

«УТВЕРЖДАЮ»



И. о. ректора РХТУ им. Д. И. Менделеева,
д.т.н., проф. И. В. Воротынцева

26 » сентября 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов» по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения выполнена в РХТУ им. Д.И. Менделеева на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов и в научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ.

В процессе подготовки диссертации Ульянова Юлия Вячеславовна, «16» апреля 1994 года рождения, была аспирантом кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов с 01.09.2018 г. по 31.08.2022 г.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (справка об обучении (сроках обучения)) выдано РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2022 году.

Научный руководитель – д.х.н. по научной специальности 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)», профессор кафедры ХТБМП, заведующая научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ РХТУ им. Д.И. Менделеева, Гельперина Светлана Эммануиловна.

Научный консультант – к.х.н. по научной специальности 02.00.02 «Аналитическая химия», доцент кафедры ХТБМП РХТУ им. Д.И. Менделеева, доцент, Ермоленко Юлия Валерьевна.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) продолжает

оставаться одним из социально-значимых заболеваний во всем мире. И несмотря на то, что антиретровирусная терапия привела к значительному снижению заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции, улучшение качества жизни пациента и соблюдение пациентами режима лечения остается сложно выполнимой задачей. Перспективным подходом к повышению эффективности терапии ВИЧ-инфекции и приверженности пациентов к лечению является создание инъекционных депо-форм на основе полилактидных микросфер и *in situ* формирующихся имплантатов антиретровирусного агента рилпивирин. При этом подходы к разработке депо-форм до настоящего времени недостаточно систематизированы и остаются, как правило, эмпирическими, что может быть связано с разнообразием фармакологических задач, лекарственных веществ и применяемых технологий. В связи с этим разработка депо-формы каждого конкретного лекарственного вещества требует длительной и трудоемкой экспериментальной работы.

Научная новизна заключается в следующем: впервые микрофлюидным методом получены полилактидные микросферы, нагруженные антиретровирусным агентом рилпивирин. Установлены лимитирующие технологические параметры получения PLGA микросфер с высокой загрузкой рилпивирин: содержание PLGA, содержание рилпивирин, расход органической и водной фаз. Установлено, что снижение молекулярной массы PLGA, замена концевой карбоксильной группы на эфирную и увеличение доли молочной кислоты с 50 до 75% приводит к контролируемому монофазному высвобождению рилпивирин из PLGA микросфер и *in situ* имплантатов. На основании анализа скорости высвобождения рилпивирин с использованием математических моделей и путем сопоставления их с профилями гидролитической деградации установлен профиль высвобождения рилпивирин из PLGA депо-форм. Продемонстрирована возможность использования полученных полилактидных депо-форм рилпивирин в качестве альтернативы нанокристаллической формы рилпивирин путем сравнения экспериментальных профилей высвобождения *in vitro*.

Практическая ценность работы состоит в том, что разработанные в диссертационном исследовании подходы для получения инъекционных депо-

форм рилпивирин на основе PLGA микросфер и *in situ* формирующихся имплантатов могут быть использованы для создания и изучения полилактидных депо-форм других трудно растворимых высокоактивных ЛВ, что открывает широкие возможности практического использования полученных результатов.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 12 рецензируемых публикациях, из них 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2019» (Москва, 2019); «CRS 2020 Virtual Annual Meeting» (USA, 2020); VI Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, 2020); 4th Sechenov International Biomedical Summit 2020 (SIBS 2020) (Москва, 2020); 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (online, 2021); IX Международной научно-практической конференция «Биотехнология: наука и практика» (Крым, 2021); VII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, 2021); 7th International Conference on Nanomedicine, Drug Delivery, and Tissue Engineering (online, 2022); II школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2022).

Публикации по теме диссертации:

1. Ермоленко Ю.В. Роль гидролитической деградации полилактидных носителей при разработке нано- и микроразмерных лекарственных форм на их основе / Ермоленко Ю. В., Семенкин А. С., Ульянова Ю. В., Ковшова Т. С., Максименко О. О., Гельперина С. Э. // Журнал известия академии наук. Серия химическая. – 2020. – №8. – С. 1-12.

2. Ermolenko Yu. Potential of the capillary electrophoresis method for PLGA analysis in nano-sized drug formulations / Ermolenko Yu, Nazarova N., Belov A.,

Kalistratova A., Ulyanova Yu, Osipova N., Gelperina S. // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2022. – V.70. – P. 103220.

3. Ulianova Y. Development of a long-acting injectable formulation of rilpivirine based on PLGA microspheres / Ulianova Y., Ermolenko Y., Trukhan V., Ivanov V., Iusupov I., Kurkin A., Gelperina S. // *Proceedings of the World Congress on Recent Advances in Nanotechnology*. – 2022. – №NDDTE 143. – P. 1-6.

4. Ulianova Y. Tuning the release rate of rilpivirine from PLGA-based in situ forming implants / Ulianova Y., Ermolenko Y., Tkachenko S., Trukhan V., Morozov A., Gelperina S. // *Polymer Bulletin*. – 2022.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.7. Высокмолекулярные соединения в части 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» и 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».

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Ульяновой Ю.В. является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Ульяновой Ю.В.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном

государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов, состоявшемся «25» сентября 2023 года, протокол № 2. В обсуждении приняли участие: ассистент Ульянова Ю.В., доцент Ермоленко Ю.В., профессор Гельперина С.Э., доцент Соловьева И.Н., зав. кафедры Ощепков М.С., доцент Поливанова А.Г., профессор Коваленко Л.В.

Принимало участие в голосовании 14 человек. Результаты голосования: «За» - 14 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 2 от «25» сентября 2023 г.

Заведующий кафедрой ХТБМП,
доцент, д.х.н.

М.С. Ощепков

Секретарь заседания,
доцент кафедры ХТБМП, к.х.н.

А.Г. Поливанова

ПРОТОКОЛ

заседания кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов
Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева
от «25» сентября 2023 г. № 2

Присутствовали: Заведующий кафедрой, д.х.н. Ощепков М.С., д.х.н., профессор Коваленко Л.В.; д.х.н., профессор Офицеров Е.Н.; д.х.н., профессор Кочетков К.А.; д.х.н., профессор Гельперина С.Э., к.х.н., доцент Ермоленко Ю.В., к.х.н., доцент Поливанова А.Г., к.х.н., доцент Крыщенко Ю.К., к.х.н., доцент Ткаченко С.В., к.х.н., доцент Калистратова А.В., к.х.н., доцент Соловьева И.Н., асс. Юрьев Д.Ю., асс. Ульянова Ю.В., асс., к.фарм. н. Ковшова Т.С.

Всего присутствовало: 14 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Предварительное рассмотрение диссертационной работы Ульяновой Юлии Вячеславовны, ассистента кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов (ХТБМП), м.н.с. научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ РХТУ им. Д.И. Менделеева на тему: «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов».

Работа выполнена на кафедре ХТБМП и в научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Тема диссертационной работы Ульяновой Юлии Вячеславовны, научный руководитель д.х.н., заведующая научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ Гельперина Светлана Эммануиловна и научный консультант к.х.н., доцент кафедры ХТБМП Ермоленко Юлия Валерьевна утверждены на заседании Ученого совета факультета от 31.08.2023 г (протокол № 1).

СЛУШАЛИ:

Сообщение Ульяновой Ю.В., изложившей основное содержание своей диссертационной работы.

Ульяновой Ю.В. были заданы следующие вопросы:

(Ткаченко С.В.) Почему для описания дисперсного состава суспензии микросфер использовали параметр «коэффициент вариации» вместо параметра «степень полидисперсности», который определяется как отношение среднечисленного диаметра к среднемассовому диаметру?

(Ощепков М.С.) Какую из разработанных форм вы рекомендуете в качестве альтернативы наноразмерной формы рилпивиринa Rekambys® и почему?

(Ощепков М.С.) Какие технологические преимущества Вы можете выделить для перспективной полимерной депо-формы рилпивиринa?

(Соловьева И.Н.) Вы сказали, что возможно хирургическое удаление имплантатов в случае возникновения сильной воспалительной реакции, каким образом это осуществимо?

(Поливанова А.Г.) Как Вы себе представляете готовую лекарственную форму?

(Кочетков К.А.) Почему в качестве технологического подхода Вы выбрали сразу микрофлюидную технологию? Сравнивали ли вы его с другими известными подходами и способами получения?

(Ощепков М.С.) Возможно ли масштабирование разработанного метода получения полимерных микросфер? Какова воспроизводимость полученных результатов?

(Ткаченко С.В.) Можно ли спрогнозировать насколько быстро полученный имплантат будет разлагаться при п/к или в/м его введении человеку?

(Соловьева И.Н.) В чем заключается увеличение терапевтической эффективности при использовании депо-форм?

(Ощепков М.С.) В результате какого механизма происходит формирование полимерного имплантата? Почему для применения не подходит 40 масс.% раствор полимера?

В обсуждении приняли участие: ассистент Ульянова Ю.В., доцент Ермоленко Ю.В., профессор Гельперина С.Э., доцент Соловьева И.Н., зав. кафедры Ощепков М.С., доцент Поливанова А.Г., профессор Коваленко Л.В.

ПОСТАНОВИЛИ:

Заслушав и обсудив диссертационную работу Ульяновой Ю.В., принять следующее заключение.

Председатель заседания

Заведующий кафедрой ХТБМП,

доцент, д.х.н.



М.С. Ощепков

Секретарь заседания,

доцент кафедры ХТБМП, к.х.н.



А.Г. Поливанова