

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на **Марин Симеонов Симеонов**, редовен докторант към катедра Фармацевтична и приложна органична химия във Факултета по химия и фармация на Софийския университет “Св. Климент Охридски” по професионално направление: 4.2. Химически науки, научна специалност Химия на високомолекулните съединения за присъждане на образователната и научна степен “**доктор**” на тема: **Полиакрилатни взаимнопроникващи полимерни мрежи: синтез, свойства и приложение като лекарство-доставящи системи** от доц. д-р Елена Бориславова Каменска-Карабоикова, член на научното жури

Познавам лично Марин Симеонов като студент бакалавърска степен по специалността Химия във Факултета по химия и фармация на Софийския университет “Св. Климент Охридски”. След завършване на тази степен, той продължава своето образование в същия факултет и придобива магистърска степен по “Полимери”. През 2013 г. Марин Симеонов става редовен докторант по научната специалност Химия на високомолекулните съединения, а през 2015 г. му се присъжда званието “асистент” във Факултета по химия и фармация, катедра Фармацевтична и приложна органична химия.

Тематичното направление на дисертацията е перспективно както от научна, така и от приложна гледна точка. Изследваната тематика е актуална и предизвиква интерес, защото получаването на нови взаимнопроникващи мрежи (ВПМ), изследването на свойствата им и потенциалното им приложение като лекарствено-доставящи системи зависи от правилния избор и баланс между полимерните мрежи във ВПМ. Този подход осигурява необходимите специфични характеристики на ВПМ за подходящ профил на освобождаване на лекарствени вещества (ЛВ) според желаните терапевтичен ефект.

Литературната справка е написана с точно познаване на синтеза и свойствата на хидро- и микрогелове на ВПМ като полимерни носители за контролирано освобождаване на различни по своята физикохимична природа ЛВ. Докторант Симеонов е успял да представи огромен брой литературни източници систематично и прецизно, като последователността и структурирането на резултатите показва, че той познава и анализира тези данни. Трябва да се подчертае, че така представеният обзор дава възможност на читателя бързо да осмисли и тълкува резултатите и да направи съответните изводи. Следвайки „тънката червена линия” на дискусията на литературните данни и направените от нея заключения, докторантът аргументирано е дефинирал целта и задачите, които трябва да бъдат решени.

Експерименталната част на дисертацията е точно структурирана и е прецизно написана. Представени са методите на синтез на хидрогелове на ВПМ от два типа-

ПАК/ПААМ и ПМАК/ПААМ с различни състави, използвайки последователния модел. Нови микрогелове на ВПМ ПАК/ПААМ и ПМАК/ПААМ са получени чрез метода на обратна миниемулсионна система. Термичните, структурните и морфологичните характеристики на хидро- и микрогеловете на двата типа ВПМ са изследвани чрез МТВ, СЕМ, ТМДСК, FT-IR спектроскопия, ДЛС, ТЕМ и AF4. Докторант Симеонов е показал отлични познания и умения при работата си с тези модерни физични методи за анализ. Проведени са *in vitro* изследвания за установяване приложението на хидрогеловете на двата типа ВПМ като полимерни матрици за удължено освобождаване на катионното лекарство-Верапамил хидрохлорид (ВПХХ) при неутрално рН в чревния тракт.

Представените резултати и тяхното обсъждане в дисертацията показват една задълбочена творческа работа. Марин Симеонов е провел детайлна дискусия на резултатите от охарактеризирането на споменатите по-горе ВПМ. Според нея се открояват няколко фактора, които контролират всички процеси, отговорни за потенциалното използване на ВПМ за контролирано освобождаване на ВПХХ: състав (функционалност); хидрофилен/хидрофобен баланс между полимерите; протичане на различни по своята химична и физична природа взаимодействия между полимерните мрежи и между тях и ВПХХ. Показана е зависимостта на степените на омрежване и набъбване, на морфологията и на скоростта на дифузия на ВПХХ в и от ВПМ от промяната на споменатите по-горе фактори.

Тъй като познавам лично работата на Марин Симеонов, мога убедено да кажа, че той притежава завидни експериментални умения и самостоятелно може да анализира получените резултати. Тези способности му помагат бързо и точно да извлича поуки от трудно изпълними задачи и съответно да прилага нови оптимални решения на възникналите проблеми. По този начин възприемам и оценявам изследователска работа на докторант Симеонов.

Основни приноси на дисертационния труд

Разработена е нова методика за получаване на микрогелове на два типа ВПМ с различни състави. Следвайки целта на своята работа, подборът на единичните мрежи от поликиселини и следващата замяна на хидрофилната ПАК с по-хидрофобната ПМАК е логично обоснован и дава реална възможност да се реализира ефективен контрол върху свойствата и потенциала на ВПМ като носители на ЛВ. Дискусията и направените от нея заключения доказват на практика правилността на направения избор.

Следва да се отбележи като положителен пример за подражание проведенният сравнителен анализ на определените характеристики на хидро- и микрогеловите на двата типа ВПМ. Акцентирам вниманието си върху този подход, защото той предоставя реална възможност на читателя точно и аргументирано да бъде информиран за предимствата и недостатъците на единия или другия тип ВПМ. Положителна оценка заслужава и способността на докторанта да обяснява детайлно почти всички резултати от изследванията си.

Сравнителният анализ на зависимостите на РСН, на рН- и температурната чувствителности от състава на двата типа ВПМ разкрива влиянието, което оказва дисбаланса между хидрофилния и хидрофобния компоненти във ВПМ. Показано е формирането на компактни хидрофобни клъстери от макромолекулите на ПМАК, процес променящ структурната организация на полимерните мрежи. Представените резултати имат несъмнено практическа значимост, защото имат решаващо значение за реализирането на подходящ профил на удължено освобождаване на ВПХХ при неутрално рН.

Показано е, че всички състави на двата типа хидрогелове на ВПМ са полимерни нанокомпозити с нанофазова разделена повърхност. Сравнителният анализ показва, че изменението състава на ВПМ води до обръщане на фазите на ВПМ ПМАК/ПААМ, докато за ВПМ ПАК/ПААМ не се наблюдава такъв процес. Установено е, че натоварването на ВПМ ПМАК/ПААМ с ВПХХ променя морфологията им. Резултатите недвусмислено показват, че специфичното нанофазово разделяне във ВПМ оказва контрол върху процесите на омрежване, набъбване и на дифузия на ВПХХ във и от полимерните мрежи.

Установено е, че и двата типа ВПМ взаимодействат с включения ВПХХ чрез формиране на йонни двойки и чрез водородни връзки. Те са доказани по два независими метода- ТМДСК и FT-IR спектроскопия. Анализът на данните потвърждават ролята на функционалността на ВПМ върху взаимодействията полимерна матрица-ВПХХ и върху профила на освобождаване на ЛВ. Извършените изследвания и проведената дискусия от докторанта изискват прецизна, задълбочена и продължителна работа, която е завършена с успех и несъмнено носи удовлетворение. Приносът им заслужава висока оценка и има съществена значимост.

Показано е, че оптималният баланс между състава на ВПМ, степените на омрежване и набъбване е определящ фактор за ефективно натоварване и освобождаване на ВПХХ от ВПМ.

Трябва да се подчертае, че докторантът е подходил към определяне на кинетичните модели на контролирано освобождаване на ВПХХ с ясното разбиране за значимостта на тези изследвания. Такъв подход позволява практически да бъдат оценени направените досега заключения за зависимостта на основните характеристики на ВПМ от промяната на състава на полимерните мрежи. Разликата в скоростта на дифузия на ВПХХ от двата типа ВПМ и протичането на субдифузия за ВПМ ПМАК/ПААМ са обяснени с нарушаване на хидрофилния/хидрофобен баланс на системата.

Важен принос е установеното влияние на изменението на размера и формата на микрогелните частици на ВПМ върху техните характеристики и върху ефективността на натоварване с ВПХХ. Представеното изследване и неговият анализ е новаторско, тъй като в литературата има много малко работи в това направление.

Резултатите от изследванията последователно и взаимно се допълват и затова направените изводи са точни и обосновани. Те са публикувани в две статии отпечатани в международни списания - *Macromol. Symp.* 2015 и *RSC ADV.* 2016 (IF=3.289). И в двете публикации докторант Симеонов е на първо място, което съвпада с мнението ми за личния му принос при дефиниране на поставените задачи и тяхното изпълнение.

Участие в научни проекти, национални и международни конференции и специализации

Докторант Симеонов е участвал в 3 проекта финансирани от Фонд “Научни изследвания” при Министерство на образованието и науката, в един проект финансиран от Софийския университет “Св. Климент Охридски” и в проект ДНТС Германия 01/12, финансиран от ДААД, 2014 г. Марин Симеонов е представил резултатите от изследователската си работа с доклади на 7 национални и международни конференции и на 9 постерни сесии. През 2015 г. докторант Симеонов е бил на 4 месечна специализация по проект в Лайбниц, Институт по полимерни изследвания, Германия.

Към дисертационния труд имам следните въпроси и препоръки:

1. Определяли ли сте молекулната маса между два химични възела във ВПМ?
2. Как определяте степента на омрежване в единични мрежи (ЕМ)-ПАК и ПМАК?
3. Вие провеждате омрежителна съполимеризация при синтеза на ЕМ и получените ВПМ са полиелектролити. Би трябвало да отчитате възможното образуване и разкъсване на водородни връзки между мономерите и МБАА и тяхното влияние върху характеристиките на ВПМ?

4. При каква температура протича набъбването на сухи проби от двата типа ВПМ при определяне на РСН?
5. Как обяснявате, че при омрежителните съполимеризации на АК, МАК и ААМ с МБАА, всички те протичат точно 6 часа при температура 60°C? Как дискутирате, че всички ЕМ ПАК и ПМАК достигат до РСН за едно и също време-36 часа и 48 часа съответно, при положение, че сухите проби набъбват във водни разтвори на ААМ с различни концентрации?
6. Защо не е използван състав ВПМ1 при изследване на рН- и температурната чувствителности на ВПМ ПАК/ПААМ? При изследване на зависимостта на РСН=f(рН) не са използвани ВПМ1 и ВПМ2, където $\phi^{\text{ПАК}}$ е най-висока?
7. При изследване на морфологията на ВПМ ПАК/ПААМ не са представени данни за морфологията на същите ВПМ, но натоварени с ВПХХ?
8. Обяснете експерименталния резултат, че съставът ВПК1 ($\phi^{\text{ПМАК}}=0.86$) има най-неподходящ профил на освобождаване на ВПХХ?

Заключение

Дисертационният труд на Марин Симеонов напълно отговаря по обем и качество на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложение на закона във Факултета по химия и фармация при Софийския университет “Св Климент Охридски”. Научните постижения на дисертацията и моите лични впечатления ми дават пълното основание да подкрепя с “да” присъждането на образователната и научната степен “доктор” на Марин Симеонов Симеонов.

14.12.2016 г.

Рецензент:.....

(доц. Елена Каменска)