

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Силвия Живова Тодорова, Институт по катализ-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

Тема: „РАЗРАБОТВАНЕ НА НОВИ МОДИФИЦИРАНИ МЕЗОПОРЕСТИ СИЛИКАТНИ НАНОКОМПОЗИТИ ЗА КОНТРОЛИРАНО ДОСТАВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА“

Научени ръководител:

проф. д-р Маргарита Попова, Институт по органична химия с център по фитохимия - БАН

проф. д-р Деница Момекова, Фармацевтичен факултет на Медицински университет София

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № РД 09-275. от 31. 10. 2018 г. на Директора на ИОХЦФ-БАН, съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „РАЗРАБОТВАНЕ НА НОВИ МОДИФИЦИРАНИ МЕЗОПОРЕСТИ СИЛИКАТНИ НАНОКОМПОЗИТИ ЗА КОНТРОЛИРАНО ДОСТАВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА“ за придобиване на образователната и научна степен ‘доктор’ в професионално направление 4.2. *Химически науки*, научна специалност: „Органична химия“. Автор на дисертационния труд е **Ивалина Огнянова Трендафилова** – докторант на самостоятелна подготовка към ИОХ ЦФ-БАН.

Представеният от докторанта комплект материали е в съответствие с ЗРАСРБ и критериите за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХ ЦФ-БАН.

2.Кратки биографични данни за докторанта

Ивалина Трендафилова завършва висшето си образование през 2011 г. в СУ „Св. Климент Охридски“, специалност "Медицинска химия", с образователната степен Магистър. След завършването на СУ, Ивелина Трифотова е трупала професионален опит в Лаборатория за качествен контрол и развойна дейност към Мегахим АД, Русе, Coats, София, а от 2014 г до сега е Асистент в ИОХ ЦФ-БАН, лаборатория "Органични реакции върху мезопорести материали". С решение на научния съвет от 09.11.2017, е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка с тема на дисертационния труд „Разработване на нови модифицирани мезопорести силикатни нанокмозити за контролирано доставяне на лекарствени вещества“ към лабораторията, в която е асистент

Личните умения на докторанта включват работа със съвременни компютърни програми и добро писмено и говоримо владеене на английски език.

3. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд на **Ивалина Трендафилова** е насочен към един от най-актуалните, сериозни и бързо развиващи се теми на съвременното, а именно разработването на нови лекарствени носители, позволяващи разрешаването на проблеми свързани с краткият полуживот на лекарствените вещества, нежеланите им странични ефекти и ниската разтворимост. Докторантката се е насочил към търсенето на иновативни лекарствени носители на основата на мезопорести силикати. Модифицирането на мезопорестите силикати с подходящи функционални групи ги прави изключително атрактивни за приложение във фармацията и за решаване на редица проблеми свързани с ниската ефективност на натоварване и бързото начално освобождаване на лекарствено вещество. Използването на мезопорести силикати като лекарство носители може да осигури доставяне на лекарственото вещество до съответният орган, като по този начин се намалява токсичният ефект в здравите тъкани и може да се поддържа терапевтична концентрация в целевите тъкани за продължителен период. Наноразмерната дименсия на мезопорестите силикатни е причината те да могат да преодоляват биологичните бариери и по този начин могат да навлизат в клетките, което позволява ефективно доставяне на лекарственото вещество до клетъчните органели.

4. Познаване на проблема

Уводът дава кратка, но съдържателна картина на проблемите свързани с различните лекарствени вещества и евентуалните им начини за разрешаване. Показана е актуалността на проведените изследвания и ясно са обосновани насоките на изследването. В литературният обзор е направен подробен анализ на състоянието на изследванията по отношение получаване, функционализиране, характеризирание на мезопорестите силикати и техните предимства като ЛДС. Очертани са предимствата и недостатъците на различните до сега съществуващи лекарство доставящи системи. Оформянето на литературният обзор показва уменията на докторанта да борави с научна литература и да прави критична преценка на съществуващите данни.

5. Методика на изследването

Въз основа на направения задълбочен анализ на литературата е формулирана целта на дисертацията: разработването на процедури за получаване на системи за контролирано доставяне на противовъзпалителни и противотуморни лекарствени вещества с орално, дермално или парентерално приложение на основата на нови модифицирани мезопорести силикатни наночастици с различна структура и модифицирани мезопорести магнитни желязооксидни/силикатни нанокмозити. За реализиране на основната цел са дефинирани няколко конкретни задачи:

1. Получаване на модифицирани мезопорести силикатни наночастици (MCM-41, SBA-15 и SBA-16) с цел използването им като носители на противовъзпалителни лекарствени вещества;
2. Разработване на дермални системи за биофлавоноида кверцетин на основата на Zn-модифицирани мезопорести силикатни (MCM-41 и SBA-16) наночастици;
3. Разработване на двукомпонентна лекарствена система на основата на магнитни желязооксидни/силикатни нанокмозитни като носители за едновременно доставяне на противотуморни и противовъзпалителни лекарствени вещества.

Като ЛДС за противовъзпалителни вещества са получени и модифицирани с аминок групи или цинк следните мезопорести силикати-MCM-41, SBA-15 и SBA-16. Аминомодифицираните, материали са натоварени с противовъзпалителни лекарствени вещества - месалазин или сулфасалазин, а цинк модифицираните - с кверцетин. С цел разработване на двукомпонентна лекарствена система, съдържаща противотуморно и противовъзпалително лекарство е разработена сложна схема, включваща няколко последователни стъпки: получаване на магнетит, и обвиването му със силикат, функционализиране със SO₃H, натоварване с митоксантрон, обвиване с хитозан, следващо натоварване с преднизолон и последната стъпка включва обвиване на частиците, натоварени с две ЛВ, със слой от алгинат. Получените нови материали са охарактеризирани със съвременни и модерни физикохимични методи (рентгенофазов анализ, ТЕМ, твърдофазна ядрено-магнитно резонансна спектроскопия, термогравиметрия, ултравиолетова и видима спектроскопия, инфрачервена спектроскопия, Мьосбауерова спектроскопия, атомноабсорбционен анализ, определяне на специфичната повърхност), като по този начин е получена задълбочена информация за структурните и текстурни свойства на материали, взаимодействието на лекарственото вещество с мезопорестата матрица, локализацията на ЛВ. Направена е *in vitro* оценка на фармакологичните ефекти на получените наноразмерни лекарствени системи (освобождение на ЛВ и оценка на цитотоксичност). В експерименталната част подробно са описани, както използваните методи и условията на синтез, така и физико-химичните методи на охарактеризиране. Подбраните методи на синтез, охарактеризиране и оценката на фармакологичния ефект, позволяват постигането на поставените цели и получаването на оригинални научни резултати.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Резултатите са оформени в три логично свързани глави, следвайки поставените задачи. Тълкуването на експерименталните данни е съпоставяно с данни за подобни системи в литературата, като винаги е правена критична оценка. Достоверността на получените резултати се гарантира и от сравнение на резултатите по изясняване на един и същ проблем, получени чрез различни методи на изследване. Дисертационният труд има приноси от теоретичен и научно-практичен характер. Дисертационният труд е написан на добър език, а техническите грешки са достатъчно малко. Дисертацията се чете с лекота. Представените фигури и таблици са оформени стриктно и прецизно и позволяват много бързо разчитане на информацията.

Като основни приноси могат да се посочат следните:

1. Разработени са лекарствени системи с противовъзпалителното лекарствено вещество месалазин и неговото предлекаство сулфасалазин на основата на аминокмодифицирани мезопорести силикатни наноносители със сферична форма. Сферични нано-размерни МСМ-41, SBA-15 и SBA-16 са получени чрез модифициране на условията за синтез, а модифицирането с амио групи е проведено след синтеза на материалите. Изграждането на полиелектролитен слой от два полимера около силикатните наночастици позволява рН-зависимо контролирано освобождаване в целевия орган.

2. При разработването на дермални доставящи системи за кверцетин на основата на Zn- модифицирани мезопорести силикатни наночастици (МСМ-41 с 2D хексагонална структура и SBA-16 с 3D кубичната структура), за първи път е доказано формирането на стабилен комплекс Zn – кверцетин в мезопорести материали, което позволява контролирано освобождаване на натовареното вещество при рН=5.5. Постигната е висока степен на натоварване (над 40 тегл.%) на кверцетин в Zn-модифицирани мезопорести силикати и контролирано освобождаване на лекарственото вещество. Наблюдаван е подобрен цитотоксичен ефект в сравнение с чистото вещество, което е доказателство за потенциала на получените носители в дермални доставящи системи на кверцетин за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом.

3. Разработена е двукомпонентна система с противотуморното лекарствено вещество митоксантрон и противовъзпалителното вещество преднизолон на основата на модифицирани със сулфонови групи сферични мезопорести магнитни желязооксидни/силикатни наночастици със структура ядро/обвивка. Постигнато е оптимизиране на профила на освобождаване на двете лекарствени вещества при запазване на тяхната фармакологичната активност посредством изграждане на полимерен поли електролитен слой от хитозан и алгинат около двукомпонентната лекарствена система

7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Материали, включващи изследвания представени в дисертацията, са публикувани в 5 статии, в списания с висок импакт фактор, водещи в областта на мезопорестите материали и фармацията. Забелязаните цитати на публикации включени в дисертационния труд са 7. По темата на дисертацията са представени 16 устни и постерни доклада на национални и международни научни мероприятия. В две от представените статии докторанта е първи автор, а в останалите три -втори, което явно показва, че нейният принос в разработването на научните изследвания е основен. Докторантката е носител и на две награди за най-добър постер и една за най-добър устен доклад. Ивалина Трендафилова е ръководител на два младежки проект за подпомагане на младите учени от БАН, участник е в 5 проекта финансирани от ФНИ и два в рамките на ЕБР.

8. Автореферат

Представеният автореферат отразява обективно структурата и съдържанието на дисертационния труд.

Нямам забележки към дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и критериите за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности за професионално направление „Химически науки” в ИОХ ЦФ-БАН. Това ми дава основание да оценя **ПОЛОЖИТЕЛНО** и високо дисертационния труд.

Позволявам си да предложа на почитаемото Научно жури също да гласува положително и да присъди на **Ивалина Огнянова Трендафилова** образователната и научна степен **“доктор”** по научната специалност „Органична химия“.

03. 12. 2018. г.

Изготвил становището: доц. д-р С. Тодорова

.....