

## ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Носової Наталії Геріанівни

“Технологія формування гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламиду з використанням реакційноздатних поліпероксидів”,  
представлену на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – технологія полімерних та композиційних матеріалів

Нині спостерігається підвищення попиту на використання в різних галузях (медицина, мікробіологія, сільське господарство, хімічна промисловість) гідрогелів різної природи. Їхньому поширенню перешкоджають низькі фізико-механічні властивості сполук цього класу. Поліпшити їх без суттєвого погіршення основних характеристик – актуальне й невідкладне завдання полімерної науки й технології. Одним зі способів його вирішення є створення композиційних матеріалів за участю армувальних елементів на основі промислових полімерів. Тому сьогодні активно ведуться роботи щодо створення нових технологій одержання та способів покращення властивостей гідрогелевих матеріалів. Налагодження виробництва таких матеріалів на території України може вирішити соціально важливу проблему забезпечення медичних закладів гідрогелевими лікувальними пов'язками вітчизняного виробництва, оскільки гідрогелеві матеріали закордонних виробників мають для внутрішнього споживача надто високу вартість, і тому практика їх використання в Україні є обмеженою.

Дисертаційна робота Н.Г. Носової, спрямована на розроблення наукових основ технології формування поліакриламідних гідрогелів з підвищеними фізико-механічними властивостями, зокрема, поліакриламідних пластин, армованих поліпропіленовою сіткою, для медичного та біотехнологічного призначення, відзначається новизною і є беззаперечно **актуальною** як із теоретичного, так і з прикладного погляду.

Дисертація виконана на кафедрі органічної хімії Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету "Львівська політехніка" і є складовою частиною досліджень, проведених у рамках виконання чотирьох держбюджетних і

трьох госпдоговірних науково-дослідних робіт: "Конструювання багатофазних полімерних систем з використанням гетерофункційних поліпероксидів для створення композиційних полімер-полімерних та біосумісних матеріалів" (2004-2006) держ. реєстр. № 0102U001169; «Формування полімерних гідрогелів, прищеплених до поверхонь для біомедичного застосування» (2007-2009) держ. реєстр. № 0104U002305; «Полімерні гідрогелеві біоматеріали для конструювання дисперсних та планарних систем доставки ліків та інженерії тканин» (2010-2012) держ. реєстр. № 0110U001096; «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014) держ. реєстр. № 0113U003183; «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442; госпдоговору № 0360 «Розробка хімічних та фізико-механічних характеристик поліакриламідних гідрогелевих лікувальних пов'язок прищеплених до поверхні поліпропіленової сітки та методів їх контролю» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442; госпдоговору № 0462 «Розробка технології формування прищепленого гідрогелевого покриття на поліпропіленових сітках. Розробка спеціалізованого нестандартного обладнання для реалізації даної технології» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442; госпдоговору № 0533 «Дослідження впливу особливостей реалізації технологічного процесу виробництва гідрогелевих лікувальних пов'язок на пілотній та/або напівпромисловій установці» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442).

**Наукова новизна** дисертації полягає у розробленні наукових основ технології формування **нових** композиційних матеріалів – поліакриламідних гідрогелевих пластин, армованих поліпропіленовою сіткою внаслідок утворення ковалентного зв'язку між поліакриламідним гелетвірним полімером та макромолекулами модифікованої поверхні поліпропілену. Авторка виявила закономірності формування армованого гідрогелю під час радикальної полімеризації комономерів (акриламід, N,N-метиленбісакриламід та акрилату калію) і узагальнила теорію формування прищепленого гідрогелевого шару до гідрофобної низькоенергетичної

поверхні поліпропілену. З використанням статистичних методів отримано математичну модель формування полімерної сітки, яка добре узгоджується з експериментальними даними. Отже, можна стверджувати, що дисертантці вдалося зробити свій внесок у теорію формування просторової полімерної сітки.

**Практичне значення результатів дослідження** полягає у розробленні способів отримання полімерних композиційних матеріалів – поліакриламідних гідрогелевих пластин, армованих поліпропіленовою сіткою. Перспективність їх використання продемонстровано на прикладі ранових пов'язок при місцевому лікуванні ран різного походження (пролежнів, гнійно-некротичних ран, трофічних виразок тощо). Розробки захищено патентами України на винахід.

Важливим практичним доробком дисертантки є запропонована конструкція нового апарату напівперіодичного типу, встановлення технологічних параметрів процесу отримання поліакриламідних армованих гідрогелевих пластин. Практичне застосування результатів роботи підтверджується двома актами впровадження на підприємстві «Укртехмед» м. Київ, наведеними в додатках дисертації.

### **Достовірність отриманих результатів**

Зроблені висновки достатньою мірою підтверджені теоретично та експериментально. Підставою для цього є коректна постановка відповідних завдань, отриманий автором великий обсяг теоретичних та експериментальних матеріалів, застосування сучасних методів наукових досліджень, статистичного й кореляційного аналізу, математичної обробки експериментальних даних. Представлені в роботі теоретичні викладки підтверджуються значною кількістю систематизованого експериментального матеріалу, отриманого з використанням сучасних методів досліджень, таких як ІЧ- спектроскопія, атомно-силова мікроскопія та еліпсометрія, ПМР-спектроскопія, гель-проникна хроматографія.

Наукові результати, отримані при виконанні дисертаційної роботи, **апробовано** на українських і міжнародних наукових конференціях. За темою дослідження опубліковано 53 друковані праці, зокрема 12 статей у виданнях з наукометричної бази Scopus; 20 у наукових фахових виданнях України; 17 тез

доповідей на наукових міжнародних та всеукраїнських конференціях; 4 патенти України на винахід.

### **Характеристика роботи**

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, 7 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (324 найменування), додатків, 27 таблиць та 119 рисунків. Загальний обсяг дисертації становить 354 сторінки.

У вступі описано актуальність, мету й завдання роботи, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, дані про апробацію, структуру та обсяг роботи.

Розділ 1. У ньому зроблено ретельний аналіз літературних джерел та оцінено сучасну ситуацію щодо отримання медичних полімерних гідрогелів для лікування ран. Проаналізовано методи модифікування полімерних поверхонь, зокрема поліолефінів, для надання їм потрібних фізико-хімічних властивостей. Розглянуто технології формування гідрогелів і наведено аргументи на користь одержання композитів – поліакриламідних гідрогелевих матеріалів, армованих поліпропіленовою сіткою. На підставі проведеного літературного аналізу зроблено висновки та сформульовано розгорнуту мету дисертаційної роботи, а також основні завдання для її досягнення.

У другому розділі наведено результати вивчення перебігу радикальної кополімеризації комономерів з одночасним прищепленням утворених макромолекул кополімеру до поверхні пероксидованої поліпропіленової сітки. Показано, що цей процес ініціюється водночас двома пероксидними ініціаторами, один з яких міститься в об'ємі реакційної суміші, а другий ковалентно закріплений на пероксидованій поверхні поліпропілену. Авторка показала, що тільки за умови узгодженого перебігу процесів ініціювання з об'єму реакційного середовища та з поверхні армувальної сітки після досягнення точки желювання відбувається прищеплення макромолекул до поверхні сітки, а переважна кількість ковалентних зв'язків, які забезпечують прищеплення гелетвірного полімеру до поверхні, формується на глибоких стадіях процесу.

Всебічно вивчено головні чинники впливу на процес утворення полімерної сітки: динаміку перебігу кополімеризації, умови формування вузлів полімерної сітки, умови проведення процесу, склад реакційної суміші.

У цьому ж розділі з використанням статистичних методів запропоновано математичну модель формування полімерної сітки кополімеру акриламід, N,N-метиленбісакриламід і акрилату калію. Проаналізовано основні закономірності утворення тривимірної сітки гідрогелю (формування полімерних молекул, утворення поперечних зв'язків) та встановлено залежності, що описують зміну основних параметрів процесу утворення полімерного каркасу гідрогелю (швидкості, складу кополімеру, середнього ступеня полімеризації, густини зшивання, співвідношення золь- та гель-фракцій) від умов проведення. Зокрема на підставі експериментальних даних та прогнозних можливостей запропонованої моделі авторка показала, що процес прищеплення відбувається за умови узгодженості швидкості ініціювання в об'ємі та швидкості ініціювання від поверхні в приповерхневому шарі і значного збільшення ступеня полімеризації макромолекул, що на цій стадії формуються й ростуть від поверхні. Розбіжність зазначених параметрів перешкоджає утворенню міжфазних зв'язків і прищепленню гелетвірного полімеру до поверхні поліпропілену.

У цьому ж розділі показано, як прищеплення гелетвірного полімеру до поверхні ПП позначається на фізико-механічних властивостях отриманого композиту, і що ці показники можуть бути кількісною оцінкою ефективності прищеплення.

Розділ 3 присвячений отриманню армованого гідрогелевого матеріалу способом хімічного структурування форполімерів полі-N-(гідроксиметил)акриламід та поліакриламід в присутності модифікованої поліакриламідом поліпропіленової сітки. Показано, що процес прищеплення полімерного каркасу гідрогелю до поверхні відбувається при одночасному структуруванні макромолекул поліакриламід, які є в об'ємі реакційного середовища, та макромолекул поліакриламід, прищеплених до поверхні поліпропіленової сітки, за рахунок

взаємодії метилольних груп полі-N-(гідроксиметил)акриламиду й амідних груп поліакриламиду.

У цьому розділі показано, що ефективність прищеплення ланцюгів поліакриламиду до пероксидованої поверхні поліпропілену залежить від кількості пероксидних груп на поверхні, від концентрації акриламиду та від рН середовища на стадії модифікування, а також від тривалості реакції, температури, концентрації та співвідношення полі-N-(гідроксиметил)акриламиду та поліакриламиду.

Для розвитку теоретичних уявлень вагомим є те, що авторка отримала поліакриламідний гідрогель, армований поліпропіленовою сіткою, за альтернативним механізмом і виявила вплив різних механізмів формування на властивості отриманих композиційних матеріалів.

Практично значущим є те, що армування немодифікованою сіткою ПП підвищує механічні властивості композиту вдвічі, пероксидованою сіткою – в шість разів, а модифікованою поліакриламідом сіткою – у вісімнадцять разів.

У четвертому розділі описано технологію формування поліакриламідних гідрогелевих виробів, армованих поліпропіленовою сіткою. Дисертантка порівняла ефективність отримання армованих гідрогелів способом радикальної полімеризації і способом хімічного структурування та обґрунтувала вибір першого методу для розроблення нової технології.

У цьому розділі увага акцентується на особливо важливих питаннях, які потребують конкретних технологічних і конструктивних підходів, наприклад забезпечення однорідності теплового режиму при формуванні пластин та врахування появи внутрішніх напружень внаслідок контракції реакційного середовища на пізніх стадіях формування гідрогелевих пластин. Запропоновано шляхи вирішення зазначених технологічних проблем.

Запропоновано принципово нову технологію одержання армованих гідрогелевих матеріалів із високими фізико-механічними властивостями. Розроблено нову конструкцію апарату, яка дає змогу в напівперіодичному режимі реалізувати основні стадії технологічного процесу, а саме деаерацію пероксидованої

поліпропіленової сітки, формування та дозрівання гідрогелю армованого поліпропіленовою сіткою, відмивання від низькомолекулярних сполук та сушіння гідрогелевих пластин.

У п'ятому розділі аналізується залежність властивостей гідрогелів від складу та якості вихідної сировини.

У шостому розділі описано створення гідрогелевих засобів медичного призначення двох типів: гідрогелевих матеріалів з високою швидкістю поглинання та гідрогелевих структурно чутливих до глюкози матеріалів з оптичними властивостями.

Показано, що в присутності поротвірника 2,2'-азо-діізобутіронітрилу, стабілізованого полівінілацетатом та полівініловим спиртом, формуються макро- та мікропористі гідрогелі зі швидкістю набрякання, яка у 8–12 разів більша порівняно з немодифікованими аналогами.

У сьомому розділі надано характеристики речовин, які використовували у дослідженнях, описані методики здійснення експериментів та обробки результатів. Інформація, наведена в цьому розділі є детальною і достатньою для об'єктивного аналізу даних, наведених в експериментальній частині.

#### **Дискусійні положення та зауваження щодо змісту роботи та автореферату:**

Дисертаційна робота Носової Н.Г. справляє приємне враження закінченої наукової праці в якій просто, логічно і водночас дуже змістовно проведено лінію досліджень від аналізу стану проблеми в літературі, постановки завдань, формулювання мети роботи до способів вирішення поставленої мети і досягнення бажаного результату – створення технології отримання армованого гідрогелевого матеріалу, яка забезпечує формування якісного виробу з покращеними фізико-механічними властивостями. Автореферат повною мірою відображає зміст основних положень виконаної дисертаційної роботи.

Принципових помилок у роботі немає, але, на мій погляд, є деякі зауваження.

- У літературному огляді на стор.39 є достатньо неоднозначна фраза: «фізико-механічні властивості відомих гідрогелів визначаються методом зшивання». Складається враження, що це основний фактор, який визначає фізико-механічні властивості гідрогелю, чи є інші? Адже в самій роботі автор демонструє, у тому числі на власному експериментальному матеріалі, що фізико-механічні властивості визначаються густиною зшивок та ефективністю вузлів зшивки.

- За даними розділу 2, автор показує, що N,N-метиленабісакриламід є найбільш активний мономер і з врахуванням того, що в реакційній суміші він присутній в незначній кількості, він вичерпується в реакційній суміші до конверсії 50-55%. Що автор має на увазі під вичерпуванням цього мономеру, тобто він прореагував за обома подвійними зв'язками, чи за одним зв'язком? Якщо по двом, то за рахунок чого відбувається прищеплення до поверхні при загальній конверсії мономерів більше 90-95 %. Якщо вичерпується за одним зв'язком, то яка частка від іншого подвійного зв'язку використовується для формування прищеплених зв'язків, тобто для здійснення прищеплення?

- В дисертаційній роботі показано, що прищеплення гелеутворюючого полімеру залежить від співрозмірності ініціювання об'ємним ініціатором та ініціювання з поверхні. За даними наведеними в роботі співрозмірність процесів ініціювання значною мірою реалізується завдяки зменшенню ефективності ініціювання персульфатом калію з конверсією. В кінетичних рівняннях це враховується емпіричним рівнянням залежності ефективності ініціювання від конверсії. Таку ж залежність можна було б побудувати не емпіричними методами, тоді кінетичне рівняння швидкості полімеризації було б більш універсальним. Виходячи з яких міркувань, автор обрав емпіричний шлях?

- Автором не враховується елементарна реакція передачі ланцюга на макромолекулу і обґрунтовується це тим, що така реакція не суттєво впливає на швидкість полімеризації. Разом з тим вона може вагомо впливати на розгалуження полімерного ланцюга, що є важливим при утворенні полімерної сітки.

- В таблиці 4.1. приводяться значення ступеня набрякання армованих гідрогелевих матеріалів отриманих за різними методами. Для матеріалів отриманих



за методом радикальної полімеризації він є в межах від 70÷140, а за методом хімічного структурування є 10÷80 гр/гр. Чи можливо за методом хімічного структурування отримати гідрогелеві матеріали з такими самими параметрами набрякання?

- Чому для одержання пористих гідрогелів був вибраний саме такий поротвірник - 2,2'-азо-діізобутіронітрил?

- За запропонованою в роботі технологією загальний цикл виготовлення армованих поліпропіленовою сіткою гідрогелевих пластин складає 15÷18 годин. Виникає закономірне питання, чи цей час є технологічно привабливим?

- В розділі 6.2 дисертаційної роботи йдеться мова про отримання гетерогідрогелевих матеріалів з оптичними властивостями і автором отримана залежність зміни оптичних властивостей цього матеріалу від зміни його ступеня набрякання, що дозволяє реєструвати вплив зовнішнього фактора на стан гідрогелю.

Власне ця властивість і дозволяє гідрогелевий матеріал, який отриманий при хімічному структуруванні поліакриламід та полі-N-гідроксиметилакриламід модифікованого 3-амінобензенборонової кислоти в присутності полістирольних латексних частинок, використовувати як матеріал для створення сенсорів. Бажано було б навести цю залежність і в авторефераті.

Також деякі технічні та стилістичні зауваження до автореферату наведено нижче:

1. В авторефераті, на противагу дисертаційній роботі, недостатньо відображено значення та прогнози властивості отриманої в роботі математичної моделі, що описує формування полімерної сітки кополімеру акриламід, N,N-метиленабісакриламід та акрилату калію.

2. С.9. «Як можна побачити з наведених даних, час гелеутворення в діапазоні концентрацій та температури, які досліджувались, настає практично зразу після початку реакції (від 210 до 600 с) при відносно невеликій конверсії мономерів (від 7,2 до 16,6 %).» Невдалий вислів «час гелеутворення ... настає». Мабуть краще було б сказати, що «гелеутворення починається практично відразу...».

3. С.10. У табл.1 в останньому стовпці «Конверсія  $X_g$  %», але виходячи з величин її наведено в абсолютних значеннях.

4. Рис. 5 на с.12 – у чому сенс двох наведених кривих? Зрозуміло, що якщо пряма залежність описується спадною кривою, то обернена – навпаки.

5. «Визначено (рис.8а), що при проведенні синтезу в області значень  $2 \leq \text{pH} \leq 3$  та  $9 \leq \text{pH} \leq 11$  тривалість повного структурування зразків знаходиться в інтервалі від 9 до 45 годин, при тому спостерігалось суттєве збільшення швидкості структурування при рН розчину  $2 \leq$  та  $\geq 10$ .» З рисунка 8а видно, що в кислому середовищі система швидше структурується, навпаки, при  $\text{pH} \leq 2$ .

6. «На рисунку 10б приведено еліпсометричний «мапінг», який ілюструє прищеплення шару поліакриламід (3) до модельної поверхні поліпропілену (1) модифікованої прищепленим шаром поліпероксиду ПА-ОМА (2).» Ідеться про рис.10в.

7. У табл. 4 не розшифровано надрядкові символи 2 і 3 у стовпці «Характеристика сітки».

8. С. 23. «Після досягнення формостійкості та розмикання форми стрічка переміщається з секції Па в секцію дозрівання Пб. Дана секція продувається інертним газом (азотом) нагрітим до відповідної температури.» Стадія дозрівання є найтривалішою в усій технологічній схемі, тому з економічного погляду важливо знати конкретну температуру азоту в цій секції.

Висловлені зауваження до дисертаційної роботи Носової Н.Г. не є принциповими і в цілому не применшують її загальної позитивної оцінки, наукової та практичної цінності одержаних результатів. Дисертаційна робота є актуальною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, авторка отримала нові науково обґрунтовані результати в галузі технології полімерних і композиційних матеріалів, що дало змогу вирішити важливу науково-технічну проблему отримання гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламід з прогнозованим комплексом властивостей.

За актуальністю, науковим рівнем, практичним значенням, об'ємом виконаних експериментальних досліджень, кількістю та якістю публікацій рецензована

дисертаційна робота відповідає вимогам пп. 9, 10 та 12 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, а її автор Носова Наталія Геріанівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – технологія полімерних і композиційних матеріалів.

Офіційний опонент –

завідувач відділу модифікації полімерів

Інституту хімії високомолекулярних сполук

Національної академії наук України,

доктор хімічних наук, професор

С.В. Рябов

Підпис д.х.н. Рябова Сергія Володимировича засвідчую:

Вчений секретар ІХВС НАН України,

к.х.н.



В.Л. Будзінська

02 жовтня 2020 р.