

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА РХТУ.2.6.05
РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 26/23
решение диссертационного совета
от 23 ноября 2023 г. № 11

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Ульяновой Юлии Вячеславовне, представившей диссертационную работу на тему «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактоидов» по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертация принята к защите 16 октября 2023 г, протокол № 7 диссертационным советом РХТУ.2.6.05 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 15 человек приказом временно исполняющего обязанности ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 185А от «25» мая 2022 г.

Соискатель Ульянова Юлия Вячеславовна, 16 апреля 1994 года рождения, в 2018 году окончила магистратуру по направлению подготовки 18.04.01 Химическая технология в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом № 107718 0954351, выдан 29 июня 2018 года. В 2022 году успешно окончила очную аспирантуру на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов по научной специальности 02.00.03. Органическая химия диплом № 107731 0505349, выдан 05 июля 2022 года. В 2023 году сдала кандидатский экзамен по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Соискатель работает ассистентом на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева и младшим научным сотрудником в научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Диссертация выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов и на базе научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Научный руководитель доктор химических наук Гельперина Светлана Эммануиловна заведующая научно-образовательной лабораторией систем доставки лекарственных веществ Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Научный консультант кандидат химических наук Ермоленко Юлия Валерьевна доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, доцент Кусков Андрей Николаевич, заведующий кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева;

доктор химических наук, профессор Кильдеева Наталья Рустемовна, заведующая кафедрой химии и технологии полимерных материалов и нанокмполитов Российского государственного университета имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство);

кандидат химических наук Колосова Ольга Юрьевна, старший научный сотрудник

лаборатории криохимии биополимеров Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 12 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 4 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science. Опубликованные работы полностью отражают результаты, полученные в диссертации. Все публикации выполнены в соавторстве, личный вклад соискателя (от 50 до 90%) состоит в анализе литературы, получении и анализе экспериментальных данных, разработке аналитических методик, обработке результатов, написании текста публикаций. Соискателем опубликовано 8 работ в материалах международных и российских конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ермоленко Ю.В. Роль гидролитической деградации полилактидных носителей при разработке нано- и микро размерных лекарственных форм на их основе / Ю.В. Ермоленко, А.С. Семенкин, Ю.В. Ульянова, Т.С. Ковшова, О.О. Максименко, С.Э. Гельперина // Журнал известия академии наук. Серия химическая. – 2020. – №8. – С. 1-12. DOI: 10.1007/s11172-020-2918-0 (Scopus, Web of Science).

2. Ulianova Y. Tuning the release rate of rilpivirine from PLGA-based in situ forming implants / Y. Ulianova, Y. Ermolenko, S. Tkachenko, V. Trukhan, A. Morozov, S. Gelperina // Polymer Bulletin. – 2022. DOI: 10.1007/s00289-022-04623-2 (Scopus, Web of Science).

3. Ermolenko Yu. Potential of the capillary electrophoresis method for PLGA analysis in nano-sized drug formulations / Yu. Ermolenko, N. Nazarova, A. Belov, A. Kalistratova, Ulyanova Yu, N. Osipova, S. Gelperina // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2022. – V.70. – P. 103220. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103220 (Scopus, Web of Science).

4. Ulianova Y. Development of a long-acting injectable formulation of rilpivirine based on PLGA microspheres / Y. Ulianova, Y. Ermolenko, V. Trukhan, V. Ivanov, I. Iusupov, A. Kurkin, S. Gelperina // The World Congress on Recent Advances in Nanotechnology. – 2022. – №NDDTE 143. – P.1-6. DOI: 10.11159/nddte22.143 (Scopus, Web of Science).

На автореферат поступило 5 отзывов, все положительные. В отзывах указано что, представленная работа имеет высокий теоретический и экспериментальный уровень, а также обладает практической значимостью, по своей новизне и актуальности соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (Приказ от 14 сентября 2023 года, №103ОД).

В отзыве доктора химических наук, профессора, заведующего отделом АО «НЦ Малотоннажная химия» Попова Константина Ивановича в качестве замечания отмечено, что из автореферата непонятно, почему для получения микросфер выбрали микрофлюидную технологию? Рассматривали ли для получения микрочастиц другие методы, основанные на эмульгировании полимерного раствора в водной фазе? В качестве второго замечания следует отметить, что согласно данным Google Scholar 4 статьи диссертанта десятикратно процитированы независимыми группами российских ученых (7 цитирований; Институт синтетических полимерных материалов РАН, Москва; Институт ядерной физики СО РАН, Новосибирск; Курчатовский институт, Москва), а также специалистов из Португалии (1 цитирование, Лиссабонский университет), Нигерии (1 цитирование) и КНР (1 цитирование). Это - очень хороший показатель, свидетельствующий о несомненной востребованности результатов диссертации в России и за рубежом. Именно он является показателем степени реальной апробации работы, и должен был быть отражен в разделе автореферата «Апробация работы».

В отзыве директора ООО «Новохим» Князева Андрея Сергеевича в качестве замечания отмечено, что в ряде используемых в работе полимеров было бы интересно добавить полилактидгликолиды с минимальной - 1- 2 кДа и максимальной 200 и более кДа

молекулярной массой, так как следовало бы ожидать существенное влияние полимера с такими характеристиками на изучаемые в работе характеристики депо-форм.

В отзыве доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров Валуева Льва Ивановича в качестве замечания отмечено, что из автореферата не совсем ясно, какая из разработанных полимерных систем является более перспективной для дальнейшего исследования. В тексте автореферата есть некоторые опечатки, например, на стр.9 не указаны единицы измерения размера образца микросфер PLGA-RPV-3.

На все замечания Ульяновой Юлией Вячеславовной даны полные и исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обоснован областью их научных интересов и наличием большого числа публикаций в ведущих рецензируемых изданиях в области высокомолекулярных соединений по тематике диссертации, что позволяет им определить научную и практическую значимость представленной диссертации. Все отзывы оппонентов положительные. По своей актуальности, научной новизне, теоретический и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (Приказ от 14 сентября 2023 года, №1030Д).

В отзыве кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории криохимии биополимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН Колосовой Ольги Юрьевны в качестве замечаний отмечено, что: в тексте диссертации не указано какая из депо-форм для рилпивирин (микросферы или имплантаты) имеет перспективы использования, не приведен сравнительный анализ полученных депо-форм. При расчете кинетики высвобождения рилпивирин из депо-форм полилактида не приведено в тексте подробного описания каждой модели, не совсем ясно почему автор отдает предпочтение модели Пеппаса-Сахлина. В тексте диссертационной работы встречаются неудачные выражения и опечатки.

В отзыве доктора химических наук, профессора, заведующей кафедрой химии и технологии полимерных материалов и нанокompозитов ФГБОУ ВО «РГУ имени А.Н. Косыгина» Кильдеевой Натальи Рустемовны в качестве замечаний отмечено, что: кинетика высвобождения рилпивирин из разработанных лекарственных форм приведена в виде 17-ти графиков с профилями высвобождения. Было бы целесообразно привести наиболее сложные зависимости, а остальные кинетические данные представить в виде обобщенных таблиц, иллюстрирующих влияние параметров получения полимерных лекарственных форм на константы скорости высвобождения рилпивирин. Работа хорошо оформлена, почти не содержит опечаток; можно отметить ряд неудачных выражений: - «более монодисперсное распределение» стр.62; - заголовок «Получение составов...» стр.69; вероятно, имеется в виду получение композиций определенного состава; - «увеличение скорости происходит в ряду...» и далее приводится ряд размеров микросфер, в котором скорость высвобождения уменьшается стр.43.

В отзыве доктора химических наук, доцента, заведующего кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева Кускова Андрея Николаевича в качестве замечаний отмечено, что: поскольку PLGA достаточно широко используется в качестве основы для разработки новых лекарственных форм, в том числе пролонгированного действия, и депо форм, аналогичных представленным в данной работе, важным представляется сравнение результатов, полученных в данной работе, с уже имеющимися решениями, хотя бы по литературным данным. Это могло бы более четко обозначить преимущества и новизну предлагаемого подхода и методов получения данных депо форм. В работе отсутствуют исследования и результаты, касающиеся изучения и оценки токсичности, биосовместимости или биологической активности получаемых депо-форм, в том

числе нагруженных рилпивирином, в условиях *in vitro* и *in vivo*, что важно с точки зрения практической значимости, и дальнейшего развития данной работы. В работе не приведена хотя бы примерная оценка экономической эффективности данной разработки, хотя известно, что лекарственные формы пролонгированного действия на основе PLGA, являются достаточно дорогими, с силу сложности технологий их получения. Использование в данной работе микрофлюидного метода получения готовых продуктов, только повышает технологическую сложность данного процесса. В работе следовало бы изучить поведение готовой депо-формы в нескольких средах растворения для выявления наиболее дискриминирующей среды. При этом для всех исследуемых лекарственных форм целесообразно было бы применять одну и ту же методику теста «Растворение» в соответствии с ГФ РФ. Препараты, подобные разрабатываемым в данной работе, относятся к препаратам «высокого риска», поскольку они содержат значительные количества сильнодействующих терапевтических веществ, и любые непредвиденные изменения в профиле высвобождения из таких форм в условиях *in vivo* могут привести к высокой токсичности препарата. Кроме того, даже незначительные изменения параметров получения данных депо-форм могут повлиять на их физико-химические характеристики, что, в свою очередь, может изменить их эффективность *in vivo*. Поэтому хотелось бы увидеть в работе комментария автора, по возможным путям оптимизации дальнейшей разработки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

получены и охарактеризованы полилактидные микросферы и *in situ* формирующиеся имплантаты, нагруженные антиретровирусным агентом – рилпивирином;

разработана методика получения узкодисперсных микросфер с рилпивирином на основе сополимера молочной и гликолевой кислот размером 40-45 мкм в условиях микропотока;

выявлены критические параметры получения полилактидных микросфер с высоким содержанием рилпивиринина: соотношение скоростей потоков водной и органической фаз 6,7, содержание сополимера 2 масс.%, содержание рилпивиринина 13,8 мг/мг микросфер;

установлено влияние молекулярной массы, структуры концевой группы, стехиометрического соотношения мономерных звеньев лактид:гликолид и содержания полимера (для имплантатов) на кинетику высвобождения рилпивиринина из разработанных депо-форм на основе микросфер и *in situ* имплантатов;

установлено, что снижение молекулярной массы сополимера, наличие концевой гидрофобной сложноэфирной группы (-CH₃) и увеличение доли молочной кислоты в составе сополимера с 50 до 75% приводит к контролируемому монофазному высвобождению рилпивиринина из *in situ* имплантатов на основе полилактида в соответствии с моделью Пеппаса-Сахлина и кинетикой нулевого порядка;

показана возможность использования полученных полилактидных депо-форм рилпивиринина в качестве альтернативы нанокристаллической формы рилпивиринина путем сопоставления экспериментальных профилей высвобождения *in vitro*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

предложен метод получения узкодисперсных полилактидных микросфер, нагруженных рилпивирином, размером 40-45 мкм с настраиваемой скоростью высвобождения лекарственного вещества с использованием проточного микрореактора;

выявлено, что соотношение скоростей потоков фаз, содержание полилактида и рилпивиринина в органической фазе являются критическими параметрами, определяющими физико-химические характеристики микросфер;

установлены параметры состава *in situ* имплантатов (молекулярная масса 12,5 кДа, соотношение мономерных звеньев в сополимере 75:25, сложноэфирная (CH₃) концевая группа),

позволяющие достигнуть монофазного высвобождения рилпивирин в течение месяца в соответствии с профилем растворения референтной формы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные в диссертации подходы **рекомендованы** для создания и изучения полилактидных депо-форм других трудно растворимых активных лекарственных веществ (например, каботегавира и эльсульфавирин).

Оценка достоверности результатов исследования **выявила:**

результаты получены на сертифицированном и аттестованном оборудовании с применением апробированных методов исследования по положениям, соответствующим ГОСТ; достоверность результатов обеспечивается воспроизводимостью экспериментальных данных, а также статистической обработкой данных;

использованы современные методы для получения различных депо-форм рилпивирин: микрофлюидные технологии, УЗ гомогенизация, гомогенизация под давлением; для анализа физико-химических характеристик депо-форм: оптическая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, динамическое светорассеивание, дифференциальная сканирующая калориметрия, рентгенофазовый анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, капиллярный электрофорез.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании экспериментов, в получении депо-форм рилпивирин различных типов, в определении их физико-химические параметров и изучении механизма высвобождения лекарственного вещества, а также обработке, систематизации результатов и подготовке публикаций.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 1.4.7. Высокмолекулярные соединения в частях «4. Химические превращения полимеров – внутримолекулярные и полимераналоговые, их следствия. Химическая и физическая деструкция полимеров и композитов на их основе, старение и стабилизация полимеров и композиционных материалов», «9. Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники» и 10 «Решение технологических и экологических задач, связанных с первичной и вторичной переработкой полимерных материалов».

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая направлена на разработку подходов к созданию инъекционных депо-форм на основе полилактидных микросфер и *in situ* формирующихся имплантатов антиретровирусного агента рилпивирин.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (Приказ от 14 сентября 2023 года, №103ОД), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.05 РХТУ им. Д.И. Менделеева 23.11.2023 г. принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Ульяновой Юлии Вячеславовне по специальности 1.4.7. Высокмолекулярные соединения.

Присутствовало на заседании 13 членов диссертационного совета, в том числе докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 6, в том числе в режиме видеоконференции 2.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали:

Результаты тайного голосования:

«за» - 9,

«против» - 2,

«воздержались» - нет.

Проголосовало 2 члена диссертационного совета, присутствующие на заседании в режиме видеоконференции:

«за» - 2,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Итоги голосования:

«за» - 11,

«против» - 2,

«воздержались» - нет.

Председатель диссертационного совета

Ученый секретарь диссертационного совета

Дата «23» ноября 2023 г.



д.х.н. Филатов С.Н.

к.х.н. Биличенко Ю.В.