

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D07105 – «Химическая технология органических веществ»

Махаевой Данэли Нурлановны

на тему: «Разработка новых иодсодержащих полимерных композиций на основе поли(2-оксазолинов) для применения в медицине»

Актуальность темы исследования. Особый интерес исследователей за последние пять лет представляет направление создания эффективных антимикробных средств в связи с риском распространения вирусов и микробов в общественных местах и транспорте, в том числе и вспышка COVID-19 в мире, а также резистентность микроорганизмов к большинству антибиотиков. Воздействие иода приводит к быстрому разрушению микробных биомембран и цитоплазмы, а комплексообразование с полимерными носителями не только увеличивает растворимость иода, но также способствует его пролонгированному высвобождению и снижению равновесной концентрации в свободном виде. Комплексы иода с полимерами (иодофоры) проявляют бактерицидную, фунгицидную и вирулицидную активности. Согласно литературным данным исследованы комплексы иода со многими водорастворимыми полимерами, такими, как поливиниловый спирт, крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), хитозан, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и циклодекстрины. В настоящее время ПВП-иод наиболее широко используется в качестве антимикробного препарата для наружного применения и для дезинфицирования поверхностей различных приборов. При этом особое значение с практической точки зрения приобретает расширение ассортимента иодофоров, путем исследования неизученных комплексов иода с перспективными полимерами, такими как поли(2-оксазолины).

Поли(2-оксазолины) – класс полимеров, обладающих биосовместимостью, цито- и гемосовместимостью, и неиммуногенностью. Некоторые поли(2-оксазолины), такие как поли(2-метил-2-оксазолин) (ПМОЗ), поли(2-этил-2-оксазолин) (ПЭОЗ) и поли(2-пропил-2-оксазолин) (ППОЗ) и поли(2-изопропил-2-оксазолин) (ПиПОЗ) растворимы в воде. Поли(2-оксазолины) имеют в своей структуре карбонильную группу и амидную связь, напоминающие ПВП, и представляют собой потенциальные альтернативы ПВП и ПЭГ во многих биомедицинских применениях. При этом, насколько известно, в настоящее время в литературе нет исследований, посвященных иодофорам на основе поли(2-оксазолинов).

На кафедре химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров КазНУ им. аль-Фараби на протяжении многих лет успешно проводятся исследования по изучению полимерного комплексообразования, что отражено в многочисленных публикациях в высокорейтинговых журналах. Ранее на кафедре проводились исследования по изучению комплексообразования гомо- и сополимеров винилового эфира моноэтаноламина с иодом. На основе научных результатов кафедры были также созданы новые прототипы мукоадгезивных пленочных материалов на

основе хитозана и ПЭОЗ для окулярной доставки лекарств и гидрогели на основе пентаэритритол тетраакрилата, триметилпропантриакрилата, пентаэритритол тетраакис(3-меркаптопропионат)а и поли(этиленгликоль) диакрилата для вагинальной доставки лекарственных веществ.

Данная диссертационная работа является продолжением научно-исследовательской работы кафедры и направлена на создание новых иодсодержащих композиций основе поли(2-оксазолинов) с антимикробными свойствами для лечения вагинальных инфекций.

Целью диссертационного исследования является исследование новых комплексов иода с поли(2-оксазолинами) для создания иодсодержащих полимерных композиций с антимикробными свойствами для применения в медицине и разработка технологии их получения.

Задачи исследования:

1) синтез ПМОЗ, ППОЗ, изучение комплексообразования полиалкилоксазолинов (ПАОЗ) с иодом и сравнительная характеристика иодофоров на основе ПВП и ПАОЗ различными физико-химическими методами;

2) создание иодсодержащих полимерных гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ, исследование их физико-химических характеристик, антимикробных свойств *in vitro*, мукоадгезивных свойств *in vivo*, местнораздражающего действия на животных для установления возможности применения в качестве вагинальных лекарственных форм;

3) разработка технологии получения иодсодержащих гидрогелевых полимерных композиций на основе ПЭОЗ: расчет материального баланса производства, основного технологического оборудования и экономическое обоснование.

Методы исследования: УФ-спектроскопия, ¹H ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием, метод динамического светорассеяния, изотермическая калориметрия, метод горизонтальной диффузионной ячейки Ussing Chamber, вискозиметрия, микробиологические исследования и *in vivo* исследования на кроликах.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ образуют комплексы с иодом при мольном соотношении [полимер]:[иод], равном 1:1, 5:1 и 10:1, характеризующиеся наличием батохромного сдвига на УФ-спектрах и изменением оптической плотности, уменьшением характеристической вязкости и увеличением константы Хаггинса растворов иодофоров, уменьшением гидродинамического радиуса макромолекул ПЭОЗ с 7,6 нм до 4,8 нм и образованием мономолекулярного комплекса ПЭОЗ с иодом при мольном соотношении [полимер]:[иод], равном 2:1.

2. ПЭОЗ характеризуется большей способностью к комплексообразованию с иодом по сравнению с ПВП, что подтверждается большей величиной константы связывания иода с ПЭОЗ (на 30 % выше) и значением коэффициента распределения иода (для иодофора ПЭОЗ – 1,47 и иодофора ПВП – 1,1). При этом оба иодофора проявляют близкую

антимикробную активность против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

3. Взаимодействие полиалкилоксазолинов ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом усиливается с повышением электронодонорных свойств алкильного заместителя в ряду $-\text{CH}_3 < -\text{C}_2\text{H}_5 < -\text{C}_3\text{H}_7$ и характеризуется увеличением значений коэффициента распределения иода в системах иодофоров и констант Хаггинса.

Основные результаты исследования и обоснование новизны и важности полученных результатов:

1. Были синтезированы ПМОЗ и ППОЗ химической модификацией коммерчески доступного ПЭОЗ, исследованы их структура методами ИК, ЯМР- спектроскопии и гидродинамические свойства. Впервые было изучено комплексообразование ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ с иодом по сравнению с ПВП и установлены основные закономерности межмолекулярного взаимодействия с иодом различными современными физико-химическими методами анализа, такими как изотермическая калориметрия, динамическое светорассеяние, капиллярная вискозиметрия, УФ-спектроскопия и распределение в горизонтальной диффузионной ячейке. Установлено, что с увеличением концентрации иода в комплексе происходит более интенсивное окрашивание, агрегация комплексов, проявляющаяся в низком значении характеристической вязкости и уменьшении гидродинамического радиуса ПЭОЗ с 7,6 до 4,8 нм. Впервые установлено методом динамического светорассеяния и изотермической калориметрии, что для ПЭОЗ и иода характерно мономолекулярное связывание. Изотермы титрования, показывают двухфазное поведение полимеров в иодном растворе, состоящее из конформационных изменений макромолекул и последующей агрегацией комплексов с иодом. Впервые в работе был применен метод горизонтальной диффузионной ячейки для исследования комплексообразования полимеров с иодом. Изучение связывающей способности ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ в горизонтальной диффузионной ячейке показало, что поли(2-оксазолины) проявляют большую способность к связыванию иода, при этом способность к связыванию зависит от структуры поли(2-оксазолинов).

2. Впервые были созданы гидрогелевые полимерные композиции на основе комплексов ПЭОЗ с иодом и исследованы антимикробные свойства *in vitro*, адгезивные, местно-раздражающих свойства влагалищной среды *in vivo*. Установлено, что содержание ПЭОЗ в гидрогелевой композиции улучшает реологические характеристики и способствует пролонгированному выделению иода. Оптимальной концентрацией карбопола в композициях является 1,25 %. Иодофору на основе ПЭОЗ обладают большей противовирусной и фунгицидной активностью по сравнению с иодом. При этом гидрогелевые композиции не оказывают раздражающего действия на влагалищную среду самок экспериментальных кроликов и удерживаются во влагалище в течение 48 часов.

3. Впервые разработана принципиальная технологическая схема получения гидрогелевых композиций на основе карбопола и комплекса

поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом, разработан лабораторный регламент получения гидрогелевых композиций, рассчитаны материальный баланс производства для 1000 штук продукции в год, производительность основного оборудования и основные экономические показатели производства. Установлено, что стоимость производимой продукции, срок окупаемости и рентабельность составляют 12 369,25 тенге, 2,9 лет и 23,9%, соответственно.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Установленные основные закономерности комплексообразования поли(2-оксазолинов) с иодом могут быть использованы для разработки новых иодсодержащих полимерных композиций на основе полиоксазолинов с антимикробными свойствами. Полученные иодсодержащие гидрогелевые полимерные композиции на основе ПЭОЗ могут быть рекомендованы для использования в качестве антимикробных мукоадгезивных препаратов широкого спектра применения (локальные, буккальные, вагинальные и др.).

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам (проекты)

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.

Публикации

В результате проведенных исследований в рамках диссертационной работы было опубликовано в соавторстве 6 научных работ, в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале «European Polymer Journal» (Q1, перцентиль 90 %), 1 обзорная статья в журнале «Review Journal of Chemistry» (новое наименование Reviews and Advances in Chemistry, издательство Pleiades Publishing, Ltd., распространяется Springer Nature), 1 статья в журнале «Химический Журнал Казахстана», входящих в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, а также материалы и тезисы 3 докладов на международных научных конференциях.

Описание вклада докторанта в подготовку каждой публикации

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления статьи «Polymeric iodophors with poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(N-vinylpyrrolidone): optical, hydrodynamic, thermodynamic, and antimicrobial properties» в журнале «European Polymer Journal» (2022, V. 165, №15, P. 111005 - 111015, Q1).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации полученных результатов для оформления статьи «Получение и изучение физико-химических свойств гидрогелевых мазей на основе комплекса поли(2-этил-2-

оксазолина) с иодом и карбополом» в журнале «Химический журнал Казахстана» (2022, 4(80), с. 26–36).

Докторант принимал непосредственное участие в сборе литературы и обработке данных и оформлении обзорной статьи «Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications» в журнале «Review Journal of Chemistry» (2020, V. 10, №1, P. 40–57) (новое наименование Reviews and Advances in Chemistry, издательство Pleiades Publishing, Ltd., распространяется Springer Nature).

Докторант принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов для оформления материалов и тезисов 3 докладов на международных научных конференциях.