

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Цветкова Николая Викторовича на диссертацию Абдельгани Абдельрахман Мохамед Али на тему: «Влияние свойств поверхности частиц на основе биосовместимых сложных полиэфиров на биовзаимодействия и кинетику высвобождения лекарственных средств», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Современное развитие медицины и фармакологии требует постоянного совершенствования медицинских препаратов, которые должны отвечать требованиям высокой эффективности и безопасности. Одним из перспективных и интенсивно развивающихся направлений в создании таких препаратов является использование полимеров в качестве носителей различных лекарственных форм. При этом полимер-носитель может выступать не только в виде собственно макромолекулы, но и в форме различных комплексов, а также полимерных нано частиц разнообразной природы и морфологии. К полимерам, которые могут претендовать на роль таких носителей, предъявляются различные требования, которые регламентируются, прежде всего, конкретной областью применения итогового лекарственного препарата. Однако существует набор требований к полимерам-носителям, который достаточно универсален и обусловлен применением таких полимеров в живом организме. К основным свойствам, которым должен обладать полимер-носитель можно отнести биосовместимость, биodeградируемость, не токсичность, способность выводиться из организма естественным путем и ряд других. Кроме того, полимер-носитель должен захватывать и удерживать лекарственный препарат, а затем управляемо выделять лекарство в организм. Все эти требования сужают круг возможных полимеров-носителей, однако

существуют различные современные способы расширить использование тех или иных полимеров в медицинских целях, путем модификации их структуры, введения различных функциональных групп, использования полимерных комплексов и полимерных наночастиц. Синтезу, исследованию характеристик и изучению процессов высвобождения лекарственных препаратов из полимерных наночастиц, полученных из биосовместимых полиэфиров, и посвящена диссертационная работа Абдельгани Абдельрахман Мохамед Али. Следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований в направлении создания и применения различных полимерных частиц в медицине и фармакологии, а также уже достаточно широком практическом использовании этих полимерных систем, такие работы не утратили своей актуальности и значимости. Дело в том, что применение тех или иных лекарственных форм на основе полимеров-носителей не всегда опирается на всестороннее и глубокое исследование физико-химических процессов, протекающих в таких системах. Это в свою очередь приводит к полуэмпирическому подходу в создании ряда лекарственных препаратов, что в дальнейшем может иметь негативные последствия в виде неучтенных побочных эффектов. Все выше сказанное обосновывает актуальность выполненного диссертантом научного исследования.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и содержит три главы, основные выводы список цитируемой литературы и приложения. Глава 1 представляет собой обширный литературный обзор по тематике, имеющей непосредственное отношение к выполненному автором исследованию. Глава написана хорошо и достаточно лаконично (несмотря на внушительные размеры). Она не содержит не нужной информации, а потому ее размер вполне оправдан.

Во второй, экспериментальной главе описаны способы получения и модификации полимерных наночастиц. Описан способ получения

наночастиц с варьируемым поверхностным зарядом, а также полимерных наночастиц с фосфоресцирующими зондами. Важным моментом главы является описание способа введения преднизолона в изучаемые частицы.

Третья глава – основная и содержит результаты, полученные автором и их обсуждение. Отмечу, что в ходе выполнения исследования были синтезированы частицы на основе трех полиэфиров, а именно, поли(L-молочной кислоты) (PLA), поли(ϵ -капролактона) (PCL) и поли(ω -пентадекалактона) (PPDL). При этом автор синтезировал частицы, существенно отличающиеся по размерам. Исследована и доказана стабильность как исходных полимерных наночастиц, так и частиц модифицированных люминесцентными группами. Автором проведено исследование влияния размера частиц и заряда их поверхности на способность частиц проникать в клетки различных типов.

Отмечу, хорошее совпадение данных, полученных методами микроскопии и динамического рассеяния света при анализе размеров полученных полимерных нано- и микро-частиц. Установлено, что размер частиц играет решающую роль в степени их связывания с зондами на основе полилизина. Модификацией поверхности наночастиц полиэлектролитами можно добиться управляемого изменения их поверхностного заряда. Показана возможность микро- и наночастиц выступать в качестве носителя модельного препарата преднизолона. Показано, что скорость высвобождения препаратов можно менять, варьируя размеры частиц и модификацию их поверхности. Детально рассмотрены различные модели высвобождения препаратов из нано- и микро-частиц и сделаны заключения о наиболее адекватных механизмах в случае изученных систем. Важным выводом работы следует считать заключение о возможности тонкого регулирования скорости высвобождения лекарственных форм из полимерных частиц путем оптимизации их поверхностных слоев.

Диссертационная работа Абдельгани Абдельрахман Мохамед Али хорошо и грамотно написана и иллюстрирована. Выводы, сделанные по результатам диссертации, логично вытекают из текста, представленного в обсуждении. Еще раз подчеркну хорошее согласие результатов, полученных разными независимыми методами. Основные результаты диссертации отражены в двух работах автора, опубликованных в научных журналах.

Вместе с тем, при прочтении работы возникает ряд вопросов и замечаний:

1. В таблице 1.2 одна из колонок называется «наркотики». Конечно, в английском языке и лекарственный препарат и наркотик пишется одинаково – drug. Но в русскоязычном варианте работы следовало бы применить более удачный синоним (тем более что использованные в работе препараты никакого отношения к наркотическим веществам не имеют).
2. Не могу согласиться с утверждением автора на стр. 156 «DLS является статистическим подходом, который предполагает строго сферическую форму частиц, и результаты зависят от этого предположения, которое во многих случаях может быть некорректным». Метод динамического светорассеяния позволяет экспериментально определять коэффициенты поступательной диффузии молекул или частиц. При этом их форма не имеет значения. А вот дальнейшая интерпретация полученных данных для анализа размеров изучаемых частиц, как правило, основывается на соотношении Стокса – Эйнштейна для сфер. Однако это отнюдь не запрещает использовать другие модели, например эллипсоиды вращения, и анализировать размеры и форму вытянутых частиц (если есть указания на то, что форма частиц не соответствует сферической).
3. Вызывает вопросы утверждение автора на стр. 182 : «Оценка размера частиц с помощью DLS показала, что все партии NPs демонстрировали практически одинаковый диаметр, 180 ± 10 нм и 190 ± 10 нм для

наночастиц на основе PLA и PCL, соответственно, тогда как партии MPs показали значительный разброс диаметра частиц от 680 ± 50 нм для PLA до 1300 ± 160 нм для MPs на основе PPDL». Во-первых, каким способом проводилась оценка разброса в определении диаметра по данным динамического рассеяния света? Отмечу, что, по моему мнению, этот метод дает скорее качественную, чем количественную возможность оценить полидисперсность системы, так как сама задача является не корректной, а ее решение зависит от ряда подгоночных параметров (прежде всего параметра регуляризации). Поэтому более правильным способом является оценка полидисперсности (или отклонения от среднего размера) по данным микроскопии. Во-вторых, относительный разброс по размерам двух типов частиц (с учетом существенной разницы в их абсолютных размерах), представляется примерно одинаковым.

4. Ряд вопросов у меня возник по представлению данных, полученных методом динамического рассеяния света. Функции распределения представлены лишь в приложении, а графики настолько мелкие, что невозможно определить, что отложено по осям (в особенности по оси ординат). На каждом графике несколько кривых, а чему они соответствуют? Разным концентрациям (из текста не понятно)? При каком угле рассеяния получены эти кривые? Проводились ли измерения на других углах и доказана ли диффузионная природа наблюдаемой релаксации? Проводились ли концентрационные исследования коэффициентов поступательной диффузии нано- и микро- частиц?

Все сделанные выше замечания не снижают общей положительной оценки диссертационной работы, в которой решена важная задача – синтезированы и всесторонне исследованы полимерные микро- и наночастицы на основе

биосовместимых полиэфиров и доказана возможность их эффективного использования для доставки лекарственных препаратов.

Диссертация Абдельгани Абдельрахман Мохамед Али на тему: «Влияние свойств поверхности частиц на основе биосовместимых сложных полиэфиров на биовзаимодействия и кинетику высвобождения лекарственных средств» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Абдельгани Абдельрахман Мохамед Али заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета

Доктор физ.-мат. наук,
Профессор, Профессор,
Санкт Петербургский
государственный университет

Цветков Н.В.

Дата 05.12.2021



05.12.2021