

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

Диссертация Ивановой Т.А. посвящена выявлению кинетических закономерностей и механизмов высвобождения нитроксильных радикалов, являющихся моделями низкомолекулярных биологически активных соединений, из биodeградируемых и термочувствительных матриц на основе полилактида. Материал диссертации содержит ряд приоритетных результатов в сфере биомедицины, среди которых можно выделить усовершенствованную методику получения пористых матриц из поли-D,L-лактида с одновременной импрегнацией их спиновыми зондами в среде сверхкритического диоксида углерода путем определения параметров сверхкритического флюидного (СКФ) процесса, что позволяет получать матрицы, удовлетворяющие заданным критериям однородности, пористости, взаимосвязанности пор, равномерности распределения допанта по матрице. Впервые показано, что высвобождение нитроксильных спиновых зондов из пористого матрикса поли-D,L-лактида со среднечисловой молекулярной массой 14.8 кДа контролируется фииковской диффузией зонда в заполненных жидкостью порах.

Актуальность выполненной работы не вызывает сомнений, учитывая, что в настоящее время важной задачей является разработка систем доставки лекарств на основе полимерных матриц, заполненных биологически активными соединениями, и управления скоростью высвобождения этих соединений. Предложено значительное количество моделей высвобождения биологически активных соединений из алифатических полиэфиров, однако

они применимы только к узкому кругу систем и обладают низкой предсказательной способностью. Установленные в работе кинетические профили и механизм высвобождения нитроксильных спиновых зондов и спин-меченых лекарственных соединений могут быть эффективно использованы с целью прогнозирования кинетических профилей высвобождения биологически активных соединений различной природы из пористых скаффолдов и пленок поли-D,L-лактида разной толщины.

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из 7 разделов, включающих введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, заключение, приложения, список цитируемой литературы, содержит 58 рисунков и 12 таблиц. Список литературы включает 269 наименований.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе выполнен обзор литературы. Рассмотрены перспективные полимерные материалы для формирования системы доставки лекарств на примере алифатических полиэфиров и термочувствительных полимеров, а также модификация полимеров биологически активными соединениями. Проанализированы СКФ технологии, позволяющие получать системы доставки лекарств в отсутствие токсичных органических растворителей, а также изменять их свойства за счет варьирования параметров СКФ процесса. Описаны методы характеристики полимерных матриц, показаны уникальные возможности метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с применением спинового зонда. Обсуждаются особенности деградации конструкций на основе алифатических полиэфиров и связанных с ней механизмов высвобождения биологически активных соединений из матриц разного типа. Рассмотрены химические превращения, в которые могут вступать нитроксильные радикалы, выступающие в данной работе в качестве допантов. В конце главы

подведен итог, и сформулированы основные выводы по представленному обзору литературы.

Во второй главе, посвященной экспериментальной части, приводится перечень исходных материалов, методика импрегнации поли-D,L-лактида парамагнитными молекулами в среде сверхкритического CO_2 и приготовления растворов термочувствительных полимеров; методология проведения экспериментов по регистрации и математической обработке спектров ЭПР, установлению стабильности графт-сополимера на основе N-изопропилакриламида и олиголактида в водных растворах, а также по регистрации кинетики высвобождения нитроксильного радикала из матриц в жидкую среду.

Третья глава, посвящена обсуждению полученных результатов. Описана процедура выбора параметров СКФ процесса (Т, р, время выдерживания в сверхкритическом CO_2 и время сброса давления) для формирования однородных пористых матриц на основе поли-D,L-лактида со среднечисловой молекулярной массой 14.8 кДа, допированных TEMPONE и характеризующихся взаимосвязанной системой пор и равномерным распределением зонда по матрице. Определены оптимальные параметры формирования систем доставки лекарств, обладающих системой взаимосвязанных пор и равномерным распределением биологически активного вещества, путем вспенивания поли-D,L-лактида с его одновременной импрегнацией нитроксильными спиновыми зондами и спин-мечеными лекарственными веществами в среде сверхкритического CO_2 . Показано, что основным процессом, определяющим кинетику и механизм высвобождения спинового зонда TEMPONE из полученных таким образом систем в водный раствор, является фииковская диффузия зонда в порах, сформированных при вспенивании полимера. Установлено, что профили высвобождения низкомолекулярных веществ из пленок поли-D,L-лактида в водную среду могут быть описаны в рамках одной модели, предполагающей образование и зарастание узких приповерхностных пор, гидролиз

полимерных цепей с образованием пор, заполненных жидкостью, постепенно соединяющихся с поверхностью пленки, и определяются соотношением скоростей диффузии и гидролиза полимерных цепей, зависящим от толщины пленок, молекулярной массы полимера, строения молекулы допанта. Процесс коллапса полимерных цепей в водных растворах графт-сополимеров на основе N-изопропилакриламида и олиголактида происходит в широком диапазоне температур (около 20-35 °С). Согласно измеренным магнитно-резонансным параметрам спинового зонда ТЕМПО неоднородности в водных растворах графт-сополимеров на основе N-изопропилакриламида и олиголактида имеют меньшую полярность, чем в растворах поли-N-изопропилакриламида. При нагревании выше 40°С статические неоднородности переходят в динамические. Показано, что высвобождение нитроксильного радикала ТЕМПО из глобул термочувствительных полимеров поли-N-изопропилакриламида и графт-сополимеров на основе N-изопропилакриламида и олиголактида, сформированных в результате коллапса полимерных цепей, протекает по механизму фиковской диффузии.

В заключении подведен итог диссертационной работы, сформулированы основные результаты и выводы.

Научная новизна представленных соискателем результатов не вызывает сомнения. Усовершенствована методика получения пористых матриц изполи-D,L-лактида с одновременной импрегнацией их спиновыми зондами в среде сверхкритического CO₂ путем определения параметров СКФ процесса. Полученные данные можно использовать для предсказания закономерностей высвобождения низкомолекулярных лекарственных веществ в зависимости от толщины пленок, размера молекул и их заряда. В работе предложен метод получения системы доставки лекарств из термочувствительных полимеров, основанный на захвате биологически активных соединений полимерными глобулами при температурах выше нижней критической температуры растворения.

Научная и практическая значимость данной работы состоит в том, что

разработана методика формирования в среде сверхкритического CO_2 пористых матриц из поли-D,L-лактида, содержащих низкомолекулярные биологически активные соединения (нитроксильные радикалы) и применяемых в качестве временных протезов. Установленные в работе кинетические профили и механизм высвобождения нитроксильных спиновых зондов и спин-меченых лекарственных соединений могут быть использованы в сфере биомедицинских разработок для прогнозирования кинетических профилей высвобождения биологически активные соединения различной природы из пористых скаффолдов и пленок поли-D,L-лактида разной толщины.

Основные результаты диссертации Ивановой Т.А. являются оригинальными и актуальными. Высокая степень достоверности результатов исследований определяется использованием современных методов исследования, соответствием с теоретическими расчетами, воспроизводимостью. Работа прошла апробацию на большом числе международных и российских конференций. Результаты работы можно использовать в сфере биомедицины.

Работа носит законченный, фундаментальный характер, а её результаты не вызывают сомнений с точки зрения научной новизны, значимости и обоснованности положений, выносимых на защиту.

Несмотря на общую положительную оценку работы, имеется ряд замечаний и вопросов:

1. В оглавлении нумерация подпунктов не соответствует номерам глав.
2. В диссертации описаны два случая высвобождения из пористого скаффолда и глобул термочувствительного полимера по закону Фика. Однако в первом случае зависимость от корня из времени не совсем линейна.
3. В работе следовало привести эффективные коэффициенты диффузии и сравнить их с аналогичными величинами для других сред.

4. Почему для нитроксильного радикала выбрана сокращенная запись НСЗ вместо НР?
5. В тексте присутствует небольшое количество опечаток.

Перечисленные замечания не снижают общую высокую оценку работы и не ставят под сомнение результаты работы. Диссертация Ивановой Т.А. на тему «Закономерности высвобождения низкомолекулярных веществ из матриц на основе полилактида, установленные методом спинового зонда» 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 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 (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, доцент
профессор кафедры Общей физики и
нанoeлектроники Физического факультета
Московского государственного
университета им. М. В. Ломоносова
Константинова Елизавета Александровна

28.02.2025

Контактные данные:

Сл. Телефон: +7 (495) 939-19-44

Электронная почта: konstantinova@physics.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 01.04.10 — Физика полупроводников

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва, ул. Ленинские горы д.1, строение 2, Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный университет имени М. В.
Ломоносова», Физический факультет

Тел. +7 (495) 939-16-82; email: info@physics.msu.ru

Подпись сотрудника Константиновой Е.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

Физического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова,

доктор физико-математических наук,

профессор Стремоухов Сергей Юрьевич

28.02.2025