

## СТАНОВИЩЕ

върху дисертация на тема: **ИНТЕЛИГЕНТНИ ПОЛИМЕРНИ МАТЕРИАЛИ ЗА МОДИФИЦИРАНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ТИМОЛОЛ МАЛЕАТ В ОЧИТЕ**

**представена за присъждане на образователната и научна степен „доктор“**

на Деница Валериева Николова, редовен докторант в

Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“, Факултет по химия и фармация, Софийски университет “Св. Климент Охридски”

**по професионално направление 4.2. Химически науки (Полимери)**

член на научното жури: проф. д-р Оля Стоилова Стоилова, Институт по полимери-БАН

Настоящото становище е изготвено въз основа на Заповед № РД 38-83/14.02.2023 г. на Ректора на СУ „Св. Кл. Охридски“ и на решение на научното жури от първото заседание, проведено на 01.03.2023 г. То е съобразено и с изискванията на ЗРАСРБ, ПП на ЗРАСРБ, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Кл. Охридски“, както и с препоръчителните критерии на Факултета по химия и фармация (ФХФ) за придобиване на ОНС „доктор“ в СУ „Св. Кл. Охридски“ за област 4.2 Химически науки.

Деница Николова се дипломира като бакалавър по екохимия през 2017 г. във Факултета по химия и фармация, СУ “Св. Кл. Охридски”. През 2018 г. тя придобива образователната си степен „магистър“ по полимери в същия факултет, а през 2019 г. е зачислена като редовен докторант в Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Полимери) с ръководител доц. д-р Елена Василева. На 01.02.2022 г. е отчислена с право на защита.

Дисертационният труд е изложен на 114 страници, съдържа 20 схеми, 24 фигури, 24 таблици и са цитирани 163 литературни източника. Структуриран е както следва: увод, литературен обзор (38 стр.), експериментална част (13 стр.), резултати и дискусия (41 стр.), изводи и използвана литература. В дисертацията са включени още списък на използваните съкращения, списък на научните публикации, включени в дисертационния труд и извън темата на дисертацията, списък с участията в научни форуми и списък със специализациите в чужбина и участията в научни проекти. Отделно е представена и декларация за авторство.

Дисертационният труд обобщава резултати, публикувани в две специализирани международни списания с импакт-фактор (*Polymer International*,  $IF_{2021} = 3.213$ , Q2 и *Gels*,  $IF_{2021} = 4.432$ , Q1). И в двете публикации Деница Николова е първи автор, което показва, че тя има основен принос за получените резултати. В съответствие с националните минимални изисквания, по група показатели (А и Г) Деница Николова събира общо 95 точки, което надвишава минималните изисквани 80 точки за ОНС „доктор“ в областта

4.2. Химически науки. Част от изследванията са докладвани от дисертанта на 9 научни форуми като 4 от тях са устни, а 5 са постерни съобщения.

Изследванията в дисертационната работа са посветени на получаването на два вида полимерни носители на лекарственото вещество тимолол малеат (ТМ), намиращ широко приложение под формата на офталмологичен разтвор. За да се постигне удължено действие и да се увеличи лекарствената бионаличност на ТМ в окото, като полимерни носители са получени частици от поли(сулфобетайн метакрилат) (ПСБМ) и хидрогелове от ПСБМ и негови съполимери с винил пиролидон. Частиците от ПСБМ са синтезирани чрез контролирана радикалова полимеризация с дегенеративно предаване на веригата (т.нар. RAFT полимеризация), а хидрогелове от ПСБМ и от негови съполимери с винил пиролидон (с различни молни отношения) са получени чрез термично иницирирана свободна радикалова полимеризация.

С подходящо подбрани аналитични методи са определени основни характеристики на двата вида частици като молекулна маса, хидродинамичен диаметър,  $\zeta$ -потенциал, солева чувствителност и др. Тук трябва да отбележа, че използването на СЕМ за охарактеризиране на частиците (морфология и размер) не е най-подходящият метод, както се вижда и от получените резултати. Далеч по информативен и полезен в този случай би бил ТЕМ анализът, но такъв не е използван. Доказано е, че благодарение на цвитерйонния характер на ПСБМ, получените два вида частици (неомрежени и омрежени) променят хидродинамичния си диаметър при промяна на температурата, т.е. проявяват интелигентни свойства. Детайлно са изследвани ефективността на натоварване и профилът на освобождаване на ТМ от двата вида частици. Резултатите показват, че избраните условия за натоварване на частиците водят до сравнително ниска ефективност на натоварване (~30%), а при условията, имитиращи тези на окото, омрежените частици от ПСБМ имат по-подходящ профил на освобождаване на ТМ.

Получените хидрогелове са охарактеризирани с подходящи методи, като е определена тяхната равновесна степен на набъбване, модул на еластичност, кинетика на набъбване, прозрачност и др. Предвид цвитерйонния характер на ПСБМ полезно би било провеждането на динамично-механичен термичен анализ вместо ДСК. И тук е постигната сравнително ниска ефективност на натоварване (до около 30%) на хидрогелове с ТМ. Установено е, че съставът на съполимерите оказва влияние върху профилът на освобождаване на ТМ. Нещо повече, показано е, че резултатите от тези изследвания със своята приложна насоченост, могат да помогнат за решаване на съществуващи проблеми в офталмологията.

Всичко казано дотук показва, че Деница Николова успешно е изпълнила заплануваните задачи, натрупала е задълбочени познания, усвоила е различни методи за

охарактеризиране и е изследвала възможностите за тяхното приложение. В рамките на дисертационния труд е извършена напълно достатъчна по количество и качество експериментална работа, която разкрива потенциалът за бъдещо развитие и най-вече за практическо приложение на получените материали.

Бих направила следните съществени забележки и препоръки, които в никакъв случай не омаловажават постигнатите резултати:

Допуснати са много езикови неточности, като например „светоразсейване“ вместо „светлоразсейване или разсейване на светлина“, „симетрично и асиметрично разтягане“ вместо „симетрични и асиметрични валентни трептения“, „вибрации на разтягане“ вместо „валентни трептения“, „гръбнак на молекула“ вместо „основна верига“, изписването на лекарство-доставяща/лекарстводоставяща и др. На някои места вместо ПСБМ/СБМ е съкратено само ПСБ/СБ. В частта за хидрогелове не е коректно да се обобщава „съполимерни“ (напр. точка V.2.), т.к. има и хидрогелове от хомополимера. Предвид бързото освобождаване на ТМ в началото, по-прегледно би било представянето на тази зависимост до първия час, а не само до 24 или 48 час.

Към докторантката имам и следните въпроси, които имат основно дискуссионен характер:

1. Определяна ли е степента на омрежване на частиците от ПСБМ и как би повлияла тя върху тяхното потенциално приложение?
2. Как се обяснява преместването на абсорбционния максимум на ТМ от 298 nm (Фигура 3) до 294 nm (Фигура 5) в зависимост от използвания носител?
3. Предвид потенциалното приложение на хидрогелове като меки контактни лещи за очи, от изключителна важност са размерите на тестваните дискове, които никъде в дисертацията не са споменати. Каква е дебелината и диаметърът на различните видове хидрогелове преди и след набъбване?
4. Каква е разликата в спектрите, представени на Фигура 20 и на Фигура 21?

**Заклучение:** Независимо от направените забележки и препоръки, дисертационният труд на Деница Валериева Николова напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, на правилниците за неговото прилагане и на препоръчителните изисквания на ФХФ. **Всичко това ми дава основание да изразя своето положително становище и предлагам на членовете на научното жури да подкрепят присъждането на образователната и научна степен “доктор” на Деница Валериева Николова по професионално направление 4.2. Химически науки (Полимери).**

16.05.2023 г.

Изготвил становището:

/проф. д-р О. Стоилова/