

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу НОСОВОЇ НАТАЛІЇ ГЕРІАНІВНИ на тему **«Технологія формування гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламідів 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**

Загально відомо, що композиційні матеріали знаходять широке застосування у різноманітних галузях і це обумовлено постійною потребою на матеріали з новим комплексом властивостей. Не виключенням є медична галузь, яка стрімко розвивається та ставить завдання щодо забезпечення її потреб сучасними матеріалами, які б мали наперед задані властивості, покращені експлуатаційні характеристики, були б менш вартісними. На сьогодні спостерігається значне збільшення попиту на використання гідрогелів, які завдяки своїм властивостям, а саме біосумісності з тканинами живого організму, здатності до набрякання, атравматичності, можливості до наповнення лікарськими препаратами та їх пролонгованого вивільнення, добре зарекомендували себе в процесах загоєння ран. Проте їх низькі фізико-механічні властивості перешкоджають їх більш широкому використанню. Тому, одним із актуальних завдань в медичній галузі є підвищення механічних властивостей гідрогелів, які використовуються для лікування ран різного походження.

У зв'язку з цим великий науковий та практичний інтерес викликають дослідження щодо підвищення фізико-механічних властивостей гідрогелів за умови збереження всіх інших властивостей. Використання методу армування гідрогелів поліпропіленовими сітками, який досліджений в даній роботі, дозволяє досягнути поставленої мети – об'єднати в одному матеріалі комплекс властивостей, характерний для гідрогелів, та механічну міцність, властиву поліпропілену.

Тому тема дисертаційної роботи Носової Н.Г., яка присвячена розробці технології одержання нового композиційного матеріалу – поліакриламідного гідрогелю армованого поліпропіленовою сіткою з високими фізико-механічними властивостями та створенню на його основі гідрогелевих засобів для застосування в медицині відзначається новизною і є безперечно актуальною як в теоретичному, так і прикладному аспектах.

Підтвердженням актуальності досліджень, описаних у даній роботі, є виконання дисертаційної роботи на кафедрі органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка" в рамках цілого ряду 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) № 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).



## **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень.**

Основні наукові положення, висновки та рекомендації в роботі обґрунтовані в достатній мірі. Достовірність результатів та висновків дисертаційної роботи, одержаних здобувачем, не викликають сумнівів та базуються на великому обсязі експериментальних даних, одержаних за допомогою комплексу сучасних методів досліджень (ІЧ-спектроскопія з перетворенням Фур'є, ПМР-спектроскопії, атомно-силової мікроскопія та еліпсометрії тощо) та їх статистичній обробці з використанням сучасних комп'ютерних програм.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, викладених у дисертаційній роботі, підтверджується ще тим фактом, що розроблена технологія впроваджена у виробництво, де впродовж декількох років випускається продукція – армований поліпропіленовою сіткою поліакриламідний гідрогель, який використовується в медичних закладах для лікування ран.

**Наукова новизна** дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше розроблені фізико-хімічні та технологічні засади отримання композиційного матеріалу –армованого поліпропіленовою сіткою гідрогелю, в якому реалізовано прищеплення гідрофільної полімерної матриці до низькоенергетичної гідрофобної поверхні поліпропілену.

Встановлено основні закономірності формування тривимірної сітки гідрогелю при проведенні кополімеризації акриламід, N,N-метиленбісакриламід та акрилату калію; встановлено умови, за яких відбувається ковалентне прищеплення каркасу гідрогелю до модифікованої поверхні поліпропілену. Вперше отримана математична модель, що адекватно описує процес формування армованого гідрогелю.

При розгляді процесів формування армованих гідрогелів за методом хімічного структурування форполімерів, встановлено основні залежності формування тривимірної сітки поліакриламід при взаємодії форполімерів з одночасним ковалентним закріпленням гелеутворюючого полімеру до модифікованої поверхні сітки.

## **Практичне значення результатів дослідження.**

Полягає в тому, що розроблено технологію одержання гідрогелевих матеріалів з підвищеними механічними властивостями з використанням методу армування їх модифікованою поліпропіленовою сіткою, обґрунтовано технологічні стадії процесу та встановлені раціональні технологічні параметри.

Практичну цінність мають отримані в межах виконання даної роботи спеціалізовані гідрогелеві матеріали медичного призначення. Зокрема, макро- та мікропористі армовані гідрогелі є перспективними для створення кровоспинних матеріалів. А гідрогелеві матеріали, які володіють оптичними властивостями та чутливі до зміни концентрації глюкози, є перспективним матеріалом для створення сенсорів.

Цінним є також те, що на вітчизняному підприємстві налагоджений технологічний процес виробництва лікувальних пов'язок, розроблених за результатами проведених досліджень. Показана економічна доцільність виробництва даного виду продукції.

### **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.

*Анотація роботи* дає загальну коротку характеристику роботи, виконана двома мовами та за змістом і об'ємом відповідає сучасним вимогам.

*У вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи. Відзначено зв'язок дисертаційних досліджень з науковими програмами, планами і темами та особистий внесок здобувача. Сформульовані мета і основні задачі досліджень, наукова новизна і практичне значення одержаних результатів та приведені відомості про апробацію роботи та її структуру. Об'єкт та предмет дослідження в повному обсязі відповідають поставленим завданням, що вирішуються в даній роботі.

*У першому розділі* наведено огляд зарубіжної та вітчизняної літератури в області створення полімерних гідрогелів. Автором, на основі аналізу спеціалізованих літературних джерел, власного досвіду та відгуків практикуючих лікарів, розглянуто критерії, яким мають відповідати гідрогелі медичного



призначення. Крім того, аналіз літератури показує, що в світовій практиці дослідження по створенню прищеплених гідрогелів до низькоенергетичних поверхонь полімерів (поліетилену, поліпропілену) на сьогодні представлені недостатньо. Тому в кінці розділу зроблено висновки про стан проблеми, сформульовано розгорнуту мету та основні завдання дисертаційної роботи. Слід зазначити, що матеріал цього розділу добре структурований, напрямки досліджень полімерних композицій проаналізовані і висвітлені з критичних позицій

У другому розділі наведено результати досліджень, які дозволили автору розробити теоретичні основи технології отримання армованого пероксидованою поліпропіленовою сіткою гідрогелевого матеріалу при проведенні радикальної кополімеризації акриламід, N,N-метиленбісакриламід та акрилату калію. Великий обсяг експериментальних результатів дозволив автору виділити основні фактори, що впливають на процес ковалентного закріплення макромолекул полімерного каркасу гідрогелю до макромолекул поверхні поліпропілену під час формування гідрогелевої армованої пластини, встановити вагомість їх впливу на різних стадіях формування та отримати технологічні параметри проведення процесу.

Зокрема, вивчення процесу гелеутворення та зміни морфології дало змогу розділити процес формування на етапи за зміною стану реакційного середовища та визначити тривалість цих етапів. Дослідження кінетичних залежностей проведення процесу дозволило показати, що швидкість реакції кополімеризації, з достатньою для технологічних задач точністю, можна описувати рівнянням швидкості полімеризації акриламід за умови врахування зміни ефективності ініціювання з конверсією.

Отримана математична модель процесу радикальної кополімеризації, яка дозволяє з достатньою для технологічних рішень точністю, прогнозувати час гелеутворення, параметри золь- та гель фракцій на різних етапах процесу у поєднанні з даними по ефективності ініціювання пероксидними групами з поліпероксидного наносферу поліпропіленової сітки дало змогу автору встановити

умови прищеплення гелеутворюючого полімеру до поверхні поліпропілену та визначити часові рамки проведення технологічного процесу.

Результати, які описано в цьому розділі дозволили встановити науково-обґрунтовані технологічні режими формування армованого поліпропіленовою сіткою гідрогелевого матеріалу (оптимальні концентрації комономерів, температура і тривалість проведення процесу загалом та кожного етапу окремо).

*У третьому розділі* представлено результати досліджень одержання армованих поліпропіленовою сіткою гідрогелів при структуруванні полі-N-(гідроксиметил)акриламід, поліакриламід та макромолекул поліакриламід, прищепленого до поверхні волокон поліпропіленової сітки.

Досліджено та описано процес модифікування поліакриламідом пероксидованої поліпропіленової сітки та визначено оптимальні умови його проведення. Встановлено залежність ефективності прищеплення ланцюгів поліакриламід до пероксидованої поверхні поліпропілену.

Приведено результати досліджень утворення полімерного каркасу гідрогелю при поліконденсації (структуруванні) форполімерів, визначено зони оптимальності проведення процесу та отримано залежності фізико-механічних властивостей гідрогелів від основних параметрів проведення процесу: температури; рН-середовища; молекулярної маси, концентрації та співвідношення форполімерів; тривалості структурування.

Наведено результати дослідження умов формування прищеплених гідрогелів при закріпленні гелеутворюючого полімеру до модифікованої полімерної поверхні та описані їх властивості.

На основі виконаних досліджень по одержанню армованих поліпропіленовою сіткою гідрогелів методом хімічного структурування визначено кількість стадій та умови їх проведення, встановлено норми технологічного режиму.

*У четвертому розділі* приведено результати досліджень щодо розроблення технології формування поліакриламідних гідрогелевих виробів армованих поліпропіленовою сіткою за методом радикальної полімеризації. Цей метод був



обраний для створення технології після проведеного автором порівняльного аналізу двох методів, які дозволяють отримати армовані гідрогелеві матеріали.

У розділі основний вектор досліджень був спрямований на подолання ряду технологічних проблем, які були виявлені під час проведення випробувань та при експлуатації пілотної установки формування армованого поліакриламідного гідрогелю.

При створенні технології враховувалися особливості формування на кожному етапі процесу, що дозволило запобігти виникненню дефектів у сформованій гідрогелевій пластині та забезпечило реалізацію хімічних та фізико-хімічних процесів, які призводять до досягнення максимального ступеня прищеплення шару гелеутворюючого полімеру до поверхні поліпропіленової сітки.

Показано, що значний температурний градієнт при формуванні гідрогелевих пластин зумовлює виникнення неоднорідності при формуванні гідрогелю, що у свою чергу впливає на якість матеріалу та ефективність прищеплення. Акцентована увага на подоланні внутрішніх напружень в процесі формування гідрогелю, які відбуваються внаслідок контракції реакційної маси та впливає на якість формування гідрогелевих пластин армованих поліпропіленовою сіткою.

В роботі розроблено принципово нову технологію одержання армованих гідрогелевих матеріалів із високими фізико-механічними властивостями, яка включає сім основних стадій. Реалізувати три основні стадії пропонується в апараті, що працює у напівперіодичному режимі та відрізняється оригінальною конструкцією. В розділі досить детально описана технологія промислового виробництва гідрогелевих лікувальних пов'язок.

У п'ятому розділі автором наведено результати досліджень, важливих для реалізації технологічного процесу, а саме дослідження впливу якості вихідної сировини на перебіг процесу. Розроблено метод тестування фізико-механічних властивостей готової продукції і проведено пристосування класичних методик аналізу, що дозволяє проводити тестування та аналізи в цехових лабораторіях.

У шостому розділі наведено результати досліджень по створенню спеціалізованих гідрогелевих засобів медичного призначення. Макро- та мікропористі гідрогелеві матеріали отримані з використанням в якості пороутворювача 2,2' – азо – діізобутиронітрилу. Встановлено оптимальні умови отримання пористих гідрогелів, досліджено їх характеристики та продемонстровано, що гідрогелеві матеріали мають підвищену швидкість набрякання і, навіть, в набряклому стані характеризуються задовільними механічними властивостями.

Приведено результати досліджень умов синтезу і властивостей гідрогелевого матеріалу отриманого методом хімічного структурування на основі поліакриламідю та полі-N-гідроксиметилакриламідю модифікованого 3-амінобензенборонової кислоти 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. Показана перспективність їх використання як матеріалів для створення сенсорів.

У сьомому розділі наведено основні характеристики використаних матеріалів і реагентів, описано методи дослідження та методики одержання гідрогелевих матеріалів.

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

### **Оцінка повноти викладення дослідження в опублікованих роботах та авторефераті.**

Матеріали дисертаційної роботи апробовані на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях. За темою дисертаційних досліджень опубліковано 53 друковані праці, у тому числі 20 статей у наукових фахових виданнях, 12 статей у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus; 17 тез доповідей в збірниках наукових конференцій; 4 патенти України на винахід.



Автореферат і опубліковані у наукових виданнях праці відображають зміст дисертації, основні результати. Зміст автореферату та основних положень дисертаційної роботи Носової Н.Г. ідентичні та оформлені згідно до вимог МОН України.

### **Дискусійні положення та зауваження до роботи.**

Серед зауважень слід зазначити наступне:

– Попри те, що в назві дисертаційної роботи декларується створення гідрогелевих засобів медичного призначення в літературному огляді робиться акцент лише на засоби придатні для проведення вологої терапії ран. Це сильно звужує бачення проблеми використання гідрогелевих матеріалів в медицині, зокрема розробленого в дисертаційній роботі гідрогелевого композиційного матеріалу.

– У літературному огляді значну увагу приділено огляду різних типів гідрогелів на основі синтетичних та природних матеріалів, а у дисертаційній роботі розглядається лише один тип гідрогелю – синтетичний поліакриламідний. Можливо, у літературному огляді доцільно було більшу увагу приділити саме цьому типу гідрогелів, адже літературних джерел по ньому є більш ніж достатньо.

– В тексті дисертаційної роботи неодноразово наголошувалось про важливість співрозмірності ініціювання ініціатором з об'єму та ініціатором локалізованим на поверхні поліпропілену. Разом з тим, аналізується лише один ініціатор в об'ємі реакційної маси і один тип ініціюючої групи локалізований на поверхні. Виникає закономірне запитання, чи не доцільно для більш ефективного балансування використати, хоча б на рівні експерименту, інші ініціюючі системи. Чому не використовувались Red-OX системи для інтенсифікації швидкості ініціювання від поверхні.

– З матеріалу викладеного у розділі 2.1.3. можна зробити висновок, що зі збільшенням конверсії в реакційній суміші утворюються три різних за складом полімери (на початку терполімер AA-БAA-AKK, далі AA-AKK і в кінці гомополімер AA). Яка роль кожного полімеру, як вони співіснують у гелеутворюючому полімері, як співвідношення між ними впливає на властивості гідрогелевої пластини. В роботі акцентованої відповіді на це питання немає.

– В роботі на рівні стохастичних моделей досліджується час гелеутворення, зокрема приводиться залежність часу гелеутворення від умов проведення процесу (рівняння 2.17.) і залежність конверсії, при якій відбувається гелеутворення, від інтегрального складу на момент гелеутворення. Виникає зауваження, чи не доцільно будувати залежність цих двох споріднених величин від одних і тих же параметрів.

– На основі даних приведених в таблиці 2.3 дисертаційної роботи (с. 120) автор аналізує співвідношення ефективних вузлів сітки до теоретично можливої кількості вузлів сітки ( оцінюючи останню величину по завантаженій кількості агента структурування. За цими даними автор робить висновок, що кількість ефективних вузлів сітки не перевищує 26 %, а решта є неефективними. В основному неефективні вузли сітки автор відносить до так званої «внутрішньої циклізації». Але в цьому розділі зовсім не враховується , що структуруючий агент взагалі не вступив у реакцію і не сформував взагалі вузлів зшивки. Не обговорюється автором і такий тип неефективного структурування, як повторна зшивка.

– Треба зауважити, що позначення однією буквою «f» двох величин: функціональності вузла сітки та функційності полімерного ланцюга дещо утруднює розуміння матеріалу.

– В розділі 4 автор проводить порівняння двох технологій отримання гідрогелевого армованого матеріалу за методом радикальної полімеризації та за методом хімічного структурування, базуючись на результатах отриманих в другому та третьому розділах, з метою вибору технології для промислової реалізації. Вважаю не коректним при порівнянні (таблиця 4.1., стор. 201) використовувати як критерій тип процесу періодичний та напівперіодичний. Оскільки на даному етапі промислово реалізований періодичний процес технології за методом радикальної полімеризації і автор тільки розробив технологію для реалізації напівперіодичного процесу, тому переваги за цим критерієм немає.

– Однією з технологічних стадій процесу є стадія висушування гідрогелевої пластини. В дисертаційній роботі не обґрунтовано необхідність цієї стадії



(особливо враховуючи, що надалі передбачається проведення стадії набрякання). Крім того, гідрогелеві пластини, як можна судити з тексту і даних таблиці 4.9 (с. 237), висушуються до вмісту води 40-60%. Чим обґрунтовується така ступінь висушування, чому не проводиться висушування далі?

– У тексті автореферату при описі технологічної схеми вказано, що «час роботи установки визначається часом дозрівання гідрогелю і складає 10-11 годин»(с.26 автореферату). Однак в тексті дисертаційної роботи вказано, що тривалість стадії формування гідрогелевої пластини є 15÷18 годин (с. 212 дисертації). Як можна пояснити цю неузгодженість?

– У тексті автореферату не наведено пояснень відмінності властивостей гідрогелів синтезованих при різних значеннях рН середовища при отриманні їх за методом хімічного структурування.

– В роботі декларується, що гідрогелеві пластини отримані за розробленою технологією використовуються як гідрогелеві лікувальні пов'язки для лікування ран, але в тексті автореферату не вказано які лікарські препарати можливо вводити в них і чи проводились дослідження по вивченню процесів сорбції та вивільнення лікарських препаратів.

– В тексті дисертації мають місце окремі стилістичні та орфографічні помилки, русизми, друкарські помилки.

Незважаючи на зроблені зауваження, які не мають принципового значення та не зменшують наукового рівня дослідження, загалом робота створює цілком позитивне враження.

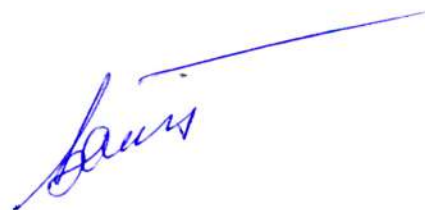
**Загальний висновок по дисертаційній роботі щодо її відповідності встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Носової Наталії Геріанівни «Технологія формування гідрогелевих засобів медичного призначення на основі поліакриламідів з використанням реакційноздатних поліпероксидів» є завершеною науковою роботою, основні положення якої не викликають заперечень. Здобувачем вирішене важливе науково-прикладне завдання в області технології полімерних та композиційних матеріалів – розроблення основ технології одержання армованих

поліакриламідних гідрогелів із заданими параметрами та покращеними фізико-механічними властивостями.

Вважаю, що за сукупністю ознак, зокрема актуальності теми, достовірності, новизною, науковому рівню, практичному значенню, об'єму виконаних експериментальних досліджень і одержаних результатів, кількістю публікацій дана дисертаційна робота 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.

Офіційний опонент:  
професор кафедри технологій палив,  
полімерних та поліграфічних матеріалів  
ДВНЗ «Український державний хіміко-  
технологічний університет» (м. Дніпро)  
доктор технічних наук, професор  
**Ващенко Юрій Миколайович**



Підпис Ю. М. Ващенко засвідчую  
Вчений секретар ДВНЗ УДХТУ



Руднева Л.Л.