезованого кополімеру АА:МБАА містяться характеристичні смуги поглинання амідних груп ($\nu_{\text{C=O}}$ та δ_{NH_2}) при 1653 і 1620 см^{-1} відповідно, а також плече з δ_{NH} при 1528 см^{-1} .

У синтезованому кополімері АА:МБАА з ПР, вміст якого 20 мас.% (рис. 4.10, крива 3), в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання в області 1000–1100 см^{-1} , які відповідають коливанням $\nu_{\text{C-O}}$ глюкозидного кільця і глюкозидного містка β -ЦД.

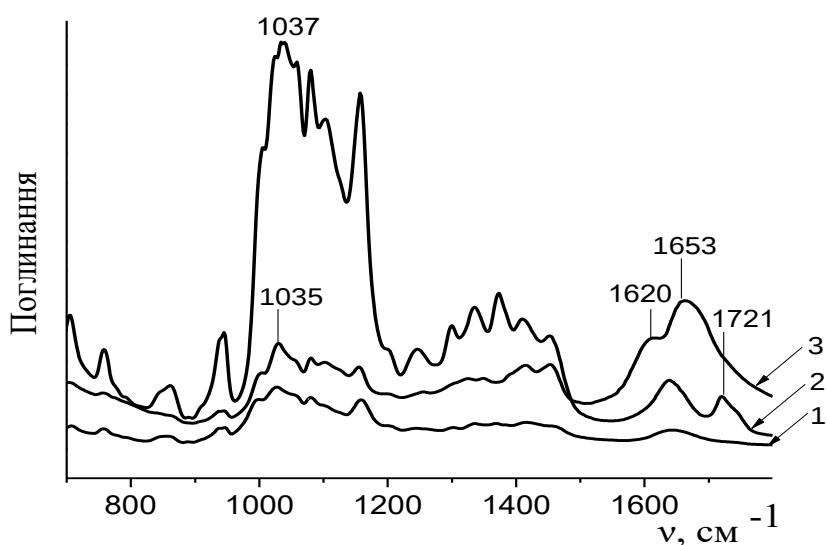


Рис. 4.10. ІЧ-спектри: 1 – β -ЦД; 2 – ПР; 3 – полімерна матриця з ПР, вміст якого 20 мас.%

4.2.3. Вивчення впливу концентрації β -циклодекстринвмісного псевдоротахану на структуру полімерних матриць методом рентгеноструктурного аналізу

При дослідженні полімерних матриць методом рентгенографії встановлено, що введення в об'єм аморфної полімерної матриці 5, 10 і 20 мас.% частково-кристалічного ПР має різний вплив на її аморфну структуру: при 5 мас.% ПР вплив його незначний, а вже при 10 мас.% ПР на рентгенівській дифрактограмі на фоні аморфного гало полімерної матриці проявляється додатковий дифракційний максимум дифузного типу. При 20 мас.% ПР дифракційна картина зовсім відмінна від тієї, яку можна спостерігати на дифрактограмі вихідної полімерної матриці (рис. 4.11).

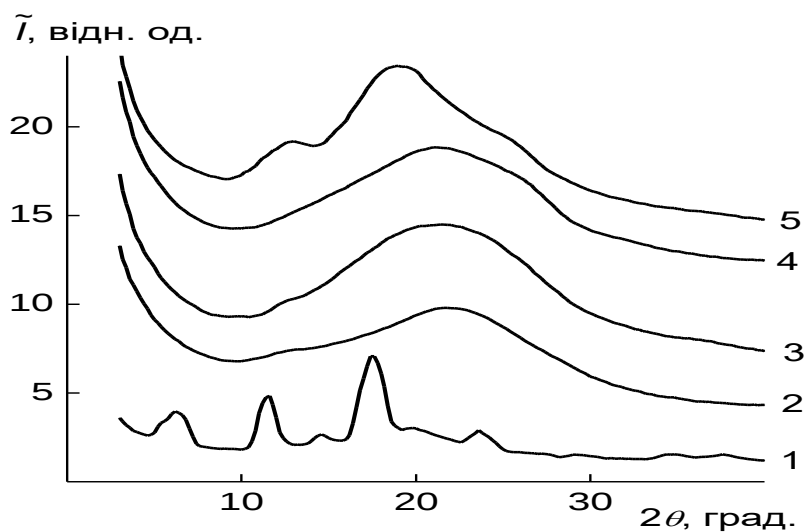


Рис. 4.11. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків: 1 – ПР;

2 – АА:МБАА; полімерні матриці із вмістом ПР: 3 – 5; 4 – 10; 5 – 20 мас.%

На основі цього зроблено висновок, що інтенсивні дифракційні максимуми дискретного типу на дифрактограмі ПР змінили форму й кутове положення при введенні їх у кількості 20 мас.% в об'єм полімерної матриці внаслідок інтенсивної міжмолекулярної взаємодії (водневих зв'язків) між первинними гідроксильними групами ПР і амідними групами полімерної матриці.

За даними малокутової рентгенографії полімерна матриця є структурно гомогенною, тоді як полімерні матриці з 5 і 20 мас.% ПР мають гетерогенну структуру з хаотичним розміщенням у просторі різних за величиною електронної густини областей гетерогенності (рис. 4.12).

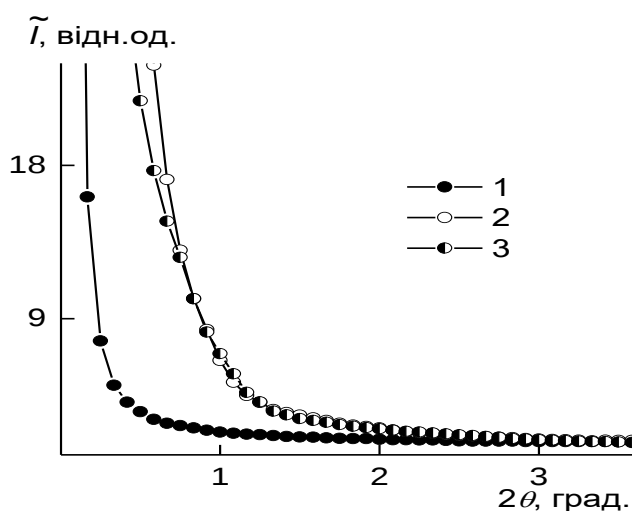


Рис. 4.12. Профілі інтенсивності малокутового розсіювання рентгенівських променів: 1 – АА:МБАА; полімерні матриці із вмістом ПР: 2 – 5; 3 – 20 мас.%

4.2.4. Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць на основі зшитого акриламід у та β-циклодекстринвмісного псевдоротахсану

Структурні особливості полімерних матриць з β-ЦД-вмісним ПР досліджували методом піролітичної мас-спектрометрії.

Досліджували зразки ПАА матриць з різною концентрацією ПР, а саме:

зразок 1 – 5 мас.% ПР,

зразок 2 – 10 мас.% ПР,

зразок 3 – 20 мас.% ПР.

Для порівняння було знято мас-спектри вихідних речовин – АА:МБАА та ПР. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких компонентів при піролізі АА:МБАА та ПР наведена на рис. 4.13, з якого видно, що термограма АА:МБАА має три області утворення іонних фрагментів з

максимумами при 100, 272 і 340 °С.

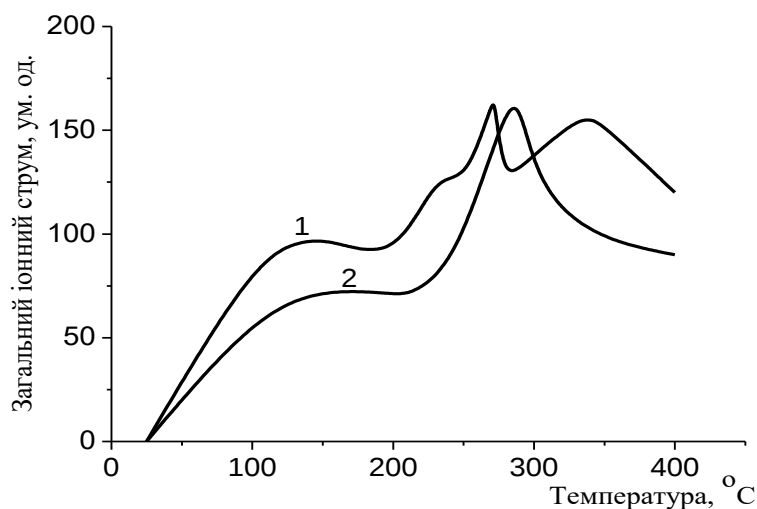


Рис. 4.13. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – AA:МБАА; 2 – ПР

При 100 °С у мас-спектрі AA:МБАА реєструються лише три леткі продукти з m/z 17 (NH_3), 18 (H_2O) та 44 (CH_3CHO) з загальним іонним струмом $J = 86$ ум.од. (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Температура розкладання (T), загальний іонний струм (J) та кількість іонних фрагментів (n) при піролізі AA:МБАА та AA:МБАА з різним вмістом ПР

Температура	AA:МБАА	ПР	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
100 °С					
J , ум. од.	86	60	78	54	67
n , од.	3	11	15	4	4
>200 °С	272 °С	280 °С	250 °С	220 °С	210 °С
J , ум. од.	164	163	124	123	132
n , од.	28	68	20	16	21
>300 °С	340 °С	320 °С	328 °С	335 °С	335 °С
J , ум. од.	155	110	138	118	141
n , од.	50	23	59	26	44

За температури 272 °C мас-спектр АА:МБАА налічує 28 од. летких продуктів, серед яких леткі з m/z 15, 16, 32, 47, 78, 54, 55, 76 відсутні в мас-спектрі ПР (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Імовірний склад іонних фрагментів та інтенсивність їх виділення (I) в мас-спектрах при піролізі АА:МБАА з різним вмістом ПР при $T > 200$ °C

m/z	Іонний фрагмент	$I \cdot 10^4$, ум.од				
		АА:МБ АА 272 °C	ПР 280 °C	АА:МБАА + ПР		
				Зразок 1 250 °C	Зразок 2 220 °C	Зразок 3 210 °C
15	NH	0,03	—	0,13	0,09	0,08
16	NH ₂	1,08	—	2,75	0,59	0,77
17	NH ₃ , OH ⁻	2,83	0,75	4,38	1,03	1,51
18	H ₂ O	5,08	—	2,40	0,80	1,91
27	C ₂ H ₃	0,07	0,67	0,01	—	0,07
28	CO, C ₂ H ₄	0,15	1,22	0,14	0,11	0,35
29	C ₂ H ₅ , CHO	—	2,11	0,02	0,06	0,14
30	CH ₂ O	—	—	—	0,14	0,19
31	CH ₃ O	—	2,46	—	—	—
32	CH ₄ O	0,18	0,65	—	—	—
41	C ₃ H ₅	0,09	0,84	0,11	—	0,06
42	C ₃ H ₆	0,08	0,79	0,09	0,25	0,26
43	C ₃ H ₇ , CH ₂ CHO	0,12	2,72	0,31	0,08	0,10

Таблиця 4.5 (продовження)

44	CO ₂ , CH ₃ CHO, CH ₂ CHOH	1,07	2,48	0,46	0,70	0,79
47	OCH ₅ N	0,22	—	—	—	—
48	OCH ₅ N	0,22	—	—	—	—
54	C ₃ H ₂ O	0,01	—	—	—	—
55	C ₄ H ₇	0,01	0,98	0,13	—	—
56	C ₃ H ₄ O	—	—	—	—	—
57	C ₄ H ₉	—	1,58	0,14	—	0,07
58	HOCH(CH ₃)CH	—	—	—	0,13	0,02
59	HOCH(CH ₃)CH ₂	—	0,42	—	—	0,03
60	OCHCH ₂ OH	0,20	2,38	0,03	—	0,11
61	C ₂ H ₅ O ₂	—	0,42	—	—	—
69	C ₃ HO ₂	—	0,64	0,07	—	—
73	HOCCCH ₂ CHOH	—	1,43	0,34	1,23	1,04
76	C ₂ H ₈ N ₂ O	0,31	—	—	—	—
85	C ₅ H ₉ O	—	0,69	—	—	—
87	C ₅ H ₁₁ O	—	0,29	—	—	—
99	C ₅ H ₇ O ₂	—	0,09	—	—	—
113	C ₆ H ₉ O ₂	—	0,38	—	—	—
126	C ₆ H ₁₀ O ₅ – 2H ₂ O	—	0,27	—	—	—
144	C ₆ H ₁₀ O ₅ – H ₂ O	—	0,24	—	—	—

При 340 °C кількість іонних фрагментів зростає в 1,8 раза, хоча показник загального іонного струму зменшується на 9 ум.од. порівняно з відповідними показниками при 272 °C (табл. 4.3). У мас-спектрі АА:МБАА за цієї температури характерними є леткі m/z 15, 16, 39, 54, 56, 67, 68, 96, 127 і 139 (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Імовірний склад іонних фрагментів та інтенсивність їх виділення (I) в
мас-спектрах при піролізі АА:МБАА з різним вмістом ПР
при T > 300 °C**

m/z	Іонний фрагмент	I10 ⁴ , ум.од				
		АА:МБАА 340 °C	ПР 320 °C	АА:МБАА + ПР		
				Зразок 1 328 °C	Зразок 2 335 °C	Зразок 3 335 °C
16	NH ₂	0,28	—	0,17	0,05	0,06
17	OH ⁻	0,43	0,11	0,42	0,16	0,30
18	H ₂ O	0,67	0,62	0,92	0,59	1,01
27	C ₂ H ₃	0,33	0,20	0,42	0,11	0,27
28	CO, C ₂ H ₄	0,57	0,22	0,79	0,23	0,42
29	C ₂ H ₅ ,CHO	0,09	0,12	0,16	—	0,19
39	C ₂ HN	0,17	—	0,36	0,08	0,22
40	C ₂ H ₂ N	0,36	—	0,15	—	0,05
41	C ₃ H ₅	0,44	0,19	0,49	0,13	0,44
42	C ₃ H ₆	0,32	0,06	0,95	0,14	0,43
43	C ₃ H ₇ , CH ₂ CHO	1,10	0,34	0,72	0,26	0,72
44	CO ₂ , CH ₃ CHO, CH ₂ CHOH	0,17	0,37	1,69	0,42	0,87
45	CH ₃ CHOH	—	—	0,06	—	0,22
53	C ₃ HO	—	—	0,18	—	0,11
54	C ₃ H ₂ O	0,19	—	0,41	0,05	0,13
55	C ₃ H ₃ O	0,23	0,07	0,46	0,08	0,21
56	C ₃ H ₄ O	0,82	—	1,09	0,22	0,22
57	C ₄ H ₉ , OCH(CH ₃)CH	0,11	0,16	0,17	0,06	0,19

Таблиця 4.5 (продовження)

59	$\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{C}_2$	—	—	0,10	—	0,43
60	OCHCH_2OH	—	0,07	0,02	—	0,02
67	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	0,19	—	0,26	0,07	0,04
68	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$	0,16	—	0,22	0,04	0,03
69	C_3HO_2	0,09	0,10	0,16	—	0,08
70	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$	—	—	0,23	—	0,04
73	$\text{HOCCH}_2\text{CHOH}$	—	0,08	0,04	—	0,04
82	$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}$	—	—	0,17	—	0,08
96	$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$	0,30	—	0,30	—	0,12
99	$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$	0,19	—	0,27	—	0,04
113	$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$	0,20	—	0,43	0,01	0,06
125	$\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_2$	—	—	—	0,05	0,14
127	$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$	0,23	—	0,43	0,02	0,06
139	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_3$	0,08	—	0,28	—	—

Термодеструкція ПР відбувається в два етапи (рис. 4.14, крива 2). На першому етапі до 150 °С загальний іонний струм виділення летких продуктів повільно зростає до 77 ум.од. і залишається в межах (70±7) ум.од. до температури 215 °С з кількістю іонних фрагментів 12 од. Далі до 280 °С спостерігається стрімке зростання показника загального іонного струму. При 280 °С у мас-спектрі ПР реєструється 68 іонних фрагментів із загальним іонним струмом 163 ум.од. (табл. 4.3). Максимальний показник загального іонного струму при піролізі ПР становить 167 ум.од. за температури 290 °С. У мас-спектрі ПР при 280 °С реєструються іонні фрагменти, утворені при розриві глюкопіранозного кільця β-ЦД в положеннях 4, 5, 6 (іонні фрагменти з m/z 60, 73, 44, 57, 31 та ін.) (табл. 4.4), а також іонні фрагменти з m/z 57 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 69 (C_3HO_2) та 99 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$), які можна віднести до метакрилатних кінцевих груп, та летких компонентів з m/z 59 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$); 87 ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$); 101 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$) та 116

($C_6H_{12}O_2$), утворені при деструкції оксипропіленового ланцюга (табл. 4.4).

Термограми АА:МБАА матриць із різним вмістом ПР, як і термограма АА:МБАА, містять три інтервали термодеструкції (рис. 4.14). Причому для матриць температурні максимуми виділення летких компонентів другого інтервалу (200–300 °С) та третього інтервалу (300–400 °С) зсуваються порівняно з термограмою АА:МБАА в бік нижчої температури (табл. 4.3), що може свідчити про меншу термостабільність зразків. Водночас кількість летких продуктів, що утворюються при термодеструкції зразків матриць (крім зразка 1), менша, ніж у АА:МБАА, і, відповідно, менші показники загального іонного струму.

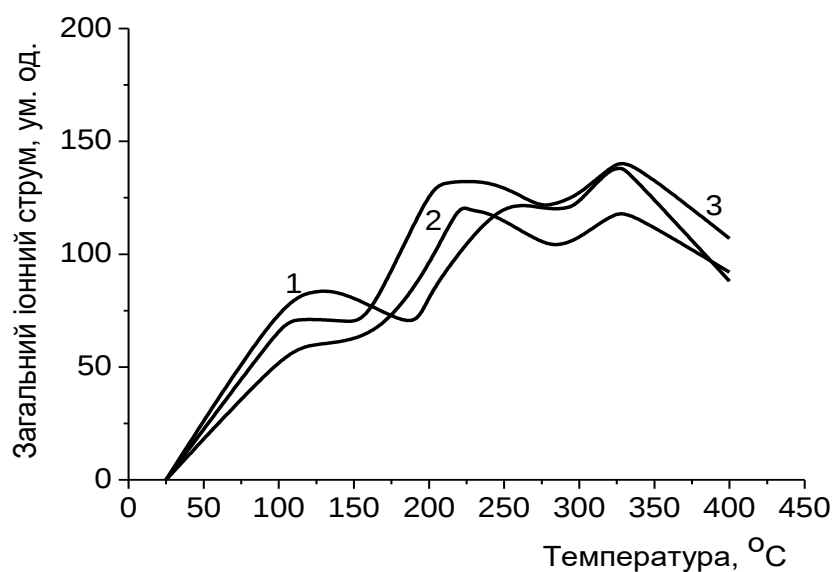


Рис. 4.14. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – зразок 1; 2 – зразок 2; 3 – зразок 3

Для зразка 1, який містить найменшу кількість ПР (5 мас.%), кількість іонних фрагментів, що утворюються за температури 100 і 328 °С, вища, ніж у АА:МБАА та ПР (табл. 4.3).

При 328 °С у мас-спектрі зразка 1 реєструються всі іонні фрагменти, що входять до складу мас-спектрів АА:МБАА та ПР і з питомою інтенсивністю переважно вищою, ніж у мас-спектрі АА:МБАА. Останнє може свідчити про послаблення як внутрішньомолекулярних зв'язків у системі АА:МБАА, так і

міжмолекулярних зв'язків у матриці АА:МБАА.

Підвищення вмісту ПР до 10 мас.% (зразок 2) призводить до зменшення кількості летких продуктів при піролізі загального іонного струму та питомої інтенсивності іонних фрагментів (табл. 4.3 – табл. 4.5). У мас-спектрі цього об'єкту в другому інтервалі термодеструкції (220 °С) відсутні леткі компоненти, характерні для мас-спектра ПР, а саме продукти з m/z 31, 32, 59, 85, 87, 99, 113, 126 і 144 (табл. 4.4). А в третьому інтервалі (335 °С) у мас-спектрі цього зразка не реєструються іонні фрагменти, притаманні мас-спектру ПАА (продукти з m/z 73, 82, 96, 99, 127, 139) (табл. 4.5).

Водночас параметри термодеструкції зразка 3 з вмістом ПР 20 мас.% (загальний іонний струм, кількість іонних фрагментів та їх питома інтенсивність) вищі, ніж у зразку 2.

Таким чином, одержані результати можна пояснити утворенням зв'язків між молекулами ПР і ланцюгами ПАА. При цьому зразок, який містить 10 мас.% ПР у ПАА матриці, за всіма показниками є найбільш термостабільним. Тобто можна стверджувати, що вміст 10 мас.% ПР забезпечує оптимальну щодо термостабільності структурну організацію полімерної матриці на основі зшитого ПАА та β -ЦД-вмісного ПР.

4.2.5. Теплофізичні характеристики матриць із різним вмістом псевдоротаксану

Синтезовані зразки було досліджено методом ДСК. На рис. 4.15 наведено термограми полімерної матриці АА:МБАА (крива 1), ПР (крива 2) та полімерної матриці із вмістом ПР 20 мас.% (крива 3). На термограмі ПР спостерігається температура склування поліоксипропіленових гнучких ланцюгів ПОПДМ (рис. 4.15, крива 2) і два широкі ендотермічні піки з максимумами при 77,6 та 104,9 °С (для β -ЦД – 85,5 °С), що може бути пов'язано з утворенням ПР із різною кількістю молекул β -ЦД.

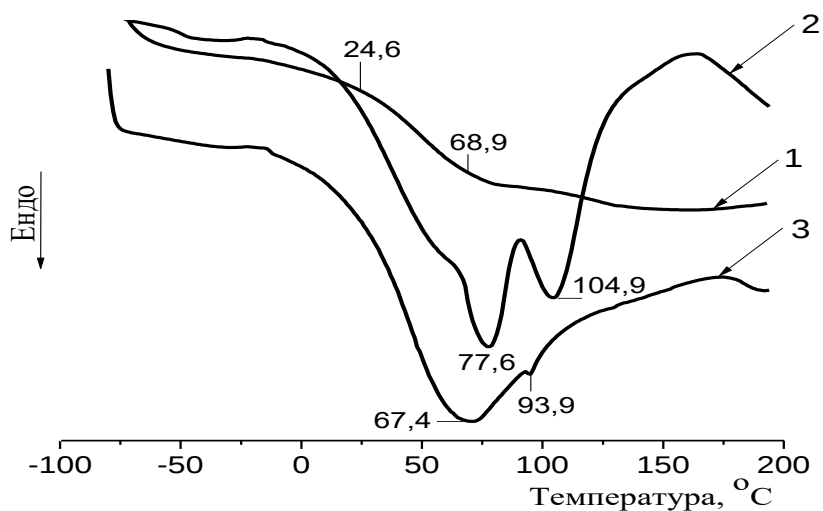


Рис. 4.15. Калориметричні криві: 1 – АА:МБАА; 2 – ПР; 3 – полімерна матриця з вмістом ПР 20 мас.%

При введенні ПР у полімерну матрицю АА:МБАА на термограмах фіксується ендотермічний пік ПР. При збільшенні вмісту ПР його характеристики проявляються виразніше. Так, при вмісті 20 мас.% ПР (рис. 4.15, крива 3) на термограмі є два ендотермічні піки.

4.2.6. Дослідження впливу концентрації псевдоротаксану на кінетику вивільнення лоратадину та метопрололу сукцинату

Досліджувані лікарські препарати вводили в полімерні матриці шляхом набухання синтезованих полімерних матриць у водно-спиртовому розчині ЛП.

30 мг кополімеру з ЛП заливали 4 мл дистильованої води, через певні проміжки часу відбирали проби по 3 мл, вимірювали концентрацію ЛП і повертали пробу до досліджуваного розчину. Кінетику десорбції препаратів вивчали за методикою, описаною в підрозділі 2.9.

Результати дослідження кінетики вивільнення ЛП зі зразків полімерів (рис. 4.16) вказують на те, що десорбція МТП та ЛР істотно уповільнюється при додаванні 10 мас.% ПР (майже в 1,5 раза для МТП і в 2,5 раза для ЛР). Проте при подальшому збільшенні вмісту ПР кінетика десорбції МТП не змінюється,

а вивільнення ЛР прискорюється. Тому введення 10 мас.% ПР у полімерну матрицю є оптимальним і перспективним для уповільнення десорбції ЛП.

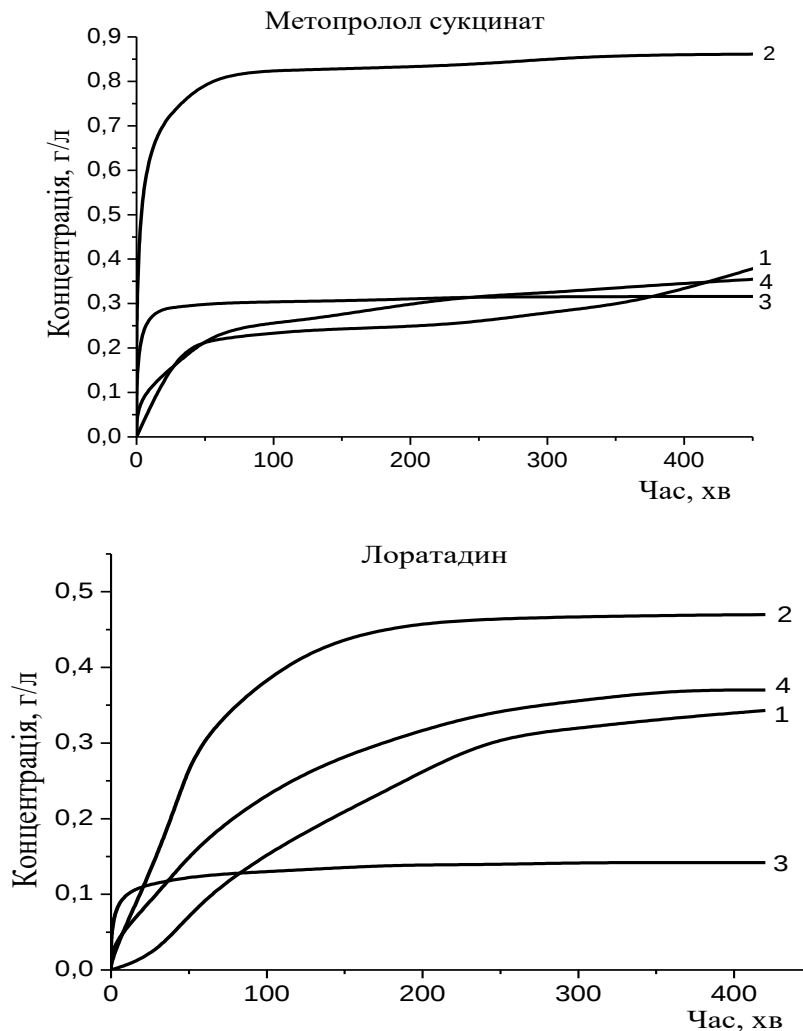


Рис. 4.16. Десорбція ЛП з полімерних матриць з різним вмістом ПР: 1 – 0; 2 – 5; 3 – 10; 4 – 20 мас.%

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що β -ЦД-вмісні ПР впливають на десорбцію ЛП з полімерних матриць залежно від його вмісту.

Отже, у ході експериментальної роботи спочатку було синтезовано ПР на основі β -ЦД і ПОПДМ. Наступним етапом роботи було одержання полімерних матриць на основі акриламід, метилен-біс-акриламід з різним вмістом ПР (а саме 5, 10 і 20 мас.%). Хімічну будову синтезованих матриць підтверджено

методом ІЧ-спектроскопії. Теплофізичні характеристики вивчено методом диференціальної сканувальної калориметрії. Особливості структурної організації полімерних матриць встановлено методами рентгеноструктурного аналізу й піролітичної мас-спектрометрії. Результати кінетичних досліджень вказують на те, що десорбція МТП і ЛР істотно уповільнюється (для МТП майже в 1,5 раза, а для ЛР – у 2,5 раза) при вмісті 10 мас.% ПР, який визнано оптимальним і перспективним для уповільнення десорбції лікарських препаратів.

РОЗДІЛ 5

ПОЛІМЕРНІ МАТРИЦІ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ ТА β-ЦИКЛОДЕКСТРИНУ

Використання природних полімерів у лікарських препаратах, косметичних засобах та в харчових продуктах є актуальною темою сьогодення. У цьому аспекті цікавими є альгінатні полімери.

Альгінові кислоти являють собою поліуроніди, тобто полісахариди, що складаються із залишків уронових кислот. Молекули альгінових кислот лінійні, побудовані з залишків α-L-гулуринової (Г) та β-D-мануринової (М) кислот, які з'єднані між собою 1,4-глікозидними зв'язками (рис. 5.1). Залишки цих кислот мають протилежну конформацію піранозного циклу (відповідно 1C_4 та 4C_1), в результаті чого утворюються полімерні молекули різної форми у ділянках полі-М та полі-Г [182 – 185].

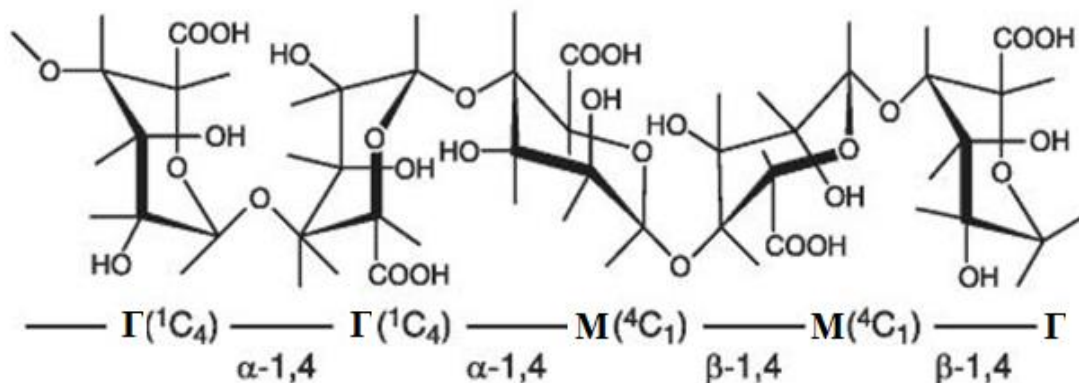


Рис. 5.1. Хімічна структура альгінової кислоти

Розмір і взаємне розташування окремих блоків впливають на властивості альгінових кислот та їх солей – альгінатів. У Г-блоках створюються просторові умови для міцного зв'язування двовалентних катіонів металів. При координації з такими катіонами різні молекули полімеру зв'язуються між собою [186], внаслідок чого утворюються іонотропні гелі (рис. 5.2). Загальний вміст залишків α-L-гулуринової кислоти, а точніше довжина Г-блоків, слугує критерієм здатності альгінатів до гелеутворення [187–189].

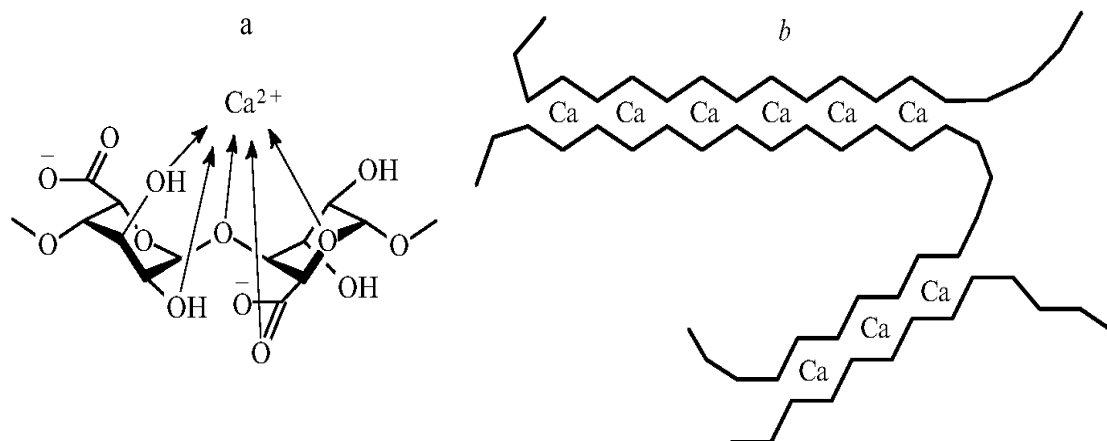


Рис. 5.2. Координація іонів кальцію залишками α -L-гулуранової кислоти в молекулі альгінату (а), роль цих іонів у забезпеченні міжмолекулярних взаємодій при гелеутворенні (б)

Зазвичай альгінові кислоти отримують з бурих морських водоростей, ламінарії японської та інших водоростей шляхом обробки водними розчинами лугу, напр., NaOH [190].

За допомогою часткового гідролізу і фракціонування олігомерних продуктів було встановлено, що в молекулах альгінових кислот є ланки, побудовані з залишків якоїсь однієї уронової кислоти (М-блоки або Г-блоки) [191, 192].

Альгінат натрію завдяки своїй водорозчинності, нетоксичності, високій загущувальній здатності має широке застосування в харчовій, медичній, косметичній, текстильній та інших галузях промисловості [193]. Великий інтерес дослідників до альгінату натрію пов'язаний з його здатністю формувати гідрогелі у водних розчинах при додаванні солей двовалентних металів. Висока водоутримувальна здатність, нетоксичність і біодеградабельність альгінатних гідрогелів дають змогу розробляти на їх основі нові матеріали біотехнологічного, фармакологічного та медичного призначення [194–196]. Актуальною областю досліджень і розробок є також використання альгінатних гідрогелів для контрольованої доставки лікарських препаратів [197–199]. Одержані результати наведені у роботах [200–202].

5.1. Полімерні матриці на основі альгілату натрію з інкапсульованим метопрололом сукцинатом

5.1.1. Синтез альгінатних матриць з інкапсульованим метопрололом сукцинатом

Під час синтезу полімерних матриць на основі альгілату натрію з β -циклодекстрином та його похідним – β -ЦД-(сукц)₅ – одночасно відбувалася інкапсуляція лікарського препарату – МТП.

Субстанція МТП є білим кристалічним порошком, розчинним у метанолі та малорозчинним в етанолі й дихлорметані. Сам метопролол погано розчиняється у воді, тому його використовують у формі солі (сукцинату) (розчинність 300 мг/мл при 37 °C). У такому вигляді він входить до складу таблетованих форм з уповільненим або контрольованим вивільненням.

Схему синтезу полімерних матриць на основі Алг.-Na наведено на рис. 5.3.

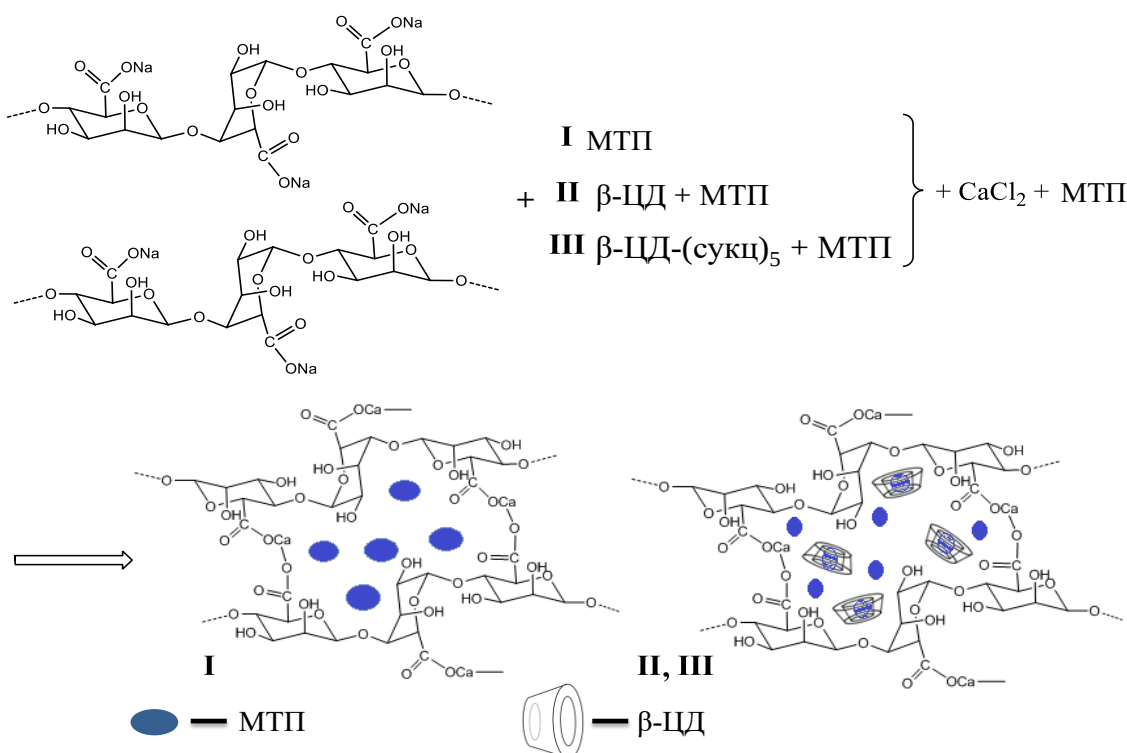


Рис. 5.3. Уявна схема формування полімерних матриць на основі Алг.-Na.

5.1.2. Дослідження хімічної будови матриць методом ІЧ-спектроскопії

Отримані сполуки охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. У спектрах зшитого Алг.-На з CaCl_2 та МТП окрім смуг поглинання альгінату ($\nu(\text{O}-\text{H}-)$ у діапазоні $3000-3600 \text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{C}-\text{H})$ $2920-2850 \text{ см}^{-1}$; $1614, 1417 \text{ см}^{-1}$, які відносяться до $\nu_{\text{as}}(\text{COO}-)$ та $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}-)$ карбоксилат-іонів, а також смуги в області $1107-935 \text{ см}^{-1}$, пов'язаної з коливаннями піранозного циклу альгінату) спостерігаються й смуги поглинання МТП ($\nu(\text{C}=\text{C}) - 1513 \text{ см}^{-1}$ бензольного кільця та $\nu_{\text{As}}(\text{C}-\text{O}-\text{C}) - 1246 \text{ см}^{-1}$) порівняно з вихідним Алг.-На. Також слід зазначити, що в спектрі зшитого Алг.-На з CaCl_2 та МТП смуга $\nu(\text{O}-\text{H}-)$ стає вужчою і зсувається у низькочастотну область. Це відбувається внаслідок участі гідроксильних і карбоксильних груп альгінату в утворенні хелатної структури з іонами кальцію і, як наслідок, послаблення водневого зв'язку між функціональними ОН-групами. При додаванні β -ЦД при зшиванні Алг.-На з CaCl_2 та МТП у спектрі зростає смуга поглинання 1028 см^{-1} та з'являється смуга поглинання 1156 см^{-1} , які відповідають коливанням глюкозидного містка і глюкозидного кільця макроциклу β -ЦД. У разі додавання β -ЦД-(сукц)₅ при одержанні зшитого Алг.-На з CaCl_2 та МТП окрім зазначених вище смуг поглинання додатково спостерігається плече в області $1731-1726 \text{ см}^{-1}$, що відноситься до ν СО-групи в сукцинаті β -ЦД (рис. 5.4, 5.5).

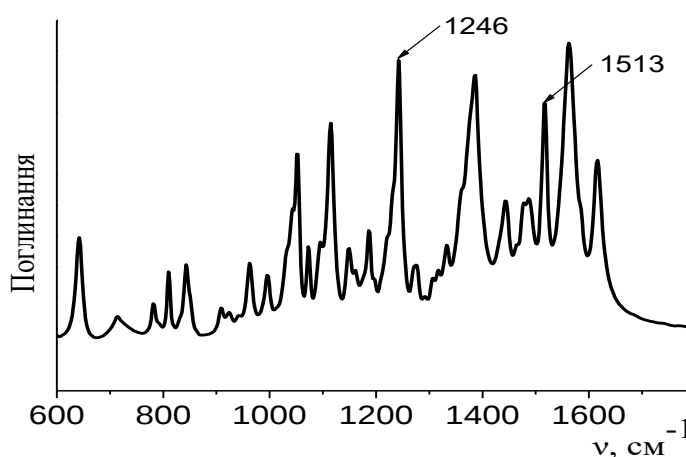


Рис. 5.4. ІЧ-спектр МТП.

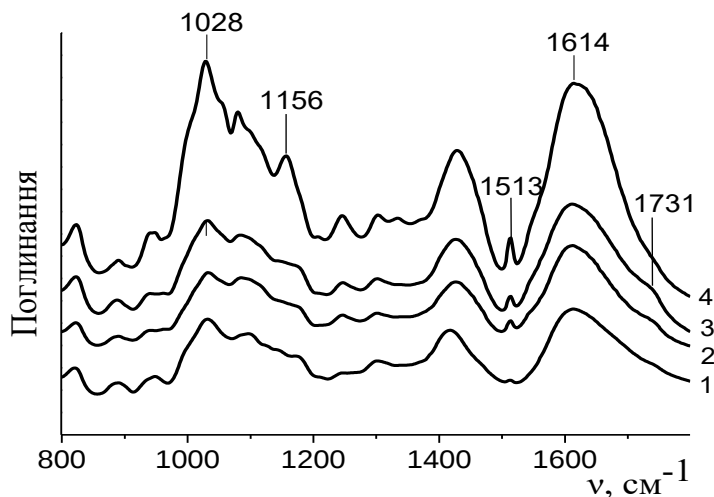


Рис. 5.5. ІЧ-спектри: 1 – Алг.-Na; 2 – Алг.-Na + CaCl_2 + МТП; 3 – Алг.-Na + CaCl_2 + МТП + β -ЦД-(сукц.)₅; 4 – Алг.-Na + CaCl_2 + МТП + β -ЦД

5.1.3. Мас-спектрометричні дослідження матриць на основі альгінату натрію та β -циклодекстрину з інкапсульованим метопрололом сукцинатом

На рис. 5.6 наведено термограми полімерних матриць, які містять МТП.

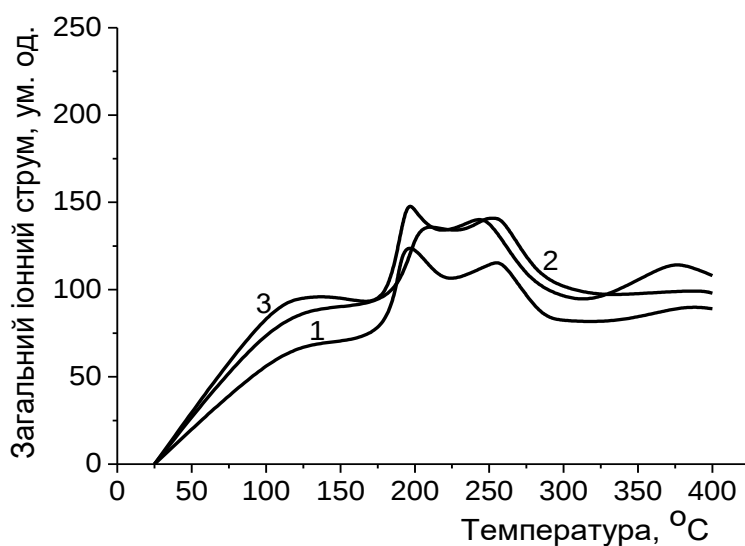


Рис. 5.6. Температурна залежність загального іонного струму виділення легких продуктів термодеструкції: 1 – Алг.-Na + CaCl_2 + МТП; 2 – Алг.-Na + CaCl_2 + МТП + β -ЦД; 3 – Алг.-Na + CaCl_2 + МТП + β -ЦД-(сукц.)₅

Як видно з рис. 5.6, характер термодеструкції досліджуваних матриць майже однаковий: до 125 °С загальний іонний струм виділення летких продуктів зростає, далі впродовж 50 °С на всіх кривих спостерігається плато, в інтервалі температур 175–300 °С термограми мають два екстремальних піки, а при температурі 380 °С – ще один незначний пік виділення летких компонентів.

У табл. 5.1 наведено показники загального іонного струму та кількості летких продуктів при температурах максимуму газоутворення, а також 10 основних іонних фрагментів та їх інтенсивність у мас-спектрах досліджуваних об'єктів.

Таблиця 5.1

Основні іонні фрагменти у мас-спектрах досліджуваних об'єктів

<i>m/z</i> / $I \cdot 10^4$, ум. Од									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП (зразок 1), 200°C, <i>J</i> = 125 ум. од., <i>n</i> = 37 од.									
44 / 7,23	18 / 5,49	17 / 1,38	43 / 0,66	45/ 0,48	28 / 0,31	16/ 0,26	72 / 0,15	57 / 0,13	29 / 0,11
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП + β-ЦД (зразок 2), 200 °С, <i>J</i> = 136 ум. од.									
44 / 8,95	18 / 6,35	17 / 2,17	43 / 1,10	45/ 0,70	28 / 0,44	16/ 0,30	95 / 0,25	96 / 0,24	60 / 0,21
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП + β-ЦД-(сукц) ₅ (зразок 3) , 198 °С, <i>J</i> = 145 ум. од.									
44 / 8,37	18 / 5,58	17 / 1,21	43 / 0,42	28/ 0,38	29 / 0,35	45/ 0,34	16 / 0,20	72 / 0,19	31 / 0,19
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП (зразок 1), 260°C, <i>J</i> = 116 ум. од.									
44 / 7,23	18 / 3,27	17 / 0,61	28 / 0,41	43/ 0,36	107 / 0,34	45/ 0,24	16 / 0,16	55 / 0,15	27 / 0,10
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП + β-ЦД (зразок 2), 260°C, <i>J</i> = 140 ум. од.									
44 / 8,74	18 / 4,77	17 / 1,12	126 / 0,97	28/ 0,74	107 / 0,70	43/ 0,59	45 / 0,38	16 / 0,32	152 / 0,25

Таблиця 5.1 (продовження)

Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП + β-ЦД-(сукц) ₅ (зразок 3), 250 °C, J = 142 ум. од.									
44 / 8,46	18 / 3,45	17 / 0,69	43 / 0,42	107/ 0,38	59 / 0,29	16/ 0,26	45 / 0,23	29/ 0,16	57 / 0,14
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП (зразок 1), 380 °C, J = 91 ум. од.									
18 / 0,852	44 / 0,778	28 / 0,385	43 / 0,294	41/ 0,248	27 / 0,198	107/ 0,182	17 / 0,163	55/ 0,160	67 / 0,138
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП + β-ЦД (зразок 2), 400°C, J = 98 ум. од.									
18 / 1,044	28 / 0,761	44 / 0,383	27 / 0,301	16/ 0,283	17 / 0,233	29/ 0,224	43 / 0,216	15/ 0,199	107 / 0,120
Алг.-Na + CaCl ₂ + МТП + β-ЦД-(сукц) ₅ (зразок 3), 380 °C, J = 115 ум. од.									
18 / 0,854	28 / 0,322	44 / 0,299	43 / 0,297	41/ 0,166	27 / 0,153	17/ 0,136	55 / 0,123	67/ 0,121	107 / 0,117
МТП, 140 °C, J = 192 ум. од.									
72 / 18,2	30 / 7,24	223 / 3,39	73 / 2,01	107/ 1,80	18 / 1,50	56/ 1,48	102 / 1,34	45/ 1,33	43 / 1,24

Аналізуючи результати мас-спектрометрії, можна констатувати, що швидкість термодеструкції (tg кута нахилу кривих на ділянці від 25 до 125 °C), показник загального іонного струму та інтенсивність летких продуктів у мас-спектрі більші для матриць, які містять β-ЦД (зразок 2) або β-ЦД-(сукц)₅ (зразок 3). Тобто матриця на основі Алг.-Na (зразок 1) є більш термостабільною, ніж із додаванням β-ЦД або β-ЦД-(сукц)₅.

Це, можливо, пов'язано з процесами утворення сітки альгінату. Так, при введенні β-ЦД через стеричні перешкоди тривимірна сітка альгінату виявляється дефектною. Імовірно, β-ЦД впливає на динаміку процесу утворення оболонки гранули. При використанні β-ЦД-(сукц)₅ утворюється ще більш дефектна структура, що можна пояснити присутністю великих замісників сукцинової кислоти у β-ЦД-(сукц)₅. Можна також припустити, що карбоксильні

групи β -ЦД-(сукц)₅ можуть певною мірою брати участь в утворенні інтерполімерного комплексу за участю іонів Ca^{2+} . Тому формостійкість зразків 2 і 3 забезпечується завдяки сумарній дії двох форм структурування: за рахунок утворення хелатних комплексів між карбоксилатними аніонами й катіонами кальцію і за рахунок міжмолекулярної взаємодії.

У мас-спектрі МТП за температури 140 °С реєструються іонні фрагменти, утворені за рахунок деструкції сукцинової кислоти, а саме ІФ з m/z 72 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 30 (C_2H_6), 17 (OH), 73 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 43 (CH_2CHO), 45 (COOH), 56 (C_2O_2), а також метопролольної складової: леткі з m/z 102 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$), 107 ($\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$), 149 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 152 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 223 ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$), 252 ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$), 267 ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$), 268 ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$). Водночас у мас-спектрах матриць з МТП іонні фрагменти, характерні для МТП, відсутні (крім летких з m/z 107 та 152, які реєструються в спектрах зразків 1–3 за температури 260 °С і вище). Останнє може свідчити про утворення зв'язків між молекулами матриці та молекулами МТП.

5.1.4. Кінетика вивільнення метопрололу сукцинату

Лікарський препарат вводили в полімерні матриці шляхом інкапсуляції (тобто безпосередньо при синтезі матриці).

30 мг зразка з інкапсульованим ЛП заливали 4 мл дистильованої води, через певні проміжки часу відбирали проби по 3 мл, вимірювали концентрацію ЛП і повертали пробу до досліджуваного розчину. Відбір проб здійснювали протягом 24 год. Кінетику десорбції препаратів вивчали за методикою, описаною в підрозділі 2.9.

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що при додаванні β -ЦД до Алг.-На десорбція МТП відбувається повільніше відносно самого Алг.-На в 1,5 раза, натомість при додаванні β -ЦД-(сукц)₅ спостерігається зворотний ефект – прискорення вивільнення МТП з полімеру (рис. 5.7).

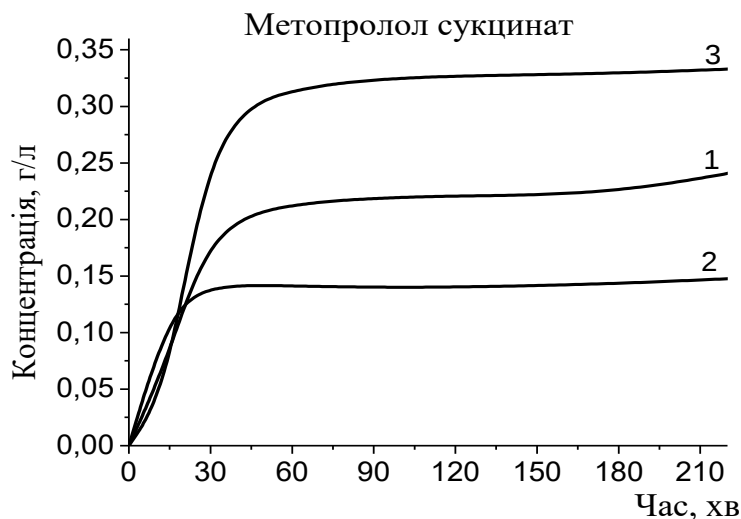


Рис. 5.7. Десорбція МТП: 1 – Алг.-Na + CaCl₂; 2 – Алг.-Na + CaCl₂ + β-ЦД; 3 – Алг.-Na + CaCl₂ + β-ЦД-(сулц)₅

Такий ефект може бути пояснений процесами утворення сітки Алг.-Na. Введення різних сполук у матрицю Алг.-Na по-різному впливає на її структуру. Так, при введенні β-ЦД формується щільніша матриця ймовірно завдяки виникненню сильної міжмолекулярної взаємодії. Щодо β-ЦД-(сулц)₅ можна зробити припущення, що за рахунок наявності в β-ЦД карбоксильних груп, які можуть брати участь в утворенні інтерполімерного комплексу, утворюється менш впорядкована структура, а при гелеутворенні міжмолекулярна взаємодія слабше.

5.2. Полімерні матриці на основі альгілату натрію з інкапсульованим кверцетином

5.2.1. Синтез альгілатних матриць з інкапсульованим кверцетином

Під час синтезу полімерних матриць на основі альгілату натрію з β-циклодекстрином одночасно відбувалась інкапсуляція лікарського препарату – КВЦ.

КВЦ є флавоноїдом рослинного походження, зеленувато-жовтого кольору,

практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі й оцтовій кислоті.

Схему синтезу полімерних матриць на основі Алг.-Na наведено на рис. 5.8.

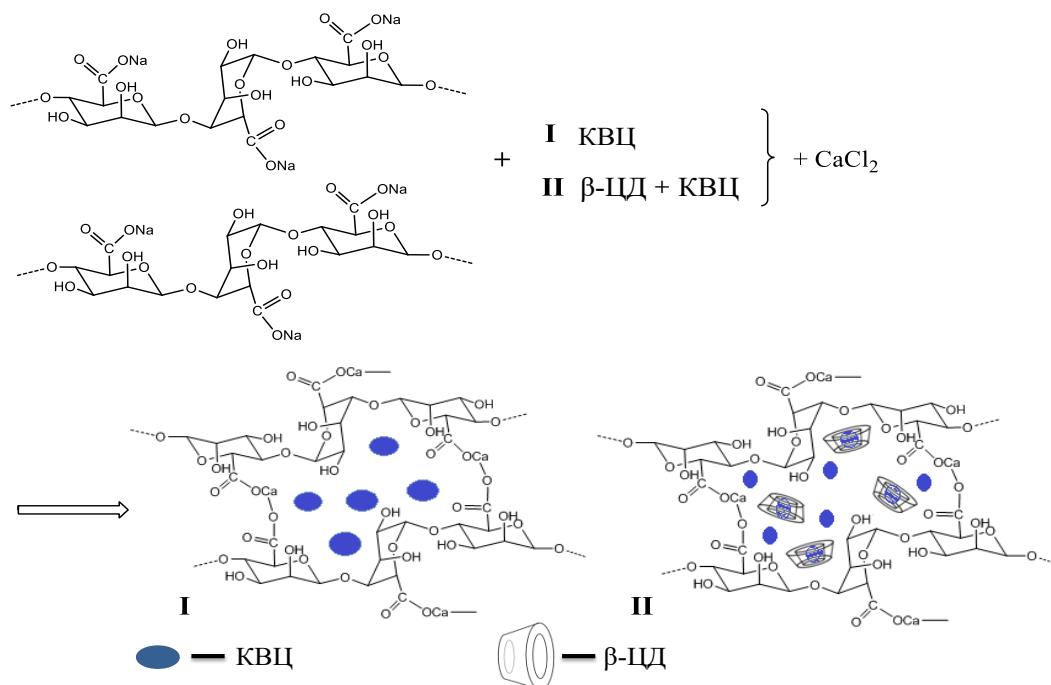


Рис. 5.8. Уявна схема формування полімерних матриць на основі Алг.-Na.

5.2.2. Дослідження хімічної будови матриць методом ІЧ-спектроскопії

У спектрах зшитого Алг.-Na з CaCl_2 та KBЦ окрім смуг поглинання альгінату $\nu(\text{O-H})$ у діапазоні $3000\text{--}3600\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{C-H})$ $2920\text{--}2850\text{ см}^{-1}$; 1614 , 1417 см^{-1} , які відносяться до $\nu_{\text{as}}(\text{COO-})$ та $\nu_{\text{sym}}(\text{COO-})$ -груп, а також смуги в області $1107\text{--}935\text{ см}^{-1}$, пов'язаної з коливанням піранозного циклу альгінату, спостерігаються й смуги поглинання KBЦ ($\nu(\text{C=C})$ – 1524 см^{-1} бензольного кільця) порівняно з вихідним Алг.-Na. Також слід зазначити, що в спектрі зшитого Алг.-Na з CaCl_2 та KBЦ смуга $\nu(\text{O-H})$ стає вузкою і зсувається у низькочастотну область. Це відбувається внаслідок участі гідроксильних і карбоксильних груп альгінату в утворенні хелатної структури з іонами кальцію і, відповідно, послаблення водневого зв'язку між функціональними OH-групами. При додаванні β -ЦД при зшиванні Алг.-Na з CaCl_2 та KBЦ у спектрах

в області $1000\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ відбуваються зміни в розподілі інтенсивності смуг поглинання, пов'язаних з коливанням глюкозидного містка і глюкозидного кільця макроциклу β -ЦД (рис. 5.9, 5.10).

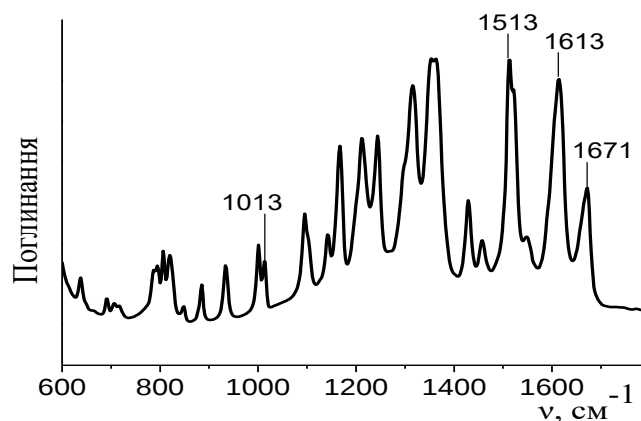


Рис. 5.9. ІЧ-спектр КВЦ.

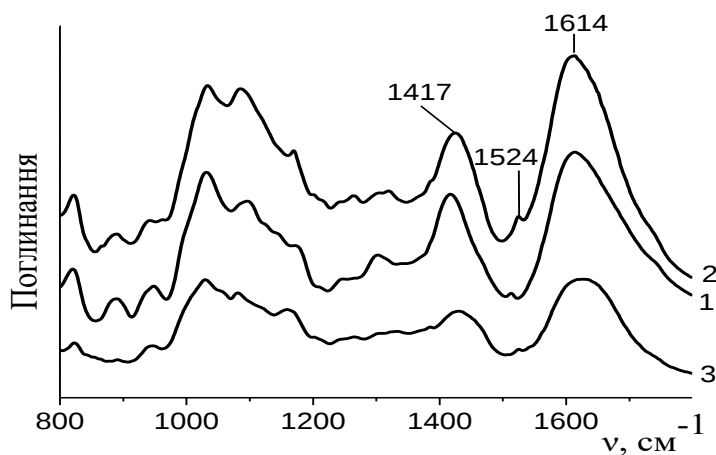


Рис. 5.10. ІЧ-спектри: 1 – Алг.-Na; 2 – Алг.-Na + CaCl_2 + КВЦ; 3 – Алг.-Na + CaCl_2 + КВЦ + β -ЦД

5.2.3. Мас-спектрометричні дослідження матриць на основі альгінату натрію та β -циклодекстрину з інкапсульованим кверцетином

На рис. 5.11 наведено термограми Алг.-Na (крива 1) та β -ЦД (крива 2), які характеризуються наявністю одного піка виділення летких продуктів

термодеструкції з максимумом за температури, відповідно, 216 °C ($J=192$ ум.од., $n=28$), 280 °C ($J=167$ ум.од., $n=64$) та 294 °C ($J=171$ ум.од., $n=55$). Мас-спектри цих об'єктів дослідження складаються з майже однакових іонних фрагментів, а саме летких продуктів з m/z 17, 18, 27, 29, 41, 42, 43, 44, 45, 55, 57, 60, 73, 85. Відмінністю є те, що в мас-спектрі β -ЦД реєструються леткі компоненти з m/z 126 та m/z 144, які є фрагментами глюкопіранозного кільця після видалення двох або однієї молекули води.

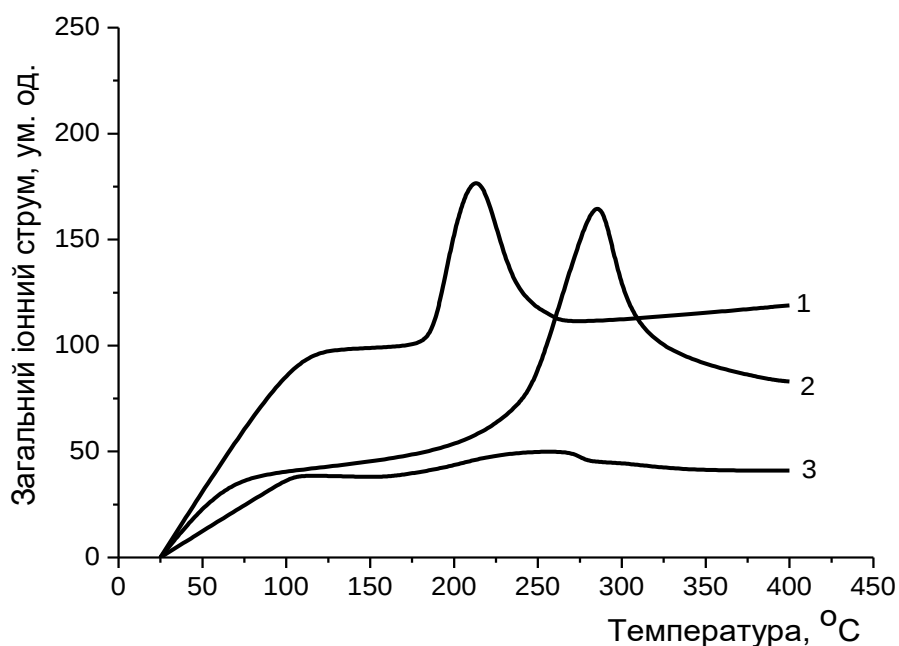


Рис. 5.11. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – Алг.-Na; 2 – β -ЦД; 3 – КВЦ

За характером термограми всіх альгінатних матриць з КВЦ дуже подібні (рис. 5.12).

КВЦ є дуже стійкою речовиною. Протягом усього процесу піролізу в її мас-спектрі реєструється лише три іонні фрагменти з m/z 17, 18 та 44, причому фіксується здебільшого вода (m/z 18), а питома інтенсивність виділення летких продуктів з m/z 17 та m/z 44 становить лише 0,03 ум.од. та 0,02 ум.од. відповідно.

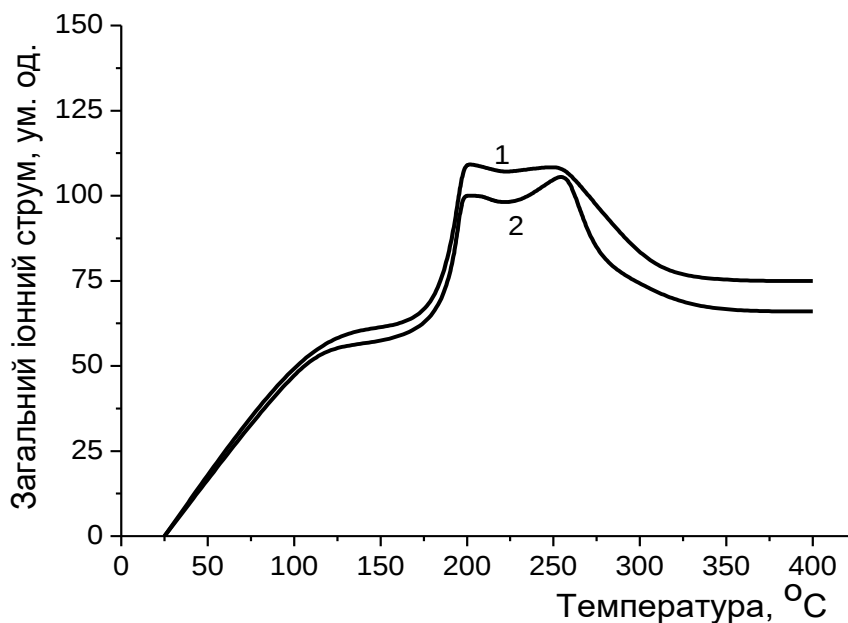


Рис. 5.12. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – Алг.-Na + CaCl₂ + KBЦ; 2 – Алг.-Na + CaCl₂ + KBЦ + β-ЦД

В інтервалі температур від 175 до 275 °C спостерігаються два невиразні максимуми виділення летких компонентів при 200 та 260 °C з загальним іонним струмом іонних фрагментів у 1,5–2,0 рази меншим, ніж для вихідних компонентів (табл. 5.2).

У табл. 5.2 показано, що в мас-спектрах досліджуваних матриць реєструється від 5 до 7 од. летких продуктів, як і в мас-спектрі KBЦ найбільш інтенсивними є піки з m/z 17, 18 і 44. Всі піки, характерні для зразка (Алг.-Na + CaCl₂) та β-ЦД у мас-спектрах матриць відсутні.

Таким чином, введення KBЦ в альгінатні матриці призводить до одержання структури, стійкої до дії високої температури, що, ймовірно, зумовлено утворенням міцних водневих зв'язків між гідроксильними групами KBЦ з відповідними групами в альгінатних матрицях.

Слід відзначити, що більш стійкою в умовах проведення піролітичної мас-спектрометрії (підвищена температура, електронний удар) є матриця з додаванням β-ЦД.

Таблиця 5.2

**Імовірний склад іонних фрагментів та інтенсивність їх виділення (I)
в мас-спектрах при піролізі**

m/z	Іонний фрагмент	I10 ⁴ , ум.од			
		Алг.-Na + CaCl ₂ + КВЦ		Алг.-Na + CaCl ₂ + КВЦ + β-ЦД	
		200 °C J=110 ум.од.	260 °C J=107 ум.од.	200 °C J=100 ум.од.	260 °C J=106 ум.од.
16	CH ₄	0,06	0,03	—	0,05
17	OH ⁻	0,40	0,17	0,34	0,12
18	H ₂ O	2,13	0,79	1,78	0,89
28	CO, C ₂ H ₄	0,08	0,13	0,03	0,11
43	C ₃ H ₇ , CH ₂ CHO	0,01	0,04	0,06	0,01
44	CO ₂ , CH ₃ CHO, CH ₂ CHOH	1,73	1,46	1,18	1,52
45	CH ₃ CHOH	0,03	—	0,04	—

Враховуючи цей факт, можна зробити висновок, що й у м'якших умовах зберігання за кімнатної температури матриця Алг.-Na з КВЦ і β-циклодекстрином буде стійкішою. Це дасть змогу збільшити термін використання препарату.

5.2.4. Кінетика вивільнення кверцетину

Лікарський препарат вводили в полімерні матриці шляхом інкапсуляції (тобто безпосередньо при синтезі матриці).

30 мг кополімеру з ЛП заливали 4 мл дистильованої води, через певні проміжки часу відбирали проби по 3 мл, вимірювали концентрацію ЛП і повертали пробу до досліджуваного розчину. Відбір проб здійснювали

протягом 24 год. Кінетику десорбції препаратів вивчали за методикою, описаною в підрозділі 2.9.

Встановлено, що десорбція КВЦ при додаванні β -ЦД до Алг.-Na відбувається удвічі повільніше відносно самого Алг.-Na (рис. 5.13).

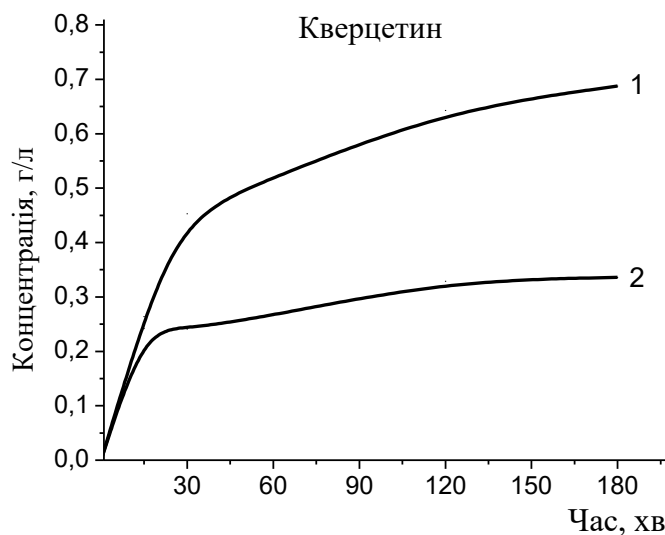


Рис. 5.13. Десорбція КВЦ: 1 – Алг.-Na + CaCl_2 ; 2 – Алг.-Na + CaCl_2 + β -ЦД

Такий ефект може бути пояснений процесами утворення сітки Алг.-Na. Так, при введенні нативного β -ЦД, імовірно, формується щільніша матриця завдяки сильній міжмолекулярній взаємодії.

Таким чином, синтезовано ряд полімерних матриць на основі альгілату натрію, β -циклодекстрину та β -ЦД-сукцинату з інкапсульованими МТП та КВЦ.

На ІЧ-спектрах зразків зафіксовано смуги поглинання МТП та КВЦ, а також відповідні смуги для β -ЦД та β -ЦД-сукцинату, що може свідчити про їх інкорпорування в досліджувані альгінатні матриці.

Аналіз результатів мас-спектрометричного дослідження систем з інкапсульованим МТП показав, що матриця на основі Алг.-Na є більш термостабільною, ніж матриця з імплементами β -ЦД або β -ЦД-сукцинатом.

Серед систем з інкапсульованим КВЦ більш стійкою в умовах проведення піролітичної мас-спектрометрії є матриця з доданим β -ЦД.

При вивченні кінетики вивільнення лікарських препаратів з такого виду матриць було встановлено, що при додаванні β -ЦД до Алг.-На вивільнення МТП та КВЦ уповільнюється відносно самого Алг.-На. Натомість при введенні β -ЦД-сукцинату до Алг.-На утворюється менш впорядкована структура матриці і вивільнення з неї, навпаки, прискорюється.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше синтезовано нові полімерні матриці на основі β -циклодекстрину та його функціоналізованих похідних, встановлено закономірності їх утворення, досліджено вплив циклодекстринів на кінетику десорбції біологічно активних речовин, які мають різну хімічну структуру, проявляють різну фармакологічну дію, згідно з якою їх вивільнення має бути пролонгованим, а саме метопрололу сукцинату, лоратадину, диклофенаку натрію та кверцетину.

1. Синтезовано полімерні матриці на основі акриламиду:метилен-біс-акриламиду та реакційноздатних похідних β -ЦД – β -ЦД-малеїнату, β -ЦД-метакрилату, β -ЦД-сукцинату, синтезованих шляхом ацилування β -ЦД відповідними ангідридами, і досліджено деякі їх фізико-хімічні характеристики.

2. Встановлено, що введення реакційноздатних похідних β -ЦД у матрицю уповільнює вивільнення лоратадину, диклофенаку натрію та метопрололу сукцинату більше ніж у 2 рази. На швидкість десорбції лікарських препаратів впливає також ступінь зшивання матриці на основі акриламиду:метилен-біс-акриламиду, тоді як зміна рН середовища з нейтрального на кисле істотно не змінює швидкість десорбції.

3. Синтезовано полімерні матриці на основі полі-ПЕГМ, полі-ПЕГДМ та β -ЦД-метакрилату, підтверджено їх будову, досліджено структуру та теплофізичні характеристики. Отримані експериментальні результати десорбції лоратадину та диклофенаку натрію свідчать про те, що при додаванні β -ЦД-метакрилату до полімерної матриці десорбція препаратів уповільнюється, при цьому десорбція лоратадину з такого типу матриць уповільнюється більше ніж у 3 рази.

4. Синтезовано псевдоротаксан на основі β -ЦД та молекули-«гостя» – поліоксипропілендиметакрилату, будову якого підтверджено методами ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії. Структуру псевдоротаксану досліджено методами

рентгеноструктурного аналізу й піролітичної мас-спектрометрії і виявлено відмінність його структурної організації від механічної суміші компонентів.

5. Розроблено полімерні матриці на основі акриламиду:метилен-біс-акриламиду з різним вмістом псевдоротаксану (5, 10, 20 мас.%) та досліджено їх фізико-хімічні властивості. За результатами досліджень структурних особливостей цих матриць і кінетики десорбції метопрололу сукцинату й лоратадину встановлено, що оптимальним вмістом псевдоротаксану у матриці є 10 мас.%. У такій системі спостерігається уповільнення десорбції метопрололу сукцинату та лоратадину майже у 3 рази відносно матриці з 5 мас.% псевдоротаксану. При подальшому збільшенні вмісту псевдоротаксану в матриці десорбція, навпаки, прискорюється.

6. Отримано зшиті полімерні матриці на основі альгілату натрію, β -ЦД та β -ЦД-сукцинату з інкапсульованими кверцетином і метопрололом сукцинатом. Встановлено вплив β -ЦД на властивості матриць такого типу і показано, що вивільнення метопрололу сукцинату та кверцетину уповільнюється відносно вихідної альгілатної матриці. Натомість при додаванні β -ЦД-сукцинату до альгілату натрію утворюється менш впорядкована структура матриці, що призводить до прискорення вивільнення цих препаратів.

Показано, що синтезовані β -циклодекстринвмісні полімерні матриці різних типів можуть мати перспективу як носії біологічно активних сполук із пролонгованою дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahmed E.M. Hydrogel: Preparation, characterization and applications / E.M. Ahmed. // Journal of Advanced Research. – 2015. – Vol. 6, No. 2. – P. 105–21.
2. Irie T. Pharmaceutical Applications of cyclodextrins-Toxicological issues and safety evaluation / T. Irie, K. Uekama // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1997. – Vol. 86. – P. 147–162.
3. Enhanced dissolution and oral bioavailability of α -tocopheryl esters by dimethyl- β -cyclodextrin complexation / K. Uekama, Y. Horiuchi, M. Kikuchi, F. Hirayama // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 1988. – Vol. 61. – P. 67–174.
4. Loftsson T. Microcapsules containing water- soluble cyclodextrin inclusion complexes of water-insoluble drugs / T. Loftsson, T. Kristmundsdottir // ACS Symposium Series. – 1993. – Vol. 520. – P. 168–189.
5. Wichterle O. Hydrophilic gels for biological use / O. Wichterle, D. Lim // Nature. – 1960. – Vol. 185. – P. 117–118.
6. Baker R.W. Novel Erodible Polymers for the Delivery of Macromolecules / R.W. Baker, M.E. Tuttle, R. Helwing // Pharmaceutical Technology. – 1984. – Vol. 8. – P. 26–30.
7. Kashyap N. Hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications / N. Kashyap, N. Kumar, M. Kumar // Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. – 2005. – Vol. 22. – P. 107–149.
8. Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications. / A.S. Hoffman // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2002. – Vol. 43. – P. 3–12.
9. Peppas N.A. “Preparation methods and structure of hydrogels,” in Hydrogels in Medicine and Pharmacy / N.A. Peppas, A.G. Mikos // CRC Press, Boca Raton, FL. – 1986. – Vol. 1. – P. 1–27.

10. Peppas N.A. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release / N.A. Peppas, A.R. Khare // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 1993. – Vol. 11. – P. 1–35.
11. Flory P.J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks II. Swelling. / P.J. Flory, J. Rehner // *Journal of Chemical Physics*. – 1943. – Vol. 11. – P. 521–526.
12. Flory P.J. Statistical mechanics of swelling of network structures / P.J. Flory // *Journal of Chemical Physics*. – 1950. – Vol. 18. – P. 108–111.
13. Peppas N.A. Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and its copolymers in *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* / N.A. Peppas // CRC Press, Boca Raton, FL. – 1986. – Vol. 2. – P. 1–48.
14. Stauffer S.R. Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing–thawing cyclic processing / S.R. Stauffer, N.A. Peppas // *Polymer*. – 1992. – Vol. 33. – P. 3932–3936.
15. Hamidi M. Hydrogel nanoparticles in drug delivery / M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – Vol. 60. – P. 1638–1649.
16. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations / T. Coviello, P. Matricardi, C. Marianecci, F. Alhaique // *Journal of Controlled Release*. – 2007. – Vol. 119. – P. 5–24.
17. Lin C.C. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling / C.C. Lin, A.T. Metters // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2006. – Vol. 58. – P. 1379–1408.
18. Hydrogels in pharmaceutical formulations / N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2000. – Vol. 50. – P. 27–46.
19. Hennink W.E. Novel crosslinking methods to design hydro gels / W.E. Hennink, C.F. Nostrum // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2002. – Vol. 54. – P. 13–36.

20. Kumari A. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems / A. Kumari, S.K. Yadav, S.C. Yadav // *Colloids Surf B Biointerfaces*. – 2010. – Vol. 75, No. 1. – P. 1–18.
21. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo / Y. Pan, Y.J Li, H.Y Zhao [et.al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2002. – Vol. 249, No. (1–2). – P. 139–147.
22. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drugloaded polymeric nanoparticles / C.P. Reis, R.J. Neufeld, A.J. Ribeiro, F. Veiga // *Nanomedicine*. – 2006. – Vol. 2, No. 1. – P. 8–21.
23. Орел Л.А. Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів: синтез і фізико-хімічні властивості / Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко // *Полімерний журнал*. – 2015. – Т. 37, № 4. – С. 330-340.
24. Mora-Huertasa C.E. Polymer-based nanocapsules for drug delivery / C.E. Mora-Huertasa, H. Fessia, A. Elaissaria // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2010. – Vol. 385. – P. 113–142
25. Patil S.D. Dexamethasone-loaded poly(lactic-co-glycolic) acidmicrospheres/poly(vinyl alcohol) hydrogel composite coatings for inflammation control / S.D. Patil, F. Papadimitrakopoulos, D.J. Burgess // *Diabetes Technology Therapeutics*. – 2004. – Vol. 6, No. 6. – P. 887–897.
26. Pegnology: a review of PEG-ylated systems / D. Bhadra, S. Bharda, P. Jain, NK. Jain // *Pharmazie*. – 2002. – Vol. 57, No. 1. – P 5–29.
27. Illum L The organ uptake of intravenously administered colloidal particles can be altered using a nonionic surfactant (Poloxamer 338) / L. Illum, S.S. Davis // *FEBS Letters*. – 1984. – Vol. 167, No. 1. – P. 79–82.
28. Kommareddy S. Long-circulating polymeric nanovectors for tumor-selective gene delivery / S. Kommareddy, S.B. Tiwari, M.M. Amiji // *Technology in Cancer Research and Treatment*. – 2005. – Vol. 4, No 6. – P. 615–625.

29. Langer R. Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one laboratory's experience / R. Langer // *Accounts of Chemical Research*. – 2000. – Vol. 33, No 2. – P. 94–101.
30. Lee M. Polyethylene glycol-conjugated copolymers for plasmid DNA delivery / M. Lee, S.W. Kim // *Pharmaceutical Research*. – 2005. – Vol. 22, No. 1. – P. 1–10.
31. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices / K.S. Soppimath, T.M. Aminabhavi, A.R. Kulkarni, W.E. Rudzinski // *Journal of Controlled Release*. – 2001. – Vol. 70. – P. 1–20
32. Alonso M.J. Nanomedicines for overcoming biological barriers / M.J. Alonso // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 58, No. 3. – P. 168–172.
33. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement / H. Fessi, F. Puisieux, J.Ph. Devissaguet [et.al] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1989. – Vol. 55, No. 1. – P. 1–4
34. Nanocapsules: the weapons for novel drug delivery systems / P. Kothamasu, H. Kanumur, N. Ravur [et.al.] // *Bioimpacts*. – 2012. – Vol. 2, No. 2. – P. 71–81.
35. Preparation of nanoparticles consisted of poly(lactide) – poly(ethylene glycol)–poly(l-lactide) and their evaluation in vitro / J. Matumoto, Y. Nakada, K. Sakurai [et.al] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1999. – Vol. 85, No. 1. – P. 93–101.
36. Levitzki A. Tyrphostins: tyrosine kinase blockers as novel antiproliferative agents and dissectors of signal transduction / A. Levitzki // *The Fases Journal*. – 1992. – Vol. 6, No. 14. – P. 3275–3282.
37. Synthesis of a biodegradable tadpole-shaped polymer via the coupling reaction of polylactide onto mono(6-(2-aminoethyl)amino-6-deoxy)-beta-cyclodextrin and its properties as the new carrier of protein delivery system / H. Gan, Y.N. Wang, Y.G. Fan, J.B. Ma // *Journal of Controlled Release*. – 2005. – Vol. 107, No. 1. – P. 158–173.

38. Non-aqueous encapsulation of excipient-stabilized spray-freeze dried BSA into poly(lactide-co-glycolide) microspheres results in release of native protein / K.G. Carrasquillo, A.M. Stanley, J.C. Aponte-Carro // *Journal of Controlled Release*. – 2001 – Vol. 76, No. 3. – P. 199–208.

39. Mahapatro A. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines / A. Mahapatro, D.K. Singh // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2011. – Vol. 9, No. 55. – P. 2–11

40. Non-aqueous encapsulation of excipient-stabilized spray-freeze dried BSA into poly(lactide-co-glycolide) microspheres results in release of native protein / K.G. Carrasquillo, A.M. Stanley, J.C. Aponte-Carro [et.al] // *Journal of Controlled Release*. – 2001. – Vol. 76. – P. 199– 208.

41. Cationic poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles as efficient in vivo gene transfection agents / M.N. Kumar, S.S. Mohapatra, X. Kong [et.al] // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. – 2004. – Vol. 4, No. 8. – P. 990–994.

42. Pectin/poly(lactide-co-glycolide) composite matrices for biomedical applications / L. Liu, Y.J. Won, P.H. Cooke [et.al] // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25, No. 16. – P. 3201–3210.

43. In vivo degradation of porous poly(propylene fumarate)/poly(dl-lactic-co-glycolic acid) composite scaffolds / E.L. Hedberg, H.C. Kroese-Deutman, C.K. Shih [et.al] // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, No. 22. – P. 4616–4623.

44. Panyam J. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue / J. Panyam, V. Labhasetwar // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2003. – Vol. 55, No. 3. – P. 329–347.

45. Tiyaboonchai W. Chitosan nanoparticles: a promising system for drug delivery / W. Tiyaboonchai // *Naresuan University Journal*. – 2003. – Vol. 11, No. 3. – P. 51–66.

46. Design of nanoparticles of less than 50nm diameter: preparation, characterization and drug loading / B. Seijo, E. Fattal, L. Roblot-Treupel, P. Couvreur. *International Journal of Pharmaceutics*. – 1990. – Vol. 62, No. 1. – P. 1–7.

47. Bovine serum albumin loaded poly(lactide-co-glycolide) microspheres: the influence of polymer purity on particle characteristics / B. Bittner, B. Ronneberger, R. Zange [et.al] // *Journal of Microencapsulation*. – 1998. – Vol. 15, No. 4. – P. 495–514.
48. Derakhshandeh K. Encapsulation of 9- nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: factorial design, characterization and release kinetics / K. Derakhshandeh, D. Erfan, S. Dadashzadeh // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2007. – Vol. 66, No. 1. – P. 34–41.
49. Influence of microencapsulation method and peptide loading on formulation of poly(lactide-co-glycolide) insulin nanoparticles / P.S. Kumar, S. Ramakrishna, T.R. Saini, P.V. Diwan // *Pharmazie*. – 2006. – Vol. 61, No. 7. – P. 613–617.
50. Budhian A. Production of haloperidol-loaded PLGA nanoparticles for extended controlled drug release of haloperidol / A. Budhian, S.J. Siegel, K.I. Winey // *Journal of Microencapsulation*. – 2005. – Vol. 22, No. 7. – P. 773–785.
51. Estradiol loaded PLGA nanoparticles for oral administration: effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior in vitro and in vivo / G. Mittal, D.K. Sahana, V. Bhardwai, M.N. Ravi Kumar // *Journal of Controlled Release*. – 2007. – Vol. 119, No. 1. – P. 77–85.
52. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices / K.S. Soppimath, T.M. Aminabhavi, A.R. Kulkarni, W.E. Rudzinski // *Journal of Controlled Release*. – 2001. – Vol. 70, No. 1–2. – P. 1–20.
53. Novel hydrophilic chitosan–polyethylene oxide nanoparticles as protein carrier / P. Calvo, C. Remunan-Lopez, J. L. Vila-Jato, M. J. Alonso // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1997. – Vol. 63, No. 1. – P. 125–132.
54. Oppenheim R.C. Paclitaxel loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy / R.C. Oppenheim // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1981. – Vol. 8. – P. 217–234.
55. Hamidi M. Hydrogel nanoparticles in drug delivery / M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – Vol. 60. – P. 1638–1649

56. Chitosan-based vector/DNA complexes for gene delivery:biophysical characteristics and transfection ability / P. Erbacher, S. Zou, T. Bettinger [et.al] // *Pharmaceutical Research*. – 1998. – Vol. 15, No. 9. – P. 1332–1339.

57. Atherden L.M. Studies with glycyrrhetic acid; inhibition of metabolism of steroids in vitro / L.M. Atherden // *Biochemical Journal*. – 1958. – Vol. 69, No. 1. – P. 75–78.

58. Kumari A. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems / A. Kumari, S.K. Yadav, S.C.Yadav // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2010. – Vol. 75, No. 1. – P. 118.

59. De Campos A.M. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. / A.M. De Campos, A. Sanchez, M.J. Alonso // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2001. – Vol. 224, No. 1–2. – P. 159–168.

60. Formulation development of freeze-dried oligonucleotide-loaded gelatin nanoparticles / J.C. Zillies, K. Zwioerek, F. Hoffmann [et.al] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2008. – Vol. 70, No. 2. – P. 514–521

61. Preparation, characterization, and in vitro evaluation of physostigmine-loaded poly(ortho ester) and poly(ortho ester)/poly(D,L-lactide-co-glycolide) blend microspheres fabricated by spray drying / L. Wang, C.S. Chaw, Y.Y. Yang [et.al] // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25, No. 16. – P. 3275–3282.

62. Bajpai A.K. Design of gelatin nanoparticles as swelling controlled delivery system for chloroquine phosphate / A.K. Bajpai, J. Choubey // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2006. – Vol. 17, No. 4. – P. 345–358.

63. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy / Z. Lu, T.K. Yeh, M. Tsai [et.al] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 10, No. 22. – P. 7677–7684.

64. Kaur A. Mannan-coated gelatin nanoparticles for sustained and targeted delivery of didanosine: in vitro and in vivo evaluation / A. Kaur, S. Jain, A.K. Tiwary // *Acta Pharmaceutica*. – 2008. – Vol. 58, No. 1. – P. 61–74.

65. ^1H -NMR studies on the hydrogen-bonding network in mono- α - β -cyclodextrin and its complex with adamantane-1-carboxylic acid / B. Hakkarainen, K. Fujita, S. Immel // Carbohydrate Research. – 2005. – Vol. 340, No. 8. – P. 1539–1545.
66. Орел Л.А. Полімери природного походження як наноматриці для транспорту лікарських препаратів / Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко // Полімерний журнал – 2016. – Т. 38, № 3. – С. 185-191.
67. Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, Properties and Pharmaceutical/Biomedical Applications / F. Manakker, T. Vermonden, C.F. Nostrum, W.E. Hennink // Biomacromolecules. – 2009. – Vol. 10, No. 12. – P. 3157–3175.
68. Bibby D.C. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems / Bibby D.C., Davies N.M., Tucker I.G. // International Journal of Pharmaceutics. – 2000. – Vol. 197, No. 1–2. – P. 1–11.
69. Babu R.J. Effect of cyclodextrins on the complexation and nasal permeation of melatonin / R.J. Babu, P. Dayal, M. Singh // Drug Delivery. – 2008. – Vol. 15, No. 6. – P. 381–388.
70. Influence of β -cyclodextrin concentration and polyacrylic acid molecular weight on swelling and release characteristics of metoclopramide-containing hydrogels / N. Garcia-Gonzalez, I.W. Kellaway, H. Blanco-Fuente [et.al] // International Journal of Pharmaceutics. – 1993. – Vol. 100, No. 1–3. – P. 25–31.
71. Tonelli A.E. Nanostructuring and functionalizing polymers with cyclodextrins / A.E. Tonelli // Polymer. – 2008. Vol. 49, No. 7. – P. 1725–1736.
72. Hydrosoluble cyclodextrin poloxamer polypseudorotaxanes at the air/water interface, in bulk solution, and in the gel state / L. Nogueiras-Nieto, C. Alvarez-Lorenzo, I. Sandez-Macho [et.al] // The Journal of Physical Chemistry. – 2009. – Vol. 113, No. 9. – P. 2773–2782.
73. Estradiol sustained release from high affinity cyclodextrin hydrogels / C. Rodriguez-Tenreiro, C. Alvarez-Lorenzo, A. Rodriguez-Perez [et.al] // European

Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2007. – Vol. 66, No. 1. – P. 55–62.

74. Loftsson T. Historical perspective. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications / T. Loftsson, D. Duchene // International Journal of Pharmaceutics. – 2007. – Vol. 329, No. 1. – P. 1–11.

75. Derakhshandeh K. Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: factorial design, characterization and release kinetics / K. Derakhshandeh, M. Erfan, S. Dadashzadeh // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2007. – Vol. 66, No. 1. – P. 34–41

76. Fonseca C. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity / C. Fonseca, S. Simoes, R. Gaspar // Journal of Controlled Release. – 2002. – Vol. 83, No. 2. – P. 273–286

77. Patil S.D. Dexamethasone-loaded poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres/poly(vinyl alcohol) hydrogel composite coatings for inflammation control / S.D. Patil, F. Papadimitrakopoulos, D.J. Burgess // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2004. – Vol. 6, No. 6. – P. 887–897.

78. Rapid endo-lysosomal escape of poly(dl-lactide-coglycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery / J. Panyam, W.Z. Zhou, S. Prabha [et.al] // The FASEB Journal. – 2002. – Vol. 16, No. 10. – P. 1217–1226

79. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin / K.A. Janes, M.P. Fresneau, A. Mazazuela [et.al] // Journal of Controlled Release. – 2001. – Vol. 73, No. 2–3. – P. 255–267

80. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo / Y. Pan, Y.J. Li, H.Y. Zhao [et.al] // International Journal of Pharmaceutics. – 2002. – Vol. 249, No. 1–2. – P. 139–147.

81. Li J.K. Gelatin nanoencapsulation of protein/peptide drugs using an emulsifier-free emulsion method / J.K. Li, N. Wang, X.S. Wu // *Journal of Microencapsulation*. – 1998. – Vol. 15, No. 2. – P. 163–172.
82. Development and characterization of gelatin based nanoparticles for targeted delivery of zidovudine / N.R Jadhav, J.S Tone, P.V Irny, S.J Nadaf // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2013. – Vol. 3, No. 3. – P. 126–130.
83. Guo J.H. Bioadhesive polymer buccal patches for buprenorphine controlled delivery: solubility consideration/ J.H. Guo, K.M. Cooklock // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 1995. – Vol. 21, No. 17. – P. 2013–2019.
84. Samy E.M. In vitro release of anti-inflammatory drugs with β -cyclodextrin from hydrophilic gel bases / E.M. Samy, S.M. Safwat // *STP Pharma Sciences*. – 1994. – Vol. 4, No. 1. – P. 458–465.
85. Formulation of triamcinolone acetone pellets suitable for coating and colon targeting / M.E. Villar-Lopez, L. Nieto-Reyes, S. Anguiano-Igea [et.al] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1999. – Vol. 179, No. 2. – P. 229–235.
86. Modification of the dissolution behaviour of a water-insoluble drug, naftazone, for zero-order release matrix preparation / P. Giunchedi, L. Maggi, A. La Manna, U. Conte // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1994. – Vol. 46, No. 6. – P. 476–480.
87. Song C.X. Controlled release of U-86983 from double-layer biodegradable matrices: effect of additives on release mechanism and kinetics / C.X. Song, V. Labhasetwar, R.J. Levy // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1997. – Vol. 46, No. 2. – P. 476–480.
88. Davies N.M. Use of a poorly soluble complex of pilocarpine with β -cyclodextrin to control release from ophthalmic inserts / N.M. Davies, A.R. Bary, I.G. Tucker // *Proceedings of the International Symposium on the Controlled Release of Bioactive Material*. Kyoto. – 1996. – Vol. 23. – P. 719–720.

89. Cyclodextrin in drug delivery systems / F.J. Otero-Espinar, J.J. Torres-Labandeira, C. Alvarez-Lorenzo, J. Blanco-Mendez // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2010. – Vol. 20, No. 4. – P. 289–301.

90. Sreenivasan K. On the restriction of the release of water-soluble component from polyvinyl alcohol film by blending β -cyclodextrin Sreenivasan K // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1997. – Vol. 65. – P. 1829–1832.

91. Chitosan microspheres of nifedipine and nifedipinecyclodextrin inclusion complexes / J. Filipovic-Grcic, M. Becirevic-Lacan, N. Skalko, I. Jalsenjak // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1996. – Vol. 135, No. 1–2. – P. 183–190.

92. Phase solubility and inclusion complex of Itraconazole with β -cyclodextrin using supercritical carbon dioxide / A.H. Al-Marzouqi, I. Shehatta, B. Jobe, A. Dowaidar // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2006. – Vol. 95, No. 2. – P. 292–304.

93. Complexation of Tanshinone IIA with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats / L. Wang, X. Jiang, W. Xu, C. Li // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 341, No. 2. – P. 58–67.

94. Cabral Marques H.M. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. I. The Salbutamol-cyclodextrin complex as studied by phase solubility and DSC / H.M. Cabral Marques, J. Hadgraft, I.W. Kellaway // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1990. – Vol. 63, No. 3. – P. 259–266.

95. Tayade P.T. Inclusion complexes of Ketoprofen with β cyclodextrins: Oral pharmacokinetics of Ketoprofen in human / P.T. Tayade, P.R. Vavia // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2006. – Vol. 68, No. 2. – P. 164–170.

96. Preparation and characterisation of liposomes encapsulating Ketoprofen–cyclodextrin complexes for transdermal drug delivery / F. Maestrelli, M.L. Gonzalez-Rodriguez, A.M. Rabasco, P. Mura // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2005. – Vol. 298, No. 1: 55–67.

97. Complexation of Celecoxib with β -cyclodextrin: Characterization of the interaction in solution and in solid state / V.R. Sinha, R. Anitha, S. Ghosh [et.al] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2005. – Vol. 94, No. 3. – P. 676–687.
98. Rao B.P. Physicochemical characterization of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexes of Rifampicin for improved anti-tubercular activity and stability / B.P. Rao, S. Sarasija, C. Narendra // Indian Drugs and Pharmaceuticals. – 2006. – Vol. 43, No. 8. – P. 679–682.
99. Encapsulation in lipospheres of the complex between butyl methoxydibenzoylmethane and hydroxypropyl- β -cyclodextrin / S. Scalia, R. Tursilli, N. Sala, V. Iannuccelli // International Journal of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 320, No. 1–2. – P. 79–85.
100. Inclusion complexation of Rofecoxib with dimethyl beta-cyclodextrin / S. Baboota, M. Dhaliwal, K. Kohli, J. Ali // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2005. – Vol. 67, No. 2. – P. 226–229.
101. Enhancement of the release of Azelaic acid through the synthetic membranes by inclusion complex formation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin / J. Manosroi, M.G. Apriyani, K. Foe, A. Manosroi [et.al] // International Journal of Pharmaceutics. – 2005. – Vol. 293, No. 1–2. – P. 235–240.
102. Duchene D. Cyclodextrin, Their Value in pharmaceutical Technology / D. Duchene, C. Vaution, F. Glomot // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1988. – Vol. 12, No. 11–13. – P. 2193–2215.
103. Hassan M.A. Improvement of the in vitro dissolution characteristics of Famotidine by inclusion in β -cyclodextrin / M.A. Hassan, M.S. Suleiman, N.M. Najib // International Journal of Pharmaceutics. – 1989. – Vol. 58, No. 1. – P. 19–24.
104. Erden N. A study of the inclusion complex of Naproxen with β -cyclodextrin / N. Erden, N. Celebi // International Journal of Pharmaceutics. – 1988. – Vol. 48, № 1–3. – P. 83–89.

105. Jadhav G.S. Physicochemical, in silico and in vivo evaluation of a Danazol- β -cyclodextrin complex / G.S. Jadhav, P.R. // International Journal of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 352, No. 1–2. – P. 5–16.

106. Preparation and in vitro evaluation of the antiviral activity of the Acyclovir complex of a β -cyclodextrin/poly(amidoamine) copolymer / M. Bencini, E. Ranucci, P. Ferruti // Journal of Controlled Release. – 2008. – Vol. 126, No. 1. – P. 17–25.

107. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes / V.J. Stella, V.M. Rao, E.A. Zannou, V. Zia // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1999. – Vol. 36, No.1. – P. 3–16.

108. Chun I.K. Inclusion complexation of Hydrocortisone butyrate with cyclodextrins and dimethyl- β -cyclodextrin in aqueous solution and in solid state / I.K. Chun, D.S. Yun // International Journal of Pharmaceutics. – 1993. – Vol. 96, No. 1–3. – P. 91–103.

109. Interaction of Naproxen with β -cyclodextrin in solution and in the solid state / F.J. Otero-Espinar, A.N. Igea, N.G. Gonzalez [et.al] // International Journal of Pharmaceutics. – 1992. – Vol. 79, No. 2. – P. 149–157.

110. Lin S.Y. Solid particulates of drug- β -cyclodextrin inclusion complexes directly prepared by a spray-drying technique / S.Y. Lin, Y.H. Kao // International Journal of Pharmaceutics. – 1989. – Vol. 56, No. 3. – P. 249–259.

111. Cyclodextrins in the pharmaceutical field / O. Bekers, E.V. Uijtendaal, J. H. Beijnen [et.al] // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1991. – Vol. 17, No. 11. – P. 1503–1549.

112. Aithal K.S. Physicochemical properties of drug-cyclodextrin complexes / K.S. Aithal, N. Udupa, K.K. Sreenivassan // Indian Drugs Journal. – 1995. – Vol. 32, No. 7. – P. 293–305.

113. Doijad R.C. Effect of processing variables on dissolution and solubility of Piroxicam: Hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes / R.C. Doijad, M.M. Kanakal, F.V. Manvi // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2007. – Vol. 69, No. 2. – P. 323–326.

114. Studies on curcumin and curcuminoids XXXI. Symmetric and asymmetric curcuminoids: Stability, activity and complexation with cyclodextrin / M.A. Tomren, M. Masson, T. Loftsson, H.H. Tonnesen // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 338, No. 1–2. – P. 27–34.

115. Cyclodextrin multicomponent complexation and controlled release delivery strategies to optimize the oral bioavailability of Vinpocetine / LS. RiBeiro, A.C. Falcao, J.A. Patricio [et.al] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2007. – Vol. 96, No. 8. – P. 2018–2028.

116. Indomethacin and cyclodextrin complexes / S.Z. Lin, D. Wouessidjewe, M. Poelman, D. Duchene // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1991. – Vol. 69, No. 3. – P. 211–219.

117. Preparation, characterization and evaluation of Miconazole-Cyclodextrin complexes for improved oral and topical delivery / S. Tenjarla, P. Puranajoti, R. Kasina, T. Mandal // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1998. – Vol. 87, No. 4. – P. 425–429.

118. Uekama K. Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation / K. Uekama, T. Fujinaga, F. Hirayama [et.al] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1983. – Vol. 72, No. 11. – P. 1338–1341.

119. Inclusion complex formation of 1,8-dihydroxyanthraquinone with cyclodextrins in aqueous solution and in solid state / G. Smulevich, A. Feis, G. Mazzi, F.F. Vincieri // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1988. – Vol. 77, No. 6. – P. 523–526.

120. Xiang T.X. Inclusion complexes of purine nucleosides with cyclodextrins: II. Investigation of inclusion complex geometry and cavity microenvironment / T.X. Xiang, B.D. Anderson // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1990. – Vol. 59, No. 1. – P. 45–55.

121. Complexation and chiral drug recognition of an amphiphilic phenothiazine derivative with β -cyclodextrin / A.G. Martinez, T. Montoro, M.H. Vinas, G. Tardajos // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 97, No. 4. – P. 1484–1498.

122. Inclusion complexations of steroid hormones with cyclodextrins in water and in solid phase / K. Uekama, F. Hirayama, M. Otagiri, M. Yamasaki // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1982. – Vol. 10, No. 1. – P. 1–15.
123. Cyclodextrin/Imatinib complexation: Binding mode and charge dependent stabilities / S. Beni, Z. Szakacs, O. Csernak [et.al] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2007. – Vol. 30, No. 2. – P. 167–174.
124. Li S. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry / S. Li, W.C. Perdy // *Chemical Reviews*. – 1992. – Vol. 92, No. 6. – P. 1457–1470.
125. Irie, T. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation / T. Irie, K. Uekama // *Journal of Pharmaceutical Science*. – 1997. – Vol. 86, No. 2. – P. 147–162.
126. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems / K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie // *Chemical Reviews*. – 1998. – Vol. 98, No. 5. – P. 2045–2076.
127. Szejtli J. Past, present, and future of cyclodextrin research / J. Szejtli // *Pure and Applied Chemistry*. 2004. – V. 76. – P. 1825–1845.
128. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation / K. Uekama // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2004. – Vol. 52, No. 8. – P. 900–915.
129. Cyclodextrins in drug delivery / T. Loftsson, P. Jarho, M. Mosson [et.al] // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2005. – Vol. 2, No. 2. – P. 335–351.
130. Stella V.J. Cyclodextrins / V.J. Stella, Q. He // *Toxicologic Pathology*. – 2008. – Vol. 36, No. 1. – P. 30–42.
131. Cyclodextrins in drug delivery systems / F. Otero-Espinar, J.J. Torres-Labandeira, C. Alvarez-Lorenzo, J. Blanco-Méndez // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2010. – Vol. 20, No. 4. – P. 289–301.
132. Vyas A. Cyclodextrin based novel drug delivery systems / A Vyas, S. Saraf // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2008. – Vol. 62, No. 1–2. – P. 23–42.

133. Loftsson T. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice / T. Loftsson, M. Masson // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2001. – Vol. 225. – P. 15–30.

134. Орел Л.А. Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів / Л.А.Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В. Рябов // *Полімерний журнал*. – 2016. – Т. 38, № 1. – С. 76-80.

135. Орел Л.А. Кінетика вивільнення лікарських препаратів з полімерних матриць, що містять похідні β -циклодекстрину / Л.А. Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, О.А. Радченко, В.І. Штомпель, С.В. Рябов // *Український хімічний журнал* – 2016. – Т. 82, № 10. – С. 109-118.

136. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I. β -cyclodextrin-containing polymer systems with controlled release of drugs // the 3rd CEEP Workshop on Polymer Science. –Romania, Iasi. 2015. – P. 187-190.

137. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I. Solubilization of poorly soluble drugs in the presence of cyclodextrin derivatives // *International Scientific Congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnolog.* – Lviv, 2015. – P 87.

138. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельников С.І., Рябов С.В. Вплив ступеня зшивання циклодекстринвмісної полімерної матриці на десорбцію метопрололу // *XV Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2015”*. – Львів, 2015. – С. 137.

139. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельников С.І., Рябов С.В. Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів // *VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених “Хімія та сучасні технології”*. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 144.

140. Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Riabov S.V. Vinpocetine solubilization in the presence of cyclodextrin derivatives // 7-th International Conference “Physics of liquid matter: modern problems”. – Kyiv, 2016. – P. 85.

141. Brewster M.E. The use of chemically modified cyclodextrins in the development of formulations for chemical delivery systems / M.E. Brewster, T. Loftsson // *Pharmazie*. – 2002. – Vol. 57, No. 2. – P. 94–101.

142. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review / R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R. K. Khar // *AAPS PharmSciTech*. – 2005. – Vol. 6, No. 2. – P. 329–357.

143. Szente L. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development / L. Szente, J. Szejtly // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 1999. – Vol. 36, No. 1. – P. 17–28.

144. Гаврилин М. В. Использование диметил-β-циклодекстрина для создания глазных капель, содержащих дексаметазон / М.В. Гаврилин, Е.В. Компанцева // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1994. – Т. 28, № 9. – С. 44–46.

145. Беликов В.Г. Соединения включения, перспективы применения в фармации / В.Г. Беликов, Е.В. Компанцева // *Фармация*. – 1993. – Т. 32, № 3. – С. 54–58.

146. Беликов В.Г. Производные β-циклодекстрина и перспективы их использования в фармации / В.Г. Беликов, Е.В. Компанцева // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1996. – Т. 30, № 4. – С. 43–46.

147. Беликов В.Г. Циклодекстрины и их соединения включения с лекарственными веществами / В.Г. Беликов, Е.В. Компанцева, Ю.К. Ботезат-Белый // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1986. – Т. 20, № 5. – С. 525–532.

148. Гаврилин М. В. Изучение взаимодействия 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина с некоторыми стероидными гормонами / М.В. Гаврилин, Е.В. Компанцева, Л.С. Ушакова // *Новости медицины и фармации*. – 1995. – № 1. – С. 37–38.

149. Cyclodextrin/PEG based hydrogels for multi-drug delivery / S. Salmaso, A. Semenzato, S. Bersani [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 345, No. 1–2. – P. 42–50.
150. Синтез та сорбційні характеристики молекулярно-імпринтованих полімерів на основі модифікованих циклодекстринів / Бабич І.В., Рябов С.В., Сінельников С.І. [та ін.] // *Український хімічний журнал*. – 2012. – Т. 78, № 9–10. – С. 64–68.
151. Mathews J.L. The X-ray measurement of the amorphous content of polythene samples / J. L. Mathews, H.S. Peiser, R.B. Richards // *Acta cryst.* – 1949. – Vol. 2, No. 1. – P. 85–90.
152. Мартынов М.А. Рентгенография полимеров / М.А. Мартынов, К. А. Вылегжанина // –Л.: Химия. – 1972. – 96 с.
153. Guinier A. Small-angle scattering of X-rays / A. Guinier, G. Fournier // New York: John Wiley & Sons, Inc. – 1955. – 268 p.
154. Ruland W. Small-angle scattering of two-phase systems: Determination and significance of systematic deviations from Porod's law / W. Ruland // *Journal of Applied Crystallography*. – 1971. – Vol. 4, No. 1. – P. 70–73.
155. Perret R. Eine verbesserte Auswertungsmethode für die Röntgenkleinwinkelstreuung von Hochpolymeren / R. Perret, W. Ruland // *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere*. – 1971. – Vol. 247, No. 1–2. – P. 835–843.
156. Орел Л.А. Дослідження структури, термо-механічних та сорбційних властивостей зшитого поліакриламід у сформованого під дією постійного електричного поля / Л.А. Орел, В.Л. Демченко, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, С.В.Рябов. // *Полімерний журнал* – 2016. – Т. 38, № 2. – С. 148-152.
157. Орел Л.А., Демченко В.Л., Сінельников С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження кінетики вивільнення метопрололу із зшитого поліакриламід у сформованого під дією постійного електричного поля // Дев'ята українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення”. – Вінниця, 2016. – С.53.

158. Орел Л.А., Демченко В.Л., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження термо-механічних властивостей зшитого поліакриламід у сформованого під дією постійного електричного поля // VIII Міжнародна науково-технічна конференція “Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості”. – Львів, 2016. – С.176.
159. Mattia E. Supramolecular systems chemistry / E. Mattia, S. Otto // *Nature Nanotechnology*. – 2015. – Vol. 10. – P. 111–119.
160. Harada A. Cyclodextrin-based supramolecular polymers / A. Harada, Y. Takashima, H. Yamaguchi // *Chemical Society Reviews*. – 2009. – Vol. 38, No. 4. – P. 875–882.
161. Harada A. Double-stranded inclusion complexes of cyclodextrin threaded on poly(ethylene glycol) / A. Harada, J. Li, M. Kamachi // *Nature*. – 1992. – Vol. 356, No. 1. – P. 325–327.
162. Preparation and characterization of inclusion complexes of poly(propylene glycol) with cyclodextrins / A. Harada, M. Okada, J. Li, M. Kamachi // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28, No. 24. – P. 8406–8411.
163. Harada A. Complex formation between cyclodextrin and poly(propylene glycol) / A. Harada, M. Kamachi // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1990. – Vol. 19, No. 1. – P. 1322–1323.
164. Harada A. Preparation and properties of inclusion complexes poly(ethylene glycol) with α -cyclodextrins / A. Harada, M. Kamachi // *Macromolecules*. – 1993. – Vol. 26, No. 21. – P. 5698–5703.
165. Harada A. Double-stranded inclusion complexes of cyclodextrin threaded on poly(ethylene glycol) / A. Harada, J. Li, M. Kamachi // *Nature*. – 1994. – Vol. 370, No. 1. – P. 126–128.
166. Harada A. Preparation and characterization of a polyrotaxane consisting of monodisperse poly(ethylene glycol) and α -cyclodextrins / A. Harada, J. Li, M. Kamachi // *Journal of the American Chemical Society*. – 1994. – Vol. 116, No. 8. – P. 3192–3196.

167. Панова И.Г. Ротаксаны и полиротаксаны. Синтез и супрамолекулярные устройства на их основе / И.Г. Панова, И.Н. Топчиева // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 1. – С. 28–51.
168. Wenz G. A. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes / G. Wenz, B.H. Han, A. Muller // Chemical Reviews. – 2006. – V. 106, № 3. – P. 782–817.
169. Масанов А.Ю. Химия за пределами полимеров / А.Ю. Масанов // Химия и жизнь. – 2006. – № 9. – С. 24–27.
170. Zheng Y. Supramolecular nanostructures based on cyclodextrin and poly(ethylene oxide): syntheses, structural characterizations and applications for drug delivery / Y. Zheng, I. Wyman // Polymers. – 2016. – Vol. 8, No. 5. – P. 190–198.
171. Орел Л.А. Синтез та властивості β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.І. Штомпель, В.В. Бойко, С.В.Рябов // Український хімічний журнал – 2017. – Т. 83. – № 8. – С. 88-93.
172. Орел Л.А. Дослідження β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану методом піролітичної мас-спектрометрії / Л.А. Орел, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В.Рябов // Полімерний журнал – 2017. – Т. 39, № 1. – С. 44-48.
173. Орел Л.А. Синтез і властивості полімерних матриць на основі зшитого поліакриламідру та β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.І. Штомпель, С.В. Рябов // Питання хімії та хімічної технології – 2017. – № 5. – С. 3-10.
174. Орел Л.А. Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць на основі зшитого поліакриламідру та β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану / Л.А. Орел, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, О.А. Радченко, С.В. Рябов // Полімерний журнал – 2017. – Т. 39, № 2. – С. 95-100.
175. Орел Л.А., Сінельников С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Полімерні матриці з псевдоротаксанами на основі β -циклодекстрину як носії лікарських препаратів // Міжнародна науково-технічна конференція “Сучасні технології

одержання та переробки полімерних матеріалів ТРМ-2016”. – Львів, 2016. – С. 58.

176. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Штомпель В.І., Рябов С.В. Синтез та дослідження структури β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану // VIII Відкрита українська конференція молодих вчених з високомолекулярних сполук. – Київ, 2016. – С. 29.

177. Orel L.A., Boyko V.V., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Riabov S.V. Investigation of polymer matrices based on cross-linked polyacrylamide and β -cyclodextrin-containing pseudorotaxane by pyrolysis mass spectrometry // IXth International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICTK-9). – Kyiv, 2017. – P. 289.

178. Мас-спектрометричні дослідження комплексів включення похідного силілювання β -циклодекстрину з органічними сполуками, отриманими в водному середовищі / С.В. Рябов, В.В. Бойко, В.І. Бортницький [та ін.] // Український хімічний журнал. – 2009. – Т. 75, № 11. – С. 58–63.

179. Мас-спектрометричне дослідження комплексу включення β -циклодекстрину з альбуміном / С.В. Рябов, В.В. Бойко, В.І. Бортницький [та ін.] // Полімерний журнал. – 2012. – Т. 34, № 3. – С. 283–286.

180. Комплекси включення циклодекстринів з альбуміном / І.В. Бабіч, С.В. Рябов, В.В. Бойко [та ін.] // Доповіді НАНУ. – 2013. – № 1. – С. 118–122.

181. Pozuelo J. Inclusion complexes of chain molecules with cycloamyloses III. Molecular dynamics simulations of polyrotaxanes formed by poly(propylene glycol) and β -cyclodextrins / J. Pozuelo, F. Mendicuti, W. Mattice // Polymer Journal. – 1998. – Vol. 30, No. 6. – P. 479–484.

182. Tonnesen H. Alginate in drug delivery systems / H.H. Tonnesen, J. Karlsen // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2002. – Vol. 28, No. 6. – P. 621–630.

183. George M. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs / M. George, T Abraham T. // *Journal of Controlled Release*. – 2006. – Vol. 114, No. 1. – P. 1–14.
184. Blandino A. Formation of calcium alginate gel capsules influence of sodium alginate and CaCl_2 concentration on gelation kinetics / A. Blandino, M. Macias, D. Cantero // *Journal of bioscience and bioengineering*. – 1999. – Vol. 88, No. 6. – P. 686–689.
185. Усов А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А.И. Усов // *Успехи химии*. – 1999. – Т. 68. – № 11. – С. 1051–1061.
186. Rees D. Secondary and tertiary structure of polysaccharides in solutions and gels / D. Rees, E. Welsh // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1977. – Vol. 16. – P. 214–224.
187. Distribution of uronate residues in alginate chains in relation to alginate gelling properties / B. Stokke, O. Smidsrod, P. Bruheim [et.al] // *Macromolecules*. – 1991. – Vol. 24, No. 1. – P. 4637–4645.
188. Distribution of uronate residues in alginate chains in relation to alginate gelling properties. 2. Enrichment of β -D-mannuronic acid and depletion of α -L-guluronic acid in sol fraction / B. Stokke, O. Smidsrod, F. Zanetti [et.al] // *Carbohydrate Polymers*. – 1993. – Vol. 21, No. 1. – P. 39–46.
189. Draget K. Alginic acid gels: the effect of alginate chemical composition and molecular weight / K. Draget, G. Skjak-Braek, O. Smidsrod // *Carbohydrate Polymers*. – 1994. – Vol. 25, No. 1. – P.31–38.
190. Smidsrod O. Alginate as immobilization matrix for cells / O. Smidsrod, G. Skjak // *Trends in Biotechnology*. – 1990. – Vol. 8, No. 3. – P. 71–78.
191. Haug A. A study of the constitution of alginic acid by partial acid hydrolysis / A. Haug, B. Larsen, O. Smidsrod // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1966. – Vol. 20. – P. 183–190.

192. Haug A. Studies on the sequence of uronic acid residues in alginic acid / A. Haug, B. Larsen, O. Smidsrod // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1967. – Vol. 21, No. 3. – P. 691–704.

193. Физико-химические свойства, физиологическая активность и применение альгинатов – полисахаридов бурых водорослей / Ю.С. Хотимченко, В.В. Ковалев, О.В. Савченко, О.А. Зиганшина // *Биология моря*. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 151–162.

194. Skjak-Braek G. Application of alginate gels in biotechnology and biomedicine / G. Skjak-Braek, T. Espevik // *Carbohydrate Eur.* – 1996. – Vol. 14, No. 19. – P. 237–242.

195. Kshirsagar N. Drug delivery systems / N. Kshirsagar // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2000. – Vol. 32, No. 4. – P. 54–61.

196. Pandey R. Chemotherapeutic potential of alginate–chitosan microspheres as anti-tubercular drug carriers / R. Pandey, G. Khuller // *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 53. – No. 4. – P. 635–640.

197. Sodium alginate: the wonder polymer for controlled drug delivery / K. Nikhil, P. Seema, J. Antesh, A. Bhattacharya // *Journal of Pharmacy Research*. – 2009. – Vol. 2, No. 8. – P. 1191–1199.

198. Sadhna S. Alginate based oral drug delivery system for tuberculosis: pharmacokinetics and therapeutic effects / S. Sadhna, G. Khuller, S. Garg // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 51, No. 4. – P. 931–938.

199. Leea K. Alginate: properties and biomedical applications / K. Leea, D. Mooneya // *Progress in Polymer Science*. – 2012. – Vol. 37, No. 4. – P. 106–126.

200. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження десорбції метопрололу з полімерних матриць на основі альгінату натрію // Міжнародна науково-практична конференція “Розвиток інноваційної діяльності в галузі технічних і фізико-математичних наук”. – Миколаїв, 2016. – С. 102-103.

201. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження кінетики десорбції кверцетину з полімерних матриць на основі альгінату натрію

// V Наукова конференція “Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології”. – Київ, 2016. – С. 39.

202. Орел Л.А. Полімерні матриці на основі альгілату натрію: синтез і кінетика вивільнення метопрололу / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.В. Бойко, С.В. Рябов // Питання хімії та хімічної технології – 2017. – № 6. – С. 32-38.

ДОДАТОК

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Орел Л.А. Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів: синтез і фізико-хімічні властивості / Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко // Полімерний журнал. – 2015. – Т. 37, № 4. – С. 330-340.
2. Орел Л.А. Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів / Л.А. Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В. Рябов // Полімерний журнал. – 2016. – Т. 38, № 1. – С. 76-80.
3. Орел Л.А. Дослідження структури, термо-механічних та сорбційних властивостей зшитого поліакриламід у сформованого під дією постійного електричного поля / Л.А. Орел, В.Л. Демченко, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, С.В.Рябов. // Полімерний журнал – 2016. – Т. 38, № 2. – С. 148-152.
4. Орел Л.А. Полімери природного походження як наноматриці для транспорту лікарських препаратів / Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко // Полімерний журнал – 2016. – Т. 38, № 3. – С. 185-191.
5. Орел Л.А. Кінетика вивільнення лікарських препаратів з полімерних матриць, що містять похідні β -циклодекстрину / Л.А. Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, О.А. Радченко, В.І. Штомпель, С.В. Рябов // Український хімічний журнал – 2016. – Т. 82, № 10. – С. 109-118.
6. Орел Л.А. Дослідження β -циклодекстринвмісного псевдоротакаку методом піролітичної мас-спектрометрії / Л.А. Орел, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В.Рябов // Полімерний журнал – 2017. – Т. 39, № 1. – С. 44-48.
7. Орел Л.А. Синтез та властивості β -циклодекстринвмісного псевдоротакасану / Л.А. Орел, С.І. Сінельников, Л.В. Кобріна, В.І. Штомпель, В.В. Бойко, С.В.Рябов // Український хімічний журнал – 2017. – Т. 83. – № 8. – С. 88-93.

8. Орел Л.А. Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць на основі зшитого поліакриламід у та β -циклодекстринвмісного псевдоротахану / Л.А. Орел, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельніков, О.А. Радченко, С.В. Рябов // Полімерний журнал – 2017. – Т. 39, № 2. – С. 95-100.
9. Орел Л.А. Синтез і властивості полімерних матриць на основі зшитого поліакриламід у та β -циклодекстринвмісного псевдоротахану / Л.А. Орел, С.І. Сінельніков, Л.В. Кобріна, В.І. Штомпель, С.В. Рябов // Питання хімії та хімічної технології – 2017. – № 5. – С. 3-10.
10. Орел Л.А. Полімерні матриці на основі альгінату натрію: синтез і кінетика вивільнення метопрололу / Л.А. Орел, С.І. Сінельніков, Л.В. Кобріна, В.В. Бойко, С.В. Рябов // Питання хімії та хімічної технології – 2017. – № 6. – С. 32-38.
11. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I. β -cyclodextrin-containing polymer systems with controlled release of drugs // the 3rd CEEP Workshop on Polymer Science. –Romania, Iasi. 2015. – P. 187-190.
12. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I. Solubilization of poorly soluble drugs in the presence of cyclodextrin derivatives // International Scientific Congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnolog. – Lviv, 2015. – P 87.
13. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельніков С.І., Рябов С.В. Вплив ступеня зшивання циклодекстринвмісної полімерної матриці на десорбцію метопрололу // XV Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2015”. – Львів, 2015. – С. 137.
14. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельніков С.І., Рябов С.В. Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів // VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених “Хімія та сучасні технології”. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 144.
15. Орел Л.А., Демченко В.Л., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В.

Дослідження кінетики вивільнення метопрололу із зшитого поліакриламід, сформованого під дією постійного електричного поля // Дев'ята українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення”. – Вінниця, 2016. – С.53.

16. Орел Л.А., Демченко В.Л., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження термо-механічних властивостей зшитого поліакриламід сформованого під дією постійного електричного поля // VIII Міжнародна науково-технічна конференція “Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості”. – Львів, 2016. – С.176.

17. Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Riabov S.V. Vinpocetine solubilization in the presence of cyclodextrin derivatives // 7-th International Conference “Physics of liquid matter: modern problems”. – Kyiv, 2016. – P. 85.

18. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Полімерні матриці з псевдоротахсанами на основі β -циклодекстину як носії лікарських препаратів // Міжнародна науково-технічна конференція “Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів ТРМ-2016”. – Львів, 2016. – С. 58.

19. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження десорбції метопрололу з полімерних матриць на основі альгілату натрію // Міжнародна науково-практична конференція “Розвиток інноваційної діяльності в галузі технічних і фізико-математичних наук”. – Миколаїв, 2016. – С. 102-103.

20. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Рябов С.В. Дослідження кінетики десорбції кверцетину з полімерних матриць на основі альгілату натрію // V Наукова конференція “Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології”. – Київ, 2016. – С. 39.

21. Орел Л.А., Сінельніков С.І., Кобріна Л.В., Штомпель В.І., Рябов С.В. Синтез та дослідження структури β -циклодекстринвмісного псевдоротаксану // VIII Відкрита українська конференція молодих вчених з високомолекулярних сполук. – Київ, 2016. – С. 29.

22. Orel L.A., Boyko V.V., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I., Riabov S.V. Investigation of polymer matrices based on cross-linked polyacrylamide and β -cyclodextrin-containing pseudorotaxane by pyrolysis mass spectrometry // IXth International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICTK-9). – Kyiv, 2017. – P. 289.