

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата фармацевтичних наук, доцента

РОЇК Олени Миколаївни,

доцента кафедри промислової фармації

Київського національного університету технологій та дизайну,

на дисертаційну роботу Охріменка Ігора Васильовича **«Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів»**

подану до разової спеціалізованої вченої ради PhD 16211

Київського національного університету технологій та дизайну

на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія»
за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія»

Актуальність теми дисертації та зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Актуальність досліджень у галузі розроблення гідрогелевих матеріалів зумовлена необхідністю створення ефективних систем місцевої доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), здатних забезпечувати їх контрольоване та пролонговане вивільнення. Особливого значення набувають біосумісні полімерні композиції, які поєднують необхідні структурно-механічні властивості зі здатністю підтримувати вологе середовище та слугувати носіями АФІ. Перспективним є створення багатокомпонентних гідрогелевих систем із місцевоанестезуючою та антимікробною дією, що обумовлює актуальність проведеного дослідження та можливість практичного використання його результатів при розробленні сучасних ранових покриттів. Особливий інтерес становлять гідрогелеві системи, використання яких дає можливість регулювати властивості матеріалу шляхом варіювання складу та співвідношення полімерних компонентів. Завдяки високому вмісту води та просторовій полімерній сітці такі

матеріали створюють сприятливі умови для включення лікарських речовин і забезпечення їх поступового вивільнення безпосередньо в ділянці застосування.

Для формування гідрогелевих систем використовують як природні, так і синтетичні полімери, серед яких перспективними є полівініловий спирт, альгінат натрію, желатин, карбоксиметилкрохмаль та гіалуронова кислота. Кожен із цих компонентів характеризується певним комплексом функціональних властивостей, а їх поєднання дає змогу регулювати здатність матеріалу до поглинання та утримання рідини, його міцність, еластичність, стабільність і швидкість руйнування. Водночас склад полімерної матриці безпосередньо впливає на дифузію включених речовин, що дозволяє керувати кінетикою їх вивільнення та адаптувати матеріал до конкретного медичного призначення. Особливе місце серед полімерів, що застосовуються для одержання гідрогелевих матеріалів, посідає гіалуронова кислота. Її біосумісність, висока гідрофільність та здатність підтримувати необхідний рівень зволоження зумовлюють значний інтерес до використання цього полімеру у складі систем місцевої доставки АФІ. Отже, можливість модифікації структури гіалуронової кислоти дозволяє регулювати фізико-хімічні та механічні характеристики гідрогелів і впливати на характер вивільнення включених активних компонентів.

Особливої уваги потребує створення гідрогелевих систем для місцевої терапії, оскільки при такому способі застосування важливо забезпечити достатню концентрацію активної речовини безпосередньо в зоні ураження та підтримувати її протягом необхідного часу. Це є актуальним для місцевих анестетиків, зокрема лідокаїну гідрохлориду. Його застосування забезпечує швидке зменшення больових відчуттів, однак тривалість місцевої дії значною мірою залежить від лікарської форми та швидкості вивільнення речовини. Включення лідокаїну гідрохлориду до полімерної матриці може бути одним зі способів подовження його надходження до тканин і, відповідно, підтримання місцевого анестезувального ефекту.

Таким чином, дослідження композицій на основі біосумісних полімерів, встановлення взаємозв'язку між їх складом, структурно-механічними властивостями та характером вивільнення активних компонентів має як наукове, так і практичне значення.

Дисертаційна робота відповідає науковим напрямам КНУТД No 21/25 «Фундаментальні технології активного довголіття» та No39/25 «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 (No 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.

Наукова новизна дослідження одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному дослідженні закономірностей формування гідрогелевих систем ПВС/АлгНа з додаванням гіалуронової кислоти та встановленні взаємозв'язку між їх складом, способом зшивання, структурно-механічними властивостями і процесами масоперенесення активних фармацевтичних інгредієнтів.

У роботі науково обґрунтовано вибір композиції ПВС/АлгНа у співвідношенні 50/50 як базової полімерної системи та експериментально підтверджено її здатність до значного набухання. Важливим результатом є встановлення впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на

реологічну поведінку гідрогелів. Показано, що введення високомолекулярної гіалуронової кислоти сприяє формуванню більш структурованої полімерної сітки, змінює консистенцію системи, її здатність до набухання та характер деградації.

Окрему наукову цінність становлять результати дослідження гідрогелевих систем із лідокаїну гідрохлоридом. Встановлено залежність сорбційних і дифузійних характеристик матеріалу від концентрації активного фармацевтичного інгредієнта та визначено особливості його вивільнення з полімерної матриці. Кінетику вивільнення кількісно охарактеризовано із застосуванням моделі Korsmeyer–Peppas та встановлено механізм масоперенесення активної речовини.

Заслужують на увагу результати щодо впливу способу зшивання полімерної матриці на транспортні властивості одержаних матеріалів. Порівняння ковалентно та іонно зшитих гідрогелів дозволило встановити відмінності у швидкості вивільнення лідокаїну та підтвердити можливість регулювання процесів масоперенесення шляхом зміни способу формування просторової полімерної сітки.

Таким чином, одержані автором результати поглиблюють наукові уявлення про взаємозв'язок «склад – структура – властивості – вивільнення АФІ» у гідрогелевих системах ПВС/АлгНа з додаванням гіалуронової кислоти та створюють наукове підґрунтя для цілеспрямованого регулювання їх структурно-механічних і транспортних характеристик при розробленні систем контрольованої доставки лікарських речовин.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у розробленні технологічних принципів створення гідрогелевих матеріалів на основі ПВС, альгілату натрію та гіалуронової кислоти з контрольованими реологічними характеристиками, що забезпечують їх технологічну придатність до формування гелів.

Запропоновано полімерні системи з регульованим ступенем набухання в межах 440–960 %, що дозволяє керувати водоутримувальною здатністю та експлуатаційними властивостями одержаних матеріалів. Розроблено гідрогелеві матриці для пролонгованого вивільнення лідокаїну гідрохлориду з контрольованою кінетикою та тривалістю дії 14–18 годин, що визначає перспективність їх використання при створенні місцевих анестезуючих засобів.

Практично підтверджено можливість застосування розроблених гідрогелів для створення ранових покриттів, трансдермальних систем доставки лікарських речовин, гелевих аплікацій та інших біомедичних виробів. Одержані результати можуть бути використані у технологічних процесах підприємств хіміко-фармацевтичної галузі при створенні нових полімерних лікарських форм із прогнозованими функціональними властивостями.

Окремі результати дисертації впроваджено в освітньо-науковий процес закладів вищої освіти. Отже, виконана робота має практичну цінність для фармацевтичного виробництва, наукових досліджень і професійної підготовки здобувачів фармацевтичних спеціальностей.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Мета роботи сформульована чітко, а поставлені завдання послідовно охоплюють основні етапи розроблення гідрогелевих матеріалів: від дослідження фізико-хімічних і реологічних властивостей систем із додаванням гіалуронової кислоти різної молекулярної маси та встановлення оптимальних умов їх формування до обґрунтування технології одержання, способу модифікації й умов введення активних фармацевтичних інгредієнтів. Належну увагу приділено дослідженню структурно-механічних властивостей, набухання, стабільності гідрогелів, а також оцінюванню кінетики та ефективності контрольованого вивільнення АФІ.

У дисертації застосовано комплекс спектрофотометричних, спектроскопічних, фізико-хімічних і механічних методів дослідження. Кінетику вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів досліджено методом УФ/видимої спектрофотометрії, а особливості міжмолекулярних взаємодій та структуру гідрогелевих композицій – методом ІЧ-спектроскопії. Фізико-хімічні, механічні та експлуатаційні характеристики одержаних матеріалів визначено із застосуванням стандартизованих методів відповідно до вимог чинних ДСТУ. Одержані експериментальні дані опрацьовано із застосуванням методів математичної статистики.

Достовірність одержаних результатів забезпечується комплексним характером проведених експериментальних досліджень, використанням сучасних інструментальних і стандартизованих методів, серійністю експериментів та статистичною обробкою отриманих даних. Встановлені закономірності є взаємоузгодженими: результати реологічних досліджень підтверджуються даними щодо набухання, стабільності та структурно-механічних характеристик гідрогелевих матеріалів, а дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду дозволяють обґрунтувати їх транспортні властивості та можливість контрольованого вивільнення АФІ. Дані ІЧ-спектроскопії доповнюють результати досліджень структури гідрогелевих композицій та особливостей міжмолекулярних взаємодій.

Висновки до окремих розділів відповідають отриманим експериментальним результатам, а загальні висновки послідовно узагальнюють основні результати дисертаційної роботи. Сформульовані наукові положення є аргументованими та підтверджені достатнім обсягом експериментальних даних.

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота має логічну та послідовну структуру і включає вступ, п'ять розділів, висновки, список використаних джерел, що налічує 295

найменувань і викладений на 29 сторінках, а також три додатки. Матеріали дослідження ілюстровано 20 рисунками та представлено у 24 таблицях. Основна частина дисертації викладена на 141 сторінці, загальний обсяг роботи становить 173 сторінки.

У вступі визначено наукову проблему, мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено наукову новизну, практичне значення, особистий внесок здобувачки та відомості про апробацію результатів. Сформульовані положення відповідають змісту роботи та послідовності проведених досліджень.

У першому розділі проведено ґрунтовний аналіз сучасного стану розроблення гідрогелевих матеріалів як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. Розглянуто властивості гіалуронової кислоти та особливості її поєднання з ПВС, желатином і альгінатом натрію, охарактеризовано основні способи формування та зшивання гідрогелевих систем. Проаналізовано чинники, що впливають на їх реологічні, структурно-механічні властивості, набухання, біодеградацію та кінетику вивільнення АФІ. На підставі аналізу літературних джерел визначено недостатньо досліджені аспекти та обґрунтовано основні напрями подальших експериментальних досліджень.

У другому розділі обґрунтовано вибір компонентів гідрогелевих композицій, розроблено їх рецептурні склади та методику одержання. Сформовано комплекс методів дослідження, а також запропоновано технологію формування і двоетапного зшивання гідрогелевих матеріалів.

У третьому розділі наведено результати дослідження реологічних, сорбційних і фізико-механічних властивостей полімерних композицій. Обґрунтовано вибір системи ПВС/АльгНа у співвідношенні 50/50 як базової та встановлено вплив концентрації і молекулярної маси гіалуронової кислоти на в'язкість, набухання, деградацію та механічні характеристики гідрогелів.

У четвертому розділі досліджено транспортні властивості розроблених гідрогелевих систем із лідокаїну гідрохлоридом. Встановлено вплив концентрації

АФІ, вмісту та молекулярної маси гіалуронової кислоти, а також типу зшивання на сорбційні характеристики та кінетику вивільнення лідокаїну. ІЧ-спектроскопічними дослідженнями підтверджено особливості взаємодії компонентів у сформованих матрицях.

У п'ятому розділі розроблено технологічну схему виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду, визначено критичні стадії технологічного процесу, сформовано систему контрольних точок і запропоновано технічну специфікацію готової продукції. Обґрунтовано можливість масштабування розробленої технології.

Загальні висновки логічно узагальнюють результати проведених досліджень. У них відображено встановлені закономірності впливу складу, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на реологічні, сорбційні, механічні й транспортні властивості гідрогелевих систем, обґрунтовано оптимальний склад ПВС/АльгНа 50/50, охарактеризовано кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду та підтверджено можливість технологічної реалізації розроблених гідрогелевих плівок. Результати роботи впроваджено в освітньо-науковий процес та практичну діяльність профільних установ і підприємства.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

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.

Публікації відображають основні напрями дисертаційного дослідження, зокрема питання розроблення гідрогелевих матеріалів, використання гіалуронової кислоти та альгінату натрію у складі полімерних систем, впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на структурні й функціональні властивості матеріалів, а також кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду з розроблених гідрогелевих

матриць. Основні наукові положення та результати дисертаційної роботи достатньо повно висвітлено у публікаціях здобувача та апробовано на наукових конференціях різного рівня

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Аналіз змісту дисертаційної роботи дає підстави стверджувати, що дослідження виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Використані наукові положення та відомості інших авторів супроводжуються належними посиланнями на першоджерела, а результати власних експериментальних досліджень представлені з відповідним обґрунтуванням та статистичним опрацюванням.

Послідовність проведення досліджень, аналіз та інтерпретація одержаних даних, а також сформульовані за їх результатами висновки підтверджують самостійний характер виконаної роботи. У процесі рецензування ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації чи інших порушень академічної доброчесності не встановлено.

Дискусійні положення та зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота має завершений характер і справляє позитивне враження. Водночас під час її рецензування виникли окремі запитання, які можуть бути уточнені здобувачем під час публічного захисту. Наведені запитання мають дискусійний і рекомендаційний характер, не знижують наукової та практичної цінності роботи й окреслюють можливі напрями подальшого розвитку дослідження.

1. У підрозділі 3.3 «Дослідження гелевої фракції та кінетики набухання гідрогелевих систем» на с. 93 у табл. 3.3 наведено результати визначення вмісту гелевої фракції системи ПВС/АльгНа (50/50). Показано, що зі збільшенням концентрації гіалуронової кислоти від 0,5 до 1,0 % вміст гелевої фракції

знижується з 90,5 до 85,8 %, тоді як для системи без ГК цей показник становить 94,2 %. Водночас на с. 94–95 зазначено, що введення гіалуронової кислоти підвищує гідрофільність гідрогелевих систем та сприяє збільшенню їх водопоглинання і ступеня набухання. Поясніть, будь ласка, яким чином одночасне зниження вмісту гелевої фракції та підвищення ступеня набухання може впливати на стабільність і функціональні властивості розроблених гідрогелевих матеріалів?

2. У підрозділі 4.2 на с. 110–111 при дослідженні кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду встановлено виражене початкове вивільнення АФІ з гідрогелевої матриці (burst-ефект), особливо для системи з 5 % лідокаїну. Як Ви оцінюєте такий початковий burst-ефект з погляду практичного застосування розроблених гідрогелевих плівок: чи є він бажаним для швидкого досягнення місцевої анестезії, чи потребує додаткового технологічного регулювання?

3. На с. 112 у табл. 4.2 наведено результати дослідження впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Який із досліджених факторів – концентрація чи молекулярна маса гіалуронової кислоти – більшою мірою впливає на швидкість вивільнення лідокаїну гідрохлориду?

4. У розділі 4 Вами досліджено гідрогелеві системи з 5, 10 та 15 % лідокаїну гідрохлориду. Водночас для подальшого вивчення впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти обрано систему з 10 % лідокаїну гідрохлориду. Чим обґрунтовано вибір саме цієї концентрації АФІ?

Окрім наведених дискусійних питань, під час рецензування роботи виникло також окреме зауваження щодо представлення розробленого складу гідрогелевого матеріалу. У дисертаційній роботі детально наведено результати дослідження гідрогелевих систем, проаналізовано вплив природи, співвідношення та концентрації окремих компонентів на структурно-механічні, реологічні, сорбційні та транспортні властивості одержаних матеріалів. Водночас у роботі відсутня узагальнена рецептура кінцевого складу розробленої гідрогелевої плівки із

зазначенням усіх компонентів та їх кількісного вмісту. Доцільно було б представити остаточний склад гідрогелевої плівки окремою таблицею, що сприяло б більш чіткому та цілісному представленню результатів проведеної розробки.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Охріменка Ігора Васильовича «Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів» є завершеною самостійною науковою працею, у якій вирішено актуальне науково-практичне завдання, пов'язане з розробленням і дослідженням гідрогелевих матеріалів із регульованими структурно-механічними, реологічними, сорбційними та транспортними властивостями.

Одержані результати мають наукову новизну та практичне значення, достатньо обґрунтовані експериментальними даними, а сформульовані висновки відповідають меті й завданням дослідження. У роботі встановлено закономірності впливу складу полімерних композицій, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти, а також способу зшивання на властивості гідрогелевих систем і кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Розроблено технологічні підходи до одержання гідрогелевих плівок та обґрунтовано можливість регулювання їх функціональних характеристик.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних результатів та якістю оформлення дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261, Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, та Порядку присудження ступеня доктора філософії та

скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, у чинних редакціях.

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

Рецензент:

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


Олена РОЇК

