РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу Абиловой Гузель Кабилетовны «Разработка технологии получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок», представленную на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами.

При лечении ран различной этиологии медицинские повязки сохраняют приоритетное значение, что обусловлено их доступностью и простотой применения. В последние годы лечение различных поражений кожи с использованием традиционных перевязочных средств становится все менее эффективным в связи с высокими требованиями современной медицины. Полимерные гидрогели, благодаря антимикробной активности, биосовместимости, химической стабильности и нетоксичности, находят широкое применение в медицинской практике. Такие материалы обеспечивают увлажнение раны, способствуют гранулированию, эпителизации и аутолитической обработке, а также активную очистку ран за счет дренирующего эффекта. В связи с этим создание новых раневых повязок, которые надежно и в короткие сроки подавляют рост гноеродной инфекции, купируют болевой синдром и адсорбируют гнойный экссудат является актуальным.

Другим актуальным направлением в области химии медико-биологических полимеров является создание полимерных лекарственных препаратов, обладающих пролонгируемым лечебным действием. Лекарственные формы на основе водорастворимых полимеров и гидрогелей позволяют достичь в организме оптимальной концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в течение длительного времени и снизить их побочные действия, уменьшая при этом общий расход ЛВ на курс лечения. Поэтому создание и исследование лекарственных препаратов с регулируемым лечебным действием представляет несомненную важность и актуальность.

Основная часть материалов диссертации получена в ходе выполнения научно-исследовательских работ, входящих в программы фундаментальных исследований Министерства образования и науки Республики Казахстан по темам: «Разработка технологии получения новых мукоадгезивных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров и их смесей» (2015-2017 г) и «Разработка радиационной технологии получения гидрогелевых повязок с антимикробной активностью» (2018-2020) по приоритетному направлению «Рациональное использование природных ресурсов, переработка сырья и продукции».

2. Научные результаты и их обоснованность.

К наиболее значимым научным результатам, полученным диссертантом, следует отнести следующие положения:

1. Методом радиационно-химического синтеза получены гидрогели на основе хитозана с улучшенными сорбционными и адгезивными свойствами. Установлено, что процесс гелеобразования зависит от количества хитозана, его молекулярной массы и дозы γ-облучения реакционной смеси.

2. Получены гидрогелевые повязки хитозана в сочетании с наночастицами серебра (НЧС) и в присутствии минимального содержания агар-агара без ухудшения механических и эксплуатационных характеристик по сравнению с коммерчески доступными повязками AQUA DRESS®. Проведены медико-биологические испытания полученных гидрогелевых повязок и показан синергетический антибактериальный эффект хитозана и НЧС.

3. На основе смеси хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина) (ХТ/ПОЗ) разработаны рецептуры растворимых и сшитых пленочных материалов с оптимальными условиями термического сшивания. Установлено, что с увеличением температуры в пределах 100-110°С степень набухания пленочных образцов ХТ/ПОЗ снижается и не зависит от времени термообработки в интервале 4-8 ч.

4. Медико-биологические испытания полимерных пленок на основе ХТ/ПОЗ, в условиях *in vitro,* показали, что ХТ/ПОЗ с иммобилизованным антибиотиком – ципрофлоксацином проявляет высокую антимикробную активность в отношении кишечной палочки (*Escherichia coli).*

5. Определены оптимальные условия иммобилизации лекарственных препаратов (ципрофлоксацин, лидокаин гидрохлорида) в матрицу полимерных материалов и изучено высвобождение ЛВ из пленок, гелей и мазей.

6. Впервые исследованы мукоадгезивные свойства пленок на основе ХТ/ПОЗ методами биотестирования *in vitro* и *in vivo.* Установлено, что с увеличением содержания ХТ в пленках их мукоадгезивные свойства увеличиваются за счет электростатических взаимодействий и образования водородных связей и между функциональными группами хитозана и муцина (ингредиент слизистой оболочки). Проведена оценка полученных полимерных пленок в качестве потенциальных мукоадгезивных лекарственных форм в офтальмологии и гинекологии.

7. Предложена новая технологическая схема получения полимерных пленочных материалов на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина), рассчитаны материальные балансы процесса получения гидрогелей и полимерных пленок и их технико-экономические показатели.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Высокая степень достоверности и обоснованности полученных результатов исследований обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов и оборудования, хорошей корреляцией полученных данных в ходе многократного проведения серии опытов и экспериментов. Выводы, сформулированные в диссертации и заключение обоснованы и аргументированы экспериментальными данными. Достоверность научных результатов и сделанных на их основе выводов

подтверждается публикациями в специализированных научных журналах и международных научных конференциях и симпозиумах.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения) и выводов соискателя, сформулированных в диссертации.

Установлены условия формирования радиационно-сшитых гидрогелей на основе хитозана, поливинипирролидона, полиэтиленгликоля и агар-агара в присутствии НЧС. Установлено, что процесс гелеобразования существенно зависит от содержания хитозана, его молекулярной массы и дозы облучения реакционной смеси. Введение хитозана в состав гидрогеля позволяет получать раневые повязки с минимальным содержанием агар-агара без ухудшения механических и эксплуатационных характеристик по сравнению с коммерчески доступными повязками AQUA DRESS®.

Методами сканирующей электронной микроскопии, термогравиметрического анализа и широкоугловой рентгеновской дифракции впервые продемонстрирована совместимость хитозана с поли(2–этил–2–оксазолином). Полученные результаты автор объясняет образованием межмолекулярных водородных связей между гидроксильными и амидными группами хитозана и карбонильной группой поли(2–этил–2–оксазолина).

Впервые получены растворимые и сшитые пленочные материалы на основе ХТ/ПОЗ. Подобраны и оптимизированы рецептуры сшитых пленок, установлены условия их термического сшивания.

Впервые пленки на основе ХТ/ПОЗ исследованы в качестве полимерной матрицы для иммобилизации антибиотика – ципрофлоксацина и анестетика – лидокаина гидрохлорид. Изучена кинетика высвобождения ЛВ из пленочных материалов на основе ХТ/ПОЗ. Установлено, что присутствие хитозана в пленке способствует пролонгации лекарственного препарата.

Впервые методами *in vitro и in vivo* установлены мукоадгезивные свойства пленок на основе смеси ХТ/ПОЗ. Мукоадгезивность пленок доказана путем определения времени удерживания пленки на свежесрезанной бычьей роговице in *vitro*; времени удерживания пленок на глазах кроликов шиншилы *in vivo*; путем определения силы отрыва от слизистой вагины овцы. Установлено, что мукоадгезивные свойства хитозана в пленках обусловлены электростатическими взаимодействиями между функциональными группами хитозана и слизистыми оболочками биологических тканей.

5. Практическая и теоретическая значимость научных результатов.

В ходе выполнения настоящего исследования разработаны антибактериальные гидрогелевые повязки для лечения ран и ожогов, а также новые полимерные лекарственные формы местного антибиотика – ципрофлоксацина и анестетика – лидокаина гидрохлорида в виде мукоадгезивных пленочных материалов, обладающих пролонгированным лечебным действием для применения в офтальмологии, гинекологии и стоматологии. Полученные результаты по иммобилизации лекарственных препаратов в полимерную матрицу и высвобождению из полимерных лекарственных форм могут быть использованы в научно-исследовательской практике в качестве теоретического материала при разработке других

эффективных полимерных препаратов с контролируемым и пролонгированным лечебным действием.

6. Замечания, предложения по диссертации.

Имеются следующие замечания и предложения по содержанию диссертации:

1. В работе представлен довольно подробный обзор литературы по медико-биологическим аспектам природных и синтетических полимеров, (в частности, большое внимание уделено хитозану и его производным) гидрогелевым повязкам, пленкам, мембранам, включая нановолокна. Представлены промышленные методы синтеза гидрогелевых лекарственных форм, что заслуживают особого внимания. Однако в обзоре литературы не отражен вклад казахстанских ученых в области разработки медико-биологических полимеров и полимерных лекарственных форм. В конце обзора литературы можно было бы посвятить небольшой раздел, указывающий вклад научной школы академиков Жубанова Б.А., Бектурова Е.А. Насколько известно рецензенту в Казахстане разработкой полимерных лекарственных форм пролонгированного действия занимается также карагандинская школа химиков-полимерщиков (в частности, член-корр. НАН РК Тажбаев Е.М.). О наших ранних работах, посвященных выходу рихлокаина из матрицы термочувствительного гидрогеля ПНИПАМ, и недавней публикации по иммобилизации противоопухолевых препаратов и наночастиц золота в матрицу геллана для использования в наномедицине, я умалчиваю.
2. Рецензенту показалось, что гидрогелевые раневые повязки на основе хитозана, ПВПД, ПЭГ, агар-агара, наночастиц серебра, Алхидина и Рихлокаина уже выпускаются под коммерческим названием AQUA DRESS® в укрупненно-лабораторном масштабе в ИЯФ. Причем во введении автор отмечает, что диссертационная работа является продолжением ранее проведенных работ. В своей работе автору следовало сделать четкое разделение «что сделано до и что сделано после». По мнению рецензента, новым в этой работе является подробно исследованная система хитозан-серебро и хитозан-поли(2-этил-2-оксазолин) со всеми вытекающими из нее последствиями.
3. В работе содержатся неудачные словосочетания как «установление основных закономерностей, установление закономерностей, основные закономерности, закономерности формирования…», «радиационное сшивание». Например, очень удивляет предложение «Полимеры представляют собой макромолекулы, универсальные по структуре, строению и свойствам» (стр. 11)?

Однако отмеченные выше замечания и пожелания никоим образом не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации и не снижают высокий уровень диссертационной работы.

7. Соответствие содержания диссертации в рамках требований Правил присуждения ученых степеней. Диссертационная работа «Разработка технологии получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок»,

посвященная разработке технологии получения новых гидрогелевых раневых повязок на основе хитозана и мукоадгезивных, пленочных форм с пролонгированным действием лекарственных препаратов, по своей актуальности, научной новизне, объему полученных результатов, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям «Правил присуждения учёных степеней» Комитета по надзору в сфере образования и науки МОН РК, а ее автор, Абилова Гузель Кабилетовна, заслуживает присуждения учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ.

Официальный рецензент:
Директор «Института полимерных материалов и технологий» д.х.н., профессор **Кудайбергенов С.Е.**

Подлинность подписи руки Кудайбергенова С.Е. удостоверяю

Начальник ОК Ашихина Т.В.