

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Мичурова Дмитрия Алексеевича

на тему: «ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ
КРИОГЕЛЕЙ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА, ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ

ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Получение новых высокомолекулярных соединений и материалов на их основе, обладающих ценным комплексом химических, биохимических и биотехнологических свойств, относится к одной из актуальных проблем современной химии полимеров, технологии биомедицинских материалов и биотехнологии. В настоящее время высокими темпами развиваются исследования, связанные с изучением и применением на практике различных биосовместимых полимеров и базирующихся на них биомедицинских изделий. При этом, для подобных систем очень важными является учет влияния на их физико-химические показатели, биологическую активность и эксплуатационные характеристики материала в целом как свойств собственно полимерных компонентов, так и параметров других ингредиентов, входящих в состав материала. Всё это свидетельствует об актуальности и научной значимости исследований подобных, интересных как с научной, так и с практической точек зрения, полимерных объектов вообще, и, в частности, тех систем (новые представители криогелей поливинилового спирта для возможного биомедицинского применения), которым посвящена рецензируемая работа Д.А. Мичурова.

Кандидатская диссертация Д.А. Мичурова как раз и связана с получением и исследованием свойств таких криогелей поливинилового спирта (ПВС), а также с изучением возможностей их использования в качестве носителей лекарственных веществ. Подобная постановка задач исследования базируется на уже известных данных о таких свойствах криогелей ПВС, как их биосовместимость, высокая стабильность при эксплуатации, относительная простота метода получения и доступность допущенных к биомедицинскому применению специальных марок самого гелеобразующего полимера.

Диссертант выполнил комплексное междисциплинарное исследование таких мало изученных или ранее неизвестных объектов, как:

- криогели ПВС, получаемые из растворов полимера в диметилсульфоксиде (ДМСО);
- композитные криогели ПВС, наполненные вводимыми в исходный раствор гелеобразующего полимера микрочастицами полиоксимасляной кислоты (ПОМК);
- композитные криогели ПВС с дисперсными наполнителями, формируемыми *in situ*;
- композитные криогели ПВС, которые, как было впервые показано Мичуровым Д.А., можно приготовить из растворов полимера в смеси ДМСО с диметилформамидом (ДМФА).

Для каждого из этих представителей криогелей ПВС была проведена оценка возможности введения в их матрицу модельных лекарственных веществ с последующим изучением особенностей их высвобождения.

Результаты этих исследований, несомненно, свидетельствуют о научной новизне рецензируемой диссертации. По своей направленности, изученным объектам и методологии выполненных экспериментов данная работа, во-первых, вполне соответствует специальности 1.4.7 - Высокомолекулярные соединения по направлению исследования 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, в то же время, является междисциплинарным исследованием с широким привлечением методологии химических и биомедицинских областей науки. В этой связи, к очевидным заслугам диссертанта относится овладение указанными дисциплинами, по крайней мере, на уровне тех задач, которые стояли перед ним по ходу выполнения работы.

Необходимо отметить большой объем проведенных экспериментов, а сложность задач, стоявших перед диссертантом, потребовала от автора работы профессионализма, тщательности, владения многими методами. В целом можно заключить, что диссертанту в основном удалось успешно справиться с поставленными задачами и получить интересные научные результаты, которые могут иметь также определенное практическое значение, особенно в плане выработки подходов к получению новых биомедицинских материалов. Полученные в диссертации результаты могут быть рекомендованы для ознакомления и внедрения в образовательных и научных организациях, а также на предприятиях, где ве-

дуются исследования и разработки по созданию новых носителей лекарственных веществ и готовых лекарственных форм.

Диссертация Д.А. Мичурова построена по общепринятой схеме и включает введение (где автор формулирует цели и задачи работы), литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов выполненных исследований, заключение, список используемых сокращений и условных обозначений, список процитированной в диссертации литературы и, наконец, перечень собственных публикаций диссертанта по тематике защищаемой работы. Диссертация изложена на 135 стр., содержит 58 рисунков и 11 таблиц; список цитируемой литературы включает 154 ссылки.

В обзоре литературы диссертант рассматривает и кратко анализирует опубликованные данные о криогелях ПВС, механизмах процессов их образования в результате криогенной обработки концентрированных растворов данного полимера, основных свойствах получающихся в результате криогелей, их физико-механических и диффузионных характеристиках, а также о зависимости их структуры и свойств от различных факторов. Отдельный раздел литературного обзора посвящен композитным криогелям ПВС. Круг рассматриваемых в этой главе вопросов логически связан с собственными исследованиями автора, поэтому такая структура обзора представляется вполне обоснованной. В целом литературный обзор содержит интересную информацию, обсуждаемую на хорошем профессиональном уровне, хотя и встречаются некоторые шероховатости стиля.

Экспериментальная часть (вторая глава) диссертационной работы Мичурова Д.А. содержит описание использованных при исследованиях низкомолекулярных (включая и лекарственные вещества) и высокомолекулярных веществ, методик проведения экспериментов по получению и определению характеристик ненаполненных и композитных криогелей ПВС, приемов как их насыщения модельными лекарственными веществами, так и оценки их высвобождения из полимерных носителей. К очевидным достоинствам экспериментальной части работы Мичурова Д.А. необходимо отнести квалифицированное применение различных современных информативных методов физико-химического анализа сложных полимерных объектов. В частности, это касается измерения физико-механических характеристик полученных диссертантом ненаполненных и композитных криогелей ПВС, определения их теплофизических свойств с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, изучения макропористой морфологии и микроструктуры соответствующих криогелей методами оптической микроскопии и сканирующей электрон-

ной микроскопии, спектрофотометрического определения концентрации лекарственных веществ с последующей математической обработкой кинетики их релиза из полимерных носителей и др.

Третья глава кандидатской диссертации Мичурова Д.А. (результаты и их обсуждение) включает четыре основных раздела, посвященных, соответственно: (1) криогелям ПВС, сформированным из растворов полимера в ДМСО с добавками мочевины; (2) композитным криогелям ПВС/ПОМК, полученным в среде ДМСО; (3) композитным криогелям ПВС, содержащим дисперсные частицы ПОМК; (4) криогелям ПВС, полученным в среде смешанного растворителя ДМСО/ДМФА. При этом как для криогелей без дисперсного наполнителя, так и для полученных в работе композитов диссертант провел исследования, направленные на оценку функционирования этих материалов в качестве носителей лекарственных агентов, в частности, когда в виде моделей использовались вещества с различной растворимостью в водных растворах – плохо растворимый симвастатин и существенно более гидрофильная натриевая соль ибупрофена.

Среди результатов исследования вышеперечисленных объектов прежде всего хотелось бы отметить очень интересные и довольно неожиданные данные, полученные диссертантом в отношении свойств и микроструктуры криогелей ПВС, сформированных криогенной обработкой растворов этого полимера в ДМСО, содержащих еще и добавки мочевины. С одной стороны, в такой органической среде мочевины, обладающая в воде выраженным хаотропным действием, за счет водородного связывания с ДМСО проявляла антихаотропные свойства, что способствовало образованию более упругих криогелей по сравнению с эквипонцентрированными по полимеру образцами без мочевины. С другой стороны, приближение концентрации мочевины к пределу ее растворимости в ДМСО приводило к образованию дополнительных крупных пор в получающихся криогелях. Можно считать, что диссертанту и соавторам этой работы удалось найти обоснованное объяснение природы этих эффектов.

Также весьма интересны данные об изменении осмотических и физико-механических показателей криогелей ПВС, сформированных в замороженных органических средах (ДМСО или смеси ДМСО/ДМФА), при замене на воду сольватного полярного органического растворителя в гелевой матрице. Фактически диссертантом показано как с помощью простейшего промывания водой можно получить весьма высокомолекулярные гидратированные «вторичные» криогели ПВС с содержанием полимера почти до 30 г/дл (при

50% усадке), что технически почти невозможно сделать из такого же ПВС в воде из-за крайне высокой вязкости столь концентрированных растворов. Кроме того, в исследованиях Д.А. Мичурова показано, что высвобождение ибупрофена из «вторичных криогелей», полученных в среде ДМСО с добавками мочевины и последующей заменой в них органического растворителя на воду, протекает медленнее, чем в случае криогелей, сформированных тоже в среде ДМСО, но без мочевины. Причины этого эффекта обусловлены более концентрированной и плотной надмолекулярной сеткой собственно полимерной фазы, т.е. стенок макропор, первых из них по сравнению со вторыми. Вполне очевидно, что эти «находки» систематических исследований, проведенных диссертантом для таких систем, показывают возможности управления диффузионными свойствами подобных криогелей при разработке на их основе полимерных носителей лекарств.

Еще один тип представителей криогелей поливинилового спирта, полученных впервые и изученных автором диссертации - это композитные криогели ПВС, наполненные дисперсными частицами полиоксимасляной кислоты (ПОМК), способными выполнять функцию депо (то есть формы, обеспечивающей длительное высвобождение) для плохо растворимых в воде веществ, в частности, симвастатина, использованного в работе в качестве модельного лекарственного агента. При этом такие композиты получены двумя разными путями: (а) диспергированием заранее приготовленных микрогранул ПОМК в водный раствор ПВС перед криогенным структурированием; и (б) сначала формированием смешанного раствора ПВС и ПОМК в среде ДМСО с последующим криотропным гелеобразованием такой системы и обработкой полученного комплексного криогеля водой для замены ею органического растворителя и индуцирования коагуляции ПОМК. В последнем случае дисперсная фаза этого второго полимера формируется, как наглядно продемонстрировано диссертантом с помощью оптической микроскопии, в виде отдельных частиц.

В ходе исследований обоих типов композитных криогелей автором работы было прослежено влияние различных факторов на свойства получаемых полимерных материалов. В частности, отмечается роль пористости и концентрации микрогранул ПОМК, включаемых в матрицу криогеля ПВС согласно методу (а), а также слабую зависимость конечных характеристик композитов от молекулярной массы ПОМК, вводимой в состав раствора смеси с ПВС в ДМСО при получении наполненных криогелей согласно методу (б). Все эти эффекты обнаружены впервые и подтверждены независимыми физико-химическими анализами. Также для обоих типов полученных композитных криогелей диссертант изучил

особенности введения в них и последующего высвобождения модельных лекарственных веществ различной гидрофильности/гидрофобности, а именно, уже указанных выше натриевой соли ибупрофена и симвастатина. Результат этих исследований четко выявил влияние гидрофобных взаимодействий лекарства с фазой ПОМК на время его высвобождения из носителя, продемонстрировав, в том числе и возможность пролонгированного высвобождения, что очень важно для разработки средств доставки лекарственных агентов. В этих разделах диссертации следует отметить целесообразное и грамотное представление автором получаемых результатов по кинетике высвобождения лекарственных веществ в координатах уравнения Вейбула.

В целом глава «Результаты и их обсуждение» оставляет положительное впечатление как в отношении объема выполненных диссертантом экспериментов, так и научного уровня описания и обсуждения полученных результатов.

Публикации (8 статей, 1 патент и тезисы докладов на 10 научных конференциях), а также автореферат вполне адекватно отражают содержание работы.

Тем не менее, по тексту диссертации следует высказать некоторые замечания:

1. Обзор литературы было бы желательно завершить заключением, содержащим вывод о месте гелей ПВС в ряду полимерных материалов, нашедших применение в биологии и медицине, а также о тех «белых пятнах», восполнить которые было целью данного исследования.

2. Желательно было бы привести данные о физико-химических характеристиках лекарственных веществ ЛВ (в том числе, растворимость в водных средах, $\log P$); в случае симвастатина – необходимо было указать чистоту выделенной субстанции;

3. Изучение кинетики высвобождения лекарственных веществ из криогелей ПВС лучше было бы проводить при 37°C .

4. В исследовании кинетики высвобождения лекарственных веществ из гелей желательно определять стабильность веществ в ходе эксперимента.

5. Желательно также сопоставлять концентрации лекарственных веществ в приемной среде со значениями их растворимости, чтобы оценить, соблюдается ли условие «бесконечной растворимости» (sink conditions) и исключить возможность выпадения активного ингредиента в осадок.

В целом, подводя итог обсуждения рецензируемой работы, можно заключить, что вышеуказанные замечания, а также технические недочеты (опечатки) не снижают ценность работы и носят частный характер.


Диссертация Д.А. Мичурова на тему: «Получение и свойства новых представителей криогелей поливинилового спирта, перспективы их применения в качестве носителей лекарственных веществ» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение научной задачи по разработке способов синтеза криогелей поливинилового спирта и управления их свойствами, имеющей существенное значение для развития химии высокомолекулярных соединений, и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, изложенным в пп. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции).

Таким образом, считаю, что соискатель Мичуров Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент:

Заведующая научно-образовательной лабораторией систем доставки лекарственных веществ
доктор химических наук
(03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)),
профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов

Светлана Эммануиловна Гельперина



22.05.2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»,
Факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов

Адрес: 125047, Москва, Миусская площадь, д. 9
Тел. +7 916 0700393
Эл. почта: gelperina.s.e@muctr.ru

Подпись С.Э. Гельпериной заверяю:
Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева




23.05.2024

Н.А. Макаров