

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд
за придобиване на образователна и научна степен **доктор**

Заглавие: Синтез на линейни и звездовидни блокови съполимери на основата на поли(етиленоксид) и поли(ε-капролактон) и изследване на техните отношения в разтвор

Автор: Светлана Петрова Петрова

Научни ръководители: проф. дхн Р. Матева и доц. д-р И. Илиев

научна специалност: Химия на високомолекулните съединения

шифър: 01.05.06

Рецензент: доц. дхн Станислав Рангелов, Институт по полимери – БАН,
ул. „Акад. Г. Бончев” бл. 103-А, София

Кратки биографични данни и характеристика на научните интереси

Светлана Петрова Петрова е родена на 2 март 1981 год. в гр. Враца. Тя е бакалавър със специалност *Физика и химия* (2003 год.) и магистър по специалността *Органична химия* (2006 год) и двете придобити в Шуменския

университет "Епископ К. Преславски". От 2006 до 2009 год. е докторант в катедра *Полимерно инженерство* на Химикотехнологичния и металургичен университет – София, а от юни 2009 год. работи като химик в лаборатория *Амфифилни и йоногенни полимери* на Института по полимери – БАН. Специализирала е дългосрочно (5 месеца) по програма *Еразъм* в *Centre for Education and Research on Macromolecules*, Университет на Лиеж, Белгия, където е изработила част от резултатите по дисертацията си, и е преминала краткосрочно обучение в базови изследователски умения в Университета на Манчестър, Великобритания в рамките на проект по ОП *Развитие на човешките ресурси*.

Основният научен интерес на дисертантката е в областта на *синтеза и охарактеризирането на съполимери*, в частност, линейни и звездовидни биоразградими блокови съполимери. По време на разработването на дисертацията, този интерес съвсем естествено се развива и в други направления. Едното от тях е поведението в разтвор, респективно, *самоорганизирането в селективен разтворител* на амфифилни съполимери. Другото направление, в което тя прави първите си стъпки, е свързано с изследване на възможностите за приложение на разработените в дисертационния труд материали в *биомедицинската практика*. Считам, че придобитите знания и умения в тези области на научен интерес са добра предпоставка за успешна научна кариера.

Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Дисертационният труд обхваща 119 страници с включени 59 фигури, 15 схеми, 14 уравнения и 8 таблици и са цитирани 385 литературни източника. Основава се на две излезли от печат научни публикации. Заглавието и Авторефератът отговарят на съдържанието на дисертацията, а темата напълно съответства на научната специалност *Химия на високомолекулните съединения*, шифър 01.05.06.

Дисертационният труд е оформен класически и съдържа следните глави: Увод; Литературен обзор; Цел; Резултати и дискусия; Изводи; Използвана литература. *Литературният обзор* е разположен на 40 страници. Той е започнат на широка основа, но постепенно се стеснява и насочва като по този

начин подготвя читателя за формулирането на целта и задачите. Напълно споделям този подход на дисертантката, защото, освен другото, той подчертава интердисциплинарния характер на дисертацията. Главата *Резултати и дискусия* обхваща 42 страници. Много голяма част (почти 3/4) от нея се заема от изключително прецизно, подробно и педантично (но не в отрицателния смисъл на думата) описание на използваните синтетични подходи и техники за получаване на няколко групи съполимери – линейни ди- и триблокови от вида АВ и АВА (където с А и В са означени РЕО и PCL, съответно), получени чрез реакция на сдвояване или чрез полимеризация с отваряне на пръстена, и звездовидни блокови съполимери от вида АВ₂. Последните са получени чрез полимеризация с отваряне на пръстена на ω -CL, инициирана с ω,ω' -дихидрокси производни на РЕО, които от своя страна са получени по два различни начина: (1) от ω -епокси РЕО в следствие на алкална хидролиза с NaOH (схема 14, стр. 76) и (2) чрез реакция на присъединяване по Михаел, т.е. присъединяване на нуклеофил (3-меркапто-1,2-пропандиол) към α,β -ненаситени карбонилни съединения (ω -метокси-РЕО- ω -метилметакрилат) – схема 15, стр. 85. При всяка една от използваните техники са получени по 4 крайни съполимера, т.е. общо 20 съполимера, както следва:

- i. АВ, сдвояване (Табл.1, стр. 64);
- ii. АВ, полимеризация с отваряне на пръстена (Табл. 2, стр 65);
- iii. АВА, сдвояване (Табл. 3, стр. 75);
- iv. АВ₂, полимеризация с отваряне на пръстена, ω -епокси РЕО (Табл. 5, стр. 83);
- v. АВ₂, полимеризация с отваряне на пръстена, Михаел (Табл. 7, стр. 89).

Във всяка една от сериите молната маса, респективно, дължината на единия от блоковете е постоянна, а се варира дължината на другия блок. С други думи, авторката разполага с една богата гама от съполимери, което позволява провеждането на подробно изследване за влиянието на състава, отношението между блоковете, молната маса, архитектурата върху свойствата на съполимерите в много широк аспект – от самоорганизиране в селективни разтворители до различни биомедицински приложения. Несъмнено, едно такова изследване би надхвърлило значително рамките на една дисертация и би представлявало обект на няколко дисертационни труда.

Също толкова подробно и прецизно са описани резултатите от характеризирането на междинните съединения, предполимерите, макроинициаторите и крайните съполимери. Те са надлежно документирани с множество реакционни схеми, ИЧ, ЯМР и MALDI-TOF спектри и SEC-хроматограми, така че у читателя не остават абсолютно никакви съмнения относно състава, структурата, архитектурата на получените съполимери. Проблемът е, че тази част е, в известна степен, монотонна и скучна и се чете трудно, но това съвсем не е упрек към дисертантката, а повече проблем на тази материя.

Последните 10 страници от *Резултати и дискусия* са посветени на поведението на избрани съполимери във водни разтвори и на предварителни биомедицински изследвания. В частност, определени са стойностите на СМС и на стандартната свободна енергия на мицелообразуване (ΔG^0) във вода, както и размерите чрез ТЕМ на две серии от съполимери с различна архитектура – АВ и АВ₂. Съполимерите от сериите са подбрани така, че да могат да се сравняват не само помежду си (за оценка на ефекта на нарастването на дължината на блока/блоковете от PCL), но и за да се определи влиянието на архитектурата. Освен чисто експериментално, изследването е проведено и чрез компютърна симулация, резултатите от която потвърждават и допълват картината за поведението на съполимерите във водни разтвори. Съществен принос за обогатяване на картината имат и данните, получени от динамичното светлоразсейване и биологичните тестове (цитотоксичност, взаимодействие с клетки, фармакокинетично поведение). Цялата тази информация е сбита и поднесена в силно кондензиран вид. На фона на обширната и много подробна синтетична част у читателя остава известно усещане за дисбаланс. Обективно погледнато обаче, направените изводи и заключения напълно са подкрепени от получените резултати и са адекватно формулирани, а поставените цели, без всякакво съмнение, са постигнати.

Характеристика и оценка на приносите

Научните приноси на дисертацията могат да се определят като *допълнение и обогатяване на съществуващ научен проблем*. Намирам, че

правилно са отразени в изводите, като основните и най-важните от тях, според мен, са свързани със синтетичната работа, а именно:

- 1) Използването на различни синтетични подходи за получаване на амфифилни съполимери – позволява оптимизиране на синтетичните процедури и избор на такава с максимално високи ефективност, възпроизводимост, контрол и простота;
- 2) Получаването на широк набор от амфифилни биоразградими съполимери, различаващи се по състав, молекулна маса, архитектура – с голям потенциал за бъдещи задълбочени изследвания, свързани със самоорганизирането на тези съполимери във вода или селективни разтворители, свойствата на получените надмолекулни структури и възможностите за конкретни биомедицински приложения;
- 3) Получаването на звездовидни трираменни съполимери от вида AB_2 по метода *arm first* – това е, може би, най-съществения принос не само, защото такива съполимери са получени за *първи път* и то във вариращи състав и молекулна маса, но и защото са получени чрез различни синтетични подходи;
- 4) Изключително прецизното характеризиране с взаимодопълващи се експериментални и аналитични техники на крайните, както и на междинните продукти и предполимерите – с особено важна методична значимост и като опитна база данни.

Мнение за публикациите по темата

По дисертацията са публикувани две статии. Първата е от 2008 год. и е публикувана в *Journal of University of Chemical Technology Metallurgy*. В нея са описани получаването и характеризирането на триблоковите съполимери PEO-PCL-PEO. Втората публикация е от 2009 год. в списание с импакт-фактор – *European Polymer Journal* (5 годишен импакт-фактор 2.672). Това е публикация, която очевидно е изработена по време на престоя на дисертантката в Университета в Лиеж, което обяснява присъствието като съавтори на учени от същия университет. В нея са отразени получаването и характеризирането на едната серия от звездовидни съполимери от вида AB_2 (тези, получени при използване на ω -епокси PEO като предполимер с последваща алкална

хидролиза до получаване на α, ω' -дихидроксидни производни на PEO), както и изследването на водните разтвори на съполимерите чрез динамично разсейване на светлина и ТЕМ. И двете публикации са напълно, 100 %-ово отразени в дисертацията. Всъщност, непубликувани (все още) са частите за получаването и характеризирането на двете серии диблокови съполимери и втората серия AB_2 съполимери, както и биологичното изследване. Някои от тези части обаче са били представяни като постерни съобщения на научни форуми у нас и в чужбина. Забелязани са 5 (към края на май 2011 год.) цитата.

Критични бележки и коментари

Като цяло дисертацията е добре написана и логически структурирана и аз нямам съществени и фундаментални критики и забележки. Признавам, че на моменти се дразнех от прекалено буквалния и чисто механичен превод на цели фрази и термини, за които има консенсусни понятия на български. За да не бъде упрекнат в дребнавост ще спомена само някои от тях, но ще отбележа, че те са (доста) повече, при това някои се повтарят по няколко пъти. Например, единица (вместо звено), нежелана завършеност (вместо предаване на веригата), самоорганизационен процес (процес на самоорганизиране), блокови съполимерни мицели (мицели на блокови съполимери), ядреноформиращ блок (блок, който образува ядрото), лекарствено-наситен филм и др. По-долу са направени някои забележки и коментари, по които може да се проведе дискусия:

- 1) Трябва да отбележа, че параметърът на опаковане, който свързва молекулните характеристики на дадено амфифилно вещество с морфологията на агрегатите, което то образува, е изведен от Israelachvili за нискомолекулни и, следователно, добре дефинирани повърхностно-активни вещества, а не специално за амфифилни полимери, с каквото впечатление остава читателят от стр. 28 – 30;
- 2) При използването на монохидроксидни PEO при получаването на линейни триблокови съполимери от вида ABA чрез сдвояване с функционализиран с изоцианатни групи телехелен PCL предполимер (OCN-PCL-NCO), реакцията би била по-изчистена и би протичала без опасност от

получаване на фракция от високомолекулен алтерниращ съполимер, отколкото при използването на полиетиленгликол;

- 3) Има ли дисертантката съмнения/доказателства за асиметричност, т. е. различна дължина на блоковете от PCL, при звездовидните съполимери от вида AB_2 ? Конкретно за серията, при която съполимерите са синтезирани от ω, ω' -дихидрокси производни на PEO, получен ω т - епоксид PEO, подобно съмнение е изказано (стр. 81). Така ли е обаче и при другата серия – тази, при която ω, ω' -дихидрокси производните на PEO са получени по реакцията на присъединяване по Михаел?
- 4) Изследването чрез динамично светлоразсейване и ТЕМ на самоасоциирането на звездовидните съполимери в оригиналната публикация е представено само с няколко изречения. В дисертацията е направен опит тази част да се разшири. Опитът е със съмнителен успех, защото не внася яснота – смесват се размери, диаметри, радиуси, цитират се стойности и се правят опити да се извлече някаква зависимост от молната маса на блоковете от PCL. Неясно остава виждането на дисертантката за това на какво се дължат доминантните пикове (например, вторично агрегиране, поради това че изследването е проведено при високи концентрации), частици от коя от двете популации имат нещо общо със схематичния модел, показан на Фигура 54, стр. 96 и каква е вероятната структура на тези, които се различават от този модел. Неубедителен е опитът за обяснение на намаляването на размерите при съполимера с най-висока молна маса на PCL вериги с „междумолекулно свързване“ и „изграждане на междуверижни мостове“, защото, първо, такива взаимодействия съществуват и при останалите съполимери и, второ, те би следвало да имат точно обратен ефект.

Лични впечатления

Личните ми впечатления от дисертантката са основно от нейни сполучливи изяви на национални научни форуми и от участието ѝ в конкурса за наградата „Проф. Иван Шопов“ на Съюза на химиците в България за 2010 год. за *Изявен млад учен в областта на полимерите*. Разговорите, проведени с нея по различни поводи и особено по повод на дисертацията ме карат да

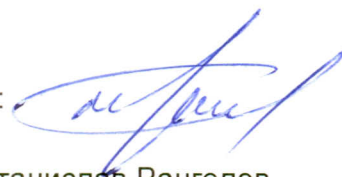
смятам, че основните заслуги за появата на този дисертационен труд и приносите му са в много голяма степен нейно дело. Не мога да не отбележа и интердисциплинарния характер на дисертацията, чиито резултати, компетентното им обсъждане и направените изводи и заключения недвусмислено показват, че дисертантката не само е придобила, но и уверено използва знанията и уменията си.

Заключение

Въз основа на гореизложените факти и анализ аз без колебания давам *положителната си оценка* за дисертационния труд на Светлана Петрова Петрова и убедено ще я подкрепя за придобиването на образователната и научна степен *доктор*.

София, 26 май 2011 год.

Рецензент:



доц. дхн Станислав Рангелов