

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ивановой Татьяны Александровны
«Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ из матриц на основе полилактида», установленные методом спинового зонда»
на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4. – Физическая химия.

Создание новых инновационных форм лекарственных препаратов с дозированной и строго контролируемой скоростью высвобождения активной фармацевтической субстанции (АФС) является одним из востребованных и бурно развивающихся направлений фармацевтики и биомедицины. Важным элементом этого направления становится разработка нетрадиционных систем транспортировки и доставки АФС на основе полимерных матриц, водорастворимых и термочувствительных, в которых требуемое АФС равномерно распределено по объёму растворимой матрицы, благодаря чему удаётся управлять скоростью высвобождения активной субстанции. В качестве биоразлагаемых (биорезорбируемых) полимеров широко используются полилактиды, хорошая изученность процессов набухания, гидролиза *in vivo* и диффузионных характеристик которых помогает исследователям корректно и точно определять профиль высвобождения АФС из полимерной матрицы, т.е. количество вещества в единицу времени.

Развитие данной стратегии по созданию инновационных лекарственных препаратов требует решения двух обязательных задач – разработки эффективных способов 1) формирования пористых водорастворимых полимерных матриц с развитой поверхностью и 2) внедрения АФС в такую полимерную матрицу (способов допирования) без разрушения действующего вещества. Соискатель предлагает изящное единое решение для обеих задач, ключевым элементом которого должно стать применение сверхкритического диоксида углерода (scCO_2) – дешёвого, взрыво- и пожаробезопасного, экологически чистого и нетоксичного для человека газа. Обоснование целесообразности применения scCO_2 выглядит убедительно. Во-первых, процессы набухания полимеров в scCO_2 хорошо изучены и задокументированы в научной литературе. Во-вторых, варьирование реакционных параметров процесса делает возможным осуществление глубоких текстурных и структурных трансформаций полимера, изменяя его пористость и физико-химические свойства в широком диапазоне. В-третьих, известно, что очень многие современные АФС растворяются в чистом scCO_2 или в scCO_2 с небольшими добавками сорастворителей, что как раз и даёт надежду на успешное совместное решение обеих вышеупомянутых задач через осуществление процесса формирования полимерного матрикса заданной пористости одновременно с его допированием активной фармацевтической субстанцией. Очевидно, что совмещённый процесс должен значительно сократить время изготовления такой формы лекарственного препарата и существенно сэкономить затраченные ресурсы – материальные и финансовые. Но для таких лекарственных форм необходимо экспериментально подтвердить и проконтролировать динамику высвобождения АФС из полимерной матрицы, что зачастую становится нетривиальной задачей. Поэтому одним из ключевых и сильных решений соискателя считаю выбор спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в качестве основного инструментария исследования процесса растворения полимерного матрикса.

Спектроскопия ЭПР – высокочувствительный метод, способный детально описать состояние исходной полимерной матрицы и происходящие в ней физико-химические

изменения, включая её растворение, но для этого необходимо присутствие в образце молекул или частиц с неспаренной спиновой (электронной) плотностью. Соискатель предлагает использовать нитроксильные спиновые зонды, которые уже активно применяются в биофизических и биомедицинских исследованиях для получения уникальной информации о взаимодействиях и динамике молекул в гомо- и гетерофазных системах. Учитывая глубину предварительной проработки соискателем темы исследования, обоснования его новизны и целесообразности, приведённые здесь, считаю **цель работы** соискателя, заключающуюся в *«установлении кинетических закономерностей и механизма высвобождения нитроксильных радикалов как моделей низкомолекулярных БАС из биodeградируемых и термочувствительных матриц на основе полилактида»* крайне **актуальной** и интересной. Четыре **задачи исследования**, сформулированные для конкретизации поставленной цели, полностью соответствуют теме диссертационной работы и позволяют оценить логику её развития в динамике. С удовлетворением отмечаю несомненную новизну проведённого исследования и полностью соглашаюсь со смысловым содержанием пунктов **Научной новизны**, сформулированных в автореферате.

Структура автореферата является стандартной, все основные и необходимые пункты здесь присутствуют, включая *Личный вклад соискателя*. Информативное содержание автореферата является достаточным для понимания новизны выполненного исследования и представления наиболее значимых полученных результатов.

По моему мнению, к значимым следует отнести результаты изучения процесса порообразования в полилактидных плёнках PDL02, помещённых в фосфатный буферный раствор ($\text{pH} \sim 7.4$). Применение метода ЭПР и рН-чувствительного нитроксильного спинового зонда DPI продемонстрировало, что, в процессе набухания и деградаци (гидролиза) такого полимера, в его внутренних новообразованных порах, заполненных водным буферным раствором, значение рН не превышает 2, что примерно соответствует 45%-ному водному раствору молочной кислоты ($\text{pH} \sim 1.9$). Такой результат смотрится совершенно необычным и крайне интересным, требуя дополнительных исследований и экспериментальных подтверждений.

Представленные в автореферате экспериментальные данные и их интерпретация соискателем породили несколько уточняющих вопросов:

1. Стр. 9, Таблица 1. Из текста не очень понятно, о каких *«разных частях скаффолда»* идёт речь (см. название таблицы). Если же подразумеваются разные части полимерного изделия (плёнки, монолита или чего-то другого), то экспериментальные данные таблицы сверху вниз в пределах каждого столбца легко интерпретируются – при увеличении времени выдерживания образца полимера в скCO_2 , содержащем растворённый допант (зондовую молекулу или АФС), концентрация допанта в разных частях полимерного изделия (и по глубине) стремится к выравниванию. Однако в автореферате нет объяснения, почему с повышением реакционного давления скCO_2 (см. строку «120 мин») разброс в концентрациях допанта в разных участках полимерного изделия увеличивается более чем в 2 раза. В чём причина, как это объяснить?
2. Стр. 11. Соискатель рассуждает о причинах снижения количества парамагнитных частиц в плёнке и говорит о химических превращениях радикала TEMPONE, в частности – о *«диспропорционировании радикалов в порах»*. Термин «диспропорционирование» обычно

применяется для описания окислительно-восстановительных реакций, протекающих между молекулами одного и того же вещества или внутримолекулярно. Применительно к радикалу TEMPONE, какие химические процессы диспропорционирования могли бы с ним протекать? Почему радикал TEMPOL, имеющий в составе своей молекулы функциональные группы, обладающие восстановительными (ОН) и окислительными свойствами (N–O[•]), не подвергается предполагаемому диспропорционированию?

3. Стр. 11, Рисунок 4б. Интерпретируя экспериментальные данные, представленные здесь, можно предположить, что растворимость нитроксильного радикала в водной среде (например, TEMPOL в сравнении с TEMPONE) является основным фактором, определяющим скорость высвобождения этих зондов из плёнок, а именно – чем гидрофильнее молекула радикала, тем быстрее она оказывается в растворе и тем выше их концентрация в растворе. Тем не менее, соискатель предпочитает говорить о «*длительном периоде индукции*» применительно к высвобождению TEMPONE, а не о разнице в гидрофильности. Почему? И какой физический или химический процесс, по мнению соискателя, может скрываться под понятием «*период индукции*»?

4. Вопрос, связанный с предыдущим. Соискатель говорит об «*автокаталитической реакции гидролиза*» полимерной плёнки PDL02 (см. стр. 12), но из текста автореферата непонятно, проводились ли эти эксперименты с плёнками, предварительно допированными нитроксильными радикалами или не допированными. Если же речь идёт о допированных полимерных плёнках, то почему соискатель говорит об «*автокаталитичности*» гидролиза и полностью исключает соучастие радикала, например, в качестве промотора или инициатора гидролиза? Были ли проведены эксперименты с полимерными плёнками PDL02, ничем не допированными, для их последующего исследования методом сканирующей электронной микроскопии?

Обозначенные вопросы являются дискуссионными и относятся исключительно к интерпретации полученных результатов, не затрагивая существа представленной работы и Выводов, сделанных на основе полученных результатов, не снижают моей высокой оценки диссертационной работы. Поставленные цели исследования достигнуты, сформулированные задачи решены полностью, важность и значимость экспериментальных данных сомнений не вызывает. В ходе выполнения работы соискатель продемонстрировал высокую профессиональную квалификацию и научную зрелость, необходимые для научно-квалификационной работы. Впечатляет количество работ, опубликованных по материалам диссертации – десять(!) статей в рецензируемых журналах, реферируемых в научных изданиях Web of Science, Scopus и RSCI. Учитывая большое количество устных докладов и выступлений соискателя на конференциях разного уровня и научного профиля, где состоялось представление и обсуждение основных результатов исследования среди специалистов-исследователей, работа прошла необходимые стадии профессионального рецензирования и апробации, подтверждая её высокий научный уровень.

Представленные в автореферате материалы и полученные результаты, по своей актуальности, научной новизне, объёму и практической значимости, позволяют сделать безоговорочный вывод о том, что диссертационная работа «*Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ из матриц на основе полилактида*», установленные методом *спинового зонда*» соответствует требованиям и полностью отвечает всем критериям,

установленным в п.п. 2.1–2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Иванова Татьяна Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Чибиряев Андрей Михайлович,
кандидат химических наук, доцент,
старший научный сотрудник Федерального
исследовательского центра «Институт катализа
им. Г.К. Борескова Сибирского отделения
Российской академии наук» (ИК СО РАН)
630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д.5,
chibirv@catalysis.ru; раб.тел.: 8(383)326-97-30

/А.М. Чибиряев/

28 февраля 2025 года

«Подпись с.н.с. ИК СО РАН Чибиряева Андрея Михайловича заверяю»

Учёный секретарь ИК СО РАН, к.х.н.

_/Ю.В. Дубинин/

28 февраля 2025 года