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.

Одним из наиболее перспективных и интенсивно развивающих направлений современной химии высокомолекулярных соединений является разработка новых полимерных материалов, предназначенных для использования в медицине. Необходимость создания пролонгированных носителей лекарственных веществ связана с кратковременностью действия, токсичностью большинства лекарственных препаратов, вследствие чего снижается эффективность лечения. Создание новых лекарственных форм на полимерной основе позволяет получить длительный терапевтический эффект при однократном приеме препарата, уменьшить и устранить колебания концентрации активного вещества в крови и тканях, уменьшить побочное действие ЛВ. В связи с этим, получение полимерных композиций и разработка новых лекарственных форм на их основе, а также внедрение их производства на отечественных фармацевтических предприятиях является весьма актуальным.

Еще одной актуальной и сложной задачей является лечение различных поражений кожи, в особенности хронических, вызванных сахарным диабетом, и ожогов, поскольку их лечение занимает продолжительное время и может влиять на качество жизни пациента. Полимерные гидрогели, представляют собой пространственно-сшитые гидрофильные полимеры, обладающие комплексом ценных физико-химических и медико-биологических свойств (регулируемая в широких пределах сорбционная способность по воде и биологическим жидкостям, биосовместимость, мягкая тканеподобная консистенция, проницаемость по отношению к большим и малым молекулам, нетоксичность и др.). Это обусловливает высокую эффективность их практического использования в качестве принципиально новых средств для лечения ран и ожоговых поражений кожи.

Тема диссертационной работы Абиловой Г.К. направлены на решение актуальной задачи в области разработке высокоэффективных систем доставки лекарств с контролируемым длительным высвобождением и гидрогелевых материалов с антимикробными свойствами для применения в качестве гидрогелевых перевязочных материалов при лечении ран и ожогов.

Диссертационная работа выполнена в рамках 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).

2. Научные результаты и их обоснованность.

К наиболее значимым научным результатам, полученным в работе, можно отнести следующие:

1. Получены пленочные материалы на основе ХТ и ПОЗ в различных соотношениях составляющих компонентов. Проведено исследование пленок и на основе экспериментальных данных комплексного спектра физических методов (сканирующая электронная микроскопия, термогравиметрический анализ, и широкоугольная рентгеновская дифракция) сделано заключение об образовании межмолекулярных водородных связей между гидроксильными и амидными группами хитозана и карбонильной группой поли(2-этил-2-оксазолина.

2. Автором синтезированы растворимые и сшитые пленочные материалы. Разработаны рецептуры сшитых пленок, подобраны оптимальные параметры их получения и установлены основные закономерности и условия термосшивания.

3. Проведен цикл исследований по иммобилизации лекарственных препаратов на опытные образцы водорастворимых и сшитых пленок ХТ/ПОЗ с перспективой использования разработанных пленочных материалов как потенциальных полимерных матриц для направленной доставки ЛВ в офтальмологии и гинекологии. При изучении кинетики высвобождения ЛВ из пленочных материалов на основе линейных и сшитых полимеров ХТ/ПОЗ оказалось, что присутствие хитозана в пленке способствует пролонгации действия лекарственного препарата.

4. Методами биотестирования (определение времени удерживания пленки на свежесрезанной бычьей роговице *in vitro*; определение времени удерживания пленок на глазах кроликов шиншилы *in vivo*; определение силы отрыва от слизистой вагины овцы) изучены мукоадгезивные свойства пленок. Установлено, что увеличение содержания ХТ в пленках способствует проявлению мукоадгезивных свойств, которые автор объясняет образованием электростатических взаимодействий аминогруппы хитозана со слизистой оболочкой. При этом не исключают роль водородных связей на проявление мукоадгезивных свойств.

5. Автором предложены технологические схемы получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок на основе хитозана с расчетом основных материальных потоков и составлением сводного материального баланса. Предложена схема автоматизации установки получения полимерной пленки, в частности блока подготовки формовочного раствора с обоснованием необходимости контролирования основных технологических операций и параметров и подбором соответствующих точек регулирования.

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

Представленные в диссертационной работе Абиловой Г.К. результаты достоверны, так как получены с использованием широко комплекса современного оборудования. Достоверность и обоснованность результатов исследований обеспечиваются привлечением целого комплекса современных физико-химических, механических, микробиологических методов анализа, хорошей корреляцией с литературными сведениями. Все объекты исследования, а также синтезированные гидрогели и полимерные пленки тщательно охарактеризованы, а результаты исследований подробно интерпретированы.

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

Впервые доказана совместимость хитозана с поли(2–этил–2–оксазолином) методами сканирующей электронной микроскопии, термогравиметрического анализа и широко угольной рентгеновской дифракцией. Показано, что хитозан с поли(2–этил–2–оксазолином) образует межмолекулярные водородные связи 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, изучены основные закономерности и условия термосшивания.

Полученные опытные образцы пленок на основе ХТ/ПОЗ впервые были исследованы в качестве полимерной матрицы для иммобилизации лекарственных веществ. Изучена кинетика высвобождения ЛВ из пленочных материалов на основе линейных и сшитых полимеров. Установлено, что присутствие, а также увеличение концентрации поли(2–этил–2–оксазолина) в пленки приводит к увеличению как скорости высвобождения, так и его количества. Медико-биологические испытания, в условиях *in vitro,* показали, что пленки с ЛВ проявляют высокую противомикробную активность.

Мукоадгезивные пленки на основе смеси ХТ/ПОЗ впервые были оценены как потенциальные лекарственные формы для доставки ЛВ в офтальмологии и гинекологии методами *in vitro и in vivo*. Методами анализа мукоадгезии, показано, что присутствие ПОЗ, а также увеличение его содержания снижает мукоадгезивные свойства пленок.

Научные положения и результаты, выносимые на защиту, являются новыми, поскольку получены и сформулированы автором лично и впервые.

5. Практическая и теоретическая значимость научных результатов.

Установленные в работе закономерности формирования гидрогелей на основе хитозана и межмолекулярных взаимодействий между хитозаном и поли(2-этил-2-оксазолином могут быть использованы в научно-исследовательской практике в качестве теоретического материала при разработке других полимерных лекарственных форм с пролонгированным действием. Полученные гидрогели на основе ХТ и ХТ/Ag могут быть эффективно использованы в медицинской практике в качестве раневых покрытий для лечения поражений кожного покрова. Водорастворимые и сшитые полимерные пленки на основе ХТ/ПОЗ, после проведения

соответствующих клинических испытаний, могут быть рекомендованы для создания мукоадгезивных лекарственных форм для применения в офтальмологии, стоматологии и гинекологии.

6. Замечания, предложения по диссертации.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1/ в качестве научной новизы отмечается что ВПС хитозана и ПОЗ получены впервые, однако имеются более ранние работы других авторов по данным материалам. В чем отличие синтезированных ВПС от ранее представленных в литературе, в том числе по структуре и степени сшивания гелей?

2/ По экспериментальному получению изделий на основе хитозана каким образом возможно контролировать степень сшивания и соответственно механические характеристики медицинских изделий? С технологической точки зрения это влияет на выход гель-фракции, производительность и товарные качества продукта, так как в работе данный аспект не обсужден.

3/ Ранее в работах утверждалось о стимул-чувствительных свойствах ВПС хитоза и ПОЗ. Подтверждены ли такие данные в работе и каким образом они могут быть использованы для улучшения биомедицинских показателей при лечебных процедурах с использованием данных материалов.

4/ Автор привел незначительное (37 из 202), на мой взгляд число реферируемых обзорных статей за последние 5 лет по данной тематике. Более 80% статей, отраженных в обзоре старше 5 лет.

Указанные замечания не отражаются на общей положительной оценке диссертационной работы Абиловой Г.К., который носит законченный характер и решает важную научную задачу по созданию и исследованию новых эффективных лекарственных форм с контролируемым высвобождением ЛВ и перевязочных материалов на основе полимеров.

7. Соответствие содержания диссертации в рамках требований Правил присуждения ученых степеней. Диссертационная работа «Разработка технологии получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок» 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 за разработку технологии получения новых гидрогелевых раневых повязок на основе хитозана и мукоадгезивных, пленочных форм с пролонгированным действием лекарственных препаратов, а ее автор, Абилова Гузель Кабилетовна, заслуживает присуждения учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ.

Официальный рецензент:
проректор по академической работе
Satpayev University, д.х.н., доцент **Искаков Р.М.**