

## ОТЗЫВ

**официального оппонента кандидата химических наук, старшего научного  
сотрудника лаборатории криохимии биополимеров Института  
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН  
Колосовой Ольги Юрьевны**

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.** Диссертационная работа Ульяновой Юлии Вячеславовны посвящена получению новых депо-форм для антиретровирусного агента рилпивиринна на основе полилактидов. Полилактиды – PLGA – один из перспективных биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, разрешенных к применению в медицине. Согласно литературным данным PLGA является наиболее используемым материалом для депо-форм таких лекарственных веществ, которым необходимо пролонгированное высвобождение из полимерной матрицы. Так, встречаются работы по исследованию микросфер, полученных из полилактидов, нагруженных противораковыми, противоопухолевыми агентами, высвобождение которых из полимерных матриц занимает до нескольких месяцев. Стоит отметить, что синтез микросфер на основе PLGA достаточно трудоемкий процесс и добиться получения микрочастиц нужного размера с малым интервалом отклонения непросто. В своей работе Юлия Вячеславовна подбирала необходимые условия, получала микросферы разных размеров и проводила исследования по изучению поведения самого полимера, а также высвобождению рилпивиринна для каждого размера микросфер. Поскольку проведение исследований *in vivo* для лекарственных средств такого длительного высвобождения всегда время- и ресурсозатратный процесс, то для изучения кинетики высвобождения подобных лекарственных средств, исследователи стараются максимально приблизить исследования *in vitro* к возможным биологическим процессам, чтобы потом провести *in vitro-in vivo корреляцию*. В своей диссертационной работе Юлия

Вячеславовна проводила эксперименты по изучению релиза рилпивиринна из полученных микросфер и имплантатов с максимально возможным приближением.

**Научная новизна** полученных в работе результатов заключается в том, что: впервые микрофлюидным методом получены микросферы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA), нагруженные антиретровирусным агентом рилпивиринном, установлены ключевые параметры получения полимерных микросфер с рилпивиринном. Автором установлено влияние ключевых характеристик полимера на профиль высвобождения рилпивиринна из PLGA депо-форм на основе микросфер и *in situ* имплантатов. Наряду с этим показано, что снижение молекулярной массы PLGA, наличие концевой гидрофобной сложноэфирной группы (-CH<sub>3</sub>) и увеличение доли молочной кислоты в составе PLGA с 50 до 75% приводит к контролируемому монофазному высвобождению рилпивиринна из *in situ* имплантатов на основе PLGA в соответствии с моделью Пеппаса-Сахлина и кинетикой нулевого порядка.

**Практическая значимость** полученных Ульяновой Ю.В. результатов заключается в том, что в работе продемонстрирована возможность использования полученных полилактидных депо-форм рилпивиринна в качестве альтернативы нанокристаллической формы рилпивиринна (аналог Cabenuva®).

Диссертация построена в традиционном стиле. Она состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, содержащего 214 ссылок. Текст диссертации изложен на 141 страницах, содержит 13 таблиц и 50 рисунков.

**Во введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость.

**В литературном обзоре** рассмотрены основные типы инъекционных лекарственных форм длительного действия, которые нашли применение в клинической медицине. Освещены механизмы высвобождения лекарственных веществ из депо-форм на основе PLGA. Рассмотрены перспективы использования инъекционных форм длительного действия для терапии ВИЧ-инфекции.

**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. Приведено подробное описание модельного эксперимента по изучению кинетики высвобождения рилпивирин из микросфер и имплантатов. Перечислены основные методы анализа физико-химических характеристик исследуемых объектов.

**В третьей главе** представлено обсуждение получения микросфер и имплантатов на основе PLGA, нагруженных рилпивирин. Рассмотрено влияние различных характеристик полимерного раствора на получение микросфер, изучено влияние стабилизаторов при получении микросфер, исследовано влияние скоростей потока водной и органической фаз при получении микросфер. Описан метод получения микросфер на основе PLGA, содержащие рилпивирин, с использованием микрофлюидной системы. Обсуждено получение имплантатов на основе PLGA с рилпивирин *in situ*.

**В четвертой главе** описаны результаты по изучению кинетики высвобождения рилпивирин из полимерной матрицы (из микросфер и имплантатов). Изучены факторы, влияющие на профиль высвобождения рилпивирин из полилактидных депо-форм. Изучение кинетики высвобождения рилпивирин из матрицы полилактида было проведено с использованием математических моделей: модель нулевого и первого порядка, Хигучи, Хиксона-Кроуэлла, Корсмейера-Пеппаса, Пеппаса-Сахлина и Хопфенберга.

В целом работа выполнена на высоком научно-техническом уровне, однако следует отметить несколько вопросов и замечаний:

1. В тексте диссертации не указано какая из депо-форм для рилпивирин (микросферы или имплантаты) имеет перспективы использования, не приведен сравнительный анализ полученных депо-форм.
2. 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.
3. В тексте диссертационной работы встречаются неудачные выражения и опечатки.

Указанные замечания не снижают общей характеристики диссертационной работы Ульяновой Ю.В. и, в целом, не влияют на общую положительную оценку рецензируемой работы. Проведенные исследования и полученные результаты отличаются как научной новизной, так и практической значимостью и имеют несомненный прикладной интерес, который может быть использован при разработке новой лекарственной формы.

### **Заключение**

Диссертация Ульяновой Ю.В. на тему «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна на основе полилактидов» является законченным, оригинальным научным исследованием, посвященным разработке новых лекарственных форм рилпивиринна на основе полимерных макромолекулярных носителей (микросфер и *insitu* имплантатов), а также изучению их характеристик и влияния различных факторов на скорость высвобождения рилпивиринна из полимерных носителей.

Основные положения диссертации отражены в опубликованных работах. Непосредственно по теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе в 4-х публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных. Материалы исследования неоднократно докладывались на профильных международных и российских конференциях. Автореферат и перечень публикаций в полной мере отражают основное содержание диссертации.

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».

Считаю, что по своей актуальности, научной новизне, теоретический и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов диссертация «Разработка подходов к созданию инъекционных депо-форм рилпивиринна 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:**

старший научный сотрудник  
лаборатории криохимии  
биополимеров Института  
элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН  
кандидат химических наук

*Колосова*

Колосова Ольга Юрьевна

Дата: 03 ноября 2023 г.

Адрес: 119334, Москва, ул.  
Вавилова, д. 28, стр. 1.

Телефон: +7(903)7801285

e-mail: olga-kolosova@mail.ru

*Подпись к.х.н. Колосовой О.Ю. заверено.  
Ученый секретарь ВМФСО РАН,  
к.х.н. Тулахов Е.Н.*

