

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**на диссертационную работу Гусева Игоря Вячеславовича «Разработка высокоструктурированных гидрогелевых депо-материалов для направленной доставки лекарственных препаратов», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 5.17.06 – «Технология и переработка полимеров и композитов»**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Одним из направлений инновационного прогресса в технологиях полимерных материалов является создание на их основе новых лекарственных форм, в том числе предназначенных для направленной доставки и пролонгированного воздействия химиотерапевтических препаратов, что особенно важно при лечении онкологических заболеваний. Традиционные методы введения в организм лекарственных средств не обеспечивают локальное направленное введение их в зону поражения и необходимую продолжительность действия.

Применение лекарственных препаратов (ЛП), воздействующих наряду с опухолевыми и на здоровые клетки, приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии, усилению побочного токсического действия и дополнительному расходу дорогостоящих лекарств.

Поэтому разработка полимерных систем, обеспечивающих пролонгированный транспорт ЛП непосредственно к опухоли, актуальна и социально значима.

Следует отметить, что методика использования гидрогелевых полимерных депо ЛП ограничена внутрисполостным применением, но, если она эффективна даже у нескольких процентов онкологических больных – это уже крайне важно.

Актуальность и значимость исследований, выполненных диссертантом, подтверждены включением в Федеральную целевую программу «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности в Российской Федерации на период 2020 года и дальнейшую перспективу», что дало возможность создать производственный участок по изготовлению, разработанных соискателем изделий.

### **Цель и задачи исследования**

Цель работы заключается в создании научно обоснованных и экономически целесообразных технологий промышленного производства высокоструктурированных гидрогелевых лечебных депо-материалов (дисков) на основе природных полимеров обратимо импрегнированных ЛП.

Для достижения поставленной цели автор решает ряд научных и практических задач:

- анализ степени разработанности научного направления;
- изучение реологических свойств гидрогелей;

- исследование процессов структурирования гидрогелевых депо-материалов;
- определение физико-механических свойств дисков;
- изучение скорости и полноты высвобождения ЛП из дисков, что позволяет регулировать их биологическую активность;
- изучение влияния радиационной стерилизации на свойства дисков и разработка методов защиты полимеров от радиационной деструкции;
- разработка производственных технологий получения гидрогелевых дисков и нормативно-технической документации.

### **Научная новизна**

Автором впервые:

- разработаны научные, методические и технологические принципы получения полимерных депо-материалов с заданными медико-биологическими и физико-механическими свойствами;
- в результате систематического изучения реологических и деформационных свойств гидрогелей на основе полисахаридов (альгинат натрия, сукцинат хитозана, пектин) выявлены закономерности, отражающие зависимость вязкостных свойств композиции от состава и концентрации полимеров, их соотношения и импрегнации ЛП. Обнаружено неаддитивное влияние на вязкость введения в композицию на основе альгината других полисахаридов (сукцинат хитозана, пектин);
- установлено, что спирты, в т.ч. многоатомные (глицерин), проявляют эффективное ингибирующее действие на радиационную деструкцию биополимерной композиции;
- определены особенности массопереноса ЛП из лечебных гидрогелевых дисков в специфических условиях использования и показано, что скорость высвобождения лимитируется скоростью набухания и растворения полимеров, входящих в композицию, и наиболее адекватно описывается уравнением реакции второго порядка;
- разработаны способы регулирования скорости высвобождения ЛП путем создания композиций альгинат натрия/сукцинат хитозана/пектин различного состава.

**Практическая значимость** проведенных в диссертации исследований заключается:

- в разработке инновационных технологий и освоении промышленного выпуска лечебных дисков для направленного и пролонгированного транспорта ЛП к очагу поражения, в том числе злокачественной опухоли;
- в получении составов, устойчивых к радиационной стерилизации, на основе альгината натрия и широкого ассортимента ЛП, обеспечивающих отсроченное желирование и достижение требуемых медицинских, технических и технологических показателей;

- в возможности регулирования свойств лечебных дисков за счет использования добавок сукцината хитозана и пектина к основному полимеру – альгинату натрия;
- в проведении технических, санитарно-химических, токсикологических и клинических испытаний, подтверждающих возможность и целесообразность внедрения лечебных дисков в медицинскую практику;
- в разработке НТД (технические условия, технологический регламент) для промышленного производства дисков;
- в реализации в промышленных условиях экспериментальных исследований и выпуске дисков гидрогелевых «Колегель-диск».

### **Краткий анализ содержания работы**

Диссертация Гусева И.В. состоит из введения, 4 глав, заключения по результатам исследования и практическому использованию разработанных материалов, библиографии (138 цитируемых источников), приложений А-Ж, подтверждающих актуальность и практическую значимость работы.

**Во введении** изложены основные положения работы, характеризующие актуальность, степень разработанности темы, научную ценность и новизну, специальную и практическую значимость, предложены пути реализации ее результатов. Сформулирована цель работы и определены решаемые для ее достижения задачи.

**Глава 1** – аналитический обзор научно-технических публикаций в области разработки и применения полимерных носителей ЛП, специфики использования полимеров в медицине, в том числе в виде гелей, требований к полимерным матрицам. Описаны принципы создания полимерных лекарственных форм, методы структурирования природных полисахаридов, диффузию ЛП из структурированных гидрогелевых материалов во внешнюю среду.

**Глава 2** – посвящена описанию объектов и методов исследования как стандартных, так и специфических, в том числе, разработанных с участием соискателя.

**Глава 3** – экспериментальная часть.

Раздел 3.1. Обоснование выбора основного биополимера и разработка составов полимерных композиций для получения структурированных гидрогелевых депо-материалов.

Раздел 3.2. Изучение реологии растворов основного ингредиента дисков – альгината натрия (Alg-Na). Вискозиметрическим методом проведено определение молекулярной массы Alg-Na различных партий и производителей (от 137 кДа до 380 кДа), что обуславливает различие в его загущающей и гелеобразующей способности. Установлено, что для получения дисков пригоден Alg-Na с ММ 337 и 380 кДа.

Результаты собственных исследований и опрос медицинских специалистов позволили соискателю определить ключевые характеристики получения дисков, которые влияют как на технологию, так и на их потребительские свойства. Вязкость полимерной композиции не должна превышать 80 Па·с, время потери текучести (ВПТ) – не менее 15 мин., деформация дисков при сдавливании под нагрузкой 1000 г – не более 30%.

Определено влияние на реологические свойства гидрогелей на основе Alg-Na его концентрации и полимерных добавок (сукцинат хитозана и пектина). Показано, что последние снижают вязкость растворов Alg-Na, в то время как введение ЛП в полимерную композицию практически не сказывается на ее реологических свойствах, а введение полимера в раствор ЛП способствует некоторому увеличению динамической вязкости композиции.

Раздел 3.3. С учетом применения в контакте с тканями организма полимерные диски, в том числе с ЛП, должны выпускаться стерильными. Для разработанных гелевых дисков, герметично укупоренных в блистер, наиболее целесообразна радиационная стерилизация (радионуклидная или ускоренными электронами). Однако под воздействием ионизирующих излучений в полимерах происходят химические превращения, приводящие к деструкции главных цепей. Наиболее интенсивно этот процесс происходит при взаимодействии с радикалами, образующимися при радиолизе воды, содержащейся в гидрогелях. Автором предложено для рекомбинации этих активных радикалов (в основном гидроксильных и гидроперекисных) использовать радикалы, полученные при облучении специальных добавок в композицию многоосновных спиртов, в частности, глицерина.

В разделе 3.4 изучено структурирование полимерных композиций за счет химической сшивки, так называемого «внутреннего желирования». В качестве сшивающих агентов могут быть использованы поливалентные катионы, например, щелочно-земельных элементов  $\text{Ca}^{+2}$ ;  $\text{Ba}^{+2}$ ;  $\text{Mg}^{+2}$ , а также органические полифункциональные сшивающие агенты, которые могут взаимодействовать с карбоксильными или гидроксильными группами альгината.

Соискатель рекомендует использовать труднорастворимые в воде соли, например,  $\text{CaCO}_3$ , обеспечивающие медленную и равномерную сшивку всей массы композиции, а для усиления эффекта желирования вводить еще труднорастворимую 2,4-гексадиеновую (сорбиновую) кислоту.

В разделе 3.5 и 3.6 рассмотрено влияние концентрации сшивающих реагентов на физико-механические свойства гидрогелевых дисков и даны рецептуры их получения в сильно- и слабоструктурированном виде.

В разделе 3.6 представлены результаты исследования упругодеформационных свойств структурированных материалов, в том числе, с биополимерными добавками (сукцинат хитозана и пектина).

Соискатель достоверно определил и количественно оценил скорость набухания гидрогелевых дисков в модельных физиологических средах (Раздел 3.7),

предопределяющую кинетику массопереноса во внешнюю среду иммобилизованных ЛП (Раздел 3.8), и зависимость их от ряда факторов: pH среды, степени сшивки, вида ЛП, модуля ванны, полимерных добавок.

Таким образом, шаг за шагом с помощью различных приемов в работе были получены композиции, имеющие достаточное ВПТ для формирования изделия, гидрогелевые диски, пролонгировано и программировано выделяющие ЛП, и выдерживающие в результате добавок глицерина радиационную стерилизацию.

**Глава 4** посвящена апробации и освоению серийного производства разработанных высокоструктурированных гидрогелевых депо-материалов.

Токсикологические и клинические испытания проведены компетентными ЛПУ Москвы и Санкт-Петербурга (соответствующие заключения и отчеты представлены в приложении В и Г к диссертации).

Разработаны и утверждены технические условия и технологический регламент производства дисков с ЛП (см. приложение Д, Е).

Рассмотрены практически значимые аспекты предэксплуатационной подготовки гидрогелевых дисков, такие как упаковка, маркировка, стерилизация, разбраковка и др.

На базе ООО «Колетекс» создан опытно-промышленный участок по производству гидрогелевых дисков.

В целом, рассматриваемая диссертационная работа решает большой массив научных и прикладных задач, актуальных и значимых, как для развития медицинской практики, так и для отдельных научных аспектов модификации полимерных материалов с целью придания последним специфических свойств.

Автореферат адекватно отражает данные представленные в диссертационной работе. Научные публикации по теме диссертации: патенты, статьи и тезисы докладов позволяют сделать вывод о полноте и завершенности исследований, выполненных Гусевым Игорем Вячеславовичем.

Представленные экспериментальные и теоретические материалы характеризуют высокую степень обоснованности выдвинутых диссертантом положений, выводов и рекомендаций.

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

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Диссертационная работа Гусева И.В. по объему представленного материала, его изложению, тщательности проработки и обоснованности как отдельных

положений, так и в целом, является вполне завершённым трудом как в научном, так и в практическом плане.

Выводы по работе в целом хорошо отражают научные и практические положения диссертационной работы.

Несмотря на общее положительное впечатление, которое оставляет научная работа И.В. Гусева, при ее прочтении возник ряд замечаний и вопросов.

1. Непонятно чем обоснован выбор дозы радиационной стерилизации «Колегелей» 6 кГр, тогда как для салфеток «Колетекс» (на аналогичную стерилизацию которых ссылается автор на стр. 64) и на другие полимерные медицинские изделия принято минимально – 15 кГр.

А защита альгината натрия от радиационной деструкции введением добавки глицерина и ряда других спиртов изучалась вообще при дозе облучения 400 Гр (стр. 93).

В то же время устойчивость к гамма-стерилизации (стр. 94) изучалась не на конечном изделии, которое подвергается финишной стерилизации, а на растворах альгината при дозе облучения 10 кГр.

2. Не приведены методики определения и размерность величин упругости и липкости ни в методической главе (стр. 55-56), ни в экспериментальной (табл. 14-17).

3. По какому критерию и какому нормативу относили депо-материал к высокоструктурированным?

4. Термин «константа скорости реакции массопереноса» (стр. 62) правомерен, если ЛП вступил в химическую реакцию (например, ионообменное взаимодействие с полимером-носителем). В данной работе, наверное, более уместен термин «процесс массопереноса».

5. Считаю неудачными выражения: «материал должен разлагаться внутри организма» (стр. 69); «бороться с радикалами» (стр. 89); «ловушка свободных радикалов» (стр. 89); «перехватывать радикалы» (стр. 91); «выведение радикала» (стр. 91).


Вместе с тем следует отметить, что высказанные замечания и вопросы не умаляют обоснованность, научную новизну и практическую значимость работы, не снижают общего положительного впечатления.

Диссертационная работа Гусева Игоря Вячеславовича «Разработка высокоструктурированных гидрогелевых депо-материалов для направленной доставки лекарственных препаратов» является логически завершённой научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором теоретических и практических исследований изложены научно обоснованные технологические решения по созданию полимерных депо-материалов лекарственных средств с пролонгированной биологической активностью, обладающих заданными медико-биологическими характеристиками, внедрение которых

вносит значительный вклад в социально-экономическое развитие страны и улучшение качества жизни пациентов.

По актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости результатов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гусев Игорь Вячеславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Доктор технических наук, доцент,  
заведующий кафедрой безопасности  
жизнедеятельности федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
профессионального образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
университет технологии и дизайна»,  
почетный работник высшего  
профессионального образования РФ

 Жуковский  
Валерий Анатольевич  
22.05.2015

191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18  
Тел./факс: (812) 310-37-27  
E-mail: life\_protect@sutd.ru

