ОТЗЫВ

официального оппонента Кашапова Руслана Равилевича на диссертацию Агафонова Михаила Андреевича «Межмолекулярные взаимодействия в системах на основе триблок-сополимеров и иммуносупрессивных лекарственных соединений на примере лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Осложнения лекарственной терапии являются одной из значимых проблем современной медицины и требуют акцентирования внимания широкого круга специалистов. Многие из применяемых сегодня иммуносупрессивных препаратов либо характеризуются наличием нежелательных побочных реакций, либо имеют недостаточную эффективность. Соответственно, создание новых безопасных композиционных форм, усиливающих терапевтическую активность иммуносупрессивных средств, остается актуальной проблемой. Перспективным направлением ее решения является создание водорастворимых форм иммуносупрессивных соединений с помощью явления солюбилизации в гидрофобные домены мицеллярных агрегатов.

Большой интерес в качестве «строительных» блоков данных агрегатов представляют биосовместимые полимеры, проявляющие свойства поверхностно-активных веществ. Среди широкого набора амфифильных полимеров одним из наиболее популярных объектов исследований являются неионогенные плюроники, представляющие собой триблок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Мицеллообразующая способность плюроников вызывает широкий интерес в исследовании солюбилизирующих свойств данных объектов по отношению к различным липофильным веществам. Солюбилизация гидрофобных лекарств мицеллами позволяет не только достичь увеличения их водной растворимости, но и повысить их стабильность, биодоступность, пролонгированное действие, а также снизить дозировку, токсичность и число побочных реакций. Таким образом, введение лекарственных препаратов в мицеллы плюроников позволит расширить набор практически важных фармацевтических и терапевтических свойств лекарств. Следовательно, представленное в диссертационной работе Агафонова М.А. исследование межмолекулярных взаимодействий мицелл

плюроников с лекарственными соединениями, использующимися в лечении аутоиммунных заболеваний, представляет собой актуальную задачу.

В диссертационной работе Агафонова М.А. исследованы взаимодействия лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата с плюрониками различного строения в растворах и в твердом состоянии, а также установлена корреляция между липофильностью этих лекарств и соотношением полипропиленоксидных и полиэтиленоксидных фрагментов в структуре полимеров. Кроме этого, выявлены движущие силы данных взаимодействий и проанализировано влияние структуры как полимеров, так и лекарств на локализацию последних в мицеллах плюроников. Для плюроника F127 впервые получены твердые дисперсии лефлуномида, сульфасалазина, метотрексата и изучена кинетика высвобождения этих лекарств в стандартных буферных растворах с физиологическим значением pH и в биорелевантных средах, имитирующих по составу и свойствам биологические жидкости. Интересным и важным дополнением являются результаты фармакокинетики, продемонстрировавшие увеличение биодоступности метотрексата при пероральном применении.

Автором диссертационной работы четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены при выполнении работы. Все объекты исследования являются коммерчески доступными соединениями с высокой степенью чистоты (>98 %). Научная обоснованность и достоверность основных результатов исследования, полученных автором, базируется на комплексном характере выполненной работы с помощью широкого набора физико-химических методов, включающих методы спектроскопии ЯМР (1D, 2D и DOSY), динамического и статического рассеяния света, дифференциальную сканирующую калориметрию, ИК-спектроскопию и метод рентгенофазового анализа. Изучение кинетики высвобождения и трансмембранной диффузии лекарств в составе полученных композиций проводилось с помощью современного оборудования. Использованные в работе методы и подходы представляются обоснованными, дополняющими друг друга и адекватными для решения задач диссертационного исследования.

Объем исследования представляется достаточным для получения достоверных данных. Для подтверждения полученных результатов исследований в работе представлено большое количество экспериментальных данных по изучению

солюбилизирующих свойств плюроников L64, F68, F88, F127. Следует отметить содержательный и хорошо представленный обзор литературы по физико-химическим и биологическим свойствам объектов диссертационного исследования и их применению. В процессе работы над литературным обзором автор обобщил и проанализировал значительное количество научных работ (283 источника, из которых 49 работ опубликованы за последние пять лет). Сформулированные в диссертационной работе выводы соответствуют задачам и полученным результатам. Основные результаты диссертационного исследования Агафонова М.А. представлены в 3 статьях, опубликованных в зарубежных журналах, индексируемых в базах Scopus и Web of Science.

Проведенное Агафоновым М.А. исследование представляет собой решение как фундаментальных проблем, связанных с установлением корреляции структура-свойство плюроников, так и прикладных проблем повышения терапевтической эффективности и биодоступности лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата. Диссертационная работа содержит выводы, отличающиеся научной новизной и определяющие практическую направленность работы, поскольку результаты работы могут использоваться для решения прикладных задач в области фармации.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации. Автореферат хорошо написан и аккуратно оформлен, но все же имеет пунктуационные ошибки (стр. 16, 18, 24). Диссертация оформлена в соответствии с предъявляемыми к ней требованиями. В тексте диссертации выявлены незначительные опечатки (стр. 11, 40, 42, 47, 57, 58 и др.), которые не снижают ценности работы.

При прочтении диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре отмечается, что способами повышения растворимости лекарственных соединений, использующихся в лечении аутоиммунных заболеваний, являются образование комплексов включения с циклодекстринами, сокристаллизация, иммобилизация в липидные системы, синтетические наночастицы и металл-органические каркасы. В связи с этим, в диссертационной работе следовало бы привести сравнение количественных характеристик солюбилизации, полученных для плюроников, с вышеуказанными

соединениями для того, чтобы обозначить преимущества и недостатки при использовании плюроников.

2. Для более четкого представления значений ККМ на рисунке 3.1 концентрационную ось изотерм поверхностного натяжения водных растворов плюроника F127 на границе с воздухом следовало бы привести в логарифмической шкале аналогично представленным изотермам на рисунках Б1 и Б2.

3. Для определения состава мицелл плюроников использовался метод статического светорассеяния, но в тексте диссертации отсутствуют значения средневесовой массы мицелл. Данное значение мицеллярной массы очень важно при изучении диффузии через мембрану, которая проницаема для молекул с определенной молекулярной массой.

4. Водную среду с pH 6.8 нельзя называть слабощелочной.

5. На стр. 87 утверждается, что встраивание лефлуномида в мицеллы таурохолата натрия, по всей видимости, является неблагоприятным, поскольку мицеллы имеют отрицательно заряженную корону. Может ли малый размер гидрофобного ядра мицелл таурохолата натрия быть причиной данного неблагоприятного встраивания?

6. На стр. 90 констатируется, что анион сульфасалазина встраивается в отрицательно заряженные мицеллы таурохолата натрия. Что является движущей силой встраивания одноименно заряженного сульфасалазина в эти мицеллы?

7. На некоторых рисунках главы 3 отсутствуют доверительные интервалы, а в подписях к рисункам отсутствуют значения концентраций лекарств.

8. На стр. 121 указывается о более существенной деградации полимерной матрицы в условиях, приближенным к in vivo. Имеет ли эта деградация экспериментальное подтверждение? Нет ли вероятности того, что мицеллы плюроников распадаются на юнимеры, что соотносится с данными литературного источника №141?

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертационного исследования. Автор выполнил большую фундаментальную работу, в которой отражается систематическое исследование взаимодействий плюроников различного строения с лефлуномидом, сульфасалазином и метотрексатом, позволившее установить основные

закономерности влияния плюроников на физико-химические и биологические свойства лекарств. Считаю, что по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и степени обоснованности научных положений диссертационная работа Агафонова М.А. соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент,
кандидат химических наук (02.00.04 –
Физическая химия), старший
научный сотрудник лаборатории
Высокоорганизованных сред Института
органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного
подразделения Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Федеральный
исследовательский центр «Казанский научный
центр Российской академии наук»
420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8
kashapov@iopc.ru

Кашапов Руслан Равилевич

Подпись Кашапова Р.Р.
ЗАВЕРЯЮ
Начальник
отдела протокола и делопроизводства Ахмятхова Ф.Н.
20 марта 2023 г.