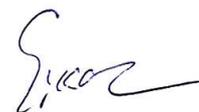


*На правах рукописи*



**Критский Илья Леонидович**

**МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ КАРКАСЫ НА ОСНОВЕ  
γ-ЦИКЛОДЕКСТРИНА КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ  
ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.04 – физическая химия

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Иваново – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН)

**Научный руководитель:** доктор химических наук, доцент  
**Терехова Ирина Владимировна**

**Официальные оппоненты: Федоров Юрий Викторович**  
доктор химических наук  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова  
Российской академии наук  
лаборатория фотоактивных супрамолекулярных систем, ведущий научный сотрудник

**Пырзу Дмитрий Федорович**  
кандидат химических наук, доцент  
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» Институт математики, информационных технологий и естественных наук, кафедра фундаментальной и прикладной химии, доцент кафедры

**Ведущая организация:**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова".

Защита состоится «03» декабря 2020 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 002.106.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИХР РАН по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

 Антина Е.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы и степень ее разработанности.** Фармакология ставит перед научным сообществом задачи не только по скринингу и синтезу новых лекарственных соединений, но и по поиску путей модификации имеющихся на фармацевтическом рынке и использующихся на практике лекарств, что дешевле, безопаснее и быстрее. Согласно данным статистики, значительная часть лекарственных соединений (ЛС) имеет плохую растворимость в водных средах и/или низкую трансмембранную проницаемость, что, в итоге, приводит к снижению биодоступности препарата. В связи с этим, для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется повышение дозировок, что в свою очередь влечет увеличение токсичности ЛС и проявление нежелательных побочных эффектов. В решении этих проблемы важную роль играют системы доставки лекарств, с помощью которых можно не только улучшить свойства ЛС, но и реализовать его направленное воздействие на целевую область.

Из множества носителей лекарственных соединений циклодекстрины (cyclodextrins, CD) привлекают внимание исследователей уже несколько десятилетий, и интерес к ним не угасает. Благодаря своему природному происхождению и уникальному строению циклодекстрины широко применяются в фармацевтике в качестве микроконтейнеров, с помощью которых можно не только хранить и транспортировать ЛС, но и модифицировать их фармакологически значимые свойства. К настоящему времени в химии циклодекстринов сформировалось два основных направления. Первое, исторически более раннее заключается в химической модификации структуры природных циклодекстринов с целью управления растворимостью этих соединений и их способностью к формированию клатратов. Второе направление связано с созданием сложных супрамолекулярных систем с участием циклодекстринов в качестве составных элементов. К таким системам можно отнести металлоорганические каркасы (Metal Organic Frameworks, MOFs) – кристаллические пористые структуры, состоящие из ионов металлов, связанных с циклодекстринами. Циклодекстринсодержащие металлоорганические каркасы (CD-MOF) обладают кристаллической структурой и системой пор разного диаметра, благодаря которой они могут адсорбировать низкомолекулярные вещества, выступая не только в качестве носителя, но и эффективного солубилизатора, ввиду того, что при растворении CD-MOF распадается на исходные циклодекстрины, способные формировать комплексы включения, повышая тем самым растворимость липофильных соединений.

В качестве исследуемых ЛС были выбраны противоревматические препараты синергичного действия – метотрексат, лефлуномид и его фармакологически активный метаболит терифлуномид, использующиеся также в химиотерапии онкологических заболеваний. Эти ЛС проявляют тяжелые побочные эффекты и токсичны даже в терапевтических дозах. Рассматриваемые ЛС являются плохо растворимыми в водных средах. Таким образом, разработка и понимание принципов функционирования эффективных систем доставки метотрексата и лефлуномида/терифлуномида является актуальной задачей, на решение которой направлена данная работа.

Работы по синтезу и изучению свойств циклодекстринсодержащих металлоорганических каркасов немногочисленны, поскольку это направление стало развиваться с 2010 года – с момента открытия данных структур. В литературе имеется незначительное число публикаций, описывающих применение CD-MOF для модификации биофармацевтических свойств ЛС, и в каждой из работ отмечается перспективность практического применения CD-MOF. В данном исследовании впервые предложено использование металлоорганических каркасов на основе  $\gamma$ -циклодекстрина ( $\gamma$ CD) и ионов калия для иммобилизации и транспорта лефлуномида/терифлуномида и метотрексата.

**Цель исследования** состояла в изучении возможности модификации фармакологически значимых свойств лефлуномида/терифлуномида и метотрексата за счет инкапсуляции в структуру металлоорганического каркаса на основе  $\gamma$ -циклодекстрина и катионов калия.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- получение и характеристика металлоорганического каркаса на основе  $\gamma$ -циклодекстрина и катионов калия ( $\gamma$ CD-MOF), изучение влияния условий синтеза (природа антирастворителя, соотношение компонентов, температура, pH) на кристалличность и сорбционные свойства  $\gamma$ CD-MOF;
- иммобилизация лефлуномида и метотрексата в  $\gamma$ CD-MOF методами сорбции из раствора и соосаждения, установление закономерностей этих процессов;
- характеристика полученных композитов  $\gamma$ CD-MOF/ЛС с привлечением методов физико-химического анализа, выявление взаимодействий ЛС с  $\gamma$ CD-MOF в твердом состоянии и в растворе;
- *in vitro* определение физико-химических свойств ЛС, находящихся в чистом виде и в составе металлоорганического каркаса, анализ влияния инкапсулирования в  $\gamma$ CD-MOF и свойств биорелевантных сред на высвобождение, растворимость и мембранную проницаемость ЛС;

- проведение *in vivo* исследования полученных композитов  $\gamma$ CD-MOF/ЛС, оценка влияния  $\gamma$ CD-MOF на фармакокинетические параметры ЛС;
- установление принципов функционирования  $\gamma$ CD-MOF в качестве систем доставки лефлуномида/терифлуномида и метотрексата.

**Научная новизна работы.** Пористый металлоорганический каркас на основе  $\gamma$ -циклодекстрина и катионов калия впервые был предложен в качестве транспортной системы для метотрексата и лефлуномида/терифлуномида. Показано, что рассматриваемые ЛС могут быть иммобилизованы в  $\gamma$ CD-MOF в количестве 5-14 мас.% методами сорбции из спиртового раствора и соосаждения из водного раствора. Установлено, что при загрузке в  $\gamma$ CD-MOF лефлуномид трансформируется в свой фармакологически активный метаболит – терифлуномид.

Впервые проведен сравнительный анализ фармакологически значимых физико-химических свойств рассматриваемых ЛС, находящихся в чистом виде и в составе  $\gamma$ CD-MOF. Показано влияние  $\gamma$ CD-MOF на растворимость, скорость высвобождения и проницаемость ЛС через фосфолипидный барьер PermeaPad™.

Показано влияние комплексообразования с циклодекстрином на изменение фармакологически значимых свойств ЛС. Впервые проведено термодинамическое и структурное изучение комплексообразования лефлуномида, терифлуномида и метотрексата с циклодекстринами в водном растворе, в ходе которого выявлено влияние строения и ионизационного состояния реагентов на устойчивость образующихся комплексов включения.

Впервые исследовано поведение ЛС, находящихся в чистом виде и в составе композитов  $\gamma$ CD-MOF/ЛС, в биорелевантных средах FaSSGF (Fasted State Simulated Gastric Fluid, pH 1.6) и FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid, pH 6.8), имитирующих по своему составу и физико-химическим свойствам биологические жидкости ЖКТ. В сравнении со стандартными фармакопейными буферами, в FaSSGF и FaSSIF наблюдается незначительное понижение растворимости и коэффициентов проницаемости ЛС, что может быть связано с изменением коэффициентов диффузии ЛС из-за повышения вязкости биорелевантных сред и возможного включения молекул лекарств в мицеллы, образуемые желчными кислотами и лецитином.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Металлоорганические каркасные структуры на основе  $\gamma$ -циклодекстрина могут быть предложены в качестве альтернативных носителей для инкапсуляции, хранения и транспортировки противоревматических лекарственных соединений. Обнару-

жено, что при загрузке в  $\gamma$ CD-MOF лефлуномид трансформируется в терифлуномид, оказывающий непосредственное терапевтическое действие. Таким образом, с помощью металлоорганического каркаса лефлуномид доставляется в организм человека в уже активированной форме, готовой вступать в биохимические реакции.

Изучены процессы адсорбции метотрексата на  $\gamma$ CD-MOF. Установлено, что по сравнению с терифлуномидом, включение метотрексата как более объемного и полярного соединения в поры  $\gamma$ CD-MOF является менее предпочтительным. Сорбция метотрексата на  $\gamma$ CD-MOF протекает в смешанно-диффузионном режиме и хорошо описывается уравнениями Фрейндлиха и псевдovторого порядка. Доказано, что структура металлоорганического каркаса сохраняется при включении лекарств, и взаимодействия ЛС с  $\gamma$ CD-MOF в твердом состоянии являются преимущественно вандерваальсовыми.

Предложен механизм функционирования  $\gamma$ CD-MOF в качестве систем доставки рассматриваемых противоревматических соединений. Установлено, что изменение фармакологически значимых свойств ЛС происходит за счет комплексообразования с  $\gamma$ -циклодекстрином, которое протекает в растворе при разрушении  $\gamma$ CD-MOF. Выявлены закономерности комплексообразования циклодекстринов с лефлуномидом, терифлуномидом и метотрексатом в водном растворе.

Иммобилизация метотрексата и терифлуномида в  $\gamma$ CD-MOF приводит к более эффективному высвобождению лекарственных соединений, что приводит к улучшению фармакокинетических параметров и повышению биодоступности.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Синтез металлоорганического каркаса на основе  $\gamma$ -циклодекстрина был осуществлен по методике, описанной в литературе [1]. Иммобилизация метотрексата и лефлуномида/терифлуномида в  $\gamma$ CD-MOF осуществлялась методами сорбции из спиртового раствора и соосаждения.  $\gamma$ CD-MOF и его композиты с терифлуномидом и метотрексатом были охарактеризованы с привлечением методов рентгенофазового анализа, низкотемпературной сорбции/десорбции азота, ИК-спектроскопии, твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР, сканирующей электронной микроскопии и термического анализа. Растворимость ЛС была определена методом изотермического насыщения, кинетические профили высвобождения ЛС были получены с использованием тестера растворения, коэффициенты проницаемости ЛС через фосфолипидный барьер PermeaPad<sup>TM</sup> были определены на диффузионной ячейке Франца. Для более точного предсказания поведения  $\gamma$ CD-MOF/ЛС при пероральном введении в живой организм исследованы

свойства этих композитов в биорелевантных средах FaSSGF и FaSSIF, моделирующих биологические жидкости ЖКТ. Комплексообразование ЛС с  $\gamma$ -циклодекстрином в растворе изучено с привлечением  $^1\text{H}$  ЯМР. Проведены биологические испытания ЛС и  $\gamma\text{CD-MOF/ЛС}$  на лабораторных крысах с целью определения влияния  $\gamma\text{CD-MOF}$  на фармакокинетические параметры ЛС.

**Положения, выносимые на защиту.**

- Условия синтеза и свойства  $\gamma\text{CD-MOF}$ .
- Закономерности включения метотрексата и лефлуномида/терифлуномида в  $\gamma\text{CD-MOF}$ .
- Результаты изучения взаимодействий ЛС с  $\gamma\text{CD-MOF}$  в твердой фазе и в растворе.
- Закономерности влияния  $\gamma\text{CD-MOF}$  на физико-химические и биофармацевтические свойства ЛС.

**Достоверность полученных результатов** и выводов обусловлена использованием комплекса независимых и дополняющих друг друга современных методов физико-химического анализа, воспроизводимостью полученных результатов и их согласованностью с известными литературными данными.

**Связь темы диссертации с плановыми исследованиями.** Работа выполнена в лаборатории 4-1 «Физическая химия лекарственных соединений» Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 гг. по теме «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний» (тема 0092-2014-0005, номер госрегистрации 0120.1260485), при поддержке гранта РФФИ №18-29-04023 «Научные основы получения и функционирования металл-органических полимеров на основе циклодекстринов для доставки и пролонгирования действия противоревматических лекарственных соединений».

**Апробация работы.** Результаты работы обсуждались на XV Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2018 г.); Кластере конференций-2018: XIII Международной научной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах», X Международной научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения», Международном симпозиуме «Умные материалы» (Суздаль, 2018 г.); 6th International Conference «New Functional Materials and High Technology» (Тиват, Черногория, 2018 г.); 2nd Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference (Будапешт, Венгрия,

2019 г.); IX Конференции молодых ученых по общей и неорганической химии (Москва, 2019 г.); V Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Судак, Крым, 2019 г.), VII Всероссийской научной конференции (с международным участием) и IV Всероссийской школе молодых ученых «Физикохимия полимеров и процессов их переработки» (Иваново, 2019 г.); XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019 г.).

**Личный вклад автора** заключается в подготовке и проведении большинства экспериментов, обработке данных, их интерпретации в соответствии с современными научными подходами, поиске закономерностей и обсуждении результатов совместно с соавторами, представлении результатов исследований на конференциях различного уровня.

**Публикации.** Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а также в 8 тезисах докладов в сборниках трудов конференций различного уровня.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения результатов (глава 3), заключения, списка литературы (230 наименований) и содержит 86 рисунков и 15 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы его цель и задачи, отражены новизна, научная и практическая значимость.

Первая глава **Литературный обзор** включает три раздела, в которых приведено описание физико-химических и биофармацевтических свойств метотрексата, лефлуномида и терифлуномида (рис. 1) – лекарственных соединений, используемых в терапии аутоиммунных заболеваний, имеющих

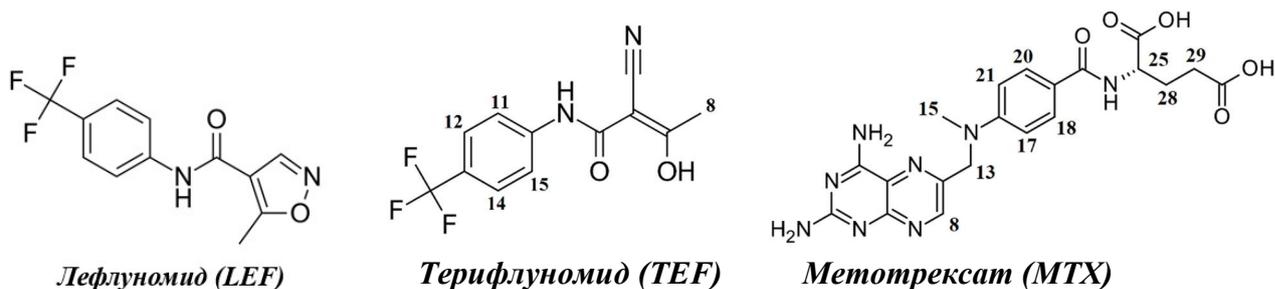


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых ЛС.

низкую растворимость и тяжелые побочные эффекты; рассмотрены способы повышения растворимости и биодоступности этих ЛС с использованием различных солюбилизаторов и систем доставки лекарств; представлен анализ литературных данных по синтезу, строению и основным направлениям использования металлоорганических каркасов на основе циклодекстринов. Узкое распределение пор по размерам, стабильность, биосовместимость и способность инкапсулировать низкомолекулярные вещества делают CD-MOF перспективными объектами с точки зрения разработки систем доставки и стабилизации лекарств.

Глава **Экспериментальная часть** содержит разделы, посвященные описанию используемых материалов, методик синтеза металлоорганического каркаса на основе  $\gamma$ -циклодекстрина и его композитов с ЛС, а также методов характеристики  $\gamma$ CD-MOF и  $\gamma$ CD-MOF/ЛС, *in vitro* и *in vivo* экспериментов по определению фармакологически значимых свойств ЛС в чистом виде и в составе металлоорганического каркаса, методов изучения комплексообразования ЛС с циклодекстринами.

Глава **Обсуждение результатов** состоит из трех разделов, в которых описаны  $\gamma$ CD-MOF и композиты  $\gamma$ CD-MOF с рассматриваемыми ЛС.

### **Металлоорганические каркасные структуры на основе $\gamma$ -циклодекстрина и катионов калия**

Металлоорганические каркасы представляют собой новый перспективный класс полимерных материалов, состоящих из ионов металлов или их малых кластеров, связанных органическими лигандами. В качестве органического лиганда в данной работе использовался  $\gamma$ -циклодекстрин.

$\gamma$ CD-MOF был получен методом диффузии паров антирастворителя (метанола) в водный раствор  $\gamma$ CD и KOH (в мольном соотношении 1:8) при комнатной температуре. Гидроксид калия, служащий источником катионов (координационных центров), создает щелочную среду в маточном растворе, что вызывает депротонирование циклодекстрина и инициирует реакцию сборки металлоорганического каркаса (рис. 2). Полученные в результате мелкие кубические бесцветные кристаллы  $\gamma$ CD-MOF отделялись от маточного раствора, промывались и сушились под вакуумом при 60 °С для удаления из пор остаточного растворителя.

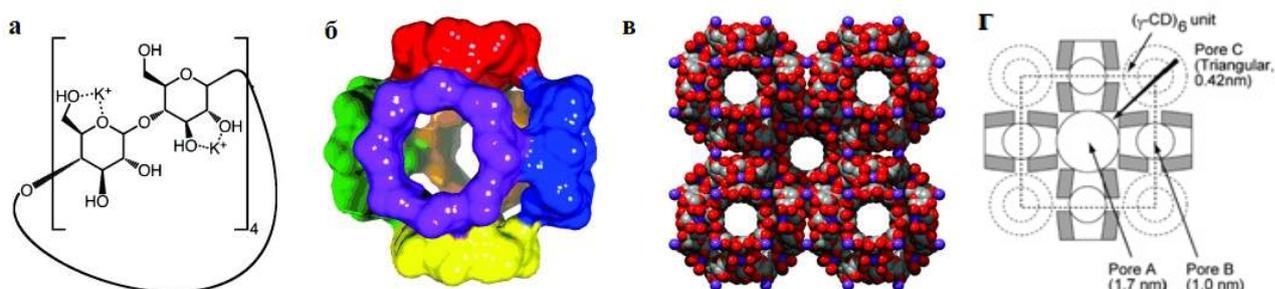


Рис. 2. Фрагмент  $\gamma$ CD, координированного с ионами  $K^+$  (а); структура элементарной ячейки  $\gamma$ CD-MOF (б); пространственная упаковка элементарных ячеек (в); различные виды пор в структуре  $\gamma$ CD-MOF (г) [1].

По данным РФА (рис. 3), на дифрактограмме проявляются высокоинтенсивные малоугловые рефлексы при 4.1, 5.8 и 7.1 °, а также группа рефлексов при 16.4, 16.8, 17.4 и 17.8 °, которые хорошо согласуются с имеющимися литературными данными [1], что свидетельствует о фазовой чистоте синтезированного  $\gamma$ CD-MOF.

$\gamma$ CD-MOF стабилен, при хранении в герметичных условиях его кристаллическая структура остается неизменной в течение как минимум 12 месяцев.  $\gamma$ CD-MOF обладает развитой системой микропор, что подтверждено методом низкотемпературной сорбции/десорбции азота (рис. 4). Удельная площадь поверхности  $\gamma$ CD-MOF, рассчитанная по методу БЭТ, составляет  $760 \pm 50$  м<sup>2</sup>/г.

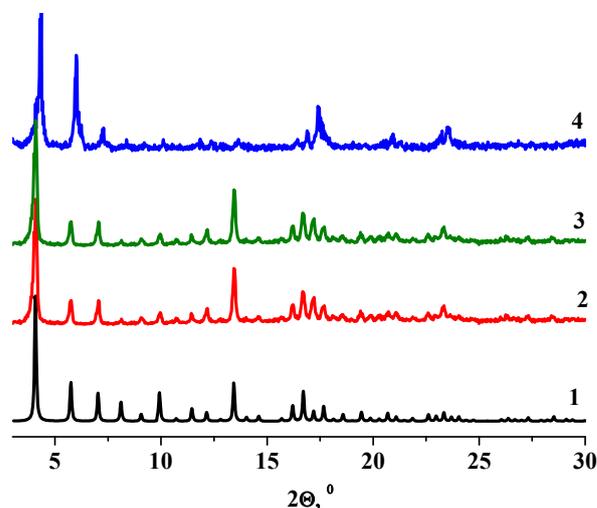


Рис. 3. Дифрактограммы  $\gamma$ CD-MOF (1 – рассчитанная; 2 – свежеприготовленный  $\gamma$ CD-MOF; 3 – при хранении в течение 4 мес.; 4 – при хранении в течение 1 года).

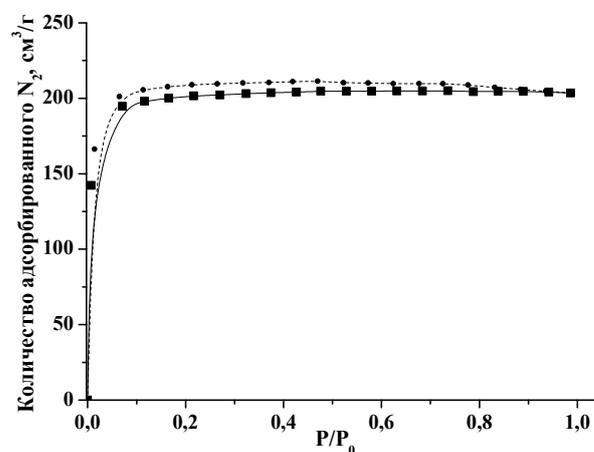


Рис. 4. Изотермы сорбции/десорбции азота на поверхности  $\gamma$ CD-MOF.

В работе исследовано влияние условий синтеза на структуру и пористость  $\gamma$ CD-MOF. Обнаружено, что увеличение или уменьшение доли КОН в реакционной смеси относительно исходного соотношения 1:8 приводит к по-

нижению удельной поверхности  $\gamma$ CD-MOF, кроме того, при снижении содержания КОН наблюдается уменьшение удельной поверхности и индекса кристалличности каркаса. Попытки получить  $\gamma$ CD-MOF в более мягких условиях из хлоридов калия и натрия не привели к успеху, так как для самосборки каркаса, по-видимому, требуется предварительная активация  $\gamma$ CD путем ионизации гидроксильных групп, что достигается в щелочной среде, создаваемой гидроксидом калия. Повышение (40 °С) и понижение (4 °С) температуры не влияет на качество образующегося  $\gamma$ CD-MOF, но приводит к изменению скорости диффузии антирастворителя и времени синтеза. В зависимости от используемого антирастворителя  $\gamma$ CD-MOF имел разную удельную поверхность и индекс кристалличности (ацетонитрил – 708 м<sup>2</sup>/г и 90%, ацетон – 670 м<sup>2</sup>/г и 95%, этанол – 544 м<sup>2</sup>/г и 51%, соответственно). Таким образом, варьирование условий синтеза не приводило к значительному улучшению свойств  $\gamma$ CD-MOF.

### Композиты $\gamma$ CD-MOF с лефлуномидом и терифлуномидом

Металлоорганические каркасы на основе циклодекстринов правомерно могут рассматриваться как альтернативные системы доставки активных фармацевтических ингредиентов. Имобилизация ЛС в  $\gamma$ CD-MOF осуществлялась двумя способами. Метод (1) состоит в адсорбции нерастворимой твердой фазой  $\gamma$ CD-MOF лекарства из спиртового раствора. Метод соосаждения (2) аналогичен синтезу  $\gamma$ CD-MOF, но при этом адсорбируемое ЛС изначально было добавлено в маточный водный раствор. Композиты, полученные методами (1) и (2) обозначены как  $\gamma$ CD-MOF/ЛС-1 и  $\gamma$ CD-MOF/ЛС-2, соответственно.

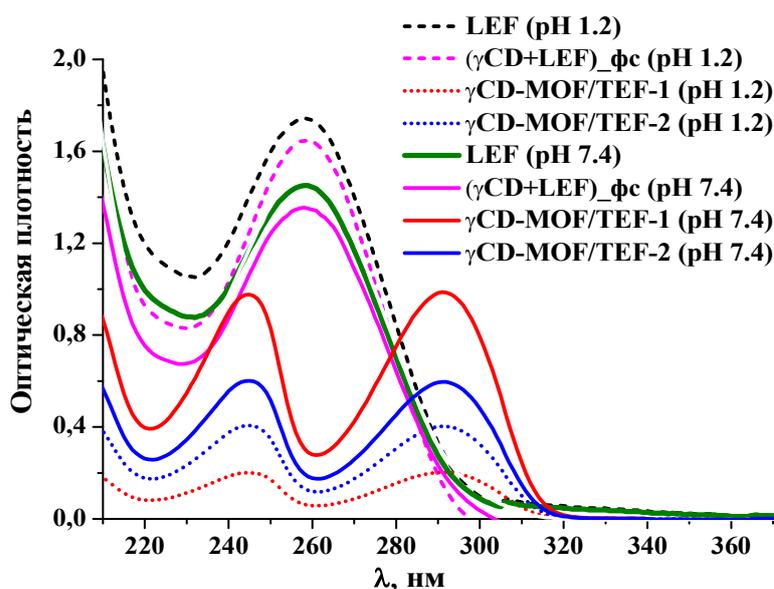


Рис. 5. ЭСП растворов LEF, TEF, композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF и физической смеси ( $\gamma$ CD+LEF).

При получении композитов  $\gamma$ CD-MOF с лефлуномидом обнаружен интересный феномен, заключающийся в переходе LEF в его метаболит – терифлуномид, что было подтверждено спектральными методами. В частности, на электронных спектрах поглощения всех композитов (рис. 5) отчетливо проявлялись характерные для TEF максимумы при

245 нм и 291 нм. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах композитов (рис. 6) отсутствовал сигнал при 8.70 м.д., характерный для протона изоксазольного кольца LEF [2]. В ИК-спектрах композитов (рис. 7) присутствовала полоса при  $2220\text{ см}^{-1}$ , характерная для колебаний  $-\text{C}\equiv\text{N}$  группы TEF. Таким образом, все полученные композиты, изначально загружаемые LEF, содержали TEF. Переход LEF  $\rightarrow$  TEF происходит *in vivo* под действием ферментов [3]. Трансформация LEF в TEF в присутствии  $\gamma\text{CD-MOF}$  осуществляется под действием гидроксильных групп, содержащихся в каркасе, и имеет важное практическое значение, т.к. высвобождающееся из композита ЛС уже находится в биологически активной форме и готово вступать в биохимические реакции без предварительной активации.

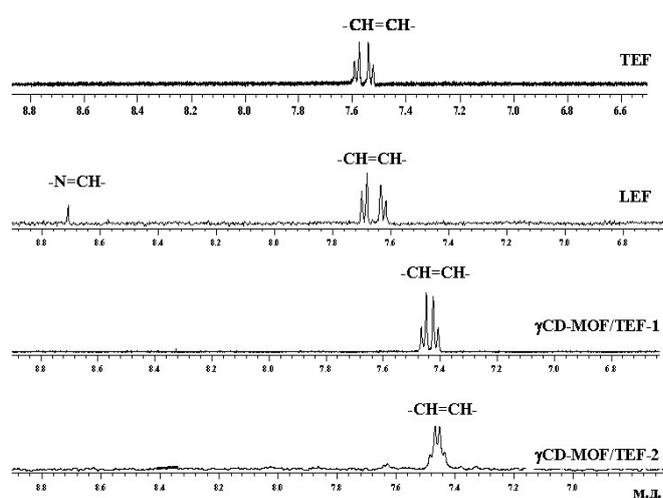


Рис. 6. Фрагменты  $^1\text{H}$  ЯМР спектров LEF, TEF и композитов  $\gamma\text{CD-MOF/TEF}$ .

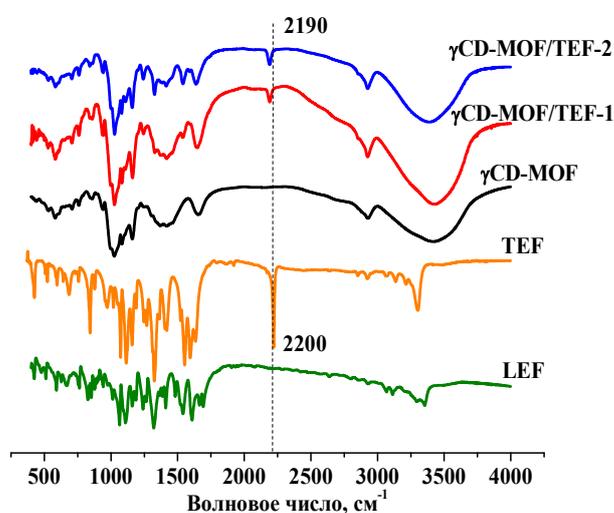


Рис. 7. ИК-спектры LEF, TEF,  $\gamma\text{CD-MOF}$  и композитов  $\gamma\text{CD-MOF/TEF}$ .

Метод загрузки влияет на ее эффективность, содержание ЛС в композитах  $\gamma\text{CD-MOF/TEF-1}$  и  $\gamma\text{CD-MOF/TEF-2}$  составляет 14 мас.% и 8 мас.%, соответственно. Включение TEF в  $\gamma\text{CD-MOF}$  приводит к заметному уменьшению удельной площади поверхности каркаса, о чем свидетельствуют данные, полученные методом низкотемпературной сорбции/десорбции азота (рис. 8). Определенная методом БЭТ удельная поверхность  $\gamma\text{CD-MOF/TEF-1}$  и  $\gamma\text{CD-MOF/TEF-2}$  равна  $46\text{ м}^2/\text{г}$  и  $220\text{ м}^2/\text{г}$ , соответственно, что значительно ниже по сравнению с исходным  $\gamma\text{CD-MOF}$ . Согласно данным РФА (рис. 9), положение, форма и интенсивность рефлексов  $\gamma\text{CD-MOF}$  не меняются при включении TEF, и это указывает на то, что металлоорганический каркас не разрушается при загрузке ЛС. Индекс кристалличности  $\gamma\text{CD-MOF/TEF-1}$  ниже в сравнении с исходным  $\gamma\text{CD-MOF}$  и композитом  $\gamma\text{CD-MOF/TEF-2}$ . Взаимодействия TEF с

$\gamma$ CD-MOF являются универсальными, однако не исключается образование водородной связи между циано-группой лекарства и гидроксильными группами циклодекстрина, на что указывает смещение полосы колебаний группы  $-C\equiv N$  в ИК-спектрах обоих композитов (рис. 7).

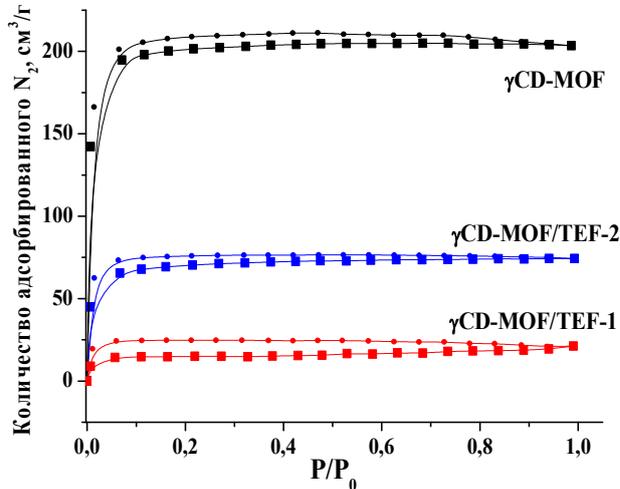


Рис. 8. Изотермы сорбции  $\gamma$ CD-MOF и композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF.

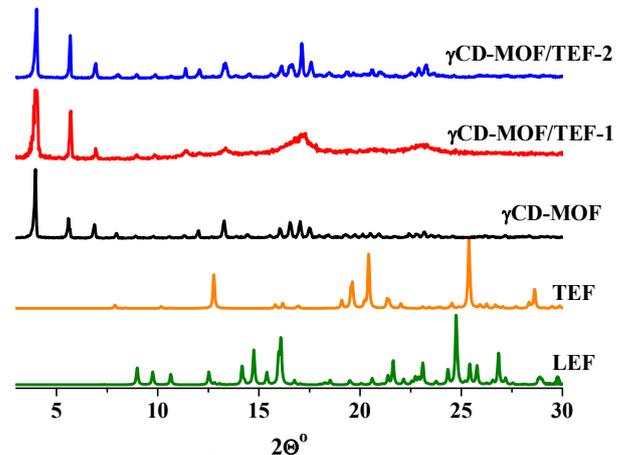


Рис. 9. Дифрактограммы LEF, TEF,  $\gamma$ CD-MOF и композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF.

Фармакологически значимые свойства композитов были исследованы в буферных растворах, которые по составу и pH приближены к биологическим

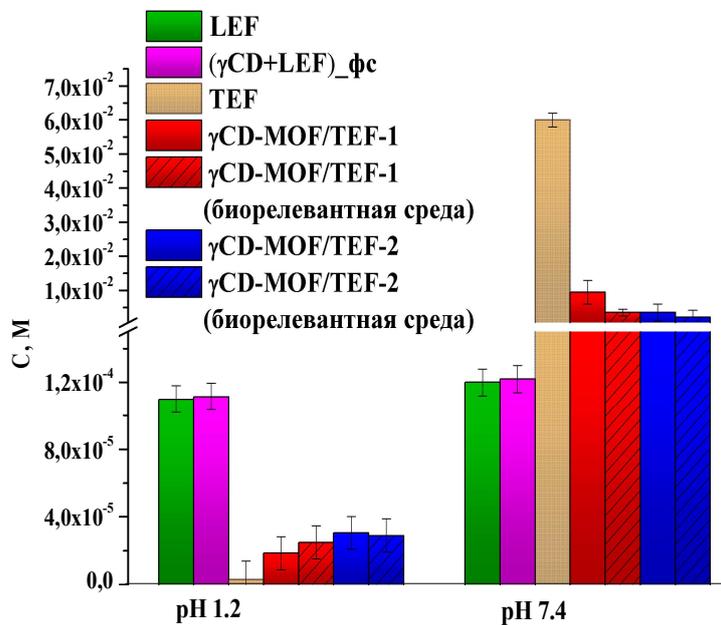


Рис. 10. Растворимость ЛС в различных буферных растворах при 25 °С (в случае физической смеси ( $\gamma$ CD+LEF) и композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF приведена максимальная наблюдаемая концентрация ЛС в насыщенном растворе с содержанием  $\gamma$ CD 0.005 моль/л).

жидкостям организма человека. Растворимость ЛС была определена методом изотермического насыщения при 25 °С. Сравнительный анализ данных, приведенных на рис. 10, показывает, что по сравнению с LEF, TEF имеет очень низкую растворимость в кислой среде. Напротив, растворимость TEF резко возрастает в фосфатном буфере, что обусловлено способностью этого ЛС к ионизации ( $pK_{a1}=5.2$ ,  $pK_{a2}=10.4$ ).

При попадании композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF в

буферный раствор происходит быстрое разрушение каркаса, при этом  $\gamma$ CD переходит в раствор и инициирует растворение высвободившегося ТЕФ за счет инклюзионного комплексообразования. В результате этого максимальная наблюдаемая концентрация ТЕФ повышается в солянокислом буфере (рН 1.2) и понижается в фосфатном буфере (рН 7.4) (рис. 10), что, по-видимому, обусловлено разным сродством  $\gamma$ CD к молекулярной и ионизированной формам ТЕФ, существующим при этих значениях рН, соответственно.

Комплексообразование ТЕФ циклодекстринами в фосфатном буфере (рН 7.4) было исследовано с привлечением  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. В ROESY  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах (рис. 11) наблюдались кросс-пики между внутренними протонами  $\gamma$ CD H(3) и H(5) и ароматическими протонами ТЕФ H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> и H<sub>15</sub> (рис. 1), указывающие на то, что ароматическое кольцо ТЕФ проникает в полость  $\gamma$ CD, а оставшаяся часть молекулы ЛС, имеющая несколько функциональных полярных групп (рис. 1), располагается снаружи и может взаимодействовать с ОН-группами циклодекстрина посредством Н-связей. Образование внешних водородных связей приводит к существенной стабилизации и структурированию образующихся 1:1

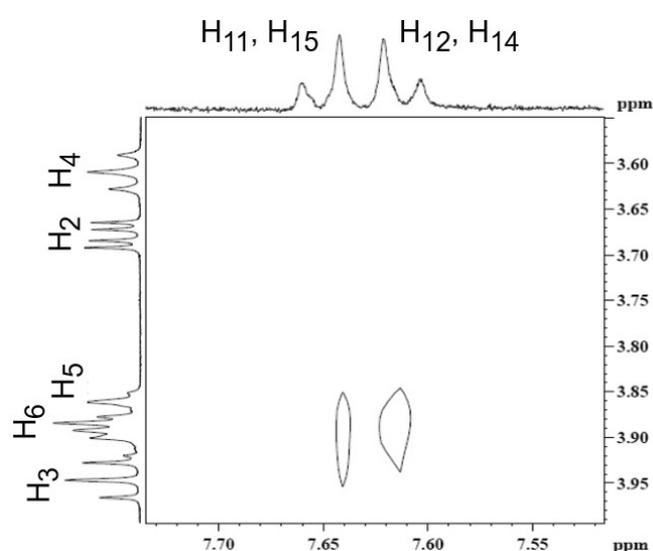


Рис. 11. Двумерные ROESY  $^1\text{H}$  ЯМР спектры для комплексообразования  $\gamma$ -циклодекстрина с терифлуномидом при 25 °С.

комплексов включения  $\gamma$ CD/ТЕФ, что отражается на высоких отрицательных значениях изменений энтальпии и энтропии комплексообразования (табл. 1). Достаточно высокая устойчивость комплексов  $\gamma$ CD/ТЕФ и известная склонность циклодекстринов к агрегации приводят к выпадению  $\gamma$ CD/ТЕФ в осадок (В-тип фазовых диаграмм растворимости по классификации Хигучи и Коннора [4]), что и определяет наблюдающееся понижение растворимости ТЕФ в присутствии  $\gamma$ CD в фосфатном буфере (рис. 10). Для сравнения, устойчивость комплексов  $\gamma$ CD с LEF очень низкая (табл. 1), поэтому при растворении физической смеси ( $\gamma$ CD+LEF) солюбилизующий эффект циклодекстрина проявляется слабо.

Таблица 1. Термодинамические параметры комплексообразования  $\gamma$ -циклодекстрина с лефлунонимом и терифлунонимом в водной среде при 25 °С

Комплекс	$\log K$	$\Delta_c G^0$ , кДж/моль	$\Delta_c H^0$ , кДж/моль	$T\Delta_c S^0$ , кДж/моль
$\gamma$ CD/TEF	$3.6 \pm 0.3$	$-20 \pm 2$	$-67 \pm 5$	$-47 \pm 9$
$\gamma$ CD/LEF	$1.6 \pm 0.2$	$-9.4 \pm 0.9$	$-5.2 \pm 0.8$	$4.2 \pm 0.8$

Определена максимальная наблюдаемая концентрация TEF, высвободившегося из композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF в биорелевантных средах FaSSGF (pH 1.6) и FaSSIF (pH 6.5), имитирующих желудочный и кишечный соки, соответственно [5]. Существенной разницы в поведении композитов в стандартных фармакопейных буферах и в биорелевантных средах не выявлено (рис.

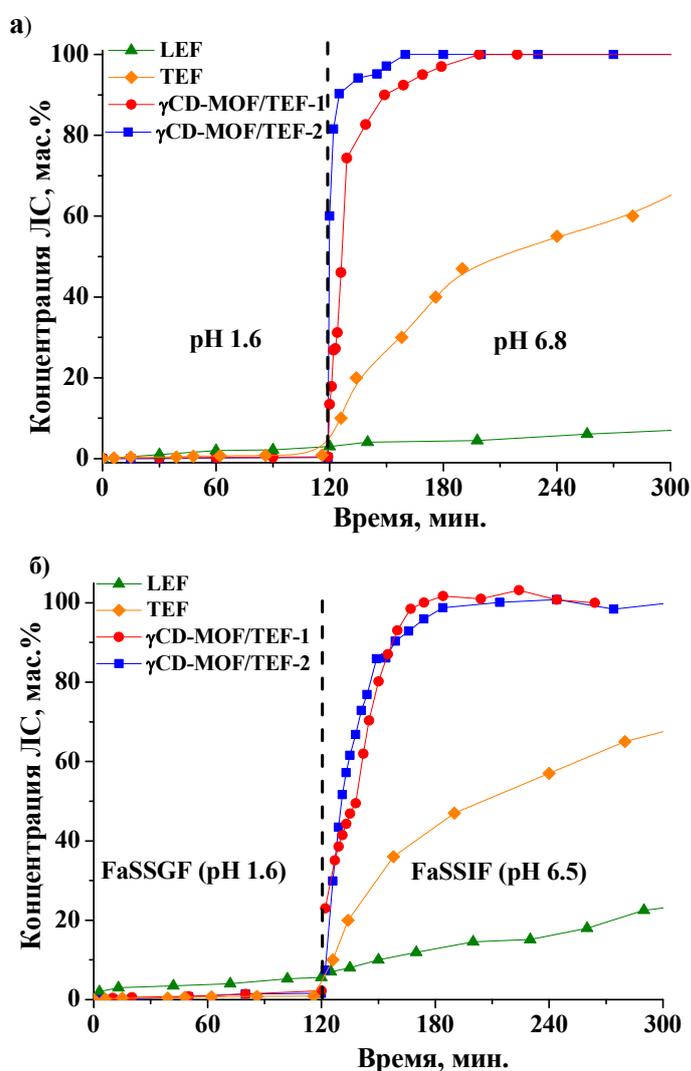


Рис. 12. Профили высвобождения TEF и LEF в стандартных фармакопейных (а) и биорелевантных (б) буферных растворах при 37 °С.

10). В случае FaSSGF, концентрации основных компонентов (таурохолат натрия и лецитина), образующих мицеллы, низкие, поэтому влияние мицеллярной солюбилизации не проявляется. Наоборот, в буфере FaSSIF образуются мицеллы на основе таурохолата и лецитина [5], однако их взаимодействия с TEF, ионизированным при  $\text{pH} > 5$ , по-видимому, являются слабыми. Таким образом, результаты *in vitro* экспериментов можно перенести на условия *in vivo*.

Кинетическое исследование процессов высвобождения, т.е. перехода ЛС из лекарственной формы в объем растворителя, проведено на тестере растворения LabIndia DS8000 методом вращающихся корзиночек при 37 °С. Обнаружено медленное высвобождение исходных LEF и TEF, а также композитов  $\gamma$ CD-MOF/TEF в кислых средах (менее 2 мас.%

ЛС за 2 часа), профили высвобождения линейны и хорошо описываются кинетическим уравнением нулевого порядка (рис. 12). Переход в слабощелочную среду (фосфатный буфер и среда FaSSIF) радикально меняет динамику высвобождения, наблюдается значительное повышение скорости высвобождения TEF и композитов (рис. 12). Профили высвобождения композитов в слабощелочной среде лучше всего описываются кинетической моделью Корсмейера-Пеппаса:

$$\frac{q_t}{q_\infty} = k_{\text{КП}} \cdot t^n \quad (1)$$

, где  $q_t$  – количество высвободившегося препарата за время  $t$ ,  $q_\infty$  – равновесная концентрация высвободившегося вещества,  $k_{\text{КП}}$  – константа скорости,  $n$  – кинетическая характеристика, определяющая механизм высвобождения вещества. При  $n \leq 0.45$  высвобождение происходит согласно закону Фика, при  $0.45 < n < 1$  процесс высвобождения не подчиняется закону Фика. Для композитов  $\gamma\text{CD-MOF/TEF}$  были получены  $n > 0.45$ , что говорит об одновременной диффузии TEF и разрушении самого металлоорганического каркаса.

Третьим параметром, играющим ключевую роль в динамике поступления ЛС в системный кровоток, является мембранная проницаемость. С этой целью с использованием диффузионной ячейки Франца были определены коэффициенты проницаемости ЛС ( $P$ ) через фосфолипидную мембрану PermeaPad™ (рис. 13). Обнаружено более значительное по сравнению с LEF понижение коэффициента проницаемости TEF в присутствии  $\gamma\text{CD}$  (0.001 M), что

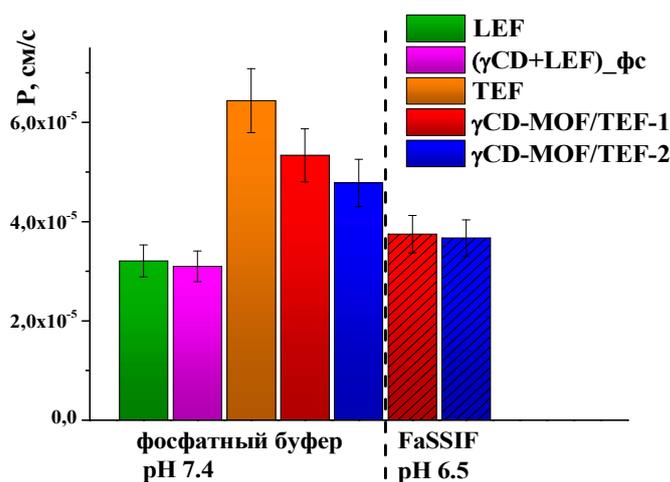


Рис. 13. Коэффициенты проницаемости TEF и LEF через барьер PermeaPad™ при 37 °C (в случае физической смеси и композитов концентрация  $\gamma\text{CD}$  в растворе составляла 0.001 M).

обусловлено образованием устойчивых комплексов включения  $\gamma\text{CD/TEF}$ , которые, как было доказано, не способны проникать через барьер PermeaPad™. Сопоставление величин  $P$ , полученных для FaSSIF и стандартного фосфатного буферного раствора (рис. 13), позволяет отметить понижение проницаемости в биорелевантной среде, что связано с повышением ее вязкости и более медленным движением частиц к поверхности мембраны.

Таким образом, комплексообразование ТЕФ с  $\gamma$ CD, происходящее в растворах композитов  $\gamma$ CD-MOF/ТЕФ, оказывает влияние на растворимость и мембранную проницаемость лекарственного соединения, что необходимо учитывать при дальнейшей оценке биодоступности препарата.

### Включение метотрексата в металлоорганический каркас на основе $\gamma$ -циклодекстрина

Иммобилизация МТХ в  $\gamma$ CD-MOF оказалась инвариантной к методу загрузки – содержание ЛС в  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-1 и  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-2 составило  $5 \pm 1$  мас.%, что заметно ниже по сравнению с ТЕФ. Включение МТХ в  $\gamma$ CD-MOF сопровождается уменьшением объема пор и удельной поверхности на  $\sim 20$  % (удельная поверхность  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-1 и  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-2 равна  $603 \text{ м}^2/\text{г}$  и  $622 \text{ м}^2/\text{г}$ , соответственно), что свидетельствует о неполной загрузке каркаса лекарственным веществом. Вероятно, геометрический фактор играет важную роль, и проникновение более объемного МТХ (рис. 1) в поры  $\gamma$ CD-MOF является менее благоприятным по сравнению с ТЕФ.

Изотерма сорбции МТХ на  $\gamma$ CD-MOF (рис. 14) была обработана моделями Ленгмюра, Фрейндлиха и Темкина. Наилучший коэффициент корреляции ( $R^2=0.9946$ ) показала модель Фрейндлиха, параметры которой ( $1/n = 0.18$ ) свидетельствуют о благоприятном протекании адсорбции МТХ на  $\gamma$ CD-MOF.

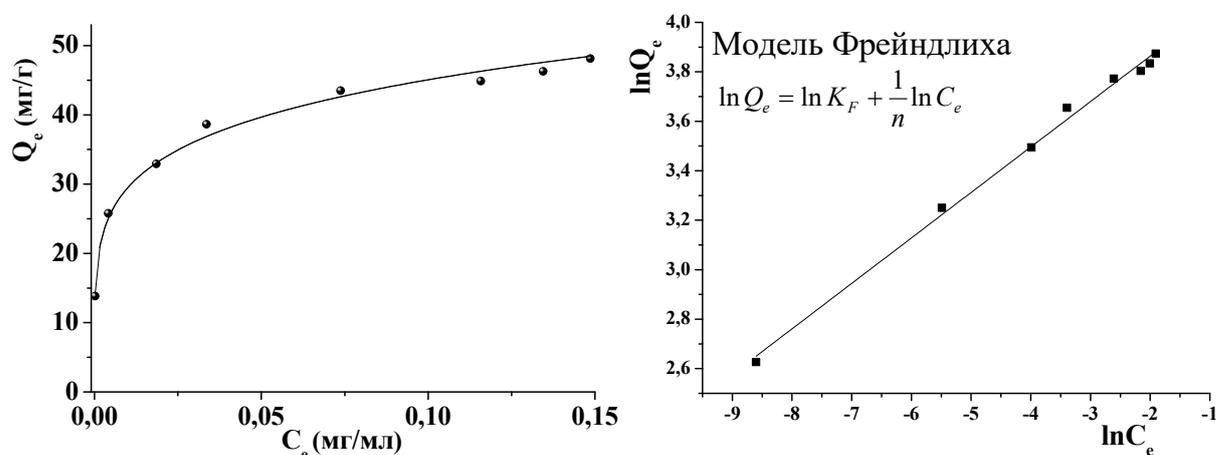


Рис. 14. Изотерма сорбции МТХ на  $\gamma$ CD-MOF.

Кинетическая кривая сорбции (рис. 15) обрабатывалась различными математическими моделями. Высокое значение коэффициента корреляции, полученное для модели псевдо-второго порядка ( $R^2=0.9905$ ), позволяет судить в пользу ее применимости для описания адсорбции МТХ на  $\gamma$ CD-MOF. Зависимость, построенная в координатах уравнения Морриса-Вебера (рис. 15), не является линейной и не выходит из начала координат, что говорит о том, что

адсорбция МТХ на  $\gamma$ CD-MOF не лимитируется однозначно внешней или внутренней диффузией и протекает через две последовательные стадии: накопление МТХ в слое Прандтля и последующая диффузия МТХ из приграничного слоя внутрь пор каркаса.

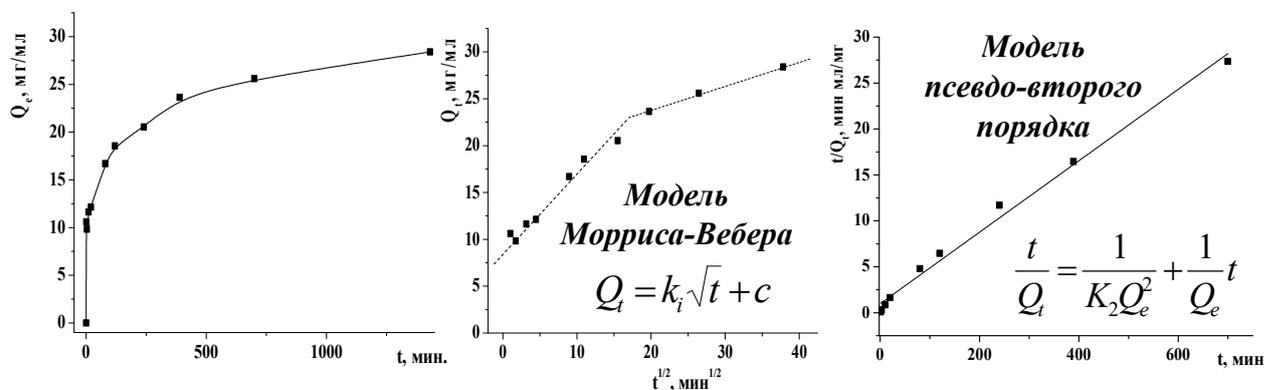


Рис. 15. Кинетическая кривая сорбции МТХ на  $\gamma$ CD-MOF при 25 °С.

Композиты  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-1 и  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-2 были охарактеризованы различными методами физико-химического анализа. Как было установлено с привлечением РФА, ИК-спектроскопии и твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР, МТХ не влияет на структуру каркаса и удерживается в ней преимущественно за счет сил Ван-дер-Ваальса.

Было исследовано влияние  $\gamma$ CD-MOF на биофармацевтические свойства МТХ. МТХ плохо растворим в кислой среде – его растворимость в солянокислом буфере (рН 1.2) равна  $6.7 \cdot 10^{-4}$  М. В растворах  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-1 и  $\gamma$ CD-MOF/МТХ-2 (концентрация  $\gamma$ CD составляет 0.005 М) достигается максимальная наблюдаемая концентрация МТХ  $7.9 \cdot 10^{-4}$  М и  $8.0 \cdot 10^{-4}$  М, соответственно. Повышение растворимости МТХ незначительное (в 1.2 раза) и обусловлено комплексообразованием, происходящим между  $\gamma$ CD и МТХ в растворе.

Комплексообразование МТХ с циклодекстринами было изучено с привлечением методов изотермического насыщения (рис. 16) и  $^1\text{H}$  ЯМР (рис. 17). На основе анализа изменений химических сдвигов протонов МТХ, обусловленных комплексообразованием с  $\gamma$ CD (рис. 17), показано, что бензольное кольцо молекулы ЛС (протоны  $\text{H}_{17}$ ,  $\text{H}_{18}$ ,  $\text{H}_{20}$ ,  $\text{H}_{21}$ , см. рис.1) включается в макроциклическую полость.

Константы устойчивости комплексов  $\gamma$ CD с катионной ( $\lg K=2.1$  при рН 1.2) и анионной ( $\lg K=2.2$  при рН 7.4) формами МТХ близки. Невысокие значения  $K$  определяют слабую сольбилизирующую способность  $\gamma$ CD по отношению к МТХ в сравнении, например, с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\lg K=3.2$ ) (рис. 16).

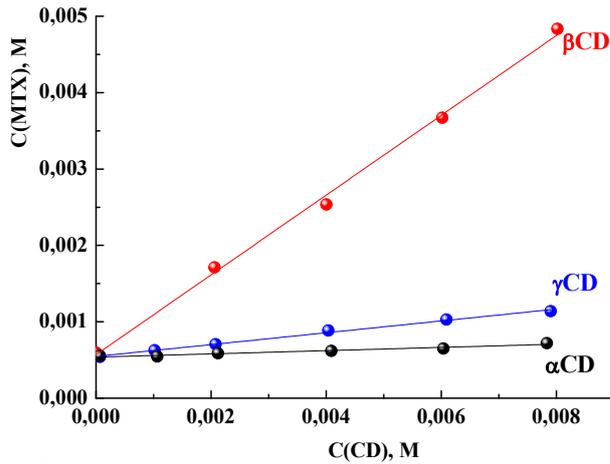


Рис. 16. Фазовые диаграммы растворимости метотрексата в присутствии циклодекстринов (рН 1.2, 25 °С).

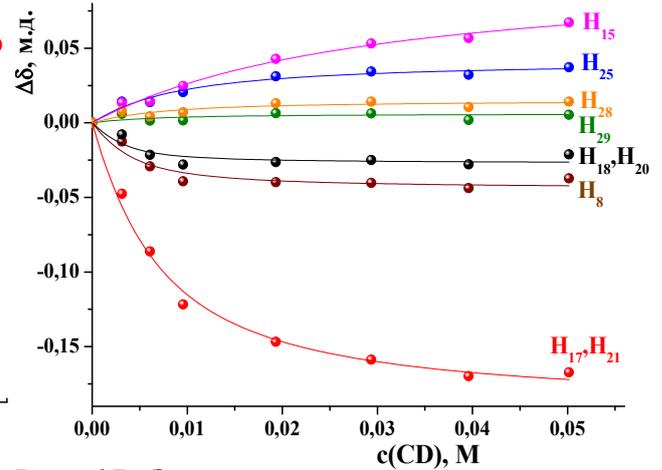


Рис. 17. Зависимости изменений химических сдвигов протонов метотрексата (0.003 моль/кг) от концентрации циклодекстринов в фосфатном буфере (рН=7.4) при 25 °С.

Как было определено, включение МТХ в  $\gamma$ CD-MOF приводит к существенному повышению скорости высвобождения лекарственного вещества (рис. 18). В частности, в кислой среде 100% высвобождение чистого МТХ достигается через 4.5 часа, в то время как высвобождение из композитов происходит полностью за 30 минут. Более быстрое высвобождение МТХ, включенного в  $\gamma$ CD-MOF, обусловлено нахождением МТХ в порах каркаса в молекулярной форме и комплексообразованием с  $\gamma$ CD. Влияние состава среды FaSSGF на скорость высвобождения незначительно из-за низкой концентрации в ней эмульгирующих агентов (таурохолат натрия и лецитина).

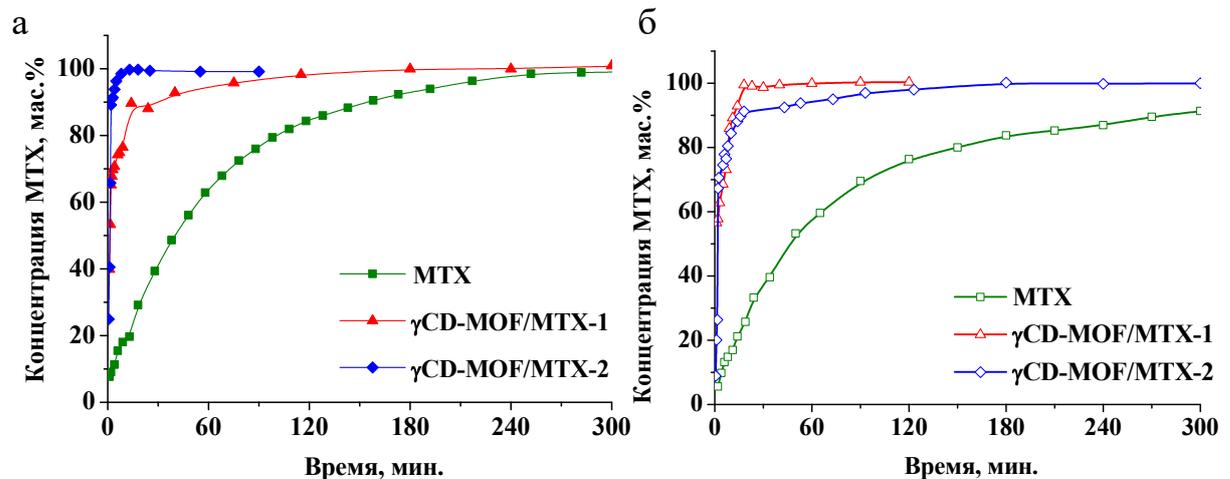


Рис. 18. Кинетические зависимости концентрации высвободившегося МТХ в солянокислом буферном растворе рН 1.6 (а) и биорелевантной среде FaSSGF рН 1.6 (б) при 37 °С.

Профили высвобождения (рис. 18) были описаны различными кинетическими моделями, из которых модель Корсмейера-Пеппаса дала наилучшее описание. Для композитов значения показателя  $n$  (уравнение 1) находятся в пределах 0.71-0.85, что указывает на смешанный механизм процесса высвобождения, не подчиняющийся закону Фика и контролируемый диффузией и разрушением носителя.

Исследована мембранная проницаемость МТХ через фосфолипидный барьер PermeaPad™. Выявлено понижение значений коэффициентов мембранной проницаемости МТХ, высвободившегося из металлоорганического каркаса и находящегося в растворе в составе комплексов включения с  $\gamma$ CD (рис. 19). Закомплексованный МТХ не способен проникать через мембрану, в результате чего наблюдаемое снижение коэффициентов мембранной проницаемости определяется уменьшением в растворе доли свободного МТХ. В биорелевантной среде FaSSIF понижение коэффициентов проницаемости становится более выраженным из-за возможных взаимодействий МТХ с мицеллами таурохолатата/лецитина, возрастания вязкости этого буфера и уменьшения коэффициентов диффузии МТХ.

Применение  $\gamma$ CD-MOF в качестве транспортной системы способствует незначительному повышению растворимости и существенному возрастанию скорости высвобождения МТХ наряду со снижением коэффициентов мембранной проницаемости. Именно эти свойства определяют биодоступность и терапевтическую эффективность ЛС, поэтому интересно проследить влияние  $\gamma$ CD-MOF на фармакокинетические свойства МТХ в экспериментах *in vivo*.

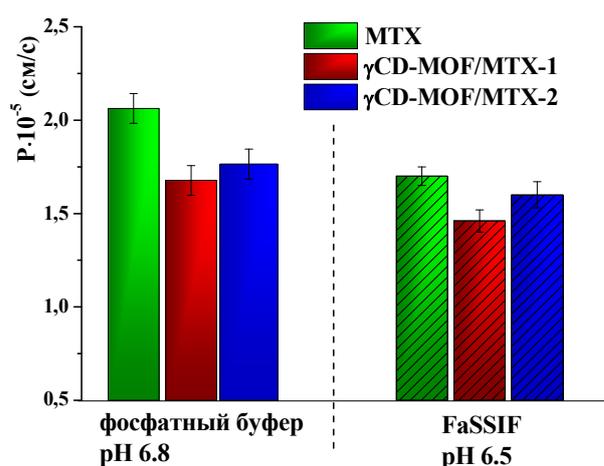


Рис. 19. Коэффициенты проницаемости МТХ через барьер PermeaPad™ при 37 °С (в случае композитов концентрация  $\gamma$ CD в растворе составляла 0.001 М).

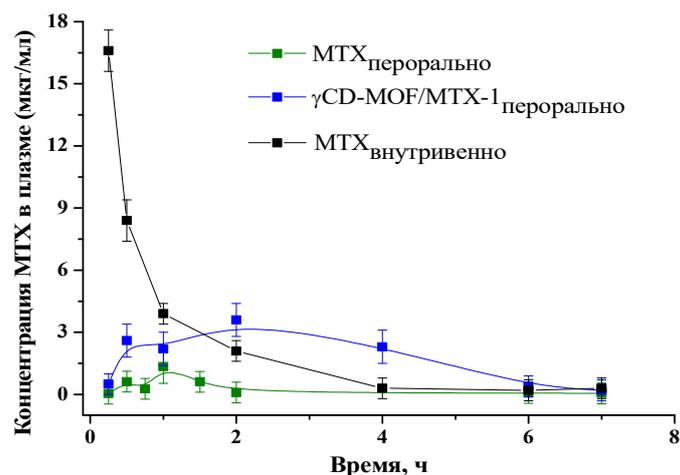


Рис. 20. Содержание МТХ в плазме крови крыс в зависимости от времени.

Образцы МТХ в чистом виде и в составе  $\gamma$ CD-MOF были введены лабораторным крысам. Зависимости содержания МТХ в плазме крови от времени (рис. 20) использовались для расчета фармакокинетических параметров (табл. 2).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры образцов МТХ

Образец	способ введения	$t_{\max}$ (ч)	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$ППК_{0 \rightarrow 7}$ (мкг·ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$F$ (%)
МТХ	внутривенно	-	16.6	15.3	0.3	-
МТХ	перорально	1	1.3	1.0	1.5	1
$\gamma$ CD-MOF/МТХ-1	перорально	2	3.6	12.8	4.5	16

Обнаружено повышение концентрации ( $C_{\max}$ ), периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ) и относительной биодоступности ( $F$ ) МТХ, иммобилизованного в  $\gamma$ CD-MOF. Таким образом, включение МТХ в  $\gamma$ CD-MOF способствует улучшению фармакологически значимых свойств этого лекарственного соединения.

В заключении работы сделаны следующие выводы:

1. Металлоорганический каркас на основе  $\gamma$ -циклодекстрина и катионов калия может быть получен кристаллизацией из водного раствора под действием паров органического антирастворителя. Сборка каркаса происходит за счет взаимодействий ионов калия с предварительно ионизированными гидроксильными группами циклодекстрина.  $\gamma$ CD-MOF является кристаллическим соединением с развитой системой микропор, в которых возможно включение лекарственных соединений.
2. Металлоорганический каркас на основе  $\gamma$ -циклодекстрина и катионов калия впервые был предложен в качестве системы доставки метотрексата и лефлуномида/терифлуномида. Данные лекарственные соединения могут быть иммобилизованы в  $\gamma$ CD-MOF сорбцией из спиртового раствора или соосаждением из водного раствора. Включение в поры каркаса терифлуномида (8-14 мас.%) как более липофильного и менее объемного соединения является предпочтительным по сравнению с метотрексатом (5-6 мас.%).
3. Изучены сорбционные свойства полученного  $\gamma$ CD-MOF. Установлено, что адсорбция метотрексата на  $\gamma$ CD-MOF в растворе этанола описывается уравнением Фрейндлиха и протекает в смешанно-диффузионном режиме, на первом этапе которого происходит диффузия лекарства к поверхности  $\gamma$ CD-MOF, а на

втором этапе – диффузия в порах каркаса. При загрузке в  $\gamma$ CD-MOF лефлуномид трансформируется в свой фармакологически активный метаболит – терифлуномид, таким образом доставляется в организм в форме, готовой вступать в биохимические реакции без предварительной ферментативной активации.

4. С привлечением различных методов физико-химического анализа установлено, что включение лекарственных соединений в  $\gamma$ CD-MOF не приводит к изменению кристаллической структуры каркаса. Терифлуномид и метотрексат удерживаются в  $\gamma$ CD-MOF преимущественно за счет сил Ван-дер-Ваальса и возможных водородных связей.

5. Выявлено, что композиты  $\gamma$ CD-MOF/ЛС разрушаются в водной среде, при этом лекарственное вещество высвобождается в раствор и образует комплексы включения с  $\gamma$ CD. На основании сравнительного анализа комплексообразования терифлуномида, лефлуномида и метотрексата с природными циклодекстринами показано, что устойчивость комплексов зависит от размера макроциклической полости и строения лекарственных соединений. Разрыв изоксазольного кольца при трансформации LEF  $\rightarrow$  TEF заметно сказывается на термодинамике комплексообразования. По сравнению с лефлуномидом, взаимодействия циклодекстринов с терифлуномидом характеризуются более отрицательными изменениями энтальпии и энтропии комплексообразования за счет участия боковой полярной группы терифлуномида в образовании водородной связи с гидроксильными группами, окружающими макроциклическую полость.

6. Показано, что включение в  $\gamma$ CD-MOF приводит к изменению фармакологически значимых свойств лекарственных соединений – происходит их более быстрое, контролируемое диффузией и разрушением носителя высвобождение. Повышение растворимости определяется комплексообразующей способностью  $\gamma$ -циклодекстрина по отношению к лекарственным соединениям. Понижение коэффициентов мембранной проницаемости обусловлено комплексообразованием с циклодекстрином, поскольку комплексы включения не способны проходить через фосфолипидную мембрану. Использование  $\gamma$ CD-MOF в качестве системы доставки приводит к улучшению фармакокинетических характеристик, что было показано на примере метотрексата в экспериментах *in vivo*.

7. Показана перспективность использования биорелевантных сред FaSSGF и FaSSIF для более точного предсказания поведения разрабатываемых лекар-

ственных форм, поскольку компоненты биорелевантных сред могут включаться во взаимодействия с лекарственным соединением, и это необходимо учитывать в экспериментах *in vitro*.

**Рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы.** Тематика циклодекстринсодержащих металлоорганических каркасов имеет перспективы развития по многим направлениям. Во-первых, может быть доработан протокол синтеза CD-MOF с целью оптимизации структуры и морфологии продукта, например, с применением сверхкритических технологий. Во-вторых, актуальной задачей является стабилизация  $\gamma$ CD-MOF с целью повышения гидролитической стабильности и создания носителей ЛС с пролонгированным высвобождением. В-третьих, интересным направлением выглядит возможность инкапсуляции сразу нескольких ЛС в один композит. Несомненно, что в ближайшие несколько лет будет предложено еще много путей применения и модернизации циклодекстриновых металлоорганических каркасов в различных отраслях науки и техники.

### **Список цитируемой литературы**

1. R.A. Smaldone et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. 49. 8630.
2. P. Sharma et al. // *Chem. Phys. Lett.* 2014. 613. 127.
3. B. Saini et al. // *J. Pharm. Anal.* 2015. 5. 207.
4. T. Higuchi and K. Connors // *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. 7. 17.
5. H.A. Bibi et al. // *Int. J. Pharm.* 2015. 493. 192.

### **Основные положения диссертации опубликованы в работах:**

1. Kritskiy I., Volkova T., Sapozhnikova T., Mazur A., Tolstoy P., Terekhova I. Methotrexate-loaded metal-organic frameworks on the basis of  $\gamma$ -cyclodextrin: Design, characterization, *in vitro* and *in vivo* investigation // *Materials Science and Engineering*. 2020. V.111. P.110774. DOI:10.1016/j.msec.2020.110774.
2. Kritskiy I., Volkova T., Surov A., Terekhova I.  $\gamma$ -Cyclodextrin-metal organic frameworks as efficient microcontainers for encapsulation of leflunomide and acceleration of its transformation into teriflunomide // *Carbohydrate Polymers*. 2019. V.216. P.224–230. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.04.037.
3. Kritskiy I., Kumeev R., Volkova T., Shipilov D., Kutyasheva N., Grachev M., Terekhova I. Selective binding of methotrexate to monomeric, dimeric and polymeric cyclodextrins // *New Journal of Chemistry*. 2018. V.42. P.14559–14567. DOI:10.1039/C8NJ02632G.

4. Критский И.Л., Суров А.О., Волкова Т.В., Терехова И.В. Металл-органические координационные полимеры на основе  $\gamma$ -циклодекстрина как потенциальные системы доставки лефлуномида / XV Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений» 30 сентября–6 октября 2018 г. Туапсе с. 93.
5. Kritskiy I.L., Surov A.O., Volkova T.V., Terekhova I.V. Incapsulation of antirheumatic drug leflunomide into  $\gamma$ -cyclodextrin based metal-organic framework / Кластер Конференций 2018: XIII Международная научная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах», X Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения», Международный симпозиум «Умные материалы» 1–6 июля 2018 г. Суздаль с. 466.
6. Критский И.Л. Волкова Т.В. Терехова И.В. Биосовместимые металл-органические координационные полимеры как потенциальные системы доставки метотрексата / IX Конференция молодых ученых по общей и неорганической химии. 9–12 апреля 2019 г. Москва с. 82-83.
7. Volkova T.V., Kritskiy I.L., Surov A.O., Terekhova I.V. Development of novel efficient carriers for antireumatic poor soluble drug leflunomide / 6th International Conference «New Functional Materials and High Technology» 17-21 сентября 2018 г. Тиват, Черногория. с.39-41.
8. Kritskiy I., Volkova T., Surov A., Terekhova I. Encapsulation of antirheumatic drugs in cyclodextrin-based metal-organic framework / 2nd Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference. 18–21 June 2019 Budapest, Hungary. с. 659.
9. Волкова Т.В., Критский И.Л., Терехова И.В. Новые системы доставки метотрексата на основе циклодекстриновых металлоорганических координационных полимеров / Сборник тезисов докладов 5-ой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» 15-18 сентября 2019 г. Судак, Крым с. 18.
10. Критский И.Л., Васильев Н.А., Воронин А.П., Суров А.О., Терехова И.В. Синтез биосовместимых металлоорганических координационных полимеров на основе циклодекстринов и ионов металлов / VII Всероссийская научная конференция (с международным участием) и IV всероссийская школа молодых ученых «Физикохимия полимеров и процессов их переработки» 16-20 сентября 2019 г. Иваново, с. 77-78.
11. Kritskiy I.L., Domanina E.S., Volkova T.V., Terekhova I.V. Application of cyclodextrin based metal-organic frameworks for improvement of biopharmaceutical properties of antireumatic drugs / XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry Book 5: Abstracts, 9 –13 September 2019, Saint Petersburg с. 173.

**Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю д.х.н. Тереховой Ирине Владимировне за неоценимый вклад в работу; к.х.н. Волковой Т.В. (ИХР РАН) за помощь в проведении экспериментов по определению мембранной проницаемости; к.х.н. Сурову А.О. (ИХР РАН) за помощь в получении данных РФА; к.х.н. Кумееву Р.С (ИХР РАН) за проведение ЯМР исследований; к.х.н. Овцину А.А. (ИГХТУ) за получение СЭМ изображений (ИГХТУ); д.х.н. Толстому П.М и к.х.н. Мазуру А.С. за проведение ЯМР исследований в твердой фазе (Ресурсный центр СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования»), к.х.н. Иванову С.П. и к.б.н. Сапожниковой Т.А. за проведение биологических исследований (УФИЦ РАН).**