

Отзыв

научного руководителя на диссертационную работу Казыбаевой Диары Сериковны на тему: «Создание новых биodeградируемых материалов для доставки лекарственных веществ», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 - Химическая технология органических веществ

Как известно, ключевая проблема фармакологии и медицины связана в первую очередь с проблемой контролируемой доставки лекарственных веществ (ЛВ) в орган-мишень или даже в клетку-мишень. Ежедневно производятся сотни тысяч лекарств и еще столько же находятся на стадиях разработки. Существуют заболевания, лечение которых требует постоянного поступления необходимых компонентов. Зачастую вещества, поступающие в организм в виде таблеток, капсул и в виде других форм, не успевают усваиваться организмом и бесполезно выводятся. Применение полимерных лекарственных форм, способных деградировать в организме, высвобождая лекарственные вещества, способствует их пролонгированному действию на организм и нацеливанию на конкретные участки организма, что способствует эффективному использованию лекарственного вещества. Еще одним современным способом повышения эффективности полимерных лекарственных форм является придание им мукоадгезивных свойств. Благодаря этому можно достичь увеличения времени контакта лекарственных веществ со слизистой поверхностью человеческого организма и повысить их биодоступность. Мукоадгезивностью обладают полимеры, содержащие в своем составе функциональные заряженные или неионогенные группы, способные образовывать водородные, электростатические, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные и ковалентные взаимодействия с поверхностью слизистой. В этой связи создание мукоадгезивных и биodeградируемых лекарственных форм различного типа рассматривается в настоящее время ведущими специалистами и учеными в качестве одного из наиболее перспективных и доступных путей решения проблемы эффективности лекарственных форм. Вышеописанное обуславливает высокую научную и практическую значимость диссертационной работы Казыбаевой Д.С.

В работе Казыбаевой Д.С. для получения биodeградируемых мукоадгезивных полимерных лекарственных форм в виде гелей использовался механизм тиол-ен «клик» полимеризации пентаэритритол тетраакрилата (ПЭТА), триметилпропантриакрилата (ТМПА), пентаэритритол тетраакис(3-меркаптопропионата) (ПЭМП) и поли(этиленгликоль) диакрилата (ПЭГДА). В тиол-клик полимеризации один из реагентов содержит в своей структуре тиольные группы, а другой – кратные связи. Применение данного способа позволяет достаточно быстро и просто получать новые композиционные материалы с улучшенными свойствами. Благодаря присутствию функциональных групп в гелях на основе ПЭТА-ПЭМП и ПЭГДА-ПЭМП можно получать материалы, способные разлагаться в различных биологических

и физиологических средах, а также с улучшенными мукоадгезивными свойствами. Данные свойства в дальнейшем могут быть использованы в системах направленной доставки различных веществ, что имеет широкое распространение в медицине.

Основными результатами диссертационной работы Казыбаевой Д.С. являются:

- получение и характеристика различными физико-химическими методами новых гелей на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП тиол-ен «клик» полимеризацией. Установлено, что процесс образования гелей зависит от состава исходной мономерной смеси (ИМС), стехиометрический состав ИМС по тиольным и акрилатным функциональным группам увеличивает выход гелевой 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 C=C связей, S-S и S-H групп. ТГА анализ показал хорошую термическую стабильность полученных гелей, при этом начало разложения наблюдается только при температуре выше 345–360 °С. Исследование морфологии методами сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии образцов на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП показал уменьшение пористости полученных полимерных сеток при переходе к образцам со стехиометрическим составом ИМС по функциональным группам. Наилучшие механические свойства также продемонстрировали образцы со стехиометрическим составом ИМС.

- изучение биodeградационных свойств новых 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 во времени 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.

- изучение мукоадгезивных свойств новых полимерных материалов на основе ПЭГДА-ПЭМП. Показано, что, преобладание тиольного компонента ПЭМП улучшает мукоадгезивные свойства за счет образования дисульфидных связей между SH группами цистеина слизистых тканей и сульфидными группами геля ПЭГДА-ПЭМП.

- получение новых гидрогелевых лекарственных форм 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. 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. Исследование антимикробных свойств полученных ЛФ в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* показало, что ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом обладают хорошими антимикробными свойствами, зависящими от степени загрузки лекарства в ЛФ. Противогрибковая активность ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом проявляется меньше по сравнению с антимикробными свойствами ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом и не зависит от состава гелей.

За время выполнения диссертационной работы Казыбаева Д.С. прошла хорошую фундаментальную научную подготовку и освоила различные современные экспериментальные методы исследования: ИК-, Раман, УФ-спектроскопия, термогравиметрический анализ, сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, гравиметрия, механический анализ, элементный анализ, исследования биodeградационных и мукоадгезивных свойств полимерных материалов.

При подготовке диссертационной работы и научных публикаций Казыбаева Д.С. научилась формулировать и решать современные научные проблемы, организовывать и вести научно-исследовательскую деятельность по направлению исследований. Овладела современными методами получения и анализа научной информации и статистической обработкой экспериментальных данных. Казыбаева Д.С. способна получать новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты для решения конкретных научных задач и достижения поставленных целей. Она обладает высоким уровнем знания английского языка IELTS 7,0.

Зарубежная научная стажировка Казыбаевой Д.С. проходила в фармацевтической школе университета Рединга (Великобритания), где она приобрела большой опыт в создании и характеристике биodeградируемых полимерных лекарственных форм.

Работа Казыбаевой Д.С. выполнялась в рамках реализации проектов грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан AP08052780 «Разработка технологии получения новых вагинальных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров» 2020-2022 гг, программно-целевого финансирования научных исследований BR05236419 «Создание функционализированных органических веществ и материалов с широким спектром возможного высокоэффективного практического применения» 2018-2020 гг.

Казыбаева Д.С. является соавтором 4 монографий, опубликованных в журналах Q1-Q3, h-index 3. Основные результаты диссертации опубликованы в 9 научных работах, в том числе 1 статья в международном журнале *Polymers of Advanced Technology* (Q2, перцентиль 75%), 1 статья в журнале *Polymer Science, Part B* (Q3, перцентиль 37%), 1 полезная модель РК, 1 статья в журнале Комплексное использование минерального сырья, входящего в перечень

журналов, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, а также материалы и тезисы 5 докладов на международных научных конференциях и симпозиумах.

Объем проделанной работы, актуальность, новизна, практическая значимость и степень достоверности полученных результатов позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Создание новых биodeградируемых материалов для доставки лекарственных веществ», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 - Химическая технология органических веществ полностью соответствует требованиям Комитета по контролю и аттестации в сфере образования и науки МОН РК, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) и может быть рекомендована к защите, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии по специальности 6D072100 - Химическая технология органических веществ

Научный руководитель:
к.х.н., и.о. профессора

Ирмухаметова Г.С.

