

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Носової Наталії Геріанівни на тему «Технологія формування гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламідну з використанням реакційноздатних поліпероксидів», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – технологія полімерних та композиційних матеріалів.

Актуальність теми досліджень.

На даному етапі найперспективнішими з точки зору подальшого застосування і подальшого розвитку технологій їх отримання є композиційні матеріали або композити, що обумовлено великою різноманітністю властивостей, які можливо їм надавати та в багатьох випадках ще й меншою вартістю. Серед матеріалів для створення композитів все більшого поширення набувають полімери, що пояснюється великою різноманітністю видів полімерів і властивостей, які вони передають одержуваним композиційним матеріалам, а також відносно простою технологією їх отримання. Тому поставлене автором завдання створення технології виробництва композиційного матеріалу з підвищеними фізико-механічними властивостями, а саме поліакриламідного гідрогелю армованого поліпропіленовою сіткою є актуальним.

Поставлені в дисертаційній роботі завдання вирішуються автором шляхом, який починається з вивчення теоретичних основ одержання поліакриламідних армованих модифікованою поліпропіленовою сіткою гідрогелевих матеріалів методом радикальної кополімеризації та методом хімічного структурування і дослідження їх властивостей, далі обґрунтовується вибір методу одержання і завершується розробкою технології. Таким чином, можна стверджувати, що дисертаційна роботи Носової Н.Г. є беззаперечно актуальною і у теоретичному, і у прикладному аспектах.

Актуальність проведених досліджень підтверджує їх зв'язок науково-дослідними роботами кафедри органічної хімії Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету "Львівська політехніка", де була виконана дисертаційна

робота, і є частиною досліджень низки держбюджетних та госпдоговірних тем: "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) № держ. реєстр. 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) № держ. реєстр. 0115U000442; госпдоговору № 0462 «Розробка технології формування прищепленого гідрогелевого покриття на поліпропіленових сітках. Розробка спеціалізованого нестандартного обладнання для реалізації даної технології» (2015-2017) № держ. реєстр. 0115U000442; госпдоговору № 0533 «Дослідження впливу особливостей реалізації технологічного процесу виробництва гідрогелевих лікувальних пов'язок на пілотній та/або напівпромисловій установці» (2015-2017) № держ. реєстр. 0115U000442).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, викладених у дисертаційній роботі, базується на детальному аналізі та вивченні проблеми, пов'язаної з процесами отримання армованих гідрогелевих матеріалів. Автор після аналізу літературних джерел обґрунтував доцільність проведення досліджень щодо отримання гідрогелевих матеріалів, в яких гідрофільний поліакриламідний гелеутворюючий полімер ковалентно прищеплений до макромолекул олеофільної

низькоенергетичної поверхні поліпропілену, оскільки це призведе до отримання гідрогелів з високими фізико-механічними властивостями. В роботі представлено результати комплексних досліджень двох альтернативних методів отримання гідрогелевих матеріалів армованих модифікованою поліпропіленовою сіткою, дослідженні їх властивості та означені напрямки їх практичного застосування. Щодо достовірності наукових результатів, ідей та експериментальних результатів автора, отриманих за допомогою ефективних методів досліджень, зокрема ІЧ-спектроскопії, ПМР-спектроскопії, атомно-силової мікроскопії та еліпсометрії, то вони не викликають сумнівів.

Таким чином, ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків, які викладено у дисертаційній роботі, досить переконливі й повністю відображають основний зміст та результати експериментальних досліджень, що були одержані при виконанні роботи.

Наукова новизна основних положень дисертації.

В роботі проведено комплексне дослідження створення нового композиційного матеріалу, в якому реалізовано прищеплення гідрофільної полімерної матриці до низькоенергетичної гідрофобної поверхні поліпропілену. В такому композиційному матеріалі полімерна матриця володіє усіма основними властивостями гідрогелів, а поліпропіленова сітка забезпечує високі фізико-механічні характеристики виробу в цілому.

Автором представлено результати досліджень двох альтернативних методів формування гідрогелевого композиційного матеріалу: формування гідрогелю через радикальну полімеризацію комономерів, одночасно ініційовану пероксидними групами, локалізованими на поверхні поліпропілену, і пероксидними ініціаторами з об'єму реакційної суміші, а також при конденсаційному структуруванні форполімерів із залученням в процес структуроутворення функціональних груп, що знаходяться в прищеплених до поверхні полімерних ланцюгах, якими модифікована поверхня поліпропілену.

Здійснено розвиток теорії формування просторової полімерної сітки, що отримана на прикладі дослідження процесу утворення сітки кополімеру акриламід у при проведенні радикальної кополімеризації. Зокрема, отримані експериментальні дані по кінетичних закономірностях перебігу процесу полімеризації акриламід у та кополімеризації акриламід у, N,N-метилєнбісакриламід у та акрилату калію, досліджень закономірностей формування вузлів полімерної сітки, досліджень впливу на час і конверсію гелеутворення умов проведення процесу і складу кополімеру, узагальнені в межах статистичної теорії формування полімерних сіток. Внаслідок узагальнення, вперше отримана математична модель формування полімерної сітки кополімеру акриламід у, N,N-метилєнбісакриламід у та акрилату калію з використанням статистичних методів, яка добре узгоджується з експериментальними даними.

Вперше на основі зіставлення експериментальних даних (швидкості полімеризації при ініціюванні ініціатором в об'ємі реакційної суміші, даних по морфології одержаних поліакриламідних ланцюгів), прогнозних даних отриманих за розробленою моделлю (ступеню полімеризації, яким характеризуються золь- та гель-фракції), з динамікою ініціювання полімеризаційних процесів «від поверхні» визначено етапи (в поняттях загальної конверсії мономерів) в межах, яких реалізується ковалентне закріплення гелеутворюючого полімеру до поліпропіленової поверхні.

При розгляді процесів формування гідрогелів при проходженні хімічного структурування форполімерів встановлено основні залежності формування тривимірної сітки поліакриламід у при взаємодії форполімерів, що містять, формально, необмежену кількість реакційноздатних груп, які забезпечують формування вузлів сітки з одночасним ковалентним закріпленням гелеутворюючого полімеру до модифікованої поверхні сітки.

Узагальнення значного експериментального матеріалу дозволяє цілеспрямовано прогнозувати властивості одержаних гідрогелів від складу та умов проведення процесу їх отримання.

Практичне значення результатів дослідження.

Налагодження вітчизняного виробництва гідрогелевих медичних засобів, за умови впровадження розробленої технології одержання поліакриламідних гідрогелевих пластин армованих поліпропіленовим волокном, дозволить отримати гідрогелеві лікувальні пов'язки, які зможуть конкурувати з продукцією закордонних виробників за своїми властивостями. Розроблена технологія спрямована на імпортозаміщення таких засобів першої долікарської допомоги як гідрогелеві пов'язки. Широке впровадження в практику гідрогелевих пов'язок матиме позитивний соціальний ефект, який полягатиме у розширенні можливостей використання передових методів надання долікарських послуг для населення, а також успішного лікування таких важких форм уражень як діабетична стопа, трофічні виразки, пролежні, у лікуванні яких за використання гідрогелевих пов'язок уже отримано позитивні результати на практиці.

Практична реалізація результатів роботи підтверджується двома актами впровадження на підприємстві «Укртехмед» м. Київ.

1. Характеристика роботи.

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

У вступі дисертаційної роботи автором обґрунтовано актуальність теми, сформульовані мета і завдання досліджень, показане практичне значення результатів, наведені дані про особистий внесок здобувача, про апробацію, структуру та обсяг роботи.

У першому розділі наведено огляд зарубіжної та вітчизняної літератури в області створення полімерних гідрогелів та модифікації полімерних матеріалів. Проведено аналіз існуючих технологій отримання гідрогелевих матеріалів та окреслені основні шляхи одержання нових полімерних гідрогелевих композиційних матеріалів з заданими характеристиками та підвищеними фізико-механічними

властивостями. Вкінці розділу зроблено висновки про стан проблеми та сформульовано мету та основні завдання дисертаційної роботи.

У другому розділі наведено експериментальні результати щодо розроблення теоретичних основ отримання армованого гідрогелевого матеріалу при проведенні радикальної кополімеризації акриламід, N,N-метиленабісакриламід та акрилату калію з одночасним прищепленням утворених макромолекул кополімеру до поверхні пероксидованої поліпропіленової сітки. Показано, що процес радикальної кополімеризації комономерів одночасно ініціюється двома пероксидними ініціаторами, один з яких є в об'ємі реакційної суміші, а другий ковалентно закріплений на пероксидованій поверхні поліпропілену.

Автором досліджено основні фактори, що впливають на процес ковалентного закріплення макромолекул полімерного каркасу гідрогелю до макромолекул поверхні поліпропілену під час формування гідрогелевої армованої пластини, вагомість їх впливу на різних стадіях формування. Зокрема, внаслідок кінетичних досліджень та досліджень морфології отриманого гідрогелю показано, що ковалентне закріплення полімерного ланцюга відбувається лише після того, як стають співрозмірними частки ініціювання радикальних процесів в об'ємі та від поверхні. Як показали дослідження основний вплив на вирівнювання часток ініціювання має сповільнення ініціювання в об'ємі внаслідок зменшення ефективності ініціювання через гелеутворення реакційної суміші і вичерпування ініціатора при визначеному температурному діапазоні. Отримані дані дозволили встановити технологічні параметри формування гідрогелевої пластини, армованої поліпропіленовою сіткою. В розділі показано, що процес формування поліакриламідного гідрогелю можна успішно використовувати для описування в рамках статистичної теорії процесів, що розгалужуються. Побудована математична модель, в межах даної теорії, дозволяє, з достатньою для технологічних рішень точністю, прогнозувати час гелеутворення, параметри золь- та гель фракцій на різних етапах процесу.

Вивчення теоретичних основ процесу формування гідрогелевої пластини з одночасним закріпленням гелеутворюючого полімеру до поверхні пропіленової

сітки дозволило автору провести чітке розмежування етапів, через які проходить даний процес, стану реакційної маси на цих етапах та орієнтовних меж цих етапів. При розробці технології одержання потрібно врахувати особливості формування на кожному етапі, що дозволить уникнути дефектів у сформованій гідрогелевій пластині та забезпечить надійність реалізації хімічних та фізико-хімічних процесів, які призводять до прищеплення шару гелеутворюючого полімеру до поверхні поліпропіленової сітки.

У третьому розділі наведено експериментальні результати щодо розроблення теоретичних основ отримання армованого гідрогелевого матеріалу при проведенні процесу хімічного структурування форполімерів полі-N-(гідроксиметил)акриламідом та поліакриламідом у присутності модифікованої поліакриламідом поліпропіленової сітки.

Досліджено умови проведення модифікації пероксидованої сітки акриламідом. Встановлені оптимальні умови проведення модифікації на основі результатів досліджень щодо впливу концентрації акриламідом та рН-середовища на стадії модифікування, кількості пероксидних груп локалізованих на поверхні пероксидованої поліпропіленової сітки на ефективність прищеплення ланцюгів поліакриламідом до поверхні.

Приведено результати модельних досліджень (без введення армуючого матеріалу) процесів утворення полімерного каркасу гідрогелю. Отримано залежності властивостей від концентрації та співвідношення між полі-N-(гідроксиметил)акриламідом та поліакриламідом, рН-середовища, часу, температури.

Визначено оптимальні умови одержання поліакриламідних армованих гідрогелевих пластин із високими фізико-механічними властивостями методом хімічного структурування.

Четвертий розділ присвячений розробленню технології формування армованих поліакриламідних гідрогелевих пластин. Обґрунтовані та запропоновані всі основні стадії процесу та визначені їх оптимальні технологічні параметри. Особливу увагу приділено висвітленню досліджень режимів, способу організації та

параметрам теплообмінних процесів на стадії формування гідрогелевої пластини, стадії очищення сформованих пластин від низькомолекулярних продуктів та стадії зневоднення пластин. Це пов'язано з тим, що не контрольовані процеси на цих стадіях можуть істотно вплинути на якість продукції.

На основі досліджень розроблена нова технологія одержання армованих поліакриламідних гідрогелевих пластин, яка дозволяє отримувати пластини великої площі, товщиною 4 або 6 мм. Для забезпечення ефективного та найбільш економічно-обгрунтованого процесу виготовлення гідрогелевих пластин, автором спроектований новий реакційний апарат напівперіодичного типу, в якому поєднуються всі основні та низка допоміжних стадій.

У *п'ятому розділі* наведено результати розроблених та адаптованих методів контролю активності акрилових мономерів, які забезпечують контрольований перебіг процесу радикальної кополімеризації. Досліджено вплив якості вихідної сировини на властивості армованих поліакриламідних гідрогелевих матеріалів.

У *шостому розділі* представлено результати досліджень спрямованих на створення спеціалізованих гідрогелевих засобів медичного призначення.

Розроблено два метода одержання гідрогелевих матеріалів з високою швидкістю поглинання – макро- та мікропористих гідрогелевих матеріалів з використанням як пороутворювача 2,2'-азо-діізобутіронітрилу.

Макропористі гідрогелі отримані при хімічному структуруванні поліакриламідну та полі-N-гідроксиметилакриламідну у присутності пороутворювача 2,2'-азо-діізобутіронітрилу та поверхнево-активного амінофункційного поліестеру.

Мікропористі гідрогелі отримані при проведенні кополімеризації акриламідна, акрилату калію і N,N-метиленбісакриламідна в присутності пероксидованої полімерної сітки та у присутності дисперсії частинок, яка складається з N,N'-азо-ізобутиронітрилу стабілізованого полівінілацетатом та полівініловим спиртом. Ініціаторів в даній системі є два – персульфат калію та пероксидні групи локалізовані у приповерхневому пероксидному шарі поліпропіленової сітки.

Досліджено умови отримання пористих гідрогелів та одержано їх характеристики, показано, що отримані гідрогелеві матеріали мають швидкість

набрякання у 8 - 12 разів більшу при порівнянні з аналогами отриманими без введення N,N'-азо-ізобутиронітрилу та можуть використовуватись як кровоспинні гідрогелеві матеріали.

Автором приведено результати досліджень умов синтезу та властивостей гідрогелевого матеріалу отриманого при хімічному структуруванні поліакриламід у та полі-N-гідроксиметилакриламід у модифікованого 3-амінобензенбороною кислотою в присутності полістирольних латексних частинок. Показано, що завдяки введенню полістирольних частинок до складу гідрогелю та забезпеченню їх рівномірного розподілу синтезовані гетерогідрогелеві матеріали забезпечують оптичний відгук. Внаслідок введення фрагментів 3-амінобензенборонової кислоти до полімерного каркасу гідрогелю отримані матеріали є чутливі до зміни концентрації глюкози. Показано перспективність їх використання як матеріалів для створення сенсорів.

У цьому розділі подано опис характеристик матеріалів і реагентів, які використано при виконанні роботи, опис інструментальних методів та методик, якими автор користувався при проведенні досліджень.

В додатках до роботи подано математичний опис виведення ряду рівнянь, технічну документацію та акти впровадження розробленої технології, акт доклінічних випробувань

Оцінка повноти викладення дослідження в опублікованих роботах та авторефераті.

За темою дисертаційних досліджень автором опубліковано 53 друковані праці, з них: 12 статей у виданнях, що входять до науково-метричної бази Scopus; 20 статей у наукових фахових виданнях України; 17 тез доповідей на наукових міжнародних та всеукраїнських конференціях; 4 патенти України на винахід. Результати досліджень з кожного розділу експериментальної частини достатньо повно висвітлені у публікаціях в згаданих наукових виданнях. Публікації та автореферат відображають основний зміст роботи.

Дискусійні положення та зауваження до роботи.

Серед зауважень слід зазначити наступне:

1. В роботі велике значення надається кількості залишкових мономерів в гідрогелевому матеріалі, а саме для зменшення їх кількості процес ведеться до високих конверсій, вводиться стадія відмивання від низькомолекулярних сполук, рекомендується модифікований метод аналізу для визначення їх залишкових кількостей у пластині. Разом з тим у літературному огляді, при розгляді гідрогелевих матеріалів для медицини та при розгляді технологій одержання подібних продуктів, це питання зовсім не обговорюється. Також в роботі немає посилань на нормативні документи з цього питання.
2. Для отримання армованих гідрогелів автор використовує поверхню поліпропілену активовану прищепленим поліпероксидним шаром. При прищепленні в складі полімеру залишаються пероксидні групи, які використовуються для проведення процесу прищеплення полімерного каркасу гідрогелю. Чи залишаються після армування активні пероксидні групи і чи це не впливає на властивості гідрогелевого композиційного матеріалу при його зберіганні?
3. Аналіз кінетичних кривих приведених на рис.2.11. дозволив автору зробити висновок, що збільшення концентрації ініціатора суттєво впливає на швидкість реакції лише на початкових етапах реакції. Відсутність впливу концентрації ініціатора на глибоких стадіях автор роботи залишив без пояснення.
4. В роботі автор для побудови теоретичної моделі в основному використовує один із статистичних методів. Разом з тим для побудови рівняння 2.31. та ряду рівнянь наведених у додатку А автор використовує спрощення по псевдокінетичному методу постійної швидкості, який, по своїй суті, є кінетичним. Можливість такого змішування прийомів з різних методів автор не обумовлює.
5. В таблиці 2.4 дисертаційної роботи автором приводиться значення коефіцієнту Пуасону для різних зразків гідрогелю. При тому в тексті роботи про зміну значення цього коефіцієнту практично не йде мова.

6. При обговоренні умови гелезування за теорією Флорі (рівняння 2.43) автор написав, що цією умовою є утворення розгалужених макромолекул. Чи вважає автор, що утворення розгалужених полімерних молекул є умовою гелеутворення?
7. При отриманні гідрогелів за методом хімічного структурування форполімерів як структуруючий агент використовується полі-N-(гідроксиметил)акриламід. Наявність в його структурі метилольних груп, здатних приймати участь у реакціях конденсації, дозволяє автору використовувати його як ефективний багатоцентровий структуруючий агент при синтезі тривимірних сіток гідрогелю на основі поліакриламиду. Однак, в роботі не наведено дані про залишкову кількість метилольних груп в гідрогелевому матеріалі після проведення армування.
8. При отриманні армованих гідрогелів за методом хімічного структурування використовують поліпропілен модифікований ланцюгами поліакриламиду. При дослідженні поверхні поліпропілену до та після модифікування акриламідом автор використовує метод еліпсометрії. Чому цей метод не використовувався для досліджень при проведенні отримання армованих гідрогелів за методом радикальної полімеризації?
9. Запропонований технологічний процес складається з семи стадій. Виникає питання, чому проведення лише трьох стадій і чому саме ці стадії автор пропонує проводити в одному апараті напівперіодичної дії.
10. В четвертому розділі дисертаційної роботи автор приводить ряд таблиць з технологічними параметрами окремих стадій процесу одержання армованих гідрогелів в яких наведені некоректні параметри (таблиця 4.2, 4.3, 4.7). Наприклад у таблиці 4.2. вказано що тривалість стадії відмивання поліпропіленових сіток дорівнює 1 годині. Такий параметр має бути прив'язаний до типу апарата, де буде проводитись відмивання та конструктивних рішень цієї стадії.
11. На мою думку, в авторефераті доцільно було б більше уваги приділити закономірностям термічного розпаду пероксидного кополімеру використаного для активації поверхні армувального елемента (поліпропіленової сітки), оскільки

процес його розпаду є визначальним в процесі ковалентного прищеплення шару гелеутворюючого полімеру до поверхні.

12. В дисертаційній роботі та авторефераті трапляються орфографічні та друкарські помилки.

Загальний висновок по дисертаційній роботі щодо її відповідності встановленим вимогам.

Зроблені зауваження мають лише частковий характер і не зменшують загальну високу оцінку дисертаційної роботи Носової Наталії Геріанівни, у роботі якої вирішена важлива науково-технічна проблема, зокрема, розроблено технологію одержання методом радикальної кополімеризації армованих поліакриламідних гідрогелів із заданими параметрами та покращеними фізико-механічними властивостями. Створено ряд спеціалізованих засобів медичного призначення при використанні альтернативного метода отримання армованих гідрогелів – метода хімічного структурування.

Враховуючи вищевикладене вважаю, що за обсягом, рівнем виконання, актуальністю, науковою новизною сформульованих положень, практичним значенням, кількістю публікацій – представлена дисертаційна робота «Технологія формування гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламідну з використанням реакційноздатних поліпероксидів» повністю 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.

Професор кафедри спеціалізованих комп'ютерних систем
Західноукраїнського національного університету, д.т.н.

Добротвор І.Г



Підпис: *І.Г. Добротвор*
Завіряю:
Зав. загальним відділом: *Т. Геріанівна*