

До разової спеціалізованої вченої ради

PhD16211

у Київській національній

університеті технологій та дизайну,

01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,

доктора технічних наук, професора, професора кафедри хімічної технології
переробки пластмас Національного університету «Львівська політехніка»

ГРИЦЕНКА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАЙОВИЧА

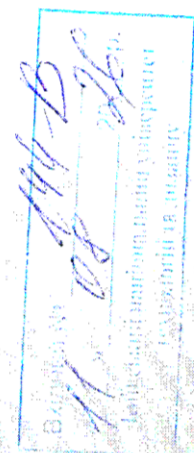
на дисертаційну роботу **ОХРІМЕНКА ІГОРЯ ВАСИЛЬОВИЧА**

«Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як
носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів», яка представлена на
здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 16 Хімічна та
біоінженерія за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Створення полімерних систем контрольованої доставки лікарських речовин належить до пріоритетних напрямів сучасної фармацевтичної технології та біоінженерії, оскільки саме керована кінетика вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) визначає ефективність і безпечність місцевої терапії. Завдяки біосумісності та біодеградабельності гіалуронова кислота (ГК) є перспективним компонентом гідрогелевих матриць, однак вплив її молекулярної маси та концентрації на структурно-механічні й транспортні характеристики таких систем залишається недостатньо вивченим. З огляду на це тема дисертаційної роботи Охріменка І.В., присвячена розробленню технології гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв лідокаїну гідрохлориду, є актуальною та своєчасною.

Практична спрямованість роботи на створення ранових покриттів, трансдермальних пластирів та гелевих аплікацій із пролонгованою



знеболювальною дією підсилює її значущість для вітчизняної хіміко-фармацевтичної галузі й медичного матеріалознавства.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до наукових напрямів 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.

Ступінь обґрунтованості й достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій

Наукові положення дисертації є достатньо обґрунтованими. Достовірність результатів забезпечено системним застосуванням сучасних методів дослідження – реологічного аналізу з використанням моделі Оствальда–де-Ваале, визначення рівноважного ступеня набрякання та гелевої фракції, вивчення кінетики вивільнення з обробкою за моделлю Korsmeyer–Peppas та ІЧ-спектроскопії. Кількісні залежності, наведені автором, є внутрішньо узгодженими, а сформульовані висновки логічні та відповідають експериментальним даним.

Заслуговує на позитивну оцінку послідовність, з якою дисертант простежує вплив молекулярної маси та концентрації гіалуронової кислоти на комплекс властивостей полімерної системи – від реологічних характеристик розчинів до стабільності матриці та кінетики вивільнення активного інгредієнта, що забезпечує роботі належну методичну цілісність.

Основні теоретичні положення, результати експериментальних досліджень та висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення у публікаціях у наукових фахових виданнях та апробовані на міжнародних наукових конференціях. За темою роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі: 4 статті у наукових фахових виданнях, 2 статті зі збірки наукових праць конференції; 5 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Публікації повною мірою відображають зміст роботи, а результати, що виносяться на захист, одержані здобувачем особисто.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна одержаних результатів полягає у встановленні закономірностей формування структурно-механічних, сорбційних і транспортних характеристик гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти, та обґрунтуванні можливості їх використання як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів із контрольованим вивільненням. Обґрунтовано вибір вихідної композиції полівініловий спирт/альгінат натрію (ПВС/АлгNa) у співвідношенні 50/50 як базової системи з максимальним рівноважним ступенем набрякання у фосфатному буферному розчині 710 %.

Встановлено кількісні закономірності впливу концентрації та молекулярної маси ГК на реологічні характеристики гідрогелів: підвищення цих параметрів супроводжується зростанням коефіцієнта консистенції та зниженням показника течії, що свідчить про формування більш структурованої полімерної системи. Показано, що введення 1,0 % високомолекулярної ГК підвищує рівноважний ступінь набрякання від 440 до 960 % та дозволяє регулювати структурну стабільність і тривалість деградації матеріалу.

Встановлено взаємозв'язок між концентрацією лідокаїну гідрохлориду, структурою гідрогелевої матриці та кінетикою його вивільнення. Показано, що зміна концентрації АФІ в межах 5–15 % дозволяє регулювати сорбційні та дифузійні характеристики системи. Кінетику вивільнення описано моделлю Korsmeyer–Peppas, за якою встановлено аномальний механізм дифузії та визначено параметри контрольованого вивільнення.

Встановлено вплив типу просторового зшивання на транспортні властивості гідрогелів: ковалентно зшиті глутаровим альдегідом системи характеризуються нижчими значеннями констант вивільнення лідокаїну порівняно з іонно зшитими системами на основі Ca^{2+} . Отримані результати розширюють можливості керування структурою та транспортними характеристиками гідрогелевих матриць шляхом регулювання їх складу, молекулярної характеристики ГК, концентрації АФІ та типу зшивання.

Практичне значення одержаних результатів

Практична цінність роботи полягає у розробленні технології одержання гідрогелевих матеріалів на основі біосумісних полімерів для місцевих терапевтичних систем із пролонгованим вивільненням лідокаїну гідрохлориду. Розроблені гідрогелі характеризуються високою сорбційною здатністю, контрольованою деградацією та регульованою кінетикою вивільнення, що робить їх придатними для створення ранових покриттів, трансдермальних пластрів і гелевих аплікацій; автором запропоновано технологічну схему одержання плівок-носіїв на основі ПВС/АлгНа (50/50). Результати дослідження впроваджено у діяльність ПП «Малтекс» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ), а також в освітньо-науковий процес кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Охріменка Ігоря Васильовича повністю відповідає вимогам та напрямкам досліджень освітньо-наукової програми «Хімічні технології та інженерія» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти зі спеціальності 161 Хімічні технології та інженерія.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям створення

технологій одержання гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти для ефективних систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів із керованими структурно механічними та транспортними властивостями.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадиння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Охріменка Ігоря Васильовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів складають незначну частину дисертаційної роботи та мають належні посилання на відповідні джерела.

Щодо завершеності дисертації в цілому, то можна відмітити, що дисертація є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (295 найменувань на 29 сторінках), 3 додатків, містить 24 таблиці та 20 рисунків. Основний текст роботи викладено на 141 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 173 сторінки.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

У **вступі** обґрунтовано важливість та актуальність теми дослідження дисертаційної роботи, сформульовано мету та задачі досліджень, викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, подано відомості про структуру та обсяг дисертації, публікації та апробації результатів, описано особистий внесок здобувача.

У **першому розділі** дисертаційної роботи здійснено ґрунтовний огляд сучасного стану досліджень у галузі гідрогелевих систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів. Розглянуто класифікацію гідрогелів, механізми формування полімерної сітки, вимоги до матеріалів фармацевтичного та медичного призначення, а також особливості гіалуронової кислоти як природної полімерної матриці. Значну увагу приділено композиційним системам на основі ГК з ПВС, желатином та АлгНа, впливу молекулярної маси та способу зшивання на структурно-механічні й сорбційні

характеристики матеріалів. Окремий блок розділу присвячено закономірностям набрякання гідрогелів та механізмам контрольованого вивільнення АФІ, зокрема лідокаїну гідрохлориду як модельної діючої речовини. Розглянуто механізми вивільнення діючої речовини – дифузійний, механізм, керований набряканням та механізм, керований ерозією або деструкцією, а також основні математичні моделі їх кількісного опису. Аналіз сучасних комерційних гідрогелевих засобів дав можливість визначити перспективні напрями розвитку багатофункціональних матеріалів та сформулювати недостатньо досліджені аспекти, пов'язані з одночасним регулюванням механічної стабільності, набрякання та кінетики вивільнення АФІ. На цій основі сформульовано мету і завдання дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** наведено характеристику об'єкта і предмета досліджень, вихідних полімерів, допоміжних речовин та активного фармацевтичного інгредієнта. Детально охарактеризовано ПВС, AlgNa , гіалуронову кислоту, желатин і карбоксиметильований крохмаль, а також зшивальні агенти, пластифікатор, консерванти та лідокаїну гідрохлорид. Визначено функціональну роль окремих компонентів у формуванні полімерної матриці та обґрунтовано рецептурний склад досліджуваних композицій. Значну увагу приділено методам дослідження та технології одержання гідрогелевих матеріалів. Описано визначення реологічних характеристик, гелевої фракції, кінетики набрякання, фізико-механічних властивостей, ІЧ-спектроскопічне дослідження та спектрофотометричне визначення кінетики вивільнення лідокаїну з використанням математичного моделювання. Окремо наведено режими формування плівок та способи фізичного, іонотропного і хімічного зшивання різних композицій, а також підходи до статистичної обробки експериментальних даних.

У **третьому розділі** дисертаційної роботи представлені результати дослідження реологічних, сорбційних та фізико-механічних властивостей полімерних композитів, що містять гіалуронову кислоту. На першому етапі проведено порівняльне дослідження композицій ПВС/ AlgNa ,

Желатин/КМК та гідрогелів на їх основі, після чого за сукупністю реологічних і сорбційних характеристик обґрунтовано вибір системи ПВС/АльгНа у співвідношенні 50/50 як базової для наступних досліджень. Для обраної системи встановлено закономірності зміни кінетики набрякання залежно від концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти.

Окрему увагу приділено впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на структурно-механічні та транспортні характеристики гідрогелевих систем. Показано, що збільшення молекулярної маси ГК супроводжується посиленням її структуроутворювального впливу, підвищенням в'язкості вихідних композицій та зміною сорбційних властивостей гідрогелів. Отримані результати використано для обґрунтування наступного дослідження транспортних характеристик та кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду з обраної полімерної матриці.

У **четвертому розділі** досліджено транспортні властивості гідрогелевих систем на основі ПВС/АльгНа як носіїв лідокаїну гідрохлориду. Встановлено вплив концентрації АФІ на водопоглинання та сорбцію фізіологічного розчину, а також на кінетику його вивільнення. Показано, що збільшення вмісту лідокаїну гідрохлориду підвищує сорбційну здатність матриці, тоді як характер його вивільнення залежить як від концентрації АФІ, так і від особливостей структурного стану полімерної системи. Для композитів із ГК встановлено вплив її концентрації та молекулярної маси на кінетику вивільнення лідокаїну, яку описано за моделлю Korsmeyer–Peppas. Важливою складовою розділу є ІЧ-спектроскопічне дослідження, за допомогою якого автор прагне підтвердити включення лідокаїну до полімерної матриці та характер міжмолекулярних взаємодій. Окремо досліджено альтернативні системи на основі желатину, КМК, ПВС та альгінату натрію із ковалентним зшиванням глутаровим альдегідом. Порівняння цих систем дозволило показати залежність транспортних властивостей від складу та способу формування полімерної сітки і використати отримані результати для обґрунтування перспективності розроблених матеріалів як носіїв лідокаїну гідрохлориду.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи розроблено технологічну схему виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду. Запропонована схема включає 11 послідовних стадій — від підготовки та дозування сировини, приготування розчинів ПВС і АлгНа та розчинення активного фармацевтичного інгредієнта до гомогенізації, фільтрування і дегазації плівкової маси, формування плівки, її фізичного та іонотропного зшивання, стерилізації, фасування й пакування. Для кожної стадії визначено основні технологічні параметри та контрольні точки, що має забезпечувати відтворюваність складу й властивостей матеріалу під час переходу від лабораторного до виробничого масштабу. Другу частину розділу присвячено формуванню технічної специфікації готової продукції та системи внутрішнього контролю технологічного процесу. Для базового складу ПВС/АльгНа 50/50 із 1,0 % гіалуронової кислоти середньої молекулярної маси та 10 % лідокаїну гідрохлориду визначено цільові значення і допустимі межі таких показників, як товщина плівки, залишкова вологість, гелева фракція, ступінь набрякання, вміст АФІ, параметри кінетики вивільнення, міцність на розрив та мікробіологічна чистота. Окремо визначено критичні стадії процесу та контрольні параметри, серед яких особливе значення надано іонотропному зшиванню альгінату натрію та контролю гелевої фракції.

Загальні висновки, наведені в роботі, є лаконічними, відповідають поставленим завданням та повністю відображають отримані результати. У висновках в повній мірі відображена наукова новизна роботи та її практичне значення.

Зауваження та дискусійні положення

Незважаючи на високий науковий рівень дисертаційної роботи, слід висловити деякі зауваження та побажання:

1. Автором розглянуто композиції гіалуронової кислоти з полівініловим спиртом, желатином та альгінатом натрію, однак критерії вибору саме цих полімерів порівняно з іншими природними та синтетичними полімерами висвітлено недостатньо чітко. Доцільно було б більш виразно сформулювати,

які саме структурні, технологічні та фармакотехнологічні переваги визначили їх вибір для подальшого дослідження.

2. З позиції структури дисертації та зручності сприйняття матеріалу логічніше було б розділити у розділі «2.1. Характеристика полімерів» характеристики альгілату натрію та гіалуронової кислоти.

3. У методичній частині роботи присутня певна неузгодженість щодо концентрації гліцерину як пластифікатора: у рецептурному описі зазначено його вміст 2% від маси сухого полімеру (стор. 67), тоді як при описі процедури приготування композицій наведено значення 1% (стор. 73). Доцільно було б уточнити фактичну концентрацію пластифікатора, використану в експерименті, оскільки цей параметр може істотно впливати на механічні та сорбційні характеристики матеріалів.

4. Для системи ПВС/альгілат натрію показано зниження вмісту гелевої фракції за введення гіалуронової кислоти (з 94,2% до 85,8%) внаслідок вимивання незшитих макромолекул; доцільно було б обговорити, як цей чинник узгоджується з одночасним підвищенням ступеня набрякання та впливає на відтворюваність властивостей матриці.

5. Уповільнення вивільнення лідокаїну зі зростанням його вмісту від 5% до 15% автор пояснює формуванням мікрокристалічних агрегатів; бажано навести пряме структурне підтвердження їх утворення (наприклад, методами мікроскопії чи рентгеноструктурного аналізу).

6. Із трьох систем, зшитих глутаровим альдегідом, як найбільш перспективну для пролонгованої анестезії визначено желатин/ПВС; варто чіткіше окреслити критерії вибору оптимальної системи з урахуванням механічних характеристик і токсикологічних аспектів залишкового зшиваючого агента.

Проте, зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи в цілому, яка є цікавим і оригінальним дослідженням та виконана на високому науково-технічному рівні.

Загальний висновок

На підставі викладеного вважаю, що дисертаційна робота **Охріменка Ігоря Васильовича** на тему «Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів» є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, достовірністю результатів, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія (галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія).

Офіційний опонент:

доктор технічних наук, професор,

професор кафедри хімічної

технології переробки пластмас

Національного університету

«Львівська політехніка»



Олександр ГРИЦЕНКО

Підпис проф. Гриценка О.М.

засвідчую



Ірина ЯРЕМЧУК