

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р **Момчил Димитров Димитров** - доцент в **Институт по органична химия с Център по фитохимия - БАН**

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен '**доктор**', професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Органична химия”

Автор: Ивалина Огнянова Трендафилова, докторант на самостоятелна подготовка при лаборатория „Органични реакции върху мезопорести материали” към ИОХЦФ-БАН

Тема: „Разработване на нови модифицирани мезопорести силикатни нанокompозити за контролирано доставяне на лекарствени вещества”

Научни консултанти: проф. д-р Маргарита Попова от ИОХЦФ-БАН и проф. д-р Деница Момекова от Фармацевтичен факултет на Медицински Университет - София

1. Общо описание на представените материали

На основание т. 2.1.2. и 2.1.3. от Правилника на ИОХЦФ-БАН за ПНСЗАД и решение на Научния съвет на ИОХЦФ-БАН (Протокол № 17 от 25.10.2018 г) със заповед № РД-09-275 от 31.10.2018 г. на Директора на ИОХЦФ-БАН проф. дн Светлана Симова съм утвърден за член на научното жури за провеждане на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Разработване на нови модифицирани мезопорести силикатни нанокompозити за контролирано доставяне на лекарствени вещества” за придобиване на образователната и научна степен „доктор” по професионалното направление 4.2 „Химически науки”, научна специалност „Органична химия”. Автор на дисертационния труд е Ивалина Огнянова Трендафилова - докторант на самостоятелна подготовка към ИОХЦФ-БАН с научни консултанти проф. д-р Маргарита Попова от ИОХЦФ-БАН и проф. д-р Деница Момекова от Фармацевтичен факултет на Медицински Университет - София.

Представеният от докторантката Ивалина Огнянова Трендафилова комплект от материали на хартиен носител и компакт диск е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН и включва следните документи:

1) Молба за допускане до защита; 2) Научна автобиография; 3) Копие от диплома за висше образование ("Магистър" по специалност „Химия - медицинска химия" СУ, 2015 г); 4) Заповед № НО-05-06-27 от 10.11.2017 г на Директора на ИОХЦФ-БАН за зачисляване като докторант на самостоятелна подготовка от 01.11.2017 г. до 30.10.2020 г. с научни консултанти проф. д-р Маргарита Попова от ИОХЦФ-БАН и проф. д-р Деница Момекова от Фармацевтичен факултет на Медицински Университет – София; 5) Заповед № РД-09-272 от 29.10.2018 г. на Директора на ИОХЦФ-БАН за отчисляване от

докторантура с право на защита, считано от 25.10.2018 г.; 6) Списък на кредитите, съгласно приложение № 2 към Правилника за Дейността на Центъра за Обучение и Академичния Състав при БАН за оценка на подготовката на докторантите в БАН – общ брой 826 при необходимост минимум от 250; 7) Протоколи от успешно положени изпити по индивидуалния план за обучение – 7.1. от 29.06.2018 г. за проведен изпит за докторантски минимум по специалността, 7.2. от компютърен курс по Photoshop (отличен 6), 7.3. удостоверение от изпит по английски език (4.75), 7.4. сертификат за завършен специализиран курс на проф. д-р Даниела Ковачева на тема „Неорганична кристалохимия и рентгеноструктурен анализ”, 7.5. сертификат за завършен специализиран курс на проф. д-р Юрий Кълвачев на тема „Инфрочервена спектроскопия”; 8) Списък и доказателствен материал за участия в научни мероприятия, където са представени резултати по темата на дисертационния труд; 9) Списък и копие на научните публикации, включени в дисертационния труд; 10) Списък на забелязаните цитати; 11) Дисертационен труд (130 страници и 281 цитирания); 12) Автореферат на дисертационния труд (37 страници).

2. Кратки биографични данни за докторанта

Ивалина Огнянова Трендафилова е родена на 03.06.1988 г в Русе. Тя е получила образователна степен „Бакалавър" по „Химия" в СУ през 2011 г. и продължава в същата специалност по магистърска програма „Медицинска химия" като получава образователно-квалификационна степен "Магистър" през 2015 г. Постъпва в ИОХЦФ-БАН през август 2014 г. и е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка на 01.11.2017 г. с научни консултанти проф. д-р Маргарита Попова от ИОХЦФ-БАН.и проф. д-р Деница Момекова от Фармацевтичен факултет на Медицински Университет – София. Отчислена е с право на защита считано от 25.10.2018 г. Положила е изпит по специалността през 2018 г с успех отличен 5.50 и има сертификати за докторантските курсове по неорганична кристалохимия и рентгеноструктурен анализ, и по инфрочервена спектроскопия, както и удостоверения за успешно положени изпити по английски език и по компютърна грамотност. Ивалина Трендафилова има 5 публикации в списания с импакт фактор по темата на дисертацията, 9 участия в научно-изследователски проекти – 7 национални (на 2 от тях е ръководител) и 2 международни, както и 16 участия в научни форуми в страната и чужбина.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Тематиката е много актуална предвид сложността на проблемите свързани с ефективното доставяне на лекарствени вещества до прицелния орган или тъкан и необходимостта от тяхното забавено или регулируемо освобождаване с цел повишаване ефективността на лекарство-доставящата система (ЛДС). В тази връзка, докторантката и нейните консултанти правилно са се насочили към получаването на нови ЛДС, при които

като носители да бъдат използвани мезопорести силикатни наночастици и композити на тяхна основа с контролируеми размер, морфология и порова структура, характеризиращи се с висока специфична повърхност и поров обем, и които могат лесно да бъдат функционализирани с подходящи функционални групи. Това би позволило да бъде постигнато ефективно натоварване с различни по вид лекарствени вещества (противовъзпалителни и противотуморни), дори и на такива с ниска водоразтворимост, а чрез използването на полимери за допълнително обвиване на натоварените с лекарствено вещество силикатни носители, може да бъде постигнато доставяне на лекарственото вещество до целевия орган и неговото продължително освобождаване за дълъг период от време, което от своя страна би позволило да се намали честотата на прием. С оглед поставената цел да бъдат получени ЛДС за контролирано доставяне на противовъзпалителни и/или противотуморни лекарствени вещества с различно приложение (орално, дермално или парентерално) са поставени целесъобразни задачи за получаване на мезопорести силикатни наночастици с различна порова структура (MCM-41, SBA-15 и SBA-16) и сферична морфология, както и една още по-предизвикателна задача, а именно, получаването на една композитна система на основата на магнитни желязооксидни и силикатни наночастици за едновременно доставяне на противовъзпалителното лекарствено вещество преднизолон и противотуморното митоксантрон.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор на дисертацията е написан на 48 страници и обхваща голям брой литературни източници (227), като значителна част от тях са от последните години. Структуриран е добре, запознава читателя първо с развитието на изследванията в областта на получаването на мезопорестите силикатни материали, възможностите за тяхното функционализиране с органични групи и метални йони и подробно се спира на основните физикохимични методи и техники използвани за охарактеризиране на тези материали. Следва един добре организиран раздел, в който са представени съвременните тенденции в подбора и използваните носители на лекарство-доставящи системи (ЛДС), като носителите са разделени по отношение на своя произход (органични и неорганични) и са представени техните основни предимства и недостатъци. В отделен раздел са представени новостите в използването на мезопорести силикати в лекарство-доставящи системи – от методиките за въвеждане на лекарственото вещество, през запознаване с физичните и химични процеси, които протичат при освобождаване на лекарствено вещество от порестата матрица на силикатния носител, до използваните различни техники за постигане на целево доставяне на лекарственото вещество. На основата на направената литературна справка докторантката е дефинирала пет извода, върху които тя стъпва при определянето на целта и задачите за нейното осъществяване.

5. Методика на изследването

При проведените от докторантката изследвания тя е използвала и овладяла различни техники за синтез на мезопорести силикатни наночастици и композити на тяхна основа, методи за след-синтезно модифициране с различни функционални групи, метали и полимери, както и методи за нанасяне на лекарствени вещества за получаване на ЛДС. Същевременно, на всеки етап от получаването на ЛДС, наноматериалите са охарактеризирани с комплекс от съвременни физикохимични техники (прахова рентгенова дифракция, физична адсорбция на азот, дифузионно-отражателна UV-Vis спектроскопия, ИЧ спектроскопия с пълно вътрешно отражение, твърдофазна ЯМР спектроскопия, термогравиметричен анализ, Трансмисионна електронна микроскопия, Мьосбауерова спектроскопия, Атомно-силова микроскопия и други), като в крайна сметка докторантката е придобила умения относно тяхното използване и знания по коректното им интерпретиране. Не на последно място е нужно да се отбележи опитът, който докторантката е придобила при изследване профилите на *in vitro* освобождаването на натоварените лекарствени вещества (месалазин, сулфасалазин, кверцетин, митоксантрон и преднизолон), както и знанията свързани с оценката на цитотоксичния потенциал на получените ЛДС.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Добре направения литературен обзор дава възможност на докторантката ясно да формулира целта на дисертационния труд и поставянето на конкретни задачи за нейното реализиране. Тяхното успешно решаване е постигнато с много и трудоемка експериментална работа от страна на докторантката, при която има логична последователност – най-напред синтезиране на мезопорестите силикатни наночастици и желязооксини/силикатни нанокомпозити, след това тяхното модифициране с различни функционални групи, метали и полимери, натоварването им с предварително подбрани в зависимост от приложението лекарствени вещества за получаване на ефективни ЛДС и накрая проследяване *in vitro* на освобождаването на тези лекарствени вещества в различни буфери, имитиращи средата в целевия орган или тъкан на човешкото тяло, като всяка стъпка от тази дейност е съпроводена от значителен брой физикохимични изследвания за следене и охарактеризиране на получените наноматериали. Получените резултати са обяснени логично и убедително. Постигната е поставената цел като са установени основните фактори, които са от значение за успешното решаване на поставените задачи и оказват влияние при всяка от изследваните лекарство-доставящи системи. Всичко това е указание за извършена работа на високо ниво и показва изграждането на докторантката като специалист с компетентност в много направления.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Докторантката е открила 3 резултата с приносен характер, които предават успешното реализиране на поставените задачи във връзка с формулираната цел на дисертационния труд за контролирано доставяне на противовъзпалителни и противотуморни лекарствени вещества за орално, дермално и парентерално приложение на основата на нови ЛДС. Първият принос е постигането на рН-зависимо контролирано освобождаване в целевия орган, чрез изграждането на полиелектролитен слой от два полимера около силикатните наночастици. При втория, освен постигането на ефективна ЛДС, е доказано за първи път и формирането на стабилен комплекс Zn-кверцетин в мезопорести силикати. А при третия е успешно разработена една много комплексна ЛДС система, включваща две лекарствени вещества, с едновременно противовъзпалително и противотуморно действие. Според мен и трите ЛДС имат не само фундаментално значение, но и са с голям приложен потенциал.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Посочени са пет научни публикации по темата на дисертацията като за 2 от тях вече има забелязани общо 7 цитирания. Четири от публикациите са в престижни научни списания на издателство Elsevier. Едната от тях е публикувана през 2016 г. в *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (IF 3.756) и вече има 3 цитирания досега. Другата цитирана публикация е излязла също през 2016 г. в *Microporous and Mesoporous Materials* (IF 3.615) и е с 4 цитирания досега. Останалите две публикации са излезли от печат през 2018 г. в *Microporous and Mesoporous Materials* (IF 3.649) и в *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (IF 2.297), а последната е статия в сборник от научен форум у нас *Nanoscience & Nanotechnology* (BAS-NCCNT) и е публикувана през 2015 г. Дисертацията включва и общо 16 изнесени доклади и участия в научни конференции в страната и чужбина, както и 3 награди, получени за най-добър постерен доклад (2 броя) и най-добър устен доклад (1 брой).

9. Лично участие на докторанта

Не ми е много трудно да преценя личното участие на докторантката в тези публикации, тъй като съм имал възможност отблизо да следя нейната работа. Тя е участвала активно във всички етапи от подготовката на публикациите – от експерименталната работа, която е изцяло нейно дело, през подготовката и анализа на пробите с различни техники, до анализирането и дискутирането на получените резултати. Разбира се, за сам човек е много трудно да извърши цялата работа, още повече като става въпрос за обучаващ се млад учен, но според мен докторантката се е запознала с всички етапи на изработване на тези публикации. Разбира се, за това тя да успее да придобие този безценен опит, главната заслуга е на нейните научни консултанти, които със своята постоянна подкрепа и международни контакти с изявени учени са помогнали в най-голяма степен за публикуването на получените резултати в списания с висок импакт фактор.

10. Автореферат

Авторефератът в сбита форма, стегнато и адекватно отразява есенцията на дисертационния труд. В този си вид той би бил полезен за по-широк кръг от специалисти, тъй като става въпрос за интердисциплинарно изследване. Основните резултати на дисертацията и нейните приноси са отразени правилно. В него са представени допълнително списък с научните публикации по темата на дисертацията, списък със забелязаните цитирания и списък с участията на докторантката в научни форуми у нас и в чужбина, както и списък с получените от нея награди.

11. Критични забележки и препоръки

Като критична забележка бих посочил липсата на сравняване на освобождаването на изследваните ЛВ от съществуващи/алтернативни ЛДС, което не позволява да бъде оценен напълно потенциалът на получените от докторантката ЛДС. Ето защо бих препоръчал в бъдещата работа на докторантката по тази тематика, да бъде изследвано както поведението на вече съществуващи ЛДС, така и да бъде продължена работата по ЛДС съдържащи мезопорести силикатни наночастици, но да се изследват и неподредени такива или търговски с точно дефинирани характеристики (повърхност, обем на порите и размер на частиците). По този начин докторантката би обогатила и направила успешно получените от нея резултати. Би било добре да бъде направен и тест за цитотоксичност върху здрави клетки на ЛДС съдържащи сулфасалазин по подобие на направения с ЛДС съдържащи месалазин. Имам и следните въпроси: 1) Какво е Вашето обяснение за непълното освобождаване на ЛВ (сулфасалазин и кверцетин) при ЛДС на основата на SBA-16 и може ли това да има негативен ефект върху организма? 2) Какво е Вашето обяснение за наблюдаваната по-висока цитотоксична активност към туморни клетки на ЛДС съдържаща кверцетин в сравнение с чистото ненанесено лекарствено вещество? 3) Считате ли, че при получените от Вас ЛДС съдържащи ядро от магнитни наночастици стойността на магнитно насищане (повече от порядък по-ниска в резултат на ниското количество на желязо в ЛДС (4,3 об. %)) е достатъчна, за да бъде ефективно повлияна ЛДС при прилагане на външно магнитно поле?

12. Лични впечатления

Както вече споменах, имам близки и то отлични впечатления от работата на Ивалина Трендафилова още от постъпването ѝ на работа в ИОХЦФ-БАН, в лабораторията в която и аз работя. Още от самото начало тя с голямо желание се включи в работата. За мен беше удоволствие да наблюдавам как тя с лекота се справя с изучаването на нови за нея програми и апаратури, как умее да мисли бързо, да анализира и самостоятелно да се справя с поставени задачи. Успоредно с това, тя успя да се сработи и с останалите колеги и да се включва активно в социалния живот на групата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа значителни научни и потенциални научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват и дори значително надвишават националните изисквания за придобиване на тази степен. Начинът на организиране и представяне на дисертационния труд показва, че докторантката притежава задълбочени теоретични знания и много добри експериментални умения по специалността, които са предпоставка за нейното формиране като учен, който е способен самостоятелно да организира и провежда научни изследвания. Ето защо, убедено давам своята положителна оценка за представения ми за рецензиране дисертационен труд и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор” на Ивалина Огнянова Трендафилова в професионалното направление 4.2 „Химически науки”, научна специалност "Органична химия.

03.12.2018 г.

Рецензент: доц. д-р Момчил Димитров