

**В І Д Г У К**  
**офіційного опонента**  
**на дисертаційну роботу Орел Людмили Андріївни**  
**«Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць**  
**як носіїв біологічно активних сполук»,**  
**представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних**  
**наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук**

Дисертаційна робота присвячена одержанню та дослідженню властивостей циклодекстринвмісних полімерних матриць і вивченню кінетики вивільнення біологічно активних сполук із таких матриць.

Наразі в усьому світі широко досліджуються циклодекстрини (ЦД). Їхня унікальна будова дає змогу утворювати комплекси включення з різними органічними сполуками, а також формувати полімери та їх композити з новими чи певними функціональними властивостями. До того ж ці сполуки є біосумісними, нешкідливими для організму, що значно розширює сферу їх застосування у біотехнологіях, медицині, фармакології, харчовій та косметичній промисловості. Структурно-хімічною модифікацією ЦД можна регулювати швидкість десорбції молекул-«гостей». Якщо таким «гостем» обрати біологічно активну сполуку, наприклад, лікарський засіб, то можна створювати лікарські препарати пролонгованої дії з регульованою швидкістю вивільнення діючої субстанції, що дозволить суттєво поліпшити її фармакологічний вплив на організм. Тому не викликає сумнівів, що тема «Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук», **безумовно, є актуальною.**

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

**Наукова новизна дисертаційної роботи** полягає у вдосконаленні засобів регулювання тривалості вивільнення лікарських препаратів, інкорпорованих до складу композицій та гелів.

Уперше синтезовано полімерні матриці на основі альгінату натрію,  $\beta$ -ЦД та його похідних (2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрину та  $\beta$ -ЦД-сукцинату. Безпосередньо при синтезі в зазначені матриці було інкапсульовано метопролол сукцинат і кверцетин.

Також вперше синтезовано псевдоротаксани на основі  $\beta$ -ЦД та поліоксипропілендиметакрилату, які в подальшому було використано для одержання полімерних матриць на основі акриламід у при різному вмісті в них псевдоротаксану. Встановлено будову сформованих матриць і досліджено кінетику вивільнення з них метопрололу сукцинату, лоратадину та диклофенаку натрію.

**Практичне значення представленої роботи** полягає в отриманні нових полімерних матриць на основі циклодекстринів, модифікованих циклодекстринів, псевдоротаксанів та їх кополімерів з акрилатними мономерами, які мають перспективу для використання у фармакології у ролі носіїв лікарських препаратів з метою їх пролонгованого вивільнення.

**Достовірність одержаних результатів** не викликає сумніву. Висновки, викладені в дисертаційній роботі, ґрунтуються на значному експериментальному матеріалі, який одержано з використанням сучасних хімічних і фізико-хімічних методів дослідження. Зокрема, для ідентифікації похідних  $\beta$ -ЦД використовували методи ІЧ-спектроскопії,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії та потенціометричного титрування. Будову псевдоротаксану підтверджували методами ІЧ-спектроскопії,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії. Структуру досліджували методами рентгенографії та піролітичної мас-спектрометрії. Теплофізичні характеристики визначали методами диференційної сканувальної калориметрії та термогравіметричного аналізу.

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

Результати дисертаційної роботи висвітлені у 22 наукових публікаціях, зокрема в 10 статтях, 7 з яких опубліковані у наукових фахових журналах, а також у 12 тезах доповідей на українських і міжнародних конференціях.

Вважаю, що в опублікованих працях достатньою мірою відображена суть представленої дисертаційної роботи.

### **Структура дисертаційної роботи**

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

У першому розділі автор наводить результати літературного пошуку з питань синтезу й дослідження властивостей полімерних гелів для

біологічного застосування. Такі матеріали набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем вивільнення лікарських препаратів у зв'язку з універсальністю, біосумісністю та задовільними в'язкопружними властивостями. Автор наводить приклади полімерів природного походження, які слугують наноматрицями для транспорту лікарських препаратів. Такі носії мають субклітинний розмір, стабільні в крові та в інших фізіологічних рідинах організму, нетоксичні, нетромбогенні, неімуногенні, незапальні, не активують нейтрофіли, біодеградабельні, придатні для інкапсуляції різноманітних лікарських препаратів, білків, пептидів чи нуклеїнових кислот і, що важливо, забезпечують контрольовану швидкість їх вивільнення. Виконано порівняльний аналіз різних полімерів природного походження, які використовуються як нанорозмірні засоби адресного транспорту ліків. Автор також описує можливості застосування такого способу для ослаблення токсичних проявів деяких речовин, зниження ферментативної та хімічної деградації, зменшення терапевтичної дози препаратів.

У другому розділі дисертаційної роботи представлені основні методики проведення експериментів: синтезів, аналізів, фізико-хімічних та інших досліджень.

Третій розділ присвячено вивченню впливу ЦД та його похідних на кінетику вивільнення лікарських препаратів. Зокрема, наведено схеми синтезу похідних  $\beta$ -циклодекстрину за участю малеїнового, метакрилового та янтарного ангідридів. Встановлено хімічну будову продуктів методами ІЧ та ЯМР-спектроскопії, а також визначено ступінь заміщення ОН-груп у похідних  $\beta$ -ЦД. На основі отриманих похідних з акриламідом чи поліетиленгліколем синтезовано полімерні матриці для інкапсуляції лікарських препаратів. Методами ширококутового й малокутового рентгенівського аналізу встановлено їх структуру. Показано залежність кінетики десорбції препаратів від різних чинників – ступеня зшивання полімеру, кислотності середовища, дії електричного поля. На мою думку, на особливу увагу заслуговує результат досліджень кінетики вивільнення метопролол сукцинату з полімерних матриць. Автором доведено, що він вивільняється значно повільніше зі зразків, сформованих у постійному електричному полі, при цьому важливу роль відіграє орієнтація зразка в процесі його формування відносно силових ліній поля.

У четвертому розділі дисертації автор наводить результати досліджень із синтезу та вивчення властивостей  $\beta$ -циклодекстриновмісного псевдорота-ксану.

Ротаксани і псевдоротаксани – комплекси, що складаються з циклічних молекул, нанизаних на лінійні молекули, сьогодні широко використовують

для виробництва пристроїв накопичення і зберігання інформації, для регульованих молекулярних перемикачів, іон-селективних сенсорів і мембран, а також як носіїв лікарських препаратів. Тож, без сумніву, створення й дослідження структури  $\beta$ -ЦД-вмісного псевдоротагану, який надалі може бути застосований для конструювання нанорозмірних засобів цілеспрямованої доставки лікарських препаратів у орган-мішень та лікарських препаратів пролонгованої дії, є важливим науковим і практичним результатом дисертаційної роботи.

Представлена схема синтезу, результати дослідження хімічної будови і властивостей  $\beta$ -ЦД-вмісного псевдоротагану, а також полімерів на основі акриламідів й метилен-біс-акриламідів з різним вмістом псевдоротагану (від 5 до 20 мас.%). Показано, що при вмісті 10 мас.% псевдоротагану десорбція препаратів істотно (до 2,5 разів) уповільнюється і набуває оптимального значення для створення препаратів пролонгованої дії.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи наведені результати дослідження щодо синтезу і вивчення властивостей полімерів на основі альгінату натрію,  $\beta$ -циклодекстрину та його похідних з інкапсульованими лікарськими препаратами. На підставі аналізу ІЧ-спектрів доведено інкорпорування метопрололу сукцинату і кверцетину в досліджувані альгінатні матриці. Показано, що введенням різних похідних циклодекстрину можна як уповільнити, так і прискорити вивільнення препаратів, залежно від ступеня впорядкованості структури матриці.

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

#### **Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату:**

1. Для впливу на швидкість вивільнення ліків із полімерних матриць було застосовано електричне поле. Нажаль, не обґрунтовано, чому саме електричне, а не інші фізичні поля – температурне, магнітне, мікрохвильове. Досліджувані системи не містять іонів металів, і не зрозуміло, чим пояснюється дія електричного поля?
2. В розділі 4 описано синтез кополімерів на основі  $\beta$ -циклодекстриновмісного псевдоротагану лише з акриламідом. Доцільно було би синтезувати аналогічні кополімери з поліетиленглікольдиметакрилатом, як це було зроблено для  $\beta$ -циклодекстрину (розділ 3).

3. Не визначено ступінь зшивання одержаних полімерних матриць на основі АА та МБАА, яка може суттєво впливати на кінетику вивільнення препаратів.

Вважаю, що наведені недоліки не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Дисертаційна робота вдало проілюстрована графіками, таблицями та рисунками, є добре спланованим і виконаним на сучасному науковому рівні науковим дослідженням, результати якого мають незаперечну теоретичну та практичну цінність.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України.**

Дисертаційна робота на тему «Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук» є закінченою науковою працею та відповідає спеціальності 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Вважаю, що за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), зокрема пунктам 11, 12 і 13, а її автор, **Орел Людмила Андріївна**, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук.

*Офіційний опонент – доцент кафедри органічної хімії  
Національного університету "Львівська політехніка",*

*доцент, д. х. н.*



*Дончак В.А.*

**Підпис доцента, д.х.н. Дончака В.А. підтверджую**

**Вчений секретар Національного університету**

**"Львівська політехніка"**



**Брилинський Р.Б.**