

Министерство образования и науки
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

**«ИВАНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(«ИГХТУ»)**

пр. Шереметевский, д. 7, Иваново, 153000
тел. (4932) 32-92-41, факс (4932) 41-79-95
E-mail: rector@isuct.ru, http://www.isuct.ru

ИНН/КПП 3728012818 / 370201001

Утверждаю

Ректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Ивановский государственный
химико-технологический
университет»

Физико-математических
наук, доктор
философских наук,
профессор

М.Ф. Бутман Бутман М.Ф.

04 2018 г.



18.04.2018 № *05-19/34*

на № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ивановский государственный химико-
технологический университет» по диссертационной работе

Быркиной Татьяны Сергеевны на тему:

**«Разработка технологии получения лечебной гидрогелевой композиции
на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук.

1. Актуальность темы выполненной работы.

Диссертация Быркиной Т.С. посвящена разработке технологии производства гидрогелевых композиций на основе альгината натрия, необходимых для лечения многих заболеваний (онкологических, урологических, гинекологических и т.д.), и в частности, весьма актуальной задаче выбора технологических решений, позволяющих продлить сроки годности данных лечебных материалов.

Медицинские изделия на основе природного полисахарида альгината натрия, в том числе выпускаемые ООО «Колетекс», эффективны в различных областях медицины ввиду известной биологической активности альгината натрия (регенерирующие, гемостатические и иммуномодулирующие свойства), но несмотря на преимущества таких изделий с точки зрения терапевтической эффективности их широкому распространению препятствует малый срок годности (1 год), что негативно сказывается на конкурентной способности таких

лечебных материалов в сравнении с аналогами на основе синтетических полимеров. Поэтому тема настоящей диссертационной работы безусловно актуальна. Технологические подходы, предложенные в диссертации Быркиной Т.С., позволяют создавать отечественные высокоэффективные лечебные материалы на полисахаридной основе, свойства которых стабильны на протяжении 2 лет хранения. Такие медицинские изделия гарантировано можно поставлять в территориально отдаленные медицинские учреждения, аптеки, включать их в перечни лечебных материалов, рекомендуемых Минздравом для укладок скорой помощи, что без сомнения расширяет их сферу применения и является социально значимым в условиях импортозамещения.

Работа выполнена в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в соответствии с Приоритетным направлением развития «Медицинская техника и фармацевтика» и критическими технологиями «Биомедицинские и ветеринарные технологии», а также в рамках государственного контракта № 14.N08.11.0140 и в рамках гранта РФФИ № 15-29-04847 офи_м, что также подтверждает ее актуальность.

2. Анализ содержания диссертационной работы.

Содержание и структура диссертации Быркиной Т.С. находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной в работе цели, которая заключалась в научно обоснованном выборе способа стабилизации лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия, обеспечивающего сохранение её свойств на протяжении срока годности не менее 2 лет. В работе прослеживается четкая взаимосвязь теоретической, методической и экспериментальных частей. Она представляет собой завершенное научное исследование.

Следует отметить высокий уровень апробации результатов диссертационной работы Быркиной Т.С., основные положения которой докладывались на Всероссийских и международных конференциях в течение 2014-2017 гг. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 научных статей в рецензируемых журналах из Перечня ВАК. Подана заявка на изобретение (Способ получения лечебного гидрогеля: заявка на изобретение 2017127010 Рос. Федерация). Это подтверждает, что полученные автором диссертации результаты представляют ценность с точки зрения широкой практической реализации.

Диссертационная работа изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методической части, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 147 ссылок. Работа содержит 33 таблицы, 52 рисунка и приложения на 15 страницах. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Во введении указано приоритетное значение исследований в области повышения конкурентной способности отечественных медицинских изделий, в

том числе на биополимерной основе. Сформулированы актуальность работы, ее социальная значимость, цели и задачи. Охарактеризована научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе представлен обзор литературных данных о свойствах биополимеров, используемых при создании медицинских изделий. Следует подчеркнуть, что соискатель наиболее детально рассматривает публикации, касающиеся особенностей стерилизации биополимерных изделий медицинского назначения, повышения их устойчивости к биодеструкции и стабильности их свойств после радиационной стерилизации в течение гарантийного срока годности. Данная информация особо необходима для достижения цели настоящей диссертационной работы и дает возможность соискателю выбрать пути решения задач, соответствующих этой цели.

Вторая глава посвящена описанию основных характеристик, используемых в работе объектов, и методов исследования, методик испытания, в том числе разработанных с участием автора.

В третьей главе изложены результаты экспериментальной работы.

В первом разделе экспериментальной части автором на основании подробного анализа существующей технологии производства лечебных гидрогелевых материалов выявлены те технологические стадии («критические» точки технологии), на которых вероятно ухудшение качества конечного продукта, не позволяющее гарантировать длительный срок годности.

Основой подхода, использованного соискателем в его исследованиях, является условное разделение технологического цикла получения лечебной альгинатной гидрогелевой композиции на две части: до финишной радиационной стерилизации и после нее. Так «критическими» стадиями в существующей технологии до финишной стерилизации является повышенная в отдельных случаях обсемененность используемого природного сырья – альгината натрия и технологическая отсрочка проведения финишной стерилизации, а после финишной радиационной стерилизации – процесс радиолитического разложения, протекающий в гидрогелевой композиции и приводящий к снижению вязкости получаемой композиции.

Автор приводит результаты оценки вязкости альгинатной композиции после стерилизации различными способами, позволяющие ему обосновать стерилизующую дозу (бкГр) и тип оборудования (гамма-установка), используемый в последующем в исследованиях. Соискателем также определены исходные характеристики получаемого альгинатного гидрогеля (общая обсемененность до стерилизации, вязкость после стерилизации), к которым в ходе работы он обращается с целью сравнения эффективности того или иного технологического решения, направленного на стабилизацию свойств в течение всего срока хранения.

В следующих разделах третьей главы соискателем приведены результаты исследований, посвященных научно-обоснованному поиску способов снижения

микробной обсемененности композиции до финишной стерилизации, которые подразделяются на физические (понижение температуры хранения, ультразвуковая обработка приготовленной композиции, радиационная обработка используемого сырья, частичная замена альгината натрия на другие биосовместимые полимеры) и на химические (введение в состав композиции различных стабилизирующих добавок). Здесь также хотелось бы отметить, что Быркина Т.С. в работе сопоставляла эффективность каждого рассматриваемого ей способа как с точки зрения понижения им микробной обсемененности сырья, так и с точки зрения его влияния на конечную вязкость лечебной композиции. Автором работы получены интересные результаты по исследованию возможности введения в технологию дополнительной стадии предварительной обработки обсемененного альгината натрия радиационным облучением. Быркиной Т.С. подтверждает полученными ей экспериментальными данными, что предварительная радиационная обработка на гамма-установке в наибольшей степени уменьшает обсемененность сырья по сравнению с обработкой электронно-лучевым способом. Несмотря на то, что экспериментально доказано, что введение такой дополнительной стадии в технологию невозможно ввиду снижения вязкости композиции до неприемлемого значения, проведенные исследования подтвердили выбор в рассматриваемой технологии данного способа стерилизации с точки зрения воздействия на исходную микробную обсемененность.

Соискателем произведен детальный скрининг большого числа специальных добавок (стабилизаторов), с целью выбора из них одновременно работающих в двух направлениях – замедления развития микроорганизмов в нестерильной гидрогелевой композиции и снижения степени падения вязкости стерильной гидрогелевой композиции. Такой подход позволил Быркиной Т.С. доказать целесообразность применения достаточно известных консервирующих (антимикробных) добавок для стабилизации вязкости альгинатной композиции после финишной радиационной стерилизации, основываясь на данных о возможности выбранных веществ (сорбата калия и 2-феноксизтанола) в силу их химической структуры, выступать в качестве акцепторов свободнорадикальных частиц. Автором экспериментально подтверждено, что введение в композицию этих стабилизирующих добавок одновременно помогает добиться стабилизации как микробиологических свойств гидрогелевой композиции на основе альгината натрия до финишной стерилизации, так и вязкостных характеристик после финишной стерилизации.

Заключительные разделы экспериментальной части диссертации посвящены разработке экспресс-методики определения гарантийного срока годности полученных композиций с выбранными стабилизирующими добавками. За основу данной экспресс-методики автор взял фармакопейный метод «ускоренного старения». Однако стоит подчеркнуть, что преимуществом оптимизированной автором методики является то, что ее можно осуществлять при относительно

низкой температуре экспериментального хранения (25°C), в то время как в традиционной методике «ускоренного старения», например, при определении срока годности лекарственных средств, используют более высокую температуру (50-60°C) для моделирования реального срока хранения (2-3 года). Преимущество использования пониженной температуры экспериментального хранения заключается в том, что оно позволило соискателю достоверно определить микробную обсемененность и стерильность изучаемых композиций в условиях экспресс-методики, поскольку такие параметры нельзя контролировать при более высоких температурах хранения.

В ходе работы предложено математическое описание процесса старения альгинатных гидрогелевых композиций в течение хранения. При этом автором выбрана отдельная математическая модель для описания роста микроорганизмов в процессе хранения до финишной стерилизации и математическая модель, позволяющая спрогнозировать изменение вязкости композиции после радиационной стерилизации в процессе хранения. Такой дифференцированный подход позволил доказать соискателю, что предложенные им стабилизирующие добавки позволяют обеспечить срок годности композиции на основе альгината натрия в течение 2 лет. При этом важно подчеркнуть, что с помощью прогнозирования посредством математического моделирования процесса потери вязкости стерильной композиции доказано, что сорбат калия целесообразнее использовать для стабилизации свойств низковязкой лечебной композиции, а 2-феноксиэтанол - для высоковязкой композиции.

Кроме того, Быркиной Т.С. разработаны технологические решения, позволяющие применять выбранные стабилизирующие добавки (сорбат калия и 2-феноксиэтанол) в различных концентрациях для сохранения вязкостных свойств композиции при более высокой стерилизующей дозе (15 кГр), а также наряду с дополнительным компонентом – полиэтиленгликолем - для оптимизации потребительских свойств (атравматичность, высыхаемость). В диссертации представлены заключения проведенных токсикологических испытаний разработанных лечебных гидрогелевых композиций на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности, подтверждающие их безопасность. По результатам работы внесены соответствующие изменения в техническую документацию на данные медицинские изделия (технические условия на салфетки «Колетекс-АДЛ» и материалы гидрогелевые Колетекс-ДНК, ДНК-Л), регламентирующую их выпуск.

Выдвигаемые Быркиной Т.С. положения, а также сформулированные выводы достоверны, что подтверждается применением широкого набора современных методов физико-химического анализа, микробиологического анализа гидрогелевых композиций на биополимерной основе. Весь объем экспериментальных данных получен на сертифицированном оборудовании.

3. Значимость для науки результатов диссертационных исследований автора.

Исследования, проводимые автором работы, направлены на поиск такого технологического решения, которое позволило бы воздействовать одновременно на два протекающих при реализации технологического цикла получения лечебной гидрогелевой композиции процесса - возрастание исходной микробной обсемененности композиции и понижение вязкости лечебной композиции после радиационной стерилизации из-за радиодеструкции биополимера. Такое комплексное решение необходимо для достижения поставленной цели - стабилизировать лечебную гидрогелевую композицию в течение срока не менее 2 лет.

Автором исследования проведен научно обоснованный выбор стабилизирующих соединений для введения в лечебную композицию на основе альгината натрия, основанный на изучении и сравнительной оценке как ее реологических свойств, так и микробиологических показателей (общее микробное число, стерильность). Выбранные соединения позволяют замедлить рост микроорганизмов в альгинатной композиции различной вязкости до стадии финишной стерилизации и предотвратить падение вязкости композиции после финишной стерилизации, то есть тем самым стабилизировать ее в течение всего срока хранения (2 лет).

Также значимым результатом является разработка ускоренной методики определения срока годности полученных гидрогелевых композиций, для чего автором работы предложены способы математического моделирования процессов «ускоренного» старения рассматриваемых композиций. Быркиной Т.С. выбраны технологические параметры гидрогелевой композиции на основе альгината натрия (динамическая вязкость, микробная обсемененность и стерильность), по которым можно характеризовать качество этой композиции в течение экспериментального срока хранения при повышенной температуре и делать вывод о том, как влияет состав композиции на срок годности.

4. Значимость для производства результатов диссертационных исследований автора.

На основе научно-практических результатов диссертации Быркиной Т.С. разработана и внедрена в производство технология получения лечебных гидрогелевых композиций на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности, которая основана на введении в состав специальных добавок (сорбата калия или 2-феноксиэтанола), позволяющих стабилизировать микробиологические параметры нестерильной композиции и вязкостные характеристики стерильной композиции. Гидрогелевые лечебные композиции, полученные по разработанной технологии, прошли успешные токсикологические испытания, что подтверждает безопасность их применения. За счет увеличения срока годности получена возможность расширения применения и поставок

данных отечественных медицинских изделий в различные регионы страны, что имеет безоговорочную социальную значимость.

Предложенный соискателем ускоренный метод может использоваться для определения срока годности термолабильных лечебных материалов. Данный метод позволяет в короткий срок оценивать влияние изменения состава разрабатываемых биополимерных композиций или технологических режимов (например, финишной стерилизации) на их гарантийный срок годности.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные экспериментальные данные являются потенциально востребованными и представляют интерес для практического использования. Разработанные технологические решения и методики могут быть применены на следующих предприятиях, занимающихся разработкой и выпуском медицинских изделий на биополимерной основе : ООО «Фирма «Ювента» (г. Иваново), ООО «Эвтекс» (г. Иваново), ООО «НПО Текстильпрогресс» (г. Москва), медицинская научно-производственная компания «Апполо» (г. Москва), ООО «ГК Пальма» (г. Москва), а также при прочтении курсов «Введение в химию полимеров медико-биологического назначения», «Биотехнология и промышленная фармацевтика», «Химия и технология высокомолекулярных соединений», «Технология переработки полимеров» в вузах химического, химико-технологического и фармацевтического профиля.

6. Замечания и вопросы по диссертационной работе:

1. В литературном обзоре недостаточно ясно отражена информация о современных способах стерилизации, применяемых при производстве гидрогелевых материалов. Существуют ли другие подходящие для биополимерных материалов методы стерилизации?

2. Хотелось бы знать, считает ли автор целесообразным переход от альгината натрия к синтетическим полимерам, учитывая возникшие при работе с альгинатом натрия сложности?

3. Просьба пояснить, на каком технологическом этапе вводится консервирующий компонент.

4. Следует уточнить, почему для низковязких и высоковязких композиций на основе альгината натрия выбраны 2 разных стабилизатора? Изучалась ли в работе возможность применения смеси данных стабилизаторов?

Приведенные вопросы и замечания имеют частный характер, а потому не снижают ценности работы и не влияют на ее общую положительную оценку. Представленная к защите диссертация на тему: «Разработка технологии получения лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности» является логически завершенным научным исследованием, выполненным по актуальной теме и имеющим безусловную научную и практическую значимость.

Быркина Т.С. продемонстрировала высокий научный уровень и ее диссертационное исследование представляет логически завершенное научное исследование, основанное на комплексном, многоплановом подходе. Работа написана и оформлена грамотно и отвечает основным требованиям к оформлению диссертаций.

Таким образом, представленная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи разработки технологии получения лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности, вносящей значимый вклад в развитие технологии получения биополимерных материалов медицинского назначения.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют паспорту специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов, а именно: п. 1 - Физико-химические основы технологии получения и переработки полимеров, композитов и изделий на их основе, включающие стадии синтеза полимеров и связующих, смешение и гомогенизацию композиций, изготовление заготовок или изделий, их последующей обработки с целью придания специфических свойств и формы; п. 2 — Исследование физико-химических свойств материалов на полимерной основе, молекулярно-массовых характеристик, коллоидных свойств системы полимер - пластификатор - наполнитель в зависимости от состава композиций и их структуры химическими, механическими, электрофизическими, электромагнитными, оптическими, термическим и механическими и др. методами; в области исследований: п. 2 - Полимерные материалы и изделия; пластмассы, волокна, каучуки, покрытия, клеи, компаунды, получение композиций, прогнозирование свойств, фазовые взаимодействия, исследования в направлении прогнозирования состав-свойства, гомогенизация композиции, процессы изготовления изделий (литье, формование, прессование, экструзия и т.д.), процессы, протекающие при этом, последующая обработка с целью придания специфических свойств, модификация, вулканизация каучуков, отверждение пластмасс, синтез сетчатых полимеров и п. 3 - Физико-химические основы процессов, происходящих в материалах на стадии изготовления изделий, а также их последующей обработки, в процессе эксплуатации (деструкции, старения). Экологические проблемы технологии синтеза полимеров и изготовления изделий из них.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор Быркина Татьяна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата

технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Отзыв на диссертацию рассмотрен на объединенном заседании кафедр «Химии и технологии высокомолекулярных соединений» и «Химической технологии волокнистых материалов» ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет» (протокол № 7 от 17 апреля 2018 г.).

д.т.н., проф. кафедры
«Химии и технологии высокомолекулярных
соединений»

Базаров Ю.М.

д.т.н., профессор, зав.кафедрой
«Химической технологии
волокнистых материалов»

Одинцова О.И.

Подпись Базарова Ю.М. и Одинцовой О.И. з

