

Научни приноси на трудовете
на доц. д-р Маргарита Димитрова Попова
и насоки за бъдеща научна работа

Представените в конкурса научни резултати са отразени в 36 публикации и са в следните основни направления:

- Каталитично окисление на летливи органични съединения
- Окислително дехидриране на циклохексанол
- Превръщане на биомаса в ценни химикали и горива
- Разработване на нови лекарство-доставящи системи

Каталитично окисление на летливи органични съединения (ЛОС)

В световен мащаб контролът и елиминирането на ЛОС заема централно място в опазването на околната среда. В издадена директива на ЕК се предвижда ограничаване на концентрациите на ЛОС (50-100 mgC/Nm³). Каталитичното окисление на ЛОС е един от перспективните пътища за тяхното отстраняване, тъй като протича при много по-ниски температури (670-770 K) от тези на съответната им термична деструкция (над 870 K). Каталитичното окисление има предимство особено при ниски концентрации на ЛОС от 0.1 до 10 g/Nm³. Ароматните въглеводороди са едни от основните представители на ЛОС, които се отделят от редица производства като нефтохимия, производство на бои и стомана, като най-разпространени от тях са бензен и толуен. Средно годишната норма за опазване на човешкото здраве за бензен е до 5 mg/m³ за 1 календарна година. В нашите изследвания за моделно съединение на ЛОС беше избран толуен. Катализаторите, съдържащи оксиди на преходните метали (Co, Cu, Fe, Cr и др.) са обещаваща алтернатива на скъпо струващите катализатори на основата на благородни метали за елиминиране на токсичните емисии. Нанасянето им върху мезопорести носители дава възможност за получаване на финодисперсни оксидни специи, показващи висока каталитична активност. Въпреки интензивните изследвания в последните години, все още остава отворен въпросът за създаване на нискотемпературен катализатор за изгаряне на ароматни въглеводороди, с който да се редуцира консумацията на гориво в процеса.

1. Получени бяха модифицирани с кобалт и желязо мезопорести MCM-41, TiMCM-41 и SBA-15 материали. В резултат на използвания метод на импрегниране бяха формирани финодисперсни феритни и кобалт оксидни частици върху MCM-41 и SBA-15 силикати. Установено беше, че те са високо активни катализатори при пълно окисление на толуен. Варирането на температурата за разлагане на прекурсора има изключително голямо влияние върху природата и дисперсността на формираната металоксидна фаза и върху нейната каталитична активност. Този ефект е различен за двата носителя. В тяснопорестата структура на MCM-41 взаимодействието на силанолните групи с металния прекурсор е по-голямо. По-големите канали на SBA-15 правят възможно формирането на кристална феритна фаза, която запушва частично порите на мезопорестия силикат. Най-

висока каталитична активност е наблюдавана за CoFe/MCM-41 (8 тегл.% Co и 15 тегл.% Fe), където се формират редокс центрове от типа: $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^{3+}$ и $\text{Co}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$. Установено беше, че и TiMCM-41 е подходящ носител за получаване на кобалт и желязо-съдържащи материали, показващи висока активност при пълно окисление на толуен. Получаването на Co_3O_4 с оптимална дисперсност се благоприятства от предварителна обработка във въздух и водород при 773 K, като този ефект е по-силно изразен за Co/TiMCM-41(Si/Ti=10), за който се наблюдава и най-висока и стабилна каталитична активност (**публ. 37 и 45**).

2. Чрез термична обработка беше получен наноразмерен кобалтов ферит и беше установено, че съставът на получения материал зависи от температурата на синтез, като при по-високите температури се формира предимно тетрагонална фаза, а не кубична фаза. Каталитичното поведение на получените катализатори зависи не само от техния първоначален фазов състав, но и от трансформациите под влияние на реакционната среда по време на каталитичната реакция. При окислителната среда на реакция на окисление на толуен, каталитичната активност намалява с увеличаване на относителния дял на тетрагоналния ферит (**публ. 38 и 40**).

3. Получени бяха дву-компонентни Cu- и Ce-съдържащи SBA-15 силикати с различно съотношение Cu/Ce. Получените материали показаха висока активност за пълно окисление на толуен, като беше установено силно влияние на структурата на използвания мезопорест носител и състава на катализаторите върху формирането на каталитично активна фаза (**публ. 48**).

4. Установено беше, че SBA-15 и SBA-16 са подходящи носители за получаване на мед и желязо-съдържащи катализатори, показващи висока активност за пълно окисление на толуен. Порестата им структура има влияние върху природата и дисперсността на формираните металоксидни специи, а също така и върху тяхната каталитична активност. При импрегниране на SBA-15 и последващо калциниране, в каналите на носителя се образува медоксидна и феритна фаза, която показва по-висока активност в окисление на толуен и устойчивост на агломериране по време на каталитичния експеримент. При използването на SBA-16 като носител навлизането на импрегниращата сол в каналната система на носителя е затруднено и медните и желязни оксиди се разполагат върху външната повърхност като отделни оксидни фази, като по този начин стабилизиращият ефект на вторият метал (желязо) е ограничен. Изследванията показаха, че бикомпонентните системи показват по-висока каталитична активност и за двата носителя, и при двете използвани концентрации на желязо. Този резултат се дължи на формирането на биметална оксидна фаза, което е по-силно изразено при SBA-15 (**публ. 51**).

5. Мезопорестите силикатни материали от тип MCM-41 и SBA-15 бяха модифицирани с Ag наночастици по време на синтеза или чрез лазерен обстрел в течна фаза (ultra-short pulsed laser ablation in liquid). Установено беше, че посредством този тип лазерна обработка за първи път са получени и стабилизирани Ag^0 агломерати с размер 5-50 nm разположени в нанопорите и върху външната повърхност на мезопорестите силикати. Каталитичните свойства на така получените материали са изследвани в реакцията на окисление на толуен и беше установено, че поради благоприятната дисперсност и хомогенното разпределение на металоксидна фаза, получена чрез лазерния метод, катализаторите показаха повишена стабилност и пропорционално на количеството въведено сребро по-висока каталитична активност, в сравнение с получените посредством конвенционалния химичен начин на синтез AgMCM-41 и AgSBA-15 катализатори (**публ. 55**).

6. За първи път Cu-съдържащи KIL-2 и FeKIL-2 мезопорести материали, получени чрез импрегниране, са изследвани в реакция на пълно окисление на толуен, като образците показаха висока каталитична активност. Използваният като носител KIL-2 силикат се характеризира с текстурална мезопористост с размер на порите около 14-15 nm. Установено беше, че видът на формираните медоксидни специи и тяхната стабилност зависят от присъствието на железни специи в мезопорестата решетка на KIL-2 и процедурата за предварителна обработка, като по-ниското съдържание на желязо благоприятства формирането на медоксидни наночастици и намалява тяхното агломериране. Резултатите показаха, че CuO с размер на частиците 20 nm са по-активни за пълно окисление на толуен в сравнение с по-фино дисперсните медоксидни специи. За първи път беше установена връзка между присъствието на Fe³⁺ в мезопорестия KIL-2 силикат и авторедукцията на нанесените Cu²⁺ специи, ефект добре известен при зеолитите. Най-висока каталитична активност беше наблюдавана за Cu/005FeKIL-2, където се формират основно стабилни медоксидни специи и тетраедрични Fe³⁺ инкорпорирани и стабилизиращи в силикатната матрица, благоприятстващи преходите Fe³⁺/Cu⁺ → Fe²⁺/Cu²⁺, които са от съществено значение за окислителната реакция (публ. 49, 52 и 56).

7. Разработени бяха Co-функционализирани силикати с междучастичкова мезопористост (Co/KIL-2) и такива с подредена структура като Co/SBA-15 получени чрез импрегниране с омокряне, използвайки различни соли като прекурсори на кобалт. Изучен беше ефектът на следсинтезната техника за модифициране върху мезопорест силикат с текстурална мезопористост и подредена мезопореста структура върху тяхното каталитично поведение при пълно окисление на толуен, използван като моделно съединение на ЛОС. В зависимост от използваната кобалтова сол и типа на мезопорестия носител бяха регистрирани различни кобалтови специи (Co₃O₄, Co²⁺ и Co силикат). Най-висока каталитична активност беше наблюдавана за Co/KIL-2 и Co/SBA-15 модифицирани с кобалтов нитрат като прекурсорна сол, поради формирането на лесноредуцируеми и финодисперсни Co₃O₄ наночастици. Ниската цена за получаване на Co/KIL-2 и неговата висока каталитична активност и стабилност го правят особено подходящ високоефективен катализатор за елиминиране на толуен в газова фаза (публ. 54).

На представената по-долу таблица са сравнени каталитичните резултати получени с разработените от нас катализатори. Най-висока каталитична активност за пълно окисление на толуен е получена за CuFe/SBA-15 катализатор, съдържащ 9 тегл. % Cu и 4.5 тегл. % Fe. Този катализатор се характеризира и с добра каталитична стабилност (публ. 51). Когато се търси практическо решение обаче, трябва да се има предвид и количеството на използваните модификатори, които определят цената на разработения катализатор и следователно икономическия ефект от неговото използване.

Катализатор	Състав на активната фаза	Температура за 50% превръщане на толуен до CO ₂ и H ₂ O	Публикация
CoFe/MCM-41	8 тегл.% Co, 15 тегл.% Fe	370 °C	45
Co/TiMCM-41	10 тегл.% Co	340 °C	37
FeKIL-2	1 тегл.% Fe	380 °C	49, 56
CuFe/SBA-15	9 тегл.% Cu, 4.5 тегл.% Fe	300 °C	51
Cu/FeKIL-2	6 тегл.% Cu, 1 тегл.% Fe	330 °C	52
Co/KIL-2	4 тегл.% Co	330 °C	54
Ag/MCM-41	6 тегл.% Ag	360 °C	55

Окислително дехидриране на циклохексанол

Дехидрирането в газова фаза на циклохексанол до циклохексанон е важен индустриален процес, тъй като последният е междинен продукт при производството на капролактam. В практиката циклохексанонът се произвежда чрез дехидриране на циклохексанол върху CuO-ZnO или CuO-MgO катализатори. Окислителното дехидриране има редица предимства в сравнение с конвенционалното хидриране и включва комплекс от последователни и паралелни реакции поставящи редица изисквания при избора на активен, стабилен и селективен катализатор. Подходящият баланс от киселинно-базични и редокс свойства на катализатора може да доведе до разработката на високоефективен катализатор за получаване на циклохексанон от циклохексанол.

1. Разработени бяха CuO/SiO₂ и CuO/Al₂O₃ катализатори чрез два метода на следсинтезна модификация. Установено беше, че приложеният метод и използваният носител (SiO₂ и Al₂O₃) оказват силно влияние върху състоянието на получените медоксидни частици. Формирането на голямо количество финодисперсни и лесно редуцируеми медни йони и медни кълстери [Cu-O-Cu]_n, които водят до по-висока каталитична активност при дехидрогениране на циклохексанол, е благоприятствано от „хемосорбционно-хидролизния” метод на получаване. Този ефект е по-значим, когато като носител беше използван SiO₂. По-високата селективност до циклохексанон на CuO/SiO₂, получен чрез импрегниране, се дължи на формирането на финодисперсни Cu⁺ съдържащи частици и тяхната стабилизация върху носителя (публ. 43 и 44).

2. Получени бяха модифицирани с желязо и/или титан мезопорести MCM-41 материали чрез зол-гел метод, които се характеризират с висока повърхност и добре подредена порова структура. Всички материали показаха висока активност за превръщане на циклохексанол. Доказано беше инкорпорирането на Fe³⁺ и Ti⁴⁺ йони в силикатната матрица при всички модифицирани материали, което води до формиране на Брьонстедови и Люисови кисели центрове. Получаването на циклохексен се свързва с присъствието на Брьонстедови кисели центрове, които са отговорни за дехидриращата активност на катализаторите. След редуциране във водород при 723 K се формират и стабилизират Fe²⁺ специи и се увеличава селективността до циклохексанон при бикомпонентните FeTi/MCM-41 материали. Най-висока активност и селективност до циклохексанон е наблюдавана за FeTi/MCM-41 с най-високо съдържание на метали (Si/Ti= 10 and Si+Ti/Fe=15), където се наблюдава формирането на стабилни Ti⁴⁺/Fe²⁺ редокс двойки. Показано беше, че директният синтез чрез зол-гел на желязо и/или титан съдържащи MCM-41 води до получаване на мезопорести материали с регулируеми киселинно-базични и редокс свойства, което предопределя и тяхното каталитично поведение при дехидриране на циклохексанол (публ. 41 и 42).

Превръщане на биомаса в ценни химикали и горива

Производството на биогорива на основата на отпадъчна биомаса даде нов тласък на изследванията поради ниската цена на изходната суровина, а също така и поради спомагането за решаване на икономически, социални и екологични проблеми, свързани с депонирането на отпадния продукт. Като страничен продукт в

конвенционалното производство на биодизел се получава глицерол. Чрез подходящи каталитични реакции глицеролът може да бъде превърнат в различни ценни химикали чрез реакции на етерификация, естерификация, хидрогенолиз, окисление, трансестерификация и дехидратация. Естерификацията на глицерол с оцетна киселина е начин да се получат ценни продукти – моно-, ди- и триацетилглицероли, използвани за производството на биополимери, добавки за горива, в козметичната и фармацевтичната индустрии и др.

Оползотворяването на лигно-целулозната биомаса чрез химични процеси е свързано с получаването на молекули-платформи, сред които левулиновата киселина заема централно място. Левулиновата киселина обикновено се получава чрез киселинно катализирана хидролиза на целулоза и може да бъде каталитично превърната в левулинови естери, γ -валеролактон, 1,4-пентандиол, както и дифенолна киселина като междинно съединение за синтез на епоксидни смоли и поликарбонати. Левулиновите естери са ценни съединения, които биха могли да се използват като добавки към дизеловото гориво, като разтворители и пластификатори. Етил левулиновите естери могат да бъдат директно използвани, до 5%, като добавки в биогоривата в обикновените дизелови двигатели без модифициране, като по този начин предоставят възможност за намаляване на консумацията на горива, добивани от нефт. Основен недостатък на традиционно използваните хомогенни катализатори е, че водят до сериозни проблеми, както технически, така и свързани с опазване на околната среда, които могат да се преодолеят чрез използването на хетерогенни кисели катализатори.

1. Получени бяха наноразмерни катализатори, съдържащи 4, 8 и 12 тегл.% ZrO_2 , посредством импрегниране на мезопорест силикат тип KIL-2 и допълнително модифицирани със сулфатни групи с цел вариране на типа и силата на създадените кисели центрове. Каталитичните отнасяния на така получените $ZrKIL-2$ и $SO_4^{2-}/ZrKIL-2$ материали бяха изследвани в реакцията естерификация на глицерол с оцетна киселина и съпоставени с каталитичната активност на търговски циркониев оксид. Катализаторите с по-високо съдържание на ZrO_2 , нанесен върху наноразмерния KIL-2 силикат, показаха повишена каталитична активност и селективност по отношение добива на ценните ди- и три-ацетил глицероли. Сулфатираните $ZrKIL-2$ аналози показаха по-висока активност и селективност в сравнение със сулфатирания търговски ZrO_2 , използван в тази реакция, поради присъствието на по-силно кисели Брьонстедови центрове. Установено беше, че дори малко количество високодиспергирани циркониевооксидни центрове осигуряват достатъчна концентрация на каталитични центрове с висока киселинност. Осигурената от наноразмерния KIL-2 носител висока дисперсност на каталитично-активната фаза улеснява адсорбцията на реактантите и десорбцията на реакционните продукти (**публ. 58**).

2. Сулфатираните и модифицирани с различно количество ZrO_2 (4, 8, 15 и 25 тегл. %) KIL-2 бяха изследвани и в естерификация на левулинова киселина с етанол или н-бутанол. Установено беше, че сулфатираните катализатори показват различна активност в зависимост от използвания алкохол за естерификация. С нарастване на съдържанието на ZrO_2 до 15 тегл.% активността за получаване на левулинови естери се увеличава. Понататъшното повишаване на концентрацията на циркониевия оксид води до понижаване на каталитичната активност поради значителното намаляване дисперсността на оксидните частици и частичното разрушаване на структурата на носителя. Изследването на киселинността на модифицираните със сулфатиран циркониев оксид мезопорести KIL-2

силикати показва, че в зависимост от количеството нанесена циркониева фаза, върху носителя се формират Брьонстедови и Люисови кисели центрове с различна сила и разпределение (публ. 69).

3. Посредством хидротермален подход с или без присъствие на темплейт бяха получени циркониевооксидни наноматериали, които бяха модифицирани със сулфатни групи. Каталитичните отнасяния на наноразмерните мезопорести циркониевооксидни катализатори и техните сулфатирани аналози бяха изследвани в реакцията на естерификация на левулинова киселина с етанол. Сулфатираните ненанесени наноразмерни циркониевооксидни материали, по подбие на нанесени върху наноразмерния силикатен носител KIL-2 (публ. 69), показват значително по-висока активност в сравнение с несулфатираните поради по-високата си Брьонстедова киселинност. Установено беше, че методът на получаване на ZrO_2 катализатори влияе значително върху тяхната киселинност и каталитични отнасяния при естерификация на левулинова киселина. Катализаторите получени в присъствие на темплейт и характеризиращи се с по-висока специфична повърхност показаха по-висока активност в реакцията на естерификация на левулинова киселина (публ. 70).

Разработване на нови лекарство-доставящи системи

Първите данни относно приложението на мезопорести силикати като носители за контролирано доставяне на лекарствени вещества датират от 2001 г. През последните 10 години интересът към тях като лекарствени носители нараства постоянно, като за периода 2001 – 2016 г. са публикувани около 2600 научни статии по тази тема, съгласно базата данни Scopus. Причина за това са техните специфични структурни и физико-химични свойства. Мезопорестите силикати се характеризират с еднотипни пори с контролиран размер между 2 и 30 nm, голям поров обем ($0.7-1.2 \text{ cm}^3/\text{g}$), висока специфична повърхност ($700-1500 \text{ m}^2/\text{g}$), добра химична и термична стабилност и голям брой терминални силанолни групи, което улеснява модифицирането им с органични функционални групи. Използването на мезопорести силикати е атрактивна съвременна стратегия за разработване на ефективни лекарство-доставящи системи поради възможността за натоварване на голямо количество лекарствено вещество, както и за контролиране на неговото освобождаване и целево доставяне до прицелните органи чрез насочен дизайн на носители с подходяща топология на порите, размер и морфология на частиците. Този тип изследвания в България започват през 2008 г., а през 2011 г. излиза първата публикация с участието на български автори по темата (публ. 39)

1. Мезопорести силикатни MCM-41 и SBA-15 материали със сферична морфология и различен рамер на частиците (100 nm, 1 μ m, 5 μ m) бяха синтезирани и следсинтезно модифицирани с аминокпропилтриетоксисилан. Изследвана беше адсорбцията на ибупрофен, използван като моделно лекарствено вещество, върху изходните и модифицираните образци. Установено беше, че процедурата на синтез на мезопорестия носител може да предопредели неговата стабилност при модифициране. Разликите в стабилността обаче не влияят на адсорбираното количество ибупрофен, но имат значителен ефект върху неговото освобождаване. Модифицирането с аминокпропил групи на MCM-41 води до адсорбция на по-голямо количество ибупрофен, докато този ефект е

обратен при SBA-15. Модифицираният с amino групи MCM-41 с размер на частиците 100 nm показва най-висок адсорбционен капацитет (368 mg/g) и забавено освобождаване на използваното лекарствено вещество. Резултатите показаха, че кинетиката на освобождаване на ибупрофен може да се контролира чрез избора на процедурата на синтез и функционализирането на повърхността на носителя. Бяха проведени и допълнителни изследвания със сферичен MCM-41 силикат с размер на частиците 100 nm, който беше следсинтезно модифициран с различно количество аминопропилтриетоксисилан. За първи път реакцията с нинхидрин беше използвана за количествено определяне на първични амини в хетерогенна фаза. Много добра корелация беше установена между съдържанието на amino групи, определени чрез реакцията с нинхидрин и адсорбционния капацитет за ибупрофен. Използването на по-голямо количество аминопропилтриетоксисилан от стехеометрично необходимото има неблагоприятен ефект поради модифициране на външната повърхност и частична агломерация на силикатните частици. Модифицирането с аминопропилтриетоксисилан съответстващ на броя повърхностни силанолни групи води до получаване на лекарство-доставяща система с оптимални свойства на освобождаване на лекарственото вещество (публ. 39 и 46).

2. Разработен беше нов метод за получаване на модифицирани с карбоксилни групи мезопорести MCM-41 and SBA-15 материали чрез двуетапна следсинтезна процедура. Като първа стъпка се получава amino модифициран мезопорест силикат и като втора стъпка, чрез реакция на отваряне на пръстена при взаимодействие на amino модифицираните силикати с янтарен анхидрид в среда на безводен толуен, се получават модифицирани с карбоксилни групи мезопорести материали. Предимство на разработения от нас метод е, че позволява работа с нетоксични химически вещества за разлика от приетия в литературата, включващ модифициране с цианосилан. Модифицирането с карбоксилни групи води до по-висока степен на натоварване с антибиотичното лекарствено вещество сулфадиазин при MCM-41 (~ 50 тегл.% за MCM-41/COOH срещу 39 тегл. % за MCM-41), докато няма значима разлика за адсорбционния капацитет на SBA-15/COOH в сравнение с SBA-15. *In-vitro* експериментите показаха забавено освобождаване на сулфадиазин от MCM-41 и SBA-15 силикатите модифицирани с карбоксилни групи. Получените по този метод мезопорести силикати, както и изходните MCM-41 и SBA-15 не показаха увеличена цитотоксичност за Caco-2 клетъчни линии, което е доказателство за тяхната биосъвместимост. Допълнителни изследвания върху цитотоксичността на получените формулировки бяха направени чрез *in-vitro* тестове върху човешки HepG2 клетки. Доказано беше, че до концентрации от 0.2 mg/ml не се наблюдава цитотоксичност, а при високите концентрации над 1.0 mg/ml, тя е много слабо увеличена (публ. 47, 65).

3. Разработени бяха доставящи системи с противовъзпалителното лекарствено вещество индометацин, натоварено в изходните и модифицирани с amino групи сферични MCM-41 наночастици. Получените лекарствени системи бяха последващо обвити с полимер (карбопол). Запазването на морфологията и поровата структура на частиците беше доказана чрез XRD, TEM и N₂ физисорбция. Чрез FTIR и NMR спектроскопия беше изследвано взаимодействието между карбоксилните групи на индометацина и amino-групите на функционализирания носител. Amino-функционализирането на носителя води до по-висока степен на натоварване с индометацин в сравнение с изходния MCM-41, а именно 39 тегл.% срещу 30 тегл.%. Обвиването на amino-функционализираните и натоварени с лекарство MCM-41 частици с карбопол значително намалява

първоначалното бързо освобождаване на индометацина, като при оралното му приложение се предпазва увреждането на гастроинтестиналната лигавица. Друго предимство на разработените лекарство-доставящи системи е значително намалената цитотоксичност на обвитите и натоварени с индометацин мезопорести частици в сравнение с чистия индометацин. И двата носителя (изходен и аминок-модифициран) показаха, че не са цитотоксични при приложение върху HL-60 и K-562 левкемични линии. Изследвана беше стабилността на разработените формулировки в таблетни форми след 6 месеца съхранение при 25°C и бяха установени незначителни промени в техните фармакологични параметри (публ. 50 и 66).

4. Установено беше, че натоварването с будезонид е по-ефективно върху модифицирани с аминок групи силикатни частици в сравнение с немодифицираните. От друга страна, функционализираните мезопорести силикати позволяват да се постигне обвиване на частиците с подходящ полимер (карбопол), осигурявайки контролирано освобождаване на будезонида за 24 часа без първоначално бързо освобождаване. Тези частици осигуряват подобър цитопротективен ефект върху модел на увредена лигавица в сравнение с чист будезонид. Натоварените с будезонид модифицирани силикатни наночастици могат да се прилагат като алтернативен подход при лечението на болеста на Крон (публ. 53).

5. Модифицирани с аминок и/или карбоксилни групи мезопорести силикати от типа MCM-41 със сферична морфология и размер на частиците 100 nm бяха използвани за носители на лекарственото вещество месалазин. За първи път е предложена твърдофазна реакция за натоварване на трудно разтворими лекарствени вещества като месалазин върху такъв тип носители. Проведени изследвания с N₂ физисорбция показаха, че лекарственото вещество е успешно натоварено в каналите на мезопорестия носител чрез използваната твърдофазна реакция. Изследван беше ефектът на обвиването с алгинат на натоварения с месалазин MCM-41NH₂COOH върху освобождаването на лекарственото вещество. Чрез обвиването с алгинат освобождаването на месалазин от лекарство-доставящите системи може да се контролира чрез рН на средата, като по този начин се постига доставяне на лекарственото вещество в желаното място. Модифицирането с две функционални групи (аминок/карбоксилни) позволява да се постигне желаното рН контролирано освобождаване на месалазина. Изследвано беше натоварването с месалазин и в мезопорести SBA-16 силикати, функционализирани с аминок групи. Аминок-модифицираните SBA-16NH₂ лекарствени системи бяха обвити допълнително с два типа полимерни материали – еднократно с полимера алгинат, както и еднократно с Eudragit S или двукратно с Eudragit S и Eudragit RL. Това комбинирано обвиване с различни полимерни материали се прилага с цел модифициране на параметрите на освобождаване на лекарственото вещество от тях. Беше осъществено натоварване с различно количество лекарствено вещество (отношение лекарство:носител=0.5 и 1 за обвитите с алгинат SBA-16NH₂ наночастици или при отношение 1:1; 0.75:1; 0.5:1; 0.25:1 за тези обвити с Eudragit) посредством мокро смилане в кисела среда. Обвиването с полимерните материали значително забавя началното бързо освобождаване на месалазин в стомаха и позволява последващото му забавено освобождаване в чревния тракт при рН=6.8. Установено беше осъществяването на слабо взаимодействие между молекулите на лекарственото вещество и аминок-модифицирания мезопорест носител. Най-добре контролирано освобождаване на лекарството при обвити с полимера Eudragit системи беше постигнато при съотношение натоварено лекарство: носител=0.25:1 и 0.5:1. Този тип лекарство-доставящи системи са особено подходящи за противовъзпалителното лечение на болеста на Крон. Освен това беше доказано, че натоварването на месалазина върху този тип модифицирани сферични мезопорести

силициеви наночастици намалява цитотоксичността на лекарството върху епителните клетки (публ. 61, 64 и 67).

6. Ag-сулфадиазин (Ag-СД) е често използвано лекарствено вещество за лечение на повърхностни рани от изгаряния, чието антибактериално действие е силно ограничено от ниската му водоразтворимост. За да бъде избегнат този недостатък, в настоящото изследване беше разработен подход, при който се осигурява нанасяне, директно или следсинтезно, на сребърни йони, а антибиотикът сулфадиазин се нанася в порите на така модифицирани със сребро мезопорести силикатни носители тип MCM-41 и SBA-15, вместо директната адсорбция на Ag-СД върху тях. По този начин значително се повишава съдържанието на двата компонента (Ag и сулфадиазин) и се подобряват антибактериалната им активност и бионаличност. Така, за първи път беше постигнато ефективно заместване на директното прилагане на Ag-СД със СД, нанесен върху предварително модифицирани със сребро мезопорести силикатни носители тип MCM-41 и SBA-15. Направен беше и опит да бъдат оползотворени йонообменните свойства и високият адсорбционен капацитет на zeoliti от различен тип - фожазит и Бета, с различно отношение Si/Al, и в различна изходна форма (протонна, амониева или обменена с AgNO_3) чрез нанасяне на сулфадиазин и Ag-сулфадиазин в твърда фаза. Установено беше, че среброто, въведено чрез твърдофазен йонообмен, се вгражда в zeolitната решетка и на двата zeoliti под формата на сребърни йони, а също така се формират и метални атоми/кълъстери. На базата на проведени ЯМР изследвания е предложен механизъм, който обяснява трансформирането на октаедричните дефектни решетъчни Al структури и включването на извънрешетъчния Al от изходния zeolit в решетъчни тетраедрични позиции при модифицирането му със Ag^+ и в резултат на натоварване с лекарствените вещества. Установена беше природата на взаимодействието между лекарственото вещество и носителя, както и локализацията на лекарствените молекули в порите и/или върху външната повърхност на частиците. При натоварване на SD върху предварително модифициран със Ag^+ zeolit беше установено, че значителна част от лекарственото вещество се намира и върху външната повърхност на частиците на zeolita, т.к. порите са вече частично заети от Ag^+ . Доказано е, че лекарственото вещество включено в порите на zeolita е в аморфна форма. При използване на zeolit Y като носител, нанасянето на сулфадиазин от разтвор води до формиране на трудноразтворимия Ag-сулфадиазин, в резултат на което се наблюдава загуба при освобождаването на първоначално нанесеното лекарствено вещество сулфадиазин, докато чрез въведения нов подход на нанасяне в твърда фаза се предотвратяват тези загуби и значително се удължава времето за освобождаване на антибиотика (публ. 60, 62 и 63).

7. Редица полифенолни съединения с природен произход (резвератрол, кверцетин и др.), притежаващи висок антиоксидантен, противовъзпалителен и антинеопластичен потенциал, имат ограничено приложение поради тяхната химическа нестабилност (висока светлочувствителност) и ниска водоразтворимост, предопределящи изключително ниската им бионаличност. С цел преодоляване на тези проблеми бяха разработени лекарство-доставящи системи с резвератрол, използвайки мезопорести MCM-41, SBA-16, KIL-2 материали, както и наноразмерен zeolit BEA и zeolit тип фожазит (Y) като носители. Натоварването на резвератрола беше осъществено чрез два основни метода – чрез смесване в твърда фаза или от етанолен разтвор. Установено беше, че и двата метода водят до близък адсорбционен капацитет за резвератрола, като всички доставящи системи показаха по-добра разтворимост на активното вещество в сравнение с чистото вещество, независимо от носителя и метода на нанасяне. *In-vitro* освобождаването при pH=7.4 показва

по-бързо освобождаване на включения резвератрол за системите получени чрез твърдофазна реакция в сравнение с получените от етанолен разтвор. Установено беше, че скоростта на освобождаване се влияе също така и от поровата текстура на носителите. Двете доставящи системи, в които като носител беше използван силикатът KIL-2, показаха еднакъв профил на освобождаване. Подобреното освобождаване на резвератрола от така разработените доставящи системи може да се обясни с неговото аморфизиране при нанасяне в каналите на наноразмерните носители. Чрез разработените доставящи системи е подобрена и стабилността на активната транс-форма на резвератрола, която единствено се регистрира при *in-vitro* експериментите на освобождаване (публ. 57 и 59).

8. Използването на природния флавоноид кверцетин за фармацевтични цели се характеризира с аналогични проблеми на тези отбелязани вече за резвератрола (публ. 57 и 59). Целта на разработените системи с кверцетин беше да се осигурят подобрени биофармацевтични показатели на биологично-активното вещество при дермални приложения. Използван беше следсинтезен метод за получаване на модифицирани с различно количество Zn (2 и 4 тегл.%) мезопорести SBA-16, MCM-41 и SBA-15 силикати. Натоварването на природния флавоноид кверцетин в силикатните и модифицираните с Zn образци беше извършено чрез импрегниране с омокряне. Чрез ATR-FT-IR спектроскопия и квантово-химични изчисления беше изследвано образуването на Zn:кверцетин комплекс. Установено беше, че различните хидратни форми на кверцетин (дихидрат, монохидрат, анхидрит), регистрирани с XRD и ATR-FT-IR спектроскопия, значително повлияват физико-химичните свойства на доставящата система. Проведените експериментални и теоретични изследвания също така показаха, че молекулата кверцетин е свързана към силикатната повърхност чрез различни функционални групи, в зависимост от катионите налични на повърхността. Върху чистата силикатна повърхност силанолните групи взаимодействат с двете съседни фенолни ОН групи. В случая на Zn-модифицирана силикатна повърхност молекулата кверцетин взаимодейства с Zn^{2+} катионите чрез съседните карбонилни и хидроксилни групи. Беше постигнат висок капацитет за натоварване на кверцетин (над 40 %) както върху изходните, така и върху цинк-съдържащите образци. Натоварването на кверцетин в мезопорестия силикат осигурява контролирано доставяне на биоактивното съединение в буфер с рН = 5.5, което е типично за дермални препарати. По-бавно освобождаване на кверцетин беше наблюдавано от цинк модифицираните мезопорести образци в сравнение с изходните. Резултатите от *in-vitro* освобождаването са в добро съответствие с енергията на взаимодействие между молекулите на биологично-активното вещество в немодифицирания и Zn-модифицирания мезопорест материал, получени чрез квантово-химични изчисления. За първи път беше доказано образуването на стабилен Zn:кверцетин комплекс в мезопорест силикат. Сравнителните цитотоксични експерименти доказаха, че кверцетин натоварен в цинк модифицирани силикатни носители има по-голям антинеопластичен потенциал спрямо HUT-29 клетки в сравнение със свободното лекарствено вещество. Модифицираните с цинк мезопорести силикатни частици могат да бъдат надеждни носители за дермално доставяне на кверцетин (публ. 68 и 72).

НАУЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ

Предвиждам научните ми изследвания през следващите години да са насочени в следните направления:

- **Разработване на катализатори за окисление на летливи органични съединения на базата на модифицирани зеолити получени от въглищни пепели**
- **Разработване на хетерогенни катализатори от нанесени полиоксометалати върху мезопорести материали за превръщания на молекули платформи, получени при преработката на биомаса (левулинова киселина, фурфурол и др.)**
- **Дизайн на нови мезопорести нанокomпозитни лекарство-доставящи системи за цитостатици със синтетичен и природен произход**
 - **Разработване на двукомпонентна лекарствена система от цитостатик и лекарствено вещество с противовъзпалително действие**
 - **Разработване на хибридни носители от типа мезопореста силикатна наночастичка/полимер за натоварване с избраните лекарствени вещества с противотуморно действие**