

**ОТЗЫВ официального оппонента на диссертацию на соискание ученой
степени кандидата химических наук**

Ивановой Татьяны Александровны на тему:

**«Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ
из матриц на основе полилактида, установленные методом спинового
зонда» по специальности 1.4.4. Физическая химия**

В диссертационной работе Ивановой Татьяны Александровны «Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ из матриц на основе полилактида, установленные методом спинового зонда» применяются методы сверхкритических флюидных технологий для решения важной практической задачи установление кинетических закономерностей и механизма высвобождения биологически активных соединений из биodeградируемых и термочувствительных матриц на основе полилактида. Сверхкритические флюидные технологии все более широко используются для синтеза, направленной модификации, функционализации микропористых материалов и полимерных композитов. Такие функционализированные материалы необходимы для широкого круга применений в медицине (например, имплантаты и матрицы для тканевой инженерии), фармации (например, лекарственные формы повышенной биодоступности, пролонгированного действия и контролируемого релиза), элементы суперконденсаторов и многих других областях науки и практики. Для создания эффективных технологий функционализации применяется целый ряд процессов в сверхкритических флюидах (экстракция, импрегнация, вспенивание, формирование полимерных микрочастиц и др.). В этих процессах решающую роль играют такие уникальные свойства СКФ, как регулируемая плотность среды; высокие скорости тепло-массопереноса и, одновременно, высокая растворяющая способность; нулевое поверхностное натяжение. Таким образом, представленная диссертационная работа, несомненно, является актуальной.

При всем разнообразии микропористых материалов, имеется несколько общих физико-химических процессов, которые определяют протекание всех основных стадий процесса формирования пор и функционализации материала, а значит и свойства целевого продукта. В случае, изучаемом в работе, это структурные перестройки полимерной матрицы в сверхкритическом диоксиде углерода и механизм высвобождения биологически активных соединений из пористых матриц. По этой причине автор делает упор на исследование строения поли-D,L-лактида и кинетические профили его набухания в сверхкритическом диоксиде углерода и высвобождения, а также фазовые переходы клубок-глобула в растворах термочувствительных сополимеров P(NIPAM-g-PLA).

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), результатов и их обсуждения (глава 3), заключения, условных обозначений, списка литературы и двух приложений. В обзоре литературы рассмотрены имеющиеся данные по исследуемым системам. В нем подробно освещены алифатические полиэферы и термочувствительные полимеры как системы доставки лекарств, допирование полимеров биологически активными соединениями, применение сверхкритических флюидных технологий для этой цели, методы характеристики полимеров, допированных биологически активными соединениями, деградация полимеров и высвобождение из них биологически активных соединений. Обзор литературы производит приятное впечатление, в нем с необходимой подробностью изложены все аспекты изучаемых в работе процессов, указаны нерешенные к моменту планирования диссертации проблемы. В частности, автор указывает на недостаток работ, исследующих равномерность распределения биологически активных соединений в полимере, что принципиально важно для медицинских приложений, а также на продолжающиеся дискуссии о механизме высвобождения биологически активных соединений из полимера.

Во второй главе описаны вещества и материалы, изучаемые в работе, процесс импрегнации PDLLA парамагнитными молекулами в сверхкритическом диоксиде углерода, приготовление растворов графт-сополимеров на основе N-изопропилакриламида и олиголактида, методика проведения ЭПР эксперимента.

В третьей главе представлены и обсуждены основные результаты работы.

Одним из практически значимых результатов диссертации является разработанный метод получения наиболее равномерного распределения TEMPOL по образцу, характеризующемуся открытыми порами, связанными между собой. Особенно важно то, что пористость полученного материала при этой методике соответствует матриксам медицинского назначения.

Исследование кинетических закономерностей высвобождения TEMPONE из полилактидных скаффолдов в буферный раствор однозначно указывает на то, что этот процесс контролируется диффузией. Исследование кинетики высвобождения из пленок PDLLA также интересны. Показано, что высвобождение зондов в поры пленки практически не зависит от их размеров и определяется скоростью образования пор. Очень интересные результаты получены соискателем для термочувствительных полимеров. Был предложен интересный метод получения систем доставки для полимеров с нижней критической температурой растворения PNIPAM и P(NIPAM-g-PLA). Он основан на захвате молекул биологически активных соединений в процессе перехода клубок-глобула выше критической точки растворимости. Показано, что высвобождение из таких глобул при физиологических температурах определяется диффузионным механизмом.

В заключении обобщены результаты исследований, даны обоснованные рекомендации по практическому применению полученных в работе результатов и описаны возможности дальнейшего развития работы.

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, в котором решены актуальные научные задачи. Все

перечисленные выводы и положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы. Основные результаты настоящей работы находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными, опубликованными в литературе, материалы диссертации апробированы на научных конференциях, опубликованы в профильных журналах, что и определяет ее достоверность. Автореферат отражает содержание диссертационной работы.

Новизна работа определяется тем, что определены оптимальные параметры сверхкритической импрегнации пористых полимерных матриц, найдены параметры СКФ процесса, позволяющие получать полимерные матрицы, удовлетворяющие критериям однородности и пористости. Определены механизмы высвобождения биологически активных соединений из полимерных пористых матриц и пленок.

Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, структурирована, изложение логично, однако к ней имеются следующие замечания и вопросы:

1. В обзоре литературы стр. 18 написано: «Получение пористых 3D-конструкций в scCO_2 основано на процессах поглощения сверхкритического флюида полимерной матрицей и вспенивания полимера на этапе сброса давления в стационарном реакторе.» Хотелось бы уточнить, что процесс несколько более сложный, а именно процесс поглощения сверхкритического флюида включает в себя набухание полимера.

2. На стр. 71 диссертации автор указывает на наблюдаемый в эксперименте факт зависимости равномерности вспенивания скаффолда от давления scCO_2 , а именно при увеличении давления распределение пор становится более однородной. С другой стороны, равномерность распределения метки TEMPOL определяется обратной зависимостью между значением давлением и равномерностью распределения. В чем возможная причина такого интересного явления?

3. Наилучшие результаты по равномерности заполнения скаффолда нитроксильным спиновым зондом получены в работе для времени

импрегнации 480 мин. При этом, разница в содержаниях TEMPOL для различных областей полимерной матрицы составляет все еще значимую величину. Остается неясным, почему соискатель не попытался увеличить время выдержки еще больше.

4. Оценка размеров зондов (TEMPONE и спин-меченый диклофенак) проводилась на основе квантово-химических расчетов, а именно, эти размеры были определены как расстояния между наиболее удаленными ядрами молекул. Определенный таким образом размер молекулы и ее гидродинамический радиус будут существенно различаться, если учесть, что изучаемые молекулы не являются сферически-симметричными.

5. Используемые в работе формулы представлены не в едином формате, что несколько портит впечатление об очень хорошем оформлении диссертации.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.4. Физическая химия (по химическим наукам), а именно следующим ее направлениям: «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физико-химическая гидродинамика, растворение и кристаллизация», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Иванова Татьяна Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. –«Физическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук
(ИХФ РАН)

Киселев Михаил Григорьевич



05.03.2025

Контактные данные:

тел.: _____, e-mail: mgk@isc-ras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.04. – Физическая химия

Адрес места работы:

153045, Ивановская область г. Иваново, ул. Академическая, д. 1,
ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии
наук (ИХФ РАН)

Тел.: +7(4932)336265; e-mail: mgk@isc-ras.ru