

ВІДГУК офіційного опонента

на дисертацію Тараса 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

Важливою тенденцією розвитку хімії високомолекулярних сполук на сучасному етапі є створення полімерів спеціального призначення, що вимагає вирішення комплексу проблем теоретичного та прикладного характеру. Особлива потреба у таких дослідженнях спостерігається в таких галузях як нанотехнологія, медицина, косметологія, ветеринарія, біотехнологія та ін., що ставить перед хімією високомолекулярних сполук ряд задач по створенню полімерних матеріалів з певними властивостями. Зокрема, створення сучасних терапевтичних препаратів та високоефективних вакцин зумовлює необхідність у розробленні стабільних водних полімерних дисперсій з нанометричним розміром частинок дисперсної фази, полімерна основа яких повинна відповідати ряду вимог. Це в першу чергу біосумісність та/або гемосумісність, відсутність токсичності, біодеградабельність. Валивість цієї задачі є висока, в її рамках може бути вирішена і вирішується проблема створення дисперсних полімерних систем доставки лікувальних засобів та ад'ювантів вакцин. Вдалі рішення в цій області мають вагомое соціальне та комерційне значення. Це підтверджується зусиллями які прикладає значна кількість дослідницьких груп у всьому світі, що відображається у зростанні кількості публікацій у науковій і патентній літературі. З огляду на вище сказане слід вважати, що тема дисертаційної роботи Тараса Р.С. є актуальною як в плані фундаментальних досліджень, так і з огляду її практичного значення.

Зв'язок дисертації з державними та галузевими програмами та пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки

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.

Аналіз змісту дисертації та автореферату

Дисертаційна робота Тараса Р.С. присвячена вирішенню важливого наукового завдання, а саме розробленню методу одержання нових псевдополіамінокислот з розгалуженим ланцюгом та створення водних дисперсій на їх основі. Псевдополіамінокислоти є новим класом полімерних матеріалів, методи одержання яких бурхливо розвивались в останні десятиліття. Інтерес до цих об'єктів пов'язаний з тим, що їх склад та структура забезпечують ряд властивостей, які в цілому можна охарактеризувати як толерантність до людського організму. На кафедрі органічної хімії НУ «Львівська політехніка» було розроблено метод одержання псевдополіамінокислот поліестерного типу поліконденсацією N-похідних глютамінової кислоти та ряду діолів (праці С.А. Воронова, С.М. Варваренка, В.Я. Самарика, Н.В. Фігурки та ін.). Дисертаційна робота Тараса Р.С. є гідним і логічним продовженням цих робіт. Автор поставив перед собою мету одержати розгалужені поліестерні молекули цього класу. Таке рішення слід вважати виправданим, оскільки з літературних джерел відомо, що розгалужені полімерні молекули є найбільш перспективними в якості систем доставки ліків.

Робота складається з вступу, п'яти розділів, списку використаних літературних джерел. Викладена на 147 сторінках основного тексту, список використаних джерел включає 134 найменування. Дисертація проілюстрована 65 рисунками, 23 схемами та містить 12 таблиць.

У **вступі** описана актуальність проблеми, висвітлені задачі, що були поставлені на дослідження, представлено основні питання, які дисертант виносить на захист. Також у вступі описана наукова новизна та практична значимість роботи.

У **першому** розділі проведено огляд наукової літератури, що стосується основних аспектів проведеної роботи. Автором проаналізовано достатню кількість сучасної і класичної літератури з проблеми синтезу поліестерів розгалужених псевдополіамінокислот. Водночас більше уваги слід було приділити механізму формування водних дисперсій на основі псевдополіамінокислот розгалуженої будови, що є темою дисертаційної роботи.

Другий розділ присвячений опису сполук та способів їх одержання та очистки які використовувались дисертантом в ході виконання робіт. Викладено методики проведення аналізів та досліджень.

Третій розділ присвячений опису досліджень особливостей перебігу реакції етерифікації Стегліха в умовах поліконденсації N-заміщеної глютамінової кислоти з рядом поліолів поліоксіетиленового та

поліоксипропіленового ряду, 1,4-бутандіолу в присутності гліцеролу. На початку розділу автор основну увагу приділяє опису продуктів, що утворюються в ході даної реакції. Зокрема показано, що домінуючим фактором, який визначає структуру одержаних продуктів, є вміст гліцеролу, який використовувався як розгалужувач ланцюга. Закономірно показано, що збільшення вмісту гліцеролу приводить до збільшення ступеня розгалуження. Але в результаті збільшення розгалуження, як показано в роботі, утворюються поліестери з різною природою полімерного ланцюга. Так, крім розгалужених поліестерів в системі утворюються ряд продуктів з перехресно-зшитою структурою. В розділі описано дослідження з оптимізації процесу з метою збільшення виходу поліестеру з розгалуженою структурою, так як даний продукт автором трактується як цільовий. Отримані результати узагальнені в таблиці 3.1. На жаль, автор не дає пояснень, чому так сильно (на 1-2 порядки) відрізняються розміри частинок (наприклад, 316 і 91 нм, 462 і 3,6 нм та ін.), наведені в таблиці 3.1., визначені різними методами (релеєвське розсіювання та SANS) для одного і того ж кополіестеру. Спроба такого пояснення наведена у розділі 4 (С.102), але й у третьому розділі можливо було би доречно дати коротке пояснення.

Значну увагу в даному розділі присвячено підтвердженню структури одержаних поліестерів. Для вирішення цієї задачі автором проведено ряд ПМР-, ^{13}C ЯМР- досліджень. Крім того, для підтвердження функційності одержаних поліестерів використовувалась ІЧ-спектроскопія.

Базуючись на літературних даних, а також на ряді власних досліджень автором запропонована схема перебігу реакції Стегліха в умовах поліконденсації з розгалуженням ланцюга. Для обґрунтування зроблених висновків та припущень проведено ряд кінетичних досліджень.

Четвертий розділ автор присвятив дослідженню одержаних розгалужених поліестерів, серед яких основну увагу приділено колоїдно-хімічним властивостям. Зокрема, автором показано, що частина з одержаних розгалужених поліестерів має поверхнево-активні властивості і здатна до утворення самостабілізованих полімерних дисперсій з частинками нанометричного розміру. Велику увагу в цьому розділі автор присвятив опису залежності розміру частинок дисперсної фази від природи та структури одержаного поліестеру. При викладені матеріалу автор постійно узгоджує результати по розміру частинок дисперсної фази, що отримані методами динамічного світлорозсіювання та релеєвського розсіювання між собою та пов'язує з умовами одержання.

Крім того, в даному розділі автор приводить цікаве та сучасне дослідження морфології частинок дисперсної фази методом малокутового нейтронного розсіювання, що є досить оригінальним підходом. Це дозволило автору не лише встановити морфологію частинок дисперсної фази, а й об'єднати дані по морфології та динамічного світлорозсіювання з

результатами, що наведені в третьому розділі, показати взаємозв'язок між різними продуктами, що утворюються в даній системі.

У п'ятому розділі викладено дослідження по формуванню магнітокерованих частинок, які одержані за рахунок ковалентного прищеплення до поверхні магнетиту розгалуженого або перехресно зшитого поліестеру. Автор описує оптимізацію процесу одержання таких частинок. Одержані частинки використані для дослідження особливостей солюбілізації бактеріальної кислоти α -амілази. Як можна зрозуміти з викладених фактів, це дослідження автор використав для встановлення впливу локалізації препаратів білкової природи на їх активність. Таким чином показано, що природа одержаного поліестеру не впливає, або несуттєво впливає на активність білкових препаратів, і такі частинки можна, випробовувати, в якості контейнерів для терапевтичних препаратів білкового походження.

Оригінальним дослідженням, результати якого також викладені в п'ятому розділі, є дослідження по створенню стабілізуючої системи для водних концентрованих та висококонцентрованих емульсій на основі розгалужених поліестерів. В даному розділі показано, що використання в якості стабілізатора отриманих поліестерів дозволило не лише одержати стабільні в часі емульсії лавандової олії з концентрацією більше 75%, але й одночасно досягнути ефекту фіксації запаху.

У висновках сформульовано основні результати дисертаційної роботи.

Матеріали дисертаційної роботи представлені логічно, чітко зрозумілою науковою мовою. Автореферат дисертації як за структурою так за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Для хімії високомолекулярних сполук науково новими є результати дослідження перебігу реакції Стегліха в умовах поліконденсації з розгалуженням полімерного ланцюга. Дані дослідження створюють основу розробки нового методу одержання поліестерів в м'яких умовах за схемою активованої нерівноважної поліконденсації. В результаті розроблення такого методу автором синтезовано новий тип полімерних матеріалів – псевдополіамінокислоти поліестерного типу з розгалуженим ланцюгом.

Незаперечну наукову новизну мають дослідження по створенню водних самостабілізованих дисперсій на основі одержаних поліестерів. Зокрема дослідження морфології частинок дисперсної фази методом малокутового нейтронного розсіювання з використанням фрактального підходу показало, що частинки дисперсної фази мають розгалужену ієрархічну структуру і формують у водному середовищі об'ємні статистичні фрактали. Крім того, частинки дисперсної фази зворотно солюбілізують препарати білкового походження без порушення їхньої структури і активності.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи.

Представлені в роботі наукові дослідження дають змогу вважати, що одержані водні дисперсії розгалужених поліестерів є перспективними об'єктами для створення на їх основі систем доставки терапевтичних препаратів. Про це свідчать не лише колоїдно-хімічні властивості та здатність їх до солюбілізації біологічно активних сполук, а також показано, що одержані поліестери не виявляють токсичної дії щодо живих клітин, а дисперсна фаза на їх основі локалізує на своїй поверхні білки плазми крові. Розробка захищена патентом України на винахід, що свідчить про оригінальність запропонованого технічного рішення. Крім того, одержані в роботі магніто-керовані частинки поліестеру можуть бути запропоновані як системи цільової доставки терапевтичних препаратів. Певний комерційний інтерес представляє також розроблений в межах даної роботи метод одержання концентрованих та висококонцентрованих емульсій ефірних олій.

Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Достовірність одержаних результатів забезпечується достатнім об'ємом експериментального матеріалу отриманого з використанням необхідних та взаємодоповнюючих хімічних, фізико-хімічних методів аналізу, їх кваліфікованою інтерпретацією. Для обґрунтування зроблених в роботі висновків автором використовувалась ІЧ-, ІЗС ЯМР- та ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, рідинна хроматографія високого розділення та добре підібрані методики хімічного аналізу. Отримані результати добре узгоджуються між собою, їх узагальнення і пояснення проведено в рамках сучасних уявлень в галузі хімії високомолекулярних сполук та суміжних галузей знань.

Повнота опублікування основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях.

Результати проведених досліджень та основні положення, що сформульовані у висновках, повністю відображені в опублікованих дисертантом наукових працях. Результати представлені у 21 публікації, з них - 8 статей у вітчизняних фахових виданнях та 2 статті у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, опубліковано 11 тез доповідей на наукових конференціях. За результатами роботи одержано 1 патент України на винахід. Високий рівень і кількість публікацій відповідають вимогам МОН України, що ставляться до кандидатських дисертацій.

Зауваження і побажання :

1. У першому розділі автором проаналізовано достатню кількість сучасної і класичної літератури з проблеми синтезу поліестерів розгалужених псевдополіамінокислот, проте більше уваги слід було приділити механізму формування водних дисперсій на основі псевдополіамінокислот розгалуженої будови, що є темою дисертаційної роботи.

2. При аналізі хімізму і кінетики процесу поліконденсації автором не обговорюється такий аспект, як вплив температури, тому не ясно, яку температуру автор вважає оптимальною і як залежить швидкість поліконденсації від температури. Чому саме температура 30 °С обрана для проведення поліконденсації за реакцією Стегліха для підтвердження її хімізму (С.72), адже відомо, що реакція Стегліха може ефективно протікати і при значно нижчих температурах. Чим тоді обумовлено дослідження кінетики нагромадження DCU саме при $T = 278\text{K}$ або 5°C (С. 84)?
3. Інтерпретація кінетичних кривих процесів поліконденсації, які розглядаються як результат перебігу ряду послідовних і паралельних реакцій, проведена не зовсім чітко. Автор стверджує, що отримані s-подібні криві притаманні лише послідовним реакціям і не розглядає інші можливі механізми, адже така форма кривих вказує на автоприскорення процесу. На основі яких доказів проміжна стадія утворення ангідридів розглядається як лімітуюча?
4. Лінійна апроксимація кінетичних кривих за трьома точками (Рис.3.21) теж не виглядає повністю переконливою. Результати, наведені на рис. 3.22,б ніяк не вказують на те, що «витрати гідроксильних груп співпадають для всіх початкових концентрацій» (С.90).
4. Проведені кінетичні дослідження мають переважно якісний характер, але на їх основі автор стверджує про «відсутність залежності швидкості витрати гідроксильних груп від їх кількості», С. 97. Але як тоді бути з основними постулатами хімічної кінетики?
5. Оригінальним і сучасним є підхід до аналізу форми і розміру наночастинок розгалужених псевдополіамінокислот за даними малокутового розсіювання нейтронів (SANS) з використанням як моделі. Генье, так і Fractal, FractalPolySphere, FractalPolyCore. Проте інтерпретація такого підходу досить неоднозначною і на Рис.4.9 неможливо розрізнити криві апроксимації, що погіршує сприймання такого цікавого матеріалу.
6. В роботі не наведена характеристика наночастинок магнетиту, використаних для створення магнітокерованих наночастинок, зокрема їхнього розміру. Через відому здатність частинок магнетиту до агломерації, в реальних умовах, як правило, такі агломерати мають розміри від 200 нм до 1,5 мкм. Через відсутність доказів, які підтверджують розміри частинок синтезованого і модифікованого магнетиту, отримані композити магнетит-прищеплений поліестер не можна розглядати саме як наноконтейнери для доставки лікарських препаратів.
7. Відносно оформлення роботи. Складається враження, що автор захопився виключно науковими аспектами, але при їх представленні допустив деяке недбальство. Зокрема, пропущені схеми реакцій 1.2 (с. 19), схема 3.7 (с.72). Текст на с.8 –слід було перенести на початок розділу 1. Рис.10 автореферату має нечитабельний масштаб по осі абсцис, неповні підписи до рисунків, (3.23, 4.8 та ін.) не дають змоги адекватно оцінити отримані залежності.

8. Невдалим виразом, на мою думку, є «мікроскопування» – це не властивий українській мові термін, так само як «набухають» – треба набрякають, С.15, 21, 60, «трох» – трьох (С.18), «бокових» – бічних, (С.17), «капель» – крапель, С.15 автореферату, «ІК-спектроскопія» – треба ІЧ (С.75), «індуктивний період» - правильно – «індукційний».

Проте якщо співставити позитивні і негативні сторони дисертаційної роботи, та врахувати те, що висловлені зауваження не є принциповими і не зменшують високу наукову та практичну цінність дисертації, загальна її оцінка безумовно є позитивною.

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН

Дисертація "Синтез псевдополіамінокислот розгалуженої будови та формування водних нанорозмірних дисперсій", є завершеною в рамках поставлених завдань науково-дослідною роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, що у своїй сукупності вирішують наукове завдання синтезу нових псевдополіамінокислот розгалуженої будови, здатних до утворення самостабілізованих водних дисперсій для використання як полімерних носіїв у засобах доставки ліків, що має істотне значення для хімії високомолекулярних сполук, а також вносить певний вклад у медичну хімію, нанохімію і технологію полімерних матеріалів.

Вважаю, що за актуальністю, новизною, науковим рівнем, вагомістю отриманих результатів та глибиною їхнього аналізу дисертація "Синтез псевдополіамінокислот розгалуженої будови та формування водних нанорозмірних дисперсій", відповідає вимогам пунктів 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 також відповідає вимогам, що ставляться МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор, Тарас Роман Степанович заслуговує присвоєння 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

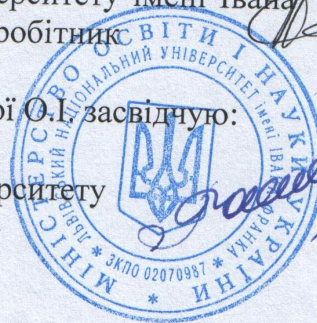
22.04.2016р

Підпис д.х.н., г.н.с. Аксіментьєвої О.І. засвідчую:

Вчений секретар

Львівського національного університету

імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька