

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD16211 у Київському національному
університеті технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ

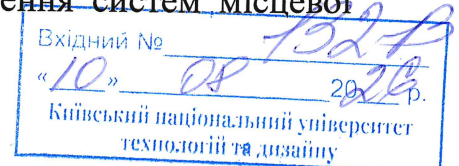
офіційного рецензента, кандидата хімічних наук, доцента, доцента кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну Кузьміної Галини Іванівни на дисертаційну роботу Охріменка Ігора Васильовича **«Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів»**, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія»

Оцінка актуальності теми дисертаційної роботи та її зв'язок із планами науково-дослідних робіт

Одним із актуальних напрямів сучасної фармацевтичної технології є створення полімерних систем, здатних забезпечувати контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та підтримувати їх необхідну концентрацію протягом заданого часу. Значний інтерес у цьому напрямі становлять гідрогелеві матеріали, властивості яких дозволяють використовувати їх як матриці для включення та доставки лікарських речовин.

Особливе місце серед полімерів для формування таких систем посідає гіалуронова кислота завдяки її біосумісності, гідрофільності, здатності до утримання води та можливості регулювання властивостей одержаних гідрогелів. Водночас характеристики гідрогелевої матриці, зокрема її структура, реологічні та механічні властивості, значною мірою визначають процеси включення і вивільнення АФІ.

Використання гіалуронової кислоти у поєднанні з лідокаїну гідрохлоридом становить практичний інтерес для створення систем місцевої



доставки з контрольованим вивільненням АФІ. У зв'язку з цим дослідження закономірностей формування гідрогелевих матеріалів, обґрунтування їх складу і технології одержання, а також встановлення взаємозв'язку між структурно-механічними характеристиками та транспортними властивостями є актуальним науково-практичним завданням фармацевтичної технології.

Отже, тематика дисертаційної роботи є актуальною, має наукове і практичне значення та відповідає сучасним напрямам розроблення систем контрольованої доставки активних фармацевтичних інгредієнтів.

Дисертаційна робота відповідає науковим напрямам КНУТД № 21/25 «Фундаментальні технології активного довголіття» та №39/25 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей», перспективному плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139), планам науково-дослідних робіт КНУТД: ініціативної тематики «Розробка композиційних матеріалів на основі біосумісних полімерів для підвищення доступності активних фармацевтичних інгредієнтів» Державний реєстраційний номер: 0123U100730 та держбюджетної теми «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» Державний реєстраційний номер: 0125U000412.

Оцінка достовірності та обґрунтованості основних положень і висновків дисертації

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому послідовно реалізовано поставлену мету та вирішено комплекс взаємопов'язаних завдань. Автором проведено системний аналіз сучасних наукових даних, на основі якого визначено актуальність дослідження та сформовано методологічну основу роботи.

Експериментальна частина дисертаційної роботи виконана із застосуванням комплексу сучасних фізико-хімічних та інструментальних

методів дослідження. Для оцінювання властивостей розроблених гідрогелевих систем використано реологічні та фізико-механічні методи, визначення гелевої фракції, ступеня набухання і сорбційних характеристик, ІЧ-спектроскопію для дослідження структури та характеру міжмолекулярних взаємодій, а також УФ-спектрофотометрію для вивчення кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Кінетичні закономірності вивільнення АФІ оцінено із застосуванням математичного моделювання за моделлю Korsmeyer–Peppas. Одержані експериментальні дані опрацьовано методами математичної статистики, що забезпечує належну достовірність та відтворюваність результатів дослідження.

Наукова обґрунтованість сформульованих у дисертації положень і висновків підтверджується результатами комплексного дослідження гідрогелевих систем різного складу, встановленими закономірностями впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на їх структурно-механічні, реологічні, сорбційні й транспортні властивості. Отримані результати апробовано на наукових заходах, висвітлено у наукових публікаціях та впроваджено в освітньо-науковий процес, діяльність наукової установи і підприємства, що підтверджує їх наукову та практичну значущість.

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі вирішено актуальне науково-практичне завдання, пов'язане з розробленням композиційних гідрогелевих матеріалів із додаванням гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів із регульованими структурно-механічними, реологічними, сорбційними та транспортними властивостями. Науково обґрунтовано склад полімерної системи, встановлено закономірності впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на властивості сформованої полімерної матриці, а також досліджено особливості вивільнення лідокаїну гідрохлориду залежно від складу та структури гідрогелю.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в отриманні нових науково обґрунтованих результатів, зокрема здобувачем вперше:

1. Обґрунтовано вибір композиції ПВС/АлгНа (50/50) як базової системи,

для якої встановлено максимальний рівноважний ступінь набухання у фосфатному буферному розчині на рівні 710 %, що забезпечує її перспективність для формування гідрогелівих матеріалів;

2. Встановлено кількісні закономірності впливу гіалуронової кислоти, за яких підвищення її концентрації та молекулярної маси призводить до зростання коефіцієнта консистенції гідрогелів від 9,5076 до 12,1953 Па·с та зниження показника течії від 0,49 до 0,405, що свідчить про формування більш структурованої полімерної сітки;

3. Доведено, що введення 1,0 % гіалуронової кислоти високої молекулярної маси у систему ПВС/АлгНа підвищує рівноважний ступінь набухання від 440 до 960 %, забезпечуючи при цьому контрольовану деградацію матеріалу в межах 3–7 діб;

4. Вперше встановлено вплив концентрації лідокаїну гідрохлориду в межах 5–15 % на сорбційні та дифузійні властивості гідрогелів, що проявляється у підвищенні рівноважної сорбції та уповільненні вивільнення АФІ;

5. Кількісно описано кінетику вивільнення лідокаїну в рамках моделі Korsmeyer–Peppas, де константа швидкості зростає від 0,2956 до 0,4523 год⁻ⁿ, а час досягнення 50 % вивільнення зменшується від 2,17 до 1,16 год, при цьому встановлено реалізацію механізму аномальної дифузії;

6. Доведено, що для всіх досліджених систем забезпечується контрольоване вивільнення лідокаїну протягом 14–18 годин, що дозволяє регулювати тривалість терапевтичної дії;

7. Встановлено, що тип зшивання суттєво впливає на кінетику масоперенесення, а саме ковалентно зшиті системи (глутаровий альдегід) характеризуються нижчими значеннями констант вивільнення порівняно з іонно зшитими (Ca^{2+}) гідрогелями.

Практична цінність положень, результатів та висновків дисертаційної роботи

Практична цінність дисертаційної роботи полягає у розробленні технологічних принципів одержання гідрогелевих матеріалів із регульованими структурно-механічними, реологічними, сорбційними та транспортними властивостями. Обґрунтовано вибір полімерної системи ПВС/АльгНа (50/50) з додаванням гіалуронової кислоти, встановлено вплив її концентрації та молекулярної маси на функціональні характеристики матеріалу. Розроблено гідрогелеві плівки-носії лідокаїну гідрохлориду, що забезпечують контрольоване вивільнення АФІ протягом 14–18 год, а також запропоновано технологічну схему їх одержання та визначено критичні стадії технологічного процесу.

Практичну реалізацію отриманих результатів підтверджено їхнім впровадженням у діяльності провідних наукових і виробничих установ України, зокрема ПП «МАЛТЕКС» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ), що засвідчено відповідними актами впровадження.

Окремі науково-методичні та технологічні напрацювання дисертаційної роботи впроваджено в освітньо-науковий процес кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну для підготовки здобувачів вищої освіти за спеціальністю «Хімічні технології та інженерія» та виконання кваліфікаційних робіт магістрів. Результати дослідження включено до курсів лекцій, матеріалів практичних і лабораторних занять з дисциплін «Обладнання та проектування виробництв хімічної та парфумерно-косметичної промисловості», «Промислова технологія виробництва парфумерно-косметичних засобів», «Фармацевтична та косметична хімія».

Апробація положень і результатів дисертації та повнота їх викладення в роботах, що опубліковані

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед яких чотири статті у наукових фахових виданнях України категорії Б, дві

колективні монографії та п'ять тез доповідей і матеріалів наукових конференцій. Наукові публікації свідчать про високий рівень теоретичної та практичної підготовки, володіння сучасними методами дослідження та глибоке розуміння актуальних проблем у сфері хімічних технологій та інженерії. Тематика публікацій відповідає напряму дослідження та демонструє поступовий розвиток наукової думки, від постановки проблеми до практичної реалізації результатів.

Відсутність порушення академічної доброчесності

Дисертаційна робота Охріменка Ігоря Васильовича «Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів» відповідає вимогам академічної доброчесності та є самостійним завершеним науковим дослідженням. Відповідно до результатів перевірки рукопису на виявлення текстових збігів, у роботі не встановлено фактів неправомірного використання запозичених матеріалів, фальсифікації даних або привласнення результатів досліджень інших авторів. Усі використані наукові джерела належним чином опрацьовані та мають належне цитування, а отримані результати й сформульовані висновки відображають особистий внесок здобувача у виконання дисертаційного дослідження.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційна робота написана українською мовою. Матеріал викладено послідовно та логічно, з чітким дотриманням структури наукової роботи: від постановки мети дослідження до формулювання висновків. Кожен розділ логічно впливає з попереднього, що сприяє цілісному сприйняттю інформації.

Стиль мовлення відповідає вимогам наукового стилю: використано об'єктивну, нейтральну лексику, уникається емоційності та суб'єктивних оцінок. Текст рукопису лаконічний та інформативний, а інформація подається доступною мовою, зрозумілою для фахівців відповідної галузі. Разом із тим, автор дотримується загальноприйнятої наукової термінології, що свідчить про професійний рівень викладення та орієнтацію на академічну аудиторію.

Загалом, текст відзначається високим рівнем академічної культури, науковою коректністю та стилістичною вираженістю.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертація Охріменка Ігоря Васильовича є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 5 розділів, загальних висновків, переліку джерел (295 найменувань), 3 додатків, містить 24 таблиць та 20 рисунків. Основний текст роботи викладено на 141 сторінці. Загальний обсяг роботи становить 173 сторінки.

У **вступі** автором обґрунтовано актуальність обраного напрямку дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, визначено об'єкт і предмет дослідження. Представлено основні положення наукової новизни та практичної значущості одержаних результатів, наведено відомості щодо особистого внеску здобувача, апробації результатів і публікацій за темою дисертації. Зміст вступу узгоджується із загальною концепцією роботи та відображає логіку проведеного дослідження.

Перший розділ присвячено аналізу сучасних наукових підходів до створення гідрогелевих матеріалів, перспективних як носії активних фармацевтичних інгредієнтів. Значну увагу приділено гіалуронової кислоти, її фізико-хімічним властивостям та можливостям використання у композиційних полімерних системах. Розглянуто особливості поєднання гіалуронової кислоти з полівініловим спиртом, желатином та альгінатом натрію, а також фізичні, іонні й хімічні способи формування полімерної сітки. Проаналізовано взаємозв'язок між складом гідрогелю, ступенем зшивання, реологічною поведінкою, набуханням, деградацією та транспортом АФІ. Проведений аналіз дозволив автору окреслити недостатньо вивчені питання та сформулювати експериментальну частину роботи.

У **другому розділі** наведено характеристику вихідних компонентів, використаних для формування композиційних гідрогелевих систем, та обґрунтовано їх вибір. Представлено досліджувані склади на основі ПВС, альгінату натрію, желатину, КМК та гіалуронової кислоти, а також методичні

підходи до їх одержання. Описано комплекс фізико-хімічних, реологічних, механічних, спектроскопічних та інших методів, використаних для оцінювання властивостей отриманих матеріалів. Особливу увагу приділено технології формування та двоетапного зшивання гідрогелевих зразків, що стало методичною основою для проведення подальших експериментів.

У **третьому розділі** представлено результати комплексного дослідження структурно-функціональних характеристик одержаних полімерних композицій. Вивчено їх реологічну поведінку, сорбційні та фізико-механічні властивості, встановлено залежність цих показників від складу системи, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти. На підставі порівняння досліджених композицій обґрунтовано вибір ПВС/АльгНа у співвідношенні 50/50 як базової системи. Встановлено закономірності зміни коефіцієнта консистенції та показника течії, гелевої фракції, ступеня набухання, деградації й механічних характеристик матеріалів. Отримані результати дозволили визначити роль гіалуронової кислоти як структурно-функціонального модифікатора досліджених гідрогелевих систем.

У **четвертому розділі** основну увагу зосереджено на дослідженні гідрогелевих матриць як носіїв лідокаїну гідрохлориду. Проаналізовано вплив вмісту АФІ на водопоглинання та сорбцію фізіологічного розчину, а також на характер його вивільнення з полімерної матриці. Встановлено вплив концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на кінетичні параметри вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Для кількісного опису процесу застосовано модель Korsmeyer–Peppas та встановлено аномальний характер дифузії АФІ. Особливо досліджено вплив способу зшивання полімерної сітки на масоперенесення. Результати ІЧ-спектроскопії використано для характеристики взаємодій між компонентами та підтвердження включення лідокаїну гідрохлориду до сформованих гідрогелевих матриць.

У **п'ятому розділі** результати попередніх експериментальних етапів використано для технологічного опрацювання розробленого матеріалу. Запропоновано послідовну технологічну схему одержання гідрогелевих плівок-

носіїв лідокаїну гідрохлориду, що охоплює операції від підготовки вихідної сировини до фасування та пакування. Автором визначено критичні стадії процесу, які можуть суттєво впливати на характеристики кінцевого матеріалу, та сформовано систему контрольних точок. Розроблено технічну специфікацію готової продукції із визначенням основних показників якості та допустимих меж їх значень. Запропоновані технологічні рішення створюють підґрунтя для подальшого масштабування процесу одержання гідрогелевих плівок.

Загальні висновки відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи і послідовно відображають основні результати проведених досліджень. У них узагальнено встановлені закономірності впливу складу полімерних композицій, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на реологічні, сорбційні, механічні та транспортні характеристики гідрогелів. Обґрунтовано вибір системи ПВС/АльгНа (50/50), визначено особливості включення та вивільнення лідокаїну гідрохлориду, показано можливість регулювання тривалості його вивільнення та розроблено технологічну схему одержання гідрогелевих плівок. Практична спрямованість роботи підтверджується впровадженням одержаних результатів в освітньо-науковий процес, діяльність наукової установи та підприємства.

У **додатках** до роботи наведено документи, що засвідчують впровадження результатів дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, вважаю за необхідне висловити такі дискусійні зауваження, які не знижують загальної наукової та практичної цінності роботи, але потребують пояснення або коментаря з боку здобувача під час захисту:

1. У другому розділі запропоновано технологію двоетапного зшивання гідрогелевих матеріалів. Поясніть, будь ласка, чому для формування полімерної матриці було обрано саме такий підхід і наскільки зміна послідовності або виключення одного з етапів зшивання могла б вплинути на структурно-механічні та транспортні властивості одержаних матеріалів?

2. У п'ятому розділі, підрозділ 5.1 наведено технологічну схему виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду. Які технологічні параметри, на Вашу думку, є найбільш критичними при переході від лабораторного одержання гідрогелевих плівок до їх масштабованого виробництва та потребують першочергового контролю для забезпечення відтворюваності властивостей матеріалу?

3. У п'ятому розділі, підрозділ 5.1 як метод стерилізації гідрогелевих плівок запропоновано УФ-випромінювання. Водночас валідаційні дослідження цього режиму в роботі не проводилися. Чи можна за таких умов вважати обраний спосіб стерилізації остаточно обґрунтованим для розробленого матеріалу та які додаткові дослідження необхідно провести для підтвердження його придатності.

У роботі трапляються окремі неточності, стилістично невдалі формулювання та поодинокі одруківки.

Висловлені зауваження мають переважно дискусійний характер, не знижують рівня наукової новизни та практичної значущості отриманих результатів, не стосуються принципів положень дисертації, що виносяться на захист, і не впливають на загальну позитивну оцінку виконаної роботи.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Охріменка Ігоря Васильовича «Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів» є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки і практики.

За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи

про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Охріменко Ігор Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія».

Офіційний рецензент:

кандидат хімічних наук, доцент,
доцент кафедри промислової фармації
Київського національного
університету технологій та дизайну

Галина КУЗЬМІНА



Підпис

засвідчую

Зав. КАНЦ