

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора химических наук, доцента,
заведующего кафедрой технологии химико-фармацевтических и
косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева**

Кускова Андрея Николаевича

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

Актуальность работы. Исследования лекарственных форм длительного действия на основе биодергадируемых и биосовместимых синтетических полимеров ведутся уже более 20 лет и интерес к таким макромолекулярным носителям продолжает расти. Среди биодергадируемых полимерных носителей активно исследуются формы длительного действия на основе микросфер и имплантатов, полученных из гомополимеров молочной кислоты или ее сополимеров с гликолевой кислотой (PLGA). Несомненным их достоинством является биодеграция, биосовместимость и низкая токсичность, а также возможность варьирования скорости высвобождения лекарства путем изменения физико-химических характеристик используемого полимера. Важной – и сравнительно новой областью применения инъекционных депо-форм является терапия инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция). Несмотря на многолетний накопленный опыт в области исследования полилактидных носителей, понимание механизмов управления высвобождением их различных лекарственных веществ остается недостаточно систематизированным. Поэтому разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм на основе полилактидных микросфер и *in situ* формирующихся имплантатов антиретровирусного агента рилпивиринна, и установление факторов влияния состава макромолекулярного носителя на скорость высвобождения рилпивиринна из разрабатываемых полимерных депо-форм, являются весьма актуальными задачами полимерной химии.

Научная новизна. В работе Ульяновой Ю.В. впервые получены две полимерных депо-формы рилпивирин, в том числе микросферы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с высоким содержанием рилпивирин (13,8 мг/мг микросфер) путем микрореакторного диспергирования. Применение проточных микрореакторов особенно интересно для синтеза суспензий полимерных микросфер, поскольку такой прием позволяет синтезировать частицы заданного размера и увеличить эффективность включения активного компонента. По результату разработки методики установлены ключевые параметры, в большей степени, влияющие на размер частиц и включение рилпивирин. Для обоих полимерных носителей установлено влияние состава и строения сополимера на скорость высвобождения рилпивирин из PLGA депо-форм. Так, снижение молекулярной массы PLGA, наличие концевой гидрофобной сложноэфирной группы и увеличение доли молочной кислоты в составе PLGA с 50 до 75% позволило достичь контролируемого монофазного высвобождения рилпивирин из имплантатов в соответствии с моделью Пеппаса-Сахлина с постоянной скоростью.

Практическая значимость. Полученные в диссертационной работе полимерные микросферы и имплантаты, с одной стороны, могут лечь в основу создания новых инъекционных лекарственных форм антиретровирусных агентов для профилактики и терапии ВИЧ-инфекции, что само по себе актуально для российской фармацевтической отрасли. А с другой стороны, выявленные закономерности могут быть собраны в единую технологическую платформу, позволяющую в перспективе разработать имплантаты для более широкого ряда лекарственных молекул.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы из 214 наименований и 1 приложения. Общий объем составляет 141 страницу, включая 13 таблиц и 50 рисунков.

Во введении отражены актуальность, цель, основные задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Представлены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и личный вклад автора.

В первой главе диссертационной работы представлен литературный обзор существующих лекарственных форм длительного действия, рассмотрены их составы и характеристики, выявлены явные недостатки. Особое внимание в обзоре уделено депо-формам на основе биodeградируемых и биосовместимых полимеров, в том числе на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот. Рассмотрен основной механизм высвобождения активных веществ из полилактидных носителей, связанный с гидролитической деградацией полилактидной матрицы носителей, а также рассмотрены виды наиболее часто встречающихся профилей высвобождения лекарств из депо-форм на основе полиэфиров. Также проанализирована возможность использования полилактидных носителей для терапии ВИЧ-инфекции. По результатам литературного обзора сделан вывод о том, что разработка подходов к созданию инъекционных форм рилпивирин длительного действия на основе полилактидных микросфер и имплантатов, формирующихся в месте введения (*in situ*), представляет практический и теоретический интерес.

Вторая глава содержит подробное описание методов получения микросфер и *in situ* имплантатов на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с рилпивирин, а также описание методов исследования физико-химических свойств и структуры получаемых объектов. Следует отметить, что используемый в работе широкий спектр физико-химических методов анализа подтверждает достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Третья глава посвящена получению инъекционных депо-форм рилпивирин на основе сополимера молочной и гликолевой кислот. Автором проведено комплексное исследование, позволяющее выявить ключевые параметры, обеспечивающие возможность получения микросфер и *in situ* имплантатов на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с заданными характеристиками и контролируемой скоростью высвобождения из них рилпивирин. Важно отметить, что был разработан метод получения

полилактидных микросфер, содержащих рилпивирин, в условиях микропотока. Для этого была проведена характеристика исследуемых полимерных материалов методами гель-проникающей хроматографии, капиллярного электрофореза, рентгенофазового анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и кислотно-основного неводного титрования. Полученные данные позволили точно установить автору ключевые параметры, влияющие на физико-химические характеристики полимерных микросфер. В результате установлено, что соотношение скоростей потоков водной и органической фаз, а также содержание PLGA в органической фазе, влияло в большей степени на размер полимерных микросфер и полидисперсность. Тогда как на эффективность включения рилпивирин в полилактидные микросферы влияли размер микросфер и концентрация рилпивирин в органической фазе. Разработанная методика синтеза полилактидных микросфер дала возможность получить целую линейку микросфер в диапазоне от 18 до 66 мкм.

Также в третьей главе представлены результаты исследований по процессу формирования *in situ* имплантатов. В качестве органического растворителя автором выбран N-метил-2-пирролидон ввиду его невысокой вязкости 1,89 сП, и высокой растворимости в нем рилпивирин 228 ± 5 мг/мл. Рассмотрено влияние содержания сополимера в растворе N-метил-2-пирролидона на вязкость растворов и структуру формируемых имплантатов. Рекомендуемое содержание сополимера в растворе 30 масс.% обеспечивает необходимую вязкость раствора 1422,84 сП, тогда как полученные имплантаты характеризуются более плотной и широкой стенкой с «пальцеобразными» порами.

Четвертая глава посвящена комплексному изучению профилей высвобождения рилпивирин из полученных полимерных носителей. Следует отметить, что проведен довольно большой объем работ. Автором самостоятельно разработаны аналитические методики определения содержания рилпивирин, а также методики капиллярного электрофореза для изучения структуры сополимера и процесса его гидролитической деградации. Используемый в работе подход позволил параллельно исследовать как скорость

высвобождения рилпивирин, так и скорость гидролитической деградации используемых полиэфиров. По результатам работы установлены временные промежутки, на которых скорость гидролитической деградации начинает активно участвовать в высвобождении рилпивирин из полученных полилактидных микросфер и *in situ* имплантатов. На основе экспериментально-полученных профилей высвобождения рилпивирин был проведен математический анализ кинетики высвобождения. Показано, что профиль высвобождения рилпивирин из разработанных полимерных депо-форм подчиняется модели Пеппаса-Сахлина, которая учитывает вклад диффузии и деградации полимера.

Текст диссертационной работы заканчивается «**Заключением**», в котором сформулированы наиболее значимые результаты исследования и выводы.

По диссертационной работе имеются следующие рекомендации и замечания:

1. 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.
2. В работе отсутствуют исследования и результаты, касающиеся изучения и оценки токсичности, биосовместимости или биологической активности получаемых депо-форм, в том числе нагруженных рилпивирин, в условиях *in vitro* и *in vivo*, что важно с точки зрения практической значимости, и дальнейшего развития данной работы.
3. 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.

4. 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.
5. 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.

Указанные выше замечания не являются принципиальными и в определенной части носят рекомендательный характер.

Заключение

Диссертация Ульяновой Юлии Вячеславовны на тему «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов» является законченным научным исследованием, соответствующим по своему научному уровню кандидатской диссертации.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 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 «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 «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:

заведующий кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

доктор химических наук, доцент



Кусков Андрей Николаевич

Адрес: 125480, г. Москва, ул. Героев
Панфиловцев, 20
Телефон: +7(916)7226100
e-mail: kuskov.a.n@muctr.ru



07 НОЯ 2023