

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА
Заседания диссертационного совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01)
На базе ФГБУН Института синтетических полимерных материалов
им. Н. С. Ениколопова
Российской академии наук

от 17 апреля 2025 года № 5

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – д.х.н., член-корр. РАН, А.Н. Озерин
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ – д.х.н. О.В. Борщев

ПОВЕСТКА ДНЯ

1. Прием к защите диссертации А.А. Пучкова на тему: «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.
2. Прием к защите диссертации Е.Ю. Катаржновой на тему: «Синтез и свойства гибридных карбосилансилоксановых дендримеров с пентаметилциклотри- и гептаметилциклотетрасилоксановым внешним слоем молекулярной структуры», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

На основании явочного листа на заседании присутствуют 13 членов диссовета из 18.

Озерин А.Н.	д.х.н., чл-корр. РАН	02.00.06
Борщев О.В.	д.х.н.	1.4.7
Акопова Т.А.	д.х.н.	02.00.06
Агина Е.В.	д.х.н.	02.00.06
Евтушенко Ю.М.	д.х.н.	02.00.06
Зезин А.А.	д.х.н.	02.00.06
Зеленецкий А.А.	д.х.н.	02.00.06
Кузнецов А.А.	д.х.н.	02.00.06
Музафаров А.М.	д.х.н., академик РАН	02.00.06
Пономаренко С.А.	д.х.н., чл-корр. РАН	02.00.06
Серенко О.А.	д.х.н.	02.00.06
Чвалун С.Н.	д.х.н., чл-корр. РАН	02.00.06
Шевченко В.Г.	д.х.н.	02.00.06

Необходимый кворум есть.

Экспертная комиссия в составе д.х.н., профессора Кузнецова Александра Алексеевича, д.х.н., профессора Серенко Ольги Анатольевны, д.х.н. Зезина Алексея Александровича, утвержденная решением Диссертационного совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01) №3 от 20 марта 2025 г., ознакомилась с диссертацией Пучкова Александра

Анатолевича на тему «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств».

По результатам рассмотрения диссертации «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств» принято следующее заключение:

Диссертационная работа Пучкова Александра Анатольевича посвящена синтезу и изучению звездообразных биоразлагаемых полимеров на основе лактида, предназначенных для адресной доставки лекарств. **Основным результатом работы** является синтезированная и охарактеризованная автором серия 3-х, 4-х и 6-ти лучевых звездообразных полилактидов с разными концевыми функциональными группами. Исследована кинетика полимеризации L- и D,L-лактида в присутствии мультифункциональных со-инициаторов триметилпропана, пентаэритрита и дипентаэритрита при заданной степени полимеризации лучей $n = 10, 25, 50$ и 100 , определены эффективные константы скорости реакции, показано, что полимеризация имеет «псевдоживой» характер и подчиняется уравнению первого порядка по мономеру. Установлено влияние структуры соинициатора на кинетику полимеризации и скорость инициирования функциональных групп. С использованием комплекса методов (ЯМР, ГПХ, МАЛДИ) показано, что была синтезирована серия звездообразных PLLA_n (поли-L-лактидов) и PDLLA_n (поли-D,L-лактидов) с молекулярной массой от 2 до 44 кДа, числом лучей $f = 3, 4$ и 6 и минимальным содержанием побочных неразветвленных продуктов. Методами рентгеноструктурного анализа и ДСК показано, что увеличение количества лучей при их одинаковой молекулярной массе может приводить к увеличению температуры стеклования звездообразных полилактидов. При $n = 10$ и 25 разница в температуре стеклования 3-х и 6-ти лучевых образцов может достигать $11\text{ }^{\circ}\text{C}$. В зависимости от состава и строения поли-D,L- и L-лактидов их температура стеклования варьируется в пределах от 32 до $61\text{ }^{\circ}\text{C}$, а температура плавления поли-L-лактидов от 102 до $164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Установлено, что гидролитическая деградация 3-х и 6-ти лучевых PLLA_n и PDLLA_n ($n = 25$ и 100) протекает по смешанному механизму и сопровождается формированием мультимодального молекулярно-массового распределения. Показано, что в исследуемом диапазоне молекулярных масс регулирование характеристик макромолекул и природы концевых групп (-ОН или -COOH) позволяет варьировать длительность деградации материалов от 1.5 месяцев до 2 лет. Для получения амфифильных наночастиц была проведена модификация звездообразных PLLA_n (n от 10 до 50) прививкой гидрофильных блоков полиэтиленгликоля с молекулярной массой 2 кДа. Анализ водных дисперсий наночастиц на основе синтезированных амфифильных блок-сополимеров показал, что число лучей в исходных макромолекулах в большей степени оказывает влияние не на размер образующихся наночастиц, а на их агрегативную устойчивость. Автором продемонстрировано, что наночастицы на основе звездообразных блок-сополимеров поли-L-лактид-блок-полиэтиленгликоль являются биосовместимыми и способны накапливаться в раковых клетках, солубилизировать противоопухолевые препараты из группы координационных соединений платины (до 4 масс.%), а также 5-фторурацил (до 15 масс.%), что делает их перспективными носителями для адресной доставки лекарственных средств. В эксперименте *in vivo* было показано, что разработанная наносомальная форма оксалиплатина, на основе 6-ти лучевого блок

сополимера PLLA₁₀-MPEG₄₅, замедляет рост опухоли на 34%, повышает удельную продолжительность жизни животных и демонстрирует улучшенный профиль распределения в тканях по сравнению с контрольным образцом.

Актуальность работы

Биоразлагаемые сложные полиэфиры, в частности, полилактид (PLA) и его сополимеры, являются перспективными соединениями для применения в биомедицине при изготовлении шовных материалов, крепежных изделий, клеточных матриц и систем доставки лекарств. Но ввиду хрупкости, низкой ударной вязкости и прочности расплава, присущим PLA, его использование ограничено. Для улучшения или модификации физико-химических свойств PLA в последние годы активно внедряется синтез его аналогов с разветвленным, в частности, звездообразным, молекулярным строением. Разветвленная структура влияет на теплофизические, реологические и механические характеристики полимера, а также на закономерности процесса его деградации. Большое количество концевых функциональных групп в звездообразных PLA по сравнению с линейными аналогами улучшает их растворимость, а также позволяет проводить дальнейшую химическую модификацию несколькими биологически активными соединениями, что может быть использовано для направленной доставки лекарственных средств (ЛС), а также для задач тканевой инженерии. Установлено, что физико-химические характеристики разветвленных PLA зависят от типа, состава и молекулярного строения концевых групп. Полученные данные актуальны для развития подходов для получения материалов с целью решения конкретных биомедицинских задач. Одним из способов модификации концевых групп звездообразных PLA является синтез амфифильных блок-сополимеров полилактид-блок-полиэтиленгликоль (PLA-MPEG), которые являются биосовместимыми и способны самоорганизовываться в водной среде с образованием наночастиц, что может быть использовано для солубилизации и доставки ЛС в раковые клетки. Благодаря внедрению ЛС в полимерные наночастицы, снижается их иммуногенность, в то же время повышается стабильность и увеличивается время циркуляции в организме. Также возможно модифицировать макромолекулы контрастирующими агентами для визуализации распределения наночастиц в биологических тканях, а присоединение векторных лигандов позволит осуществить селективное связывание с рецепторами на поверхности раковых клеток. Таким образом это позволит создать высокоселективные наносомальные формы лекарственных средств на основе звездообразных блок-сополимеров PLA-MPEG, что обуславливает перспективность и актуальность диссертационного исследования Пучкова А.А.

Цель диссертационной работы Пучкова А.А. заключается в разработке оптимальных методик синтеза звездообразных биоразлагаемых полилактидов с различными концевыми функциональными группами, в том числе модифицированными прививкой полиэтиленгликоля, а также в изучении влияния строения и состава синтезированных полимеров на их физико-химические свойства, на кинетику деградации и на параметры получаемых на их основе наночастиц.

Научная новизна полученных результатов. Автором проведено систематическое исследование кинетики полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве в присутствии мультифункциональных со-инициаторов триметилпропана, пентаэритрита, дипентаэритрита. Впервые методом гель-проникающей хроматографии для

звездообразных полилактидов были определены поправочные коэффициенты для пересчета молекулярной массы, определенной относительно полистирольных стандартов, в абсолютные значения. Впервые исследованы закономерности процесса гидролитической деградации при температуре 37 °С 3-х и 6-ти лучевых поли-L-лактидов (PLLA) с различной степенью кристалличности и поли-D,L-лактидов (PDLLA) с концевыми гидроксильными и карбоксильными группами. Показано, что метод нанопреципитации позволяет получать наночастицы с узким распределением по размерам со средним размером 16 нм на основе полимеров со степенью полимеризации поли-L-лактидного блока 10. Впервые была получена серия наночастиц на основе звездообразных блок-сополимеров PLLA-MPEG, содержащих противораковые препараты в виде комплексов Pt(IV) и Pt(II) (оксалиплатин), с высоким показателем эффективности загрузки. Продемонстрирована возможность одновременной солюбилизации наночастицами комбинации оксалиплатина и 5-фторурацила. Разработана новая наносомальная форма оксалиплатина, которая обладает более низким уровнем общей токсичности и повышенной терапевтической эффективностью в лечении карциномы толстой кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость диссертационного исследования Пучкова А.А. состоит в установлении кинетических закономерностей полимеризации лактида в присутствии многоатомных спиртов, а также в определении эффективных констант скорости роста цепи. Продемонстрирована возможность синтеза 3-х лучевого звездообразного PLA при высокой степени конверсии мономера с использованием катализаторов, не содержащих атомы металлов. Исследовано влияние строения, молекулярной массы, степени кристалличности, а также природы концевых групп на скорость гидролитической деградации звездообразных PLA, что позволит создавать материалы медицинского назначения с контролируемой продолжительностью биоразложения.

Автором получены биосовместимые наночастицы на основе блок-сополимеров PLLA-MPEG, которые способны солюбилизировать как гидрофильные, так и гидрофобные противораковые препараты. В эксперименте *in vivo* была подтверждена эффективность действия разработанной наносомальной формы оксалиплатина, что указывает на перспективность ее применения для доставки лекарственных средств в организме человека, что доказывает практическую значимость данной работы.

Комиссия отмечает, что диссертация Пучкова А.А. соответствует пунктам 2, 3, 4 и 9 паспорта научной специальности 1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения» и отрасли науки – химические. Результаты работы были опубликованы в виде 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Материалы работы также были представлены в виде устных и стендовых докладов на 9 российских и международных конференциях.

В публикациях и докладах диссертанта подробно изложены основные положения и содержание проведенных теоретических и экспериментальных исследований. Это полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в актуальной редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Заключение

В представленном виде диссертация Пучкова А.А. соответствует требованиям ВАК и может быть принята к защите Диссертационным советом 24.1.116.01 (Д 002.085.01) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова» Российской академии наук (ИСПМ РАН).

Постановили:

1. Принять к защите диссертационную работу Пучкова А.А. на тему «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – высокомолекулярные соединения.

2. Утвердить в качестве официальных оппонентов:

Карлова Сергея Сергеевича, доктора химических наук, профессора РАН, и.о. декана химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, профессора кафедры органической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва.

Межуева Ярослава Олеговича, доктора химических наук, заведующего кафедрой биоматериалов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», г. Москва.

3. Утвердить в качестве ведущей организации Автономную некоммерческую образовательную организацию высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», г. Москва, территория инновационного центра «Сколково».

4. Назначить срок защиты – 19 июня 2025 года.

5. Утвердить список рассылки автореферата.

6. Разрешить печать автореферата в количестве 120 экземпляров.

Открытым голосованием решение диссертационного совета принимается единогласно.

Председатель диссертационного
совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01),
д.х.н., член-корр. РАН

Ученый секретарь, д.х.н.




А.Н. Озерин
О.В. Борщев