

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Хоменко Олени Ігорівни «Амфіфільні поверхнево-активні олігомери на основі піромелітового діангідриду та їх колоїдно-хімічні властивості», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

Актуальність теми

Актуальність дисертаційної роботи О. І. Хоменко зумовлена гострою потребою у розробці нових нетоксичних, біосумісних і біодеградабельних полімерних матеріалів, які би можна було ефективно використовувати в сучасній медицині для створення систем цільової доставки лікарських препаратів, а також в таких галузях як косметологія, біотехнологія, біохімія, ветеринарія, хімія харчових додатків, для отримання наноматеріалів різного призначення з контрольованим розміром частинок. Водночас важливим завданням сучасної хімічної науки є цілеспрямований пошук шляхів підвищення ефективності синтезу і використання нових полімерних матеріалів, особливо тих, що можуть використовуватись в галузі охорони здоров'я. З цією метою все частіше застосовуються нанотехнологічні підходи, які потребують не тільки знань в галузі хімії високомолекулярних сполук, але й фахове володіння методами фізичної і колоїдної хімії, оскільки засоби транспорту ліків є переважно колоїдними системами.

Важливість тематики дисертаційної роботи Хоменко О. І. підтверджена включенням її до державних науково-технічних програм та успішним виконанням держбюджетних тем: «Полімерні гідрогелеві біоматеріали для конструювання дисперсних та планарних систем доставки ліків та інженерії тканин» (2010-2012), № державної реєстрації 0110U001096 та «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014) № державної реєстрації 0113U003183.

Такі роботи традиційно виконуються на кафедрі органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету "Львівська політехніка", в рамках наукової школи з хімії високомолекулярних сполук, представлена дисертаційна робота є гідним продовженням робіт цієї школи.

В дисертації вирішується важливе наукове завдання – розроблення методу синтезу амфіфільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови з контрольованими колоїдно-хімічними властивостями через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук та створення на їх основі наноносіїв лікарських препаратів і нанореакторів для отримання наночастинок металів.

Застосовуючи комплекс синтетичних, аналітичних та фізико-хімічних методів полімерної хімії, сучасні фізичні методи дослідження, теоретичну обробку результатів з використанням квантово-хімічних розрахунків, Олена Хоменко провела систематичне експериментальне дослідження, логічно і

чітко підпорядковане досягненню поставленої мети роботи. Узагальнення отриманих результатів згідно сучасних уявлень хімії ВМС дало змогу сформулювати науково обґрунтовані висновки і положення, які і складають наукову цінність дисертації.

Наукова новизна

- Запропоновано новий метод синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів з заданою кількістю і природою блоків і певним гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ) через ацилювання піромелітовим діангідридом одно або двоатомних спиртів і варіювання довжини молекули та природи спиртів.
- Розроблено метод синтезу і вперше синтезовано карбоксилвмісні поверхнево-активні олігомери ди- та триблочної будови з гідрофільними поліоксіетиленовими, де як ліпофільні ділянки використано поліметиленові, або оксибутиленові, або холестерильні фрагменти.
- Методами квантово-хімічних розрахунків на модельних об'єктах підтверджено запропонований механізм реакцій ацилювання, показано, що найбільш енергетично вигідним ізомером при ацилюванні МПЕГ моноангідридом-моноестером моноалкіл пірометілатом є пара-ізомер.
- Показано, що зі збільшенням полярності середовища відбувається розгортання молекули ПАО, при цьому найбільші зміни відбуваються з фрагментом МПЕГ, який трансформується у розгорнуту спіраль при переході від вакууму до води.
- На основі дослідження залежності колоїдно-хімічних властивостей від довжини та природи блоків у макромолекулах встановлено, що при концентраціях, близьких до ККМ, дієстери піромелітової кислоти ди- та триблочної будови утворюють міцели до 20 нм, а при збільшенні концентрації формують міцелярні агрегати розмірами 100-200 нм.
- Встановлено, що солюбілізаційна ємність міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти щодо ліпофільного нільського червоного збільшується із збільшенням довжини поліметиленового замісника і при використанні холестерильного замісника.
- Показано, що при використанні синтезованих диблок олігомерів ДЕПК в емульсійній полімеризації бензену приводить до збільшення порядку реакції за емульгатором майже до одиниці.

Достовірність отриманих результатів та обґрунтованість висновків.

Отримані в дисертаційній роботі О. І. Хоменко наукові положення і висновки є **новими, теоретично і експериментально обґрунтованими**, оскільки ґрунтуються на достатньо великому масиві експериментальних даних, отриманих з використанням різних хімічних, фізико-хімічних методів, зокрема ¹H ЯМР-спектроскопії, ІЧ-, УФ та видимої оптичної спектроскопії, мас-спектрометрії, гель-проникної хроматографії, електронної мікроскопії,

малокутового розсіювання нейтронів, рефрактометрії, вимірювання поверхневого натягу, визначення критичної концентрації міцелоутворення за ізотермою поверхневого натягу і флуоресцентним методом та інші. Всебічний аналіз одержаних даних проведений виходячи з класичних засад хімії високомолекулярних сполук та фізико-хімії полімерів і наноматеріалів, з урахуванням сучасного стану проблеми, тому їхня достовірність не викликає сумніву. Високий науковий рівень роботи підтверджується публікаціями її результатів в авторитетних фахових виданнях, успішною апробацією матеріалів дисертації на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях, можливістю практичного застосування отриманих речовин для систем транспорту лікарських препаратів.

Практична значимість роботи

Завдяки структурній різноманітності, можливості керувати хімічними та колоїдно-хімічними властивостями, синтезовані в дисертаційній роботі амінофункційні кополіестеретери порівняно з відомими аналогами мають значний практичний інтерес для створення нових засобів доставки ліків. Здатність міцел і міцелярних агрегатів нових біодеградабельних карбоксилвмісних поверхнево-активних олігомерів блочної будови солюбілізувати ліпофільні речовини у водному середовищі дозволяє використовувати їх як наноконтейнери водонерозчинних лікарських препаратів та олій. Нові холестерилвмісні поверхнево активні олігомери можуть бути застосовані для вилучення холестеролу з водних середовищ та у методиках визначення концентрації холестеролу. Показано, що синтезовані амфіфільні кополіестери є перспективними емульгаторами полімеризаційних процесів, зокрема, при емульсійній полімеризації стирену. Дуже цікавою є продемонстрована автором можливість використання міцелярних структур діестерів піромелітової кислоти для синтезу наночастинок срібла як у неполярних, так і у водних середовищах.

Оригінальні технічні рішення захищені патентом України на винахід, що свідчить про суттєву наукову новизну і реальну практичну цінність отриманих результатів.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота викладена на 168 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, п'яти розділів, висновків та списку цитованої літератури (202 джерела), включає 110 рисунків та 25 таблиць, та два додатки. Сумарний обсяг роботи – 197 сторінок. Побудова роботи традиційна – огляд літератури і методична частина, 3 розділи опису основних експериментальних результатів та їх обговорення.

У **першому** розділі наведено огляд сучасного стану проблеми в галузі створення полімерних систем направленою транспорту лікарських препаратів. Зроблено фаховий, детальний опис основних напрямів дослідження з урахуванням як вітчизняного, так і світового досвіду, наведено огляд літератури стосовно будови і синтезу поверхнево-активних олігомерів, зокрема холестерилвмісних та з використанням піромелітового діангідриду, обговорено сучасні погляди на міцелоутворення і солюбілізацію та створення

нанореакторів і носіїв лікарських препаратів на основі міцелярних структур, проаналізовано токсичність таких сполук.

Другий розділ містить характеристики вихідних речовин, опис розроблених методик синтезу та очищення продуктів реакції, методів дослідження їх будови, колоїдно-хімічних властивостей, структури колоїдних систем, солюбілізації, фізико-хімічних аналізів. Методична частина дає вичерпну інформацію про деталі процесів синтезу та експериментального дослідження отриманих коолігомерів, що забезпечує обґрунтованість і достовірність отриманих результатів.

Третій розділ присвячено особливостям синтезу олігомерних дієстерів піромелітової кислоти (ПК) ди- та триблочної будови через ацилування спиртів ПМДА та дослідженню їхньої будови. Склад і структуру речовин після очищення підтверджували ^1H ЯМР та ІЧ спектроскопією та мас-спектрометрією. Слід відзначити високий науковий рівень представлених результатів, які дали змогу фахово і надійно визначити особливості молекулярної структури синтезованих речовин з використанням взаємодоповнюючих фізико-хімічних методів, а також квантово-хімічних розрахунків.

В **четвертому** розділі наведено результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей та солюбілізаційної здатності синтезованих поверхнево-активних олігомерів. Встановлено, що змінюючи довжину ліпофільного та гідрофільного ланцюгів можна одержувати ПАР з заданим ГЛБ і ККМ. Експериментально показано, що зростання довжини ліпофільного поліметиленового ланцюга у молекулах Алк-ПМК-МПЕГ приводить до зменшення ККМ у водному середовищі та до зменшення максимальної адсорбції Γ_{∞} на міжфазній границі. В той же час, збільшення довжини гідрофільного ланцюга суттєво не впливає на ККМ. Структура міцел та міцелярних агрегатів у водних розчинах досліджена методом малокутового розсіювання нейтронів. Показано, що у водних розчинах дієстери ПК утворюють сферичні структури, які в окремих випадках можна розглядати як ядро та оболонку.

У **п'ятому** розділі запропоновано шляхи практичного застосування міцелярних структур нових амфифільних поверхнево-активних олігомерів як наноконтейнерів для іммобілізації куркуміну та холестеролу, нанореакторів синтезу колоїдного срібла та як емульгаторів емульсійної полімеризації стирену. Показано, що іммобілізація куркуміну у міцелях запобігає розкладу куркуміну у водному середовищі, що забезпечує його стабільність. Встановлено, що нанореакторами синтезу Ag^0 у водному середовищі є гідрофільні ділянки міцелярних агрегатів, де зароджуються наночастинки наносрібла і одночасно відбувається їх стабілізація.

Висновки дисертаційної роботи ґрунтуються на широкому масиві експериментальних даних, логічно впливають із результатів роботи та об'єктивно відображають її зміст.

Як будь-яка цікава робота, дисертація Олени Хоменко викликає низку запитань, зауважень і побажань.

Зауваження до роботи.

1. Незважаючи на велику кількість отриманих результатів з синтезу олігомерних дієстерів піромелітової кислоти та дослідження їхньої структури, поза увагою автора залишились кінетичні особливості перебігу таких реакцій.
2. Хотілося би детальнішого обґрунтування порядку завантаження реагентів під час синтезу ДЕПК, а саме: чому під час синтезу дієстерів з аліфатичними спиртами на першій стадії проводили взаємодію піромелітового діангідриду з аліфатичним спиртом, а на другій - взаємодію моноангідриду – моноестеру з МПЕГ, водночас під час синтезу холестерилвмісних дієстерів на першій стадії проводили взаємодію піромелітового діангідриду з МПЕГ, а на другій стадії - взаємодію з холестеролом?
3. Залишилась не з'ясованими деякі умови проведення експерименту, зокрема, чим зумовлений вибір диметилформаміду як розчинника під час синтезів ДЕПК? Не обґрунтовано вибір триетиламіну як каталізатора при ацилуванні одноатомних спиртів піромелітовим діангідридом.
4. Проведені квантово-хімічні розрахунки енергії активації досліджуваних реакцій, геометричних параметрів та конформації макромолекул, особливо, в різних середовищах, мають власну наукову цінність, проте не знайшли свого відображення ні у висновках, ні в авторефераті.
5. Дисертація добре оформлена, написана прекрасною науковою мовою, проте подекуди зустрічаються друкарські помилки «приймає участь» замість «бере участь» (С. 158), одно(дво)заряджений – одно(дво)зарядний (с. 99) та ін. Розміри більшості схем і рисунків в дисертації є надто дрібними, що погіршує сприйняття експериментального матеріалу.

Висловлені зауваження ні в якій мірі не впливають на значимість основних положень і висновків дисертації, її наукової новизни та практичного значення. Одержані результати добре узгоджуються між собою, їх інтерпретація проведена в руслі сучасних уявлень в галузі хімії високомолекулярних сполук, колоїдної та медичної хімії.

Результати роботи повною мірою висвітлені у періодичних фахових виданнях, в тому числі – тих, що входять до міжнародних наукометричних баз. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з яких 4 статті опубліковані у наукових фахових виданнях України та 2 статті у наукових періодичних виданнях інших держав, апробація роботи здійснена на 16 наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, одержано 1 патент України на винахід. Внесок Олени Хоменко на всіх етапах роботи є вирішальним. Автореферат цілком відповідає змісту дисертації, відображає всі основні її положення.

Все це дає підстави вважати, що дисертаційна робота Хоменко О.І. відповідає високому науковому рівню та оформлена згідно існуючих вимог.

Робота є завершеним в рамках поставлених завдань дисертаційним дослідженням, в якому отримані нові, науково обґрунтовані результати, що вирішують наукове завдання розроблення методу синтезу амфіфільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови з контрольованими колоїдно-хімічними властивостями та створення на їхній основі наноносіїв лікарських препаратів, що має істотне значення для хімії високомолекулярних сполук, а також вносить помітний вклад у медичну хімію, фізико-хімію полімерів, колоїдну хімію, нанохімію і технологію полімерних матеріалів.

Дисертація Хоменко О.І. «Амфіфільні поверхнево-активні олігомери на основі піромелітового діангідриду та їх колоїдно-хімічні властивості» за актуальністю, новизною, науковим рівнем, вагомістю отриманих результатів та глибиною їхнього аналізу відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013р., а також відповідає вимогам, що ставляться МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор — Хоменко Олена Ігорівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 — хімія високомолекулярних сполук.

Офіційний опонент:

Доктор хімічних наук, головний науковий співробітник кафедри фізичної та колоїдної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, старший науковий співробітник

О.І. Аксіментьєва
10.02.16

Підпис д.х.н., г.н.с. Аксіментьєвої О.І. засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька