

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии PhD по специальности 6D072100 - «Химическая технология органических веществ»

Казыбаевой Диары Сериковны

на тему: «Создание новых биodeградируемых материалов для доставки лекарственных веществ»

Актуальность темы исследования. В последнее время значительно возрос интерес к биodeградируемым материалам. В биомедицине биоразлагаемые полимерные материалы используются при разработке терапевтических устройств, включая временные имплантаты и трехмерные каркасы для тканевой инженерии. Дальнейшее развитие получило использование биоразлагаемых полимерных материалов для фармакологических применений, таких как средства доставки для контролируемого/продолжительного высвобождения лекарств. Биodeградируемые имплантируемые полимеры в качестве матриц для различных лекарственных средств позволяют обойти необходимость операции по удалению импланта, а также снижают вероятность возникновения хронического иммунного ответа; кроме того, многофункциональность полимерных материалов дает возможность контролировать высвобождение лекарственного вещества, используя специфические характеристики полимеров. Биodeградируемые полимеры могут быть синтезированы различными способами, но одним из наиболее современных и универсальных способов можно назвать тиол-ен «клик» реакции. Данные реакции подразумевают мягкие условия проведения синтеза, высокие выходы и по этой причине являются достаточно привлекательным синтетическим инструментом. Говоря о продолжительном высвобождении лекарств, также одним из перспективных и распространенных является применение принципа мукоадгезии при разработке лекарственных форм. Адгезия к слизистым, покрывающим эпителиальные ткани, представляет интерес для фармацевтики с точки зрения улучшения локализованной доставки лекарств. Локализация необходима для поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата, так как при традиционных способах доставки значительные количества лекарства могут быть потеряны на пути к целевому органу. При использовании мукоадгезивных полимеров время пребывания лекарственных препаратов на слизистых оболочках может быть значительно увеличено, что обеспечивает их устойчивое высвобождение в заданном целевом месте.

Разработка новых полимерных лекарственных форм с мукоадгезивными и биodeградационными свойствами является одним из научных направлений кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров КазНУ им. аль-Фараби. Ранее на кафедре были разработаны различные полимерные материалы биомедицинского назначения на основе 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-гидроксиэтилакрилата, обладающие мукоадгезивными свойствами, данные материалы были апробированы в

качестве букальных лекарственных форм. Стоит отметить разработки гидрогелевых материалов на основе поливинилового спирта и 4-меркаптофенилбороновой кислоты, которые способны к деградации в глутатионе. Также на кафедре были получены окулярные лекарственные формы на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина), проявляющие мукоадгезивные свойства и т.д.

Настоящая работа является продолжением данных исследований и посвящена разработке новых биodeградируемых материалов с мукоадгезивными свойствами для доставки лекарственных веществ.

Цель работы

Создание новых биodeградируемых материалов на основе пентаэритритол тетраакрилата (ПЭТА), триметилпропантриакрилата (ТМПТА), пентаэритритол тетракис(3-меркаптопропионата) (ПЭМП) и поли(этиленгликоль) диакрилата (ПЭГДА) для применения в качестве систем по доставке лекарственных веществ.

Задачи:

1. Синтез биodeградируемых мукоадгезивных полимерных материалов на основе пентаэритритол тетраакрилата, триметилпропантриакрилата, пентаэритритол тетракис(3-меркаптопропионата) и поли(этиленгликоль) диакрилата для доставки лекарственных веществ;
2. Исследование физико-химических и механических свойств полученных полимерных материалов;
3. Изучение полученных гелей в качестве биodeградируемых и мукоадгезивных материалов для доставки лекарственных веществ;
4. Получение гидрогелевых лекарственных форм с клиндамицин фосфатом и клотримазолом и изучение особенностей их высвобождения;
5. Оценка антибактериальных и противогрибковых свойств полученных гидрогелевых лекарственных форм;
6. Разработка некоторых технологических аспектов получения гелевых лекарственных форм (создание принципиальной технологической схемы, расчет материального баланса производства).

Методы исследования

В работе был использован ряд современных методов исследования и анализа: ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием, РАМАН-, УФ-спектроскопия, термогравиметрический анализ, сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, гравиметрия, механический анализ, элементный анализ, микробиологические испытания, исследования биodeградационных и мукоадгезивных свойств гелей.

Научная новизна и основные результаты исследования

Впервые были получены гели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП методом тиол-ен «клик» химии. Методами золь-гель анализа установлено, что процесс образования гелей зависит от состава исходной мономерной смеси (ИМС), стехиометрический состав ИМС по тиольным и акрилатным функциональным группам увеличивает выход гель-фракции.

Методами ИК-, Раман-спектроскопией и элементным анализом на содержание S определен химический состав гелей ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП. Установлено наличие сложноэфирных групп в составе гелей, непрореагировавших С=C связей. На спектрах Раман-спектроскопии присутствуют пики характерные для S-S, S-H групп. Результаты элементного анализа показали, что с ростом содержания ПЭГДА в ИМС, содержание серы уменьшается в составе гелей.

Впервые методом ТГА исследованы термические характеристики гелей на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП. Установлено, что образцы ПЭТА-ПЭМП и ТМПТА-ПЭМП демонстрируют термическую стабильность, начало разложения наблюдается при температуре выше 345–360 °С. Впервые изучены механические характеристики гелей на основе ПЭГДА-ПЭМП. Для стехиометрического состава ИМС по функциональным группам наблюдалось улучшение механических свойств гелей ПЭГДА-ПЭМП. Методами сканирующей электронной микроскопии, атомно-силовой микроскопии исследованы морфологические особенности гелей ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП. Показано, что уменьшение пористости полимерных сеток ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП и ПЭГДА-ПЭМП свойственно образцам со стехиометрическим составом ИМС по функциональным группам.

Впервые изучены биodeградационные свойства гелей на основе ПЭТА-ПЭМП и ТМПТА-ПЭМП в растворах эстеразы свиной печени (ЭСР). Присутствие эстеразы замедляло скорость деградации полимеров. Впервые исследована биodeградируемость гелей на основе ПЭГДА-ПЭМП в растворе искусственной вагинальной жидкости (ИВЖ), установлено, что полимерные образцы не подвергаются деградации в течение трех недель. Для полученных гелей ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП и ПЭГДА-ПЭМП впервые изучена их биodeградация в растворе перекиси водорода, показано, что все гели деградируют, проходя через стадию набухания в результате окислительной деструкции сульфидных связей с образованием сульфоксидных, сульфоновых и даже сульфатных групп, а также гидролитической деструкции сложноэфирных групп. Биodeградация гелей зависит от концентрации растворов перекиси водорода и состава самих гелей.

Впервые изучены мукоадгезивные свойства гелей на основе ПЭГДА-ПЭМП по отношению к слизистой поверхности вагинальных тканей овцематки. Показано, что с увеличением тиольного компонента ПЭМП улучшается мукоадгезивность полимерных материалов, что связано с образованием дисульфидных связей между SH группами цистеина слизистых тканей и сульфидными группами геля ПЭГДА-ПЭМП.

Впервые получены гидрогелевые лекарственные формы на основе ПЭГДА-ПЭМП с противомикробными препаратами клиндамицин фосфатом и клотримазолом. Изучен процесс загрузки лекарственное вещество (ЛВ) в гидрогелевую матрицу ПЭГДА-ПЭМП и скорость высвобождения ЛВ из нее. Установлено, что характер высвобождения клиндамицин фосфата из полимерной матрицы носит пролонгированный характер. При этом, увеличение гидрофильного компонента в составе гелей ПЭГДА-ПЭМП

повышает количество загруженного клиндамицин фосфата в полимерную сетку, что, вероятно, связано с образованием водородных связей между полимером и лекарственным веществом, а также с водорастворимостью ЛВ. Определено, что состав гелей ПЭГДА-ПЭМП не влияет на количество загруженного и выделившегося из гелевой лекарственной формы (ЛФ) гидрофобного ЛВ клотримазола. Гели ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом демонстрируют пролонгированное высвобождение ЛВ из полимерной матрицы.

Впервые исследованы антимикробные свойства полученных ЛФ в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Установлено, что ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом обладают хорошими антимикробными свойствами, зависящими от степени загрузки лекарства в ЛФ, что связано с составом гелей. Противогрибковая активность ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом проявляется меньше по сравнению с антимикробными свойствами ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом и не зависит от состава гелей.

Теоретическая значимость работы

Впервые методом тиол-ен «клик» химии были получены гели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП и изучено влияние состава ИМС на выход гель-фракции, механические свойства, пористость, мукоадгезивные и биodeградационные свойства полученных полимерных материалов.

Практическая значимость исследования

Разработка и синтез эффективных систем доставки лекарственных средств имеют жизненно важное значение для медицины и здравоохранения. В данной работе показано, что полученные гели благодаря своим мукоадгезивным и биodeградируемым свойствам могут быть предложены в качестве перспективных биodeградируемых носителей лекарственных веществ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП сопровождается гелеобразованием в результате протекания тиол-ен «клик» реакций. Состав ИМС влияет на гелеобразование, набухающую способность и механические свойства полученных систем.

2. Стехиометрический состав ИМС по функциональным группам для систем ПЭТА-ПЭМП и ПЭГДА-ПЭМП увеличивает выход гель-фракции, улучшает механические свойства, уменьшает пористость полученных полимерных сеток.

3. Мукоадгезивные свойства гидрогелей на основе ПЭГДА-ПЭМП улучшаются в результате увеличения содержания тиольных групп в своем составе.

4. Гели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП обладают биodeградируемостью в растворах перекиси водорода и печеночной эстеразы, что может позволить их использование в качестве систем для доставки лекарственных веществ.

5. В качестве лекарственных форм наиболее привлекательными с точки зрения эффективности является антибактериальная система ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом по сравнению с противогрибковой системой ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом. При этом ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом демонстрирует более высокую пролонгацию выделения ЛВ.

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам

Диссертационная работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан АР08052780 «Разработка технологии получения новых вагинальных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров» 2020-2022 гг, BR05236419 «Создание функционализированных органических веществ и материалов с широким спектром возможного высокоэффективного практического применения» 2018-2020 гг.

Публикации

В результате исследований по теме диссертационной работы было опубликовано в соавторстве 9 научных работ, в том числе 1 статья в международном журнале *Polymers of Advanced Technology* (Q2, процентиль 75%), 1 статья в журнале *Polymer Science, Part B* (Q3, процентиль 37%), 1 статья в журнале *Комплексное использование минерального сырья*, входящего в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 полезная модель РК, а также материалы и тезисы 5 докладов на международных научных конференциях и симпозиумах.

Личный вклад докторанта в подготовку каждой статьи

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления статьи «Synthesis of hydrolytically and oxidation-responsive networks using thiol-ene “click” chemistry with pentaerythritol tetrakis(3-mercaptopropionate) and tri/tetra-acrylates» в журнале *Polymers for Advanced Technologies* (2020, Vol. 32, №7, P. 1– 8. Q2).

Докторант принимал непосредственное участие в поиске литературных данных, обработке и написании для оформления статьи «Thiol-Ene “Click Reactions” as a Promising Approach to Polymer Materials» в журнале *Polymer Science, Part B* (2022, Vol. 64, P. 1-16. Q3).

Докторант принимал непосредственное участие в обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления статьи «Синтез и характеристика новых биodeградируемых гелей на основе 2,2'-(этилендиокси)диэтантиола и пентаэритритол триаакрилата» в журнале *Комплексное использование минерального сырья* (2022, Vol. 320, №1, P. 25-31).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления патента на полезную модель №5762 (Опубл. в бюл. №29 от 23.07.2021г) на Способ получения деградируемых тиоловых

полимеров на основе пентаэритритол тетраакрилата (ПЭТА) И пентаэритритол тетраакис(3-МЕРКАПТОПРОПИОНАТА) (ПЭМП).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления материалов и тезисов 5 докладов на международных научных конференциях и симпозиумах.