

Рецензия

на дисертационния труд на Светлана Петрова Петрова
на тема “Синтез на линейни и звездовидни блокови съполимери на основата на
поли(етиленоксид) и поли(ϵ -капролактон) и изследване на техните
отнасяния в разтвор”
за получаване на образователната и научна степен “доктор”
от проф. дхн Илия Благоев Рашков, чл.-кор. на БАН

Актуалност на темата на дисертацията

Изследванията върху синтеза на блоковите съполимери, изградени от блокове полиестер и блокове полиетиленоксид, имат повече от 30-годишна история. През 70-те и 80-те години на 20-ти век фокусът на тези изследвания е свързан с изясняване на механизма на йонната полимеризация, чрез която могат да бъдат получени. Предпочитан път за синтеза им е анионната полимеризация с отваряне на пръстена. Синтезът на този тип блокови съполимери е един от първите сполучливи опити за полимерно инженерство с цел получаване на материали с желани свойства. В Европа съществуват сериозни школи, които работят в тази област и които имат амбицията да доведат част от тези изследвания до промишлена реализация. В последното десетилетие синтезът на такъв тип съполимери придоби нов смисъл. Нарастващото замърсяване на околната среда ни принуждава да търсим нови разградими полимерни материали. При конструирането на нови видове полимери и съполимери беше включен още един метод – този на живата радикалова полимеризация. От друга страна за решаване на повишените изисквания на биофармацията от значение е създаването на полимерни материали, способни да се самоорганизируют до микро- и нано-структури. В тази светлина темата на дисертацията е актуална.

Целта на дисертационната работа е да се синтезират линейни и звездовидни съполимери на поликапролактона и полиетиленоксид и да се проследят някои техни отнасяния в разтвор.

Задачите са формулирани излишно подробно и многословно.

Научни резултати на докторантката

Докторантката е имала възможност да получи един първоначален сериозен тласък в своето образование и подготовка за изследователска дейност в Катедра „Полимерно инженерство“ под научното ръководство на проф. дхн Р. Матева и на доц. д-р И. Илиев. В тази катедра тя изследва възможностите за получаване на триблокови съполимери полиоксиетилен-блок-поликапролактон-блок-полиоксиетилен. Използвани са промишлено получавани поликапролактондиоли на фирмата Solvay (CAPA®), полиетиленгликоли и хексаметилендиизоцианат. Триблоковите съполимери са охарактеризирани с ИЧ и ^1H ЯМР спектроскопия, а молекулномасовите характеристики са определени хроматографски. Резултатите са публикувани в **Годишника на ХТМУ (Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy) 2008 г.** който се реферира в Chemical Abstracts и Реферативный Журнал Химии. Публикация е **цитирана 3 пъти**: (Mathew P. et al. 2010, *Chemical Engineering Journal*, 158: 353-361, Abuilaiwi F.A. et al. 2010, *The Arabian Journal for Science and Engineering*, 35: 37-48, Vanadana M. et al. 2010, *Biomaterials*, 31: 9340-9356).

Благодарение на професионалните връзки на проф. Матева с Центъра за обучение и изследвания на макромолекулите в Лиеж, Белгия, докторантката е имала възможност да изработи една част от дисертацията си в този център. Там тя изследва възможностите за контролиран синтез на амфифилни звездовидни съполимери (AB_2) чрез полимеризация с отваряне на пръстена. Синтезата е многоетапна. От алкохолата на монометиловия етер на полиетиленоксида при взаимодействие с епихлорхидрин и последващо алкализиране се получава макроинициаторът - α -метокси- ω, ω' -дихидрокси-полиетиленоксид. Този макроинициатор присъединява капролактон в присъствие на калаен октоат при което се получават двата полиестерни блока. Синтезът изисква прецизен контрол на получените продукти на всеки етап. За тази цел са използвани спектроскопски, хроматографски и масспектрометрични методи (^1H ЯМР, хроматография с изключване по размер и MALDI-TOF). Показано е още, че звездовидният съполимер образува мицели с размери от 13 и 135 nm (по данни от електронната микроскопия и динамично разсейване на светлината). Резултати са публикувани 2009 г. в *European Polymer Journal*

(IF₂₀₀₉ 2.31). Публикацията е **цитирана 2 пъти** (Zhang B.-Y. et al. 2010 *Polymer*, 51 3039 и Cameron D.J.A. et al. 2011 *Chemical Society Reviews*, 40 1761).

Литературният обзор (на 43 стр.) е написан ясно и отразява достатъчно пълно съвременното състояние на проблема. Той заема 43 страници - колкото и частта „Резултати и обсъждане“. Обзорът щеше да спечели, ако докторантката беше формулирала изводи, които да позиционират заплануваните изследвания спрямо известните в литературата. Можеше по-добре да бъде обоснован изборът на поликапролактон сред семейството на останалите разградими алифатни полиестери.

„Експерименталната част“ (12 страници) правилно отразява условията за синтез и методите за охарактеризиране на материалите.

Частта „Резултати и обсъждане“ (43 страници) включва резултатите от двете отпечатани публикации. В тази си част дисертацията съдържа оригинални научни приноси в областта на химията на полимерите и показва нови възможности за получаване на съполимери, съдържащи хидрофилни и хидрофобни блокове. Тя включва още синтеза на диблокови съполимери чрез вдвояване посредством диизоцианати или чрез отваряне на пръстена. Материалът вероятно ще бъде публикуван по-късно. Описан е и биологичен скрининг за клетъчната съвместимост (HerG2 клетъчна линия) на мицели от звездовидния съполимер ПОЕ(ПКЛ)₂. Намирам, че изводът за приложимостта на мицелите от звездовидните блокови съполимери като носители на лекарствени вещества е прибързан.

За оформяне на дисертацията са използвани 385 литературни източника, от които 195 (около 50%) са публикувани в периода 2000-2010 г.

В дисертацията има голям брой чуждици, които препоръчвам да се заменят с съответните термини на български език. На това няма да се спирам тук, посочил съм ги на докторантката.

При разработването на дисертацията Св. Петрова е усвоила и използвала голям брой успешно съчетани съвременни експериментални методи. Проявила се е у нас и в лабораторията в Лиеж като компетентен специалист и способен експериментатор.

По дисертацията има излезли от печат 2 публикации. На научни форуми у нас и в чужбина са изнесени 6 постерни съобщения, 5 от които - от самата докторантка.

Съгласно правилника за кредитната система за оценка докторантката има съответно:

- за публикации на научни резултати 108 кредитни точки (при минимум 80)
- за апробация на изпълнението на научната програма – надхвърля задължителния минимум от 40 кредитни точки с лично изнесените постерни съобщения на научни сесии и конференции у нас и в Германия.

Дисертацията съдържа някои неправилни термини, на които не мога да не се спра:

- (1) **FBS** не означава „физиологичен“ телешки серум а телешки фетален серум (от *faetus*, означава **зародиш**)
- (2) **PBS** (Phosphate buffered saline) на български се означава като фосфатен буфер, а не като фосфатно-буферна сол
- (3) **PLA** – означава поли(млечна киселина), а не поли(лактидна киселина) виж стр 5. На български Lactic acid (или още по IUPAC 2-hydroxypropanoic acid) се нарича млечна киселина (2-хидроксипропанова киселина).
- (4) „Поли(лактид-со-глюколид)“ съдържа в себе си две грешки, (а) за отразяване на съполимера на два мономера се използва сричката „**съ**“ (в *Italics*); (б) неправилно е изписването на глюколид с «ю», **гликолид** (циклен диестер на гликоловата киселина)

Схема 1. , стр. 2 не представя (на химика) никакъв механизъм (нито хидролитичен, нито ензимен) на биодеструкция на полимерен материал и е напълно излишна. Процесът на хидролитична или ензимна хидролиза е по-правилно да бъде определен като **разграждане** на полимерната верига а не като **деструкция** [например при поли(млечната киселина) се получават олигомери и млечна киселина]. При термичната ѝ деструкция се отделят H_2O , CO_2 и други нискомолекулни вещества.

Написаното на **стр. 10** за биосъвместимите полимери, цитирам: **«Биосъвместимите полимери са устойчиви в биологична среда полимерни материали. Те не деструктират по биохимичен (ензимен) път до нискомолекулни продукти, затова се отнасят към класа бионеразградими макромолекули.»** е неточно и объркващо. Биологична съвместимост могат да имат както разградими, така и неразградими полимери. Биологичната съвместимост се свързва с определени тъкани или системи в организма – полимери, съвместими със съединителна или костна тъкан могат

да бъдат напълно несъвместими с кръвта вследствие на коагулацията, която те предизвикват (например хемостатичното действие на хитозана).

На стр. 16 и на много други места се говори за (цитирам) **«подтискане на нежелана завършеност на активния край»** и за **«понижаване на скоростта на завършеност»** а вероятно става въпрос за съответно «потискане на нежеланата реакция на завършване на нарастването вследствие на инактивиране на активния край» и за понижаване на скоростта на тази реакция?

На стр. 20, 21 и на много други места за звездовидните полимери, изградени от полимерни вериги с различен състав, пише, че съдържат **«разклонени вериги»**, както се вижда и от Фиг. 10 такива не са показани. Самите звездовидни полимери спадат към разклонените полимери. В названието (цитирам) **«нелинейни звездовидни съполимери»** думата нелинейни е напълно излишна.

На страница 21 се говори за (цитирам): **«живи форми в края на разклонените вериги»** които инициират полимеризацията или могат да бъдат функционализирани. Всъщност става въпрос за «живия» нарастващ край (или център) на веригата.

На страница 51 изсушеният толуен неправилно е наречен **«анхидриден»**.

Една голяма част от допуснатите грешки и неточности могат да се обяснят с факта, че докторантката е ползвала специална литература на английски. Обаче грешките и неточностите можеше да бъдат избегнати, ако докторантката беше ползвала учебни пособия като „Органична химия“ на проф. Г. Петров и особено „Химия и физика на полимерите“ на проф. И. Панайотов и проф. Ст. Факиров. Трябва да отбележа още, че на някои места докторантката употребява и правилните термини. За мен остава необяснимо защо не си е дала труда да уеднакви текста и да избегне тези забележки.

По мое мнение, съществен пропуск при фигурите 26, 28, 35, 37, представящи ^1H NMR спектри на съполимерите е отсъствието на интегралните интензивности.

На какво се дължи бимодалността на $\text{MPEO}(\text{OH})_2$ в хроматограмата на макроинициатора (стр. 83, фиг 44) и как се обяснява защо независимо от това хроматограмата на звездовидния съполимер $\text{PEO}(\text{PCL})_2$ (2a) е мономодална?

Мономодални ли са разпределенията по молекулни маси на останалите съполимери (табл. 5, съполимери 2b до 2d). Техните хроматограми не са показани.

Напълно ли е изключена възможността за протичане на странична реакция на олигомеризация по епоксидния пръстен в алкална среда, с което да се обясни наличието на по-високомолекулната фракция в хроматограмата на МРЕО(ОН)₂ (1c) фиг 41? На стр. 80 се посочва, че тази фракция се дължи на онечиствания – какви са те и какво е тяхното съдържание?

При отваряне на епоксидния пръстен на МРЕО-епоксид олигомерхомолозите (виж фиг. 42, стр 81) присъединяват един кислороден и два атом водородни атома ($16 + 2 \times 1 = 18$) и масата на всеки олигомерхомолог трябва да нарасне с 18. В текста се твърди, че нарастването е с 16 Da. На какво се дължи тази разлика?

Независимо от направените забележки и критики общото ми впечатление от работата на докторантката е положително. За мен определящо е наличието на статия в реномирано списание с импакт фактор (*European Polymer Journal*) и интересът на други специалисти, изразяваш се в 5 цитата.

Заключение: Дисертацията е добре оформена и описва правилно експерименталните резултати, получени от докторантката.

Моето лично становище е:

- кандидатката притежава задълбочени познания в областта на химията на полимерите и полимерните материали;
- дисертацията ѝ съдържа оригинални научни приноси.

Ето защо намирам, че докторантката заслужава да ѝ бъде присъдена образователната и научна степен „доктор”.

София, 08.06.2011 г.

