

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“, по специалност „Полимери“, направление 4.2 – Химически науки

Автор: Деница Валериева Николова

Форма на докторантурата: редовен докторант

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

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

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

Процедурата по защитата на дисертационния труд е определена със заповед № РД-38-83/14.02.2023 год. на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“.

Рецензент: Проф. д-р Бистра Димитрова Костова, Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет-София; член на научно жури, назначено със заповед № РД-38-83/14.02.2023 на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“.

Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали е в съответствие с посочените изисквания в “Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, чл. 67 (5), съгласно чл. 30(1) от ППЗРАСРБ и включва:

- заповед на Ректора за зачисляване на редовна докторантура;
- заповед на Ректора за отчисляване с право на защита;
- дисертационен труд и автореферат към него;
- диплома за предходна образователна степен - магистър;
- удостоверение за положени изпити;
- европейски формат автобиография;
- декларация за авторство;

- справка за съответствие с националните минимални изисквания за образователната и научна степен "доктор";
- копия на научните публикации във връзка с дисертационния труд.

Кратки биографични данни за автора на дисертационния труд

Деница Валериева Николова е родена на 29/03/1994 г. През 2013 г. завършва средното си образование в Софийската математическа гимназия „Паисий Хилендарски“. През 2017 г. завършва бакалавърска степен по „Екохимия“ в Факултета по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“. През 2018 г. получава образователно – квалификационната степен „ Магистър по Полимери“ от Факултета по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“. Провежда редица специализации, част от които - в Лайбниц Институт за полимерни изследвания в Германия и в Барселонския Университет в Испания. Към момента работи като млад изследовател към проект „Национална програма млади учени и постдокторанти 2 “, МОН. Владее английски, немски и руски език.

Актуалност на темата

Ефективното доставяне на лекарствени вещества в окото е сложна задача от технологична, биофармацевтична и терапевтична гледна точка. Проблемите с много ниската лекарствена бионаличност, трудностите с осигуряване на основните изисквания по отношение на стерилност, стабилност и поносимост, усложняват значително разработването на лекарствени форми за офталмологично приложение. Поради тази причина, възможността за оптимизиране на терапията чрез създаването на функционални, интелигентни носители за активни молекули, е несъмнено значима, което безспорно демонстрира актуалността на тематиката на дисертационния труд.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е написан на 118 страници, онагледен е с 20 схеми, 24 таблици и 24 фигури. Научният труд включва следните раздели: увод, литературен обзор, цел и задачи, експериментална част, резултати и дискусия, изводи и литература.

Увод

Уводът показва обосновано причината, поради която дисертантката се е насочила към работа по темата. Един от най-полезните медикаменти за третиране на глаукома е тимолол малеат. Основната лекарствена форма, която се използва за негово доставяне е течна – капки за очи. При този тип въвеждане, голям проблем се явява ниската бионаличност, следствие от краткото време на задържане. В тази връзка, разработването на системи, които да удължат контактното време на лекарственото вещество и да подобрят ефективността на таргетирането, се явява възможност за овладяване на основните проблеми от технологична и терапевтична гледна точка.

Литературен обзор

Литературният обзор обхваща 36 страници, с включени напълно достатъчен обем литературни източници - 143, за да се обобщят изследванията по темата. Съществена част от литературните източници са от последните 5 години, което показва познаване на актуалното състояние на проблема, както и илюстрира неговата съвременност и значимост.

Направена е обща характеристика на полицивтерйоните, като са показани тяхната структура, методите им за получаване и са разгледани подробно основни свойства, имащи отношение към използването им като лекарствени носители, а именно: разтворимост, солева, температурна и рН чувствителност. Показани са възможностите за използване на полисулфобетаините в макро и нановариант като потенциални лекарствени носители. Описани са съответно и двата типа лекарствени системи, свързани с настоящата тема – полимерни микро и наночастици, и полимерни хидрогелове. Разгледано е доставянето на лекарствени вещества в очите, трудностите за ефективно осъществяване на очната резорбция, както и усложненията по отношение на терапевтичните резултати на използваните към момента лекарство-доставящи системи. Подробно са описани свойствата на моделното лекарствено вещество - тимолол малеат и съществуващите микро и наноносители за него, както и възможността за модифициране на освобождаването му чрез контактни лещи.

Литературният обзор е добре написан и е много информативен, като са обобщени научните постижения по темата на дисертацията. Като следствие на направения литературен обзор, дисертантката формира тезата за демонстриране на потенциала на интелигентни полимерни материали, на базата на цвтерйонния полимер

поли(сулфобетаин метакрилат) като лекарство-доставящи системи за тимолол малеат, под формата на омрежени и линейни наночастици, с потенциално очно приложение, или съполимерни хидрогелове на поли(сулфобетаин метакрилат-съ-винил пиридон), с потенциално приложение като меки контактни лещи за очи.

Цел и задачи

Целта на настоящата разработка е дефинирана точно и ясно, и напълно отговаря на заглавието на дисертационния труд. За постигане на поставената цел, адекватно са формулирани 7 задачи, чието решаване би дало възможност за получаване на приложими в практиката постижения.

Експериментална част

За получаването на линейни и омрежени наночастици от поли(сулфобетаин метакрилат) (ПСБМ) е използвана адаптирана RAFT полимеризация, като процедурата е подробно описана и онагледена. Получените частици са натоварени с лекарственото вещество и са много добре структурно и морфологично охарактеризирани с гелпроникваща хроматография, сканираща електронна микроскопия, а размера и разпределението им по размер и ζ -потенциалът им е определен чрез динамично лазерно светоразсейване. С оглед потенциалното им приложение като лекарство-доставящи системи, са определени солевата им чувствителност и ефективността на натоварване (ЕЕ %) с тимолол малеат. Чрез използване на метод 2 – на лопатковидната бъркалка е проведено изследване за ин-витро освобождаване на лекарственото вещество от предложените структури и са приложени математични модели за изследване на кинетиката на процеса.

Осъществен е и синтез на съполимерни хидрогелове на сулфобетаин метакрилат (СБМ) и винил пиридон (ВП) (поли(СБМ-съ-ВП)) чрез термично иницирирана свободна радикалова полимеризация. Получените платформи са охарактеризирани по отношение на степента им на набъбване, определен е модулът на еластичност, проведени са изследвания чрез диференциална сканираща калориметрия и инфрачервена спектроскопия. Проведени са и ин витро изследвания за скорост и степен на освобождаване на лекарственото вещество, както и изчисления за описване на кинетиката на процеса.

Резултати и дискусия

Собствените изследвания са оформени на 40 страници и са много богато онагледени с 22 таблици и 18 фигури. Те са проведени, съгласно поставените задачи в следните основни направления:

Синтез на линейни и омрежени наночастици на поли(сулфобеталин метакрилат) и охарактеризиране на получените частици.

Поради изключителната важност на размера на частиците при офталмологично приложение, е проведено много съществено, според мен, изследване на хидродинамичния диаметър на частиците, чрез използване на динамично лазерно светоразсейване. Установена е температурна зависимост на хидродинамичния им диаметър и на дзета потенциала им, като получените данни са обяснени със самоасоциирането на частиците от ПСБМ при различни температури.

Натоварване на полициктерийонните частици с тимолол малеат и изследване на потенциала им като лекарство-доставящи системи за очно приложение

Ефективността на натоварване на двата типа частици е съответно между 23% и 30%. Ин витро профилите на освобождаване на тимолол малеат от получените частици показват значителни различия, като при ПСБМ НП се наблюдава значителен „бърст“ ефект и освобождаване на приблизително 90% от лекарственото вещество до 9 час, докато при ПСБМ лин „бърст“ ефект не се наблюдава, но в рамките на 9 часа се освобождава едва 30%. Направено е съвсем коректно обобщение, че от двата състава ПСБМ НП е по-подходящ за офталмологично приложение. Проведеното изследване за кинетиката на процеса на освобождаване показва, че процеса най-добре се описва с модела за първи порядък.

Синтез на хидрогелове на съполимери поли(сулфобеталин метакрилат-съ-винил пиролidon) с различен състав и охарактеризиране на свойствата на така получените съполимери

На новосинтезираните съполимерни хидрогелове на сулфобеталин метакрилат (СБМ) и винил пиролidon (ВП) (поли(СБМ-съ-ВП)) са проведени изследвания по отношение на степента на набъбване и капацитета на натоварване, като е установено, че тези показатели се влияят значително от състава им. Обратно, резултатите за модула на еластичност и ефективността на натоварване, не се влияят в голяма степен от състава. За да се разграничат разликите, получени от изследванията за ефективност и капацитет на натоварване, са

приложени два статистически метода за анализ на данни, а именно Overall ANOVA тест и Tukey post hoc тест, което считам за особено положителен акцент на работата, защото дава възможност да се изясни ситуацията в детайли и да позволи да се интерпретират получените данни по-коректно. Изследванията по отношение контрола върху лекарственото освобождаване показват, че получените системи освобождават тимолол малеат в пряка зависимост от техния състав. При всички проби се наблюдава „бърст“ ефект в по-малка или по-голяма степен, като най-подходящи профили показват съставите с по-високо съдържание на мономерни звена от СБМ, които успяват оптимално да забавят освобождаването на лекарственото вещество. Данните от изследванията показват, че новосинтезираните системи могат да бъдат успешно използвани като носители за тимолол малеат за очно приложение.

В заключение от анализа на резултатите от представените изследвания като основни приноси с научен и научно приложен характер на дисертационния труд могат да се обобщят: (i) Синтезирани са нови полимерни наноматериали на база на поли(сулфобетаин метакрилат) омержен с поли(етиленгликол диакрилат), които са охарактеризирани и предложени като носители на тимолол малеат в окото. (ii) Синтезирани са съполимерни хидрогелове на база на сулфобетаин метакрилат и винил пиролидон, омержени с поли(етиленгликол диакрилат), които са представени като възможни системи за офталмологично доставяне на тимолол малеат под форма на меки контактни леци за очи.

Изводи

Направените изводи отразяват обобщено и точно получените резултати, съгласно всички поставени за решаване задачи.

Литература

Обхваща 163 източника, оформени акуратно и съгласно изискванията.

Характеристика и оценка на автореферата

Авторефератът има обем 43 страници. Изготвен е съгласно изискванията и е напълно в съответствие с представения ми за рецензиране дисертационен труд.

Наукометрични показатели свързани с дисертацията

Докторантката Деница Николова представя 2 (две) публикации по дисертационния труд за изпълнение „Минимални изисквани точки по групи показатели за придобиване на образователната и научна степен “доктор” съгласно ППЗРАС, в престижните списания

Polymer International (Q2, IF=3.213) и Gels (Q1, IF=4.432), които съответстват на 45 точки. Изискуемият минимум, за ОНС „доктор“ в областта „Химически науки“ е 80 точки, а Деница Николова събира общо 95 точки, с което го надвишава.

Докторантката е представила и още две публикации извън дисертацията, също в много престижните списания: European Polymer Journal (IF=5.546) и Polymer International (IF=3.213). Тя е взела участие в 10 (десет) научни форума, от които 4 (четири) са устни съобщения, а 6 (шест) постерни. Има участие в 2 (два) проекта по темата на дисертацията.

За значимостта на трудовете на Деница Николова свидетелства и получената през 2023 г. престижна, национална награда на „Съюза на химиците в България“: „Изявен млад учен в областта на полимерите“, на името на проф. Иван Шопов.

Въпроси, препоръки и забележки:

Дисертационния труд е написан и организиран много добре. Проведените изследвания са базирани най-актуалните методи за анализ и оценка. Интерпретацията на получените резултати е представена логично и ясно. Нямам критични бележки, с изключение на някои стилистични неточности, които са чисто редакционни и по никакъв начин не омаловажават качеството и приносите на труда. Имам следните въпроси към докторантката: 1. Какъв е обемът на акцепторната фаза, при проведеното изследване за ин витро освобождаване на тимолол малеат от ПСБМ частиците и защо избрахте този метод за определянето му? 2. Проведеното изследване за кинетика на набъбване на геловите е при т.нар. „физиологични условия“. Не считате ли, че е добре да се проведе и при по-широк набор от условия (температура, други разтворители), с оглед потенциално включване и на други лекарствени вещества с проблемна разтворимост?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изразявам убеждението, че дисертационният труд на Деница Николова *„Интелигентни полимерни материали за модифицирано освобождаване на тимолол малеат в очите“* напълно отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ и минималните национални изисквания в съответното професионално направление. Проведеното изследване съдържа значими резултати и приноси с научно и

научно-практическо значение за оптимизирането на полимерните лекарство-доставящи носители за офталмологично приложение. Също така показва, че докторантката Деница Николова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания по научната специалност „Полимери“.

Въз основа на гореизложеното, убедено давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на **Деница Валериева Николова** образователната и научна степен „**ДОКТОР**“, по специалност „Полимери“, направление 4.2 – Химически науки.

17.05.2023

гр. София

Рецензент:

/Проф. д-р Б. Костова/