

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Быркиной Татьяны Сергеевны «Разработка технологии получения лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – «Технология и переработка полимеров и композитов»

Актуальность темы диссертационной работы

Разработка лечебной гидрогелевой композиции (ГК) на основе альгината натрия с увеличенным до двух лет сроком годности (сейчас для торговой марки «Колегель» он составляет 1 год) является весьма актуальной задачей.

Актуальность и социальная значимость исследований, выполненных диссертантом, подтверждены включением в Федеральную целевую программу «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», а также грантом РФФИ № 15-29-04847 офи_м.

При этом автор рассматривает в единстве два вопроса: снижение микробной обсемененности натриевой соли альгиновой кислоты в процессе производства гидрогеля до финишной стерилизации, а также сохранение динамической вязкости ГК и обоснование возможности снижения дозы радиационной стерилизации.

Цель и задача работы

Цель диссертации заключалась в создании научно обоснованной и экономически целесообразной инновационной технологии промышленного производства стерильных лечебных гидрогелей с увеличенным до двух лет сроком годности.

В диссертации выделены следующие основные направления исследования:

- проведение анализа и выявление «критических стадий производства», которые могут отрицательно влиять на срок годности изделий, и определение путей воздействия на них;
- разработка методики ускоренного старения гидрогелевой композиции;
- изучение влияния на рост микробной обсемененности снижения температуры гидрогелевой композиции, введения в альгинат натрия карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и др. добавок, в т. ч. серебра в форме наночастиц;
- определение состава и технологических параметров получения ГК с увеличенным сроком годности;
- корректировка нормативно-технической документации на серийное производство гидрогелевой композиции.

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы (147 наименований). Работа содержит 212 страниц машинописного текста, 33 таблицы, 52 рисунка и приложения 15 страниц.

Краткий анализ содержания работы

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, отражена степень разработанности данного научного направления, сформулированы многофункциональная цель и задачи работы, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены сведения о степени достоверности результатов, личном вкладе автора и апробации разработки в производственных условиях.

В первой главе представлен обзор научно-технической и патентной литературы по получению и использованию медицинских изделий на базе альгината натрия, хитозана и гиалуроната натрия, о способах влияния на срок годности лечебных биополимерных материалов, о стабилизирующих добавках и основных способах стерилизации ГК.

Изучение литературных и экспериментальных материалов позволило автору сделать следующие выводы:

- вязкость ГК во многом определяет ее терапевтическую эффективность. Необходимо, чтобы гидрогелевой материал не «растекался», не «вытекал», а находился на коже или в полости заданное количество времени, направленно и пролонгировано доставляя действующее лекарственное вещество (ЛВ) к «больному месту», был удобен в использовании (например, при введении через шприц);

- тесно связанным с динамической вязкостью параметром является степень и скорость высвобождения лекарственных средств из композиции во внешнюю среду (кровь, раневое отделяемое), которые зависят от pH, температуры внешней среды, а также свойств ЛВ и полимера. Чем более вязкая полимерная композиция, тем медленнее высвобождается ЛВ из биополимерной матрицы в очаг поражения (рана, полость, опухоль и т.д.);

- взаимосвязанными между собой технологическими характеристиками являются общая микробная обсемененность гидрогелевой композиции до финишной стерилизации, которая зависит в первую очередь от чистоты сырья и производственных помещений;

- применительно к рассматриваемой в диссертации технологии радиационного облучения с пониженной дозой (6 кГр, вместо общепринятых 15-25 кГр), стерилизация ГК тем эффективнее, чем ниже ее исходная контаминация.

В реальных производственных условиях период от расфасовки геля в первичную упаковку до финишной стерилизации может составлять 2-7 суток, при этом продукция должна храниться при температуре (4 ± 1 °C). В противном случае исходная микробная обсемененность ГК может существенно увеличиться, что сделает стерилизующую дозу 6 кГр неэффективной.

Следовательно, необходимо снизить микробную обсемененность ГК до стерилизации и при этом сохранить вязкостные свойства в процессе и после радиационной стерилизации. Желательно решить эти две задачи с помощью введения одного общего стабилизатора.

При этом необходимо отметить собственную радиопротекторную активность альгината натрия, являющегося основным компонентом ГК.

В обзоре рассмотрено отношение различных микроорганизмов к температуре, рН среды, наличию кислорода, которое можно варьировать, чтобы минимизировать их развитие в готовой продукции, а также классы веществ, обладающих консервирующим действием.

Однако в литературе мало данных о влиянии консервантов на стабилизацию других потребительских свойств, например, реологических.

На основании обзора литературы конкретизирована цель исследования, заключающаяся в выборе такой консервирующей добавки, которая позволила бы решить компромиссную задачу – максимально ингибировать рост микроорганизмов в ГК до ее финишной стерилизации и предотвратить процесс радиолитического разложения альгината натрия, сохраняя вязкость гелевого материала после радиационной стерилизации, что позволит значительно увеличить срок годности изделия.

В методической части (глава 2) осуществлен выбор объектов исследования, представлены методики приготовления ГК на основе различных искусственных и синтетических полимеров и их смесей, а также методы исследования (определение реологических характеристик, скорости и степени высвобождения ЛВ, микробиологические испытания, оценка высыхаемости и адгезивности).

Достоверность научных положений работы подтверждается не только одним из главнейших критериев – практическим внедрением результатов, но и взаимной согласованностью данных, полученных с использованием современных методов исследования.

Экспериментальная часть (глава 3)

Медицинские полимерные изделия, в частности гидрогелевые материалы, контактирующие непосредственно с поврежденными тканями организма или кровью должны быть стерильными с уровнем обеспечения стерильности не менее, чем одна миллионная, т.е. в подвергнутой стерилизации серии готового продукта объемом миллион единиц существует вероятность наличия не более одного нестерильного медицинского изделия.

Поскольку стерилизация ГК в минимально возможной технологической дозе 6 кГр не дает ей срока сохранения стерильности более 1 года диссертант решала компромиссную задачу, заключающуюся в определении добавок одновременно снижающих микробную обсемененность до финишной радиационной стерилизации и в то же время обеспечивающих сохранение динамической вязкости и срок годности изделия 2 года.

Способы, позволяющие снизить обсемененность сырья (альгината натрия) и ГК на его основе подразделяются на физические (температура, ультразвуковая обработка, радиационная обработка) и химические (изменение полимерного состава, введение стабилизирующих добавок).

Установлено, что понижение температуры хранения сырья и ГК с $(22\pm 1)^\circ\text{C}$ до $(4\pm 1)^\circ\text{C}$ не позволяет в нужной степени замедлить развитие микрофлоры и может использоваться только в качестве дополнительной меры по снижению микробной обсемененности.

Применение ультразвуковой обработки гидрогеля на основе 7% альгината натрия показало, что ультразвук с резонансной частотой 22 ± 2 Гц и мощностью 600 Вт, позволяет незначительно снизить микробную обсемененность при сохранении вязкости гелей после финишной стерилизации.

Еще одним способом снижения микробной обсемененности ГК была предварительная обработка контаминированного альгината натрия радиационным излучением. Автор полагала, что в «сухом» сырье не будет радиолитической воды и это позволит избежать резкого падения вязкости ГК. Тем не менее, в товарном альгинате натрия содержится до 15 % влаги. Возможно поэтому, предварительная радиационная обработка альгината натрия, не обеспечивая уменьшение микробной обсемененности до необходимого уровня $1\cdot 10^2$ КОЕ/г, вызывает сильное снижение вязкости.

С целью изучения реологического поведения композиций альгината натрия с добавками менее инфицированных полимеров, понижающих за счет разбавления исходную микробную обсемененность, использовали поливиниловый спирт с М.М. 45 и 145 кДа, поливинилпирролидон с М.М. 12,6 кДа и карбоксиметилцеллюлозу с М.М. 75-100 кДа. Вязкость композиции с добавкой поливинилпирролидона и карбоксиметилцеллюлозы существенно ниже, чем у контрольной ГК на основе 7 % альгината натрия. Таким образом, в качестве добавки в ГК на основе альгината натрия можно использовать только поливиниловый спирт с М.М. 45÷145 кДа.

В работе показано, что введение в ГК поливинилового спирта не оказывает существенного влияния на скорость и степень высвобождения ЛВ. Однако цель – снижение контаминации ГК до стерилизации при максимальном сохранении вязкости после стерилизации не была достигнута.

В диссертации показано, что микробная контаминация ГК не снижается в нужной степени при введении в материал максимального (по токсикологическим соображениям) количества диоксида и диметилсульфоксида.

Не получилось положительного результата и при введении в ГК «зеленых» (природных) добавок – экстрактов ромашки – 1 %, крапивы – 1 %, мяты – 0,25 %, куркумина – 0,25, а также серебра в наноформе. Последнее стабилизирует микробиологические показатели ГК до финишной стерилизации, но после стерилизации вязкость снижается сильнее, чем у альгинатной композиции без введения стабилизаторов.

Автор изучила влияние стабилизирующих добавок (бензойной и сорбиновой кислот, 2-феноксиэтанола и др.) на микробиологические характеристики ГК. Хорошее стабилизирующее воздействие на вязкость альгинатной ГК оказал сорбат калия и феноксиэтанол.

Одой из задач диссертационной работы являлась разработка методики «ускоренного старения» позволяющей оценить влияние состава и технологических параметров на качество и срок годности ГК.

В настоящее время выпускаются два вида лечебных гидрогелевых композиций, которые имеют существенное различие в реологических свойствах: композиция на основе 7 % масс. альгината натрия (вязкость не ниже 15 Па·с) и композиция на основе 2 % масс. альгината натрия с дополнительным введением 1 % масс. гиалуроната натрия. Последняя композиция, в составе которой присутствует гиалуронат натрия, имеет более низкую вязкость (до 1,5 Па·с) по сравнению с 7 % альгинатным гидрогелем. Она нашла свое применение для лечений заболеваний урологической сферы, а именно циститов различной этиологии, уретритов и т.п. Пониженная вязкость является необходимостью для использования данной композиции, поскольку обеспечивает возможность ее быстрого введения пациенту через приспособления с узким каналом (шприцы, катетеры и т.д.). Кроме того, доказано, что низкая вязкость гидрогеля с гиалуронатом натрия способствует его равномерному распределению на стенках мочевого пузыря.

Каждая из двух групп ГК тестировалась по методике «ускоренного старения» как без включения, так и с введением действующих веществ (лекарств – диоксидина 0,9 % масс., диметилсульфоксида 10,0 % масс. и консервантов – сорбата калия 0,25% масс., феноксиэтанола 1,0 % масс.). Методика «ускоренного старения» заключалась в экспозиции ГК при температуре на 20 °С выше, чем при длительном хранении.

Автор полагает, что механизм стабилизации вязкости ГК после радиационной стерилизации с помощью сорбата калия заключается в образовании высокомолекулярного соединения (полимеризация за счет наличия в его структуре двойных связей) при инициировании перекисными группами, получаемыми в результате радиолиза воды. Образующееся высокомолекулярное соединение с линейным строением макромолекул обеспечивает устойчивость ГК.

Механизм стабилизации ГК феноксиэтанолом обусловлен наличием в структуре последнего гидроксильных ионов, являющихся акцепторами гидроксилрадикалов, образующихся в процессе радиолиза, в результате чего уменьшается деструкция биополимера.

Диссертантом, на основании математического моделирования процессов старения, установлено, что в высоковязкой композиции 0,25 % СК замедляет рост микроорганизмов значительно хуже, чем в низковязкой. Более сильную консервирующую способность в гидрогелевом высоковязком материале с гиалуронатом натрия проявляет феноксиэтанол в концентрации 1 %.

В работе научно обосновано и экспериментально подтверждено, что введение в альгинатную гидрогелевую композицию полиэтиленгликоля ПЭГ с М.М. 3000 в концентрации 1,00 % масс. обеспечивает уменьшение ее высыхаемости.

Токсикологические испытания ГК с разными стабилизаторами и добавками подтвердили безопасность их применения.

Диссертация в целом производит впечатление обстоятельного, тщательно выполненного исследования, научная и практическая значимость которого несомненны.

Несмотря на общую положительную оценку диссертации, следует отметить, что она не лишена недостатков. При анализе представленных материалов появились вопросы, на которые необходимо получить дополнительные ответы, а также по диссертации имеются следующие замечания.

1. В диссертационной работе представлено «Оглавление», а материал рассматривается в нем как «Части» (методическая, экспериментальная), (в автореферате как главы). Если написать «Содержание», тогда можно главы и разделы использовать. Считаю, что пятьдесят две страницы для обзора литературы (который лучше называть аналитический обзор) много.

2. На страницах 14-16 и 19-20 обзора автор рассматривает биоразлагаемые полимеры с точки зрения экологии, что позволяет решить проблему утилизации отходов, а не применение биodeградирующих (или биодеструктурируемых) полимеров в медицине. Кстати, вопрос: как предполагается утилизировать Колегель с истекшим сроком годности, но содержащий лекарственные препараты и стабилизаторы?

3. Очень мелкий и иногда нечеткий текст в подписях на рисунках (рис. 1 – стр. 20; рис. 39 – стр. 151; рис. 47 – стр. 166; рис. 48 – стр. 167 и др.). На рис. 41 (а, б, в) – стр. 154 и рис. 44, 45 – стр. 160 размерность по осям представлена зачем-то на английском языке.

4. В табл. 6 на стр. 68 указано, что поливиниловый спирт применяется в хирургии в качестве шовного материала – это неверно. Ни одна зарубежная или отечественная фирма не делает ПВС шовный материал, т.к. несмотря на хорошую растворимость в воде, он не рассасывается в организме.

5. В диссертационной работе не упоминается пирогенность ГК, вызываемая убитыми микроорганизмами. Возможно, для снижения обсемененности ГК нужно предусмотреть предварительную, перед радиационной стерилизацией, фильтрацию через микропористые фильтры. Кстати, этот метод широко используют для стерилизации жидких лекарственных средств.

Отмеченные замечания и вопросы носят частный характер, не умаляют обоснованность, практическую значимость работы и не снижают общего положительного впечатления.

Автореферат, опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

Диссертация Быркиной Т.С. «Разработка технологии получения лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований изложены научно обоснованные инновационные технологические решения по созданию гелевых биологически активных материалов с увеличенным до 2 лет сроком годности, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие экономики и здравоохранения страны.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденных 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.

Официальный оппонент,
профессор кафедры наноструктурных, волокнистых
и композиционных материалов,
доктор технических наук (специальность 05.17.06 –
Технология и переработка полимеров и композитов)

Жуковский Валерий Анатольевич

19 апреля 2018 г.

Контактная информация:
Телефон / факс: (812) 313-39-19
E-mail: direktor@lintex.ru

Подпись Жуковского Валерия Анатольевича, заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»

Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18
Телефон: (812) 315-75-25. Факс: (812) 571-95-84. E-mail: rector@sutd.ru