

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК



**Орел Людмила Андріївна**

УДК 541.64:678.01:547.458:615.2

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

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Київ-2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України

Науковий керівник

доктор хімічних наук, професор  
**Рябов Сергій Володимирович,**  
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,  
завідувач відділу модифікації полімерів

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор  
**Савченко Ірина Олександрівна,**  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
завідувач кафедри хімії високомолекулярних сполук

доктор хімічних наук  
**Дончак Володимир Андрійович,**  
Національний університет "Львівська політехніка",  
доцент кафедри органічної хімії

Захист відбудеться «31» жовтня 2018 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.179.01 Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України за адресою: 02160, м. Київ, Харківське шосе, 48.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ, Харківське шосе, 48).

Автореферат розісланий “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2018 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



І. М. Бей

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** 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  $\beta$ -циклодекстрину ( $\beta$ -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.

**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.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є синтез та дослідження властивостей  $\beta$ -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  $\beta$ -ЦД – ( $\beta$ -ЦД-(сукцинату)<sub>5</sub>,  $\beta$ -ЦД-(малеїнату)<sub>5</sub>,  $\beta$ -ЦД-(метакрилату)<sub>5</sub>), акриламідну та метилен-біс-акриламідну;
- синтезувати полімерні матриці на основі поліетиленглікольметакрилату, поліетиленглікольдиметакрилату та  $\beta$ -ЦД-(метакрилату)<sub>5</sub>;
- синтезувати полімерні матриці на основі  $\beta$ -циклодекстринвмісного псевдоротаксану, акриламідну та метилен-біс-акриламідну;
- синтезувати полімерні матриці на основі  $\beta$ -циклодекстрину,  $\beta$ -ЦД-(сукцинату)<sub>5</sub> та альгінату натрію;
- дослідити фізико-хімічні характеристики та особливості структурної організації отриманих полімерів;
- дослідити кінетику вивільнення лікарських препаратів із синтезованих полімерних матриць.

*Об'єкт дослідження.* Отримання нових полімерних матриць на основі  $\beta$ -циклодекстрину та його похідних.

*Предмет дослідження.* Синтез та фізико-хімічні властивості  $\beta$ -циклодекстринвмісних зшитих полімерних матриць, кінетика вивільнення лікарських препаратів.

**Методи дослідження.** Для ідентифікації похідних  $\beta$ -ЦД використовували методи ІЧ-спектроскопії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та потенціометричне титрування.

Будову псевдоротаксану і синтезованих полімерних матриць підтверджували методами ІЧ-спектроскопії, <sup>1</sup>H 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 отриманих результатів** полягає у вдосконаленні регулювання швидкості й часу вивільнення лікарських препаратів, інкорпорованих до складу композицій та гелів на основі поліакриламідну, 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 акриламідну та метилен-біс-акриламідну та похідних  $\beta$ -ЦД ( $\beta$ -ЦД-сукцинату,  $\beta$ -ЦД-малеїнату,  $\beta$ -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  $\beta$ -ЦД-метакрилату та досліджено кінетику десорбції з них лоратадину та диклофенаку натрію.

Вперше синтезовано псевдоротахсани на основі  $\beta$ -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 псевдоротахсану та досліджено кінетику вивільнення метопрололу сукцинату й лоратадину з таких матриць.

Вперше одержано полімерні матриці на основі альгінату натрію,  $\beta$ -ЦД і  $\beta$ -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 3<sup>rd</sup> 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).

**Публікації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладено в 22 опублікованих наукових працях, в тому числі у 10 статтях, 7 з яких у наукових фахових журналах та 12 тезах доповідей.

**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  $\beta$ -циклодекстрину, полімерних матриць на основі акриламідів та метилен-біс-акриламідів та матриць на основі поліетиленгліколю з  $\beta$ -циклодекстрином і отриманими похідними та дослідженню кінетики вивільнення метопрололу сукцинату, лоратадину й диклофенаку натрію з такого виду матриць.

**Четвертий розділ** присвячено одержанню  $\beta$ -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,  $\beta$ -циклодекстрину та  $\beta$ -циклодекстрин-(сукцинату)<sub>5</sub>.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Експериментальна робота була виконана в кілька етапів. На першому етапі роботи синтезовано функціоналізовані похідні  $\beta$ -ЦД. На основі  $\beta$ -ЦД та його похідних отримано полімерні матриці з альгінатом натрію та полімерні матриці з акриламідом та метилен-біс-акриламідом. На другому етапі роботи синтезовано  $\beta$ -циклодекстринвмісний псевдоротаксан, який надалі використовували для одержання полімерних матриць на основі акриламідів та метилен-біс-акриламідів з різним його вмістом (5, 10, 20 мас. %). Таким чином у ході експериментальної роботи було отримано три види полімерних матриць.

Надалі всі ці види полімерних матриць використовували для вивчення кінетики десорбції біологічно активних сполук (рис. 1). Всі біологічно активні сполуки мають різну хімічну структуру, проявляють різну фармакологічну дію, згідно з якою їх вивільнення має бути пролонгованим, а саме: метопролол сукцинат (виявляє антигіпертензивну, антиангінальну та антиаритмічну дію), лоратадин (має протиалергічну, протисвербїжну та протиексадативну дію),

диклофенак натрію (виявляє протизапальну та протиревматичну дію) та кверцетин (має капіляростабілізуючу, антигістамінну, спазмолітичну, антиоксидантну та протизапальну дію).

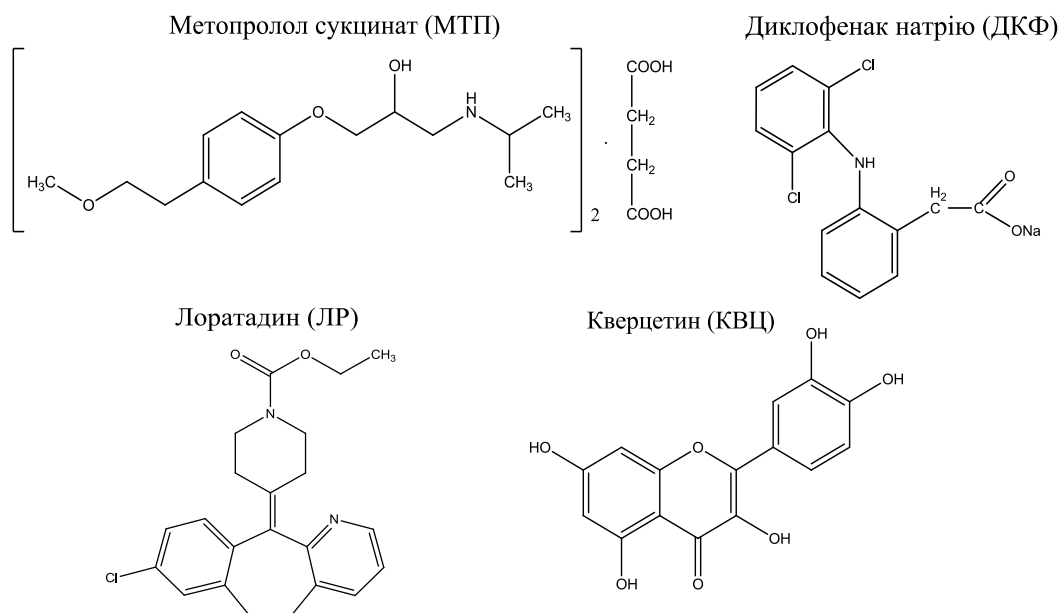


Рис. 1. Структурні формули біологічно активних сполук

## ВПЛИВ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Шляхом ацилювання  $\beta$ -ЦД сукциновим (I), малеїновим (II) та метакриловим (III) ангідридами отримано похідні  $\beta$ -ЦД. Похідні  $\beta$ -ЦД одержували, додаючи до розчину  $\beta$ -ЦД у ДМФА відповідний ацилюючий агент, у присутності триетиламіну. Продукти висаджували з реакційної суміші ацетоном та очищували переосадженням з води. Синтезовані сполуки мали різні ступені заміщення ОН-груп олігосахариду (рис. 2).

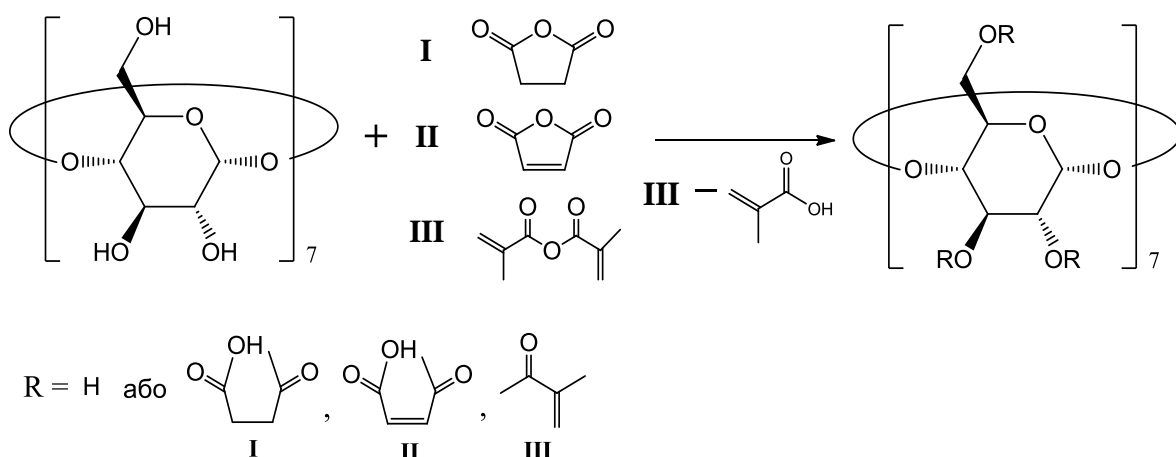


Рис. 2. Схема ацилювання  $\beta$ -ЦД сукциновим (I); малеїновим (II); метакриловим (III) ангідридом

Хімічну будову отриманих сполук доведено методами  $^1\text{H}$  ЯМР та ІЧ-спектроскопії. У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР синтезованих похідних  $\beta$ -ЦД присутні сигнали протонів циклодекстринового скелету, протонів малеїнатних,

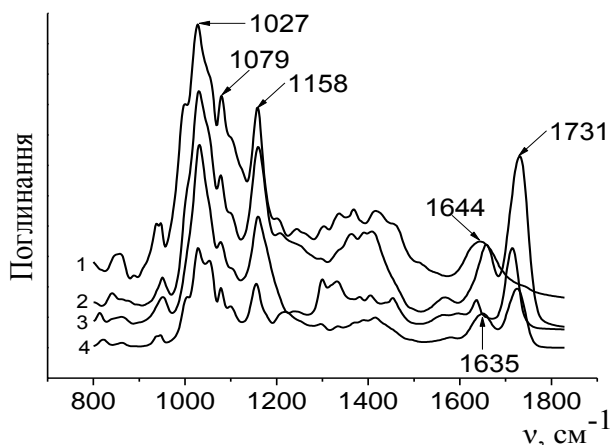


Рис. 3. ІЧ-спектри:

- 1 –  $\beta$ -ЦД; 2 –  $\beta$ -ЦД-(сукцинат)<sub>5</sub>;  
3 –  $\beta$ -ЦД-(метакрилат)<sub>5</sub>;  
4 –  $\beta$ -ЦД-(малеїнат)<sub>5</sub>

метакрилатних та сукцинатних груп.

В ІЧ-спектрі синтезованих похідних  $\beta$ -ЦД (рис. 3) присутні смуги поглинання в області 1000–1100  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідають коливанням  $\nu_{\text{C-O}}$  глюкозидного кільця і глюкозидного містка  $\beta$ -ЦД. Наявна смуга  $\nu_{\text{C-O}}$  карбоксильної групи 1158  $\text{cm}^{-1}$ , а також смуга поглинання з  $\nu$  1731  $\text{cm}^{-1}$ , яка відповідає  $\nu_{\text{C=O}}$  естерного фрагмента. Для фрагмента  $-\text{C}=\text{CH}_2$  характерні смуги поглинання при 1635  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 808  $\text{cm}^{-1}$  – позаплощинні деформаційні коливання груп  $\text{CH}$  при  $\text{C}=\text{C}$ , 1411  $\text{cm}^{-1}$  – коливання в площині груп  $\text{CH}_2$  при  $\text{C}=\text{C}$ . Для

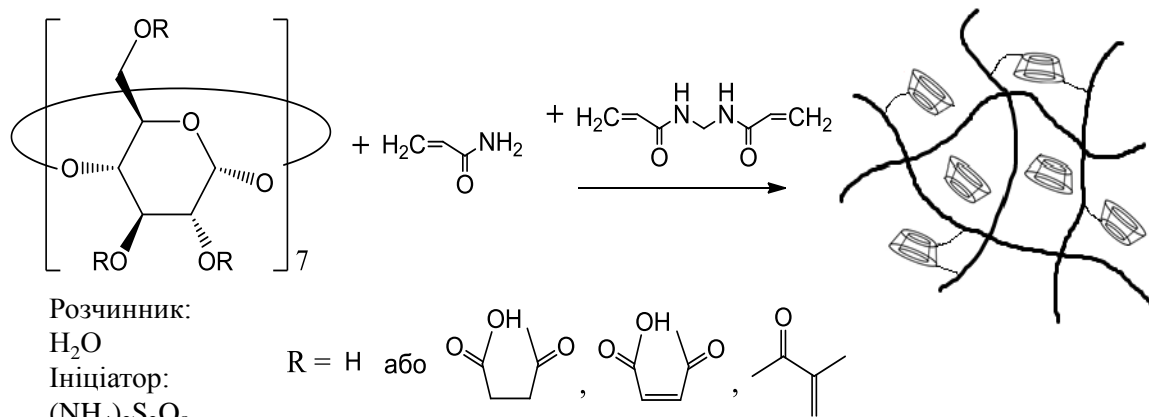
визначення середнього ступеня заміщення метакрилату  $\beta$ -ЦД використовували метод ІЧ-спектрометрії, а для дослідження похідних  $\beta$ -ЦД, ацильованих малеїновим та сукциновим ангідридом, використовували метод потенціометричного титрування  $\text{COOH}$ -груп, що входять до їх складу (табл. 1).

Таблиця 1

Середній ступінь заміщення  $\text{OH}$ -груп у похідних  $\beta$ -ЦД

Похідні $\beta$ -ЦД	Експериментальні значення		Теоретичні значення
	Титрування	ІЧ	
$\beta$ -ЦД-(сукцинат) <sub>5</sub>	5	–	5
$\beta$ -ЦД-(малеїнат) <sub>5</sub>	4	–	5
$\beta$ -ЦД-(метакрилат) <sub>5</sub>	–	5	5

Одержані похідні  $\beta$ -циклодекстрину використовували для синтезу полімерних матриць на основі акриламід:метилен-біс-акриламід (АА:МБАА) за мольного співвідношення 1:0,07. Похідні  $\beta$ -ЦД розчиняли у воді після чого додавали АА та МБАА. До одержаного розчину додавали амоній персульфат. Утворений гель промивали декілька разів дистильованою водою. Схему їх синтезу наведено на рис. 4.

Рис. 4. Схема синтезу полімерних матриць на основі АА:МБАА та похідних  $\beta$ -ЦД



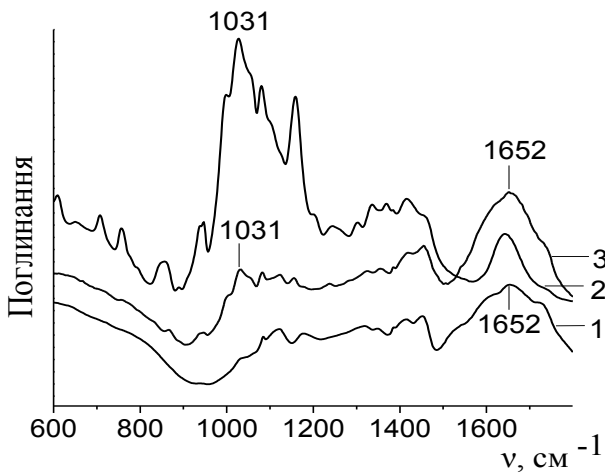


Рис. 5. ІЧ-спектри:  
1 – АА:МБАА; 2 –  $\beta$ -ЦД;  
3 – АА:МБАА +  $\beta$ -ЦД-(малеїнат)<sub>5</sub>

Хімічну будову полімерних матриць досліджували методом ІЧ-спектроскопії. Так, ІЧ-спектр кополімеру АА:МБАА містить характеристичні смуги поглинання амідних груп ( $\nu_{\text{C=O}}$  та  $\delta_{\text{NH}}$ ) з 1653 і 1620  $\text{cm}^{-1}$  відповідно, а також плече  $\delta_{\text{NH}}$  з 1528  $\text{cm}^{-1}$  (рис. 5). У синтезованому кополімері АА:МБАА з  $\beta$ -ЦД-(малеїнат)<sub>5</sub> в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання в області 1000–1100  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідають коливанням  $\nu_{\text{C=O}}$  глюкозидного кільця і глюкозидного містка  $\beta$ -ЦД, а також смуга поглинання з  $\nu$  1724  $\text{cm}^{-1}$ , яка відповідає  $\nu_{\text{C=O}}$

естерного фрагмента.

Одержані полімерні матриці використовували для вивчення кінетики десорбції лікарських препаратів (ЛП) за допомогою методу УФ-спектроскопії. Для дослідження було використано різні за хімічною природою та фармакологічною дією біологічно активні молекули, здатні утворювати комплекси включення з  $\beta$ -ЦД чи його похідними, а саме ЛР, ДКФ та МТП. На рис. 6 представлені результати дослідження кінетики вивільнення ЛП із зразків полімерів. Виявлено, що десорбція ЛП інтенсивніша для зразків, які не містять у своєму складі похідних  $\beta$ -ЦД. Отримані експериментальні дані свідчать, що за наявності у складі полімеру похідного  $\beta$ -ЦД десорбція уповільнюється, в середньому майже в 2 рази.

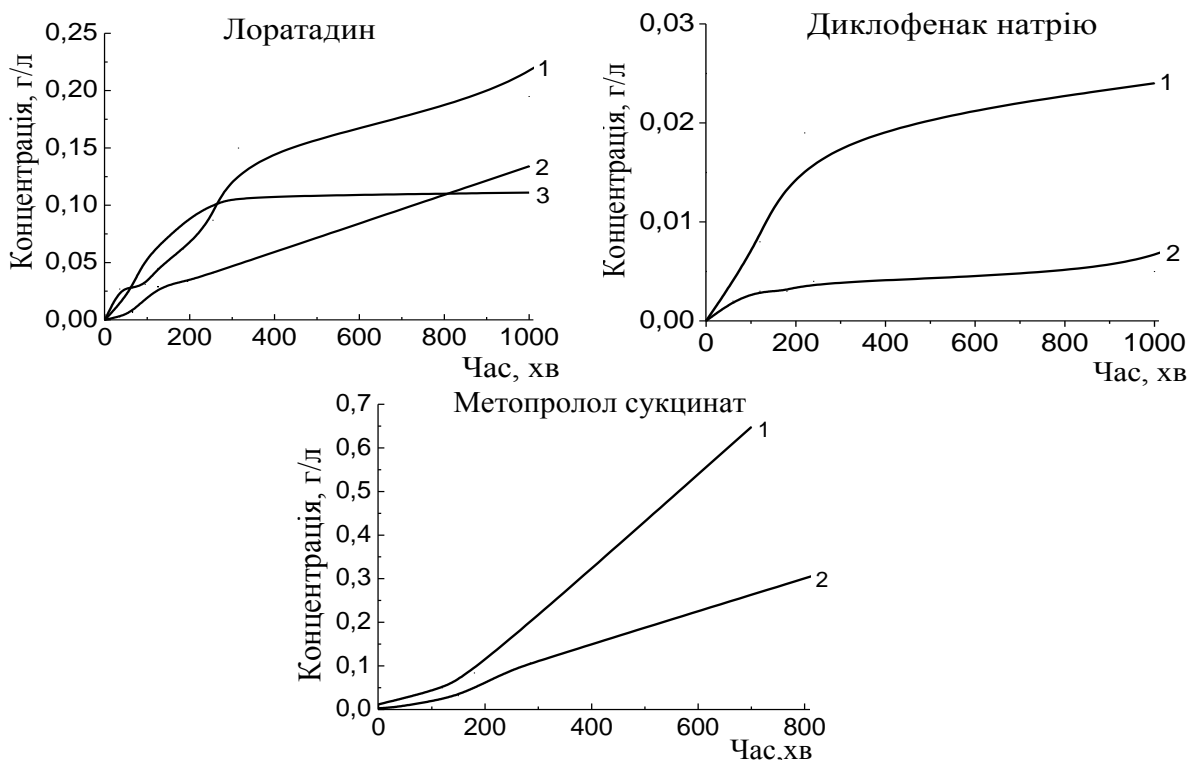


Рис. 6. Кінетика десорбції ЛП з полімерів: 1 – АА:МБАА;  
2 – АА:МБАА +  $\beta$ -ЦД-(малеїнат)<sub>5</sub>; 3 – АА:МБАА +  $\beta$ -ЦД-(сукцинат)<sub>5</sub>

Відомо, що швидкість вивільнення ЛП залежить зокрема й від щільності зшивки полімерної матриці. У зв'язку з цим було досліджено швидкість десорбції ЛП з полімерів із різним ступенем зшивання.

У табл. 2 наведено дані щодо десорбції МТП. Одержані результати показують, що зростання ступеня зшивання до певної величини збільшує десорбцію, проте при подальшому його рості десорбція препарату не змінюється. Отже, з аналізу даних можна зробити висновок, що існує певний «оптимальний» ступінь зшивання полімеру для ефективного вивільнення ЛП.

Таблиця 2

**Залежність десорбції МТП від вмісту МБАА  
в полімерній матриці**

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

Оскільки досліджувані ЛП мають переважно пероральний шлях уживання, важливо було перевірити вплив кислотності середовища на їх вивільнення. З огляду на це було визначено вплив рН середовища на десорбцію ЛП з  $\beta$ -ЦД-вмісних полімерних матриць. Як препарат використовували МТП.

Аналіз даних (рис. 7) свідчить, що зміна нейтрального середовища на кисле істотно не впливає на десорбцію МТП.

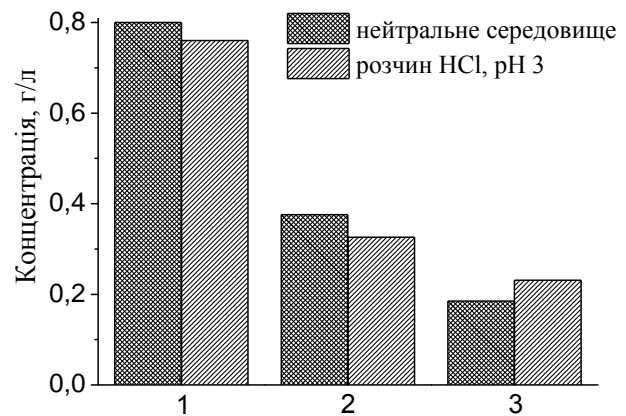


Рис. 7. Десорбція МТП з полімерів у різних середовищах:  
1 – АА:МБАА;  
2 – АА:МБАА +  $\beta$ -ЦД-(малеїнат)<sub>5</sub>;  
3 – АА:МБАА +  $\beta$ -ЦД-(метакрилат)<sub>5</sub>

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЦЬ НА ОСНОВІ  
 $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНВІСНОГО ПСЕВДОРОТАКСАНУ**

$\beta$ -ЦД-псевдоротаксани є перспективними системами для використання їх як смарт-матеріалів для виробництва пристроїв накопичення і зберігання інформації, регульованих молекулярних перемикачів, іон-селективних сенсорів і мембран, а також як носіїв лікарських препаратів. У ході експериментальної роботи було синтезовано псевдоротаксани (ПР) на основі  $\beta$ -ЦД, як молекулу-«гостя» використано поліоксипропілендиметакрилат (ПОПДМ) за мольного співвідношення 3:1.  $\beta$ -ЦД розчиняли в дистильованій воді. До утвореного розчину додавали ПОПДМ. Суміш перемішували 2 год при кімнатній температурі, при цьому утворювався осад псевдоротаксану, який витримували

протягом 12 год при 5 °С. Отриманий осад фільтрували. Схему синтезу β-циклодекстринвмісного ПР наведено на рис. 8.

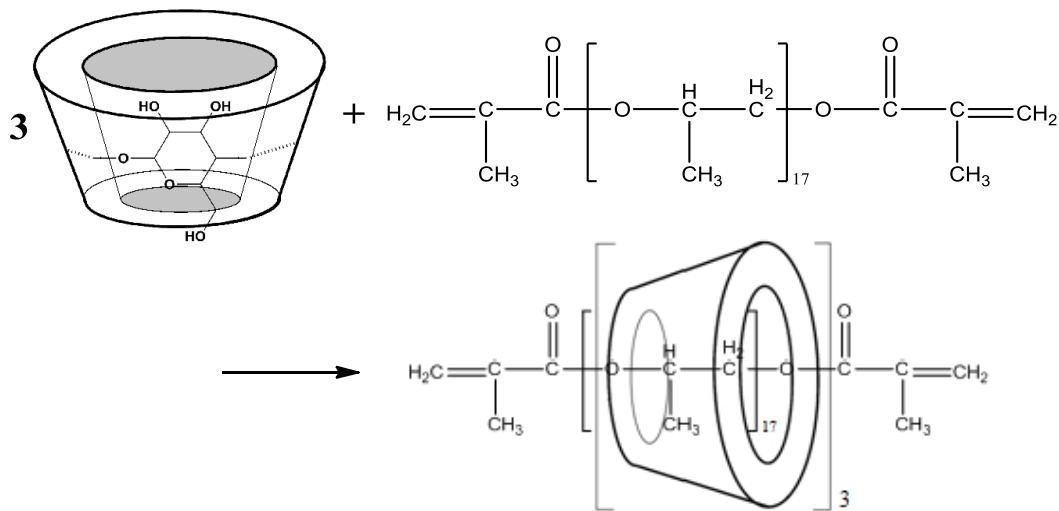


Рис. 8. Схема синтезу ПР на основі β-ЦД та ПОПДМ

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

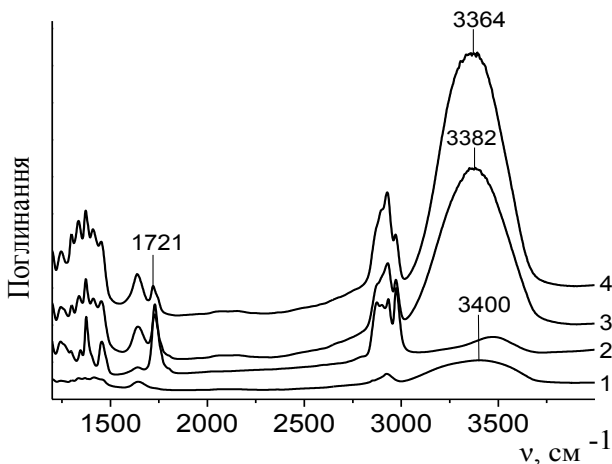


Рис. 9. ІЧ-спектри: 1 – β-ЦД;  
2 – ПОПДМ;  
3 – суміш β-ЦД:ПОПДМ (3:1); 4 – ПР

участю ОН-груп β-ЦД.

У спектрі <sup>1</sup>H ЯМР ПР присутні сигнали протонів β-ЦД (σ для Н<sub>1</sub>) – 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 СН<sub>3</sub>-груп метакрилату – 1,85 м.ч., СН<sub>3</sub>-груп поліоксипропіленового ланцюга у 1,02–1,03 м.ч. та 1,16 м.ч.

При порівнянні рентгенівських дифрактограм ПР, синтезованого на основі β-ЦД і ПОПДМ (мольне співвідношення 3:1), з механічною сумішшю β-ЦД і ПОПДМ у такому самому співвідношенні (рис. 10), встановлено, що частково кристалічна структура ПР зовсім інша, ніж частково кристалічна структура механічної суміші β-ЦД і ПОПДМ.

Хімічну будову синтезованого ПР досліджено методом ІЧ-спектроскопії та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії.

В ІЧ-спектрі ПР спостерігаються смуги поглинання, характерні як для β-ЦД, так і для ПОПДМ (рис. 9). Водночас частоти валентних коливань ν<sub>ОН</sub> β-ЦД у псевдоротахсані зсуваються до 3364 см<sup>-1</sup> (для вихідного β-ЦД вони фіксуються в області 3400 см<sup>-1</sup>, а для механічної суміші β-ЦД та ПОПДМ – близько 3382 см<sup>-1</sup>). Зсув смуг поглинання ν<sub>ОН</sub> можна пов'язати з утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків за

Якщо відносний рівень кристалічності механічної суміші  $\beta$ -ЦД і ПОПДМ, як і вихідного  $\beta$ -ЦД, становить близько 85%, то ПР – приблизно 55%.

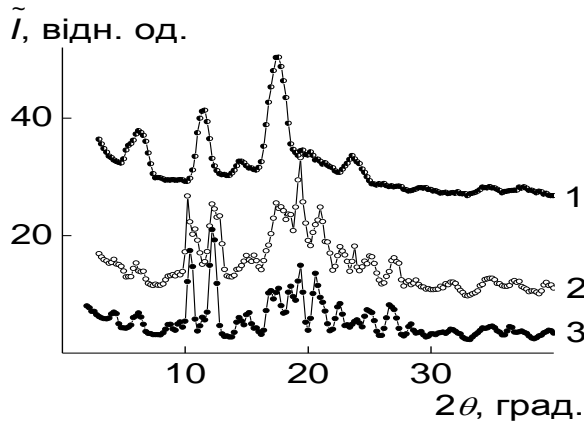


Рис. 10. Ширококутові рентгенівські дифрактограми:  
1 – ПР; 2 – суміш  $\beta$ -ЦД:ПОПДМ(3:1);  
3 –  $\beta$ -ЦД

Утворення ПР підтверджують і результати термогравіметричного аналізу (рис. 11).  $\beta$ -ЦД є кристалогідратом, в якому частина молекул води міститься у внутрішній порожнині  $\beta$ -ЦД, а інша частина – в просторі між макроциклами.

Втрата ваги вихідного  $\beta$ -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  $\beta$ -ЦД заміщується молекулами-«гостями», тому для ПР втрата ваги становить лише 5 мас.%, тоді як для механічної суміші – 10 мас.%

Методом піролітичної мас-спектрометрії було встановлено, що швидкість термодеструкції ПР менша, ніж у суміші (рис. 12). Це може свідчити про більшу стійкість ПР до впливу температури, що в свою чергу говорить про відмінність структурної організації ПР від зразка суміші.

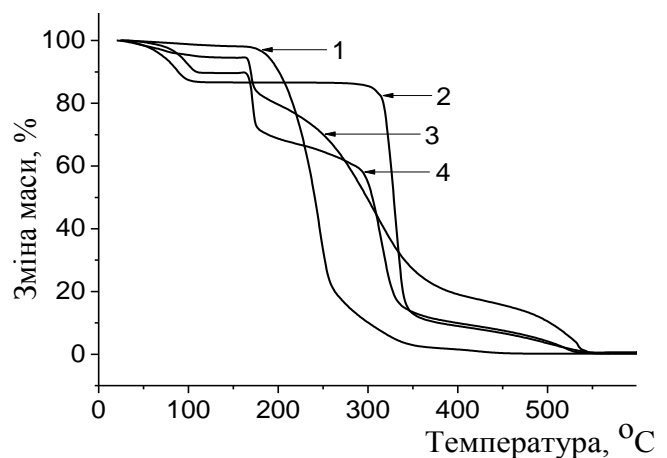


Рис. 11. Термогравіметричні криві:  
1 – ПОПДМ; 2 –  $\beta$ -ЦД; 3 – ПР;  
4 – суміш  $\beta$ -ЦД:ПОПДМ (3:1)

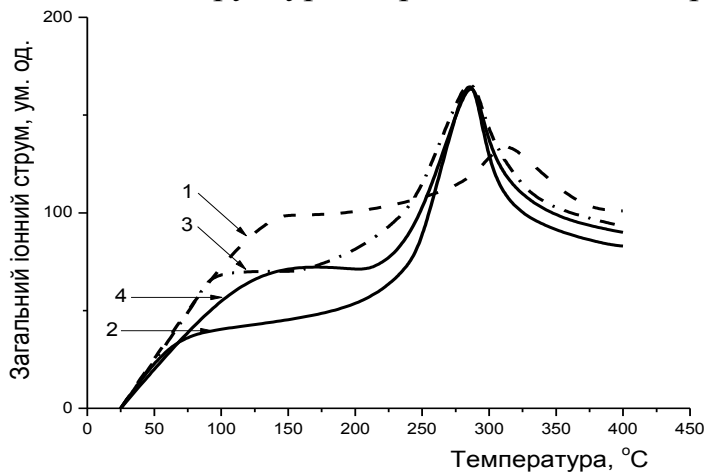


Рис. 12. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції:  
1 – ПОПДМ; 2 –  $\beta$ -ЦД;  
3 – суміш  $\beta$ -ЦД:ПОПДМ (3:1);  
4 – ПР

Після підтвердження будови та дослідження структури ПР було синтезовано полімерні матриці на основі АА та МБАА з різним вмістом ПР

(5, 10, 20 мас.%). Наважки ПР розчиняли в ДМФА після чого додавали амоній персульфат. До утвореного розчину додавали АА та МБАА. Розчин реагентів витримували при 80 °С протягом 2 год і залишали на добу при кімнатній температурі. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою. На рис. 13 наведено схему одержання полімерних матриць із різним вмістом ПР.

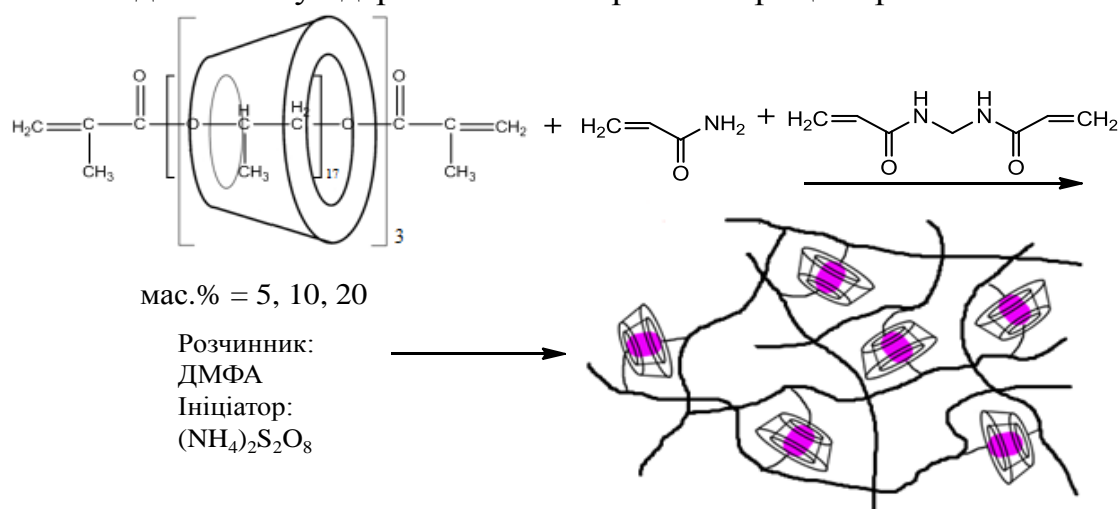


Рис. 13. Схема синтезу полімерних матриць з різним вмістом ПР

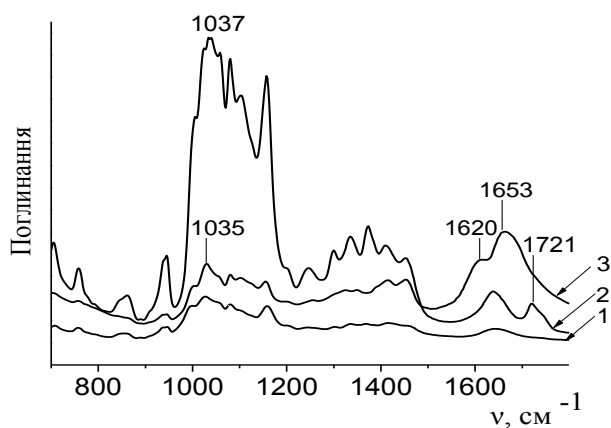


Рис. 14. ІЧ-спектри: 1 – β-ЦД; 2 – ПР; 3 – полімерна матриця з ПР, вміст якого 20 мас. %

При проведенні досліджень 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.% вплив ПР незначний, тоді як при 10 мас.% ПР на рентгенівській дифрактограмі на фоні аморфного гало полімерної матриці проявляється додатковий дифракційний максимум дифузного типу, а при 20 мас.% ПР дифракційна

Отримані полімерні матриці було охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. У спектрі ПР спостерігаються смуги поглинання, характерні як для β-ЦД, так і для ПОПДМ. У синтезованому кополімері АА:МБАА з ПР, вміст якого становив 20 мас.% (рис. 14), в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання в області 1000–1100 см<sup>-1</sup>, що відповідають коливанням ν<sub>C-O</sub> глюкозидного кільця і глюкозидного містка β-ЦД.

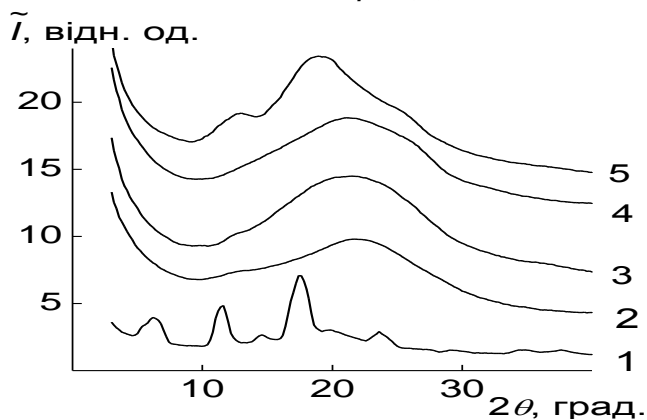


Рис. 15. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків: 1 – ПР; 2 – АА:МБАА; полімерні матриці із вмістом ПР: 3 – 5; 4 – 10; 5 – 20 мас.%

картина стає зовсім відмінною від тієї, яку можна спостерігати на дифрактограмі вихідної полімерної матриці (рис. 15). На основі цього зроблено висновок, що інтенсивні дифракційні максимуми дискретного типу на дифрактограмі ПР змінили свою форму та кутове положення при максимальному вмісті в об'ємі полімерної матриці внаслідок інтенсивної міжмолекулярної взаємодії (водневих зв'язків) між первинними гідроксильними групами ПР і амідними групами полімерної матриці.

Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць підтверджує утворення водневих зв'язків між молекулами ПР і ланцюгами поліакриламиду. При цьому зразок, який містить 10 мас.% ПР у матриці поліакриламиду, за всіма показниками є найбільш термостабільним. Тобто можна стверджувати, що такий вміст ПР забезпечує оптимальну щодо термостабільності структурну організацію полімерної матриці.

Вплив концентрації ПР у полімерних матрицях на швидкість десорбції ЛП досліджували методом УФ-спектроскопії. Для дослідження кінетики десорбції в матриці вводили по 50 мг 10 % розчину МТП та ЛР.

Наведені на рис. 16 результати вказують на те, що десорбція МТП і ЛР істотно уповільнюється (для МТП майже у 1,5 рази, а для ЛР – у 2,5 рази) при додаванні 10 мас.% ПР.

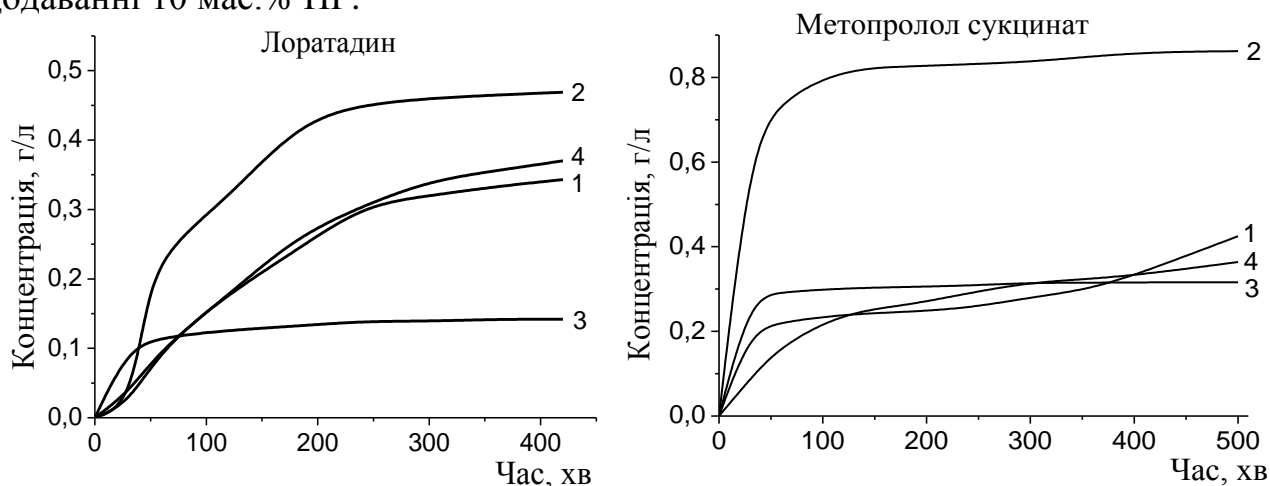


Рис. 16. Десорбція ЛП з полімерних матриць з різним вмістом ПР:  
1 – 0; 2 – 5; 3 – 10; 4 – 20 мас.%

При подальшому збільшенні вмісту ПР швидкість десорбції МТП не змінюється, а швидкість десорбції ЛР збільшується. Таким чином, отримані дані дають змогу стверджувати, що полімерні матриці з 10 мас.% ПР можуть бути використані як перспективні системи носіїв лікарських препаратів із пролонгованою дією.

## ПОЛІМЕРНІ МАТРИЦІ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ ТА β-ЦИКЛОДЕКСТРИНУ

У ході експериментальної роботи було синтезовано ряд полімерних матриць на основі альгінату натрію (Алг.-Na), β-циклодекстину та β-ЦД-(сукцинату); в які шляхом інкапсуляції (безпосередньо при синтезі) вводили МТП та КВЦ. Для синтезу альгінатних матриць з МТП брали дві наважки

лікарського препарату. Одну наважку МТП додавали до розчину, утвореного з Алг.-Na та  $\beta$ -ЦД. Іншу наважку додавали до водного розчину  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Утворений розчин Алг.-Na- $\beta$ -ЦД-МТП краплями зі шприца додавали до розчину  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -МТП. За такою ж методикою синтезовано матриці на основі Алг.-Na та  $\beta$ -ЦД-(сукцинату)<sub>5</sub> з інкапсульованими МТП. Для синтезу альгінатних матриць з КВЦ наважку лікарського препарату додавали до Алг.-Na та  $\beta$ -ЦД. Утворений розчин Алг.-Na- $\beta$ -ЦД-КВЦ краплями зі шприца додавали до розчину  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Схему синтезу полімерних матриць на основі Алг.-Na наведено на рис. 17.

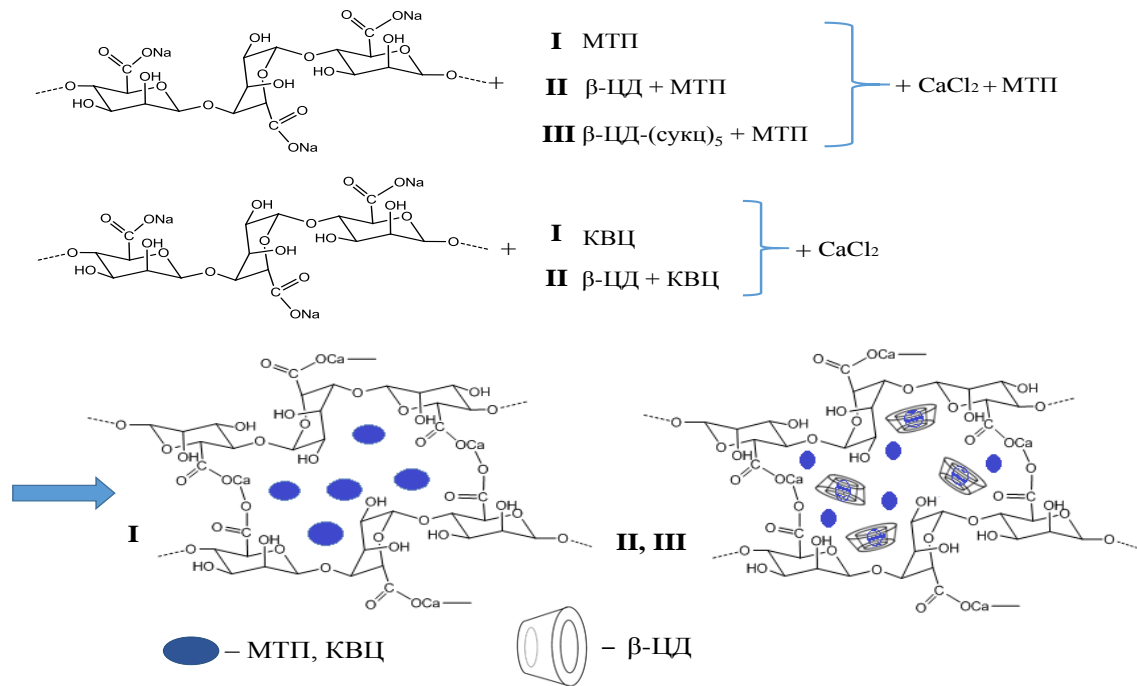


Рис. 17. Схема синтезу полімерних матриць на основі Алг.-Na

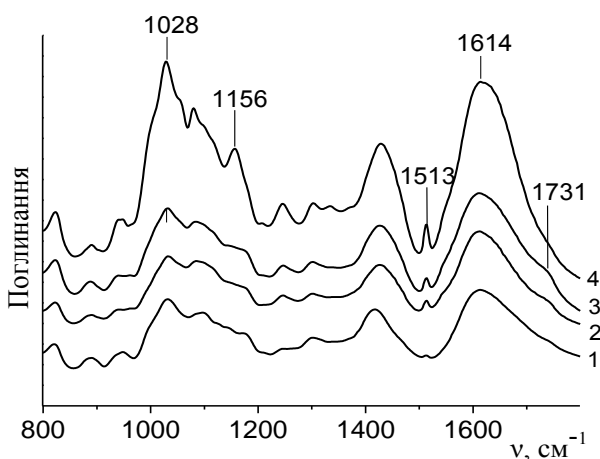


Рис. 18. ІЧ-спектри: 1 – Алг.-Na;  
 2 – Алг.-Na +  $\text{CaCl}_2$  + МТП;  
 3 – Алг.-Na +  $\text{CaCl}_2$  + МТП +  
 $\beta$ -ЦД-(сукцинат)<sub>5</sub>; 4 – Алг.-Na +  
 $\text{CaCl}_2$  + МТП +  $\beta$ -ЦД

Отримані сполуки охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. У спектрах зшитого Алг.-Na з  $\text{CaCl}_2$  і МТП (рис. 18), окрім смуг поглинання альгінату, спостерігаються й смуги поглинання МТП ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  –  $1513 \text{ cm}^{-1}$  бензольного кільця та  $\nu_{\text{As}}$  (C–O–C) –  $1246 \text{ cm}^{-1}$ ) порівняно з вихідним Алг.-Na.

При додаванні  $\beta$ -ЦД при зшиванні Алг.-Na з  $\text{CaCl}_2$  і МТП у спектрі зростає інтенсивність смуги поглинання  $1028 \text{ cm}^{-1}$  і з'являється смуга поглинання  $1156 \text{ cm}^{-1}$ , які відповідають коливанням  $\nu_{\text{C}-\text{O}}$  глюкозидного містка і глюкозидного кільця макроциклу  $\beta$ -ЦД.



Рис. 19. ІЧ-спектри: 1 – Алг.-На;  
2 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + КВЦ;  
3 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + КВЦ + β-ЦД

У випадку додавання β-ЦД-(сукцинату)<sub>5</sub> при одержанні зшитого Алг.-На з CaCl<sub>2</sub> і МТП окрім зазначених вище смуг поглинання додатково спостерігається плече в області 1731–1726 см<sup>-1</sup>, яке відноситься до ν<sub>C=O</sub> групи в сукцинаті β-ЦД.

У спектрах зшитого Алг.-На з CaCl<sub>2</sub> і КВЦ зафіксовано смуги поглинання альгінату й КВЦ (ν<sub>C=C</sub> – 1524 см<sup>-1</sup> бензольного кільця). У спектрах полімерних матриць в області 1000–1200 см<sup>-1</sup> відбуваються зміни в розподілі інтенсивності смуг поглинання, пов'язаних з коливанням

ν<sub>C=O</sub> глюкозидного містка і глюкозидного кільця макроциклу β-ЦД (рис. 19).

Аналіз результатів мас-спектрометричного дослідження матриць з інкапсульованим МТП показує, що матриця на основі Алг.-На є більш термостабільною, ніж з додаванням β-ЦД або β-ЦД-(сукцинату)<sub>5</sub>. Виявлено, що при інкапсулюванні КВЦ більш стійкою в умовах піролізу є матриця з додаванням β-ЦД (рис. 20, 21).

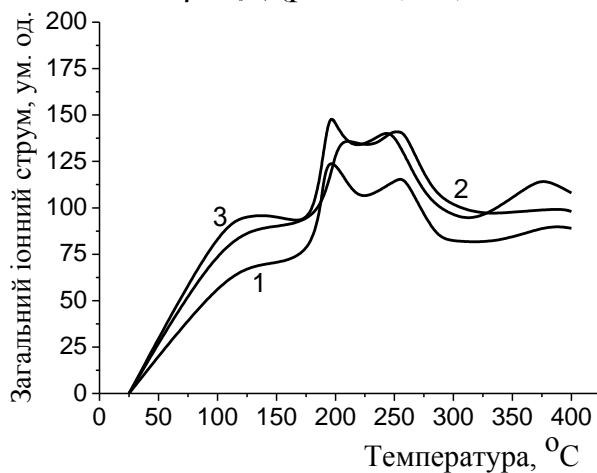


Рис. 20. Температурна залежність загального йонного струму виділення летких продуктів термодеструкції:  
1 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + МТП;  
2 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + МТП + β-ЦД;  
3 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + МТП + β-ЦД-(сукцинат)<sub>5</sub>

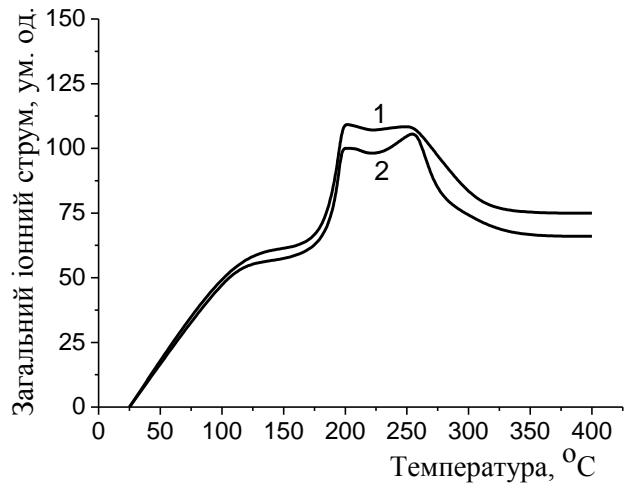


Рис. 21. Температурна залежність загального йонного струму виділення летких продуктів термодеструкції:  
1 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + КВЦ;  
2 – Алг.-На + CaCl<sub>2</sub> + КВЦ + β-ЦД;

Кінетику вивільнення ЛП (рис. 22, 23) з такого виду матриць вивчали за допомогою методу УФ-спектроскопії. Для дослідження кінетики десорбції в альгінатні матриці вводили 30 мг 10% розчину МТП та 50 мг 10% розчину КВЦ. Було встановлено, що при додаванні β-ЦД до Алг.-На вивільнення МТП та КВЦ уповільнюється відносно самого Алг.-На.



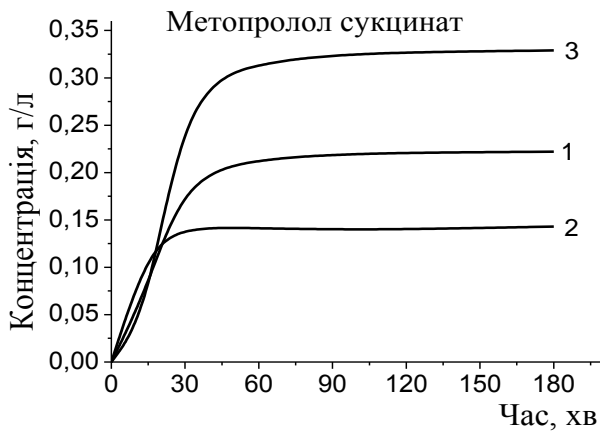


Рис. 22. Десорбція МТП:

- 1 – Алг.-Na + CaCl<sub>2</sub>;  
 2 – Алг.-Na + CaCl<sub>2</sub> + β-ЦД;  
 3 – Алг.-Na + CaCl<sub>2</sub> + β-ЦД-(сукц)<sub>5</sub>

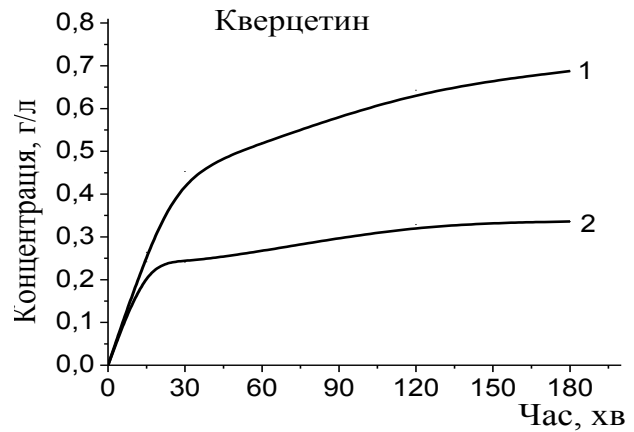


Рис. 23. Десорбція КВЦ:

- 1 – Алг.-Na + CaCl<sub>2</sub>;  
 2 – Алг.-Na + CaCl<sub>2</sub> + β-ЦД;

Натомість при додаванні β-ЦД-(сукцинату)<sub>5</sub> (за рахунок наявності в його складі карбоксильних груп) до Алг.-Na утворюється менш упорядкована структура матриці і вивільнення ЛП, 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 сулцинату, лоратадину, диклофенаку натрію та кверцетину.

1. Синтезовано полімерні матриці на основі акриламідуметилен-бісакриламідум та реакційноздатних похідних β-ЦД – β-ЦД-малеїнату, β-ЦД-метакрилату, β-ЦД-сулцинату, синтезованих шляхом ацилування β-ЦД відповідними ангїдридами, і досліджено деякі їх фізико-хімічні характеристики.

2. Встановлено, що введення реакційноздатних похідних β-ЦД у матрицю уповільнює вивільнення лоратадину, диклофенаку натрію та метопрололу сулцинату більше ніж у 2 рази. На швидкість десорбції лікарських препаратів впливає також ступінь зшивання матриці на основі акриламідумметилен-бісакриламідум, 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 псевдоротахсан на основі  $\beta$ -ЦД та молекули-«гостя» – поліоксипропілендиметакрилату, будову якого підтверджено методами ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії. Структуру псевдоротахсану 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 псевдоротахсану (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 псевдоротахсану у матриці є 10 мас.%. У такій системі спостерігається уповільнення десорбції метопрололу сукцинату та лоратадину майже у 3 рази відносно матриці з 5 мас.% псевдоротахсану. При подальшому збільшенні вмісту псевдоротахсану в матриці десорбція, навпаки, прискорюється.

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

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

### **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. *Особистий внесок: аналіз літератури, написання статті.*

2. Орел Л.А. Полімерні  $\beta$ -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. *Особистий внесок: проведення синтезу, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

3. Орел Л.А. Дослідження структури, термо-механічних та сорбційних властивостей зшитого поліакриламиду 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. *Особистий внесок: участь в одержанні та дослідженні полімерів, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

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. *Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні статті.*

5. Орел Л.А. Кінетика вивільнення лікарських препаратів з полімерних матриць, що містять похідні  $\beta$ -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. *Особистий внесок: проведення синтезу, участь в обговоренні результатів, оформлення статті.*

6. Орел Л.А. Дослідження  $\beta$ -циклодекстринвмісного псевдоротакасу 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. *Особистий внесок: участь в одержанні зразків, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

7. Орел Л.А. Синтез та властивості  $\beta$ -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. *Особистий внесок: проведення синтезу, участь у написанні статті.*

8. Орел Л.А. Мас-спектрометричне дослідження полімерних матриць на основі зшитого поліакриламиду та  $\beta$ -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. *Особистий внесок: участь в одержанні зразків, оформлення статті.*

9. Орел Л.А. Синтез і властивості полімерних матриць на основі зшитого поліакриламиду та  $\beta$ -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. *Особистий внесок: проведення синтезу, участь в обговоренні отриманих результатів та написанні статті.*

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. *Особистий внесок: проведення синтезу, участь у написанні статті.*

11. Riabov S.V., Orel L.A., Kobrina L.V., Sinelnikov S.I.  $\beta$ -cyclodextrin-containing polymer systems with controlled release of drugs // The 3<sup>rd</sup> 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., 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.

14. Орел Л.А., Кобріна Л.В., Сінельников С.І., Рябов С.В. Полімерні  $\beta$ -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., Сінельников 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 псевдоротаксанами на основі  $\beta$ -циклодекстрину як носії лікарських препаратів // Міжнародна науково-технічна конференція “Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів”. – 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 наукова 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  $\beta$ -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  $\beta$ -cyclodextrin-containing pseudorotaxane by pyrolysis mass spectrometry // IX<sup>th</sup> International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse. – Kyiv, 2017. – P. 289.

#### АНОТАЦІЯ

**Орел Л.А. Синтез та властивості циклодекстринвмісних полімерних матриць як носіїв біологічно активних сполук.** – 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.

Дисертацію присвячено одержанню нових полімерних матриць на основі  $\beta$ -циклодекстрину та його функціоналізованих похідних для подальшого їх застосування як носіїв лікарських препаратів з пролонгованою дією.

У роботі було одержано три види полімерних матриць, а саме: матриці на основі акриламід, метилен-біс-акриламід та похідних  $\beta$ -циклодекстрину ( $\beta$ -ЦД-сукцинату,  $\beta$ -ЦД-малеїнату,  $\beta$ -ЦД-метакрилату), матриці на основі акриламід, метилен-біс-акриламід з різним вмістом  $\beta$ -циклодекстринвмісного

псевдоротагану (5, 10, 20 мас.% відповідно), а також матриці на основі альгінату натрію,  $\beta$ -циклодекстрину та  $\beta$ -ЦД-сукцинату. Надалі всі ці види полімерних матриць використовували для вивчення кінетики десорбції біологічно активних сполук, а саме: метопрололу сукцинату, лоратадину, диклофенаку натрію та кверцетину, які мають різну хімічну структуру, проявляють різну фармакологічну дію, згідно з якою їх вивільнення має бути пролонгованим.

Результати дослідження кінетики десорбції показали, що при введенні в полімерні матриці  $\beta$ -циклодекстрину та його функціоналізованих похідних вивільнення лікарських препаратів уповільнюється у 1,5-2,5 рази, що, в свою чергу, забезпечує їх пролонговану дію.

**Ключові слова:**  $\beta$ -циклодекстрин, полімерні матриці, лікарські препарати, кінетика десорбції, пролонговане вивільнення.

### SUMMARY

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

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

The thesis is devoted to the obtaining a new polymer matrices based on  $\beta$ -cyclodextrin and its functionalized derivatives for their further use as carriers of drugs with prolonged action.

Three types of polymer matrices were obtained in the work: at first, matrices based on acrylamide, methylene-bis-acrylamide and derivatives of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD-succinate,  $\beta$ -CD-maleinate,  $\beta$ -CD-methacrylate), matrices based on acrylamide and methylene-bis-acrylamide having different content of  $\beta$ -cyclodextrin-containing pseudorotaxane (5, 10, 20 % w. respectively) and finally, matrices based on sodium alginate,  $\beta$ -cyclodextrin and  $\beta$ -CD-succinate.

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

The obtained results of the kinetics desorption showed that incorporating in polymer matrices of  $\beta$ -cyclodextrin and its functionalized derivatives resulted in slowing drugs release in 1,5-2,5 times, which in turn ensures their prolonged action.

**Key words:**  $\beta$ -cyclodextrin, polymer matrices, drugs, desorption kinetics, prolonged release.

### АННОТАЦИЯ

**Орел Л.А. Синтез и свойства циклодекстринсодержащих полимерных матриц как носителей биологически активных соединений.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. – Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена получению новых полимерных матриц на основе  $\beta$ -циклодекстрина и его функционализированных производных для дальнейшего их применения в качестве носителей лекарственных препаратов с пролонгированным действием.

У работе было получено три вида полимерных матриц, а именно: матрицы на основе акриламида, метилен-бис-акриламида и производных  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ -ЦД-сукцината,  $\beta$ -ЦД-малеината,  $\beta$ -ЦД-метакрилата), матрицы на основе акриламида, метилен-бис-акриламида с разным содержанием  $\beta$ -циклодекстрин-содержащего псевдоротаксана (5, 10, 20 мас.% соответственно), а также матрицы на основе альгината натрия,  $\beta$ -циклодекстрина и  $\beta$ -ЦД-сукцината.

В дальнейшем все эти виды полимерных матриц использовали для изучения кинетики десорбции (с помощью УФ-спектроскопии) биологически активных соединений, а именно: метопролола сукцината, лоратадина, диклофенака натрия и кверцетина, которые имеют различную химическую структуру и проявляют разное фармакологическое действие, согласно которому их высвобождение должно быть пролонгированным,

Результаты исследования кинетики высвобождения лекарственных препаратов из полимерных матриц на основе акриламида и метилен-бис-акриламида показали, что десорбция лекарственных препаратов происходит интенсивнее из образцов, которые не содержат в своем составе производных  $\beta$ -циклодекстрина, тогда как при наличии в составе полимера производного  $\beta$ -циклодекстрина она замедляется, в среднем почти в 2 раза.

Установлено, что при добавлении к матрице на основе акриламида и метилен-бис-акриламида 10 мас. %  $\beta$ -циклодекстринсодержащего псевдоротаксана десорбция метопролола сукцината и лоратадина существенно замедляется (для метопролола сукцината почти в 1,5 раза, а для лоратадина – в 2,5 раза). При дальнейшем увеличении содержания псевдоротаксана скорость десорбции метопролола сукцината не меняется, а лоратадина увеличивается. Такие данные позволяют утверждать, что матрицы с 10 мас. % псевдоротаксана могут быть использованы как перспективные системы носителей лекарственных препаратов.

Установлено, что при введении  $\beta$ -циклодекстрина в альгинатную матрицу высвобождение метопролола сукцината и кверцетина замедляется относительно исходной альгинатной матрицы. Однако при добавлении  $\beta$ -ЦД-сукцината (за счет наличия в его составе карбоксильных групп) к альгинату натрия образуется менее упорядоченная структура матрицы и высвобождение лекарственных препаратов, наоборот, ускоряется.

Полученные результаты исследования кинетики десорбции показали, что при введении в полимерные матрицы  $\beta$ -циклодекстрина и его функционализированных производных процесс высвобождения лекарственных препаратов замедляется в 1,5-2,5 раза, что, в свою очередь, обеспечивает их пролонгированное действие.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -циклодекстрин, полимерные матрицы, лекарственные препараты, кинетика десорбции, пролонгированное высвобождение.