

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Ульяновой Юлии Вячеславовны на тему «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивирина на основе полилактидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Диссертационная работа Ульяновой Юлии Вячеславовны посвящена разработке подходов к созданию полимерных лекарственных форм на основе микросфер и *in situ* формирующихся имплантатов из биodeградируемого полиэфира, содержащих антиретровирусный агент.

Актуальность диссертационной работы. Сополимер молочной и гликолевой кислот является одним из часто используемых в фармацевтике биodeградируемых полимеров. Причины широкого фармацевтического использования полилактидов обусловлены низкой токсичностью этого сополимера, его хорошей биосовместимостью и способностью к биоразложению. Несомненным преимуществом сополимера молочной и гликолевой кислот является возможность варьирования его свойств, в том числе молекулярная масса, соотношение мономерных звеньев, структура концевой группы, степень кристалличности, которые обеспечивают контролируемое высвобождение лекарственных веществ в месте введения в течение длительного времени. Понимание механизма высвобождения лекарственного вещества из макромолекулярных полимерных носителей путем изменения свойств полимера, управление кинетикой высвобождения ЛВ путем регулирования свойств полимерной матрицы носителя остается весьма актуальной, но сложной задачей.

Научная новизна хорошо сформулирована автором и выражена в четырех пунктах: 1) Впервые микрофлюидным методом получены микросферы на основе PLGA, нагруженные антиретровирусным агентом рилпивирин. Выявлены основные параметры получения PLGA микросфер с высоким содержанием рилпивирин: содержание PLGA 2 масс.%, содержание рилпивирин 13,8 мг/мг микросфер, соотношение скоростей потоков водной и органической фаз 6,7. 2) Впервые установлено влияние молекулярной массы, природы концевой группы,

стехиометрического соотношения мономерных звеньев лактид:гликолид и содержания PLGA (для имплантатов) на профиль высвобождения рилпивирин из PLGA депо-форм на основе микросфер и *in situ* имплантатов. 3) Установлено, что снижение молекулярной массы PLGA, наличие концевой гидрофобной сложноэфирной группы (-CH₃) и увеличение доли молочной кислоты в составе PLGA с 50 до 75% приводит к контролируемому монофазному высвобождению рилпивирин из *in situ* имплантатов на основе PLGA в соответствии с моделью Пеппаса-Сахлина и кинетикой нулевого порядка. 4) Путем сравнения экспериментальных профилей высвобождения *in vitro* показана возможность использования полученных полилактидных депо-форм рилпивирин в качестве успешной альтернативы нанокристаллической формы рилпивирин

Практическая значимость полученных Ульяновой Ю.В. результатов не вызывает сомнений, учитывая, что разработанные в диссертации подходы могут быть использованы для создания и изучения полилактидных форм рилпивирин, а также депо-форм других трудно растворимых высокоактивных лекарственных соединений, что открывает широкие возможности практического использования в медицине.

На защиту автор выносит 4 положения, которые отражают достижение сформулированной цели диссертационного исследования.

Диссертация Ульяновой Ю.В. построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, методической части, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы. Текст диссертации изложен на 141 страницах, содержит 13 таблиц, 50 рисунков и 214 ссылок.

Во введении автор обстоятельно обосновывает выбор темы диссертационного исследования, ее актуальность и степень разработанности научной проблемы, формулирует цель, основные задачи исследования, научную новизну и практическую значимость.

В первой главе приведен обзор и анализ литературы по тематике диссертационного исследования. В полной мере рассмотрены основные типы инъекционных депо-форм на основе полимерных носителей и способы их получения. Освещены особенности механизмов высвобождения лекарственных веществ из депо-форм на основе сополимера молочной и гликолевой кислот. Рассмотрены перспективы использования инъекционных форм длительного

действия для терапии ВИЧ-инфекции и обоснован выбор лекарственного соединения.

Во второй главе приведено подробное описание материалов, оборудования и экспериментальных методик получения депо-форм на основе PLGA микросфер и *in situ* имплантатов рилпивирин, а также получения суспензии нанокристаллов рилпивирин, которую использовали в качестве референтной формы. Подробно описаны многочисленные методики анализа физико-химических свойств исследуемых объектов.

Обсуждение результатов представлено в третьей и четвертой главе.

Третья глава посвящена разработке двух, принципиально разных полимерных депо-форм на основе сополимера лактида и гликолида: в виде монодисперсных микросфер и *in situ* имплантатов, наполненных рилпивирин.

Использование микрофлюидных технологий позволило получить монодисперсные микросферы, а результаты исследования влияния состава, особенностей химического строения сополимера лактида с гликолидом, его молекулярной массы и условий получения инкапсулированной формы рилпивирин - определить пути направленного воздействия на размеры и морфологию микросфер и в конечном итоге управлять профилем высвобождения рилпивирин из депо-форм на основе полимерных микросфер. Были оптимизированы методы получения полилактидных микросфер, нагруженных рилпивирин, и установлены основные параметры, влияющие на практически значимые физико-химические характеристики микросфер, в том числе размер, полидисперсность, эффективность включения рилпивирин. Показано, что соотношение скоростей потоков фаз, содержание полилактида и рилпивирин в органической фазе являются критическими параметрами, определяющими физико-химические характеристики микросфер. Разработана методика получения *in situ* формирующихся имплантатов, наполненных рилпивирин.

Следует отметить ответственный подход к получению экспериментальных данных: все образцы PLGA всесторонне охарактеризованы по молекулярной массе, химическому строению, фазовому составу и физико-химическим свойствам. Влияние характеристик сополимера и условий получения лекарственной формы рилпивирин было исследовано не только на размер микросфер, но и на коэффициент вариации, что позволило оптимизировать

процесс, а также явилось дополнительным подтверждением достоверности полученных результатов.

В четвертой главе проведен комплексный анализ влияния гидролитической деградации полилактидных носителей на разные стадии процесса высвобождения рилпивирин микросфер и *in situ* имплантатов. Установлена взаимосвязь параметров процесса получения наполненных микросфер и имплантатов, гидролитической деградации полилактидных носителей и характера кинетических кривых высвобождения рилпивирин *in vitro* в различных модельных системах. С использованием математического моделирования установлено, что профиль высвобождения рилпивирин из разработанных полимерных депо-форм подчиняется модели Пеппаса-Сахлина, которая учитывает вклад диффузии и деградации полимера.

Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования, выявлены закономерности формирования микросфер и *in situ* имплантатов на основе PLGA с контролируемым профилем высвобождения из них рилпивирин.

Существенных недостатков в диссертационной работе мною не обнаружено, можно сделать следующие замечания частного характера:

1. 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.
2. 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.

Замечание и неточности не снижают общей высокой оценки представленной диссертационной работы. В целом считаю, что рецензируемая

диссертация представляет собой актуальное исследование, выполненное на высоком научном уровне и имеющее практическое значение.

Достоверность представленных в диссертации данных и сделанных выводов определяется использованием большого количества современных методов исследования и выполнением экспериментов на высокоточном оборудовании с обработкой результатов статистическими методами, принятыми в научной практике. Результаты приведены в таблицах с использованием доверительных интервалов.

Заключение

Диссертация Ульяновой Ю.В. на тему «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов» является законченной, оригинальной научной работой, в которой решена задача направленного воздействия на структуру и свойства полимерных форм рилпивиринна на основе полилактида, имеющая важное значение для совершенствования методологии создания новых биodeградируемых материалов на основе высокомолекулярных соединений.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, 4 из которых являются публикациями в изданиях, индексируемых в международных базах данных. Результаты исследования неоднократно докладывались на профильных международных и российских конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертационной работы.

Таким образом, диссертационная работа Ульяновой Юлии Вячеславовны, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные 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».

По своей актуальности, научной новизне, теоретический и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов диссертация «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивирин на основе полилактидов» удовлетворяет всем критериям, определенным Положением о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», а ее автор – Ульянова Юлия Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой химии и технологии
полимерных материалов и нанокompозитов
ФГБОУ ВО «РГУ имени А.Н. Косыгина»
доктор химических наук, профессор


Кильдеева Наталья Рустемовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский государственный университет
им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»
115035 Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр.1
Тел.: +7 (495)955-33-05, Факс: +7(495) 953-02-97
e-mail: kildeeva@mail.ru

Подпись Н.Р. Кильдесовой удостоверяю
Ученый секретарь «РГТУ им. А.Н. Косыгина»

«03» ноября 2023г




Генералова А.В.