

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
Хоменко Олени Ігорівни

**"Амфіфільні поверхнево-активні олігомери на основі піромелітового діангідриду та їх колоїдно-хімічні властивості",  
яку подано на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук**

**Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними й галузевими програмами та пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки**

Створення матеріалів із прогнозованими і корисними властивостями є одним із завдань сучасної хімії. Нині в пошуку нових матеріалів, особливо для потреб медицини, фармакології, біотехнології, сільського господарства та інших галузей, на передові позиції вийшли нанотехнології. Наночастинки використовують у медицині для створення наносистем для транспортування ліків, наноконтейнерів для іммобілізації ліпофільних речовин у водному середовищі для потреб косметології, як нанореактори для синтезу металів, оксидів металів, напівпровідникових та полімерних матеріалів та ін.

Амфіфільні поверхнево-активні олігомерні речовини – сполуки, здатні формувати як у водних, так і в неводних неполярних середовищах прямі та зворотні нанорозмірні колоїдні структури (міцели та їх агрегати, везикули, ліпосоми тощо). Ці речовини можуть капсулювати ліпофільні речовини у водних середовищах і гідрофільні речовини – в неполярних. Такі матеріали викликають особливий інтерес із погляду нанохімії та нанотехнології. При цьому вони мають відповідати певним вимогам щодо біосумісності, біодеградабельності і здатності виведення продуктів розкладання з організму, відсутності токсичності та здатності до інвертабельності.

Відомо, що лікувальний потенціал багатьох рекомендованих до використання протипухлинних препаратів, антибіотиків та інших терапевтичних засобів для лікування широкого кола онкологічних, серцево-судинних та запальних захворювань, обмежує мала розчинність їх у водних середовищах. Використання у цих випадках колоїдних структур амфіфільних поверхнево-активних полімерів і олігомерів як наноконтейнерів (наноносіїв) дає змогу збільшити концентрацію

малорозчинних і нерозчинних лікарських препаратів у біологічних рідинах і активність щодо патологічних клітин, забезпечує тривалий захист ліків та активних діючих речовин від гідролітичної дії середовища та імунної атаки організму, пролонговану циркуляцію лікарських препаратів у біологічній рідині в організмі і таким чином суттєво підвищує терапевтичний ефект препаратів.

Амфіфільні блок-кополімери і блок-олігомери мають здатність до самоорганізації у водних середовищах і формують стабільні колоїдні системи різної морфології з бажаними властивостями – низькою концентрацією міцелоутворення (ККМ), вузьким розподілом, солубілізаційною ємністю тощо. Зрозуміло, що сполуки з таким унікальним комплексом властивостей широко вивчаються і наразі опубліковано велику кількість наукових результатів із дослідження зазначених матеріалів. Та попри це даний науковий напрям залишається досить актуальним. Зокрема, нині необхідними вимогами до таких поверхнево-активних блок-коолігомерів є біосумісність, нетоксичність продуктів розкладання і біодеградабельність, задовільна солубілізаційна ємність. Тому пошук нових методів синтезу амфіфільних поверхнево-активних блок-коолігомерів з прогнозованими властивостями потребує дальших досліджень.

Дисертаційна робота Хоменко О.І. присвячена синтезу амфіфільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови з використанням реакцій ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук ліпофільної або гідрофільної природи – одно- та двохатомних спиртів з термінальними гідроксильними групами, дослідженню структури синтезованих блок-олігомерів та їхніх колоїдно-хімічних властивостей, солубілізаційної здатності; в ході досліджень вивчено особливості формування колоїдних структур у водному середовищі і запропоновано шляхи використання синтезованих амфіфільних блок-олігомерів, зокрема для транспорту лікарських препаратів.

З огляду на сказане вище актуальність теми дисертації не викликає сумнівів.

Представлена дисертаційна робота відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» і виконана в межах науково-дослідної роботи держ.

бюджетних 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) держ. реєстр. № 0113U003183. Авторка дисертаційної роботи брала участь у виконанні тем.

## **2. Зміст та обсяг дисертації та автореферату**

Представлена дисертаційна робота оформлена згідно з вимогами МОН України. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'ятих розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Кожен розділ містить схеми реакцій, таблиці, рисунки.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та основні завдання, наукову новизну та практичне значення результатів, представлено апробацію отриманих результатів та наведені дані про структуру дисертації.

**Перший** розділ містить результати пошуку наукової літератури з питань синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів (ПАО), зокрема поліоксистерилвмісних, холестерилвмісних і одержаних із використанням піромелітового діангідриду (ПМДА); у цьому розділі наведено також дані про їх токсичність, а також сучасні погляди на міцелоутворення і солубілізацію та створення нанореакторів і носіїв лікарських препаратів на основі міцелярних структур.

У **другому** розділі описано характеристики вихідних речовин, відомі й розроблені нові методики синтезу та очищення продуктів реакції, способи дослідження їх будови, колоїдно-хімічних властивостей, структури колоїдних систем, солубілізації, аналітичні методи.

**Третій** розділ присвячено особливостям синтезу олігомерних дієстерів піромелітової кислоти (ДЕПК) ди- та триблокової будови через ацилування піромелітовим діангідридом спиртів різної природи й будови. Описано двостадійний синтез ДЕПК: ацилування піромелітовим діангідридом аліфатичних первинних

спиртів або холестеролу, після чого відбувалася взаємодія естеру-ангідриду з монометиловим етером поліетиленгліколю (МПЕГ).

Таким чином, в олігомерну молекулу як гідрофільні блоки були введені ланцюги ПЕГ або МПЕГ із різною довжиною ланцюгів, а як ліпофільні блоки – залишки аліфатичних спиртів із різною довжиною ланцюгів, холестеролу, поліоксибутилену і фрагменти ГДГ. Фрагмент ПМДА використано у реакціях ацилювання для сполучення блоків різної природи в макромолекулі ПАО.

Високої оцінки заслуговує особлива увага, яку авторка приділила розробленню методик очищення цільових продуктів синтезу. Ретельне контролювання перебігу реакцій першої та другої стадій мас-спектрометричним методом дало змогу передбачити утворення побічних продуктів і спланувати виділення очищених ДЕПК.

У цьому ж розділі наведено результати дослідження структури ПАО методами ІЧ- та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та титрування С(О)ОН груп.

**Четвертий** розділ присвячено вивченню колоїдно-хімічних властивостей та солюбілізаційних характеристик синтезованих ПАО. Встановлено здатність синтезованих блок-олігомерів до міцелоутворення методом солюбілізації сольватохромного барвника нільського червоного і методом динамічного світлорозсіювання. Досліджено залежність ККМ від будови молекул ПАО і рН середовища методом відриву кільця й за допомогою флуоресцентних зондів. Досліджено залежність солюбілізації ліпофільних речовин: вуглеводнів, лавандової, апельсинової олій та риб'ячого жиру у колоїдних розчинах диблок-олігомерів від будови ПАО і природи солюбілізату. Вивчено солюбілізацію водорозчинного барвника малахітового зеленого в колоїдних розчинах диблок-олігомерів у неполярному бензені.

У **п'ятому** розділі запропоновано шляхи практичного застосування міцелярних структур нових амфіфільних поверхнево-активних олігомерів. Це можуть бути наноконтейнери для іммобілізації куркуміну та холестеролу, нанореактори для синтезу колоїдного срібла та емульгатори для емульсійної полімеризації стирену.

У висновках сформульовано основні результати дисертаційної роботи.

У додатках наведено графічні результати ІЧ-спектроскопічного дослідження структури ПАО та вивчення колоїдних розчинів ПАО методом динамічного світлорозсіювання.

Результати дисертаційної роботи сформульовано ясно, логічно, послідовно. Автореферат дисертації чітко структурований і за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Наукова новизна дисертації полягає в тому, що авторка запропонувала новий метод синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів із заданою кількістю і природою блоків через ацилування піромелітовим діангідридом одно- або двохатомних спиртів із термінальними гідроксильними групами, який дозволяє варіювати послідовність і довжину як ліпофільних, так і гідрофільних блоків, а також ГЛБ і колоїдні властивості олігомерів. За допомогою запропонованого методу вперше вдалося синтезувати карбоксилвмісні поверхнево-активні олігомери ди- та триблокової будови з гідрофільними поліоксіетиленовими та ліпофільними поліметиленовими, або оксибутиленовими, або холестерильними фрагментами. Встановлено, що у водному середовищі діестери піромелітової кислоти ди- та триблокової будови утворюють ієрархію міцелярних структур: за концентрації, близької до ККМ, утворюються міцели до 20 нм, а при збільшенні концентрації формуються міцелярні агрегати середнього розміру близько 200 нм.

Встановлено, що солубілізаційна сміть міцелярних структур діестерів піромелітової кислоти щодо ліпофільних речовин визначається довжиною ланцюга та природою ліпофільного блоку.

### **Практичне значення результатів дисертаційної роботи**

Новий підхід до синтезу блок-олігомерів дає змогу одержувати біодеградабельні карбоксилвмісні поверхнево-активні олігомери, які формують у водному середовищі колоїдні структури, здатні солубілізувати ліпофільні речовини. Це дозволяє використовувати синтезовані ПАО як наноконтейнери водонерозчинних лікарських препаратів і олій та здійснювати синтези ПАО з

передбачуваною солубілізаційною ємністю та стабільністю колоїдних систем щодо конкретних ліпофільних речовин.

Залучення холестеролу для введення ліпофільного фрагмента в олігомерну молекулу дало змогу отримати біодеградабельні холестерилвмісні амфифільні блок-олігомери триблокової будови, які ефективно солубілізують холестерол і можуть бути використані у біотехнології, зокрема для вилучення холестеролу з водних середовищ.

Синтезовані біодеградабельні ПАО диблокової будови солубілізують водонерозчинний протираковий препарат куркумін у міцелярних структурах і забезпечують його колоїдне розчинення у водному середовищі та стійкість до гідролітичного розкладання протягом тривалого часу. Змодельований процес пролонгованого вивільнення куркуміну на межі фаз у ліпофільний шар дає змогу запропонувати нові ДЕПК для створення систем доставки лікарського препарату куркуміну.

Колоїдні структури дієстерів піромелітової кислоти диблокової будови можуть застосовуватися в неполярних розчинниках і у водному середовищі як нанореактори для синтезу колоїдного срібла.

### **Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій**

Представлені в дисертаційній роботі Хоменко О.І. теоретичні обґрунтування й висновки підтверджено значною кількістю систематизованого експериментального матеріалу, отриманого з використанням широкого ряду сучасних методів дослідження високомолекулярних сполук, таких як <sup>1</sup>H ЯМР- та ІЧ-спектроскопія з Фур'є-перетворенням, УФ- та UV-vis-спектроскопія, мас-спектрометрія, гель-проникна хроматографія, сканувальна електронна та трансмісійна мікроскопія, мікрозондовий аналіз, метод малокутового розсіювання нейтронів, динамічне світлорозсіювання, флуоресцентна спектроскопія, рефрактометрія, динамічне світлорозсіювання (DLS), вимірювання ζ-потенціалу на приладі Malvern Zetasizer Nano-ZS 90 (електрофорез та лазерна Дошлер-велосиметрія), вимірювання поверхневого натягу способом відривання кільця, встановлення критичної

концентрації міцелоутворення за ізотермою поверхневого натягу та флуоресцентним методом із застосуванням флуоресцентних міток пірену та дифенілгексатриєну, дилатометрія, рН-метричне титрування, визначення концентрації холестеролу за методикою Amplex ® Red Kit. Детальне освоєння та вміле поєднання різних методів дослідження дало авторці змогу здійснити повний аналіз отриманих результатів і зробити зважені висновки та узагальнення. Тому в достовірності отриманих первинних даних, їх правильному обробленні й новизні висновків і рекомендацій нема підстав сумніватися.

**Повнота опублікування основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях.**

Результати проведених досліджень та основні положення, сформульовані у висновках, повно відображено в опублікованих дисертантом наукових працях. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях України та 2 статті у закордонних провідних наукових періодичних виданнях, 16 тез доповідей на наукових конференціях. За результатами роботи одержано 1 патент України на винахід. Якість і кількість публікацій відповідають вимогам МОН України.

Вважаю, що загальна оцінка дисертації є позитивною.

Проте можна навести деякі зауваження щодо даної дисертаційної роботи:

1. Підрозділ літогляду щодо синтезу поліоксіетиленових олігомерних ПАР дещо зavelикий.
2. Недостатньо обґрунтовано використання триетиламіну як каталізатора в реакціях ацилування піромелітовим діангідридом (розд.3).
3. Не наведено прикладів дослідження сольобілізаційної здатності олігомеру мультиблокової будови, в якому присутні два гідрофільні блоки МПЕГ2000 та ліпофільний блок – залишок дієстеру (N-стеароїл)глутамінової кислоти та діетиленгліколю (розд.4).
4. На стор. 50 та 96 тексту дисертації написано, що під час перебігу реакцій ацилування можливе утворення побічних продуктів: ди(метилполіоксіетилен)піро-

мелітату, монохолестерилмоноангідридпіромелітату та дихолестерилпіромелітату. Цікаво було б дізнатися про кількісний вихід (хоча б приблизно) цих продуктів.

5. Висновки щодо залежності стабільності міцелярних структур від величини  $\zeta$ -потенціалу не зовсім обґрунтовані (розд.4).

6. В авторефераті не вказано розмір частинок наносрібла.

7. У тексті автореферату зазначено, що поряд із барвником «нільський червоний» досліджували барвник «судан», проте жодних результатів щодо цієї сполуки не наведено. Немає також даних про солюбілізацію гідрофільного барвника малахітового зеленого у міцелярних структурах діестерів піромелітової кислоти у бензолі.

8. На рис.22 автореферату не позначено криві 1–4.

9. Присутні стилістичні помилки (стор. 14 та 124), деякі невдалі вислови. Наприклад, у реченні «Утворення міцел починається при концентраціях менших, ніж відбувається насичення поверхневого адсорбційного шару, унаслідок чого при ККМ1 не може бути досягнута максимальна адсорбція молекул на міжфазі» останнє слово краще було б замінити на «межі поділу фаз». Варто було б також попрацювати над реченням «У нейтральному, лужному та кислому середовищі він зазнає таутомерію і гідроліз» (варіант «За будь-якого рН він піддається гідролізу і перебуває в стані таутомерних переходів (чи в стані таутомерної рівноваги)»). Слово «імобілізація» українською пишеться з подвоєним «м». Також автор у тексті замість тире вживає дефіс, хоча ці знаки мають цілком різні функції.

Проте переконаний, що наведені зауваження не є принциповими і не зменшують загальну наукову та практичну цінність представленої роботи.

### **Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН**

Дисертація на тему "Амфіфільні поверхнево-активні олігомери на основі піромелітового діангідриду та їх колоїдно-хімічні властивості" присвячена синтезу амфіфільних поверхнево-активних олігомерів блокової будови через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, дослідженню їх структури та колоїдно-хімічних властивостей для використання як наноносіїв та нанореакторів;



дисертація є завершеною науково-дослідною роботою в рамках поставлених завдань.

Робота актуальна, виконана на високому науковому рівні, містить новизну в одержаних наукових результатах і висновках, має теоретичну та практичну значущість. Авторка продемонструвала ґрунтовну теоретичну підготовку й необхідні фахові знання. Робота відповідає паспорту спеціальності 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Вважаю, що за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам МОН згідно пп. 9, 11 та 12 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор, Хоменко Олена Ігорівна, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук.

Офіційний опонент

Завідувач відділу модифікації полімерів

Інституту хімії високомолекулярних

сполук НАН України

доктор хімічних наук, професор

С.В. Рябов

підпис Рябова С. В. засвідчую

Учений секретар ІХВС НАН України,

к.х.н.



В.Д. Мишак

9 лютого 2016 р.