

ВІДГУК

офіційного опонента – кандидата технічних наук, доцента

Куліш Ірини Миколаївни, завідувачки аспірантури Херсонського
національного технічного університету на дисертаційну роботу

Охріменка Ігоря Васильовича на тему

**«Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як
носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів»,**

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

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Створення полімерних систем контрольованої доставки лікарських речовин належить до пріоритетних напрямів сучасної фармацевтичної технології та біоінженерії, оскільки саме керована кінетика вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта визначає ефективність і безпечність місцевої терапії. Гіалуронова кислота як біосумісний і біодеградабельний полісахарид посідає у цьому напрямі особливе місце, проте закономірності впливу її молекулярної маси та концентрації на структурно-механічні й транспортні властивості гідрогелевих матриць залишаються недостатньо вивченими. 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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

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.

Тематика дисертаційної роботи відповідає визначеним пріоритетним напрямкам наукової діяльності університету та актуальним завданням сучасної технології. Дисертаційне дослідження охоплює комплекс теоретичних та експериментальних досліджень, спрямованих на наукове обґрунтування складу, розроблення технології отримання досліджуваних матеріалів, а також встановлення закономірностей формування їх фізико-хімічних, технологічних і функціональних властивостей.

Зміст і спрямованість виконаних досліджень свідчать про їх належну відповідність науковій тематиці університету та сучасним тенденціям розвитку технологій створення функціональних матеріалів. Отримані результати мають наукове та практичне значення і спрямовані на вирішення актуального науково-прикладного завдання.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому послідовно реалізовано поставлену мету та вирішено комплекс взаємопов'язаних наукових і практичних завдань. Дисертантом проведено системний аналіз сучасних наукових джерел, на підставі якого обґрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень, визначено основні наукові завдання та сформовано методологічні підходи до їх вирішення.

Експериментальну частину дисертаційної роботи виконано із застосуванням комплексу сучасних фізико-хімічних, фізико-механічних та інструментальних методів дослідження, вибір яких відповідає поставленій меті та завданням. Для оцінювання властивостей розроблених гідрогелевих систем використано реологічні та фізико-механічні методи, визначення гелевої фракції, ступеня набухання та сорбційних характеристик. Структурні особливості гідрогелів і характер міжмолекулярних взаємодій досліджено методом ІЧ-спектроскопії. Особливості вивільнення лідокаїну гідрохлориду з розроблених систем досліджено методом УФ-спектрофотометрії. Для встановлення закономірностей та механізму вивільнення АФІ застосовано математичне моделювання з використанням моделі Korsmeyer–Peppas.

Наукова обґрунтованість положень, сформульованих у дисертації, а також висновків і рекомендацій підтверджується результатами комплексного дослідження гідрогелевих систем різного складу. Автором встановлено закономірності впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на структурно-механічні, реологічні, сорбційні та транспортні властивості розроблених гідрогелевих систем. Сукупність отриманих експериментальних даних дозволила обґрунтувати склад і властивості досліджуваних систем та визначити перспективи їх подальшого практичного застосування.

У цілому результати дисертаційного дослідження є науково обґрунтованими, достовірними та мають теоретичне і практичне значення для подальшого розвитку технології гідрогелевих систем та створення перспективних матеріалів для фармацевтичного і медичного застосування.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна дисертаційної роботи визначається сукупністю отриманих автором результатів, серед яких найбільш вагомими є такі:

Обґрунтовано вибір базової композиції ПВС/АлгNa у співвідношенні 50/50, для якої встановлено максимальний рівноважний ступінь набухання у

фосфатному буферному розчині на рівні 710 %, що характеризує її як перспективну основу для формування гідрогелевих матеріалів.

Встановлено кількісні закономірності впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на реологічні властивості гідрогелів. Показано, що зі збільшенням концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти коефіцієнт консистенції зростає від 9,5076 до 12,1953 Па·с, тоді як показник течії зменшується від 0,49 до 0,405, що свідчить про формування більш структурованої полімерної сітки.

Встановлено вплив високої молекулярної маси гіалуронової кислоти на сорбційні властивості гідрогелевої системи. Зокрема, введення 1,0 % гіалуронової кислоти високої молекулярної маси до композиції ПВС/АлгНа забезпечує підвищення рівноважного ступеня набухання з 440 до 960 % та контрольовану деградацію матеріалу протягом 3–7 діб.

Встановлено закономірності впливу концентрації лідокаїну гідрохлориду в межах 5–15 % на сорбційні та дифузійні характеристики гідрогелів, що проявляються у зміні рівноважної сорбції та швидкості вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта.

Кількісно охарактеризовано процес вивільнення лідокаїну гідрохлориду із досліджуваних гідрогелевих систем із застосуванням математичного моделювання за моделлю Korsmeyer–Peppas. Встановлено зміну константи швидкості вивільнення від 0,2956 до 0,4523 год⁻ⁿ та скорочення часу досягнення 50 % вивільнення з 2,17 до 1,16 год. Визначено, що процес вивільнення характеризується механізмом аномальної дифузії.

Встановлено можливість регулювання профілю вивільнення лідокаїну гідрохлориду з розроблених гідрогелевих систем, для яких тривалість контрольованого вивільнення становить 14–18 год, що створює передумови для регулювання тривалості локальної терапевтичної дії.

Встановлено вплив типу зшивання полімерної матриці на закономірності масоперенесення та вивільнення АФІ. Показано, що ковалентно зшиті гідрогелеві системи із використанням глутарового альдегіду характеризуються

нижчими значеннями констант вивільнення порівняно з іонно зшитими системами на основі Ca^{2+} , що свідчить про можливість цілеспрямованого регулювання транспортних властивостей матеріалів шляхом зміни типу зшивання.

Сукупність наведених результатів свідчить про те, що автором встановлено взаємозв'язок між складом, молекулярною структурою та способом зшивання полімерної матриці, і її реологічними, сорбційними та транспортними характеристиками. Отримані закономірності мають наукове значення для розвитку підходів до створення гідрогелевих систем із прогнозованими властивостями та практичне значення для розроблення перспективних носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів із регульованим вивільненням.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у розробленні технологічних принципів одержання гідрогелевих матеріалів із регульованими структурно-механічними, реологічними, сорбційними та транспортними властивостями, що створює передумови для їх подальшого використання як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. Автором обґрунтовано вибір полімерної системи ПВС/АлгНа у співвідношенні 50/50 із додаванням гіалуронової кислоти та встановлено закономірності впливу її концентрації і молекулярної маси на функціональні характеристики розроблених матеріалів.

На основі проведених досліджень розроблено гідрогелеві плівки-носії лідокаїну гідрохлориду, для яких встановлено можливість контрольованого вивільнення АФІ протягом 14–18 год. Запропоновано технологічну схему одержання гідрогелевих матеріалів та визначено основні критичні стадії технологічного процесу, що має важливе значення для забезпечення відтворюваності їх складу та функціональних характеристик.

Практичну значущість результатів підтверджено їх упровадженням у діяльність наукової та виробничої установ. Зокрема, результати дисертаційного дослідження використано у діяльності ПП «МАЛТЕКС» (м. Київ) та Інституту

фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Важливою складовою практичного значення роботи є використання отриманих науково-методичних і технологічних результатів в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну під час підготовки здобувачів вищої освіти за спеціальністю «Хімічні технології та інженерія», а також при виконанні кваліфікаційних робіт магістрів. Результати досліджень використано при формуванні змісту лекцій, практичних і лабораторних занять з дисциплін «Обладнання та проектування виробництв хімічної та парфумерно-косметичної промисловості», «Промислова технологія виробництва парфумерно-косметичних засобів».

Таким чином, результати дисертаційної роботи мають не лише наукове, а й виражене практичне та освітньо-методичне значення, що підтверджується їх апробацією, впровадженням у діяльність наукової та виробничої установ, а також використанням в освітньо-науковому процесі.

Оцінка змісту, структури та завершеності дисертації.

Дисертаційна робота є цілісною, логічно побудованою та завершеною науковою працею. Вона складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Зміст окремих розділів взаємопов'язаний, а результати попередніх етапів дослідження послідовно використано для обґрунтування наступних експериментальних і технологічних рішень.

Загальний обсяг роботи становить 173 сторінки, основний текст викладено на 141 сторінці. Список використаних джерел налічує 295 найменувань. Результати дослідження представлено у 24 таблицях і 20 рисунках, додаткові матеріали наведено у 3 додатках.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної тематики, сформульовано мету та завдання дисертаційного дослідження, визначено об'єкт і предмет дослідження. Наведено положення щодо наукової новизни та практичного

значення отриманих результатів, відомості про особистий внесок здобувача, апробацію результатів та публікації за темою дисертації. Зміст вступу відповідає загальній спрямованості роботи та забезпечує розуміння її наукової логіки.

Перший розділ має аналітичний характер і присвячений огляду сучасних наукових підходів до створення гідрогелевих матеріалів як перспективних систем для доставки активних фармацевтичних інгредієнтів. Значну увагу приділено характеристиці 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 та хімічні способи формування полімерної сітки. Проаналізовано взаємозв'язок складу гідрогелів, ступеня їх зшивання, реологічних, сорбційних і механічних властивостей, деградації та транспортних характеристик щодо АФІ. Проведений літературний аналіз дозволив визначити недостатньо досліджені аспекти проблеми та обґрунтувати напрям подальших експериментальних досліджень.

У другому розділі наведено характеристику вихідної сировини та компонентів, використаних для створення композиційних гідрогелевих систем, а також обґрунтовано їх вибір. Представлено склад досліджуваних полімерних композицій на основі ПВС, альгінату натрію, желатину, КМЦ та гіалуронової кислоти, описано методи їх одержання. Детально охарактеризовано комплекс фізико-хімічних, реологічних, фізико-механічних, спектроскопічних та інших методів дослідження, використаних для оцінювання властивостей отриманих матеріалів. Описано технологічні підходи до формування та двоетапного зшивання гідрогелевих зразків, що забезпечило методичну основу для проведення подальших експериментів.

Третій розділ містить результати комплексного дослідження структурно-функціональних характеристик розроблених полімерних композицій. Досліджено їх реологічні, сорбційні та фізико-механічні властивості,

встановлено залежності основних показників від складу полімерної системи, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти. На основі порівняльного аналізу досліджених композицій науково обґрунтовано вибір системи ПВС/АлгНа у співвідношенні 50/50 як базової полімерної матриці. Встановлено закономірності зміни коефіцієнта консистенції та показника течії, гелевої фракції, ступеня набухання, деградації та механічних характеристик. Отримані результати дозволили визначити роль гіалуронової кислоти як структурно-функціонального модифікатора гідрогелевих систем.

У четвертому розділі досліджено можливість використання розроблених гідрогелевих матриць як носіїв лідокаїну гідрохлориду. Проаналізовано вплив концентрації АФІ на водопоглинання, сорбційні характеристики та профіль його вивільнення з полімерної матриці. Встановлено закономірності впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на параметри вивільнення лідокаїну гідрохлориду. Для кількісного опису процесу застосовано математичне моделювання за моделлю Korsmeyer–Peppas, на підставі якого встановлено аномальний характер дифузії АФІ. Досліджено також вплив способу зшивання полімерної сітки на процеси масоперенесення. Результати ІЧ-спектроскопічних досліджень використано для характеристики міжмолекулярних взаємодій між компонентами системи та підтвердження включення лідокаїну гідрохлориду до гідрогелевої матриці.

П'ятий розділ присвячено технологічному опрацюванню результатів, отриманих на попередніх етапах дослідження. На їх основі запропоновано технологічну схему одержання гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду, яка охоплює основні технологічні операції від підготовки вихідної сировини до фасування та пакування готової продукції. Автором визначено критичні стадії технологічного процесу, здатні впливати на якість та функціональні характеристики кінцевого матеріалу, і сформовано відповідні контрольні точки. Розроблено технічну специфікацію на готовий матеріал із визначенням основних показників якості та допустимих меж їх значень. Запропоновані технологічні рішення можуть бути використані як основа для

подальшого технологічного опрацювання та масштабування процесу одержання гідрогелевих плівок.

Загальні висновки дисертаційної роботи відповідають поставленій меті та завданням і містять узагальнення основних результатів проведених досліджень. У них відображено встановлені закономірності впливу складу полімерних композицій, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на реологічні, сорбційні, механічні та транспортні властивості гідрогелевих систем. Обґрунтовано вибір полімерної композиції ПВС/АлгНа (50/50), визначено закономірності включення та вивільнення лідокаїну гідрохлориду, показано можливість регулювання параметрів його вивільнення та запропоновано технологічну схему одержання гідрогелевих плівок.

Практична спрямованість дисертаційної роботи підтверджується впровадженням одержаних результатів в освітньо-науковий процес, а також у діяльність наукової установи та підприємства, що засвідчує прикладний характер виконаного дослідження.

У додатках наведено документи, що підтверджують упровадження та практичне використання результатів дисертаційної роботи.

Загальні висновки логічно та повною мірою відповідають поставленій меті та визначеним завданням і відображають основні наукові та практичні здобутки дисертаційної роботи. Додатки містять матеріали, що підтверджують патентний захист розробки, підготовку проектів нормативної документації, апробацію та впровадження результатів дослідження. У цілому структура дисертаційної роботи є логічною та збалансованою, а зміст кожного розділу свідчить про завершеність дослідження, належний методичний рівень його виконання та досягнення поставленої мети.

Повнота викладення основних результатів у наукових публікаціях.

Основні положення та результати дисертації оприлюднено у 11 наукових працях, серед яких статті у фахових виданнях України та матеріали науково-практичних конференцій. Тематика публікацій охоплює ключові складові дисертаційної роботи: обґрунтування складу, фізико-хімічні й технологічні

дослідження. Зміст опублікованих праць достатньо повно відображає основні наукові результати дисертації.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Аналіз дисертаційної роботи дає підстави стверджувати, що дослідження виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності. Наукові положення та результати інших авторів наведено з посиланнями на відповідні джерела. Експериментальні дані подано з описом умов їх одержання, використаних методик і способів статистичного опрацювання. Послідовність викладення, характер аналізу та аргументація висновків свідчать про самостійність виконаної роботи. Під час рецензування не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації чи інших порушень, які могли б поставити під сумнів достовірність результатів або самостійний характер дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи.

Позитивно оцінюючи науковий рівень дисертації, вважаю за доцільне зупинитися на окремих питаннях, які потребують додаткового пояснення під час публічного захисту або можуть бути враховані в подальших дослідженнях.

1. У науковій новизні дисертації зазначено, що введення 1,0 % гіалуронової кислоти високої молекулярної маси забезпечує контрольовану деградацію гідрогелевого матеріалу протягом 3–7 діб., але в роботі не обґрунтовано чинники, що зумовлюють такий термін деградації, та наскільки встановлений інтервал є оптимальним для передбачуваного практичного застосування розроблених гідрогелевих матеріалів.

2. У дисертаційній роботі як модельний активний фармацевтичний інгредієнт обрано лідокаїну гідрохлорид, для якого детально досліджено сорбційні та дифузійні процеси, кінетику й механізм вивільнення з розроблених гідрогелевих матриць. Водночас тема дисертації передбачає розроблення гідрогелевих матеріалів як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів у більш широкому розумінні. У зв'язку з цим доцільним було б розширити експериментальне підтвердження універсальності запропонованих гідрогелевих

систем шляхом дослідження включення та вивільнення хоча б одного АФІ з іншими фізико-хімічними властивостями. Це дозволило б більш аргументовано оцінити можливості використання розроблених матеріалів як платформи для різних активних фармацевтичних інгредієнтів.

3. У роботі значна увага приділена встановленню впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на реологічні, сорбційні та транспортні властивості гідрогелевих систем. Водночас показано, що гіалуронова кислота не бере безпосередньої участі у формуванні основних вузлів зшивання та частково вимивається з полімерної матриці. У зв'язку з цим доцільним було б кількісно визначити фактичний вміст гіалуронової кислоти, що залишається у сформованому гідрогелі після зшивання та промивання. Це дозволило б встановити, чи зумовлені виявлені відмінності властивостей безпосередньо молекулярною масою гіалуроновою кислотою, чи також різним ступенем її утримання в полімерній сітці.

У тексті трапляються поодинокі друкарські, стилістичні та технічні неточності. Вони не впливають на зміст отриманих результатів, але їх усунення покращить загальне сприйняття дисертаційної роботи.

Висловлені зауваження мають рекомендаційний характер, не заперечують достовірності основних результатів та не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи.

Загальний висновок.

Охріменка Ігоря Васильовича «Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів» є завершеною самостійною науковою працею, у якій одержано нові науково обґрунтовані результати щодо складу та технології функціональних гідрогелівих матеріалів.

Робота відзначається логічною побудовою, достатнім обсягом експериментального матеріалу, коректним застосуванням фізико-хімічних, аналітичних методів, науковою новизною та практичною спрямованістю.

Основні положення дисертації належним чином обґрунтовано, а результати достатньо повно висвітлено у наукових публікаціях.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом та рівнем виконаних досліджень, достовірністю одержаних результатів і 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, 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 наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія».

Офіційний опонент:

кандидат технічних наук, доцент,
завідувачка аспірантури Херсонського
національного технічного університету



Ірина КУЛІШ

Підпис *Зренис Керим*
засвідчую
Начальник відділу кадрів ХНТУ
Лариса ГОДОВА