

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Тарас Романа Степановича

**«Синтез псевдополіамінокислот розгалуженої будови та формування
водних нанорозмірних дисперсій»,**

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

Актуальність теми.

Сучасною тенденцією у розвитку хімії високомолекулярних сполук є створення нових матеріалів з необхідними, наперед визначеними властивостями. Це в першу чергу стосується полімерних матеріалів медичного та біомедичного призначення. Розвиток медицини та фармації за минуле десятиліття доволі однозначно окреслив вимоги до полімерних матеріалів необхідних для задоволення потреб цих галузей. Зокрема, в останні десятиліття виділилась окрема область, яку можна назвати наномедициною. Це створення наносистем для транспортування сильнодіючих терапевтичних та препаратів білкового походження. Однозначно показано, що використання наносистем для доставки таких препаратів значно підвищує ефективність лікування різного роду захворювань, в тому числі онкологічних. Ця ефективність досягається за рахунок значного зміщення співвідношення терапевтичної та токсичної дії на користь першої. Як результат - створено нове покоління лікувальних засобів, практичне застосування яких повністю виправдало покладені очікування.

Досвід, який уже накопичений на даний момент, доволі однозначно демонструє, що найбільш ефективними системами доставки терапевтичних засобів є водні полімерні дисперсії з нанорозмірними частинками дисперсної фази. Використання їх як носіїв полімерних матеріалів дозволяє задовольнити ряд специфічних вимог, які висуваються до систем доставки. Зокрема, полімер не повинен бути токсичним, як і не повинні бути токсичними продукти його розпаду в організмі. Він повинен бути апірогенним та контрольовано біодеградабельним, а продукти його розпаду повинні виводитись з організму. Крім того, даний матеріал мусить володіти рядом необхідних властивостей: надійно солубілізувати в своєму

об'ємі терапевтичні препарати в водному середовищі і контрольовано вивільняти їх в ліофільну фазу. Можна перераховувати ще цілий ряд специфічних властивостей. Наприклад, при використанні терапевтичних препаратів білкового походження наноконтейнер повинен ізолювати його від імунної реакції організму та при досягненні мішені, вивільняти без втрати активності препарату.

Зрозуміло, що одним чи двома вдалими рішеннями задовольнити усі вимоги і охопити повністю потреби в полімерних носіях неможливо. На даному етапі розробка таких носіїв є актуальною задачею для хімії високомолекулярних сполук. Значна кількість наукових груп в країнах у яких розвинена фармацевтична промисловість, спрямовують свої зусилля для вирішення цієї проблеми. Це підтверджується великою кількістю повідомлень в наукових виданнях та патентній літературі.

Аналіз нагромаджених публікацій дозволяє зробити висновок, що одним з найбільш перспективних полімерних матеріалів для систем доставки, є так звані, псевдополіамінокислоти. Це полімери, макромолекули яких побудовані за участю α -амінокислот, що включаються в основний ланцюг не пептидним зв'язком. Використання α -амінокислот, забезпечує відсутність токсичної дії, а відсутність в складі макромолекули пептидного зв'язку не стимулює імунної відповіді організму на його парентеральне введення.

На кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» був розроблений метод одержання нового класу псевдополіамінокислот поліестерного типу на основі природніх дикарбонових кислот та поліолів поліоксіетиленовго та поліоксипропіленових рядів. Ряд досліджень показав, що даний клас повністю відповідає вимогам необхідних для його використання як полімерної основи систем доставки. Дисертаційна робота Тараса Р.С. є логічним продовженням даних робіт та присвячена розробленню методу одержання псевдополіамінокислот поліестерного типу з розгалуженим полімерним ланцюгом, дослідження їх властивостей та дослідження властивостей їх водних дисперсій. Дисертаційна робота Тараса Р.С. є частиною науково-дослідних

робіт що виконуються на кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» в рамках держбюджетних НДР «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014), № держреєстрації 0113U003183 та «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442. Автор дисертаційної роботи є одним з виконавців цих тем. З огляду на вищесказане актуальність теми дисертації не викликає сумнівів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих в дисертаційній роботі Тараса Р.С. є високою і базується на аналізі літературних джерел за даною проблемою, гармонійній постановці мети і задач дослідження, використанні сучасних методів дослідження, таких як ПМР, ^{13}C ЯМР - та ІЧ – спектроскопії, методу малокутового розсіювання нейтронів, рефрактометрії, динамічному світлорозсіюванню (DLS) і критичному аналізу отриманих результатів у порівнянні з результатами які є у теперішній час, а також в якісному формулюванні отриманих висновків.

Отримані результати перевірені шляхом критичних переходів отриманих хімічних архітектурних формул до відомих раніше, що підтверджує обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі результатів дослідження.

Достовірність результатів досліджень.

Достовірність результатів дисертаційного дослідження забезпечується коректністю постановок вирішення сучасної проблеми по створенню нового покоління лікувальних засобів на основі природної не токсичної вихідної сировини заміщеної L-глутамінової кислоти і полімер-олігомерних дисперсій на її основі як нових високоефективних матеріалів медичного та біо-медичного призначення в

наноструктурованих модифікаціях.

До основних нових наукових результатів дисертації слід віднести наступне:

- уперше синтезовано новий тип псевдополіамінокислот поліестерного типу з розгалуженою будовою макромолекул та розроблено метод одержання водних самостабілізованих дисперсій на їх основі.
- уперше запропоновано хімізм перебігу реакції Стегліха в умовах поліконденсації N-заміщеної глютамінової кислоти та поліолів різної природи, а як розгалужувач ланцюгу використано гліцерол.
- уперше і особливу увагу, заслуговують дослідження морфології частинок дисперсної фази, що були одержані методом мало кутового нейтронного розсіювання.
- уперше наведені результати цитотоксичності одержаних поліестерів і показано, що частинки дисперсної фази даних поліестерів в водному середовищі зв'язують білки плазми крові.
- уперше одержано фермент препарату кислої α – амілази і приведені дослідження активності даного ферменту абсорбованого в об'єм поліестеру і показано вплив солюбілізації на активність ферменту.
- уперше одержано магніто-керовані частинки на основі розгалуженого поліестеру, що дозволяє вважати створення магніто-керованих частинок самостійним оригінальним дослідженням.

Значимість отриманих результатів для науки і практичного використання.

Автором уперше синтезовано новий тип псевдополіамінокислот поліестерного типу з розгалуженою будовою макромолекул та розроблено метод одержання водних самостабілізованих дисперсій на їх основі.

Розроблений метод отримання даних поліестерів базується на незворотній активованій поліконденсації за реакцією Стегліха. Дослідження перебігу цієї реакції в умовах поліконденсації з розгалуженням ланцюга представляє певну наукову

новизну для подальшого розвитку хімії високомолекулярних сполук, як зручний метод синтезу розгалужених та рідкоструктурованих поліестерів в м'яких умовах.

Особливою науковою новизною слід вважати дослідження колоїдно-хімічних властивостей синтезованих олігоестерів та дослідження морфології наночастинок дисперсної фази.

З практичної точки зору слід вважати дослідження цитотоксичності та здатності до солюбілізації та / або адсорбції препаратів білкової природи дозволяє вважати, що одержані в межах даної роботи, водні дисперсії псевдополіамінокислот поліестерного складу є перспективними матеріалами медичного та біо-медичного призначення.

Окреме практичне значення має розроблена на основі поліестерів стабілізуюча система концентрованих та висококонцентрованих емульсій ефірних олій з вираженим ефектом фіксії запаху. Ці результати обов'язково зацікавлять виробників косметичних засобів на водній основі.

Повнота викладення результатів досліджень в опублікованих працях.

Основні положення та результати дисертаційної роботи достатньо повно опубліковані в 21 наукових працях, у тому числі 9 публікацій у наукових фахових виданнях України, та 1 стаття у закордонних провідних наукових періодичних виданнях. За результатами роботи одержано 1 патент України на винахід.

У цілому, рівень і кількість публікацій та апробації матеріалів дисертації на конференціях різних рівнів повністю відповідають вимогам МОН України.

Автореферат ідентичний за змістом з основними положеннями дисертації і достатньо повно відображає основні її наукові результати, що отримані здобувачем.

По дисертаційній роботі можна зробити наступні зауваження:

1. В літературному огляді недостатньо висвітлено особливості поліконденсації з розгалуженням полімерного ланцюга;
2. В роботі як розгалужувач полімерного ланцюга використовувався гліцерол. Разом з тим обґрунтування використання його в даній роботі не приведено. Не зрозуміло, чому не використовувались інші за природою розгалужувачі.

3. В ході обговорення хімізму проведення реакції вказується лише обрив ланцюга через перегрупування активної форми карбоксильної групи в пасивну N-ізоацилсечовину. Слід думати, що це не єдиний шлях обриву. Наприклад, для реакцій поліконденсації є характерним утворення циклічних поліестерів, що також приводить до обриву матеріального ланцюга. Даний шлях в роботі не аналізується.
4. В роботі не приділена увага визначенню молекулярної маси одержаних поліестерів та їх середньої ступені поліконденсації.
5. В 5-ому розділі в дослідженнях стабілізаційних властивостей поліестрів, стабілізацію проводили лише на лавандовій олії. Варто було б розширити коло ефірних олій які можуть бути стабілізовані даними поліестерами.

Вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку виконаної роботи.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Тарас Романа Степановича «Синтез псевдополіамінокислот розгалуженої будови та формування водних нанорозмірних дисперсій» за своїм змістом відповідає паспорту спеціальності 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Дисертація є завершеною науково-дослідною роботою в рамках поставлених завдань і присвячена синтезу розгалужених псевдополіамінокислот поліестерного типу на основі N-похідних дикарбонових α – амінокислот, поліестердіолів та гліцеролу як агента розгалуження в умовах реакції Стегліха.

Робота виконана на високому науковому рівні, є актуальною, містить новизну в одержаних наукових результатах і висновках, має теоретичне та практичне значення.

Вважаю, що 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 п.п. 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 Тарас Роман Степанович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Офіційний опонент

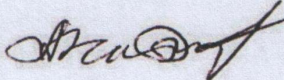
Завідувач кафедри технології полімерних
композиційних матеріалів та покриттів

Національного технічного університету

«Харківський політехнічний інститут»,

доктор хімічних наук, професор

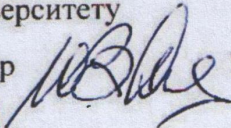
19.04.2016 р.

 Каратєєв А. М.

Підпис д.х.н., професора Каратєєва А. М. підтверджую

Вчений секретар Національного технічного університету

«Харківський політехнічний інститут», професор

 Зайцев Ю.І.

