

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д.н. Петър Димитров Петров, Институт по полимери – БАН

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

представен за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” по професионално направление 4.2. Химически науки, специалност Полимери

Тема: Интелигентни полимерни материали за модифицирано освобождаване на тимолол малеат в очите

Автор: Деница Валериева Николова

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

Материали по процедурата: Деница Николова е зачислена за редовен докторант по професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Полимери“ към катедра Фармацевтична и приложна органична химия на 01.02.2019 г., със заповед № РД 20-242/28.01.2019 г. на Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски“. Отчислена е с право на защита, считано от 01.02.2022 г., с решение на Факултетния съвет на Факултета по химия и фармация от заседание проведено на 11.01.2022 г. и заповед на Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ № РД 20-50/14.01.2022 г. Докторантката е положила всички изпити, съгласно индивидуалния ѝ учебен план, а представените от нея материали по процедурата за присъждане на отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение.

Образование и професионално развитие: Деница Николова завършва висшето си образование през 2017 г. в Софийския университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация, където придобива бакалавърска степен по екохимия. Една година по-късно се дипломира с магистърска степен по полимери към същия факултет. След това работи като химик в Института по полимери към Българската академия на науките, преди да бъде зачислена като редовен докторант. В периода 2017 – 2022 г. осъществява няколко краткосрочни специализации в Лайбниц институт по полимерни изследвания, Дрезден,

Германия и Университета на Барселона, Испания. Участва в изпълнението на множество научноизследователски проекти и в разпространението на научни резултати на различни научни форуми в страната. През 2021 г. е отличена с награда за най-добър постер на 12-та научна сесия „Младите учени в света на полимерите“, а през 2023 г. Деница Николова печели националната награда „Проф. Иван Шопов“ на Съюза на химиците в България за „Изявен млад учен в областта на полимерите“.

Актуалност на темата: Полимерните носители на биологично активни вещества предизвикват голям интерес в науката за материалите, медицината и фармацията поради потенциала им да повишат ефективността на дадена терапия, в следствие на което да се подобри качеството и продължителността на живота на пациентите. Дизайнът и получаването на високоефективни носители, с помощта на които да се преодолеят редица бариери в човешкия организъм, все още е сериозно предизвикателство пред учените, поради необходимостта от съчетаването на редица свойства и функционалности в една система. Все по-често се разработват т. нар. “интелигентни” (smart) носители, които са способни да реагират на различни външни или вътрешни за организма стимули, защото по този начин се осигурява по-прецизен контрол при доставянето и освобождаването на лекарствени вещества. В тази връзка, полицивтерйонните носители са един много перспективен клас материали, с доказана чувствителност към промяна на концентрацията на соли, температурата и рН на средата. Фокусът на дисертационния труд е върху синтеза и оценката на „интелигентни“ полимерни материали на основата на цвтерйонния полимер поли(сулфобетайн метакрилат) (ПСБМ) като системи за контролирано доставяне на тимолол малеат (ТМ). Моето мнение е, че темата е актуална и представлява интерес както от фундаментална, така и от приложна гледна точка.

Наукометрични показатели свързани с дисертацията: Резултатите от дисертационния труд са публикувани в две статии в международни списания с импакт фактор - Polymer International (IF²⁰²¹ - 3.213; квартил Q2) и Gels (IF²⁰²¹ – 4.432; квартил Q1). Първата работа е цитирана два пъти, съгласно справка в SCOPUS. С това са удовлетворени минималните изисквания на ЗРАСРБ и Специфичните правила и условия за придобиване на научни степени в СУ – 30 т. по група показатели Г. Деница Николова е първи съавтор и в двете статии, което е показателно за съществения ѝ принос в проведените научни изследвания.

Структура и съдържание на дисертационния труд: Дисертационният труд спазва общоприетите правила за структура и е съставен от разделите увод, литературен обзор, цел и задачи, експериментална част, резултати и дискусия, изводи и използвана литература. Приложени са списъци с научните публикации, изяви на научни форуми и специализации в чужбина и участия в научни проекти. Дисертацията е написана на български език на 118 страници и включва 24 фигури, 24 таблици и 19 схеми. Използвани са 163 литературни източници.

В увода авторът акцентира върху приложението на бета блокера тимолол малеат за лечение на глаукома и за съществуващите проблеми свързани с неговата относително ниска бионаличност. Същевременно е отбелязван потенциалът на определени полимерни системи за подобряване на тази характеристика. Литературният обзор започва с основни понятия, методи за синтез и ключови свойства на полицивтерйоните. Фокусът е поставен върху тяхната чувствителност към промени на параметрите на околната среда, антибактериална активност и биосъвместимост. Направен е кратък преглед на различни системи за доставяне на лекарствени вещества – нано- и микрочастици и хидрогелове. На следващ етап, по-подробно са разгледани полисулфобетаините като системи за доставяне на лекарства, с акцент върху най-новите форми за приложение в медицината. Специално внимание е отделено на офталмологичния път за доставяне на лекарствени вещества и на тимолол малеатът като медикамент с широко приложение за третиране на различни болестни състояния. В края на литературния обзор е направено заключение какъв трябва да бъде идеалния носител на тимолол малеат при офталмологично приложение и е изказано предположение, че цивтерйонният полимер поли(сулфобетаин метакрилат) притежава характеристики, доближаващи се до идеалния носител. Целта и задачите на дисертационния труд са формулирано точно и ясно. В експерименталната част в детайли са описани процедурите за синтез на наночастици и хидрогелове от поли(сулфобетаин метакрилат), а също и използваните методи за тяхното охарактеризиране. Представени са протоколите за натоварване на носителите с ТМ и изследване на профила на освобождаване на активното вещество. Безспорно най-съществената част на дисертацията е разделът Резултати и дискусия. Той е разделен на две - наночастици от ПСБМ и съполимерни хидрогелове от сулфобетаинметакрилат (СБМ) и 2-винилпирилодон (ВП). Получени са наночастици от линейен и омрежен ПСБМ, синтезирани чрез RAFT полимеризация. И двата типа частици са

с наноскопични размери при температура, съответстваща на температурата на повърхността на човешкото око, докато при стайна температура размерът на частиците е няколко микрометра. Този феномен е обяснен със склонността към самоасоцииране на ПСБМ макромолекули/частици при определени условия. При стайна температура се формират асоциати в резултат от физични връзки чрез дипол-диполни взаимодействия, характерни за цвтерйонните полимери. При повишаване на температурата тези физични взаимодействия започват да се разкъсват, асоциатите между ПСБМ частици/макромолекули се разрушават и хидродинамичният диаметър намалява. Изследвана е солевата чувствителност на наночастици от омрежен ПСБМ. Доказано е, че освен разрушаване на асоциатите, присъствието на сол във водния разтвор води и до набъбване на наночастиците от омрежен ПСБМ. Определени са ефективността и капацитета на натоварване на ТМ в ПСБМ частици, като при частиците от линеен ПСБМ стойностите са видимо по-високи. Профилите на освобождаване на ТМ от двата типа частици от ПСБМ, при условия, имитиращи очно приложение, се различават чувствително. Частиците от омрежен ПСБМ освобождават бързо около 70% от ТМ (burst effect), докато при наносителите от линеен ПСБМ само около 20% от активното вещество е освободено за същото време (30 мин.). Останалото количество ТМ се освобождава забавено в рамките на 24 ч. С помощта на различни кинетични модели е предсказан квази-физикален дифузионен механизъм на освобождаване на ТМ от ПСБМ частици, характеризиращ се с това, че освобождаването на ТМ се контролира главно от дифузията на молекулите. Разликата в профилите на освобождаване е обяснена с по-интензивните електростатични взаимодействия между положително заредените молекули на лекарственото вещество и отрицателните заряди в частиците от линеен ПСБМ.

Синтезирани са съполимерни хидрогелове на СБМ и ВП с три различни състава – 1:2, 1:1 и 2:1 молни части. Равновесната степен на набъбване на хидрогеловите нараства пропорционално на съдържанието на по-хидрофилния мономер ВП. По-голямото количество адсорбирана вода от своя страна води до минимално понижение на модула на еластичност при хидрогеловите с по-висока фракция на ВП. На практика, дискутираните разлики в стойностите не са съществени и като цяло хидрогеловите имат сходни свойства. Ефективността на натоварване с ТМ е идентична и в рамките на статистическата грешка. От друга страна, капацитетът на натоварване на ТМ намаляват с увеличаване на

количеството СБМ. Прави впечатление изключително ниските стойности, които достигат до 2 %. Профилите на освобождаване на ТМ от съполимерните хидрогелове се характеризират с „burst“ ефект, като в рамките на първите 30 минути се освобождават между 40 и 70 % от натоварения ТМ. Останалото количество ТМ се освобождава забавено, с ясно изразена зависимост от състава на съполимерите. Колкото по-високо е съдържанието на СБМ, толкова по-бавно е освобождаването на ТМ. Изключение прави хидрогелът, получен при молно съотношение между СБМ и ВП 1:1, който освобождава най-бавно ТМ в рамките на първите 9 часа. С помощта на ANOVA анализ и Tukey post hoc тест авторите правят заключение, че съставът на съполимера (количеството на СБМ в полимерната мрежа) играе определяща роля върху профилите на освобождаване, тъй като именно СБМ звена образуват физична цвитерйонна мрежа, която допълнително затруднява освобождаването на ТМ. Физичната мрежа постепенно се разрушава под действие на температурата и наличната сол (част от експерименталните условия на експеримента за освобождаване на ТМ) и след известно време този ефект допринася за освобождаване на все по-голямо количество ТМ. Определена е 85% прозрачност (пропускливост) на хидрогеловите натоварени с ТМ, което е достатъчно да осигури ясно виждане през материалите. Трябва да се отбележи, че хидрогеловите не пропускат голяма част от вълните в UV-B областта. Тези характеристики са изтъкнати като предимство на разработените системи за потенциално приложение като меки контактни лещи. Дисертацията завършва с три извода, които отразяват по същество получените резултати.

Въпроси, препоръки и забележки: Дисертационният труд е оформен добре, резултатите са представени ясно и разбираемо. Относно някои използвани термини и интерпретирането на част от резултатите имам следните забележки и въпроси:

- На няколко пъти в текста, вкл. в раздел Цел и задачи, се споменава „омрежени и линейни наночастици от ПСБМ“. По мое мнение правилният израз е „наночастици от омрежен и линеен ПСБМ“.
- Считаю за недостатъчно достоверен резултатът от определеното с помощта на сканираща електронна микроскопия разпределение по размер на частиците. Неясен е критерият за подбор на едва 100 частици, а също така стои въпросът защо средния диаметър на изсушените частици ($\sim 6 \mu\text{m}$) е над два пъти по-голям от

хидродинамичния диаметър на хидратираните частици, определен с метода динамично разсейване на светлината ($\sim 2.5 \mu\text{m}$).

- При т. нар. „burst“ ефект, процентът на бързо освободеното лекарствено вещество следва да се определи от хода на кривата, а не от първото измерване. Например, от фигура 13 е видно, че бързо освободения ТМ от частици от омрежен ПСБМ достига около 70 %, а не както се твърди около 50%.
- Вашите резултати показват, че натоварените с ТМ хидрогелове проявяват UV-B блокираща способност. Имате ли обяснение дали това се дължи на самия хидрогел или на включения в него ТМ?

Оценка на автореферата: Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и отразява всички съществени резултати от дисертационния труд. В автореферата докторантката е добавила пет приноси на представената работа.

Заключение: Дисертационният труд представен от Деница Николова за присъждане на ОНС „Доктор“ се базира на оригинални научни резултати. За пръв път са разработени два вида системи от ПСБМ за контролирано доставяне на тимолол малеат в очите. Обемът и качеството на дисертацията отговарят на общоприетите правила, като същевременно са удовлетворени и минималните изискванията на ЗРАСРБ. Направените от мен забележки не променят положителното ми мнение за качествата на дисертацията. Въз основа на гореизложеното, препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на ОНС „Доктор“ на Деница Николова.

София, 17.05.2023 г.

Рецензент:

/проф. д.н. Петър Петров/