

# 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” (Химия на високомолекулните съединения).

*Тема на дисертационния труд:* „Полиакрилатни взаимнопроникващи полимерни мрежи: синтез, свойства и приложение като лекарство-доставящи системи”

*Автор:* Марин Симеонов Симеонов

*Научен ръководител:* доц. д-р Елена Василева

*Материали по процедурата:* Докторантът е отчислен с право на защита с решение на Факултетния съвет на Факултета по химия и фармация към СУ „Св. Климент Охридски” (протокол № 8 от заседанието на 26.01.2016 год.) и заповед на ректора на СУ № РД 20-293 от 03.02.2016 г.. Представените от Марин Симеонов материали отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение.

*Професионално развитие:* Марин Симеонов е завършил висшето си образование в СУ „Св. Климент Охридски”, Факултет по химия и фармация през 2011 г. с придобита бакалавърска степен по компютърна химия. През 2012 г. е придобил магистърска степен по полимери в същия университет. През 2013 г. е зачислен като редовен докторант по Химия на високомолекулните съединения с научен ръководител доц. д-р. Елена Василева. От 2015 г. досега работи като асистент в Катедра Фармацевтична и приложна органична химия, ФХФ, СУ „Св. Климент Охридски”.

*Актуалност на темата:* Подобряването на здравеопазването и качеството на живот бележат значителен прогрес през последните няколко десетилетия. Това до

голяма степен се дължи на постоянния напредък на медицината и фармацията. Въпреки това, създаването на лекарствени форми с добре контролирано въздействие върху пациентите остава едно от предизвикателствата пред днешната наука. Една голяма част от изследванията са насочени към използване на биосъвместими и биоразградими полимерни (нано)материали, като носители на различни активни субстанции. Полимерните носители могат значително да подобрят бионаличността и контрола при освобождаването на лекарствените вещества и да понижат страничните ефекти.

Научната разработка предмет на дисертационния труд включва синтез на различни хидрогелове и микрогелове на основата на взаимопроникаващи мрежи и оценка на техния потенциал като „интелигентни” системи за контролирано освобождаване на моделно лекарствено вещество. В този смисъл може да се каже, че темата на дисертационния труд е актуална и интересна както от фундаментална, така и от приложна гледна точка.

*Структура и съдържание на дисертационния труд:* Дисертационният труд съдържа разделите увод, литературен обзор, цел и задачи, експериментална част, резултати и обсъждане, основни изводи и заключения, списъци с научните публикации и участия на докторанта в конференции, специализации и проекти, използвана литература. Написан е на 149 страници и е онагледен с 59 фигури, 19 таблици и 3 схеми. Библиографската справка включва 166 литературни източници.

В раздела *увод* авторът накратко дискутира върху принципа на контролираното доставяне на лекарствени вещества и основните предимства на полимерните системи за пренос и доставяне на лекарства. *Литературният обзор* започва с основните дефиниции, номенклатура и класификация на взаимопроникаващите мрежи (ВПМ). Разгледан е въпроса за фазовото разделяне при формирането на ВПМ. След това автора преминава към т. нар. „интелигентни” полимери и полимерни материали. Подробно са описани техните основни характеристики и приложения, в частност като системи за доставяне на лекарства. Основно е акцентирано върху „интелигентните” хидро- и микрогелове и получаването от тях на системи за контролирано освобождаване на лекарствени вещества. Разгледани са известните в литературата работи по получаване на ВПМ от рН чувствителни полимери като поли(акрилова киселина) (ПАК) и поли(метакрилова киселина) (ПМАК), от една страна, и нейногенния полимер полиакриламид (ПААм) като втори компонент. Дискутирано е върху потенциала на тези системи за използване като лекарство-доставящи системи. Отделено е внимание и

на лекарствената субстанция верапамил хидрохлорид (ВПХХ). Прави добро впечатление, че накрая литературния обзор завършва със заключение относно постиженията и потенциала за нови проучвания в дадената област. Вследствие на направеното заключение ясно и точно са формулирани *целта и задачите* на дисертационния труд. В *експерименталната част* подробно са описани процедурите за синтез на хидро– и микрогелове от ПАК/ПААм и ПМАК/ПААм с различен състав, а също така и методите за тяхното охарактеризиране: сканираща електронна микроскопия, инфрачервена спектроскопия; диференциално сканираща калориметрия; натоварване и *in vitro* освобождаване на верапамил хидрохлорид, микротвърдост по Викерс, динамично светлоразсейване, трансмисионна електронна микроскопия и фракциониране в поток от асиметрично поле. Най-съществената част от дисертацията безспорно е представянето на собствените *резултати и тяхното обсъждане*. Изследванията могат да бъдат разделени на две групи:

- Синтез и охарактеризиране на серия хидрогелове, съдържащи ВПМ от ПАК/ПААм и ПМАК/ПААм и оценка на техния потенциал за рН контролирано освобождаване на верапамил хидрохлорид.
- Синтез и охарактеризиране на серия микрогелове, съдържащи ВПМ от ПАК/ПААм и ПМАК/ПААм и оценка на техния потенциал за рН контролирано освобождаване на верапамил хидрохлорид.

Посредством последователния метод са синтезирани хидрогелове, съдържащи ВПМ от ПАК/ПААм и ПМАК/ПААм. С помощта на титруване и УВ-вис спектроскопия са изчислени степените на конверсия съответно на АК (МКА) и ААм, след което е определен състава на двата вида мрежи:

Проба	ВПМ1	ВПМ2	ВПМ3	ВПМ4	ВПМ5
$\varphi^{\text{ПАК}}$ (тегловна част)	0,62	0,41	0,28	0,23	0,19

Проба	ВПК1	ВПК2	ВПК3	ВПК4	ВПК5	ВПК6	ВПК7
$\varphi^{\text{ПМАК}}$ (тегловна част)	0,86	0,71	0,52	0,39	0,30	0,26	0,20

Установено е, че включването в мрежата на по-хидрофобната МАК води до разлика в структурата и свойствата на двата вида хидрогелове. При хидрогелове от

ПАК/ПААм равновесната степен на набъбване се понижава с нарастване съдържанието на ПААм, в следствие на нарастване гъстотата на мрежата. Обратно, хидрогеловите от ПМАК/ПААм набъбват по-малко при по-високо съдържание на ПМАК, което авторите обясняват с наличието на хидрофобна метилова група във всяко звено от МАК. Също така, наред с очакваната рН чувствителност на хидрогеловите, някои системи от ПАК/ПААм (ВПМ2 и ВПМ 3) проявяват и температурна чувствителност. Това се дължи на разкъсване на водородните връзки между карбоксилните групи на ПАК и аминокислотните групи на ПААм над определена температура. Чрез сканираща електронна микроскопия е доказано микрофазовото разделяне на системите. За разлика от ПАК/ПААм, където при всички състави мрежата от ПАК е непрекъснатата фаза в която са разпределени домени от ПААм, при мрежите от ПМАК/ПААм се наблюдава обръщане на фазите при  $\phi^{\text{ПМАК}} < 0,52$ . Важно е да се отбележи, че натоварването на мрежите с верапамил хидрохлорид води до промяна на тяхната морфология. От друга страна, взаимодействието на лекарството с полимерната матрица възпрепятства неговото кристализиране. На базата на анализи с ИЧ спектроскопия на изсушени образци авторите констатират, че има два вида взаимодействие - йонни взаимодействия между  $\text{COO}^-$  от ПАК и  $\text{R}_3\text{NH}^+$  от ВПХХ, и водородни връзки между  $-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CN}$  групи от лекарството и полимерната матрица. Профила на освобождаване на ВПХХ от различните полимерни носители е изследван при условия имитиращи стомашно-чревния тракт – първите 2 часа при рН на средата 1,2 и следващите 23 часа при рН 6,8. И при двата вида мрежи е установено, че най-подходящ профил на освобождаване (забавено освобождаване без burst ефект) имат системите с най-ниско съдържание на поликиселина – ВПМ5 и ВПМ7. На базата на различни модели, авторите правят заключението, че при ВПМ от ПАК/ПААм дифузията на ВПХХ в мрежата с намаляване на съдържанието на ПАК се променя от дифузионно контролирана към релаксационно контролирана. За всички ВПМ от ПМАК/ПААм, с изключение на ВПМ1 ( $\phi^{\text{ПМАК}}=0,86$ ), дифузионните експоненти на ВПХХ са със стойност  $\leq 0,50$ , което отговаря на субдифузия на ВПХХ във ВПМ ПМАК/ПААМ.

На следващ етап от изследването, авторите са се опитали да оценят ефекта от размера на полимерните носители върху потенциала им като лекарство-доставящи системи. За целта са синтезирани микрогелове на основата на взаимопроникващи мрежи от ПАК/ПААм и ПМАК/ПААм. Установено е, че и при микрогеловите е налице фазово разделяне. От отношението между хидродинамичния и инерционния радиус е

определено, че някои от системите имат сферична, а други издължена форма. Изучено е влиянието на рН на средата върху размера и зета потенциала на различните системи. Включването на ВПХХ в носителите понижава техния отклик към промяна на рН, което е отдадено на йонните взаимодействия между лекарството и полимерните носители. Основно откритие от тези изследвания е, че намаляването на размера на носителите от макроскопичен хидрогел към микрогел повишава ефективността на натоварване на ВПХХ. Дисертацията завършва с основни *изводи и заключения*, които са добре формулирани и отразяват същността на работата.

*Въпроси, препоръки и забележки:* Като цяло дисертационния труд е написан много добре, получените системи са добре охарактеризирани и интерпретирането на резултатите е убедително. Нямам съществени забележки, а само няколко въпроса и препоръки:

- От Фиг. 16 се вижда, че равновесната степен на набъбване при стайна температура на проба ВПМ 2 ( $\phi^{\text{ПАК}} = 0,41$ ) е по-висока от тази на ВПМ 3 ( $\phi^{\text{ПАК}} = 0,28$ ). Това е обяснено с нарастване на тоталната гъстота на мрежата при повишаване съдържанието на ПААм. Как ще обясните резултатите представени на фиг. 17, където над 40 °С се наблюдава обратна тенденция при двете проби?
- На фигури 16 и 34 е представена равновесната степен на набъбване на чист хидрогел от ПААм ( $\phi^{\text{ПАК}} = 0$ ). На какво се дължи разликата в стойностите?
- В текста на стр.139 твърдите, че включването на ВПХХ води до повишаване на зета потенциала на микрогеловите. От фиг. 58Б е видно, че зета потенциала на натоварената система е по-нисък от този на ненатоварената. Това техническа грешка ли е?
- Считам, че представянето на СЕМ микрографии на единичните мрежи и фигури с освобождаването на ВПХХ от чист ПААм хидрогел и от микрогелове от ПАК/ПААм и ПМАК/ПААм би обогатило работата.
- Има известно разминаване между книжното тяло и файла на дисертацията. В книжното тяло липсват стр.85 и 105. На стр. 104 има фиг. 35 вместо фиг. 36. На стр. 139, във фиг. 57 има по две идентични фигури.

*Наукометрични показатели свързани с дисертацията:* Марин Симеонов е представил две публикации, които отразяват резултатите от научните му изследвания

като докторант. Те са отпечатани в **Macromolecular Symposia** и **RSC Advances** (IF = 3,289), което удовлетворява минималните изисквания на ЗРАСРБ и Специфичните правила и условия за придобиване на научни степени в СУ. И в двете публикации докторантът е първи съавтор, което само по себе си говори за съществен принос в научните изследвания.

*Оценка на автореферата:* Представеният автореферат е изготвен съгласно изискванията и отразява най-съществените части от дисертационния труд.

*Заключение:* Представеният от Марин Симеонов дисертационен труд съдържа оригинални резултати и научни приноси. За пръв път са синтезирани и проучени като лекарство-доставящи системи ВМП от ПМАК/ПААм. Обемът и качеството на труда отговарят на общоприетите правила. Считаю, че докторантът притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания и обобщаване на получените резултати. Направените от мен препоръки не променят като цяло стойността на дисертацията. Въз основа на гореизложеното, давам своята **положителна оценка** на рецензирания дисертационния труд и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ на Марин Симеонов.

София, 22.11.2016 г.

Рецензент: .....

/проф. д.н. Петър Петров/