

# СТАНОВИЩЕ

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

**Заглавие:** ИНТЕЛИГЕНТНИ ПОЛИМЕРНИ МАТЕРИАЛИ ЗА МОДИФИЦИРАНО  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ТИМОЛОЛ МАЛЕАТ В ОЧИТЕ

**Автор:** Деница Валериева Николова

**Научни ръководители:** доц. д-р Елена Василева  
доц. д-р Лъчезар Христов

**Област на висше образование:** Природни науки, математика и информатика

**Професионално направление:** 4.2 Химически науки

**Докторска програма:** Полимери

**Член на НЖ:** проф. дхн Станислав Рангелов, Институт по полимери – БАН, ул. „Акад.  
Г. Бончев” бл. 103-А, София

## *Преглед на дисертационния труд*

Дисертационният труд е по тема, която напълно отговаря на професионално направление *Химически науки* и докторска програма *Полимери*. Дисертацията е написана на 118 страници, съдържа 24 фигури, 20 схеми и 24 таблици и са използвани 163 литературни източника. Тя е със структура, съвместима с изискванията, описани в *ПРАВИЛНИК ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ЗАКОНА ЗА РАЗВИТИЕТО НА АКАДЕМИЧНИЯ СЪСТАВ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ В СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“*, и се състои от 10 обособени раздела: Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Експериментална част, Резултати и дискусия, Изводи, Използвана литература, включително допълнителни материали като списъци с научни публикации и участия в научни форуми, специализации в чужбина и участия в научни проекти.

В раздел *Литературен обзор* дисертантът демонстрира задълбочени теоретични знания и много добро познаване и владене на материала. Този раздел се състои от няколко секции. В първата са разгледани структурата, синтезът и свойствата на полицивитерйони. Във втората, третата и четвъртата е направен преглед на различни лекарство-доставящи системи като полимерни нано- и микрочастици, полимерни гелове и полисулфобетаини, а последните две секции – офталмологичен път за доставяне на лекарства и основни характеристики и носители на тимолол малеат (медикамент, изписван на пациенти, страдащи от повишено вътреочно налягане, глаукома) – са свързани с биологичния проблем, с който се занимава дисертацията. Той е формулиран ясно още в увода – разработване на подходящи лекарствени носители на тимолол малеат. Литературният обзор е много добре фокусиран и подготвя читателя за

целта и задачите на дисертационния труд. Той не завършва с обобщения, но умело и точно насочва вниманието към липсващи в научната литература конкретни изследвания и/или системи и начини за доставяне на тимолол малеат, с което се очертават и научните проблеми, изследвани в дисертацията.

Материалите и методите в *Експерименталната част* са подробно описани и позволяват възпроизвеждане на изследванията. Раздел *Резултати и дискусия* е структуриран около двете публикации по темата на дисертацията. Той е много добре написан, фокусиран и концентриран. Обобщават се и се дискутират всички резултати, като са намерени начини за позоваване и подкрепяне на дискусията с актуална литература. Направените изводи и заключения са адекватни и представляват справедливо отражение на резултатите и дискусията. Като цяло, дисертацията е написана в добър научен стил и се чете без усилия. Авторефератът обективно отразява основния замисъл, целта, съдържанието и заключенията на дисертацията.

#### ***Анализ на резултатите, характеристика и оценка на приносите***

Доминиращият научен проблем е свързан с разработването на носители на тимолол малеат, представляващи (i) нано- и микрочастици и (ii) хидрогелове като лекарство-доставящи контактни лещи за очи. И двете форми са на основата на цвитерйонния полимер поли(сулфобетаин метакрилат) (ПСБМ), подбран поради комплекс от атрактивни качества – биомиметични свойства и интелигентно поведение. Успешно са синтезирани два типа ПСБМ частици – от линеен и химически омрежен ПСБМ, както и няколко полимерни хидрогела поли(сулфобетаин метакрилат-съ-винил пиролидон) с различни съотношения между мономерите. Определени са и редица параметри, характеризиращи системите като носители на тимолол малеат като ефективност на натоварване, капацитет на лекарствено натоварване, профили на освобождаване. Анализирайки получените резултати, дисертантът демонстрира потенциала на двете форми (частичкови и хидрогелни) като лекарствени носители на тимолол малеат, които спомагат за удължаване на контакта между лекарственото вещество и очната повърхност, увеличавайки по този начин необходимата доза и лекарствената бионаличност. Очертани и изследвани са фактори, например, омрежване на ПСБМ при наночастиците и състав на съполимерите при хидрогелите, които могат да подобрят редица характеристики, както и потенциала на системите.

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, представляващи оригинални приноси, които могат да се определят като *допълване и обогатяване на съществуваща научна област*.

#### ***Мнение за публикациите на дисертантката***

Дисертацията се основава на два научни труда, публикувани през 2022 и 2023 год. в специализирани и рецензирани научни списания – *Polymer International (IF 3.213)* и *Gels (IF 4.432)*, попадащи в квартали *Q2* и *Q1*, съответно, в категория *Polymer Science (Web of Science)*. Резултати от дисертационния труд са представяни като устни (3) и постерни (2) съобщения на различни научни форуми. Деница Николова е съавтор на

още 2 публикации, регистрирала е участие в 5 научни форума извън темата на дисертацията и е участник в 7 научни проекта.

Считам, че количествените критерии за придобиване на степента *Доктор*, дефинирани в *ПРАВИЛНИК ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ЗАКОНА ЗА РАЗВИТИЕТО НА АКАДЕМИЧНИЯ СЪСТАВ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ В СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“* са напълно удовлетворени.

### **Критични бележки и коментари**

Дисертацията съдържа приемливо количество типографски/граматически грешки, които не дразнят, но се забелязват. Редно е да се споменат и някои неправилно/неточно използвани термини като *главна* вместо *основна* верига, *големина* вместо *размер*, *моларна* вместо *молна* маса, използване на скоби, например, *поли(сулфобетаини)* вместо *полисулфобетаини*, *бърст ефект* вместо *залпово освобождаване*, *сонифициране* вместо *озвучаване*, *светоразсейване* вместо *светлоразсейване*, *линейни наночастици* вместо *наночастици*, *получени от линеен полимер*. Не можах да намеря информация нито в дисертацията, нито в публикациите каква е молната маса на омрежващия агент ПЕГДА. Представянето на резултатите от Фигури 7 и 9 би било по-сполучливо в полулогаритмични координати, т.е.  $\log(\text{диаметър})$  – температура. Хелий-неоновият лазер е червен, докато 488 nm означава син лазер – може би, типографска грешка в една от публикациите, която обаче е пренесена и в дисертацията. Размерите на частиците в температурния интервал 33 – 36 °C (хидродинамичен диаметър 7 nm, Фигура 7, стр. 62) са нереалистично малки за полимер с  $M_w = 140 \text{ kDa}$  (Таблица 2, стр. 61). Не мога да не отбележа големия отсъстващ в тази дисертация – това са токсикологичните изследвания на двата типа новоразработени полимерни носители, макар че необходимостта от такива изследвания е недвусмислено постулирана на стр. 26: „...са необходими токсикологични изследвания за всяка нова наносистема за контролирано и насочено освобождаване, макар те да са разработени от вече доказано биосъвместими и нетоксични материали.“

Направените по-горе критични бележки и коментари не променят или развалят доброто впечатление от дисертационния труд. Те са по-скоро основа за дискусия.

### **Заклучение**

Дисертационният труд на Маг. Деница Валериева Николова представлява научно изследване, проведено на високо експериментално ниво, резултатите от което са обсъдени критично и задълбочено с несъмненото участие на дисертанта. Дисертационният труд показва, че тя притежава задълбочени теоретични и практически познания и способности за самостоятелни научни изследвания. Аз давам своята *положителна оценка*.

София, 17 май 2023 год.

Изготвил становището:

проф. дхн Станислав Рангелов