

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 настоящее время создание систем доставки лекарств, позволяющих добиться пролонгированного высвобождения лекарственного соединения со скоростью близкой к постоянной и не превысить предел токсичности, является одной из актуальных задач биомедицины. Такие матрицы должны быть биоразлагаемыми, биосовместимыми и характеризоваться определенными механическими свойствами. Управление этими характеристиками матриц – сложная и актуальная задача, требующая понимания фундаментальных процессов их структурообразования и деструкции. В зависимости от конкретных задач вводимые в матрицы лекарства или биологически активные соединения (БАС) будут отличаться, поэтому необходимо создавать математические модели, позволяющие предсказывать скорости и закономерности высвобождения лекарственных соединений, отличающихся по природе (гидрофильные/гидрофобные), размеру, заряду, из матриц разного типа (скаффолды, пленки, микрочастицы). На данный момент представленные в литературных источниках данные по высвобождению БАС из широко используемых на практике матриц на основе алифатических полиэфиров применимы лишь к узкому кругу систем и обладают низкой предсказательной способностью.

Таким образом, тема диссертационной работы Ивановой Татьяны Александровны, посвященной формированию систем доставки лекарств на основе биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, а также установлению профилей и механизмов высвобождения моделей лекарственных соединений из них при помощи метода спектроскопии электронного парамагнитного резонанса в рамках методики спинового зонда, исключительно актуальная и практически значимая.

Диссертационная работа состоит из 7 разделов, включающих введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, заключение, приложения и список цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 146 страницах машинописного текста и содержит 58 рисунков и 12 таблиц. Список цитируемой литературы включает 269 работ.

Во введении дается краткая оценка современного состояния исследований в области решаемой научной проблемы, обоснование актуальности работы, сформулирована цель исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В Главе Обзор литературы рассмотрены перспективные полимерные материалы для формирования СДЛ, а также модификация полимеров БАС. Описаны СКФ технологии, позволяющие получать СДЛ в отсутствие токсичных органических растворителей, методы характеристики полимерных матриц, особенности деградации конструкций на основе алифатических полиэфиров и механизмы высвобождения БАС из матриц разного типа.

Глава Экспериментальная часть содержит перечень используемых материалов, методику импрегнации полилактида парамагнитными соединениями при помощи СКФ технологий, методологию проведения экспериментов по регистрации и математической обработке спектров ЭПР.

В Главе Результаты и их обсуждение продемонстрирована процедура выбора параметров СКФ процесса для формирования однородных пористых матриц на основе PDL04, допированных TEMPONE и характеризующихся взаимосвязанной системой пор и равномерным распределением зонда по матрице. Описан комплекс процессов, происходящих с полилактидной матрицей при помещении ее в жидкую среду (набухание, гидролиз полимерных цепей, образование пор, высвобождение нитроксильных спиновых зондов из матриц разного типа (скаффолды и пленки) во внешний раствор, химические превращения нитроксидов и т.д.). Установлены и промоделированы профили высвобождения рН-чувствительного зонда DPI из пленок разной толщины. Оценено влияние доли олиголактида в составе

термочувствительного сополимера на процесс коллапса полимерных цепей и НКТР P(NIPAM-g-PLA) разного состава при помощи спектроскопии ЭПР в варианте методики спинового зонда. Описано формирование СДЛ из термочувствительных полимеров PNIPAM и P(NIPAM-g-PLA) и установлены профили высвобождения зонда ТЕМПО из них.

В Главе Заключение представлены основные результаты и выводы по проделанной работе, а также перспективы дальнейшей разработки темы.

Научная новизна работы заключается в усовершенствовании методики получения пористых полилактидных матриц с одновременной импрегнацией их нитроксидами в среде scCO_2 путем определения параметров СКФ процесса, позволяющих получать матрицы, удовлетворяющие заданным критериям однородности, пористости, взаимосвязанности пор, равномерности распределения допанта по матрице. Соискателем было подтверждено образование пор в пленках PDL02, заполненных водным раствором, pH в которых был ≤ 2 на всех этапах набухания и деградации полимера. Был подтвержден и дополнен предложенный ранее механизм высвобождения низкомолекулярных веществ из пленок PDLLA, позволяющий описывать профили высвобождения разного вида. С точки зрения практической значимости, установленные в работе кинетика и механизм высвобождения нитроксидов и спин-меченых лекарств могут быть использованы для прогнозирования кинетических профилей высвобождения БАС из пористых матриксов и пленок PDLLA.

Также в работе было продемонстрировано, что коллапс полимерных цепей в растворах термочувствительных сополимеров P(NIPAM-g-PLA) происходит в широком диапазоне температур (около 20-35 °C), при этом выше 40 °C образовавшиеся статические неоднородности переходят в динамические, что может влиять на стабильность СДЛ и кинетику высвобождения БАС, что очень важно с практической точки зрения. Было показано, что высвобождение ТЕМПО из глобул PNIPAM и P(NIPAM-g-PLA) протекает по механизму фиковской диффузии.

Положения, выносимые на защиту, научные выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы. Достоверность и надежность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью, использованием современного оборудования и физико-химических методов (ЭПР спектроскопии, оптической и сканирующей электронной микроскопии), современных методик, адаптированных под задачи работы с учетом анализа литературных данных, а также публикациями в рецензируемых журналах и обсуждением результатов работы на международных и российских научных конференциях.

По представленной работе есть несколько вопросов и замечаний:

Вопросы для отзыва:

1. Удивляет выбор использованных в работе биоразлагаемых полимеров. Марки поли-D,L-лактида PDL02 и PDL04 обладают очень близкими молекулярно-массовыми характеристиками. Несмотря на это, автор обнаружила значительную разницу в профиле высвобождения TEMPONE из пленок на основе этих полимеров. В случае PDL04 высвобождение практически отсутствовало в первые 3 месяца инкубирования. Выбор полимеров и обнаруженный эффект требуют пояснения. В целом работу украсил бы анализ молекулярно - массового распределения различных примененных полилактидов в процессе биоразложения.

2. Автор обнаружила выраженное закисление среды в порах материала ($\text{pH} < 2$) в процессе деградации. Даже концентрированный раствор молочной кислоты имеет pH порядка 3.0 - 3.5. Чем объясняется столь низкий уровень pH в порах?

3. Автор предлагает применять полилактидную пленку как модель стенки поры вспененного матрикса для исследования выделения зондов. В той связи было бы логично провести более подробное описание структуры (толщина стенки поры, удельная поверхность стенок пор во вспененном матриксе) стенки поры и пленки. Тем более, что далее автор обнаружил закономерность выделения зонда от толщины пленки.

4. В работе выделение различных по структуре спиновых зондов предлагается использовать для оценки диффузии лекарств из полилактидных материалов.

Интересно провести аналогию молекул лекарств и использованных зондов: для молекул каких лекарств разработанный подход применим лучше всего?

5. В качестве пожелания, работу бы украсило сравнение диффузии спиновых зондов в гидролизуемом полилактиде с диффузией в свободном объеме неразлагаемых аморфных полимеров. Это позволило бы более подробно определить роль биодеструкции и последующего порообразования в полилактиде.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Содержание автореферата соответствует диссертации.

Диссертационная работа Ивановой Татьяны Александровны на тему «Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ из матриц на основе полилактида, установленные методом спинового зонда» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне, в которой получены сведения с использованием современных экспериментальных методов исследования. Научные положения и выводы, сформулированные автором, не вызывают сомнений. Результаты диссертационной работы оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью. Большая часть результатов отражена в публикациях и апробирована на профильных конференциях.

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: механизмы сложных химических процессов, физико-химические основы процессов синтеза новых материалов, экспериментальное определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик, 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 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:

Кандидат физико-математических наук, заместитель руководителя по научной работе Курчатовского комплекса НБИКС - природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт»

Григорьев Тимофей Евгеньевич

подпись

Дата подписания

Контактные данные:

тел.: e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

Адрес места работы:

123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1,
НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс НБИКС -
природоподобных технологий

Тел.: 8(499)1969284; e-mail: Grigoriev@nrcki.ru

первый заместитель главного ученого секретаря

К.Е. Борисов
дата